



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88106484.X

〔51〕 Int.Cl⁴

C07D491/20 —

〔43〕 公开日 1989年3月15日

〔22〕申请日 88.9.3

〔30〕优先权

〔32〕87.9.4 〔33〕US 〔31〕PCT/US87/02196

〔71〕申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

〔72〕发明人 史蒂文·韦恩·戈尔茨坦
莱因哈德·萨杰斯〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 王 巍

A61K 31/44

// (C07D 491/20, 221:00, 311:00,
233:00)

说明书页数: 31

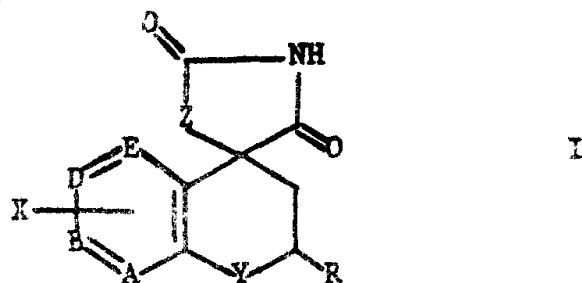
附图页数:

〔54〕发明名称 吡咯烷二酮衍生物

〔57〕摘要

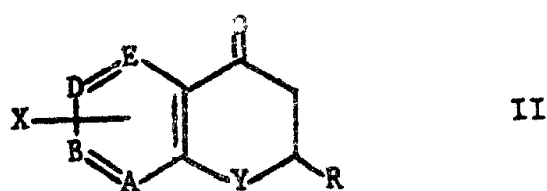
一组可制备的 2,3-二氢吡喃并(2,3-b)吡啶环系衍生的新的螺-杂吡咯酮类及其药物上可接受的盐。这些化合物作为醛糖还原酶抑制剂可有效地用于治疗控制某些慢性糖尿病并发症。从上述环系衍生的化合物的典型成员包括螺-酰亚胺,螺-咪唑烷二酮,螺-噻唑烷二酮和螺-咪唑烷二酮。(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-(咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并(2,3-b)吡啶)-2,5-二酮是典型的和优选的化合物成员。本文提供了从 1,2-二氯乙烷起始物料制备所有这些化合物的方法

1. 一种制备式 I 螺- 吡咯酮化合物或其与药物上可接受的阳离子形成的碱式盐的方法:



其中X 为氢, 氟, 氯, 溴, 硝基, 三氟甲基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷硫基, Z 为亚甲基, 氧, 硫或亚氨基, Y 为氧或硫, R 为氢或 C_1-C_4 烷基, -A-B-D-E- 表示 -N-CH-CH-CH-, -CH-N-CH-CH-, -CH-CH-N-CH-或 -CH-CH-CH-N-, 或它们的N-氧化物衍生物, 该方法的特征在于:

(a) 将有合适取代的式 II 羰基环化合物与碱金属氰化物和碳酸铵一起缩合形成所需的具前面所示结构式 I、其中Z 为亚氨基的最终产物, 螺- 咪唑烷二酮, 式 II 为:



其中X, Y, 和R 及-A-B-D-E- 分别按上述定义, 或

(b) 将如上述定义的式 II 有合适取代的羰基环化合物与- 氰基乙酸低级烷基酯缩合, 得到相应的氰基烯基乙酸酯, 再将该酯用氰化钾处理, 形成相应的二氰化合物, 然后经过下列步骤, 即使该二氰化合物进行酸水解, 产生相应的二羧酸, 最后将该酸与氨在约 200-300℃加热, 产生其中Z 为亚甲基的结构式 I 的最终产物, 所需的螺- 酰亚胺, 或

(c) 将如上述定义的有合适取代的结构式 II 的羰基环化合物与三烷基硅基氰化物 (其中每个烷基具有 1-4 个碳原子) 在路易氏酸存在下进行反应, 形成相应的氰三烷基甲硅烷氧基衍生物, 然后将氰三烷基甲硅烷氧基衍生物与酸反应, 以便将所述的氰三烷基甲硅烷氧基衍生物与酸反应, 以便将所述的氰三烷基甲硅烷氧基衍生物转化成羧甲酰亚胺烷基酯衍生物, 并最后将所述的羧甲酰亚胺酯衍生物转化为其中 Z 为硫的结构式 I 的螺- 噻唑烷二酮化合物; 和

(d) 需要时, 可以将如最初定义的结构式 I 的卤代化合物转化为相应的其中 X 为氢的未取代的环一去卤的化合物; 和

(e) 需要时, 可以将如最初定义的结构式 I 的化合物氧化, 以便形成其相应的 N-氧化物衍生物;

然后, 如果需要, 可将如最初定义的结构式 I 的螺- 吡咯酮化合物用药物上可接受的阳离子转化成它的碱盐。

2. 按权利要求 1(a) 部分所要求的方法, 其特征在于使用相对于羰基环化合物起始原料至少微过摩尔量的碱金属氰化物和碳酸铵试剂。

3. 按权利要求 1(a) 部分所要求的方法, 其特征在于该缩合反应是在对反应呈惰性的极性有机溶剂介质存在下, 于从约 25°C 至约 150°C 范围的温度进行的。

4. 按权利要求 3 所要求的方法, 其特征在于使用的有机溶剂是具有 1 至 4 个碳原子的未取代的低级链烷醇酰胺。

5. 按权利要求 1(d) 部分所要求的方法, 其特征在于: 环的去卤化是通过用催化氢化, 使其中 X 为氟, 氯或溴的结构式 I 的卤代化合物进行氢解反应, 以便形成其中 X 为氢的相应的去卤化合物。

6. 按权利要求 1(e) 部分所要求的方法, 其特征在于: 所述的氧化反应是在酸性溶剂中, 于从约 60°C 至约 100°C 范围温度下, 用 30% 过氧化氢水溶液进行的。

7. 按权利要求1(a)部分所要求的方法，其中所制备的化合物是其中Z 为亚氨基，Y 为氧和-A-B-D-E- 为-N-CH-CH-CH-的式 I 化合物。

8. 按权利要求7 所述的方法，其中X 为氟，氯或溴，R 为C -C 烷基。

9. 按权利要求1(a)部分所要求的方法，其中制备的螺- 咪唑烷二酮化合物是(±) - 顺式-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢- 吡喃并〔2,3-b 〕吡啶〕-2,5- 二酮。

10. 按权利要求1(a)部分所要求的方法，其中制备的螺- 咪唑烷二酮化合物是(±) - 顺式-6'-溴-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'- 氢吡喃并〔2,3-b 〕吡啶〕-2,5- 二酮。

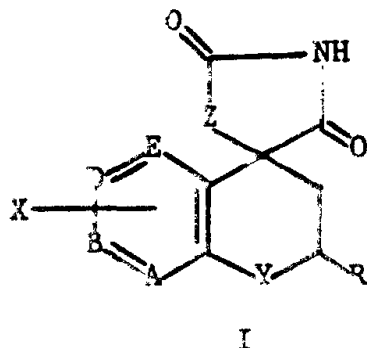
吡咯烷二酮衍生物

本发明涉及在药物化学和化学疗法领域中那些新的吡咯烷二酮衍生物。较具体地，本发明涉及一组由2,3-二氢吡喃并〔2,3-b〕吡啶环系衍生物的螺-杂吡咯酮化合物。在治疗中，这些新的化合物可有效地用于控制由于糖尿病引起的某些慢性并发症（如糖尿病的白内障，视网膜病和神经病）。

为获得新的更为理想的口服抗糖尿病药，多年来，研究人员始终将主要精力放在努力合成一类能降低血糖水平的新化合物的目标上，近来，他们又对有机化合物在预防或阻止某些糖尿病的慢性并发症（如糖尿病性白内障、神经病和视网膜病等）方面的作用进行了若干研究。例如：K.Sestang 等人在美国专利号3,821,383 中揭示的某些醛糖还原酶抑制剂如1,3-二氧-1氢-苯基〔d,e〕异喹啉-2(3H)-乙酸及其某些紧密相关的衍生物，虽然还未知其是降血糖的，但它们对于上述这些用途是有效的。这些化合物通过抑制醛糖还原酶的酶活性而起作用，该酶主要在人体使醛糖（如葡萄糖和半乳糖）催化还原成相应的多元醇（如：山梨醇和半乳糖醇）。这样，就能预防或减少糖尿病受治疗者的眼球晶状体中半乳糖的有害的累积以及在眼球晶状体、视网膜、周围神经系统和肾中山梨醇的有害累积。由于本领域专业人员已知在眼睛的眼球晶状体中存在多元醇会导致形成白内障并损害眼球晶状体的清澈，因此，上述化合物能控制某些慢性糖尿病并发症，包括那些损坏眼睛性能的疾病。

本发明涉及新的螺-杂吡咯烷酮化合物，该化合物作为醛糖还原酶

抑制剂可有效地用于控制糖尿病受治疗者中出现的某些慢性并发症。更具体地，本发明的新化合物是选自包括下式的螺- 酰亚胺，螺- 噻唑烷二酮，螺- 噻唑烷二酮和螺- 咪唑烷二酮及其与药物上可接受的阳离子形成的碱盐：



其中X 为氢，氟，氯，溴，硝基，三氟甲基， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷硫基；Z 为亚甲基，氧，硫或亚氨基；Y 为氧或硫；R 为氢或 C_1-C_4 烷基，并且-A-B-D-E- 表示-N-CH-CH-CH-，-CH-N-CH-CH-，-CH-CH-N-CH-或-CH-CH-CH-N-或它们的N-氧化物衍生物。这些新化合物是醛糖还原酶抑制剂，并因之具有减少或抑制糖尿病受治疗者的眼球晶状体、视网膜、肾和周围神经中山梨醇的形成。

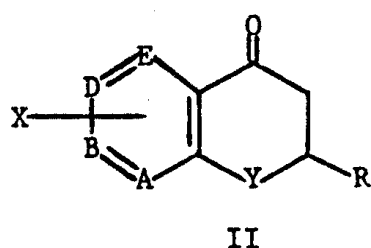
特别有意义的本发明的一组化合物是那些通用结构式中X，Y 和R 各为上述定义，Z 为亚氨基，和-A-B-D-E- 表示-N-CH-CH-CH-的化合物。该组中优选的化合物包括那些其中X 为氢，氟，氯或溴，Y 为氧和R 为氢或甲基的化合物。特别优选的成员包括那些其中X 为氯或溴和R 为甲基的化合物。

另一组有意义的本发明化合物是那些上述结构式中X 为氢，氟，氯或溴，Y 为氧，Z 为亚氨基，R 为上述定义和-A-B-D-E- 表示-N-CH-CH-CH-的N-氧化物衍生物的化合物。该组中优选的化合物包括那些X 为氯和R 为氢或甲基的化合物。

下述一类的本发明化合物的典型的和优选的成员是格外有意义的，如：(+)-顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'H-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮(这里的顺式(cis)是指'-甲基

和4'-NH-是在吡喃环的同一侧)，(+)-反式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并〔2,3-b〕-吡啶〕-2,5-二酮(这里的反式(trans)是指2'-甲基和4'-NH是在吡喃环的相反侧)，(+)-顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-H-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮，(+)-顺式-6'-溴-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮，(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并〔2,3-b〕-吡啶〕-2,5-二酮和(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并〔2,3-b〕-吡啶〕-2,5-二酮-8'-氧化物。这些关键化合物除了在降低糖尿病受治疗者的坐骨神经，视网膜和眼睛球状体中山梨醇的含量方面特别有效外，它还是有效的醛糖还原酶抑制剂。

按照本发明的方法，制备其中Z为亚氨基的通用结构式I的本发明新化合物，将有合适取代的式II羰基化合物与碱金属氰化物(如氰化钠或氰化钾)和碳酸铵缩合，形成所需的具前文所示结构式的最终产物螺-咪唑烷二酮。式II为：



其中X，Y和R各如上述定义。该反应具体通常在反应惰性的极性有机溶剂介质存在下进行。在介质中，反应物和试剂是互相混溶的。用于该连接的较好的有机溶剂包括环醚，如：二噁烷和四氢呋喃，低级亚烷基甘醇，如乙二醇和丙二醇，与水可相溶的低级链烷醇，如：甲醇，乙醇和异丙醇以及N,N-二(低级烷基)低级链烷酰胺，如N,N-二甲基乙酰胺等，此外还有具1至4个碳原子的相应的未取代的链烷酰胺，如甲酰胺，

乙酰胺等。通常，反应在从约25℃直至约150℃的温度范围下进行约2小时至约4天。然而，在该反应中所使用的反应物及试剂的量在一定程度上可变化。为了达到最高的收率，最好至少使用（相对于羰基环化合物起始物料）均为微过摩尔量的碱金属氰化物和碳酸铵试剂。当反应完成时，通常按常规方法分离所需的产物，例如先将反应混合物用冰水稀释，再进行酸化，从反应混合物中得到易回收的所需的螺-咪唑烷二酮化合物。然后，除了用标准的重结晶技术外，还可以用诸如硅胶柱色谱法等方法进行进一步纯化。

结构式 I 中 Z 为亚甲基的本发明化合物（即为螺-酰亚胺）能通过下列方法制备，即：用结构式 II 的有合适取代的羰基环化合物，经过按 J.L.Belletire 等人在美国专利号 4,307,108 上叙述的反应次序处理，再将该羰基环化合物与氰乙酸低级烷基酯缩合，得到相应的氰基烯基乙酸酯，然后用氰化钾处理，生成相应的二氰化合物，再用常规方法进行酸水解，得到相应的二羧酸化合物，最后将该二羧酸化合物用浓氨在约 200-300℃ 加热处理，直到至少所有的挥发性物质从该混合物除去，合成的产物形成均相物质为止，最终得到前面所示结构式的所需要的最终产物螺-酰亚胺。

结构式 I 中 Z 为氧的本发明化合物（即螺-噁唑烷二酮）或 Z 为硫的本发明化合物（即螺-噻唑烷二酮）能用结构式 II 的有合适取代的羰基环化合物，经过按 R.C.Schnur 在美国专利号 4,226,875 和 4,267,342 中叙述的反应次序处理来制备。例如，在制备 Z 为氧的化合物的一个操作中，结构式 II 化合物与三烷基甲硅烷基氰化物（其中各烷基有 1-4 个碳原子并最好是甲基）反应形成相应的氰三烷基甲硅烷氧基衍生物。该反应在路易氏酸催化剂（如卤代锌，卤代铝或三氟化硼）的存在下进行，其中以碘化锌为最好的催化剂。通常使用约 0℃ 至约 50℃ 的温度，最好是约 0℃ 至 20℃，在对反应呈惰性的有机溶剂中进行反应，该溶剂

一般为醚，如：乙醚，二甲氧基乙烷，四氢呋喃，二噁烷等，或为卤代烃，如二氯甲烷，氯仿和类似的溶剂。任何将得到的氯三烷甲硅氧基衍生物在醇溶剂介质中与酸反应而转化为烷基-羟基甲酰亚胺盐衍生物。合适的酸包括卤化氢，尤其是氯化氢。上述醇可以是具1至4个碳原子的低级链烷醇，苄醇或是取代的苄醇，该取代基包括氯，溴，氟，羟基，具1至3个碳原子的烷基和具1至3个碳原子的烷氧基。通常该反应在约-10℃至约25℃范围的温度，最好在约0℃至10℃进行。

然后该羟基甲酰亚胺盐可以通过几种方法直接转化为所需的螺-噁唑啉-2,4-二酮。在所有情况下，螺-4-烷氧基噁唑啉-2-酮是个中间体，如有需要，可以从反应混合物中分离。然而，通常并不需要如此分离中间体，而最好是能直接转化。该羟基甲酰亚胺盐可以在碱存在下于对反应呈惰性的有机溶剂中与光气反应，该碱包括：三乙胺，或其它三烷基胺，其中名烷基上有1至4个碳原子；该溶剂包括醚，例如：乙醚，四氢呋喃，二甲氧基乙烷，二噁烷等。通常在约-10℃至约10℃温度下将光气鼓泡通过溶液5至15分钟，并当螺-噁唑啉-2-酮的形成占优势时，将该溶液在约20℃至50℃，最好在约25℃下接着搅拌约12至48小时。然后该中间体可以在约-10℃至约10℃下进一步充入光气约15至75分钟，或可以再在室温进一步搅拌约12至48小时而转化为所需要的螺-噁唑啉-2,4-二酮。另一种方法是，可将碱金属碳酸盐（如碳酸钾或碳酸钠或碳酸铵）加到上述中间体如含水的四氢呋喃中的溶液里，并在约15℃至约50℃，最好在约25℃的温度下搅拌约6至24小时，形成所需的螺-噁唑啉-2,4-二酮。

所需的螺-噁唑啉-2,4-二酮还能从羟基甲酰亚胺盐衍生物通过它与卤代甲酸烷基酯反应来制备，其中烷基有1至4个碳原子；最好的试剂是氯甲酸乙酯。通常该反应按如下方法进行，即：将羟基甲酰亚胺盐中间体与卤代甲酸烷基酯在对反应呈惰性的溶剂（如吡啶）中，于约

-10℃至约15℃的温度最好在 0℃，一起搅拌30分钟至约 2小时，再将溶液加热至如约50℃至约 150℃的高温，最好是约90℃至 120℃，例如，在吡啶中加热至回流温度，约 2至约 6小时。如果需要，将上述溶液加热相对较短的时间（由约 1小时）后，可从最初的反应混合物中分离螺- 噁唑啉-2- 酮中间体。

该螺- 噁唑啉-2,4- 二酮还能从羟基甲酰亚胺盐衍生物，通过它与 1,1'- 羰基- 二咪唑反应来制备，该反应通常在约50℃至 150℃的温度，最好约80℃至 110℃，在没有溶剂或在对反应呈惰性的有机溶剂（如二噁烷，四氢呋喃，二甲氧基乙烷，乙醚等）中进行约12至36小时。如有需要，可通过较短时间的加热，如约加热30分钟至约90分钟，能得到螺- 噁唑啉-2- 酮中间体。

当Z 为硫时，可利用上文讨论的羟基甲酰亚胺盐衍生物制备结构式 I 化合物。该衍生物与氯化亚砷一起在约35℃和约70℃回流温度之间加热1-3 小时，最好加热约 2小时而转化为氯甲酰亚胺盐衍生物。得到的氯甲酰亚胺盐衍生物与硫脲一起在具有1-4 个碳原子的链烷醇，最好是乙醇中回流约15-90 分钟，最好回流30分钟，接着进行短暂的水解，该水解可以在通过酸性硅胶柱色谱时进行，或可以在含1-6N盐酸的含水四氢呋喃或二噁烷中，于约 0 -60 °C，最好约25℃进行。

就结构式 I 中X 为羟基的本发明化合物而言，可从相应的其中X 为甲氧基的化合物，通过与本领域技术人员公知的标准技术相一致的简单脱烷基化作用，能容易地制备。例如，对此可使用三溴化硼，使本发明的6-甲氧基取代的化合物转化为相应6-羟基化合物。此外，某些具有多于一个碳原子的低级烷氧基的环取代基(X) 的本发明化合物能从相应的甲氧基化合物，通过下列方法来制备，即首先将其转化为相应的羟基衍生物，然后按本领域技术人员公知的方法，例如用碘乙烷或异丙基溴进行脱烷基化。此外，某些具有卤素（如上述定义）或硝基的环取代基

(X) 的本发明化合物，可以从相应的其中X 为氢的未取代的化合物，通过用合成有机化学领域技术人员已在的有关直接卤化或硝化的方法来制备。另一方面，按本发明基本方法制备的卤代化合物，如6-氯代化合物，通过用在氢解（如催化氢化）方面本领域技术人员公知的标准技术方法，能容易地将其转化为相应的未取代的（即6-脱除卤素）化合物。这样，（±）- 顺式-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5- 二酮可容易地转化为相应的6-去氯化合物。

当本发明的化合物是其母体化合物的N-氧化物衍生物时，它可通过下述简单方法制备，即将母体化合物经过公知的氧化方法，（该方法对于从母体化合物的转化是必需的），例如借助于30% 过氧化氢或过氧化苯甲酰等进行氧化来制备。在这样的一个操作是，通过在（例如）乙酸提供的酸性溶剂中，用30% 含水过氧化氢，于约 0-100℃之间的温度，最好约 80-90℃，进行约16小时反应，能较好地实现氧化。

在本发明所有方法中，用于制备所需的结构式 I 的最终产物所必需的起始物料酮（即结构式 II 的羰基环化合物）多半是新化合物，它们可从易得的有机物料开始，通过多级反应次序方便地制备。例如，其中Y 为氧的结构式 II 新化合物2,3-二氢-4- 氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4- 酮可以从已知的2-甲氧基烟酸，用一个精巧的方法，通过本说明书实验部份（参见制备A-Y）叙述的多级反应次序来制备。同样，相应的其中Y 为硫的式 II 化合物2,3-二氢-4氢- 硫代吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4- 酮能从2-甲硫基烟酸制备。

由于本发明所有的螺- 杂吡咯酮化合物至少都有一个不对称中心，因而它们能以不同的立体异构形式存在。例如，R 为氢的结构式 I 的本发明化合物具有一个不对称中心，而那些R 为C₁-C₄ 烷基的化合物有两个不对称中心，因此这些化合物能以分离的(+)-和(-)-旋光性形式，以

及以它们的外消旋体或(±)混合物形式存在,至于那些具有两个不对称中心的化合物,它们又能以包括其相应的旋光异构体在内的非对映体形式存在。本发明意欲包括其范围内的所有这些形式。例如,该非对映体能够通过本领域技术人员已知的方法(如分级结晶等)来制备,同时,该旋光异构体能够通过本说明书实验部分较详细叙述的标准技术,将外消旋体经过简单拆开来得到(在这方面可以参见实施例10-13)。

在本发明中为制备上述药物上可接受的碱式盐而用作试剂的化学碱是那些能形成无毒性碱式盐的碱,并包括本文叙述的螺-杂吡咯酮化合物,如(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-[咪唑烷-4,4'-4'H-吡喃并(2,3-b)吡啶]-2,5-二酮。这些无毒性的碱式盐具体包括从那些药物上可接受的阳离子(如钠,钾,钙和镁等)衍生的碱式盐。通过下述方法能容易地制备这些盐,即先将上述螺-杂吡咯酮化合物与所需的药物上可接受的阳离子的水溶液一起处理,然后将得到的溶液最好在减压情况下蒸干。此外,也可以先将该酸性化合物的低级链烷醇溶液和所需的碱金属醇盐一起混合,然后用上述相同方法,将得到的溶液蒸干,制备碱式盐。在上述两种情况下,为了确保完成反应及得到所需最终产物的最高吸率,最好使用化学计算量的试剂。

正如前面叙述的那样,由于本发明的螺-杂吡咯酮化合物具有按统计学规律地显著降低糖尿病受治疗者的眼球晶状体和周围神经中山梨醇含量的能力,所以它们适合于作为醛糖还原酶抑制剂,具有控制某些慢性糖尿病并发症的治疗用途。就本发明的一个典型的和优选的试剂(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-[咪唑烷4,4'-4'-氢-吡喃并(2,3-b)吡啶]-2,5-二酮而言,当以0.1-10.0mg/kg的范围剂量水平将该试剂口服给予患糖尿病老鼠时,发现它能抑制老鼠坐骨神经和眼球晶体中山梨醇的形成。此外,本文叙述的本发明化合物能通过口服或局部和肠胃外的给药途径用药。一般说来,尽管这些化合物的给

药剂量根据受治疗者在治疗时的体重和病情以及选择的具体给药途径而需要变化，但是通常的给药剂量为每天按体重计为约0.05mg/kg 至约10mg/kg 。

这些化合物可以单独或以与药物上可接受的载体组合的形式，通过上述各种途径的任何一种途径给药。这些给药可以以一单一的或复合的剂量实现。具体地讲，本发明的化合物能以各种各样不同的剂量形式给药，例如，它们能与各种药物上可接受的情性载体组合制成片剂，胶囊，糖锭剂，锭剂，碱糖果，粉末，喷雾剂，悬浮水溶液，可注射的溶液，酞剂，糖浆等。这些载体包括固体稀释剂或填料，灭菌的水介质和各种无毒性的有机溶剂。通常，本发明的化合物按组合物的总重量约0.5%至约90%的浓度含量剂量形式存在，以提供所需剂量单位。

就口服给药而言，含有各种赋形剂（如柠檬酸钠，碳酸钙和磷酸钙）的片剂，除了可以使用各种崩解剂如淀粉和较好的马铃薯或木薯淀粉，藻酸和某些复合磷酸盐外，还可以与如聚乙烯吡咯烷酮，明胶和阿拉伯胶等粘结剂一起使用。另外，硬脂酸镁，十二烷基磺酸钠等润滑剂通常最适用于制片目的。相似类型的固体组合物在装填软或硬明胶囊中也可以作为填料加以使用；就此而论，优选的材料还包括高分子量的聚乙二醇。当需要口服施用悬浮水液和/或酞剂时，可将其中的基本活性成分与各种甜味剂或调味剂，着色物或染料一起组合；如果需要，也可以与乳化剂和/或悬浮剂组合，还能与稀释剂组合，如与水，乙醇，丙二醇，甘油和它们的各种混合物一起组合。

在肠胃外给药方面，可以使用这些螺-杂吡咯酮在芝麻或花生油或在含水丙二醇或N,N-二甲基甲酰胺中的溶液，以及前面列举的相应的水可溶的碱金属或碱土金属盐的无菌水溶液。如果需要，这些水溶液应该适当缓冲，并首先用足量的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些专用的水溶液特别适合于静脉内，肌肉内，皮下和腹膜内注射。就此而论，

所使用的无菌的水介质全部可通过本领域技术人员已知的标准技术方便地得到。此外，借助于合适的眼药溶液(0.5-2.0%)将上述螺-杂吡咯酮滴入眼睛的用药方式也是可行的。

作为控制慢性糖尿病并发症试药的本发明化合物的活性是由它们能否成功地通过一个或多个下列标准的生物学或药理学试验的能力来测定的，这些试验包括：(1)测定其抑制所分离的醛糖还原酶的酶活性的能力；(2)测定其降低或抑制患急性链脲佐菌素病(即糖尿病)老鼠的坐骨神经和眼球晶状体中山梨醇累积的能力；(3)测定其使患由慢性链脲佐菌素引起的糖尿病的老鼠的坐骨神经和眼球晶体中已经升高的山梨醇含量恢复正常的能力；(4)测定其预防或抑制急性半乳糖病老鼠眼球晶体中半乳糖醇形成的能力；和(5)测定其延迟患慢性半乳糖病老鼠的白内障形成和减轻眼球晶体体浑浊的能力。

制备 A

以分次加料法，向由35g(0.22摩尔) 2-氯代烟酸(可以从Lonza Inc. of Fair Lawn, New Jersey 得到)在400ml 甲醇里组成的搅拌浆液中加入25.4g(0.47摩尔) 甲醇钠，进行处理，然后继续搅拌直至得到透明的溶液为止。此时，将液体反应混合物转移到不锈钢高压釜内，在125℃加热约16小时(即过夜)。在完成这个步骤后，将产生的反应混合物冷却至室温(~20℃)，过滤，用甲醇洗涤所得到的滤饼，然后将合并的有机滤液和甲醇洗液的真空浓缩，得到白色固体物，接着将其溶于水。再通过用6N盐酸将该水溶液调节至pH3，并立即过滤除去(即回收)沉淀的固体产物，然后风干(至恒重)约16小时(即过夜)。如此，最终得到21.8g(64%)纯的2-甲氧基烟酸，m.p.147-148℃(按D.E. Juhla 等在美国专利号3,879,403 文献m.p.为144-146℃)。该纯化产物进一步用核磁共振数据鉴定。

制备 B

在装备有机械搅拌器和干冰冷凝器的反应烧瓶中放入25.5g (0.166 摩尔) 2-甲氧基烟酸(制备 A 产物) 和1500ml 水, 然后开始搅拌, 并将氯气鼓泡通入所产生的浆液中, 直至相对于氯气来说浆液已完全饱和。该步骤需要30分钟, 在这段时间结束时, 使反应混合物在室温(~20℃) 搅拌约16小时(即过夜), 然后过滤除去粗产物, 该粗产物在用氯仿处理前先用水洗涤并风干, 然后将经过处理的氯仿溶液用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂后, 将溶剂减压蒸发, 最终得到26.2g (84%) 呈白色固体物的纯5-氯-2- 甲氧烟酸, 熔点149-150 °C) (按D.E.Kuhla 的美国专利号3,879,403 文献的熔点为 149-150°C), 纯产物用核磁共振数据进一步鉴定。

制备 C

在10℃, 将217g (1.42摩尔) 2-甲氧基烟酸(制备 A 产物) 样品分次加到2.5 升经过充分搅拌的5%次氯酸钠水溶液(Clorox) 中, 在该添加步骤的全过程中充分保持冷却, 使反应混合物的温度保持在28℃ 以下。该步骤完成后, 使产生的反应混合物在室温(~20℃) 搅拌约16小时(即过夜), 然后用浓盐酸将其酸化至pH2.0 。然后通过吸滤收集沉淀的固体产物, 其后分两批每次用己烷500ml 研制, 接着于高真空干燥, 最后得到201g (75%) 纯的5-氯-2- 甲氧基烟酸。该产物与制备B 的产物在各方面都相同, 通过核磁共振数据作具体证明。

制备 D

在 1 升的圆底反应烧瓶中, 将100g (0.533摩尔) 5-氯-2- 甲氧基烟酸(制备 C 的产物) 悬浮在含有约3.0ml 浓硫酸的500ml 甲醇里的混合物搅拌并加热至回流 3 小时。该步骤完成后, 将反应混合物搅拌冷却到室温(~20℃), 然后使其在环境温度搅拌过夜约16小时。通过吸滤, 从反应混合物中回收沉淀的结晶产物, 然后用新鲜甲醇洗涤所收集的结晶,

最终得到59.5g (55%)纯的5-氯-2- 甲氧烟酸甲酯，m.p. 86-87 °C，第二批产物包括18.4g (17%)从母液中得到的同样纯的产物。该纯产物的总收率为理论值的72%。纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 E

于氮气氛下在一个装备有机械搅拌器和通氮管的三颈圆底反应烧瓶中放入在300ml 无水四氢呋喃里的63.0g (0.312 摩尔) 5-氯-2- 甲氧烟酸甲酯(制备D产物)，接着向其中加入27.9ml (0.373摩尔) 丙酮和20.1g (0.373 摩尔) 甲醇钠，在该全部添加过程中始终维持恒定的搅拌。然后将产生的反应混合物在室温(~ 20 °C) 搅拌约20小时，继之通过25-50 μ m 多孔玻璃漏斗过滤，用100ml 乙酸乙酯洗涤经过过滤的产物后，于真空下干燥至恒重，得到72.65g (92%) 3-丙酮基羰基-5- 氯-2-甲氧基吡啶，它是褐白色非吸湿性粉末状的钠盐，m.p. >250 °C。

制备 F

在反应烧瓶中放入由44.5g (0.177 摩尔) 3-丙酮基羰基-5- 氯-2-甲氧基吡啶(制备E产物)溶于650ml 冰醋酸组成的溶液，通过在115 °C 油浴加热至 100 °C，此时，向该热溶液中加入65ml 48%氢溴酸，并将油浴温度从 115 °C 升至130 °C。然后将反应混合物搅拌15分钟，同时在整个最后加热步骤中，将油浴的高度调节至保持反应物的内温在100 °C。该步骤完成后，将反应混合物置于冰浴中迅速冷却至24 °C，然后倒入2升冰水中。将得到的水溶液用二氯甲烷萃取三次每次250ml，合并有机层，然后用水(每次250ml)洗涤二次，再用2%氢氧化钠水溶液(每次用250ml)洗涤，直至该水层呈碱性为止。该洗涤后的有机层经硫酸镁干燥后，过滤除去干燥剂，通过同样的真空浓缩，从澄清的滤液回收产物最终得到19.3g (56%)纯的6-氯-2- 甲基-4氢- 吡喃并 [2,3-b] 吡啶-4-酮。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 G

通过 -78°C 的干冰浴将由 15.0g (0.0767 摩尔) 6-氯-2-甲基-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备 F 产物) 悬浮在 250ml 四氢呋喃组成的搅拌混合物冷却至 -72°C ，然后在 10 分钟内，向该冷却的混合物分次加入 3.06g (0.080 摩尔) 氢化铝锂。该步骤完成后，将产生的混合物在 -78°C (浴温) 搅拌 14 小时。此时，于一小时内，向该搅拌的混合物里加入溶于 25ml 四氢呋喃的 19.5ml 冰醋酸 (4.44 当量)，在整个添加步骤中，用相同方法使反应内温保持在 -45°C 以下。然后，在将余下的反应混合物倒入 1 升冷水之前，先冷却至 -70°C ，其后再用乙醚 (每次 300ml) 萃取三次。合并的有机萃取液先后用水 (500ml)，2 % 氢氧化钠溶液 (200ml) 和水 ($2 \times 200\text{ml}$) 洗涤，有机溶液经无水硫酸镁干燥并过滤。然后减压蒸发澄清的滤液，得到 7.51g (50%) 纯的 6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮，m.p. $84-86^{\circ}\text{C}$ 。该纯产物通过质谱和核磁共振数据进一步鉴定。

制备 H

在一个装备有温度计，机械搅拌器和滴液漏斗的干燥的 2 升三颈圆底反应烧瓶中放入 25.23g (0.128 摩尔) 6-氯-2-甲基-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备 F 产物)，然后通过滴液漏斗加入由 615ml 二氯甲烷和 154ml 四氢呋喃组成的溶液。搅拌所产生的溶液，然后在干冰/丙酮浴中冷却，使内温读数达约 -70°C ，此时，通过滴液漏斗向该冷却的反应溶液里渐渐加入 166ml 1M 的在甲苯中的氢化二异丁基铝溶液。该步骤需要 20 分钟，在这段时间里可以注意到在反应混合物中出现很微的放热 (约 5°C)。反应物于浴温 -78°C 搅拌 4 小时后，通过加入含 15.04g (0.250 摩尔) 冰醋酸的 15ml 四氢呋喃的溶液使之骤冷。在让余下的反应混合物渐渐温热至室温 ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) 后，将其倒入 1 升水中，向其中加入稀盐酸，使产生的水层酸化至 pH 2.0。然后分离两层，其后，

用500ml 二氯甲烷萃取分出的水层。合并有机层，经无水硫酸镁干燥，过滤，接着将得到的滤液于真空下蒸发，得到23.42g (93%) 浅棕色固体状的纯6-氯-2,3- 二氢-2- 甲基-4氢- 吡喃并〔2,3-b 〕吡啶-4- 酮。该产物与制备 G的产物在各方面都相同，具体通过核磁共振数据作证。

制备 I

在一个 1升圆底反应烧瓶中，装有由4.5g (0.0294 摩尔) 2-甲氧烟酸(制备 A产物) 在500ml 蒸馏水里组成的经过充分搅拌的悬浮液，以一次的方式(即一次同时倒入) 向其中加入4.7g (0.0294 摩尔) 溴，然后使产生的混合物在室温(20℃) 搅拌约16小时(即过夜)。该步骤完成后，过滤该浅黄色悬浮液，回收固体产物，在过滤漏斗上风干后，最终得到4.64g 浅黄色固体状的粗制物料，然后该粗制物料从乙酸乙酯重结晶，得到3.47g (51%)蓬松的白色针状物：纯的5-溴-2- 甲氧烟酸(m.p.158-160 ℃)，该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 J

在一个装备有搅拌棒和回流冷凝器的50ml圆底反应烧瓶中放入1.0g (0.0043 摩尔) 5-溴-2- 甲氧烟酸(制备 I产物) 和10ml 甲醇以及50 μ l 浓硫酸，然后将产生的反应混合物回流约16小时(即过夜)。该步骤完成后，将混合物冷却至室温($\sim$ 20℃) 并过滤，回收沉淀并干燥至恒重，最终得到695.8mg (66%)呈蓬松的白色固体状的纯5-溴-2- 甲氧烟酸甲酯(m.p.90-101 ℃)，该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 K

在一个装备有通气管，橡皮隔膜和玻璃塞的干燥的25ml三颈圆底反应烧瓶中，放入2.1g (0.00795摩尔) 5-溴-2- 甲氧烟酸甲酯(制备 J产物)，700 μ l (0.00954 摩尔) 丙酮和15ml无水四氢呋喃，然后在干燥的氮气氛下，将515.3mg (0.00954 摩尔) 无水甲醇钠全部一次同时加入瓶中，并在此加料步骤中自始至终维持恒定的搅拌。然后将产生的反应

混合物在室温(~20℃) 搅拌约16小时(即过夜), 接差过滤除去沉淀产物。这样, 在高真空干燥后, 最终得到1.72g (73.5%)灰白色固体状的2-丙酮基羰基-5- 溴烟酸钠盐。

制备 L

在一个装备有磁性搅拌棒, 回流冷凝器, 通氮管, 玻璃塞和橡皮隔膜 的100ml 三颈圆底反应烧瓶中放入含1.72g (0.00585 摩尔) 2-丙酮基羰基-5- 溴烟酸钠盐(制备 K 产物) 的25ml 的冰醋酸(全过程在干燥氮气 氛下进行), 然后将烧瓶和内含物浸入预热至 100℃ 的油浴中, 五分钟后, 用注射器加入2.5ml 48% 氢溴酸, 然后将反应混合物在 100℃ 搅拌 30分钟, 该步骤完成后, 通过冰浴将混合物迅速冷却至室温(~20℃), 然后用25ml 水稀释。产生的水溶液再用氯仿(每次20ml) 萃取三次, 合 并有有机层, 先后用0.5N氢氧化钠水溶液(每次10ml) 洗二次, 水10ml 洗 一次, 食盐水10ml 洗一次。洗涤后的有机层经硫酸镁干燥后, 过滤除去 干燥剂, 通过真空浓缩从澄清的滤液中回收产物, 最终得到880mg (63%) 黄色固体状的纯的6-溴-2- 甲基-4氢- 吡喃并〔2,3-b 〕吡啶-4- 酮, 该产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 M

于氮气氛下, 在一个装备有磁性搅拌棒, 通氮管和玻璃塞的35ml 颈 圆底烧瓶中放入116.1mg (0.00305 摩尔) 氢化铝锂和3.0ml 无水四氢呋 喃, 然后将产生的悬浮液搅拌冷却至 -78℃, 接着以滴入方式, 小心地 加入在10ml 四氢呋喃中的700mg (0.00291 摩尔) 6-溴-2- 甲基-4氢- 吡 喃并〔2,3-b 〕吡啶-4- 酮(制备 L 产物)。该步骤完成后, 将产生的 反应混合物在 -78℃ 搅拌约16小时, 此时, 小心地向该搅拌溶液内加入 721 μl 冰醋酸。该余下的反应混合物在 -78℃ 再搅拌10分钟, 向该冷 却的混合物中加入10ml 饱和的酒石酸钾钠水溶液和10ml 二氯甲烷, 使其 在室温(~20℃) 搅拌3 小时, 然后过滤除去黄色固体, 保留所产生的

滤液，并从中分出二氯甲烷层，用水(3×10ml)和食盐水(1×10ml)洗涤，然后经无水硫酸镁干燥，通过过滤除去干燥剂，经减压蒸发溶剂，得到467.3mg 黄色固体状粗制产物。然后通过用氧化铝快速柱(20mm×75mm)和30% 乙酸乙酯/ 己烷作洗脱剂以及采集5ml 样品的柱色谱法达到进一步纯化。这样，最终得到185.8mg (26%)浅黄色固体状的纯6-溴-2, -二氢-2- 甲基-4氢- 吡喃并〔2,3-*b*〕吡啶-4- 酮。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 N

于氮气氛下，在一个装备有机械搅拌器和通氮管的三颈圆底反应烧瓶中放入在约100ml 无水四氢呋喃中的17.13g (0.085摩尔) 5-氯-2- 甲氧烟酸甲酯(制备 D的产物),接着向其加入12.5ml (0.1275 摩尔) 乙酸乙酯(1.5当量)和6.0g (0.1105 摩尔) 甲醇钠(1.3当量),在此全部加料过程中始终维持恒定的搅拌。然后将产生的反应混合物加热至回流3 小时，接着向其加入6ml (0.061 摩尔) 乙酸乙酯和3.0g (0.05525摩尔) 甲醇钠。将该最后的反应混合物于回流温度搅拌 6小时后，冷却至室温(~20℃),然后通过20-50 μm 多孔玻璃过滤漏斗过滤，其后，将分离的固体溶于100ml 水并酸化至pH1.0，水层再用乙醚(每次50ml)萃取二次，合并醚萃取液，经无水硫酸镁干燥并过滤。过滤除去干燥剂并减压蒸发溶剂，最终得到11.73g (57%) 纯的5-氯-3- 甲氧羰基乙酰基-2-甲氧吡啶，m.p.59-61.5 °C。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 O

将由755mg (0.003125摩尔) 5-氯-3- 甲氧羰基乙酰基-2- 甲氧吡啶(制备 N产物) 在10ml 1N 氢氧化钠水溶液中组成的混合物回流 1小时，然后在室温(~20℃) 搅拌16小时。该步骤完成后，用1N盐酸将该搅拌的反应混合物酸化至pH1.0,再用二氯甲烷(每次15ml) 萃取三次。合并的有机层相继用2%碳酸氢钠水溶液和水洗涤，最后用无水硫酸镁干燥。

过滤除去干燥剂后，减压蒸发溶剂，得到残留的黄色油状物- 纯的3-乙酰基-5- 氯-2- 甲氧吡啶。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 P

于氮气氛下，在一个装备有机械搅拌器和通氮管的三颈圆底反应烧瓶中放入在50ml无水四氢呋喃中的4.60g (0.0248摩尔) 3-乙酰基-5- 氯-2- 甲氧吡啶(制备 O 产物)，接着加入 3当量(6.0ml) 甲酸乙酯并以滴入方式加入1.2 当量50% 氢氧化钠(1.43g),在全部加料过程中始终维持恒定的搅拌。然后将产生的混合物在室温($\sim 20^{\circ}\text{C}$) 搅拌64小时，接着通过 20-50 μm 多孔玻璃过滤漏斗过滤，用20ml 乙酸乙酯洗涤已过滤的产物，于真空下干燥至恒重，最终得到浅黄色粉末状的3-甲酰基甲羰基-5- 氯-2- 甲氧吡啶钠盐，m.p. $>250^{\circ}\text{C}$ 。

制备 Q

在一个反应烧瓶中，将由5.37g (0.233 摩尔) 3-甲酰基- 甲羰基-5- 氯-2- 甲氧吡啶钠盐(制备 P 产物)溶于73ml 冰醋酸中组成的溶液于 100°C 进行搅拌，然后在同样温度下用7.3ml 48% 氢溴酸处理。产生的反应混合物在 100°C 搅拌15分钟，最后借助于冰浴冷却至室温($\sim 20^{\circ}\text{C}$)。该步骤完成后，将冷却的混合物倒入100ml 水中，再用二氯甲烷(每次50ml) 萃取三次，合并有机层，先后用50ml 2% 氢氧化钠水溶液和50ml 水洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂后，减压蒸发溶剂，最后得到1.70g (40%) 纯的6-氯-4- 氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4- 酮的所需最终产物。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 R

在 -78°C ，向由1.0g (0.0055 摩尔) 6-氯-4氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4- 酮(制备 Q 产物)溶于18ml 四氢呋喃和36ml 甲苯中组成的搅拌溶液里加入6.0ml 1M 的氢化二异丁基铝甲苯溶液，然后将产生的混合物在 -78°C 搅拌 2.5小时。该步骤完成后，通过加入溶于 3ml 四氢呋喃

的0.51ml冰醋酸，使反应骤冷。使余下的反应混合物逐渐调节至室温（ $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ）后，将其倒入100ml 水中，向其中加入稀盐酸，使产生的水层酸化至pH2.0。然后分离两层，其后，将分出的水层用75ml二氯甲烷萃取两次，合并的有机层用无水硫酸镁干燥并过滤，接着将得到的滤液于真空下蒸发，得到715mg (71%)固体产物纯6-氯-2,3-二氢-4-吡喃并(2,3-b)吡啶-4-酮(m.p. $120-123^{\circ}\text{C}$)。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 S

除了使用与前面相同摩尔比率的5-氯-2-甲氧烟酸代替起始物料2-甲氧烟酸外，按制备D所述方法进行复制，制备5-氯-2-甲氧烟酸甲酯（参见D.E.Kuhla 等美国专利No.3,879,403）。在该具体情况下，得到相应的最终产物是2-甲氧烟酸甲酯（与Kitagawa等在Chem. Pharm. Bull. Vol.26.P.1403 (1978) 叙述的化合物相同）。

制备 T

对含8.6g (0.050摩尔) 2-甲氧烟酸甲酯（制备S产物）的25ml无水三氟乙酸溶液用6.0g (0.075摩尔) 硝酸铵（分次加入）进行处理。该步骤完成后，将产生的混合物在室温（ $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ）搅拌2小时，然后倒入30ml冰/水混合物中，其后，通过吸滤法收集此时形成的黄色结晶，再将其溶于氯仿。从中分出水层，其后将得到的有机溶液用无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂后，减压蒸发溶剂，得到残余物料6.5g (60%) 纯5-硝基-2-甲氧烟酸甲酯(m.p. $98-99.5^{\circ}\text{C}$)，该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 U

将由1.08g (0.005 摩尔) 5-硝基-2-甲氧烟酸甲酯（制备T产物）和5.64g (0.0025摩尔) 于10ml乙酸乙酯中的二氯化物二水合物组成的混合物回流20分钟。该步骤完成后，将产生的反应混合物倒入50ml冰水

中，并用碳酸氢钠处理，使该溶液的pH调节至 7.0。然后将得到的水溶液用乙酸乙酯（每次50ml）萃取三次，接着用50ml水洗涤一次所合并的有机萃取液，再用无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂后，减压蒸发溶剂，得到残余物800mg (86%)纯5-氨基-2- 甲氧烟酸甲酯(m.p.109-110.5℃)。该产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 V

对含1.5g (0.00806摩尔) 5-氨基-2- 甲氧烟酸甲酯(制备U产物)的25ml 乙醇搅拌溶液，用12ml 23%氟硅酸处理，然后将产生的反应混合物在冰中冷却，接着通过吸滤法收集形成的白色盐产物，然后将该盐产物悬浮在25ml冰醋酸中，以滴加方式向该悬浮液中加入足量的亚硝酸丁酯，使该盐完全溶解。再用40ml 乙醚将产生的溶液稀释，冷却至 0℃。此时，分离所需的重氮盐油状物，然后收集之，再将其悬浮在20ml 乙醇中，形成新的白色固体盐。通过吸滤法(在氮气层下)收集白色固体盐，用乙醚(每次10ml)洗涤三次，在高真空下干燥，得到550mg (20%)3-甲氧甲酰基-2- 甲氧吡啶-5- 氢六氟硅酸重氮盐m.p.124-127 °C (分解)。

将上述重氮盐(550mg, 0.0016 摩尔)悬浮在10ml 二甲苯中，加热至油浴温度为 130℃，此时开始有氮气挥发，反应混合物表面上变成油状。然后将浴温升至 140℃。此时继续将混合物加热15分钟。该步骤完成后，使反应混合物冷却至室温(~20℃)，然后通过玻璃棉管塞过滤。将得到的滤液减压浓缩至几乎无水，得到293mg 所需的5-氟化合物。该产物再通过硅胶径向色谱法(用15% 乙酸乙酯/ 己烷洗脱)达到进一步纯化，最终得到210mg (68%)纯5-氟-2- 甲氧烟酸甲酯。纯产物的总收率(基于5-氨基-2- 甲氧烟酸甲酯起始物料计算)的理论值的14%。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备W

在氮气氛下，向含2.0g (0.0106 摩尔) 5-氟-2- 甲氧烟酸甲酯(制

备 V 产物) 的 20ml 无水四氢呋喃的搅拌溶液里，一次同时加入全部 0.91ml 丙酮(1.3 当量) 和 670mg 无水甲醇钠，然后在室温(~20℃) 继续搅拌约 16 小时，接着减压浓缩该混合物，得到粘稠的油。将油用 20ml 1N 盐酸稀释，其后，用乙醚分三次(每次 20ml) 萃取所产生的酸化水溶液，再合并醚萃取液，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，减压蒸发溶剂，最终得到 1.94g (87%) 棕色油状物 3-丙酮基羰基-5- 氟-2- 甲氧吡啶。该产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

制备 X

由 1.94g (0.00928 摩尔) 3-丙酮基羰基-5- 氟-2- 甲氧吡啶(制备 W 产物) 溶于 30ml 冰醋酸组成的溶液，在 100℃，用 3.0ml 48% 氢溴酸处理，并在此时搅拌 20 分钟。该步骤完成后，将反应混合物冷却至室温(~20℃)，并倒入 100ml 水中，再用二氯甲烷(每次 30ml) 将产生的水溶液萃取三次，合并有机层，相继用 50ml 水和 2% 氢氧化钠水溶液各洗涤一次。用无水硫酸镁干燥洗涤过的有机层，过滤除去干燥剂，将得到的澄清滤液真空浓缩，得到 645mg 6-氟-2- 甲基-4 氢- 吡喃并 (2,3-b) 吡啶-4- 酮，然后通过硅胶径向色谱法，用 1% 甲醇/ 氯仿作洗脱剂，得到 440mg (26%) 纯的 6-氟-2- 甲基-4 氢- 吡喃并 (2,3-b) 吡啶-4- 酮。该纯产物通过核磁共振数据鉴定。

制备 Y

在 -78℃，向含 440mg (0.00246 摩尔) 6-氟-2- 甲基-4- 吡喃并 (2,3-b) 吡啶-4- 酮(制备 X 产物) 的 5.0ml 四氢呋喃和 10ml 甲苯的搅拌溶液里加入 3.0ml 1M 的氢化二异丁基铝的甲苯溶液。然后将产生的混合物在 -78℃ 搅拌 2.5 小时。该步骤完成后，通过加入 0.25ml 冰醋酸，使反应骤冷。让余下的反应混合物逐渐调节温热至室温(~20℃) 后，倒入 20ml 水中，向其加入稀盐酸，使得到的水层酸化至 pH 3.0。然后分离两层，将分出的水层用乙醚萃取三次(每次 20ml)。合并的有机层经

无水硫酸镁干燥并过滤，真空浓缩所产生的滤液，最终得到残余油状物110mg (25%) 纯6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

实施例1

将由2.3g (0.016摩尔) 6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备C产物), 1.5g (0.0232 摩尔) 氰化钾, 6.6g (0.0696 摩尔) 碳酸铵和1.2g (0.0116 摩尔) 硫酸氢钠在100ml 50% 甲醇水溶液中组成的搅拌混合物放在一个用金属丝完全捆住、已塞好塞子的烧瓶中于80-90℃下加热约16小时(即过夜)。该步骤完成后, 将反应混合物倒入水/乙酸乙酯混合物中, 并用6N盐酸化。用乙酸乙酯萃取所产生的含水有机溶液后, 合并得到的各个有机萃取液, 用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂后, 减压蒸发溶剂, 最终得到残余物料黄色油状物。将该油状物从含有少量甲醇的氯仿中结晶两次, 得到13mg 纯的(±) 顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺〔咪唑烷-4,4'-4'氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮, m.p. >250℃。除了用元素分析外, 还通过质谱和薄层色谱法对该纯产物作进一步鉴定。

元素分析: $C_{10}H_{12}ClN_3O_3$

计算值: C, 49.36; H, 3.76; N, 15.70

实测值: C, 49.15; H, 3.78; N, 15.49

实施例2

将由500mg (0.0025摩尔) 6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备C产物), 125mg (0.0050摩尔) 氰化钾, 1.7g (0.0116 摩尔) 碳酸铵和2.5g (0.042摩尔) 乙酰胺组成的搅拌混合物放在一个用金属丝完全捆住的已塞好塞子的烧瓶中, 于80℃下加热约16小时(即过夜)。该步骤完成后, 将反应混合物冷却至室温(~20℃), 得到固体物, 然后将其分配于乙酸乙酯和水之间, 再用

5N盐酸化。该酸化的有机水溶液用活性炭处理并过滤，再用乙酸乙酯萃取所得到的澄清水溶液。合并有机萃取液，再用饱和盐水洗涤，最后用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂后，减压蒸发溶剂，得到暗棕色油状物的残余液体。将该油状物从氯仿/甲醇（95:5体积）结晶，得到20mg（3%）纯（±）-顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮，m.p.>250℃。该产物与实例1产物在各方面均相同，具体通过薄层色谱研究作证。该纯产物通过核磁共振数据进一步鉴定。

实施例3

将由5.0g（0.025摩尔）6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮（制备G产物）、3.25g（0.050摩尔）氰化钾、16.8g（0.175摩尔）碳酸铵、2.6g（0.025摩尔）硫酸氢钠在50ml甲酰胺中组成的混合物放入不锈钢高压釜，并在40℃加热4天。该步骤完成后，将反应混合物冷却至室温（~20℃），倒入水中，然后用6N盐酸酸化至pH3.0。通过吸滤法收集所得到的沉淀产物，风干至恒重，得到3.3g粗制物料。将粗制物料从125ml氯仿/甲醇（9:1体积）重结晶，得到2.26g（34%）纯（±）-顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮，m.p.>250℃。从母液中得到第二批结晶，它包括600mg（9%）相同纯产物。纯产物的总收率为理论值的43%。该产物与实施例1的产物在各方面均相同，通过核磁共振数据进一步鉴定（与实施例2产物也相同）。

实施例4

A. 将由39.3g（0.20摩尔）6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮（制备H产物）、26g（0.40摩尔）氰化钾、134.4g（0.40摩尔）碳酸铵和25g（0.24摩尔）硫酸氢钠在400ml甲酰胺中组成的混合物放入不锈钢高压釜中，在50℃加热3天。该步骤完成后，将反

应混合物冷却至室温(~20℃)，用水稀释(直至3500ml)，过滤除去少量不溶物。然后将得到的滤液用浓盐酸酸化至pH2.5，使其在室温下搅拌30分钟。通过吸滤法收集这样得到的沉淀产物，风干至恒重，得到33g 粗制物，将其从1200ml(9:1 体积) 氯仿/ 甲醇重结晶(该步骤首先将总体积减少至600ml，然后将产生的溶液在室温搅拌约16小时)，得到15.4g(29%)纯(±) 顺式6'- 氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b〕- 吡啶〕-2,5- 二酮(m.p.>250℃)，它与上述实施例产物在各方面均相同(具体通过核磁共振数据作证)。从母液中得到第二批和第三批同样纯产物) 分别为9.1g(17%) 和2.1g(4%)。纯产物(2'-CH₃,4'-NH 顺式; 2'R,4'S/2'S,4'R)的总收率为理论值的50%(26.6g)。

B.上述母液中还含有少量反式异构体，可以通过制备性高压液相色谱法(HPLC)，用多次注射进样，在Zorboy Silica Prep柱(21.2×25cm) 上，用含5%甲醇的氯仿洗脱来进行分离。收集极性较大的部分，得到40mg粗制的反式异构体，将其从乙酸乙酯/ 己烷重结晶，得到26.5mg纯(±) 反式6'- 氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5- 二酮(m.p.>250℃)，通过核磁共振数据进一步鉴定该纯产物(2'-CH₃,4'-NH 反式; 2'S,4'S/2'R,4'R)。

实施例5

将由100mg(0.00037 摩尔)(±) 顺式-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5- 二酮(实施例4A产物)，3.0ml 冰醋酸和1.0ml 30%过氧化氢组成的混合物在85℃加热约16小时(即过夜)。该步骤完成后，将反应混合物冷却至室温，用水稀释，过滤，从中除去所产生的沉淀。将回收的产物风干至恒重后，得到30mg(28%) 纯(±) 顺式-6- 氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5- 二酮-8'-氧化

物， $m.p. > 250^{\circ}\text{C}$ 。该纯产物除了用元素分析之外，还通过质谱和薄层色谱法进一步鉴定。

元素分析： $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$

计算值：C, 46.58; H, 3.55; N, 14.81

实测值：C, 46.42; H, 3.56; N, 14.67

实施例6

在一个100ml 装备有磁性搅拌棒，用金属丝全部捆住并已塞好塞子的圆底烧瓶中，放入由360.6mg (0.00149 摩尔) 6-溴-2,3-二氢-2-甲基-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备M的产物)，194.1mg (0.00298摩尔) 氰化钾，1.0g (0.0105 摩尔) 碳酸铵154.8mg (0.00149 摩尔) 硫酸氢钠和10ml 甲酰胺组成的混合物，将混合物在 $40-45^{\circ}\text{C}$ 搅拌加热约16小时(即过夜)。该步骤完成后，使上述琥珀色溶液冷却至室温($\sim 20^{\circ}\text{C}$)，然后用水10ml 稀释(此时溶液的pH约为9-10)。通过滴加6N盐酸，使溶液的pH调节至pH2-3，得到的溶液于室温下搅拌1.5 小时。通过吸滤法收集这样得到的沉淀产物(白色固体状)，并风干至恒重，得到176.7mg 粗制物，然后将其从异丙醇/异丙醚重结晶，得到115.5mg (25%) 纯(±) 顺式-6'-溴-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,1'-4'-氢吡喃并〔2,3-b〕吡啶-2,5-二酮， $m.p. > 250^{\circ}\text{C}$ 。该纯产物除了用元素分析外，还通过质谱和核磁共振数据进一步鉴定。

元素分析： $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$

计算值：C, 42.32; H, 3.23; N, 13.45

实测值：C, 41.95; H, 3.25; N, 13.18

实施例7

将由715mg (0.00389 摩尔) 6-氯-2,3-二氢-4-氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备R产物)，500mg (0.00128 摩尔) 氰化钾，2.58g (0.027摩尔) 碳酸铵和400mg (0.00386 摩尔) 硫酸氢钠在7.0ml 甲酰胺中

组成的混合物放入一个65ml的用金属丝捆住并塞好塞子的圆底烧瓶中，在52℃搅拌加热15小时。该步骤完成后，将反应混合物冷却至室温(>20℃)，用30ml水稀释，然后将产生的水溶液用浓盐酸酸化至pH3.0，通过收滤，收集由此得到的产物，用水在过滤漏斗上洗涤后，在高真空下干燥至恒重，最终得到848mg (84%)粗产物，然后将其从60ml氯仿/甲醇(9:1体积)重结晶，得到752mg (52%)纯(±) 6-氯-2',3'-二氢-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮的氯仿溶剂化物，m.p.265-266℃。

元素分析: $C_{10}H_8ClN_3O_2 \cdot CHCl_3$

计算值: C,55.42; H,2.42; N,11.26

实测值: C,55.84; H,2.51; N,11.55

实施例8

于氮气氛下，在反应烧瓶中，将500mg (0.0018摩尔) (±) 顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮(实例4A产物)和50mg在10ml含377mg (0.0036摩尔)的甲醇中的钨-炭催化剂等成分一起混合制备成悬浮液。然后在大气压下，于室温(~20℃)，将产生的混合物氢解16小时(即过夜)，此时，可以检测到不再吸收氢气。然后从反应瓶中毫析，回收含最终产物的反应液，并通过Super-Cel(硅藻土)过滤除去催化剂，接着将过滤物用少量甲醇洗涤，然后保留所合并的滤液和洗液，其后真空浓缩，得到白色海绵状物。将其用氯仿研制，得到白色固体物，通过吸滤收集并风干至恒重，最终得到450mg (86%)纯(±) 顺式-2',3'-二氢-2-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮，m.p.150℃(分解)。该纯产物除了用元素分析外，还通过薄层色谱法和核磁共振数据进一步鉴定。

元素分析: $C_{11}H_{11}N_3O \cdot 0.4CHCl_3$

计算值: C,48.73; H,4.09; N,14.95

实测值: C,49.01; H,4.12; N,15.10

实施例9

将由110mg (0.0061摩尔) 6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-酮(制备Y产物), 78mg (0.00075摩尔) 氰化钾, 400mg (0.00512摩尔) 碳酸铵粉末和62mg (0.00061摩尔) 硫酸氢钠在1.0ml 甲酰胺中组成的混合物放入一个6ml 的由金属丝捆住、并已塞好塞子的圆底烧瓶中, 在51℃下搅拌加热24小时。该步骤完成后, 将该反应混合物冷却至室温(~20℃), 将其搅拌5天, 然后用10ml 水稀释。将产生的水溶液用稀盐酸酸化至pH3.0, 再用乙酸乙酯萃取三次(每次10ml)。合并的有机层用无水硫酸镁干燥, 并过滤, 其后, 将得到的滤液真空浓缩, 得到残余的油状物, 然后用3.0ml 热氯仿/ 甲醇(9:1体积) 研制, 最后得到42mg 黄色结晶粉末。将其从约7.0ml 氯仿/ 甲醇(9:1体积) 重结晶, 得到28mg (16%) 白色片状粉末: 纯(±)-顺式-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮(第三个氯仿溶剂化物), 熔点231-232.5℃。该纯产物除了用元素分析外, 还通过质谱, 核磁共振数据和红外吸收光谱进一步鉴定。

元表分析: $C_{11}H_{10}FN_3O_3 \cdot 0.33CHCl_3$

计算值: C,46.78; H,3.58; N,14.43

实测值: C,46.98; H,3.80; N,14.33

实施例10

A. 将(±)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4',4'-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮顺式异构体(965mg., 0.0036摩尔) 加到1.18g (0.0036摩尔) 辛可宁甲羟化物的24ml 水溶液中〔按R.T. Major 等在Journal of the American Chemical Society, Vo. 63, P.

1368(1941)上的所述方法制备)。然后将产生的混合物真空蒸发, 残余物再从异丙醇- 异丙醚结晶, 通过吸滤收集得到919mg 白色固体, 同时保留母液。将如此得到的固体物从异丙醚重结晶, 得到680mg (65%)上述化合物的对映体纯(4'S)(2'R)盐。取400mg 该盐样品, 用17ml 1N 盐酸处理, 得到的溶液用乙酸乙酯(每次10ml) 萃取 3次。合并乙酸乙酯萃取液, 干燥并蒸发, 最终得到172mg 白色固体物, 将其从乙酸乙酯/ 己烷中重结晶, 得到129mg (70%)纯(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺- [咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并 [2,3-b] 吡啶] -2,5- 二酮, m.p.>250℃, $[\alpha]_D^{20} -235.7^{\circ}$ (C-1, 甲醇)

元素分析: $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$

计算值: C,49.36; H,3.76; N,15.70

实测值: C,49.00; H,3.85; N,15.34

B.再将上述保留的原始母液真空浓缩从中得到990mg 白色固体。取该固体样品890mg , 用10ml 1N 盐酸处理, 产生的溶液用乙酸乙酯每次15ml萃取 3次, 然后合并乙酸乙酯萃取液, 干燥, 并真空浓缩至接近蒸干, 最终得到的残余物经用乙酸乙酯/ 己烷处理, 沉淀得到120mg 外消旋产物。浓缩母液, 将残余物从乙酸乙酯/ 己烷结晶, 得到142.6mg 纯(2'S)(4'R)-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺- [咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并 [2,3-b] 吡啶] -2,5- 二酮, m.p.>250℃, $[\alpha] -226.3^{\circ}$ (C-1, 甲醇)

元素分析: $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$

计算值: C,49.36; H,3.76; N,15.70

实测值: C,49.15; H,3.76; N,15.37

实施例11

将(±)-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺- [咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并 [2,3-b] 吡啶] -2,5- 二酮顺式异构体(2.67g,0.01 摩

尔) 与在100ml水中的15.8g(0.05摩尔) 氢氧化钡八水合物一起回流加热4天。冷却至室温($\sim 20^{\circ}\text{C}$)后, 该含水混合物用水稀释, 再滴入4.8g(0.05摩尔) 碳酸铵溶液处理, 此时形成沉淀固体, 再通过过滤除去固体, 并用水洗涤, 然后真空浓缩, 得到残余物, 再从甲醇中重结晶, 得到第一批产物1.4g(58%) 纯的顺式-4-氨基-6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-羧酸, m.p.200-203 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱, m/e 242

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$

计算值: C,46.87; H,4.92; N,10.94

实测值: C,46.89; H,4.62; N,10.89

实施例12

对由1.0g(0.004摩尔) 顺式-4-氨基-6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-羧酸(实施例11产物)溶于220ml水中组成的溶液, 用1N盐酸调节至pH5.0, 并用640mg(0.008摩尔) 氰化钾分次处理, 同时继续用1N盐酸将该溶液的pH调节在pH5, 保持1小时。混合物搅拌过夜约16小时后, 用盐酸将其pH(pH值已增加到8.0)调节到pH3.0, 此时形成沉淀固体, 用水洗涤, 风干至恒重, 得到570mg(50%) 纯的顺式-6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4-脲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-羧酸, m.p.209-210 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱, m/e 285

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

计算值: C,44.83; H,4.44; N,14.26

实测值: C,44.54; H,4.13; N,14.23

实施例13

对由2.5g(0.00875摩尔) 顺式-6-氯-2,3-二氢-2-甲基-4-脲基-4氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶-4-羧酸(实施例12产物)在25ml甲醇中

组成的浆液，用1.85g (0.00875 摩尔) S-(-)-N-苄基-2- 甲基苄胺处理，产生的溶液让其在室温(~20℃) 慢慢蒸发直至形成结晶为止。然后通过吸滤收集结晶，用甲醇洗涤，得到2.1g (97%) 粗制物(4S)(2R)- 脲基乙酸盐，m.p.168-170 °C (分解) 。保留母液(A) 。固体从甲醇重结晶，得到第一批产量1.0g (46%) 纯的(4S)-(2R)-6-氯-2,3- 二氢-2- 甲基-4- 脲基-4氢- 吡喃并〔2,3-b 〕吡啶-4- 羧酸的S-(-)-N-苄基- α - 甲基苄胺盐，m.p.175-177 °C (分解) ， $[\alpha]_D^{20} +58.7^\circ$ (C-1, 甲醇)

元素分析: $C_{11} H_{12} ClN_3O_4 C_{15} H_{17} N 0.25H_2O$

计算值: C,62.27; H,5.93; N,11.17

实测值: C,62.33; H,5.87; N,11.17

取上述纯盐的样品500mg (0.001 摩尔) 溶于5.0ml 冰醋酸，在90℃ 加热 4小时。将混合物冷却至室温(20℃) ，用水稀释，用乙酸乙酯萃取，然后将乙酸乙酯萃取液干燥，并真空蒸发最终得到260mg (97%) 纯的(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢-吡喃并〔2,3-b 〕- 吡啶〕-2,5- 二酮， $[\alpha]_D^{20} +205.5^\circ$ (C-1, 甲醇)

将保留的从第一批产物得到的原始母液(A) 在室温下放置 3天，然后沉淀出87mg 纯的(4R)(2S)-6- 氯-2,3- 二氢-2- 甲基-4- 脲基-4氢-吡喃并〔2,3-b 〕吡啶-4- 羧酸的(S)(-)-N- 苄基- α - 甲基- 苄胺盐，m.p. 164-165℃; $[\alpha]_D^{20} -67.6^\circ$ (C-1, 甲醇) 。X-射线分析确认该化合物为4R, 2S构型。

元素分析: $C_{11} H_{12} ClN_3O_4 C_{15} H_{17} NCH_3OH$

计算值: C,61.30; H,6.29; N,10.59

实测值: C,61.04; H,6.24; N,10.57

实施例14

将由100mg (0.00037 摩尔) (4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'- 二氢-2'-甲基- 螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢- 吡喃并〔2,3-b 〕吡啶〕-2,5- 二酮

〔实施例10A 的(4'S)(2'R)产物〕, 3.0ml 水醋酸和1.0ml 30% 过氧化氢组成的搅拌混合物在 80-90℃加热约16小时(即过夜)。该步骤完成后, 将反应混合物冷却至室温(~20℃), 并用水稀释。通过过滤回收沉淀产物, 用水充分洗涤, 风干至恒重, 再于真空下进一步干燥过夜。这样, 得到40mg (40%) 纯的(4'S)(2'R)-6'-氯-2',3'-二氢-2'-甲基-螺-〔咪唑烷-4,4'-4'氢-吡喃并〔2,3-b〕吡啶〕-2,5-二酮-8'-氧化物, m.p. >250℃。除了用元素分析外, 还通过质谱和薄层色谱法进一步鉴定该纯产物。

元素分析: $C_{11}H_{10}ClN_3O_4$

计算值: C,46.58; H,3.55; N,14.81

实测值: C,46.37; H,3.52; N,14.71

实施例15

通过S.Hayman等人在Journal of Biological Chemistry, Vol., 240, P.877(1965)中叙述的方法及K.Sestanj 等人在美国专利号3,821, 383 中的改进方法, 分别测试实施例4A, 4B, 6-9, 10A, 10B 和14的螺-3-杂吡咯酮化合物降低或抑制醛糖还原酶活性的能力。在每个试验中, 所使用的作用物是从人的胎盘中得到的部分纯化的醛糖还原酶。按照所选择的具体浓度水平($10^{-5}M$), 以每个化合物抑制酶的活性的百分数(%)表示所得结果。

化合物	在10 ⁻⁵ M时的抑制百分数
实施例4A产物	83
实施例4B产物	77
实施例6 产物	80
实施例7 产物	60
实施例8 产物	57
实施例9 产物	77

实施例10A 产物	100
实施例10B 产物	100
实施例14产物	79

实施例16

按美国专利No.3,821,383中主要介的方法，分别测试实施例4A,4B, 6 和10A 的螺-3- 杂吡咯酮化合物对于减少或抑制在链脲佐菌素化（即糖尿病）老鼠的坐骨神经和眼球晶状体中山梨醇累积的能力。在本试验中，先在诱发糖尿病后27小时测定每个试验动物坐骨神经和眼球晶体中山梨醇累积量，然后在施用链脲佐菌素后4,8 和24小时时，按指定的剂量水平口服施用测试化合物。与未施用化合物的动物（即未经治疗的动物在27小时的试验期间组织中山梨醇水平通常从约50-100mM/g升至高达400mM/g）作比较，以试验化合物所产生的抑制百分数(1%)表示由此得到的结果。

化合物	剂量 (mg/kg)	抑制百分数(%)	
		坐骨神经	眼球晶状体
实施例4A的产物	5.0	98	89
实施例4A的产物	0.25	34	22
实施例4B的产物	0.25	13	32
实施例6 的产物	1.0	73	67
实施例10A 的产物	1.0	78	73
实施例10A 的产物	0.1	43	33