200829551

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，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96142122

※ 申請日期：96.11.7

※IPC 分類：C07D 209/32 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 409/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

螺吲哚啉酮衍生物

SPIROINDOLINONE DERIVATIVES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：（中文/英文）

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 劉金忠

   LIU, JIN-JUN

2. 張筑明

   ZHANG, ZHUMING

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 11 月 09 日；60/858,039

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

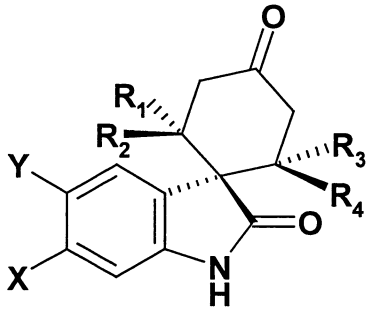
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

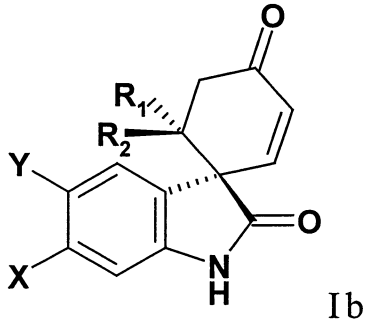
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於螺吲哚啉酮衍生物，其係充作mdm2交互作用之拮抗劑，且因此可作為有效且選擇性抗癌劑使用。本發明化合物係具有以下通式



Ia

與



Ib

其中X, Y, R_1, R_2, R_3及R_4均如本文所述，及其藥學上可接受之鹽類與酯類。

【先前技術】

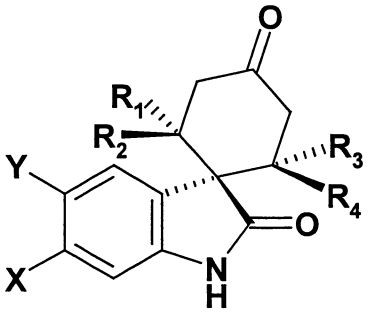
p53為一種腫瘤抑制劑蛋白質，其在保護以抵抗癌症之發展上，係扮演一項中樞角色。其係防護細胞完整性，且藉由誘發生長遏制或細胞凋零而預防永久地受到傷害之細胞無性繁殖系之傳播。在分子級次下，p53為一種轉錄因子，其可活化牽連細胞循環與細胞凋零調節之基因試驗組。p53為一種有效細胞循環抑制劑，其係緊密地在細胞級次下，藉由MDM2調節。MDM2與p53係形成一個回授控制圈環。MDM2可結合p53，且抑制其轉移活化p53-調節基因之能力。此外，MDM2會媒介p53之泛素依賴性降解。p53可活化MDM2基因之表現，因此提升MDM2蛋白質之細胞含量。此回授控制圈環係確保MDM2與p53兩者於正常增生細胞中被保持在低含量下。MDM2亦為E2F之輔因子，其在細胞循環調節中

係扮演一項中樞角色。

MDM2對p53 (E2F)之比例係在許多癌症中調節不良。例如，在p16INK4/p19ARF位點頻繁地發生之分子缺陷，已被証實會影響MDM2蛋白質降解。在具有野生型p53之腫瘤細胞中抑制MDM2-p53交互作用，應會導致p53之蓄積，細胞循環遏制及/或細胞凋零。因此，MDM2拮抗劑可提供一種達到癌症療法之新穎途徑，作為單一藥劑或併用寬廣範圍之其他抗腫瘤療法。此策略之可行性已被証實，利用不同巨分子工具，以抑制MDM2-p53交互作用(例如抗體、反有意義寡核苷酸、肽)。MDM2亦會經過作為p53之保守結合區域結合E2F，並活化環素A之E2F-依賴性轉錄，這指出MDM2拮抗劑在p53突變細胞中可能具有作用。

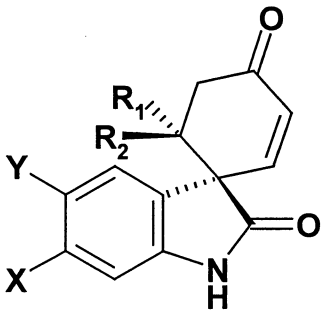
【發明內容】

如前文所指出，本發明係關於下列化學式之化合物：



Ia

與



Ib

其中

X係選自包括氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基、環丙基，

Y為氫，

R_1, R_2, R_3及R_4係選自包括氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、

環烷基、經取代之環烷基、環烯基及經取代之環烯基，其附帶條件是，R_1/R_2或R_3/R_4之一為氫，而另一個不為氫，及其藥學上可接受之鹽類與酯類。

較佳為式I化合物，其中

X為鹵素，

Y為氫，

R_2為氫，

R_4為氫，且

R_1與R_3係選自包括氫、低碳烷基與低碳烷氧基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、環烷基、經取代之環烷基、環烯基及經取代之環烯基，其附帶條件是，R_1/R_3之一為間-鹵素取代之苯基，具有或未具有其他取代。

進一步較佳為式I化合物，其中

X為氟、氯或溴，

Y為氫，

R_2為氫，

R_4為氫，且

R_1/R_3之一為間-鹵素取代之苯基，具有或未具有其他取代，而R_1/R_3之另一個係選自包括低碳烷基、低碳烯基、芳基、經取代之芳基。

在此處本發明化合物之所有具體實施例中，關於芳基之取代基較佳為鹵素(特別是Cl、F及Br)、氰基(CN)、低碳烷

基及低碳烷氧基。

尤佳為選自包括以下之化合物

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(4-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯基-2-氟苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(2-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2R,6S)-6'-氯基-2-(3-噻吩基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1r2s6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-苯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(5-氟基-2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯基-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

內消旋-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-亞硫醯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基丙基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基-丙烯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1,1-二甲基-丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(第三-丁基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，及

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮。

"烷基"一詞係指具有1至約20個碳原子之直鏈或分枝鏈飽和烴基團，包括具有1至約7個碳原子之基團。在某些具體實施例中，烷基取代基可為低碳烷基取代基。"低碳烷基"一詞係指具有1至6個碳原子，而在某些具體實施例中為1

至4個碳原子之烷基。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基及第二-戊基。

於本文中使用之"環烷基"係意欲指稱任何安定單環狀或多環狀系統，其僅包含3至12個碳原子，其中任何環係為飽和，而"環烯基"一詞係意欲指稱任何安定單環狀或多環狀系統，其僅包含3至12個碳原子，具有其至少一個環係為部份不飽和。環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金鋼烷基、環辛基，雙環烷基，包括雙環辛烷，譬如[2.2.2]雙環辛烷或[3.3.0]雙環辛烷，雙環壬烷，譬如[4.3.0]雙環壬烷，及雙環癸烷，譬如[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)，或螺狀化合物。環烯基之實例包括但不限於環戊烯基或環己烯基。

於本文中使用之"烯基或低碳烯基"一詞係意謂不飽和直鏈或分枝狀脂族烴基，含有一個雙鍵，且具有2至6，較佳為2至4個碳原子。此種"烯基"之實例為乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基及5-己烯基。

於本文中使用之"炔基或低碳炔基"一詞係意謂不飽和直鏈或分枝狀脂族烴基，含有一個參鍵，且具有2至6，較佳為2至4個碳原子。此種"炔基"之實例為乙炔基、1-丙炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-乙基-1-

丁炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、4-甲基-3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及5-己炔基。

當使用於定義中時，"鹵素"一詞係意謂氟、氯、溴或碘，較佳為氟與氯。

"芳基"係意謂單價，單環狀或雙環狀，芳族碳環狀烴基，較佳為6-10員芳族環系統。較佳芳基包括但不限於苯基、萘基、甲苯基及二甲苯基。關於芳基之取代基較佳為鹵素(特別是Cl、F及Br)、氰基(CN)、低碳烷基及低碳烷氧基。

"雜芳基"係意謂含有至高兩個環之芳族雜環狀環系統。較佳雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吲哚基、吡咯基、吡啶基、吡哄基、喔唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基、咪唑及四唑基。

在雙環狀之芳基或雜芳基之情況中，應明瞭的是一個環可為芳基，而另一個為雜芳基，且兩者為經取代或未經取代。

"雜環"係意謂經取代或未經取代之5至8員單-或雙環狀非芳族烴，其中1至3個碳原子係被選自氮、氧或硫原子之雜原子置換。實例包括四氫吡咯-2-基；四氫吡咯-3-基；六氫吡啶基；嗎福啉-4-基，及藉由實例之化合物所示之基團。

"雜原子"係意謂選自N、O及S之原子。

"烷氧、烷氧基或低碳烷氧基"係指連接至氧原子之任何上述低碳烷基。典型低碳烷氧基包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基或丙氧基、丁氧基等。進一步包含在烷氧基之意義

內者為多重烷氧基側鏈，例如乙氧基乙氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基乙氧基乙氧基等，與經取代之烷氧基側鏈，例如二甲胺基乙氧基、二乙胺基乙氧基、二甲氧基-磷醯基甲氧基，及藉由實例之化合物所示之基團。

於本專利說明書中，在指示之情況下，各種基團可被1-5個，或較佳為1-3個取代基取代，取代基獨立選自包括低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、二酮基-低碳次烷基(形成例如苯并二氧基)、鹵素、羥基、CN、CF_3、NH_2、N(H, 低碳烷基)、N(低碳烷基)$_2$、胺基羰基、羧基、NO_2、低碳烷氧基、硫代低碳烷氧基、低碳烷基磺醯基、胺基磺醯基、低碳烷基羰基、低碳烷基羰基氧基、低碳烷氧基羰基、低碳烷基-羰基-NH、氟-低碳烷基、氟-低碳烷氧基、低碳烷氧基-羰基-低碳烷氧基、羧基-低碳烷氧基、胺甲醯基-低碳烷氧基、羥基-低碳烷氧基、NH_2-低碳烷氧基、N(H, 低碳烷基)-低碳烷氧基、N(低碳烷基)$_2$-低碳烷氧基、苄氧基-低碳烷氧基、單-或二-低碳烷基取代之胺基-磺醯基，及可視情況被鹵素、羥基、NH_2、N(H, 低碳烷基)或N(低碳烷基)$_2$取代之低碳烷基。對烷基、芳基、雜芳基及雜環環之較佳取代基為鹵素、低碳烷氧基、低碳烷基及胺基。

"藥學上可接受"，譬如藥學上可接受之載劑、賦形劑等，係意謂藥理學上可接受，且對特定化合物所投予之病患實質上無毒性。

"藥學上可接受之鹽"係指習用酸加成鹽或鹼加成鹽，其係保持本發明化合物之生物有效性與性質，且係製自適當

無毒性有機或無機酸類或有機或無機鹼類。酸加成鹽實例包括衍生自無機酸類者，無機酸譬如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸，及衍生自有機酸類者，譬如對-甲苯磺酸、柳酸、甲烷磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、三氟醋酸等。鹼加成鹽實例包括衍生自銨、鉀、鈉及四級銨氫氧化物(例如氫氧化四甲基銨)者。醫藥化合物(意即藥物)之化學改質成為鹽，係為醫藥化學師所習知之技術，以獲得化合物之經改良物理與化學安定性、吸濕性、流動性及溶解度。參閱，例如Ansel等人，醫藥劑型與藥物傳輸系統(第6版, 1995)在第196與1456-1457頁。

"藥學上可接受之酯"係指具有羧基之式I之以習用方式酯化之化合物，該酯類係保持式I化合物之生物有效性與性質，且係於活體內(在生物體中)分裂成其相應之活性羧酸。

式Ia與Ib化合物以及其鹽，其具有至少一個不對稱碳原子，可以外消旋混合物或不同立體異構物存在。不同異構物可藉已知分離方法單離，例如層析。

於本文中所揭示及藉由上文式Ia與Ib所涵蓋之化合物，可顯示互變異構現象或結構異構現象。所意欲的是，本發明係涵蓋此等化合物之任何互變異構或結構異構形式，或此種形式之混合物，且並不限於上文式Ia與Ib中所描繪之任一種互變異構或結構異構形式。

本發明化合物可用於治療或控制細胞增生病症，特別是腫瘤學病症。此等化合物及含有該化合物之配方，可用於

治療或控制固態腫瘤，例如乳房、結腸、肺臟及前列腺腫瘤。

根據本發明化合物之治療上有效量，係意謂有效預防、減輕或改善疾病之病徵或延長被治療病患存活期之化合物量。治療上有效量之測定係在此項技藝之技術範圍內。

根據本發明化合物之治療上有效量或劑量，可在寬廣範圍內改變，且可以此項技藝中已知之方式測定。此種劑量於各特定情況中係被調整至個別需要量，包括被投予之特定化合物，投藥途徑，被治療之症狀，以及被治療之病患。一般而言，在口服或非經腸投予體重大約70公斤成年人類之情況中，日服劑量約10毫克至約10,000毫克，較佳為約200毫克至約1,000毫克，應為適當，惟當需要時，可超過該上限。日服劑量可以單一劑量或以分離劑量投予，或對非經腸投藥而言，其可以連續灌注給予。

本發明之配方包括適合供口腔、鼻、局部(包括面頰與舌下)、直腸、陰道及/或非經腸投藥者。此等配方可合宜地以單位劑型呈現，且可藉任何製藥學技藝上所習知之方法製成。可與載劑物質併用以產生單一劑型之活性成份量，係依被治療之宿主，以及特定投藥模式而改變。

可與載劑物質併用以產生單一劑型之活性成份量，通常係為會產生治療效果之式I化合物量。一般而言，在一百個百分比之中，此量之範圍為約1百分比至約九十九百分比之活性成份，較佳為約5百分比至約70百分比，最佳為約10百分比至約30百分比。

製備此等配方或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑，及視情況選用之一或多種輔助成份產生結合之步驟。一般而言，此等配方係經由均勻且密切地使本發明化合物與液體載劑或細分固體載劑或兩者產生結合，然後若必要則使產物成形而製成。

適於口服投藥之本發明配方可呈膠囊、扁囊劑、小藥囊、丸劑、片劑、錠劑(使用矯味基料，經常為蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠)、粉末、顆粒之形式，或在水性或非水性液體中作成溶液或懸浮液，或作成油在水中型或水在油中型液體乳化液，或作成酏劑或糖漿，或作成軟錠劑(使用惰性基料，譬如明膠與甘油，或蔗糖與阿拉伯膠)及/或作成漱口水等，各含有預定量之本發明化合物作為活性成份。本發明化合物亦可以大丸劑、舔劑或糊劑投予。

"有效量"係意謂有效預防、減輕或改善疾病之病徵或延長被治療病患存活期之量。

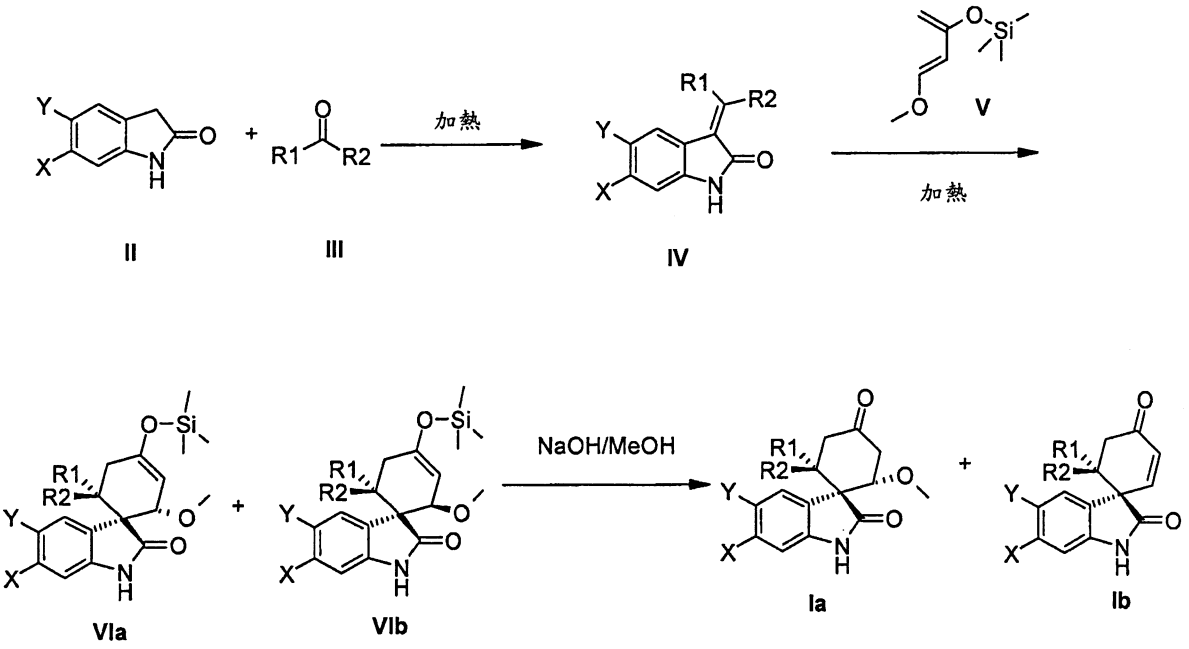
"IC_{50}"係指抑制50%特定度量活性所需要特定化合物之濃度。IC_{50}可尤其是按後文所述度量。

本發明係提供用於合成螺吲哚啉酮類之方法。本發明化合物可藉此項技藝中已知之方法製成。關於合成此等化合物之適當方法係提供於實例中。一般而言，本發明化合物可根據下文所提供之圖式製成。

下述合成圖式係提供兩種製備本發明化合物意即式**Ia**化合物之一般方法。於**圖式1**中所示之方法A中，式**IV**吲哚酮係經過與矽烷基烯醇醚**V**之Diels-Alder反應，接著以鹼處理

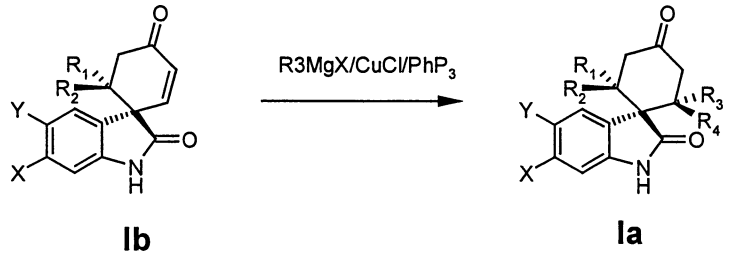
中間物VIa與VIb，而被轉化成式Ia與Ib化合物。

圖式1



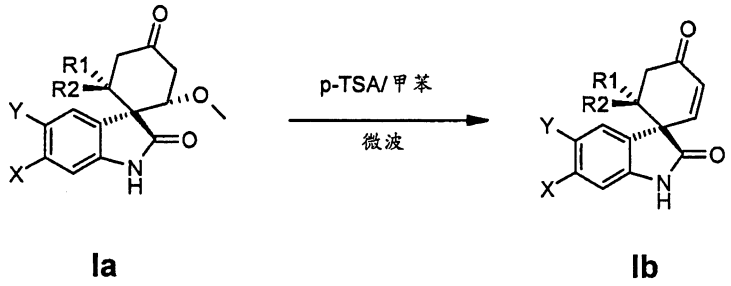
於圖式2所示之方法B中，式Ib化合物係藉由與Grignard試劑之1,4-加成反應，被轉化成式Ia化合物。

圖式2



式Ia化合物係經由以微波加熱，於酸觸媒存在下，被轉化成式Ib化合物(圖式3)。

圖式3

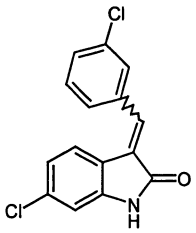


【實施方式】

提供下述實例與參考資料，以幫助瞭解本發明，其真實範圍係說明於隨文所附之請求項中。

實例 1

中間物 E/Z-6-氯基-3-[1-(3-氯苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

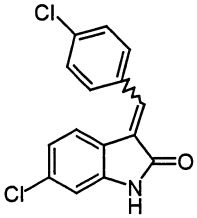


M. W. 290.2　　$C_{15}H_9Cl_2NO$

於 6-氯基氧化吲哚 (16.2 克，92 毫莫耳) (Crescent) 與 3-氯-苯甲醛 (12.9 克，92 毫莫耳) (Aldrich) 在甲醇 (109 毫升) 中之混合物內，逐滴添加四氫吡咯 (6.55 克，92 毫莫耳) (Aldrich)。然後，將混合物在 70℃ 下加熱 3 小時。於冷卻至 4℃ 後，過濾混合物，並收集所形成之沉澱物，乾燥，而得 E/Z-6-氯基-3-(3-氯-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體 (產量 25.2 克，94.4%)。

實例 2

中間物 E/Z-6-氯基-3-[1-(4-氯苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

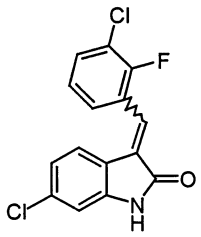


M. W. 290.2　　$C_{15}H_9Cl_2NO$

以類似實例1中所述方法之方式，使6-氯基氧化吲哚(5.1克，29.8毫莫耳)(Avocado)與4-氯-苯甲醛(4.3克，29.8毫莫耳)(Aldrich)在異丙醇中反應，而得E/Z-6-氯基-3-(4-氯-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量7.4克，85.4%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例3

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-氯基-2-氟苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

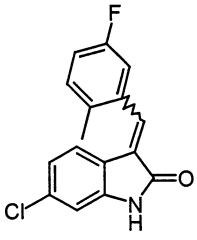


M. W. 308.1　　$C_{15}H_8Cl_2FNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(5.20克，31.2毫莫耳)(Crescent)與3-氯基-4-氟-苯甲醛(5.0克，31.2毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(3-氯基-4-氟-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量8.89克，92.5%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例4

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-氟基-6-甲基苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

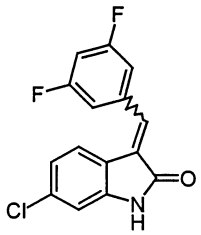


M. W. 287.7　　$C_{16}H_{11}ClFNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.17克，25毫莫耳)(Avocado)與3-氟基-6-甲基-苯甲醛(3.45克，25毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(3-氟基-6-甲基-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為黃色固體(產量6.44克，89.8%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例5

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3,5-二氟苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

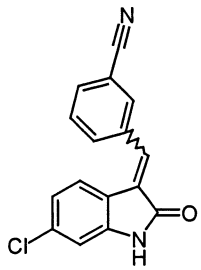


M. W. 291.7　　$C_{15}H_8ClF_2NO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(1.05克，6.27毫莫耳)(Avocado)與3,5-二氟-苯甲醛(0.89克，6.27毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(3,5-二氟-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量1.2克，66.7%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例6

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-氰基-苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

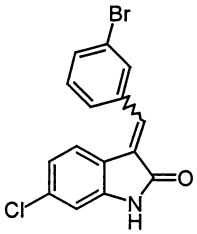


M. W. 280.7　　$C_{16}H_9ClN_2O$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與3-氰基-苯甲醛(3.3克，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-E/Z-6-氯基-3-(3-氰基-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量5.4克，77.9%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例7

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-溴苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

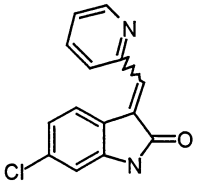


M. W. 334.6　　$C_{15}H_9BrClNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與3-溴-苯甲醛(4.64克，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-E/Z-6-氯基-3-(3-溴-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量7.7克，93.9%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例8

中間物E/Z-6-氯基-3-(1-吡啶-2-基-亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

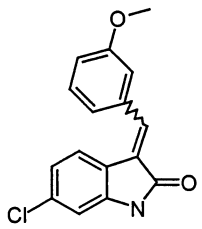


M. W. 256.7　　$C_{14}H_9ClN_2O$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與吡啶-2-羧甲醛(2.96克，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-吡啶-2-基次甲基-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量6.0克，94.6%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例9

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-甲氧苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

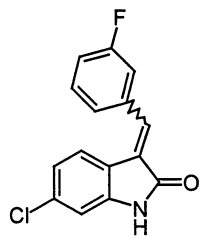


M. W. 285.7　　$C_{16}H_{12}ClNO_2$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Apollo)與3-甲氧基-苯甲醛(3.36克，24.7毫莫耳)(Avocado)係獲得E/Z-E/Z-6-氯基-3-(3-甲氧基-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量4.9克，69.4%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例10

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-氟苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

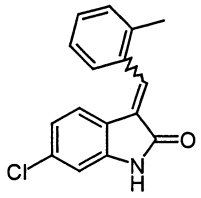


M. W. 273.7　　$C_{15}H_9ClFNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與3-氟-苯甲醛(3.0克，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-E/Z-6-氯基-3-(3-氟-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為黃色固體(產量5.7克，85.1%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例11

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(2-甲基苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

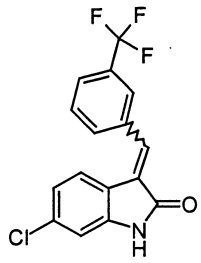


M. W. 269.7　　$C_{16}H_{12}ClNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與2-甲基-苯甲醛(2.96克，24.7毫莫耳)(Avocado)係獲得E/Z-E/Z-6-氯基-3-(2-甲基-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量5.7克，85.6%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例12

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3-三氟甲基苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

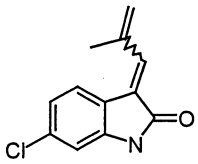


M. W. 323.7　　$C_{16}H_9ClF_3NO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Crescent)與3-三氟甲基-苯甲醛(3.4毫升，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(3-三氟甲基-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量6.13克，76.7%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例13

中間物E/Z-6-氯基-3 (2-甲基-亞烯丙基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

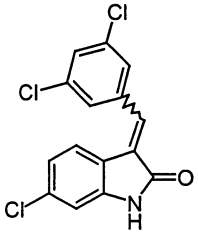


M. W. 219.15　　$C_{12}H_{10}ClNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(2.06克，12.3毫莫耳)(Apollo)與2-甲基-丙烯醛(1.32克，12.3毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3 (2-甲基-亞烯丙基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為黃色固體(產量0.16克，5.9%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例14

中間物E/Z-6-氯基-3-[1-(3,5-二氯苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

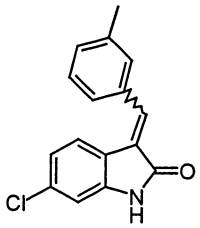


M. W. 324.6　　$C_{15}H_8Cl_3NO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(2.06克，12.3毫莫耳)(Avocado)與3,5-二氯-苯甲醛(2.2克，12.3毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-[1-(3,5-二氯苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量3.0克，75.2%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例15

中間物E/Z-6-氯基-3E/Z-6-氯基-3-[1-(3-甲基苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

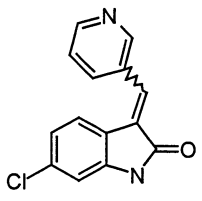


M. W. 269.7　　$C_{16}H_{12}ClNO$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(4.12克，24.7毫莫耳)(Avocado)與3-甲基-苯甲醛(2.96克，24.7毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-[1-(3-甲基苯基)-亞甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量5.4克，73.3%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例16

中間物E/Z-6-氯基-3-(1-吡啶-3-基亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

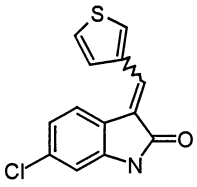


M. W. 256.7　　$C_{14}H_9ClN_2O$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(2.06克，12.3毫莫耳)(Apollo)與吡啶-3-羧甲醛(1.31克，12.3毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(1-吡啶-3-基亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量2.4克，75.9%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例17

中間物E/Z-6-氯基-3-(1-噻吩-3-基-亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之製備

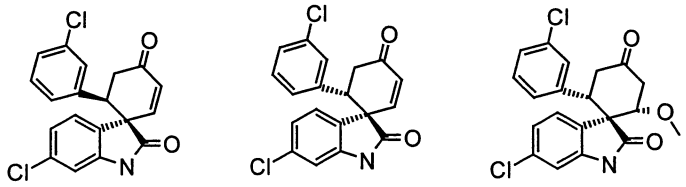


M. W. 261.7　　$C_{13}H_8ClNOS$

以類似實例1中所述方法之方式，異丙醇中之6-氯基氧化吲哚(2.06克，12.3毫莫耳)(Apollo)與硫苯基羧甲醛(1.38克，12.3毫莫耳)(Aldrich)係獲得E/Z-6-氯基-3-(1-噻吩-3-基-亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮之混合物，為鮮明黃色固體(產量2.7克，83.9%)，並使用於下一步驟無需進一步純化。

實例18

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備(圖式1)

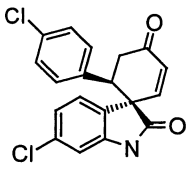
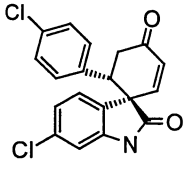
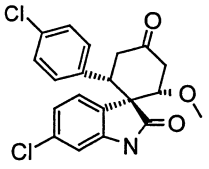


在密封管中，於E/Z-6-氯基-3-(3-氯-苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(5.43克，15.0毫莫耳)在甲苯(50毫升)中之懸浮液內，添加(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(3.44克，20.0毫莫耳)。將反應混合物在140℃下攪拌24小時。藉由濃縮移除溶劑。使殘留物溶於MeOH(50毫升)中，並在室溫下以4N NaOH (5毫升)處理2小時。然後，將反應混合物以AcOEt稀釋，並以水與鹽水洗滌。於濃縮後，使殘留物藉急驟式管柱純化(在己烷中之5%-30% AcOEt)，獲得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.46克，18.6%)，為白色非晶質。對$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$+H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：358.0396. 實測值：358.0395；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(1.11克 20.7%)，為白色非晶質。對$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：358.0396. 實測值：358.0394；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(2.33克，39.8%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{17}ClN_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：390.0658. 實測值：390.0656.

實例19

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(4-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(4-氯苯基)螺[5-環己

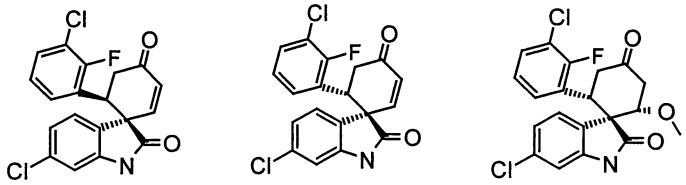
烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 及 外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(4-氯 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 之 製 備

以 類 似 實 例 16 中 所 述 方 法 之 方 式 ， 使 E/Z-6-氯 基 -3-(4-氯 -苯 亞 甲 基)-1,3-二 氫 -吲 哚 -2-酮 (0.36 克 ， 1.0 毫 莫 耳) 與 (3-甲 氧 基 -1-亞 甲 基 -烯 丙 氧 基)-三 甲 基 -矽 烷 (0.19 克 ， 1.0 毫 莫 耳) 在 甲 苯 中 反 應 ， 而 得 外 消 旋 -(1R,2R)-6'-氯 基 -2-(4-氯 苯 基)螺 [5-環 己 烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 (0.03 克 ， 8.6%) ， 為 白 色 非 晶 質 。 對 $C_{19}H_{13}ClN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計 算 值 ： 358.0396. 實 測 值 ： 358.0395; 外 消 旋 -(1R,2S)-6'-氯 基 -2-(4-氯 苯 基) 螺 [5-環 己 烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 (0.09 克 23.0%) ， 為 白 色 非 晶 質 。 對 $C_{19}H_{13}ClN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計 算 值 ： 358.0396. 實 測 值 ： 358.0395; 及 外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(4-氯 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 (0.15 克 ， 37.2%) ， 為 白 色 非 晶 質 。 對 $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計 算 值 ： 390.0658. 實 測 值 ： 390.0654.

實 例 20

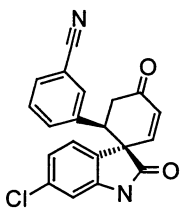
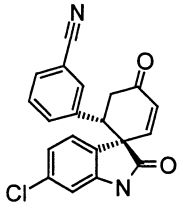
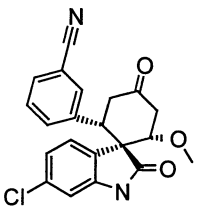
外 消 旋 -(1R,2R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 基 -2-氟 苯 基)螺 [5-環 己 烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 、 外 消 旋 -(1R,2S)-6'-氯 基 -2-(3-氯 基 -2-氟 苯 基)螺 [5-環 己 烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 及 外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(3-氯 基 -2-氟 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 之 製 備



以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-氯基-2-氟基苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(1.90克，5.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.95克，5.0毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氯基-2-氟苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.15克，4.2%)，為白色非晶質。對$C_{19}H_{12}FCl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：376.0302. 實測值：376.0299；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯基-2-氟苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(1.02克28.5%)，為白色非晶質。對$C_{19}H_{12}FCl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：376.0302. 實測值：376.0304；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯基-2-氟苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(1.65克，42.3%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{16}FCl_2NO_3$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：408.0564. 實測值：408.0561.

實例21

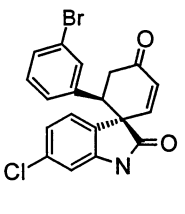
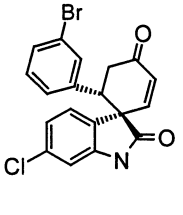
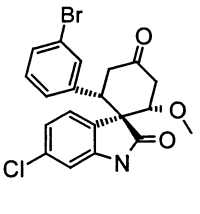
外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-氰基苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.28克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.02克，5.7%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{13}ClN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：349.0739. 實測值：349.0736；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.10克28.6%)，為白色固體。對$C_{20}H_{13}ClN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：349.0739. 實測值：349.0738；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.17克，44.7%)，為白色固體。對$C_{21}H_{17}ClN_2O_3$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：381.1001. 實測值：381.1000.

實例22

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

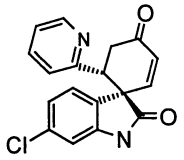




以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-溴基

苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.33克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.02克，5.0%)，為白色非晶質。對 $C_{19}H_{13}BrClNO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：401.9891. 實測值：401.9889；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.11克，27.5%)，為白色固體。對 $C_{19}H_{13}BrClNO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：401.9891. 實測值：401.9888；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-溴苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.15克，34.9%)，為白色固體。對 $C_{20}H_{17}BrClNO_3$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：434.0153. 實測值：434.0152.

實例23

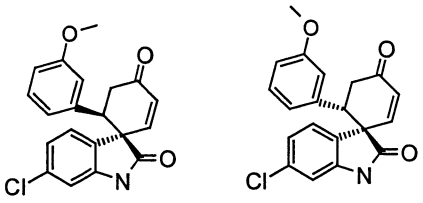
外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(2-吡啶基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(吡啶-2-基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.257克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(吡啶-2-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.013克，3.9%)，為白色非晶質。對 $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：325.0739. 實測值：325.0736.

實例 24

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-甲氧苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-甲氧苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-甲氧苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.29克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中，於140℃下反應60小時，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-甲氧苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.020克，5.6%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{16}ClNO_3$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：354.0892. 實測值：354.0891；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-甲氧苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.086克24.2%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{16}ClNO_3$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：354.0892. 實測值：354.0889.

實例 25

外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氟苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

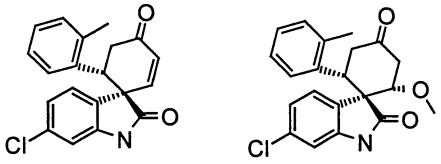


在密封管中，於E/Z-6-氯基-3-(3-氟苯基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.27克，1.0毫莫耳)在甲苯(50毫升)中之懸浮液內，添加試

劑(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)，並使反應混合物在140℃下攪拌24小時。使溶液冷卻至室溫，並將管件打開，且添加催化量之p-TSA。使反應混合物回流過夜。於溶劑蒸發後，使殘留物溶於CH_2Cl_2(100毫升)中，並以飽和$NaHCO_3$(20毫升)與鹽水洗滌，及脫水乾燥。於濃縮後，使殘留物藉急驟式管柱純化(在己烷中之5%-40% AcOEt)，獲得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-氟苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.17克，50.0%)，為白色非晶質。對$C_{19}H_{13}ClFNO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：342.0692. 實測值：342.0691.

實例26

外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(2-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(2-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

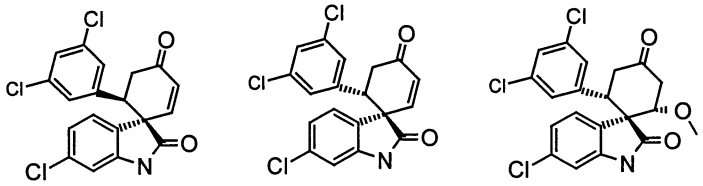


以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(2-甲基苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.27克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(2-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.016克4.6%)，為白色固體。對$C_{20}H_{16}ClNO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：338.0943. 實測值：338.0941；與外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(2-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.038克，

10.2%)，為白色非晶質。對 $C_{21}H_{20}ClNO_3$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：370.1205. 實測值：370.1205.

實例 27

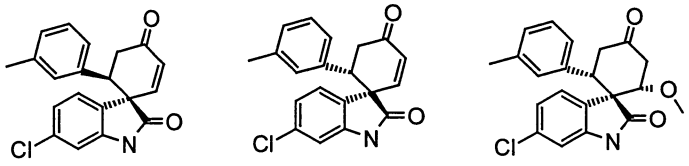
外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例 16 中所述方法之方式，使 E/Z-6-氯基-3-(3.5-二氯苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮 (0.32 克，1.0 毫莫耳) 與 (3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷 (0.21 克，1.2 毫莫耳) 在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (0.01 克，2.5%)，為白色固體。對 $C_{19}H_{12}Cl_3NO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：392.007. 實測值：392.006；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (0.091 克，23.3%)，為白色固體。對 $C_{19}H_{12}Cl_3NO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：392.007. 實測值：392.006；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3,5-二氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (0.176 克，41.9%)，為白色固體。對 $C_{20}H_{16}Cl_3NO_3$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：424.0269. 實測值：424.0269.

實例 28

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

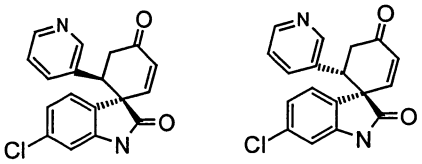


以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-甲基苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.27克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.016克，4.6%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{16}ClNO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：338.0943. 實測值：338.0943；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.101克，29.8%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{16}ClNO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：338.0943. 實測值：338.0943；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.117克，31.6%)，為白色非晶質。對$C_{20}H_{20}ClNO_3$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：370.1205. 實測值：370.1206.

實例 29

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(3-吡啶)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-吡啶)螺[5-環己

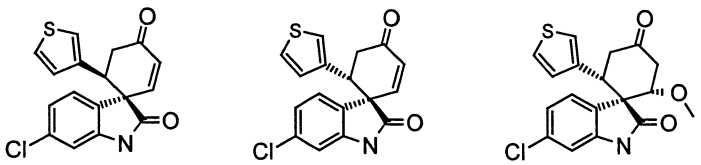
烯 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 之 製 備



以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.26克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(吡啶-3-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.010克，3.2%)，為白色非晶質。對 $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：325.0739. 實測值：325.0739；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-甲基苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.015克，4.6%)，為白色固體。對 $C_{18}H_{13}ClN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：325.0739. 實測值：325.0738.

實例30

外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮、外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

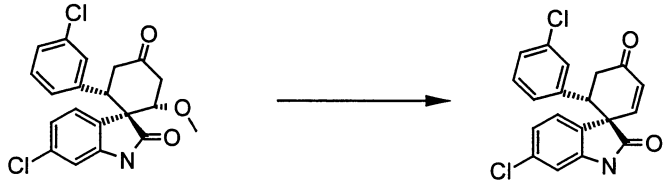


以類似實例16中所述方法之方式，使E/Z-6-氯基-3-(3-甲基苯亞甲基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮(0.26克，1.0毫莫耳)與(3-甲氧基

-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(0.21克，1.2毫莫耳)在甲苯中反應，而得外消旋-(1R,2R)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.024克，7.3%)，為白色非晶質。對$C_{17}H_{12}ClNO_2S$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：330.0350. 實測值：330.0351；外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.109克，32.9%)，為白色非晶質。對$C_{17}H_{12}ClNO_2S$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：330.0350. 實測值：330.0351；及外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(噻吩-3-基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.145克，40.3%)，為白色非晶質。對$C_{18}H_{16}ClNO_3S$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：362.0612. 實測值：362.0613.

實例31

外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮自外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備(圖式2)

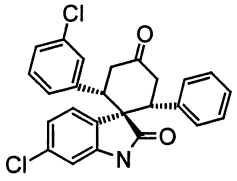


於外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(1.28克)在甲苯(10毫升)中之懸浮液內，添加試劑p-TSA，並將反應混合物以CEM微波(3x密封管件)在120℃下攪拌10分鐘。於冷卻至室溫後，藉過濾收集沉澱物，並以醚洗滌固體，且乾燥，獲得外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-

二酮(1.18克，100%)，為帶黃色固體。對$C_{19}H_{13}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：358.0396. 實測值：358.0394

實例32

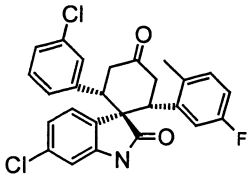
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-苯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備(圖式3)



於裝有隔片與攪拌棒塊之燒瓶中，使CuCl (17.6毫克，0.18毫莫耳)與Ph_3P (76.1毫克，0.21毫莫耳)之混合物懸浮於THF (2毫升)中。於氬氣及室溫下攪拌30分鐘後，以一份添加外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(100毫克，0.28毫莫耳)。再攪拌10分鐘後，在5分鐘期間，於0℃下，將苯基溴化鎂(3.0M，在醚中，0.28毫升，0.84毫莫耳)逐滴添加至所形成之混合物中。於氬氣及0℃至-10℃下攪拌1小時後，將反應混合物以冰浴攪拌過夜。然後，將飽和NH4Cl添加至反應混合物中。分離有機相。TLC/MS (AcOEt/己烷= 1/2)顯示所要產物之兩種異構物之混合物，且無SM。接著，將混合物藉急驟式管柱分離，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-苯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(85.6毫克，79.0%)，為白色固體。對$C_{25}H_{19}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：436.0866. 實測值：436.0864.

實例 33

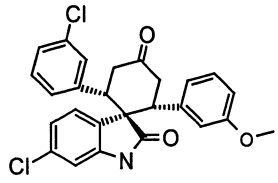
外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(5-氟基-2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與5-氟基-2-甲基苯基溴化鎂(0.5M，在THF中，0.84毫升，0.42毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(5-氟基-2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(24.9毫克，37.8%)，為白色固體。對$C_{26}H_{20}Cl_2FNO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：468.0928. 實測值：468.0928.

實例 34

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

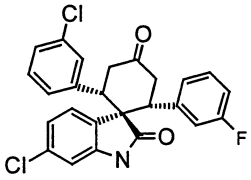


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與3-甲氧基苯基溴化鎂(1.0M，在THF中，0.70毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲氧基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲

哚]-2',4(1'H)-二酮 (40.4 毫克，61.9%)，為白色固體。對 $C_{26}H_{21}Cl_2NO_3$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：466.0971. 實測值：466.0971.

實例 35

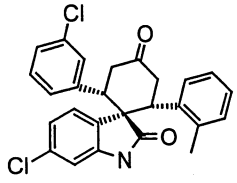
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) 與 3-氟苯基溴化鎂 (1.0M，在 THF 中，0.70 毫升，0.70 毫莫耳) 在 THF 中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (41.6 毫克，65.5%)，為白色固體。對 $C_{25}H_{18}Cl_2FNO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：454.0772. 實測值：454.0773.

實例 36

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

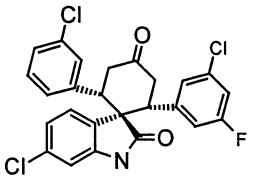


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) 與 2-甲基苯基溴化鎂 (2.0M，在醚中，0.35

毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(28.6毫克，45.3%)，為白色非晶質。對$C_{26}H_{21}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：450.1022. 實測值：450.1021.

實例37

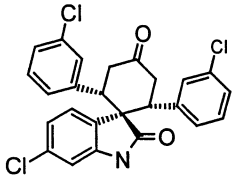
外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯基-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與3-氯基-5-氟苯基溴化鎂(0.5M，在THF中，1.40毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯基-5-氟苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(45.6毫克，66.6%)，為白色非晶質。對$C_{25}H_{17}Cl_3FNO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：488.0382. 實測值：488.0380.

實例38

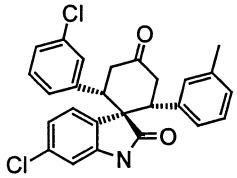
內消旋-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與3-氯苯基溴化鎂(0.5M，在THF中，1.40毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得內消旋-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(46.2毫克，70.1%)，為白色非晶質。對$C_{25}H_{18}Cl_3NO_2+H$ [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：470.0476. 實測值：470.0476.

實例39

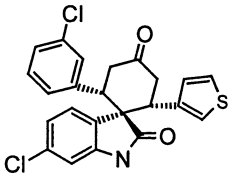
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與3-甲基苯基溴化鎂(1.0M，在THF中，0.70毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(43.8毫克，69.4%)，為白色非晶質。對$C_{26}H_{21}Cl_2NO_2+H$ [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：450.1022. 實測值：450.1019.

實例40

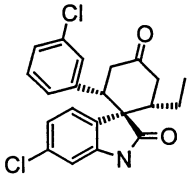
外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-亞硫醯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

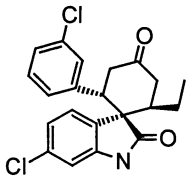


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與3-噻吩基碘化鎂(0.3M，在THF中，2.33毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(噻吩-3-基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(8.6毫克，13.9%)，為白色固體。對$C_{23}H_{17}Cl_2NO_2S$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：442.0430. 實測值：442.0429.

實例41

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



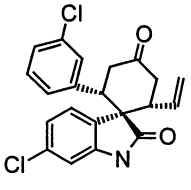


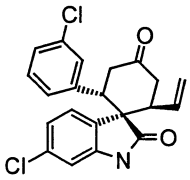
以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(100毫克，0.28毫莫耳)與溴化乙基鎂(1.0M，在THF中，0.3毫升，0.30毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(8.2毫克，7.6%)，為白色非晶質。對$C_{21}H_{19}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：388.0866. 實測值：388.0866. 與外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲

哚]-2',4(1'H)-二酮 (11.4 毫克，10.5%)，為白色非晶質。對 $C_{21}H_{19}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：388.0866. 實測值：388.0865.

實例 42

外消旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺 [環己烷 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺 [環己烷 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



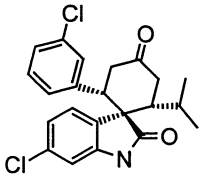
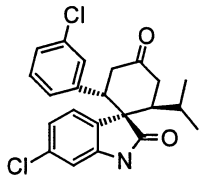


以類似實例 xx 中所述方法之方式，使外消旋 -(1R,2S)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)螺 [5-環己烯 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (50 毫克，0.14 毫莫耳) 與乙烯基溴化鎂 (1.0M，在 THF 中，0.70 毫升，0.70 毫莫耳) 在 THF 中反應，而得外消旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺 [環己烷 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (9.8 毫克，18.1%)，為白色非晶質。對 $C_{21}H_{17}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：386.0709. 實測值：386.0712：與外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺 [環己烷 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (14.5 毫克，26.9%)，為白色非晶質。對 $C_{21}H_{17}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$] 之 HRMS (ES^+) m/z 計算值：386.0709. 實測值：386.0707.

實例 43

外消旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯基 -2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺 [環己烷 -1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯基 -2-(3-氯

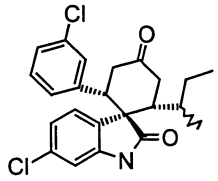
苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(100毫克，0.28毫莫耳)與異丙基溴化鎂(1.0M，在THF中，0.56毫升，0.56毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(18.3毫克，16.9%)，為白色非晶質。對$C_{22}H_{21}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：402.1022. 實測值：402.1021. 與外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(15.6毫克，14.4%)，為白色非晶質。對$C_{22}H_{21}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：402.1022. 實測值：402.1021.

實例44

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

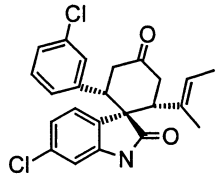


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與第二-丁基溴化鎂(16%，在THF中，0.70毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-

氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(15.6毫克，31.2%)，為非對映異構物混合物，為白色非晶質。對$C_{23}H_{23}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：416.1179. 實測值：416.1179.

實例45

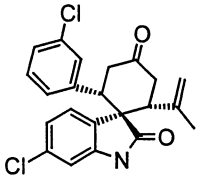
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基-丙烯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與1-甲基-丙烯基溴化鎂(0.5M，在THF中，1.40毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基-丙烯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(15.2毫克，30.0%)，為單一異構物，為白色非晶質。對$C_{23}H_{21}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：414.1022. 實測值：414.1022.

實例46

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

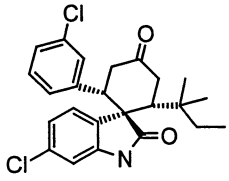


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯

基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與異丙烯基溴化鎂(0.5M，在THF中，1.40毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(28.6毫克，56.4%)，為單一異構物，為白色非晶質。對$C_{22}H_{19}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：400.0866. 實測值：400.0866.

實例47

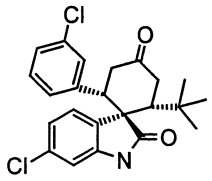
外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1,1-二甲基-丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與1,1-二甲基丙基氯化鎂(1.0M，在THF中，0.70毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1,1-二甲基-丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(18.2毫克，30.3%)，為單一異構物，為白色非晶質。對$C_{24}H_{25}Cl_2NO_2$ + H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：430.1335. 實測值：430.1333.

實例48

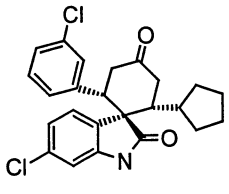
外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(第三-丁基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備

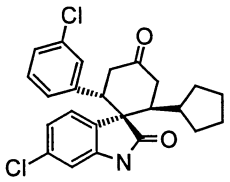


以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與第三-丁基丙基氯化鎂(1.0M，在THF中，0.70毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1,1-二甲基-丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(15.5毫克，26.6%)，為單一異構物，為白色非晶質。對$C_{23}H_{23}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：416.1179. 實測值：416.1178.

實例49

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備



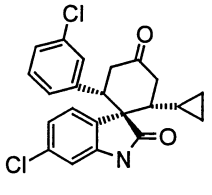


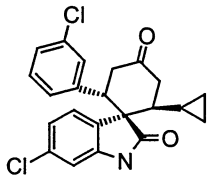
以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與環戊基溴化鎂(2.0M，在醚中，0.35毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(19.6毫克，32.7%)，為白色固體。對$C_{24}H_{23}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：428.1179. 實測值：428.1180. 與外

消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(6.2毫克，10.3%)，為白色非晶質。對$C_{24}H_{23}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：428.1179. 實測值：428.1178.

實例50

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮之製備





以類似實例xx中所述方法之方式，使外消旋-(1R,2S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(50毫克，0.14毫莫耳)與環丙基溴化鎂(0.5M，在THF中，1.4毫升，0.70毫莫耳)在THF中反應，而得外消旋-(1S,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(19.8毫克，35.4%)，為白色固體。對$C_{22}H_{19}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：400.0866. 實測值：400.0865, 與外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(17.1毫克，30.5%)，為白色固體。對$C_{22}H_{19}Cl_2NO_2$+ H [$(M+H)^+$]之HRMS (ES^+) m/z計算值：400.0866. 實測值：400.0866.

實例51

活體外活性檢測

化合物抑制p53與MDM2蛋白質間之交互作用之能力，係藉由HTRF（均勻時間解析螢光）檢測度量，其中重組GST-標記之MDM2係結合至類似p53之MDM2-交互作用區域之肽(Lane等人）。GST-MDM2蛋白質與p53-肽（於其N-末端上經生物素化）之結合，係藉由銪(Eu)-標識之抗-GST抗體與鏈黴胺基酸-共軛之別藻藍素(APC)間之FRET（螢光共振能轉移）記錄。

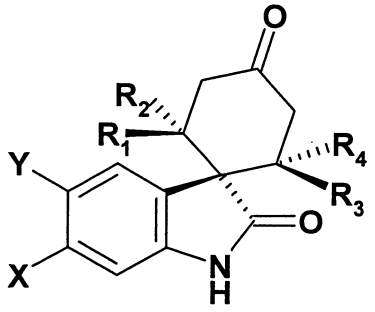
試驗係在黑色平底384-井板(Costar)中，於40微升總體積中施行，其含有：90 nM生物素化肽，160毫微克/毫升GST-MDM2, 20 nM鏈黴胺基酸-APC (PerkinElmerWallac), 2 nM Eu-標識之抗-GST-抗體(PerkinElmerWallac), 0.2% 牛血清白蛋白(BSA), 1 mM二硫基蘇糖醇(DTT)及20 mM Tris-硼酸鹽鹽水(TBS)緩衝劑，按下述進行：將在反應緩衝劑中之10微升GST-MDM2 (640毫微克/毫升工作溶液)添加至各井中。添加10微升經稀釋之化合物(在反應緩衝劑中之1：5稀釋液)至各井中，藉振盪混合。添加反應緩衝劑中之20微升生物素化之p53肽(180 nM工作溶液)至各井中，並於振盪器上混合。在37℃下培養1小時。添加20微升鏈黴胺基酸-APC與Eu-抗-GST抗體混合物(6 nM Eu-抗-GST與60 nM鏈黴胺基酸-APC工作溶液)在具有0.2% BSA之TBS緩衝劑中，於室溫下振盪30分鐘，並使用能夠TRF之板讀取器在665與615毫微米下讀取(Victor 5, Perkin Elmer Wallac)。若未指定，則試劑係購自Sigma化學公司。

顯示本發明生物學活性之IC_{50}，係展示低於約10 μM之活性，如後文於下表中所示：

實例	IC50 (μM) 0.2% BSA	% 抑制 最大值
18	2.8	84.6
22	3.7	81.5
24	2.6	91.6
26	2.8	90.5
29	0.8	99.6
30	5.2	79.9
31	3.9	84.5
32	1.6	95.3
33	6.6	73.6
34	1.1	99.0
35	4.0	88.3
36	3.6	86.7
38	1.4	94.4
39	1.1	94.1
40	1.5	90.3
41	0.3	99.0
42	0.2	99.0
43	1.4	98.9

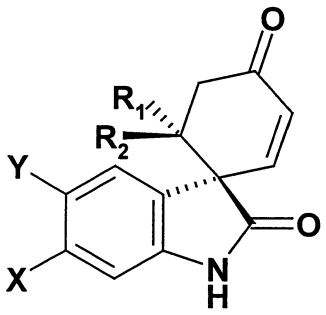
五、中文發明摘要：

本發明係提供以下通式之化合物



I

Ia 與

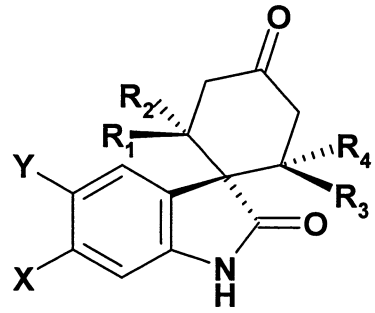


Ib

其中X, Y, R_1, R_2, R_3及R_4均如本文所述。此等化合物顯示抗癌活性。

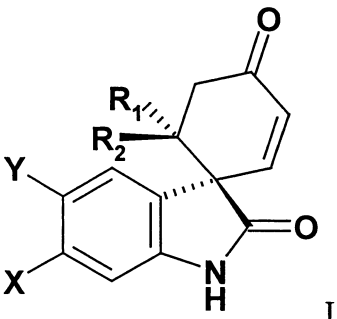
六、英文發明摘要：

There are provided compounds of the general formulas



I

Ia and

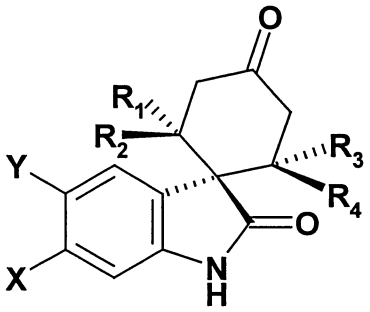


Ib

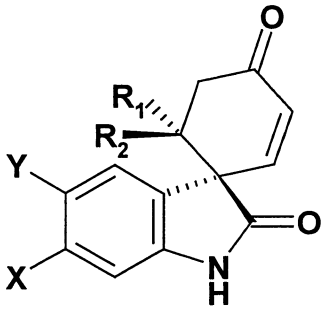
wherein X, Y, R_1, R_2, R_3 and R_4 are as described herein. The compounds exhibit anticancer activity

十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物



Ia 或



Ib

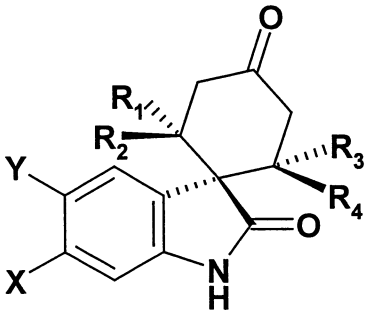
其中

X係選自包括氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基、環丙基，

Y為氫，

R_1, R_2, R_3及R_4係選自包括氫、低碳烷基與低碳烷氧基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、環烷基、經取代之環烷基、環烯基及經取代之環烯基，其附帶條件是，R_1/R_2或R_3/R_4之一為氫，而另一個不為氫，及其藥學上可接受之鹽類與酯類。

2. 一種下式化合物



Ia

其中

X為鹵素，

Y為氫，

R_2為氫，

R_4為氫，且

R_1與R_3係選自包括氫、低碳烷基與低碳烷氧基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、環烷基、經取代之環烷基、環烯基及經取代之環烯基，其附帶條件是，R_1/R_3之一為間-鹵素取代之苯基，具有或未具有進一步取代，及其藥學上可接受之鹽類與酯類。

3. 如請求項2之化合物，其中

X為氟、氯或溴，

Y為氫，

R_2為氫，

R_4為氫，且

R_1/R_3之一為間-鹵素取代之苯基，具有或未具有進一步取代，而R_1/R_3之另一個係選自包括低碳烷基與經取代之低碳烷基、低碳烯基、經取代之低碳烯基、芳基、經取代之芳基。

4. 如請求項1之化合物，其係選自包括

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(4-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯基-2-氟苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氰基苯基)-6-甲氧基螺[環己

烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(3-溴 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(2-甲 基 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(3,5-二 氯 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 基 -2-(3-甲 基 苯 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2R,6S)-6'-氯 基 -2-(3-噻 吩 基)-6-甲 氧 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ， 及

外 消 旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-苯 基 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 。

5. 如 請 求 項 1 之 化 合 物 ，其 係 選 自 包 括

外 消 旋 -(1S,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-(5-氟 基 -2-甲 基 苯 基)螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-(3-甲 氧 基 苯 基)螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-(3-氟 苯 基)螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1S,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-(2-甲 基 苯 基)螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

外 消 旋 -(1S,2S,6R)-6'-氯 基 -2-(3-氯 苯 基)-6-(3-氯 基 -5-氟 苯 基) 螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吲 哚]-2',4(1'H)-二 酮 ，

內消旋-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(3-亞硫醯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，及

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮。

6. 如請求項1之化合物，其係選自包括

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-乙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基丙基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基-丙烯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-異丙烯基螺[環己

烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(1,1-二甲基-丙基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-(第三-丁基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

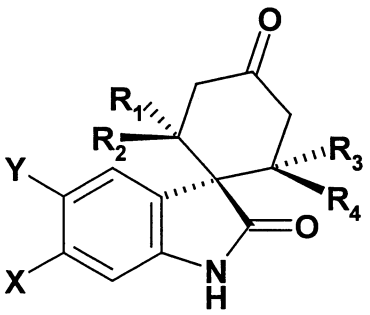
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環戊基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，

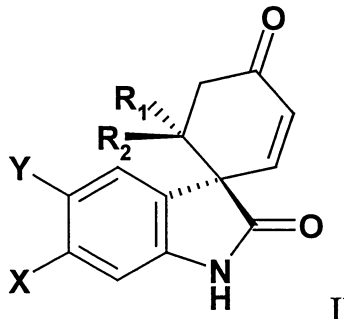
外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮，及

外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯基-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮。

7. 一種醫藥配方，其包含以下之化合物



Ia 或



Ib

其中

X係選自包括氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基、環丙基，

Y為氫，

R_1, R_2, R_3及R_4係選自包括氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代之低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、

環烷基、經取代之環烷基、環烯基及經取代之環烯基，其附帶條件是，R_1/R_2或R_3/R_4之一為氫，而另一個不為氫，及其藥學上可接受之鹽類與酯類，伴隨著藥學上可接受之賦形劑。

8. 一種如請求項1至6中任一項之化合物於藥劑製備上之用途。

9. 如請求項8之用途，其中藥劑可用於治療或控制細胞增生病症，包括腫瘤學病症。

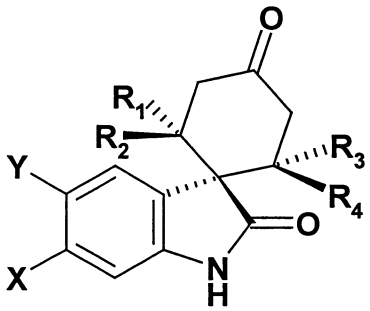
10. 如請求項9之用途，其中腫瘤學病症為固態腫瘤，包括乳房、結腸、肺臟及前列腺腫瘤。

七、指定代表圖：

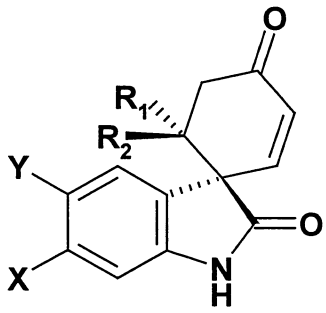
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



Ia 或



Ib