

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D209/96

A61K 31/40



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96198579.8

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1106384C

[22] 申请日 1996.10.24 [21] 申请号 96198579.8

[30] 优先权

[32] 1995.10.24 [33] FR [31] 95/12533

[86] 国际申请 PCT/FR96/01666 1996.10.24

[87] 国际公布 WO97/15556 法 1997.5.1

[85] 进入国家阶段日期 1998.5.26

[71] 专利权人 萨诺费合成实验室

地址 法国巴黎

[72] 发明人 L·弗隆 G·加斯亚

C·斯拉德尔-勒加尔 G·瓦勒特

[56] 参考文献

CN-1107467A 1995.08.30 C07D209/34

EP-636609A 1995.02.01 C07D209/34

WO9315051A 1993.08.05

审查员 冯吾战

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

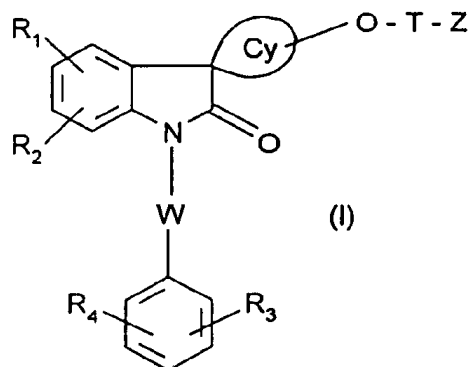
代理人 王 杰

权利要求书 9 页 说明书 57 页

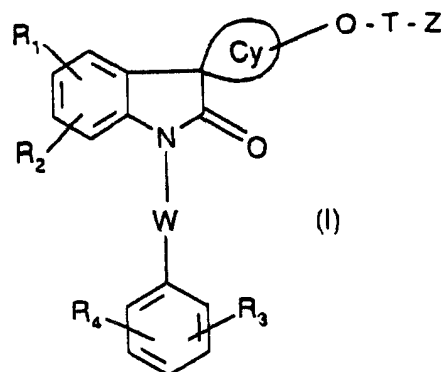
[54] 发明名称 二氢吲哚-2-酮衍生物,其制备方法及其药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及下式二氢吲哚-2-酮衍生物:其中:W代表-CH₂-或-SO₂-基团;Cy与其所键连的碳一起形成非芳香性的饱和或不饱和C₃-C₁₂烃环,该环可视具体情况而定稠合或被一个或多个(C₁-C₇)烷基取代,所述取代基可以在同一碳原子上取代一次或多次,或者被C₃-C₆螺环烷基取代;T代表(C₁-C₄)亚烷基,该亚烷基可视具体情况而定被(C₃-C₆)亚环烷基间断,所述亚烷基视具体情况而定被(C₁-C₃)烷基在同一碳原子上取代一次或多次;或者T代表直接连键;Z尤其代表氨基;R₁和R₂,以及R₃和R₄,或为氢或者为诸如卤素,烷基等取代基。本发明化合物可用作对后叶加压素和/或后叶催产素受体具有亲和性的药物。



1. 下式化合物或其药用盐或水合物:



其中:

- R_1 和 R_2 各自独立地代表氢; 羟基; 卤素; $(C_1 - C_7)$ 烷基; $(C_1 - C_7)$ 多氟代烷基; $(C_1 - C_7)$ 烷氧基; $(C_1 - C_7)$ 烷硫基; $(C_1 - C_7)$ 多氟代烷氧基; $(C_3 - C_7)$ 环烷氧基; $(C_3 - C_7)$ 环烷硫基; 其中环烷基含 3~7 个碳原子的环烷基甲氧基或环烷基甲硫基; 苯氧基; 苄氧基; 硝基; 或氰基;

- R_3 和 R_4 , 彼此独立地取代苯基一次或多次, 且各自独立地代表氢; 卤素; $(C_1 - C_7)$ 烷基; $(C_2 - C_7)$ 链烯基; $(C_1 - C_7)$ 多卤代烷基; 苯基或苄基; 氰基; 硝基; 基团 $-NR_5R_6$; 羟基氨基; 羟基; 基团 OR_7 ; 基团 SR_7 ; 基团 $-COOR_8$, 基团 $-CONR_9R_{10}$; 或基团 $-CSNR_9R_{10}$, R_3 和 R_4 基团中至少一个不为氢;

- R_5 和 R_6 各自独立地代表氢; $(C_1 - C_7)$ 烷基; $(C_2 - C_7)$ 链烯基; 苯基; 苄基; $(C_1 - C_7)$ 烷基羰基; $(C_1 - C_7)$ 烷基硫代羰基; $(C_3 - C_7)$ 环烷基羰基; $(C_3 - C_7)$ 环烷基硫代羰基; 苯甲酰基; 噻吩基羰基; 呋喃基羰基; $(C_1 - C_7)$ 烷氧基羰基; 苯氧基羰基; 苄氧基羰基; 氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基, 它们为未取代的或被 R_9 和 R_{10} 取代; 或者 R_5 和 R_6 与它们所键连的氮原子一起形成选自吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 二氢吡啶基, 吡啶基和哌啶基的杂环基;

- R_7 代表 $(C_1 - C_7)$ 烷基; $(C_2 - C_7)$ 链烯基; 苯基; 苄基; $(C_3 - C_7)$ 环烷基; $(C_1 - C_7)$ 多氟代烷基; 甲酰基; $(C_1 - C_7)$ 烷

基羧基；苯甲酰基；或苄基羧基；

- R_8 代表氢；($C_1 - C_7$) 烷基；苯基；或苄基；

- R_9 和 R_{10} 各自独立地代表氢；($C_1 - C_7$) 烷基；($C_1 - C_7$) 多氟代烷基；($C_2 - C_7$) 链烯基；任选地被羟基($C_1 - C_4$) 烷基取代的($C_3 - C_7$) 环烷基；吡啶基；苯基；噻吩基；呋喃基；或者 R_9 和 R_{10} 与它们所键连的氮原子一起形成选自吡咯烷基，哌啶基或哌嗪基的杂环基，它们为未取代的或被($C_1 - C_4$) 烷基取代；或($C_4 - C_7$) 氮杂环烷基；

- W 代表 $-CH_2-$ 或 $-SO_2-$ 基团；

- Cy 与其所键连的碳一起形成 $C_3 - C_{12}$ 的环烷基，该环烷基任选地稠合或被一个或多个($C_1 - C_7$) 烷基取代，所述取代基可以在同一碳原子上取代一次或多次，或者被 $C_3 - C_6$ 螺环烷基取代；

- T 代表($C_1 - C_4$) 亚烷基，该亚烷基任选地被($C_3 - C_6$) 亚环烷基间断，所述亚烷基任选地被($C_1 - C_3$) 烷基在同一碳原子上取代一次或多次；或者 T 代表直接连键；

- Z 代表 $-NR_{11}R_{12}$ 基团； $-^+NR_{11}R_{12}$ ($C_1 - C_4$) 烷基(A^-)，(A^-) 为阴离子； $-N(O)R_{11}R_{12}$ ； $-COOR_{11}$ ； $-NR_{11}COR_{12}$ ；苄氧羰基氨基； $-CONR_{11}R_{12}$ ；应当理解，当 T 代表亚甲基或直接连键时， Z 不能代表 $-NR_{11}R_{12}$ ； $-^+NR_{11}R_{12}$ ($C_1 - C_4$) 烷基； $-N(O)R_{11}R_{12}$ ； $-NR_{11}COR_{12}$ ；苄氧羰基氨基；

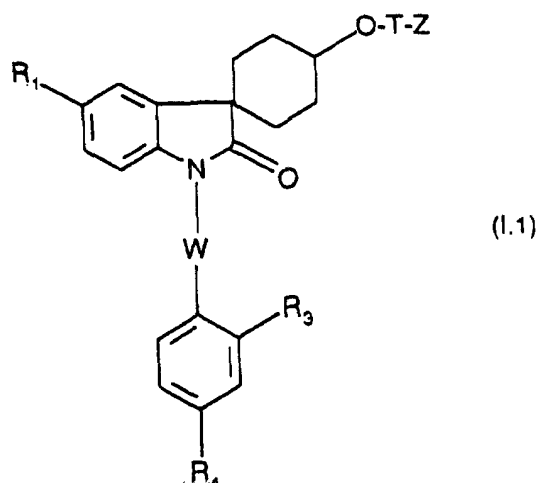
- R_{11} 和 R_{12} 各自独立地代表氢；($C_1 - C_7$) 烷基；($C_1 - C_4$) 烷氧基；($C_3 - C_7$) 环烷基；苯基；($C_1 - C_3$) 亚烷基环烷基，其中环烷基为 $C_3 - C_7$ 环烷基，或($C_1 - C_3$) 亚烷基苯基，所述各基团任选地被 R_{13} 单-或多取代；

或者 R_{11} 和 R_{12} 与它们所键连的氮原子一起任选地形成选自如下的杂环：氮杂环丁，吡咯烷，哌啶，哌嗪，哌嗪酮，吗啉，吗啉酮，硫代吗啉和六氢化吡嗪因杂环，这些杂环任选地被 R_{13} 单-或多取代；或形成选自硫代吗啉 1, 1-二氧化物或硫代吗啉 1-氧化物；或者 R_{12} 代表吡咯烷酮或哌啶酮；

- R_{13} 代表羟基; ($C_1 - C_4$) 烷基; ($C_1 - C_4$) 烷氧基; 巯基; ($C_1 - C_4$) 烷硫基; ($C_1 - C_4$) 烷基亚硫酸基; ($C_1 - C_4$) 烷基磺酰基; 苄氧基; 羟基烷氧基; 其中 R_{14} 和 R_{15} 各自独立地代表氢或 ($C_1 - C_4$) 烷基或 ($C_1 - C_4$) 烷氧基羰基或苄氧羰基的 $-NR_{14}R_{15}$; 羧基; ($C_1 - C_4$) 烷氧基羰基; 苄氧基羰基; 苄氧羰基; 氨基甲酰基; 脒基; 胍基; 咪唑基; 噻吩基; 吡啶基; 吡咯基; 或四氢异喹啉基;

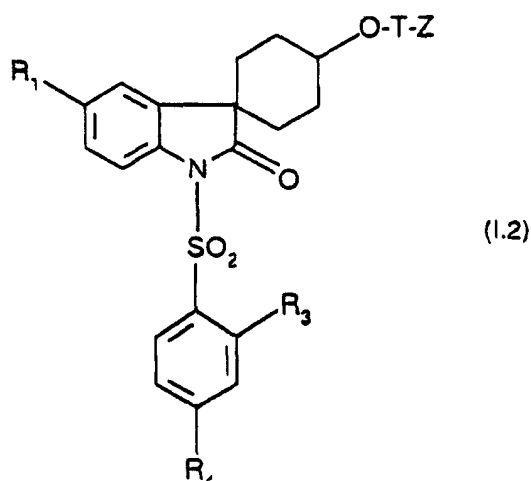
作为取代基 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ 的组成部分的苯基可以未被取代, 被(C_{1-7})烷基、(C_{1-7})烷氧基、三氟甲基、卤素单取代或二取代或者被(C_{1-7})烷基、(C_{1-7})烷氧基或卤素三取代。

2. 权利要求 1 的下式化合物或其药用盐或水合物:



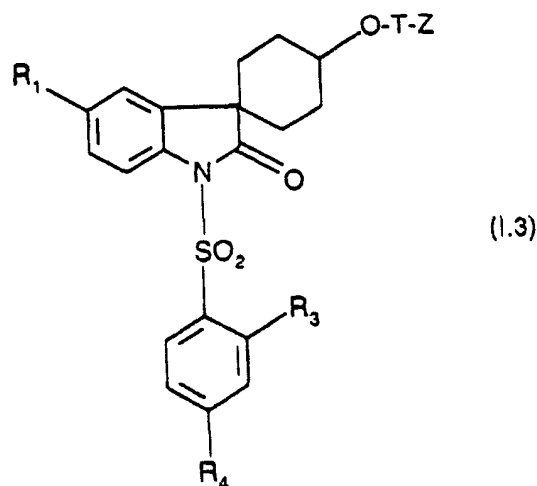
其中: R_1, R_3, R_4, W, T 和 Z 如权利要求 1 中式 (I) 所定义。

3. 权利要求 1 的下式化合物或其药用盐或水合物:



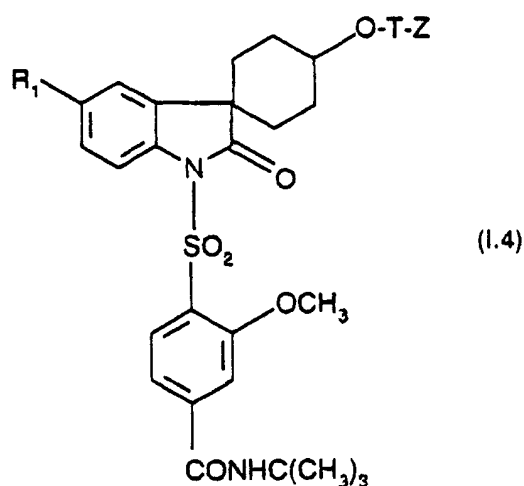
其中: R_1 、 R_3 、 R_4 、 T 和 Z 如权利要求 1 中式 (I) 所定义。

4. 权利要求 1 的下式化合物或其药用盐或水合物:



其中 R_1 、 R_3 和 R_4 如权利要求 1 中式 (I) 所定义, T 代表 ($C_1 - C_3$) 亚烷基, 以及 Z 代表氨基, 2-羟乙基氨基, 2-(2-羟基)乙氧基乙基氨基, 吗啉基或羧基。

5. 权利要求 1 的下式化合物或其药用盐或水合物:



其中: R_1 、 T 和 Z 如权利要求 1 中式 (I) 所定义。

6. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于它是:

*5-氯-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-氨基乙氧基)环己烷]-1-[4-(4-N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-

酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(N-甲基-N-(2-羟基乙基)氨基乙氧基)环己烷)]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苄基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-(4-羧基甲氧基环己烷)-1-(4-N-叔丁基氨基甲酰基-2-甲氧基苯磺酰基)二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔戊基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-羧基乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔戊基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-1-[4-(N', N'-二乙基脲基)-2-甲氧基苯磺酰基]-3-螺-[4-(2-二甲氨基乙氧基)环己烷]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(4-乙氧基哌啶子基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-甘氨酸氨基乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(N, N-二甲基甘氨酸氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-氧-3-螺-[4-(N-(3-二甲基氨基丙基)氨基甲酰基甲氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(4-二甲氨基丁酰基氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(2-羟基乙基氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(L-γ-谷氨酰氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(L-焦谷氨酰氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

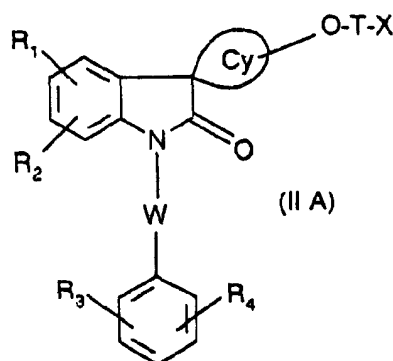
*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮;

或其药用盐或水合物。

7.权利要求1的式(1)化合物、其药用盐或水合物的制备方法,其特征在于:

(1)当 $Z=NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 与 R_{12} 如(I)所限时:

(Ia)当基团 R_{11} 与 R_{12} 至少其中之一不为氢时,使下式化合物



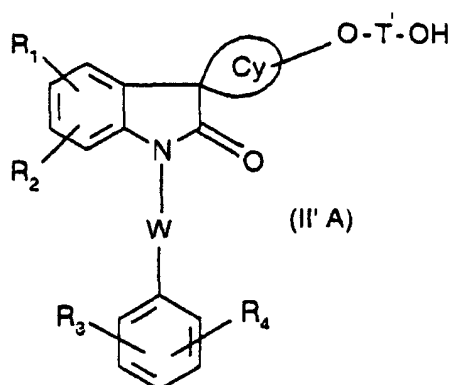
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W 、 Cy 和 T 如式(I)定义,且其中 X 为卤素或磺酸衍生物,

在选自二甲基甲酰胺、四氢呋喃或乙腈的溶剂中,于0-120℃温度下

与式 ZH 所示衍生物反应;

(I b) 当 R_{11} 与 $R_{12}=H$ 时, 其中 X 为叠氮基的化合物 (IIA) 被还原为氨基;

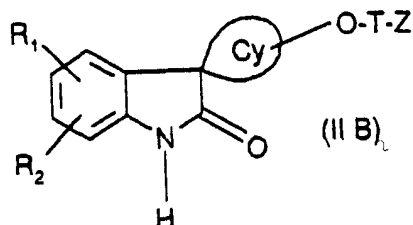
(2) 或者, 当 $Z=-COOH$ 时, 将下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 W 、 R_3 、 R_4 和 Cy 定义如 (I) 定义, 而 T' 则代表 $T-CH_2-$,

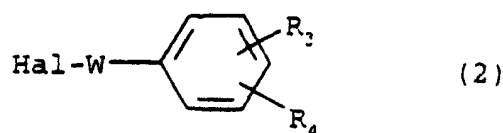
于 $0-100^\circ C$ 在酸性溶剂中与碱金属重铬酸盐或碱金属或碱土金属高锰酸盐反应;

(3) 或者在金属氢化物或碱金属醇盐存在下, 在无水溶剂中使下式化合物:



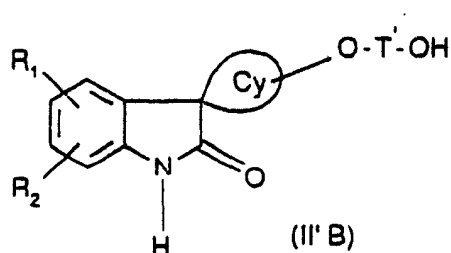
其中 R_1 、 R_2 、 Cy 、 T 和 Z 如 (I) 定义,

与下式 (2) 化合物于 $-40^\circ C \sim 25^\circ C$ 的温度下反应:

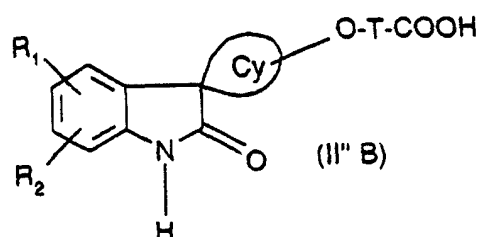


其中 W 、 R_3 和 R_4 如 (I) 定义, 且 Hal 代表卤原子;

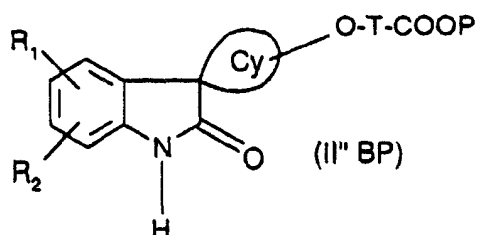
(4) 或者, 当 $Z=-COOH$ 时, 氧化下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 和 Cy 如 (I) 定义, 且 T' 代表 $T-CH_2-$, 然后将如此得到的下式所示酸:



其中 R_1 、 R_2 、 Cy 和 T 如 (I) 定义,
用羧酸保护基任选地加以保护, 以得到下式中间体:



其中 R_1 、 R_2 、 Cy 和 T 如 (I) 定义, 而 P 则代表选自烷基, 叔丁基或苄基的保护基, 最后, 将此化合物 (II''BP) 与式 (2) 衍生物进行作用, 在脱保护后, 得到式 (I) 化合物或其药用盐或水合物。

8. 药物组合物, 其中含有作为活性成分的权利要求 1 的式 (I) 化合物或其药用盐或水合物。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述活性成分为权利要求 2 的式 (I.1) 化合物或其药用盐或水合物。

10. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述活性成分为权利要求 3 的式 (I.2) 化合物或其药用盐或水合物。

11. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述活性成分为权利要求 4 的式 (I.3) 化合物或其药用盐或水合物。

12. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述活性成分为权利要求 5

的式 (I.4) 化合物或其药用盐或水合物。

13. 权利要求 8 的药物组合物, 其中所述活性成分为权利要求 6 的化合物。

二氢吡啶 - 2 - 酮衍生物, 其 制备方法及其药物组合物

本发明涉及新的二氢吡啶 - 2 - 酮衍生物和它们的制备方法。这些新衍生物对后叶加压素和/或后叶催产素受体具有亲和性, 并因而可用作药物组合物的活性成分。

后叶加压素是一种以其具有抗利尿作用和调节动脉血压作用而公知的激素。这种激素刺激几种不同类型受体, 即 V_1 (V_{1a} , V_{1b} 或 V_3), V_2 。这些受体位于肝脏, 血管(冠状血管, 肾血管或脑血管), 血小板, 肾脏, 子宫, 肾上腺, 中枢神经系统或垂体内。后叶催产素具有类似于后叶加压素的肽结构。后叶催产素受体也见于子宫的平滑肌上; 此外, 在乳腺的肌上皮细胞上, 中枢神经系统内和肾脏内也有这些受体存在。下列文献和文章中描述了不同种类受体的定位: Jard S. et al., "Vasopressin and Oxytocin Receptors: an Overview in Progress", Endocrinology, Imura H. 和 Shizume K., 出版: Excerpta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188; Presse Medicale, 1987, 16(10), 481-485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114(6), 617-632 和 Pharmacol. Rev., 1991, 43(1), 73-108。因此, 后叶加压素可行使激素, 心血管, 肝脏, 肾脏, 抗利尿和聚集作用, 而且对中枢和外周神经系统, 子宫和肠部分以及眼和肺系统也产生作用。后叶催产素参与分娩, 泌乳及性行为。

后叶加压素 V_2 受体拮抗剂(也称作"AVP - 2 - 拮抗剂"或" V_2 拮抗剂")可被推荐为强效利尿药, 它们对肾脏再吸收水分产生特异性作用, 而不象临床上常规使用的利尿药(如速尿或双氢氯噻嗪)所诱导的那样会导致电解质(Na^+ 或 K^+)损失。后一类常规使用的利尿药在长期施用后会引引起低钾血和低钠血症。

第一代精氨酸后叶加压素 V_2 受体拮抗剂(以下称作 AVP) OPC - 31260 目前正处于临床研究过程中。与常规利尿药如速尿相比, OPC -

31260 的作用表明这种化合物能选择性促进水性利尿,并且在高剂量下对离子物排泄没有作用,或作用非常低,这种情况无论是对动物 (Yoshitaka Y. et al., Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787-791) 还是对人 (Akihiro O. et al., J. Clin. Invest., 1993, 92, 2653-2659, 和 Akihiro O. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 272, 546-551) 都如此。

文献中业已描述了一些二氢吡啶-2-酮衍生物。作为例子可提及的文献包括: ZA 专利 830952, 该文献描述了可用作抗高血压药的二氢吡啶-2-酮衍生物, 它们能抑制转化酶; FR1,509,373, 该文献描述了对钾排泄有作用的利尿化合物。

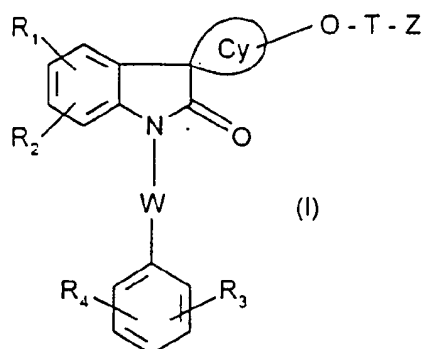
一些专利申请或专利中也描述了一系列对后叶加压素和/或后叶催产素受体具有亲和性的非肽类化合物。这些专利可提及的包括, 例如, EP 382,185, 该文献描述了喹诺酮衍生物, 它们为后叶加压素拮抗剂, 适用作血管舒张药, 降压药, 利尿药和抗血小板凝聚剂; EP 444,945, 该文献描述了特别适用于治疗痛经的螺哌啶衍生物; EP514,667, 该文献描述了苯并吡啶庚因衍生物, 它们特别适用于治疗肾功能障碍, 低钠血症, 糖尿病或者用于治疗 and 预防高血压和用于抑制血小板聚集; JP 03127732 描述了可用作后叶加压素拮抗剂的吡啶衍生物。

苄基或磺酰基二氢吡啶衍生物及吡啶衍生物也被称作后叶加压素拮抗剂。迄今为止, 可提及的文献有 EP 469,984, EP 526,348, EP 636,608, EP 636,609, WO 93/15051 和 WO 95/18105, 但这些文献中并没有描述对 AVP-2 受体有选择地产生生活性的化合物。

现已发现, 某些二氢吡啶酮类化合物对后叶加压素和/或后叶催产素受体具有优越的亲和性。这些新二氢吡啶-2-酮类化合物一般为强效选择性 AVP-2-拮抗剂。此外, 考虑到它们的结构, 特别是存在各种极性官能团 (尤其是成盐官能团), 这些分子在水中易分散和/或易溶解, 从而使它们具有改进的药物活性, 并且也使得注射用药物剂型的制备成为可能。

因此, 本发明一方面提供新的下式二氢吡啶-2-酮类化合物,

及其盐，溶剂化物或水合物：



其中：

- R_1 和 R_2 各自独立地代表氢；羟基；卤素；(C₁ - C₇) 烷基；(C₁ - C₇) 多氟代烷基；(C₁ - C₇) 烷氧基；(C₁ - C₇) 烷硫基；(C₁ - C₇) 多氟代烷氧基；(C₃ - C₇) 环烷氧基；(C₃ - C₇) 环烷硫基；环烷基甲氧基或环烷基甲硫基，其中的环烷基含 3~7 个碳原子；苯氧基；苄氧基；硝基；或氰基；

- R_3 和 R_4 彼此独立地取代苯基一次或多次并且各自独立地代表氢；卤素；(C₁ - C₇) 烷基；(C₂ - C₇) 链烯基；(C₁ - C₇) 多卤代烷基；苯基或苄基；氰基；硝基；-NR₅R₆；羟氨基；羟基；OR₇；SR₇；-COOR₈，-CONR₉R₁₀；或-CSNR₉R₁₀， R_3 和 R_4 基团中至少一个不为氢；

- R_5 和 R_6 各自独立地代表氢；(C₁ - C₇) 烷基；(C₂ - C₇) 链烯基；苯基；苄基；(C₁ - C₇) 烷基羰基；(C₁ - C₇) 烷基硫代羰基；(C₃ - C₇) 环烷基羰基；(C₃ - C₇) 环烷基硫代羰基；苯甲酰基；噻吩基羰基；呋喃基羰基；(C₁ - C₇) 烷氧基羰基；苯氧基羰基；苄氧基羰基；氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基，它们为未取代的或被 R_9 和 R_{10} 取代，或者 R_5 和 R_6 与它们所键连的氮原子一起形成选自吡咯烷基，吡咯啉基，吡咯基，二氢吡啶基，吡啶基和哌啶基的杂环基；

- R_7 代表 (C₁ - C₇) 烷基；(C₂ - C₇) 链烯基；苯基；苄基；(C₃ - C₇) 环烷基；(C₁ - C₇) 多氟代烷基；甲酰基；(C₁ - C₇) 烷基羰基；苯甲酰基；或苄基羰基；

- R_8 代表氢；(C₁ - C₇) 烷基；苯基；或苄基；

- R_9 和 R_{10} 各自独立地代表氢; ($C_1 - C_7$) 烷基; ($C_1 - C_7$) 多氟代烷基; ($C_2 - C_7$) 链烯基; 任选地被羟基 ($C_1 - C_4$) 烷基取代的 ($C_3 - C_7$) 环烷基; 吡啶基; 苯基; 噻吩基; 呋喃基; 或者 R_9 和 R_{10} 与它们所键连的氮原子一起形成选自吡咯烷基, 哌啶基或哌嗪基的杂环基, 它们为未取代或被 ($C_1 - C_4$) 烷基取代; 或 ($C_4 - C_7$) 氮杂环烷基;

- W 代表 $-CH_2-$ 或 $-SO_2-$ 基团;

- Cy 与其所键连的碳一起形成非芳香性饱和或不饱和 $C_3 - C_{12}$ 烃环, 该环任选地稠合或被一个或多个 ($C_1 - C_7$) 烷基取代, 所述取代基可以在同一碳原子上取代一次或多次, 或者被 $C_3 - C_6$ 螺环烷基取代;

- T 代表 ($C_1 - C_4$) 亚烷基, 该亚烷基任选地被 ($C_3 - C_6$) 亚环烷基间断, 所述亚烷基任选地被 ($C_1 - C_3$) 烷基在同一碳原子上取代一次或多次; 或者 T 代表直接连键;

- Z 代表 $-NR_{11}R_{12}$; $-^+NR_{11}R_{12}$ ($C_1 - C_4$) 烷基 (A^-), (A^-) 为阴离子, 优选 Cl^- , Br^- , I^- 或 $CH_3SO_4^-$; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-COOR_{11}$; $-NR_{11}COR_{12}$; 苄氧羰基氨基; $-CONR_{11}R_{12}$; 应当理解, 当 T 代表亚甲基或直接连键时, Z 不能代表 $-NR_{11}R_{12}$; $-^+NR_{11}R_{12}$ ($C_1 - C_4$) 烷基; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-NR_{11}COR_{12}$; 苄氧羰基氨基;

- R_{11} 和 R_{12} 各自独立地代表氢; ($C_1 - C_7$) 烷基; ($C_1 - C_4$) 烷氧基; ($C_3 - C_7$) 环烷基; 苯基; ($C_1 - C_3$) 亚烷基环烷基, 其中环烷基为 $C_3 - C_7$ 环烷基, 或 ($C_1 - C_3$) 亚烷基苯基, 所述各基团任选地被 R_{13} 单-或多取代;

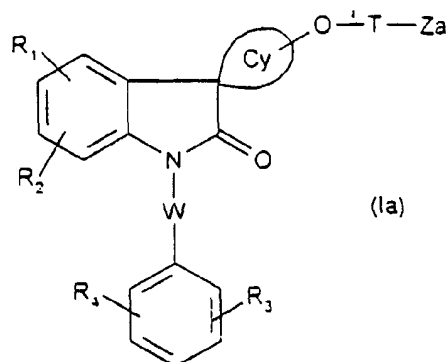
或者 R_{11} 和 R_{12} 任选地与它们所键连的氮原子一起形成选自如下的杂环: 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 哌嗪, 哌嗪酮, 吗啉, 吗啉酮, 硫代吗啉和六氢化吡啶因杂环, 这些杂环任选地被 R_{13} 单-或多取代; 或选自硫代吗啉 1, 1-二氧化物或硫代吗啉 1-氧化物的杂环; 或者 R_{12} 代表吡咯烷酮或哌啶酮。

- R_{13} 代表羟基; ($C_1 - C_4$) 烷基; ($C_1 - C_4$) 烷氧基; 硫羟基;

(C₁ - C₄) 烷基硫基; (C₁ - C₄) 烷基亚硫酰基; (C₁ - C₄) 烷基磺酰基; 苄氧基; 羟基烷氧基; NR₁₄R₁₅, 其中 R₁₄ 和 R₁₅ 各自独立地代表氢或 (C₁ - C₄) 烷基或 (C₁ - C₄) 烷氧基羰基或苄氧基羰基; 羧基; (C₁ - C₄) 烷氧基羰基; 苄氧基羰基; 苄氧基羰基; 氨基甲酰基; 脒基; 胍基; 咪唑基; 噻吩基; 吡啶基; 吲哚基; 或四氢异喹啉基。

其中 R₁ 与 R₄ 为氢的化合物 (I) 属于已知化合物并且其中 -O-T-Z 为 -O-N- 或 -O-CH₂-N- 的化合物不稳定并且不属于本发明范畴。

这些化合物之中, 优选下式 (Ia) 所示的化合物及其盐;



其中:

- R₁ - R₄, W, T 和 Cy 的定义如同上式 (I) 化合物;
- Z 代表 -NR₁₁R₁₂; -⁺NR₁₁R₁₂ (C₁ - C₄) 烷基 (A⁻), (A⁻) 为阴离子, 优选 Cl⁻, Br⁻, I⁻ 或 CH₃SO₄⁻; -N(O)R₁₁R₁₂; -COOR₁₁; -NR₁₁COR₁₂; 苄氧羰基氨基; -CONR₁₁R₁₂;

- R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地代表氢; (C₁ - C₇) 烷基; C₁ - 4 烷氧基; (C₃ - C₇) 环烷基; 苯基; (C₁ - C₃) 亚烷基环烷基, 其中环烷基为 C₃ - C₇ 环烷基, 或 (C₁ - C₃) 亚烷基苯基, 所述各基团任选地被 R₁₃ 单-或多取代;

或者 R₁₁ 和 R₁₂ 任选地与它们所键连的氮原子一起形成选自如下的杂环: 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 哌嗪, 哌嗪酮, 吗啉, 吗啉酮, 硫代吗啉和六氢化吡啶因杂环, 这些杂环可视具体情况而定被 R₁₃ 单-或多取代; 或选自硫代吗啉 1, 1 - 二氧化物或硫代吗啉 1 - 氧化物的杂环;

- R₁₃ 代表羟基; (C₁ - C₄) 烷氧基; 硫羟基; (C₁ - C₄) 烷基硫基; (C₁ - C₄) 烷基亚硫酰基; (C₁ - C₄) 烷基磺酰基; -NR₁₄R₁₅, 其中

R_{14} 和 R_{15} 各自独立地代表氢或 $(C_1 - C_4)$ 烷基; 羧基; 氨基甲酰基; 脒基; 胍基; 咪唑基; 噻吩基; 吡啶基; 吲哚基; 或四氢异喹啉基。

同样优选上述式 (Ia) 化合物的溶剂化物和水合物。

在式 (Ia) 化合物中, 当 T 代表亚甲基或直接连键时, Z 不能为 $-NR_{11}R_{12}$; $-^+NR_{11}R_{12}$ ($C_1 - C_4$) 烷基; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-NR_{11}COR_{12}$; 苄氧羰基氨基。

根据本发明, “ $(C_1 - C_7)$ 烷基”或“ $(C_1 - C_6)$ 烷基”应理解是指分别含有 1 - 7 个碳原子或 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基。

非芳香性 $C_3 - C_{12}$ 烃环任选地包括萜烯类, 饱和或不饱和的、稠合或桥连的、单-或多环基。这些基团任选地被 $(C_1 - C_4)$ 烷基) 单-或多取代。单环基包括环烷基, 例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基和环十二烷基。多环基包括例如降冰片烷, 金刚烷, 全氢化茚, 降冰片烯, 二氢化非那烯 (phenalene), 二环 [2.2.1] 庚烷, 二环 [3.3.1] 壬烷或三环 [5.2.1.0^{2,6}] 癸烷。

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 和 R_{12} 取代基中的苯基部分可以是未取代的, 被 $(C_1 - C_7)$ 烷基 (优选甲基), 三氟甲基, $(C_1 - C_7)$ 烷氧基 (优选甲氧基或乙氧基), 或卤素单-或二取代的, 或者被 $(C_1 - C_7)$ 烷基, $(C_1 - C_7)$ 烷氧基或卤素三取代。

根据本发明, 卤素应理解为是指选自氟, 氯, 溴或碘的原子, 优选氟或氯。

如果本发明化合物含有一个或多个不对称碳原子, 则本发明包括该化合物的旋光异构体。

如果本发明化合物显示出轴向平伏型或 $Z - E$ 型立体异构现象, 则本发明包括该化合物的所有立体异构体。

本发明式 (I) 化合物的盐包括与能够使式 (I) 化合物适当分离或结晶的无机或有机酸形成的盐, 这些酸如苦味酸, 草酸或旋光酸如酒石酸, 二苯甲酰基酒石酸, 扁桃酸或樟脑磺酸, 以及与可形成生理上可接受的盐的无机酸或有机酸形成的盐如盐酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐, 硫酸氢盐, 磷酸二氢盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 2-萘磺酸盐

或对-甲苯磺酸盐。

式 (I) 化合物的盐还包括与有机或无机碱形成的盐, 如碱金属或碱土金属盐 (如钠、钾或钙盐, 优选钠和钾盐), 或者与胺如三乙醇胺 (trometamol) 形成的盐, 或者与精氨酸, 赖氨酸或任何生理上可接受的胺形成的盐。

式 (I) 化合物及反应中间体分子中视具体情况而定存在的官能团可以用能保证预期化合物定向合成的保护基加以永久性或临时性保护。

对于胺, 醇, 酚, 硫醇或羧酸来讲, 临时性保护基包括 Greene T. W. 和 Wuts P. G. M. 在《有机合成中的保护基》中 [John Wiley and Sons 出版, 1991] 和《保护基》, Kocienski P. J., 1994, Georg Thieme Verlag 中所述的基团。

例如, 可提及临时保护基, 对于胺有: 苄基, 氨基甲酸酯, (如可在酸介质中裂解的叔丁氧基羰基, 或可通过氢解裂解的苄氧基羰基); 对于羧酸, 则包括烷基酯, 如可在碱性或酸性介质中水解的甲基、乙基或叔丁基酯, 或可被氢解的苄基酯; 对于醇或酚, 包括如四氢吡喃基, 甲氧基甲基, 或甲基乙氧基甲基, 叔丁基和苄基醚, 并可参考上述《保护基》所描述的一般公知方法。

根据本发明, 优选使用能够在酸性介质中或在中性介质中通过氢解裂解的临时保护基。

永久性保护基是指在上述裂解条件下为稳定的并能存在于最终产物中的那些保护基。这类 O - 保护基或 N - 保护基包括 (C₁ - C₇) 烷基或苯基。永久性 N - 保护基还包括 (C₁ - C₅) 链烷酰基和芳酰基, 如苯甲酰基。

化合物 (I) 可包含在随后的某个或多个其它阶段产生的其它官能团的前体基团。

式 (I) 化合物中的各种极性官能团, 特别是能够改善在水中溶解性和/或分散性的成盐官能团优选由 - T - Z 基团携带。

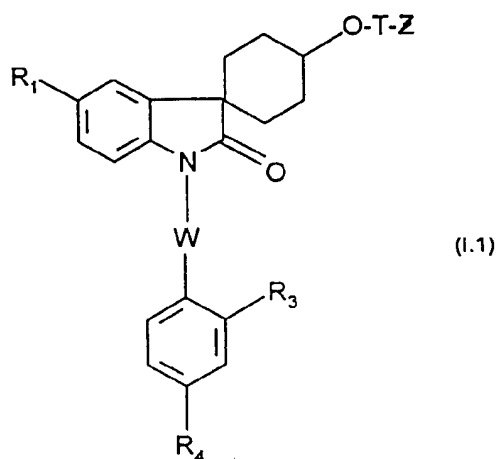
其中 R₁ 取代基位于二氢吡啶 - 2 - 酮的 5 位上且 R₂ 代表氢的式 (I) 化合物为优选的化合物。

同样优选的是其中 R_1 位于 5 - 位上并代表氯原子或乙氧基且 R_2 代表氢的式 (I) 化合物。

其中 R_3 代表氢或甲氧基且 R_4 代表位于苯环 4 - 位上的甲氧基, 二乙基脲基, 叔戊基氨基甲酰基和叔丁基氨基甲酰基的式 (I) 化合物为优选的化合物, 其中, 更优选其中 R_3 位于 2 - 位上的化合物。

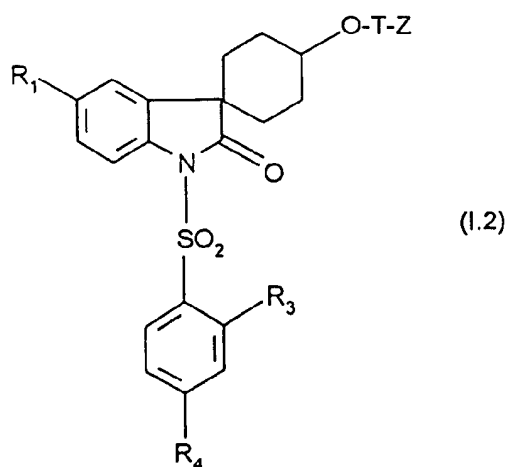
同样优选的是其中 Cy 代表环己烷且 - O - T - Z 基团位于所述环己烷中相对于螺碳原子的 4 - 位上的式 (I) 化合物。

特别优选下式化合物及其盐, 溶剂化物或水合物:



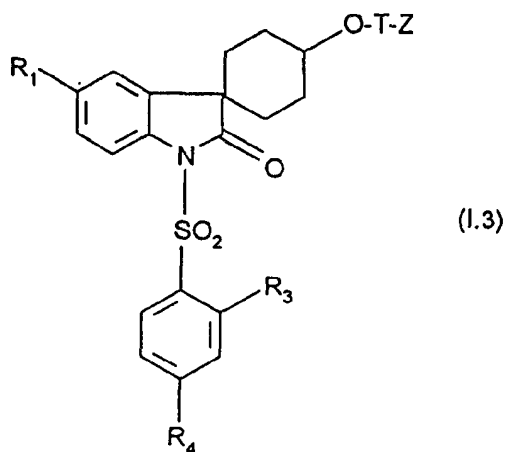
其中 R_1 , R_3 , R_4 , W, T 和 Z 的定义如同 (I)。

更特别优选下式化合物及其盐, 溶剂化物或水合物:



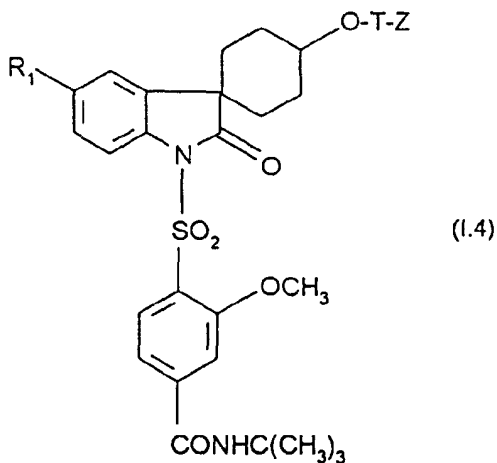
其中 R_1 , R_3 , R_4 , W , T 和 Z 的定义如同 (I)。

尤其优选下式化合物及其盐, 溶剂化物或水合物:



其中 R_1 , R_3 和 R_4 的定义如同 (I), T 代表 $(C_1 - C_3)$ 亚烷基且 Z 代表氨基, 2-羟基乙基氨基, 2-(2-羟基)乙氧基乙基氨基, 吗啉基或羧基。

进一步地优选下式化合物及其盐, 溶剂化物或水合物:



其中 R_1 , T 和 Z 的定义如同 (I)。

其中 Z 的定义如同 Z_a 的式 (I.1), (I.2), (I.3) 和 (I.4) 化合物及其盐也为优选的化合物。同样这些化合物的溶剂化物和水合物也为优选的化合物。

尤其优选地，在式(I.1)，(I.2)，(I.3)和(I.4)化合物中：

- R₁代表氯原子或乙氧基，
- T代表(C₁ - C₃)亚烷基且Z代表氨基，2-羟基乙基氨基，2-(2-羟基)乙氧基乙基氨基，吗啉基或羧基。

同样优选定义如下的式(I.1)，(I.2)，(I.3)化合物，其中：

- R₁代表氯原子或乙氧基；
- R₃代表氢或甲氧基；
- R₄代表甲氧基，二乙基脲基，叔戊基氨基甲酰基和叔丁基氨基甲酰基。

优选其中T代表(C₁ - C₃亚烷基)以及Z代表氨基，2-羟基乙基氨基，2-(2-羟基)乙氧基乙基氨基，吗啉基或羧基的化合物。

尤其优选其中Cy代表环己烷且O-T-Z基团位于所述环己烷中相对于螺碳4-位上的式(I)，(I.1)，(I.2)，(I.3)和(I.4)化合物，特别是下列化合物：

* 5-氯-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮；

* 5-乙氧基-3-螺-[4-(2-氨基乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮；

* 5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(N-甲基-N-(2-羟基乙基)氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮；

* 5-乙氧基-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苄基]二氢吡啶-2-酮；

* 5-乙氧基-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]-3-螺-[4-(2-吗啉代乙氧基)环己烷]-二氢吡啶-2-酮；

* 5-乙氧基-3-螺-(4-羧基甲氧基环己烷)-1-(4-

N - 叔丁基氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基苯磺酰基) 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 羧基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - [4 - (N', N' - 二乙基脲基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 二甲氨基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 乙氧基哌啶子基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 甘氨酸氨基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (N, N-二甲基甘氨酸氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 氯 - 3 - 螺 - [4 - (N - (3 - 二甲基氨基丙基) 氨基甲酰基甲氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 二甲氨基丁酰基氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (2 - 羟基乙基氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮;

* 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (- L - γ - 谷氨酸氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯

磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

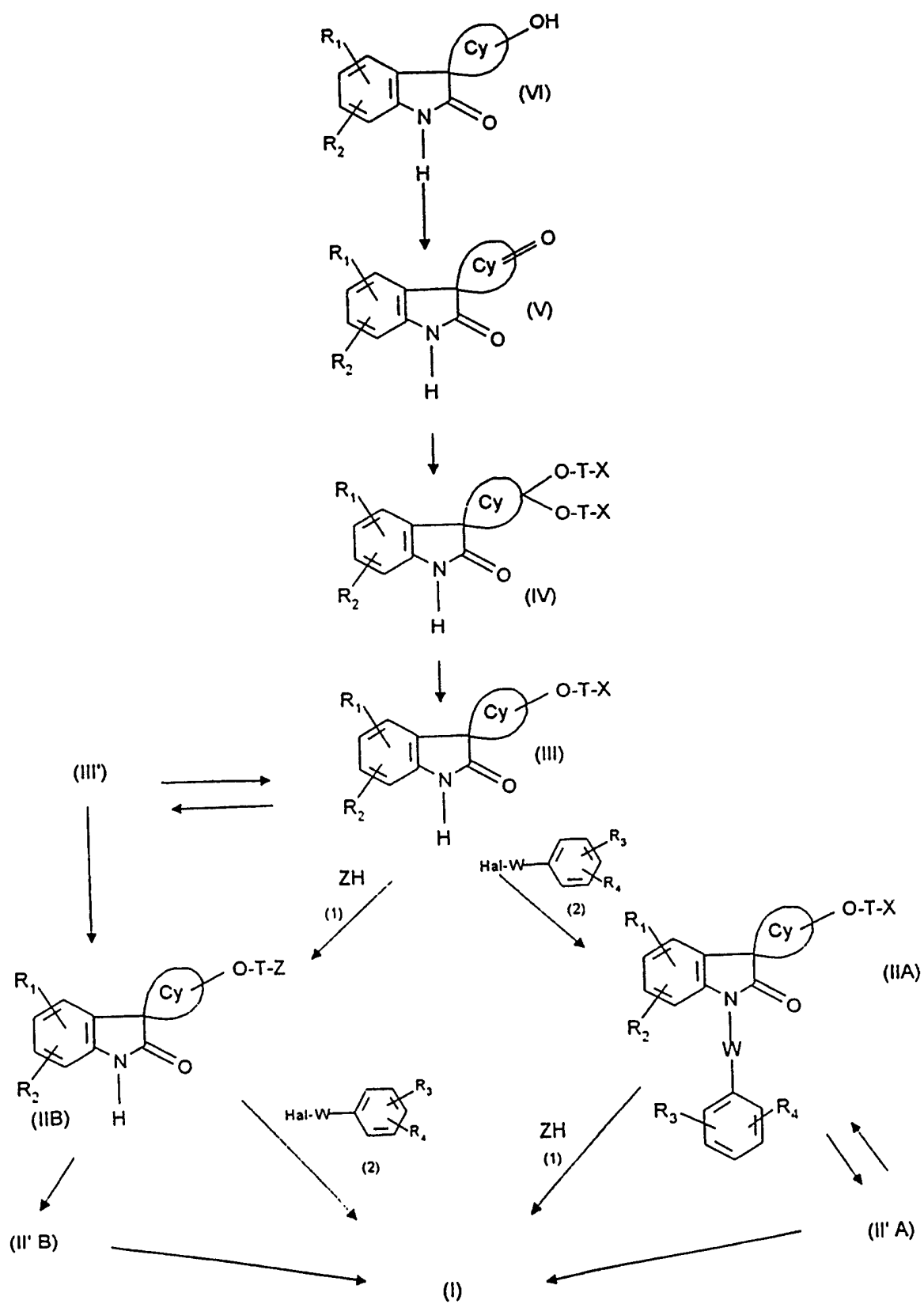
*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(1-焦谷氨酰氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

*5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮;

以及它们的可药用盐, 溶剂化物或水合物而且都特别适合用于药物制剂中。

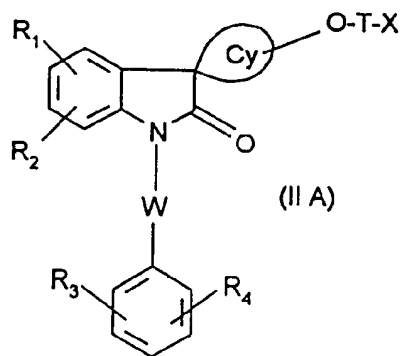
本发明化合物可按照下述流程1 制备。

流程 1



本发明还涉及式 (I) 化合物的制备方法, 其特征为:

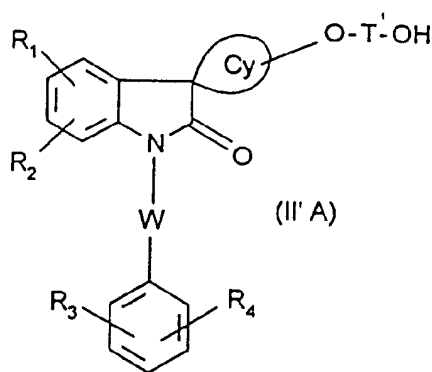
(1) 将下式化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Cy 和 T 的定义如同式 (I), 且其中的 X 为离核基团, 如卤素 (优选溴, 氯或碘), 或磺酸衍生物, 如甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基,

在极性溶剂如二甲基甲酰胺, 四氢呋喃或乙腈中, 于 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下与式 ZH (1) 所示衍生物反应, 其中 Z 的定义如同含有能够置换 X 的亲核基团的式 (I) 中所述, 例如伯胺或仲胺, 优选仲胺; 或者 X 代表可还原基团, 如叠氮基, 该基团随后可还原成氨基;

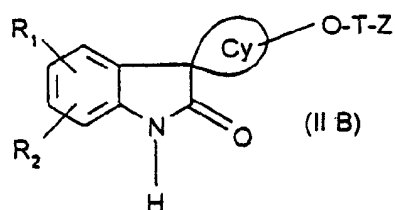
(2) 或者, 当 $Z = -\text{COOH}$ 时, 将下式化合物:



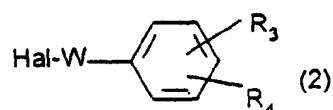
其中 R_1 , R_2 , W , R_3 , R_4 和 Cy 的定义如同 (I), T' 代表 $T - \text{CH}_2 -$, 与氧化剂如氧化铬在酸溶剂如稀乙酸中于 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应, 与碱金属重铬酸盐或碱金属或碱土金属的高锰酸盐反应;

(3) 或者在金属氢化物, 例如氢化钠, 或碱金属醇盐, 例如叔丁

醇钾存在下, 在无水溶剂如四氢呋喃中使下式化合物:

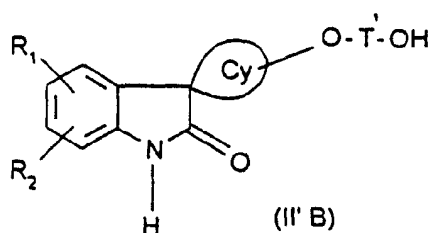


其中 R_1 , R_2 , Cy , T 和 Z 的定义如同 (I),
与下式 (2) 化合物于 $-40^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ 下反应:

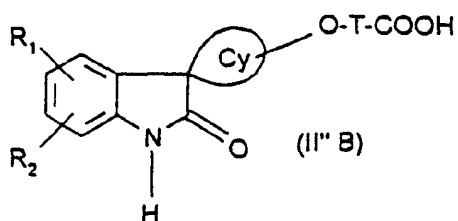


其中 W , R_3 和 R_4 的定义如同 (I), 且 Hal 代表卤原子.

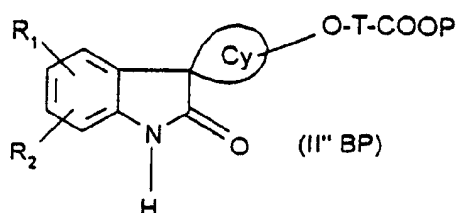
(4) 或者, 当 $Z = -\text{COOH}$ 时, 使下式化合物:



其中 R_1 , R_2 和 Cy 的定义如同 (I), 且 T' 代表 $T - \text{CH}_2 -$,
与上面 (II'A) 转化成 (I) 部分所述的氧化剂反应, 然后将如此得到的下式酸:

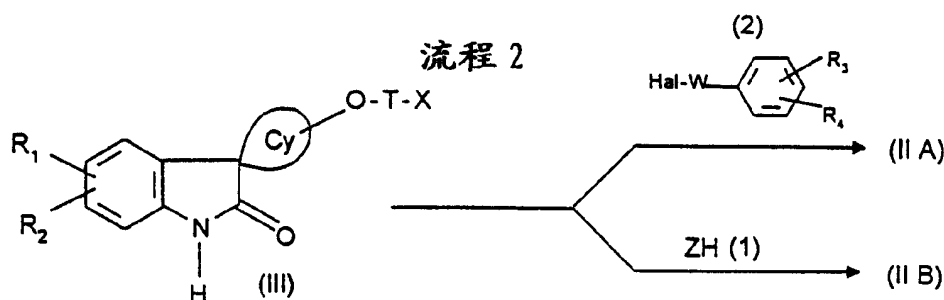


其中 R_1 , R_2 , Cy 和 T 的定义如同 (I),
用羧酸保护基任选地保护, 以得到下式中间体:



其中 R_1 , R_2 , Cy 和 T 的定义同 (I), 而 P 则代表选自烷基, 如叔丁基或苄基的保护基, 最后, 将此化合物 (II' BP) 与式 (2) 衍生物进行作用, 在脱保护后, 得到式 (I) 化合物; 随后任选地用本领域技术人员公知的技术将其转化成盐。

化合物 (IIA) 和 (IIB) 可按照下述流程 2 由化合物 (III) 制备:



化合物 (IIA) 的制备方法如下: 在金属氢化物如氢化钠, 或碱金属醇盐, 如叔丁醇钾存在下, 在无溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中, 于 -40°C ~ 25°C 下, 使二氢吲哚-2-酮 (III) 与苯磺酰卤反应 (当 W 代表 $-\text{SO}_2-$ 基团时), 或与苄基卤反应 (当 W 代表 $-\text{CH}_2-$ 基团时)。

化合物 (IIA) 还可以按照公知的一般方法由醇 (II'A) 制备。例如, 可提及的包括: 采用 Angew. Chem. Int. Ed., 1975, 14, 801 中的三苯膦/四氯化碳体系, 或 Carbohydr. Res., 1978, 61, 511 中的吡啶存在下的三苯膦/ $\text{C}(\text{Hal})_4$ 体系, 其中 Hal 代表卤素, 或者通过在碱存在下在惰性溶剂中与芳基-或烷基磺酰卤反应制备。X 基团可相互转化, 例如, 按照 J. Chem. Soc., 1949, 326 中所述, 通过与碱金属碘化物如碘化钠反应, 磺酸酯基可转化成卤化物, 如碘衍生物。当 X 代表卤素时, 通过用硝酸根离子取代, 随后按照 J. Med. Chem., 1995, 38, 130-136 中所述的方法在金属催化剂如钯/炭存在下还原, 可以将

卤化物 (IIA) 转化成醇 (II'A) 。

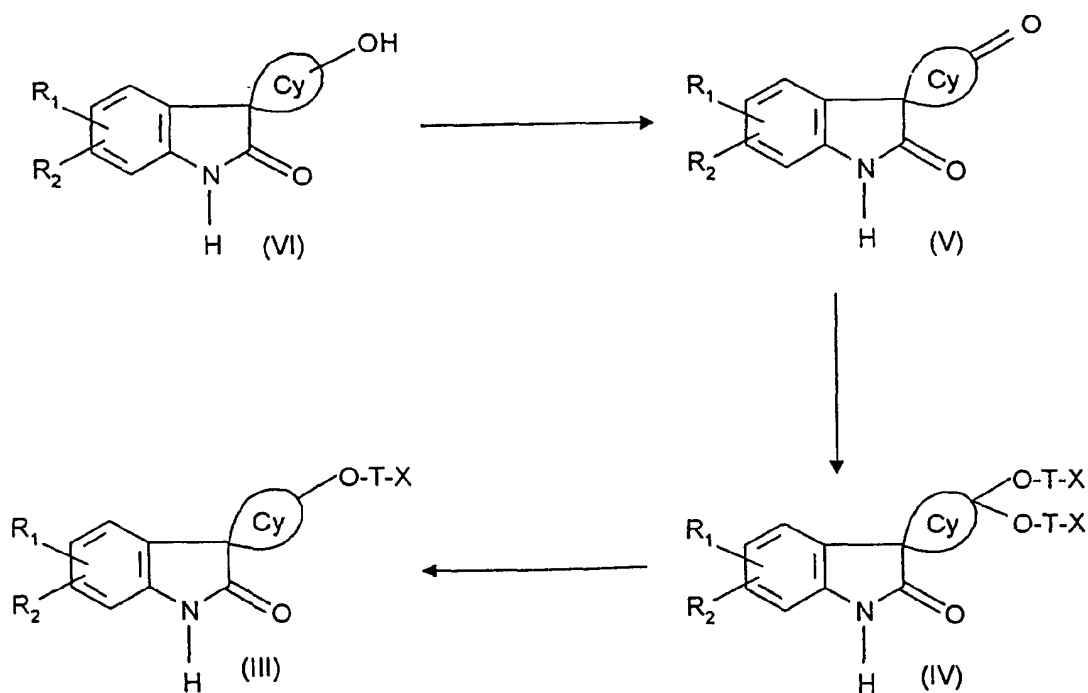
式 (II'A) 化合物还可以通过在上面化合物 (III) 转化成 (IIA) 中所述的条件下以相应的二氢吲哚 - 2 - 酮 (III') 为原料通过和反应物 (2) 进行反应来制备。 (III') 中的醇基按照 EP 636, 608 所述用保护基 (例如甲基或四氢吡喃基) 临时保护 (化合物 III'P) 。

化合物 (IIB) 可按下述方法制备: 在极性溶剂如二甲基甲酰胺, 四氢呋喃或乙腈中, 于 0 - 120 °C 下, 根据离核基团和亲核基团的性质, 选用 ZH 衍生物 (1) (例如伯或仲胺) 取代二氢吲哚 - 2 - 酮 (III) 中的离核基团 X。

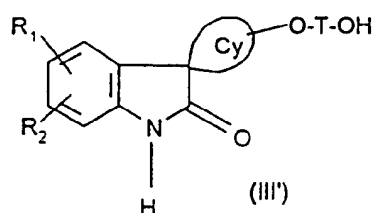
其中 - T - Z 代表 - T - COOH 的化合物 (IIB) 可以按照上面转化 (II'A) 成 (I) 过程中所述的条件氧化其中 T' 代表 - T - CH₂ - 的醇 (III') 来制备。

化合物 (III) 是新的, 并构成了本发明的一部分。它们可按照下述反应流程 3 制备:

流程 3



因此, 二氢吲哚-2-酮 (III) 可如下所述制备: 在温和条件下, 例如按照 J. Org. Chem., 1987, 52, 2594-2596 中所述的方法, 利用硼氢化锌在三甲基甲硅烷基氯存在下在醚或氯化烃溶剂 (例如二氯甲烷) 中还原缩醛 (IV) 得到, 或者按照 J. Org. Chem., 1993, 58, 6756-6765 中所述的方法, 利用二甲硫·BH₃ 复合物在三氯甲磺酸三甲基硅存在下在醚或三氯甲烷中还原缩醛 (IV) 得到, 或者按照上面转化 (II'A) 成 (IIA) 部分所述的方法, 由下式醇 (III') 制得:

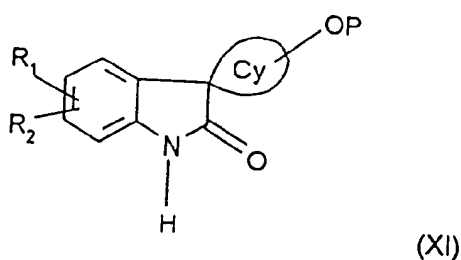


其中 R₁, R₂, Cy 和 T 的定义如同 (I)。

缩醛 (IV) 可在脱水介质中, 利用酸催化剂, 经过公知的反应由酮 (V) 和醇制得。该制备可按照合成 (Synthesis), 1972, 419 中所述通过共沸除水方式或在分子筛存在下进行。

酮 (V) 可如下制备: 按照本领域技术人员公知的例如采用氧化剂的不同方法由相应的仲醇 (VI) 制备, 例如在乙酸介质中采用氧化铬或在惰性溶剂如乙酸乙酯或二氯甲烷中采用氧化铬复合物如氯铬酸吡啶鎓进行, 或者通过水解缩醛 (IV') 制得。

醇 (VI) 可由其中羟基被例如甲氧基甲基或四氢吡喃基保护的相应化合物制得。这些化合物描述于 EP 636,608 中或者用类似方法得到。将如此保护的下式化合物:

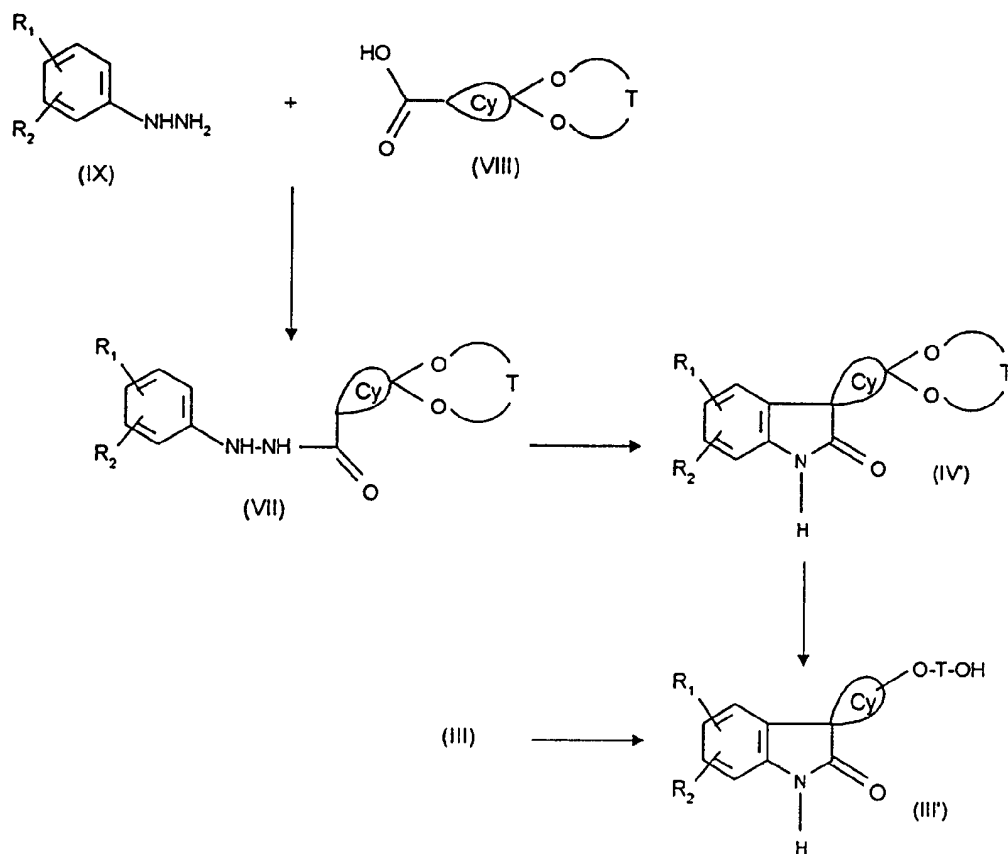


于 -5 °C 至 70 °C 下在醇如甲醇或乙醇中, 或在醚如四氢呋喃中进行盐

酸水解。

化合物 (III') 可按照下述流程 4 制备:

流程 4



就由缩醛 (IV) 制备化合物 (III) 而论, 化合物 (III') 可由环状缩醛 (IV'), 如二氧戊环制得, 而其中的环状缩醛 (IV') 则由酰肼 (VII) 制备。

按照上面转化化合物 (IIA) 形成化合物 (II'A) 部分早已描述的方法, 也可以将卤化物 (III) 转化成 (III')。

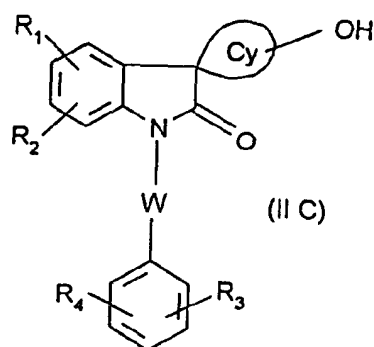
与按照上面所述方法进行的化合物 (II'A) 转化成化合物 (IIA) 的部分不同, 通过在惰性溶剂中在叔胺存在下或在吡啶中与烷基卤或苯磺酰基卤反应, 醇 (III') 还可以转化成其中 X 为离核基团如烷基或苯磺酸酯的化合物 (III)。

如上所述, 化合物 (III') 可转化成其中羟基被保护的化合物 (III'P)。按照前述反应, 化合物 (III'P) 也可以转化成其中 X 为临时保护羟基的化合物 (IIA)。

按照转化 (V) 形成 (IV) 部分所述的条件, 通过与二醇 $\text{HO}-\text{T}-\text{OH}$ 反应, 可以由酮 (V) 制备其中 T 至少等于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 的化合物 (IV')。采用 Moore R. F. 等人在 J. Chem. Soc., 1951, 3475-3478 中所述的 Brunner 反应, 通过在金属或碱土金属氧化物如氧化钙存在下, 在溶剂如喹啉中加热, 也可以由相应的酰肼 (VII) 直接制得化合物 (IV')。此反应也可以按照 Wolff J. 等人在 Tetrahedron, 1986, 42, (15), 4267-4272 中所述的方法, 以预先在惰性溶剂如四氢呋喃中低温制得的锂盐为原料, 在惰性溶剂如 1, 2, 3, 4-四氢化萘, 萘或 1, 2, 3, 4-四甲基苯中加热进行。

这些苯基酰肼衍生物 (VII) 可以按照本领域技术人员公知的常规方法在碱存在下由苯肼 (IX) 和羧酸 (VIII) 衍生物制备, 其中的苯肼化合物为已知化合物或可用已知方法制备, 而羧酸 (VIII) 的衍生物则可以为如酯, 氯化物或通过与氯甲酸烷基酯优选氯甲酸异丁酯反应制得的混合酐。酸 (VIII) 为已知的或可用已知方法制备。

合成其中 T 代表 $-\text{CH}_2-$, Z 代表 $-\text{COOZ}_1$ 基团, 其中 Z_1 代表氢, (C_1-C_3) 烷基或苄基的化合物 (I) 的另一方法包括使用下式醇:

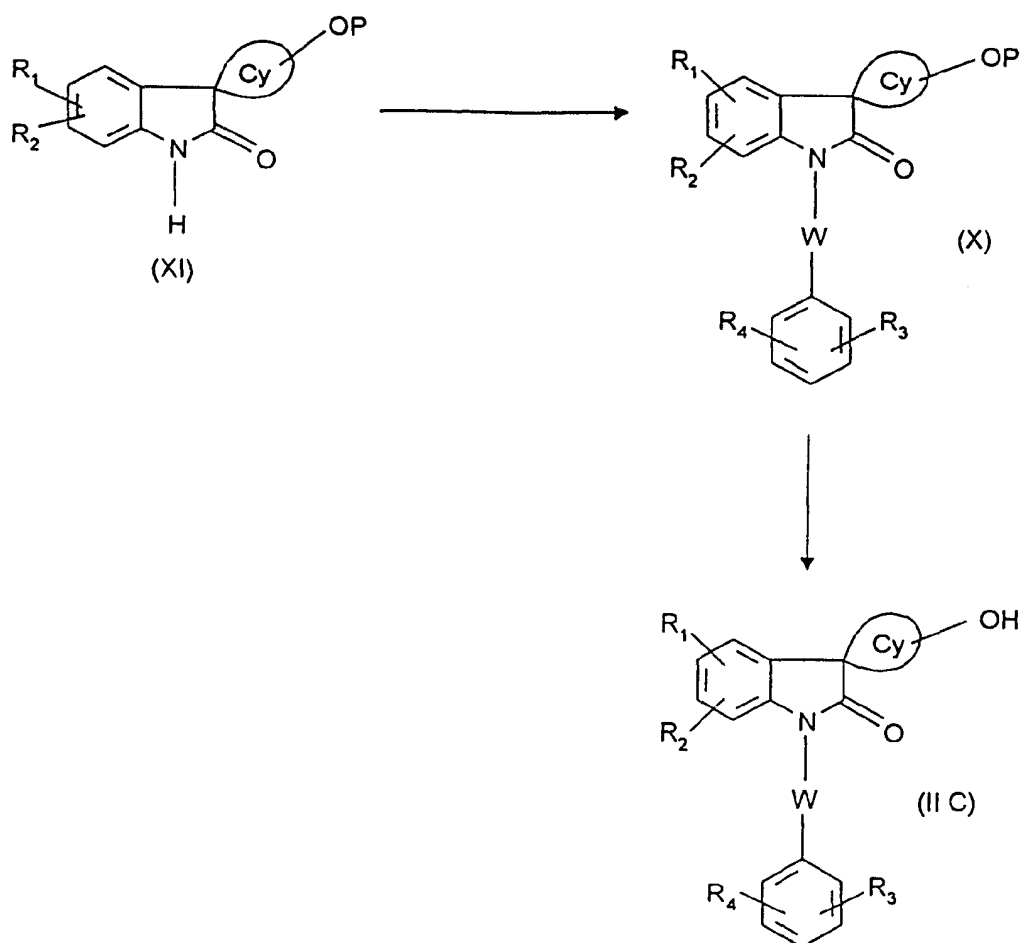


其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W 和 Cy 的定义如同式 (I), 该醇化合物为已知产物或按照 EP 636,609 制备。按照 Carbohydrate Research, 1975, 44, C5-C7 中所述的三氟甲磺酸烷基酯的方法, 在碱如 2, 6 - 二叔丁基吡啶存在下, 在卤代溶剂如二氯甲烷或四氯化碳中, 用强烷基化剂, 如用通过三氟甲磺酸银与相应的卤代衍生物反应就地产生的式 $CF_3SO_2O-CH_2-COOAlk$ (3) 三氟甲磺酸酯烷基化上述醇, 其中式 (3) 中的 Alk 代表 ($C_1 - C_4$) 烷基。

如此得到的酯可以在上面已描述的一般条件下进行交换或裂解。

醇 (II C) 可按照下述流程 5 制备:

流程 5



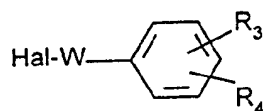
醇 (II C) 可通过在与转化化合物 (XI) 成化合物 (VI) 部分所述相同的条件下脱保护处理得到保护的化合物 (X) 来制备。

化合物 (X) 的制备如下：按照 EP 636, 608 中所述的方法，在上面转化化合物 (IIB) 形成 (I) 和转化化合物 (III) 形成 (IIA) 中早已描述的条件下，使化合物 (XI) 和卤化物 (2) 反应。

式 (I) 化合物也可以转化成载有如 Z，特别是如 $-NR_{11}COR_{12}$ 或 $-CONR_{11}R_{12}$ 所定义多官能残基的其它式 (I) 化合物，反应可以按照例如 Bodansky M. 在 *Principles of Peptide Synthesis* 2nd ed., 1993 和 Bodansky M. 在 *Peptide Chemistry*, Springer Verlag 中所述的已知的肽合成方法进行；因此，这些方法有可能避免氨基酸中可能载有的不对称中心发生外消旋化反应。

式 (1) 反应物 ZH 为市售品或按照已知方法制备。

式 (2) 衍生物：



也可以按照已知方法制备。具体讲，其中 $W = -SO_2-$ 且 R_3 和 R_4 定义如同 (I) 的苯磺酰卤用已知方法制备。例如，4-二甲氨基苯磺酰氯按照 Sukenik C. N. et al., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858 中所述方法制备。更一般地说，二甲氨基取代的苯磺酰卤为已知的或按已知方法制备；4-苄氧基苯磺酰氯则按照 EP 229,566 制备。

烷氧基苯磺酰氯由烷氧基苯磺酸钠制备，其中的烷氧基苯磺酸钠本身则通过烷基卤与羟基苯磺酸钠反应制得。

按照 Col. Czechoslov 在 Chem. Commun., 1984, 49, 1184 中所述方法，苯磺酰卤可由被相同基团取代的苯胺衍生物制得，而所述苯胺衍生物本身则由相应的硝基衍生物得到。

其中 4-位上取代基为 $-NHCON(CH_2CH_3)_2$ 的苯磺酰卤 (2) 可通过氯磺酸和 N' , N' -二乙基-N-苯基脲反应制备，而 N' , N' -二乙基-N-苯基脲则通过苯胺与二乙基氨基甲酰氯反应制得。

当 R_3 或 R_4 代表 N-取代的氨基甲酰基时，可以先与其中 R_3 为羧酸前体如 N-苄基氨基甲酰基的化合物 (2) 缩合，接着通过氢解脱去保护基，然后再与所需的胺缩合，或者也可以直接制备其中 R_3 具有期望基团的化合物 (2)。反应一般通过适当选择苯胺来进行，这些苯胺本身则通过还原相应的硝基衍生物制备。

按照 J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 1253 所述，将苯胺在常规条件下用亚硝酸重氮化并在氯化酮存在下与 SO_2 反应。

其中 W 代表 $-CH_2-$ 的苄基卤是已知的或者按已知方法制备。可提及的方法例如有 J. V. Rajahbabu, J. Org. Chem., 1986, 51, 1704-1712 以及 EP 636,609 所述的方法。

卤代甲基苯衍生物一般可通过 N-卤代琥珀酰亚胺和相应的甲苯衍生物反应，并参见 EP 229,566 所述内容来制备。

上述反应是在过氧化苯甲酰存在下在溶剂如四氯化碳中进行。卤代甲基苯衍生物也可以通过相应的羟甲基苯衍生物与三溴化磷在醚溶

剂中反应或者通过与亚硫酸氯反应制备。

化合物 (3) 由碘乙酸烷基酯和三氟甲磺酸盐如银盐制备 (参照 Chem. Reviews, 1977, 77)。

式 (I) 化合物的季铵盐, N - 氧化物和 S - 氧化物衍生物也是本发明的一部分, 并分别通过与烷基卤反应, 或通过过氧化氢或过酸如过乙酸或间氯过苯甲酸在惰性溶剂中产生的氧化作用以常规方式制备。

式 (I) 化合物可包含胺官能团或酸官能团, 这些官能团分别通过与可包含不对称碳的酸衍生物或酰胺衍生物反应而转化成酰胺官能团。可提及的反应包括本领域技术人员公知的不外消旋化的偶合反应, 特别是肽合成领域中的偶合反应, 并可参见 Wunsch E., Methoden der Organischen Chemie (Synthese von Peptiden), 1974, 15, band 1 + 2, Thieme Verlag, Stuttgart, 或参见 Jones J. H., The Peptides, 1979, 1, 65-104, Gross E., Meienhofer J., Academic Press, ou M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis and Peptide Chemistry, 1993, Springer Verlag。

上述式 (I) 化合物还包括其中一个或多个氢, 碳或卤素 (特别是氯或氟) 原子被它们的放射性同位素 (例如氘或碳 - 14) 置换的那些化合物。这些标记化合物可用于科研, 代谢或药动力学研究或作为受体配体用于生化试验中。

采用 Lynch C. J. 等人在 J. Biol. Chem., 1985, 260(5), 2844-2851 中所描述的方法, 体外测定本发明化合物对后叶加压素受体 V_1 的亲合性。这一方法的目的是研究键连在大鼠肝膜的 V_1 位点上的氘化后叶加压素的置换情况。

同样, 按照类似于 Elands J. 等人在 Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207 中所述的技术, 通过体外检测与妊娠大鼠乳腺膜制品受体结合的放射性标记的后叶催产素类似物的置换水平, 确定本发明化合物 (1) 对后叶催产素受体的亲合性。

按照改进的 Crause p. 等人的方法 [Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529-541] 以及改进的 Stassen F. L. 等人

的方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 233, 50-54], 利用牛肾脏膜制品检测本发明化合物 (I) 对 V_2 受体的亲和性。

本发明化合物抑制氘化精氨酸 - 后叶加压素与膜制品受体的结合。本发明化合物的 IC_{50} 值比较低, 一般在 $10^{-5} - 10^{-9} M$ 范围内。

按照 Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787-791 中所述的方法, 对正常饮水 (hydrated) 大鼠 (Sprague-Dawley 品系) 口服施用本发明化合物, 测定本发明化合物对后叶加压素受体的兴奋或拮抗活性。本发明的式 (I) 化合物, 特别是其中的一些在剂量小于等于 $10 mg/kg$ 时一般观察到具有利尿作用, 这表明式 (I) 化合物构成了一系列强效 V_2 拮抗剂。

本发明化合物在通过不同途径, 特别是通过口服途径施用后都显示出活性。

在药物活性剂量水平下没有观察到这些化合物有毒性征象, 因此在作为药物使用时, 它们的毒性与它们的医药用途是相容的。

本发明化合物有可能模拟或选择性抑制后叶加压素和/或后叶催产素的作用。这些化合物之中, 后叶加压素受体拮抗剂可以参与调节中枢和外周循环, 特别是冠状, 肾和胃循环, 并介入水分调节和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 释放。后叶加压素激动剂在治疗尿崩症过程中可优选置换后叶加压素或其类似物; 它们也可用于治疗遗尿和用于调节止血: 治疗血友病或 von Willebrand 综合症或血小板群聚素解毒剂, Laszlo F. A., Pharmacol. Rev., 1991, 43, 73-108, Drug Investigation, 1990, 2 (suppl. 5), 1-47。激素本身: 后叶加压素和后叶催产素以及它们的肽或非肽类似物中的一些都用于治疗, 而且其效果也业已得到证实 (Vasopressin. Gross P. et al., John Libbey Eurotext 出版, 1993, 特别是其中的 243 - 257 和 549 - 562 页。Laszlo F. A. 和 Laszlo F. A. Jr., Clinical Perspectives for Vasopressin Antagonists, Drug News Perspect., 1993, 6 (8); North W. G., J. Clin. Endocrinol., 1991, 73, 1316-1320. Legros J. J. et al., Prog. NeuroPharmacol. Biol. Psychiat., 1988, 12, 571-586; Andersson K. E. et al., Drugs Today, 1988, 24 (7), 509-528; Stump D. L. et

al., Drugs, 1990, 39, 38-53; Caltabiano S. et al., Drugs Future, 1988, 13, 25-30; Mura Y. et al., Clin. Nephrol. 1993, 40, 60-61; Faseb J., 1994, 8(5), A587; 3398).

这种具有水生分布的 V_2 拮抗剂分子具有多种治疗指症并能够大大改善心机功能不全, 低钠血症, 水分不足(water disorders), 水分滞留等疾病的治疗。这类化合物非常适于替换人和动物的所有病理学领域推荐使用的常规利尿药。还可以设想将这类化合物与选自其它种类治疗物质如 β -阻断剂, 转化酶抑制剂或血管紧张肽 II 受体拮抗剂的抗高血压药结合用于治疗高血压。

因而, 本发明化合物特别适用于治疗中枢和外周神经系统, 心血管系统, 内分泌和肝系统, 肾系统, 胃、肠和肺系统疾病, 眼科疾病以及人和动物的性行为失调。

因此, 本发明的另一目的是提供含有有效量本发明化合物, 或其可药用盐, 溶剂化物或水合物及适当赋型剂的药物组合物。

所述赋型剂根据药剂形式和预期的施用方法加以选择。

在供口服, 舌下, 皮下, 肌内, 静脉内, 局部, 气管内, 鼻内, 经皮, 直肠或眼内施用的本发明药物组合物中, 与常规药物载体混合的上述式(I)活性成分, 或其可能的盐, 溶剂化物或水合物以单位给药制剂形式施用于动物和人, 用于预防或治疗上述病症和疾病。适当的给药单位剂型包括适于口服施用的剂型如片剂, 明胶胶囊, 粉剂, 颗粒剂和口服溶液或悬浮液, 适于舌下, 面颊, 气管内或鼻内施用的剂型, 适于皮下, 肌内或静脉内施用的剂型以及适于直肠施用的剂型。对于局部施用, 本发明化合物可以霜剂, 软膏剂, 洗剂或滴眼剂形式施用。

为达到预期的预防或治疗效果, 活性成分的剂量可在 0.01 - 50mg/kg 体重/天之间变化。

每单位剂量可含有 0.5 - 1000mg, 优选 1 - 500mg 与药物载体混合的活性成分。这种单位剂量每天可施用 1 - 5 次, 这样所施用的日剂量就为 0.5 - 5000mg, 不过优选 1- 2500mg。

如果制备片剂形式的固体组合物, 则可将主要活性成分与诸如明

胶, 淀粉, 乳糖, 硬脂酸镁, 滑石, 阿拉伯胶等药用载体混合。片剂可用蔗糖、纤维素衍生物或其它合适物质包衣, 或者它们也可以将它们进行如此处理, 以便它们具有持续或延长活性并能连续释放预定量活性成分。

明胶囊形式制剂可如下制备: 将活性成分与稀释剂混合, 并将所得混合物倒入软或硬明胶胶囊内。

糖浆或酏剂形式制剂或以滴加方式施用的制剂可含有活性成分和甜味剂(优选无热量的甜味剂), 作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯以及香料和合适的着色剂。

水分散性粉剂或颗粒剂可含有与分散剂或湿润剂, 或悬浮剂(如聚乙烯吡咯烷酮), 以及甜味剂或矫味剂混合的活性成分。

对于直肠施用, 施用在直肠温度下能熔化的粘结剂如可可脂或聚乙二醇制成的栓剂。

对于胃肠外施用, 使用含有药物上相容的分散剂和/或湿润剂(例如丙二醇或丁二醇)的水悬浮液、等渗盐水溶液或无菌注射液。

活性成分还可以配制成微胶囊形式, 必要时可加入一种或多种载体或添加剂, 或者与基质如聚合物或环糊精一起配制成(斑贴或持续释放组合物)。

本发明组合物可用于治疗或预防各种后叶加压素依赖性病症或后叶催产素依赖性病症以及后叶加压素或后叶催产素分泌功能障碍, 心血管疾病, 如高血压, 肺高压, 心机功能不全, 循环机能不全, 心肌功能不全, 动脉粥样硬化或冠状动脉血管痉挛(特别是对于吸烟者), 不稳定性心绞痛和PTCA(经皮经官腔冠状动脉血管成形术), 心肌缺血, 止血功能紊乱, 特别是血友病或 von Willebrand 综合症; 中枢神经系统疾病, 例如偏头痛, 脑血管痉挛, 脑溢血, 大脑水肿, 抑郁, 焦虑症, 贪食症, 精神病状态或记忆障碍; 肾病和肾功能障碍, 如水肿, 肾血管痉挛, 肾皮质坏死, 肾病变综合症, 低钠血症, 低钾血症, 糖尿病, schwartz-Bartter 综合症或肾结石; 胃系统疾病, 如胃痉挛, 门静脉高血压, 肝硬变, 溃疡, 呕吐病理学, 例如恶心, 包括因化学治疗引起的恶心, 旅行病, 或抗利尿素的不适当分泌综合症(SIADH),

尿崩和遗尿；肝脏系统疾病，如肝硬变；腹水以及异常水滞留引起的所有病症，肾上腺病（Cushing 病），特别是肾上腺皮质机能亢进和高醛甾酮血症。本发明组合物还可用于治疗体重过重和肥胖人的性行为障碍，这可通过替换治疗这一指症早已使用的普通利尿药来进行。对于妇女，本发明组合物可用于治疗月经失调或早产。本发明组合物还可用于治疗小细胞肺癌，血钠过少性脑病，Raynaud 病，Meniere 综合症，肺部综合症，青光眼以及预防白内障和手术后特别是腹部、心脏或出血外科手术后的治疗。

本发明组合物中除上述式（I）化合物或其可药用盐，溶剂化物或水合物外，还含有可用于治疗上述病症或疾病的其它活性成分。

因此，本发明的再一目的涉及含有多种活性成分，其中一种系本发明化合物的药物组合物。

因此，根据本发明，可以制备含有本发明化合物以及与其混合的可作用于肾素-血管紧张肽系统的化合物（如转化酶抑制剂，血管紧张肽 II 拮抗剂或肾素抑制剂）的药物组合物。本发明化合物也可以与例如外周血管舒张剂，钙抑制剂， β -阻断剂， α_1 -阻断剂或利尿药结合使用。这种组合物将特别适用于治疗高血压或心力衰竭。本发明的两种化合物也可以结合使用，即 V_1 受体的特异性拮抗剂与后叶催产素的特异性拮抗剂结合，或 V_1 拮抗剂和 V_2 拮抗剂，或 V_2 拮抗剂和 V_1 兴奋剂结合使用。

本发明组合物优选含有上面式（I.1），（I.2），（I.3）或（I.4）化合物或其可药用盐，溶剂化物或水合物中的任一种。这些化合物中的每一个也都可以与特异性血管紧张素 II 拮抗剂（优选与 irbesartan）结合使用。

这些结合方式将有可能增强本发明化合物的治疗活性。

下列制备例和实施例将用于说明本发明，但本发明并不局限于此。

核磁共振光谱是在 DMSO - d_6 中于 200MHz 下测定，但另有说明除外，而且化学位移以 ppm 为单位表示。

本发明中使用了下列缩写：

s = 单峰

m = 多峰

t = 三重峰

q = 五重峰

制备 I 式 (VI) 醇

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 羟基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (VI.1)

将 22g 按照 EP 636, 608 制备的 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 甲氧基甲氧基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮在 130ml 甲醇和 9ml 浓盐酸 (36 %) 中的溶液在 40 °C 加热 3 小时。冷却反应混合物, 接着滤出沉淀物, 用乙醚冲洗并干燥, 得到预期化合物的极性异构体; M. p. = 225 °C。向滤液中加入 50ml 水, 然后蒸发甲醇, 用二氯甲烷提取, 有机相用水洗涤, 干燥并蒸发, 得到预期产物, 为异构体混合物; M. p. = 170 °C。

5 - 氯 - 3 - 螺 - (4 - 羟基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (VI.2)

按照与上述相同的步骤, 以按照 EP636, 608 中所述方法由 5 - 氯二氢吡啶 - 2 - 酮制备的 5 - 氯 - 3 - 螺 - (4 - 甲氧基甲氧基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮为原料进行制备。在用二氯甲烷提取后, 分离得到呈异构体混合物形式的预期产物; M. p. = 260 °C。

制备 II 式 (V) 酮

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 氧代环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (V.1)

将 3.8g 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 羟基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 (VI.1) (异构体混合物) 和 5.8ml 吡啶溶于 250ml 乙酸乙酯中, 加入吸附在 29g 中性氧化铝上的 6.3g 氯甲酸吡啶 鎓。随后将反应混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时, 尔后过滤, 蒸除滤液中的溶剂。在活性炭存在下用甲苯重结晶后, 得到 3.4g 预期产物; M. p. = 168 °C。

5 - 氯 - 3 - 螺 - (4 - 氧代环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合

物 (V. 2)

按照与制备化合物 (V. 1) 所述相同的方法, 由 5 - 氯 - 3 - 螺 - (4 - 羟基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 (VI. 2) 制备该化合物; M. p. = 220 °C.

制备 III 式 (IV) 缩醛

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 , 4 - 二 (2 - 氯乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (IV. 1)

取 3g 5-乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 氧代环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 (V. 1) 溶于 30ml 甲苯, 加入 4.6ml 2 - 氯乙醇, 20g 5 埃分子筛和 0.22g 甲磺酸。将反应混合物在 20 °C 缓慢搅拌 18 小时, 然后过滤并用二氯甲烷冲洗分子筛。蒸除溶剂, 所得预期产物用乙醚结晶; M. p. = 170 °C.

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 , 4 - 二 (3 - 氯丙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (IV. 2)

按照和化合物 (IV. 1) 的制备过程相同的方法, 采用相同的酮 (V. 1) 和 3 - 氯丙醇进行制备; M. p. = 147 °C.

5 - 氯 - 3 - 螺 - [4 , 4 - 二 (2 - 氯乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 化合物 (IV. 3)

按照和化合物 (IV. 1) 的制备过程相同的方法, 由化合物 (V. 2) 和 2 - 氯乙醇进行制备; M. p. = 174 °C.

制备 IV 式 (III) 衍生物

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 氯丙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (异构体混合物). 化合物 (III. 1)

0 °C 下, 将 2.2ml 0.29M 氢硼化锌乙醚溶液 [按照 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32(4), 1411-1415 中所述方法制备] 缓慢滴加到 0.55g 缩醛 (IV. 2) / 3ml 二氯甲烷中, 接着加入 0.34ml 三甲基氯硅烷。反应混合物在 20 °C 下搅拌 16 小时, 然后加入 10ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 用乙酸乙酯提取, 并将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤。在用硫酸镁干燥和蒸发

后, 分离到 0.4g 油, 将此油通过硅胶层析, 用 8/2 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。分离到树脂形式预期产物 (异构体混合物)。

^1H NMR, CDCl_3 , 200 MHz : 7.75 (s, 1H), 7.03 (d, 0.25H), 6.83 (d, 0.75H), 6.79-6.65 (m, 3H), 4.06-3.9 (q, 2H), 3.72-3.58 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.18-1.53 (m, 10H), 1.37 (t, 3H).

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4- (2 - 氯乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (异构体混合物)。化合物 (III. 2)

按照与化合物 (III. 1) 的制备过程相同的方法由化合物 (IV. 1) 制备。

^1H NMR, CDCl_3 , 200 MHz : 8 (s, 1H), 6.85-6.63 (m, 3H), 4.03-3.93 (q, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 3H), 2.21-1.55 (m, 8H), 1.4 (t, 3H).

5 - 氯 - 3 - 螺 - [4- (2 - 氯乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (异构体混合物)。化合物 (III. 3)

按照与化合物 (III. 1) 的制备过程相同的方法由化合物 (IV. 3) 制备。

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$ 200 MHz : 10.49 (s, 0.25H), 10.39 (s, 0.75H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.16 (d, 1H), 6.81-6.77 (d, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 1.96-1.61 (m, 8H).

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4- (2 - 甲苯磺酰氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮。化合物 (III. 4)

0 °C 下, 将 17.97g 甲苯磺酰氯加到 19.25g 化合物 (III'1) [见制备 X 中所述]/130ml 吡啶中。将反应混合物在 20 °C 搅拌 3 小时。随后将反应混合物倒入 650ml 水中, 尔后搅拌 30 分钟。经过滤、水洗和在五氧化二磷存在下于 40 °C 真空干燥之后, 分离得到 28.06g 预期产物。由极性异构体 (III'1) 得到的产物在 152 °C 熔化。

制备 V 式 (II A) 衍生物

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 氯乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (异构体混合物). 化合物 (IIA.1)

向已冷却至 - 60 °C 的 0.75g 氯化衍生物(III.2)和 0.75g 4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰氯在 90ml 四氢呋喃中的溶液内加入 0.29g 叔丁醇钾。使温度升至 20 °C, 搅拌反应混合物 2 小时, 然后加入 30ml 15% NaCl 溶液, 接着用乙酸乙酯提取, 有机相用 15 % NaCl 溶液洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥, 蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 使用 85/15 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯洗脱, 分离得到树脂形式预期产物。

¹H NMR, DMSO-d₆ 200 MHz : 8 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.04 (s, 0.75H), 6.85 (m, 1.25H), 4.0 (q, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (t, 3H).

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N', N'-二乙基脲基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (IIA.2)

0 °C 下, 将 0.25g 甲磺酰氯加到含 0.18ml 三乙胺和 0.25g 5 - 乙氧基 - 1 - [4 - (N', N'-二乙基脲基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 羟基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (其制备见 EP 0,636,608) 的 3ml 无水四氢呋喃溶液中。将反应混合物在 20 °C 下搅拌 48 小时, 加入 10ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 然后用乙酸乙酯提取, 并将有机相用硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 洗脱剂: 先用 99/1 (v/v), 后用 95/5 二氯甲烷/甲醇; M. p. = 80 °C。

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 甲磺酰氧基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (IIA.3)

按与化合物 (IIA.2) 的制备所类似的方式, 以 5 - 乙氧基 - 1 - [4 - (2 - 羟基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮为原料制备预期产物, 或者在化合物 (IIA.1) 制备过程所述条件下, 使 4 - (N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲磺酰氯和化合物 (III.4) 反应制

备预期产物; M. p. = 142 °C.

制备 VI 式 (II'A) 醇

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 羟基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (II'A.1)

a) 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 硝基氧基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (II'A.1)

将 0.6g 化合物 (II A.1), 0.8g 硝酸银和 0.25g 碘化钠在 10ml 乙腈中的混合物加热回流 48 小时。过滤分离盐并蒸发溶剂。通过硅胶层析, 用 80/20 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱, 分离得到期望产物; M. p. = 80 °C (水合物)。

b) 将 0.5g 上述硝酸盐, 0.5ml 环己烯和 0.5g 10 % 钨 - 炭在 15ml 乙醇中一同加热回流 1 小时, 然后滤除催化剂, 蒸发溶剂, 残留物通过硅胶层析, 先用二氯甲烷洗脱, 随后用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。分离得到预期产物的异构体混合物; M. p. = 120 °C (半水合物), 接着得到极性异构体, 将其用异丙基醚和乙酸乙酯混合物 (1/1, v/v) 结晶; M. p. = 189 °C (水合物)。

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 羟基丙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (II'A.2)

a) 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3-甲氧基甲氧基丙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - 叔戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮.

按照制备 V 中所描述的方法, 使制备 X 的 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 甲氧基甲氧基丙氧基) - 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (III'.2P) 与 N - 叔戊基氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基磺酰氯缩合, 得到预期产物, 按其所得形式将该产物用于下步反应中。

b) 将 0.5g a) 中所制化合物在 1.5ml 甲醇和 0.2ml 浓盐酸 (36%)

中的混合物在 50 °C 加热 1 小时。加入 5ml 水，用乙酸乙酯提取，然后蒸发溶剂，经硅胶层析后[采用 1/1 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物为洗脱剂]，分离得到预期产物；M. p. =120 °C。

制备 VII 式 (II.B) 二氢吲哚 - 2 - 酮

5 - 氯 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] 二氢吲哚 - 2 - 酮 (异构体混合物)。 化合物 (II B. 1)

将 0.57g 化合物 (III. 3)，0.5g 吗啉和 0.27g NaI 在 6ml 二甲基甲酰胺中的混合物于 85 °C 加热 24 小时。向反应混合物中加入 10ml 水和 10ml 饱和 NaHCO₃ 溶液，然后用乙酸乙酯提取二次，有机相用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，残留物通过硅胶层析，先用二氯甲烷洗脱，然后用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱，分离得到 0.5g 油状预期产物。

¹H NMR : 10.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.6 (m, 7H), 2.4 (m, 6H), 1.9-1.6 (m, 8H)。

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - N - 叔丁氧基羰基 - N - (苄氧基羰基甲基) 氨基) 乙氧基) 环己烷] 二氢吲哚 - 2 - 酮 (异构体混合物) 化合物 (II B. 2)

将 1.5g 甲苯磺酸酯 (III. 4) (异构体混合物)，0.66g 甘氨酸苄酯盐酸盐和 0.35g 碳酸钠在 80ml 乙腈中于 60 °C 加热 48 小时。减压蒸除溶剂，残留物溶于 40ml 乙酸乙酯中，有机相用水洗涤，硫酸钠干燥，并蒸除溶剂。残留物通过硅胶层析，采用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱，分离得到一树脂物，将其溶于 20ml 二噁烷，在 5 °C 下加入 0.13g MgO 和溶在 10ml 二噁烷中的 0.539g 二碳酸二叔丁酯，反应混合物在 20 °C 搅拌 16 小时。蒸除溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯，有机相依次用 pH=2 的缓冲液，碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤。

用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。采用 5/5 (v/v) 乙酸乙酯/环己烷混合物为洗脱液，进行硅胶色谱纯化，得到树脂形式预期产物。

¹H RMN : 10.12 (s, 0.3H); 10.03 (s, 0.7H); 7.30 (m, 5H); 6.88 (d, 1H); 6.70 (d, 2H); 5.14 (s, 0.7H); 5.12 (s,

0.3H); 4.05 (m, 2H); 3.95 (q, 2H); 3.3 to 3.6 (m, 5H);
1.4 to 2.1 (m, 8H); 1.2 to 1.4 (m, 12H).

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - N - 叔丁氧基羰基氨基) 乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (II B. 3)

a) 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 氨基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮

将 1.5g 化合物 (III. 4) (由极性异构体 (III'1) 制得), 和 0.23g 叠氮化钠在 15ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 50 °C 加热 16 小时. 加入 30ml 水, 用乙酸乙酯提取两次. 有机相用硫酸钠干燥, 减压蒸除部分溶剂至溶液体积约为 20ml 为止. 在 0.6g Lindlar 催化剂 (Pd/CaCO₃) 存在下, 将所述溶液在 10⁶ Pa 压力下于 60 °C 氢化. 滤除催化剂, 减压蒸除溶剂. 残留物通过硅胶柱层析, 用 90/10 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱. 所得碱在乙酸乙酯中重结晶, 然后在乙酸乙酯中盐酸化, 从而得到预期产物的水合盐酸盐; M. p. = 168 °C.

b) 在约 + 5 °C 下, 向 0.27g 上述化合物的 20ml 二噁烷溶液中依次加入 0.4ml 2N 氢氧化钠, 0.05g 氧化镁和溶在 7ml 二噁烷中的 0.19g 二碳酸二叔丁酯. 在 20 °C 搅拌 2 小时后, 蒸除溶剂, 然后将残留物溶于乙酸乙酯, 有机相依次用 pH=2 的缓冲液, 碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤. 用硫酸钠干燥, 并蒸除溶剂, 分离得到树脂形式预期产物.

¹H RMN : 10.02 (s, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.68 (s, 2H);
3.92 (q, 2H); 3.55-3.35 (m, 3H); 3.05 (m, 2H); 2.05-1.45
(m, 8H); 1.36 (s, 9H); 1.27 (t, 3H).

制备 VIII 式 (VII) 酰肼

N' - (4 - 乙氧基苯基) - 4, 4 - 亚乙二氧基环己烷甲酰肼化合物 (VII. 1)

在 - 40 °C 下, 将 1.65ml 氯甲酸异丁酯加到 2.63g 4, 4 - 亚乙二氧基环己酸钠的 20ml 四氢呋喃混合物中, 接着加入 1.8ml 三乙胺. 将反应混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时, 然后在 - 20 °C 加入 2.4g 4 - 乙氧基苯肼盐酸盐, 反应混合物在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后加入 100ml 水, 用

乙酸乙酯提取。有机相依次用水, KHSO_4 溶液 (pH 2) 和碳酸钾饱和溶液洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。在乙醚结晶后, 得到预期产物; M. p. = 158 °C。

N'-苯基-4, 4-亚乙二氧基环己烷甲酰肼。化合物 (VII. 2)
化合物 (VII. 2) 同样可由苯肼制得。M. p. = 158 °C。

制备 IX 式 (IV') 缩醛

5-乙氧基-3-螺-(4, 4-亚乙二氧基环己烷)二氢吡啶-2-酮。化合物 IV'. 1

在 - 50 °C 下, 将 2.15ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液加到 1g 酰肼 (VII. 1) 的 16ml 四氢呋喃悬浮液中。搅拌反应混合物 15 分钟, 加入 16ml 1, 2, 3, 4-四氢化萘。蒸出四氢呋喃并在 180 °C 加热 45 分钟。然后在室温下加入 20ml 乙酸乙酯, 随后用水洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 采用 7/3 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物为洗脱剂。在用乙醚结晶后分离得到预期产物; M. p. = 183 °C。

在 5 埃分子筛和催化量对-甲苯磺酸存在下, 通过 5-乙氧基-3-螺-(4-氧代环己烷)二氢吡啶-2-酮 (化合物 V. 1) 与乙二醇在环己烷中反应, 也可以得到相同产物。

5-乙氧基-3-螺-(4, 4-亚丙二氧基环己烷)二氢吡啶-2-酮。化合物 (IV'. 2)

按照与上述化合物 (IV'. 1) 的制备过程相同的步骤, 由相应的酰肼制备, 或者通过在 5 埃分子筛和催化量对-甲苯磺酸存在下, 在环己烷中使 5-乙氧基-3-螺-(4-氧代环己烷)二氢吡啶-2-酮 (化合物 V. 1) 和 1, 3-丙二醇反应来进行制备; M. p. = 216 °C。

3-螺-(4, 4-亚乙二氧基环己烷)二氢吡啶-2-酮。化合物 IV'3

按照与上述化合物 (IV'. 1) 的制备过程相同的步骤, 由相应的酰肼 (VII. 2) 进行制备; M. p. = 218 °C。

制备 X 式 (III') 和 (III' P) 醇

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 羟基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (III'. 1)

0 °C 下, 将 20.2ml 0.25M 氢硼化锌乙醚溶液 [按照 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32 (4), 1411-1415 中所述方法制备] 缓慢滴加到 3.1g 缩醛 IV'. 1 在 20ml 二氯甲烷的溶液中, 接着加入 2.8ml 三甲基氯硅烷. 反应混合物在 20 °C 下搅拌 16 小时, 然后加入 20ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 蒸发溶剂, 尔后用乙酸乙酯提取, 并用硫酸镁干燥, 然后蒸发溶剂, 残留物通过硅胶层析纯化, 用 67/34 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱. 分离得到预期产物异构体的混合物, 随后得到极性异构体, 将其用乙醚结晶; M. p. = 125 °C.

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 羟基丙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (III'. 2)

按与上面化合物 (III'. 1) 的制备相同的步骤, 由缩醛 (IV'. 2) 进行制备. 得到预期产物的极性异构体; M. p. = 180 °C (半水合物).

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 甲氧基甲氧基丙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (III'. 2P)

将 1g 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (3 - 羟基丙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (III'. 2), 7.7ml 二甲氧基甲烷, 0.065g LiBr 和 0.07g 对 - 甲苯磺酸在 15ml 二氯甲烷中的溶液室温搅拌 24 小时, 然后加入 10ml 饱和 NaCl 溶液, 分相并用硫酸镁干燥有机相, 蒸除溶剂, 进行硅胶层析, 采用 1/1 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物为洗脱剂, 得到预期产物的极性异构体; M. p. = 89 °C.

制备 XI 式 (X) 被保护醇

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 甲氧基甲氧基环己烷) - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮. 化合物 (X. 1)

向冷却至 - 40 °C 按照 EP 636, 608 制备的 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 甲氧基甲氧基环己烷) 二氢吡啶 - 2 - 酮 (式 (XI) 化合物) 的

80ml 四氢呋喃溶液中加入 0.283g 叔丁醇钾。使温度升至 0℃，然后再将混合物冷却至 -40℃，加入 0.73g (2-甲氧基-4-N-叔丁基氨基甲酰基) 苯磺酰氯的 7ml 四氢呋喃溶液。反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后加入 20ml 水，用乙酸乙酯提取，采用硫酸镁进行干燥，蒸发溶剂，所得油通过硅胶层析纯化，采用 8/2 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。分离得到预期产物的最小极性异构体；M. p.=165℃，接着得到极性异构体；M. p.=156℃。

制备 XII 式 (IIc) 醇

5-乙氧基-3-螺-(4-羟基环己烷)-1-[4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚-2-酮。化合物 (IIc. 1)

将化合物 (X. 1) 的极性异构体在 1.2ml 甲醇和 0.24ml 浓盐酸 (36%) 的混合物在 50℃ 加热 1 小时。然后向反应混合物中加入 8ml 水，接着用二氯甲烷提取，有机相用硫酸镁干燥并蒸除溶剂。采用二氯甲烷为洗脱剂，进行硅胶层析纯化，得到预期产物；M. p.=268℃ (极性异构体)。

按同样方式，以按照 (X. 1) 制备得到的最小极性异构体为原料，分离得到预期产物的最小极性异构体；M. p.=130℃ (半水合物)，化合物 (IIc. 2)

制备 XIII 式 (2) 反应物

2-甲氧基-4-N-叔戊基氨基甲酰基苯磺酰氯。反应物 (2). 1

a) N-叔戊基-3-甲氧基-4-硝基苯甲酰胺

10℃ 下，将 30ml 叔戊胺加到 27g 3-甲氧基-4-硝基苯甲酰氯 (由 25g 相应羧酸和亚硫酸氯回流 4 小时，然后真空蒸发制得) 的 250ml 二氯甲烷溶液中。反应混合物在 20℃ 搅拌 30 分钟，然后加入 100ml 1N 盐酸溶液，倾析，洗涤并用硫酸镁干燥有机相，然后蒸除溶剂，残留物通过硅胶层析，采用二氯甲烷为洗脱剂，得到 31g 预期产物；M. p.=65℃。

以同样方式由 N - 叔丁胺制备 N - 叔丁基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 硝基苯甲酰胺; M. p. = 118 °C.

b) N - 叔戊基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 氨基苯甲酰胺

将 31g a) 中所得的 N - 叔戊基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 硝基苯甲酰胺, 20g 10 % 钨 - 炭和 76ml 环己烷在 310ml 乙醇中的混合物加热回流 3 小时。过滤混合物并蒸发滤液, 得到 25g 预期产物; M. p. = 108 °C.

以同样方式由化合物 N - 叔丁基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 硝基苯甲酰胺制备 N - 叔丁基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 氨基苯甲酰胺; M. p. = 160 °C.

c) 2 - 甲氧基 - 4 - 叔戊基氨基甲酰基苯磺酰氯

将 7.9g 亚硝酸钠的 31ml 水溶液在 0 °C 下加到 25g N - 叔戊基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 氨基苯甲酰胺在 103ml 乙酸和 187ml 36 % 盐酸中的溶液内。将反应混合物在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后将贮存在 0 °C 的此溶液加到 6.8g 氯化铜在 25ml 水和 140ml 乙酸(于 0 °C 被大约 69g 二氧化硫饱和)中的悬浮液内。将反应混合物在 0 °C 搅拌 3 小时, 然后在 20 °C 搅拌 16 小时, 并将混合物倾入到 750g 冰上, 随后于 20 °C 下搅拌 1 小时。滤除沉淀物, 然后用水冲洗, 并真空干燥 48 小时, 得到 19g 预期产物; M. p. = 104 °C.

4 - N - 叔丁基氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基苯磺酰氯. 反应物 (2). 2
以同样方式, 由 N - 叔丁基 - 3 - 甲氧基 - 4 - 氨基苯甲酰胺制备预期产物; M. p. = 148 °C.

3 - 甲氧基 - 4 - 苄氧羰基苯磺酰氯. 反应物 (2). 3

采用和上面所述相同的反应, 以 4 - 氨基 - 3 - 甲氧基苯甲酸苄酯为原料 (M. p. = 72 °C, 通过在盐酸介质中用锡还原相应的硝基衍生物 (M. p. = 88 °C) 制备), 分离得到预期反应物; M. p. = 55 °C.

N - 叔丁基 - 4 - 溴甲基 - 3 - 甲氧基苯甲酰胺. 反应物 (2). 4

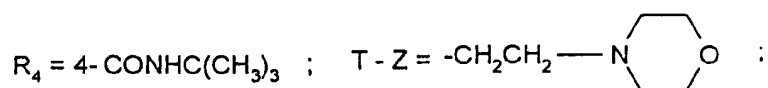
在用波长落在可见光谱范围内的光照射下, 将 3g N - 叔丁基 - 4 - 甲基 - 3 - 甲氧基苯甲酰胺, 2.4g N - 溴琥珀酰亚胺和 0.16g 过氧化苯甲酰在 40ml 四氯化碳中的混合物在 30 °C 搅拌 48 小时。蒸除溶剂, 然后加入 25ml 水, 并用乙醚提取, 采用硫酸镁干燥, 然后蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 用 8/2 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。在用

异丙基醚结晶之后, 分离得到预期反应物; M. p. =114 °C.

实施例 1

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮.

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



最小极性异构体

惰性气氛下, 将 0.6g 按照制备 V 得到的氯化衍生物(II A.1), 0.26g 吗啉和 0.15g 碘化钠在 6ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 60 °C 加热 40 小时。真空蒸除溶剂, 然后将残留物溶于 20ml 5 % 碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯提取, 有机相用 10 % 氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 分离得到一树脂物, 将其进行硅胶层析, 使用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。

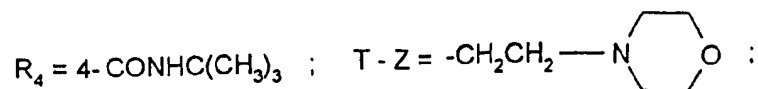
分离得到预期产物的最小极性异构体 ($R_f=0.5$; 硅胶 TLC; 95/5 (v/v) 二氯甲烷/甲醇)。在丙酮中制备其富马酸盐并用乙醚结晶。
M. P. =153 °C.

$^1\text{H NMR}$, DMSO- d_6 200 MHz : 8.0 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.6 (s, 2H, 富马酸), 4.0 (q, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.55 (m, 7H), 2.45 (m, 6H), 2-1.4 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 1.3 (t, 3H).

实施例 2

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮.

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



最大极性异构体:

在上述条件下分离得到上述实施例 1 所制产物的最大极性异构

体; $R_f = 0.43$; $M. p. = 212\text{ }^{\circ}\text{C} - 216\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$, DMSO-d_6 200 MHz : 8.0 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.03 (s, 1H); 6.84 (d, 1H), 6.6 (s, 2H, 富马酸), 4.0 (q, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.5 (m, 6H), 3.40 (m, 1H), 2.45 (m, 6H), 1.9-1.6 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 1.3 (t, 3H).

在丙酮中制备其富马酸盐并用乙醚结晶; $M. p. = 172\text{ }^{\circ}\text{C}$ (实施例 2)。

其一水合磷酸二氢盐通过将碱在乙醇中与一水合磷酸反应制备; $M. p. = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。其硝酸盐通过将碱在乙醇中与硝酸水溶液反应制备; $M. p. = 155\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 3

5 - 乙氧基 - 1 - [4-(N', N' - 二乙基脲基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 二甲氨基乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮。

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;
 $R_4 = 4\text{-NHCON} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$

将 0.23g 按照制备 V 得到的甲苯磺酸酯衍生物(II A. 2)在 3.3ml 乙腈和 0.23ml 40 % 二甲胺水溶液中的混合物在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 48 小时, 加入 1ml 碳酸氢钠饱和溶液, 接着用乙酸乙酯提取, 并用硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 残留物通过硅胶层析, 采用二氯甲烷/甲醇/氨水(245/5/0.2 v/v/v)混合物洗脱; ($R_f = 0.5$; 硅胶 TLC; 85/15/1 v/v/v 二氯甲烷/甲醇/氨水); $M. p. = 103\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 4

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 氨基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4-(4 - N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮 (异构体混合物)

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;
 $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

a) 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 叠氮基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮 (异构体混合物)

惰性气氛下, 将 0.5g 按上面制备 V 得到的氯化衍生物(II A.1), 0.06g 叠氮化钠和 0.126g 碘化钠在 5ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 100 °C 加热 2 小时。向反应混合物中加入 10ml 水, 然后用乙酸乙酯提取, 接着水洗有机相, 并用硫酸钠干燥, 浓缩去部分溶剂至溶液体积为 20ml, 得到叠氮化物溶液, 该产物以这种溶液形式直接用于下步反应中。

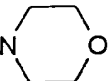
b) 在 0.2g 钯/ CaCO_3 (Lindlar 催化剂; 5% Pd) 存在下, 将 a) 中所得溶液在 10^6 Pa 压力下于 40 °C 氢化 60 小时。滤除催化剂, 蒸除溶剂, 残留物通过硅胶柱层析, 采用 8/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。分离得到碱形式预期产物, 随后将其在丙酮中用富马酸成盐, 并用异丙基醚结晶, 得到预期产物; M. p. = 138 °C (一水合物)。

同样, 通过相同步骤, 可以由化合物(II. A3)制得预期产物的极性异构体, 其盐酸盐的倍半水合物在 174 °C 融化。

实施例 5

5 - 氯 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 

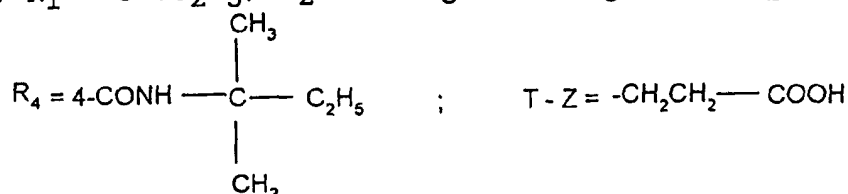
将 0.073g 叔丁醇钾加到冷却至 - 30 °C 的根据上面制备 VII 制得的 0.21g 化合物(II B.1)在 24ml 四氢呋喃中的溶液内。使反应温度升至 0 °C, 然后再将混合物冷却至 - 40 °C, 加入 0.19g [2-甲氧基 - 4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基)] 苯磺酰氯的 2ml 四氢呋喃溶液。尔后将

反应混合物在 -10°C 搅拌 2 小时, 加入 15ml 水, 然后用乙酸乙酯提取, 硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 并将残留物通过硅胶层析, 先用二氯甲烷洗脱, 随后用 96/4 二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。分离得到预期产物的极性异构体并将其在丙酮中与富马酸成盐。所得富马酸盐用二异丙基醚结晶; M. p. = 107°C (倍半水合物)。

实施例 6

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 羧基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N-叔戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



0°C 下, 将 1g 三氧化二铬加到含 1.5g 按制备 VI 得到的化合物 (II' A. 2) 的 9ml 乙酸和 10ml 水的混合物中。在 20°C 搅拌反应混合物 2 小时, 然后加入 80ml 水, 接着用乙酸乙酯提取, 有机相用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 在使用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行硅胶层析之后, 得到预期产物; M. p. = 108°C (半水合物)。

实施例 7

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 乙氧羰基甲氧基环己烷) - 1 - [(4-N-叔丁基氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基) 苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{---CH}_2\text{---COO---C}_2\text{H}_5$

0°C 下, 向 0.75g 5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 羟基环己烷) - 1 - [4 - (N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮 (II. C1) 的 30ml 二氯甲烷溶液中依次加入 0.47g 2,6-二叔丁基吡啶, 0.54g 三氟甲磺酸银和 0.27ml 碘乙酸乙酯。反应混合物在 20°C 搅拌 48 小时, 然后过滤反应混合物, 蒸发溶剂, 然后进行硅胶层析,

先使用环己烷为洗脱剂，然后使用 20/80 (v/v) 环己烷/二氯甲烷混合物为洗脱剂，并用异丙醇重结晶，得到预期产物；M. p. = 165 °C.

实施例 8

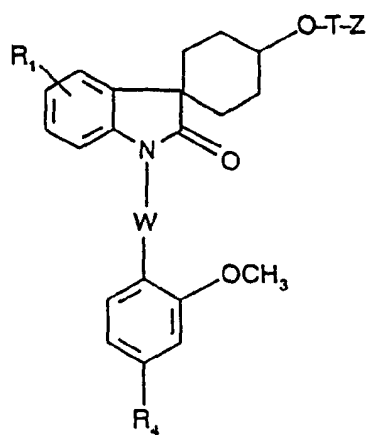
5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - (4 - 羧基甲氧基环己烷) - 1 - [4-(N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基]二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$; $R_4 = 4\text{-CONHC}(\text{CH}_3)_3$;
T-Z = $-\text{CH}_2\text{COOH}$

将 0.34g 实施例 7 中所得产物和 0.01g 对 - 甲苯磺酸在 3ml 苄醇中于 65 °C 加热 16 小时。蒸除溶剂，然后加入 1ml 水和 1ml 碳酸氢钠饱和溶液，用乙酸乙酯提取，蒸发溶剂，然后加入 5ml 异丙醇，0.25g 10 % 钨 - 炭和 0.25ml 环己烯。将反应混合物在 80 °C 加热 3 小时，然后过滤反应混合物，催化剂用二氯甲烷冲洗，蒸除溶剂，得到预期产物，将其进行硅胶冲洗，采用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。将预期产物这部分用 8/2 (v/v) 异丙基醚/乙酸乙酯混合物重结晶；M. p. = 175 °C (半水合物)。

按照上面实施例 1 - 8 所述方法，制备下表 1 中所描述的实施例 9 - 23。

表 1



实施例号	R ₁	W	R ₄	T	Z	盐, 溶剂 化物 (1)	F; °C
9	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		1 H ₂ O	170
10	Cl	SO ₂	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1.5 H ₂ O	88
11	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 2 H ₂ O	160
12	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		- (3)	80
13	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		富马酸盐 2 H ₂ O	170

表 1 (续 1)

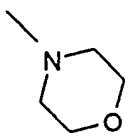
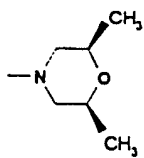
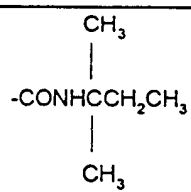
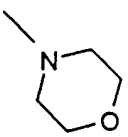
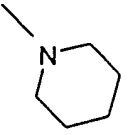
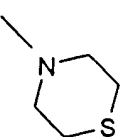
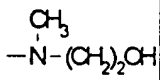
实施例号	R ₁	W	R ₄	T	Z	盐, 溶剂 化物 (1)	M.p. ; °C
14	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₃) ₂	富马酸盐 1 H ₂ O	150
15	-OC ₂ H ₅	CH ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1 H ₂ O	110
16	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1 H ₂ O	165
17	-OC ₂ H ₅	SO ₂		-(CH ₂) ₂ -			65
18	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1.5 H ₂ O	190
19	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 4 H ₂ O	208
20	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1 H ₂ O (2)	104

表 1 (续 2)

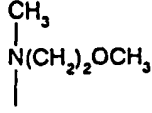
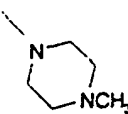
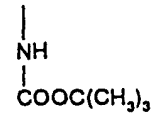
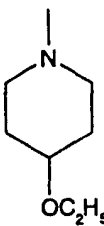
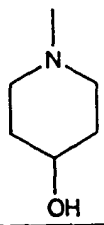
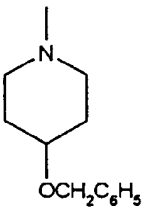
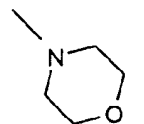
实施例号	R ₁	W	R ₄	T	Z	盐, 溶剂 化物 (1)	F; °C
21	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		富马酸盐 1.5 H ₂ O	100
22	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		草酸氢盐 1 H ₂ O	224
23	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	富马酸盐 1 H ₂ O	98
24	H	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	183
25	Cl	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	163
26	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		H ₂ O	114
27	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		HCl H ₂ O (4)	150
28	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		H ₂ O	80

表 1 (续 3)

实施例号	R ₁	W	R ₄	T	Z	盐, 溶剂 化物 (1)	M.p. ; °C
29	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂		- (4)	55
30	-OCH ₂ C ₆ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		-	62
31	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂	-N(CH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂ OH	(5)	69

(1): 最大极性异构体, 但另外说明除外

(2): 异构体混合物

(3): 最小极性异构体

(4): 4-羟基哌啶醚的制备如下: 在氢化钠存在下用相应的卤化物烷基化 N-叔丁氧基羰基-4-羟基哌啶, 然后酸水解叔丁氧基羰基。

(5): 2-(2-(N-苄基氨基)乙氧基)乙醇按如下方式制备: 0 °C 下, 用硼氢化钠在甲醇中还原胺化由 2-(2-氨基乙氧基)乙醇和苯甲醛得到的亚胺。

实施例 32

5-乙氧基-3-螺-[4-(2-(2-羟基乙基氨基)乙氧基)环己烷]-1-[4-(4-N-叔丁基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯磺酰基]二氢吡啶-2-酮 (极性异构体)。

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂; R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃; T-Z = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH;

a) 向冷却至 5 °C 的 0.9g 实施例 4 的胺盐酸盐 (极性异构体) 在 8ml 四氢呋喃中的溶液内依次加入 0.33g 苄氧基乙醛和 0.46g 三乙酰氧基硼氢化钠。将反应混合物在 20 °C 搅拌 3 小时, 加入 10ml 1N HCl, 用乙酸乙酯提取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸除溶剂。残留物通过硅胶层析, 采用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。

b) 将上面所得的苄基醚溶于 5ml 冰乙酸中, 向其中加入 0.4ml 1, 4 - 环己二烯和 0.3g (10%) 钨/C, 然后按照 J. Org. Chem. 43, 21 (1978) 中所描述的方法, 在鼓入氮气条件下将反应混合物在 60 °C 加热 16 小时。

滤除催化剂, 加入 10ml 水, 用饱和碳酸氢钠溶液中和反应混合物, 接着用乙酸乙酯提取, 水洗, 硫酸镁干燥并减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱层析, 采用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。通过将所得产物与氢氯酸的异丙醇溶液反应制备盐酸盐, 并在用乙醚结晶后, 得到水合盐酸盐形式预期产物; M. p. = 130 °C。

实施例 33

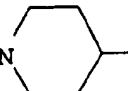
5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (2 - (2-羟基乙氧基) 乙基氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4-(4-N-叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮

按照实施例 32b) 中所述步骤, 在乙醇中使实施例 31 化合物脱苄基化, 并在乙醚中制备其盐酸盐, 从而得到倍半水合物盐酸盐形式预期化合物。M. P. = 159 °C。

实施例 34

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 苄氧基哌啶子基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - 羧基 - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-COOH}$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

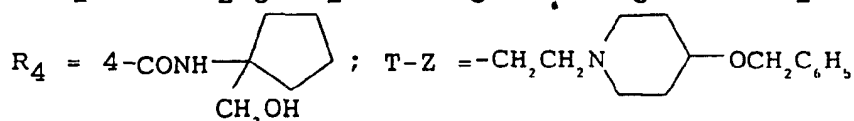
(按照 Tetrah. Letters, 1986, 3753 所述, 通过选择性脱苄基化加以制备)

将 0.62ml 叔丁基二甲基硅烷和 0.06ml 三乙胺加到 0.03g 乙酸钨的 4ml 二氯甲烷溶液中, 并将反应混合物在 20 °C 搅拌 15 分钟。接着缓慢加入 1g 实施例 29 中所述化合物的 2.6ml 二氯甲烷溶液, 并在 20 °C 搅拌 4 小时。加入 1ml 乙酸, 接着过滤, 用二氯甲烷冲洗, 滤液依次用氯化铵水溶液和水洗涤。蒸除溶剂, 用戊烷结晶, 并于 50 °C 真空干燥 5 小时, 得到预期产物; M. p. = 120 °C。

实施例 35

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 苄氧基哌啶子基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - (1 - 羟基甲基) 环戊基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

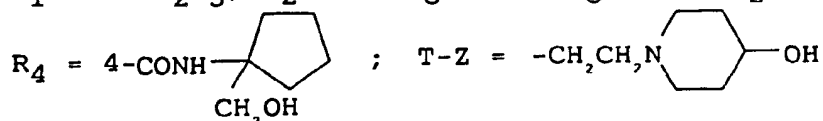


将 1.27g 草酰氯加到 0.7g 实施例 34 制备的化合物在 7ml 甲苯和 2.5ml 二氯甲烷中的悬浮液内, 并将反应混合物在 20 °C 搅拌 6 小时。蒸发溶剂, 残留物在 20 °C 真空干燥 2 小时, 然后溶于 20ml 甲苯中, 随后将此溶液加到已冷却至约 -40 °C 含有 1.16g 1 - 氨基 - 1 - 环戊烷甲醇的 30ml 甲苯溶液中。将反应混合物在 20 °C 搅拌 2 小时, 加入 30ml 水和 100ml 乙酸乙酯。用硫酸钠干燥有机相并进行减压蒸发。在使用 95/5 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂进行硅胶层析之后, 得到预期产物; M. p. = 103 °C。

实施例 36

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 羟基哌啶子基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (N - (1 - 羟基甲基) 环戊基氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



按照实施例 32b) 所述的方法, 以实施例 35 的化合物为原料, 在使用 92/8 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂经过硅胶柱层析之后, 得到水合碱形式预期产物; $M. p. = 109^\circ\text{C}$ 。

实施例 37

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (苄氧基羰基甲基氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

20 $^\circ\text{C}$ 下, 将按照实施例 5 中所述的方法以化合物 (II B. 2) 和 2 - 甲氧基 - 4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) 苯磺酰氯为原料反应得到的残留物在 3ml 氯化氢气体饱和的乙酸乙酯溶液中搅拌 2 小时。在碱化和使用 8/2 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物为洗脱剂进行硅胶层析之后, 得到预期产物; 一水合物盐酸盐在 160 $^\circ\text{C}$ 熔化。

实施例 38

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (羧甲基氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮 (异构体混合物)

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$

将 0.06g 实施例 37 的化合物, 6g 环己烯, 0.05g 10% 钨/炭在 10ml 乙醇中加热回流 1 小时 30 分, 滤除催化剂, 然后减压蒸发溶剂。在使用 90/10 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂经过硅胶层析之后, 得到二水合物形式预期产物; $M. p. = 199^\circ\text{C}$ 。

实施例 39

5 - 羟基 - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - 吗啉代乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮. (异构体混合物)

(I): $R_1 = 5\text{-OH}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$;

按照实施例 38 中所述方法, 以实施例 30 化合物为原料, 得到水合物形式预期产物; $M. p. = 125^\circ\text{C}$.

实施例 40

5 - 乙氧基 - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - N-氧化吗啉代乙氧基) 环己烷] 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$;

将 0.5g 实施例 2 中所述的化合物溶于 10ml 甲醇中, 加入 0.8ml 30% 过氧化氢, 并将反应混合物在 45°C 加热 16 小时。减压蒸发溶剂, 并用硅胶层析残留物, 使用 85/15 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。在用 40/60 (v/v) 环己烷/乙酸乙酯混合物重结晶之后, 得到半水合物形式预期产物; $M. p. = 189^\circ\text{C}$.

实施例 41

甲硫酸 5 - 乙氧基 - 1 - [4 - (N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] - 3 - 螺 - [4 - (2 - N - 甲基吗啉乙氧基) 环己烷] - 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N}^+ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CH}_3$; CH_3SO_4^-

将 0.05ml 硫酸二甲酯加到 0.25g 实施例 2 所述化合物的 2.5ml 乙腈溶液中并将反应混合物在 60 °C 加热 24 小时。蒸发溶剂，残留物用乙醚结晶并于 40 °C 真空干燥 5 小时，得到半水合物形式预期产物；M. p. = 190 °C。

实施例 42

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (2 - (N - 叔丁氧基羧基甘氨酸基) 氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$;

T-Z = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHCOCH}_2\text{NHCOOC(CH}_3)_3$

5 °C 下，向 0.11g N - α - 叔丁氧基羧基甘氨酸的 2ml 乙腈溶液中依次加入 0.28g 苯并三唑 - 1 - 基 - 氧基 - 三 (二甲氨基) 磷六氟磷酸盐和 0.24ml 三乙胺以及 0.35g 实施例 4 化合物的盐酸盐 (极性异构体)，并在约 20 °C 下搅拌反应混合物 4 小时。

减压蒸发溶剂，并将残留物溶于乙酸乙酯，依次用 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 缓冲液 (pH=2)，水，饱和 NaHCO_3 及水洗涤。有机相用硫酸镁干燥，并减压蒸除溶剂，残留物通过硅胶柱层析，采用 99/1 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。得到预期产物；M. p. = 158 °C。

实施例 43

5 - 氯 - 3 - 螺 - [4 - (N - (3 - 二甲氨基丙基) 氨基甲酰基甲氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

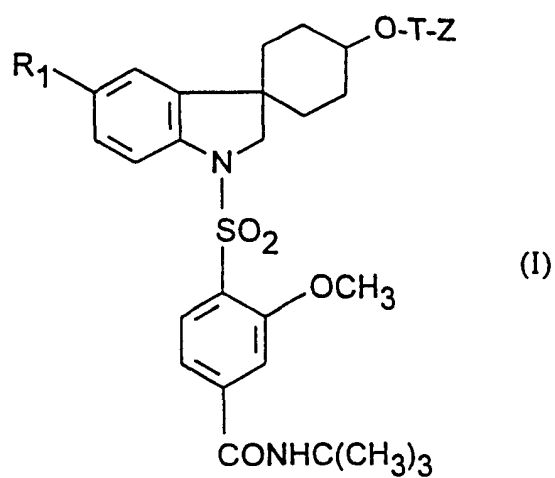
(I): $R_1 = 5\text{-Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$; $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$;
T-Z = $-\text{CH}_2\text{CONH(CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_2$

按照实施例 42 中所述方法，以实施例 25 的羧酸和 3 - 二甲氨基

丙胺为原料，得到一水合物盐酸盐形式预期产物； M. p. = 135 °C.

按照实施例 42 和 43 的方法，通过胺与适当选择的酸反应，制备下表 2 中排列的化合物 44 - 50。

表 2



实施 例号	R ₁	T	Z	盐, 溶剂 化物 (1)	F; °C
44	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	HCl	151
45	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ COOCH ₃	-	138
46	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	HCl H ₂ O	144
47	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ OCH ₃	1H ₂ O	108
48	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ CH (NHCOOC(CH ₃) ₃)COOC(CH ₃) ₃	(4) H ₂ O	133
49	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH(NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅	(5)	108
50	H	CH ₂	-CONH(CH ₂) ₂ OH	0.5 H ₂ O	183

(4): 以天然构型的 N - α - 叔丁氧基谷氨酸叔丁酯为原料.

(5): 以天然构型的 N - α - 叔丁氧羰基谷氨酸的 γ - 苄酯为原料.

实施例 51

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - 甘氨酸氨基乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5 - OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2 - OCH_3$; $W = SO_2$; $R_4 = 4 - CONHC(CH_3)_3$; $T - Z = -CH_2CH_2NHC(=O)CH_2NH_2$

5 °C 下, 将 3ml 氯化氢气体饱和的乙酸乙酯溶液加到 0.3g 实施例 42 化合物的 3ml 乙酸乙酯悬浮液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时. 蒸发溶剂, 用乙醚结晶, 并真空干燥, 得到二水合盐酸盐形式预期产物; M. p. = 169 °C.

实施例 52

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - (4 - 羧基丁酰氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5 - OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2 - OCH_3$; $W = SO_2$; $R_4 = 4 - CONHC(CH_3)_3$; $T - Z = -CH_2CH_2NHC(=O)(CH_2)_3COOH$

按照实施例 8 的方法, 使实施例 45 的化合物与苄醇进行酯基转移反应, 接着氢解, 得到预期产物; M. p. = 117 °C.

实施例 53

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - L - γ - 谷氨酸氨基) 乙氧基) 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吡啶 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5 - OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2 - OCH_3$; $W = SO_2$; $R_4 = 4 - CONHC(CH_3)_3$; $T - Z = -CH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$

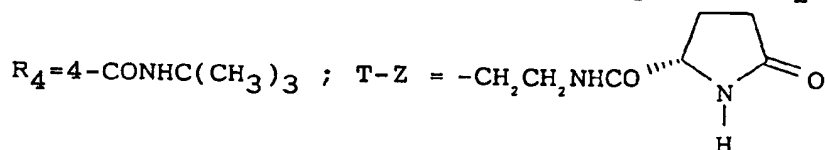
按照实施例 51 中所述方法, 以实施例 48 化合物为原料进行反应, 得到

盐酸盐形式预期产物; M. p. = 230 °C.

实施例 54

5 - 乙氧基 - 3 - 螺 - [4 - (2 - L - 焦谷氨酰氨基) 乙氧基] 环己烷] - 1 - [4 - (4 - N - 叔丁基氨基甲酰基) - 2 - 甲氧基苯磺酰基] 二氢吲哚 - 2 - 酮

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



将含 0.245g 实施例 49 化合物, 0.5ml 环己二烯和 0.25g 10% 钨/炭和 2ml 乙酸乙酯的混合物在 80 °C 加热。滤除催化剂, 减压蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。减压蒸除溶剂, 残留物通过硅胶柱层析, 采用 98/2 (v/v) 二氯甲烷/甲醇混合物为洗脱剂。将所得残留物溶于乙醚并进行过滤; M. p. = 171 °C.