

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：87117735

C07D 487/10 (2006.01)

※申請日期：87.5.14

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/55 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/407 (2006.01,

3,3-螺吡啶酮衍生物

A61K 31/404 (2006.01,

3,3-SPIROINDOLINONE DERIVATIVES

A61P 35/00 (2006.01)

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 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 劉金忠
LIU, JIN-JUN
2. 傑佛遜 萊特 提雷
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT
3. 張筑明
ZHANG, ZHUMING

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 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；2007年05月17日；60/938,494

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：

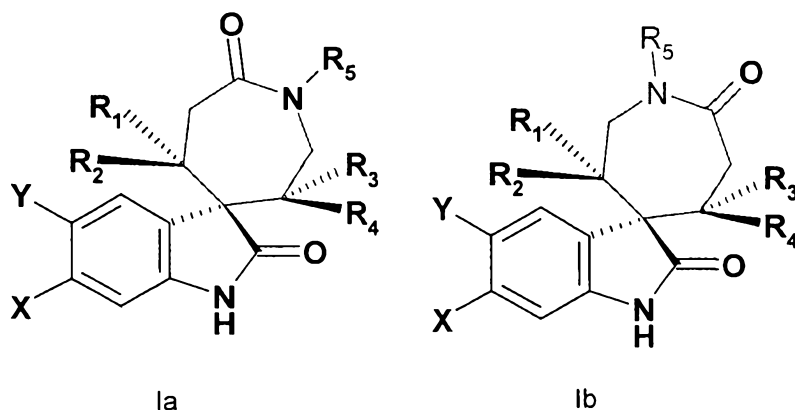
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於充當mdm2相互作用之拮抗劑且由此適用作有效且選擇性抗癌劑之羥基吲哚衍生物。

本發明之化合物具有以下通式



其中

X係選自由氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基及環丙基組成之群，

Y為氫，

R₁、R₂、R₃及R₄係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為R₁/R₂或R₃/R₄中之一者為氫且另一者不為氫，且

R₅為氫、低碳烷基或經取代低碳烷基，及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

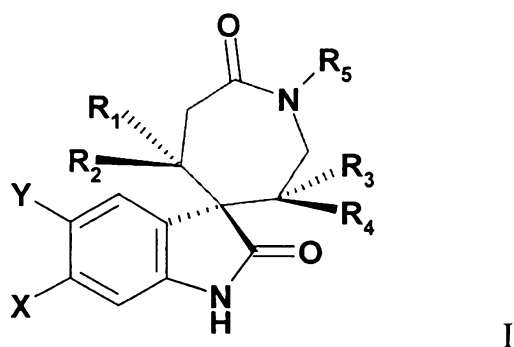
【先前技術】

p53為在防止癌症發展中起重要作用之腫瘤抑制蛋白質。其保護細胞完整性且藉由誘導生長停滯或細胞凋亡來防止永久受損之細胞純系之增殖。在分子層面上，p53為可活化與細胞週期及細胞凋亡之調控有關聯之一組基因的轉錄因子。p53為在細胞層面上受到MDM2緊密調控之有效細胞週期抑制劑。MDM2及p53形成反饋控制環路。MDM2可結合p53且抑制其反式活化p53調控之基因之能力。另外，MDM2介導p53之泛素依賴性降解。p53可活化MDM2基因之表現，由此使MDM2蛋白質之細胞含量升高。此反饋控制環路確保在正常增殖細胞中MDM2及p53兩者保持低含量。MDM2亦為在細胞週期調控中起重要作用之E2F之輔因子。

MDM2與p53(E2F)之比率在許多癌症中調控失常。舉例而言，已展示常常發生於p16INK4/p19ARF基因座中之分子缺陷影響MDM2蛋白質降解。抑制具有野生型p53之腫瘤細胞中之MDM2-p53相互作用會導致p53積累、細胞週期停滯及/或細胞凋亡。因此，MDM2拮抗劑可以單一藥劑形式或與廣泛範圍之其他抗腫瘤療法組合對癌症療法提供新穎方法。此策略之可行性已藉由使用抑制MDM2-p53相互作用之不同大分子工具(例如抗體、反義寡核苷酸、肽)來證明。MDM2亦如p53經由保守結合區結合E2F且活化細胞週期素A之E2F依賴性轉錄，表明MDM2拮抗劑可在p53突變體細胞中具有效應。

【發明內容】

本發明化合物涵蓋式I化合物



其中

X係選自由氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基及環丙基組成之群，

Y為氫或氟，

R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為 R_1/R_2 或 R_3/R_4 中之一者為氫且另一者不為氫，

R_5 係選自由氫、低碳烷基或經取代低碳烷基組成之群，及其醫藥學上可接受之鹽。

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，

R_1 及 R_3 係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為 R_1/R_3 中之一者為具有或不具有其他取代之經間鹵素取代之苯基，且

R_5 為氫、低碳烷基或經取代低碳烷基。

此外較佳為式I化合物，其中

X為F、Cl或Br，

Y為氫，

R_2 為氫，

R_4 為氫，

R_1/R_3 中之一者為具有或不具有其他取代之經間鹵素取代之苯基，且 R_1/R_3 中之另一者係選自由低碳烷基、低碳烯基、芳基及經取代芳基組成之群，且

R_5 為氫、低碳烷基或經取代低碳烷基。

在所有上述實施例中，當 R_1 至 R_4 中之一或多者為經取代芳基時，取代基可選自由鹵基(較佳為Cl或F)或低碳烷基組成之群。

尤其較佳為選自由以下各化合物組成之群之化合物

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3,5-雙-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4S,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5R)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

術語"烷基"係指具有1至約20個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，包括具有1至約7個碳原子之基團。在某些實施例中，烷基取代基可為低碳烷基取代基。術語"低碳烷基"係指具有1至6個碳原子，且在某些實施例中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。

如本文中所用，"環烷基"意欲指僅由碳原子組成之任何穩定單環或多環系統，其中任何環為飽和的，且術語"環烯基"意欲指僅由碳原子組成之任何穩定單環或多環系統，且其至少一個環為部分不飽和的。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、金剛烷基、環辛基、雙環烷基(包括雙環辛烷，諸如[2.2.2]雙環辛烷或[3.3.0]雙環辛烷；雙環壬烷，諸如[4.3.0]雙環壬烷；及雙環癸烷，諸如[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘))或螺環化合物。較佳環烷基為C₃-C₆環烷基。環烯基之實例包括(但不限於)環戊烯基或環己烯基。

如本文中所用之術語"烯基"意謂含有一個雙鍵且具有2至6、較佳2至4個碳原子之不飽和直鏈或支鏈脂族烴基。該"烯基"之實例為乙烯基(vinyl)、乙炔基(ethenyl)、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。

如本文中所用之術語"炔基"意謂含有一個參鍵且具有2至6、較佳2至4個碳原子之不飽和直鏈或支鏈脂族烴基。該"炔基"之實例為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及5-己炔基。

如定義中所用之術語"鹵素"意謂氟、氯、溴或碘，較佳為氟及氯。

"芳基"意謂單價、單環或雙環、芳族碳環烴基，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。

"雜芳基"意謂含有多達兩個環之芳族雜環系統。較佳雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基及四唑基。

在雙環狀之芳基或雜芳基的情況下，應瞭解一個環可為芳基同時另一者為雜芳基，且兩者係經取代或未經取代。

"雜環"意謂經取代或未經取代之5至8員、單環或雙環、非芳族烴，其中1至3個碳原子經選自氮、氧或硫原子之雜

原子置換。實例包括吡咯啉-2-基；吡咯啉-3-基；哌啉基；嗎啉-4-基及其類似基團。

"雜原子"意謂選自N、O及S之原子。

"烷氧基或低碳烷氧基"係指與氧原子連接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、丁氧基及其類似基團。另外烷氧基之含義內包括多個烷氧基側鏈，例如乙氧基乙氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基乙氧基乙氧基及其類似基團，及經取代之烷氧基側鏈，例如二甲基胺基乙氧基、二乙基胺基乙氧基、二甲氧基-磷醯基甲氧基及其類似基團。

在說明書中，當指明時，各種基團可經1-5個或較佳1-3個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代：低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、二側氧基-低碳伸烷基(形成(例如)苯并二氧雜環戊烯基)、鹵素、羥基、CN、CF₃、NH₂、N(H, 低碳烷基)、N(低碳烷基)₂、胺基羰基、羧基、NO₂、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、NH₂-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-磺醯基及可視情況經鹵素、羥基、NH₂、N(H, 低碳烷基)或N(低碳烷基)₂取代之低碳烷基。環烷基、環烯基、

芳基、雜芳基及雜環之較佳取代基為鹵素、低碳烷氧基、低碳烷基、羧基、羧基低碳烷氧基及CN。烷基之較佳取代基為烷氧基及N(低碳烷基)₂。

諸如醫藥學上可接受之載劑、賦形劑等之"醫藥學上可接受的"意謂對特定化合物所投與之受檢者而言藥理學上可接受且大體上無毒。

"醫藥學上可接受之鹽"係指保留本發明化合物之生物有效性及特性且由適當無毒有機或無機酸或有機或無機鹼形成的習知酸加成鹽或鹼加成鹽。例示性酸加成鹽包括彼等衍生自諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸之無機酸的酸加成鹽及彼等衍生自諸如對甲苯磺酸、水楊酸、甲烷磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、三氟乙酸及其類似物之有機酸的酸加成鹽。例示性鹼加成鹽包括彼等衍生自氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨(諸如氫氧化四甲基銨)之鹼加成鹽。將醫藥化合物(亦即藥物)化學改質成鹽為醫藥化學家所熟知以獲得改良之化合物之物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解性之技術。參見例如Ansel等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*(第6版1995)第196頁及第1456-1457頁。

式Ia及Ib之化合物以及其具有至少一個不對稱碳原子之鹽可以外消旋混合物或不同立體異構體形式存在。各種異構體可由已知分離方法(例如層析)分離。

本文中揭示且由上述式Ia及Ib涵蓋之化合物可展現互變

異構或結構異構現象。意欲本發明涵蓋此等化合物之任何互變異構或結構異構形式或該等形式之混合物，且不限於在上述式Ia及Ib中描繪之任一互變異構或結構異構形式。

本發明之化合物適用於治療或控制細胞增殖性病徵，尤其腫瘤病徵。該等化合物及含有該等化合物之調配物可適用於治療或控制實性腫瘤，諸如乳房腫瘤、結腸腫瘤、肺腫瘤及前列腺腫瘤。

依照本發明的化合物之治療有效量意謂有效預防、減輕或改善疾病症狀或延長欲治療之受檢者之存活的化合物之量。治療有效量之測定係在此項技術範圍內。

根據本發明的化合物之治療有效量或治療有效劑量可在較大範圍內變化且可以在此項技術中已知之方式測定。該劑量將依各特定情況調整成個別需求，該情況包括欲投與之特定化合物、投藥途徑、欲治療之病狀以及欲治療之患者。通常在經口或非經腸投與體重約70公斤之成年人的情況下，約10 mg至約10,000 mg，較佳從約200 mg至約1,000 mg之日劑量應為適當的量，雖然在必要時可超過該上限。日劑量可以單次劑量或分次劑量形式投與，或就非經腸投藥而言，其可以連續輸液方式給與。

本發明之調配物包括該等適合於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、直腸、陰道及/或非經腸投藥之調配物。調配物可分便以單位劑型提供，且可藉由製藥技藝中熟知之任何方法製備。可與載劑物質結合以產生單一劑型之活性成份之量將視欲治療之宿主以及特定之投藥模式而改

變。可與載劑物質結合以產生單一劑型之活性成份之量通常為產生治療效應之式I化合物之量。通常，以100%計，此量係以從約1%至約99%之活性成份為範圍，較佳從約5%至約70%、最佳從約10%至約30%。

製備此等調配物或組合物之方法包括使得本發明之化合物與載劑及視情況之一或多種配合成份締合之步驟。通常，調配物藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一地且緊密地締合，且隨後若必要則將產物成形來製備。

適合於經口投藥之本發明之調配物可呈膠囊、扁囊劑、藥囊、丸劑、錠劑、口含劑(使用通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃芪膠之經調味主劑)、散劑、顆粒之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或呈水包油型或油包水型液體乳液形式，或呈醃劑或糖漿劑形式，或呈片劑(使用諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠之情性主劑)形式及/或呈漱口劑及其類似物之形式，每一者含有預定量之作為活性成份之本發明化合物。本發明化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。

"有效量"意謂有效預防、減輕或改善疾病症狀或延長所治療受檢者之存活之量。

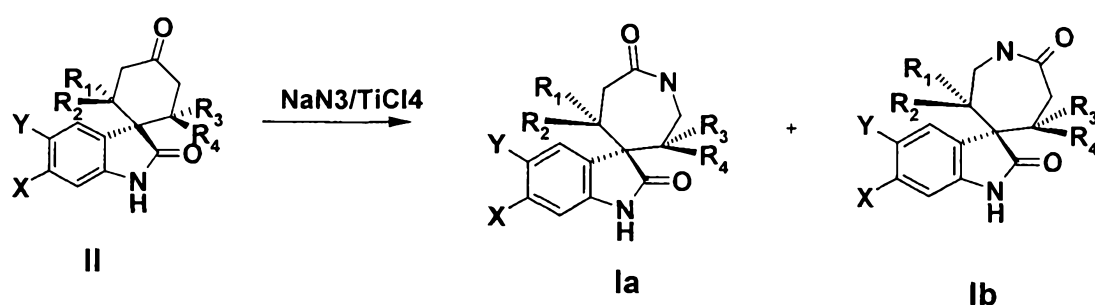
"IC₅₀"係指抑制特定量測活性之50%所需之特定化合物之濃度。IC₅₀可尤其如隨後所描述來量測。

本發明提供合成螺唛啉酮之方法。本發明化合物可藉由在此項技術中已知之方法製備。合成此等化合物之合適

方法提供於實例中。通常，本發明化合物可根據提供於下文之合成流程來製備。

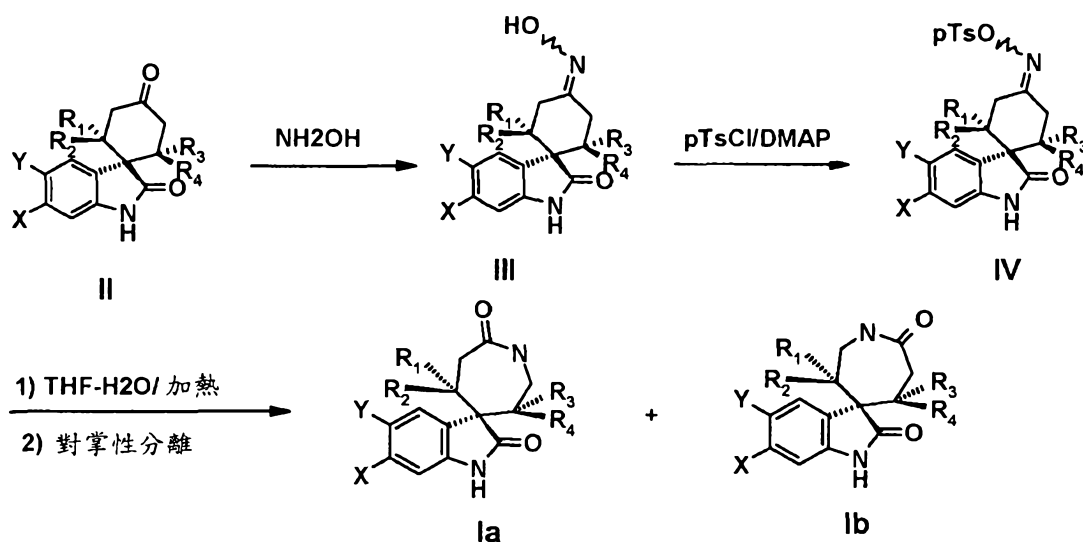
以下合成流程提供製備本發明化合物(亦即式I化合物)之三種通用方法。在說明於流程1中之方法A中，式II化合物藉由在酸觸媒存在下與NaN₃一起加熱而轉化成式I化合物。

流程 1



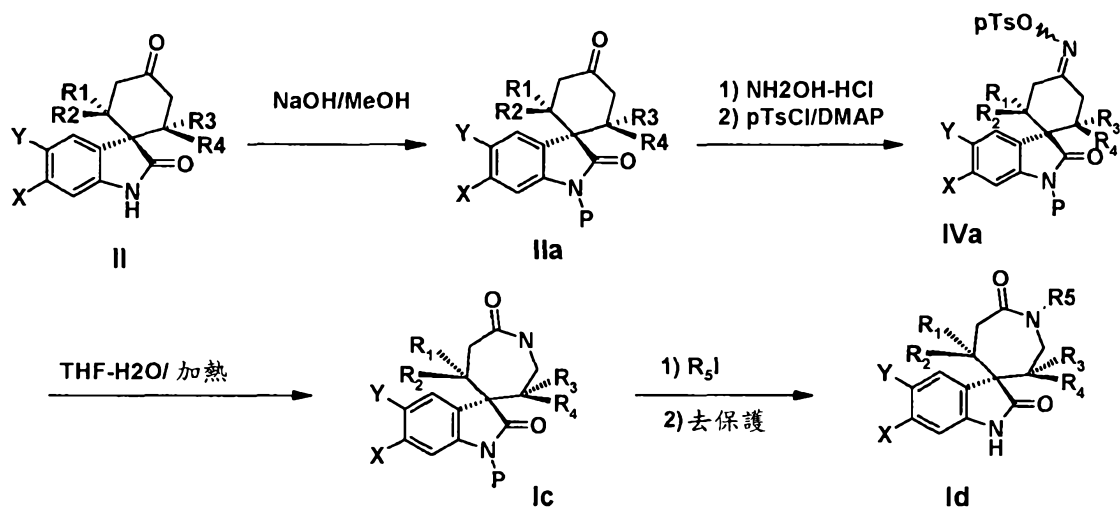
在展示於流程2中之方法B中，式II化合物藉由與NH₂OH-HCl及p-TsCl反應以形成肟中間物III及IV，繼而在酸觸媒存在下在微波照射下加熱來轉化成式I化合物。

流程 2



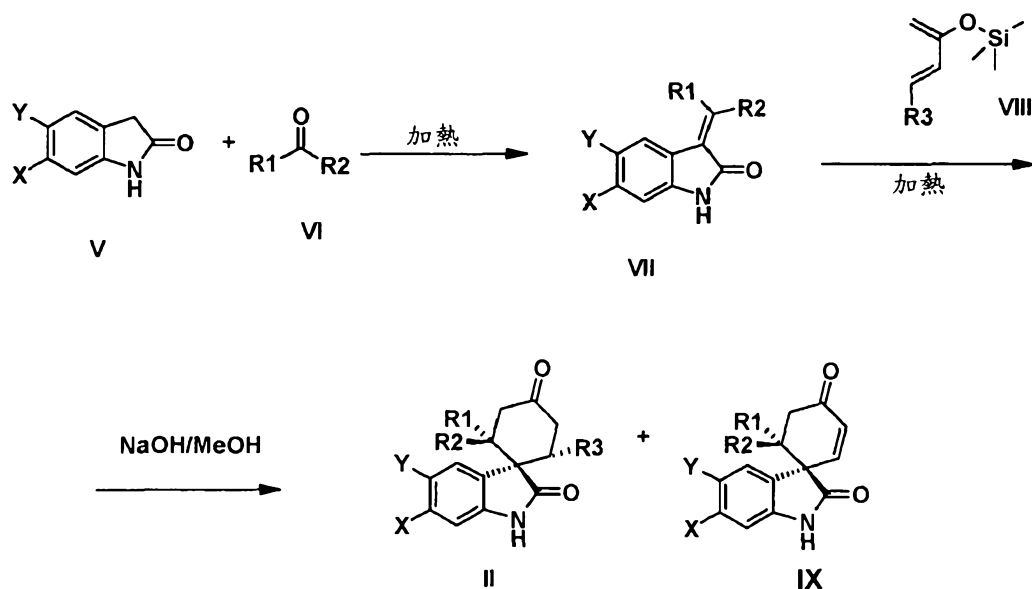
在方法 C 中，式 II 之受保護形式 IIa 藉由與 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 及 $p\text{-TsCl}$ 反應以形成肟中間物 III 及 IV、在酸觸媒存在下在微波照射下加熱以形成 Ic，繼而去保護來轉化成式 Id 化合物 (流程 3)。

流程 3



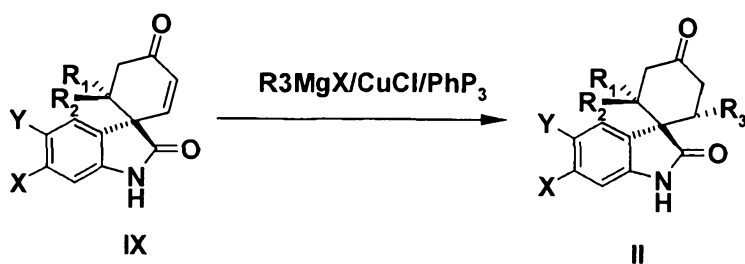
式 II 之起始物質自吲哚酮 V 及醛 VI 經由縮合，繼而與矽烷基烯醇醚 VIII 發生迪爾-阿德 (Diels-Alder) 反應來製備 (流程 4)。

流程 4



或者，如於流程5中所示，式II化合物可自式IX化合物藉由與格林納(Grignard)試劑發生1,4-加成反應來製備。

流程5



【實施方式】

實例

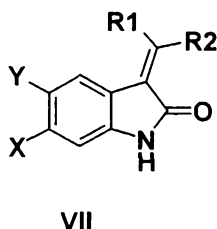
本發明化合物可根據已知技術合成。提供以下實例及參照案以幫助理解本發明，其真實範疇闡明於隨附申請專利範圍中。

實例1

一般合成步驟及起始物質

實例1a

中間物E/Z-取代-次甲基]-1,3-二氫-吡咯-2-酮VII之製備

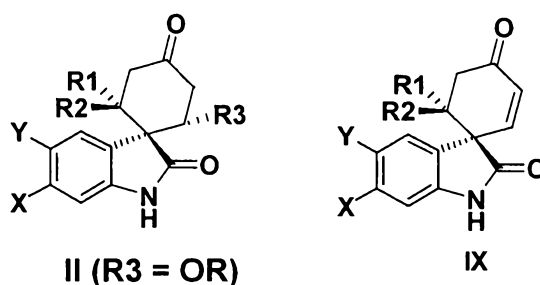


向合適羥基吡咯(92 mmol)及醛(92 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合物中逐滴添加吡咯啉(92 mmol)。隨後將混合物在70°C下加熱3小時。冷卻至4°C之後，將混合物過濾且

收集所得沈澱物，乾燥以得到E/Z-取代-次甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮VII(>90%)之混合物。

實例 1b

外消旋-(6-烷氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮II及外消旋-螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮IX之製備(流程4)。

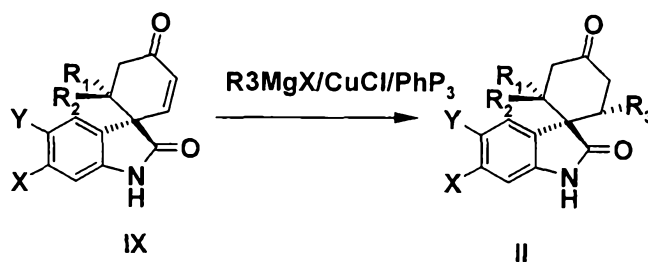


向密封管中E/Z-取代-次甲基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮VII(15.0 mmol)於甲苯(50 mL)中之懸浮液中添加(3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷(3.44 g, 20.0 mmol)。將反應混合物在140°C下攪拌24小時。將溶劑藉由濃縮移除。將殘餘物溶解於MeOH(50 mL)中且在室溫下以4 N NaOH(5 mL)處理2小時。隨後將反應混合物以AcOEt稀釋且以水及鹽水洗滌。濃縮之後，將殘餘物藉由急驟管柱純化，以得到外消旋-(6-烷氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮II及外消旋-螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮IX。

實例 1c

自外消旋-螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮IX製備外消旋-(6-取代-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-

二酮 II (流程 5)



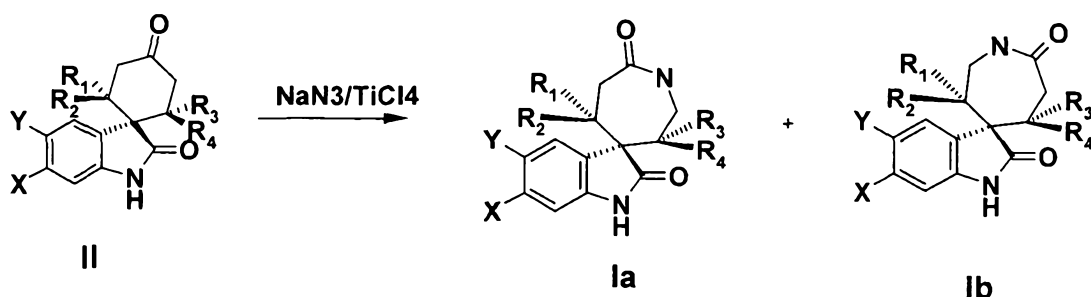
在裝備有隔膜及攪拌棒之燒瓶中，將 CuCl (17.6 mg, 0.18 mmol) 及 Ph₃P (76.1 mg, 0.21 mmol) 之混合物懸浮於 THF (2 mL) 中。在室溫下在氫氣下攪拌 30 分鐘之後，以單份添加外消旋-螺 [5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 IX (0.28 mmol)。再攪拌 10 分鐘後，在 0°C 下經 5 分鐘向所得混合物中逐滴添加 R₃MgX (0.84 mmol)。在 0°C 至 -10°C 下在氫氣下攪拌 1 小時後，伴隨冰浴將反應混合物攪拌隔夜。隨後將飽和 NH₄Cl 添加至反應混合物中。將有機相分離。隨後將混合物藉由急驟管柱分離以得到外消旋-(6-取代-螺 [環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 II*。

實例 2

製備化合物 I 之一般程序

方法 A

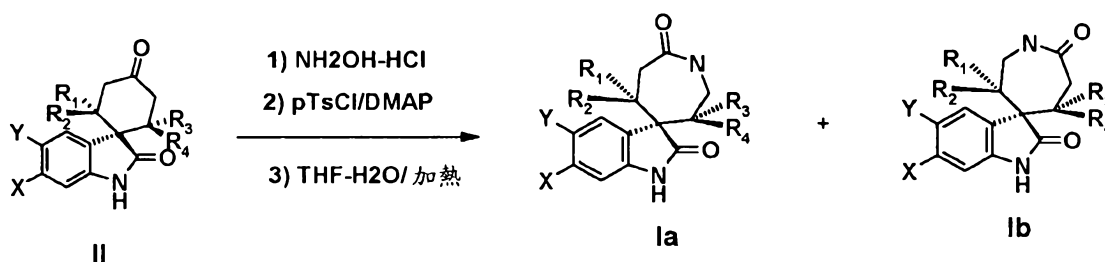
經由氯化鈦介導之環擴張自外消旋-(6-取代)-螺 [環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 II 製備化合物 I



向合適外消旋-(6-取代)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 II(0.29 毫莫耳)及 NaN_3 (0.72 毫莫耳)於 MeCN (10 mL)中之懸浮液中添加 TiCl_4 (0.29 毫莫耳)且使反應混合物回流 6-8 小時。在冷卻至室溫之後，藉由添加飽和 NaHCO_3 來中止反應。將反應混合物以 AcOEt 萃取且藉由濃縮移除溶劑。將殘餘物藉由急驟管柱(於 Hex 中之 15%-100% AcOEt)純化，以得到 Ia 及 Ib 之混合物。再將混合物藉由正常急驟管柱分離以得到化合物 Ia 及 Ib 之外消旋形式，或藉由對掌性管柱分離以得到化合物 Ia 及 Ib 之純對映異構物。

方法 B

經由氯化鈦介導之環擴張自外消旋-(6-取代)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 II 製備化合物 I(流程 4)



步驟 1

使外消旋-(6-取代)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 II(0.52 mmol)、 NaOH (0.52 毫莫耳)及 $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$ (0.52 mmol)於 EtOH -水(3/2, 20 mL)中之懸浮液回流 1-3 小時。使反應冷卻至室溫且添加水。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析

純化，以得到呈白色固體狀之相應肪。

步驟 2

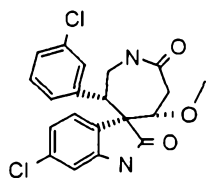
在室溫下向如上獲得之外消旋-E/Z-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肪(0.39 mmol)及DMAP(0.78 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.39 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。隨後將反應濃縮且殘餘物藉由層析純化，以得到呈白色固體狀之螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肪之相應E及Z異構體。

步驟 3

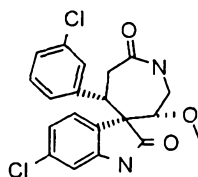
將在步驟2中製備之外消旋-Z或E螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肪(1 mmol)溶解於THF/H₂O(10/5 mL)中且於密封管中在100°C之微波照射下加熱30分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由層析純化，以得到相應外消旋-螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮 Ia 或 Ib，其可進一步藉由對掌性管柱層析分離以得到化合物 Ia 及 Ib 之純對映異構物。

實例 3

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氯-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氯-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 405.3

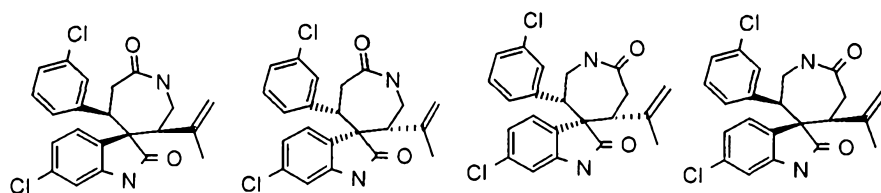
C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃

以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 TiCl₄ (於 CH₂Cl₂ 中之 1.0 M，0.8 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (156 mg，0.4 mmol) 與 NaN₃ (52 mg，0.8 毫莫耳) 反應以得到外消旋 -(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (25.3 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺] 之計算值：405.0767，實驗值：405.0765，及外消旋 -(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮：HRMS (ES⁺) m/z C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺] 之計算值：405.0767，實驗值：405.0768。

實例 4

(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮及

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 415.3

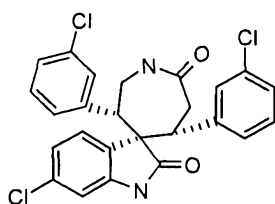
$C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 $TiCl_4$ (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M, 0.3 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-異丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 (120 mg, 0.3 mmol) 與 NaN_3 (39 mg, 0.6 毫莫耳) 反應，繼而對掌性層析分離以得到 (3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (25.9 mg) : HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H$ [(M+H) $^+$] 之計算值 : 415.0975 , 實驗值 : 415.0974 ; (3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (28.8 mg) : HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H$ [(M+H) $^+$] 之計算值 : 415.0975 , 實驗值 : 415.0975 ; (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (20.7 mg) : HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H$ [(M+H) $^+$] 之計算值 : 415.0975 , 實驗值 : 415.0974 ; 及 (3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-

1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (21.6 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 415.0975 , 實驗值 : 415.0974 。

實例 5

外消旋 -(3S,4R,5R)-6'-氯-3,5-雙-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 485.8

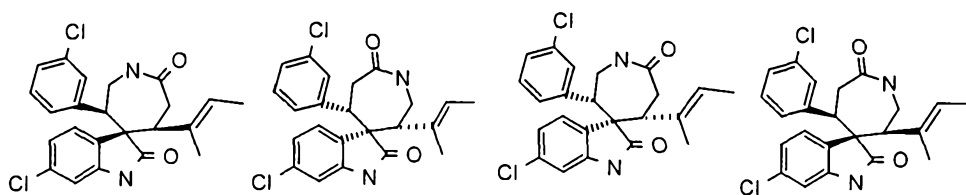
C₂₅H₁₉Cl₃N₂O₂

以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 TiCl₄(於 CH₂Cl₂ 中之 1.0 M, 0.3 mL)(Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(3-氯苯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 (141 mg, 0.3 mmol) 與 NaN₃ (39 mg, 0.6 毫莫耳) 反應以得到外消旋 -(3S,4R,5R)-6'-氯-3,5-雙-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 : HRMS (ES⁺) m/z C₂₅H₁₉Cl₃N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 485.0585 , 實驗值 : 485.0585 。

實例 6

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-

5(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮；(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮；(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮及(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備



M.W. 429.3

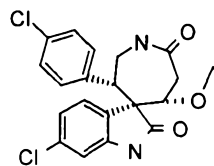
 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

以類似於描述於實例 2 中之方法(方法 A)的方式，在 $TiCl_4$ (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M, 0.29 mL)(Aldrich)存在下在乙腈(10 mL)中使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-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(120 mg, 0.29 mmol)與 NaN_3 (47.1 mg, 0.72 毫莫耳)反應，繼而對掌性層析分離以得到(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(13.5 mg)：HRMS (ES^+) m/z $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：429.1131，實驗值：429.1131；(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-

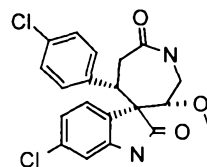
2',7-二酮(15.8 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 429.1131 , 實驗值 : 429.1131 ;
 (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5(E)-
 (1-甲基-1-丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮
 (13.7 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]
 之計算值 : 429.1131 , 實驗值 : 429.1131 ; 及(3S,4R,5R)-
 6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-
 丙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(14.5 mg) :
 HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 :
 429.1131 , 實驗值 : 429.1131 。

實例 7

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-
 八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及外
 消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-
 3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 405.3



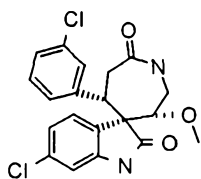
C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃

以類似於描述於實例 2 中之方法(方法 A)的方式，在
 TiCl₄(於 CH₂Cl₂ 中之 1.0 M, 0.8 mL)(Aldrich)存在下在乙腈
 (20 mL)中使外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(4-氯苯基)-6-甲氧
 基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(312 mg, 0.8

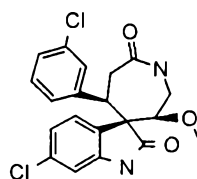
mmol) 與 NaN_3 (104 mg, 1.6 毫莫耳) 反應以得到外消旋 - (3S,4R,5S)-6'-氯-3-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (18.6 mg) : HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值 : 405.0767, 實驗值 : 405.0768 ; 及外消旋 -(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (19.7 mg) : HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值 : 405.0767, 實驗值 : 405.0768。

實例 8

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及 (3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 405.3



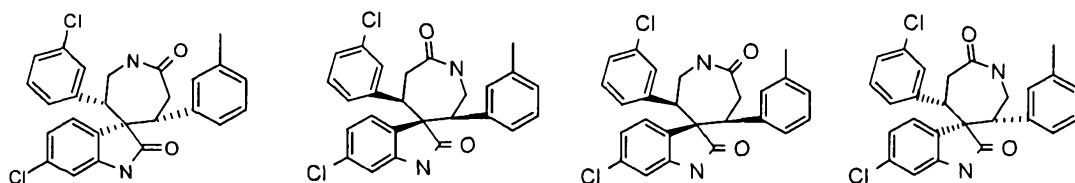
$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式, 在 TiCl_4 (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M, 0.8 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 (156 mg, 0.4 mmol) 與 NaN_3 (52 mg, 0.8 毫莫耳) 反應, 繼而對掌性層析

以得到 (3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (17.6 mg) 及 (3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮。

實例 9

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及 (3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備。



M.W. 465.4

$C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

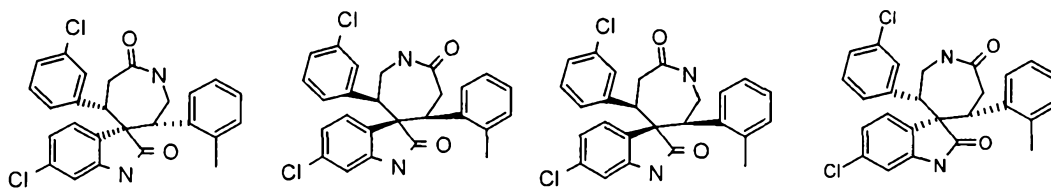
以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 $TiCl_4$ (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M, 0.31 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(3-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮 (140 mg, 0.31 mmol) 與 NaN_3 (50.1 mg, 0.78 毫莫耳) 反應，繼而對掌性層析以得到 (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-

1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (11.2 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 465.1131, 實驗值 : 465.1132 ; (3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (10.7 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 465.1131, 實驗值 : 465.1131 ; (3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (10.3 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 465.1131, 實驗值 : 465.1131 ; 及 (3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (10.1 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 465.1131, 實驗值 : 465.1131。

實例 10

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-

甲基苯基)-螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備。



M.W. 465.4

$C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

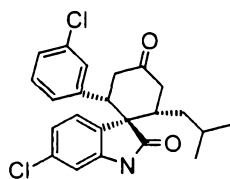
以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 $TiCl_4$ (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M, 0.26 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中使外消旋 -(1S,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(2-甲基苯基)螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (115.0 mg, 0.26 mmol) 與 NaN_3 (42.3 mg, 0.65 毫莫耳) 反應，繼而對掌性層析以得到 (3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (11.0 mg)；HRMS (ES^+) m/z $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：465.1131，實驗值：465.1131；(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (10.6 mg)；HRMS (ES^+) m/z $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：465.1131，實驗值：465.1130。

(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (10.1 mg)；HRMS (ES^+) m/z $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：465.1131，實驗值：465.1131。

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(10.2 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 465.1131, 實驗值 : 465.1131。

實例 11

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



M.W. 416.4

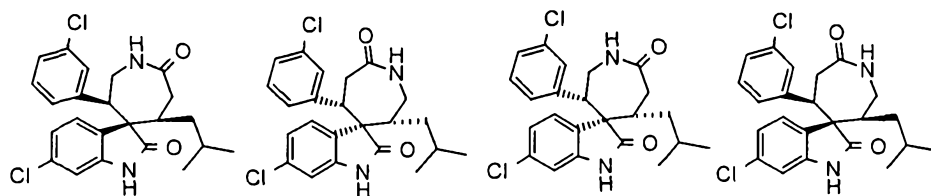
C₂₃H₂₃Cl₂NO₂

在裝備有隔膜及攪拌棒之燒瓶中，將 CuCl(49.0 mg, 0.50 mmol)及 Ph₃P(181.1 mg, 0.50 mmol)之混合物懸浮於 THF(10 mL)中。在室溫下在氫氣下攪拌30分鐘之後，以單份添加外消旋-(1R,2S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(179 mg, 0.50 mmol)。再攪拌10分鐘之後，在0°C下經5分鐘向所得混合物中逐滴添加溴化2-甲基丙基鎂(於乙醚中 2.0 M, 1.25 mL, 2.5 mmol)。將反應混合物在氫氣下在0°C至-10°C下攪拌2.5小時。隨後添加飽和 NH₄Cl以中止反應。分離有機相。TLC/MS(AcOEt/Hex=1/2)展示所需產物之兩種異構體之混合物且無 SM。隨後藉由急驟管柱分離混合物以得到外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(2-甲基丙基)-螺[環己

烷 -1,3'-[3H] 吡 啶]-2',4(1'H)-二 酮 (165.1 mg, 80.3 %) :
 HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]之 計 算 值 :
 416.1179, 實 驗 值 : 416.1179。

實 例 12

(3R,4S,5R)-6'-氯 -3-(3-氯 苯 基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八 氫 -5-(2-甲 基 丙 基)-螺 [4H-氮 吡 啶 -4,3'-[3H]-吡 啶]-2',7-二 酮、
 (3R,4S,5R)-6'-氯 -5-(3-氯 苯 基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八 氫 -3-(2-甲 基 丙 基)-螺 [4H-氮 吡 啶 -4,3'-[3H]-吡 啶]-2',7-二 酮、
 (3S,4R,5S)-6'-氯 -3-(3-氯 苯 基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八 氫 -5-(2-甲 基 丙 基)-螺 [4H-氮 吡 啶 -4,3'-[3H]-吡 啶]-2',7-二 酮 及
 (3S,4R,5S)-6'-氯 -5-(3-氯 苯 基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八 氫 -3-(2-甲 基 丙 基)-螺 [4H-氮 吡 啶 -4,3'-[3H]-吡 啶]-2',7-二 酮 之 製 備。



M.W. 431.4

C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂

步 驟 1

使 外 消 旋 -(1R,2S,6S)-6'-氯 -2-(3-氯 苯 基)-6-(2-甲 基 丙 基)-螺 [環 己 烷 -1,3'-[3H]吡 啶]-2',4(1'H)-二 酮 (135.0 mg, 0.32 mmol)、NaOH(100.0 mg, 2.5 毫 莫 耳) 及 NH₂OH-HCl(173.8 mg, 2.5 mmol)於 EtOH-水 (3/2, 5 mL) 中 之 懸 浮 液 回 流 3 小 時。使 反 應 冷 卻 至 室 溫 且 添 加 水。將 混 合 物 以 乙 酸 乙 酯 萃 取。將 有 機 層 分 離, 經 MgSO₄ 乾 燥 且 濃 縮。將

殘餘物藉由層析純化，以得到呈白色固體狀之相應肟 (136.2 mg, 97.4%)，其以未進一步純化而用於下一步驟中。

步驟2

在室溫下向如上獲得之外消旋-E/Z-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肟 (130.0 mmol, 0.30 mmol) 及 DMAP (80.5 mmol, 0.66 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺醯氯 (125.9 mg, 0.66 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。隨後將反應濃縮且殘餘物藉由層析純化，以得到呈白色固體狀之螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O對甲苯磺醯基)-肟之相應E及Z異構體 (135.9 mg, 77.3%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

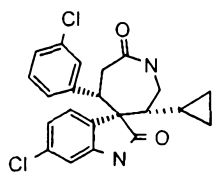
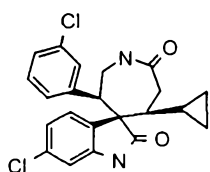
步驟3

將在步驟2中製備之外消旋-Z-或-E-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O對甲苯磺醯基)-肟 (120.0 mmol, 0.21 mmol) 溶解於 THF/H₂O (3/1.5 mL) 中且於密封管中在 100°C 之微波照射下加熱20分鐘。在以 AcOEt 稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到 (3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡啶-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (13.8 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 431.1288, 實驗值 : 431.1287 ; (3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八

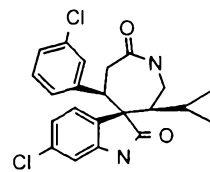
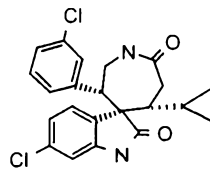
氮-3-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮
 (15.1 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]
 之計算值 : 431.1288 , 實驗值 : 431.1287 ; (3S,4R,5S)-6'-
 氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氮-5-(2-甲基丙基)-螺
 [4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (14.1 mg) : HRMS
 (ES⁺) m/z C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 :
 431.1288 , 實驗值 : 431.1287 ; (3S,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯
 基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氮-3-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-
 [3H]-吡啶]-2',7-二酮 (15.2 mg) : HRMS (ES⁺) m/z
 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 431.1288 , 實驗
 值 : 431.1288 。

實例 13

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-
 1,1',2,2',3,5,6,7-八氮螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二
 酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-環丙基-
 1,1',2,2',3,5,6,7-八氮螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、
 (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氮
 螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及(3S,4R,5R)-6'-氯-5-
 (3-氯苯基)-3-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氮螺[4H-氮吡-4,3'-
 [3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備。



M.W. 415.3

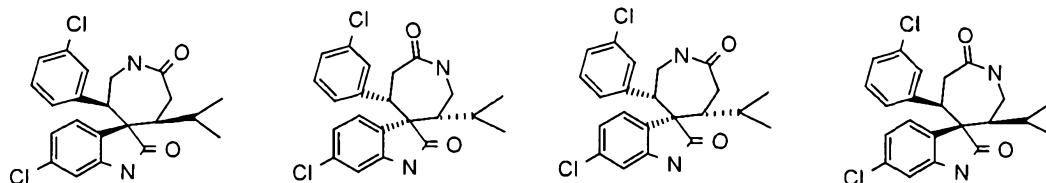


C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂

以類似於描述於實例2中之方法(方法B)的方式，使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-環丙基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(148.1 mg, 0.37毫莫耳)與於EtOH-水(3/2, 10 mL)中之NH₂OH-HCl(128.6 mg, 1.85 mmol)、NaOH(74.0 mg, 1.85毫莫耳)在回流下反應2小時，繼而與於二氯甲烷(1 mL)中之對甲苯磺醯氯(141.1 mg, 0.74 mmol)在室溫下反應30分鐘，且在90°C之微波照射下加熱20分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(22.5 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：415.0975，實驗值：415.0974；(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(25.8 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：415.0975，實驗值：415.0974；(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(14.1 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：415.0975，實驗值：415.0975；及(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(15.2 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：415.0975，實驗值：415.0975。

實例 14

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備。



M.W. 417.3

C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂

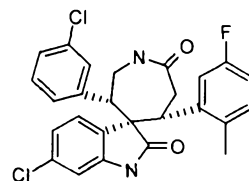
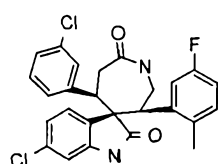
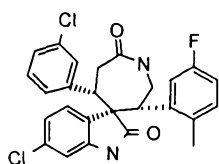
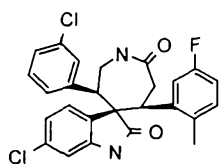
以類似於描述於實例 2 中之方法(方法 B)的方式，使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(402.3 mg, 1.00 毫莫耳)與於 EtOH-水(3/2, 15 mL)中之 NH₂OH-HCl(347.5 mg, 5.00 mmol)、NaOH(200.0 mg, 5.00 毫莫耳)在回流下反應 3 小時，繼而與於二氯甲烷(20 mL)中之對甲苯磺醯氯(762.8 mg, 4.00 mmol)在室溫下反應 2 小時，且在 100°C 之微波照射下加熱 20 分鐘。在以 AcOEt 稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到 (3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-

八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (18.9 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 417.1131 , 實驗值 : 417.1132 ; (3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (18.2 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 417.1131 , 實驗值 : 417.1132 ; (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (17.6 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 417.1131 , 實驗值 : 417.1132 ; 及 (3S,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (15.1 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 417.1131 , 實驗值 : 417.1132 。

實例 15

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮

之製備。



M.W. 483.4

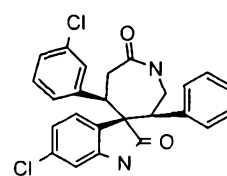
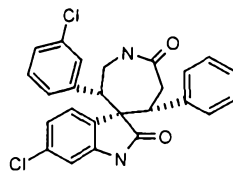
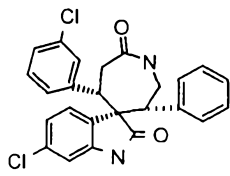
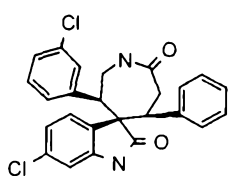
$C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

以類似於描述於實例2中之方法(方法B)的方式，使外消旋-(1S,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(5-氟-2-甲基苯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(130.0 mg, 0.28毫莫耳)與於EtOH-水(3/2, 15 mL)中之NH₂OH-HCl(97.3 mg, 1.40 mmol)、NaOH(56.0 mg, 1.40毫莫耳)在回流下反應3小時，繼而與於二氯甲烷(10 mL)中之對甲苯磺醯氯(114.4 mg, 0.60 mmol)在室溫下反應2小時，且在100°C之微波照射下加熱20分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(15.9 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：483.1037，實驗值：483.1036；(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(11.3 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]之計算值：483.1037，實驗值：483.1037；(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-

1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (8.3 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 483.1037 , 實驗值 : 483.1036 ; (3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氯-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (12.5 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 483.1037 , 實驗值 : 483.1038 。

實例 16

(3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備。



M.W. 451.4

C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂

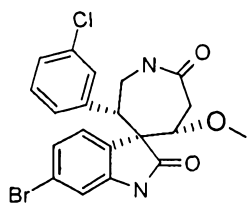
以類似於描述於實例 2 中之方法(方法 B)的方式，使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-苯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (150.0 mg, 0.34 毫莫耳) 與於

EtOH-水 (3/2, 10 mL) 中之 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (119.5 mg, 1.72 mmol)、 NaOH (68.8 mg, 1.72 毫莫耳) 在回流下反應 2 小時，繼而與於二氯甲烷 (10 mL) 中之對甲苯磺醯氯 (133.1 mg, 0.70 mmol) 在室溫下反應 2 小時，且在 90°C 之微波照射下加熱 20 分鐘。在以 AcOEt 稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到 (3R,4S,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (19.4 mg)：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值：451.0975，實驗值：451.0974；(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (20.1 mg)：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值：451.0975，實驗值：451.0974；(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (20.5 mg)：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值：451.0975，實驗值：451.0974；(3S,4R,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (21.6 mg)：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值：451.0975，實驗值：451.0974。

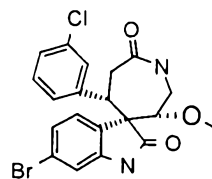
實例 17

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、外

消旋-(3R,4R,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



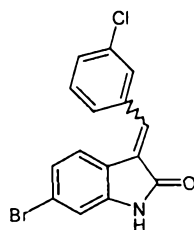
M. W. 449.7



$C_{20}H_{18}BrClN_2O_3$

步驟 1

中間物 E/Z-6-溴-3-(3-氯-亞苄基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮之製備



M. W. 334.60

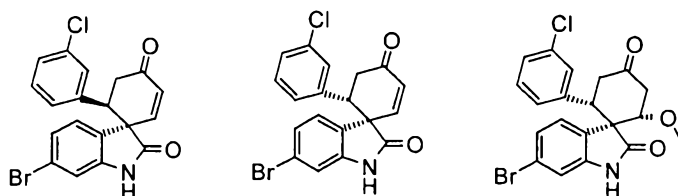
$C_{15}H_9BrClNO$

向 6-溴羥基吡啶 (5 g, 23.6 mmol)(Combi-blocks) 及 3-氯-苯甲醛 (3.3 g, 23.6 mmol)(Aldrich) 於 甲醇 (50 mL) 中之混合物中逐滴添加 吡咯啉 (1.7 g, 23.6 mmol)(Aldrich)。隨後將混合物在 90°C 下加熱 4 小時。冷卻至 0°C 之後，將混合物過濾且收集所得沈澱物，乾燥以得到呈淡黃色固體狀之 E/Z-6-溴-3-(3-氯-亞苄基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮之混合物 (產量 5 g, 63%)。

步驟 2

外消旋-(1R,2R)-6'-溴-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'-溴-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'-溴-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。



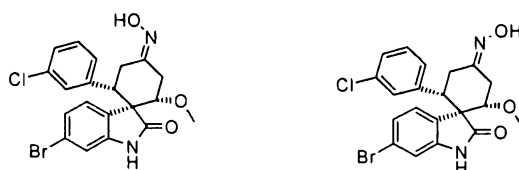
在密封管中，向 E/Z-6-溴-3-(3-氯-亞苄基)-1,3-二氫-吲哚-2-酮 (4.3 g, 12.9 mmol) 於甲苯 (50 mL) 中之懸浮液中添加 (3-甲氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷 (5 g, 29 mmol)。將反應混合物在 150°C 下攪拌 24 小時。將溶劑藉由濃縮移除。將殘餘物溶解於 MeOH (80 mL) 中且在室溫下以 1 N NaOH (20 mL) 處理 2 小時。隨後將反應混合物以 AcOEt 稀釋且以水及鹽水洗滌。濃縮之後，將殘餘物藉由急驟管柱 (Hex 中之 11%-25% AcOEt) 純化，以得到呈白色固體狀之外消旋-(1R, 2R)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (0.4 g, 7.7%)。HRMS (ES⁺) *m/z* C₁₉H₁₃BrClNO₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值：401.9891，實驗值：401.9891；呈白色固體長之外消旋-(1R,2S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (1.2 g, 23%)。HRMS (ES⁺) *m/z* C₁₉H₁₃BrClNO₂ + H [(M+H)⁺] 之計算值：401.9891，實驗值：401.9891；及呈灰白色固體狀之外消旋-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環

己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(2.1 g, 39.8%)。

HRMS (ES⁺) m/z C₂₀H₁₇BrClNO₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：434.0153，實驗值：434.0153。

步驟3

外消旋-E-(1S,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肟及外消旋-Z-(1S,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肟之製備

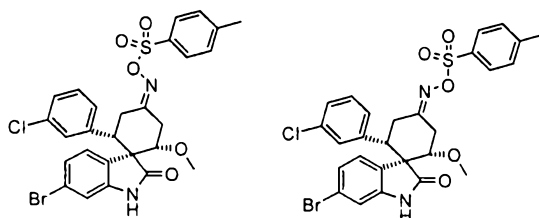


向外消旋-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(1.69 g, 3.89 mmol)及NH₄OH-HCl(0.27 g, 3.89 mmol)於EtOH(40 mL)中之懸浮液中添加NaOH水溶液(1 N, 4 mL, 4 mmol)。將反應混合物在回流下加熱1小時。TLC分析表明形成所需產物及起始物質完全耗盡。使反應冷卻至室溫且添加水。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經MgSO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析(EtOAc:己烷=1:3, 1:2, 隨後1:1)純化，以得到呈白色固體狀之極性較低之產物外消旋-E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肟(0.8 g, 46%)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₁₈BrClN₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：449.0262，

實驗值：449.0260；呈白色固體狀之外消旋-Z-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-肟(0.8 g, 46%)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₁₈BrClN₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：449.0262，實驗值：449.0261。

步驟4

外消旋-E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基1-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肟及外消旋-Z-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肟之製備



在室溫下向外消旋-E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-肟(0.7 g, 1.56 mmol)及DMAP(0.19 g, 1.56 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.3 g, 1.56 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。隨後將混合物濃縮且將殘餘物藉由層析(己烷中之20%-40% AcOEt)純化，以得到呈白色固體狀之外消旋-E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肟(0.72 g,

77%) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₂₄BrClSN₂O₅ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 603.0351 , 實驗值 : 603.0352 。

在室溫下向外消旋-Z-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肟(0.67 g, 1.49 mmol)及DMAP(0.18 g, 1.49 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(0.28 g, 1.49 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。隨後將混合物濃縮且將殘餘物藉由層析(己烷中之20%-40% AcOEt)純化,以得到呈白色固體狀之外消旋-E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O對甲苯磺醯基)-肟(0.7 g, 78%) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₇H₂₄BrClSN₂O₅ +H [(M+H)⁺]之計算值 : 603.0351 , 實驗值 : 603.0351 。

步驟5

外消旋-(3'S,3S,5'S)-6-溴-3'-(3-氯苯基)-5'-甲氧基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮及外消旋-(3'R,3S,5'S)-6-溴-5'-(3-氯苯基)-3'-甲氧基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮之製備

將步驟4中製備之外消旋-Z-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肟(0.6 g, 1 mmol)溶解於THF/H₂O(10/5 mL)中且在密封管中在100°C之微波照射下加熱30分鐘。在

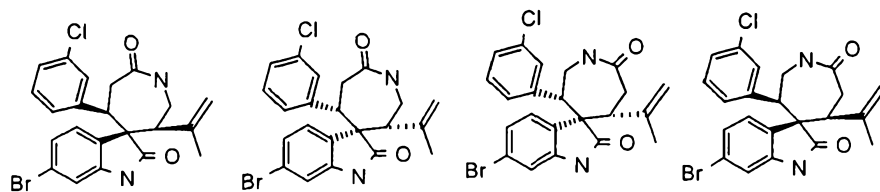
以 AcOEt 稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析 (EtOAc 中之 5% MeOH) 純化，以得到呈白色固體狀之外消旋 -(3'S,3S,5'S)-6-溴-3'-(3-氯苯基)-5'-甲氧基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮 (0.25 g, 56%) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₀H₁₈BrClN₂O₃ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 449.0262, 實驗值 : 449.0261。

將步驟 4 中製備之外消旋 -E-(1R,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肟 (0.4 g, 0.66 mmol) 溶解於 THF/H₂O(10/5 mL) 中且在密封管中在 100°C 之微波照射下加熱 30 分鐘。在以 AcOEt 稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析 (EtOAc 中之 5% MeOH) 純化，以得到呈白色固體狀之外消旋 -(3'R,3S,5'S)-6-溴-5'-(3-氯苯基)-3'-甲氧基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮 (0.15 g, 51%) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₀H₁₈BrClN₂O₃ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 449.0262, 實驗值 : 449.0262。

實例 18

(3S,4R,5R)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4S,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5R)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及

(3R,4S,5S)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備

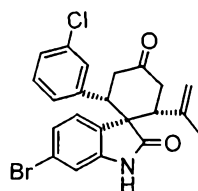


M.W. 459.8

$C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$

步驟 1

外消旋-(1S,2S,6S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙烯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮之製備



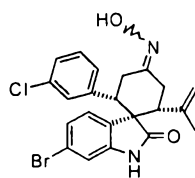
在裝備有隔膜及攪拌棒之燒瓶中，將CuCl(0.11 g, 1.1 mmol)及Ph₃P(0.41 g, 1.1 mmol)之混合物懸浮於THF(20 mL)中。在室溫下在氫氣下攪拌30分鐘之後，以單份添加實例17之步驟2中製備之外消旋-(1R,2S)-6'-溴-2-(3-氯苯基)-螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(0.45 g, 1.1 mmol)。再攪拌10分鐘之後，在0°C下經5分鐘向所得混合物中逐滴添加溴化異丙烯基鎂(於乙醚中之0.5 M, 11 mL, 5.6 mmol)。在0°C至-10°C下在氫氣下攪拌1小時之後，使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌2小時。隨後將飽和NH₄Cl添加至反應混合物中。分離有機相。TLC及LC-MS分析表明形成所需產物且起始物質幾乎完全耗盡。隨

後將混合物藉由急驟管柱分離以得到呈白色固體狀之外消旋 $-(1S,2S,6R)$ -6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙烯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.24 g, 49%)：HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{19}BrClNO_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：444.0361，實驗值：444.0361。

步驟 2

外消旋 $-E/Z-(1S,2S,6S)$ -6'-溴-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙烯基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-肟之製備

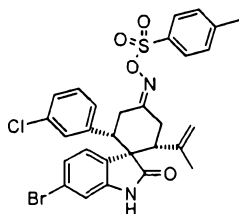
38253-157



使外消旋 $-(1S,2S,6R)$ -6'-溴-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(0.23 g, 0.52 mmol) 及 $NH_4OH-HCl$ (0.1 g, 0.52 mmol) 於 $EtOH$ -水(3/2, 20 mL) 中之懸浮液回流 1 小時。TLC 分析表明形成所需產物及起始物質完全耗盡。使反應冷卻至室溫且添加水。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析($EtOAc$:己烷=1:2，隨後 1:1) 純化，以得到呈白色固體狀之標題化合物(0.18 g, 75%)：HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：459.0470，實驗值：459.0470。

步驟 3

外消旋 -E/Z-(1S,2S,6S)-6'-溴 -2-(3-氯苯基)-6-異-丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-脞之製備



在室溫下向外消旋 -E/Z-(1S,2S,6S)-6'-溴 -2-(3-氯苯基)-6-異-丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-脞 (0.18 g, 0.39 mmol) 及 DMAP (0.1 g, 0.78 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺醯氯 (74 mg, 0.39 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。隨後將反應濃縮且將殘餘物藉由層析 (己烷中之 20%-40% AcOEt) 純化，以得到呈白色固體狀之外消旋 -E/Z-(1S,2S,6S)-6'-溴 -2-(3-氯苯基)-6-異-丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-脞 (0.12 g, 50%) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₉H₂₆BrClSN₂O₄ + H [(M+H)⁺] 之計算值 : 613.0558, 實驗值 : 613.0558。

步驟 4

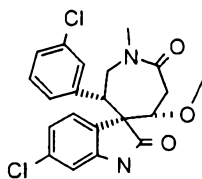
將外消旋 -E/Z-(1S,2S,6S)-6'-溴 -2-(3-氯苯基)-6-異-丙烯基螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-脞 (0.1 g, 0.16 mmol) 溶解於 THF/H₂O (10/5 mL) 中且於密封管中在 100°C 之微波照射下加熱 25 分鐘。在以 AcOEt

稀釋之後，將混合物以水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析(EtOAc)純化，以得到呈白色固體狀之外消旋-(3'S,3R,5'R)-6-溴-3'-(3-氯苯基)-5'-異-丙烯基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮與外消旋-(3'R,3R,5'S)-6-溴-5'-(3-氯苯基)-3'-異-丙烯基螺[3H-吡啶-3,4'-氮雜環庚烷]-2,7'(1'H)-二酮之混合物(81 mg)。將混合物進一步藉由對掌性SFC分離以得到(3S,4R,5R)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ 之計算值：459.0470，實驗值：459.0470；(3R,4S,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ 之計算值：459.0470，實驗值：459.0468；(3S,4R,5R)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ 之計算值：459.0470，實驗值：459.0470；及(3R,4S,5S)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮：HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ 之計算值：459.0470，實驗值：459.0468。

實例 19

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-

八氯-5-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備(流程3)



M.W. 419.3

$C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$

步驟 1

在室溫下向外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(500 mg, 1.28毫莫耳)之溶液中添加NaH(60%, 52 mg, 1.28毫莫耳)。在攪拌30分鐘之後，添加無水THF(3 mL)且將反應混合物再攪拌20分鐘。隨後將反應混合物冷卻至0°C，且添加(2-三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(213.0 mg, 1.28毫莫耳)於無水THF(2 mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌30分鐘之後，將反應混合物以飽和NH₄Cl中止，且以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經MgSO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析純化，以得到外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-1'-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(370.0 mg, 57.0%)。

步驟 2

使外消旋-(1R,2S,6S)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-甲氧基-1'-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(360.0 mg, 0.69 mmol)、NaOH(55.2 mg,

1.38 毫莫耳)及NH₂OH-HCl(95.9 mg, 1.38 mmol)於EtOH-水(3/2, 15 mL)中之懸浮液回流1.5小時。使反應冷卻至室溫且添加水。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，經MgSO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由層析純化，以得到相應肼，其以未進一步純化而用於下一步驟中。

步驟3

在室溫下向如上獲得之外消旋-E/Z-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-肼及DMAP(127.1 mg, 1.04 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(197.4 mg, 1.04 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。隨後將反應濃縮且殘餘物藉由管柱層析純化，以得到螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O對甲苯磺醯基)-肼之相應E異構體(110.5 mg, 經2個步驟22.7%)，其以未進一步純化而用於下一步驟中。

步驟4

將在步驟3中製備之外消旋-E-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-肼(110.0 mmol, 0.16 mmol)溶解於THF/H₂O(5/5 mL)中且於密封管中在90°C之微波照射下加熱20分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，以得到外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-1'-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(58.3 mg, 69.7%)。

步驟 5

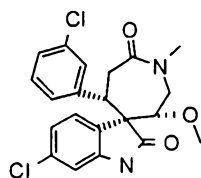
將外消旋 $-(3S,4R,5S)$ -6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-1'-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(54 mg, 1.0毫莫耳)溶解於DMF(2 mL)中且在 0°C 下添加NaH(60%, 8.0 mg, 0.2毫莫耳)。在相同溫度下攪拌10分鐘之後,藉由注射添加MeI(71.0 mg, 0.5毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 至室溫下攪拌2小時。在以AcOEt稀釋之後,將混合物以水洗滌,經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物在不純化的情況下用於下一步驟中。

步驟 6

將如上獲得之殘餘物溶解於THF(10 mL)中且在室溫下添加TBAF(1.0 M, 0.4 mL)。將反應混合物在回流下加熱16小時。在以AcOEt稀釋之後,將混合物以水洗滌,經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化,以得到外消旋 $-(3S,4R,5S)$ -6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮: HRMS (ES^+) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ 之計算值: 419.0924, 實驗值: 419.0925。

實例 20

外消旋 $-(3R,4R,5S)$ -6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



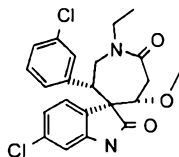
M.W. 419.3

 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$

以類似於描述於實例 18，步驟 4-6 中之方法的方式，將上述步驟 3 中製備之外消旋-Z-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-脞(150.0 mg, 0.21 mmol)於密封管中在 90°C 之微波照射下加熱 20 分鐘，繼而甲基化，去保護且藉由管柱層析純化，以得到外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(48.0 mg)：HRMS (ES⁺) m/z $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：419.0924，實驗值：419.0923。

實例 21

外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備



M.W. 433.3

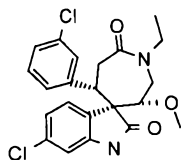
 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_3$

以類似於描述於實例 18，步驟 4-6 中之方法的方式，將上述步驟 3 中製備之外消旋-E-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺醯基)-脞(100.0 mg, 0.14

mmol)於密封管中在90°C之微波照射下加熱20分鐘，繼而乙基化，去保護(50% TFA/CH₂Cl₂)且藉由管柱層析純化，以得到外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(26.0 mg，經3個步驟60%)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：433.1080，實驗值：433.1081。

實例22

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 433.3

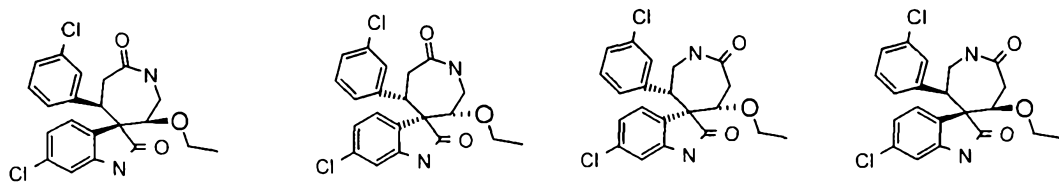
C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃

以類似於描述於實例18，步驟4-6中之方法的方式，將上述步驟3中製備之外消旋-Z-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮-4-(O-對甲苯磺酰基)-肟(225 mg，0.32 mmol)於密封管中在90°C之微波照射下加熱20分鐘，繼而乙基化，去保護(50% TFA/CH₂Cl₂)且藉由管柱層析純化，以得到外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(36.0 mg，42%，於3個步驟中)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：433.1080，實

驗值：433.1080。

實例 23

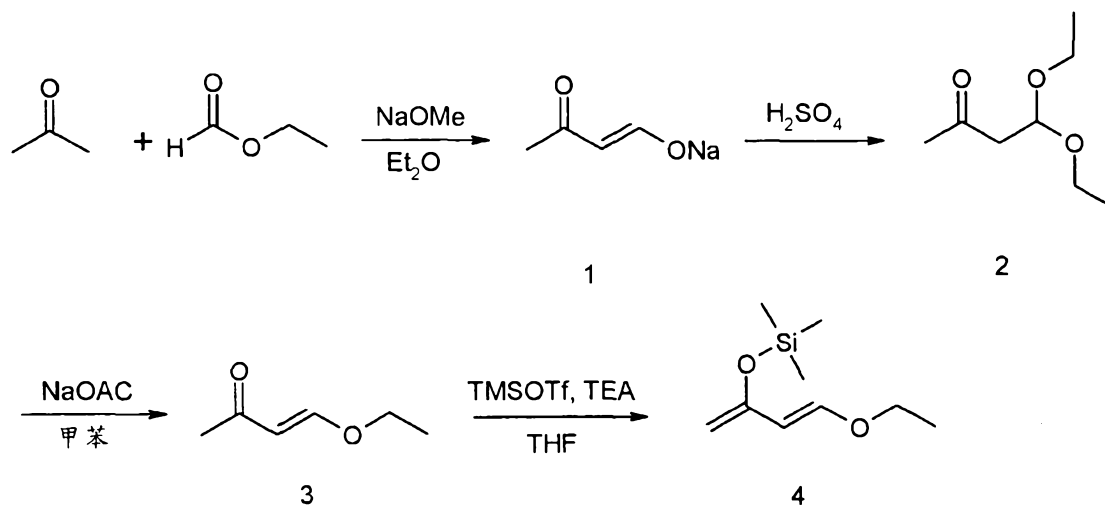
(3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及(3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呷-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備



M.W. 419.3

C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃

(3-乙氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷之製備



步驟1及步驟2

在裝備有由潤滑橡膠套筒密封之Hershberg攪拌器、滴液漏斗及與氯化鈣乾燥管連接之回流冷凝器的三頸燒瓶中，置放46.5 g 甲醇鈉(0.86毫莫耳，1.0當量)及1 L 乙醚。將燒瓶在冰浴中冷卻，且在約1小時期間，伴以攪拌，以每秒約2滴之速率，經由滴液漏斗添加46.2 g 丙酮(0.8毫莫耳，1當量)及59.2 g 甲酸乙酯(0.8毫莫耳，1當量)之混合物。伴隨適當冰浴再持續攪拌15分鐘，且隨後在1小時之後，將其移除。在藉由NMR檢查形成產物1之後，移除乙醚。隨後將固體溶解於1 L EtOH中，將其在冰浴中冷卻，且伴以攪拌經由滴液漏斗添加於500 ml EtOH中之40 ml H₂SO₄。在添加之後，將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後以3 M KOH之EtOH溶液中和，且將鹽濾出。將溶劑在常壓下移除，隨後在減壓下獲得33 g 產物2(產率：26%)Bp：60~80 °C / <1 mbar。(實際上獲得包括10 g 乙醇之43 g 產物!藉由NMR檢查)

步驟3

在100 mL 燒瓶中，將24 g 4,4-二乙氧基-丁-2-酮(150 mmol，1當量)(實際上包括5.5 g 乙醇)與25 ml 甲苯混合。將混合物加熱以蒸餾溶劑直至餾出物沸點高於107°C。在冷卻之後，將混合物分至10個管中。向每一管中添加1.3 g 二乙酸鈉(15 mmol，1當量)及2 g 丙酮，且隨後將管密封且將混合物在180°C下藉由微波加熱1小時。藉由NMR檢查，反應進展順利，僅留下約少於10%之起始物質。過濾後，

將大多數溶劑在常壓下移除。在減壓下蒸餾殘餘物得到 7.9 g 純產物 3 (產率：60%) Bp：60~80°C / <1 mbar。(實際上獲得包括 7.9 甲苯之 15.8 g 粗產物!藉由 NMR 檢查)。

步驟 4

在 N₂ 氣氛下在 250 mL 三頸瓶中，在 -78°C 下，在 40 分鐘內，向 7.2 g 4-乙氧基-丁-3-烯-2-酮 (63 mmol，1 當量) 及 12.7 g TEA (126 mmol，2 當量) 於 THF 中之溶液中逐滴添加 21 g TMSOTf (95 mmol，1.5 當量)。在 0~-30°C 下持續攪拌 60 分鐘。在轉化完成之後 (藉由 NMR 檢查)，將反應以 5% NaHCO₃ 中止，以己烷萃取且經 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑之後，將粗產物藉由再蒸餾純化 (油泵，<<1 mmbar：Bp，40°C，甲苯；Bp，115°C，產物) 以得到 9.1 g 純產物。產率：72.2%。

外消旋 -(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-乙氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮之製備

在密封管中，向 E/Z-6-氯-3-(3-氯-亞苄基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (1.45 g，15.0 mmol) 於甲苯 (20 mL) 中之懸浮液中添加 (3-乙氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基-矽烷 (1.24 g，7.5 mmol)。將反應混合物在 140°C 下攪拌 16 小時。將溶劑藉由濃縮移除。將殘餘物溶解於 MeOH (50 mL) 中且在室溫下以 4 N NaOH (5 mL) 處理 0.5 小時。隨後將反應混合物以 AcOEt 稀釋且以水及鹽水洗滌。濃縮之後，將殘餘物藉由急驟管柱 (Hex 中之 5%-30% AcOEt) 純化，得到呈白色非晶形物狀之外消旋 -(1R,2R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)螺[5-環己烯-

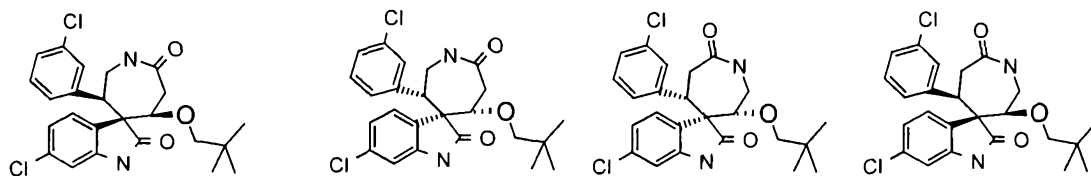
1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮與外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-乙氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(0.46 g, 18.6%)之混合物(1.2 g)，其以未進一步純化而用於下一步驟。少量混合物藉由正相HPLC分離，得到外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-乙氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮。MS⁺：358 (M+1)。

以類似於描述於實例2中之方法(方法B)的方式，使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-乙氧基-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮(150.0 mg, 0.34毫莫耳)與於EtOH-水(3/2, 10 mL)中之NH₂OH-HCl(119.5 mg, 1.72 mmol)、NaOH(68.8 mg, 1.72毫莫耳)在回流下反應2小時，繼而與於二氯甲烷(10 mL)中之對甲苯磺醯氯(133.1 mg, 0.70 mmol)在室溫下反應2小時，且在90°C之微波照射下加熱20分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到(3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(10.2 mg)、(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(10.8 mg)、(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮(3.8 mg)及(3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮

(3.6 mg)。

實例 24

3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及(3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮之製備

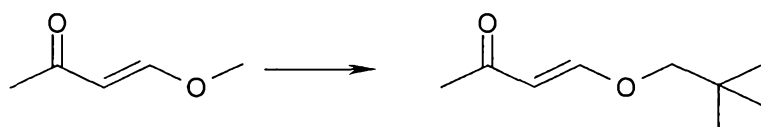


M.W. 461.4

C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃

步驟 1

中間物(E)-4-(2,2-二甲基丙氧基)丁-3-烯-2-酮(38192-200-1)之製備



向 4-甲氧基-3-丁烯-2-酮(14.0 g, 140 mmol)(Fisher Scientific)、新戊醇(18.0 g, 200 mmol)、對甲苯磺酸吡啶

(0.45 g, 1 mmol)及甲苯(50 mL)之混合物施加室內真空。將此混合物在25-30°C下攪拌14小時。藉由真空移除全部溶劑及揮發物且將殘餘物溶解於己烷(75 mL)中。將其藉由層析(30%乙酸乙酯/己烷)純化，以得到(E)-4-(2,2-二甲基丙氧基)丁-3-烯-2-酮。

步驟2

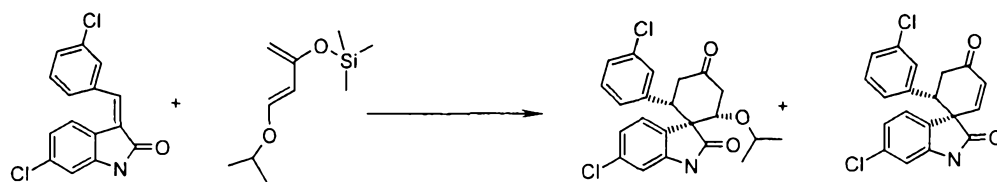
[(E)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1-亞甲基烯丙氧基]三甲基矽烷(38192-200-2)之製備



將(E)-4-(2,2-二甲基丙氧基)丁-3-烯-2-酮(14 g, 90 mmol)及三乙胺(10 g, 101 mmol)結合於乙醚(200 mL)中。在-5°C下經0.5小時添加於四氯化碳(30 mL)中之三氟甲磺酸三甲基矽烷基酯(20 g, 90 mmol)(Aldrich)。將其於0°C下攪拌0.5小時。將其傾入冷5%碳酸氫鈉(50 mL)中且將有機物萃取至己烷中。將其以飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥(MgSO₄)，且蒸發，以得到21 g [(E)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1-亞甲基-烯丙氧基]三甲基矽烷。

步驟3

外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(2,2-二甲基丙氧基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮之製備



在密封管中，將E/Z-6-氯-3-(3-氯-亞苈基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮(0.50 g, 1.72 mmol)及[(E)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1-亞甲基烯丙氧基]三甲基矽烷(1.1 g, 5.5毫莫耳)之混合物加熱至150°C歷時1.5小時。將反應混合物以MeOH(10 mL)稀釋且在室溫下以2.0 mL之4 N NaOH處理1小時。隨後將混合物以AcOEt稀釋且以飽和NH₄Cl、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濃縮之後，將殘餘物藉由急驟管柱(Hex中之2%-25% AcOEt)純化，以得到外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苄基)-6-(2,2-二甲基丙氧基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(310.4 mg, 43.1%)及外消旋-(1R,2S)-6'-氯-2-(3-氯苄基)螺[5-環己烯-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(201.2 mg, 32.3%)。

步驟4

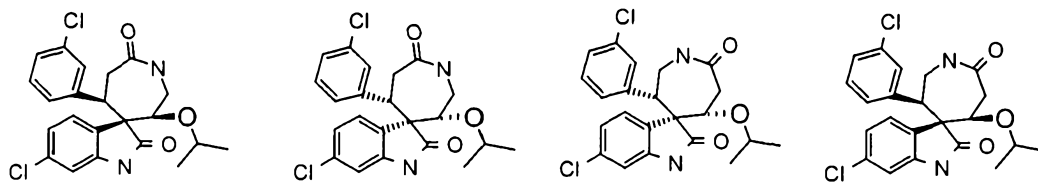
以類似於描述於實例2中之方法(方法B)的方式，使外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苄基)-6-(2,2-二甲基丙氧基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(167.0 mg, 0.37毫莫耳)與於EtOH-水(3/2, 7.5 mL)中之NH₂OH-HCl(52.0 mg, 0.74 mmol)、NaOH(30.0 mg, 0.74毫莫耳)在回流下反應1小時，繼而與於二氯甲烷(10 mL)中之對甲苯磺醯氯(102.0 mg, 0.51 mmol)在室溫下反應2小時，且在100°C之微波照射下加熱30分鐘。在以AcOEt稀釋之後，將混合物

以水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。將殘餘物藉由對掌性管柱層析純化，以得到(3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(11.0 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：461.1393，實驗值：461.1393；(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(7.0 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：461.1393，實驗值：461.1393；(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(7.0 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：461.1393，實驗值：461.1394；(3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮(7.0 mg)：HRMS (ES⁺) m/z C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值：461.1393，實驗值：461.1394。

實例 25

(3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮、(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮及

(3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮之製備



M.W. 433.3

$C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_3$

以與實例 24，步驟 1 相同之方式製備 (E)-4-異丙氧基-丁-3-烯-2-酮 (38192-201-1)。

以與實例 24，步驟 2 相同之方式製備 ((E)-3-異丙氧基-1-亞甲基-烯丙氧基)-三甲基矽烷 (38192-201-1)。

以與實例 24，步驟 3 相同之方式製備外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙氧基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮。

以類似於描述於實例 2 中之方法 (方法 A) 的方式，在 $TiCl_4$ (CH_2Cl_2 中之 1.0 M，0.33 mL) (Aldrich) 存在下在乙腈 (10 mL) 中在回流下將外消旋-(1R,2S,6R)-6'-氯-2-(3-氯苯基)-6-(1-甲基乙氧基)-螺[環己烷-1,3'-[3H]吲哚]-2',4(1'H)-二酮 (138.0 mg，0.33 毫莫耳) 以 NaN_3 (54.0 mg，0.83 毫莫耳) 處理 6 小時，繼而對掌性層析以得到 (3S,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吲哚]-2',7-二酮 (14.0 mg)：HRMS (ES^+) m/z $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$ 之計算值：433.1080，實驗值：433.1080；(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-

八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (14.0 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 433.1080 , 實驗值 : 433.1080 ;

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (9.0 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 433.1080 , 實驗值 : 433.1081 ; 及 (3R,4S,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮 (12.0 mg) : HRMS (ES⁺) m/z C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]之計算值 : 433.1080 , 實驗值 : 433.1081 。

實例 26

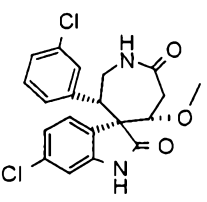
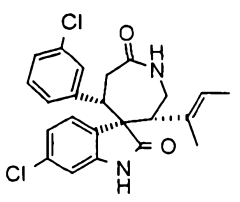
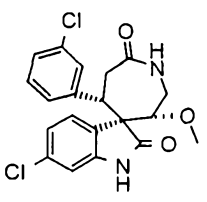
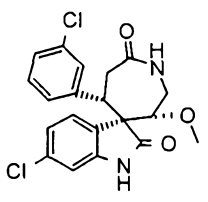
活體外活性檢定

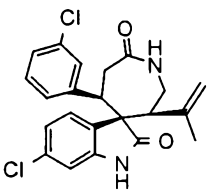
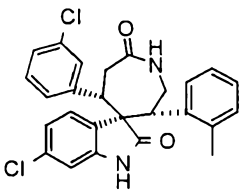
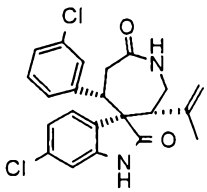
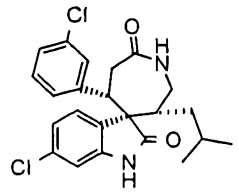
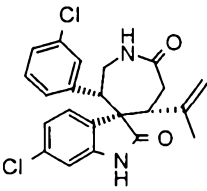
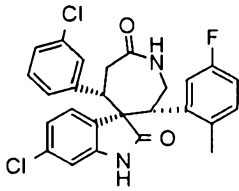
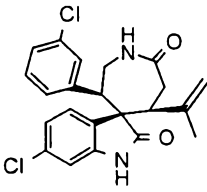
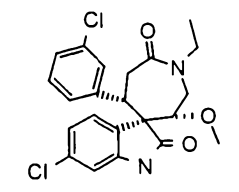
化合物抑制 p53 與 MDM2 蛋白質之間之相互作用之能力係藉由 HTRF (均勻時差式螢光) 檢定量測 , 其中重組 GST 標籤標記 MDM2 與類似 p53 之 MDM2 相互作用區域之肽結合 (Lane 等人) 。 GST-MDM2 蛋白質與 p53-肽 (在其 N 末端上經生物素化) 之結合藉由鎔 (Eu) 標記之抗 GST 抗體與抗生蛋白鏈菌素接合之別藻藍蛋白 (Allophycocyanin , APC) 之間之 FRET (螢光共振能量轉移) 來記錄 。

測試係在黑色平底 384 孔板 (Costar) 中以含有以下各物之 40 μL 總體積來執行 : 90 nM 生物素化肽、160 ng/ml GST-MDM2、20 nM 抗生蛋白鏈菌素-APC (PerkinElmerWallac)、2 nM Eu-標記抗 GST-抗體 (PerkinElmerWallac)、0.2% 牛血清

白蛋白(BSA)、1 mM二硫蘇糖醇(DTT)及20 mM Tris硼酸鹽鹽水(TBS)緩衝液，如下執行：向各孔中添加10 μL 於反應緩衝液中之GST-MDM2(640 ng/ml工作溶液)。向各孔中添加10 μL 經稀釋化合物(於反應緩衝液中以1:5稀釋)，藉由震盪混合。向各孔中添加20 μL 於反應緩衝液中之生物素化p53肽(180 nM工作溶液)且在震盪器上混合。在37°C下培育1小時。添加20 μL 具有0.2% BSA之於TBS緩衝液中之抗生蛋白鏈菌素-APC及Eu-抗GST抗體混合物(6 nM Eu-抗GST及60 nM抗生蛋白鏈菌素-APC工作溶液)，在室溫下震盪30分鐘且使用TRF勝任板讀取器在665及615 nm下讀取(Victor 5, Perkin ElmerWallac)。若非指定，則試劑係購自Sigma Chemical Co.。

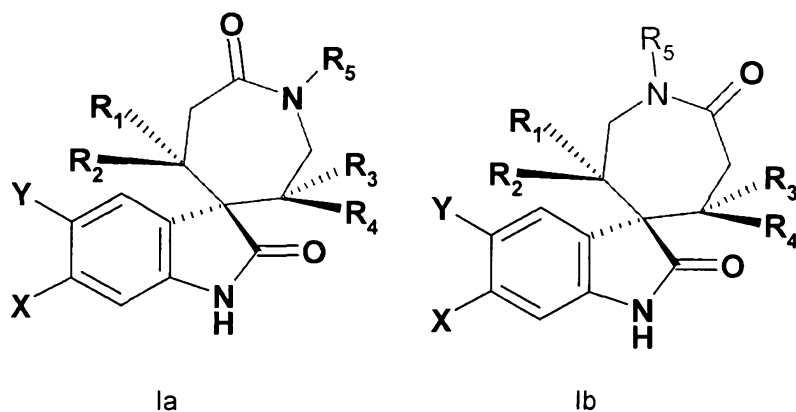
展示本發明化合物之生物活性之 IC_{50} 展現小於約10 μM 之活性：

實例編號	IC_{50} (μM)	實例編號	IC_{50} (μM)
3 	3.32	6 	0.36
3 	1.28	8 	0.85

<p>4</p> 	8.01	<p>10</p> 	4.84
<p>4</p> 	0.56	<p>12</p> 	1.33
<p>4</p> 	0.84	<p>15</p> 	2.93
<p>5</p> 	6.27	<p>22</p> 	2.32

五、中文發明摘要：

本發明提供以下通式之化合物

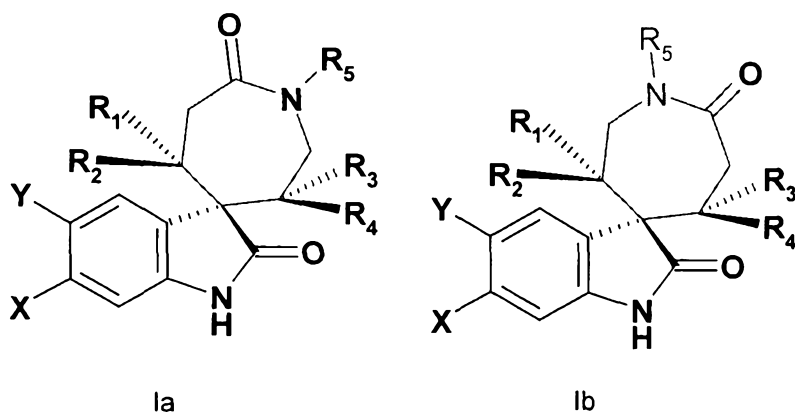


其中 X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 係如本文中所描述。

該等化合物展現抗癌活性。

六、英文發明摘要：

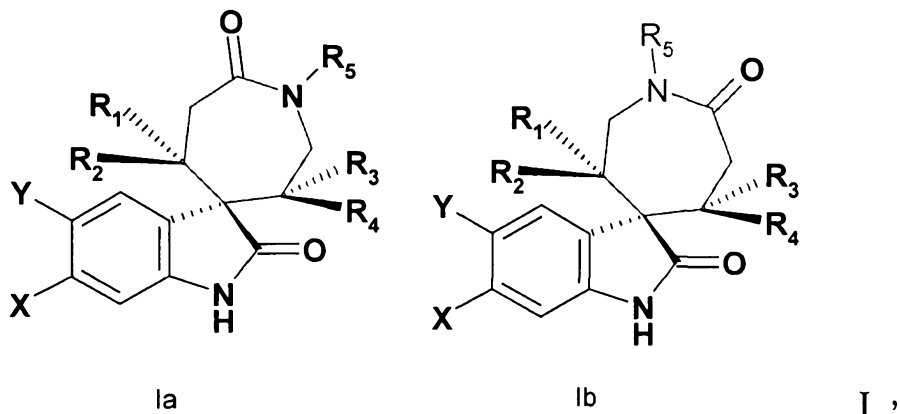
There are provided compounds of the general formulas



wherein X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as described herein. The compounds exhibit anticancer activity.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物



其中

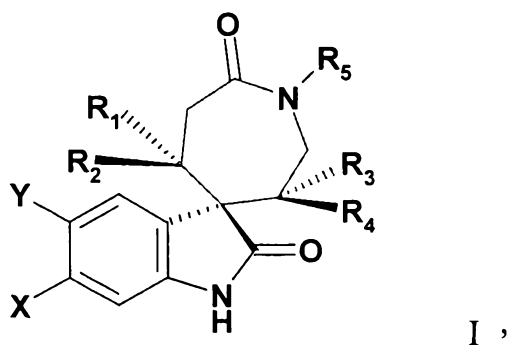
X係選自由氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基及環丙基組成之群，

Y為氫或氟，

R₁、R₂、R₃及R₄係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為R₁/R₂或R₃/R₄中之一者為氫且另一者不為氫，

R₅係選自由氫、低碳烷基或經取代低碳烷基組成之群，及其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種下式之化合物



其中

X係選自由氫、鹵素、氰基、硝基、乙炔基及環丙基組成之群，

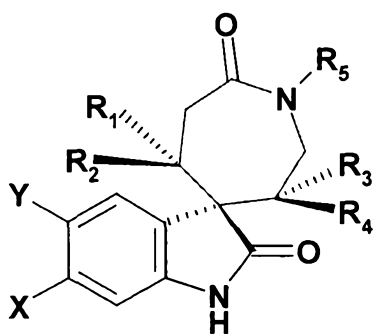
Y為氫或氟，

R₁、R₂、R₃及R₄係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為R₁/R₂或R₃/R₄中之一者為氫且另一者不為氫，

R₅係選自由氫、低碳烷基或經取代低碳烷基組成之群，

及其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種下式之化合物



I，

其中

X為鹵素，

Y為氫，

R₂為氫，

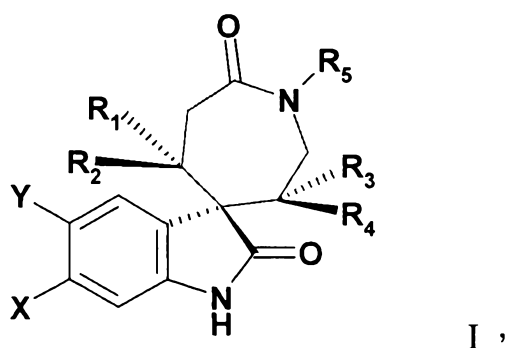
R₄為氫，且

R_1 及 R_3 係選自由氫、低碳烷基、低碳烷氧基、經取代低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、環烯基及經取代環烯基組成之群，其限制條件為 R_1/R_3 中之一者為具有或不具有其他取代之經間鹵素取代之苯基，

R_5 係選自由氫、低碳烷基或經取代低碳烷基組成之群，

及其醫藥學上可接受之鹽。

4. 一種下式之化合物



其中

X 為鹵素，

Y 為氫，

R_2 為氫，

R_4 為氫，且

R_1/R_3 中之一者為具有或不具有其他取代之經間鹵素取代之苯基，且 R_1/R_3 中之另一者係選自由低碳烷基、經取代低碳烷基、低碳烯基、經取代低碳烯基、芳基及經取代芳基組成之群，

R₅係選自由氫、低碳烷基及經取代低碳烷基組成之群，

及其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各化合物組成之群：

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3,5-雙-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3(E)-(1-甲基-1-丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5(E)-(1-甲基-1-丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡

啉]-2',7-二酮，

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(4-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，及

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮。

6. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各化合物組成之群：

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(3-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基苯基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(2-甲基丙基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-啉]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-環丙基-1,1',2,2',3,5,6,7-

八氫螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4S,5R)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，及

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙基)-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮。

7. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各化合物組成之群：

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(5-氟-2-甲基苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-苯基-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮呋-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4S,5S)-6'-溴-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-

(1-甲基乙烯基螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5R)-6'-溴-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙烯基螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，及

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-1-甲基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮。

8. 如請求項1之化合物，其係選自由以下各化合物組成之群：

外消旋-(3S,4R,5R)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

外消旋-(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1-乙基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-甲氧基-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-乙氧基-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-3-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫-5-(1-甲基乙氧基)-螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，

(3S,4R,5S)-6'-氯-3-(3-氯苯基)-5-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮，及

(3R,4R,5S)-6'-氯-5-(3-氯苯基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-1,1',2,2',3,5,6,7-八氫螺[4H-氮吡-4,3'-[3H]-吡啶]-2',7-二酮。

9. 一種醫藥調配物，其包含如請求項1至8中任一項之化合物，其適用於治療癌症。
10. 一種如請求項1至8中任一項之化合物之用途，其係用於製備適用於治療癌症之醫藥。

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：

