



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201026708 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：098142079

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 09 日

(51) Int. Cl.：

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/424 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30) 優先權：2008/12/12 歐洲專利局 08171421.4

(71) 申請人：索維伊製藥股份有限公司 (荷蘭) SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V. (NL)
荷蘭

(72) 發明人：史密德 彼得 SMID, PIETER (NL)；蒙利納里克 麥可 MLINARIC, MICHAEL (DE)；科勒 康瑞德 F KOEHLER, KONRAD F. (DE)；努奈茲 蓋西亞 莎拉 NUNEZ GARCIA, SARA (ES)；韋格納 艾瑪 WEGENER, ELMAR (DE)；蘭居 喬斯弗斯 H M LANGE, JOSEPHUS H. M. (NL)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 43 頁

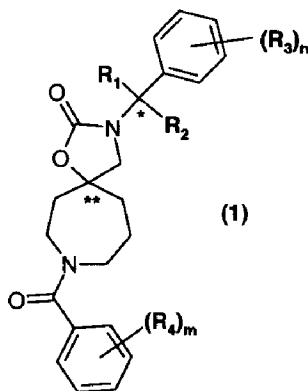
(54) 名稱

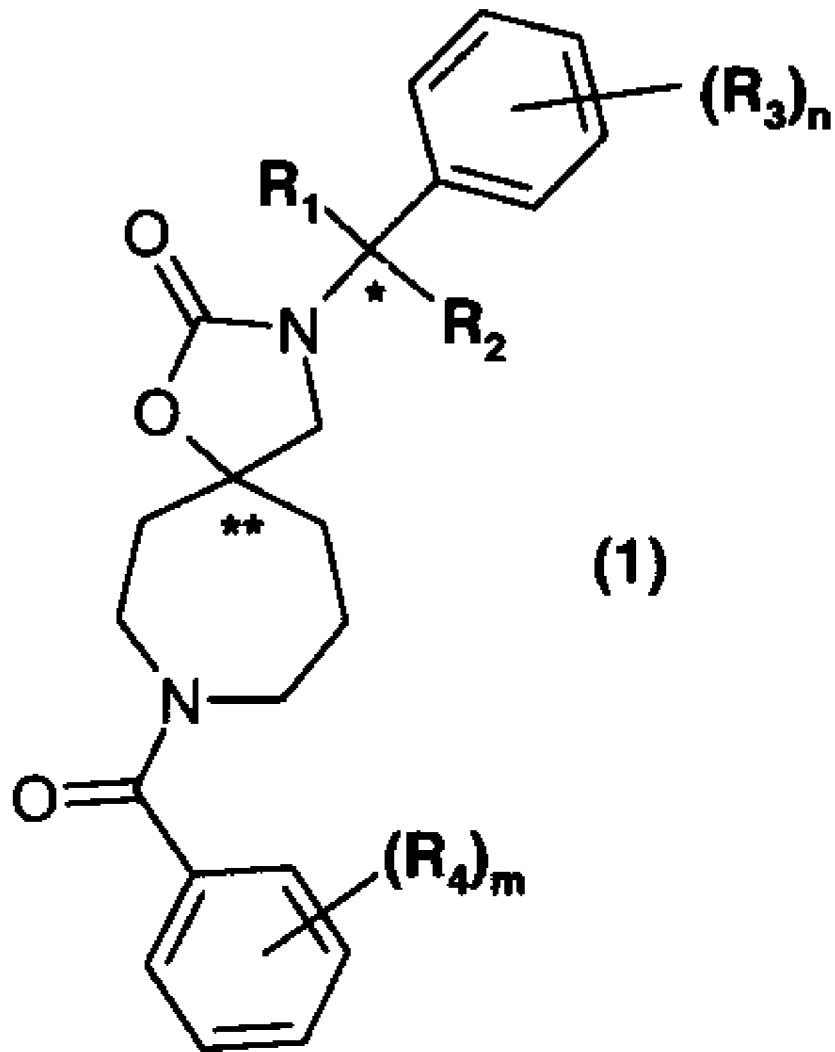
作為 Kv1.3 鉀通道阻斷劑之螺吡庚烷噁唑啉酮

SPIRO AZEPANE-OXAZOLIDINONES AS KV1.3 POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS

(57) 摘要

本發明涉及作為電壓門控性 Kv1.3 鉀通道阻斷劑的螺氮雜環庚烷-噁唑啉酮，含有這些化合物的藥物組合物，所述化合物的製備方法，其合成中間體的製備方法，和組合物的製備方法。本發明還涉及這種化合物和組合物的用途，尤其是將其給予病人以對糖尿病和炎症性神經病，包括 T*細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化實現治療效果的用途。所述化合物具有式 (1)，其中所述符號具有說明書中給出的含義：







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201026708 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098142079

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/424 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/12 歐洲專利局 08171421.4

(71)申請人：索維伊製藥股份有限公司 (荷蘭) SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V. (NL)
荷蘭

(72)發明人：史密德 彼得 SMID, PIETER (NL)；蒙利納里克 麥可 MLINARIC, MICHAEL (DE)；科勒 康瑞德 F KOEHLER, KONRAD F. (DE)；努奈茲 蓋西亞 莎拉 NUNEZ GARCIA, SARA (ES)；韋格納 艾瑪 WEGENER, ELMAR (DE)；蘭居 喬斯弗斯 H M LANGE, JOSEPHUS H. M. (NL)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 43 頁

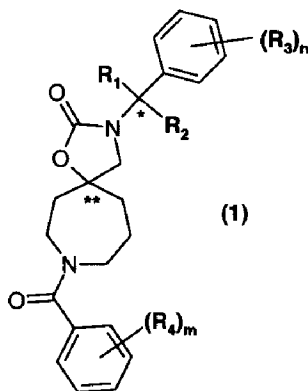
(54)名稱

作為 Kv1.3 鉀通道阻斷劑之螺吡庚烷噁唑啉酮

SPIRO AZEPANE-OXAZOLIDINONES AS KV1.3 POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS

(57)摘要

本發明涉及作為電壓門控性 Kv1.3 鉀通道阻斷劑的螺氮雜環庚烷-噁唑啉酮，含有這些化合物的藥物組合物，所述化合物的製備方法，其合成中間體的製備方法，和組合物的製備方法。本發明還涉及這種化合物和組合物的用途，尤其是將其給予病人以對糖尿病和炎症性神經病，包括 T*細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化實現治療效果的用途。所述化合物具有式 (1)，其中所述符號具有說明書中給出的含義：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明涉及藥物和有機化學領域。本發明的實施方案涉及並且提供了作為電壓門控性Kv1.3鉀通道阻斷劑的螺氮雜環庚烷-噁唑烷酮(1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮)，以及中間體、製劑和方法。

【先前技術】

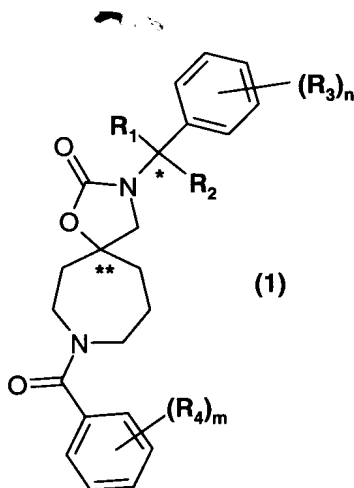
發明背景

WO 00/25786(Merck & Co., 2000)、Schmalhofer等人(Biochemistry, 41, 7781-7794, 2002)、Baell(Expert Opin. Ther. Patents, 15(9), 1209-1220, 2005)和Harvey(J. Med. Chem., 49(4), 1433-1441, 2006)均公開了基於苯甲醯氨基亞甲基-環己基骨架(scaffold)的電壓門控性Kv1.3鉀通道阻斷劑。

【發明內容】

公開內容

據發現，取代的螺氮雜環庚烷-噁唑烷酮(1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮)是新的，並且是電壓門控性Kv1.3鉀通道阻斷劑。本發明涉及式(1)的化合物，或互變異構體、立體異構體或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，



其中：

- R_1 和 R_2 獨立地為氫、氘、氟、 CF_3 或烷基(C_{1-3})，所述烷基(C_{1-3})未被取代或被一個或多個氟原子取代，

- n 為0(零)、1或2，

- R_3 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ，

- m 為0(零)、1、2或3，

- R_4 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。

在一些實施方案中，本發明還涉及式(1)的化合物，或互變異構體、立體異構體或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 獨立地為氫或甲基， n 為0(零)或1， R_3 為鹵素， m 為1或2，且 R_4 選自鹵素、 CF_3 、 CN 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。

其他實施方案提供一種或多種式(1)的化合物或互變異構體、立體異構體或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 獨立地為氫、氘、氟、 CF_3 或烷基(C_{1-3})，所述烷基(C_{1-3})未被取代或被一個或多個氟原子取代； n 為

0(零)、1或2； R_3 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ； m 為0(零)、1、2或3； R_4 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。

在一些實施方案中，本發明還涉及式(1)的化合物，或互變異構體、立體異構體或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 獨立地為氫或甲基， n 為0(零)或1， R_3 為鹵素， m 為1或2，且 R_4 選自鹵素、 CF_3 、 CN 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。

其他實施方案提供式(1)的化合物或互變異構體、立體異構體或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，所述化合物選自：

(5S)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5S)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5S)-8-[3-氟基苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3-氟基苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3-氟基苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮，

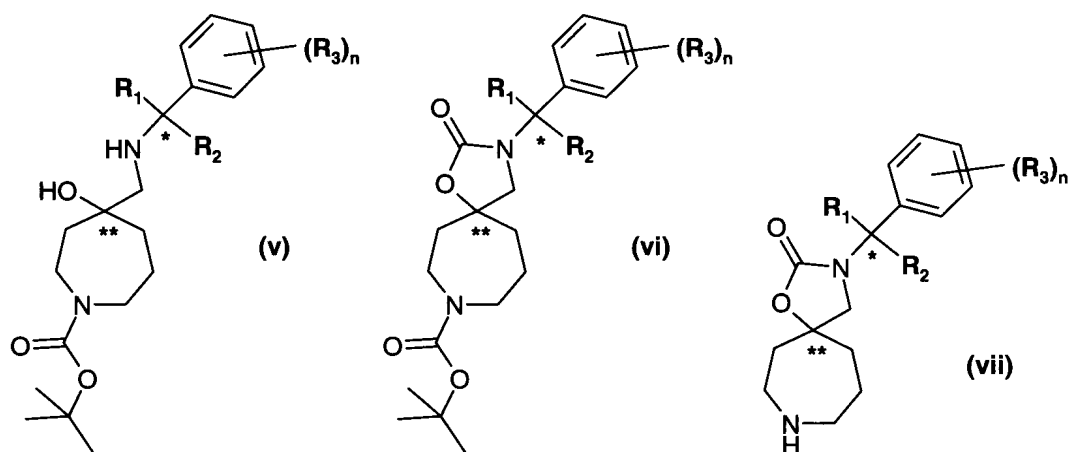
(5S)-8-[3-氟基苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮。

其他實施方案提供一種或多種式(1)的化合物或其藥理學上可接受的鹽，所述化合物為光學活性的對映異構體或非對映異構體。

在一些實施方案中，本發明還涉及式(1)的化合物或其藥理學上可接受的鹽，其中與噁唑烷酮環中的氮原子相連的碳原子為(R)或(S)對映異構體。

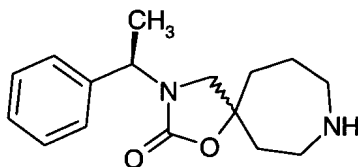
在一些實施方案中，本發明還涉及式(1)的化合物或其藥理學上可接受的鹽，其中中心的季螺-碳原子為(R)或(S)對映異構體。

本發明的其他實施方案涉及式(v)、(vi)或(vii)的化合物



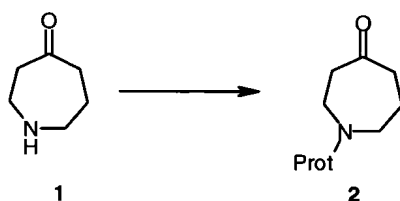
其中 R_1 、 R_2 、 n 和 R_3 具有上述含義，這樣的化合物可以用於合成式(1)的化合物。

其他實施方案提供下述化合物：

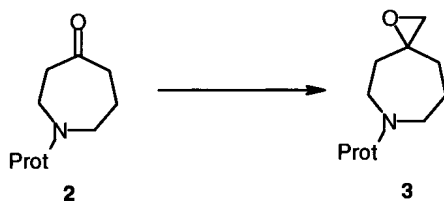


另一個實施方案提供製備式(1)的化合物的方法，所述方法包括如下步驟：

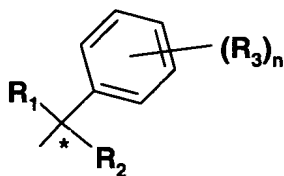
(i) 用保護基保護六氫(1H)-氮雜環庚三烯-4-酮1，得到式2的酮：



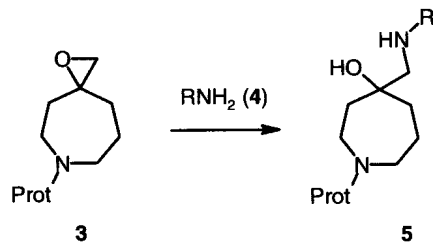
(ii) 將式2的酮環氧化為式3的螺-環氧化物：



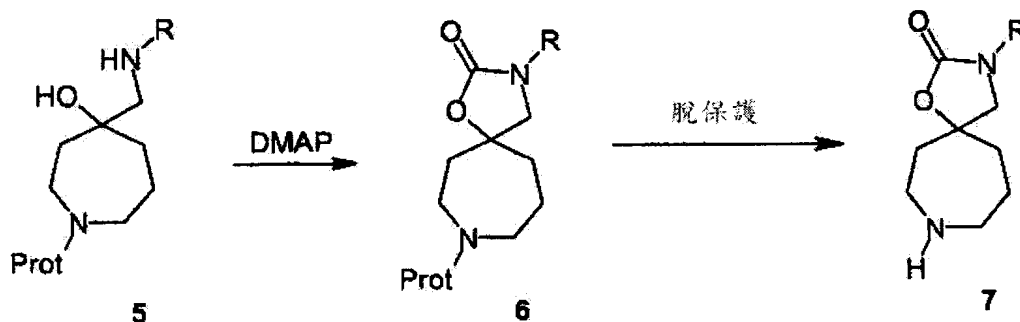
(iii) 用式RNH₂的胺4氨解式3的螺-環氧化物，得到式5的氨基醇，其中R代表如下部分：



其中R₁和R₂獨立地為氫、氘、氟、CF₃或烷基(C₁₋₃)，所述烷基(C₁₋₃)未被取代或被一個或多個氟原子取代；n為0(零)、1或2；R₃選自鹵素、烷基(C₁₋₃)、CF₃、CN、NH₂、NHAc、OH、OCH₃或OCF₃；m為0(零)、1、2或3，



(iv) 在羰基化試劑存在下，經DMAP催化使氨基醇5閉環形成螺-噁唑烷酮衍生物6



(v) 將式6的螺-噁唑烷酮脫保護，得到式7的化合物。

具體實施方案所提供的上述方法為，其中所述保護基選自苄氧基羰基(Cbz)或叔丁氧基羰基(t-Boc)。

其他實施方案提供包含式(1)的化合物或其藥理學上可接受的鹽的藥物。

進一步的實施方案提供用於治療糖尿病和炎症性神經病，包括T-細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化的式(1)的化合物。

在一些實施方案中，本發明還涉及組合物，所述組合物包含至少一種藥學上可接受的載體或至少一種藥學上可接受的輔助物質，或其兩種或更多種的組合；和藥理學活性的至少一種式(1)的化合物或其藥理學上可接受的鹽。

進一步的實施方案提供式(1)的化合物用於製備藥物組

化合物的用途，所述組合物用於治療糖尿病和炎症性神經病，包括T-細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化。

本發明的其他實施方案包括：

用於治療糖尿病和炎症性神經病，包括T-細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化的方法，所述方法包括向需要這種治療的病人給予式(1)的化合物；

阻斷Kv1.3鉀通道的方法，所述方法包括向需要阻斷Kv1.3鉀通道的受治療者給予藥學上有效量的式(1)的化合物。

本發明進一步涉及聯合治療法，其包括將式(1)的化合物，或包含式(1)的化合物的藥物組合物或製劑與另外的一種或多種治療劑同時或依次給藥，或作為與另外的一種或多種治療劑的聯合制劑給藥，從而用於治療一種或多種所列的病症。可以在給予本發明的化合物之前、同時或之後給予所述另外的一種或多種治療劑。

本發明還提供用於治療糖尿病和炎症性神經病，包括T-細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化的化合物、藥物組合物、試劑盒和方法，所述方法包括向需要這種治療的病人給予式(1)的化合物。

本發明化合物具有Kv1.3鉀通道阻斷活性。本發明化合物的抑制活性可以例如使用本文中描述的或現有技術中已知的一個或多個試驗而容易地證實。

本發明還提供製備本發明化合物的方法和用於那些方法中的中間體。

如果希望，可以借助任何適當的分離或純化方法，例如過濾、萃取、結晶、柱色譜、薄層色譜、厚層色譜、製備性低或高-壓液相色譜，或這些方法的組合來實現本文中描述的化合物和中間體的分離和純化。適當的離析和分離方法的具體示例可以來自製備和實施例。但是，當然還可以使用其他等價的離析或分離方法。

本發明的化合物可以含有一個或多個不對稱中心，並因此可以為外消旋物和外消旋混合物、單個的對映異構體、非對映異構體混合物和單個的非對映異構體。本發明的所有化合物在其季螺-碳原子上都含有至少一個手性中心。絕對手性未知時的手性被稱作“構型1”，另一個對映異構體被稱作“構型2”。“構型1”和“構型2”都可以相應地指定為(R)或(S)。

取決於各種取代基的性質，分子可以具有額外的不對稱中心。每個這種不對稱中心將獨立地產生兩個光學異構體。無論是在混合物中，還是為純的或部分純化的化合物，所有可能的光學異構體、對映異構體和非對映異構體都屬於本發明的範圍。本發明包括這些化合物的所有這些異構形式。式(1)顯示了一類化合物的結構，其沒有顯示優選的立體化學構型。如所屬領域已知的，可以通過其中公開的方法的適當變型實現這些光學異構體的單獨合成，或其色譜分離。對結晶產品或結晶中間體(如果必要，用含有不對稱中心且絕對構型已知的試劑對其進行衍生化)進行X-射線結晶法可以確定其絕對立體化學構型。可以通過所屬領

域公知的方法將所述化合物的外消旋混合物分離為單獨的對映異構體，例如將化合物的外消旋混合物偶合為對映異構純的化合物以形成非對映異構體混合物，之後用標準方法，例如分步結晶法或色譜法分離單個的非對映異構體。還可以借助所屬領域公知的採用手性固定相的色譜法直接分離所述化合物的外消旋混合物。可選地，通過所屬領域公知的方法，使用光學純的原料或已知構型的試劑通過立體選擇性合成可以獲得化合物的任何對映異構體。

式(1)的化合物的順式和反式異構體或其藥學上可接受的鹽也屬於本發明，這也適用於式(1)的化合物的互變異構體。

所述化合物的一些結晶形式可以作為多晶形物存在，這些也意圖包括在本發明中。PET或SPECT能夠檢測出來的同位素-標記的式(1)的化合物也落在本發明的範圍內。這也適用於以 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或其他同位素富集原子標記的、適用於受體結合或代謝研究的式(1)的化合物。

本發明的化合物還可以在神經功能、功能障礙和疾病的生物化學研究中用作試劑或標準物。

【實施方式】

定義

用於描述本發明的化合物的一般術語具有其通用含義。本文中所用的術語烷基指單價飽和的支鏈或直鏈的烴鏈。除非另外說明，否則這種鏈可以含有1至18個碳原子。這樣的烷基的代表是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、

異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等。當限定為“低級”時，所述烷基含有1至6個碳原子。同樣的碳含義適用於母體術語“烷烴”，並適用於衍生的術語例如“烷氧基”。各種含烴部分的碳含量以首碼表示，指出了在所述部分中碳原子的最小和最大數值，即首碼 C_{x-y} 定義的存在的碳原子數為整數“x”至整數“y”，含端值。“烷基(C_{1-3})”例如包括甲基、乙基、正丙基或異丙基，“烷基(C_{1-4})”包括“甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基或叔丁基”。

“鹵代”或“鹵素”指氯代、氟代、溴代或碘代；“雜烷基、雜芳基”等中使用的“雜”包括含有一個或多個N、O或S原子。“雜烷基”包括在任意位置上帶有雜原子的烷基，並因此包括結合了N的、結合了O的或結合了S-的烷基。

術語“取代的”意指指定的基團或部分含有一個或多個取代基。其中任何基團可以帶有多個取代基，並且可以提供多個可能的取代基，所述取代基各自獨立地進行選擇，不一定相同。術語“未取代的”意指指定的基團不含有取代基。根據取代基的定義，術語“獨立地”意指當可能有多於一個的這種取代基時，其彼此可以相同或不同。

本文中所用的作為另一個基團的一部分的術語“氧基”、“硫基”和“羰基”分別指氧原子、硫原子和羰基($C=O$)，其作為兩個基團例如羥基、氧基烷基、硫烷基、羧基烷基

等的連接基。本文中單獨或作為另一個基團的一部分使用的術語“氨基”指可以為端基或為兩個其他基團的連接基的氮原子，其中所述基團可以為伯、仲或叔(分別為兩個氮原子鍵合在所述氮原子上、一個氮原子鍵合在所述氮原子上和無氮原子鍵合在所述氮原子上)胺。為了提供更簡明的描述，術語“化合物”或“多種化合物”包括互變異構體、立體異構體或藥理學上可接受的鹽，在沒有明確提及的時候也是如此。

術語“形式”包括所有固體：多晶型物、溶劑合物和無定形形式。“晶體”指相同化合物的各種固體形式，例如多晶型物、溶劑合物和無定形形式。“共晶”是指具有獨特晶格的多組分晶體：由中性化合物製備的新化學物質。“無定形形式”是指不具有長週期結構的非結晶物質，其通常不會產生獨特的X-射線衍射圖案。Byrn(Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954, 1995)和Martin(“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Mack Publishing Company, 19th版, Easton, Pa, 第2卷, 第83章, 1447-1462, 1995)對晶型進行了一般性描述。“多晶型物”是指化合物可以以不同的晶體堆積方式進行結晶的晶體結構，其中所有堆積方式都具有相同的元素組成。多晶型性是一種常見現象，其受多種結晶條件例如溫度、過飽和水準、雜質存在、溶劑極性、冷卻速率的影響。不同的多晶型物通常具有不同的X-射線衍射圖案、固態NMR譜圖、紅外或拉曼譜圖、熔點、密度、硬度、晶形、光學和電學性質、穩定性和溶解性。重結晶

溶劑、結晶速率、貯存溫度和其他因素可能會導致一種結晶形式為主要形式。

為了提供更簡明的描述，本文中給出的一些定量描述沒有用“約”進行限制。應該理解，無論是否明確使用術語“約”，本文中給出的每個數量都意指實際給出的數值，並且其還意指所屬領域普通技術人員能夠合理推斷的這種給定值的近似值，包括這種給定值的試驗或測量條件所導致的近似值。

在本申請的說明書和申請專利範圍中，措辭“包括”和所述措辭的變型，例如“包含”和“含有”，並不意圖排除其他添加劑、組分、整數或步驟。

雖然可以將式(1)的化合物按照原化學品形式給藥，但是優選其為“藥物組合物”。根據進一步的方面，本發明提供一種藥物組合物，所述組合物包含至少一種式(1)的化合物、至少一種其藥學上可接受的鹽或前述任一種的混合物，以及一種或多種其藥學上可接受的載體，並且可以含有或不含有一種或多種其他治療成分。所述載體必須是“可接受的”，意思是與製劑的其他試劑可相容並且對其受用者無毒。本文中所用的術語“組合物”包括包含預定量或預定比例的指定成分的產品，以及指定量的指定成分經組合而直接或間接產生的任何產品。就藥物組合物而言，該術語包括包含一種或多種活性成分和任選的包含惰性成分的載體的產品，以及任意兩種或多種成分經組合、配合或聚集而直接或間接產生的任何產品。通常，按照下述方式製備

藥物組合物：使活性成分與液體載體或精細分散的固體載體或二者均勻、密切結合，之後如果必要將所述產品成型為希望的製劑。所述藥物組合物包括足量的活性目標化合物，從而對疾病的進展或症狀產生希望的作用。因此，本發明的藥物組合物包括由本發明的化合物與藥學上可接受的載體混合而制得的任何組合物。“藥學上可接受的”意指載體、稀釋劑或賦形劑必須與所述製劑的其他成分相容並且對其受用者無毒。

在本申請的背景中，術語“聯合制劑”包括真正的聯合，意指式(1)的化合物與一種或多種其他藥物被物理結合在一種製劑，例如片劑或注射液中，以及“多部分試劑盒”，其包含在分開的劑型中的式(1)的化合物和一種或多種其他藥物，加上使用說明，並且帶有或不帶有其他有助於組分化合物給藥的手段，例如標籤或圖樣。對於真正的聯合，所藥物療法被定義為同時給藥。“多部分試劑盒”的內容物可以同時給藥或以不同的時間間隔給藥。是伴隨療法還是順序療法取決於使用的其他藥物的特性、諸如作用開始和持續時間的特性、血漿水準、清除性等，並且取決於所述疾病、其階段和病人個體的特性。

劑量。下面確定本發明化合物作為電壓門控性Kv1.3通道抑制劑的效力。根據測定的給定的式(1)的化合物的效力，可以估計出理論的最低有效劑量。當化合物濃度等於測定的抑制常數的2倍時，所述化合物可以阻斷將近100%的Kv1.3通道。將該濃度換算為每kg病人的化合物mg數，可

以得到理論的最低有效劑量，其中假定為理想的生物利用率。藥物代謝動力學、藥效學和其他需要考慮的事項可能會使實際給藥的劑量改變至更高或更低值。活性成分的常用日劑量可以在寬範圍內變化並且取決於多種因素，例如相關適應症、給藥途徑、病人的年齡、體重和性別，其可以由內科醫生確定。通常，單次或以多個單獨劑量給藥於病人時，總劑量可以為例如每日0.001至10 mg/kg體重，更通常為每日0.01至1,000 mg活性成分總量。向需要治療的病人給藥這種劑量，每日1至3次，或按照藥效需要而多次給藥，給藥時間為至少兩個月，更通常至少六個月，或長期給藥。

本文中所用的術語“治療有效量”指在治療通過給予本發明的組合物可以治療的症狀時，治療劑的量。該量包括在組織體系、動物或人體中足以顯示可檢測的治療或緩解反應的量。所述效果可以包括例如治療本文中所列的病症。用於患者的精確的藥學上有效量取決於患者的體型和健康狀況、待治療的病症的性質和程度、主治醫生(研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師)的建議，和所選的給藥療法或療法組合。因此，提前指定確切的藥學上有效量也沒有用。“藥物鹽”指在同一結晶結構中含有活性藥物成分(API)以及另外的非毒性分子物質的酸：鹼配合物。術語“藥學上可接受的鹽”指下述鹽：在合理的醫學判斷範圍內，適用於與人和低級動物的組織接觸而不產生過度的毒性、輻射、過敏反應等並且具有合理的利益/風險比。藥學上可接

受的鹽是所屬領域公知的。如果最後要分離和純化本發明的化合物則可以就地製備所述鹽，或通過使其與藥學上可接受的非毒性鹼或酸，包括無機或有機鹼和無機或有機酸反應來製備 (Berge, S.M.: "Pharmaceutical salts", J. Pharmaceutical Science, 66, 1-19(1977))。用在藥學上可接受的鹽中的常規陰離子包括：氯離子、溴離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、碳酸氫根、甲磺酸根、乙磺酸根、羥乙基磺酸鹽(isothianate)、甲苯磺酸根、萘磺酸根、苯磺酸鹽、乙酸根、丙酸根、馬來酸根、苯甲酸根、水楊酸根、富馬酸根、檸檬酸根、乳酸根、馬來酸根、酒石酸根、雙羥萘酸根、琥珀酸根、乙醇酸根、己酸根、辛酸根、癸酸根、硬脂酸根、油酸根、天冬氨酸根和谷氨酸根。在藥學上可接受的鹽中用作反離子的常規陽離子包括：鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、鋅、鋁、精氨酸、賴氨酸、組胺酸、三乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、亞乙基二胺、甲葡胺、普魯卡因和N,N'-雙苄基-1,2-乙二胺(benzathine)。

使所述鹽與鹼或酸接觸並從常規物質中分離母體化合物則可以使“游離鹼”形式得以再生。所述化合物母體形式的某些物理性質，例如在極性溶劑中的溶解性與各種鹽形式有所不同，但是另外地，用於本發明的目的時所述鹽與化合物母體形式是等效的。

本文中所用的術語“治療”指對人類病症或疾病的任何治療，包括：(1)抑制疾病或病症，即阻止其發展，(2)緩解疾病或病症，即使病症復原，或(3)終止疾病的症狀。術語“抑

制”包括其普遍接受的含義，包括限制、緩解、改善，和減緩、終止或逆轉進程、嚴重性或導致的症狀。如本文中使用的，術語“醫學療法”意圖包括在人體內或體外進行的診斷和治療法。

實施例1：分析方法

除非另外說明，否則使用Bruker ARX 400(^1H ：400 MHz， ^{13}C ：100 MHz)，在300 K下，於指示的溶劑中確定核磁共振譜圖(^1H NMR和 ^{13}C NMR，APT)。在Varian Inova 500光譜儀上進行 ^{19}F NMR和 ^{13}C NMR試驗，其中所述光譜儀使用5 mm SW探針於11.74 T(^1H ，499.9 MHz； ^{13}C ，125.7 MHz； ^{19}F ，50.7 Mhz，470.4 MHz)下操作。在得自Cambridge Isotope Laboratories Ltd的氘代氯仿或二氯甲烷中確定譜圖。化學位移(δ)從四甲基矽烷向低磁場方向以ppm表示(^1H ， ^{13}C)或 CCl_3F (^{19}F)。偶合常數J以Hz表示。NMR譜的峰形標記為符號“q”(四重峰)、“dq”(兩個四重峰)、“t”(三重峰)、“dt”(兩個三重峰)、“d”(雙重峰)、“dd”(兩個雙重峰)、“s”(單峰)、“bs”(寬的單峰)和“m”(多重峰)。將樣品與一滴 D_2O 混合後鑒別出NH和OH信號。

快速色譜法指使用指示的洗脫劑和矽膠(Acros：0.030-0.075 mm，或Merck矽膠60：0.040-0.063 mm)進行純化。

使用矽膠60(0.063-0.200 mm，Merck)實施柱色譜法。

在Büchi B-545熔點儀上記錄熔點。

使用薄層色譜法(TLC)，用指定的洗脫液在矽膠塗敷的塑膠片(Merck預塗布矽膠60 F254)上監測反應。使用UV光

(254 nm)或I₂使點顯現。

採用JEOL JMS-SX/SX 102 A串聯質譜儀測量質譜和精確的品質，其中所述質譜儀使用快原子轟擊(Fast Atom Bombardement)(FAB)。使用分辨能力為10,000(10%峰谷定義)的高解析度FAB質譜分析法。

在C18柱(Inertsil ODS-3，粒度3 mm；4.6 mm 50 mm)上進行分析性HPLC，使用下列洗脫梯度：5%至95%CH₃CN水溶液的線性梯度，歷時5分鐘，其中所述的95%CH₃CN含有0.04%HCO₂H，然後以2.0 ml min⁻¹的速率使含有0.04%HCO₂H的95%CH₃CN水溶液流過2分鐘。在λ = 254 nm處檢測產品。

液相色譜-質譜(LC-MS)：“方法W”

LC-MS系統由Waters 1525μ泵及與其相連的Waters 2777自動採樣器組成。LC方法為：

步驟	總時間	流速(μl/min)	A(%)	B(%)
0	0.2	1600	90	10
1	2.5	1600	0	100
2	2.8	1600	0	100
3	2.9	1600	90	10
4	3.10	1600	90	10
5	3.11	500	90	10

A = 100%的水和0.2%HCOOH；B = 100%乙腈和0.2%HCOOH

所述自動採樣器具有10μl的注射回路，注射體積為10μl。所述自動採樣器與帶有2.5 μm顆粒的Waters Sunfire C18 30*4.6 mm柱連接。所述柱恒溫至室溫(約23°C)。所述柱與Waters 2996 PDA連接。波長從240掃描至320 nm。解析度為1.2 nm，取樣速率為20 Hz。經過PDA之後，將物流

分為1：1並連接至Waters 2424 ELSD，其具有下列參數：
 氣體壓力：40 psi；資料速率20點/秒；放大500；時間常數
 0.2秒；以噴霧器方式冷卻；漂移管50°C。

樣品還採用Waters ZQ品質檢測器測量。所述質譜儀具
 有下列參數：掃描範圍：117-900 a.m.u.；極性：正；資料
 格式：質心；每次掃描的時間：0.500秒；中間掃描的時間：
 0.05秒；毛細管2.5 kV；錐心25 V；提取器2 V；RF鏡頭0.5
 V；源溫125°C；去溶劑溫度400°C；錐心氣體100 L/Hr；去
 溶劑氣體800 L/Hr；LM 1解析度15；HM 1解析度15；離子
 能量0.5；倍增器500 V。整個系統由Masslynx 4.1控制。

液相色譜-質譜分析法(LC-MS)：“方法H”

儀器： Alliance HT 2795，Waters
 光電二極體陣列檢測器2996，Waters
 ZQ Single Quad，Waters/micromass
 PL-ELS 1000光散射檢測器，Polymer Labs

LC參數：

柱 XTerra MS C18，2.5 μ m，50 x 4.6 mm，Waters
 保護-柱 XTerra MS C18，3.5 μ m，10 x 2.1 mm，Waters
 溶劑A 0.01 M NH₄Ac pH 5.0 + 5% 乙腈
 溶劑B 乙腈

梯度特徵：100%A 1 min恒溶劑
 100%A --- 6 min ---> 100%B(線性或非線性

梯度，曲線4)

100%B 2 min恒溶劑

100%A < ---1 min ---- 100%B(線性梯度)

100%A 1 min恒溶劑

停止時間(min)	10	
流速(ml/min)	1.0	
注射體積(μl)	3	
PDA參數：		
起始波長(nm)	205	
終止波長(nm)	350	
解析度(nm)	1.2	
取樣速率(光譜/s)	1.000	
探測停止時間(min)	9.00	
MS參數：	<u>函數1</u>	<u>函數2</u>
極性	ES+	ES-
毛細管(kV)	3.50	3.50
錐心(V)	25.0	25.0
提取器(V)	5.00	5.00
RF鏡頭(V)	0.1	0.1
源溫(°C)	13	130
去溶劑溫度(°C)	250	250
錐心氣體流速(L/Hr)	50	50
去溶劑氣體流速(L/Hr)	400	400
LM解析度	15.0	15.0
HM解析度	15.0	15.0
離子能量	0.5	0.5

倍增器(V)	375	450
掃描	150-1200	150-1200
掃描持續時間(sec)	0.5	0.5
中間掃描延遲(sec)	0.3	0.3
ELSD參數：		
蒸發器(°C)	80	
噴霧器(°C)	80	
氣體流速(SLM)	0.8	
時間常數(sec)	3	

實施例2：藥理學方法

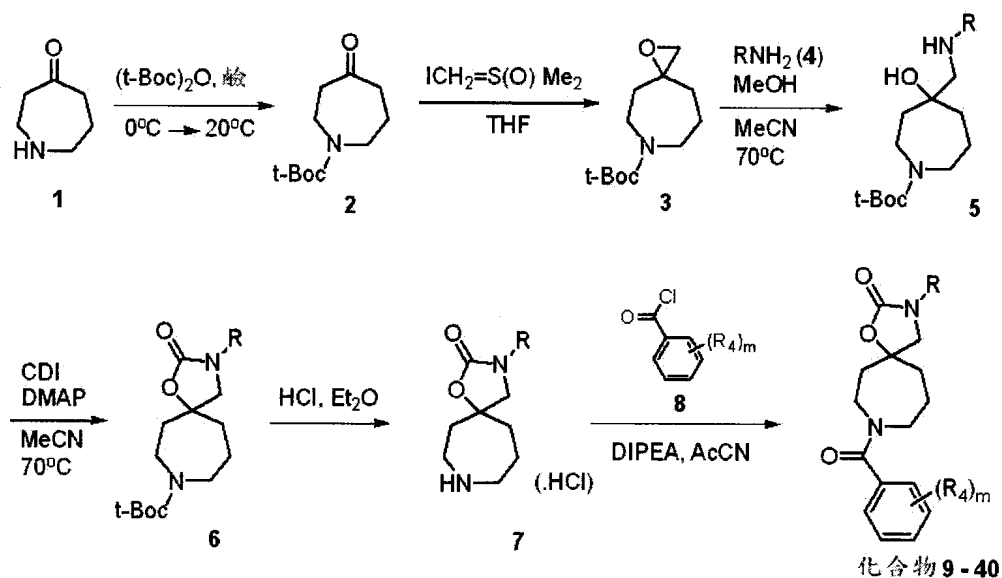
對Kv1.3鉀通道的體外抑制率：所述試驗用於確定鉀離子通道在細胞膜內的透過性。在細胞培養中，由於銣(Rb)具有類似的物理-化學形式，因此其可以用作鉀的代替物。向由附著的CHO細胞過表達的電壓門控性鉀通道Kv1.3上負載Rb。對細胞進行去極化作用，從而使鉀通道打開，而Rb流過所述鉀通道。這樣，上清液中的Rb濃度與鉀離子通道透過性成正比。為了鑒定鉀通道阻斷劑，在去極化作用之前用化合物培養細胞。上清液中Rb的減少表明存在鉀離子通道阻斷劑。使用原子吸收光譜儀測量上清液中的Rb濃度。

在37°C/5%CO₂中培養CHO細胞表達的Kv1.3、Kv1.5或hERG離子通道。在試驗之前，將細胞接種在96孔板中(Corning, New York, USA)並培養24 h。棄去介質，並用100µl Rb緩衝液代替介質(10 mM HEPES pH 7.4, 5 mM葡萄糖, 5 mM RbCl, 140 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM

MgSO₄)。培養4 h之後，用低鉀緩衝液洗滌細胞3次(10 mM HEPES pH 7.4，5 mM 葡萄糖，5 mM KCl，140 mM NaCl，2 mM CaCl₂，1 mM MgSO₄)。將化合物溶解在75μl低鉀緩衝液中並將其加入到細胞中。12分鐘之後，加入75μM高鉀緩衝液對細胞進行去極性處理(10 mM HEPES pH 7.4，5 mM 葡萄糖，145 mM KCl，2 mM CaCl₂，1 mM MgSO₄)，之後再培養15分鐘。將上清液轉移至96孔板中，使用ZEE nit 原子吸收光譜儀(Aanalytik Jena，德國)測量Rb濃度。將對照與去極性的w/o化合物進行比較，從而確定所述離子通道抑制率。測量進行三次。

試驗資料(10⁻⁵ M下的%Kv1.3抑制率)列在“實施例5”的表格中(下面)。

實施例3：通用的合成情況



可以按照描述的方法由可商購獲得的哌啶-4-酮(piperidin-4-one)合成六氫-(1H)-氮雜環庚三烯-4-酮1(Roglans，A.等，Synth. Commun. 22，1249-1258，1992;

Ashwood, M.S. 等, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 641-644, 1995)。可以用保護基, 例如叔丁氧基羰基(t-Boc)或苄氧基羰基(Cbz)保護1中的氨基, 生成式2化合物。優選, 在鹼例如氫氧化鈉水溶液或三乙胺存在下, 於惰性有機溶劑如二氯甲烷或甲醇中進行這種保護。在鹼例如氫化鈉存在下使用三甲基氧化鎢碘化物可以將化合物2中的羰基部分環氧化, 從而得到環氧化物3。以此方式, 可以經4個步驟由4-呱啶酮獲得純的環氧化物3, 無需任何色譜純化步驟。

可以按照下述方式製備標題化合物: 用通式4的胺氨解螺-環氧化物3, 之後使用羰基化劑, 例如羰二咪唑(CDI)形成的氨基醇5閉環。在該特定反應中, 優選存在少量DMAP(例如, 5 mol%), 用以催化至通式6的螺噁唑烷酮衍生物的轉化。與形成[4.5]二氮雜螺癸烷(Caroon, J.M.等, *J. Med. Chem.* 1981, 24, 1320-1328)的類似反應相比, 該閉環反應—其中形成了[4,6]二氮雜螺-十一烷螺環—通常進行得更緩慢。為了提高5至6的轉化率, 優選從氨基醇5中除去剩餘的痕量原料4。對叔丁氧基羰基進行酸解可以使所得的螺噁唑烷酮6脫保護, 得到通式7的化合物。通式7的化合物可以與羰基化試劑, 例如通式8的醯氯衍生物反應, 生成式9化合物。為了清除釋放出的鹽酸, 這種反應優選在鹼, 例如DIPEA或三乙胺存在下, 於惰性有機溶劑, 例如乙腈中進行。

特定合成方法的選擇要取決於所屬領域熟練技術人員

已知的因素，例如官能團與所用試劑的相容性、使用保護基的可能性、催化劑、活化和偶合試劑，以及在製備的最終化合物中存在的基本結構特徵。

使用所屬領域公知的方法，例如將本發明的化合物與適當的酸，如無機酸或有機酸混合可以獲得藥學上可接受的鹽。

實施例3：中間體的合成

六氫-4-氧代-(4H)-氮雜環庚三烯-1-甲酸叔丁酯(2)：將六氫-(4H)-氮雜環庚三烯-4-酮單鹽酸鹽(30 g, 200 mmol)懸浮在甲醇(200 mL)中並冷卻至0°C。滴加溶解在水(20 ml)中的氫氧化鈉(8.02 g, 200 mmol)。逐份加入重碳酸二叔丁酯(Boc酸酐)(43.76 g, 200 mmol)，攪拌所得溶液16小時。蒸除甲醇，將剩餘物溶解在乙醚(400 ml)和水(200 ml)中。用水洗滌有機層、乾燥(MgSO₄)、過濾並真空濃縮，得到為棕色油的粗2。隨後經快速色譜純化(乙酸乙酯/石油醚)得到為淺黃色油的純2(42 g, 93%)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ 1.45(s, 9H, tBu)；1.70-1.82(m, 2H)，2.54-2.66(m, 4H)，3.55-3.65(m, 4H)。

1-氧雜-6-氮雜螺[2.6]壬烷-6-甲酸叔丁酯(3)：在氮氣、攪拌下向三甲基氧化鎢碘化物(56.1 g, 255 mmol)在無水DMSO(150 ml)的溶液中加入NaH混合物(18.5 g, 1.5當量，60%，在礦物油中)。65°C下攪拌混合物1小時，之後加入溶於DMSO(10 ml)中的化合物2(32 g, 150 mmol)的溶液。在氮氣氛下使所述混合物回流整夜。使所述溶液達到室溫，加入水，用乙醚(3 x 200 ml)萃取混合物。用H₂O、

鹽水洗滌合併的有機層，並在 Na_2SO_4 上乾燥。蒸除 Et_2O ，得到82.1 g(32 g, 95%)化合物3。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.45(s, 9H, BOC); 1.50-2.10(m, 6H), 2.60-2.70(m, 2H), 3.5-3.60(m, 2H)。

4-羥基-4-[(R)-1-苯基乙基氨基]甲基]-1-氮雜環庚烷甲酸叔丁酯(5a): 將螺-環氧化物3(51.5 g, 226 mmol)和(R)-(+)-1-苯基乙基胺(4a, 57.68 ml, 453 mmol)溶解在300 mL MeOH/MeCN, 1/1 v/v中。在60°C下攪拌所述溶液48小時。用TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9/1; Rf 5a 0.4)監測反應。在二氧化矽上真空濃縮反應混合物並用矽膠柱色譜純化(洗脫液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 95/5), 得到為油的純的化合物5a(72 g, 90%)。

3[(R)-1-苯基-乙基]-2-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯(6a): 用50.25 g(1.5當量)羰基二咪唑(CDI)處理5a(72 g, 206 mmol)在1400 mL無水MeCN中所形成的溶液，並在70°C、氮氣氛下攪拌40小時。使溶液冷卻至室溫，在矽膠上真空濃縮反應混合物。剩餘物用矽膠色譜純化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 98/2)。經該操作後得到66.0 g(85.9%)化合物6a。

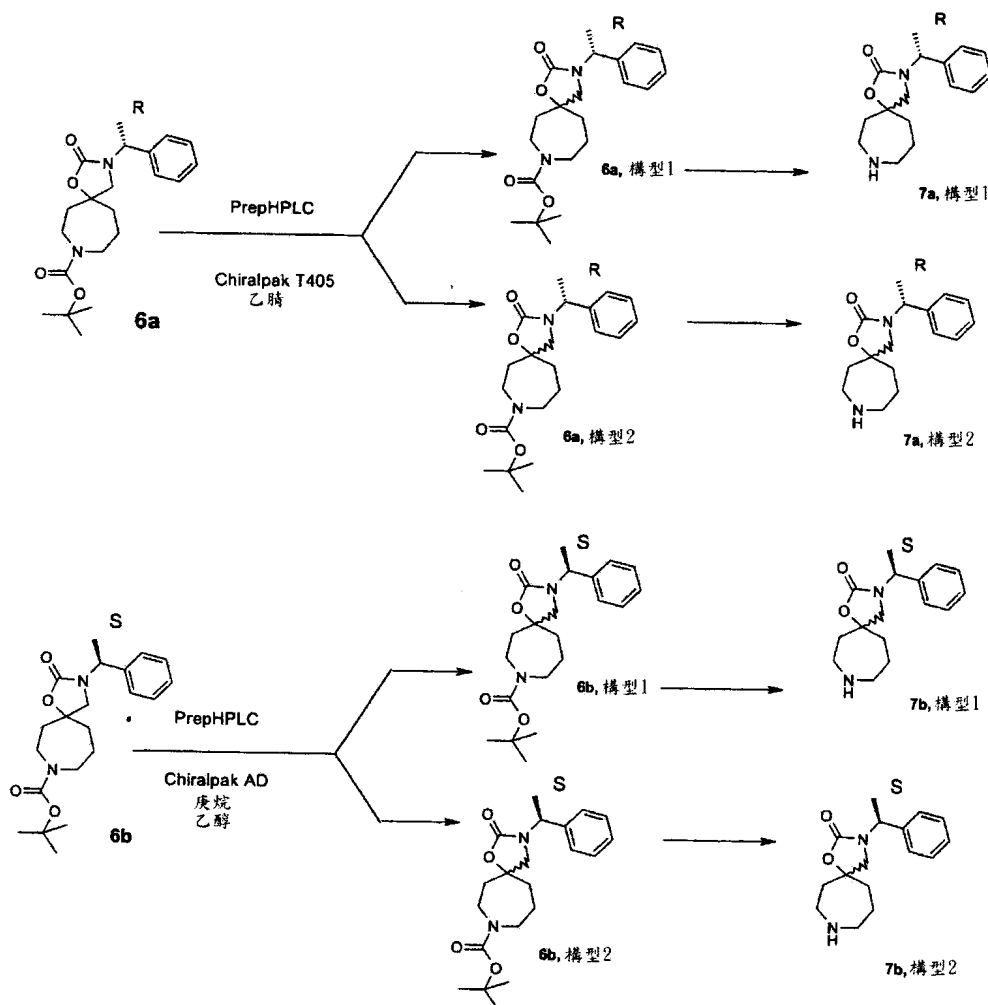
3-[(R)-1-苯基-乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮(7a): 向化合物6a(21.1 g, 56 mmol)在水(10 ml)中的懸浮液中加入4 M的鹽酸二氧己環溶液(70 ml)。40°C下攪拌所述混合物，隨後在室溫下攪拌16小時。向所述混合物中加入二氯甲烷(200 ml)，並用 NaHCO_3 溶液(5%, 100 ml)洗滌所述溶液。用DCM/MeOH, 9/1(6x100 ml)洗滌水層，用水洗滌合併的有機層。將有機層蒸發至乾，得到為白色固體

的化合物7a-HCl(12.2 g, 76%)，其不經進一步純化即用在下一步驟中。¹H-NMR(300 MHz, (CDCl₃): δ(ppm) = 1.55(d, 3H), 1.6-2.3(m, 6H), 2.9-3.25(m, 6H), 5.25(m, 1H, CH), 7.2-7.4(m, 5H, H-芳族)。

按照與7a類似的方式，以螺環氧化物3和(S)-(-)-1-苯基乙基胺4b為原料製備3-[(S)-1-苯基-乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮7b。

光學純的非對映異構體7a和7b的製備

化合物6a和6b是兩個非對映異構體的混合物，用手性柱色譜將其分離。用於R-混合物6a的方案(“方法A”)與用於S-混合物6b的方案(“方法B”)不同。



用於混合物6a的方法A。

使用製備性HPLC系統將33 g/L化合物6a的乙腈溶液分離為非對映異構體6a(R, 構型1)和6a(R, 構型2)。用20 μ m的Chiralpak T504[®]作為固定相填充所述製備性HPLC柱(250*110 mm), 在室溫下達到平衡並用乙腈作為流動相(570 ml/min)來洗脫。所述製備性HPLC-柱的載荷為0.07%*m/m*, 流程時間約為10分鐘。使用UV在 λ 220 nm處進行檢測。室溫下, 用基於Chiralpak IC[®], 5 μ (250*4.6 mm)和甲基叔丁基醚/乙醇混合物(95/5%*V/V*, 1ml/min)的手性分析系統檢測所述分離。檢測: UV, λ 210 nm)。分析體系的保留時間分別為9.7和11.8分鐘。

用於6b的方法B。

使用製備性HPLC系統, 將6b在庚烷/乙醇混合物(70/30%*V/V*)中所形成的37 g/L溶液分離為非對映異構體6b(S, 構型1)和6b(S, 構型2)。用Chiralpak AD[®], 20 μ m作為固定相填充HPLC柱(250*76 mm), 在室溫下使用庚烷/乙醇流動相(70/30%*V/V*, 270 ml/min)進行平衡和洗脫。製備性HPLC-柱的載荷為0.2%*m/m*, 流過時間為約12分鐘。使用UV在 λ 220 nm處進行檢測。室溫、1 ml/min的速率下, 用基於Chiralpak AD-H[®], 5 μ (250*4.6 mm)和相同流動相的手性分析系統檢測所述分離(檢測UV, λ 210 nm)。分析系統的保留時間分別為5.2和8.2分鐘。

最後, 與上述合成非對映異構體混合物6a和6b的方法類似, 對中間體6a(R, 構型1)和(R, 構型2)和6b(S, 構型1)

和(S, 構型2)進行脫保護, 從而得到化合物7a(R, 構型1)和(R, 構型2)和7b(S, 構型1)和(S, 構型2)。在該步驟中, 沒有闡明7,5稠合環系的絕對構型。因此, 將手性命名為構型1或構型2。

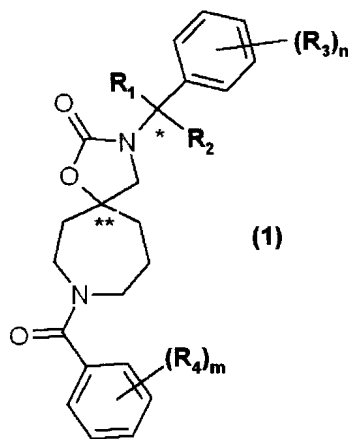
實施例4: 具體化合物的合成

下面針對具體化合物的合成進行描述, 其意圖進一步詳細地說明本發明, 並不意圖以任何方式限制本發明的範圍。考慮到說明書和本文中公開的本發明的試驗, 本發明的其他實施方案對所屬領域熟練技術人員來說也將是顯而易見的。說明書和實施例僅僅作為示例。充分詳細地描述了一個合成的具體實施例。化合物9的所有其他製備過程都按照類似的方式, 以適當的試劑8(醯氯)和相應的中間體7為原料來進行。

8-(3,5-三氟甲基-苯甲醯基)-3-[(R)-1-苯基-乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]十一烷-2-酮31(1R, 構型1): 向化合物7a(1R, 構型1)(4.5 g, 15.9 mmol)和三乙胺(3.3 ml, 23.9 mmol)的乙酸乙酯(80 ml)溶液中緩慢加入3,5-(雙三氟甲基)苯甲醯氯(3.44 ml, 19.01 mmol)。室溫下攪拌混合物16小時, 之後TLC分析顯示完全反應生成一種產物(TLC洗脫液: DCM/MeOH, 99/1, v/v)。加入水(50 ml), 用DCM(2 x 100 ml)萃取水層。用水(100 ml)洗滌合併的有機層, 在MgSO₄上乾燥並蒸發至乾。剩餘物經矽膠柱色譜純化(洗脫液: DCM/MeOH, 99/1, v/v), 得到為油的化合物31(7.7 g, 91%)。LC-MS: 室溫2.2分鐘, [M+H]⁺ 515.1

絕對手性的確定。

通過振動圓二色性法確定化合物29-32和37-40的絕對構型。VCD是一種振動光譜類型，其依賴於左和右迴圈極化紅外輻射之間的分子吸收差別。所述技術將IR光譜學的結構特性與立體化學的靈敏度相結合。對映異構體產生相同的IR光譜，但卻產生符號相反的VCD光譜。使用密度函數理論DFT計算化合物的VCD光譜。通過比較試驗和計算光譜可以標記出絕對構型 (Chemical and Engineering News, 7月, 18, 2005, 32-33)



C* : R_1 和 R_2 所連接的碳原子的構型(R或S)

C** : 季螺-碳原子的構型 : \pm = 非對映異構體混合物 ;

1 = 構型1; 2 = 構型2, R = R且S = S。

使用上面給出的方案獲得物理化學和藥理學資料。

R_t = LC-MS保留時間; MH^+ = MH^+ 實測值, M = LC-MS方法(H或W), % = 在 $10^{-5}M$ 下Kv1.3抑制率百分數

N	R ₁	R ₂	C*	n	R ₃	C**	m	R ₄	R _t	MH ⁺	M	%
9	H	H	-	0	-	1		α-萘基	5.75	415.35	H	37
10	H	H	-	0	-	2		α-萘基	5.75	415.35	H	89
11	H	H	-	1	4-Cl	±		α-萘基	5.94	449.11	H	84
12	H	H	-	1	4-Cl	1		α-萘基	5.94	449.11	H	80
13	H	H	-	1	4-Cl	2		α-萘基	5.94	449.11	H	54
14	CH ₃	CH ₃	-	0	-	±		α-萘基	5.91	443.30	H	41
15	CH ₃	H	S	0	-	±	2	3,5-二CF ₃	2.32	515.20	W	81
16	CH ₃	H	R	0	-	±	2	3,5-二CF ₃	2.20	515.10	W	77
17	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-Cl	5.62	413.14	H	75
18	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-CF ₃	2.06	447.27	W	75
19	CH ₃	H	S	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.09	H	100
20	CH ₃	H	S	0	-	±		α-萘基	5.73	429.20	H	82
21	CH ₃	H	S	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.12	463.22	W	98
22	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-Cl	5.64	413.19	H	68
23	CH ₃	H	R	0	-	±	1	4-CF ₃	5.83	447.21	H	72
24	CH ₃	H	R	0	-	±		α-萘基	5.75	429.25	H	79
25	CH ₃	H	R	0	-	±	1	3-OCF ₃	2.13	463.22	W	78
26	CH ₃	H	S	1	4-Cl	±	2	3,5-二CF ₃	7.49	535.07	H	55
27	CH ₃	H	R	1	4-Cl	1	2	3,5-二CF ₃	6.55	548.13	H	80
28	CH ₃	H	R	1	4-Cl	2	2	3,5-二CF ₃	6.60	549.10	H	79
29	CH ₃	H	S	0	-	S	2	3,5-二CF ₃	2.21	515.10	W	100
30	CH ₃	H	S	0	-	R	2	3,5-二CF ₃	2.26	515.10	W	75
31	CH ₃	H	R	0	-	R	2	3,5-二CF ₃	2.19	515.10	W	64
32	CH ₃	H	R	0	-	S	2	3,5-二CF ₃	2.23	515.10	W	99
33	CH ₃	CH ₃	-	1	4-Cl	±	2	3,5-二CF ₃	6.69	562.15	H	6
34	CH ₃	H	S	1	4-Cl	1	2	3,5-二CF ₃	6.55	549.18	H	87
35	CH ₃	H	S	1	4-Cl	2	2	3,5-二CF ₃	6.61	549.19	H	6
36	H	H	-	0	-	±		α-萘基	5.75	415.35	H	92
37	CH ₃	H	R	0	-	R	1	3-氟基	1.75-78	404.20	W	-
38	CH ₃	H	R	0	-	S	1	3-氟基	1.77	404.20	W	-
39	CH ₃	H	S	0	-	S	1	3-氟基	1.75	404.20	W	-
40	CH ₃	H	S	0	-	R	1	3-氟基	1.75	404.20	W	-

實施例6：藥物製劑

為了臨床應用，將式(1)的化合物製成藥物組合物，其為本發明的新實施方案，因為其含有本文中公開的化合物、更特殊的具體化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括：片劑、咀嚼片、膠囊(包括微膠囊)、溶液、腸道外溶液、軟膏(乳霜和凝膠)、栓劑和本文中公開的其他類型，或所屬領域熟練技術人員由說明書和所屬領域普通知識可以顯而易見的形式。活性成分例如還可以為混於環糊精、其醚或其酯內的包含配合物形式。所述組合物可以用於口服、靜脈內、皮下、氣管內、支氣管內、鼻內、肺內、經皮、經口腔、直腸、腸道外或其他方式給藥。所述藥物製劑含有至少一種式(1)的化合物，並混有至少一種藥學上可接受的助劑、稀釋劑和/或載體。在本發明的實施方案中，活性成分的總量可以為製劑的約0.1%(w/w)-約95%(w/w)，例如0.5%-50%(w/w)，優選1%-25%(w/w)。在一些實施方案中，活性成分的量可以大於約95%(w/w)或小於約0.1%(w/w)。

通過常用方法，使用輔助物質，例如液體或固體、粉末成分，例如藥用常規液體或固體填料和膨脹劑、溶劑、乳液、潤滑劑、調味劑、著色劑和/或緩衝物質，可以將本發明的化合物製成適於給藥的形式。常用的輔助物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇，和其他糖類或糖醇、滑石、乳蛋白、明膠、澱粉、支鏈澱粉、纖維素及其衍生物、動物和植物油，例如魚肝油、葵花籽油、花生或芝麻油、聚乙二醇，和溶劑如無菌水，和

單-或多羥基醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯基富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然後將所述混合物加工成顆粒或壓制成片劑。可以使用下列成分製備片劑：

成分	量(mg/片劑)
化合物10	10
纖維素，微晶	200
二氧化矽，熱解	10
硬脂酸	10
總計	230

混合各組分並將其壓縮成片劑，每片重230 mg。

在將活性成分混合成製劑之前可以使活性成分與其他非活性成分單獨預混合。在將所述活性成分與非活性成分混合成製劑之前還可以使其彼此混合。

軟明膠膠囊可以用含有本發明的活性成分、植物油、脂肪或用於軟明膠膠囊的其他適當載體的混合物來製備。硬明膠膠囊可以含有活性成分顆粒。硬明膠膠囊還可以含有所述活性成分以及固體粉末成分，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。

用於直腸給藥的劑量單位可以製成(i)栓劑形式，其含有混合了脂肪基質的活性物質；(ii)明膠直腸膠囊，其含有活性物質並與植物油、石蠟油或其他適當的用於明膠直腸膠囊的載體混合；(iii)製成的微灌腸劑形式；或(iv)乾燥的微灌腸劑形式，其在待給藥之前於適當的溶劑中復原。

液體製劑可以製成如下形式：糖漿、酏劑、濃滴劑或

懸浮液，例如含有活性成分和餘料的溶液或懸浮液，其中所述餘料由例如糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物組成。如果希望，這種液體製劑可以含有著色劑、調味劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他增稠劑。還可以將液體製劑製成乾燥粉末形式，在使用前用適當的溶劑將其復原。可以將用於腸道外給藥的溶液製成如下溶液：本發明的製劑溶於藥學上可接受的溶劑中而形成的溶液。這些溶液還可以含有穩定化成分、防腐劑和/或緩衝成分。用於腸道外給藥的溶液還可以製成乾燥製劑，使用前再用適當的溶劑復原。

本發明還提供可用於醫學治療的製劑和包含一個或多個容器的“多部分試劑盒”，所述容器填充了本發明的藥物組合物的一種或多種成分。與這種容器相關的可以是各種書面材料，例如使用說明，或由政府機構規定的用以調節藥品製備、使用或銷售的注意事項，該注意事項反映了該機構許可的向人或畜給藥的製備、使用或銷售。本發明製劑的制藥用途(其中所述藥物用於治療其中需要或希望阻斷電壓門控性Kv1.3鉀通道的病症)和醫學治療方法包括將治療有效總量的至少一種式(1)的化合物給予患有或易患有其中需要或希望阻斷電壓門控性Kv1.3鉀通道的病症的病人。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：PA142079

※申請日：98.12.9

※IPC 分類：C07D 498/40 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

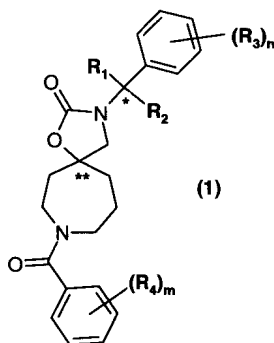
一、發明名稱：(中文/英文)

作為Kv1.3鉀通道阻斷劑的螺氮雜環庚烷-噁唑烷酮

SPIRO AZEPANE-OXAZOLIDINONES AS Kv1.3 POTASSIUM CHANNEL BLOCKERS A61P 37/00 (2006.01)

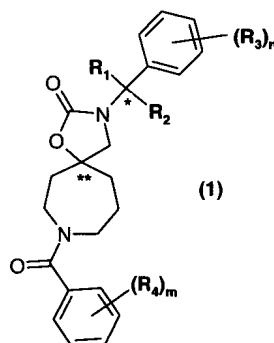
二、中文發明摘要：

本發明涉及作為電壓門控性Kv1.3鉀通道阻斷劑的螺氮雜環庚烷-噁唑烷酮，含有這些化合物的藥物組合物，所述化合物的製備方法，其合成中間體的製備方法，和組合物的製備方法。本發明還涉及這種化合物和組合物的用途，尤其是將其給予病人以對糖尿病和炎症性神經病，包括T*細胞介導的自身免疫疾病，例如類風濕性關節炎和多發性硬化實現治療效果的用途。所述化合物具有式(1)，其中所述符號具有說明書中給出的含義：



三、英文發明摘要：

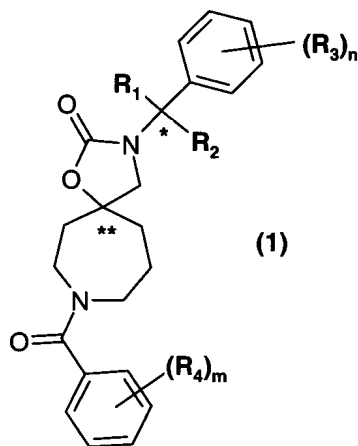
This invention concerns spiro azepane-oxazolidinones as voltage gated Kv1.3 potassium channel blockers, pharmaceutical compositions containing these compounds, methods for preparing the compounds, methods for preparing novel intermediates useful for their synthesis, and methods for preparing compositions. The invention also relates to the uses of such compounds and compositions, particularly their use in administering them to patients to achieve a therapeutic effect diabetes and inflammatory neuropathies, including T-cell mediated autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. The compounds have formula (1):



wherein the symbols have the meanings given in the specification.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(1)的化合物，或互變異構體、立體異構體，或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，



其中：

- R_1 和 R_2 獨立地為氫、氘、氟、 CF_3 或烷基(C_{1-3})，所述烷基(C_{1-3})未被取代或被一個或多個氟原子取代，
 - n 為0(零)、1或2，
 - R_3 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ，
 - m 為0(零)、1、2或3，
 - R_4 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。
2. 如申請專利範圍第1項的化合物，或互變異構體、立體異構體，或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，其中 R_1 和 R_2 獨立地為氫或甲基， n 為0(零)或1， R_3 為氫， m 為1或2，且 R_4 選自鹵素、 CF_3 、 CN 、 OCH_3 或 OCF_3 ，或 $(R_4)_m$ 與其所連接的苯環一起形成萘基。

3. 如申請專利範圍第1項的化合物或互變異構體、立體異構體，或前述任一種的藥理學上可接受的鹽，所述化合物選自：

(5S)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5S)-8-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5S)-8-[3-氰基苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5R)-8-[3-氰基苯甲醯基]-3-[(1S)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

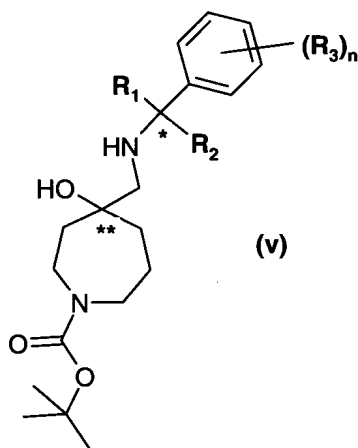
(5R)-8-[3-氰基苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮，

(5S)-8-[3-氰基苯甲醯基]-3-[(1R)-1-苯基乙基]-1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.6]-十一烷-2-酮。

4. 如申請專利範圍第1或2項所述的化合物，或其藥理學上可接受的鹽，所述化合物為光學活性的對映異構體或非對映異構體。
5. 如申請專利範圍第1或2項所述的化合物，或其藥理學上可接受的鹽，其中與噁唑烷酮環上的氮原子相連的碳原

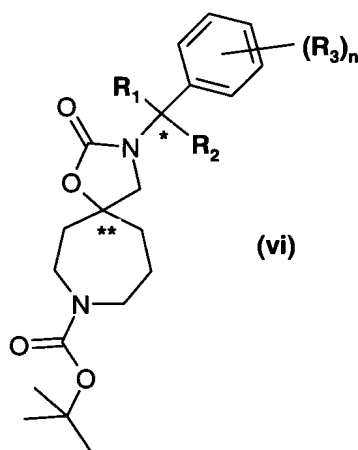
子是(R)或(S)對映異構體。

6. 如申請專利範圍第1或2項所述的化合物，或其藥理學上可接受的鹽，其中所述中心季螺-碳原子為(R)或(S)對映異構體。
7. 一種式(v)的化合物，



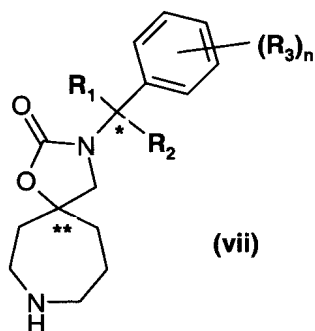
其中 R_1 、 R_2 、 n 和 R_3 具有如申請專利範圍第1項中給出的含義，這種化合物可用於合成式(1)的化合物。

8. 一種式(vi)的化合物，



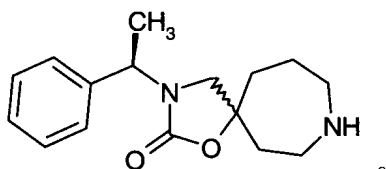
其中 R_1 、 R_2 、 n 和 R_3 具有如申請專利範圍第1項中給出的含義，這種化合物可用於合成式(1)的化合物。

9. 一種式(vii)的化合物，



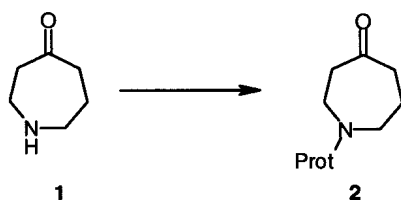
其中 R_1 、 R_2 、 n 和 R_3 具有如申請專利範圍第1項中給出的含義，這種化合物可用於合成式(1)的化合物。

10. 如申請專利範圍第9項所述的化合物，所述化合物為：

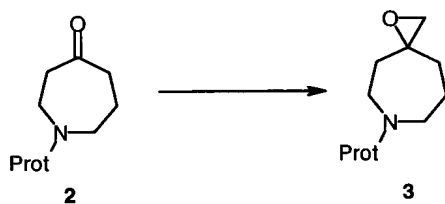


11. 一種製備如申請專利範圍第1項所述的化合物的方法，包括下述步驟：

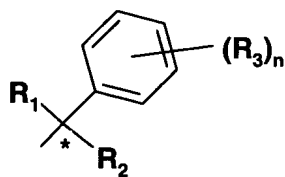
(i) 用保護基保護六氫(1H)-氮雜環庚三烯-4-酮1的氨基，得到式2的酮：



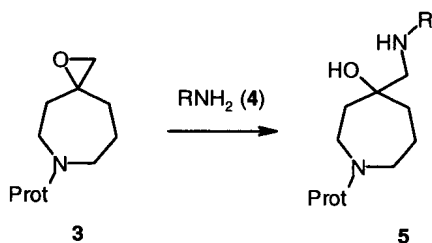
(ii) 將式2的酮環氧化為式3的螺-環氧化物：



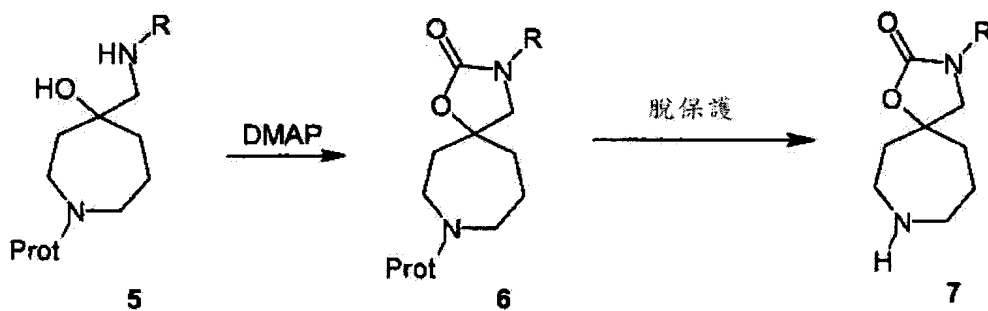
(vi) 用式 RNH_2 的胺4氨解式3的螺-環氧化物，得到式5的氨基醇，其中R代表如下部分：



其中 R_1 和 R_2 獨立地為氫、氘、氟、 CF_3 或烷基(C_{1-3})，所述烷基(C_{1-3})未被取代或被一個或多個氟原子取代； n 為0(零)、1或2； R_3 選自鹵素、烷基(C_{1-3})、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHAc$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCF_3 ； m 為0(零)、1、2或3，



(vii) 在羰基化試劑存在下，經DMAP催化使氨基醇5閉環形成螺-噁唑烷酮衍生物6



(viii) 將式6的螺-噁唑烷酮脫保護，得到式7的化合物。

12. 如申請專利範圍第11項使述的方法，其中所述保護基選自苄氧基羰基(Cbz)或叔丁氧基羰基(t-Boc)。
13. 一種藥物，所述藥物包含如申請專利範圍第1至11項中任一項的化合物或其藥理學上可接受的鹽。
14. 一種如申請專利範圍第1-11中任一項的化合物用於製