[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99110904.X

[51] Int. Cl[7]
C07D471/10
C07D498/10 C07D513/10
A61K 31/445
//C07D471/10,221:00,
209:00

[43] 授权公告日 2003 年 6 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1110497C

[22] 申请日 1999.6.11 [21] 申请号 99110904.X

[30] 优先权

[32] 1998.6.12 [33] EP [31] 98110803.8

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·亚当 A·斯苏拉 F·珍克
S·科茨威斯基 S·罗威
J·威克曼

[56] 参考文献

CN-A-1129942 1996.08.28 C07D471/10

JP-A-63-208844 1988.08.30 C07D471/10

US-A-5221675 1993.06.22 A61K31/445

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

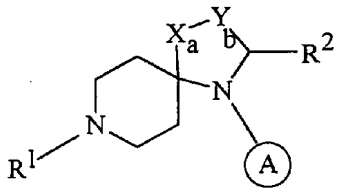
代理人 林柏楠 段承恩

权利要求书 3 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 双-或三氮杂-螺旋[4,5]癸烷衍生物

[57] 摘要

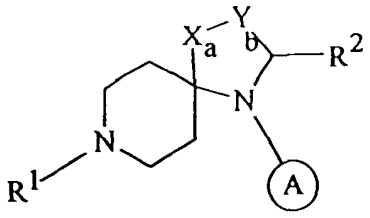
本发明涉及通式 I 的化合物和涉及其可药用酸加成盐，其中，各基团和符号的定义见说明书。该化合物是孤体 FQ(OFQ)受体的促效药和/或拮抗药，和因此用于治疗与受体相关的疾病。



I

ISSN1008-4274

1. 通式 I 的化合物、消旋混合物及相应的对映异构体，及其可药用酸加成盐，



I

其中，

R^1 是 C_{6-10}-环烷基，任选地由低级烷基或-C(O)O-低级烷基取代；十氢-萘-1-基、十氢-萘-2-基；1,2-二氢化茚-1-基或 1,2-二氢化茚-2-基，任选地由低级烷基取代；十氢-蒽-2-基、双环[6.2.0]癸-9-基；二氢苊-1-基、2,3-双氢-1H-非那烯（phenalen）-1-基，2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯（phenalen）-1-基或八氢-茚-2-基；

R^2 是氢、=O 或苯基；

Ⓐ是苯基；

X 是-CH(OH)-、-C(O)-、$-CHR^3-$、-O-、-S-、$-CH(COOR^4)-$或 $-C(COOR^4)=$；

Y 是$-CH_2-$、$-CH(COOR^4)=$或$-C(COOR^4)=$；

R^3 是氢或低级烷氧基；

R^4 是低级烷基；且

a 或 b 是任选的一个附加健。

其中，

术语“低级烷基”表示含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

术语“低级烷氧基”表示含 1-6 个碳原子的直链或支链烷基氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 C_{6-10}-环烷基，任选地由低级烷基取代，R^2 是氢，X 是-CH(OH)-、-C(O)-、或$-CH(OCH_3)-$且 Y 是$-CH_2-$。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，所述化合物是

（RS）-8-（顺-4-异丙基-环已基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

（R）-8-（顺-4-异丙基-环已基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
（S）-8-（顺-4-异丙基-环已基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
8-（顺-4-异丙基-环已基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮，
（RS）-8-（顺-4-异丙基-环已基）-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷，和
（RS）-8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

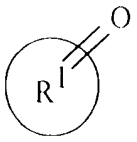
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是十氢-萘-2-基、2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯-1-基、4-甲基-1,2-二氢化茚-2-基、八氢-2-茚基和十氢- -2-基，R^2 是氢，X 是-CH(OH)-或-$CH(OCH_3)$-和 Y 是-CH_2-。

5. 根据权利要求 4 的化合物，所述化合物为：
（RS）-和（SR）-8-[（2RS,4aSR,8aRS）-十氢-萘-2-基]-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
8-（十氢-萘-2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
8-（2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
（RS）-和（SR）-8-[（RS）-（4-甲基-1，2-二氢化茚-2-基）]-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
8-（十氢- -2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，
8-（八氢-茚-2-基）-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷（非对映异构物的混合物），

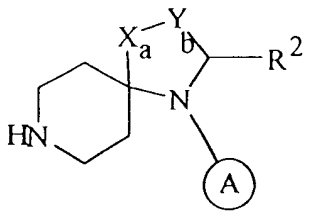
6. 含有权利要求 1 所述的一种或多种化合物和可药用赋形剂的药物。

7. 一种制备权利要求 1 定义的通式 I 化合物的方法，该方法包括：

用式 III 的化合物还原性氨化式 II 的化合物



II



III

其中 R^1、R^2、a、b、(A)、X 和 Y 具有权利要求 1 给出的意义，

和，如果需要，将消旋混合物转化为其对映异构体组份，由此获得光学上的旋光纯净化合物，和/或

将获得的化合物转化为其可药用酸加成盐。

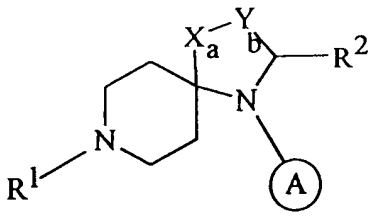
8. 权利要求 1 所述的化合物的用途，用于制备一种药物，该药物用于治疗与孤啡肽 FQ（OFQ）受体有关的疾病。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，用于制备一种药物，该药物用于治疗精神病学的、神经病学上的和生理学上的病症。

双-或三氮杂-螺[4，5]癸烷衍生物

技术领域

本发明涉及通式 I 的化合物和涉及其可药用酸加成盐，



I

其中，

R^1 是 C_{6-10}-环烷基，任选地由低级烷基或-C(O)O-低级烷基取代；十氢-萘-1-基、十氢-萘-2-基；1,2-二氢化茚-1-基或 1,2-二氢化茚-2-基，任选地由低级烷基取代；十氢-薁-2-基、双环[6.2.0]癸-9-基；二氢苊-1-基、2,3-双氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基，2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基或八氢-茚-2-基；

R^2 是氢、低级烷基、=O 或苯基，任选地由低级烷基、卤素或烷氧基取代；

Ⓐ是环已基或苯基，任选地由低级烷基、卤素或烷氧基取代；

X 是-CH(OH)-、-C(O)-、$-CHR^3$-、$-CR^3$=、-O-、-S-、$-CH(COOR^4)$-或$-C(COOR^5)$=；

Y 是$-CH_2$-、-CH=、$-CH(COOR^4)$=、$-C(COOR^4)$=或-C(CN)-；

R^3 是氢或低级烷氧基；

R^4 是低级烷基、环烷基、苯基或苄基；和

a 或 b 任选地是一个附加健。

通式 I 的化合物及其盐的特征在于有价值的治疗特性。令人惊讶地发现，本发明化合物是孤啡肽(orphanin)FQ(OFQ)受体的激动剂和/或拮抗药。所以他们尤其是在治疗精神病学的、神经病学上的和生理学上的病症方面是有用的，尤其是(但是不局限于此)缓解焦虑和紧张病症的症状、抑郁症、外伤、由于阿耳茨海默氏病和其它痴呆引起的记忆力丧失、癫痫和抽搐、急性的和/或慢性的病痛、用药戒毒引起的

症状、水平衡的控制、Na^+分泌、动脉血压病症和新陈代谢病症如肥胖症。

背景技术

在下面参考文件中，已经描述了这些现象：

-伤害感受(nocicerptin)/孤啡肽 FQ 和阿片样物质物受体-如 ORL1 受体，欧洲药理学杂志，340；1-15,1997；

-孤独阿片样物质物受体和其内生的配体 ociceptin/孤啡肽 FQ，药理学科学发展趋势，18:293-300,1997；

-孤啡肽 FQ 是一种官能的抗阿片样物质肽，神经科学，75:333-337,1996；

-孤啡肽 FQ/伤害感受-在巨烈的热或机械试验中缺乏伤害感受的抗 ociceptin，痛觉过敏的或 alloydynic 效果，脑内血管(intracerebroventricular)或鞘内给药小鼠或大鼠类投药，欧洲疼痛研究杂志，2:267-280,1998；

-孤啡肽 FQ 作为减弱紧张行为的抗焦虑药，美国国家科学院论文集，94:14854-14858,1997；

-孤啡肽 FQ，一种孤独阿片样物质受体 ORL1 的促效药，刺激鼠类进食，神经学报道，8:369-371,1996；

-在缺少伤害感受(nociceptin)受体的属类中助长长期强化和记忆，自然，394:577-581,1998；

-在人类中枢神经系统和免疫细胞中伤害感受/孤啡肽 FQ 受体转录物的分布，神经免疫学杂志，81:184-192,1998；

孤啡肽 FQ 在脓毒症方面起着重要的作用，临床生物学研究进展(1998),397,315-325。

OFQ，十七肽已经从大鼠的大脑中分离出来，而且是 G-蛋白质偶联受体(OFQ-R)的天然配体，它们在大脑组织中的含量较高。OFQ 在体内和体外在 OFQ-R 方面具有高活性。

Julius(自然 377,476,[1995])公开了 OFQ 的发现，注意到此肽具有强啡肽 A 的最大序列同源性，是阿片样物质受体的确定内生配体。当给小鼠的脑内血管给药时，OFQ 抑制了培养物 CHO(LC132$^+$)细胞中腺苷酸环化酶和诱导痛觉过敏。图式结果表明，此十七肽是 LC132 受体的内生的促效药，它具有前伤害感受特性。已经描述过当在小鼠的脑内血管给药时，OFQ 降低了运动活动度和诱导痛觉过敏，且已经得出 OFQ 可以作为脑神经递质调节伤害感受和运动行为度。

发明内容

本发明的目的是通式I的化合物和其可药用的加成盐，外消旋的混合物及其相应的对映异构体，上述化合物的制剂，包含他们的药物及其制备方法，以及在控制和预防疾病、特别是人类所指的上述疾病和症状，或在制造相应的药物中上述化合物的用途。

在本描述中使用的通式术语，无论是单独出现的还是结合起来出现的，如低级烷基和低级烷氧基，都适用下列定义。

如这里使用的术语“低级烷基”表示含1-6个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等等。优选的低级烷基为具有1-4碳原子的基团。

术语“环烷基”表示含5-15碳原子的饱和碳环基团，优选的是环已基、环辛基、环壬基和环癸基。

术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

术语“可药用的酸加成盐”包含本领域熟知的用于药用目的的与无机和有机酸生成的盐，例如与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸的加成盐等等。

具体实施方式

本发明优选的化合物是这些通式I的化合物，其中R^1是C_{6-10}-环烷基，任选地由低级烷基取代，R^2是氢，X是-CH(OH)-、-C(O)-、或-CH(OCH_3)-和Y是-CH_2-，例如下面化合物：

(RS)-8-(顺-4-异丙基-环已基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

(R)-8-(顺-4-异丙基-环已基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

(S)-8-(顺-4-异丙基-环已基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

8-(顺-4-异丙基-环已基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮，

(RS)-8-(顺-4-异丙基-环已基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷，和

(RS)-8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇。

进一步优选的是这些通式I的化合物，其中R^1是十氢萘-2-基、2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯-1-基、4-甲基-1,2-二氢化茚-2-基、八氢-茚-2-基和十氢-奠-2-基，R^2是氢，X是-CH(OH)-或-CH(OCH_3)-和Y是-CH_2-。

此化合物的例子有：

(RS)-和(SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-十氢-萘-2-基]-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

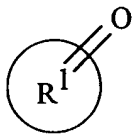
8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

(RS)-和(SR)-8-[(RS)-(4-甲基-1,2-二氢化茚-基)]-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，

8-(十氢-奠-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇或

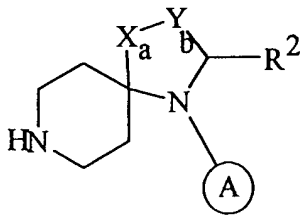
8-(八氢-茚-2-基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷（非对映立体异构物的混合物）。

可以使用本领域熟知的方法制备通式I的化合物和其可药用盐，例如通过下面描述的方法制备，其包括



II

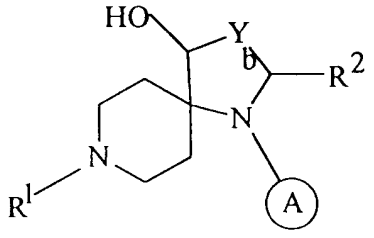
a)用式III的化合物还原性氨化式II的化合物



III

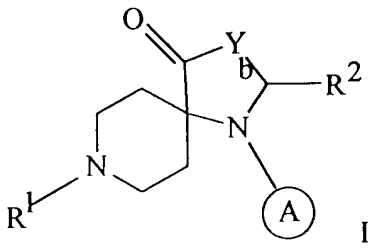
其中R^1、R^2、a、b、A、X和Y具有上述定义，或

b)将式I-1或I-3的化合物还原成式I-2的化合物

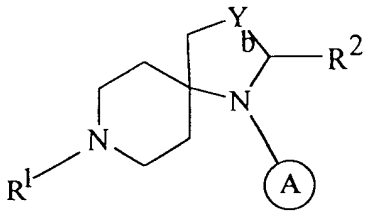


I-1

或



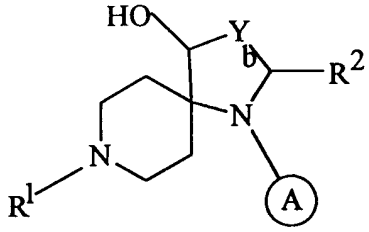
I-3



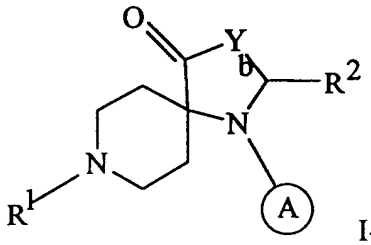
I-2

其中 R^1、R^2、b、A和Y具有上述定义，或

c)将式I-1的化合物氧化成式I-3的化合物



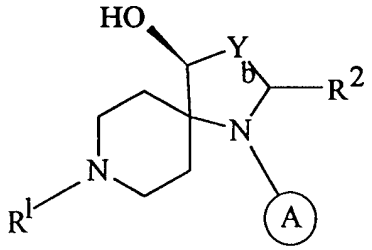
I-1



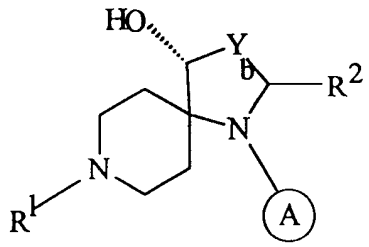
I-3

其中 R^1、R^2、b、A和Y具有上述定义，或

d)将式I-3的化合物还原成式I-1-1和I-1-2的化合物



I-1-1



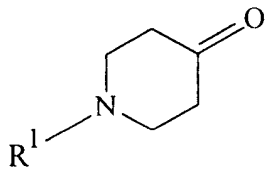
I-1-2

其中 R^1、R^2、b、A和Y具有上述定义，或

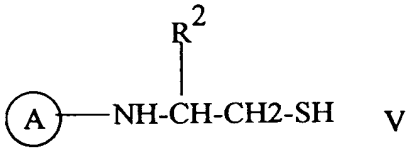
e)将式I-1的化合物烷基化，生成式I的化合物，其中X为-CH(低级烷氧基)-，或

f)将式I的化合物-其中A为苯基氢化成式I的化合物-其中A为环己基，或

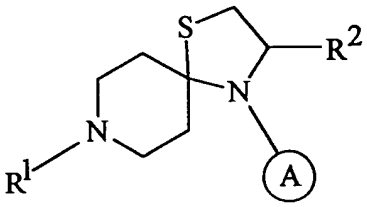
g)用式V的氨基硫醇处理式IV的化合物，形成式I-4的化合物



IV



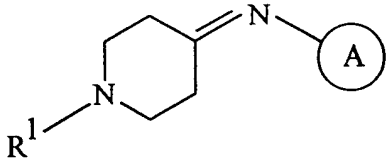
V



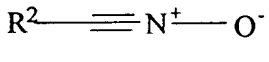
I-4

其中 R^1 和 (A) 具有上述的定义，而 R^2 为氢或苯基，或

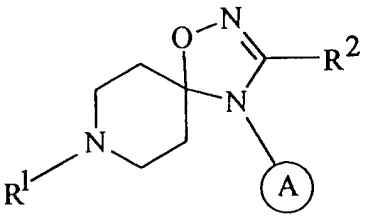
h) 用式 IX 的化合物处理式 VII 的化合物，形成式 I-6 的化合物



VII



IX



I-6

其中 R^1 和 (A) 具有上述的定义，而 R^2 为苯基，任选地由低级烷基、卤素或烷氧基取代，而且，如果希望如此，将外消旋混合物转变成其对映体组分，由此获得光学纯的化合物，和将获得的如式 I 的化合物转变为可药用的酸加成盐。

根据另一方法 a) 在分子筛（4 埃）存在的情况下，在惰性溶剂如甲苯或四氢呋喃（THF）中、在回流温度下用脱水剂搅拌，用式 III 的胺进行式 II 酮的还原性氨化反应。另一种方法是在酸性催化剂存在的条件下脱水，举例来说，

用共沸蒸馏除去水，或用 THF 中的正钛酸四异丙酯脱水。

然后用还原剂如金属氢化物或氢，在氢化催化剂存在下，将获得的中间体烯胺或亚胺还原，优选用在质子溶剂如在酸性 pH 的 THF 和乙醇混合物中的氰基硼氢化钠还原。

式 II 相应的酮化合物的例子如下:

顺-八氢-2(1H)-萘酮，4-(1-甲基乙基)-环己酮、2-,2,3-二氢-1-茚酮、4-乙基-环己酮、1,3-二氢-4-甲基-2H-茚-2-酮、4-氧-环己基羧酸乙酯、环癸酮、(3a,RS,8aRS)-十氢-薁-2-酮、顺-八氢-茚-2-酮、环辛酮或顺-双环-[6.2.0]癸-9-酮。

根据方法 b)将式 I-1 或 I-3 的化合物还原成式 I-2 的化合物。按照常规的方法使用还原剂，优选金属氢化物，如锂铝氢化物在非质子传递溶剂如二乙醚中进行。

根据另一方法 c)在惰性溶剂如 DMSO 的乙酐中于室温下氧化式 I-1 的化合物，或者在 4-正丙基铵-过钌酸盐和分子筛存在的条件下在二氯甲烷中于室温下用 4-甲基-吗啉-4-氧化物氧化式 I-1 的化合物。

用惰性溶剂将式 I-3 的化合物还原成式 I-1-1 和/或 I-1-2 的化合物，例如在对映选择的(纯对映的)试剂或催化剂存在下完成一个对映体的对映特异形成。优选的对映选择试剂是手性噁杂硼烷(oxazaborolidines)s。在 THF 中的硼烷-二甲基硫化物存在下、于大约室温下进行该反应。由手性 1-氨基-2-2,3-二氢-茚醇和硼烷-二甲基硫化物就地形成手性噁杂硼烷(oxazaborolidine)s。

根据另一方法 e)将式 I-1 的化合物烷基化。优选的烷基化剂是二甲基硫化物。按照常规的方法在惰性溶剂中、用氢化钠于二甲基甲酰胺中进行该方法。

在另一方法 f)中描述了式 I 化合物的氢化，其中Ⓐ是苯基。在质子溶剂如甲醇中和在氢化催化剂如氧化铂存在的条件下，产生期望的环己基环。在 1-50 巴的氢气压力下进行该反应。

在另一方法 g)中描述了 1,3-噻唑烷衍生物的形成。用路易斯酸如三氟化硼二乙基醚络合物在氯化了的溶剂如二氯甲烷中处理酮和氨基硫醇的混合物来进行该反应。

方法步骤 h)描述了用式 IX 的氧化腈使式 VII 的亚胺环加成，得到式 I-6 的化合物。用稍微过量的肟基氯化物和碱如三乙胺在惰性溶剂如 THF 中处理亚

胺，进行该方法，通常在《杂环》36，21-24，1993 中描述.

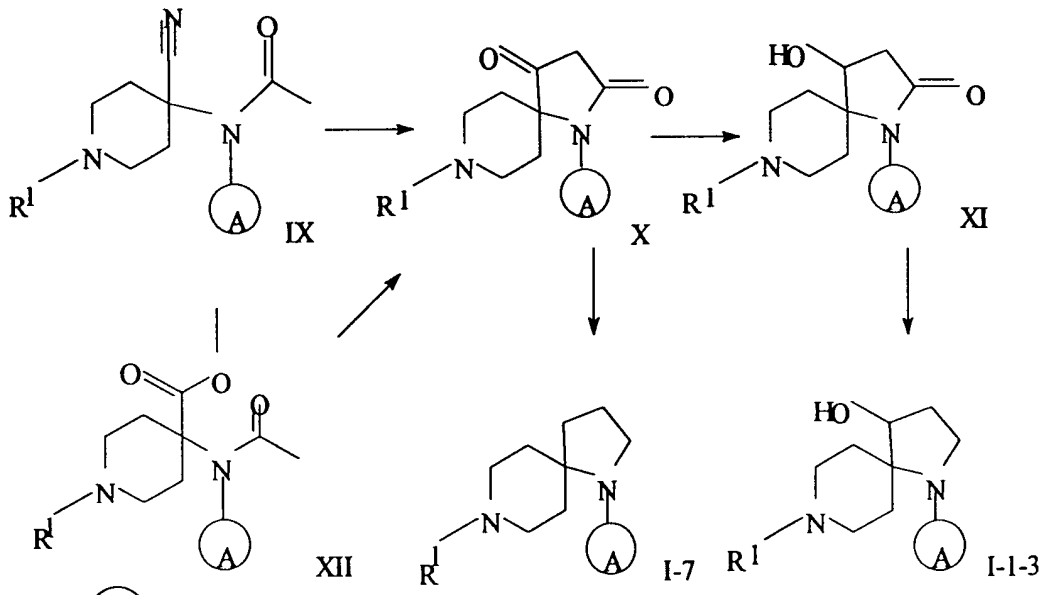
按照常规的方法如通过制备性 HPLC，可以将外消旋的混合物转变为对映体组份.

在室温下按照本身已知的且对于本领域的技术人员来说熟悉的方法形成盐. 不仅可以考虑与无机酸的盐，而且可以考虑与有机酸的盐. 该盐的例子有氯化氢盐、溴化氢盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等等.

可以用作原材料的式 II、III、IV、V、VII、VIII、IX 和 XII 的化合物是已知的化合物或者可以由本身已知的方法制备.

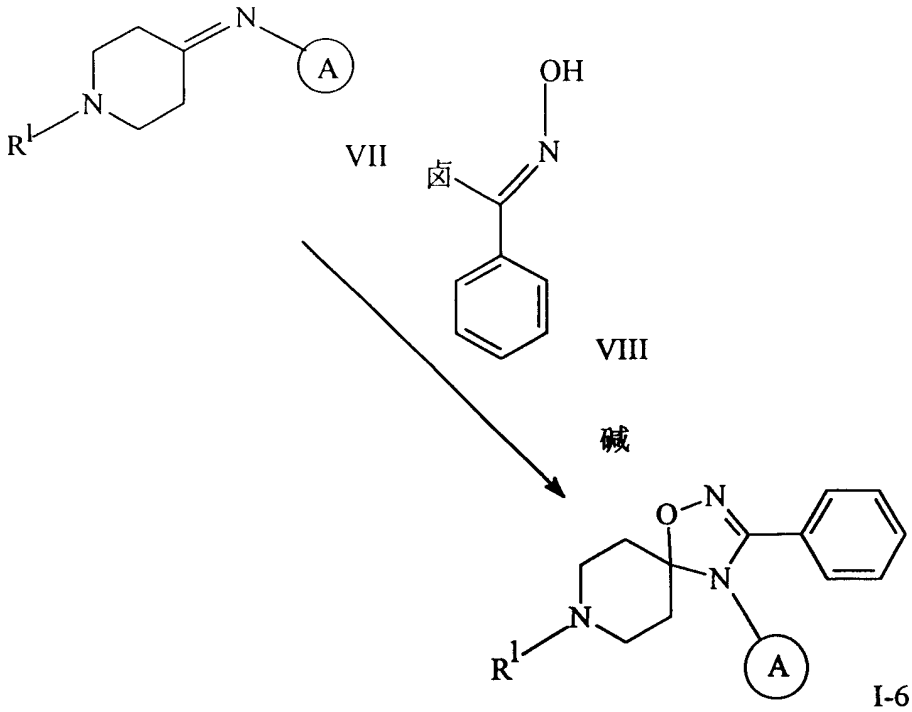
下面反应路径 1 描述了环化式 IX 和 XII 的化合物，得到式 I-7 和 I-1-3 的化合物. 反应路径 2 描述了可能的反应变通方案，以得到式 I-5 和 I-6 的化合物，而反应路径 3 描述了式 I 化合物的制备，其中 X 为 S.

反应路径 1



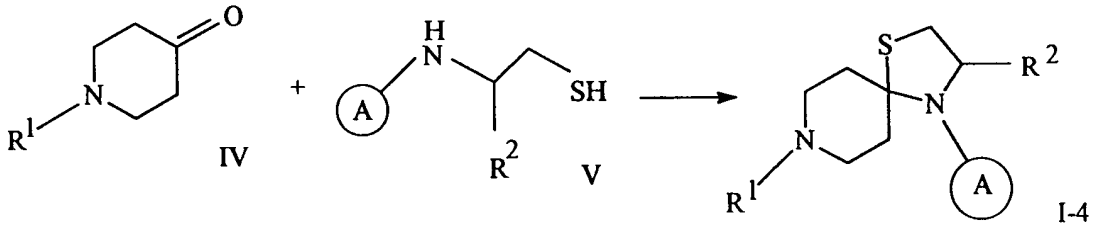
其中 R^1 和 (A) 具有上述的定义.

反应路径 2



其中 R^1 和 (A) 具有上述的定义.

反应路径 3



其中 R^1、R^2 和 (A) 具有上述的定义.

如上述提到的那样，式 I 的化合物及其可药用加成盐具有有价值的药效特性. 已经发现本发明的化合物是 OFQ 受体的促效药和/或拮抗药，且在精神病学的、神经病学上的、生理学上的病症的动物试验中具有药效，如焦虑、紧张病症、抑郁症、外伤、由于阿耳茨海默氏病引起的记忆力丧失和其它痴呆、癫痫症和抽搐、急性和/或慢性疼痛状况、用药戒毒引起的症状、水平衡的控制、Na^+ 分泌、动脉血压症状和新陈代谢症状如肥胖.

根据下面的方法对该化合物的药理活性进行试验:

OFQ-R 结合试验的方法

细胞培养

在加入 2% FBS 的 HL 培养基中培养适合于悬浮生长的 HEK-293 细胞. 用鼠

OFQ 受体（cDNA(LC132), FEBS 通讯, 347, 284-288, 1994）转染细胞，采用脂转染法（《生命技术》, Bethesda, MD, USA）在表达载体 pCEP4 上克隆（Invitrogen, SanDiego, CA, USA）. 在潮霉素（1000U/ml）（Calbiochem, SanDiego, CA, USA）存在的条件下选择性地转染细胞. 通过[^{3}H]-OFQ（Amersham PLC, Buckinghamshire, England）的结合测试用于 OFQ 表达的抗细胞的库. 这些细胞（293s-OFQ-R）膨胀，用于大规模培养和膜制备.

膜制备

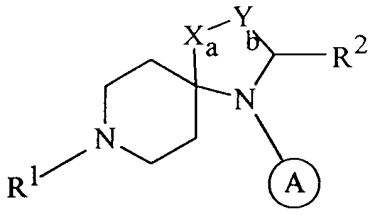
通过离心法收获 293s-OFQ-R 细胞，在缓冲剂 A（50mM, Tris-HCl, pH 7.8, 5mM $MgCl_2$, 1mM EGTA）中再悬浮和用组织均化器破坏（30 秒，凝固 4, Pt20, Kinematica, Kriens-Lucern, 瑞士）之前用磷酸盐缓冲盐水（PBS）冲洗 3 次. 在 4℃以 49000xg 速度通过离心，获得整个膜部分. 重复此方法两次，并使沉淀重新悬浮在缓冲剂 A 中. 将其等份储藏在-70℃下并使用 BCA™蛋白质分析试剂（Pierce, Rockford, IL）按照制造商的建议测定蛋白质浓度.

结合分析

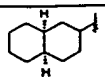
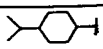
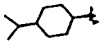
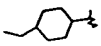
在最终分析体积为 0.5 毫升缓冲剂 A 加 0.1％的 BSA 和 0.01％枯草杆菌肽（Boehringer-Mannheim, Mannheim, 德国）在室温下用 77μg 膜蛋白质进行[^{3}H]-OFQ-R 竞争研究 1 小时. 使用 50nM 没有标记的 OFQ 定义非特异结合. 通过用 0.3%聚乙烯亚胺（Sigma, St. Louis, MO, USA）和 0.1%BSA（Sigma）预处理的 Whatman GF/C 滤纸过滤 1 小时，终止分析. 用 1ml 冰冷的 50mMTris-HCl pH 7.5 冲洗过滤器 6 次. 在加入 40μl 的 Microscint40（Canberra Packard）之后，在 Packard 顶端计数微量培养板闪烁计数器上记录残留放射性. 使用至少 6 种浓度的三份试样测定化合物的效果，并测定两次. 通过曲线拟合法确定 IC_{50}的值，并通过 Cheng 和 Prusoff，生物化学，药理学，22, 3099, 1973 的方法将这些值转化为 K_i 值.

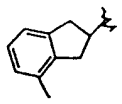
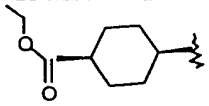
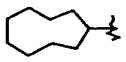
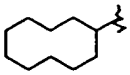
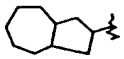
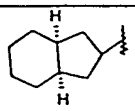
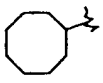
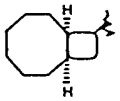
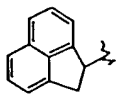
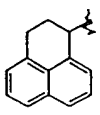
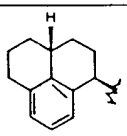
以 pK_i 给出的 OFQ 受体的亲合力，在 7.1-9.8 的范围内. 例如 8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1, 8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-酮（实施例 6）和(RS)-8-二氢苊-1-基-1-苯基-1, 8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸烷的 pK_i 值分别为 9.4 和 8.6.

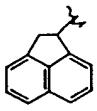
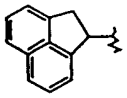
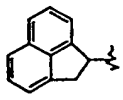
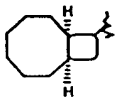
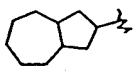
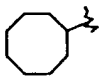
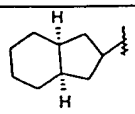
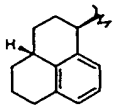
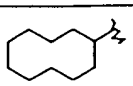
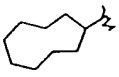
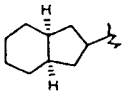
在实施例 1-53 中描述了下列化合物的制备方法:

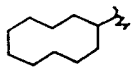
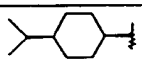
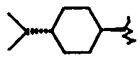
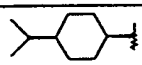
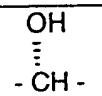
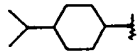
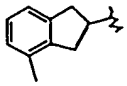
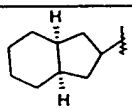
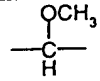
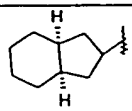
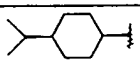
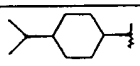
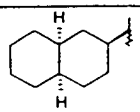
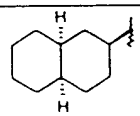


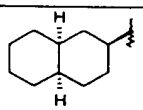
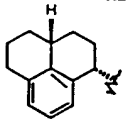
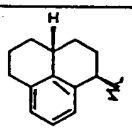
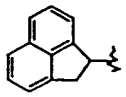
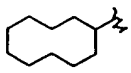
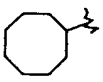
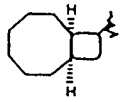
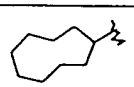
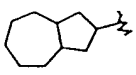
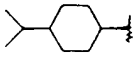
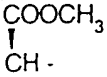
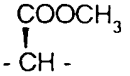
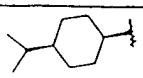
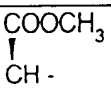
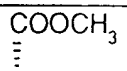
I

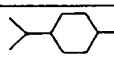
A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	1
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	2
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	3
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	4
苯基		H_2	CO	CH_2	无	5
苯基		H_2	CO	CH_2	无	6
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	7

A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	8
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	9
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	10
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	11
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	12
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	13
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	14
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	15
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	16
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	17
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	18

A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基		H_2	CH_2	CH_2	无	19
苯基		H_2	CO	CH_2	无	20
苯基		=O	CHOH	CH_2	无	21
苯基		H_2	CO	CH_2	无	22
苯基		H_2	CO	CH_2	无	23
苯基		H_2	CO	CH_2	无	24
苯基		H_2	CO	CH_2	无	25
苯基		H_2	CO	CH_2	无	26
苯基		H_2	CO	CH_2	无	27
苯基		H_2	CO	CH_2	无	28
苯基		H_2	CH_2	CH_2	无	29

A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基		H_2	CH_2	CH_2	无	30
苯基		H_2		CH_2	无	31
苯基		H_2	CO	CH_2	无	32
苯基		H_2		CH_2	无	33
苯基		H_2		CH_2	无	34
苯基		H_2	CO	CH_2	无	35
苯基		H_2		CH_2	无	36
苯基		H_2	CHOH	CH_2	无	37
苯基		H_2	S	CH_2	无	38
苯基		H	-C(COOCH₃)	-C(COOCH₃)	a	39
苯基		O		CH_2	无	40
苯基		H_2		CH_2	无	41

A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基		H_2	- CO -	CH_2	无	42
苯基		H_2		CH_2	无	43
苯基		H_2		CH_2	无	44
苯基		H_2		CH_2	无	45
苯基		H_2		CH_2	无	46
苯基		H_2		CH_2	无	47
苯基		H_2		CH_2	无	48
苯基		H_2		CH_2	无	49
苯基		H_2		CH_2	无	50
苯基		H_2			无	51
苯基		H_2			无	52

A	R^1	R^2	X	Y	任选键 a/b	实施例
苯基			-O-	-N=	b	53

式 I 的化合物以及其可药用酸加成盐可以用作医药，例如药品制剂的形式。药品制剂可以用于口服，例如以片剂、糖衣片剂、丸剂、硬质和软质胶囊、溶液、乳剂或悬浮液的形式。然而，服药也可以经过直肠起作用例如以栓剂，或不经肠道例如针剂溶液起作用。

可以用药物惰性的、无机或有机的赋形剂加工式 I 的化合物以及其可药用酸加成盐来生产片剂、糖衣片剂、丸剂和硬质胶囊。乳糖、玉米粉或其衍生物，滑石、硬脂酸或其盐等等可以用作片剂、丸剂和硬质胶囊的赋形剂。

适合软胶囊的赋形剂为植物油、蜡、脂肪、半固体的和液体的多元醇等等。

适合的制造溶液和糖浆的赋形剂为水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等等。

适合的注射溶液的赋形剂为水、乙醇、多元醇、甘油、植物油等等。适合的栓剂的赋形剂为天然的或硬化油、蜡、脂肪、半固体的和液体的多元醇等等。

而且，药物制剂可以含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜料、着色剂、香味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们也含有其它有治疗价值的物质。

剂量可以在宽的限制范围内改变，并且当然在每种特殊情况下适合个别的需要。通常口服或不经肠道服用的有效剂量根据所有的所述症状为 0.01-20mg/kg/天，优选 0.1-10mg/kg/天的剂量。因此，70kg 重的成年人每日服药量为 0.7-1400mg/天，优选 7-700mg/天，需要时也可以超过上述上限值。

下面的实施例是说明本发明，不是限制本发明。所有的温度都是摄氏度。

实施例 1

8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺-[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1:1）异构体的混合物，在（4a,8a）处的构型为顺式。

将顺-八氢-2(1H)-萘酮（1.1 毫摩尔）溶解在甲苯中，加入(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺旋[4.5]癸-4-醇（1.1 毫摩尔）和分子筛（4 埃，1.0 克）．将该混合物边搅拌边回流 16 小时，过滤和将该滤液蒸发．将残余物溶解在 THF/乙醇（10 毫升，9: 1）中，加入氰基硼氢化钠（1.1 毫摩尔）并将 pH 调节到 4．在室温下搅拌该混合物 3 小时．加入冰水（30 毫升）和碳酸钾溶液（50%，10 毫升）．将该混合物用二氯甲烷萃取两次，合并有机相，用硫酸镁干燥并浓缩．经硅胶（二氯甲烷/甲醇,98:2）色谱得到所希望的产物，该产物是从乙醇中结晶出的盐酸盐．65mg（16%）无色固体 8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 -[4.5]癸-4-醇盐酸盐(1:1)，熔点>250℃和 MS: m/e = 369.3($M+H^+$)．

实施例 2

(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 1）

按照实施例 1 的通用方法由 4-(1-甲基乙基)-环己酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃和 MS: m/e = 357.3（$M+H^+$）．

实施例 3

(RS)-8-1,2-二氢化茚-2-基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐(1:1)

按照实施例 1 的通用方法由 2-2,3-二氢-1-茚酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃和 MS: m/e = 349.4（$M+H^+$）．

实施例 4

(RS)-8-(反-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 1）

按照实施例 1 的通用方法由 4-(1-甲基乙基)-环己酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃和 MS: m/e = 357.3（$M+H^+$）．

实施例 5

8-1,2-二氢化茚-2-基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-酮盐酸盐（1: 1）

将(RS)-8-1,2-二氢化茚-2-基-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇（2.0毫摩尔）溶解在DMSO（12毫升）中，加入乙酸酐（0.6毫升）并在室温下搅拌该混合物24小时．在真空中除去溶剂．经硅胶（二氯甲烷/甲醇,98:2）色谱得到所希望的产物，该产物是从乙酸乙酯中结晶出的盐酸盐．0.37g(48%)无色固体 8-1,2-二氢化茚-2-基-1-苯基-1,8-二氮杂－螺-[4.5]癸-4-酮盐酸盐（1:1），熔点>250℃和MS: m/e=347.4（$M+H^+$）．

实施例6

8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐（1: 1）

按照施例5的通用方法由(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点226-228℃和MS: m/e=355.4（$M+H^+$）．

实施例7

(RS)-8-顺和-反-(4-乙基-环己烷)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例1的通用方法由4-乙基-环己酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃和MS: m/e=343.4（$M+H^+$）．

实施例8

(RS)-和(SR)-8-[(RS)-(4-甲基-1,2-二氢化茚-2-基)]-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例1的通用方法由1,3-二氢-4-甲基-2H-1,2-二氢化茚-2-酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃和MS: m/e=363.2（$M+H^+$）．

实施例9

(RS)-4-顺-(4-羟基-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-8-基)-环己烷羧酸乙酯盐酸盐（1: 1）

按照实施例1的通用方法由4-氧-环己基羧酸乙酯和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点>250℃（分解）和MS: m/e=387.3（$M+H^+$）．

实施例10

(RS)-8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）

按照实施例 1 的通用方法由环壬酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备白色固体的标题化合物，熔点 170℃（分解）和 MS: m/e = 357.3（M+H⁺）.

实施例 11

(RS)-8-环癸基-1-苯基-1,8-二氮杂－螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）

按照实施例 1 的通用方法由环癸酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备白色固体的标题化合物，熔点 170℃（分解）和 MS: m/e = 371.3（M+H⁺）.

实施例 12

8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 1）（非对映异构体的混合物）

按照实施例 1 的通用方法由（3aRS,8aRS）-十氢-萘-2-酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备白色固体的标题化合物，熔点 265℃（分解）和 MS: m/e = 369.4（M+H⁺）.

实施例 13

8-（八氢-茚-2-基）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1:1（非对映异构体的混合物）

按照实施例 1 的通用方法由顺-八氢-茚-2-酮和（RS）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇制备白色固体的标题化合物，熔点 236℃（分解）和 MS: m/e=354（M^+）。

实施例 14

(RS)-8-环辛基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）

按照实施例 1 的通用方法由环辛酮和(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇制备白色固体的标题化合物，熔点 173℃（分解）和 MS: m/e = 342（M⁺）.

实施例 15

8-(双环[6.2.0]癸-9-基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）（非对映异构体的混合物）

在室温下向 THF（10ml）中的顺-双环[6.2.0]癸-9-酮（0.79g，5.2 毫摩尔）的搅拌溶液中加入正钛酸四异丙酯（1.9 毫升，6.5 毫摩尔）和(RS)-1-

苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇（1.2g,5.2毫摩尔）. 在室温下搅拌该混合物20小时并蒸发. 将残余物溶解在THF（4毫升）-乙醇（14毫升）中，加入氰基硼氢化钠（0.25g, 4.0毫摩尔），并在室温下搅拌该混合物20小时. 加入水，过滤悬浮液和将滤液蒸发. 经硅胶柱型色谱（二氯甲烷-甲醇-氨26:1.0.1）和从 3N 的 MeOH-HCl/二乙醚中结晶得到白色固体的标题化合物（0.86g,38%），熔点174℃（分解）和MS: m/e=369.4（M+H⁺）.

实施例 16

8-（二氢苊-1-基）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1:2）（非对映异构体的混合物）

在室温下向THF（35ml）中的(RS)-8-(苊-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2,4-二酮（0.67g,1.7毫摩尔）的搅拌溶液中，加入氢化锂铝（128毫克,3.4毫摩尔），并将该反应混合物回流煮沸7小时. 在室温下慢慢将水（20滴）加入到搅拌溶液中，之后将反应混合物干燥（Na_2SO_4）和过滤. 蒸发滤液，并通过硅胶（乙酸乙酯/己烷 9: 1）柱型色谱提纯该粗产品，得到浅黄色油状的(RS)-8-（二氢苊-1-基）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸烷（50毫克、参看实施例20）和浅棕色泡沫状的 8-（二氢苊-1-基）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4 醇（127 毫克），将其在搅拌下溶解在3N 的MeOH-HCl（0.5毫升）中并用二乙醚（15毫升）处理. 1小时后，将该固体滤出，得到所希望的淡黄色固体的产物（128毫克，55%），熔点196℃和MS: m/e=385.3（M+H⁺）.

首先用溴化钠还原(RS)-8-(苊-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2,4-二酮（参看实施例21），之后按照此实施例描述的那样用氢化锂铝还原，观察到较好的产率.

实施例 17

8-(2,3-二氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）（非对映异构体的混合物）

按照实施例ag和16的通用方法由(RS)-N-[4-氰基-1-(2,3-二氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)哌啶-4-基]-N-苯基-乙酰胺制备淡棕色固体的标题化合物，熔点197℃（分解）和MS: m/e=399.4（M+H⁺）.

实施例 18

8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-

螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）（非对映异构体的混合物）

按照实施例 16 的通用方法由（1RS, 3aRS）-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2, 4-二酮制备白色固体的标题化合物，熔点 195℃和 MS: m/e = 403.4（$M+H^+$）.

实施例 19

（RS）-8-二氢苊-1-基 -1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5] 癸基盐酸盐（1:1）

用二乙醚（5 毫升）处理在 3 当量 MeOH-HCl（0.2 毫升）中的(RS)-8-苊-1-基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸烷的搅拌溶液（50 毫克/参看实施例 16）. 1 小时后，将该固体滤出，得到所希望的淡棕色固体的产物，熔点 195℃和 MS: m/e = 369.4（$M+H^+$）.

实施例 20

（RS）-8-二氢苊-1-基）-1-苯基-1，8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐（1:1.4）

在室温下将 8- 二氢苊-1-基)-1-苯基-1, 8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇（0.25g, 0.65 毫摩尔; 非对映异构体的混合物）、4-甲基吗啉-4-氧化物（176 毫克，1.3 摩尔）、四-正-丙基铵-过钌酸盐（22.8 克，0.065 毫摩尔）和粉化的分子筛（4A，0.5 克）于二氯甲烷（10 毫升）中的混合物搅拌 1 小时. 将该反应混合物过滤、蒸发和通过硅胶（乙酸乙酯）柱色谱提纯，得到一种油（150 毫克），将其在搅拌下溶解在 3 当量 MeOH-HCl（1 毫升）中并用二乙醚（50 毫升）处理. 2 小时后，将该固体滤出，得到所希望的淡棕色固体的产物（150 毫克，53％），熔点 174℃和 MS: m/e = 383.3（$M+H^+$）.

实施例 21

（RS）-8-(二氢苊-1-基）-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐（1:1）（非对映异构体的混合物）

在室温下向 MeOH（5ml）中的(RS)-8-(苊-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-2，4-二酮（0.17g, 0.43 毫摩尔）的搅拌溶液中加入硼氢化钠（19 毫克, 0.5 毫摩尔），并连续搅拌 1.5 小时. 将该反应混合物倒入盐水（20 毫升）中，并用二氯甲烷（2×40 毫升）萃取. 将合并的有机层干燥（$MgSO_4$）和蒸发. 通过硅胶（二氯甲烷/甲醇 97.3）柱色谱提纯该粗产品，得到 170 毫克浅黄色泡沫，将其在搅拌下溶解在 3 当量的 MeOH-HCl（0.5 毫升）中并用二乙醚（15 毫升）处理. 3 小时后，将该固体滤出，得到所希望的淡棕色固体的产

物（103毫克，55%），熔点221℃和MS: m/e=399.4（M+H⁺）.

实施例22

8-双环[6.2.0]癸-9-基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐（1:1）（非对映异构体的混合物）

按照实施例20的通用方法由8-(双环[6.2.0]癸-9-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐（非对映异构体的混合物）制备淡棕色固体的标题化合物，熔点140℃（分解）和MS: m/e=367.2（M+H⁺）.

实施例23

8-（十氢-萘-2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-酮富马酸盐（1:1）（非对映异构体的混合物）

按照实施例20的通用方法氧化8-（十氢-萘-2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点219℃和MS: m/e=367.3(M+H⁺).

实施例24

8-环辛基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-酮富马酸盐（1: 1）

按照实施例20的通用方法氧化(RS)-8-环辛基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇，并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点197℃和MS: m/e=341.3（M+H⁺）.

实施例25

(3aRS,7aSR)-8-（八氢-茚-2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-酮富马酸盐（1: 1）

按照实施例20的通用方法氧化8-（八氢-茚-2-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点225℃和MS: m/e=353.4(M+H⁺).

实施例26

(1RS,3aRS)-8-（2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-酮富马酸盐（1: 1）

按照实施例20的通用方法氧化8-（2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基）-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合

物，熔点 144℃和 MS: m/e = 401.5（M+H⁺）.

实施例 27

8-环癸基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-酮富马酸盐（1: 1）

按照实施例 20 的通用方法氧化(RS)-8-环癸基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点 177℃和 MS: m/e = 369.4（M+H⁺）.

实施例 28

8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-酮富马酸盐（1: 1）

按照实施例 20 的通用方法氧化(RS)-8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），并用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点 185℃和 MS: m/e = 355.3（M+H⁺）.

实施例 29

(3aRS.7aSR)-8-(八氢-茚-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸基盐酸盐（1: 0.5）

按照实施例 1 的通用方法由顺-八氢-茚-2-酮和 1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺[4.5]癸烷制备淡黄色固体的标题化合物，熔点 264℃和 MS: m/e = 339.4（M+H⁺）.

实施例 30

8-环癸基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸基富马酸盐（1: 0.5）

按照实施例 1 的通用方法由环癸酮和 1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸烷制备白色固体的标题化合物，熔点 167℃和 MS: m/e = 355.5.4（M+H⁺）.

实施例 31

(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸基盐酸盐（1: 1）

将(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（0.3 毫摩尔）溶解在二甲基甲酰胺（15ml）中，加入氢化钠（1.2 毫摩尔），并在室温下搅拌 1 小时. 加入硫酸二甲酯（0.9 毫摩尔），并连续搅拌 5 小时. 用冰水（10 毫升）和饱和的碳酸氢钠（10 毫升）骤冷该混合物，并用二氯甲烷萃取 3 次. 合并有机相，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩. 通过硅胶（乙酸乙酯）色谱得到所希望的产物，该产物是从乙醇中结晶的 HCl 盐. 55 毫克（44

%）无色固体(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸基盐酸盐(1:1)，熔点214-215℃和MS: m/e=371.4(M+H⁺)。

实施例32

8-(反-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(1:1)

按照实施例5的通用方法由(RS)-8-(反-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点237-238℃和MS: m/e=355.4(M+H⁺)。

实施例33

(R)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐(1:1)

将(1S,2R)-1-氨基-2-1,2-二氢化茚醇(0.05毫摩尔)溶解在四氢呋喃(2毫升)中，加入硼烷-二甲基硫化物(0.34毫摩尔)，并在室温下搅拌该混合物16小时.然后将8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮(0.5毫摩尔)溶解在四氢呋喃(4毫升)中的溶液慢慢加入到此混合物中.用甲醇(1毫升)和水(20毫升)骤冷该反应物，并用二氯甲烷萃取3次.合并有机相，用Na_2SO_4干燥并浓缩.通过硅胶(乙酸乙酯)色谱得到所希望的产物，该产物是从乙酸乙酯中结晶的HCl盐.20毫克(10%)无色固体的(R)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐(1:1)，熔点>250℃和MS: m/e=357.3(M+H⁺)。

实施例34

(S)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇盐酸盐(1:1)

按照实施例33的通用方法由8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮和(1R,2S)-1-氨基-2-1,2-二氢化茚醇制备标题化合物，熔点>250℃和MS: m/e=357.3(M+H⁺)。

实施例35

(RS)-8-(4-甲基-1,2-二氢化茚-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-酮盐酸盐(1:1)

按照实施例5的通用方法由(RS)-和(SR)-8[(RS)-(4-甲基-1,2-二氢化茚

-2-基)]-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇的混合物制备标题化合物，熔点>250℃和MS: m/e = 361.3（M+H⁺）.

实施例 36

8-(八氢-茚-2-基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸基盐酸盐（1: 2）（非对映异构体的混合物）

将实施例 13 的产物（130 克）溶解在 10 毫升的干燥 DMF 中，并在室温下加入 75 毫克的氢化钠（50%的矿物油中）. 将该反应混合物搅拌 1 小时，之后，加入 100 毫升的硫酸二甲酯. 连续搅拌 24 小时，然后加入冰冷的 1 当量的盐酸骤冷该反应混合物. 用乙醚萃取水层两次，并丢弃萃取液. 然后用 2 当量的氢氧化钠溶液碱化水层，并用乙酸乙酯萃取 3 次. 用水和盐水冲洗该合并的有机萃取物，浓缩和经过制备型薄层色谱得到清澈油状的游离碱（60 毫克），静置时结晶. 在标准条件下调制形成标题化合物的盐酸盐，m/z = 369[M+H].

实施例 37

8-(八氢-茚-2-基)-环己基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1: 2）（非对映异构体的混合物）

将实施例 13 的产物（50 克）溶解在 150 毫升的甲醇中，并加入 50 毫克的氧化铂. 在室温下于 20 大气压的氢气中氢化该混合物 38 小时，然后将反应混合物过滤，并蒸发掉溶剂. 经过制备型薄层色谱提纯残余物，得到浅黄色固体（15 毫克）的游离碱. 在标准条件下调制形成标题化合物的盐酸盐，m/z = 361[M+H].

实施例 38

(RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-4-苯基-1-硫代-4,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸基富马酸盐（1: 2）

将顺-(4-异丙基-环己基)-哌啶-4-酮（224 毫克）溶解在 15 毫升的二氯甲烷中，并在氩气中加入 139 毫升的 N-苯基-2-氨基乙硫醇. 将反应混合物冷却到 0℃，并加入 630 毫升的三氟化硼-二乙醚-络合物（新蒸馏的）. 1 小时之后，用 1 毫升的氯化铵水溶液骤停该反应物. 用二氯甲烷和乙醚萃取水层两次，用硫酸钠干燥萃取物. 蒸发溶剂得到黄色油，其通过制备型薄层色谱提纯得到标题混合物（72 毫克），将其在标准条件下转化为富马酸盐. 熔点 175-176℃和 MS: m/e = 359[M+H]⁺.

实施例 39

8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-3-烯-3,4-二羧酸二甲酯盐酸盐（1: 1.33）

在 0℃用（三甲基甲硅烷基）甲基三氟甲烷磺酸盐（792 毫克，3.35 毫摩尔）处理[1-(顺-4-异丙基-环己基)-亚哌啶-4-基]苯基胺（1.00 克，3.35 毫摩尔）. 加入 1,2-二甲氧基乙烷（35 毫升）和乙炔二羧酸二甲酯（2.38 克，16.8 毫摩尔），接着加入氟化铯（509 毫克，3.35 毫摩尔），并在室温下搅拌该反应混合物 40 小时. 蒸发掉溶剂，在乙酸乙酯中吸收该残余物，并用水萃取. 用 Na_2SO_4 干燥有机相并浓缩. 通过硅胶（己烷/乙酸乙酯 8: 1）色谱，接着通过薄层色谱（甲苯/乙酸乙酯 10: 1）得到所希望的产物，该产物是以 HCl 盐形式从乙醚中沉淀出来的. 46 毫克（2.7%）白色固体(8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-3-烯-3,4-二羧酸二甲酯盐酸盐（1: 1.33），熔点>200℃和 MS: m/e = 455.5（$M+H^+$）.

实施例 40

(RS)-和(SR)-(2RS,4aSR,8aRS)-8-(十氢-萘-2-基)-4-羟基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2-酮盐酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例 21 的通用方法由(2RS,4aSR,8aRS)-8-(十氢-萘-2-基)-4-羟基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2,4-二酮制备标题化合物，熔点>166℃（分解）和 MS: m/e = 383.3（$M+H^+$）.

实施例 41

(RS)-和(SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-十氢-萘-2-基]-1-苯基-1,8-二氮杂-螺 [4.5]癸-4-醇盐酸盐（1:1）的混合物

按照实施例 16 的通用方法由(RS)-和(SR)-(2RS,4aSR,8aRS)-8-(十氢-萘-2-基)-4-羟基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2-二酮制备标题化合物，熔点>250℃（分解）和 MS: m/e = 369.4（$M+H^+$）.

实施例 42

(2RS,4aSR,8aRS)-8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-酮盐酸盐（1: 1）

按照实施例 5 的通用方法由(RS)-和(SR)-8-[(2RS,4aSR,8aRS)-十氢-萘-2-基]-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇制备标题化合物，熔点 250-

251℃和MS: m/e=367.3（$M+H^+$）.

实施例43

(RS)-和(SR)-8-[(1RS,3aSR)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基]-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇富马酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例 17 的通用方法由(1RS,3aSR)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2,4-二酮和接下来形成富马酸盐，制备浅棕色固体标题化合物，熔点205℃和MS: m/e=403.5（$M+H^+$）.

按照制备(1RS,3aSR)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2,4-二酮描述的方法由(1RS,3aSR)-1-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮制备(1RS,3aSR)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-2,4-二酮.

实施例44

(RS)-和(SR)-8-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基]-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸烷富马酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例 31 的通用方法甲基化(RS)-和(SR)-8-(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇的混合物，和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到浅棕色固体的标题化合物，熔点206℃和MS: m/e=417.3（$M+H^+$）.

实施例45

(RS)-和(SR)-8-[(RS)-苊-1-基]-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸烷富马酸盐（1: 1）的混合物

按照实施例 31 的通用方法甲基化(RS)-和(SR)-8-(苊-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇的混合物，和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到浅棕色固体的标题化合物，熔点208℃和MS: m/e=399.4（$M+H^+$）.

实施例46

(RS)-8-环癸基-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸基盐酸盐（1: 2）

按照实施例31的通用方法甲基化(RS)-8-环癸基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到白色固体的标题化合物，熔点170℃（分解）和MS: m/e=385.4（$M+H^+$）.

实施例47

(RS)-8-环辛基-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸烷盐酸盐（1:1.5）

按照实施例31的通用方法甲基化(RS)-8-环辛基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到白色固体的标题化合物，熔点160℃（分解）和MS: m/e=357.3（$M+H^+$）.

实施例48

8-双环[6.2.0]癸-9-基-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸烷盐酸盐（1: 1）（非对映异构体的混合物，在C1和C8上有顺式双环癸烷部分的构型）

按照实施例31的通用方法甲基化8-(双环[6.2.0]癸-9-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物，在C1和C8上有顺式双环癸烷部分的构型），和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到白色固体的标题化合物，熔点170℃（分解）和MS: m/e=383.3（$M+H^+$）.

实施例49

(RS)-8-环壬基-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸烷富马酸盐（1: 1）

按照实施例31的通用方法甲基化(RS)-8-环壬基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-4-醇，和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到淡棕色固体的标题化合物，熔点196℃（分解）和MS: m/e=371.3（$M+H^+$）.

实施例50

8-(十氢-萘-2-基)-4-甲氧基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸烷富马酸盐（1: 1）（非对映异构体的混合物）

按照实施例31的通用方法甲基化8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺[4.5]癸-4-醇（非对映异构体的混合物），和用二乙醚中的马酸形成富马酸盐，得到白色固体的标题化合物，熔点260℃（分解）和MS: m/e=383.3（$M+H^+$）.

实施例 51

(3RS,4SR)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-3,4-二羧酸二甲酯盐酸盐（1: 1）

按照实施例 39 的通用方法由[1-(顺-4-异丙基-环己基)-亚哌啶-4-基]苯胺和二甲基富马酸盐制备标题化合物，MS: m/e = 457.5（$M+H^+$）.

实施例 52

(3RS,4RS)-8-(顺-4-异丙基-环己基)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-3,4-二羧酸二甲酯盐酸盐（1: 1）

按照实施例 39 的通用方法由[1-(顺-4-异丙基-环己基)-亚哌啶-4-基]苯基胺和二甲基富马酸盐制备标题化合物，熔点>200℃和 MS: m/e = 457.5（$M+H^+$）.

实施例 53

8-(顺-4-异丙基-环己基)-3,4-二苯基-1-噁-2,4,8-三氮杂- 螺 [4.5]癸-2-烯盐酸盐（1: 1）

在室温下将[1-(顺-4-异丙基-环己基)-亚哌啶-4-基]苯胺（1.20 克，4.00 毫摩尔）、苯氧肪酰氯（2.25 克，8.00 毫摩尔）和三乙胺（810 毫克，8.00 毫摩尔）于 70 毫升四氢呋喃中搅拌 24 小时. 蒸发掉溶剂，用二氯甲烷吸收残余物，并用水萃取. 用 $MgSO_4$ 干燥有机相并浓缩. 通过硅胶（己烷/乙酸乙酯 9:1）色谱，接着从二异丙醚中重结晶，得到 40 毫克（2.4%）所希望的无色结晶产物，熔点 = 131℃和 MS: m/e = 418.4（$M+H^+$）. 该产物是以 HCl 盐形式从酯/二噁烷中沉淀出来的.

中间体的合成

实施例 aa

(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇

将(RS)-8-苄基-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇（7.8 毫摩尔）溶解在甲醇（100 毫升）和乙酸乙酯中（100 毫升）. 加入钯/碳（10%，0.2 克），并在室温和常压下将该混合物氢化. 过滤和蒸发得到所希望的产物. 1.8 克（99%）的淡棕色固体(RS)-1-苯基-1,8-二氮杂- 螺 [4.5]癸-4-醇，熔点 141-144℃和 MS: m/e = 232(M^+).

实施例 ab

(RS)-N-(二氢苊-1-基)-4-氰基-哌啶-4-基)-N-苯基-乙酰胺

在室温下向二氯甲烷(150毫升)中的吡啶(4.5毫升,55.5毫摩尔)、乙酰氯(2毫升,27.7毫摩尔)和DMAP(20毫克)的搅拌混合物中滴加入到二氯甲烷(100毫升)中的(RS)-4-苯基氨基-1-(二氢苊-1-基)-哌啶-4-腈(4.9克,13.9毫摩尔)的溶液中 . 21小时之后,将反应混合物倒入饱和的$NaHCO_3$(100毫升)中,并分离该层. 用二氯甲烷(150毫升)萃取水相,用饱和的$NaHCO_3$(100毫升)、盐水(100毫升)冲洗合并的有机层,干燥($MgSO_4$)和蒸发. 通过硅胶(乙酸乙酯/己烷4:1)柱色谱提纯该粗产物,除了得到1.49克(RS)-4-苯基氨基-1-(苊-1-基)-哌啶-4-腈(1.49,30%)外,还得到浅棕色泡沫状的所希望的产物(2.9克,53%),MS: m/e=396.2($M+H^+$).

实施例ac

(RS)-N-[4-氰基-1-(2,3-二氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-基]-N-苯基-乙酰胺

按照实施例 ab 的通用方法由(RS)-4-苯基氨基-1-(2,3-二氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-腈制备淡棕色泡沫状的标题化合物,MS: m/e=410.4($M+H^+$).

实施例ad

(1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮和(1RS,3aSR)-1-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮

在75℃下向(RS)-2,3,3a,4,5,6-六氢-非那烯(phenalen)-1-酮(3.53克,19.0毫摩尔)、羟基胺盐酸盐(2.2克,32.0毫摩尔)和水(14毫升)的搅拌混合物中滴加MeOH(18毫升),之后加入乙酸钠(6.7克,49.9毫摩尔)溶于水(13毫升)中的溶液. 连续搅拌1.5小时以上,加入水(13毫升),并在冷却(冰浴)后通过过滤收集该固体. 在真空中干燥之后,将此粗产物溶解在3.5当量的NH_3/MeOH(160毫升)中,并在室温下通过阮内镍(2.9克,用MeOH冲洗)氢化65小时. 过滤掉催化剂,在真空中蒸发溶液得到绿色油(3.52克),将其溶解在乙醇(36.5毫升)中. 将加入溶于水(13毫升)中的碳酸钾(0.26克,1.9毫摩尔)和1-乙基-1-甲基-4-氧-哌啶鎓碘化物(7.0克,26.2毫摩尔),将该混合物回流45分钟. 将该反应混合物倒入3当量的氢氧

化钠溶液（160毫升）中，并用乙酸乙酯（2×300毫升）萃取。将合并的有机层干燥（$MaSO_4$）和蒸发。通过硅胶（甲苯/乙酸乙酯9: 1）柱作充分色谱分离，得到(1RS, 3aRS)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮（2.37 克，47％）和(1RS, 3aSR)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮（1.97 克，39％）。两种化合物都是淡黄色的油体，MS: m/e = 269（M^+）。

实施例 ae

(1RS, 3aRS)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-4-苯基氨基-哌啶-4-腈

将(1RS, 3aRS)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-酮（2.62 克，9.7 毫摩尔）溶解在乙酸（12 毫升）中。加入苯胺（0.97 毫升，10.6 毫摩尔）和三甲基甲硅烷基氰化物（1.2 毫升，9.7 毫摩尔），并在室温下搅拌该混合物 3 小时。将该反应混合物倒入冰冷的氨水溶液（40 毫升）中，用二氯甲烷（2×200 毫升）和盐水（150 毫升）萃取。将合并的有机层合并，用硫酸镁干燥并浓缩。从二乙醚/己烷中结晶，得到淡黄色固体(1RS, 3aRS)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-4-苯基氨基-哌啶-4-腈（3.1 克，86％），熔点 142℃和 MS: m/e = 372.4（$M+H^+$）。

实施例 af

(1RS, 3aRS)-N-[4-氰基-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-基]-N-苯基-乙酰胺

按照实施例 ab 的通用方法由(1RS, 3aRS)-1-(2, 3, 3a, 4, 5, 6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-4-苯基氨基-哌啶-4-腈制备淡棕色泡沫状的标题化合物，MS: m/e = 410.4（$M+H^+$）。

实施例 ag

(RS)-8-(苊-1-基)-1-苯基-1, 8-二氮杂- 螺[4.5]癸-2, 4-二酮

在-78℃下向(RS)-N-(1-苊-1-基-氰基-哌啶-4-基)-N-苯基-乙酰胺(1.47 克，3.7 毫摩尔）溶于 THF（75 毫升）的搅拌溶液中滴加新制备的于 THF（25 毫升）中的 LDA（4.6 毫摩尔）溶液。在-78℃下连续搅拌 1 小时，并在室温下连续搅拌 2 小时，将此反应混合物倒入冰冷的盐水（100 毫升）中，并用乙酸乙酯（2×200 毫升）萃取。将该合并的有机层用盐水（100 毫升）冲洗、干燥

($MgSO_4$)和蒸发，得到黄色泡沫(1.49克)．在回流条件下将溶解在MeOH(100毫升)和1当量的HCl(30毫升)中的搅拌溶液煮沸1小时并蒸发．向残余物中加入1当量的NaOH(30毫升)和饱和的$NaHCO_3$(30毫升)．用二氯甲烷(2×200毫升)萃取此水溶液，用盐水(70毫升)冲洗，干燥($MgSO_4$)和蒸发．通过硅胶(二氯甲烷/甲醇30: 1)柱色谱提纯粗产物，得到所希望的淡棕色泡沫状的产物(0.68克，46%)，MS: m/e = 397.3 ($M+H^+$)．

实施例ah

(1RS,3aRS)-8-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-1-苯基-1,8-二氮杂-螺旋[4.5]癸-2,4-二酮

按照实施例ag的通用方法由(1RS,3aRS)-N-[4-氰基-1-(2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-非那烯(phenalen)-1-基)-哌啶-4-基]-N-苯基-乙酰胺制备淡黄色泡沫状的标题化合物，MS: m/e = 415.4 ($M+H^+$)．

实施例ai

1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷

按照实施例aa的通用方法由8-苄基-1-苯基-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷制备黄色油状的标题化合物，MS: m/e = 217.3 ($M+H^+$)．

实施例aj

顺-(4-(2-甲基-乙基)-环己基)-哌啶-4-酮

将顺-4-(2-甲基-乙基)-环己基-胺盐酸盐(60.7克)溶解在乙醇(725毫升)中．加入溶解在水(240毫升)中的碳酸钾(51.8克)和1-乙基-1-甲基-4-氧-哌啶鎓碘化物(126.6克)，并将该混合物回流1小时．将该混合物浓缩并用二氯甲烷萃取3次．用碳酸氢盐水溶液和水冲洗合并的有机层，干燥($MgSO_4$)和蒸发．经过硅胶(环己烷/乙酸乙酯17: 3)过滤，得到69.7克的黄色油，将其蒸馏，得到淡黄色油状的标题化合物(75%)，沸点111℃/0.45毫巴; m/z = 223[$M^{+\bullet}$]．

实施例ak

顺-[1-(4-异丙基-环己基)-亚哌啶-4-基]苯胺

在室温下在100毫升的戊烷中将顺-1-(4-异丙基-环己基)-哌啶-4-酮(5.0克，23.4毫摩尔)、苯胺(3.3克，35.3毫摩尔)和分子筛(20克，4A)搅拌6天．过滤出分子筛，蒸发掉溶剂．不需要任何进一步的提纯可以使用该粗

产物.

实施例 a1

(2RS,4aSR,8aRS)-8-(十氢-萘-2-基)-1-苯基-1,8-二氮杂－ 螺 [4.5]癸-2,4-二酮盐酸盐（1: 1）

按照在 Van Parys,Marc 等人，比利时化学协会公报(1981),90(7),749-55 描述的通用方法由(2RS,4aSR,8aRS)-十氢-萘-2-基胺制备标题化合物，熔点 >250℃（分解）和 MS: m/e = 381.3（$M+H^+$）.

实施例 A

以通常的方法制备下列组合物的片剂:

	毫克/片
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
片剂重量	100

实施例 B

制造下列组合物的胶囊:

	毫克/胶囊
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石粉	5
胶囊充填重量	200

首先将活性物质、乳糖和玉米淀粉在混合器中混合，然后在粉碎机中混合. 将该混合物重新送回混合器中，加入滑石粉并完全混合. 将该混合物通过机器充填到硬质胶囊中.

实施例 C

制造下列组合物的栓剂:

	毫克/栓剂
活性物质	15
栓剂物质	1285
总重量	1300

在玻璃-或钢容器中将栓剂物质熔化，完全混合并冷却到45℃．立即将细粉状的活性物质加入其中并搅拌，直到它完全分散．将混合物倒入适合尺寸的栓剂模型中，接着冷却，然后将栓剂从模型中取出并分别用蜡纸或金属箔包装．