



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101842377 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 01

(21) 申请号 200880114154. 6

(22) 申请日 2008. 10. 29

(30) 优先权数据

11/930, 606 2007. 10. 31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 04. 30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/081579 2008. 10. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/058859 EN 2009. 05. 07

(73) 专利权人 疟疾药物投资公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 J·L·韦纳斯特罗姆 Y·董

S·A·查曼 S·威特林 J·乔列特

D·J·克里克 X·王

K·斯里拉加万 L·周 H·马蒂勒

W·N·查曼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 493/10(2006. 01)

A61K 31/343(2006. 01)

A61K 31/4525(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 33/06(2006. 01)

A61K 31/553(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/541(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20040039008 A1, 2004. 02. 26, 全文.

审查员 冯伟

权利要求书2页 说明书36页

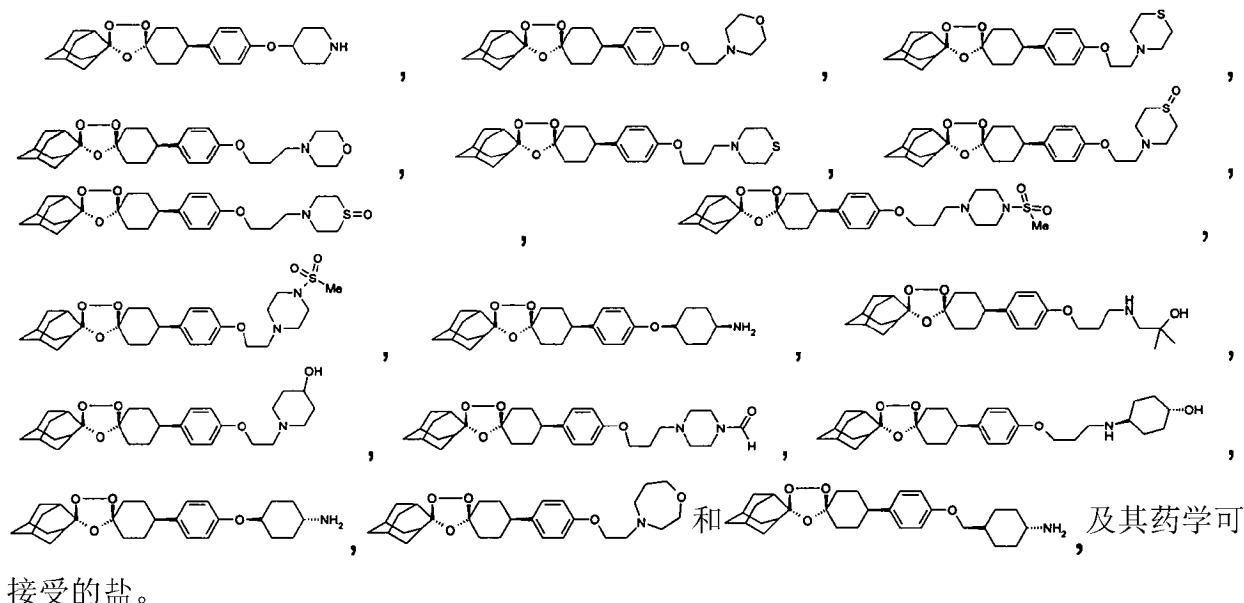
(54) 发明名称

二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷抗疟药

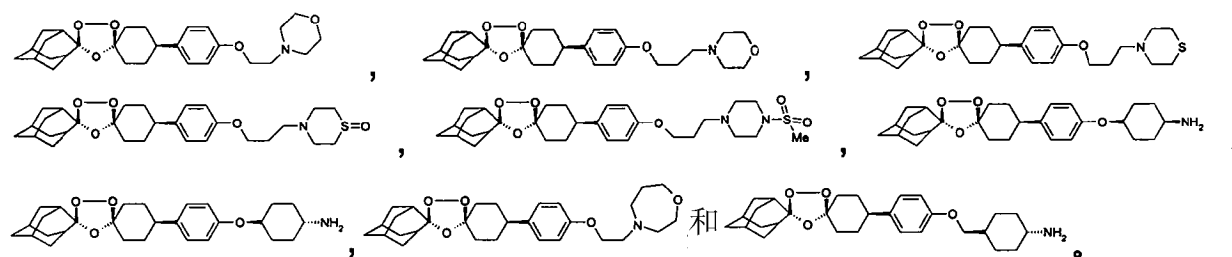
(57) 摘要

描述了使用螺或二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷治疗疟疾、血吸虫病和癌症的手段和方法。优选的 1,2,4- 三氧杂环戊烷类包括在三氧杂环戊烷基团的一侧的螺金刚烷基和在 三氧杂环戊烷基团另一侧的螺环己基。与青蒿素半合成衍生物相比,本发明的化合物结构简单、易于合成、无毒,并且有效抗疟疾寄生虫。本发明的化合物令人意外地提供了疟疾的单剂量治愈和对疟疾的预防活性。这些化合物还对血吸虫病和癌症具有活性。

1. 二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷,选自



2. 权利要求 1 的二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷,选自



3. 权利要求 1 或 2 的二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷, 作为药学上有效的盐。

4. 权利要求3的二螺1,2,4-三氧杂环戊烷,其中所述的盐选自乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。

5. 权利要求 3 的二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷, 其中所述二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷为顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐。

6. 药物组合物, 包含权利要求 1-5 中任一项的二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷和药学可接受的载体。

7. 权利要求1-5任一项的二螺1,2,4-三氧杂环戊烷用于制备药物的用途,所述药物用于降低疟疾发病率或治疗疟疾。

8. 权利要求 7 的用途, 其中将所述三氧杂环戊烷作为单剂量给药。

9. 权利要求 8 的用途, 其中在接触疟疾之前或之后给予所述三氧杂环戊烷。

10. 权利要求 8 的用途,其中要给予的三氧杂环戊烷在约 0.5-5.0mg/kg 的剂量范围。

11. 权利要求 7 的用途, 其中将所述三氧杂环戊烷以约 0.1-1000mg/kg/ 天的剂量范围

给予一次以上。

12. 权利要求 10 的用途,其中给予约 1-100 mg/kg/ 天的剂量范围的三氧杂环戊烷。

13. 权利要求 7 的用途,其中所述盐选自乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。

14. 权利要求 10 的用途,其中将所述三氧杂环戊烷与作为联合疗法部分的另一种抗疟药一起给药。

15. 权利要求 8 的用途,其中口服给予所述三氧杂环戊烷。

16. 用于预防和治疗疟疾的组合物的制备方法,包括:混合预防疟疾或治疗疟疾有效量的权利要求 1-5 任一项的二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷与药学可接受的载体。

二螺 1,2,4- 三氧杂环戊烷抗疟药

发明领域

[0001] 本发明涉及治疗疟疾的组合物和方法。本发明特别涉及包括二螺三氧杂环戊烷类 (dispirotrioxolanes) 的药物组合物及其使用和制备方法。

[0002] 发明背景

[0003] 疟疾是急性和通常为慢性的传染病,由红细胞中原生动物寄生虫的存在所致。疟疾由疟原虫属 (Plasmodium) 单细胞寄生虫所致,其通过雌性蚊子的叮咬而在人与人之间传播。

[0004] 虽然疟疾曾经在北美和世界上其它温带区域流行,但目前它主要出现在热带和亚热带国家。每年 4 亿至 6 亿人感染该疾病,150 万至 270 万人死于该疾病。

[0005] 通常疟疾由疟原虫属原生动物寄生虫中的四种引起,包括间日疟原虫 (Plasmodium vivax)、恶性疟原虫 (Plasmodium falciparum)、三日疟原虫 (Plasmodium malariae) 和卵形疟原虫 (Plasmodium ovale)。在这四种中,恶性疟原虫最为危险,占有疟疾临床病例的一半和由该疾病导致的死亡的 90%。

[0006] 疟疾的传播起始于雌性蚊子叮咬已感染疟疾寄生虫的人之时。当受感染的蚊子叮咬另一个人时,蚊子唾液中的子孢子转移至血液中,然后行进至肝脏。在肝脏中,子孢子快速分裂,然后进入血流,在血流中侵袭红细胞。在这些血细胞内部,裂殖子快速繁殖,直至它们导致红细胞破裂,将新一代裂殖子释放入血流中,然后感染其它红细胞。

[0007] 与疟疾相关的症状一般与红细胞破裂有关。红细胞的破坏使废物、毒素和其它碎片溢出进入血液。这然后导致强烈的发烧,发烧可能使受感染的个体疲惫和卧床不起。与重复感染和 / 或恶性疟原虫感染有关的更严重的症状包括贫血、严重头痛、惊厥、谵妄,和某些情况下的死亡。

[0008] 由于疟疾寄生虫形成耐药性的能力,因此疟疾的治疗一直特别困难。奎宁,一种从南美金鸡纳树的树皮中提取的抗疟化合物,是现有的最古老和最有效的药物之一。奎宁的不足是它作用短,并且难以防止疾病复发。而且,奎宁与从头晕至耳聋范围内的副作用有关。

[0009] 氯喹是一种类似于奎宁的合成化学物质。由于它有效、容易制备和一般不具有副作用,因而它在 20 世纪 40 年代被开发出之时成为针对疟疾的药物选择。但是,在过去的几十年中,世界上许多地区的疟疾寄生虫已对氯喹产生耐药性。

[0010] 甲氟喹是另一种已用于疟疾治疗的奎宁的合成类似物。但疟疾寄生虫也已对甲氟喹产生耐药性。甲氟喹还与某些患者的不期望的中枢神经副作用,包括幻觉和逼真的梦魇有关。

[0011] 抗叶酸药通过抑制疟疾寄生虫的繁殖而对其有效。虽然寄生虫也已对抗叶酸药产生耐药性,但该药物仍然可以有效地与其它类型的抗疟药联合应用。但是,治疗疟疾中使用联合疗法有不方便和昂贵的缺陷。

[0012] 在疟疾治疗中更近的发展包括使用过氧化物官能团,例如药物青蒿素,它含有独特的 1,2,4- 三氧杂环戊烷药效团。认为青蒿素的抗疟作用是由其与疟疾寄生虫中的游离血

红素分子反应,产生导致分子破坏的游离基所致。

[0013] 青蒿素 (qinghaosu), 一种天然存在的内过氧化物倍半萜内酯的发现 (Meshnick 等人, 1996; Vroman 等人, 1999; Dhingra 等人, 2000) 发起了大量的努力以阐明其作用的分子机理 (Jefford, 1997; Cumming 等人, 1997) 并鉴定新的抗疟过氧化物 (Dong 和 Vennerstrom, 2001)。已制备了许多合成 1,2,4-三噁烷、1,2,4,5-四噁烷和其它内过氧化物。

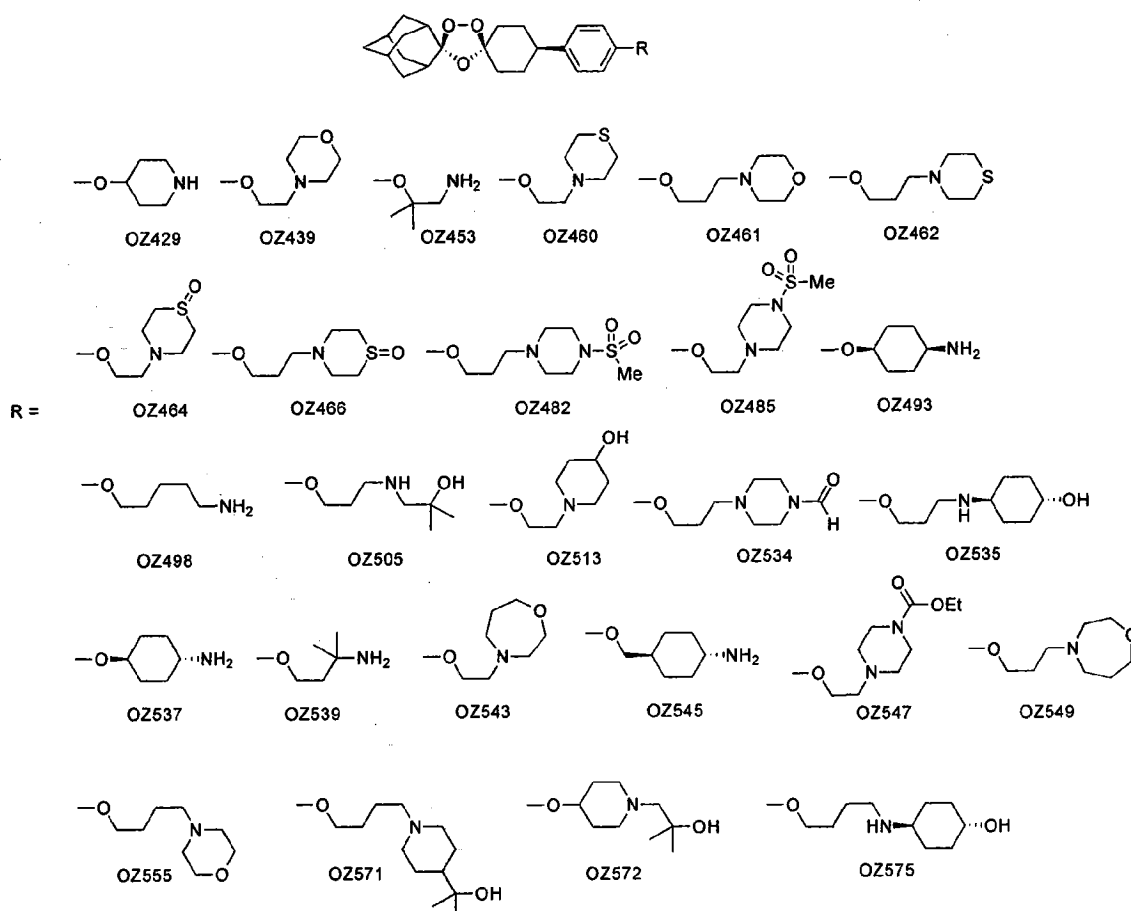
[0014] 虽然临床上有用的半合成青蒿素衍生物是快速作用和有效的抗疟药物,但它们具有几个缺点,包括复发、神经毒性 (Wesche 等人, 1994) 和代谢不稳定 (White, 1994)。这些化合物中的许多在体外相当具有活性,但大部分存在低口服活性的缺陷 (White, 1994; van Agtmael 等人, 1999)。虽然已制备了许多合成抗疟药 1,2,4-三噁烷 (Cumming 等人, 1996; Jefford, 1997), 但在现有技术中仍然需要鉴定新的过氧化物抗疟药,特别是易于合成、没有神经毒性和具有改善的药代动力学性质,如改善的稳定性、口服吸收等的抗疟药。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明描述了使用二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷类、其前体药物和类似物治疗疟疾的方法和组合物。除少数例外以外,本发明优选的三氧杂环戊烷类在环己基环上包含顺式-8'-苯基取代基。本发明的化合物属于下列三种结构类型之一:

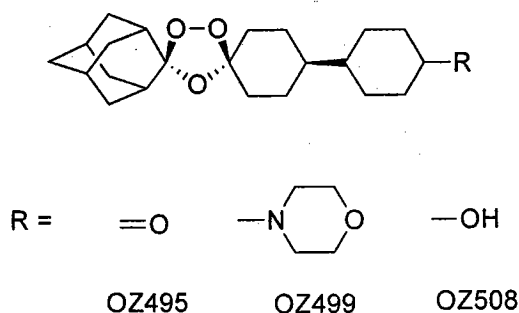
[0017] 第一类:

[0018]



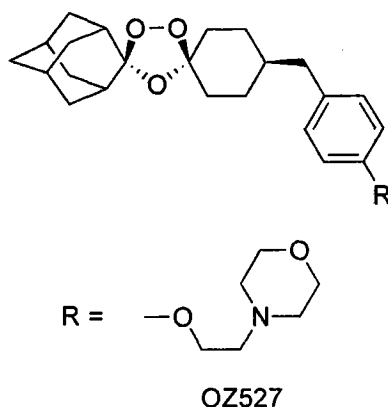
[0019] 第二类:

[0020]



[0021] 第三类：

[0022]



[0023] 本发明包括所述化合物的类似物、非手性、非手性非对映异构体、外消旋混合物和对映体形式。

[0024] 本发明的三氧杂环戊烷类对疟原虫属寄生虫具有极佳的功效和效力。此外，与预先合成的三氧杂环戊烷类相比，本发明的化合物显示了对疟疾的预防活性，并且在许多情况中提供了一个剂量有效性。此外，几种三氧杂环戊烷类适合于口服给药。此外，与青蒿素半合成衍生物相比，本发明的化合物结构简单、容易合成且不昂贵，并且可以单独或与其它抗疟药结合使用。

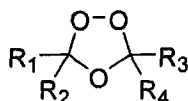
[0025] 优选实施方案的详细描述

[0026] 本发明涉及用于预防和治疗疟疾的螺和二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷类的研发。本发明基于在三氧杂环戊烷杂环一侧上具有特定取代基的三氧杂环戊烷类为三氧杂环戊烷环提供代谢和化学稳定性这一令人意外的发现，由此提供了更好的体内活性，尤其是就口服给药而言。不同于预先已知的三氧杂环戊烷类，本发明的化合物提供了令人意外的良好的抗疟疾预防性质和在许多情况中对该病的单剂量治愈作用。

[0027] 本文所用的术语“预防有效量”指有效抑制由疟疾寄生虫所致的感染和随后的疾病、减少其可能性或预防由疟疾寄生虫所致的感染和随后的疾病的本发明的化合物的浓度。同样地，术语“治疗有效量”指就以下方面而言有效治疗疟疾的化合物的浓度：即在标准小鼠疟疾模型中预防疟疾寄生虫的浓度增加、降低疟疾寄生虫的浓度，和/或“治愈”疟疾感染，这等同于感染后存活 30 天。

[0028] 在先申请中，本发明者披露了具有如下结构式的一些新颖的四取代的三氧杂环戊烷类：

[0029]

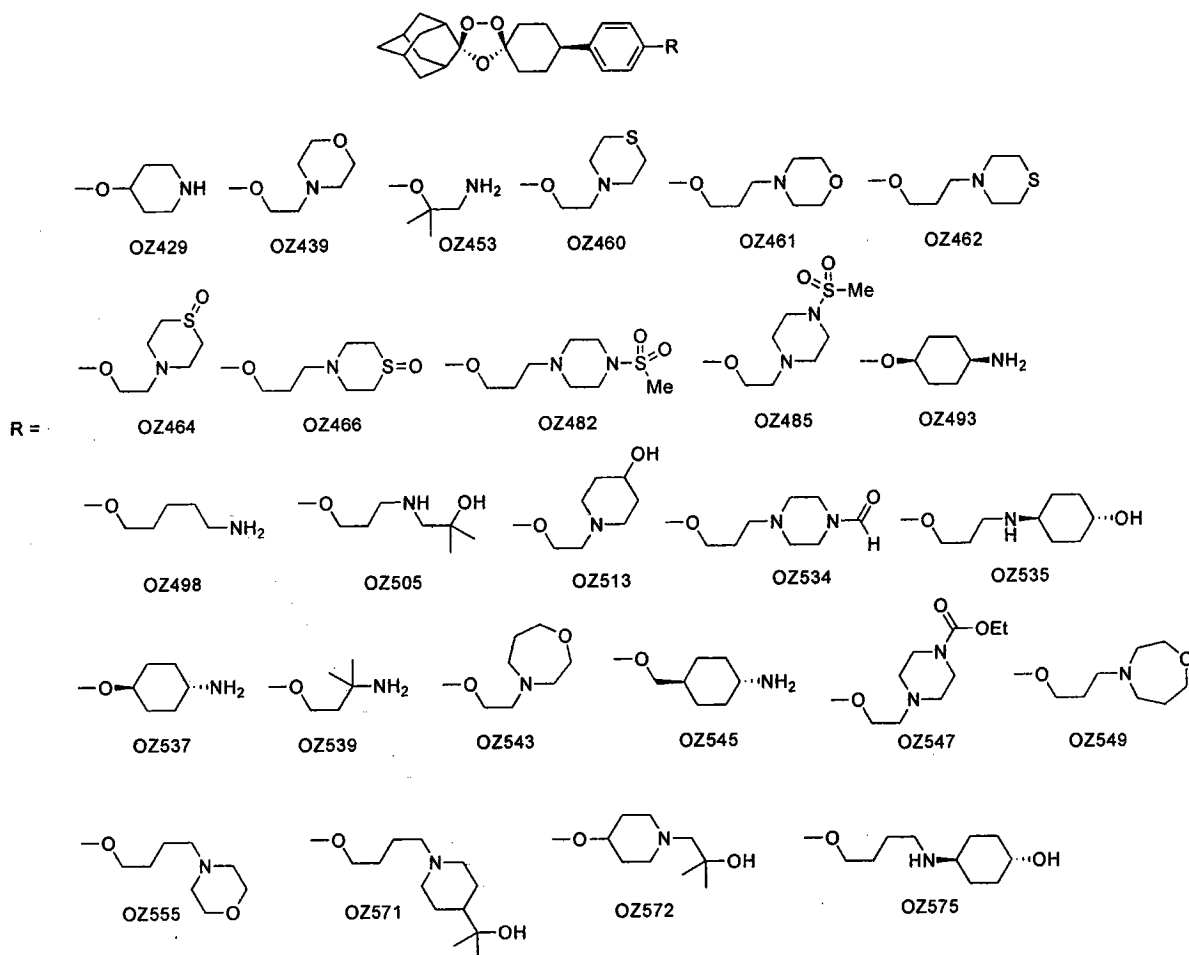


[0030] 其中 R_1, R_2, R_3 和 R_4 表示给三氧杂环戊烷环提供充分位阻, 以得到环化学和代谢稳定性的环系统、无环系统和官能团的组合。

[0031] 本发明的三氧杂环戊烷化合物是令人意外地稳定的并且发现提供令人意外的良好的抗疟疾活性。该结构的化合物是口服有活性的, 并且甚至发现一些有代表性的化合物使用单剂量治愈疟疾。此外, 本发明优选的化合物与预先披露的三氧杂环戊烷化合物相比具有改善的安全性。

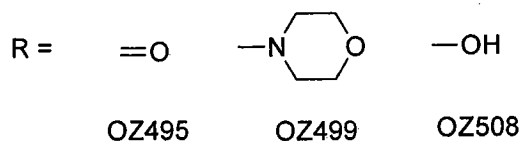
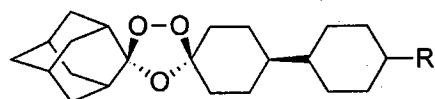
[0032] 在本发明的一个实施方案中, 化合物具有如下一般结构, 其中所列 R 基团主要结构如下。" OZ" (表示" 臭氧化物") 是在本申请其他部分中为便利起见使用的这些化合物的内部命名。

[0033]



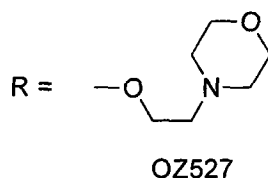
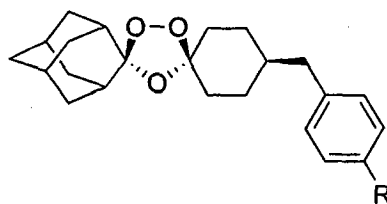
[0034] 在本发明的第二个实施方案中, 化合物具有如下结构:

[0035]



[0036] 在本发明的第三个实施方案中,化合物具有如下结构:

[0037]



[0038] 迄今为止鉴定的本发明优选化合物包括:

[0039] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ439);

[0040] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-吗啉基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ461);

[0041] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-硫吗啉基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ462);

[0042] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(1'-氧化(oxido)-4'-吗啉基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ466);

[0043] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-[4'-(甲基磺酰基)-1'-哌嗪基]丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ482);

[0044] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(顺式-4'-氨基环己氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ493);

[0045] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(4'-吗啉基)环己基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ499);

[0046] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(4'-羟基环己基)-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (OZ508);

[0047] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]甲基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ527);

[0048] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(反式-4'-氨基环己氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ537);

[0049] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(3'-氨基-3'-甲基丁氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ537);

基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ539) ;

[0050] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(四氢-1', 4'-氧氮杂~~革~~-4' (5' H)-基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ543) ;和

[0051] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[(反式-4'-氨基环己基)甲氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ545)。

[0052] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[4'-(4'-吗啉基)丁氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ555)。

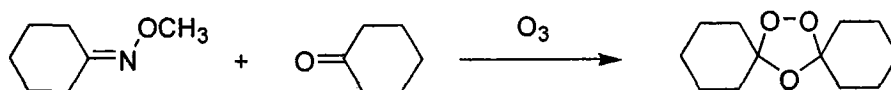
[0053] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[4'-[4'-(1'-羟基-1'-甲基乙基)-1'-哌啶基]丁氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ571)。

[0054] -顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[1'-(2'-羟基-2'-甲基丙基)-4'-哌啶基氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ572)。

[0055] 最优选的这些化合物是 OZ439, OZ466, OZ493, OZ527, OZ537, OZ539 和 OZ555, 因为发现它们在一些情况中使用单剂量治愈疟疾。

[0056] 这些螺和二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷类与青蒿素半合成衍生物相比的值得注意的特征在于其结构简单性和易于合成。例如,根据 Griesbaum 等人的方法 (1997a;1997b) 如下文对称二螺环己基三氧杂环戊烷示例的,在必需环烷酮衍生物存在下,通过共臭氧解环烷酮类的 O-甲基肼类容易地合成二螺三氧杂环戊烷类:

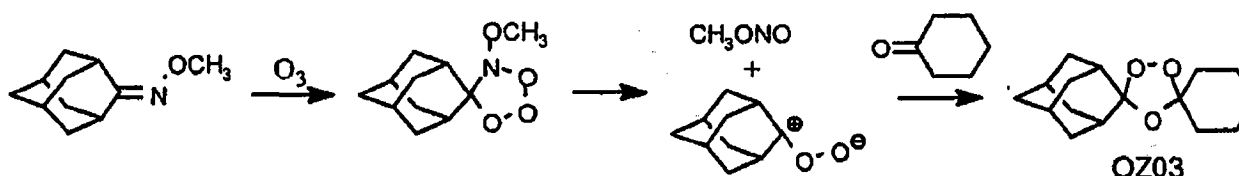
[0057]



[0058] 如果在共臭氧解反应中收率低,则收率可以在 O-甲基肼和酮被“翻转”时显著改善。这种新型方法提供了合成螺和二螺三氧杂环戊烷类独特便利的方法。肼醚路线相对于烯烃方法的优点包括方便的原料合成(肼醚相对四取代的烯烃)、更高的收率和通过对成对反应底物的正确选择而形成期望的三氧杂环戊烷类的选择性。该三氧杂环戊烷类可以通过结晶或急骤柱色谱法纯化。它们的结构和纯度可以通过分析 HPLC、¹H 和 ¹³C NMR、IR、熔点和元素分析来证实。

[0059] 认为从肼醚和酮形成三氧杂环戊烷是三步法。其顺序起始于将臭氧亲电加成到肼双键上,形成第一臭氧化物。第二,通过伴随的相对稳定的亚硝酸甲酯的逐出而部分导致非常不稳定的第一加合物碎片变成活性羰基氧化物。第三,采用酮使羰基氧化物经历 [3+2] 环加成,得到第二臭氧化物或 1,2,4-三氧杂环戊烷。仍待确定这是分步还是协同的重组过程。

[0060]



[0061] 大多数新的二螺三氧杂环戊烷类均含有螺金刚烷,并且可以通过在必需的环烷酮衍生物的存在下将金刚烷酮 O- 甲基肟共臭氧解而合成。优选的用于共臭氧解反应的反应溶剂为烃溶剂,如戊烷或环己烷;更大极性的溶剂趋于降低反应的收率。当酮不易溶于戊烷或环己烷时,可以使用混合溶剂(戊烷/二氯甲烷)或单独使用二氯甲烷。几种因素决定肟醚与酮的比率。在一些反应中,为了避免二过氧化物(1,2,4,5-四噁烷)形成,防止自二酮形成二臭氧化物,以及促进与易溶于戊烷的酮反应,使用过量的酮(2:1)。最普遍地,在发现合成阶段,特别是在酮不易溶于戊烷、昂贵或难以在反应后处理中除去的情况下,可以使用1:1的酮和肟醚的比率。在大规模三氧杂环戊烷合成中,可以使用1.5倍过量的肟醚,以实现酮到期望产物三氧杂环戊烷的更高转化,而不导致纯化问题。

[0062] 本发明的二螺三氧杂环戊烷组合物一般可以用于预防和治疗疟疾。将本发明三氧杂环戊烷组合物与药学可接受的载体一起给予。通常任意药学可接受的载体可以用于该目的,条件是该载体不会明显干扰本发明三氧杂环戊烷化合物的稳定性和生物利用度。

[0063] 本发明的三氧杂环戊烷可以有有效的药学可接受的形式给予温血动物,包括人和其它动物受试者,例如以局部、灌洗、口服、栓剂、肠胃外或可输注的剂型,以局部、含服、舌下或鼻喷雾,或者以任何其他有效递送药物的方式给予。优选将给药途径设计成最佳地将活性剂递送和/或定位于靶细胞。

[0064] 除了活性化合物,即三氧杂环戊烷类以外,本发明的药物组合物还可以含有适宜的赋形剂和助剂,它们利于将活性化合物加工成可以药用的制剂。口服剂型包括片剂、胶囊剂和颗粒剂。可以直肠给药的制剂包括栓剂。其它剂型包括用于肠胃外或口服给药的适宜的溶液,以及可以含服或舌下给药的组合物。

[0065] 本发明的药物制剂以本领域中其本身已知的方式制备。例如,该药物制剂可以通过常规混合、制粒、制糖衣丸、溶解、冻干方法制备。所使用的方法将最终取决于所用的活性成分的物理性质。

[0066] 具体而言,适宜的赋形剂为填充剂,如糖,例如乳糖,或蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇,纤维素制品和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙;以及粘合剂如淀粉、糊剂,使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮。如果需要,可以加入崩解剂,如上述的淀粉和羧甲基淀粉、交联聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,如藻酸钠。助剂为流动调节剂和润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇。口服剂型可以具有适宜的包衣提供,如果需要,该包衣可以耐胃液。

[0067] 为此目的可以使用浓的糖溶液,它可以任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产耐胃液的包衣,可以将适宜的纤维素制品如乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、染料和色素的溶液加入片剂包衣中,以鉴别或为了表征不同化合物剂量的组合。

[0068] 其它可以口服使用的药物制剂包括由明胶制备的推入契合的胶囊和由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制备的软的密封胶囊。该推入契合的胶囊可以含有颗粒形式的活性化合物,其可以混有填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂。在软胶囊中,优选将活性化合物溶解或悬浮在适宜的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外可以加入稳定剂。例如,可以直肠使用的可能的药物制剂包括由活

性化合物与栓剂基质的组合组成的栓剂。例如,适宜的栓剂基质为天然或合成的甘油三酯、链烷烃、聚乙二醇或高级链烷醇。此外,可以使用由活性化合物和基质的组合组成的明胶直肠胶囊。例如,可能的基质材料包括液体甘油三酯、聚乙二醇或链烷烃。

[0069] 用于肠胃外给药的适宜的配方包括可溶于水或可分散于水的形式的活性化合物的水溶液。此外,可以以适宜的油注射悬浮液给予活性化合物的悬浮液。适宜的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油,例如芝麻油,或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯。含水注射悬浮液可以含有增加悬浮液粘度的物质,例如包括羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和 / 或葡聚糖。这些组合物还可以包含助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。还可以将它们灭菌,例如通过截留细菌的滤器过滤,或者通过将灭菌剂加入组合物中。它们还可以制成可以在给药前溶解或悬浮在无菌水、盐水或其它注射介质中的无菌固体组合物的形式。

[0070] 除了与常规载体一起给药之外,还可以通过本领域技术人员已知的多种专用递送药物技术如便携式输液泵给予活性成分。

[0071] 本发明的三氧杂环戊烷组合物与药学可接受的载体一起以足以预防疟疾感染和 / 或治疗活跃感染的量给药。本发明的三氧杂环戊烷化合物即使在高剂量下也具有极低的毒性和低度副作用。该三氧杂环戊烷组合物的剂量范围将随多种因素,如用于预防还是治疗活跃感染、给药途径、给药方案等而改变。一般而言,三氧杂环戊烷的治疗剂量的范围可以为约 0.1-1000mg/kg/ 天,优选为约 1-100mg/kg/ 天。前述剂量可以作为单剂量给予或者可以分成多个剂量给予。就单剂量给药而言,可能的剂量范围在约 0.5-5.0mg/kg。然而,该剂量范围可以扩展至更高。

[0072] 可以将三氧杂环戊烷组合物每日给予一次至几次。对于疟疾预防而言,例如典型的给药方案(非单剂量治愈)可以是 2.0-1000mg/kg/ 周,从接触疟疾之前 1-2 周开始,直至接触后 1-2 周。

[0073] 本发明的螺和二螺三氧杂环戊烷类可以以任何药学有效的盐形式给药。这种盐在本领域中是众所周知的,包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐(异硫代硫酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。优选的盐为增加三氧杂环戊烷化合物的生物利用度这样的盐。这将取决于多种因素,包括三氧杂环戊烷的化学结构、掺入其中的载体和给药途径等。

[0074] 一般而言,优选给予本发明的化合物和其它抗疟药作为联合疗法的组成部分以预防耐药性。这种联合疗法在治疗疟疾中的有益性是本领域众所周知的。与抗疟药的联合疗法是同时应用两种或多种杀血吸虫药,它们在寄生虫中具有独立的作用模式和不同生化靶标。联合疗法的概念基于两种或多种药物的协同作用或累加潜能,以改善治疗效力,还可延缓对联合用药中各成分发生耐药性。目前抗疟药联合用药的实例包括青蒿素与氯喹和甲氟喹的联合用药和基于奎宁的与四环素和克林霉素的联合用药。预计将本发明的三氧杂环戊烷类与各种其它抗疟药联合给予,包括但不限于蒿甲醚、氯喹、甲氟喹、哌喹和咯萘啶。

[0075] 已发现本发明的螺和二螺三氧杂环戊烷类有效治疗血吸虫病。血吸虫病在热带和

亚热带地区的社会经济学和公共健康重要性方面位居第二,列在疟疾之后。该疾病是 74 个发展中国家的地方病,感染了超过 2 亿的农村农业和城市近郊地区的人。世界上估计 5 亿至 6 亿的人有患此疾病的危险。

[0076] 人血吸虫病的主要形式由五种水生扁虫或被称为裂体吸虫的血吸虫所致。这些物种之一是曼氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*),它已在非洲、东部地中海、加勒比海和南美的 53 个国家报道。该寄生虫通过接触受侵染的地表水而进入身体,主要是在从事农业和渔业的人中。该寄生虫一般在尾蚴期或幼虫期感染宿主。尾蚴一旦处在宿主体内便发育成成虫或血吸虫。

[0077] 目前对血吸虫病的治疗主要集中在预防,即防止宿主被尾蚴感染。现在,吡喹酮是最广泛使用的治疗血吸虫病的药物。虽然蒿甲醚表现出预防血吸虫病的活性,但它没有表现出任何抗成虫曼氏血吸虫的活性。

[0078] 已意外地发现本发明的螺和二螺三氧杂环戊烷类在以上述治疗疟疾寄生虫的剂量和方式给药时对尾蚴和成虫曼氏血吸虫、日本血吸虫 (*S. japonicum*) 具有活性。还认为本发明的三氧杂环戊烷类将对埃及血吸虫 (*S. haematobium*) 具有活性。本发明二螺三氧杂环戊烷类的优选剂量水平口服在约 100-200mg/kg/天。

[0079] 除三氧杂环戊烷类外,还可以将与载体成分相容的其它药物掺入载体。这种药物易于由本领域技术人员确定并且包括例如抗生素、其它抗疟药、消炎药等。

[0080] 应理解本发明不仅期望上述三氧杂环戊烷化合物本身的使用,还涵盖代谢成该化合物的它们的前药及其类似物和生物活性盐形式,以及提供相同药学结果的光学异构体的应用。

[0081] 提供以下实施例以示例而非限制本发明。因此,应理解可以对其进行多种配方改变,并且递送方法可以改变,它们仍在本发明的构思范围内。

[0082] 实施例 1

[0083] 抗疟活性

[0084] 1,2,4-三氧杂环戊烷类体外对恶性疟原虫 (*P. falciparum*) 的活性。体外筛选抗恶性疟原虫的氯喹抗性 K 1 和氯喹敏感性 NF54 株系的每种三氧杂环戊烷。

[0085] 1,2,4-三氧杂环戊烷类对体内伯氏鼠疟原虫 (*P. berghei*) 的活性。在单剂量体内筛选中,用溶于或混悬于标准混悬媒介物 (SSV) 中的三氧杂环戊烷类在感染后 1 天处理感染了 *P. berghei* ANKA 株系的 NMRI 小鼠 (5 只小鼠的组)。SSV 由 0.5% w/v 羧甲基纤维素、0.5% v/v 苄醇、0.4% v/v Tween 80 和 0.9% w/v 氯化钠的水溶液组成或由 0.5% 羟丙基甲基纤维素 0.4% v/s Tween 80 和 0.5% v/v 苄醇的水溶液组成。

[0086] 将三氧杂环戊烷类作为单一 po 30mg/kg 剂量给予。与未处理的对照组相比,根据感染后 3 天寄生虫血症减少百分比和存活时间测定抗疟疾活性。将感染后存活至 30 天视为在该模型中治愈。

[0087] 还包括抗疟药对照青蒿琥酯 (AS)、蒿甲醚 (AM)、氯喹 (CQ) 和甲氟喹 (MQ) 的对比数据。

[0088] 表 1

[0089] 三氧杂环戊烷类体外对恶性疟原虫和体内对伯氏鼠疟原虫的抗疟活性

[0090]

化合物	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性(%) 30mg/kg	存活(天数) 30mg/kg	治愈 30mg/kg
		SSV po	SSV po	SSV po
对照组	-----	0	6-7	-----
OZ429	0.52/1.3	99.97	27.8	4/5
OZ439	1.5/2.0	98	> 30	5/5
OZ453	0.66/1.1	> 99.9	24.0	3/5
OZ460	3.5/3.3	99	25.0	3/5
OZ461	2.8/2.8	99.8	> 30	5/5
OZ462	3.2/3.1	99.7	> 30	5/5
OZ464	3.5/3.3	99.8	> 30	5/5
OZ466	3.2/2.5	> 99.9	> 30	5/5
OZ482	4.2/4.3	99.9	> 30	5/5
OZ485	6.1/5.6	99.9	24.8	2/5
OZ493	1.1/2.1	99.7	> 30	5/5
OZ495	1.9/3.8	99.3	26.8	3/5
OZ498	1.6/2.5	99.0	24.8	2/5
OZ499	1.0/1.5	99.8	25.2	1/5
OZ505	2.1/1.9	99.7	27.4	4/5
OZ508	1.2/1.4	99.8	24.4	3/5
OZ513	1.1/0.82	99.9	21.0	1/5
OZ527	3.6/2.9	99.7	> 30	5/5
OZ534	2.1/1.7	99.8	22.8	1/5
OZ535	1.8/1.6	99.7	26.4	3/5

OZ537	2.1/2.4	99.9	> 30	5/5
OZ539	1.5/1.4	99.7	25.2	3/5
OZ543	1.3/2.2	99.6	> 30	5/5
OZ545	3.3/3.9	99.5	27.6	4/5
OZ547	3.9/7.9	99.7	24.8	3/5
OZ549	1.3/3.1	99.8	22.4	2/5
OZ555	1.7/1.5	> 99.9	> 30	5/5
OZ571	1.7/1.9	99.9	24.0	3/5
OZ572	1.2/1.4	99.9	30.0	4/5
OZ575	1.2/1.6	99.7	22.2	1/5
OZ277	1.0/0.91	99.7	8.0	0/5
OZ401	1.9/1.7	98	23.7	3/5
AS	1.3/1.6	92	9.0	0/5
AM	0.74/1.2	99.7	9.0	0/5
CQ	62/5.1	99.9	9.6	0/5
MQ	3.0/5.8	99.6	21.8	0/5

[0091] 表1中的数据显示了这些新颖的三氧杂环戊烷类在柏氏鼠疟原虫-感染的小鼠模型中令人意外的单剂量治愈特性。在这些实验中,在感染后24h口服给予30mg/kg单剂量的在媒介物SSV中的化合物。与OZ277(描述在本发明者在先的专利中)和所有对照组抗疟药相比,这些新颖的三氧杂环戊烷类治愈了1/5-5/5的感染小鼠。

[0092] OZ439, OZ461, OZ462, OZ464, OZ466, OZ482, OZ493, OZ527, OZ537和OZ555在所有5只其接受者中成功地治愈了该疾病。

[0093] 实施例2

[0094] 抗疟疾活性

[0095] 1,2,4-三氧杂环戊烷类体外对恶性疟原虫的活性。体外筛选抗恶性疟原虫的氯喹抗性K1和氯喹敏感性NF54株系的每种三氧杂环戊烷。

[0096] 1,2,4-三氧杂环戊烷类体内对柏氏鼠疟原虫的活性。在单剂量体内筛选中,用溶于或混悬于标准混悬媒介物(SSV)中的三氧杂环戊烷类在感染后1天处理感染了P. berghei ANKA株系的NMRI小鼠(5只小鼠的组)。SSV由0.5% w/v CMC、0.5% v/v 苄

醇、0.4% v/v Tween 80 和 0.9% w/v 氯化钠的水溶液组成。将三氧杂环戊烷类作为单一 po 10mg/kg 剂量给予。与未处理的对照组相比,根据感染后 3 天寄生虫血症减少百分比和存活时间确定抗疟疾活性。将感染后存活至 30 天视为在该模型中治愈。

[0097] 还包括抗疟药对照青蒿琥酯 (AS)、蒿甲醚 (AM)、氯喹 (CQ) 和甲氟喹 (MQ) 的对比数据。

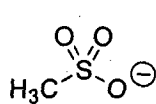
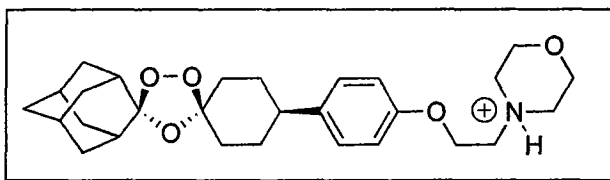
[0098] 表 2

[0099] OZ439 不同盐形式体外对恶性疟原虫和体内对伯氏鼠疟原虫的抗疟活性

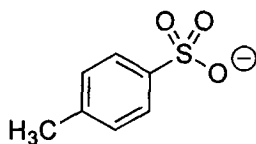
[0100]

化合物	盐形式	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性 (%) 10mg/kg SSV po	存活 (天数) 10mg/kg SSV po
对照组	-----	-----	0	6-7
OZ439	甲磺酸盐	1.5/2.0	99.9	14.4
OZ558	甲苯磺酸盐	1.4/1.2	99.7	13.8
OZ559	马来酸氢盐	1.5/1.4	99.9	14.6
OZ560	盐酸盐	1.3/1.2	99.9	14.6
OZ561	羟乙基磺酸盐	1.6/1.5	99.9	19.0
OZ562	富马酸氢盐	1.7/1.6	99.8	24.0
OZ563	磷酸二氢盐	1.8/1.7	99.7	14.4
OZ568	酒石酸氢盐	1.3/1.2	99.8	14.0
AS	-----	1.3/1.6	67	7.4
AM	-----	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	-----	62/5.1	99.9	8.9
MQ	-----	3.0/5.8	99.8	18.3

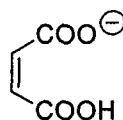
[0101]



OZ439



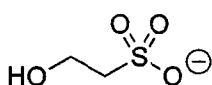
OZ558



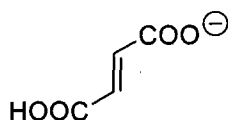
OZ559



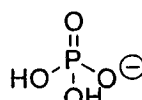
OZ560



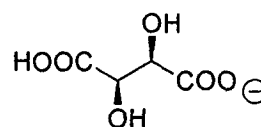
OZ561



OZ562



OZ563



OZ568

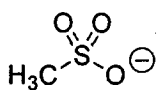
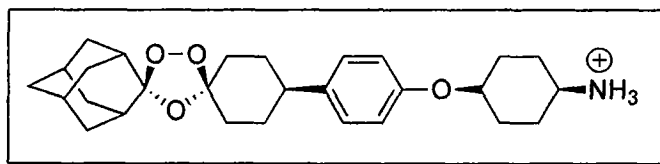
[0102] 表 3

[0103] OZ493 不同盐形式体外对恶性疟原虫和体内对伯氏鼠疟原虫的抗疟活性

[0104]

化合物	盐形式	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性 (%) 10mg/kg SSV po	存活 (天数) 10mg/kg SSV po
对照组	-----	-----	0	6-7
OZ493	甲磺酸盐	1.1/2.1	99.8	12.6
OZ556	盐酸盐	1.7/1.5	99.7	13.0
OZ557	马来酸氢盐	1.7/1.6	99.9	13.6
AS	-----	1.3/1.6	67	7.4
AM	-----	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	-----	62/5.1	99.9	8.9
MQ	-----	3.0/5.8	99.8	18.3

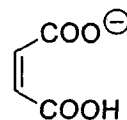
[0105]



OZ493



OZ556



OZ557

[0106] 这些表中的数据显示了 OZ439 和 OZ493 不同盐形式具有良好抗疟活性且该活性不依赖于盐的形式。

[0107] 实施例 3

[0108] 选择的 OZ 化合物在治疗和预防疟疾感染中的有效性

[0109] 1,2,4-三氧杂环戊烷类体内对伯氏鼠疟原虫的预防活性：将化合物以在实施例 1 中所述 SSV 媒介物中口服给予小鼠。将化合物作为单一 100mg/kg 口服剂量在感染前 48, 72 或 96h 给予或作为单一 30mg/kg 口服剂量在感染前 24h 给予。使全部组 (n = 5 只小鼠/组) 包括未处理的对照组同时感染并且在感染后第 3 天对每只动物测定寄生虫血症, 且与对照动物中的寄生虫血症水平比较。

[0110] 表 4

[0111] 在 *P. berghei*- 感染小鼠感染前 24 或 48h 给予的选择的三氧杂环戊烷类的预防活性

[0112]

化合物	感染前 48 h (100 mg/kg)		感染前 24 h (30 mg/kg)	
	活性 (%)	治愈	活性 (%)	治愈
OZ429	99.8	5/5	99.8	2/5
OZ439	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ453	99.7	5/5	99.9	0/5
OZ460	99.6	5/5	99.8	3/5
OZ461	99.7	5/5	99.9	5/5
OZ462	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ464	99.7	5/5	99.9	3/5
OZ466	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ482	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ485	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ493	99	5/5	>99.9	3/5
OZ495	>99.9	0/5	>99.9	1/5
OZ498	99.8	5/5	99.8	4/5
OZ499	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ505	99.5	5/5	>99.9	2/5
OZ508	99.8	4/5	99.7	4/5
OZ513	99.7	5/5	99.9	1/5
OZ527	99	5/5	99.4	5/5
OZ534	>99.9	5/5	>99.9	1/5
OZ535	>99.9	5/5	>99.9	0/5
OZ537	>99.9	5/5	>99.9	5/5

[0113]

OZ539	>99.9	5/5	>99.9	4/5
OZ277	0	0/5	13	0/5
OZ323	99.5	5/5	99.7	0/5
OZ401	99.6	5/5	99.8	1/5
青蒿琥酯	0	0/5	21	0/5
氟喹	57	0/5	37	0/5
甲氟喹	99.9	3/5	> 99.9	3/5

[0114] 表 5

[0115] 在柏氏疟原虫 - 感染小鼠感染前 72 或 96h 给予的选择的三氧杂环戊烷类的预防活性

[0116]

化合物	感染前 72 h (100 mg/kg)		感染前 96 h (100 mg/kg)	
	活性 (%)	治愈	活性 (%)	治愈
OZ439	99.6	5/5	99.5	5/5
OZ461	99.6	5/5	99.4	4/5
OZ462	99.6	5/5	99.6	3/5
OZ466	99.2	5/5	99.1	5/5
OZ482	99.6	4/5	99.6	3/5
OZ493	99.9	5/5	99.5	3/5
OZ323	>99.9	1/5	90	0/5
OZ401	99.6	3/5	99.5	0/5
甲氟喹	>99.9	0/5	ND	ND

[0117] 正如表 2 和 3 中的数据所示,本发明者发现了这些新颖的三氧杂环戊烷类令人意外的预防能力。与一些更具有活性的在先专利申请中所述的三氧杂环戊烷类 (OZ277, OZ323, OZ401) 相比,一些更新的三氧杂环戊烷类具有的预防特性优于那些对照抗疟药,甚至超过了已知其强力预防特性的药物甲氟喹的预防特性。

[0118] 血液稳定性研究:将化合物在 37℃、新鲜采集的大鼠血液中孵育。在选择的时间

点,一式两份对全血等分部分采样,离心并且通过 LC-MS 测定血浆中的母体化合物。

[0119] 大鼠中的药代动力学研究:以 10mg/kg 剂量以含有羟丙基甲基纤维素、Tween 80、苜醇和水的混悬液制剂对大鼠 ($n = 2$) 口服给予化合物。在 48h 内定期采集血样,采集后即刻离心并且通过 LC-MS 测定血浆中的母体化合物。与在适宜媒介物中的每种化合物的 IV 剂量相比计算每种化合物的口服生物利用度。

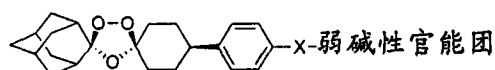
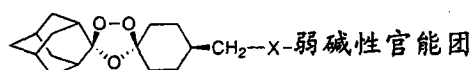
[0120] 表 6

[0121] 选择的三氧杂环戊烷类在大鼠中的药代动力学特性

[0122]	化合物	在 37℃ 下在大鼠 血液中的稳定性	在 10mg/kg 下 的体内口服 $t_{1/2}$	在 10mg/kg 下 的口服生物利 用度 (%)
[0123]		($t_{1/2}$)	(h)	
[0124]				
[0125]	OZ209	0.8	1.2	12
[0126]	OZ277	0.8	1.6	19
[0127]	OZ323	7.7	5.2	100
[0128]	OZ401	5.7	5.3	80
[0129]	OZ429	5.5	5.3	73
[0130]	OZ439	13	15.2	94
[0131]	OZ453	6.1	体内未评价	
[0132]	OZ461	> 17	14	71
[0133]	OZ462	> 17	1.2	35
[0134]	OZ466	> 17	2.6	90
[0135]	OZ482	> 17	9.6	100
[0136]	OZ493	> 17	7.7	51
[0137]	OZ527	5	15.4	66
[0138]	OZ537	> 17	11.8	29

[0139] 表 4 中的数据显示在环己基环上含有顺式-8'-苯基取代基的三氧杂环戊烷类与含有顺式-8'-烷基取代基的早期化合物相比在 37℃ 下在大鼠血液中表现出令人意外的改善的稳定性。除发现代谢不稳定的 OZ462 外,所有测试的顺式-8'-苯基化合物在口服给药后在大鼠中均比含有顺式-8'-烷基取代基的化合物具有明显更长的半衰期和相应更高的口服生物利用度。

[0140]



[0141] 顺式-8'-烷基取代基

顺式-8'-苯基取代基

[0142] 实施例 4

[0143] 化合物制备的优选方法

[0144] 下面描述本发明化合物的优选合成方法。在一些情况中,涉及了本发明者在先的 OZ 化合物,其主题披露在一篇或多篇美国专利 US6486199,6825230 和 6906205 和专利申请顺序号 US11/121,451 中,特别将这些文献披露的内容全部引入参考。

[0145] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(4'-哌啶基氧基)苯基]-1',

2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷甲磺酸盐 (OZ429)。在 rt 下向 OZ288 (1.426g, 4mmol), 1-Boc-4- 羟基哌啶 (0.966g, 4.8mmol) 和三苯膦 (2.10g, 8mmol) 在 THF (50ml) 中的溶液中滴加 DIPAD (1.618g, 8mmol)。将该反应混合物在 rt 下搅拌 72h, 并浓缩。使残余物从含有三乙胺 (404mg) 的乙醇 (30ml) 中结晶, 得到 Boc- 保护的三氧杂环戊烷中间体。向含甲磺酸溶液的 THF (1.5M, 12ml) 中加入上述中间体。将该混合物在 rt 下搅拌 24h, 此后用乙醚 (100ml) 稀释。通过过滤收集得到的沉淀, 用乙醚 (100ml) 和 EtOAc (50ml) 洗涤, 并干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ429 (0.79g, 37%), 为白色固体。mp 148-150°C; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.61-2.29 (m, 26H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.21-3.45 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.65 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7MHz, CDCl₃) δ 26.48, 26.68, 26.89, 31.59, 34.71, 34.81, 36.41, 36.80, 39.33, 39.96, 42.06, 67.72, 108.36, 111.40, 115.88, 127.94, 139.50, 154.66。对 C₂₈H₄₁NO₇S 的分析计算值: C, 62.78; H, 7.71; N, 2.61。测定值: C, 62.94; H, 7.63; N, 2.75。

[0146] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺 [4.5] 癸烷甲磺酸盐 (OZ439)。向 OZ288 (1.0g, 2.81mmol) 在干燥的乙腈 (50ml) 中的溶液中加入 NaOH 粉 (0.45g, 11.23mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (0.19g, 0.562mmol)。将该混合物在 25°C 下搅拌 30min, 此后加入 N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐 (1.05g, 5.62mmol)。添加后, 将其在 60°C 下搅拌过夜。过滤出无机固体, 用 CH₂Cl₂ 洗涤。除去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc (50ml)。用水和盐水洗涤有机层, 并用 MgSO₄ 干燥。除去溶剂得到游离碱, 为无色固体。在 0°C 下向上述游离碱在 CH₂Cl₂ (10ml) 中的溶液中滴加甲磺酸 (0.216g, 2.25mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (25ml) 洗涤, 在 40°C 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ439 (1.09g, 78%), 为无色固体。mp 152-154°C; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.61-2.11 (m, 22H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.09 (brs, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.97-4.19 (m, 4H), 4.45-4.50 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8Hz, 2H), 11.74 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7MHz, CDCl₃) δ 26.43, 26.83, 31.54, 34.63, 34.75, 36.36, 36.75, 39.37, 41.98, 52.85, 56.74, 62.81, 63.79, 108.28, 111.38, 114.43, 127.94, 139.96, 155.34。对 C₂₉H₄₃NO₈S 的分析计算值: C, 61.57; H, 7.66; N, 2.48。测定值: C, 61.80; H, 7.48; N, 2.48。

[0147] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(2'-氨基-1', 1'-二甲基乙氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺 [4.5] 癸烷甲磺酸盐 (OZ453)。步骤 1. 在 0°C 下, 在 N₂ 气氛中将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.36ml, 1.83mmol) 滴加到 OZ450 (0.31g, 0.72mmol), 邻苯二甲酰亚胺 (0.22g, 1.49mmol) 和三苯膦 (0.48g, 1.83mmol) 在 THF (12ml) 中的混合物中。将得到的混合物在 rt 下搅拌 2 天, 然后用 5% NaHCO₃ 水溶液 (10ml) 淬灭。通过过滤收集固体, 用水、THF 和乙醚洗涤, 得到邻苯二甲酰亚氨基中间体 (0.30g, 75%), 为无色固体。mp 162-163 °C。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.60-2.08 (m, 22H), 2.46-2.56 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H)。步骤 2. 将上述邻苯二甲酰亚氨基中间体 (0.21g, 0.38mmol) 和一水合肼 (1.0ml) 在氯仿 (20ml) 和甲醇 (3ml) 中的混合物在 50°C 下加热 24h。将该反应混合物冷却至 rt, 过滤以除去固体副产物, 并浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (30ml), 用水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (5ml), 然后加入甲磺酸 (40mg, 0.42mmol)

的乙醚 (20ml) 溶液。通过过滤收集沉淀,得到三氧杂环戊烷 OZ453 (0.15g, 75%), 为无色固体。mp 146-148 °C; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (s, 6H), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.63-1.99 (m, 20H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.67 (m, 1H), 3.04 (q, J = 5.8Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.94 (brs, 3H); ^{13}C NMR (125.7MHz, DMSO- d_6) δ 23.95, 25.98, 26.39, 31.33, 34.26, 34.43, 35.96, 36.25, 39.94, 40.12, 41.03, 48.07, 77.24, 108.27, 110.73, 123.90, 127.37, 141.70, 151.84。对 $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{S}$ 的分析计算值: C, 61.92; H, 7.89; N, 2.67。测定值: C, 62.14; H, 7.98; N, 2.81。

[0148] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-硫吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ460)。步骤 1. 向硫吗啉 (2.0g, 19.4mmol) 和 2-溴乙醇 (2.9g, 23.3mmol) 在乙腈 (50ml) 中的溶液中加入 K_2CO_3 粉 (13.4g, 96.9mmol)。在将该反应混合物回流过夜后, 过滤, 并浓缩。将残余物溶于水 (50ml), 并用 EtOAc (2×25ml) 萃取。在过滤水层后, 真空除去水。将残余物溶于 1,2-二氯乙烷 (50ml), 此后加入亚硫酸氯 (5ml)。在将该反应混合物回流 3h 后, 过滤得到的沉淀, 用乙醚 (3×25ml) 洗涤, 并在 50°C 下干燥, 得到 4-(2-氯乙基) 硫吗啉盐酸盐 (2.2g, 87%), 为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.78-2.86 (m, 2H), 3.16-3.30 (m, 4H), 3.49 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.08 (t, J = 7.1Hz, 2H), 11.8 (brs, 1H)。步骤 2. 向 OZ288 (0.50g, 1.40mmol) 在干燥的乙腈 (50ml) 中的溶液中加入 NaOH 粉 (0.225g, 5.61mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (0.10g, 0.28mmol)。在将该反应混合物在 rt 下搅拌 30min 后, 加入 4-(2-氯乙基) 硫吗啉盐酸盐 (0.25g, 1.26mmol)。将该混合物在 60°C 下搅拌过夜, 此后过滤出无机固体, 并用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。真空除去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc (50ml), 并用水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到 OZ460 游离碱 (0.60g, 88%), 为无色固体。在 0°C 下向 OZ460 游离碱 (0.60g, 1.23mmol) 在 EtOAc (10ml) 中的溶液中滴加甲磺酸 (0.14g, 1.4mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (25ml) 洗涤, 并在 40°C 下在真空中干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ460 (0.56g, 78%), 为无色固体。mp 155-157 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.61-2.08 (m, 22H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.70 (d, J = 14.6Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.44 (t, J = 13.3Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.95 (d, J = 12.2Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8Hz, 2H), 11.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 24.98, 26.44, 26.84, 31.55, 34.63, 34.76, 36.37, 36.75, 39.39, 41.98, 54.76, 57.13, 62.58, 108.28, 111.40, 114.42, 127.96, 139.99, 155.33。对 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 59.87; H, 7.45; N, 2.41。测定值: C, 60.03; H, 7.59; N, 2.32。

[0149] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-吗啉基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ461)。步骤 1. 向吗啉 (1.0g, 11.47mmol) 和 1-氯-3-碘丙烷 (2.35g, 11.5mmol) 在干燥的 THF (30ml) 中的溶液中加入活化的锌粉 (0.75g, 11.47mmol)。将该混合物在 rt 下搅拌过夜后, 过滤, 用 EtOAc (20ml) 洗涤, 并浓缩。将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用 10% NaHCO_3 水溶液 (10ml), 水 (2×10ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将残余物溶于乙醚 (20ml), 此后在 0°C 下滴加 1M 含醚的 HCl 溶液 (11.5ml, 11.5mmol)。过滤得到的沉淀, 用乙醚 (2×10ml) 洗涤, 并干燥, 得到 4-(3-氯丙基) 吗啉盐酸盐 (0.70g, 31%), 为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.17-2.28 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.4Hz, 2H),

3.81-3.86(m, 2H), 3.92-3.96(m, 2H), 11.46(brs, 1H)。步骤2. 向 OZ288(0.50g, 1.40mmol) 在干燥的乙腈(50ml)中的溶液中加入 NaOH 粉(0.225g, 5.61mmol) 和四丁基硫酸氢铵(0.1g, 0.28mmol)。将该反应混合物在 rt 下搅拌 30min 后, 加入 4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐(0.25g, 1.26mmol)。将该混合物在 60℃下搅拌过夜, 此后过滤出无机固体, 并用 EtOAc(2×25ml) 洗涤。真空除去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc(50ml)。用水、盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄干燥, 并浓缩。在将残余物溶于 EtOAc(20ml) 后, 在 0℃下滴加甲磺酸(0.14g, 1.40mmol) 的乙醚(10ml) 溶液。过滤得到的沉淀, 用乙醚(25ml) 洗涤, 在 40℃下、在真空中干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ461(0.475g, 58%), 为无色固体。mp 158-160℃; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.61-2.07(m, 22H), 2.32-2.40(m, 2H), 2.44-2.55(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.88-2.98(m, 2H), 3.22-3.31(m, 2H), 3.57(d, J = 12.2Hz, 2H), 3.97-4.18(m, 6H), 6.79(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.8Hz, 2H), 11.39(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) δ 23.63, 26.41, 26.80, 31.54, 34.63, 34.73, 36.34, 36.72, 39.37, 41.93, 52.23, 55.81, 63.69, 64.51, 108.29, 111.32, 114.20, 127.71, 139.10, 156.40。对 C₃₀H₄₅NO₈S 的分析计算值: C, 62.15; H, 7.82; N, 2.42。测定值: C, 62.05; H, 7.63; N, 2.51。

[0150] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-硫吗啉基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ462)。步骤1. 向硫吗啉(1.0g, 9.7mmol) 和 1-氯-3-碘丙烷(1.98g, 9.7mmol) 在干燥的 THF(30ml) 中的溶液中加入活化的锌粉(0.64g, 9.7g 原子)。将该混合物在 rt 下搅拌过夜后, 过滤, 用 EtOAc(20ml) 洗涤, 并浓缩。将残余物溶于 EtOAc(50ml), 用 10% NaHCO₃水溶液(10ml), 水(2×10ml) 洗涤, 用 MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物溶于乙醚(20ml), 此后在 0℃下滴加 1M 含醚的 HCl 溶液(9.7ml, 9.7mmol)。过滤得到的沉淀, 用乙醚(2×10ml) 洗涤, 并干燥, 得到 4-(3-氯丙基)硫吗啉盐酸盐(0.40g, 19%), 为无色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.20-2.25(m, 2H), 2.78-2.81(m, 2H), 3.09-3.27(m, 6H), 3.68-3.71(m, 2H), 3.74(t, J = 6.4Hz, 2H), 11.20(brs, 1H)。步骤2. 向 OZ288(0.38g, 1.07mmol) 在干燥的乙腈(50ml) 中的溶液中加入 NaOH 粉(0.09g, 2.13mmol) 和四丁基硫酸氢铵(0.07g, 0.21mmol)。在将该混合物在 rt 下搅拌 30min 后, 加入 4-(3-氯丙基)硫吗啉盐酸盐(0.23g, 1.07mmol)。将该混合物在 60℃下搅拌过夜, 此后过滤出无机固体, 并用 EtOAc(2×25ml) 洗涤。真空出去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc(50ml)。用水、盐水洗涤无机层, 用 MgSO₄干燥, 并浓缩, 得到 OZ462 游离碱(0.433g, 81%), 为无色固体。在 0℃下向上述游离碱(0.41g, 0.82mmol) 在 EtOAc(10ml) 中的溶液中滴加甲磺酸(0.08g, 0.82mmol) 的乙醚(10ml) 溶液。过滤得到的沉淀, 用乙醚(25ml) 洗涤, 在 40℃下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ462(0.42g, 86%), 为无色固体。mp 156-158℃; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.64-2.08(m, 22H), 2.32-2.41(m, 2H), 2.46-2.54(m, 1H), 2.70(d, J = 14.7Hz, 2H), 2.80(s, 3H), 2.96-3.07(m, 2H), 3.24-3.34(m, 2H), 3.45-3.54(m, 2H), 3.87(d, J = 11.8Hz, 2H), 4.06(t, J = 5.4Hz, 2H), 6.79(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.3Hz, 2H), 11.19(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) δ 23.66, 24.86, 26.44, 26.84, 31.57, 34.66, 34.76, 36.37, 36.75, 39.42, 41.97, 54.35, 56.23, 64.61, 108.32, 111.36, 114.22, 127.74, 139.14, 156.40。对 C₃₀H₄₅NO₇S₂的分析计算值: C, 60.48; H, 7.61; N, 2.35。测定值: C, 60.60; H, 7.54; N, 2.17。

[0151] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(1'-氧化-4'-硫吗啉基)乙氧基]

苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ464)。步骤1.向乙醇胺(0.54g,8.82mmol)的水(20ml)溶液中加入二乙烯基亚砷(1.0g,9.8mmol)。在将该反应混合物回流0.5h后,浓缩该混合物,并在50℃下干燥,得到4-(2-羟基乙基)硫吗啉1-氧化物(1.50g,94%),为无色液体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 2.65(t, J = 5.4Hz, 2H), 2.75-3.02(m, 6H), 3.05-3.31(m, 3H), 3.66(t, J = 5.4Hz, 2H)。步骤2.在0℃下向OZ288(0.50g,1.4mmol),4-(2-羟基乙基)硫吗啉1-氧化物(0.34g,2.1mmol),三苯膦(0.55g,2.1mmol)和三乙胺(0.29ml,2.1mmol)在干燥的THF(50ml)中的溶液中滴加DIAD(0.43g,2.1mmol)的THF(10ml)溶液。在rt下搅拌过夜后,真空出去溶剂。将残余物溶于EtOAc(50ml),用水(3×50ml)洗涤,用MgSO₄干燥,并浓缩。通过色谱法纯化残余物(硅胶,50% EtOH的EtOAc),得到OZ464游离碱(0.51g,73%),为无色固体。在0℃下向OZ464游离碱(0.51g,1.0mmol)的EtOAc(10ml)溶液中滴加甲磺酸(0.14g,1.4mmol)的乙醚(10ml)溶液。过滤得到的沉淀,用乙醚(25ml)洗涤,并在40℃下真空干燥,得到三氧杂环戊烷OZ464(0.51g,85%),为无色固体。mp 139-141℃; ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.45-1.98(m, 22H), 2.37(s, 3H), 2.53-2.64(m, 1H), 3.08-3.26(m, 4H), 3.41-3.92(m, 6H), 4.36(brs, 2H), 6.95(J = 8.8Hz, 2H), 7.17(J = 8.3Hz, 2H), 10.06(s, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) δ 26.00, 26.41, 31.47, 34.26, 34.44, 35.97, 36.27, 39.90, 40.90, 42.09, 42.46, 55.80, 62.12, 108.29, 110.72, 114.89, 127.72, 139.13, 155.99。对C₂₉H₄₃NO₈S₂的分析计算值:C,58.27;H,7.25;N,2.34。测定值:C,58.46;H,7.14;N,2.36。

[0152] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(1'-氧化-4'-吗啉基)丙氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ466)。步骤1.向3-氨基-1-丙醇(1.33g,17.64mmol)的水(30ml)溶液中加入二乙烯基亚砷(2.0g,19.6mmol)。将该反应混合物回流0.5h后,浓缩,并在50℃下、在真空中干燥,得到4-(3-羟基丙基)硫吗啉1-氧化物(3.0g,96%),为无色液体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 1.71-1.85(m, 2H), 2.65(t, J = 6.4Hz, 2H), 2.75-2.99(m, 6H), 3.01-3.27(m, 2H), 3.73(t, J = 5.9Hz, 2H), 4.22(brs, 1H)。步骤2.在0℃下向OZ288(0.50g,1.4mmol),4-(3-羟基丙基)硫吗啉1-氧化物(0.50g,2.8mmol),三苯膦(0.74g,2.8mmol)和三乙胺(0.4ml,2.8mmol)在干燥的THF(50ml)中的溶液中滴加DIAD(0.57g,2.8mmol)的THF(10ml)溶液。在rt下搅拌过夜后,真空出去溶剂。将残余物溶于EtOAc(50ml),并用水(3×50ml)洗涤,用MgSO₄干燥,并浓缩。通过色谱法纯化残余物(硅胶,50% EtOH的EtOAc),得到OZ466游离碱(0.47g,65%),为无色固体。在0℃下向OZ466游离碱(0.47g,0.91mmol)在EtOAc(10ml)中的溶液中滴加甲磺酸(0.09g,0.91mmol)的乙醚(10ml)溶液。过滤得到的沉淀,用乙醚(25ml)洗涤,在40℃下真空干燥,得到三氧杂环戊烷OZ466(0.50g,90%),为无色固体。mp 156-158℃; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.45-1.98(m, 22H), 2.12-2.21(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.51-2.61(m, 1H), 3.04-3.85(m, 10H), 4.02(t, J = 6.1Hz, 2H), 6.87(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.8Hz, 2H), 9.78(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) δ 23.50, 26.01, 26.42, 31.49, 34.29, 34.45, 35.98, 36.28, 40.89, 42.13, 54.50, 64.91, 108.32, 110.73, 114.63, 127.65, 138.48, 156.68。对C₃₀H₄₅NO₈S₂的分析计算值:C,58.89;H,7.41;N,2.29。测定值:C,57.47;H,6.94;N,2.23。

[0153] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-[4'-(甲基磺酰基)-1'-哌嗪

基]丙氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ482)。步骤1. 在0℃下向1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐(2.0g,8.18mmol)在CH₂Cl₂(50ml)中的混悬液中滴加三乙胺(11.4ml,81.8mmol),然后滴加甲磺酰氯(0.8ml,9.81mmol)的CH₂Cl₂(10ml)溶液。将该反应混合物在rt下搅拌过夜,并用水淬灭。用水(3×25ml)洗涤有机层,用MgSO₄干燥,并过滤。真空出去溶剂后,将残余物溶于乙醚(50ml),并在0℃下滴加含醚的HCl(6.0ml,1M在乙醚中,6.0mmol)。过滤得到的沉淀,用乙醚(3×10ml)洗涤,并在40℃下干燥,得到1-(3-氯丙基)-4-(甲磺酰基)哌嗪盐酸盐(1.35g,60%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.18-2.26(m,2H),3.00(s,3H),3.04-3.18(m,2H),3.18-3.23(m,2H),3.32(t, J = 12.2Hz,2H),3.55-3.58(m,2H),3.67-3.69(m,2H),3.76(t, J = 6.4Hz,2H),11.6(brs, 1H)。步骤2. 向OZ288(0.50g,1.4mmol)在干燥的乙腈(50ml)中的溶液中加入NaOH粉(0.225g,5.61mmol)和四丁基铵硫酸氢盐(0.095g,0.28mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌30min后,加入1-(3-氯丙基)-4-(甲磺酰基)哌嗪盐酸盐(0.39g,1.4mmol)。将该反应混合物在60℃下搅拌过夜,冷却至rt。过滤出无机固体,用EtOAc(2×25ml)洗涤。真空除去溶剂后,将残余物溶于EtOAc(50ml)。用水和盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。通过色谱法纯化残余物(硅胶,50% EtOH的EtOAc),得到游离碱(0.17g,22%),为无色固体。在0℃下向上述游离碱(0.17g,0.30mmol)在EtOAc(10ml)中的溶液中滴加对-甲苯磺酸一水合物(0.060g,0.30mmol)的乙醚(10ml)溶液。过滤得到的沉淀,用乙醚(25ml)洗涤,并在40℃下真空干燥,得到三氧杂环戊烷OZ482(0.20g,88%),为无色固体。mp 148-150℃;¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.48-1.59(m,2H),1.62-1.96(m,20H),2.06-2.15(m,2H),2.29(s, 3H),2.51-2.59(m,1H),3.02(s,3H),3.05-3.21(m,4H),3.26-3.36(m,2H),3.59-3.78(m, 4H),4.01(t, J = 5.8Hz,2H),6.86(d, J = 8.8Hz,2H),7.12(d, J = 7.8Hz,2H),7.13(d, J = 8.3Hz,2H),7.49(d, J = 7.8Hz,2H),9.51(br s,1H);¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) δ 20.95, 23.69,25.98,26.39,31.48,34.26,34.43,35.27,35.96,36.25,40.86,42.70,50.77, 53.32,64.82,108.30,110.72,114.59,125.66,127.65,128.27,137.89,138.49,145.72, 156.64。对C₃₇H₅₂N₂O₉S₂的分析计算值:C,60.63;H,7.15;N,3.82。测定值:C,60.50;H, 7.31;N,3.40。

[0154] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-[4'-(甲基磺酰基)-1'-哌嗪基]乙氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ485)。步骤1. 在0℃下向N-(2-羟基乙基)哌嗪(2.00g,15.36mmol)在1,2-二氯乙烷(50ml)中的溶液中滴加亚硫酸酐(5ml)在1,2-二氯乙烷(5ml)中的溶液。添加后,将该反应混合物回流4h,并冷却至rt。真空除去溶剂后,将残余物与乙醚(50ml)一起研磨。过滤得到的沉淀,用乙醚(3×25ml)洗涤,并在50℃下干燥,得到N-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐(3.20g,95%),为无色固体。步骤2. 在0℃下向N-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐(1.00g,4.54mmol)和三乙胺(6.3ml,45.5mmol)在1,2-二氯乙烷(25ml)中的溶液中滴加甲磺酰氯(1.04g,9.08mmol)在1,2-二氯乙烷(10ml)中的溶液。将该反应混合物在rt下搅拌过夜后,用水(25ml)淬灭。用水(3×25ml)洗涤有机层,用MgSO₄干燥。真空除去溶剂,得到1-(2-氯乙基)-4-(甲磺酰基)哌嗪(0.87g,85%),为粘性油状物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 2.63-2.65(m,4H), 2.77-2.8(m,5H),3.27(t, J = 4.9Hz,4H),3.59(t, J = 6.8Hz,2H)。步骤3. 向OZ288(0.50g, 1.40mmol)在干燥的乙腈(50ml)中的溶液中加入NaOH粉(0.17g,4.21mmol)和四丁基

硫酸氢铵 (0.10g, 0.28mmol)。将该反应混合物在 rt 下搅拌 30min 后, 加入 1-(2-氯乙基)-4-(甲磺酰基)哌嗪 (0.48g, 2.10mmol) 在乙腈 (5ml) 中的溶液。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌过夜和冷却至 rt 后, 过滤出无机固体, 并用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。浓缩滤液后, 将残余物溶于 EtOAc (50ml)。用水和盐水洗涤有机层, 并用 MgSO₄ 干燥。除去溶剂后, 通过色谱法纯化残余物 (硅胶, 50% EtOH 的 EtOAc), 得到游离碱 (0.49g, 64%), 为无色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.62-2.04 (m, 22H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.69 (t, J = 4.9Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.26 (t, J = 4.9Hz, 4H), 4.07 (t, J = 5.4Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3Hz, 2H)。在 0℃ 下向上述游离碱 (0.49g, 0.9mmol) 在 EtOAc (10ml) 中的溶液中滴加甲磺酸 (0.08g, 0.81mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的沉淀, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 并在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ485 (0.52g, 90%), 为无色固体。mp 140-142℃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.48-1.59 (m, 2H), 1.61-1.96 (m, 20H), 2.37 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.11-3.34 (m, 4H), 3.57-3.79 (m, 6H), 4.33 (brs, 2H), 6.95 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8Hz, 2H), 9.95 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7MHz, DMSO-d₆) δ 25.99, 26.40, 31.47, 34.26, 34.44, 35.26, 35.97, 36.26, 39.94, 40.89, 42.52, 51.21, 54.73, 62.24, 108.30, 110.74, 114.89, 127.74, 139.14, 155.99。对 C₃₀H₄₆N₂O₉S₂·0.3H₂O 的分析计算值: C, 56.05; H, 7.21; N, 4.36。测定值: C, 55.48; H, 7.25; N, 4.04。

[0155] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(顺式-4'-氨基环己氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ493)。步骤 1. 在 0℃ 下、在 N₂ 气氛中将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.69ml, 3.51mmol) 滴加到 OZ288 (1.00g, 2.81mmol), N-(反式-4-羟基环己基)邻苯二甲酰亚胺 (0.85g, 3.47mmol) 和三苯膦 (0.92g, 3.51mmol) 在 THF (50ml) 中的混合物中。将得到的混合物在 rt 下搅拌 24h。除去溶剂后, 通过从 EtOH 结晶纯化粗产物, 得到期望的苯酚醚 (0.95g, 58%), 为无色固体。mp 145-146℃; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.51-2.08 (m, 26H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H); ¹³C NMR (125.7MHz, CDCl₃) δ 23.95, 26.50, 26.89, 29.27, 31.65, 34.77, 34.81, 36.41, 36.82, 42.10, 50.17, 69.55, 108.48, 111.34, 116.26, 123.03, 127.61, 132.07, 133.79, 138.40, 155.60, 168.33。步骤 2. 将上述苯酚醚 (1.45g, 2.49mmol) 和一水合肼 (2ml) 在氯仿 (40ml) 和甲醇 (6ml) 中的混合物在 50℃ 下加热 24h。将该反应混合物冷却至 rt 后, 过滤以除去固体副产物, 用水 (2×20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤滤液, 并用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (5ml), 然后加入甲磺酸 (0.23g, 2.4mmol) 的乙酸乙酯 (20ml) 溶液。通过过滤收集沉淀, 得到三氧杂环戊烷 OZ493 (1.11g, 81%), 为无色固体。mp 158-159℃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.48-1.96 (m, 30H), 2.32 (s, 3H), 2.51-2.60 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.78 (brs, 3H); ¹³C NMR (125.7MHz, DMSO-d₆) δ 24.93, 25.98, 26.39, 27.14, 31.46, 34.28, 34.43, 35.95, 36.25, 40.88, 48.51, 69.73, 108.30, 110.71, 116.11, 127.72, 138.32, 155.31。对 C₂₉H₄₃NO₇S 的分析计算值: C, 63.36; H, 7.88; N, 2.55。测定值: C, 64.26; H, 7.88; N, 2.26。

[0156] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-(4'-氧代环己基)-1', 2', 4'-三氧杂螺

[4.5] 癸烷 (OZ495)。根据一般方法用臭氧处理 0-甲基 2-金刚烷酮肟 (2.00g, 11.2mmol) 和 4,4'-二环己酮 (4.34g, 22.4mmol) 在环己烷 (150ml) 和 CH_2Cl_2 (75ml) 中的溶液。除去溶剂后,通过从 EtOH/ H_2O (10 : 3) 中结晶纯化粗产物,得到三氧杂环戊烷 OZ495 (2.50g, 63%), 为无色固体。mp 90-91 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.05-2.11 (m, 28H), 2.21-2.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.47, 26.87, 27.28, 29.87, 34.39, 34.79, 36.39, 36.79, 40.42, 40.84, 41.02, 108.68, 111.34, 212.17。对 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 的分析计算值 :C, 73.30 ;H, 8.95。测定值 :C, 73.80 ;H, 8.92。

[0157] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(5'-氨基戊氧基)苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ498)。步骤 1. 将邻苯二甲酸酐 (1.48g, 10mmol) 和 5-氨基-1-戊醇 (1.03g, 10mmol) 在甲苯 (20ml) 中的混合物回流加热过夜。真空除去溶剂,通过色谱法纯化残余物,得到 N-(5-羟基戊基)邻苯二甲酰亚胺 (2.00g, 88%), 为无色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.48 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.80-7.99 (m, 2H)。步骤 2. 在 0°C 下、在 N_2 气氛中将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.69ml, 3.51mmol) 滴加到 OZ288 (0.50g, 1.4mmol), N-(5-羟基戊基)邻苯二甲酰亚胺 (0.65g, 2.79mmol), 三苯膦 (0.92g, 3.51mmol) 和三乙胺 (0.5ml, 3.51mmol) 在 THF (50ml) 中的混合物中。将得到的混合物在 rt 下搅拌 24h。除去溶剂后,通过从 EtOH 中结晶纯化粗产物,得到期望的苯酚醚 (0.35g, 44%), 为无色固体。mp 115-116°C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.46-2.08 (m, 28H), 2.43-2.53 (m, 1H), 3.71 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.5Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.80-7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 23.42, 26.49, 26.89, 28.33, 28.85, 31.65, 34.76, 34.81, 36.41, 36.81, 37.85, 42.05, 67.55, 108.46, 111.34, 114.34, 123.18, 127.56, 132.15, 133.86, 138.20, 157.34, 168.43。步骤 3. 将上述苯酚醚 (0.30g, 0.53mmol) 和一水合肼 (1ml) 在氯仿 (30ml) 和甲醇 (3ml) 中的混合物在 50°C 下加热 24h。将该反应混合物冷却至 rt 并且过滤以除去固体副产物后,用水 (2×10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤滤液,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (5ml), 并加入甲磺酸 (0.05g, 0.52mmol) 的乙酸乙酯 (20ml) 溶液。通过过滤收集沉淀,得到三氧杂环戊烷 OZ498 (0.19g, 68%), 为无色固体。mp 155-156°C; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.38-1.98 (m, 28H), 2.30 (br s, 3H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.3Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.63 (brs, 3H); ^{13}C NMR (125.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 22.72, 25.98, 26.39, 26.90, 28.35, 31.49, 34.28, 34.44, 35.96, 36.25, 38.97, 40.86, 67.22, 108.32, 110.71, 114.44, 127.58, 138.04, 157.08。对 $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$ 的分析计算值 :C, 62.54 ;H, 8.06 ;N, 2.60。测定值 :C, 62.55 ;H, 7.93 ;N, 2.76。

[0158] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(4'-吗啉基)环己基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ499)。向 OZ495 (0.23g, 0.64mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 和 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10ml) 中的溶液中加入吗啉 (1.0ml, mmol) 和乙酸 (2.5ml)。将得到的混合物在 rt 下搅拌 2h, 此后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.22g, 1.03mmol)。将该反应混合物搅拌过夜,然后用 1M NaOH 水溶液 (2ml) 淬灭。分离有机层,用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (5ml), 并加入甲磺酸 (0.06g, 0.63mmol) 的乙酸乙酯 (20ml) 溶液。通过过滤收集沉淀,得到三氧杂环戊烷 OZ499 (0.11g, 32%), 为无色固

体。mp 150–152°C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.02–1.51 (m, 6H), 1.61–2.08 (m, 26H), 2.82 (s, 3H), 2.83–2.94 (m, 2H), 2.99–3.09 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H), 4.00 (dd, $J = 13.2, 2.9\text{Hz}$, 2H), 4.23 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 11.05 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 21.87, 26.15, 26.49, 26.87, 27.98, 33.41, 33.99, 34.78, 36.40, 36.51, 36.80, 39.58, 48.99, 63.82, 66.51, 108.59, 111.34。对 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{S}$ 的分析计算值: C, 61.45; H, 8.60; N, 2.65。测定值: C, 61.53; H, 8.44; N, 2.57。

[0159] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-[(2'-羟基-2'-甲基丙基)氨基]丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ505)。在 Ar 下将 1,2-环氧-2-甲基丙烷 (1ml, 11mmol) 和 OZ401 游离碱 (620mg, 1.5mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液在 rt 下搅拌 2 天, 然后蒸发至干。将残余物溶于 DCM (30ml), 用水 ($5 \times 30\text{ml}$) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并蒸发至干。将粗产物溶于 DCM (10ml), 用冰-水浴冷却, 用对-甲苯磺酸-水合物 (250mg, 1.3mmol) 的乙醚 (30ml) 溶液处理。通过过滤收集得到的沉淀, 用乙醚洗涤, 并风干, 得到三氧杂环戊烷 OZ505 (660mg, 67%), 为淡黄色固体。mp 160–162°C; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20 (s, 6H), 1.45–1.61 (m, 2H), 1.62–1.98 (m, 20H), 2.04–2.13 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.50–2.63 (m, 1H), 2.89–2.95 (m, 2H), 3.02–3.12 (m, 2H), 4.02 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 8.20 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 20.95, 25.13, 25.99, 26.39, 27.54, 31.49, 34.27, 34.44, 35.96, 36.26, 40.86, 45.95, 57.15, 64.98, 67.25, 108.31, 110.72, 114.54, 125.66, 127.64, 128.21, 137.75, 138.41, 145.93, 156.67。对 $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值: C, 65.73; H, 7.81; N, 2.13。测定值: C, 65.60; H, 7.63; N, 2.30。

[0160] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-[4'-羟基环己基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (OZ508)。在 0°C 下、在 5min 期限内将含有 3 滴 1.0M NaOH 水溶液的 NaBH_4 (42mg, 1.1mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液加入到 OZ495 (0.36g, 1.0mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液中。将该反应体系在 rt 下搅拌 1h, 此后用 EtOAc (10ml) 淬灭。除去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10ml), 水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤, 并浓缩, 得到三氧杂环戊烷 OZ508 (0.30g, 83%, 10 : 1 的两种非对映体混合物), 为无色固体。mp 138–140°C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.98–2.05 (m, 33H), 3.48–3.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.48, 26.88, 27.21, 28.15, 34.52, 34.79, 35.77, 36.38, 36.81, 41.18, 41.35, 71.08, 108.94, 111.18。对 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 的分析计算值: C, 72.89; H, 9.45。测定值: C, 73.02; H, 9.22。

[0161] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-[4'-羟基-1'-哌啶基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (OZ513)。将顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-溴乙氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (0.50g, 1.08mmol), 4-羟基哌啶 (0.25g, 2.5mmol) 和 K_2CO_3 (2.0g) 在干燥的乙腈 (80ml) 中的混合物在 60°C 下加热 2 天。将该反应混合物冷却至 rt 并过滤除去固体物质后, 浓缩滤液。用水 (50ml) 洗涤残余物, 并真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ513 (0.46g, 88%), 为无色固体。mp 89–90°C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.59–2.09 (m, 27H), 2.25–2.35 (m, 2H), 2.44–2.56 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 2.81–2.89 (m, 2H), 3.65–3.77 (m, 1H), 4.07 (t, J

= 5.8Hz, 2H), 6.83(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.8Hz, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 26.49, 26.89, 31.65, 34.47, 34.75, 34.81, 36.41, 36.82, 42.06, 51.52, 57.10, 66.08, 108.44, 111.37, 114.46, 127.61, 138.49, 157.10。对 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ 的分析计算值 :C, 72.02 ;H, 8.54 ;N, 2.90。测定值 :C, 69.37 ;H, 8.06 ;N, 2.58。

[0162] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]甲基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ527)。将 OZ514(780mg, 1.81mmol), NaOH(504mg, 12.6mmol) 和 Bu_4NHSO_4 (150mg, 0.42mmol) 在 MeCN(65ml) 中的混合物在 rt 下搅拌 30min, 此后加入 N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(1.18g, 6.3mmol)。将得到的溶液在 60℃ 下搅拌 16h, 用冰-水(75ml)淬灭, 用 DCM(6×30ml)萃取。合并 DCM 层, 用 10% EtOH 水溶液(2×30ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发至干。使残余物从 MeOH 中结晶, 得到期望的游离碱(510mg, 58%), 为无色针晶。mp 105-106℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.26(m, 2H), 1.45-1.98(m, 21H), 2.44(d, J = 6.8Hz, 2H), 2.58(t, J = 4.4Hz, 4H), 2.79(t, J = 5.9Hz, 2H), 3.73(t, J = 4.6Hz, 4H), 4.09(d, J = 5.8Hz, 2H) 6.82(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.03(d, J = 8.3Hz, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 26.5, 26.9, 29.9, 34.2, 34.775, 34.782, 36.4, 36.8, 38.3, 41.9, 54.1, 57.7, 65.7, 66.9, 109.0, 111.2, 114.3, 125.9, 130.0, 133.2, 156.9。将上述游离碱(310mg, 0.64mmol) 和对-甲苯磺酸一水合物(123mg, 0.64mmol) 在 DCM(10ml) 和乙醚(10ml) 中的混合物在 rt 下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀, 用乙醚(10ml)洗涤, 并真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ527(350mg, 83%), 为无色固体。mp 146-147℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.31(m, 2H), 1.42-2.06(m, 21H), 2.38(s, 3H), 2.46(d, J = 6.8Hz, 2H), 3.02-3.16(m, 2H), 3.52-3.62(m, 2H), 3.70(d, J = 12.2Hz, 2H), 3.92-4.03(m, 2H), 4.10(t, J = 12.0Hz, 2H), 4.39-4.49(m, 2H), 6.75(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.21(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.79(d, J = 8.3Hz, 2H), 11.73(brs, 1H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 21.35, 26.46, 26.85, 29.80, 34.11, 34.77, 36.36, 36.78, 38.20, 41.88, 53.04, 56.97, 62.89, 63.85, 108.90, 111.24, 114.21, 125.88, 128.93, 130.25, 134.50, 140.38, 141.78, 155.21。对 $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值 :C, 65.93 ;H, 7.53 ;N, 2.14。测定值 :C, 65.76 ;H, 7.38 ;N, 2.13。

[0163] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-甲酰基-1'-哌嗪基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ534)。在 rt 下向顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(4'-甲酰基-1'-哌嗪基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷(0.60g, 1.26mmol) 和碳酸钾(2.00g) 在乙腈(50ml) 中的搅拌混合物中加入 1-哌嗪甲醛(0.29g, 2.52mmol)。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌 48h, 冷却至 rt。过滤出无机固体, 用 EtOAc(2×25ml)洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物溶于 EtOAc(50ml), 用水(3×25ml)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并过滤。除去溶剂, 得到期望的游离碱, 为无色固体。在 0℃ 下向上述游离碱的 EtOAc(10ml) 溶液中滴加甲磺酸(0.12g, 1.26mmol) 的乙醚(10ml) 溶液。过滤得到的沉淀, 用乙醚(3×10ml)洗涤, 在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ534(0.65g, 85%), 为无色固体。mp 156-158℃; ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.45-1.59(m, 2H), 1.61-1.96(m, 20H), 2.08-2.17(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.48-2.60(m, 1H), 2.91-3.09(m, 3H), 3.24-3.33(m, 2H), 3.34-3.44(m, 1H), 3.51-3.64(m, 2H), 3.96(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.02(t, J = 6.1Hz, 2H), 4.28(d, J = 12.2Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.14(d, J

= 8.8Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.70 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, DMSO- d_6) δ 23.63, 26.00, 26.40, 31.48, 34.27, 34.44, 35.97, 36.13, 36.27, 39.93, 40.87, 41.64, 50.68, 51.51, 53.63, 64.86, 108.31, 110.72, 114.60, 127.65, 138.48, 156.67, 161.30。对 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ 的分析计算值: C, 61.36; H, 7.64; N, 4.62。测定值: C, 59.91; H, 7.43; N, 3.76。

[0164] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-[(反式-4'-羟基环己基)氨基]丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ 535)。在 rt 下向顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-溴丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (0.60g, 1.26mmol) 和碳酸钾 (2.00g) 在乙腈 (50ml) 中的搅拌混合物中加入反式-4-氨基环己醇 (0.29g, 2.52mmol)。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌 48h, 并冷却至 rt。过滤出无机固体, 用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用水 (3×25ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并过滤。除去溶剂, 得到期望的游离碱, 为无色固体。在 0℃ 下向上述游离碱的 EtOAc (10ml) 溶液中滴加对-甲苯磺酸一水合物 (0.24g, 1.26mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的沉淀, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ535 (0.79g, 92%), 为无色固体。mp 138-140℃; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.23 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.61-1.96 (m, 27H), 2.29 (s, 3H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.91-3.12 (m, 3H), 4.01 (brs, 2H), 4.70 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.12 (d, J = 6.8Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8Hz, 2H), 8.32 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, DMSO- d_6) δ 20.99, 25.93, 26.03, 26.44, 26.87, 31.53, 33.06, 34.31, 34.47, 36.00, 36.29, 40.91, 41.84, 55.48, 64.70, 67.82, 108.34, 110.75, 114.58, 125.68, 127.66, 128.37, 138.13, 138.40, 145.48, 156.73。对 $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值: C, 66.74; H, 7.81; N, 2.05。测定值: C, 66.67; H, 7.92; N, 2.07。

[0165] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[(反式-4'-氨基环己氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ537)。步骤 1. 向顺式-4-氨基环己醇盐酸盐 (1.0g, 6.6mmol) 和三乙胺 (2ml) 在 CH_2Cl_2 (25ml) 中的搅拌溶液中加入 BOC_2O (1.44g, 6.6mmol)。将得到的混合物在 rt 下搅拌 3h。除去溶剂后, 用水 (30ml) 洗涤残余物, 并真空干燥, 得到顺式-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (0.80g, 56%), 为无色固体。mp 85-86℃; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.74 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.46-4.60 (m, 1H)。步骤 2. 在 0℃ 下、在 N_2 气氛中将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.32ml, 1.68mmol) 滴加到 OZ288 (0.5g, 1.4mmol), 顺式-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯 (0.3g, 1.4mmol) 和三苯膦 (0.44g, 1.68mmol) 在 THF (50ml) 中的混合物中。将得到的混合物在 rt 下搅拌 24h。除去溶剂后, 通过从 EtOH 结晶纯化粗产物, 得到期望的苯酚醚 (0.60g, 77%), 为无色固体。mp 150-151℃; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48-2.16 (m, 30H), 2.43-2.54 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 6.80 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0Hz, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.47, 26.87, 28.40, 30.27, 30.86, 31.62, 34.74, 34.79, 36.39, 36.79, 42.05, 48.76, 75.07, 108.44, 111.36, 115.90, 127.64, 138.54, 155.94, 162.77。步骤 3. 将上述苯酚醚 (0.50g, 0.90mmol) 和 1.5M MsOH 的 THF (6ml) 的混合物在 rt 下搅拌 6h。过滤出得到的沉淀, 用乙醚 (30ml) 洗涤, 并真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ537 (0.48g, 96%), 为无色固体。mp 167-168℃; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.35-1.59 (m, 6H), 1.61-1.96 (m,

22H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.47-2.60 (m, 1H), 3.01-3.15 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.78 (brs, 3H); ^{13}C NMR (125.7MHz, DMSO- d_6) δ 25.99, 26.40, 28.16, 29.31, 31.49, 34.29, 34.45, 35.96, 36.27, 40.88, 48.57, 73.81, 108.34, 110.73, 115.85, 127.70, 138.27, 155.60。对 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$ 的分析计算值: C, 63.36; H, 7.88; N, 2.55。测定值: C, 63.76; H, 7.78; N, 2.31。

[0166] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(3'-氨基-3'-甲基丁氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ539)。步骤1. 在 -5°C 下向 H_2SO_4 溶液 (60ml, 98%, 1.10mol) 中滴加 MeCN (25ml, 0.48mol), 然后滴加 3-甲基-1, 3-丁二醇 (48ml, 0.40mol)。将得到的溶液在 0°C 下搅拌 1h, 然后倾倒在冰 (300ml) 上, 并用乙醚 (2 $\times$ 50ml) 洗涤。用 15M NaOH 水溶液 (150ml) 将水层碱化至 $\text{pH} = 12$, 并用乙醚 (3 $\times$ 150ml) 萃取。合并乙醚层, 用饱和 NaCl (2 $\times$ 50ml) 洗涤, 用 K_2CO_3 干燥, 并蒸发至干, 得到 2, 4, 4-三甲基-5, 6-二氢-1, 3(4H)-噁嗪 (46.5g, 91.4%), 为无色油状物 (不稳定)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 6H), 1.69 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 1.86 (s, 3H), 4.11 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 21.0, 29.7, 33.1, 47.2, 61.0, 154.8。步骤2. 在 rt 下将 2, 4, 4-三甲基-5, 6-二氢-1, 3(4H)-噁嗪 (46.0g, 0.362mol) 滴加到 6M NaOH (150ml) 水溶液中。将得到的混合物在 80°C 下搅拌 20h, 然后冷却至 rt, 用 DCM (3 $\times$ 100ml) 萃取。合并 DCM 层, 用盐水 (3 $\times$ 100ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并蒸发, 得到 3-氨基-3-甲基-1-丁醇 (11.0g, 29%), 为棕色油状物。[注意, 用 DCM (5 $\times$ 100ml) 萃取盐水溶液以回收 3-氨基-3-甲基-1-丁醇 (10.0g, 27%)]。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 6H), 1.59 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.81 (brs, 3H), 3.83 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 30.9, 42.6, 50.6, 60.2。步骤3. 在 0°C 下向 3-氨基-3-甲基-1-丁醇 (7.20g, 70mmol) 和 Et_3N (8ml) 在 DCM (40ml) 中的溶液滴加 Boc_2O (15.2g, 70mmol) 的 DCM (20ml) 溶液。将得到的混合物在 rt 下搅拌 2 天, 用水 (3 $\times$ 20ml) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过快速色谱法纯化残余物 (硅胶, 0-50% EtOAc 的己烷), 得到 3-(叔-丁氧羰基氨基)-3-甲基-1-丁醇 (2.20g, 15%), 为无色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.87 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 2.33 (brs, 1H), 3.76 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 4.98 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 27.7, 28.4, 43.2, 51.8, 59.3, 78.9 (br), 155.0 (br)。步骤4. 在 0°C 下向 OZ288 (890mg, 2.50mmol), 三苯膦 (986mg, 3.75mmol), 3-(叔-丁氧羰基氨基)-3-甲基-1-丁醇 (761mg, 3.75mmol) 和 Et_3N (0.83ml, 6.00mmol) 在 DCM (30ml) 中的溶液中滴加在 DCM (10ml) 中的偶氮二甲酸二异丙酯 (0.80ml, 3.75mmol)。将得到的混合物搅拌过夜, 然后用水 (3 $\times$ 20ml) 洗涤, 并浓缩。通过快速色谱法纯化残余物 (硅胶, 0-9% 乙醚的己烷), 得到苯酚醚 (0.77g, 57%), 为白色半固体。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.66-2.04 (m, 22H), 2.11 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.88 (brs, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.4, 26.8, 27.5 (br), 28.4, 31.6, 34.6, 34.7, 36.3, 36.7, 39.2 (br), 41.9, 51.7, 64.6, 78.5 (br), 108.3, 111.2, 114.2, 127.5, 138.3, 154.4 (br), 157.0。步骤5. 将上述苯酚醚 (410mg, 0.757mmol) 和对-甲苯磺酸一水合物 (3.10g, 15mmol) 在 THF (10ml) 中的混合物在 rt 下搅拌 9h, 然后冷却至 5°C , 并用 0.5M NaOH 水溶液碱化至 $\text{pH} = 12$ 。真空除去 THF 后, 用 DCM (3 $\times$ 30ml) 萃取该水混悬液。合并 DCM 层, 用水 (2 $\times$ 20ml) 洗涤, 用 Na_2SO_4

干燥,并蒸发得到期望的游离碱。将该游离碱(350mg,纯度80%,0.637mmol)和对-甲苯磺酸一水合物(123mg,0.637mmol)在乙醚(20ml)中的混合物在rt下搅拌1h。通过过滤收集沉淀,用乙醚洗涤,并真空干燥,得到三氧杂环戊烷 OZ539(340mg,73%),为白色粉末。mp 152-153°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.38(s,6H),1.61-2.03(m,22H),2.07(t, J = 6.1Hz,2H),2.32(s,3H),2.41-2.50(m,1H),3.98(t, J = 6.1Hz,2H),6.73(d, J = 8.8Hz,2H),7.01(d, J = 8.8Hz,2H),7.11(d, J = 7.8Hz,2H),7.74(d, J = 7.8Hz,2H),7.86(brs,3H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 21.32,25.76,26.50,26.89,31.64,34.74,34.81,36.41,36.82,38.75,42.02,54.25,63.60,108.40,111.33,114.39,125.98,127.51,128.96,138.51,140.45,141.51,156.71。对 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{S}$ 的分析计算值:C,66.53;H,7.72;N,2.28。测定值:C,66.73;H,7.90;N,2.02。顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(四氢-1',4'-氧氮杂~~草~~-4'(5'H)-基)乙氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ543)。将顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(2'-溴乙氧基)苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷(0.50g,1.08mmol),高吗啉盐酸盐(0.25g,1.82mmol)和 K_2CO_3 (2.00g,14.5mmol)在干燥的乙腈(80ml)中的混合物在60°C下加热24h。将该反应混合物冷却至rt后,过滤除去固体物质,浓缩滤液。用水(50ml)洗涤残余物,并真空干燥。将粗产物(0.50g)溶于 CH_2Cl_2 (5ml),然后加入对-甲苯磺酸一水合物(0.20g,1.1mmol)的乙酸乙酯(20ml)溶液。通过过滤收集沉淀,得到三氧杂环戊烷 OZ543(0.51g,72%),为无色固体。mp 140-141°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.54-2.16(m,23H),2.37(s,3H),2.46-2.54(m,1H),2.56-2.69(m,1H),3.16-3.26(m,1H),3.32-3.42(m,1H),3.59-3.68(m,2H),3.72-4.08(m,6H),4.37-4.44(m,2H),6.76(d, J = 8.0Hz,2H),7.11(d, J = 8.0Hz,2H),7.18(d, J = 7.5Hz,2H),7.77(d, J = 7.5Hz,2H),11.31(br, s,1H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 21.35,25.35,26.48,26.88,31.59,34.68,34.80,36.41,36.79,42.04,53.89,56.68,58.02,63.02,63.27,67.28,108.32,111.44,114.42,125.90,127.93,128.89,139.93,140.25,141.93,155.40。

[0167] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[(反式-4'-氨基环己基)甲氧基]苯基]-1',2',4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐(OZ545)。步骤1. 向反式-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐(1.0g,5.17mmol)和三乙胺(2ml)在 CH_2Cl_2 (30ml)中的搅拌溶液中加入 Boc_2O (1.20g,5.50mmol)。将得到的混合物在rt下搅拌过夜。除去溶剂后,用水(30ml)洗涤残余物,并真空干燥,得到反式-4-(叔-丁氧羰基氨基)环己烷羧酸甲酯(1.10g,83%),为无色固体。mp 80-81°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.16(m,2H),1.46-1.58(m,2H),1.44(s,9H),1.97-2.11(m,4H),2.18-2.27(m,1H),3.41(brs,1H),3.66(s,3H),4.38(brs,1H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 27.79,28.39,32.53,42.35,48.95,51.63,79.22,155.13,175.86。步骤2. 向反式-4-(叔-丁氧羰基氨基)环己烷羧酸甲酯(1.00g,3.89mmol)在乙醚(40ml)和 THF(8ml)中的溶液中滴加含2M 硼氢化锂的 THF(1.95ml,3.89mmol),然后滴加含1M 三乙基硼氢化锂的 THF(0.40ml,0.39mmol)。将得到的混合物在rt下搅拌24h,然后用乙醚(30ml)稀释。用2M NaOH水溶液(2×5ml),水(2×5ml)和盐水(5ml)洗涤该混合物,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到反式-(4-羟基甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯,为无色固体(0.89g,99%)。mp 124-125°C。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.15(m,2H),1.44(s,9H),1.50-1.64(m,2H),1.79-1.86(m,2H),2.02-2.08(m,2H),3.39(brs,1H),3.46(d, J =

6.0Hz, 2H), 4.39 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 28.18, 28.40, 32.89, 39.58, 49.84, 68.06, 79.07, 155.20。步骤3. 在0℃下、在Ar气氛中将偶氮二甲酸二异丙酯(0.69ml, 3.24mmol)滴加到OZ288(1.00g, 2.80mmol), 反式-(4-羟基甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯(0.64g, 2.80mmol)和三苯膦(0.85g, 3.24mmol)在THF(50ml)中的混合物中。将得到的混合物在rt下搅拌24h。除去溶剂后, 通过从EtOH中结晶纯化粗产物, 得到期望的BOC衍生物(0.52g, 33%), 为无色固体。mp 157-158℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.20(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.64-2.10(m, 29H), 2.44-2.54(m, 1H), 3.42(brs, 1H), 3.72(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.39(brs, 1H), 6.80(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.10(d, J = 9.0Hz, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 26.46, 26.87, 28.42, 28.54, 31.65, 32.90, 34.74, 34.79, 36.38, 36.79, 36.93, 42.04, 49.79, 72.78, 79.11, 108.45, 111.36, 114.26, 127.58, 138.22, 155.20, 157.43。步骤4. 将BOC衍生物(0.40g, 0.71mmol)和MsOH(含1.5M的THF, 12ml, 180mmol)的混合物在rt下搅拌4h。过滤出得到的沉淀, 用乙醚(30ml)洗涤, 并真空干燥, 得到三氧杂环戊烷OZ545(0.32g, 81%), 为无色固体。mp 168-169℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.11-1.27(m, 2H), 1.45-1.59(m, 2H), 1.64-2.25(m, 27H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.80(s, 3H), 3.04-3.16(m, 1H), 3.73(d, J = 6.0Hz, 2H), 6.79(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.10(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.61(brs, 3H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 26.48, 26.88, 27.65, 30.20, 31.65, 34.74, 34.80, 36.40, 36.80, 42.04, 72.24, 108.44, 111.36, 114.29, 127.62, 138.39, 157.30。

[0168] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-[4'-(乙氧羰基)-1'-哌嗪基]乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ547)。将顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(2'-溴乙氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷(0.50g, 1.08mmol), 1-哌嗪-甲酸乙酯(0.40g, mmol)和 K_2CO_3 (2g)在干燥的乙腈(80ml)中的混合物在60℃下加热24h。将该反应混合物冷却至rt, 过滤以除去固体, 并浓缩。通过从EtOH/ H_2O (1:1)中结晶纯化残余物, 得到纯的游离碱, 为无色固体(0.40g)。将该游离碱溶于乙醚(10ml)后, 加入对-甲苯磺酸一水合物(0.15g)的乙酸乙酯(30ml)溶液。通过过滤收集沉淀, 得到三氧杂环戊烷OZ547, 为无色固体(0.42g, 52%)。mp 154-155℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.27(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.56-2.10(m, 22H), 2.37(s, 3H), 2.46-2.56(m, 1H), 2.84-3.02(m, 2H), 3.44-3.64(m, 4H), 3.66-3.84(m, 2H), 4.10-4.34(m, 4H), 4.38-4.48(m, 2H), 6.75(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.19(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.76(d, J = 8.0Hz, 2H), 11.77(brs, 1H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 14.54, 21.36, 26.46, 26.85, 31.58, 34.66, 34.79, 36.39, 36.77, 40.72, 42.01, 52.78, 56.68, 62.33, 62.85, 108.32, 111.43, 114.38, 125.84, 127.94, 128.95, 139.97, 140.41, 141.69, 154.63, 155.26。对 $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ 的分析计算值:C, 64.02; H, 7.35; N, 3.93。测定值:C, 63.93; H, 7.15; N, 3.62。

[0169] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[3'-(四氢-1', 4'-氧氮杂革-4'-(5'H)-基)丙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ549)。在rt下向顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(3'-溴丙氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷(0.60g, 1.26mmol)和碳酸钾(2.0g)在乙腈(50ml)中的搅拌混合物中加入高吗啉盐酸盐(0.345g, 2.52mmol)。将该反应混合物在60℃下搅拌48h后, 过滤出无机固体, 并用EtOAc(2×25ml)洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物

溶于 EtOAc (50ml), 用水 (3×25ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。在 0℃ 下向粗产物的 EtOAc 溶液 (10ml) 中滴加对 - 甲苯磺酸一水合物 (0.23g, 1.25mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 并在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ549, 为无色固体 (0.68g, 82%)。mp 158-160℃。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.65-2.05 (m, 25H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 3H), 3.32-3.35 (m, 3H), 3.82 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.4Hz, 4H), 6.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3Hz, 2H), 10.81 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7MHz, CDCl₃) δ 21.28, 24.48, 25.11, 26.40, 26.79, 31.56, 34.63, 34.72, 36.32, 36.71, 41.93, 53.14, 55.63, 57.33, 63.22, 64.56, 67.28, 108.31, 111.34, 114.16, 125.79, 127.67, 128.83, 138.97, 140.13, 142.01, 156.43。对 C₃₇H₅₁NO₈S 的分析计算值: C, 66.34; H, 7.67; N, 2.09。测定值: C, 66.57; H, 7.69; N, 1.98。

[0170] 顺式 - 金刚烷 -2- 螺 -3' -8' -[4' -[4' - (4' - 吗啉基) 丁氧基] 苯基] -1', 2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷甲磺酸盐 (OZ555)。步骤 1. 在 0℃ 下向 OZ288 (3.00g, 8.42mmol), 4- 溴 -1- 丁醇 (1.94g, 12.64mmol), 三苯膦 (3.32g, 12.64mmol) 和三乙胺 (1.76ml, 12.64mmol) 在干燥的 THF (75ml) 中的溶液中滴加 DIAD (2.56, 12.64mmol) 的 THF (25ml) 溶液。在 rt 下搅拌过夜后, 真空除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc (100ml), 用水 (3×50ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。使残余物从 EtOH (75ml) 中结晶, 得到顺式 - 金刚烷 -2- 螺 -3' -8' -[4' - (4' - 溴丁氧基) 苯基] -1', 2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷, 为无色固体 (3.60g, 87%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.66-2.09 (m, 26H), 2.47-2.51 (m, 1H), 3.48 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3Hz, 2H)。步骤 2. 在 rt 下向顺式 - 金刚烷 -2- 螺 -3' -8' -[4' - (4' - 溴丁氧基) 苯基] -1', 2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷 (0.6g, 1.22mmol) 和碳酸钾 (2.0g) 在乙腈 (50ml) 中的搅拌混合物中加入吗啉 (0.533g, 6.12mmol)。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌 48h 后, 过滤出无机固体, 用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用水 (3×25ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到游离碱。在 0℃ 下向含上述粗产物的 EtOAc (10ml) 中滴加甲磺酸 (0.12g, 1.22mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 并在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ555, 为无色固体 (0.55g, 76%)。mp 146-148℃。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.64-2.08 (m, 26H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 4H), 4.11 (t, J = 12.2Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.8Hz, 2H), 11.30 (br s, 1H); ¹³C NMR (125.7MHz, CDCl₃) δ 20.62, 26.25, 26.38, 26.78, 31.55, 34.63, 34.71, 36.30, 36.70, 39.38, 41.91, 51.90, 57.55, 63.65, 66.63, 108.31, 111.31, 114.19, 127.64, 138.69, 156.75。对 C₃₁H₄₇NO₈S 的分析计算值: C, 62.71; H, 7.98; N, 2.36。测定值: C, 62.69; H, 7.80; N, 2.15。

[0171] 顺式 - 金刚烷 -2- 螺 -3' -8' -[4' - (顺式 -4' - 氨基环己氧基) 苯基] -1', 2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷盐酸盐 (OZ556)。将 OZ493 游离碱 (0.40g, 0.88mmol) 溶于乙酸乙酯 (20ml) 后, 加入 1M HCl 含醚溶液 (0.60g, 0.60mmol)。通过过滤收集沉淀, 得到三氧杂环戊烷 OZ556, 为无色固体 (0.28g, 97%)。mp 138-139℃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.47-1.97 (m, 30H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 6.86 (d, J =

8.0Hz, 2H), 7.12(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.93(brs, 3H); ^{13}C NMR(125.7MHz, DMSO-d_6) δ 24.97, 26.00, 26.41, 27.16, 31.50, 34.30, 34.45, 35.97, 36.28, 40.91, 48.46, 69.75, 108.34, 110.74, 116.13, 127.79, 138.33, 155.33。对 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClNO}_4$ 的分析计算值 :C, 68.62 ;H, 8.23 ;N, 2.86。测定值 :C, 68.40 ;H, 8.19 ;N, 2.74。

[0172] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(顺式-4'-氨基环己氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷马来酸氢盐(OZ557)。将 OZ493 游离碱(0.40g, 0.88mmol)溶于乙酸乙酯(20ml)后加入马来酸(0.10g, 0.86mmol)的乙酸乙酯(10ml)溶液。通过过滤收集沉淀, 得到三氧杂环戊烷 OZ557, 为无色固体(0.26g, 53%)。mp 146-147°C; ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 1.46-1.98(m, 30H), 2.46-2.60(m, 1H), 3.06-3.17(m, 1H), 4.49-4.55(m, 1H), 6.02(s, 2H), 6.86(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.78(brs, 3H); ^{13}C NMR(125.7MHz, DMSO-d_6) δ 24.97, 26.00, 26.41, 27.16, 31.50, 34.31, 34.45, 35.98, 36.27, 40.91, 48.53, 69.69, 108.34, 110.74, 116.11, 127.77, 136.18, 138.34, 155.33, 167.35。对 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_8$ 的分析计算值 :C, 67.47 ;H, 7.61 ;N, 2.46。测定值 :C, 67.25 ;H, 7.53 ;N, 2.56。

[0173] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷对-甲苯磺酸盐(OZ558)。在 0°C 下向 OZ439 游离碱(0.60g, 1.28mmol)在 EtOAc(20ml)中的溶液中滴加对-甲苯磺酸一水合物(0.22g, 1.15mmol)的乙醚(10ml)溶液。过滤得到的固体, 用乙醚(3×10ml)洗涤, 在 40°C 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ558, 为无色固体(0.66g, 81%)。mp 149-151°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.65-2.05(m, 22H), 2.37(s, 3H), 2.47-2.52(m, 1H), 3.04-3.12(m, 2H), 3.52-3.58(m, 2H), 3.64-3.7(m, 2H), 3.94-4.00(m, 2H), 4.04-4.12(m, 2H), 4.40(t, $J = 3.7\text{Hz}$, 2H), 6.74(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.1(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.77(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 11.60(brs, 1H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 21.29, 26.38, 26.78, 31.52, 34.59, 34.71, 36.31, 36.69, 41.91, 52.82, 56.67, 62.69, 63.73, 108.25, 111.34, 114.33, 125.76, 127.79, 128.88, 139.71, 140.25, 141.93, 155.31。对 $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值 :C, 65.50 ;H, 7.38 ;N, 2.18。测定值 :C, 65.72 ;H, 7.42 ;N, 2.13。

[0174] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷马来酸氢盐(OZ559)。在 0°C 下向 OZ439 游离碱(0.60g, 1.28mmol)在 EtOAc(20ml)中的溶液中滴加马来酸(0.15g, 1.28mmol)的 EtOAc(20ml)溶液。过滤得到的固体, 用 EtOAc 洗涤(3×10ml), 并在 40°C 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ559, 为无色固体(0.60g, 80%)。mp 155-157°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 1.69-2.08(m, 22H), 2.48-2.53(m, 1H), 2.90-3.60(brs, 4H), 3.48(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 2H), 3.96-4.04(m, 4H), 4.36(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 2H), 6.29(s, 2H), 6.8(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl_3) δ 26.39, 26.78, 31.51, 34.59, 34.72, 36.32, 36.70, 41.92, 52.45, 56.30, 62.57, 63.89, 108.26, 111.36, 114.29, 127.91, 135.50, 139.88, 155.35, 169.38。对 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_9$ 的分析计算值 :C, 65.62 ;H, 7.40 ;N, 2.39。测定值 :C, 65.38 ;H, 7.28 ;N, 2.32。

[0175] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷盐酸盐(OZ560)。在 0°C 下向 OZ439 游离碱(0.80g, 1.71mmol)在 EtOAc(50ml)中的溶液中滴加 1M 含醚的 HCl(1.2ml, 1.19mmol)的乙醚(10ml)溶液。过

滤得到的固体,用 EtOAc (3×10ml) 洗涤,并在 40℃ 下真空干燥,得到三氧杂环戊烷 OZ560,为无色固体 (0.59g,69%)。mp 150–152℃; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.64–2.05 (m, 22H), 2.48–2.53 (m, 1H), 3.11–3.2 (m, 2H), 3.44–3.68 (m, 4H), 3.92–4.06 (m, 2H), 4.20–4.34 (m, 2H), 4.52–4.60 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.24Hz, 2H), 13.31 (br s, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.36, 26.75, 31.48, 34.56, 34.69, 36.28, 36.67, 41.90, 52.56, 56.60, 62.60, 63.62, 108.23, 111.32, 114.36, 127.85, 139.83, 155.25。对 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3$ 的分析计算值: C, 66.45; H, 7.97; N, 2.77。测定值: C, 66.64; H, 7.74; N, 2.59。

[0176] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷羧乙基磺酸盐 (OZ561)。在 0℃ 下向羧乙磺酸 (80%, 0.22g, 1.71mmol) 在乙醚 (10ml) 中的溶液中滴加 OZ439 游离碱 (0.80g, 1.71mmol) 在 EtOAc (25ml) 中的溶液。在混合物搅拌过夜后,过滤得到的固体,用 EtOAc (3×10ml) 洗涤,并在 40℃ 下真空干燥,得到三氧杂环戊烷 OZ561,为无色固体 (0.15g, 15%)。mp 112–115℃; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.65–2.05 (m, 22H), 2.48–2.53 (m, 1H), 3.06–3.18 (m, 5H), 3.52–3.58 (m, 2H), 3.62–3.72 (m, 2H), 3.98–4.12 (m, 6H), 4.44–4.52 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3Hz, 2H), 11.30 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.41, 26.81, 31.53, 34.61, 34.75, 36.34, 36.73, 41.96, 52.95, 53.09, 56.82, 58.31, 62.68, 63.79, 108.27, 111.39, 114.37, 127.98, 140.02, 155.26。

[0177] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷富马酸氢盐 (OZ562)。在 0℃ 下向 OZ439 游离碱 (0.60g, 1.28mmol) 在 EtOAc (25ml) 中的溶液中滴加富马酸 (0.15g, 1.28mmol) 的 EtOH (2ml) 的溶液。在 rt 下搅拌 0.5h 后,真空除去溶剂。将残余物与 EtOAc (50ml) 一起研磨。过滤得到的固体,用 EtOAc (3×10ml) 洗涤,在 40℃ 下真空干燥,得到三氧杂环戊烷 OZ562,为无色固体 (0.65g, 87%)。mp 148–150℃; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.48–1.6 (m, 2H), 1.64–1.98 (m, 20H), 2.48–2.58 (m, 5H), 2.71 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.59 (brs, 4H), 4.05 (t, J = 5.1Hz, 2H), 6.62 (brs, 2H), 6.83 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.7Hz, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 26.01, 26.41, 31.45, 34.29, 34.42, 35.95, 36.31, 41.01, 53.69, 57.13, 65.28, 66.21, 108.18, 110.64, 114.42, 127.50, 134.18, 138.07, 156.83, 166.21。对 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_9$ 的分析计算值: C, 65.62; H, 7.40; N, 2.39。测定值: C, 65.89; H, 7.12; N, 2.36。

[0178] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷磷酸二氢盐 (OZ563)。在 0℃ 下向正磷酸 (85%, 0.125g, 1.28mmol) 在干燥的苯 (25ml) 中的溶液中滴加 OZ439 游离碱 (0.60g, 1.28mmol) 在干燥的苯 (25ml) 中的溶液。将该混合物在 0℃ 下搅拌过夜后,过滤得到的固体,用苯 (3×10ml) 洗涤,并在 40℃ 下真空干燥,得到三氧杂环戊烷 OZ563,为无色固体 (0.55g, 76%)。mp 142–144℃; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.50–1.60 (m, 2H), 1.64–1.96 (m, 20H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.62–2.68 (br s, 4H), 2.86 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.0Hz, 4H), 4.11 (t, J = 5.5Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.1Hz, 2H), 6.98 (brs, 3H), 7.10 (d, J = 8.4Hz, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 26.00, 26.41, 31.43, 34.28, 34.42, 35.95, 36.31, 41.04, 53.30, 56.73, 64.73, 65.65, 108.13, 110.63, 114.44, 127.49, 138.21, 156.63。

[0179] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[2'-(4'-吗啉基)乙氧基]苯

基]-1', 2', 4' - 三氧杂螺 [4.5] 癸烷 L- 酒石酸氢盐 (OZ568)。将 OZ439 游离碱 (0.93g, 1.98mmol) 溶于乙酸乙酯 (20ml) 后, 加入酒石酸 (0.30g, 2.0mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液。除去溶剂后, 使残余物从 EtOH 结晶, 得到三氧杂环戊烷 OZ 568, 为无色固体 (1.00g, 81 %)。mp145-146 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.46-1.58 (m, 2H), 1.62-1.96 (m, 20H), 2.46-2.60 (m, 5H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 4H), 4.02-4.08 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 26.00, 26.42, 31.51, 34.30, 34.46, 35.97, 36.28, 40.89, 53.69, 57.12, 65.21, 66.18, 72.27, 108.34, 110.73, 114.56, 127.64, 138.19, 156.88, 173.39。C₃₂H₄₅NO₁₁ 的分析计算值: C, 62.02; H, 7.32; N, 2.26。测定值: C, 61.88; H, 7.34; N, 2.17。

[0180] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[4'-[4'-(1'-羟基-1'-甲基乙基)-1'-哌啶基]丁氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺 [4.5] 癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ571)。在 rt 下向顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-(4'-溴丁氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺 [4.5] 癸烷 (0.70g, 1.43mmol) 和碳酸钾 (2.0g) 在乙腈 (50ml) 中的搅拌混合物中加入 2-(4-哌啶基)-2-丙醇 (0.41g, 2.86mmol)。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 48h 后, 过滤出无机固体, 并用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用水 (3×25ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。在 0°C 下向上述粗产物的 EtOAc 溶液 (20ml) 中滴加对-甲苯磺酸一水合物 (0.22g, 1.14mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 在 40°C 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ571, 为无色固体 (0.79g, 76 %)。mp152-154 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.11 (s, 6H), 1.62-2.06 (m, 30H), 2.30 (s, 3H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 9.81 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 20.95, 21.20, 24.14, 26.33, 26.38, 26.65, 26.77, 31.56, 34.62, 34.70, 36.30, 36.69, 41.89, 44.54, 53.19, 57.00, 66.69, 71.12, 108.32, 111.29, 114.21, 125.76, 127.56, 128.72, 138.48, 139.91, 142.49, 156.86。对 C₄₁H₅₉NO₈S 的分析计算值: C, 67.83; H, 8.19; N, 1.93。测定值: C, 67.60; H, 7.96; N, 1.77。

[0181] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[1'-(2'-羟基-2'-甲基丙基)-4'-哌啶基氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺 [4.5] 癸烷对-甲苯磺酸盐 (OZ572)。步骤 1. 向 4-羟基哌啶 (1.0g, 10mmol) 在 EtOH (15ml) 中的溶液中加入异丁烯氧化物 (1.5ml, 16.7mmol)。将得到的混合物在 rt 下搅拌 24h, 并浓缩, 得到 4-羟基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶 (1.70g, 99 %)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.15 (s, 6H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H)。步骤 2. 在 0°C 下、在 N₂ 气氛中向偶氮二甲酸二异丙酯 (1.20g, 5.9mmol) 中滴加 OZ288 (1.0g, 2.81mmol), 4-羟基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶 (1.0g, 5.8mmol) 和三苯膦 (1.55g, 5.9mmol) 在 THF (50ml) 中的混合物。将得到的混合物在 rt 下搅拌 24h。除去溶剂后, 通过从 EtOH/H₂O (1 : 1) 结晶纯化残余物, 得到纯的游离碱, 为无色固体 (0.50g)。在将该游离碱溶于乙醚 (10ml) 后, 加入对-甲苯磺酸一水合物 (0.19g) 的乙醚 (10ml) 溶液。通过过滤收集沉淀, 得到三氧杂环戊烷 OZ572, 为无色固体 (0.58g, 30 %)。mp 152-153 °C。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 6H), 1.66-2.16 (m, 24H), 2.36 (s, 3H), 2.46-2.54 (m, 1H),

2.56-2.67 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 9.75 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 21.34, 26.44, 26.80, 26.84, 29.26, 31.57, 34.66, 34.77, 36.37, 36.76, 42.00, 51.05, 65.96, 68.08, 68.65, 108.30, 111.43, 115.57, 125.91, 128.04, 128.85, 139.60, 140.26, 141.69, 154.45。对 $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值: C, 66.74; H, 7.81; N, 2.05。测定值: C, 66.49; H, 7.69; N, 1.88。

[0182] 顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[4'-(反式-4'-羟基环己基)氨基]丁氧基]苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷甲磺酸盐 (OZ575)。在 rt 下向顺式-金刚烷-2-螺-3'-8'-[4'-[4'-(4'-溴丁氧基)苯基]-1', 2', 4'-三氧杂螺[4.5]癸烷 (0.60g, 1.22mmol) 和碳酸钾 (2.0g) 在乙腈 (50ml) 中的搅拌混合物中加入反式-4-氨基环己醇 (0.21g, 1.84mmol)。将该反应混合物在 60℃ 下搅拌 48h 后, 过滤出无机固体, 用 EtOAc (2×25ml) 洗涤。将合并的滤液真空蒸发至干。将残余物溶于 EtOAc (50ml), 用水 (3×25ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。在 0℃ 下向上述粗产物的 EtOAc 溶液 (20ml) 中滴加甲磺酸 (0.12g, 1.22mmol) 的乙醚 (10ml) 溶液。过滤得到的固体, 用乙醚 (3×10ml) 洗涤, 在 40℃ 下真空干燥, 得到三氧杂环戊烷 OZ575, 为无色固体 (0.60g, 79%)。mp 152-154℃; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.36 (m, 2H), 1.60-2.06 (m, 30H), 2.15-2.17 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 3H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.9Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.44 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125.7MHz, CDCl_3) δ 23.07, 26.43, 26.75, 26.83, 31.60, 32.92, 34.67, 34.76, 36.35, 36.76, 39.64, 41.94, 44.88, 56.05, 66.92, 68.56, 108.36, 111.32, 114.25, 127.63, 138.55, 156.95。对 $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{S}$ 的分析计算值: C, 63.74; H, 8.27; N, 2.25。测定值: C, 63.60; H, 8.06; N, 2.15。

[0183] 实施例 5

[0184] 胚胎毒性数据

[0185] 在大鼠完整胚胎培养物 (WEC) 模型中测试几种 1,2,4-三氧杂环戊烷类化合物 (OZ) (Longo 等人, 2006) 并且虽然未观察到较新的 OZ 化合物的不良反应水平 (NOAELs) 明显高于 OZ277 但是发现所述化合物按照与双氢青蒿素和青蒿素相同的方式影响发育。胚胎红细胞 (RBCs) 是导致胚胎组织贫血和随后缺氧的初级靶标。胚胎 RBCs 的 NOAEL 就双氢青蒿素而言是 0.01 $\mu\text{g/mL}$, 就青蒿素而言是 0.1 $\mu\text{g/mL}$, 并且就 OZ277 而言是 0.2 $\mu\text{g/mL}$, 而就较新的 OZ 化合物而言明显较高 (就 OZ439 而言是 5 $\mu\text{g/mL}$, 就 OZ493 而言是 1 $\mu\text{g/mL}$)。

[0186] Longo, M.; Zanoncelli, S.; Manera, D.; Brughera, M.; Colombo, P.; Lansen J.; Mazué, G.; Gomes, M.; Taylor W.R.J.; Oliaro, P. Effects of the Antimalarial Drug Dihydroartemisinin (DHA) on Rat Embryos In Vitro. Repro. Tox. 2006, 21, 83-93。

[0187] 应理解本发明的螺和二螺 1,2,4-三氧杂环戊烷组合物可以包含上述式范围内的三氧杂环戊烷类化合物或这些化合物的前体药物或类似物或 D 或 L 型外消旋混合物。本发明还用包括所述化合物的所有生物活性盐形式。此外, 可以对本文表示的组合物和范围进行小的剂量和配方变型且仍然属于本发明的范围和构思。

[0188] 尽管已经参照具体组成、有效性理论等描述了本发明, 但是本领域技术人员显而易见, 本发明并不限于这种示例性实施方案或机理, 且可以在不脱离如待批权利要求定义

的本发明范围或构思的情况下进行变型。期望所有这种显而易见的变型和改变都包括在如待批权利要求定义的本发明范围内。除非上下文中有特别相反的指示,否则权利要求意指以有效满足所指定目标的任意顺序覆盖请求保护的要素和步骤。