



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112218866 A

(43) 申请公布日 2021.01.12

(21) 申请号 201980018351.6	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2019.01.31	C07D 471/10 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 487/10 (2006.01)
62/624,218 2018.01.31 US	A61P 25/00 (2006.01)
62/718,107 2018.08.13 US	A61P 25/24 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 25/22 (2006.01)
2020.09.10	A61P 25/28 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61P 25/06 (2006.01)
PCT/US2019/016098 2019.01.31	A61P 25/18 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61P 25/02 (2006.01)
W02019/152678 EN 2019.08.08	A61K 31/397 (2006.01)
(71) 申请人 阿普廷伊克斯股份有限公司	A61K 31/407 (2006.01)
地址 美国伊利诺斯	A61K 31/438 (2006.01)
(72) 发明人 M·A·卡恩	A61K 31/55 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所	A61K 31/4162 (2006.01)
有限公司 11038	A61K 31/4188 (2006.01)
代理人 谭玮	

权利要求书6页 说明书79页

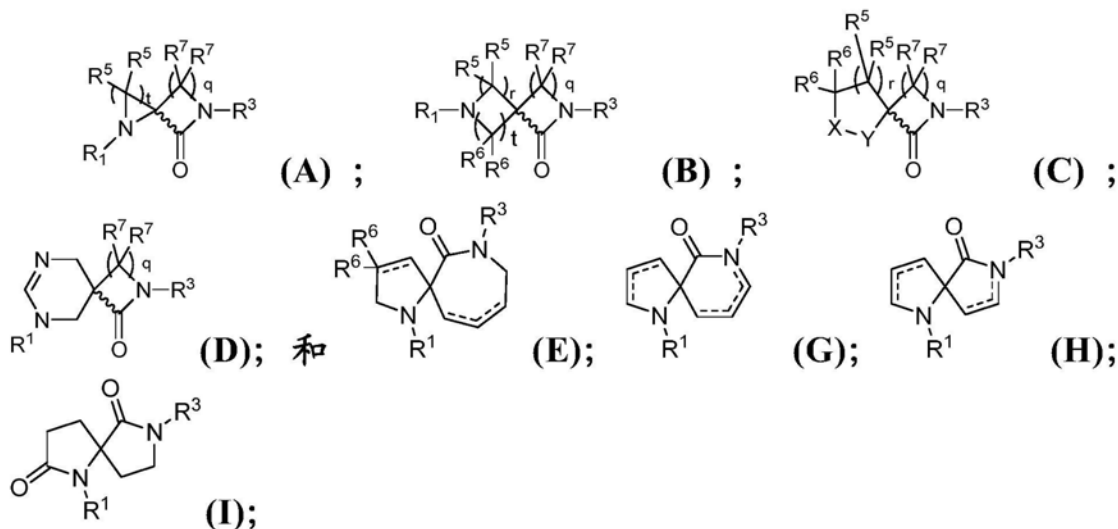
(54) 发明名称

螺-内酰胺NMDA受体调节剂及其用途

(57) 摘要

公开了具有调节NMDA受体活性的效能的化合物。这样的化合物可用于治疗病症诸如抑郁症和有关障碍以及其它障碍。

1. 由选自以下的式表示的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体:



其中

R^1 独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基和 $-S(O)_w-C_1-C_6$ 烷基，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；

w 是0、1或2；

R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；

R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；或

R^5 和 R^6 ，或两个 R^5 部分，当存在于相邻碳上时，与它们所连接的相邻碳一起形成3-元碳环，所述碳环任选地被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$ ；

R^7 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基和卤素，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^3 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$ ，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^{31} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且 C_3-C_6 环烷基和苯基中的每一个任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^{32} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基，其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；且

R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-O-CH_2-$ 苯基和 $-C_1-C_3$ 烷基；或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环，其中苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、苯基、 $-O-CH_2-$ 苯基和卤素，

其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素;

R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素;且

其中

对于式A:

t是1,且q是1、2、3、4或5;或,

t是2、4或5,且q是2、3、4或5;或,

t是3且q是3、4或5;

对于式B:

t是1,r是1,且q是1、2、3、4或5;或

t是1,r是2,且q是1、3、4或5;或

t是1,r是3,q是3、4或5或者

t是1,r是4,q是2、3、4或5;或

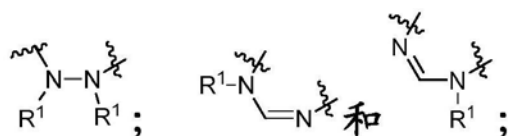
t是2,r是3或4,q是2、3、4或5;

对于式C:

r是0、1或2;

q是1、2、3、4或5;且

$-X-Y-$ 选自:



对于式D:

q是1、2、3、4或5;且

对于式E:

--- 是单键或双键;

当双键存在5-元环中时,仅一个 R^6 存在;

7-元环中的一个双键存在于关于螺连接部的 α 和 β 环碳之间或 β 和 γ 环碳之间;

对于式G:

--- 是单键或双键;

在5-元环中存在一个双键;

在6-元环中存在一个双键;

如果6-元环中的双键是 $C=N$ 键,那么 R^3 不存在;

对于式H:

--- 是单键或双键;

在没有羰基的环中存在一个双键;

在具有羰基的环中存在一个双键;且

如果具有羰基的环中的双键是 $C=N$ 键,那么 R^3 不存在。

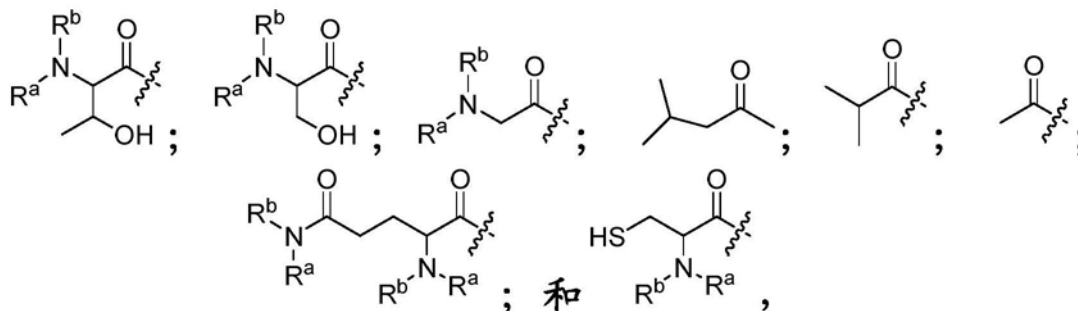
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是H。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 R^S 。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-O$ -叔丁基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 R^S 。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^1 选自:

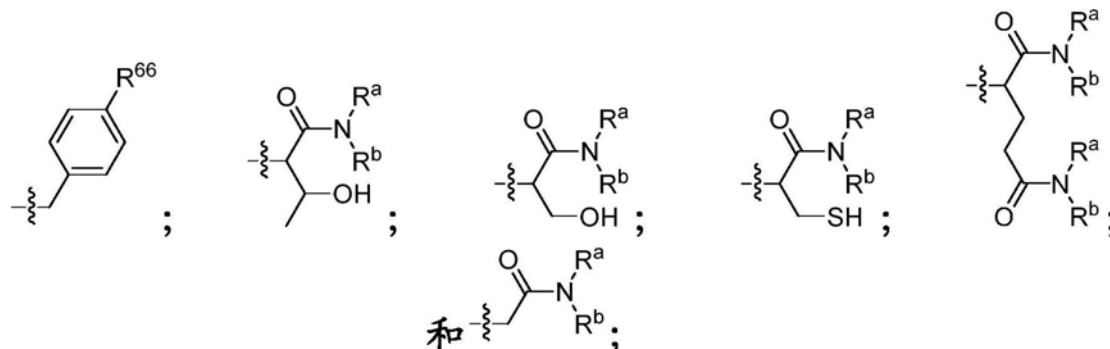


其中 R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_6 烷基。

7. 根据权利要求1-6中的任一项所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 如果存在的话是H。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是任选地被1、2或3个独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、卤素和苯基的取代基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基,其中苯基任选地被 $-C_1-C_3$ 烷氧基或卤素取代。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中 R^1 选自:



其中 R^{66} 是 $-C_1-C_3$ 烷氧基;且 R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自H和 $-C_1-C_6$ 烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物,其中 R^{66} 是甲氧基。

11. 根据权利要求9所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 是H。

12. 根据权利要求1-11中的任一项所述的化合物,其中每个 R^5 是H。

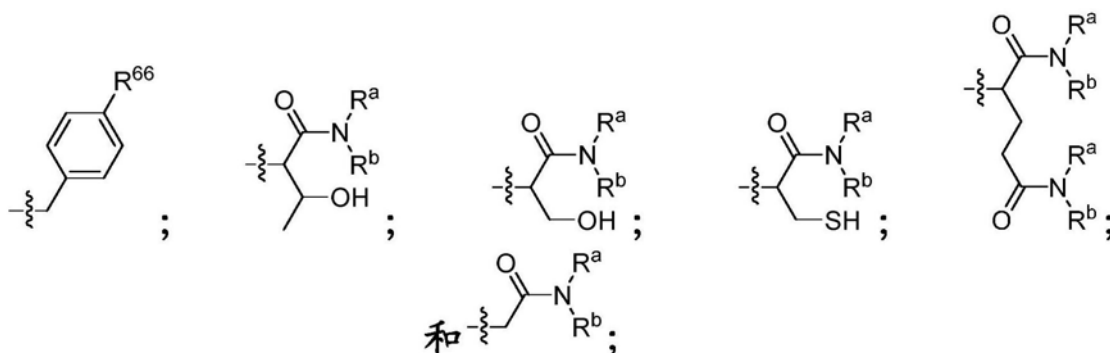
13. 根据权利要求1-11中的任一项所述的化合物,其中 R^5 中的一个或两个是氟。

14. 根据权利要求1-13中的任一项所述的化合物,其中 R^6 和 R^7 是H。

15. 根据权利要求1-14中的任一项所述的化合物,其中 R^3 是H。

16. 根据权利要求1-14中的任一项所述的化合物,其中 R^3 是任选地被1、2或3个独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、卤素和苯基的取代基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;其中苯基任选地被 $-C_1-C_3$ 烷氧基或卤素取代。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其中 R^3 选自:

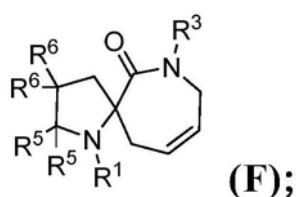


其中 R^{66} 是 $-C_1-C_3$ 烷氧基或卤素；且 R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自H和 $-C_1-C_3$ 烷基。

18. 根据权利要求17所述的化合物，其中 R^{66} 是甲氧基或氟(F)。

19. 根据权利要求17所述的化合物，其中 R^a 和 R^b 是H。

20. 由下式表示的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体



其中

R^1 独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基、 $-S(O)_w-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；

w 是0、1或2；

R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；

R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代；

R^3 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$ ，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^{31} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；

R^{32} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代，且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代；且

R^a 和 R^b 各自在每次出现时分别独立地选自H、苯基和 $-C_1-C_4$ 烷基；或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环，其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素；

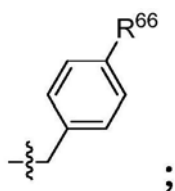
R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-C(O)-O-R^a$ 、苯基和卤素，其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素；且

R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素。

21. 根据权利要求20所述的化合物，其中 R^1 是H。

22. 根据权利要求20所述的化合物，其中 R^1 是甲基。

23. 根据权利要求20所述的化合物, 其中 R^1 是任选地被卤素取代的 $-CH_2-$ 苯基。
24. 根据权利要求20所述的化合物, 其中 R^1 是 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基。
25. 根据权利要求24所述的化合物, 其中 R^1 是 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 。
26. 根据权利要求20所述的化合物, 其中 R^1 是 $-CH_2C(O)NH_2$ 。
27. 根据权利要求20-26中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^6 是H。
28. 根据权利要求20-26中的任一项所述的化合物, 其中 R^6 中的一个或两个是氟。
29. 根据权利要求20-27中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^5 和 R^6 是H。
30. 根据权利要求20-29中的任一项所述的化合物, 其中 R^3 是H。
31. 根据权利要求20-29中的任一项所述的化合物, 其中 R^3 是甲基。
32. 根据权利要求20-29中的任一项所述的化合物, 其中 R^3 是

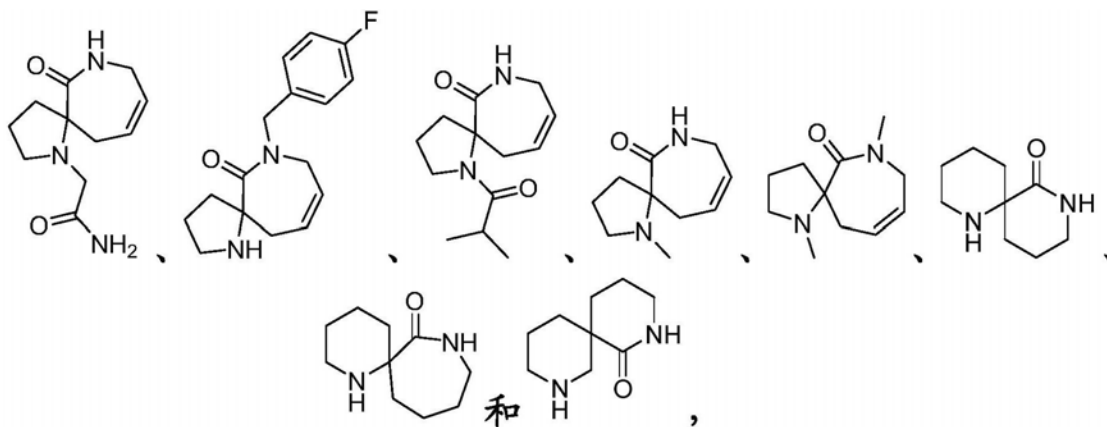


其中R⁶⁶选自H、卤素和-C₁-C₃烷氧基。

33. 根据权利要求32所述的化合物, 其中R⁶⁶是F。

34. 化合物, 其选自化合物AA至EV-2和GA至HA中的任一种的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

35. 化合物, 其选自:



或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

36. 药物组合物,其包含权利要求1-35中的任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

37. 根据权利要求36所述的药物组合物,其适合用于口服施用、胃肠外施用、局部施用、阴道内施用、直肠内施用、舌下施用、眼施用、透皮施用或鼻施用。

38. 治疗有此需要的患者中的抑郁症、阿尔茨海默氏病、注意力缺陷障碍、精神分裂症或焦虑的方法,所述方法包括给所述患者施用有效量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

39. 治疗有此需要的患者中的偏头痛的方法,所述方法包括给所述患者施用有效量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

40. 治疗有此需要的患者中的神经性疼痛的方法,所述方法包括给所述患者施用有效

量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

41. 治疗有此需要的患者中的创伤性脑损伤的方法,所述方法包括给所述患者施用有效量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

42. 治疗有此需要的患者中的与突触功能障碍有关的神经发育障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

43. 治疗有此需要的患者中的认知损害障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的权利要求1-35中的任一项的化合物或权利要求36或37的药物组合物。

螺-内酰胺NMDA受体调节剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月13日提交的美国临时专利申请号62/718,107和2018年1月31日提交的美国临时专利申请号62/624,218的优先权和益处；它们各自的内容特此通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] N-甲基-D-天冬氨酸(“NMDA”)受体是突触后离子受体,其尤其响应于兴奋性氨基酸谷氨酸和甘氨酸以及合成的化合物NMDA。NMDA受体控制二价和一价离子通过受体有关通道进入突触后神经细胞的流动(Foster等人,Nature 1987,329:395-396;Mayer等人,Trends in Pharmacol.Sci.1990,11:254-260)。NMDA受体已经涉入指定神经元建构和突触连接性的发展期间,并且可以涉入经验依赖性的突触修饰中。此外,NMDA受体也被认为涉入长期增强和中枢神经系统障碍。

[0004] NMDA受体在支撑许多高级认知功能(诸如记忆获得、保留和学习)的突触可塑性中以及在某些认知途径中和在疼痛知觉中发挥主要作用(Collingridge等人,The NMDA Receptor,Oxford University Press,1994)。此外,NMDA受体的某些特性提示,它们可以涉入支撑意识本身的脑部信息处理中。

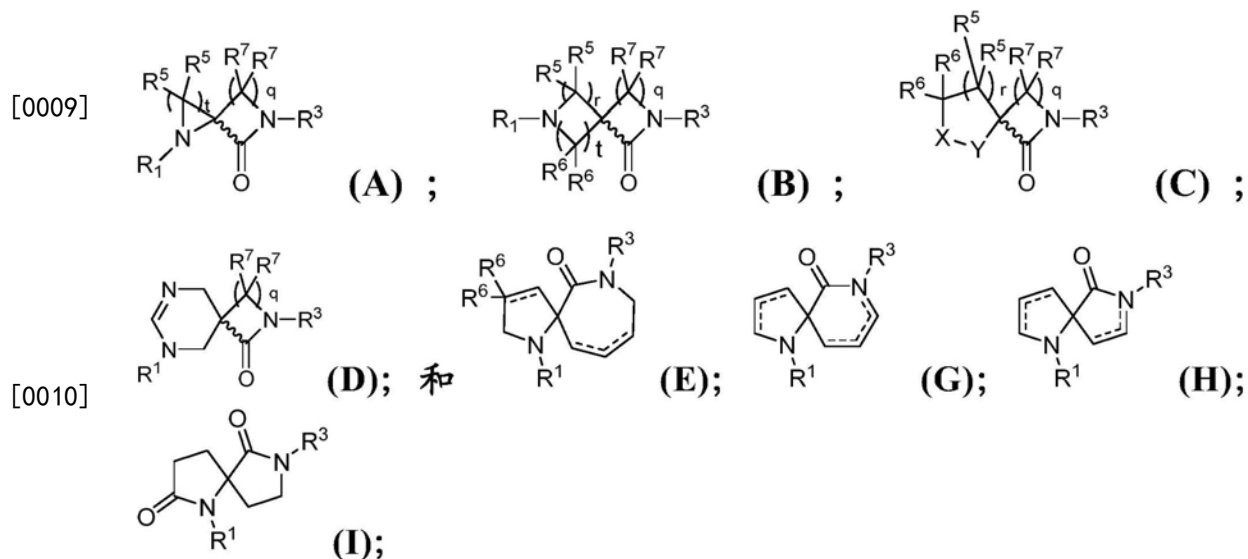
[0005] NMDA受体已经引起了特别的兴趣,因为它似乎涉入广泛的CNS障碍。例如,在由中风或创伤性损伤引起的脑缺血期间,过量的兴奋性氨基酸谷氨酸从受损的或缺氧的神经元中释放。这种过量的谷氨酸与NMDA受体结合,这会打开它们的配体门控的离子通道;反过来,钙流入会产生高水平的细胞内钙,这会激活生化级联反应,从而导致蛋白降解和细胞死亡。这种现象被称为兴奋性中毒,也被认为是与其它障碍(从低血糖症和心脏停搏到癫痫病)相关的神经系统损害的原因。此外,有初步报告指出在亨廷顿舞蹈病、帕金森氏病和帕金森氏病相关病症诸如运动障碍和L-多巴诱导的运动障碍和阿尔茨海默氏病的慢性神经变性中的相似牵涉。NMDA受体的活化已经被证实会引起中风后惊厥,而在癫痫的某些模型中,NMDA受体的活化已经被证实是癫痫发作的产生所必需的。还已经认识到NMDA受体的神经精神病学牵涉,因为动物麻醉剂PCP(苯环利定)对NMDA受体Ca⁺⁺通道的阻断在人类中产生类似于精神分裂症的精神病状态(综述于Johnson,K.和Jones,S.,1990)。此外,NMDA受体也已经涉入某些类型的空间学习中。

[0006] 相信NMDA受体由包埋在突触后膜中的若干蛋白链组成。到目前为止发现的前两种类型的亚基形成大细胞外区域,其可能包含大部分变构结合位点、成环和折叠从而形成孔或通道(其是Ca⁺⁺可渗透的)的若干跨膜区域以及羧基末端区域。通过多种配体与位于细胞外表面的蛋白质的结构域(变构位点)的结合来调节通道的开放和关闭。认为配体的结合在蛋白质的总结构中影响构象变化,其最终反映于通道开放、部分开放、部分关闭或关闭。

[0007] 在本领域中继续需要能够调节NMDA受体并提供药物益处的新的且更特异的和/或有效的化合物。另外,在医学领域中继续需要此类化合物的口服递送形式。

发明内容

[0008] 本公开内容包括可以作为MDA调节剂的化合物。更具体地,本公开内容提供了具有下式的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体:



[0011] 其中:

[0012] R^1 独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基和 $-S(O)_w-C_1-C_6$ 烷基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0013] w 是0、1或2;

[0014] R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0015] R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;或

[0016] R^5 和 R^6 ,或两个 R^5 部分,当存在于相邻碳上时,与它们所连接的相邻碳一起形成3-元碳环,所述碳环任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$;

[0017] R^7 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0018] R^3 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0019] R^{31} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且 C_3-C_6 环烷基和苯基中的每一个任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0020] R^{32} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;且

[0021] R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-O-CH_2-$ 苯基和 $-C_1-C_3$ 烷基;或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环,其中苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

基取代；

[0022] R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、苯基、 $-O-CH_2-$ 苯基和卤素，其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素；

[0023] R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素；且其中

[0024] 对于式A：

[0025] t 是1，且 q 是1、2、3、4或5；或，

[0026] t 是2、4或5，且 q 是2、3、4或5；或，

[0027] t 是3且 q 是3、4或5；

[0028] 对于式B：

[0029] t 是1， r 是1，且 q 是1、2、3、4或5；或

[0030] t 是1， r 是2，且 q 是1、3、4或5；或

[0031] t 是1， r 是3， q 是3、4或5；或

[0032] t 是1， r 是4， q 是2、3、4或5；或

[0033] t 是2， r 是3或4， q 是2、3、4或5；

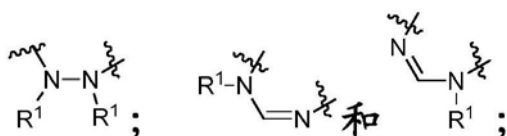
[0034] 对于式C：

[0035] r 是0、1或2；

[0036] q 是1、2、3、4或5；且

[0037] $-X-Y-$ 选自：

[0038]



[0039] 对于式D：

[0040] q 是1、2、3、4或5；且

[0041] 对于式E：

[0042] $\equiv$ 是单键或双键；

[0043] 当双键存在于5-元环中时，仅一个 R^6 存在；

[0044] 7-元环中的一个双键存在于关于螺连接部的 α 和 β 环碳之间或 β 和 γ 环碳之间；

[0045] 对于式G：

[0046] $\equiv$ 是单键或双键；

[0047] 在5-元环中存在一个双键；

[0048] 在6-元环中存在一个双键；

[0049] 如果6-元环中的双键是 $C=N$ 键，那么 R^3 不存在；

[0050] 对于式H：

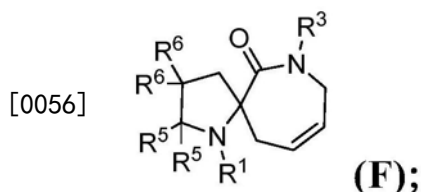
[0051] $\equiv$ 是单键或双键；

[0052] 在没有羰基的环中存在一个双键；

[0053] 在具有羰基的环中存在一个双键；且

[0054] 如果具有羰基的环中的双键是 $C=N$ 键，那么 R^3 不存在。

[0055] 本文还提供了具有下式的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体:



[0057] 其中

[0058] R^1 独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基、 $-S(O)_w-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0059] w 是0、1或2;

[0060] R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0061] R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0062] R^3 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0063] R^{31} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0064] R^{32} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;且

[0065] R^a 和 R^b 各自在每次出现时分别独立地选自H、苯基和 $-C_1-C_4$ 烷基;或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素;

[0066] R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-C(O)-O-R^a$ 、苯基和卤素,其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素;且

[0067] R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素。

[0068] 本文还提供了包含公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药学上可接受的组合物。这样的组合物可以适合于口服地、胃肠外地、局部地、阴道内地、直肠内地、舌下地、经眼地、透皮地或经鼻地施用给患者。

[0069] 在一个方面,提供了在有此需要的患者中治疗病症的方法,所述病症选自孤独症、焦虑、抑郁症、双相型障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、精神分裂症、精神障碍(psychotic disorder)、精神病症状(psychotic symptom)、回避社交(social withdrawal)、强迫性障碍、恐怖症、创伤后应激障碍或综合征、行为障碍、冲动控制障碍、物质滥用障碍、睡眠障碍、认知损害障碍诸如记忆障碍或学习障碍、尿失禁、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、Friedrich氏共济失调、唐氏综合征、脆性X综合征、结节性硬化症、橄榄体脑桥小脑萎缩、瑞特综合征、脑性瘫痪、药物诱发的视神经炎、缺血性视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、青光眼、痴呆、AIDS痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、痉挛状态、肌阵挛、肌肉痉挛、图瑞特综合征、癫痫、脑缺血、中风、脑肿瘤、创伤性脑损伤、心脏停搏、脊髓病、脊髓

损伤、周围神经病、纤维肌痛、急性神经性疼痛和慢性神经性疼痛。这样的方法可以包括给患者施用治疗有效量的公开的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体和/或N-氧化物,或包含公开的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体和/或N-氧化物的药物组合物。

[0070] 在不同的实施方案中,本公开内容的方法包括治疗抑郁症。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗精神分裂症。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗阿尔茨海默氏病。在不同的实施方案中,本公开内容的方法包括治疗注意力缺陷障碍。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗焦虑。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗偏头痛。在不同的实施方案中,本公开内容的方法包括治疗神经性疼痛。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗创伤性脑损伤。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括治疗与突触功能障碍有关的神经发育障碍。在不同的实施方案中,本公开内容的方法包括治疗认知损害障碍。这样的方法可以包括给患者施用治疗有效量的公开的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体和/或N-氧化物,或包含公开的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体和/或N-氧化物的药物组合物。

[0071] 发明详述

[0072] 本公开内容一般地涉及能够调节NMDA受体的化合物,例如,NMDA受体拮抗剂、激动剂或部分激动剂以及使用公开的化合物的组合和/或方法。在某些实施方案中,本文描述的化合物结合表达某些NR2亚型的NMDA受体。在某些实施方案中,本文所述化合物结合一种NR2亚型且不结合另一种。应当理解,公开的化合物可以调节其它蛋白靶标和/或特定NMDA受体亚型。

[0073] 本文中使用的术语“烷基”表示饱和的直链或支链烃,诸如1-6、1-4或1-3个碳原子的直链或支链基团,在本文中分别被称作C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基和C₁-C₃烷基。例如,“C₁-C₆烷基”表示含有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃。C₁-C₆烷基的例子包括、但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基和新戊基。在另一个实施例中,“C₁-C₄烷基”表示含有1-4个碳原子的直链或支链饱和烃。C₁-C₄烷基的例子包括、但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。示例性的烷基包括、但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基。

[0074] 本文中使用的术语“烷氧基”表示连接至氧原子的烷基(烷基-O-)。烷氧基可以具有1-3、1-4、1-6或2-6个碳原子且在本文中分别被称作C₁-C₃烷氧基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₆烷氧基和C₂-C₆烷氧基。示例性的烷氧基包括、但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0075] 本文中使用的术语“羰基”表示残基-C(=O)-或C=O。

[0076] 本文中使用的短语“碳环”表示其中所有环原子为碳的烃环系。示例性的碳环包括环烷基和苯基。

[0077] 本文中使用的术语“环烷基”表示单环饱和或部分不饱和烃环(碳环)系统,例如,其中每个环是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但是其中没有环是芳族的。环烷

基可以在它的环系中具有3-6或4-6个碳原子,在本文中分别被称作C₃-C₆环烷基或C₄-C₆环烷基。示例性的环烷基包括、但不限于环己基、环己烯基、环戊基、环戊烯基、环丁基和环丙基。

[0078] 本文中使用的术语“卤代(halo)”和“卤素(halogen)”表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和/或碘(I)。

[0079] 本文中使用的术语“杂原子”表示除了碳或氢以外的任何元素的原子,且包括例如氮(N)、氧(O)、硅(Si)、硫(S)、磷(P)和硒(Se)。

[0080] 本文中使用的术语“羟基”和“羟”表示残基-OH。

[0081] 本文中使用的术语“氧代”表示残基=O(双键氧)。

[0082] 本文中使用的术语“氨基酸”包括下述 α 氨基酸中的任一种:异亮氨酸、丙氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、赖氨酸、天冬氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、脯氨酸、精氨酸、丝氨酸、组氨酸和酪氨酸。氨基酸也可以包括其它本领域公知的氨基酸诸如 β 氨基酸。

[0083] 本文中使用的术语“化合物”表示化合物本身及其药学上可接受的盐、水合物和N-氧化物,包括其各种立体异构体及其同位素标记形式,除非从说明书上下文另有理解或明确地限于化合物的一种特定形式,即化合物本身、特定立体异构体和/或同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或N-氧化物。应理解,化合物可以表示化合物的立体异构体和/或同位素标记的化合物的药学上可接受的盐或水合物或N-氧化物。

[0084] 本文中使用的术语“部分”表示化合物或分子的一部分。

[0085] 本公开内容的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,且因此可以作为立体异构体(诸如几何异构体和对映异构体或非对映异构体)存在。当在本文中使用时,术语“立体异构体”由化合物的全部几何异构体、对映异构体和/或非对映异构体组成。例如,当化合物显示具有特定手性中心时,在化合物的该手性中心和其它手性中心处没有用所述手性描述的化合物也在本公开内容的范围内,即用“平”或“直”键以二维而不是以三维(例如,用实或虚楔形键)描绘的化合物。立体特异性的化合物可以通过符号“R”或“S”指定,取决于在立体性碳原子周围的取代基的构型。本公开内容包括这些化合物的全部各种立体异构体及其混合物。对映异构体或非对映异构体的混合物可以在命名中指定“(±)”,但是熟练的技术人员会认识到,结构可以隐含地表示手性中心。应当理解,化学结构的图解描绘(例如,通用化学结构)包括所指化合物的全部立体异构形式,除非另外指出。

[0086] 本公开内容的化合物的各对映异构体和非对映异构体可以从商购可得的含有不对称或立体中心的起始原料合成制备,或通过制备外消旋混合物然后通过本领域普通技术人员众所周知的拆分方法制备。通过以下举例说明这些拆分方法:(1)将对映异构体的混合物附接至手性助剂,通过重结晶或色谱法分离得到的非对映异构体的混合物,并且从所述助剂释放光学纯产物,(2)使用光学活性拆分剂形成盐,(3)在手性液体色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物,或(4)用立体选择性的化学或酶促试剂进行动力学拆分。外消旋混合物还可以通过众所周知的方法(诸如手性相气体色谱法或使化合物在手性溶剂中结晶)拆分为它们的组分对映异构体。在建立新立构中心期间或在转化事先存在的立构中心期间单一反应物形成立体异构体的不相等混合物的立体选择性合成、化学或酶反应是本领域众所周知的。立体选择性合成包括对映和非对映选择性转化。参见,例如,Carreira和

Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[0087] 在本公开内容的化合物中还可以存在几何异构体,其源自在碳-碳双键周围的取代基排列或在环烷基或杂环烷基周围的取代基排列。符号表示键,其如本文中所述可以是单键、双键或三键。在碳-碳双键周围的取代基被命名为处于“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC使用。除非另外指出,否则描述双键的结构包括“E”和“Z”异构体。

[0088] 可替换地,在碳-碳双键周围的取代基可以被称作“顺式”或“反式”,其中“顺式”代表取代基在双键的同侧,且“反式”代表取代基在双键的对侧。在碳环周围的取代基排列也可以命名为“顺式”或“反式”。术语“顺式”代表取代基在环平面的同侧,且术语“反式”代表取代基在环平面的对侧。其中取代基位于环平面的同侧和对侧的化合物的混合物命名为“顺式/反式”。

[0089] 本公开内容也包括同位素标记的化合物,其与本文列出的那些化合物相同,例外是一个或多个原子被其原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替换。可以掺入本文描述的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如分别是²H (“D”)、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。例如,本文描述的化合物可以具有一个或多个被氘替换的H原子。

[0090] 某些同位素标记的化合物(例如,用³H和¹⁴C标记的那些)可以用于化合物和/或底物组织分布测定中。因为它们容易制备和可检测性,氘化(即,³H)和碳-14(即,¹⁴C)同位素可以是特别优选的。此外,用更重的同位素诸如氙(即,²H)替换可以提供由更大代谢稳定性所导致的某些治疗优点(例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求),并因此在某些情况下可以是优选的。同位素标记的化合物通常可以如下制备:按照与在本文中(例如,在实施例部分中)公开的那些类似的程序,用同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂。

[0091] 本文中使用的短语“药学上可接受的”和“药理学上可接受的”表示这样的化合物、分子实体、组合物、物质和/或剂型:当施用给适当的动物或人类时,其不产生不利的、变应性的或其它的不良反应。对于人类施用,制剂应满足FDA生物制品办公室标准(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、致热原性、一般安全性和纯度标准。

[0092] 本文中使用的短语“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的赋形剂”表示与药物施用相容的任意的和所有的溶剂、分散介质、包衣剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体可以包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(例如,诸如油/水或水/油乳剂)和不同类型的润湿剂。所述组合物也可以包括稳定剂和防腐剂。

[0093] 本文中使用的短语“药物组合物”表示包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种本文中公开的化合物的组合物。药物组合物还可以含有提供补充性的、额外的或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0094] 本文中使用的术语“个体”、“患者”和“受试者”互换使用,且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,和更优选人类。在本公开内容中描述的化合物可以施用给哺乳动物诸如人类,但是还可以施用给其它哺乳动物诸如需要兽医学治疗的动物,例如家养动物(例如,狗、猫等)、耕作动物(例如,牛、绵羊、猪、马等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。在本公开内容描述的方法中治疗的哺乳动物优选是哺乳动物,其中希望治疗例如疼痛或抑郁。

[0095] 本文中使用的术语“治疗”包括导致病症、疾病、障碍等(包括其一种或多种症状)

的改善的任何效果,例如减少、降低、调节、改善或消除。治疗可以是治愈、改善或至少部分地改善所述障碍。

[0096] 术语“障碍”表示术语“疾病(disease)”、“病症(condition)”或“病(illness)”且与它们互换使用,除非另外指出。

[0097] 本文中使用的术语“调节”表示且包括拮抗(例如抑制)、激动、部分拮抗和/或部分激动。

[0098] 本文中使用的短语“治疗有效量”表示这样的化合物(例如,公开的化合物)的量:其将引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学应答。在本公开内容中描述的化合物可以以治疗有效量施用以治疗疾病。化合物的治疗有效量可以是实现期望的治疗和/或预防效果所需要的量,诸如导致疾病(诸如抑郁症)的症状的减轻的量。

[0099] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示可以存在于本公开内容的化合物中的酸性或碱性基团的任何盐,该盐与药物施用相容。如本领域技术人员已知的,本公开内容的化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱。

[0100] 盐的例子包括、但不限于:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、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、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、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、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。盐的其它例子包括与合适的阳离子诸如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中W可以是 C_{1-4} 烷基)等化合的本公开内容的化合物的阴离子。对于治疗用途,本公开内容的化合物的盐可以是药学上可接受的。但是,非药学上可接受的酸和碱的盐也可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0101] 在本发明组合物中包括的在性质上为碱性的化合物能够与各种无机和有机酸形成多种盐。可以用来制备这样的碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐(即含有药理学上可接受的阴离子的盐)的那些,所述盐包括、但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即,1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。

[0102] 在本发明组合物中包括的在性质上为酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这样的盐的例子包括碱金属或碱土金属盐,和特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。

[0103] 在本发明组合物中包括的含有碱性或酸性部分的化合物还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本公开内容的化合物可以含有酸性和碱性基团;例如1个氨基和1个羧酸基团。在这样的情况下,所述化合物可以作为酸加成盐、两性离子或碱盐存在。

[0104] 与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等一起,本文中公开的化合物可以以溶剂化

形式以及未溶剂化形式存在,并且本公开内容意图包括溶剂化形式和未溶剂化形式。

[0105] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0106] 贯穿本说明书,在组合物和试剂盒被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,或者在过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤的情况下,另外预见到,存在这样的本公开内容的组合物和试剂盒,其基本上由所述组分组成或由所述组分组成,且存在这样的根据本公开内容的过程和方法,其基本上由所述处理步骤组成或由所述处理步骤组成。

[0107] 在本申请中,在一个要素或组分据称被包括在和/或选自所述要素或组分的列表中的情况下,应当理解,该要素或组分可以是所述要素或组分中的任一种,或者所述要素或组分可以选自由所述要素或组分中的两种或更多种组成的组。

[0108] 进一步,应当理解,本文描述的组合物或方法的要素和/或特征可以以多种方式组合而不背离本公开内容的精神和范围,无论在本文中明示还是暗示。例如,在提及具体化合物的情况下,该化合物可以用在本公开内容的组合物和/或本公开内容的方法中,除非从上下文另有理解。换言之,在本申请中,已经以使申请的撰写和描述清楚和简要的方式描述和描绘实施方案,但期望且会认识到,实施方案可以进行各种组合或拆分而不背离本申请的教导和公开。例如,应当理解,本文描述和描绘的全部特征可以应用于本文描述和描绘的公开内容的全部方面。

[0109] 冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本公开内容中用于表示一个/种或超过一个/种(即,至少一个/种)该冠词的语法对象,除非上下文不适用。作为例子,“一个元件”是指一个元件或超过一个元件。

[0110] 术语“和/或”在本公开内容中用于指“和”或者“或”,除非另外指出。

[0111] 应当理解,表述“至少一个”包括在该表述之后的单独每个描述的对象和所描述的对象中的两个或更多个的各种组合,除非从上下文和应用另有理解。关于三个或更多个描述的对象表述“和/或”应理解为具有相同含义,除非从上下文另有理解。

[0112] 术语“包括”、“包含”、“具有”、“拥有”、“含有”包括其语法等效词,一般应当理解为开放式的和非限制性的,例如,不排除额外的未描述的要素或步骤,除非从上下文另有特别描述或理解。

[0113] 在术语“约”用于定量值之前的情况下,本公开内容也包括具体的定量值本身,除非另外特别说明。本文中使用的术语“约”表示从标称值 $\pm 10\%$ 的变化,除非从上下文另有指出或推断。

[0114] 在关于组合物中的组分或物质的量提供百分比的情况下,该百分比应理解为基于重量的百分比,除非从上下文另有说明或理解。

[0115] 在提供例如聚合物的分子量而非绝对值的情况下,那么该分子量应理解为平均分子量,除非从上下文另有说明或理解。

[0116] 应当理解,步骤顺序或执行某些动作的顺序是不重要的,只要本公开内容仍然可行即可。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0117] 在本说明书各处,取代基按群组或按范围公开。特别期望的是,该描述包括这样的群组或范围的成员的每个和每种单独子组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”特别意图单个地公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_1-C_6 、 C_1-C_5 、 C_1-C_4 、 C_1-C_3 、 C_1-C_2 、 C_2-C_6 、 C_2-C_5 、 C_2-C_4 、 C_2-C_3 、 C_3-C_6 、 C_3-C_5 、 C_3-

C₄-C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。作为其它例子，在0-40的范围内的整数特别意图单个地公开0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39和40，且在1-20的范围内的整数特别意图单个地公开1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20。其它例子包括，短语“任选地被1-5个取代基取代”特别意图单个地公开可以包括0、1、2、3、4、5、0-5、0-4、0-3、0-2、0-1、1-5、1-4、1-3、1-2、2-5、2-4、2-3、3-5、3-4和4-5个取代基的化学基团。

[0118] 任何和所有实例或示例性语言在本文中的使用，例如“诸如”或“包括”，仅意图更好地举例说明本公开内容，而不对本公开内容的范围造成限制，除非声明。在说明书中的语言不应解释为指出任何未声明的要素是本公开内容的实践所必需的。

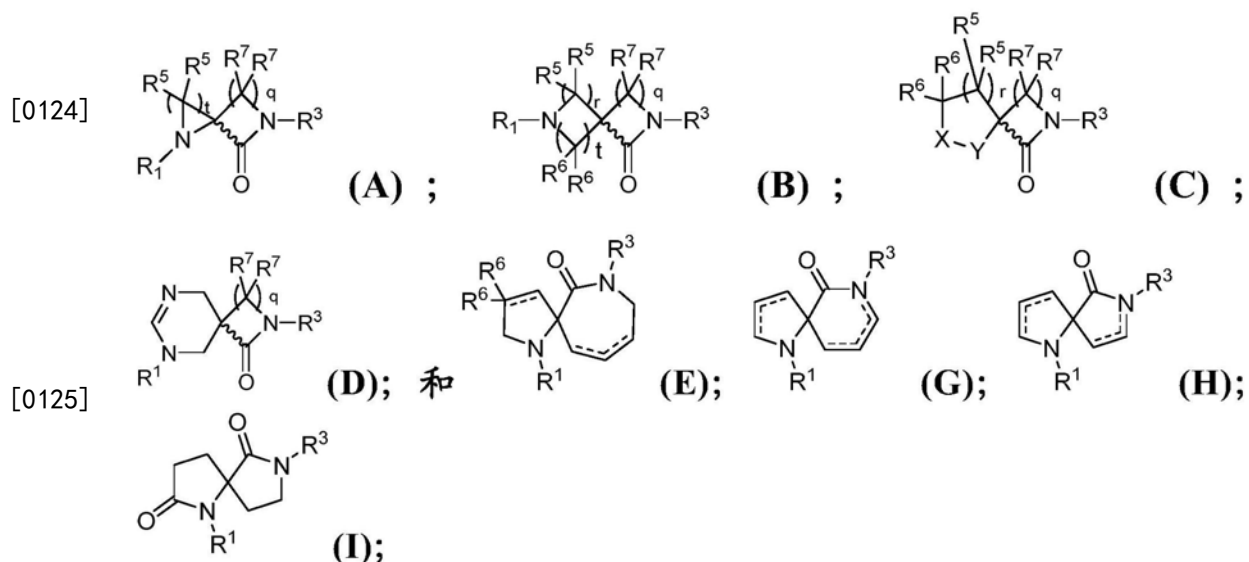
[0119] 此外，如果变量并未伴有定义，那么该变量的定义如本公开内容中的其它地方所述，除非从上下文有不同理解。此外，每个变量和/或取代基（例如，C₁-C₆烷基、R²、R^b、w等）的定义，当它在任何结构或化合物中出现超过一次时，可以独立于它在相同结构或化合物中的其余定义。

[0120] 本文的式和/或化合物中的变量和/或取代基的定义包括多个化学基团。本公开内容包括这样的实施方案：其中例如，i) 变量和/或取代基的定义是选自本文描述的那些化学基团的单个化学基团，ii) 定义是选自本文描述的那些的两个或更多个化学基团的集合，和iii) 化合物由变量和/或取代基的组合定义，其中变量和/或取代基由(i)或(ii)定义。

[0121] 为了清楚起见，在本文中在标题下和/或分部分阐述了本公开内容的各个方面；但是，应当理解，在一个特定部分中描述的本公开内容的全部方面、实施方案或特征并不限于该特定部分，而是可以适用于本公开内容的任何方面、实施方案或特征。

[0122] 化合物

[0123] 公开的化合物包括具有选自以下的式的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体：



[0126] 其中

[0127] R¹独立地选自H、-C₁-C₆烷基、-C(0)-C₁-C₆烷基、-C(0)-O-C₁-C₆烷基和-S(0)_w-C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自R^S的取代基取代；

[0128] w是0、1或2；

[0129] R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0130] R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;或

[0131] R^5 和 R^6 ,或两个 R^5 部分,当存在于相邻碳上时,与它们所连接的相邻碳一起形成3-元碳环,所述碳环任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$;

[0132] R^7 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基和卤素,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0133] R^3 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0134] R^{31} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且 C_3-C_6 环烷基和苯基中的每一个任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0135] R^{32} 选自H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_6 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;且

[0136] R^a 和 R^b 在每次出现时独立地选自H、 $-C(O)-O-CH_2-$ 苯基和 $-C_1-C_3$ 烷基;或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环,其中苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0137] R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、苯基、 $-O-CH_2-$ 苯基和卤素,其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素;

[0138] R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素;且

[0139] 其中

[0140] 对于式A:

[0141] t 是1,且 q 是1、2、3、4或5;或,

[0142] t 是2、4或5,且 q 是2、3、4或5;或,

[0143] t 是3且 q 是3、4或5;

[0144] 对于式B:

[0145] t 是1, r 是1,且 q 是1、2、3、4或5;或

[0146] t 是1, r 是2,且 q 是1、3、4或5;或

[0147] t 是1, r 是3, q 是3、4或5或者

[0148] t 是1, r 是4, q 是2、3、4或5;或

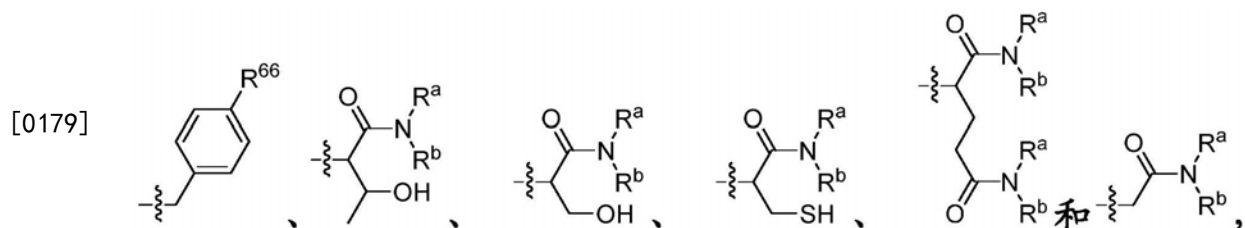
[0149] t 是2, r 是3或4, q 是2、3、4或5;

[0150] 对于式C:

[0151] r 是0、1或2;

中的另一个是甲基。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 中的每一个是甲基。

[0178] 在某些实施方案中, R^1 可以是任选地被1、2或3个独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、卤素和苯基的取代基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 其中苯基可以任选地被1、2或3个各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素的取代基取代。例如, R^1 可以选自:



[0180] 其中 R^{66} 是 $-C_1-C_3$ 烷氧基或卤素且 R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H 和 $-C_1-C_6$ 烷基。例如, R^{66} 可以是甲氧基或氟 (F)。

[0181] 在某些实施方案中, R^1 可以是甲基。

[0182] 在不同的实施方案中, R^1 可以是 $-S(O)_w-C_1-C_6$ 烷基, 例如, $-S(O)_2CH_3$ 。

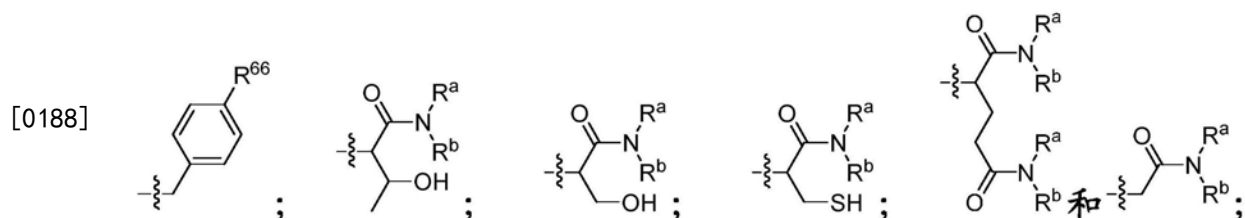
[0183] 在某些实施方案中, R^a 和 R^b 可以是 H 。

[0184] 在某些实施方案中, R^5 可以是 H 。在某些实施方案中, R^5 中的一个或两个可以是氟 (F)。

[0185] 在不同的实施方案中, R^6 可以是 H 。在某些实施方案中, R^6 中的一个或两个可以是氟 (F)。在某些实施方案中, R^5 和 R^6 可以是 H 。

[0186] 在某些实施方案中, R^3 可以是 H 。

[0187] 在不同的实施方案中, R^3 可以是任选地被1、2或3个独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、羟基、 $-SH$ 、卤素和苯基的取代基取代的 $-C_1-C_6$ 烷基, 其中苯基可以任选地被1、2或3个各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素的取代基取代。例如, R^3 可以选自:

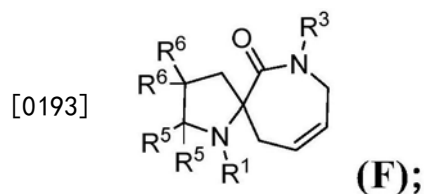


[0189] 其中 R^{66} 是 $-C_1-C_3$ 烷氧基或卤素; 且 R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H 和 $-C_1-C_6$ 烷基。例如, R^{66} 可以是甲氧基或氟 (F)。

[0190] 在某些实施方案中, R^a 和 R^b 可以是 H 。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 之一是 H 且 R^a 和 R^b 中的另一个是甲基。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 中的每一个是甲基。

[0191] 在某些实施方案中, R^3 可以是甲基。

[0192] 公开的化合物也包括具有下式的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体:



[0194] 其中

[0195] R^1 独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基、 $-S(O)_w-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0196] w 是0、1或2;

[0197] R^5 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0198] R^6 在每次出现时独立地选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基和卤素,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代;

[0199] R^3 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基、 $-C(O)-R^{31}$ 和 $-C(O)-O-R^{32}$,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0200] R^{31} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;

[0201] R^{32} 选自H、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基和苯基,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代,且苯基任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^T 的取代基取代;且

[0202] R^a 和 R^b 各自在每次出现时分别独立地选自H、苯基和 $-C_1-C_4$ 烷基;或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环,其中 C_1-C_4 烷基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素;

[0203] R^S 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、羟基、 $-C(O)-O-R^a$ 、苯基和卤素,其中每个苯基任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $-C_1-C_3$ 烷氧基和卤素;且

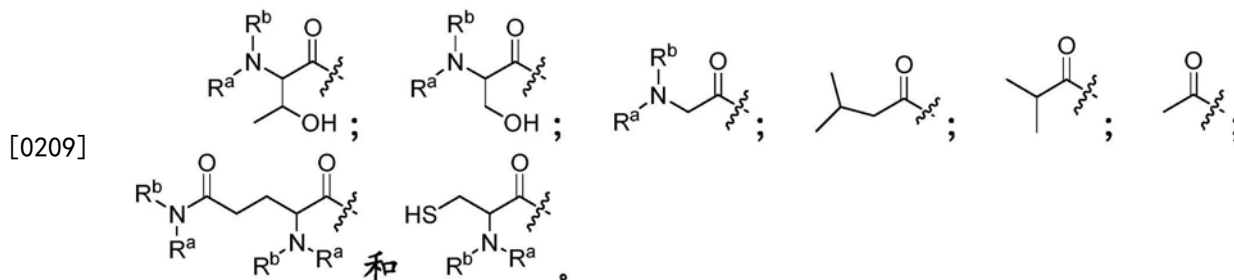
[0204] R^T 在每次出现时独立地选自 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、羟基和卤素。

[0205] 在某些实施方案中, R^1 可以是H。

[0206] 在某些实施方案中, R^1 可以是 C_1-C_4 烷基,例如,甲基。在某些实施方案中, R^1 可以是任选地被1、2或3个各自独立地选自 R^S 的取代基取代的 C_1-C_4 烷基。例如, R^1 可以是 $-CH_2C(O)NH_2$ 。

[0207] 在特定实施方案中, R^1 可以是任选地被卤素或 C_1-C_3 烷氧基取代的 $-CH_2$ -苯基。

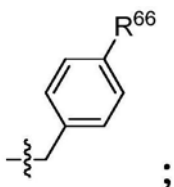
[0208] 在不同的实施方案中, R^1 可以是 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基。例如 R^1 可以选自:



[0210] 在不同的实施方案中, R^a 和 R^b 可以是H。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 之一是H且 R^a 和 R^b 中的另一个是甲基。在某些实施方案中, R^a 和 R^b 中的每一个是甲基。

[0211] 在某些实施方案中, R^1 可以是

[0212]



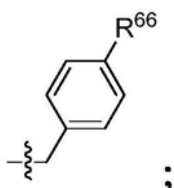
[0213] 其中 R^{66} 可以选自H、卤素和 C_1 - C_3 烷氧基。在某些实施方案中, R^{66} 可以是F。在不同的实施方案中, R^{66} 可以是甲氧基。

[0214] 在不同的实施方案中, R^5 可以是H。在某些实施方案中, R^6 可以是H。在其它实施方案中, R^6 中的一个或两个可以是氟。在某些实施方案中, R^5 和 R^6 可以是H。

[0215] 在某些实施方案中, R^3 可以是H。在其它实施方案中, R^3 可以是甲基。

[0216] 在某些实施方案中, R^3 可以是

[0217]



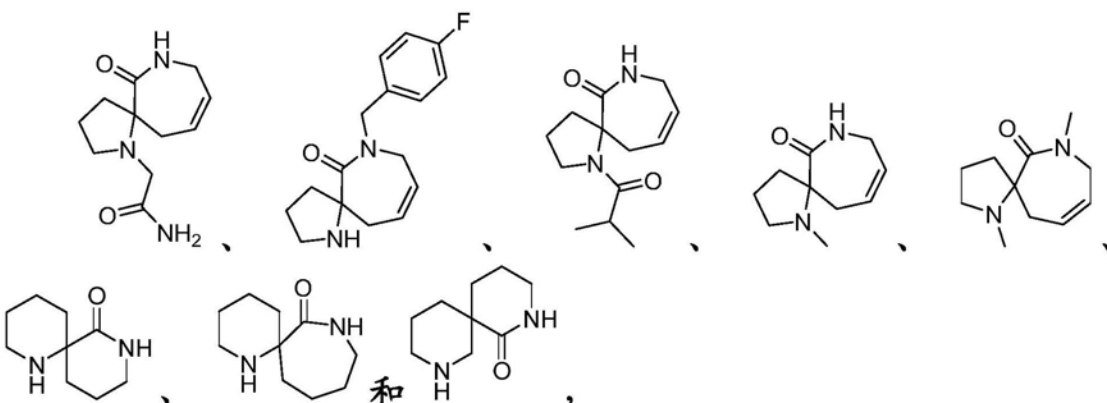
[0218] 其中 R^{66} 可以选自H、卤素和 C_1 - C_3 烷氧基。在某些实施方案中, R^{66} 可以是氟(F)。在某些实施方案中, R^{66} 可以是甲氧基。

[0219] 在某些实施方案中, R^1 和/或 R^3 独立地可以是氨基酸或氨基酸的衍生物,例如,由 H_2N-CH (氨基酸侧链)- $C(=O)NH_2$ 表示的 α “氨基酰胺”。在某些实施方案中,在本文描述的化学式中,氨基酸或氨基酸衍生物的氨基的氮原子是环氮。在这样的实施方案中,氨基酸的羧酸或氨基酰胺(氨基酸衍生物)的酰胺基不在环结构内,即不是环原子。在某些实施方案中,在本文公开的化学式中,氨基酸或氨基酸衍生物的羧酸基团与环氮形成酰胺键,从而提供氨基酰胺,其中氨基酰胺的氨基不在环结构内,即不是环原子。在某些实施方案中, R^1 和/或 R^3 独立地可以是 α 氨基酸、 α 氨基酸衍生物和/或另一种氨基酸或氨基酸衍生物诸如 β 氨基酸或 β 氨基酸衍生物,例如, β 氨基酰胺。

[0220] 在某些实施方案中,公开的化合物选自本文的实施例或表中描述的化合物,并且包括其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

[0221] 在特定实施方案中,公开的化合物选自:

[0222]



[0223] 或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

[0224] 本公开内容的化合物及其制剂可以具有多个手性中心。每个手性中心可以独立地是R、S或R和S的任何混合物。例如,在某些实施方案中,手性中心可以具有以下R:S比:在约

100:0至约50:50(“外消旋体”)之间,在约100:0至约75:25之间,在约100:0至约85:15之间,在约100:0至约90:10之间,在约100:0至约95:5之间,在约100:0至约98:2之间,在约100:0至约99:1之间,在约0:100和50:50之间,在约0:100至约25:75之间,在约0:100至约15:85之间,在约0:100至约10:90之间,在约0:100至约5:95之间,在约0:100至约2:98之间,在约0:100至约1:99之间,在约75:25至25:75之间,和约50:50。相对于所公开化合物或化合物混合物的外消旋制剂,包含更大比例的一种或多种异构体(即,R和/或S)的所公开化合物的制剂可能具有增强的治疗特性。在某些情况下,化学式包含描述符“- (R) -”或“- (S) -”,该描述符进一步连接至实线楔形物或虚线楔形物。该描述符旨在显示连接至三个其它取代基并具有所示R或S构型的次甲基碳(CH)。

[0225] 公开的化合物可以在NMDA受体处提供有效的阳离子通道开放,例如,可以与NMDA受体的谷氨酸位点或甘氨酸位点或其它调节位点结合或缔合,以帮助打开阳离子通道。公开的化合物可以通过作为激动剂或拮抗剂的作用而用于调节(开启或关闭)NMDA受体。

[0226] 在某些实施方案中,本文所述的化合物可以结合特定的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亚型。例如,公开的化合物可以结合一种NMDA亚型而不结合另一种。在另一个实施方案中,公开的化合物可以结合一种或超过一种NMDA亚型,和/或可以具有对某些其它NMDA亚型的基本上更少(或基本上没有)的结合活性。例如,在某些实施方案中,公开的化合物(例如,化合物A)结合NR2A,而基本上不结合NR2D。在某些实施方案中,公开的化合物(例如,化合物B)结合NR2B和NR2D,而对NR2A和NR2C的结合大大降低。

[0227] 本文所述的化合物可以结合NMDA受体。公开的化合物可以在特定剂量范围内与NMDA受体结合从而导致激动剂样活性(促进),和/或可以在特定剂量范围内与NMDA受体结合从而导致拮抗剂样活性(抑制)。在某些实施方案中,公开的化合物可以具有比现有NMDA受体调节剂的活性高10倍或更大的效能。

[0228] 公开的化合物可以表现出高治疗指数。本文使用的治疗指数表示在50%的群体中产生毒性的剂量(即,TD₅₀)与50%的群体的最小有效剂量(即,ED₅₀)之比。因此,治疗指数=(TD₅₀):(ED₅₀)。在某些实施方案中,公开的化合物可以具有至少约10:1、至少约50:1、至少约100:1、至少约200:1、至少约500:1或至少约1000:1的治疗指数。

[0229] 组合物

[0230] 在本公开内容的其它方面,提供了包括公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物制剂或药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物包括一种或多种公开的化合物的外消旋混合物或变化的立体异构混合物。

[0231] 可以以多种形式中的任一种制备制剂,以用于例如对此需要的患者施用活性剂,如药学领域中已知的。例如,可以将本公开内容的药物组合物配制成用于以固体或液体形式施用,包括适于以下用途的那些形式:(1)口服施用,例如,灌服剂(drenches)(水性或非水性溶液或混悬剂),片剂(例如,用于含服、舌下和/或全身性吸收的那些),大丸剂(bolus),散剂,颗粒和糊剂(用于施用于舌头);(2)胃肠外施用,例如,通过皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内或硬膜外注射,例如,作为无菌溶液或混悬剂,或持续释放制剂;(3)局部施用,例如,作为乳膏剂、软膏剂或控释贴剂或施用于皮肤的喷雾剂;(4)阴道内或直肠内施用,例如,作为子宫托、乳膏剂或泡沫;(5)舌下施用;(6)眼施用;(7)透皮施用;或(8)鼻施用。

[0232] 例如,本公开内容的药物组合物可以适合于递送至眼睛,即,经眼。相关方法可以

包括将治疗有效量的公开的化合物或包括公开的化合物的药物组合物施用给有此需要的患者,例如患者的眼睛,其中施用可以是局部地、结膜下地、眼球筋膜地(subtenonly)、玻璃体内地、眼球后地(retrobulbarly)、眼球周地、前房内地(intracomeraally)和/或全身性地。

[0233] 制剂中如本文所述公开的化合物的量可以根据因素诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量而变化。可以调整剂量方案以提供最适治疗应答。例如,可施用单次推注(bolus)递送,可随时间施用几个分份剂量,或可根据治疗形势的紧迫性所指示而按比例降低或提高所述剂量。为了易于施用和剂量一致,以剂量单位形式(dosage unity form)配制肠胃外组合物是特别有利的。本文中使用的剂量单位形式表示适合作为待治疗的哺乳动物受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有与所需药用载体组合的经计算会产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。

[0234] 剂量单位形式的规格取决于并且直接依赖于:(a)所选化合物的独特特性和要实现的特定治疗效果,以及(b)配制这样的活性化合物以治疗个体的敏感性的技术上的固有限制。

[0235] 治疗组合物通常必须在制备和贮存条件下是无菌的和稳定的。可将所述组合物配制成为溶液、微乳剂、脂质体或其它适用于高药物浓度的有序结构。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和它们的合适混合物的溶剂或分散介质。可以维持适当的流动性,例如,通过使用包衣剂诸如卵磷脂通过维持所需的粒度(在分散系的情况下)和通过使用表面活性剂。在许多情况下,将优选的是,在所述组合物中包括等渗剂,例如,糖、多元醇诸如甘露醇、山梨醇或氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0236] 可以在限时释放制剂中,例如在包括缓释聚合物的组合物中,施用所述化合物。所述化合物可以与保护化合物免于快速释放的载体一起制备,诸如控释制剂,其包括植入物和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸、聚乙二醇共聚物(PLG)。用于制备这样的制剂的许多方法通常是本领域技术人员已知的。

[0237] 可以如下制备无菌注射溶液:将所需量的化合物与需要的上文所列举的一种成分或成分的组合一起掺入适当的溶剂中,然后过滤除菌。通常,如下制备分散体:将活性化合物掺入无菌媒介物中,所述无菌媒介物含有基础分散介质和来自上面列举的那些的所需其它成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,从其先前的无菌过滤溶液中产生活性成分和任何其它所需成分的粉末。

[0238] 根据一个替代方面,可以与一种或多种增强化合物溶解性的其它化合物一起配制化合物。

[0239] 方法

[0240] 本公开内容的用于治疗有此需要的患者的病症的方法通常包括施用治疗有效量的本文所述的化合物或包括这样的化合物的组合物。在某些实施方案中,所述病症可以是精神病症。例如,可以治疗精神疾病。在某些实施方案中,可以治疗神经系统病症。例如,可以治疗影响中枢神经系统、周围神经系统和/或眼睛的病症。在某些实施方案中,可以治疗神经变性疾病。

[0241] 在某些实施方案中,所述方法包括施用化合物以治疗遭受以下病症的患者:孤独症、焦虑、抑郁症、双相型障碍、注意力缺陷障碍、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、精神分裂症、精神障碍、精神病症状、回避社交、强迫性障碍(OCD)、恐怖症、创伤后应激综合征、行为障碍、冲动控制障碍、物质滥用障碍(例如,戒断症状、阿片成瘾、烟碱成瘾和酒精成瘾)、睡眠障碍、记忆障碍(例如,缺乏、丧失或降低的做出新记忆的能力)、学习障碍、尿失禁、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、Friedrich氏共济失调、唐氏综合征、脆性X综合征、结节性硬化症、橄榄体脑桥小脑萎缩、脑性瘫痪、药物诱发的视神经炎、缺血性视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、青光眼、痴呆、AIDS痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、痉挛状态、肌阵挛、肌肉痉挛、婴儿痉挛、图瑞特综合征、癫痫、脑缺血、中风、脑肿瘤、创伤性脑损伤、心脏停搏、脊髓病、脊髓损伤、周围神经病、急性神经性疼痛和慢性神经性疼痛。

[0242] 在某些实施方案中,本公开内容提供了治疗认知损害障碍的方法,例如在学习和/或记忆中的功能障碍,诸如在以下病症中所见:年龄相关的认知减退、路易小体痴呆、AIDS痴呆、HIV痴呆、血管性痴呆、在亨廷顿病中的轻度认知损害、亨廷顿病痴呆、在帕金森病中的轻度认知损害、帕金森病痴呆、在阿尔茨海默氏病中的轻度认知损害、阿尔茨海默氏病痴呆、额颞叶痴呆、与精神分裂症有关的认知损害(CIAS)和与下述有关的认知损害:癫痫发作、中风、脑缺血、低血糖症、心脏停搏、偏头痛、多发性硬化、创伤性脑损伤和/或唐氏综合征。

[0243] 在某些实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法。例如,使用本文中公开的方法和组合物,可以治疗偏执型精神分裂症、错乱型精神分裂症(即,青春型精神分裂症)、紧张型精神分裂症、未分化型精神分裂症、残余型精神分裂症、精神分裂症后抑郁症和单纯型精神分裂症。使用本文中公开的组合物,也可以治疗精神障碍,诸如情感分裂性精神障碍、妄想性精神障碍、短时精神障碍、感应性精神障碍(shared psychotic disorder)和具有妄想或幻觉的精神障碍。

[0244] 偏执型精神分裂症可以表征为存在妄想或听觉幻觉,而没有思维障碍、错乱行为或情感冷淡。妄想可以是迫害性的和/或夸大性的,但除了这些之外还可以存在其它情况诸如嫉妒、笃信或躯体化。错乱型精神分裂症可以表征为思维障碍和情感贫乏同时存在。紧张型精神分裂症可以表征为患者可以几乎不运动或表现出激动的、无目的的运动。症状可以包括紧张性木僵和蜡样屈曲。未分化型精神分裂症可以表征为存在精神病症状,但是尚未满足偏执型、错乱型或紧张型精神分裂症的标准。残余型精神分裂症可以表征为阳性症状仅以低强度存在。精神分裂症后抑郁症可以表征为在精神分裂性疾病之后出现抑郁发作,其中仍可能存在某些低水平的精神分裂症状。单纯型精神分裂症可以表征为显著阴性症状的潜伏性和进行性发展,而无精神病发作的病史。

[0245] 在某些实施方案中,提供了用于治疗可以存在于其它精神障碍中的精神病症状的方法,所述其它精神障碍包括、但不限于双相型障碍、边缘型人格障碍、药物中毒和药物诱发的精神病。在另一个实施方案中,提供了用于治疗妄想(例如“非古怪的”)的方法,所述妄想可以存在于例如妄想症中。

[0246] 还提供了用于治疗回避社交的方法,所述回避社交是在包括、但不限于社交焦虑障碍、回避型人格障碍和分裂型人格障碍的病症中。

[0247] 在某些实施方案中,本公开内容提供了用于在有此需要的患者中治疗与突触功能

障碍有关的神经发育障碍的方法,其中所述方法通常包括向患者施用治疗有效量的公开的化合物或包括公开的化合物的药物组合物。在某些实施方案中,与突触功能障碍有关的神经发育障碍可以是瑞特综合征(也被称作大脑萎缩性血氨过多)、MECP2复制综合征(例如,MECP2障碍)、CDKL5综合征、脆性X综合征(例如,FMR1障碍)、结节性硬化症(例如,TSC1障碍和/或TSC2障碍)、神经纤维瘤病(例如,NF1障碍)、Angelman综合征(例如,UBE3A障碍)、PTEN错构瘤肿瘤综合征、Phelan-McDermid综合征(例如,SHANK3障碍)或婴儿痉挛。在特定实施方案中,所述神经发育障碍可以由neuroligin(例如,NLGN3障碍和/或NLGN2障碍)和/或neurexin(例如,NRXN1障碍)中的突变引起。

[0248] 在某些实施方案中,提供了用于治疗神经性疼痛的方法。所述神经性疼痛可以是急性的或慢性的。在某些情况下,所述神经性疼痛可以与病症诸如疱疹、HIV、创伤性神经损伤、中风、缺血后、慢性背痛、疱疹后神经痛、纤维肌痛、反射性交感神经营养不良、复杂性局部疼痛综合征、脊髓损伤、坐骨神经痛、幻肢痛、糖尿病性神经病诸如糖尿病周围神经病(“DPN”)和癌症化疗诱导的神经性疼痛有关。还提供了用于增强疼痛缓解和为患者提供镇痛的方法。

[0249] 进一步公开的方法包括在有此需要的患者中治疗孤独症和/或孤独症谱群障碍的方法,所述方法包括向患者施用有效量的化合物。在某些实施方案中,提供了用于减轻有此需要的患者的孤独症症状的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的公开的化合物。例如,在施用后,所述化合物可以减少孤独症的一种或多种症状的发生率,诸如避免眼神接触、社交失败、注意力缺陷、情绪低落、活动过度、声音异常灵敏、不适当的言语、睡眠中断和持续言语。可以相对于该未治疗的个体或其它未治疗的个体中的发病率来测量这种降低的发病率。

[0250] 本文还提供了调节细胞中孤独症靶基因表达的方法,其包括使细胞与有效量的本文所述的化合物接触。孤独症基因表达可以例如选自ABAT、APOE、CHRNA4、GABRA5、GFAP、GRIN2A、PDYN和PENK。在另一个实施方案中,提供了在患有突触可塑性相关障碍的患者中调节突触可塑性的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物。

[0251] 在某些实施方案中,提供了在有此需要的患者中治疗阿尔茨海默氏病或例如治疗伴随早期阿尔茨海默氏病的记忆丧失的方法,所述方法包括施用化合物。本文还提供了在体外或在体内(例如在细胞中)调节阿尔茨海默氏病淀粉样蛋白(例如, β 淀粉样肽,例如同种型 $A\beta_{1-42}$)的方法,所述方法包括使蛋白质与有效量的化合物接触。例如,在某些实施方案中,化合物可以阻断此类淀粉样蛋白抑制海马切片中的长期增强以及细胞凋亡性神经元细胞死亡的能力。在某些实施方案中,公开的化合物可以为有此需要的患者的阿尔茨海默氏病提供神经保护特性,例如,可以对晚期阿尔茨海默氏病相关的神经元细胞死亡提供治疗效果。

[0252] 在某些实施方案中,公开的方法包括治疗由另一种病症诸如中风、肌萎缩性侧索硬化(ALS或Lou Gehrig氏病)、多发性硬化、创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、痴呆和/或帕金森病引起的精神病或假延髓病影响(“PBA”)。与本公开内容的其它方法一样,此类方法包括将治疗有效量的公开的化合物施用给有此需要的患者。

[0253] 在不同的实施方案中,提供了治疗抑郁症的方法,所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些实施方案中,治疗可以解除抑郁症或抑郁症的症状,而不影响行为或运动协

调,并且不诱导或促进癫痫发作活性。预期根据该方面治疗的示例性抑郁症包括、但不限于严重抑郁障碍、心境恶劣障碍、精神病性抑郁症、产后抑郁症、月经前综合征、月经前焦虑障碍、季节性情感障碍(SAD)、双相型障碍(或躁郁症)、心境障碍和由慢性医学病症(诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性应激和创伤后应激障碍)造成的抑郁症。另外,遭受任何形式的抑郁症的患者经常会感到焦虑。与焦虑相关的各种症状包括恐惧、恐慌、心悸、呼吸短促、疲劳、恶心和头痛等。焦虑或其任何症状可通过施用本文所述的化合物来治疗。

[0254] 本文还提供了治疗抗治疗(treatment-resistance)的患者(例如,患有精神和中枢神经系统疾病的患者,其对至少一种或至少两种其它化合物或治疗剂的适当疗程不反应和/或没有反应)中的病症的方法。例如,本文提供了一种治疗抗治疗的患者中的抑郁症的方法,其包括a)任选地将患者鉴定为治疗抗性的,和b)向所述患者施用有效剂量的化合物。

[0255] 在某些实施方案中,本文所述的化合物可用于患者的急性护理。例如,可以将化合物施用给患者以治疗本文所述病症的特定发作(例如严重发作)。

[0256] 本文还提供了联合治疗,其包含与一种或多种其它活性剂组合的化合物。例如,化合物可以与一种或多种抗抑郁药(诸如三环抗抑郁药、MAO-I's、SSRI's和双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药)组合。可以与化合物联合使用的示例性药物包括安拿芬尼(Anafranil)、Adapin、多虑平(Aventyl)、Elavil、Norpramin、Pamelor、Pertofrane、Sinequan、Surmontil、Tofranil、Vivactil、Parnate、拿地尔(Nardil)、Marplan、Celexa、Lexapro、Luvox、Paxil、Prozac、Zoloft、Wellbutrin、郁复伸(Effexor)、瑞美隆(Remeron)、Cymbalta、Desyrel(曲唑酮)和Ludiomill。在另一个实施例中,化合物可以与抗精神病药组合。抗精神病药的非限制性例子包括丁酸酚酮类、吩噻嗪类、噻吨类、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、氨磺必利、阿塞那平、帕利哌酮、伊潘立酮、佐替平、舍吲哚、鲁拉西酮和阿立哌唑。应当理解,化合物与一种或多种上述治疗剂的组合可以用于治疗任何合适病症且不限于用作抗抑郁药或抗精神病药。

实施例

[0257] 提供以下实施例仅用于例证目的,无意限制本公开内容的范围。

[0258] 基于本文包含的教导和本领域已知的合成程序,可以以多种方式制备本文所述的化合物。在下面描述的合成方法的描述中,应当理解,所有提议的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序,都可以被选择为该条件的标准条件,除非另外指出。有机合成领域的技术人员会理解,存在于分子的各个部分上的官能团应与所提出的试剂和反应相容。与反应条件不相容的取代基对于本领域技术人员而言是显而易见的,因此指出了替代方法。实施例的起始原料是商购可得的,或通过标准方法从已知材料容易地制备。在本文中被鉴定为“中间体”的化合物中的至少一些可以是本公开内容的化合物。

[0259] 以下缩写可以在本文中使用并具有指定的定义:Ac是乙酰基($-C(=O)CH_3$),ACN是乙腈,AIDS是获得性免疫缺陷综合征,Boc和BOC是叔丁氧基羰基,Boc₂O是二碳酸二叔丁酯,Bn是苄基,Cbz是羧基苄基,DCM是二氯甲烷,DEA是二乙胺,DIPA是二异丙胺,DIPEA是N,N-二异丙基乙胺,DMF是N,N-二甲基甲酰胺,DMSO是二甲亚砜,ESI是电喷射电离,EtOAc是乙酸乙酯,h是小时,HATU是2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐,

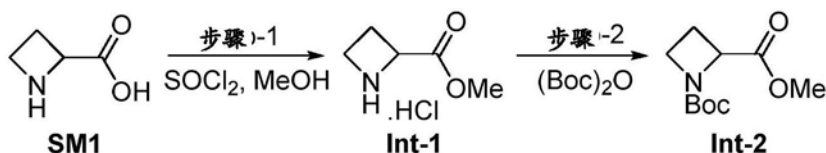
HIV是人免疫缺陷病毒,HPLC是高效液相色谱法,LCMS是液相色谱法/质谱法,LDA是二异丙基氨基锂,LiHMDS是六甲基二硅基氨基锂,Ms是甲磺酰基或甲磺酰基,NMDAR是N-甲基-D-天冬氨酸受体,NMR是核磁共振,Pd/C是炭载钯,PPA是多磷酸,RT是室温(例如,约20℃至约25℃),SM是起始原料,TEA是三乙胺,TLC是薄层色谱法,TFA是三氟乙酸,THF是四氢呋喃,TMS是三甲基甲硅烷基,和Ts是甲苯磺酰基或对-甲苯磺酰基。

[0260] A.化合物的合成

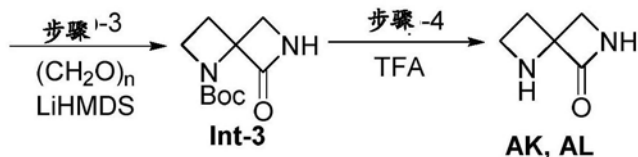
[0261] AK和AL的合成:

[0262] 方案1概述了本文公开的化合物的示例性合成,如下所示。例如,在甲醇中用亚硫酰氯处理氮杂环丙烷-2-甲酸(SM1),得到作为其盐酸盐的甲酯Int-1。在中和条件下(例如,在有Et₃N存在下)用(Boc)₂O处理Int-1,得到Boc-保护的Int-2。用低聚甲醛和LiHMDS处理Int-2,得到螺内酰胺Int-3。在酸性条件下(例如,在有TFA存在下)在Int-3中除去Boc保护基,得到实施例AK和AL。

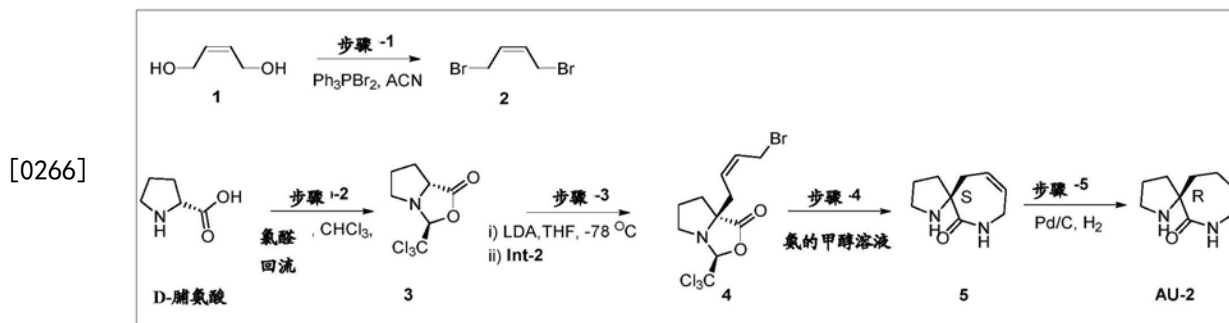
[0263] 方案1



[0264]



[0265] AU-2的合成:



[0267] (Z)-1,4-二溴丁-2-烯(2)的合成:

[0268] 向三苯基膦(100g,0.381mol)在ACN(500mL)中的搅拌溶液中,在0℃逐滴加入溴(19mL,0.381mol),并在相同温度搅拌1h。此后,加入(Z)-丁-2-烯-1,4-二醇(15g)并将反应混合物在50℃加热4h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物用水(300mL)猝灭,并用Et₂O(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到作为稠油的2(26g,粗制物)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.03-5.86(m,2H),4.06-3.95(m,4H)。

[0269] (3S,7aR)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噻唑-1-酮(3)的合成:

[0270] 向D-脯氨酸(5g,43.4mmol)在氯仿(100mL)中的搅拌溶液中,加入氯醛(chloral)(8.5g,52.1mmol)并将反应混合物在65℃加热16h(使用dean-stark设备)。起始原料耗尽以

后(通过TLC),将反应混合物在减压下浓缩。在乙醇中重结晶,得到作为白色固体的化合物3(4g,38%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 5.16(s,1H),4.18-4.10(m,1H),3.45-3.39(m,1H),3.15-3.09(m,1H),2.27-2.18(m,1H),2.12-2.08(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.79-1.73(m,1H)。

[0271] (3S,7aS)-7a-((Z)-4-溴丁-2-烯-1-基)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮(4)的合成:

[0272] 向化合物3(3.7g,15.13mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中,在-78℃加入LDA(2M的在THF中的溶液,22.6mL,22.6mmol)并在相同温度搅拌20min。向反应混合物中,在-78℃逐滴加入化合物A(4.7g,22.6mmol)并在相同温度搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物用水(300mL)猝灭,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到作为稠油的化合物4(3.8g,67.8%)。LCMS(ESI):m/z 376[M+1]。

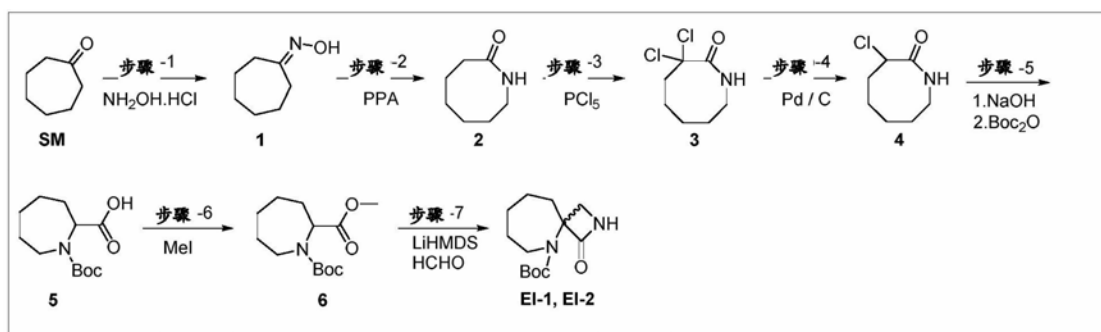
[0273] (S)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮(5)的合成:

[0274] 向化合物4(3.5g,9.35mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中,在0℃在氮气氛下加入氨的甲醇溶液(20mL)并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),然后蒸发得到残余物,将其溶解在2M HCl中。将酸性层用乙酸乙酯洗涤,并然后通过加入固体NaOH使其呈碱性(pH 12)。用二氯甲烷萃取并经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,得到作为淡黄色半固体的化合物5(0.3g,20%)。LCMS(ESI):m/z 167[M+1]。

[0275] (R)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一烷-6-酮(AU-2)的合成:

[0276] 向化合物5(0.15g,0.9mmol)在MeOH(2mL)和EtOAc(2mL)中的搅拌溶液中,在室温加入10%Pd/C(20mg)并在H₂气氛(气舱)下搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物穿过硅藻土垫过滤,并用MeOH(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,得到作为灰白色固体的化合物AU-2(120mg,80%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.89(brs,1H),3.10-3.03(m,2H),3.02-2.99(m,1H),2.86-2.80(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.93-1.90(m,1H),1.81-1.54(m,8H),1.40-1.23(m,1H)。LCMS(ESI):m/z 169[M+1]。HPLC:95.08%。

[0277] EI-1和EI-2的合成:



[0279] 环庚酮肟(1)的合成:

[0280] 向环庚酮(SM)(20g,178.3mmol)在乙醇(200mL)中的搅拌溶液中加入盐酸羟胺(14.9g,213.9mmol)并然后加热至回流保持1h。起始原料耗尽以后(通过TLC),使反应混合物达到室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物质用水(200mL)稀释,并用EtOAc(2x200mL)萃

取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩,得到作为灰白色固体的化合物1 (15.5g, 68%), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。 $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO-d_6): δ 10.24 (br s, 1H), 2.40 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.28 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.60–1.40 (m, 8H)。LCMS (m/z): 128 [M^++1]。

[0281] 氮杂环辛烷(azoncan)-2-酮(2)的合成:

[0282] 向化合物1 (10.5g, 82.5mmol) 在邻二甲苯 (63mL) 中的溶液中加入多磷酸 (15mL)。将反应混合物加热至120℃并搅拌1h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并通过倾析除去邻二甲苯。将粗制物质用冷水 (20mL) 稀释, 并用DCM (3x100mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 得到作为赤褐色稠糖浆的化合物2 (9.5g, 90%), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。 $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.12 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.19–3.15 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.51–1.43 (m, 6H)。LCMS (ESI): m/z 128.1 [M^++1]。

[0283] 3,3-二氯氮杂环辛烷-2-酮(3)的合成:

[0284] 在室温在氮气氛下向化合物2 (9.5g, 74.6mmol) 在DCM (19mL) 中的溶液中加入甲苯 (76mL) 和 PCl_5 (31.1g, 149.3mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物质用冰水 (50mL) 和丙酮 (30mL) 稀释。加入 NaHCO_3 水溶液并将pH调至8, 然后将反应混合物用DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将得到的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用20% EtOAc/己烷洗脱, 得到作为白色固体的化合物3 (6.7g, 46%)。 $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (s, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.70–1.60 (m, 4H), 1.42–1.23 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z 196.1 [M^++1]。

[0285] 3-氯氮杂环辛烷-2-酮(4)的合成:

[0286] 在室温在氮气氛下向化合物3 (2.6g, 13.2mmol) 在甲醇 (39mL) 中的搅拌溶液中加入乙酸 (7.8mL)、醋酸钠 (3g, 36.5mmol) 和10% Pd/C (650mg)。将反应混合物在 H_2 气氛下在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤并在减压下蒸发挥发物。加入 NaHCO_3 水溶液并将pH调至8, 然后将反应混合物用DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 得到作为白色固体的化合物4 (2.1g, 粗制物), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。 $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (s, 1H), 5.15–5.12 (m, 1H), 3.51–3.44 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.07–2.01 (m, 1H), 1.88–1.81 (m, 1H), 1.68–1.62 (m, 4H), 1.48–1.40 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z 162.1 [M^++1]。

[0287] 1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-2-甲酸(5)的合成:

[0288] 向化合物4 (1.6g, 9.9mmol) 在1,4-二噁烷 (16mL) 中的搅拌溶液中加入NaOH (3.56g, 89.1mmol) 并然后加热至回流保持16h。将反应混合物冷却至0℃, 加入水 (8mL) 和Boc-酸酐 (4.3mL, 19.8mmol) 并将其搅拌5h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应物用水 (10mL) 稀释, 并用 CH_2Cl_2 (1x10mL) 萃取。使用2N HCl将水层pH调至2, 然后将反应混合物用DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 得到作为无色稠糖浆的粗制化合物5 (1.49g, 粗制物), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。 $^1\text{H-NMR}$: (500MHz, DMSO-d_6): δ 12.56 (br s, 1H), 4.35–4.32 (m, 1H), 3.74–3.64 (m, 2H), 2.98–2.87 (m, 2H), 2.24–2.12 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)。LCMS (ESI): m/z 241.8 [M^+-1]。

[0289] 氮杂环庚烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(6)的合成:

[0290] 在0℃在氮气氛下向化合物5(1.4g,5.7mmol)在乙腈(14mL)中的搅拌溶液中加入K₂CO₃(2.38g,17.2mmol)和MeI(0.72mL,11.5mmol)。使反应混合物达到室温并将其搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将得到的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化,用10% EtOAc/正己烷洗脱,得到作为无色稠糖浆的化合物6(720mg,49%)。¹H-NMR:(500MHz,DMSO-d₆):δ4.47-4.44(m,1H),3.62(s,3H),3.06-2.91(m,2H),2.21-2.08(m,2H),1.76-1.60(m,6H),1.33(s,9H)。LCMS(ESI):m/z 158.2[(M⁺+1)-Boc]。

[0291] 1-氧代-2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷-5-甲酸叔丁酯(EI-1和EI-2)的合成:

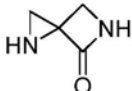
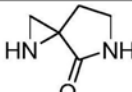
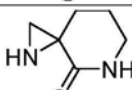
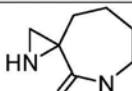
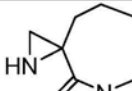
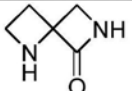
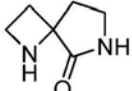
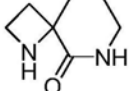
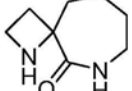
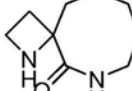
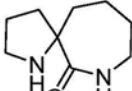
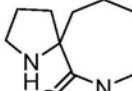
[0292] 在室温在氮气氛下向化合物6(760mg,2.9mmol)在THF(7.6mL)中的搅拌溶液中加入低聚甲醛(106mg,3.5mmol)。将反应混合物冷却至-78℃并加入LiHMDS(8.8mL,8.8mmol)并在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应物用水(10mL)猝灭,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x15mL)洗涤,随后用盐水溶液(2x10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗制物质,将其通过柱色谱法纯化,用40%EtOAc/正己烷洗脱,得到作为白色固体的外消旋的EI-1和EI-2(450mg,60%)。将外消旋物通过手性HPLC纯化分离并得到150mg EI-1和160mg EI-2。

[0293] EI-1:¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆):δ7.82(s,1H),3.67-3.61(m,1H),3.34-3.26(m,2H),3.06(d,J=5.6Hz,1H),2.20-2.13(m,1H),1.98-1.95(m,1H),1.78-1.54(m,4H),1.40-1.38(m,1H),1.39(s,9H),1.29-1.21(m,1H)。LCMS(ESI):m/z 153.1[(M⁺+1)-Boc]。HPLC:99.72%。

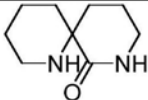
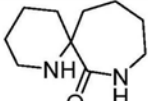
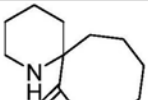
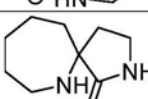
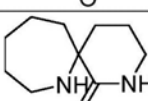
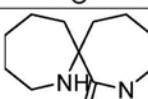
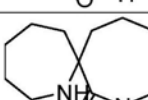
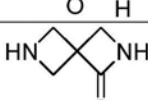
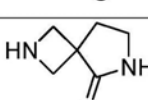
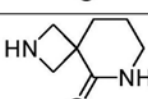
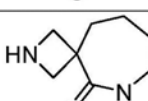
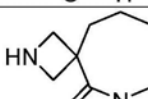
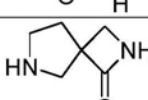
[0294] EI-2:¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆):δ7.82(s,1H),3.67-3.61(m,1H),3.34-3.24(m,2H),3.06(d,J=5.6Hz,1H),2.20-2.13(m,1H),1.98-1.95(m,1H),1.78-1.54(m,4H),1.40-1.38(m,1H),1.39(s,9H),1.28-1.21(m,1H)。LCMS(ESI):m/z 153.1[(M⁺+1)-Boc]。HPLC:99.77%。

[0295] 按照以上程序,制备以下化合物及其立体异构体。本领域技术人员将理解,对于所示的结构,可以设想另外的非对映异构体和/或对映异构体并将其包括在本文中。

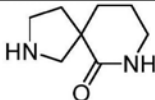
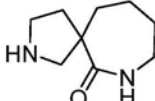
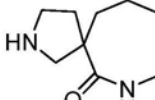
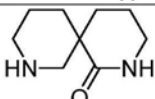
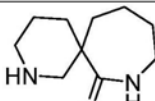
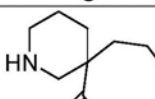
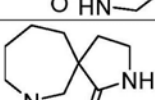
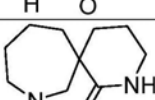
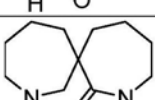
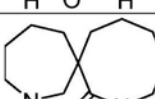
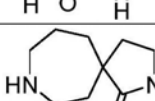
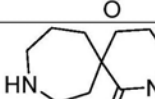
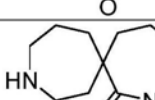
[0296] 表1

化合物	结构
AA, AB	
AC, AD	
AE, AF	
AG, AH	
AI, AJ	
AK, AL	
AM, AN	
AO, AP	
AQ, AR	
AS, AT	
AU-1, AU-2	
AV, AW	

[0297]

化合物	结构
AX, AY	
AZ, BA	
BB, BC	
BD, BE	
BF, BG	
BH, BI	
[0298] BJ, BK	
BL, BM	
BN, BO	
BP, BQ	
BR, BS	
BT, BU	
BV, BW	

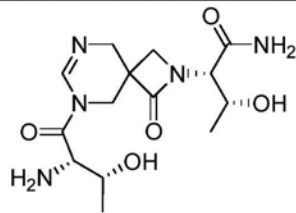
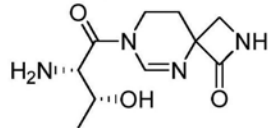
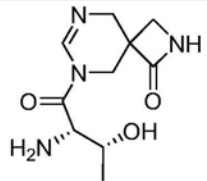
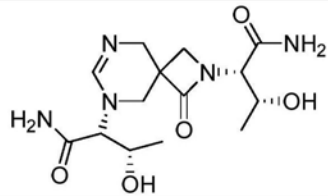
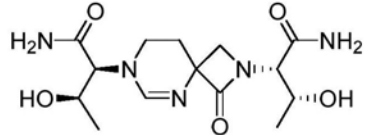
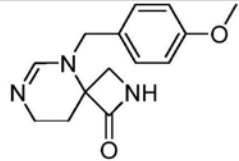
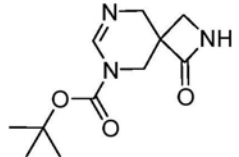
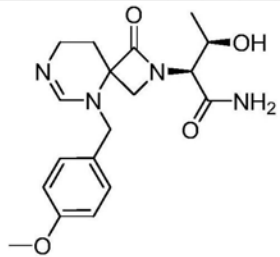
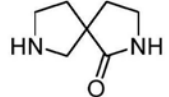
[0299]

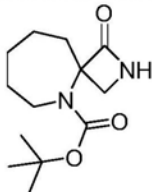
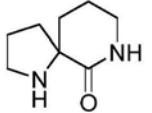
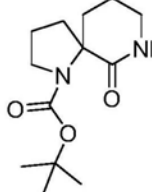
化合物	结构
BX, BY	
BZ, CA	
CB, CC	
CD, CE	
CF, CG	
CH, CI	
CP, CQ	
CR, CS	
CT, CU	
CV, CW	
CX, CY	
CZ, DA	
DB, DC	

[0300]

化合物	结构
DD, DE	
DF, DG	
DH, DI	
DJ, DK	
DL, DM	
DN, DO	
DP-1, DP-2	
DQ-1, DQ-2	
DR-1, DR-2	
DS-1, DS-2	
DT-1, DT-2	
DU-1, DU-2	

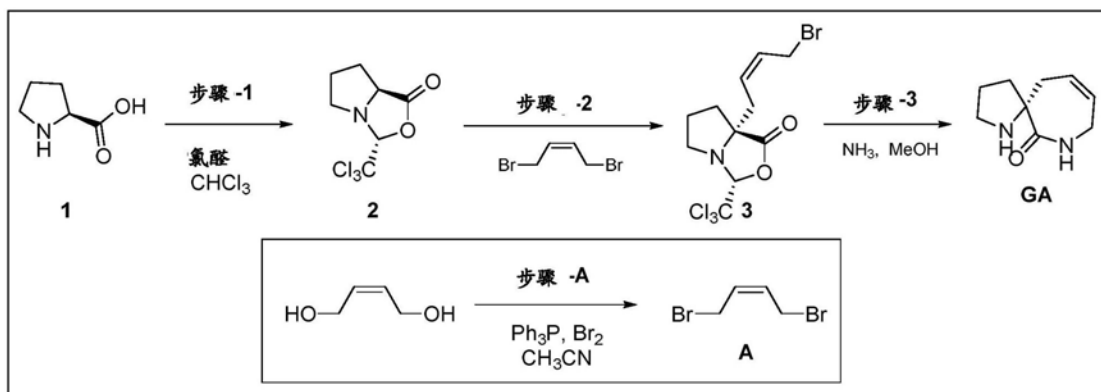
[0301]

化合物	结构
DV-1, DV-2	
DW-1, DW-2	
DX-1, DX-2	
DY-1, DY-2	
DZ-1, DZ-2	
EA-1, EA-2	
EB-1, EB-2	
EC-1, EC-2	
EF-1, EF-2	

化合物	结构
EI-1, EI-2	
EU-1, EU-2	
EV-1, EV-2	

[0303] GA的合成

[0304]



[0305] (Z)-1,4-二溴丁-2-烯 (A) 的合成:

[0306] 向化合物三苯基磷烷 (100g, 0.381mol) 在ACN (500mL) 中的搅拌溶液中, 在0℃逐滴加入溴 (19mL, 0.381mol), 并在相同温度搅拌1h。此后, 加入 (Z)-丁-2-烯-1,4-二醇 (15g, 0.381mol) 并将反应混合物在50℃加热4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用水 (300mL) 猝灭, 并用Et₂O (3x300mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为稠油的化合物A (26g, 粗制物)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.03-5.86 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 4H)。

[0307] (3R,7aS)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮 (2) 的合成:

[0308] 向化合物1 (10.0g, 91.2mmol) 在氯仿 (400mL) 中的搅拌溶液中, 加入氯醛 (26.5g, 109mmol) 并将反应混合物在65℃加热16h (使用反向Dean-Stark设备)。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙醇重结晶, 得到作为白色固体的化合物2 (9.0g, 42%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H)。

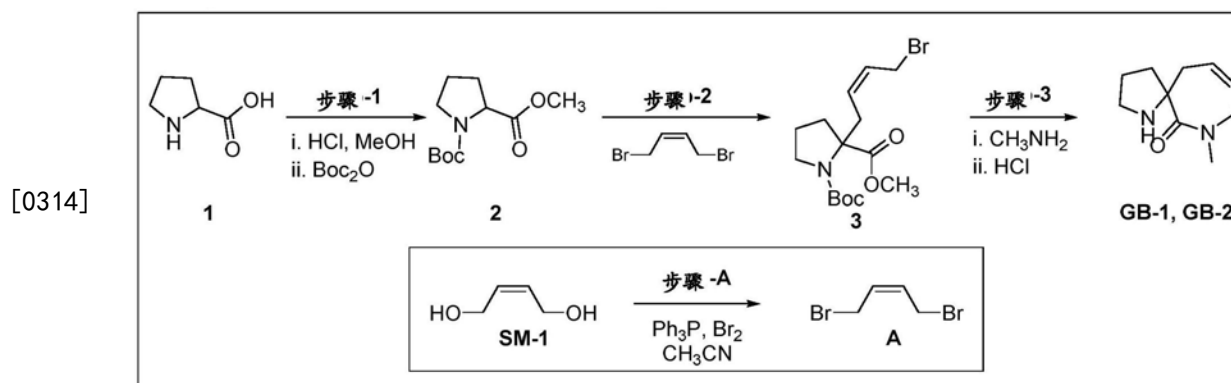
[0309] (3R,7aR)-7a-((Z)-4-溴丁-2-烯-1-基)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮 (3) 的合成:

[0310] 向化合物2 (10.0g, 40.8mmol) 在THF (125mL) 中的搅拌溶液中, 在-78℃加入LDA (2M 的在THF中的溶液, 30.6mL, 61.3mmol), 并在相同温度搅拌20min。在-78℃逐滴加入化合物A (17.2g, 81.7mmol) 并在相同温度搅拌4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用水 (300mL) 猝灭, 并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物3 (4.5g, 29%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.01-5.94 (m, 1H), 5.80-5.40 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 4.0-3.96 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.80-2.59 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H)。

[0311] (R)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GA) 的合成:

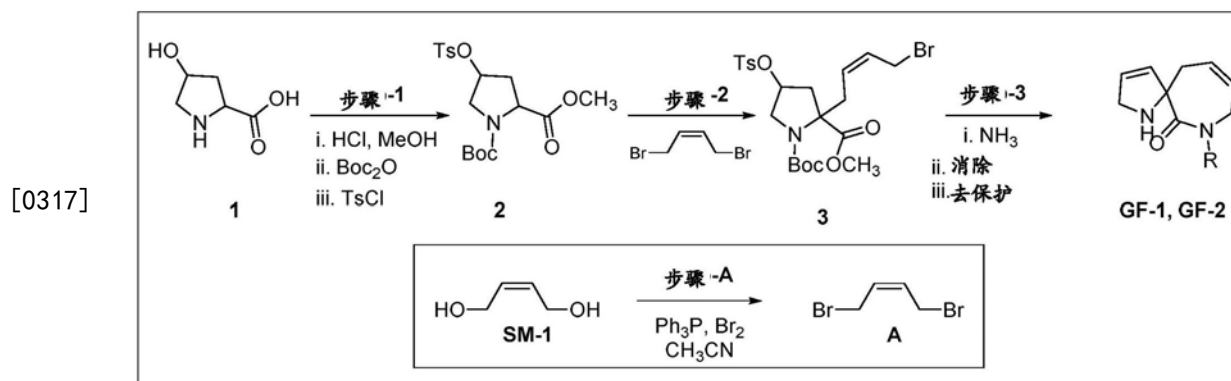
[0312] 向化合物3 (4.5g, 12.0mmol) 在MeOH (20mL) 中的搅拌溶液中, 在0℃在氮气氛下加入氨的甲醇溶液 (70mL) 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 然后蒸发得到残余物, 将其溶解在2M HCl中。将酸性层用乙酸乙酯洗涤, 并然后通过加入固体NaOH使其呈碱性 (pH 12)。用二氯甲烷萃取并经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到作为淡黄色固体的化合物GA (1.0g, 52.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.65 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 3.80-3.59 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.76 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 3H)。LCMS (ESI): m/z 167 [M+1]。HPLC: 95.4%。

[0313] GB-1和GB-2的合成方案:



[0315] 将脯氨酸 (1) 转化成其对应酯并用Boc₂O处理, 得到Int-2。将Int-2锂化并用从二羟基丁-2-烯制备的1,4-二溴丁-2-烯进行烷基化, 得到Int-3。使用甲基胺将Int-3环化, 随后用HCl处理, 将产物进行手性制备型纯化, 得到GB-1和GB-2。

[0316] GF-1和GF-2的合成方案:

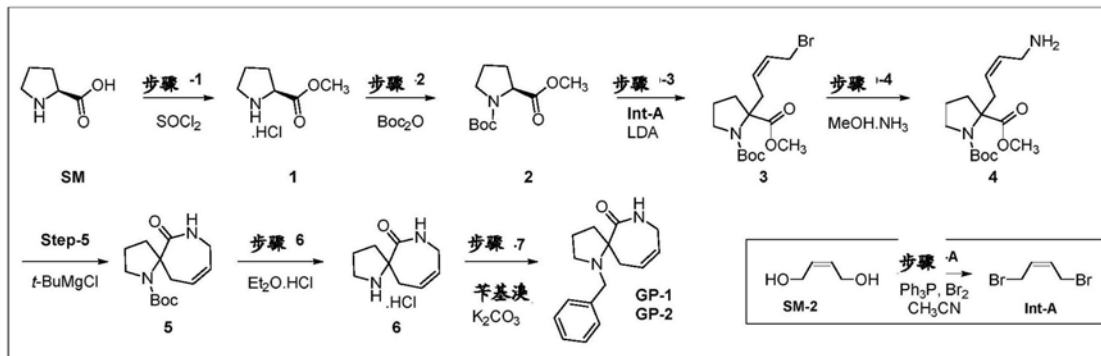


[0318] 将反式-4-羟基-L-脯氨酸 (1) 酯化并用Boc₂O处理, 随后用TsCl处理, 产生Int-2。

将Int-2用1,4-二溴丁-2-烯(其从二羟基丁-2-烯制备)烷基化,得到Int-3。将Int-3使用氨环化,随后消除,用HCl处理和制备型纯化,得到GF-1和GF-2。

[0319] GP-1和GP-2的合成方案:

[0320]



[0321] L-脯氨酸甲酯盐酸盐(1)的合成:

[0322] 在0℃在氮气氛下向L-脯氨酸(SM) (200g, 1.73mol) 在甲醇(1L) 中的搅拌悬浮液中逐滴加入亚硫酸氯(249mL, 3.47mol)。将反应混合物在80℃搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并在减压下浓缩挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空下干燥, 得到作为盐酸盐的化合物1 (240g, 83%), 其为灰白色粘性固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.50 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H)。

[0323] (S)-吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(2)的合成:

[0324] 在0℃向化合物1 (240g, 1.44mol) 在CH₂Cl₂ (2.4L) 中的搅拌溶液中加入Et₃N (503mL, 3.62mol) 并搅拌10min。在0℃加入Boc₂O (473mL, 2.17mol) 并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应物用水(1L) 猝灭, 并用CH₂Cl₂ (2x1L) 萃取。将合并的有机层用NH₄Cl水溶液(1L)、盐水(1L) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 并将粗制物通过柱色谱法纯化, 用20% EtOAc/正己烷洗脱, 得到作为稠液体的化合物2 (300g, 90%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ4.20-4.10 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.39, 1.32 (d, 9H)。

[0325] (Z)-2-(4-氨基丁-2-烯-1-基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(3)的合成:

[0326] 在-78℃在氮气氛下向二异丙胺(36mL, 0.26mol) 在THF (100mL) 中的溶液中逐滴加入n-BuLi (2.5M在己烷中, 104mL, 0.261mol)。加入结束以后, 将反应混合物的温度升高至-20℃并搅拌30分钟。再次冷却至-78℃, 逐滴加入化合物2 (40g, 0.17mol) 在THF (100mL) 中的溶液并在-40℃搅拌30分钟。再次冷却至-78℃, 在-78℃将Int-A (44.6g, 0.209mol) 加入反应物。使反应混合物达到室温并搅拌3h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用NH₄Cl水溶液(200mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x300mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到粗制化合物, 将其通过柱色谱法纯化, 用20% EtOAc/正己烷洗脱, 得到作为棕色粘稠液体的化合物3 (18g, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.94-5.73 (m, 2H), 4.30-4.03 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.38, 1.33 (2s, 9H)。

[0327] (Z)-2-(4-溴丁-2-烯-1-基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4)的合成:

[0328] 在0℃在氮气氛围下向化合物3 (18g, 0.049mol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入氨的甲醇溶液 (7M溶液, 100mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在真空中蒸发挥发物。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为稠液体的化合物4 (8g, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (br d, J=1.6Hz, 2H), 5.84-5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.38, 1.33 (2s, 9H)。

[0329] 6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯 (5) 的合成:

[0330] 在0℃向化合物4 (14g, 0.046mol) 在THF (140mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入 t-BuMgCl (1M的在THF中的溶液, 140.9mL, 0.140mol) 并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用2% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为浅棕色固体的化合物5 (9g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60, 7.43 (2s, 1H), 6.11-5.88 (m, 2H), 3.76 (br d, J=15.9Hz, 1H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.16-1.94 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS (m/z): 167.0 [(M⁺+1) -Boc]。

[0331] 1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮盐酸盐 (6) 的合成:

[0332] 在0℃在氮气氛围下向化合物5 (1g, 0.0037mol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 5mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空中干燥, 得到作为吸湿性白色固体的化合物6 (750mg, 98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.45 (br d, J=6.8Hz, 1H), 5.86-5.60 (m, 2H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 1H)。

[0333] 1-苄基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GP-1和GP-2) 的合成:

[0334] 在室温向化合物6 (1g, 4.95mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (2g, 14.85mmol) 和苄基溴 (0.87mL, 7.42mmol) 并搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用水 (50mL) 稀释, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用2% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为浅黄色固体的GP-1和GP-2的混合物 (1g, 78%)。通过正相手性制备型HPLC纯化分离GP-1和GP-2的混合物 (1g), 得到作为白色固体的GP-1 (210mg) 和作为白色固体的GP-2 (230mg)。

[0335] GP-1:

[0336] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (br t, J=4.1Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.88-5.75 (m, 2H), 3.88 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.81-3.60 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 3H)

[0337] LCMS (ESI): m/z 257.1 [M⁺+1]

[0338] HPLC: 99.27%

[0339] 手性HPLC: >99%

[0340] 柱: CHIRALPAK IA (250*4.6mm, 5μm)

[0341] 流动相: A: 0.1% DEA在正己烷中的溶液

[0342] 流动相: B: IPA

[0343] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0344] 保留时间:10.278

[0345] GP-2:

[0346] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (br s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 1H), 5.89-5.72 (m, 2H), 3.88 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.59 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 3H)

[0347] LCMS (ESI) : m/z 257.1 [$M^+ + 1$]

[0348] HPLC: 99.77%

[0349] 手性HPLC: 99.36%

[0350] 柱: CHIRALPAK IA (250*4.6mm, 5 μm)

[0351] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

[0352] 流动相: B: IPA

[0353] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0354] 保留时间: 12.387

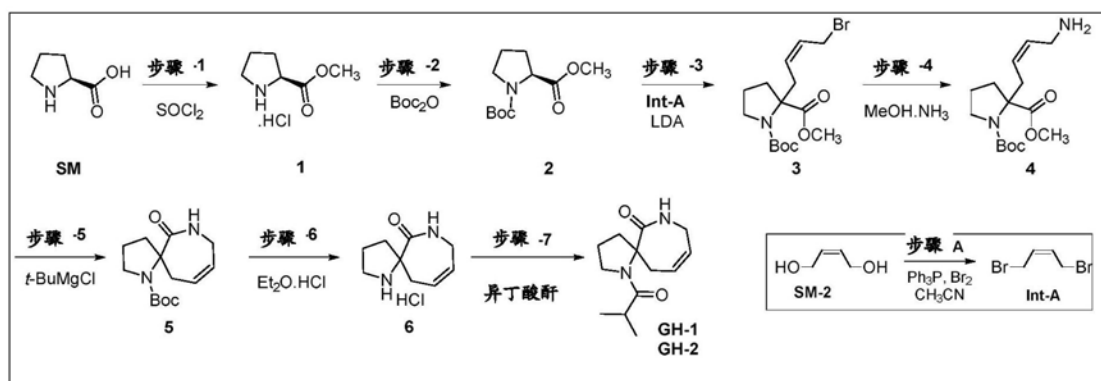
[0355] 中间体:

[0356] (Z)-1,4-二溴丁-2-烯 (Int-A) 的合成:

[0357] 在0℃向 PPh_3 (100g, 0.381mol) 在乙腈 (500mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入溴 (19.6mL, 0.381mol) 并搅拌1h。在0℃将 (Z)-丁-2-烯-1,4-二醇 (33.5g, 0.381mol) 加入反应混合物并将反应混合物在50℃搅拌5h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 使反应物达到室温, 用水 (300mL) 稀释, 并用 Et_2O (2x500mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5% EtOAc / 正己烷洗脱, 得到作为淡棕色粘稠液体的Int-A (23g, 28%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 5.89-5.81 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 4H)。

[0358] GH-1和GH-2的合成方案:

[0359]



[0360] 用于合成化合物6和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (作为化合物6和Int-A) 的合成下。

[0361] 1-异丁酰基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GH-1和GH-2) 的合成:

[0362] 在0℃向化合物6 (1.2g, 5.94mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中加入 Et_3N (2.5mL, 17.8mmol) 和异丁酸酐 (1.4mL, 8.91mmol) 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下除去挥发物。将粗制物通过中性氧化铝柱色谱法纯化, 用5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到作为粘稠液体的GH-1和GH-2的混合物 (1g, 71%)。通过手性制备型HPLC纯化分离GH-1和GH-2的混合物 (1g), 得到作为黄色粘稠液体的GH-1 (198mg) 和作为黄色粘稠液体的GH-2

(178mg)。

[0363] GH-1:

[0364] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.15–5.96 (m, 2H), 3.92–3.82 (m, 1H), 3.66–3.58 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 1H), 3.43–3.32 (m, 2H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.01–1.86 (m, 4H), 1.83–1.75 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

[0365] LCMS (ESI) : m/z 237.1 [$M^+ + 1$]

[0366] HPLC: 98.48%

[0367] 手性HPLC: 100.00%

[0368] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5 μm)

[0369] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

[0370] 流动相: B: DCM: IPA: MeOH (80:10:10)

[0371] A:B::50:50; 流速: 1.0mL/min

[0372] 保留时间: 11.517

[0373] GH-2:

[0374] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.17–5.94 (m, 2H), 3.94–3.83 (m, 1H), 3.67–3.49 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 2H), 2.65–2.59 (m, 1H), 2.03–1.86 (m, 4H), 1.84–1.76 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)

[0375] LCMS (ESI) : m/z 237.1 [$M^+ + 1$]

[0376] HPLC: 99.87%

[0377] 手性HPLC: >99%

[0378] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5 μm)

[0379] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

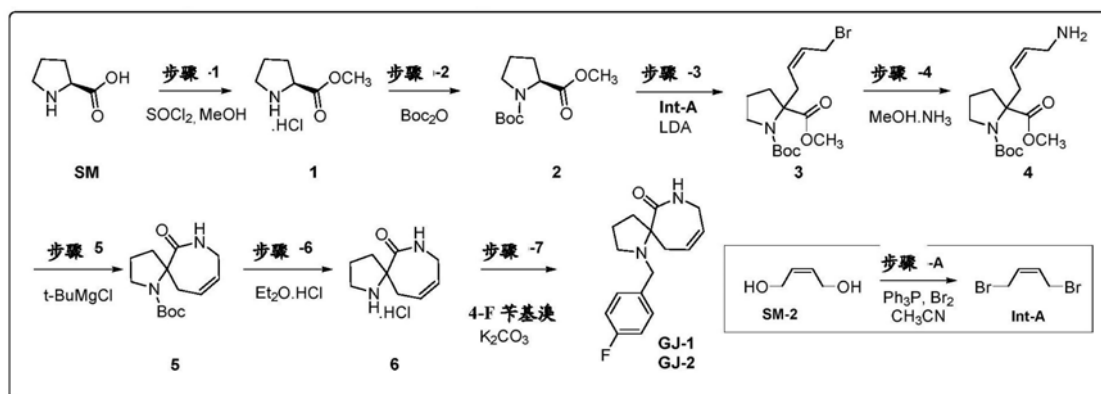
[0380] 流动相: B: DCM: IPA: MeOH (80:10:10)

[0381] A:B::50:50; 流速: 1.0mL/min

[0382] 保留时间: 21.881

[0383] GJ-1和GJ-2的合成方案:

[0384]



[0385] 用于合成化合物6和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (作为化合物6和Int-A) 的合成下。

[0386] 1-(4-氟苄基)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GJ-1和GJ-2) 的合成:

[0387] 在室温向化合物6 (400mg, 0.0019mol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (819mg,

0.0059mol) 和4-氟苄基溴 (0.29mL, 0.0020mol) 并搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用水 (10mL) 稀释, 并用EtOAc (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物用20%Et₂O/正戊烷洗涤并干燥, 得到作为黄色固体的混合物GJ-1和GJ-2 (420mg, 77%)。通过手性制备型HPLC纯化分离混合物GJ-1和GJ-2 (420mg), 得到作为淡黄色固体的GJ-1 (160mg) 和作为淡黄色固体的GJ-2 (145mg)。

[0388] GJ-1

[0389] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.43-7.32 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.89-5.70 (m, 2H), 3.89 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 3H)

[0390] LCMS (ESI) :m/z 275.2 [M++1]

[0391] HPLC:97.87%

[0392] 手性HPLC:>99%

[0393] 柱:CHIRALPAK IC3 (150x4.6mm) 3.0μm

[0394] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0395] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0396] A:B::90:10;流速:1.0mL/min

[0397] 保留时间:6.542

[0398] GJ-2

[0399] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.32 (m, 3H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.87-5.72 (m, 2H), 3.89 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.76-3.56 (m, 3H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 3H)

[0400] LCMS (ESI) :m/z 275.2 [M++1]

[0401] HPLC:97.67%

[0402] 手性HPLC:100.00%

[0403] 柱:CHIRALPAK IC3 (150x4.6mm) 3.0μm

[0404] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

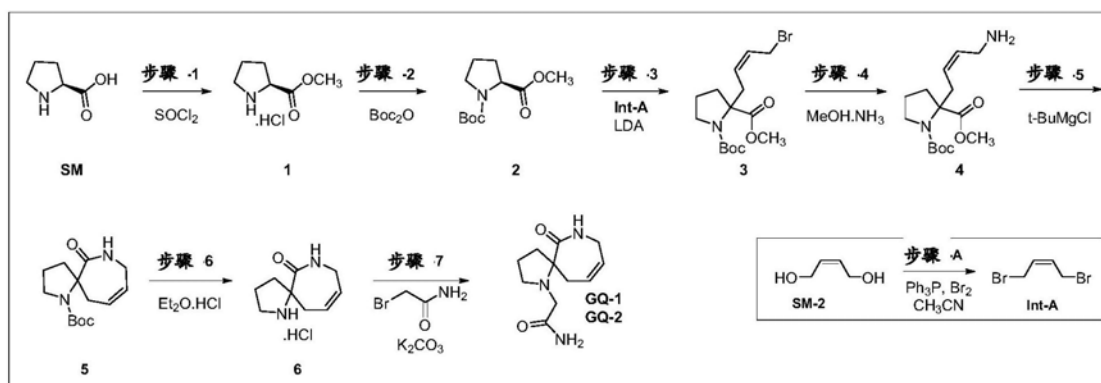
[0405] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0406] A:B::90:10;流速:1.0mL/min

[0407] 保留时间:7.198

[0408] GQ-1和GQ-2的合成方案:

[0409]



[0410] 用于合成化合物6和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (分别作为化合物6和

Int-A) 下。

[0411] 2-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-基) 乙酰胺 (GQ-1和GQ-2) 的合成:

[0412] 在室温向化合物6 (1g, 4.95mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (2g, 14.85mmol) 和2-溴乙酰胺 (681mg, 7.40mmol) 并搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用水 (50mL) 稀释, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为白色固体的GQ-1和GQ-2的混合物 (800mg, 72%)。通过正相手性制备型HPLC纯化分离GQ-1和GQ-2的混合物 (800mg), 得到作为白色固体的GQ-1 (190mg) 和作为白色固体的GQ-2 (208mg)。

[0413] GQ-1

[0414] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.41 (br d, J=6.8Hz, 2H), 7.03 (br s, 1H), 5.81-5.60 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.27 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.00 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 3H)

[0415] LCMS (ESI) :m/z 224.0 [M⁺+1]

[0416] HPLC:97.17%

[0417] 手性HPLC:100.00%

[0418] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*3μm)

[0419] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0420] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0421] A:B::40:60;流速:1.0mL/min

[0422] 保留时间:9.562

[0423] GQ-2

[0424] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.41 (br d, J=7.0Hz, 2H), 7.03 (br s, 1H), 5.81-5.65 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.27 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.00 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 3H)

[0425] LCMS (ESI) :m/z 224.0 [M⁺+1]

[0426] HPLC:98.61%

[0427] 手性HPLC:100.00%

[0428] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*3μm)

[0429] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

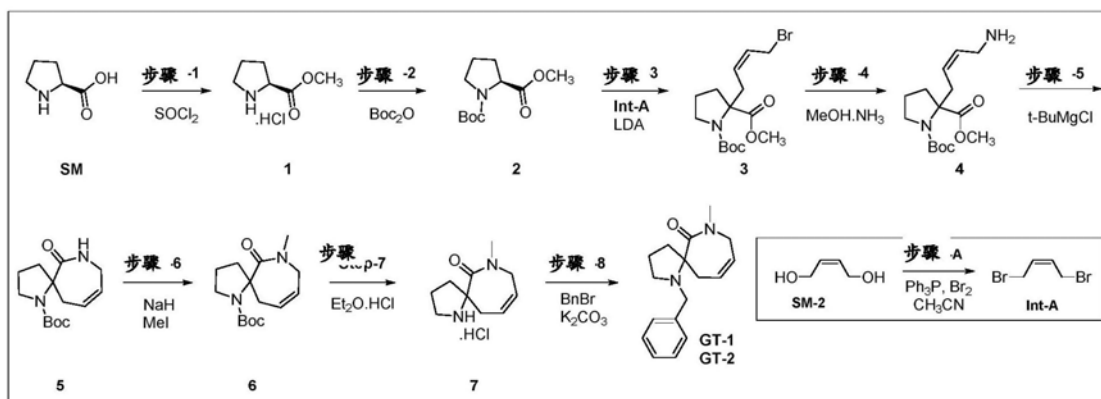
[0430] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0431] A:B::40:60;流速:1.0mL/min

[0432] 保留时间:13.388

[0433] GT-1和GT-2的合成方案:

[0434]



[0435] 用于合成化合物5和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2(分别作为化合物5和Int-A)下。

[0436] 7-甲基-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:

[0437] 在0℃在氮气氛下向化合物5(2g, 7.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入NaH(50%的在矿物油中的悬浮液, 270mg, 11.2mmol)并在室温搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃, 加入碘代甲烷(0.92mL, 15.03mmol)并在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 用冰水(20mL)猝灭, 并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到化合物6(1.5g), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0438] 7-甲基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮盐酸盐(7)的合成:

[0439] 在0℃在氮气氛下向化合物6(1.5g, 5.375mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的搅拌溶液中加入HCl(2M的在乙醚中的溶液, 10mL)并将反应混合物在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空下干燥, 得到作为浅棕色固体的化合物7(1g, 86%)。

[0440] 1-苄基-7-甲基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮(GT-1和GT-2)的合成:

[0441] 在室温向化合物7(1g, 4.62mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入K₂CO₃(1.9g, 13.8mmol)和苄基溴(0.29mL, 5.54mmol)并搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 用冰水(10mL)稀释, 并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5%EtOAc/正己烷洗脱, 并干燥, 得到作为粘稠液体的混合物GT-1和GT-2(750mg, 62%)。将GT-1和GT-2(750mg)的混合物通过手性制备型HPLC纯化分离, 得到作为粘稠液体的GT-1(210mg)和作为粘稠液体的GT-2(250mg)。

[0442] GT-1

[0443] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35-7.26(m, 4H), 7.23-7.16(m, 1H), 5.87-5.75(m, 2H), 4.25-4.16(m, 1H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.62(d, J=13.8Hz, 1H), 2.91(s, 3H), 2.72-2.61(m, 3H), 2.31-2.17(m, 2H), 1.80-1.57(m, 3H)

[0444] LCMS(ESI): m/z 271.2[M⁺+1]

[0445] HPLC: 99.56%

[0446] 手性HPLC: >99%

[0447] 柱: CHIRALPAK IG(150*4.6mm*5μm)

[0448] 流动相: A: 0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0449] 流动相: B: DCM: MeOH(80:20)

[0450] A:B::60:40;流速:1.0mL/min

[0451] 保留时间:5.534

[0452] GT-2

[0453] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.37-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.89-5.75 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.62 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 3H)

[0454] LCMS (ESI) :m/z 271.3 [M^++1]

[0455] HPLC:98.66%

[0456] 手性HPLC:>99%

[0457] 柱:CHIRALPAK IG (150*4.6mm*5 μm)

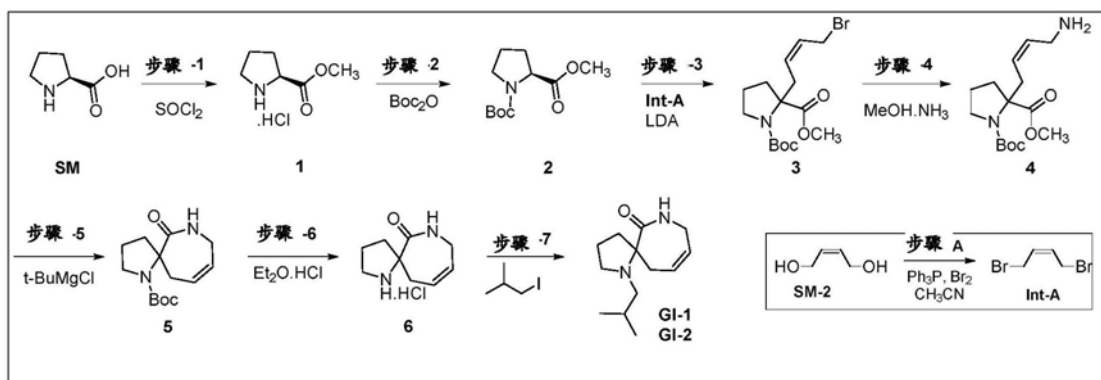
[0458] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0459] 流动相:B:DCM:MeOH (80:20)

[0460] A:B::60:40;流速:1.0mL/min

[0461] 保留时间:6.101

[0462] GI-1和GI-2的合成方案:



[0464] 用于合成化合物6和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (分别作为化合物6和Int-A)的合成下。

[0465] 1-异丁基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GI-1和GI-2)的合成:

[0466] 在0℃向化合物6 (800mg, 3.96mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.63g, 11.8mmol) 并搅拌20分钟。在0℃加入异丁基碘 (1.04mL, 5.94mmol) 并继续在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用水 (10mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x10mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为粘稠液体的GI-1和GI-2的混合物 (600mg, 68%)。通过手性制备型HPLC纯化分离GI-1和GI-2的混合物 (1.05g, 2批), 得到作为无色粘稠液体的GI-1 (199mg) 和作为无色粘稠液体的GI-2 (184mg)。

[0467] GI-1

[0468] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (br s, 1H), 5.92-5.73 (m, 2H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.24 (dd, $J=9.0, 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 4H), 0.84 (dd, $J=0.9, 6.5\text{Hz}$, 6H)

[0469] LCMS (ESI) :m/z 223.0 [M^{++1}]

[0470] HPLC:96.49%

[0471] 手性HPLC:>99%

[0472] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*3 μ m)

[0473] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0474] 流动相:B:IPA

[0475] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0476] 保留时间:15.820

[0477] GI-2

[0478] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (br s, 1H), 5.92-5.74 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.24 (dd, J=9.0, 12.4Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78-1.53 (m, 4H), 0.84 (dd, J=0.9, 6.6Hz, 6H)

[0479] LCMS (ESI) :m/z 223.1 [M^+ +1]

[0480] HPLC:95.27%

[0481] 手性HPLC:99.49%

[0482] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*3 μ m)

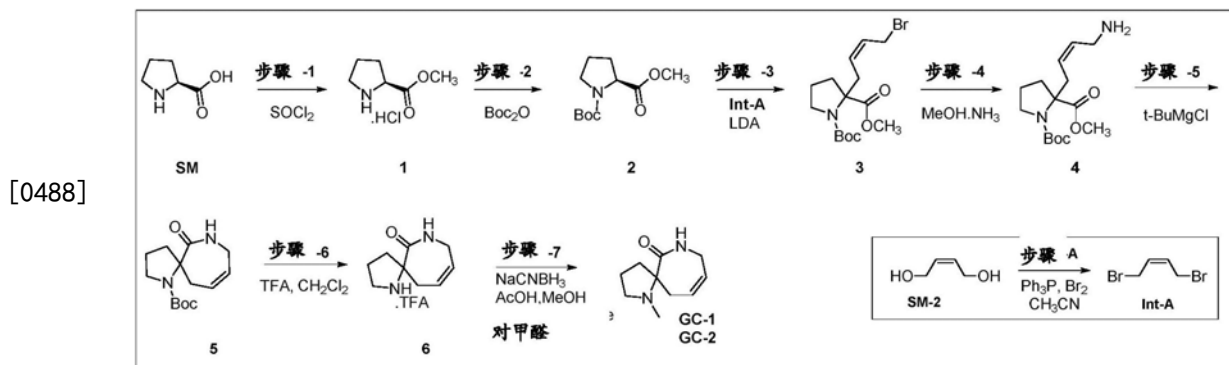
[0483] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0484] 流动相:B:IPA

[0485] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0486] 保留时间:21.641

[0487] GC-1和GC-2的合成方案:



[0489] 用于合成化合物5和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (分别作为化合物5和Int-A)的合成下。

[0490] 1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮2,2,2-三氟乙醛 (6) 的合成:

[0491] 在0℃在氮气氛下向化合物5 (2g, 7.51mmol) 在CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液中逐滴加入三氟乙酸 (5.95mL) 并将反应混合物在室温搅拌3h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空下干燥, 得到化合物6 (1.5g), 并将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0492] 1-甲基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GC-1和GC-2) 的合成:

[0493] 在室温向化合物6 (1.5g, 5.35mmol) 和低聚甲醛 (241mg, 8.03mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入乙酸 (0.096mL, 1.60mmol) 并搅拌45分钟。逐份加入三乙酰氧基硼氢化钠

(1.012g, 16.0mmol) 并将反应混合物在50℃搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物在减压下蒸发。将粗制物用NaHCO₃水溶液(100mL) 稀释, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到GC-1和GC-2的混合物(750mg, 77%)。通过正相手性制备型HPLC纯化分离GC-1和GC-2的混合物(750mg), 得到作为稠棕色粘稠液体的GC-1(132mg) 和作为稠棕色粘稠液体的GC-2(130mg)。

[0494] GC-1

[0495] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (br s, 1H), 5.84-5.73 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 3H)

[0496] LCMS (ESI) :m/z 181.0 [M⁺+1]

[0497] HPLC: 99.28%

[0498] 手性HPLC: 100.00%

[0499] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5μm)

[0500] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

[0501] 流动相: B: DCM: MeOH (80:20)

[0502] A:B::80:20; 流速: 1.0mL/min

[0503] 保留时间: 15.562

[0504] GC-2

[0505] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (br s, 1H), 5.85-5.72 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 3H)

[0506] LCMS (ESI) :m/z 181.0 [M⁺+1]

[0507] HPLC: 99.19%

[0508] 手性HPLC: 98.01%

[0509] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5μm)

[0510] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

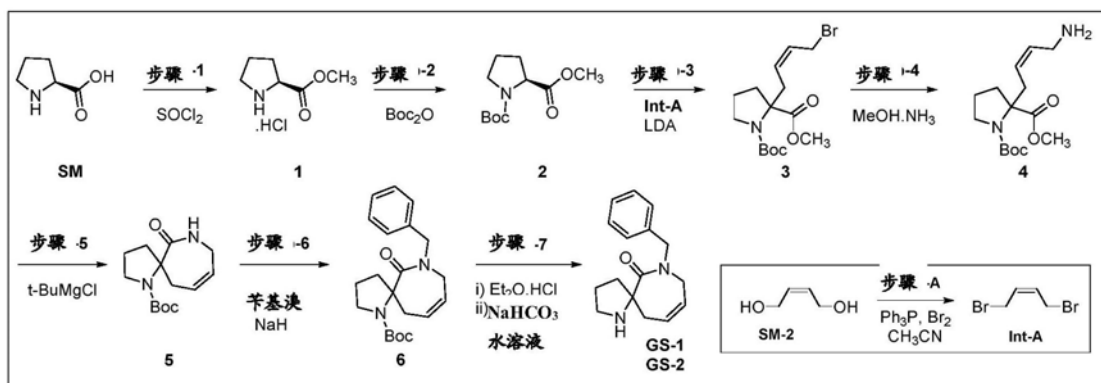
[0511] 流动相: B: DCM: MeOH (80:20)

[0512] A:B::80:20; 流速: 1.0mL/min

[0513] 保留时间: 17.034

[0514] GS-1和GS-2的合成方案:

[0515]



[0516] 用于合成化合物5和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2(分别作为化合物5和Int-A)的合成下。

[0517] 7-苄基-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:

[0518] 在0℃在氮气氛下向NaH(50%的在矿物油中的悬浮液,135mg,5.6mmol)在DMF(10mL)中的搅拌悬浮液中加入化合物5(1g,3.7mmol)并在室温搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃,加入苄基溴(0.53mL,4.5mmol)并在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC),用冰水(20mL)猝灭,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空下干燥,得到作为淡黄色固体的化合物6(750mg,57%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.34-7.22(m,5H),6.08-5.88(m,2H),4.83-4.62(m,1H),4.56-4.39(m,2H),4.11-3.95(m,1H),3.77-3.47(m,2H),3.31(s,2H),2.23-2.04(m,2H),1.80(br s,2H),1.44,1.29(2s,9H)。

[0519] 7-苄基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮(GS-1和GS-2)的合成:

[0520] 在0℃在氮气氛下向化合物6(1.5g,4.2mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中逐滴加入HCl(2M的在乙醚中的溶液,10mL)并将反应混合物在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC),在真空下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将粗制物溶解在EtOAc(50mL)中,在0℃逐滴加入饱和的NaHCO₃水溶液(5mL)并将pH调至7-8。起始原料耗尽以后(通过TLC),将有机层萃取,并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到作为淡棕色固体的GS-1和GS-2的混合物(750mg,62%)。通过正相手性制备型HPLC纯化分离GS-1和GS-2的混合物(750mg),得到作为白色固体的GS-1(210mg)和作为淡棕色粘稠液体的GS-2(190mg)。

[0521] GS-1

[0522] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.35-7.29(m,2H),7.27-7.21(m,1H),7.20-7.17(m,2H),5.64(d,J=1.1Hz,2H),4.69-4.62(m,1H),4.57-4.50(m,1H),4.13-3.94(m,2H),2.99-2.91(m,1H),2.87-2.80(m,1H),2.45-2.21(m,3H),1.87-1.66(m,3H)

[0523] LCMS(ESI):m/z 257.2[M⁺+1]

[0524] HPLC:99.24%

[0525] 手性HPLC:>99%

[0526] 柱:CHIRALPAK IC(250*4.6mm*5μm)

[0527] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0528] 流动相:B:DCM:MeOH(80:20)

[0529] A:B::75:25;流速:1.0mL/min

[0530] 保留时间:7.914

[0531] GS-2

[0532] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.36-7.29(m,2H),7.27-7.21(m,1H),7.20-7.16(m,2H),5.67-5.61(m,2H),4.69-4.61(m,1H),4.58-4.50(m,1H),4.16-4.06(m,1H),4.00-3.91(m,1H),2.97-2.88(m,1H),2.85-2.77(m,1H),2.42-2.21(m,3H),1.83-1.65(m,3H)

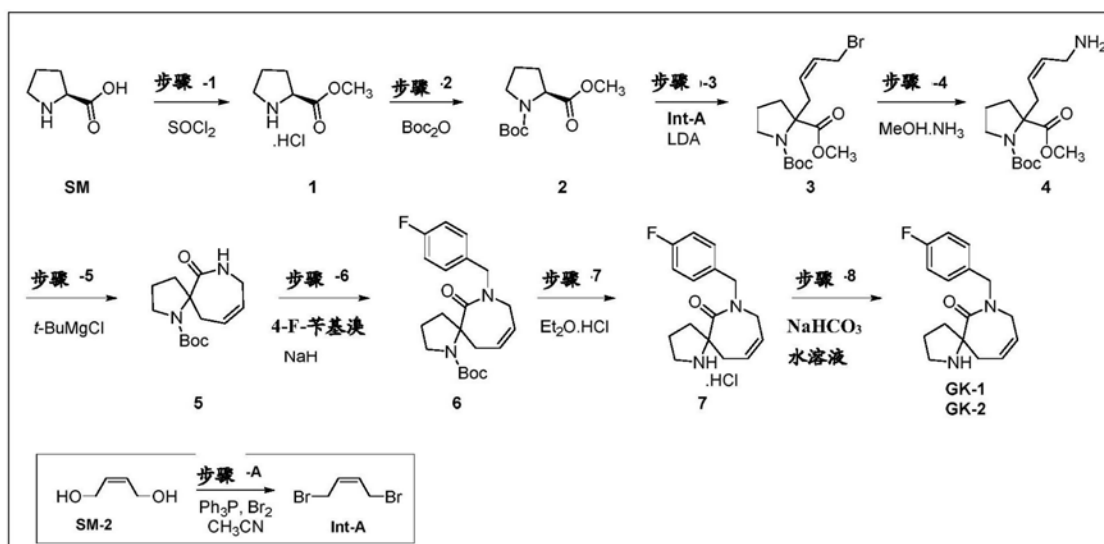
[0533] LCMS(ESI):m/z 257.2[M⁺+1]

[0534] HPLC:99.60%

[0535] 手性HPLC:98.92%

- [0536] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5 μ m)
 [0537] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液
 [0538] 流动相:B:DCM:MeOH (80:20)
 [0539] A:B::75:25;流速:1.0mL/min
 [0540] 保留时间:9.178
 [0541] GK-1和GK-2的合成方案:

[0542]



[0543] 用于合成化合物5和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (分别作为化合物5和Int-A) 的合成下。

[0544] 7-(4-氟苄基)-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:

[0545] 在0℃在氮气氛围下向化合物5 (700mg, 2.63mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入NaH (50%的在矿物油中的悬浮液, 189mg, 39.4mmol) 并在室温搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃, 加入4-氟苄基溴 (0.49mL, 39.4mmol) 并在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用冰水 (20mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用2% MeOH/CH₂Cl₂洗脱并干燥, 得到作为粘稠液体的化合物6 (900mg, 91%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55-7.47 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.10-5.91 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.80-3.54 (m, 1H), 3.39 (br t, J=6.5Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.41, 1.30 (2s, 9H)。

[0546] LCMS (m/z): 275.0 [(M⁺+1) -Boc]。

[0547] 7-(4-氟苄基)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮盐酸盐(7)的合成:

[0548] 在0℃在氮气氛围下向化合物6 (900mg, 2.40mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中逐滴加入HCl (2M在乙醚中的溶液, 5mL) 并将反应混合物在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在真空中蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空中干燥, 得到化合物7 (659mg, 粗制物), 并将粗制物不经任何进一步纯化用于下一步。

[0549] 7-(4-氟苄基)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮(GK-1和GK-2)的合成:

[0550] 在0℃向化合物7 (659mg, 2.40mmol) 在EtOAc (50mL) 中的溶液中逐滴加入饱和的

NaHCO₃水溶液 (5mL) 并将pH调至7-8。起始原料耗尽以后 (通过TLC) ,将有机层萃取,并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到GK-1和GK-2的混合物 (600mg, 91%)。通过正相手性制备型HPLC纯化分离GK-1和GK-2的混合物 (600mg) ,得到作为淡棕色粘稠液体的GK-1 (202mg) 和作为淡棕色粘稠液体的GK-2 (160mg)。

[0551] GK-1

[0552] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.25-7.19 (m, 2H) , 7.17-7.10 (m, 2H) , 5.66-5.57 (m, 2H) , 4.63-4.56 (m, 1H) , 4.54-4.47 (m, 1H) , 4.22-4.13 (m, 1H) , 3.94-3.85 (m, 1H) , 2.91-2.83 (m, 1H) , 2.77-2.69 (m, 1H) , 2.38-2.29 (m, 1H) , 2.28-2.17 (m, 2H) , 1.76-1.60 (m, 3H)

[0553] LCMS (ESI) :m/z 275.2 [M⁺+1]

[0554] HPLC:98.94%

[0555] 手性HPLC:>99%

[0556] 柱:CHIRALPAK IA (250x4.6mm) 5μm

[0557] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0558] 流动相:B:EtOH

[0559] A:B::80:20;流速:1.0mL/min

[0560] 保留时间:7.037

[0561] GK-2

[0562] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.27-7.19 (m, 2H) , 7.17-7.09 (m, 2H) , 5.70-5.54 (m, 2H) , 4.65-4.56 (m, 1H) , 4.54-4.47 (m, 1H) , 4.22-4.10 (m, 1H) , 3.95-3.85 (m, 1H) , 2.93-2.83 (m, 1H) , 2.78-2.68 (m, 1H) , 2.39-2.29 (m, 1H) , 2.27-2.17 (m, 2H) , 1.78-1.59 (m, 3H)

[0563] LCMS (ESI) :m/z 275.2 [M⁺+1]

[0564] HPLC:98.57%

[0565] 手性HPLC:>99%

[0566] 柱:CHIRALPAK IA (250x4.6mm) 5μm

[0567] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

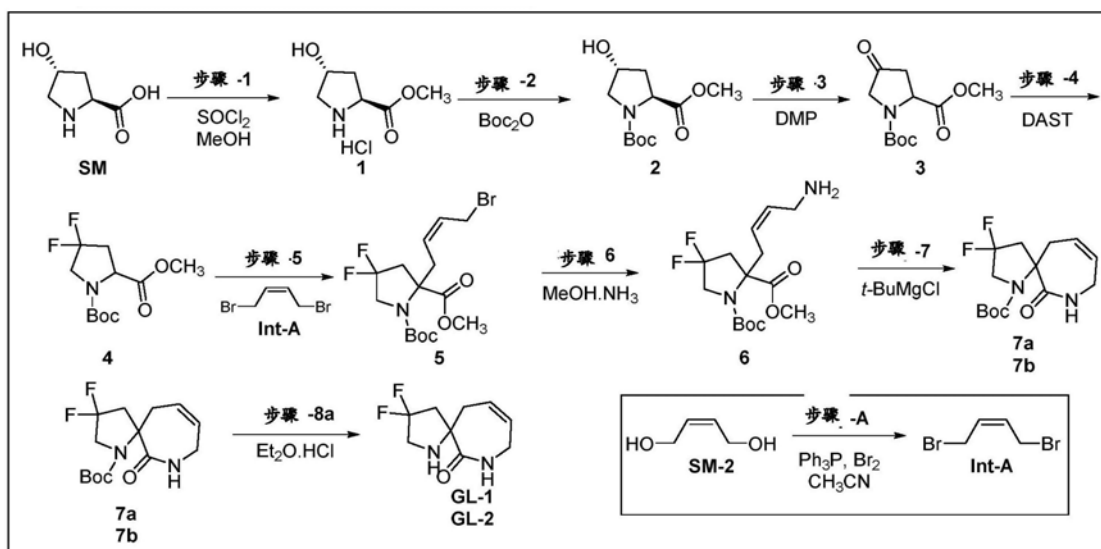
[0568] 流动相:B:EtOH

[0569] A:B::80:20;流速:1.0mL/min

[0570] 保留时间:8.549

[0571] GL-1和GL-2的合成方案:

[0572]



[0573] (2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐(1)的合成:

[0574] 在0℃向(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(SM) (100g, 0.762mol) 在甲醇(1L)中的搅拌悬浮液中逐滴加入亚硫酰氯(100mL, 1.372mol)。使反应混合物达到室温并搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在真空下干燥,得到作为白色固体的化合物1(130g, 93%)。

[0575] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.57 (br s, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (br d, J=4.3Hz, 2H), 3.08 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)。

[0576] LCMS: m/z 145.9 [M⁺+1-HCl]。

[0577] (2S,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(2)的合成:

[0578] 在0℃向化合物1(130g, 0.716mol)在CH₂Cl₂(1.2L)中的溶液中加入Et₃N(301mL, 2.14mol)并搅拌15分钟。在0℃逐滴加入Boc₂O(197mL, 0.859mol)并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应物用冰水(500mL)稀释,并用CH₂Cl₂(3x400mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化,用30%EtOAc/正己烷洗脱,得到作为粘稠液体的化合物2(161g, 91%)。

[0579] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.08 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.41, 1.31 (2s, 9H)。

[0580] LCMS (ESI): m/z 145.9 [M⁺+1-Boc]。

[0581] 4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(3)的合成:

[0582] 在0℃在氮气氛下向化合物2(5g, 20.3mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的搅拌溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(25.9g, 61.15mmol)和NaHCO₃(3.51g, 40.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物用海波溶液猝灭,并用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化,用10%EtOAc/正己烷洗脱,得到作为无色油状粘稠液体的化合物3(4g, 91%)。

[0583] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.52 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 1.54 (s, 9H)。

[0584] 4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4)的合成:

[0585] 在0℃在氮气氛下向化合物3 (4.5g, 18.5mmol) 在CH₂Cl₂ (20mL) 中的搅拌溶液中加入DAST (5.9g, 37.1mmol)。将反应混合物在0℃搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用冰水猝灭, 并用CH₂Cl₂ (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过柱色谱法纯化, 用10%EtOAc/正己烷洗脱, 得到作为无色油状粘稠液体的化合物4 (4g, 81%)。

[0586] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.61-4.40 (m, 1H), 3.93-3.71 (m, 5H), 2.82-2.60 (m, 1H), 2.55-2.37 (m, 1H), 1.47, 1.43 (2s, 9H)。

[0587] LCMS (ESI) :m/z 166.1 [(M⁺+1) -Boc]。

[0588] (Z)-2-(4-溴丁-2-烯-1-基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(5)的合成:

[0589] 在-78℃在氮气氛下向化合物4 (4g, 15.1mmol) 在THF (30mL) 中的搅拌溶液中加入LiHMDS (1M的在THF中的溶液, 18mL, 18.0mmol)。加入Int-A (3.8g, 18.0mmol) 在THF中的溶液, 并将反应混合物在-78℃搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用NH₄Cl水溶液 (10mL) 猝灭, 在室温搅拌30分钟, 并用EtOAc (2x100L) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过柱色谱法纯化, 用20%EtOAc/正己烷洗脱, 得到作为无色粘稠液体的化合物5 (2.5g, 42%)。

[0590] LCMS (ESI) :m/z 298.1 [(M⁺+1) -Boc]。

[0591] (Z)-2-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(6)的合成:

[0592] 在室温在密闭试管中在氮气氛下向化合物5 (2.5g, 6.29mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中加入氨的甲醇溶液 (7N溶液, 10mL)。将反应混合物在50℃搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物质通过中性氧化铝柱色谱法纯化, 用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为粘稠液体的化合物6 (2g, 95%)。

[0593] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.09-5.54 (m, 2H), 4.25-3.70 (m, 7H), 3.25-2.69 (m, 2H), 2.66-2.47 (m, 2H), 1.45, 1.44 (2s, 9H)。

[0594] 3,3-二氟-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯(7)的合成:

[0595] 在0℃在氮气氛下向化合物6 (2g, 5.97mmol) 在THF (15mL) 中的搅拌溶液中加入t-BuMgCl (1M的在THF中的溶液, 17mL, 17.0mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用NH₄Cl水溶液 (10mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x100L) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为稠黄色粘稠液体的化合物7 (1.2g, 66%)。通过手性制备型HPLC纯化分离化合物7 (1.2g), 得到作为黄色粘稠液体的化合物7a (400mg) 和作为黄色粘稠液体的化合物7b (400mg)。

[0596] 化合物7a

[0597] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.15-6.02 (m, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.21-3.73 (m, 3H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 1H), 2.50-2.24 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H)

[0598] LCMS (ESI) :m/z 303.0 [M⁺+1]

[0599] HPLC: 95.76%

[0600] 手性HPLC: >99.00%

- [0601] 柱:CHIRALPAK IE (250*4.6mm*5 μ m)
[0602] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液
[0603] 流动相:B:EtOH
[0604] A:B::70:30;流速:1.0mL/min
[0605] 保留时间:5.959
[0606] 化合物7b
[0607] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.19–5.95 (m, 3H), 4.21–3.81 (m, 3H), 3.63–3.25 (m, 2H), 2.77–2.56 (m, 1H), 2.53–2.28 (m, 2H), 1.47 (br s, 9H)
[0608] LCMS (ESI) :m/z 303.1 [M^+ +1]
[0609] HPLC:97.80%
[0610] 手性HPLC:>99.00%
[0611] 柱:CHIRALPAK IE (250*4.6mm*5 μ m)
[0612] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液
[0613] 流动相:B:EtOH
[0614] A:B::70:30;流速:1.0mL/min
[0615] 保留时间:7.510
[0616] 3,3-二氟-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GL-1) 的合成:
[0617] 在0 $^\circ\text{C}$ 向化合物7a (300mg, 0.99mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入TFA (0.38mL, 4.96mmol) 并搅拌6h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液猝灭, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过柱色谱法纯化, 用5%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的GL-1 (171mg, 85%)。
[0618] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (br s, 1H), 5.73–5.64 (m, 1H), 5.62–5.54 (m, 1H), 3.88–3.77 (m, 1H), 3.71–3.61 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.21–3.01 (m, 2H), 2.93–2.82 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 2H), 2.21–2.08 (m, 1H)
[0619] LCMS (ESI) :m/z 203.0 [M^+ +1]
[0620] HPLC:97.34%
[0621] 手性HPLC:98.09%
[0622] 柱:CHIRALPAK IA (250*4.6mm*3 μ m)
[0623] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液
[0624] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)
[0625] A:B::75:25;流速:1.0mL/min
[0626] 保留时间:7.630
[0627] 3,3-二氟-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GL-2) 的合成:
[0628] 在0 $^\circ\text{C}$ 向化合物7b (400mg, 1.32mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中加入TFA (0.5mL, 6.62mmol) 并搅拌6h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液猝灭, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过柱色谱法纯化, 用5%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的GL-2 (174mg, 65%)。
[0629] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (br s, 1H), 5.73–5.65 (m, 1H), 5.63–5.53 (m, 1H), 3.90–3.76 (m, 1H), 3.73–3.62 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.22–3.02 (m, 2H), 2.95–2.80 (m,

1H), 2.45–2.28 (m, 2H), 2.22–2.07 (m, 1H)

[0630] LCMS (ESI) :m/z 203.0 [M⁺+1]

[0631] HPLC: 98.82%

[0632] 手性HPLC: >99.00%

[0633] 柱: CHIRALPAK IA (250*4.6mm*3μm)

[0634] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

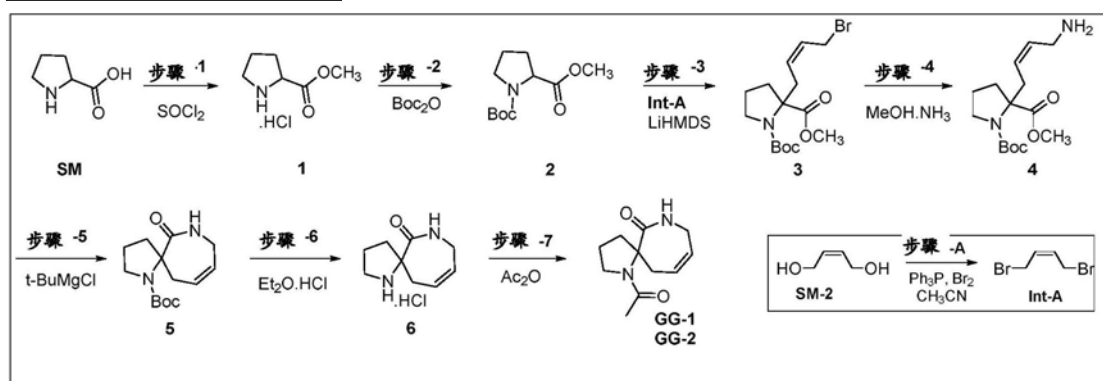
[0635] 流动相: B: DCM: MeOH (50:50)

[0636] A: B: : 75: 25; 流速: 1.0 mL/min

[0637] 保留时间: 6.987

[0638] GG-1 和 GG-2 的合成方案:

[0639]



[0640] 用于合成化合物6和Int-A的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (分别作为化合物6和Int-A) 的合成下。

[0641] 1-乙酰基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GG-1 和 GG-2) 的合成:

[0642] 在0℃向化合物6 (1.5g, 3.65mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的搅拌溶液中加入Et₃N (0.56mL, 5.63mmol) 和乙酸酐 (0.35mL, 3.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为黄色半固体的GG-1和GG-2的混合物 (700mg, 2批)。将GG-1和GG-2的混合物 (700mg) 通过手性制备型HPLC纯化进行纯化, 得到作为无色粘稠液体的GG-1 (135mg) 和作为无色粘稠液体的GG-2 (160mg)。

[0643] GG-1

[0644] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (br d, J=2.4Hz, 1H), 6.09–5.94 (m, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.57–3.34 (m, 4H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 6H)

[0645] LCMS (ESI) :m/z 209.0 [M⁺+1]

[0646] HPLC: 98.50%

[0647] 手性HPLC: >99.00%

[0648] 柱: CHIRALART SA (250*4.6mm*5μm)

[0649] 流动相: A: 正己烷

[0650] 流动相: B: EtOH: MeOH (50:50)

[0651] A: B: : 45: 55; 流速: 0.7 mL/min

[0652] 保留时间: 4.416

[0653] GG-2

[0654] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (br d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.10–5.94 (m, 2H), 3.87–3.77 (m, 1H), 3.57–3.34 (m, 4H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.92–1.79 (m, 6H)

[0655] LCMS (ESI) : m/z 209.0 [$M^+ + 1$]

[0656] HPLC: 96.26%

[0657] 手性HPLC: 98.83%

[0658] 柱: CHIRALART SA (250*4.6mm*5 μm)

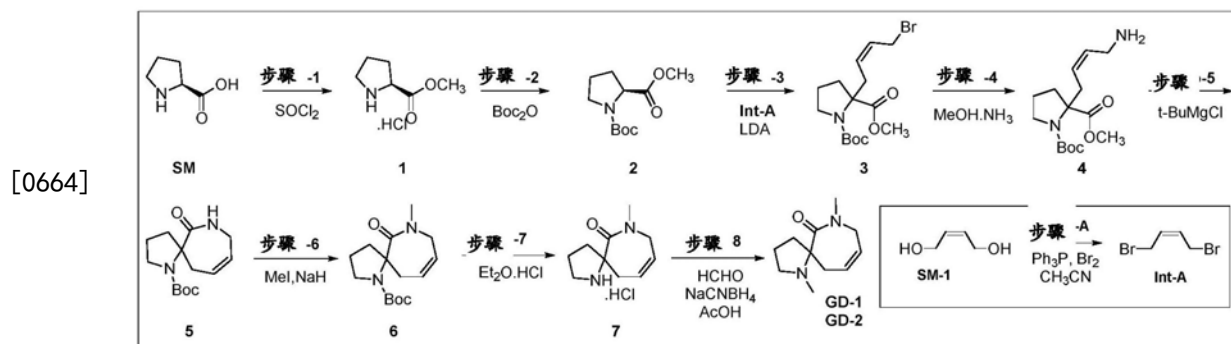
[0659] 流动相: A: 正己烷

[0660] 流动相: B: EtOH: MeOH (50:50)

[0661] A:B::45:55; 流速: 0.7mL/min

[0662] 保留时间: 4.873

[0663] GD-1和GD-2的合成方案:



[0665] 用于合成化合物5的实验程序已经放在GP-1和GP-2 (作为化合物5) 的合成下。

[0666] 7-甲基-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-1-甲酸叔丁酯 (6) 的合成:

[0667] 在0℃在氮气氛下向化合物5 (2g, 7.51mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入NaH (50%的在矿物油中的悬浮液, 270mg, 11.2mmol) 并在室温搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃, 加入碘代甲烷 (0.92mL, 15.03mmol) 并在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 用冰水 (20mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 得到化合物6 (1.5g), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0668] 7-甲基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮盐酸盐 (7) 的合成:

[0669] 在0℃在氮气氛下向化合物6 (1.5g, 5.375mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 10mL) 并将反应混合物在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与 Et_2O 一起研磨并在真空下干燥, 得到作为浅棕色固体的化合物7 (1g, 86%)。

[0670] 1-苄基-7-甲基-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (GD-1和GD-2) 的合成:

[0671] 在0℃在氮气氛下向化合物7 (1.9g, 8.83mmol) 在MeOH (50mL) 中的溶液中加入低聚甲醛 (795mg, 26.5mmol)、AcOH (0.15mL, 2.65mmol) 和 NaCNBH_3 (1.66g, 26.5mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 冷却至室温并蒸发挥发物。将反应混合物用水 (30mL) 稀释, 并用10% MeOH/ CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用5% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为稠液体的GD-1和GD-2的混合物 (1g)。通过反相HPLC纯化和随后的手性制备型HPLC纯化来分离GD-1和GD-2的混合物 (1g), 得到作为稠液体的GD-1 (65mg) 和作为稠液体的GD-2 (60mg)。

[0672] GD-1

[0673] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.87-5.65 (m, 2H), 4.43-4.28 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.78-1.48 (m, 3H)

[0674] LCMS (ESI) :m/z 195.0 [M^+ +1]

[0675] HPLC:99.40%

[0676] 手性HPLC:>99.00%

[0677] 柱:CHIRALPAK IG (250x4.6x5.0 μm)

[0678] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0679] 流动相:B:IPA

[0680] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0681] 保留时间:14.940min

[0682] GD-2

[0683] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.86-5.67 (m, 2H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.79-1.54 (m, 3H)

[0684] LCMS (ESI) :m/z 195.0 [M^+ +1]

[0685] HPLC:99.79%

[0686] 手性HPLC:>99.00%

[0687] 柱:CHIRALPAK IG (250x4.6x5.0 μm)

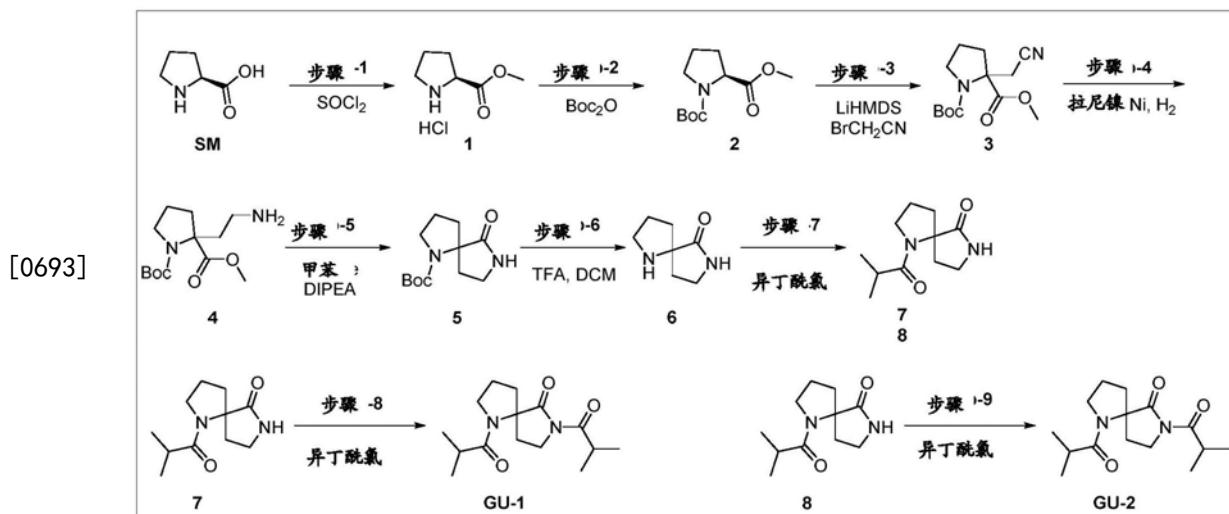
[0688] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0689] 流动相:B:IPA

[0690] A:B::95:05;流速:1.0mL/min

[0691] 保留时间:20.082min

[0692] GU-1和GU-2的合成方案:



[0694] 化合物2的实验部分放在GG-1和GG-2 (作为化合物2) 下。

[0695] 2-(氰基甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(3)的合成:

[0696] 在-78 $^{\circ}\text{C}$ 向2 (20.0g, 93.4mmol) 在THF (150mL) 中的搅拌溶液中加入LiHMDS (140mL,

140mmol) 并搅拌30min。在-78℃加入溴乙腈(12.3mL, 102mmol), 并然后在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(300mL)猝灭, 并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到粗产物。将粗制物使用40%EtOAc/己烷通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物3(15g, 63%)。

[0697] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ3.64(m, 3H), 3.57-3.46(m, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.26-3.09(m, 5H), 2.25-2.16(m, 2H), 2.04-1.83(m, 2H), 1.37(m, 9H)。

[0698] 2-(2-氨基乙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4)的合成:

[0699] 在室温向化合物3(5.0g, 18.6mmol)在THF和MeOH(1:1, 200mL)中的搅拌溶液中加入拉尼镍(4.0g)并在50℃在H₂气氛下搅拌48h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤, 并将垫用MeOH(50mL)洗涤。将粗制物使用5%MeOH/DCM通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物4(2.5g, 50%)。

[0700] 6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:

[0701] 向化合物4(10.0g, 36.9mmol)在甲苯(100mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(7.7mL, 44.2mmol)并将反应混合物加热至回流保持36h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发反应混合物。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物5。

[0702] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.70(m, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.25-3.09(m, 3H), 2.35-2.30(m, 1H), 1.98-1.72(m, 5H), 1.42(s, 9H)。

[0703] LCMS(ESI): m/z 263[M⁺+Na]。

[0704] 1,7-二氮杂螺[4.4]壬-6-酮(6)的合成:

[0705] 向5(1.5g, 6.07mmol)在DCM(7mL)中的搅拌溶液中加入三氟乙酸(7mL)并在室温搅拌3h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩, 得到作为TFA盐的化合物。将得到的盐溶解在THF(5mL)中, 加入三乙胺(5mL)并然后在室温搅拌5h。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物6。

[0706] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.67(s, 1H), 3.20-3.03(m, 2H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.78-2.65(m, 1H), 2.20-2.14(brs, 1H), 1.99-1.80(m, 2H), 1.78-1.60(m, 4H)。

[0707] LCMS(ESI): m/z 141.2[M⁺+1]。

[0708] 1-异丁酰基-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-6-酮(7和8)的合成:

[0709] 向6(0.5g, 3.57mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.61mL), 随后在-78℃加入异丁基氯(0.3mL, 2.85mmol)并在相同温度搅拌10min。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC和随后的手性HPLC纯化, 得到作为白色固体的7(100mg)和8(100mg)。

[0710] 7:

[0711] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.67(s, 1H), 3.20-3.03(m, 2H), 3.01-2.97(m, 1H), 2.78-2.65(m, 1H), 2.20-2.14(brs, 1H), 1.99-1.80(m, 2H), 1.78-1.60(m, 4H), 0.96(t, J=6.6Hz, 6H)。

[0712] LCMS(ESI): m/z 211[M⁺+1]

[0713] HPLC: 99.56%

[0714] 8:

[0715] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (s, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.45 (q, $J=9.0$, 7.8Hz, 1H), 3.33-3.16 (m, 1H), 3.11 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.01-1.78 (m, 7H), 0.96 (t, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[0716] LCMS (ESI) :m/z 211 [M^+ +1]

[0717] HPLC:99.78%

[0718] 1,1'-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1,7-二基)双(2-甲基丙烷-1-酮) (GU-1) 的合成:

[0719] 向7 (500g, 2.38mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (0.41mL, 2.38mmol), 随后在0℃加入异丁酰氯 (0.38mL, 3.57mol) 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过 SiO_2 上的快速柱色谱法纯化, 用2%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的GU-1的混合物 (270mg, 40%)。

[0720] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.82-3.66 (m, 2H), 3.61 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.67 (spt, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.11-1.81 (m, 5H), 1.05 (dd, $J=6.8, 15.2$ Hz, 6H), 0.98 (dd, $J=2.6, 6.7$ Hz, 6H)

[0721] LCMS (ESI) :m/z 281.2 [M^+ +1]

[0722] HPLC:99.68%

[0723] 手性HPLC:>99.00%

[0724] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm, 5 μm)

[0725] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0726] 流动相:B:DCM:MeOH (80:20)

[0727] A:B::65:35;流速:1.0mL/min

[0728] 保留时间:5.131min

[0729] 1,1'-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1,7-二基)双(2-甲基丙烷-1-酮) (GU-2) 的合成:

[0730] 在0℃向8 (500g, 2.38mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (0.41mL, 2.38mmol), 随后加入异丁基氯 (0.38mL, 3.57mol), 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 用2%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的GU-2的混合物 (230mg, 35%)。

[0731] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.81-3.66 (m, 2H), 3.61 (quin, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.67 (spt, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.05 (dd, $J=6.8, 15.3$ Hz, 6H), 0.98 (dd, $J=2.6, 6.8$ Hz, 6H)

[0732] LCMS (ESI) :m/z 281.1 [M^+ +1]

[0733] HPLC:99.85%

[0734] 手性HPLC:>99.00%

[0735] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm, 5 μm)

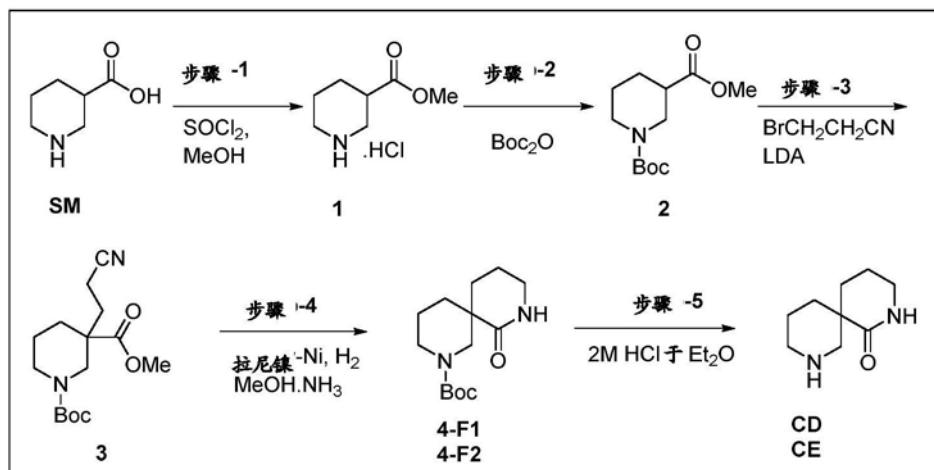
[0736] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0737] 流动相:B:DCM:MeOH (80:20)

[0738] A:B::65:35;流速:1.0mL/min

[0739] 保留时间:4.945min

[0740] CD和CE的合成方案:



[0742] 哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐 (1) 的合成:

[0743] 在0℃在氮气氛下向哌啶-3-甲酸 (SM) (50g, 0.38mol) 在甲醇 (500mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入亚硫酰氯 (50mL, 0.696mol)。将反应混合物在80℃搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 使反应混合物达到室温并在减压下浓缩挥发物。将粗制浆与Et₂O一起研磨并在真空下干燥, 得到作为灰白色固体的化合物1 (60g, 86%)。将该产物不经任何进一步纯化用于下一步。

[0744] 哌啶-1, 3-二甲酸1-(叔丁基) 3-甲基酯 (2) 的合成:

[0745] 在0℃向化合物1 (60g, 0.33mol) 在CH₂Cl₂ (600mL) 中的搅拌溶液中加入Et₃N (145mL, 1.01mol) 并搅拌10min。在0℃加入Boc₂O (92mL, 0.41mol) 并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用水 (1L) 猝灭, 并用EtOAc (2x1L) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用10% EtOAc/己烷洗脱, 得到作为白色固体的化合物2 (65g, 81%)。

[0746] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.06-3.80 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 4H), 3.21-2.82 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 10H)。

[0747] LCMS (ESI) :m/z 244.0 [M+H]⁺。

[0748] 3-(2-氰基乙基)哌啶-1, 3-二甲酸1-(叔丁基) 3-甲基酯 (3) 的合成:

[0749] 在-78℃向化合物2 (10g, 0.041mol) 在THF (100mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入LDA (2M的在THF中的溶液, 32mL, 0.062mol)。将反应混合物在-40℃搅拌1h。再次冷却至-78℃并逐滴加入3-溴丙腈 (4.3mL, 0.053mol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (1L) 猝灭, 并用EtOAc (2x1L) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用20% EtOAc/己烷洗脱, 得到作为白色固体的化合物3 (5.5g, 45%)。

[0750] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.80-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (br d, J=3.6Hz, 1H), 3.18 (br d, J=13.3Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[0751] LCMS (ESI) :m/z 297.1 [M+H]⁺。

[0752] 7-氧代-2, 8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-甲酸叔丁酯 (4) 的合成:

[0753] 在室温向化合物3 (5g, 0.016mol) 在甲醇 (50mL) 中的搅拌溶液中加入拉尼镍 (5g)

和氨的甲醇溶液(10mL)。将反应混合物在H₂气氛(气舱压强(balloon pressure))下搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物穿过硅藻土垫过滤,并将垫用甲醇(100mL)洗涤。将得到的滤液在减压下浓缩。将粗制物质通过SiO₂上的柱色谱法纯化,用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到作为白色固体的化合物4的混合物(4g,88%)。将化合物4的混合物(3.2g)通过手性制备型HPLC纯化分离,得到作为灰白色固体的化合物4-F1(1.2g)和作为灰白色固体的化合物4-F2(1.2g)。

[0754] 化合物4-F1

[0755] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.43(br s,1H),4.02-3.72(m,2H),3.10(br d,J=4.6Hz,2H),3.02-2.83(m,1H),2.71-2.56(m,1H),1.96(br s,1H),1.69(br s,3H),1.56-1.33(m,13H)。

[0756] LCMS(ESI):m/z 269.1[M+H]⁺。

[0757] 化合物4-F2

[0758] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.43(br s,1H),4.01-3.73(m,2H),3.10(br d,J=4.6Hz,2H),3.03-2.84(m,1H),2.70-2.56(m,1H),1.96(br s,1H),1.69(br s,3H),1.56-1.35(m,13H)。

[0759] LCMS(ESI):m/z 269.1[M+H]⁺。

[0760] 2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-酮(CD)的合成:

[0761] 在0℃在氮气氛下向化合物4-F1(1.2g,0.004mol)在CH₂Cl₂(15mL)中的搅拌溶液中加入HCl(2M的在乙醚中的溶液,20mL)。将反应混合物在室温搅拌48h。起始原料耗尽以后(通过TLC),在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF(20mL,1:1)中并在0℃逐份加入NaHCO₃(300mg)以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过碱性氧化铝柱色谱法纯化,用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到作为灰白色固体的CD(300mg)。

[0762] CD:

[0763] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.22(br s,1H),3.31(br s,1H),3.12-3.01(m,2H),2.73(br d,J=12.8Hz,2H),2.55(br d,J=12.8Hz,1H),2.48-2.41(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.69-1.58(m,2H),1.56-1.48(m,1H),1.44-1.34(m,3H)

[0764] LCMS(ESI):m/z 169.0[M+H]⁺

[0765] HPLC:99.87%

[0766] 手性HPLC:>99.00%

[0767] 柱:CHIRALPAK IG(250*4.6mm*5μm)

[0768] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0769] 流动相:B:DCM:MeOH(50:50)

[0770] A:B::70:30;流速:1.0mL/min

[0771] 保留时间:15.663min

[0772] 2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-酮(CE)的合成

[0773] 在0℃在氮气氛下向化合物4-F2(1.2g,0.004mol)在CH₂Cl₂(10mL)中的搅拌溶液中加入HCl(2M的在乙醚中的溶液,20mL)。将反应混合物在室温搅拌48h。起始原料耗尽以后(通过TLC),在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产

物溶解在MeOH:THF (20mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入NaHCO₃ (300mg) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为灰白色固体的CE (300mg)。

[0774] CE

[0775] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.25 (br s, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.74 (br d, J=12.5Hz, 2H), 2.55 (br d, J=12.5Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 3H)

[0776] LCMS (ESI) :m/z 169.0 [M+H]⁺

[0777] HPLC:97.51%

[0778] 手性HPLC:99.77%

[0779] 柱:CHIRALPAK IG (250*4.6mm*5μm)

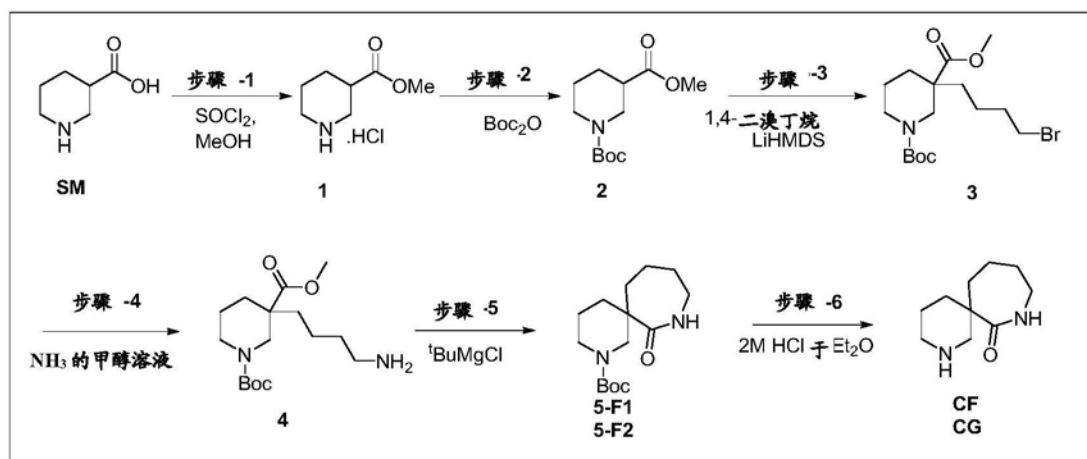
[0780] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0781] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0782] A:B::70:30;流速:1.0mL/min

[0783] 保留时间:17.258min

[0784] CF和CG的合成方案:



[0786] 用于合成化合物2的实验程序放在CD和CE (作为化合物2) 下。

[0787] 3-(4-溴丁基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-甲基酯(3)的合成:

[0788] 在-78℃在氮气氛下向化合物2 (10g, 0.041mol) 在THF (100mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入LiHMDS (1.0M的在THF中的溶液, 61.7mL, 0.061mol)。使反应温度升高至-20℃并搅拌1h。再次冷却至-78℃并逐滴加入1,4-二溴丁烷 (7.4mL, 0.061mol)。使反应混合物达到0℃并搅拌3h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用10%EtOAc/己烷洗脱, 得到作为无色稠液体的化合物3 (9g, 58%)。

[0789] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ3.77 (br d, J=13.3Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.12 (br d, J=11.6Hz, 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.21 (m, 2H)。

[0790] LCMS (ESI) :m/z 378.3 [M]⁺。

[0791] 3-(4-氨基丁基)哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-甲基酯(4)的合成:

[0792] 在氮气氛下在密闭试管中向化合物3 (9g, 0.023mol) 在甲醇 (90mL) 中的溶液中加入氨的甲醇溶液 (7M溶液, 90mL)。将反应混合物在70℃搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 冷却至室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为灰白色固体的化合物4 (5g, 66%)。

[0793] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ4.08 (br d, J=4.6Hz, 2H), 3.78 (br d, J=10.4Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (br s, 1H), 3.10 (br d, J=13.3Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 7H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.10 (m, 2H)。

[0794] LCMS (ESI): m/z 315.3 [M+H]⁺。

[0795] 7-氧代-2,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-2-甲酸叔丁酯(5)的合成:

[0796] 在0℃向化合物4 (5g, 0.015mol) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入t-BuMgCl (1M的在THF中的溶液, 47.7mL, 0.047mol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用60% EtOAc/己烷洗脱, 得到作为灰白色固体的化合物5的混合物 (3g, 68%)。将化合物5的混合物 (3g) 通过手性制备型HPLC纯化分离, 得到作为灰白色固体的化合物5-F1 (1g) 和作为灰白色固体的化合物5-F2 (1g)。

[0797] LCMS (ESI): m/z 283.1 [M+H]⁺。

[0798] 2,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-7-酮(CF)的合成:

[0799] 在0℃在氮气氛下向化合物5-F1 (1g, 0.003mol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 20mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (20mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入NaHCO₃ (200mg) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用10% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为灰白色半固体的CF (300mg)。

[0800] CF

[0801] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.32 (br s, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.23 (br d, J=12.8Hz, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.75-1.58 (m, 3H), 1.52-1.21 (m, 7H)

[0802] LCMS (ESI): m/z 183.1 [M+H]⁺

[0803] HPLC: 98.20%

[0804] 手性HPLC: >99.00%

[0805] 柱: CHIRALPAK IG (250*4.6mm*5μm)

[0806] 流动相: A: 0.1% DEA在正己烷中的溶液

[0807] 流动相: B: EtOH: MeOH (50:50)

[0808] A:B::70:30; 流速: 1.0mL/min

[0809] 保留时间: 35.144min

[0810] 2,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-7-酮(CG)的合成:

[0811] 在0℃在氮气氛下向化合物5-F2 (1g, 0.003mol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的搅拌溶液中加

入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 20mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (20mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入NaHCO₃ (200mg) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用10% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为灰白色半固体的CG (300mg)。

[0812] CG

[0813] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.32 (br s, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.23 (br d, J=12.8Hz, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.53-1.21 (m, 7H)

[0814] LCMS (ESI) :m/z 183.0 [M+H]⁺

[0815] HPLC:96.95%

[0816] 手性HPLC:>99.00%

[0817] 柱:CHIRALPAK IG (250*4.6mm*5μm)

[0818] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

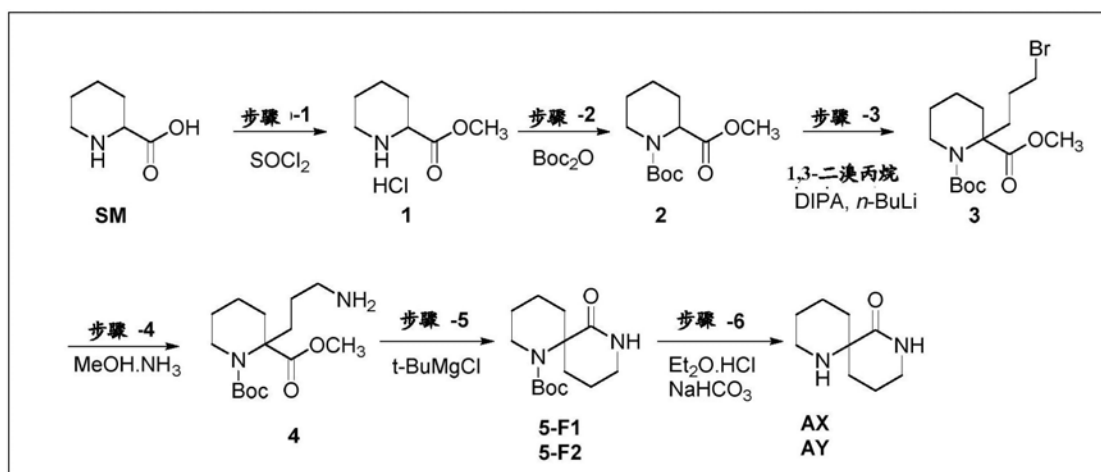
[0819] 流动相:B:EtOH:MeOH (50:50)

[0820] A:B::70:30;流速:1.0mL/min

[0821] 保留时间:28.833min

[0822] AX和AY的合成方案:

[0823]



[0824] 哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐 (1) 的合成:

[0825] 在0℃在氮气氛围下向哌啶-2-甲酸 (SM) (100g, 0.775mol) 在甲醇 (800mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入亚硫酸氯 (115mL, 1.55mol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将挥发物在减压下浓缩。将粗制物与己烷一起研磨并在真空下干燥, 得到作为无色液体的粗制化合物1 (140g)。将该产物不经任何进一步纯化用于下一步。

[0826] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.84 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (br d, J=12.4Hz, 1H), 2.88 (br d, J=7.7Hz, 1H), 2.06 (br d, J=12.0Hz, 1H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 1H)。

[0827] LCMS (ESI) :m/z 144.0 [M+H]⁺。

[0828] 哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯 (2) 的合成:

[0829] 在0℃向化合物1 (70g, 0.389mol) 在CH₂Cl₂ (1L) 中的搅拌溶液中缓慢地加入Et₃N

(140mL, 0.972mol) 并搅拌15min。在0℃加入Boc₂O (107mL, 0.467mol) 并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应物用CH₂Cl₂ (2L) 稀释, 并用水 (1L) 和盐水 (1L) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为无色液体的化合物2 (80g, 84%)。

[0830] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ4.79-4.57 (m, 1H), 3.81 (br d, J=12.5Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.98-2.69 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.39, 1.36 (2s, 9H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.17-1.04 (m, 1H)。

[0831] LCMS (ESI) :m/z 144.0 [M-Boc+H]⁺。

[0832] 2-(3-溴丙基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(3)的合成:

[0833] 在-78℃在氮气氛下向DIPA (36mL, 0.257mol) 在THF (250mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入n-BuLi (117mL, 0.257mol)。将反应混合物在-10℃搅拌1h。再次冷却至-78℃, 加入化合物2 (25g, 0.102mol) 并在-30℃搅拌1h。再次冷却至-78℃, 加入1,3-二溴丙烷 (21mL, 0.205mol)。使反应混合物达到室温并搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用10%EtOAc/己烷洗脱, 得到作为无色液体的化合物3 (10g, 27%)。

[0834] LCMS (ESI) :m/z 266.2 [M-Boc+H]⁺。

[0835] 2-(3-氨基丙基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4)的合成:

[0836] 在氮气氛下在密闭试管中向化合物3 (10g, 0.027mol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液中加入氨的甲醇溶液 (7M溶液, 100mL)。将反应混合物在50℃搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 冷却至室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用2% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为粘性固体的化合物4 (2.6g, 31%)。

[0837] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.78 (br s, 2H), 3.75 (br d, J=12.5Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.78 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.04-1.78 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 8H), 1.35 (s, 9H)。

[0838] LCMS (ESI) :m/z 300.2 [M]⁺。

[0839] 7-氧代-1,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:

[0840] 在0℃向化合物4 (2.6g, 8.66mmol) 在THF (26mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入t-BuMgCl (1M的在THF中的溶液, 43.6mL, 43.6mmol), 并将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用2%10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为淡黄色粘性固体的化合物5的混合物 (1.5g, 65%)。将化合物5的混合物 (1.5g) 通过手性制备型HPLC纯化分离, 得到作为灰白色固体的化合物5-F1 (640mg) 和作为灰白色固体的化合物5-F2 (604g)。

[0841] 化合物5-F1

[0842] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.24 (br s, 1H), 3.75-3.53 (m, 1H), 3.22-2.95 (m, 3H), 2.03 (br d, J=12.5Hz, 1H), 1.93-1.64 (m, 5H), 1.61-1.39 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

[0843] LCMS (ESI) :m/z 269.1 [M+H]⁺。

[0844] 化合物5-F2

[0845] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (br s, 1H), 3.74-3.53 (m, 1H), 3.24-2.96 (m, 3H), 2.03 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.91-1.64 (m, 5H), 1.62-1.41 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

[0846] LCMS (ESI) : m/z 537.4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0847] 1,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-7-酮 (AX) 的合成:

[0848] 在0℃在氮气氛围下向化合物5-F1 (640mg, 2.38mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.5mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 12mL)。将反应混合物在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与 Et_2O 一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (10mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入 NaHCO_3 (741mg, 8.82mmol) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过 SiO_2 上的碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用10%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的AX (206mg)。

[0849] AX

[0850] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (br s, 1H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.79-1.37 (m, 8H), 1.34-1.19 (m, 1H)

[0851] LCMS (ESI) : m/z 169.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0852] HPLC: 99.47%

[0853] 手性HPLC: >99.00%

[0854] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5 μm)

[0855] 流动相: A: 0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0856] 流动相: B: DCM:MeOH (50:50)

[0857] A:B::75:25; 流速: 1.0mL/min

[0858] 保留时间: 16.099min

[0859] 1,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-7-酮 (AY) 的合成:

[0860] 在0℃在氮气氛围下向化合物5-F2 (604mg, 2.25mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.5mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 12mL)。将反应混合物在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与 Et_2O 一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (10mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入 NaHCO_3 (992mg, 11.8mmol) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过 SiO_2 上的碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用10%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到作为灰白色固体的AY (306mg)。

[0861] AY

[0862] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (br s, 1H), 3.18-2.98 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.78-1.37 (m, 8H), 1.33-1.19 (m, 1H)

[0863] LCMS (ESI) : m/z 169.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0864] HPLC: 98.87%

[0865] 手性HPLC: >99.00%

[0866] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5 μm)

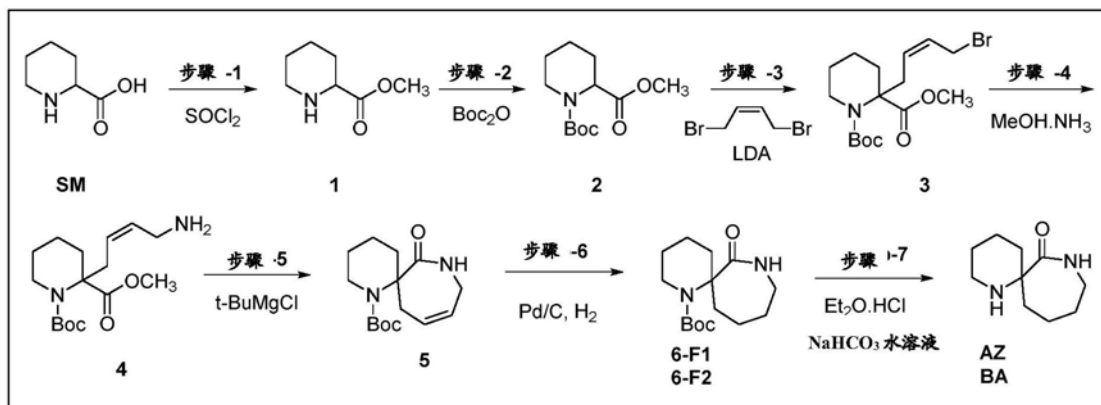
[0867] 流动相: A: 0.1%DEA在正己烷中的溶液

[0868] 流动相: B: DCM:MeOH (50:50)

[0869] A:B::75:25; 流速: 1.0mL/min

[0870] 保留时间: 11.221min

[0871] AZ和BA的合成方案:



[0872]

[0873] 用于合成化合物2的实验程序放在AX和AY (作为化合物2) 下。

[0874] (Z)-2-(4-溴丁-2-烯-1-基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(3)的合成:

[0875] 在-78℃向化合物2 (24g, 0.1mol) 在THF (240mL) 中的溶液中逐滴加入LDA (1M的在THF中的溶液, 150mL, 0.15mol) 并搅拌1h。逐滴加入(Z)-1,4-二溴丁-2-烯 (32g, 0.15mol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (1L) 猝灭, 并用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物质通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用15%EtOAc/己烷洗脱, 得到作为淡黄色液体的化合物3 (13g, 35%)。

[0876] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.85-5.76 (m, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 1.86-1.45 (m, 7H), 1.35 (s, 9H)。

[0877] LCMS (ESI) : m/z 277.0 [M-Boc+H]⁺。

[0878] (Z)-2-(4-氨基丁-2-烯-1-基)哌啶-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(4)的合成:

[0879] 在密闭试管在氮气氛下向化合物3 (11.5g, 0.031mol) 在甲醇 (25mL) 中的溶液中加入氨的甲醇溶液 (7M溶液, 100mL)。将反应混合物在室温搅拌24h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用6%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为淡黄色液体的化合物4 (7g, 73%)。

[0880] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (br s, 2H), 5.81-5.67 (m, 1H), 5.64-5.38 (m, 1H), 3.71 (br d, J=11.6Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.87-1.43 (m, 6H), 1.35 (s, 9H)。

[0881] LCMS (ESI) : m/z 313.3 [M+H]⁺。

[0882] 7-氧代-1,8-二氮杂螺[5.6]十二碳-10-烯-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:

[0883] 在0℃向化合物4 (7g, 0.022mol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入t-BuMgCl (1M的在THF中的溶液, 112mL, 0.112mol)。将反应混合物在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 在0℃将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭, 并用EtOAc (2x 500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 用2%MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为淡黄色固体的化合物5的混合物 (4.2g, 67%)。

[0884] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (br d, J=4.4Hz, 1H), 6.00-5.66 (m, 2H), 3.78 (br d, J=16.7Hz, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.18 (br d, J=

16.1Hz, 1H), 1.83–1.68 (m, 1H), 1.66–1.46 (m, 4H), 1.42–1.32 (m, 10H)。

[0885] LCMS (ESI) :m/z 181.2 [M-Boc+H]⁺。

[0886] 7-氧代-1,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:

[0887] 在室温向化合物5 (2.5g, 8.92mmol) 在MeOH (50mL) 中的搅拌溶液中加入10% Pd/C (50%湿, 2g) 并在H₂气氛(气舱压强)下搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤, 并将垫用MeOH (100mL) 洗涤。将滤液浓缩并在真空下干燥, 得到作为灰白色固体的化合物6的混合物 (1.4g, 56%)。将化合物6的混合物 (1.4g) 通过手性制备型 HPLC 纯化分离, 得到作为灰白色固体的化合物6-F1 (620mg) 和作为灰白色固体的化合物6-F2 (620g)。

[0888] 化合物6-F1

[0889] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (br s, 1H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.22–3.08 (m, 1H), 3.04–2.80 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 1H), 1.90–1.73 (m, 1H), 1.69–1.40 (m, 10H), 1.37 (s, 9H)

[0890] LCMS (ESI) :m/z 565.4 [2M+H]⁺。

[0891] 化合物6-F2

[0892] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (br s, 1H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.25–3.07 (m, 1H), 3.03–2.79 (m, 2H), 2.44–2.33 (m, 1H), 1.91–1.74 (m, 1H), 1.68–1.41 (m, 10H), 1.37 (s, 9H)

[0893] LCMS (ESI) :m/z 565.5 [2M+H]⁺。

[0894] 1,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-7-酮(AZ)的合成:

[0895] 在0℃在氮气气氛下向化合物6-F1 (520mg, 1.84mmol) 在CH₂Cl₂ (2.5mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 10mL)。将反应混合物在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (10mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入NaHCO₃ (809mg, 9.63mmol) 以将pH调至9–10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过SiO₂上的碱性氧化铝柱色谱法纯化, 用5% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到作为淡棕色液体的AZ (312mg)。

[0896] AZ

[0897] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (br s, 1H), 3.72–3.50 (m, 1H), 2.97–2.80 (m, 1H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 3H), 1.73–1.40 (m, 6H), 1.38–1.19 (m, 4H), 1.15–1.02 (m, 1H)

[0898] LCMS (ESI) :m/z 183.0 [M+H]⁺

[0899] HPLC: 99.82%

[0900] 手性HPLC: 96.71%

[0901] 柱: CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5μm)

[0902] 流动相: A: 0.1% DEA 在正己烷中的溶液

[0903] 流动相: B: DCM: MeOH (50:50)

[0904] A:B::75:25; 流速: 1.0mL/min

[0905] 保留时间: 8.826min

[0906] 1,8-二氮杂螺[5.6]十二烷-7-酮(BA)的合成:

[0907] 在0℃在氮气气氛下向化合物6-F2 (520mg, 1.84mmol) 在CH₂Cl₂ (2.5mL) 中的搅拌溶液中加入HCl (2M的在乙醚中的溶液, 10mL)。将反应混合物在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后

(通过TLC),在减压下蒸发挥发物。将粗制物与Et₂O一起研磨并在减压下干燥。将得到的产物溶解在MeOH:THF (10mL, 1:1) 中并在0℃逐份加入NaHCO₃ (809mg, 9.63mmol) 以将pH调至9-10。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物通过碱性氧化铝柱色谱法纯化,用5%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到作为淡棕色半固体的BA (295mg)。

[0908] BA

[0909] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.26 (br s, 1H), 3.70-3.51 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.73-1.43 (m, 6H), 1.40-1.21 (m, 4H), 1.18-1.02 (m, 1H)

[0910] LCMS (ESI) :m/z 183.0 [M+H]⁺

[0911] HPLC:99.26%

[0912] 手性HPLC:95.10%

[0913] 柱:CHIRALPAK IC (250*4.6mm*5μm)

[0914] 流动相:A:0.1%DEA在正己烷中的溶液

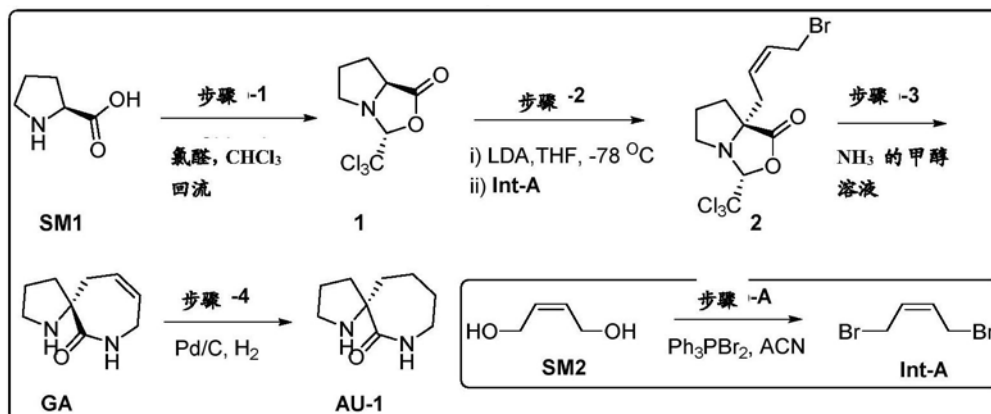
[0915] 流动相:B:DCM:MeOH (50:50)

[0916] A:B::75:25;流速:1.0mL/min

[0917] 保留时间:13.346min

[0918] GA和AU-1的合成方案:

[0919]



[0920] (3R,7aS)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮(1)的合成:

[0921] 向化合物SM-1 (100g, 0.869mol) 在氯仿 (1000mL) 中的搅拌溶液中加入氯醛 (172.1g, 1.04mol) 并将反应混合物在65℃加热16h(使用dean-stark设备)。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙醇重结晶,得到作为白色固体的化合物1 (100g, 47%)。

[0922] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.23 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H)。

[0923] (3R,7aR)-7a-((Z)-4-溴丁-2-烯-1-基)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮(2)的合成:

[0924] 在-78℃向化合物1 (40.0g, 0.163mol) 在THF (400mL) 中的搅拌溶液中加入LDA (2M的在THF中的溶液, 122.9mL, 0.245mol), 并在相同温度搅拌20min。在-78℃将Int-A (69.8g,

0.327mmol) 逐滴加入反应混合物中并在相同温度搅拌4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用水(300mL) 猝灭, 并用EtOAc (3x400mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过SiO₂上的快速柱色谱法纯化, 得到作为油的化合物2 (30g, 48%)。

[0925] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.01–5.94 (m, 1H), 5.80–5.40 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.09–4.04 (m, 1H), 4.0–3.96 (m, 2H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.80–2.59 (m, 2H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.06–1.90 (m, 2H)。

[0926] (R)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮(GA)的合成:

[0927] 在0℃在氮气氛下向化合物2 (15g, 0.039mol) 在MeOH (20mL) 中的搅拌溶液中加入氨的甲醇溶液(100mL), 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在2M HCl水溶液中, 用乙酸乙酯洗涤。将水层通过加入固体NaOH进行碱化(pH~12)并用二氯甲烷萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 得到作为淡黄色固体的化合物GA (3.0g, 45%)。

[0928] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.65 (s, 1H), 5.70–5.54 (m, 2H), 3.80–3.59 (m, 2H), 3.26–3.14 (m, 1H), 2.76 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.21–2.00 (m, 3H), 1.78–1.52 (m, 3H)。

[0929] LCMS (ESI): m/z 167 [M+H]⁺。

[0930] HPLC: 95.4%。

[0931] (S)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一烷-6-酮(AU-1)的合成:

[0932] 在室温向化合物GA (0.5g, 3.01mmol) 在MeOH (20mL) 和EtOAc (10mL) 中的搅拌溶液中加入10%Pd/C (50%湿, 50mg), 并在H₂气氛(气舱)下搅拌12h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤, 并用MeOH (50mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过combiflash色谱法纯化, 得到作为灰白色固体的化合物AU-1 (200mg, 40%)。

[0933] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.54 (brs, 1H), 3.25–3.03 (m, 2H), 3.02–2.99 (m, 1H), 2.85–2.80 (m, 1H), 2.64–2.58 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.77–1.47 (m, 8H), 1.45–1.23 (m, 1H)。

[0934] LCMS (ESI): m/z 169 [M+H]⁺。

[0935] HPLC: 97.41%。

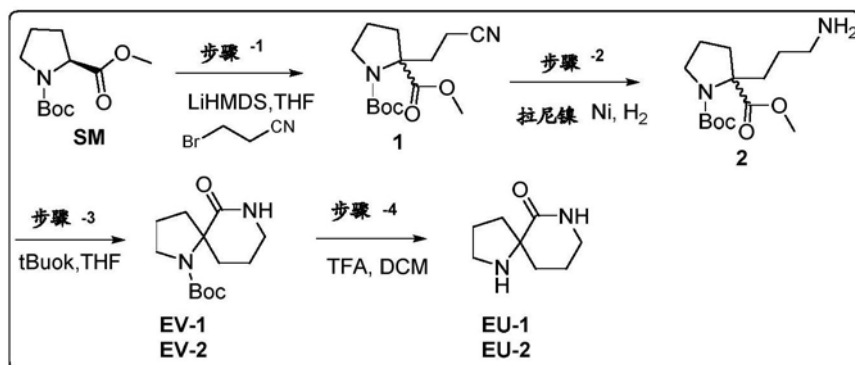
[0936] (Z)-1,4-二溴丁-2-烯(A)的合成:

[0937] 在0℃向化合物三苯基磷烷(100g, 0.381mol) 在ACN (500mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入溴(19mL, 0.381mol) 并在相同温度搅拌1h。此后, 加入(Z)-丁-2-烯-1,4-二醇(15g, 0.381mol) 并将反应混合物在50℃加热4h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用水(300mL) 猝灭, 并用Et₂O (3x300mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为稠油的化合物A (26g, 粗制物)。

[0938] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.03–5.86 (m, 2H), 4.06–3.95 (m, 4H)。

[0939] EV-1、EV-2、EU-1和EU-2的合成方案

[0940]



[0941] 2-(2-氰基乙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(1)的合成:

[0942] 在-78℃向(S)-吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(SM)(10.0g, 46.7mmol)在THF(150mL)中的搅拌溶液中加入LiHMDS(1M的在THF中的溶液, 70mL, 70.0mmol), 并逐滴加入3-溴丙腈(6.8mL, 51.4mmol), 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(300mL)猝灭, 并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物1(6.0g, 37%)。

[0943] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ3.69(s, 3H), 3.44(dd, J=10.8, 5.8Hz, 4H), 3.33-3.28(m, 2H), 2.19-1.85(m, 4H), 1.39(s, 9H)。

[0944] 2-(3-氨基丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(2)的合成:

[0945] 在室温向化合物1(15.0g, 55.9mmol)在MeOH(100mL)和THF(100mL)中的搅拌溶液中加入拉尼镍(7.05g, 167mmol), 并在H₂气氛下在50℃搅拌56h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤, 并用MeOH(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩, 得到作为稠油的化合物2(15.0g, 粗制物)。

[0946] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ4.22-4.06(m, 1H), 3.66-3.43(m, 2H), 3.42-3.22(m, 3H), 3.16(s, 3H), 2.79-2.70(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.01-1.97(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.69-1.57(m, 1H), 1.39-1.35(m, 3H), 1.16(s, 9H)。

[0947] 6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-甲酸叔丁酯(EV-1和EV-2)的合成:

[0948] 在0℃向化合物3(8.0g, 27.9mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中加入t-BuOK(8.0g, 27.9mmol)并搅拌15分钟。将反应混合物在室温搅拌5h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物用NH₄Cl溶液(150mL)猝灭, 并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为无色固体的化合物EV-1和EV-2的混合物(0.8g)。将所述混合物通过制备型HPLC和随后的手性HPLC纯化, 得到作为无色固体的EV-1(220mg)和作为无色固体的EV-2(220mg)。

[0949] EV-1

[0950] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.56(s, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 3.38(dd, J=8.5, 5.0Hz, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 3.20-3.05(m, 5H), 2.19-2.07(m, 3H), 1.35和1.34(2s, 9H)。

[0951] HPLC: 97.32%。

[0952] EV-2

[0953] : δ7.54(s, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 3.38(dd, J=8.5, 5.0Hz, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.20-3.05(m, 2H), 2.19-1.61(m, 8H), 1.35和1.34(2s, 9H)。

[0954] HPLC:95.94%。

[0955] 1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-酮(EU-1)的合成:

[0956] 在0℃向EV-1(0.22g,0.87mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.15mL,1.04mmol),并将反应混合物在室温搅拌3h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物在减压下浓缩,并将得到的粗制物用DIPEA猝灭。将粗制物通过SiO₂上的柱色谱法纯化,得到EU-1(0.10g,75%)。

[0957] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.76(br s,1H),8.11(s,1H),3.23-3.17(m,4H),2.05-1.74(m,8H)。

[0958] LCMS(ESI) m/z=154.95[M+H]⁺。

[0959] HPLC:97.48%。

[0960] 1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-酮(EU-2)的合成:

[0961] 在0℃向EV-2(0.22g,0.87mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.11mL,1.04mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物在减压下浓缩并将得到的粗制物用DIPEA猝灭。将粗制物通过柱色谱法纯化,得到EU-2(0.08g,60%)。

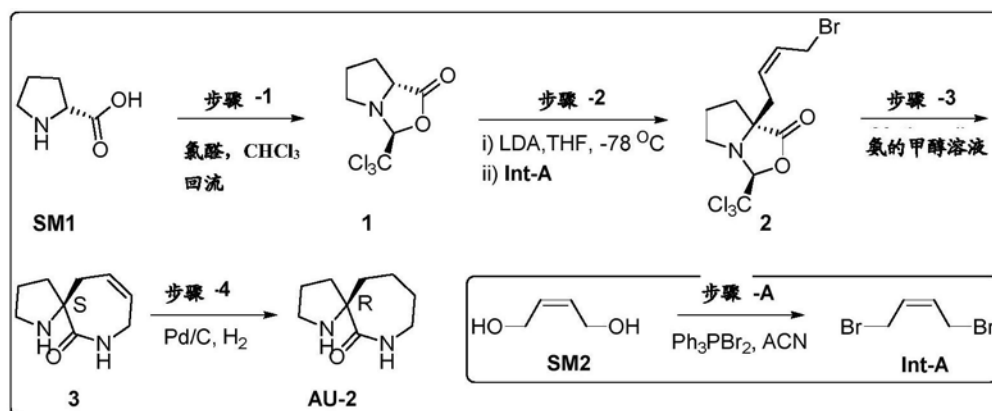
[0962] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.14(br s,1H),7.98(s,1H),3.32-3.12(m,6H),2.03-1.76(m,6H)。

[0963] LCMS(ESI) m/z=154.85[M+H]⁺。

[0964] HPLC:92.48%。

[0965] AU-2的合成方案

[0966]



[0967] (3S,7aR)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑-1-酮(1)的合成:

[0968] 向D-脯氨酸(SM1)(5g,43.4mmol)在氯仿(100mL)中的搅拌溶液中加入氯醛(8.5g,52.1mmol)并将反应混合物在65℃加热16h(使用dean-stark设备)。起始原料耗尽以后(通过TLC),将反应混合物在减压下浓缩。在乙醇中重结晶,得到作为白色固体的化合物1(4g,38%)。

[0969] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ5.16(s,1H),4.18-4.10(m,1H),3.45-3.39(m,1H),3.15-3.09(m,1H),2.27-2.18(m,1H),2.12-2.08(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.79-1.73(m,1H)。

[0970] (3S,7aS)-7a-((Z)-4-溴丁-2-烯-1-基)-3-(三氯甲基)四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-

c] 噁唑-1-酮 (2) 的合成:

[0971] 在-78℃向化合物1 (3.7g, 15.13mmol) 在THF (40mL) 中的搅拌溶液中加入LDA (2M的在THF中的溶液, 22.6mL, 22.6mmol) 并在相同温度搅拌20min。向反应混合物中, 在-78℃逐滴加入Int-A (4.7g, 22.6mmol) 并在相同温度搅拌4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用水 (300mL) 猝灭, 并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过SiO₂上的快速柱色谱法纯化, 得到作为稠油的化合物2 (3.8g, 67.8%)。

[0972] LCMS (ESI) :m/z 376 [M+H]⁺。

[0973] (S)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一碳-9-烯-6-酮 (3) 的合成:

[0974] 在0℃在氮气氛围下向化合物2 (3.5g, 9.35mmol) 在MeOH (20mL) 中的搅拌溶液中加入氨的甲醇溶液 (20mL) 并在室温搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 然后蒸发得到残余物, 将其溶解在2M HCl中。将酸性层用乙酸乙酯洗涤, 并然后通过加入固体NaOH使其呈碱性 (pH 12)。用二氯甲烷萃取并经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过SiO₂上的柱色谱法纯化, 得到作为淡黄色半固体的化合物3 (0.3g, 20%)。

[0975] LCMS (ESI) :m/z 167 [M+H]⁺。

[0976] (R)-1,7-二氮杂螺[4.6]十一烷-6-酮 (AU-2) 的合成:

[0977] 在室温向化合物3 (0.15g, 0.9mmol) 在MeOH (2mL) 和EtOAc (2mL) 中的搅拌溶液中加入10% Pd/C (20mg) 并在H₂气氛 (气舱) 下搅拌4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土垫过滤, 并用MeOH (50mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 得到作为灰白色固体的化合物AU-2 (120mg, 80%)。

[0978] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (brs, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.81-1.54 (m, 8H), 1.40-1.23 (m, 1H)。

[0979] LCMS (ESI) :m/z 169 [M+H]⁺。

[0980] HPLC:95.08%。

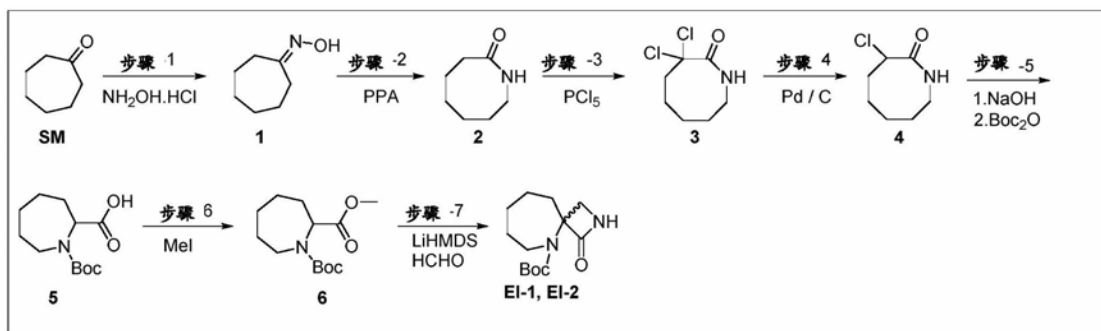
[0981] (Z)-1,4-二溴丁-2-烯 (Int-A) 的合成:

[0982] 在0℃向三苯基膦 (100g, 0.381mol) 在乙腈 (500mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入溴 (19mL, 0.381mol) 并在相同温度搅拌1h。此后, 加入 (Z)-丁-2-烯-1,4-二醇 (SM-2) (15g) 并将反应混合物在50℃加热4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC), 将反应混合物用水 (300mL) 猝灭, 并用Et₂O (3x300mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为稠油的Int-A (26g, 粗制物)。

[0983] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.03-5.86 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 4H)。

[0984] EI-1和EI-2的合成方案:

[0985]



[0986] 环庚酮肟(1)的合成:

[0987] 向环庚酮(SM) (20g, 178.3mmol) 在乙醇(200mL)中的搅拌溶液中加入盐酸羟胺(14.9g, 213.9mmol)并然后加热至回流保持1h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物质用水(200mL)稀释, 并用EtOAc (2x200mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为灰白色固体的化合物1 (15.5g, 68%), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0988] ¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆): δ10.24 (br s, 1H), 2.40 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.28 (t, J=5.5Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 8H)。

[0989] LCMS (m/z): 128 [M+H]⁺。

[0990] 氮杂环辛烷-2-酮(2)的合成:

[0991] 向化合物1 (10.5g, 82.5mmol) 在邻二甲苯(63mL)中的溶液中加入多磷酸(15mL)。将反应混合物加热至120℃并搅拌1h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并通过倾析除去邻二甲苯。将粗制物质用冷水(20mL)稀释, 并用CH₂Cl₂ (3x100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 得到作为赤褐色稠糖浆的化合物2 (9.5g, 90%), 将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0992] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.12 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 6H)。

[0993] LCMS (ESI): m/z 128.1 [M+H]⁺

[0994] 3,3-二氯氮杂环辛烷-2-酮(3)的合成:

[0995] 在室温在氮气氛下向化合物2 (9.5g, 74.6mmol) 在CH₂Cl₂ (19mL) 中的溶液中加入甲苯(76mL) 和PCl₅ (31.1g, 149.3mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 使反应混合物达到室温并在减压下蒸发挥发物。将粗制物质用冰水(50mL) 和丙酮(30mL) 稀释。加入NaHCO₃水溶液并将pH调至8, 然后将反应混合物用CH₂Cl₂ (2x100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将得到的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化, 用20%EtOAc/己烷洗脱, 得到作为白色固体的化合物3 (6.7g, 46%)。

[0996] ¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆): δ7.92 (s, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 2H)。

[0997] LCMS (ESI): m/z 196.1 [M+H]⁺。

[0998] 3-氯氮杂环辛烷-2-酮(4)的合成:

[0999] 在室温在氮气氛下向化合物3 (2.6g, 13.2mmol) 在甲醇(39mL) 中的搅拌溶液中加入乙酸(7.8mL)、醋酸钠(3g, 36.5mmol) 和10%Pd/C (650mg)。将反应混合物在H₂气氛下在室温搅拌2h。起始原料耗尽以后(通过TLC), 将反应混合物穿过硅藻土过滤并在减压下蒸发

挥发物。加入NaHCO₃水溶液并将pH调至8,然后将反应混合物用CH₂Cl₂ (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到作为白色固体的化合物4 (2.1g,粗制物),将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[1000] ¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆) : δ7.68 (s, 1H) , 5.15-5.12 (m, 1H) , 3.51-3.44 (m, 1H) , 3.08-3.04 (m, 1H) , 2.07-2.01 (m, 1H) , 1.88-1.81 (m, 1H) , 1.68-1.62 (m, 4H) , 1.48-1.40 (m, 2H) 。

[1001] LCMS (ESI) :m/z 162.1 [M+H]⁺。

[1002] 1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-2-甲酸(5)的合成:

[1003] 向化合物4 (1.6g, 9.9mmol) 在1,4-二噁烷 (16mL) 中的搅拌溶液中加入NaOH (3.56g, 89.1mmol) 并然后加热至回流保持16h。将反应混合物冷却至0℃,加入水 (8mL) 和Boc₂O (4.3mL, 19.8mmol) 并将其搅拌5h。起始原料耗尽以后 (通过TLC) ,将反应物用水 (10mL) 稀释,并用CH₂Cl₂ (1x10mL) 萃取。使用2N HCl将水层pH调至2,然后将反应混合物用CH₂Cl₂ (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到作为无色稠糖浆的粗制化合物5 (1.49g,粗制物),将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[1004] ¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆) : δ12.56 (br s, 1H) , 4.35-4.32 (m, 1H) , 3.74-3.64 (m, 2H) , 2.98-2.87 (m, 2H) , 2.24-2.12 (m, 2H) , 1.46-1.34 (m, 4H) , 1.34 (s, 9H) 。

[1005] LCMS (ESI) :m/z 241.8 [M-H]⁺。

[1006] 氮杂环庚烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-甲基酯(6)的合成:

[1007] 在0℃在氮气氛下向化合物5 (1.4g, 5.7mmol) 在乙腈 (14mL) 中的搅拌溶液中加入K₂CO₃ (2.38g, 17.2mmol) 和MeI (0.72mL, 11.5mmol) 。使反应混合物达到室温并将其搅拌16h。起始原料耗尽以后 (通过TLC) ,将反应物用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将得到的粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化,用10%EtOAc/己烷洗脱,得到作为无色稠糖浆的化合物6 (720mg, 49%) 。

[1008] ¹H-NMR: (500MHz, DMSO-d₆) : δ4.47-4.44 (m, 1H) , 3.62 (s, 3H) , 3.06-2.91 (m, 2H) , 2.21-2.08 (m, 2H) , 1.76-1.60 (m, 6H) , 1.33 (s, 9H) 。

[1009] LCMS (ESI) :m/z 158.2 [M-Boc+H]⁺。

[1010] 1-氧代-2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷-5-甲酸叔丁酯(EI-1和EI-2)的合成:

[1011] 在室温在氮气氛下向化合物6 (760mg, 2.9mmol) 在THF (7.6mL) 中的搅拌溶液中加入低聚甲醛 (106mg, 3.5mmol) 。将反应混合物冷却至-78℃并加入LiHMDS (8.8mL, 8.8mmol) 并在室温搅拌4h。起始原料耗尽以后 (通过TLC) ,将反应物用水 (10mL) 猝灭,并用EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x15mL) 洗涤,随后用盐水溶液 (2x10mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗制物质,将其通过柱色谱法纯化,用40%EtOAc/己烷洗脱,得到作为白色固体的EI-1和EI-2的外消旋混合物 (450mg, 60%) 。将外消旋物通过手性HPLC纯化分离并得到150mg EI-1和160mg EI-2。

[1012] EI-1

[1013] ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.82 (s, 1H) , 3.67-3.61 (m, 1H) , 3.34-3.26 (m, 2H) , 3.06 (d, J=5.6Hz, 1H) , 2.20-2.13 (m, 1H) , 1.98-1.95 (m, 1H) , 1.78-1.54 (m, 4H) , 1.40-1.38 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) , 1.29-1.21 (m, 1H) 。

[1014] LCMS (ESI) :m/z 153.1 [M-Boc+H]⁺

[1015] HPLC:99.72%

[1016] EI-2

[1017] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) : δ 7.82 (s, 1H) , 3.67-3.61 (m, 1H) , 3.34-3.24 (m, 2H) , 3.06 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 2.20-2.13 (m, 1H) , 1.98-1.95 (m, 1H) , 1.78-1.54 (m, 4H) , 1.40-1.38 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) , 1.28-1.21 (m, 1H) 。

[1018] LCMS (ESI) : m/z 153.1 $[\text{M-Boc+H}]^+$

[1019] HPLC:99.77%

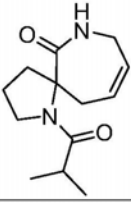
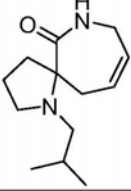
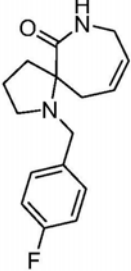
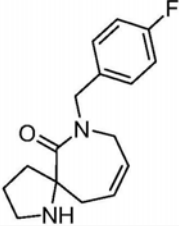
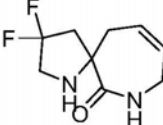
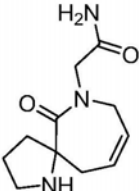
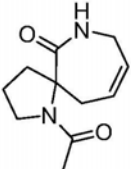
[1020] 按照以上程序,制备下述化合物及其立体异构体。本领域技术人员将理解,关于显示的结构,可以预见到另外的非对映异构体和/或对映异构体并包括在本文中。

[1021] 表2

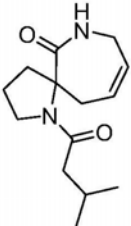
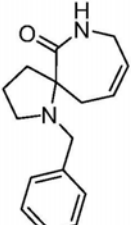
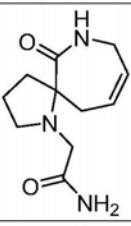
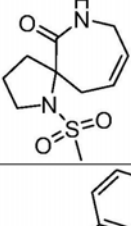
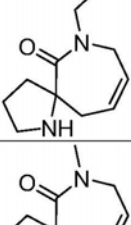
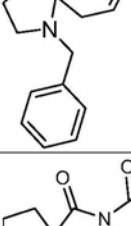
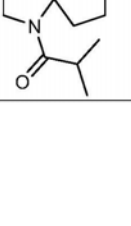
[1022]

化合物	结构
GA	
GB-1, GB-2	
GC-1, GC-2	
GD-1, GD-2	
GE-1, GE-2	
GF-1, GF-2	
GG-1, GG-2	

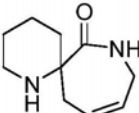
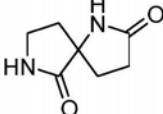
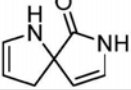
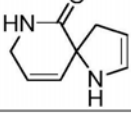
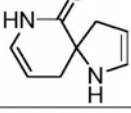
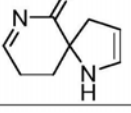
[1023]

化合物	结构
GH-1, GH-2	
GI-1, GI-2	
GJ-1, GJ-2	
GK-1, GK-2	
GL-1, GL-2	
GM-1, GM-2	
GN-1, GN-2	

[1024]

化合物	结构
GO-1, GO-2	
GP-1, GP-2	
GQ-1, GQ-2	
GR-1, GR-2	
GS-1, GS-2	
GT-1, GT-2	
GU-1, GU-2	

[1025]

化合物	结构
GV-1, GV-2	
GW	
GX	
GY	
GZ	
HA	

[1026] B. NMDAR激动剂测定

[1027] 如Moskal等人, “GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator,” *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005所述进行测定。设计这些研究来确定试验化合物是否在表达NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C或NMDAR2D的HEK细胞膜中发挥促进NMDAR活化的作用, 这通过 $[^3\text{H}]$ MK-801结合的增加来测量。

[1028] 在该测定中, 在25℃在有饱和浓度的谷氨酸(50 μM)和变化浓度的试验化合物($1 \times 10^{-15}\text{M}$ – $1 \times 10^{-7}\text{M}$)或1mM甘氨酸存在下将300 μg 表达NMDAR的HEK细胞膜提取物蛋白质预温育15分钟。在加入0.3 μCi 的 $[^3\text{H}]$ MK-801(22.5Ci/mmol)之后, 将反应物再次在25℃(非平衡条件)温育15分钟。使用Brandel设备经由快速过滤将结合的和游离的 $[^3\text{H}]$ MK-801分离。

[1029] 在分析数据中, 对于试验化合物的各浓度或对于1mM甘氨酸, 测量在滤器上剩余的 $[^3\text{H}]$ MK-801的DPM(每分钟分解)。将配体的每个浓度(N=2)的DPM值取平均(averaged)。从DPM值的最佳拟合曲线确定基线值(该曲线用GraphPad程序和log(激动剂)相对于应答(3参数)算法建模), 然后从数据集的全部点扣除。然后相对于1mM甘氨酸计算%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合: 将全部已扣除基线的DPM值除以对于1mM甘氨酸的平均值。然后从%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合数据的最佳拟合曲线获得 EC_{50} 和%最大活性, 该曲线用GraphPad程序和log(激动剂)相对于应答(3参数)算法建模。

[1030] 下表总结了野生型NMDAR激动剂NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C和NMDAR2D的结果, 以及化合物不是激动剂(-)、是激动剂(+)或是强激动剂(++), 其中A栏基于相对于1mM甘氨酸的%最大 $[^3\text{H}]$ MK-801结合($- = 0$; $< 100\% = +$; 和 $> 100\% = ++$); 而B栏基于log EC_{50} 值($0 = -$; $\geq 1 \times 10^{-9}\text{M}$ (例如, -8) = +; 和 $< 1 \times 10^{-9}\text{M}$ (例如, -10) = ++)。 “ND”指示, 测定没有进行。

[1031]

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
EI-1	+	++	ND	ND
EI-2	+	++	ND	ND
EU-1	-	-	+	++
EU-2	-	-	+	++
AU-1	+	+	+	++
EV-1	+	++	+	++
EV-2	+	++	+	++
AU-2	-	-	+	++
GA	+	+	+	+
GP-1	+	++	++	++
GP-2	++	++	+	++
GJ-1	+	++	+	++
GJ-2	+	++	+	++
GQ-1	+	++	++	+
GQ-2	+	++	+	++
GS-1	+	++	+	++
GS-2	+	+	+	++
GK-1	+	++	++	++
GK-2	-	-	+	++

[1032]

化合物	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
GH-1	+	++	+	++
GH-2	+	++	++	++
GT-1	+	++	+	++
GT-2	+	++	+	+
GI-1	+	++	+	++
GI-2	+	++	+	++
GC-1	+	++	++	++
GC-2	+	+	+	++
GL-1	+	++	+	++
GL-2	+	++	+	++
GG-1	+	++	+	++
GG-2	+	++	+	++
GD-1	-	-	-	-
GD-2	+	++	-	-
AX	+	++	+	+
AY	+	++	+	++
AZ	+	++	+	++
BA	+	++	+	++
CD	+	++	+	++
CE	+	++	+	++
CF	+	++	+	++
CG	+	++	+	++
GU-1	0	0	+	++
GU-2	+	++	+	++

[1033]

化合物	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
EI-1	ND	ND	+	++
EU-2	+	++	++	++
EV-1	+	++	+	++
EV-2	+	++	+	++
AU-2	+	++	+	++
GA	0	0	+	++
AU-1	++	++	0	0

[1034] C. 药代动力学测定

[1035] 用含有2mg/kg的下表鉴定的化合物的生理盐水制剂静脉内地施用给Sprague Dawley大鼠。下表总结了静脉内药代动力学的结果。

[1036]

化合物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (小时)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
EU-2	2143	4001.6	1.61	8.79	0.94
AU-1	1625	1843	1.41	17.84	1.63
EV-1	2730	1271.4	0.42	26.2	0.72
EV-2	2608.4	1138.1	0.41	28.4	0.88
GA	1466.1	1245.4	3.6	27	3.92
GH-2	1496.49	1989.18	0.43	16.73	0.75
GT-1	420.81	210.32	0.66	156.89	6.5
GC-1	1207.17	1020.58	0.68	32.21	1.78
GQ-2	2310.43	1294.69	1.77	25.71	1.11
GK-1	854.13	335.22	0.54	98.36	3.01
GI-2	975.87	325.87	0.32	101.37	2.25
GL-2	1634.35	11507.99	4.07	2.84	1.15
GG-2	3422.47	2547.7	0.54	13.13	0.58
GU-1	5852.73	1138.79	0.18	29.29	0.36
AX	1420.18	1358.37	9.15	24.39	3.31
AY	1552.63	1658.09	9.65	20.15	3.88
AZ	17901.75	15355.97	4.25	2.17	0.17
CF	1989.28	1106.45	1.8	29.92	2.85

[1037] 在另一个实验中,用含有10mg/kg的下表鉴定的化合物的生理盐水制剂口服(经口管饲法)施用给Sprague Dawley大鼠。在24小时时间段内在各时间点分析血浆、脑和CSF样品。下表总结了口服药代动力学的结果,其中前三个值(T_{max}、C_{max}和AUC_{last})是血浆值。

[1038]

化合物	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-last) (hr*ng/mL)	CSF C _{max} (ng/mL)	脑 C _{max} (ng/mL)	%F
EU-2	1	1862.3	4433.2	436.7	593.1	100
AU-1	1	2438	6955	199.26	514.7	75
EV-1	0.25	3689.4	2847.3	1414.8	1457.4	45
EV-2	0.25	4346	3567.9	2324.1	1213	63
GA	0.5	1964.8	3857.5	551.3	3963.2	62
GH-2	0.42	5300.84	11329.22	2296.73	1424.03	100
GT-1	0.58	23.31	9.16	0	0	1
GC-1	0.42	2399.16	4426.53	744.03	2578.7	87

[1039]

化合物	T _{max} (小时)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-last) (hr*ng/mL)	CSF C _{max} (ng/mL)	脑 C _{max} (ng/mL)	%F
GQ-2	0.25	5385.58	5475.44	1400.31	492.96	85
GK-1	0.5	642.38	718.25	322.45	3368.95	43
GI-2	0.42	132.5	150.25	205.53	97.39	9
GL-2	0.5	5820.33	30506.19	4433.95	3556.03	53
GG-2	0.25	9200.58	19585.84	2271.94	1689.69	100
GU-1	0.25	4617.11	2099.64	0	0	37
AX	1	2564	6676.86	342.07	1547.36	98
AY	1	3038.07	6528.55	701.8	799.5	79
AZ	1	29116.3	74253.1	5343.89	8074.7	97
CF	2	555.99	1833.09	51.64	48.22	33

[1040] D:PORSOLT测定

[1041] 进行非临床体内药理学研究(Porsolt测定)以测量抗抑郁样效果。该研究允许评价各化合物对Porsolt强迫游泳试验的效果,如通过在5分钟游泳试验期间的大鼠应答(减少的漂浮时间)来评估的。

[1042] 使用雄性2-3月龄Sprague Dawley大鼠(Harlan, Indianapolis, IN)。将大鼠圈养在具有白杨木薄片垫的Lucite笼中,保持12:12光:暗循环(在上午5点开灯),并且在整个研究期间随意获得Purina实验室饲料(USA)和自来水。

[1043] 如Burgdorf等人所述(The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience 308:202-211, 2015), 执行经调节用于大鼠中的Porsolt强迫游泳试验。将动物置于46cm高×20cm直径的透明玻璃管中,在第一天用自来水(23±1℃)填充至30cm持续15分钟(习惯化),而在随后的试验日则持续5分钟。用试验化合物或媒介物对照(在0.9%无菌盐水中的0.5%羧甲基纤维素钠)施用后1h或24h,对动物进行试验。在施用后1周,再次试验在施用后1h试验的化合物的子集。动物在第一个5min试验之前1天接受15min习惯化期间。每隔一只动物换水。给动物录像,由不知情的实验者离线评分漂浮时间,其定义为将动物头部保持在水面以上所需要的努力的最少量,其具有高评价者间可靠性(Pearson's $r > .9$)。“ND”指示,测定未进行。

[1044]

化合物	施用后 1 h			施用后 24 h			施用后 1 周		
	剂量 (mg/kg)	相对于 媒介物的 显著性	%漂浮 时间减少	剂量 (mg/kg)	相对于 媒介物的 显著性	%漂浮 时间减少	剂量 (mg/kg)	相对于 媒介物的 显著性	%漂浮 时间减少
EU-2	0.1	是	55	ND	ND	ND	0.1	是	46
EV-1	0.1	是	53	0.1	是	45	ND	ND	ND
EV-2	0.1	是	84	0.1	是	76	ND	ND	ND
GA	0.00001	否	29	ND	ND	ND	0.00001	是	55
GA	0.001	是	58	ND	ND	ND	0.001	是	71
GA	0.1	是	67	0.1	是	64	0.1	是	72
GA	10.0	否	50	ND	ND	ND	10.0	是	44
AU-1	0.1	是	86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GK-1	0.1	否	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GL-2	0.1	否	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GG-2	0.1	否	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[1045]

[1046] E.微粒体稳定性

[1047] 研究了公开的化合物的微粒体稳定性。下表指示了60分钟后剩余化合物的百分比。

[1048]

化合物	微粒体 (人)	微粒体 (大鼠)
EU-2	100%	94%
AU-1	100%	91%
EV-1	95%	100%
EV-2	79%	91%
GA	94%	90%
GP-1	80%	2%
GP-2	89%	7%
GJ-1	83%	11%
GJ-2	95%	3%
GQ-1	88%	87%
GQ-2	94%	102%
GS-1	99%	0%
GS-2	90%	0%
GK-2	94%	46%
GH-1	104%	100%
GH-2	87%	104%
GT-1	72%	3%
GI-1	96%	69%
GI-2	114%	102%
GC-1	115%	101%
GC-2	82%	102%

[1049]

化合物	微粒体 (人)	微粒体 (大鼠)
GC-1	67%	29%
GC-2	100%	29%
GL-2	99%	98%
GG-2	88%	106%
GU-1	96%	94%
AX	93%	120%
AY	97%	114%
AZ	92%	91%
CF	91%	88%

[1050] F. 血浆稳定性

[1051] 研究了公开的化合物的血浆稳定性。下表指示了60分钟后剩余化合物的百分比。

[1052]

化合物	血浆 (人)	血浆 (大鼠)
EU-2	74%	95%
AU-1	100%	100%
EV-1	98%	94%
EV-2	100%	79%
GA	95%	100%
GP-1	98%	96%
GP-2	96%	85%
GJ-1	105%	100%
GJ-2	95%	99%
GQ-1	98%	98%
GQ-2	96%	97%
GS-1	97%	95%
GS-2	98%	99%
GK-2	92%	97%
GH-1	103%	102%
GH-1	96%	102%
GT-1	101%	96%
GI-1	96%	102%
GI-2	99%	104%
GC-1	97%	89%
GC-2	98%	103%

[1053]

化合物	血浆 (人)	血浆 (大鼠)
GL-2	91%	97%
GG-2	99%	101%
GU-1	82%	89%
AX	105%	99%
AY	104%	107%
AZ	101%	101%
CF	107%	91%

[1054] 等同方案

[1055] 本领域技术人员会认识到或仅仅使用例行实验就能够确定许多与本文所述的本发明的具体实施方案等效的方案。这样的等同方案意图由下述权利要求涵盖。

[1056] 通过引用并入

[1057] 在本文中引用的所有专利、公开的专利申请、网站和其它参考文献的整个内容特此通过引用明确地整体并入本文。