

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 11 月 24 日 (24.11.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/242558 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/092681

(22) 国际申请日: 2022 年 5 月 13 日 (13.05.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110534270.0 2021年5月17日 (17.05.2021) CN
202210513147.5 2022年5月12日 (12.05.2022) CN

(71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国广东省广州市海珠区新港西路135号, Guangdong 510275 (CN)。

(72) 发明人: 邱立勤(QIU, Liqin); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号, Guangdong 510275 (CN)。
蒋晓丁(JIANG, Xiaoding); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号 510275, Guangdong 510275 (CN)。
钱旭(QIAN, Xu); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号, Guangdong 510275 (CN)。

(74) 代理人: 广州君策达知识产权代理
事务所 (普通合伙) (GUANGZHOU JUNCT

INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY FIRM (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国广东省广州市黄埔区科丰路81号C1-903房杨燕瑞, Guangdong 510530 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: CHIRAL OR RACEMIC PYRIMIDODIAZEPANONE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其制备方法和应用

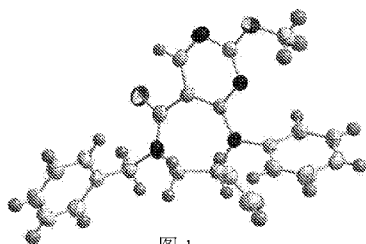
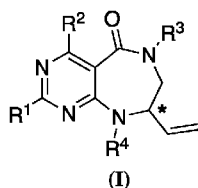


图 1



(57) Abstract: The present invention belongs to the technical field of chiral compound synthesis, and specifically relates to a chiral or racemic pyrimidodiazepanone compound, and a preparation method therefor and the use thereof. The chiral or racemic pyrimidodiazepanone compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof has a structural formula as shown in formula (I). Further provided in the present invention is a preparation method for the pyrimidodiazepanone compound, the method specifically comprising using a pyrimidine-based allyl compound intermediate as a raw material; using an iridium complex generated by the action of an iridium compound and a phosphoramidite ligand as a catalyst; and performing a reaction under the action of a base to obtain the pyrimidodiazepanone compound. The chiral or racemic pyrimidodiazepanone compound of the present invention or the pharmaceutically acceptable salt thereof has a good inhibitory effect on the proteins GR, cofilin-1 and NF-κB, can reverse the apoptosis of PC12 cells caused by corticosterone in a depression state, and can be applied to the preparation of a medicament for preventing or treating depression or a lead compound thereof.

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要：本发明属于手性化合物合成技术领域，特别涉及一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其制备方法和应用。本发明的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，结构式如式(I)所示。本发明还提供上述嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的制备方法，具体为以嘧啶类烯丙基化合物中间体为原料，以铈化合物与亚膦酰胺配体作用生成的铈配合物作为催化剂，在碱的作用下，反应得到。本发明的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐对GR、cofilin-1和NF- κ B蛋白具有较好的抑制作用，且可逆转抑郁状态下皮质酮导致的PC12细胞的凋亡，可应用于制备预防或治疗抑郁症的药物或其先导化合物中。

一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于手性化合物合成技术领域，特别涉及一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

苯并二氮杂环庚酮类骨架是药物分子中重要的结构单元，其衍生物通常具有广泛的药理活性，以此为关键母核针对不同的病理特征开发了一系列有前景的候选药物小分子。作为结构类似物，嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物因其潜在的药理学活性受到合成化学家们的广泛关注，其制备方法研究在新药研发中占据着极其重要的地位。1969年，Santilli 课题组首次制备了嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物，初步的活性筛选实验表明，其具有一定程度的镇静活性同时也表现出抗痉挛作用[Kim, D. H.; Santilli, A. A. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 1121–1122.]。随后科学研究者合成了多种不同结构的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物，并发现具有不同的生物活性。如，2005年 Seto 课题组提供的化合物，对神经激肽受体 NK1 有较强的抑制作用 ($K_B = 0.480$ nM)，可增加天竺鼠的有效膀胱容量，在治疗尿失禁方面表现出良好的前景[Seto, S.; Tanioka, A.; Ikeda, M.; Izawa, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5717–5732.]。2008年，Schulz 课题组报道了一类嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物可有效抑制 PDK1 激酶，其中一些化合物对 PDK1 激酶的抑制作用尤为突出， IC_{50} 值可达皮摩尔级别[Schulz, M.; Burgdorf, L. T.; Finsinger, D.; Blaukat, A.; Greiner, H.; Esdar, C.; Kreysch, H.-G.; Henzler, T. *PCT Int. Appl.* **2008**, US 20080318934 A1, 20081225.]。2012年，丁克课题组设计、合成了一系列嘧啶并二氮杂环庚酮类衍生物，发现此类化合物对 EGFR 蛋白及其临床相关突变体具有很好的体外抑制作用，其中一些化合物对 EGFR^{L858R/T790M} 的抑制活性达纳摩尔级别 ($IC_{50} = 14$ nM)；同时，此类化合物也能抑制非小细胞肺癌细胞 H1975 和 HCC827 的增值[Xu, S.; Zhang, L.; Chang, S.; Luo, J.; Lu, X.; Tu, Z.; Liu, Y.; Zhang, Z.; Xu, Y.; Rena, X.; Ding, K. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1155–1159.]。Cuevas-Cordobes 和 Almansa-Rosales 等于 2017 年设计、合成的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物与电压门控钙离子通道 (VGCC) 亚结构 $\alpha_{2\delta}$ 有很强的亲和力，特别是对 $\alpha_{2\delta-1}$ 表现很强的抑制作用；此外，这类化合物也能有效抑制去氧肾上腺素转运体 (NET)；双重抑制作用使此类化合物在治疗脑损伤及其相关疾病方面具有很好的应用前景[Cuevas-Cordobes, F.; Almansa-Rosales, C. *PCT Int. Appl.* **2017**, WO 2017191304 A1, 20171109.]。

抑郁症是现代医学面临的顽症，目前还缺少有效的治疗手段和药物。抑郁症诱发神经系统功能障碍，使得调节情绪的神经回路功能和结构连接中断。糖皮质激素 (GCs) 及其受体 (GR) 是响应调节情绪重要的信号分子。慢性应激和 HPA 失调促进了神经炎症发生，导致促炎性细胞因子和趋化因子，如 NF- κ B 升高。抑郁症引起的炎症和 HPA 轴功能障碍进一步诱导神经突触可塑性。神经可塑性发生的过程由调节蛋白控制，cofilin-1 是关键调节剂之一，因此，GR、NF- κ B 和 cofilin-1 被认为是抑郁症治疗的关键靶标。

综上所述，嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物与苯并二氮杂卓具有结构类似性，生物学活性广泛，具有潜在的研究价值。虽然目前其合成已取得一些进展，但是不对称催化构建此类化

化合物的方法还未见报道。因此，开发有效的不对称合成方法对于丰富此类化合物的结构及药物研发具有重要的意义。

发明内容

为了克服上述现有技术的缺点与不足，本发明的首要目的在于提供一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐。本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物为左旋体、右旋体或消旋体。所述左旋体为左旋纯品，或左旋过量的对映体混合物。所述右旋体为右旋纯品，或右旋过量的对映体混合物。所述消旋体为对映体混合物，且其 ee 值为 0。

本发明的另一目的在于提供一种上述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的制备方法。本发明制备方法为由嘧啶烯丙基类化合物为底物经分子内烯丙基催化胺化反应，有效合成得到嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其对映体或消旋体。本发明方法可实现高效率、高对映选择性地合成光学活性的含中心手性的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物。

本发明的再一目的在于提供上述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗抑郁症的药物或其先导化合物中的应用。

本发明的目的通过下述方案实现：

一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，结构式如式 (I) 所示，其中，用 * 标注的碳原子为手性碳原子，其构型为 *R*、*S* 或 *R/S*，所述嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物为左旋体、右旋体或消旋体；

其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、卤素原子、羟基、羧基、氰基、硝基、C1-C20 的直链或支链烷基、C1-C20 的氟代烷基、C2-C20 的烯基、C2-C20 的炔基、C1-C20 的炔氧基、C3-C20 的环烷基、C1-C20 的酰胺基、C2-C20 的酮羰基、C1-C20 的磺酰基、C1-C9 的烷基硅基、苯基硅基、氨基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基、C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基、取代或未取代的 C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基亚甲基；

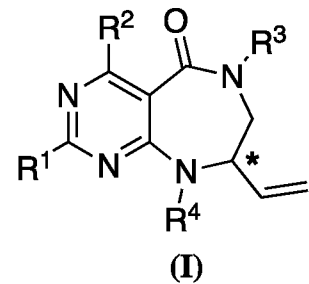
其中，上述取代的取代基分别独立选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、C1-C20 的烷基、C1-C20 的氟代烷基、C1-C20 的炔氧基、氨基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基或 C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基中的一种或一种以上的组合；

上述 C1-C20 的直链或支链烷基、C1-C20 的氟代烷基、C2-C20 的烯基、C2-C20 的炔基、C1-C20 的炔氧基、C3-C20 的环烷基、C1-C20 的酰胺基、C2-C20 的酮羰基、C1-C20 的磺酰基、C1-C9 的烷基硅基、苯基硅基、氨基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基、C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基中的一个或一个以上氢原子可被氟原子、氯原子、溴原子、氧原子、烯基、炔基、芳基、羟基、氨基、羰基、羧基、酯基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、硝基取代。

优选地，上述的芳基分别独立为 C6-C20 的芳基。

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、C1-C20 的直链或支链烷基、C3-C20 的环烷基、C3-C20 的环烷基亚甲基、C3-C20 的烯丙基、C3-C20 的炔丙基、C1-C20 的酰基、C1-C20 的磺酰基、取代或未取代的 C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、取代或未取代的杂环基亚甲基或杂环芳基亚甲基、取代或未取代 C1-C20 的炔氧羰基、取代或未取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代芳基亚甲基；

其中，上述取代的取代基分别独立选自氢、C1-C20 的烷基、C1-C20 的氟代烷基、卤素、



硝基、C1-C20 的烃氧基、羟基、氰基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基或 C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基中的一种或一种以上的组合；

上述 C1-C20 的直链或支链烷基、C3-C20 的环烷基、C3-C20 的环烷基亚甲基、C3-C20 的烯丙基、C3-C20 的炔丙基、C1-C20 的酰基、C1-C20 的磺酰基中的一个或一个以上氢原子可被氟原子、氯原子、溴原子、氧原子、烯基、炔基、芳基、羟基、氨基、羰基、羧基、酯基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、硝基取代。

优选地，上述的芳基分别独立为 C6-C20 的芳基。

进一步的，所述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式 (I)；其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、羧基、氰基、硝基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、苄基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、苄氧基、氨基、C1-C20 的酰胺基、三甲基硅基、三乙基硅基、三苯基硅基、C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基、C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基、C2-C20 的酮羰基、C1-C20 的磺酰基、取代或未取代的芳基；所述取代的芳基中的取代基为 C1-C20 的烷基、卤素或 C1-C20 的烃氧基中的一种或一种以上的组合； R^3 、 R^4 分别独立选自氢、C1-C20 的直链或支链烷基、C3-C20 的环烷基、C3-C20 的环烷基亚甲基、C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、杂环基亚甲基或杂环芳基亚甲基、烯丙基、炔丙基、乙酰基、苯甲酰基、C1-C20 的磺酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基亚甲基、取代或未取代的苯磺酰基；其中，上述取代的取代基分别独立选自氢、C1-C20 的烷基、C1-C20 的氟代烷基、卤素、硝基或 C1-C20 的烃氧基中的一种或一种以上的组合。

更进一步的，所述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式 (I)；其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、羟基、羧基、氰基、环戊基、环己基、氨基、甲胺基、乙胺基、二乙基胺基、二异丙基胺基、三甲基硅基、三乙基硅基、三苯基硅基、乙酰胺基、乙酰基、三氟乙酰基、苯基、苯胺基、苯甲酰基、3,4,5-三甲氧基苯基、苄基、4-二甲氨基苄基、苄氧基、甲磺酰基、苯磺酰基、萘基、吗啉基、吡咯基、四氢吡咯基、1-哌嗪基、1-甲基哌嗪基、吡啶基、4-甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、呋喃基、哌啶基、4-羟甲基-3,5-二甲氨基哌啶基、噻吩基、噻唑基。

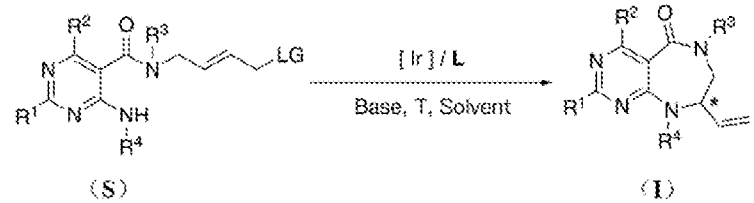
更进一步的，所述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式 (I)；其中， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、环戊基甲基、烯丙基、炔丙基、羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、三氯乙氧甲酰基、苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、9-亚苄基甲氧甲酰基、3-氟-4-(烯丙基酰胺基)苯基、磺酰基、甲苯磺酰基、苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、苄基、对氟苄基、4-二甲氨基苄基、4-甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、4-(三氟甲基)苄基、3,5-双(三氟甲基)苄基、嘧啶基、4-氟嘧啶基甲基、4-氯嘧啶基甲基、吡咯并嘧啶基、吗啉基、吡啶基、3-甲基吡啶基、吡啶基甲基、吡嗪基、4-三氟甲基吡嗪基、哌嗪基、3-甲基哌嗪基、哌啶基、哌啶基甲基。

本发明还提供一种上述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的制备方法，具体为

以嘧啶类烯丙基化合物中间体为原料，以铱化合物与亚膦酰胺配体作用生成的铱配合物作为催化剂，在碱的作用下，反应得到所述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物。

本发明制备方法反应式如反应式（一）所示：

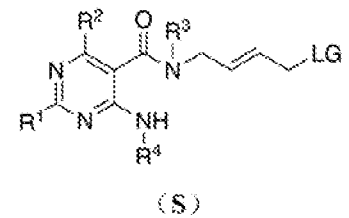
其中，**L** 为手性或非手性配体，**Base** 为各种碱及碱和添加剂的组合，**T** 为反应温度，**Solvent** 为各种有机溶剂。



反应式（一）

本发明方法中，所述嘧啶类烯丙基化合物中间体的结构式如式（S）所示，其中，LG 是

离去基团，为羟基、氯、溴、 -O-C(=M)-R^5 或 $\text{-O-P(=O)(OR}^6)_2$ ；**M** 为 NH 或 O；**R**⁵ 为卤素取代或未取代的 C1-C20 的烷基、卤素取代或未取代的 C1-C20 的烃氧基；**R**⁶ 为 C1-C20 的烷基、取代或未取代的芳基。



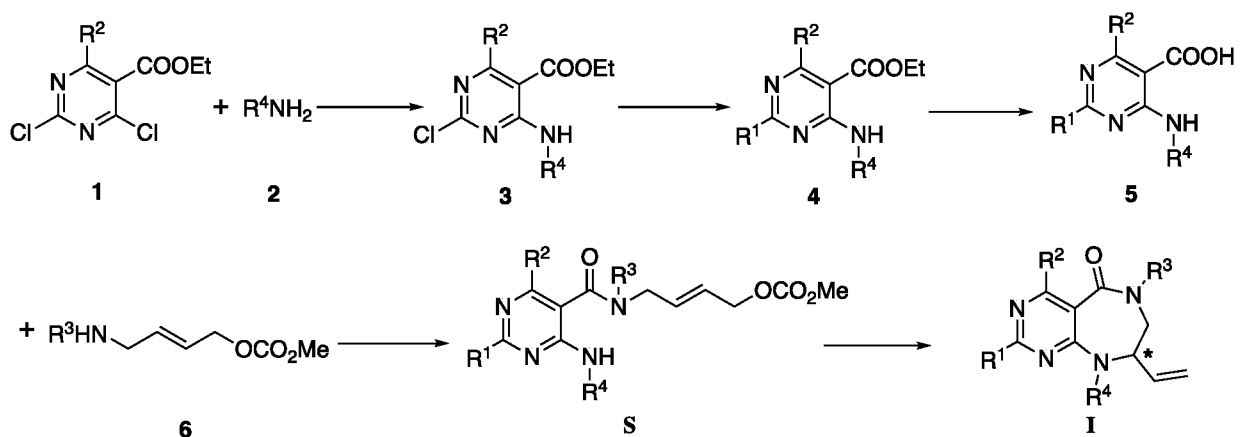
优选的，式（S）的 **R**⁵ 中，卤素取代的 C1-C20 的烷基中的卤素为氟、氯、溴或碘。进一步的，卤素取代的 C1-C20 的烷基为三氯甲基。

优选的，式（S）的 **R**⁶ 中，取代的芳基的取代基为 C1-C20 的烷基、卤素或 C1-C20 的烃氧基中一种或一种以上的组合。所述的芳基为 C6-C20 的芳基。

优选的，式（S）的 **R**⁵ 和 **R**⁶ 中，所述 C1-C20 的烷基分别独立选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。所述 C1-C20 的烃氧基分别独立选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基或苄氧基。

所述的取代基可以为一个或多个，当取代基为多个时，所述的取代基可以相同或不同。

进一步的，所述嘧啶类烯丙基化合物中间体（S），可由包括以下步骤方法制备得到：2,4-二氯-6-取代-嘧啶-5-羧酸甲酯类化合物和胺类化合物反应生成 2-氯-4-取代氨基-6-取代-嘧啶-5-羧酸甲酯类化合物，通过常规的亲核取代反应或 Suzuki 等偶联反应引入基团 **R**¹，然后水解生成羧基类化合物，进而与 $\text{R}^3\text{HN-CH}_2\text{-CH=CH-LG}$ 反应得到式 S 化合物。化合物 S 作为底物进一步进行催化反应，得到产物 **I**。反应方程式如下所示：



反应式（二）

所述 2,4-二氯-6-取代-嘧啶-5-羧酸甲酯类化合物可为 2,4-二氯-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-羟基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-氟基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-苯基-嘧啶-5-羧酸甲

酯、2,4-二氯-6-苯甲酰基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-苄基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-氨基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-乙基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-甲磺酰基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-苯甲氧基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-三苯基硅基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-二乙氨基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-羧基-嘧啶-5-羧酸甲酯、2,4-二氯-6-*N*-甲基哌嗪-嘧啶-5-羧酸甲酯等；基团 R^2 可由市售品直接带入或由 2,4,6-三氯-嘧啶-5-羧酸甲酯经常规的亲核取代反应、Suzuki 等偶联反应或 Grignard 反应等引入，得到化合物 **1**。

本发明方法中，所述的碱可以是有机碱，也可以是无机碱，如可为三乙胺、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂二环[4,3,0]壬-5-烯、三乙烯二胺、*N,O*-双(三甲基硅基)乙酰胺、碳酸铯、碳酸钾、碳酸锂、氟化钾、氢化钠、氟化铯、磷酸钾、醋酸钾、磷酸钠、醋酸钠、醋酸锂、正丁基锂、二(三甲基硅基)氨基钠、二(三甲基硅基)氨基锂、二(三甲基硅基)氨基钾、甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、质子海绵、叔丁醇锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠或者二异丙基乙基胺。

进一步的，所述的碱和三氟磺酸银、氯化锂或分子筛添加剂组合加入反应体系中。

本发明方法中，所述嘧啶类烯丙基化合物中间体、铱化合物的铱原子、亚膦酰胺配体、碱的摩尔比为 1: (0.005-0.1): (0.005-0.2): (0.05-3)。

本发明方法中，所述反应可在 0-120℃ 下进行。所述反应的时间可为 20min-24h。

本发明方法中，所述的铱化合物可为 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{dncot})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BArF}_4$ 、 $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ 、 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{SbF}_6$ 等中的至少一种。

本发明中，所述的亚膦酰胺配体参照 CN109336887A 中的亚膦酰胺配体，详见说明书【0076】段。

本发明方法中，所述反应后产物可通过硅胶短柱纯化得到手性嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物及其对映体或消旋体。

本发明方法中，所述反应在有机溶剂体系中进行。所述有机溶剂可以为极性溶剂或非极性溶剂。优选的，所述的有机溶剂可为芳烃类溶剂或取代芳烃类溶剂、卤代烃类溶剂、醚类溶剂、酰胺类溶剂、烷烃类溶剂、环烷烃类溶剂、腈类溶剂、二甲亚砜和醇类溶剂中的一种或一种以上的组合。进一步的，所述的芳烃类溶剂或取代芳烃类溶剂优选为甲苯、二甲苯、乙苯、异丙苯、氯苯和硝基苯中的至少一种；所述的卤代烃类溶剂优选为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和三氯甲烷中的至少一种；所述的醚类溶剂优选为四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环中的至少一种；所述的酰胺类溶剂优选为 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基丙酰胺、 α -吡咯烷酮、*N*-甲基吡咯烷酮中的至少一种；所述的烷烃类溶剂优选为正己烷、正戊烷和正庚烷中的至少一种；所述的环烷烃类溶剂优选为环戊烷、环己烷和环庚烷中的至少一种；所述的腈类溶剂优选为乙腈；所述的醇类溶剂优选为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇和叔丁醇中的至少一种。

本发明制备方法可包括如下具体步骤：

(1) 以 2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯类化合物 **1** 和胺类化合物 **2** 为起始原料，*N,N*-二异丙基乙胺为碱，经亲核取代反应得到化合物 **3**；

(2) 化合物 **3** 与硼酸化合物、胺类化合物或醇钠类化合物，在无水溶剂中和碱存在条件下，经常规的 Suzuki 等偶联反应或亲核取代反应，得到多种不同取代的化合物 **4**；

(3) 化合物 **4** 在水中，在碱存在下，发生水解反应得到化合物 **5**；

(4) 化合物 **5** 在 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸

盐(EDCI)作用下,与化合物**6**缩合,得到嘧啶类烯丙基化合物中间体(**S**),作为下一步烯丙基胺化催化反应的底物;

(5)在有机碱或无机碱存在的条件下、铱化合物和亚磷酰胺配体形成的金属铱配合物,在有机溶剂中催化底物**S**发生分子内的烯丙基胺化反应得到式(**I**)所示的化合物。

步骤(1)中,化合物**1**和化合物**2**的摩尔比可为1:1-1:1.2;反应温度可为50℃-100℃,反应时间可为1-6h。

步骤(2)中,化合物**3**与硼酸化合物、胺类化合物或醇钠类化合物、碱的摩尔比可为1:(1-2):(1-2):(1-3);反应温度可为20℃-130℃,反应时间可为30min-4h。

步骤(3)中,化合物**4**与碱的摩尔比可为1:1-1:3;反应温度可为20℃-100℃,反应时间可为10min-2h;所述的碱可为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂等。

步骤(4)中,化合物**5**、化合物**6**、HOBt、EDCI的摩尔比可为1:1:(1-2):(1-2);反应温度可为0-80℃;反应时间可为1-10h;所述反应在溶剂中进行,如二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺或二甲基亚砷。

步骤(5)中,底物**S**、铱、配体、碱的摩尔比可为1:(0.005-0.1):(0.005-0.2):(0.05-3);反应温度可为0-70℃;反应时间可为3min-24h。

本发明制备方法以铱-亚磷酰胺配体配合物为催化剂,尤其是以铱-手性桥连亚磷酰胺配体配合物为催化剂时,通过嘧啶类烯丙基碳酸酯底物的精心设计、合成,经分子内烯丙基胺化反应高效率、高对映选择性地合成嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的方法;其对映体由相反构型的配体制备相应的催化剂,进行类似的分子内烯丙基胺化催化反应得到;其消旋体则由消旋的配体制备相应的催化剂,进行类似的分子内烯丙基胺化催化反应得到。

本发明还提供上述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗抑郁症的药物或其先导化合物中的应用。

本发明相对于现有技术,具有如下的优点及有益效果:

本发明提供了一种有效的以铱-亚磷酰胺配体配合物作为催化剂,由精心设计合成的嘧啶类烯丙基底物经分子内烯丙基催化胺化反应,高效率、高区域选择性和高对映选择性地合成新型手性嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的策略和方法,可制备得到多种手性嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物。

同时,本发明还对构建的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物进行了初步体外抗抑郁活性评价。结果显示:本发明化合物对GR、cofilin-1和NF-κB蛋白具有较好的抑制作用,且可逆转抑郁状态下皮质酮导致的PC12细胞的凋亡,表明本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物具有较好的抗抑郁活性。

与现有方法相比,本发明制备方法可适用于多种不同类型的嘧啶类烯丙基化合物,其催化活性高、反应条件温和、底物适用范围广、操作简便,且反应产率好(高达99%),对映选择性高(高达99%ee)。这种运用催化不对称分子内烯丙基胺化反应、高效构建手性嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的方法和由此合成得到的相应的此类化合物目前国内外尚无文献报道。

本发明既丰富了桥连亚磷酰胺配体及其它类型亚磷酰胺配体的应用,同时也拓宽了烯丙基化反应底物的适用范围,为新药研发提供了新颖的手性杂环分子结构和高效构建新方法。

附图说明

图1为实施例3中制备的化合物**I-9**的单晶结构图。

图2为本发明化合物抗抑郁作用浓度和时间的关系图。其中,B中采用的浓度为0.625uM,

C、D 中采用的浓度为 1.0uM。

图 3 为本发明化合物对 GR、cofilin-1 和 NF-κB 蛋白过度表达的抑制作用。其中，A、B 中采用的浓度为 0.625uM，C、D 中采用的浓度为 1.0uM。

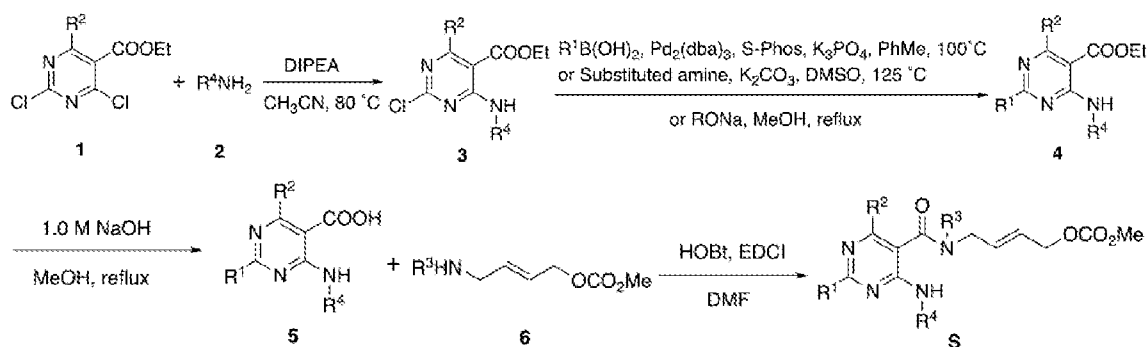
图 4 为不同手性构型化合物抗抑郁作用的效果。其中，A 中采用的浓度为 1.0uM，B、C、D 中采用的浓度为 0.625uM。

图 5 为本发明化合物对利血平诱导的小鼠抑郁模型实验。其中，A 为小鼠悬尾实验；B 为小鼠强迫游泳实验；C 为小鼠糖水偏好实验；D 为小鼠开放旷场实验；E 为单次给药的小鼠悬尾实验；F 为单次给药的小鼠强迫游泳实验。

具体实施方式

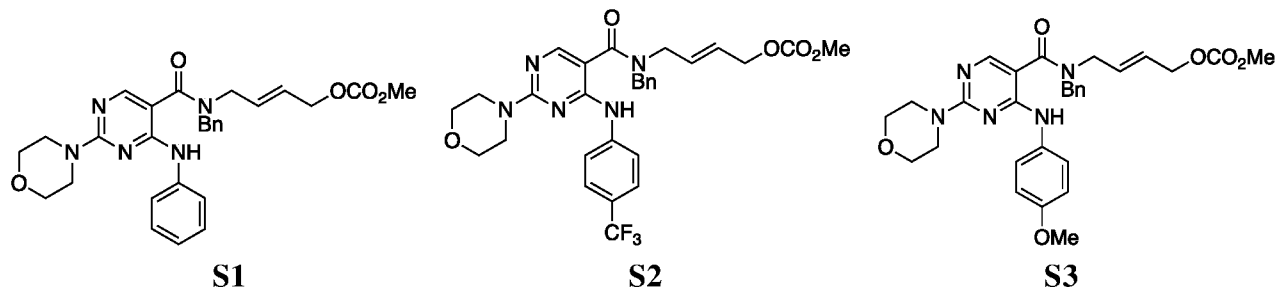
下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述，但本发明的实施方式不限于此。下列实施例中涉及的物料若无特殊说明均可从商业渠道获得。所述方法若无特别说明均为常规方法。各组分用量以摩尔体积份计，mol、L。

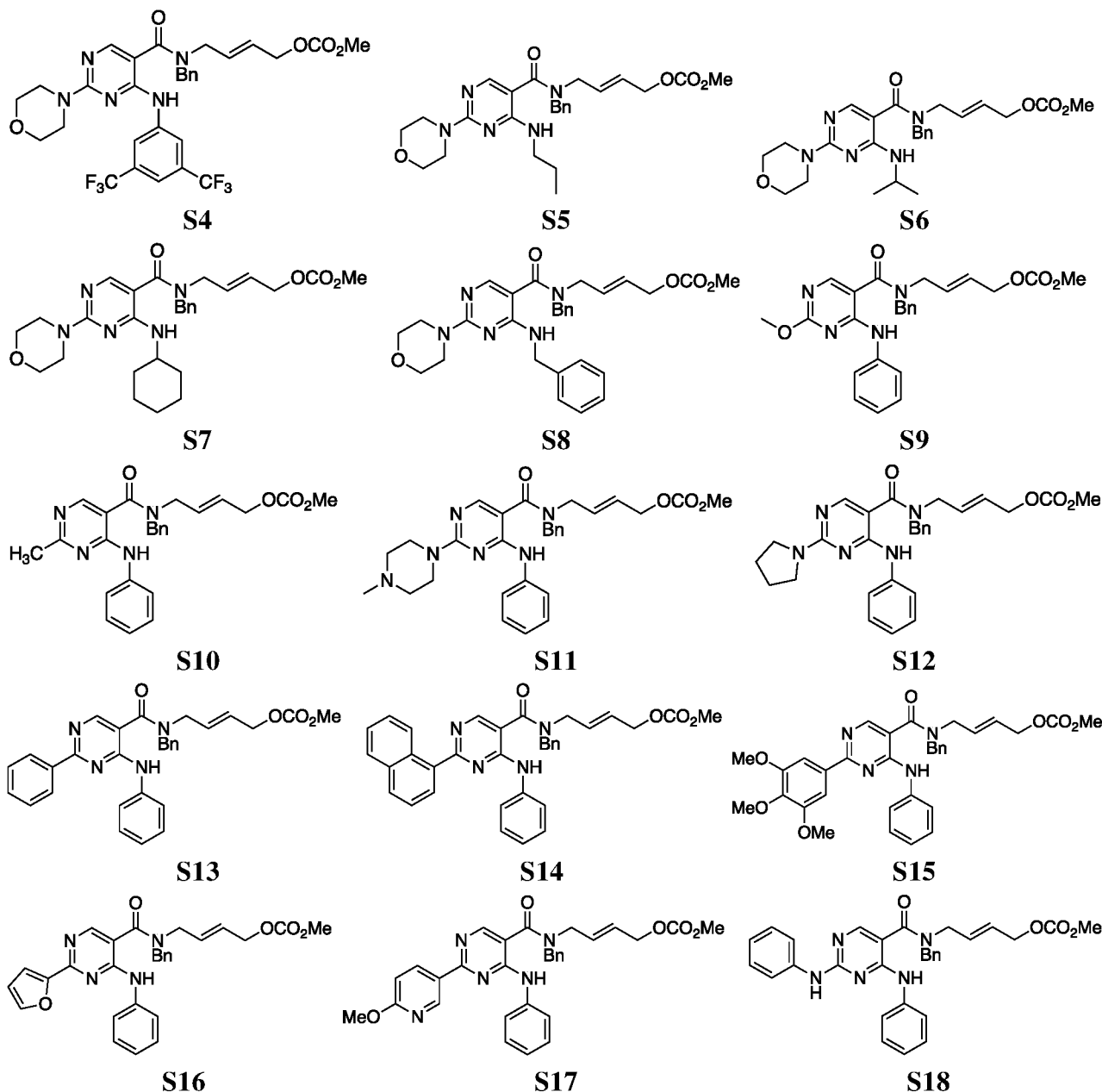
实施例 1：嘧啶类烯丙基化合物 (S) 的制备



以 2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯类化合物 **1** (1.0 当量) 和胺类化合物 **2** (1.05 当量) 为起始原料, *N,N*-二异丙基乙胺 (2.0 当量) 为碱, 乙腈为溶剂, 于 80℃ 搅拌反应, 经亲核取代反应得到化合物 **3**; 化合物 **3** 与硼酸化合物 (2.0 当量)、胺类化合物 (1.2 当量) 或醇钠类化合物 (3.0 当量), 在无水溶剂中和碱存在条件下, 经常规的 Suzuki 等偶联反应或亲核取代反应, 得到化合物 **4**; 化合物 **4** 在甲醇溶剂中, 氢氧化钠 (1.0mol/L) 存在下, 发生水解反应得到化合物 **5**; 用 DMF 将化合物 **5** 溶解, 然后分别加入 1-羟基苯并三唑 (HOBt, 1.1 当量) 和 1-乙基-(3-二甲基胺基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 1.1 当量), 于室温搅拌反应 30min, 再将化合物 **6** (1.1 当量) 加入反应液中, 继续室温搅拌反应, 原料反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 粗品经柱层析纯化得到嘧啶类烯丙基中间体 **S**。

产物嘧啶类烯丙基中间体 **S**:





S1: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-吗啉基-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

白色油状物, 0.93g, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (dd, *J* = 5.8, 1.2 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 7H), 3.76 – 3.70 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.51, 160.79, 159.61, 156.55, 155.53, 138.76, 136.42, 129.76, 128.95, 128.95, 128.69, 128.69, 128.69, 127.69, 127.40, 127.37, 123.31, 121.23, 121.23, 100.02, 67.34, 66.80, 66.80, 54.91, 50.58, 48.65, 44.30, 44.30. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₁N₅O₅ [M+H]⁺: 518.2398, found: 518.2393.

S2: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-吗啉基-4-(4-三氟甲基苯胺基)嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 1.08g, 产率 93%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (dd, *J* = 5.8, 1.2 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.25, 159.63, 158.46, 155.81, 154.47, 140.99, 135.26, 128.49, 127.91, 127.91, 126.67, 126.49,

126.31, 126.31, 124.87, 124.87, 123.48 (q, $J = 32.8$ Hz), 121.99, 119.36, 119.36, 99.18, 66.21, 65.64, 65.64, 53.78, 49.55, 47.68, 43.29, 43.29. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.74. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 586.2272, found: 586.2265.

S3: (E)-4-(N-苄基-4-(4-甲氧基苯胺基)-2-吗啉基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

白色油状物, 0.93g, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.05 – 6.82 (m, 2H), 5.94 – 5.82 (m, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.68 – 4.63 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.68 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.58, 160.79, 159.70, 156.41, 155.86, 155.52, 136.47, 131.79, 129.82, 129.82, 128.92, 128.92, 127.65, 127.39, 127.31, 123.09, 123.09, 113.85, 113.85, 99.71, 67.34, 66.79, 66.79, 55.48, 54.89, 50.63, 48.65, 44.23, 44.23. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548.2504, found: 548.2508.

S4: (E)-4-(N-苄基-4-(3,5-二氟甲基苯胺基)-2-吗啉基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 1.04g, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 5.84 – 5.69 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68 (dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.79 – 3.71 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.95, 160.36, 159.37, 157.15, 155.45, 140.36, 136.25, 131.62 (q, $J = 33.1$ Hz), 129.31, 128.85, 127.65, 127.29, 124.75, 122.04, 120.61 (q, $J = 4.2$ Hz), 119.33, 115.75, 115.71, 115.68, 115.64, 115.60, 100.09, 67.10, 67.10, 66.48, 54.62, 50.10, 48.70, 44.31, 44.31. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -63.09. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 654.2146, found: 654.2130.

S5: (E)-4-(N-苄基-2-吗啉基-4-丙胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.79g, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 5.90 – 5.79 (m, 1H), 5.76 – 5.64 (m, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 7H), 3.76 – 3.70 (m, 4H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.51, 161.59, 160.85, 155.50, 155.40, 136.73, 129.98, 128.71, 128.71, 127.41, 127.31, 127.31, 126.97, 99.56, 67.24, 66.69, 66.69, 54.68, 50.81, 48.41, 44.06, 44.06, 42.15, 22.44, 11.60. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.2554, found: 484.2546.

S6: (E)-4-(N-苄基-4-异丙胺基-2-吗啉基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.82g, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.83 (dt, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1H), 4.69 – 4.55 (m, 4H), 4.24 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 11H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.59, 160.90, 160.71, 155.61, 155.47, 136.68, 130.06, 128.79, 128.79, 127.50, 127.34, 127.34, 127.02, 99.58, 67.32, 66.78, 66.78, 54.81, 54.76, 50.44, 48.46, 44.11, 44.11, 42.03, 22.53. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.2554, found: 484.2559.

S7: (E)-4-(N-苄基-4-环己胺基-2-吗啉基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.90g, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.88 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 4H), 3.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 4H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.47 – 1.16

(m, 5H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.42, 160.83, 160.58, 155.60, 155.31, 136.80, 129.95, 128.60, 128.60, 127.30, 127.27, 127.27, 126.93, 99.48, 67.13, 66.58, 66.58, 54.51, 50.27, 48.66, 48.42, 44.00, 44.00, 32.41, 32.41, 25.69, 25.49, 24.59. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.2867, found: 524.2853.

S8: (*E*)-4-(*N*-苄基-4-苄基-2-吗啉基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.93g, 产率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.17 (m, 5H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 4H), 3.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.69 (q, $J = 4.7$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.29, 161.52, 160.82, 155.77, 155.42, 139.45, 136.90, 129.98, 128.73, 128.43, 128.43, 127.42, 127.39, 127.35, 127.35, 127.33, 127.33, 127.05, 126.94, 99.84, 67.23, 66.57, 66.57, 54.62, 50.33, 48.47, 44.24, 44.11, 44.11. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.2554, found: 532.2544.

S9: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-甲氧基-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.87g, 产率 94%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.12 (ddt, $J = 8.5, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.68 – 4.60 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.49, 165.46, 160.80, 157.09, 155.51, 138.09, 135.99, 129.20, 129.05, 129.05, 128.87, 128.87, 128.41, 127.89, 127.74, 123.99, 121.33, 121.33, 104.39, 67.20, 63.88, 54.99, 54.94, 50.46, 48.85. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.1976, found: 463.1964.

S10: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-甲基-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.84g, 产率 95%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 15.9, 5.5$ Hz, 1H), 5.74 (dt, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.71, 168.56, 162.24, 158.12, 155.26, 153.97, 138.52, 136.12, 128.94, 128.76, 128.76, 128.61, 128.61, 127.62, 127.62, 123.41, 120.92, 120.92, 108.01, 66.94, 54.57, 35.97, 31.00, 26.02. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.2027, found: 447.2031.

S11: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

白色油状物, 1.02g, 产率 96%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 5.93 – 5.82 (m, 1H), 5.79 – 5.65 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.59, 160.64, 159.58, 156.63, 155.50, 138.89, 136.48, 129.81, 128.91, 128.91, 128.65, 128.65, 127.64, 127.40, 127.40, 127.32, 127.32, 123.15, 121.12, 121.12, 99.68, 67.31, 54.89, 54.86, 50.57, 48.67, 46.15, 43.77, 43.77. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$: 531.2714, found: 531.2710.

S12: (*E*)-4-(*N*-苄基-4-苯胺基-2-四氢吡咯基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

白色油状物, 0.95g, 产率 95%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.32 – 7.12 (m, 7H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 5.88 – 5.73 (m, 1H), 5.71 – 5.55 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.56 (dd, $J = 5.9, 1.3$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 – 3.46 (m, 4H), 1.93 – 1.83 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.93, 159.32, 159.23, 156.45, 155.52, 139.30, 136.50, 129.88, 128.91, 128.91, 128.62, 128.62, 127.62, 127.42, 127.42, 127.27,

122.78, 120.65, 120.65, 99.05, 67.38, 54.88, 50.58, 48.68, 47.07, 46.52, 25.58, 25.30. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{31}N_5O_4$ $[M+H]^+$: 502.2449, found: 502.2447.

S13: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-苯基-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.93g, 产率 92%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 3H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 5.88 (dt, $J = 15.7, 5.5$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.06, 164.65, 158.74, 155.52, 154.66, 138.56, 137.44, 136.08, 131.19, 129.12, 129.05, 129.05, 128.92, 128.65, 128.56, 127.91, 127.83, 123.82, 121.32, 121.32, 108.45, 77.80, 77.48, 77.16, 67.20, 67.20, 60.38, 54.90, 54.90, 53.69. HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{28}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 509.2183, found: 509.2171.

S14: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-(1-萘基)-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.98g, 产率 88%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 8.86 – 8.79 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 5.85 – 5.76 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.68 (dd, $J = 5.6, 1.3$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.14, 167.21, 158.66, 155.54, 154.22, 138.44, 135.57, 134.12, 131.05, 130.92, 129.59, 129.12, 129.12, 129.04, 128.94, 128.94, 128.70, 128.44, 128.00, 127.96, 127.53, 126.67, 126.36, 125.87, 125.12, 124.19, 123.85, 121.23, 121.23, 107.94, 67.19, 62.54, 54.97. HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{30}N_4O_4$ $[M+H]^+$: 559.2340, found: 559.2337.

S15: (*E*)-4-(*N*-苄基-4-苯胺基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡棕色油状物, 1.08g, 产率 90%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 5.89 (dt, $J = 15.9, 5.5$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.69 – 4.62 (m, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.91, 163.78, 163.76, 162.48, 158.44, 155.41, 154.53, 153.03, 153.03, 140.69, 138.37, 135.94, 132.50, 129.03, 128.95, 128.95, 128.50, 128.50, 127.82, 127.77, 123.85, 121.58, 121.58, 108.13, 105.53, 105.53, 67.10, 60.79, 55.91, 55.91, 54.81, 36.35, 31.29. HRMS (ESI) calcd for $C_{33}H_{34}N_4O_7$ $[M+H]^+$: 599.2500, found: 599.2485.

S16: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-(2-呋喃基)-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡棕色油状物, 0.94g, 产率 95%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.97 – 5.82 (m, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.50, 158.47, 157.29, 155.46, 154.58, 151.98, 145.45, 138.36, 135.85, 129.03, 129.03, 128.94, 128.83, 128.83, 127.89, 127.84, 127.33, 123.80, 121.01, 121.01, 114.59, 112.27, 112.27, 107.87, 67.11, 54.88, 50.48, 48.60. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{26}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 499.1976, found: 499.1965.

S17: (*E*)-4-(*N*-苄基-2-(4-甲氧基-3-吡啶基)-4-苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

透明油状物, 1.02g, 产率 95%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.93 – 5.84 (m, 1H), 5.77 (dt, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.71 – 4.62 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H),

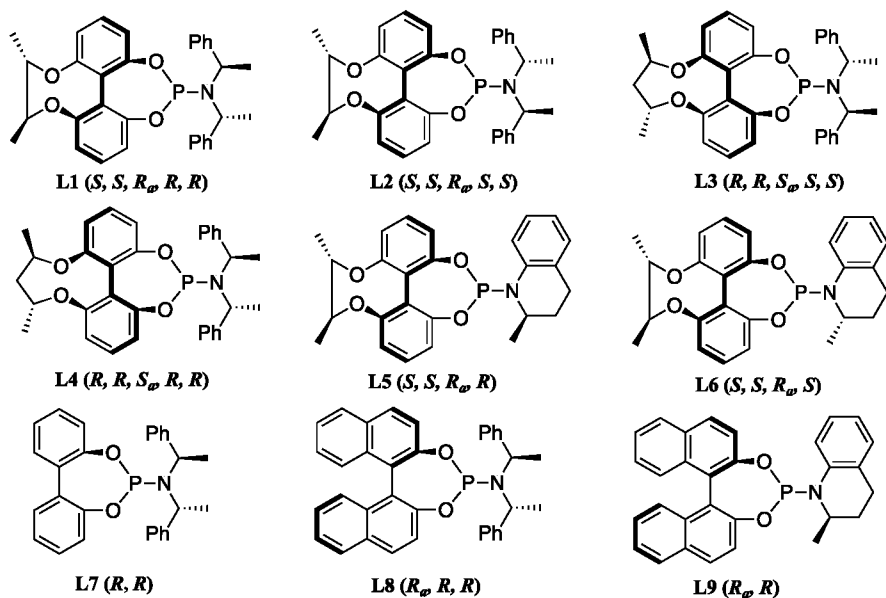
3.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.08, 165.93, 163.20, 158.66, 155.51, 154.55, 148.59, 138.65, 138.26, 135.91, 134.55, 129.08, 129.08, 128.94, 128.94, 127.96, 127.88, 127.88, 127.47, 126.69, 123.94, 121.34, 121.34, 110.61, 108.10, 67.17, 62.46, 60.41, 54.95, 53.85. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540.2241, found: 540.2233.

S18: (*E*)-4-(*N*-苄基-2,4-二苯胺基嘧啶-5-甲酰胺基)-2-丁烯碳酸甲酯

淡黄色油状物, 0.94g, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 9H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.82 – 5.64 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.64 (dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.10, 160.05, 159.69, 156.27, 155.59, 139.26, 138.50, 136.44, 129.61, 129.01, 129.01, 128.78, 128.78, 128.76, 128.76, 127.80, 127.59, 127.52, 123.98, 123.15, 122.27, 122.27, 120.81, 120.81, 120.81, 101.89, 67.33, 54.92, 50.62, 48.86. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.2292, found: 524.2281.

实施例 2

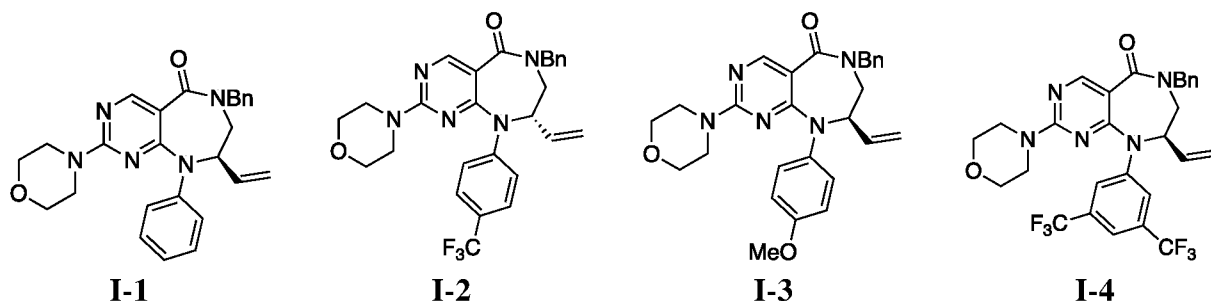
亚磷酰胺配体 **L1-L9** 可根据本领域常规的方法制备得到, 具体可参见文献: (a) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4785. (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4812. (c) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15022. (d) *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6968. (e) *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 553. (f) *Organometallics* **2016**, 35, 2467. (g) *ACS Catal.* **2017**, 7, 2397. (h) *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15022. (i) *Org. Lett.* **2019**, 21, 608.

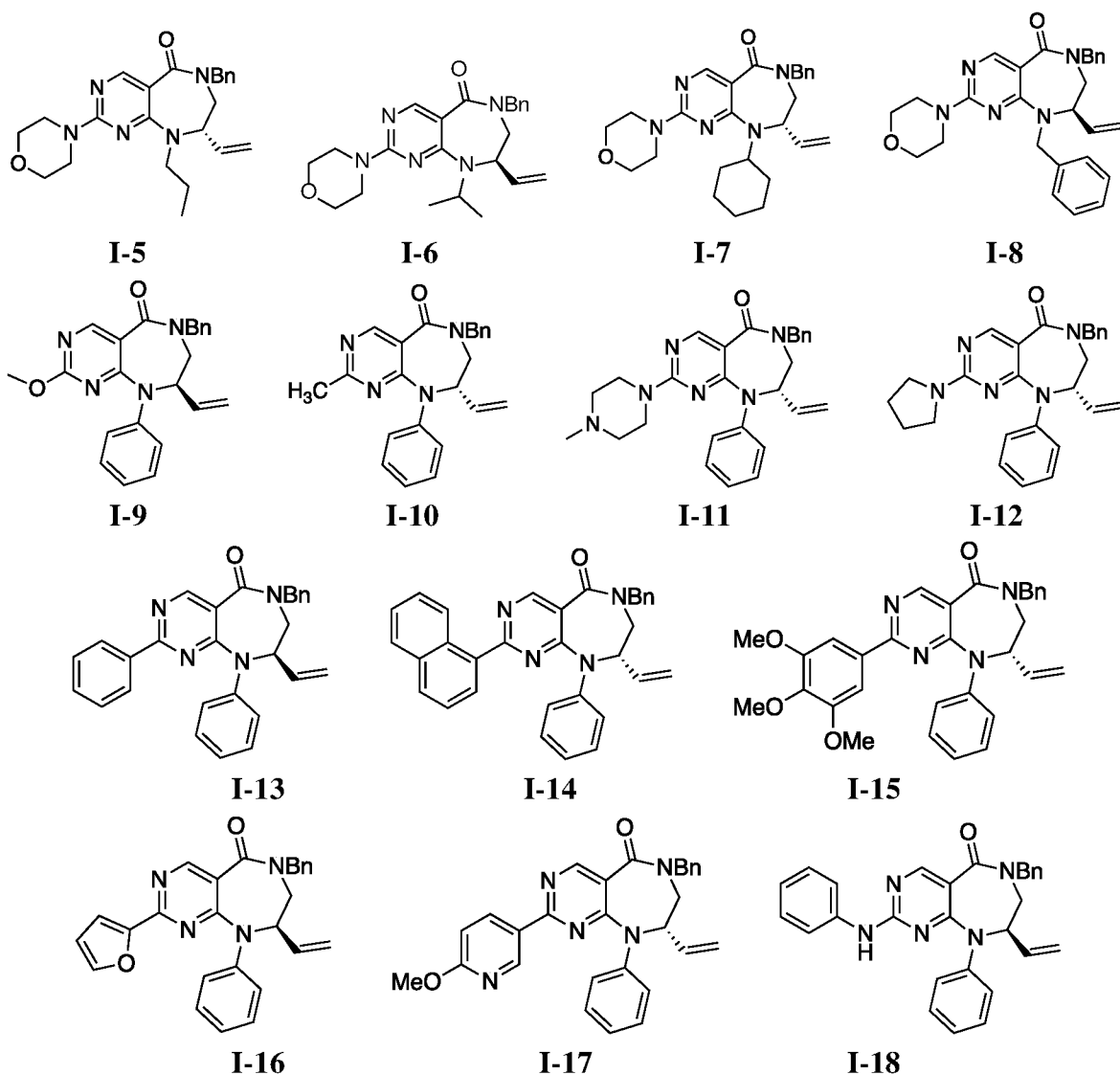


实施例 3

嘧啶类烯丙基中间体 (**S**) 作为底物在铱-亚磷酰胺络合物催化下发生分子内烯丙基胺化反应制备手性嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物, 具体步骤可如下:

在氮气保护下, 依次加入铱化合物 (0.004 摩尔份)、亚磷酰胺配体 **L1-L9**、正丙胺 (0.5 体积份) 和四氢呋喃 (1 体积份), 50℃ 条件下搅拌 30min, 然后冷却至室温, 减压除去溶剂, 再依次加入底物 **S** (0.2 摩尔份)、碱 (0.22 摩尔份)、有机溶剂 (2.0 体积份), 于 25-80℃ 下搅拌反应, 反应产物经柱层析纯化得到烯丙基胺化产物 **I**。





化合物 **I-1** 至化合物 **I-18** 的制备方法如上，具体反应条件参见表 1。图 1 为实施例 3 中制备的化合物 **I-9** 的单晶结构图。表 1 中的摩尔比是指底物 **S**:铱:配体:碱的摩尔比。

表 1 化合物 **I-1** 至化合物 **I-18** 的反应条件

化合物	底物S	铱化合物	配体	碱	溶剂	摩尔比	温度(°C)	时间(h)
I-1	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(COD)Cl] ₂	L5	DBU	DME	1:0.02: 0.04:1	25	4
I-2	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为对三氟甲 基苯基; LG为OTroc	[Ir(COD)Cl] ₂	L1	DABCO	THF	1:0.02: 0.04:2	20	8
I-3	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为对甲氧基 苯基; LG为OCO ₂ Me	[Ir(COD) ₂]SbF ₆	L3	BSA	MTBE	1:0.02: 0.04:2	30	6
I-4	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为3,5-二三	[Ir(COD)Cl] ₂	L6	K ₂ CO ₃	dioxane	1:0.02: 0.04:2	50	10

	氟甲基苯基; LG 为 OCO ₂ Me							
I-5	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为正丙基; LG为OBz	[Ir(COD) ₂]SbF ₆	L2	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN	1:0.02:0.04:2	50	2
I-6	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为异丙基; LG为OPiv	[Ir(COD)Cl] ₂	L4	DIPEA	DME	1:0.02:0.04:2	25	20
I-7	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为环己基; LG为OAc	[Ir(OMe)(COD)] ₂	L7	KF	DME	1:0.03:0.06:2	50	12
I-8	R ¹ 为吗啉基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Bn; LG 为OBoc	[Ir(OMe)(COD)] ₂	L5	BSA	DCE	1:0.02:0.04:2	30	14
I-9	R ¹ 为甲氧基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(COD)Cl] ₂	L5	DBU	DME	1:0.02:0.04:3	30	4
I-10	R ¹ 为甲基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(COD)Cl] ₂	L2	Na ₂ CO ₃	<i>O</i> -xylene	1:0.02:0.04:2	40	12
I-11	R ¹ 为 <i>N</i> -甲基哌嗪基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG为OAc	[Ir(COD) ₂]BArF ₄	L3	CsF	CH ₃ CN	1:0.03:0.06:2	50	10
I-12	R ¹ 为四氢吡咯基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG为Troc	[Ir(OMe)(COD)] ₂	L9	K ₃ PO ₄	THF	1:0.02:0.04:2	30	16
I-13	R ¹ 为苯基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(OH)(COD)] ₂	L4	KOAc	MTBE	1:0.02:0.04:1	20	18
I-14	R ¹ 为蔡基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	Ir(COD) ₂ BF ₄	L2	KF	<i>O</i> -xylene	1:0.01:0.02:1	50	12
I-15	R ¹ 为3,4,5-三甲氧基苯基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG为OCO ₂ Me	[Ir(COD)Cl] ₂	L8	DBN	DME	1:0.02:0.04:2	25	8
I-16	R ¹ 为2-呋喃基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(COD) ₂]BArF ₄	L6	DBU	DME	1:0.02:0.04:2	30	10
I-17	R ¹ 为4-甲氧基-3-吡啶基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG为OBoc	[Ir(OMe)(COD)] ₂	L2	K ₃ PO ₄	dioxane	1:0.02:0.04:1	30	14
I-18	R ¹ 为苯胺基; R ² 为H; R ³ 为Bn; R ⁴ 为Ph; LG 为OCO ₂ Me	[Ir(COD)Cl] ₂	L5	DIPEA	DCM	1:0.02:0.04:2	20	8

其中, LG 是离去基团, Bn 是苄基, DIPEA 是二异丙基乙基胺, DMAP 是 4-二甲胺基

吡啶, DABCO 是三乙烯二胺, DBU 是 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯, BSA 是 N,O-双三甲硅基乙酰胺, DBN 是 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, Ac 代表乙酰基, Boc 代表叔丁氧羰基, Piv 代表 2,2-二甲基丙酰基, Bz 代表苯甲酰基, Troc 代表 2,2,2-三氯乙氧羰基, DME 代表乙二醇二甲醚, MTBE 代表甲基叔丁基醚。

化合物 I-1: (R)-6-苄基-2-吗啉基-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 84mg, 产率 95%; M.P.: 125.4-125.5°C; 98% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (Daicel Chiralcel IA-3, 流动相, n-hexane/2-propanol=80/20, 流速: 1mL/min, 检测温度: 30°C, 检测波长: 254nm, 保留时间: 11.084min, 14.645min), $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$ (c = 0.15, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 7H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 5.76 (ddd, J = 16.9, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.29 – 5.08 (m, 2H), 4.56 – 4.45 (m, 1H), 4.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.45 (m, 9H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.68, 164.36, 160.75, 158.37, 145.52, 137.21, 132.95, 129.00, 129.00, 128.69, 128.69, 128.33, 128.33, 127.86, 127.86, 127.59, 126.53, 118.84, 102.64, 66.70, 66.70, 66.63, 52.70, 50.20, 43.95, 43.95. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₇N₅O₂ [M+H]⁺: 442.2238, found: 442.2241.

化合物 I-2: (S)-6-苄基-2-吗啉基-9-(4-三氟甲基苯基)-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 91mg, 产率 90%; M.P.: 153.0-153.4°C; 92% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 11.660min, 20.165min), $[\alpha]_D^{20} = +27.3^\circ$ (c = 0.15, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 5.77 (ddd, J = 16.9, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 2H), 4.51 (ddt, J = 6.4, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 15.2, 6.1 Hz, 9H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.39, 164.33, 160.87, 158.36, 148.65, 137.03, 132.84, 132.84, 128.73, 128.73, 128.33, 128.33, 127.69, 127.54, 127.54, 126.02 (q, J = 3.8 Hz), 125.34, 122.64, 119.18, 103.65, 66.63, 66.63, 66.34, 52.47, 50.11, 43.99, 43.99。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.25. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₆F₃N₅O₂ [M+H]⁺: 510.2111, found: 510.2103.

化合物 I-3: (R)-6-苄基-9-(4-甲氧基苯基)-2-吗啉基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 67mg, 产率 72%; M.P.: 189.6-190.4°C; 83% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (Daicel Chiralcel IF-3, 流动相, n-hexane/2-propanol=75/25, 流速: 1mL/min, 检测温度: 30°C, 检测波长: 254nm, 保留时间: 31.325min, 33.575min), $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$ (c = 0.10, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 5.78 (ddd, J = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.09 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 – 3.41 (m, 9H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.73, 164.32, 160.83, 158.53, 157.82, 138.39, 137.24, 133.04, 132.05, 131.93, 128.90, 128.67, 128.67, 128.45, 128.32, 127.57, 118.76, 114.12, 102.56, 67.04, 66.72, 66.72, 55.44, 52.68, 50.16, 43.98, 43.98. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₉N₅O₃ [M+H]⁺: 472.2343, found: 472.2347.

化合物 I-4: (R)-6-苄基-9-(3,5-二三氟甲基苯基)-2-吗啉基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 95mg, 产率 82%; M.P.: 153.3-153.4°C; 89% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 5.540min, 10.430min), $[\alpha]_D^{20}$

= -31.2° (c = 0.20, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.73 (ddd, J = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.38 – 5.14 (m, 3H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.23 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.71 – 3.44 (m, 9H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.04, 164.68, 160.68, 157.88, 146.54, 136.89, 132.64, 132.06 (q, J = 33.4 Hz), 128.77, 128.77, 128.42, 128.42, 127.80, 127.80, 127.30, 124.39, 121.68, 119.54, 119.54, 119.14, 103.87, 66.57, 66.11, 66.11, 52.41, 50.08, 44.00, 44.00。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.93。 HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₅F₆N₅O₂ [M+H]⁺: 578.1985, found: 578.1971。

化合物 I-5: (S)-6-苄基-2-吗啉基-9-丙基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 淡黄色油状物, 63mg, 产率 78%。86% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 12.215min, 14.187min), [α]_D²⁰ = +20.5° (c = 0.10, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.50 – 6.93 (m, 5H), 5.64 (ddd, J = 17.1, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 4H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 13.6, 9.8, 5.6 Hz, 1H), 1.78 – 1.38 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.98, 163.74, 161.31, 157.48, 137.25, 132.78, 128.63, 128.63, 128.26, 128.26, 127.51, 118.18, 102.73, 66.86, 66.86, 64.08, 52.47, 51.63, 49.53, 44.30, 44.30, 20.23, 11.56。 HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺: 408.2402, found: 408.2401。

化合物 I-6: (R)-6-苄基-9-异丙基-2-吗啉基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 淡黄色油状物, 46mg, 产率 56%。80% ee; (流动相, n-hexane/2-propanol = 85/15, 其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 12.218min, 19.029min), [α]_D²⁰ = -13.4° (c = 0.12, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.52 – 6.94 (m, 5H), 5.73 – 5.60 (m, 1H), 4.88 – 4.35 (m, 4H), 3.89 – 3.68 (m, 4H), 3.62 – 3.53 (m, 4H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.30, 160.04, 159.13, 156.68, 136.77, 128.75, 128.75, 128.60, 128.51, 127.48, 127.32, 127.32, 99.70, 67.08, 66.84, 66.84, 53.88, 53.83, 48.92, 44.08, 44.08, 22.50, 22.50。 HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺: 408.2394, found: 408.2387。

化合物 I-7: (S)-6-苄基-9-环己基-2-吗啉基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 淡黄色油状物, 74mg, 产率 83%。84% ee; (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 13.320min, 16.457min), [α]_D²⁰ = -12.6° (c = 0.10, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.43 – 6.87 (m, 5H), 5.87 – 5.56 (m, 1H), 4.93 – 4.47 (m, 4H), 4.02 – 3.86 (m, 3H), 3.81 – 3.59 (m, 8H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.83 – 1.48 (m, 3H), 1.46 – 1.14 (m, 5H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.64, 161.00, 160.68, 155.69, 136.80, 128.79, 128.79, 128.63, 128.55, 127.50, 127.45, 127.45, 99.74, 66.87, 66.87, 66.87, 64.25, 48.95, 44.14, 44.14, 42.80, 32.64, 32.64, 25.81, 24.81, 24.81。 HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₃N₅O₂ [M+H]⁺: 448.2716, found: 448.2714。

化合物 I-8: (R)-6,9-二苄基-2-吗啉基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-e][1,4]二氮杂卓-5-酮: 淡黄色油状物, 90mg, 产率 88%。90% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-3**, 保留时间: 15.127min, 22.066min), [α]_D²⁰ = -21.2° (c = 0.12, CHCl₃)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.39 – 7.14 (m, 10H), 5.77 – 5.62 (m, 2H), 5.40 (d, J = 14.9 Hz,

1H), 5.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.68 – 3.58 (m, 5H), 3.41 (dd, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.79, 163.68, 161.08, 157.97, 137.76, 137.14, 132.39, 128.65, 128.65, 128.65, 128.64, 128.64, 128.30, 128.30, 127.56, 127.26, 127.26, 118.73, 102.66, 66.74, 66.74, 62.82, 52.43, 51.35, 49.34, 44.36, 44.36. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.2394, found: 456.2394.

化合物 I-9: (*R*)-6-苄基-2-甲氧基-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 71mg, 产率 92%; M.P.: 136.7-136.9°C. 96% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (流动相, n-hexane/2-propanol=75/25, 检测温度: 25°C, 其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 10.080min, 12.555min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.1^\circ$ ($c = 0.12$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 4H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 5.77 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.31 – 5.12 (m, 2H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 15.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.99, 166.05, 165.45, 159.25, 144.81, 136.81, 132.23, 129.31, 129.31, 128.77, 128.77, 128.40, 128.40, 127.77, 127.71, 127.71, 127.07, 119.26, 106.48, 67.06, 54.40, 52.88, 49.97. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.1816, found: 387.1805.

化合物 I-10: (*S*)-6-苄基-2-甲基-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 58mg, 产率 78%. M.P.: 152.8-153.0°C. 84% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 11.343min, 15.262min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.4^\circ$ ($c = 0.12$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 8H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 5.72 (ddd, $J = 16.8, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.28 – 5.09 (m, 2H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.05, 167.27, 162.40, 157.62, 145.00, 136.67, 132.34, 129.25, 129.25, 128.79, 128.79, 128.42, 128.42, 127.83, 127.44, 127.44, 126.68, 119.20, 109.72, 67.05, 52.89, 49.91, 25.94. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.1866, found: 371.1861.

化合物 I-11: (*S*)-6-苄基-2-(4-甲基-1-哌嗪基)-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 71mg, 产率 78%; M.P.: 187.3-188.1°C. 79% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (流动相, n-hexane/2-propanol=70/30, 检测温度: 25°C, 其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 10.481min, 14.420min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.2^\circ$ ($c = 0.12$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 7H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 5.76 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.25 – 5.11 (m, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.80 – 3.15 (m, 5H), 2.35 – 2.10 (s, 7H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.75, 164.36, 160.62, 158.38, 145.60, 137.26, 133.04, 128.95, 128.95, 128.67, 128.67, 128.31, 128.31, 127.86, 127.86, 127.56, 126.41, 118.78, 102.32, 66.57, 54.81, 54.81, 52.65, 50.21, 46.17, 43.38, 43.38. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.2554, found: 455.2562.

化合物 I-12: (*S*)-6-苄基-9-苄基-2-(1-四氢吡咯基)-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 70mg, 产率 82%; M.P.: 153.8-154.3°C. 90% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 11.038min, 15.181min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$

= -20.4° (c = 0.16, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 7H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 5.78 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.36 (m, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.57, 163.19, 159.59, 157.29, 144.45, 136.15, 131.86, 127.94, 127.94, 127.61, 127.61, 127.25, 127.25, 126.77, 126.52, 125.48, 117.73, 101.58, 65.59, 65.53, 51.64, 49.14, 42.89, 42.89, 28.62, 28.62. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₇N₅O [M+H]⁺: 426.2288, found: 426.2272.

化合物 I-13: (*R*)-6-苄基-2,9-二苯基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 53mg, 产率 62%; M.P.: 212.7-213.6°C。76% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-6**, 保留时间: 25.880min, 28.153min), [α]_D²⁰ = -25.4° (c = 0.12, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.10 – 7.96 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 9H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 5.80 (ddd, *J* = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.35 – 5.20 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.19, 164.35, 163.03, 157.71, 145.05, 137.08, 136.70, 132.42, 130.90, 129.35, 129.35, 128.83, 128.83, 128.47, 128.47, 128.47, 128.29, 128.29, 127.86, 127.74, 127.74, 126.93, 119.25, 119.25, 110.05, 66.96, 52.98, 49.99. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₄N₄O [M+H]⁺: 433.2023, found: 433.2022.

化合物 I-14: (*S*)-6-苄基-2-(1-萘基)-9-苯基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 84mg, 产率 88%; M.P.: 227.2-227.4°C。86% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-3**, 保留时间: 21.740min, 25.554min), [α]_D²⁰ = +24.4° (c = 0.15, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.56 – 8.46 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.33 – 5.17 (m, 2H), 4.70 – 4.51 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 15.4, 5.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.24, 166.78, 162.59, 157.94, 145.21, 136.69, 134.11, 134.03, 132.44, 131.37, 131.18, 130.47, 129.67, 129.67, 128.86, 128.86, 128.47, 128.47, 128.22, 128.12, 128.12, 127.89, 127.18, 126.42, 126.31, 125.45, 125.00, 119.42, 109.66, 67.42, 52.97, 49.94. HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₂₆N₄O [M+H]⁺: 483.2179, found: 483.2174.

化合物 I-15: (*S*)-6-苄基-9-苯基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 85 mg, 产率 82%; M.P.: 115.0 – 115.4°C。87% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (流动相, n-hexane/2-propanol = 65/35, 其他参数同**化合物 I-3**, 保留时间: 14.863min, 17.718min), [α]_D²⁰ = +31.3° (c = 0.20, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 8H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 5.79 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.15 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.71 – 3.64 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.14, 163.54, 163.03, 157.53, 152.91, 152.91, 145.31, 140.49, 136.67, 132.42, 132.22, 129.31, 129.31, 128.82, 128.82, 128.47, 128.47, 128.23, 128.23, 127.86, 126.71, 119.30, 109.46, 105.32, 105.32, 66.86, 60.85, 55.93, 55.93, 53.00, 49.99. HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀N₄O₄ [M+H]⁺: 523.2340, found: 523.2326.

化合物 I-16: (*R*)-6-苄基-2-(2-呋喃基)-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 71mg, 产率 84%; M.P.: 178.5-178.6°C。92% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (其他参数同**化合物 I-8**, 保留时间: 26.611min, 29.809min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3^\circ$ ($c = 0.20$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 6H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.78 (ddd, $J = 16.8, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.31 – 5.17 (m, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.90, 163.10, 157.71, 157.34, 151.87, 145.20, 144.80, 136.63, 132.34, 129.25, 129.25, 128.82, 128.82, 128.49, 128.49, 127.87, 127.64, 127.64, 126.91, 119.31, 114.34, 112.04, 109.95, 66.96, 52.99, 49.91. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1816, found: 423.1814.

化合物 I-17: (*S*)-6-苄基-2-(4-甲氧基-3-吡啶基)-9-苄基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 74mg, 产率 80%; M.P.: 158.5-159.3°C。85% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (流动相, $n\text{-hexane}/2\text{-propanol} = 80/20$, 其他参数同**化合物 I-3**, 保留时间: 10.868min, 13.600min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.4^\circ$ ($c = 0.12$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 16.8, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.36 – 5.12 (m, 2H), 4.73 – 4.56 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 15.4, 6.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.12, 165.77, 162.98, 157.63, 148.50, 144.91, 138.59, 136.65, 132.33, 129.45, 129.45, 128.82, 128.82, 128.45, 128.45, 127.86, 127.65, 127.65, 127.13, 126.46, 119.32, 110.32, 109.90, 67.07, 53.75, 52.96, 49.95, 29.72. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.2081, found: 464.2072.

化合物 I-18: (*R*)-6-苄基-9-苄基-2-苯胺基-8-乙烯基-6,7,8,9-四氢-5*H*-嘧啶并[4,5-*e*][1,4]二氮杂卓-5-酮: 白色固体, 76mg, 产率 86%; M.P.: 232.1-232.3°C。88% ee; Ee 值通过手性色谱柱检测 (流动相, $n\text{-hexane}/2\text{-propanol} = 70/30$, 其他参数同**化合物 I-1**, 保留时间: 7.127min, 12.460min), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.4^\circ$ ($c = 0.10$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 7.01 – 6.89 (m, 4H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 5.81 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.30 – 5.07 (m, 2H), 4.53 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 15.3, 5.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.38, 164.09, 159.04, 159.01, 145.72, 139.26, 137.09, 132.56, 129.85, 129.85, 128.75, 128.75, 128.50, 128.50, 128.46, 128.46, 128.39, 128.39, 127.69, 127.05, 121.86, 119.18, 118.26, 118.26, 103.79, 67.13, 52.86, 50.09. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.2132, found: 448.2120.

实施例 4: 根据前述底物合成方法、实施例 3 及合成化合物 **I-1** 的反应条件, 制备具体化合物 **I-19** 至化合物 **I-38**, 结果如表 2 所示:

表 2 化合物 **I-19** 至化合物 **I-38** 的收率及对映体过量值

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	收率 (%)	ee值 (%)
-----	----------------	----------------	----------------	----------------	--------	---------

I-19	H	Br-		$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$	56	88 (R)
I-20	$-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CF}_3$	Boc-	H	76	82 (R)
I-21	Cl-	$-\text{NHCH}_3$	<i>i</i> Pr-	Bz-	64	89 (R)
I-22	$\text{CF}_3\text{CO}-$		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		70	84 (R)
I-23	PhSO_2-	$-\text{Si}(\text{Ph})_3$	Troc-	Boc	80	78 (R)
I-24					85	75(R)
I-25		Bz-	H		62	84 (R)
I-26	$-\text{NHCOCH}_3$	$\text{PhCH}_2\text{O}-$	Bz-	Ts-	80	87 (R)
I-27	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	MeSO_2-	Fmoc-	2-THP-	73	88(R)
I-28	-OH		Ts-		83	91 (R)
I-29	-CN	-OH			46	68 (R)
I-30	-COOH	-CN			52	70 (R)
I-31	$-\text{CF}_3$		$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$		65	78 (R)
I-32	$-\text{NH}_2$	Et-			72	74 (R)
I-33	-Bn	-COOH			60	82 (R)
I-34	$-\text{Si}(\text{Ph})_3$	$-\text{NHCOCH}_3$			75	74(R)
I-35		$-\text{NH}_2$	Bn-	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	62	80 (R)
I-36	$-\text{Si}(\text{Et})_3$	$-\text{N}(\text{Et})_2$			76	77 (R)
I-37		Bn-		Ts-	80	75(R)
I-38	-NHEt	Ph-			73	81 (R)

实施例 5：嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的抗抑郁活性评价

(1) 细胞培养及抑郁模型的建立

PC12 细胞购于 Procell Life Science & Technology Co., Ltd. (武汉, 中国)。所有细胞培养试剂均购于 Life Technologies (Grand Island, Nebraska, USA)。细胞在含有 10% 胎牛血清 (Gibco, USA) 的 Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco, USA) 中, 并在 37℃, 含有 5% CO_2 培养箱中培养。

皮质酮 (corticosterone, CORT) 诱导 PC12 细胞通常用于在体外建立抑郁模型。PC12 细胞用 600 μ M 皮质酮处理 24 小时, 在此皮质酮浓度下, 细胞活力降低至 60%, 进而可用于随后的体外实验。

(2) 细胞活力 (Cell Viability) 测定

使用 MTT [3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基-2H-溴化四唑]测定细胞活力。具体步骤: 将 1×10^5 个细胞接种到 96 孔板的每个孔中, 培养 24 小时以稳定化后, 加入 600 μ M 皮质酮处理 24 小时, 再将含皮质酮的培养基倒掉, 分别加入含不同浓度药物 (本发明化合物/氟西汀) 的培养基, 分别处理 12、24 和 48 小时, 再加入 MTT 在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 4 小时, 在酶标仪 (BIO-RAD, USA) 中测量 570nm 处的吸光度, 结果见图 2 和表 3。表 3 为药物浓度为 0.625 μ M 时培养 24h 的细胞活力结果。

(3) 蛋白质印迹法

将 PC12 细胞在含有 1% 苯基甲基磺酰氟 (PMSF) 的 RIPA 裂解液中, 在冰上裂解 30 分钟后, 收取上清溶液后离心, 并使用 BCA 测定试剂盒 (Beyotime, 碧云天, 上海) 测定上清液蛋白质浓度。将蛋白质样品上样至 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后进一步转移至 PVDF 膜上 (Millipore, MA, USA)。将膜用 5% 脱脂奶封闭, 然后与单独的一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。用 Tris-buffered saline-tween 20 (TBST) 洗涤后, 在室温下将 PVDF 膜与二抗孵育。用 ECL 试剂 (Beyotime, 上海) 并使用 BIO-RAD ChemiDoc XRS 系统进行了分析。利用好 Image J 软件 (The National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) 进行光密度分析。结果见图 3。

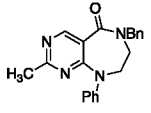
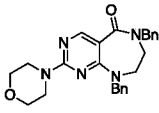
(4) Hoechst 和 PI 染色

Hoechst 和 PI 染色法检测 PC12 细胞凋亡。Hoechst 可与活细胞的细胞核结合, 而 PI (碘化丙啉) 可以与死细胞的细胞核结合。将它们铺在 12 孔板中, 药物处理 48 小时后, 用核染料 Hoechst 对细胞进行染色。简而言之, 将细胞用 PBS 洗 2 遍后, 并继续在培养箱中与 10mg/L 的 Hoechst 孵育 20 分钟。对 PI 染色, 在 4 $^{\circ}$ C 下与含有 PI (终浓度 1 μ g/mL) 工作溶液在室温下孵育 10 分钟。使用荧光显微镜 (Zeiss, Germany) 观察细胞并拍照, 结果见图 2 和图 3。蓝色荧光 (白底) 表示为活细胞, 红色荧光 (黑底) 表示为死细胞。

(5) 结果分析:

表 3 噻啉并二氮杂环庚酮类化合物抗抑郁活性的测定结果

化合物	细胞活力(%) ^a	化合物	细胞活力(%) ^a	化合物	细胞活力(%) ^a
(<i>±</i>)-I-1	88.7 $\pm$ 3.2	(<i>±</i>)-I-10	89.3 $\pm$ 5.1	(<i>±</i>)-I-22	78.3 $\pm$ 3.4
(<i>R</i>)-I-1	82.8 $\pm$ 2.5	(<i>R</i>)-I-10	77.0 $\pm$ 1.4	(<i>R</i>)-I-22	72.9 $\pm$ 2.5
(<i>S</i>)-I-1	89.3 $\pm$ 1.4	(<i>S</i>)-I-10	97.8 $\pm$ 3.4	(<i>S</i>)-I-22	84.1 $\pm$ 1.2
(<i>±</i>)-I-2	74.2 $\pm$ 2.9	(<i>±</i>)-I-11	95.6 $\pm$ 1.6	(<i>±</i>)-I-23	84.2 $\pm$ 3.4
(<i>R</i>)-I-2	71.2 $\pm$ 1.9	(<i>R</i>)-I-11	82.2 $\pm$ 2.2	(<i>R</i>)-I-23	78.9 $\pm$ 4.5
(<i>S</i>)-I-2	92.6 $\pm$ 4.8	(<i>S</i>)-I-11	98.5 $\pm$ 6.3	(<i>S</i>)-I-23	92.0 $\pm$ 3.7
(<i>±</i>)-I-4	82.6 $\pm$ 1.9	(<i>±</i>)-I-12	93.8 $\pm$ 1.3	(<i>S</i>)-I-27	85.6 $\pm$ 4.5
(<i>R</i>)-I-4	74.2 $\pm$ 1.8	(<i>R</i>)-I-12	87.4 $\pm$ 2.5	(<i>R</i>)-I-28	81.2 $\pm$ 2.4
(<i>S</i>)-I-4	95.3 $\pm$ 3.4	(<i>S</i>)-I-12	98.6 $\pm$ 3.1	(<i>R</i>)-I-29	74.9 $\pm$ 3.3
(<i>±</i>)-I-5	82.6 $\pm$ 2.3	(<i>±</i>)-I-13	84.2 $\pm$ 3.6	(<i>±</i>)-I-30	87.9 $\pm$ 5.2

(R)-I-5	78.8±3.1	(R)-I-13	81.9±4.5	(S)-I-31	84.4±3.2
(S)-I-5	89.4±2.9	(S)-I-13	95.7±3.3	(R)-I-32	88.6±5.6
(±)-I-7	86.9±2.1	(±)-I-14	83.9±2.8	(±)-I-33	75.7±3.0
(R)-I-7	71.6±2.8	(R)-I-14	73.2±3.2	(S)-I-34	89.2±4.1
(S)-I-7	90.0±1.4	(S)-I-14	88.1±4.7	(R)-I-35	88.3±6.2
(±)-I-8	85.6±4.3	(±)-I-17	83.5±2.6	(R)-I-36	79.4±4.5
(R)-I-8	82.0±2.0	(R)-I-17	71.3±4.3	(R)-I-37	86.5±3.4
(S)-I-8	88.6±1.7	(S)-I-17	96.9±2.7	(S)-I-38	69.6±5.3
(±)-I-9	92.8±3.2	(±)-I-18	88.4±5.0		63.8±2.3
(R)-I-9	85.4±2.9	(R)-I-18	75.2±4.4		
(S)-I-9	98.5±4.2	(S)-I-18	90.0±0.8		65.4±1.2
CORT ^b	60.5±3.6	氟西汀 ^c	76.8±6.4		

备注：a 采用浓度为 0.625uM，数值为三次独立实验的平均值；b 为皮质酮；c 为阳性对照药。

本发明采用 MTT 法测定了不同药物浓度(20uM、10uM、5uM、2.5uM、1.25uM 和 0.625uM)在不同时间(12h、24h 和 48h)时的细胞存活率，结果见图 2。其中，正常细胞作为空白对照(Control)，皮质酮处理组(CORT)为对照组，DMSO+control 为溶剂对照组。图 2A 为培养 12h 后不同浓度药物作用的结果；图 2B 为药物浓度为 0.625uM 时不同培养时间下作用的结果。由图可见，皮质酮导致 PC12 细胞存活率降低至 60%左右，而添加本发明化合物(S)-I-11 和阳性药物氟西汀均可有效降低 CORT 导致细胞的死亡率，且本发明化合物作用效果相对于阳性药物氟西汀更显著，趋向于正常细胞。此外，由图 2B 可见，阳性药物氟西汀需要 48h 才发挥其作用，而本发明化合物(S)-I-11 在 12h 就显示了优异的作用效果(图 2A 和图 2B)。

Hoechst 和 PI 法结果表明，皮质酮导致 PC12 细胞死亡，从而表现为蓝色荧光数减少和红色荧光数增加，而化合物(S)-I-11 与氟西汀作用相似可减少细胞的死亡，表现为可使蓝色荧光数增加并且使红色荧光数减少(图 2C 和图 2D，采用的浓度为 1.0uM)。

抑郁症发病机制与 HPA 轴亢进、突触重塑和炎症有关。其中，GR、cofilin-1 和 NF-κB 在抑郁症发病中起着关键作用。结果表明，实施例化合物(S)-I-17 和(R)-I-9 表现出与氟西汀相同的作用，可促进抑郁时 GR 的表达，抑制 cofilin-1 和 NF-κB 蛋白的过度表达(图 3A 和图 3B)；而且化合物(S)-I-17 和(R)-I-9 可逆转皮质酮导致的 PC12 细胞的大量凋亡(图 3C 和图 3D)。这些结果进一步证明了化合物(S)-I-17 和(R)-I-9 在体外具有良好的抗抑郁活性。

此外由图 4 可见，化合物(S)-I-10 结构蓝色荧光数量高于(R)-I-9，红色荧光数量低于(R)-I-9(图 4A)；并且与(R)-I-9 相比，(S)-I-9 可更好地增加 PC12 存活率(图 4B)。(S)-I-14 和(S)-I-13 与其对应的消旋体比可更好地增加存活率(图 4C 和图 4D)。这些结果表明，(S)-构型化合物嘧啶并氮杂酮类化合物比(R)-构型及其对应的外消旋体可能具有更好的抗抑郁作用。

结合表 3 及附图表明，本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮化合物具有较好的抗抑郁作用，甚至部分化合物抗抑郁活性优于阳性对照药氟西汀的效果；并且本发明中引入烯丙基片段

的化合物抗抑郁活性明显优于不含烯丙基片段的化合物。

实施例 6：嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的小鼠抑郁模型实验

采用利血平 0.4mg/kg 腹腔注射小鼠 14 天诱导慢性抑郁模型。采用悬尾实验 (TST)、强迫游泳实验 (FST)、糖水偏好实验 (SWP) 和开放旷场实验 (OFT) 来作为抑郁程度的评判标准。慢性抑郁模型建立后，以氟西汀 (Fluoxetine) 为阳性对照药，采用本发明的化合物治疗 14 天，确定本发明化合物的抗抑郁效果；采用单次给药探究化合物的起效时间。

实验步骤

悬尾实验 (TST)：用胶带固定小鼠尾部末端约 1cm 处，将其悬挂。用摄像机记录小鼠 6min 内的活动情况，统计分析后 4min 内小鼠不动时间。

强迫游泳实验 (FST)：将小鼠单独置于水深 15cm 的玻璃缸内 (高 20cm，直径 14cm)，水温 (25 ± 1) °C，游泳 6min，观察记录后 4min 内小鼠在水中累计不动时间。

糖水偏好实验 (SWP)：啮齿类动物天生对甜食有强烈的喜好，给小鼠提供可自由选择蔗糖溶液和普通水的两个饮水装置时，计算 24h 糖水消耗。糖水偏好指数 % = 糖水消耗量 / (糖水消耗量 + 纯水消耗量) × 100%。

开放旷场实验 (OFT)：实验在安静的环境下进行。将动物放入 40×40cm 的箱内底面中心，视频行为分析系统观察和记录受试小鼠在旷场试验箱内 15min 活动情况。

图 5 为本发明化合物对利血平诱导的小鼠抑郁模型实验。其中，A 为小鼠悬尾实验；B 为小鼠强迫游泳实验；C 为小鼠糖水偏好实验；D 为小鼠开放旷场实验；E 为单次给药的小鼠悬尾实验；F 为单次给药的小鼠强迫游泳实验。

其中，以正常无抑郁症小鼠为空白对比 (control)，抑郁症无给药小鼠为对照组 (图 5A-图 5D 中表述为“-”；图 5E 和图 5F 中表述为“depression”)。

结果表明：相比于患病对照组，本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物可显著降低抑郁小鼠悬尾的不动时间 (图 5A) 和强迫游泳的不动时间 (图 5B)，并恢复小鼠对糖的喜好 (图 5C)，增加小鼠在中央区的移动距离 (图 5D)，从而趋向于正常小鼠，与阳性药物氟西汀的影响趋势一致，且效果比阳性药物氟西汀的更显著，表明本发明化合物较阳性药物氟西汀具有更优异的抗抑郁效果。

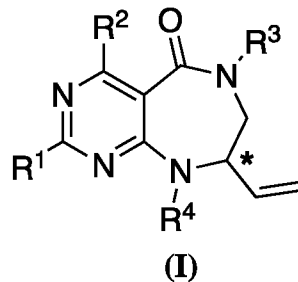
再，由图 5E 和图 5F 可见，本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物在给药 24h 后即可产生明显的抗抑郁作用，使小鼠行为趋向于正常小鼠 (图 5E)，明显优于氟西汀的起效时间；且效果可持续 144h (图 5F)，表明本发明化合物的抗抑郁作用药效迅速且持久。

综合以上结果表明：本发明的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物具有优异、快速起效的抗抑郁作用且药效持久。

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、一种手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于结构式如式(I)所示，其中，用*标注的碳原子为手性碳原子，其构型为*R*、*S*或*R/S*，所述嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物为左旋体、右旋体或消旋体；



其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、卤素原子、羟基、羧基、氰基、硝基、C1-C20的直链或支链烷基、C1-C20的氟代烷基、C2-C20的烯基、C2-C20的炔基、C1-C20的炔氧基、C3-C20的环烷基、C1-C20的酰胺基、C2-C20的酮羰基、C1-C20的磺酰基、C1-C9的烷基硅基、苯基硅基、氨基、C1-C20的*N*-烷基取代胺基、C1-C20的*N,N*-二烷基取代胺基、取代或未取代的C3-C20的含N、O和S中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、取代或未取代的芳基亚甲基、取代或未取代的芳基；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、C1-C20的直链或支链烷基、C3-C20的环烷基、C3-C20的环烷基亚甲基、C3-C20的烯丙基、C3-C20的炔丙基、C1-C20的酰基、C1-C20的磺酰基、取代或未取代的C3-C20的含N、O和S中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、取代或未取代的杂环基亚甲基或杂环芳基亚甲基、取代或未取代C1-C20的炔氧羰基、取代或未取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代芳基亚甲基。

2、根据权利要求1所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于： R^1 、 R^2 中，所述C1-C20的直链或支链烷基、C1-C20的氟代烷基、C2-C20的烯基、C2-C20的炔基、C1-C20的炔氧基、C3-C20的环烷基、C1-C20的酰胺基、C2-C20的酮羰基、C1-C20的磺酰基、C1-C9的烷基硅基、苯基硅基、氨基、C1-C20的*N*-烷基取代胺基、C1-C20的*N,N*-二烷基取代胺基中的一个或一个以上氢原子被氟原子、氯原子、溴原子、氧原子、烯基、炔基、芳基、羟基、氨基、羰基、羧基、酯基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、硝基取代；

R^3 、 R^4 中，所述C1-C20的直链或支链烷基、C3-C20的环烷基、C3-C20的环烷基亚甲基、C3-C20的烯丙基、C3-C20的炔丙基、C1-C20的酰基、C1-C20的磺酰基中的一个或一个以上氢原子被氟原子、氯原子、溴原子、氧原子、烯基、炔基、芳基、羟基、氨基、羰基、羧基、酯基、氰基、甲基、乙基、甲氧基、硝基取代。

3、根据权利要求1所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式(I)；

其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、羧基、氰基、硝基、甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、苄基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、苄氧基、氨基、C1-C20 的酰胺基、三甲基硅基、三乙基硅基、三苯基硅基、C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、C1-C20 的 *N*-烷基取代胺基、C1-C20 的 *N,N*-二烷基取代胺基、C2-C20 的酮羰基、C1-C20 的磺酰基、取代或未取代的芳基；所述取代的芳基中的取代基为 C1-C20 的烷基、卤素或 C1-C20 的烃氧基中的一种或一种以上的组合；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、C1-C20 的直链或支链烷基、C3-C20 的环烷基、C3-C20 的环烷基亚甲基、C3-C20 的含 N、O 和 S 中的一种或一种以上的杂环基或杂环芳基、杂环基亚甲基或杂环芳基亚甲基、烯丙基、炔丙基、乙酰基、苯甲酰基、C1-C20 的磺酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基亚甲基、取代或未取代的苯磺酰基；其中，上述取代的取代基分别独立选自氢、C1-C20 的烷基、C1-C20 的氟代烷基、卤素、硝基或 C1-C20 的烃氧基中的一种或一种以上的组合。

4、根据权利要求 1 所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式 (I)：

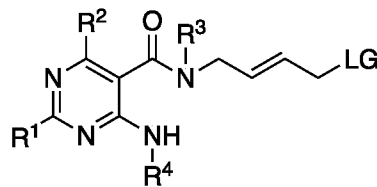
其中， R^1 、 R^2 分别独立选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、羟基、羧基、氰基、环戊基、环己基、氨基、甲胺基、乙胺基、二乙基胺基、二异丙基胺基、三甲基硅基、三乙基硅基、三苯基硅基、乙酰胺基、乙酰基、三氟乙酰基、苯基、苯胺基、苯甲酰基、3,4,5-三甲氧基苯基、苄基、4-二甲氨基苄基、苄氧基、甲磺酰基、苯磺酰基、萘基、吗啉基、吡咯基、四氢吡咯基、1-哌嗪基、1-甲基哌嗪基、吡啶基、4-甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、呋喃基、哌啶基、4-羟甲基-3,5-二甲基哌啶基、噻吩基、噻唑基。

5、根据权利要求 1 所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于结构式为具有嘧啶并二氮杂环庚酮骨架结构的式 (I)：

其中， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环己基、环戊基甲基、烯丙基、炔丙基、羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、三氯乙氧甲酰基、苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、9-亚苄基甲氧甲酰基、3-氟-4-(烯丙基酰胺基)苯基、磺酰基、甲苯磺酰基、苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲基)苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、苄基、对氟苄基、4-二甲氨基苄基、4-甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、4-(三氟甲基)苄基、3,5-双(三氟甲基)苄基、嘧啶基、4-氟嘧啶基甲基、4-氯嘧啶基甲基、吡咯并嘧啶基、吗啉基、吡啶基、3-甲基吡啶基、吡啶基甲基、吡嗪基、4-三氟甲基吡嗪基、哌嗪基、3-甲基哌嗪基、哌啶基、哌啶基甲基。

6、一种权利要求 1-5 任一项所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物的制备方法，其特征在于具体为以嘧啶类烯丙基化合物中间体为原料，以铱化合物与亚膦酰胺配体作用生成的铱配合物作为催化剂，在碱的作用下，反应得到所述手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物。

7、根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于：所述嘧啶类烯丙基化合物中间体的结构式如式 (S) 所示，



(S)

其中, LG 是离去基团, 为羟基、氯、溴、 $\text{--O--}\overset{\text{M}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--R}^5$ 或 $\text{--O--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{P}}}\text{--(OR}^6\text{)}_2$;

M 为 NH 或 O; R^5 为卤素取代或未取代的 C1-C20 的烷基、卤素取代或未取代的 C1-C20 的炔氧基; R^6 为 C1-C20 的烷基、取代或未取代的芳基。

8、根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于: 所述嘧啶类烯丙基化合物中间体, 由包括以下步骤方法制备得到: 2,4-二氯-6-取代-嘧啶-5-羧酸甲酯类化合物和胺类化合物反应生成 2-氯-4-取代氨基-6-取代-嘧啶-5-羧酸甲酯类化合物, 通过常规的亲核取代反应或偶联反应引入基团 R^1 , 然后水解生成羧基类化合物, 进而与 $\text{R}^3\text{HN--CH}_2\text{--CH=CH}_2\text{--LG}$ 反应得到式 S 化合物。

9、根据权利要求 5 所述的制备方法, 其特征在于具体包括以下步骤:

(1) 以 2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯类化合物 **1** 和胺类化合物 **2** 为起始原料, *N,N*-二异丙基乙胺为碱, 经亲核取代反应得到化合物 **3**;

(2) 化合物 **3** 与硼酸化合物、胺类化合物或醇钠类化合物, 在无水溶剂中和碱存在条件下, 经常规的偶联反应或亲核取代反应, 得到多种不同取代的化合物 **4**;

(3) 化合物 **4** 在水中, 在碱存在下, 发生水解反应得到化合物 **5**;

(4) 化合物 **5** 在 1-羟基苯并三唑和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐作用下, 与化合物 **6** 缩合, 得到嘧啶类烯丙基化合物中间体, 作为下一步烯丙基胺化催化反应的底物;

(5) 在有机碱或无机碱存在的条件下、铱化合物和亚磷酰胺配体形成的金属铱配合物, 在有机溶剂中催化底物发生分子内的烯丙基胺化反应得到式 (I) 所示的化合物。

10、权利要求 1-5 任一项所述的手性或消旋的嘧啶并二氮杂环庚酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗抑郁症的药物或其先导化合物中的应用。

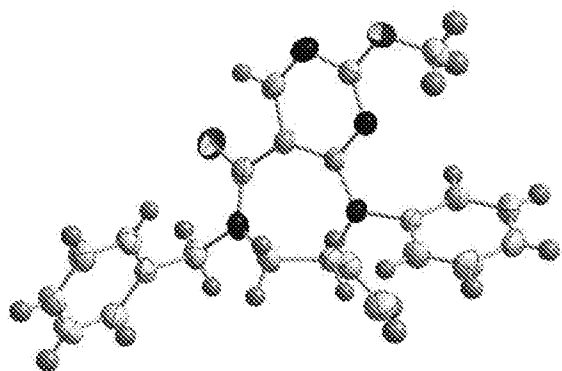


图 1

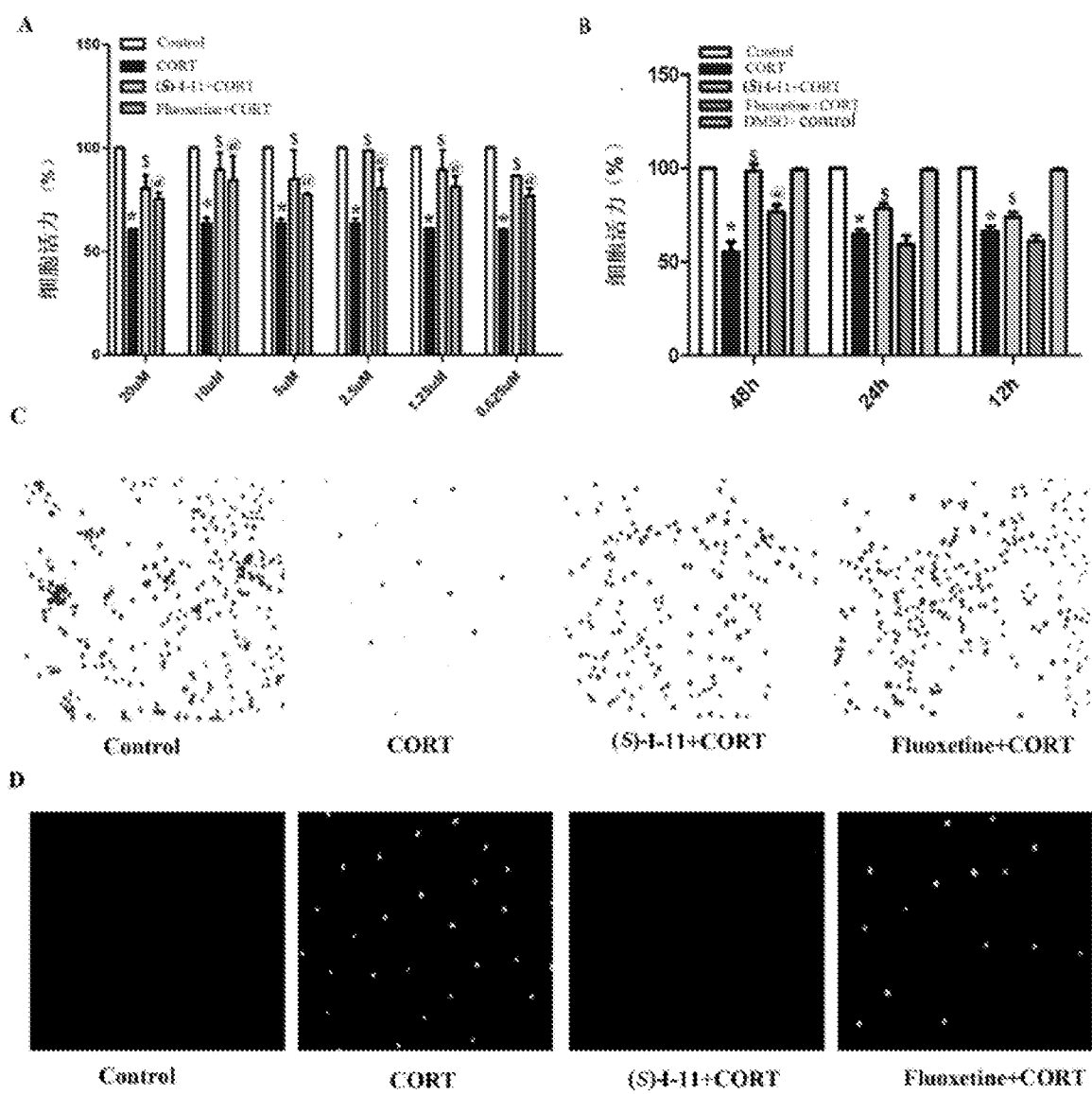


图 2

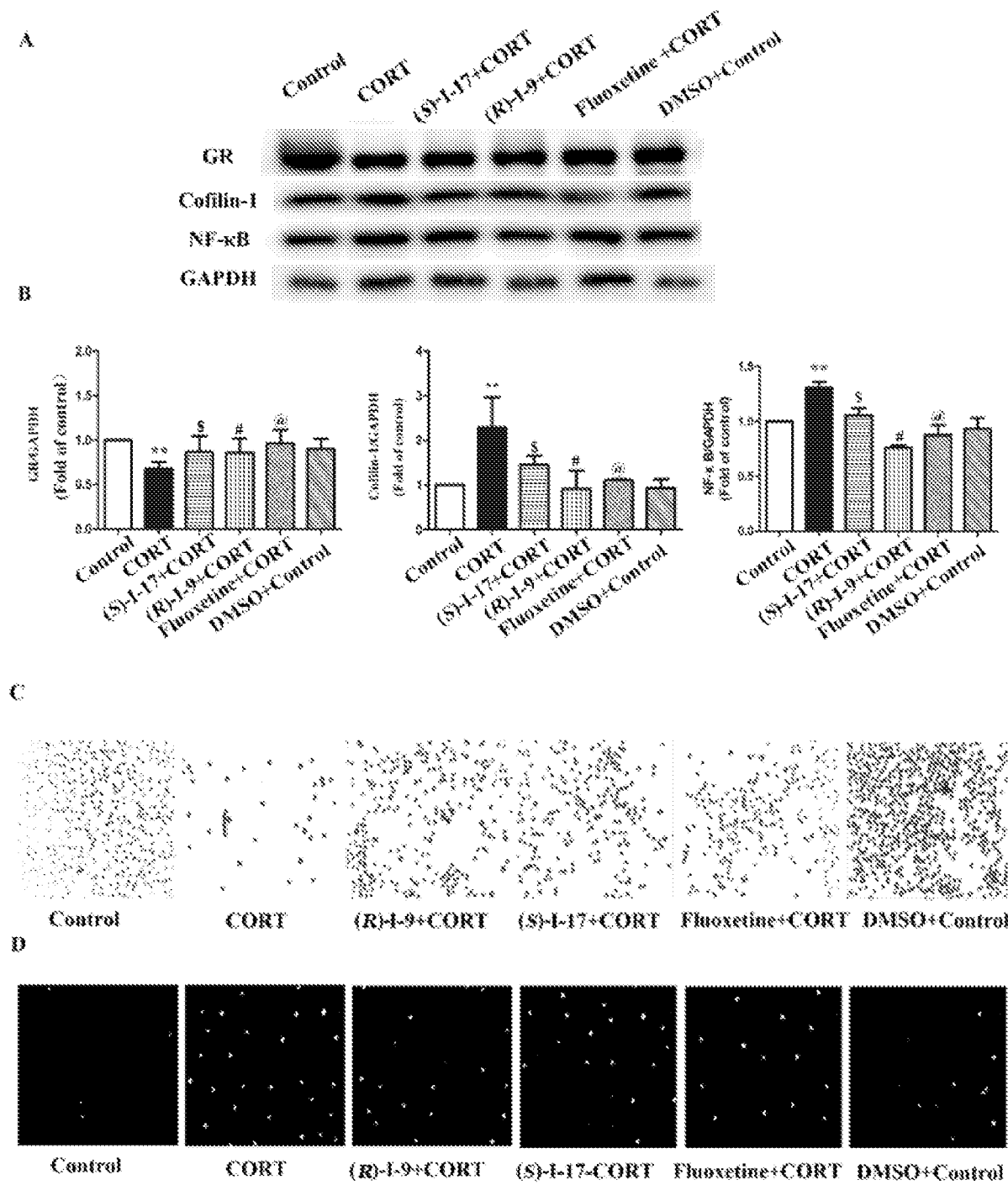


图 3

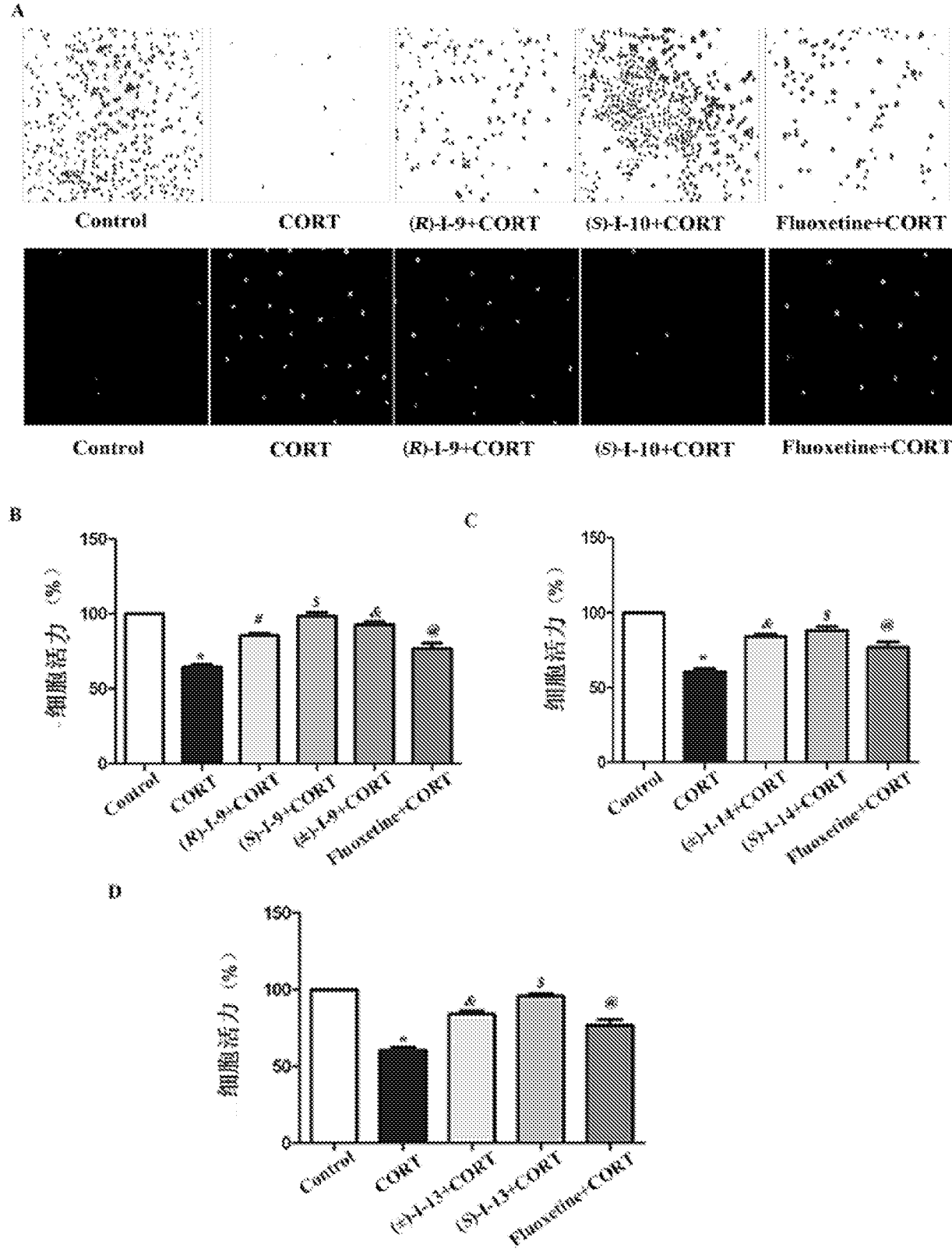


图 4

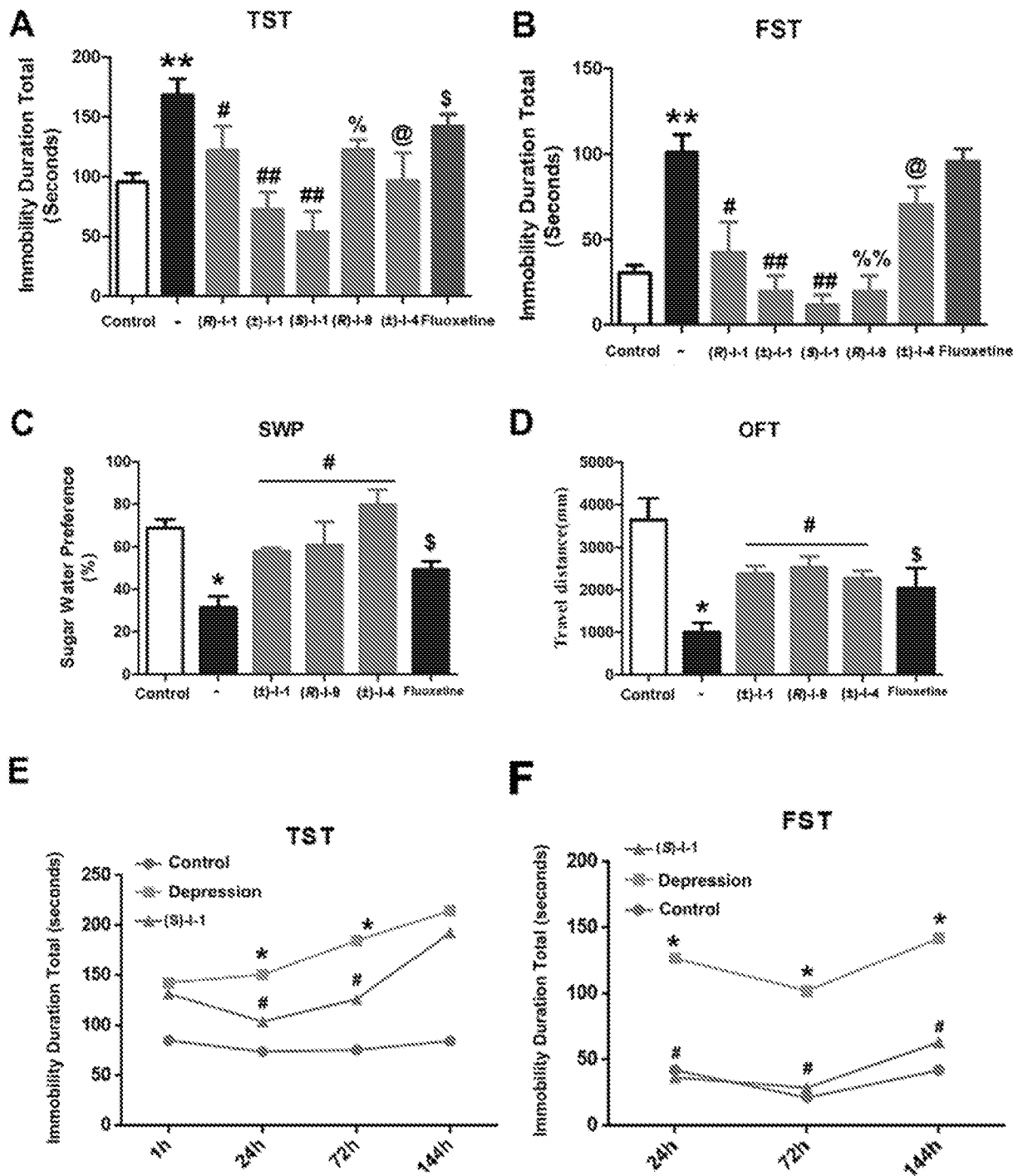


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/092681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5513(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/-,A61K31/-,A61P25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, DWPI, STN(Reg, Caplus): 氧代, 嘧啶, 二氮杂, 环庚酮, 氮杂环庚酮, 吡啶, bicyclic aza, pyridodiazepin +, diazepamone, 对权利要求1结构式进行检索, search conducted for the structural formula of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020089478 A1 (ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.) 07 May 2020 (2020-05-07) claims 1-20, and embodiments 1-15	1-10
A	CN 108358893 A (ANHUI WEISHIYANG INFORMATION TECHNOLOGY CO., LTD.) 03 August 2018 (2018-08-03) entire document	1-10
A	WO 2010132015 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 18 November 2010 (2010-11-18) claims 1-28, and embodiment 25	1-10
A	WO 03080619 A1 (KYORIN SEIYAKU KK et al.) 02 October 2003 (2003-10-02) claims 1-15	1-10
A	WO 8601798 A1 (MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 27 March 1986 (1986-03-27) claims 1-3	1-10
A	WO 2010106249 A1 (SERVIER LAB et al.) 23 September 2010 (2010-09-23) entire document	1-10
A	WO 2005085210 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO. et al.) 15 September 2005 (2005-09-15) claims 1-20	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 July 2022

Date of mailing of the international search report

08 August 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/092681

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1656098 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 August 2005 (2005-08-17) entire document	1-10
PX	JIANG Xiaoding et al. "Enantioselective Construction of Pyrimidine-Fused Diazepinone Derivatives Bearing a Tertiary Stereogenic Center Enabled by Iridium-Catalysed Intramolecular Allylic Substitution" <i>ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS</i> , Vol. vol. 363, 08 June 2021 (2021-06-08), pp. 3227-3232	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/092681

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020089478	A1	07 May 2020	JP	2022506378	A	17 January 2022
				US	2021395254	A1	23 December 2021
				CN	113166147	A	23 July 2021
				EP	3873902	A1	08 September 2021
CN	108358893	A	03 August 2018	None			
WO	2010132015	A1	18 November 2010	AR	076760	A1	06 July 2011
				US	2010292210	A1	18 November 2010
				UY	32622	A	31 December 2010
				TW	201043635	A	16 December 2010
WO	03080619	A1	02 October 2003	AT	370140	T	15 September 2007
				NO	20044331	L	25 October 2004
				NZ	535183	A	31 March 2006
				EP	1496059	A1	12 January 2005
				JP	WO2003080619	A1	21 July 2005
				CA	2479277	A1	02 October 2003
				BR	0308844	A	04 January 2005
				DE	60315626	D1	27 September 2007
				US	2005159409	A1	21 July 2005
				DK	1496059	T3	03 December 2007
				MX	PA04009300	A	25 January 2005
				PT	1496059	E	29 October 2007
				AU	2003221205	A1	08 October 2003
				KR	20040093182	A	04 November 2004
				CN	1656098	A	17 August 2005
WO	8601798	A1	27 March 1986	DE	3582584	D1	23 May 1991
				JP	S6165873	A	04 April 1986
				EP	0192783	A1	03 September 1986
				US	4742165	A	03 May 1988
WO	2010106249	A1	23 September 2010	AR	075892	A1	04 May 2011
				PT	2246339	E	01 August 2011
				MY	154001	A	30 April 2015
				CN	102361860	A	22 February 2012
				CO	6361956	A2	20 January 2012
				HN	2011002458	A	19 May 2014
				AP	2011005935	A0	31 October 2011
				MA	33131	B1	01 March 2012
				SI	2246339	T1	30 September 2011
				ES	2368691	T3	21 November 2011
				AT	513822	T	15 July 2011
				EA	201101334	A1	30 April 2012
				NZ	595082	A	20 December 2013
				CR	20110484	A	24 October 2011
				AP	201105935	D0	31 October 2011
				MX	2011009638	A	28 September 2011
				PL	2246339	T3	30 November 2011
				ZA	201001905	B	24 November 2010
				IL	215016	D0	30 November 2011
				CU	20110169	A7	15 February 2012
				DK	2246339	T3	10 October 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/092681

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				UY 32475 A	30 September 2010
				IN 7020DELNP2011 A	16 November 2012
				AU 2010200815 A1	07 October 2010
				FR 2943342 A1	24 September 2010
				JP 2012520858 A	10 September 2012
				EP 2246339 A1	03 November 2010
				EC SP11011340 A	31 October 2011
				JO 2780 B1	15 March 2014
				HK 1167404 A1	30 November 2012
				UA 100477 C2	25 December 2012
				CY 1111807 T1	07 October 2015
				TN 2011000469 A1	27 March 2013
				CA 2696705 A1	20 September 2010
				RS 51919 B	29 February 2012
				HR P20110626 T1	31 October 2011
				TW 201036615 A	16 October 2010
				KR 20110128209 A	28 November 2011
				US 2010240635 A1	23 September 2010
				PE 20120113 A1	24 February 2012
				SG 174274 A1	28 October 2011
				BR PI1009200 A2	13 June 2017
				NI 201100169 A	11 January 2012
				CL 2011002287 A1	03 February 2012
WO	2005085210	A1	15 September 2005	EP 1724264 A1	22 November 2006
				US 2007197510 A1	23 August 2007
				JP WO2005085210 A1	17 January 2008
CN	1656098	A	17 August 2005	AT 370140 T	15 September 2007
				NO 20044331 L	25 October 2004
				NZ 535183 A	31 March 2006
				EP 1496059 A1	12 January 2005
				JP WO2003080619 A1	21 July 2005
				CA 2479277 A1	02 October 2003
				BR 0308844 A	04 January 2005
				DE 60315626 D1	27 September 2007
				US 2005159409 A1	21 July 2005
				DK 1496059 T3	03 December 2007
				WO 03080619 A1	02 October 2003
				MX PA04009300 A	25 January 2005
				PT 1496059 E	29 October 2007
				AU 2003221205 A1	08 October 2003
				KR 20040093182 A	04 November 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/092681

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5513(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D487/-, A61K31/-, A61P25/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, VEN, DWPI, STN(Reg, Caplus):氧代, 嘧啶, 二氮杂, 环庚酮, 氮杂环庚酮, 吡啶, bicyclic aza, pyrido-diazepin+, diazepinone, 对权利要求1结构式进行检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2020089478 A1 (ESTEVE PHARMACEUTICALS SA) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 权利要求1-20, 实施例1-15	1-10
A	CN 108358893 A (安徽唯诗杨信息科技有限公司) 2018年8月3日 (2018 - 08 - 03) 全文	1-10
A	WO 2010132015 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2010年11月18日 (2010 - 11 - 18) 权利要求1-28, 实施例25	1-10
A	WO 03080619 A1 (KYORIN SEIYAKU KK等) 2003年10月2日 (2003 - 10 - 02) 权利要求1-15	1-10
A	WO 8601798 A1 (MITSUI PETROCHEMICAL IND) 1986年3月27日 (1986 - 03 - 27) 权利要求1-3	1-10
A	WO 2010106249 A1 (SERVIER LAB等) 2010年9月23日 (2010 - 09 - 23) 全文	1-10
A	WO 2005085210 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO等) 2005年9月15日 (2005 - 09 - 15) 权利要求1-20	1-10
A	CN 1656098 A (杏林制药株式会社) 2005年8月17日 (2005 - 08 - 17) 全文	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年7月4日

国际检索报告邮寄日期

2022年8月8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘芳

电话号码 (86-10)62086357

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	JIANG Xiaoding等. "Enantioselective Construction of Pyrimidine-Fused Diazepinone Derivatives Bearing a Tertiary Stereogenic Center Enabled by Iridium-Catalysed Intramolecular Allylic Substitution" Adv. Synth. Catal., 第363卷, 2021年6月8日 (2021 - 06 - 08), 第3227-3232页	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/092681

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020089478	A1	2020年5月7日	JP	2022506378	A	2022年1月17日
				US	2021395254	A1	2021年12月23日
				CN	113166147	A	2021年7月23日
				EP	3873902	A1	2021年9月8日
CN	108358893	A	2018年8月3日	无			
WO	2010132015	A1	2010年11月18日	AR	076760	A1	2011年7月6日
				US	2010292210	A1	2010年11月18日
				UY	32622	A	2010年12月31日
				TW	201043635	A	2010年12月16日
WO	03080619	A1	2003年10月2日	AT	370140	T	2007年9月15日
				NO	20044331	L	2004年10月25日
				NZ	535183	A	2006年3月31日
				EP	1496059	A1	2005年1月12日
				JP	W02003080619	A1	2005年7月21日
				CA	2479277	A1	2003年10月2日
				BR	0308844	A	2005年1月4日
				DE	60315626	D1	2007年9月27日
				US	2005159409	A1	2005年7月21日
				DK	1496059	T3	2007年12月3日
				MX	PA04009300	A	2005年1月25日
				PT	1496059	E	2007年10月29日
				AU	2003221205	A1	2003年10月8日
				KR	20040093182	A	2004年11月4日
				CN	1656098	A	2005年8月17日
WO	8601798	A1	1986年3月27日	DE	3582584	D1	1991年5月23日
				JP	S6165873	A	1986年4月4日
				EP	0192783	A1	1986年9月3日
				US	4742165	A	1988年5月3日
WO	2010106249	A1	2010年9月23日	AR	075892	A1	2011年5月4日
				PT	2246339	E	2011年8月1日
				MY	154001	A	2015年4月30日
				CN	102361860	A	2012年2月22日
				CO	6361956	A2	2012年1月20日
				HN	2011002458	A	2014年5月19日
				AP	2011005935	A0	2011年10月31日
				MA	33131	B1	2012年3月1日
				SI	2246339	T1	2011年9月30日
				ES	2368691	T3	2011年11月21日
				AT	513822	T	2011年7月15日
				EA	201101334	A1	2012年4月30日
				NZ	595082	A	2013年12月20日
				CR	20110484	A	2011年10月24日
				AP	201105935	D0	2011年10月31日
				MX	2011009638	A	2011年9月28日
				PL	2246339	T3	2011年11月30日
				ZA	201001905	B	2010年11月24日
				IL	215016	D0	2011年11月30日
				CU	20110169	A7	2012年2月15日
				DK	2246339	T3	2011年10月10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/092681

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
				UY	32475	A	2010年9月30日
				IN	7020DELNP2011	A	2012年11月16日
				AU	2010200815	A1	2010年10月7日
				FR	2943342	A1	2010年9月24日
				JP	2012520858	A	2012年9月10日
				EP	2246339	A1	2010年11月3日
				EC	SP11011340	A	2011年10月31日
				JO	2780	B1	2014年3月15日
				HK	1167404	A1	2012年11月30日
				UA	100477	C2	2012年12月25日
				CY	1111807	T1	2015年10月7日
				TN	2011000469	A1	2013年3月27日
				CA	2696705	A1	2010年9月20日
				RS	51919	B	2012年2月29日
				HR	P20110626	T1	2011年10月31日
				TW	201036615	A	2010年10月16日
				KR	20110128209	A	2011年11月28日
				US	2010240635	A1	2010年9月23日
				PE	20120113	A1	2012年2月24日
				SG	174274	A1	2011年10月28日
				BR	PI1009200	A2	2017年6月13日
				NI	201100169	A	2012年1月11日
				CL	2011002287	A1	2012年2月3日
WO	2005085210	A1	2005年9月15日	EP	1724264	A1	2006年11月22日
				US	2007197510	A1	2007年8月23日
				JP	W02005085210	A1	2008年1月17日
CN	1656098	A	2005年8月17日	AT	370140	T	2007年9月15日
				NO	20044331	L	2004年10月25日
				NZ	535183	A	2006年3月31日
				EP	1496059	A1	2005年1月12日
				JP	W02003080619	A1	2005年7月21日
				CA	2479277	A1	2003年10月2日
				BR	0308844	A	2005年1月4日
				DE	60315626	D1	2007年9月27日
				US	2005159409	A1	2005年7月21日
				DK	1496059	T3	2007年12月3日
				WO	03080619	A1	2003年10月2日
				MX	PA04009300	A	2005年1月25日
				PT	1496059	E	2007年10月29日
				AU	2003221205	A1	2003年10月8日
				KR	20040093182	A	2004年11月4日