

# (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  
2021年2月18日 (18.02.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/027792 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 455/06* (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)  
*A61K 31/473* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/108314

(22) 国际申请日: 2020年8月11日 (11.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910739845.5 2019年8月12日 (12.08.2019) CN  
2019111094084.9 2019年11月11日 (11.11.2019) CN

(71) 申请人: 山东绿叶制药有限公司 (SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省烟台市高新区创业路15号知识产权部李菊, Shandong 264670 (CN)。

(72) 发明人: 田京伟(TIAN, Jingwei); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心田京伟, Shandong 264670 (CN)。张睿(ZHANG, Rui); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心张睿, Shandong 264670 (CN)。叶亮(YE, Liang); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心叶亮, Shandong 264670 (CN)。于大伟(YU, Dawei); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心于大伟, Shandong 264670 (CN)。杜广营(DU, Guangying); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心杜广营, Shandong 264670 (CN)。刘宗亮(LIU, Zongliang); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心刘宗亮, Shandong 264670 (CN)。邹方霞(ZOU, Fangxia); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心邹方霞, Shandong 264670 (CN)。崔博(CUI, Bo); 中国山东省烟台市高新区科技大道39号研发中心崔博, Shandong 264670 (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, IR, IS, IT, 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。

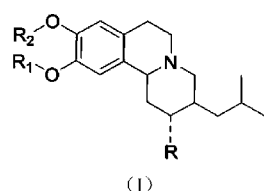
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: VMAT2 INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: VMAT2抑制剂及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention relates to a class of compounds that serve as VMAT2 inhibitors, and relates in particular to a compound represented by formula (I), or a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a preparation method therefor, as well as an application thereof in the preparation of a medicament for treating diseases related to VMAT2. (I)

(57) 摘要: 本发明涉及一类作为VMAT2抑制剂的化合物, 具体涉及式(I)所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐及其制备方法, 以及在制备治疗与VMAT2相关疾病的药物的应用。(I)



WO 2021/027792 A1

## VMAT2 抑制剂及其制备方法和应用

### 技术领域

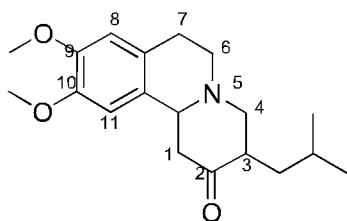
本发明涉及一类作为 VMAT2 抑制剂的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，及其在与 VMAT2 相关疾病领域的应用。

### 背景技术

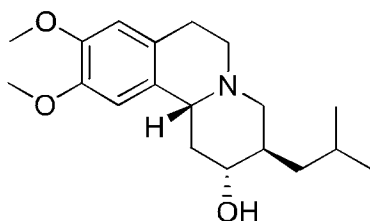
迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia, TD) 又称迟发性多动症, 是1964 年由Faurbye 首先提出的一种疾病。该病多见于大剂量长期服用抗精神病药物的患者, 临床主要特点为不自主、有节律的重复刻板式运动, 常累及下颌、嘴唇及舌等; 其他药物也可引起迟发性运动障碍, 例如帕金森药物 (左旋多巴) 等。

囊泡单胺转运体2 (VMAT2) 是位于突触前膜内囊泡膜上的转运蛋白, 其功能是将胞浆中单胺递质如多巴胺 (DA) 或5-羟色胺再摄取进入囊泡内, 避免单胺类递质在胞浆内被代谢。VMAT2抑制剂可以拮抗VMAT2的再摄取功能, 使多巴胺不能被VMAT2再摄取进囊泡, 而被胞浆内的酶代谢掉, 致突触间隙的多巴胺释放减少, 进而实现治疗迟发性运动障碍的目的。

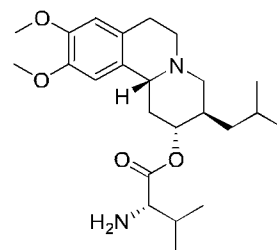
丁苯那嗪 (TBZ, 别名丁苯喹嗪) 是第一个上市的VMAT2选择性抑制剂, 体内的代谢产物反式 (2,3) -二氢丁苯那嗪 (DHTBZ) 同样具备VMAT2选择性抑制活性。2017年4月, FDA 批准缙苯那嗪 (valbenazine, 即VBZ) 用于成人迟发性运动障碍的治疗, 缙苯那嗪由丁苯那嗪的代谢物DHTBZ酯化而成, 较丁苯那嗪的半衰期长, 无需频繁给药, 其疗效明确, 安全性和耐受性良好。



TBZ



DHTBZ

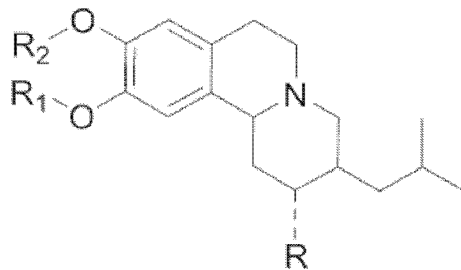


VBZ

丁苯那嗪存在半衰期短, 需多次给药的问题, 并且丁苯那嗪代谢产物种类多, 引起的不良反应严重, 有抑郁和自杀倾向的黑框不良反应警告。迟发性运动障碍的发病人群较多, 但上市药物较少, 因此, 该领域仍然需要活性更好的VMAT2抑制剂, 以满足广泛的临床需求。

### 发明内容

本发明基于现有技术中存在的问题, 提供了式 (I) 所示化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐。



式 (I)

其中,

“---”选自: 单键或双键;

“---”为单键时, R 选自 OH、H 或  ;

“---”为双键时, R 为 O;

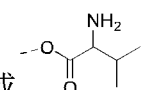
R<sub>1</sub> 选自氢、甲基或乙基;

R<sub>2</sub> 选自未被取代或者被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基、3~6 元杂环烷基-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>1-6</sub> 杂烷基;

R<sub>3</sub> 选自 F、Cl、Br、OH、SH 或 NH<sub>2</sub>。

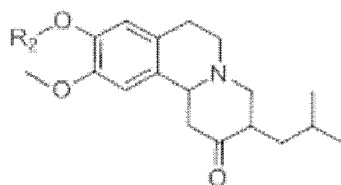
本发明的一些方案中, 式 (I) 化合物的 R<sub>2</sub> 选自未被取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基, 或者被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基; 优选未被取代或被 2-3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-5</sub> 烷基; R<sub>3</sub> 为 F, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 式 (I) 化合物的 R<sub>2</sub> 选自乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基; 优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 式 (I) 化合物的 R<sub>1</sub> 为甲基; “---”为单键, R 选自 OH 或 , 或“---”为双键, R 为 O; 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 式 (I) 化合物所述 3~6 元杂环烷基或 C<sub>1-6</sub> 杂烷基中的杂原子为 O、S 或 N; 杂原子的数目为 1-6 个, 优选为 1 个 O; 所述 C<sub>1-6</sub> 杂烷基的 C 原子数为 2-6 或 3-6 或 2-5 或 3-5 或 4-6 或 4-5 个。

本发明还提供了式 (II) 所示结构的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐。



(II)

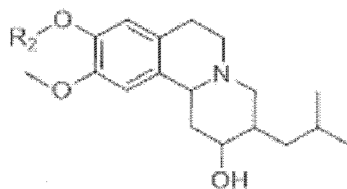
R<sub>2</sub> 选自未被取代或者被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基; R<sub>3</sub> 选自 F、Cl、Br、OH、NH<sub>2</sub>。

本发明的一些方案中，式 (II) 化合物的  $R_2$  选自未被取代的  $C_{2-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基，或者被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-10}$  烷基；优选为未被取代或被 2-3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-5}$  烷基； $R_3$  为 F。

本发明的一些方案中，式 (II) 化合物的  $R_2$  选自乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

本发明的一些方案中，式 (II) 化合物所述  $C_{1-6}$  杂烷基中的杂原子为 O、S 或 N；杂原子的数目为 1-6 个，优选为 1 个 O。

本发明还提供了式 (III) 所示结构的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



式 (III)

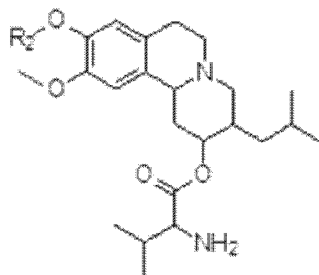
$R_2$  选自未被取代或者被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-6}$  杂烷基； $R_3$  选自 F、Cl、Br、OH、 $NH_2$ 。

本发明的一些方案中，式 (III) 化合物的  $R_2$  选自未被取代的  $C_{2-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基，或者被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-10}$  烷基；优选为未被取代或被 2-3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-5}$  烷基； $R_3$  为 F。

本发明的一些方案中，式 (III) 化合物的  $R_2$  选自乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

本发明的一些方案中，式 (III) 化合物所述  $C_{1-6}$  杂烷基中的杂原子为 O、S 或 N；杂原子的数目为 1-6 个，优选为 1 个 O。

本发明提供了式 (IV) 所示结构的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，



式 (IV)

$R_2$  选自未被取代或者被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{1-6}$  杂烷基； $R_3$  选自 F、Cl、Br、OH、 $NH_2$ 。

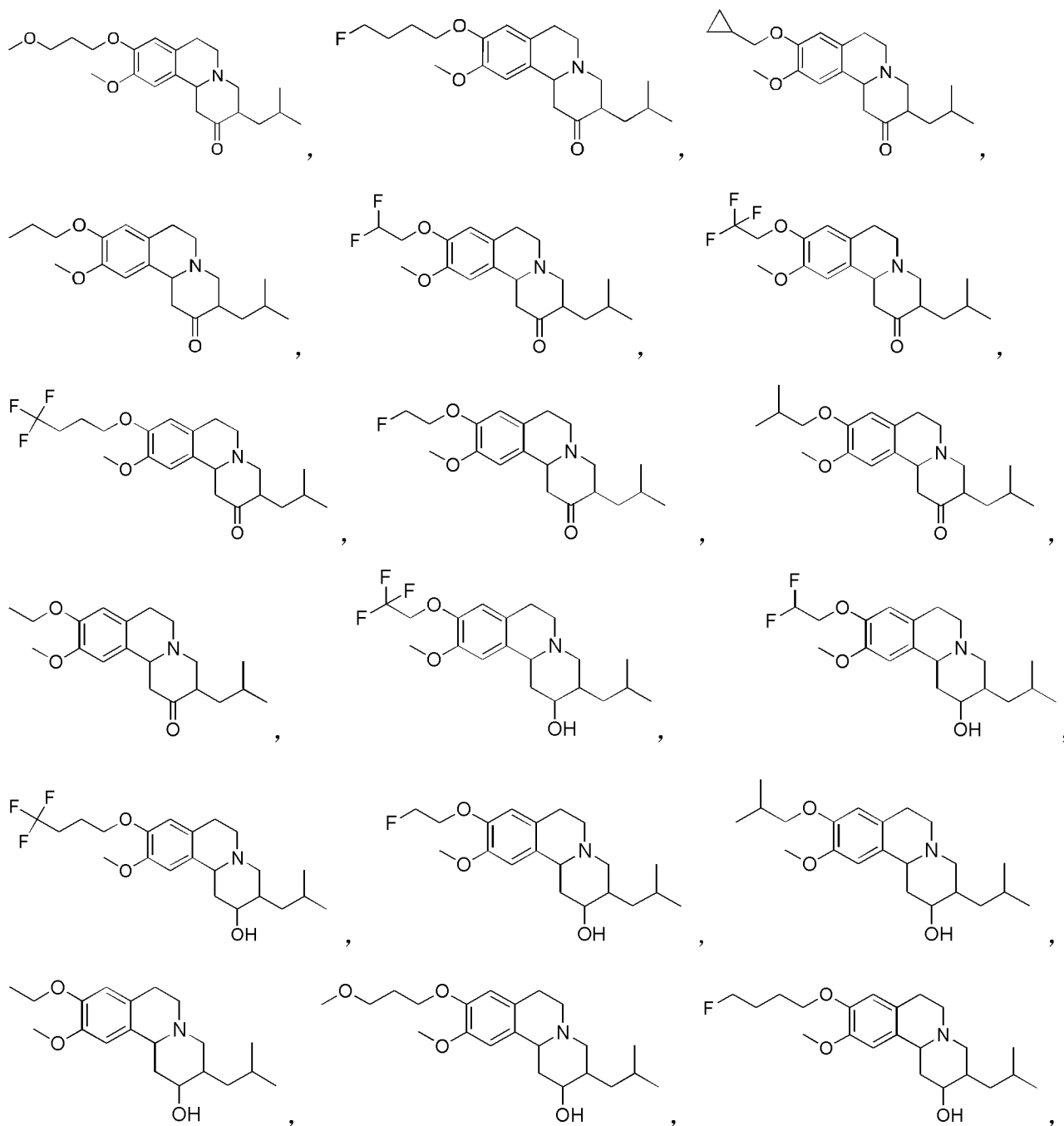
本发明的一些方案中，式 (IV) 化合物的  $R_2$  选自未被取代的  $C_{2-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基，或者被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-10}$  烷基；优选为未被取代或被 2-3 个  $R_3$  取代的  $C_{2-5}$

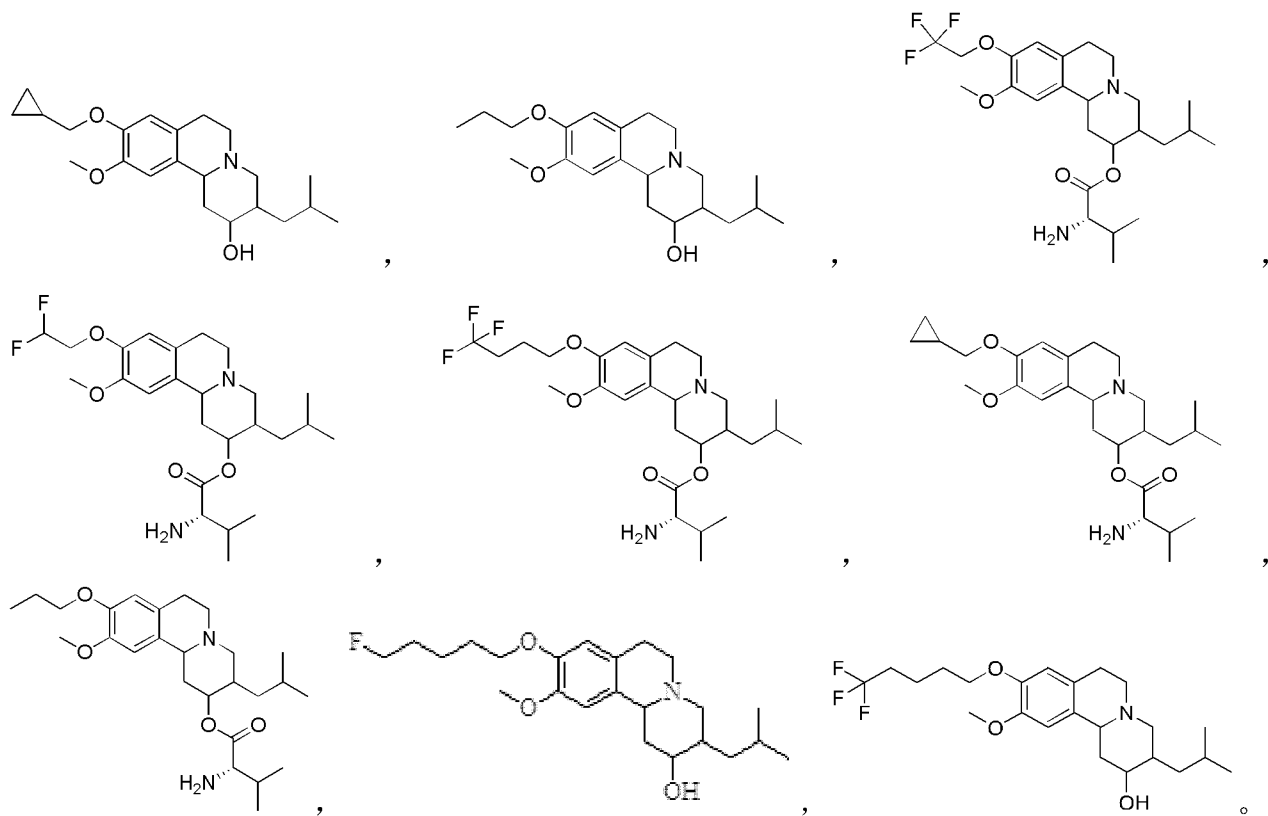
烷基；R<sub>3</sub>为F。

本发明的一些方案中，式（IV）化合物的R<sub>2</sub>选自乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

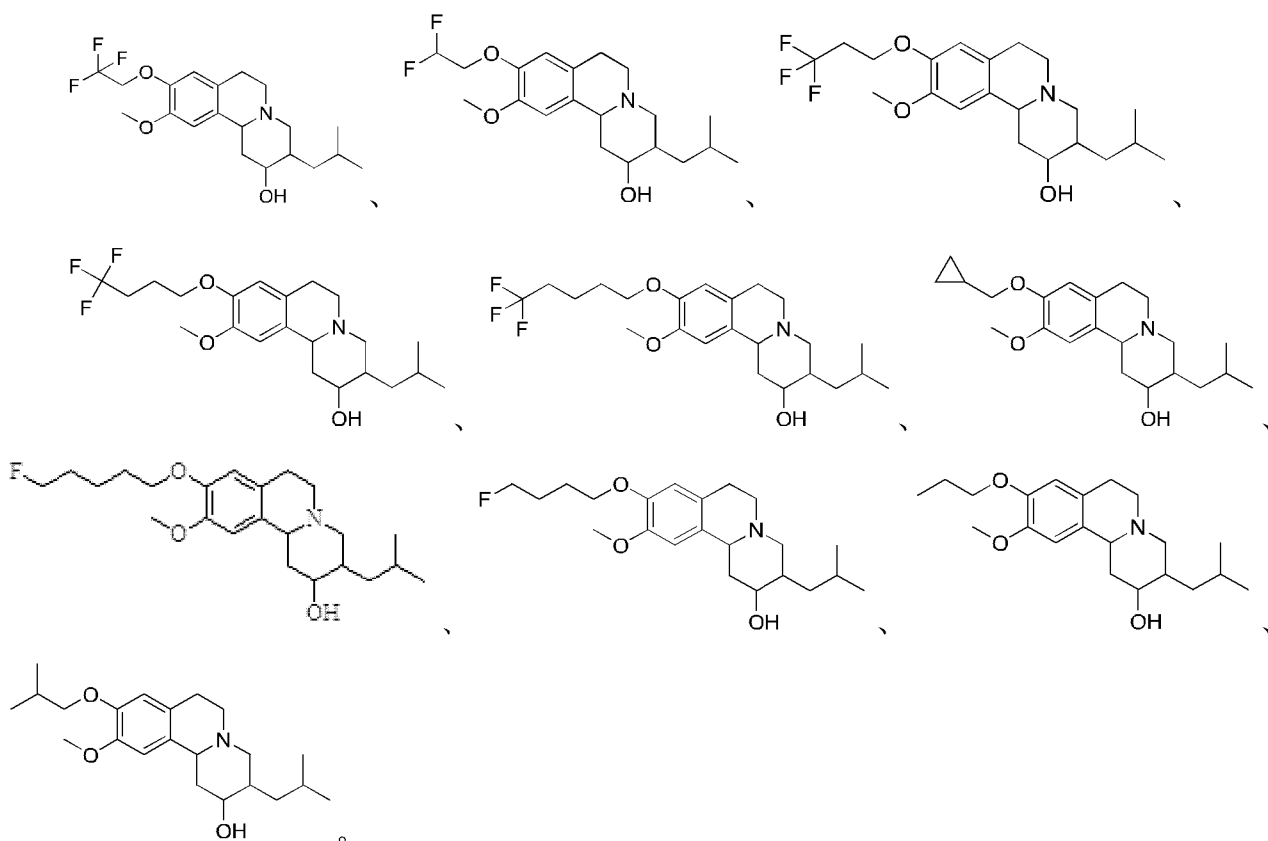
本发明的一些方案中，式（IV）化合物所述C<sub>1-6</sub>杂烷基中的杂原子为O、S或N；杂原子的数目为1-6个，优选为1个O。

本发明的一些方案中，还提供了如下结构的化合物或其药学或其对映异构体、非对映异构体、混合物以及药学上可接受的盐：

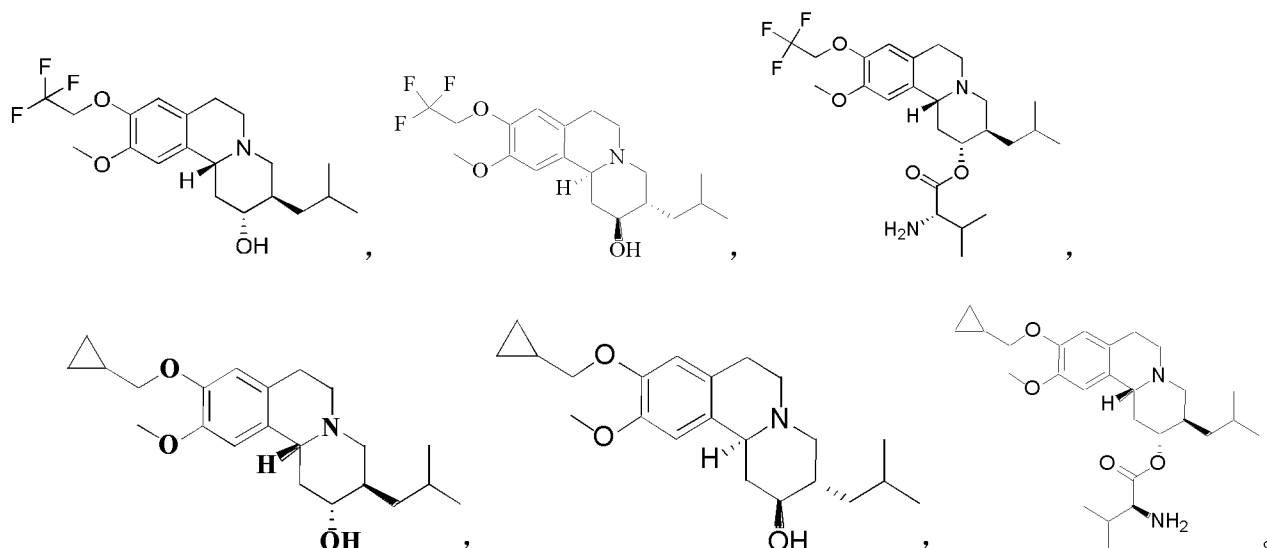




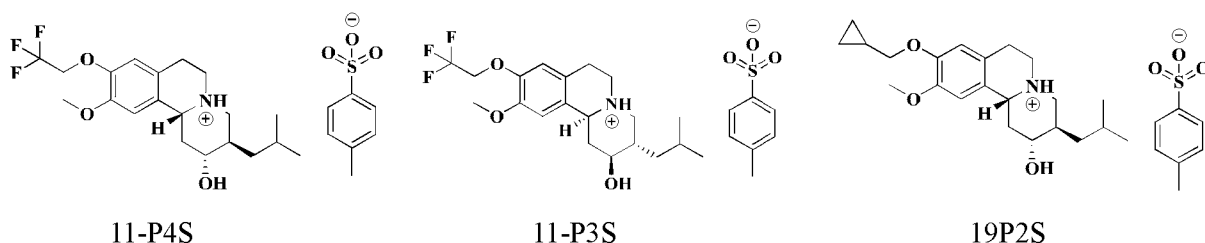
本发明的一些方案中，还提供了如下结构化合物的缬氨酸酯及药学上可接受的盐：



本发明的一些方案中，还提供了如下结构的化合物或其药学上可接受的盐：



本发明还提供了上述任意一种化合物的对甲基苯磺酸盐，优选以下化合物：



本发明还提供了化合物 11-P4S 五种晶型。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 A 属于正交晶系 P21212 空间群，晶胞参数  $a = 27.1619(4) \text{ \AA}$ ， $b = 16.2359(2) \text{ \AA}$ ， $c = 6.13160(10) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ， $V = 2704.02(7) \text{ \AA}^3$ ， $Z = 4$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 A 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.33 \pm 0.2^\circ$ ， $10.87 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 A 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.33 \pm 0.2^\circ$ ， $10.87 \pm 0.2^\circ$ ， $16.61 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ ， $19.27 \pm 0.2^\circ$ ， $22.19 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 A 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.33 \pm 0.2^\circ$ ， $10.87 \pm 0.2^\circ$ ， $13.77 \pm 0.2^\circ$ ， $16.61 \pm 0.2^\circ$ ， $18.20 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ ， $19.27 \pm 0.2^\circ$ ， $20.05 \pm 0.2^\circ$ ， $22.19 \pm 0.2^\circ$ ， $24.60 \pm 0.2^\circ$ ， $24.77 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 A，通过 Cu-K $\alpha$  辐射具有基本如图 2-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 B 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.32 \pm 0.2^\circ$ ， $5.42 \pm 0.2^\circ$ ， $10.85 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 B 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.32 \pm 0.2^\circ$ ， $5.42 \pm 0.2^\circ$ ， $10.85 \pm 0.2^\circ$ ， $16.60 \pm 0.2^\circ$ ， $18.88 \pm 0.2^\circ$ ， $22.02 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 B，通过 Cu-K $\alpha$  辐射具有基本如图 3-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 C 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $5.81\pm 0.2^\circ$ ， $6.33\pm 0.2^\circ$ ， $12.86\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 C 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $5.81\pm 0.2^\circ$ ， $6.33\pm 0.2^\circ$ ， $7.99\pm 0.2^\circ$ ， $12.86\pm 0.2^\circ$ ， $19.09\pm 0.2^\circ$ ， $23.17\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 C 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $5.81\pm 0.2^\circ$ ， $6.33\pm 0.2^\circ$ ， $7.99\pm 0.2^\circ$ ， $10.31\pm 0.2^\circ$ ， $11.63\pm 0.2^\circ$ ， $12.86\pm 0.2^\circ$ ， $18.16\pm 0.2^\circ$ ， $19.09\pm 0.2^\circ$ ， $23.17\pm 0.2^\circ$ ， $24.00\pm 0.2^\circ$ ， $27.32\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 C，通过 Cu-K $\alpha$  辐射具有基本如图 4-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 D 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.02\pm 0.2^\circ$ ， $23.91\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 D 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $5.31\pm 0.2^\circ$ ， $6.02\pm 0.2^\circ$ ， $18.88\pm 0.2^\circ$ ， $22.12\pm 0.2^\circ$ ， $23.91\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 D，通过 Cu-K $\alpha$  辐射具有基本如图 5-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 E 通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.06\pm 0.2^\circ$ ， $18.32\pm 0.2^\circ$ ， $30.79\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，11-P4S 晶型 E，通过 Cu-K $\alpha$  辐射具有基本如图 6-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

本发明还提供了 19P2 对甲基苯磺酸盐（简称为 19P2S）的晶型，该晶型属于正交晶系 P212121 空间群。晶胞参数  $a = 6.28880(10)\text{ \AA}$ ， $b = 15.7958(3)\text{ \AA}$ ， $c = 27.9234(6)\text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 90^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ， $V = 2773.82(9)\text{ \AA}^3$ ， $Z = 4$ 。

本发明还提供了一种药物组合物，包括上述任一所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或上述任一所述化合物的结晶形式以及药学上可接受的载体。所述药物组合物可以制备成药学上可接受的各种剂型，如片剂、胶囊剂、口服液剂、颗粒剂、注射剂或各种缓控释制剂等。所述药物组合物可通过口服或胃肠外方式（如静脉内、皮下或局部等）给药。给药剂量可根据患者的年龄、性别和疾病类型进行适当调整，一般每日剂量约为 10-100mg/天。

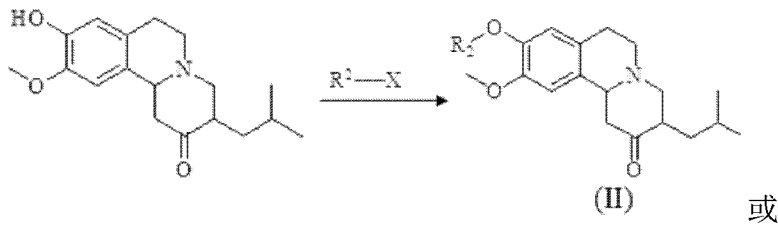
本发明还提供了上述任一所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或上述任一所述化合物的结晶形式，或药物组合物在制备治疗与 VMAT2 相关疾病的药物的应用。

本发明还提供了上述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或上述任一所述化

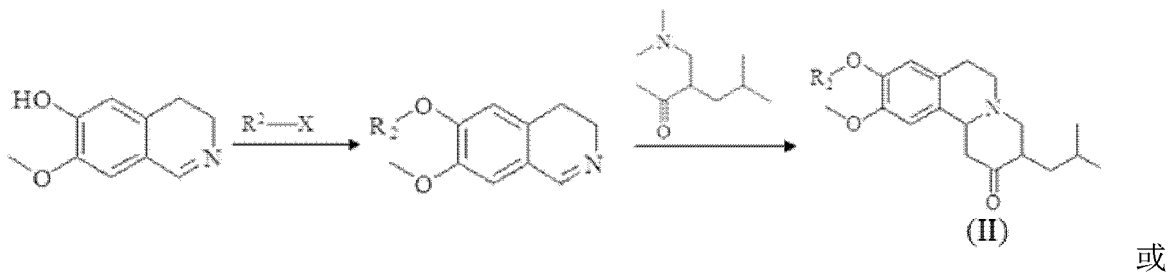
化合物的结晶形式，或药物组合物在制备治疗运动机能亢进性障碍的药物上的应用；优选所述运动机能亢进性障碍包括亨廷顿舞蹈症、迟发性运动障碍、图雷特综合征或抽搐。

本发明还提供了式 (II) 化合物的制备方法，包含以下制备步骤，

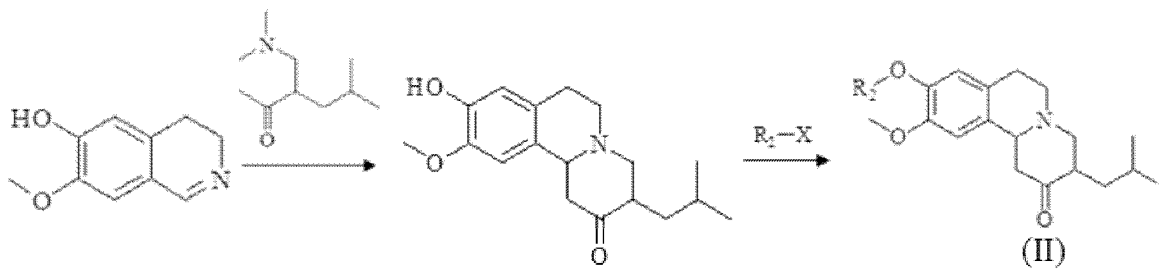
路线 1:



路线 2:

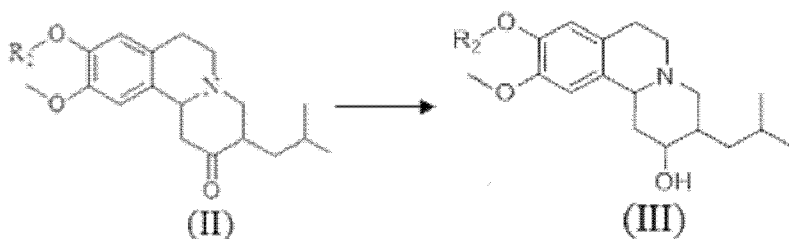


路线 3:



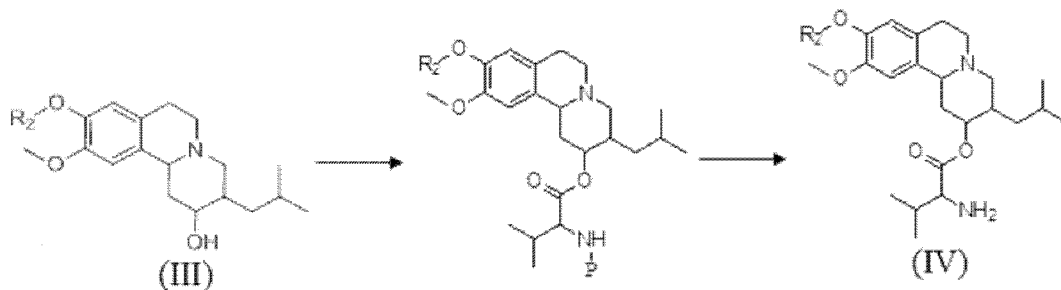
其中 X 为离去基团， $R_2$  与上述式 (II) 化合物中的定义相同，优选  $R_2$  为乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；更优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

本发明还提供了式 (III) 化合物的制备方法，包含下述步骤，



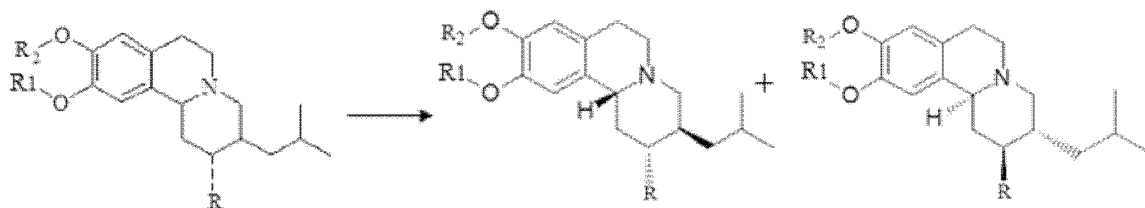
其中以硼氢化钠作为还原试剂， $R_2$  与上述式 (III) 化合物中的定义相同，优选  $R_2$  为乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；更优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

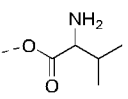
本发明还提供了式 (IV) 化合物的制备方法，包含下述步骤，



其中， $R_2$ 与上述式(IV)化合物中的定义相同，优选 $R_2$ 为乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基；更优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。 $P$ 基团为氨基保护基，优选为苄氧羰基(Cbz)，叔丁氧基羰基(Boc)，芴甲氧羰基(Fmoc)，烯丙氧羰基(Alloc)，三甲基硅乙氧羰基(Teoc)等，脱出保护基可采用本领域常用的方法，具体可参见 *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Author(s): Theodora W. Greene Ph.D., 第7章。

本发明还提供了式(I)化合物立体异构体的制备方法，具体如下：



其中，所述 $R$ 为 $-OH$ 或 ，其他变量与上述式(I)化合物中的定义相同；所述制备方法为使用手性色谱柱对式(I)化合物进行拆分，手性色谱柱优选为大赛璐 CHIRALPAK AD-H 色谱柱。

本发明提供的化合物具有以下任意一种或多种优势：与 VMAT2 亲和力强，体内具有更高的暴露量，脑内浓度高、半衰期长，药效强等。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸

与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，或有机酸盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 (  ) 和楔形虚线键 (  ) 表示一个立体中心的绝对构型。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（<sup>3</sup>H），碘-125（<sup>125</sup>I）或 C-14（<sup>14</sup>C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

## 附图说明

图 1：化合物 11-P4S 分子结构椭球图

图 2-1、2-2、2-3：分别为化合物 11-P4S 晶型 A 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、<sup>1</sup>H NMR 图

图 3-1、3-2、3-3：分别为化合物 11-P4S 晶型 B 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、<sup>1</sup>H NMR 图

图 4-1、4-2、4-3：分别为化合物 11-P4S 晶型 C 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、<sup>1</sup>H NMR 图

图 5-1、5-2、5-3：分别为化合物 11-P4S 晶型 D 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、<sup>1</sup>H NMR 图

图 6-1、6-2、6-3：分别为化合物 11-P4S 晶型 E 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、<sup>1</sup>H NMR 图

图 7：化合物 11-P3S 分子结构椭球图

图 8：化合物 19P2S 分子结构椭球图

图 9：化合物 11、化合物 16、对照例 44 化合物和 DHTBZ 分别灌胃给药雄性 SD 大鼠后的血药浓度-时间曲线图

图 10：VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物灌胃给药 SD 大鼠后，原化合物脑组织中药物分布

图 11：活性代谢物（DHTBZ、化合物 11、化合物 12、化合物 13 和对照例 44 化合物）脑组织中药物组织分布

图 12：VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物灌胃给药 SD 大鼠后，原化合物脑血比（B/P ratio）；

图 13：活性代谢物（DHTBZ、化合物 11、化合物 12、化合物 13 和对照例 44 化合物）脑血比（B/P ratio）

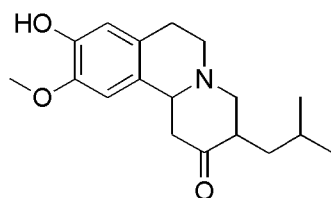
图 14：VBZ 及 11-P4 的剂量效应曲线

图 15：11-P4S 晶型 A/D/E 混悬竞争结果的 XRPD 叠图

## 具体实施方式

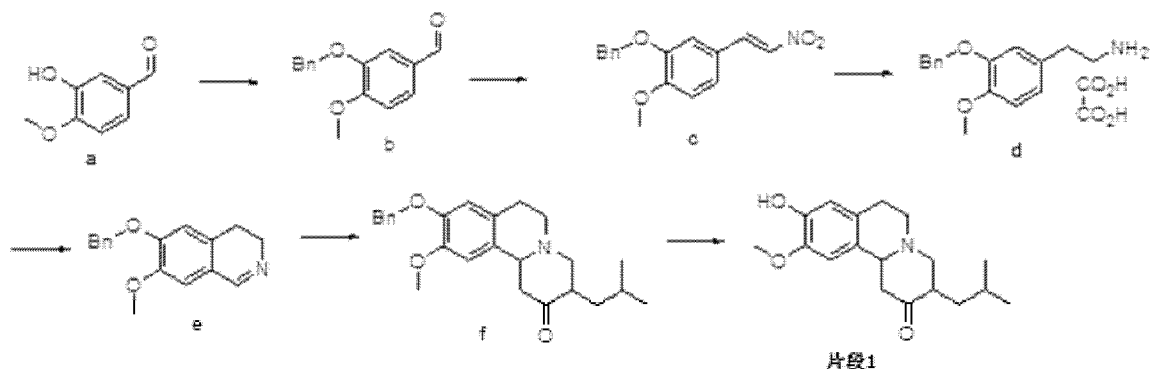
### 实施例 1

片段 1 的制备：



片段1

合成路线：



1、将化合物 a (5.0g, 32.9mmol) 溶于 50mL DMF 中，加入溴化苄 (6.2g, 35.8mmol)，碳酸钾 (6.8g, 49.1mmol)，室温搅拌反应过夜。向反应体系中加入 100 mL 水，有固体析出，抽滤得 7.2 g 白色固体 b。

2、将化合物 **b** (5.4g, 22.3mmol) 溶于 50 mL 硝基甲烷中, 加入乙酸铵 (0.86g, 11.2mmol), 加热至 110°C 搅拌反应 3 h。反应体系冷却至室温, 加入 100 mL 水, 有固体析出, 抽滤得 6.0 g 黄色固体 **c**。

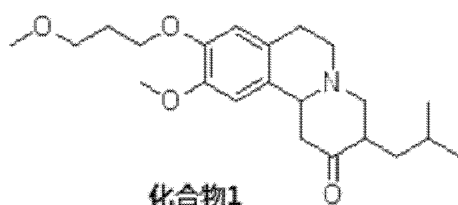
3、在氮气保护下, 将氢化铝锂 (2.0g, 52.6mmol) 缓慢加入到 50 mL 无水四氢呋喃中, 降温至 0°C, 慢慢滴加 **c** (5.0g, 17.5mmol), 然后将反应体系升温至 60°C 搅拌反应 2 h。冷却至 0°C, 用水淬灭反应, 抽滤, 将滤液用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩得 3.2g 淡黄色油状液体 **d**。产品不经纯化直接进行下一步反应。MS m/z (ESI): 258.2[M+1]

4、将粗品 **d** (2.7 g, 10.5 mmol) 溶解于 16 mL 冰醋酸中, 加入 4 mL 三氟乙酸, 然后加入乌洛托品 (3.0 g, 21.0 mmol), 升温至 80°C 搅拌反应 2 h。冷却至室温, 加入 50 g 碎冰, 然后用 20% 氢氧化钠溶液调节 PH 至 8。用二氯甲烷萃取萃取 (50 mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2.4 g 粗品产物 **e**。产品不经纯化直接进行下一步反应。MS m/z (ESI): 268.1[M+1]

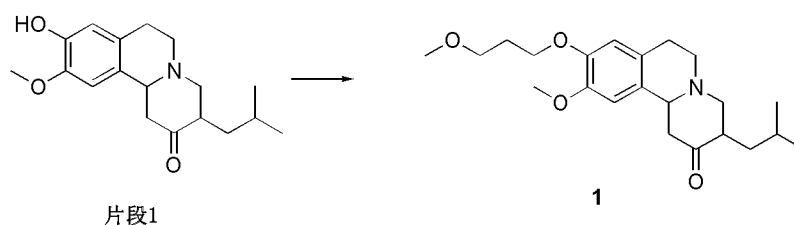
5、将粗品 **e** (2.0g, 5.1mmol) 溶解于 20mL 乙醇和 20mL 水的体系中, 加入苄基三乙基氯化铵 (0.43g, 1.3mmol), 加热至回流搅拌反应 5h。将溶剂减压蒸出, 残余物加入 50mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (20mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产物。然后用乙醇进行重结晶, 得到 0.8 g 白色固体化合物 **f**。MS m/z (ESI): 394.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ7.43-7.28(m,5H), 6.64(s,1H), 6.57(s,1H), 5.11(s,2H), 3.82(s,3H), 3.48(dd,1H), 3.26(dd,1H), 3.13-3.00(m,2H), 2.90(dd,1H), 2.77-2.61(m,2H), 2.60-2.48(m,2H), 2.33(t,1H), 1.83-1.75(m,1H), 1.70-1.58(m,1H), 1.06-0.98(m,1H), 0.90(m,6H)。

6、将化合物 **f** (0.5g, 1.3mmol) 溶于 20mL 甲醇中, 加入 0.05g 钯碳, 在氢气氛围下, 室温搅拌 8h。过滤除去钯碳, 将滤液减压蒸出溶剂得 0.47g 淡黄色粉末 **片段 1**。MS m/z (ESI): 304.2[M+1]。

#### 化合物 1 的制备:



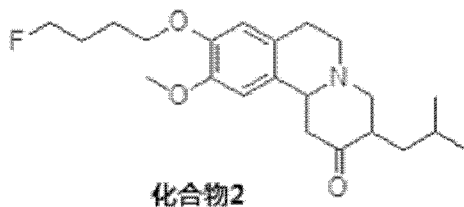
#### 合成路线:



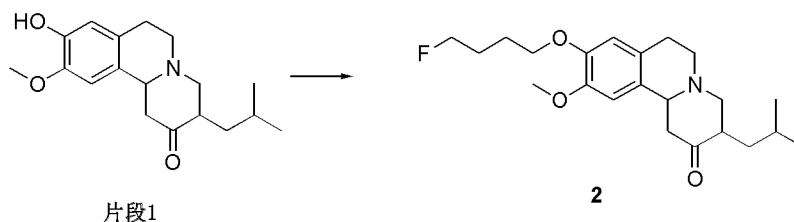
将 **片段 1** 化合物 (150mg, 0.50mmol) 溶于 2 mL DMF 中, 加入 3-溴丙基甲基醚 (84mg, 0.55mmol)、碳酸钾 (103mg, 0.75mmol), 升温至 60°C 搅拌反应 5h。冷却后, 向反应体系中

加入 8mL 水，然后用乙酸乙酯萃取（10mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=3:1），得化合物 **1**（120 mg，淡黄色蜡状固体）。MS  $m/z$  (ESI): 376.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.65(s,1H), 6.54(s,1H), 4.07(t,2H), 3.80(s,3H), 3.55(t,2H), 3.48(dd,1H), 3.34(s,3H), 3.26(dd,1H), 3.15-3.02(m,2H), 2.88(dd,1H),2.77-2.61(m,2H),2.60-2.48(m,2H),2.33(t,1H),2.11-2.04(m,2H),1.83-1.75(m,1H),1.70-1.58(m,1H),1.06-0.98(m,1H),0.90(m,6H)。

### 实施例 2:

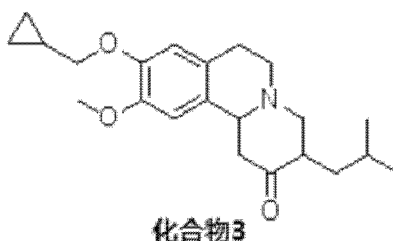


合成路线:

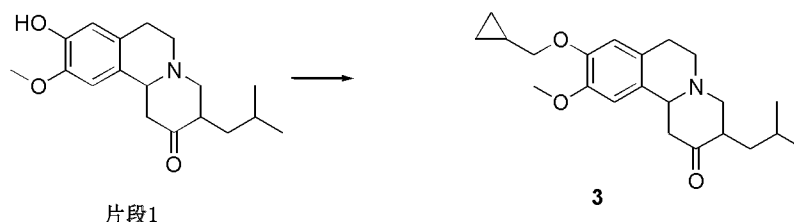


将**片段 1** 化合物（150mg，0.50mmol）溶于 2mL DMF 中，加入 1-溴-4-氟丁烷（85mg，0.55mmol）、碳酸钾（103mg，0.75mmol），升温至 60℃ 搅拌反应 5h。冷却后，向反应体系中加入 8mL 水，然后用乙酸乙酯萃取（10mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=3:1），得化合物 **2**（115 mg，淡黄色油状液体）。MS  $m/z$  (ESI): 378.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.64(s,1H), 6.54(s,1H), 4.57(t,1H), 4.45(t,1H), 4.07(t,2H), 3.80(s,3H), 3.48(dd,1H), 3.26(dd,1H), 3.15-3.02(m,2H), 2.88(dd,1H), 2.77-2.61(m,2H), 2.60-2.48(m,2H), 2.33(t,1H), 1.96-1.90(m,3H), 1.88-1.75(m,2H), 1.70-1.58(m,1H), 1.06-0.98(m,1H), 0.89(m,6H)。

### 实施例 3:

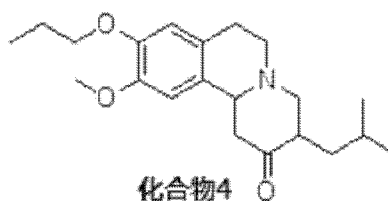


合成路线:

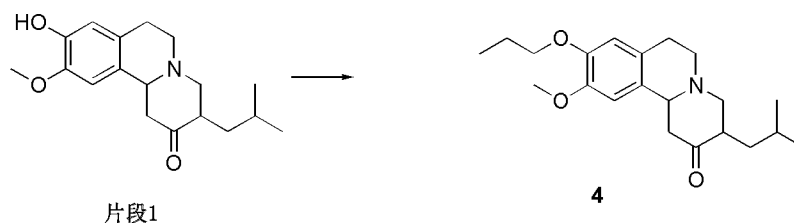


将**片段1**化合物（150mg，0.50mmol）溶于2mL DMF中，加入溴甲基环丙烷（74mg，0.55mmol）、碳酸钾（103mg，0.75mmol），升温至60℃搅拌反应5h。冷却后，向反应体系中加入8mL水，然后用乙酸乙酯萃取（10mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=3:1），得化合物**3**（107 mg，淡黄色蜡状固体）。MS m/z (ESI): 358.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.61(s,1H),6.54(s,1H), 3.82-3.79(m,5H),3.48(dd,1H),3.28(dd,1H),3.15-3.02(m,2H),2.89(dd,1H),2.77-2.61(m,2H), 2.60-2.48(m,2H), 2.33(t,1H), 1.82-1.75(m,1H), 1.70-1.58(m,1H), 1.06-0.98(m,1H), 0.89(m,6H), 0.65-0.59(m,2H), 0.35-0.30(m,2H).

#### 实施例4:

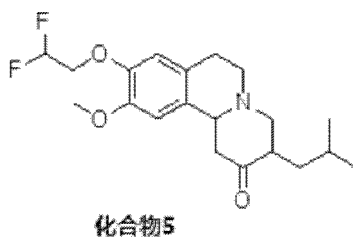


合成路线:

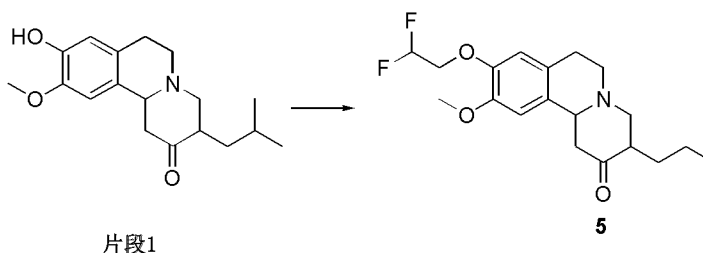


将**片段1**化合物溶于2mL DMF中，加入溴丙烷（68mg，0.55mmol）、碳酸钾（103mg，0.75mmol），升温至60℃搅拌反应5h。冷却后，向反应体系中加入8mL水，然后用乙酸乙酯萃取（10mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=3:1），得化合物**4**（102mg，淡黄色蜡状固体）。MS m/z (ESI): 346.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.64(s,1H), 6.54(s,1H), 3.96-3.90(t,2H), 3.81(s,3H), 3.49(dd,1H), 3.27(dd,1H),3.15-3.02(m,2H),2.88(dd,1H),2.74-2.66(m,2H),2.62-2.48(m,2H),2.33(t,1H),1.96-1.90(m,3H), 1.70-1.58(m,1H),1.06-0.98(m,4H),0.89(m,6H).

#### 实施例5:

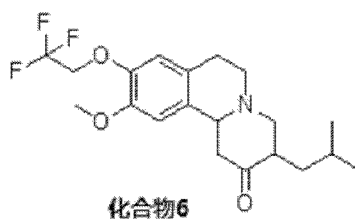


合成路线:

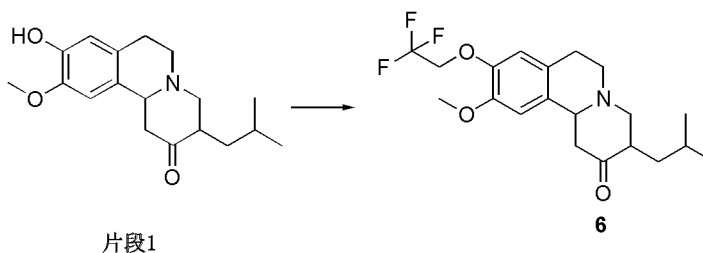


20mL 微波管中, 将**片段 1** 化合物 (606mg, 2.0mmol) 溶于 6mL DMF 中, 加入 1,1,2-二氟-2-碘乙烷 (768mg, 4.0mmol)、碳酸钾 (1.10g, 8.0mmol), 升温至 100℃, 反应 3h。冷却后, 将反应体系倾入 30mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (10mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得化合物 **5** (600 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 368.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.97-6.24 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.16-3.31 (m, 1H), 2.54-3.12 (m, 7H), 2.32-2.38 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.00-1.07 (m, 1H), 0.88-0.92 (m, 6H)。

**实施例 6:**



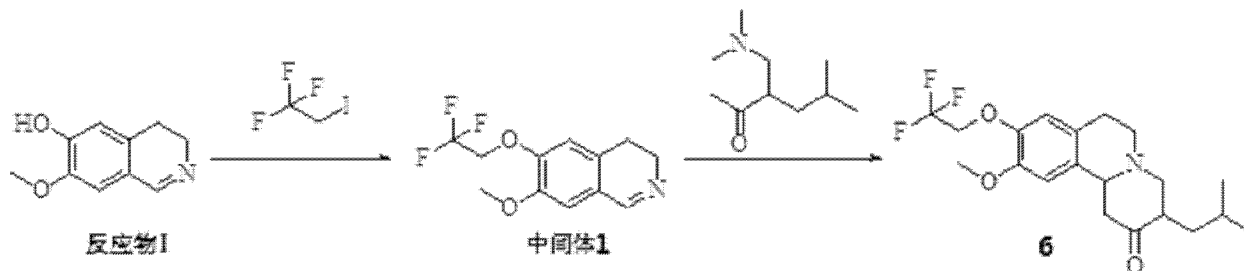
**合成路线 1:**



20mL 微波管中, 将**片段 1** 化合物 (1.82g, 6.0mmol) 溶于 15mL DMF 中, 加入 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (2.30g, 12mmol)、碳酸钾 (3.31g, 24mmol), 升温至 140℃, 反应 3h。冷却后, 将反应体系倾入 75mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (15mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得化合物 **6** (610 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 386.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.35-4.39 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 2.38-3.15 (m, 7H),

2.32-2.35 (m, 1H), 1.37-1.84 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 1H), 0.90-0.92 (m, 6H).

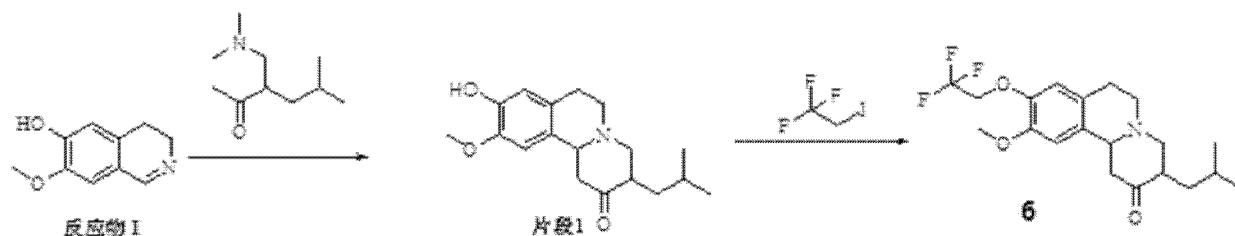
### 合成路线 2:



步骤1: 将反应物I (50 mg, 0.28 mmol) 溶于DMF (1 mL), 加入 $K_2CO_3$  (77 mg, 0.56 mmol), 室温搅拌反应0.5 h。加入三氟碘乙烷 (76 mg, 0.36 mmol),  $80^\circ C$ 搅拌反应过夜, TLC检测反应完全。加水淬灭反应, 析出固体, 搅拌1 h, 抽滤, 滤饼用水洗两次。收集滤饼, 干燥, 得中间体1, 微黄色固体 0.07 g。

步骤 2: 将中间体 1 (0.07 g, 0.270 mmol) 溶于 1 mL 乙醇和 1 mL 水混合溶液中, 加入 3-二甲基氨基-5-甲基-2-己酮 (0.06 g, 0.324 mmol), 苄基三乙基氯化铵 (0.02 g, 0.081 mmol) 加热至  $95^\circ C$  反应 18 h。冷却至室温浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得化合物 6 (10 mg, 类白色固体), 产率: 10%。

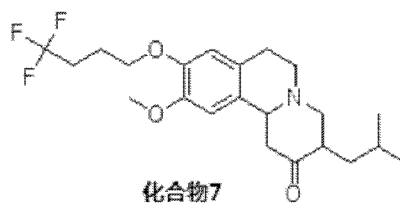
### 合成路线 3:



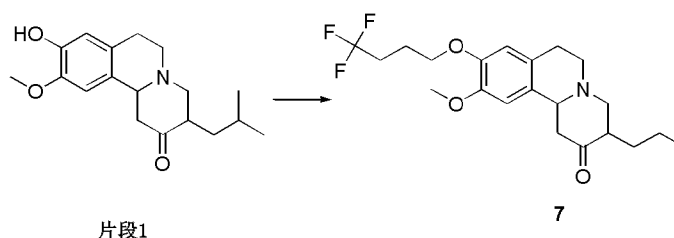
步骤 1: 将反应物 I (50 mg, 0.282 mmol) 溶于 1 mL 乙醇和 1 mL 水混合溶液中, 加入 3-二甲基氨基-5-甲基-2-己酮 (0.06 g, 0.338 mmol), 苄基三乙基氯化铵 (0.02 g, 0.085 mmol) 加热至  $95^\circ C$  反应 18 h。冷却至室温浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得片段 1 (70 mg, 类白色固体), 产率: 82%。

步骤 2: 与合成路线 1 相同。

### 实施例 7:



合成路线:

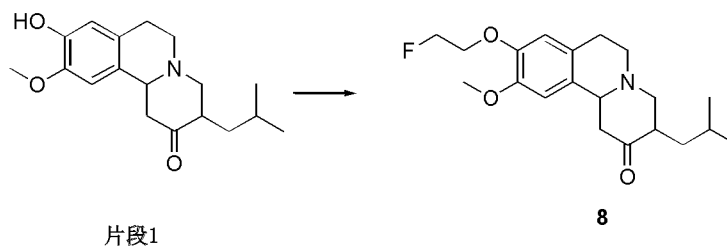


将**片段 1** 化合物(606mg, 2.0mmol)溶于 6mL DMF 中,加入 1-溴-4,4,4-三氟丁烷(573mg, 3.0mmol)、碳酸钾 (828mg, 6.0mmol), 升温至 80℃, 反应 5h。冷却后, 将反应体系倾入 30mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (10mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得化合物 **7** (480 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 414.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.03-4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.21-3.42 (m, 1H), 2.54-3.14 (m, 7H), 2.29-2.37 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 1H), 0.90-0.92 (m, 6H)。

### 实施例 8:

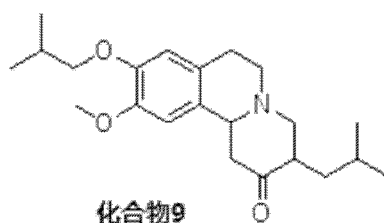


合成路线:

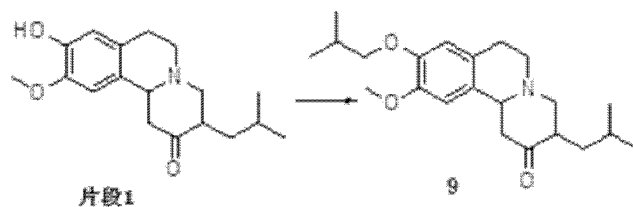


将**片段 1** 化合物 (100mg, 0.33mmol) 溶于 1mL DMF 中,加入 1-溴-2-氟乙烷 (62.7mg, 0.5mmol)、碳酸钾 (138mg, 1mmol), 升温至 80℃, 反应 5h。冷却后, 将反应体系倾入 5mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (2mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=80:1), 得化合物 **8** (75 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 350.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.68 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.72-4.81 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29-3.58 (m, 10H), 1.64-1.83 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.90-0.93 (m, 6H)。

### 实施例 9:

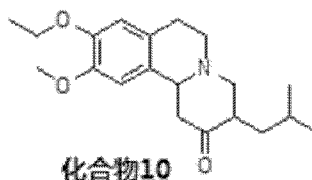


合成路线:

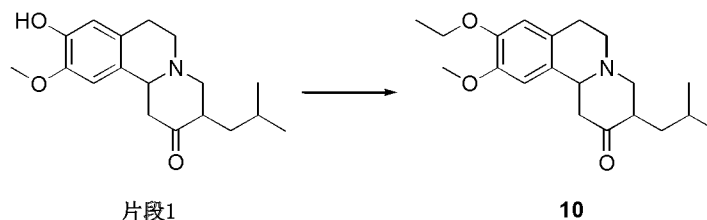


将片段1化合物(606mg, 2.0mmol)溶于 6mL DMF 中, 加入溴代异丁烷(411mg, 3.0mmol)、碳酸钾 (828mg, 6.0mmol), 升温至 80℃, 反应 5h。冷却后, 将反应体系倾入 30mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (10mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得化合物 9 (410 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 360.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 2.35-3.50 (m, 10H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.02-1.06 (m, 7H), 0.90-0.92 (m, 6H)。

#### 实施例 10:

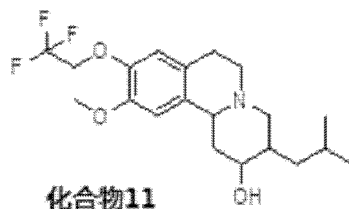


合成路线:

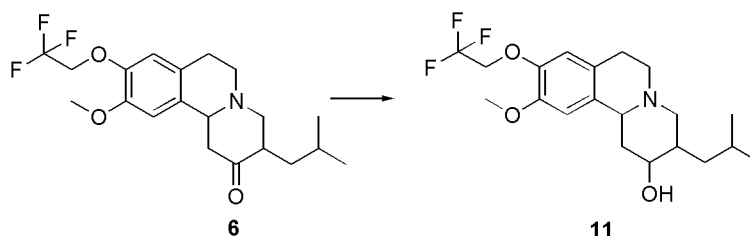


将片段1化合物 (606 mg, 2.00 mmol) 溶于 6 mL DMF 中, 加入溴乙烷 (327 mg, 3.00 mmol)、碳酸钾 (414 mg, 3.0 mmol), 升温至 80 °C, 反应 5 h。冷却后, 将反应体系倾入 30 mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4 : 1), 得化合物 10 (397 mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 332.2[M+H]<sup>+</sup>;

#### 实施例 11:



合成路线:



氮气保护，冰浴下，将化合物 **6** (610mg, 1.58mmol) 溶于 10mL THF 中，加入硼氢化钠 (120mg, 3.17mmol)、10mL MeOH，冰浴下反应 2h。加入 1N 盐酸淬灭，加入 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液调 pH 值至碱性，浓缩有机相，然后用乙酸乙酯萃取 (10mL\*3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩有机相，用柱层析分离 (二氯甲烷：甲醇=40:1)，得化合物 **11** (346 mg, 类白色固体)，收率：56.5%。MS m/z (ESI): 388.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.43-4.49 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93-3.24 (m, 4H), 2.44-2.71 (m, 3H), 1.02-2.10 (m, 7H), 0.94-1.02 (m, 6H)。

### 实施例 12-20:

实施例 12-20 的合成采用和实施例 11 类似的方法进行。

表 1: 实施例 12-20 化合物结构和表征数据

实施例	结构式	谱图
12		MS m/z (ESI): 370.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.01-6.31 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24-3.26 (m, 1H), 2.93-3.12 (m, 3H), 2.49-2.75 (m, 3H), 1.93-2.18 (m, 1H), 1.26-1.78 (m, 6H), 1.02-1.17 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 6H).
13		MS m/z (ESI): 416.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 3.39-3.55 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 1.88-2.79 (m, 7H), 1.02-2.10 (m, 7H), 0.94-1.02 (m, 6H), 1.04-1.67 (m, 5H), 0.95-0.99 (m, 6H).
14		MS m/z (ESI): 352.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.67-4.87 (m, 2H), 4.17-4.34 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 1H), 2.93-3.21 (m, 4H), 2.51-2.74 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 0.89-0.97 (m, 6H).
15		MS m/z (ESI): 362.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.74 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.56-3.18 (m, 5H), 1.20-2.26 (m, 7H), 1.03-1.09 (m, 6H), 0.94-0.98 (m, 6H).
16		MS m/z (ESI): 334.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.90-0.97 (m, 6H), 1.02-1.11 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 5H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.54-2.70 (m, 2H), 2.94-



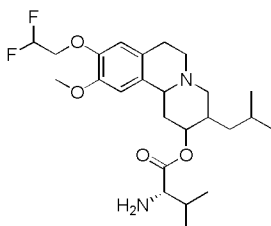
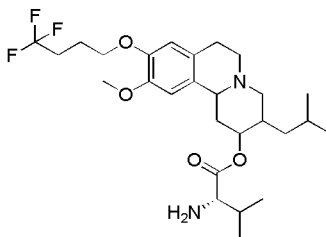
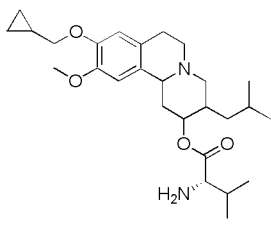
应 5 分钟。一次性加入二环己基碳二亚胺 (813.7mg, 3.95mmol), 自然升温, 反应 18 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 用柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=30:1) 纯化所得残余物, 得化合物 **21a** (1.13g, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 587.3[M+H]<sup>+</sup>

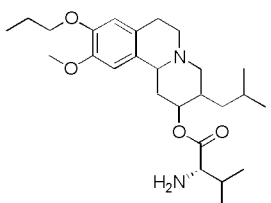
2、将化合物 **21a** (1.13g, 1.92 mmol), 溶于 15ml 浓度为 4M 的 1,4-二氧六环溶液中, 室温下反应 2 小时。浓缩反应液, 乙醚 (10ml\*1) 洗涤固体, 得粗品。将粗品溶于 30mL 水中, 饱和碳酸氢钠水溶液调 Ph=7~8, 二氯甲烷 (10 ml\*3) 萃取, 合并有机相。水 (10 ml\*1) 和饱和氯化钠 (10 ml\*1) 分别洗涤二氯甲烷相。无水硫酸钠干燥二氯甲烷相。过滤, 滤去固体, 浓缩二氯甲烷相, 得化合物 **21** (720mg)。MS m/z (ESI): 487.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 3H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 3H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 2H), 0.88-1.00 (m, 12H)。

### 实施例 22-25:

实施例 22-25 的合成采用和实施例 21 类似的方法进行。

表 2-1: 实施例 22-25 的化合物结构和表征数据

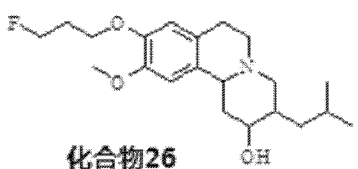
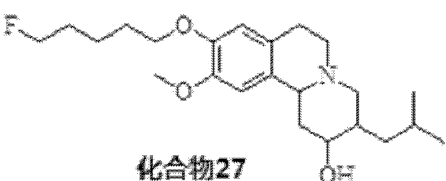
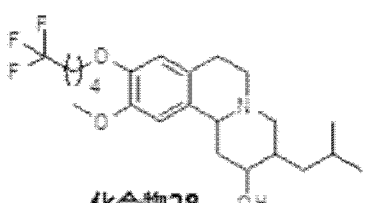
实施例	结构式	谱图
22		MS m/z (ESI): 469.3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.01-6.31 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 3H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 2H), 1.99-2.24 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 0.93-1.05 (m, 12H).
23		MS m/z (ESI): 515.3[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.70 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.99-3.10 (m, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 5H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.26-1.36 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 2H), 0.88-1.00 (m, 12H).
24		MS m/z(ESI): 459.3[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(600 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 6.60-6.79(m, 2H), 5.50-5.15 (m, 1H), 4.60-4.74 (m, 1H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 5H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 1H), 2.63-3.25 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 2H), 1.75-2.09 (m, 1H), 1.51-1.74 (m, 1H), 1.25-1.49 (m, 3H), 1.14-1.24 (m, 6H), 0.95- 1.03 (m, 6H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.62-0.65 (m, 2H), 0.32-0.39 (m, 2H).

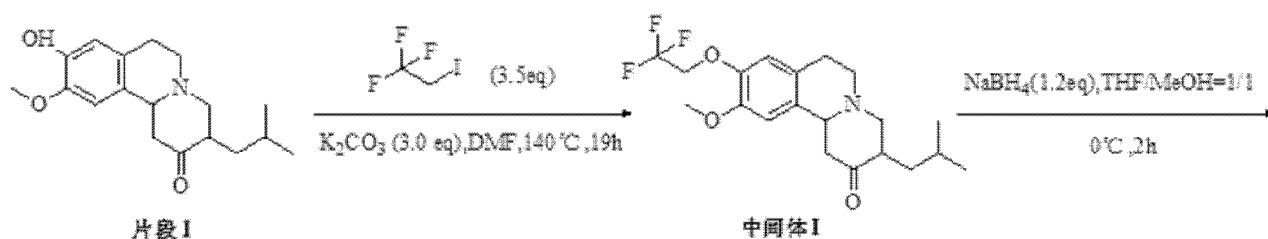
25		MS m/z(ESI): 447.3[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(600MHz,CD <sub>3</sub> OD)δ6.60-6.79 (m,2H), 5.04-5.61 (m, 1H), 4.60-4.73 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 3H), 3.71-3.87 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 3H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 4H), 1.27-1.49 (m, 2H), 0.87-1.18 (m, 16H).
----	---	--

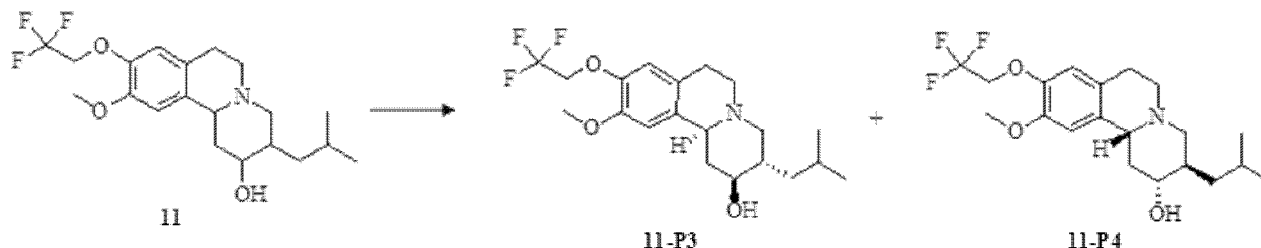
**实施例 26-28:**

化合物 26-28 的合成采用和实施例 11 类似的方法进行。

表 2-2: 实施例 22-25 的化合物结构和表征数据

实施例	结构式	谱图
26	 <p>化合物26</p>	MS m/z (ESI): 366.2[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR(400 MHz,CD <sub>3</sub> OD): δ 6.81 (s, 1H), 6.72 (s,1H), 4.56-4.71(m,2H), 3.81(s,3H), 2.91-3.22 (m,4H),2.38-2.71(m,3H),1.99-2.27(m,2H), 1.31-1.81(m,6H),1.02-1.11(m,1H),0.94-0.98(m, 6H).
27	 <p>化合物27</p>	MS m/z (ESI) : 394.3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.36 – 4.60 (m, 2H), 3.94 – 4.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30 – 3.53 (m, 1H), 2.89 – 3.20 (m, 4H), 2.50 – 2.70 (m, 2H), 2.36 – 2.53 (m, 1H), 1.94 – 2.02 (m, 1H), 1.84 – 1.91 (m, 2H), 1.65 – 1.83 (m, 5H), 1.45 – 1.64 (m, 5H), 1.02 – 1.10 (m, 1H), 0.89 – 0.97 (m, 6H).
28	 <p>化合物28</p>	MS m/z (ESI): 430.2[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.96 – 4.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32 – 3.44 (m, 1H), 2.92 – 3.17 (m, 4H), 2.51 – 2.68 (m, 2H), 2.38 – 2.55 (m, 1H), 2.11 – 2.25 (m, 2H), 1.93 – 2.08 (m, 1H), 1.84 – 1.94 (m, 2H), 1.66 – 1.82 (m, 4H), 1.55 – 1.67 (m, 3H), 1.42 – 1.56 (m, 2H), 1.01 – 1.11 (m, 1H), 0.88 – 0.98 (m, 6H).

**实施例 29:**



### 步骤 1: 中间体 I 的合成:

在 2L 单口瓶中加入原料片段 I(106g,350mmol,1eq)和无水碳酸钾(145g, 1050mmol,3eq), 加入无水 N,N-二甲基甲酰胺(700 mL), 然后加入 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (184g,875mmol,2.5eq), 140 度下反应 11h。TLC (PE:EA=3:1) 监控显示仍有部分原料剩余, 补加 1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (73.5g,350mmol,1eq), 140 度下继续反应 8h。反应完全, 冷却至室温, 反应体系倾入至倾入水(3.5L)和饱和食盐水(700 mL)的混合溶液中, 用乙酸乙酯(700ml)萃取四次, 合并乙酸乙酯相。乙酸乙酯相分别用水(700 mL)以及饱和氯化钠溶液(700 mL)洗一次。无水硫酸钠干燥乙酸乙酯相, 过滤, 滤去无水硫酸钠, 减压浓缩乙酸乙酯相。残留物用乙酸乙酯(175 mL)和石油醚(175 mL)的混合溶液打浆, 过滤, 收集固体。固体每次用乙酸乙酯(175 mL)和石油醚(175 mL)的混合溶液洗涤, 共洗涤三次。干燥后, 得 50g 淡黄色固体。将 50g 淡黄色固体溶于回流状态的 95%乙醇(700 mL)中, 自然降温 4h, 析出晶体。过滤, 收集晶体, 每次用室温状态的 95%乙醇(175 mL)洗涤晶体, 共洗涤三次。干燥后, 得中间体 I (38.4g, 淡黄色晶体), 收率: 28.5%。

MS m/z (ESI): 386.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.38-4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.92-0.90 (m, 6H)。

### 步骤 2: 化合物 11 的合成:

在 1L 单口瓶中, 加入中间体 I(38.46g, 100mmol,1eq), 四氢呋喃(150mL), 冰浴下, 加入硼氢化钠(4.56g,120mmol,1.2eq), 然后加入无水甲醇 (150ml), 冰浴下搅拌 2h。反应完全, 氮气氛围下, 冰浴下, 用 1N HCL (300mL,300mmol, 3eq)淬灭反应。冰浴下, 滴加碳酸钠的饱和溶液 (300mL), 生成淡黄色固体。过滤, 收集固体。每次用水(300mL)洗涤固体, 共洗涤三次。干燥后, 得到 39g 淡黄色固体。固体用 80 度的乙酸乙酯(300mL)溶解, 然后加入石油醚 (100mL), 自然降温 4h, 析出白色固体。收集固体, 每次用乙酸乙酯(50mL)和石油醚(50 mL)的混合溶液洗涤固体, 共洗涤三次。干燥后, 得化合物 11 (23.07g, 白色固体), 收率: 59.6%。MS m/z(ESI): 388.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.08-1.02(m, 1H), 0.92-0.90 (m, 6H)。

### 步骤 3: 化合物 11 的拆分

取 12.33g 化合物 11, 采用 HPLC 法, 使用大赛璐的制备色谱和大赛璐手性柱对手性异构体分离, 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 得到光学异构体纯品。分离方法和检测结果

见表 3-4。

表 3: 化合物 11 的手性分离方法

色谱柱	CHIRALPAK AD-H(ADH0CD-UE022)	
色谱柱尺寸	0.46 cm I.D. × 15 cm L	
进样量	1 ul	
流动相	Hexane/EtOH=90/10(V/V)	
流速	1.0 ml/min	
检测波长	UV 214 nm	
柱温	35 °C	
HPLC 设备	Shimadzu LC-20AT	CP-HPLC-09

表 4: 化合物 11 的手性分析结果

峰号	保留时间	峰面积	相对峰面积%
1	4.994	5152535	48.604
2	5.601	114788	1.083
3	6.109	5177576	48.840
4	6.707	156247	1.474

分别收集 11-P4 (保留时间 4.994min) 和 11-P3 (保留时间 6.109min) 的组分, 旋转蒸发除去溶剂, 分别得到 6.1448g 的 11-P4 和 5.7844g 的 11-P3 样品, 分析方法和结果见表 5-表 8。

表 5: 化合物 11-P4 的分析方法

色谱柱	CHIRALPAK AD-H(ADH0CD-UE022)	
色谱柱尺寸	0.46 cm I.D. × 15 cm L	
进样量	0.5 ul	
流动相	Hexane/EtOH=60/40(V/V)	
流速	1.0 ml/min	
检测波长	UV 214 nm	
柱温	35 °C	
HPLC 设备	Shimadzu LC-20AT	CP-HPLC-09
样品名称	<b>11-P4</b>	

表 6: 化合物 11-P4 的分析结果

峰号	保留时间	峰面积	相对峰面积%
1	1.920	502928	3.811
2	4.939	12433977	94.208
3	6.139	29066	0.220
4	6.440	232459	1.761

表 7: 化合物 11-P3 的分析方法

色谱柱	CHIRALPAK AD-H(ADH0CD-UE022)	
色谱柱尺寸	0.46 cm I.D. × 15 cm L	
进样量	1 ul	
流动相	Hexane/EtOH=60/40(V/V)	

流速	1.0 ml/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	35 °C
HPLC 设备	Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-09
样品名称	<b>11-P3</b>

表 8: 化合物 11-P3 的分析结果

峰号	保留时间	峰面积	相对峰面积%
1	1.919	512872	5.985
2	4.999	150632	1.758
3	6.056	7906161	92.258

化合物 11-P4 与 11-P3 的质谱、氢谱以及碳谱相同:

MS m/z (ESI): 388.2[M+H]<sup>+</sup>;

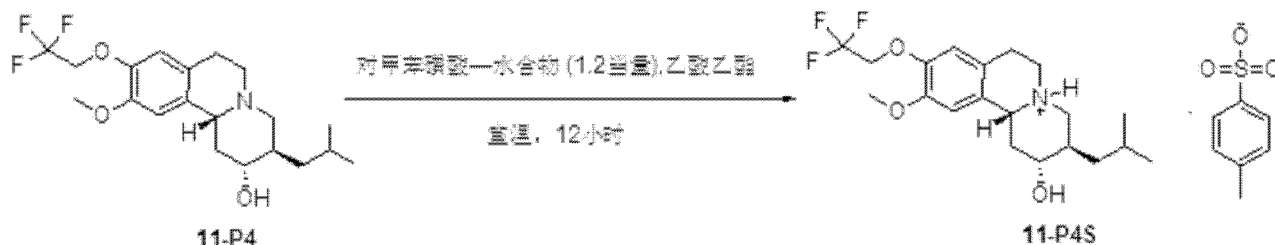
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.72 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.33-4.37 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.12-3.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.06-3.08 (m, 1H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.98-3.00 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.45-2.46 (m, 1H), 1.95-1.99 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.72-1.74 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.03-1.07 (m, 1H), 0.91-0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.93-0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>CNMR (150 Hz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 148.5, 145.53, 132.85, 126.84, 120.80-126.34, 117.66, 109.29, 74.46, 67.66-68.36, 60.94, 59.99, 56.09, 51.74, 41.51, 40.44, 39.64, 28.83, 25.33, 24.15, 21.74.

### 实施例 30

#### I. 化合物 11-P4S 晶型 A

步骤 1: 化合物 11-P4 成单对甲苯磺酸盐:



将 11-P4 (0.20 g, 0.52 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 ml) 中, 滴加对甲苯磺酸一水合物 (0.12 g, 0.62 mmol) 的乙酸乙酯溶液, 析出白色固体。室温搅拌 12 h, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (5 mL\*3), 滤饼干燥, 得化合物 11-P4S 白色固体 0.22 g, 收率 78%。

步骤 2: 化合物 11-P4S 晶型 A 的单晶培养方法

- 1) 称取 9 mg 的 11-P4S 于 1.5 mL HPLC 小瓶中。
- 2) 向固体中加入 450 微升的乙醇, 升温至 40 °C, 并在 40 °C 下恒温直至固体全部溶清。
- 3) 静置状态下将溶液以 0.3 °C/min 降至 25 度。
- 4) 析出晶体, 将反应瓶拿到显微镜下观察, 晶体合格, 进行 XRSD 试验。

**步骤 3: 化合物 11-P4S 晶型 A 的 XRSD 试验:****3.1 仪器参数与数据收集:****3.1.1 仪器参数:**

单晶衍射仪: Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB Synergy four-circle diffractometer

探测器: HyPix-6000HE 面探测器;

低温系统: Oxford Cryostream 800;

光源: Cu 靶微焦斑光源;  $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$ , 50W;

晶体与CCD探测器距离:  $d = 35 \text{ mm}$ ;

管压: 50 kV;

管流: 1 mA

**3.1.2 数据收集:**

衍射试验收集了48459 个衍射点, 其中独立衍射点4803 个( $R_{\text{int}} = 0.0672$ ); 衍射收集范围 $2\theta = 6.342$  to  $133.2^\circ$ , 衍射指标范围 $-32 \leq h \leq 32$ ,  $-19 \leq k \leq 19$ ,  $-7 \leq l \leq 6$ 。结构解析使用SHELXT (Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. A71, 3-8), 结构精修使用SHELXL (against  $F^2$ ) (Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. C71, 3-8)。4803 个独立衍射点中, 参加结构精修的参数为348。精修后 $S = 1.046$ ,  $R_1 = 0.0318$ ,  $wR_2 = 0.0828$ 。残余电子密度值为0.26 和 $-0.32 \text{ e \AA}^{-3}$ 。

**3.2 数据列表见表 9 和表 10**

表 9: 化合物 11-P4S 晶型 A 的单晶衍射数据列表

晶体尺寸	$0.20 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$
衍射光源	Cu $K\alpha$ ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ )
晶系	orthorhombic
空间群	$P2_12_12$
晶胞参数	$a = 27.14408(13) \text{ \AA}$ $b = 16.24056(7) \text{ \AA}$ $c = 6.13775(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ, \beta = 90^\circ, \gamma = 90^\circ$
晶胞体积	$V = 2705.74(2) \text{ \AA}^3$
晶胞分子数	$Z = 4$
晶体密度 (计算值)	$D_c = 1.374 \text{ Mg/m}^3$
单胞中电子数	1184.0
单胞线性吸收系数	$\mu(\text{Cu } K\alpha) = 1.613 \text{ mm}^{-1}$
衍射指标范围	$-32 \leq h \leq 32, -19 \leq k \leq 19, -7 \leq l \leq 6$
衍射实验温度	$T = 99.99(11) \text{ K}$
数据收集的 $2\theta$ 范围	$6.342$ to $133.2^\circ$
基于 $F^2$ 的拟合优度	1.046
残差因子 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0318, wR_2 = 0.0828$
残差因子 (all data)	$R_1 = 0.0337, wR_2 = 0.0854$
残余电子云密度的峰值和谷值	0.26 and $-0.32 \text{ e \AA}^{-3}$
收集衍射点数/独立衍射点数 [衍射强度偏差]	48459 / 4803 [ $R_{\text{int}} = 0.0672$ ]

Flack参数	-0.012(6)
---------	-----------

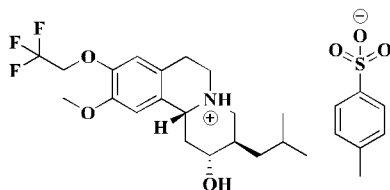
表10: 原子坐标 ( $\times 10^4$ ) 与等效各向同性位移参数 ( $(\text{\AA}^2 \times 10^3)$ )

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	6908.4(2)	8039.1(3)	4133.8(9)	19.83(15)
F(2)	10058.9(5)	8135.6(10)	9233(3)	36.8(4)
F(1)	9724.8(6)	9339.3(9)	9467(3)	39.9(4)
F(3)	9453.0(6)	8338.9(10)	11417(3)	37.1(4)
O(3)	6981.6(6)	4240.2(9)	2228(3)	21.6(3)
O(1)	9218.4(6)	7468.1(9)	7691(3)	24.5(4)
O(4)	7257.4(6)	8255.4(11)	5821(3)	30.9(4)
O(2)	9173.3(8)	5886.1(10)	7555(4)	35.5(5)
O(6)	6917.5(7)	8591.7(14)	2299(3)	41.7(5)
N(1)	7591.4(6)	6528.1(11)	591(3)	17.4(4)
O(5)	6951.8(7)	7173.1(11)	3503(4)	41.8(5)
C(2)	8099.9(9)	7741.0(13)	1395(4)	22.7(5)
C(15)	6301.6(8)	5665.7(14)	-3092(4)	19.9(5)
C(3)	8346.4(8)	7217.8(14)	3095(4)	19.4(5)
C(11)	7285.5(8)	4821.3(13)	1097(4)	17.5(4)
C(25)	6312.2(8)	8136.0(13)	5307(4)	19.7(5)
C(8)	8284.2(8)	6367.8(14)	3171(4)	18.4(5)
C(5)	8910.7(8)	7147.1(14)	6127(4)	20.4(5)
C(14)	6625.1(8)	5055.9(14)	-1801(4)	19.0(5)
C(18)	9280.0(9)	8333.2(14)	7653(4)	23.5(5)
C(12)	6954.4(8)	5445.3(13)	-52(4)	17.2(4)
C(7)	8557.6(8)	5905.9(14)	4677(4)	21.9(5)
C(26)	5901.0(8)	7950.8(14)	4044(4)	21.3(5)
C(4)	8651.2(8)	7599.5(13)	4625(4)	19.4(5)
C(23)	5785.9(10)	8555.7(17)	8212(4)	30.3(6)
C(9)	7937.3(8)	5921.1(13)	1632(4)	17.9(5)
C(13)	7271.4(8)	6116.4(14)	-1064(4)	19.5(5)
C(19)	9630.5(9)	8529.3(14)	9458(4)	26.5(5)
C(1)	7866.9(9)	7236.5(14)	-407(4)	23.1(5)
C(24)	6258.3(9)	8426.3(15)	7405(4)	25.9(5)
C(10)	7622.6(8)	5260.0(13)	2725(4)	18.8(4)
C(27)	5432.4(9)	8098.1(14)	4877(4)	23.7(5)
C(22)	5368.8(9)	8416.6(15)	6961(4)	25.6(5)
C(16)	5977.4(9)	6178.0(15)	-1585(4)	25.9(5)
C(17)	5985.8(9)	5195.1(16)	-4736(4)	26.7(5)
C(6)	8876.7(8)	6280.3(14)	6111(4)	23.2(5)
C(21)	4864(1)	8623.4(17)	7838(5)	33.0(6)
C(20)	9217.8(12)	5012.5(16)	7280(6)	46.5(8)

### 3.3 结论

化合物11-P4S晶型A为无色块状 ( $0.20 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$ ), 属于正交晶系P21212 空间群。晶胞参数:  $a = 27.14408(13) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.24056(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 6.13775(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2705.74(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ 。计算密度  $D_c = 1.374 \text{ g/cm}^3$ , 单胞中电子数  $F(000) = 1184.0$ , 单胞的线性吸收系数  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.613 \text{ mm}^{-1}$ , 衍射试验温度  $T = 99.99(11) \text{ K}$ 。

11-P4S分子结构椭球图见图1, 化合物结构为:



#### 步骤 4: 化合物 11-P4S 晶型 A 的表征

##### 4.1 XPRD 表征

4.1.1 表征方法: XRPD 在 PANalytical 生产的 X 射线粉末衍射分析仪上采集, 扫描参数如下表 11 所示。

表 11 XRPD 扫描参数

参数	仪器 1	仪器 2	仪器 3
型号	Empyrean	X' Pert3	X' Pert3
X 射线	Cu, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å):1.540598, K $\alpha$ 2 (Å):1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 intensity ratio:0.50	Cu, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å):1.540598, K $\alpha$ 2 (Å):1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 intensity ratio:0.50	Cu, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å):1.540598, K $\alpha$ 2 (Å):1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 intensity ratio:0.50
X 射线光管设定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
发散狭缝	Automatic	1/8°	1/8°
扫描模式	Continuous	Continuous	Continuous
扫描范围 (°2Theta)	3-40	3-40	3-40
每步扫描时间(s)	17.8	46.7	46.7
扫描步长 (°2Theta)	0.0167	0.0263	0.0263
测试时间	~5 min 30 s	~5 min	~5 min

##### 4.1.1 结果:

XPRD 图谱见图 2-1, 图谱解析数据见表 12。

表 12 化合物 11-P4S 晶型 A 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2 $\theta$ ±0.2 (°)	相对强度 (%)	序号	2 $\theta$ ±0.2 (°)	相对强度 (%)
1	6.33	100.00	17	23.83	3.97
2	8.34	3.02	18	24.60	15.50
3	10.87	27.37	19	24.77	14.22
4	13.77	14.23	20	25.39	3.68
5	14.42	6.81	21	26.02	1.63
6	15.83	7.24	22	26.45	5.28
7	16.61	10.15	23	27.20	7.57
8	17.46	1.17	24	27.66	1.06
9	18.20	15.22	25	28.15	0.71
10	18.43	3.93	26	29.16	0.83
11	18.89	25.20	27	29.90	0.69
12	19.27	17.88	28	30.72	0.52

13	20.05	10.97	29	31.90	2.72
14	20.51	4.31	30	33.76	0.98
15	22.19	17.13	31	38.28	0.93
16	22.77	6.84	32	39.21	0.85

## 4.2 TGA/DSC 表征

4.2.1 表征方法：TGA 和 DSC 图分别在 TA Q5000/5500 热重分析仪和 TA 2500 差示扫描量热仪上采集，测试参数见表 13。

表 13 TGA/DSC 测试参数

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铝盘，敞开	铝盘，压盖/不压盖
温度范围	室温-设置终点温度	25°C-设置终点温度
扫描速率 (°C/min)	10	10
保护气体	氮气	氮气

4.2.2 结果：化合物 11-P4S 晶型 A 的 TGA/DSC 谱图见图 2-2，结果显示样品加热至 200 °C 后失重 1.6%，并在 215.4 °C 和 246.2 °C（峰值温度）有 2 个吸热峰。

## 4.3 <sup>1</sup>H NMR

4.3.1 方法：液态核磁谱图在 Bruker 400M 核磁共振仪上采集，DMSO-d<sub>6</sub> 作为溶剂。

4.3.2 结果：<sup>1</sup>H NMR 图谱见图 2-3，结果显示样品中对甲苯磺酸与游离碱摩尔比为 1.0:1.0，MTBE 与游离碱摩尔比为 0.02:1.0，对甲苯磺酸质量分数为 30.7%，MTBE 质量分数为 0.3%。

## II. 化合物 11-P4S 晶型 B

### 步骤 1. 制备方法

将 109 mg 化合物 11-P4S 晶型 A 溶于 2 毫升 MeOH 中，再加入 18 毫升 THF 反溶剂，置于 -20 °C 下搅拌后过滤分离固体，将固体置于室温晾干得到化合物 11-P4S 晶型 B。

### 步骤 2. 晶体表征

2.1 表征方法：XPRD、TGA/DSC 和 <sup>1</sup>H NMR 的表征方法与化合物 11-P4S 晶型 A 的表征方法相同。

### 2.2 试验结果

#### 2.2.1 XPRD

XPRD 谱图见图 3-1，图谱解析数据见表 14。

表 14 化合物 11-P4S 晶型 B 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)
1	3.19	6.64	13	18.88	9.47
2	5.42	37.46	14	21.77	2.20
3	6.32	100.00	15	22.02	7.10
4	7.63	2.00	16	22.72	1.54
5	8.30	1.98	17	23.80	1.80

6	10.85	25.02	18	24.36	0.70
7	11.24	2.77	19	24.80	1.56
8	13.77	2.83	20	25.45	1.03
9	14.42	1.99	21	28.05	0.67
10	16.60	6.39	22	31.93	0.92
11	17.49	1.19	23	32.90	0.36
12	18.33	3.25	24	39.15	0.23

### 2.2.2 TGA/DSC

化合物 11-P4S 晶型 B 的 TGA/DSC 谱图见图 3-2，其显示样品加热至 200 °C 时有 6.8% 的失重，在 120.5 °C、221.8 °C 和 252.6 °C (峰值温度) 有 3 个吸热峰。

### 2.2.3 <sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMR 图谱见图 3-3，其显示样品对甲苯磺酸与游离碱摩尔比为 1.0:1.0，THF 与游离碱的摩尔比为 0.5，对应失重 6.5%，未检测到甲醇残留。

## III. 化合物 11-P4S 晶型 C

### 步骤 1. 制备方法

称取 121.2 mg 化合物 11-P4S 晶型 A，溶于 2.2 毫升 MeOH 中，再加入 75 毫升 DCM 澄清，置于室温搅拌两小时后仍澄清。转移至室温晾干得到化合物 11-P4S 晶型 C。

### 步骤 2. 晶体表征

2.1 表征方法：XPRD、TGA/DSC 和 <sup>1</sup>H NMR 的表征方法与化合物 11-P4S 晶型 A 的表征方法相同。

## 2.2 试验结果

### 2.2.1 XPRD

XPRD 图谱见图 4-1，图谱解析数据见表 15。

表 15 化合物 11-P4S 晶型 C 的 XPRD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)
1	5.81	100.00	17	22.07	6.12
2	6.33	68.41	18	23.17	11.63
3	7.99	11.46	19	24.00	11.55
4	10.31	7.94	20	24.60	3.66
5	10.92	3.63	21	25.09	4.43
6	11.63	8.11	22	25.47	5.47
7	12.86	18.29	23	25.87	4.49
8	13.80	3.36	24	26.35	2.94
9	16.21	2.98	25	27.32	9.04
10	16.64	2.38	26	27.92	4.08
11	17.47	4.50	27	29.30	4.01
12	18.16	6.21	28	32.02	1.81
13	19.09	13.10	29	32.79	1.68

14	19.94	4.74	30	35.36	2.18
15	20.26	7.84	31	38.21	1.53
16	21.02	7.77			

### 2.2.2 TGA/DSC

化合物 11-P4S 晶型 C 的 TGA/DSC 谱图见图 4-2, 其显示样品加热至 200 °C 时有 17.4% 的失重, 并在 112.5 °C、210.7 °C 和 249.6 °C 有 3 个吸热峰 (峰值温度)。

### 2.2.3 <sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMR 图见图 4-3, 其显示样品中对甲苯磺酸与游离碱摩尔比为 1.0:1.0, DCM 与游离碱的摩尔比为 0.2, 溶剂质量分数为 3.1%, 未检测到甲醇残留。

## IV. 化合物 11-P4S 晶型 D

### 步骤 1. 制备方法

称取 93.3 mg 化合物 11-P4S 晶型 A, 向其中加入 3 毫升 1,4-dioxane, 置于室温搅拌四天后, 将样品抽滤, 滤饼置于 150 °C 加热约 5 分钟后得到化合物 11-P4S 晶型 D。

### 步骤 2. 晶体表征

2.1 表征方法: XPRD、TGA/DSC 和 <sup>1</sup>H NMR 的表征方法与化合物 11-P4S 晶型 A 的表征方法相同。

## 2.2 试验结果

### 2.2.1 XPRD

XPRD 图谱见图 5-1, 图谱解析数据见表 16。

表 16 化合物 11-P4S 晶型 D 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)
1	5.31	5.21	15	19.43	0.94
2	6.02	100.00	16	20.62	0.49
3	8.11	0.48	17	21.37	0.62
4	10.69	0.83	18	22.12	5.00
5	11.43	2.10	19	23.91	7.66
6	12.01	0.40	20	24.81	0.76
7	13.24	1.55	21	26.19	1.09
8	14.29	1.18	22	26.68	0.86
9	15.17	0.12	23	28.43	0.24
10	16.83	1.19	24	29.52	0.50
11	17.49	0.49	25	30.42	2.74
12	18.13	2.08	26	35.36	0.21
13	18.74	4.27	27	36.77	0.32
14	18.88	4.97			

### 2.2.2 TGA/DSC

化合物 11-P4S 晶型 D 的 TGA/DSC 谱图见图 5-2, 其显示样品加热至 200 °C 时有 1.3% 的失重, 在 249.9 °C 有 1 个吸热峰(峰值温度), 并在 188.0 °C 有 1 个放热峰(峰值温度)。

### 2.2.3 <sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMR 见图 5-3, 其显示样品对甲苯磺酸与游离碱摩尔比为 1.0:1.0, 未检测到 1,4-dioxane 残留。

## V. 化合物 11-P4S 晶型 E

### 步骤 1. 制备方法

称取 62.1 mg 化合物 11-P4S 晶型 A, 向其中加入 10 毫升 IPA, 置于 50 °C 室温搅拌 2 小时后, 滤液缓慢降温(50°C~5°C, 0.1°C/min), 析出适量固体后抽滤得到化合物 11-P4S 晶型 E。

### 步骤 2. 晶体表征

2.1 表征方法: XPRD、TGA/DSC 和 <sup>1</sup>H NMR 的表征方法与化合物 11-P4S 晶型 A 的表征方法相同。

## 2.2 试验结果

### 2.2.1 XPRD

XPRD 图谱见图 6-1, 图谱解析数据见表 17。

表 17 化合物 11-P4S 晶型 E 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度 (%)
1	5.24	1.72	11	18.93	0.30
2	5.46	0.28	12	22.15	0.33
3	6.06	100.00	13	22.71	0.12
4	6.25	12.62	14	24.50	1.68
5	8.26	0.25	15	25.17	0.31
6	10.56	0.29	16	25.33	0.28
7	12.17	2.33	17	30.79	5.93
8	13.73	0.13	18	30.88	2.88
9	15.87	0.33	19	31.83	0.25
10	18.32	6.29			

### 2.2.2 TGA/DSC

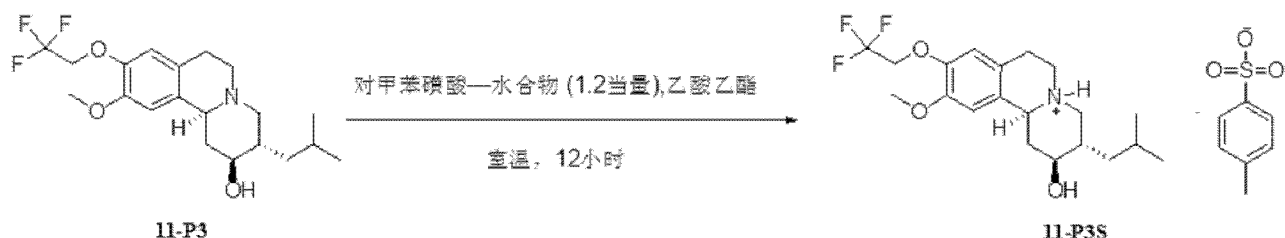
化合物 11-P4S 晶型 E 的 TGA/DSC 谱图见图 6-2, 其显示样品加热至 200 °C 时有 2.8% 的失重, 并在 244.6 °C 有 1 个吸热峰(峰值温度)。

### 2.2.3 <sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMR 图见图 6-3, 其显示样品对甲苯磺酸与游离碱摩尔比为 1.0:1.0, 未检测到 MTBE 残留。

## VI. 化合物 11-P3S 晶型

**步骤 1:** 化合物 11-P3 成单对甲苯磺酸盐:



将 **11-P3** (0.20 g, 0.52 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 ml) 中, 滴加对甲苯磺酸一水合物 (0.12 g, 0.62 mmol) 的乙酸乙酯溶液, 析出白色固体。室温搅拌 12 h, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (5 mL\*3), 滤饼干燥, 得化合物 **11-P3S** 白色固体 0.22 g, 收率 78%。

**步骤 2:** 化合物 11-P3S 的单晶培养方法:

- 1) 称取 11.6 mg 的 11-P3S 于 1.5 mL HPLC 小瓶中。
- 2) 向固体中加入 348 微升的乙醇, 升温至 60 度, 并在 60 度下恒温直至固体全部溶清。
- 3) 静置状态下将溶液以 0.5 °C/min 降至 25 度。
- 4) 析出晶体, 将反应瓶拿到显微镜下观察, 晶体合格, 进行 XRS D 试验。

**步骤 3:** 11-P3S 的单晶 XRS D 试验:

3.1 仪器参数与数据收集

3.1.1 仪器参数: 与化合物 11-P4S 晶型 A 的 3.1.1 部分相同

3.1.2 数据收集: 衍射实验收集了 36655 个衍射点, 其中独立衍射点 4793 个 ( $R_{\text{int}} = 0.0525$ )。衍射收集范围  $2\theta = 6.342$  to  $133.17^\circ$ , 衍射指标范围  $-32 \leq h \leq 30$ ,  $-19 \leq k \leq 16$ ,  $-7 \leq l \leq 7$ 。结构解析使用 SHELXT (Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. A71, 3-8), 结构精修使用 SHELXL (against  $F^2$ ) (Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. C71, 3-8)。4793 个独立衍射点中, 参加结构精修的参数为 348。精修后  $S = 1.041$ ,  $R_1 = 0.0324$ ,  $wR_2 = 0.0824$ 。残余电子密度值为 0.32 和  $-0.26 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

3.2 数据列表见表 18 和表 19

表 18: 化合物 11-P3S 的单晶衍射数据列表

晶体尺寸	$0.20 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}^3$
衍射光源	Cu K $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ )
晶系	orthorhombic
空间群	$P2_12_12$
晶胞参数	$a = 27.1619(4) \text{ \AA}$ $b = 16.2359(2) \text{ \AA}$ $c = 6.13160(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ, \beta = 90^\circ, \gamma = 90^\circ$
晶胞体积	$V = 2704.02(7) \text{ \AA}^3$
晶胞分子数	$Z = 4$
晶体密度 (计算值)	$D_c = 1.375 \text{ Mg/m}^3$
单胞中电子数	1184.0
单胞线性吸收系数	$\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.614 \text{ mm}^{-1}$
衍射指标范围	$-32 \leq h \leq 30, -19 \leq k \leq 16, -7 \leq l \leq 7$
衍射实验温度	$T = 99.99 (11) \text{ K}$
数据收集的 $2\theta$ 范围	$6.342$ to $133.17^\circ$

基于 F <sup>2</sup> 的拟合优度	1.041
残差因子 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0324$ , $wR_2 = 0.0824$
残差因子 (all data)	$R_1 = 0.0343$ , $wR_2 = 0.0854$
残余电子云密度的峰值和谷值	0.32 and -0.26 e.Å <sup>-3</sup>
收集衍射点数/独立衍射点数 [衍射强度偏差]	36655 / 4793 [ $R_{(int)} = 0.0525$ ]
Flack参数	-0.010(7)

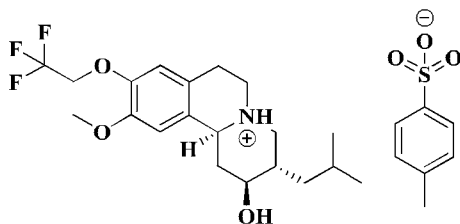
表19: 原子坐标 ( $\times 10^4$ ) 与等效各向同性位移参数 ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	3092.0(2)	8039.9(3)	4132.8(10)	22.85(15)
F(3)	-58.4(6)	8137.6(10)	9232(3)	39.7(4)
F(1)	276.5(7)	9341.2(9)	9468(3)	42.7(4)
F(2)	546.7(7)	8339.1(10)	11424(3)	40.7(4)
O(3)	3018.0(6)	4239.5(10)	2227(3)	23.9(4)
O(1)	781.4(7)	7468.2(10)	7690(3)	27.6(4)
O(4)	2743.7(7)	8254.4(12)	5821(3)	33.9(4)
O(5)	3082.8(8)	8593.2(15)	2299(4)	44.0(5)
O(2)	826.3(8)	5886.9(11)	7556(4)	37.9(5)
N(1)	2408.0(7)	6528.8(11)	590(3)	20.2(4)
O(6)	3048.8(8)	7175.2(12)	3502(4)	43.7(6)
C(11)	2714.0(8)	4820.5(14)	1102(4)	20.7(5)
C(15)	3698.9(9)	5667.3(15)	-3088(4)	22.4(5)
C(25)	3688.6(9)	8136.5(14)	5312(4)	22.4(5)
C(3)	1654.4(9)	7219.4(15)	3097(4)	21.8(5)
C(8)	1715.5(9)	6366.9(15)	3178(4)	21.3(5)
C(14)	3374.1(9)	5055.5(14)	-1798(4)	21.6(5)
C(2)	1900.8(9)	7741.9(14)	1398(4)	25.2(5)
C(18)	720.1(10)	8333.9(14)	7658(5)	26.1(5)
C(7)	1441.3(9)	5905.5(14)	4679(4)	24.8(5)
C(5)	1089.3(9)	7147.6(14)	6130(4)	22.6(5)
C(26)	4098.0(9)	7951.0(14)	4051(4)	23.7(5)
C(12)	3046.0(9)	5444.7(13)	-53(4)	20.1(5)
C(10)	2376.5(9)	5259.8(14)	2722(4)	21.7(5)
C(19)	369.4(10)	8530.0(15)	9461(5)	29.5(6)
C(9)	2062.0(9)	5921.5(14)	1633(4)	21.1(5)
C(27)	4566.2(10)	8097.0(15)	4867(4)	26.7(5)
C(13)	2727.9(9)	6116.4(15)	-1060(4)	22.2(5)
C(4)	1349.1(9)	7599.1(14)	4625(4)	21.8(5)
C(24)	3742.2(10)	8426.6(16)	7407(5)	28.9(6)
C(23)	4213.2(11)	8555.0(18)	8204(5)	33.5(6)
C(22)	4631.4(10)	8415.9(15)	6967(4)	28.8(6)
C(1)	2132.4(10)	7234.9(15)	-403(4)	25.8(5)
C(16)	4021.4(10)	6179.7(16)	-1584(5)	29.1(6)
C(17)	4013.8(10)	5195.8(16)	-4731(5)	29.2(6)
C(6)	1123.4(9)	6280.4(15)	6112(5)	26.5(5)
C(21)	5135.7(11)	8623.3(18)	7837(5)	36.1(7)
C(20)	781.2(13)	5012.0(17)	7276(7)	49.2(9)

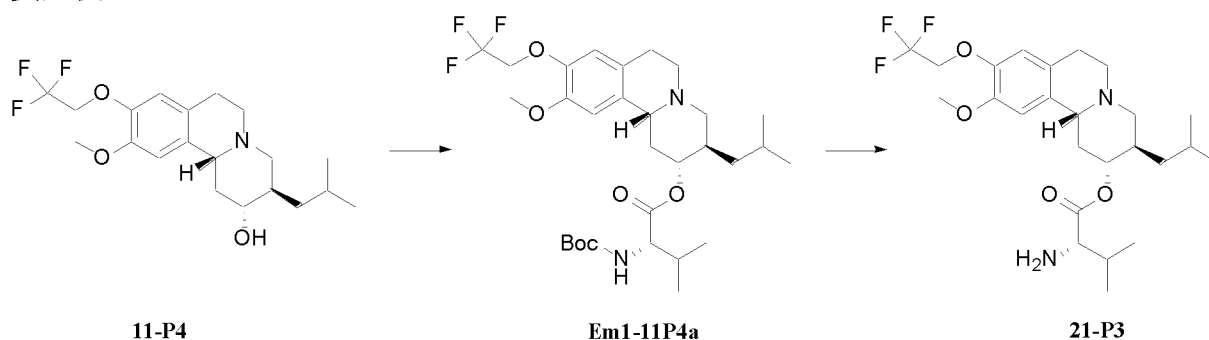
### 3.2 结论

化合物11-P3S晶型为无色块状 ( $0.20 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}^3$ ), 属于正交晶系P21212 空间群。  
晶胞参数:  $a = 27.1619(4) \text{ Å}$ ,  $b = 16.2359(2) \text{ Å}$ ,  $c = 6.13160(10) \text{ Å}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V =$

2704.02(7) Å<sup>3</sup>, Z = 4。计算密度 $D_c = 1.375\text{g/cm}^3$ ，单胞中电子数 $F(000) = 1184.0$ ，单胞的线性吸收系数 $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.614\text{mm}^{-1}$ ，衍射试验温度  $T = 99.99(11)\text{K}$ 。化合物11-P3S分子结构椭圆图见图7，化合物结构为：



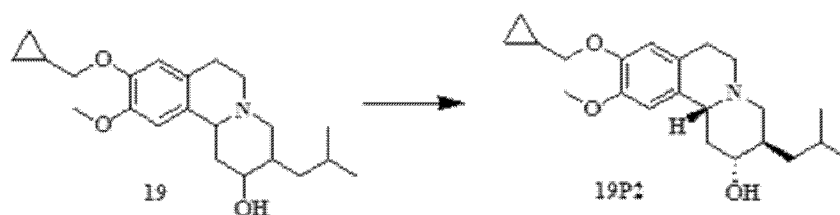
### 实施例 31



氮气保护，冰浴下，将 Boc-L-缬氨酸（857.6mg，3.95 mmol）溶于 20mL 二氯甲烷中，加入 4-二甲氨基吡啶（386.9mg，3.16mmol），化合物 11-P4（1.02 g，2.63mmol），冰浴下搅拌反应 5 分钟。一次性加入二环己基碳二亚胺（813.7mg，3.95mmol），自然升温，反应 18 小时。过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（二氯甲烷：甲醇=30:1）纯化所得残余物，得化合物 Em1-11P4a（1.13g，类白色固体），收率：73.2%。MS m/z (ESI): 587.3[M+1]

将化合物 Em1-11P4a（1.13g，1.92 mmol），溶于 15ml 浓度为 4M 的 HCl 的 1,4-二氧六环溶液中，室温下反应 2 小时。浓缩反应液，乙醚（10ml\*1）洗涤固体，得粗品。将粗品溶于 30mL 水中，饱和碳酸氢钠水溶液调 Ph=7~8，二氯甲烷（10 ml\*3）萃取，合并有机相。用水（10 ml\*1）和饱和氯化钠（10 ml\*1）分别洗涤二氯甲烷相。无水硫酸钠干燥二氯甲烷相。过滤，滤去固体，浓缩二氯甲烷相，得化合物 21-P3（720mg），收率：76.8%。MS m/z (ESI): 487.3[M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 32



取 7.53g 化合物 19，采用 HPLC 法，使用大赛璐的制备色谱和大赛璐手性柱对手性异构体分离，收集其相应组分，旋转蒸发除去溶剂，得到光学异构体的纯品。分离方法参见表 20。

表 20: 化合物 19 的手性分离方法

色谱柱	CHIRALPAK IG-3 (IG30CD-WE016)
-----	-------------------------------

色谱柱尺寸	0.46 cm I.D. × 15 cm L	
进样量	1 ul	
流动相	Hexane/EtOH=60/40(V/V)	
流速	1.0 ml/min	
检测波长	UV 214 nm	
柱温	35 °C	
HPLC 设备	Shimadzu LC-20AT	CP-HPLC-09
样品名称	19	

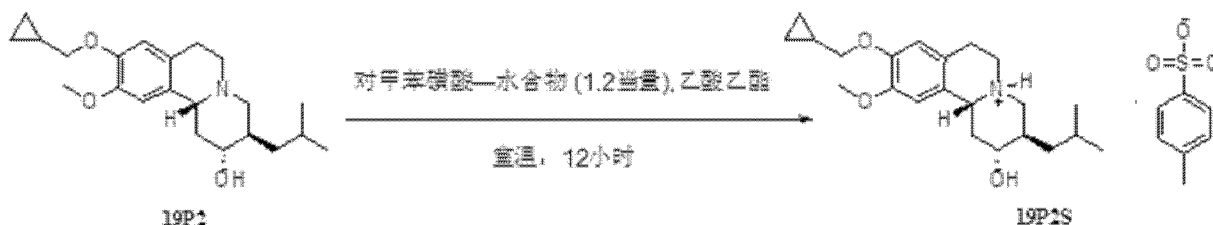
表 21: 化合物 19 的手性分析结果

峰号	保留时间	峰面积	相对峰面积%
1	3.481	246012	14.159
2	5.397	1225940	70.559
3	12.004	265519	15.282

分别收集 **19P2** (保留时间 5.397min) 和其他组分, 得到 5.11g 化合物 19P2, 产品纯度 98.15%。MS m/z (ESI): 360.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.63(s,1H), 6.56(s,1H), 3.83-3.79(m,5H), 3.49-3.46(m,1H), 3.42-3.35(m,1H), 3.28-3.02(m,4H), 2.89(dd,1H), 2.77-2.61(m,2H), 2.60-2.48(m,2H), 2.33(t,1H), 1.82-1.75(m,1H), 1.70-1.58(m,1H), 1.06-0.99(m,1H), 0.93-0.87(m,6H), 0.64-0.59(m,2H), 0.36-0.31(m,2H).

### 实施例 33

**步骤 1:** 化合物 19P2 成单对甲苯磺酸盐:



将化合物19P2 (3.00 g, 8.34 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 ml) 中, 滴加对甲苯磺酸一水合物 (2.37 g, 12.5 mmol) 的乙酸乙酯溶液。室温搅拌12 h, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL\*3) 洗涤。收集滤饼, 干燥, 得白色固体 3.59 g, 收率81%。

**步骤 2:** 化合物 19P2S 单晶培养

称取 10 mg 的 19P2S 于 1.5 mL HPLC 小瓶中, 向固体中加入 500 微升的乙醇, 升温至 40 度, 并在 40 度下恒温直至固体全部溶清, 静置状态下将溶液以 0.3 °C/min 降至 25 度, 析出晶体, 将反应瓶拿到显微镜下观察, 晶体合格, 进行 XRSD 试验。

**步骤 3:** 19P2S 的单晶 XRSD 试验:

- (1) 仪器参数: 与化合物11-P4S晶型A的3.1.1部分相同
- (2) 数据收集

衍射试验收集了24167个衍射点, 其中独立衍射点4899个(Rint = 0.0646)。衍射收集范围 2θ= 6.33 to 133.182°, 衍射指标范围 -7 ≤ h ≤ 5, -18 ≤ k ≤ 17, -33 ≤ l ≤ 33。结构解析使用SHELXT

(Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. A71, 3-8), 结构精修使用SHELXL (against  $F^2$ ) (Sheldrick, G. M. 2015. ActaCryst. C71, 3-8)。4899个独立衍射点中, 参加结构精修的参数为339。精修后 $S = 1.020$ ,  $R_1 = 0.0373$ ,  $wR_2 = 0.0920$ 。残余电子密度值为0.38和-0.33  $e\text{\AA}^{-3}$ 。

(3) 数据列表见表22和表23

表22 化合物19P2S单晶衍射数据列表

晶体尺寸	$0.30 \times 0.10 \times 0.04 \text{ mm}^3$
衍射光源	Cu $K\alpha$ ( $\lambda = 1.54184\text{\AA}$ )
晶系	orthorhombic
空间群	$P2_12_12_1$
晶胞参数	$a = 6.28880(10) \text{\AA}$ $b = 15.7958(3) \text{\AA}$ $c = 27.9234(6) \text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ, \beta = 90^\circ, \gamma = 90^\circ$
晶胞体积	$V = 2773.82(9) \text{\AA}^3$
晶胞分子数	$Z = 4$
晶体密度 (计算值)	$D_c = 1.273 \text{ Mg/m}^3$
单胞中电子数	1144.0
单胞线性吸收系数	$\mu(\text{Cu } K\alpha) = 1.385 \text{ mm}^{-1}$
衍射指标范围	$-7 \leq h \leq 5, -18 \leq k \leq 17, -33 \leq l \leq 33$
衍射实验温度	$T = 100.00(13) \text{ K}$ .
数据收集的 $2\theta$ 范围	$6.33 \text{ to } 133.182^\circ$
基于 $F^2$ 的拟合优度	1.020
残差因子 [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0373, wR_2 = 0.0920$
残差因子 (all data)	$R_1 = 0.0408, wR_2 = 0.0955$
残余电子云密度的峰值和谷值	0.38 and $-0.33 \text{ e.\AA}^{-3}$
收集衍射点数/独立衍射点数 [衍射强度偏差]	24167 / 4899 [ $R_{\text{int}} = 0.0646$ ]
Flack参数	-0.003(9)

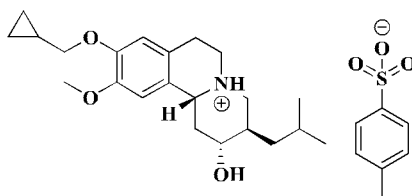
表23: 原子坐标 ( $\times 10^4$ ) 与等效各向同性位移参数 ( $(\text{\AA}^2 \times 10^3)$ )

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	3679.4(10)	1522.5(4)	2123.7(2)	20.49(17)
O(5)	5036(3)	1569.5(13)	2543.2(7)	25.6(4)
O(1)	6295(3)	2376.6(12)	4404.3(7)	27.1(5)
O(3)	3091(3)	5298.1(14)	1861.8(7)	27.7(5)
O(4)	2625(3)	711.2(12)	2070.7(8)	26.0(5)
O(2)	7304(3)	3866.7(13)	4142.8(8)	27.0(5)
O(6)	2207(3)	2234.6(13)	2084.3(8)	29.3(5)
N(1)	198(3)	3356.0(14)	2656.2(8)	19.8(5)
C(9)	1533(4)	3978.1(17)	2937.7(10)	20.8(6)
C(5)	5042(5)	2706.3(19)	4057.9(10)	23.5(6)
C(27)	5380(4)	1623.1(18)	1617.4(10)	21.4(6)
C(26)	7485(4)	1372.9(17)	1644.9(10)	21.6(6)
C(1)	-1160(5)	2831.8(19)	2981(1)	24.9(6)
C(8)	2699(4)	3524.9(19)	3336.8(10)	21.9(6)
C(11)	1705(4)	4900.5(18)	2194.8(10)	21.6(6)

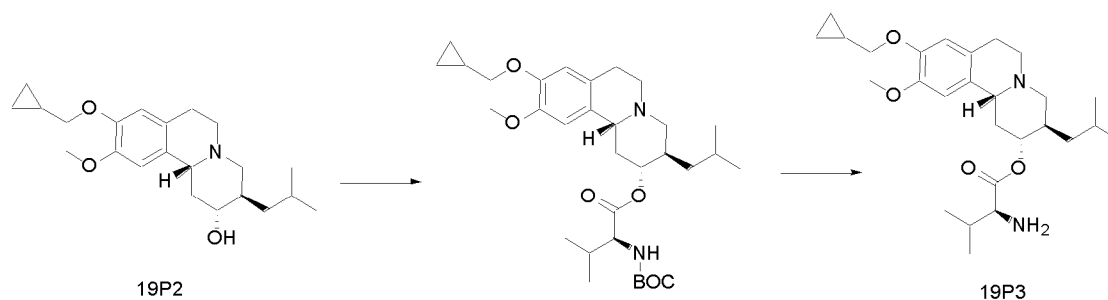
C(10)	2970(4)	4431.5(18)	2579.3(10)	21.3(6)
C(24)	7937(5)	1624.1(18)	797.3(11)	25.0(6)
C(3)	2131(4)	2714.5(18)	3487.4(10)	22.3(6)
C(6)	5568(4)	3543.9(19)	3913.8(10)	21.6(6)
C(12)	301(5)	4276.1(18)	1924.5(10)	22.0(6)
C(25)	8732(5)	1375.4(18)	1237.8(10)	24.3(6)
C(4)	3318(4)	2314.0(19)	3844.1(10)	24.4(6)
C(7)	4411(4)	3939.7(19)	3561.3(10)	21.3(6)
C(28)	4565(5)	1901.1(19)	1182.9(11)	26.0(6)
C(14)	-1110(5)	4692.0(18)	1545.6(11)	25.3(6)
C(13)	-1097(5)	3801.8(19)	2284(1)	23.8(6)
C(15)	-1988(5)	4076(2)	1169.0(11)	26.9(7)
C(21)	9392(5)	1044(2)	4839.7(12)	32.0(7)
C(18)	5707(5)	1566.0(19)	4594.5(11)	29.0(7)
C(2)	252(5)	2250(2)	3271.9(11)	26.0(6)
C(22)	7850(5)	4722.8(19)	4043.3(11)	30.0(7)
C(17)	-3751(6)	4496(2)	880.9(12)	37.3(8)
C(29)	5827(5)	1897(2)	778.8(11)	28.3(7)
C(19)	7239(5)	1362.8(19)	4983.3(11)	27.8(6)
C(16)	-237(6)	3776(2)	831.7(13)	37.1(8)
C(23)	9308(5)	1619(2)	353.7(11)	31.5(7)
C(20)	7820(5)	446(2)	5060.9(12)	33.2(7)

**结论:** 化合物 19P2S 晶体为无色块状 (0.30×0.10×0.04 mm<sup>3</sup>), 属于正交晶系 P212121 空间群。晶胞参数  $a = 6.28880(10) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.7958(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 27.9234(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2773.82(9) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ 。计算密度  $D_c = 1.273 \text{ g/cm}^3$ , 单胞中电子数  $F(000) = 1144.0$ , 单胞的线性吸收系数  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.385 \text{ mm}^{-1}$ , 衍射试验温度  $T = 100.00(13) \text{ K}$ 。

化合物 19P2S 的分子结构椭球图见图 8。化合物的结构为:



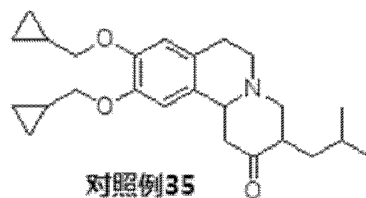
### 实施例 34



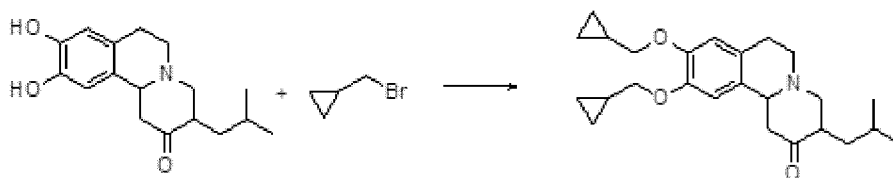
将 Boc-L-缬氨酸 (260 mg, 1.2 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 在 0 °C 下, 加入二环己基碳二亚胺 (309 mg, 1.5 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (12.2 mg, 0.1 mmol), 然后加入 3-异丁基-10-甲氧基-9-环丙甲基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶[2,1-a]异喹啉-2-醇 (359 mg, 1.0 mmol), 升至室温搅拌反应过夜。加入 20 mL 水洗涤, 分液, 将有机相浓缩后加入 6 ml 浓度为 4M 的盐酸

的二氧六环溶液，室温搅拌 2 h，减压蒸出溶剂，加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用二氯甲烷萃取（10 mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得目标化合物（298 mg，淡黄色油状液体）。MS m/z (ESI): 459.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.71(s,1H), 6.62(s,1H), 4.76-4.70(m,1H), 3.83-3.79(m,5H), 3.48-3.44(m,1H), 3.42-3.35(m,1H), 3.28-3.02(m,4H), 2.89(dd,1H), 2.77-2.61(m,2H), 2.60-2.48(m,2H), 2.36-2.30(m,1H), 1.88-1.75(m,2H), 1.70-1.58(m,3H), 1.06-0.99(m,1H), 0.95-0.84(m,12H), 0.65-0.59(m,2H), 0.37-0.33(m,2H).

### 对照例 35:

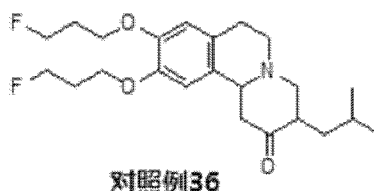


### 合成路线:

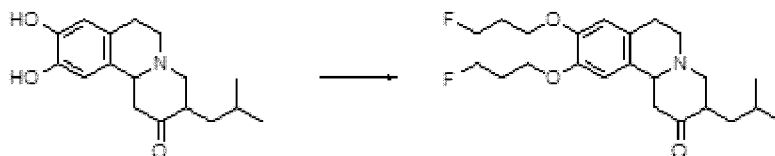


将 3-异丁基-9,10-二羟基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮（1.7g，5.89mmol）溶解于 30mL 乙腈中，加入碳酸铯（9.6g，5mmol），溴甲基环丙烷（1.91g，14.1 mmol）升温至 80°C，搅拌反应 5 小时。反应液浓缩，用薄层色谱法（石油醚：乙酸乙酯=5:1）纯化所得残余物，得对照例 35 化合物。

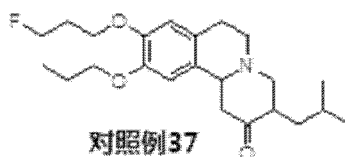
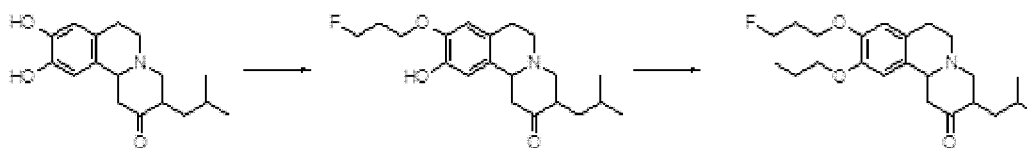
### 对照例 36:



### 合成路线:

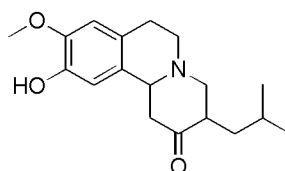


将 3-异丁基-9,10-二羟基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮（1.00 g,3.45 mmol）溶解于 50 mL N,N-二甲基甲酰胺中，加入碳酸钾（2.38 g, 17.2 mmol），搅拌 30 分钟，加入三氟溴丙烷（1.46 g,10.4 mmol），氮气保护，升温至 80°C，搅拌反应 8 小时。反应液降至室温加入 50 mL 水淬灭反应，加入乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 1：5），得对照例 36 化合物（0.80 g，淡黄色固体）。

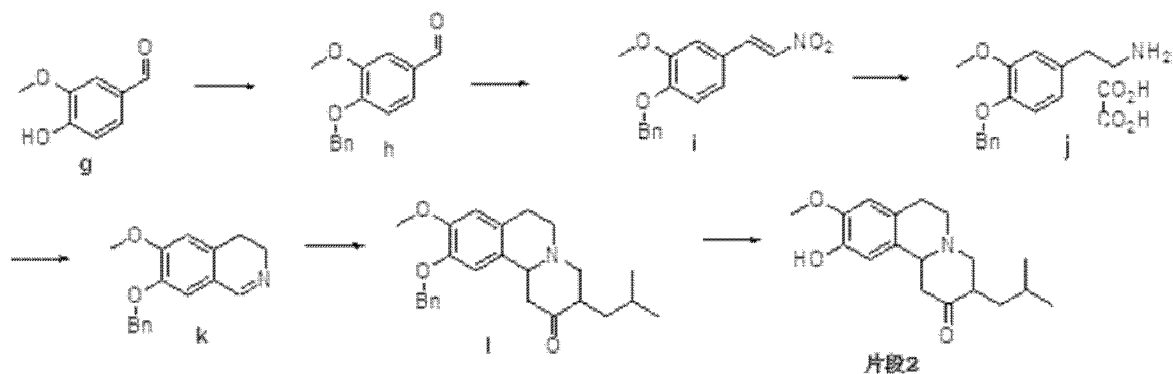
**对照例 37:****合成路线:**

1、将 3-异丁基-9,10-二羟基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 (0.50g, 1.73mmol) 溶解于 5mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾 (0.24g, 1.73mmol), 搅拌 30 分钟, 加入 3-氟溴丙烷 (0.24g, 1.73mmol), 氮气保护, 升温至 80°C, 搅拌反应 8 小时。反应液降至室温加入 20mL 水淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:10), 得 3-异丁基-9-3'-氟丙氧基-10-羟基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 (0.42g, 无色液体)。

2、将 3-异丁基-9-3'-氟丙氧基-10-羟基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 (0.07g, 0.20 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾 (0.06g, 0.40mmol), 搅拌 30 分钟, 加入 1-溴丙烷 (0.037g, 0.30mmol), 氮气保护, 升温至 80°C, 搅拌反应 8 小时。反应液降至室温加入 20mL 水淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (EA: PE = 1: 5), 得对照例 37 化合物 (0.04 g, 白色固体)。MS m/z (ESI): 392.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.67(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.77 - 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.35 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 6H), 0.39 - 0.29 (m, 3H)。

**对照例 38:****第一步: 片段 2 合成**

片段2



1、50 g 化合物 **g** 溶于 150 毫升 DMF 中，加入苄基溴 57.3 g，碳酸钾 68.2 g，氮气保护条件下，室温反应 6 h，TLC 检测发现原料消失。体系倒入冰水，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相用盐水洗涤两次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 67.87 g 淡黄色固体产品 **h**，直接用于下一步。

2、67.78 g 化合物 **h**，加入硝基甲烷 100 毫升，乙酸铵 13.9 g，加热至 112 度反应 4 h，TLC 检测发现原料消失。降温，蒸掉硝基甲烷，残余物用水洗，乙酸乙酯萃取 2 次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 77 g 黄色固体 **i**。用于下一步。

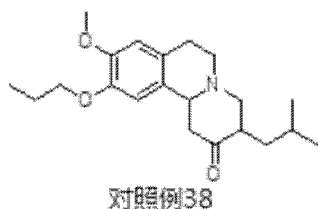
3、30 g 氢化铝锂溶于 300 毫升 THF 中，降温至 0 度，将 77 g 化合物 **i** 溶于四氢呋喃中，缓慢滴入反应瓶中，滴毕，72 度回流反应 3 h。TLC 检测发现原料消失。降温至零度，缓慢依次加入 30 毫升水，60 毫升 10% 的氢氧化钠溶液，90 毫升水，混合物抽滤，滤饼用四氢呋喃洗涤两次，合并有机相。蒸干得 79.8 g 褐色油状液体。用丙酮溶解，加入草酸，调 pH=3 析出固体，抽滤得 40 g 黄白色固体化合物 **j**。用于下一步。

4、2.9 g 化合物 **j** 溶于 30 毫升乙酸中，加入 10 毫升三氟乙酸，乌洛托品 3.3 g，加热至 85 度反应 4 h，TLC 检测发现原料消失。降温，蒸掉乙酸和三氟乙酸，残余物加水，用氢氧化钠水溶液调 pH=9，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得 2.9 g 褐色油状液体 **k**，直接用于下一步。

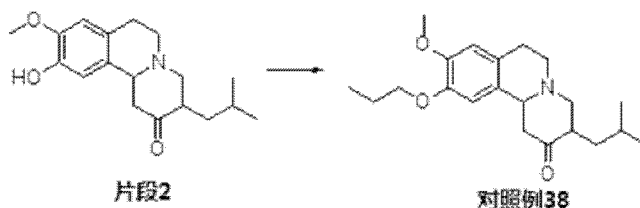
5、39.2 g 化合物 **k** 溶于 100 毫升乙醇和 100 毫升水混合溶液中，加入 27.6 g 3-二甲基氨基-5-甲基-2-己酮，苄基三乙基氯化铵 10.1 g，加热至 95 度反应 16 h，TLC 检测发现原料消失。降温，蒸掉乙醇，残余物用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得产品 34.4 为褐色油状液体，用丙酮溶解，加入对甲苯磺酸，调 pH=3 析出固体，抽滤得 12.7 g 黄白色固体 **l**，用于下一步。

6、1.5 g 化合物 **l** 溶于 20 毫升甲醇溶液中，加入两小勺钯碳，在氢气条件下常温反应 10 h，TLC 检测发现原料消失。反应物抽滤，滤饼用甲醇洗涤两次，合并有机相。蒸干得 1.08 g 淡黄色固体片段 2。

**第二步：**



合成路线:

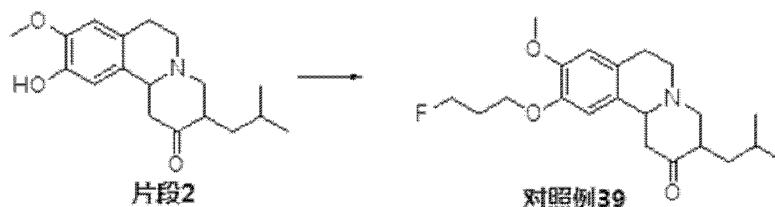


0.2g 片段2 溶于5 毫升 DMF 中, 加入 1-溴丙烷 0.08 g, 碳酸钾 0.14 g, 氮气保护条件下, 加热至 70 度反应 3 h, TLC 检测发现原料消失。降温, 体系加入冰水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相用盐水洗涤两次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得 0.15 g 白色固体产品对照例 38 化合物。

对照例 39:

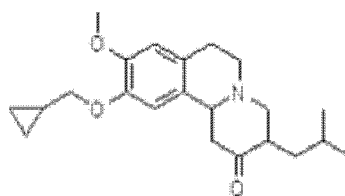


合成路线:



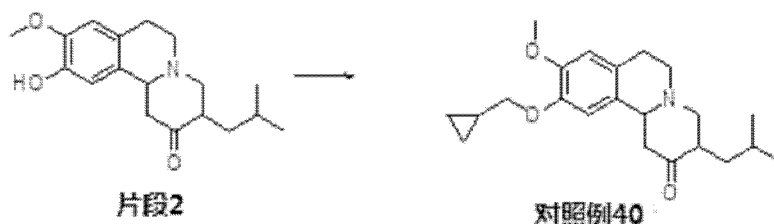
0.2 g 片段2 化合物溶于5 毫升 DMF 中, 加入 1-溴-3 氟丙烷 0.08 g, 碳酸钾 0.14 g, 氮气保护条件下, 加热至 70 度反应 3h, TLC 检测发现原料消失。降温, 体系加入冰水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相用盐水洗涤两次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱纯化, 得产品 0.15 g 为白色固体, 收率 84.5%, MS(ESI):364 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.63 (s,1H),6.60(s, 1H), 4.68-4.70 (m,1H),4.60-4.62(m,1H), 4.08-4.10 (m,2H), 3.84 (s,3H), 3.83-3.84 (m,1H), 3.48-3.50(m,1H), 3.28-3.29 (m,2H),2.87-2.89 (m,1H),2.52-2.75 (m,4H),2.34-3.35 (m, 1H),2.21-2.23 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.65-1.67(m,1H),1.25-1.28 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 6H).

## 对照例 40:



对照例 40

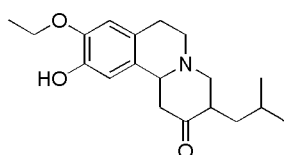
合成路线:



**片段 2** 化合物 0.2 g 溶于 5 毫升 DMF 中, 加入溴甲基环丙烷 0.08g, 碳酸钾 0.14g, 氮气保护条件下, 加热至 70 度反应 3h, TLC 检测发现原料消失。降温, 体系加入冰水, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相用盐水洗涤两次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得 0.15g 对照例 40 化合物, 为白色固体。MS  $m/z$  (ESI): 358.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.62(s, 1H), 6.57(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.78-3.79(, 2H), 3.48-3.50(m, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.52-2.75 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.26-1.31(m, 2H), 1.02-1.05(m, 1H), 0.87-0.93 (m, 6H), 0.61-0.64 (m, 2H), 0.32-0.35 (m, 2H) .

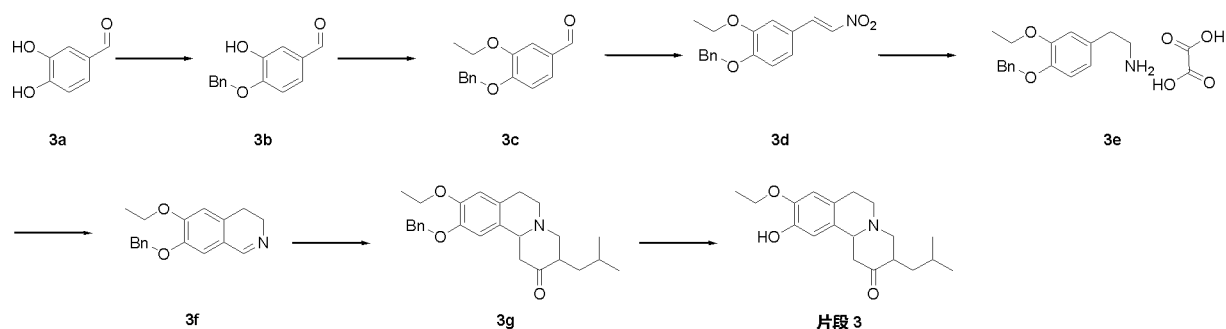
## 对照例 41:

## 第一步: 片段 3 合成



片段 3

合成路线:



1、化合物 **3a** (10.0 g, 72.5 mmol) 溶于 100 mL DMF 中, 加入碳酸钾 (15.0 g, 109 mmol) 与溴苄 (18.6 g, 109 mmol), 升温至 85 °C, 反应 8 h。冷却至室温, 将反应液加入 500 mL 冰水析出固体, 过滤, 干燥, 得化合物 **3b** (9.92 g, 白色固体)。

2、化合物 **3b** (9.92 g, 43.5 mmol) 溶于 50 mL DMF 中, 加入溴乙烷 (7.11 g, 65.2 mmol),

碳酸钾 (9.00 g, 65.2 mmol), 升温至 80 °C, 反应 5 h。冷却后, 将反应体系倾入 500 mL 水中, 然后用乙酸乙酯萃取 (200mL\*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用石油醚 (150mL) 打浆残留物。过滤, 收集固体, 得化合物 **3c** (10.0 g, 类白色固体)。

3、化合物 **3c** (10.0 g, 39.1 mmol) 溶于 50 mL 硝基甲烷, 加入乙酸铵 (1.81 g, 23.5 mmol) 加热至 115 °C, 反应 3 h。冷却后, 浓缩, 残余物用水洗, 乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得化合物 **3d** (11.6 g, 黄色固体)。

4、氮气保护, 冰浴下, 将化合物 **3d** (11.6 g, 38.8 mmol) 溶于 100 mL 无水 THF 中, 滴加至氢化铝锂 (4.42 g, 116 mmol) 的 100 mL 无水 THF 中, 反应 1 h。升温至 60 °C, 反应 2 h。冰浴降温后, 滴加 4.4 mL 水, 然后加入 8.8 mL 10% 氢氧化钠溶液与 13.2 mL 水。抽滤, 然后用乙酸乙酯洗涤 (150 mL\*3) 滤饼, 滤液减压浓缩。浓缩液用乙酸乙酯稀释, 加入草酸的乙酸乙酯溶液, 直至 pH 值显酸性, 搅拌过夜。过滤, 收集滤饼, 用乙酸乙酯洗涤 (100 mL\*3) 滤饼, 得化合物 **3e** (11.2 g, 白色固体)。

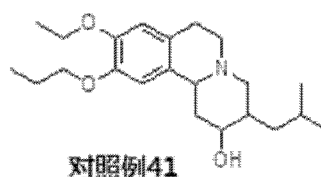
5、将化合物 **3e** (11.2 g, 31.0 mmol) 溶于 100 mL 乙酸中, 加入 30 mL 三氟乙酸中, 加入乌洛托品 (9.55 g, 68.2 mmol), 加热至 85 °C 反应 4 h。冷却至室温浓缩, 残余物加水, 用氢氧化钠水溶液调 pH = 9, 用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得化合物 **3f** (8.71 g, 褐色油状物, 粗品), 未经纯化, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 282.2[M+H]<sup>+</sup>

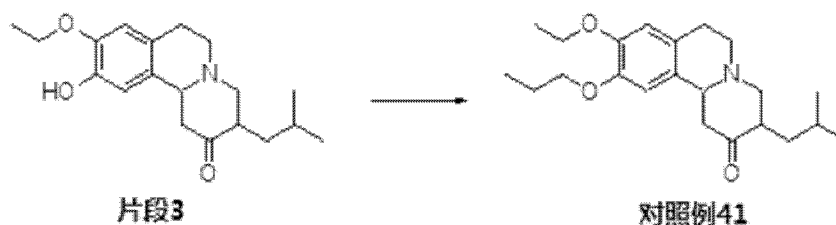
6、将化合物 **3f** (8.71 g, 31.0 mmol) 溶于 100 mL 乙醇和 100 mL 水混合溶液中, 加入 3-二甲基氨基-5-甲基-2-己酮 (6.36 g, 37.2 mmol), 苄基三乙基氯化铵 (2.12 g, 9.30 mol) 加热至 95 °C 反应 18 h。冷却至室温浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (150 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得化合物 **3g** (3.78 g, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 408.3[M+H]<sup>+</sup>

7、将化合物 **3g** (3.78 g, 9.30 mmol) 溶于 50 mL 甲醇溶液中, 加入 10% 的有水钨碳 (0.5 g), 通入氢气, 室温下反应 18 h。抽滤, 滤饼用甲醇 (50 mL\*2) 洗涤, 减压浓缩, 用柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得**片段 3** (2.50 g, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 318.2[M+H]<sup>+</sup>

**第二步:**

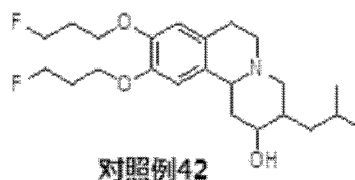


合成路线:

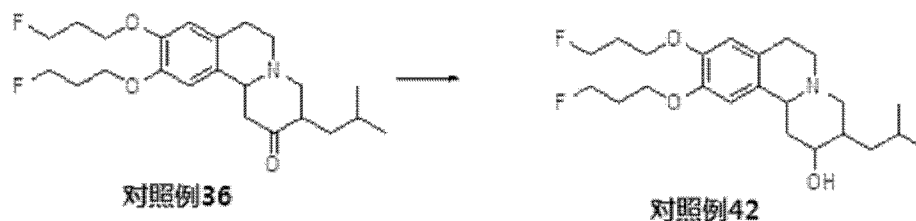


1、将**片段3**化合物（200 mg, 0.631 mmol）溶于 5 mL DMF 中，加入溴丙烷（116 mg, 0.946 mmol）、碳酸钾（130 mg, 0.946 mmol），升温至 80 °C，反应 5 h。冷却后，将反应体系倾入 30 mL 水中，然后用乙酸乙酯萃取（20 mL\*3），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯 = 4 : 1），得**对照例41**化合物（182 mg, 类白色固体）。MS m/z (ESI): 360.2[M+1]

#### 对照例 42:



合成路线:



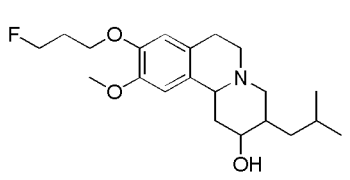
将**对照例36**化合物（0.80g, 2.00mmol）溶解于 30mL 无水乙醇中，0° C 下分批加入硼氢化钠（0.15g, 4.00mmol），0° C 搅拌反应 2 小时。加入 6mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，反应液过滤，滤液减压浓缩，硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 =10: 1），得 0.75 g 淡黄色固体化合物。MS m/z (ESI): 412.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.82(s,1H), 6.72(s,1H), 4.71-4.63(m, 2H), 4.63- 4.53(m, 2H), 4.11- 4.01(m, 4H), 3.23- 3.14(m,1H), 3.11- 2.99 (m,3H), 2.73-2.64 (m,1H),2.60- 2.52 (m,1H), 2.52- 2.43 (m,1H), 2.19- 2.06 (m,4H), 2.07- 1.97 (m,1H),1.78- 1.61 (m,3H), 1.52- 1.38 (m,1H), 1.08- 0.99 (m,1H), 0.98- 0.86 (m,6H).

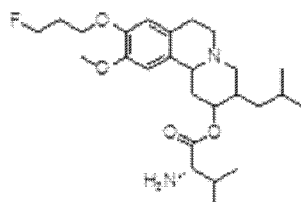
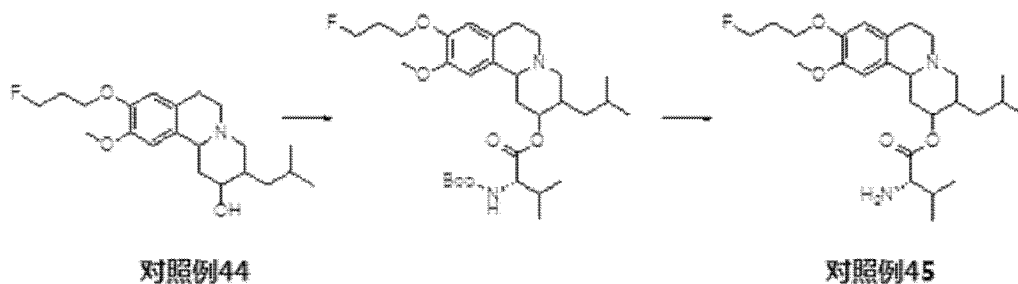
#### 对照例 43-44

对照例 43-44 的制备参考对照例 42 的方法，通过乙醇和硼氢化钠的溶液进行还原制得。

表 24: 对照例 43-44 结构和表征数据

对照例	结构式	谱图
43		MS m/z (ESI): 334.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 0.88 – 0.99 (m, 6H), 1.02 – 1.12 (m, 1H), 1.41 – 1.48 (m, 3H), 1.47 – 1.64 (m, 3H), 1.65 – 1.82 (m, 2H), 1.94 – 2.05 (m, 1H),

		2.42 – 2.74 (m, 3H), 2.96 – 3.21 (m, 4H), 3.35 – 3.44 (m, 1H), 3.80 – 3.88 (s, 3H), 4.01 – 4.14 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.72 (s, 1H)
44		MS m/z (ESI): 366.2[M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.56-4.71 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91-3.22 (m, 4H), 2.38-2.71 (m, 3H), 1.99-2.27 (m, 2H), 1.31-1.81 (m, 6H), 1.02-1.11 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 6H).

**对照例 45:****对照例45****合成路线:**

1、氮气保护，冰浴下，将 Boc-L-缬氨酸 (651mg, 3mmol) 溶于 15mL 二氯甲烷中，加入 4-二甲氨基吡啶 (293mg, 2.4mmol)，对照例 7 化合物 (760mg, 1.83mmol)，冰浴下搅拌反应 5 分钟。一次性加入二环己基碳二亚胺 (618mg, 3mmol)，自然升温，反应 18 小时。过滤，滤液减压浓缩，用柱层析分离 (二氯甲烷: 甲醇=30:1) 纯化所得残余物，得中间化合物 (780mg, 类白色固体)。

MS m/z (ESI): 565.4[M+1]

2、将上一步得到的化合物 (780mg, 1.38 mmol)，溶于 10ml 二氯甲烷中，加入 1.7ml 浓度为 4M 的 1,4-二氧六环溶液中，室温下反应 2 小时。浓缩反应液，乙醚 (10ml\*1) 洗涤固体，得粗品。将粗品溶于 30mL 水中，饱和碳酸氢钠水溶液调 Ph=7~8，二氯甲烷 (10 ml\*3) 萃取，合并有机相。水 (10 ml\*1) 和饱和氯化钠 (10 ml\*1) 分别洗涤二氯甲烷相。无水硫酸钠干燥二氯甲烷相。过滤，滤去固体，浓缩二氯甲烷相，得对照例 45 化合物 (500mg, 类白色固体)。MS m/z (ESI): 465.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.73 -6.75 (m, 2H), 4.56-4.77 (m, 3H), 4.08-4.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.05-3.32 (m, 4H), 2.50-2.75 (m, 3H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.33-1.77 (m, 3H), 1.06-1.13 (m, 2H), 0.93-1.05 (m, 12H).

## 试验例 1 生物活性测试

### 一、化合物与大鼠 VMAT2 结合活性的放射性检测 (Binding assay)

#### 1. 试验目的:

测定各化合物与大鼠 VMAT2 结合的 IC<sub>50</sub> 和 Ki 值, 评价化合物与 VMAT2 的亲合力。

#### 2. 试验材料

配体: [3H] Dihydratetabenazine (DHTBZ) (10 nM)

受试化合物:

化合物 1-9, 11-12, 14, 16-19, 20, 27-28, 32, 11-P3, 11-P4, 21-P3: 按照上述对应实施例制备得到

对照例 35-43 化合物: 按照对照例 35-43 制备得到

TBZ: 江苏威凯尔医药科技有有限公司, 批号 TBZ-113030

DHTBZ: 江苏威凯尔医药科技有有限公司, 批号 67-25-1521-59C

DHTBZ-X (消旋体): 以 TBZ 为原料, 按照 WO2008058261 的 Reaction Scheme 1 制备

VBZ: 按照以下方法制备: 将 VBZ 二甲苯磺酸盐 (0.5 g, 0.65 mmol) 溶于 10 mL 水中, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液调 pH = 8 左右, 用 EA (20 mL\*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 VBZ 0.26 g 白色固体。

#### 3. 试验步骤和方法

##### 3.1 大鼠脑泡膜制备

选取体重 175 ± 25 g 的雄性 Wistar 大鼠, 手术分离出全脑 (不包括小脑), 置于 20 毫升预冷的 0.32 M 蔗糖溶液中, 用 Teflon 研杵匀浆器进行匀浆。匀浆物经 4°C, 1000 g 离心 12 min; 吸取上清液, 4°C 继续 22,000g 离心 10 min, 弃上清, 将所得沉淀置于 18 mL 冰冷的 MilliQ 水 (Millipore Corporation, Billerica, MA) 中孵育 5 分钟, 进行渗透压休克以破碎细胞膜。然后再加入 2 mL HEPES (25 mM) 溶液和 2 mL 酒石酸钾溶液 (100 mM) 恢复渗透压。将所得样品 4°C 20,000 g, 离心 20 min, 吸取上清液, 加入 20 μL MgSO<sub>4</sub> (1 mM) 溶液。将溶液 4°C, 100,000g 离心 45 min, 收集沉淀, 重悬于冰冷的测定缓冲液中 (25 mM HEPES, 100 mM 酒石酸钾, 5mM MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM EDTA 和 0.05 mM EGTA, pH7.5 ), 获得囊泡悬液。

##### 3.2 检测分析

采用 96 孔板检测, 设 2-3 个复孔。将 50 μL 囊泡悬液 (含 32 μg 蛋白) 与 10 nM [3H] Dihydratetabenazine (DHTBZ), 以及 50 μL 含受试化合物的溶液 (抑制剂浓度范围在 1 nM-1000 nM, 或其他所需浓度), 加入 96 孔板的每孔中, 于 25°C 下孵育 30 min。用非特异性配体 Ro4-1284 (10 μM) 确定预测非特异性结合, 以有明确药理学特征的丁苯那嗪 (Tetabenazine, TBZ)、DHTBZ、VBZ 或者 DHTBZ 消旋体作为阳性对照, 并用于与新化合物活性的比较。孵育结束后, 对反应液进行过滤 (滤菌收集器, PerkinElmer Life 和 Analytical Sciences) 至过滤板, 随后用 350 μL 冰冷的缓冲液 (25 mM HEPES, 100 mM 酒石酸钾, 5 mM MgSO<sub>4</sub> 和 10 mM NaCl, pH 7.5) 洗涤滤膜 5 次。过滤板干燥并密封底部, 每个孔加满 40 μL 闪烁混合物 (MicroScint 20; PerkinElmer Life 和 Analytical Sciences)。通过液体闪烁光谱测定法 (TopCount

NXT; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) 测定滤器上的放射性。

### 3.3 结果分析

根据上述放射性测定结果计算  $IC_{50}$  和  $K_i$ 。采用 MathIQ™ (ID Business Solutions Ltd., UK) 非线性、最小二乘法回归分析计算  $IC_{50}$ 。 $K_i$  值采用 Cheng 和 Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973) 公式, 结合测试化合物的  $IC_{50}$  和 Eurofins Panlabs 公司的该放射性检测方法中历史 KD 计算  $K_i$  值。

采用上述方法测试部分实施例和对照例化合物的 20nM 和 100nM 的结合抑制率、 $IC_{50}$  值和  $K_i$  值结果见表 25-27。

表 25: 本发明部分实施例化合物结合抑制率数据

化合物	20nM 结合抑制率%	100nM 结合抑制率%	$IC_{50}$ (nM)
TBZ	50	77	23
DHTBZ	64	82	10.9
实施例 1	29	70	45
实施例 2	74	87	6.27
实施例 3	74	84	3.37
实施例 4	87	93	0.98
实施例 5	75	94	10.6
实施例 6	77	100	5.13
实施例 7	72	95	5.40
实施例 8	43	85	23
实施例 9	76	97	6.03
实施例 16	65	84	12.9
实施例 17	28	71	58
实施例 19	74	94	5.99
实施例 20	68	102	4.90
对照例 35	15	36	190
对照例 36	17	22	>500
对照例 37	11	24	>500
对照例 38	2	5	>500
对照例 39	11	20	>500
对照例 40	1	2	>500
对照例 41	22	29	280
对照例 42	11	3	>500
对照例 43	6	22	>500

表 26: 本发明部分实施例化合物结合抑制率数据

化合物	$IC_{50}$	$K_i$
DHTBZ	7.23 nM	4.22 nM
VBZ	>0.5 $\mu$ M	未测得
11	5.45 nM	3.18 nM

11-P3	0.47 $\mu$ M	0.27 $\mu$ M
11-P4	2.54 nM	1.48 nM
21-P3	0.18 $\mu$ M	0.11 $\mu$ M

表 27: 本发明部分实施例化合物结合抑制率数据

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	Ki (nM)
DHTBZ-X	21	12.3
11	6.13	3.57
12	3.78	2.21
14	10	5.83
18	3.55	2.07
19	2.30	1.34
27	2.06	1.20
28	7.70	4.49
32	1.29	0.75

试验结果显示: 相对于 TBZ、DHTBZ、DHTBZ -X、VBZ 和对照例化合物, 本发明提供的化合物与 VMAT 具有更强的亲和力。当 10 位为甲基, 9 位为乙基、环丙基亚甲基和 4-氟丁基时, 结合抑制活性最好; 当 10 位为丙基、丁基等长取代基时, 结合抑制活性明显的降低, 甚至接近没有活性。而当 9 位为甲基时, 10 位为乙基、丙基、环丙基亚甲基等长取代基时活性明显降低甚至没有活性。也即是, 本发明人发现 9 位和 10 位的取代基对活性有显著差异。

## 二、化合物与 VMAT2 摄取试验 (uptake assay)

### 1、目标

测试化合物 VMAT2 的 uptake assay。

### 2.材料

#### (1) 试剂和材料

3H-多巴胺、蔗糖、HEPES、酒石酸钾、EGTA、EDTA、ATP、MgCl<sub>2</sub>、MgSO<sub>4</sub>、抗坏血酸、TBZ、BCA 蛋白质检测试剂盒

冷冻囊泡悬浮液: 采用 SD 大鼠纹状体提取囊泡悬液。新鲜大鼠纹状体加入 28 mL 冰浴的 0.32 M 的蔗糖溶液, 用匀浆仪进行匀浆 10 次, 每次 10 s。4 °C 条件下, 对匀浆液进行离心 2000 g, 10 min。吸取上清液, 继续 4 °C, 10000 g 离心 30 min。分离沉淀, 重悬于 4 mL 0.32 M 的蔗糖溶液, 再加入 14 mL 冰浴 MilliQ 水, 使渗透休克。1 min 后, 加入 1.8 mL 0.25 M HEPES 缓冲液和 1.8 mL 1 M 酒石酸钾溶液。4 °C, 20000 g 离心 30 min。收集上清, 继续 4 °C, 55000 g 离心 60 min。弃上清, 加入 200  $\mu$ L 10 mM MgSO<sub>4</sub>, 200  $\mu$ L 0.25 M HEPES 和 200  $\mu$ L 1 M 酒石酸钾。4 °C, 55000 g 离心 45 min。收集沉淀, 重悬于 10 mL 检测缓冲液 (25 mM HEPES, 100 mM 酒石酸钾, 50  $\mu$ M EGTA, 100  $\mu$ M EDTA, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM ATP, pH7.4), 500  $\mu$ L/管分装, -80 °C 冻存备用。

#### (2) 缓冲区

分析缓冲液: 25 mM HEPES, 100 mM 酒石酸钾, 50  $\mu$ M EGTA, 100  $\mu$ M EDTA, 20 mM  $MgCl_2$ , 1.7 mM 抗坏血酸, 2 mM ATP, pH7.4。在测定开始前加入抗坏血酸和 ATP。

洗涤缓冲液: 25 mM HEPES, 100 mM 酒石酸钾, 50  $\mu$ M EGTA, 100  $\mu$ M EDTA, pH 7.4。

(3) 受试化合物

化合物 11-15, 18-20, 26-28, 32, 11-P4, 21-P3: 按照上述对应的实施例制备得到  
DHTBZ、DHTBZ-X、VBZ: 来源与上述 Binding 试验中相同

(4) 仪器和消耗品

Unifilter-96 GF / B 滤板, Perkin Elmer (Cat # 6005177);

96 孔锥形聚丙烯板, 安捷伦 (Cat # 5042-1385);

TopSeal-A 密封膜, Perkin Elmer (Cat # 6050185);

MicroBeta2 (PerkinElmer);

细胞收获 C961961, (Perkin Elmer);

SpectraMax 340PC (Molecular Devices);

3、试验方法

(1) 用 DMSO 4 倍稀释待测样品和 TBZ 至 8 个浓度梯度, 最高浓度 0.2 mM, 最低浓度 1  $\mu$ M。用移液枪转移 1  $\mu$ l 稀释的待测化合物和 TBZ 至检测板。

(2) 加 1  $\mu$ l 2 mM TBZ 作为非特异性结合对照(LC); 1  $\mu$ l DMSO 作为总结和对照(HC)。

(3) 加 100  $\mu$ l 稀释过的囊泡悬液 (含 15  $\mu$ l 储存液) 至 96-孔板, 37  $^{\circ}$ C 孵育 15 min。

(4) 用检测缓冲液稀释 3H-Dopamine (17.92  $\mu$ M) 至 0.2  $\mu$ M。加 100  $\mu$ l 0.2  $\mu$ M 的 3H-Dopamine 至检测板, 终浓度 0.1  $\mu$ M, 然后 37  $^{\circ}$ C 孵育 10 min。

(5) 将反应混合物过滤采集器的 GF/B 板, 用预冷的漂洗缓冲液漂洗 GF/B 板 4 次。

(6) 0 $^{\circ}$ C 干燥板至少 1 hr。

(7) 干燥后, 用 Perkin Elmer Unifilter-96 封底胶带密封滤板, 加 50  $\mu$ l Perkin Elmer Microscint 20 混合液, 用 Perkin Elmer TopSeal-A 封膜封住滤板顶部。

(8) 用 Perkin Elmer MicroBeta2 Reader 计数滤膜捕获的 3H 数量。

(9) 用 Prism 5.0 软件分析数据. 采用 “log (Inhibitor) vs. response- Variable Slope” 模型计算 IC<sub>50</sub>, 并采用方程  $IC_{anything} = IC_{50} * (anything / (100 - anything))^{1/slope}$  计算 IC<sub>90</sub>。

4、试验结果见表 28-30。

表 28: 本发明部分实施例化合物 uptake 数据

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>90</sub> (nM)
DHTBZ	12.72	148.96
11	6.04	45.97
12	16.92	67.56
13	5.13	110.3
15	4.29	48.93
20	5.71	23.21

表 29: 本发明部分实施例化合物 uptake 数据

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>90</sub> (nM)
DHTBZ	30.61	276.77
VBZ	313.0	2916.82
11	7.891	36.68
11-P3	129.10	1598.59
11-P4	10.2	92.39
21-P3	230.2	1314.74

表 30: 本发明部分实施例化合物 uptake 数据

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>90</sub> (nM)
DHTBZ-X	42.29	161.34
12	11.95	347.66
14	192.80	1480.14
18	33.62	187.87
19	4.207	92.33
26	14.39	140.82
27	8.99	331.52
28	5.93	116.78
32	2.100	4.37

试验结果表明, 相对于DHTBZ、DHTBZ -X和VBZ, 本发明提供的化合物具有更强的体外活性。

## 试验例 2 化合物 11、16、21、22、23 和对照例 44、45 的 SD 大鼠药动力学评价

### 1、试验材料

#### a) 受试化合物

化合物11、16、21-23、对照例44、对照例45: 按照相应实施例制备得到

DHTBZ: 江苏威凯尔医药科技有有限公司, 批号67-25-1521-59C

VBZ: 按照试验例1中提及的方法制备

b) 溶媒: 20% solutol 溶液, Solutol 批号: BCBQ5646V, Sigma 公司

c) 受试动物: SD大鼠, 清洁级, 雄性, 体重约220g

### 2、SD大鼠药代动力学试验方法:

化合物 11、化合物 16、对照例 44 化合物和 DHTBZ 分别灌胃给药雄性 SD 大鼠 (每组 4 只动物), 给药剂量为 10  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , 给药后 0.25,0.5,1,2,3,4,6,8,12h 采血约 0.2 mL 至肝素化的试管中, 半小时内将样品离心分离血浆至 1.5 ml EP 管中, -20 $^{\circ}\text{C}$  保存待检。

### 3、SD 大鼠脑组织分布试验方法

VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物灌胃给药雄性 SD 大鼠 (每组 3 只动物), 给药剂量为 12  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , 给药后 0.5h, 2h, 6h 采血约 1mL 至肝素化的试管中, 半小时内将样品离心分离血浆至 1.5 ml EP 管中, -20 $^{\circ}\text{C}$  保存待检。大鼠处死后取脑组织, 用

生理盐水淋洗脑组织，滤纸吸干，剥离掉脑血管，脑组织称重后-20 °C保存。

#### 4、样品分析

样品前处理采用沉淀蛋白的方法，简单描述如下：25 微升血浆/50 微升脑组织匀浆液用 200 微升/400 微升含内标的乙腈进行沉淀蛋白，高速离心后上清液用水 1:1 (V/V) 稀释后进样分析。

采用 LC-MS/MS 法测定 0.5, 2, 6h 时 SD 大鼠血浆及脑组织匀浆液(1:4 w/v 的生理盐水匀浆) 中 VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物的浓度，以及它们分别对应的代谢产物 DHTBZ、化合物 11、化合物 12、化合物 13 和对照例 44 化合物的浓度，并计算每个时间点脑内和血浆浓度的比值

#### 5、试验结果

##### 5.1 药代试验

SD 大鼠分别灌胃给药化合物 11、化合物 16、对照例 44 化合物和 DHTBZ 的试验结果见图 9，试验结果显示：相对于对照例 44 化合物和 DHTBZ，化合物 11 有更高的暴露量。

##### 5.2 脑组织分布试验

###### 5.2.1 脑内浓度：

SD 大鼠分别灌胃给药 VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物后，原化合物脑组织中药物分布见图 10；活性代谢物（DHTBZ、化合物 11、化合物 12、化合物 13 和对照例 44 化合物）脑组织中药物组织分布见图 11。

试验结果显示：给药后 2h，化合物 21 及其代谢物化合物 11 的脑组织浓度均明显高于 VBZ 及 DHTBZ。

###### 5.2.2 脑血比

SD 大鼠分别灌胃给药 VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物后，原化合物脑血比见图 12；试验结果显示：在给药后各时间点，化合物 21 的脑血比是 VBZ 的 3.4~6.8 倍，也高于其他化合物的脑血比。

SD 大鼠分别灌胃给药 VBZ、化合物 21、化合物 22、化合物 23 和对照例 45 化合物后，活性代谢物（DHTBZ、化合物 11、化合物 12、化合物 13 和对照例 44）脑血比见图 13；试验结果显示：在给药后各时间点，化合物 21 的代谢产物化合物 11 脑血比是 DHTBZ 的 2.8-5.8 倍。

### 试验例 3 化合物 21-P3、11-P4 SD 大鼠药代动力学评价

#### 1. 试验材料：

##### a) 受试化合物

11-P4：按照实施例 29 制备得到

21-P3：按照实施例 31 制备得到

VBZ：按照试验例 1 提及的方法制备

DHTBZ：江苏威凯尔医药科技有有限公司，批号 67-25-1521-59C

##### b) 溶媒：20% solutol 溶液，Solutol 批号：BCBQ5646V，Sigma 公司

- c) 受试动物: SD 大鼠, 清洁级, 雄性, 体重约 220g, 24 只, 随机分组, 每组 3 只 (3 只灌胃, 3 只静脉给药)。

## 2. 试验方法:

(1) 药液配置: 21-P3、11-P4、VBZ 及 DHTBZ 分别精密称定约 20 mg, 用适量溶媒溶解, 使其浓度均为 1  $\mu\text{mol/mL}$ 。

(2) 生物利用度试验: 灌胃给药体积为 5 mL/kg, 给药剂量为 5  $\mu\text{mol/kg}$ , 每个化合物给药 3 只动物; 静脉给药体积为 2 mL/kg, 给药剂量为 2  $\mu\text{mol/kg}$ , 每个化合物给药 3 只动物; 给药前 SD 大鼠禁食 12 h, 自由饮水, 给药后 3h 统一进食。给药后, 分别在对应的时间点采血约 1 ml 至肝素化的试管中, 半小时内将样品离心分离血浆至 1.5ml EP 管中,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存待检。

## 3. 样品分析

采用 LC-MS/MS 法测定 SD 大鼠血浆中化合物 VBZ、DHTBZ、21-P3、11-P4 的浓度, VBZ 和 21-P3 给药组同时测定分别对应的代谢产物 DHTBZ、11-P4 的浓度。样品前处理采用以下沉淀蛋白的方法: 25 微升血浆用 200 微升/含内标的乙腈进行沉淀蛋白, 高速离心后上清液用水 1:1 (V/V) 稀释后进样分析。

## 4. 试验结果:

表 31: SD 大鼠灌胃给予不同化合物(5 $\mu\text{mol/kg}$ )后平均血药浓度 (nmol/L)

时间 (h)	VBZ		21-P3		DHTBZ	11-P4
	VBZ	DHTBZ	21-P3	11-P4		
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0.083	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.25	286.5	14.55	167.7	4.704	785.8	1918.6
0.5	440.5	66.30	259.9	18.28	832.1	2658.6
1	346.2	124.3	408.9	71.73	687.2	1805.5
2	293.4	136.3	299.6	95.43	576.5	1314.4
4	293.0	158.8	362.8	160.7	169.1	813.8
6	160.2	116.8	242.3	151.0	89.16	484.5
8	82.71	74.08	111.0	122.2	39.19	206.6
12	6.876	20.14	23.50	39.10	3.022	32.70
24	BLQ	BLQ	5.84	9.497	BLQ	10.71

BLQ 表示在此时间点未取样; NA 表示在此时间点数据不可用。

表 32: SD 大鼠静脉给予不同化合物(2  $\mu\text{mol/kg}$ )后平均血药浓度 (nmol/L)

时间 (h)	VBZ		21-P3		DHTBZ	11-P4
	VBZ	DHTBZ	21-P3	11-P4		
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0.083	2865.5	16.15	1028.1	32.82	965.4	2405.8
0.25	1774.8	54.56	572.7	31.60	773.1	1650.1
0.5	1199.9	66.04	555.3	45.02	710.2	1370.9
1	751.6	98.45	350.6	44.83	535.5	1127.1
2	258.2	95.70	279.2	54.71	220.9	644.0
4	109.9	68.68	121.6	61.26	70.58	236.0
6	56.39	29.94	93.79	47.48	26.29	104.17
8	23.29	15.86	78.27	48.55	9.63	75.81
12	4.190	4.183	16.24	21.13	1.706	23.85

24	BLQ	BLQ	2.308	6.334	BLQ	9.883
----	-----	-----	-------	-------	-----	-------

BLQ 表示在此时间点未取样；NA 表示在此时间点数据不可用。

表 33 SD 大鼠静脉给予不同化合物 (2 $\mu$ mol/kg) 后的药动学参数

组别	化合物	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>last</sub> (h*nM)	AUC <sub>inf</sub> (h*nM)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	转化率*
VBZ	VBZ	0.08	2865.5	2691.7	2701.8	1.67	1.45	15.9
	DHTBZ	1.33	100.7	508.7	521.5	2.11	3.46	
21-P3	21-P3	0.08	1028.1	1952.1	1995.8	2.87	3.23	26.8
	11-P4	3.33	65.9	713.5	768	6.05	7.47	
DHTBZ	DHTBZ	0.083	965.4	1544.4	1555.4	1.4	1.5	——
11-P4	11-P4	0.08	2405.8	4251.6	4312.5	4.59	2.69	——

\*转化率=代谢产物 AUC<sub>last</sub>/ (原型药物 AUC<sub>last</sub> + 代谢产物 AUC<sub>last</sub>) ×100%

静脉给药转化率 (VBZ) =508.7/ (508.7+2691.7) =15.9%;

静脉给药转化率 (21-P3) =713.5/ (713.5+1952.1) =26.8%

表 34: SD 大鼠灌胃给予不同化合物 (5 $\mu$ mol/kg) 后的药动学参数

组别	化合物	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nM)	AUC <sub>last</sub> (h*nM)	AUC <sub>inf</sub> (h*nM)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	转化率 (%)	BA (%)
VBZ	VBZ	1.67	445.4	2019.1	2032.7	1.41	3.54	35.5	39.1
	DHTBZ	2.67	162.4	1110.5	1179.3	2.26	4.8		
21-P3	21-P3	3	455.6	2541.9	2582.1	2.96	4.82	36.9	60.5
	11-P4	5.33	174	1488.3	1553	4.67	7.74		
DHTBZ	DHTBZ	0.58	950.6	2381	2393.6	1.29	2.45	——	61.7
11-P4	11-P4	0.5	2658.6	8039	8085.2	2.99	3.49	——	75.6

大鼠灌胃给药的生物利用度 (BA) =灌胃 AUC<sub>last</sub>/静脉 AUC<sub>last</sub> ×100%

BA (VBZ) = (2019.1+1110.5) / (2691.7+508.7)/2.5=39.1%;

BA (21-P3) = (2541.9+1488.3)/(1952.1+713.5)/2.5=60.5%;

BA (DHTBZ) =2381/1544.4/2.5=61.7%;

BA (11-P4) =8039/4251.6/2.5=75.6%。

结果表明: (1) 化合物 11-P4 可显著提高体内暴露量 (AUC), 静脉给药的暴露量是 DHTBZ 的近 3 倍, 灌胃给药的暴露量是 DHTBZ 的近 4 倍;

(2) 通过静脉给药, 化合物 11-P4 具有更长的半衰期, 因此可降低给药频率;

VBZ 转化为 DHTBZ 的转化率为 15.9%, 化合物 21-P3 转化为 11-P4 的转化率为 26.8%, 相对于 VBZ, 化合物 21-P3 转化率更高。由于 VBZ 和 21-P3 对 VMAT2 的结合活性远低于 DHTBZ 和 11-P4, 因此, 试验结果说明, 在等摩尔剂量下, 相对于 VBZ, 化合物 21-P3 将有更高的利用率, 可产生更高的药效。

(3) 通过灌胃给药, 相对于 VBZ 和 DHTBZ, 化合物 21-P3 和化合物 11-P4 具有更高的生物利用度

#### 试验例 4 化合物 21、21-P3 的 SD 大鼠药效学评价

##### 1. 目的

本研究采用 SD 大鼠自主活动模型, 以 VBZ 二甲苯磺酸盐为对照, 单次灌胃给予相等摩尔

剂量的化合物21、21-P3，比较大鼠在旷场内的运动距离差异，考察化合物21、21-P3与对照药物VBZ二甲苯磺酸盐药效学差异。

## 2. 试验材料

2.1 试验动物：SD 大鼠，SPF 级，雄性 32 只，周龄 5-7 周，体重：200-220 g，在试验开始前至少预适应 1 周。动物来源：济南朋悦试验动物技术有限公司；动物合格证号码：SCXK（鲁）20140007

## 2.2 试验药物

化合物21：按照实施例21制备得到

化合物21-P3：按照实施例31制备得到

VBZ二甲苯磺酸盐：江苏威凯尔医药科技有有限公司，批号334-1-1517-15

配制方法：称取适量药物，加少量DMSO（不超过总体积1%）溶解后，加入20% Solutol至所需药物浓度，DMSO终浓度<4%

## 3. 试验分组及给药

试验前一天根据大鼠体重随机分为 4 组：对照组（NS，溶剂中未添加受试药物），VBZ二甲苯磺酸盐组，21-P3 组，各组均 8 只动物。大鼠放入检测箱预适应 10 min，禁食。动物分组及给药信息详见表 3。

表 35：动物分组与给药

组号	组别	给予药物	给药剂量	药物浓度	给药途径	给药体积	动物数
1	NS	--	--	--	灌胃	1 mL/200 g	8
2	VBZ	VBZ 二甲苯磺酸盐	7.63 mg/kg	1.53 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
3	21	21	4.87 mg/kg	0.97 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
4	21-P3	21-P3	4.87 mg/kg	0.97 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8

## 4. 试验方法

试验当天，动物在测试试验室中至少适应 1 hr。各组大鼠按表 3 剂量分别单次灌胃给予溶媒或相应药物后放入活动室，使用 TopScan 监测系统记录并分析大鼠在给药后 2 hr~3 hr 内的总运动距离。避免八个活动室内放同一组大鼠，每轮试验至少有一只对照组大鼠，防止相互干扰。在每组试验结束时，将粪便清洗干净以避免无关干扰因素（气味等）对大鼠运动活动的影响。

## 5. 观察指标

使用 TopScan 监测系统记录并分析大鼠在给药后 2 hr~3 hr 内的总运动距离，并计算总运动距离减少率（Reduction Rate, RR）， $RR = (\text{对照组运动距离} - \text{给药组运动距离}) / \text{对照组运动距离} * 100\%$ 。

## 6. 统计分析

试验数据以均数±标准误（MEAN±SEM）表示，采用 PASW stastics 18.0 软件单因素方差分析 ANOVA 比较在每个时间点各组间的差异，所有检验均为双侧检验， $P < 0.05$  表示差异具

有统计学显著性意义。

### 7. 试验结果:

与对照组相比 (移动距离=16210±3465mm), VBZ 组可显著降低大鼠自主活动距离 (移动距离=4882±1022mm,  $P<0.05$ ); 21 组自主活动距离降低 (移动距离=11630±2839 mm,  $P>0.05$ ); 21-P3 组能显著降低大鼠的自主活动距离 (移动距离=2956±1101 mm,  $P<0.01$ ), 与对照组相比存在显著性差异。VBZ 组、21 组和 21-P3 组的总运动减少率分别为 69.9%、28.3% 和 81.8%。相对于 VBZ 组, 21-P3 组具有更强的药效。

### 试验例 5 化合物 11-P4 的 SD 大鼠药效学评价

试验方法同试验例 4, 动物分组及给药信息见表 36。

表 36 动物分组及给药信息

组号	组别	给予药物	给药剂量	药物浓度	给药途径	给药体积	动物数
1	11-P4	11-P4	1.25 $\mu\text{mol/kg}$	0.096 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
2	11-P4	11-P4	2.5 $\mu\text{mol/kg}$	0.19 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
3	11-P4	11-P4	5 $\mu\text{mol/kg}$	0.39 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
4	11-P4	11-P4	10 $\mu\text{mol/kg}$	0.77 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
5	VBZ	VBZ 二甲苯磺酸盐	2.5 $\mu\text{mol/kg}$	0.38 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
6	VBZ	VBZ 二甲苯磺酸盐	5 $\mu\text{mol/kg}$	0.76 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
7	VBZ	VBZ 二甲苯磺酸盐	10 $\mu\text{mol/kg}$	1.53 mg/mL	灌胃	1 mL/200 g	8
8	NS	--	--	--	灌胃	1 mL/200 g	8

记录并分析大鼠在给药后 0 hr~1 hr 内的总运动距离。试验结果见表 37, 与对照组相比 (移动距离=14190±2785mm), VBZ 组 2.5  $\mu\text{mol/kg}$ 、5.0  $\mu\text{mol/kg}$  及 10.0  $\mu\text{mol/kg}$  三个剂量组大鼠自主活动距离均降低, 其中 5.0  $\mu\text{mol/kg}$  及 10.0  $\mu\text{mol/kg}$  组与对照组相比存在显著性差异 (移动距离分别为 8349±2536 mm,  $P>0.05$ ; 6365±2564 mm,  $P<0.05$ ; 6742±892.6 mm,  $P<0.05$ )。11-P4 的 1.25  $\mu\text{mol/kg}$ 、2.5  $\mu\text{mol/kg}$ 、5.0  $\mu\text{mol/kg}$  及 10.0  $\mu\text{mol/kg}$  四个剂量组大鼠的自主活动距离均降低, 除 1.25  $\mu\text{mol/kg}$  组外, 其他三个剂量组与对照组相比均存在显著性差异 (移动距离分别为 9313±1213 mm,  $P>0.05$ ; 5959±1615 mm,  $P<0.05$ ; 1216±429.9 mm,  $P<0.01$ ; 1355±524.1 mm,  $P<0.01$ )。

表 37 各组大鼠总运动距离减少率

组别	总运动距离减少率	
VBZ	2.5 $\mu\text{mol/kg}$	41.2%
	5.0 $\mu\text{mol/kg}$	55.1%
	10.0 $\mu\text{mol/kg}$	52.5%
11-P4	1.25 $\mu\text{mol/kg}$	34.4%
	2.5 $\mu\text{mol/kg}$	58.0%
	5.0 $\mu\text{mol/kg}$	91.4%
	10.0 $\mu\text{mol/kg}$	90.5%

计算不同剂量药物对大鼠自主活动的抑制率，抑制率=总运动距离减少率（Reduction Rate, RR）， $RR = (\text{对照组运动距离} - \text{给药组运动距离}) / \text{对照组运动距离} * 100\%$ ，得出 VBZ 及 11-P4 的剂量效应曲线，见图 14，使用软件 Graph Pad Prism 5 软件中 "log(inhibitor) vs. response - Variable slope" 方法计算 ED50 值。

试验结果显示，等摩尔给药条件下，VBZ 组及 11-P4 的 ED<sub>50</sub> 值分别为 5.142  $\mu\text{mol/kg}$  及 1.883  $\mu\text{mol/kg}$ ，11-P4 效果明显优于 VBZ 组。

### 试验例 6 五个种属肝微粒体温孵试验

#### 1、试验化合物

化合物 11-13、15-16，对照例 44 化合物：按照上述对应的实施例制备得到。

#### 2、试验过程

温孵：100  $\mu\text{L}$  温孵体系包括：0.5 mg/mL 肝微粒体（人，大鼠，小鼠，猴或犬），100 mM 的磷酸钠缓冲液，10 mM 的氯化镁。在温孵体系中加入化合物 11-13、15-16，对照例 44 化合物，使其终浓度 1  $\mu\text{M}$ ，在 37  $^{\circ}\text{C}$  预温孵 3 min 后，加入 NADPH 使其终浓度为 1 mM，启动反应，温孵 0，5min，15min，30min，60min，加入 200  $\mu\text{L}$  冰乙腈终止反应，存放于 -20  $^{\circ}\text{C}$  待测。每样品每时间点平行处理 2 份，并设置不加辅酶的空白对照组、阳性对照组。

#### 3、样品分析及数据处理

乙腈终止后的样品，加入一定量的内标，13000rpm 离心 10min 后，上清液用水 1:1 (V/V) 稀释后，采用 LC-MS/MS 法测定化合物 11-13、15-16，对照例 44 化合物的浓度。以相对剩余量为纵坐标、时间为横坐标，采用半对数作图法计算各个化合物的消除速率常数 k，用公式  $t_{1/2} = 0.693/k$ ，各化合物的肝微粒体温孵体系下消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 结果见表 38。

结果表明：化合物 11 在小鼠和猴的肝微粒体中比 DHTBZ 具有更长的半衰期，此外化合物 12、化合物 13 也有较好的肝微粒体稳定性。

表 38：各化合物在不同种属肝微粒的消除半衰期 ( $t_{1/2}$ , min)

种属	化合物 11	化合物 12	化合物 16	化合物 13	化合物 15	对照例 44	DHTBZ
人	161.2	~	86.6	154.0	39.4	157.5	~
大鼠	~	~	~	~	67.9	~	~
小鼠	23.0	29.9	19.4	78.8	5.1	22.6	13.4
犬	~	~	126.0	~	22.6	64.2	115.5
猴	58.7	85.6	14.3	50.6	7.4	26.2	26.3

“~”，数据表明代谢稳定，温孵 60min 后原化合物剩余率大于 80%

### 试验例 7 化合物 11-P4 与化合物 11-P4S 晶型 A 辅料相容性试验

#### 1. 试验药物

化合物 11-P4：按照实施例 29 制备

化合物 11-P4S 晶型 A：按照实施例 30 制备

#### 2. 试验方法

将化合物 11-P4、化合物 11-P4S 晶型 A 分别与辅料以 1:20 的比例混合，之后在 60 $^{\circ}\text{C}$  的

条件下敞口放置 5 天，取样检测化合物 11-P4/化合物 11-P4S 晶型 A 的纯度。

纯度检测方法：取样品约 35mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，加 15ml 乙腈超声溶解，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。照高效液相色谱法测定，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Inerstil ODS-3V, 250mm×4.6mm, 5 $\mu$ m）；以 10mmol/L 磷酸氢二铵溶液（调节 pH 值至 6.95±0.05）-乙腈（80：20）为流动相 A，以乙腈为流动相 B，按表 39 进行梯度洗脱；检测波长为 282nm；柱温 35℃；流速 1.0ml/min。精密量取供试品溶液 10 $\mu$ l，注入液相色谱仪，记录色谱图。按峰面积归一化法计算。

表 39 流动相梯度

时间 (min)	流动相A (%)	流动相% (B)
0	75	25
10	75	25
30	25	75
45	25	75
47	75	25
60	75	25

### 3. 试验结果见表 40

表 40 辅料相容性试验结果

化合物	API		MCC	硬脂酸镁	滑石粉
	0d	高温(60℃)-5d	高温(60℃)-5d	高温(60℃)-5d	高温(60℃)-5d
11-P4 纯度	99.74%	99.54%	96.76%	98.31%	98.26%
11-P4S 晶型 A 纯度	99.70%	99.69%	99.26%	99.68	99.68%

结果表明：11-P4 与上述辅料混合后经高温放置 5 天后，纯度明显下降，而 11-P4S 晶型 A 纯度无明显变化，说明 11-P4S 晶型 A 具有更好的辅料相容性，更便于制剂的开发。

### 试验例 8 11-P4S 晶型 A/D/E 混悬竞争试验

#### 1. 试验药物

化合物 11-P4S 晶型 A/D/E：按照实施例 30 制备

#### 2. 试验方法：

在 2 毫升 11-P4S 晶型 A 的 IPA 和 IPAc 饱和溶液中，分别加入 11-P4S 晶型 A/D/E 各约 5 mg，室温/50 °C 悬浮搅拌 17 小时后测试固体 XRPD。

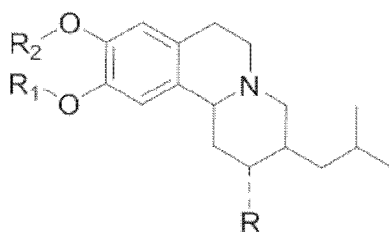
#### 3. 试验结果见表 41 和图 15。

表 41 混悬竞争结果

原料	溶剂	温度	时间	结果
11-P4S 晶型 A/D/E	IPA	室温	17h	11-P4S 晶型 A
	IPAc	室温	17h	11-P4S 晶型 A
	IPA	50℃	17h	11-P4S 晶型 A
	IPAc	50℃	17h	11-P4S 晶型 A

结果显示：所有体系均得到 11-P4S 晶型 A 晶型 A，表明 11-P4S 晶型 A 为室温至 50 °C 下热力学最稳定的晶型。

1. 式 (I) 所示化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

“---”选自: 单键或双键;

“---”为单键时, R 选自 OH、H 或  ;

“---”为双键时, R 为 O;

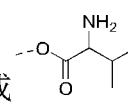
R<sub>1</sub> 选自氢、甲基或乙基;

R<sub>2</sub> 选自未被取代或者被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基、3~6 元杂环烷基-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>1-6</sub> 杂烷基;

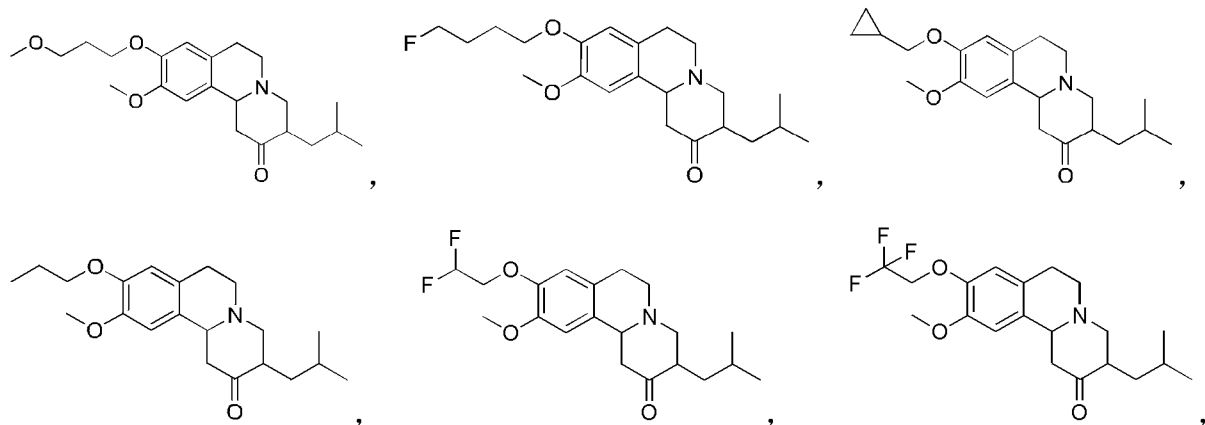
R<sub>3</sub> 选自 F、Cl、Br、OH、SH 或 NH<sub>2</sub>。

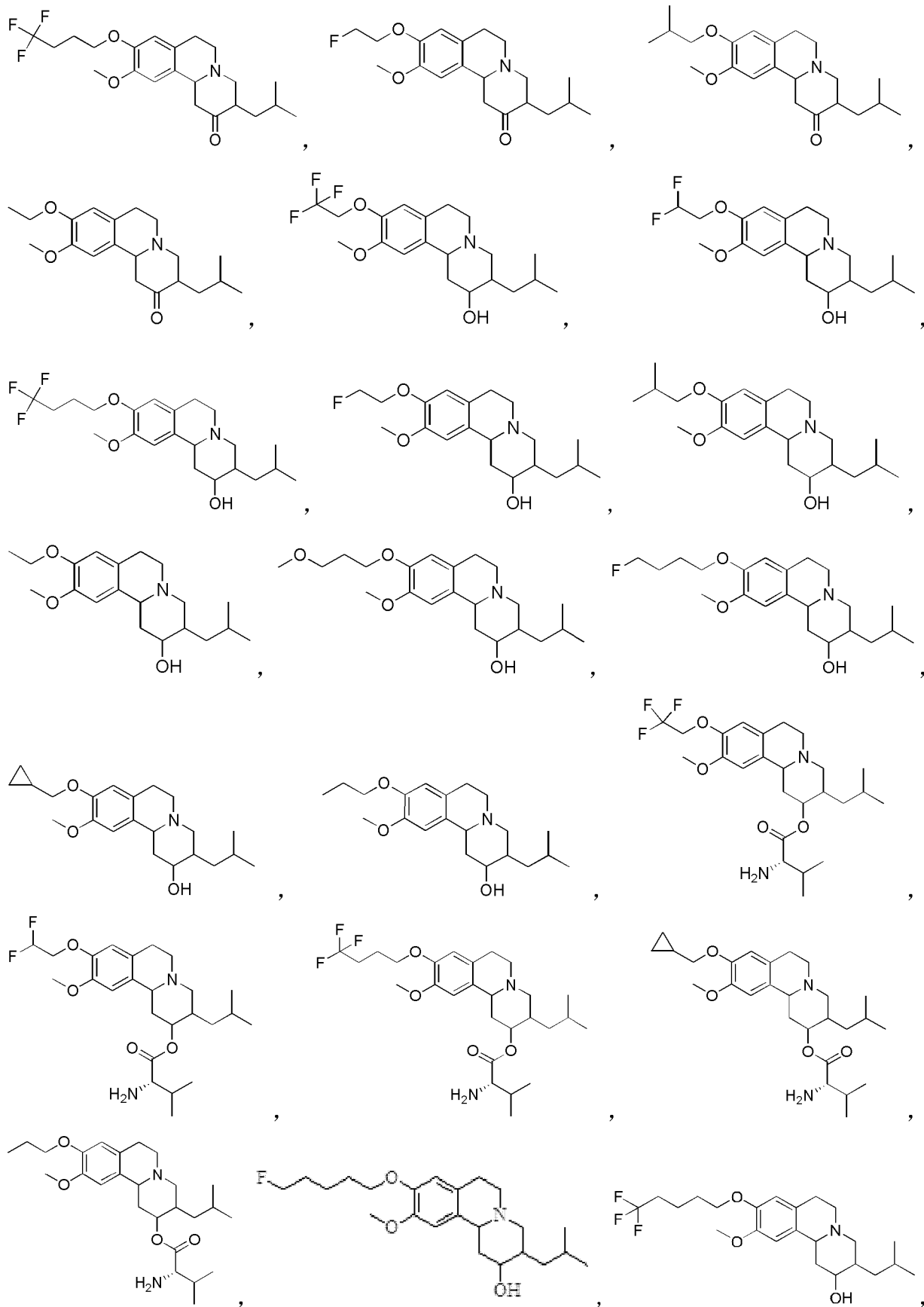
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R<sub>2</sub> 选自未被取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基, 或者被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-10</sub> 烷基; 优选为未被取代或被 2-3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>2-5</sub> 烷基; 更优选为乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基; 最优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基。

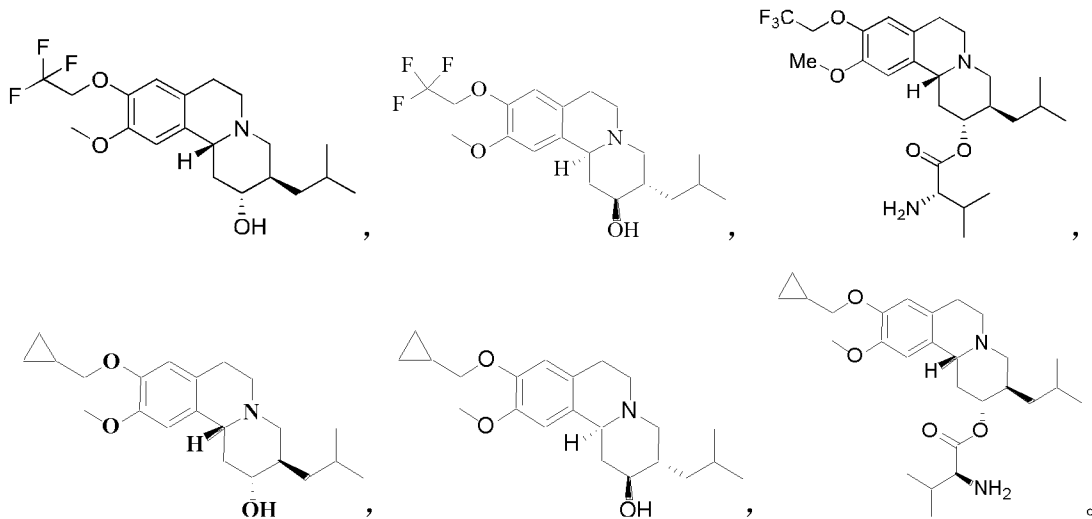
3. 根据权利要求 1 或 2 任一所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R<sub>1</sub>

为甲基; “---”为单键, R 选自 OH 或 , 或“---”为双键, R 为 O。

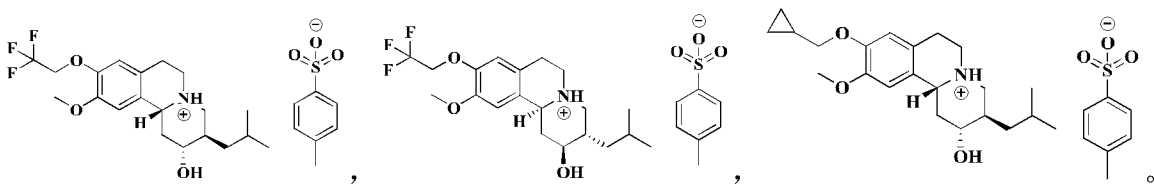
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述的化合物选自:



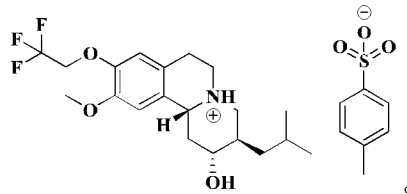




5. 根据权利要求 1 至 4 任一所述化合物的对甲基苯磺酸盐，优选以下化合物：



6. 结晶形式的下式化合物：



7. 根据权利要求 6 所述化合物的晶型 A，其属于正交晶系 P21212 空间群， $a = 27.1619(4)$  Å,  $b = 16.2359(2)$  Å,  $c = 6.13160(10)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2704.02(7)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ 。

8. 根据权利要求 6 所述化合物的晶型 A，通过 Cu-K $\alpha$  辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中包含以下  $2\theta$  反射角测定的特征峰： $6.33 \pm 0.2^\circ$ ， $10.87 \pm 0.2^\circ$ ， $18.89 \pm 0.2^\circ$ 。

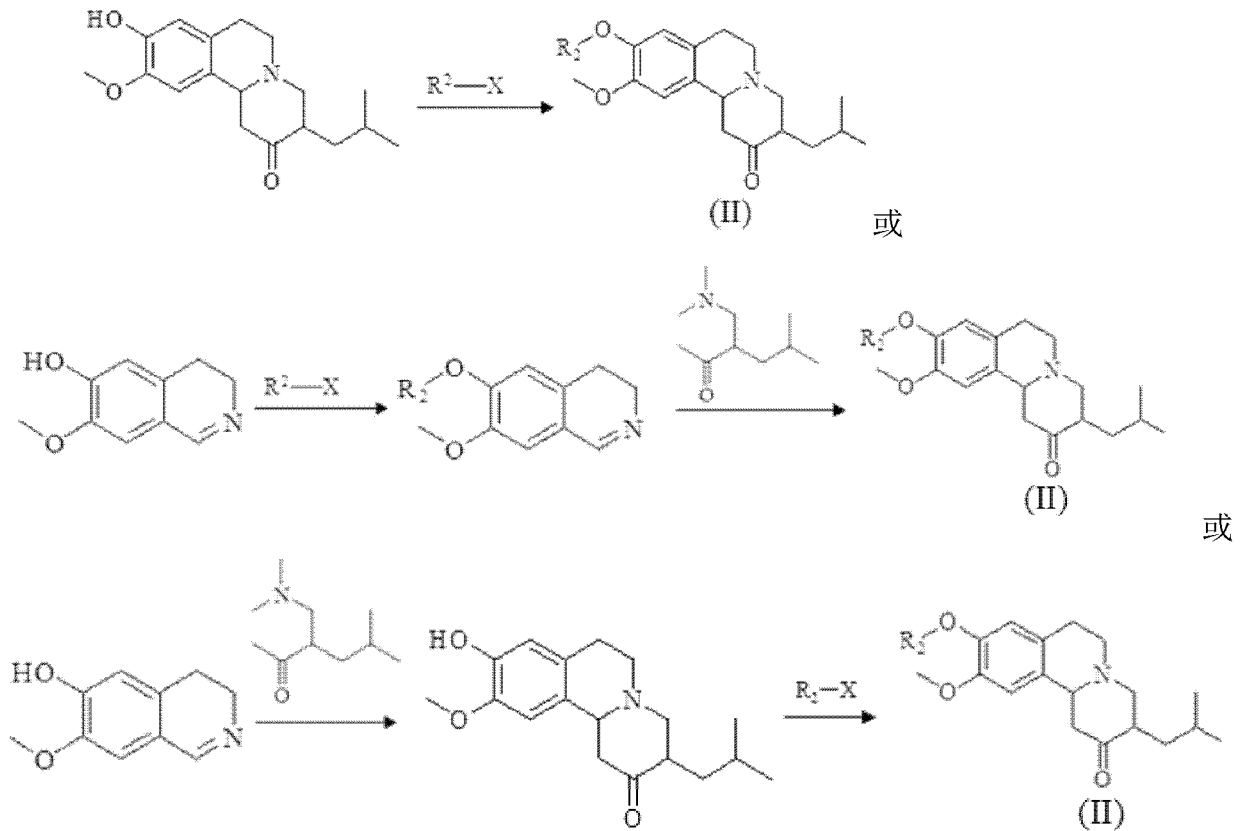
9. 根据权利要求 6 所述化合物的晶型 A，通过 Cu-K $\alpha$  辐射，具有基本如图 2-1 所示的 X 射线粉末衍射图谱。

10. 一种药物组合物，包括权利要求 1~5 任一所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 6~9 任一所述结晶形式化合物，以及药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求 1~5 任一所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 6~9 任一所述结晶形式化合物，或权利要求 10 所述的药物组合物在制备治疗与 VMAT2 相关疾病的药物的应用。

12. 根据权利要求 1~5 任一所述的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 6~9 任一所述结晶形式化合物，或权利要求 10 所述的药物组合物在制备治疗运动机能亢进性障碍的药物的应用；优选所述运动机能亢进性障碍包括亨廷顿舞蹈症、迟发性运动障碍、图雷特综合征或抽搐。

13. 式 (II) 所述化合物的制备方法，其中包含以下制备步骤：



其中，R<sub>2</sub>选自未被取代的C<sub>2-10</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>烷基，或者被1、2或3个R<sub>3</sub>取代的C<sub>2-10</sub>烷基；优选为未被取代或被2-3个R<sub>3</sub>取代的C<sub>2-5</sub>烷基；R<sub>3</sub>选自F、Cl、Br、OH或NH<sub>2</sub>；

R<sub>2</sub>更优选为乙基、丙基、异丁基、单氟丁基、单氟戊基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、双氟乙基或环丙烷亚甲基，最优选为三氟乙基或环丙烷亚甲基；

X为离去基团，优选为Cl、Br、I。

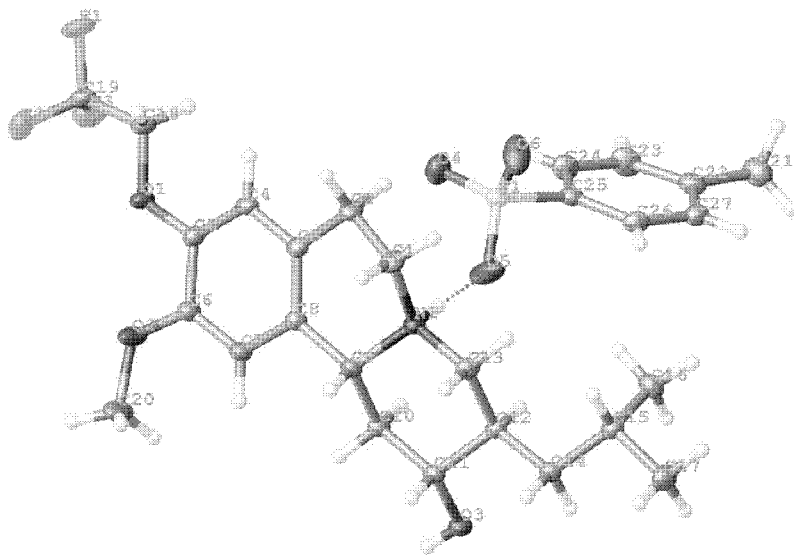


图 1

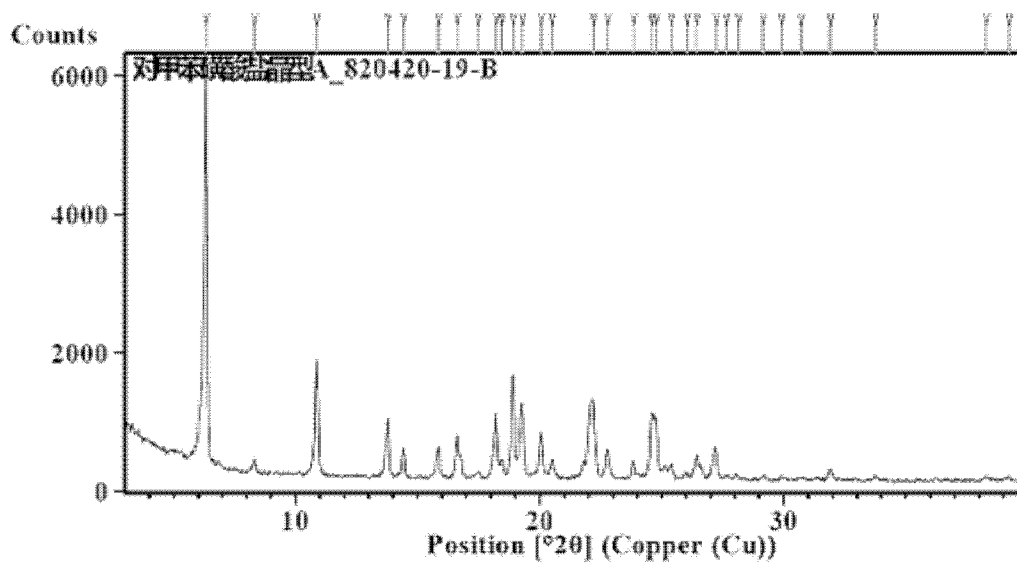


图 2-1

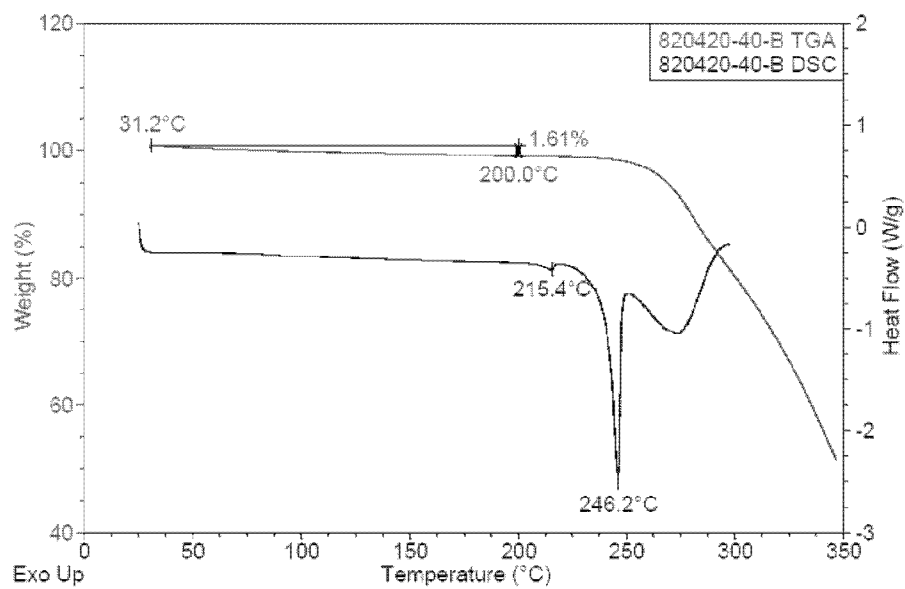


图 2-2

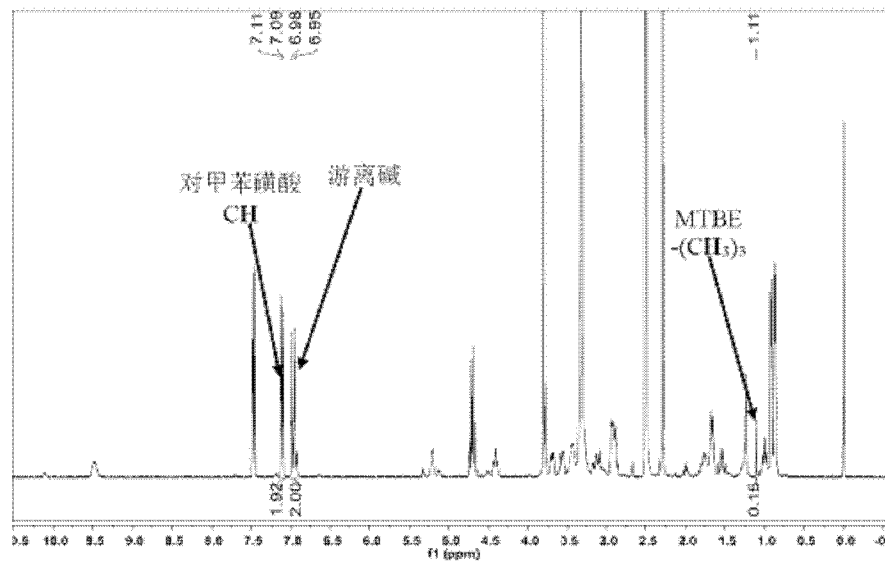


图 2-3

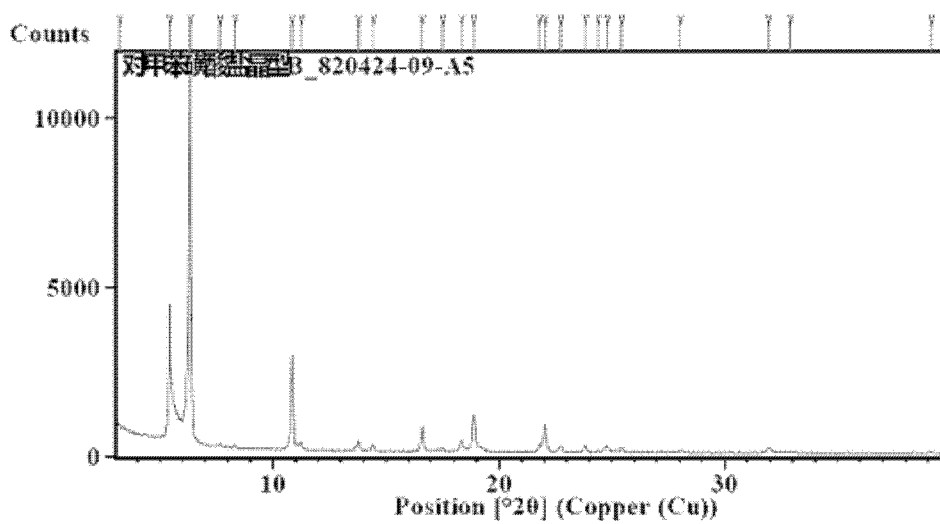


图 3-1

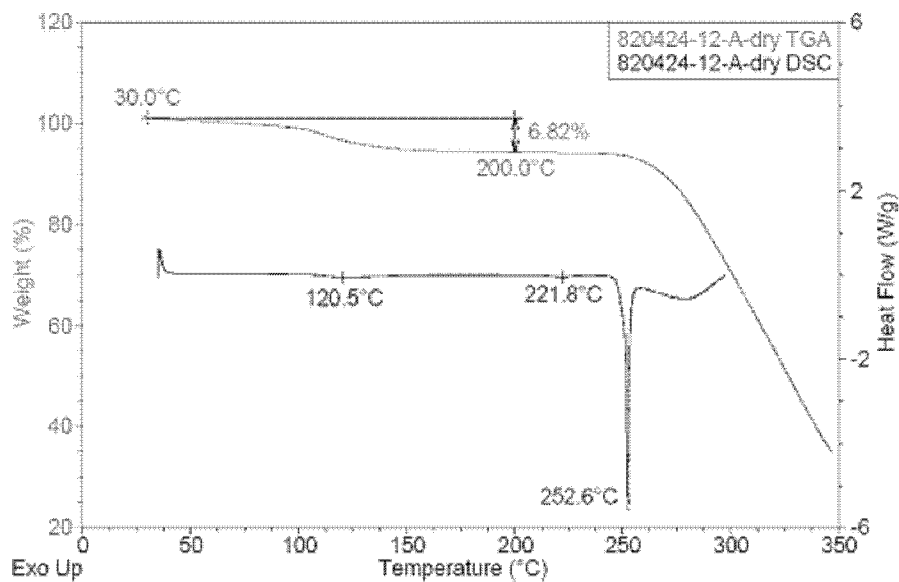


图 3-2

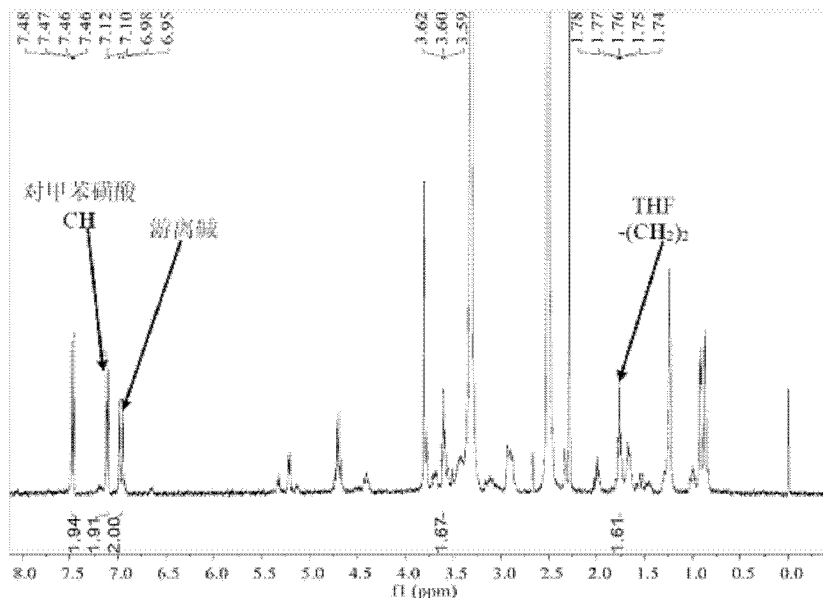


图 3-3

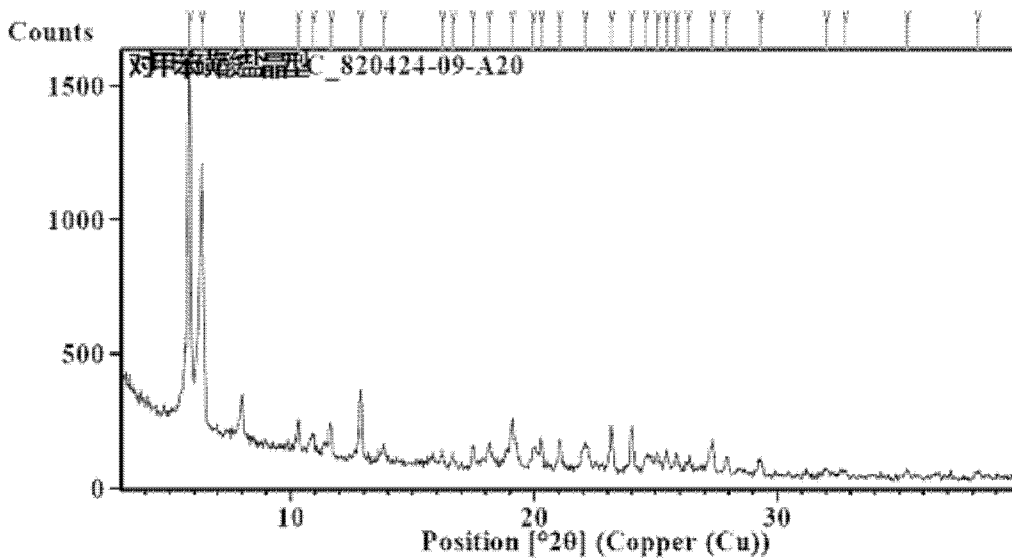


图 4-1

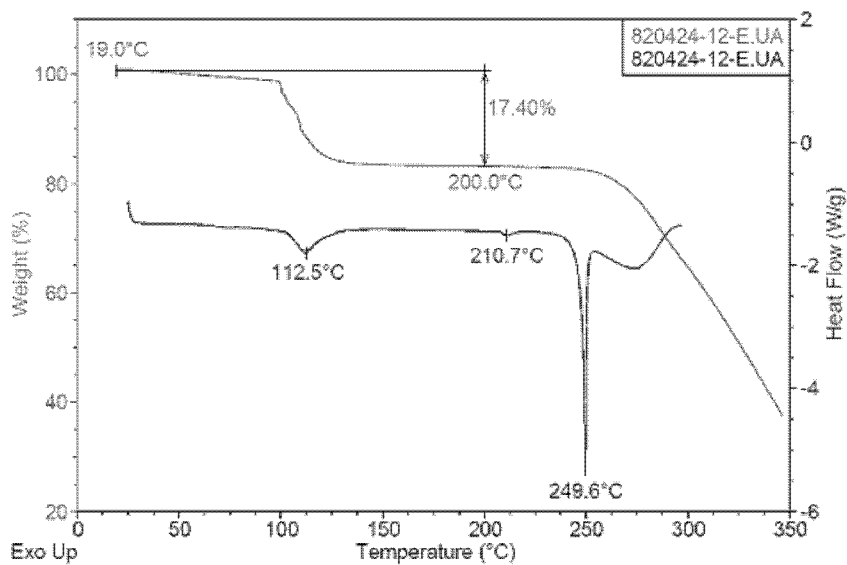


图 4-2

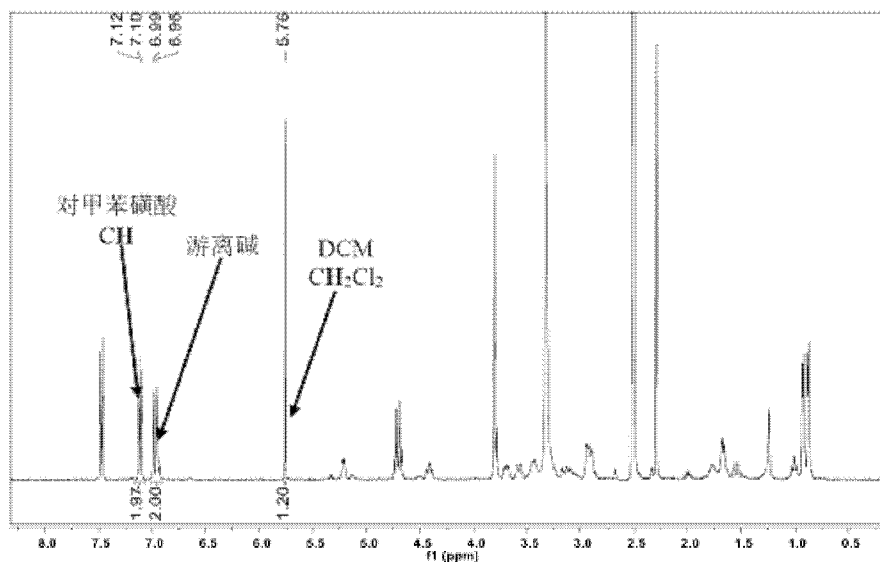


图 4-3

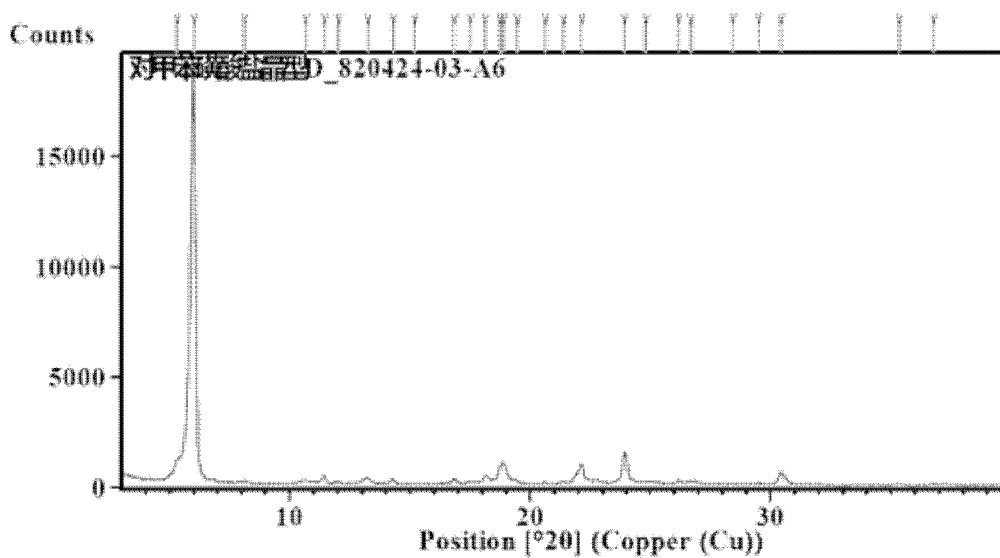


图 5-1

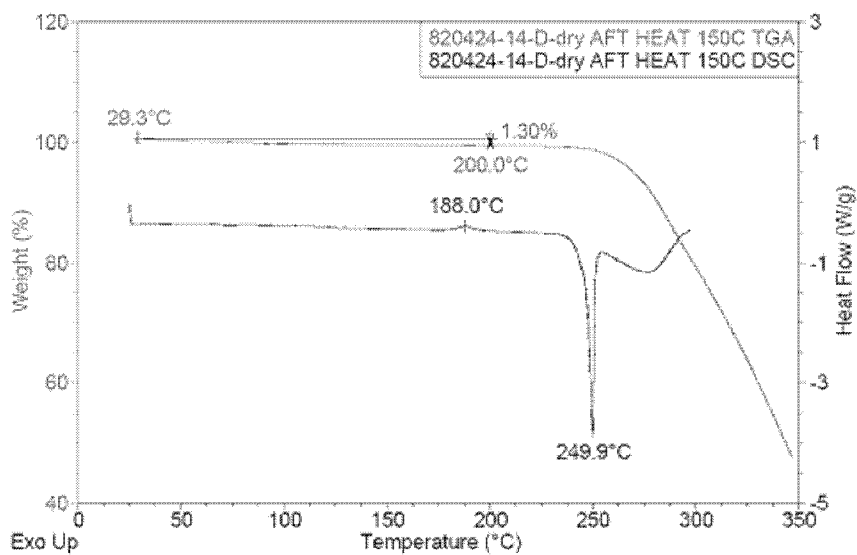


图 5-2

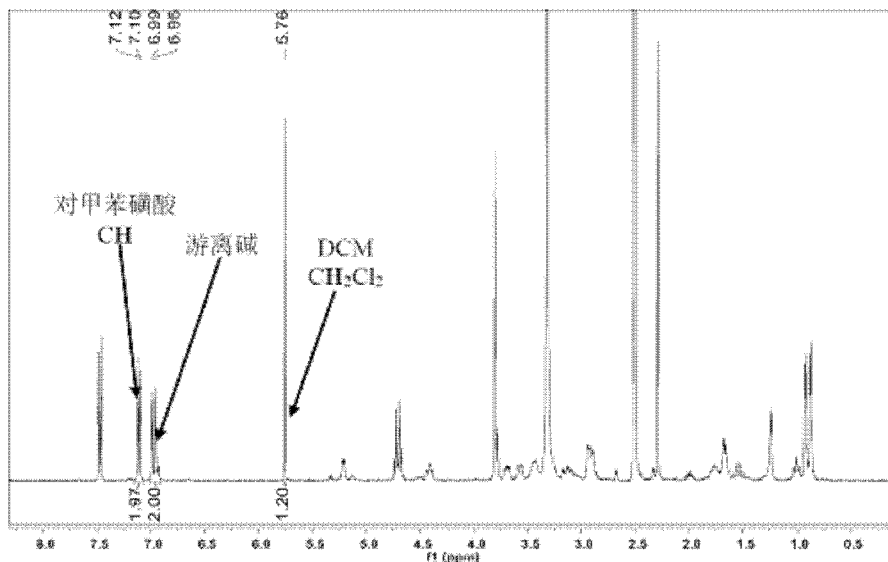


图 5-3

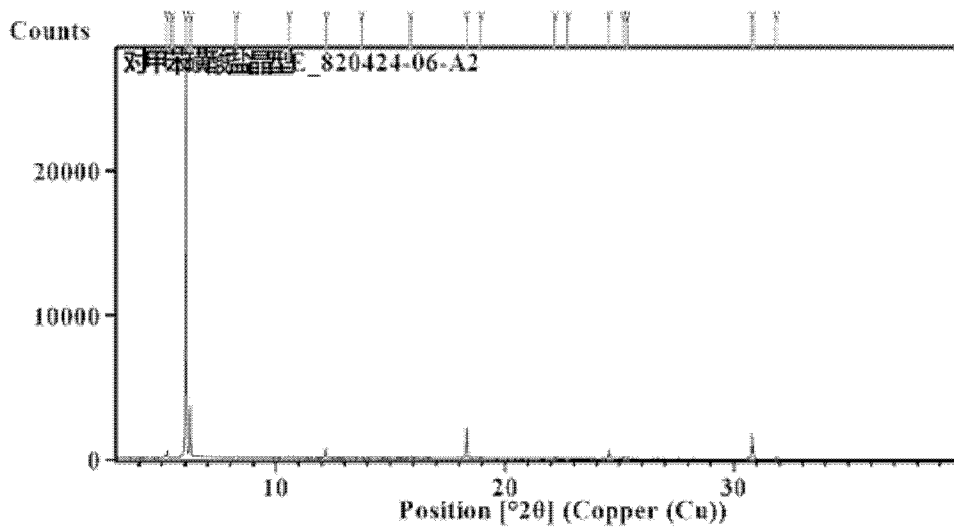


图 6-1

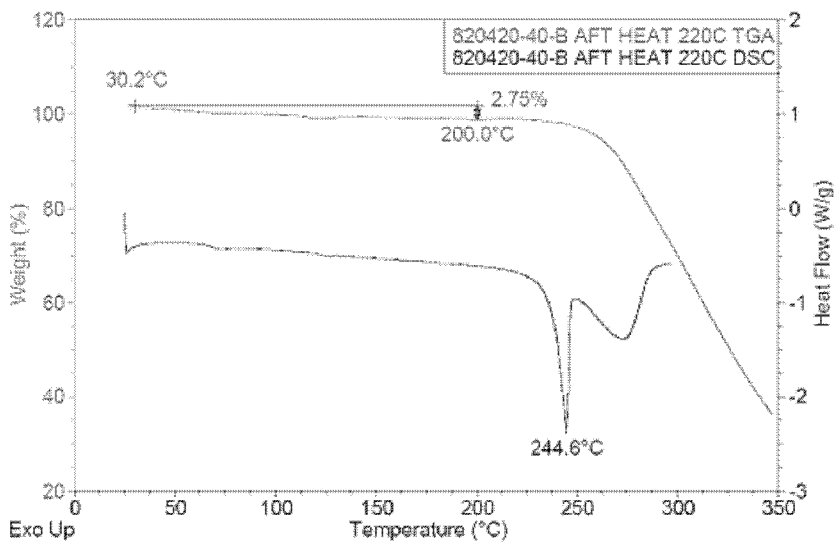


图 6-2

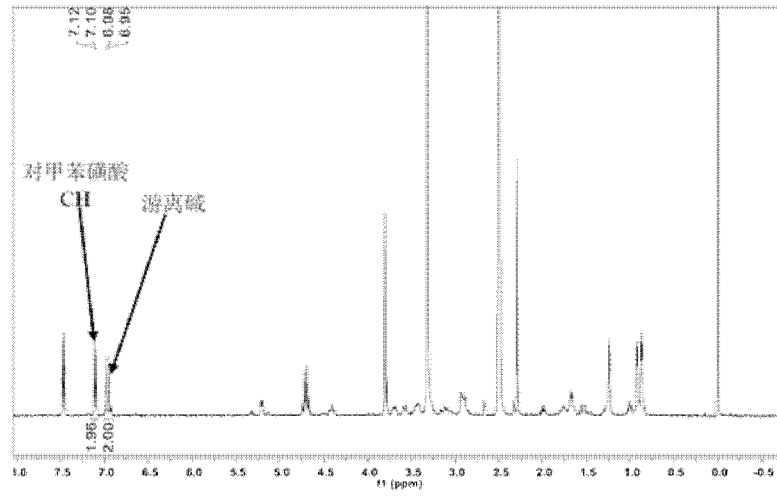


图 6-3

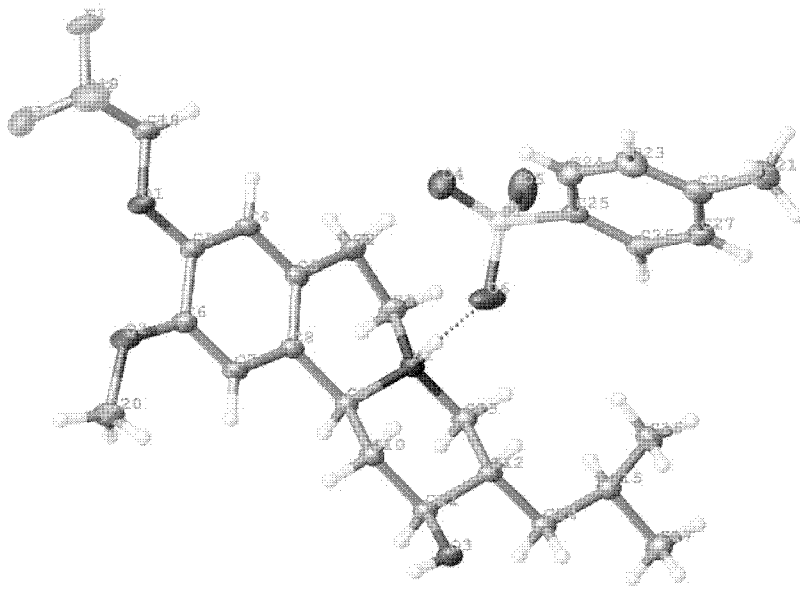


图 7

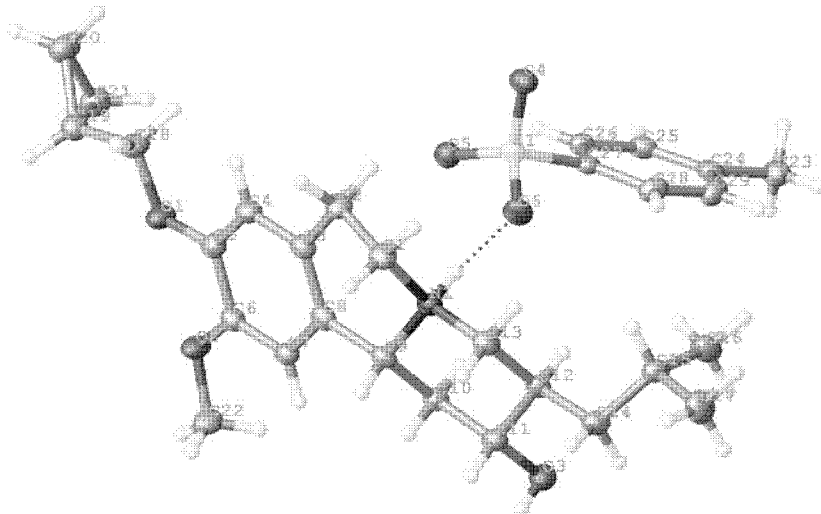


图 8

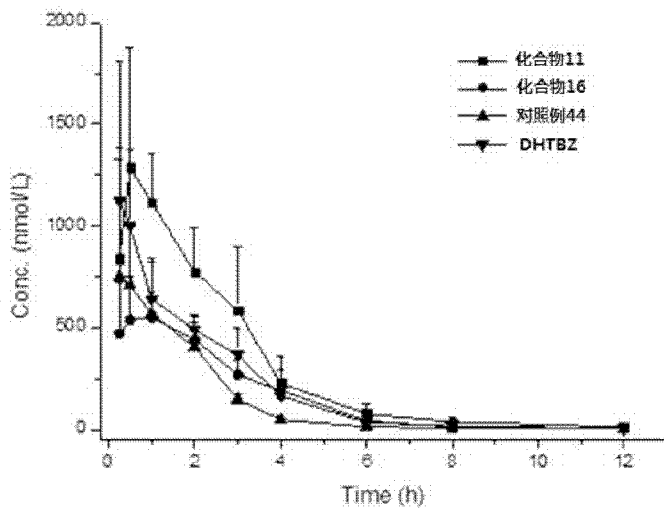


图 9

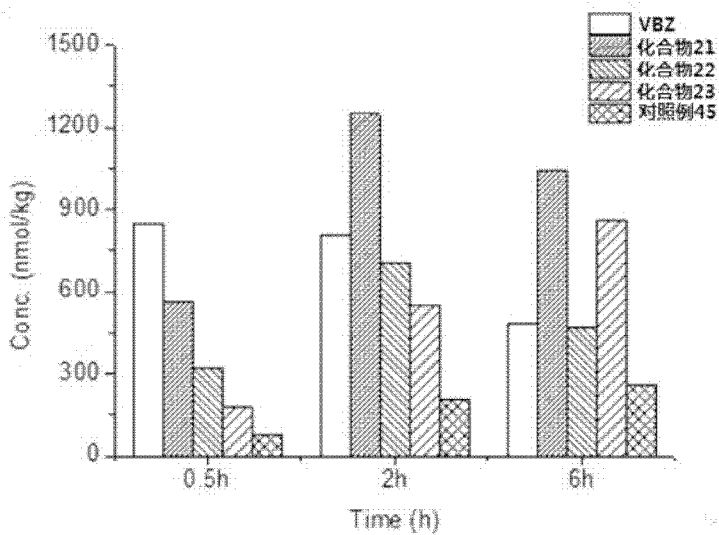


图 10

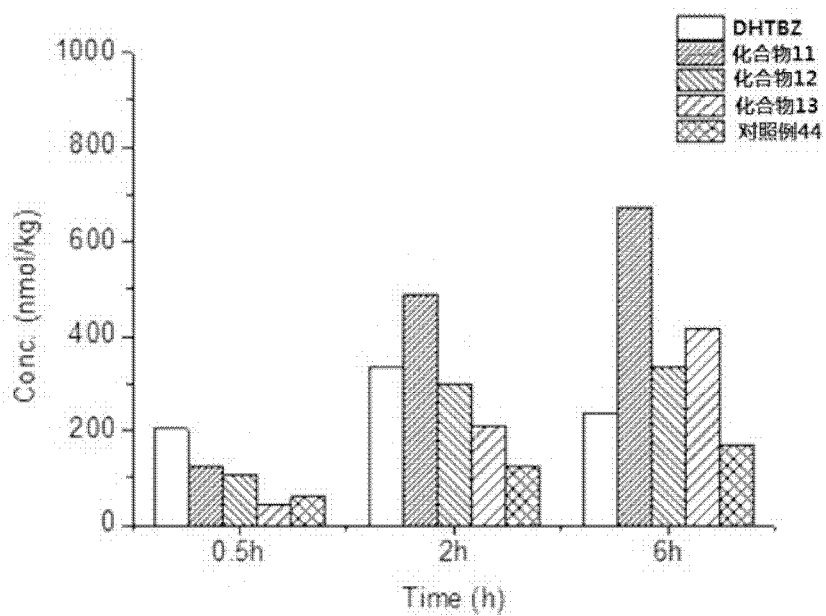


图 11

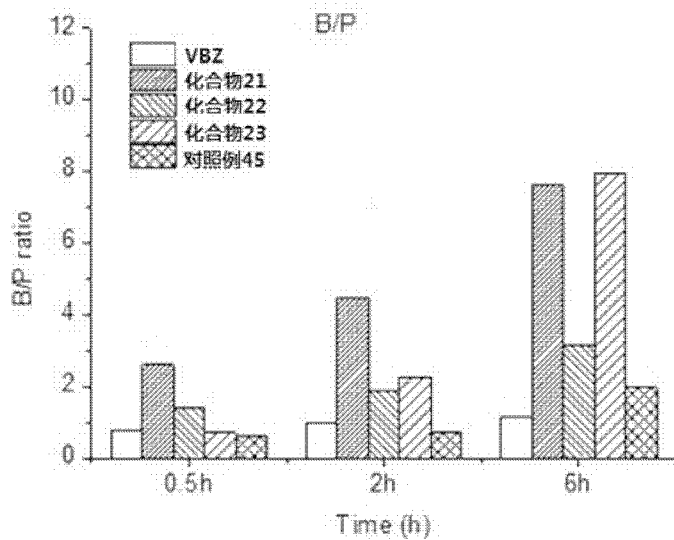


图 12

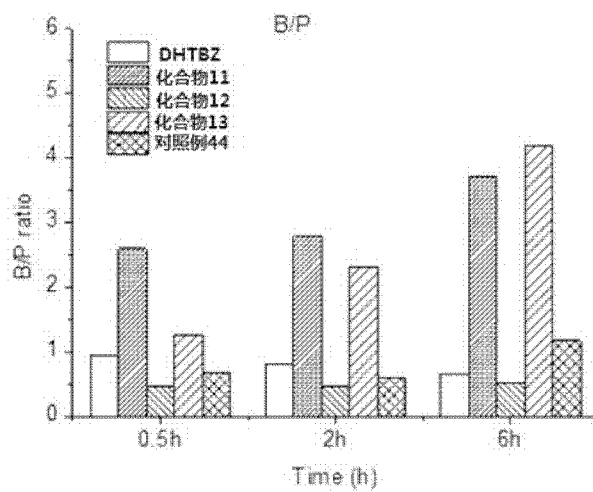


图 13

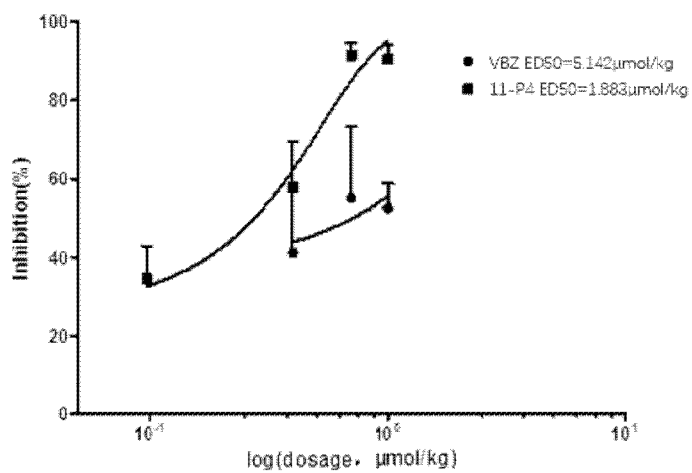


图 14

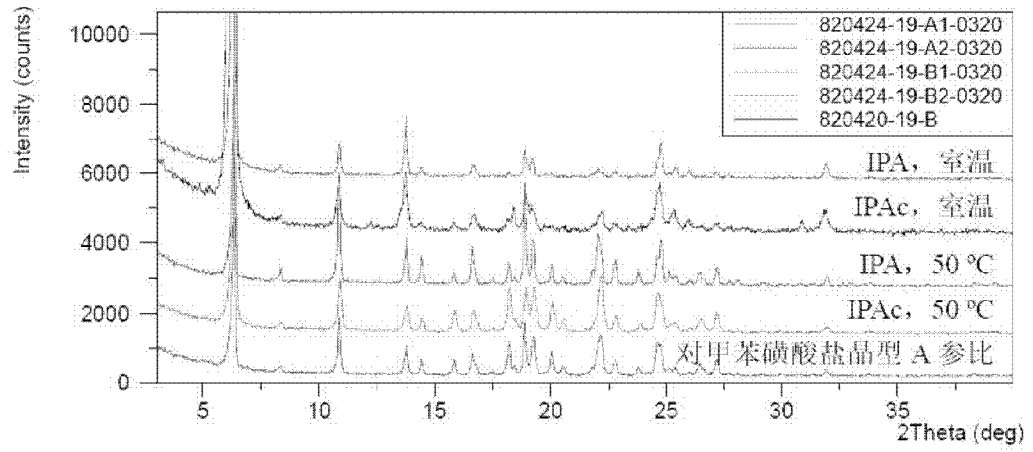


图 15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/108314

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 455/06(2006.01)i; A61K 31/473(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
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) VEN; CNABS, stn-reg, cap, mar, cnki, 万方, web of science: 山东绿叶, 丁苯那嗪, VMAt, 苯并喹嗪, 丁苯喹嗪, dihydroteteabenzazine, xenazine, benzo s quinolizine		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018222549 A1 (FIVE ELEVEN PHARMA INC) 06 December 2018 (2018-12-06) see description page 9 paragraph 1	1-5, 10-12
X	CN 101484190 A (TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA et al.) 15 July 2009 (2009-07-15) see description page 38 paragraph 1	1-3, 10-12
Y		13
X	HANK F.Kung et al. "In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine" <i>Nuclear Medicine and Biology</i> , Vol. 35, No. 8, 30 November 2008 (2008-11-30), pp. 825-837	1-3
Y		13
X	HAO Xueshi et al. "Pancreas-Specific Delivery of $\beta$ -Cell Proliferating Small Molecules" <i>ChemMedChem</i> , Vol. 11., No. 11., 20 April 2016 (2016-04-20), pp. 1129-1132	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>19 September 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>15 October 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/108314**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"CAS RN:927182-65-8" <i>STN-REGISTRY</i> , 18 May 2007 (2007-05-18),	1-4
X	"CAS RN:956903-28-9" <i>STN-REGISTRY</i> , 06 December 2007 (2007-12-06),	1-4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/108314**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018222549	A1	06 December 2018	AU	2018277020	A1	19 December 2019
				CA	3061341	A1	06 December 2018
				KR	20200013236	A	06 February 2020
				EP	3630757	A1	08 April 2020
				US	2018344882	A1	06 December 2018
				CN	110678465	A	10 January 2020
				US	2020230263	A1	23 July 2020
				TW	201906818	A	16 February 2019
<hr/>							
CN	101484190	A	15 July 2009	AU	2007248764	B2	01 August 2013
				BR	PI0711481	A8	28 November 2017
				ZA	200810200	B	29 February 2012
				JP	2009535403	A	01 October 2009
				MX	2008014064	A	12 June 2009
				CN	101484190	B	20 July 2011
				EP	2012833	A4	29 June 2011
				WO	2007130365	A2	15 November 2007
				NO	20085004	L	02 February 2009
				TW	I432214	B	01 April 2014
				CA	2650904	C	07 July 2015
				WO	2007130365	A3	27 November 2008
				US	2008050312	A1	28 February 2008
				SI	EP2012833	T1	31 March 2015
				NO	20085004	A	02 February 2009
				PT	2012833	E	23 December 2014
				AU	2007248764	A1	15 November 2007
				PL	2012833	T3	29 May 2015
				NO	341065	B1	14 August 2017
				DK	2012833	T3	19 January 2015
				EP	2012833	B1	29 October 2014
				BR	PI0711481	A2	16 November 2011
				JP	5392622	B2	22 January 2014
				CA	2650904	A1	15 November 2007
				EP	2604290	A3	10 July 2013
				SI	2012833	T1	31 March 2015
				KR	101429302	B1	11 August 2014
				IL	195044	A	29 August 2013
				EP	2604290	A2	19 June 2013
				IL	195044	D0	01 August 2011
				KR	20090007781	A	20 January 2009
				TW	200810783	A	01 March 2008
				US	8562949	B2	22 October 2013
				EP	2012833	A2	14 January 2009
				ES	2525932	T3	02 January 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/108314

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 455/06(2006.01)i; A61K 31/473(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>VEN;CNABS, stn-reg, cap, mar, cnki, 万方, web of science:山东绿叶, 丁苯那嗪, VMAt, 苯并喹嗪, 丁苯喹嗪, dihydroteteabenazine, xenazine, benzo s quinolizine</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018222549 A1 (FIVE ELEVEN PHARMA INC) 2018年 12月 6日 (2018 - 12 - 06) 参见说明书第9页第1段</td> <td>1-5, 10-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101484190 A (宾夕法尼亚大学理事会等) 2009年 7月 15日 (2009 - 07 - 15) 参见说明书第38页第1段</td> <td>1-3, 10-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>HANK F.Kung等. "In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine" Nuclear Medicine and Biology, 第35卷, 第8期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第825-837页</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>HAO Xueshi等. "Pancreas-Specific Delivery of <math>\beta</math>-Cell Proliferating Small Molecules" ChemMedChem, 第11卷, 第11期, 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20), 第1129-1132页</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2018222549 A1 (FIVE ELEVEN PHARMA INC) 2018年 12月 6日 (2018 - 12 - 06) 参见说明书第9页第1段	1-5, 10-12	X	CN 101484190 A (宾夕法尼亚大学理事会等) 2009年 7月 15日 (2009 - 07 - 15) 参见说明书第38页第1段	1-3, 10-12	Y		13	X	HANK F.Kung等. "In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine" Nuclear Medicine and Biology, 第35卷, 第8期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第825-837页	1-3	Y		13	X	HAO Xueshi等. "Pancreas-Specific Delivery of $\beta$ -Cell Proliferating Small Molecules" ChemMedChem, 第11卷, 第11期, 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20), 第1129-1132页	1-3
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2018222549 A1 (FIVE ELEVEN PHARMA INC) 2018年 12月 6日 (2018 - 12 - 06) 参见说明书第9页第1段	1-5, 10-12																					
X	CN 101484190 A (宾夕法尼亚大学理事会等) 2009年 7月 15日 (2009 - 07 - 15) 参见说明书第38页第1段	1-3, 10-12																					
Y		13																					
X	HANK F.Kung等. "In vivo imaging of vesicular monoamine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine transporter 2 in pancreas using an 18F epoxide derivative of tetrabenazine" Nuclear Medicine and Biology, 第35卷, 第8期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第825-837页	1-3																					
Y		13																					
X	HAO Xueshi等. "Pancreas-Specific Delivery of $\beta$ -Cell Proliferating Small Molecules" ChemMedChem, 第11卷, 第11期, 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20), 第1129-1132页	1-3																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。      <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* 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</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"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                      "&amp;" 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 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</p>	<p>"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                      "&amp;" 同族专利的文件</p>																			
<p>* 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</p>	<p>"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                      "&amp;" 同族专利的文件</p>																						
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																						
2020年 9月 19日	2020年 10月 15日																						
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																						
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	赵鹏																						
传真号 (86-10)62019451	电话号码 010-62084369																						

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
X	"CAS RN:927182-65-8" STN-REGISTRY, 2007年 5月 18日 (2007 - 05 - 18),	1-4
X	"CAS RN:956903-28-9" STN-REGISTRY, 2007年 12月 6日 (2007 - 12 - 06),	1-4

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/108314

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	2018222549	A1	2018年 12月 6日	AU	2018277020	A1	2019年 12月 19日
				CA	3061341	A1	2018年 12月 6日
				KR	20200013236	A	2020年 2月 6日
				EP	3630757	A1	2020年 4月 8日
				US	2018344882	A1	2018年 12月 6日
				CN	110678465	A	2020年 1月 10日
				US	2020230263	A1	2020年 7月 23日
				TW	201906818	A	2019年 2月 16日
<hr/>							
CN	101484190	A	2009年 7月 15日	AU	2007248764	B2	2013年 8月 1日
				BR	PI0711481	A8	2017年 11月 28日
				ZA	200810200	B	2012年 2月 29日
				JP	2009535403	A	2009年 10月 1日
				MX	2008014064	A	2009年 6月 12日
				CN	101484190	B	2011年 7月 20日
				EP	2012833	A4	2011年 6月 29日
				WO	2007130365	A2	2007年 11月 15日
				NO	20085004	L	2009年 2月 2日
				TW	1432214	B	2014年 4月 1日
				CA	2650904	C	2015年 7月 7日
				WO	2007130365	A3	2008年 11月 27日
				US	2008050312	A1	2008年 2月 28日
				SI	EP2012833	T1	2015年 3月 31日
				NO	20085004	A	2009年 2月 2日
				PT	2012833	E	2014年 12月 23日
				AU	2007248764	A1	2007年 11月 15日
				PL	2012833	T3	2015年 5月 29日
				NO	341065	B1	2017年 8月 14日
				DK	2012833	T3	2015年 1月 19日
				EP	2012833	B1	2014年 10月 29日
				BR	PI0711481	A2	2011年 11月 16日
				JP	5392622	B2	2014年 1月 22日
				CA	2650904	A1	2007年 11月 15日
				EP	2604290	A3	2013年 7月 10日
				SI	2012833	T1	2015年 3月 31日
				KR	101429302	B1	2014年 8月 11日
				IL	195044	A	2013年 8月 29日
				EP	2604290	A2	2013年 6月 19日
				IL	195044	D0	2011年 8月 1日
				KR	20090007781	A	2009年 1月 20日
				TW	200810783	A	2008年 3月 1日
				US	8562949	B2	2013年 10月 22日
				EP	2012833	A2	2009年 1月 14日
				ES	2525932	T3	2015年 1月 2日