



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1968942 B

(45) 授权公告日 2011.06.15

(21) 申请号 200580019419.0

代理人 关立新 刘玥

(22) 申请日 2005.06.13

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 307/93 (2006.01)

PCT/EP2004/051105 2004.06.14 EP

A61K 31/34 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.12.13

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/052706 2005.06.13

CN 1116291 C, 2003.07.30, 说明书第 1-3 页, 第 8 页 21-22 行, 第 12 页第 4 段和最后一段第 2-4 行, 第 13 页表 1 化合物 4a.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/121113 EN 2005.12.22

CN 1274353 A, 2000.11.22, 说明书 1-3 页, 第 15 页表 1 化合物 3, 第 17 页第 4 段 6-10 行.

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

W0 03048146 A1, 2003.06.12, 说明书 1-3 页, 第 10-12 页, 第 23 页表 1 化合物 3.

(72) 发明人 J·M·西德-努纳茨

A·A·H·P·默根斯

A·A·特拉班科-素阿里茨

审查员 徐文亮

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

权利要求书 2 页 说明书 55 页

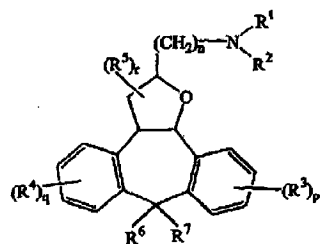
(54) 发明名称

四环四氢呋喃衍生物

(57) 摘要

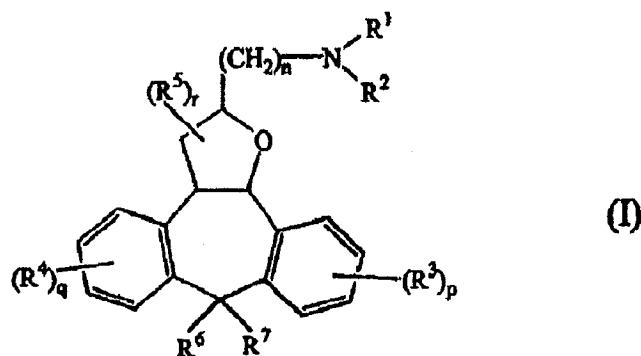
本发明涉及式 (I) 的经取代四环四氢呋喃衍生物, 其 N-氧化物、医药上可接受的加成盐类或立体化学异构体, 其中的变量如权利要求 1 所述。这些化合物特别对 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体的血清素受体及特别对多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的多巴胺受体具有结合亲和力并且具有正肾上腺素 (NE) 再吸收的抑制性能, 包括根据本发明的化合物的医药组合物, 及其作为药物, 尤其用于预防和/或治疗精神及神经性疾病的某些精神、心血管及胃蠕动疾病的用途, 以及其制造方法。

CN 1968942 B



(I)

## 1. 式 (I) 化合物



其医药上可接受酸或碱加成盐类或其立体化学异构体,其中:

n 是等于 1 的整数;

p 是等于 0 或 1 的整数;

q 是等于 0 或 1 的整数;

r 是等于 0 的整数;

$R^1$  和  $R^2$  各自为独立地选自氢;  $C_{1-6}$  烷基; 芳基; 烷基磺酰基以及经羧基或芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基的基团;

各  $R^3$  是独立选自氢、卤素、氨基、单-或双 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基、和  $C_{1-6}$  烷氧基的基团;

$R^4$  是氢或卤素;

$R^6$  和  $R^7$  各自相互独立,并选自氢、羟基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基的基团;其条件为  $R^6$  和  $R^7$  不得同时为氢;或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成一亚甲基 ( $=CH_2$ );或和其所连接的碳原子一起形成羰基;以及

芳基是苯基;或被选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷基和卤甲基的基团的 1,2 或 3 个取代基所取代的苯基。

2. 权利要求 1 的化合物,其特征在于  $R^1$  和  $R^2$  为各自独立选自氢、甲基、乙基、苯基和苄基的基团。

3. 权利要求 1 的化合物,其特征在于  $R^1$  和  $R^2$  都是甲基;或  $R^1$  为氢及  $R^2$  为甲基。

4. 权利要求 1 的化合物,其特征在于 p 为 0 或 1 以及  $R^3$  为选自氢、氟、氯、溴、甲氧基、氨基、甲氨基和二甲氨基的基团。

5. 权利要求 1 的化合物,其特征在于 q 为 0 或 1 以及  $R^4$  为选自氢和氟的基团。

6. 权利要求 1 的化合物,其特征在于  $R^6$  和  $R^7$  为选自氢、甲基、乙基、异丙基、羟基、甲氧基和异丙氧基的基团;或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成亚甲基;或和其所连接的碳原子一起形成羰基。

7. 权利要求 1 的化合物,其特征在于 3a 和 12b 碳原子上的氢原子具有反式构型。

8. 权利要求 7 的化合物,其特征在于该化合物具有 ( $2\alpha$ 、 $3a\alpha$ 、 $12b\beta$ ) 的立体化学构型。

9. 权利要求 1 的化合物,其特征在于该化合物选自下列化合物:

(5,11-二氟-8-亚甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油-2-基甲基)-二甲胺;

11-氟-2-甲基氨基甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]-蓝香油-8-醇;

11- 氟 -8- 甲基 -2- 甲基氨基甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h]- 蓝香油 -8- 醇 ;

2- 二甲基氨基甲基 -8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h]- 蓝香油 -8- 醇 ;

(11- 氟 -8- 甲氧基 -8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h] 蓝香油 -2- 基甲基) - 二甲胺 ;

(11- 氟 -8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h] 蓝香油 -2- 基甲基) - 二甲胺 ;

(8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h] 蓝香油 -2- 基甲基) - 二甲胺 ; 以及

(8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H-1- 氧杂 - 二苯并 [e, h] 蓝香油 -2- 基甲基) - 甲胺 ; 它们的药物可接受的酸或碱加成盐或其立体化学异构形式。

10. 权利要求 1 的化合物或其医药上可接受酸加成盐, 该化合物选自 :

1-[(2R, 3aR, 12bS)-11- 氟 -8- 亚甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -2- 基]-N, N- 二甲基甲胺草酸盐 ;

(2R, 3aR, 8S, 12bS)-11- 氟 -2-[( 甲基氨基) 甲基]-3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -8- 醇 ;

1-[(2R, 3aR, 8R, 12bS)-11- 氟 -8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -2- 基]-N, N- 二甲基甲胺草酸盐 ;

1-[(2R, 3aR, 8R, 12bS)-11- 氟 -8- 甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -2- 基]-N- 甲基甲胺盐酸盐 ;

1-[(2 $\beta$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )-5, 11- 二氟 -8- 亚甲基 -3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -2- 基]-N, N- 二甲基甲胺草酸盐 ; 和

11- 氟 -8- 甲基 -2-[( 甲基氨基) 甲基]-3, 3a, 8, 12b- 四氢 -2H- 二苯并 [3, 4 :6, 7] 环庚并 [1, 2-b] 呋喃 -8- 醇。

11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物的用途, 其用于制造治疗和 / 或预防焦虑症、精神病、忧郁症、偏头痛和药物滥用上瘾的性质的药物。

12. 一种医药组合物, 其包括医药上可接受载体以及, 作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 至 10 任一项的化合物。

13. 一种制备权利要求 12 的组合物方法, 其特征在于将医药上可接受载体与治疗有效量的权利要求 1 至 10 中任一项的化合物充分混合。

## 四环四氢呋喃衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及对血清素受体,特别对 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体,和对多巴胺受体,特别是多巴胺 D<sub>2</sub> 受体具有结合亲和力并且具有正肾上腺素 (NE) 再吸收抑制性能的经取代四环四氢呋喃衍生物,包含本发明化合物的医药组合物,及其作为药物,特别用于预防和 / 或治疗精神及神经性疾病的某些精神、心血管及胃蠕动疾病的用途,以及其制造方法。

[0002] 已有技术

[0003] 1997 年 10 月 23 日公告的 WO 97/38991 (强生制药) 公开,经取代四环四氢呋喃衍生物可作为治疗或预防中枢神经系统 (CNS) 疾病、心血管疾病或胃肠道疾病的治疗剂。明确而言,该化合物显示对血清素 5-HT<sub>2</sub> 受体,特别是对 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体具有亲和力。

[0004] 1999 年 4 月 22 日公告的 WO 99/19317 (强生制药) 中公开在二苯并氮杂 **革** (dibenzoazepine)、二苯并氧杂 **革** (dibenzooxepine)、二苯并硫杂 **革** (dibenzothiepine) 或二苯并环庚烷 (dibenzosuberane) 环上具有特殊卤取代图案的经取代四环四氢呋喃的衍生物。该化合物可有效用于治疗或预防中枢神经性疾病、心血管疾病或胃肠道疾病并且其作用速度较 WO 97/38991 中所公开的化合物更快。

[0005] 2003 年 6 月 12 日公告的 WO 03/048146 (强生制药) 以及 2003 年 6 月 12 日公告的 WO 03/048147 (强生制药) 公开,从单一镜像异构体纯化前体分别制备四种反式非镜像异构体,立体化学纯的各顺式 - 稠合 3,3a,8,12b- 四氢 -2H- 二苯 [3,4 :6,7] 环庚 [1,2-b] 呋喃衍生物。WO03/048146 的化合物显示对 5-HT<sub>2</sub> 受体特别是对 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体具有亲和力。WO 03/048147 的化合物显示对血清素 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 受体、H<sub>1</sub>- 受体 (pIC<sub>50</sub> = 7.15 ~ 7.89)、D<sub>2</sub> 和 / 或 D<sub>3</sub> 受体以及正肾上腺素再吸收转运体 (pIC<sub>50</sub> = 6.03 ~ 7.34) 具有亲和力。后二者公告中所公开的化合物不含环形胺侧链。

[0006] 2003 年 5 月 15 日公告的 WO 03/040122 (强生制药) 中公开一种根据 WO 97/38991 和 WO 99/19317 的苯乙醇酸盐。已惊奇地发现该盐类在较高温度和相对湿度下较 WO 97/38991 和 WO 99/19317 中公开的化合物更具稳定性。

[0007] 发明背景

[0008] 上述专利中所述的化合物一般具有非典型抗精神病、抗焦虑、抗抑郁和社会化的复合药理特性的广效精神作用性质。因此,此类化合物一般对 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体具有亲和力,已知中枢性的 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗作用可改善精神分裂症的阴性症状,而中枢性的 5-HT<sub>2C</sub> 拮抗作用则具有抗焦虑和反抑制的性质。该化合物通常对 D<sub>2</sub> 受体亦具有亲和力,中枢性 D<sub>2</sub> 拮抗作用可有效对抗躁狂症、兴奋、攻击性以及精神分裂症的阳性症状。由于该化合物具有抗抑郁活性因此对正肾上腺素再吸收具有抑制效果,即对正肾上腺素转运体 (NET) 具有亲和力。上述文件中所述的化合物在结构上最著名的特征在于在桥接苯环的 8 位上的亚甲基或氧杂原子。

[0009] 目前我们已发现四环四氢呋喃衍生物的较狭范围的亚类,和上述化合物的杂原子或桥接亚甲基相比较其特征为在桥接 8- 碳原子上具有某种取代基。该化合物内的取代基具有平衡治疗抑郁症的性质,即较高的正肾上腺素再吸收抑制效应以及低 D<sub>2</sub> 受体的拮抗效

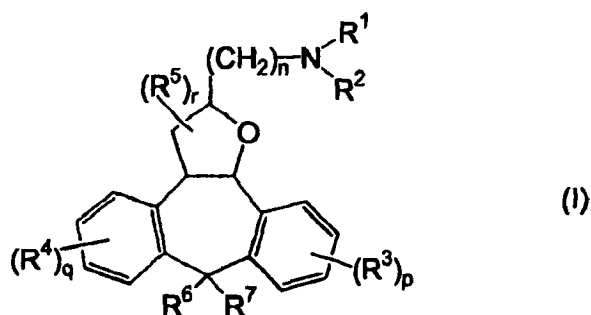
应（较低  $D_2$ /NET 比）。应注意通常低于前述化合物的后者拮抗效应仍然具有明显而有效的本发明化合物的药理性质。此外，人类肝微粒体测定时已发现本发明化合物可改善代谢的稳定性。其可有效延长例如化合物的半衰期而因此有较长的作用时间。

**【发明的描述】**

[0011] 本发明的目的是提供 WO 97/38991 所述范围内但未公开的化合物，其较该文件内所述化合物有更惊人的优点。

[0012] 提供根据式 (I) 的新颖化合物以达到该目的：

[0013]



[0014] 其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体，其中：

[0015] n 是等于 0、1、2、3、4、5 或 6 的整数；

[0016] p 是等于 0、1、2、3 或 4 的整数；

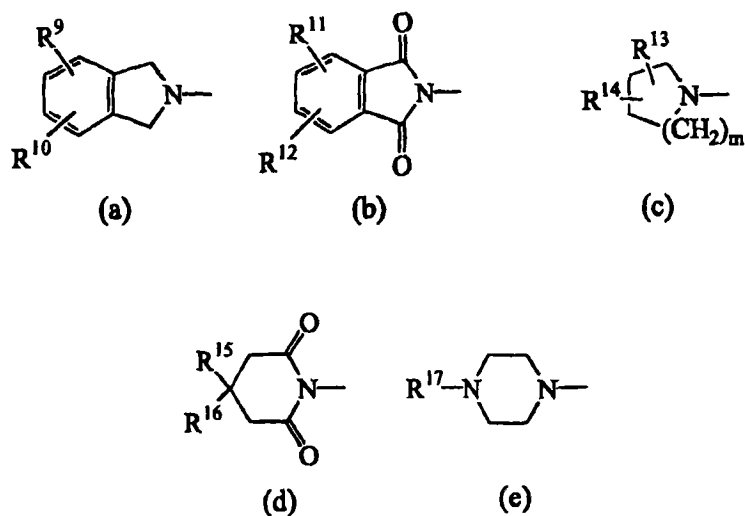
[0017] q 是等于 0、1、2、3 或 4 的整数；

[0018] r 是等于 0、1、2、3、4 或 5 的整数；

[0019]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地选自氢； $C_{1\sim 6}$  烷基； $C_{1\sim 6}$  烷基羰基；卤甲基羰基；芳基；烷基磺酰基以及经羟基、 $C_{1\sim 6}$  烷氧基、羧基、 $C_{1\sim 6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1\sim 6}$  烷氧羰基或芳基取代的  $C_{1\sim 6}$  烷基的基团；

[0020] 或  $R^1$  和  $R^2$  与氮原子相连接而形成吗啉基环或式 (a) 至 (e) 的基团：

[0021]



[0022] 其中：

[0023]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自氢、卤素、卤甲基和  $C_{1\sim 6}$  烷基的基团；

[0024] m 是等于 0、1、2 或 3 的整数；

[0025]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地选自氢、 $C_{1\sim6}$  烷基、芳基和芳基羰基的基团；或  $R^{15}$  和  $R^{16}$  一起形成二价基的  $C_{4\sim5}$  链烷二基；

[0026]  $R^{17}$  是选自氢； $C_{1\sim6}$  烷基； $C_{1\sim6}$  烷基羰基；卤甲基羰基； $C_{1\sim6}$  烷氧羰基；芳基；二（芳基）甲基；羟羰基、 $C_{1\sim6}$  烷氧基、羧基、 $C_{1\sim6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1\sim6}$  烷氧羰基和芳基取代的  $C_{1\sim6}$  烷基的基团；

[0027] 各  $R^3$  是独立选自氢、卤素、氰基、羟基、卤甲基、卤甲氧基、羧基、硝基、氨基、单-或双（ $C_{1\sim6}$  烷基）氨基、 $C_{1\sim6}$  烷基羰基氨基、胺磺酰基、单-或双（ $C_{1\sim6}$  烷基）胺磺酰基、 $C_{1\sim6}$  烷基、 $C_{1\sim6}$  烷氧基、 $C_{1\sim6}$  烷基羰基和  $C_{1\sim6}$  烷氧羰基的基团；

[0028] 各  $R^4$  是独立选自氢、卤素、氰基、羟基、卤甲基、卤甲氧基、羧基、硝基、氨基、单-或双（ $C_{1\sim6}$  烷基）氨基、 $C_{1\sim6}$  烷基羰基氨基、胺磺酰基、单-或双（ $C_{1\sim6}$  烷基）胺磺酰基、 $C_{1\sim6}$  烷基、 $C_{1\sim6}$  烷氧基、 $C_{1\sim6}$  烷基羰基和  $C_{1\sim6}$  烷氧羰基的基团；

[0029] 各  $R^5$  是独立选自  $C_{1\sim6}$  烷基、氰基和卤甲基的基团；

[0030]  $R^6$  和  $R^7$  各自相互独立，并选自氢、羟基、 $C_{1\sim6}$  烷基、卤甲基和  $C_{1\sim6}$  烷氧基的基团；其条件为  $R^6$  和  $R^7$  不得同时为氢；或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成亚甲基（ $=CH_2$ ）；或和其所连接的碳原子一起形成羰基；以及

[0031] 芳基是苯基；或以选自卤素、羟基、 $C_{1\sim6}$  烷基和卤甲基的基团的 1、2 或 3 个取代基所取代的苯基。

[0032] 更明确而言，本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物，其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体，其中 n 为 1。

[0033] 更明确而言，本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物，其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体，其中：

[0034] n 是等于 1 的整数；

[0035] p 是等于 0 或 1 的整数；

[0036] q 是等于 0 或 1 的整数；

[0037] r 是等于 0 的整数；

[0038]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地选自氢、 $C_{1\sim6}$  烷基、芳基、烷基磺酰基以及以羧基或芳基取代的  $C_{1\sim6}$  烷基的基团；

[0039]  $R^3$  是选自氢、卤素、氨基、单-或双（ $C_{1\sim6}$  烷基）氨基以及  $C_{1\sim6}$  烷氧基的基团；

[0040]  $R^4$  是氢或卤素；

[0041]  $R^6$  和  $R^7$  各自相互独立，并选自氢、羟基、 $C_{1\sim6}$  烷基和  $C_{1\sim6}$  烷氧基的基团；其条件为  $R^6$  和  $R^7$  不得同时为氢；或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成一亚甲基（ $=CH_2$ ）；或和其所连接的碳原子一起形成羰基。

[0042] 更明确而言，本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物，其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体，其中  $R^1$  和  $R^2$  为各自独立选自氢、甲基、乙基、甲氧基、苯基和苄基的基团；

[0043] 更明确而言，本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物，其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体，其中  $R^1$  和  $R^2$  都是甲基；或  $R^1$  为氢及  $R^2$  为甲基。

[0044] 更明确而言，本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物，其医药上可接受酸或碱加

成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体,其中 p 为 0 或 1 以及 R<sup>3</sup> 为选自氢、氟、氯、溴、甲氧基、氨基、甲氨基和二甲氨基的基团。

[0045] 更明确而言,本发明涉及一种根据通式 (I) 的化合物,其医药上可接受酸或碱加成盐类、其立体化学异构体、其 N-氧化物以及其前体,其中 q 为 0 或 1 以及 R<sup>4</sup> 为选自氢和氟的基团。

[0046] 优选化合物是根据本发明的特定化合物,其中 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 为选自氢、甲基、乙基、异丙基、羟基、甲氧基和异丙氧基的基团;或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 一起形成亚甲基;或和其所连接的碳原子一起形成羰基。

[0047] 优选化合物还是根据本发明的特定化合物,其中在 3a 和 12b 碳原子上的氢原子具有一反式构型或这些化合物具有 (2 $\alpha$ 、3a $\alpha$ 、12b $\beta$ ) 的立体化学构型。

[0048] 优选化合物还是根据本发明的化合物,其中该化合物选自下列化合物:

[0049] (5,11-二氟-8-亚甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油(azulen)-2-基甲基)-二甲胺;

[0050] 1-1-氟-2-甲基胺甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]-蓝香油-8-醇;

[0051] 1-1-氟-8-甲基-2-甲基胺甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]-蓝香油-8-醇;

[0052] 12-二甲胺甲基-8-甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]-蓝香油-8-醇;

[0053] 1(11-氟-8-甲氧基-8-甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油-2-基甲基)-二甲胺;

[0054] (11-氟-8-甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油-2-基甲基)-二甲胺;

[0055] (8-甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油-2-基甲基)-二甲胺;以及

[0056] (8-甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-1-氧杂-二苯并[e,h]蓝香油-2-基甲基)-甲胺。

[0057] 最优选化合物还是根据本发明的化合物,其中该化合物是选自定义于专利说明书中公开的编号 27、29、34、45、66 和 74 的化合物,尤其是列于表 1 和 2 的化合物基团。

[0058] 在本说明书的架构中,烷基定义为具有 1 至 6 个碳原子的直和支链饱和烃基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基;C<sub>4~5</sub> 链烷二基定义为具有 4 至 5 个碳原子的直和支链饱和和二价烃基,例如 1,4-丁二基、1,5-戊二基;卤素泛指氟、氯、溴和碘。

[0059] 在本说明书的架构中,卤甲基一词意指包括单-,双-,以及三卤甲基。卤甲基的实例为氟甲基、二氟甲基以及特别指三氟甲基。

[0060] 医药可接受盐类的定义包括可从式 (I) 化合物形成的具治疗活性而无毒性的酸加成盐类。该盐类的获得系藉碱性式 (I) 化合物经由适当酸的处理,例如,无机酸如特别指盐酸的氢卤酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸如醋酸、羟基乙基、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯

磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、柳酸、对氨基柳酸、双羟萘酸或苯乙醇酸。含酸性质子的式 (I) 化合物还可通过适当有机和无机碱的处理而转变成其具治疗活性的无毒性金属或胺加成盐类。适当的碱性盐类包括例如铵盐；特别指锂、钠、钾、镁和钙盐的碱和碱土金属盐；含有机碱的盐类如苯乍生、N-甲基-D-糖胺、羟基胺，以及与氨基酸，例如精胺酸和离胺酸的盐类。

[0061] 相反地，该盐类可通过适当碱或酸的处理而转变成游离形式。

[0062] 用于本说明书架构中的加成盐一词还包括式 (I) 化合物及其盐类可形成的溶剂合物。此类溶剂合物为例如水合物和醇合物。

[0063] 式 (I) 化合物的 N-氧化物意指包括式 (I) 的化合物，其中一或数个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物，特别指一或多个叔氮（例如特别指带有  $R^1$  和  $R^2$  取代基的叔氮）被 N-氧化的 N-氧化物。技术人员无需任何创造性技术就轻易地获得此类 N-氧化物，并且由于这些化合物是代谢物，其可在吸收后于体内通过氧化作用而形成，故其显然为式 (I) 化合物的另一种选择。如同一般所知，氧化作用通常为药物代谢的第一步骤（有机医药及药理学教科书，1997 年，第 70 ~ 75 页）。如同一般所知，化合物的代谢物还可代替化合物本身被投与至体内而具有大约相同的效果。

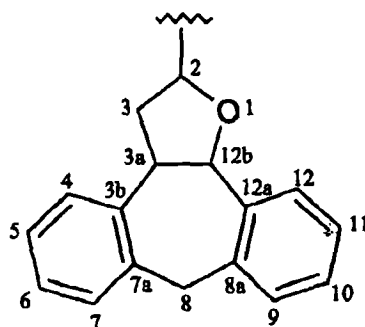
[0064] 利用三价氮转变成其 N-氧化物的本领域已知方法还可将式 (I) 化合物转变成对应的 N-氧化物。通过式 (I) 化合物作为起始材料和适当有机或无机过氧化物的反应可进行该 N-氧化作用的反应。适当的无机过氧化物包括例如过氧化氢；碱金属或碱土金属过氧化物如过氧化钠、过氧化钾；适当的有机过氧化物包括例如过氧化酸如苯碳过氧酸或经卤素取代的苯碳过氧酸如 3-氯苯碳过氧酸；过氧烷酸如过氧醋酸；烷基过氧化氢如过氧化氢叔丁基。适当的溶剂为例如水、低烷醇如乙醇等、碳氢化物如甲苯、酮如 2-丁酮、卤化碳氢化物如二氯甲烷，以及此类溶剂的混合物。

[0065] 上述使用的“立体化学异构形式”一词意指式 (I) 化合物的全部可能的异构体。除非另有说明或指示，否则该化合物的化学名称代表全部可能的化学异构体的混合物，该混合物含全部基本分子构型的非镜像异构体和镜像异构体。更明确而言，其可具有 R- 或 S- 构型的立体中心；二价环状（部分）饱和基上的取代基可具有顺- 或反式- 构型。含双键的化合物在该双键可具有 E 或 Z- 立体化学构型。式 (I) 化合物的立体化学异构体形式明显也在本发明的范围内。

[0066] 根据已知的 CAS 命名法，当分子内已知存在绝对构型的两个立体中心时，最低数目对称中心指定（根据 Cahn-Ingold-Prelog 排序规则）R 或 S 描述符，参考中心  $R^*$  和  $S^*$  各代表具有未决定的绝对构型的光学纯立体中心。若使用“ $\alpha$ ”和“ $\beta$ ”：在环状体系内不对称碳原子上具有最低环状数的最高优先取代基位置经常在环状体系所决定的平均平面的“ $\alpha$ ”位置。在环状体系内（式 (I) 化合物内的氢原子）相对参考原子上最高优先取代基位置的其它非对称碳原子上的最高优先取代基位置，若其在环状体系所决定的平均平面的同侧则命名为“ $\alpha$ ”，若其在环状体系所决定的平均平面的另一侧则命名为“ $\beta$ ”。

[0067] 根据美国化学文摘命名法，式 (I) 化合物的四环环状体系的编号如下式。

[0068]

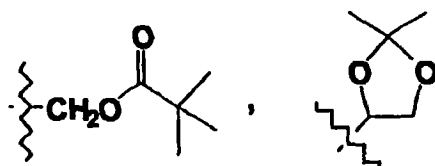


[0069] 式 (I) 化合物在其化学构型中至少有三个立体中心,即碳原子 2、3a 和 12b。该非对称中心及任何其它可能存在的非对称中心以描述符号 R 和 S 表示。

[0070] 本发明还包括根据本发明的药理上活性化合物的衍生化合物(通常称为“前药”),其在体内可分解而产生本发明的化合物。前药和其分解后的化合物相比对标的受体的药效通常较低(但并非必然如此)。当所需化合物具有投与上困难或无效的化学或物理性质时,前药特别具有利用价值。例如,所需化合物的溶解度极低而不易通过粘膜上皮,或其在血浆内具有极短暂的半衰期。前药的进一步说明可参考 Stella, V. J. 等人,“前药”, Drug Delivery Systems, 1985 年,第 112 ~ 176 页,以及 Drugs, 1985 年,第 29 卷,第 455 ~ 473 页。

[0071] 本发明的药理上活性化合物的前药通常为具有酯化或酰胺化的酸基的式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱加成盐类,其立体化学异构体以及其 N-氧化物。此类酯化酸基包括式  $-COOR^x$  的基团,其中  $R^x$  是  $C_1 \sim 6$  烷基、苯基、苄基或下列基团之一:

[0072]



[0073] 酰胺化基包括式  $-CONR^yR^z$  的基团,其中  $R^y$  是 H、 $C_1 \sim 6$  烷基、苯基或苄基以及  $R^z$  是  $-OH$ 、H、 $C_1 \sim 6$  烷基、苯基或苄基。可通过酮或醛如甲醛形成曼尼希碱而衍生出具有氨基的本发明化合物。此碱在水溶液中将以一级动力学进行水解。

[0074] 下列方法所制备的式 (I) 化合物可被合成为镜像异构体的外消旋混合物形式,其可通过本领域已知的分离方法使其相互分开。式 (I) 的外消旋化合物通过和适当的对称酸的反应可被转变成对应的非对称异构体盐形式。接着利用例如选择性或分离结晶法分离该非对称异构体盐,并通过碱使其释出镜像异构体。另一种分离式 (I) 化合物的镜像异构体的方法为利用一手性静态相的液相色谱法。若反应具有立体特异性时,该纯化立体化学异构体还可衍生自对应的适当起始材料的纯立体化学异构体。若需特定的立体异构体时,优选为利用立体特异性的制备方法合成该化合物。这些方法优选为利用镜像异构体的纯化起始材料。

[0075] 药理学

[0076] 本发明化合物对 5-HT<sub>2</sub> 受体,尤其是 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体具有亲和力 (M. d. Ferrari 编辑和 Leiden 大学布尔哈夫委员会 1994 出版的“神经和精神性障碍的血清素 (5-HT)”中 D. Hoyer 所述的命名)。本发明化合物的血清素拮抗性质可显示于 Drug Dev. Res. 第 13 卷,第 237 ~ 244 页 (1988) 所述的“大鼠的 5-羟色胺酸试验”中的抑制效果。另

外,本发明化合物在“大鼠的 mCPP 试验”以及在“结合阿朴吗啡、色胺、正肾上腺素 (ATN) 的大鼠试验”中显示有趣的药理活性,其已描述于 Arch. Int. Pharmacodyn. 第 227 卷,第 238 ~ 253 页 (1977)。根据下述的测定结果,该化合物对 D<sub>2</sub> 受体和正肾上腺素转运体也表现出具有亲和力。

[0077] 同时,本发明化合物具有有利的物理化学性质。例如,它们是化学稳定的化合物。

[0078] 鉴于本发明化合物对血清素、多巴胺和正肾上腺素反应具有拮抗或干扰作用,因此它们可作为药物尤其用于预防和 / 或治疗血清素、多巴胺和正肾上腺素性疾病。

[0079] 因此,本发明涉及一种可作为药物的通式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药。

[0080] 因此,本发明还涉及一种通式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药用于制造 预防和 / 或治疗血清素、多巴胺和正肾上腺素性疾病的药物的用途。

[0081] 更明确而言,式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药可作为预防和 / 或治疗中枢神经系统疾病的治疗剂,尤其是焦虑症、忧郁症和轻性忧郁症、双极性情绪失调症包括躁郁症 (bipolar mania) 和忧郁症、睡眠和性异常、精神病、边缘型 (borderline) 精神病、精神分裂症、偏头痛、人格异常或强迫症、自闭症 (autism)、社交恐惧症或恐慌发作、注意障碍包括注意力缺乏过动症 (ADHD)、器质性精神障碍、儿童精神障碍、攻击性、记忆力障碍和老年人的态度障碍、药物成瘾、肥胖、暴食症和类似疾病。本发明化合物特别可用作抗焦虑剂、抗精神药物、抗抑郁剂、抗偏头痛剂以及用作具有克服药物滥用上瘾性质的药物。

[0082] 更明确而言,式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药还可作为治疗运动障碍的药剂。此类疾病优选本发明化合物结合传统治疗剂进行治疗。

[0083] 更明确而言,式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药还可用于神经系统损伤的治疗或预防,其导因于创伤、中风、神经变性疾病、认知障碍如痴呆症和阿兹罕莫症等;心血管疾病如高血压、血栓症、中风等;以及胃肠道障碍如胃肠道系统蠕动功能障碍等。

[0084] 最明确而言,式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药可用于治疗和 / 或预防焦虑症、精神病、忧郁症、双极性情绪失调症包括双向忧郁症、偏头痛和药物滥用上瘾的性质。

[0085] 鉴于上述式 (I) 化合物的用途,本发明亦提供一种治疗温血动物的此类疾病的方法,该方法包括全身性投与治疗剂量的式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药而可有效治疗上述的疾病,尤其是治疗焦虑症、精神病、忧郁症、偏头痛和药物滥用上瘾的性质。

[0086] 熟悉此类疾病治疗的人可从下述的试验结果决定可有效治疗的每日剂量。其有效治疗的每日剂量约为 0.01 毫克 / 公斤至约 10 毫克 / 公斤体重,更优选约为 0.05mg/kg 至约 1mg/kg 体重。

[0087] 本发明化合物,特别是式 (I) 化合物,其医药上可接受酸或碱的 加成盐类,其立体化学异构体,其 N-氧化物以及其前药,或其任何的亚群或组合可配制成任何适合投与的

各种医药形式。所引述的全部适当组合物通常被用作为全身性投与的药物。在制备本发明医药组合物时,可使用医药上可接受载体和有效剂量的特定化合物并视需要加入盐类作为其有效成分的均匀混合物,视准备投与的制备物的类型该载体可具有各种的形式。这些医药组合物优选为具有单一剂量的形式并且特别适合以口服、直肠、经皮、注射或吸入的方式投与。例如,制备口服剂型的组合物时,可使用一般常用的医药介质例如在口服液体制备物如悬浮液、糖浆、酏剂、乳剂和溶液中的水、乙二醇、油、醇等;或固态载体例如在粉末、药丸、胶囊和锭剂内的淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘着剂、崩解剂等。由于锭剂和胶囊易于投与故其为最佳的口服剂型,此时必需使用固态医药上载体。非经口投与的组合物的载体通常至少大部分为灭菌水,但还可含其它成分如助溶剂。制备注射溶液的载体可为例如食盐水、葡萄糖溶液或食盐水和葡萄糖溶液的混合物。还可制备可注射悬浮液,此时必需使用适当的液态载体、悬浮剂等。还包括在注射前可被转变成液态剂型的固体制备物。在适合经皮投与的组合物内,其载体可视需要加入渗透加强剂和/或湿润剂并视需要结合少数比例的任何天然添加物,该添加物不得对皮肤造成明显的损伤。该添加物便于经皮的投与和/或有助于制备所需的组合物。可经由各种途径投与这些组合物,例如,皮肤贴片、滴剂、软膏。

[0088] 为投与的方便和剂量的均一性,上述的医药组合物优选配制成单一剂量剂型。此处单一剂量剂型意指适合作为单一剂量的物理上区别单位,各单位内含具有所需治疗效果的联合所需医药上载体的活性成分。此单一剂量剂型的实例为锭剂(包括刻划或包衣锭剂)、胶囊、药丸、粉末包、薄片、栓剂、可注射溶液或悬浮液等,以及其多件式隔离药剂。

[0089] 本发明还涉及一种医药组合物,其含一医药上可接受载体以及治疗上有效剂量的本发明化合物的一活性成分,尤其是式(I)化合物,其医药上可接受酸或碱的加成盐类,其立体化学异构体,其N-氧化物以及其前药。

[0090] 为便于投与,本化合物可配制成各种用于投与的医药上剂型。制备本发明医药组合物时,可使用医药上可接受载体和治疗有效剂量的特定化合物并视需要加入盐类作为其有效成分的均匀混合物,视准备投与的制备物的类型其可具有各种的形式。这些医药组合物优选为具有单一剂量的形式并且特别适合以口服、直肠、经皮或通过非经口注射的方式投与。例如,制备口服剂型的组合物时,可使用一般常用的医药介质例如在口服液体制备物如悬浮液、糖浆、酏剂和溶液中的水、乙二醇、油、醇等;或固态载体例如在粉末、药丸、胶囊和锭剂内的淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘着剂、崩解剂等。由于锭剂和胶囊易于投与故其为最佳的口服剂型,此时必需使用固态医药上载体。非经口投与的组合物的载体通常至少大部分为灭菌水,但还可含其它成分如助溶剂。制备注射溶液的载体可为例如食盐水、葡萄糖溶液或食盐水和葡萄糖溶液的混合物。可于油剂内配制含式(I)化合物的长效性可注射溶液。作为此用途的适当油剂例如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、长链脂肪酸的合成甘油酯以及上述和其它油剂的混合物。还可制备可注射悬浮液,此时必需使用适当的液态载体、悬浮剂等。在适合经皮投与的组合物内,其载体可视需要加入渗透加强剂和/或湿润剂并视需要结合少数比例的任何天然添加物,该添加物不得对皮肤造成明显的损伤。该添加物便于经皮的投与和/或有助于制备所需的组合物。可经由各种途径投与这些组合物,例如,皮肤贴片、滴剂、软膏。由于式(I)化合物的酸或碱加成盐类的对应碱或酸形式可增加水溶性,因此更适合用于制备含水组合物。为了加强式(I)化合物在医药组合物内的

溶解度和 / 或稳定性, 优选为使用  $\alpha$ -、 $\beta$ - 或  $\gamma$ - 环糊精或其衍生物, 特别指羟烷基取代的环糊精, 例如 2- 羟丙基- $\beta$ - 环糊精。共溶剂如酒精还可改善式 (I) 化合物在医药组合物内的溶解度和 / 或稳定性。

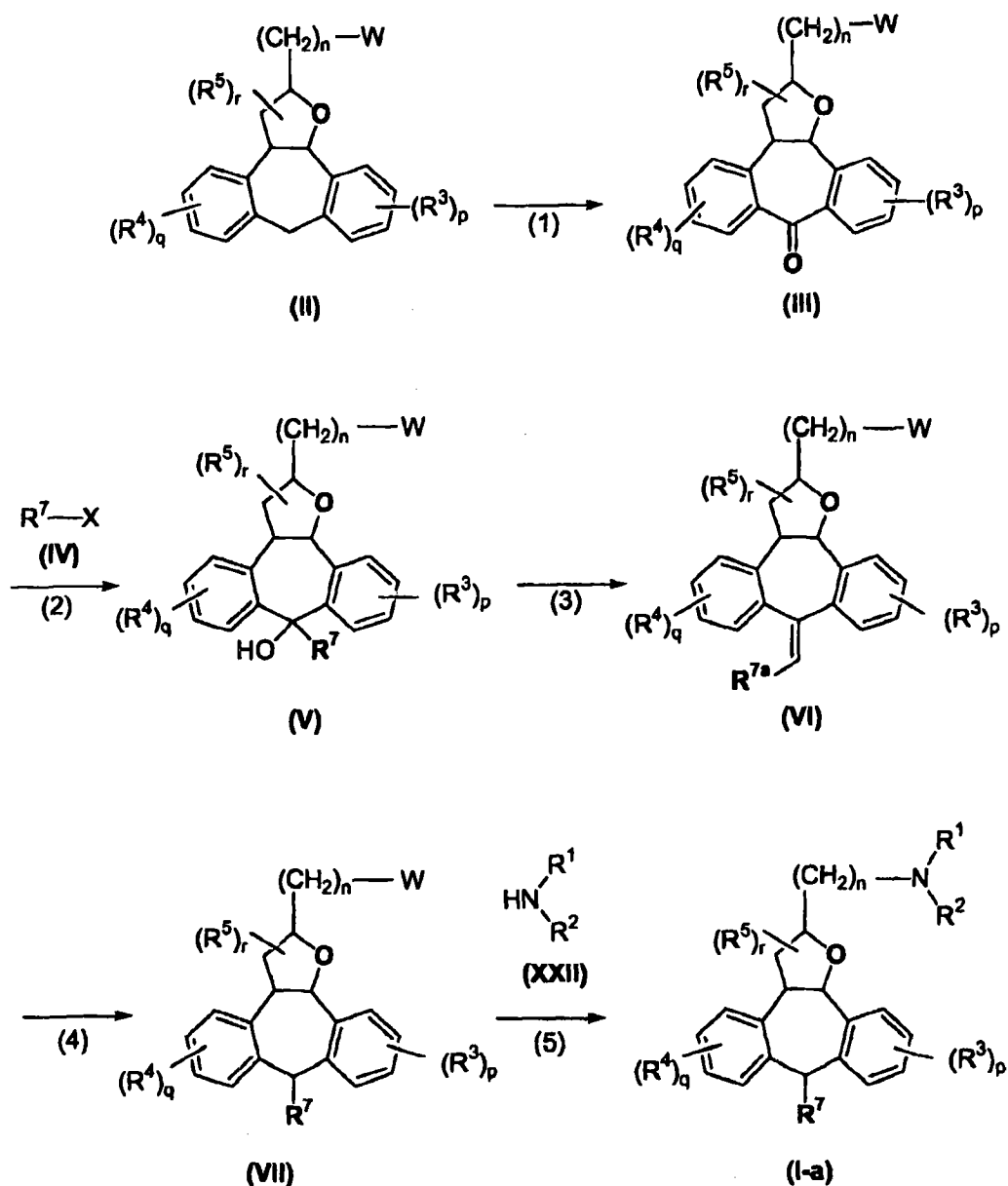
[0091] 合成方法

[0092] 通常可通过本领域熟练技术人员所已知的连续步骤制备本发明的化合物。可利用下列方案 1 的反应路径制备式 (I) 化合物, 其中  $R^6$  为氢以及  $R^7$  为  $C_{1\sim6}$  烷基, 该化合物以式 (I-a) 代表。

[0093] 在方案 1 的反应中, W 为羟基、保护羟基或离去基团如碱素、苯甲氧基、苯甲酰氧基或磺酰氧基如对甲苯磺酰氧基、甲烷磺酰氧基或三氟甲烷磺酰氧基; 以及  $R^{7a}$  为氢或  $C_{1\sim6}$  烷基。

[0094] 方案 1

[0095]



[0096] 步骤 1: 式 (II) 化合物经氧化作用而形成式 (III) 的酮。氧化作用可利用适当的氧化剂, 例如  $KMnO_4$  或  $CrO_3$ 。氧化作用可在例如碱性环境如含水氢氧化钾、有机溶剂如二氯

甲烷中,以及  $\text{HSO}_3\text{NBu}_4$  存在下在室温下进行。

[0097] 步骤 2:式 (III) 的酮化合物和式  $\text{R}^7\text{-X}$  (式 IV) 的有机金属试剂的反应,其 X 为例如  $\text{MgCl}$ ,可形成式 (V) 的  $\text{C}8\text{-(羟基)-C}8\text{-(R}^7\text{)-}$  双取代化合物。此反应通常可在有机溶剂如四氢呋喃中进行。

[0098] 步骤 3:式 (V) 化合物经脱水而形成式 (VI) 的亚甲基-取代化合物。可在如吡啶的碱性介质中在  $0^\circ\text{C}$  至室温的温度下通过例如  $\text{SOCl}_2$  的处理进行脱水。

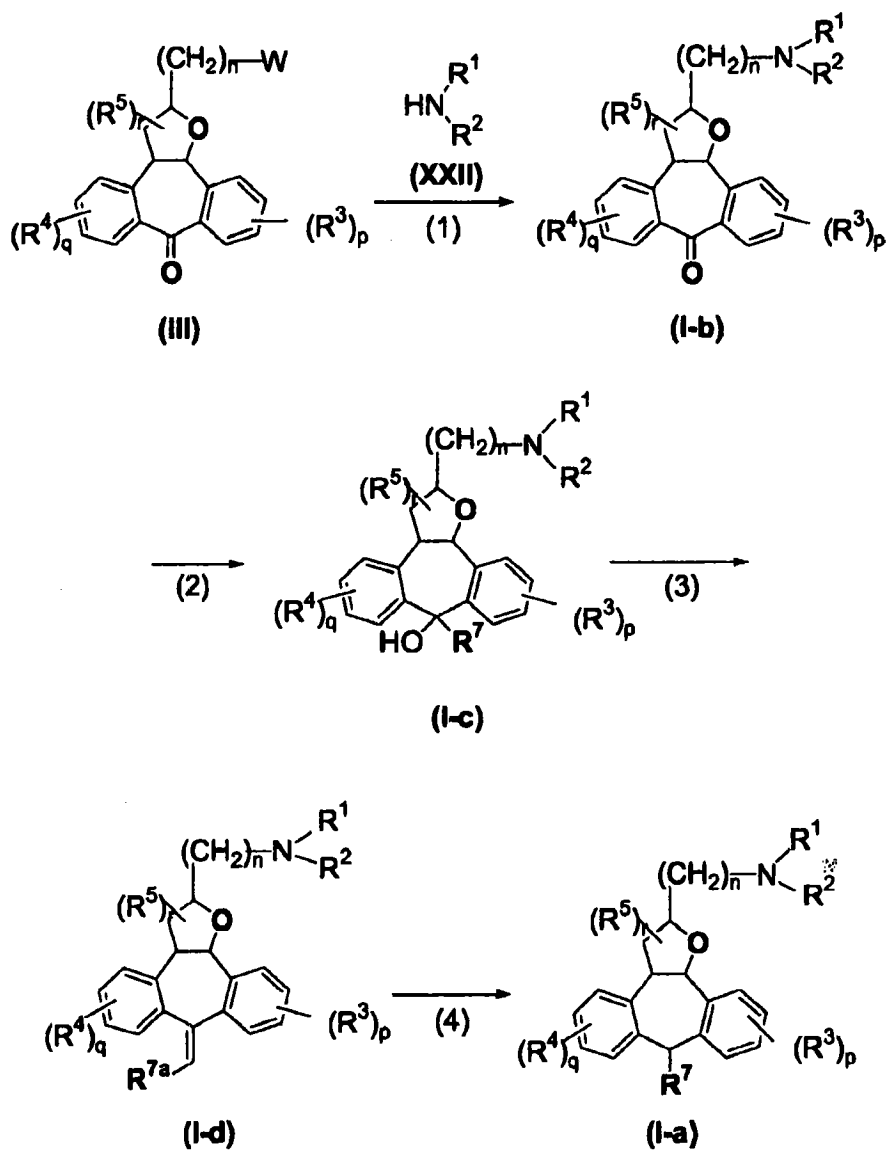
[0099] 步骤 4:式 (VI) 化合物经氢化作用而形成式 (VII) 的  $\text{R}^7\text{-}$  取代化合物。利用氢和钯碳催化剂在如甲醇、异丙醇、丙酮或醋酸乙酯的有机溶剂中并且在如大气压的氢气以及室温下即可进行氢化。

[0100] 步骤 5:式 (VII) 的化合物和式 (XXII) 的胺的 N-烷基化作用。在如甲醇、四氢呋喃、甲基异丁酮、N,N-二甲基酰胺、乙腈或二甲亚砜的惰性溶剂中反应以及视需要在如氧化钙的适当碱的存在下即可进行 N-烷基化作用。在如回流温度的较高温度的搅拌下可增加其反应速率。或者,还可利用 Monkovic 等人 (J. Med. Chem. (1973), 16(4), 403 ~ 407 页) 所述的方法进行 N-烷基化作用,其利用加压反应瓶。用例如  $\text{C}_{1\sim 6}$  烷基卤化物的  $\text{C}_{1\sim 6}$  烷基化剂在氢化钠存在下处理上述的式 (V) 化合物,并接着以类似方法和式 (IX) 的胺进行反应即可制备其中  $\text{R}^6$  为  $\text{C}_{1\sim 6}$  烷氧基的式 (I) 化合物。

[0101] 下述是制备式 (I-a) 化合物的另一种不同的路径 (方案 2),还包括制备式 (I) 化合物其中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  共同和其所连接的碳原子形成以式 (I-b) 代表的羰基,其中  $\text{R}^6$  为羟基及  $\text{R}^7$  为  $\text{C}_{1\sim 6}$  烷基的以式 (I-c) 代表的式 (I) 化合物,以及其中  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  形成亚甲基的以式 (I-d) 代表的式 (I) 化合物,其中  $\text{R}^{7a}$  为氢。

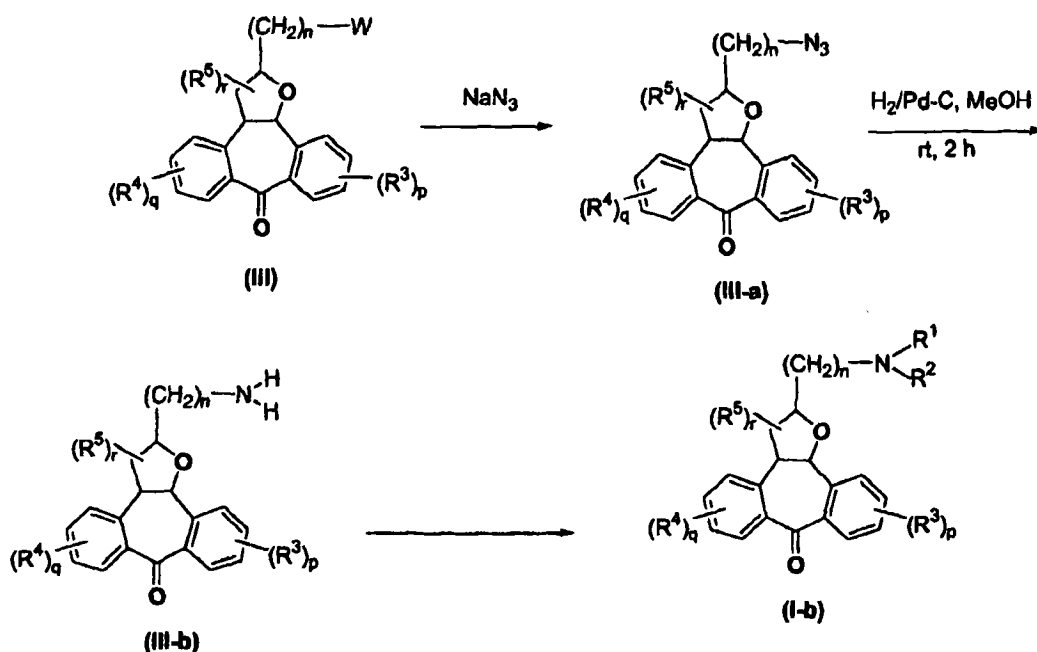
[0102] 方案 2

[0103]



[0104] 以方案 1 中类似步骤所述的方法进行上述合成路径的步骤。

[0105]



[0106] 或者,可利用式 (III) 化合物的反应制备式 (I-b) 化合物,其中式 (III) 的 W 为任何的离去基团如卤素或 4- 甲基苯磺酰氧基。式 (III-a) 化合物的制备为通过式 (III) 化合物和叠氮化物如叠氮化钠 ( $\text{NaN}_3$ ) 的反应,其必需存在有机溶剂如二甲基酰胺在  $100^\circ\text{C}$  下形成对应的式 (III-a) 的叠氮类似物。从式 (III-a) 化合物通过例如催化氢化法制备式 (III-b) 化合物,其为利用铂或钯上碳的氢气下在如甲醇的惰性溶剂中或者利用三苯基膦在如甲醇的有机溶剂中进行反应。熟习本技艺的人仕可利用适当烷基化反应剂的氮原子的烷基化作用或以适当羰基化合物通过还原胺化反应烷基化氮原子的已知步骤由式 (III-b) 化合物制备式 (I-b) 化合物。

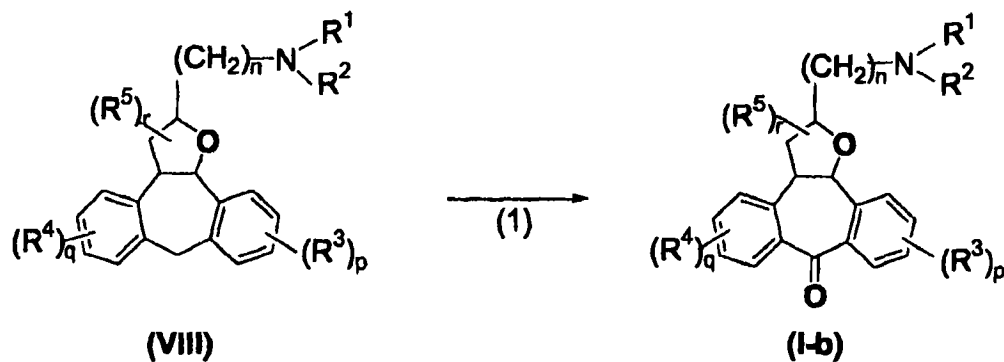
[0107] 或者,可利用式 (V) 化合物和式 (XII) 的胺的反应以类似方案 1 的步骤 5 的方法制备式 (I-c) 化合物。

[0108] 或者,可利用式 (VI) 化合物和式 (XXII) 的胺的反应以类似方案 1 的步骤 5 的方法制备式 (I-d) 化合物。

[0109] 或者,可根据下述方案 3 制备式 (I-b) 化合物:

[0110] 方案 3

[0111]



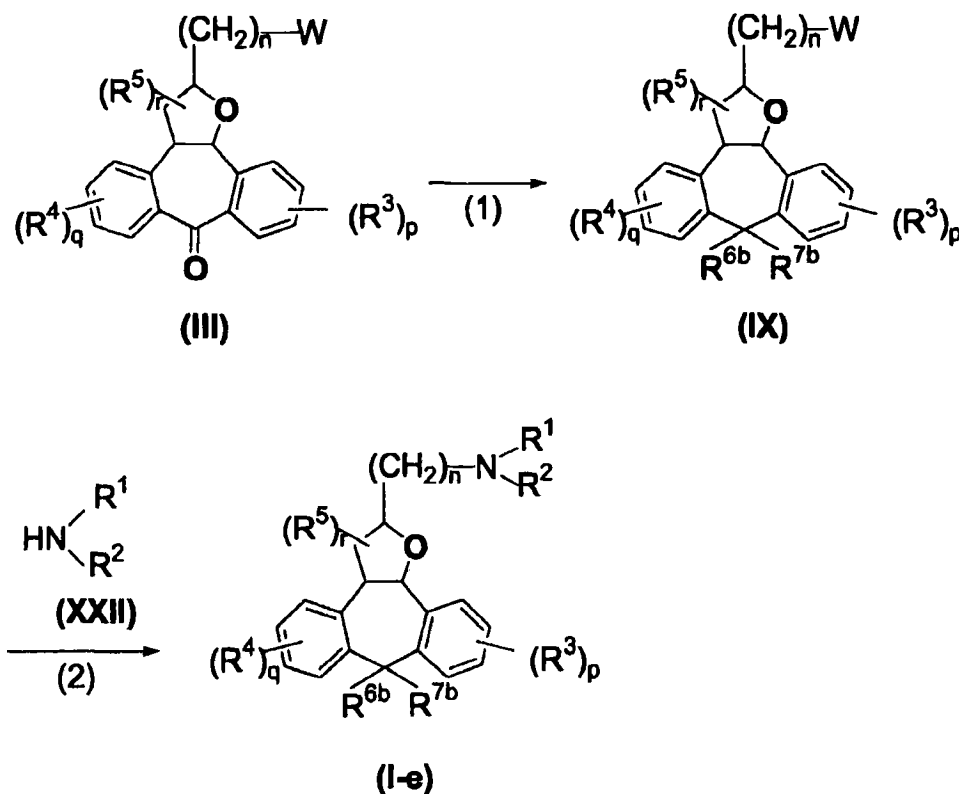
[0112] 以方案 1 中的类似步骤所述的类似方法优选在回流醋酸中利用如  $\text{CrO}_3$  的氧化试剂有效进行上述的转化作用。

[0113] 依照下述其中  $\text{R}^{6b}$  和  $\text{R}^{7b}$  各代表  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基的合成路径 (方案 4) 制备以式 (I-e)

表示的式 (I) 化合物, 其中  $R^6$  和  $R^7$  各为  $C_{1\sim6}$  烷氧基:

[0114] 方案 4

[0115]

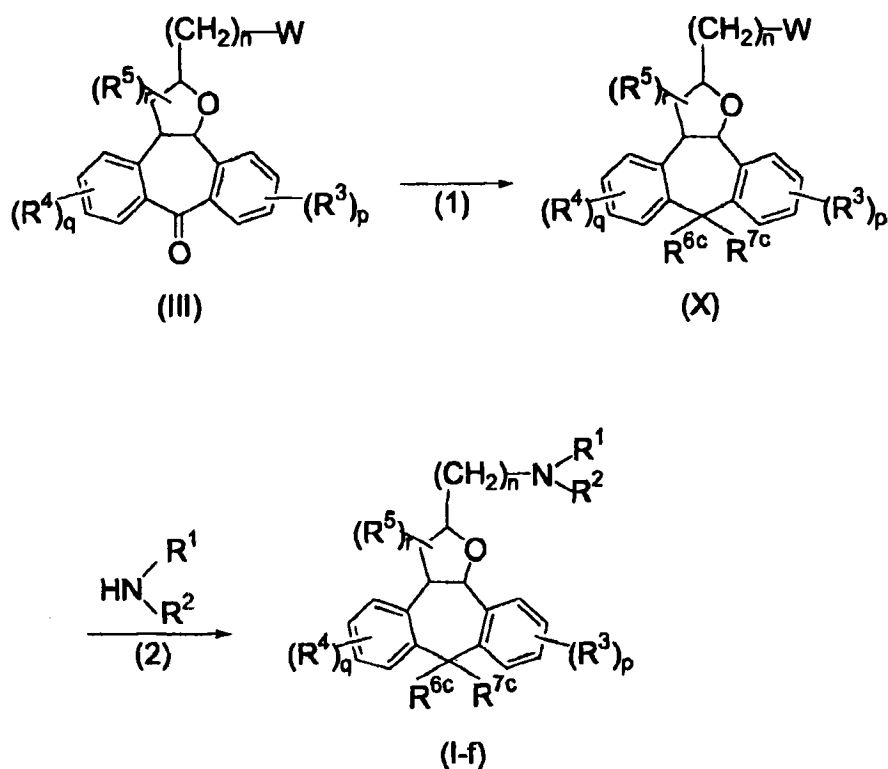


[0116] 例如, 根据 Tochter 等人, Justus Liebigs Annalen der Chemie (1967), 第 705 卷, 169 ~ 84 页中所述的方法通过式 (III) 化合物和二甲氧基砷在甲醇和氢氯酸中反应而制备式 (I-e) 化合物, 其中  $R^{6b}$  和  $R^{7b}$  各代表甲氧基。在适当酸催化剂如樟脑磺酸或对甲苯磺酸的存在下在回流和共沸蒸馏下通过式 (III) 化合物和适当烷基醇的反应而制备其它式 (I-e) 化合物。以类似方案 1 步骤 5 中所述使式 (VII) 化合物转变成式 (I-a) 化合物的方法可将式 (IX) 化合物转变成最终的式 (I-e) 化合物。

[0117] 依照下述其中  $R^{6c}$  和  $R^{7c}$  各代表甲基的合成路径 (方案 5) 制备代表式 (I-f) 的式 (I) 化合物, 其中  $R^6$  和  $R^7$  各为甲基:

[0118] 方案 5

[0119]



[0120] 在二氯甲烷中根据 Reetz 等人, *Chemische Berichte* (1985), 118(3), 1050 ~ 7 中所述的方法通过式 (III) 化合物和二甲基二氯化钛反应而制备式 (I-f) 化合物。以类似方案 1 步骤 5 中所述使式 (VII) 化合物转变成式 (I-a) 化合物的方法可将式 (X) 化合物转变成最终的式 (I-f) 化合物。

[0121] 可利用类似方法从式 (X) 的对应化合物制备式 (I) 化合物, 其中  $R^6$  是  $C_{3\sim6}$  烷基以及  $R^7$  是  $C_{1\sim6}$  烷基。

[0122] 从下述本领域已知的转化反应还可使式 (I) 化合物之间相互转变, 例如,

[0123] (a) 通过胂或含水碱的处理可将式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  一起和附着的氮原子形成式 (b) 的基团, 转变成对应的伯胺;

[0124] (b) 通过和含水碱的水解作用可将式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  或  $R^2$  是三氟甲基羰基, 转变成对应的伯或仲胺;

[0125] (c) 式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  或  $R^2$  是经  $C_{1\sim6}$  烷基羰氧基取代的  $C_{1\sim6}$  烷基, 可被水解成式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  或  $R^2$  是经羟基取代的  $C_{1\sim6}$  烷基;

[0126] (d) 式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  都是氢, 可被单-或双-N-烷基化成对应的胺形式;

[0127] (e) 式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  都是氢, 可被 N-酰化成对应的酰胺;

[0128] (f) 含  $C_{1\sim6}$  烷氧羰基的式 (I) 化合物可被水解成对应的羧酸;

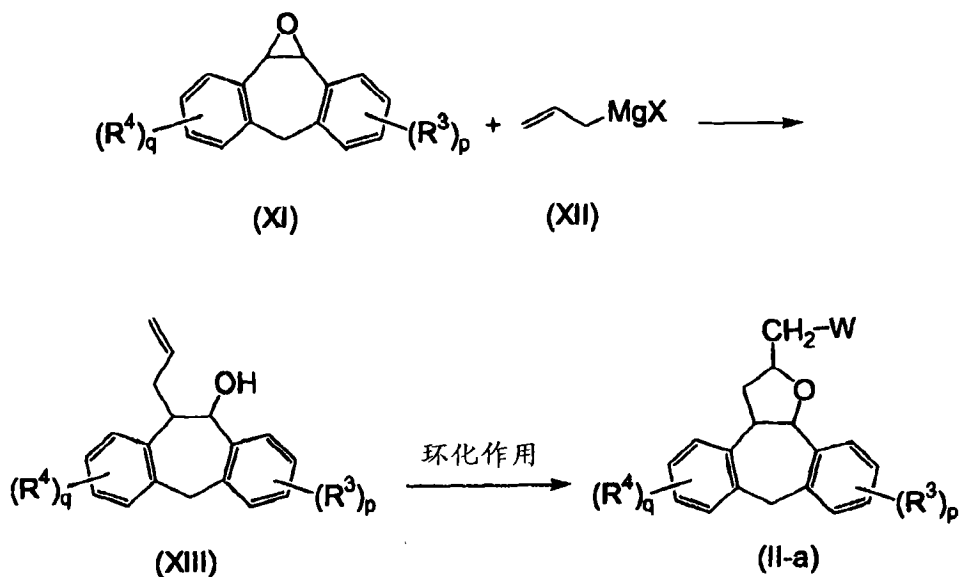
[0129] (g)  $R^3$  或  $R^4$  为氟的式 (I) 化合物可利用适当反应剂  $R^{3a}M$  或  $R^{4a}M$  处理, 其 M 为氢或一金属如钠以及  $R^{3a}$  和  $R^{4a}$  各分别代表除氟之外的  $R^3$  和  $R^4$ 。

[0130] 上述提及的中间物可购自市面或制造自本领域已知的方法。例如, 可根据 Monkovic 等人 (*J. Med. Chem.* (1973), 16(4), 403 ~ 407 页) 所述的方法制备式 (II) 的中间物。

[0131] 还可利用式 (XI) 的环氧化物衍生物和 X 优选为卤素的式 (XII) 的 Grignard 试

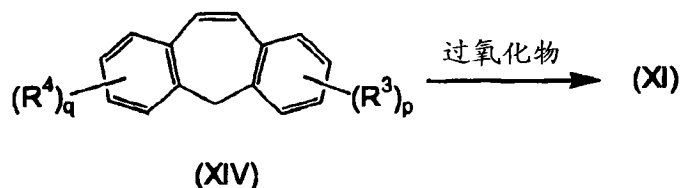
剂的反应制备以式 (II-a) 代表的式 (II) 的中间物, 其中  $n$  为 1 以及  $r$  为 0, 其所形成的式 (XIII) 中间物可接着根据 Monkovic 等人 (J. Med. Chem. (1973), 16 (4), 403 ~ 407) 所述的本领域已知的方法被环化。

[0132]



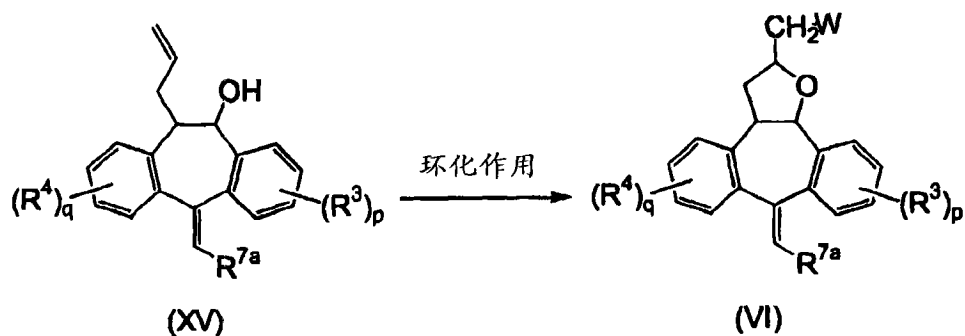
[0133] 利用本领域已知的方法例如以适当过氧化物如间-氯过苯甲酸的式 (XIV) 中间物的环氧化制造式 (XI) 的环氧化物。

[0134]



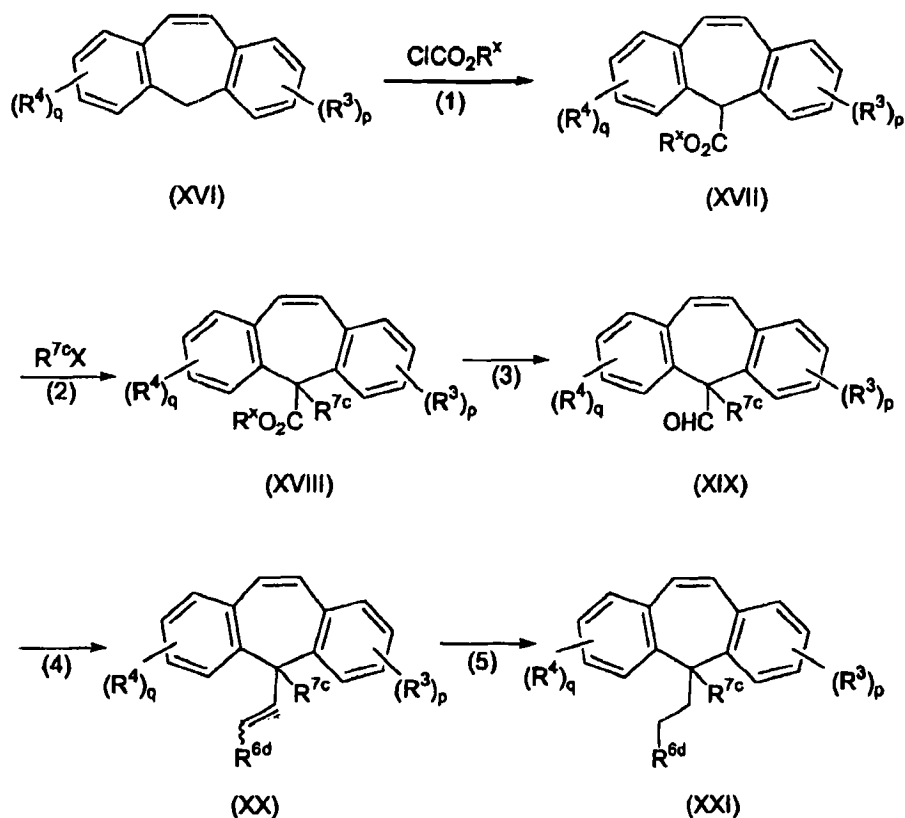
[0135] 利用本领域已知的方法例如 Monkovic 等人 (J. Med. Chem. (1973), 16 (4), 403 ~ 407) 所述通过环化式 (XV) 中间物的方法还可制备式 (VI) 的中间物, 其中  $n$  为 1 以及  $r$  为 0。

[0136]



[0137] 可根据以下反应方法, 其中  $R^x$  是  $C_{1\sim6}$  烷基以及  $R^{6d}$  是  $C_{1\sim4}$  烷基, 制备上述的式 (X) 化合物, 其中  $R^{6c}$  是  $C_{3\sim6}$  烷基以及  $R^{7c}$  是  $C_{1\sim6}$  烷基:

[0138]



[0139] 步骤 1:在如四氢呋喃的惰性反应溶剂中以烷基锂处理式 (XVI) 化合物,然后使式  $ClCO_2R^x$  化合物形成式 (XVII) 化合物;

[0140] 步骤 2:在如四氢呋喃的惰性反应溶剂中使式 (XVII) 化合物和碱金属(如钾) $C_{1\sim 6}$  烷氧基化物反应,然后使 X 为例如碘的式  $R^{7c}-X$  的化合物形成式 (XVIII) 化合物;

[0141] 步骤 3:以双-异丁基氢化铝处理式 (XVIII) 化合物而形成式 (XIX) 化合物;

[0142] 步骤 4:将式 (XIX) 化合物进行 Wittig 反应而形成式 (XX) 化合物;

[0143] 步骤 5:在如甲醇、异丙醇、丙酮或醋酸乙酯的有机溶剂中并且在如大气压的氢气以及室温下利用铂或钨碳催化剂进行式 (XX) 化合物的氢化作用而形成式 (XXI) 化合物。然后根据上述方法式 (XXI) 化合物环氧化及环化而形成式 (X) 化合物。

[0144] 下列实施例仅用于说明而不限定本发明的范围。

#### [0145] 【实施方式】

##### [0146] A. 制备中间化合物

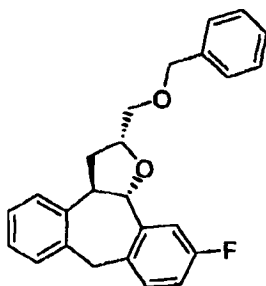
[0147] 以下,“DCM”代表二氯甲烷;“DIPE”代表二异丙基乙醚;“IPA”代表异丙醇;“DMF”代表 N,N-二甲基酰胺;“EtOAc”代表乙酸乙酯;“EtOH”代表乙醇;“MeOH”代表甲醇;“THF”代表四氢呋喃;“TFA”代表三氟醋酸。

##### [0148] A. 制备中间化合物

##### [0149] 实施例 A1

##### [0150] a) 制备中间化合物 1

[0151]

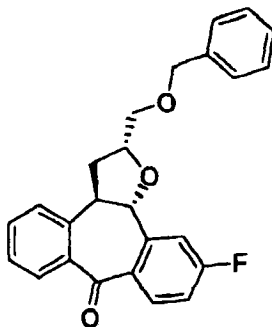


[0152] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0153] 在室温下混合 [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]-11-氟-2-羟基甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯[3,4:6,7]环庚[1,2-b]呋喃(0.0757 摩尔)、矿油内的 60% 氢氧化钠(0.08327 摩尔)、(溴甲基)-苯(0.1514 摩尔)和无水 THF(300 毫升),然后在回流温度下加热 3 小时。在冷却至室温之后,加入水,然后分离各层。干燥有机相(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),然后在真空下蒸发其挥发物质。通过短开口柱色谱法纯化所获得的残留物。收集产物级分并蒸发溶剂,定量得到中间化合物 1。

[0154] b) 制备中间化合物 2

[0155]

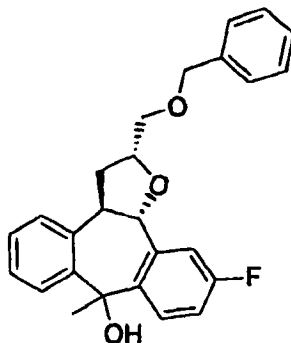


[0156] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0157] 在室温下搅拌 DCM(1500 毫升)中的中间化合物 1 的溶液(0.15243 摩尔),加入溶于水(1500 毫升)中的氢氧化钾(0.1112 摩尔)和 Bu<sub>4</sub>N<sup>(+)</sup>HSO<sub>4</sub><sup>(-)</sup>(0.02285 摩尔),然后在室温下将反应混合物搅拌 16 小时并且以 1 当量 HCl 酸化。加入少量 NaHSO<sub>3</sub> 直至颜色从棕色变为淡黄色。通过短开口柱色谱法(洗脱液:EtOAc/庚烷)纯化剩余的油性残留物。收集产物级分并蒸发溶剂,得到中间化合物 2。

[0158] c) 制备中间化合物 3

[0159]



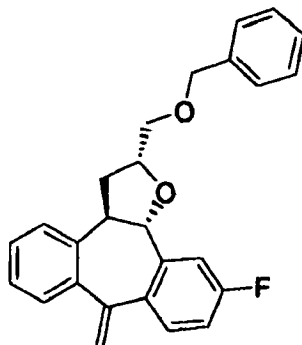
[0160] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ ,

[0161] 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0162] 在  $N_2$  气下进行以下反应:在室温下将 THF(350 毫升)中的中间化合物 2(0.04590 摩尔)溶液以针筒加入 THF(0.090 摩尔)中的 3M 甲基氯化镁。反应混合物进一步在室温下搅拌 6 小时。加入含水  $NH_4Cl$  溶液,然后在真空下蒸发有机溶剂。以 DCM 吸收获得的浓缩液,以食盐水和 水冲洗,然后干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 及浓缩(真空)而产生在第 8 位上为非镜像异构体的中间化合物 3 的混合物(无需进一步纯化而用于下一反应步骤)。

[0163] d) 制备中间化合物 4

[0164]

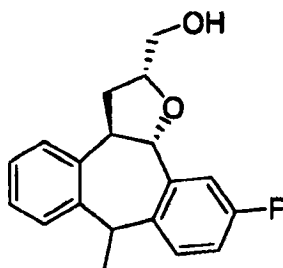


[0165] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0166] 逐滴将亚硫酸氯(0.13350 摩尔)加入在  $0^\circ C$  下在吡啶(170 毫升)中的中间化合物 3(0.04450 摩尔)的搅拌溶液中。在室温下反应之后,进一步将反应混合物搅拌隔夜,然后在真空下蒸发挥发物质。以 DCM 吸收获得的残留物然后以饱和含水  $NaHCO_3$  溶液、食盐水和 水冲洗。干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 分离的有机层并且蒸发(真空下)溶剂而产生中间化合物 4(无需进一步纯化而用于下一反应步骤)。

[0167] e) 制备中间化合物 5

[0168]



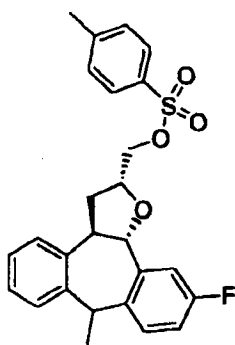
[0169] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ,

[0170] 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0171] 将 MeOH/EtOAc(100 毫升)中的中间化合物 4(0.044 摩尔)、 $H_2$ (1 大气压)及 10% 钯/碳(催化量)的混合物在 1 大气压下振荡 24 小时,除去催化剂后再加入新的 10% 钯/碳催化剂然后混合物在  $H_2$  气压(30psi)下再振荡 12 小时。滤除催化剂然后蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法纯化所获得的残留物。收集产物级分并蒸发溶剂,得到中间化合物 5(第 8 位上为非镜像异构体的混合物)。

[0172] f) 制备中间化合物 6

[0173]



[0174] [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,12 $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,

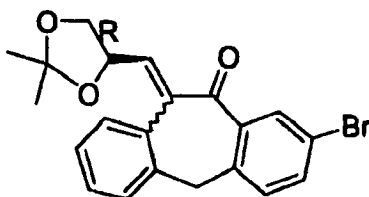
[0175] 8 $\beta$ ,12 $\beta$ )]

[0176] 在室温的 N<sub>2</sub> 气压下将无水 DCM(300 毫升) 中的中间化合物 5(0.04022 摩尔)、三乙胺(0.16088 摩尔) 和 4-甲基-苯磺酰氯(0.08044 摩尔) 的混合物搅拌 12 小时, 然后加入水并分离各层。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机层, 滤除固体并蒸发(真空下) 溶剂。通过短开口柱色谱法纯化所获得的残留物。收集产物级分并蒸发溶剂, 得到中间化合物 6(第 8 位上为非镜像异构体的混合物)。

[0177] 实施例 A2

[0178] a) 制备中间化合物 7

[0179]



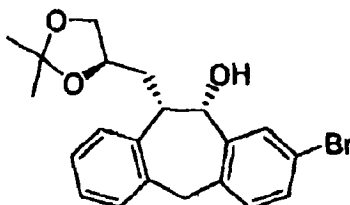
[0180]

R) Z/E 异构混合物

[0181] 在 N<sub>2</sub> 气下进行以下反应: 将氯化镁(0.3342 摩尔) 加入无水 THF(1600 毫升) 的 8-溴-5,11-二氢-10H-二苯[a,d]-环庚-10-酮(0.2786 摩尔) 溶液中, 然后反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。在 5 分钟内逐滴(经由漏斗) 加入 R-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧醛(0.4736 摩尔), 然后加入一部分第三丁氧基钾(0.05566 摩尔) 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。缓慢加入水(320 毫升), 将混合物搅拌 10 分钟(轻微放热反应), 然后加入 HCl(80 毫升, 2N)。将混合物搅拌 15 分钟然后以 DCM 萃取。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机层及蒸发其溶剂。通过短开口柱色谱法(洗脱液: DCM) 纯化残留物。收集产物级分及蒸发溶剂而产生作为 Z/E 异构体的混合物的中间化合物 7。

[0182] b) 制备中间化合物 8 和 9

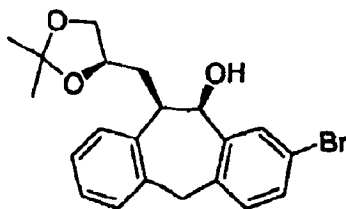
[0183]



[0184]

中间化合物 8[5S,6S(4' R)] 及

[0185]

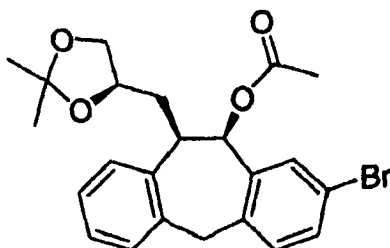


[0186] 中间化合物 9 [5R,6R(4' R)]

[0187] 将硼氢化钠 (0.5173 摩尔) 分批地加入无水 EtOH (4000 毫升) 和无水 THF (600 毫升) 的中间化合物 7 (0.2587 摩尔) 溶液中, 然后反应混合物在室温下搅拌 2 天。缓慢加入 10% 的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  含水溶液 (500 毫升), 然后加入水 (500 毫升), 然后蒸发 (真空下) 有机溶剂并且以 DCM 萃取浓缩物。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层以及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH 98/2) 纯化残留物, 然后以高效液相色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH 98/2) 再进行纯化。收集两种产物级分, 然后蒸发各溶剂而产生 29 克的中间化合物 8 以及 32 克的中间化合物 9。

[0188] c) 制备中间化合物 10

[0189]

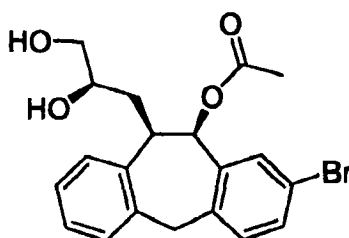


[0190] [5R,6R(4' R)]

[0191] 将醋酸酐 (0.0775 摩尔) 加入无水 DCM (400 毫升) 的中间化合物 9 (0.0705 摩尔)、三乙胺 (0.0774 摩尔) 和 4-N, N-二甲基-氨基吡啶 (0.0035 摩尔) 溶液中并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后以 10% 的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液清洗混合物。干燥有机层并且蒸发其溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH 100/0, 98/2) 纯化残留物。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 32.5 克 (94%) 的中间化合物 10。

[0192] d) 制备中间化合物 11

[0193]

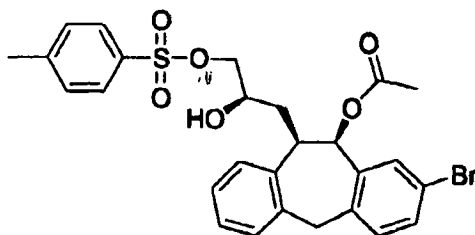


[0194] [5R,6R(4' R)]

[0195] 将醋酸 (64 毫升) 及水 (40 毫升) 中的中间化合物 10 (0.0802 摩尔) 的混合物在  $55^\circ\text{C}$  下搅拌 8 小时, 然后加入水 (200 毫升) 并且以 DCM 萃取反应混合物三次 ( $3 \times 250$  毫升)。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层以及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH 98/2, 96/4) 纯化残留物。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 31.34 克的中间化合物 11。

[0196] e) 制备中间化合物 12

[0197]



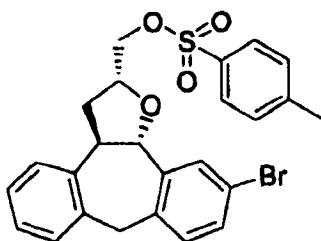
[0198]

[5R,6R(4' R)]

[0199] 以冰浴冷却无水 DCM(800 毫升) 中的中间化合物 11(0.0730 摩尔) 和三乙胺(0.0803 摩尔) 的混合物。加入二丁基氧化锡(0.0073 摩尔) 接着加入 4- 甲基 - 苯磺酰氯(0.1095 摩尔), 然后使反应混合物回复至室温。混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 10% 的含水  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液。分离有机层, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及蒸发溶剂而产生 40.84 克的中间化合物 12。

[0200] f) 制备中间化合物 13

[0201]



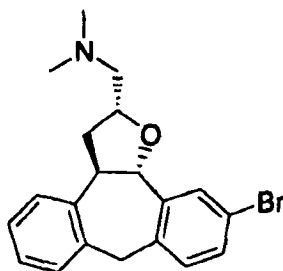
[0202]

[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0203] 将甲磺酸(0.1241 摩尔) 加入甲苯(400 毫升) 中的中间化合物 12(0.0730 摩尔) 溶液之后在室温下将反应混合物搅拌二天, 然后以碳酸钠(1M) 清洗。干燥有机层以及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法(洗脱液:DCM) 纯化残留物而产生 15.27 克(42%) 的中间化合物 13。

[0204] g) 制备中间化合物 14

[0205]



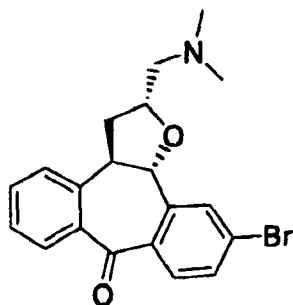
[0206]

[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0207] 将无水 THF(500 毫升) 中的中间化合物 13(0.0305 摩尔)、N, N- 二甲胺(0.820 摩尔) 和氧化钙(0.421 摩尔) 的混合物在  $140^\circ\text{C}$  下(油浴温度) 搅拌 16 小时而进入加压器内。在冷却至室温之后滤除固体残留物然后蒸发滤过物直至干燥。通过短开口柱色谱法(洗脱液:DCM/(MeOH/ $\text{NH}_3$ ) $98/2$ ) 纯化获得的残留物。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 8.10 克的中间化合物 14。

[0208] h) 制备中间化合物 15

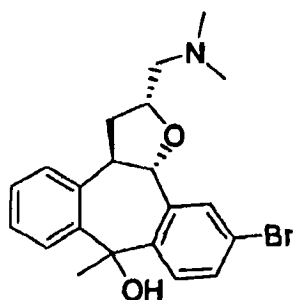
[0209]

[0210] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0211] 将氧化铬(VI) (0.04405 摩尔) 加入醋酸(100 毫升) 中的中间化合物 14(0.01101 摩尔) 的溶液, 然后搅拌反应混合物并回流 3 小时。在冷却至室温之后, 蒸发(真空下) 溶剂并且以 EtOAc 和水吸收产生的残留物。小心地加入饱和含水  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液直至停止放出气体。分离有机层以食盐水和清水清洗, 然后干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤以及蒸发(真空下) 溶剂。通过硅胶上的短开口柱色谱法(洗脱液:DCM/(MeOH/ $\text{NH}_3$ ) 混合物) 纯化获得的残留物。收集所需的产物级分并蒸发溶剂而产生 2.1 克的中间化合物 15。

[0212] j) 制备中间化合物 16

[0213]

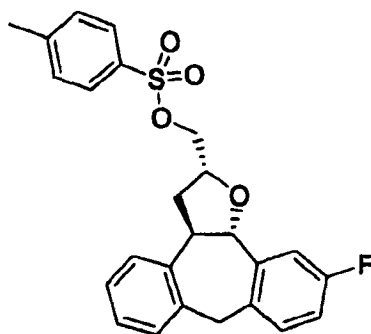
[0214] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0215] 在  $\text{N}_2$  气下进行以下反应: 在室温下将 THF 中的 3M 甲基氯化镁 (0.015 摩尔) 加入无水 THF (40 毫升) 中的中间化合物 15 (0.00543 摩尔) 溶液。在室温下将反应混合物搅拌 16 小时然后小心地加入水及分离各层。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层, 滤除及蒸发(真空下) 溶剂。通过短开口柱色谱法(洗脱液:DCM/(MeOH/ $\text{NH}_3$ )) 纯化残留物。收集产物级分并蒸发溶剂而产生中间化合物 16(非镜像异构体的混合物)。

[0216] 实施例 A3

[0217] a) 制备中间化合物 17

[0218]

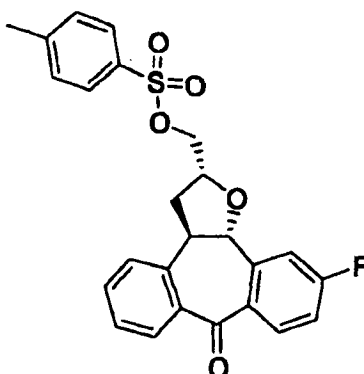


[0219] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0220] 将 [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]-11-氟-2-羟甲基-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯-[3,4:6,7]环庚[1,2-b]呋喃(4.1克,0.0144摩尔)溶解在DCM(20毫升)中。加入三乙胺(0.0173摩尔),然后在冰浴上冷却混合物。在 $\pm 5$ 分钟内加入DCM(10毫升)中的4-甲基-苯磺酰氯(0.0159摩尔)溶液。在0 $^{\circ}$ C下搅拌混合物2小时,然后回复至室温。在室温下将反应混合物搅拌隔夜。加入水(20毫升)。分离各层。有机相在10%含水碳酸钾溶液中搅拌1小时。分离各层。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层,过滤及蒸发溶剂。在甲苯(30毫升)中搅拌残留物。加入10%含水碳酸钾溶液(30毫升)。分离各层。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层,过滤及蒸发溶剂而产生5.8克(92%)的中间化合物17。

[0221] b) 制备中间化合物18

[0222]

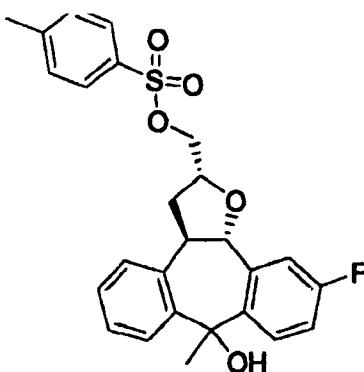


[0223] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0224] 将中间化合物17(60克,137毫摩尔)溶解在DCM(600毫升)中并且在室温下搅拌15分钟。然后,加入溶于水(600毫升)中的高锰酸钾(37.76克,233毫摩尔)、氢氧化钾(4.22克,75毫摩尔)和四丁基硫酸氢铵(5.58克,16毫摩尔)溶液。混合物在室温下搅拌16小时。然后,以1N HCl酸化暗棕色混合物并且加入少量NaHSO<sub>3</sub>直至棕色消失。分离底层,以食盐水、水清洗,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)及在真空下蒸发。通过短开口柱色谱法(硅胶,洗脱液:EtOAc/庚烷1:9)纯化获得的无色油性物而产生48.29克中间化合物18。

[0225] c) 制备中间化合物19

[0226]



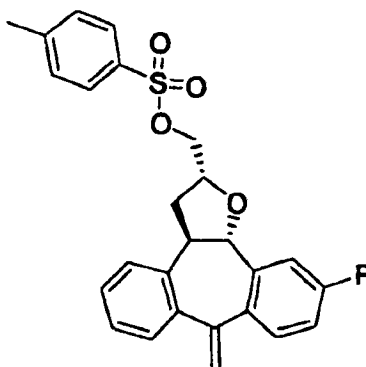
[0227] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0228] 在室温下搅拌无水THF(1000毫升)中的中间化合物18(48.28克,107毫摩尔),在N<sub>2</sub>气压下逐滴加氯甲基-镁(THF中的3M的107毫升溶液)。反应混合物在室温下搅拌

5 小时。然后,小心地加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 毫升的含水饱和溶液) 并且在室温下将获得的混合物搅拌 15 分钟。加入 DCM (1000 毫升) 并且分离有机层,在真空下干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和蒸发而得到以二乙醚磨碎的残留物。滤除形成的白色沉淀物,以冷二乙醚清洗 ( $3 \times 50$  毫升),然后在真空下干燥而得到 33.75 克的 1 : 1 非镜像异构混合物的中间化合物 19。

[0229] d) 制备中间化合物 20

[0230]



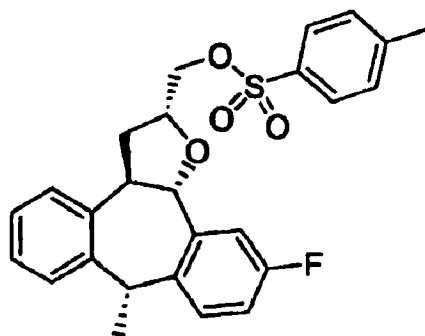
[0231]

[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0232] 在  $-5^\circ\text{C}$  的  $\text{N}_2$  气压下搅拌吡啶 (200 毫升) 中的中间化合物 19 (49.52 克, 106 毫摩尔) 溶液,然后逐滴加入亚硫酸氯 (19.27 毫升, 264 毫摩尔)。将获得的混合物逐渐回复至室温然后搅拌 16 小时。在真空下蒸发挥发物并且以 DCM (200 毫升) 吸收获得的残留物,然后连续以  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  毫升的含水饱和溶液)、1N HCl ( $2 \times 100$  毫升) 和食盐水 (100 毫升) 清洗。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 清洗后的有机层然后在真空下蒸发。通过短开口柱色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/ 庚烷 1 : 1) 纯化获得的残留物而得到 40 克的白浊色的中间化合物 20。

[0233] e) 制备中间化合物 21

[0234]



[0235]

中间化合物 21

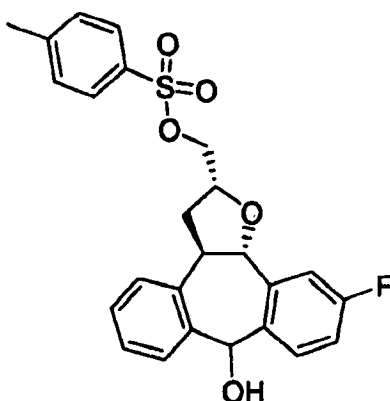
[0236]

[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0237] 在室温下加入在  $\text{N}_2$  气压下的丙酮 (200 毫升) 中的 10% 钨 / 碳 (0.05 当量) 悬浮液,及丙酮 (200 毫升) 中的中间化合物 20 (40 克, 88.78 毫摩尔) 溶液。清空烧瓶然后充填氢气直至压力达 20psi。获得的悬浮液在室温下振荡 16 小时。滤除催化剂然后在真空下蒸发滤过物而获得 40 克非镜像异构体和中间化合物 21 的混合物的中间化合物 6 混合物;通过二乙醚的沉淀从混合物中分离出后者而得到白色固体的中间化合物 21 (17 克)。

[0238] f) 制备中间化合物 22

[0239]

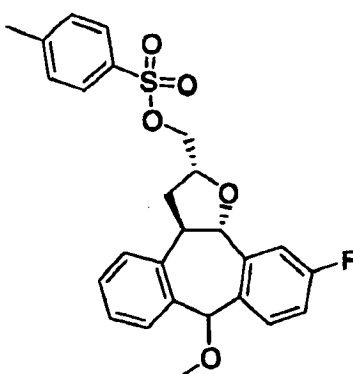


[0240] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12 $\beta$ )][2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12 $\beta$ )]

[0241] 分批地将硼氢化钠 (5 毫摩尔) 加入 MeOH (15 毫升) 和无水 THF (30 毫升) 中的中间化合物 18 (2.5 毫摩尔) 溶液, 然后反应混合物在室温下搅拌 4 小时。缓慢加入 NH<sub>4</sub>Cl 含水饱和溶液 (50 毫升), 然后将获得的混合物在室温下搅拌 15 分钟。蒸发 (真空下) 挥发物然后利用 DCM 吸收浓缩物及以食盐水和清洗。分离有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 以及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM/MeOH 98/2) 纯化残留物而产生非镜像异构体的混合物的 0.9 克中间化合物 22。

[0242] g) 制备中间化合物 23

[0243]



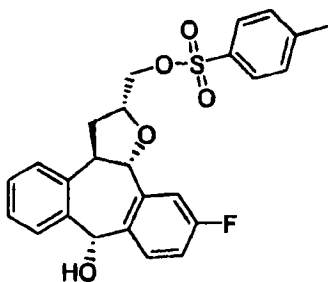
[0244] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12 $\beta$ )][2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12 $\beta$ )]

[0245] 将氢化钠 (2.5 毫摩尔) 分批地加入在室温下 THF (50 毫升) 中的中间化合物 22 (1.92 毫摩尔) 溶液。混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入甲基碘 (12.5 毫摩尔), 然后将获得的混合物回流 6 小时。在冷却至室温之后, 加入水, 然后在真空下蒸发挥发物。加入 DCM 以及分离各层。以食盐水清洗有机层, 经干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、滤除之后通过短开口柱色谱法纯化残留物而获得非镜像异构体的混合物的 0.3 克中间化合物 23。

[0246] 实施例 A4

[0247] a) 制备中间化合物 24

[0248]

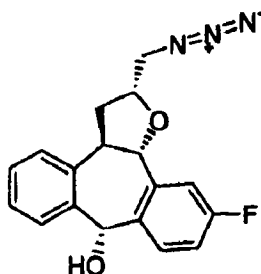


[0249] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0250] 将 EtOH(100 毫升) 中的中间化合物 18(0.0066 摩尔) 和四硼氢酸钠(0.033 摩尔) 的混合物在室温下搅拌 3 小时(需要时加入 THF(20 毫升) 以改善溶解度), 然后在减压下蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM 内, 然后以水和食盐水清洗溶液。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 及滤除有机层然后蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法(洗脱液:DCM) 纯化残留油性物质。收集纯化馏分物然后蒸发溶剂而产生 2.2 克的中间化合物 24。

[0251] b) 制备中间化合物 25

[0252]



[0253] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

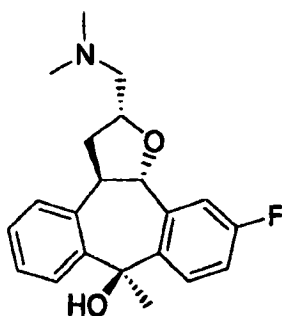
[0254] 将 DMF(10 毫升) 中的中间化合物 24(0.00055 摩尔) 和叠氮化钠(0.001155 摩尔) 的混合物在 85°C 下搅拌 16 小时, 然后将反应混合物分配在水和 DCM 之间。以水和食盐水清洗有机层, 经干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 及过滤之后再蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法(洗脱液:DCM/(MeOH/NH<sub>3</sub>) 95/5) 纯化残留油性物质。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 0.15 克(84%) 的中间化合物 25。

[0255] B. 制备最终化合物

[0256] 实施例 B1

[0257] 制备最终化合物 41

[0258]



[0259] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

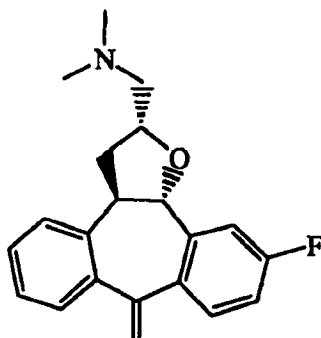
[0260] 在 N<sub>2</sub> 气下进行以下反应: 将 THF(50 毫升) 中的最终化合物 13(0.00325 摩尔) 的溶液冷却至 -30°C。然后逐滴加入甲基氯化镁(0.0190 摩尔) 并且将获得的反应混合物(移

除冷却浴)在室温下搅拌 60 分钟。将反应混合物在室温下搅拌 8 小时。以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  含水饱和溶液处理反应混合物,然后以 DCM 萃取两次。以食盐水清洗结合的有机层,经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及过滤之后再蒸发溶剂。纯化(洗脱液:DCM/(MeOH/ $\text{NH}_3$ ) 95/5) 残留物。收集纯化馏分物然后蒸发溶剂而产生最终化合物 41。

[0261] 实施例 B2

[0262] 制备最终化合物 26

[0263]

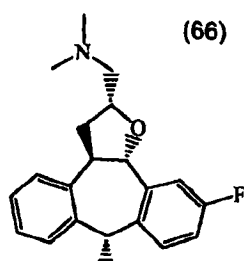
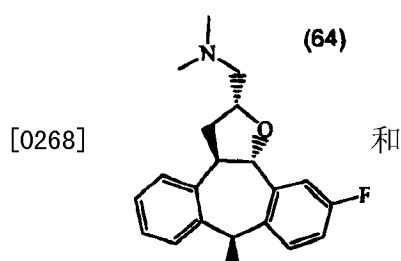


[0264] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

[0265] 在 0°C 下搅拌吡啶 (6 毫升) 中的最终化合物 41 (0.00081 摩尔) 溶液。逐滴加入亚硫酸氯 (1.2 毫升)。反应混合物在 0°C 下搅拌 25 分钟,然后将其倒于冰块上并以 DCM 萃取混合物两次。以食盐水清洗合并的有机层,经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及过滤之后再于真空下蒸发溶剂而产生 0.200 克的最终化合物 26。

[0266] 实施例 B3

[0267] 制备最终化合物 64 和 66



[0269] .  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

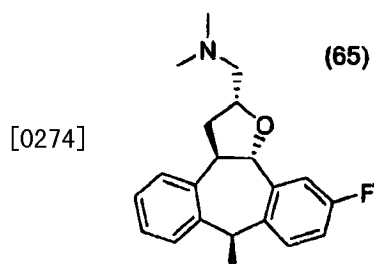
[0270] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12 $\beta$ )]

[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

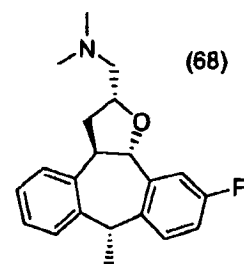
[0271] 在室温下将最终化合物 26 (0.00136 摩尔) 加入 EtOH (100 毫升) 中的 10% 钨 / 碳 (催化量) 的悬浮液。在  $\text{H}_2$  气下将混合物氢化 6 小时。在吸收  $\text{H}_2$  (1 当量) 之后,滤除催化剂,然后在真空下蒸发过滤液。通过环形色谱法 (洗脱液:从 100/0 至 95/5 的 DCM/MeOH) 纯化残留物。收集两种非镜像异构体馏分物然后蒸发其溶剂。将各残留物溶解在  $\text{Et}_2\text{O}$  内干燥然后加入  $\text{Et}_2\text{O}$  内的草酰羧酸 (1.2 当量) 溶液。将产生的混合物搅拌 15 分钟然后滤除获得的白色沉淀物并以干冷  $\text{Et}_2\text{O}$  清洗而产生 0.029 克最终化合物 64 和 0.19 克最终化合物 66 的对应乙二酸盐 (1 : 1)。

[0272] 实施例 B4

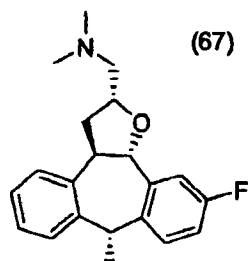
[0273] 制备最终化合物 65、67 和 68



和



和



[0275] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12 $\beta$ )]

[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

[2R-(2 $\alpha$ ,

3 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

[0276]

. HCl (1 : 1)

[0277] 130°C下(油浴温度)的 Parr 加压反应瓶内将 THF(100 毫升)中的中间化合物 6(0.01546 摩尔)、N,N-二甲胺(0.030 摩尔)和氧化钙(1 克)的混合物加热 8 小时。在冷却至室温之后,滤除固体然后蒸发溶剂。以 DCM 吸收获得的残留物然后以饱和含水碳酸钠溶液、食盐水和清洗。分离有机层,经干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)及过滤之后再蒸发(真空下)溶剂。通过急骤柱色谱法纯化获得的残留物。收集两种产物级分并蒸发溶剂而产生最终化合物 68 和最终化合物 65。以二乙醚(100 毫升)和 MeOH(20 毫升)吸收一部分最终化合物 68,然后通过加入 i-PrOH/HCl(饱和溶液,15 毫升)将其转变成对应的盐酸盐。滤除获得的白色沉淀物然后以冷干二乙醚清洗(3×100 毫升)清洗而得到最终化合物 67。

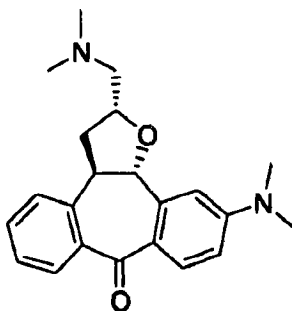
[0278] 最终化合物 67 和 68 的另一种制备方法:

[0279] 在室温下将氧化钙(14.64 克,375.6 毫摩尔)和 THF(375 毫升,375 毫摩尔)中的 1M 的 N,N-二甲胺加入 THF(200 毫升)中的中间化合物 21(17 克,37.56 毫摩尔)溶液。在 130°C下(油浴温度)加热获得的混合物约 8 小时并使其进入 Parr 加压瓶内。在反应冷却至室温之后,滤除固体并且在真空下蒸发滤过物。以 DCM(100 毫升)吸收获得的残留物,然后以 NaHCO<sub>3</sub>(含水饱和溶液,2×100 毫升)、食盐水(2×100 毫升)和水(100 毫升)清洗。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机层并真空浓缩产生的残留物,然后通过短开口柱色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/(MeOH(NH<sub>3</sub>)饱和 2.5%)纯化而得到 10.5 克的无色油性的最终化合物 68。以二乙醚(100 毫升)和 MeOH(20 毫升)吸收最终化合物 68,然后通过加入 i-PrOH/HCl(饱和溶液,15 毫升)将其转变成对应的盐酸盐。滤除白色沉淀物然后以冷干二乙醚清洗(3×100 毫升)清洗而得到 11.05 克白色固体的最终化合物 67。

[0280] 实施例 B5

[0281] 制备最终化合物 20

[0282]



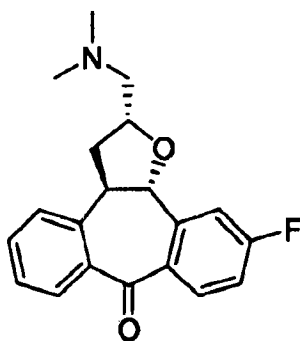
[0283] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0284] 在室温下将氧化钙 (5.38 克, 138 毫摩尔) 和 THF (138 毫升, 138 毫摩尔) 中的 1M 的 N, N-二甲胺加入 THF (50 毫升) 中的中间化合物 18 (6.25 克, 13.81 毫摩尔) 溶液。在 140°C 下 (油浴温度) 加热获得的混合物约 16 小时并使其进入 Parr 加压瓶内。在反应冷却至室温之后, 滤除固体并且在真空下蒸发滤过物。以 DCM (100 毫升) 吸收获得的残留物, 然后以 NaHCO<sub>3</sub> (含水饱和溶液, 2×100 毫升)、食盐水 (2×100 毫升) 和水 (100 毫升) 清洗。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机层并真空浓缩产生的残留物, 然后通过短开口柱色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/ (MeOH/NH<sub>3</sub>) 饱和 2.5%) 纯化而得到 0.290 克的无色油性的最终化合物 20。

[0285] 实施例 B6

[0286] a) 制备最终化合物 13

[0287]

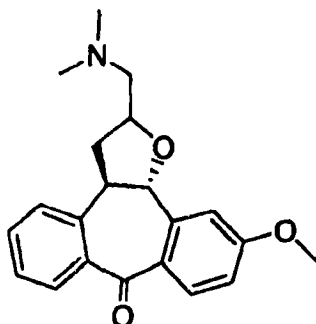


[0288] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0289] 将少量氧化铬 (VI) (0.1076 摩尔) 加入醋酸 (200 毫升) 中的 11-氟-3, 3 $\alpha$ , 8, 12b-四氢-N, N-二甲基-2H-二苯 [3, 4:6, 7] 环庚 [1, 2-b] 呋喃-2-甲胺 [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )] (0.0269 摩尔) 溶液, 然后搅拌反应混合物并回流 6 小时。在冷却至室温之后, 蒸发溶剂并且在 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> (含水饱和和水溶液) 中吸收获得的残留物。分离有机层然后以 EtOAc 萃取含水层两次。结合有机层, 以食盐水清洗, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤以及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法纯化获得的残留物, 然后收集产物级分并蒸发溶剂而产生 3.56 克 (40.6%) 的最终化合物 13。

[0290] b) 制备最终化合物 15

[0291]



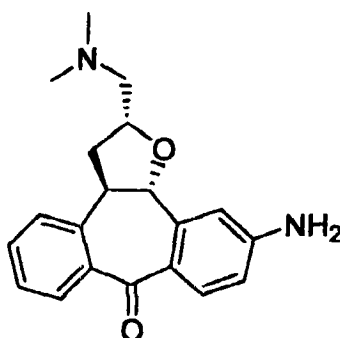
[0292] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2S-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\alpha$ )]

[0293] 130℃下（油浴温度）的 Parr 加压反应瓶内将 MeOH(1.46 毫升) 33% 甲氧化钠内的最终化合物 13(0.0045 摩尔)、MeOH(15 毫升) 和二噁烷（10 毫升）的混合物加热 16 小时。在冷却至室温之后蒸发溶剂。将产生的残留物溶解在 DCM 内，以水和食盐水清洗，然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法纯化残留物，然后收集产物级分及蒸发溶剂而产生 1.04 克在第 2 位上为非镜像异构体的最终化合物 15 的混合物。

[0294] 实施例 B7

[0295] 制备最终化合物 18

[0296]



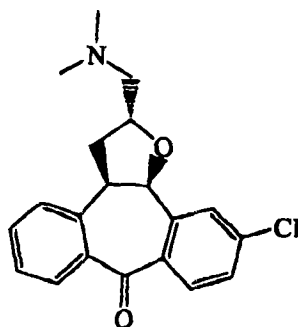
[0297] [2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0298] 将最终化合物 13(0.00372 摩尔) 溶解在 1,4-二噁烷（50 毫升）中，然后加入水中的 30% 的 NH<sub>4</sub>OH。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 22 小时进入 Parr 加压反应瓶内，然后在 140℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温然后加入水 /DCM。分离有机层，以饱和含水 NaHCO<sub>3</sub> 溶液清洗两次接着以食盐水清洗，然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤及蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化获得的残留物。收集所需的馏分物及蒸发溶剂而产生 0.460 克的最终化合物 18。

[0299] 实施例 B8

[0300] 制备最终化合物 14

[0301]



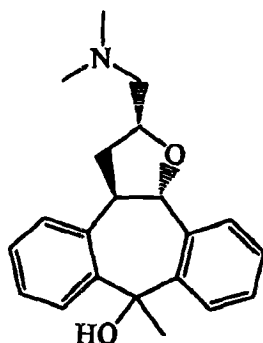
[0302] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0303] 在 N<sub>2</sub> 气下进行以下反应:将 1,1-二甲基亚硝酸乙酯 (0.00279 摩尔) 逐滴加入无水乙腈 (足量) 中的氯化铜 (II) (0.00223 摩尔) 溶液及在 5 分钟之后分批地加入最终化合物 18 (0.00186 摩尔), 然后搅拌反应混合物并回流 1 小时。以 1N 含水 HCl 淬炼混合物并且以 DCM 萃取两次。结合有机萃取物, 食盐水清洗、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤及蒸发溶剂。通过径向色谱法 (洗脱液:DCM/(MeOH/NH<sub>3</sub>) 100/0, 98/2) 纯化残留物。收集产物级分及蒸发溶剂而产生 0.203 克的最终化合物 14。

[0304] 实施例 B9

[0305] 制备最终化合物 81

[0306]



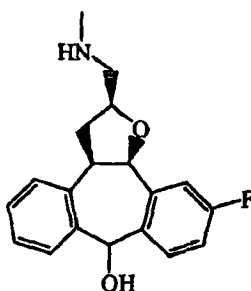
[0307] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]+[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0308] 在 N<sub>2</sub> 气下进行以下反应:将无水 THF (20 毫升) 中的中间化合物 16 (0.00274 摩尔) 溶液冷却至 -20°C 然后逐滴加入正丁锂 (0.005 摩尔)。搅拌反应混合物然后容许其于隔夜中回复至室温。加入水。分离有机层, 以食盐水和清水清洗, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤及在真空下蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液:DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (饱和) 的混合物) 纯化获得的残留物。收集产物级分及蒸发溶剂而产生最终化合物 (两种非镜像异构体的混合物 (2/1))。

[0309] 实施例 B10

[0310] a) 制备最终化合物 36

[0311]



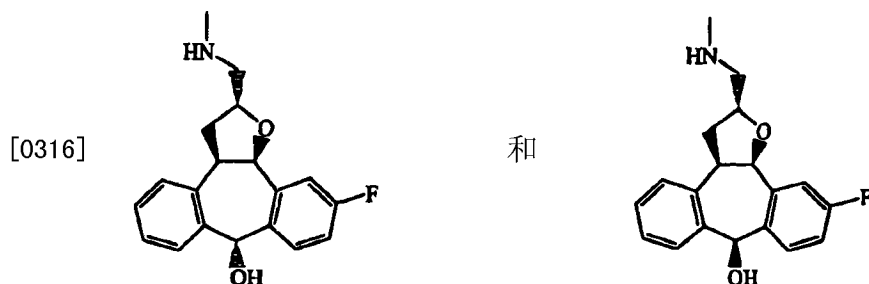
[0312] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0313] +[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0314] 在 N<sub>2</sub> 气下搅拌最终化合物 3 (22 毫摩尔) 和 MeOH (150 毫升) 的混合物。加入分批地的硼氢化钠 (53.96 毫摩尔)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入额外量的硼氢化钠 (13.5 毫摩尔)。在 N<sub>2</sub> 气的室温下搅拌将混合物搅拌 30 分钟。蒸发 (40°C 的真空下) 溶剂。在水 /DCM 中搅拌残留物。以 DCM 萃取分离的含水层 (2x)。以水清洗结合的有机层,

然后干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤及蒸发 ( $40^\circ\text{C}$  的真空下) 溶剂。通过硅胶上的柱色谱法 (洗脱液:  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  95/5) 纯化残留物 (7 克)。收集所需的馏分物然后蒸发溶剂而产生 1.064 克在第 8 位上为非镜像异构体的最终化合物 36 的混合物。

[0315] b) 制备最终化合物 33 和 34



[0317] 化合物 33

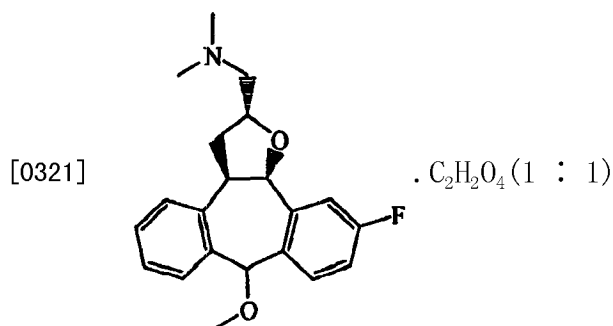
化合物 34

[0318] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

[0319] 将最终化合物 36 (0.0028 摩尔) 溶解在  $\text{MeOH}$  (5 毫升) 中。通过 Kromasil KR 100-10 上的高效液相色谱法 (洗脱液:  $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}/(\text{NH}_4\text{OAc}$  0.5M pH7.0) 纯化该溶液。收集和蒸发所需的馏分物而产生最终化合物 33 及最终化合物 34。

[0320] c) 制备最终化合物 60

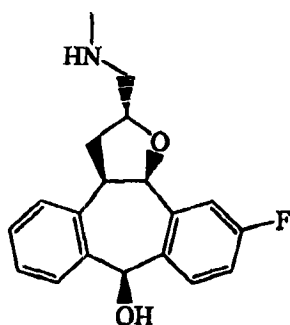


[0322] [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )] + [2R-(2a, 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0323] 在室温下将氧化钙 (100 毫克, 2.56 毫摩尔) 和  $\text{THF}$  (5 毫升, 10 毫摩尔) 中的 2M 的  $\text{N,N}$ -二甲胺加入  $\text{THF}$  (20 毫升) 中的中间化合物 23 (0.3 克, 0.64 毫摩尔) 溶液。在  $130^\circ\text{C}$  下 (油浴温度) 加热获得的混合物约 8 小时并使其进入 Parr 加压瓶内。在反应冷却至室温之后, 滤除固体并且在真空下蒸发滤过物。以  $\text{DCM}$  (100 毫升) 吸收获得的残留物, 然后以  $\text{NaHCO}_3$  (含水饱和溶液,  $2 \times 100$  毫升)、食盐水 ( $2 \times 100$  毫升) 和水 (100 毫升) 清洗。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层并真空浓缩产生的残留物, 然后通过短开口柱色谱法 (硅胶, 洗脱液:  $\text{DCM}/(\text{MeOH}(\text{NH}_3)$  饱和 2.5%) 纯化而得到一残留物, 其通过室温下  $\text{Et}_2\text{O}$  内的草酸 (1.2 当量) 的处理转变成其对应草酸盐而产生白色固体的最终化合物 60。

[0324] d) 制备最终化合物 35

[0325]



. (+)-L-酒石酸盐 (1 : 1)

[0326]

[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]

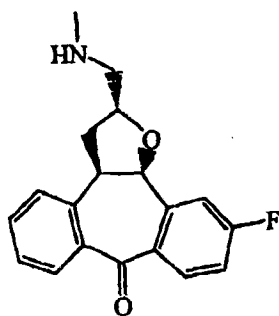
[0327] 在加热中将最终化合物 34 (0.367 毫摩尔) 溶解在丙酮 (2 毫升) 中。在加热中将 (+)-[R-(R\*, R\*)]-2,3-二羟丁二酸 (0.066 克) 溶解在丙酮 (3 毫升) 中。结合两种溶液。加入更多的丙酮 (10 毫升) 及煮沸混合物, 然后待其冷却。混合物在室温下搅拌 2 小时。滤除 (玻璃过滤器) 沉淀物然后干燥 (真空; 室温下; 3 小时) 而产生 126 毫克 (74%) 的最终化合物 35。

[0328] 实施例 B12

[0329] 制备最终化合物 3 和 4

[0330] (最终化合物 3 的游离碱)

[0331]



. HCl (1 : 1)

[0332]

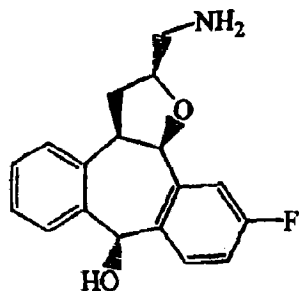
[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]

[0333] 在 DCM (20 毫升) 中搅拌 WO 03/048146 中所述的 [2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]-2-N-(甲基胺甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯 [3,4:6,7] 环庚 [1,2-b] 咪喃 (0.00336 摩尔)。逐滴加入溶于水 (20 毫升) 中的高锰酸钾 (0.01011 摩尔)、氢氧化钾 (0.00169 摩尔) 和 N,N,N,N-四丁基硫酸铵 (1 : 1) (0.00034 摩尔) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 22 小时。在硅藻土 (dicalite) 上滤除沉淀物, 以 DCM 洗涤然后分离各层。以饱和含水 NaHSO<sub>3</sub> 溶液清洗一次有机相。分离有机层, 然后以 DCM 萃取水层三次。以水清洗结合的有机层, 干燥、过滤及蒸发 (40°C 的真空下) 溶剂。将残留物 (0.981 克) 溶解在甲醇内, 然后通过 Kromasil KR 100-10 RP-18 上的 HPLC (洗脱液: 0.2% 的 DIPA / (CH<sub>3</sub>CN + 0.2% DIPA) 梯度洗涤) 进行纯化。收集产物级分, 然后蒸发 (30°C 旋转蒸发) 溶剂而产生 0.269 克的最终化合物 4。在二乙醚 (13 毫升, p. a.) 中搅拌该化合物然后以 6N 的 HCl / 2-丙醇 (0.150 毫升) 将其转变成盐酸盐 (1 : 1)。加入 2-丙酮 (5 滴, p. a.)。混合物在室温下搅拌 1 小时。滤除沉淀物然后干燥 (60°C 真空下 3 小时) 而产生 0.200 克 (17%) 的最终化合物 3。

[0334] 实施例 B13

[0335] 制备最终化合物 104

[0336]



[0337]

. C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1 : 1)

[0338]

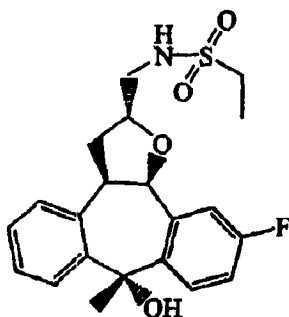
[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

[0339] 在室温下以钯 / 碳 (0.5 克) 作为催化剂氢化 MeOH (100 毫升) 中的中间化合物 25 (0.00046 摩尔) 溶液约 30 分钟。在吸收 H<sub>2</sub> (1 当量) 之后, 在硅藻土上过滤获得的悬浮液然后在减压下蒸发滤过物。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM / (MeOH / NH<sub>3</sub>) 9 / 1) 纯化残留油性物质。收集产物级分及蒸发溶剂。将获得的残留物转变成乙二酸盐然后收集获得的固体而产生 0.026 克的最终化合物 104。

[0340] 实施例 B14

[0341] 制备最终化合物 122

[0342]



[0343]

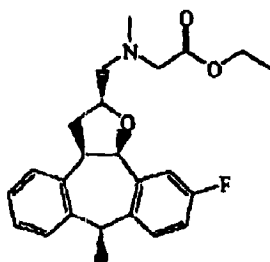
[2R-(2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 12 $\beta$ )]

[0344] 在室温下搅拌 DCM (10 毫升) 中的最终化合物 112 (实施例 B13 中所制造) (0.00049 摩尔)、乙磺酰氯 (0.00054 摩尔) 和三乙胺 (0.00064 摩尔) 混合物 2 小时, 然后反应混合物被分层在水 (30 毫升) 和 DCM (50 毫升) 之间。以水 (30 毫升) 和食盐水 (30 毫升) 清洗有机层, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤及蒸发溶剂。通过短开口柱色谱法 (洗脱液: DCM) 纯化残留油性物质。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 0.085 克的最终化合物 122。

[0345] 实施例 B15

[0346] a) 制备最终化合物 131

[0347]

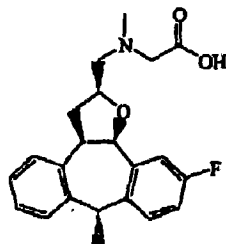


[0348] 将乙腈 (5 毫升) 中的最终化合物 75 (按照最终化合物 4 制造) (0.00086 摩尔)、氯醋酸乙基酯 (0.00096 摩尔) 和碳酸钾 (0.00257 摩尔) 的混合物在 150°C 的微波炉照射下加热 10 分钟。将混合物冷却至室温然后加入 DCM。过滤此混合物。以 DCM 清洗过滤残留

物。蒸发滤过物的溶剂。在歧管内通过短开口柱色谱法（洗脱液：DCM/EtOAc 100/0 和 80/20）纯化残留物。收集产物级分并蒸发溶剂而产生 0.307 克（90%）的最终化合物 131。

[0349] b) 制备最终化合物 103

[0350]

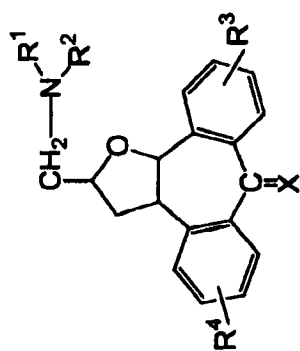


[0351] .Na(1 : 1)

[0352] 将溶于水（1 毫升）中的氢氧化钠（0.00085 摩尔）溶液加入溶于二噁烷（10 毫升）中的最终化合物 131（0.00077 摩尔）。反应混合物在室温下搅拌 24 小时。加入  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。通过过滤除去固体。蒸发滤过物的溶剂。以二乙醚处理残留物，然后过滤及干燥而产生 0.255 克（85%）的最终化合物 103。

[0353] 表 1 和 2 列出根据上述实施例之一所制备的式 (I) 化合物。

[0354]



化合物编号	实施例编号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)
1	6	=O	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
11	6	=O	-H	-H	11-F	-H	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
2	6	=O	-H	-OCH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
4	11	=O	-CH <sub>3</sub>	-H	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
3	11	=O	-CH <sub>3</sub>	-H	11-F	-H	HCl (1:1); [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	

表1

[0355]

化合物编号	实施例编号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)
6	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	(2β,3α,12β)	
5	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); (2β,3α,12β)	
7	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2R <sup>*</sup> -(2α,3α,12β)]	
8	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2R <sup>*</sup> -(2α,3αβ,12βα)]	
9	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2S <sup>*</sup> -(2α,3α,12β)]	
10	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2S <sup>*</sup> -(2α,3αβ,12βα)]	
87	4	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	(2α,3α,12β) + (2β,3α,12β)	
13	6	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3α,12β)]	
12	6	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R-(2α,3α,12β)]	
14	8	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-Cl	-H	[2R-(2α,3α,12β)]	
86	6	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-Br	-H	[2R-(2α,3α,12β)]	

[0356]

化合物编号	实施例编号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)
15	6	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]+ [2S-(2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
16	6	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
18	7	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-NH <sub>2</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
17	7	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-NH <sub>2</sub>	-H	.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
19	7	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-NHCH <sub>3</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b)	
20	5	=O	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
90	13	=CH <sub>2</sub>	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
91	4	=CH <sub>2</sub>	-H	-Ethyl	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
92	4	=CH <sub>2</sub>	-H	-Phenyl	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
93	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	5-F	.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R*(2 $\alpha$ ,3 $\alpha\alpha$ ,12b $\beta$ )]	201

[0357]

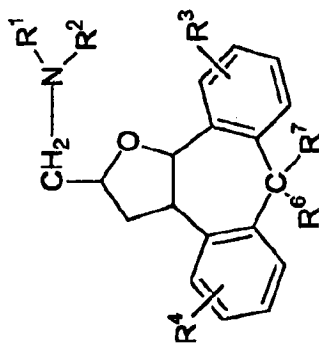
化合物 编号	实施 例 编号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学 / 盐类资料	熔点 (°C)
94	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	5-F		.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ \beta,12 $\beta$ \alpha)]	211.9
95	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	11-F	-H		.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2S <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \beta)]	192.8
96	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	11-F	6-F		.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2RS <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \beta)]	
97	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	11-F	6-F		.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2RS <sup>*</sup> -(2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \beta)]	183.9
98	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	10-F	5-F		.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2RS <sup>*</sup> -(2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \beta)]	
21	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		[2R <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \alpha)]	
22	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		[2R <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ \beta,12 $\beta$ \beta)]	
23	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		[2S <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \alpha)]	
24	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		[2S <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ \beta,12 $\beta$ \beta)]	
25	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		[2R <sup>*</sup> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \beta)]	
89	4	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H		(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \alpha) + (2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12 $\beta$ \alpha)	

[0358]

化合物 编号	实施 例 编号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)
26	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
27	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
28	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	5-F	(2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )	
29	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	5-F	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1); (2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )	210.2
30	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
88	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-OCH <sub>3</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
32	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	[2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	
31	2	=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1); [2R-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,12b $\beta$ )]	169.2

[0359]

表2



化合物编号	实例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
75	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3aa,8α,12bβ)]	96	
72	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3aa,8β,12bβ)]		
73	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3aa,8β,12bβ)] .C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (1:1)	176	

[0360]

化合物编号	实例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
74	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)] ·HCl (1:1)		+101.4° (Na), c 0.54
99	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2S-(2α,3α,8β,12bβ)] + [2S-(2α,3α,8α,12bβ)] 70/30 差向异构物 的混合物 ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	187.1	
100	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R*(2β,3α,8β,12bβ)] ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	211.7	
101	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	5-F	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)] ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	147.2	

[0361]

化合物 编号	实例 编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
102	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	5-F	[2R-(2α,3αβ,8α,12bα)] + [2R-(2α,3αβ,8β,12bα)] 60/40 差向异构物 的混合物 .C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (1:1)	192.1	
71	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]		
70	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
68	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]	90	
65	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
69	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)] +[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
66	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)] .C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> (1:1)	192	+67° (Na), c 0.22

[0362]

化合物编号	实施例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
64	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8β,12bβ)] .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1)		
67	4	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)] .HCl (1:1)		
76	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	5-F	(2β,3α,8α,12bβ) +(2β,3α,8β,12bβ)]		
77	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	5-F	[2R*(2β,3α,8α,12bβ)] +[2R*(2α,3α,8β,12bβ)] .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1)	79	
78	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)]		
79	3	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	[2R-(2α,3α,8β,12bβ)]		
103	15	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)]		



[0363]

化合物 编号	实施 例 编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
131	15	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]		
104	13	-OH	-H	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]		
105	13	-OH	-H	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
106	4	-OH	-H	-H	-Ethyl	11-F	-H	[2RS-(2α,3αα,8α,12bβ)]		
107	4	-OH	-H	-H	-Ethyl	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
108	4	-OH	-H	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]		
109	4	-OH	-H	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8β,12bβ)]		
60	4	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]+ [2R-(2α,3αα,8β,12bβ)] .C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	188	
110	4	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-Ethyl	11-F	-H	[2R-(2α,3αα,8α,12bβ)]		

[0364]

化合物编号	实施例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
111	4	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3ac,8α,12bβ)]		
63	10	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3ac,8α,12bβ)] .HCl (1:1)		
112	13	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2α,3ac,8α,12bβ)]		
113	13	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	11-F	-H	[2R-(2α,3ac,8β,12bβ)]		
114	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	5-F	[2R*(2α,3aβ,8β,12ba)]	212.3	
115	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	5-F	[2R*(2α,3aβ,8α,12ba)]		
116	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	10-F	5-H	[2RS-(2β,3ac,8α,12bβ)] + [2RS-(2β,3ac,8β,12bβ)] 1:1 混合物 .C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	175.2	

[0365]

化合物编号	实施例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
117	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	10-F	5-H	[2RS-(2α,3α,8α,12β)] + [2RS-(2α,3α,8β,12β)] .C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	171	
118	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-Et	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12β)]		
119	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-Et	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8β,12β)]		
120	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12β)]		
121	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8β,12β)]		
122	14	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H		11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12β)]		
123	14	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H		11-F	-H	[2R-(2α,3α,8β,12β)]		
124	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2S-(2α,3α,8α,12β)]	205.7	

[0366]

化合物 编号	实施 例 编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
125	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2S-(2α,3α,8β,12bβ)]	208.8	
126	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R*(2β,3α,8α,12bβ)]	191.6	
127	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	6-F	[2RS-(2α,3α,8α,12bβ)] + [2RS-(2α,3α,8β,12bβ)] 54:46 混合物 .C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	215.4	
128	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	6-F	[2RS-(2β,3α,8α,12bβ)] + [2R-(2β,3α,8β,12bβ)] .C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (1:1)	193.7	
129	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)]		
130	4	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8β,12bβ)]		
62	4	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2α,3α,8α,12bβ)]		

[0367]

化合物编号	实例编号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	立体化学/盐类资料	熔点 (°C)	光学旋转 (α <sub>D</sub> )
61	4	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	11-F	-H	[2R-(2a,3ac,8β,12bβ)]		

[0368] 分析资料

[0369] 根据下列方法通过高压液相色谱法/高分辨率质谱仪(LCMS)分析表3的化合物。

[0370] HPLC 梯度计是供应自 Agilent 的具有设定为 40°C 的管柱加热器的 HP 1100。流自管柱的液体为通过光二极管数组 (PDA) 检测器然后分开流至光散射检测器 (ELSD) 及至具有电喷洒离子源同时以正和负电荷离子化模式操作的 Waters-Micromass 飞行时间 (ToF) 质谱仪。

[0371] 在取自 Agilent 公司的 XDB-C18 套管 (3.5 微米, 4.6×30 毫米) 上以每分钟 1 毫升的流速进行逆相 HPLC。使用三种流动相 (流动相 A: 0.5 克 / 升醋酸铵溶液; 流动相 B: 乙腈; 流动相 C: 甲醇) 流动梯度条件从 80% A、10% B、10% C 至 6.0 分钟内 50% B 和 50% C, 至 6.5 分钟的 100% B 并保持至 7.0 分钟, 然后在 7.6 分钟时以 80% A、10% B 和 10% C 使其再平衡并使其保持至 9.0 分钟。所使用的注入量为 5 微升。

[0372] 利用 1 秒的停留时间通过 1 秒内从 100 至 750 的扫描获得高分辨率质谱。毛细管针电压为 3 仟伏特及源极温度维持在 140°C。利用氮气作为雾化器气体。正和负离子化模式的锥电压都是 30 伏特。白胺酸-脑啡肽为用于固定喷雾时的参考。利用执行 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 资料系统以获得所需资料。

[0373] 分析结果列于表 3, 其测得的质量尖峰相当于各例中的自由基 +H<sup>+</sup>。

[0374] 表 3

化合物 编号	滞留时间	测得 尖峰质量	备注
5	3.53	308	
7	3.84	308	
8	3.73	308	
9	3.85	308	
10	3.7	308	
15	5.78/5.99	338/338	非镜像异构混合物
17	2.76	323	
21	4.12	306	
22	4.29	306	
23	4.1	305	
24	4.26	306	
25	4.73	306	
26	4.94	324	
27	4.79	324	
28	4.83	342	
31	4.99	349	
40	3.48	342	
41	3.05	342	

[0375]

化合物 编号	滞留时间	测得 尖峰质量	备注
44	2.96	354	
45	2.16	328	
47	3.32	360	
48	2.89	324	
49	2.77	324	
50	2.82	324	
51	2.83	324	
52	2.85	324	
53	2.88	324	
54	2.84	324	
55	2.85	324	

56	3.67	356	
57	3.94	356	
58	4.22	370	
59	4.07	342	
60	4.1	342	
61	4.02	342	
62	4.13	342	
64	4.69	325	

[0376]

化合物 编号	滞留时间	测得 尖峰质量	备注
66	4.57	326	
70	4.55	307	
71	4.76	307	
72	3.92	312	
74	3.87	312	
76	4.62/4.69	344/344	非镜像异构混合物
78	4.88	351	
79	5.12	351	
80	2.97	354	
90	4.1	296	
91	4.3	324	
92	6.55	372	
93	4.19	310	
94	4.09	310	
95	4.16	310	
96	4.29	328	
97	4.21	328	
98	4.18	328	
99	4.05	312	

[0377]

化合物 编号	滞留时间	测得 尖峰质量	备注
100	4.06	312	
101	4.00	312	
102	3.91/3.99	312	非镜像异构混合物
103	361	370	
104	2.67	300	
105	2.44	300	
106	2.82	328	
107	2.79	328	
108	4.86/4.93	390	非镜像异构混合物
109	4.87	390	
110	3.83	342	
111	5.62/5.67	404	非镜像异构混合物
112	2.35	314	
113	2.46	314	
114	2.49	328	
115	2.54	328	
116	2.75/2.83	346	非镜像异构混合物
117	2.81	346	
118	2.87	342	

[0378]

化合物 编号	滞留时间	测得 尖峰质量	备注
119	2.92	342	
120	5.63	391	
121	5.64	390	
122	4.14	406	
123	4.14	406	
124	2.45	328	
125	2.53	328	
126	2.35/2.62	328	非镜像异构混合物
127	2.79/2.86	346	非镜像异构混合物
128	2.73/2.83	346	非镜像异构混合物
129	5.03	404	
130	4.96	404	

[0379] C. 药理学资料

[0380] 实施例 C1 :活体外 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体的结合亲和力

[0381] 在活体外放射性配体试验中测定式 (I) 化合物与 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体的相互作用。通常,将具有高受体结合亲和力的低浓度放射性配体和富含特定受体(1至5毫克组织)的组织制备物样本共同培养于缓冲培养基(0.2至5毫升)中。在培养期间,放射性配体将结合至受体。当结合达到平衡时,分离结合受体的放射活性物质和未结合的放射活性物质,然后计算结合受体的放射活性强度。以竞争性结合试验测定受测化合物和受体的相互作用。将各种浓度的受测化合物加入含组织制备物和放射性配体的培养混合物内。抑制放射性配体结合的强度与受测化合物的结合亲和力和浓度成比例。化合物对 5-HT<sub>2</sub> 受体的亲和力的测定系通过下列受体进行放射性配体结合试验:(a) 人类选殖 5-HT<sub>2A</sub> 受体,利用 [<sup>125</sup>I]R91150 作为放射性配体表现于 L929 细胞;以及 (b) 人类选殖 5-HT<sub>2C</sub> 受体,利用 [<sup>3</sup>H]美舒麦角(mesulergine)作为放射性配体表现于 CHO 细胞。

[0382] 实施例 C2 :NET 抑制作用的活体外分析

[0383] 收集大鼠的大脑皮质并利用 Ultra-Turrax T25 及双杯型均质机在含 Tris、NaCl 和 KCl(分别为 50 毫摩尔、120 毫摩尔和 5 毫摩尔, pH7.4) 的冰冷均质缓冲液内进行均质化,然后稀释成适合特异性和非特异性结合的适当蛋白质浓度。结合在含 Tris、NaCl 和 KCl(分别为 50 毫摩尔、300 毫摩尔和 5 毫摩尔, pH7.4) 的冰冷检测缓冲液内将放射性配体 [<sup>3</sup>H]Nixosetine(NEN, NET-1084, 特异活性~70 居里/毫摩尔)稀释成 20 纳摩尔/升的浓度而进行。然后利用含 50 微升的 10% DMSO 对照、氯苯咪唑啉(Mazindol)(最终浓度 10<sup>-6</sup> 摩尔/升)或受测化合物的预先稀释至适当蛋白质浓度(400 微升)的薄膜制备物分别和制备的放射性配体(50 微升)共同培养。通过 GF/B Unifilterplates 上的 Packard Filtermate 收集器的过滤,然后以含 NaCl 和 KCl 的冰冷 Tris-HCl 缓冲液(50 毫摩尔、120 毫摩尔和 4 毫摩尔, pH7.4; 6×0.5 毫升)清洗之后测定薄膜结合活性。待加入闪烁液之前使过滤器干燥 24 小时。在利用 Topcount 闪烁计数器进行计数之前使闪烁液饱和过滤器 24 小时。利用 S-Plus 软件(Insightful 公司)计算特异性结合和竞争性结合曲线的百分比。

[0384] 实施例 C3 :D<sub>2</sub> 受体结合的活体外分析

[0385] 将人类多巴胺 D<sub>2L</sub> 受体-转移感染 CHO 细胞的冷冻薄膜解冻,利用 Ultra-Turrax T25 均质机大略均质化及于含 NaCl、CaCl<sub>2</sub>、MgCl<sub>2</sub>、KCl(分别为 50、120、2、1 和 5 毫摩尔,以 HCl 调整至 pH7.7) 的 Tris-HCl 检测缓冲液内稀释至适合特异性和非特异性结合的适当蛋

白质浓度。在检测缓冲液内将放射性配体 [3H] 螺哌隆 (NEN, 特异活性 ~ 70 居里 / 毫摩尔) 稀释成 2 纳摩尔 / 升。分别与 50 微升的 10% DMSO 对照、布他拉莫 (最终浓度  $10^{-6}$  摩尔 / 升) 或标的化合物制造放射性配体 (50 微升), 然后培养 (30 分钟, 37°C) 于 400 微升的制备的薄膜溶液。通过 GF/BUnifilterplates 上的 Packard Filtermate 收集器的过滤, 然后以冰冷 Tris-HCl 缓冲液 (50 毫摩尔; pH7.7; 6 × 0.5 毫升) 清洗之后测定薄膜结合活性。在加入闪烁液及于 Topcount 闪烁计数器内进行计数之前先干燥过滤器。利用 S-Plus 软件 (Insightful 公司) 计算特异性结合和竞争性结合曲线的百分比。

[0386] 表 4

[0387] 上述检测的结果以 (pIC<sub>50</sub>) 值列于下表: "n. d." 指未测定。此表也表现出根据本发明的化合物和上述 WO 03/048146 中的化合物 2, 在该表中命名为化合物 A, 相比有较低比例的 D<sub>2</sub>/NET 抑制作用。

化合物 编号	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	NET- 抑制作用	D <sub>2</sub> /NET
A	8.9	9.2	7.5	7.8	0.96
73	8.7	8.7	7.2	7.4	0.96
43	n. d.	7.2	6.0	6.3	0.96
111	n. d.	7.1	5.5	5.7	0.96
58	7.6	7.9	6.5	6.8	0.95
16	n. d.	7.3	6.0	6.3	0.95
70	7.9	8.5	6.9	7.3	0.94
105	8.0	8.4	5.2	5.6	0.92
63	6.5	7.0	< 5	5.4	< 0.92
109	n. d.	7.9	< 5	5.4	< 0.92
118	n. d.	7.0	5.7	6.2	0.91
59	n. d.	7.3	< 6	6.6	< 0.91

[0388]

化合物 编号	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	NET- 抑制作用	D <sub>2</sub> /NET
78	n. d.	7.0	5.7	6.4	0.88
125	n. d.	5.2	< 5	5.7	< 0.88
45	n. d.	8.1	6.4	7.3	0.87
41	7.5	7.3	< 6	6.9	< 0.87
66	7.6	8.4	6.5	7.5	0.86
107	7.7	8.2	5.8	6.8	0.86
25	7.9	8.4	6.7	7.9	0.85
115	n. d.	5.8	< 5	5.9	< 0.85
56	n. d.	7.3	5.1	6.0	0.84
12	7.2	7.1	< 6	7.2	< 0.83
114	n. d.	6.0	< 5	6.2	< 0.83
44	n. d.	6.9	< 5	6.2	< 0.81
77	n. d.	7.3	< 6	7.5	< 0.80
60	n. d.	7.4	5.4	6.9	0.79
124	n. d.	5.2	< 5	6.5	< 0.77
34	7.5	8.3	< 6	7.7	< 0.77
113	n. d.	8.1	< 5	6.4	< 0.77
74	7.9	8.4	6.2	8.3	0.74
93	n. d.	8.4	6	8.2	0.73
71	6.9	7.8	5.9	8.0	0.73
23	7.6	7.1	5.7	7.9	0.72
29	n. d.	7.9	< 6	8.3	< 0.72

51	5.9	7.2	< 5	7.1	< 0.70
101	n. d.	7.7	5.4	7.8	0.69
126	n. d.	6.3	< 5	7.2	< 0.69
99	n. d.	6.7	< 5	7.2	< 0.69

[0389]

化合物 编号	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	D <sub>2</sub>	NET- 抑制作用	D <sub>2</sub> /NET
102	n. d.	7.3	5.1	7.5	0.68
106	7.7	8.3	5.9	8.4	0.67
95	n. d.	7.3	5.2	7.8	0.67
119	n. d.	7.7	5.0	7.5	0.67
94	n. d.	7.7	5.3	8.2	0.65
24	6.8	7.6	< 5	7.7	< 0.65
100	n. d.	6.8	< 5	8.1	< 0.62
110	5.9	6.4	< 5	8.0	< 0.62
104	7.9	8.6	5.1	6.7	0.60

[0390] 实施例 C4 :代谢稳定性的分析

[0391] 以下检测利用人类肝微粒体测试本发明化合物的代谢稳定性以和上述已有技术的化合物 A 相比较。

[0392] 在机械均质化组织之后,利用离心分离法制造次细胞组织制备物。在冰冷的 0.1 摩尔 Tris-HCl (pH7.4) 缓冲液内洗涤组织以清除过多的血液。然后吹干组织、称重并利用手术剪大致剪碎。在三倍体积的冰冷的 0.1 摩尔磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 中均质化组织块约 7×10 秒。在均质化过程中将玻璃瓶置于冰内 / 上。在 4℃ 的 9000x 克下离心组织均质物约 20 分钟。将获得的上清液储存于 -80℃ 并命名为“S9”。

[0393] 在 100,000x 克下离心 S9- 馏分物约 60 分钟 (4℃)。吸出获得的上清液,将其等量分装并命名为“细胞溶质”。将团粒以每 0.5 克原组织重量为 1 毫升的终体积再悬浮于 0.1M 的磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 中并命名为“微粒体”。

[0394] 在下列体系中进行培养:

[0395]

		对照
磷酸盐缓冲液 (pH7.4)	0.1 摩尔	0.1 摩尔
测试化合物基质	5.0 微摩尔	5.0 微摩尔
蛋白质 - 活化	1.0 毫克 / 毫升	—
蛋白质 - 不活化 *	—	1.0 毫克 / 毫升
NADPH- 产生系统 **		

[0396] \* 蛋白质 - 不活化:加热使“S9”或微粒体不活化 (在 95℃ 下 10 分钟)

[0397] \*\*NADPH- 产生系统包括:0.8 毫摩尔葡萄糖 -6- 磷酸盐、0.8 毫摩尔氯化镁及 0.8 单位葡萄糖 -6- 磷酸去氢酶。

[0398] 加入 0.8 毫摩尔的 NADP 开始进行反应及培养 15 分钟。总检测量为 250 微升。

[0399] 通过加入 2 体积的 DMSO (或乙腈) 终止反应。离心 (10 分钟,900x 克) 样本并在分析前将上清液储存在室温 (当利用 DMSO 终止反应时,不超过 24 小时) 或 -20℃ (当利用乙腈终止反应时,不超过 24 小时)。

[0400] 然后通过 LC-MS 测量微粒体内受测化合物的代谢程度的方法分析上清液。

[0401] 其结果列于表 6。

[0402] 表 6

化合物	立体化学	盐类型式	代谢%
先前技艺 的化合物 A	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	酒石酸盐	21.85
41	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	2.25
26	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	2.6
66	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	草酸盐	11.35

[0403]

化合物	立体化学	盐类型式	代谢%
70	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	13.5
40	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]-	游离碱	4.0
71	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	8
72	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	6
74	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	盐酸盐	9
80	[2R-(2 $\alpha$ , 3a $\alpha$ , 8a $\alpha$ , 12b $\beta$ )]	游离碱	1

## [0404] D. 组合物的实施例

[0405] 全部实施例中使用的“活性成分”(A. I.) 是指式 (I) 化合物, 医药上可接受的酸加成盐类, 其立体化学异构体或其 N- 氧化物。

## [0406] 实施例 D1 : 口服溶液

[0407] 将 4- 羟基苯甲酸甲酯 (9 克) 和 4- 羟基苯甲酸丙酯 (1 克) 溶解在煮沸的纯水 (4 升) 中。利用 3 升的该溶液先溶解 2,3- 二羟丁二酸 (10 克), 然后溶解有效成分 (20 克)。将后者的溶液结合前述溶液的剩余部分, 然后加入 1,2,3- 丙三醇 (12 升) 及 70% 的山梨糖醇溶液 (3 升)。将糖精钠 (40 克) 溶解在水 (500 毫升) 中然后加入桑莓 (2 毫升) 和鹅莓精华 (2 毫升)。后者溶液结合前者, 加入足量的水至 20 升体积而形成每茶匙 (5 毫升) 含 5 毫克活性成分的口服溶液。将获得的溶液分装在适当的容器内。

## [0408] 实施例 D2 : 膜衣锭剂

## [0409] 制备锭剂核心

[0410] 将活性成分 (100 克)、乳糖 (570 克) 和淀粉 (200 克) 混合均匀然后以水内 (200 毫升) 的十二烷基硫酸钠 (5 克) 和聚乙烯吡咯啉酮 (10 克) 潮湿化。筛滤潮湿粉末混合物, 干燥后再进行一次筛滤。然后加入微晶纤维素 (100 克) 及氢化植物油 (15 克)。将全部混合均匀然后压制成锭剂而获得各含 10 毫克的活性成分的 10,000 颗锭剂。

## [0411] 膜衣

[0412] 将二氯甲烷 (150 毫升) 中的乙基纤维素 (5 克) 溶液加入变性乙醇 (75 毫升) 中的甲基纤维素 (10 克) 溶液中。然后再加入二氯甲烷 (75 毫升) 及 1,2,3- 丙三醇 (2.5 毫升)。熔化聚乙二醇 (10 克) 并溶解在二氯甲烷 (75 毫升) 中。将后者溶液加入前者, 然后加入十八碳酸镁 (2.5 克)、聚乙烯吡咯啉酮 (5 克) 及浓缩彩色悬浮液 (30 毫升) 并将全部均质化。利用涂布装置将获得的混合物涂覆锭剂核心。

## [0413] 实施例 D3 : 注射液

[0414] 将 4- 羟基苯甲酸甲酯 (1.8 克) 和 4- 羟基苯甲酸丙酯 (0.2 克) 溶解在沸水 (500 毫升) 中以供注射用。在冷却至 50°C 之后在搅拌中加入乳酸 (4 克)、丙二醇 (0.05 克) 及活性成分 (4 克)。将溶液冷却至室温并补充足量注射用水至 1000 毫升而获得含 4 毫克 / 毫升的活性成分的溶液。利用过滤法将溶液灭菌然后分装于灭菌容器内。