

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 96180075.5

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1326847C

[22] 申请日 1996.12.19 [21] 申请号 96180075.5

[30] 优先权

[32] 1995.12.22 [33] US [31] 08/577,951

[32] 1996. 3. 13 [33] US [31] 08/615,760

[86] 国际申请 PCT/US1996/019603 1996.12.19

[87] 国际公布 WO1997/023478 英 1997.7.3

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.20

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·J·多尔 J·M·克利

F·G·恩乔罗格

A·K·马拉姆斯

S·W·雷米斯泽斯基

A·G·塔维拉斯

[56] 参考文献

WO 9510516 1995.4.20

US 5089496 1992.2.18

WO 9510515 1995.4.20

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

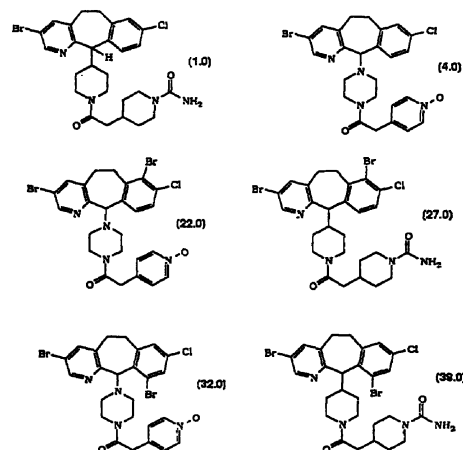
权利要求书 8 页 说明书 83 页

[54] 发明名称

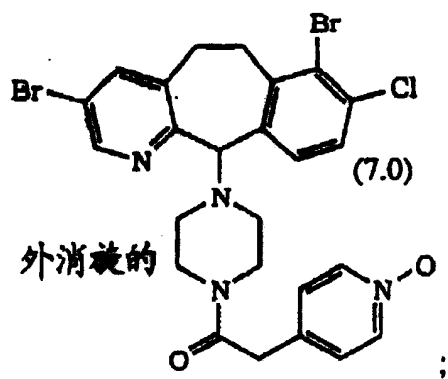
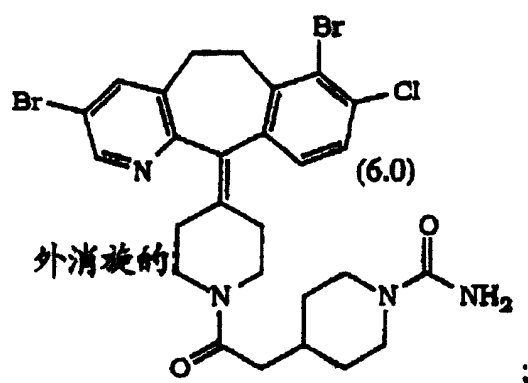
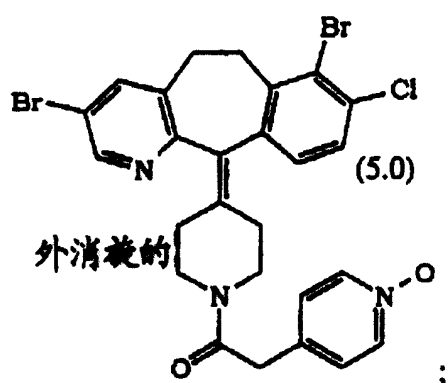
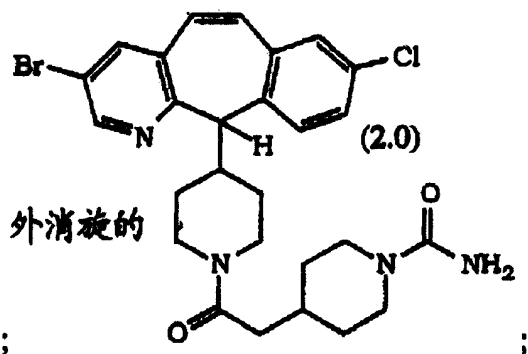
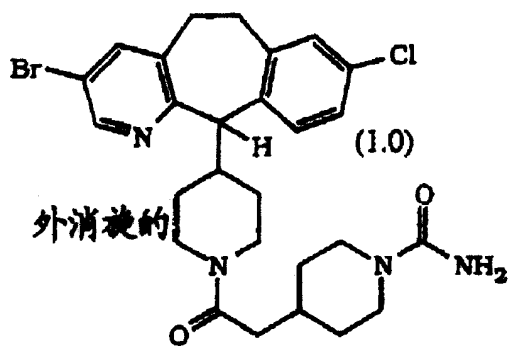
三环酰胺类用于抑制 G-蛋白功能及治疗增生疾病

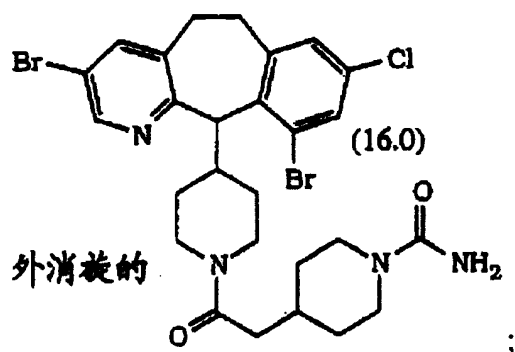
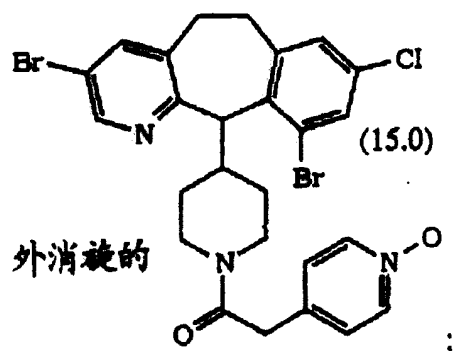
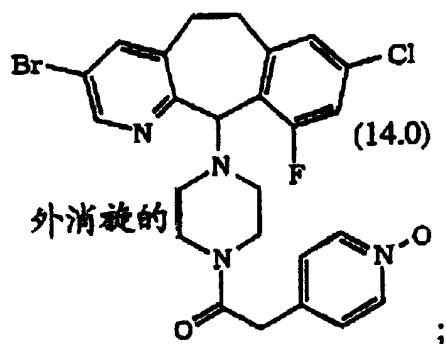
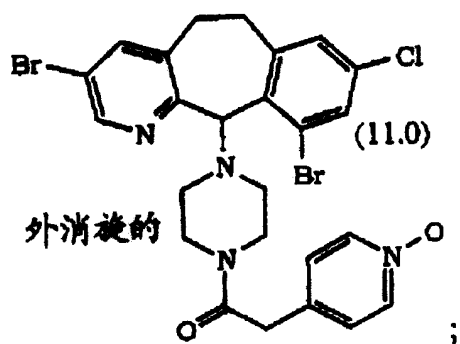
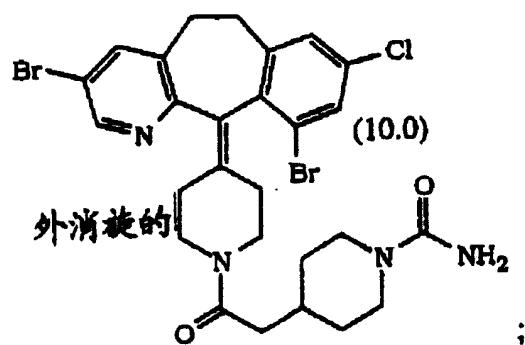
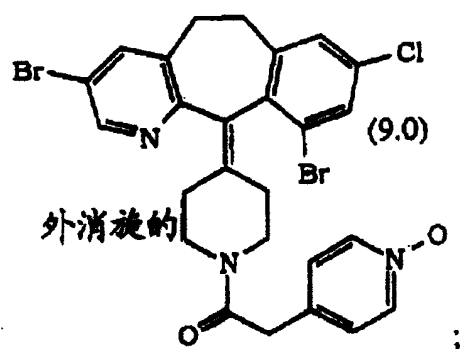
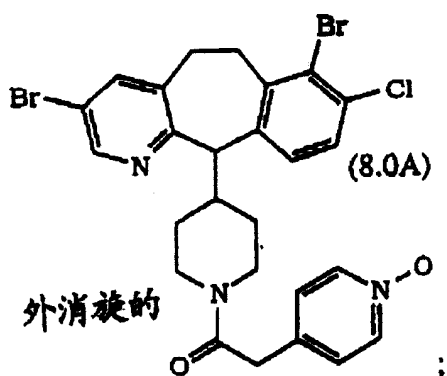
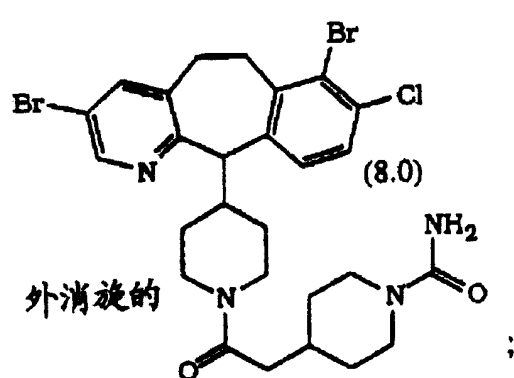
[57] 摘要

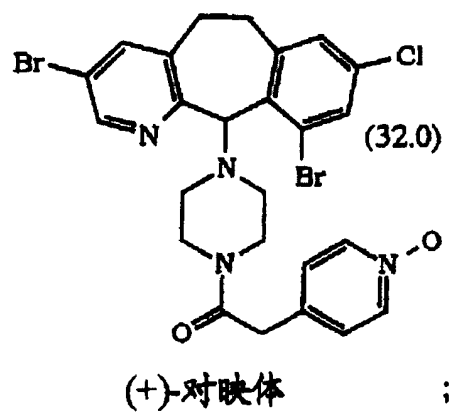
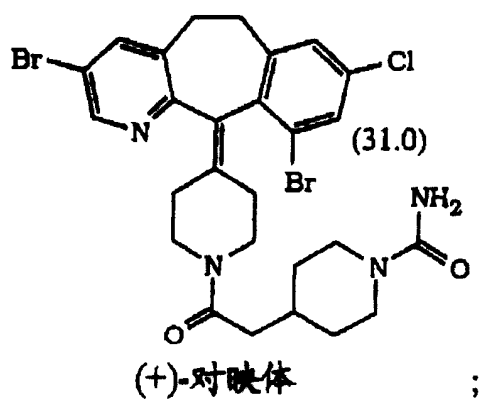
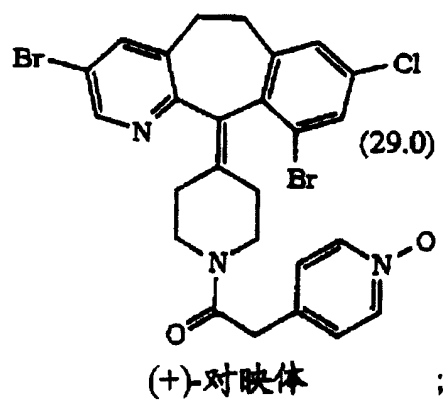
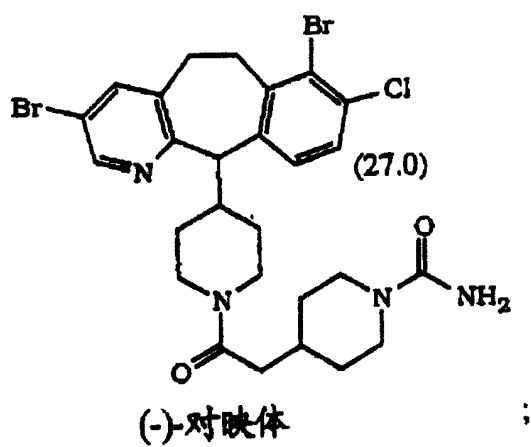
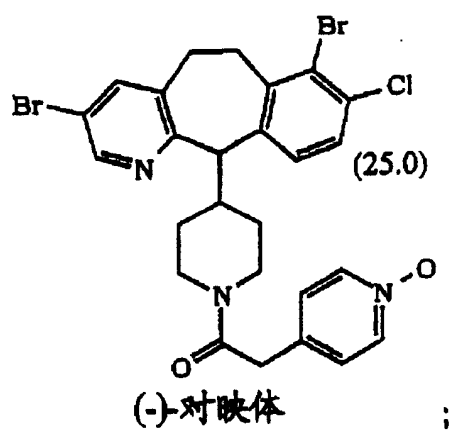
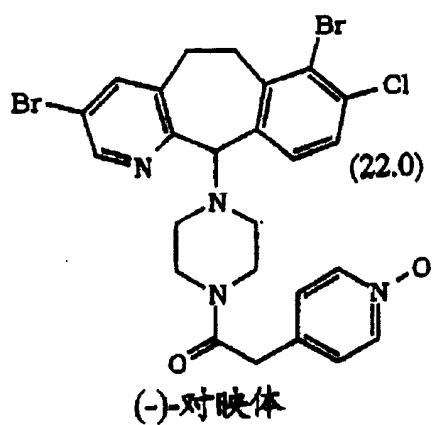
公开了新化合物, 如式(1.0)、(4.0)、(22.0)、(27.0)、(32.0)和(39.0)。也公开了用新化合物抑制细胞的异常生长, 抑制法呢基蛋白转移酶及治疗癌症的方法。

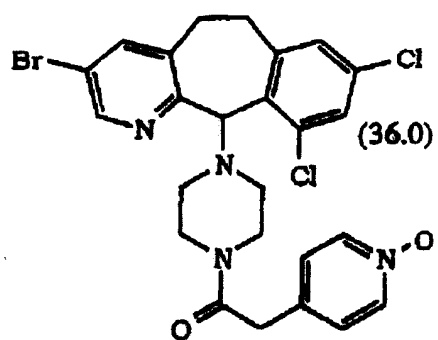


1. 选自以下的一种化合物或其可药用的盐:



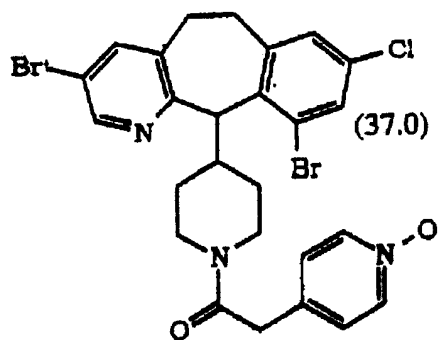






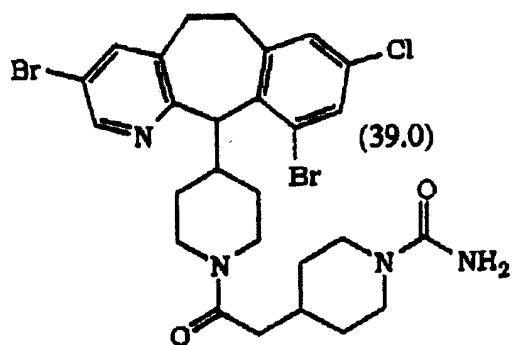
(+) -对映体

;



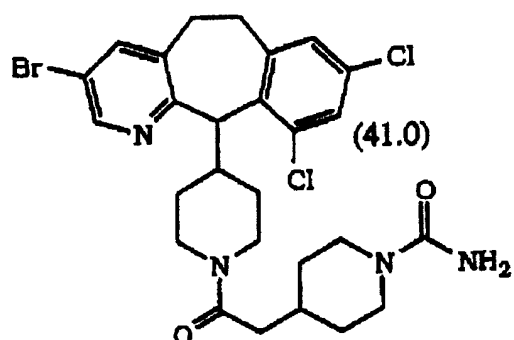
(+) -对映体

;



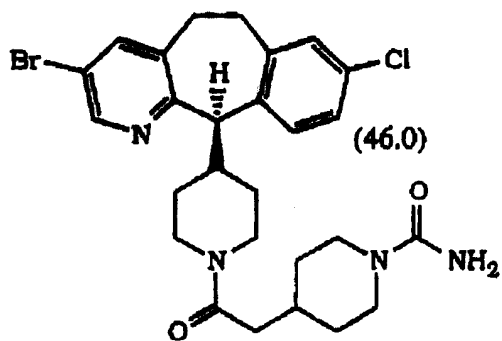
(+) -对映体

;

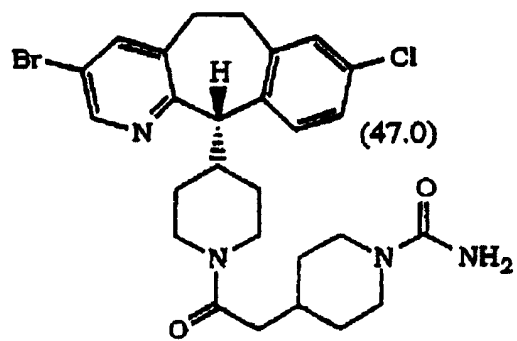


(+) -对映体

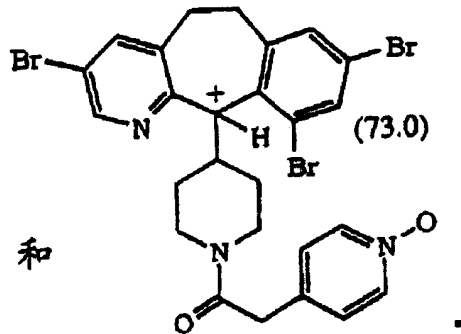
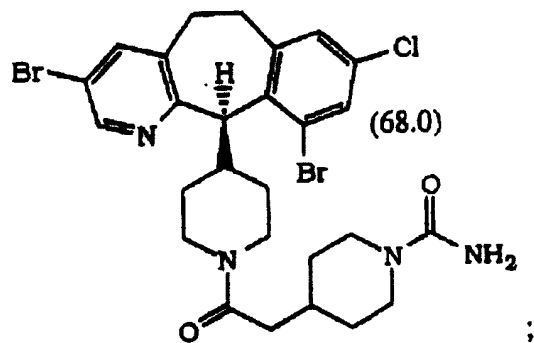
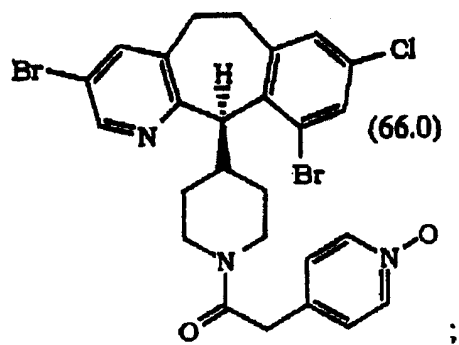
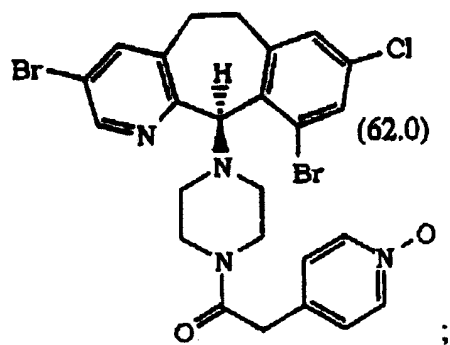
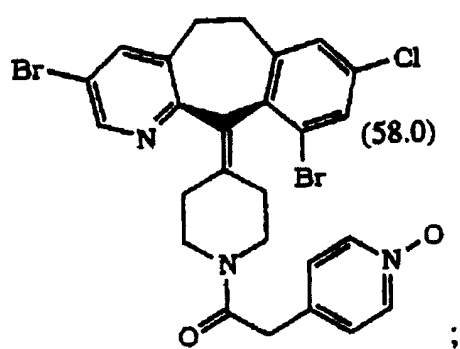
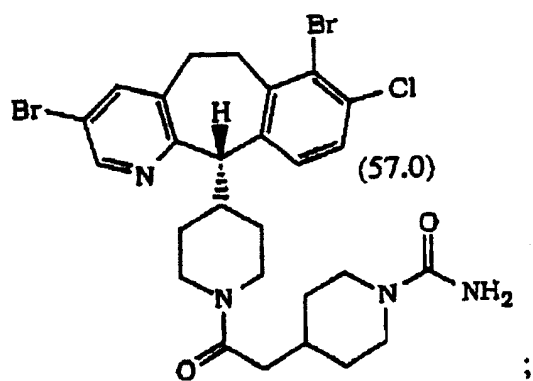
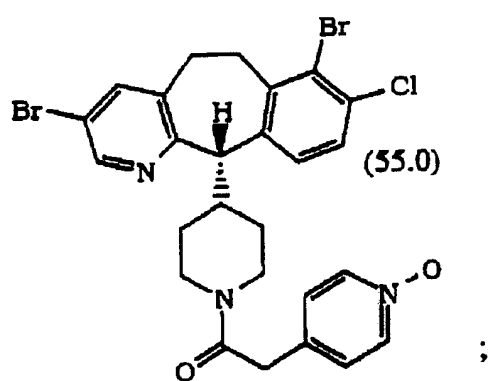
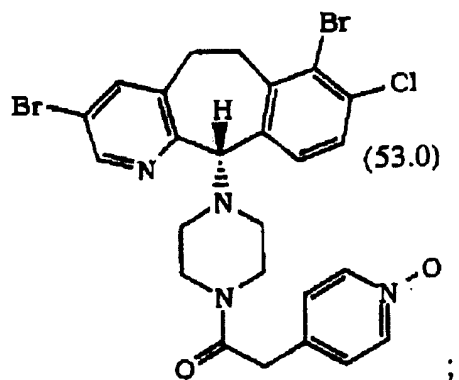
;



;

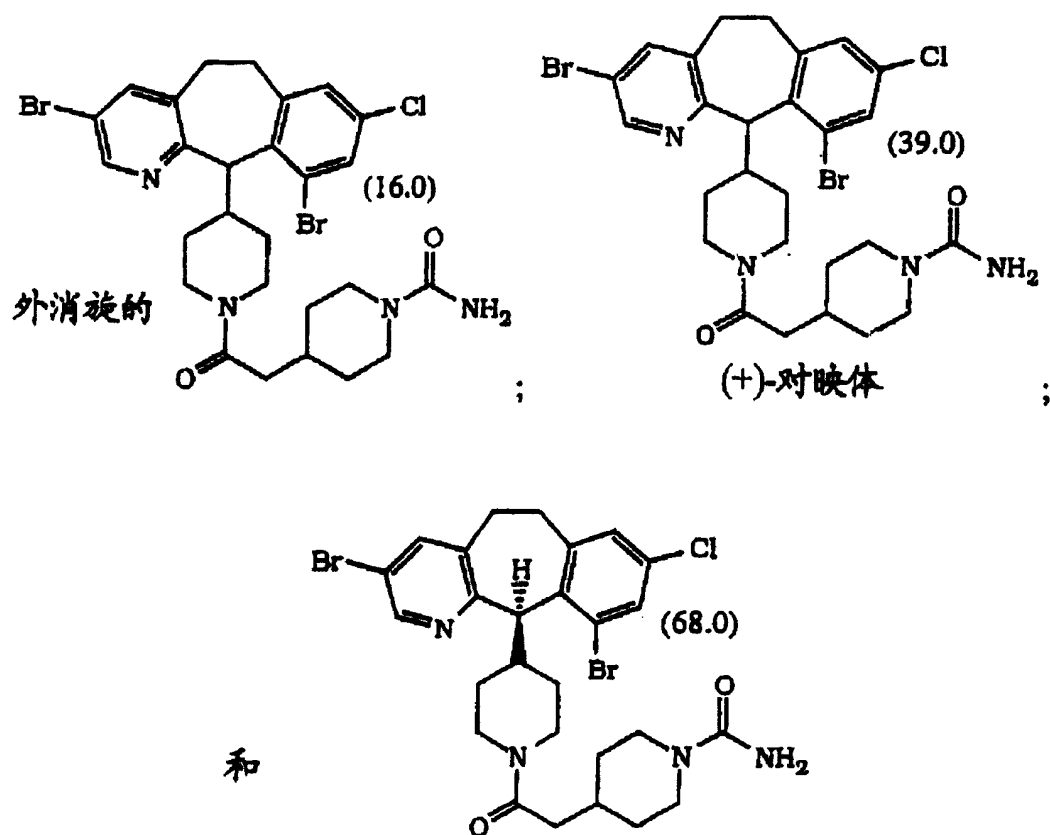


;

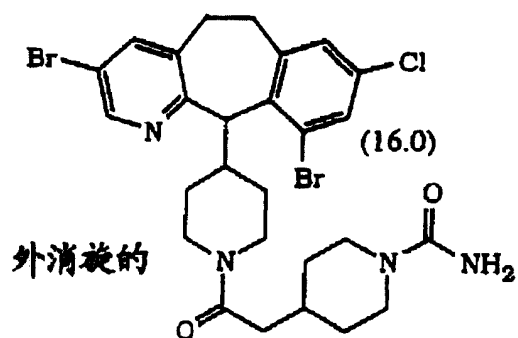


和

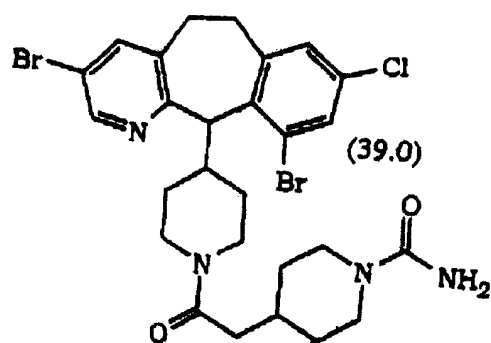
2. 权利要求1的化合物选自以下:



3. 权利要求1的化合物具有下式:

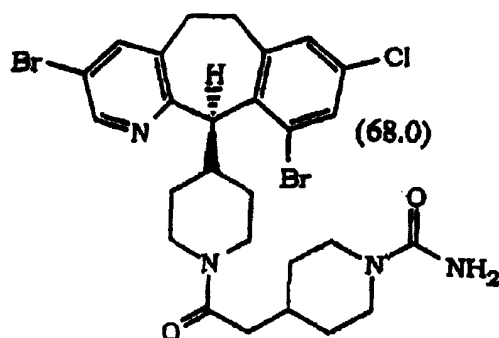


4. 权利要求1的化合物具有下式:



(+) - 对映体

5. 权利要求 1 的化合物具有下式:



6. 一种药物组合物, 含有有效量的权利要求 1 到 5 的任一化合物和可药用的载体。

7. 权利要求 1 到 5 的任一化合物, 用于制造抑制法呢基蛋白转移酶的药物的用途。

8. 权利要求 1 到 5 的任一化合物用于制造治疗胰腺癌、肺癌、髓样白血病、甲状腺滤泡癌、脊髓发育不良综合征、表皮癌、膀胱癌、结肠癌、乳腺癌或前列腺癌的药物用途。

9. 权利要求 1 到 5 的任一化合物用于制造抑制细胞异常生长的药物的用途。

10. 权利要求 1 到 5 的任一化合物用于制造抑制细胞异常生长的药物的用途, 其中被抑制的细胞是一种表达活化的 ras 致癌基团的肿瘤细胞。

11. 权利要求 1 到 5 的任一化合物用于制造抑制细胞异常生长的药物

的用途，其中被抑制的是肿瘤细胞，而其中是 Ras 蛋白而不是 Ras 基因作为基因中致癌基因突变的结果被活化。

12. 权利要求 6 的组合物用于制造抑制法呢基蛋白转移酶的药物的用途。

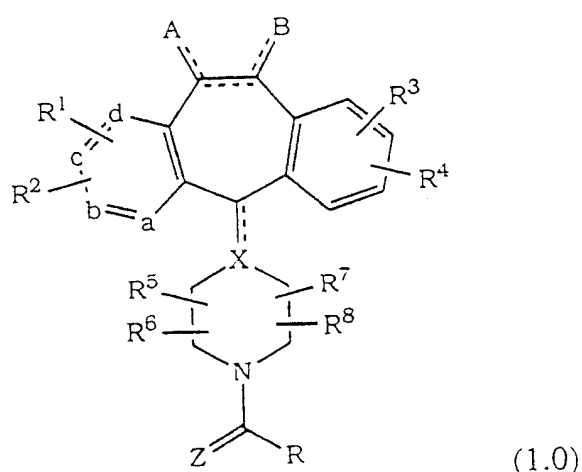
13. 权利要求 6 的组合物用于制造治疗胰腺癌、肺癌、髓样白血病、甲状腺滤泡癌、脊髓发育不良综合征、表皮癌、膀胱癌、结肠癌、乳腺癌或前列腺癌的药物的用途。

三环酰胺类用于抑制 G - 蛋白功能及治疗增生疾病

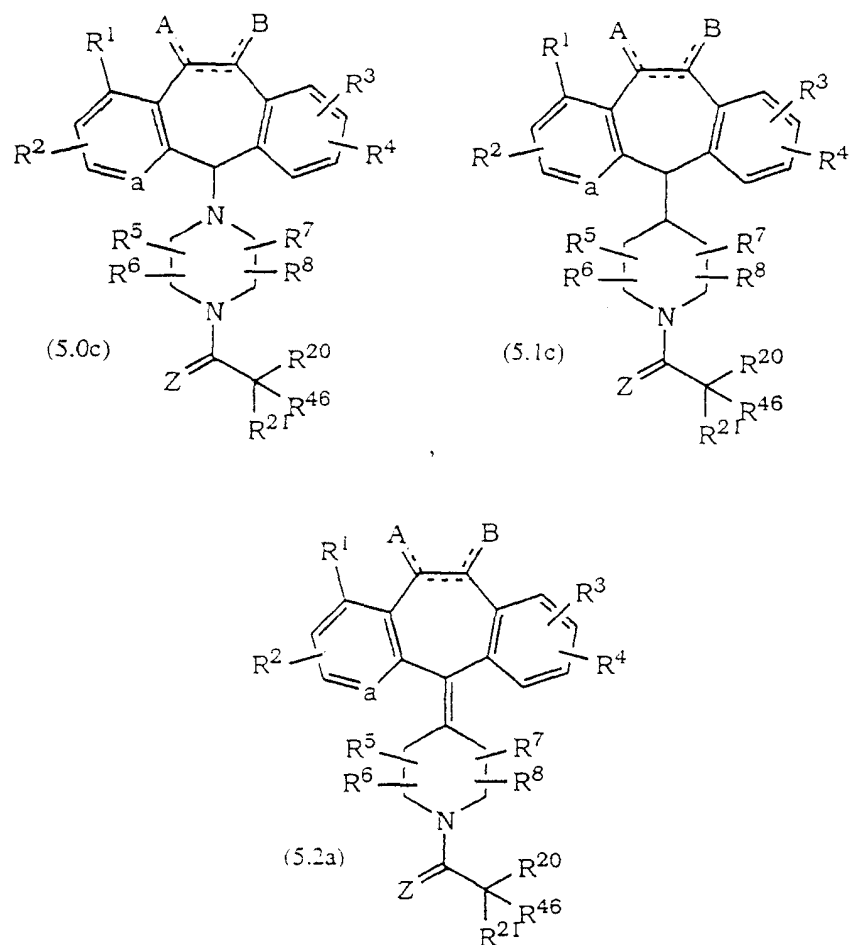
背景

Ras 致癌基因的生物学意义、及 Ras 以及称之为法呢基蛋白转移酶的酶在正常细胞转化成癌细胞过程中的作用，在 PCT 国际公开号 Nos. WO95 / 00497 和 WO95 / 10516 上作了描述。这些专利中的每个也描述了一类独特的化合物，它们抑制法呢基蛋白转移酶的活性，从而抑制 Ras 蛋白的法呢基化。

PCT 国际公开号 No. WO95/10516 涉及通式 (1.0) 的三环酰胺和脲类化合物，及它们在抑制 Ras 功能和细胞异常生长方法中的应用。也描述了通式 (1.0) 的一些亚类化合物，

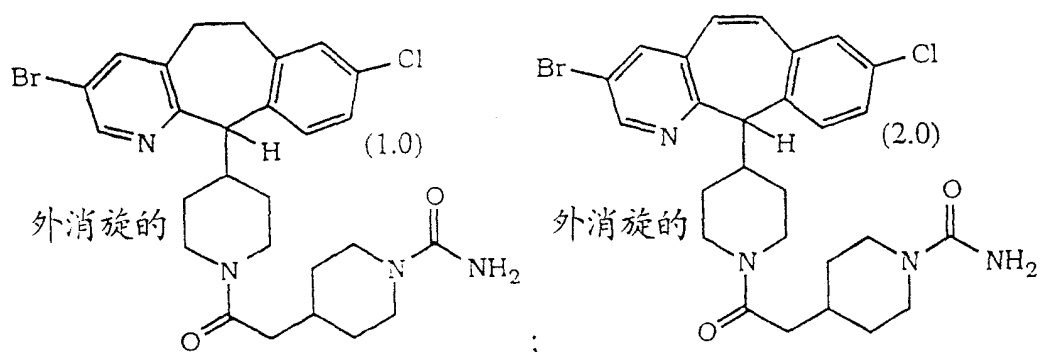


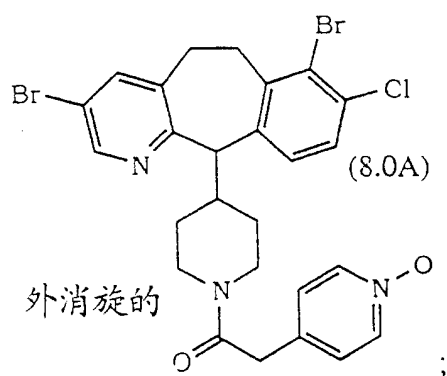
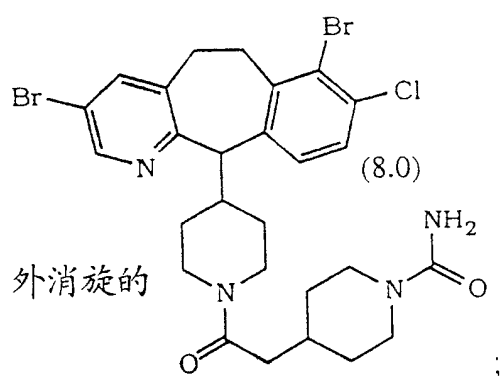
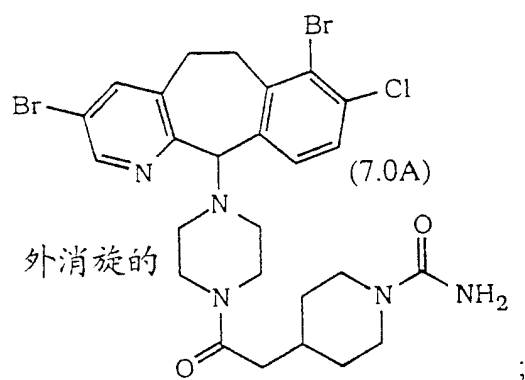
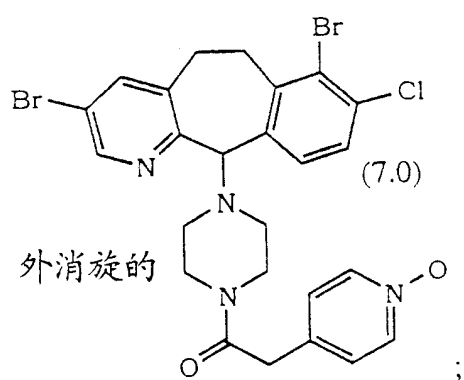
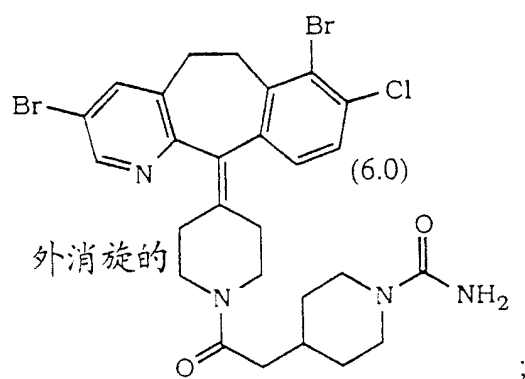
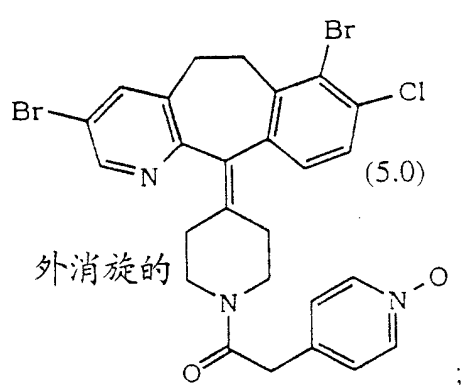
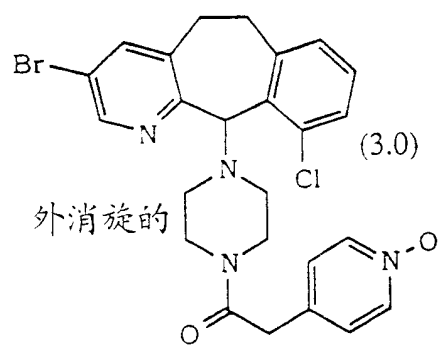
它们包括式 (5.0c)、(5.1c)和 (5.2a)以及化合物 (5.0c)和 (5.1c)的 11 - R - 异构体和 11 - S - 异构体。本发明也描述了该通式各亚类中的一些具体化合物，以及这些化合物的生物活性。

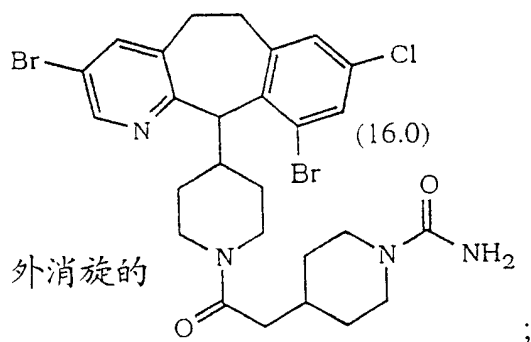
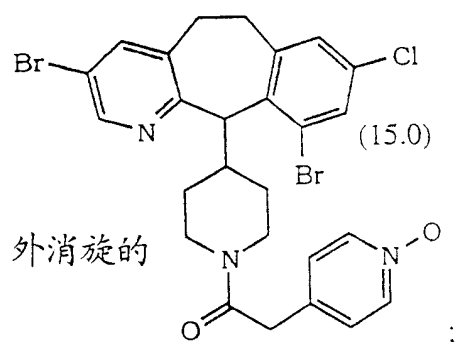
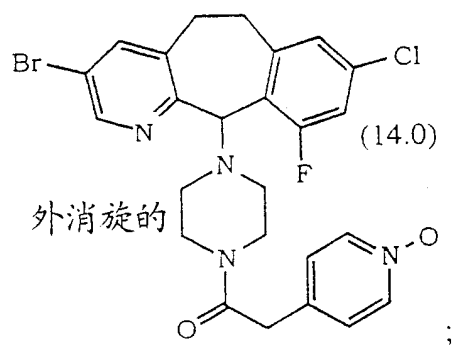
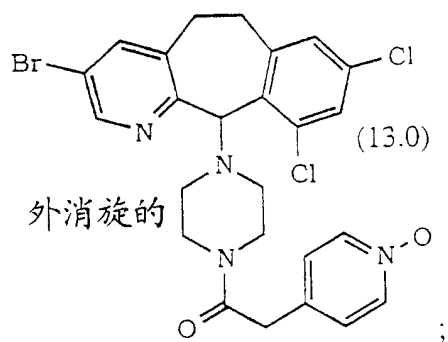
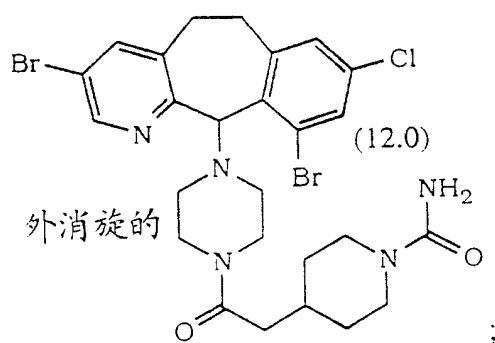
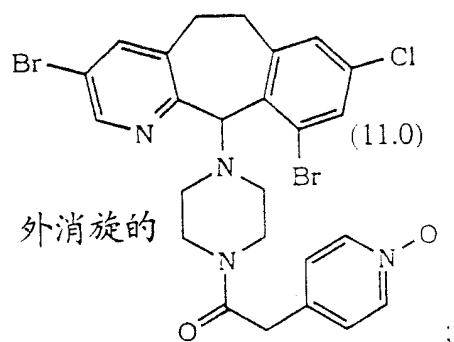
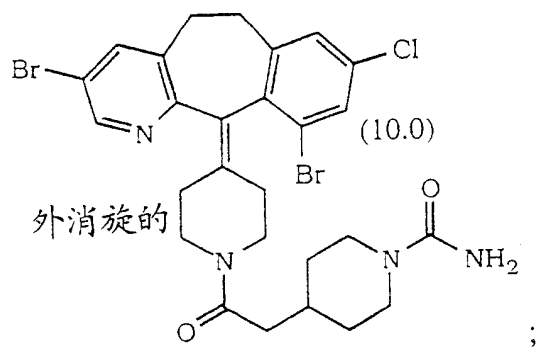
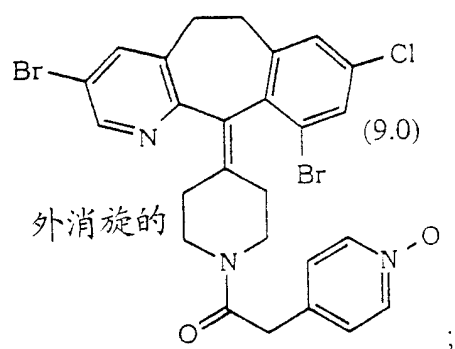


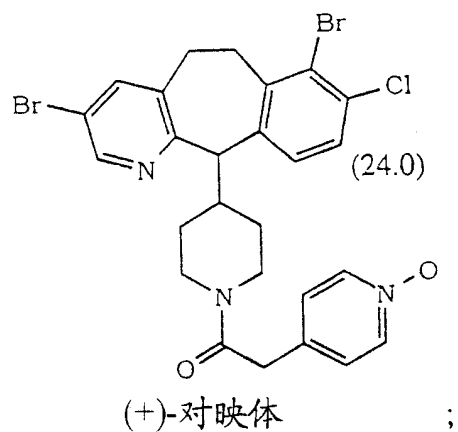
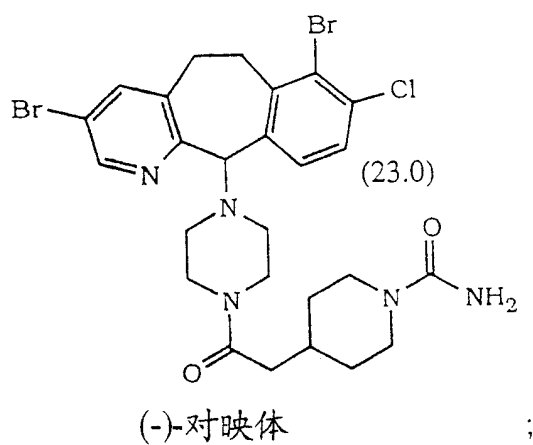
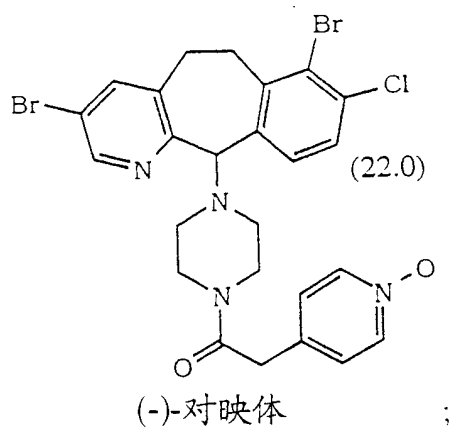
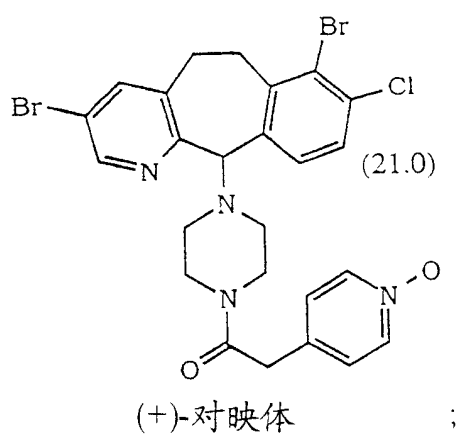
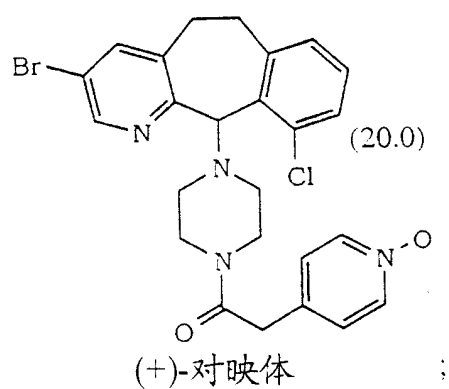
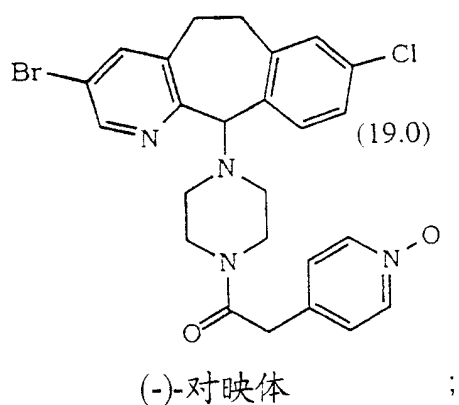
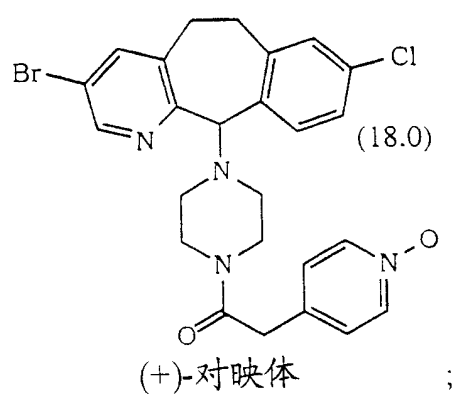
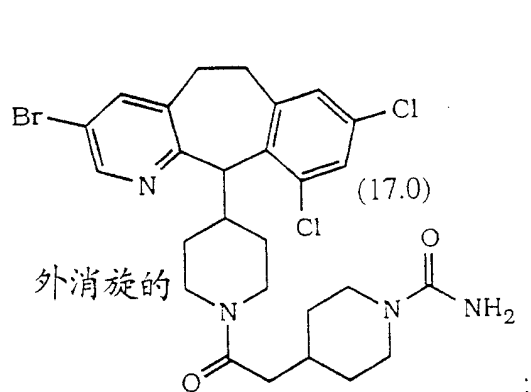
发明摘要

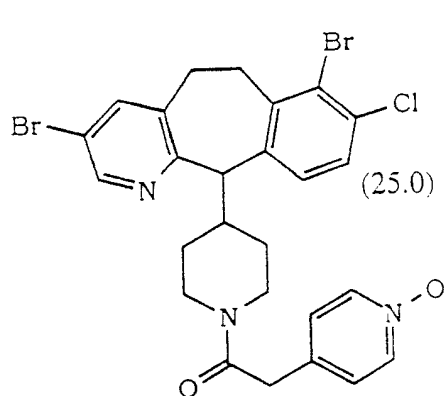
本发明给出了选自下组化合物中的新颖三环酰胺化合物，该组化合物包括：





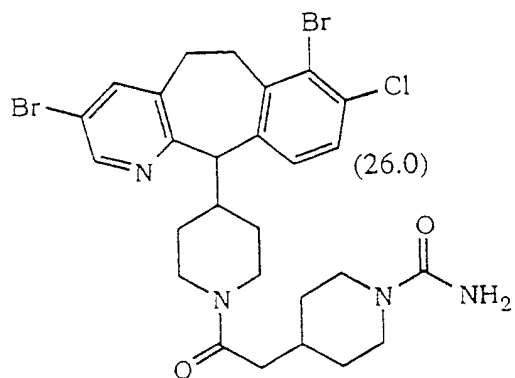






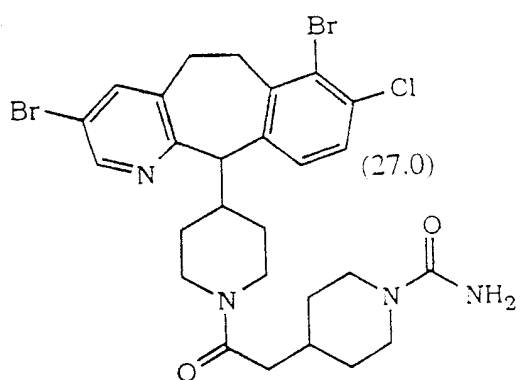
(-)-对映体

;



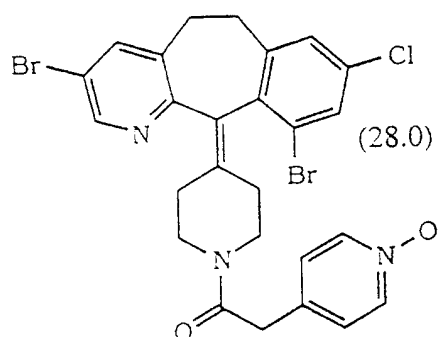
(+) -对映体

;



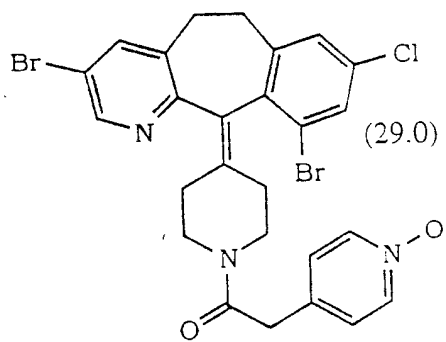
(-)-对映体

;



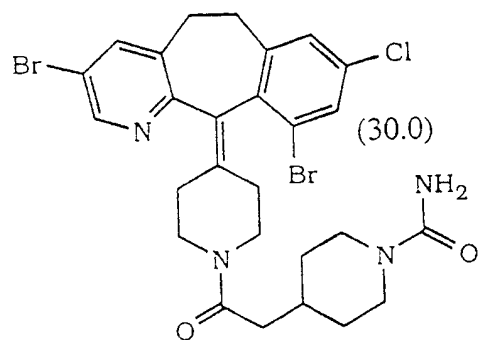
(-)-对映体

;



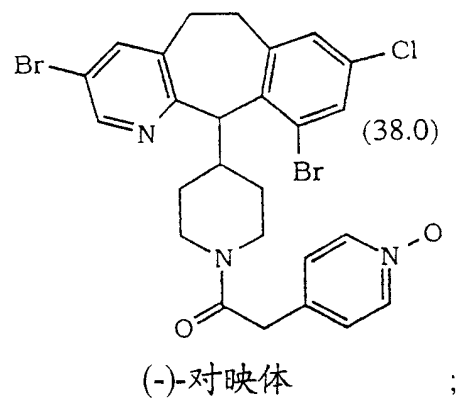
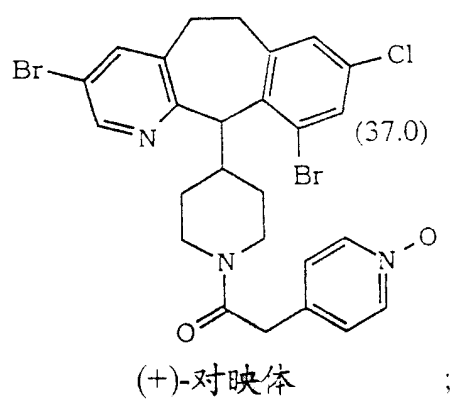
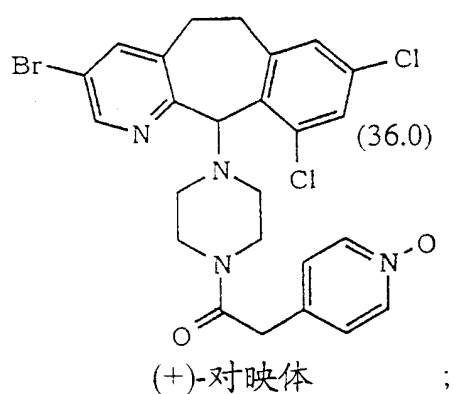
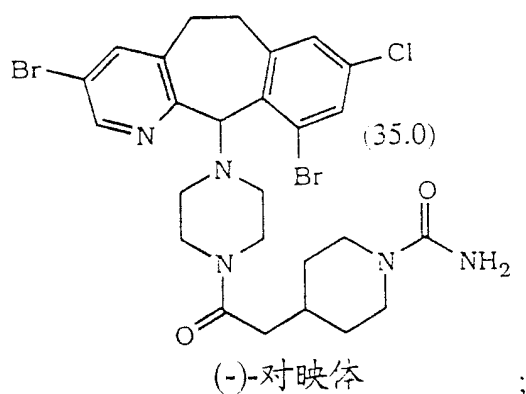
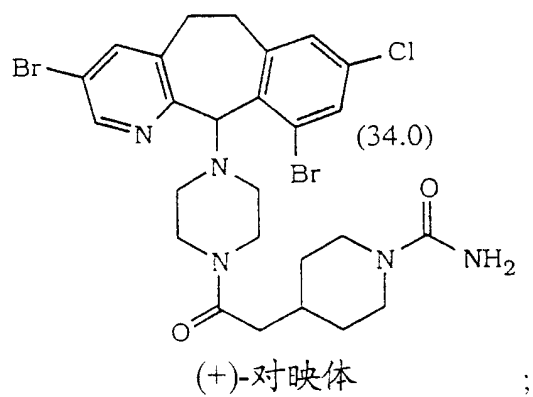
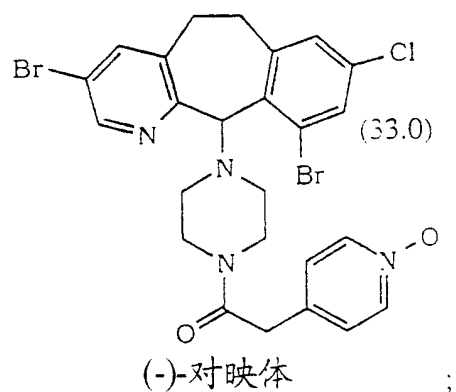
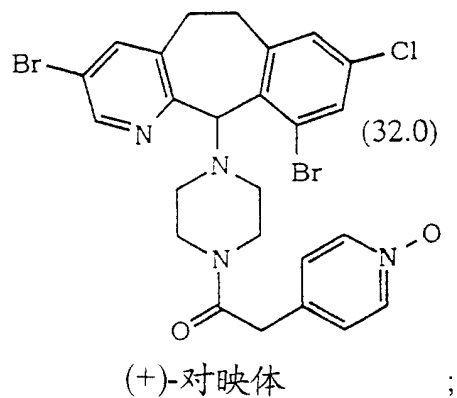
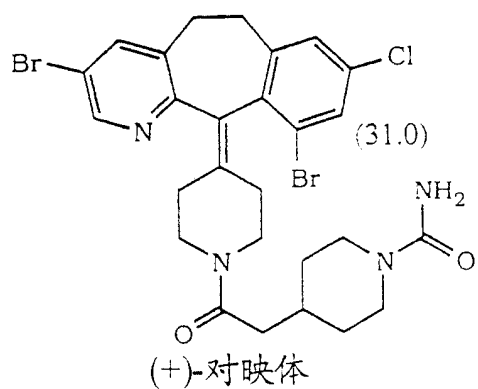
(+) -对映体

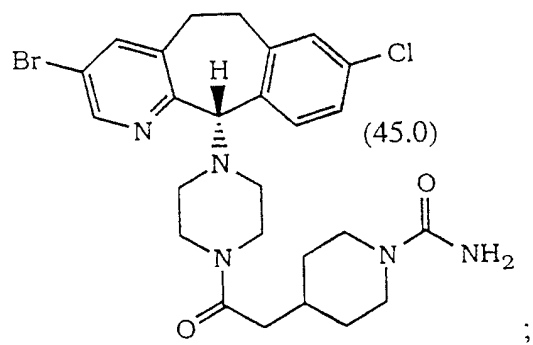
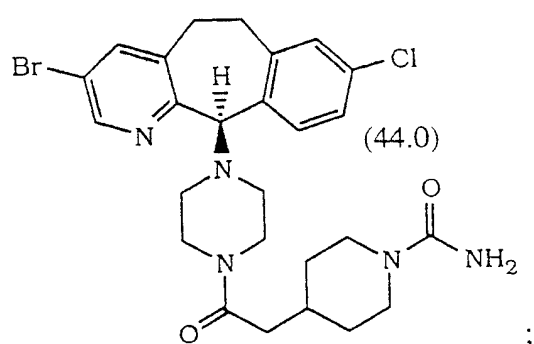
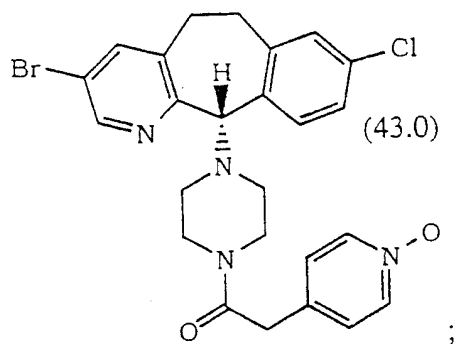
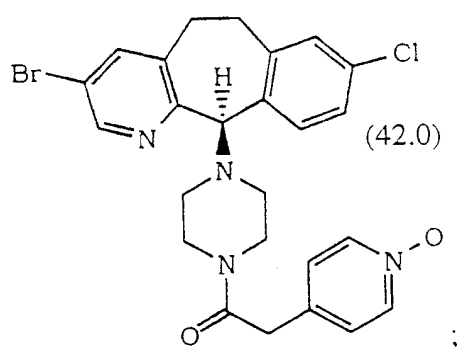
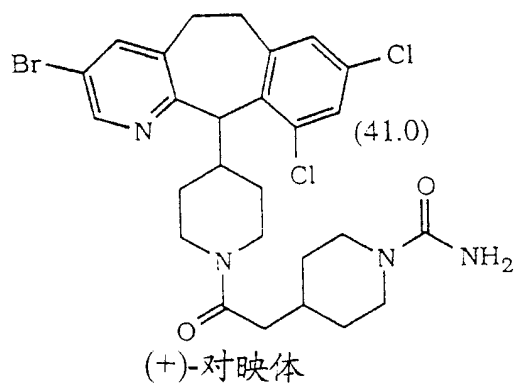
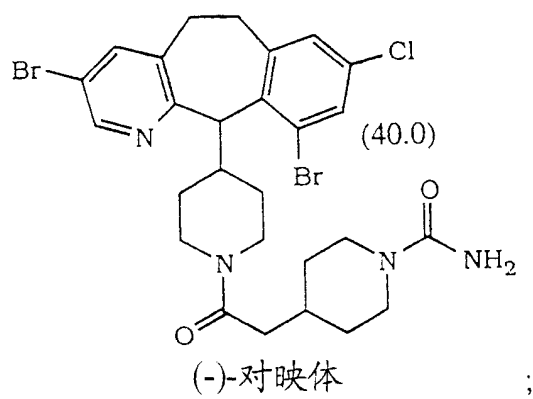
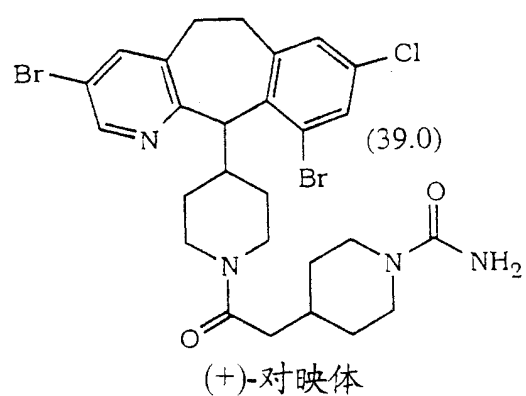
;

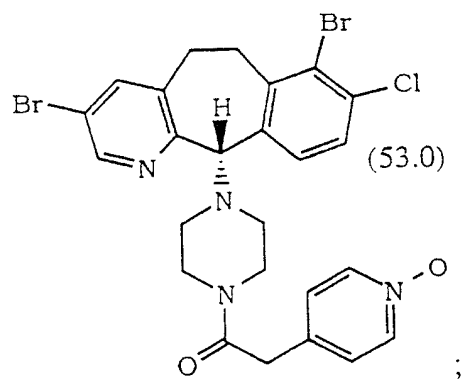
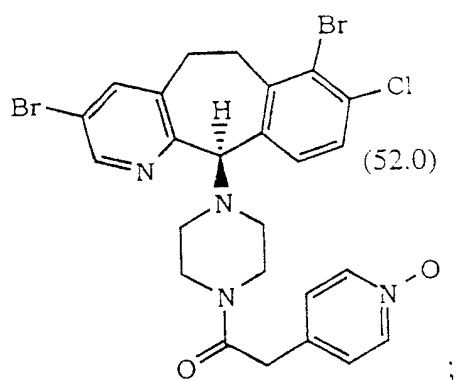
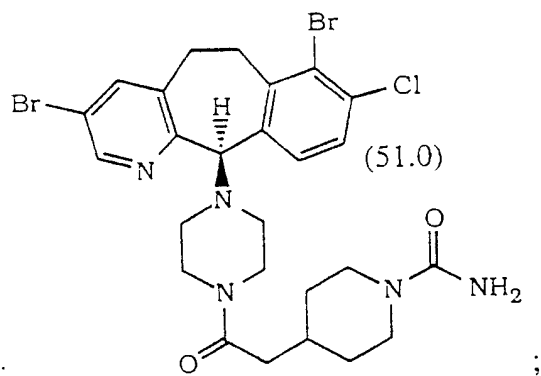
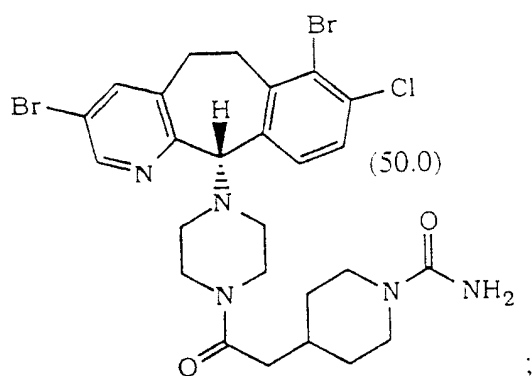
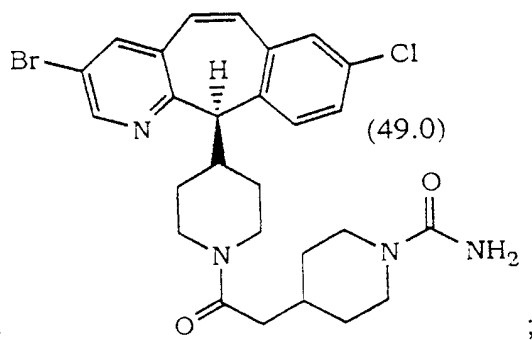
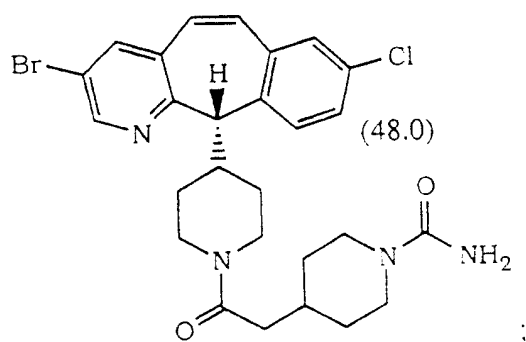
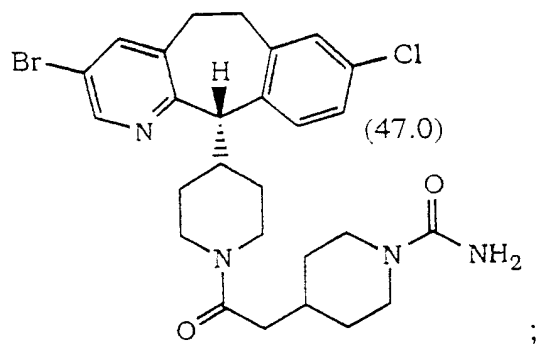
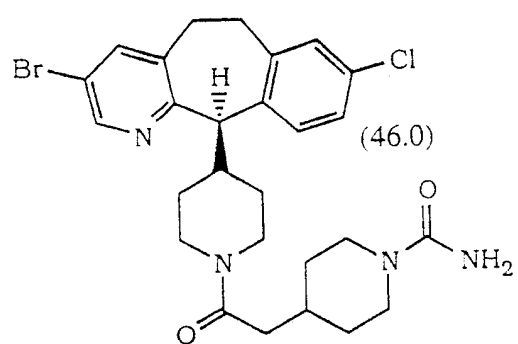


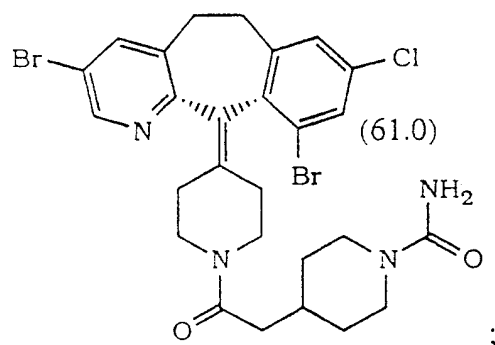
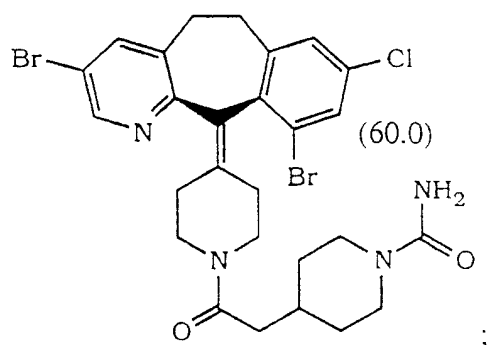
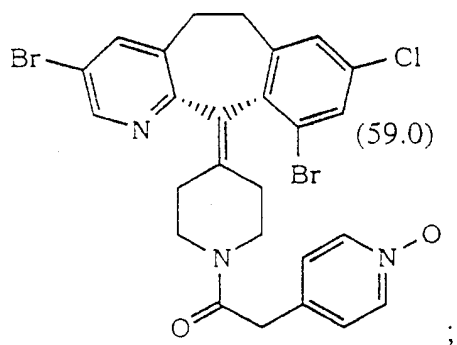
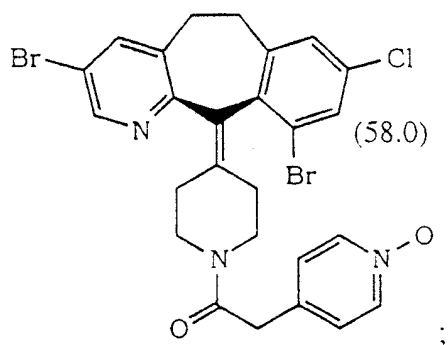
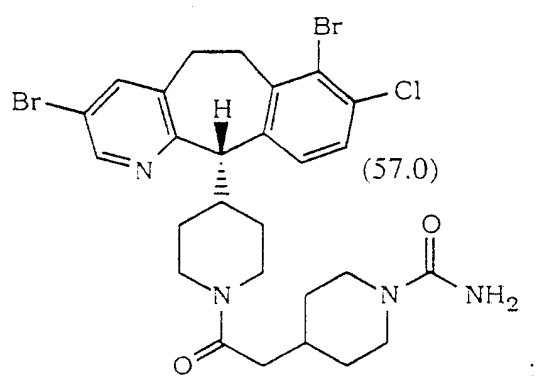
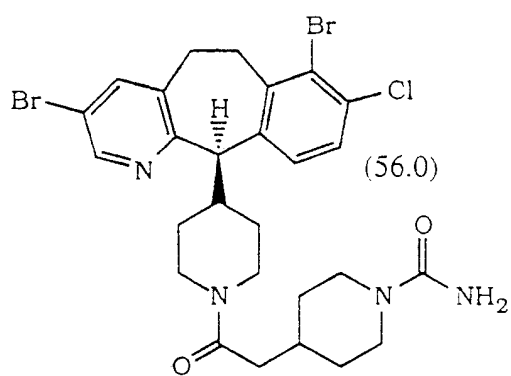
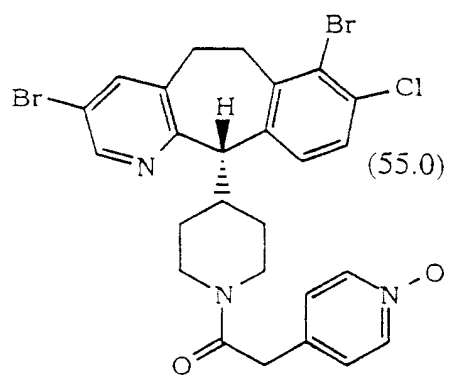
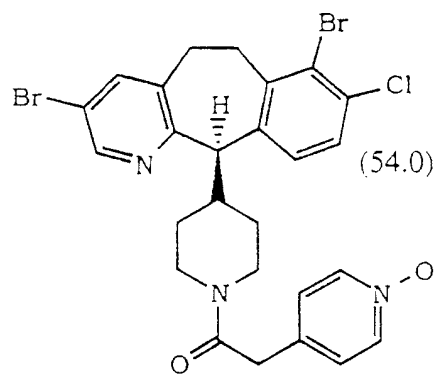
(-)-对映体

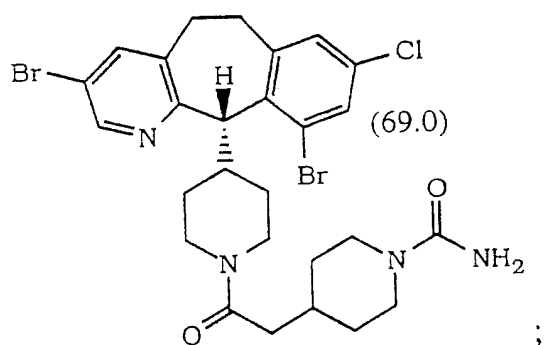
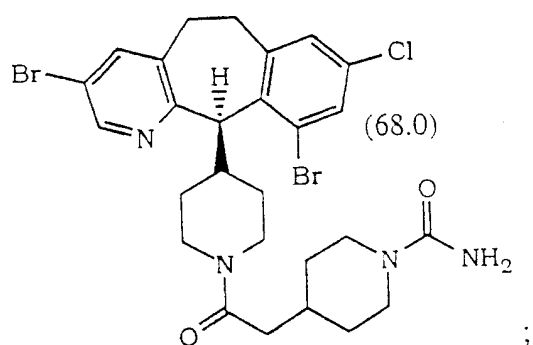
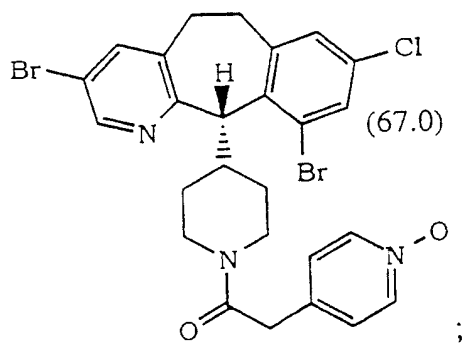
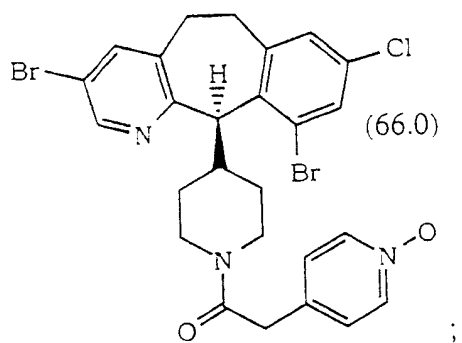
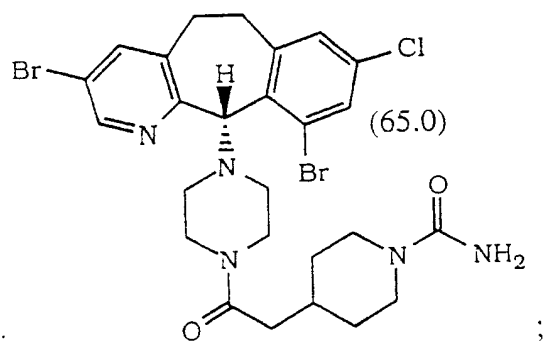
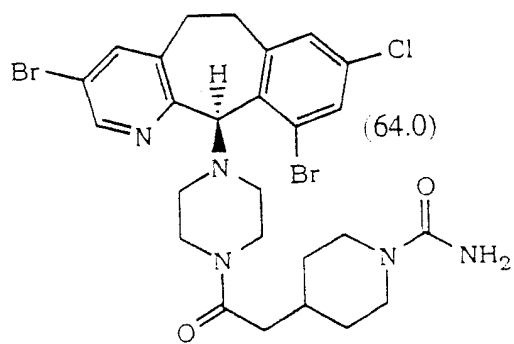
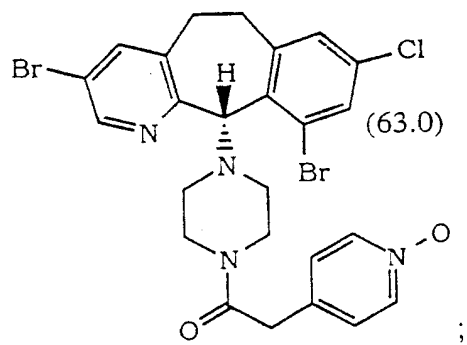
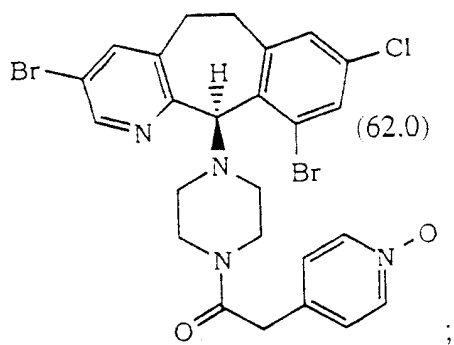
;

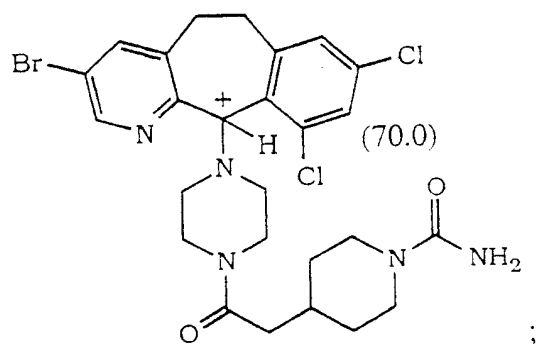




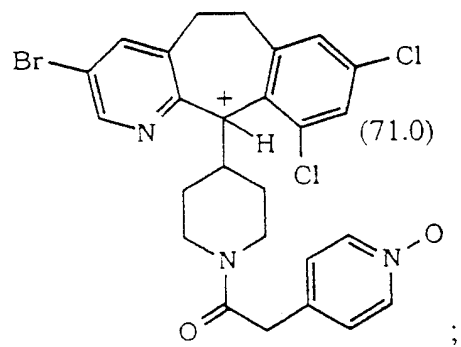




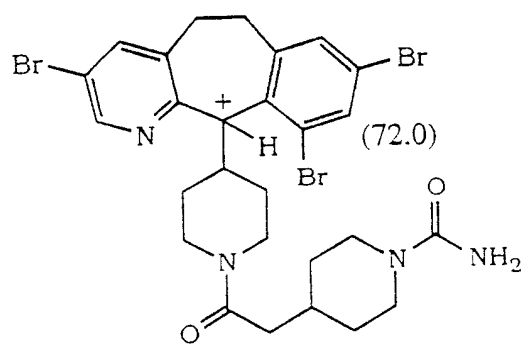




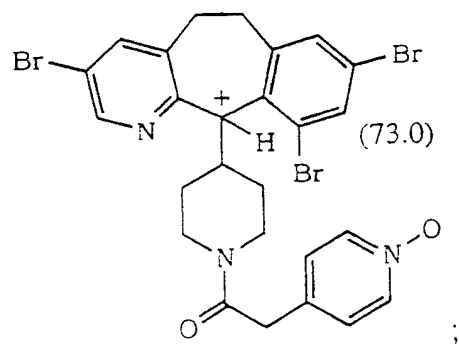
;



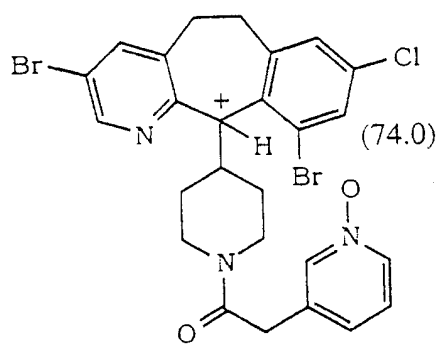
;



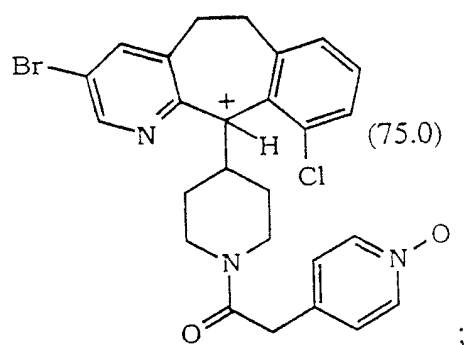
;



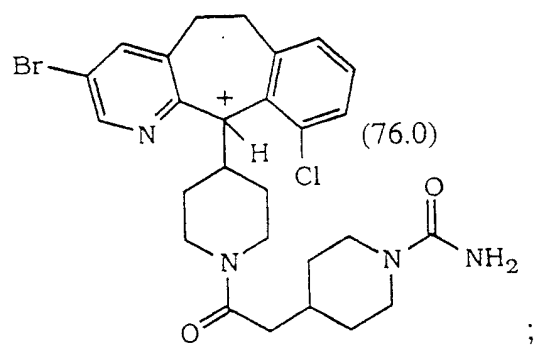
;



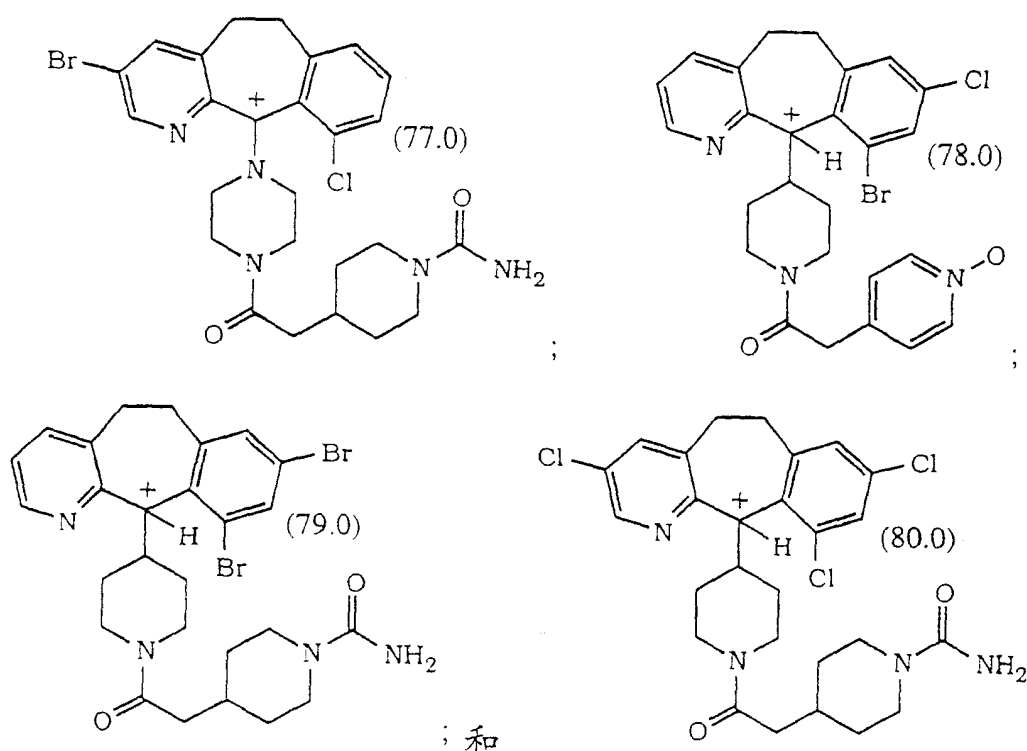
;



;



;



或其可供药用的盐。

于 25 °C 在甲醇或乙醇中测定化合物的旋光度 ((+)- 或 (-)-)。

本发明包括以上化合物的无定形态或结晶态。

因此，本发明的化合物包括选自下组化合物：化合物 1.0， 2.0， 3.0， 5.0， 6.0， 7.0， 7.0A， 8.0， 8.0A， 9.0， 10.0， 11.0， 12.0， 13.0， 14.0， 15.0， 16.0 和 17.0， 或其可药用的盐，其中所说的化合物如上所定义。

本发明的化合物也包括选自下组的化合物：化合物 18.0， 19.0， 20.0， 21.0， 22.0， 23.0， 24.0， 25.0， 26.0， 27.0， 28.0， 29.0， 30.0， 31.0， 32.0， 33.0， 34.0， 35.0， 36.0， 37.0， 38.0， 39.0， 40.0 和 41.0， 或其可药用的盐，其中所说的化合物如上所定义。

本发明的化合物也包括选自下组的化合物 “(+) - 对映体化合物 70.0， 71.0， 72.0， 73.0， 74.0， 75.0， 76.0， 77.0， 78.0， 79.0 和 80.0， 或其可药用的盐，其中所说的化合物如上所定义。

本发明的化合物还包括选自下组的化合物：化合物 42.0， 43.0， 44.0， 45.0， 46.0， 47.0， 48.0， 49.0， 50.0， 51.0， 52.0， 53.0，

54.0, 55.0, 56.0, 57.0, 58.0, 59.0, 60.0, 61.0, 62.0, 63.0, 64.0, 65.0, 66.0, 67.0, 68.0 和 69.0, 或其可药用的盐, 其中所说的化合物如上所定义。

优选化合物包括有(-) - 旋光度的 3, 7, 8 - 三卤代化合物。例如, 化合物 22.0, 23.0, 25.0 和 27.0。

优选化合物也包括有(+) - 旋光度的 3, 8, 10 - 三卤代化合物。例如, 化合物 29.0, 31.0, 32.0, 34.0, 36.0, 37.0, 39.0 和 41.0。

优选化合物也包括有(+) - 旋光度的 3, 10 - 二卤代化合物。例如, 化合物 20.0。

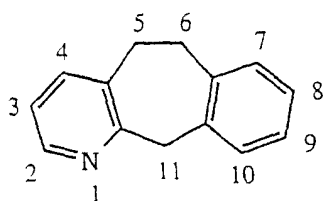
优选化合物也包括在 C - 11 - 位上有 S - 立体化学的 3, 7 - 二溴 - 8 - 氯化物。例如, 化合物 50.0, 53.0, 55.0 和 57.0。

优选的化合物也包括在 C - 11 - 位上有 R - 立体化学的 3, 10 - 二溴 - 8 - 氯化物。例如, 化合物 62.0, 64.0, 66.0 和 68.0。

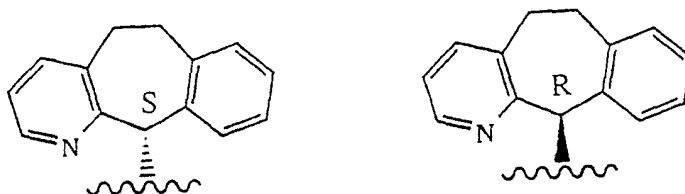
优选的化合物也包括化合物 16.0, 17.0, 39.0, 40.0, 41.0, 68.0 和 69.0。

更优选的化合物是化合物 16.0, 39.0, 40.0, 68.0 和 69.0。最优选的化合物是化合物 16.0, 39.0 和 68.0。甚至更优选的化合物是化合物 39.0 和 68.0。

本领域的技术人员明白三环体系如下编排位号:



本领域的技术人员也知道在 C - 11-位的 S - 和 R 立体化学是:



本发明的三环化合物对法呢基蛋白转移酶的抑制作用以前未曾有报道。因此，本发明提供了用本发明的三环化合物抑制法呢基蛋白转移酶的方法：它们，（i）在体外，有效地抑制法呢基蛋白转移酶，但不抑制牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 I；（ii）阻断由作为法呢基受体的转化 Ras 形式诱导的表型变化，但该表型变化不是由基因工程的牻牛儿基牻牛儿基受体的转化 Ras 形式诱导；（iii）阻断 Ras 的胞内过程，该 Ras 是一种法呢基受体，但不是 Ras 基因工程改造的牻牛儿基牻牛儿基受体；及（iv）阻断由转化 Ras 诱导的在培养基中异常的细胞生长。本发明的化合物已表明在动物模型中具有抗肿瘤活性。

本发明提供了一种抑制细胞异常生长的方法，包括转化了的细胞，该方法是通过给以有效量的本发明的化合物。细胞的异常生长指的是不依赖于正常调节机制的细胞生长（例如，丧失接触抑制）。这包括如下的异常生长：（1）肿瘤细胞（肿瘤）表达的一种激活的 Ras 致癌基因；（2）肿瘤细胞，其中 Ras 蛋白作为在另一种基因中的致癌基因突变的结果而被激活；和（3）其他增生疾病的良性和恶性的细胞，其中发生了异常的 Ras 激活。

本发明也提供了一种抑制肿瘤生长的方法，该方法是通过给需要这种治疗的哺乳动物（例如，人）以有效量的这里所描述的三环化合物。特别是，本发明通过给以有效量的上述化合物，提供了一种抑制表达一种激活了的 Ras 致癌基因的肿瘤生长的方法。这些可被抑制的肿瘤包括，但不局限于，肺癌（肺腺癌），胰腺肿瘤（例如，胰腺癌，如外分泌的胰腺癌），结肠癌（例如，直肠癌，如结肠腺癌和结肠腺瘤），髓样白血病〔例如，急性髓样白血病（AML）〕，甲状腺滤泡癌，骨髓发育不良综合征（MDS），膀胱癌，表皮癌，乳腺癌和前列腺癌。

据信，本发明也提供了一种抑制良性和恶性增生疾病的方法，其中 Ras 蛋白作为其他基因中的致癌基因突变的结果被异常地激活了，即，Ras 基因本身不会被突变激活成一种致癌基因的形式，而这是通过给需要该种治疗的哺乳动物（例如人）以有效量的这里所述的三环化合物来实现所说的抑制作用。例如，良性增生疾病多发性神经纤维瘤，或肿瘤，其中 Ras 由于酪氨酸激酶致癌基因（例如，neu, src, abl, lck 和 fyn）突变或过度表达而被激活。

本发明的化合物抑制法呢基蛋白转移酶和致癌基因蛋白 Ras 的法呢

基化作用。本发明还进一步提供了一种抑制哺乳动物，特别是人的 Ras 法呢基蛋白转移酶的方法，该方法通过给以上述有效量的三环化合物而实现抑制作用。将本发明的化合物给药于病人，来抑制法呢基蛋白转移酶，可用于治疗上述肿瘤。

用于本发明方法的三环化合物可抑制细胞的异常生长。由于不希望被理论所束缚，据信这些化合物可以通过抑制 G - 蛋白功能而发挥作用，例如抑制 ras p21，通过阻断 G - 蛋白的异戊二烯化，这样使其可用于治疗增生疾病，例如肿瘤生长和癌。由于不希望被理论所束缚，据信这些化合物抑制 ras 法呢基蛋白转移酶，因此对 ras 转化细胞显示抗增生活性。

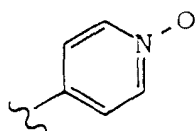
发明详述

这里所使用的下列术语定义如下，除非另有注明。

M^+ 代表质谱图中分子的分子离子峰；

MH^+ 代表质谱图中分子的分子离子加上氢；

吡啶 - N - 氧化物在这里代表基因



下列溶剂和试剂在文中用缩写表示：四氢呋喃（THF）；乙醇（EtOH）；甲醇（MeOH）；乙酸（HOAc 或 AcOH）；乙酸乙酯（EtOAc）；N,N - 二甲基甲酰胺（DMF）；三氟乙酸（TFA）；三氟乙酸酐（TFAA）；1 - 羟基苯并三唑（HOBT）；间氯过氧苯甲酸（MCPBA）；三乙胺（Et₃N）；乙醚（Et₂O）；氯甲酸乙酯（ClCO₂Et）；1 - （3 - 二甲氨基丙基） - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐（DEC）；二异丁基氢化铝（DIBAL）；异丙醇（i-PrOH）；二甲亚砜（DMSO）。

本发明的一些化合物可以以不同的异构体形式存在（例如，对映体或非对映体），包括阻转异构体（即：其中七员环是在固定构象中存在的化合物，由于 10 - 溴取代基的存在，致使 11 - 碳原子位于稠合的苯环的平面上或平面下）。本发明期望所有的异构体，或是纯的形式或是混合物，包括外消旋混合物，烯醇式也包括在内。

一些碱性三环化合物也形成可药用的盐，例如，酸加成盐。譬如，吡啶并-氮原子可以和强酸形成盐。适合形成盐的酸的例子有：盐酸，硫酸，磷酸，乙酸，柠檬酸，草酸，丙二酸，水杨酸，苹果酸，富马酸，肉桂酸，抗坏血酸，马来酸，甲磺酸及其他本领域常见的无机酸和羧酸。盐的制备方法是，用常规的方法使游离碱和足够量的所要的酸接触以生成盐。游离的碱形式可通过合适的稀碱水溶液处理盐而再生，这些碱例如，为稀 NaOH 水溶液，碳酸钾，氨和碳酸氢钠水溶液。游离碱形式不同于它们各自的盐形式在于一些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度，但是从发明的目的来说，酸和碱的盐和各自的游离碱形式是等价的。

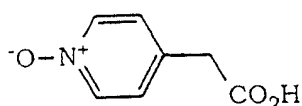
所有的盐在发明范围内为可药用的盐，而且，从发明的目的来说，全都被认为与相应的化合物的游离碱形式是等价的。

本发明的化合物可通过下述方法制备。

实施例 10 的化合物是以晶体状态得到的。本领域的技术人员知道，以无定形状态得到的化合物可以得到其晶体形式，方法是按照本领域中熟知的方法，以溶剂或混合溶剂中，如丙酮，乙醚，乙酸乙酯，乙醇，2-丙醇，叔丁醚，水，等等结晶该无定形的原料。

本领域的技术人员也知道化合物 7.0A 外消旋混合物可以按照下述方法制备。例如，制备实例 6 的中间体可以用来制备化合物 7.0A。

制备实例 1



步骤 A:



于 -20 °C 混合 10g (60.5mmol) 4-吡啶乙酸乙酯和 120ml 无水二氯甲烷，加入 10.45g (60.5mmol) MCPBA，于 -20 °C 搅拌 1 小时，然后于 25 °C 搅拌 67 小时。再加另外的 3.48g (20.2mmol) MCPBA，25 °C 搅拌 24 小时。用 CH₂Cl₂ 稀释，饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤，然后水

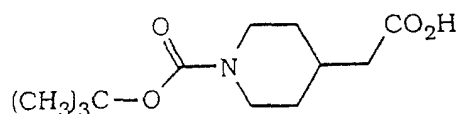
洗。MgSO₄干燥，真空浓缩得残余物，色谱分离〔硅胶，2% - 5.5% (10% NH₄OH 的 MeOH 溶液) / CH₂Cl₂〕得 8.12g 产物。质谱：MH⁺ = 182.15。

步骤 B:



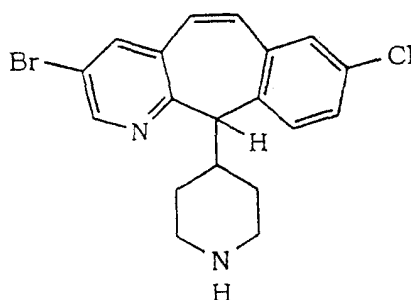
混合 3.5g (19.3mmol) 步骤 A 的产物。17.5ml EtOH 和 96.6ml 10% 的 NaOH 水溶液，并于 67 °C 加热 2 小时。加入 2N HCl 水溶液调节 pH = 2.37，真空浓缩得残余物。加 200ml 无水 EtOH，硅藻土过滤，用无水 EtOH (2 × 50ml) 洗涤滤饼。真空浓缩合并的滤液，得 2.43g 标题化合物。

制备实例 2

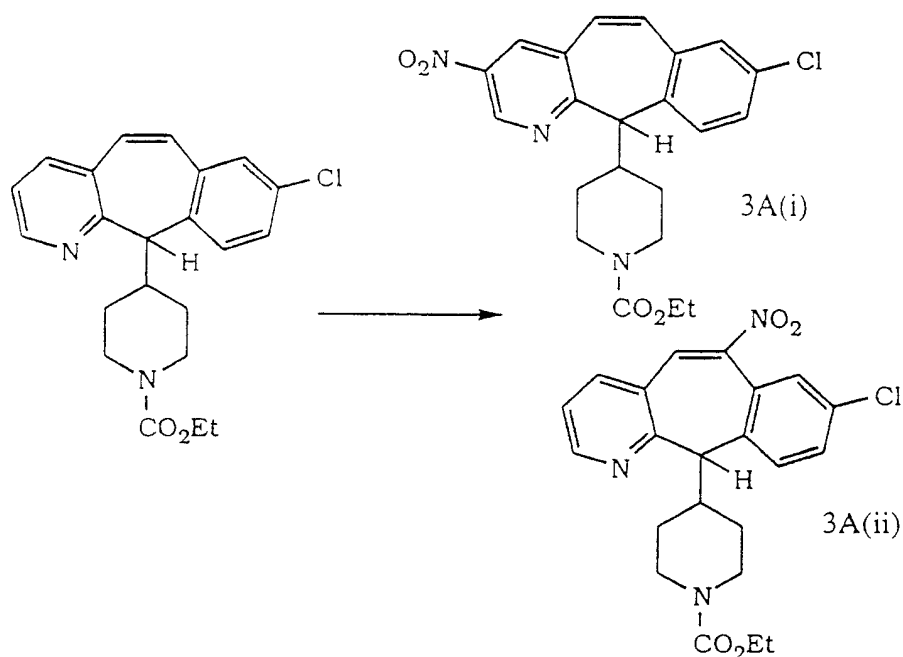


通过公开于 PCT 国际公开号 WO 95/10516 中的方法制备标题化合物。

制备实例 3



步骤 A:

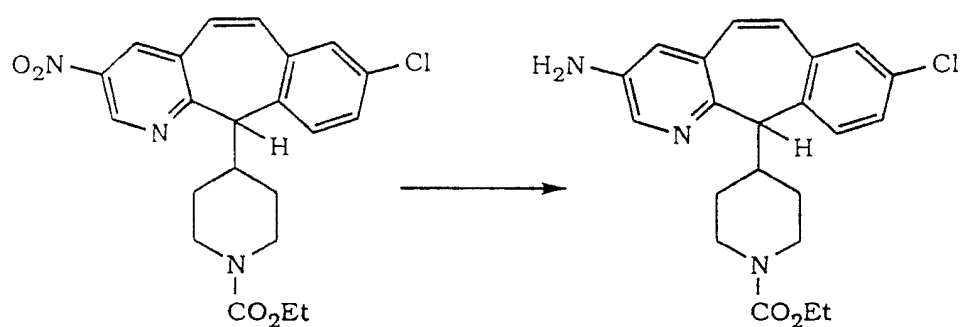


混合 14.95g (39mmol) 的 8 - 氯 - 11 - (1 - 乙氧基羰基 - 4 - 哌啶基) - 11H - 苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶和 150ml CH_2Cl_2 , 然后加入 13.07g (42.9mmol) 的 $(n\text{-Bu})_4\text{NNO}_3$, 并冷却混合物至 0°C 。于 1.5 小时内慢慢加入 (逐滴) 6.09ml (42.9mmol) 的 TFAA 在 20ml 二氯甲烷的溶液。于 0°C 保持混合物过夜, 然后依次用饱和 NaHCO_3 (水溶液), 水和饱和食盐水洗涤。 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩得残余物, 色谱分离 (硅胶, 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱) 分别得到 4.32g 3A(i) 和 1.90g 3A(ii) 两种产物。

化合物 3A(i) 的质谱: $\text{MH}^+ = 428.2$ 。

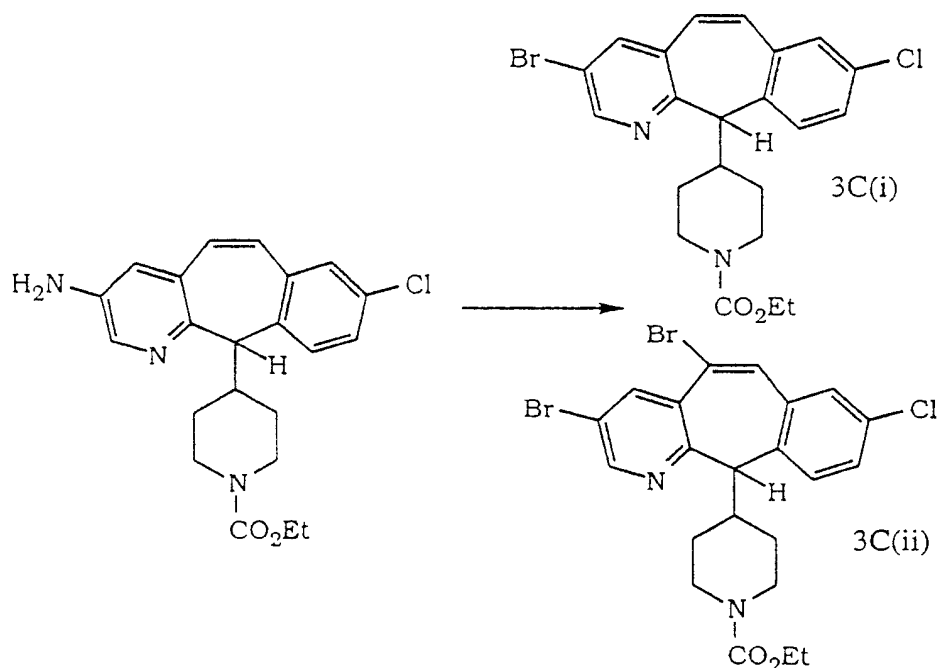
化合物 3A(ii) 的质谱: $\text{MH}^+ = 428.3$ 。

步骤 B:



混合 22.0g (51.4mmol) 步骤 A 的产物 3A(i), 150ml 85 % EtOH (水溶液), 25.85g (0.463mol) Fe 粉和 2.42g (21.8mmol) CaCl_2 并加热回流过夜。加入 12.4g (0.222mol) 的 Fe 粉和 1.2g (10.8mmol) CaI_2 , 加热回流 2 小时。再加入 12.4g (0.222mol) Fe 粉和 1.2g (10.8mmol) CaCl_2 , 再加热回流 2 小时。通过硅藻土过滤热溶液, 用 50ml 热 EtOH 洗涤硅藻土, 真空浓缩滤液得残余物, 加入 100ml 无水 EtOH, 浓缩得残余物, 色谱分离残余物 (硅胶, MeOH / CH_2Cl_2 梯度洗脱) 得 16.47g 产品化合物。 $\text{MH}^+ = 398$ 。

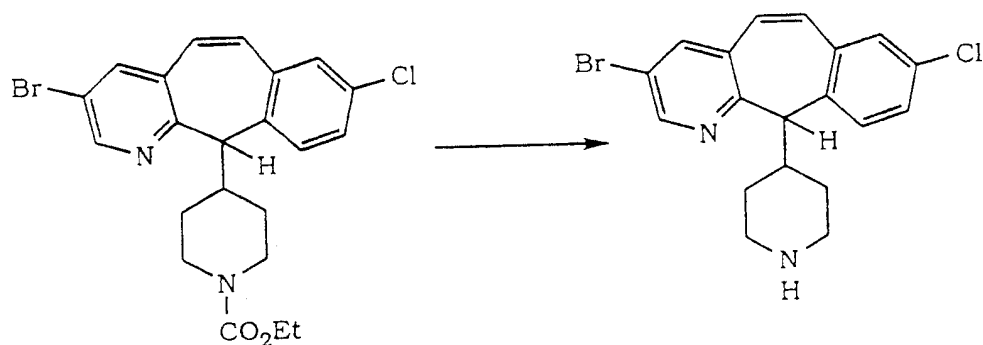
步骤 C :



混合 16.47g (41.4mmol) 步骤 B 的产物, 和 150ml 48 % NBr (水溶液) 并冷却至 $-3\text{ }^\circ\text{C}$ 。慢慢加入 (逐滴) 18ml 溴, 然后慢慢加入 (逐滴) 8.55g (0.124mol) NaNO_2 的 85ml 水溶液。于 $-3\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 45 分钟, 然后加入 50 % NaOH (水溶液) 调节 $\text{pH} = 10$ 。用 EtOAc 萃取, 用饱和食盐水洗涤萃取液并用 Na_2SO_4 干燥萃取液。浓缩得残余物并色谱分离 (硅胶, EtOAc / 己烷梯度洗脱), 分别得到 10.6g 3C(i) 和 3.28g 3C(ii) 两个产品化合物。

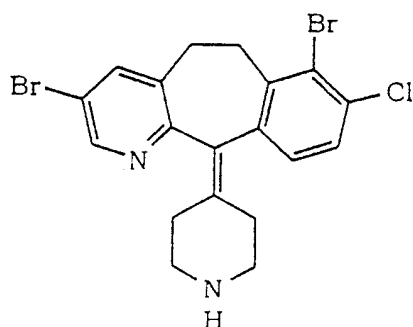
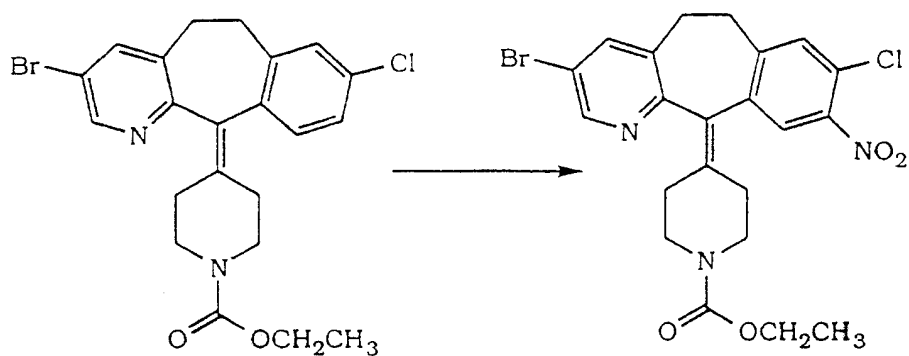
化合物 3C(i) 的质谱: $\text{MH}^+ = 461.2$ 。

化合物 3C(ii) 的质谱: $\text{MH}^+ = 539$ 。

步骤 D:

将步骤 C 的产物 3C(i) 溶于浓 HCl 并于约 100 °C 加热 16 小时水解, 冷却混合物, 用 1M NaOH (水溶液) 中和。用 CH₂Cl₂ 萃取, MgSO₄ 干燥萃取液, 过滤并真空浓缩, 得标题化合物。

质谱: MH⁺ = 466.9。

制备实例 4步骤 A:

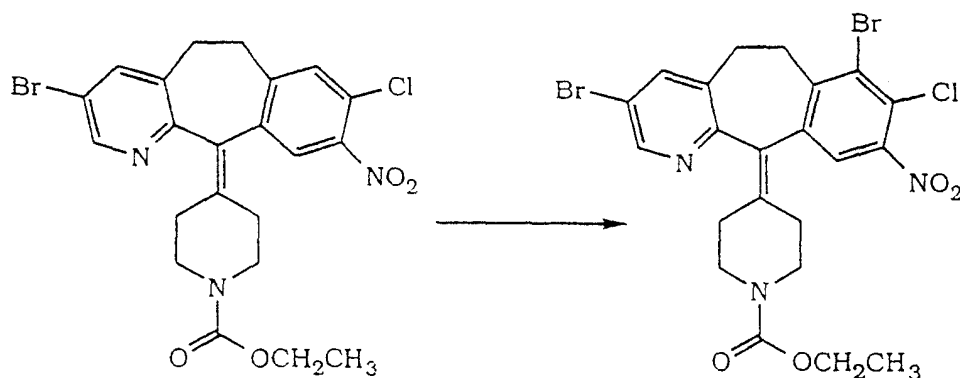
于 -5°C 混合 25.86g (55.9mmol) 4-(8-氯-3-溴-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-哌啶-1-羧酸乙酯和 250ml 浓 H_2SO_4 , 然后加入 4.8g (56.4mmol) NaNO_3 并搅拌 2 小时。将反应混合物倾入至 600g 冰中, 用浓 NH_4OH (水溶液)碱化。过滤混合物, 用 300ml 水洗, 然后用 500ml CH_2Cl_2 萃取。用 200ml 水洗涤萃取液, MgSO_4 干燥, 然后过滤并真空浓缩得到残余物。色谱分离残余物(硅胶, 10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)得 24.4g (86% 产率) 产物。

m. p. = $165 \sim 167^{\circ}\text{C}$, 质谱: $\text{MH}^+ = 506$ (Cl)。

元素分析: 计算值, C, 52.13; H, 4.17; N, 8.29。

实测值, C, 52.18; H, 4.51; N, 8.16。

步骤 B:

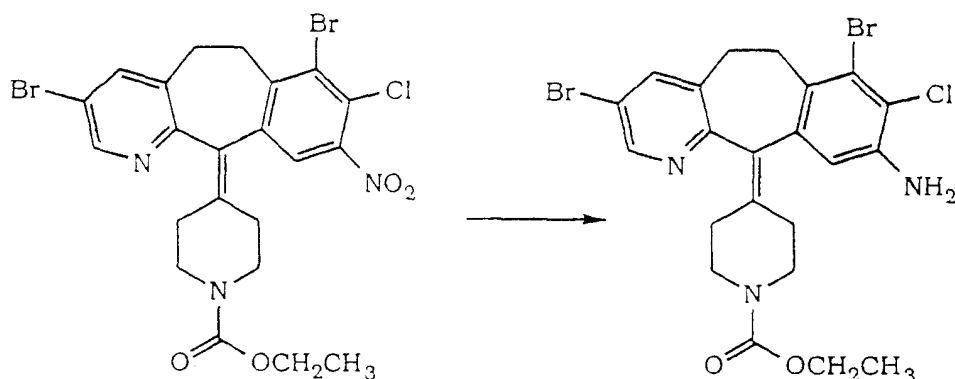


于 20°C 混合 20g (40.5mmol) 步骤 A 的产物和 200ml 浓 H_2SO_4 , 然后冷却至 0°C 。加入 7.12g (24.89mmol) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲至混合物中并于 20°C 搅拌 3 小时。冷却至 0°C , 加入另外 1.0g (3.5mmol) 二溴乙内酰脲并于 20°C 搅拌 2 小时。将混合物倾入至 400g 冰中, 用浓 NH_4OH (水溶液) 于 0°C 时碱化, 过滤收集析出的固体。用 300ml 水洗涤固体, 放入 200ml 丙酮中形成淤浆, 过滤, 得 19.79g (85.6% 产率) 产物。m. p. = $236 \sim 237^{\circ}\text{C}$, 质谱: $\text{MH}^+ = 584$ (Cl)。

元素分析: 计算值, C, 45.11; H, 3.44; N, 7.17。

实测值, C, 44.95; H, 3.57; N, 7.16。

步骤 C:

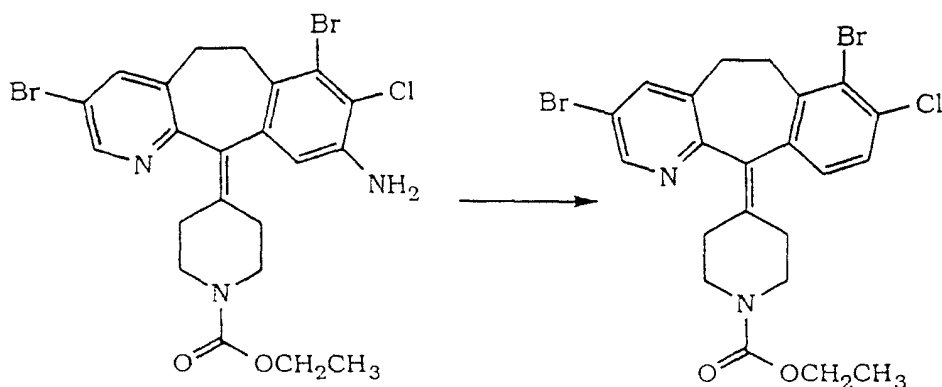


于 50 °C 混合 25g (447mmol) Fe 屑, 10g (90mmol) CaCl_2 和 20g (34.19mmol) 步骤 B 的产物在 700ml 90 : 10 EtOH / H_2O 中的悬浮液。加热混合物回流过夜, 通过硅藻土过滤并用 2 × 200ml 热 EtOH 洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液并真空浓缩得残余物。用 600ml CH_2Cl_2 萃取残余物, 用 300ml 水洗涤, MgSO_4 干燥。过滤, 真空浓缩得残余物, 色谱分离 (硅胶, 30 % EtOAc / CH_2Cl_2) 得 11.4g (60 % 产率) 产物。
m. p. = 211 ~ 212 °C, 质谱: $\text{MH}^+ = 554$ (Cl)。

元素分析: 计算值, C, 47.55; H, 3.99; N, 7.56。

实测值, C, 47.45; H, 4.31; N, 7.49。

步骤 D:



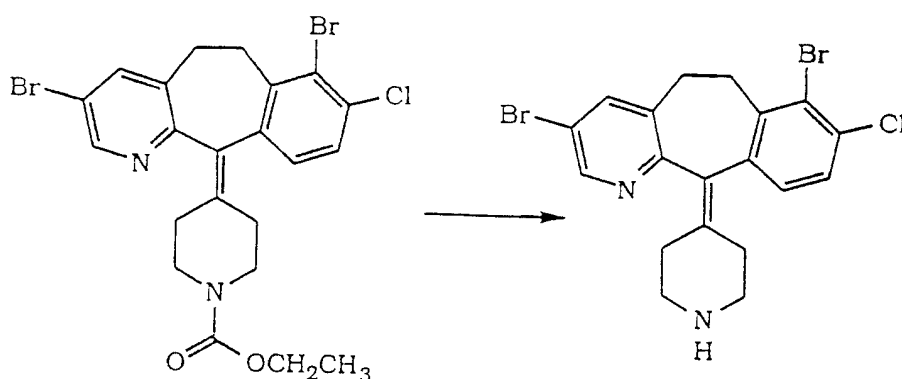
于 - 10 °C 向 8g (116mmol) NaNO_2 的 120ml 浓 HCl (水溶液) 溶液中, 慢慢加入 (分批) 20g (35.9mmol) 步骤 C 的产物。将所得混合物于 0 °C 搅拌 2 小时, 然后在 0 °C 于 1 小时内慢慢加入 (逐滴) 150ml (1.44mol) 50 % H_3PO_2 。于 0 °C 搅拌 3 小时, 然后倾入至 600g 冰中并用浓 NH_4OH (水溶液) 碱化。用 2 × 300ml CH_2Cl_2 萃取。 MgSO_4 干燥, 然后过滤, 真空浓缩得残余物。色谱分离残余物 (硅胶, 25 %

EtOAc / 己烷) 得 13.67g (70 % 产率) 产物。 m. p. = 163 ~ 165 °C ,
 质谱: $MH^+ = 539$ (Cl) 。

元素分析: 计算值, C, 48.97; H, 4.05; N, 5.22 。

实测值, C, 48.86; H, 3.91; N, 5.18 。

步骤 E:

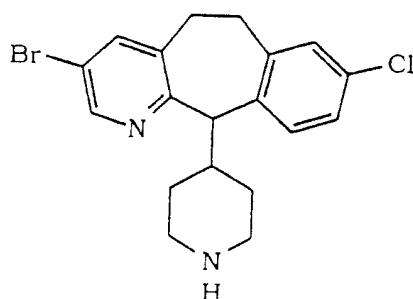


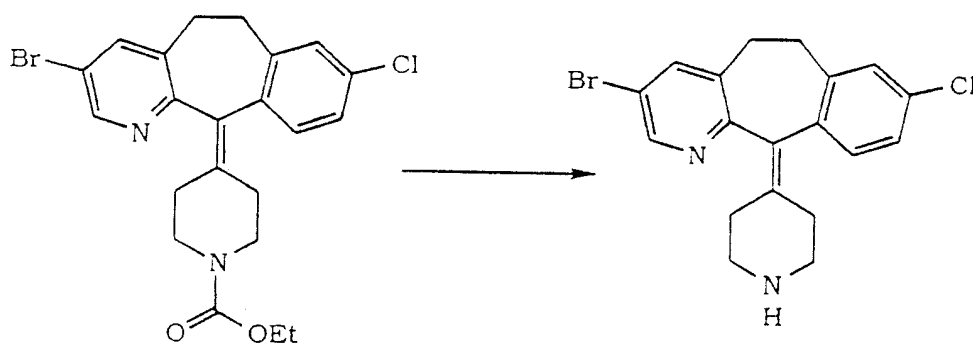
混合 6.8g (12.59mmol) 步骤 D 的产物和 100ml 浓 HCl (水溶液)
 并于 85 °C 搅拌过夜。将混合液冷却, 倾入至 300g 冰中并用浓 NH_4OH (水
 溶液) 碱化。用 $2 \times 300ml$ CH_2Cl_2 萃取, $MgSO_4$ 干燥。过滤, 真空浓
 缩得残余物, 色谱分离 (硅胶, 10 % MeOH / EtOAc + 2 % NH_4OH (水
 溶液)) 得 5.4g (92 % 产率) 标题化合物。 m. p. = 172 ~ 174 °C , 质
 谱: $MH^+ = 467$ 。

元素分析: 计算值, C, 48.69; H, 3.65; N, 5.97 。

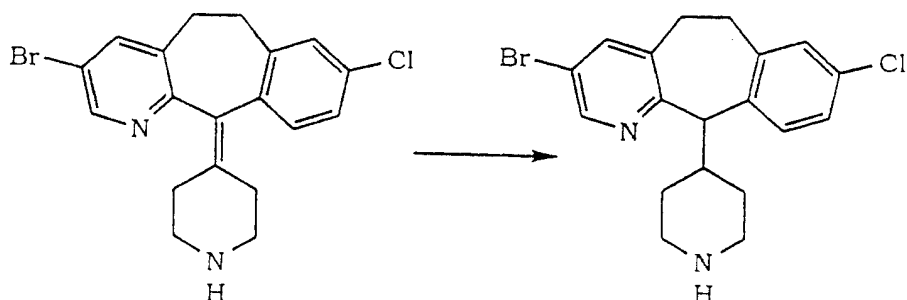
实测值, C, 48.83; H, 3.80; N, 5.97 。

制备实例 5



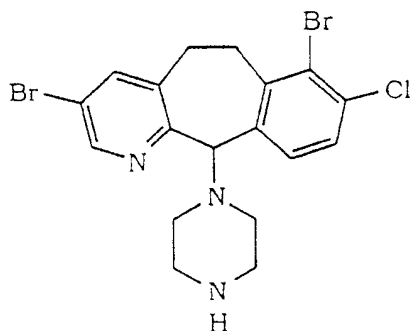
步骤 A:

通过基本上如制备实例 3、步骤 D 所描述的相同方法，水解 2.42g 的 4 - (8 - 氯 - 3 - 溴 - 5,6 - 二氢 - 11H - 苯并[5,6]环庚并[1,2,-b]吡啶 - 11 - 亚基) - 1 - 哌啶 - 1 - 羧酸乙酯，得 1.39g (69 % 产率) 产物。 $MH^+ = 389$ 。

步骤 B:

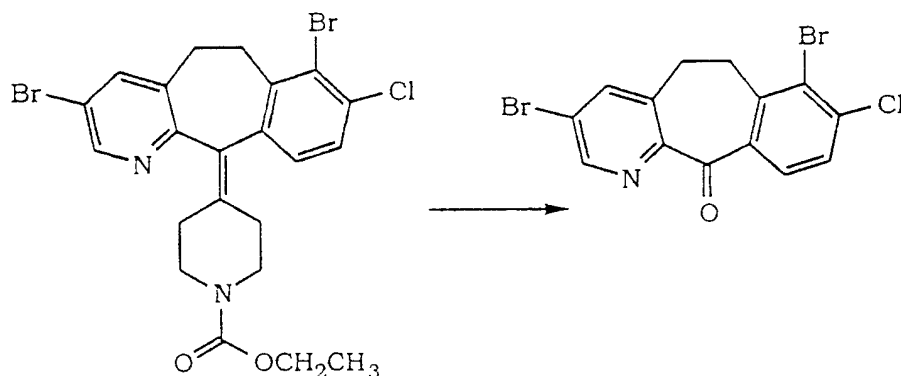
混合 1g (2.48mmol) 步骤 A 的产物和 25ml 无水甲苯，加入 2.5ml 1M DIBAL 的甲苯溶液并加热回流混合物。 0.5 小时后，加入另一份 2.5ml 1M DIBAL 的甲苯溶液并加热回流 1 小时。(TLC 检测反应，用 50 % MeOH / CH_2Cl_2 + NH_4OH (水溶液))。冷却混合物至室温，加入 50ml 1N HCl (水溶液) 并搅拌 5 分钟，加入 100ml 1N NaOH (水溶液)，然后用 EtOAc ($3 \times 150ml$) 萃取。用 $MgSO_4$ 干燥萃取液，过滤，真空浓缩得 1.1g 标题化合物。 $MH^+ = 391$ 。

制备实例 6



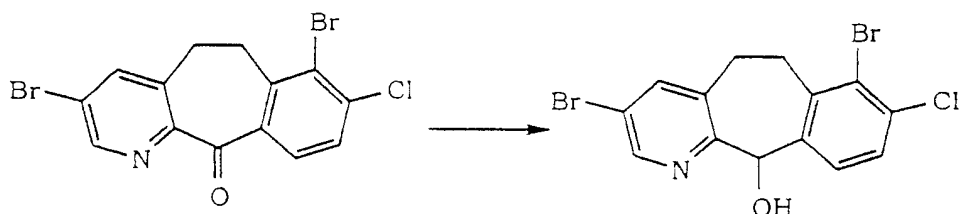
[(+)-和(-)-对映体及外消旋体]

步骤 A:



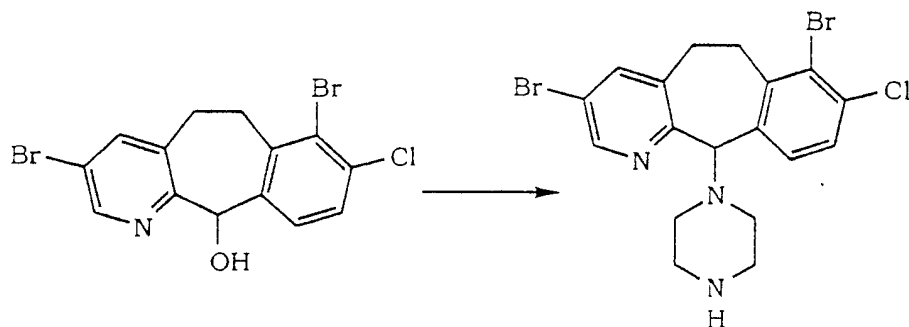
混合 16.6g (0.03mol) 制备实例 4、步骤 D 的产物和 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 的 3:1 溶液 (212.65ml CH_3CN + 70.8ml H_2O) 并于室温搅拌该淤浆状混合物过夜。加入 32.833g (0.153mol) NaIO_4 , 然后加入 0.31g (2.30mmol) RuO_2 并于室温搅拌 (加入 RuO_2 时伴随着放热反应, 温度从 20 °C 上升到 30 °C)。搅拌混合物 1.3 hrs。(约 30 分钟后温度下降至 25 °C), 然后过滤除去固体并用 CH_2Cl_2 洗涤固体。真空浓缩滤液得残余物, 用 CH_2Cl_2 溶解残余物。过滤除去不溶物并用 CH_2Cl_2 洗涤固体。水洗滤液, 浓缩至体积约为 200ml, 用漂白剂洗涤, 然后用水洗。用 6N HCl (水溶液) 萃取。将水萃取液冷至 0 °C, 慢慢加 50 % NaOH (水溶液) 以调节 $\text{pH} = 4$, 同时保持温度 < 30 °C。用 CH_2Cl_2 萃取两次, MgSO_4 干燥, 真空浓缩得残余物。将残余物于 20ml 乙醇中形成淤浆并冷至 0 °C。过滤收集生成的固体, 真空干燥得 7.95g 产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): 8.7 (s, 1H); 7.85 (m, 6H); 7.5 (d, 2H); 3.45 (m, 2H); 3.15 (m, 2H)。

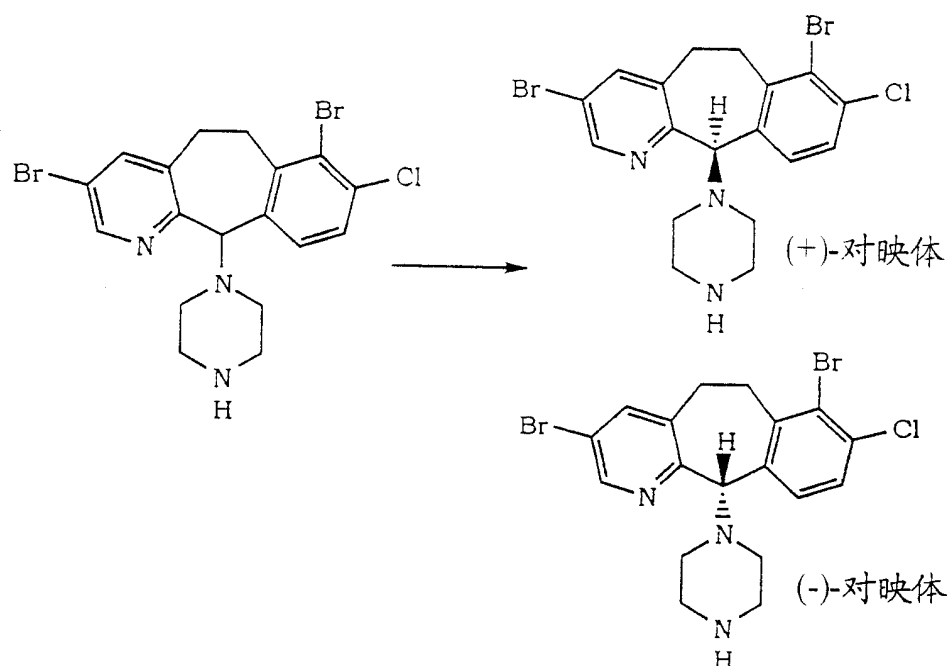
步骤 B:

混合 21.58g (53.75mmol) 步骤 A 的产物和 500ml EtOH 和甲苯的 1:1 无水混合物, 加入 1.43g (37.8mmol) NaBH_4 并加热回流混合物 10 分钟。冷却混合物至 0 °C, 加入 100ml 水, 然后用 1M HCl (水溶液) 调节 $\text{pH} \approx 4 \sim 5$ 并同时保持温度 $< 10^\circ\text{C}$ 。加 250ml EtOAc, 分离水层和有机层。有机层用饱和食盐水 (3 × 50ml) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得残余物 (24.01g), 色谱分离残余物 (硅胶, 30 % 己烷 / CH_2Cl_2), 得产物。不纯的分离组份再次分离纯化, 共得 18.57g 产物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 8.5 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.5 (d of d, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.1 (s, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.2 (m, 2H)。

步骤 C:

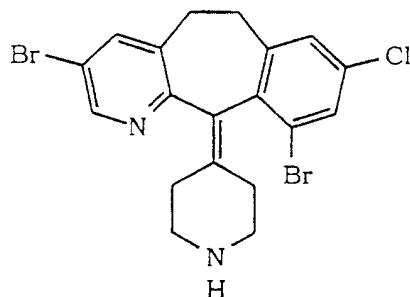
混合 18.57g (46.02mmol) 步骤 B 的产物和 500ml CHCl_3 , 然后加入 6.70ml (91.2mmol) SOCl_2 并于室温搅拌 4hrs。于 5 分钟内加入 35.6g (0.413mol) 哌嗪的 800ml THF 溶液并于室温搅拌 1 小时。加热混合物回流过夜。然后冷至室温并用 1L CH_2Cl_2 稀释混合物。用水 (5 × 200ml) 洗涤, 用 CHCl_3 (3 × 100ml) 萃取水洗涤液。合并所有的有机溶液, 用饱和食盐水 (3 × 200ml) 洗涤, MgSO_4 干燥。真空浓缩得残余物, 色谱分离 (硅胶, 5 %, 7.5 %, 10 % MeOH / CH_2Cl_2 / + NH_4OH 梯度洗脱) 得 18.49g 标题化合物的外消旋混合物。

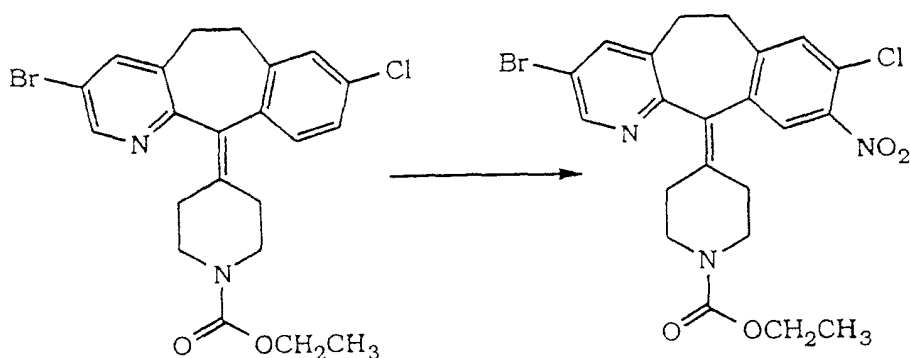
步骤 D - 对映体的分离:

步骤 C 的外消旋标题产物的分离,是用制备的手性色谱 (Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 流速 100ml/分., 20 % i-PrOH / 己烷 + 0.2 % 二乙胺), 得 9.14g (+) - 对映体和 9.30 (-) - 对映体。

(+) - 对映体的物理化学数据: m.p. 74.5° ~ 77.5 °C; 质谱: MH^+ = 471.9; $[\alpha]_D^{25} = +97.4^\circ$ (8.48 mg / 2ml MeOH)。

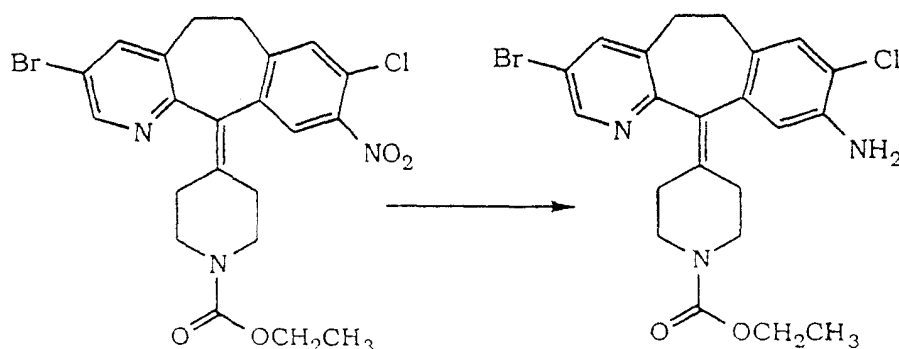
(-) - 对映体的物理化学数据: m.p. 82.9° ~ 84.5 °C; 质谱: MH^+ = 471.8; $[\alpha]_D^{25} = -97.4^\circ$ (8.32 mg / 2ml MeOH)。

制备实例 7

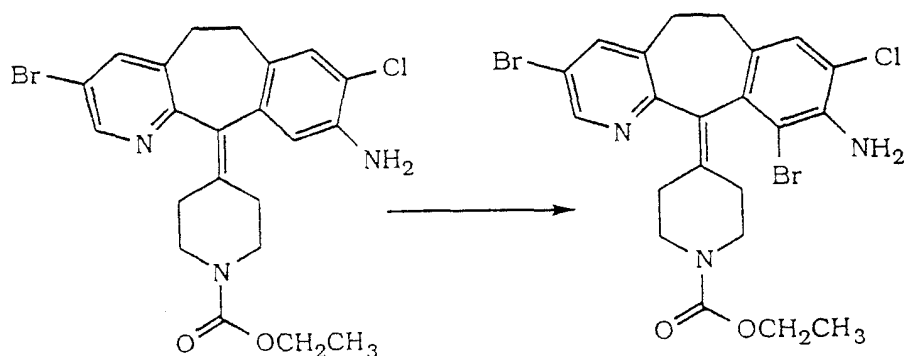
步骤 A:

于 -5°C 混合 15g (38.5mmol) 4-(8-氯-3-溴-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-哌啶-1-羧酸乙酯和 150ml 浓 H_2SO_4 , 然后加入 3.89g (38.5mmol) KNO_3 并搅拌 4 小时。将混合物倾入至 3L 冰中并用 50 % NaOH (水溶液) 碱化。用 CH_2Cl_2 萃取, MgSO_4 干燥, 然后过滤并真空浓缩得残余物。自丙酮重结晶残余物得 6.69g 产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.5 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.5 - 3.1 (m, 4H); 3.0 - 2.8 (m, 2H); 2.6 - 2.2 (m, 4H); 1.25 (t, 3H)。 $\text{MH}^+ = 506$ 。

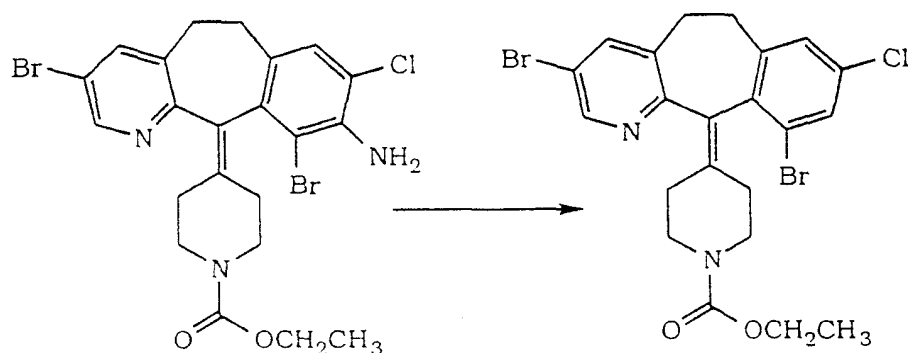
步骤 B:

混合 6.69g (13.1mmol) 步骤 A 的产物和 100ml 85 % $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 然后加入 0.66g (5.9mmol) CaCl_2 和 6.56g (117.9mmol) Fe 并加热混合物回流过夜。通过硅藻土过滤热反应混合物, 用热 EtOH 洗涤滤饼。真空浓缩滤液得 7.72g 产物。质谱: $\text{MH}^+ = 476.0$ 。

步骤 C:

混合 7.70g 步骤 B 的产物和 35ml HOAc，然后加入 45ml Br₂ 的 HOAc 溶液并于室温搅拌过夜。加入 300ml 1N NaOH（水溶液），然后再加入 75ml 50 % NaOH（水溶液），用 EtOAc 萃取。MgOS₄ 干燥并真空浓缩得残余物。色谱分离残余物（硅胶，20 % ~ 30 % EtOAc/己烷）得 3.47g 产物（同时得到另外的 1.28g 部分纯化的产物）。质谱： $MH^+ = 554$ 。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.5 (s, 1H); 7.5 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 4.5 (s, 2H); 4.15 (m, 3H); 3.8 (br s, 2H); 3.4-3.1 (m, 4H); 9-2.75 (m, 1H); 2.7-2.5 (m, 2H); 2.4-2.2 (m, 2H); 1.25 (m, 3H).

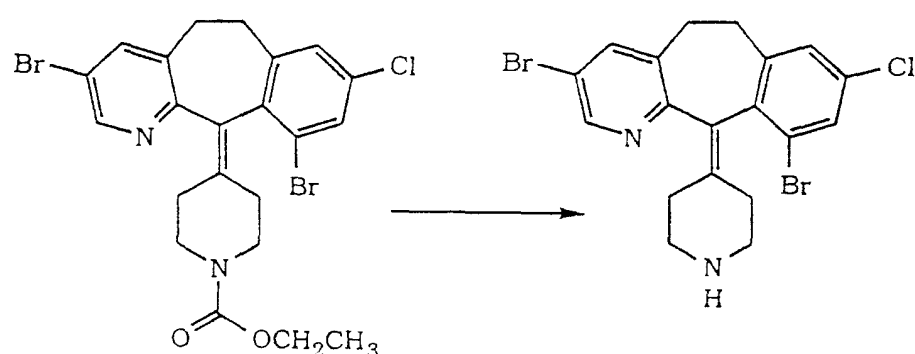
步骤 D:

混合 0.557g (5.4mmol) 亚硝酸叔丁酯和 3ml DMF，并于 60° ~ 70 °C 加热混合物。慢慢加入（逐滴）2.00g (3.6mmol) 步骤 C 的产物和 4ml DMF 的混合物，然后冷至室温。于 40 °C 时加入 0.64ml 亚硝酸叔丁酯并重新加热混合物至 60° ~ 70 °C 0.5 小时。冷至室温并倾入至

150ml 水中。用 CH_2Cl_2 萃取， MgSO_4 干燥，真空浓缩得残余物。色谱分离残余物（硅胶，10 % ~ 20 % EtOAc / 己烷）得 0.74g 产物。质谱： $\text{MH}^+ = 539.0$ 。

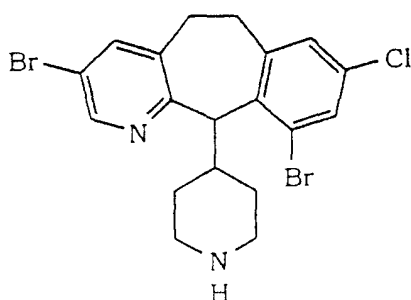
^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.52 (s, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.9-3.7 (m, 2H); 3.5-3.1 (m, 4H); 3.0-2.5 (m, 2H); 2.4-2.2 (m, 2H); 2.1-1.9 (m, 2H); 1.26 (t, 3H).

步骤 E:

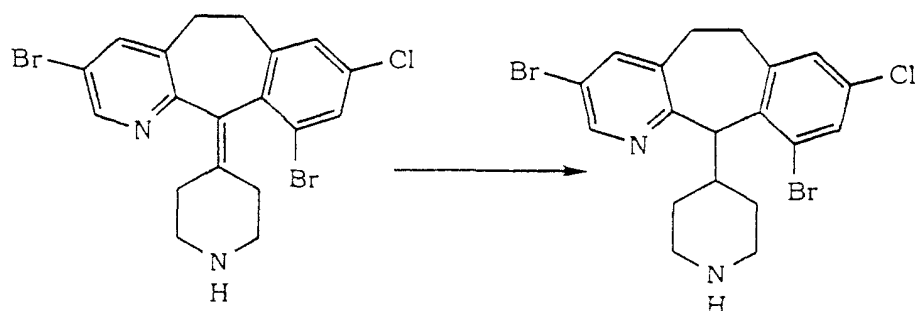


混合 0.70g (1.4mmol) 步骤 D 的产物和 8ml 浓 HCl (水溶液) 并加热混合物回流过夜。加入 30ml 1N NaOH (水溶液)，然后再加入 5ml 50 % NaOH (水溶液) 并用 CH_2Cl_2 萃取。 MgSO_4 干燥，真空浓缩得 0.59g 标题化合物。质谱： $\text{MH}^+ = 467$ 。m.p. = $123.9^\circ \sim 124.2^\circ \text{C}$ 。

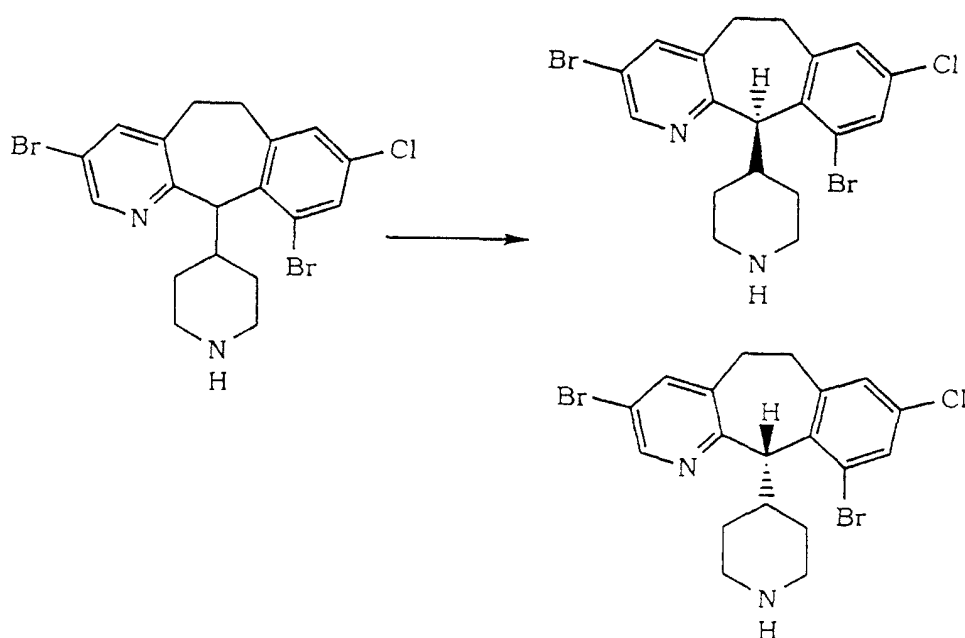
制备实例 8



(+)-和(-)-对映体及外消旋体

步骤 A:

制备从制备实例 7 的 8.1g 标题化合物在甲苯中的溶液, 并加入 17.3ml 1M 的 DIBAL 的甲苯溶液。加热混合物至回流, 并于 40 分钟内慢慢加入 (逐滴) 21ml 1M DIBAL / 甲苯溶液。冷却反应混合液至大约 0 °C 并加入 700ml HCl (水溶液)。分离并弃去有机相。用 CH₂Cl₂ 洗涤水相, 弃去萃取液, 然后通过加入 50 % NaOH (水溶液) 碱化水相。用 CH₂Cl₂ 萃取, MgSO₄ 干燥萃取液, 真空浓缩得 7.30g 标题化合物, 为对映体的外消旋混合物。MH⁺ = 469。

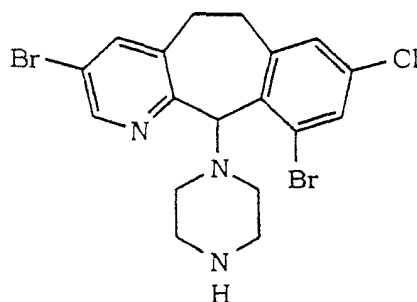
步骤 B - 对映体的分离:

将步骤 A 的外消旋标题混合物用制备手性色谱分离 (Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 用 20 % i-PrOH / 己烷 + 0.2 % 二乙胺), 得标题化合物的 (+) - 对映体和 (-) - 对映体。

(+)-对映体的物理化学数据: m.p. = 148.8 °C; 质谱: $MH^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = +65.6^\circ$ (12.93 mg / 2ml MeOH)。

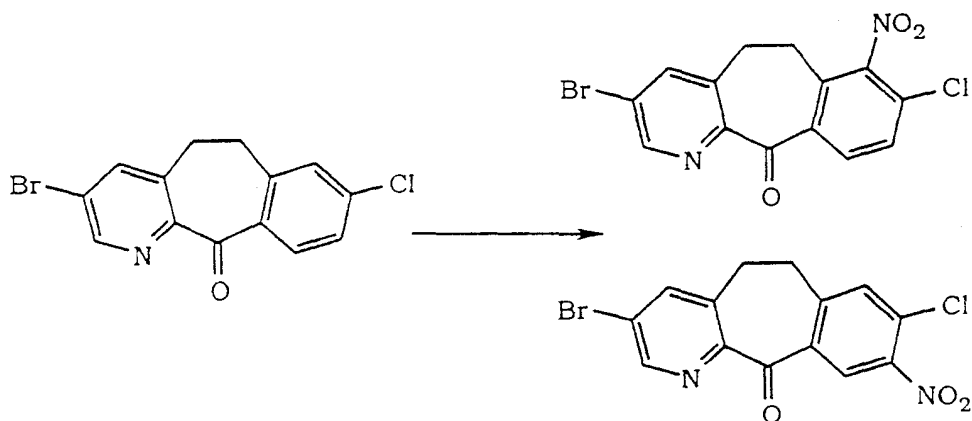
(-)-对映体的物理化学数据: m.p. = 112 °C; 质谱: $MH^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = -65.2^\circ$ (3.65 mg / 2ml MeOH)。

制备实例 9

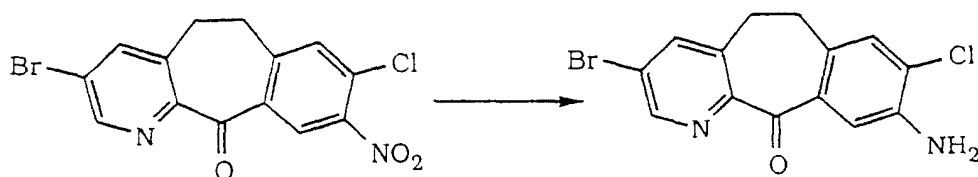


(+)-和(-)-对映体及外消旋体

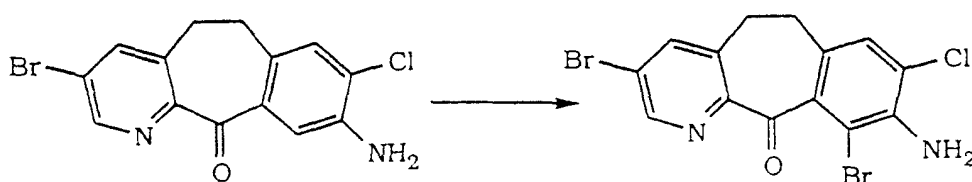
步骤 A:



混合 40.0g (0.124mol) 的起始原料酮和 200ml H_2SO_4 并冷却至 0 °C。于 1.5 小时内慢慢加入 13.78g (0.136mol) 的 KNO_3 , 然后温热至室温并搅拌过夜。通过基本上如制备实例 4、步骤 A 所描述的相同方法对反应进行后处理。色谱分离 (硅胶, 20 %、30 %、40 %、50 % EtOAc / 己烷, 然后 100 % EtOAc) 得 28g 9-硝基产物, 及少量的 7-硝基产物和 19g 7-硝基和 9-硝基化合物的混合物。 MH^+ (9-硝基) = 367。

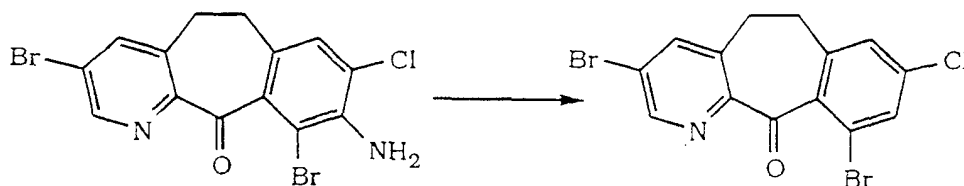
步骤 B:

通过基本上如制备实例 4、步骤 C 所描述的相同方法，将 28g (76.2mmol) 步骤 A 的 9-硝基产物，400ml 85% EtOH/H₂O，3.8g (34.3mmol) 的 CaCl₂ 和 38.28g (0.685mol) 的 Fe 反应，得 24g 产物。
MH⁺ = 337。

步骤 C:

混合 13g (38.5mmol) 步骤 B 的产物，140ml HOAc 并于 20 分钟内慢慢加入 2.95ml (57.8mmol) Br₂ 的 10ml HOAc 溶液。室温搅拌反应混合物，然后真空浓缩得残余物。加入 CH₂Cl₂ 和水，然后用 50% NaOH (水溶液) 调节 pH = 8 ~ 9。用水洗涤有机相，然后用饱和食盐水并用 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩得 11.3g 产物。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.73 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 4.63 (s, 2H); 3.23-3.15 (m, 2H); and 3.07-2.98 (m, 2H)。

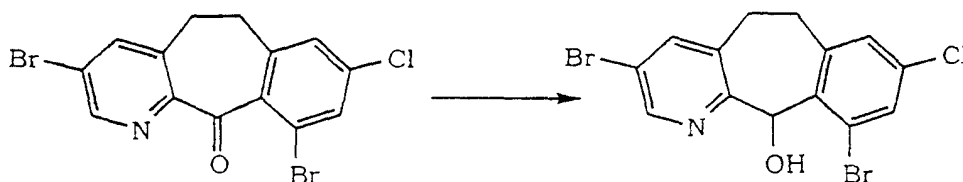
步骤 D:

冷却 100ml 浓 HCl (水溶液) 至 0℃，然后加入 5.61g (81.4mmol) 的 NaNO₂ 并搅拌 10 分钟。慢慢加入 (分批) 11.3g (27.1mmol) 步骤

C 的产物并于 0 ~ 3 °C 搅拌混合物 2.25 小时。慢慢加入 (逐滴) 180ml 50% H_3PO_2 (水溶液) 并让混合物于 0 °C 静置过夜。于 30 分钟内慢慢加入 (逐滴) 150ml 50 % NaOH, 以调节 pH = 9, 然后用 CH_2Cl_2 萃取。用水、然后用饱和食盐水洗涤萃取液, 并用 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得残余物并色谱分离 (硅胶, 2 % EtOAc / CH_2Cl_2) 得 8.6g 产物。 $\text{MH}^+ = 399.9$ 。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 8.75 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); and 3.3-3.0 (m, 4H).

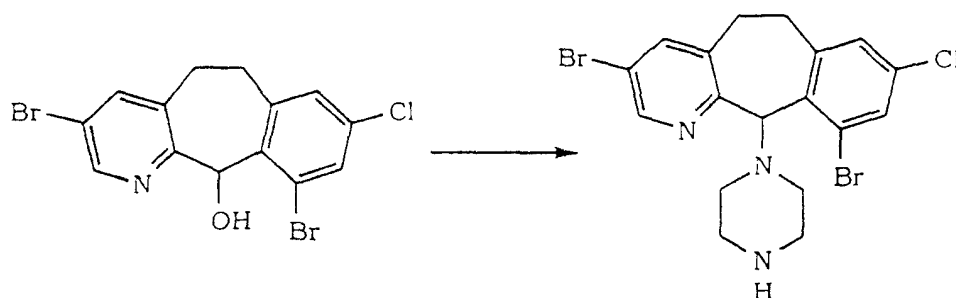
步骤 E:



混合 8.6g (21.4mmol) 步骤 D 的产物和 300ml MeOH 并冷却至 0° ~ 2 °C。加入 1.21g (32.1mmol) 的 NaBH_4 并于 ~ 0 °C 搅拌混合物 1 小时。加入另一份 0.121g (3.21mmol) 的 NaBH_4 , 于 0 °C 搅拌 2 小时, 然后于 0 °C 静置过夜。真空浓缩得残余物, 然后在 CH_2Cl_2 和水之间分配残余物。分离有机相并真空浓缩 (50 °C) 得 8.2g 产物。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 8.44 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 6.56 (d, 1H); 4.17-4.0 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.46-3.3 (m, 1H); 3.05-2.74 (m, 2H).

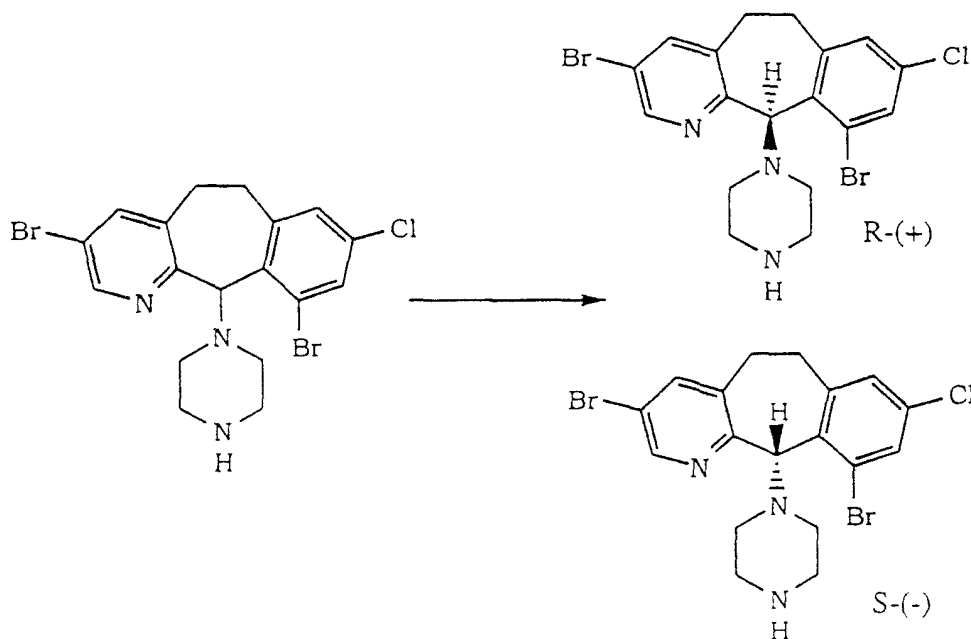
步骤 F:



混合 8.2g (20.3mmol) 步骤 E 的产物和 160ml CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C , 然后于 30 分钟内慢慢加入 (逐滴) 14.8ml (203mmol) 的 SOCl_2 。使混合物温热至室温并搅拌 4.5 小时, 然后真空浓缩得残余物, 加入 CH_2Cl_2 并用 1N NaOH (水溶液) 然后用饱和食盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。真空浓缩得残余物, 然后加无水 THF 和 8.7g (101mmol) 的哌嗪并于室温搅拌过夜。真空浓缩得残余物, 加 CH_2Cl_2 , 并用 0.25N NaOH (水溶液), 水, 然后用饱和食盐水洗涤。 MgSO_4 干燥并真空浓缩得 9.46g 粗产物。色谱分离 (硅胶, 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$) 得 3.59g 标题化合物, 为外消旋物。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.43 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 5.31 (s, 1H); 4.86 - 4.65 (m, 1H); 3.57 - 3.40 (m, 1H); 2.98 - 2.55 (m, 6H); 2.45 - 2.20 (m, 5H)。 $\text{MH}^+ = 470$ 。

步骤 G - 对映体的分离:

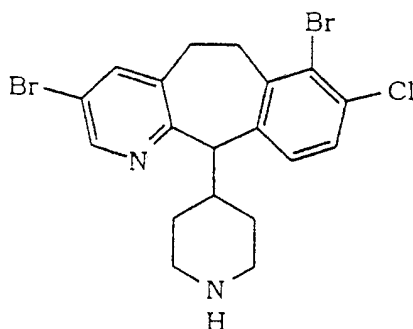


用 30 % *i*-PrOH / 己烷 + 0.2 % 二乙胺, 如制备实例 6、步骤 D 所述色谱分离步骤 F 的外消旋标题化合物 (5.7g), 得标题化合物的 2.88g R - (+) - 对映体和 2.77g S - (-) - 对映体。

R - (+) - 对映体的物理化学数据: 质谱: $\text{MH}^+ = 470$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.1^\circ$ (10.9 mg / 2ml MeOH)。

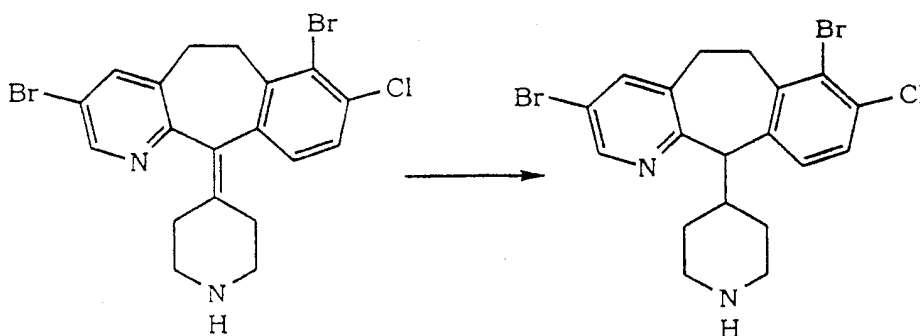
S - (-) - 对映体的物理化学数据: 质谱: $MH^+ = 470$; $[\alpha]_D^{25} = -13.2^\circ$ (• 11.51 mg / 2ml MeOH)。

制备实例 10

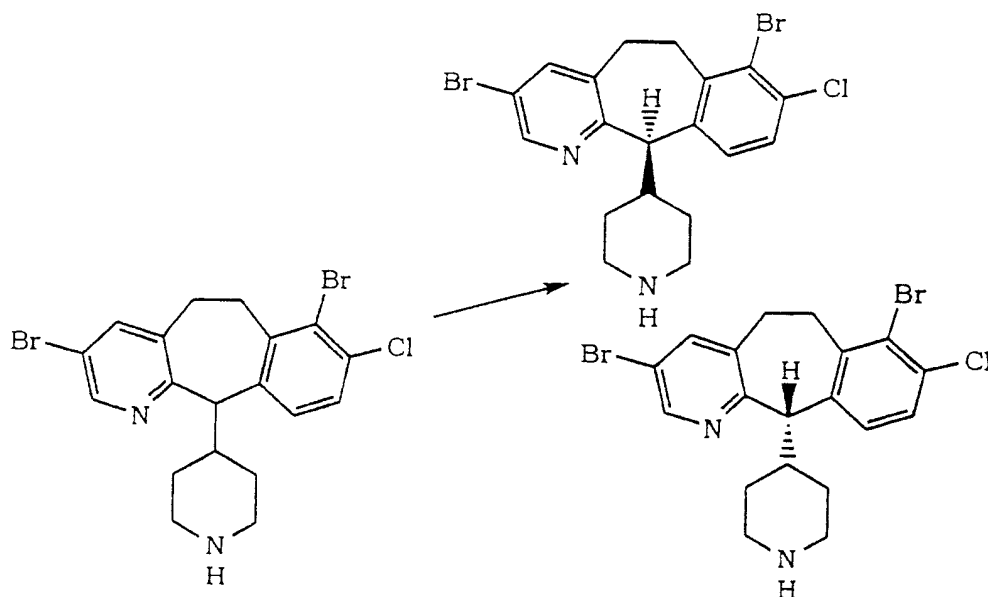


[(+)-和(-)-对映体及外消旋体]

步骤 A:



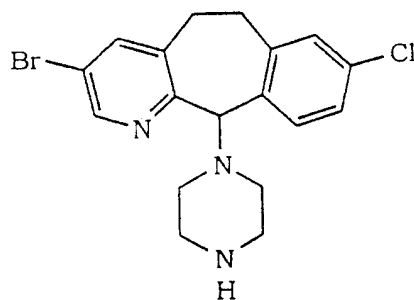
于 20 °C 混合 13g (33.3mmol) 制备实例 4、步骤 D 的标题化合物, 和 300ml 甲苯, 然后加入 32.5ml (32.5mmol) 的 1M DIBAL 的甲苯溶液。加热混合物回流 1 小时, 冷至 20 °C, 加入另一份 32.5ml 的 1M DIBAL 溶液并加热回流 1 小时。冷却混合物至 20 °C 并把它倾入到 400g 冰、500ml EtOAc 和 300ml 10 % NaOH (水溶液) 的混合物中。用 CH_2Cl_2 (3 × 200ml) 萃取水层, 用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 然后真空浓缩得残余物。色谱分离 (硅胶, 12 % MeOH / CH_2Cl_2 + 4 % NH_4OH) 得 10.4g 标题化合物的外消旋物。质谱: $MH^+ = 469$ (FAB)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 3.95 (d, 1H)。

步骤 B - 对映体的分离:

用制备手性色谱分离 (Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 用 5 % i-PrOH / 己烷 + 0.2 % 二乙胺) 步骤 A 的外消旋标题化合物, 得标题化合物的 (+) - 对映体和 (-) - 对映体。

(+) - 对映体的物理化学数据: 质谱: $MH^+ = 469$ (FABS); $[\alpha]_D^{25} = +43.5^\circ$ ($c = 0.402$ EtOH); 部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 3.95 (d, 1H)。

(-) - 对映体的物理化学数据: 质谱: $MH^+ = 469$ (FAB); $[\alpha]_D^{25} = -41.8^\circ$ ($c = 0.328$ EtOH); 部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 3.95 (d, 1H)。

制备实例 11

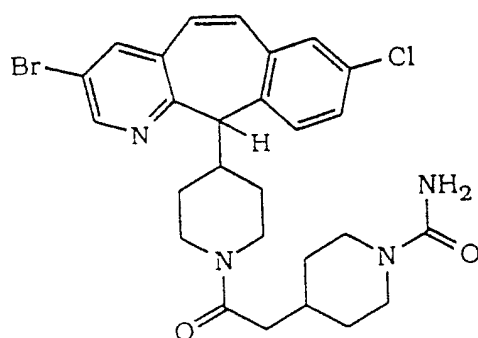
[R - (+) - 和 S - (-) - 对映体及外消旋体]

通过基本上如制备实例 6、步骤 A ~ D 所描述的同样方法处理 4 - (8 - 氯 - 3 - 溴 - 5, 6 - 二氢 - 11H - 苯并[5, 6]环庚并[1, 2-b]吡啶 - 11 - 亚基) - 1 - 哌啶 - 2 - 羧酸乙酯, 得到如步骤 C 的产物, 外消旋的标题化合物, 及如步骤 D 的产物, 标题化合物的 R - (+) - 对映体和 S - (-) - 对映体。

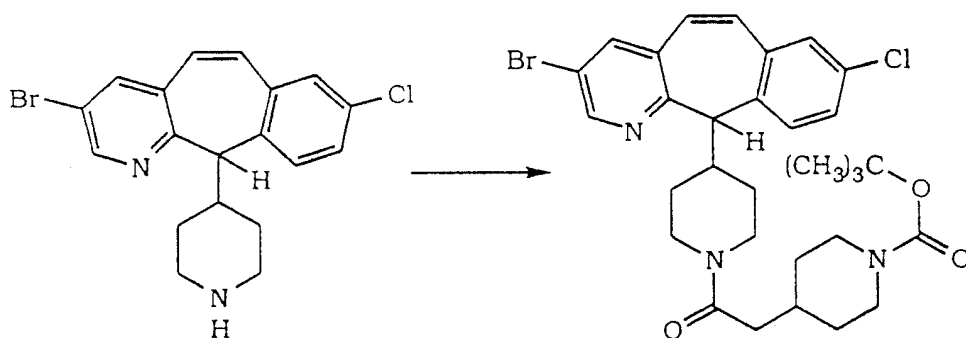
R - (+) - 对映体的物理化学数据: ^{13}C NMR (CDCl_3): 155.8 (C); 146.4 (CH); 140.5 (CH); 140.2 (C); 136.2 (C); 135.3 (C); 133.4 (C); 132.0 (CH); 129.9 (CH); 125.6 (CH); 119.3 (C); 79.1 (CH); 52.3 (CH_2); 52.3 (CH_2); 45.6 (CH_2); 45.6 (CH_2); 30.0 (CH_2); 29.8 (CH_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25.8^\circ$ (8.46 mg / 2ml MeOH)。

S - (-) - 对映体的物理化学数据: ^{13}C NMR (CDCl_3): 155.9 (C); 146.4 (CH); 140.5 (CH); 140.2 (C); 136.2 (C); 135.3 (C); 133.3 (C); 132.0 (CH); 129.9 (CH); 125.5 (CH); 119.2 (C); 79.1 (CH); 52.5 (CH_2); 52.5 (CH_2); 45.7 (CH_2); 45.7 (CH_2); 30.0 (CH_2); 29.8 (CH_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.9^\circ$ (8.90 mg / 2ml MeOH)。

实例 1



步骤 A:

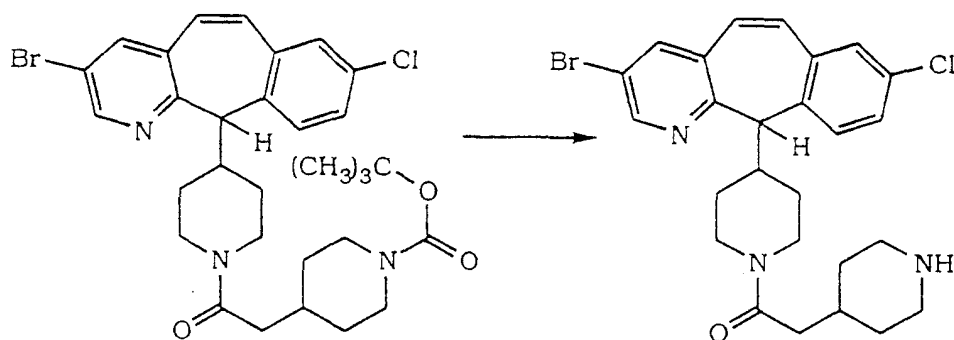


在 20ml DMF 中溶解 1.160g (2.98mmol) 制备实例 3 的标题化合物, 室温搅拌, 并加入 0.3914g (3.87mmol) 的 4-甲基吗啉, 0.7418g (3.87mmol) 的 DEC, 0.5229g (3.87mmol) 的 HOBt, 及 0.8795g (3.87mmol) 的 1-N-叔丁氧羰基哌啶基-4-乙酸。室温搅拌混合物两天, 然后真空浓缩得残余物并在 CH_2Cl_2 和水之间分配残余物。依次用饱和 NaHCO_3 (水溶液), 10% NaH_2PO_4 (水溶液) 和饱和食盐水洗涤有机相。用 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并真空浓缩得残余物。色谱分离残余物(硅胶, 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$)得 1.72g 产物。m. p. $94.0 \sim 94.5^\circ\text{C}$, 质谱: $\text{MH}^+ = 614$ 。

元素分析: 计算值, C, 60.54; H, 6.06; N, 6.83,

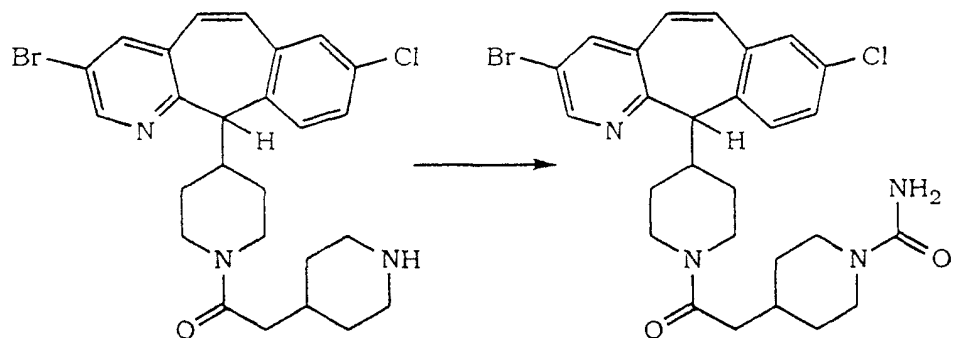
实测值, C, 59.93; H, 6.62; N, 7.45。

步骤 B:



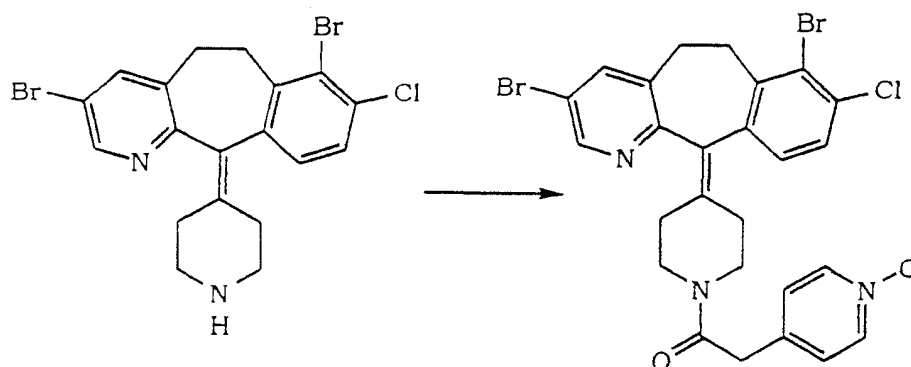
混合 1.67g (2.7mmol) 步骤 A 的产物和 20ml CH_2Cl_2 并于 0°C 搅拌。加入 20ml TFA, 搅拌混合物 2 小时然后用 1N NaOH (水溶液) 碱化混合物。用 CH_2Cl_2 萃取。用 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并真空浓缩得 1.16g 产物。m. p. $= 140.2 \sim 140.8^\circ\text{C}$, 质谱: $\text{MH}^+ = 514$ 。

步骤 C:



混合 0.50g 步骤 B 的产物, 20ml CH_2Cl_2 和 4.5 当量的 $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$ 并于室温搅拌 3 小时。用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 萃取混合物并用 MgSO_4 干燥有机相。过滤并真空浓缩得 0.8g 粗产物。色谱分离粗产物 (硅胶, 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$) 得 0.26g 产物。m. p. = $170.2 \sim 170.5^\circ\text{C}$, 质谱: $\text{MH}^+ = 557$ 。

实例 2

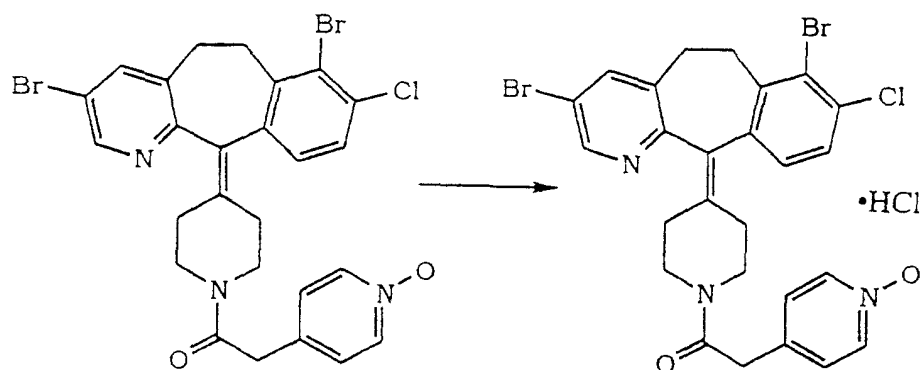


于 0°C 混合 0.5g (1.06mmol) 制备实例 4 的标题化合物, 0.4g (2.61mmol) 制备实例 1 的标题化合物, 5ml 无水 DMF, 及 0.5ml (4.53mmol) 的 4-甲基吗啉, 然后加入 0.6g (3.12mmol) 的 DEC 和 0.4g (2.96mmol) 的 HOBT 并于 20°C 搅拌混合物过夜。真空浓缩得残余物并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取残余物。用 25ml 水洗涤萃取液, MgSO_4 干燥, 然后真空浓缩得残余物并色谱分离 (硅胶, 10 % $\text{MeOH} / \text{EtOAc} + 2\% \text{NH}_4\text{OH}$ (水溶液)) 得 0.6g (93.7 % 产率) 的标题化合物。质谱: $\text{MH}^+ = 602$ (FABS); 部分的 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.48 (s, 1H); 8.16 (d, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.04 (d, 1H); 3.71 (s, 2H)。

元素分析: 计算值, C, 48.81; H, 4.10; N, 6.57,

实测值, C, 49.10; H, 3.79; N, 6.74。

实例 3



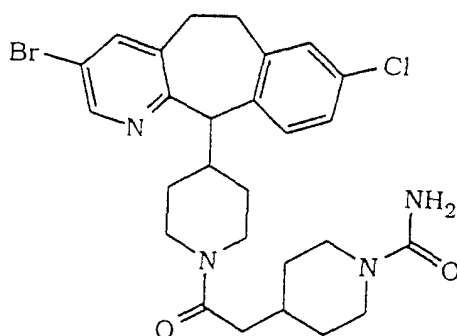
于 0 °C 在 300ml 1 : 5 的 CH_2Cl_2 / EtOAc 中溶解 5.9g (9.78mmol) 实例 2 的标题化合物。慢慢加入 (逐滴) 3ml 4N HCl (水溶液) 并于 0 °C 搅拌混合物 5 分钟。加入 200ml Et_2O , 过滤收集生成的固体并用 50ml Et_2O 洗涤固体。于 20 °C , 0.2mmHg 时干燥固体得 5.9g (96 % 产率) 的标题化合物。质谱: $\text{MH}^+ = 602$ (FAB)。

部分的 ^1H NMR (DMSO - d_6 , 300 MHz): δ 8.66 (d, 2H); 8.51 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.67 (d, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 3.99 (s, 2H)。

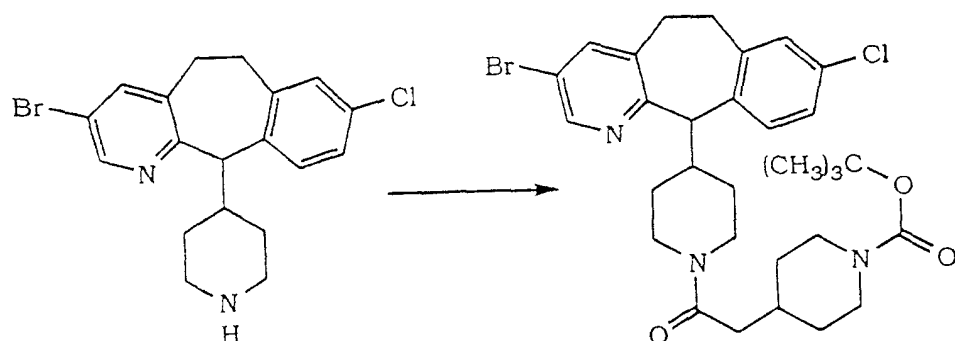
元素分析: 计算值, C, 48.77; H, 3.62; N, 6.56 ,

实测值, C, 48.34; H, 3.95; N, 6.84 。

实例 4

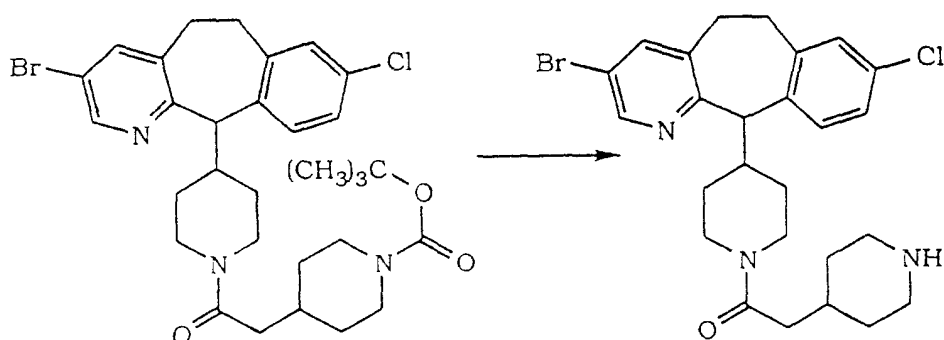


步骤 A:

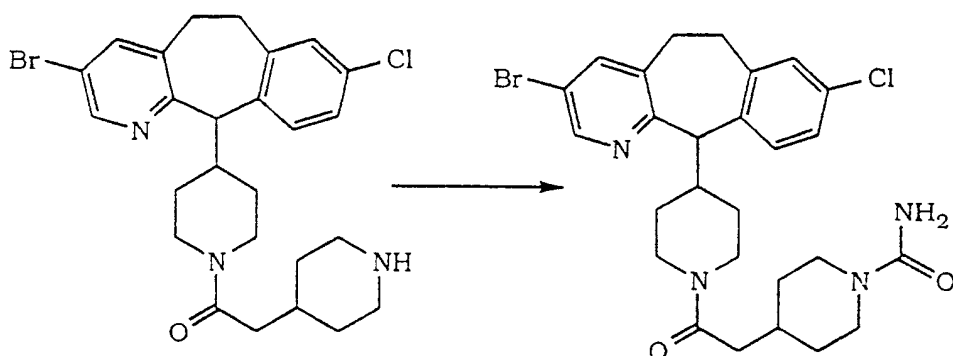


混合 0.501g (1.28mmol) 制备实例 5 的标题化合物和 20ml 无水 DMF, 然后加入 0.405g (1.664mmol) 的 1 - N - 叔丁氧羰基哌啶基 - 4 - 乙酸, 0.319g (1.664mmol) 的 DEC, 0.225g (1.664mmol) 的 HOBT, 及 0.168g (1.664mmol) 的 4 - 甲基吗啉并室温搅拌混合物过夜。真空浓缩混合物得残余物, 然后在 150ml CH_2Cl_2 和 150ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液) 之间分配残余物。用另一份 150ml CH_2Cl_2 萃取水相。用 MgSO_4 干燥有机相, 并真空浓缩得残余物。色谱分离残余物 (硅胶, 500ml 己烷, 1 L 1 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.1 \% \text{NH}_4\text{OH}$ (水溶液), 然后 1L 2 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.1 \% \text{NH}_4\text{OH}$ (水溶液)) 得到 0.575g 产物。m. p. = $115^\circ \sim 125^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 616$ 。

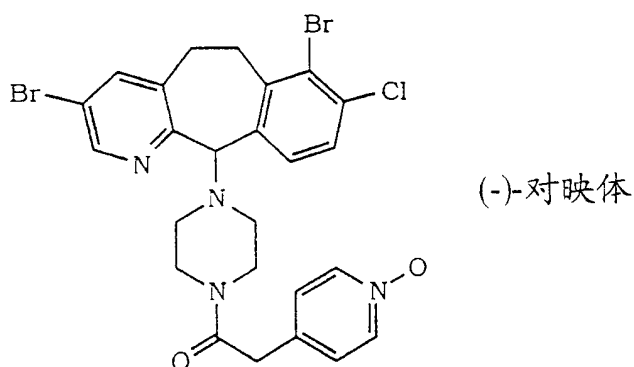
步骤 B:



混合 0.555g (0.9mmol) 步骤 A 的产物和 15ml CH_2Cl_2 并冷却混合物至 0°C 。加入 15ml TFA 并于 0°C 搅拌 2 小时。于 $40 \sim 45^\circ \text{C}$ 真空浓缩得残余物, 然后在 150ml CH_2Cl_2 和 100ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液) 之间分配残余物。用 100ml CH_2Cl_2 萃取水层, 合并萃取液并用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得 0.47g 产物。m. p. = $140^\circ \sim 150^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 516$ 。

步骤 C:

混合 0.449g (0.87mmol) 步骤 B 的产物, 20ml CH_2Cl_2 和 0.501g (0.59mmol) 的 $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$ 并室温搅拌过夜。加入 50 ~ 75ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液) 并搅拌 0.5 小时。用 CH_2Cl_2 稀释, 分离两层并用 $2 \times 100\text{ml}$ 的 CH_2Cl_2 萃取水层。用 MgSO_4 干燥合并的 CH_2Cl_2 萃取液并真空浓缩得残余物。色谱分离残余物 (硅胶, 500ml CH_2Cl_2 ; 1L 1 % 的 $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.1\%$ NH_4OH ; 1L 2 % 的 $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.2\%$ NH_4OH ; 然后用 3 % 的 $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0.3\%$ 的 NH_4OH) 得 0.33g 标题化合物。m. p. = $145^\circ \sim 155^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 559$ 。

实例 5

混合 3.0g (6.36mmol) 制备实例 6、步骤 D 的标题化合物的 (-) - 对映体, 和 70ml 无水 DMF。加入 3.84ml (34.94mmol) N - 甲基吗啉, 3.28g (17.11mmol) 的 DEC, 2.23g (16.52mmol) 的 HOBt 和 2.09g (13.55mmol) 制备实例 1 的 4 - 吡啶乙酸 N - 氧化物并室温搅拌混合物过夜。真空浓缩除去 DMF, 加入 100ml 饱和 NaHCO_3 (水溶液) 和 10ml CH_2Cl_2 并搅拌 15 分钟。用 CH_2Cl_2 ($2 \times 500\text{ml}$) 萃取混合物,

用 MgSO_4 干燥萃取液并真空浓缩得残余物。色谱分离残余物 (500g 反相 C18 硅胶, 75 %、80 %, 然后 85 % MeOH / 水 + 0.1% HOAc 梯度洗脱)。真空浓缩所要的组分以除去 MeOH 并加入 50ml 1M NaOH (水溶液)。搅拌 15 分钟, 然后用 CH_2Cl_2 ($2 \times 500\text{ml}$) 萃取。用 MgSO_4 干燥萃取液并真空浓缩得 3.4g 标题化合物。 $\text{m.p.} = 148.9^\circ \sim 150.5^\circ \text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.37^\circ$ (9.4 mg / 2ml MeOH); 质谱: $\text{MH}^+ = 605$ 。

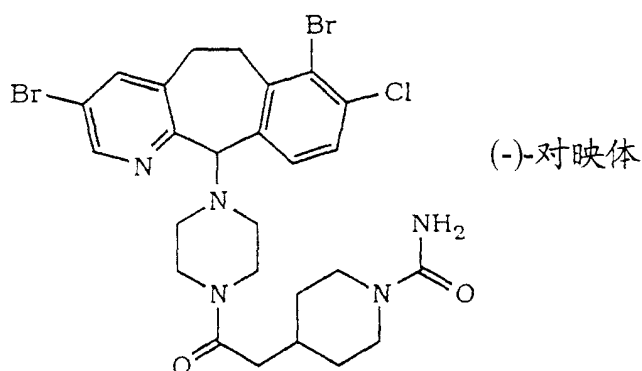
通过室温处理产物在 HCl 和 CH_2Cl_2 中的溶液, 接着真空浓缩可以分离得到实例 5 标题化合物的 HCl 盐。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.9^\circ$ (4.80 mg / 2ml MeOH + 1ml 水)。

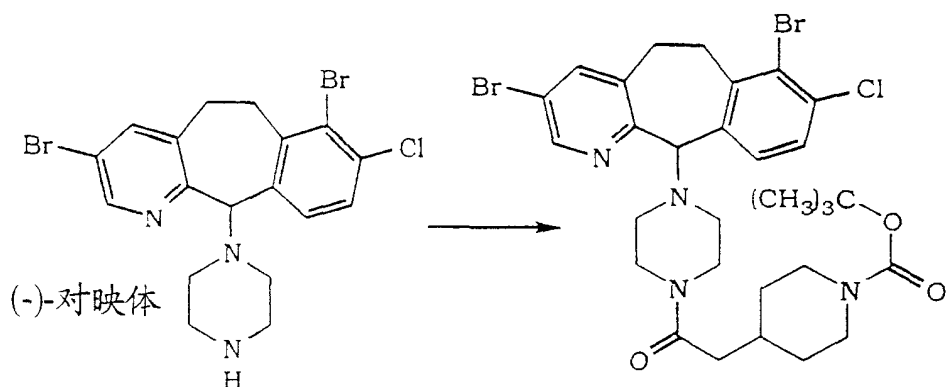
用制备实例 6 产物的 (+) - 对映体并接着用基本上如上实例 5 所描述的同样方法, 制得类似物 (+) - 对映体 (实例 5A), 即, 实例 5 标题化合物的对映体。 $\text{m.p.} = 149.0^\circ \sim 150.5^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 605$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +67.1^\circ$ (7.0 mg / 2ml MeOH)。

如上实例 5 所描述的, 实例 5A 的标题化合物也能以 HCl 盐分离得到。 $\text{m.p.} = 152.9^\circ \text{C}$ (分解); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.7^\circ$ (2ml MeOH + 1ml 水)。

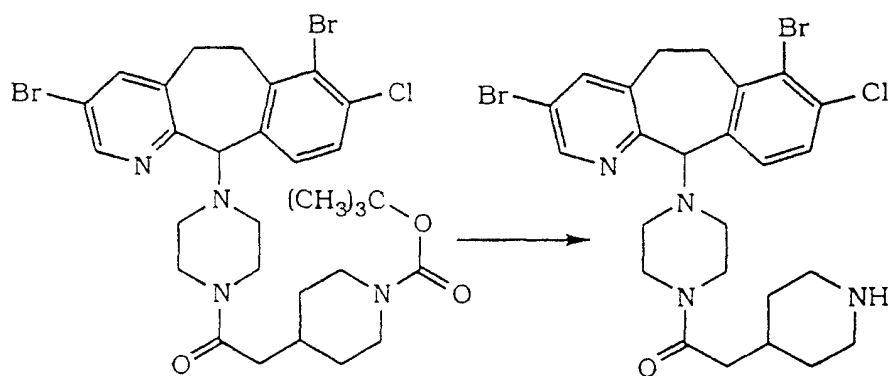
用制备实例 6、步骤 C 的外消旋的标题化合物, 并接着用基本上如上述实例 5 所描述的同样方法, 制备了外消旋物 (实例 5B)。 $\text{m.p.} = 84.3^\circ \sim 85.6^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 607$ 。

实例 6



步骤 A:

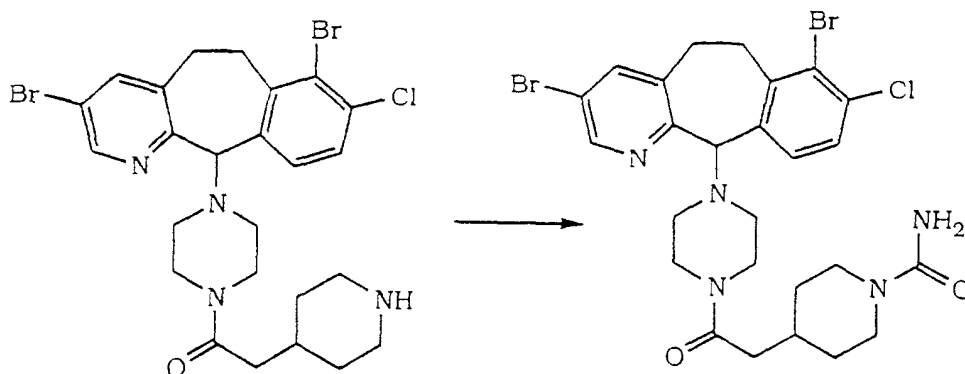
混合 3.21g (6.80mmol) 制备实例 6 的 (-) - 对映体产物和 150ml 无水 DMF。加入 2.15g (8.8mmol) 的 1 - N - 叔丁氧羰基哌啶基 - 4 - 乙酸, 1.69g (8.8mmol) DEC, 1.19g (8.8mmol) 的 HOBT 和 0.97ml (8.8mmol) 的 N - 甲基吗啉并于室温搅拌混合物过夜。真空浓缩除去 DMF 并加入 50ml 饱和碳酸氢钠 (水溶液)。用 CH_2Cl_2 ($2 \times 250\text{ml}$) 萃取, 用 50ml 饱和食盐水洗涤萃取液并用 MgSO_4 干燥。真空浓缩得残余物并色谱分离 (硅胶, 2 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\%$ NH_4OH) 得 4.75g 产物。 $\text{m.p.} = 75.7^\circ \sim 78.5^\circ \text{C}$; 质谱: $\text{MH}^+ = 695$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.5^\circ$ (6.6 mg / 2ml MeOH)。

步骤 B:

混合 4.70g (6.74mmol) 步骤 A 的产物和 30ml MeOH , 然后于 1 小时内加入 10ml 一份的 50ml 10 % H_2SO_4 / 二氧六环溶液。将混合物倾入至 50ml 水中并加入 15ml 50 % 的 NaOH (水溶液) 以调节 $\text{pH} \approx 10 \sim 11$ 。过滤除去生成的固体并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 250\text{ml}$) 萃取滤液。真空浓缩水层除去 MeOH 并再用 250ml CH_2Cl_2 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的萃

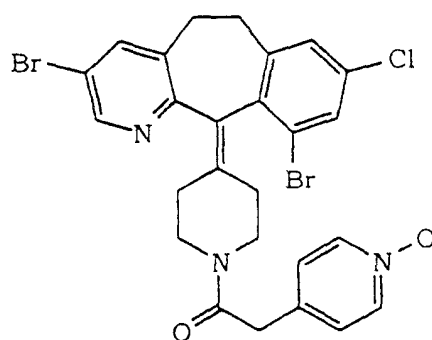
取液并真空浓缩得产物。m.p. = 128.1° ~ 131.5 °C; 质谱: $MH^+ = 595$; $[\alpha]_D^{25} = -6.02^\circ$ (9.3 mg / 2ml MeOH)。

步骤 C:



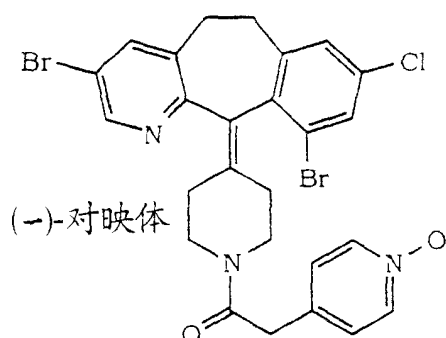
混合 3.64g (5.58mmol) 步骤 B 的产物和 30ml CH_2Cl_2 , 然后加入 6.29ml (44.64mmol) 的 $(CH_3)_3SiNCO$ 并室温搅拌混合物 2 天。加入 25ml $NaHCO_3$ (水溶液), 然后用 CH_2Cl_2 ($2 \times 250ml$) 萃取。用 25ml 饱和食盐水洗涤萃取液并用 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩得残余物并色谱分离 (硅胶, 2.5 %、5.0 %, 然后用 7.5 % $MeOH / CH_2Cl_2 + 10\%$ NH_4OH 梯度洗脱) 得标题化合物。m.p. = 150.5° ~ 153.0 °C; 质谱: $MH^+ = 638$; $[\alpha]_D^{25} = -61.4^\circ$ (8.18 mg / 2ml MeOH)。

实例 7

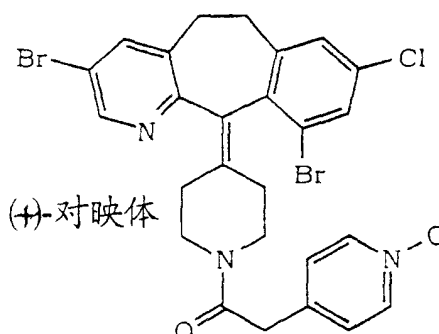


用基本上如实例 2 所述的同样方法, 使制备实例 7 的标题化合物和制备实例 1 的标题化合物反应, 得 0.25g 标题化合物, 它是阻转异构体的外消旋混合物。质谱: $MH^+ = 602$, m.p. = 167.2° ~ 167.8 °C。

通过和 HCl / CH_2Cl_2 搅拌 1 小时, 然后真空浓缩, 制得实例 7 标题化合物的 HCl 盐。

实例 7A 和 7B

实例 7A

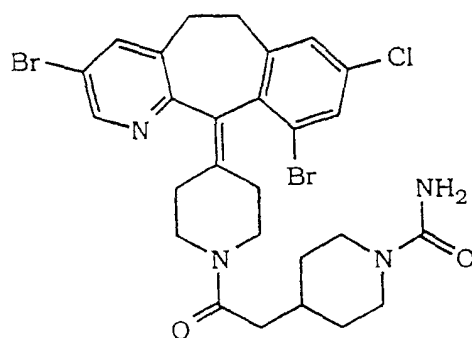


实例 7B

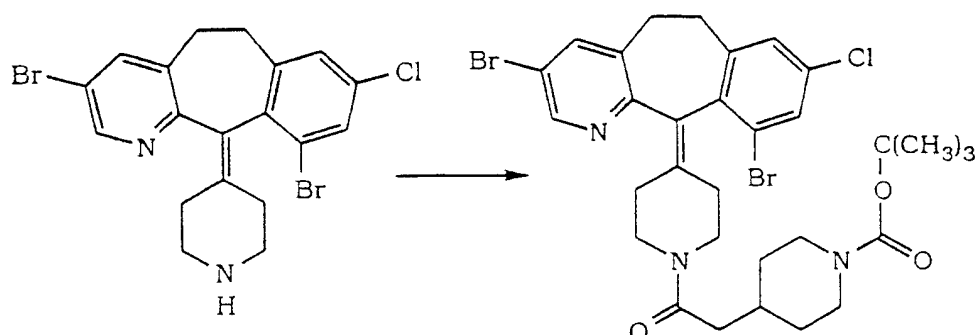
实例 7 的标题化合物是阻转异构体的外消旋混合物。通过制备手性色谱 (HPLC), 用 Chiralpack AD 柱 (5cm × 50cm) 和 40 % i-PrOH/己烷 + 0.2 % 二乙胺作流动相, 分离那些阻转异构体, 分别得 (+) - 和 (-) - 对映体, 实例 7B 和 7A。

(-) - 对映体, 实例 7A 的物理化学数据: m.p. = 114.2°~114.8 °C, $[\alpha]_D^{25} = -154.6^\circ$ (8.73 mg / 2ml MeOH)。

(+) - 对映体, 实例 7B 的物理化学数据: m.p. = 112.6°~113.5 °C, $[\alpha]_D^{25} = +159.7^\circ$ (10.33 mg / 2ml MeOH)。

实例 8

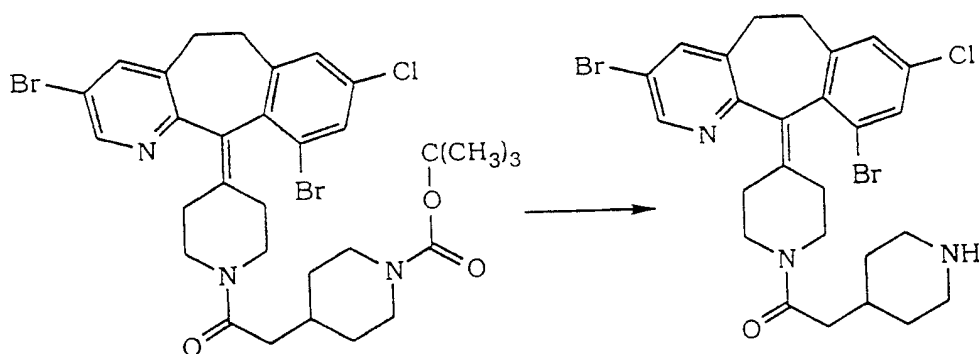
步骤 A:



将 6.0g(12.8mmol) 制备实例 7 的标题化合物和 3.78g (16.6mmol) 1-氮-叔丁氧羰基哌啶基-4-乙酸反应, 使用实例 6 步骤 A 所述基本上相同的方法, 得到 8.52g 产品。质谱: $MH^+ = 692$ (FAB)。 ^1H NMR

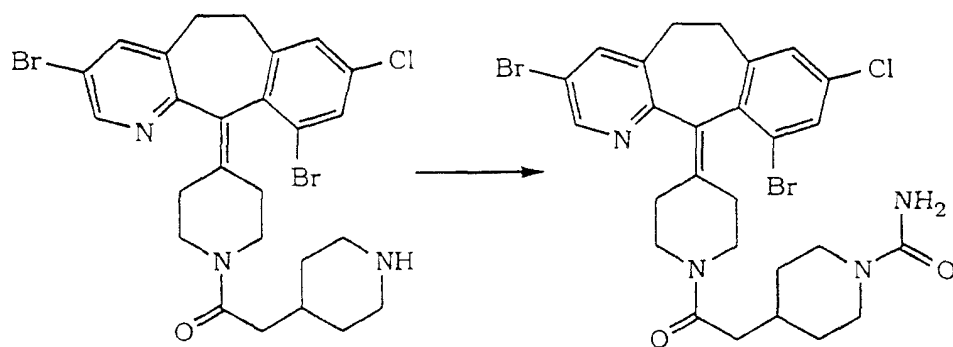
($CDCl_3$, 200 MHz): 8.5 (d, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.2 (d, 1H); 4.15-3.9 (m, 3H); 3.8-3.6 (m, 1H); 3.5-3.15 (m, 3H); 2.9 (d, 2H); 2.8-2.5 (m, 4H); 2.4-1.8 (m, 6H); 1.8-1.6 (br d, 2H); 1.4 (s, 9H); 1.25-1.0 (m, 2H).

步骤 B:

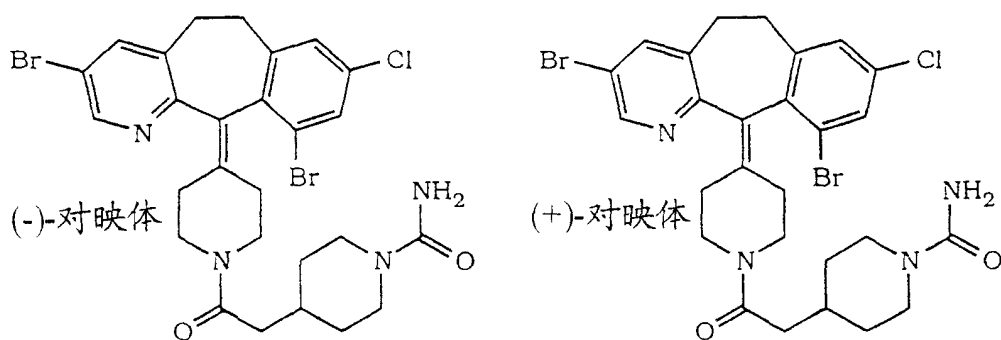


混合 8.50g 步骤 A 的产物和 60ml CH_2Cl_2 , 然后冷却至 0℃ 并加入 55ml TFA。将混合物在 0℃ 搅拌 3 小时, 然后加入 500ml 1N NaOH (水溶液), 接着加入 30ml 50% NaOH (水溶液)。用 CH_2Cl_2 萃取, $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩得到 7.86g 产品。

质谱: $MH^+ = 592$ (FAB)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): 8.51 (d, 1H); 7.52 (d of d, 2H); 7.20 (d, 1H); 4.1-3.95 (m, 2H); 3.8-3.65 (m, 2H); 3.5-3.05 (m, 5H); 3.0-2.5 (m, 6H); 2.45-1.6 (m, 6H); 1.4-1.1 (m, 2H).

步骤 C:

将 7.80g (13.1mmol) 步骤 B 的产物用 12.1g (105mmol) $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$ 处理, 使用 and 实例 6 步骤 C 所述的基本上相同的方法, 得到 5.50g 标题化合物, 它是一种阻转异构体的外消旋混合物。 m. p. = $163.6^\circ \sim 164.0^\circ \text{C}$ 。质谱: $\text{MH}^+ = 635$ (FAB)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.5 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 4.54 (s, 2H); 4.1- 3.6 (m, 4H); 3.45-3.15 (m, 4H); 3.0-2.5 (m, 5H); 2.45-1.6 (m, 7H); 1.4-1.0 (m, 2H)。

实例 8A 和 8B

实例 8A

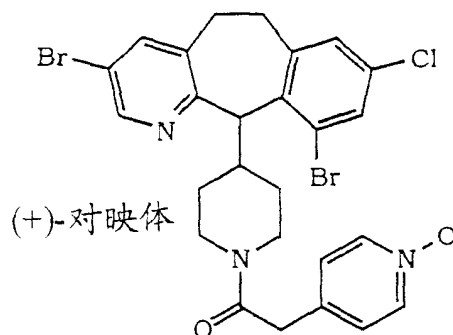
实例 8B

实例 8 的标题化合物是阻转异构体的外消旋混合物。那些阻转异构体是通过制备性色谱 (HPLC) 分离的, 使用一种 Chiralpack AD 柱 ($5\text{cm} \times 50\text{cm}$), 20 % 异丙醇/己烷 + 0.2 % 二乙胺作为流动相, 流速 100ml/分钟, 得到 (+) - 和 (-) - 对映体, 分别为实例 8B 和 8A。

(-) - 对映体, 即实例 8A 的理化数据: m.p. = $142.9^\circ \sim 143.5^\circ \text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -151.7^\circ$ (11.06 mg / 2ml, MeOH)。

(+)-对映体, 即实例 8B 的理化数据: $m.p. = 126.5^{\circ}\sim 127.0^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +145.6^{\circ}$ (8.38 mg / 2ml MeOH)。

实例 9

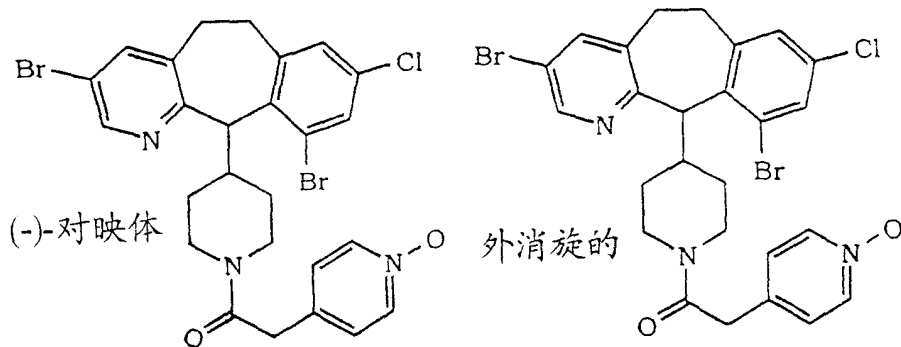


混合 3.32g 制备实例 8 中步骤 B 的标题化合物的 (+)-对映体, 2.38g 制备实例 1 的标题化合物, 1.92g HOBT, 2.70g DEC, 1.56ml N-甲基吗啉和 50ml 干燥的 DMF 并在 25°C 搅拌 24 小时。在真空下浓缩, 然后将残余物用 CH_2Cl_2 稀释。先用 1N NaOH (水溶液), 然后用饱和 NaH_2PO_4 (水溶液) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥。真空下浓缩得到的剩余物色谱分离 (硅胶, 2 % MeOH / CH_2Cl_2 + NH_4OH), 得到 3.82g 标题化合物。

质谱: $\text{MH}^+ = 604$ (FAB)。

该化合物的盐酸盐是通过将实例 9 的标题化合物溶解在用氯化氢饱和的二氯甲烷中制得的。真空浓缩得到实例 9 标题化合物的盐酸盐。 $m.p. = 166.5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{22} = +70.8^{\circ}$ (9.9 mg / 2ml MeOH)。

实例 9A 和 9B



实例 9A

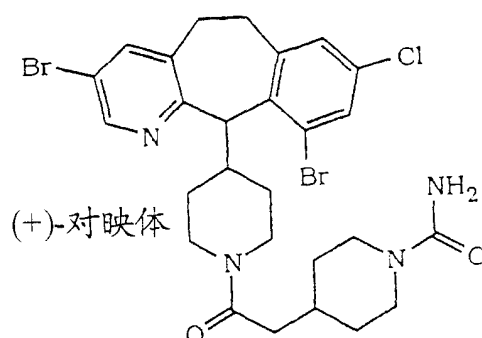
实例 9B

将制备实例 8、步骤 B 的标题化合物的 (-) - 对映体 (3.38g) 与 2.20g 制备实例 1 的标题化合物反应, 经由和实例 9 所述基本上相同的方法得到 3.58g 实例 9A 的标题化合物。

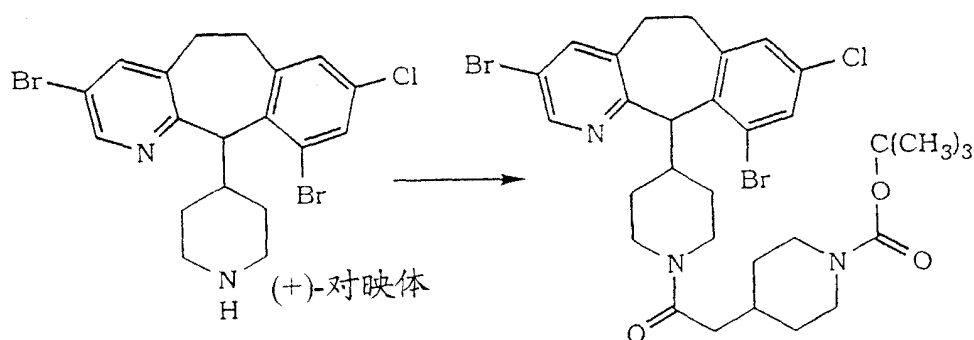
实例 9A 标题化合物的 HCl 盐的制备, 包括将标题化合物溶解于 CH_2Cl_2 , 加入 6M $\text{HCl}(\text{g})$ 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 然后真空浓缩得到该盐。m.p. = 129°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.3^\circ$ (3.32 mg / 2ml MeOH)。

将制备实例 8, 步骤 A 的外消旋的标题化合物, 与制备实例 1 的标题化合物反应, 经由和实例 9 所述基本上相同的方法得到了实例 9B 的标题化合物。m.p. = 145.0°C 。

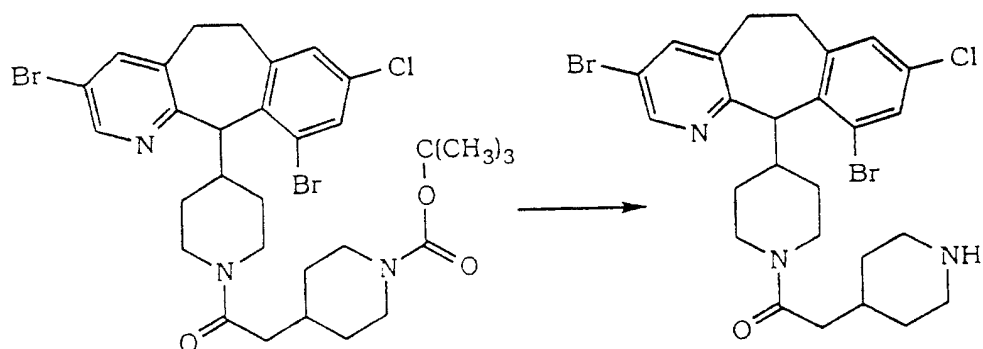
实例 10



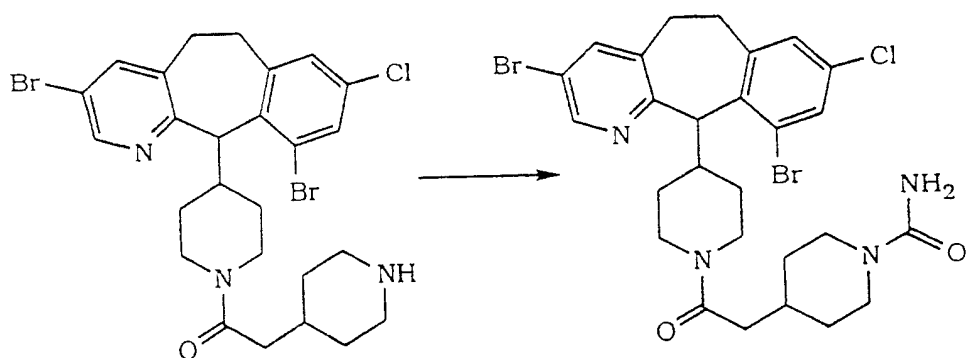
步骤 A:



将 1.33g 制备实例 8 中步骤 B 的标题化合物的 (+) - 对映体, 与 1.37g 1 - 氮 - 叔丁氧基 - 羰基哌啶基 - 4 - 乙酸反应, 使用 and 实例 6、步骤 A 所述基本上相同的方法, 得到 2.78g 产品。质谱: $\text{MH}^+ = 694.0$ (FAB); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.1^\circ$ (5.45 mg / 2ml, MeOH)。

步骤 B:

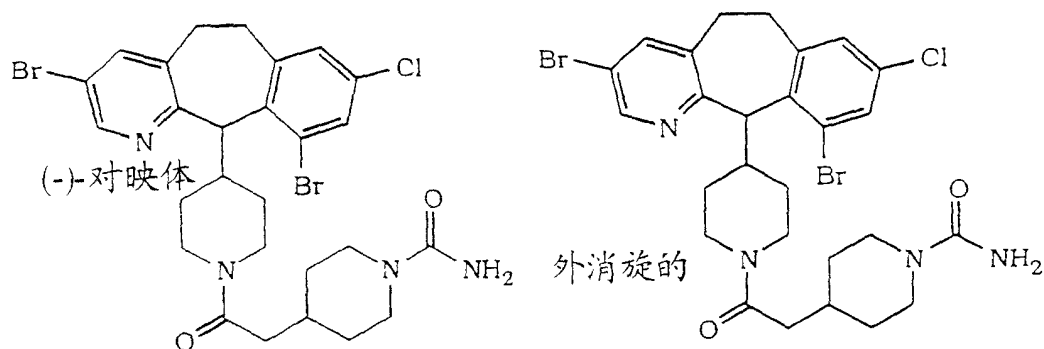
将 2.78g 步骤 A 的产物, 经由与实例 8、步骤 B 所述基本上相同的方法处理, 得到 1.72g 产物。m.p. = 104.1 °C; 质谱: $MH^+ = 594$; $[\alpha]_D^{25} = +53.4^\circ$ (11.42 mg / 2ml, MeOH)。

步骤 C:

以和实例 6、步骤 C 所述的基本上相同的方法, 用 6ml $(CH_3)_3SiNCO$ 处理 1.58g 步骤 B 的产物, 得到 1.40g 标题化合物。m.p. = 140 °C; 质谱: $MH^+ = 637$; $[\alpha]_D^{25} = +49.1^\circ$ (4.24 mg / 2ml, MeOH)。

用丙酮重结晶制得标题化合物, 为固体。m.p. = 214.5 - 215.9 °C。

实例 10A 和 10B



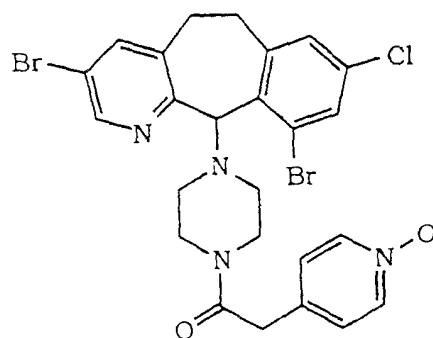
实例 10A

实例 10B

经由和实例 10、步骤 A - C 所述基本上相同的方法,将制备实例 8、步骤 B 标题化合物的 (-) - 对映体 (3.38g) 转化成 (实例 10A) 标题化合物,得到实例 10A 的标题化合物。 m.p. = 152 °C; 质谱: $MH^+ = 637$; $[\alpha]_D^{25} = -62.5^\circ$ (1.12 mg / 2ml, MeOH)。

经由和实例 10、步骤 A - C 所述基本上相同的方法,将制备实例 8、步骤 A 的外消旋标题化合物转化成 (实例 9B) 标题化合物,得到实例 10B 的标题化合物。 m.p. = 111.2 °C (分解)。

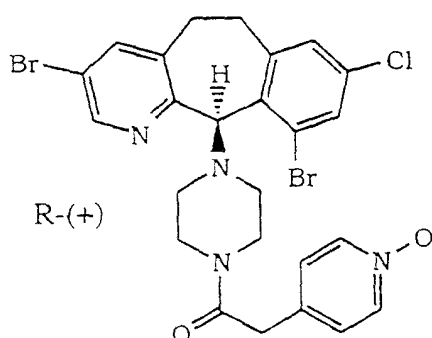
实例 11



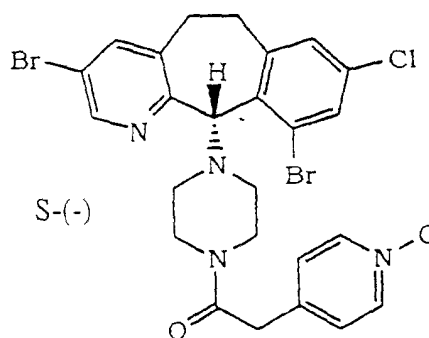
标题化合物是用制备实例 9、步骤 F 的外消旋标题化合物,经过和实例 2 所述基本上相同的方法制得的。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.44 (d, 1H); 8.14 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.14 (m, 3H); 5.32 (s, 1H); 4.65-4.57 (m, 1H); 3.68 (s, 2H); 3.65-3.39 (m, 4H); 2.91-2.87 (m, 1H); 2.69-2.63 (m, 1H); 2.45-2.33 (m, 4H). $MH^+ = 605$.

实例 11A 和 11B



实例 11A



实例 11B

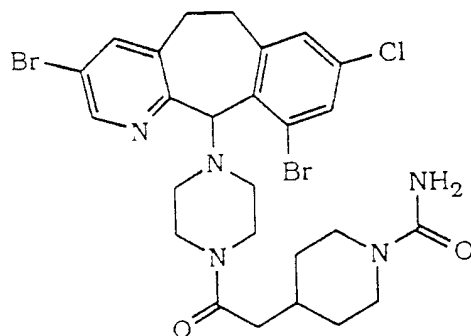
该 R- (+)-对映体 (实例 11A) 或 S-(-)-对映体 (实例 11B), 是用制备实例 9 中步骤 G 标题化合物的 R- (+)-或 S-(-)-对映体, 用与实例 2 所述基本上相同的方法制得的。

R - (+) - 对映体, 实例 11A 的理化数据:

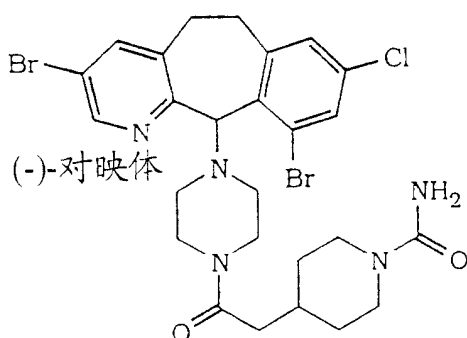
m.p. = 167.0°-167.8°C; $[\alpha]_D^{25} = +32.6^\circ$ (c = 1, MeOH); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.44 (d, 1H); 8.14 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.14 (m, 3H); 5.32 (s, 1H); 4.65-4.57 (m, 1H); 3.68 (s, 2H); 3.65-3.39 (m, 4H); 2.91-2.87 (m, 1H); 2.69-2.63 (m, 1H); 2.45-2.33 (m, 4H). $\text{MH}^+ = 605$.

S - (-) - 对映体, 实例 11B 的理化数据:

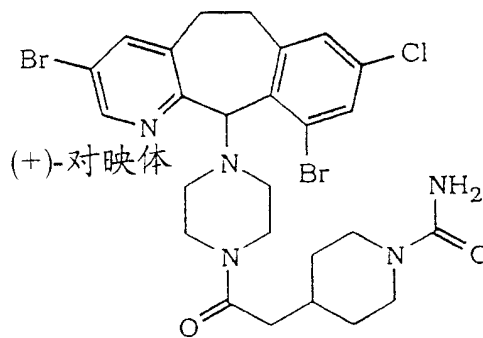
$[\alpha]_D^{25} = -38.2^\circ$ (14.67 mg/2 mL, MeOH); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.44 (d, 1H); 8.14 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.14 (m, 3H); 5.32 (s, 1H); 4.64-4.57 (m, 1H); 3.67 (s, 2H); 3.70-3.34 (m, 4H); 2.95-2.87 (m, 1H); 2.69-2.63 (m, 1H); 2.45-2.31 (m, 4H). $\text{MH}^+ = 605$

实例 12

本实例的标题化合物是使用制备实例 9、步骤 F 的外消旋标题化合物，经过与实例 8 中步骤 A - C 所述基本上相同的方法制得的。该化合物是一种外消旋物。

实例 12A 和 12B

实例 12A



实例 12B

实例 12 的标题化合物是一种外消旋混合物。色谱分离 2.45g 实例 12 的化合物，使用一种 Chiralpack AD 柱和 20 % 异丙醇/己烷 + 0.2 % 二乙胺作为流动相，流速 100ml/分，得到 0.970g (+) - 对映体和 0.982g (-) - 对映体，分别为实例 12B 和 12A。

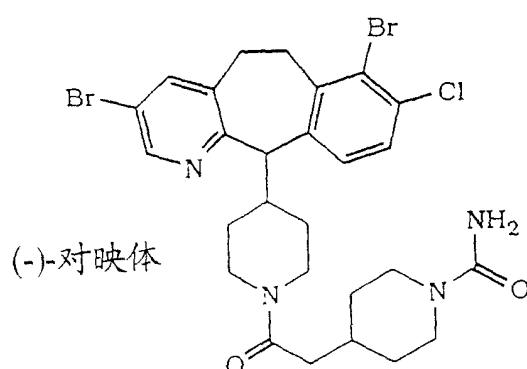
(-) - 对映体，实例 12A 的理化数据：

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.43 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 5.32 (s, 1H); 4.5-4.75 (m, 1H); 4.4 (s, 2H); 3.9 (d, 2H); 3.2-3.7 (m, 5H); 2.52-3.05 (m, 4H); 1.85-2.5 (m, 6H); 1.5-1.85 (m, 4H); 1.0-1.4 (m, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.2^\circ$ ($c = 0.453$, MeOH).

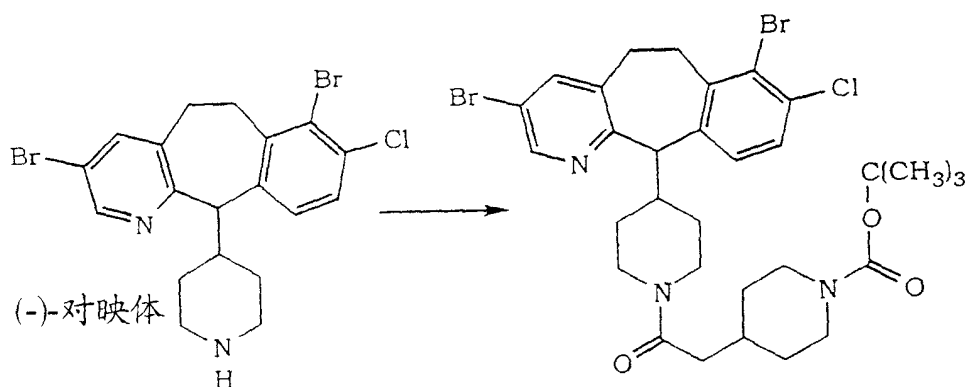
(+)-对映体, 实例 12B 的理化数据:

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 8.43 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 5.32 (s, 1H); 4.5-4.75 (m, 1H); 4.4 (s, 2H); 3.9 (d, 2H); 3.2-3.7 (m, 5H); 2.52-3.05 (m, 4H); 1.85-2.5 (m, 6H); 1.5-1.85 (m, 4H); 1.0-1.4 (m, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.8^\circ$ ($c = 0.414$, MeOH).

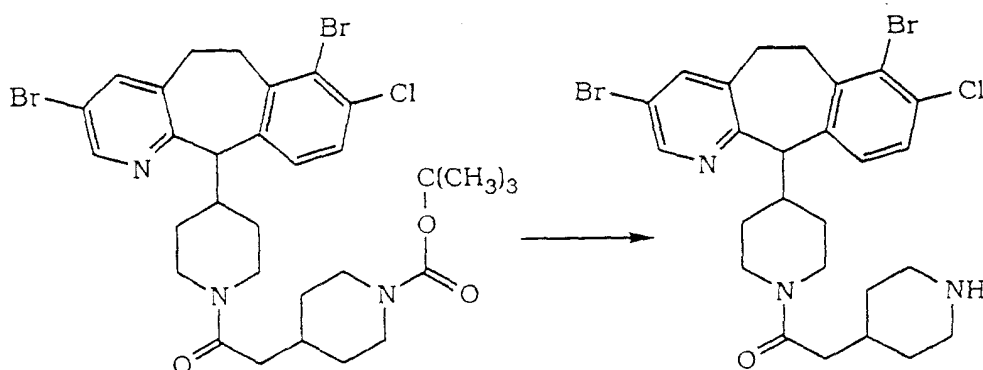
实例 13



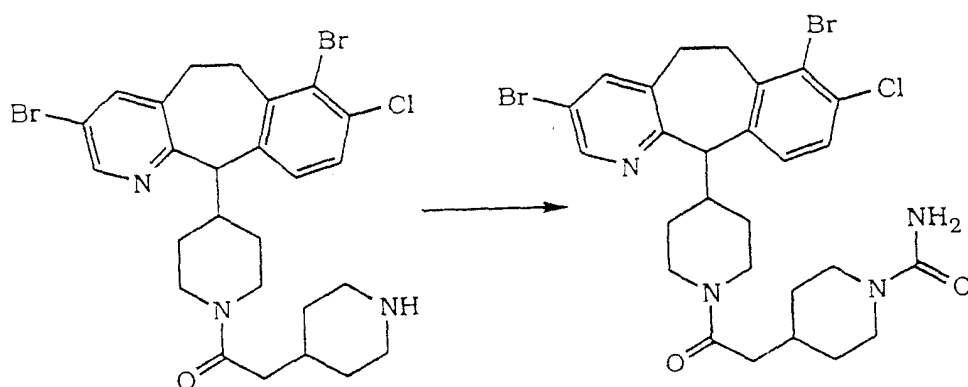
步骤 A:



将 1.35g 制备实例 10 步骤 B 的标题化合物的 (-)-对映体和 1.4g 1-N-叔丁氧基-羰基哌啶基-4-乙酸反应, 按照与实例 6 中步骤 A 所述基本上相同的方法, 得到 2.0g 产物。质谱: $\text{MH}^+ = 694$ (FAB)。部分的 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.05 (m, 1H); 1.45 (s, 9H)。

步骤 B:

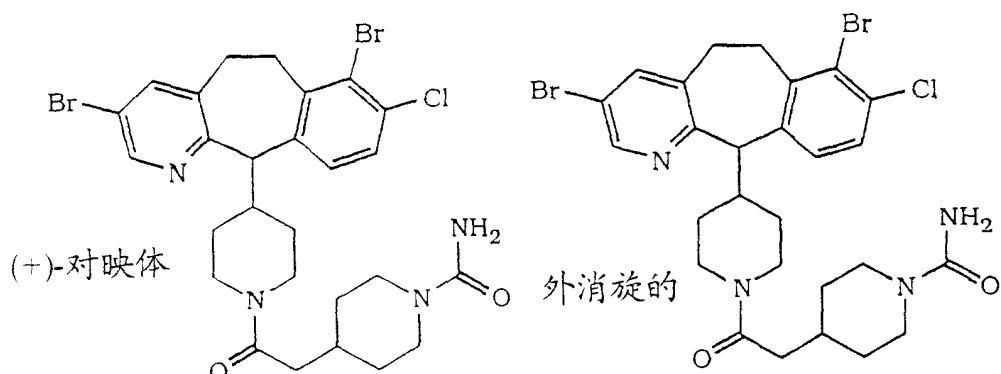
将 1.95g 步骤 A 的产物经由与实例 8、步骤 B 所述基本上相同的方法处理, 得到 1.63g 产物。质谱: $MH^+ = 594$ (FAB)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.03 (m, 1H); 4.64 (d, 1H); 3.90 (m, 2H)。

步骤 C:

(-)-异构体

将 1.6g 步骤 B 的产物用 1.3ml $(CH_3)_3SiNCO$ 处理, 使用与实例 6 步骤 C 所述基本上相同的方法, 得到 1.27g 标题化合物。质谱: $MH^+ = 637$ (FABS); $[\alpha]_D^{25} = -33.1^\circ$ ($c=0.58$, EtOH)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.04 (m, 1H); 4.60 (d, 1H); 4.41 (s, 2H)。

实例 13A 和 13B



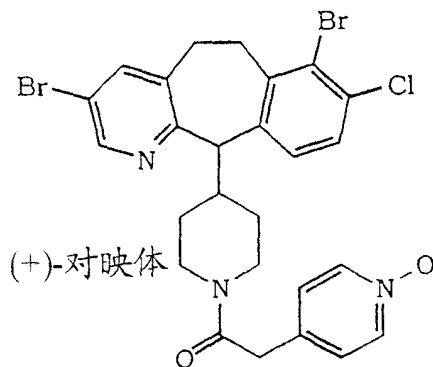
实例 13A

实例 13B

经由与实例 10 中步骤 A - C 所述基本上相同的方法, 将制备实例 10 步骤 B 标题化合物的 (+) - 对映体 (2.1g) 转化成本标题化合物, 得到标题化合物实例 13A。质谱: $MH^+ = 637$ (FABS); $[\alpha]_D^{25} = +32.4^\circ$ ($c = 0.57$, EtOH)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.39 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.04 (m, 1H); 4.60 (d, 1H); 4.41 (s, 2H)。部分的 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 8.42 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.29 (m, 1H); 5.85 (s, 2H); 4.20 (d, 1H)。

用类似的方法, 将制备实例 10 中步骤 A 的外消旋标题化合物转化为外消旋的标题化合物实例 13B。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.04 (m, 1H); 4.60 (d, 1H); 4.41 (s, 2H)。部分的 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 8.42 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 5.85 (s, 2H); 4.20 (d, 1H)。

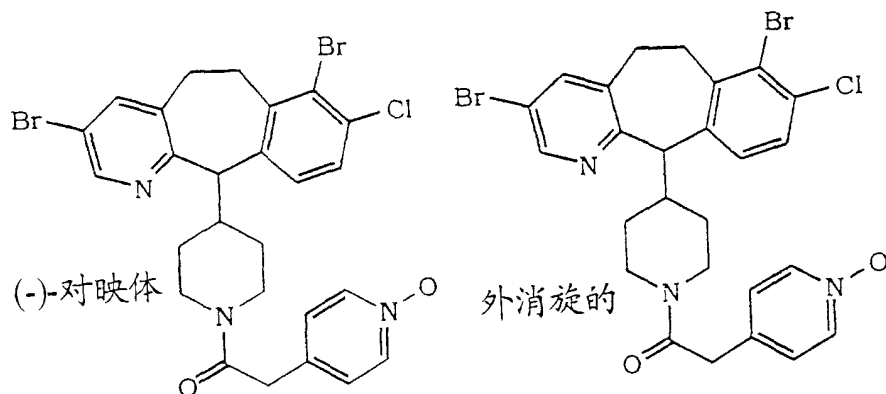
实例 14



按照与实例 9 所述基本上相同的方法,使 2.6g 制备实例 10 中步骤 B 标题化合物的 (+) - 对映体和 1.68g 制备实例 1 的标题化合物反应,得到 2.10g 标题化合物。质谱: $MH^+ = 604$ (FAB); $[\alpha]_D^{25} = +34.1^\circ$ (10.98mg / 2ml, EtOH)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.03 (d, 1H); 4.57 (d, 1H)。

为制备实例 14 标题化合物的 HCl 盐,将 700mg 标题化合物溶解在 4ml CH_2Cl_4 中,加入 4ml Et_2O ,冷至 0 °C 并慢慢加入 (逐滴) 1ml 的 HCl (g) 二噁烷溶液。加入 2ml Et_2O 并在 0 °C 搅拌 7 分钟。用 30ml Et_2O 稀释,过滤收集固体产物并用 30ml Et_2O 洗涤。将固体真空干燥得到 0.836g 实例 14 的 HCl 盐。 $[\alpha]_D^{25} = +64.8^\circ$ (9.94mg / 2ml, EtOH)。

实例 14A 和 14B



实例 14A

实例 14B

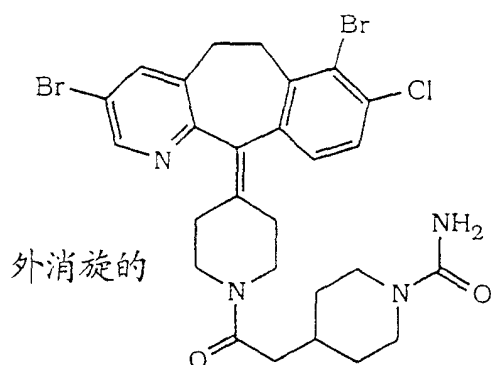
经由与实例 9 所述基本上相同的方法,使制备实例 10 中步骤 B 标题化合物的 (-) - 对映体 (0.60g) 和 0.39g 制备实例 1 的标题化合物反应,得到 0.705g 标题化合物。质谱: $MH^+ = 604$ (FABS); $[\alpha]_D^{25} = -41.8^\circ$ (EtOH)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.38 (s, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.03 (d, 1H); 4.57 (d, 1H)。

实例 14A 标题化合物的 HCl 盐是经由与实例 14 所述基本上相同的方法制得的。 $[\alpha]_D^{25} = -63.2^\circ$ (EtOH)。

将制备实例 10 中步骤 A 的外消旋标题化合物,通过与实例 9 所述基本上相同的方法,转化成实例 14B 的外消旋标题化合物。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.38 (s, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.03 (d, 1H); 4.57 (d, 1H)。部分的 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.77 (d, 2H); 8.47 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.43 (m,

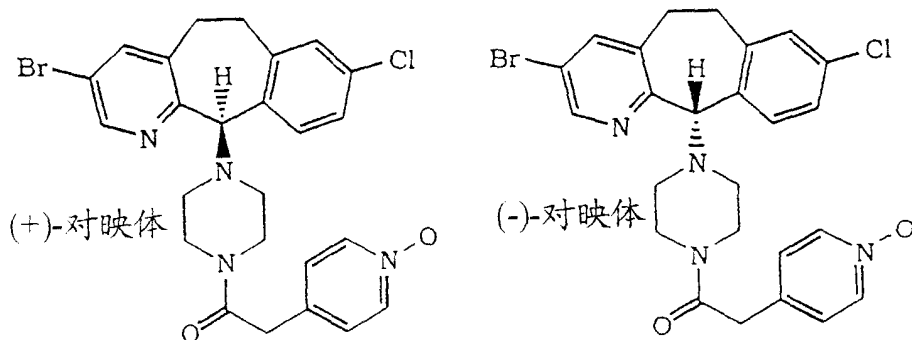
1H); 7.27 (d, 1H); 4.35 (d, 1H)。

实例 15



将制备实例 4 的标题化合物，经由与实例 8 中步骤 A - C 所述基本上相同的方法反应，得到标题化合物，它是一种外消旋物。质谱： MH^+ = 635 (FAB)。部分的 ^1H NMR ($CDCl_3$): 8.45 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.45 (s, 1H)。

实例 16A 和 16B



实例 16A

实例 16B

将制备实例 11 标题化合物的 R - (+) - 对映体或 S - (-) - 对映体，经由与实例 2 所述基本上相同的方法处理，得到标题化合物的 R - (+) - 对映体或标题化合物的 S - (-) - 对映体，分别为实例 16A 和 16B。

R - (+) - 对映体的理化数据: ^{13}C NMR

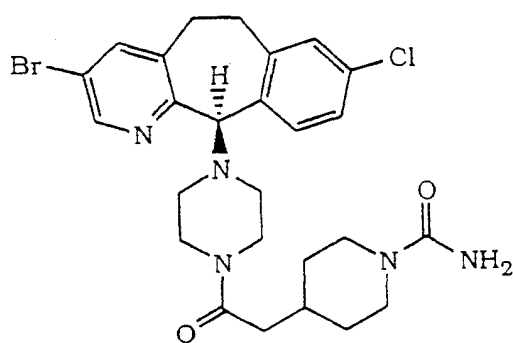
($CDCl_3$): 166.5 (C); 154.8 (C); 146.6 (CH); 140.8 (CH); 140.4 (C); 138.5 (CH); 138.5 (CH); 136.3 (C); 134.6 (C); 133.8 (C); 133.6 (C); 132.0 (CH); 130.0 (CH); 126.3 (CH); 126.3 (CH); 125.8 (CH);

119.6 (C); 78.4 (CH); 51.1 (CH₂); 50.6 (CH₂); 45.4 (CH₂); 41.5 (CH₂); 38.0 (CH₂); 30.1 (CH₂); 30.0 (CH₂). $[\alpha]_D^{25} = +30.7^\circ$ (10.35 mg/2 mL MeOH).

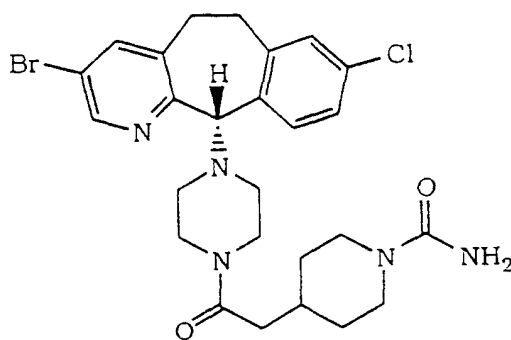
S - (-) - 对映体的理化数据: ^{13}C NMR

(CDCl₃): 166.5 (C); 154.8 (C); 146.6 (CH); 140.8 (CH); 140.4 (C); 138.5 (CH); 138.5 (CH); 136.3 (C); 134.6 (C); 133.8 (C); 133.6 (C); 132.0 (CH); 130.0 (CH); 126.3 (CH); 126.3 (CH); 125.8 (CH); 119.6 (C); 78.4 (CH); 51.1 (CH₂); 50.6 (CH₂); 45.4 (CH₂); 41.5 (CH₂); 38.0 (CH₂); 30.1 (CH₂); 29.9 (CH₂). $[\alpha]_D^{25} = -30.9^\circ$ (9.70 mg/2 mL MeOH).

实例 17 和 17A



实例 17



实例 17A

将制备实例 11 标题化合物的 (+) - 对映体或 (-) - 对映体, 经由与实例 1 中步骤 A - C 所述基本上相同的方法处理, 得到标题化合物的 R - (+) - 对映体或标题化合物的 S - (-) - 对映体, 分别为实例 17 和 17A。

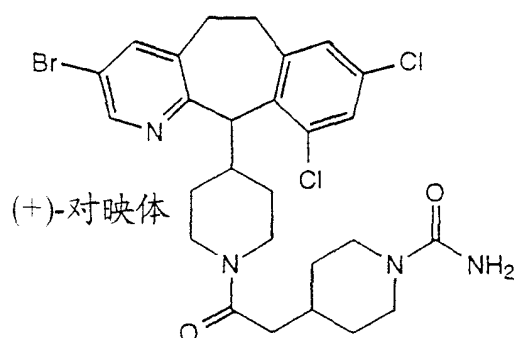
R - (+) - 对映体的理化数据: ^{13}C NMR

(CDCl₃): 169.3 (C); 157.5 (C); 155.0 (C); 146.6 (CH); 140.8 (CH); 140.4 (C); 136.3 (C); 134.8 (C); 133.7 (C); 132.0 (CH); 130.0 (CH); 125.8 (CH); 119.6 (C); 78.5 (CH); 51.4 (CH₂); 50.9 (CH₂); 45.2 (CH₂); 43.9 (CH₂); 43.9 (CH₂); 41.1 (CH₂); 38.8 (CH₂); 32.5 (CH); 31.5 (CH₂); 31.5 (CH₂); 30.1 (CH₂); 30.0 (CH₂). $[\alpha]_D^{24.8} = +28.7^\circ$ (10.1 mg/2 mL MeOH).

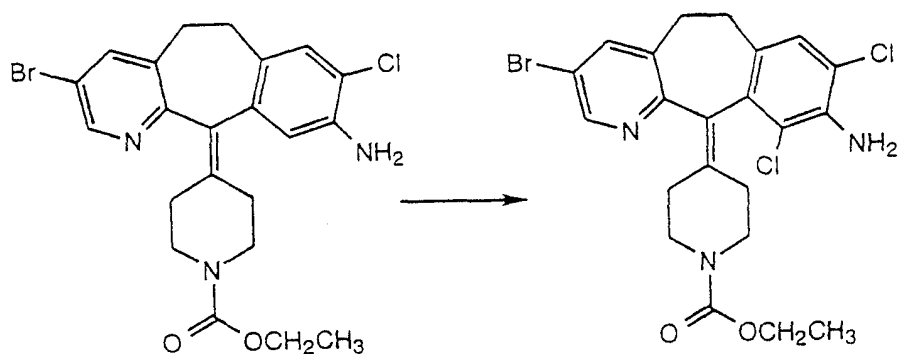
S - (-) - 对映体的理化数据: ^{13}C NMR

(CDCl_3): 169.3 (C); 157.6 (C); 155.0 (C); 146.6 (CH); 140.8 (CH); 140.4 (C); 136.3 (C); 134.8 (C); 133.7 (C); 132.0 (CH); 130.0 (CH); 125.8 (CH); 119.6 (C); 78.5 (CH); 51.4 (CH_2); 50.9 (CH_2); 45.2 (CH_2); 43.9 (CH_2); 43.9 (CH_2); 41.1 (CH_2); 38.8 (CH_2); 32.5 (CH); 31.5 (CH_2); 31.5 (CH_2); 30.1 (CH_2); 30.0 (CH_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24.8} = -28.5^\circ$ (10.1 mg/2 mL MeOH).

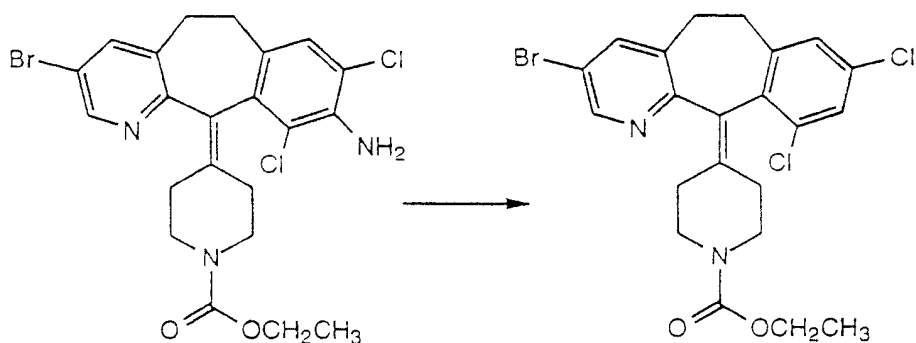
实例 18



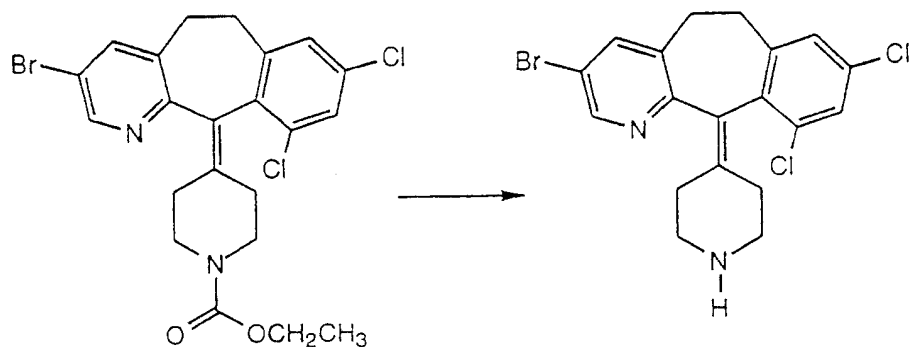
步骤 A:



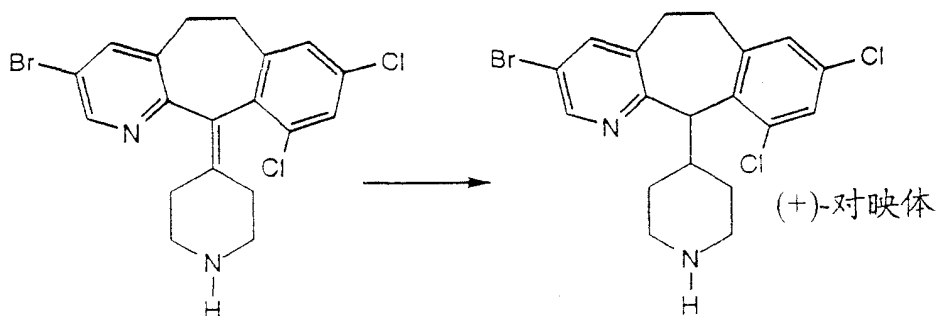
将制备实例 7 中步骤 B 的产物 9.90g (18.9mmol) 溶解在 150ml CH_2Cl_2 和 200ml CH_3CN 中并加热至 60°C 。加入 2.77g (20.8mmol) N - 氯代琥珀酰亚胺并加热回流 3 小时, 用 TLC (30 % EtOAc / H_2O) 监测反应。加入另外的 2.35g (10.4mmol) N - 氯代琥珀酰亚胺并再回流 45 分钟。将反应混合物冷至室温并用 1N NaOH 和 CH_2Cl_2 萃取。 CH_2Cl_2 层用 MgSO_4 干燥, 过滤并用闪式色谱 (1200ml 正常态硅胶, 用 30 % EtOAc / H_2O 洗脱) 纯化, 得到 6.24g 期望的产物。M.p. $193\text{-}195.4^\circ\text{C}$ 。 $\text{MH}^+ = 510$ 。

步骤 B:

于 -10°C 下将 2.07g (30.1mmol) NaNO_2 加入至 160ml 浓 HCl 中并搅拌 10 分钟。加入步骤 A 的产物 5.18g (10.1mmol) 并将反应混合物从 -10°C 温热至 0°C 2 小时。将反应冷至 -10°C , 加入 100ml H_3PO_2 并放置过夜。萃取反应混合物, 将其倾入至碎冰中并用 50 % $\text{NaOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 碱化。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。用闪式色谱 (600ml 正常态硅胶, 用 20 % $\text{EtOAc} /$ 己烷洗脱) 纯化, 得到 3.98g 产物。质谱: $\text{MH}^+ = 495$ 。

步骤 C:

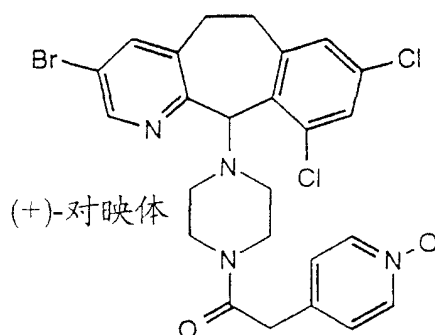
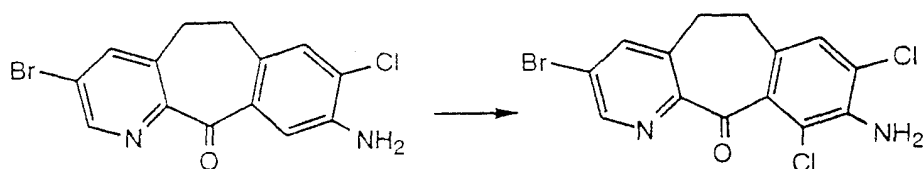
将步骤 B 的产物 3.9g 溶解在 100ml 浓 HCl 中并回流过夜。冷却混合物, 用 50 % w/w NaOH 碱化并用 CH_2Cl_2 萃取所得混合物。用 MgSO_4 干燥 CH_2Cl_2 层, 蒸发走溶剂并真空干燥, 得到 3.09g 期望的产物。质谱: $\text{MH}^+ = 423$ 。

步骤 D:

使用与制备实例 8 所述类似的方法, 得到 1.73g 目的产物。m.p. 169.6 - 170.1 °C; $[\alpha]_D^{25} = +48.2^\circ$ (c = 1, MeOH)。MH⁺ = 425。

步骤 E:

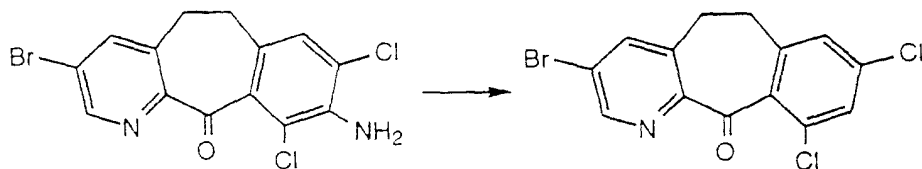
以步骤 D 的产物为起始原料, 使用与实例 4 相似的方法, 得到标题化合物。M.p. 152.3 - 153.3 °C; $[\alpha]_D^{25} = +53.0^\circ$ (c = 1, MeOH)。MH⁺ = 593。

实例 19步骤 A:

用 6.52g (48.9mmol) N - 氯代琥珀酰亚胺处理 15.0g (44.4mmol) 制备实例 9 中步骤 B 的产物, 使用与实例 18 中步骤 A 相似的方法, 并如所述萃取, 得到 16.56g 目的产物, m.p. 234.7 - 235.0 °C。

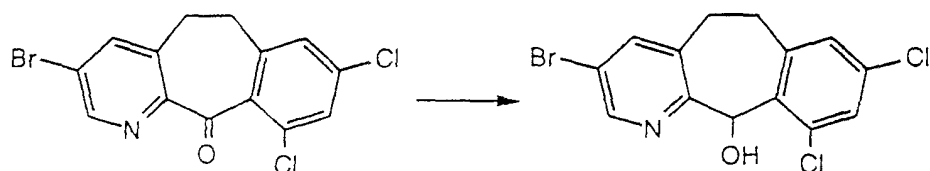
$MH^+ = 370$ 。

步骤 B:



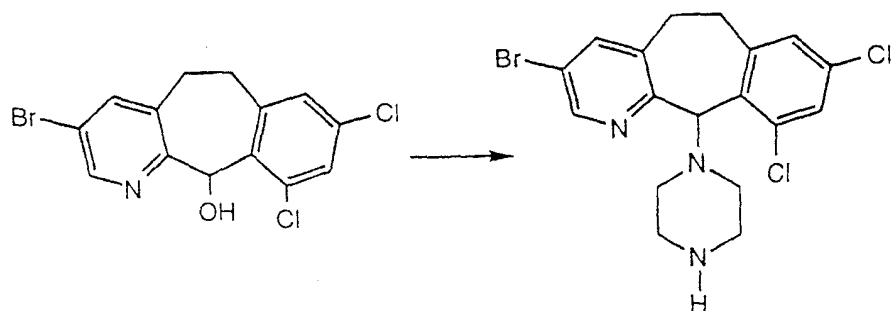
将 16.95g (45.6mmol) 步骤 A 的产物用实例 18 中步骤 B 所述的方法处理, 得到 13.07g 目的产物, m.p. 191.7 - 192.1 °C。 $MH^+ = 356$ 。

步骤 C:



使用基本上如制备实例 9 中步骤 E 所述的方法, 将 10.0g (28.0mmol) 步骤 B 的产物用 $NaBH_4$ 处理, 得到目的产物, 它没经进一步纯化就用于下一步反应。

步骤 D:



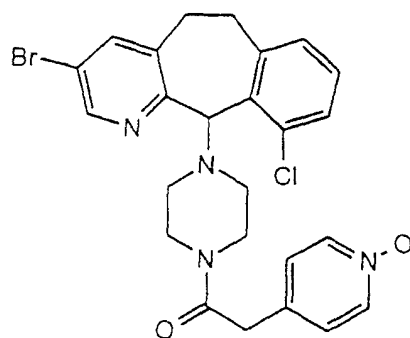
在 N_2 保护并于室温搅拌下, 将 10.0g (27.9mmol) 步骤 C 的产物溶解在 200ml CH_2Cl_2 中。将反应混合物冷至 0 °C 并加入 2.63g 三乙胺和 4.80g (41.9mmol) 甲磺酰氯。在 0 °C 下将 16.84g (19.6mmol) 哌嗪和 100ml THF 的溶液加入至生成的溶液中, 随后立即加入 100ml DMF。室温搅拌过夜。蒸发溶剂并用 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 萃取所得残余物。用 $MgSO_4$ 干燥 CH_2Cl_2 层, 过滤并浓缩得到粗产物。于 1200ml 硅

胶上用色谱法分离粗制品, 用 5 % CH_3OH (用 NH_3 饱和) 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱得到一种外消旋混合物。用手性色谱层析分离该外消旋化合物, 应用一种 Chiralpack AD 柱 (5cm $\times$ 50cm), 用 30 % 的异丙醇/己烷和 0.2 % 二乙胺洗脱。质谱: $\text{MH}^+ = 426$ 。目的异构体是 (+) - 对映体。

步骤 E:

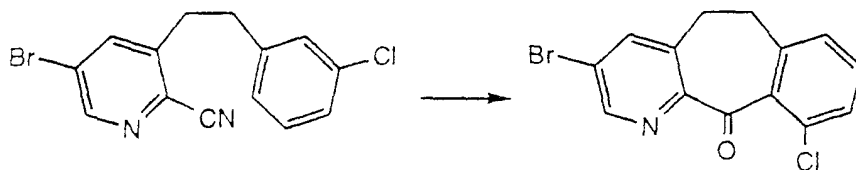
在 N_2 保护下将步骤 D 的产物 2.0g (4.7mmol) 在 40ml DMF 中搅拌, 将混合物冷至 0 $^\circ\text{C}$, 加入 0.615g (6.1mmol) N - 甲基吗啉、1.1668g (6.1mmol) DEC、0.8225g (6.1mmol) HOBT 和 1.6042g (6.1mmol) 制备实例 1 的产物。室温搅拌过夜。蒸发溶剂, 用 CH_2Cl_2 / H_2O 、饱和 NaHCO_3 、10 % NaH_2PO_4 和盐水萃取所得残余物。分离出 CH_2Cl_2 层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。于 400ml 标准态硅胶上用闪式色谱纯化所得残余物, 用 5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ - CH_2Cl_2 洗脱, 得到 2.43g 标题化合物, m.p. 145.3 - 146.1 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33.6^\circ$ (c = 1, MeOH). $\text{MH}^+ = 561$ 。

实例 20



(+) - 对映体

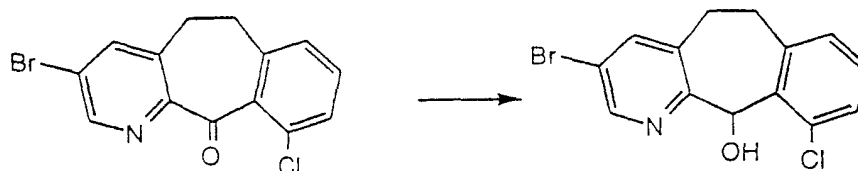
步骤 A:



将 200mg 氰基起始原料在 17g 多磷酸中于 190 - 200 $^\circ\text{C}$ 加热 45 分钟。把总的混合物倾入至冰中, 加入 30 % HCl 并搅拌 30 分钟。用 CH_2Cl_2

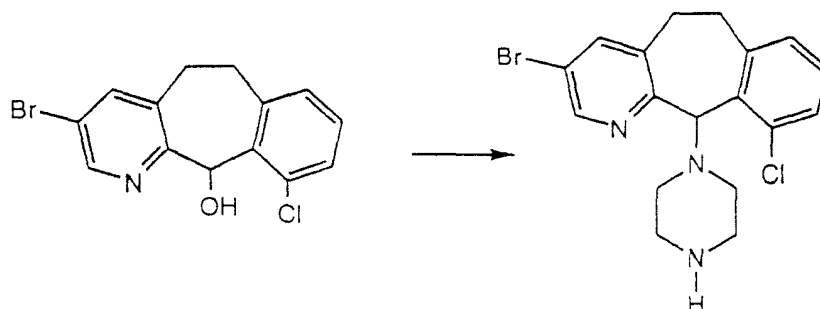
萃取，盐水洗涤， Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。用制备性 TLC 纯化，用 EtOAc/己烷洗脱得到 21mg 目的产物（也得到 59mg 10-氯代产物）。

步骤 B:



使用基本上如制备实例 9 中步骤 E 所述的方法，将 1.75g (5.425mmol) 步骤 A 的产物用 NaBH_4 处理得到目的产物。

步骤 C:



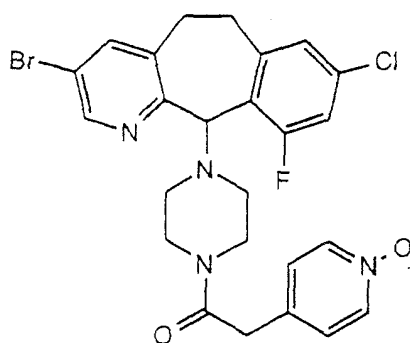
将步骤 B 中所得的残余物在室温下溶解于 50ml CH_2Cl_2 中，加入 3.95ml (5.425mmol) SOCl_2 并于室温搅拌过夜。在真空下除去过量的 SOCl_2 和溶剂。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 中，用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤， Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将 25ml THF 加入至生成的残余物中，加入 2.33g (27.125mmol) 哌嗪并在室温下搅拌过夜。蒸走溶剂，加入 CH_2Cl_2 并用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将所得残余物用手性色谱分离，使用 Chiralpack AD 柱并用 20% 异丙醇/己烷和 0.2% 二乙胺洗脱。质谱： $\text{MH}^+ = 392$ 。目的异构体是 (+) - 对映体。

步骤 D:

将 770mg (1.960mmol) 步骤 C 的产物，与 323 μl (2.548mmol) N-甲基吗啉、344mg (2.548mmol) HOBT、487mg (2.548mmol) DEC 和 390mg (2.548mmol) 制备实例 1 的化合物在 8ml DMF 中混合，并在室温下搅拌过夜。蒸走溶剂，加入 EtOAc 并用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。于硅胶上用闪式色谱纯化，用 EtOAc 在 10、

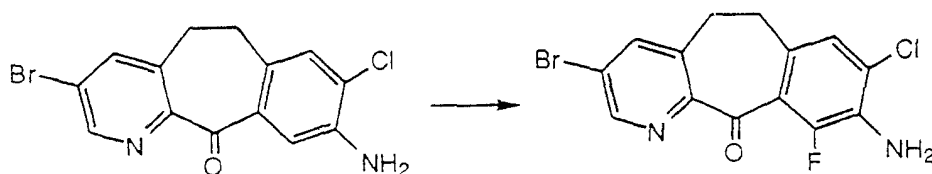
12 % (10 % $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}$)/ EtOAc 的梯度洗脱。用制备性 TLC (1000 μ 硅胶) 进一步纯化得到 750mg 标题化合物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.3^\circ$ ($c = 0.322$, MeOH)。

实例 21



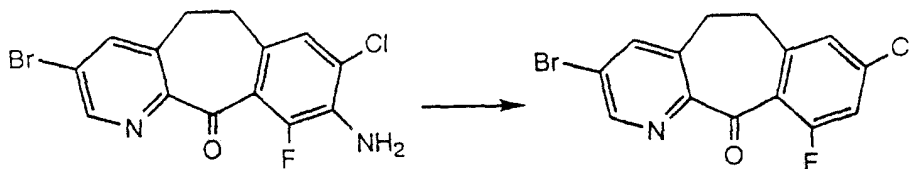
外消旋的

步骤 A:



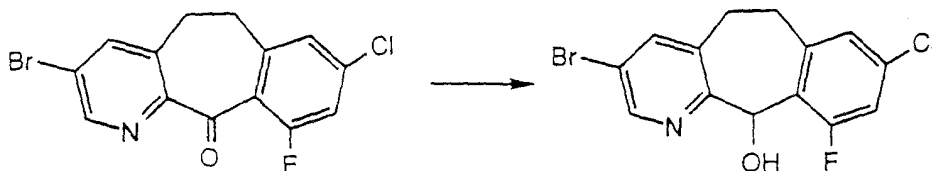
于室温下将制备实例 9 中步骤 B 的产物 10.0g (29.6mmol) 溶解在 150ml CH_2Cl_2 和 200ml CH_3CN 中。将混合物加热至 60°C , 加入 10.45g (32.6mmol) 1 - 氟 - 4 - 羟基 - 1,4 - 二氮杂 (diazonia) 二环[2, 2, 2]辛烷双 - (四氟硼酸盐) 并加热回流 4 小时。将混合物冷至室温, 用 CH_2Cl_2 和 1N NaOH 萃取。 CH_2Cl_2 层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。所得残余物用闪式色谱纯化, 使用 1400ml 标准态硅胶, 用 10 % $\text{EtAOc} - \text{CH}_2\text{Cl}_2 + 2$ 滴 NH_4OH 洗脱得到 2.00g 产物, $\text{m.p. } 103.2 - 103.5^\circ\text{C}$ 。 $\text{MH}^+ = 355$ 。

步骤 B:



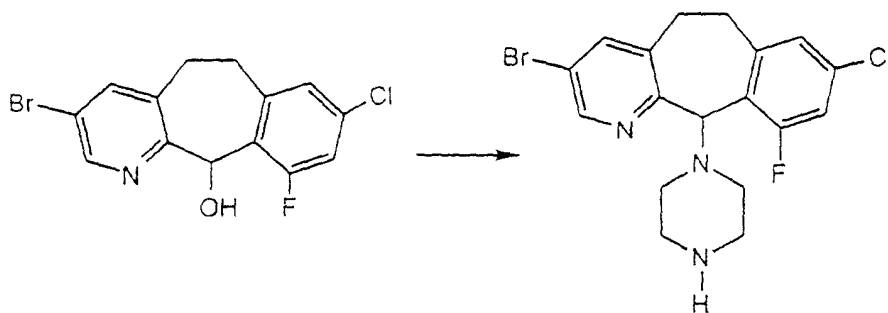
应用基本上如制备实例 9 中步骤 D 所述的方法, 处理 1.80g (5.1mmol) 步骤 A 的产物。粗产物用闪式色谱纯化, 使用 200ml 标准态硅胶, 用 20 % EtOAc/己烷洗脱。质谱: $MH^+ = 339$ 。

步骤 C:



使用基本上如制备实例 9 中步骤 E 所述的方法, 用 $NaBH_4$ 处理 0.47g (1.4mmol) 步骤 B 的产物, 得到目的产物。质谱: $MH^+ = 342$ 。

步骤 D:



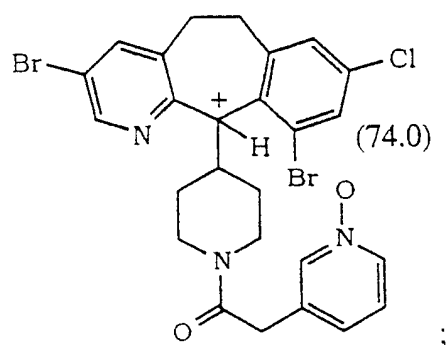
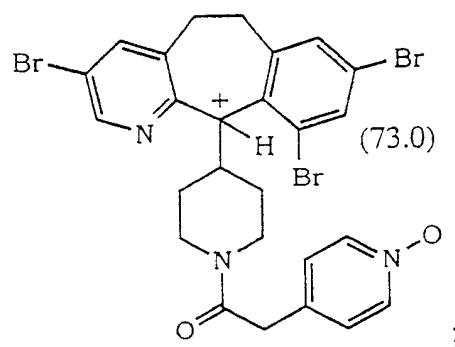
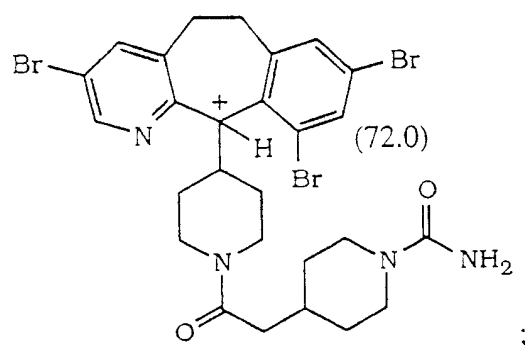
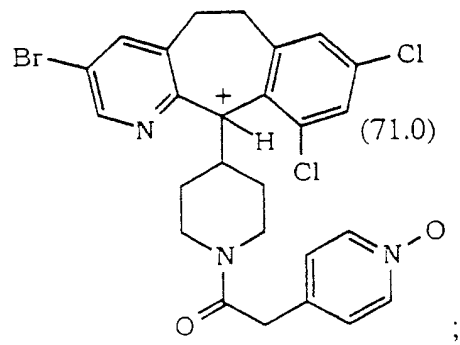
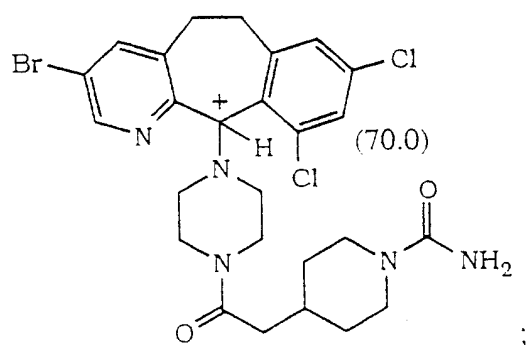
在 N_2 保护下将 0.37g (1.1mmol) 步骤 C 的产物溶解在 20ml 甲苯中并从室温冷却至 $0^\circ C$ 。加入 0.3855g (3.2mmol) $SOCl_2$ 并在室温搅拌, 然后加入 10ml $CHCl_3$ 并搅拌 3 小时。蒸发溶剂, 用 1N $NaOH - CH_2Cl_2$ 萃取所得残余物, CH_2Cl_2 层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩至干。在 N_2 保护下将残余物溶解在 10ml THF 中, 加入 0.465g (5.4mmol) 哌嗪、10ml THF 并在室温搅拌过夜。重复萃取步骤得到目的产物。质谱: $MH^+ = 410$ 。

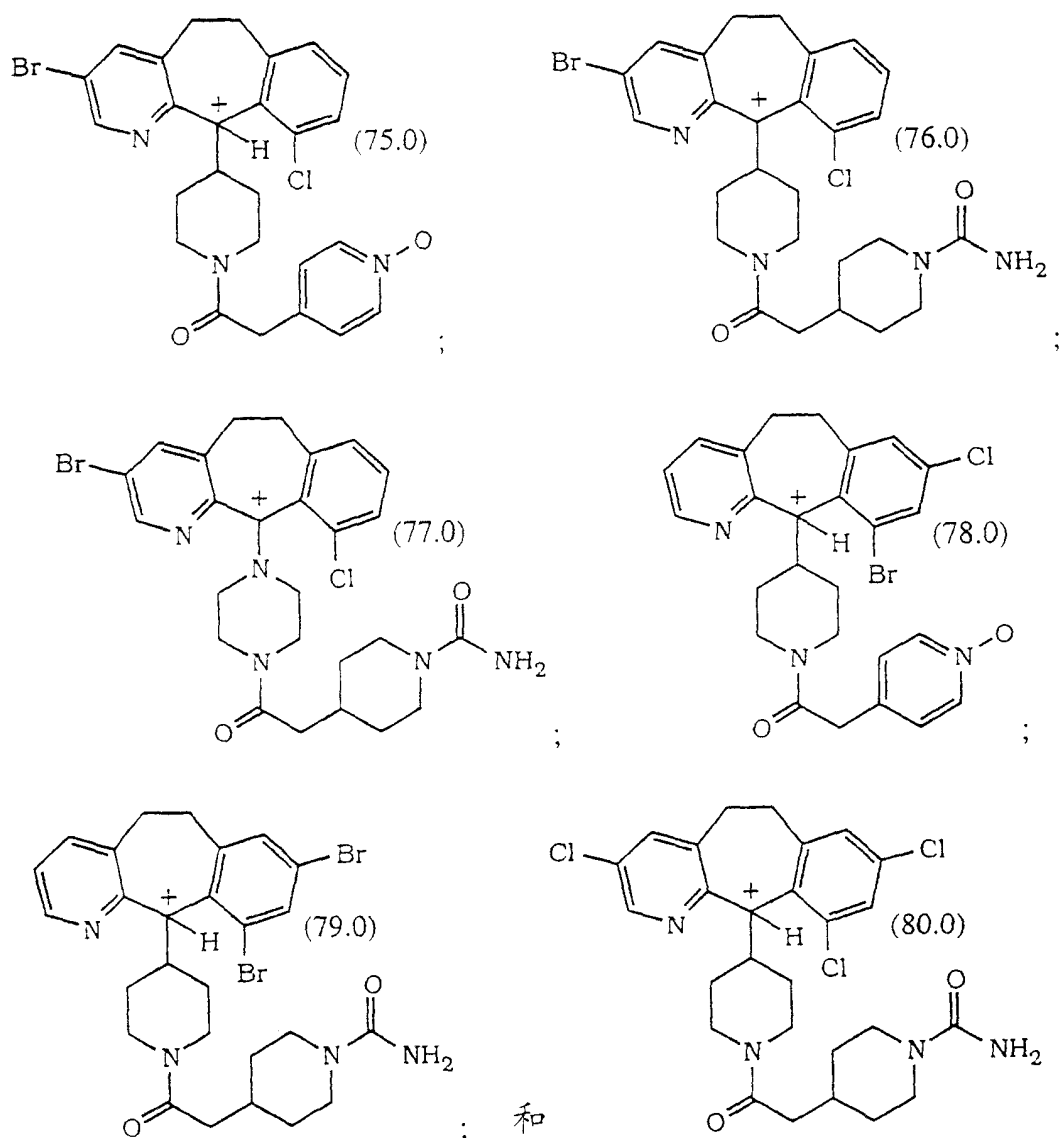
步骤 E:

将步骤 D 的产物 0.44g (1.1mmol), 与 N - 甲基吗啉、4 - 吡啶基乙酸 N - 氧化物、DEC 和 HOBT 的 DMF 溶液, 用实例 5 所述方法处理。蒸发溶剂, 所得残余物用 $CH_2Cl_2 - H_2O$ 、饱和 $NaHCO_3$ 、10 % NaH_2PO_4 和盐水萃取。 CH_2Cl_2 层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩至干。所得残余物用闪式色谱纯化, 使用 150ml 标准态硅胶, 用 5 % CH_3OH/NH_3

- CH_2Cl_2 洗脱得到 0.41g 标题化合物, m.p. 155.0 - 155.6 °C; 质谱: MH^+ = 545。

使用合适的起始原料和上述方法, 可制得以下化合物:





测定

1. 体外酶测定：对法呢基蛋白转移酶和牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶的抑制作用。

用硫酸铵分级分离并随之用 Q - 琼脂糖凝胶 (Pharmacia Inc.) 阴离子交换色谱、基本上如 Yokoyama 等所述 [Yokoyama, K., 等, (1991)] 方法, 将来自大鼠脑的法呢基蛋白转移酶 (FPT) 和牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 (GGPT) I 进行部分纯化。来自小牛脑的蛋白牻牛儿基牻牛儿基转移酶是有蛋白异戊二烯基化特异性, Proc. Natl. Acad. Sci USA 88: 5302 - 5306, 它的公开也在此作为参考文献列入本文中。人的法呢基蛋白转移酶也通过用编码 a 和 b 亚单位的 cDNA

克隆, 表达在 *E. coli* 中。使用的方法类似于已出版的那些方法 [Omer. C. 等, (1993)], 重组的人法呢基蛋白转移酶的鉴别, 克隆, 表达, 法呢基二磷酸酯结合, 和用酵母异戊二烯基 - 蛋白转移酶的功能同系物。Biochemistry 32: 5167 - 5176]。人的法呢基蛋白转移酶是如上述 *E. coli* 的可溶的蛋白组分进行部分纯化的。在此公开的三环法呢基蛋白转移酶抑制剂均以相同强度抑制人类和大鼠的酶。作为这些酶的底物制备了两种形式的 Val¹² - Ha - Ras 蛋白, 其不同处在于它们的羧基末端序列。一种形式末端为半胱氨酸 - 缬氨酸 - 亮氨酸 - 丝氨酸 (Ras - CVLS), 另一种为半胱氨酸 - 缬氨酸 - 亮氨酸 - 亮氨酸 (Ras - CVLL)。Ras - CVLS 是法呢基蛋白转移酶的底物, 而 Ras - CVLL 是牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 I 的底物。组建了编码这些蛋白的 cDNAs, 以使这些蛋白质包含有 6 个组氨酸残基的氨基末端突出。两种蛋白质均在 *Escherichia coli* 中表达并用金属络合亲和色谱纯化。放射标记的异戊二烯基焦磷酸酯底物, [³H] 法呢基焦磷酸酯和 [³H] 牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸酯, 是从 DuPont / New England Nuclear 购得的。

一些测量法呢基蛋白转移酶活性的方法已有描述 (Reiss 等 1990, Cell 62: 81; Schaber 等 1990. J. Biol. Chem. 265: 14701; Manne 等 1990, PNAS 87: 7541; 和 Barbacid & Manne 1993, U. S Patent No. 5,185,248)。通过测量从 [³H] 法呢基焦磷酸酯到 Ras - CVLS 的 [³H] 法呢基的转移, 用类似于 Reiss 等 1990 (Cell 62: 81) 所述条件, 来鉴定活性。总体积 100ml 反应混合物包含 40mM Hepes, pH 7.5; 20mM 氯化镁; 5mM 二硫苏糖醇; 0.25 μ M [³H] 法呢基焦磷酸酯; 10ml Q - 琼脂糖凝胶纯化的法呢基蛋白转移酶; 指定浓度的三环化合物或二甲基亚砷 (DMSO) 载体对照 (5 % DMSO 最终浓度); 和 5mM Ras - CVLS。将反应在室温下进行 30 分钟, 然后用 0.5ml 4 % 十二烷基硫酸钠 (SDS), 随之用 0.5ml 冷的 30 % TCA 终止反应。将样品置于冰上 45 分钟然后在 GF / C 过滤纸垫上用 Brandel 细胞收获器收集沉淀的 Ras 蛋白。滤纸垫用 6 % TCA, 2 % SDS 洗涤一次, 并于 Wallac 1204 Betaplate BS 液体闪烁计数器测定其放射活性。百分抑制率是按相对于 DMSO 载体对照计算的。

牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 I 的测定基本上是如上述法呢基蛋白转移酶相同的测定方法, 但有两处例外: [³H] 牻牛儿基牻牛儿基焦磷

酸酯代替了法呢基焦磷酸酯作为异戊二烯类供体并且 Ras - CVLL 是蛋白受体。这类似于 Casey 等报道的测定试验 [Casey, P. J., 等, (1991)], 用牻牛儿基牻牛儿基异戊二烯进行蛋白的酶修饰, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8631 - 8635, 它的公开内容在此作为参考文献列于本文中。

2. 基于细胞的测定: 在 COS 猴的肾细胞中 Val¹² - Ha - Ras - CVLS 和 Val¹² - Ha - Ras - CVLL 的瞬时表达: 法呢基蛋白转移酶抑制剂对 Ras 过程和对由转化的 Ras 所诱导的无序细胞生长的作用。

用含有一种插入的编码 Ras - CVLS 或 Ras - CVLL 的 CDNA 的质粒 pSV - SPORT (Gibco/BRL) 通过电穿孔来转染 COS 猴的肾细胞, 这导致分别对法呢基蛋白转移酶或牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 I 的 Ras 底物瞬间超量表达 (见上述)。

在电穿孔之后, 将细胞涂敷于含有 1.5ml 的 Dulbecco's - 改良的 Eagle's 培养基 (GIBCO, Inc.), 并补充有 10 % 胎牛血清和适宜的法呢基蛋白转移酶抑制剂的 6 - 孔组织培养皿中。24 小时后, 除去培养基并重新加入含有适宜药物的新鲜培养基。

电穿孔后 48 小时, 在显微镜下检查细胞以监测由转化的 Ras 诱导的无序细胞生长。表达转化的 Ras 的细胞变得更圆且更可折, 同时过度生长单层细胞, 像是转化的表型。然后拍摄细胞, 用 1ml 冷的磷酸缓冲盐水 (PBS) 洗涤两次, 并用橡胶细胞刮棒从碟中刮下并移入至 1ml 含有 25mM Tris, pH 8.0, 1mM 乙二胺四乙酸; 1mM 苯基甲基磺酰基氟; 50mM 亮抑蛋白酶肽; 和 0.1 mM 的胃酶抑素的缓冲液中。通过均浆化溶解细胞并在 2000 xg 离心 10 分钟以除去细胞碎片。

通过加入冰冷的三氯乙酸沉淀细胞蛋白并重新溶解于 100ml SDS - 电泳样品缓冲液中。将样品 (5 - 10ml) 装至 14 % 聚酰胺微型凝胶 (Novex, Inc.) 上并进行电泳直到接近凝胶的底部有示踪染料。将溶解在凝胶上的蛋白电印迹在硝化纤维素膜上以进行免疫监测。

在 4℃ 于含有 2.5 % 干燥牛奶和 0.5 % 吐温 - 20 的 PBS 中孵育过夜将膜封闭, 然后用 Ras 特异的单克隆抗体, Y13 - 259 [Furth, M. E., 等 (1982), Harvey 鼠肉瘤病毒的转化基因和细胞的 ras 基因族 p21 产物的单克隆抗体 J. Virol, 43: 294 - 304], 在含 1 % 胎牛血清的 PBS 中于室温下孵育 1 小时。洗涤之后, 将膜于室温下用 1:5000 稀释的二级抗体, 即兔抗大鼠 IgG 缀合至辣根过氧化物酶, 在含有 1 % 胎牛血清的 PBS 中

孵育 1 小时。用比色的过氧化物酶试剂（4 - 氯 - 1 - 萘酚）如制造商（Bio - Rad）所述检测被加工的或未加工的 Ras - CVLS 或 Ras - CVLL 的存在。

3. 细胞簇分析:

将正常人 HEPM 成纤维细胞以 5×10^4 细胞/皿的密度在 2ml 生长培养基中植入 3.5cm 皿中，并孵育 3 - 5 天以达到融合。从每个皿中吸取培养基并将指示的肿瘤细胞，表达活化的 H-ras 基因的 T24 - BAG4 人膀胱癌细胞，在 2ml 生长培养基中以 2×10^3 细胞/皿的密度植入到成纤维细胞单层的顶部，并允许附着过夜。在肿瘤细胞植入 24 小时后，通过直接加入系列稀释的化合物至生长培养基中，并且另外再孵育细胞 14 天以允许集落形成以测定化合物诱导的集落抑制作用。用磷酸缓冲盐水（PBS）漂洗单层细胞两次终止检验，并用在 PBS 中的 1 % 戊二醛溶液固定单层细胞，然后通过用 X-Gal 染色使肿瘤细胞显影[Price, J., 等, 用逆病毒介导的基因转染对脊椎动物神经系统的线性分析, Proc. Natl. Acad. Sci. 84: 156 - 160 (1987)]。在集落抑制测定中，化合物是基于两个 IC_{50} 数值来评价的：阻止肿瘤细胞数目增加 50 % 所需的药物浓度（ tIC_{50} ）和降低含有细胞簇的细胞密度 50 % 所需的药物浓度（ mIC_{50} ）。两种 IC_{50} 值均是通过在显微镜下进行视觉观察和对每集落细胞以及集落的数目计数来测定肿瘤细胞和簇细胞的密度获得的。化合物的治疗指数是由 mIC_{50} / tIC_{50} 比值定量表示的，当数值大于 1 时表明对肿瘤靶有特异性。

按上述基本相同的方法进行另外的测定，但用另外的指示肿瘤细胞系来代替 T24 - BAG 细胞。用表达为活化的 K - ras 基因的 DLD - 1 - BAG 人结肠癌细胞或者表达为活化的 K - ras 基因的 SW620 - BAG 人结肠癌细胞进行测定。使用本领域已知的其他肿瘤细胞系，可以证明本发明的化合物对其它类型癌细胞（例如本文前述的那些）的活性。

4. 软琼脂测定:

无贴壁依赖性生长是致癌性细胞系的一种特征。将人肿瘤细胞悬浮于含有 0.3 % 琼脂糖和指明浓度的法呢基转移酶抑制剂的生长培养基中。将溶液覆盖至用 0.6 % 琼脂糖固化的，含有与顶层相同浓度的法呢基转移酶抑制剂的生长培养基上。顶层固化后，将平板于 37 °C 在 5 % CO_2 中孵育 10 - 16 天以使集落过度生长。孵育后，用 MTT（3 - [4, 5 -

二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物, 噻唑基蓝) (1mg/ml 在 PBS 中) 溶液覆盖琼脂将集落染色。计数集落并测定 IC_{50} 's。

表 1 - FPT 抑制作用

实例	FPT IC_{50} (μM)	实例	FPT IC_{50} (μM)
1	<0.034	2	0.010 0.016
4	0.046	16A	0.032 0.026
16B	0.038 0.023	11B	>0.095
15	0.022	7	0.012
8	0.021	11A	0.0018 0.0021
5	0.0023	12B	0.0025
9	0.0013	10	0.0019
7B	<0.003	8B	0.013
14A	0.0026	14	0.062
13A	0.078	13	0.005
5A	>0.099	7A	>0.1
8A	>0.094	10A	>0.094
9A	>0.088	6	0.0031
11	0.002	5B	~0.003
12A	>0.094	13B	0.005
14B	0.005	5 • HCl 盐	0.0038
14A • HCl 盐	<0.0031	9B	0.003
10B	0.003	17	0.043
17A	0.048	18	0.0031
19	<0.0038	20	0.0062
21	0.0084		

表 2
FPT 抑制和 GGPT 抑制的对比

实例	酶抑制	酶抑制
	FPT IC ₅₀ μM	GGPT IC ₅₀ μM
2	0.010 0.016	>300
4	0.046	>35.7
5B	~0.003	>300
16A	0.032 0.026	>38
16B	0.038 0.023	>76
7	0.012	>300
11A	0.0018 0.0021	>66
9	0.0013	>59
5	0.0023	>66
14A	0.0026	>62
13	0.005	>63
7B	<0.003	>66
8B	0.013	>60
18	0.0031	>50
20	0.0062	>38

表 3
在 COS 细胞中的活性

实例	Ras 加工的抑制 IC ₅₀ (μM)	实例	Ras 加工的抑制 IC ₅₀ (μM)
8	<0.25	2	0.25
15	0.60	16A	0.5
16B	0.125	11	<0.25
7	<0.25	5B	0.05
10	<0.025	10A	2.0
12B	<0.025	12A	0.95
11A	<0.025	11B	2.25
5	0.098	14A · HCl 盐	0.015
13	0.420	9	0.010
7B	0.025	8B	0.280
9A	0.85	5 · HCl 盐	0.010
5A	5.0 1.0	14A	0.480
14	>1.0	13A	>1.0
7A	>1.0	8A	>1.0
17	0.350	17A	0.500
14B	0.045	6	0.040
18	0.025	19	0.045
20	~0.030	21	0.42

表 4
抑制肿瘤细胞生长 - 簇测定

实例	肿瘤 (T-24) IC ₅₀ (μM)	肿瘤 (DLD-1) IC ₅₀ (μM)	肿瘤 (SW620) IC ₅₀ (μM)	正常 IC ₅₀ (μM)
1	<1.6	--	--	>25
4	3.1	--	--	>25
7	<1.6	<1.6	6.25	>25
5B	<1.6	3.1	10	>25
13B	<1.6	3.1	>3.1	25
11B	<1.6	8	18	>25
9A	<1.6	12.5	12.5	18
10A	<1.6	2.0	1.6	8
5	<1.6	3.1	6.25	>25
14A	<1.6	6.25	12.5	>25
13A	3.1	6.25	6.25	>25
7B	<1.6	1.6	3.1	>25
8A	<1.6	<1.6	3.1	>25
2	<1.6	6.25	6.25	>25
16B	<1.6	6.25	25	>25
8	<1.6	3.1	3.1	>25
15	3.1	6.25	>6.25	>25
11A	<1.6	<1.6	>6.25	>25
9	<1.6	<1.6	6.25	>25
10	<1.6	<1.6	3.1	>25
12A	<1.6	2.0	4	>25
5A	12.5	12.5	>25	>25
14	<1.6	6.25	>12.5	>25
13	<1.6	3.1	>1.6	>25
8B	<1.6	<1.6	3.1	>25
17	1.6	6.25	25	>25
17A	3.1	4	18	>25
10B	<1.6	1.6	1.6	>25
12B	<1.6	3.1	6.25	>25
7A	<1.6	1.6	3.1	>25
6	<1.6	4.0	6.24	--
19	<1.6	<1.6	6.25	>25

人肿瘤细胞生长的抑制作用——软琼脂测定:

软琼脂测定是用实例 10 化合物和以下肿瘤细胞系进行的: K ras NIH 3T3; H ras NIH 3T3; HTB 177 (NBCLC) K ras 突变; HTB 173 (NCI H146) (SCLC) ras 突变未被检测; A549 (肺) K ras 突变; HTB 175 (SCLC) ras 突变未被检测; HTB 119 (NCI H69) (SCLC); HTB 183 (NCI H661) (NSCLC) ras 突变未被检测; HPAF II (胰腺) K ras 突变; MCF - 7 (乳腺) ras 突变未被检测; HBL 100 (乳腺) ras 突变未被检测; Du 4475 (乳腺) ras 突变未被检测; MDA MB468 (乳腺) ras 突变未被检测; DU 145 (前列腺) ras 突变未被检测; MDA MB453 (乳腺); BT 474 (乳腺); PC3 (前列腺); DLD1 (结肠) K ras 突变; 和 AsPc - 1 (胰腺) K ras 突变。Ras 突变情况通过 ELISA (Oncogene Science) 测定。对各细胞系的 IC_{50} (μM) 是在 0.04 至 3.0 的范围内。

软琼脂测定是以实例 18 化合物和以下肿瘤细胞系进行的: K ras NIH 3T3; H ras NIH 3T3; HTB 177 (NSCLC) K ras 突变, A549 (肺) K ras 突变; 和 HTB 175 (SCLC) ras 突变未被检测。对 Ras 突变情况通过 ELISA (Oncogene Science) 测定。各细胞系的 IC_{50} (μM) 是在 0.175 和 3.8 的范围内。

结果

1. 酶学:

数据表明, 用部分纯化的大鼠脑的法呢基蛋白转移酶 (FPT), 本发明化合物是 Ras - CVLC 法呢基化的抑制剂。数据也表明, 用部分纯化的大鼠脑 FPT, 本发明中的一些化合物可被认为是非常强 ($IC_{50} < 0.1 \mu M$) 的 Ras - CVLS 法呢基化抑制剂。

数据也表明, 在用 Ras - CVLL 作为异戊二烯类受体来测定时, 本发明的化合物是弱的牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 (GGPT) 抑制剂。这种选择性对本发明方法中使用的化合物的治疗潜力是很重要的, 并且当化合物对 Ras - 转化的细胞具有选择性的生长抑制性质时, 将增加其治疗潜力。

2. 以细胞为基础的: COS 细胞测定

对在 Ras 转染的 COS 细胞中表达的 Ras 蛋白的 Western 印迹分析并随之用本发明的三环法呢基蛋白转移酶抑制剂处理, 表明它们抑制 Ras

- CVLS 的加工, 导致未加工的 Ras 的聚积 (见表 3)。实例 2 的化合物, 例如, 抑制 Ras - CVLS 的加工, IC_{50} 值为 $0.025\mu M$, 但在浓度高达 $33\mu M$ 却不阻断 Ras - CVLL 的牻牛儿基牻牛儿基化。

这些结果提供了本发明化合物在完整的细胞中特异性地抑制法呢基蛋白转移酶, 但不抑制牻牛儿基牻牛儿基蛋白转移酶 I 的证据, 并且表明它们阻断由活化的 Ras 致癌基因引起的细胞转化的潜力。

3. 以细胞为基础的: 细胞簇测定

本发明三环的法呢基蛋白转移酶抑制剂在簇测定中也抑制了 Ras - 转化的肿瘤细胞的生长, 而没有表现出对正常单层细胞的毒性活性。

体内抗肿瘤研究:

皮下接种 DLD - 1 (人结肠癌细胞 ATCC# CCL 221) 肿瘤细胞 (5×10^5 至 8×10^6) 至 5 - 6 周龄无胸腺 nu/nu 雌性小鼠的胁腹。当肿瘤形成时, 选择带有肿瘤的动物并随机分组。只用载体 (腹腔注射 β - 环糊精或口服玉米油) 或用溶于在载体中的本发明化合物, 每日四次 (QID), 每周 7 天处理动物 4 周。通过对肿瘤的测量来测定对于载体对照组肿瘤生长的百分抑制。

对实例 1、2、4、5、6、7、7A、8B、9、10、11A、11B、12B、13、14A、16B 和 18 的每个化合物的平均 % 肿瘤抑制率, 剂量为 10mg/kg 口服时是 7 至 50 %, 和剂量为 50mg/kg 口服时是 35.4 - 83。

为从本发明所述的化合物制备药物组合物, 惰性的, 可药用的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂, 片剂, 可分散的颗粒剂, 胶囊剂, 扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可包含有从约 5 - 70 % 的活性成分。适宜的固体载体在本领域中是已知的, 例如碳酸镁, 硬脂酸镁, 滑石粉, 糖, 乳糖。片剂, 粉剂, 扁囊剂和胶囊剂可用作适宜口服给药的固体剂型。

为制备栓剂, 低熔点的蜡例如脂肪酸甘油酯的混合物或可可奶油可先熔化, 并通过搅拌将活性成分在其中均匀地分散。然后将熔化均匀的混合物倾入至大小适宜的模具中, 使其冷却固化。

液体形式制剂包括溶液, 悬浮剂及乳剂。做为实例可提及的是水或水 - 丙二醇溶液供肠道外注射。

液体形式制剂也可包括鼻内给药的溶液。

适宜于吸入的气雾剂可以包括溶液或粉末剂式的固体, 它可以与可

药用的载体，例如与惰性压缩气体组合。

也包括固体形式制剂，该制剂可在使用前很快转变成液体形式制剂以供口服或非肠道给药。这样的液体形式包括溶液，悬浮剂及乳剂。

本发明的化合物也可以经皮输送。经皮的组合物可以采用乳膏，洗剂，气雾剂和/或乳剂并且可以包括在基质的经皮膏药或以此为目的在本领域中常见贮备形式。

优选的化合物是口服给药。

优选地，药物制剂是单位剂量形式。在这样的形式中，制剂分为含有适宜量的（例如达到期望目的的有效量）活性组分的单位剂量。

在制剂的单位剂量中活性化合物的量，按照具体的施用，可以从约0.1mg到1000mg变化或调整，更优选地从约1mg到300mg。

实际应用的剂量可以根据患者的需要以及需处理病情的严重性而变化。对具体情况确定适宜的剂量是在本领域的技术中。一般来说，治疗是以小于化合物最适剂量的较小的剂量开始的。此后，以小的增加度增加剂量直到在此情况下达到最佳效果。为了方便，可将总的每日剂量分开并在该天分批给药。

施用本发明化合物的其可药用的盐的量和频率可以根据医生所考虑到的因素如年龄，病情和患者形体以及需要治疗的症状的严重性的判断而加以调整。典型的推荐剂量规则是口服给药从10mg至2000mg/天，优选地10至1000mg/天，分成二到四次的剂量以阻止肿瘤生长。当在此剂量范围中给药时，化合物是无毒性的。

以下为药物剂型的实例，它包含有本发明的化合物。在其药物组合物方面，本发明的范围并不受所提供的实例的限制。

药物剂型实例实例 A片剂

项	成分	mg/片	mg/片
1.	活性化合物	100	500
2.	乳糖 USP	122	113
3.	玉米淀粉, 食物级为在纯水中的 10 % 糊剂	30	40
4.	玉米淀粉, 食物级	45	40
5.	硬脂酸镁	<u>3</u>	<u>7</u>
总计		300	700

制备方法:

将第 1 和 2 项在适宜的混合器中混合 10 - 15 分钟。将混合物用第 3 项制粒。如果需要通过粗筛 (例如 14", 0.63cm) 磨潮湿的颗粒。干燥潮湿颗粒。如果需要将干燥的颗粒过筛并与第 4 项混合 10 - 15 分钟。加入第 5 项并混合 1 - 3 分钟。压缩混合物至合适的形状并在适宜的片剂机上称重。

实例 B胶囊剂

项	成分	mg/胶囊	mg/胶囊
1.	活性化合物	100	500
2.	乳糖 USP	106	123
3.	玉米淀粉, 食物级	40	70
4.	硬脂酸镁 NF	<u>7</u>	<u>7</u>
总计		253	700

在适宜的掺合器中将第 1、2、3 项混合 10 - 15 分钟。加入第 4 项并混合 1 - 3 分钟。将混合物装填入适宜的包囊操作机上适宜的两半片硬明胶胶囊中。

当本发明与以上说明的具体实施方案一起描述时, 它的许多变换, 修改和变化对本领域普通的技术人员是显而易见的。所有这样的变换, 修改和变化仍包含在本发明的精神与范围中。