

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680018219.8

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 209/94 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 333/80 (2006.01)
C07D 311/94 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)

[43] 公开日 2008年5月21日

[11] 公开号 CN 101184759A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 307/93 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.5.24

[21] 申请号 200680018219.8

[30] 优先权

[32] 2005.5.26 [33] EP [31] 05104511.0

[86] 国际申请 PCT/EP2006/062612 2006.5.24

[87] 国际公布 WO2006/125812 英 2006.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.26

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 A·A·H·P·梅冈斯

A·A·特拉班科 - 苏阿雷茨

M·考克尼 G·J·C·胡尔纳特

F·J·C·科姆帕诺尔

T·科茨莱基

J·M·西德 - 努尼茨 毛 华

S·C·杰哈

F·J·弗南德茨 - 加德阿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 李连涛

权利要求书 7 页 说明书 138 页

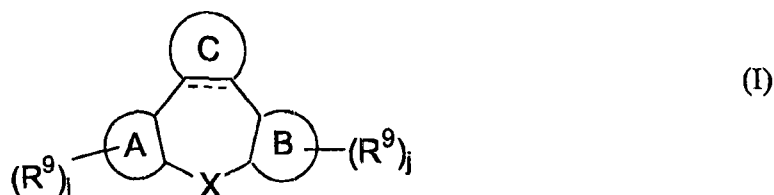
[54] 发明名称

新颖的取代四环四氢吡喃、吡咯烷和四氢噻吩
衍生物以及它们作为药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及新颖的对 5-羟色胺受体(特别是 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体)和对多巴胺受体(特别是多巴胺 D₂ 受体)具有亲和性和具有去甲肾上腺素再摄取抑制性能的取代四环四氢吡喃、吡咯烷和四氢噻吩衍生物, 包含根据本发明的化合物的药物组合物, 其作为药物的用途, 特别是用于预防和/或治疗多种精神病学和神经系统疾病的用途, 特别是某些精神病、心血管疾病和胃肠道动力疾病, 和它们的生产方法。根据本发明的化合物可以由通式(I)表示, 还包括其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中所有取代基如权利要求 1 所定义。

1. 根据式 (I) 的化合物



其 N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐或者立体化学异构形式，其中：

虚线表示任选的键；

i 和 j 为整数，彼此独立地等于 0、1、2、3 或者 4；

A 和 B 各自彼此独立地为芳基或者选自以下的杂芳基：呋喃基；噻吩基；吡咯基；噁唑基；噻唑基；咪唑基；异噁唑基；异噻唑基；噁二唑基；三唑基；吡啶基；哒嗪基；嘧啶基；吡嗪基；吲哚基；中氮茛基；异氮杂茛基；苯并呋喃基；异苯并呋喃基；苯并噻吩基；吲唑基；苯并咪唑基；苯并噻唑基；喹啉基；喹啉基；异喹啉基；酞嗪基；喹唑啉基；喹喔啉基；色烯基；茶啶基和茶基；

R^9 各自彼此独立地选自氢；卤素；氰基；羟基；羧基；硝基；氨基；单-或者二（烷基）氨基；烷基羰基氨基；氨基磺酰基；单-或者二（烷基）氨基磺酰基；烷基；烷氧基；烷基羰基和烷氧基羰基；

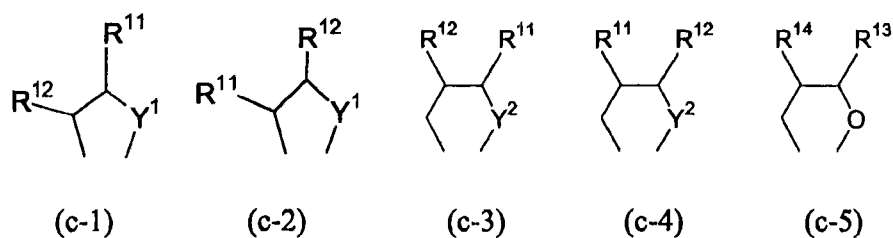
X 表示 CR^6R^7 、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或者 NR^8 ；其中：

R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基、烷基和烷氧基；或者

R^6 和 R^7 合起来可以形成选自以下的基团：亚甲基 ($=CH_2$)；单-或者二（氰基）亚甲基；式 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ 的二价基团；或者与它们连接的碳原子合起来形成羰基；

R^8 选自氢；烷基；烷基羰基；芳基羰基；芳烷基；芳烷基羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基和芳烷基磺酰基；

C 为式 (c-1)、(c-2)、(c-3)、(c-4) 或者 (c-5) 的基团；



其中:

Y^1 和 Y^2 各自独立地为 S; O; S (=O); S (=O)₂ 或者 NR¹⁰; 其中 R¹⁰ 选自氢、氰基、烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、芳基羰基、芳烷基、芳烷基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和芳烷基磺酰基;

R¹⁰ 和 R¹¹ 可以一起形成二价基团 (e-1) ~ (e-5);

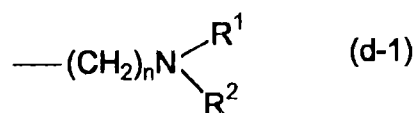


其中在各个基团 (e-1) ~ (e-5) 中, 一个或多个氢任选被替换为一个或多个选自烷基、-O-烷基、-S-烷基=O、=S、=S (=O) 和 =S (=O)₂ 的取代基;

R¹² 为氢或者烷基;

R¹³、R¹⁴ 各自独立地为氢、羟基或者氧代;

R¹¹ 为式 (d-1) 的基团;



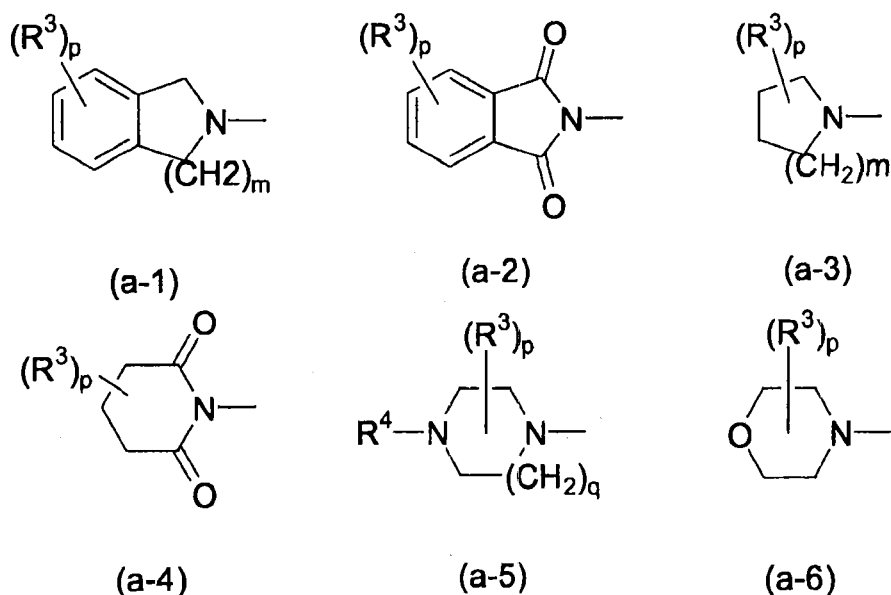
其中:

n 为 0、1、2、3、4、5 或者 6;

R¹ 和 R² 各自独立地为氢; 烷基; 烷基羰基; 烷氧基烷基; 烷氧基羰基; 烷氧基羰基烷基; 芳烷基; 芳基羰基; 烷氧基羰基; 芳氧基羰基; 芳烷基羰基; 烷氧基羰基烷基羰基; 单-或者二(烷基)氨基羰基; 单-或者二(芳基)氨基羰基; 单-或者二(芳烷基)氨基羰基; 单-或者

二(烷氧基羰基烷基)氨基羰基; 烷基磺酰基; 芳基磺酰基; 芳烷基磺酰基; 单-或者二(烷基)氨基硫代羰基; 单-或者二(芳基)氨基硫代羰基; 单-或者二(芳烷基)氨基硫代羰基; 单-、二-或者三(烷基)脒基; 单-、二-或者三(芳基)脒基和单-、二-或者三(芳烷基)脒基; 或者

R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子合起来可以形成式 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团;



其中:

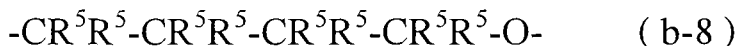
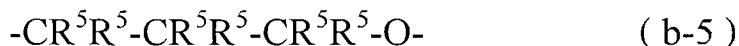
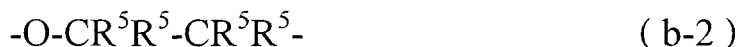
p 为 0、1、2、3 或者 4;

q 为 1 或者 2;

m 为 0、1、2 或者 3;

R^3 各自独立地选自氢; 卤素; 羟基; 氰基; 烷基; 烷氧基烷基; 芳氧基烷基; 单-或者二(烷基)氨基烷基; 羟基羰基烷基; 烷氧基羰基烷基; 单-或者二(烷基)氨基羰基烷基; 单-或者二(芳基)氨基羰基烷基; 单-或者二(烷基)氨基羰氧基烷基; 烷氧基羰氧基烷基; 芳基氨基羰氧基烷基; 芳烷基氨基羰氧基烷基; 芳基; 烷氧基; 芳氧基; 烷基羰基氧基; 芳基羰氧基; 芳烷基羰氧基; 烷基羰基; 芳基羰基; 芳氧基羰基; 羟基羰基; 烷氧基羰基; 烷基羰基氨基; 芳烷基羰基氨基; 芳基羰基氨基; 烷氧基羰基氨基; 氨基羰基氨基; 单-或者二(芳烷基)氨基羰基氨基; 烷基磺酰基烷基氨基羰基氨基; 或者两个 R^3 基团可以合起来

形成二价基团



其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷氧基和烷基；

R^4 选自氢；烷基；芳烷基；烷氧基烷基；烷基羰氧基烷基；烷氧基羰基烷基；芳基羰基烷基；烷基磺酰基氧基烷基；芳氧基芳基；烷氧基羰基芳基；烷基羰基；芳烷基羰基；烷氧基羰基烷基羰基；芳基羰基；烷氧基羰基；芳氧基羰基；芳烷基氧基羰基；单-或者二（烷基）氨基羰基；单-或者二（芳基）氨基羰基；单-或者二（芳烷基）氨基羰基；单-或者二（烷氧基羰基烷基）氨基羰基；烷氧基烷基氨基羰基；单-、二-或者三（烷基）脒基；单-、二-或者三（芳基）脒基；单-、二-或者三（芳烷基）脒基；烷基磺酰基；芳烷基磺酰基或者芳基磺酰基；

芳基为苯基或者萘基；各个基团任选被 1、2 或者 3 个选自卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基或者烷基的取代基取代；

烷基表示具有 1~10 个碳原子的直链或者支链饱和烃基、具有 3~8 个碳原子的环状饱和烃基或者含有具有 1~10 个碳原子的直链或者支链部分和具有 3~8 个碳原子的环状部分的饱和烃基，它们任选被一个或者多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基、羧基或者氨基取代；和

卤素表示氟、氯、溴和碘。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 A 和 B 各自为苯基，其任选被氟取代。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 为 CH_2 或者 O。

4. 根据权利要求 1~3 任一项的化合物，其中 C 为式 (c-1) 或者 (c-2) 的基团；其中

Y^1 为 S； $\text{S}(\text{=O})$ ； $\text{S}(\text{=O})_2$ 或者 NR^{10} ；其中 R^{10} 选自氢、氰基、

烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基；或者相邻的 R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成二价基团 (e-1)、(e-2) 或者 (e-5)；其中在各个基团中，一个或者多个氢任选被一个或者多个选自 =O、=S、=S (=O)、烷基和烷硫基的取代基替换；和

R^{12} 为氢。

5. 根据权利要求 1~3 任一项的化合物，其中 C 为式 (c-3) 或者 (c-4) 的基团；其中

Y^2 为 O 或者 NH；和

R^{12} 为氢。

6. 根据权利要求 1~3 任一项的化合物，其中 C 为式 (c-5) 的基团；其中

R^{13} 为氢；和

R^{14} 为羟基或者氧代。

7. 根据权利要求 1~6 任一项的化合物，其中 R^{11} 定义为式 (d-1) 的基团；其中

n 为 0 或者 1；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢；烷基或者烷氧基羰基烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子可以合起来形成式 (a-3)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团；其中：

p 为 0 或者 1；

q 为 1；

m 为 1；

R^3 各自独立地选自氢和羟基；和

R^4 为烷基。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

i 和 j 为整数，彼此独立地等于 0 或者 1；

A 和 B 各自彼此独立地为苯基，任选被氟取代；

R^9 各自彼此独立地选自氢和卤素；

X 为 CH_2 和 O；

C 为式 (c-1) 或者 (c-2) 的基团；其中

Y^1 为 S；S (=O)；S (=O)₂ 或者 NR^{10} ；其中 R^{10} 选自氢、氟基、烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基；

或者

相邻的 R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成二价基团 (e-1)、(e-2) 或者 (e-5); 其中在各个基团中, 一个或者多个氢任选被一个或者多个选自 =O、=S、=S (=O)、烷基和烷硫基的取代基替换; 和

R^{12} 为氢; 或者

C 为式 (c-3) 或者 (c-4) 的基团; 其中

Y^2 为 O 或者 NH; 和

R^{12} 为氢; 或者

C 为式 (c-5) 的基团; 其中

R^{13} 为氢; 和

R^{14} 为羟基或者氧代;

R^{11} 为式 (d-1) 的基团; 其中:

n 为 0 或者 1;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢; 烷基或者烷氧基羰基烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子可以合起来形成式 (a-3)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团; 其中:

p 为 0 或者 1;

q 为 1;

m 为 1;

R^3 各自独立地选自氢和羟基; 和

R^4 为烷基。

9. 用作药品的根据权利要求 1~8 任一项的化合物。

10. 根据权利要求 1~8 任一项的化合物的用途, 用于制造处理症状的药物, 预防或者治疗或者预防和治疗通过 5-HT₂、和 D₂ 受体、以及通过去甲肾上腺素再摄取抑制作用介导的症状。

11. 根据权利要求 1~8 任一项的化合物用于制造治疗和/或预防以下疾病的药物的用途: 中枢神经系统病症, 比如焦虑、抑郁症和轻度抑郁症, 双相性精神障碍, 睡眠和性功能障碍, 精神异常, 临界精神病, 精神分裂症, 偏头痛, 病态人格或者强迫性强迫疾病, 社会恐怖症或者恐慌性破坏, 机体精神错乱, 儿童精神错乱, 攻击行为, 记忆疾病和老年人姿态疾病, 成瘾, 肥胖病, 贪食症和类似疾病。

12. 根据权利要求 1~8 任一项的化合物的用途, 用于制造治疗和/

或预防焦虑、抑郁症、精神异常、精神分裂症、偏头痛和药物滥用易上瘾性的药物。

13. 一种药物组合物，其中含有药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1~8 任一项所述的化合物。

14. 一种如权利要求 13 中所要求的组合物的制备方法，其特征在于使药学上可接受的载体与治疗有效量的如权利要求 1~8 任一项的化合物密切混合。

新颖的取代四环四氢吡喃、吡咯烷和四氢噻吩衍生物以及它们作为药物的用途

技术领域

本发明涉及新颖的对 5-羟色胺受体(特别是 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体)和对多巴胺受体(特别是多巴胺 D2 受体)具有亲合性和具有去甲肾上腺素再摄取抑制性能的取代四环四氢吡喃、吡咯烷和四氢噻吩衍生物,包含根据本发明的化合物的药物组合物,其作为药物的用途,特别是用于预防和/或治疗多种精神病学和神经系统疾病的用途,特别是某些精神病、心血管疾病和胃肠道动力疾病,和它们的生产方法。

背景技术

公开于 1997 年 10 月 23 日的 WO 97/38991 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 公开了可以在 CNS 疾病、心血管疾病或者胃肠道疾病的治疗或者预防中用作治疗剂的取代四环四氢吡喃衍生物。特别是,所述化合物对 5-羟色胺 5-HT₂ 受体,特别是对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C}-受体显示出了亲合性。

公开于 1999 年 4 月 22 日的 WO 99/19317 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 公开了在二苯并氮杂草、二苯并氧杂草、二苯并硫杂草或者二苯并环庚烷环上具有特定卤素取代形式的取代四环四氢吡喃衍生物。这些化合物可以用于 CNS 疾病、心血管疾病或者胃肠道疾病的治疗或者预防中,并且表现出比 WO 97/38991 中公开的化合物更快的活性发作。

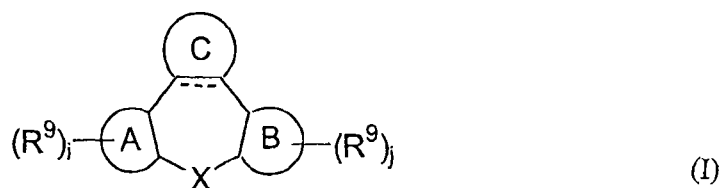
公开于 2003 年 6 月 12 日的 WO 03/048146 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 和公开于 2003 年 6 月 12 日的 WO 03/048147 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 都公开了由一种光学异构纯前体制备立体异构纯的、分别为反式、顺式稠合的 3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃衍生物的四种非对映异构体的方法。WO 03/048146 的化合物对 5-HT₂ 受体,特别是对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体显示出了亲合性。WO 03/048147 的化合物对 5-羟色胺 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和 5-HT₇ 受体、H₁-受体 (pIC₅₀=7.15-7.89)、D2 和/或 D3 受体以及对去甲肾上腺素再摄取转运蛋白 (pIC₅₀=6.03-7.34) 都显示出了亲合性。后两份公开文本中公开的化合物不含有环胺侧链。

公开于 2003 年 5 月 15 日的 WO 03/040122 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 公开了根据 WO 97/38991 和 WO 99/19317 的化合物的扁桃酸盐。惊人地发现, 所述盐在升高的温度和相对湿度下比公开于 WO 97/38991 和 WO 99/19317 中的化合物更为稳定。

发明描述

本发明的目的是提供 WO 97/38991 和 WO 99/19317 的四环四氢呋喃衍生物的新颖类似物, 其与所述衍生物的不同之处在于, 它们通常对去甲肾上腺素再摄取转运蛋白比对 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和多巴胺 D₂ 受体表现出更强的选择性, 由此导致相对于它们的抗精神病性能具有更显著的抗抑郁作用的化合物。其中 C-2 位上的碱性氮原子嵌入环系统中的以下式 (I) 化合物对 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和多巴胺 D₂ 受体表现出有效的拮抗作用。

该目标通过根据式 (I) 的本发明新颖化合物得到了实现:



其 N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐或者立体化学异构形式, 其中:

虚线表示任选的键;

i 和 j 为整数, 彼此独立地等于 0、1、2、3 或者 4;

A 和 B 各自彼此独立地为芳基或者选自以下的杂芳基: 呋喃基; 噻吩基; 吡咯基; 噁唑基; 噻唑基; 咪唑基; 异噁唑基; 异噻唑基; 噁二唑基; 三唑基; 吡啶基; 哒嗪基; 嘧啶基; 吡嗪基; 吲哚基; 中氮茛基; 异氮杂茛基; 苯并呋喃基; 异苯并呋喃基; 苯并噻吩基; 吲唑基; 苯并咪唑基; 苯并噻唑基; 喹啉基; 喹啉基; 异喹啉基; 酞嗪基; 喹啉基; 喹啉基; 色烯基; 茶啉基和茶基;

R⁹ 各自彼此独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 羧基; 硝基; 氨基; 单-或者二(烷基)氨基; 烷基羰基氨基; 氨基磺酰基; 单-或者二(烷基)氨基磺酰基; 烷基; 烷氧基; 烷基羰基和烷氧基羰基;

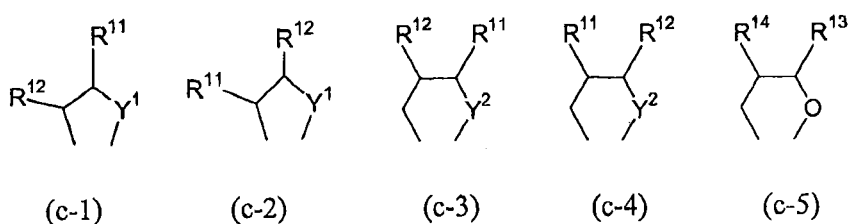
X 表示 CR⁶R⁷、O、S、S(=O)、S(=O)₂ 或者 NR⁸; 其中:

R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基、烷基和烷氧基；或者

R^6 和 R^7 合起来可以形成选自以下的基团：亚甲基 ($=CH_2$)；单-或者二(氰基)亚甲基；式- $(CH_2)_2$ -、- $(CH_2)_3$ -、- $(CH_2)_4$ -、- $(CH_2)_5$ -、-O $(CH_2)_2$ O-、-O $(CH_2)_3$ O-的二价基团；或者与它们连接的碳原子合起来形成羰基；

R^8 选自氢；烷基；烷基羰基；芳基羰基；芳烷基；芳烷基羰基；烷基磺酰基；芳基磺酰基和芳烷基磺酰基；

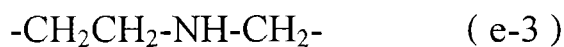
C 为式 (c-1)、(c-2)、(c-3)、(c-4) 或者 (c-5) 的基团；



其中：

Y^1 和 Y^2 各自独立地为 S；O；S(=O)；S(=O)₂ 或者 NR¹⁰；其中 R^{10} 选自氢、氰基、烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、芳基羰基、芳烷基、芳烷基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和芳烷基磺酰基；

R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成二价基团 (e-1) ~ (e-5)；

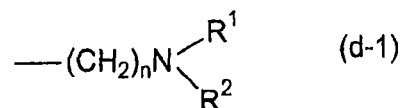


其中在各个基团 (e-1) ~ (e-5) 中，一个或多个氢任选被替换为一个或多个选自烷基、-O-烷基、-S-烷基=O、=S、=S(=O) 和 =S(=O)₂ 的取代基；

R^{12} 为氢或者烷基；

R^{13} 、 R^{14} 各自独立地为氢、羟基或者氧代；

R^{11} 为式 (d-1) 的基团；

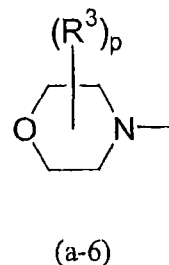
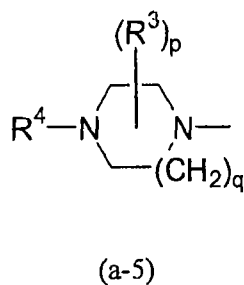
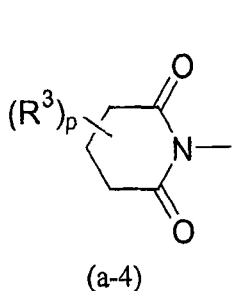
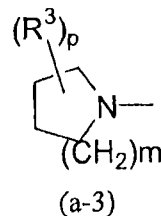
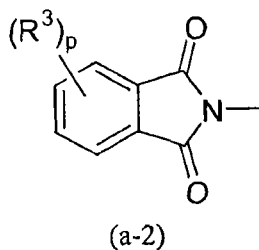
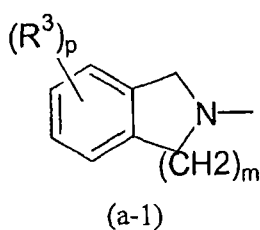


其中:

n 为 0、1、2、3、4、5 或者 6;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢; 烷基; 烷基羰基; 烷氧基烷基; 烷基羰氧基烷基; 烷氧基羰基烷基; 芳烷基; 芳基羰基; 烷氧基羰基; 芳氧基羰基; 芳烷基羰基; 烷氧基羰基烷基羰基; 单-或者二(烷基)氨基羰基; 单-或者二(芳基)氨基羰基; 单-或者二(芳烷基)氨基羰基; 单-或者二(烷氧基羰基烷基)氨基羰基; 烷基磺酰基; 芳基磺酰基; 芳烷基磺酰基; 单-或者二(烷基)氨基硫代羰基; 单-或者二(芳基)氨基硫代羰基; 单-或者二(芳烷基)氨基硫代羰基; 单-、二-或者三(烷基)脒基; 单-、二-或者三(芳基)脒基和单-、二-或者三(芳烷基)脒基; 或者

R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子合起来可以形成式 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团;



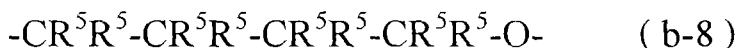
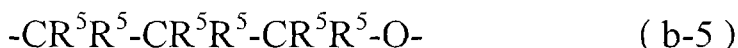
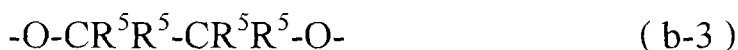
其中:

p 为 0、1、2、3 或者 4;

q 为 1 或者 2;

m 为 0、1、2 或者 3;

R^3 各自独立地选自氢；卤素；羟基；氰基；烷基；烷氧基烷基；芳氧基烷基；单-或者二（烷基）氨基烷基；羟基羰基烷基；烷氧基羰基烷基；单-或者二（烷基）氨基羰基烷基；单-或者二（芳基）氨基羰基烷基；单-或者二（烷基）氨基羰氧基烷基；烷氧基羰氧基烷基；芳基氨基羰氧基烷基；芳烷基氨基羰氧基烷基；芳基；烷氧基；芳氧基；烷基羰基氧基；芳基羰氧基；芳烷基羰氧基；烷基羰基；芳基羰基；芳氧基羰基；羟基羰基；烷氧基羰基；烷基羰基氨基；芳烷基羰基氨基；芳基羰基氨基；烷氧基羰基氨基；氨基羰基氨基；单-或者二（芳烷基）氨基羰基氨基；烷基磺酰基烷基氨基羰基氨基；或者两个 R^3 基团可以合起来形成二价基团



其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷氧基和烷基；

R^4 选自氢；烷基；芳烷基；烷氧基烷基；烷基羰氧基烷基；烷氧基羰基烷基；芳基羰基烷基；烷基磺酰基氧基烷基；芳氧基芳基；烷氧基羰基芳基；烷基羰基；芳烷基羰基；烷氧基羰基烷基羰基；芳基羰基；烷氧基羰基；芳氧基羰基；芳烷基氧基羰基；单-或者二（烷基）氨基羰基；单-或者二（芳基）氨基羰基；单-或者二（芳烷基）氨基羰基；单-或者二（烷氧基羰基烷基）氨基羰基；烷氧基烷基氨基羰基；单-二-或者三（烷基）脞基；单-、二-或者三（芳基）脞基；单-、二-或者三（芳烷基）脞基；烷基磺酰基；芳烷基磺酰基或者芳基磺酰基；

芳基为苯基或者萘基；各个基团任选被 1、2 或者 3 个选自卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基或者烷基的取代基取代；

烷基表示具有 1~10 个碳原子的直链或者支链饱和烃基、具有 3~8 个碳原子的环状饱和烃基或者含有具有 1~10 个碳原子的直链或者支链

部分和具有 3~8 个碳原子的环状部分的饱和烃基, 它们任选被一个或者多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基、羧基或者氨基取代; 和
卤素表示氟、氯、溴和碘。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 A 和 B 各自为任选被氟取代的苯基。优选 A 未被取代和 B 在 11-位上被氟取代。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 X 为 CH_2 或者 O。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 C 为式 (c-1) 或者 (c-2) 的基团; 其中:

Y^1 为 S; $\text{S}(\text{=O})$; $\text{S}(\text{=O})_2$ 或者 NR^{10} ; 其中 R^{10} 选自氢、氰基、烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基; 或者相邻的 R^{10} 和 R^{11} 可以合起来形成二价基团 (e-1)、(e-2) 或者 (e-5); 其中在各个基团上, 一个或者多个氢任选被替换为一个或者多个选自 =O 、 =S 、 $\text{=S}(\text{=O})$ 、烷基和烷硫基的取代基; 和

R^{12} 为氢。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 C 为式 (c-3) 或者 (c-4) 的基团; 其中:

Y^2 为 O 或者 NH; 和

R^{12} 为氢。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 C 为式 (c-5) 的基团; 其中:

R^{13} 为氢; 和

R^{14} 为羟基或者氧代。

更特别而言, 本发明涉及根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中 (d-1) 如下所定义, 其中:

n 为 0 或者 1;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢; 烷基或者烷氧基羰基烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子合起来可以形成式 (a-3)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团; 其中:

p 为 0 或者 1;

q 为 1;

m 为 1;

R^3 各自独立地选自氢和羟基; 和

R^4 为烷基。

更特别而言, 本发明涉及根据通式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药, 其中:

i 和 j 为整数, 彼此独立地等于 0 或者 1;

A 和 B 各自彼此独立地为任选被氟取代的苯基;

R^9 各自彼此独立地选自氢和卤素;

X 为 CH_2 和 O;

C 为式 (c-1) 或者 (c-2) 的基团; 其中

Y^1 为 S; $S(=O)$; $S(=O)_2$ 或者 NR^{10} ; 其中 R^{10} 选自氢、氰基、烷基、烷氧基烷基、甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷氧基烷基羰基; 或者

相邻的 R^{10} 和 R^{11} 可以合起来形成二价基团(e-1)、(e-2)或者(e-5); 其中在各个基团中, 一个或者多个氢任选被替换为一个或者多个选自 $=O$ 、 $=S$ 、 $=S(=O)$ 、烷基和烷硫基的取代基; 和

R^{12} 为氢; 或者

C 为式 (c-3) 或者 (c-4) 的基团; 其中

Y^2 为 O 或者 NH; 和

R^{12} 为氢; 或者

C 为式 (c-5) 的基团; 其中

R^{13} 为氢; 和

R^{14} 为羟基或者氧代;

R^{11} 为式 (d-1) 的基团; 其中:

n 为 0 或者 1;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢；烷基或者烷氧基羰基烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子可以合起来形成式 (a-3)、(a-5) 或者 (a-6) 的基团；其中：

p 为 0 或者 1；

q 为 1；

m 为 1；

R^3 各自独立地选自氢和羟基；和

R^4 为烷基。

优选烷基为甲基、乙基或者丙基，其任选被一个或者多个卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基、羧基或者氨基取代。优选烷基任选被羟基取代。

优选芳基为苯基，其任选被 1、2 或者 3 个选自卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基或者烷基的取代基取代。优选芳基未被取代。

优选卤素为氟。

优选的化合物还是那些其中碳原子 3a 和 12b 上的氢原子具有反式构型和那些具有 ($2\alpha, 3\alpha, 12b\beta$) 立体化学构型的根据本发明的具体化合物。

优选的化合物还是那些其中所述化合物选自以下化合物的根据本发明的化合物：

最优选的化合物还是根据本发明的那些化合物，其中化合物选自表 1~4 中给出的化合物编号所定义的化合物。

发明详述

在本申请的结构中，烷基定义为具有 1~6 个碳原子的一价直链或者支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基和己基；烷基进一步定义为具有 3~6 个碳原子的一价饱和环状烃基，例如环丙基、甲基环丙基、环丁基、环戊基和环己基。烷基的定义还包括在一个或者多个碳原子上任选被一个或者多个苯基、卤素、氰基、氧代、羟基、甲酰基和氨基取代的烷基，例如羟烷基（特别是羟甲基和羟乙基）和多卤代烷基，特别是二氟甲基和三氟甲基。

在本申请的结构中，卤素一般为氟、氯、溴和碘。

在本申请的结构中，“根据本发明的化合物”是指根据通式 (I) 的

化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其N-氧化物形式及其前药。

药学上可接受的盐的定义是包括根据式(I)的化合物能够形成的治疗学活性的无毒酸加成盐。所述盐可以通过用适当的酸处理根据式(I)的化合物的碱形式获得,所述酸例如无机酸,例如氢卤酸(特别是盐酸、氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸,例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、扁桃酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸和扑酸。

通过用适当的有机和无机碱处理,含有酸性质子的根据式(I)的化合物还可以转化为它们的治疗活性的无毒金属或者胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括,例如,铵盐、碱金属和碱土金属盐(特别是锂、钠、钾、镁和钙盐),与有机碱形成的盐,例如本乍生、N-甲基-D-葡糖胺、hybramine 盐,和与氨基酸形成的盐,例如精氨酸和赖氨酸。

反之,通过用适当的碱或者酸处理,所述盐形式可以转化为游离形式。

在本申请结构中所应用的术语“加成盐”还包括根据式(I)的化合物及其盐可以形成的溶剂化物。所述溶剂化物例如为水合物和醇化物。

根据式(I)的化合物的N-氧化物形式意指包括其中一个或者几个氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的那些式(I)化合物,特别是其中一个或者多个叔氮(例如哌嗪基或者哌啶基的叔氮)受到N-氧化的那些N-氧化物。所述N-氧化物可以由无创造能力的熟练技术人员轻易获得,并且显然它们是根据式(I)的化合物的替代化合物,因为这些化合物是在人体内经吸收氧化形成的代谢物。如人们所熟知,氧化通常是药物代谢中所涉及的第一步反应(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, pages 70-75)。人们同样熟知,还可以将化合物的代谢物形式而不是化合物自身给药人类,它们具有几乎相同的作用。

根据本发明的化合物具有至少一个可氧化的氮(叔胺部分)。因此,N-氧化物非常可能在人类代谢作用中形成。

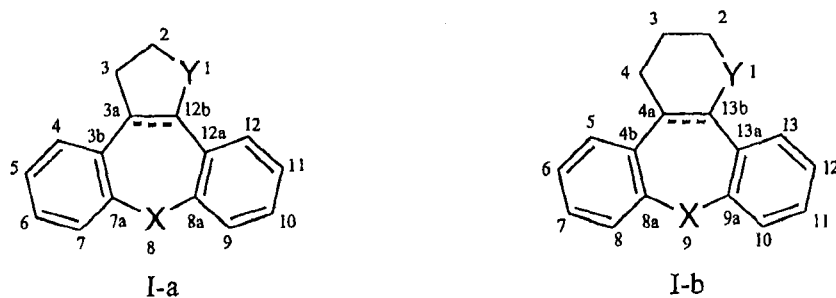
根据本领域熟知的将三价氮原子转化为其N-氧化物形式的方法,可以将式(I)化合物转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应通常

可以通过使式 (I) 原料与适当的有机或无机过氧化物反应而得以进行。适当的无机过氧化物包括, 例如过氧化氢、碱金属或者碱土金属过氧化物 (例如, 过氧化钠、过氧化钾); 适当的有机过氧化物可以包括过氧酸, 比如, 例如为过氧化苯甲酸或者卤素取代过氧化苯甲酸 (例如, 3-氯过氧化苯甲酸)、过氧链烷酸 (例如, 过氧乙酸)、烷基氢过氧化物 (例如, 叔丁基过氧化氢)。适宜的溶剂为, 例如水、低级烷醇 (例如, 乙醇等等)、烃类 (例如, 甲苯)、酮 (例如, 2-丁酮)、卤代烃 (例如, 二氯甲烷) 以及所述溶剂的混合物。

在上文中应用的术语“立体化学异构形式”定义为式 (I) 化合物可以具有的所有可能的异构形式。除非另作说明或者表明, 化合物的化学命名表示所有可能的立体化学异构形式的混合物, 所述混合物包括基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体。更特别而言, 立体异构中心可以具有 R-或者 S-构型; 二价环状 (部分) 饱和基团上的取代基可以具有顺式-或者反式-构型。包含双键的化合物在所述双键上可以具有 E 或者 Z-立体化学。式 (I) 化合物的立体化学异构形式明显包括在本发明的范围内。

根据 CAS 命名规则, 当分子中存在两个已知绝对构型的立体异构中心时, 将 R 或者 S 描述词分配 (基于 Cahn-Ingold-Prelog 顺序法则) 给编号最低的手性中心, 参考中心。R*和 S*各自表示未确定绝对构型的光学纯立体异构中心。如果使用“ α ”和“ β ”: 那么具有最低环数的环系统中的不对称碳原子上的最优先取代基的位置通常被指定为环系统确定的平均平面的“ α ”位。环系统中另一不对称碳原子上的最优先取代基的位置, 相对于参比原子上最优先取代基的位置, 如果在环系统确定的平均水平面的相同侧, 则命名为“ α ”, 如果在环系统确定的平均水平面的另一侧, 则命名为“ β ”。

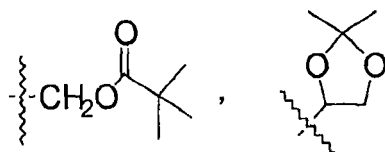
当 A 和 B 为苯基时, 如化学文摘命名法所定义的存在于式 (I-a) 和 (I-b) 化合物中的四环系统的编号如下所示。



式 (I-a) 和 (I-b) 化合物分别在碳原子 2 和 3 上具有至少两个不对称中心。可能存在 (例如在 (I-a) 原子 8 上或者 (I-b) 原子 9 上) 的所述不对称中心和任何其它不对称中心通过描述词 R 和 S 表示。当例如单氰基亚甲基部分存在于式 (I-a) 化合物的位置 8 上时, 所述部分可以具有 E-或者 Z-构型。

本发明还包括通常体内降解得到根据本发明化合物的根据本发明的药理学活性化合物的衍生化合物 (通常称为“前药”)。相对于它们降解得到的化合物, 前药通常 (并不总是) 在靶体受体上具有较低的效能。当期望化合物具有使得它们给药困难或者低效的化学或者物理性能时, 前药是特别有用的。例如, 如果期望的化合物可能仅仅具有非常差的可溶性, 那么它可能不良地被运送穿过粘膜上皮, 或者它可能具有不期望的短暂血浆半衰期。关于前药的进一步论述可以发现于 Stella, V. J. 等人的“Prodrugs”, Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176 和 Drugs, 1985, 29, pp. 455-473 中。

根据本发明的药理学活性化合物的前药形式通常将是具有被酯化或者酰胺化的酸根的根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式及其 N-氧化物形式。所述被酯化的酸根包括式 $-COOR^x$ 的基团, 其中 R^x 为 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或者一种以下基团:



酰胺化基团包括式 $-CONR^yR^z$ 的基团, 其中 R^y 为 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基, 和 R^z 为 $-OH$ 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基。具有氨基的根据本发明的化合物可以用酮或者醛 (比如甲醛) 进行衍生化, 从而形

成 Mannich 碱。该碱在水溶液中将以一级动力学水解。

在如下所述方法中制备的式 (I) 化合物通常可以被合成为对映异构体的外消旋混合物形式，它们可以根据本领域熟知的拆分方法进行相互分离。外消旋的式 (I) 化合物可以通过与适宜的手性酸反应转化成相应的非对映体盐形式。随后，通过例如选择结晶或者分级结晶对所述非对映体盐形式进行分离，并且通过碱使对映异构体从中分离出来。另一种分离式 (I) 化合物的光学异构形式的方法涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式还可以由适当原料的相应纯立体化学异构形式衍生得到，条件是所述反应存在立体特异性。如果期望得到具体的立体异构体，那么优选所述化合物通过立体特异性的制备方法进行合成。这些方法中将有利地应用光学异构纯原料。

药理学

本发明化合物对 5-HT₂ 受体，特别是对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体（如 D. Hoyer, “Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders”, M.D. Ferrari 编辑, 1994 年由 Boerhaave Commission of the University of Leiden 刊登, 所述的命名法）显示出亲合性，并且对 D2 受体显示出亲合性以及显示出去甲肾上腺素再摄取抑制活性。本发明化合物的 5-羟色胺拮抗性能可以通过它们在 Drug Dev. Res., 13, 237-244 (1988) 中所述的 “5-hydroxytryptophan Test on Rats” 中的抑制效果进行证实。

鉴于它们阻断 5-HT₂ 受体（特别是阻断 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体）以及 D2 受体的能力和实现去甲肾上腺素再摄取抑制活性的能力，根据本发明的化合物可以用作药物，特别是在通过任何上述受体介导的状况的预防和治疗处理中用作药物。

因此，本发明涉及用作药物的根据通式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

本发明还涉及根据通式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药的用途，用于制造处理（预防或者治疗或者二者兼具）通过 5-HT₂ 和 D2 受体以及通过去甲肾上腺素再摄取抑制作用介导的状况的药物。

鉴于这些药理学和物理化学性能，式 (I) 化合物可以在以下中枢神经系统疾病的治疗或者预防中用作治疗剂：中枢神经系统病症（比如焦

虑、抑郁症和轻度抑郁症)、双相性精神障碍、睡眠和性功能障碍、精神异常、临界精神病、精神分裂症、偏头痛、病态人格或者强迫性强制疾病、社会恐怖症或者恐慌性破坏、机体精神错乱、儿童精神错乱(比如 ADHD)、攻击行为、记忆疾病和老年人姿态疾病、成瘾、肥胖病、贪食症和类似疾病。特别是,本发明化合物可以用作抗焦虑药、抗抑郁药、抗精神病药、抗精神分裂症药物、抗偏头痛剂和用作可以抑制药物滥用易成瘾性的试剂。

式(I)化合物还可以在肌肉运动疾病的治疗中用作治疗剂。可以有利地协同所述疾病的经典治疗剂使用本发明化合物。

式(I)化合物还可以用于以下疾病的治疗或者预防中:由外伤、中风、神经变性疾病等等引起的神经系统损害;心血管疾病,比如高血压、血栓形成、中风等等;和胃肠道疾病,比如胃肠系统运动性功能障碍等等。

鉴于式(I)化合物的上述用途,从而,本发明还提供了治疗患有所述疾病的温血动物的方法,所述方法包括系统给药有效治疗上述疾病的治疗量的式(I)化合物,特别是有效治疗焦虑、精神异常、抑郁症、偏头痛和药物滥用易成瘾性的治疗量的式(I)化合物。

由此,本发明还涉及用作药物的如上文所定义的式(I)化合物,特别是,可以用于制造治疗焦虑、精神异常、抑郁症、偏头痛和药物滥用易上瘾性的药物的式(I)化合物。

在所述疾病的治疗中,熟练技术人员可以根据下文给出的测试结果确定有效治疗日剂量。有效治疗学日剂量为约 0.01 mg/kg ~ 约 10 mg/kg 体重,更优选约 0.05 mg/kg ~ 约 1 mg/kg 体重。

本发明还涉及药物组合物,其中包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的根据本发明的化合物,特别是根据式(I)的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药。

可以基于给药目的,将根据本发明的化合物,特别是根据式(I)的化合物、其药学上可接受的酸或者碱加成盐、其立体化学异构形式、其 N-氧化物形式及其前药或者其任何亚组或者组合配制入多种药物形式中。视情况而定,组合物可以指通常用于系统给药药物的所有组合物。为了制备本发明的药物组合物,将有效量的作为活性成分的具体化合

物，任选为加成盐形式，与药学上可接受的载体合并成充分混合的混合物，药学上可接受的载体可以为多种形式，这取决于希望给药的制剂形式。这些药物组合物合宜地为特别是适于口服给药、直肠给药、经皮给药或者经肠胃外注射或者吸入给药的单位剂型。例如，在制备口服剂型的组合物中，可以使用任何常用的药物介质，例如在口服液体制剂（例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳剂和液剂）的情况下，可以使用例如水、乙二醇、油和醇等等；或者在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下，可使用固体载体，例如淀粉、蔗糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、结合剂和崩解剂等等。因为它们易于给药，所以片剂和胶囊表示最有利的口服剂量单位形式，在此情况下显然使用固体药物载体。对于胃肠外组合物，所述载体通常包括无菌水，至少含有大部分无菌水，不过也可以包含其它成分，例如，溶解辅助剂。例如，可以制成可注射液剂，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或者盐水和葡萄糖溶液的混合物。还可以将其制成可注射混悬剂，在这种情况下可以使用适当的液体载体和助悬剂等等。还包括在使用前不久转化为液态制剂的固体形式制剂。在适宜于经皮给药的组合物中，所述载体任选含有渗透增强剂和/或适宜的润湿剂，任选与较小比例的任何性质的适宜添加剂联合使用，所述添加剂不能对皮肤产生任何显著的有害作用。所述添加剂可以便于对皮肤的给药和/或可以有助于制备期望的组合物。这些组合物可以以多种方法给药，例如，作为透皮贴片、作为 spot-on 或者作为膏剂。

为了便于给药和使剂量一致，将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。在本文中使用的单位剂型是指适于用作单位剂量的物理分离单位，每个单位含有经计算能产生期望的治疗作用的预定量活性成分以及所需要的药物载体。上述单位剂型的实施例是片剂（包含刻痕片剂或者糖衣片剂）、胶囊、丸剂、粉剂包、板片、栓剂、可注射液剂或者混悬剂等等，及其隔离的多重形式。

因为根据本发明的化合物是潜在的可口服给药化合物，因此用于口服给药的包含所述化合物的药物组合物是特别有利的。

为了增强式 (I) 化合物在药物组合物中的溶解性和/或稳定性，可以有利地使用 α -、 β -或者 γ -环糊精或者它们的衍生物，特别是羟烷基取代的环糊精，例如 2-羟丙基- β -环糊精。并且，比如醇的共溶剂可以改善根据本发明的化合物在药物组合物中的溶解性和/或稳定性。

制备

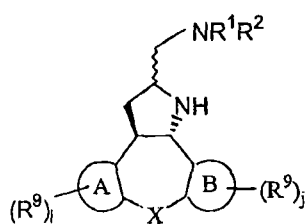
本发明化合物的适宜制备方法描述如下：

以下缩略语在整个文本中使用：

APCI	常压化学电离
AcOH	乙酸
Ac ₂ O	乙酐
AcSH	硫代乙酸
Bu	正丁基
Boc	叔丁氧羰基
Cbz-	4-羧基苯甲酰基（例如 CbzCl）
Celite®	得自于 Celite Corporation 的硅藻土
CI	化学电离
CSA	樟脑磺酸
DBU	1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一-7-烯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DHP	2,3-dihydropirane
DMAP	N,N-4-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DOWEX®	得自于 company DOW 的离子交换树脂
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢化氮杂萘
EI	电子电离
Et	乙基
Et ₃ N	三乙胺
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
HFIP	六氟异丙醇
i-PrOH	异丙醇
IPy ₂ BF ₄	二（吡啶）碘鎓四氟硼酸盐

t-BuOK	2-甲基-2-丙醇的钾盐
mCPBA	间-氯过氧苯甲酸
Ns	Nosyl (例如邻-硝基苯磺酰氯: NsCl)
Me	甲基
MeOH	甲醇
Ms	甲磺酰基 (例如甲磺酰氯: MsCl)
PCC	氯铬酸吡啶
PPh ₃	三苯基膦
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃基
Tr	三苯甲基 (例如三苯甲基氯化物: TrCl)
Ts	甲苯磺酰基 (例如 4-甲苯磺酰氯: TsCl)

以下反应方法 A~D 图解说明了式 (I) 化合物的制备, 其中 C 为式 (c-1) 的基团, 其中 Y¹ 为 NH, R¹¹ 为式 (d-1) 的基团和 R¹² 为氢, 表示为以下式 (I-a) 和 (I-b):



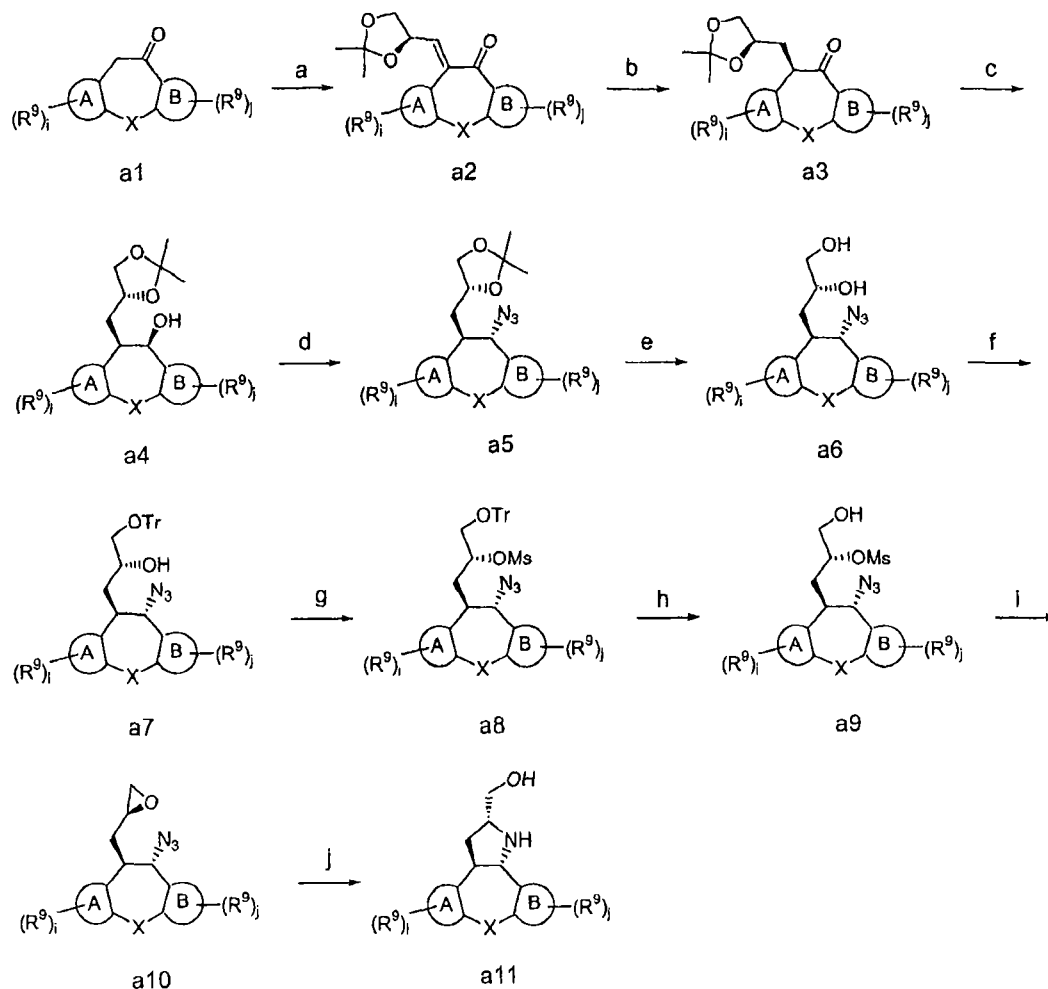
(I-a): 2*R*,3*aR*,*xS*

(I-b): 2*S*,3*aR*,*xS*

如果 A 和 B 各自为六元环, 比如苯基, 那么其中 x 为 12b

方法 A: 吡咯烷衍生物的制备。

方法 A1: (2*R*,3*aR*,*xS*)-中间体化合物的合成。



步骤 a)：用缩酮-保护的 (S)-甘油醛（用例如丙酮进行保护）、路易斯酸（比如卤化镁，特别是溴化镁）和碱催化剂（比如 t-BuOK）在反应惰性溶剂（比如甲苯或者 THF）中例如在室温下处理中间体化合物 a1；

步骤 b) 用钨-碳催化剂（1 atm），在反应惰性溶剂（比如 i-PrOH）中，在碱（比如叔胺，特别是 Et₃N）存在下，例如在室温下氢化中间体化合物 a2 约 4 小时；

步骤 c)；还原中间体化合物 a3，例如用碱金属硼氢化物（比如硼氢化钠），在最大 pH 值为 7（优选在轻微酸性的 pH 值下）的磷酸盐缓冲液中和在反应惰性溶剂（比如 i-PrOH 或者 EtOH）中，例如在 0℃ 下还原 15 分钟，从而形成顺式构型的中间体化合物 a4；

步骤 d) 在 DIAD/PPh₃ 和碱（比如 DBU）存在下，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 -15℃ ~ 室温下使中间体化合物 a4 与 DPPA 进行亲核取代反应约 24 小时；

步骤 e) 用比如盐酸的酸，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在室温下使中间体化合物 a5 脱保护约 16 小时；

步骤 f) 用 Tr-卤素（特别是 TrCl 或者 TrBr）和催化剂（比如 DMAP），在碱（比如 Et₃N）存在下，在反应惰性溶剂（比如 CH₂Cl₂）中，例如在室温下，对中间体化合物 a6 进行三苯甲基化约 24 小时；

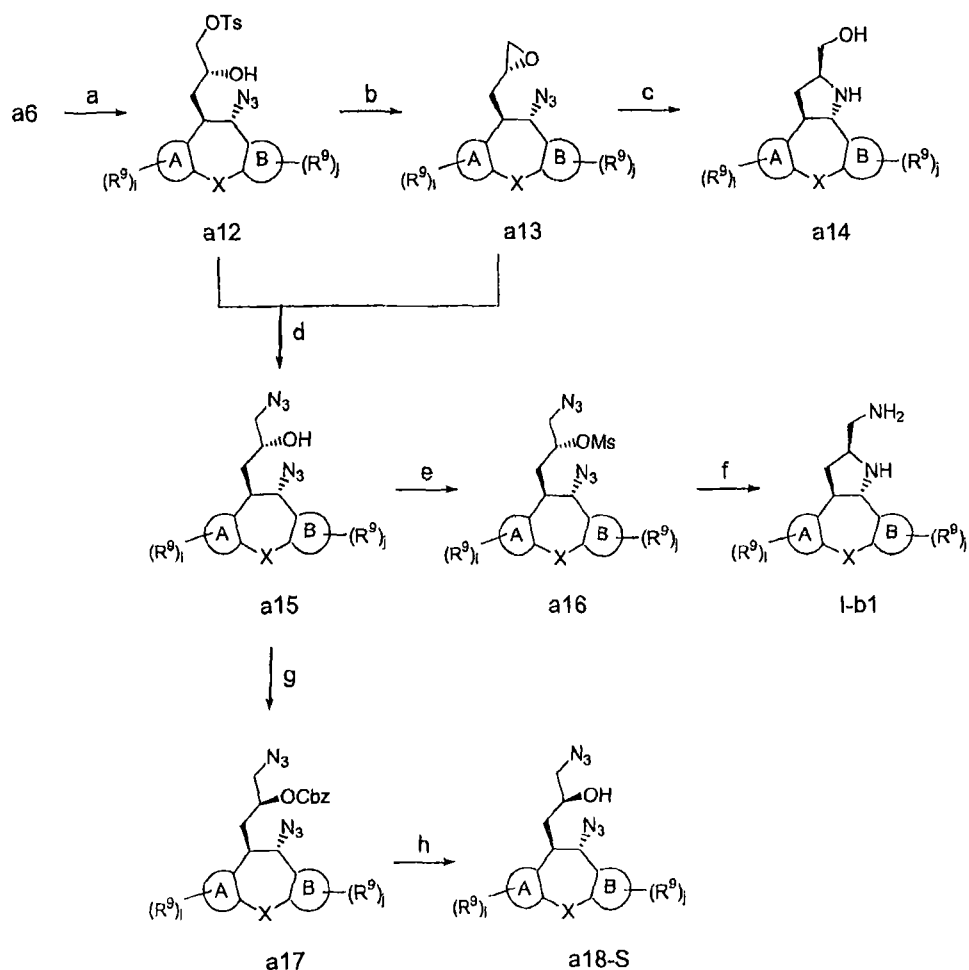
步骤 g) 用 MsCl 或者 Ms-酸酐，在碱（比如 Et₃N）存在下，在反应惰性溶剂（比如 CH₂Cl₂）中，例如在约 -40℃ ~ 室温下，处理中间体化合物 a7 约 4 小时；

步骤 h) 用强酸在非水介质（比如 Amberlyst-15（大孔磺化聚苯乙烯））中，在反应惰性溶剂（比如甲醇）中，例如在约 45℃ 下，使中间体化合物 a8 脱三苯甲基约 2-3 小时；

步骤 i) 用碱（比如 K₂CO₃），在反应惰性溶剂（比如 MeOH 或者 EtOH）中，例如在室温下，处理中间体化合物 a9 约 2 小时；

步骤 j) 用钨-碳催化剂（1 atm），在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，在碱（比如 Et₃N）存在下，例如在室温下，氢化中间体化合物 a10 约 3 小时。所得中间体化合物 a11 可以如方法 A3 中所述用作原料。

方法 A2: (2S,3aR,xS)-中间体和最终化合物的合成。



步骤 a) 在碱 (比如 Et_3N) 和催化剂 (比如 Bu_2SnO) 存在下, 在反应惰性溶剂 (比如 CH_2Cl_2) 中, 例如在室温下, 用 TsCl 对中间体化合物 **a6** 进行甲苯磺酰化约 16 小时;

步骤 b) 用碱 (比如 K_2CO_3), 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中, 例如在室温下, 处理中间体化合物 **a12** 约 10 分钟;

步骤 c): 用钨-碳催化剂 (1 atm), 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中, 例如在室温下, 氢化中间体化合物 **a13** 约 16 小时, 得到 (2S,3aR,xS)-中间体化合物 **a14**, 其可以如方法 A3 中所述用作原料。

步骤 d): 用碱金属叠氮化物 (比如叠氮化钠), 在反应惰性溶剂 (比如 DMF) 中, 例如在约 90°C 下对中间体化合物 **a12** 或者 **a13** 进行亲核取代;

步骤 e) 用 MsCl 和任选的 DMAP , 用叔胺碱 (比如 Et_3N), 在反应惰性溶剂 (比如 CH_2Cl_2) 中, 例如在约 -40°C ~ 室温下, 对中间化合

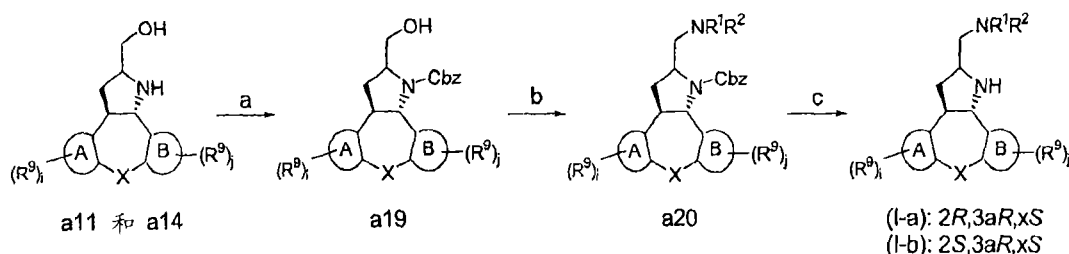
物 a15 进行甲磺酰化约 4 小时；

步骤 f)：用钨-碳催化剂 (1 atm) 与碱 (比如 Et_3N)，在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中，例如在室温下，氢化中间体化合物 a16 约 3 小时，导致最终的式 (I-b1) 化合物，即其中 R^1 和 R^2 都是氢的式 (I-b) 化合物。

步骤 g) 使用 DIAD/ PPh_3 和 CbzOH，在 THF 中，在大约 0°C ~ 室温下，Mitsunobu 转化中间体化合物 a15 约 2 小时；

步骤 h) 使用例如 K_2CO_3 ，在甲醇中使中间体化合物 a17 水解，得到具有 S-构型的中间体化合物 a18，其可以如方法 B 所述用作原料。

方法 A3: (2R,3aR,xS) -和 (2S,3aR,xS) -最终化合物的合成。



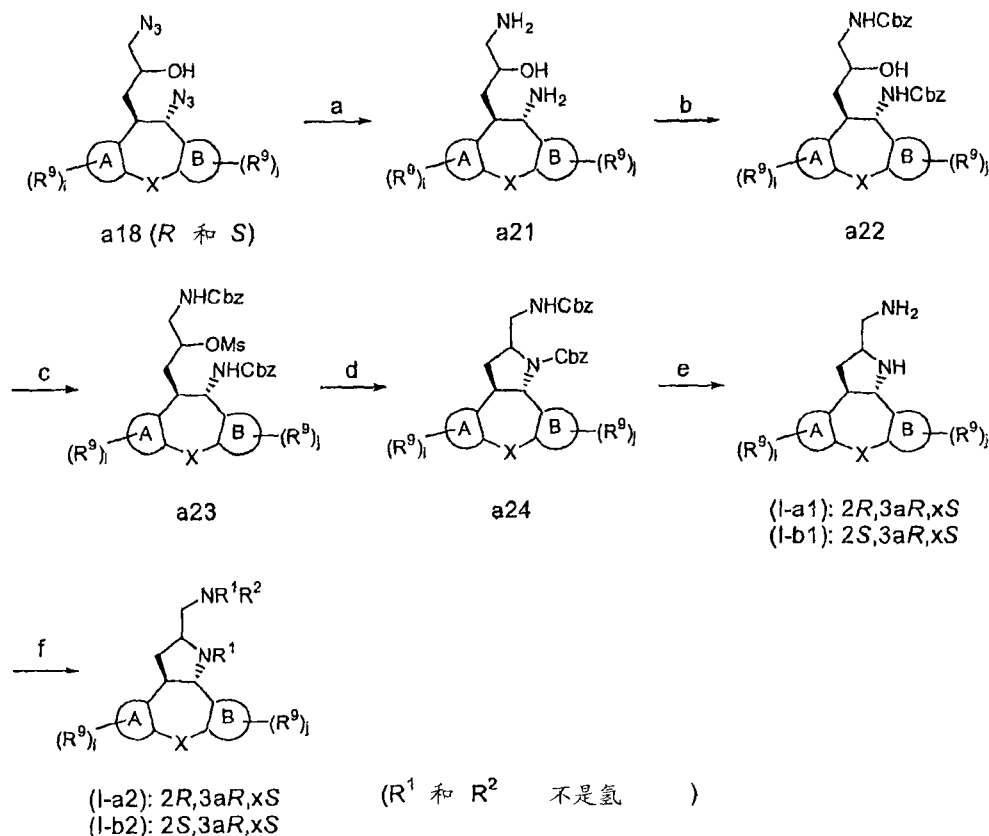
步骤 a)：用 CbzCl 与碱 (比如 K_2CO_3) 的水溶液，在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中，例如在室温下，处理中间体化合物 a11 或者 a14 15 分钟；

步骤 b)：方法 1: 用 PCC 氧化中间体化合物 a19；然后，使用还原剂 (比如 NaBH_4) 用 HNR^1R^2 进行还原氨基化；或者方法 2: 用 MsCl 和 DMAP 以及碱 (比如 Et_3N)，在反应惰性溶剂 (比如 CH_2Cl_2) 中甲磺酰化中间体化合物 a19；然后用过量 HNR^1R^2 ，任选在碱 (比如 K_2CO_3) 存在下进行亲核取代；

步骤 c) 通过用钨-碳催化剂 (1 atm)，在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中，和在碱 (比如 Et_3N) 存在下，例如在室温下，氢化中间体化合物 a20 约 3 小时，除去 Cbz-保护基。中间体化合物 a11 导致式 (I-a) 的最终化合物；中间体化合物 a14 导致式 (I-b) 的最终化合物，其中如果 A 和 B 各自为六元环，比如苯基，那么 x 为 12b。

以下方法 B-D 表示制备上述式 (I-a) 和 (I-b) 的最终化合物的替代路线：

方法 B: (2R,3aR,xS) -和 (2S,3aR,xS) -最终化合物的合成。



步骤 a): 用钨-碳催化剂 (1 atm), 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中和在碱 (比如 Et₃N) 存在下, 例如在室温中, 氢化中间体化合物 a18 (R 或者 S) 约 3 小时;

步骤 b): 用 CbzCl 与碱 (比如 K₂CO₃), 在反应惰性溶剂混合物 (比如 THF-H₂O) 中处理中间体化合物 a21;

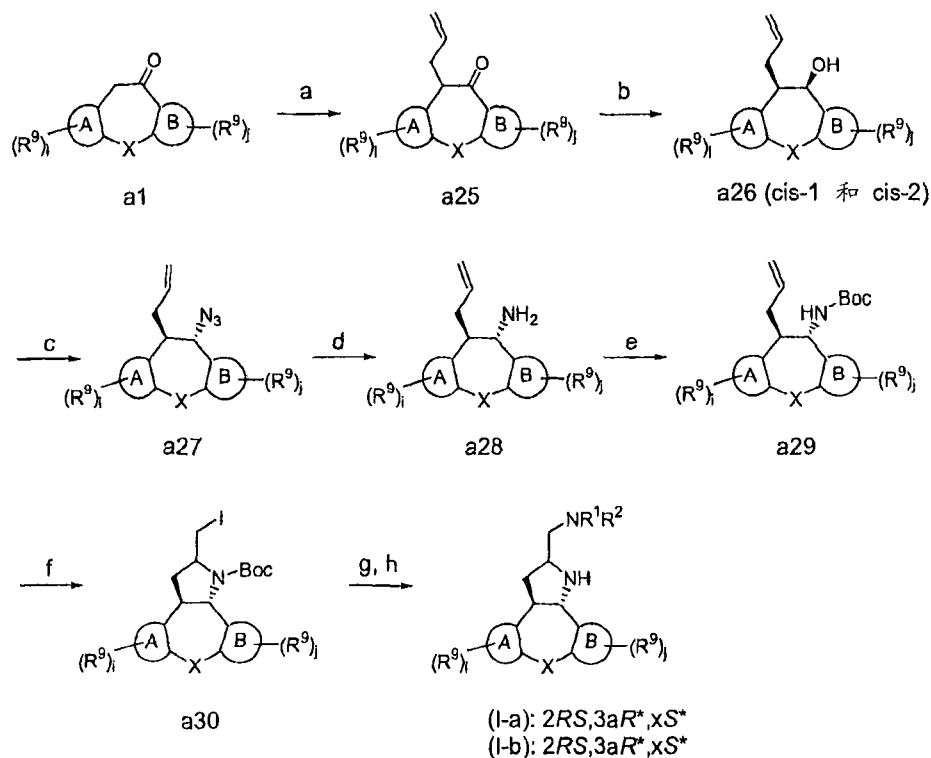
步骤 c): 用 MsCl 和 DMAP 与碱 (比如 Et₃N), 在反应惰性溶剂 (比如 CH₂Cl₂) 中, 例如在室温下, 甲磺酰化中间体化合物 a22 约 16 小时;

步骤 d): 用碱 (比如 t-BuOK), 在反应惰性极性非质子溶剂 (比如 THF) 中处理中间体化合物 a23;

步骤 e): 用钨-碳催化剂 (1 atm), 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中, 例如在室温下, 氢化中间化合物 a24 约 3 小时;

步骤 f) 用醛 (比如甲醛) 或者酮, 在醇性溶剂中, 在 AcOH 和还原剂 (比如氢气/钨碳或者 NaCNBH₃) 存在下, 处理最终化合物 (I-a1) (具有 2R-构型) 或者最终化合物 (I-b1) (具有 2S-构型), 分别得到三取代的最终化合物 (I-a2) 或者 (I-b2)。

方法 C: (2RS,3aR*,xS*)-最终化合物的合成



步骤 a)：用碱（比如 NaH）和烯丙基溴，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 65℃ 下，对中间体化合物 a1 进行烯丙基化约 2-3 小时；

步骤 b)：用还原剂（比如 NaBH_4 ）（在 pH 7 的磷酸盐缓冲液中），在反应惰性溶剂（比如 i-PrOH）中，例如在室温下，还原中间体化合物 a25，得到包含具有两个向上或者向下构型（顺式-1 和顺式-2 构型）的取代基的化合物的光学异构体混合物的中间体化合物 a26；

步骤 c)：用 DPPA、DIAD/ PPh_3 ，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，在约 -15℃ ~ 室温下，处理中间体化合物 a26 约 24 小时；

步骤 d)：用还原剂（最优选 LiAlH_4 ），在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 0℃ ~ 室温下，还原中间体化合物 a27；

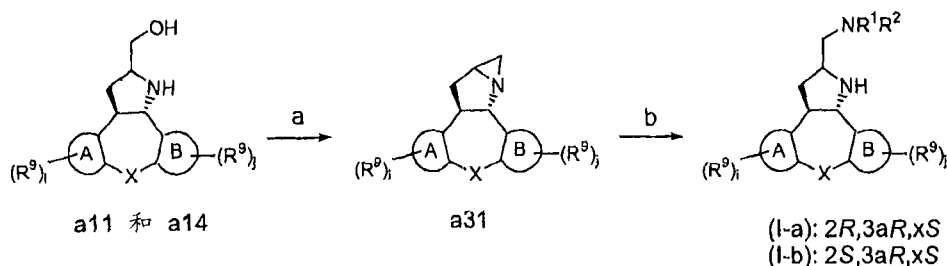
步骤 e)：用 Boc_2O 与碱（比如 K_2CO_3 ）水溶液，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在室温下，对中间化合物 a28 进行保护；

步骤 f)：用 IPy_2BF_4 在反应惰性溶剂（比如 CH_2Cl_2 ）中，例如在室温下，对中间体化合物 a29 进行碘化环化；

步骤 g)：用过量 HNR^1R^2 的 THF 水溶液，在约 135℃ 下，在加压容器（例如钢制反应釜）中，氨基化中间体化合物 a30 约 3-6 小时；或者另外，例如，用 HNMe_2 的无水 THF 溶液和氧化钙除去离去基团。

步骤 h)：在回流或者室温下，用酸（比如 HBr 的 AcOH 溶液，或者 HCl 的 MeOH 溶液）脱保护约 1-2 小时，得到化合物 (I-a) 或者 (I-b)，其中如果 A 和 B 各自为六元环，比如苯基，那么 x 为 12b。

方法 D: (2RS,3aR,xS) -最终化合物的合成。

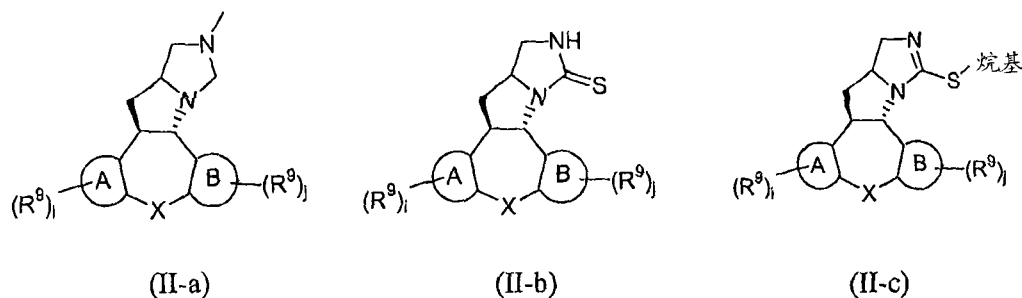


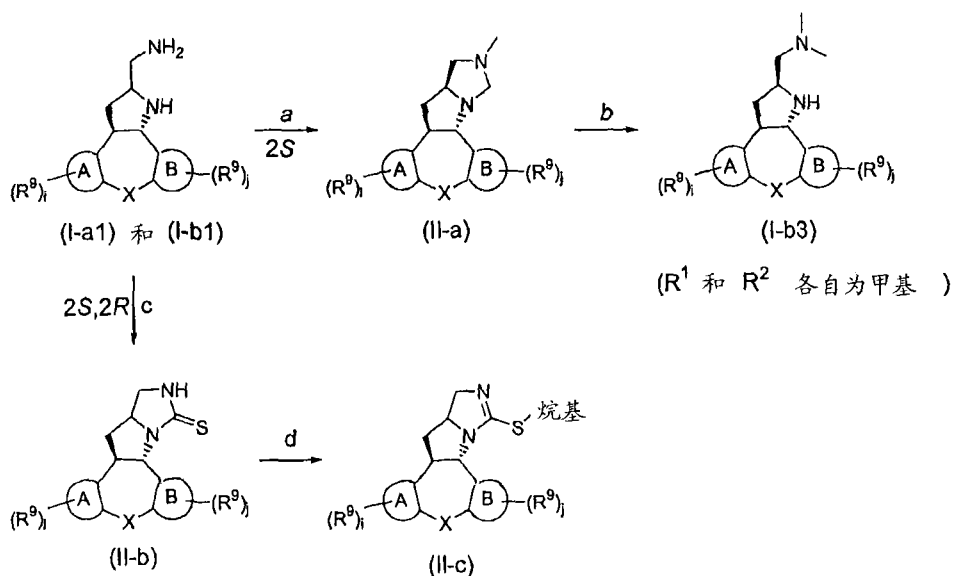
步骤 a) 使中间体化合物 a11 或者 a14 与 DIAD/ PPh_3 ，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 -15°C ~ 室温下，进行 Mitsunobu 反应约 24 小时；

步骤 b)：进行碘代三甲基硅烷介导的中间体化合物 a31 的氮丙啶环的开环反应，随后使其与适当的胺 HNR^1R^2 在煮沸的乙腈中进行原位反应。中间体化合物 a11 导致式 (I-a) 的最终化合物；中间体化合物 a14 导致式 (I-b) 的最终化合物，其中如果 A 和 B 各自为六元环，比如苯基，那么 x 为 12b。

方法 E: 吡咯并咪唑生物体的制备

以下方法图解说明了式 (I) 化合物的制备，其中 C 为式 (c-1) 的基团，其中 R^{11} 和 R^{10} 形成二价基团，表示为以下式 (II-a)、(II-b) 和 (II-c)。





步骤 a)：用钨-碳催化剂 (1 atm) 与甲醛，在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，例如在室温下氢化最终化合物 (I-a1) 或者 (I-b1) 约 3 小时，导致最终化合物 (II-a)；

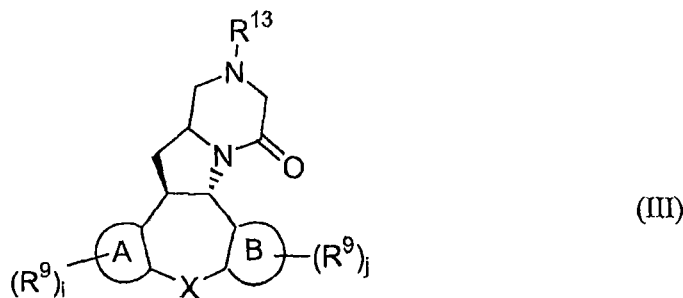
步骤 b)：用 NaCNBH₃/TFA，在比如 MeOH 的溶剂中处理最终化合物 (II-a)，导致最终化合物 (I-b3)；

步骤 c)：在反应惰性溶剂（比如 DMF）中，例如在约 50-60℃ 下，用 CS₂ 处理最终化合物 (I-a1) 或者 (I-b1)（分别具有 2R（向下）或者 2S（向上）构型）约 30 分钟，导致最终化合物 (II-b)；

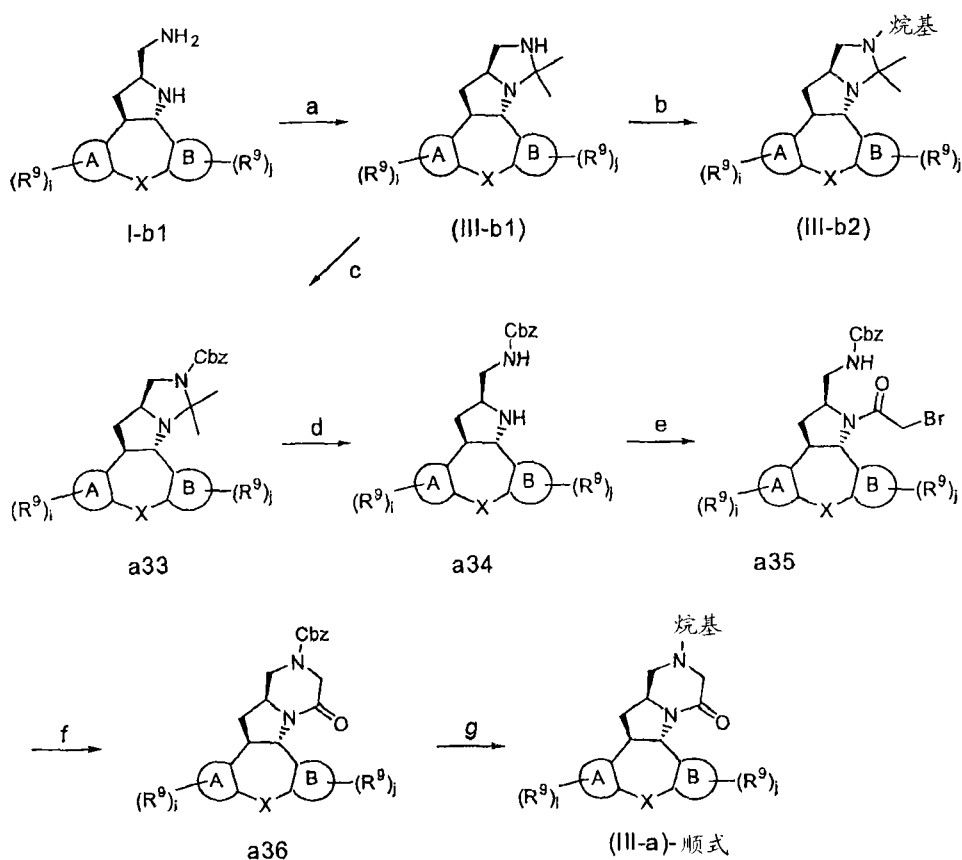
步骤 d)：用例如烷基卤化物，在反应惰性溶剂（比如 MeOH 或者 Et₃N）中，例如在回流下，烷基化最终化合物 (II-b)，导致最终化合物 (II-c)。

方法 F: 吡咯并哌嗪衍生物的制备

以下方法图解说明了式 (I) 化合物的制备，其中 C 为式 (c-1) 的基团，其中 R¹¹ 和 R¹⁰ 形成缩合的哌嗪基团，由以下式 (III) 表示，其中 R¹³ 为氢或者烷基，和哌嗪环具有 S 构型（方法 F1）或者 R 构型（方法 F2）。



方法 F1



步骤 a) 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中, 例如在约 60°C 下, 由最终化合物 (I-b1) 与丙酮反应约 4 小时, 形成缩醛胺;

步骤 b): 用适当的醛或者酮 (例如甲醛) 对最终化合物 (III-b1) 进行反式缩醛氨基化和还原氨基化, 和用钨-碳催化剂 (1 atm) 进行氢化, 得到最终化合物 (III-b2);

步骤 c): 用 CbzCl 与碱 (比如 K_2CO_3), 在反应惰性溶剂混合物 (比如 THF- H_2O) 中保护最终化合物 (III-b1);

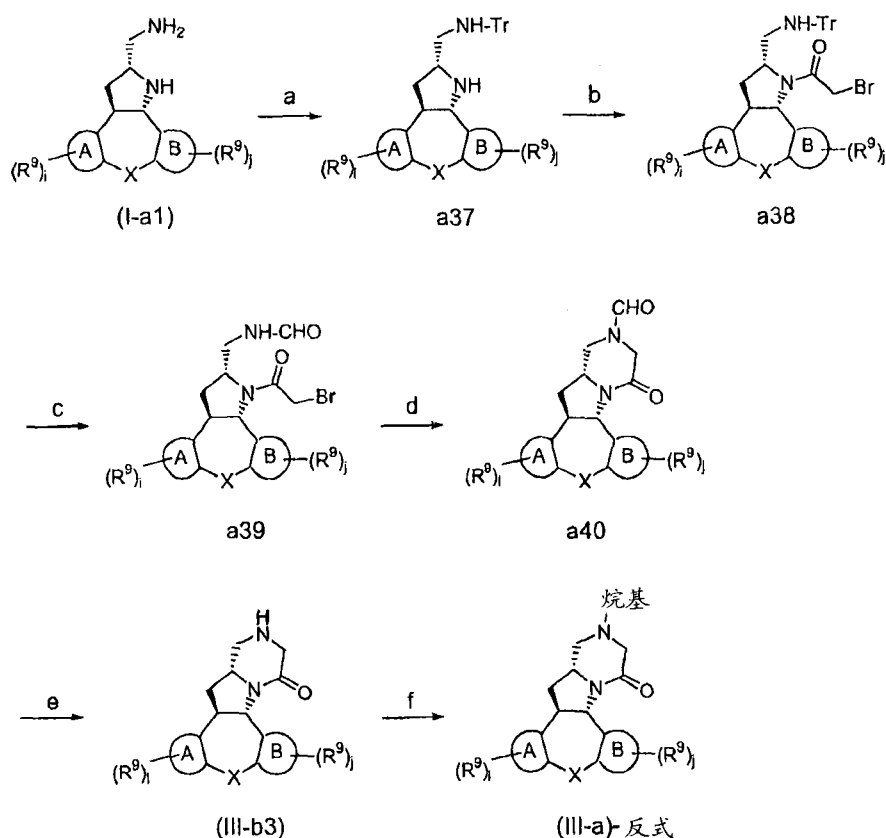
步骤 d): 用比如盐酸的酸, 在 THF 水溶液中, 例如在室温下水解中间体化合物 a33 约 12 小时;

步骤 e) 用酰基卤 (特别是 BrCH_2COBr)，在 EtOAc 中，在氢氧化钠水溶液存在下，酰基化中间体化合物 a34;

步骤 f) 用碱 (比如 K_2CO_3)，在反应惰性溶剂 (比如 DMF) 中，使中间体化合物 a35 进行分子内环化作用;

步骤 g): 通过用钨-碳催化剂 (1 atm) 氢化中间体化合物 a36 和用醛或者酮 (例如甲醛) 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中，例如在室温下进行原位处理约 3 小时，除去 Cbz 部分，得到顺式构型的最终化合物 (III-a)。

方法 F2



步骤 a): 通常在碱 (比如 Et_3N) 存在下和在反应惰性溶剂 (比如 CH_2Cl_2) 中，例如在室温下，用例如三苯甲基氯和 DMAP 对中间体化合物 (I-a1) 进行三苯甲基化约 2 小时;

步骤 b): 使中间体化合物 a37 与 BrCH_2COBr 在碱 (比如碳酸氢钠) 存在下和在反应惰性溶剂 (比如 CH_2Cl_2) 中反应;

步骤 c): 使中间体化合物 a38 与甲酸反应例如约 3 小时，和随后使其与 EEDQ 在反应惰性溶剂 (比如 CHCl_3) 中，例如在室温下反应 30

分钟;

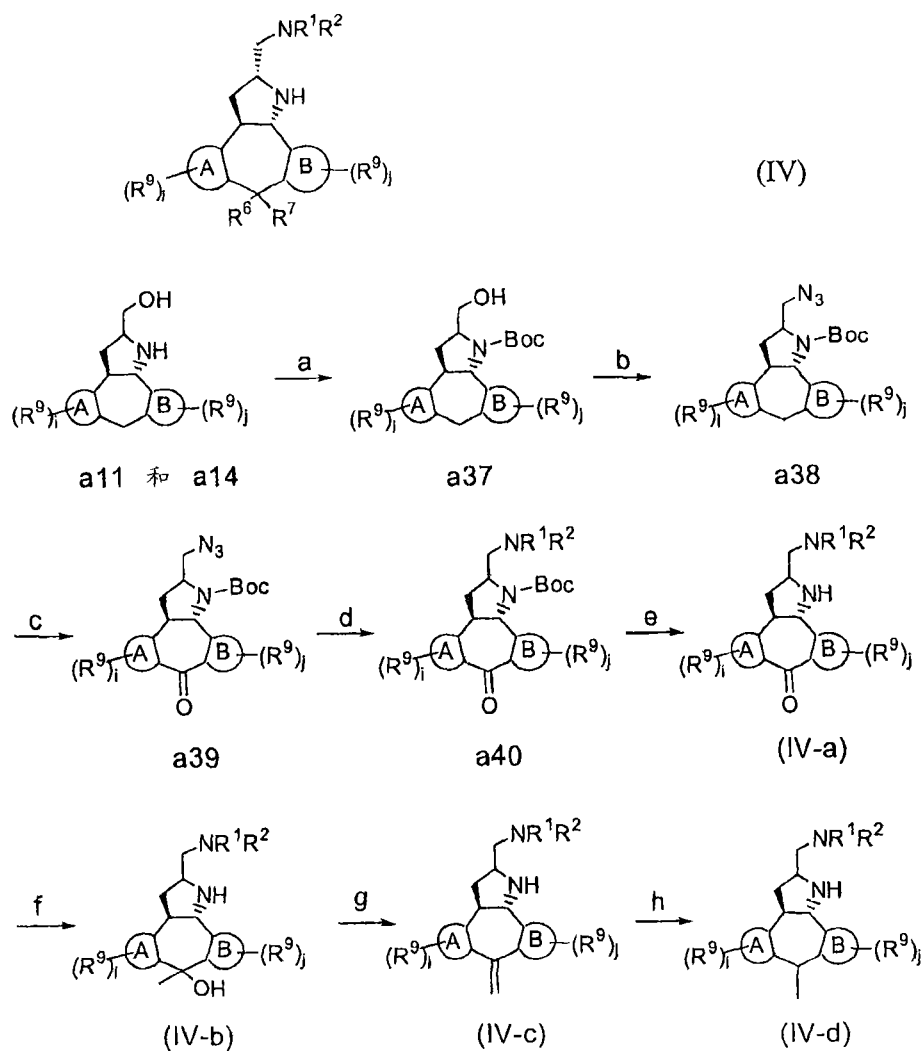
步骤 d): 用碱 (比如 t-BuOK), 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中使中间体化合物 a39 进行环化;

步骤 e): 例如通过用酸 (比如盐酸), 例如在甲醇中进行处理, 从中间体化合物 a40 上除去醛基;

步骤 f): 用适当的醛或者酮对最终化合物 (III-b3) 进行还原氨基化和用钨碳催化剂 (1 atm) 进行氢化, 得到反式构型的最终化合物 (III-a)。

方法 G: 8,8-取代的吡咯烷衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式 (I) 化合物的制备, 其中 C 为式 (c-1) 的基团, 其中 Y^1 为 NH, R^{11} 为式 (d-1) 的基团和 R^{12} 为氢, 和 X 为 CR^6R^7 基团, 以及 R^6 和 R^7 不是氢, 由以下式 (IV) 表示。



步骤 a)：用 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 和碱（比如含水 KOH 或者 NaOH），在比如 THF 或者二氧六环的溶剂中，例如在室温下，处理中间体化合物 a11 或者 a14 约 6 小时；

步骤 b)：用 DIAD/ PPh_3 ，在比如 THF 的溶剂中，例如在约 -15°C ~ 室温下，处理中间体化合物 a37；

步骤 c)：在相转移催化剂（比如 $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$ ）存在下，在比如 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 的溶剂系统中，例如在室温下，用 KMnO_4 氧化中间体化合物 a38 约 16 小时；

步骤 d)：用钨碳催化剂（1 atm），在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，例如在室温下氢化中间体化合物 a39；随后用醛或者酮（比如甲醛），在 AcOH 存在下进行处理，从而形成其中 R^1 和 R^2 各自为烷基的中间体化合物；

步骤 e)：用 50% 硫酸的二氧六环溶液，例如在室温下处理中间体化合物 a40 3 小时，从而除去 Boc-保护基形成最终化合物 (IV-a)；

步骤 f)：使最终化合物 (IV-a) 与溴化甲基镁，在比如 THF 的溶剂中，例如在室温下进行格利雅反应，从而形成最终化合物 IV-b；

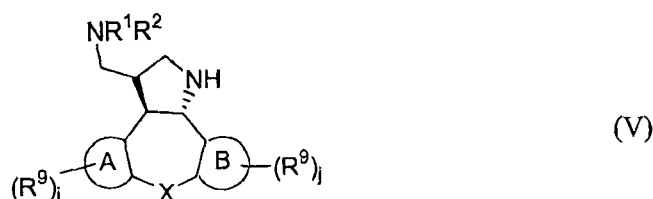
步骤 g)：用磺酰氯和吡啶，例如在室温下处理最终化合物 (IV-b) 16 小时，从而形成最终化合物 (IV-c)；

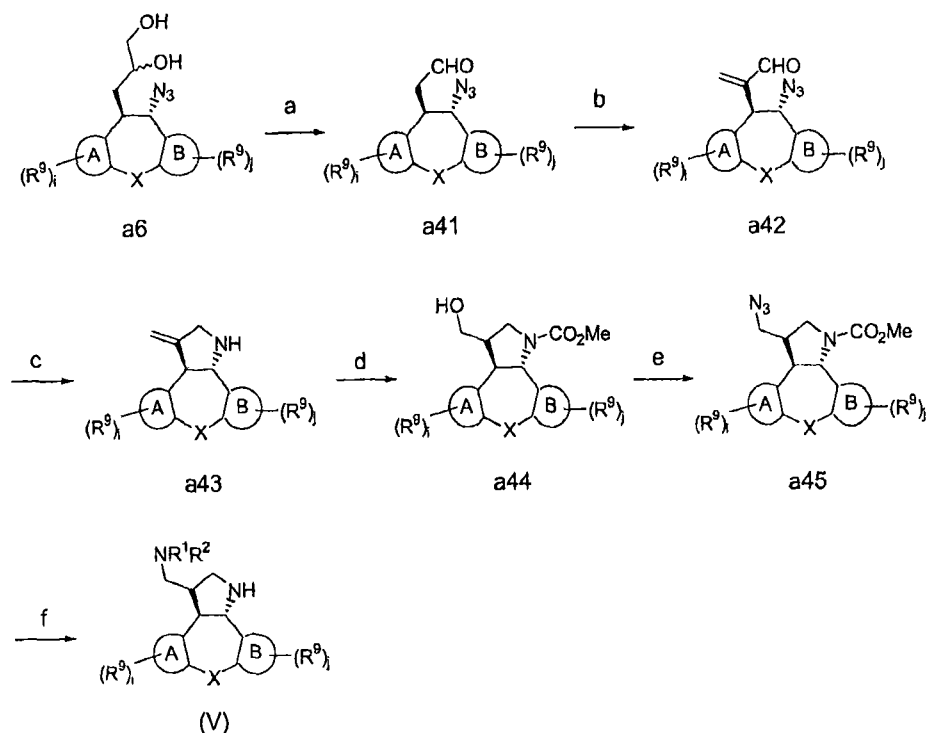
步骤 h)：用钨-碳催化剂（1 atm），在比如 MeOH 的溶剂中，例如在室温下氢化最终化合物 (IV-c)，从而形成最终化合物 (IV-d)。

取决于起始化合物 a11 或者 a14，所有式 (IV) 化合物都具有或者 2R-或者 2S-构型。

方法 H: 3-取代的吡咯烷衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式 (I) 化合物的制备，其中 C 为式 (c-2) 的基团，其中 Y^1 为 NH， R^{11} 为式 (d-1) 的基团和 R^{12} 为氢，由以下式 (V) 表示。





步骤 a): 在磷酸盐缓冲液 (pH 7) 中, 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在约 0°C ~ 室温下, 用 NaIO₄ 氧化裂解中间体化合物 a6 (R 和 S) 约 4 小时;

步骤 b): 用 CH₂(NMe₂)₂ 和任选的 AcOH, 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在室温下, 处理中间化合物 a41 约 3 小时;

步骤 c): (i) 在含有痕量水的反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在约 40°C 下, 用聚合物键接的 PPh₃ 使中间体化合物 a42 进行分子内环化作用约 1 小时; 随后 (ii) 用 NaCNBH₃ 和 AcOH, 在反应惰性溶剂 (比如醇, 特别是 MeOH) 中, 例如在室温下, 还原所得中间体化合物约 3 小时;

步骤 d): (i) 用 ClCO₂Me 和含水碳酸氢钠在反应惰性溶剂 (比如 CH₂Cl₂) 中处理中间体化合物 a43; (ii) 随后用 NaBH₄、BF₃-Et₂O 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在室温下处理所得中间体化合物约 24 小时; 和 (iii) 随后用 H₂O₂ 和含水 KOH, 例如在室温下处理所得中间体化合物约 3 小时;

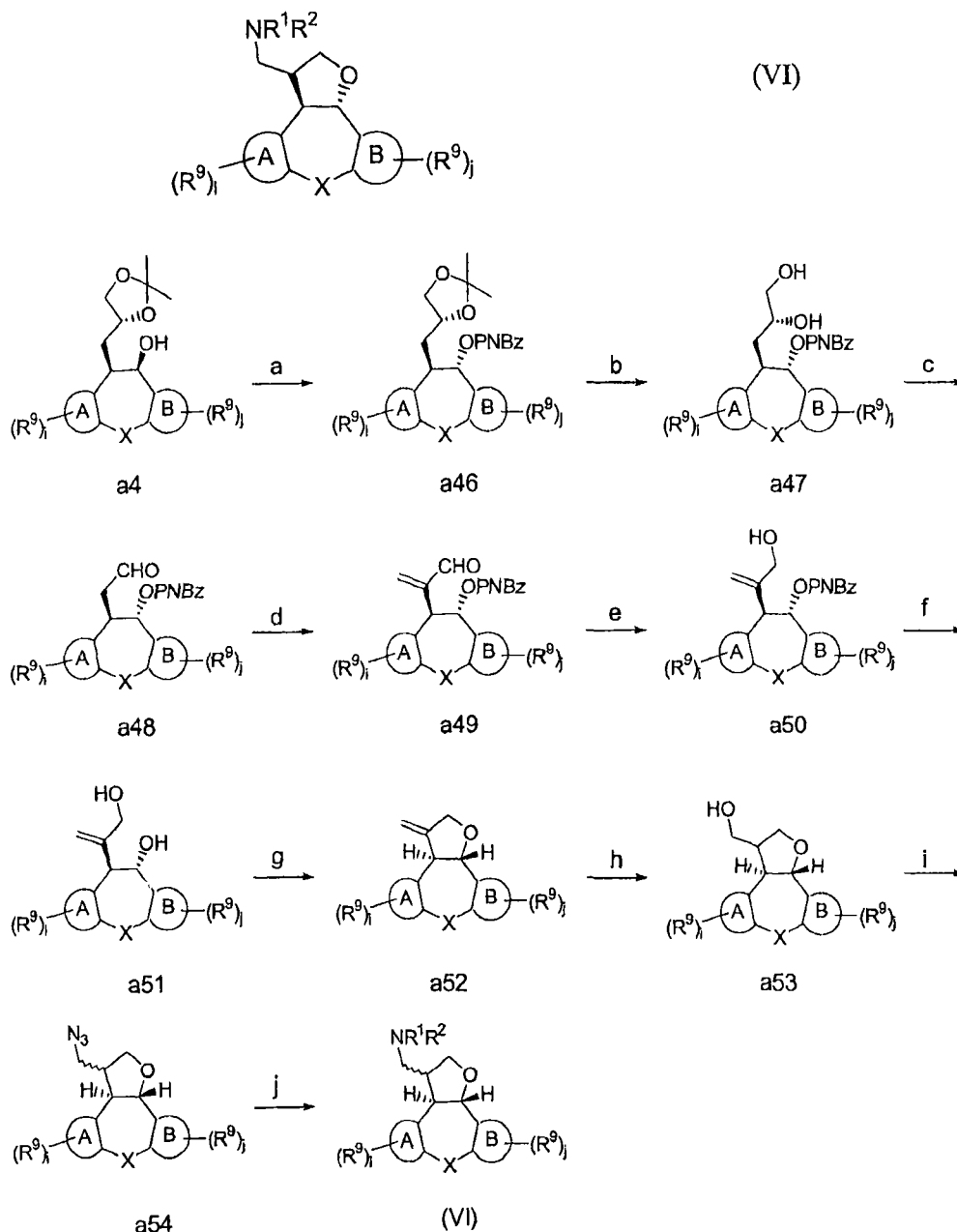
步骤 e): 用 DIAD/PPh₃ 和 DPPA 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在约 -15°C ~ 室温下处理中间体化合物 a44;

步骤 f): (i) 使中间体化合物 a45 进行 Staudinger 反应或者用钨-碳催化剂 (1 atm), 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中, 例如在室温下

使中间体化合物 a45 进行氢化；和然后 (ii) 随后用醛或者酮（例如甲醛）进行还原氨基化，得到最终式 (V) 化合物。

方法 I: 四氢呋喃-3-取代的衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式 (I) 化合物的制备，其中 C 为式 (c-3) 的基团， R^{11} 为式 (d-1) 的基团和 R^{12} 为氢，由以下式 (VI) 表示。



步骤 a)：用 DIAD/ PPh_3 和 4-硝基苯甲酸 (PNBzOH)，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 $-15^{\circ}C$ ~ 室温下，保护中间体化合物 a4 的醇官能团适宜的时间，例如约 15 小时；

步骤 b)：用盐酸的 THF 溶液（例如，使用盐酸的 1:1 混合物），例如在室温下处理中间体化合物 a46 约 5 小时；

步骤 c)：使用磷酸盐缓冲液，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 0°C ~ 室温下，在 pH 值 7 下用 NaIO₄ 处理中间体化合物 a47 约 4 小时；

步骤 d)：用 CH₂(NMe₂)₂ 和 AcOH，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在室温下，处理中间化合物 a48 约 3 小时；

步骤 e)：用还原剂（比如硼氢化钠），在反应惰性溶剂（比如甲醇、EtOH 或者 i-PrOH）中，例如在室温下，还原中间化合物 a49 约 4 小时；

步骤 f)：用甲醇钠在反应惰性溶剂（比如甲醇）中，例如在室温下处理中间体化合物 a50 约 4 小时；

步骤 g)：用 DIAD/三丁基磷在反应惰性溶剂（比如甲苯）中，例如在室温下处理中间体化合物 a51 约 3 小时；

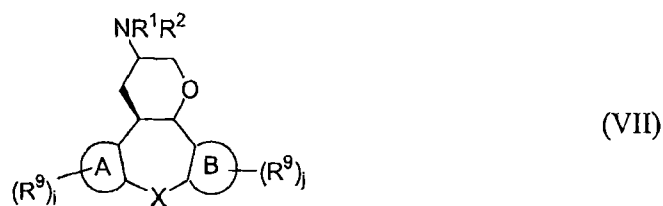
步骤 h)：(i) 用硼氢化钠和 BF₃-Et₂O 在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在室温下将中间体化合物 a52 进行硼氢化反应约 24 小时；和 (ii) 用 H₂O₂、含水氢氧化钠在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在室温下处理约 4 小时；

步骤 i)：用 DIAD/PPh₃、DPPA，在反应惰性溶剂（比如 THF）中，在约 -15°C ~ 室温下，处理中间体化合物 a53 约 15 小时；

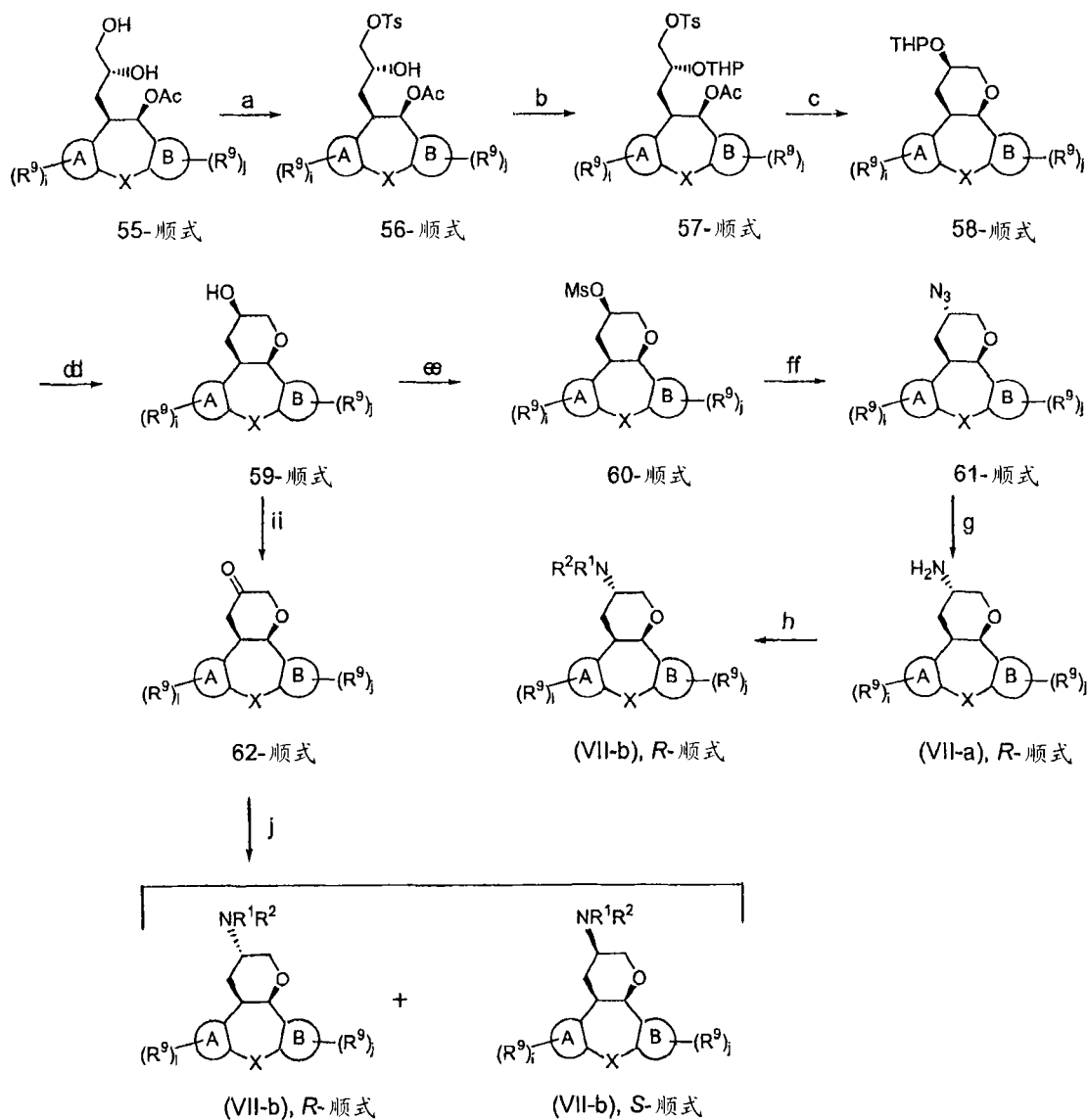
步骤 j)：(i) 使中间体化合物 a54 进行 Staudinger 反应，或者用钨-碳催化剂（1 atm）在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，例如在室温下对其进行氢化约 1.5 小时；和 (ii) 用醛或者酮（例如含水甲醛）在 AcOH 和甲醇中对其进行还原氨基化，得到最终的式 (VI) 化合物。

方法 J: 3-取代的四氢吡喃衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式 (I) 化合物的制备，其中 C 为式 (c-5) 的基团，Y² 为 O，R¹² 为氢和 R¹⁴ 为式 (d-1) 的基团，由以下式 (VII) 表示。所述化合物可以相对于氧为顺式（方法 J1）或者反式（方法 J2）。



方法 J1 (顺式)



步骤 a)：用 TsCl、Et₃N 和 Bu₂SnO，例如在室温下，在反应惰性溶剂（比如甲苯或者 CH₂Cl₂）中，对中间体化合物 a55 进行单甲苯磺酰化约例如 16 小时；

步骤 b)：用 DHP 和 CSA，在反应惰性溶剂（比如 CH₂Cl₂）中，例如在室温下，处理中间体化合物 a56 约 3 小时；

步骤 c)：在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，例如在室温下，用碱（比如 K_2CO_3 ）使中间体化合物 a57 进行脱乙酰化反应约 3 小时，随后在反应惰性溶剂（比如 THF）中，例如在约 $0^\circ C \sim$ 室温下，用 NaH 使其进行分子内环化作用约 4 小时；

步骤 d)：在反应惰性溶剂（比如 MeOH/ H_2O ）中，例如在室温下，用 Dowex 使中间体化合物 a58 进行脱保护反应约 2 天；

步骤 e) 用 MsCl、DMAP 和 Et_3N ，在反应惰性溶剂（比如 CH_2Cl_2 ）中，例如在室温下，甲磺酰化中间体化合物 a59 约 4 小时；

步骤 f)：在反应惰性溶剂（比如 DMF）中，例如在约 $90^\circ C$ 下，用 NaN_3 处理中间体化合物 a60 约 2 小时；

步骤 g)：用钨-碳催化剂（1 atm），在反应惰性溶剂混合物（比如 i-PrOH/THF）中，例如在室温下氢化中间体化合物 a61 约 3 小时；得到最终化合物（VII-a）。

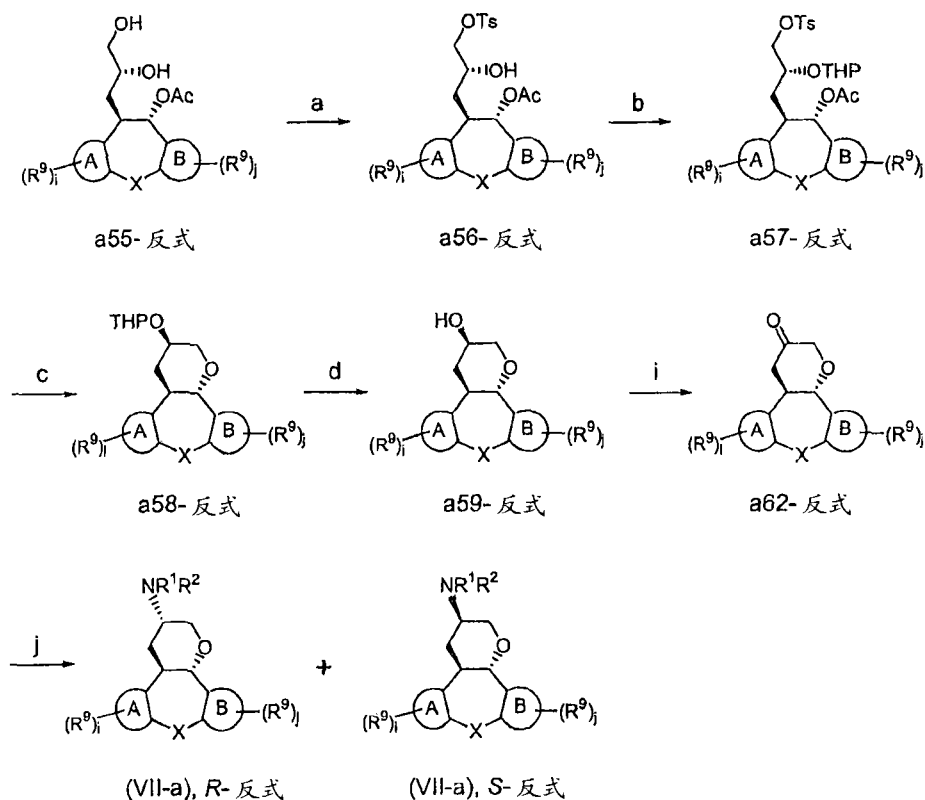
步骤 h)：用钨-碳催化剂（1 atm），在反应惰性溶剂混合物（比如 i-PrOH/THF）中氢化最终化合物（VII-a），和用醛或者酮进行还原氨基化；得到最终化合物（VII-b），其中 R^1 和 R^2 中至少一个为烷基。

步骤 i)：用 PCC 催化剂，在反应惰性溶剂（比如 CH_2Cl_2 ）中，例如在室温下，氧化中间体化合物 a59 约 24 小时；

步骤 j) 用适当的 R^1R^2NH 化合物对中间体化合物 a62 进行还原氨基化和用钨-碳催化剂（1 atm）在碱（比如 Et_3N ）存在下，在反应惰性溶剂（比如 MeOH）中，例如在室温下进行氢化约 24 小时，得到最终顺式化合物（VII-b）的光学异构体混合物。

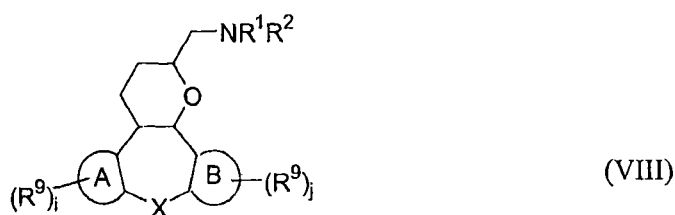
方法 J2（反式）

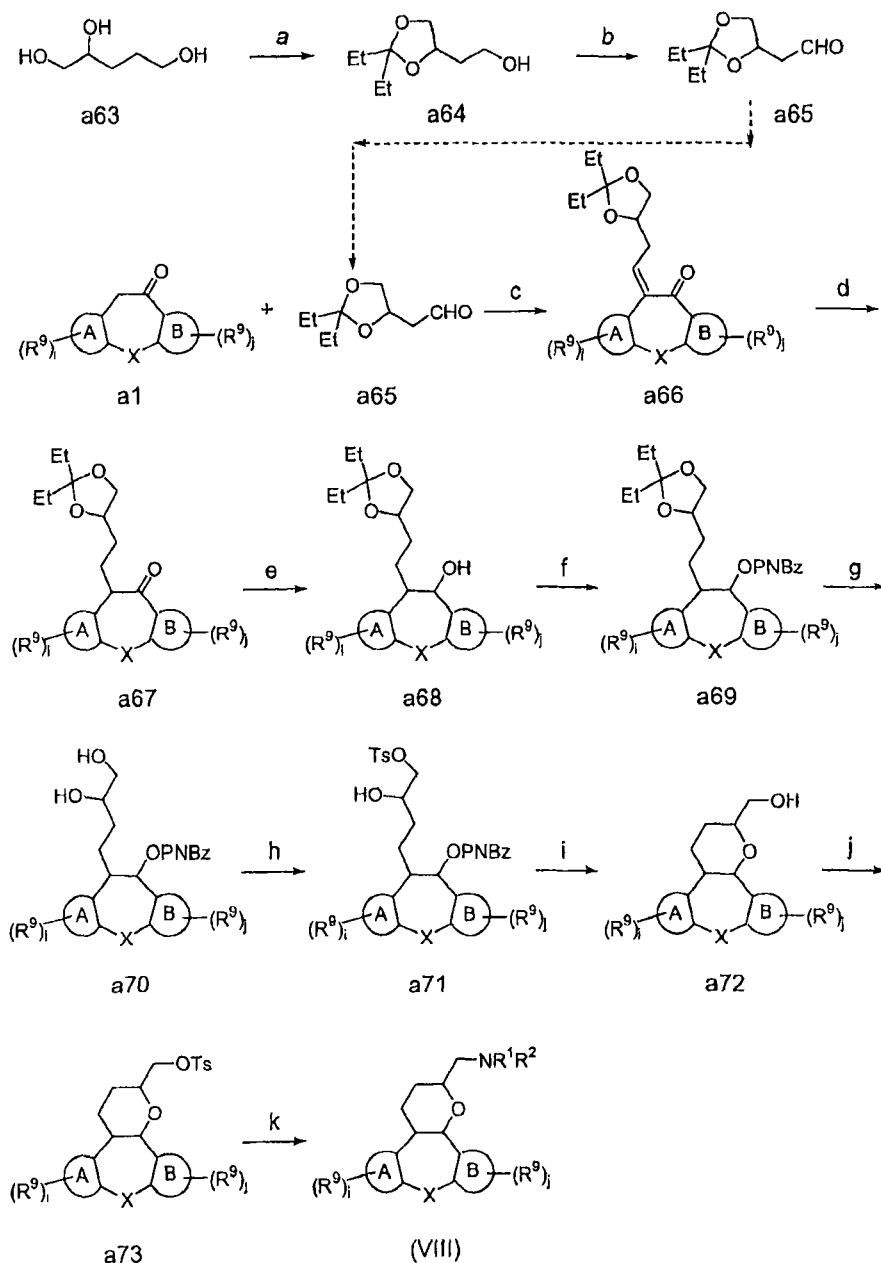
还可以将方法 J1 用于中间体化合物 a55 的反式差向异构体，导致以下式（VII-a）和（VII-b）的反式-最终化合物。



方法 K: 4-取代的四氢吡喃衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式 (I) 化合物的制备, 其中 C 为式 (c-4) 的基团, Y^2 为 O, R^{11} 为式 (d-1) 的基团和 R^{12} 为氢, 由以下式 (VIII) 表示。





步骤 a): 用 3-戊酮和 CSA, 例如在约 50℃ 下处理中间体化合物 a63 约 16 小时;

步骤 b): 在反应惰性溶剂 (比如 CH₂Cl₂) 中, 使用分子筛 (4A), 例如在约 0℃ ~ 室温下, 用 PCC 处理中间体化合物 a64 约 75 分钟;

步骤 c): 使用 t-BuOK 作为催化剂, 使中间体化合物 a1 与中间体化合物 a65 和 MgBr₂ 在反应惰性溶剂 (比如甲苯/THF) 中, 例如在室温下反应约 23 小时; 该反应必须在不存在氧下进行, 优选在氩气气氛中进行;

步骤 d): 用钯-碳催化剂 (10%), 在反应惰性溶剂 (比如 Et₃N、i-PrOH 或者甲苯或者它们的混合物) 中, 例如在室温下, 用氢气氢化中间体化合物 a66 约 15 小时;

步骤 e)：用还原剂（比如硼氢化钠），在 pH 值为 7 的磷酸盐缓冲液中，在反应惰性溶剂（比如 i-PrOH）中，例如在约 0°C ~ 室温下还原中间体化合物 a67 约 1 小时；

步骤 f)：用 DIAD/PPh₃、4-硝基苯甲酸（PNBzOH），在反应惰性溶剂（比如 THF）中，在约 -15°C ~ 室温下，处理中间体化合物 a68 约 15 小时；

步骤 g)：用盐酸（1N）的 THF 溶液（1:1），例如在室温下处理中间体化合物 a69 约 5 小时；

步骤 h)：用 TsCl、Et₃N、二丁基氧化锡（Bu₂SnO），在反应惰性溶剂（比如 CH₂Cl₂）中，例如在室温下，对中间体化合物 a70 进行甲苯磺酰化约 12 小时；

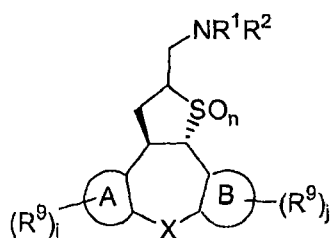
步骤 i)：用甲醇钠，在反应惰性溶剂（比如甲醇）中，例如在室温下环化中间体化合物 a71 约 3 小时；

步骤 j) 用 TsCl、Et₃N 和 DMAP，在反应惰性溶剂（比如 CH₂Cl₂）中，例如在室温下，甲苯磺酰化中间体化合物 a72 约 16 小时；

步骤 k)：在反应惰性溶剂（比如 THF）中，在钢制反应釜中，在约 135°C 下用式 HNR¹R² 的化合物处理中间体化合物 a73 约 15 小时，得到式（VIII）化合物。

方法 L: 四氢噻吩-2-取代的衍生物的制备

以下反应方法图解说明了式（I）化合物的制备，其中 C 为式（c-1）的基团，其中 Y¹ 为 SO_n，和 R¹¹ 为式（d-1）的基团和 R¹² 为氢，由以下式（IX）、（X）和（XI）表示。



(2*R*,3*aR*,*xS*)

2*R*-IX (*n*=0)

2*R*-X (*n*=1)

2*R*-XI (*n*=2)

(2*S*,3*aR*,*xS*)

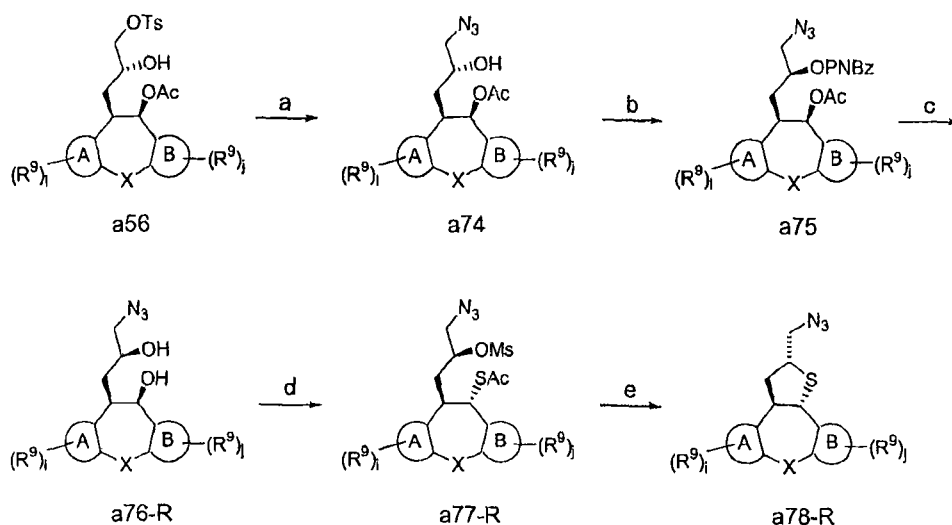
2*S*-IX (*n*=0)

2*S*-X (*n*=1)

2*S*-XI (*n*=2)

其中如果A和B为六元环，
比如苯基，那么x为12b

方法 L1: (2R,3aR,xS)-四氢噻吩中间体化合物的合成。



步骤 a): 用叠氮化钠和氯化铵, 在反应惰性溶剂 (比如 DMF) 中, 例如在约 90°C 下处理中间体化合物 a56;

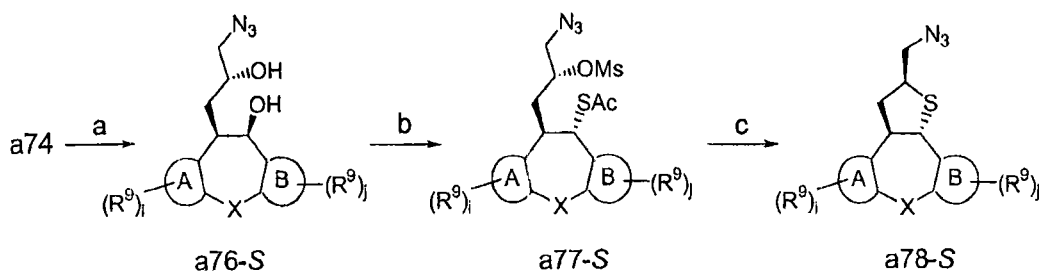
步骤 b): 使中间体化合物 a74 与 DIAD/PPh₃ 和对-硝基苯甲酸 (PNBzOH) 在反应惰性溶剂 (比如 THF) 中, 例如在 0°C ~ 室温下进行 Mitsunobu 反应约 2 小时 (在碳原子上得到附加的倒转);

步骤 c): 用碱溶液 (比如 K₂CO₃/MeOH), 例如在室温下, 对中间体化合物 a75 进行脱保护约 2 小时;

步骤 d): 用 MsCl 和 DMAP, 使用碱 (比如 Et₃N), 在反应惰性溶剂 (比如 CH₂Cl₂) 中, 例如在 0°C ~ 室温下对中间体化合物 a76-R 进行甲磺酰化约 30 分钟, 随后用 AcSH 在 0°C ~ 室温下进行原位处理约 5 小时;

步骤 e): 用碱溶液 (比如 K₂CO₃/MeOH), 例如在室温下, 对中间体化合物 a77-R 进行脱酰作用和伴随的环化反应约 2 小时;

方法 L2: (2S,3aR,xS)-四氢噻吩中间体化合物的合成。

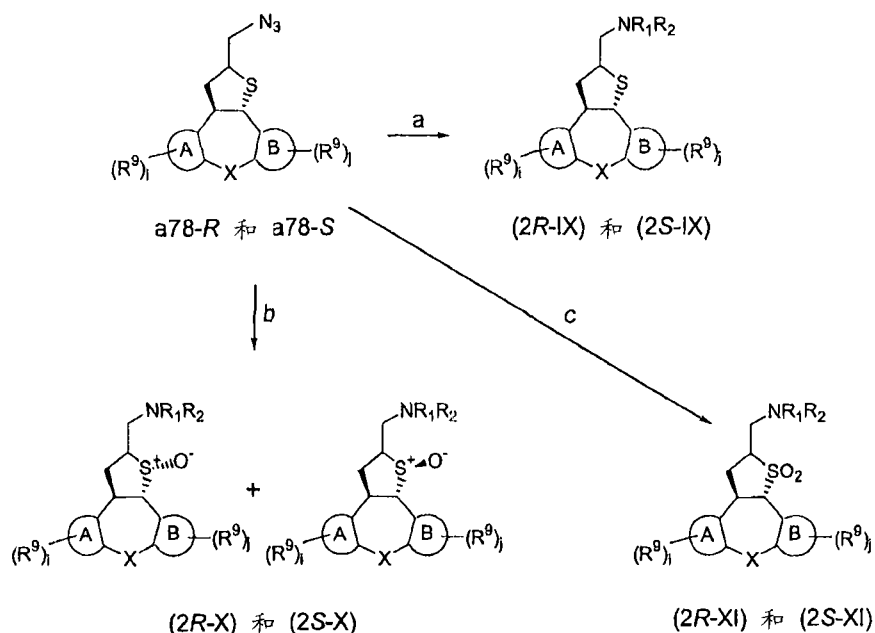


步骤 a)：用碱溶液（比如 $K_2CO_3/MeOH$ ），例如在室温下，对中间体化合物 a74 进行处理约 2 小时；

步骤 b)：(i) 用 $(CH_3SO_2)_2O$ 、 Et_3N 、DMAP 在反应惰性溶剂（比如 CH_2Cl_2 ）中，例如在约 $0^\circ C$ 下处理中间体化合物 a76-S；或者 (ii) 用 $MsCl$ 、DMAP 和 Et_3N 在反应惰性溶剂（比如 CH_2Cl_2 ）中，在约 $0^\circ C$ 下处理中间体化合物 76-S，随后用 $AcSH$ 在约 $0^\circ C$ 下进行原位处理约 5 小时；

步骤 c)：用碱（比如 $K_2CO_3/MeOH$ ），例如在室温下，使中间体化合物 a77-S 进行脱酰作用和伴随的环化反应约 30 分钟；

方法 L3: (2R,3aR,xS) -四氢噻吩衍生物的合成。



步骤 a)：(i) 利用 Staudinger 反应对中间体化合物 a78-R 或者 a78-S 进行处理，或者用钨-碳催化剂（1 atm）在反应惰性溶剂（比如 $MeOH$ ）中，例如在室温下对其进行氢化；和 (ii) 用醛或者酮对所得中间体化合物进行还原氨基化；

步骤 b)：(i) 用过氧化氢水溶液，在反应惰性溶剂（比如 HFIP）中，例如在室温下处理中间体化合物 a78-R 或者 a78-S 约 15 分钟；(ii) 使用 Staudinger 反应处理所得中间体化合物，或者用钨碳催化剂（1 atm）在惰性溶剂（比如 $MeOH$ ）中，例如在室温下进行氢化；(iii) 用醛或者酮对所得中间体化合物进行还原氨基化；

步骤 c)：(i) 用 mCPBA 在反应惰性溶剂 (CH_2Cl_2) 中处理中间体化合物 a78-R 或者 a78-S；(ii) 使用 Staudinger 反应处理所得中间体化合物，或者用钨碳催化剂 (1 atm) 在反应惰性溶剂 (比如 MeOH) 中，例如在室温下进行氢化；和 (iii) 用醛或者酮对所得中间体化合物进行还原氨基化。

根据本领域已知的转化反应，式 (I) 化合物还可以彼此转化。例如，

a) 通过用肼或者碱溶液处理，可以将其中 R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子合起来形成式 (a-2) 基团的式 (I) 化合物转化成相应的伯胺；

b) 通过用碱水溶液进行水解，可以将其中 R^1 或者 R^2 为三氟甲基羰基的式 (I) 化合物转化为相应的伯胺或者仲胺；

c) 可以将其中 R^1 或者 R^2 为被 C_{1-6} 烷基羰基氧基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 化合物水解成其中 R^1 或者 R^2 为羟基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 化合物；

d) 可以将其中 R^1 和 R^2 都是氢的式 (I) 化合物单 N-烷基化或者双 N-烷基化成相应的胺形式；

e) 可以将其中 R^1 和 R^2 都是氢，或者 R^1 或 R^2 为氢的式 (I) 化合物 N-酰基化成相应的酰胺；

f) 可以将含有 C_{1-6} 烷氧基羰基的式 (I) 化合物水解成相应的羧酸；

g) 通过用适当的酰基化试剂 (例如适当的烷氧基羰基氯) 进行处理，可以将其中 R^9 为氢，即 i 和/或 j 为 0 的式 (I) 化合物，转化为相应的烷氧基羰基化合物，例如在丁基锂存在下，在己烷中，使用比如四氢呋喃的有机溶剂；或者

h) 通过例如用 LiAlH_4 ，例如在比如四氢呋喃的有机溶剂中进行还原，可以将其中 R^9 为烷氧基羰基的式 (I) 化合物转化为相应的羟甲基化合物。

通过使用本领域熟练技术人员已知的常规方法，可以对上述方法进行改动，从而提供制备式 (I) 化合物的类似方法。

在上文中记载的原料或者可以市场购买到或者可以根据本领域已知的方法进行制备。例如，中间体化合物 1 可以根据以上提及的专利说明书 W0 03/048146 和 W0 03/048147 所述的工艺或者与此类似的工艺进行制备。

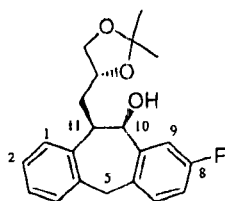
式 (I) 化合物的纯立体化学异构形式可以通过应用本领域已知的方法

为白色晶体粉末的纯中间体化合物 2 (0.86 g, 86%) ; mp: 144-146 °C。

质谱: CI m/z (排布 (assignment), 相对强度) 341 (MH^+ , 2%), 283 (MH^+ -丙酮, 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 340 (M^+ , 1%), 282 (M^+ -丙酮, 79%), 226 (M^+ -侧链+H, 100%); 高分辨率 EI, 计算值 $C_{21}H_{21}FO_3$ (M^+): 340.1475, 发现值: 340.1479 (1%)。

实施例 A2

(10R,11R) -11-{[(4R) -2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇 (中间体化合物 3)



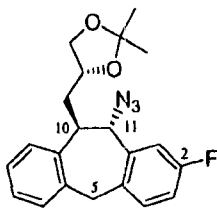
中间体 3

向中间体化合物 2 (0.42 g, 1.23 mmol) 的 i-PrOH (15 mL) 冰冷溶液中加入磷酸盐缓冲液 (pH=7, 5 mL), 然后分份加入 $NaBH_4$ (0.23 g, 6.16 mmol)。在室温下将上述反应混合物搅拌 1 小时。然后将 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液) 加入其中, 所得混合物用 CH_2Cl_2 (3×15 mL) 提取并且所得有机相用 $MgSO_4$ 进行干燥。除去溶剂之后, 在硅胶柱上通过使用醚/己烷 (40:60) 对所得残余物进行纯化, 从而得到为无色油的中间体化合物 3 (0.42 g, 99%)。

质谱: CI m/z (排布, 相对强度) 325 (MH^+ - H_2O , 53%), 267 (MH^+ - H_2O -丙酮, 100%), 249 (MH^+ -2 H_2O -丙酮, 97%); EI: m/z (排布, 相对强度) 342 (M^+ , 3%), 324 (M^+ - H_2O , 48%), 266 (M^+ - H_2O -丙酮, 35%), 209 (100%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{21}H_{23}FO_3$ (M^+): 342.1631, 发现值: 342.1627 (5%)。

实施例 A3

(4R) -4-{[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]甲基}-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环 (中间体化合物 4)



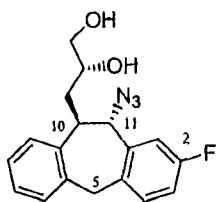
中间体 4

向冷却的 (-30°C) DIAD (2.43 mL, 33.47 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入在 THF (18 mL) 中的中间体化合物 3 (2.30 g, 6.73 mmol) 和 PPh_3 (3.71 g, 14.07 mmol)。20 分钟之后, 将 DPPA (3.62 mL, 16.83 mmol) 加入其中并且使反应混合物升温至室温。搅拌过夜之后, 在真空中将溶剂除去, 从而得到红色油。使用醚/己烷 (10/90), 通过柱色谱对所得粗物质进行纯化, 从而得到为油的中间体化合物 4 和 Ph_3PO 的未分离混合物 (3.46 g)。

质谱: CI m/z (排布, 相对强度) 368 (MH^+ , 1%), 325 ($\text{MH}^+ - \text{HN}_3$, 9%), 304 (13%), 276 ($\text{MH}^+ - \text{HN}_3 - \text{丙酮}$, 100%), 248 (20%)。

实施例 A4

(2R) -3-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-1,2-丙二醇 (中间体化合物 5)



中间体 5

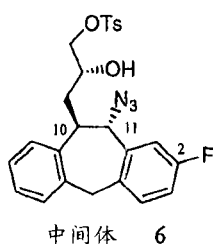
向中间体化合物 4 (3.68 g, 10.02 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液中加入 1N HCl (30 mL), 并且在室温下将所得混合物搅拌 8 小时。在 0°C 下加入 K_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 Et_2O /庚烷 (30/70), 在硅胶上通过柱色谱对通过蒸发得到的残余物进行纯化, 从而得到油状中间体化合物 5 (3.19 g, 从步骤 3 开始, 2 步产率 91%)。

质谱: CI m/z (排布, 相对强度) 328 (MH^+ , 2%), 310 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2%), 300 ($\text{MH}^+ - \text{N}_2$, 5%), 285 ($\text{MH}^+ - \text{HN}_3$, 11%), 267

($\text{MH}^+ \text{-HN}_3 \text{-H}_2\text{O}$, 100%), 249 ($\text{MH}^+ \text{-HN}_3 \text{-2H}_2\text{O}$, 33%), 225 ($\text{MH}^+ \text{-HN}_3 \text{-CH}_2\text{OHCHO}$, 20%) .

实施例 A5

(2R) -3-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-2-羟基丙基 4-甲基苯磺酸酯 (中间体化合物 6)

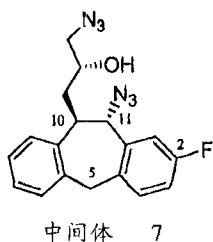


向中间体化合物 5 (1.11 g, 3.39 mmol) 的无水甲苯 (10 mL) 溶液中加入 Bu_2SnO (97.6 mg, 0.39 mmol)、 Et_3N (1.07 mL, 7.74 mmol) 和 TsCl (0.739 g, 3.87 mmol)。在室温下将上述混合物搅拌过夜。加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 EtOAc /庚烷 (20/80), 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为油的中间体化合物 6 (1.55 g, 95%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 454 ($\text{MH}^+ \text{-N}_2$, 1%), 421 ($\text{MH}^+ \text{-HN}_3 \text{-H}_2\text{O}$, 1%), 282 ($\text{MH}^+ \text{-TsOH-HN}_3$, 20%), 264 ($\text{MH}^+ \text{-TsOH-HN}_3 \text{-H}_2\text{O}$, 15%), 173 (TsOH_2^+ , 100%) .

实施例 A6

(2R) -1-叠氮基-3-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-2-丙醇 (中间体化合物 7)



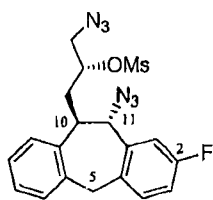
用叠氮化钠 (810.8 mg, 12.47 mmol) 对中间体化合物 6 (2.00 g,

4.15 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液进行处理, 并且在暗处, 在 90°C 下将混合物搅拌 2 小时。所得反应混合物用水进行稀释并用 CH₂Cl₂ 进行提取。合并的提取物用盐水洗涤。在浓缩无水有机相之后, 使用庚烷/EtOAc (80/20), 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为油的二叠氮中间体化合物 7 (1.22 g, 88%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 325 (MH⁺-N₂, 2%), 310 (MH⁺-HN₃, 3%), 297 (MH⁺-N₂-N₂, 1%), 282 (MH⁺-HN₃-N₂, 52%), 268 (MH⁺-HN₃-HN₃, 3%)。

实施例 A7

(1R)-2-叠氮基-1-{[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]甲基}乙基甲磺酸酯 (中间体化合物 8)



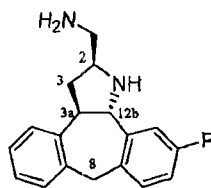
中间体 8

向中间体化合物 7 (65 mg, 0.18 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液中加入 DMAP (18.5 mg, 0.09 mmol)、Et₃N (0.13 mL, 0.63 mmol) 和 MsCl (44.5 μL, 0.40 mmol)。在室温下搅拌 10 分钟之后, 将 10 mL NH₄Cl (饱和水溶液) 加入其中。用 CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) 提取并且用 MgSO₄ 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (20:80) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的中间体化合物 8 (78.2 mg, 98%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 403 (MH⁺-N₂, 3%), 360 (MH⁺-N₂-HN₃, 43%), 307 (MH⁺-MeSO₃H-N₂, 50%), 264 (MH⁺-MeSO₃H-HN₃-N₂, 58%), 250 (MH⁺-MeSO₃H-HN₃, -N₃, 2%), 197 (100%)。

实施例 A8

[(2S,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲胺 (中间体化合物 9)

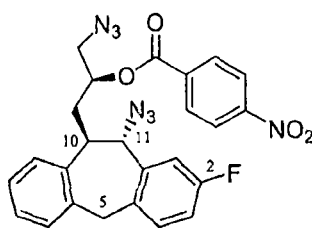


中间体 9

在大气压力下，用 10% Pd/C 将中间体化合物 8 (98.2 mg, 0.23 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液氢化一夜。然后将上述混合物滤过硅藻土垫片，并且所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。在蒸发滤液之后，使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/9/1) 作为洗脱液，在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此提供为油的中间体化合物 9 (36.4 mg, 56%)。

实施例 A9

(1S)-2-叠氮基-1-{[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]甲基}乙基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 10)



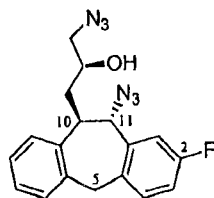
中间体 10

向冷却的 (0°C) DIAD (4.2 mL, 21.18 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 PPh_3 (5.55 g, 21.18 mmol)。在 0°C 下搅拌 30 分钟 (白色固体沉淀)。然后，将在 THF (50 mL) 中的中间体化合物 7 (3.727 g, 10.59 mmol) 和 4-硝基苯甲酸 (3.54 g, 21.18 mmol) 混合物加入其中。使上述反应混合物升温至室温并且在搅拌 2 小时之后，将甲醇加入其中并且继续另外搅拌 30 分钟。除去溶剂之后，使用 EtOAc/庚烷 (20/80)，在硅胶上通过柱色谱对所得粗物质进行纯化，从而得到为油的酯中间体化合物 10 (4.85 g, 91%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 431 ($\text{MH}^+-\text{N}_2-\text{HN}_3$, 36%), 307 ($\text{MH}^+-\text{N}_2-\text{p-NO}_2\text{PHCO}_2\text{H}$, 2%), 264 ($\text{MH}^+-\text{p-NO}_2\text{PHCO}_2\text{H}-\text{HN}_3-\text{N}_2$, 58%), 197 (100%), 182 (72%)。

实施例 A10

(2S)-1-叠氮基-3-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-2-丙醇 (中间体化合物 11)



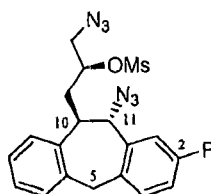
中间体 11

用 K_2CO_3 (76.9 mg, 0.47 mmol) 对中间体化合物 10 (78.0 mg, 0.15 mmol) 的 MeOH (2 mL) 溶液进行处理, 并且将所得混合物搅拌 1 小时。加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (20/80) 作为洗脱液, 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为油的醇中间体化合物 11 (42.6 mg, 78%)。

质谱: $-Cl$ m/z (排布, 相对强度) 325 ($MH^+ - N_2$, 2%), 310 ($MH^+ - HN_3$, 3%), 297 ($MH^+ - N_2 - N_2$, 1%), 282 ($MH^+ - HN_3 - N_2$, 52%), 268 ($MH^+ - HN_3 - N_3$, 3%)。

实施例 A11

(1S)-2-叠氮基-1-{[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]甲基}乙基甲磺酸酯 (中间体化合物 12)



中间体 12

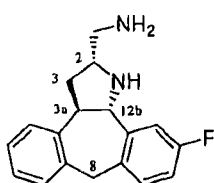
向中间体化合物 11 (42.6 mg, 0.12 mmol) 的 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液中加入 DMAP (12.7 mg, 0.06 mmol)、 Et_3N (0.047 mL, 0.42 mmol) 和 $MsCl$ (33.9 μ L, 0.30 mmol)。在室温下搅拌 10 分钟。加入 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥;

通过蒸发溶剂，得到为油的中间体化合物 12 (53.0 mg, 100%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 403 (MH^+-N_2 , 3%), 360 ($MH^+-N_2-HN_3$, 43%), 307 ($MH^+-MeSO_3H-N_2$, 50%), 264 ($MH^+-MeSO_3H-HN_3-N_2$, 58%), 250 ($MH^+-MeSO_3H-HN_3-N_3$, 21%), 197 (100%)。

实施例 A12

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲胺 (中间体化合物 13)

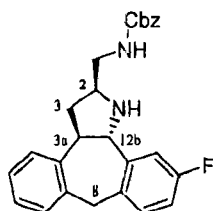


中间体 13

在大气压力下，在剧烈搅拌下，在室温下用 10%钯-活性炭将中间体化合物 12 (501.0 mg, 1.16 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液氢化一夜。然后将上述混合物滤过硅藻土垫片，并且所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。在蒸发滤液之后，使用 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ (90/9/1) 作为洗脱液，在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此得到为油的中间体化合物 13 (270.0 mg, 82%)。

实施例 A13

[(2S,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基氨基甲酸苄酯 (中间体化合物 14)



中间体 14

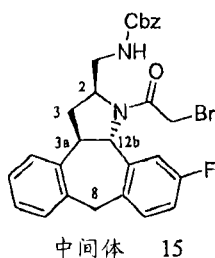
向 $-20^\circ C$ 的中间体化合物 9 (220.0 mg, 0.78 mmol) 的 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.109 mL, 0.78 mmol) 和氯甲酸苄基酯 (0.112 mL,

0.78 mmol)。然后，将所得混合物搅拌 1 小时。加入 10 mL NH_4Cl （饱和水溶液），用 CH_2Cl_2 （ 3×10 mL）提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 EtOAc /庚烷（20/80），在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化，从而得到单-Cbz 中间体化合物 14（128.9 mg, 40%）和二-Cbz 衍生物（84.5 mg）。

质谱：-CI m/z （排布，相对强度）417（ MH^+ ，100%），397（ $\text{MH}^+ - \text{HF}$ ，8%），311（ $\text{MH}^+ - \text{PhCHO}$ ，7%），309（ $\text{MH}^+ - \text{PHCH}_2\text{OH}$ ，32%），283（16%），252（ $\text{MH}^+ - \text{PhCH}_2\text{OCONHCH}_3$ ，24%）。

实施例 A14

[(2S,3aR,12bS)-1-(溴乙酰基)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基氨基甲酸苄酯（中间体化合物 15）



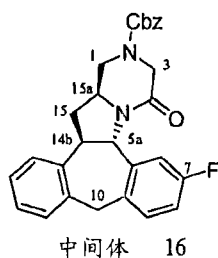
向中间体化合物 14（32.5 mg, 0.078 mmol）的 EtOAc （3 mL）溶液中加入 1 mL NaOH （饱和水溶液）和溴乙酰溴（6.8 μL , 0.078 mmol）。将两相剧烈搅拌一夜。加入 10 mL NH_4Cl （饱和水溶液），用 CH_2Cl_2 （ 3×10 mL）提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 EtOAc /庚烷（20:80），在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油的中间体化合物 15（31.4 mg, 62%）。

质谱：-CI m/z （排布，相对强度）457（ $\text{MH}^+ - \text{HBr}$ ，3%），413（ $\text{MH}^+ - \text{HBr} - \text{CO}_2$ ，1%），365（ $\text{MH}^+ - \text{HBr} - \text{PhCH}_3$ ，1%），351（ $\text{MH}^+ - \text{PhCHO} - \text{HBr}$ ，2%），323（ $\text{MH}^+ - \text{HBr} - \text{PhCHO} - \text{CO}$ ，5%），119（8%），91（100%）。

实施例 A15

(5aS,14bR,15aS)-7-氟-4-氧代-1,3,4,5a,10,14b,15,15a-八氢-2H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸苄酯（中间体化合

物 16)

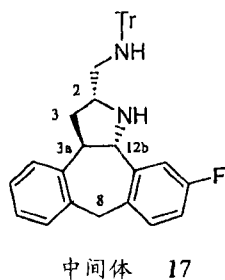


向中间体化合物 15 (91.7 mg, 0.17 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (103.0 mg, 0.75 mmol), 并且在室温下将所得混合物搅拌 36 小时。加入 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (30/70), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的多环中间体化合物 16 (86.2 mg, 92%)。

质谱: $-Cl$ m/z (排布, 相对强度) 457 (MH^+ , 1%), 323 ($MH^+ - PhCHO - CO$, 5%), 279 ($MH^+ - Cbz - CH_2CO$, 1%), 91 (10%)。

实施例 A16

N-[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基} (三苯基) 甲胺 (中间体化合物 17)

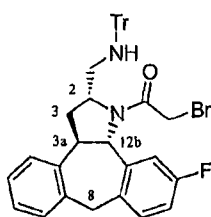


向冰冷的中间体化合物 13 (41.6 mg, 0.15 mmol) 的 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液中加入 Et_3N (42.5 μ L, 0.3 mmol)、DMAP (9.4 mg, 0.07 mmol) 和 $TrCl$ (46.1 mg, 0.16 mmol)。然后, 在 $0^\circ C$ 下将所得混合物搅拌 2 小时。加入 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (20/80), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到晶体中间体化合物 17 (52.6 mg, 68%); mp: $58-60^\circ C$ 。

质谱: -APCI m/z (排布, 相对强度) 525 (MH^+ , 38%), 390 (4%), 283 ($MH^+ - (Tr-H)$, 15%), 252 ($MH^+ - CH_3NHTr$, 27%), 243 (Tr^+ , 100%), 228 (7%), 165 (29%) .

实施例 A17

N-{[(2R,3aR,12bS)-1-(溴乙酰基)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基}(三苯基)甲胺(中间体化合物 18)



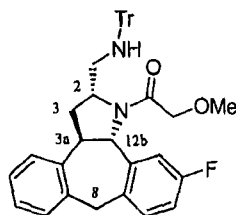
中间体 18

将中间体化合物 17 (26.7 mg, 0.05 mmol) 加入到由 2 mL CH_2Cl_2 和 0.5 mL Na_2CO_3 (饱和水溶液) 组成的两相系统中, 并且将混合物搅拌 10 分钟。在加入溴乙酰溴 (6.8 μL , 0.08 mmol) 之后, 将两相剧烈搅拌 3 小时。用 CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (20/80), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的表征为两种构象异构体混合物的中间体化合物 18 (27.9 mg, 85%)。

质谱: -APCI m/z (排布, 相对强度) 645 (MH^+ , 39%), 601 (3%), 403 ($MH^+ - (Tr-H)$, 7%), 321 ($MH^+ - TrH - HBr$, 21%), 243 (Tr^+ , 100%), 228 (3%), 165 (15%) .

实施例 A18

N-{[(2R,3aR,12bS)-1-(甲氧基乙酰基)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基}(三苯基)甲胺(中间体化合物 19)



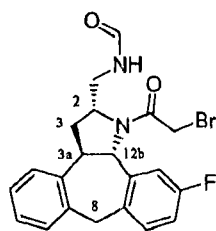
中间体 19

向中间体化合物 18 (530 mg, 0.82 mmol) 的 MeOH (15 mL) 溶液中加入 MeSO_3H (3 mL), 并且在 60°C 下将所得混合物搅拌 30 分钟。完全蒸发溶剂之后, 将所得残余物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ (饱和水溶液) (15/15 mL) 中并且将有机层分离。所得水层用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取, 然后用 MgSO_4 对合并的有机层进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (20/80), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的表征为两种构象异构体混合物的中间体化合物 19 (231.3 mg, 47%)。

质谱: -APCI m/z (排布, 相对强度) 598 (MH^+ , 1%), 519 (2%), 355 ($\text{MH}^+ - \text{Tr}$, 13%), 283 ($\text{MH}^+ - \text{Tr} - \text{CO} = \text{CHOMe}$, 2%), 271 (10%), 243 (Tr^+ , 100%), 167 (21%)。

实施例 A19

[(2R,3aR,12bS) -1- (溴乙酰基) -11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并 [3,4:6,7] 环庚并 [1,2-b] 吡咯-2-基] 甲基甲酰胺 (中间体化合物 20)



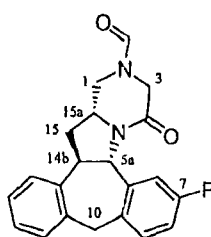
中间体 20

将中间体化合物 18 (100 mg, 0.15 mmol) 溶于 98% 甲酸 (2 mL), 并且在室温下将所得混合物搅拌 24 小时。在真空中除去过量甲酸之后, 将所得残余物溶于 CHCl_3 (2 mL) 中并且将 EEDQ (47 mg, 0.19 mmol) 加入其中。在室温下将上述溶液搅拌 5 小时。在蒸发溶剂之后, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) 作为洗脱液, 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化。由此得到为油的中间体化合物 20 (54.7 mg, 82%)。

质谱: -Cl m/z (排布, 相对强度) 431, 433 (MH^+ , 42%), 353 (MH^+-HBr , 100%), 294 ($MH^+-HBr-CH_3NHCHO$, 9%), 249 (4%), 158 (2%), 130 (7%) .

实施例 A20

(5aS,14bR,15aR) -7-氟-4-氧代-1,3,4,5a,10,14b,15,15a-八氢-2H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (中间体化合物 21)



中间体 21

向中间体化合物 20 (91 mg, 0.21 mmol) 的无水 THF (10 mL) 溶液中加入 t-BuOK (30.3 mg, 0.24 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液。在室温下将上述反应混合物搅拌 30 分钟。然后, 将水 (10 mL) 加入其中, 并且用 CH_2Cl_2 (10 mL) 对混合物进行提取。使用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (97/3), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的环状中间体化合物 21 (47.4 mg, 64%)。

质谱: -Cl m/z (排布, 相对强度) 351 (MH^+ , 100%), 331 (MH^+-HF , 5%), 323 (MH^+-CO , 6%), 319 (8%), 219 (2%), 130 (4%) .

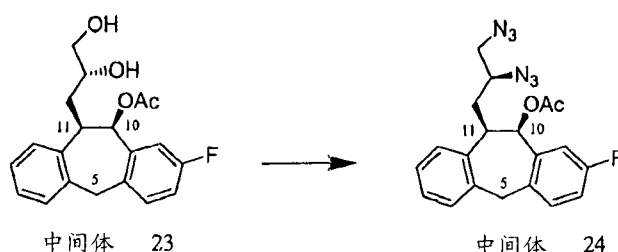
实施例 A21

(10R,11R) -11-[(4R) -2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基乙酸酯 (中间体化合物 22)

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 345 (MH^+ , 1%), 327 ($MH^+ - H_2O$, 3%), 309 ($MH^+ - 2 H_2O$, 3%), 285 ($MH^+ - AcOH$, 17%), 267 ($MH^+ - AcOH - H_2O$, 100%), 249 ($MH^+ - AcOH - 2 H_2O$, 3%); EI: m/z (排布, 相对强度) 326 ($M^+ - H_2O$, 10%), 284 ($M^+ - AcOH$, 13%), 209 ($M^+ - AcOH - \text{侧链}$, 100%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{20}H_{19}FO_3$ ($M^+ - H_2O$): 326.1318, 发现值: 326.1316 (31%) .

实施例 A23

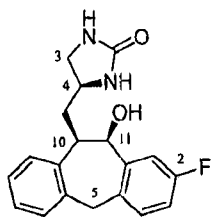
(10R,11R) -11-[(2S) -2,3-二叠氮基丙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基乙酸酯 (中间体化合物 24)



在 0℃ 下, 向中间体化合物 23 (0.59 g, 1.72 mmol) 的 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.96 mL, 6.86 mmol)、 $DMAP$ (209 mg, 1.72 mmol) 和 $MsCl$ (0.53 mL, 6.86 mmol)。在室温下搅拌 1 小时。通过加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 进行处理, 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 $EtOAc$ /庚烷 (50/50), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的二甲磺酰基化合物 (0.84 g, 98%)。向该中间体化合物 (182.5 mg, 0.36 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 NaN_3 (95 mg, 1.46 mmol)。在 80℃ 下将上述反应混合物加热 3 小时。冷却之后, 加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。蒸发之后, 使用 $EtOAc$ /庚烷 (20/80) 在硅胶上对所得残余物进行纯化, 从而得到为油产品的中间体化合物 24 (122.3 mg, 85%)。

实施例 A24

(4S) -4-[(10R,11R) -2-氟-11-羟基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]甲基}-2-咪唑烷酮 (中间体化合物 25)

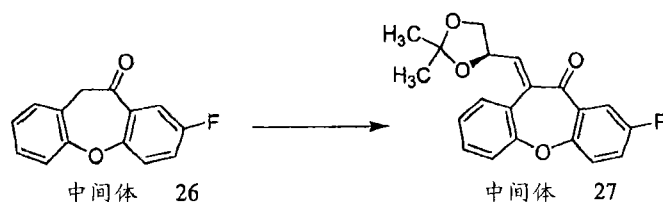


中间体 25

中间体化合物 24 经二叠氨基醇中间体化合物 24a 转化为二胺，其进一步转化为中间体化合物 25。向中间体化合物 24 (120.1 mg, 0.30 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (126.4 mg, 0.91 mmol)。在室温下将上述反应混合物搅拌 1 小时。加入 NH_4Cl (饱和水溶液)，用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 Et_2O /庚烷 (40/60) 在硅胶上进行柱纯化，从而得到为油状产品的二叠氨基醇中间体化合物 24a (77.5 mg, 72%)。在 1 大气压力下，在剧烈搅拌下，在室温中用 10% 钯-活性炭将该化合物 (75 mg, 0.21 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液氢化一夜。然后将上述混合物滤过硅藻土垫片，并且所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。蒸发溶剂之后，将所得粗产品溶于 5 mL CH_3CN 中，并且将 Et_3N (34 μ L, 0.24 mmol) 加入其中。在 70 $^\circ$ C 下，在氩气中对该反应混合物进行加热。1 小时之后，将碳酸二苯酯 (23 mg, 0.11 mmol) 的 CH_3CN 溶液滴加加入其中，并且在 70 $^\circ$ C 下将混合物搅拌 1 天。蒸发之后，使用 $CHCl_3$ /MeOH (90/10) 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化，从而得到为油的咪唑烷酮中间体化合物 25 (34.4 mg, 48%)。

实施例 A25

(11E)-11-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]亚甲基}-8-氟二苯并[b,f]氧杂萘-10(11H)-酮 (中间体化合物 27)



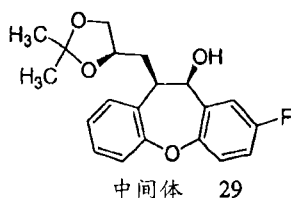
向中间体化合物 26 (0.228 g, 1 mmol) 和 $MgBr_2$ (0.202 g, 1.1 mmol) 的无水甲苯 (5 mL) 悬浮液中，加入 (S)-甘油醛丙酮化合物 (4 mmol,

1.5 M THF 溶液) 和 $t\text{-BuOK}$ (22.4 mg, 0.2 mmol) 加入其中并且在室温下将其搅拌 3 小时。将饱和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 加入其中, 将有机层分离并且在无水 MgSO_4 存在下保存。在减压下将溶剂除去, 随后使用 EtOAc :庚烷 (1:9) 洗脱液通过快速柱色谱分离 α,β -不饱和产品, 从而获得比例为 85/15E 和 Z 异构体的黄色液体的中间体化合物 27 (85%, 0.289 g)。

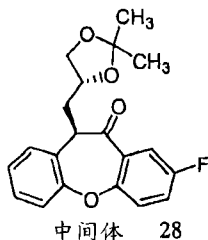
HRMS: 计算值 340.1111; 发现值 340.1122

实施例 A26

a) (10R,11R) -11-{[(4R) -2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-8-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-醇 (中间体化合物 29)



向中间体化合物 27 (0.340 g, 1 mmol) 的 $i\text{-PrOH}$ (5 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.21 mL, 1.5 mmol), 并且在大气压力下, 使用 10% Pd/C (40 mg) 作为催化剂对反应混合物进行氢化。反应完成 (4 小时) 之后, 使反应混合物通过小硅藻土垫片并且进一步用 CH_2Cl_2 (2×5 mL) 洗涤, 随后蒸发溶剂, 从而获得粗酮中间体化合物 28。



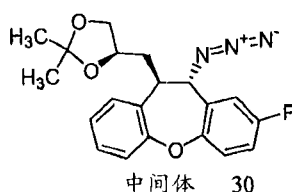
b) 将由此获得的粗中间体化合物 28 溶于 $i\text{-PrOH}$ (10 mL) 中, 并且将磷酸盐水缓冲液 (3 mL, pH 7) 加入其中。将温度降低至 0°C 并且将 NaBH_4 (0.152 g, 4 mmol) 分数次加入其中, 然后在相同温度下使其进一步搅拌 15 分钟。将 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 加入其中, 并且使用 Et_2O (3×5 mL) 对反应混合物进行提取。用无水 MgSO_4 干燥之后, 在减压

下将溶剂除去，并且使用 EtOAc:庚烷 (20:80) 作为洗脱液，通过快速柱色谱将稍微不同极性的两种非对映体醇 (1:1) 分离，从而获得为白色固体的较高极性的顺式醇中间体化合物 29 (mp: 59-61 °C; 49%, 0.16 g)。

HRMS: 计算值 344.1424; 发现值 344.1435

实施例 A27

(10S,11R) -11-{[(4R) -2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-8-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-基叠氮化物 (中间体化合物 30)

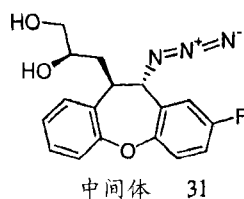


向-15 °C下的 PPh₃ (0.524 g, 2 mmol) 的无水 THF (5 mL) 溶液中加入 DIAD (0.424 g, 2.1 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液，并且将所得配合物搅拌 20 分钟，随后加入溶于 THF (2 mL) 的中间体化合物 29 (0.329 g, 1 mmol) 和 DPPA (0.330 g, 1.2 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液。将反应混合物升温至室温和将其搅拌 18 小时。加入甲醇之后，在真空下对反应混合物进行干燥，随后使用 EtOAc:庚烷 (1:9) 作为洗脱液，使用快速柱色谱分离叠氮化物，从而获得为无色液体的中间体化合物 30 (91%, 0.335 g)。

HRMS: 计算值 369.1489; 发现值 369.1483.

实施例 A28

(2R) -3-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-基]-1,2-丙二醇 (中间体化合物 31)



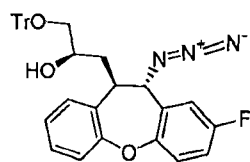
向中间体化合物 30 (0.369 g, 1 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入

入 1M HCl 溶液 (1 mL)，并且将其搅拌 18 小时。在减压下将 THF 除去，并且使用 Et₂O (3 × 10 mL) 对二醇进行提取。用 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 处理有机层，随后用盐水 (5 mL) 洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥之后，在真空中将溶剂除去，从而获得为浓粘性液体的中间体化合物 31 (95%，0.313 g)。

HRMS: 计算值 329.1176; 发现值 329.1184.

实施例 A29

(2R) -1-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-基]-3-(三苯甲氧基-2-丙醇 (中间体化合物 32))



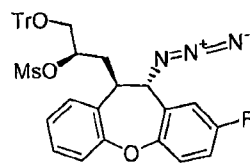
中间体 32

向中间体化合物 31 (0.329 g, 1 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.28 mL, 2 mmol)、DMAP (0.1 mmol, 12.2 mg) 和 TrCl (0.307 g, 1.1 mmol)，并且将其搅拌 24 小时。在减压下将溶剂除去，并且使用 EtOAc:庚烷 (1:9) 作为洗脱液，对所得粗反应混合物进行快速柱色谱，从而获得为白色固体的中间体化合物 32 (mp: 58-59°C; 80%, 0.456 g)。

HRMS: 计算值 571.2271; 发现值 571.2286.

实施例 A30

(1R) -2-[(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-基]-1-[(三苯甲氧基)甲基]乙基甲磺酸酯 (中间体化合物 33)



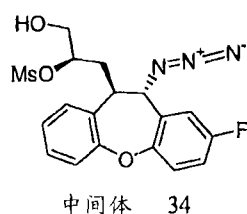
中间体 33

在-10℃下，向中间体化合物 32 (0.571 g, 1 mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 Et₃N (0.28 mL, 2 mmol)、DMAP (12.2 mg, 0.1 mmol) 和 MsCl (0.126 g, 1.1 mmol)。将反应混合物升温至室温和将其搅拌 4 小时。将水 (3 mL) 加入其中，将有机层分离并且用无水 MgSO₄ 干燥，随后使用 EtOAc:庚烷 (1:9) 作为洗脱液，通过快速色谱法进行纯化，从而获得为白色固体的中间体化合物 33 (mp: 55-56℃; 85%, 0.515 g)。

HRMS: 计算值 649.2047; 发现值 649.2064

实施例 A31

(1R)-2-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘-10-基]-1-(羟基甲基)乙基甲磺酸酯 (中间体化合物 34)

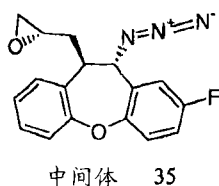


向中间体化合物 33 (0.649 g, 1 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入大孔树脂-15 (0.1 g)，并且在 40℃ 下将反应混合物搅拌 3 小时，然后过滤除去催化剂。在减压下将溶剂除去，使用 EtOAc:庚烷 (2:8) 作为洗脱液，通过快速柱色谱对产品进行纯化，从而得到为浓粘性液体的中间体化合物 34 (90%, 0.366 g)。

HRMS: 计算值 407.0951; 发现值 407.0975.

实施例 A32

(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10-[(2S)-氧杂环丙烷基甲基]-10,11-二氢二苯并[b,f]氧杂萘 (中间体化合物 35)



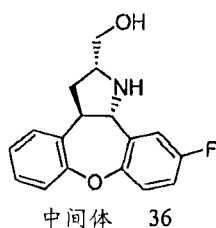
将中间体化合物 34 (0.407 g, 1 mmol) 和 K₂CO₃ (0.276 g, 2 mmol)

的混合物在 *i*-PrOH (10 mL) 中搅拌 8 小时, 过滤除去 K_2CO_3 并且在减压下将溶剂除去。使用 EtOAc:庚烷 (2:8) 作为洗脱液, 通过快速色谱法对所得产品进行纯化, 从而得到为无色液体的中间体化合物 35 (78%, 0.242 g)。

HRMS: 计算值 311.1070; 发现值 311.1089.

实施例 A33

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基]甲醇 (中间体化合物 36)

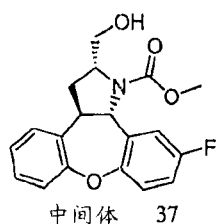


向中间体化合物 35 (0.311 g, 1 mmol) 的 *i*-PrOH (10 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.140 mL, 1 mmol)。在大气压力下, 使用 10% Pd/C (50 mg) 作为催化剂对上述混合物进行氢化。反应完成 (3 小时) 之后, 使其通过小硅藻土垫片并且用 CH_2Cl_2 (2×5 mL) 洗涤催化剂。在减压下对合并的有机层进行蒸发, 并且使用 EtOAc:庚烷 (1:1) 作为洗脱液进行快速柱色谱纯化, 从而获得为白色固体的中间体化合物 36 (mp: 108-109 °C; 83%, 0.236 g)。

HRMS: 计算值 285.1165; 发现值 285.1172.

实施例 A34

(2R,3aR,12bS)-11-氟-2-(羟基甲基)-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-1-甲酸甲酯 (中间体化合物 37)。

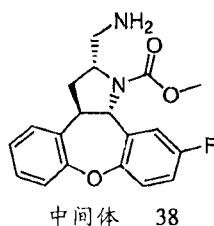


向 0℃ 的中间体化合物 36 (0.14 g, 0.5 mmol) 的 CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液中加入饱和 NaHCO₃ (水) 溶液 (2 mL)。加入氯甲酸甲酯 (1.5 当量) 之后, 在 0℃ 下将反应混合物剧烈搅拌 20 分钟, 升温至室温并且进一步将其搅拌 0.5 小时。将有机层分离, 用 MgSO₄ 干燥并且使用 EtOAc: 庚烷 (4:6) 作为洗脱液, 通过快速柱色谱进行纯化, 从而得到为浓粘稠液体的中间体化合物 37 (83%, 0.14 g)。

HRMS: 计算值 343.1220; 发现值 343.1218.

实施例 A35

(2R,3aR,12bS) -2-(氨基甲基) -11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并-[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-1-甲酸甲酯 (中间体化合物 38)

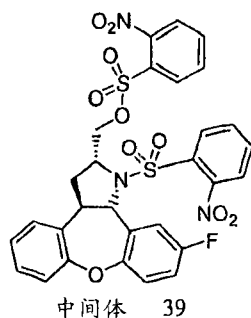


向 -15℃ 的 PPh₃ (0.26 g, 1 mmol) 的无水 THF (4 mL) 溶液中加入 DIAD (0.22 g, 1.1 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液, 并且将所得配合物搅拌 20 分钟。加入溶于 THF (1 mL) 中的中间体化合物 37 (0.17 g, 0.5 mmol) 和 DPPA (0.14 g, 0.5 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液之后, 将反应升温至室温并且将其搅拌 18 小时。将过量 PPh₃ (5 当量) 和水 (0.5 mL) 加入到反应混合物中, 然后在 40℃ 下将其加热 3 小时, 从而将叠氮化物还原为胺官能团。将硅胶加入到反应混合物中, 在减压下将溶剂除去, 随后使用 CH₂Cl₂:MeOH (9:1) 作为洗脱液, 通过快速柱色谱对产品进行纯化, 从而得到为浓粘性液体的中间体化合物 38 (80%, 0.14 g)。

HRMS: 计算值 342.1380; 发现值 342.1376.

实施例 A36

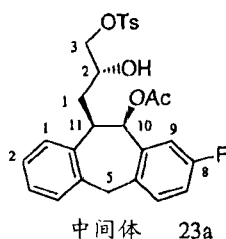
{(2R,3aR,12bS) -11-氟-1-[(2-硝基苯基)磺酰基]-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基}甲基 2-硝基苯磺酸酯 (中间体化合物 39)



向-20℃的中间体化合物 36 (0.5 mmol, 0.14 g)、Et₃N (5 当量) 和 DMAP (20 mol%) 的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 NsCl (3 当量)。将反应混合物升温至室温并且在搅拌的同时将其放置过夜。将含水 NaHCO₃ (2 mL) 加入到反应混合物中, 将有机层分离并且用 MgSO₄ 进行干燥。使用 EtOAc:庚烷 (1:1) 作为洗脱液进行柱色谱 (SiO₂) 之后, 得到为黄色结晶固体的中间体化合物 39 (mp: 88-90℃, 71%, 0.23 g)。

实施例 A37

a) (10R,11R)-8-氟-11-((2R)-2-羟基-3-[(4-甲基苯基)磺酰基氧基]丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基乙酸酯 (中间体化合物 23a)

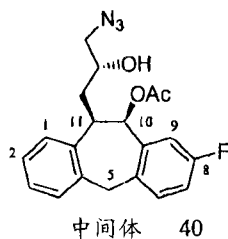


向中间体化合物 23 (0.12 g, 0.355 mmol) 的无水甲苯 (10 mL) 溶液中加入 n-Bu₂SnO (9 mg, 0.036 mmol)、Et₃N (0.137 mL, 0.888 mmol) 和 TsCl (0.10 g, 0.533 mmol)。在室温下搅拌 24 小时, 加入 NH₄Cl (饱和水溶液, 10 mL), 用 CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) 提取并且用 MgSO₄ 进行干燥。使用 EtOAc/己烷 (30:70), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为无色油的中间体化合物 23a (0.15 g, 84%)。

质谱: CI m/z (排布, 相对强度) 481 (MH⁺-H₂O, 1%), 439 (MH⁺-AcOH, 4%), 421 (MH⁺-AcOH-H₂O, 1%), 267 (MH⁺-AcOH-TsOH, 18%), 249 (MH⁺-AcOH-TsOH-H₂O, 100%); EI: m/z (排布, 相对

强度)480($M^+ \cdot H_2O$, 1%), 438($M^+ \cdot AcOH$, 36%), 266($M^+ \cdot AcOH \cdot TsOH$, 15%), 248($M^+ \cdot AcOH \cdot TsOH \cdot H_2O$, 18%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{25}H_{23}FO_4S$ ($M^+ \cdot AcOH$): 438.1301, 发现值: 438.1300 (51%) .

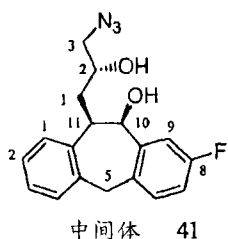
b) (10R,11R) -11-[(2R) -3-叠氮基-2-羟基丙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基乙酸酯 (中间体化合物 40)



向中间体化合物 23a (1.30 g, 2.61 mmol) 的 DMF (25 mL) 溶液中加入 NaN_3 (0.51 g, 7.83 mmol)。在 $100^\circ C$ 下将上述反应混合物加热一夜。冷却之后, 加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。蒸发之后, 使用 EtOAc/庚烷 (20/80) 在硅胶上对所得残余物进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的中间体化合物 40 (0.79 g, 82%)。

实施例 A38

(10R,11R) -11-[(2R) -3-叠氮基-2-羟基丙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇 (中间体化合物 41)

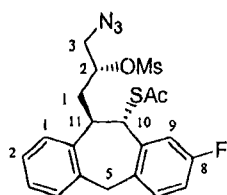


用 K_2CO_3 (340.1 mg, 2.46 mmol) 对中间体化合物 40 (454.9 mg, 1.23 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液进行处理, 并且在室温下将所得混合物搅拌 1 小时。加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。对溶液进行过滤和蒸发, 并且使用 EtOAc/庚烷 (30/70) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到二醇中

中间体化合物 41 (370.9 mg, 92%)。

实施例 A39

S-((10S,11R)-11-{(2R)-3-叠氮基-2-[(甲基磺酰基)氧基]丙基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基)硫代乙酸酯(中间体化合物 42)

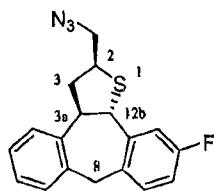


中间体 42

在 0℃ 下, 向中间体化合物 41 (670 mg, 2.05 mmol) 的 CH₂Cl₂ (25 mL) 溶液中加入 Et₃N (2.30 mL, 16.4 mmol)、DMAP (0.13 mg, 1.02 mmol) 和 (CH₃SO₂)₂O (1.07 g, 6.15 mmol)。在室温下搅拌 1 小时, 再次冷却至 0℃, 加入 AcSH (0.44 ml, 6.15 mmol) 并且在室温下搅拌 4 小时。通过加入 NH₄Cl (饱和水溶液) 进行处理, 用 CH₂Cl₂ 提取 3 次。使用 CH₂Cl₂ (100%) 在硅胶上进行柱色谱分离, 得到为油的中间体化合物 42 (0.68 g, 72%)。

实施例 A40

((2S,3aR,12bS)-2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩(中间体化合物 43)



中间体 43

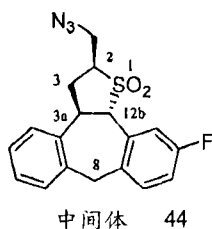
向中间体化合物 42 (0.15 g, 0.33 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (92 mg, 0.67 mmol)。在室温下搅拌一夜之后, 通过加入 NH₄Cl (饱和水溶液) 对混合物进行处理。用 CH₂Cl₂ 提取 3 次并且用

MgSO₄ 进行干燥。使用 CH₂Cl₂/庚烷 (40/60) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的中间体化合物 43 (76 mg, 70%)。

质谱: CI m/z (排布, 相对强度) 326 (MH⁺, 25%), 298 (MH⁺-N₂, 60%), 283 (MH⁺-HN₃, 100%), 269 (MH⁺-N₂-CH₂NH, 12%), 249 (MH⁺-HN₃-H₂S, 25%), 235 (MH⁺-N₂-CH₂NH-H₂S, 21%), 197 (61%)。

实施例 A41

(2S,3aR,12bS) -2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩 1,1-二氧化物 (中间体化合物 44)

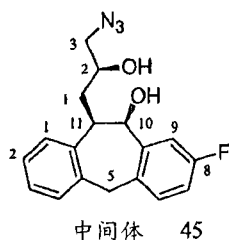


向中间体化合物 43 (76.1 mg, 0.23 mmol) 的 CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液中加入 mCPBA (173.2 mg, 0.70 mmol)。在室温下将上述混合物搅拌 15 分钟。加入 NaHCO₃ (饱和水溶液), 用 CH₂Cl₂ 提取 3 次。使用 EtOAc/庚烷 (50/50), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的砜中间体化合物 44 (73.2 mg, 88%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 358 (MH⁺, 21%), 340 (MH⁺-H₂O, 9%), 330 (MH⁺-N₂, 9%), 303 (8%), 265 (24%), 264 (MH⁺-N₂-H₂SO₂, 25%), 237 (MH⁺-N₂-H₂SO₂-HCN, 11%), 211 (15%), 197 (66%)。

实施例 A42

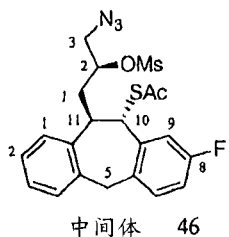
(10R,11R) -11-[(2S) -3-叠氮基-2-羟基丙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇 (中间体化合物 45)



向中间体化合物 40 (0.85 g, 2.32 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 PPh_3 (1.22 g, 4.63 mmol) 和 DIAD (1.92 mL, 4.63 mmol)。然后, 将对硝基苯甲酸 (0.77 g, 4.63 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液滴加加入其中。在室温下将上述混合物搅拌 2 小时。通过加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 进行整理, 用 CH_2Cl_2 提取 3 次, 使用 CH_2Cl_2 /庚烷 (70/30) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的对硝基苯甲酸酯 (翻转的仲 OH 基团) (1.19 g, 99%)。向该化合物 (2.01 g, 4.05 mmol) 的 MeOH (50 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.12 g, 8.10 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 3 小时。加入 NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 EtOAc/庚烷 (30/30), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的中间体化合物 45 (0.71 g, 98%)。

实施例 A43

S-((10S,11R)-11-{(2S)-3-叠氮基-2-[(甲磺酰基)氧基]丙基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基)硫代乙酸酯(中间体化合物 46)

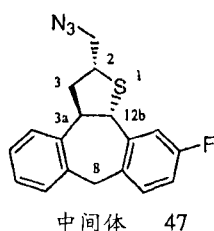


在 0°C 下, 向中间体化合物 45 (1.20 g, 3.66 mmol) 的 CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液中加入 Et_3N (4.10 mL, 29.3 mmol)、DMAP (0.22 mg, 1.83 mmol) 和 $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (1.92 g, 11.0 mmol)。在室温下搅拌 1 小时。再次冷却至 0°C 并且加入 AcSH (0.52 mL, 7.33 mmol), 在室温下搅拌 5 小时。通过加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 进行整理, 用 CH_2Cl_2 提取 3 次

并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 $\text{EtOAc}/\text{庚烷}$ (30/70)，在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油的中间体化合物 46 (1.32 g, 78%)。

实施例 A44

(2R,3aR,12bS)-2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩 (中间体化合物 47)

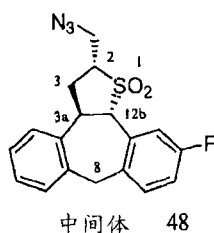


向中间体化合物 46 (1.32 g, 2.86 mmol) 的 MeOH (30 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.79 g, 5.72 mmol)。在室温下搅拌 2 小时之后，加入 NH_4Cl (饱和水溶液)。用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{庚烷}$ (40/60) 在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油状产品的中间体化合物 47 (0.82 g, 89%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 326 (MH^+ , 25%), 298 (MH^+-N_2 , 60%), 283 (MH^+-HN_3 , 100%), 269 ($\text{MH}^+-\text{N}_2-\text{CH}_2\text{NH}$, 12%), 269 ($\text{MH}^+-\text{HN}_3-\text{H}_2\text{S}$, 25%), 235 ($\text{MH}^+-\text{N}_2-\text{CH}_2\text{NH}-\text{H}_2\text{S}$, 21%), 197 (61%)。

实施例 A45

(2R,3aR,12bS)-2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩 1,1-二氧化物 (中间体化合物 48)



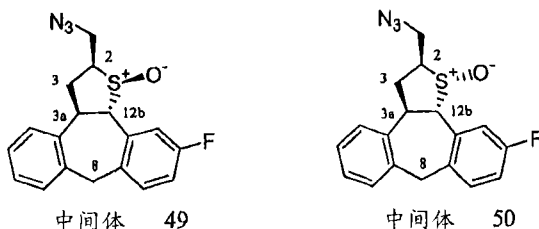
向中间体化合物 47 (136.1 mg, 0.41 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液中加入 mCPBA (310.0 mg, 1.26 mmol)。在室温下将上述混合物搅拌 30 分钟。加入 NaHCO_3 (饱和水溶液)，用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用

EtOAc/庚烷 (50/50)，在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油的中间体化合物 48 (146.5 mg, 98%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 358 (MH^+ , 21%), 340 (MH^+-H_2O , 9%), 330 (MH^+-N_2 , 9%), 303 (8%), 265 (24%), 264 ($MH^+-N_2-H_2SO_2$, 25%), 237 ($MH^+-N_2-H_2SO_2-HCN$, 11%), 211 (15%), 197 (66%)。

实施例 A46

(2S,3aR,12bS) -2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩 1-氧化物 (中间体化合物 49, 50)

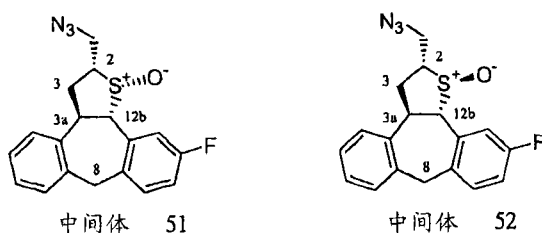


向中间体化合物 43 (0.34 g, 1.05 mmol) 的 HFIP (5 mL) 溶液中加入 H_2O_2 (30%, 0.24 mL, 2.10 mmol)。在室温下将上述混合物搅拌 30 分钟。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液)，用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 Et_2O (100%) 在硅胶上进行柱色谱纯化，以 78% 的总产率得到中间体化合物 49 (110 mg) 和 50 (130 mg)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 342 (MH^+ , 100%), 314 (MH^+-N_2 , 49%), 299 (MH^+-HN_3 , 47%), 264 (17%), 197 (96%)。

实施例 A47

(2R,3aR,12bS) -2-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩 1-氧化物 (中间体化合物 51, 52)

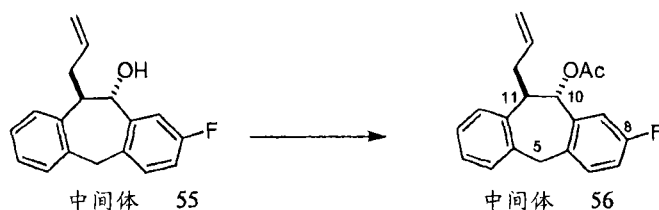


向中间体化合物 47 (0.21 g, 0.64 mmol) 的 HFIP (3 mL) 溶液中加入 H_2O_2 (30%, 0.15 mL, 1.27 mmol)。在室温下将上述混合物搅拌 30 分钟。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 Et_2O (100%) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 以 95% 的总产率得到中间体化合物 51 (120 mg) 和 52 (86 mg)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 342 (MH^+ , 100%), 314 (MH^+-N_2 , 49%), 299 (MH^+-HN_3 , 47%), 264 (17%), 197 (96%)。

实施例 A48

(10 S^* ,11 R^*)-11-烯丙基-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基乙酸酯 (中间体化合物 56)

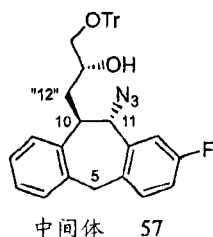


将中间体化合物 55 (1.72 g, 6.42 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (30 mL) 中。加入 Et_3N (1.79 mL, 12.8 mmol)、DMAP (0.78 g, 6.42 mmol) 和 Ac_2O (1.21 mL, 12.8 mmol)。在室温下搅拌 1 小时并且加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL)。用 CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL) 提取 3 次并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 CH_2Cl_2 /己烷 (60:40), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为油的中间体化合物 56 (1.77 g, 89%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 311 (MH^+ , 5%), 251 (MH^+-AcOH , 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 250 (M^+-AcOH , 16%), 209 ($\text{M}^+-\text{AcOH}-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, 100%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}$ (M^+-AcOH): 250.1158, 发现值: 250.1162 (26%)。

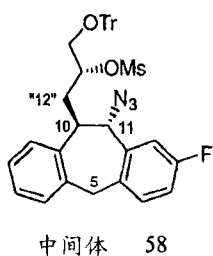
实施例 A49

a) (2R)-1-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-3-(三苯甲氧基)-2-丙醇(中间体化合物 57)



在氮气气氛下,在室温中将中间体化合物 5(6.022 g, 18.40 mmol)、Et₃N(5.586 g, 55.2 mmol)、DMAP(138 mg, 1.13 mmol)、TrBr(9.444 g, 27.6 mmol)的 CH₂Cl₂(180 mL)混合物搅拌 2 小时,然后用饱和 NH₄Cl 水溶液(50 mL)猝灭。将有机相分离,所得水层用 CH₂Cl₂(2 × 50 mL)提取,合并的有机物用水(3 × 40 mL)和盐水(40 mL)洗涤、进行干燥(MgSO₄)并且在真空中进行蒸发。通过快速柱色谱(Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 5/95 ~ 10/90)进行纯化,得到为褐色半固体的中间体化合物 57(8.595 g, 15.09 mmol, 82%)。

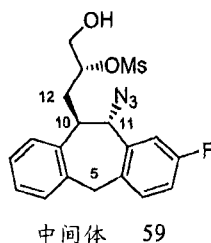
b) (1R)-2-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-1-[(三苯甲氧基)甲基]乙基甲磺酸酯(中间体化合物 58)



在 N₂ 气氛下,将中间体化合物 57(8.5 g, 14.92 mmol)、Et₃N(4.529 g, 44.76 mmol)和 DMAP(84 mg, 0.689 mmol)的 CH₂Cl₂(200 mL)混合物冷却至 -78℃。将 MsCl(2.264 g, 22.38 mmol)一次加入其中,将所得溶液缓缓升温至室温(大约 40 分钟)并且用饱和 NH₄Cl 水溶液(50 mL)猝灭。将有机相分离,所得水层用 CH₂Cl₂(3 × 45 mL)提取,合并的有机物用水(3 × 45 mL)和盐水(40 mL)洗涤、进行干燥(MgSO₄)并且在真空中进行蒸发。由于中间体化合物 58 的不稳定性,因此不进

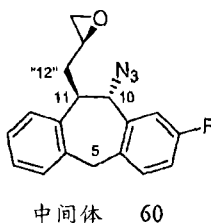
行进一步纯化立即使用。

c) (1R)-2-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-1-(羟基甲基)乙基甲磺酸酯(中间体化合物 59)



将粗中间体化合物 58(未知量,假定 14.92 mmol)溶于 MeOH(200 mL)中,将无水大孔树脂-15(15 g)加入其中并且在 45℃下将混合物搅拌 4 小时;反应过程用 TLC(Kieselgel 在玻璃上;EtOAc-庚烷 30/70)进行跟踪。将树脂滤出并且用 MeOH(2×40 mL)洗涤,在真空中将甲醇溶液浓缩至 100 mL,并且将中间体化合物 59 立即用于下一步骤。

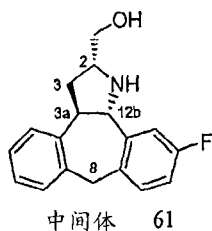
d) (10S,11R)-8-氟-11-[(2S)-环氧丙烷基甲基]-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基叠氮化物(中间体化合物 60)



如上获得的中间体化合物 59 甲醇溶液用无水 K_2CO_3 (4.146 g, 30 mmol)进行处理并且在室温下将其搅拌 3 小时。用水(100 mL)进行处理之后,在真空中将甲醇除去,所得产品用 Et_2O (3×75 mL)进行提取。合并的有机物用水(3×75 mL)和盐水(40 mL)洗涤、进行干燥($MgSO_4$)并且在真空中进行蒸发。进行色谱纯化(Kieselgel 60, 70-230 筛目, EtOAc-庚烷 10/90),得到为无色油的中间体化合物 60(3.185 g, 10.29 mmol, 根据中间体化合物 57 为 69%)。

HRMS: 计算值 $C_{18}H_{16}FN_3O$: 309.1277; 发现值: 309.1279.

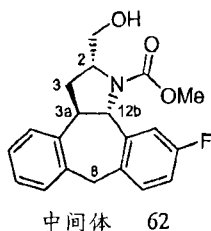
e) [(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲醇(中间体化合物 61)



将中间体化合物 60 (3.108 g, 10.04 mmol) 溶于 MeOH (50 mL) 中, 将 Et₃N (1.012 g, 10 mmol) 和 10% Pd-C (150 mg) 加入其中, 并且在大气压力下将所得混合物氢化 5 小时。通过滤过硅藻土短垫片将催化剂除去, 在真空中将 MeOH 和 Et₃N 除去, 并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, EtOH-CH₂Cl₂ 5/95) 对所得残余物进行纯化, 得到为浅黄色油的中间体化合物 61 (2.333 g, 8.23 mmol, 82%), 放置时缓缓固化。

HRMS: 计算值 C₁₈H₁₈FNO: 283.1372; 发现值: 283.1380.

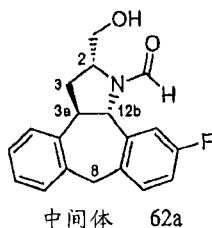
f) (2R,3aR,12bS)-11-氟-2-(羟基甲基)-3,3a,8,12b-四氢二苯并-[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯(中间体化合物 62)



在 0℃ 下将中间体化合物 61 (567 mg, 2.00 mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (20 mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 混合物中, 然后将氯甲酸甲酯 (0.23 mL, 281 mg, 2.98 mmol) 加入其中, 将冰浴除去, 并且将所得混合物搅拌 5 小时。将有机层分离, 所得水相用 CH₂Cl₂ (40 mL) 提取, 然后合并的有机物用水 (2 × 40 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤、进行干燥 (MgSO₄) 并且进行蒸发。在二氧化硅 (CH₂Cl₂-EtOH, 95/5) 上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为棕褐色油的氨基甲酸酯中间体化合物 62 (669 mg, 1.96 mmol, 98%), 静置时固化。

HRMS: 计算值 C₂₀H₂₀FNO₃: 341.1427; 发现值: 341.1435.

g) (2R,3aR,12bS)-11-氟-2-(羟基甲基)-3,3a,8,12b-四氢二苯并-[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲醛(中间体化合物 62a)

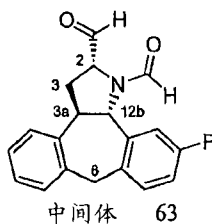


将中间体化合物 61 (283 mg, 1 mmol)、甲酸乙酯 (741 mg, 10 mmol) 和乙腈 (10 mL) 的混合物回流 18 小时, 然后在真空中对其进行蒸发。通过色谱法 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, EtOH-CH₂Cl₂ 5/95) 对所得残余物进行纯化, 从而得到为棕褐色固体的 62a (283 mg, 0.91 mmol, 91%)。产品为两种旋转异构体 (3:2 比例) 的混合物。

CI-MS (CH₄) 312 (MH⁺, 100%); 292 (MH⁺-HF, 13%) .

实施例 A50

(2R,3aR,12bS)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1,2(2H)-二甲醛 (中间体化合物 63)

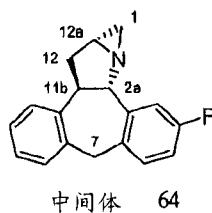


将 PCC (104 mg, 0.48 mmol) 加入到中间体化合物 62a (100 mg, 0.32 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液中, 并且在 N₂ 气氛下将所得浆液搅拌 3 小时。加入 Et₂O (20 mL) 之后, 将所得混合物滤过硅胶, 在烧瓶中的焦油残渣用 Et₂O (40 mL) 洗涤, 再次过滤, 在真空中将滤液蒸干。由此获得为淡红色油的粗中间体化合物 63 (77 mg, 0.25 mmol, 78%), 含有痕量铬。产品不经进一步纯化即立即使用。

CI-MS (CH₄) 310 (100%, MH⁺), 290 (11%, MH⁺-HF); 282 (7%, MH⁺-CO) .

实施例 A51

(2aS,11bR,12aR)-4-氟-1,2a,7,11b,12,12a-六氢环氮乙烷并 (azireno) [1,2-a]二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-d]吡咯 (中间体化合物 64)

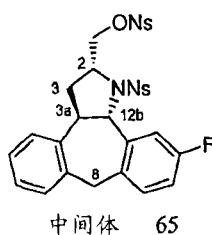


在氩气气氛下，将聚合物承载的三苯基膦（0.33 g，大约 1 mmol PPh_3 ）溶胀在无水 CH_2Cl_2 （10 mL）中，然后在 0°C 下，通过隔片将 DIAD（222 mg，1.1 mmol）的 THF（3 mL）溶液加入其中。在 0°C 下将上述悬浮液搅拌 30 分钟，随后加入中间体化合物 61（104 mg，0.366 mmol）的 THF（4 mL）溶液。除去冷却浴，在室温下将反应混合物搅拌 12 小时，然后将水（0.1 mL）加入其中，将树脂滤出并且用 THF（15 mL）洗涤，对合并的有机物进行蒸发并且通过柱色谱（Kieselgel 60，230-400 筛目， CH_2Cl_2 -EtOH 100/0 ~ 96/4）进行纯化，给出为浅黄色油的中间体化合物 64（63 mg，0.238 mmol，65%）。

HRMS 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}$: 265.1267; 发现值: 265.1270.

实施例 A52

a) { (2R,3aR,12bS) -11-氟-1-[(2-硝基苯基)磺酰基-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基 2-硝基苯磺酸酯 (中间体化合物 65)

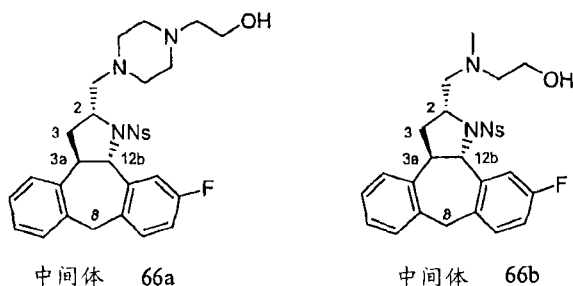


中间体化合物 61（567 mg，2.00 mmol）、 Et_3N （1.012 mmol，10.00 mmol）、DMAP（40 mg，0.33 mmol）的 CH_2Cl_2 （30 mL）溶液用 NsCl （1.330 g，6.00 mmol）进行处理，并且在室温下将所得混合物搅拌 3 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液（30 mL）猝灭。在用 CH_2Cl_2 （ 3×30 mL）提取之后，合并的有机物用 1N HCl （15 mL）、饱和 K_2CO_3 水溶液（40 mL）、水（ 3×40 mL）和盐水洗涤，进行干燥（ MgSO_4 ）、蒸发并且在二氧化硅上通过柱色谱（庚烷-EtOAc，95/5 \rightarrow 85/15）进行纯化，从而得

到为黄色晶体的中间体化合物 65 (1.203 g, 1.84 mmol, 92%), 静置时迅速分解。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26-7.50 (m, 8H, Ar-H, 2-nosyl 部分); 7.20-7.03 (m, 6H, Ar-H, 二苯并环庚酮 (suberone) 部分); 6.81 (td, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H, Ar-H); 5.40 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, CH-12b); 4.69 (d, $J=16.7$ Hz, 1H, CH_2 -8); 4.60 (m, 2H, CH_2ONs); 4.40 (m, 1H, CH-2); 3.73 d, $J=16.7$ Hz, 1H, CH_2' -8); 3.55-3.40 (m, 1H, CH-3a); 2.80 (dd, $J=13.0, 6.2$ Hz, CH_2 -3); 2.33-2.18 (m, 1H, CH_2' -3).

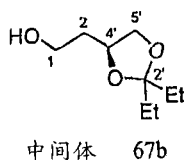
b) 2-[4-({(2R,3aR,12bS)-11-氟-1-[(2-硝基苯基)磺酰基-1,2,3,3a,8,12b-六氢-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基}甲基)-1-哌嗪基]乙醇中间体化合物 66a) 和 2-[(2-硝基苯基)磺酰基-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并-[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基}甲基)(甲基)氨基]乙醇(中间体化合物 66b)



在二氧六环 (10 mL) 中将中间体化合物 65 (0.35 g, 0.54 mmol) 和适当的胺 (3 mmol) 的混合物回流 4 小时, 冷却至环境温度, 用水 (100 mL) 稀释, 将沉淀的产品滤出, 用水 (100 mL) 洗涤, 将其溶于 EtOAc 中, 溶液用盐水洗涤、进行干燥 (K_2CO_3)、蒸发并且不进行纯化即将其用于下一步骤中。

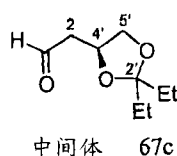
实施例 A53

a) $_2$ -[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙醇(中间体化合物 67b)



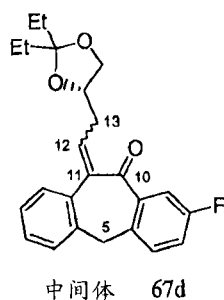
向 (S)-1,2,4-丁三醇中间体化合物 67a (6.76 g, 63.68 mmol) 的新近蒸馏的戊-3-酮 (320 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸 (p-TSA) (6.06 g, 31.84 mmol)。在 53℃ 下将反应混合物搅拌 16 小时, 然后将 Et₃N (10 mL) 加入其中并且在环境温度下将反应混合物搅拌 10 分钟。在减压下对上述反应混合物进行浓缩。进行梯度快速色谱分离 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 ~ 97:3 ~ 95:5), 得到为无色油的受保护的醇中间体化合物 67b (9.84 g, 89%)。

b) [(4'S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙醛 (中间体化合物 67c)



向在 0℃ 下搅拌 5 分钟的中间体化合物 67b (4.00 g, 22.96 mmol) 和 4A 分子筛 (11.50 g) 的 CH₂Cl₂ (200 mL) 溶液中加入 PCC (9.90 g, 45.92 mmol)。使上述反应混合物升温至环境温度并且将其搅拌 1 小时。将粗反应混合物滤过硅胶垫片, 用 Et₂O (50 mL) 洗涤并且在减压下进行浓缩, 从而得到为无色油的中间体化合物 67c (3.56 g, 90%)。

c) 11-{2-[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]亚乙基}-8-氟-5,11-二氢-10H-二苯并-[a,d]环庚烯-10-酮 (中间体化合物 67d)

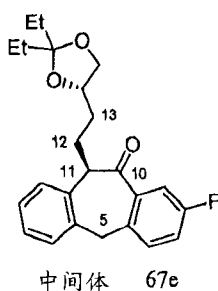


将 MgBr₂ (0.733 g, 3.98 mmol) 加入到 8-氟-5,11-二氢-10H-二苯并 [a,d]环庚烯-10-酮 (0.75 g, 3.32 mmol) 的甲苯 (15 mL) 混合物中, 并且在室温下将反应混合物搅拌 30 分钟。将在 THF (10 mL) 中的中间体化合物 67c (2.05 g, 11.92 mmol) 加入其中并且一次加入 t-BuOK (0.074 g, 0.66 mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌 22 小时, 然后将饱和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) 加入其中。所得产品用 Et₂O (3 × 30 mL) 提取

三次,合并的有机物用水(2 × 35 mL)和盐水(25 mL)洗涤并且用 MgSO₄ 干燥。在蒸发甲苯之后,使用 Et₂O/庚烷(10/90)在硅胶柱上对所得残余物进行纯化,从而获得为浅黄色油的中间体化合物 67d (1.079 g, 86%)。

HRMS (EI) 计算值 C₂₄H₂₅FO₃: 380.1800; 发现值: 380.1785.

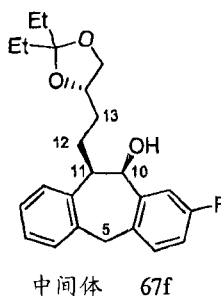
d) (11R)-11-{2-[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-8-氟-5,11-二氢-10H-二苯并-[a,d]环庚烯-10-酮(中间体化合物 67e)



将 10% Pd-C (200 mg) 和 Et₃N (0.135 mL, 0.97 mmol) 加入到中间体化合物 67d (0.246 g, 0.647 mmol) 的 i-PrOH (25 mL) 和甲苯 (15 mL) 混合物中,并且在室温下使其氢化过夜。将上述反应混合物溶于 CH₂Cl₂ 中、滤过硅藻土并且将溶剂蒸发。使用 Et₂O/庚烷(30/70),在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化,从而得到为浅黄色油的中间体化合物 67e (151 mg, 61%)。

HRMS C₂₄H₂₇FO₃: 382.1944; 发现值: 382.1951.

e) (10R,11R)-11-{2-[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇(中间体化合物 67f)

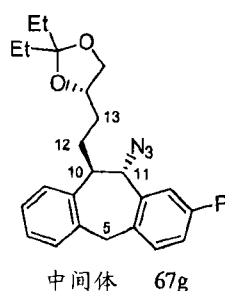


在 0°C 下将 NaBH₄ (1.78 g, 46.84 mmol) 加入到溶于 i-PrOH (80 mL) /pH 7 磷酸盐缓冲液 (30 mL) 中的中间体化合物 35 (2.0 g, 5.88 mmol) 中。在室温下反应 1 小时之后,加入 NH₄Cl (饱和水溶液) 并且用 CH₂Cl₂

提取混合物三次。所得的有机相用 MgSO_4 干燥并将溶剂蒸发。使用 Et_2O /庚烷 (30/70)，在硅胶上通过柱色谱对所得产品进行纯化，得到为无色油的中间体化合物 67f (1.96 g, 97%)。

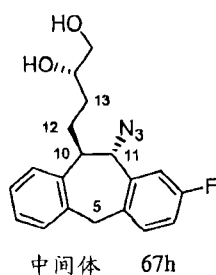
HRMS 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FO}_3$: 342.1631; 发现值: 342.1627.

f) (4S)-4-{2-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-乙基}-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环 (中间体化合物 67g)



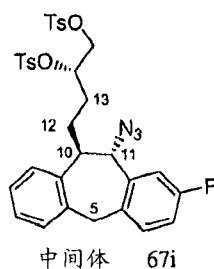
中间体化合物 67g 按照如中间体化合物 30 所述的不同方法获得。

g) (2S)-4-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-1,2-丁二醇 (中间体化合物 67h)



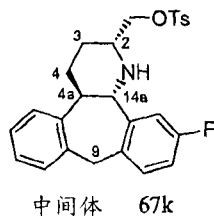
中间体化合物 67h 按照如中间体化合物 31 所述的不同方法获得。

h) (2S)-4-[(10R,11S)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-2-[[[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基]丁基 4-甲基苯磺酸酯 (中间体化合物 67i)



在氮气气氛下，在室温中将中间体化合物 67h (225 mg, 0.66 mmol)、Et₃N (506 mg, 5.0 mmol)、DMAP (12 mg, 0.1 mmol) 和 TsCl (503 mg, 2.64 mmol) 的 CH₂Cl₂ (25 mL) 混合物搅拌 15 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) 猝灭之后，将有机相分离，并且所得水层用 CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) 提取。合并的有机物用水 (3 × 30 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤、用 MgSO₄ 干燥并且在真空中进行蒸发。通过柱色谱 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, 庚烷-EtOAc 90/10) 对所得残余物进行纯化，从而得到为无色半固体的中间体化合物 67i (352 mg, 0.54 mmol, 82%)。

i) [(2R,4aR,13bS)-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢-1H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡啶-2-基]甲基 4-甲基苯磺酸酯 (中间体化合物 67k)

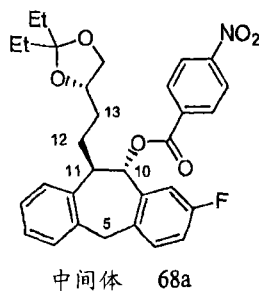


将中间体化合物 67i (340 mg, 0.52 mmol) 溶于 MeOH (15 mL) 中，将 Et₃N (1.012 g, 10 mmol) 和 10% Pd-C (150 mg) 加入其中，并且在大气压力下将所得混合物氢化 5 小时。通过滤过硅藻土短垫片将催化剂除去，将无水 K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) 加入其中并且在室温下将所得浆液搅拌 5 小时。过滤固体之后，在真空中将 MeOH 和 Et₃N 除去，并且通过快速色谱法 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOH-CH₂Cl₂ 5/95 ~ 12/88) 对所得残余物进行纯化，得到为浅黄色油的中间体化合物 67k (153 mg, 0.338 mmol, 65%)。

CI-MS (CH₄) 452 (MH⁺, 1%); 280 (MH⁺-TsOH, 100%) .

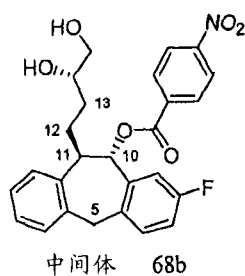
实施例 A54

a) (10S,11R)-11-{2-[(4S)-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 68a)



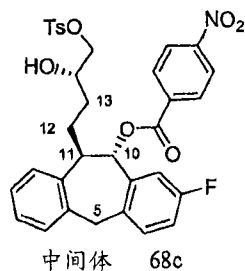
将 PPh_3 (910 mg, 3.5 mmol) 的无水 THF (25 mL) 溶液置于装配有隔片、氩气入口管和磁力搅拌器的两颈 100 mL 烧瓶中。冷却至 -15°C 之后, 在强烈搅拌的同时, 通过隔片将纯 DIAD (708 mg, 3.5 mmol) 加入其中。在上述温度下将所得黄色悬浮液搅拌 30 分钟, 然后将 4-硝基苯甲酸 (585 mg, 3.50 mmol) 和醇中间体化合物 67f (673 mg, 1.75 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液在 10 分钟之内加入其中。使所得黄色悬浮液升温至室温, 然后将其搅拌 12 小时。将水 (0.3 mL) 加入其中, 随后将硅胶 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, 4 g) 加入其中, 在真空中将 THF 除去, 并且通过快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 5/95 ~ 15/85) 对剩余的二氧化硅粉末进行纯化, 从而得到为橙色半固体的硝基苯甲酸酯中间体化合物 68a (795 mg, 1.49 mmol, 85%)。

b) (10S,11R) -11-[(3S) -3,4-二羟基丁基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 68b)



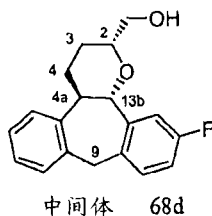
中间体化合物 68a (795 mg, 1.49 mmol) 按照如实施例 A28 所述的方式进行反应, 从而得到为橙色半固体的二醇中间体化合物 68b (695 mg, 1.49 mmol, 100%)。产品中间体 68b 不经纯化即可使用。

c) (10S,11R) -8-氟-11-((3S) -3-羟基-4-[(4-甲基苯基)磺酰基氧基]丁基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 68c)



在室温下，在 N_2 中将中间体化合物 68b (695 mg, 1.49 mmol)、 Et_3N (607 mg, 6 mmol)、二丁基(氧代)氢化锡 (141 mg, 0.566 mmol) 和 $TsCl$ (431 mg, 2.26 mmol) 的 CH_2Cl_2 (20 mL) 混合物搅拌 12 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL) 猝灭之后，将有机相分离，并且所得含水溶液用 CH_2Cl_2 (3×20 mL) 提取。合并的有机物用水 (3×20 mL) 洗涤，滤过 5 cm $MgSO_4$ 层，并且在真空中进行蒸发，从而得到为浅黄色半固体物质的粗中间体化合物 68c (601 mg, 0.97 mmol, 65%)，其不经进一步纯化即可使用。

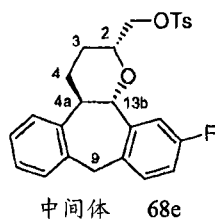
d) [(2R,4aR,13bS)-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]吡喃-2-基]甲醇 (中间体化合物 68d)



在室温下，将中间体化合物 68c (601 mg, 0.97 mmol)、甲醇钠 (162 mg, 3.0 mmol) 和 $MeOH$ (10 mL) 的混合物搅拌 3 小时。用水 (100 mL) 处理之后，所得产品用 Et_2O (3×30 mL) 进行提取。合并的有机物用水 (3×40 mL) 和盐水 (40 mL) 洗涤、进行干燥 ($MgSO_4$) 并且在真空中进行蒸发。进行色谱纯化 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, $EtOAc$ -庚烷 10/90 ~ 25/75)，得到为无色油的中间体化合物 68d (211 mg, 0.71 mmol, 73%)。

HRMS 计算值 $C_{19}H_{19}FO_2$: 298.1369; 发现值 298.1350.

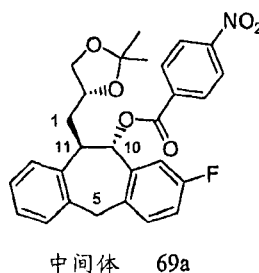
d) [(2R,4aR,13bS)-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]吡喃-2-基]甲基 4-甲基苯磺酸酯 (中间体化合物 68e)



在室温下，在 N_2 中将中间体化合物 68d (211 mg, 0.708 mmol)、 Et_3N (209 μL , 287 mg, 2.83 mmol)、DMAP (86.5 mg, 0.708 mmol) 和 $TsCl$ (270 mg, 1.42 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 混合物搅拌 16 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 猝灭之后，将有机相分离，并且所得含水溶液用 CH_2Cl_2 (3×15 mL) 提取。合并的有机物用 H_2O (3×15 mL) 洗涤、干燥 ($MgSO_4$) 并且在真空中进行蒸发，从而得到为浅黄色油的粗中间体化合物 68e (282 mg, 0.62 mmol, 88%)，不需进一步纯化即可使用。

实施例 A55

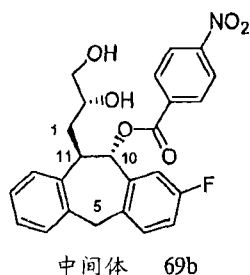
a) (10S,11R)-11-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基}-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 69a)



将 PPh_3 (1049 mg, 4.0 mmol) 的无水 THF (20 mL) 溶液置于装配有隔片、氩气入口管和磁力搅拌器的两颈 100 mL 烧瓶中。冷却至 $-15^\circ C$ 之后，在强烈搅拌的同时，通过隔片将纯 DIAD (809 mg, 4.0 mmol) 加入其中。在上述温度下将所得黄色悬浮液搅拌 30 分钟，然后将 4-硝基苯甲酸 (4.0 mmol) 和中间体化合物 3 (685 mg, 2.0 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液在 10 分钟之内加入其中。使所得黄色悬浮液升温至室温，然后将其搅拌 12 小时。将水 (0.3 mL) 加入其中，随后将硅胶 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, 4 g) 加入其中，在真空中将 THF 除去，并且使二氧

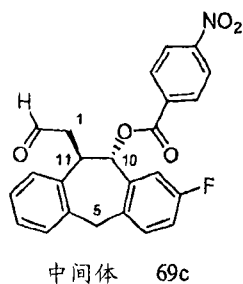
化硅粉末进行快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 5/95 ~ 10/90), 从而得到为橙色半固体的中间体化合物 69a (875 mg, 1.78 mmol, 89%)。

b) (10S,11R)-11-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 69b)



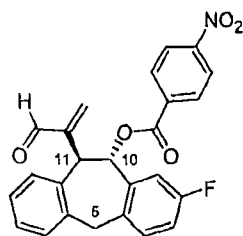
中间体化合物 69b 由缩醛中间体化合物 69a (860 mg, 1.75 mmol) 按照如中间体化合物 5 所述的相同方式获得。柱色谱分离 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, EtOAc-庚烷, 35/65 ~ 50/50) 得到为黄色半固体的中间体化合物 69b (774 mg, 1.715 mmol, 98%)。

c) (10S,11R)-8-氟-11-(2-氧代乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 69c)



在 0℃ 下将中间体化合物 69b (774 mg, 1.715 mmol) 溶于 THF (25 mL) 和 pH 7 磷酸盐缓冲液 (5 mL) 的混合物中, 然后在 0℃ 下将过碘酸钠 (642 mg, 3 mmol) 一次加入其中, 将冷却浴除去, 并且在室温下将所得混合物搅拌 4 小时。将水 (50 mL) 加入其中, 所得产品用 Et₂O (3 × 30 mL) 提取。合并的有机物用饱和焦亚硫酸钠水溶液 (50 mL)、水 (2 × 50 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且在真空中进行蒸发, 从而得到为黄色泡沫的中间体化合物 69c (680 mg, 1.66 mmol, 97%)。产品不需纯化即立即使用。

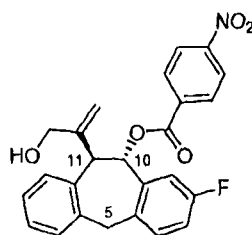
d) (10S,11S)-8-氟-11-(1-甲酰基乙烯基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 69d)



中间体 69d

在室温下,将中间体化合物 69c (680 mg, 1.66 mmol)、AcOH (240 mg, 4.0 mmol)、二(二甲基氨基)甲烷 (719 mg, 7.0 mmol) 和 THF (30 mL) 的混合物搅拌 3 小时。将水 (50 mL) 加入其中,所得产品用 Et₂O (3 × 30 mL) 提取。合并的有机物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL)、水 (2 × 50 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤,用 MgSO₄ 干燥并且在真空中进行蒸发,从而得到为黄色油的中间体化合物 69d (680 mg, 1.58 mmol, 95%)。

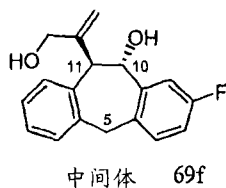
e) (10S,11S)-8-氟-11-[1-(羟基甲基)乙烯基]-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基 4-硝基苯甲酸酯 (中间体化合物 69e)



中间体 69e

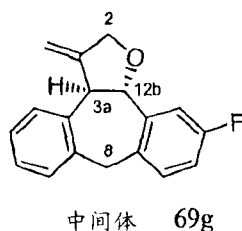
在室温下,在 10 分钟之内,将 NaBH₄ (190 mg, 5.00 mmol) 加入到中间体化合物 69d (680 mg, 1.58 mmol) 的 MeOH (30 mL) 溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时,用饱和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) 猝灭并且用 Et₂O (3 × 30 mL) 提取。合并的有机物用水 (2 × 50 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤,用硫酸镁干燥并且在真空中进行蒸发,从而得到为橙色油的中间体化合物 69e (582 mg, 1.34 mmol, 85%)。

f) (10S,11S)-8-氟-11-[1-(羟基甲基)乙烯基]-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇 (中间体化合物 69f)



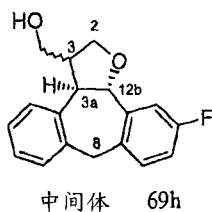
在室温下，将中间体化合物 69e (582 mg, 1.34 mmol)、甲醇钠 (162 mg, 3.0 mmol) 和 MeOH 的混合物搅拌 4 小时。将水 (70 mL) 加入其中，所得产品用 EtOAc (3 × 30 mL) 提取。合并的有机物用水 (2 × 50 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤、用硫酸镁干燥并且在真空中进行蒸发。通过快速色谱法 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 35/65 ~ 60/40) 对所得残余物进行纯化，从而得到为无色油的中间体化合物 69f (286 mg, 1.005 mmol, 75%)。

g) [(3aS,12bS)-11-氟-3-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 (中间体化合物 69g)



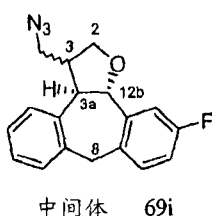
在氩气气氛下，将 PBu₃ (405 mg, 2.0 mmol) 溶于甲苯 (25 mL) 中。将 DIAD (405 mg, 2.0 mmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液滴加加入其中，随后将中间体化合物 69f (270 mg, 0.95 mmol) 溶液加入其中。在室温下将所得混合物搅拌 3 小时，然后用水 (1 mL) 将反应猝灭。将硅胶 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, 1.3 g) 加入其中，在真空中将甲苯除去，并且对二氧化硅粉末进行快速色谱法 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 5/95 ~ 12/88)，从而给出为无色泡沫的中间体化合物 69g (205 mg, 0.77 mmol, 81%)。

h) [(3aR,12bS)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]呋喃-3-基]甲醇 (中间体化合物 69h)



在室温下，在氩气气氛下将三氟化硼乙醚配合物（0.43 mL，3.54 mmol）的 THF（1 mL）溶液加入到中间体化合物 69g（188 mg，0.66 mmol）、NaBH₄（496 mg，2.64 mmol）的无水 THF（2 mL）溶液中。在氩气下将所得溶液搅拌 24 小时，用水（3.8 mL）小心地使过量硼氢化物分解，将 MeOH（1.5 mL）加入其中，随后将 3M NaOH（3.8 mL）和 30%过氧化氢（0.55 mL）加入其中。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时，然后用 Et₂O（3 × 30 mL）对产品进行提取。合并的有机物用水（2 × 50 mL）和盐水（30 mL）洗涤、用 MgSO₄ 干燥并且在真空中进行蒸发。通过快速色谱法（Kieselgel 60，230-400 筛目，EtOAc-庚烷 5/95 ~ 20/80）对所得残余物进行纯化，从而得到为无色油的 THF 衍生物中间体化合物 69h（139 mg，0.49 mmol，74%）。

i) (3aR,12bS)-3-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]咪喃（中间体化合物 69i）

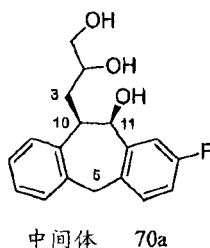


在氩气气氛下，在室温下将聚合物承载的三苯基膦（0.33 g，大约 1 mmol PPh₃）溶胀在无水 THF（10 mL）中，然后在 -15℃ 下，通过隔片将 DIAD（222 mg，1.1 mmol）的 THF（3 mL）溶液加入其中。在 -15℃ 下将所得悬浮液搅拌 30 分钟，然后将醇中间体化合物 69h（139 mg，0.49 mmol）的无水 THF（2.5 mL）溶液一次加入其中，随后滴加加入 DPPA（160 mg，0.58 mmol）的 THF（3 mL）溶液。在氩气下将所得悬浮液搅拌 12 小时。用水（0.3 mL）猝灭之后，将树脂滤出并且在真空中将溶剂除去。通过快速色谱法（Kieselgel 60，230-400 筛目，EtOAc-庚烷，15/85）对所得残余物进行纯化，从而得到为无色泡沫的中间体化合物 69i（136

mg, 0.44 mmol, 90%)。

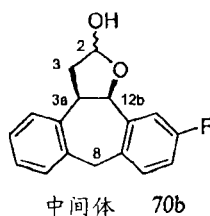
实施例 A56

a) (2R)-3-[(10R,11R)-2-氟-11-羟基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]呋喃并[3,4:6,7]环庚烯-10-基]-1,2-丙二醇 (中间体化合物 70a)



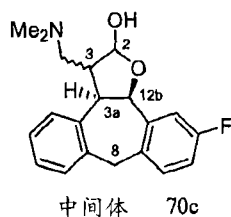
三醇中间体化合物 70a 由中间体化合物 3 (514 mg, 1.50 mmol) 按照如实施例 A4 所述的相同方法获得。由此获得为无色油的粗中间体化合物 70a (449 mg, 1.485 mmol, 99%)，其不需要纯化即可使用。

b) (3aR,12bR)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]呋喃-2-醇 (中间体化合物 70b)



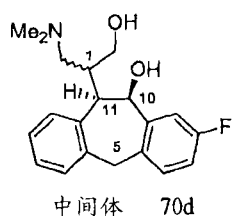
中间体化合物 70b 由中间体化合物 70a (449 mg, 1.485 mmol) 按照如中间体化合物 44 所述的相同方法获得。快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc-庚烷, 10/90 ~ 33/67) 分离得到为固体的中间体化合物 70c (357 mg, 1.32 mmol, 89%)。

c) (3aR,12bR)-3-[(二甲基氨基)甲基]-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并-[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]呋喃-2-醇 (中间体化合物 70c)



使中间体化合物 70c (335 mg, 1.24 mmol) 按照如中间体化合物 45 所述的相同方法进行反应。由此形成配合的、未分离的产品混合物，其不需要纯化即可用于下一步骤。

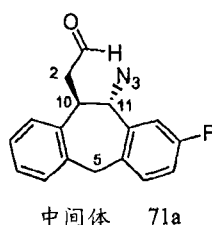
d) (10R,11R) -11-[2-(二甲基氨基)-1-(羟基甲基)乙基]-8-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-醇 (中间体化合物 70d)



使含有中间体化合物 70c 的混合物如中间体化合物 46 所述的相同方法进行反应。通过 RP-HPLC (Waters Xterra® C18, 19 × 50 mm, MeOH-水 50/50, 然后纯 MeOH, 4 mL/min) 进行纯化，得到未黄色油的中间体化合物 70d (135 mg, 0.41 mmol, 根据中间体化合物 70b 为 33%)。

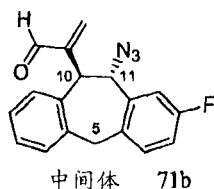
实施例 A57

a) [(10R,11S) -11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-10-基]-乙醛 (中间体化合物 71a)



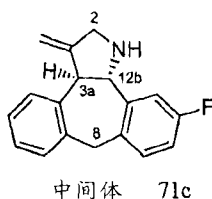
使二醇中间体化合物 5 (0.99 g, 3.02 mmol) 按照如中间体化合物 44 所述的相同方法进行反应。通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, Et₂O-庚烷, 50/50) 纯化得到为无色油的中间体化合物 71a (778 mg, 2.63 mmol, 87%)。

b) 2-[(10*S*,11*S*)-11-叠氮基-2-氟-10,11-二氢-5*H*-二苯并[*a,d*]环庚烯-10-基]丙烯醛 (中间体化合物 71b)



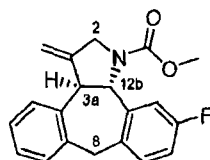
使中间体化合物 71a (618 mg, 2.09 mmol) 按照如中间体化合物 45 所述的相同方法进行反应。由此获得为无色油的粗中间体化合物 71b (605 mg, 1.97 mmol, 94%), 其不需要进一步纯化即可使用。

c) (3*aS*,12*bS*)-11-氟-3-亚甲基-1,2,3,3*a*,8,12*b*-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-*b*]-吡咯 (中间体化合物 71c)



在氩气气氛下, 在室温下将聚合物承载的三苯基膦 (1.40 g, 大约 4.2 mmol PPh₃) 溶胀在无水 THF (30 mL) 中, 然后将中间体化合物 71b (405 mg, 1.32 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液和水 (0.19 g) 加入其中。在氩气下, 在 50°C 下将所得混合物搅拌 1 小时。这段时间之后, 在将树脂滤出, 在真空中将 THF 除去。将所得残余物溶于 MeOH (10 mL) 中, 将 AcOH (1 mL) 和 NaCNBH₄ (200 mg, 3.2 mmol) 加入其中并且在室温下将所得混合物搅拌 2 小时, 然后用浓 HCl (1 mL) 将其猝灭, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) 进行处理并且用 1N NaOH (3 mL) 进行碱化。所得产品用 CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) 提取, 合并的有机物用水 (2 × 30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤、进行干燥 (MgSO₄) 和在真空中进行蒸发, 从而提供为黄色泡沫的吡咯烷中间体化合物 71c (258 mg, 0.97 mmol, 74%), 其不需要进一步纯化即可使用。

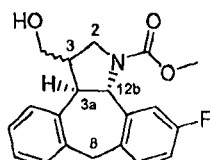
d) (3*aS*,12*bS*)-11-氟-3-亚甲基-3,3*a*,8,12*b*-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-*b*]吡咯-1(2*H*)-甲酸甲酯 (中间体化合物 71d)



中间体 71d

使中间体化合物 71c (258 mg, 0.97 mmol) 按照如中间体化合物 9 所述的相同方法进行反应。快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, 庚烷-EtOAc 50/50 ~ 0/100) 分离得到为黄色油的中间体化合物 71d (282 mg, 0.87 mmol, 90%)。

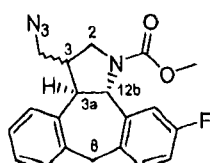
e) (3aR,12bS)-11-氟-3-(羟基甲基)-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯 (中间体化合物 71e)



中间体 71e

使 71d (255 mg, 0.79 mmol) 按照如中间体化合物 49 所述的相同方法进行反应。快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOH-CH₂Cl₂ 1/99 ~ 3/97) 分离得到为无色油的 71e (215 mg, 0.63 mmol, 80%)。

f) (3aR,12bS)-3-(叠氮基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯 (中间体化合物 71f)



中间体 71f

使中间体化合物 71f (215 mg, 0.63 mmol) 按照如中间体化合物 50 所述的相同方法进行反应。快速色谱法 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, EtOAc) 分离提供为无色油的中间体化合物 71f (194 mg, 0.53 mmol, 84%)。

B. 最终化合物的制备。

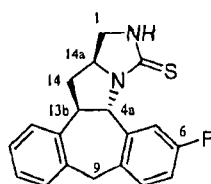
除非另作说明, 以下制备的所有化合物都是异构体形式混合物。

并且在室温下将其搅拌 1 小时。加入 10 mL K_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。使用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (10%) 在硅胶上进行柱纯化分离, 得到为油的最终化合物 2 (0.067 g, 59%)

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 311 (MH^+ , 100%), 291 (MH^+-HF , 25%), 282 (MH^+-CH_2NH), 266 ($MH^+-HN(CH_3)_2$, 13%), 252 (8%); EI: m/z (排布, 相对强度) 310 (M^+ , 26%), 266 ($M^+-(CH_3)_2N$, 76%), 252 ($M^+-(CH_3)_2NCH_2$, 70%), 235 (100%), 209 (61%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{20}H_{23}FN_2$ (M^+): 310.1845, 发现值: 310.1820 (5%) .

实施例 B3

(4aS,13bR,14aS) -6-氟-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并-[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H) -硫酮 (最终化合物 3)



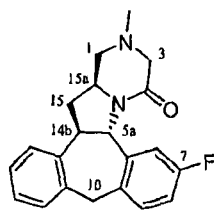
最终化合物 3

向中间体化合物 9 (238.6 mg, 0.85 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 CS_2 (0.076 mL, 1.28 mmol)。在 $60^\circ C$ 下将其搅拌 20 分钟。蒸发溶剂之后, 使用 EtOAc/庚烷 (50/50) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而给出为半固体最终化合物的最终化合物 3 (124.6 mg, 45%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 325 (MH^+ , 100%), 252 (1%), 224 (2%) .

实施例 B4

(5aS,14bR,15aS) -7-氟-2-甲基-1,2,3,5a,10,14b,15,15a-八氢-4H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-酮 (最终化合物 4)



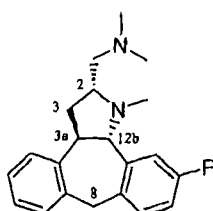
最终化合物 4

在 1 大气压力下，在剧烈搅拌下，在室温中用 10%钯-活性炭对中间体化合物 16 (86.2 mg, 0.19 mmol) 的 MeOH (3 mL) 溶液进行氢化。反应 1 小时之后，将甲醛 (70.7 μ L, 0.94 mmol) 加入其中，并且将所得混合物另外氢化 1 小时。将所得悬浮液滤过硅藻土垫片，所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。蒸发溶剂之后，使用 CHCl_3 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化，从而得到最终化合物 4 (18.6 mg, 29%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 337 (MH^+ , 100%), 317 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 18%), 309 ($\text{MH}^+ - \text{CO}$, 9%), 161 (9%), 133 (75%), 93 (72%)。

实施例 B5

[(2R,3aR,12bS) -11-氟-1-甲基-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 5)



最终化合物 5

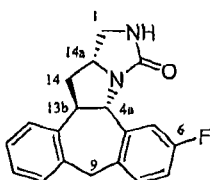
向中间体化合物 13 (28.7 mg, 0.05 mmol) 的 MeOH (2 mL) 溶液中加入 Et_3N (21.4 μ L, 0.15 mmol) 和甲醛 (18.8 μ L, 0.25 mmol)，并且在室温下，在剧烈搅拌下，在 1 大气压力下用氢气和 10%钯活性炭将混合物处理。反应 1 小时之后，将所得悬浮液滤过硅藻土垫片，所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。在蒸发之后，使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (90/10) 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此提供为油的最终化合物 5 (16.7 mg, 98%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 325 (MH^+ , 100%), 323 (25%), 305 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 19%), 280 ($\text{MH}^+ - \text{HN}(\text{CH}_3)_2$, 12%), 266 ($\text{MH}^+ -$

$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 36%) .

实施例 B6

(4aS,13bR,14aR) -6-氟-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-酮(最终化合物 6)



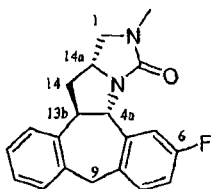
最终化合物 6

向中间体化合物 13 (40.4 mg, 0.14 mmol) 的 CH_3CN (2 mL) 溶液中加入 Et_3N (50 μL , 0.36 mmol), 并且在 70°C 下, 在氮气中对混合物进行加热。1 小时之后, 将碳酸二苯酯 (36.6 mg, 0.17 mmol) 的 CH_3CN 溶液滴加加入其中, 并且在 70°C 下将混合物搅拌 2 天。蒸发之后, 使用 EtOAc /庚烷 (20/80) 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化, 从而得到为油的最终化合物 6 (23 mg, 52%) .

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 309 (MH^+ , 100%), 308 (12%), 289 (MH^+-HF , 20%), 279 (3%), 113 (8%) .

实施例 B7

(4aS,13bR,14aR) -6-氟-2-甲基-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-酮(最终化合物 7)



最终化合物 7

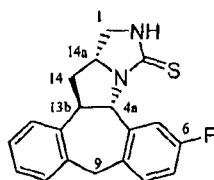
向最终化合物 6 (29 mg, 0.10 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中加入 NaH (15.9 mg, 0.31 mmol), 并且在室温下将所得混合物搅拌 20 分钟。然后将 Me_2SO_4 (25.4 mg, 0.26 mmol) 加入其中, 并且将所得混合物另

外搅拌 30 分钟。加入 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 EtOAc/庚烷 (40/60) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的最终化合物 7 (19 mg, 63%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 323 (MH^+ , 100%), 303 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 26%), 209 (2%), 127 (3%)。

实施例 B8

(4aS,13bR,14aR) -6-氟-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H) -硫酮 (最终化合物 8)



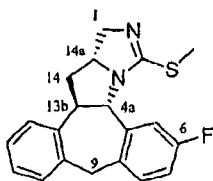
最终化合物 8

向中间体化合物 13 (54 mg, 0.19 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 CS_2 (17.3 μL , 0.29 mmol)。在 60°C 下搅拌 20 分钟之后, 随后蒸发溶剂, 在硅胶上进行柱色谱纯化 (洗脱液: EtOAc/庚烷 (50/50)), 给出晶体最终化合物 8 (27.3 mg, 44%); mp: $150-151^\circ\text{C}$ 。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 325 (MH^+ , 100%), 252 (1%), 224 (2%)。

实施例 B9

(4aS,13bR,14aR) -6-氟-3-(甲硫基)-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑 (最终化合物 9)



最终化合物 9

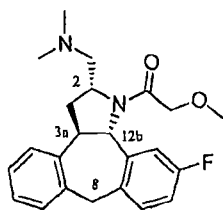
向最终化合物 8 (140.6 mg, 0.43 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液

中加入碘代甲烷 (53.5 μL , 0.86 mmol) 和 Et_3N (129 μL , 0.86 mmol)。在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 天之后, 将溶剂和试剂蒸发。在硅胶上进行柱色谱纯化 (洗脱液: EtOAc /庚烷 (40/60)), 给出为油的最终化合物 9 (72.7 mg, 49%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 339 (MH^+ , 100%), 319 (MH^+-HF , 4%), 268 (8%), 266 (3%)。

实施例 B10

[(2R,3aR,12bS) -11-氟-1-(甲氧基乙酰基)-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 10)



最终化合物 10

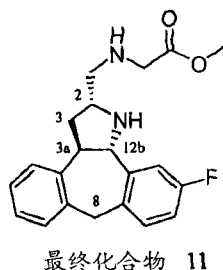
向中间体化合物 19 (265.3 mg, 0.44 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液中加入 MeSO_3H (2 mL), 并且在 60 $^\circ\text{C}$ 下将所得混合物搅拌 30 分钟。蒸发溶剂之后, 将 NaHCO_3 (饱和水溶液) (15 mL) 加入其中, 并且用 CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) 对所得混合物进行提取。合并的有机层用 MgSO_4 进行干燥。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5%) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到氨基化合物 (125 mg, 79%)。然后, 将后者溶于 MeOH (30 mL) 中。随后加入甲醛 (80 μL , 1.06 mmol), 在剧烈搅拌下, 在室温中用 10% 钨-活性炭将混合物氢化 (1 大气压力) 6 小时。然后将所得悬浮液滤过硅藻土垫片, 所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。在蒸发溶剂之后, 使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5) 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此获得为油的最终化合物 10 (90.1 mg, 67%) (构象异构体的混合物)。

质谱: $-\text{APCI}$ m/z (排布, 相对强度) 383 (MH^+ , 100%), 369 (4%), 367 (4%), 363 (MH^+-HF , 5%), 354 (2%), 351 (2%)。

实施例 B11

([(2R,3aR,12bS) -11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并

[1,2-b]吡咯-2-基]甲基}氨基)乙酸甲酯(最终化合物 11)

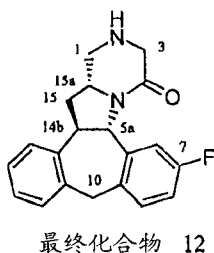


将中间体化合物 21 (53.4 mg, 0.15 mmol) 溶于 HCl 的饱和 MeOH 溶液 (10 mL) 中, 并且在 60°C 下将混合物搅拌过夜。除去溶剂之后, 将 10 mL K_2CO_3 (饱和水溶液) 加入其中, 并且所得混合物用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 进行提取。使用 $CHCl_3$ /甲醇 (97/3) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的最终化合物 11 (20 mg, 37%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 355 (MH^+ , 100%), 335 ($MH^+ - HF$, 14%), 295 ($MH^+ - CH_3OH - CO$, 4%), 252 ($MH^+ - CH_3OH - CH_2CO - NHCH_2$, 8%), 169 (5%), 141 (46%); EI m/z (排布, 相对强度) 354 (M^+ , 3%), 295 ($M^+ - CH_3OCO$, 4%), 252 ($M^+ - CH_3OCOCH_2NHCH_2$, 100%), 235 ($M^+ - CH_3OCOCH_2NHCH_2 - NH_3$, 68%), 223 (8%), 209 (22%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{21}H_{23}N_2O_2F$ (M^+): 354.1744, 发现值: 354.1751 (9%)。

实施例 B12

(5aS,14bR,15aR) -7-氟-1,2,3,5a,10,14b,15,15a-八氢-4H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-酮(最终化合物 12)



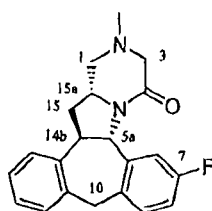
将中间体化合物 21 (250 mg, 0.71 mmol) 溶于 10 mL HCl 的 MeOH 溶液 (饱和溶液) 中, 并且在室温下将混合物搅拌过夜。通过加入 10 mL K_2CO_3 (饱和水溶液) 将反应猝灭。然后, 用 10 mL CH_2Cl_2 将混合物提

取 3 次。用 MgSO_4 对合并的有机层进行干燥并且对其进行蒸发。使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的最终化合物 12 (67.6 mg, 29%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 323 (MH^+ , 100%), 303 (MH^+-HF , 20%), 295 (MH^+-CO , 2%), 252 ($\text{MH}^+-\text{COCH}_2-\text{NHCH}_2$, 1%), 188 (2%), 160 (5%); EI m/z (排布, 相对强度) 322 (M^+ , 100%), 252 ($\text{M}^+-\text{COCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$, 40%), 235 (68%), 223 ($\text{M}^+-\text{COCH}_2\text{N}=\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}$, 44%), 207 (13%), 209 (88%), 209 (22%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OF}$ (M^+): 322.1481, 发现值: 322.1484 (100%)。

实施例 B13

(5aS,14bR,15aR) -7-氟-2-甲基-1,2,3,5a,10,14b,15,15a-八氢-4H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-酮 (最终化合物 13)



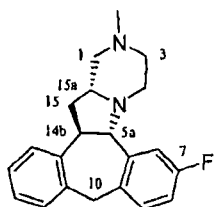
最终化合物 13

向最终化合物 12 (82.3 mg, 0.25 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入甲醛 (96 μL , 1.22 mmol), 并且在强烈搅拌下, 在室温中用 10% 钯-活性炭将混合物氢化 (1 大气压力) 1 小时。然后将上述混合物滤过硅藻土垫片, 并且所得固体用 CH_2Cl_2 洗涤 4 次。在蒸发之后, 使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3%) 作为洗脱液, 在硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此获得为固体的最终化合物 13 (43.4 mg, 50%); mp: 139-141 $^\circ\text{C}$ 。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 337 (MH^+ , 100%), 317 (MH^+-HF , 30%), 279 (1%), 251 (1%), 209 (1%); EI m/z (排布, 相对强度) 336 (M^+ , 74%), 293 (M^+-COCH_3 , 13%), 265 ($\text{M}^+-\text{CO}=\text{CHNHCH}_3$, 9%), 233 (18%), 209 (42%), 196 (26%), 57 (100%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OF}$ (M^+): 336.1638, 发现值: 336.1641 (100%)。

实施例 B14

(5aS,14bR,15aR) -7-氟-2-甲基-1,3,4,5a,10,14b,15,15a-八氢-2H-二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪 (最终化合物 14)



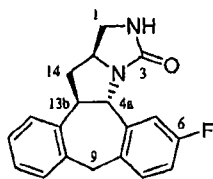
最终化合物 14

向最终化合物 13 (34.3 mg, 0.1 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (100 μL , 0.2 mmol), 并且在 85°C 下将混合物加热过夜。蒸发溶剂之后, 将残余物溶于 10 mL HCl 的 MeOH (饱和溶液) 中并且将所得混合物回流 30 分钟。除去溶剂之后, 将 10 mL K_2CO_3 (饱和水溶液) 加入其中, 所得溶液用 CH_2Cl_2 提取 4 次。然后, 对合并的有机层进行蒸发, 并且使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3%) 作为洗脱液, 硅胶上通过柱色谱对所得粗产品进行纯化。由此得到为油的最终化合物 14 (15.9 mg, 50%)。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 323 (MH^+ , 73%), 303 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 18%), 247 (4%), 219 (3%), 43 (100%); EI m/z (排布, 相对强度) 322 (M^+ , 73%), 278 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$, 44%), 266 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_2)_3$, 85%), 264 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, 94%), 251 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, 100%), 209 (68%), 196 (38%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}$ (M^+): 322.1845, 发现值: 322.1849 (100%)。

实施例 B15

(4aS,13bR,14aS) -6-氟-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-酮 (最终化合物 15)



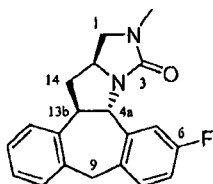
最终化合物 15

向中间体化合物 25 (13.5 mg, 0.04 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1 mL) 混合物中加入 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.3 μL , 0.02 mmol)。在室温下搅拌 1 分钟之后, 通过加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液) 对混合物进行处理。用 CH_2Cl_2 提取 3 次并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/05) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的最终化合物 15 (10.5 mg, 82%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 309 (MH^+ , 100%), 289 (MH^+-HF , 17%), 257 (1%)。

实施例 B16

(4aS,13bR,14aS) -6-氟-2-甲基-1,4a,9,13b,14,14a-六氢二苯并[3',4':6',7']环庚并[1',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-酮(最终化合物 16)



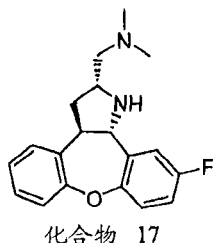
化合物 16

向最终化合物 15 (10 mg, 0.03 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入 NaH (5 mg, 0.1 mmol), 并且在室温下将所得混合物搅拌 20 分钟。然后将 Me_2SO_4 (8 μL , 0.08 mmol) 加入其中, 并且将所得混合物另外搅拌 30 分钟。加入 10 mL NH_4Cl (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 $\text{EtOAc}/\text{庚烷}$ (50/50) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的最终化合物 16 (8.4 mg, 80%)。

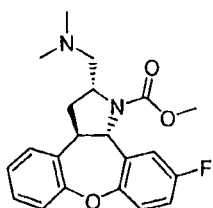
质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 323 (MH^+ , 100%), 303 (MH^+-HF , 6%), 257 (11%), 252 ($\text{MH}^+-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, 9%), 229 (9%)。

实施例 B17

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺(最终化合物 17)



在 0℃下,向中间体化合物 38 (0.17 g, 0.5 mmol)、CH₂O (3 当量) 和 AcOH (3 当量) 的 MeOH (5 mL) 溶液中分多次加入 NaCNBH₃ (4 当量)。将反应混合物升温至室温和将其搅拌 6 小时。将固体 NaHCO₃ (0.5 g) 加入到反应混合物中并且将其搅拌 0.5 小时。为了除去无机配合物,将反应混合物加入到分级过滤柱上并且用 CH₂Cl₂:MeOH (9.5:0.5) 进行稀释。将由此获得的粗中间体化合物

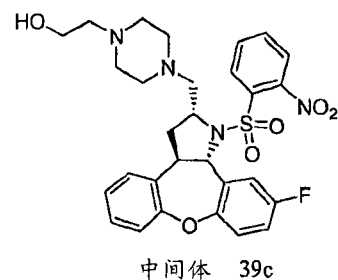
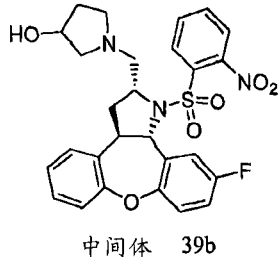
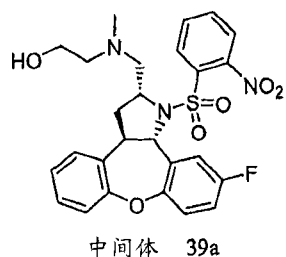


溶于 i-PrOH (4 mL) 中并且将 KOH (56 mg) 的水 (0.5 mL) 溶液加入其中,然后将其回流 3 小时。将硅胶加入到反应混合物中,在减压下将溶剂除去,随后使用 CH₂Cl₂:MeOH (9:1) 作为洗脱液,通过快速柱色谱对化合物进行纯化,从而得到为浓粘性液体的最终化合物 17 (60%, 93 mg)。

HRMS: 计算值 312.1638; 发现值 312.1633.

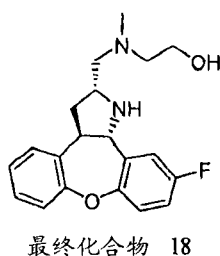
实施例 B18-20

a) 向中间体化合物 39 (0.5 mmol, 0.33 g) 的二氧六环 (5 mL) 溶液中加入相应的氨基醇 (5 当量), 然后将其回流 6 小时。在减压下将溶剂除去, 随后使用 CH₂Cl₂:MeOH (9:1) 作为洗脱液通过柱色谱 (硅胶) 分离, 以 40-50% 的总收率得到为浓粘性液体的中间体化合物 39a、39b 和 39c。



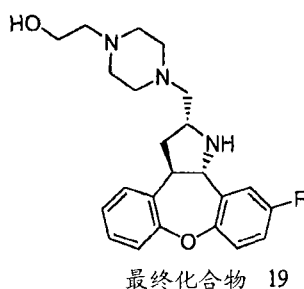
b) 在 80℃ 下将适当的中间体化合物 39a、39b 和 39c (大约 0.4 mmol)、苯硫酚 (110 mg, 1.0 mmol)、无水 K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) 和 DMF (20 mL) 的混合物搅拌 4 小时, 冷却至环境温度, 用水稀释, 所得产品用 EtOAc (3 × 50 mL) 提取, 合并的有机物用水 (4 × 50 mL) 和盐水 35 mL) 洗涤、进行干燥 (K_2CO_3)、蒸发并且在碱性氧化铝 (Brockmann II, 庚烷-乙酸乙酯 50/50, 然后乙酸乙酯-MeOH 100/0 ~ 96/4 ~ 90/10) 通过固相提取进行纯化, 从而获得最终化合物 18、19 和 20。

2-[[[(2R,3aR,12bS)-11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基]甲基}(甲基)氨基]乙醇 (最终化合物 18)



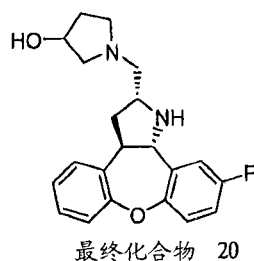
HRMS: 计算值 342.1744; 发现值 342.1750

2-(4-[[[(2R,3aR,12bS)-11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基]甲基]-1-哌嗪基)乙醇 (最终化合物 19)



HRMS: 计算值 397.2166; 发现值 397.2158

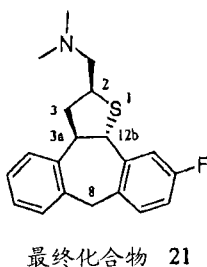
1-{[(2R,3aR,12bS)-11-氟-2,3,3a,12b-四氢-1H-二苯并[2,3:6,7]氧杂萘并[4,5-b]吡咯-2-基]甲基}-3-吡咯烷醇 (最终化合物 20)



HRMS: 计算值 354.1744; 发现值 354.1755

实施例 B21

[(2S,3aR,12bS)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 21)



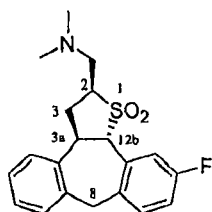
向中间体化合物 43 (81 mg, 0.25 mmol) 的 THF 和水 (3 mL/1 mL) 溶液中加入 PPh_3 (0.13 g, 0.50 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 MeOH (5 mL)、HCHO (37 wt% 水溶液, 0.20 mL, 2.5 mmol)、AcOH (1 mL) 和 NaCNBH_3 (75 mg, 1.20 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 EtOAc 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为油状产品的最终化合物 21 (70 mg, 86%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 328 (MH^+ , 100%), 308 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 20%), 283 ($\text{MH}^+ - \text{Me}_2\text{NH}$, 40%), 249 ($\text{MH}^+ - \text{Me}_2\text{NH} - \text{H}_2\text{S}$, 12%)。

实施例 B22

[(2S,3aR,12bS)-11-氟-1,1-二氧化-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并

[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 22)



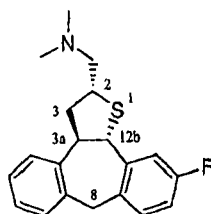
最终化合物 22

向中间体化合物 44 (133.5 mg, 0.37 mmol) 的 THF (8 mL) 溶液中加入水 (67.0 μ L, 3.74 mmol) 和 PPh_3 (0.13 g, 0.50 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37 wt% 水溶液, 0.24 mL, 2.98 mmol)、AcOH (0.5 mL) 和 NaCNBH_3 (94 mg, 1.49 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的最终化合物 22 (60.7 mg, 45%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 360 (MH^+ , 100%), 358 (6%), 340 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 12%), 303 (8%), 294 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{SO}_2$, 4%), 250 (1%)。

实施例 B23

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 23)



最终化合物 23

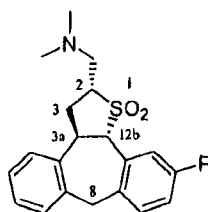
向中间体化合物 47 (0.15 g, 0.46 mmol) 的 THF 和水 (5 mL/1 mL) 溶液中加入 PPh_3 (0.13 g, 0.50 mmol)。在室温下搅拌一夜和蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37 wt% 水溶液, 0.20 mL, 2.5 mmol)、AcOH (1 mL) 和 NaCNBH_3 (75 mg, 1.20 mmol) 加入其中。在室温下

继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 EtOAc 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为油状产品的最终化合物 23 (70 mg, 86%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 328 (MH^+ , 100%), 308 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 20%), 283 ($\text{MH}^+ - \text{Me}_2\text{NH}$, 40%), 249 ($\text{MH}^+ - \text{Me}_2\text{NH} - \text{H}_2\text{S}$, 12%)。

实施例 B24

[(2R,3aR,12bS) -11-氟-1,1-二氧化-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 24)



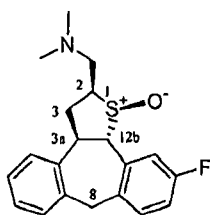
最终化合物 24

向中间体化合物 48 (146.5 mg, 0.41 mmol) 的 THF (8 mL) 溶液中加入水 (74.0 μL , 4.10 mmol) 和 PPh_3 (0.215 mg, 0.82 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37 wt% 水溶液, 0.28 mL, 3.51 mmol)、AcOH (0.5 mL) 和 NaCNBH_3 (110.0 mg, 1.75 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的最终化合物 24 (105.0 mg, 71%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 360 (MH^+ , 100%), 358 (6%), 340 ($\text{MH}^+ - \text{HF}$, 12%), 303 (8%), 294 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{SO}_2$, 4%), 250 (1%)。

实施例 B25

[(2S,3aR,12bS) -11-氟-1-氧代-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 25)



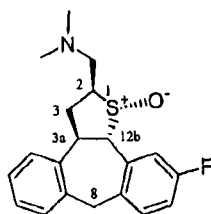
最终化合物 25

向中间体化合物 49 (107.9 mg, 0.32 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入水 (57 μ L, 3.16 mmol) 和 PPh_3 (166.0 mg, 0.63 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37%, 0.26 mL, 3.33 mmol)、AcOH (0.5 mL) 和 NaCNBH_3 (104.7 mg, 1.67 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的最终化合物 25 (80.4 mg, 74%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 344 (MH^+ , 100%), 328 (MH^+-O , 13%), 326 ($\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$, 15%), 324 (MH^+-HF , 15%), 182 (14%), 100 (27%)。

实施例 B26

[(2S,3aR,12bS)-11-氟-1-氧代-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 26)



最终化合物 26

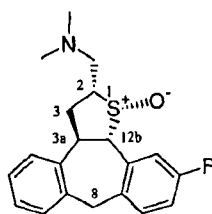
向中间体化合物 50 (133.4 mg, 0.39 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入水 (70 μ L, 3.91 mmol) 和 PPh_3 (205.2 mg, 0.78 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37%, 0.24 mL, 2.99 mmol)、AcOH (0.4 mL) 和 NaCNBH_3 (94.0 mg, 1.50 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水

溶液)，用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油状产品的最终化合物 26 (85.2 mg, 63%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 344 (MH^+ , 100%), 328 (MH^+-O , 10%), 327 (12%), 326 ($\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$, 46%), 324 (MH^+-HF , 22%), 283 (12%)。

实施例 B27

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1-氧代-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 27)



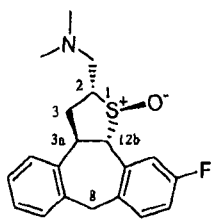
最终化合物 27

向中间体化合物 51 (85 mg, 0.25 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入水 (45 μL , 2.49 mmol) 和 PPh_3 (130.8 mg, 0.50 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后，将 5 mL MeOH、HCHO (37%, 0.08 mL, 1.03 mmol)、AcOH (0.3 mL) 和 NaCNBH_3 (32 mg, 0.52 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液)，用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化，从而得到为油状产品的最终化合物 27 (35 mg, 41%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 344 (MH^+ , 100%), 328 (MH^+-O , 4%), 327 (3%), 326 ($\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$, 10%), 324 (MH^+-HF , 8%), 281 (6%)。

实施例 B28

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1-氧代-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]噻吩-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 28)



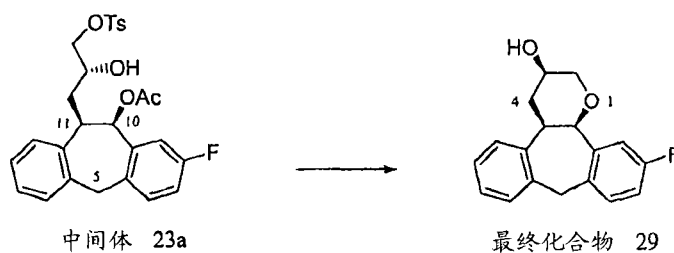
最终化合物 28

向中间体化合物 52 (158.5 mg, 0.46 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中加入水 (84 μ L, 4.65 mmol) 和 PPh_3 (243.8 mg, 0.93 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌一夜。蒸发溶剂之后, 将 5 mL MeOH、HCHO (37%, 0.32 mL, 4.05 mmol)、AcOH (0.5 mL) 和 NaCNBH_3 (130 mg, 2.03 mmol) 加入其中。在室温下继续搅拌 1 天。加入 Na_2CO_3 (饱和水溶液), 用 CH_2Cl_2 提取 3 次。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油状产品的最终化合物 28 (115.7 mg, 72%)。

质谱: $-\text{Cl}$ m/z (排布, 相对强度) 344 (MH^+ , 100%), 328 (MH^+-O , 3%), 327 (3%), 326 ($\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$, 13%), 324 (MH^+-HF , 14%), 281 (6%)。

实施例 B29

(3R,4aR,13bR) -12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3-醇 (最终化合物 29)



中间体 23a

最终化合物 29

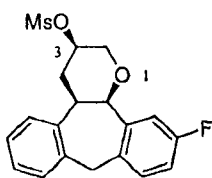
将中间体化合物 23a (1.31 g, 2.63 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中。加入 DHP (1.20 mL, 13.2 mmol) 和 CSA (6 mg, 0.026 mmol)。在室温下搅拌 5 小时。蒸发溶剂并且将所得残余物溶解在 50 mL MeOH 中。加入 K_2CO_3 (0.73 g, 5.26 mmol) 并且在室温下搅拌一夜。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30 ml) 进行后处理, 用 CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL) 提

取并且用 MgSO_4 进行干燥。蒸发溶剂并且将所得残余物溶解在无水 THF (50 mL) 中。加入 NaH (0.24 g, 7.78 mmol) 并且在室温下搅拌 1 天。加入 30 mL 饱和 NH_4Cl 水溶液, 用 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) 提取并且用 MgSO_4 干燥有机相。使用 Et_2O /己烷 (35/65) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 给出油 (0.86 g, 2 步产率 90%)。将该油 (0.86 g, 2.34 mmol) 溶解在 20 mL $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1) 中并且加入 Dowex 50WX8-100 (1.00 g)。在 50°C 下将混合物加热一夜。滤过 P3 过滤器, 用 CH_2Cl_2 (5 × 15 mL) 洗涤固体并且蒸发溶剂。使用醚/己烷 (70:30) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到为油的最终化合物 29 (0.61 g, 93%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 285 (MH^+ , 25%), 267 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100%), 249 ($\text{MH}^+ - 2 \text{H}_2\text{O}$, 36%); EI : m/z (排布, 相对强度) 284 (M^+ , 1%), 209 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, 100%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_2$ (M^+): 284.1213, 发现值: 284.1204 (2%)。

实施例 B30

a) (3R,4aR,13bR) -12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3-基甲磺酸酯 (中间体化合物 53)



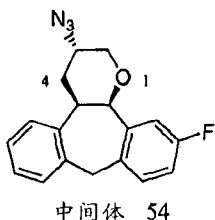
中间体 53

将最终化合物 29 (0.61 g, 2.16 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中。加入 Et_3N (0.60 mL, 4.32 mmol)、 DMAP (0.13 g, 1.08 mmol) 和 MsCl (0.25 mL, 3.24 mmol)。在室温下搅拌 4 小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) 进行后处理, 用 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) 提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 CH_2Cl_2 作为洗脱液在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为油的中间体化合物 53 (0.76 g, 97%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 363 (MH^+ , 1%), 267 ($\text{MH}^+ - \text{MsOH}$, 100%), 249 ($\text{MH}^+ - \text{MsOH} - \text{H}_2\text{O}$, 33%); EI : m/z (排布, 相对强度) 362 (M^+ , 5%), 266 ($\text{M}^+ - \text{MsOH}$, 3%), 248 ($\text{M}^+ - \text{MsOH} - \text{H}_2\text{O}$,

4%)，209 ($M^+ \cdot \text{CH}_2\text{CHOMsCH}_2\text{OH}$, 100%)；高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FO}_4\text{S}$ (M^+): 362.0988, 发现值: 362.0984 (12%)。

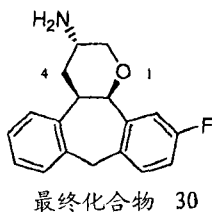
b) (3*S*,4*aR*,13*bR*) -3-叠氮基-12-氟-2,3,4,4*a*,9,13*b*-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-*b*]吡喃 (中间体化合物 54)



将中间体化合物 53 (0.29 g, 0.79 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中, 加入 NaN_3 (0.10 g, 1.58 mmol) 并且在 90°C 下加热混合物 2 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL), 用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取并且用 MgSO_4 进行干燥。使用 CH_2Cl_2 /庚烷 (40:60) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为晶体产品的中间体化合物 54 (0.22 g, 88%); mp: $91\text{-}93^\circ\text{C}$ 。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 310 (MH^+ , 13%), 282 ($\text{MH}^+ - \text{N}_2$, 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 281 ($M^+ - \text{N}_2$, 28%), 208 (100%); 高分辨率 EI 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}$ ($M^+ - \text{N}_2$): 309.1216, 发现值: 309.1223 (40%)。

c) (3*S*,4*aR*,13*bR*) -12-氟-2,3,4,4*a*,9,13*b*-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-*b*]吡喃-3-胺 (最终化合物 30)



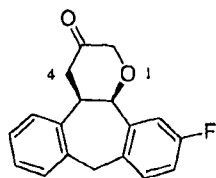
将中间体化合物 54 (0.16 g, 0.52 mmol) 溶解在 *i*-PrOH/THF (2:1, 15 mL) 中。加入 10% Pd-C (大约 100 mg) 并且使其氢化 (1 大气压力) 一夜。滤过硅藻土垫片, 用 CH_2Cl_2 (5×10 mL) 洗涤固体并且蒸发滤液。使用 CHCl_3 /MeOH (75:25) 作为洗脱液, 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为晶体产品的最终化合物 30 (0.14 g, 94%);

mp: 74-76°C。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 284 (MH^+ , 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 283 (M^+ , 5%), 209 ($M^+ - CH_2CHNH_2CH_2OH$, 100%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{18}H_{18}FNO$ (M^+): 283.1372, 发现值: 283.1370 (43%)。

实施例 B31

(4aR,13bR)-12-氟-4,4a,9,13b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3(2H)-酮 (最终化合物 31)



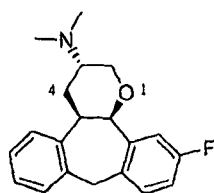
最终化合物 31

将最终化合物 29 (77 mg, 0.27 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中, 并且加入 PCC (131 mg, 0.54 mmol)。在室温下搅拌 20 小时。滤过硅藻土垫片, 用 CH_2Cl_2 (5×20 mL) 洗涤固体并且蒸发滤液。使用 Et_2O /己烷 (50:50) 作为洗脱液, 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为白色晶体产品的最终化合物 31 (61 mg, 80%); mp: 146-148°C。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 283 (MH^+ , 11%), 265 ($MH^+ - H_2O$, 100%), 237 ($MH^+ - H_2O - CO$, 22%); EI: m/z (排布, 相对强度) 282 (M^+ , 26%), 209 ($M^+ - CH_2COCH_2OH$, 100%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{18}H_{15}FO_2$ (M^+): 282.1056, 发现值: 282.1057 (40%)。

实施例 B32

(3S,4aR,13bR)-12-氟-N,N-二甲基-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3-胺 (最终化合物 32)



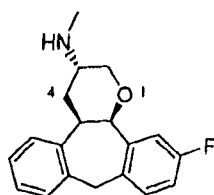
最终化合物 32

将中间体化合物 54 (0.24 g, 0.76 mmol) 溶于 *i*-PrOH/THF (2:1, 15 mL) 中。加入 10% Pd-C (大约 150 mg) 并且使所得混合物氢化 (1 大气压力) 一夜。加入 35% CH₂O 水溶液 (0.60 mL, 7.6 mmol) 并且继续氢化 2 天。滤过硅藻土并且用 CH₂Cl₂ (5 × 15 mL) 洗涤。合并有机相并且用 MgSO₄ 干燥。对所得溶液进行过滤和蒸发, 并且使用 CHCl₃/MeOH (90:10) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到为油的最终化合物 32 (0.22 g, 93%)。

质谱: -CI *m/z* (排布, 相对强度) 312 (MH⁺, 100%); EI: *m/z* (排布, 相对强度) 311 (M⁺, 7%)。

实施例 B33

(3R,4aR,13bR) -12-氟-N-甲基-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-*b*]吡喃-3-胺 (最终化合物 33)。



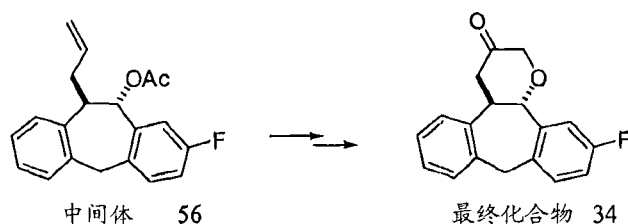
最终化合物 33

将最终化合物 31 (0.18 g, 0.63 mmol) 溶解在 *i*-PrOH/THF (2:1, 10 mL) 中。加入 10% Pd-C (大约 100 mg)、Et₃N (0.87 mL, 6.3 mmol) 和 MeNH₂·HCl (0.42 g, 6.3 mmol)。使所得混合物氢化 (1 大气压力) 一夜。滤过硅藻土垫片, 并且用 CH₂Cl₂ (5 × 15 mL) 洗涤固体。对所得溶液进行过滤和蒸发, 并且使用 CHCl₃/MeOH (90:10) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到比例为 5:1 的两种非对映异构体 (0.18 g, 95%), 其中主要 (3R) -异构体 (最终化合物 33) 可以部分从中得到分离。

质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 298 (MH^+ , 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 297 (M^+ , 5%), 266 ($M^+ - CH_3NH_2$, 19%); 高分辨率 EI 计算值 $C_{19}H_{20}FNO$ (M^+): 297.1529, 发现值: 297.1528(3.5%).

实施例 B34

(4aR*,13bS*) -12-氟-4,4a,9,13b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3(2H)-酮 (最终化合物 34)



a) 将烯烃转化为非对映异构的二醇。将中间体化合物 56 (1.40 g, 4.52 mmol) 溶解在丙酮 (30 mL) 中。加入 OsO_4 小晶体 (催化量) 和 N-甲基吗啉 N-氧化物 (0.63 g, 5.42 mmol)。在室温下搅拌 1 天。在减压下将溶剂除去, 并且使用 EtOAc/己烷 (80:20) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到两种非对映异构的二醇混合物 (油, 1.45 g, 93%)。

b) 选择性单甲苯磺酰化伯醇基团。将上述二醇 (1.45 g, 4.22 mmol) 溶解在甲苯 (50 mL) 中。加入 Et_3N (1.76 mL, 12.6 mmol)、TsCl (1.05 g, 5.48 mmol) 和 Bu_2SnO (0.10 g, 0.42 mmol)。在室温下搅拌 1 天。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL), 用 CH_2Cl_2 (3×20 mL) 提取并且用 $MgSO_4$ 进行干燥。对所得溶液进行过滤和蒸发, 并且使用 EtOAc/己烷 (40:60), 通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而得到相当于磺酰化伯 OH 基团的非对映异构的单甲苯磺酸酯衍生物 (油, 1.74 g, 83%)。

c) 保护仲醇基团。将单甲苯磺酸酯 (1.74 g, 3.49 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (60 mL) 中, 并且加入 DHP (1.59 mL, 17.5 mmol)、CSA (10 mg, 0.035 mmol)。在室温下搅拌 1 小时并且在减压下除去溶剂。

d) 苄基醇的脱保护和环化作用。将残余物溶于 MeOH (50 mL) 中。加入 K_2CO_3 (0.79 g, 6.99 mmol) 并且在室温下搅拌一夜。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) 进行后处理, 用 CH_2Cl_2 (3×20 mL) 提取 3

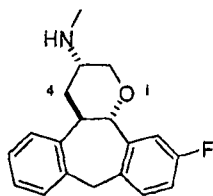
次并且用 MgSO_4 进行干燥。将溶剂蒸发并且将含有苺基醇的残余物溶于无水 THF (50 mL) 中。加入 NaH (0.21 g, 6.99 mmol) 并且在室温下搅拌 3 天, 从而实现环化作用。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) 进行后处理并且用 CH_2Cl_2 进行提取 (3×20 mL)。用 MgSO_4 干燥并且蒸发溶剂。

e) 仲醇基团的脱保护和氧化作用。将残余物 (1.70 g) 溶解在 20 mL $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1) 中并且加入 Dowex 50WX8-100 (1.00 g)。在 50°C 下将混合物加热 2 小时。滤过 P3 过滤器, 用 CH_2Cl_2 (5×15 mL) 洗涤固体并且蒸发。使用 $\text{Et}_2\text{O}/$ 己烷 (70:30) 在硅胶上进行柱色谱纯化, 从而得到油 (两种非对映异构的醇) (0.87 g, 88%)。将上述油 (0.87 g, 3.06 mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (40 mL) 中。加入 PCC (1.32 g, 6.13 mmol) 并且在室温下搅拌一夜。滤过硅藻土垫片, 用 CH_2Cl_2 (5×20 mL) 洗涤固体并且进行蒸发。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ 己烷 (80:20), 在硅胶上进行柱色谱纯化, 得到为油的最终化合物 34 (0.66 g, 76%)。

质谱: $-\text{CI}$ m/z (排布, 相对强度) 283 (MH^+ , 25%), 265 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 282 (M^+ , 39%), 209 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_2\text{OH}$, 100%)。

实施例 B35

(3S*,4aR*,13bS*)-12-氟-N-甲基-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡喃-3-胺 (最终化合物 35)



最终化合物 35

将最终化合物 34 (0.23 g, 0.83 mmol) 溶解在 *i*-PrOH (15 mL) 中。加入 Et_3N (1.15 mL, 8.25 mmol)、 $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.56 g, 8.25 mmol) 和 10% Pd/C (大约 150 mg)。使其氢化 (1 大气压力) 一夜。滤过硅藻土垫片, 并且用 CH_2Cl_2 (5×10 mL) 洗涤固体。对所得溶液进行过滤和蒸发, 并且使用 $\text{CHCl}_3/$ MeOH (90:10) 在硅胶上通过柱色谱对所得残余

物进行纯化，从而得到为几乎唯一的非对映异构体的最终化合物 35 (0.23 g, 95%)。

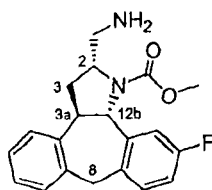
质谱: -CI m/z (排布, 相对强度) 298 (MH^+ , 100%); EI: m/z (排布, 相对强度) 209 ($M^+ - CH_2CH(NHMe)CH_2OH$, 100%)。

实施例 B36

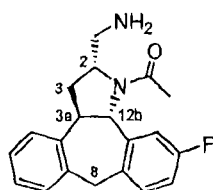
a1) (2R,3aR,12bS) -2-(氨基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]-环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯(中间体化合物 62b),

b1) [(2R,3aR,12bS) -1-乙酰基-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲胺(中间体化合物 62c), 和

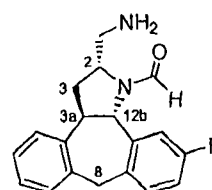
c1) (2R,3aR,12bS) -2-(氨基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲醛(中间体化合物 62d)



中间体 62b



中间体 62c



中间体 62d

代表性方法-合成(2R,3aR,12bS) -2-(氨基甲基)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯(中间体化合物 62b):

将 PPh_3 (996 mg, 3.8 mmol) 的无水 THF (20 mL) 溶液置于装配有隔片、氩气入口管和磁力搅拌器的两颈 100 mL 烧瓶中; 冷却至 $-15^\circ C$ 。在强烈搅拌的同时, 通过隔片将纯 DIAD (768 mg, 3.8 mmol) 加入其中。在上述温度下将所得黄色悬浮液搅拌 30 分钟, 然后将氨基甲酸酯中间体化合物 62 (650 mg, 1.9 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液一次加入其中。搅拌 5 分钟之后, 将在 THF (3 mL) 中的 DPPA (606 mg, 2.2 mmol) 滴加 3 分钟, 使所得浑浊的混合物升温至室温, 并且然后将其搅拌 12 小时。这段时间之后, 将水 (0.2 mL) 和 PPh_3 (996 mg, 3.8 mmol) 加入其中, 并且在 $45^\circ C$ 下将溶液搅拌 2 小时。冷却至室温之后, 将硅胶 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, 4 g) 加入其中, 在真空中除去 THF, 并且对二氧化硅粉末进行快速柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目,

CH₂Cl₂-MeOH, 100/0 逐渐至 85/15) 分离, 从而给出为无色油的期望中间体化合物 62b (401 mg, 1.18 mmol, 62%), 静置时变黑。

中间体化合物 62b

HRMS 计算值 C₂₀H₂₁FN₂O₂: 340.1587; 发现值: 340.1588.

中间体化合物 62c: 存在两种旋转异构体 (大约 2:1 比例)

CI-MS (CH₄) 325 (MH⁺, 100%); 305 (MH⁺-HF, 10%) .HRMS 计算值 C₂₀H₂₁FN₂O: 324.1638; 发现值: 324.1644.

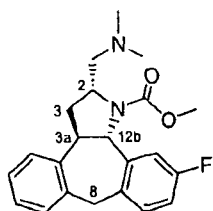
中间体化合物 62d: 存在两种旋转异构体 (大约 5:2 比例)

HRMS 计算值 C₁₉H₁₉FN₂O: 310.1481; 发现值: 310.1480.

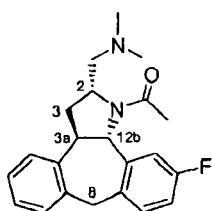
a2) (2R,3aR,12bS) -2-[(二甲基氨基)甲基]-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯 (最终化合物 36a),

b2) [(2R,3aR,12bS) -1-乙酰基-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 36b) 和

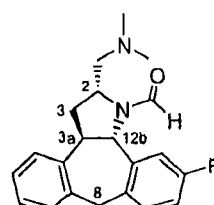
c2) (2R,3aR,12bS) -2-[(二甲基氨基)甲基]-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲醛 (最终化合物 36c)



最终化合物 36a



最终化合物 36b



最终化合物 36c

代表性方法-合成 (2R,3aR,12bS) -2-[(二甲基氨基)甲基]-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲酸甲酯 (最终化合物 36a) :

将中间体化合物 62b (401 mg, 1.18 mmol) 溶于 MeOH (30 mL) 中, 将 AcOH (1 mL) 和 35% 含水甲醛 (1 g, 11.7 mmol) 加入其中, 随后将 NaCNBH₄ (628 mg, 10 mmol) 加入其中。在室温下将所得混合物搅拌 4 小时, 用浓 HCl (5 mL) 猝灭, 用固体 NaHCO₃ (8.4 g, 100 mmol) 和 1N NaOH (15 mL) 进行处理。将沉淀的产品滤出, 用水 (5 × 25 mL) 洗涤, 将其溶于 EtOAc 中, 用盐水 (30 mL) 洗涤, 进行干燥 (K₂CO₃), 在真空中进行蒸发并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目,

CH₂Cl₂-MeOH 95/5 ~ 90/10 ~ 85/15) 进行纯化, 从而给出为浅黄色油的最终化合物 36a (313 mg, 0.85 mmol, 72%)。

最终化合物 36a:

HRMS 计算值 C₂₂H₂₅FN₂O₂: 368.1900; 发现值: 368.1895.

最终化合物 36b: 两种旋转异构体, 大约 3:2 比例。

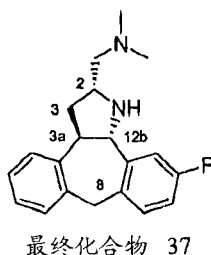
HRMS 计算值 C₂₂H₂₅FN₂O: 352.1951; 发现值: 352.1955.

最终化合物 36c: 两种旋转异构体, 大约 5:3 比例。

HRMS 计算值 C₂₁H₂₃FN₂O 338.1794; 发现值: 338.1790.

实施例 37

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 37)

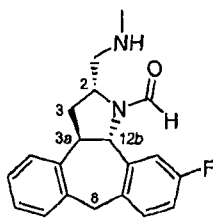


在 N₂ 气氛下, 将最终化合物 36a (100 mg, 0.27 mmol)、i-PrOH (10 mL)、KOH (560 mg, 10 mmol) 和水 (0.1 mL) 的混合物回流 12 小时 (油浴温度 135℃), 然后将其冷却至室温。用水 (50 mL) 稀释之后, 用 EtOAc (3 × 40 mL) 提取, 合并的有机物用水 (3 × 40 mL) 和盐水 (40 mL) 洗涤、用 K₂CO₃ 干燥并且进行蒸发, 从而得到为浅黄色半固体的纯最终化合物 37 (84 mg, 100%), 其可以转化为盐酸盐 (最终化合物 37a)。

HRMS 计算值 C₂₀H₂₃FN₂: 310.1845; 发现值: 310.1851.

实施例 B38

(2R,3aR,12bS)-11-氟-2-[(甲基氨基)甲基]-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-甲醛 (最终化合物 38)



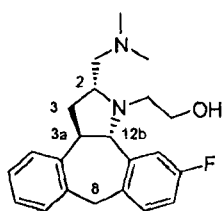
最终化合物 38

在大气压力下，将中间体化合物 63 (50 mg, 0.162 mmol)、盐酸甲胺 (218 mg, 3.24 mmol)、Et₃N (405 mg, 4.0 mmol)、10% Pd-C (30 mg) 和 MeOH (12 mL) 的混合物氢化 2 小时。将反应混合物滤过硅藻土，随后用 EtOAc (2 × 10 mL) 进行洗涤。在真空中对合并的溶液进行蒸发，并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ~ 85/15) 对所得残余物进行纯化，从而得到为褐色油的最终化合物 38 (21 mg, 0.065 mmol, 40%)，存在四种旋转异构体 (10:6:4:1 比例)。

CI-MS (CH₄) : 325 (100%, M⁺H⁺) , 305 (12%, -HF) . HRMS 计算值 C₂₀H₂₁FN₂O: 324.1638; 发现值: 324.1650.

实施例 B39

2-((2R,3aR,12bS)-2-[(二甲基氨基)甲基]-11-氟-3,3a,8,12b-四氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-1(2H)-基)乙醇(最终化合物 39)



最终化合物 39

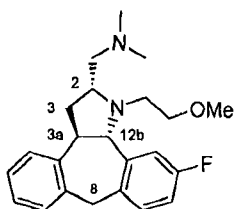
将乙醇醛二聚体 (2,5-二羟基-1,4-二氧六环) (240 mg, 2.0 mmol) 溶于 MeOH (25 mL) 中并且在 40 °C 下将其搅拌 30 分钟，然后将最终化合物 37 (124 mg, 0.40 mmol) 加入其中，并且在 40 °C 下继续另外搅拌 30 分钟。冷却至室温之后，将 AcOH (120 mg, 2.0 mmol) 加入其中，随后将氰基硼氢钠 (188 mg, 3.0 mmol) 加入其中，并且将所得混合物搅拌 2 小时。这段时间之后，用浓 HCl (2 mL) 将其猝灭，用固体 NaHCO₃ (2.94 g, 35 mmol)、1N NaOH (3 mL) 进行处理。在真空中除去约 20

mL MeOH, 所得残余物用水 (30 mL) 稀释, 并且用 EtOAc (3 × 30 mL) 提取。合并的有机物用水 (5 × 25 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 进行干燥 (K_2CO_3), 在真空中进行蒸发并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, CH_2Cl_2 -MeOH 95/5 ~ 90/10 ~ 85/15) 进行纯化, 从而给出为无色油的最终化合物 39 (80 mg, 0.244 mmol, 61%)。

HRMS 计算值 $C_{22}H_{27}FN_2O$: 354.2107; 发现值: 354.2107.

实施例 B40

[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]-环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 40)



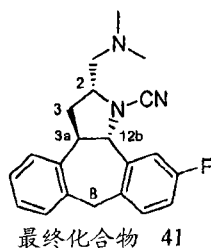
最终化合物 40

将最终化合物 39 (50 mg, 0.153 mmol) 溶于无水 THF (10 mL) 中, 然后将 60% NaH 分散体 (8 mg, 0.2 mmol) 加入其中, 随后将硫酸二甲酯 (25 mg, 0.2 mmol) 加入其中。在氩气气氛下, 在 60°C 下将所得混合物搅拌 5 小时, 然后冷却, 用浓 NH_4OH (2 mL) 猝灭并且用水 (40 mL) 稀释。用 EtOAc (3 × 25 mL) 提取产品之后, 合并的有机物用水 (3 × 25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤、用 K_2CO_3 干燥、在真空中蒸发并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, CH_2Cl_2 -MeOH 95/5 ~ 90/10 ~ 85/15) 对所得残余物进行纯化, 从而给出为浅黄色油状的最终化合物 40 (39 mg, 0.107 mmol, 70%)。

HRMS 计算值 $C_{23}H_{29}FN_2O$: 368.2264; 发现值: 368.2270.

实施例 B41

[(2R,3aR,12bS)-1-氰基-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 41)

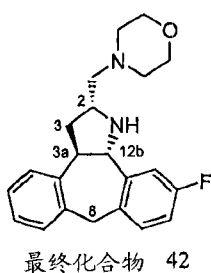


用 2%二乙烯基苯交联的聚(4-乙烯吡啶)(0.5 g)用 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶胀 1 小时, 然后将最终化合物 37 (57 mg, 0.184 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液一次加入其中, 随后将溴化氰 (39 mg, 0.367 mmol) 加入其中, 然后在室温下将悬浮液搅拌 30 分钟。将树脂滤出, 滤液用饱和 K_2CO_3 水溶液 (10 mL) 处理, 将有机相分离, 在真空中蒸发, 并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, CH_2Cl_2 -MeOH 95/5 ~ 90/10 (87/13)) 对所得残余物进行纯化, 从而得到为褐色油的最终化合物 41 (24 mg, 0.077 mmol, 42%)。

CI-MS (CH_4): 308 (100%, M^+H^+), 288 (8%, -HF). HRMS 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3$: 307.1485; 发现值: 307.1499.

实施例 B42

(2R,3aR,12bS)-11-氟-2-(4-吗啉基甲基)-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯 (最终化合物 42)



在室温下, 向中间体化合物 64 (63 mg, 0.237 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液中加入 NaI (107 mg, 0.711 mmol) 和三甲基甲硅烷基氯 (90 μL , 0.711 mmol)。将溶液搅拌 2 小时之后, 将在乙腈 (0.5 mL) 中的吗啉 (44 mg, 0.5 mmol) 滴加加入到上述混合物中。将所得溶液加热至溶剂沸点 2 小时。用 1.2N 含水 HCl 溶液将暗褐色反应混合物猝灭, 然后用饱和 NaHCO_3 进行处理。将有机层分离, 所得水层用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 提取。合并的有机提取物用 20 mL 盐水洗涤、用无水 MgSO_4 干燥、过

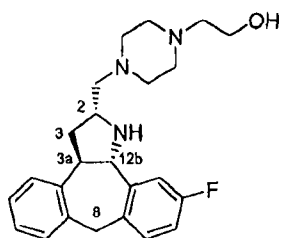
滤并且在真空下进行浓缩。在碱性氧化铝 (Brockmann III, EtOAc-MeOH, 100/0 ~ 98/2 ~ 95/5) 通过柱色谱对所得残余物进行纯化, 从而给出为褐色油的最终化合物 42 (38 mg, 0.11 mmol, 45%)。

CI-MS (CH_4): 353 (100%, M^+H^+); 333 (-HF, 7%)。HRMS 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$: 352.1951; 发现值: 352.1966。

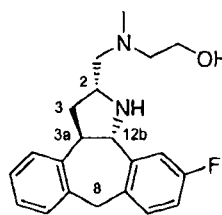
实施例 B43

2-(4-[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基)-1-哌嗪基)乙醇(最终化合物 43a)和

2-[(2R,3aR,12bS)-11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-2-基]甲基(甲基)氨基)-乙醇(最终化合物 43b)



最终化合物 43a



最终化合物 43b

在 80°C 下, 将适当的中间体化合物 66a 或者 66b (大约 0.4 mmol)、苯硫酚 (110 mg, 1.0 mmol)、无水 K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) 和 DMF (20 mL) 的混合物搅拌 4 小时, 冷却至环境温度, 用水稀释, 产品用 EtOAc (3 × 50 mL) 提取, 合并的有机物用水 (4 × 50 mL) 和盐水 (35 mL) 洗涤、干燥 (K_2CO_3)、蒸发和在碱性氧化铝 (Brockmann II, 庚烷-乙酸乙酯 50/50, 然后 EtOAc-MeOH 100/0 ~ 96/4 ~ 90/10) 通过固相提取进行纯化, 从而得到均为褐色油的最终化合物 43a (111 mg, 0.28 mmol, 根据中间体化合物 65 为 52%) 或者最终化合物 43b (80 mg, 0.24 mmol, 根据中间体化合物 65 为 44%)。

最终化合物 43a (TK-895):

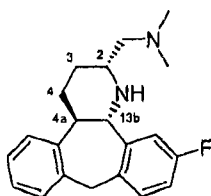
HRMS: 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$: 395.2373; 发现值: 395.2374.

最终化合物 43b (TK-1013):

HRMS 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}$: 340.1951; 340.1943.

实施例 B44

[(2R,4aR,13bS)-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢-1H-二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 44)



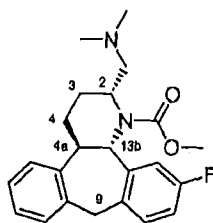
最终化合物 44

在不锈钢反应釜中，将中间体化合物 67k (153 mg, 0.338 mmol)、40%含水甲胺 (15 mL) 和 THF (35 mL) 在 135°C 下加热 15 小时。冷却之后，将反应釜打开，在真空中蒸发 THF 和甲胺，所得残余物用 CH₂Cl₂ (4 × 20 mL) 进行提取。合并的有机物用水 (3 × 20 mL) 洗涤，进行干燥 (K₂CO₃)，进行蒸发并且通过柱色谱 (Kieselgel 60, 230-400 筛目, CH₂Cl₂-MeOH 98/2 ~ 85/15) 进行纯化，从而给出为褐色油的最终化合物 44 (32 mg, 0.098 mmol, 29%)，其可以转化为乙二酸盐 (最终化合物 44a)。

HRMS 计算值 C₂₁H₂₅FN₂: 324.2002; 发现值: 324.1995.

实施例 B45

[(2R,4aR,13bS)-2-[(二甲基氨基)甲基]-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢-1H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡啶-1-甲酸甲酯 (最终化合物 45)



最终化合物 45

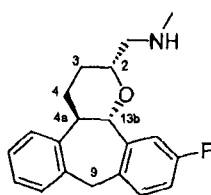
按照制备中间体化合物 62 所述的相同方式，用氯甲酸甲酯对最终化合物 44 (48 mg, 0.15 mmol) 进行转化。柱色谱 (Kieselgel 60, 70-230 筛目, MeOH-CH₂Cl₂ 3/97 ~ 15/85) 分离得到为无色油的最终化合物

45 (45 mg, 0.118 mmol, 79%)。

HRMS 计算值 $C_{23}H_{27}FN_2O_2$: 382.2057; 发现值: 382.2064.

实施例 B46

[(2R,4aR,13bS)-12-氟-2,3,4,4a,9,13b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]吡喃-2-基]-N-甲基甲胺(最终化合物 46)



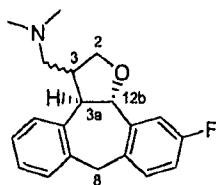
最终化合物 46

在钢制反应釜中,将中间体化合物 68e (282 mg, 0.62 mmol)、40%含水甲胺 (25 mL) 和 THF (35 mL) 在 135°C 下加热 15 小时。冷却之后,将反应釜打开,在真空中对 THF 和甲胺进行蒸发。所得残余物用 CH_2Cl_2 (4 × 30 mL) 进行提取,合并的有机物用水 (3 × 20 mL) 洗涤、进行干燥 (K_2CO_3) 和蒸发。在 CH_2Cl_2 /己烷中进行结晶,给出为米黄色粉末的最终化合物 46 (70 mg, 0.225 mmol, 36%)。

HRMS 计算值 $C_{20}H_{22}FNO$: 311.1685; 发现值: 311.1700.

实施例 B47

[(3aR,12bS)-11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并-[1,2-b]咪喃-3-基]-N,N-二甲基甲胺(最终化合物 47)



最终化合物 47

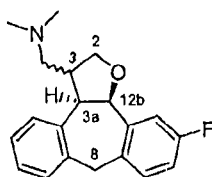
将中间体化合物 69i (122 mg, 0.39 mmol) 溶于 MeOH (10 mL) 中,将 10%钨碳 (40 mg) 加入其中并且在大气压力下使混合物进行氢化 1.5 小时,然后将 35%含水甲醛 (1 g) 和 AcOH (120 mg, 2 mmol)

加入其中，并且继续氢化 2 小时。滤过硅藻土短垫片，和加入 EtOAc (45 mL) 之后，所得反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL)、水 (2×50 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤，用 K_2CO_3 进行干燥并且在真空中进行蒸发。通过柱色谱 (Kieselgel 60, 70-230 筛目，乙酸乙酯-MeOH, 100/0 ~ 95/5 ~ 92/8 ~ 87/13) 对所得残余物进行纯化，从而得到为黄色油的最终化合物 47 (77 mg, 0.248 mmol, 63%)。产品为两种差向异构体 (12.8:1 比例) 的混合物。

CI-MS (CH_4) 312 (MH^+ , 100%) ; 292 (MH^+ -HF, 9%) . HRMS 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}$: 311.1685; 发现值: 311.1680.

实施例 B48

[(3aR,12bR) -11-氟-3,3a,8,12b-四氢-2H-二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]呋喃-3-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 48)



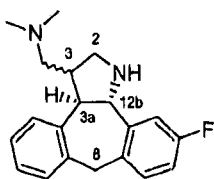
最终化合物 48

使中间体化合物 70d (100 mg, 0.304 mmol) 按照如最终化合物 47 所述的相同方法进行反应。通过固相提取 (Alltech C18 2 g 柱体，水-MeOH, 100/0 ~ 50/50 ~ 0/100) 进行纯化，得到最终化合物 48 (57 mg, 0.18 mmol, 59%)。产品为两种差向异构体 (2:1 比例) 的混合物。

CI-MS (CH_4) 312 (MH^+ , 100%) ; 292 (MH^+ -HF, 12%) . HRMS 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}$: 311.1685; 发现值: 311.1692.

实施例 B49

[(3aR,12bS) -11-氟-1,2,3,3a,8,12b-六氢二苯并[3,4:6,7]环庚并[1,2-b]吡咯-3-基]-N,N-二甲基甲胺 (最终化合物 49)



最终化合物 49

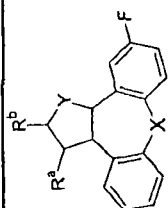
在大气压力下，在 MeOH (35 mL) 中将中间体化合物 71f (194 mg, 0.53 mmol) 和 10% 钨碳 (50 mg) 的混合物氢化 40 分钟，然后将 35% 含水甲醛 (1 mL) 加入其中并且继续氢化另外 40 分钟。滤过硅藻土短垫片之后，在真空中对反应混合物进行蒸发。将所得残余物溶于 i-PrOH (20 mL) 中，将 KOH (560 mg, 10 mmol) 和水 (0.1 mL) 加入其中，并且在氮气气氛下将所得溶液回流 12 小时 (油浴温度 135 °C)，然后将其冷却至室温。用水 (50 mL) 稀释之后，用 EtOAc (3 × 40 mL) 提取，合并的有机物用水 (3 × 40 mL) 和盐水 (40 mL) 洗涤，用 K₂CO₃ 干燥并且在真空中进行蒸发。通过柱色谱 (碱性氧化铝, Brockmann activity I, EtOAc-MeOH, 100/0 ~ 85/15) 对所得残余物进行纯化，从而得到为褐色油的纯最终化合物 49 (102 mg, 0.33 mmol, 62%)。产品为两种差向异构体 (1:1 比例) 的混合物。

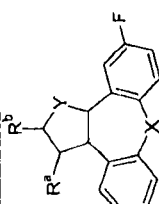

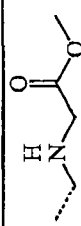

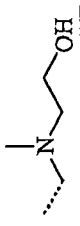

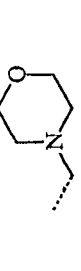



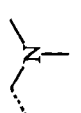
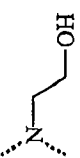
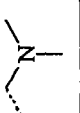
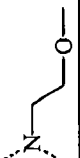
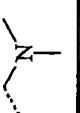
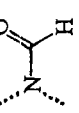
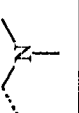
HRMS 计算值 C₂₀H₂₃FN₂: 310.1845; 发现值: 310.1833.

表 1-3 列举了根据一种上述实施例制备的式 (I) 化合物。

表 1

化合物号	实施例号	X	Y	---R ^a	---R ^b	立体化学/盐数据
17	B17	-O-	NH	---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
18	B18	-O-	NH	---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
19	B19	-O-	NH	---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
20	B20	-O-	NH	---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
2	B2	-CH ₂ -	NH	---H		2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
37	B37	-CH ₂ -	NH	---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
37 <i>a</i>	B37	-CH ₂ -	NH	---H		.HCl 2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>



化合物号	实施例号	X	Y	--R ^a	--R ^b	立体化学/盐数据
						
11	B11	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
43b	B43	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
42	B42	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
43a	B43	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
5	B5	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
39	B39	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
40	B40	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
36c	B36c	-CH ₂ -		--H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>

								立体化学/盐数据
化合物号	实施例号	X	Y	--R ^a	--R ^b			
38	B38	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
41	B41	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
36b	B36	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
10	B10	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
36a	B36	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
21	B21	-CH ₂ -		-H		2S,3aR,12bS		
23	B23	-CH ₂ -		-H		2R,3aR,12bS		
25	B25	-CH ₂ -		-H		2S,3aR,12bS		

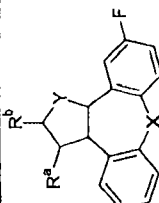

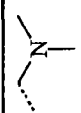

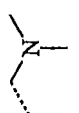



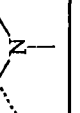

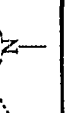

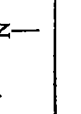
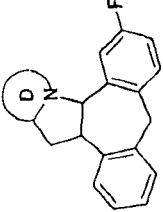

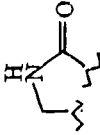
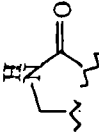
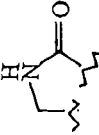
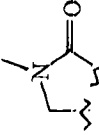
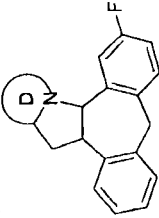
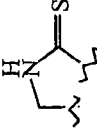
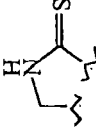
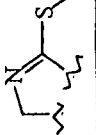
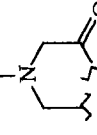
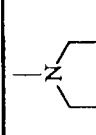
						
化合物号	实施例号	X	Y	---R ^a	---R ^b	立体化学/盐数据
26	B26	-CH ₂ -		---H		2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
27	B27	-CH ₂ -		---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
28	B28	-CH ₂ -		---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
22	B22	-CH ₂ -		---H		2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
24	B24	-CH ₂ -		---H		2 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>
49	B49	-CH ₂ -			---H	3 <i>aR</i> ,12 <i>bS</i>

表 2

					
化合物号	实施例号	D	立体化学 / 盐数据		
1	B1		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14a <i>S</i>		
6	B6		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>R</i>		
15	B15		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14a <i>S</i>		
7	B7		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>R</i>		
16	B16		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>S</i>		

			立体化学/盐数据
化合物号	实施例号	D	
8	B8		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>R</i>
3	B3		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>S</i>
9	B9		4a <i>S</i> ,13b <i>R</i> ,14 <i>R</i>
4	B4		5a <i>S</i> ,14b <i>R</i> ,15a <i>S</i>
13	B13		5a <i>S</i> ,14b <i>R</i> ,15a <i>R</i>

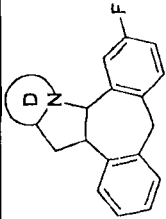
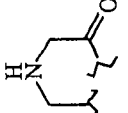
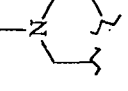
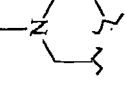
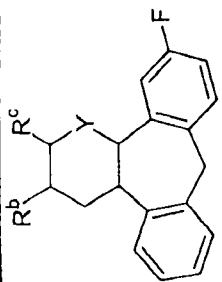
化合物号		实施例号	 D	立体化学/盐数据
12	B12			5a<i>S</i>, 14b<i>R</i>, 15a<i>R</i>
14	B14			5a<i>S</i>, 14b<i>R</i>, 15a<i>R</i>
14a	B14			Oxalate (1:1) 5a<i>S</i>, 14b<i>R</i>, 15a<i>R</i>

表 3

化合物号	实施例号	---Y---	--R ^b	---R ^c	立体化学/盐数据
29	B29		--OH	---H	3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bR</i>
31	B31		=O	---H	4 <i>aR</i> ,13 <i>bR</i>
34	B34		=O	---H	4 <i>aR</i> *,13 <i>bS</i> *
30	B30		---NH ₂	---H	3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bR</i>
33	B33		---NH--CH ₃	---H	3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bR</i>
35	B35		---NH--CH ₃	---H	3 <i>S</i> *,4 <i>aR</i> *,13 <i>bS</i> *
32	B32			---H	3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bR</i>



化合物号	实施例号	---Y---	---R ^b	---R ^c	立体化学/盐数据
46	B46		---H		2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bS</i>
44	B44		---H		2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bS</i>
44a	B44		---H		oxalate (1:2) 2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bS</i>
45	B45		---H		2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,13 <i>bS</i>

C. 药理学实施例

实施例 C.1: 对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的体外结合亲合性

在体外放射性配体结合试验中,对式(I)化合物与 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的相互作用进行评价。通常,将低浓度的对受体具有高结合亲合性的放射性配体与在特定受体方面富集的组织制剂样品(1~5 mg 组织)在缓冲液介质(0.2~5 ml)中一起培养。在培养期间,放射性配体结合受体。当结合达到平衡时,将受体结合放射活性从非结合放射活性中分离出来,并且对受体结合活性进行计算。在竞争结合试验中对测试化合物与受体的相互作用进行评价。将多种浓度的测试化合物加入到含有组织制剂和放射性配体的培养混合物中。放射性配体的结合将相应于其结合亲合性及其浓度受测试化合物的抑制。通过放射性配体结合研究对化合物对 5-HT₂ 受体的亲合性进行测量,所述研究进行如下:(a)人类克隆 5-HT_{2A} 受体,使用 [¹²⁵I]R⁹1150 作为放射性配体表达为 L929 细胞,和 (b)人类克隆 5-HT_{2C} 受体,使用 [³H]mesulergine 作为放射性配体表达为 CHO 细胞。

实施例 C.2: NET 再摄取抑制作用的体外测定

收集大鼠脑的脑皮层,并且在稀释至对于特定和非特定结合最优的适当蛋白质浓度之前,使用 Ultra-Turrax T25 和 Dual 匀浆器在含有 Tris、NaCl 和 KCl (分别为 50 mM, 120 mM 和 5 mM, pH 7.4) 的均质化缓冲液中对其进行均质化。用稀释在含有 Tris、NaCl 和 KCl (分别为 50 mM、300 mM 和 5 mM, pH 7.4) 的冰冷却测定缓冲液中的浓度为 20 nmol/L 的放射性配体 [³H]Nixosetine (NEN, NET-1084, 具体活性 ~ 70 Ci/mmol) 进行结合。然后,用预稀释至适当蛋白质浓度的膜制剂(400 ml)、和用 50 μl 或者 10% DMSO 对照, Mazindol (10⁻⁶ mol/L 最后浓度),或者所关心的化合物对制备的放射性配体(50 μl)进行培养(60 min, 25℃)。通过在 GF/B Unifilterplates 上滤过 Packard Filtermate 采集机,用含有 NaCl 和 KCl 的冰冷却的 Tris-HCl 缓冲液(50 mM、120 mM 和 4 mM; pH 7.4; 6 × 0.5 ml)洗涤,对膜结合活性进行检测。在加入闪烁流体之前,将过滤器干燥 24 小时。在 Topcount 闪烁计数器上计数之前,用闪烁流体饱和过滤器 24 小时。使用 S-Plus 软件 (Insightful) 对特异性结合百分比和竞争结合曲线进行计算。

实施例 C.3: 对人类 D_{2L} 受体的体外结合亲合性

将冷冻的人类多巴胺 D_{2L} 受体转染的 CHO 细胞膜解冻，使用 Ultra-Turrax T25 匀浆器进行短暂均质化，并且在含有 NaCl、CaCl₂、MgCl₂ KCl (分别为 50、120、2、1 和 5 mM, 用 HCl 调节 pH 7.7) 的 Tris-HCl 测定缓冲液中将其稀释至最适于进行特异性和非特异性结合的适当蛋白质浓度。在测定缓冲液中将放射性配体 [³H]螺环哌啶酮 (NEN, 具体活性 ~ 70 Ci/mmol) 稀释至 2 nmol/L 的浓度。然后，用 400 μl 制备的膜溶液对制备的放射性配体 (50 μl) 以及 50 μl 或者 10% DMSO 对照、布他拉莫 (10⁻⁶ mol/l 最后浓度) 或者所关心化合物进行培养 (30 分, 37°C)。将膜结合活性滤过在 GF/B Unifilterplates 上的 Packard Filtermate 采集机，并且用冰冷的 Tris-HCl 缓冲液 (50 mM; pH 7.7; 6 × 0.5 ml) 洗涤。在加入闪烁流体和在 Topcount 闪烁计数器上计数之前，对过滤器进行干燥。使用 S-Plus 软件 (Insightful) 对特异性结合百分比和竞争结合曲线进行计算。

表 4: 药理学数据。n.d.=未测定

化合物号	h-5HT _{2A}	h-5HT _{2C}	h-D _{2L}	NET再摄取抑制作用
17	6.24	6.30	5.63	8.13
37a	7.35	7.30	6.45	8.10
47	5.42	5.80	n.d.	7.96
43b	7.17	7.05	6.36	7.80
32	6.17	6.88	< 6	7.71
23	6.18	6.64	5.30	7.55
1	6.94	6.82	5.65	6.94
39	7.06	7.33	< 6	6.90
28	5.11	5.75	n.d.	6.84
48	5.21	5.52	n.d.	6.65
36c	6.26	7.11	5.31	6.65
5	7.56	8.27	6.88	6.54
30	6.57	6.84	< 6	6.52
46	7.86	8.23	5.20	6.40
20	n.d.	6.96	6.45	6.38
40	6.43	6.58	< 6	6.32

化合物号	h-5HT _{2A}	h-5HT _{2C}	h-D2L	NET再摄取抑制作用
38	6.20	6.73	5.15	6.31
36a	< 6	< 6	< 6	6.16
45	n.d.	5.65	< 5	6.10
7	< 6	< 6	< 6	6.05
8	7.07	6.60	< 5	5.66
15	5.08	5.63	<5	5.62
25	< 5	5.65	n.d.	5.54
14a	8.90	9.05	8.81	5.50
12	n.d.	7.23	6.08	5.46
36b	< 6	< 6	<6	5.41
9	< 6	< 6	<6	5.40
22	5.07	5.87	n.d.	5.32
10	6.16	6.37	< 6	5.32
42	6.20	6.26	n.d.	5.26
3	< 6	6.62	< 6	5.24
13	7.06	6.92	6.37	< 5
35	< 6	5.58	< 6	< 6
43a	6.37	6.39	n.d.	< 5
26	< 5	< 5	< 5	< 5
19	n.d.	5.37	6.95	< 5
16	< 5	< 5	< 5	< 5
4	< 6	< 6	< 6	< 5

D. 组合物实施例

在这些实施例中所使用的“活性成分”(A.I.)涉及式(I)化合物、其药学上可接受的酸加成盐、其立体化学异构形式或者其N-氧化物形式。

实施例 D.1: 口服液剂

将4-羟基苯甲酸甲酯(9 g)和4-羟基苯甲酸丙酯(1 g)溶于煮沸的净化水(4 l)中。在3 l该溶液中首先溶解2,3-二羟基丁二酸(10 g),和此后溶解A.I.(20 g)。将后面溶液与前溶液的剩余部分合并,并且将1,2,3-丙三醇(12 l)和山梨醇70%溶液(3 l)加入其中。将糖精钠(40 g)溶于水(500 ml)中,并且将树莓(2 ml)和醋栗香精(2 ml)加入其中。将后面溶液与前面溶液合并,将水加入至20 l的体积,从而提供每茶匙(5 ml)含有5 mg活性成分的口服液剂。将所得液剂填充在适宜的容器中。

实施例 D.2: 涂膜片剂

片剂核的制备

对 A.I. (100 g)、乳糖 (570 g) 和淀粉 (200 g) 的混合物进行充分混合, 并且在此之后, 用十二烷基硫酸钠 (5 g) 和聚乙烯吡咯烷酮 (10 g) 的水 (200 ml) 溶液将其润湿。对上述湿润粉末混合物进行过筛、干燥和再次过筛。然后向其中加入微晶纤维素 (100 g) 和氢化植物油 (15 g)。对上述全部物质进行充分混合并且将其压缩成片剂, 得到 10,000 片剂, 各自含有 10 mg 活性成分。

包衣

向甲基纤维素 (10 g) 的变性乙醇 (75 ml) 溶液中加入乙基纤维素 (5 g) 的二氯甲烷 (150 ml) 溶液。然后, 向其中加入二氯甲烷 (75 ml) 和 1,2,3-丙三醇 (2.5 ml)。将聚乙二醇 (10 g) 熔化并且将其溶于二氯甲烷 (75 ml) 中。将后述溶液加入到前述溶液中, 然后向其中加入十八烷酸镁 (2.5 g)、聚乙烯吡咯烷酮 (5 g) 和浓着色剂悬浮液 (30 ml), 并且对上述物质进行均浆化。在涂敷装置上, 将由此获得的混合物涂敷在片剂芯上。

实施例 D.3: 可注射的液剂

将 4-羟基苯甲酸甲酯 (1.8 g) 和 4-羟基苯甲酸丙酯 (0.2 g) 溶于用于注射的沸水 (500 ml) 中。冷却至约 50°C 之后, 在搅拌的同时向其中加入乳酸 (4 g)、丙二醇 (0.05 g) 和 A.I. (4 g)。将溶液冷却至室温并且用注射用水将其补充至 1000 ml, 得到包含 4 mg/ml A.I. 的液剂。通过过滤对上述溶液进行灭菌并且将其填充在无菌容器中。