



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I859292 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：109126892

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/573 (2006.01)

C07J7/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/07

中國大陸

201910726659.8

(71)申請人：大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司(中國大陸) SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司(中國大陸) JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：李宗斌 LI, ZONGBIN (CN)；匡遠卓 KUANG, YUANZHUO (CN)；高臨松 GUO, LINSONG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2018013615A1

WO 2019154257A1

期刊 Ehsan Sheikholeslamzadeh, Chau-Chyun Chen, and Sohrab Rohani .
Optimal Solvent Screening for the Crystallization of
Pharmaceutical Compounds from Multisolvent Systems. Industrial &
Engineering Chemistry Research 2012/10/03

審查人員：藍羿軒

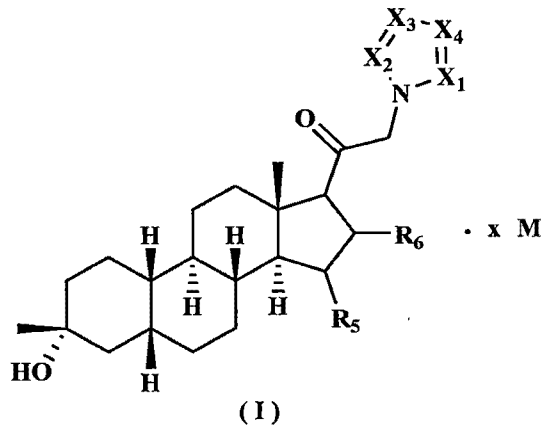
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：11 共 172 頁

(54)名稱

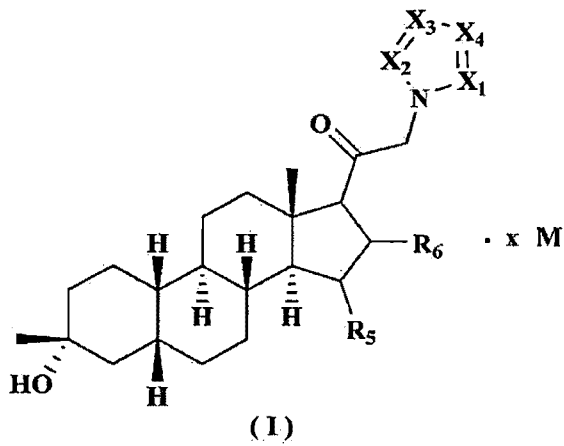
一種甾族類衍生物調節劑的鹽及其晶型

(57)摘要

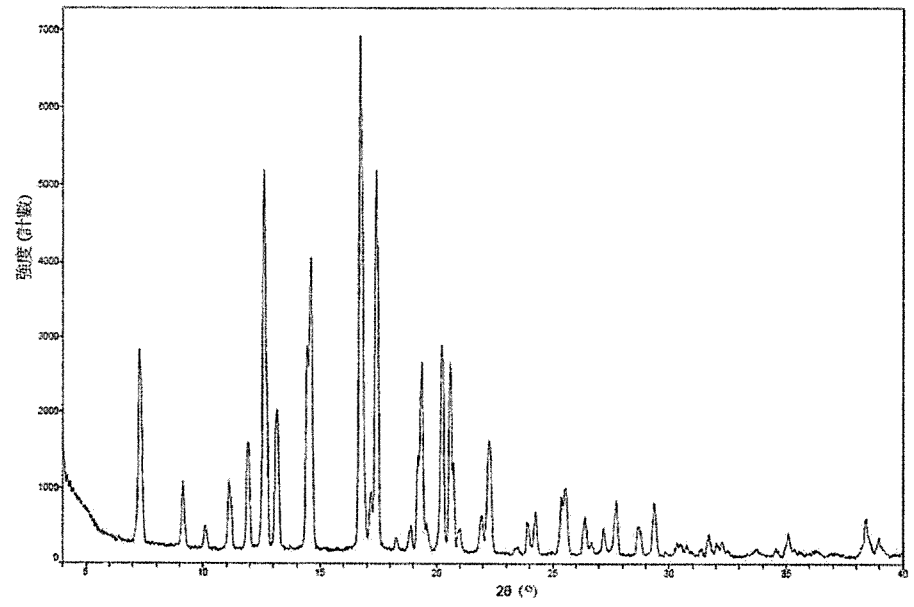
本發明涉及一種甾族類衍生物調節劑。具體涉及一種具有通式(I)的化合物、其鹽和晶型、製備方法和含有治療有效量的該晶型的醫藥組成物以及其作為 GABA_A 受體調節劑在治療抑鬱症、驚厥、帕金森和神經系統疾病的應用。



The present invention relates to steroid derivative regulators. Specifically, the present invention relates to a compound of formula (I), Salts and crystal forms, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound, and uses thereof as a regulator the of GABA_A receptor for treating depression, convulsion, Parkinson's disease, and nervous system diseases.

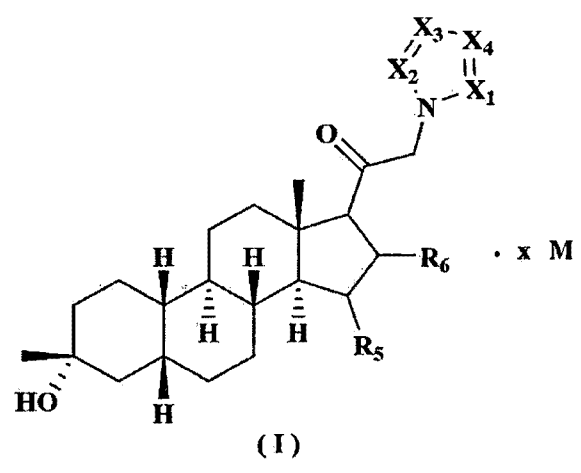


指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



I859292

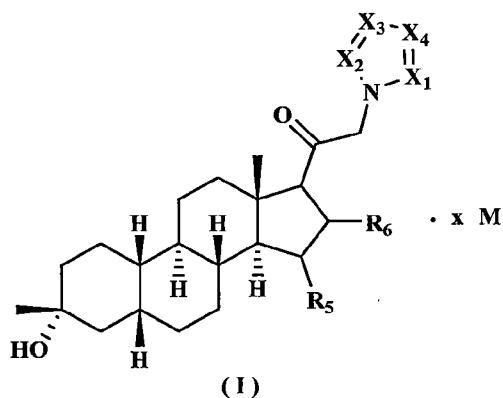
【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種甾族類衍生物調節劑的鹽及其晶型

【英文發明名稱】 SALTS AND CRYSTAL FORMS OF STEROID
DERIVATIVE REGULATORS

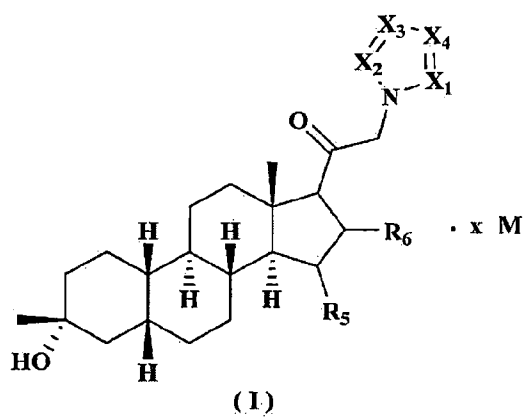
【中文】

本發明涉及一種甾族類衍生物調節劑。具體涉及一種具有通式(I)的化合物、其鹽和晶型、製備方法和含有治療有效量的該晶型的醫藥組成物以及其作為 GABA_A 受體調節劑在治療抑鬱症、驚厥、帕金森和神經系統疾病的應用。



【英文】

The present invention relates to steroid derivative regulators. Specifically, the present invention relates to a compound of formula (I), Salts and crystal forms, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the compound, and uses thereof as a regulator the of GABA_A receptor for treating depression, convulsion, Parkinson's disease, and nervous system diseases.

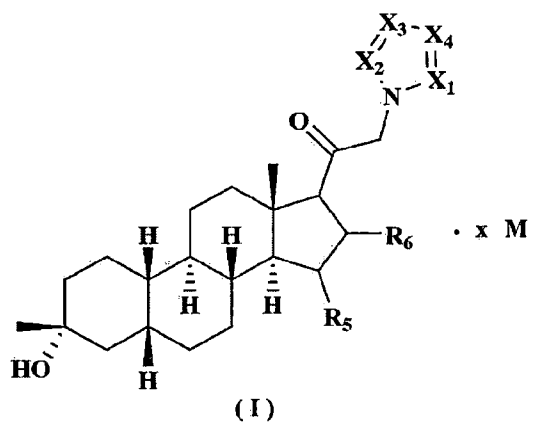


【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種甾族類衍生物調節劑的鹽及其晶型

【英文發明名稱】 SALTS AND CRYSTAL FORMS OF STEROID
DERIVATIVE REGULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明屬藥物合成領域，具體涉及一種甾族類衍生物調節劑的鹽及其晶型的製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 $GABA_A$ 受體是細胞膜上的化學門控通道，屬離子型受體。廣泛分佈於神經系統內，可與抑制性神經遞質 GABA(γ -氨基丁酸)結合，導致氯離子通道開放，引起神經元的抑制。 $GABA_A$ 受體調節劑(四氫孕酮)是 $GABA_A$ 受體的正性調節劑。四氫孕酮與突觸內 $GABA_A$ 受體調節劑結合後能夠增加該受體上的氯離子通道開放頻率，是氯離子內流增加，從而增加 Phasic 電流，產生快速抑制效應，降低神經興奮性，從而產生抗焦慮抗抑鬱作用；四氫孕酮與突觸外 $GABA_A$ 受體結合，產生一種持續性氯離子電流，介導了一種持久的持續性的抑制效應。四氫孕酮還可以增加神經營養因子(BDNF)的含量，促進海馬神經元再生，產生神經保護作用，從而改善焦慮抑鬱症狀，但具體作用機制尚未明確。

【0003】 重度抑鬱症(MDD)是一種常見的，慢性復發性疾病，它所導致的疾病負擔和不良後果越來越嚴重。雖然在過去的 40 年，抗抑鬱藥的研發和臨床應用有了很大發展，但大多數抗抑鬱藥(氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、氟伏沙明、

西酞普蘭等)的起效需 2~4 週，而重度抑鬱症特別是由自殺傾向的抑鬱症病人的臨床處理往往需要及時和迅速，所以急需開發快速起效的抗抑鬱藥物。

【0004】過去二十年來，抑鬱症治療的發現和發展方面幾乎沒有什麼創新，GABA_A 受體調節劑的發展目標是藉由改變 MDD 的治療方案來改變患者的期待。如果研製成功，GABA_A 受體調節劑有可能成為二十多年來第一個為治療抑鬱症提供真正新作用機制的藥物。目前包括 Sage Therapeutics 和 Marinus 等公司在內的國外藥企正在全力進行 GABA_A 受體調節劑的開發。

【0005】現已公開的 GABA_A 受體調節劑專利申請包括：WO2003077919、WO2014169833、WO2016061537、WO2015180679 和 WO2015027227。

【0006】GABA_A 受體調節劑作為藥物在醫藥行業熱門的靶點，目前具有良好的應用前景，

其一：GABA_A 受體調節劑可應用於重度抑鬱症(MDD)，MDD 中國每年的發病率約為 2%，具有巨大的市場潛力。

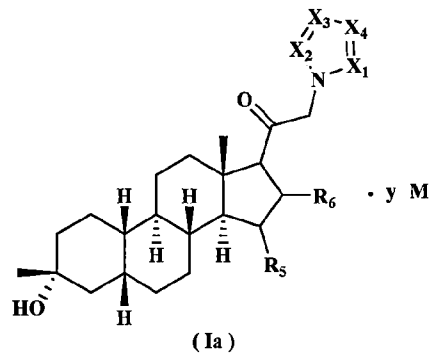
其二：現有的抗抑鬱藥起效慢，常需 3~4 週，且失敗率高，可達 40%，需要長期用藥。GABA_A 受體調節劑可在 24 小時內產生顯著的抗抑鬱作用，用藥效果長達數天至兩週。

其三：GABA_A 受體調節劑可以滿足 MDD 患者每日一次的口服治療需求。

【0007】江蘇豪森藥業集團有限公司的 PCT 專利(申請號：PCT/CN2019/074134 和 PCT/CN2019/074108)中公開了一系列甾族類衍生物調節劑的結構，在後續的研發中，為了產物易於處理、過濾和乾燥，尋求適合的便於儲存、產品長期穩定等特點，本發明對上述物質的鹽進行了全面的研究，致力於得到最適合的鹽和晶型。

【發明內容】

【0008】本發明的目的在於提供一種通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如式(Ia)所示：



其中：

X_1 選自 CR_1 或 N，較佳 N；

X_2 選自 CR_2 或 N；

X_3 選自 CR_3 或 N；

X_4 選自 CR_4 或 N；

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)(=NH)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、

氰基取代的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 環烷基、氰基取代的 C₃₋₈ 環烷基、3-8 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 員雜芳基視需要的進一步可以被取代；

R₅ 和 R₆ 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 羥烷基、氰基取代的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷硫基、C₃₋₈ 環烷基、氰基取代的 C₃₋₈ 環烷基、3-8 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 員雜芳基、-(CH₂)_nR_a、-(CH₂)_nOR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-(CH₂)_nNR_aR_b，該 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 羥烷基、氰基取代的 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 環烷基、氰基取代的 C₃₋₈ 環烷基、3-8 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

或者，R₅、R₆ 與其所連的碳原子形成一個 C₃₋₈ 環烷基或 3-8 員雜環基，該 C₃₋₈ 環烷基和 3-8 員雜環基，視需要的進一步可以被取代；

其中，R₅ 和 R₆ 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、胺基、硝基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 羥烷基、C₁₋₈ 氖代烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₃₋₈ 環烷基、3-8 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 員雜芳基，該 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氖代烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₃₋₈ 環烷基、3-8 員雜環基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 員雜芳基視需要的進一步可以被取代；

M 為無機酸或有機酸，其中該無機酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸或磷酸，該有機酸選自 2,5-二羥基苯甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙醯氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、樟腦磺酸、天門冬胺酸、樟腦酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷胺酸、異抗壞血酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、焦谷胺酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲

醯酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蟻酸、富馬酸、半乳糖酸、龍膽酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、抗壞血酸、天冬胺酸、月桂酸、樟腦酸、馬來酸、丙二酸、D-酒石酸、帕莫酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸和 L-蘋果酸；且

y 選自 0、1、2 或 3；

n 為 0~6 的整數。

【0009】在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其中：

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，較佳氫、氰基、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、5 或 6 員雜芳基、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)(=NH)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $-C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ；

R_5 選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

R_6 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，較佳氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基，該 C_{3-8} 環烷基視需要的進一步可以被取代；

其中， R_5 和 R_6 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、3-6員雜環基或5-10員雜芳基，該 C_{1-6} 烷基、3-6員雜環基和5-10員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

M 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸和對甲基苯磺酸；且

y 選自1或2；

n 為0~3的整數。

【0010】在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其中：

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、氰基、甲基或環丙基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、鹵素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)(=NH)C_{1-3}$ 烷基或 $-C(O)O(CH_2)_nN(CH_3)C_{1-3}$ 烷基，較佳氫、氟、氯、氰基、硝基、三氟甲基、環丙基、氰基取代的環丙基、氰基取代的異丙基、羥基異丙基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)(=NH)CH_3$ 或 $-C(O)O(CH_2)_2NCH_3(CH_3)$ ；

R_5 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6員含氮雜環基、

C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nN(R_a)_2$ ，較佳氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、環丁基、甲基取代的吡啶基、苯基、 $-SCH_3$ 、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-NC(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2C(CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

R_6 選自氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基或三氟甲基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成 C_{3-6} 環烷基，較佳一個環丙基，該環丙基視需要的被氟取代；

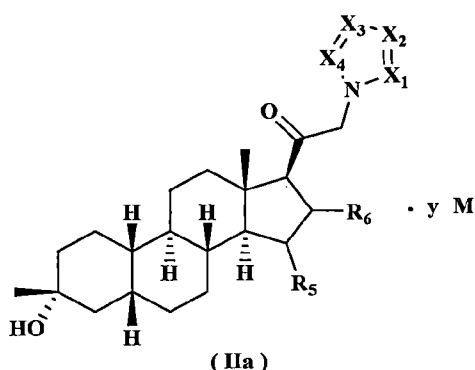
R_a 選自氫、硝基、 C_{1-3} 烷基、氮雜環丁烷或吡咯烷基，該氮雜環丁烷和吡咯烷基視需要的被鹵素取代，較佳被氟取代；

M 選自鹽酸、硫酸、甲磺酸、對甲基苯磺酸、氫溴酸、硝酸或 1,5 萘二磺酸，較佳甲磺酸；

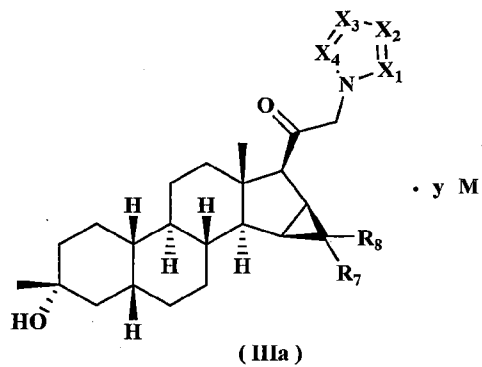
y 為 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

【0011】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如式(IIa)所示：



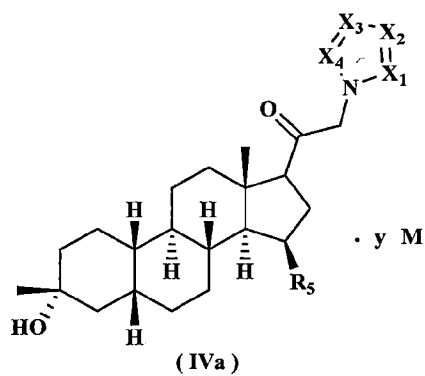
【0012】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如式(IIIa)所示：



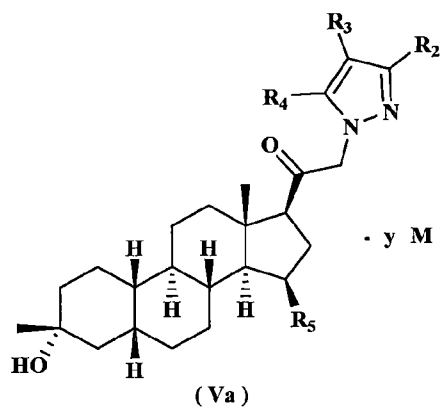
其中：

R_7 和 R_8 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴或甲基；較佳氫和氟。

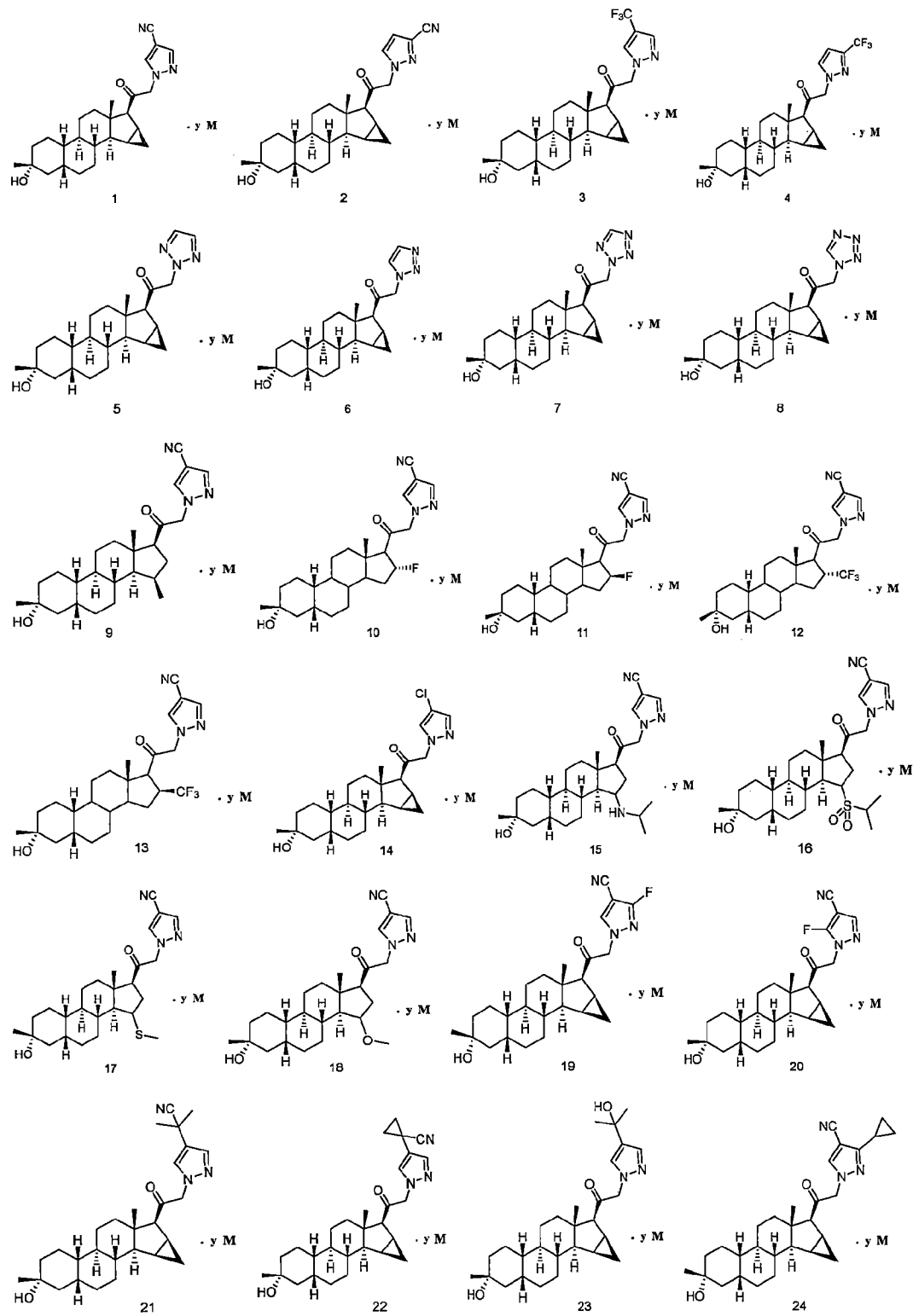
【0013】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如式(IVa)所示：

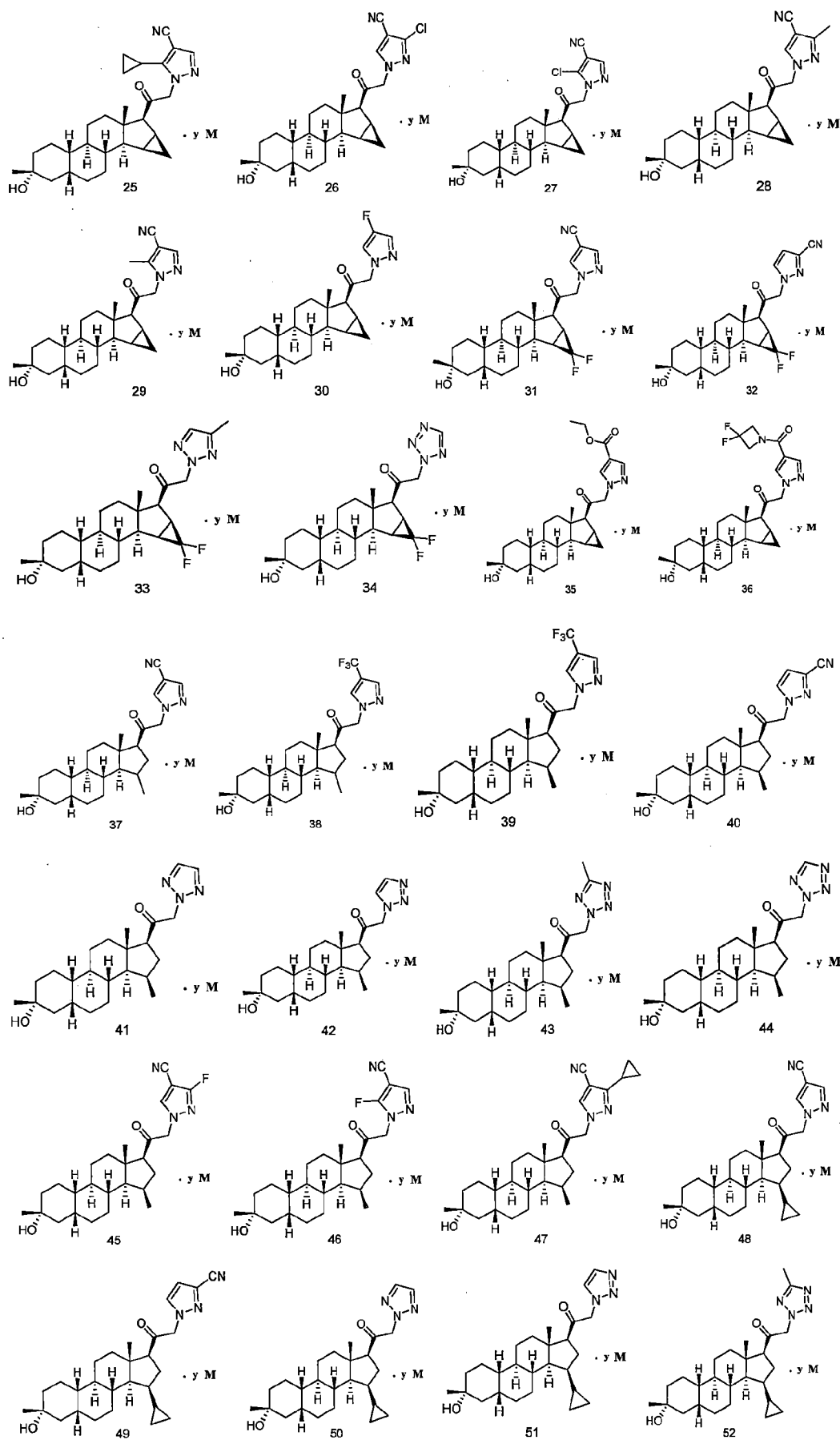


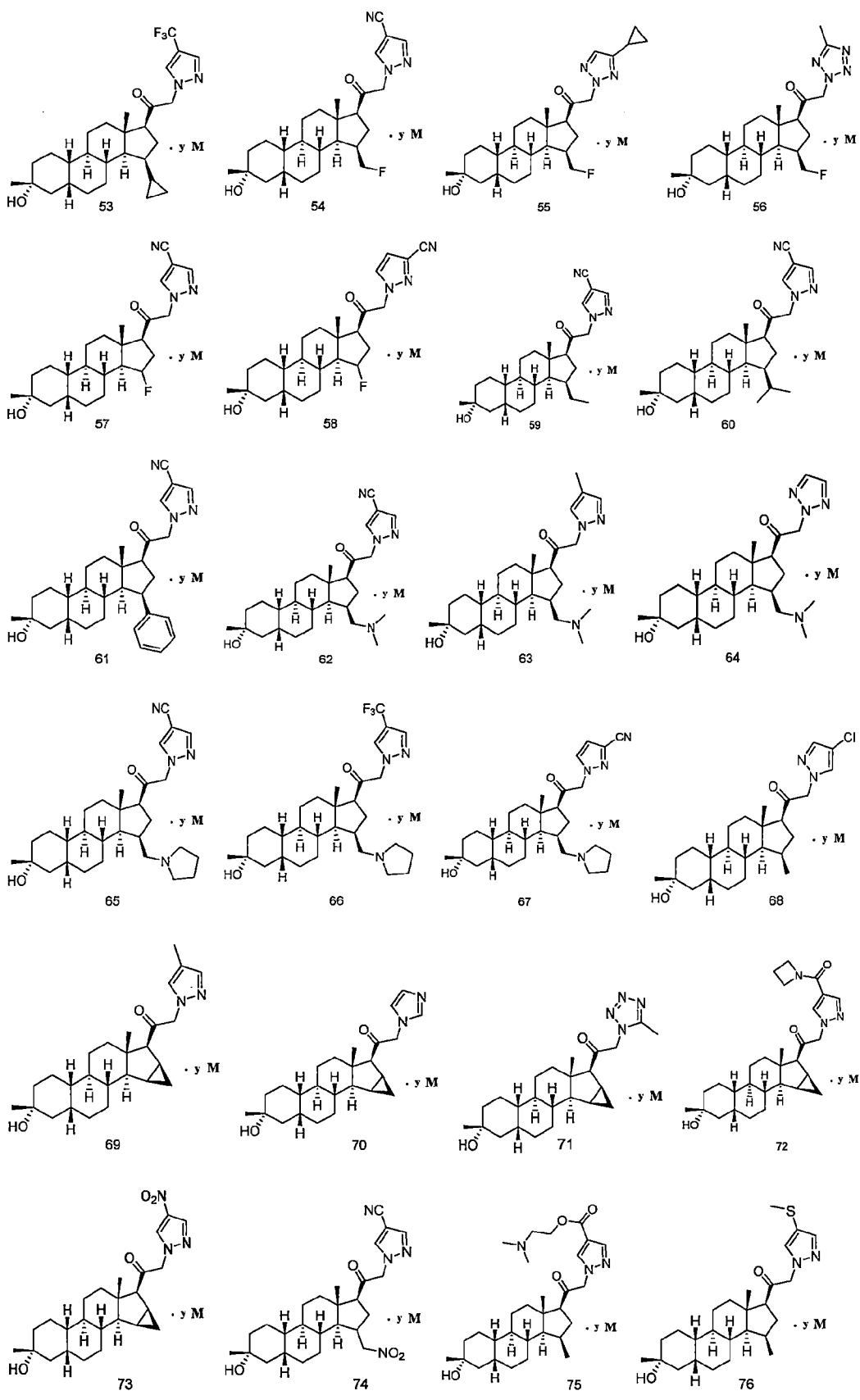
【0014】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如式(Va)所示：

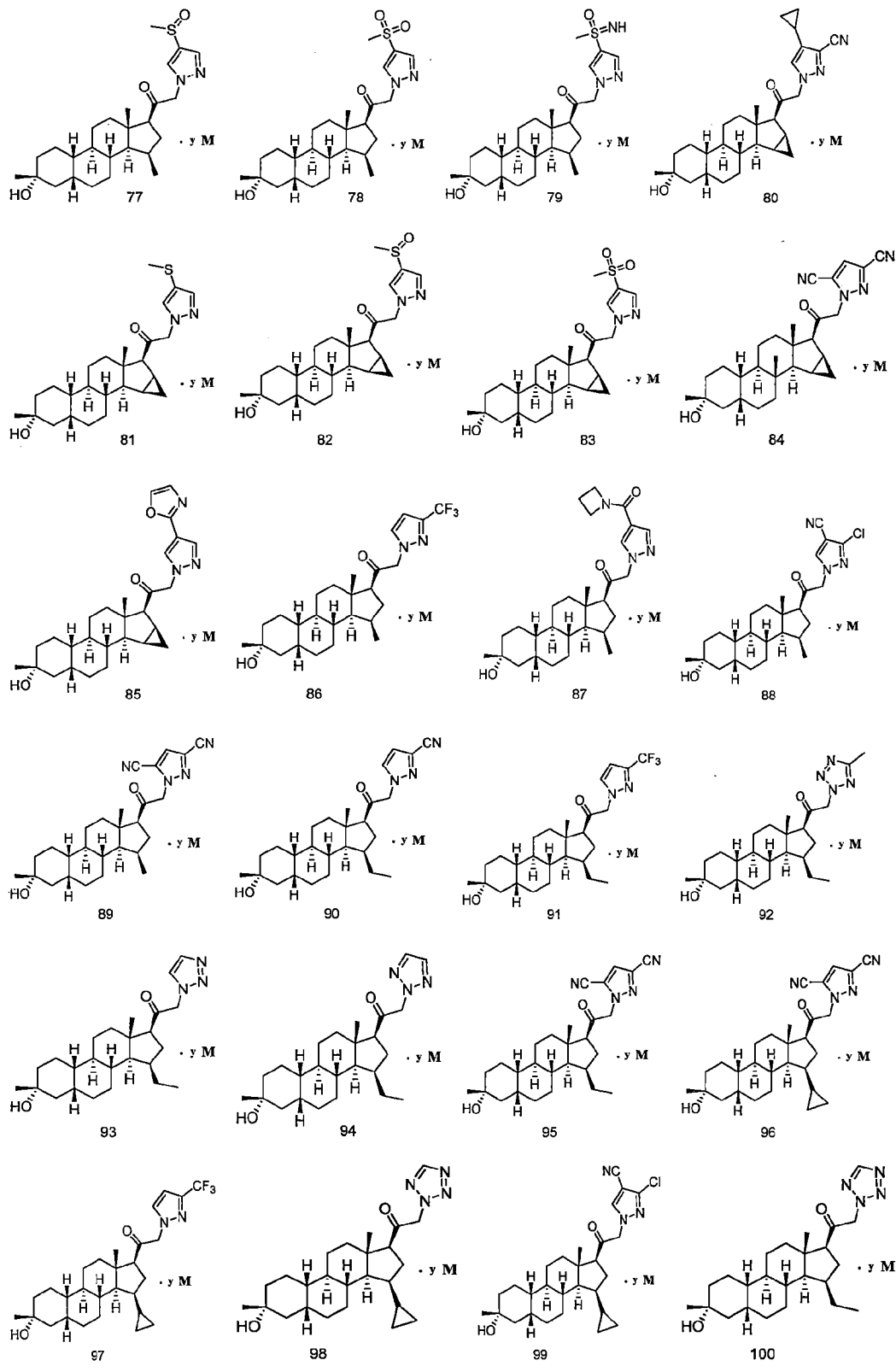


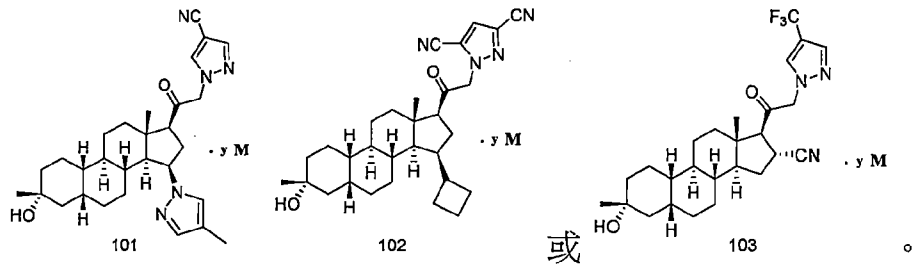
【0015】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其中，化合物結構如下：



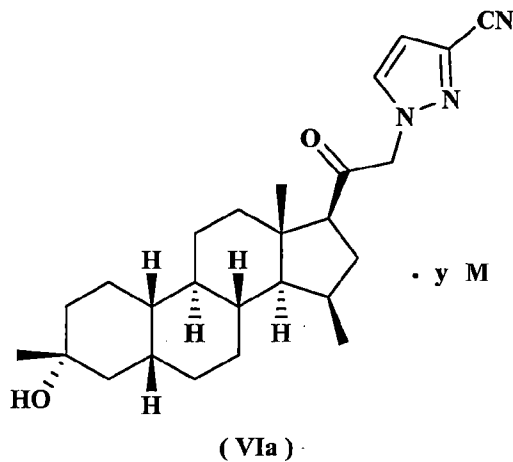








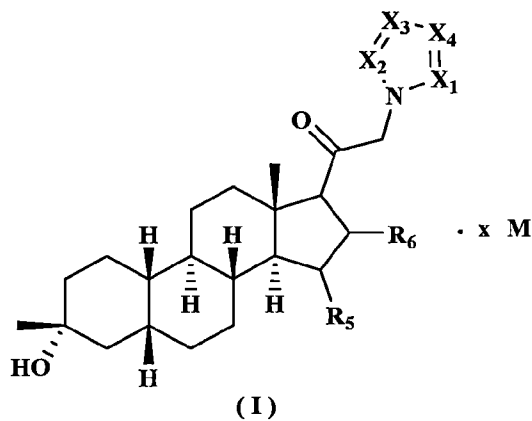
【0016】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的酸加成鹽，其化合物結構如式(VIa)所示：



M 為甲磺酸，y 為 1。

【0017】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(Ia)所示的化合物，其特徵在於，該式(VIa)化合物為無定型。

【0018】 本發明的目的在於提供一種通式(I)所示化合物的晶型，其結構如式(I)所示：



其中：

X_1 選自 CR_1 或 N，較佳 N；

X_2 選自 CR_2 或 N；

X_3 選自 CR_3 或 N；

X_4 選自 CR_4 或 N；

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)(=NH)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基視需要的進一步可以被取代；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷硫基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基或 3-8 員雜環基，該 C_{3-8} 環烷基和 3-8 員雜環基，視需要的進一步可以被取代；

其中， R_5 和 R_6 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、 C_{1-8} 氖代烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基，該 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氖代烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

M 為無機酸或有機酸，其中該無機酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸或磷酸，該有機酸選自 2,5-二羥基苯甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙醯氧肱酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、樟腦磺酸、天門冬胺酸、樟腦酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷胺酸、異抗壞血酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、焦谷胺酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲醯酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蟻酸、富馬酸、半乳糖酸、龍膽酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、抗壞血酸、天冬胺酸、月桂酸、樟腦酸、馬來酸、丙二酸、D-酒石酸、帕莫酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸和 L-蘋果酸；且

x 選自 0、1、2 或 3；

n 為 0~6 的整數。

【0019】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其特徵在於，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，較佳氫、氰基、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、5 或 6 員雜芳基、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)(=NH)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $-C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ；

R_5 選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

R_6 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，較佳氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基，該 C_{3-8} 環烷基視需要的進一步可以被取代；

其中， R_5 和 R_6 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、3-6 員雜環基或 5-10 員雜芳基，該 C_{1-6} 烷基、3-6 員雜環基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

M 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸和對甲基苯磺酸；且

x 選自 1 或 2；

n 為 0~3 的整數。

【0020】在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其特徵在於，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、氰基、甲基或環丙基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、鹵素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)(=NH)C_{1-3}$ 烷基或 $-C(O)O(CH_2)_nN(CH_3)C_{1-3}$ 烷基，較佳氫、氟、氯、氰基、硝基、三氟甲基、環丙基、氰基取代的環丙基、氰基取代的異丙基、羥基異丙基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)(=NH)CH_3$ 或 $-C(O)O(CH_2)_2NCH_3(CH_3)$ ；

R_5 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6 員含氮雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nN(R_a)_2$ ，較佳氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、環丁基、甲基取代的吡唑基、苯基、 $-SCH_3$ 、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-NC(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2C(CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

R_6 選自氫、氟、氰基、甲基、乙基或三氟甲基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-6} 環烷基，較佳環丙基，該環丙基視需要的被鹵素取代，較佳被氟取代；

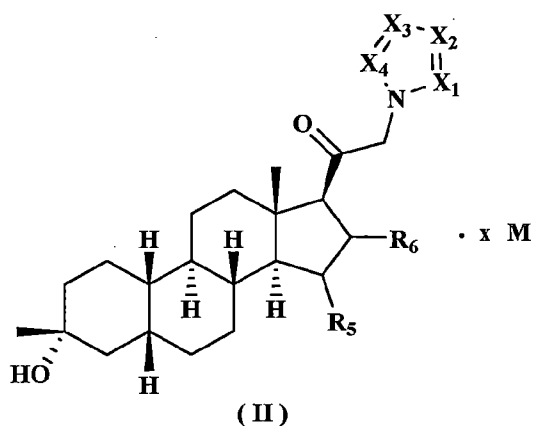
R_a 選自氫、硝基、 C_{1-3} 烷基、氮雜環丁烷或吡咯烷基，該氮雜環丁烷和吡咯烷基視需要的被鹵素取代，較佳被氟取代；

M 選自鹽酸、硫酸、甲磺酸、對甲基苯磺酸、氫溴酸、硝酸或 1,5 萘二磺酸，較佳甲磺酸；

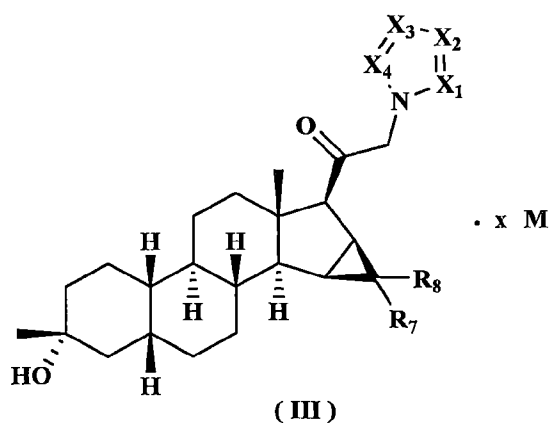
x 為 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

【0021】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其結構如通式(II)所示：



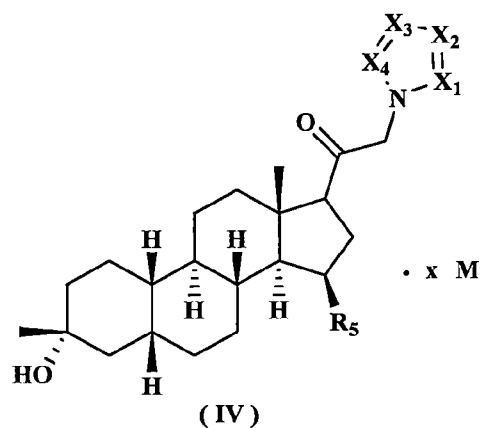
【0022】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其結構如通式(III)所示：



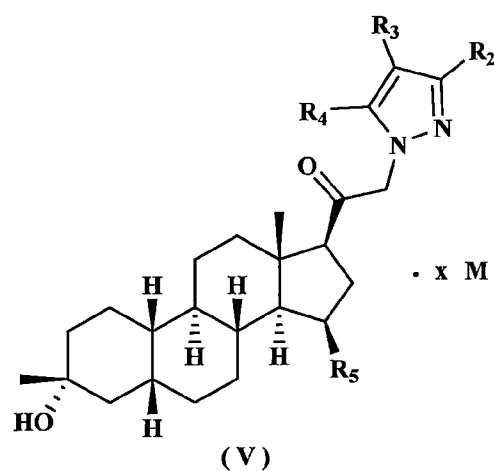
其中：

R_7 和 R_8 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴或甲基；較佳氫和氟。

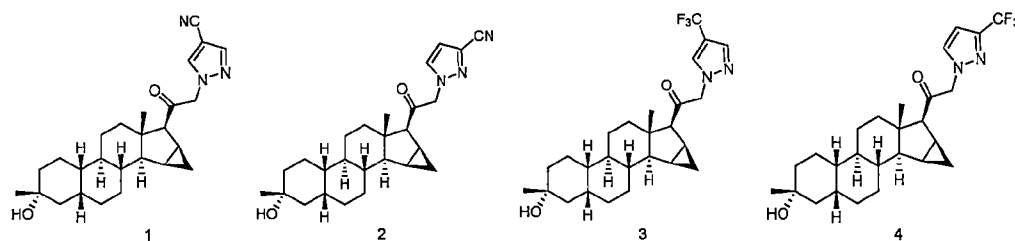
【0023】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其結構如通式(IV)所示：

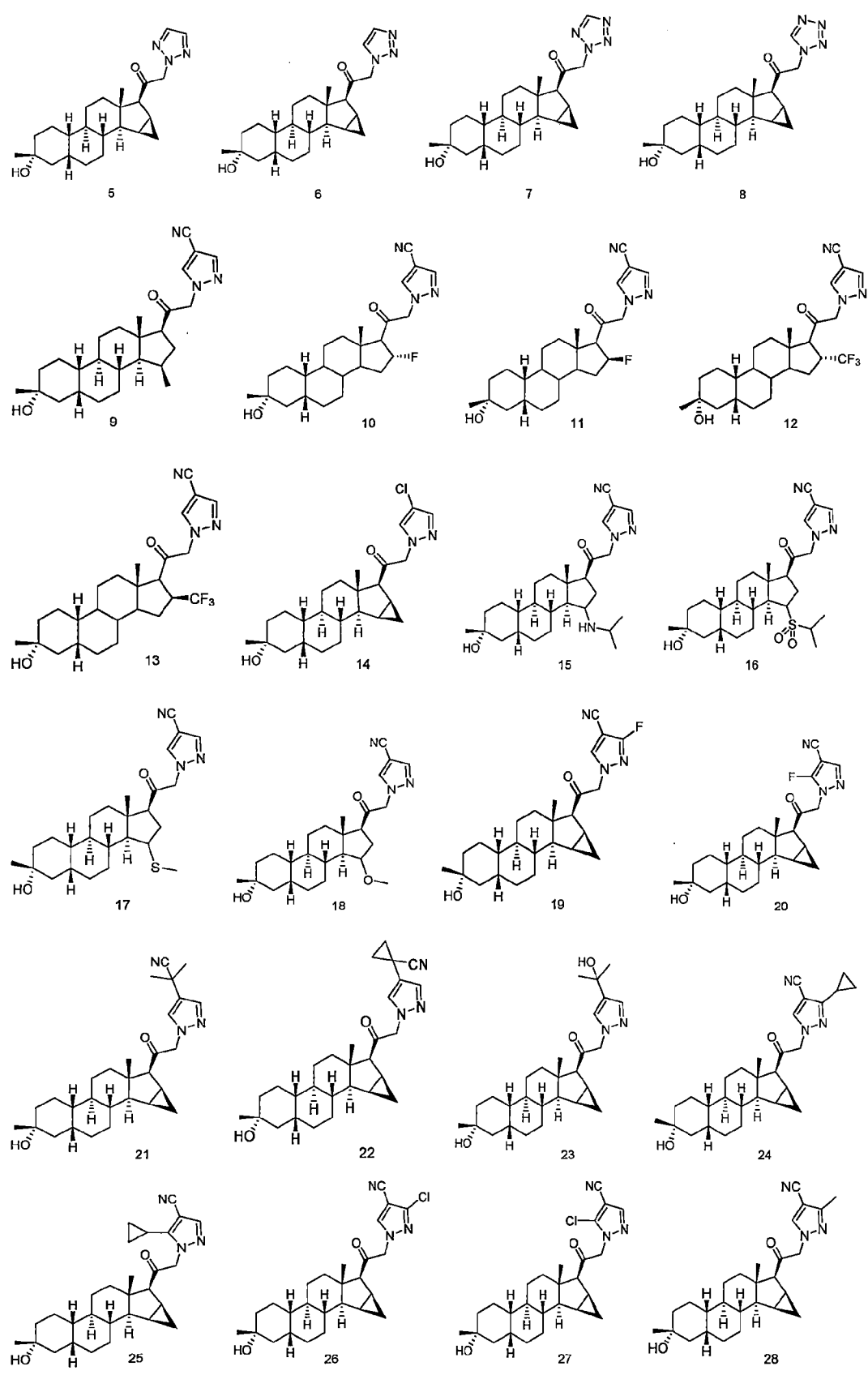


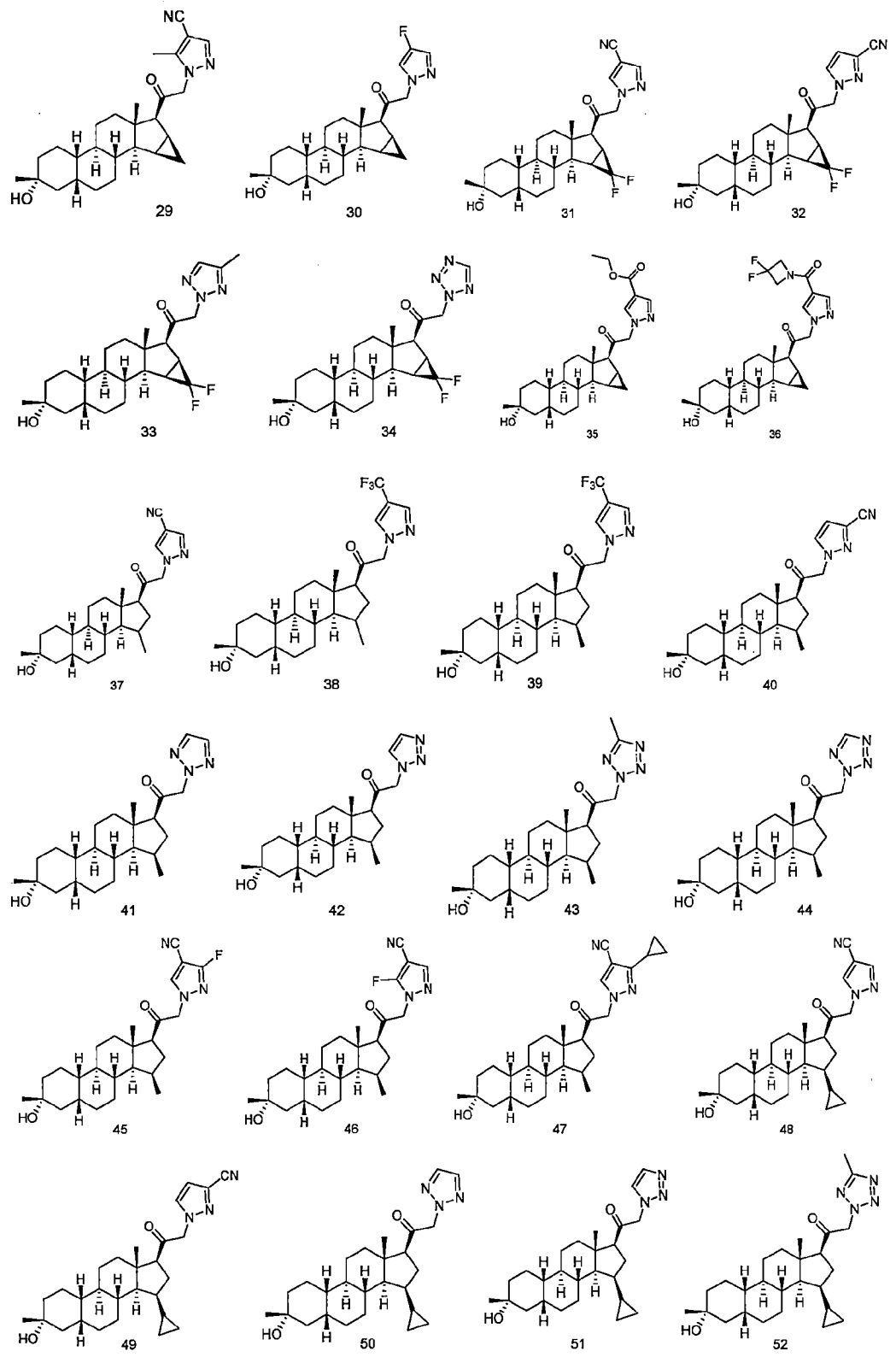
【0024】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其結構如通式(V)所示：

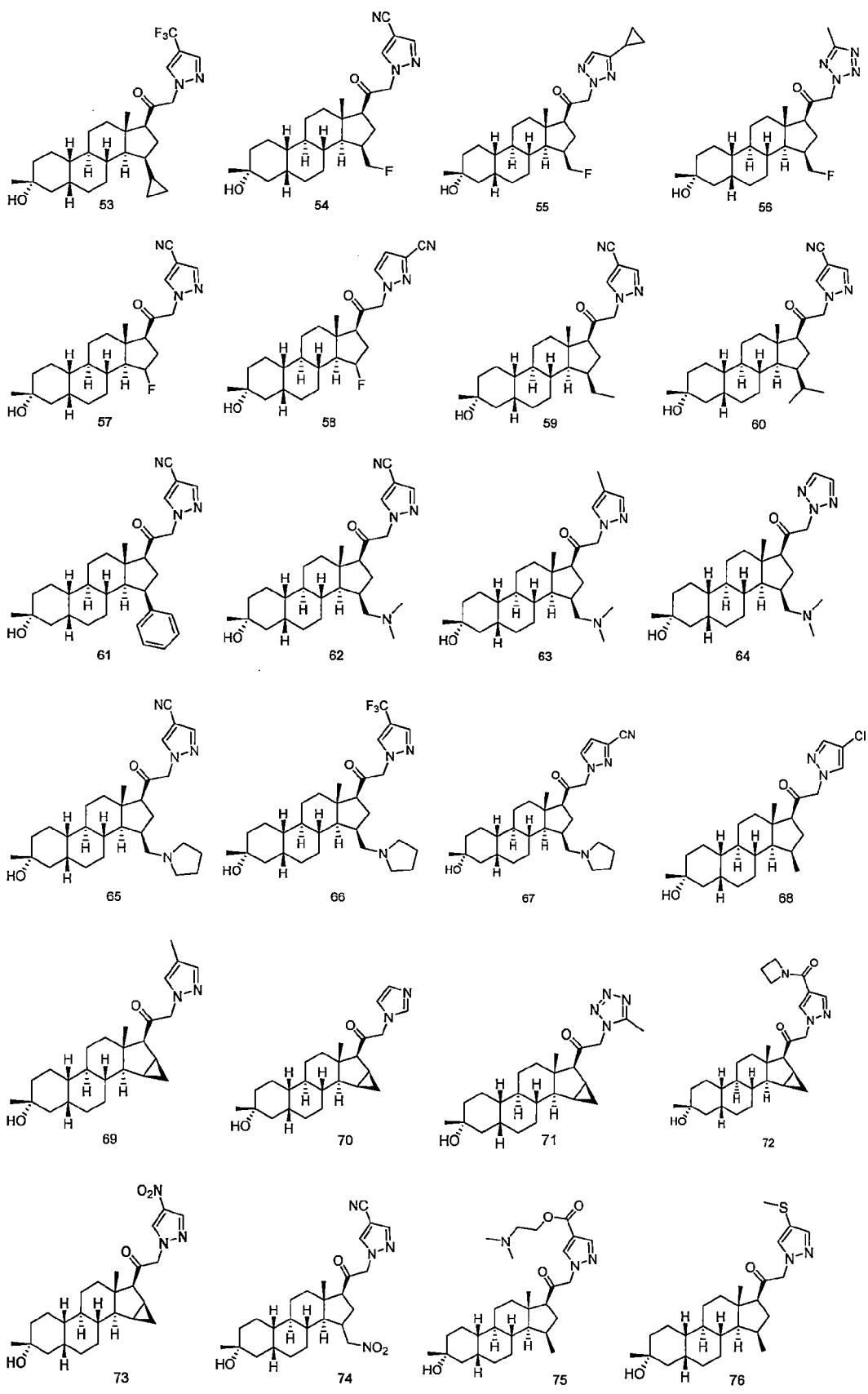


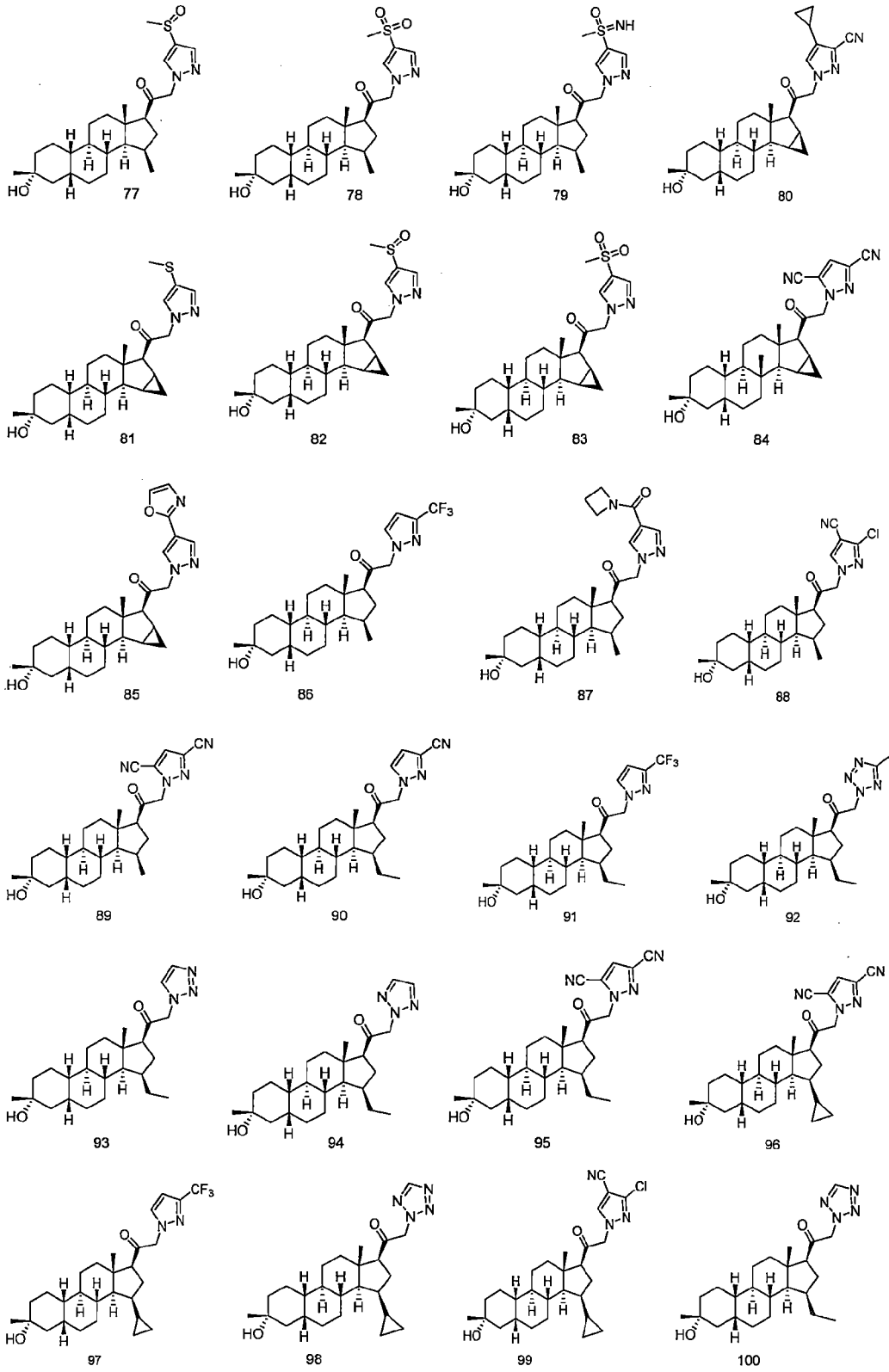
【0025】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其化合物結構如下：

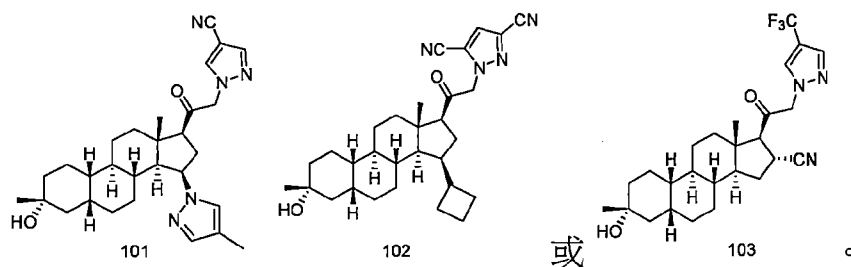




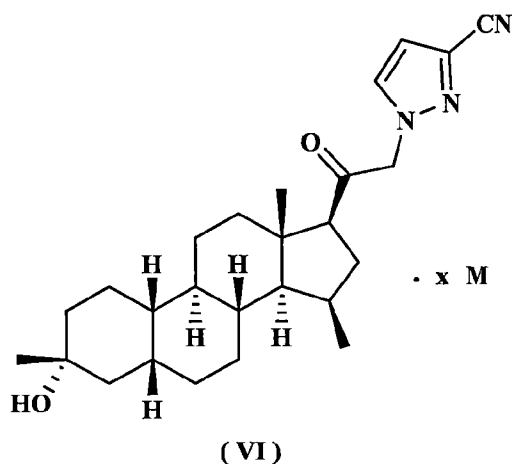








【0026】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示化合物的晶型，其結構如通式(VI)所示：



【0027】 在本發明的一個進一步較佳實施例方案中，其特徵在於， x 為 0，該式(VI)化合物為游離鹼的晶型；

在本發明的一個進一步較佳實施例方案中，其特徵在於， x 選自 1、2 或 3 時，該式(VI)化合物為鹽的晶型，較佳 x 為 1。

【0028】 在本發明的一個進一步較佳實施例方案中，其為式(VI)化合物的游離鹼晶型，其特徵在於，該式(VI)化合物為水合物或無水物。

【0029】 本發明的目的還在於提供一種通式(I)所示化合物晶型或通式(Ia)所示化合物的製備方法，具體包括如下步驟：

1) 儲備液製備：取通式化合物游離鹼，加入有機溶劑溶解，得到澄清儲備液溶液，溶液濃度為較佳 50~100 mg/mL，更佳 100 mg/mL；

2)反離子酸溶液製備：把反離子酸加入有機溶劑或水中，得到澄清的反離子酸溶液；有機溶劑較佳為乙醇，濃度較佳為 1.2~2.2 mol/L；

3)化合物鹽製備：將儲備液加入到反離子酸溶液中，得澄清鹽溶液，攪拌過夜後，有固體沉澱析出，過濾，濾餅於真空乾燥後得到通式(I)所示化合物的鹽；真空溫度較佳 40°C，反離子酸的量較佳 0.6~1.2 當量；

其中：

該有機溶劑選自 88%丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、甲苯、乙腈、四氫呋喃、庚烷、甲基第三丁基醚、異丙醚或 N,N-二甲基甲醯胺；較佳乙酸乙酯和乙醇；

該反離子酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸、磷酸、2,5-二羥基苯甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙醯氧肱酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、樟腦磺酸、天門冬胺酸、樟腦酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷胺酸、異抗壞血酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、焦谷胺酸、D-酒石酸、帕莫酸、十二烷基硫酸、二苯甲醯酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蟻酸、富馬酸、半乳糖酸、龍膽酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、抗壞血酸、天冬胺酸、月桂酸、樟腦酸、馬來酸、丙二酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸和 L-蘋果酸。

【0030】 本發明的目的還在於提供一種通式(I)所示化合物的晶型或通式(Ia)所示化合物的製備方法，具體包括如下步驟：

1)稱取適量的游離鹼或請求項 20 製備得到的酸加成鹽，加入良性溶劑，加熱至溶解；

2)攪拌數小時後，滴加不良溶劑直至出現渾濁；

3)攪拌、降溫析晶得到目標產物；

其中：

該良性溶劑選自 88%丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮或四氫呋喃；較佳乙酸乙酯；

該有機溶劑選自 88%丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、甲苯、乙腈、四氫呋喃、正庚烷、甲基第三丁基醚、異丙醚或 N,N-二甲基甲醯胺；較佳四氫呋喃和乙醇；上述良性溶劑和有機溶液使用時需互溶；

該不良溶劑選自正庚烷、甲基第三丁基醚或異丙醚；較佳正庚烷和甲基第三丁基醚；上述不良溶劑與良性溶劑及有機溶液使用時需互溶；在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(VI)化合物晶型為游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)，其中 x 為 0，該晶型為游離鹼晶型 I，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7 處具有衍射峰，或者在 12.6 處具有衍射峰，或者在 17.4 處具有衍射峰，或者在 7.3 處具有衍射峰，或者在 20.2 處具有衍射峰，或者在 20.6 處具有衍射峰，或者在 11.9 處具有衍射峰，或者在 11.1 處具有衍射峰，或者在 23.9 處具有衍射峰，或者在 21.9 處具有衍射峰，或者在 38.4 處具有衍射峰；較佳包含上述衍射峰中的任意 3-11 處，或者 5-8 處，或者 6-8 處，更佳包含其中任意 3 處、6 處、8 處、10 處或 11 處；

在本發明的一個較佳實施例方案中，實施例 40 的游離鹼晶型 Ide X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6 和 17.4 處具有衍射峰，視需要的進一步還包括 7.3、20.2、20.6、11.9、11.1、23.9、21.9 和 38.4 中的一條或多條衍射峰，

較佳地，該晶型的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2 和 20.6 處具有衍射峰，

進一步較佳地，該晶型的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9 和 11.1 處具有衍射峰，

再進一步較佳的，該晶型的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9、11.1、23.9 和 21.9 處具有衍射峰，

更進一步較佳的，該晶型的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9、11.1、23.9、21.9 和 38.4 處具有衍射峰；

在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(VI)化合物晶型為游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)，X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6 和 14.6 處具有衍射峰，較佳在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 7.3、13.2、17.4、19.4、20.2 和 20.6 處具有衍射峰，更佳在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 9.2、11.1、11.9、19.6、22.3 和 25.5 處具有衍射峰。

【0031】 使用 Cu-K α 輻射，以 2θ 角和晶面間距 d 值表示的 X-射線特徵衍射峰如表 1 所示。

表 1

序號	實施例 40 游離鹼晶型 I 的 XRPD 衍射數據					
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例(I%)	面積	比例(I%)
1	7.288	12.1189	2551	37.8	22414	34.8
2	9.150	9.6575	870	12.9	7007	10.9
3	11.116	7.9532	903	13.4	8073	12.5
4	11.908	7.4258	1388	20.6	11394	17.7
5	12.596	7.0219	5007	74.1	47359	73.6
6	13.162	6.7210	1828	27.1	17604	27.4
7	14.600	6.0620	3880	57.5	48117	74.8
8	16.711	5.3008	6753	100.0	64337	100.0
9	17.399	5.0927	4992	73.9	44437	69.1
10	19.364	4.5801	2485	36.8	28292	44.0
11	19.606	4.5242	265	3.9	12347	19.2
12	20.220	4.3880	2717	40.2	23559	36.6
13	20.584	4.3114	2486	36.8	24247	37.7
14	21.923	4.0509	493	7.3	6503	10.1
15	22.266	3.9893	1498	22.2	17506	27.2
16	23.893	3.7212	429	6.4	4438	6.9
17	24.253	3.6667	558	8.3	5180	8.1
18	25.549	3.4836	880	13.0	14209	22.1
19	26.400	3.3733	501	7.4	5772	9.0
20	27.738	3.2135	712	10.5	6813	10.6
21	28.657	3.1125	382	5.7	4540	7.1
22	29.362	3.0393	699	10.4	6699	10.4
23	30.354	2.9422	179	2.7	3524	5.5
24	35.099	2.5546	303	4.5	3607	5.6

25	38.421	2.3410	506	7.5	6863	10.7
26	38.970	2.3093	246	3.6	3560	5.5

【0032】本發明所述通式(VI)所示化合物，其為游離鹼化合物的晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)，其 X-射線粉末衍射圖譜基本如圖 1 所示。

【0033】本發明所述通式(VI)所示化合物，其為游離鹼化合物的晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)，其 DSC 圖譜在 $151.4\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 處具有吸熱峰，TGA 圖譜顯示在 $40-150^{\circ}\text{C}$ 失重 0.36%，幾乎無溶劑殘留，其 DSC 在 120°C 前無熱效應並且 TGA 圖譜在 120°C 前無失重，說明游離鹼晶型 I 中不含結晶水，具體地，其 TGA-DSC 圖譜基本如圖 2 所示。

【0034】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼化合物的晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)，其 DVS 圖譜基本如圖 8 所示。

【0035】在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(VI)所示化合物酸加成鹽及其水合物形式、其立體異構體、其藥學上可接受鹽及其晶型，其中 x 為 0，其游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)，X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^{\circ})$ 為 11.7, 13.4, 13.6, 16.6 和 18.9 處具有衍射峰；進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^{\circ})$ 為 9.5, 10.1, 14.7, 19.3 處具有衍射峰；更進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^{\circ})$ 為 19.6, 20.6, 20.9, 21.6, 22.1, 22.5, 22.7 和 24.4 處具有衍射峰。

【0036】本發明所述通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)，使用 Cu-K α 輻射，以 2θ 角和晶面間距 d 值表示的 X-射線特徵衍射峰如表 2 所示。

表 2

序號	實施例 40 的游離鹼晶型 II 的 XRPD 衍射數據					
	2θ(±0.2°)	d 值	峰高	比例(I%)	面積	比例(I%)
1	6.859	12.8757	247	3.2	1404	2.8
2	9.553	9.2509	549	7.0	3649	7.2
3	10.064	8.7818	919	11.7	6282	12.4
4	11.686	7.5667	7662	97.7	49042	96.9
5	13.447	6.5792	3825	48.8	36976	73.1
6	13.611	6.5004	4165	53.1	50588	100.0
7	14.687	6.0266	1032	13.2	6283	12.4
8	16.587	5.3401	7055	90.0	45926	90.8
9	18.135	4.8877	337	4.3	2153	4.3
10	18.904	4.6905	7841	100.0	50136	99.1
11	19.307	4.5936	2178	27.8	21273	42.1
12	19.593	4.5272	998	12.7	6508	12.9
13	20.601	4.3079	1793	22.9	12880	25.5
14	20.966	4.2336	1482	18.9	10103	20.0
15	21.555	4.1193	1425	18.2	9159	18.1
16	22.064	4.0254	1165	14.9	7826	15.5
17	22.468	3.9538	1088	13.9	8815	17.4
18	22.676	3.9181	1160	14.8	9277	18.3
19	23.402	3.7981	559	7.1	4389	8.7
20	24.437	3.6396	1187	15.1	9394	18.6
21	25.635	3.4721	582	7.4	5209	10.3

【0037】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)，其 X-射線粉末衍射圖譜基本如圖 3 所示。

【0038】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)，其 DSC 圖譜在 $193.5\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 處具有吸熱峰，TGA 圖譜顯示其從 40 到 150°C 失重 0.32%，基本沒有溶劑殘留，其 DSC 在 120°C 前無熱效應並且 TGA 圖譜在 120°C 前無失重，說明游離鹼晶型 II 中不含結晶水；其 TGA-DSC 圖譜基本如圖 4 所示。

【0039】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)，其 DVS 圖譜基本如圖 9 所示。

【0040】在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(VI)所示化合物酸加成鹽及其水合物形式、其立體異構體、其藥學上可接受鹽及其晶型，其中 x 為 0，其游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)，X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^{\circ})$ 為 10.0，11.7，13.7，16.6，18.9 和 19.2 處具有衍射峰；進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^{\circ})$ 為 13.4，19.6，20.6，20.9，22.0，22.7，23.4 和 25.6 處具有衍射峰。

【0041】本發明所述通式(I)所示化合物，其為游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)，使用 $\text{Cu-K}\alpha$ 輻射，以 2θ 角和晶面間距 d 值表示的 X-射線特徵衍射峰如表 3 所示

表 3

序號	實施例 40 的游離鹼晶型 III 的 XRPD 衍射數據					
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例(I%)	面積	比例(I%)
1	10.044	8.7990	2662	20.1	15303	20.3
2	11.663	7.5810	13229	100.0	75496	100.0
3	13.425	6.5899	634	4.8	4077	5.4
4	13.686	6.4649	1660	12.5	10588	14.0
5	16.553	5.3512	1365	10.3	9233	12.2
6	18.898	4.6921	1677	12.7	11100	14.7
7	19.242	4.6089	5126	38.7	34095	45.2
8	19.570	4.5324	735	5.6	5086	6.7
9	20.563	4.3156	781	5.9	5059	6.7
10	20.930	4.2408	922	7.0	5977	7.9
11	22.042	4.0294	740	5.6	4722	6.3
12	22.668	3.9194	524	4.0	3890	5.2
13	23.382	3.8013	579	4.4	4110	5.4
14	25.611	3.4754	524	4.0	3860	5.1

【0042】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)，其 X-射線粉末衍射圖譜基本如圖 5 所示。

【0043】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)，其 DSC 圖譜在 206.4 \pm 0.5 $^\circ$ C 處具有吸熱峰，TGA 圖譜顯示其從 40 到 150 $^\circ$ C 失重 0.29%，基本沒有溶劑殘留，其 DSC 在 120 $^\circ$ C 前無熱效應並且 TGA 圖譜在 120 $^\circ$ C 前無失重，說明游離鹼晶型 III 中不含結晶水；其 TGA-DSC 圖譜基本如圖 6 所示。

【0044】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)，其 DVS 圖譜基本如圖 10 所示。

【0045】在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(VI)所示化合物酸加成鹽及其水合物形式、其立體異構體、其藥學上可接受鹽及其晶型，其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其甲磺酸鹽晶型(即實施例 40 的甲磺酸鹽晶型)，X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5，13.5，19.4 和 19.9 處具有衍射峰；進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 15.1，15.8，16.5，17.3，18.7 和 23.1 處具有衍射峰；更進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.1，11.5，13.9，18.5，21.3，21.7，26.5 和 28.9 處具有衍射峰。【0046】本發明所述通式(VI)所示化合物，其為甲磺酸鹽(即實施例 40 的甲磺酸鹽)，使用 Cu-K α 輻射，以 2θ 角和晶面間距 d 值表示的 X-射線特徵衍射峰如表 4 所示

表 4

序號	通式(VI)甲磺酸鹽(即實施例 40 的甲磺酸鹽)的 XRPD 衍射數據					
	2 θ ($\pm 0.2^\circ$)	d 值	峰高	比例(I%)	面積	比例(I%)
1	11.095	7.9682	80	11.4	766	10.0
2	11.513	7.6794	71	10.1	802	10.5
3	12.453	7.1021	404	57.5	2870	37.5
4	13.469	6.5687	232	33.0	3530	46.1
5	13.936	6.3493	111	15.8	1324	17.3
6	15.088	5.8672	257	36.6	2126	27.8
7	15.839	5.5907	189	26.9	1459	19.0
8	16.477	5.3756	139	19.8	1696	22.1
9	17.260	5.1335	360	51.3	2964	38.7
10	18.470	4.7997	157	22.4	1178	15.4
11	18.720	4.7363	154	21.9	1529	20.0
12	19.387	4.5748	702	100.0	7661	100.0
13	19.892	4.4596	245	34.9	3840	50.1
14	20.904	4.2461	70	10.0	268	3.5
15	21.252	4.1773	79	11.3	1703	22.2
16	21.653	4.1008	67	9.5	1915	25.0
17	21.825	4.0690	65	9.3	1119	14.6
18	22.211	3.9991	93	13.2	506	6.6
19	23.136	3.8412	202	28.8	3124	40.8
20	23.463	3.7883	84	12.0	651	8.5
21	24.006	3.7039	121	17.2	1078	14.1
22	25.142	3.5391	82	11.7	825	10.8
23	26.479	3.3634	116	16.5	1526	19.9
24	28.939	3.0828	93	13.2	1964	25.6

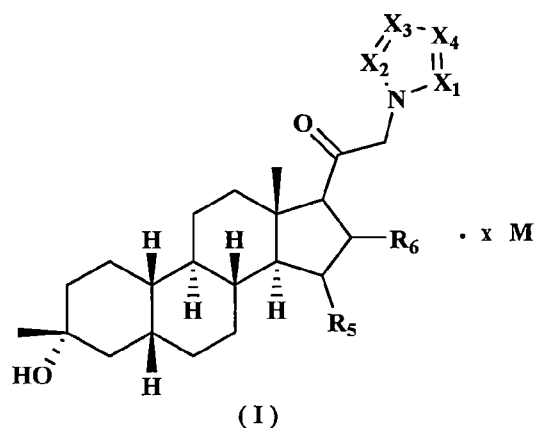
【0047】本發明所述的通式(VI)所示化合物，其為甲磺酸鹽(即實施例 40 的甲磺酸鹽)，其 X-射線粉末衍射圖譜基本如圖 7 所示。

【0048】本發明的目的還在於提供了一種醫藥組成物，其含有治療有效量的該式(Ia)所示酸加成鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【0049】本發明的目的還在於提供了該式(Ia)所示通式化合物及該醫藥組成物在製備用於製備治療 GABA_A 受體調節劑藥物中的應用。

【0050】本發明的目的還在於提供了一種醫藥組成物，其含有治療有效量的該式(I)所示通式化合物的晶型，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【0051】本發明的目的還在於提供了一種醫藥組成物，其含有式(I)化合物，



其中：

X₁ 選自 CR₁ 或 N，較佳 N；

X₂ 選自 CR₂ 或 N；

X₃ 選自 CR₃ 或 N；

X₄ 選自 CR₄ 或 N；

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氖、氟基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氟基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氖、氟基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氟基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)(=NH)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、氟基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫、氖、氟基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷硫基、 C_{3-8} 環烷基、氟基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-(CH_2)_nNR_aR_b$ ，該 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、氟基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基或 3-8 員雜環基，該 C_{3-8} 環烷基和 3-8 員雜環基，視需要的進一步可以被取代；

其中， R_5 和 R_6 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氟基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、 C_{1-8} 氖代烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜

環基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基，該 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

M 為無機酸或有機酸，其中該無機酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸或磷酸，該有機酸選自 2,5-二羥基苯甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙醯氧肟酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯氨基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、樟腦磺酸、天門冬胺酸、樟腦酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷胺酸、異抗壞血酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、焦谷胺酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲醯酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蟻酸、富馬酸、半乳糖酸、龍膽酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、抗壞血酸、天冬胺酸、月桂酸、樟腦酸、馬來酸、丙二酸、D-酒石酸、帕莫酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸和 L-蘋果酸；且

x 選自 0、1、2 或 3；

n 為 0~6 的整數。

【0052】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該醫藥組成物其特徵在於， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，較佳氫、氰基、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、5 或 6 員

雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$
或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_a\text{R}_b$ ；

R_5 選自氫、氟基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 環烷基、氟基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_a\text{R}_b$ ，該 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

R_6 選自氫、鹵素、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，較佳氫、鹵素、氟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基，該 C_{3-8} 環烷基視需要的進一步可以被取代；

其中， R_5 和 R_6 不同時為氫；

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、鹵素、氟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、3-6 員雜環基或 5-10 員雜芳基，該 C_{1-6} 烷基、3-6 員雜環基和 5-10 員雜芳基，視需要的進一步可以被取代；

M 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸和對甲基苯磺酸；且

x 選自 1 或 2；

n 為 0~3 的整數。

【0053】 在本發明的一個較佳實施例方案中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、氟基、甲基或環丙基；

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、鹵素、氟基、硝基、 C_{1-3} 烷基、氟基取代的 C_{1-3} 烷基、鹵素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{3-6} 環烷基、氟基取代的 C_{3-6} 環烷基、

噁唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{1-3}$ 烷基，較佳氫、氟、氯、氰基、硝基、三氟甲基、環丙基、氰基取代的環丙基、氰基取代的異丙基、羥基異丙基、噁唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3(\text{CH}_3)$ ；

R_5 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、3-6 員含氮雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_a)_2$ ，較佳氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、環丁基、甲基取代的吡唑基、苯基、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_a$ 、 $-\text{NC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R_6 選自氫、氟、氯、氰基、甲基、乙基或三氟甲基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-6} 環烷基，較佳環丙基，該環丙基視需要的被鹵素取代，較佳被氟取代；

R_a 選自氫、硝基、 C_{1-3} 烷基、氮雜環丁烷或吡咯烷基，該氮雜環丁烷和吡咯烷基，視需要的被鹵素取代，較佳被氟取代；

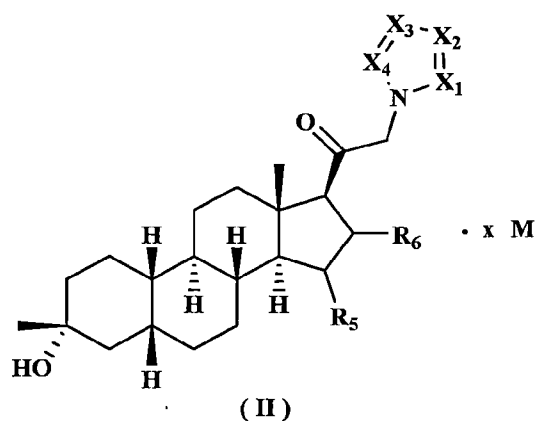
M 選自鹽酸、硫酸、甲磺酸、對甲基苯磺酸、氫溴酸、硝酸或 1,5 萘二磺酸，較佳甲磺酸；

x 為 0、1 或 2；

n 選自 0、1 或 2。

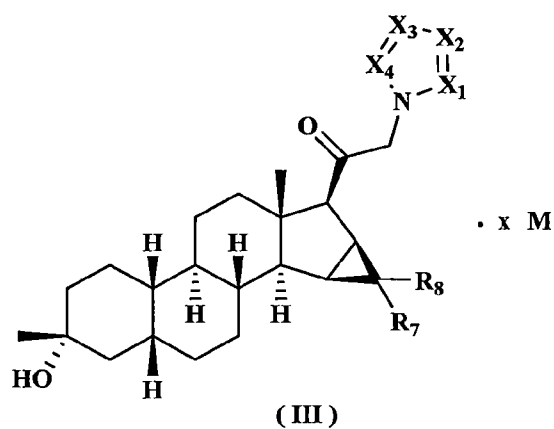
【0054】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該式(I)化合物的結構如式(II)

所示：



【0055】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該式(I)化合物的結構如式

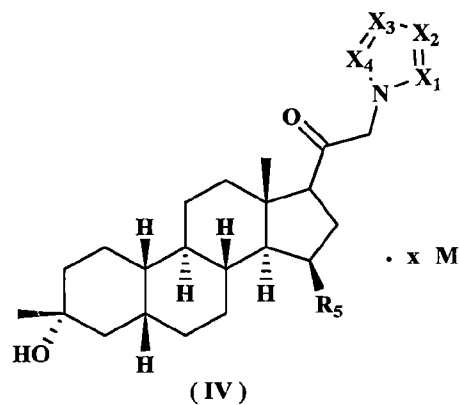
(III)所示：



其中， R_7 和 R_8 各自獨立地選自氫、氟、氯、溴或甲基；較佳氫和氟。

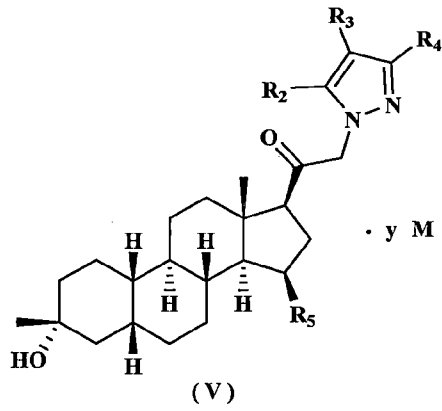
【0056】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該式(I)化合物的結構如式

(IV)所示：

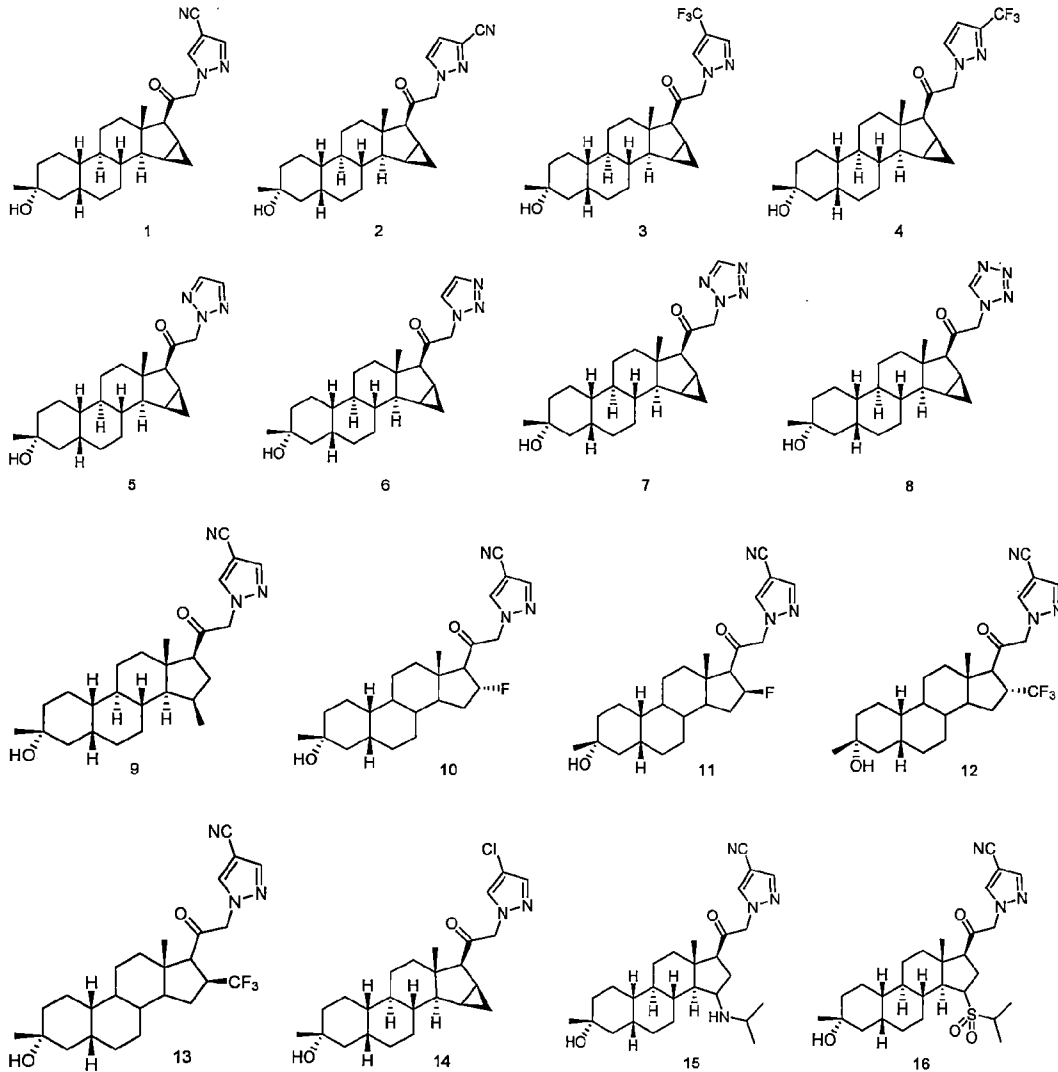


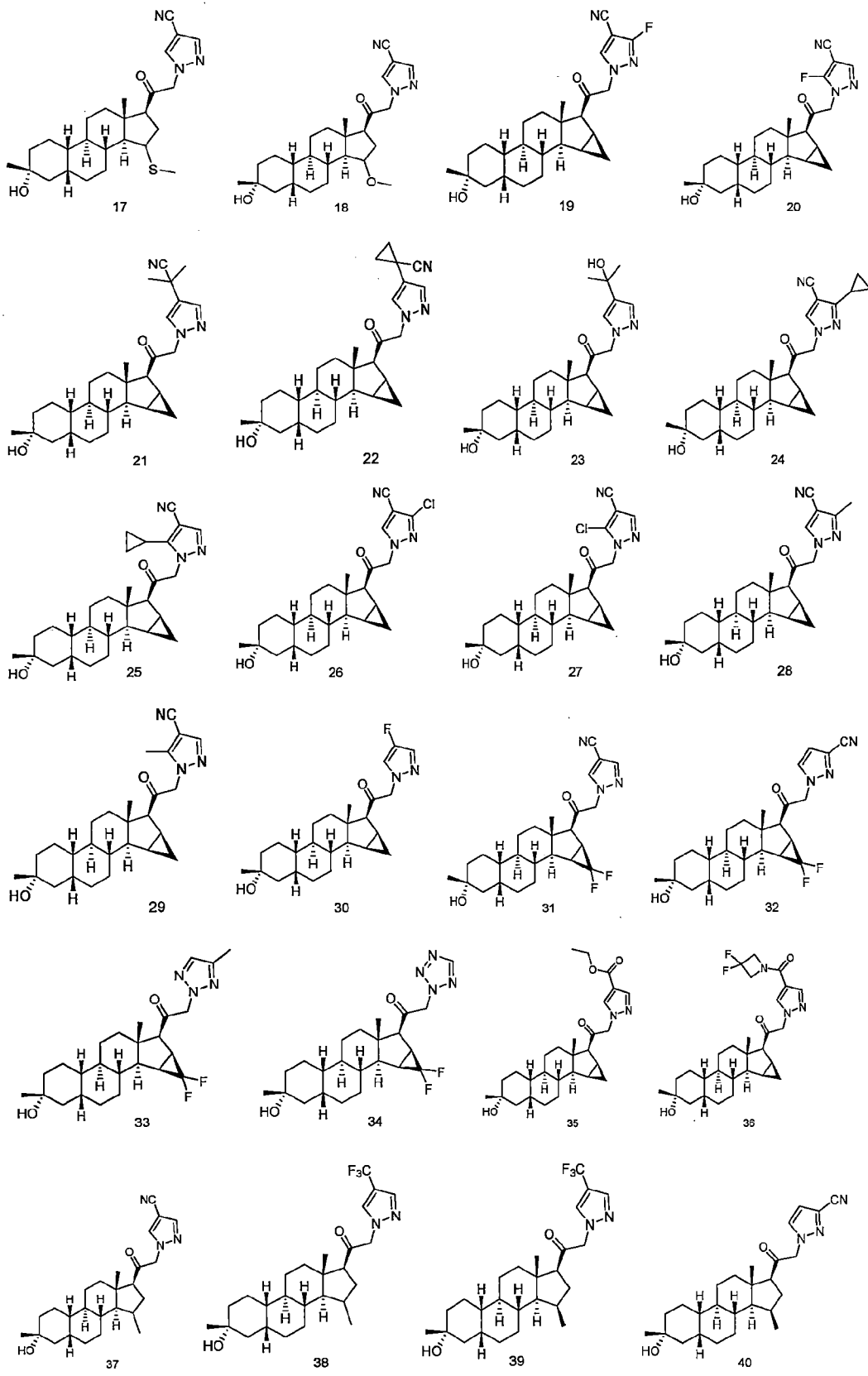
【0057】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該式(I)化合物的結構如式(V)

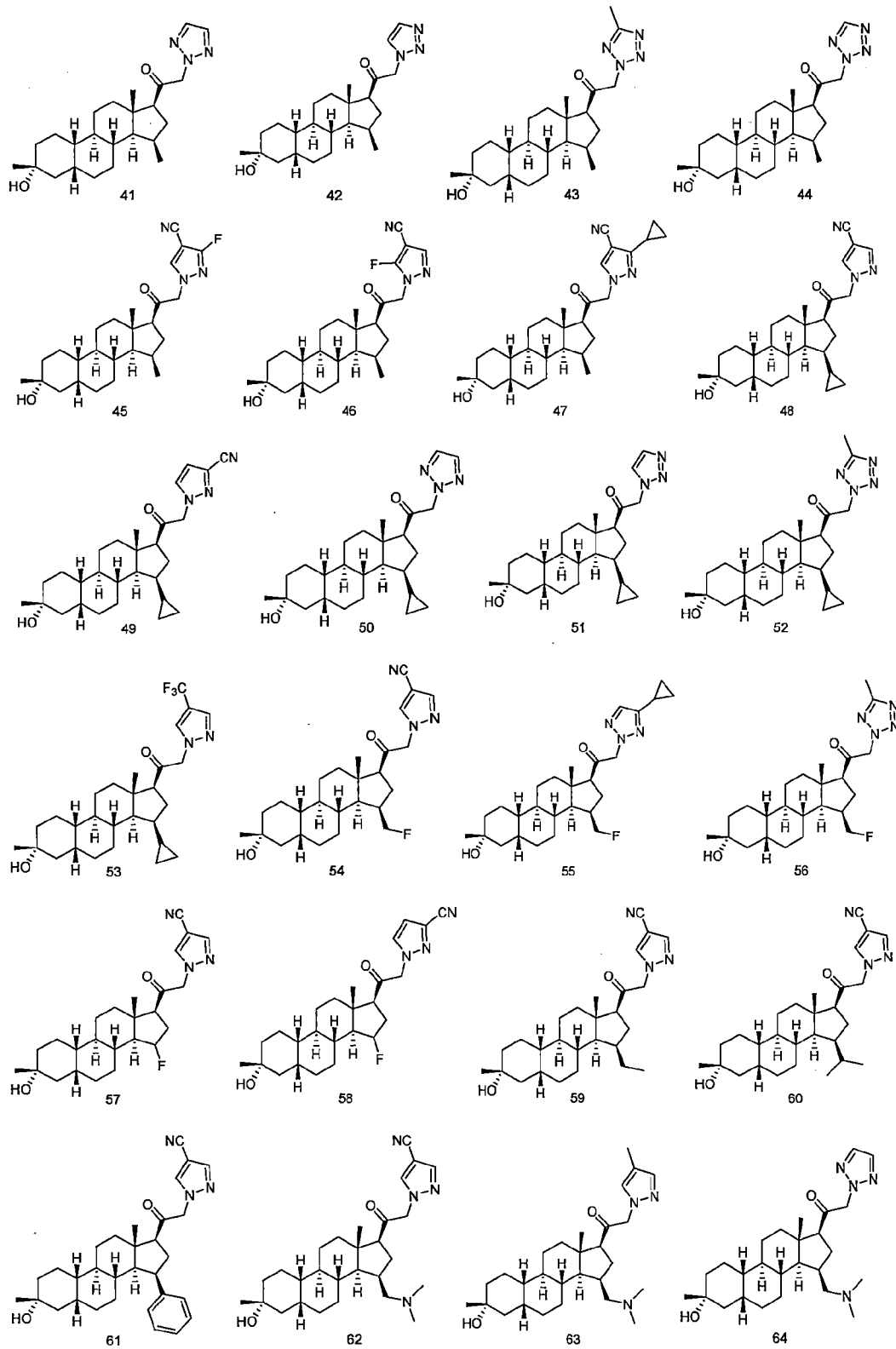
所示：

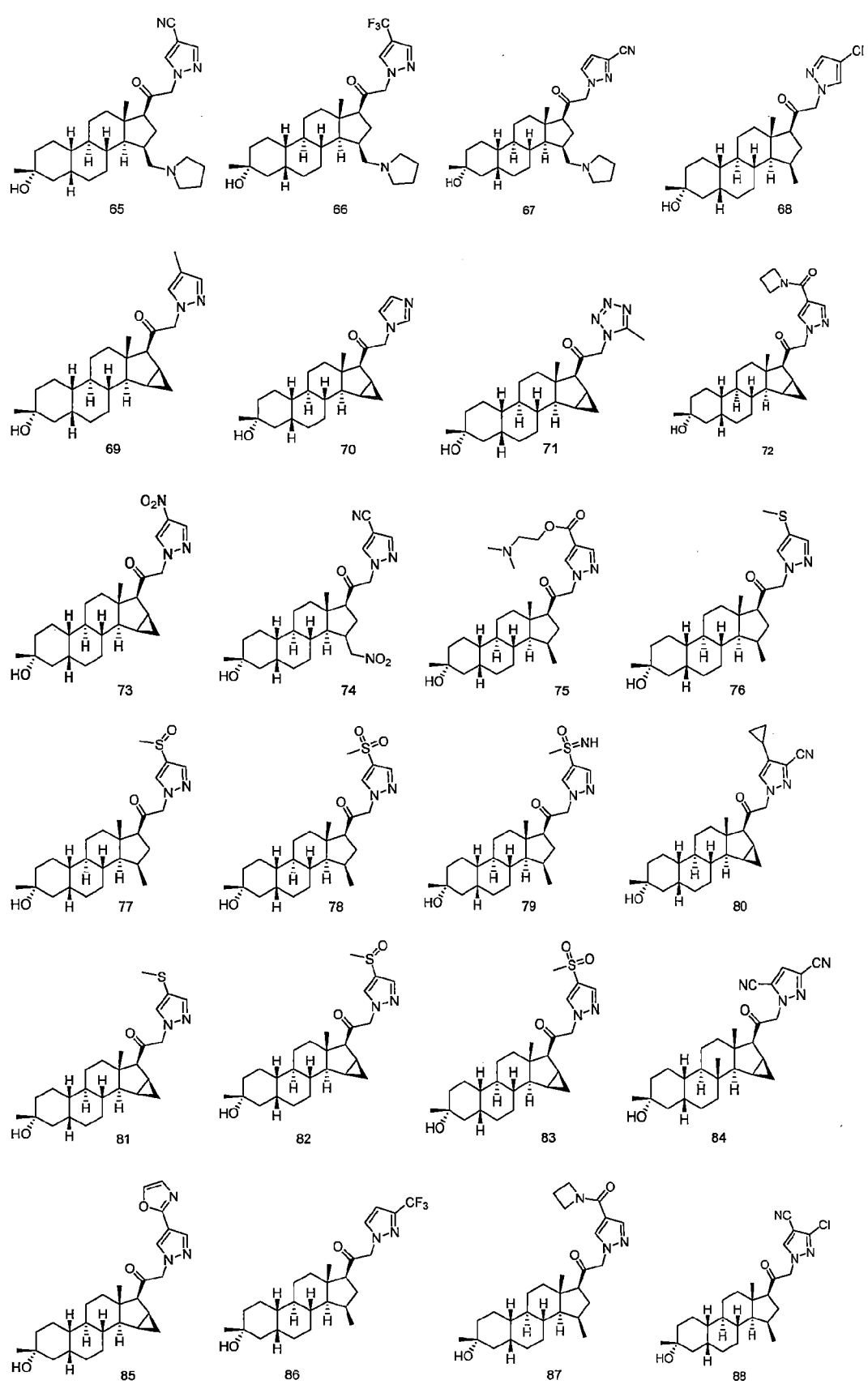


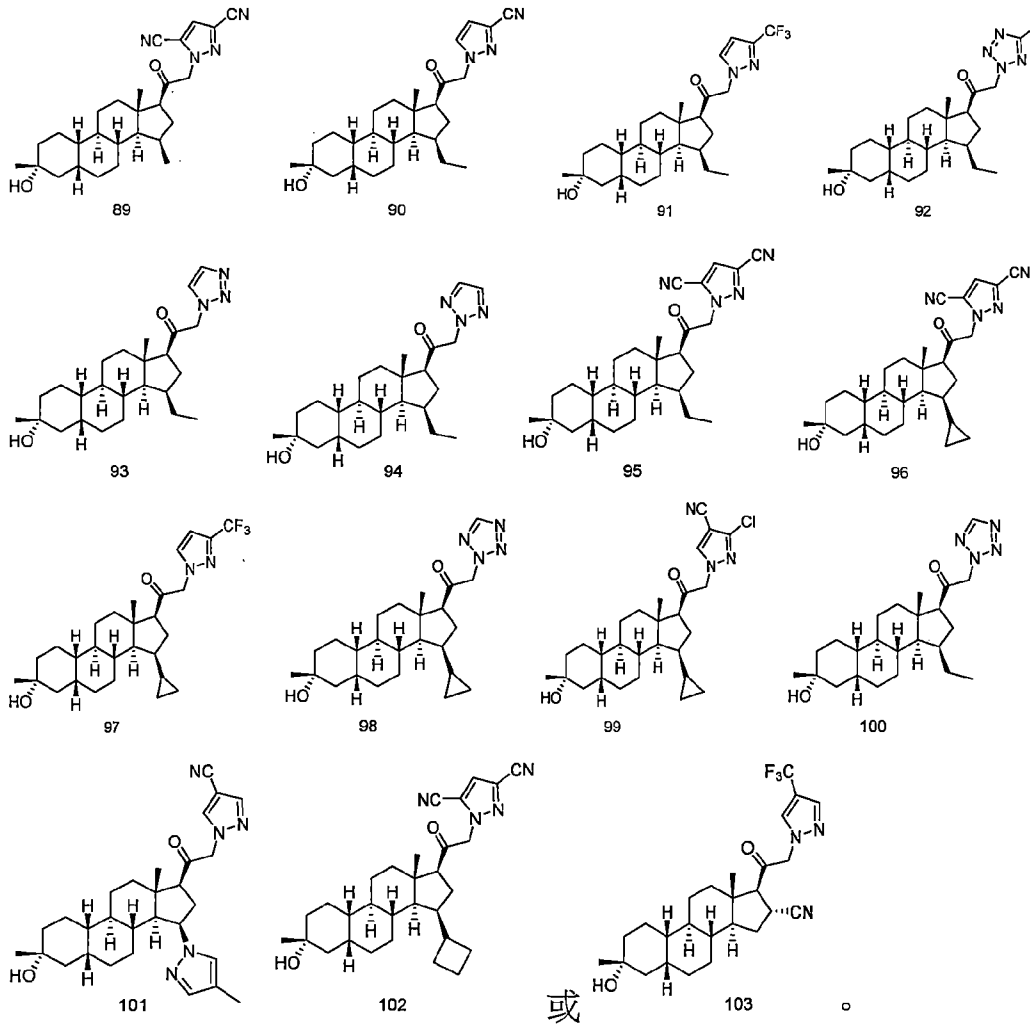
【0058】 在本發明的一個較佳實施例方案中，式(I)選自如下化合物：



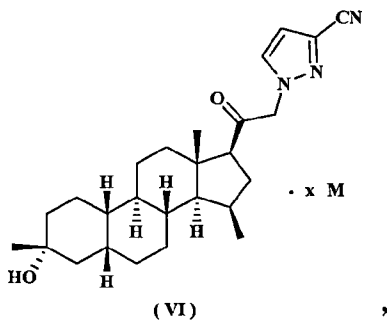








【0059】 在本發明的一個較佳實施例方案中，為式(VI)化合物：



其中，x 選自 0、1 或 2。

【0060】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該醫藥組成物為注射劑或口服製劑，較佳片劑或膠囊劑。

【0061】 在本發明的一個較佳實施例方案中，單位劑量為 1-200mg，較佳 5-200mg，進一步較佳 10-100mg，更佳 10-50mg。

【0062】 在本發明的一個較佳實施例方案中，單位劑量可以為 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、150mg 等，較佳為 1-50mg，或者較佳為 1-30mg。

【0063】 本發明的目的還在於提供了該式(I)所示通式化合物晶型以及請求項 29 所述的醫藥組成物在製備治療 GABA_A 受體調節劑藥物中的應用。

【0064】 本發明的目的還在於提供了該式(VI)所示化合物的晶型，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【0065】 本發明的目的還在於提供了該式(VI)所示化合物的晶型，以及請求項 31 所述的醫藥組成物在製備治療 GABA_A 受體調節劑藥物中的應用。

【0066】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該 GABA_A 受體調節劑藥物的醫藥組成物在治療 CNS 相關疾病中的應用；該 CNS 相關的病症選自：睡眠障礙、心境障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶障礙和/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、外傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙和/或戒斷綜合症或耳鳴。

【圖式簡單說明】

【0067】

圖 1 為式(VI)游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)的 XRPD 圖示。

圖 2 為式(VI)游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)的 TGA-DSC 圖示。

圖 3 為式(VI)游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)的 XRPD 圖示。

圖 4 為式(VI)游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)的 TGA-DSC 圖示。

圖 5 為式(VI)游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)的 XRPD 圖示。

圖 6 為式(VI)游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)的 TGA-DSC 圖示。

圖 7 為式(VI)甲磺酸鹽(即實施例 40 的甲磺酸鹽)的 XRPD 圖示。

圖 8 為式(VI)游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)的 DVS 圖示。

圖 9 為式(VI)游離鹼晶型 II(即實施例 40 的游離鹼晶型 II)的 DVS 圖示。

圖 10 為式(VI)游離鹼晶型 III(即實施例 40 的游離鹼晶型 III)的 DVS 圖示。

圖 11 為式(VI)游離鹼晶型 I(即實施例 40 的游離鹼晶型 I)的單晶結構圖示。

【實施方式】

【0068】 除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

【0069】 術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、該丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-

二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基及其各種支鏈異構體等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

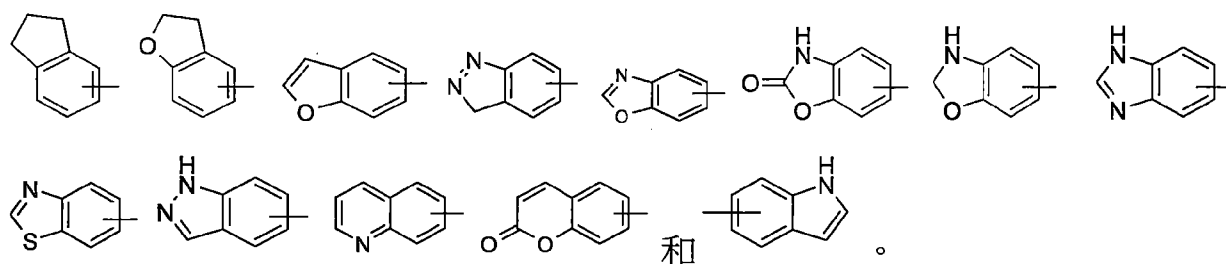
【0070】 術語“伸烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH₂-、“伸乙基”指-(CH₂)₂-、“伸丙基”指-(CH₂)₃-、“伸丁基”指-(CH₂)₄-等，上述取代基可以連接在不同的碳原子形成碳鏈，也可以連接在一個碳原子上形成環烷基。術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0071】 術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至8個碳原子，更佳包含3至6個碳

原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

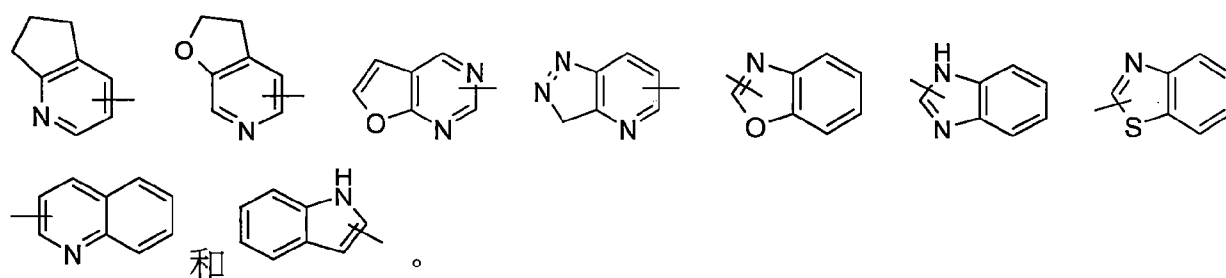
【0072】 術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡喃基等，較佳四氫呋喃基、吡唑烷基、嗎啉基、哌嗪基和吡喃基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步並環連接；雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

【0073】 術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0074】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0075】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，較佳為三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更佳三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0076】雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0077】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷氧基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷氧基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷氧基。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0078】“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0079】“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

【0080】“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0081】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，較佳含有 2 至 8 個碳原子的烯基，更佳 2 至 6 個碳原子的烯基，最更佳 2 至 3 個碳原子的烯基；其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0082】“炔基”指(CH≡C-)，較佳含有 2 至 8 個碳原子的炔基，更佳 2 至 6 個碳原子的炔基，最更佳 2 至 3 個碳原子的炔基。其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0083】“羥基”指-OH 基團。

【0084】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0085】“胺基”指-NH₂。

【0086】“氰基”指-CN。

【0087】“硝基”指-NO₂。

【0088】“羧基”指-C(O)OH。

【0089】“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0090】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。

【0091】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0092】“立體異構”包含幾何異構(順反異構)、旋光異構、構象異構三類。

【0093】本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0094】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可

藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0095】“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0096】“TGA”是指熱重分析(TGA)實驗。

【0097】“DSC”是指差示掃描量熱法(DSC)實驗。

【0098】“DVS”是指動態水分吸附(DVS)實驗。

【0099】“XRPD”是指 X-射線粉末衍射(XRPD)實驗。

【0100】“HPLC”是指高效液相色譜(HPLC)實驗。

【0101】“PK”是指藥物代謝動力學(PK)實驗。

【0102】以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

【0103】 1.1 實驗儀器

1.1.1 物理化學檢測儀器的一些參數

XRPD	儀器型號	Bruker D8 Advance
	衍射線	CuK (1.5418) (40 kV, 40 mA), 步長 0.02, 狹縫 2 mm
	掃描速率	10°/min (2θ 值)
	掃描範圍	4° ~ 40° (2θ 值)
DSC	儀器型號	NETZSCH DSC 214 Polyma
	吹掃氣	氮氣
	吹掃速度	40 mL/min
	升溫速率	10 °C /min
	溫度範圍	25 ~ 250°C
	盤類型	鋁盤
TGA	儀器型號	NETZSCH TG 209 F3 Tarsus
	吹掃氣	氮氣
	吹掃速度	40 mL/min
	升溫速率	10°C/min
	溫度範圍	室溫 ~ 300°C
	盤類型	陶瓷鍋
DVS	儀器型號	SMS Intrinsic
	實驗溫度	25°C
	乾燥時間	0%RH 120 min
	平衡 dm/dt	0.02%/min (最小 10 min , 最大 180 min)
	RH(%)測量步長	10%
	測量梯度	0-95-0 %
	循環次數	2
單晶衍射	儀器型號	Bruker Smart Apex II
	光源	Mo 靶
	X 射線	Mo -K α ($\lambda=0.71073\text{\AA}$)

探測器	CCD 面探測器
分辨率	0.84 Å
電流電壓	40kV, 25 mA
曝光時間	5 s
面探測器至樣品 距離	50 mm
測試溫度	173(2) K

【0104】 1.2 儀器和液相分析條件

1.2.1 儀器與設備

儀器名稱	型號
分析天平	Sartorius BSA224S-CW
分析天平	Mettler-Toledo XPR2
純水機	Milli-Q Plus , Millipore
高效液相色譜儀	Agilent1260
泵	Agilent G1311B
進樣器	G1329B
管柱溫箱	G1316A
檢測器	G1315D
動態水分吸附儀	SMS Intrinsic

【0105】 1.2.2 色譜條件

色譜管柱：Agilent ZORBAX® Bonus-RP(3.5µm , 4.6*150 mm)

流速：1.0 mL/min

管柱溫：40°C

檢測波長：230 nm

進樣體積：10.0 μL

運行時間：30 min

稀釋劑：甲醇-水(v/v，3:1)

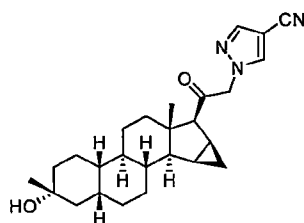
流動相：A：水(0.05%三氟乙酸)；B：乙腈(0.05%三氟乙酸)

沖提時間 (min)	流動相 A (%)	流動相 B (%)
0.0	60	40
20.0	5	95
25.0	5	95
25.1	60	40
30	60	40

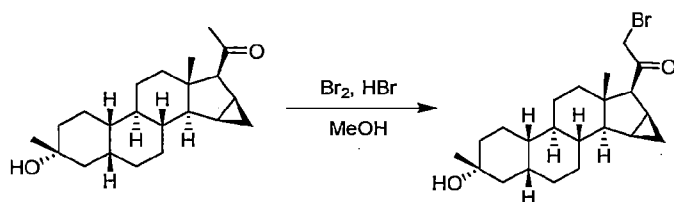
【0106】游離鹼的製備

實施例 1

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈的製備

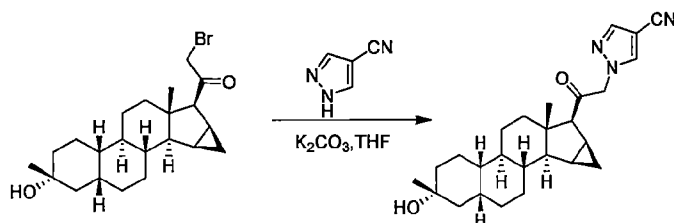


【0107】 第一步：2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮的製備



【0108】將 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(70 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇(3 mL)，加入一滴溴化氢，再加入液溴(41 mg, 0.25 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。加入水(20 mL)，水相用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得粗品(87 mg, 产率：100%，粗品)，直接用于下一步反应。

【0109】第二步：1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈的制备



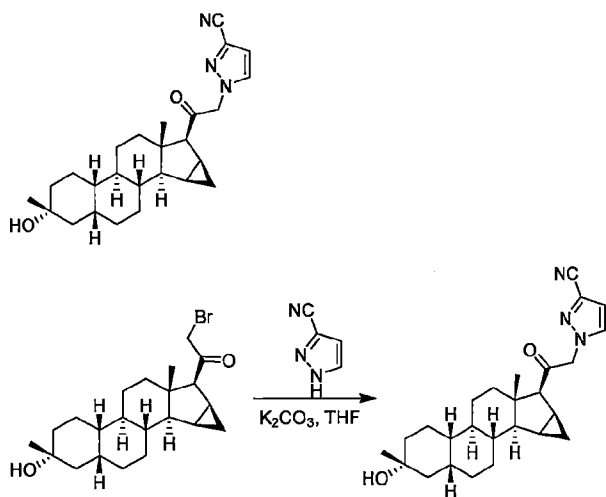
【0110】將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(87 mg, 0.21 mmol)，1H-吡啶-4-甲腈(59 mg, 0.64 mmol)和碳酸钾(145 mg, 1.05 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)，反应在室温下搅拌过夜。反应液过滤，滤液浓缩，粗品用高效液相色谱管柱分离，得到 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(33 mg，产率：37%)。

MS m/z (ESI): 404.2 [M-H₂O+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.24-5.13 (m, 2H), 2.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.66 (m, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.46 – 1.24 (m, 15H), 1.12 – 1.02 (m, 1H), 1.00 – 0.96 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.54 – 0.46 (m, 1H).

【0111】 實施例 2

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈



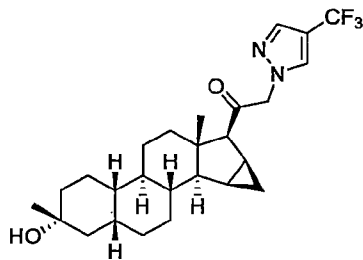
【0112】 將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.19 mmol), 1H-吡啶-3-甲腈(55 mg, 0.58 mmol)和碳酸鉀(131 mg, 0.95 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL), 反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾, 濾液濃縮, 粗品用高效液相色譜管柱分離, 得到 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈(34.7 mg, 產率: 42%)。

MS m/z (ESI): 404.2 [M-H₂O+H]⁺

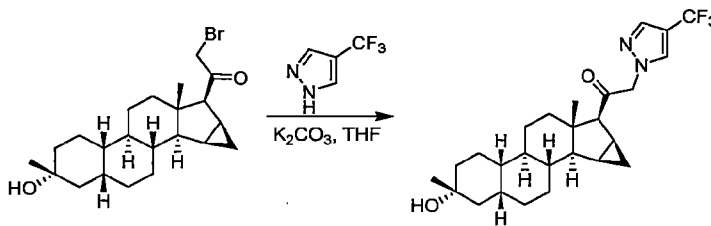
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.29 – 5.13 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 3H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 15H), 1.12 – 0.96 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.53 – 0.44 (m, 1H)。

【0113】 實施例 3

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0114】 第一步：1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0115】 將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(60 mg, 0.15 mmol)，4-(三氟甲基)-1H-吡唑(60 mg, 0.44mmol)和碳酸鉀(104 mg, 0.75 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基

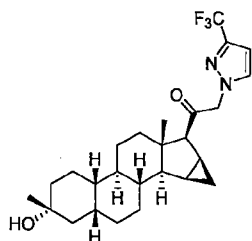
-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(22.2 mg, 產率: 33%)。

MS m/z (ESI): 465.3 $[M+H]^+$.

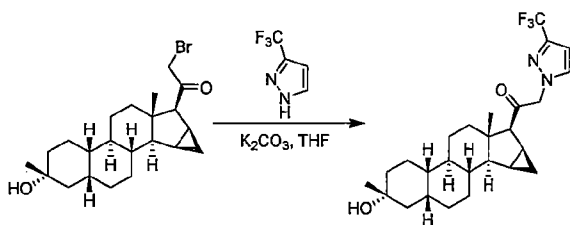
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.22 (m, 15H), 1.15 – 0.95 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.52 – 0.44 (m, 1H).

【0116】 實施例 4

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0117】 第一步: 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0118】 將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.2 mmol), 3-(三氟甲基)-1H-吡唑(80 mg, 0.6 mmol)和碳酸鉀(138 mg, 1.0 mmol)溶於

四氫呋喃(5 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(17 mg，產率：18%)。

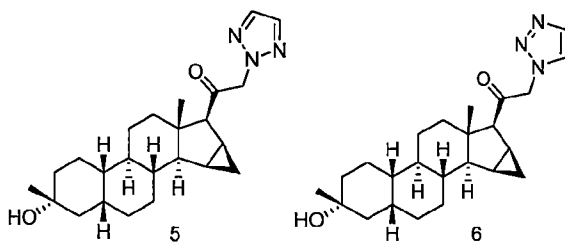
MS m/z (ESI): 447.3 $[M-H_2O+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.27 – 5.13 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.75 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.21 (m, 15H), 1.13 – 0.96 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.52 – 0.45 (m, 1H).

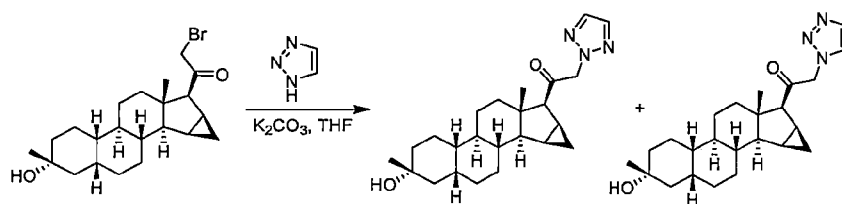
【0119】 實施例 5 和實施例 6

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(5)

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(6)



【0120】 第一步 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(5)和 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(6)的製備



【0121】 將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.19 mmol), 1H-1,2,3-三唑(40 mg, 0.58 mmol)和碳酸鉀(131 mg, 0.95 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL), 反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾, 濾液濃縮, 粗品用高效液相色譜管柱分離, 得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(5)(9.2 mg, 產率: 12%); 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(6)(17.8 mg, 產率: 23%)。

【0122】 實施例 5 :

MS m/z (ESI): 380.3 $[M-H_2O+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 2H), 5.55 – 5.36 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.73 – 1.52 (m, 5H), 1.47 – 1.26 (m, 14H), 1.14 – 0.98 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.52 – 0.43 (m, 1H)。

【0123】 實施例 6 :

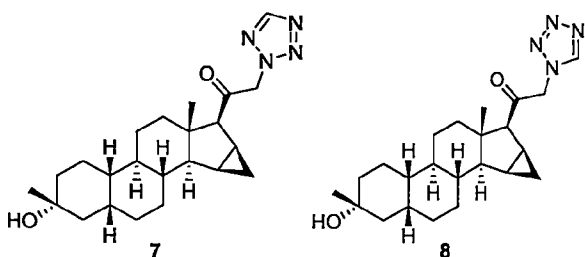
MS m/z (ESI): 398.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.52 – 5.35 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.48 – 1.23 (m, 15H), 1.15 – 0.98 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.56 – 0.45 (m, 1H).

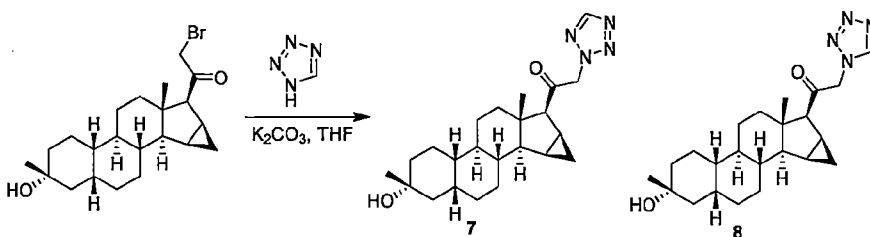
【0124】 實施例 7 和實施例 8

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(7)

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(8)



【0125】 第一步 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(7)和 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(8)的製備



【0126】 將 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(50 mg, 0.12 mmol)，1H-四唑(26 mg, 0.37 mmol)和碳酸鉀(83 mg, 0.6 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基

十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(7)(11.6 mg, 產率: 24%)和 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(8)(4.4 mg, 產率: 9%)。

【0127】 實施例 7 :

MS m/z (ESI): 381.2 [M-H₂O+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.58 (s, 1H), 5.74 – 5.62 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.58 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 7H), 1.34 – 1.24 (m, 8H), 1.14 – 1.01 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.56 – 0.48 (m, 1H)。

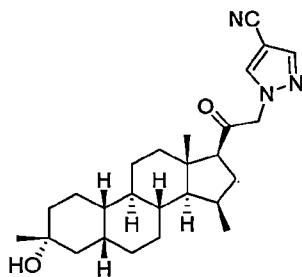
【0128】 實施例 8 :

MS m/z (ESI): 399.3 [M+H]⁺

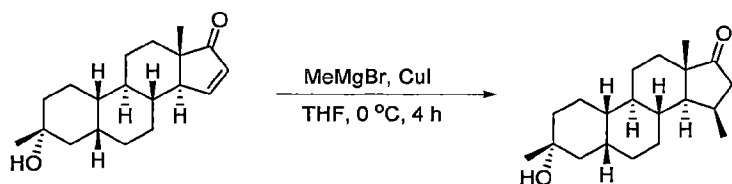
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.77 (s, 1H), 5.57 – 5.39 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 3H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 7H), 1.35 – 1.24 (m, 8H), 1.13 – 0.99 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.58 – 0.49 (m, 1H)。

【0129】 實施例 9

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



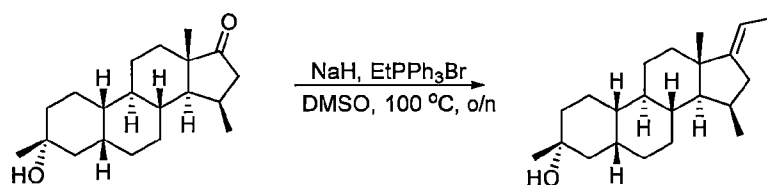
【0130】 第一步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮



【0131】 乾燥的 100 mL 圓底燒瓶中加入 3.0 M 的甲基溴化鎂(8.5 mL, 25.5 mmol)和 20 毫升無水四氫呋喃，體系置換氮氣並冷卻至零度。碘化亞銅(3.94 g, 20.7 mmol)加入反應體系，反應於 0°C 條件下攪拌 1 小時。(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-十四氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(2 g, 6.9 mmol)溶於 10 毫升無水四氫呋喃中緩慢滴入反應體系，反應繼續攪拌 3 小時，TLC 顯示反應完全，飽和氯化銨淬滅反應，乙酸乙酯萃取，有機相使用水和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，粗產物用管柱層析分離(石油醚：乙酸乙酯=2：1 沖洗)得到(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1.56 g, 產率：75%)。

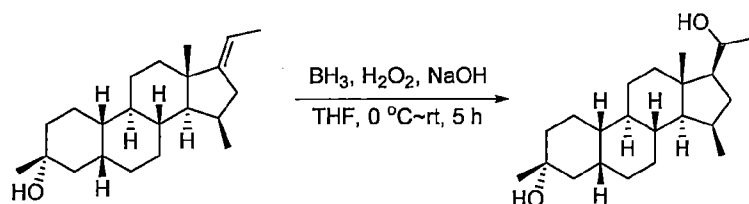
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.51-2.42 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.89-1.63 (m, 7H), 1.54-1.18 (m, 16H), 1.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H).

【0132】 第二步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,E)-17-亞乙基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酮



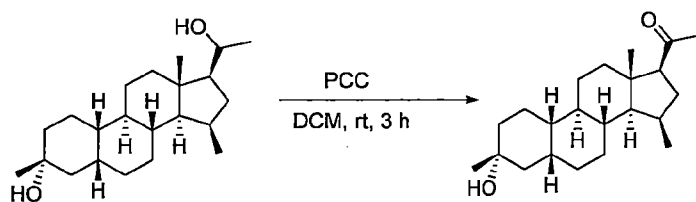
【0133】 將乙基三苯基溴化磷(18.5 g, 50 mmol)溶於無水二甲亞砜(50 mL)，置換氬氣，加入鈉氫(2.0 g, 50 mmol)，反應室溫攪拌 1 小時，加入(3R,5R,8R,9R,10S, 13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1.52 g, 5 mmol)，反應在 100 °C 下攪拌過夜。反應冷卻至室溫，加水(200 mL)淬滅反應，水相用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯：50/1 ~ 3/1)純化得到(3R,5R,8R,9R, 10S,13S,14S,15R,E)-17-亞乙基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(1.37 g, 產率：86%)。

【0134】 第三步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-17-((R)-1-羥基乙基)-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0135】 將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,E)-17-亞乙基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(1.37 g, 4.33 mmol)溶於無水四氫呋喃(50 mL)，冷卻至 0 °C，滴加 BH₃/THF(43 mL, 43 mmol)。反應在室溫攪拌 3 小時，TLC 顯示反應完全。反應冷卻至 0 °C，緩慢加入 3M NaOH 水溶液(40 mL)，再加入 H₂O₂(30 mL)，反應在室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示反應完全。加入乙酸乙酯(50 mL)，用飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液(30 mL)洗，再用水(30 mL)洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品(1.37 g)，直接用於下一步反應。

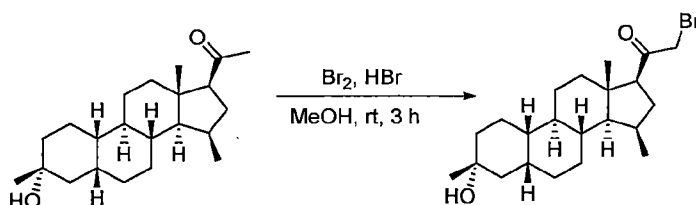
【0136】 第四步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0137】將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-17-((R)-1-羥基乙基)-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(1.37 g, 粗品) 溶於二氯甲烷(30 mL)，加入 PCC(1.8 g, 8.66 mmol)，反應在室溫攪拌 2 小時。反應液過濾，有機相濃縮，得粗品用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯：1/1)純化得到 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(780 mg, 兩部產率：54.3%)。

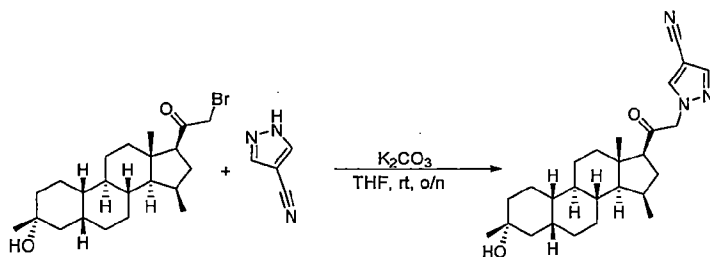
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (dd, $J = 8.8, 10.4$ Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 5H), 1.95-1.79 (m, 5H), 1.69-1.06 (m, 18H), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

【0138】第五步：2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0139】將 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(333 mg, 1 mmol)溶於甲醇(10 mL)，加入一滴溴化氫，再加入液溴(176 mg, 1.1 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。加入水(20 mL)，水相用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品(413 mg, 粗品)，直接用於下一步反應。

【0140】第六步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



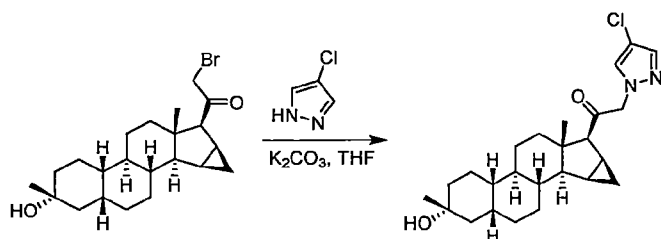
【0141】將 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(82 mg, 0.2 mmol)，1H-吡啶-4-甲腈(28 mg, 0.3 mmol)和碳酸鉀(54 mg, 0.3 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)，反應在室溫下攪拌過夜，反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(41 mg，產率：48%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.62-2.48 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 3H), 2.04-1.75 (m, 7H), 1.75-1.04 (m, 15H), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

MS m/z (ESI): 424.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0142】 實施例 14

2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮



【0143】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 4-氯-1H-吡啶為原料，參考實施例 5，得到 2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮

7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(21.9 mg, 產率: 26%)。

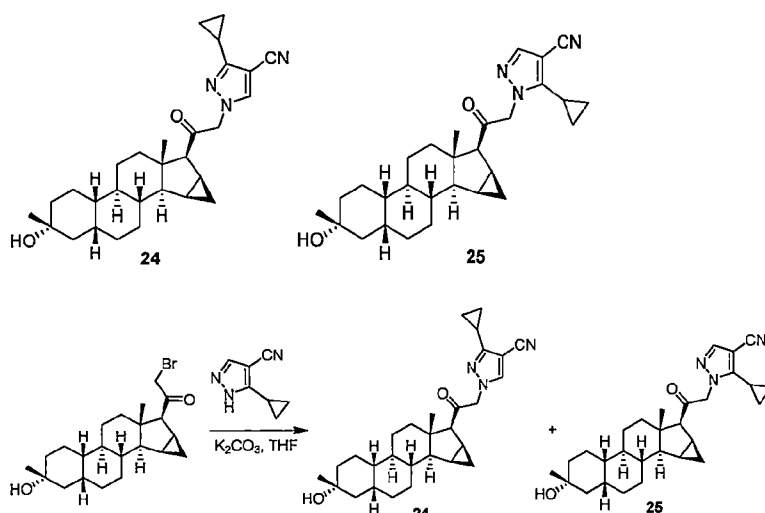
MS m/z (ESI): 431.2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 5.17 – 5.01 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 3H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.57 – 1.49 (m, 3H), 1.44 – 1.20 (m, 14H), 1.12 – 0.96 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.51 – 0.44 (m, 1H)。

【0144】 實施例 24 和實施例 25

3-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (24)

5-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (25)



【0145】 以 2-溴-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 5-環丙基

-1H-吡啶-4-甲腈為原料，參考實施例 5 得到 3-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(**24**)(19.2 mg，產率：21%)；5-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(**25**)(3.0 mg，產率：3.3%)。

【0146】 實施例 24：

MS m/z (ESI): 462.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.73 (s, 1H), 5.14 – 4.98 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.58 – 1.52 (m, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 7H), 1.33 – 1.20 (m, 7H), 1.14 – 0.92 (m, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.53 – 0.43 (m, 1H)。

【0147】 實施例 25：

MS m/z (ESI): 462.3 [M+H]⁺

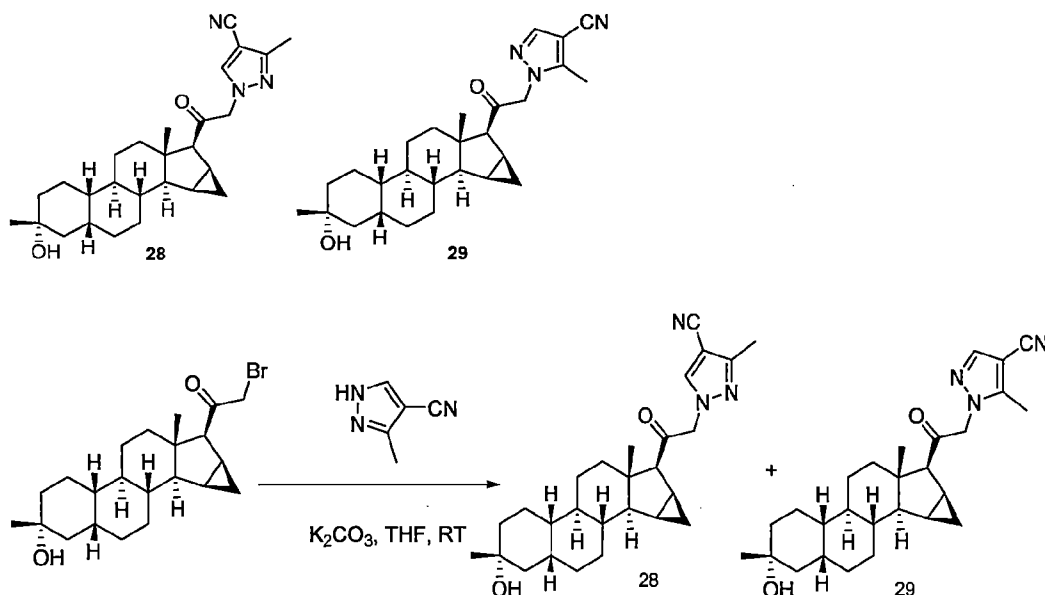
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.69 (s, 1H), 5.33 – 5.13 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 7H), 1.34 – 1.22 (m, 7H), 1.17 – 0.94 (m, 7H), 0.81 (s, 3H), 0.54 – 0.45 (m, 1H)。

【0148】 實施例 28 和實施例 29

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈
(**28**)

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈

(29)



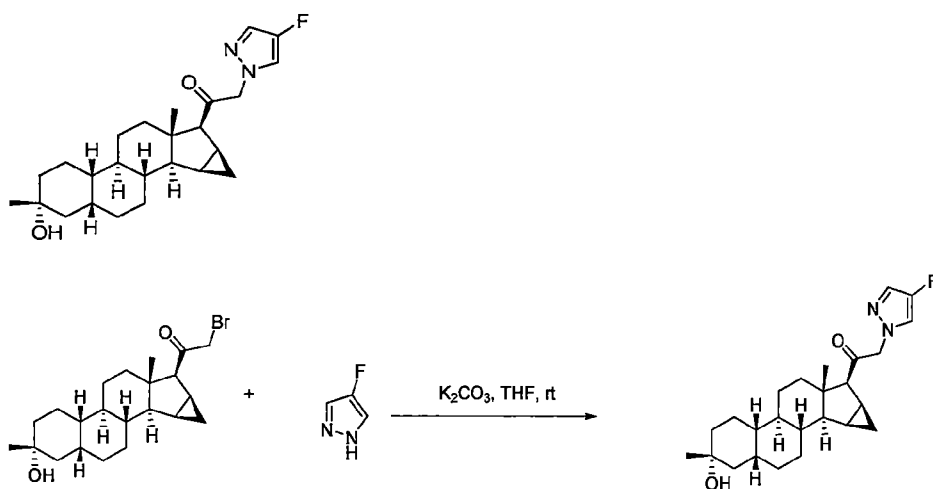
【0149】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈為原料參考實施例 5，實施例 28 和實施例 29 的混合物(約為 3 : 1)(25.9 mg, 白色固體，產率：39.3%)。進一步藉由製備色譜拆分得到 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(28)與 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(29)。

實施例 37A：MS m/z (ESI): 436.3[M+H]⁺

實施例 37B：MS m/z (ESI): 436.3[M+H]⁺

【0150】 實施例 30

2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮



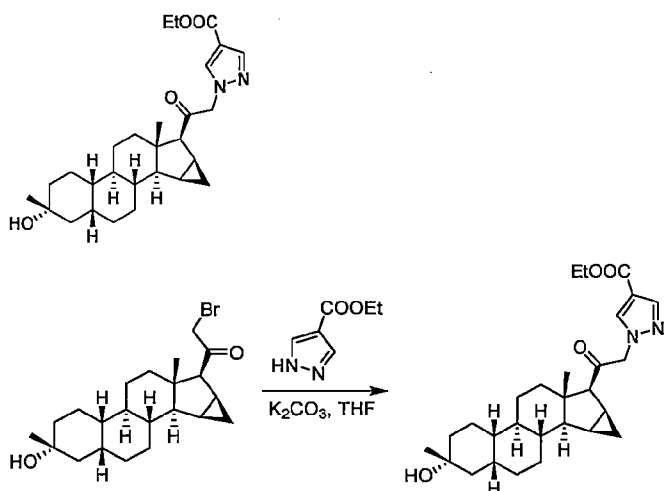
【0151】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 4-氟吡啶為原料參考實施例 5，得到 2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(6.2 mg, 白色固體，產率：7.7%)。

MS m/z (ESI): 415.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.32(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.03(d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.80(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.50-0.44 (m, 1H).

【0152】 實施例 35

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙基[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-側氧乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



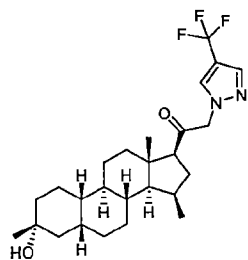
【0153】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙基[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和乙基 1H-吡唑-4-羧酸酯為原料參考實施例 5，得到 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR, 10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙基[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-側氧乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(29.6 mg, 白色固體，產率：43%)。

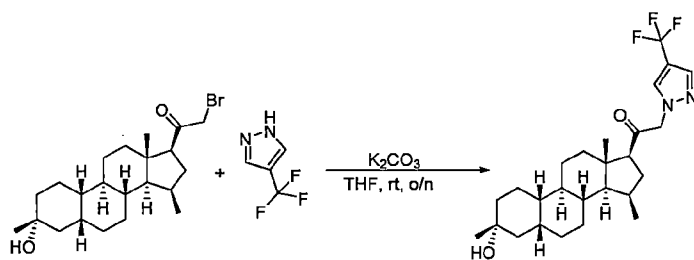
MS m/z (ESI): 469.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 2H), 5.32 – 4.99 (m, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.72 – 1.52 (m, 6H), 1.49 – 1.16 (m, 17H), 1.14 – 0.96 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.53 – 0.44 (m, 1H)。

【0154】實施例 39

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮





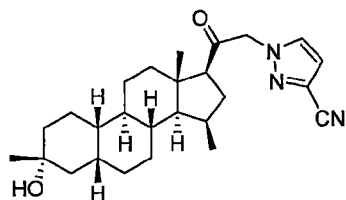
【0155】將 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(82 mg, 0.2 mmol)，4-(三氟甲基)-1H-吡唑(41 mg, 0.3 mmol)和碳酸鉀(54 mg, 0.3 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(24.6 mg，產率：26%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 2H), 5.00 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 19H), 0.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

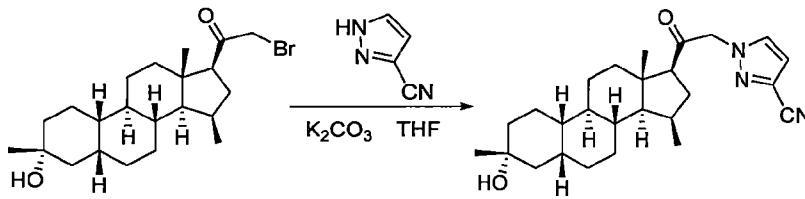
MS m/z (ESI): 467.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0156】實施例 40

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3-甲腈



【0157】第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3-甲腈的製備



【0158】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈(12.5 mg, 產率: 20.2%)。

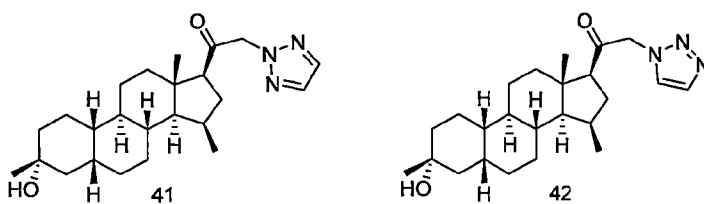
MS m/z (ESI): 424.1[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.07 – 4.84 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.33 – 1.06 (m, 25H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

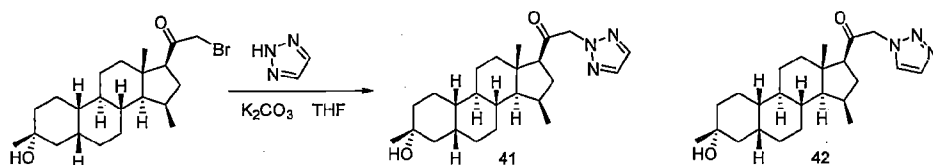
【0159】實施例 41 和實施例 42

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(41)

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(42)



【0160】第一步: 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0161】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 5 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(9.5 mg, 产率 16.3%)和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(13 mg, 产率 22.3%)。

【0162】 实施例 41 :

MS m/z (ESI): 400.2[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.29 – 5.15 (m, 2H), 2.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.17 – 1.29 (m, 24H), 1.15 – 1.05 (m, 1H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

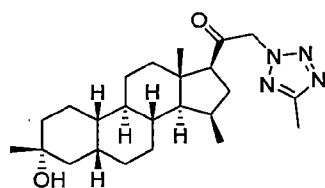
【0163】 实施例 42 :

MS m/z (ESI): 400.2[M+H]⁺.

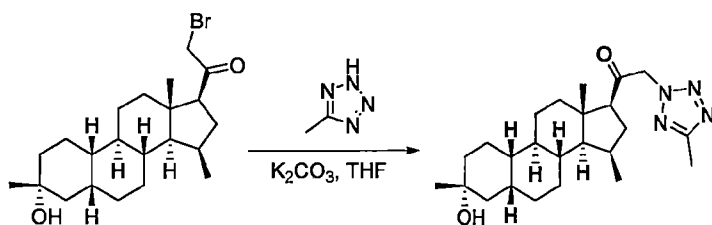
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.32 – 5.02 (m, 2H), 2.60 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 1.99 – 1.27 (m, 22H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H)

【0164】 实施例 43

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮



【0165】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



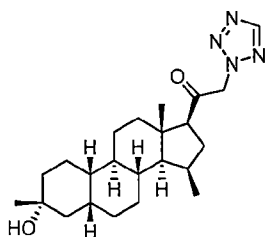
【0166】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(4.7 mg, 產率：7%)。

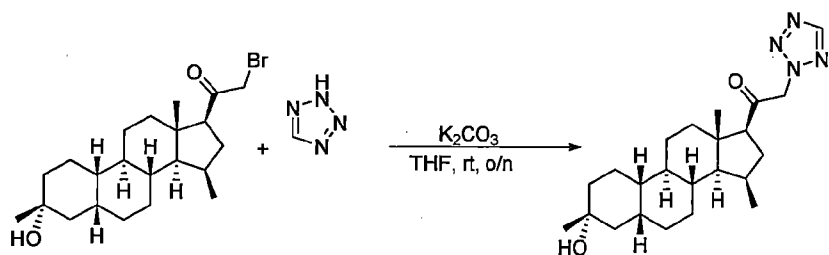
MS m/z (ESI): 415.3[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 5H), 1.77 – 1.57 (m, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 12H), 1.11 (s, 2H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

【0167】 實施例 44

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮





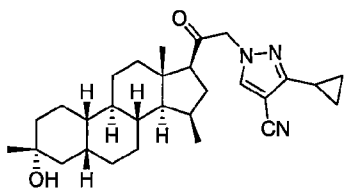
【0168】將 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(82 mg, 0.2 mmol)，2H-四唑(21 mg, 0.3 mmol)和碳酸鉀(54 mg, 0.3 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(15.7 mg，產率：20%)。

MS m/z (ESI): 401.3 $[M+H]^+$

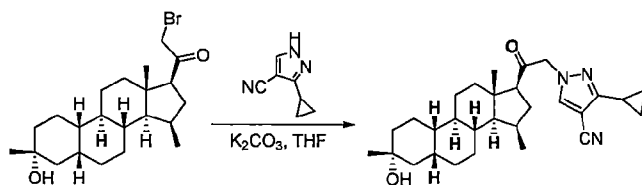
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.70-1.26 (m, 23H), 0.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

【0169】 實施例 47

3-環丙基-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0170】 第一步：3-環丙基-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈的製備



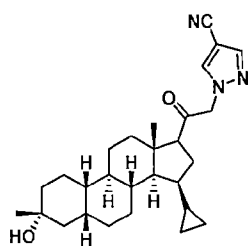
【0171】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5 得 3-環丙基-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(30 mg, 產率: 41%)。

MS m/z (ESI): 464.3[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 4.82 (q, $J=17.9$ Hz, 2H), 2.51 – 2.46 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.51 – 1.29 (m, 8H), 1.18 – 1.03 (m, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 7H), 0.82 (s, 3H).

【0172】實施例 48

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



【0173】第一步: (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮

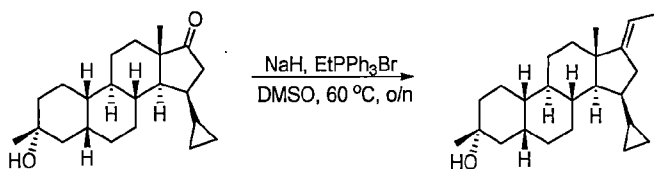


【0174】乾燥的 100 mL 圓底燒瓶中加入 1.0 M 的環丙基溴化鎂(12.7 mL,

12.7 mmol)和 20 mL 無水四氫呋喃，體系置換氮氣並冷卻至 0°C。碘化亞銅(1.97 g, 10.4 mmol)加入反應體系，反應於 0°C 條件下攪拌 1 小時。(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-十四氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1 g, 3.5 mmol)溶於 10 毫升無水四氫呋喃中緩慢滴入反應體系。反應繼續攪拌 3 小時。TLC 顯示反應完全，飽和氯化銨淬滅反應。乙酸乙酯萃取。有機相使用水和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，旋乾，粗產物用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯=2/1 沖洗)得到(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1.11 g, 96%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.30 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 9H), 1.59-1.52 (m, 5H), 1.59-1.27 (m, 12H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 1H), 0.22-0.18 (m, 1H), 0.09-0.07 (m, 1H).

【0175】 第二步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,E)-15-環丙基-17-亞乙基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚

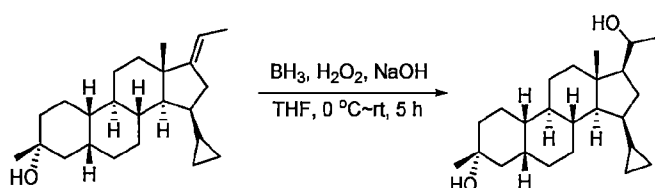


【0176】 將乙基三苯基溴化磷(12.5 g, 33 mmol)溶於無水二甲亞砜(50 mL)，置換氮氣，加入鈉氫(1.32 g, 33 mmol)，反應室溫攪拌 1 小時，加入(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1.1 g, 3.3 mmol)，反應在 60°C 下攪拌過夜。反應冷卻至室溫，加水(200 mL)淬滅反應，水相用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯：50/1 ~ 3/1)純化得到

(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,E)-15-環丙基-17-亞乙基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(0.67 g, 59%)。

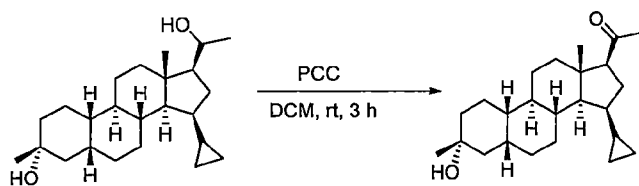
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.09 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.90-1.07 (m, 28H), 0.86-0.78 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.38-0.32 (m, 1H), 0.12-0.02 (m, 2H).

【0177】 第三步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-17-((R)-1-羥基乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0178】 將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,E)-15-環丙基-17-亞乙基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(0.67 g, 1.96 mmol)溶於無水四氫呋喃(20 mL)，冷卻至 0°C，滴加 BH_3/THF (9.8 mL, 9.8 mmol)。反應在室溫攪拌 3 小時，TLC 顯示反應完全。反應冷卻至 0°C，緩慢加入 3M NaOH 水溶液(10 mL)，再加入 30% 雙氧水(8 mL)，反應在室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示反應完全。加入乙酸乙酯(50 mL)，用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30 mL)洗，再用水(30 mL)洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品(0.71 g)直接用於下一步反應。

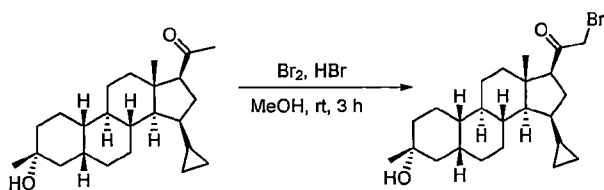
【0179】 第四步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0180】 將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-17-((R)-1-羥基乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(0.71 g, crude) 溶於二氯甲烷(20 mL)，加入氯鉻酸吡啶鎊鹽(1.27 g, 5.88 mmol)，反應在室溫攪拌 2 小時。反應液過濾，有機相濃縮，得粗品用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯：1/1)純化得到 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(480 mg, 兩步產率：68.3%)。

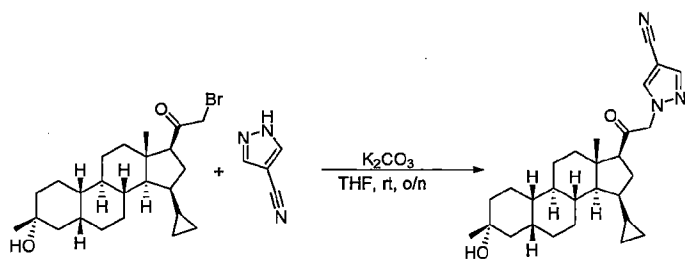
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45-2.40 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.99-1.03 (m, 24H), 0.84-0.79 (m, 4H), 0.60-0.53 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 1H), 0.14-0.02 (m, 2H).

【0181】 第五步：2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0182】 將 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(107 mg, 0.3 mmol)溶於甲醇(5 mL)，加入一滴溴化氫，再加入液溴(56 mg, 0.35 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。加入水(20 mL)，水相用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得粗品(120 mg, 粗品)，直接用於下一步反應。

【0183】 第六步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



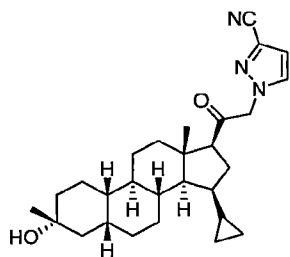
【0184】 將 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(60 mg, 0.14 mmol)，1H-吡唑-4-甲腈(28 mg, 0.3 mmol)和碳酸鉀(54 mg, 0.3 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)，反應在室溫下攪拌過夜。反應液過濾，濾液濃縮，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(31 mg，產率：49%)。

MS m/z (ESI): 450.3 $[M+H]^+$

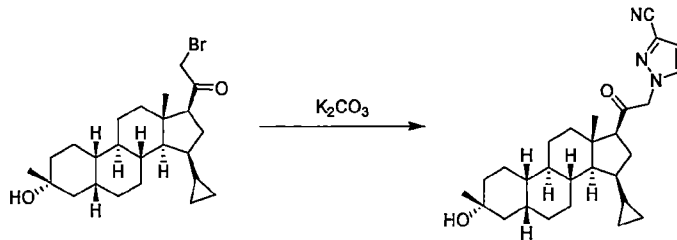
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.09-1.71 (m, 9H), 1.48-1.10 (m, 16H), 0.90 (s, 3H), 0.83-0.79 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 1H), 0.14-0.11 (m, 1H), 0.05-0.02 (m, 1H).

【0185】 實施例 49

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3-甲腈



【0186】 第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈的製備



【0187】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈(20 mg, 產率 20%)。

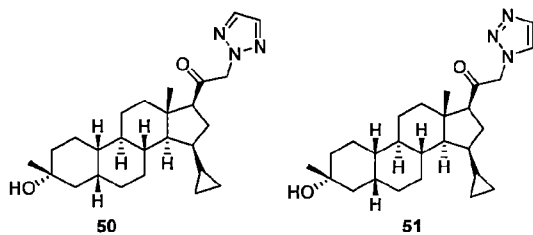
MS m/z (ESI): 432.2[M-H₂O +H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 40.0, 17.8 Hz, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.23 (m, 16H), 1.18 – 1.05 (m, 2H), 0.93 – 0.79 (m, 4H), 0.63 – 0.55 (m, 1H), 0.45 – 0.37 (m, 1H), 0.18 – 0.09 (m, 1H), 0.08 – 0.01 (m, 1H).

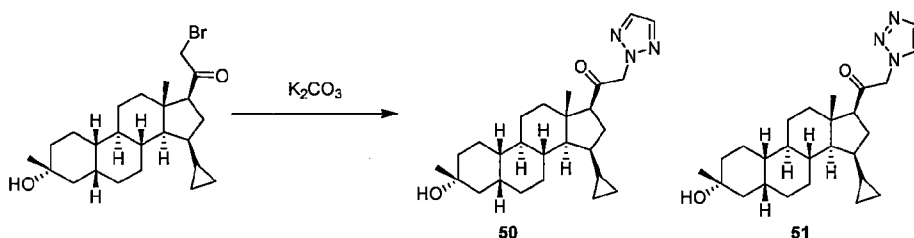
【0188】 實施例 50 和實施例 51

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(50)

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(51)



【0189】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0190】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(7.6 mg, 產率 7.8%)和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(11.6 mg, 產率 11.9%)。

【0191】 實施例 50：

MS m/z (ESI): 408.3[M-H₂O +H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.48 – 1.24 (m, 15H), 1.17 – 1.04 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.63 – 0.54 (m, 1H), 0.45 – 0.38 (m, 1H), 0.14 – 0.01 (m, 2H).

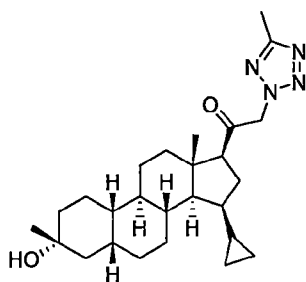
【0192】 實施例 51 :

MS m/z (ESI): 426.3[M + H]⁺

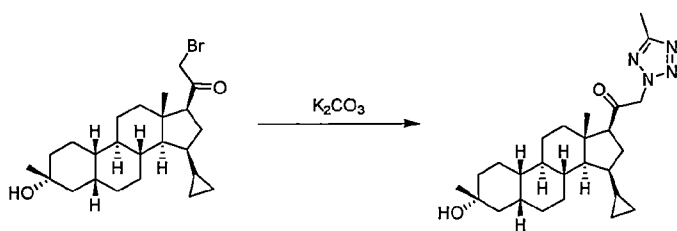
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.22 (dd, *J* = 47.1, 17.8 Hz, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 3H), 1.76 – 1.58 (m, 6H), 1.56 – 1.25 (m, 12H), 1.22 – 1.04 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.62 – 0.55 (m, 1H), 0.47 – 0.36 (m, 1H), 0.18 – 0.02 (m, 2H).

【0193】 實施例 52

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮



【0194】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



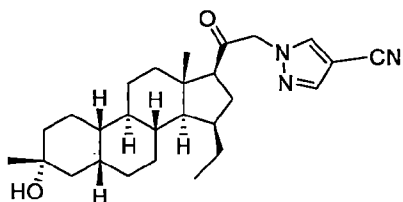
【0195】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(8.5 mg, 產率 9%)。

MS m/z (ESI): 441.3[M + H]⁺

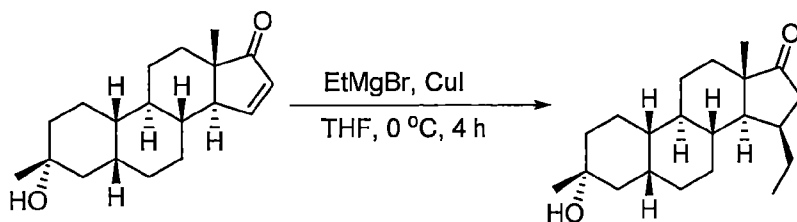
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.24 (m, 15H), 1.18 – 1.05 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.63 – 0.55 (m, 1H), 0.45 – 0.37 (m, 1H), 0.17 – 0.02 (m, 2H).

【0196】 實施例 59

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0197】 第一步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮

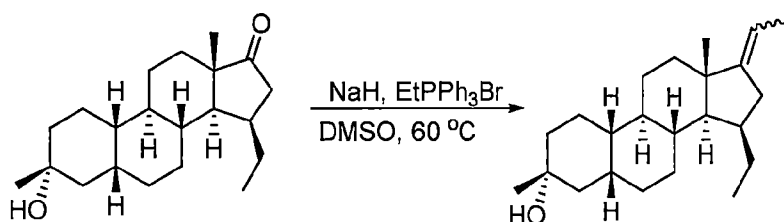


【0198】 100 mL 三口瓶中加入四氫呋喃(15 mL)，在 0 °C 氮氣保護下加入乙基溴化鎂(10 mL，1M，10 mmol)，然後加入碘化亞銅(1.6 g，8.4 mmol)，反應液在 0 °C 下攪拌 1 小時。然後將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-十四氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(800 mg，2.8 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)，並慢慢滴加至反應液中，反應液在 0 °C 下繼續攪拌 4 小時。反應液用飽和氯化銨水溶液萃滅，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，食鹽水洗滌(10 mLx3)洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。粗產物用管柱層析分

離(石油醚/乙酸乙酯：3/1)純化得到(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(750 mg, 產率：84.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.91 – 1.31 (m, 17H), 1.27 (s, 3H), 1.24 – 1.03 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

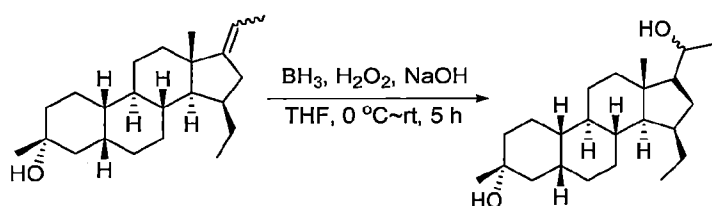
【0199】 第二步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-17-亞乙基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0200】 100 mL 三口瓶中加入二甲基亞碲(20 mL)，氮氣保護下加入乙基三苯基溴化磷(8.7 g, 23.5 mmol)，然後分批加入氫化鈉(60%)(940 mg, 23.5 mmol)，反應液在室溫下攪拌 1 小時。然後將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(750 mg, 2.35 mmol)溶於二甲基亞碲(5 mL)，並慢慢滴加至反應液中，反應液在氮氣保護下在 80 °C 下繼續攪拌 5 小時。反應液冷卻至室溫用飽和氯化銨水溶液萃滅，用乙酸乙酯(50 mL)萃取，食鹽水洗滌(20 mLx3)洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。粗產物用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯：3/1)純化得到(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-17-亞乙基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(580 mg, 產率：71.7%)。

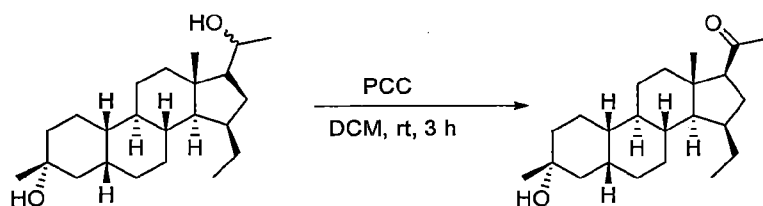
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22 – 5.06 (m, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.59 (m, 6H), 1.55 – 1.33 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0201】 第三步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17R)-15-乙基-17-(1-羟基乙基)-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-酚



【0202】 以(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R)-15-乙基-17-亚乙基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-酚为原料参考实例 71 第三步得(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17R)-15-乙基-17-(1-羟基乙基)-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-酚(600 mg, 产率 98.1%)。

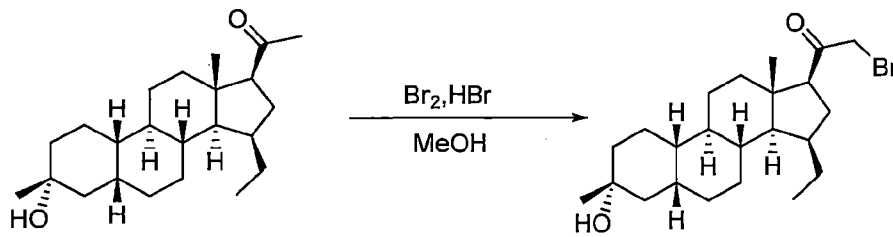
【0203】 第四步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0204】 以(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17R)-15-乙基-17-(1-羟基乙基)-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-酚为原料参考实例 71 第四步得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(500 mg, 产率：83.8%)。

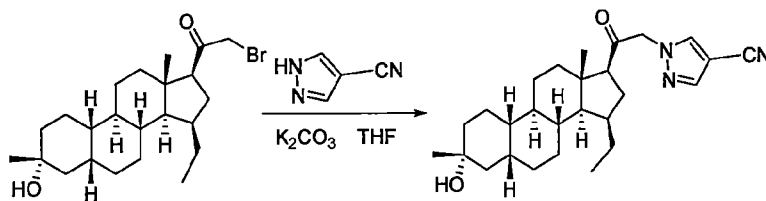
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.00 – 1.30 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.25 – 1.00 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

【0205】 第五步：2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0206】以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 71 第五步得 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(500 mg, 產率: 81.4%)。

【0207】第六步: 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



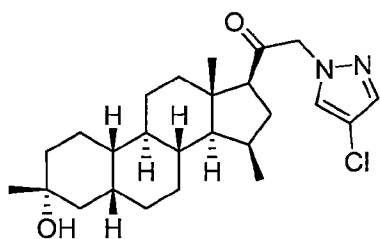
【0208】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 71 第六步得 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(24 mg, 產率 38.8%)。

MS m/z (ESI): 438.2[M+H]⁺.

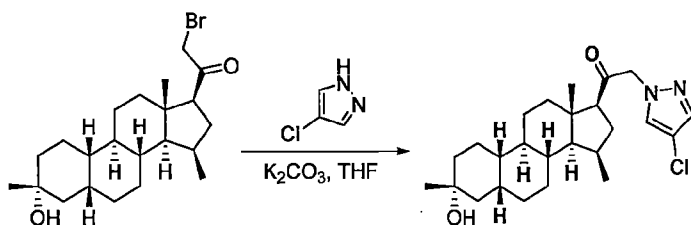
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.08 – 4.78 (m, 2H), 2.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.29 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.27 – 1.06 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

【0209】實施例 68

【0210】 2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0211】 第一步：2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮的製備



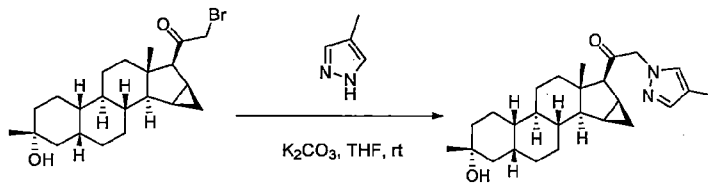
【0212】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5 得 2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(10 mg, 產率：14%)。

MS m/z (ESI): 433.3[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.86 (q, $J = 17.9$ Hz, 2H), 2.61 – 2.44 (m, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 6H), 1.37 – 1.20 (m, 6H), 1.20 – 1.03 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

【0213】 實施例 69

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



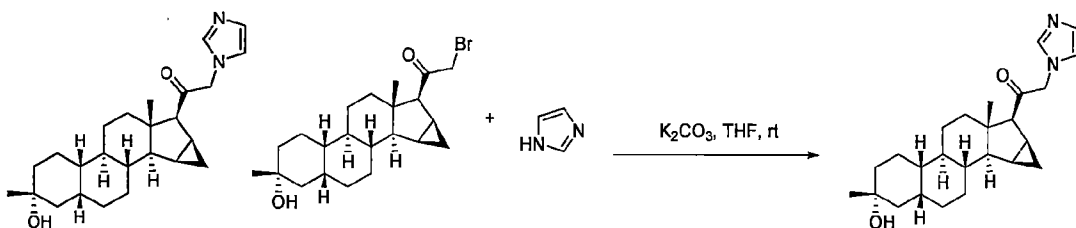
【0214】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 4-甲基吡唑為原料參考實施例 5，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(12.6 mg，白色固體，產率: 15.7%)。

MS m/z (ESI): 411.3[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 9H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 12H), 1.09-1.01 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.48-0.45 (m, 1H).

【0215】 實施例 70

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙烷-1-酮



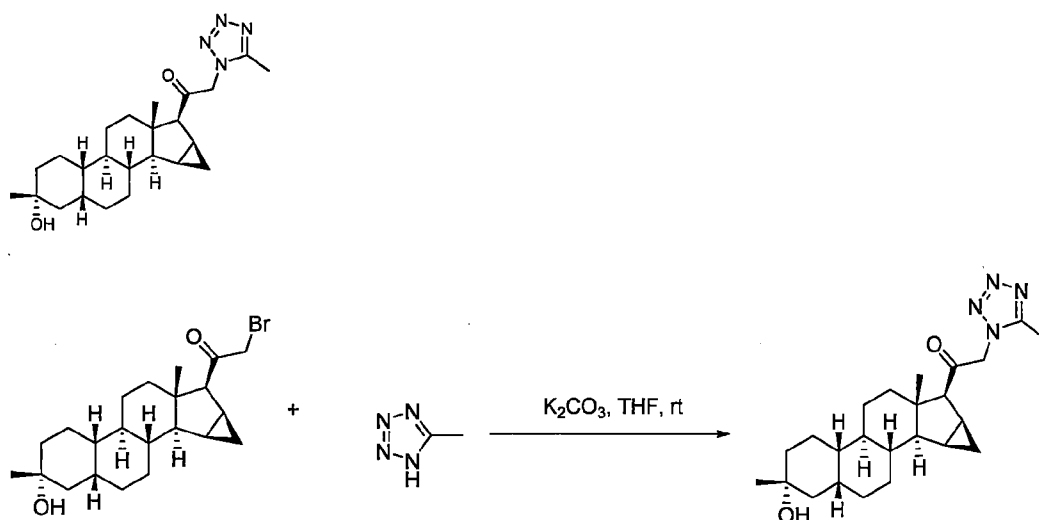
【0216】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和咪唑為原料參考實施例 63，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙烷-1-酮(23.3 mg，白色固體，產率: 34.4%)。

MS m/z (ESI): 397.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.98-4.87 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.94-1.91(m, 1H), 1.85-1.81(m, 4H), 1.70-1.53 (m, 10H), 1.41-1.28 (m, 9H), 1.13-0.95 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.52-0.46 (m, 1H).

【0217】 實施例 71

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮



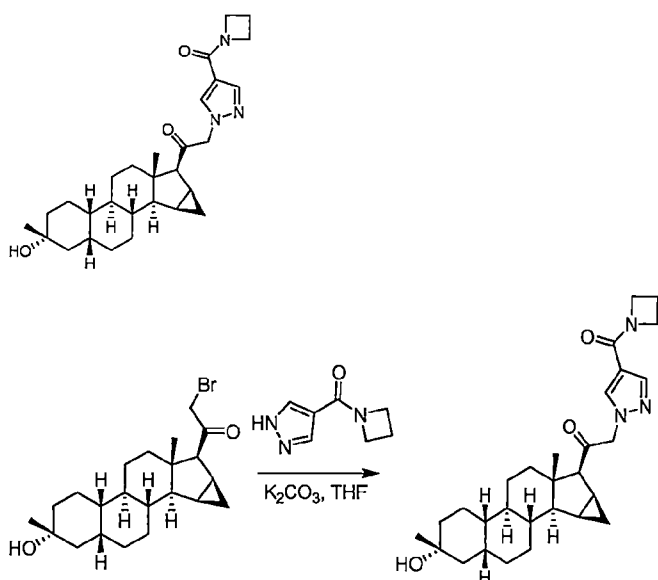
【0218】 以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 5-甲基-1H-4-四唑為原料參考實施例 5，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(19 mg, 白色固體, 產率: 23.5%)。

MS m/z (ESI): 413.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (dd, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.55-1.22 (m, 14H), 1.14-0.97 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.47-0.53 (m, 1H).

【0219】 實施例 72

2-(4-(吡丁啉-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮



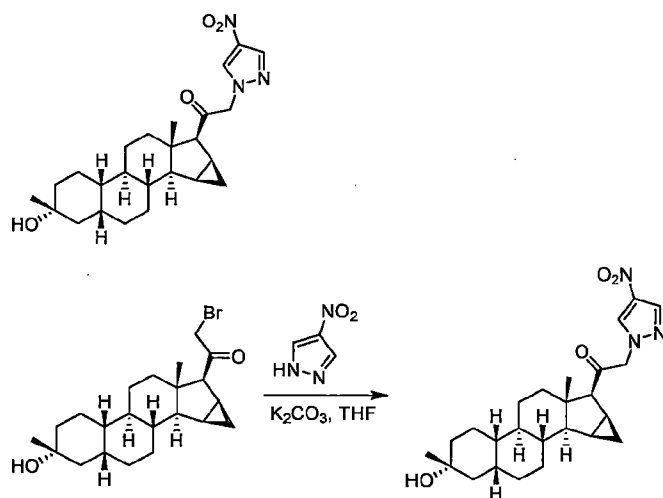
【0220】 以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和吡丁啉-1-基(1H-吡啶-4-基)甲酮為原料參考實施例 5，得到 2-(4-(吡丁啉-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮(10.0 mg, 產率：14.3%)。

MS m/z (ESI): 480.3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 2H), 4.53 – 4.10 (m, 4H), 2.82 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 3H), 1.57 – 1.53 (m, 2H), 1.44 – 1.24 (m, 15H), 1.13 – 0.97 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.51 – 0.44 (m, 1H)。

【0221】 實施例 73

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環
 丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



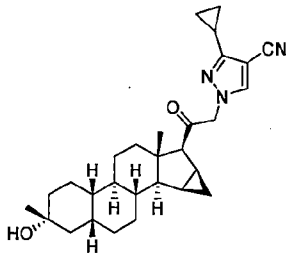
【0222】以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-
 2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮和 4-硝基-
 1H-吡唑為原料參考實施例 5，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,
 8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-
 (4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(32.5 mg，產率：60%)。

MS m/z (ESI): 424.2 $[M+H-H_2O]^+$

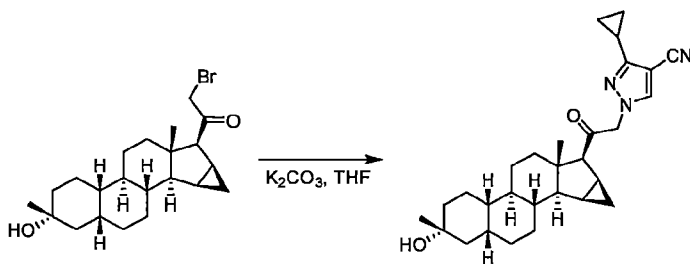
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.26 – 5.09 (m, 2H), 2.85 (s,
 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.74 – 1.65 (m, 3H), 1.56 – 1.52 (m,
 2H), 1.47 – 1.35 (m, 7H), 1.34 – 1.24 (m, 7H), 1.13 – 0.97 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.55
 – 0.47 (m, 1H)。

【0223】 實施例 80

3-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲
 基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0224】 第一步：3-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈的製備



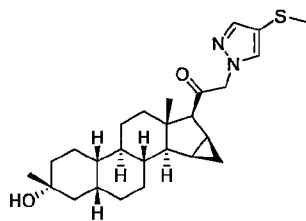
【0225】 以 2-溴-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5，得到 3-環丙基-1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(19.2 mg，產率：21%)。

MS m/z (ESI): 462.3 $[M+H]^+$

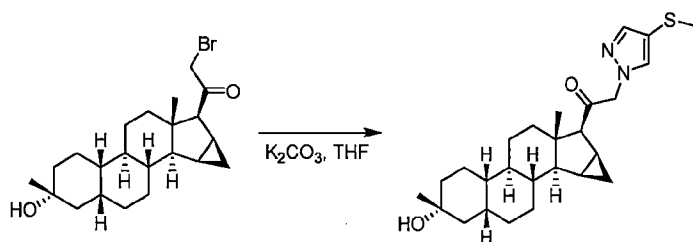
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 5.13 – 4.95 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 3H), 1.46 – 1.21 (m, 14H), 1.12 – 0.93 (m, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.51 – 0.43 (m, 1H).

【0226】 實施例 81

1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0227】 第一步：1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0228】 以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(8.7 mg，產率：16%)。

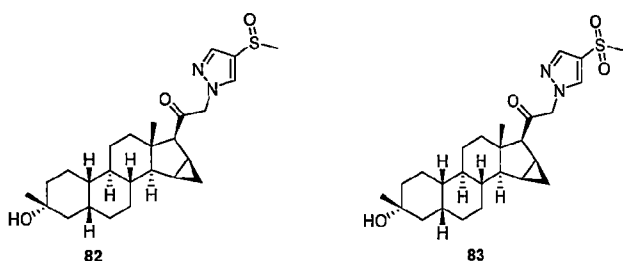
MS m/z (ESI): 443.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 2H), 2.81 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.73 – 1.63 (m, 3H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.43 – 1.18 (m, 15H), 1.12 – 0.97 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.50 – 0.41 (m, 1H).

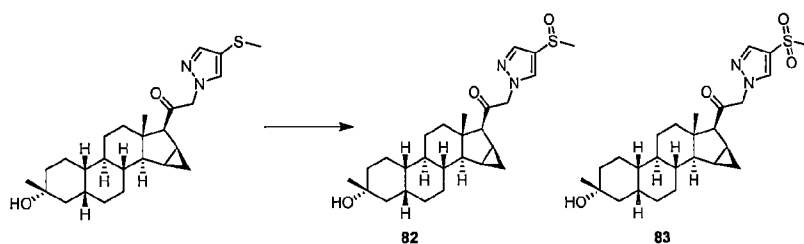
【0229】 實施例 82 和實施例 83

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲基亞硫醯基<亞磺醯>)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(82)

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲磺醯)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(83)



【0230】 第一步：1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲基亞硫醯基<亞磺醯>)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮和 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲磺醯)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



【0231】 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.18 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)，冷卻至-78 °C，加入間氯過氧苯甲酸(55 mg, 0.27 mmol)，反應攪拌一小時。反應液中加入水(10 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)洗，分離有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗品

用高效液相色譜管柱分離，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲基亞硫醯基<亞磺醯>)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(17.2 mg，產率：20%)和 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(甲磺醯)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(20.4 mg，產率：25%)

【0232】 實施例 82：

MS m/z (ESI): 441.3 [M-H₂O+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.30 – 5.09 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 3H), 1.75 – 1.50 (m, 8H), 1.47 – 1.21 (m, 12H), 1.13 – 0.96 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.54 – 0.45 (m, 1H).

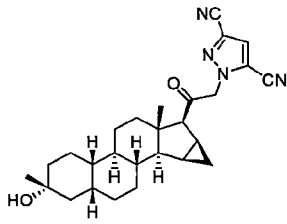
【0233】 實施例 83：

MS m/z (ESI): 457.2 [M-H₂O+H]⁺

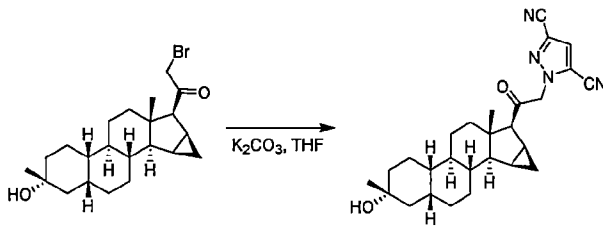
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.26 – 5.10 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.18 (m, 16H), 1.15 – 0.96 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.55 – 0.46 (m, 1H).

【0234】 實施例 84

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羥基-2,6a-二甲基十八氫環丙烯并[4,5]環戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈



【0235】 第一步：1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈的製備



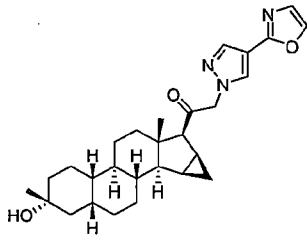
【0236】 以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5，得到 1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈(18.0 mg，產率：31.8%)。

MS m/z (ESI): 429.2 $[M-H_2O+H]^+$

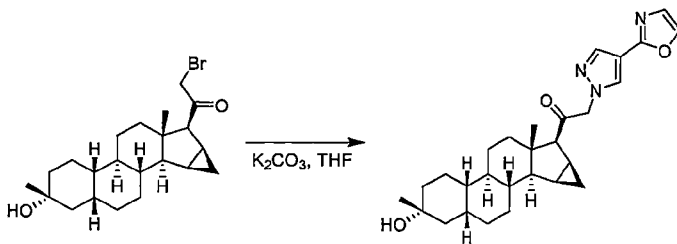
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 1H), 5.38 (q, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 1.48 – 1.26 (m, 15H), 1.15 – 0.99 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.58 – 0.48 (m, 1H).

【0237】 實施例 85

1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮



【0238】 第一步：1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



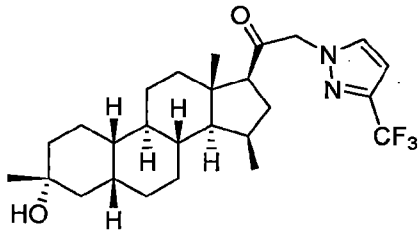
【0239】 以 2-溴-1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5，得到 1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,7aS,8aR,8bR,8cR,10aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢环丙烯并[4,5]环戊二烯并[1,2-a]菲-7-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(16.0 mg，產率：14%)。

MS m/z (ESI): 464.3 $[M + H]^+$

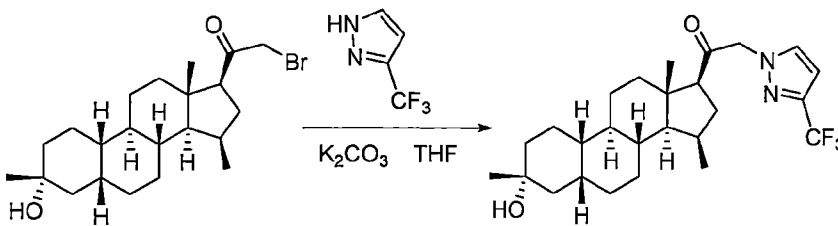
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.27 – 5.13 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 11H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.44 – 1.22 (m, 11H), 1.14 – 0.98 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.53 – 0.44 (m, 1H).

【0240】 實施例 86

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0241】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



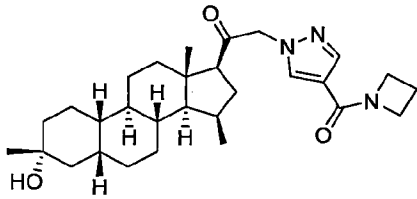
【0242】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(20.5mg, 產率 30.1%)。

MS m/z (ESI): 467.2[M+H]⁺.

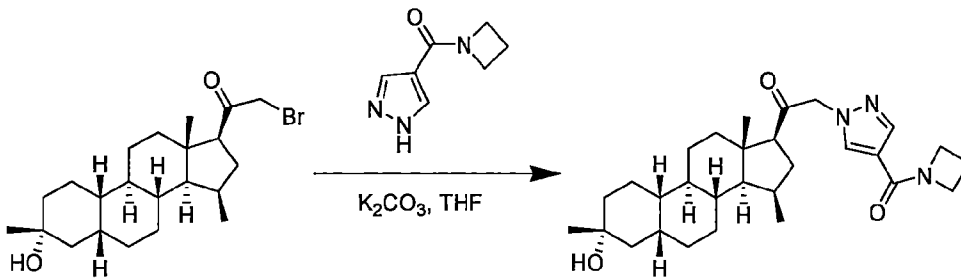
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.43 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 – 4.85 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 4H), 1.74 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.19 (m, 14H), 1.21 – 1.04 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

【0243】 實施例 87

2-(4-(吡啶-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0244】 第一步：2-(4-(吡啶-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮的製備



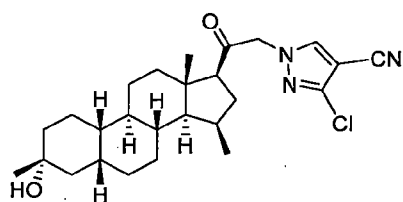
【0245】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得 2-(4-(吡啶-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(12.0 mg, 產率 21%)。

MS m/z (ESI): 482.3[M+H]⁺.

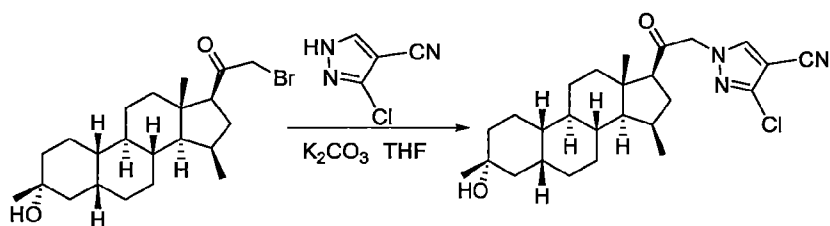
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 2H), 5.00 – 4.77 (m, 2H), 4.38-4.25 (m, 4H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 3H), 1.69-1.62(m, 5H), 1.48-1.42 (m, 4H), 1.38–1.26 (m, 9H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

【0246】 實施例 88

3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲脞



【0247】 第一步：3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈的製備



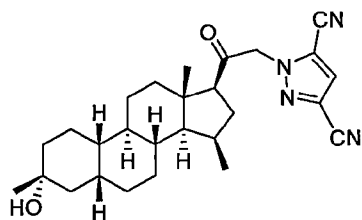
【0248】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(37 mg, 產率 55.3%)。

MS m/z (ESI): 456.2[M-H]⁻.

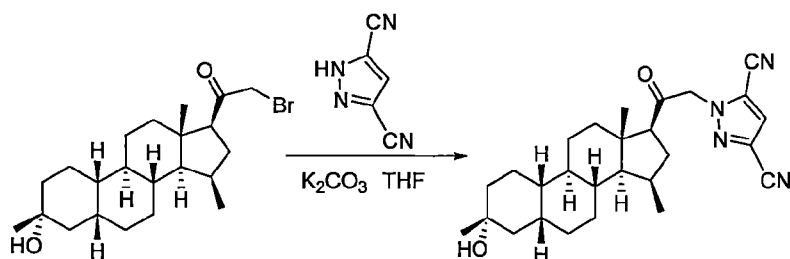
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 5.03 – 4.75 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 2H), 1.93 – 1.06 (m, 23H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).

【0249】 實施例 89

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羟基-3,13,15-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲腈



【0250】 第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈的製備



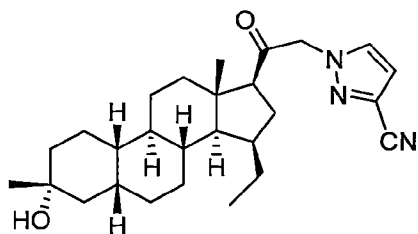
【0251】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈(18 mg, 產率 27.5%)。

MS m/z (ESI): 447.2[M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.28 – 1.36 (m, 21H), 1.28 (s, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

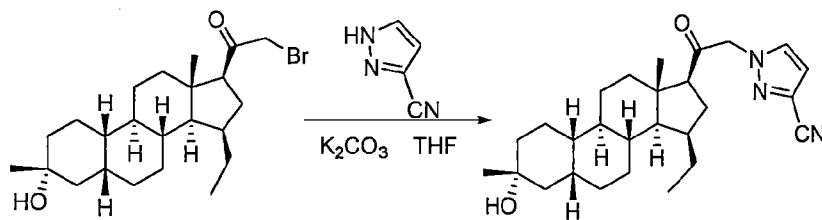
【0252】 實施例 90

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈



【0253】 第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈的製備

製備



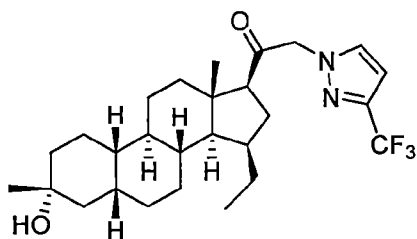
【0254】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3-甲腈(16mg, 產率: 25.9%)。

MS m/z (ESI): 438.2[M+H]⁺.

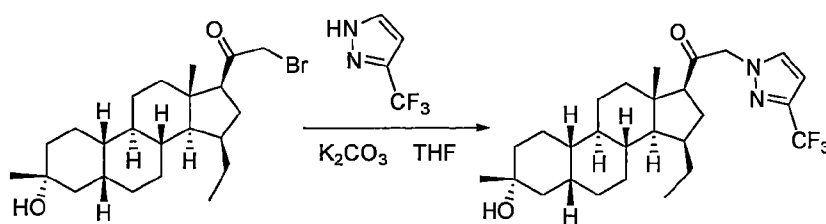
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.22 – 4.78 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.15 – 1.30 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.16 – 1.03 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

【0255】實施例 91

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0256】第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



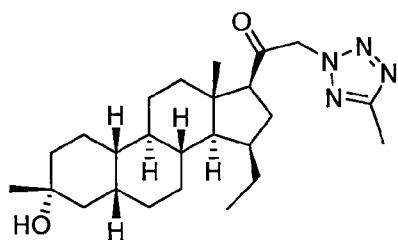
【0257】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(23 mg, 產率: 33.9%)。

MS m/z (ESI): 481.3[M+H]⁺.

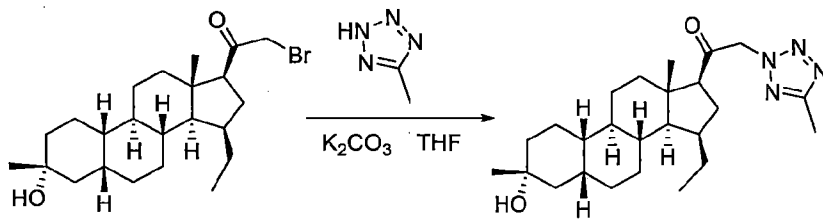
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=4.0$ Hz 1H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 2.56 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.20 – 1.29 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.27 – 1.03 (m, 4H), 0.84 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

【0258】實施例 92

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮



【0259】第一步: 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



【0260】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(13.5mg, 產率: 22.3%)。

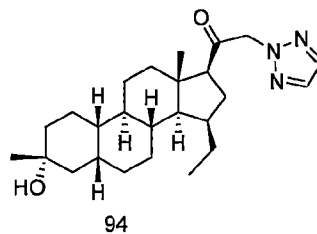
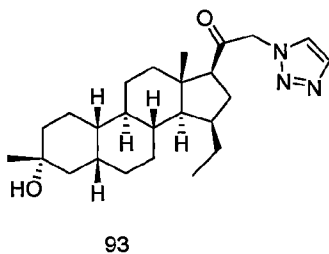
MS m/z (ESI): 429.3[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.39 – 5.29 (m, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.10 – 1.30 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.27 – 1.05 (m, 4H), 0.87 – 0.81 (m, 6H).

【0261】實施例 93 和實施例 94

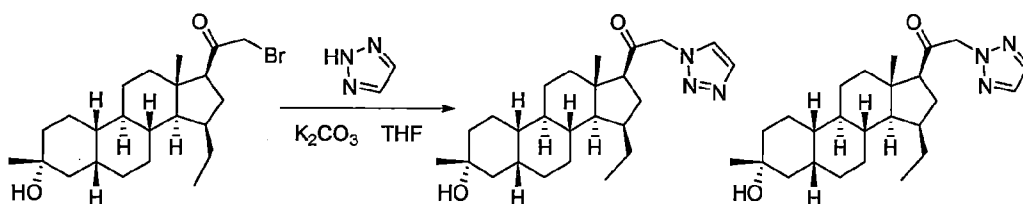
1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(93)

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(94)



【0262】第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮

和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



【0263】以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮(17 mg, 產率：29.1%)和 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮(9.2 mg, 產率：15.7%)。

【0264】實施例 93：

MS m/z (ESI): 414.3[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.37 – 5.09 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.28 – 1.20 (m, 25H), 1.16 – 1.05 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H).

【0265】實施例 94：

MS m/z (ESI): 414.3[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.28 – 5.20 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.99 – 1.23 (m, 25H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 0.88 – 0.78 (m, 6H).

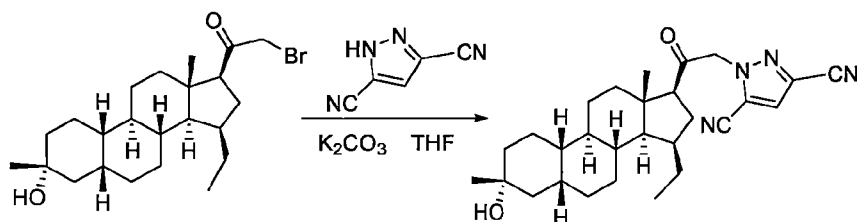
【0266】實施例 95

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-98921

1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈



【0267】 第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈的製備



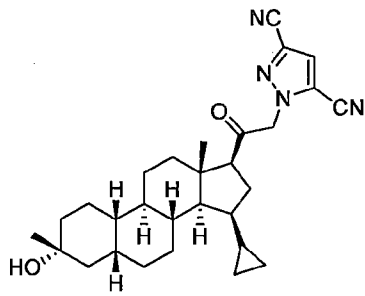
【0268】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 5 得產品 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈(5mg, 產率: 9.2%)。

MS m/z (ESI): 463.2[M+H]⁺.

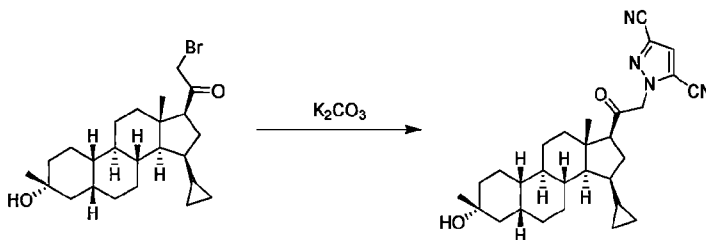
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 5.29 – 5.02 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.24 – 1.34 (m, 19H), 1.28 (s, 3H), 1.26 – 1.02 (m, 5H), 0.92 – 0.76 (m, 6H).

【0269】 實施例 96

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲腈



【0270】 第一步：1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲腈的製備



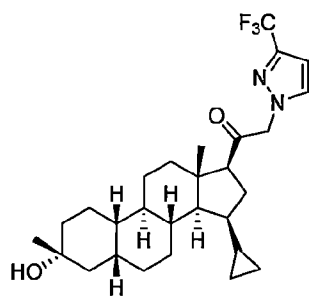
【0271】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲腈(19.6 mg, 產率：18%)。

MS m/z (ESI): 473.2[M- H]⁻

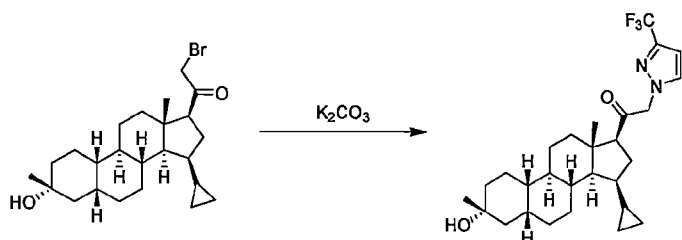
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 5.24 – 5.09 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.58 – 1.22 (m, 16H), 1.19 – 1.06 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.56 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 1H), 0.18 – 0.02 (m, 2H).

【0272】 實施例 97

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0273】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮的製備



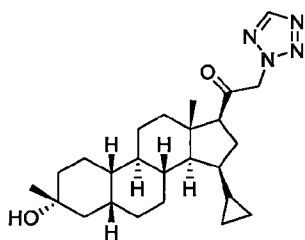
【0274】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(18.0 mg, 產率：23%)。

MS m/z (ESI): 491.3[M- H]⁻

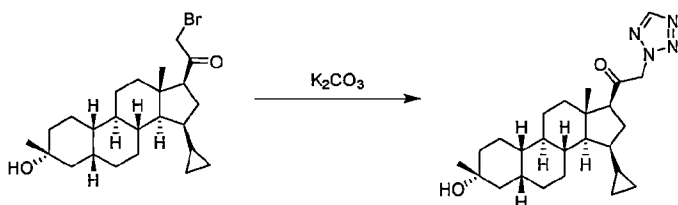
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.91 – 1.79 (m, 3H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.52 – 1.22 (m, 15H), 1.18 – 1.02 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 – 0.76 (m, 1H), 0.65 – 0.54 (m, 1H), 0.48 – 0.36 (m, 1H), 0.18 – 0.00 (m, 2H).

【0275】 實施例 98

1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮



【0276】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



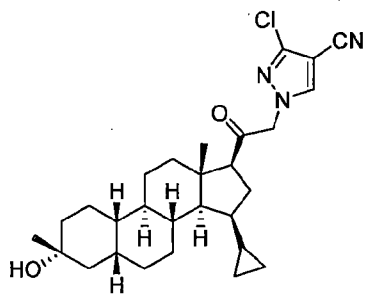
【0277】 以 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 3 得 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(12.9 mg, 產率：13.2%)。

MS m/z (ESI): 409.3[M-H₂O+ H]⁺

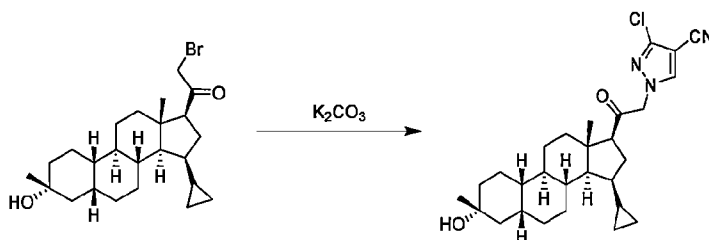
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 4H), 1.93 – 1.80 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.21 (m, 15H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.87 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.55 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.17 – 0.01 (m, 2H).

【0278】 實施例 99

3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0279】 第一步：3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈的製備



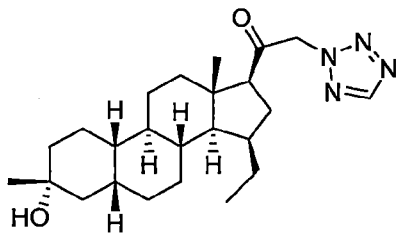
【0280】 以 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實施例 5 得 3-氯-1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-環丙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(13.5 mg, 產率: 17.4%)。

MS m/z (ESI): 482.2[M- H]⁻

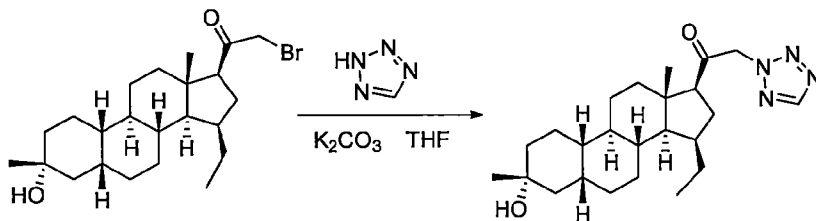
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 5.01 – 4.76 (m, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.22 – 1.94 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.56 – 1.24 (m, 15H), 1.18 – 1.04 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.64 – 0.53 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.17 – 0.02 (m, 2H).

【0281】 實施例 100

1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮



【0282】 第一步：1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮的製備



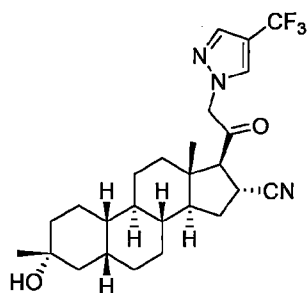
【0283】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 3 得產品 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-15-乙基-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮(11mg, 白色固體, 產率：18.8%)。

MS m/z (ESI): 397.2[M-H₂O+H]⁺

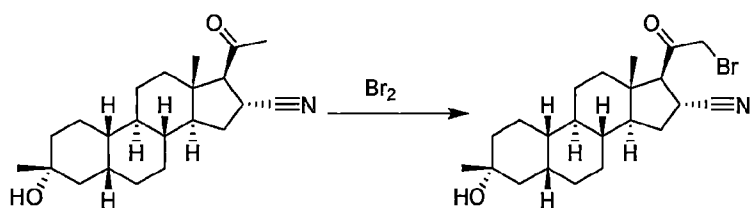
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 5.50 – 5.41 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.29 – 1.30 (m, 20H), 1.28 (s, 3H), 1.27 – 1.05 (m, 4H), 0.85 – 0.82 (m, 6H).

【0284】 實施例 103

(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-3-羟基-3,13-二甲基-17-(2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙基)十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-16-甲腈

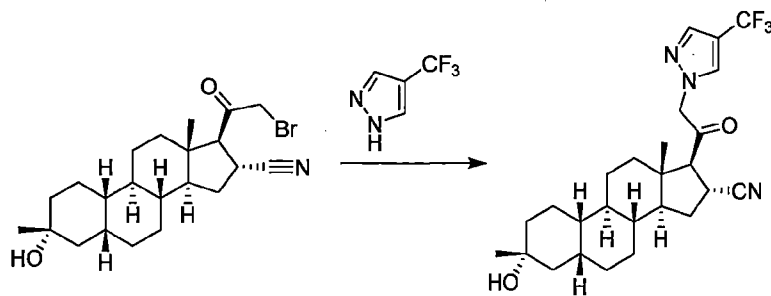


【0285】 第一步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-17-(2-溴乙醯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈的製備



【0286】 將 (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-17-乙醯基-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈(120 mg,0.349 mmol)溶解在甲醇(3 mL)中，然後加入液溴(83 mg,0.524 mmol)和氫溴酸一滴，然後在室溫攪拌 5 小時，向反應液中加水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)，合併有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到 (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-17-(2-溴乙醯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈(140 mg, 粗品)。

【0287】 第二步：(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-17-(2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙醯基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈的製備



【0288】 將(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-17-(2-溴乙醯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈(100 mg, 0.23 mmol)，4-(三氟甲基)-1H-吡唑(63 mg, 0.46 mmol)，碳酸鉀(95 mg, 0.69 mmol)和四氫呋喃(5 mL)的混合物在室溫攪拌 16 小時，向反應液中加水(20 mL)，然後用乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)，合併有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，粗品用高效液相色譜管柱分離，得到 (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,16R,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-17-(2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙醯基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-16-甲腈(25 mg，產率：23%)。

MS m/z (ESI): 478.2[M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.01 (dd, $J = 77.6, 18.0$ Hz, 2H), 3.65 – 3.36 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 5H), 1.69-1.60 (m, 5H), 1.46-1.39 (m, 5H), 1.32-1.25 (m, 5H), 1.24 – 1.03 (m, 3H), 0.65 (s, 3H).

【0289】 化合物生物學測試評價

以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

【0290】 1. 本發明化合物對 GABA_A 受體結合能力的測定

1.1 實驗目的：該測試例的目的是測量化合物變構抑制離子通道阻滯劑 (TBPS)和GABA-A受體結合的能力。

實驗儀器：

儀器/耗材	提供商	型號
渦旋混合器	IKA	MS3 basic
電熱恆溫培養箱	上海一恆	DHP-9032
TopCount	PerkinElmer	NTX
Universal Harvester	Perkin Elmer	UNIFILTER-96
高速落地式離心機	Thermo	LYNX 4000
玻璃組織勻漿器	南京鑾玉化玻儀器有限公司	50 mL
Sprague-Dawley Rat	Pharmaron	
蛋白酶抑制劑	roche	11836170001
1.1 mL deep 96-well plate, round bottom	Axygen	P-DW-11-C
ULTIMA GOLD	Perkin Elmer	77-16061
UNIFILTER-96 GF/B filter plate	Perkin Elmer	6005177
Polyethylenimine (PEI), branched	Sigma	408727

【0291】 1.2 實驗步驟

1.2.1 大腦皮層細胞膜提取：

1. 分離雄性 Sprague-Dawley Rat 的大腦皮層。

2. 加入大鼠大腦皮層 10 倍體積預冷的 0.32M 蔗糖溶液(每 100mL 加一片蛋白酶抑制劑)，用 50 mL 玻璃組織勻漿器分批碾碎，混勻。
3. 1,500 g，4°C 離心 10 min，收集上清。
4. 20,000 g，4°C 離心 30 min，棄上清。
5. 用預冷的 PBS(每 100mL 加一片蛋白酶抑制劑)將沉澱重新懸浮，平均每隻大鼠加 4 mL PBS，用玻璃組織勻漿器混勻。
6. 10,000 g，4°C 離心 10 min，棄上清。
7. 重複步驟 5-6 三次。
8. 最終用 4 倍體積的 PBS 將沉澱重新懸浮，分裝，液氮速凍，存放-80°C。
9. 選用 BCA 法測蛋白濃度。

【0292】 1.2.2 35S-TBPS binding assay

1. 1.1mL 深孔板中每孔加入 230ul PBS。
2. 每孔加入 60 ul 大腦皮層細胞膜(5 ug/ul)溶液，混勻。
3. 加入待測化合物(每孔 3 ul)，25 °C 孵育 5 min。DMSO 濃度為 1%，化合物初始濃度為 1uM，3 倍梯度稀釋，共 8 個梯度，2 個重複，1%DMSO 作為陰性對照，10 uM P026-2 做陽性對照。
4. 加入 GABA，終濃度為 5 uM，25°C 孵育 5 min。配製 1 mM GABA 溶液，每孔加 1.5uL。
5. 加入 35S-TBPS，終濃度為 2nM。同位素母液濃度為 9.7uM，用 PBS 稀釋 100 倍後，每孔加入 6 uL 稀釋的同位素溶液。
6. 4°C 孵育 20 h。
7. FilterMate GF/C 板用 0.5%PEI 預處理，4°C 孵育 1h。

8. 用 Universal Harvester 洗 FilterMate GF/C 板 2 次，每次 50 mL PBS。
9. 將反應液轉移到 GF/C 板上後每孔用 900uL PBS 洗 4 次。
10. 洗後的 GF/C 板放置於 55°C 乾燥 10 min。
11. 每孔加 40 uL 閃爍液，用 TopCount 讀取 CPM 值。

【0293】 1.2.3 實驗數據處理方法:

實驗中由 TopCount 讀取 CPM(counts per minute)值，如 High control (DMSO) 和 Low control(10 uM 陽性化合物)實驗組的讀值按如下公式計算% inhibition：

$$\% \text{ Inhibition} = 100 \times (\text{CPM}_{\text{High control}} - \text{CPM}_{\text{Sample}}) / (\text{CPM}_{\text{High control}} - \text{CPM}_{\text{Low control}})$$

【0294】 依據如下 4 參數非線性邏輯公式計算化合物的 IC₅₀：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))},$$

其中：

X 是 log of compound concentration

Y 是 % Inhibition

【0295】 本發明中化合物對 TBPS 結合活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC₅₀ 值見表 5。

表 5：本發明中化合物對 TBPS 結合活性性抑制 IC₅₀

實施例編號	35S-TBPS 結合測定 (nM)	實施例編號	35S-TBPS 結合測定 (nM)
1	24.3	71	11.4
2	14.9	73	10.2
3	13.5	80	18.3
4	3.1	84	6.1
5	14.7	85	15.8
7	21.3	86	8.0
9	4.6	87	17.8
14	6.4	88	6.7
24	18.3	89	4.3
25	28.1	90	16.2
28	15.4	91	25.2
29	15.4	92	27.0
30	28.7	94	23.9
35	5.0	95	16.2
39	6.2	96	28.5
40	8.2	97	18.6
42	24.6	98	21.4
43	5.4	99	24.4
44	6.1	100	25.6
47	7.6		
48	7.5		
68	9.6		

結論：本發明實施例化合物對 TBPS 結合活性具有明顯的抑制作用。

【0296】 2. Balb/C 小鼠藥物代謝動力學測定**2.1 研究目的：**

以 Balb/C 小鼠為受試動物，研究化合物實施例 1~4、7、9、39~41、44、48~52、59、73、88~91、93~94、96 和 98 在 5 mg/kg 劑量下口服給藥在小鼠體內(血漿和腦組織)的藥物代謝動力學行為。

【0297】 2.2 試驗方案**2.2.1 試驗藥品：**

本發明實施例 1~4、7、9、39~41、44、48~52、59、73、88~90、93~94、96 和 98，自製。

【0298】 2.2.2 試驗動物：

Balb/C Mouse，雄性，上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號 (SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0299】 2.2.3 給藥：

每組 Balb/C 小鼠 24 隻，雄性；禁食一夜後分別 p.o.，劑量為 5mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

【0300】 2.2.4 樣品採集：

小鼠給藥前和給藥後，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小時，採用 CO₂ 處死，心臟採血 0.2 mL，置於 EDTA-K₂ 試管中，4°C 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於-80°C 保存；全腦組織取出稱重後，置於 2 mL 離心管中，於-80°C 保存。

【0301】 2.2.5 樣品處理：

1)血漿樣品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。

2)血漿和腦勻漿樣品 30 μL 加入 90 μL 含內標(100ng/mL)乙腈沉澱, 混合後 13000 rpm 離心 8 分鐘。

3)取處理後上清溶液 70 μL 加入 70 μL 水, 渦旋混合 10 分鐘, 隨後取 20 μL 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度, LC/MS/MS 分析儀器: AB Sciex API 4000 Qtrap。

【0302】 2.2.6 液相分析

- 液相條件: Shimadzu LC-20AD 泵
- 色譜管柱: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50 \times 2.1 mm, 3.5 μm)
- 移動相: A 液為 0.1%甲酸水溶液, B 液為乙腈
- 流速: 0.4 mL/min
- 沖提時間: 0-4.0 分鐘, 沖提液如下:

時間/分鐘	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

【0303】 2.3 試驗結果與分析

藥物代謝動力學主要參數用 WinNonlin 6.1 計算得到, 小鼠藥物代謝實驗結果見下表 6 所示:

表 6：小鼠藥物代謝實驗結果

實施例編號	藥物代謝實驗(5mg/kg)					
	達峰時間	血藥濃度	曲線面積	曲線面積	半衰期	平均滯留時間
	t_{max} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng/mL×h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT(h)
1 血漿	0.5	1099.3	1360.5	1374.2	0.54	1.21
1 腦組織	0.5	636.7	839.7	913.0	2.84	2.39
2 血漿	0.5	673.3	569.7	573.8	0.50	1.01
2 腦組織	0.5	690.3	718.9	721.8	0.50	1.10
3 血漿	0.5	461.0	1241.5	1254.2	5.12	4.80
3 腦組織	0.5	1406.3	2303.0	3067.4	4.72	5.53
4 血漿	0.5	219.0	409.0	483.8	3.19	4.03
4 腦組織	0.5	464.0	917.2	964.3	1.90	2.40
7 血漿	0.5	663.7	774.9	778.0	0.9	1.1
7 腦組織	0.5	605.3	677.0	679.9	0.5	0.9
9 血漿	1.0	1210	5057.2	5065.8	2.5	3.6
9 腦組織	1.0	1060.0	4731.4	4744.7	2.5	3.9
39 血漿	0.5	553.7	1305.0	1316.9	2.99	4.15
39 腦組織	1.0	678.0	2642.7	2680.6	3.18	4.81
40	0.5	719.7	1704.9	1772.1	1.64	1.43

血漿						
40 腦組織	1.0	998.0	2403.0	2498.4	2.37	2.35
41 血漿	0.5	524.7	588.5	604.6	3.27	1.48
41 腦組織	0.5	710.7	657.1	676.0	3.95	1.41
48 血漿	1.0	508.3	1577.3	1758.8	2.04	3.50
48 腦組織	1.0	382.7	1127.8	1275.4	2.00	3.66
49 血漿	0.5	1146.3	2967.0	2972.0	2.79	3.71
49 腦組織	0.5	723.7	2051.0	2237.3	2.12	3.17
50 血漿	0.5	1303.3	2430.5	2482.0	1.40	2.06
50 腦組織	0.5	635.7	1098.1	1117.6	1.31	1.91
51 血漿	1.0	2986.7	13411.8	13415.2	1.75	3.47
51 腦組織	1.0	1480.0	4821.6	5273.3	2.09	3.40
52 血漿	0.5	2136.7	7156.4	8601.3	3.06	4.59
52 腦組織	1.0	1523.3	5846.2	6511.2	2.28	3.82
59 血漿	1.0	1146.7	4643.8	5922.3	2.64	4.96
59 腦組織	1.0	296.2	1439.7	2234.7	5.59	7.97
73 血漿	1.0	386	1034.8	1060.9	1.19	2.12

73 腦組織	1.0	626.3	1676.2	1706.2	1.12	2.07
88 血漿	0.5	1750.0	4627.3	5132.2	1.78	3.31
88 腦組織	1.0	892.0	3205.7	3501.3	1.59	3.22
89 血漿	2.0	640.3	4103.8	4110.3	2.06	4.38
89 腦組織	2.0	724.0	3736.7	4450.7	2.82	4.71
90 血漿	1.0	762.7	2785.0	3792.4	3.85	5.88
90 腦組織	1.0	613.0	2126.5	3162.6	6.02	7.58
93 血漿	0.5	2483.3	5982.0	6106.9	1.19	2.22
93 腦組織	0.5	1738.0	4327.1	4539.1	1.21	2.10
94 血漿	0.5	1633.3	3545.3	3634.6	1.35	2.55
94 腦組織	0.5	1048.0	2153.2	2251.2	1.68	2.68
96 血漿	0.5	1650.0	6287.8	6492.4	1.70	3.08
96 腦組織	2.0	812.0	8818.0	9215.1	3.95	7.81
98 血漿	1.0	2086.7	7785.5	8000.6	1.45	2.97
98 腦組織	1.0	1966.0	8677.8	12488.1	4.66	6.73

【0304】 從表中小鼠藥物代謝實驗結果可以看出：本發明實施例化合物表現出良好的代謝性質，暴露量 AUC 和最大血藥濃度 C_{max} 都表現良好。相比於現有化合物 SAGE-217，能夠顯著提升在小鼠體內的暴露量，但是最大耐受劑量與 SAGE-217 相當甚至更優，因此本發明化合物耐受性好，安全窗寬，安全性更高。

【0305】 3. 小鼠強迫游泳模型體內藥效實驗

3.1 實驗目的

利用小鼠強迫游泳模型評價化合物的抗抑鬱作用。

【0306】 3.2 實驗主要儀器和試劑

3.2.1 儀器

強迫游泳裝置(JLBehv-FSC-4，上海吉量軟件科技有限公司)

【0307】 3.2.2 試劑

羧甲基纖維素鈉(CMC-Na，SLBV9664，Sigma)

Tween 80(BCBV8843，Sigma)

【0308】 3.2.3 受試化合物

本發明實施例化合物實施例 1~3、實施例 9、實施例 40、實施例 41、實施例 48~52、實施例 90 和實施例 98，自製。

【0309】 3.3 實驗步驟

3.3.1 適應：

雄性ICR小鼠(25~35 g)在強迫游泳測試前將動物在實驗環境中適應3天。

3.3.2 分組給藥：

如實驗設計，在實驗前一天如小鼠的體重隨機分組，每組12隻小鼠，測試前如小鼠藥物代謝動力學實驗中各實施例化合物在腦中的T_{max}時間灌胃給藥。

【0310】 分別為：

1) 模型組(0.5%CMC-Na -1% Tween 80溶液，*p.o.*，10 mL/kg)；

2) 實施例化合物實施例1~3、實施例40、實施例41、實施例48~51、實施例90和實施例98(10 mg/kg，*p.o.*，10 mL/kg)；實施例9和實施例52(5 mg/kg，*p.o.*，5 mL/kg)；

給藥時，各實施例化合物均以0.5%CMC-Na -1% +Tween 80溶液混懸至所需濃度。

【0311】 3.3.2 強迫游泳測試：

給藥 0.5-1 h 後，將 ICR 小鼠放入強迫游泳裝置中[透明玻璃圓桶中(水深 18 釐米，水溫 25~26°C)每缸 1 隻]強迫游泳 6 分鐘，強迫游泳裝置記錄整個 6 分鐘內 ICR 小鼠漂浮的時間，後 4 分鐘的數據用於數據分析。游泳實驗結束後，立即取出小鼠，擦乾小鼠身上水並放回原來籠中。

註：判定不動時間的標準是小鼠在水中停止掙扎，呈漂浮狀態，僅有細小的肢體運動以保持頭部浮在水面上。

【0312】 3.4 數據分析

漂浮時間百分比= 100 * 漂浮時間/240s。

【0313】 3.5 試驗數據：

表 7：小鼠強迫游泳實驗結果

實施例編號	劑量(mpk)	均數(靜止, s)	均數(, 靜止%)
Vehicle	/	163.70	68.22
實施例 1	10	130.22	54.26
實施例 2	10	68.39	28.50
實施例 3	10	143.81	59.93
實施例 9	5	138.22	57.60
實施例 40	10	84.90	35.30
實施例 41	10	85.8	35.75
實施例 48	10	134.21	55.92
實施例 49	10	85.77	35.74
實施例 50	10	70.96	29.57
實施例 51	5	73.72	30.72
實施例 52	5	91.21	38.00
實施例 90	10	88.61	36.92
實施例 98	5	80.5	33.54

【0314】 3.6 實驗結果

從上述結果中可以看出，本專利的實驗各實施例可明顯縮短小鼠強迫游泳累計不動時間，具有明顯抗抑鬱作用；

其中，實施例 2、實施例 40、實施例 41、實施例 49、實施例 50、實施例 90 和實施例 98 與模型組相比，後 4 分鐘的不動時間具有極顯著性差異。

【0315】 4. PTZ誘導小鼠癲癇模型體內藥效試驗

4.1 試驗目的

建立PTZ誘導CD-1小鼠癲癇模型，並利用該模型評價化合物實施例2，實施例40，實施例41和實施例52的抗癲癇作用。

【0316】 4.2 試驗方法

4.2.1 試驗動物

50隻雄性CD-1小鼠，購自北京維通利華實驗動物有限公司。實驗動物在送達上海睿智化學有限公司三號樓動物房，並適應7天後開展正式實驗。測試當天動物平均體重為 32.2 ± 0.2 克。飼養環境為5隻/籠飼養，室溫 23 ± 2 °C，12 /12小時晝夜明暗交替，食物和水攝取。

試驗當天隨機分組用於實驗。

【0317】 4.2.2 受試化合物

受試化合物實施例2，實施例40，實施例41和實施例52(自製)，受試藥品均在冰箱中4°C保存。

表8：供試品信息

供試品名	貨號	批號	狀態	供應商	樣品 總量	純度	存儲條件
戊四唑 (PTZ)	P6500	SLBD3876V	白色 晶體	西格瑪	25 g	100%	-20°C 冷藏
羧甲基纖維素鈉	9004-32-4	LAB0R36	白色 固體	北京百靈威科 技有限公司	100G	800cps	室溫/乾燥/避光
Tween-80	9005-65-6	P1279207	透明 液體	GENERAL- REAGENT®	500 mL	100%	室溫/乾燥
羥丙基β- 環糊精	19184C	OP1901A	白色 粉末	西寶生物	500 g	≥98%	2-8°C 冷藏
0.9%氯化 鈉注射液	H37022749	H18010314	透明 液體	山東華魯製藥 有限公司	500 mL	100%	室溫/乾燥

【0318】 4.2.3 試驗器械

- 1毫升帶針無菌一次性注射器(購自浙江康德萊醫療器械有限公司)
- 移液槍：Eppendorf Research Plus (100-1000μL)
- Vortex渦旋儀：Kylin-Bell Vortex 5
- 超聲儀：JL-360型超聲波清洗器
- 天平：METTLER TOLEDO XS204精密天平
- 天平：METTLER TOLEDO XS6002S電子天平
- 有機玻璃盒：25釐米長*15釐米寬*15釐米高，一邊側壁為不透光設計，蘇州馮氏實驗動物設備有限公司特殊定制；
- 3通道計時器：Oregon/Model NO.WB-388。

【0319】 4.2.4.試驗動物分組

1) Vehicle/PTZ : 0.5% CMC-Na+1% Tween-80 (10 ml/kg , p.o.) , 給予PTZ前0.5 hr ; PTZ(120 ml/kg , s.c.) , 實驗前給藥 ;

2) 3 mg/kg 實施例化合物/PTZ : 實施例2 , 實施例40 , 實施例41和實施例52 (3 mg/kg , 10 ml/kg , p.o.) , 給予PTZ前0.5 hr ; PTZ (120 ml/kg , s.c.) , 實驗前給藥。

【0320】 4.3 實驗步驟

4.3.1 溶劑配製

1) 0.5% CMC-NA+1% Tween-80 (給藥體積 : 10 mL/kg) :

精密稱取1 g 羧甲基纖維素鈉加入250 mL 溶劑瓶中, 並加入150 mL 雙蒸水, 磁力攪拌器常溫攪拌4小時, 即獲得均一澄清溶液。再慢慢加2 mL 吐溫-80 繼續常溫攪拌3小時, 並獲得澄清均一溶液。將該溶液緩慢轉移到200 mL 定容瓶中, 加入雙蒸水並定容至200 mL, 轉移至250 mL 溶劑瓶磁力攪拌器繼續攪拌1小時, 得到均一澄清溶液。

【0321】 2) 30% 羥丙基-β-環糊精 :

精密稱取30.6122 g 羥丙基-β-環糊精(純度 : 98 %) 加入100 mL 溶劑瓶中, 並加入60 mL 雙蒸水, 渦旋儀渦旋3分鐘, 並室溫超聲15分鐘即獲得均一澄清溶液。然後再加入雙蒸水定容至100 mL, 渦旋儀渦旋1分鐘然後室溫超聲5分鐘, 得到均一澄清溶液。

【0322】 4.3.2 待測化合物配製

1) 12 mg/mL PTZ (劑量 : 120 mg/kg ; 給藥體積 : 10 mL/kg) :

精密稱取248 mg PTZ 置於40 mL 棕色試劑瓶中, 加入20.667 mL 的生理鹽水, 渦旋儀渦旋2分鐘後常溫超聲2分鐘, 即獲得均一澄清溶液 (濃度: 12 mg/mL)。

【0323】 2)0.3 mg/mL的實施例5和實施例23(劑量：3 mg/kg；給藥體積：10 mL/kg)：

量取一定量的0.5%CMC-Na+1%Tween80，加入一定量裝有實施例5和實施例23的試劑瓶中，渦旋儀渦旋3分鐘後常溫超聲15分鐘，即獲得均一混懸溶液(濃度：0.3 mg/mL)。

【0324】 4.3.3 試驗方法

1)測試前 1 小時將實驗動物轉入操作間適應環境；

2)隨機分組並標記稱重；

3)PTZ 給藥前 1 小時分別給予實施例 2，實施例 40，實施例 41 和實施例 52，或 PTZ 給藥前 0.5 小時分別給予 0.5% CMC-NA+1%Tween-80、實施例 2，實施例 40，實施例 41 和實施例 52；

4)實驗觀察前藉由皮下給予 PTZ(120 mg/kg)，並將此時間點記錄為觀察開始點；

5)PTZ 給藥後立即把動物置於觀察箱中並觀察 30 分鐘，同時記錄動物出現

a)第一次陣攣發作的潛伏期，b)第一次全身強直性陣攣發作的潛伏期，c)陣攣發作的次數，d)全身強直性陣攣發作的次數，e)出現動物死亡的時間，6)如動物在 30 min 觀察期中未出現癲癇發作，則潛伏期記為 1800sec，發作次數記為 0。

- 陣發性痙攣 (Clonic seizure): 動物全身肌陣攣並持續 3s 以上，並伴有跌倒；
- 僵直性陣攣 (Tonic seizure)：四肢伸直，與身體呈 90°；

6)給藥後觀察記錄藥物可能誘導的副作用，可分為四個級別：

- 無：正常

- 輕度鎮靜(Mild sedation)
- 中度鎮靜(Moderate sedation)
- 重度鎮靜(Severe sedation)

7)測試時間為 12:00 am 至 16:30 pm。

【0325】 4.4 適應環境

測試前 1 小時將實驗動物轉入操作間適應環境；

【0326】 4.5 分組給藥

隨機分組並標記稱重；每組1隻小鼠。PTZ給藥前30-60分鐘，分別口服給予待測化合物，給藥體積為10 mL/kg。

【0327】 4.6 PTZ造模及測試

實驗觀察前藉由皮下給予PTZ(120 mg/kg)，並將此時間點記錄為觀察開始點；PTZ給藥後立即把動物置於觀察箱中並觀察30分鐘，同時記錄動物出現：a)第一次陣攣發作的潛伏期，b)第一次全身僵直性陣攣發作的潛伏期，c)陣攣發作的次數，d)全身僵直性陣攣發作的次數，e)出現動物死亡的時間。如動物在30 min 觀察期中未出現癲癇發作，則潛伏期記為1800sec，發作次數記為0。

【0328】 4.7 數據分析

所有計量資料均以均數±標準誤(Mean ± SEM)表示，採用 Prism 6.0 統計軟件中作檢驗分析數據。

【0329】 4.8 試驗數據：

表 9：小鼠癲癇模型體內藥效實驗結果

實施例 編號	劑量 (mpk)	陣攣發作的 潛伏期(sec)	陣攣發作的 次數	全身僵直性 陣攣發作的 潛伏期(sec)	全身僵直性 陣攣發作的 次數	出現死亡的 時間 (sec)	死亡率 (%)
		Mean±SEM	Mean	Mean	Mean	Mean	
Vehicle	/	331.4±61.2	2.1±0.2	821.6±107.7	1.0±0.0	839.8±108.0	100%
2	3	902.9±200.8	1.3±0.3	1736.0±63.2	0.1±0.1	1739.8±60.2	10%
40	3	1308.1±170.1	0.5±0.2	1800.0±0.0	0.0±0.0	1800.0±0.0	0%
41	3	841.4±179.8	1.9±0.4	1497.4±124.3	0.5±0.2	1573.1±117.9	40%
52	3	635.4±149.9	1.8±0.3	1506.8±149.8	0.3±0.2	1618.1±121.3	30%

【0330】 4.9 實驗結果

相對於對照組，實驗各實施例顯著性延長陣攣發作和全身僵直性陣攣發作的潛伏期及發作次數；可以保護 60%~100%的動物免遭死亡，顯著延長死亡潛伏期，具有較好的抗癲癇作用。

【0331】 5、本發明化合物對 GABA_A 受體的正向調節作用

5.1 實驗目的：

該測試例的目的是藉由電生理手動膜片鉗方法檢測化合物對 GABA_A 受體的正向調節作用。

【0332】 5.2 實驗儀器：

手動膜片鉗系統 HEKA EPC10 USB 信號放大器及數字轉換系統 (購自德國 HEKA Electronics)、離心機 (Eppendorf 公司等)、二氧化碳培養箱 (購自 Thermo 公司等)、生物安全櫃 (Thermo 公司等)、移液器 (購自 Eppendorf 公司等)。

【0333】 5.3 實驗方法：

本實驗所使用的細胞來自轉染有人類GABA_A受體 $\alpha 1$, $\beta 2$ 及 $\gamma 2$ 亞基cDNA後穩定表達正常GABA_A受體功能的HEK293T細胞系,細胞生長於DMEM培養液(購自Invitrogen)的培養皿中,並在37°C、含5%CO₂的培養箱中進行培養。電生理實驗之前細胞被轉移到放置於培養皿中的圓形玻璃片上,並在以上相同的培養液及培養條件下生長,每個圓形玻璃片上細胞的密度需要達到絕大多數細胞是獨立、單個的要求。

【0334】 用DMSO以梯度稀釋的方式稀釋成各自化合物測試的貯備液,再用細胞外液千倍稀釋成最終的測試濃度,各濃度化合物溶液中DMSO的最終濃度都為0.1%。實驗採用手動膜片鉗系統HEKA EPC10 USB 信號放大器及數字轉換系統作全細胞電流記錄,表面生長有HEK293T GABA_A細胞的圓形玻璃片從培養皿中取出後被放置於倒置顯微鏡下的電生理記錄槽內,記錄槽內以細胞外液作持續灌流。實驗中採用全細胞電流記錄技術記錄GABA_A通道的氯離子電流,1 μ M的GABA被用來激活每個細胞的GABA_A通道的氯離子電流作為初始對照。1 μ M的GABA藉由藥物灌流系統作用於細胞上誘導出GABA_A通道的氯離子電流,作用時間大約為3至5秒,其電流大小作為初始對照值,隨後灌流孵育測試濃度化合物2至5分鐘,再給予1 μ M的GABA溶液(混有測試濃度化合物)作用於細胞以觀察測試化合物對1 μ M的GABA所誘導電流的增強效果。當細胞狀態穩定時,測試化合物將由低到高濃度作用於同一細胞,記錄誘導電流的增強效果。

【0335】 5.4 實驗數據處理方法：

試驗數據由HEKA Patchmaster, Microsoft Excel以及Graphpad Prism 提供的數據分析軟件進行分析。

【0336】 5.5 實驗結論：

藉由以上方案得出本發明所示的化合物在體外細胞活性測試試驗中的生物活性如表10所示：

表 10：GABA-A 電流正向調節的 EC50 (nM)值

實施例編號	EC50：nM	實施例編號	EC50：nM
9	60	86	74
40	57	88	49
41	130	89	43
52	150	96	84

結論：本發明實施例化合物對 GABA-A 電流具有明顯的正向調節作用。

【0337】 化合物鹽與晶型的篩選研究

1. 式(VI)游離鹼不同晶型的製備

1.1 游離鹼晶型 I 製備：

取 20.5 g 實施例 40 游離鹼化合物(純度~95%)溶於 125 mL 乙酸乙酯中，回流溶清。滴加 125 mL 正庚烷，滴加過程中會析出顆粒狀固體。油浴中自然冷卻到 20°C，再在 10~20°C 攪拌 1 小時，過濾，抽乾得 16.7 g 白色固體，經檢測分析，其為游離鹼晶型 I，具有如圖 1 所示的 XRPD 圖、如圖 2 所示的 TGA-DSC 圖及如圖 8 所示的 DVS 圖。

【0338】 1.2 游離鹼晶型 II 製備：

取 0.2 g 實施例 40 晶型 I 到 20 mL 乾燥潔淨玻璃瓶中，加熱到 160°C，維持 5 分鐘，取樣，經檢測分析，其為游離鹼晶型 II，具有如圖 3 所示的 XRPD 圖、如圖 4 所示的 TGA-DSC 圖及如圖 9 所示的 DVS 圖。

【0339】 1.3 游離鹼晶型 III 製備：

取 17.5g 實施例 40 游離鹼化合物(純度~86%)溶於 96 mL 乙酸乙酯，回流溶清。滴加 96 mL 正庚烷。滴加過程中會析出絮狀固體，且析出速度快。油浴中自然冷卻到 20°C，再在 10~20°C 攪拌 1 小時，過濾，抽乾得 12.1 g 白色絮狀固體，經檢測分析，其為游離鹼晶型 III，具有如圖 5 所示的 XRPD 圖、如圖 6 所示的 TGA 圖及如圖 10 所示的 DSC 圖。

【0340】 2. 化合物鹽型晶型篩選

2.1 實驗目的：

選擇不同的反離子酸，採用自然揮乾、溶液結晶或反溶劑等結晶方法，製備具有晶型的不同鹽。

【0341】 2.2 實驗儀器：

儀器名稱	型號	廠家
分析天平	BSA224S-CW	賽多利斯
分析天平	XPR2	梅特勒托利多
超聲波清洗儀	SK5200LHC	上海科導超聲儀器
移液槍	5000 μ L,1000 μ L,200 μ L,20 μ L	Eppendorf

【0342】 2.3 化合物式(VI)的鹽型篩選

取實施例 40 游離鹼 50 mg，加入良溶劑 0.5 mL(使用 1 mL 移液器)，超聲，得到游離游離鹼的溶液，濃度為：100 mg/mL。同時稱量對應的反離子酸(反離子酸加入量為 1-1.2 當量)，分別用 200 μ L(使用 1 mL 移液器)的相同良溶劑去溶解，

然後在攪拌條件下將反離子酸分別加入到游離游離鹼的懸浮液中，攪拌過夜，若無沉澱析出，則加入反溶劑，析出的沉澱，快速離心，去除上清液，得到的固體沉澱 40°C 真空乾燥後得到相應化合物的鹽。

【0343】 上述良性溶劑選自甲醇、乙醇、丙酮、四氫呋喃、二氯甲烷、1,4-二氧六環，較佳乙酸乙酯和乙醇。

【0344】 上述不良溶劑選自庚烷、甲基第三丁基醚、甲苯、異丙醚、乙酸乙酯；較佳甲基第三丁基醚和異丙醚。

【0345】 其中使用良溶劑和不良溶劑時需互溶。

表 10：實施例 40 的鹽型篩晶型選實驗結果

序號	反離子酸名稱	反離子酸重量 mg(μL)	固體性狀	XRPD 結果	圖示
1	硫酸	14.85 mg	深褐色油狀	/	/
2	對甲基苯磺酸	26.87 mg	深褐色油狀	/	/
3	甲磺酸	14.02 mg	白色固體	晶型	7
4	1,5 萘二磺酸	51.57 mg	深褐色油狀	/	/

【0346】 3. 溶解度實驗

3.1 實驗目的：

比較化合物游離鹼及鹽在水、人工模擬胃液(FaSGF)、禁食人工模擬腸液(FaSSIF)及非禁食人工模擬腸液(FeSSIF)等媒介中溶解度大小，為晶型及鹽型可成藥性評估提供依據。

【0347】 3.2 實驗方案：

稱量約 2~3 mg 實施例 40 游離鹼晶型 I、II、III 分別混懸到 1 mL 人工模擬胃液(FaSSGF)、禁食人工模擬腸液(FaSSIF)、非禁食人工模擬腸液(FeSSIF)以及純水中振搖 24 小時，用 HPLC，外標法測定化合物在 37°C 下的熱力學溶解度。

【0348】 3.3 實驗結果：

3.3.1 實施例 40 的游離鹼晶型 I、II、III 的溶解度結果如下表 11 所示：

表 11：實施例 40 的游離鹼和鹽的晶型溶解度實驗結果

溶媒	溶解度($\mu\text{g/mL}$)		
	晶型 I	晶型 II	晶型 III
水	< 1	< 1	< 1
FaSSGF	< 1	< 1	< 1
FaSSIF	3.262	3.705	4.914
FeSSIF	18.213	18.495	28.166

【0349】 從實施例 40 的游離鹼晶型 I，II，III 在四個媒介中溶解度結果可以看出，實施例 40 的游離鹼三個晶型的溶解度均比較低，游離鹼晶型 I 的最低，說明游離鹼晶型 I 在當前溫度條件下為最穩定晶型。

【0350】 4.吸濕性實驗

4.1 實驗目的：

考察實施例 40 游離鹼晶型 I、II、III 在不同相對濕度條件下的吸濕性，為化合物晶型和鹽型篩選以及生產和貯存提供依據。

【0351】 4.2 實驗方案：

將 10-15 mg 實施例 40 游離鹼置於 DVS 的樣品室中，運行 DVS，同時記錄化合物在 80%RH 下的吸濕增重百分數。

【0352】 4.3 儀器參數：

DVS 實驗參數如下：

測量溫度	25°C
質量變化率	dm/dt=0.02%,
穩定時間	最小 10 min，最大 180 min
乾燥時間	0%RH 下平衡 120 min
RH(%)測量梯度	10%
RH(%)測量範圍	0-95-0%
循環次數	2

【0353】 4.4 實驗結果：

4.4.1 實施例 40 的游離鹼晶型 I、II、III 的吸濕性結果如下表 12 所示：

表 12：實施例 40 游離鹼不同晶型的吸濕性實驗結果

序號	游離鹼	吸濕性(25°C/80%RH)	圖例
1	晶型 I	0.07%	8
2	晶型 II	0.03%	9
3	晶型 III	0.10%	10

【0354】 實施例 40 的游離鹼晶型 I、II、III 均無吸濕性。

【0355】 5. 游離鹼不同晶型競爭性實驗

5.1 實驗目的：

考察實施例 40 游離鹼晶型 I、II、III 之間的穩定性，從而選出穩定晶型。

【0356】 5.2 實驗方案：

準確稱量多份實施例 40 游離鹼 I、II、III 約 20 mg，兩兩等量混合，分別加入甲基第三丁基醚和正庚烷，在 40°C 下攪拌 7 天後，快速離心，去除上清液，固體沉澱在 40°C 烘箱中真空乾燥後進行 XRPD 表徵。

【0357】 5.3 實驗結果：

實施例 40 游離鹼 I、II、III 晶型競爭性結果如下表 13 所示：

表 13：實施例 40 游離鹼不同晶型的競爭性試驗結果

溶劑	XRPD 結果		
	晶型 I+晶型 II	晶型 I+晶型 III	晶型 II+晶型 III
正庚烷	晶型 I+晶型 II	晶型 I+晶型 III	晶型 II+晶型 III
甲基第三丁基醚	晶型 I	晶型 I	晶型 I

【0358】 由表中結果可知：實施例 40 游離鹼晶型 I、II、III 在正庚烷中幾乎不溶，未發生晶型轉變；在甲基第三丁基醚溶液中，其他兩種晶型最終都轉為晶型 I，說明游離鹼晶型 I 為穩定晶型。

【0359】 6. 固體穩定性實驗

6.1 實驗目的：

考察候選化合物實施例 40 游離鹼 I、II、III 在高溫、高濕、強光照等影響因素條件下的物理化學穩定性，為化合物生產和貯存提供依據。

【0360】 6.2 實驗方案：

準確稱量實施例 40 游離鹼晶型 I 約 5 mg，分別密閉置於 60°C 烘箱、光照箱 (5000±500 lux) 中，敞口置於室溫/90%RH(飽和 KNO₃ 水溶液)和高溫高濕(50°C /75%RH，飽和氯化鈉水溶液)下考察 5 天與 10 天，採用色譜峰面積歸一化法計算游離鹼的有關物質變化。

【0361】 6.3 實驗結果：

1) 實施例 40 游離鹼晶型 I 物理化學穩定性結果如下表 14 所示，

表 14 實施例 40 游離鹼的穩定性實驗結果

樣品名稱	初始樣品	60 °C		RT/90%RH		Light 5k lux		50 °C/75%RH	
		密閉		敞口		密閉		敞口	
	0d	5d	10d	5d	5d	10d	10d	5d	10d
考察指標	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)	總雜質 (%)
游離鹼晶型 I	0.59	0.55	0.56	0.56	0.56	0.57	0.56	0.56	0.59

【0362】 游離鹼晶型 I 的在高溫，高濕，光照等影響因素條件下放置 10 天後，雜質沒有增加，顯示其有著良好的物理化學穩定性。

【0363】 7.晶型穩定性實驗

7.1 實驗目的：

考察實施例 40 游離鹼晶型 I 在高溫、高濕、強光照等影響因素條件下的晶型穩定性。

【0364】 7.2 實驗方案：

準確稱量實施例 40 游離鹼晶型 I 約 5 mg，分別在影響因素光照、40°C、60 °C、25°C/RH75%、25°C/RH90%條件下放樣 5 天、10 天和 30 天，然後進行 X-射線粉末衍射檢測，並與原數據進行比較。

【0365】 7.3 實驗結果：

1)實施例 40 游離鹼晶型 I 晶型穩定性結果如下表 15 所示，

表 15 實施例 40 游離鹼晶型 I 的晶型穩定性實驗結果

條件 \ 編號		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		/	0 天	7.3	11.1	11.9	12.6	16.7	17.4	20.2	20.6	21.9
光照	5 天	7.3	11.0	11.9	12.5	16.6	17.3	20.1	20.6	22.1	23.9	38.3
	10 天	7.3	11.1	11.9	12.5	16.7	17.3	20.2	20.5	21.9	23.9	38.3
40°C	5 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.5	22.1	23.8	38.3
	10 天	7.3	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.2	20.5	21.9	23.8	38.2
	30 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.5	22.0	23.7	38.2
60°C	5 天	7.1	10.9	11.7	12.4	16.5	17.2	20.0	20.7	22.0	24.0	38.2
	10 天	7.2	10.9	11.7	12.4	16.5	17.2	20.1	20.7	22.0	24.0	38.2
	30 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.4	21.8	23.8	38.2
25°C RH75%	5 天	7.3	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.5	21.7	24.1	38.2
	10 天	7.3	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.5	21.8	24.1	38.2
	30 天	7.1	11.2	11.7	12.4	16.5	17.2	20.0	20.7	22.0	24.0	38.2
25°C RH90%	5 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.5	17.3	20.1	20.5	21.7	24.1	38.3
	10 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.2	20.5	21.8	23.8	38.3
	30 天	7.2	11.0	11.8	12.5	16.6	17.3	20.1	20.5	21.8	24.0	38.2

【0366】 結果表明，不同影響因素條件下 X-射線粉末衍射檢測數據與初始數據一致，未發生晶型轉變，說明書游離鹼晶型 I 穩定。需要強調的是，本領域普通技術人員公知的是，晶型普遍的衍射角誤差在 $\pm 0.2^\circ$ 的範圍內，個別峰不在

本發明限定的範圍內不代表其為新晶型，本領域技術人員應當知曉個別峰的差異實質也屬本發明的晶型。

【0367】 8. 單晶培養

8.1 實驗目的：

藉由單晶培養，解析實施例 40 游離鹼的結構。

【0368】 8.2 實驗方案：

稱量約 20 mg 的實施例 40 游離鹼到 1.5 mL 的玻璃瓶中，加入 1 mL 的甲苯加熱至 50°C 溶解化合物，用 0.45 μ m 的有機尼龍濾膜去過濾，所得濾液置於 50°C 預熱過的乾淨玻璃瓶中，室溫下緩慢降溫，大約 1 天左右即可析出顆粒無色晶體，即實施例 40 游離鹼晶型 I 的單晶。

【0369】 8.3 實驗結果：

實施例 40 游離鹼晶型 I 的單晶數據如下表 18 所示：

表 16：實施例 40 游離鹼晶型 I 的單晶數據

$C_{26}H_{37}N_3O_2$	$D_x = 1.181 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 423.58$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 9852 reflections
$a = 9.376 (2) \text{ \AA}$	$= 4.6-74.4^\circ$
$b = 10.533 (3) \text{ \AA}$	$= 0.59 \text{ mm}^{-1}$
$c = 24.117 (4) \text{ \AA}$	$T = 110 \text{ K}$
$V = 2381.6 (9) \text{ \AA}^3$	Block, colourless
$Z = 4$	$0.19 \times 0.08 \times 0.03 \text{ mm}$
$F(000) = 920$	

【0370】單晶結果顯示：

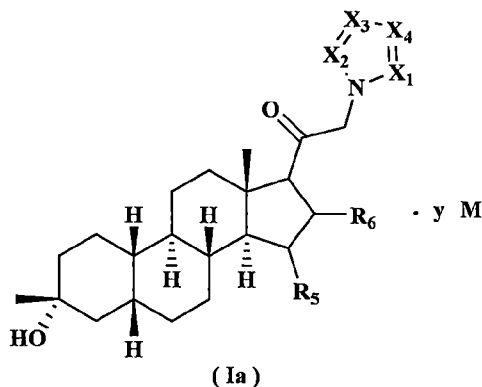
實施例 40 游離鹼晶型 I 單晶晶胞結構為正交系，每個晶胞中含有 4 個分子，用單晶表徵優化的手性分子構型與化學合成的理論結構一致；單晶數據擬合的 XRD 譜圖與實施例 40 游離鹼晶型 I 一致，表明實施例 40 室溫下形成的單晶為游離鹼晶型 I，具體結構見圖 11。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(Ia)所示的酸加成鹽，其結構如下：



其中：

X_1 選自 CR_1 或 N，

X_2 選自 CR_2 或 N，

X_3 選自 CR_3 或 N，

X_4 選自 CR_4 或 N，

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基，

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、氰基取代的 C_{3-8} 環烷基、3-8 員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_a$ 、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $-C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ，

R_5 選自鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷硫基、 C_{3-8} 環烷基或氰基取代的 C_{3-8} 環烷基，

R_6 選自氫、氖、氰基、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 烷氧基，

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基，

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、胺基、硝基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 羥烷基、 C_{1-8} 氖代烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基或 3-8 員雜環基，

M 為無機酸或有機酸，其中該無機酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、氫氟酸、氫碘酸或磷酸，該有機酸選自 2,5-二羥基苯甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、醋酸、二氯醋酸、三氯醋酸、乙醯氧肱酸、己二酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、樟腦磺酸、天門冬胺酸、樟腦酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷胺酸、異抗壞血酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、焦谷胺酸、酒石酸、十二烷基硫酸、二苯甲醯酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、蟻酸、富馬酸、半乳糖酸、龍膽酸、戊二酸、2-酮戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、羥乙基磺酸、乳糖酸、抗壞血酸、天冬胺酸、月桂酸、樟腦酸、馬來酸、丙二酸、D-酒石酸、帕莫酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、煙酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫氰酸、十一碳烯酸、三氟乙酸、對甲基苯磺酸和 L-蘋果酸，且

y 選自 1、2 或 3，

n 為 0~6 的整數。

【請求項2】 如請求項 1 所述的酸加成鹽，其中：

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、5 或 6 員雜芳基、 $-(CH_2)_nSR_a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 或 $-C(O)O(CH_2)_nNR_aR_b$ ，

R_5 選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 環烷基或氰基取代的 C_{3-6} 環烷基，

R_6 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基，

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-8} 環烷基，

R_a 和 R_b 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基，

M 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸和對甲基苯磺酸，且

y 選自 1 或 2。

【請求項3】如請求項 1 所述的酸加成鹽，其中：

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基，

R_6 選自氫、鹵素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基。

【請求項4】如請求項 1 所述的酸加成鹽，其中：

R_1 和 R_2 各自獨立地選自氫、氟、氯、氰基、甲基或環丙基，

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、鹵素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羥烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基或 $-C(O)O(CH_2)_nN(CH_3)C_{1-3}$ 烷基，

R_5 選自鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、氰基取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-3} 烷硫基，

R_6 選自氫、氟、氰基、乙基或三氟甲基；

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成一個 C_{3-6} 環烷基，

R_a 選自氫、硝基、 C_{1-3} 烷基、氮雜環丁烷或吡咯烷基，該氮雜環丁烷和吡咯烷基，視需要的被鹵素取代，

M 選自鹽酸、硫酸、甲磺酸、對甲基苯磺酸、氫溴酸、硝酸或 1,5 萘二磺酸，

y 為 1 或 2，

n 獨立選自 0、1 或 2。

【請求項5】如請求項 1 所述的酸加成鹽，其中：

R_3 和 R_4 各自獨立地選自氫、氟、氯、氰基、硝基、甲基、三氟甲基、環丙基、氰基取代的環丙基、氰基取代的異丙基、羥基異丙基、噁唑基、 $-C(O)R_a$ 、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 或 $-C(O)O(CH_2)_2NCH_3(CH_3)$ ，

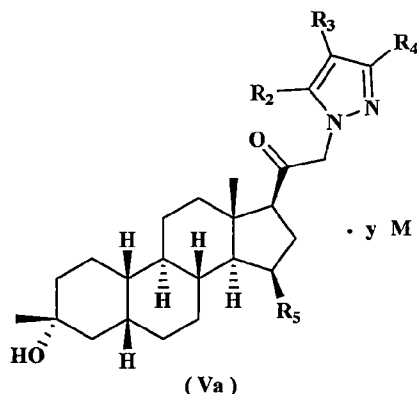
R_5 選自氟、氯、甲基、乙基、異丙基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、環丁基、甲基取代的吡啶基，

或者， R_5 、 R_6 與其所連的碳原子形成環丙基，該環丙基視需要的被鹵素取代，

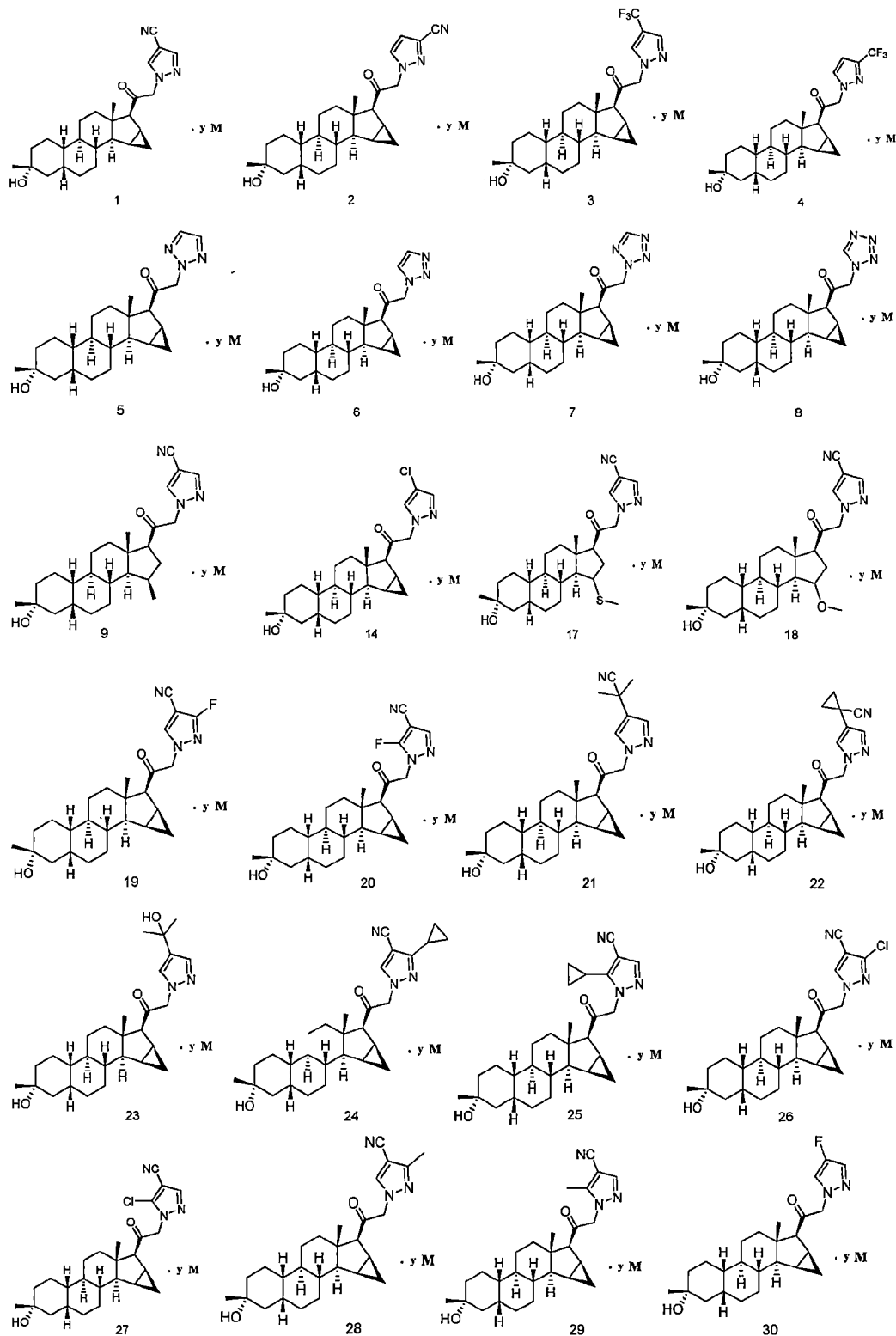
R_a 選自氫、硝基、 C_{1-3} 烷基、氮雜環丁烷或吡咯烷基，該氮雜環丁烷和吡咯烷基，視需要的被氟取代，

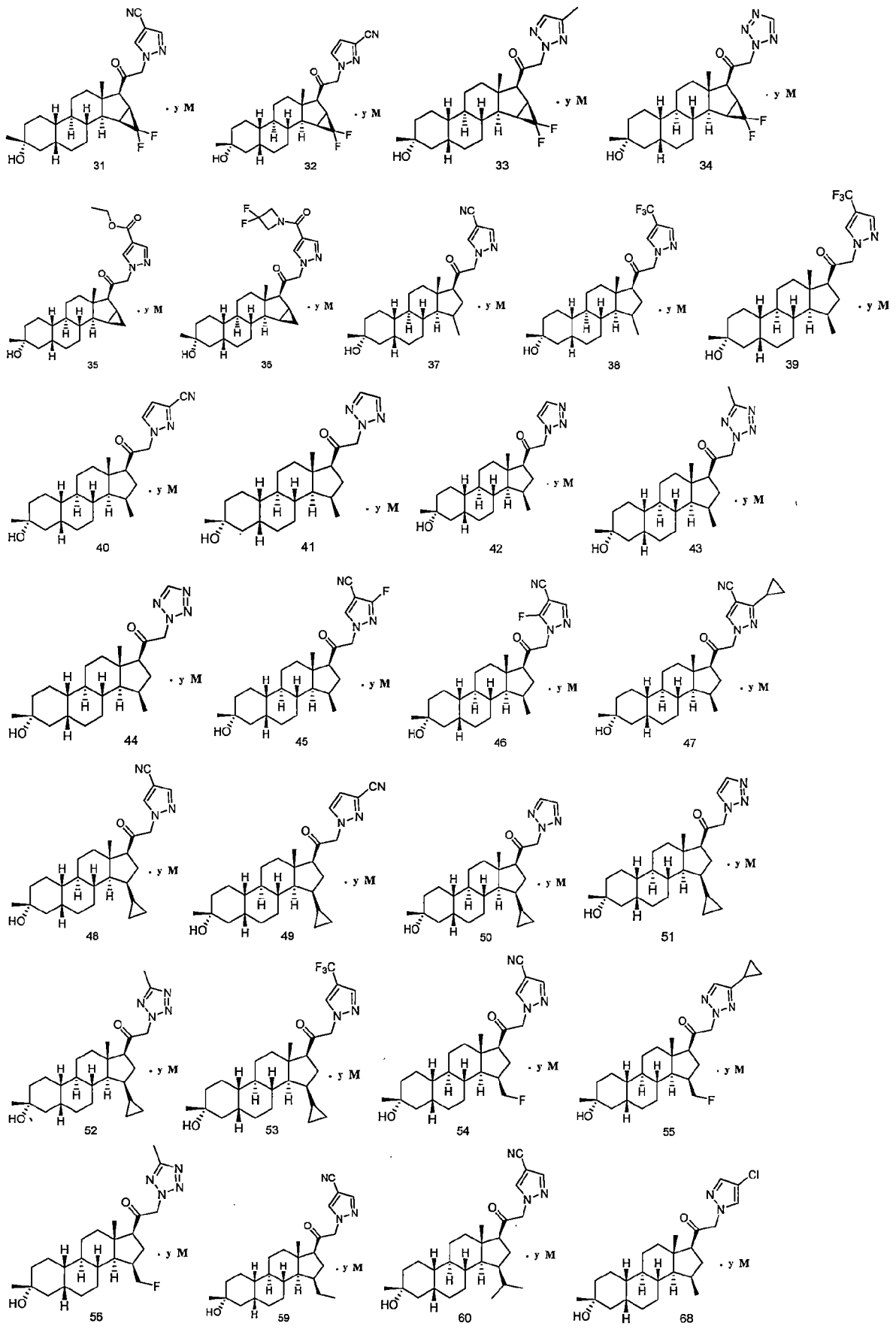
M 選自甲磺酸。

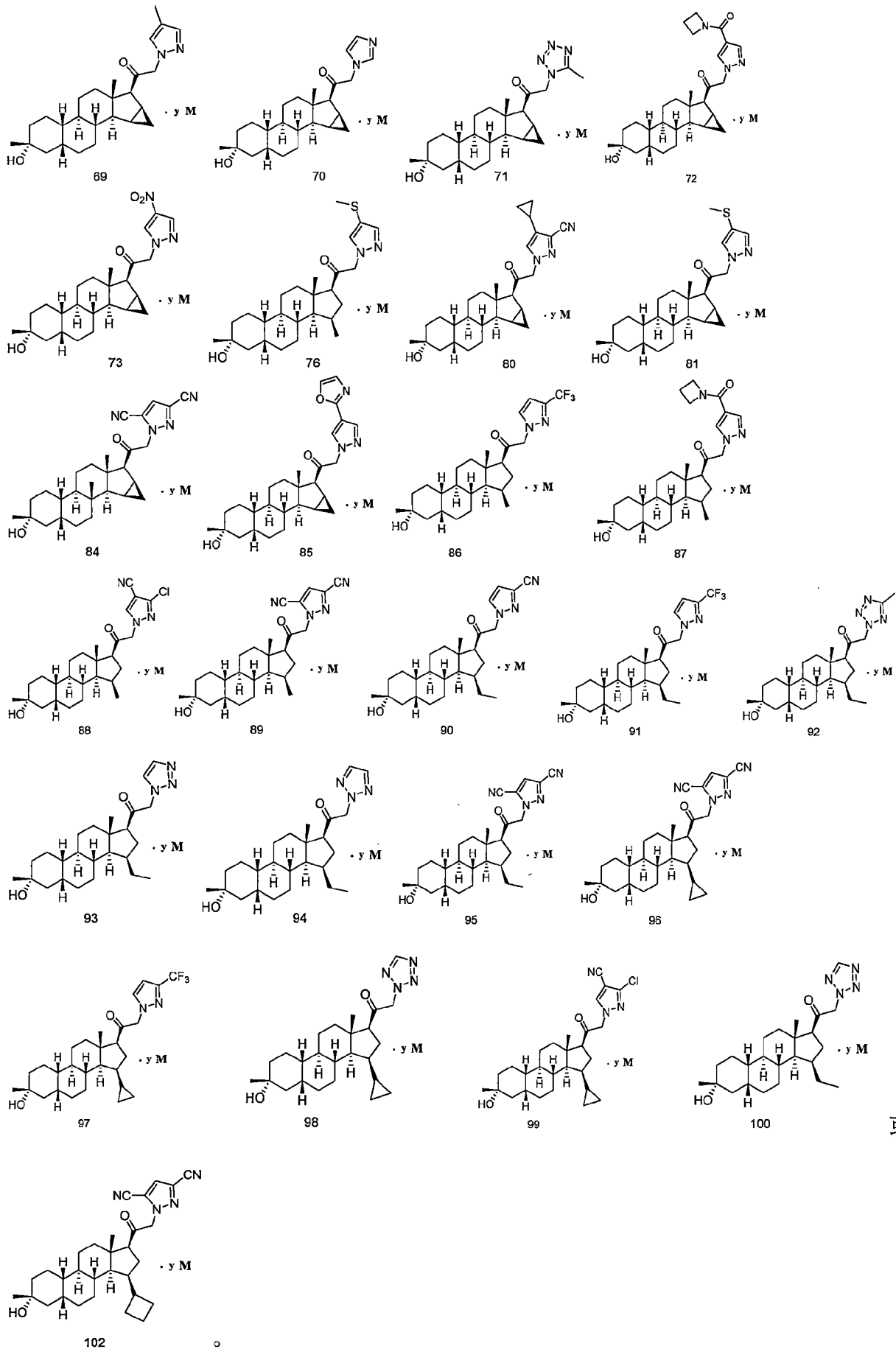
【請求項6】如請求項 1 所述的酸加成鹽，其結構如式(Va)所示：



【請求項7】 如請求項 1 所述的酸加成鹽，其中，結構如下：

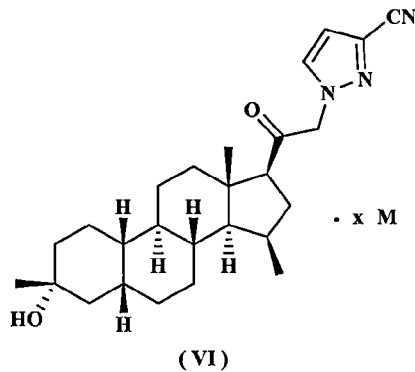






或

【請求項8】 一種通式(VI)化合物的晶型，



其中 x 為 0，該晶型為游離鹼晶型 I，該晶型的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4 和 7.3 處具有衍射峰；

或者，

其中 x 為 0，該晶型為游離鹼晶型 II，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.7、13.4、13.6、16.6 和 18.9 處具有衍射峰；或者，

其中 x 為 0，該晶型為游離鹼晶型 III，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 10.0、11.7、13.7、16.6、18.9 和 19.2 處具有衍射峰；或者，

其中 M 為甲磺酸， x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5、13.5、19.4 和 19.9 處具有衍射峰。

【請求項9】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4 和 7.3 處具有衍射峰，進一步還包括 20.2、20.6、11.9、11.1、23.9、21.9 和 38.4 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 II 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.7、13.4、13.6、16.6 和 18.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 9.5、10.1、14.7、19.3 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 III X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 10.0、11.7、13.7、16.6、18.9 和 19.2 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 13.4、19.6、20.6、20.9、22.0、22.7、23.4 和 25.6 處具有衍射峰；

或者，

其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5、13.5、19.4 和 19.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 15.1、15.8、16.5、17.3、18.7 和 23.1 處具有衍射峰。

【請求項10】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2 和 20.6 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 II 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.7、13.4、13.6、16.6 和 18.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 9.5、10.1、14.7、19.3 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 19.6、20.6、20.9、21.6、22.1、22.5、22.7 和 24.4 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 III 的 X-射線粉末衍射圖譜如圖 5 所示；

或者，

其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5、13.5、19.4 和 19.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 15.1、15.8、16.5、17.3、18.7 和 23.1 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.1、11.5、13.9、18.5、21.3、21.7、26.5 和 28.9 處具有衍射峰。

【請求項11】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9 和 11.1 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 II 的 X-射線粉末衍射圖譜如圖 3 所示；

或者，

其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜如圖 7 所示。

【請求項12】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9、11.1、23.9 和 21.9 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 II 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.7、13.4、13.6、16.6 和 18.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 9.5、10.1、14.7、19.3 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 19.6、20.6、20.9、21.6、22.1、22.5、22.7 和 24.4 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 III 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 10.0、11.7、13.7、16.6、18.9 和 19.2 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 13.4、19.6、20.6、20.9、22.0、22.7、23.4 和 25.6 處具有衍射峰；

或者，

其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5、13.5、19.4 和 19.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 15.1、15.8、16.5、17.3、18.7 和 23.1 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.1、11.5、13.9、18.5、21.3、21.7、26.5 和 28.9 處具有衍射峰。

【請求項13】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 16.7、12.6、17.4、7.3、20.2、20.6、11.9、11.1、23.9、21.9 和 38.4 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 II 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.7、13.4、13.6、16.6 和 18.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 9.5、10.1、14.7、19.3 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 19.6、20.6、20.9、21.6、22.1、22.5、22.7 和 24.4 處具有衍射峰；

或者，

游離鹼晶型 III 的 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 10.0、11.7、13.7、16.6、18.9 和 19.2 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 13.4、19.6、20.6、20.9、22.0、22.7、23.4 和 25.6 處具有衍射峰；

或者，

其中 M 為甲磺酸，x 為 1，其 X-射線粉末衍射圖譜在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 12.5、13.5、19.4 和 19.9 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 15.1、15.8、16.5、17.3、18.7 和 23.1 處具有衍射峰，進一步還包含在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 為 11.1、11.5、13.9、18.5、21.3、21.7、26.5 和 28.9 處具有衍射峰。

【請求項14】 如請求項 8 中所述的晶型，其中，

游離鹼晶型 I 的 X-射線粉末衍射圖譜如圖 1 所示。

【請求項15】 如請求項 8 至 14 中任一項所述的晶型，其中，

所述晶型 I 的 DSC 圖譜在 $151.4\pm 0.5^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰；

或者，所述晶型 II 的 DSC 圖譜在 $193.5\pm 0.5^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰；

或者，所述晶型 III 的 DSC 圖譜在 $206.4\pm 0.5^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰。

【請求項16】 一種製備請求項 8 至 14 中任一項所述化合物晶型的方法，具體包括如下步驟：

1) 稱取適量的游離鹼或請求項 1 製備得到的酸加成鹽，加入良性溶劑，加熱至溶解；

2) 攪拌數小時後，滴加不良溶劑直至出現渾濁；

3) 攪拌、降溫析晶得到目標產物。

【請求項17】 如請求項 16 所述製備化合物晶型的方法，其中，

該良性溶劑選自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、甲苯、乙腈、四氫呋喃、正庚烷、甲基第三丁基醚、異丙醚或 N,N-二甲基甲醯胺；

該不良溶劑選自正庚烷、甲基第三丁基醚或異丙醚。

【請求項18】 如請求項 16 所述製備化合物晶型的方法，其中，

該良性溶劑選自 88% 丙酮、四氫呋喃和乙醇；

該不良溶劑選自正庚烷和甲基第三丁基醚。

【請求項19】 一種醫藥組成物，其含有治療有效量的請求項 1 至 7 中任一項所述的通式(Ia)所示的酸加成鹽，或者其含有治療有效量的請求項 8 至 14 任意一項所述的通式(VI)所示的化合物的晶型，以及一種或多種藥學上可接受的載體。

【請求項20】 如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中，該醫藥組成物為注射劑或口服製劑。

【請求項21】 如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中，該醫藥組成物為片劑或膠囊劑。

【請求項22】 如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中，單位劑量為 5-200mg。

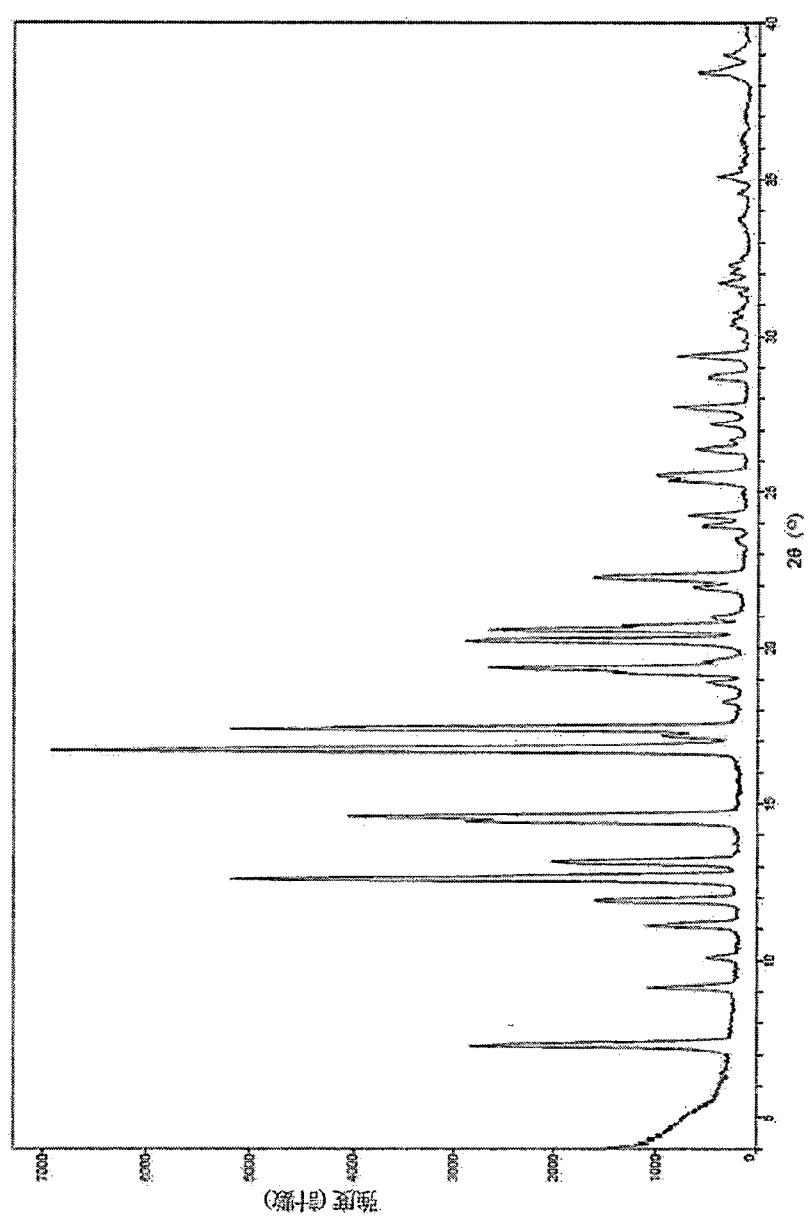
【請求項23】 如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中，單位劑量為 10-100mg。

【請求項24】 如請求項 19 所述的醫藥組成物，其中，單位劑量為 10-50mg。

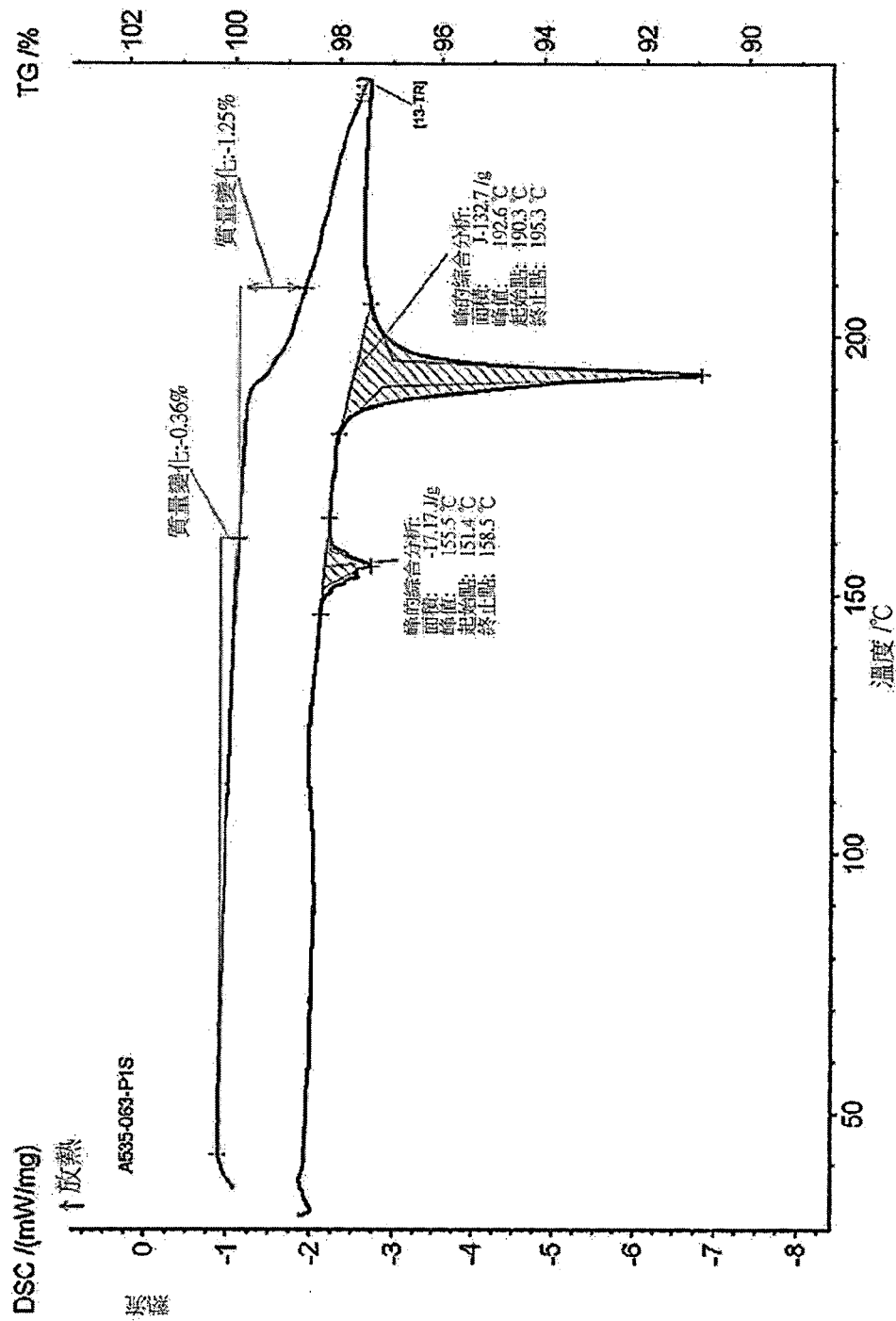
【請求項25】 一種請求項 1 至 7 中任一項所述的通式(Ia)所示化合物的酸加成鹽、請求項 8 至 14 中任一項所述的通式(VI)所示的化合物的晶型以及請求項 19 至 24 中任一項所述的醫藥組成物在製備治療 GABA_A 受體調節劑介導的相關疾病藥物中的應用。

【請求項26】 如請求項25所述的應用，其中該GABA_A受體調節劑介導的相關疾病為CNS相關的疾病；該CNS相關的疾病選自睡眠障礙、心境障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶障礙、認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、外傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙和/或戒斷綜合症或耳鳴。

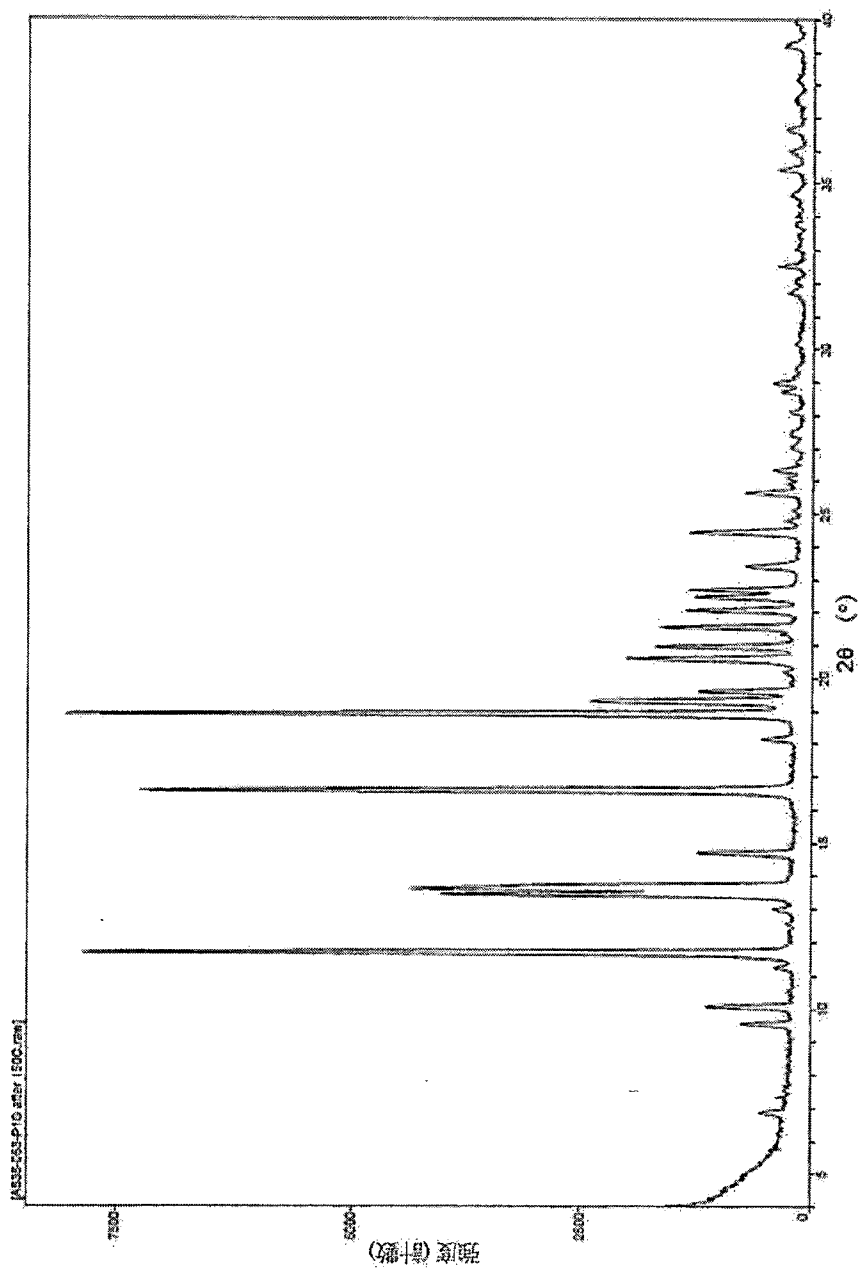
【發明圖式】



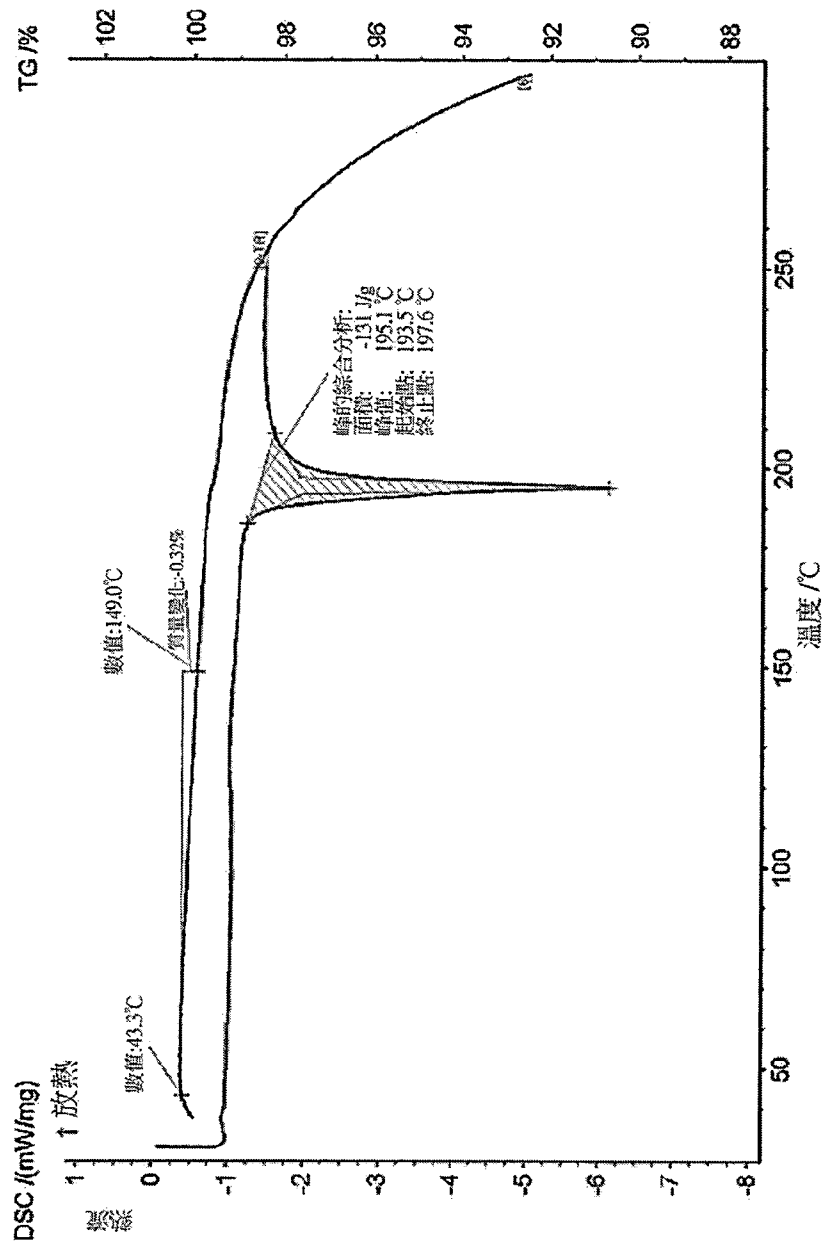
【圖1】



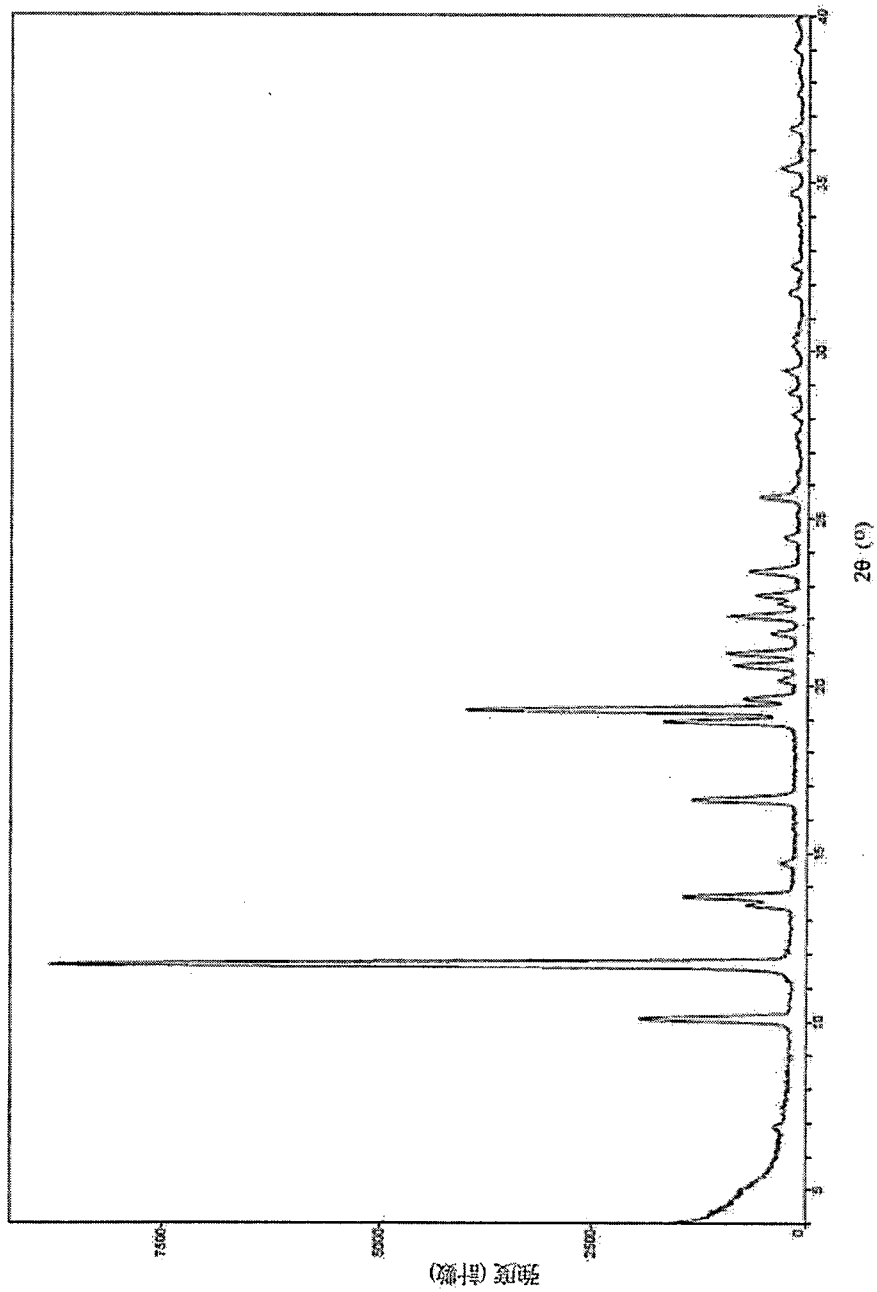
【圖2】



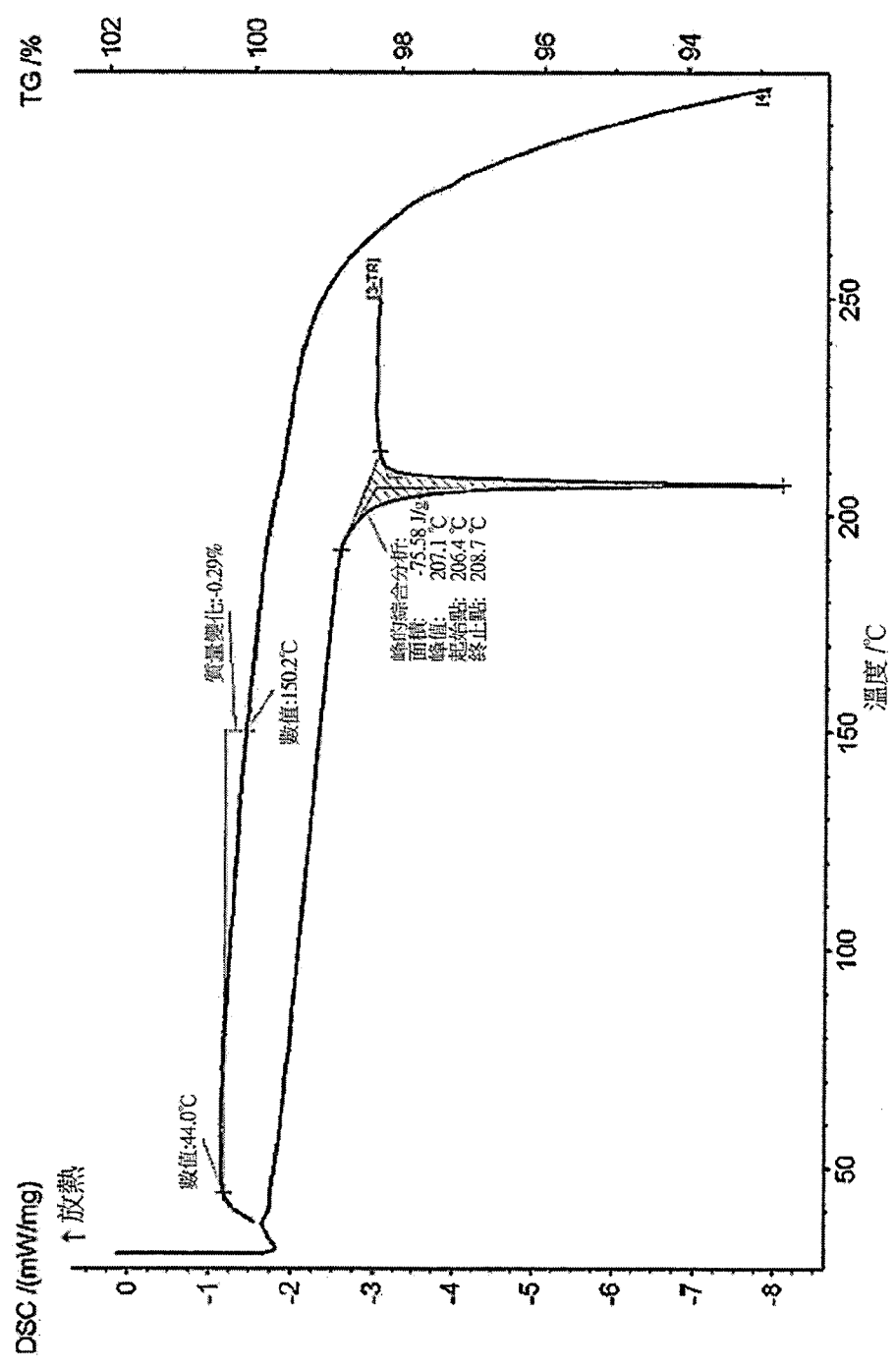
【圖3】



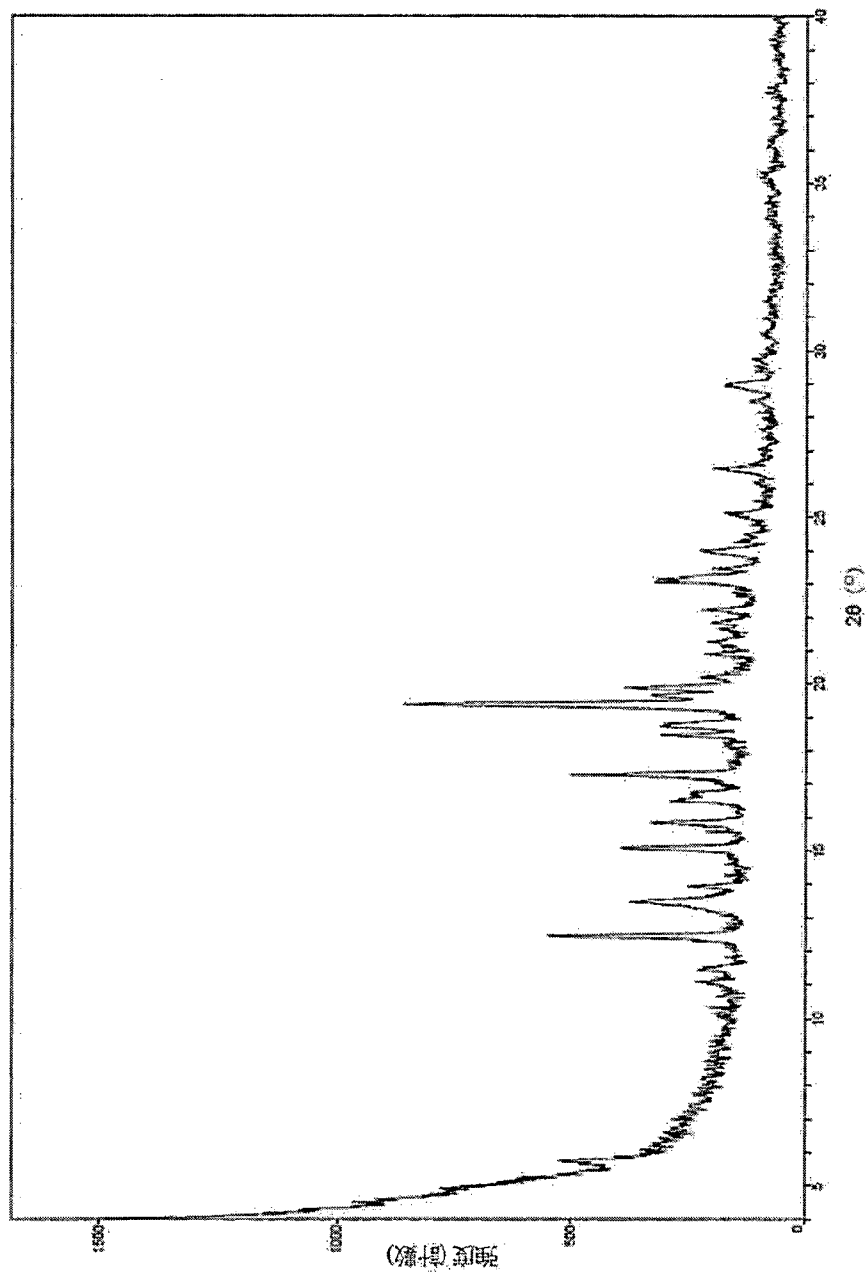
【圖4】



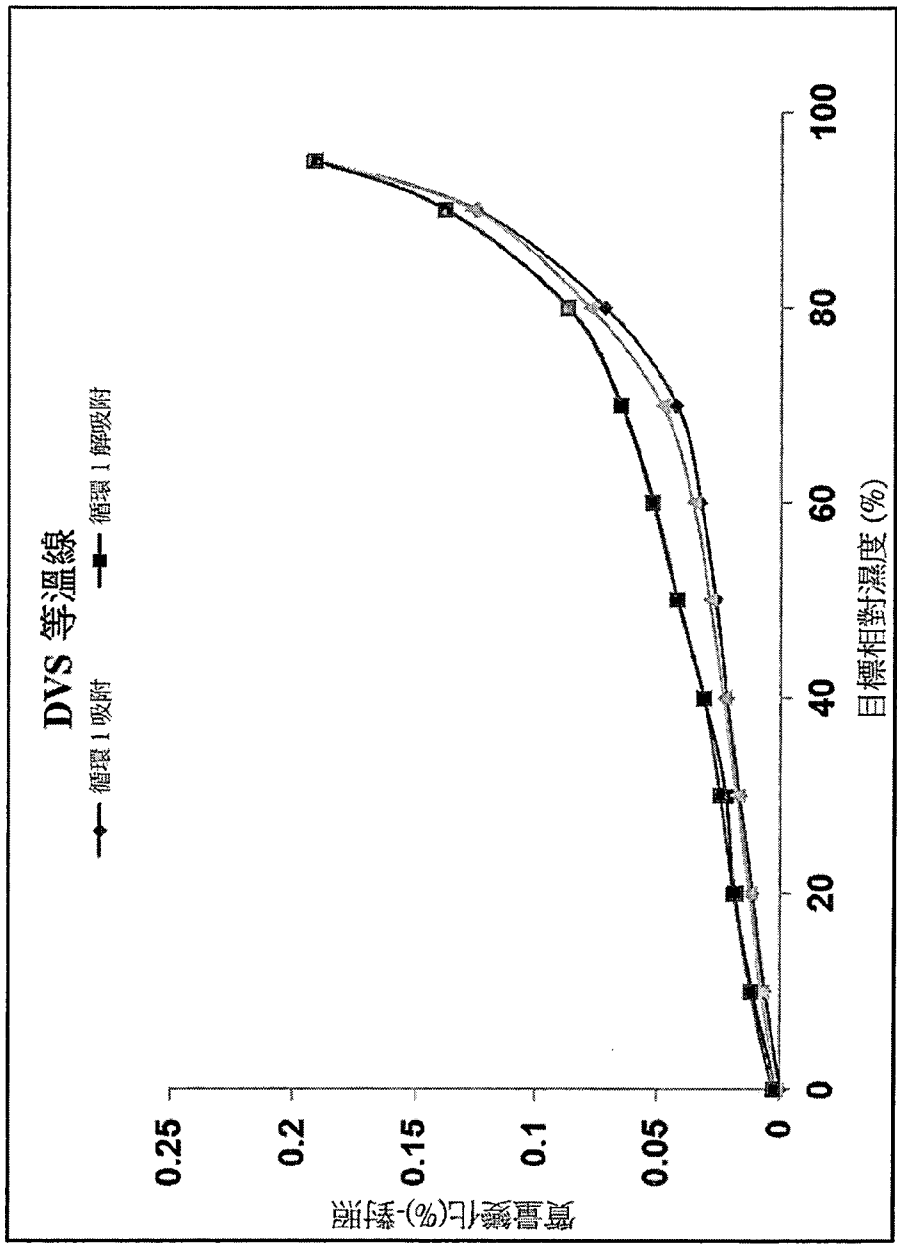
【圖5】



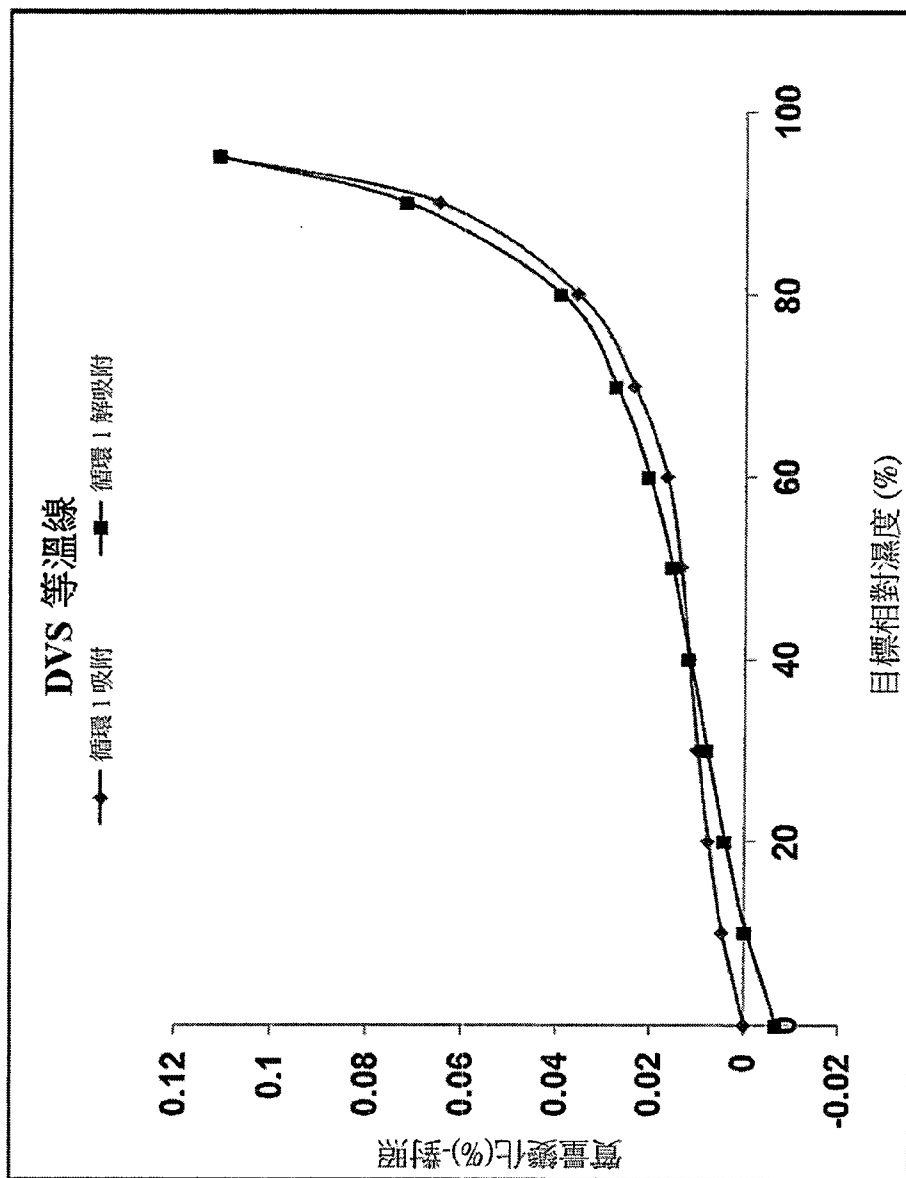
【圖6】



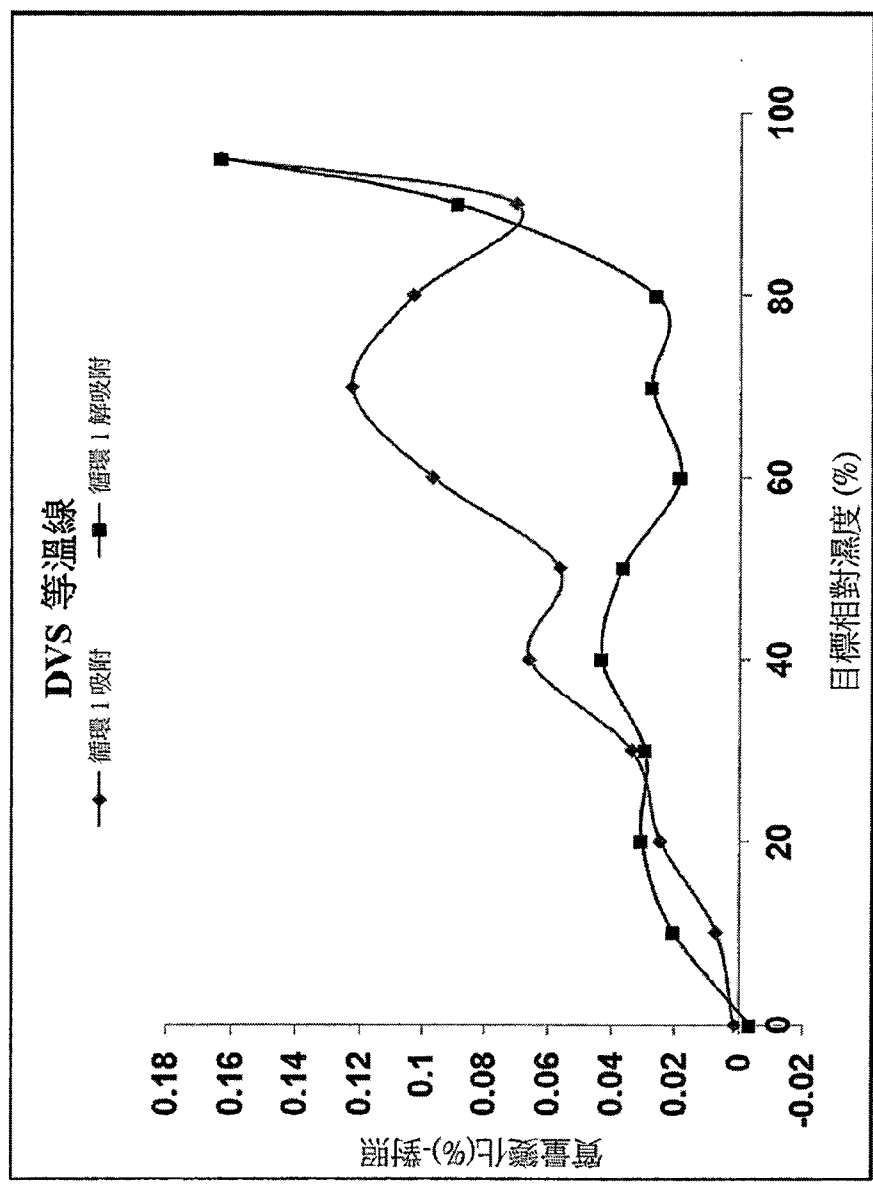
【圖7】



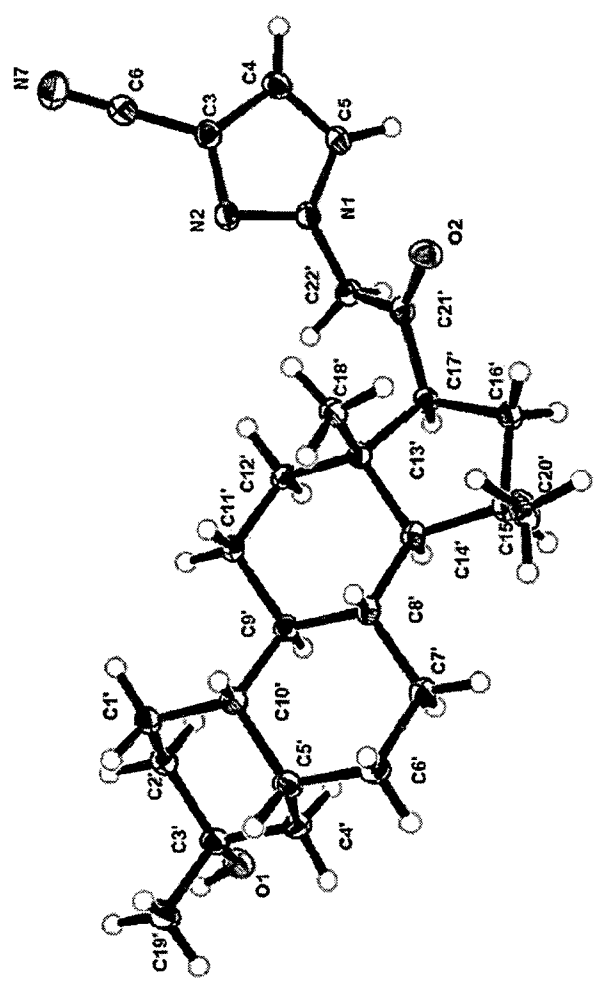
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】