



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101090891 B

(45) 授权公告日 2012.08.01

(21) 申请号 200580045169.8

(22) 申请日 2005.11.03

(30) 优先权数据

60/625,348 2004.11.05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.06.28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/039911 2005.11.03

(87) PCT申请的公布数据

W02006/052710 EN 2006.05.18

(73) 专利权人 伦斯勒工业学院

地址 美国纽约州

(72) 发明人 M·P·文特兰德

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 221/26 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

(56) 对比文件

US 20030187009 A1, 2003.10.02, 全文.

Mark P. Wentland, et al. 3-Carboxamido

analogues of morphine and naltrexone:
synthesis and opioid receptor binding
properties. Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters 11, 2001, 111717-1721.

Mark P. Wentland, et
al. 8-Carboxamidocyclazocine
analogues: redefining
the structure-activity relationships
of 2,6-methano-3-benzazocines.
Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters 11, 2001, 11623-626.

审查员 韩镭

权利要求书 5 页 说明书 21 页

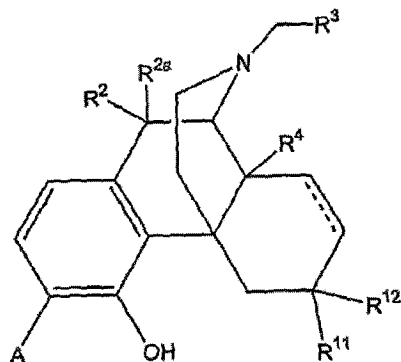
(54) 发明名称

4-羟基苯并吗吩烷

(57) 摘要

在3位含有甲酰胺或者硫代甲酰胺的4-羟基
苯并吗吩烷用作镇痛药、止泻药、抗惊厥药、镇咳
药和抗成瘾药物。

1. 下式的化合物：



其中

A 选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ；

R^2 和 R^{2a} 都为氢或者 R^2 和 R^{2a} 共同为 $=\text{O}$ ；

R^3 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、苯并呋喃基和苄基；

R^4 选自氢、羟基、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基；

R^{11} 为氢；

R^{12} 选自氢、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基和 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ；

或者

R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基或者乙烯基取代基；

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烃基；

并且

虚线表示任选的双键。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R^2 和 R^{2a} 为氢；

R^3 选自氢、环丙基、环丁基和四氢呋喃基；

R^4 选自氢和羟基；

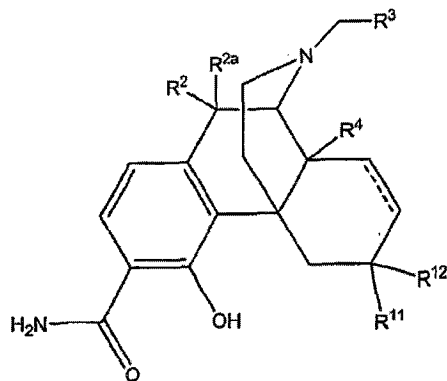
R^{11} 为氢；

R^{12} 选自氢和羟基；

或者

R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其为下式：



其中

R^2 和 R^{2a} 都为氢或者 R^2 和 R^{2a} 共同为 $=O$ ；

R^3 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 芳基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、苯并呋喃基和苄基；

R^4 选自氢、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_{20} 烷基；

R^{11} 为氢；

R^{12} 选自氢、羟基、 C_1-C_4 烷氧基和 $-NR^{13}R^{14}$ ；

或者

R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基或者乙烯基取代基；

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢和 C_1-C_7 烷基；

并且

虚线表示任选的双键。

4. 根据权利要求 3 的化合物，其中：

R^2 和 R^{2a} 为氢；

R^3 选自氢、环丙基、环丁基和四氢呋喃基；

R^4 选自氢和羟基；

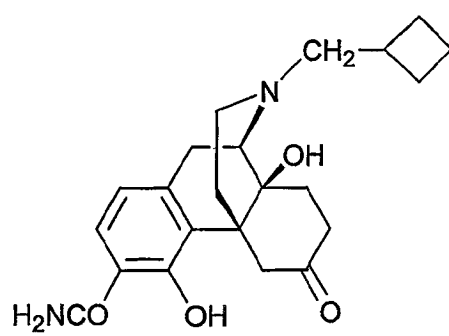
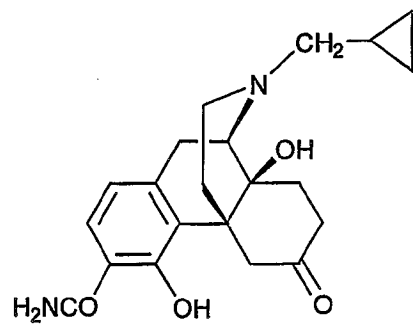
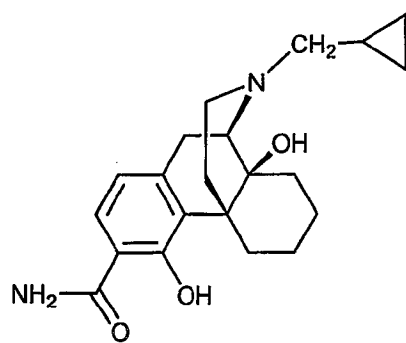
R^{11} 为氢；

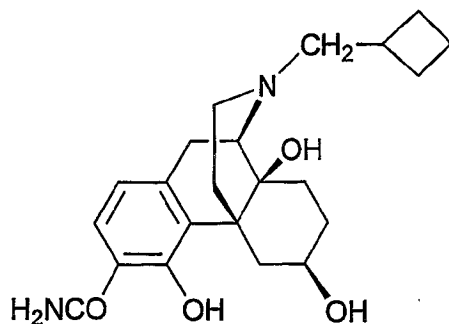
R^{12} 选自氢和羟基；

或者

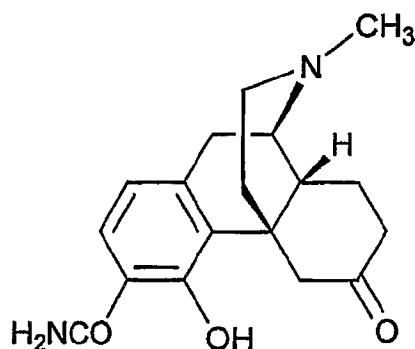
R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其选自

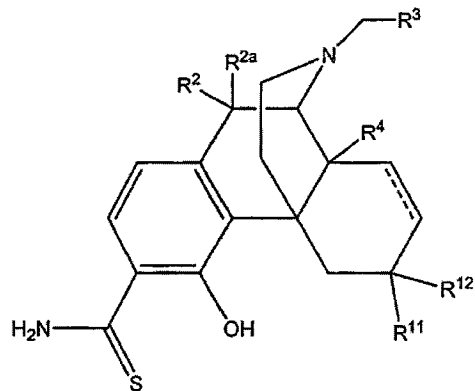




和



6. 根据权利要求 1 的化合物, 其为下式:



其中

R^2 和 R^{2a} 都为氢或者 R^2 和 R^{2a} 共同为 $=O$;

R^3 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 芳基、呋喃基、噻吩基、四氢呋喃基、苯并呋喃基和苄基;

R^4 选自氢、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_{20} 烷基;

R^{11} 为氢;

R^{12} 选自氢、羟基、 C_1-C_4 烷氧基和 $-NR^{13}R^{14}$;

或者

R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基或者乙烯基取代基;

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢和 C_1-C_7 烷基;

并且

虚线表示任选的双键。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中:

R^2 和 R^{2a} 为氢;

R^3 选自氢、环丙基、环丁基和四氢呋喃基;

R^4 选自氢和羟基;

R^{11} 为氢;

R^{12} 选自氢和羟基;

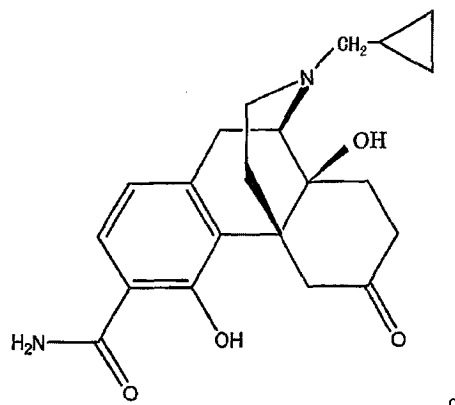
或者

R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基。

8. 权利要求 1 的化合物在制备用于通过改变阿片受体介导的应答来治疗疾病或症状的药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中所述疾病或症状选自疼痛、瘙痒症、腹泻、肠易激综合征、胃肠动力障碍、肥胖症、呼吸抑制、惊厥、咳嗽、痛觉过敏和药瘾。

10. 根据权利要求 5 的下式的化合物:



4- 羟基苯并吗吩烷

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求提交于 2004 年 11 月 5 日的美国临时申请 60/625, 348 的优先权, 其全部内容在此引入作为参考。

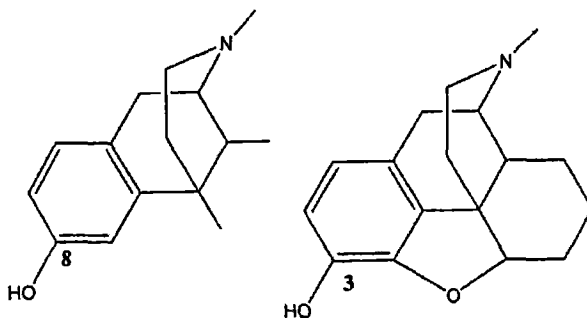
[0003] 发明领域

[0004] 本发明涉及在 3 位被酰胺或者硫代酰胺取代的 4- 羟基苯并吗吩烷。所述化合物用作镇痛药、止泻药、抗惊厥药、镇咳药、抗可卡因药物和抗成瘾药物。

[0005] 发明背景

[0006] 自从 1805 年吗啡的分离以来, 阿片制剂就已成为频繁研究的主题, 已经有数千种具有阿片制剂或者类似阿片制剂活性的化合物被鉴定。许多与阿片受体相互作用的化合物, 包括用于产生痛觉缺失的化合物 (例如吗啡) 和用于治疗药瘾的化合物 (例如纳曲酮和环佐辛) 都已用于人类治疗中。在苯并吡辛因 (benzazocine) 和吗啡烷类中, 几乎所有治疗有效的阿片样物质都具有酚羟基 (OH), 其位置在用于 2,6- 亚甲基 -3- 苯并吡辛因 [例如环佐辛和 EKC (乙基酮基环唑星)] 的编号系统中被编号为“8”, 而在用于吗啡烷 (例如吗啡) 的编号系统中被编号为“3”。

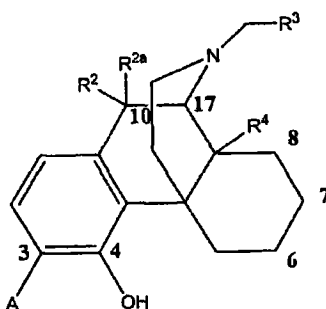
[0007]



[0008] 苯并吗吩烷编号 吗啡喃编号

[0009] 虽然本发明的化合物不具有吗啡喃的呋喃环, 但是将使用吗啡喃的编号系统:

[0010]



[0011] 2,6- 亚甲基 -3- 苯并吡辛因又称为苯并吗吩烷, 这些术语在文中将互换使用。

[0012] 直至 Wentland 等人, [BioOrg. Med. Chem. Lett. 11, 623-626 (2001) 和 BioOrg. Med. Chem. Lett. 11, 1717-1721 (2001)] 的发表, 本领域在过去七十年的一致经验是除去或替换 3- 酚羟基产生药理学非活性的化合物。

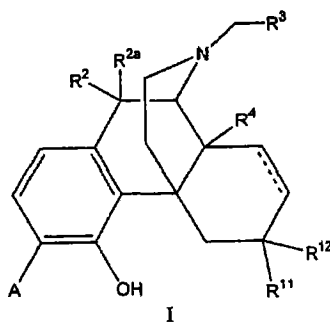
[0013] 发明概述

[0014] 我们现已发现, 当将 3- 羟基被多种小的、极性的、中性的残基比如酰胺和硫代酰胺基团替换时, 相邻的 4 位可被羟基取代以形成对阿片受体具有特别亲和力的化合物。因此, 本发明的化合物被用作镇痛药、止痒剂、止泻药、抗惊厥药、镇咳药、减食欲剂和减肥药, 以及被用于治疗痛觉过敏、药瘾、呼吸抑制、运动障碍、疼痛 (包括神经性疼痛)、肠易激综合征和胃肠运动障碍。

[0015] 在一方面, 本发明涉及式 I 的化合物:

[0016] 下式的化合物:

[0017]



[0018] 其中

[0019] A 选自 $-C(=O)NH_2$ 和 $-C(=S)NH_2$;

[0020] R^2 和 R^{2a} 都为氢或者 R^2 和 R^{2a} 共同为 $=O$;

[0021] R^3 选自氢、低级烷基、烯基、芳基、杂环基、苄基和羟烷基;

[0022] R^4 选自氢、羟基、氨基、低级烷氧基、 C_1-C_{20} 烷基和被羟基或羰基取代的 C_1-C_{20} 烷基;

[0023] R^{11} 为氢;

[0024] R^{12} 选自氢、羟基、低级烷氧基和 $-NR^{13}R^{14}$;

[0025] 或者

[0026] R^{11} 和 R^{12} 共同形成羰基或者乙烯基取代基;

[0027] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢和 C_1-C_7 烃基 (hydrocarbon);

[0028] 并且

[0029] 虚线表示任选的双键。

[0030] 在另一方面, 本发明涉及通过改变阿片受体介导的应答, 用于治疗疾病或者症状的方法。所述方法包括使式 I 的化合物与阿片受体接触。经受使用本发明的化合物治疗的疾病和症状包括: 疼痛、瘙痒症、腹泻、肠易激综合征、胃肠动力障碍、肥胖症、呼吸抑制、惊厥、咳嗽、痛觉过敏和药瘾。在此使用的药瘾包括酒精、尼古丁、阿片制剂和可卡因成瘾。文献中有证据说明所述化合物也可用作免疫抑制剂和抗炎药以及用于降低缺血性损伤 (和心脏保护)、用于改善学习和记忆与用于治疗尿失禁。

[0031] 发明详述

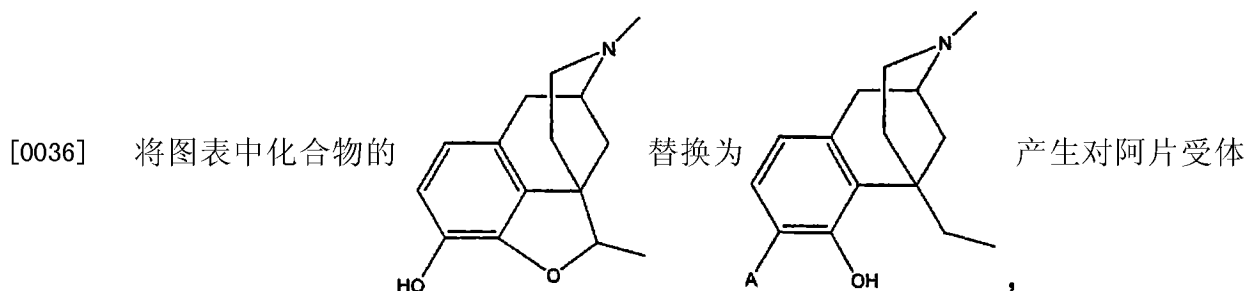
[0032] 从多年的 SAR 研究已知吗啡喃和苯并吗吩烷的羟基与阿片受体中的特异位点相互作用。对于不是酚羟基的官能团, 先前该位置的耐受性探索几乎一律导致阿片样物质结合的完全或接近完全的丧失。我们先前已报道 (W002/36573) 可将羟基替换为数种生物电子等排体中的一种。虽然许多一级酰胺和二级酰胺以及羧酸酯、氨甲基、羟甲基且甚至二氢

咪唑基在低于 25 纳摩尔的期望范围内都显示结合,但观察到酰胺基、硫代酰胺基、羟基脒基或甲酰胺基具有最佳活性。我们现已发现,在 4 位具有羟基并在 3 位为生物电子等排体“A”的苯并吗吩烷具有惊人的阿片样物质活性水平。

[0033] 苯并吗吩烷和吗啡喃上的 3- 酚羟基官能团可以通过 W002/36573 和 W02004/007449 中所述的简单、灵活且方便的路线化学转化为酰胺,并如在那里公开文献中描述的,也易于合成硫代酰胺基、羟基脒基和甲酰胺基化合物。优选的残基 A 为 $-C(=O)NH_2$ 和 $-C(=S)NH_2$ 。

[0034] 在本领域中已知:为 μ 、 δ 和 κ 激动剂的化合物显示镇痛活性;为选择性 μ 激动剂的化合物显示止泻活性并用于治疗运动障碍; μ 拮抗剂和 κ 激动剂用于治疗海洛因、可卡因、酒精和尼古丁成瘾; κ 激动剂还是止痒剂并用于治疗痛觉过敏。通常,吗啡喃的右旋异构体用作镇咳药和抗惊厥药。

[0035] 具有已知高亲和性的典型的阿片受体配体示于下图中。

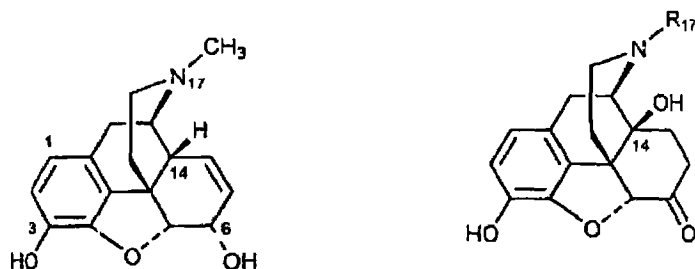


显示强烈亲和性的化合物。

[0037] 图. 阿片受体配体

[0038] 吗啡和吗啡喃

[0039]



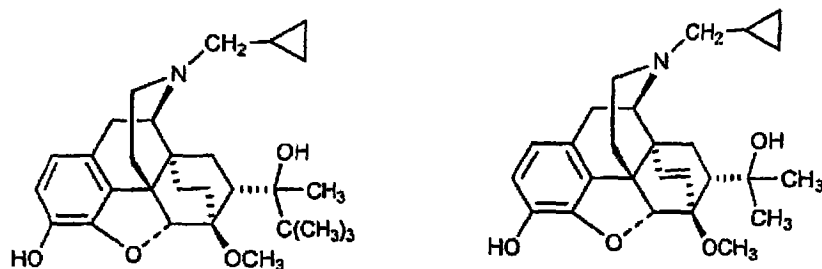
[0040] 纳曲酮; $R_{17} = CH_2-c-C_3H_5$

[0041] 吗啡 纳洛酮; $R_{17} = CH_2CH = CH_2$

[0042] 纳美酮; $R_{17} = CH_2CH = C(CH_3)_2$

[0043] 羟吗啡酮; $R_{17} = CH_3$

[0044]

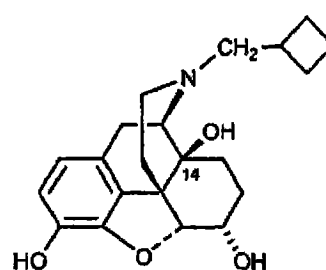
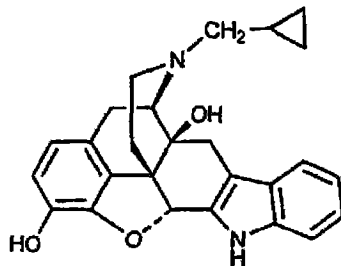
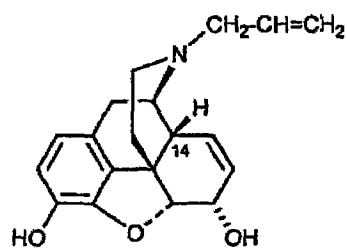


[0045] 二丙诺啡

[0046] 丁丙诺啡

[0047] 依托啡 (N-Me ;n-Pr 对 Me)

[0048]



[0049] 纳洛芬

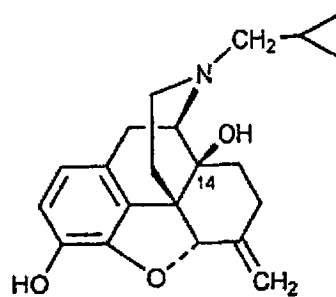
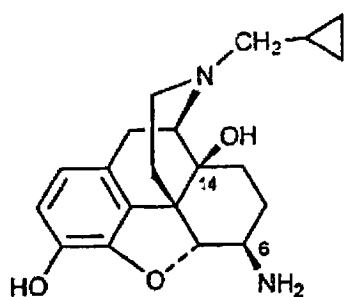
纳曲呋啉

纳布啡

[0050] 图 (续). 阿片受体配体

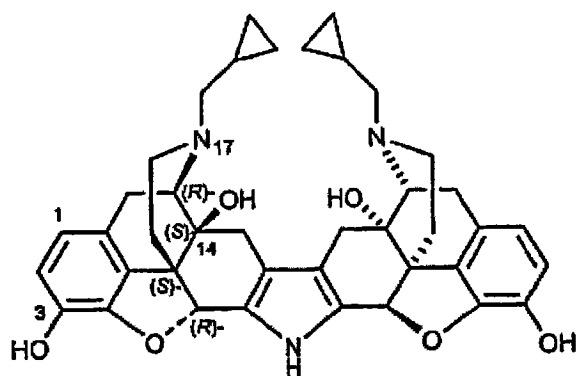
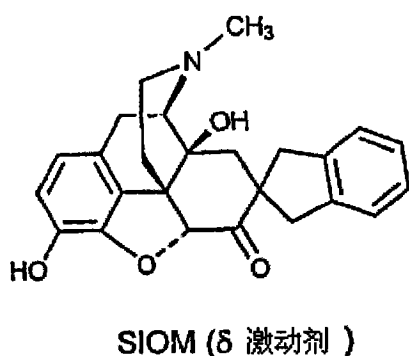
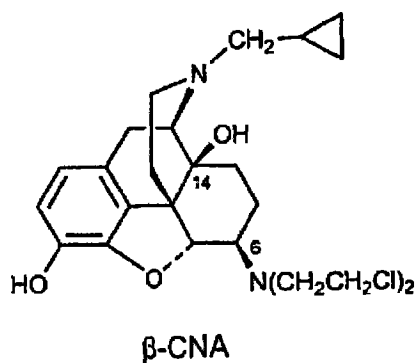
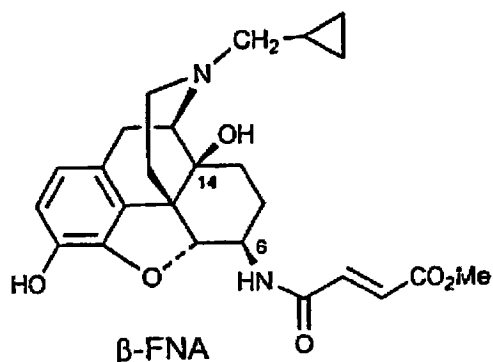
[0051] 吗啡和吗啡喃

[0052]

[0053] β -纳曲胺

纳美芬

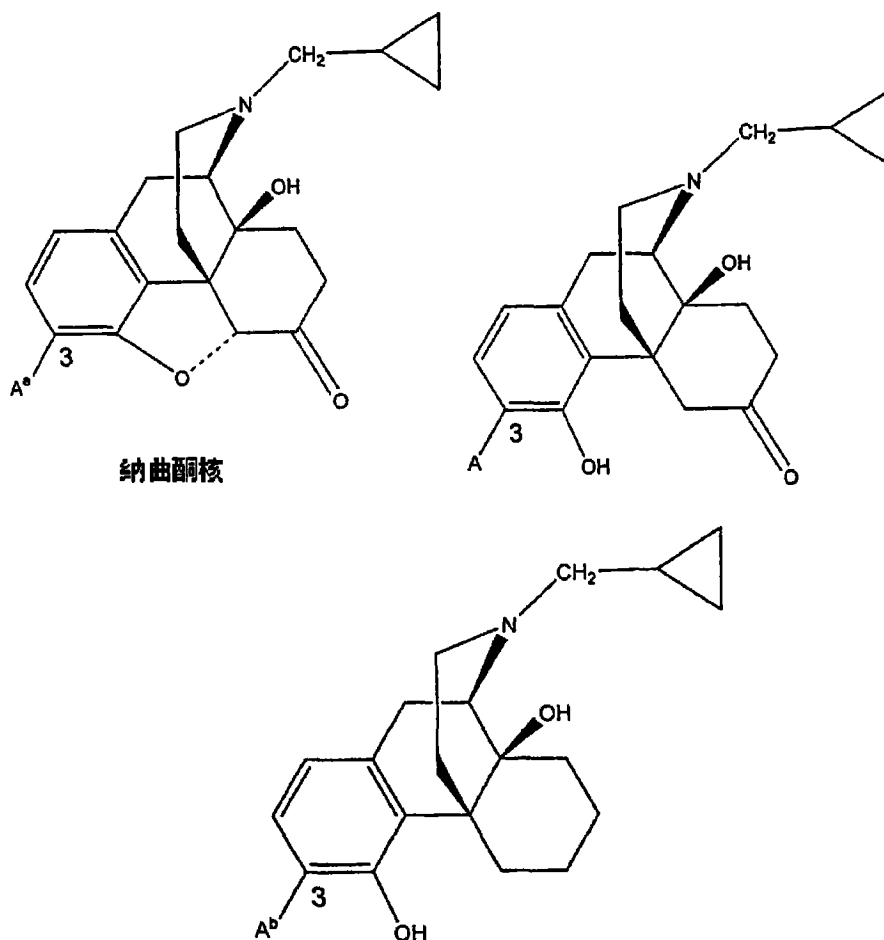
[0054]



[0055] 其他阿片受体报道于Aldrich, J.V. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 中的“Analgesics”, M.E. Wolff 等人主编, John Wiley & Sons 1996, 第 321-44 页中, 其全部内容在此引入作为参考。

[0056] 本发明化合物的亲和性通过Wentland等人 [BioOrg. Med. Chem. Lett. 9, 183-187 (2000)] 中描述的方法进行测定。抗感受伤害的活性通过Jiang等人 [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), 第 1022 页] 中描述的方法或通过Neumeyer等人 [J. Med. Chem. 46, 5162 (2003)] 中描述的方法进行评估。我们已经检验了已知化合物的一系列类似物中式 I 的化合物的受体结合, 在已知化合物的类似物中, OH 被 A 基团替换且羟基被引入至邻近 A 基团。数据示于表 1、2、3 和 4 中。标准物的数据也示于表中。本领域技术人员接受这些体外试验结果作为体内治疗效用的预测。

[0057]



[0058] 表 I

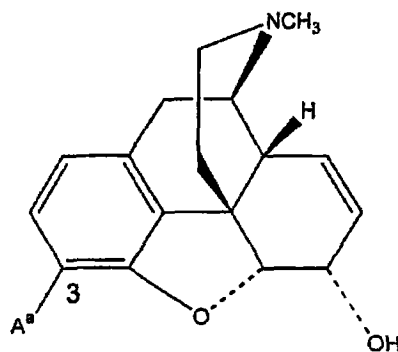
[0059] 纳曲酮系列

[0060] K_i (nM $\pm$ S. E.)

[0061]

样品	A 或 A ^a 或 A ^b	[³ H] DAMGO (μ)	[³ H] 纳曲啶 (δ)	[³ II] U69, 593 (κ)
1	A ^a = -OH (纳曲酮)	0.17 $\pm$ 0.03	11 $\pm$ 1.1	0.31 $\pm$ 0.03
2	A ^a = -CONH ₂	1.9 $\pm$ 0.21	110 $\pm$ 8.1	22 $\pm$ 0.85
3	A = -CONH ₂	0.052 $\pm$ 0.004	2.6 $\pm$ 0.26	0.23 $\pm$ 0.018
4	A = -OCH ₃	6.7 $\pm$ 0.46	>10 μ M	12 $\pm$ 0.29
26	A = -CSNH ₂	1.2 $\pm$ 0.093	140 $\pm$ 11	5.0 $\pm$ 0.72
24	A ^b = -CONH ₂	0.16 $\pm$ 0.011	4.2 $\pm$ 0.74	0.29 $\pm$ 0.015

[0062]



[0063] 吗啡核

[0064] 表 II

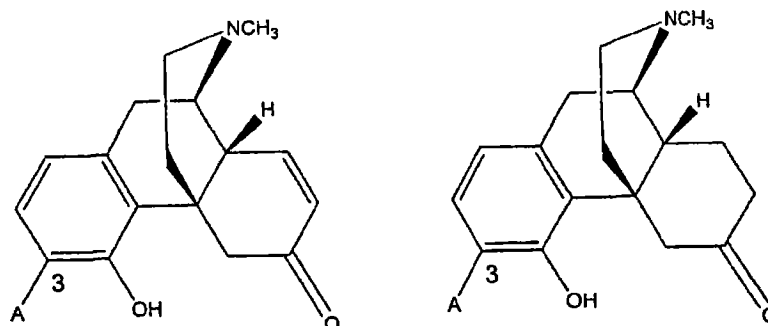
[0065] 吗啡系列

[0066] K_i (nM $\pm$ S. E.)

[0067]

样品	A ^a	[³ H] DAMGO (μ)	[³ H] 纳曲吗啡 (δ)	[³ H] U69, 593 (κ)
5	A ^a = -OH (吗啡)	0.88 $\pm$ 0.14	140 $\pm$ 18	24 $\pm$ 2.3
6	A ^a = -CONH ₂	34 $\pm$ 1.8	1900 $\pm$ 81	2000 $\pm$ 97

[0068]



[0069] 羟吗啡酮衍生物

[0070] 表 III

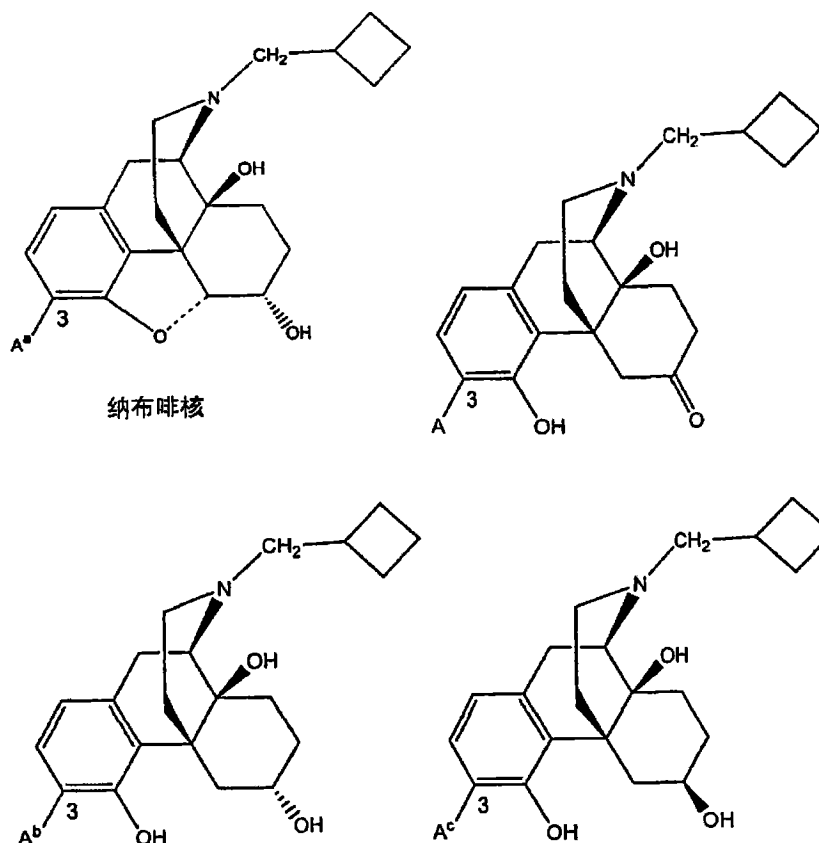
[0071] 羟吗啡酮系列

[0072] K_i (nM $\pm$ S. E.)

[0073]

样品	A	[³ H] DAMGO (μ)	[³ H] 纳曲吗啡 (δ)	[³ H] U69, 593 (κ)
7	A = -OCH ₃ 7,8- 脱氢	15 $\pm$ 0.33	2000 $\pm$ 80	740 $\pm$ 25
8	A = -OCH ₃ 7,8- 二氢	4.6 $\pm$ 0.65	1200 $\pm$ 65	350 $\pm$ 8.5

[0074]



[0075] 表 IV

[0076] 纳布啡系列

[0077] K_i (nM $\pm$ S. E.)

[0078]

样品	A 或 A ^a 或 A ^b 或 A ^c	[³ H] DAMGO (μ)	[³ H] 纳曲明 (δ)	[³ H] U69, 593 (κ)
10	A ^a = -OH (纳布啡)	1.6 $\pm$ 0.37	580 $\pm$ 80	3.0 $\pm$ 0.63
11	A ^a = -CONH ₂	3.8 $\pm$ 0.62	150 $\pm$ 82	0.46 $\pm$ 0.04
21	A = -CONH ₂	0.13 $\pm$ 0.0083	4.2 $\pm$ 0.36	0.27 $\pm$ 0.013
22a	A ^b = -CONH ₂	0.52 $\pm$ 0.014	78 $\pm$ 7.0	9.0 $\pm$ 1.9
22b	A ^c = -CONH ₂	0.072 $\pm$ 0.008	3.9 $\pm$ 0.42	0.34 $\pm$ 0.05

[0079] 定义

[0080] 在整个说明书中,术语和取代基都保持其定义不变。

[0081] 烷基规定为包括直链的、支链的或环状的烃结构及其组合。低级烷基是指具有 1-6 个碳原子的烷基。适宜的低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、环丙基和环丁基等。优选的烷基是 C₂₀ 或者低于 C₂₀ 的烷基。环烷基是烷基的子集并包括具有 3-8 个碳原子的环状烃基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和降冰片基等。

[0082] 烷氧基是指经由一个氧连接至母体结构上的 1-8 个碳原子的直链、支链、环状结构的基团及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基等。低级烷氧基是指含有 1-4 个碳原子的基团。

[0083] 芳基和杂芳基是指含有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5 元或者 6 元芳环或杂芳

环；含有 0-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的双环的 9 元或 10 元芳环或杂芳环系统；或者含有 0-3 个选自 O、N 或者 S 的杂原子的三环的 13 元或 14 元芳环或杂芳环系统。芳族 6-14 元碳环包括例如苯、萘、茚满、四氢萘和茚，以及 5-10 元芳族杂环包括例如咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。

[0084] 芳烷基是指连接在芳环上的烷基残基。实例是苄基和苯乙基等。杂芳烷基是指连接在杂芳基环上的烷基基团。实例包括例如吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

[0085] 杂环是指其中一个或两个碳原子被替换为如氧、氮或硫的杂原子的环烷基或者芳基残基。杂芳基构成杂环的一个子集。落入本发明范围的杂环的实例包括吡咯烷、吡唑、吡咯、咪唑、喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、苯并呋喃、苯并二噁烷 (benzodioxan)、苯并二氧杂环戊二烯（当作为取代基存在时，通常称为亚甲二氧基苯基）、四唑、吗啉、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、噻吩、呋喃、噁唑、噁唑啉、异噁唑、二氧六环和四氢呋喃等。

[0086] 取代烷基、取代芳基、取代环烷基或取代杂环基是指在烷基、芳基、环烷基或杂环基中，各残基的上至三个 H 原子被替换为以下基团：卤素、羟基、低级烷氧基、羧基、烷氧羰基、酰胺基、氰基、羰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、烷硫基、亚砷、砷、酰氨基、脒基、苯基、苄基、杂芳基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基或取代苯基、取代苄基、取代杂芳基、取代苯氧基、取代苄氧基或取代杂芳氧基。

[0087] 事实上，所有在此描述的化合物都含有一个或多个不对称中心，由此可产生对映异构体、非对映异构体及可根据绝对立体化学被定义为如 (R)- 或 (S)- 的其他立体异构形式。本发明意在包括所有这样的可能的异构体以及它们的外消旋和旋光纯形式。一般而言，已发现吗啡喃和苯并吗啡烷的左旋异构体是更为有效的抗感受伤害的药物，而其右旋异构体可用作镇咳药或解痉药。旋光的 (R)- 和 (S)- 异构体可以利用手性合成子或手性试剂进行制备，或者利用常规方法进行拆分。当此处描述的化合物含有烯烃双键或其他几何不对称性中心时，除非另外说明，所述化合物意在包括 E 和 Z 两种几何异构体。同样地，在此还包括所有的互变异构形式。

[0088] 如用于此处的和会被医药领域技术人员理解的是与本发明有关的列举的化合物包括药学可接受的盐、水合物、溶剂化物、络合物和多晶型物。术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒的酸或碱（包括无机酸和碱以及有机酸和碱）制备的盐。盐可由药学可接受的无毒的酸（包括无机酸和有机酸）制备。对于本发明的化合物，适宜的药学可接受的酸加成盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。术语“溶剂化物”是指固体状态的化合物（在本例中为右佐匹克隆），其中适宜的溶剂分子被加入晶体点阵中。用于治疗给药的适宜溶剂是在给药剂量下生理耐受的。用于治疗给药的适宜溶剂的实例是乙醇和水。当水是溶剂时，所述溶剂化物称为水合物。通常，通过将化合物溶解在适合的溶剂中，并通过冷却或使用反抽提溶剂分离形成溶剂化物。一般在环境条件下干燥或共沸所述溶剂化物。

[0089] 在此使用的术语“预防”是指为了预防或缓和发作而提前进行药物给药。医学领域（本发明方法权利要求涉及的领域）普通技术人员认可的是，所述术语“预防”并不是一个绝对的术语。在医学领域应当理解，药物的预防给药是为了充分降低症状的可能性或者

严重程度,且这就是本申请权利要求中预期的意义。术语“治疗”包括预防以及改善急性病症。应当指出,“治疗”是指改善症状和/或消除根本病症。在本发明的多种病症中,阿片样物质的给药可能不会直接对疾病状态起作用,而是会对一些恶性症状产生作用,且该症状的好转导致疾病状态的普遍且期望的改善。

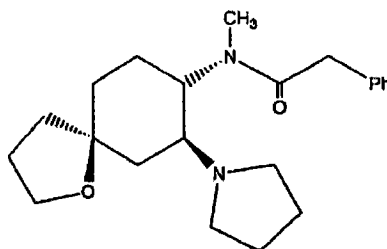
[0090] 虽然本发明容许多种不同形式的实施方案,但本发明优选的实施方案被说明。然而,应当理解,本发明公开内容应当视为是对本发明原理的例证,而非意在将本发明限于这些说明性的实施方案。通过检查可发现,在本申请中,权利要求的类别中的某些成员并不能授予本发明发明人专利。在这种情况下,这些类别从申请人的权利要求范围中的随后排除被认为是专利申请程序的人为结果,并不反映本发明的发明人构思或者它们的发明说明;本发明包括公众未知的类别 I 的所有成员。

[0091] 缩略语

[0092] 以下缩略语和术语在全文中具有所示含义:

[0093]	Ac	=	乙酰基
[0094]	AcOH	=	乙酸
[0095]	BNB	=	4- 溴甲基 -3- 硝基苯甲酸
[0096]	Boc	=	叔丁氧羰基
[0097]	Bu	=	丁基
[0098]	c-	=	环
[0099]	DAMGO	=	Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH ₂ OH
[0100]	DBU	=	二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一 -7- 烯
[0101]	DCM	=	二氯甲烷 = CH ₂ Cl ₂
[0102]	DEAD	=	氮杂二甲酸二乙酯
[0103]	DIC	=	二异丙基碳二亚胺
[0104]	DIEA	=	N, N- 二异丙基乙胺
[0105]	DMAP	=	4-N, N- 二甲基氨基吡啶
[0106]	DMF	=	N, N- 二甲基甲酰胺
[0107]	DMSO	=	二甲亚砷
[0108]	DPPF	=	1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁
[0109]	DVB	=	1,4- 二乙烯基苯
[0110]	EEDQ	=	2- 乙氧基 -1- 乙氧羰基 -1,2- 二氢喹啉
[0111]	Et ₃ N	=	三乙胺
[0112]	EtOAc	=	乙酸乙酯
[0113]	Fmoc	=	9- 芴基甲氧羰基
[0114]	GC	=	气相色谱
[0115]	HATU	=	0-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲六氟磷
[0116]			酸盐
[0117]	HOBt	=	羟基苯并三唑
[0118]	Me	=	甲基
[0119]	Mesy1	=	甲磺酰基

[0120]	MTBE	=	甲基叔丁基醚
[0121]	NMO	=	N- 甲基吗啉氧化物
[0122]	PEG	=	聚乙二醇
[0123]	Ph	=	苯基
[0124]	PhOH	=	苯酚
[0125]	PhN(Tf) ₂	=	N- 苯基三氟甲磺酰亚胺
[0126]	PfP	=	五氟苯酚
[0127]	PPTS	=	对甲苯磺酸吡啶鎓
[0128]	PyBroP	=	溴 - 三 - 吡咯烷基 - 膦鎓六氟磷酸盐
[0129]	rt	=	室温
[0130]	sat' d	=	饱和的
[0131]	s-	=	仲
[0132]	t-	=	叔
[0133]	Tf	=	三氟甲磺酸酯, CF ₃ SO ₂ O-
[0134]	TBDMS	=	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0135]	TFA	=	三氟乙酸
[0136]	THF	=	四氢呋喃
[0137]	TMOF	=	原甲酸三甲酯
[0138]	TMS	=	三甲基甲硅烷基
[0139]	tosyl	=	对甲苯磺酰基
[0140]	Trt	=	三苯甲基
[0141]			



U69,593 =

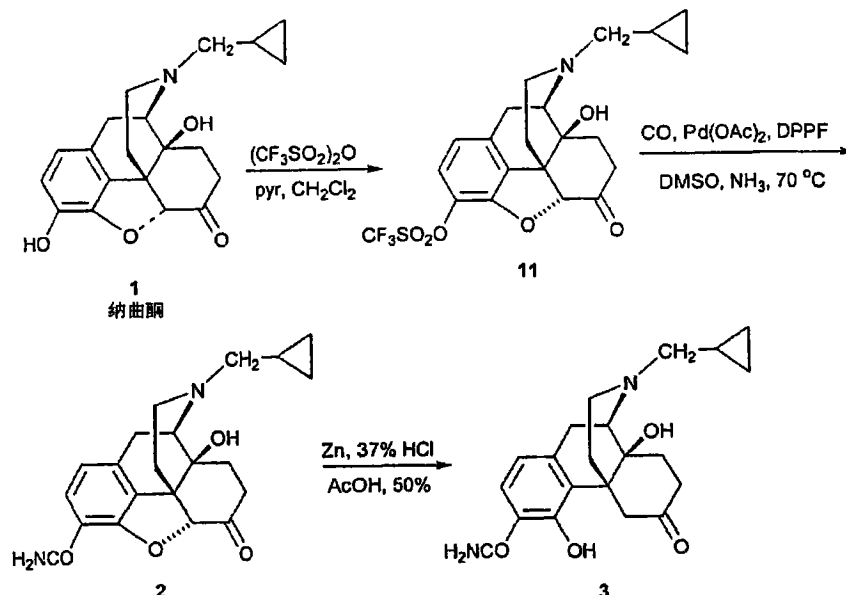
[0142] 与“保护”、“去保护”、“受保护”官能团相关的术语出现在整个申请中。这样的术语应被本领域技术人员充分理解并在涉及使用一系列试剂进行连续处理的方法的上下文中使用。在上下文中, 保护基是指在处理步骤期间用于掩蔽官能团的基团, 否则该官能团将会发生反应, 而该反应是不期望的。所述保护基防止在那步的反应, 但是随后可将其除去, 从而暴露最初的官能团。保护基的除去或“脱保护”发生在其中所述官能团将受到干扰的那步或几步反应完成之后。因此, 当试剂顺序在本发明方法中得到说明时, 本领域普通技术人员能容易预见那些适宜作为“保护基”的基团。用于上述目的的适宜基团已在化学领域的标准教科书中被详述, 比如 T. W. Greene 的 Protective Groups in Organic Synthesis [JohnWiley&Sons, New York, 1991], 其全部内容在此引入作为参考。

[0143] 以下实施例说明了本发明的多种具有式 I 的化合物的合成, 它们之中许多都在表格中。列于表格中的剩余化合物按照类似的方式制备。此外, 本发明不限于实施例中或表格中制备的化合物, 且类似的方法可用于制备其他具有式 I 的化合物。

[0144] 除非另外说明,在实施例中使用反应物和试剂都是易于得到的物质。这些物质可根据常规制备方法方便地制备或者由商业来源得到。¹H NMR 的多重性数据表示为 s(单峰), d(双峰), t(三重峰), q(四重峰), m(多重峰) 和 br(宽峰)。

[0145] 实施例 1——3-甲酰胺基-4-羟基纳曲酮衍生物 3 的合成

[0146]



[0147] (A) 3-甲酰胺基纳曲酮 2 的合成

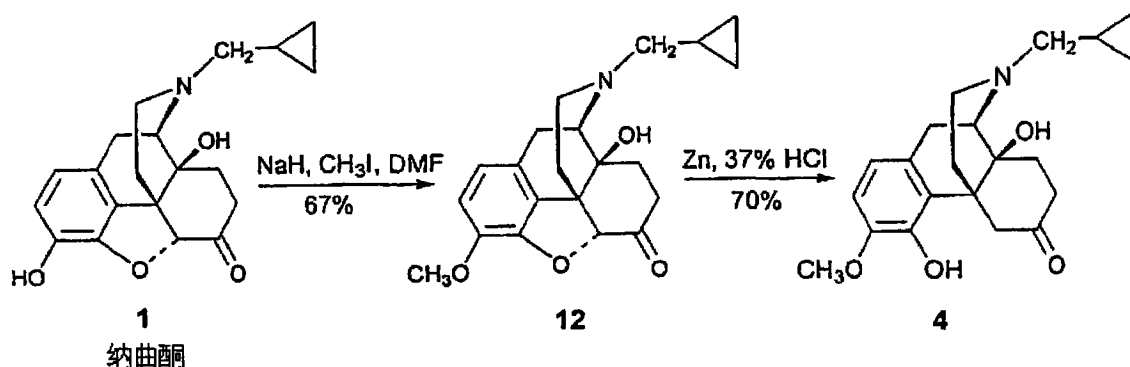
[0148] 纳曲酮的三氟甲磺酸酯 11 根据 Wentland 等人 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 183-187(2000)) 的方法制备, 且甲酰胺 2 通过 Wentland 等人 [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 623-626(2001) 以及 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 1717-1721(2001)] 描述的方法制备, 后者涉及在氨和 Pd(0) 配体、DPPF([1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]) 和 DMSO 存在下, Pd-催化羰基化三氟甲磺酸酯 11。

[0149] (B) 3-甲酰胺基-4-羟基纳曲酮衍生物 3 的合成

[0150] 将锌粉 (26mg, 0.40mmol) 分批加至 2 (50mg, 0.14mmol) 的 HCl (37%, 0.2mL) 和乙酸 (2mL) 回流溶液中。继续回流 15 分钟后, 通过加入冰/水 (10mL) 冷却该反应, 并用 NH₃/H₂O 碱化 (pH = 9), 再用 EtOAc (3×10mL) 提取上述溶液。用盐水洗涤、干燥并浓缩所得有机提取物。通过柱色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 15:1:0.01) 纯化残余物, 得到作为泡沫状物的化合物 3 (25mg, 50%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 13.28 (s, 1H, 4-OH), 7.15 (d, 1H, J = 8.1, H-2), 6.47 (d, 1H, J = 8.4, H-1), 6.10 (br, 1H, N-H), 4.35 (br, 1H, N-H), 4.04 (dd, 1H, J = 1.8, 13.5, H-5), 3.11 (d, 1H, J = 6), 2.99 (d, 1H, J = 5.7), 2.94 (s, 1H), 2.86 (d, 1H, J = 6), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.13-0.09 (m, 2H)。[α]_D²⁵ = -98.4° (c = 0.6, CH₂Cl₂)。MS m/z (ESI) 371 (MH⁺)。

[0151] 实施例 2——3-甲氧基-4-羟基纳曲酮衍生物 4 的合成

[0152]



[0153] (A) 3-甲氧基-纳曲酮衍生物 12 的合成

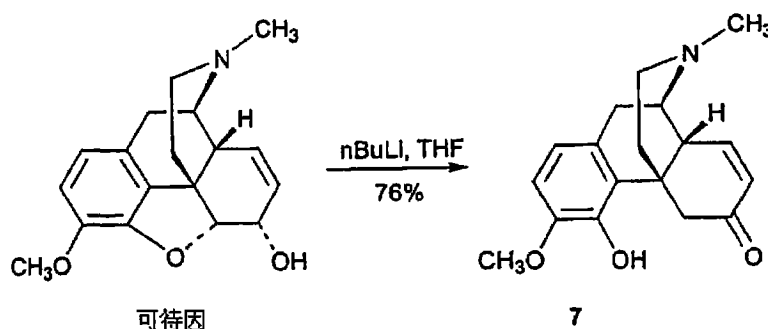
[0154] 利用 Nan 等人, *J. Heterocyclic Chem.* 34, 1195-1203 (1997) 中所述的方法, 在室温下, 将 95% 氢化钠 (22mg, 0.87mmol) 加至纳曲酮 1 (200mg, 0.58mmol) 的无水 DMF (1mL) 溶液中。搅拌 15 分钟后, 在冰浴中将溶液冷却至 5℃ 并加入碘甲烷 (40 μL, 99mg, 0.70mmol)。再搅拌 15 分钟后, 在真空中浓缩反应液。通过快速色谱法 (SiO_2 , CH_2Cl_2 : $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ = 100:1) 纯化残余物, 得到作为泡沫状物的衍生物 12 (131mg, 67%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.69 (d, 1H, J = 8.0, H-2), 6.61 (d, 1H, J = 8.0, H-1), 4.67 (s, 1H, H-5), 3.89 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.15 (m, 2H)。[α]_D²⁵ = -181.7° (c = 0.12, CH_2Cl_2)。MS m/z (ESI) 356 (MH^+)。

[0155] (B) 3-甲氧基-4-羟基纳曲酮衍生物 4 的合成

[0156] 在此制备中使用 Coop 等人, *J. Med. Chem.* 42, 1673-1679 (1999) 的已知方法的改进形式。将锌粉 (114mg, 1.72mmol) 分批加至衍生物 12 (122mg, 0.34mmol) 的 HCl (37%, 0.2mL) 和乙酸 (2mL) 回流溶液中。继续回流 15 分钟后, 通过加入冰/水 (20mL) 冷却反应物, 并用 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 碱化 (pH = 9), 再用 EtOAc (3×10mL) 提取上述溶液。用盐水洗涤、干燥并浓缩所得有机提取物。通过柱色谱 (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH : $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ = 20:1:0.01) 纯化残余物, 得到作为泡沫状物的化合物 4 (85mg, 70%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.67 (d, 1H, J = 8.0, H-2), 6.56 (d, 1H, J = 8.0, H-1), 6.12 (s, 1H, 4-OH), 3.94 (d, 1H, J = 13.0), 3.82 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.10 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.12 (m, 2H)。[α]_D²⁵ = -96.2° (c = 0.5, CH_2Cl_2)。MS m/z (ESI) 358 (MH^+)。

[0157] 实施例 3——3-甲氧基-4-羟基-6-氧代吗啡衍生物 7 的合成

[0158]

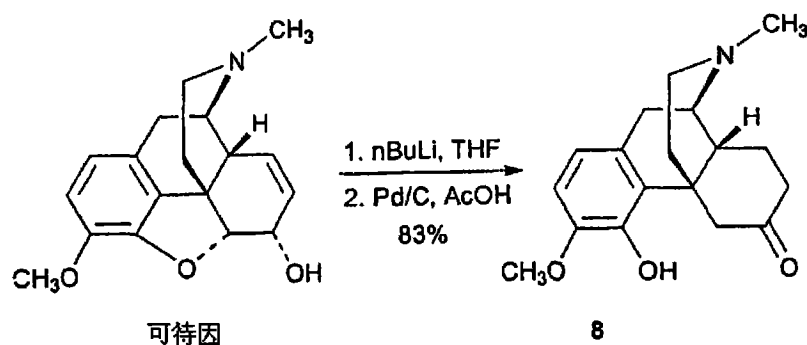


[0159] 利用 Coop 等人 (*J. Med. Chem.* 42, 1673-1679 (1999) 和 *Heterocycles* 50, 39-42 (1999)) 的方法, 在 -78℃, 将正丁基锂 (1.52M 己烷溶液, 1.6mL, 2.50mmol) 加至

可待因 (150mg, 0.501mmol) 的 THF 溶液中。在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 将淡黄色溶液升温至室温, 然后搅拌 20 分钟。用水 (10mL) 终止反应。用 CHCl_3 提取该混合物三次。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到固体残余物, 通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 15:1:0.1) 纯化, 从而得到作为白色泡沫状物的脱氢化合物 7 (114mg, 0.381mmol, 76 %)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0\text{Hz}$), 6.64 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.00 (bs, 1H), 5.89 (dd, 1H, $J = 10.0, 3.0\text{Hz}$), 4.26 (d, 1H, $J = 15.5\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, $J = 18.5\text{Hz}$), 2.89 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (d, 1H, $J = 15.0\text{Hz}$), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 199.38, 149.53, 144.91, 144.58, 130.75, 130.18, 122.86, 118.10, 108.71, 55.93, 55.80, 48.88, 47.02, 46.95, 42.52, 40.47, 36.19, 24.32; MS (ESI) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C70.11, H7.19, N4.54。测定值: C69.94, H6.87, N4.38。

[0160] 实施例 4——3-甲氧基-4-羟基-6-氧代-7,8-二氢-吗啡衍生物 8 的合成

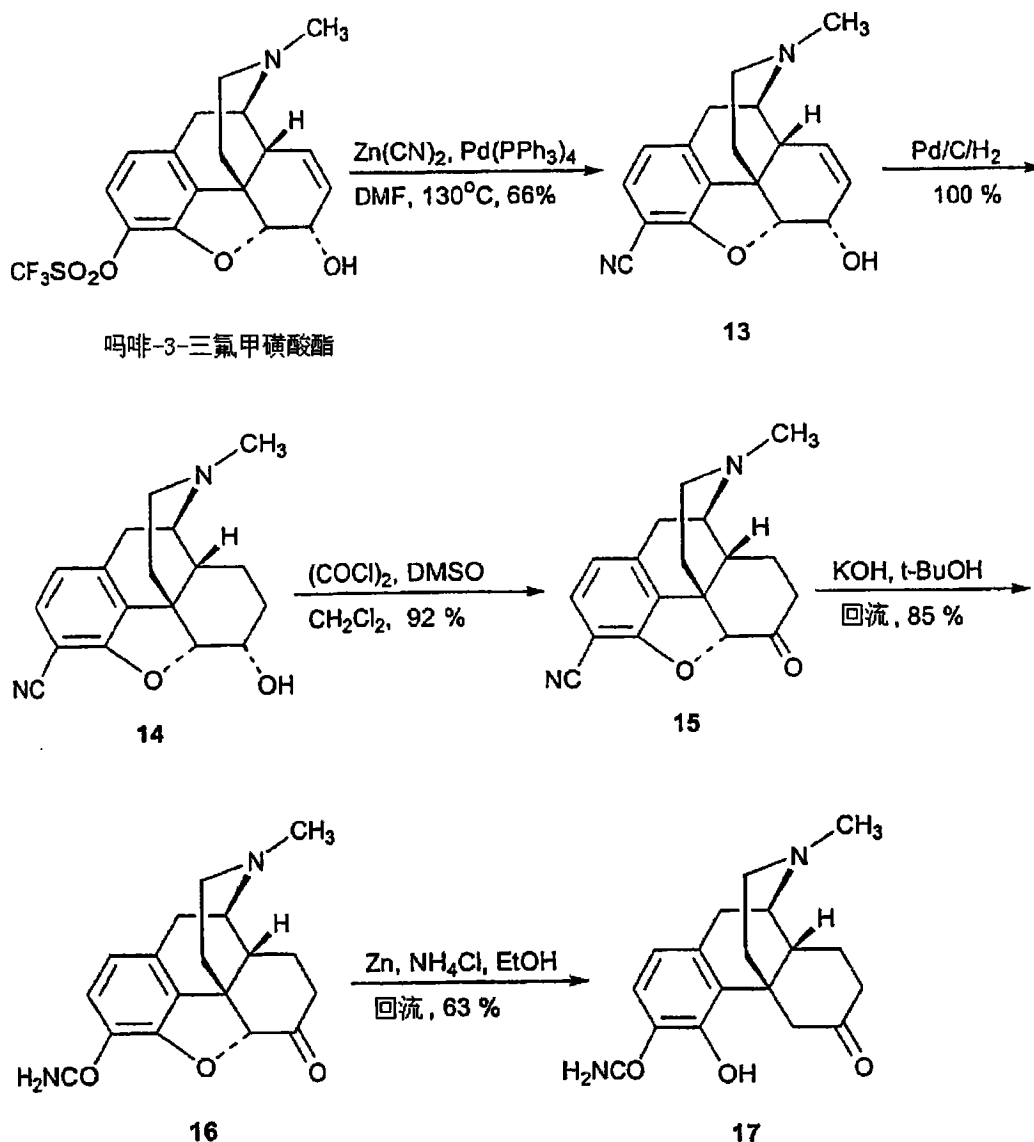
[0161]



[0162] 在 -78°C 下, 将正丁基锂 (1.52M 的己烷溶液, 1.6mL, 2.50mmol) 加至可待因 (150mg, 0.501mmol) 的 THF 溶液中。在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 将淡黄色溶液升温至室温, 然后搅拌 20 分钟。用水 (10mL) 终止反应。用 CHCl_3 提取该混合物三次。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到固体残余物, 将其溶于乙酸 (10mL) 中并且在氢气氛 (30psi) 下与 10% Pd/C (54mg) 搅拌 20 小时。过滤反应混合物并浓缩, 得到灰白色残余物, 通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 14:1:0.1) 纯化, 得到为作为白色固体的化合物 8 (125mg, 0.415mmol, 83 %)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 6.67 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.09 (s, 1H), 4.23 (dd, 1H, $J = 13.5, 2.5\text{Hz}$), 3.83 (s, 3H), 2.98 (d, 1H, $J = 18.5\text{Hz}$), 2.66 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.69 (m, 2H); MS (ESI) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C69.65, H7.79, N4.51。测定值: C70.04, H7.68, N4.39。

[0163] 实施例 5——3-甲酰胺基-4-羟基氢可酮衍生物 17 的合成

[0164]



[0165] (A) 吗啡-3-腈衍生物 13 的合成

[0166] 根据 Wentland 等人 (J. Med. Chem. 3, 3558-3565 (2000)) 中描述的方法制备吗啡-3-三氟甲磺酸酯, 然后在氮气氛围中将其 (420mg, 1.007mmol) 以及氰化锌 (354mg, 3.022mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (116mg, 0.101mmol) 加至干燥烧瓶中。接着向所述烧瓶配备冷凝器、用隔膜 (septum) 密封并且抽真空 / 回充氩气 5 个周期。经注射加入无水 DMF (2.0mL) 并在 120°C 搅拌混合物 20 小时。然后将反应物冷至 25°C, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次, 水洗涤两次和盐水洗涤一次。所得有机相经硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到固体残余物, 通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 30:1:0.1) 对其进行纯化, 从而得到作为白色固体的化合物 13 (195mg, 0.663mmol, 66%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.68 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.71 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.24 (bs, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.12 (d, 1H, $J = 19.8\text{Hz}$), 2.68 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 295 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.125\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C72.89, H6.20, N9.44。测定值: C72.74, H6.14, N9.28。

[0167] (B) 7,8-二氢吗啡-3-腈衍生物 14 的合成

[0168] 在室温, 在 40psi. 压力下, 将化合物 13 (81mg, 0.28mmol) 和 10% Pd/C 的 5mL MeOH

溶液氢化 4 小时。用硅藻土滤过反应混合物,除去溶剂,得到作为泡沫状物的 14(81mg; 100 %)。¹HNMR(CDCl₃) δ 7.20(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.69(d, 1H, J = 8.1Hz), 4.7(s, 1H), 3.12-3.09(m, 1H), 3.0(d, 1H, J = 19.5Hz), 2.55(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.25(m, 2H), 2.1(dd, 1H, J = 4.2, 12.0), 1.94-1.84(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.4(m, 1H)。[α]_D²⁵ = -50.6° (c = 0.64, CH₂Cl₂)。MS m/z (ESI) 297 (MH⁺)。

[0169] (C) 氢可酮-3-腈衍生物 15 的合成

[0170] 在 -78℃ 和氩气下,将草酰氯 (41.9 μl, 0.47mmol) 溶于 1mL 无水 CH₂Cl₂ 中。然后加入无水 DMSO (66.9 μl, 0.95mmol)。搅拌反应混合物 5 分钟,并通过注射器加入化合物 14 (70mg, 0.24mmol) 的 1mL 无水 CH₂Cl₂ 溶液。在 -78℃ 下搅拌混合物 20 分钟,加入 164 μl Et₃N 至反应混合物中并升温至室温。使混合物在水 (10mL) 和 CH₂Cl₂ (10mL×3) 之间分配。干燥 (MgSO₄) 合并的有机溶剂,并真空浓缩。通过快速色谱法 (硅胶, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0.01) 纯化所得化合物,得到 63.7mg (92%) 作为泡沫状物的 15。¹HNMR(CDCl₃) δ 7.28(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.84(d, 1H, J = 8.1Hz), 4.83(s, 1H), 3.24(t, 1H, J = 2.4Hz), 3.1(d, 1H, J = 19.5Hz), 2.66(m, 1H), 2.61(dt, 2H, J = 2.4, 5.7Hz), 2.46(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.33(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.18(m, 1H)。[α]_D²⁵ = -64.4° (c = 0.87, CH₂Cl₂)。MS m/z (ESI) 295 (MH⁺)。

[0171] (D) 3-甲酰胺基氢可酮衍生物 16 的合成

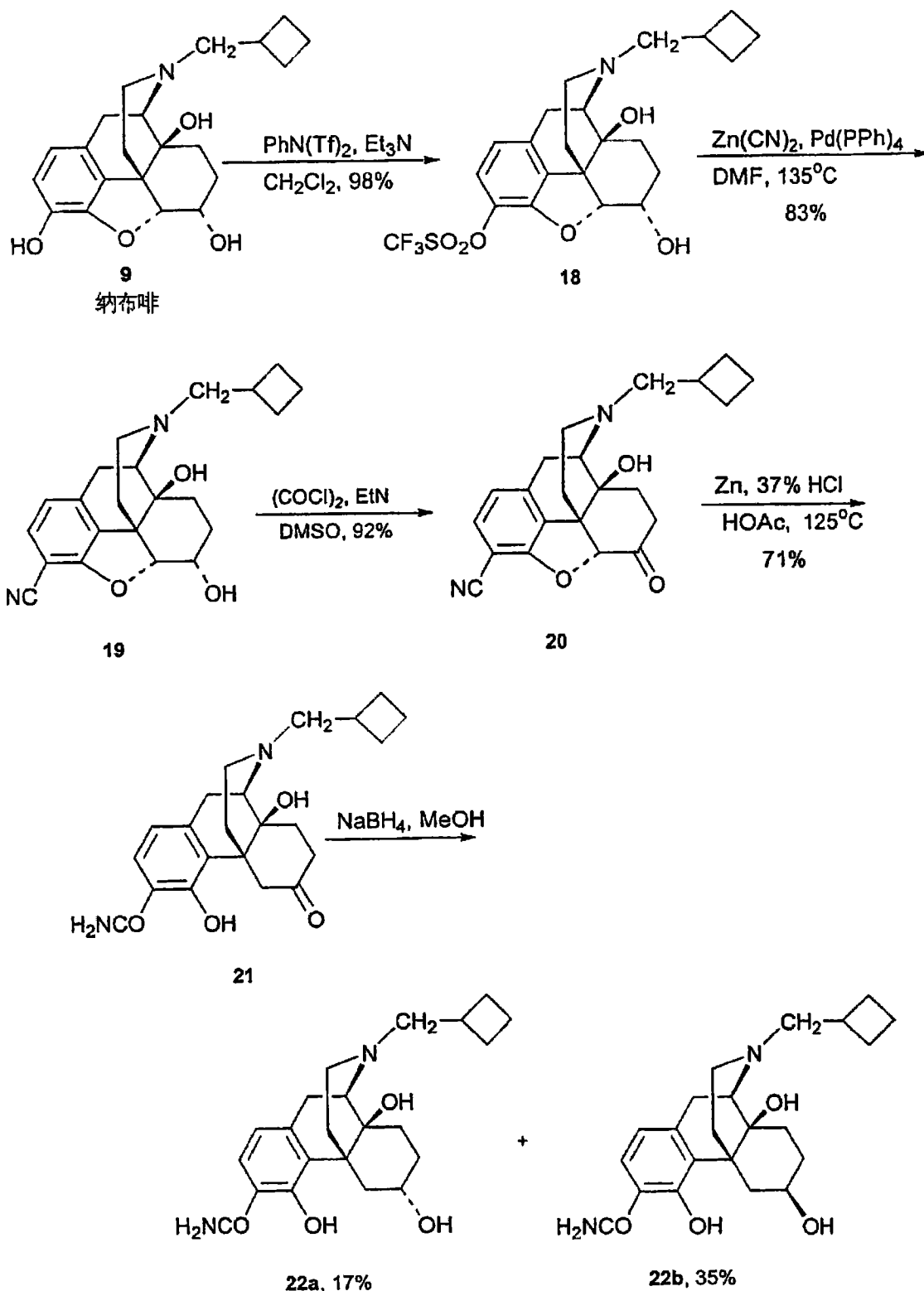
[0172] 将化合物 15 (72mg, 0.25mmol) 和 KOH 的叔丁醇 (10mL) 溶液搅拌加热回流 2 小时。冷却后,用硅藻土过滤反应混合物并浓缩滤液。通过快速色谱法 (硅胶, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0.01) 纯化残余物,得到 64.9mg (85%) 的作为泡沫状物的 16。¹HNMR(CDCl₃) δ 7.77(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.46(s, 1H), 6.82(d, 1H, J = 8.1Hz), 5.89(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.2(dd, 1H, J = 2.7, 6.0Hz), 3.1(d, 1H, J = 19.5Hz), 2.66(m, 1H), 2.62(m, 2H), 2.46(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.33(d, 1H, J = 5.4Hz), 2.1(m, 1H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.18(m, 1H)。[α]_D²⁵ = -96.6° (c = 0.23, CH₂Cl₂)。MS m/z (ESI) 313 (MH⁺)。

[0173] (E) 3-甲酰胺基-4-羟基氢可酮衍生物 17 的合成

[0174] 将化合物 16 (46mg, 0.15mmol)、NH₄Cl (78.9mg, 0.88mmol)、锌粉 (57.3mg, 0.88mmol) 和 EtOH (95%, 15mL) 的混合物加热回流 4 小时。冷却后,过滤混合物并用 NH₃/H₂O (2mL) 洗涤固体。浓缩合并的滤液和洗涤液并用 CH₂Cl₂ (10mL×3) 提取。干燥 (MgSO₄) 有机提取物并浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 10:1:0.01) 纯化残余物,得到 29mg (63%) 的作为泡沫状物的 17。¹HNMR(CDCl₃) δ 13.1(s, 1H), 7.12(dd, 1H, J = 1.2, 8.1Hz), 7.46(s, 1H), 6.54(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.02(br, 2H), 4.35(d, 1H, J = 13.5Hz), 2.99(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.7(dd, 1H, J = 4.7, 13.9Hz), 2.46(m, 2H), 2.4(s, 3H), 2.24(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.6(m, 1H)。[α]_D²⁵ = -25.9° (c = 0.7, CHCl₃)。MS m/z (ESI) 315 (MH⁺)。

[0175] 实施例 6——3-甲酰胺基-4-羟基-6α-羟基纳布啡衍生物 22a 和 3-甲酰胺基-4-羟基-6β-羟基纳布啡衍生物 22b 的合成

[0176]



[0177] (A) 纳布啡-3-三氟甲磺酸酯 18 的合成

[0178] 在 0°C ，向纳布啡盐酸盐 (714mg, 1.812mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的分散体中加入三乙胺 (630 μL , 4.53mmol)，随后一次性加入 PhN(Tf)_2 (654mg, 1.812mmol)。使上述混合物升温至室温并搅拌过夜。在减压下除去溶剂，并使残余物在 6N NH_4OH 溶液 (50mL) 和 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50mL) 之间分配。合并 CH_2Cl_2 提取物并在减压下使其体积降至 50mL。有机相用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (3 $\times$ 50mL) 洗涤、接着干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩，得到 18 (886mg, 1.812mmol)，

100 %)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, 1H, J = 8.5Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.5Hz), 4.97 (br, 1H), 4.75 (d, 1H, J = 5.0Hz), 4.19 (m, 1H), 3.12 (d, 1H, J = 19.0Hz), 2.85 (d, 1H, J = 6.0Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 19.0, 6.0Hz), 2.52-2.44 (m, 4H), 2.25 (td, 1H, J = 12.5, 5.0Hz), 2.17 (td, 1H, J = 12.5, 3.0Hz), 2.07 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.73-1.44 (m, 5H), 1.26 (m, 1H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 149.5, 134.4, 134.3, 130.2, 121.8, 119.6, 92.9, 69.8, 66.6, 62.7, 60.8, 47.0, 43.4, 33.8, 32.8, 27.6, 27.1, 26.9, 23.8, 23.7, 18.9; MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺。

[0179] (B) 纳布啡-3-腈衍生物 19 的合成

[0180] 在氮气氛围下,向装配有冷凝器的三颈烧瓶中加入化合物 18 (886mg, 1.812mmol)、Zn(CN)₂ (638mg, 5.436mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (419mg, 0.362mmol)。将烧瓶密封并且从手套箱中移出。穿过隔膜注射无水 DMF (6mL)。在 135℃ 下加热该混合物 24 小时。在减压下除去 DMF,并使残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100mL) 和乙酸乙酯 (3×100mL) 之间分配。合并有机提取物、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩,得到粗产品,通过快速色谱法 [(己烷/乙酸乙酯/氨水) (1:1:0.01)] 纯化,得到作为白色泡沫的化合物 19 (549mg, 1.50mmol, 83%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.77 (d, 1H, J = 5.0Hz), 4.23 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, J = 19.5Hz), 2.86 (d, 1H, J = 6.0Hz), 2.69 (dd, 1H, J = 19.5, 6.0Hz), 2.49 (m, 4H), 2.26 (td, 1H, J = 13.0, 5.0Hz), 2.15 (td, 1H, J = 11.5, 3.0Hz), 2.06 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.18 (m, 1H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 161.3, 139.8, 131.7, 131.3, 119.1, 115.8, 92.5, 90.4, 69.5, 66.4, 62.3, 60.6, 46.1, 43.0, 33.5, 32.8, 27.7, 26.9, 26.7, 24.2, 23.4, 18.7; MS (ESI) m/z 367 (M+H)⁺。

[0181] (C) 6-氧代纳布啡-3-腈衍生物 20 的合成

[0182] 在氮气氛围下,将草酰氯 (143 μL, 1.64mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液冷却至 -78℃,经注射器加入无水 DMSO (232 μL, 3.27mmol)。2 分钟后,加入化合物 19 (335mg, 0.915mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液,并继续搅拌 15 分钟。加入干燥三乙胺 (570 μL, 4.097mmol),并继续搅拌 5 分钟。升温至室温之后,使反应混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 和 CH₂Cl₂ (3×50mL) 之间分配。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩,得到粗产品,通过快速色谱法 [CH₂Cl₂/MeOH (25:1)] 纯化,得到化合物 20 (308mg, 0.846mmol, 92%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.0Hz), 5.13 (br, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.19 (d, 1H, J = 19.5Hz), 3.03 (td, 1H, J = 14.5, 6.0Hz), 2.97 (d, 1H, J = 6.0Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 19.5, 6.0Hz), 2.60-2.48 (m, 4H), 2.44 (td, 1H, J = 12.5, 5.5Hz), 2.32 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.53 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 206.2, 159.2, 138.8, 132.0, 129.4, 119.5, 115.0, 92.7, 91.2, 69.8, 62.2, 60.3, 50.0, 43.2, 35.9, 33.5, 31.2, 30.6, 26.9, 26.7, 24.0, 18.7; MS (ESI) m/z 365 (M+H)⁺。

[0183] (D) 3-甲酰胺基-4-羟基-6-氧代纳布啡衍生物 21 的合成

[0184] 向含有化合物 20 (252mg, 0.692mmol) 的烧瓶中加入锌粉 (900mg, 13.85mmol)、冰醋酸 (5mL) 和浓盐酸 (0.69mL, 8.3mmol)。在 125℃ 回流 3 小时后,冷却反应混合物至 0℃ 并且加入浓 NH₄OH 溶液调节 pH 值至 10。用 CH₂Cl₂ 提取浆状混合物 (3×100mL)。合并有机提取物、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩,得到 253mg 粗产品。快速色谱分离得到化合物 21 (187mg,

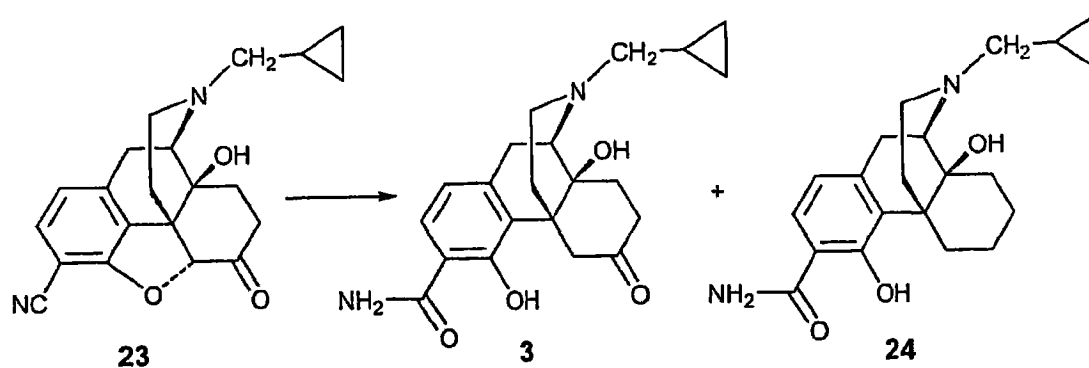
0.487mmol, 71 %)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 13.14(s, 1H), 7.13(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.56(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.30-5.40(br, 2H), 4.65(s, 1H), 4.04(dd, 1H, $J = 11.0, 2.0\text{Hz}$), 3.02(m, 1H), 2.94(d, 1H, $J = 13.0\text{Hz}$), 2.89(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.50(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.16-1.71(m, 9H), 1.68(m, 3H); ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 212.5, 173.3, 162.0, 144.3, 127.2, 124.9, 117.5, 111.0, 68.9, 60.4, 59.9, 45.6, 44.7, 43.9, 37.7, 33.8, 32.7, 32.1, 27.0, 26.8, 26.7, 18.7; IR(薄膜) ν_{max} 3354, 2928, 1709, 1653, 1617, 1429 cm^{-1} ; MS(ESI) m/z 385($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0185] (E)-3-甲酰胺基-4-羟基-6 α -羟基纳布啡衍生物 22a 和 3-甲酰胺基-4-羟基-6 β -羟基纳布啡衍生物 22b 的合成

[0186] 将化合物 21(115mg, 0.3mmol) 溶于 MeOH(2mL) 中并冷至 0℃。一次性加入 NaBH_4 (46mg, 1.2mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 并通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液终止反应。减压除去甲醇, 并加入浓 NH_4OH 溶液以调节 pH 值至 10。用 CHCl_3 (4×50mL) 提取水相并合并有机相提取物、干燥(Na_2SO_4) 并浓缩, 得到 97mg 粗产品。快速色谱法 [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(10:1:0.1)$] 得到异构体 22a(31.8mg, 0.082mmol, 17%) 和 22b(40.7mg, 0.105mmol, 35%)。22a: ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 13.43(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.62(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.30-5.30(br, 2H), 4.60(s, 1H), 4.18(s, 1H), 3.47(m, 1H), 3.01(d, 1H, $J = 19.0\text{Hz}$), 2.95(td, 1H, $J = 19.0, 6.0\text{Hz}$), 2.66(d, 1H, $J = 5.5\text{Hz}$), 2.47-2.37(m, 4H), 2.10-1.85(m, 10H), 1.66-1.47(m, 4H), 1.27(m, 1H); ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 173.6, 161.9, 144.3, 131.4, 123.9, 118.4, 110.5, 69.5, 67.8, 60.8, 60.4, 44.4, 39.5, 35.2, 33.7, 33.1, 27.7, 27.00, 26.96, 26.93, 26.7, 18.7; IR(薄膜) ν_{max} 3445(宽峰), 2929, 1653, 1425 cm^{-1} ; MS(ESI) m/z 387($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。22b: ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 13.10(s, 1H), 7.15(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.60(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.30-5.30(br, 2H), 4.46(s, 1H), 3.53(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.00(d, 1H, $J = 19.5\text{Hz}$), 2.84(td, 1H, $J = 19.5, 6.5\text{Hz}$), 2.71(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.46-2.38(m, 4H), 2.07-1.49(m, 14H), 1.34(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$); ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 173.6, 161.0, 143.9, 127.5, 124.5, 117.2, 110.3, 68.5, 66.7, 59.7, 59.6, 43.6, 41.4, 37.3, 33.1, 31.6, 29.8, 29.7, 26.2, 25.9(2C), 17.8; IR(薄膜) ν_{max} 3410(宽峰), 2929, 1653, 1617, 1425 cm^{-1} ; MS(ESI) m/z 387($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0187] 实施例 7——3-甲酰胺基-4-羟基-纳曲酮衍生物 24 的合成

[0188]

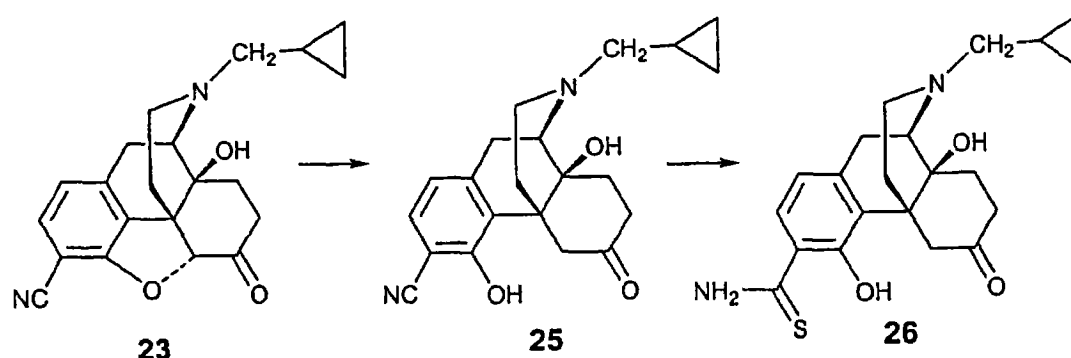


[0189] 向含有腈 23(利用 Kubota 等人, *Tetrahedron Letters* 39(19), 2907-2910(1998) 的方法制备)(452mg, 1.29mmol) 的 50mL 烧瓶中加入 325 目锌粉(1679mg, 25.83mmol), 随

后加入 8mL 冰醋酸和 1.29mL12M HCl。安装冷凝器,接着在 125℃回流反应混合物 3 小时。一些锌球在烧瓶底部形成。冷却反应物至 0℃并滴加浓 NH_4OH 以调节 pH 值至约 10。观察到白色浆液形成。用二氯甲烷提取混合物 (100mL×3)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩,得到淡黄色泡沫状物 (484mg),利用快速色谱法 (25:1:0.1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) 纯化,得到作为白色泡沫状物的化合物 3 (264mg, 0.713mmol, 55%) 和作为白色固体的化合物 24 (100mg, 0.281mmol, 22%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 12.99 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.60–5.40 (bs, 2H), 4.52 (bs, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00–2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.10–1.70 (m, 4H), 1.60–1.35 (m, 5H), 1.18 (m, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.375\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C69.44, H7.98, N7.71。测定值: C69.46, H8.11, N7.42。 $[\alpha]_D^{25} = -85.0^\circ$ ($c = 0.40$, CHCl_3)。

[0190] 实施例 8——3- 硫代甲酰胺基 -4- 羟基纳曲酮衍生物 26 的合成

[0191]



[0192] (A) 3- 腈 -4- 羟基 - 纳曲酮衍生物 25 的合成

[0193] 向含有腈 23 (101mg, 0.28mmol) 的 50mL 烧瓶中加入 25 目锌粉 (126mg, 1.94mmol) 和氯化铵 (148mg, 2.77mmol), 随后加入 4mL EtOH: H_2O (20:1)。安装冷凝器,接着在 95℃回流反应混合物 3 小时。冷却该反应至室温并经由硅藻土滤饼过滤。用甲醇洗涤硅藻土滤饼。浓缩滤液,接着在 CH_2Cl_2 (40mL×3) 和 40mL NH_4OH 水溶液 (pH8–9) 之间分配。合并有机相、用硫酸钠干燥并浓缩,得到固体 (106mg),利用快速色谱法 (25:1:0.1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) 对其纯化,得到为白色固体的化合物 25 (63mg, 0.17mmol, 62%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 1H, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.12 (bs, 1H), 3.81 (d, 1H, $J = 12.6\text{Hz}$), 3.40–2.60 (m, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.30–1.75 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}^+$); $[\alpha]_D^{25} = -64.3$ ($c = 0.56$, EtOH)。

[0194] (B) 3- 硫代甲酰胺基 -4- 羟基纳曲酮衍生物 26 的合成

[0195] 将腈 25 (49mg, 0.139mmol) 和 0, 0- 二乙基二硫代磷酸 (475 μL , 2.78mmol) 的水 (2mL) 和乙醇 (4mL) 混合物在 80℃加热 22 小时。将反应混合物冷至室温,并用饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 和 CH_2Cl_2 (20mL×3) 提取。用硫酸钠干燥有机相并浓缩,得到作为黄色固体的 26 (56mg),利用快速色谱法 (40:1:0.1EtOAc:MeOH: NH_4OH) 纯化,得到黄色泡沫状物 (36mg, 0.093mmol, 67%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 12.24 (s, 1H), 7.20–7.06 (m, 3H), 6.59 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.72 (bs, 1H), 4.02 (d, 1H, $J = 14.0\text{Hz}$), 3.14 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.94–2.70 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.20–1.70 (m, 6H), 0.87 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C64.51, H6.83, N7.16。测定值: C64.50, H6.61, N6.94。 $[\alpha]_D^{25} = +85.0^\circ$ ($c = 0.20$, CHCl_3)。

[0196] 本文提及的各篇专利、专利申请和参考文献被以其全部内容引入作为参考。

[0197] 虽然为了说明的目的已对一般实施方案进行了阐述,但不应认为上述说明和实施例是对本发明范围的限定。因此,在不背离本发明的精神和范围的情况下,本领域技术人员可能想到多种修饰、改造和替换。