

B



SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0 SIP0

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

专利说明书



PATENT SPECIFICATION

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/18



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99810650.X

A61K 31/335 A61K 31/35

/(C07D493/18 241 : 00)

(C07D493/18 307 : 00)

(C07D493/18 209 : 00)

(C07D493/18 265 : 00)

(C07D493/18 221 : 00)

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1122035C

[22] 申请日 1999.7.14 [21] 申请号 99810650.X

[30] 优先权

[32] 1998.7.14 [33] EP [31] 98305596.3

[86] 国际申请 PCT/GB99/02267 1999.7.14

[87] 国际公布 WO00/04024 英 2000.1.27

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.7

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 R·K·郝能治 陈浩怀 林威伦

曾庆和 张文骥 A·沃尔斯特

G·施穆克 G·格雷夫

[56] 参考文献

CN1122806 1996.05.22 C07D493/18

US5255562 1993.07.06 C07D491/18

WO93/08195 1993.04.29 C07D493/20

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

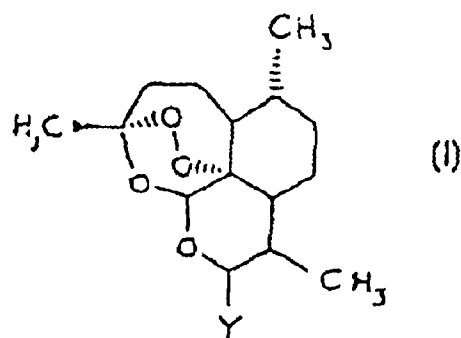
代理人 王其灏

权利要求书 5 页 说明书 50 页

[54] 发明名称 抗寄生虫青蒿素衍生物, 制备方法
及组合物和用途

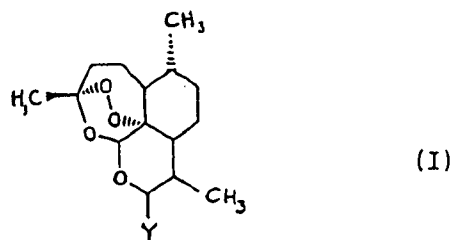
[57] 摘要

本发明涉及某些通式(I)的 C-10 取代的青蒿素衍生物治疗和/或预防由寄生虫感染所引起的疾病的用途、某些新的 C-10 取代的青蒿素衍生物、其制备方法以及含有这些 C-10 取代的衍生物的药用组合物。这些化合物在治疗疟疾、新孢子虫病和球虫病中特别有效。



ISSN 1008-4274

1.通式 I 化合物或其盐:



其中

- 5 Y 代表卤原子、任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基或 $-NR^1R^2$; 其中

R^1 代表氢原子或任选取代的烷基、链烯基或链炔基;

R^2 代表任选取代的烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基或芳烷基; 或者

- 10 R^1 和 R^2 与处于中间的氮原子一起代表任选取代的杂环基或衍生自任选取代的氨基酸酯的氨基;

其前提在于:

当 Y 是任选取代的环烷基时, Y 不是甲基环戊基、环戊基或环己基,

- 15 当 Y 是芳基时, Y 不是苯基,

当 Y 是 $-NR^1R^2$ 并且 R^1 代表氢原子时, R^2 不代表苯基,

当 Y 是 $-NR^1R^2$ 并且 R^2 代表 3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-羧基苯基或 4-羧基苯基时, R^1 是任选取代的烷基、链烯基或链炔基, 以及

- 20 当 Y 是 $-NR^1R^2$ 并且 R^1 和 R^2 与处于中间的氮原子一起代表任选取代的杂环基时, $-NR^1R^2$ 不是 9H-嘌呤-9-基、5-氟代-2,4-二氧代嘧啶-1-基 (5-氟代-尿嘧啶-1-基) 或 3-氯甲酰基-1,2,4-三唑-1-基;

并且所述烷基、链烯基是直或支链的并含有多至 12 个碳原子, 所述

芳基是芳烃并含有 6-24 个碳原子,所述杂芳基是含有至少一个杂原子的芳族单环或多环环系。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 Y 代表卤原子。

3. 根据权利要求 2 的化合物,其中 Y 代表氟或溴原子。

5 4. 根据权利要求 1 的化合物,其中 Y 代表 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₈ 芳基、
5-10 元 C-连接的杂芳基或 5-10 元杂环-C₁₋₆ 烷基,以上各基团可任选被
一或多个选自以下的取代基取代: 卤原子、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯
基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)
10 氨基、羧基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂环以及 C₁₋₄ 烷基或苯基取代的 5-10
元杂环基。

5. 根据权利要求 4 的化合物,其中 Y 代表 C₆₋₁₈ 芳基,该芳基可
任选被一或多个选自卤原子、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₁₋₄ 卤代
烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷
基)氨基和羧基的取代基取代。

15 6. 根据权利要求 4 或 5 的化合物,其中 Y 代表苯基、萘基、蒽基
或菲基,每个基团可任选被一或多个选自卤原子、羟基、甲基、乙烯
基、C₁₋₄ 烷氧基和羧基的取代基取代。

7. 根据权利要求 4-6 中任一项的化合物,其中 Y 代表苯基、氟苯
基、氯苯基、溴苯基、三甲基苯基、乙烯基苯基、甲氧基苯基、二甲
20 氧基苯基、三甲氧基苯基、羧基苯基、萘基、羟基萘基、甲氧基萘基、
蒽基或菲基。

8. 根据权利要求 4-7 中任一项的化合物,其中 Y 代表苯基或三甲
氧基苯基。

9. 根据权利要求 1 的化合物,其中 Y 代表-NR¹R²,其中 R¹代表
25 氢原子或 C₁₋₆ 烷基,R²代表 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 C₇₋₁₆
芳烷基,或者 R¹和 R²与处于中间的氮原子一起代表 5-10 元杂环基或
衍生自氨基酸 C₁₋₆ 烷基酯的氨基,以上各基团可任选被一或多个选自
卤原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、苯基、卤代苯基、

C₁₋₄烷基苯基、C₁₋₄卤代烷基苯基、C₁₋₄烷氧基苯基、苄基、吡啶基和嘧啶基的取代基取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Y 代表-NR¹R², 其中 R¹ 代表氮原子或 C₁₋₄烷基, R² 代表 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、苯基或苄基, 或者 R¹ 和 R² 与处于中间的氮原子一起代表 6-10 元杂环基或衍生自氨基酸 C₁₋₄烷基酯的氨基, 以上各基团可任选被一或多个选自卤原子、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、苯基、卤代苯基、C₁₋₄烷基苯基、C₁₋₄卤代烷基苯基、C₁₋₄烷氧基苯基、苄基、吡啶基和嘧啶基的取代基取代。

10 11. 根据权利要求 9 或 10 的化合物, 其中 Y 代表丙氨基、环戊基氨基、环己基氨基、苯氨基、氟代苯氨基、氯代苯氨基、溴代苯氨基、碘代苯氨基、甲氧基羰基苯氨基、联苯氨基、苄氨基、氟代苄氨基、双(三氟甲基)苄氨基、苯乙基氨基、苯基-甲氧基羰基甲氨基、二乙氨基、吗啉基、硫代吗啉基、吗啉代磺酰基、二氢吲哚基、四氢异喹啉基、苯基哌嗪基、氟苯基哌嗪基、氯苯基哌嗪基、甲苯基哌嗪基、三氟甲基苯基哌嗪基、甲氧基苯基哌嗪基、苄基哌嗪基、吡啶基哌嗪基和嘧啶基哌嗪基。

12. 根据权利要求 9-11 中任一项的化合物, 其中 Y 代表丙氨基、苯氨基、溴代苯氨基、碘代苯氨基、联苯氨基、苄氨基、双(三氟甲基)苄氨基、苯乙基氨基、苯基-甲氧基羰基甲氨基或吗啉基。

13. 10 α -(4'-(S,S-二氧代硫代)吗啉-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素。

14. 根据以上权利要求中任一项的化合物, 该化合物用于治疗 and/或预防疾病。

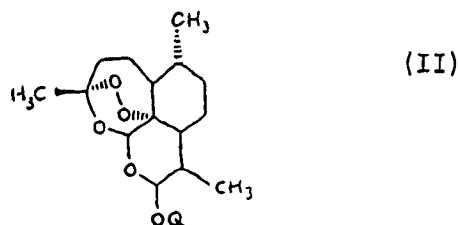
25 15. 权利要求 1-13 中任一项定义的通式 I 化合物在制备用于治疗 and/或预防由感染所引起的疾病的药物中的用途。

16. 根据权利要求 15 的用途, 其中所述感染是寄生虫感染。

17. 根据权利要求 16 的用途, 其中所述寄生虫是疟原虫属、新孢

子虫属或艾美球虫属的生物。

18. 制备根据权利要求 1 的通式 I 化合物的方法, 它包括使通式 II 化合物:



其中 Q 代表氢原子或三甲基甲硅烷基, 与适当的卤化剂反应形成通式 I 化合物, 其中 Y 代表卤原子; 如果需要, 使如此形成的通式 I 化合物与通式 YMgX 格氏试剂, 其中 Y 是任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基而 X 是卤原子, 反应形成通式 I 化合物, 其中 Y 代表任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基, 或者与通式 HNR^1R^2 胺, 其中 R^1 和 R^2 按权利要求 1 中定义, 反应形成通式 I 化合物, 其中 Y 代表 $-\text{NR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 定义同上。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中通过使通式 II 化合物, 其中 Q 代表三甲基甲硅烷基, 与溴代三甲基硅烷反应就地生成通式 I 化合物, 其中 Y 代表溴原子。

20. 制备根据权利要求 1 的通式 I 化合物的方法, 其中 Y 代表任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基, 该方法包括在适当的 Lewis 酸存在下, 使 9,10-脱水青蒿素与通式 Y-H 化合物反应, 其中 Y 定义同上。

21. 制备权利要求 1 中定义的通式 I 化合物的方法, 其中 Y 代表任选取代的芳基或 C-连接的杂芳基, 该方法包括在适当的 Lewis 酸存在下, 使 10-三氯亚氨代乙酰基-10-脱氧青蒿素与通式 Y-H 化合物反应, 其中 Y 定义同上。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中通过在适当的碱存在下, 使按权利要求 18 中定义的式 II 化合物, 其中 Q 代表氢原子, 与三氯乙腈反应就地生成 10-三氯亚氨代乙酰基-10-脱氧青蒿素。

23. 制备权利要求 1 中定义的通式 I 化合物的方法，其中 Y 代表任选取代的芳基或 C-连接的杂芳基，该方法包括在 Lewis 酸存在下，使 10-酰氧基青蒿素化合物，其中酰氧基为式 A-(C=O)-O-，其中 A 代表任选取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环或多环基团，与通式 Y-H 化合物反应，其中 Y 定义同上。
- 5

24. 药用组合物，它包含载体和作为活性组分的根据权利要求 1 - 13 任一项的通式 I 化合物。

抗寄生虫青蒿素衍生物，制备方法及组合物和用途

5 本发明涉及应用某些 C-10 取代的青蒿素衍生物治疗和/或预防由寄生虫感染所引起的疾病、某些新的 C-10 取代的青蒿素衍生物、其制备方法以及含有这些 C-10 取代的衍生物的药用组合物。

疟疾是当今世界上最主要的人体寄生虫病。每年全世界大约有 270,000,000 人感染疟疾，约有 2,000,000 人死于该病。寄生虫通过在被感染的红细胞表面上表达变种抗原而产生复杂的存活机理的能力，使得寄生虫能够避免宿主免疫应对这些抗原的破坏作用。另外，疟疾感染加速的原因是由于恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)的抗氯喹株和其它多种抗药性株的传播引起的。

10 在动物保健领域内，寄生虫病是一主要问题，尤其是主要与疟疾有关的那些疾病。例如，新孢子虫病(neosporosis)是用于说明由动物中新孢子虫(*Neospora*)各种寄生虫(尤其是犬新孢子虫(*Neospora caninum*))所引起的疾病的术语。新孢子虫感染主要发生在狗、牛、羊、山羊和马中。

20 各种新孢子虫(包括犬新孢子虫)最终的宿主是未知的，另外，寄生虫的完整演变过程也是不清楚的。但是，已经清楚无性繁殖期，即裂体生殖，和单细胞速殖子/慢殖子阶段的行为。速殖子是在称之为胞内生殖的细胞内生殖后形成的大小约为 3-7 x 1-5 mm 的感染的单细胞寄生虫期。通过速殖子的繁殖优选在细胞器如肌肉或神经细胞中发生。感染后诱发的病理症状主要与那些组织有关。狗在自然感染后大约 5-6 周时，其疾病症状是由神经元细胞炎症引起的过敏性以及后腿超伸长趋向性增加。在神经系统中，尤其是在脑和脊髓中，出现明显的组织病理学损害。主要是大范围的非化脓性炎症、神经胶质瘤和血管周围单核细胞(巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞)浸润，部

分还出现在嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞中。在肌肉系统中，出现宏观可观察到的坏死和衰退变化。除或多或少较快增进的萎缩外，出现明显的长的灰色纵向条纹。

5 在加利福尼亚和澳大利亚，犬新孢子虫感染是牛流产的主要原因。牛这种病的症状与狗的症状类似。出现运动共济失调，关节反射性减弱，后腿轻瘫，部分出现四腿轻瘫症状。这些组织学特征与狗的相似；主要是非化脓性脑膜炎和脊髓炎。

10 由于适当的体内试验系统还在开发中，所以有关化合物体内抑制新孢子虫病活性的数据很少。磺胺嘧啶(通过饮水口服)对实验感染的小鼠有效，而且这种治疗是预防性的，即在感染之前开始用药。用磺胺嘧啶和克林霉素治疗染病的狗，也只在早期，即在由神经元炎症引起的一期临床症状出现时，开始用药才有效。

15 球虫病，一种小肠感染，在人体中相对极少诊断出，它是由贝氏等孢子球虫(*Isospora belli*)引起的疾病。但是，人也是至少两种可形成囊肿的球虫(猪-人肉孢子虫(*Sarcocystis suis hominis*)和牛-人肉孢子虫(*S. bovis hominis*))的终宿主。生食或不适当的烹制含有这些囊肿的猪肉或牛肉能导致严重的腹泻，其原因可能很少被正确诊断出。球虫(顶复门、艾美亚目)是最成功的寄生原生动物之一，其能有效地控制各类后生动物。对人类特别重要的有 60-100 种，其寄生于家畜以
20 及在某些情况下可引起严重的损害，尤其是家禽，虽然也可以引起羔羊、牛、小猪、兔和其它动物损害(见表 A)。

表 A: 家畜肠道球虫病原因

动物	艾美球虫和/或等孢子球虫种类*的数量	最致病和/或最常见的种类 (E=Eimeria, I=Isospora)
小鸡(<i>Gallus gallus</i>)	7	禽艾美球虫(<i>E. tenella</i>)、扁嘴艾美球虫(<i>E. necatrix</i>)、巨型艾美球虫(<i>E. maxima</i>)、堆形艾美球虫(<i>E. acervulina</i>)
火鸡(<i>Meleagris gallopavo</i>)	7	火鸡艾美球虫(<i>E. meleagridis</i>)、腺艾美球虫(<i>E. adenoides</i>)
鹅(<i>Anser anser</i>)	6	鹅艾美球虫(<i>E. anseris</i>)、树艾美球虫(<i>E. truncata</i>)、 <i>E. nocens</i> 、 <i>E. kottani</i>
鸭(<i>Anas platyrynchos</i>)	3	恶性蒂泽虫(<i>Tyzzeria perniciosus</i>)、鸭艾美虫(<i>E. anatis</i>)
鸽子(<i>Columba livia</i>)	2	<i>E. columbarum</i> 、唇艾美虫(<i>E. labbeana</i>)
兔(<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	11(12)	肠艾美球虫(<i>E. intestinalis</i>)、淡黄色艾美球虫(<i>E. flavescens</i>)、兔肝艾美球虫(<i>E. stiedai</i>)、大艾美球虫(<i>E. magna</i>)、孔状艾美球虫(<i>E. perforans</i>)
绵羊(<i>Ovis aries</i>)	11(16)	<i>E. ovinoidalis</i> 、 <i>E. ashae</i> 、 <i>E. ovis</i>
山羊(<i>Capra hircus</i>)	12(15)	<i>E. ninakohlyakimovae</i> 、 <i>E. arloingi</i>
牛(<i>Bos taurus</i>)	12(15)	祖氏艾美球虫(<i>E. zuernii</i>)、牛艾美球虫(<i>E. bovis</i>)、 <i>E. auburnensis</i>
猪(<i>Sus scrofa</i>)	7(14)	猪等孢子虫(<i>I. suis</i>)、 <i>E. deblickei</i> 、 <i>E. scabra</i>
狗(<i>Canis familiaris</i>)	5	<i>I. canis</i> 、 <i>I. (Cystispora) burrowsi</i>
猫(<i>Felis catus</i>)	2+6	猫等孢子球虫(<i>I. felis</i>)、 <i>I. rivolta</i> 作为终宿主: 牛-人肉孢子虫、产卵肉孢子虫(<i>S. ovifelis</i>)、梭形肉孢子虫(<i>S. fusiformis</i>)、鼠肉孢子虫(<i>S. muris</i>)、穿掘肉孢子虫(<i>S. cuniculi</i>)、鼠弓浆虫(<i>Toxoplasma gondii</i>)

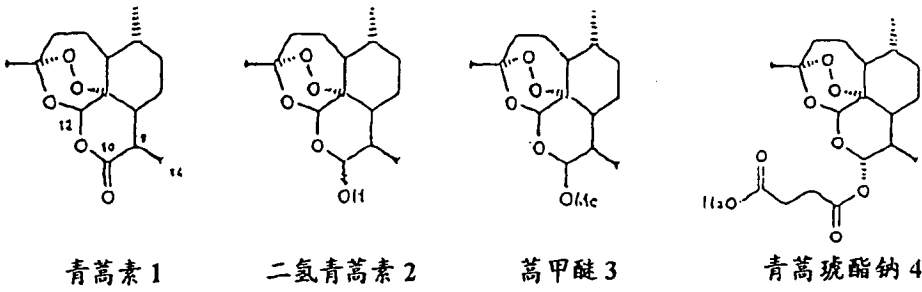
*) 参照 Pellerdy (1974), Eckert 等, (1995b, Levine and Ivens (1970) and Mehlhorn 1988)

5 大多数致病种类具有严格的宿主专一性。它们具有两个无性繁殖期(裂体生殖或卵片发育, 和孢子生殖)和性发育期(配子生殖)的复杂生活周期。有关球虫病的主要问题, 现有大量综述, 如 Davies 等 (1963), Hammond 和 Long (1973), Long (1982, 1990)以及 Pellerdy (1974)。这些经济上重要的种类有时在对药用活性组分的敏感性上有

很大差别。不同发育阶段对药物的敏感性也有很大不同。

就所涉及的药物的用途来说，对于家禽，在病情加重期尚未呈现症状时，预防是主要方法，对于哺乳动物，治疗是主要措施 (McDougald 1982)。在其它药物中，多醚类抗生素和磺酰胺类是目前治疗或预防用药。但是，已出现抗药性的艾美球虫株，目前抗药性已是一个严重的问题。因此，迫切需要新的药物。由于病因和宿主的多重性，所以还没有“理想的模型”进行证实和试验抗球虫药物。例如，大多数用于预防家禽球虫病的物质对哺乳动物球虫效果较差或者甚至完全无效(Haberkorn 和 Mundt; 1989; Haberkorn 1996)。已公开大量有关试验活性化合物对动物抗球虫作用的著作和许多说明，如免疫法等。一特别重要和综合性的实例是 Eckert 等(1995a)发表的现行方法的综述。

化合物青蒿素，也称为 qinghaosu (1)，是在黄花蒿(*Artemisia annua*)中发现的四环 1,2,4-三呋烷。可用青蒿素及其衍生物二氢青蒿素(2)、蒿甲醚(3)和青蒿琥酯钠(4)治疗疟疾。



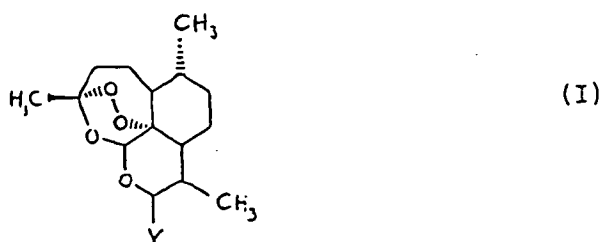
由多组人员提出不同的作用方式来解释青蒿素及其衍生物在治疗疟疾中的作用(Posner 等, J.Am.Chem.Soc. 1996, 118, 3537; Posner 等, J.Am.Chem.Soc. 1995, 117, 5885; Posner 等, J.Med.Chem. 1995, 38, 2273)。但是，不考虑真正的作用方式，目前所有的衍生物都具有口服生物利用度差和稳定性差的缺点(Meshnick 等, Parasitology Today 1996, 12, 79)，尤其是“第一代”醚类和酯类，如从二氢青蒿素得到的蒿甲醚和青蒿琥酯钠。对青蒿素及其衍生物进行的全面的化学研

究表明：不稳定的原因是由于青蒿素本身的三噁烷部分易于开环，或者所有目前所用的衍生物蒿甲醚、蒿乙醚和青蒿琥酯(称为二氢青蒿素)的共同代谢物中的三噁烷部分易于开环。开环提供了游离的过氧化氢，后者易于被还原。除去该基团使药物活性破坏，同时还原产物被转化为脱氧代谢物。为使开环难于进行，可将 C-10 上的氧原子除去得到 10-脱氧二氢青蒿素，或者用其它基团取代，这就称之为“第二代”的化合物-一般是 10-脱氧青蒿素衍生物提供了基础。另外，还可制备在 C-9 上有多种取代基的青蒿素衍生物。

也已了解其中 C-10 的氧原子被胺基取代的青蒿素衍生物。例如，Yang 等(Biorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 1791-1794)合成了 10 个新的青蒿素衍生物，其中 C-10 的氧原子被-NHAr 取代，其中 Ar 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-羧基苯基或 4-羧基苯基。对这些化合物进行体内抗柏氏疟虫(*Plasmodium berghei*) K173 株活性试验，发现都具有活性。

虽然现今青蒿素衍生物很成功，但是还存在稳定性、生物利用度和潜在的神经毒性问题。还需要寻找能呈现广谱的抗多种寄生虫的活性的青蒿素衍生物。

已发现某些 C-10 取代的青蒿素衍生物可有效地治疗由寄生虫感染所引起的疾病。这些化合物对治疗由疟虫、新孢子虫或艾美球虫感染引起的疾病尤其有效，特别是对分别引起疟疾、新孢子虫病和球虫病的恶性疟原虫(*P. falciparum*)、犬新孢子虫和禽艾美球虫(*E. tenella*)有效。因此，本发明提供用于治疗和/或预防由除疟虫属生物之外的寄生虫感染所引起的疾病的通式 I 化合物或其盐：



5 其中

Y 代表卤原子、任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基或-NR¹R²；其中

R¹ 代表氢原子或任选取代的烷基、链烯基或链炔基；

10 R² 代表任选取代的烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基或芳烷基；或者

R¹ 和 R² 与处于中间的氮原子一起代表任选取代的杂环或衍生自任选取代的氨基酸酯的氨基。

15 适当的盐包括酸加成盐，它们可通过适当的式 I 化合物与适当的酸，如有机酸或无机酸反应生成。特别优选与无机酸反应形成的酸加成盐，尤其是与盐酸或氢溴酸反应形成的盐。式 I 化合物，其中 Y 代表-NR¹R² 而 R¹ 和 R² 定义同上，尤其适于形成酸加成盐。

20 除另有说明，任何烷基、链烯基或链炔基都可以是直或支链，可含有多至 12 个，优选多至 6 个，特别优选多至 4 个碳原子。优选的烷基是甲基、乙基、丙基和丁基。优选任何不是链烷-1-烯基或链烷-1-炔基的链烯基或链炔基。换言之，在形成双键或三键 C-C 键部分的碳原子和与连接所述基团的氮原子之间，优选具有至少一个亚甲基-CH₂-或类似的 sp³-杂化中心。优选的链烯基和链炔基包括丙烯基、丁烯基、丙炔基和丁炔基。当烷基形成另一基团的部分时，例如芳烷基的烷基部分，优选含有多至 6 个，特别优选多至 4 个碳原子。

25 优选的烷基部分是甲基和乙基。

芳基可以是任何芳烃，可含有 6-24 个，优选 6-18，更优选 6-16 个，最优选 6-14 个碳原子。优选的芳基包括苯基、萘基、蒽基、菲基和吡咯基(pyryl)，尤其是苯基或萘基，尤其苯基。当芳基形成另一基团的部分时，例如芳烷基的芳基部分，其优选为苯基、萘基、蒽

基、菲基或吡咯基,尤其是苯基或萘基,特别是苯基。

芳烷基可以是任何由芳基取代的烷基。优选的芳烷基含有 7-30 个,优选 7-24 个,更优选 7-18 个碳原子,特别优选的芳烷基是苄基、萘甲基、蒽甲基、菲甲基和吡咯基甲基。特别优选的芳烷基是苄基。

5 环烷基可以是任何饱和的环烃,可含有 3-12 个,优选 3-8 个,更优选 3-6 个碳原子。优选的环烷基是环丙基、环戊基和环己基。

杂芳基可以是任何含有至少一个杂原子的芳族单环或多环环系。杂芳基优选是 5-18 元、尤其是 5-14 元、特别是 5-10 元芳环系统,其含有至少一个选自氧、硫和氮原子的杂原子。优选的杂芳基包括吡啶基、吡喃基、噻喃基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、中氮茛基、咪唑基、吡啶酮基、吡喃酮基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噁唑基和吡啶基。因此,与 C-
10 相连的杂芳基是通过杂芳环系中的碳原子与通式 I 化合物的四元
15 1,2,4-三噁烷部分相连的以上定义的杂芳基。

杂环基可以是任何含有至少一个杂原子的单环或多环环系,它可以是不饱和或部分或完全饱和的。因此,术语“杂环”包括以上定义的杂芳基以及非芳族的杂环。杂环基优选是 3-18 元、尤其是 3-14 元,特别是 5-10 元环系,其含有至少一个选自氧、硫和氮原子的杂原子。优选的杂环基包括以上特别提到的杂芳基以及吡喃基、哌啶基、吡咯烷基、二噁烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吗啉基磺酰基、四氢异喹啉基和四氢呋喃基。
20

杂环烷基可以是任何被杂环基取代的烷基。杂环部分优选是 3-18 元、尤其是 3-14 元,特别是 5-10 元以上定义的杂环基,烷基部分是 C₁₋₆ 烷基,优选 C₁₋₄ 烷基,特别优选甲基。
25

氨基酸可以是任何 α -氨基酸,如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、甲硫氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、羟基赖氨酸、

精氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸或苯基甘氨酸，并包括 D-和 L-构型。氨基酸酯可以是任何这些氨基酸的酯；优选烷基酯，更优选 C_{1-4} 烷基酯。

5 当任何以上取代基被任选取代时，任选存在的取代基可以是任何一或多种常用于研制药用化合物的取代基和/或用于修饰这些化合物以影响其结构/活性、稳定性、生物利用度或其它性质的取代基。这些取代基的具体实例包括，如卤原子、硝基、氟基、羟基、环烷基、烷基、链烯基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、烷氧基羰基、羧基、链烷酰基、烷硫基、10 烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酸基(sulphonato)、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基磺酸基、氮甲酰基、烷基酰胺基、芳基、芳烷基、任选取代的芳基、杂环和烷基-或芳基-取代的杂环基。当任何以上的取代基代表或含有烷基或链烯基取代基时，它可以是直或支链，可含有多至 12 个，优选多至 6 个，更优选多至 4 个碳原子。15 环烷基可含有 3-8 个，优选 3-6 个碳原子。芳基或芳基部分可含有 6-10 个碳原子，最优选苯基。杂环基或杂环部分可以是 5-10 元以上定义的环系。卤原子可以是氟、氯、溴或碘原子，因此，含有卤代部分的任何基团，如卤代烷基，可以含有任一或多个这些卤原子。

20 另一方面，优选 Y 代表卤原子，尤其是氟或溴原子，特别是氟原子。

在另一优选方面，Y 可以代表 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-18} 芳基、5-10 元 C-连接的杂芳基或 5-10 元杂环- C_{1-6} 烷基，以上各基团可任选被一或多个选自以下的取代基取代：卤原子、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{2-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、羧基、25 基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂环以及 C_{1-4} 烷基-或苯基-取代的 5-10 元杂环基。Y 优选代表 C_{6-18} 芳基，其可任选被一或多个选自以下的取代基取代：卤原子、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基和羧

基。尤其是，Y可代表苯基、萘基、蒽基或菲基，它们可任选被一或多个选自卤原子、羟基、甲基、乙烯基、C₁₋₄烷氧基和羧基的取代基取代。

5 在特别优选的化合物亚组中，Y代表苯基、氟苯基、氯苯基、溴苯基、三甲基苯基、乙烯基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、羧基苯基、萘基、羟基萘基、甲氧基萘基、蒽基或菲基。特别优选其中Y代表苯基或三甲氧基苯基的化合物。

10 在另一优选方面，Y可以代表-NR¹R²，其中R¹代表氢原子或C₁₋₆烷基，R²代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₇₋₁₆芳烷基，或者R¹和R²与处于中间的氮原子一起代表5-10元杂环基或衍生自氨基酸C₁₋₆烷基酯的氨基，以上各基团可任选被一或多个选自以下的取代基取代：卤原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₆烷氧基羰基、苯基、卤代苯基、C₁₋₄烷基苯基、C₁₋₄卤代烷基苯基、C₁₋₄烷氧基苯基、苄基、吡啶基和嘧啶基。尤其是，Y可以代表-NR¹R²，其中R¹代表
15 氢原子或C₁₋₄烷基，R²代表C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、苯基或苄基，或者R¹和R²与处于中间的氮原子一起代表6-10元杂环基或衍生自氨基酸C₁₋₄烷基酯的氨基，以上各基团可任选被一或多个选自以下的取代基取代：卤原子、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基羰基、苯基、卤代苯基、C₁₋₄烷基苯基、C₁₋₄卤代烷基苯基、C₁₋₄烷氧基苯基、苄基、吡啶
20 基和嘧啶基。

在这些化合物的特别优选的亚组中，Y代表丙氨基、环戊基氨基、环己基氨基、苯氨基、氟代苯氨基、氯代苯氨基、溴代苯氨基、碘代苯氨基、甲氧基羰基苯氨基、联苯氨基、苄氨基、氟代苄氨基、双(三氟甲基)苄氨基、苯乙基氨基、苯基甲氧基羰基甲氨基、二乙氨基、
25 吗啉基、硫代吗啉基、吗啉基磺酰基、二氢吡啶基、四氢异喹啉基、苯基哌嗪基、氟苯基哌嗪基、氯苯基哌嗪基、甲苯基哌嗪基、三氟甲基苯基哌嗪基、甲氧基苯基哌嗪基、苄基哌嗪基、吡啶基哌嗪基和嘧啶基哌嗪基。特别优选其中Y代表丙氨基、苯氨基、溴代

苯氨基、碘代苯氨基、联苯氨基、苄氨基、双(三氟甲基)苄氨基、苯乙基氨基、苯基-甲氧基羰基甲氨基或吗啉基的化合物。

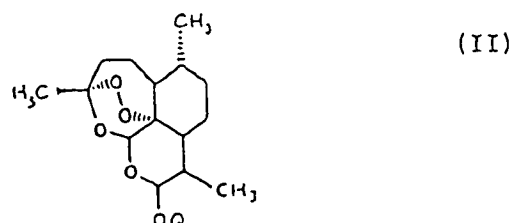
优选寄生虫是新孢子虫属或艾美球虫属的生物。

5 本发明还提供以上定义的通式 I 化合物制备用于治疗 and/或预防由除疟原虫属生物之外其它寄生虫感染所引起的疾病的药物的用途。优选寄生虫是新孢子虫属或艾美球虫属的生物。

某些通式 I 化合物是新化合物，因此，本发明还提供以上定义的通式 I 化合物，条件是：当 Y 是 $-NR^1R^2$ 并且 R^2 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-甲基苯基、4-甲
10 氧基苯基、3-羧基苯基或 4-羧基苯基时， R^1 是任选取代的烷基。

还应注意的是通式 I 化合物可存在不同的几何和光学异构体。因此，本发明既包括这些单一异构体，也包括这些异构体的混合物。

本发明还提供以上段落定义的通式 I 新化合物的制备方法，它包括使通式 II 化合物



15 其中 Q 代表氢原子或三甲基甲硅烷基，与适当的卤化剂反应形成通式 I 化合物，其中 Y 代表卤原子；如果需要，可使如此形成的通式 I 化合物与通式 $YMgX$ 格氏试剂，其中 Y 是任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基而 X 是卤原子，反应形成通式 I 化合物，其中 Y 代表任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基，
20 或者与通式 HNR^1R^2 的胺，其中 R^1 和 R^2 定义同上，反应形成通式 I 化合物，其中 Y 代表 $-NR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 定义同上。

用于形成通式 I 化合物(其中 Y 代表卤原子)的适当卤化剂包括三氟化二乙氨基硫、氯代三甲基硅烷、溴代三甲基硅烷和碘代三甲基硅烷。特别是，其中 Y 代表氯、溴或碘原子的通式 I 化合物可通过
25 使通式 II 化合物，其中 Q 代表三甲基甲硅烷基，分别与适当的氯化

剂、溴化剂或碘化剂，如分别与氯代三甲基硅烷、溴代三甲基硅烷或碘代三甲基硅烷反应制备。该反应一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括卤代烃，尤其是氯代烃，如二氯甲烷。本反应优选在-30℃至10℃下进行，尤其是在-5℃至5℃下进行，最优选在大约0℃下进行。

其中Y代表氟原子的通式I化合物一般可通过使通式II化合物，其中Q代表氢原子，与适当的氟化剂(如三氟化二乙氨基硫)反应制备。该反应一般可在溶剂存在下进行，适当的溶剂包括卤代烃，尤其是氯代烃，如二氯甲烷。本反应优选在-5℃至室温下进行，即-5℃至+35℃下进行，更优选在0-30℃下进行。本反应还可在惰性气体如氮气下进行。

形成其中Y是任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基的通式I化合物的适当的格氏试剂，包括通式 $Y\text{MgX}$ 化合物，其中X代表氯、溴或碘原子。然而特别优选X代表溴原子。通式I化合物(其中Y代表卤原子，尤其是溴原子)与格氏试剂的反应一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括醚类，如乙醚。本反应优选在惰性气体如氮气下，在-5℃至5℃下，最优选在大约0℃下进行。该方法生成终产物的单一纯异构体。

使胺与通式I化合物(其中Y代表卤原子，尤其是溴原子)反应生成通式I化合物，其中Y代表 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 定义同上，一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括卤代烃，尤其是氯代烃，如二氯甲烷，以及醚类，如四氢呋喃。本反应优选在-5℃至5℃下，最优选在0℃下进行。

当通式I化合物(其中Y代表溴原子)进一步与格氏试剂或胺反应形成通式I化合物，其中Y代表任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ ，其中 R^1 和 R^2 定义同上，优选通过使通式II化合物，其中Q代表三甲基甲硅烷基，与溴代三甲基硅烷反应而产生通式I化合物，其中Y代表溴原子。

其中 Q 代表三甲基甲硅烷基的通式 II 化合物可通过在碱如吡啶或三乙胺存在下,使二氢青蒿素,即其中 Q 代表氢原子的通式 II 化合物,与氯代三甲基硅烷反应制备。本发应优选在室温下进行,即 15-35℃下,优选在 20-30℃下进行。

- 5 二氢青蒿素,即 Q 代表氢原子的通式 II 化合物,是已知的化合物,可通过已知的方法制备。

通式 I 化合物,其中 Y 代表任选取代的环烷基、芳基、C-连接的杂芳基或杂环烷基,还可通过在适当的 Lewis 酸存在下,使 9,10-脱水青蒿素与通式 Y-H 化合物反应制备,其中 Y 定义同上。本方法
10 生成终产物的异构体混合物。

适当的 Lewis 酸包括三氟化硼的乙醚化物和三氟甲磺酸。本反应一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括卤代烃,尤其是氯代烃,如二氯甲烷。本反应优选在惰性气体,如氮气下,在室温,即 15-35℃下,优选在 20-30℃下进行。

- 15 9,10-脱水青蒿素一般可通过使二氢青蒿素与三氟乙酸酐反应制备。本反应一般可在溶剂存在下进行,优选卤代烃,尤其是氯代烃,如二氯甲烷。本反应还优选在碱存在下进行,如吡啶或其衍生物,如二甲氨基吡啶。本反应优选在惰性气体,如氮气下,在-5℃至 5℃下,优选 0℃下进行,然后将反应混合物温热至室温,即 15-35℃,
20 优选 20-30℃。

通式 I 化合物,其中 Y 代表任选取代的芳基或 C-连接的杂芳基,还可通过在适当的 Lewis 酸如三氟化硼乙醚化物存在下,使 10-三氯亚氯代乙酰基-10-脱氧青蒿素与通式 Y-H 化合物反应制备,其中 Y 定义同上。优选通过在适当的碱,如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷存在下,使通式 II 化合物,其中 Q 代表氢原子,与三氯乙腈反应制备
25 10-三氯亚氯代乙酰基-10-脱氧青蒿素。本反应优选在室温,即 15-35℃下,优选在 20-30℃下反应形成 10-三氯亚氯代乙酰基-10-脱氧青蒿素。本反应一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括卤代烃,尤

其是氯代烃，如二氯甲烷。余下反应优选在惰性气体，如氮气下进行。余下反应优选在-60℃至-20℃下，尤其是-55℃至-30℃下，最优选在-40℃至-50℃下进行。

5 通式 I 化合物，其中 Y 代表任选取代的芳基或 C-连接的杂芳基，还可通过在适当的 Lewis 酸存在下，使 10-酰氧基青蒿素化合物，其中酰氧基为式 $A(C=O)-O-$ ，其中 A 代表任选取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环或多环基团，与通式 Y-H 化合物反应制备，其中 Y 定义同上。适当的 Lewis 酸包括三氟化硼乙醚化物、氯化锡(IV)、三氟甲磺酸铜(II)和三氟甲磺酸。优选的 Lewis 酸是三氟化硼乙醚化物。

10 当 A 代表任选取代的烷基时，除另有说明，它可以是直或支链，可含有多至 12 个，优选多至 6 个，更优选多至 4 个的碳原子。优选的烷基是甲基、乙基、丙基和丁基。

15 当 A 代表任选取代的芳基时，它可以是任何芳烃基，可含有 6-24 个，优选 6-18 个，更优选 6-16 个，最优选 6-14 个碳原子。优选的芳基包括苯基、萘基、蒽基、菲基和吡咯基，尤其是苯基、萘基和蒽基。当芳基形成另一基团的部分时，例如芳烷基的芳基部分，其优选苯基、萘基、蒽基、菲基或吡咯基，尤其是苯基或萘基，特别是苯基。

20 当 A 代表任选取代的芳烷基时，它可以是任何由芳基取代的烷基。优选的芳烷基含有 7-30 个，优选 7-24 个，更优选 7-18 个，最优选 7-10 个碳原子，更优选的芳烷基是苄基、萘甲基、蒽甲基、菲甲基和吡咯基甲基，最优选苄基。

25 当 A 代表任选取代的环烷基时，它可以是任何饱和或部分不饱和的环烃，可含有 3-12 个，优选 3-8 个，更优选 3-6 个碳原子。优选的环烷基是环丙基、环戊基和环己基。

当 A 代表任选取代的多环基时，它可以是任何饱和或部分不饱和的含有一个以上环系的烃基。这些环系可以是“稠合的”，即相

邻的环共同具有两个相邻的碳原子,“桥接的”,即这些环具有至少2个共同的碳原子(桥头)并具有至少3个与共同碳原子相连的无环链(桥),或者是“螺环”化合物,即相邻的环通过1个共同的碳原子相连。还可设计含有一个以上的这些类型环系的多环基团。多环基团优选含有4-30个,尤其是4-26个,特别是6-18个碳原子。特别
5 优选双环、三环和四环基团。优选的双环基团包含4-14个,尤其是6-10个碳原子。优选的三环基团包含5-20个,尤其是6-14个碳原子,最优选蒽醌基团。优选的四环基团包含6-26个,尤其是6-18个碳原子。

10 取代基A的任选取代基可以是任何适于这方面的以上确定的取代基。

本反应一般可在溶剂存在下进行。适当的溶剂包括卤代烃,尤其是氯代烃,如二氯甲烷。该反应优选在惰性气体,如氮气下进行。反应优选在-60℃至-20℃下,尤其是-55℃至-30℃下,最优选在-40℃
15 至-50℃下进行。

式I化合物,其中Y代表取代的芳基,其中至少一个取代基是羟基,还可通过对应的C-10醚连接的青蒿素衍生物重排制备,该重排使醚键的氧原子变成所要求产物的取代芳基中的羟基的氧原子。该重排可通过使对应的C-10醚连接的青蒿素衍生物与Lewis酸如三
20 氟化硼乙醚化物反应进行。本反应一般可在溶剂如二氯甲烷存在下,在-5℃至+5℃下,优选在0℃下进行。

某些通式I化合物还可通过另一通式I化合物的转化制备。例如,通过与氧化剂如高锰酸钾反应,可使10-(4-乙烯基苯基)-二氢青蒿素转化为10-(4-羧基苯基)-二氢青蒿素。还可通过与适当的氧化剂反应,
25 将含有杂环部分(在环系中具有至少1个硫原子)的通式I化合物氧化形成通式I化合物,其中该或每个硫原子被转化成亚磺酰基或磺酰基。适当的氧化剂包括4-甲基吗啉N-氧化物(NMO)、过钨酸四丙基铵(TPAP)及其混合物。本反应一般可在溶剂存在下进行,适当的溶

剂包括卤代烃, 尤其是氯代烃, 如二氯甲烷。该反应优选在室温下, 即 15-35℃ 下, 优选 20-30℃ 下进行。本反应还可在惰性气体, 如氮气下进行。

5 本发明还提供药用组合物, 它包含载体和作为活性组分的以上定义的通式 I 的新化合物。

药学上可接受的载体可以是任何可与活性组分制成易于服用的制剂的物质。载体可以是固体或液体, 包括正常情况下是气体但可被压缩成液体的物质, 并可使用任何常用于制备药用组合物的载体。本发明组合物优选含有 0.5-95%(重量)的活性组分。

10 可将通式 I 化合物制成制剂, 如片剂、胶囊剂、栓剂或溶液剂。这些制剂可通过已知的方法, 用常用的固体载体, 如乳糖、淀粉或滑石粉, 或者液体载体如水、脂油或液体石蜡制备。其它可用的载体包括源于动物或植物蛋白质的物质, 如明胶、糊精和大豆、小麦和车前草种子蛋白质; 树胶, 如阿拉伯胶、瓜耳胶、琼脂和黄原胶;
15 多糖; 藻酸盐; 羧甲基纤维素; 角叉菜聚糖; 葡聚糖; 果胶; 合成聚合物, 如聚乙烯基吡咯烷酮; 多肽/蛋白质或多糖复合物, 如明胶-阿拉伯胶复合物; 糖, 如甘露糖醇、葡萄糖、半乳糖和海藻糖; 环糖, 如环糊精; 无机盐, 如磷酸钠、氯化钠和硅酸铝; 以及具有 2-12 个碳原子的氨基酸, 如甘氨酸、L-丙氨酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、
20 L-羟脯氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸和 L-苯丙氨酸。

还可在组合物中加入辅助组分, 如片剂崩解剂、助溶剂、防腐剂、抗氧剂、表面活性剂、粘度增强剂、着色剂、矫味剂、pH 改良剂、甜味剂或遮味剂。适当的着色剂包括红、黑和黄氧化铁和 FD & C 染料, 如 Ellis & Everard 提供的 FD & C 蓝 2 号和 FD & C 红 40 号。
25 适当的矫味剂包括薄荷、覆盆子、甘草、樱桃和葡萄香料以及这些物质的混合物。适当的 pH 改良剂包括柠檬酸、酒石酸、磷酸、盐酸和马来酸。适当的甜味剂包括天冬甜素、丁磺氨钾和 thaumatin。适当的遮味剂包括碳酸氢钠、离子交换树脂、环糊精包合化合物、吸

附剂或微囊化的活性物。

用于治疗或预防家禽，尤其是鸡、鸭、鹅及火鸡的球虫病和相关寄生虫病时，可将 0.1-100 ppm，优选 0.5-100 ppm 的活性化合物混入适当的食物如营养食品中。如果需要，尤其是接受者对该活性化合物有较好耐药性时，可加大用药量。另外，还可将活性化合物与饮用水同用。

对于治疗单一动物，例如治疗哺乳动物的球虫病或弓形体病，要达到所要求的治疗效果，优选每日给予每 kg 体重 0.5-100 mg 的活性化合物。尽管如此，根据实验动物的体重、所应用的方法、动物的种类以及个体对该药物或剂型种类的反应、或者用药时间及间隔的不同，常常需要改变以上所提出的量。在某一情况下，用小于以上所提的最小用量即可，但在其它一些情况下，必须超过其最大剂量。对于较大的剂量，建议将该剂量分成几个较小的单剂量。

本发明还包括用于治疗和/或预防由疟原虫属寄生虫感染所引起的疾病的按以上定义的新的通式 I 化合物，以及以上定义的新的通式 I 化合物制备用于治疗和/或预防由疟原虫属寄生虫感染所引起的疾病的药物的用途。该方面优选的化合物包括通式 I 化合物，其中 Y 代表氟原子，Y 代表苯基、二甲氧基苯基或三甲氧基苯基或者 Y 代表丙氨基、氟苯基氨基、联苯氨基、苄氨基、苯乙基氨基、苯甲氧基羰基甲氨基或二乙氨基。

本发明还提供治疗由除疟原虫属生物之外其它寄生虫感染所引起的疾病的方法，包括给予需要此种治疗的宿主治疗上有效量的以上首先定义通式 I 化合物。寄生虫优选是新孢子虫属或艾美球虫属的生物。还提供治疗由疟原虫属寄生虫感染所引起的疾病的方法，包括给予需要此种治疗的宿主治疗上有效量的以上定义的通式 I 的新化合物。

通过以下实施例进一步说明本发明。

实施例 1

制备 10 β -氟-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 β -氟-10-脱氧二氢青蒿素) (式 I: Y = F)

在通氮气下, 将二氢青蒿素(1.136 g, 4 mmol)的二氯甲烷(24 ml)
5 溶液冷却至 0℃, 加入三氟化二乙氨基硫(DAST) (0.6 ml, 4.8 mmol).
将反应混合液温热至室温, 然后在通氮气下搅拌 24 小时。再将该黄色溶液冷却至 0℃, 加入 Na₂CO₃ 溶液(5%, 20 ml), 室温下将混合液
搅拌 2 小时。分离两相后, 将有机层用 1 摩尔 HCl、5% NaHCO₃ 和
水洗滌, 经 MgSO₄ 干燥。蒸除溶剂后, 立即将残留物经快速柱层析(10%
10 乙酸乙酯/己烷)纯化 2 次, 然后用己烷重结晶(289 mg, 50.5%); ¹H NMR
(300MHz, CDCl₃): δ ppm 0.97 (d, J_{6-Me, 6}=6.1Hz, 3H, 6-CH₃), 1.00 (d, J_{9-Me, 9}=7.4Hz, 3H, 9-CH₃), 1.13-1.47 (m, 3H), 1.44 (s, 3H, 3-CH₃), 1.47-1.72
(m, 4H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.05 (ddd, J=14.6 Hz, J=4.9 Hz, J=3.0 Hz,
1H), 2.39 (td, J=13.5 Hz, J=4.0 Hz, 1H), 2.64 (dm, J_{9, F}=36.1Hz, 1H, H-9),
15 5.60 (dd, J_{10-F}=54.4Hz, J_{10,9}=2.4Hz, 1H, H-10), 5.56 (d, J=1.83 Hz, 1H, H-
12); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃): δ (ppm)=- 136.43 (dd, J_{F, 10}=54.1Hz, J_{F, 9}=36.0Hz); MS(CI, NH₃): m/z (%) = 304 [M⁺+NH₄⁺] (18), 286 [M⁺], 284
[304-HF] (100), 267 (64), 256 (28), 239 (16), 221 (12), 163 (8), 52 (28).

20 实施例 2

制备 10 β -苯基-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 β -(苯基)二氢青蒿素)(式 I: Y = 苯基)

(a) 制备 10-(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素 (式 II: Q = -Si(CH₃)₃) 方法 1

25 向 0℃、通氮气下的二氢青蒿素(1.51 g, 5.32 mmol)的吡啶(20 ml)
溶液中滴加入氯代三甲基硅烷(5.20 ml, mmol)。室温下, 将混合液再
搅拌 1 小时, 然后倒入冰-水混合液中。将该溶液用乙醚(3x15 ml)提
取, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 5%乙酸乙

酯/己烷)纯化得到 10-(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素, 为白色固体 (1.47 g, 78%). δ_{H} 5.49 (1H, s, H-12), 5.19 (1H, d, $J=3.05$ Hz, H-10), 2.52-2.62 (1H, m, H-9), 2.39 (1H, ddd, $J=17.5, 13.4, 4.01$ Hz), 2.04 (1H, ddd, $J=14.5, 4.84, 3.05$ Hz), 1.20-1.97 (9H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 0.97 (3H, d, $J=6.24$ Hz, H-16), 0.87 (3H, d, $J=7.29$ Hz, H-15), 0.17 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

方法 2

制备 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素 (式 II: $\text{Q} = -\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

10 向 0℃、通氮气下的二氢青蒿素(1.51 g, 5.32 mmol)的二氯甲烷(40 ml)溶液中滴加入三乙胺(0.94 ml, 6.65 mmol)和氯代三甲基硅烷(0.84 ml, 6.65 mmol)。室温下, 将混合液再搅拌 1 小时, 然后倒入冰-水混合液中。将该水溶液用二氯甲烷(2x20 ml)提取。将合并的有机层干燥(MgSO_4), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO_2 ; 5%乙酸乙酯/己烷)

15 纯化得到 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素, 为白色固体(1.48 g, 78%). δ_{H} 5.32 (1H, s, H-12), 4.76 (1H, d, $J=9.00$ Hz, H-10), 2.25-2.45 (2H, m, H-8, H-9), 2.01 (1H, m, H-4), 1.89 (1H, m, H-5), 1.18-1.79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.31 (3H, s, 1- CH_3), 0.95 (3H, d, $J=5.83$ Hz, 9- CH_3), 0.86 (3H, d, $J=7.14$ Hz, 5- CH_3), 0.20 (9H, s, Me_3Si) ppm.

20

(b) 制备 10-溴-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10-溴青蒿素) (式 I: $\text{Y} = \text{Br}$)

在 0℃下, 将按以上(a)方法 2 制备的 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素(372 mg, 1.04 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液用滴加的溴代三甲基硅烷(140 μl , 1.06 mmol)处理。在 0℃下, 将混合液再搅拌 30 分钟即得 10-溴青蒿素。

25

(c) 制备 10 β -苯基-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 β -(苯基)二氢青蒿素)

(式 I: Y = 苯基)

将以上(b)中制备的溶液真空浓缩。将残留物溶于乙醚(5 ml)中。在 0℃、通氮气下, 向该溶液中加入苯基溴化镁(1.40 ml, 2.38 mmol, 1.7M)。然后在 0℃下搅拌该混合液, 再温热至室温过夜。然后将该溶液用饱和氯化铵溶液猝灭, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 8%乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10 β -苯基-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 β -(苯基)二氢青蒿素), 为白色固体(159 mg, 45%)。用乙醚/己烷混合液重结晶得到无色矩形晶体。M.p. 122℃; $[\alpha]_D^{20}$ -36.0° (c 0.47/CHCl₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2938, 2874, 1494, 1452, 1376, 1208, 1112, 1076, 1058, 1038, 1010, 954, 944, 904, 882, 852, 820, 740, 700; δ_H 7.19-7.34 (5H, m, Ar-H), 5.75 (1H, d, J=6.70 Hz, H-10), 5.60 (1H, s, H-12), 2.71-2.84 (1H, m, H-9), 2.31-2.42 (1H, m), 1.65-2.12 (5H, m), 1.28-1.60 (5H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.01 (1H, d, J=5.77 Hz, H-16), 0.54 (1H, d, J=7.68 Hz, H-15); δ_C 141.03, 127.67, 126.24, 126.09, 102.22, 90.82, 81.10, 72.99, 51.46, 43.45, 37.46, 36.64, 34.16, 32.08, 25.68, 24.88, 24.71, 19.85, 13.62; m/z (Cl, CH₄) 345 (M⁺+1, 14%), 327 (14), 299 (100); C₂₁H₂₈O₄ 分析计算值: C, 73.26; H, 8.14; 实测值: C, 73.58; H, 8.32。

NOE-差频试验: 照射于 δ 5.75 处 H-10 的双重峰信号, 在 δ 2.75 处的 H-9 多重峰信号得到 10%增加; 由此说明 H-10 和 H-9 的立体化学是彼此顺式的。

实施例 3

25 制备 10 α -(4'-氟苄基氨基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 α -(4'-氟苄基氨基)二氢青蒿素)(式 I: Y = -NR¹R²; R¹ = H; R² = 4-氟苄基)

(a) 制备 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素 (式 II: Q = -Si(CH₃)₃)

向 0℃、通氮气下的二氢青蒿素(1.51 g, 5.32 mmol)的二氯甲烷(40

ml)溶液中滴加入三乙胺(0.94 ml, 6.65 mmol)和氯代三甲基硅烷(0.84 ml, 6.65 mmol)。室温下, 将混合液再搅拌 1 小时, 然后倒入冰-水混合液中。将该水溶液用二氯甲烷(2x20 ml)提取。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 5%乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素, 为白色固体(1.48 g, 78%)。 δ_{H} 5.32 (1H, s, H-12), 4.76 (1H, d, J=9.00 Hz, H-10), 2.25-2.45 (2H, m, H-8, H-9), 2.01 (1H, m, H-4), 1.89 (1H, m, H-5), 1.18-1.79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6 b, H-7a, H-7b), 1.31 (3H, s, 1-CH₃), 0.95 (3H, d, J=5.88 Hz, 9-CH₃), 0.86 (3H, d, J=7.14 Hz, 5-CH₃), 0.20 (9H, s, Me₃Si) ppm.

(b) 制备 10 α -(4'-氟苄基氨基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 α -(4'-氟苄基氨基)二氢青蒿素)(式 I: Y=-NR¹R²; R¹=H; R²=4-氟苄基)

在 0℃下, 将按以上(a)中制备的 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素(214 mg, 0.600 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液用滴加的溴代三甲基硅烷(80 μ l, 0.600 mmol)处理。在 0℃下, 将混合液再搅拌 30 分钟, 然后通过套管转移至 0℃下的 4-氟苄基胺(140 μ l, 1.20 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液中。在 0℃下搅拌混合液, 再在室温下过夜。将该混悬液用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 15%乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10 α -(4'-氟苄基氨基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10 α -(4'-氟苄基氨基)二氢青蒿素)(76.9 mg, 33%)和 9,10-脱水-10-脱氧青蒿素(9,10-脱水-脱氢青蒿素)(84.7 mg, 53%)。均为白色固体。M.p. 45.2-46.3℃; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.2° (c 0.055 CHCl₃); δ_{H} 7.32-7.37 (2H, m, Ar-H), 6.95-7.02 (2H, m, Ar-H), 5.29 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, J=13.8 Hz, H-1'), 4.08 (1H, d, J=9.76 Hz, H-10), 3.91 (1H, d, J=13.8 Hz, H-1'), 2.33-2.42 (2H, m), 1.85-2.07 (3H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.03-1.75 (5H, m), 1.46 (3H, s, H-14), 0.96 (3H, d, J=6.02 Hz, H-16), 0.93 (3H, d, J=7.19 Hz, H-15); δ_{C} 136.42 (d, J=3.10

Hz), 129.30 (d, J=7.97 Hz), 114.75 (d, J=21.1 Hz), 103.90, 91.35, 85.47, 80.60, 51.66, 47.50, 45.82, 37.23, 36.26, 34.03, 32.72, 26.03, 24.61, 21.70, 20.15, 14.06; δ_F -118; m/z (CI, CH_4) 392 (M^+ +1, 90%), 374 (54), 346 (100), 328 (20), 267 (16), 209 (16), 165 (26), 109 (18);
 5 $C_{22}H_{30}NO_4F$ 分析计算值: C, 67.50; H, 7.72; N, 3.58; 实测值: C, 67.51; H, 7.77; N, 3.49.

实施例 4

10 制备 10-(2',4'-二甲氧基苯基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10-(2',4'-二甲氧基苯基)二氢青蒿素)(式 I: Y=2,4-二甲氧基苯基)

(a) 制备 9,10-脱水-10-脱氧青蒿素 (9,10-脱水青蒿素)

向 0℃、通氮气下的二氢青蒿素(500 mg, 1.86 mmol)的二氯甲烷(28 ml)溶液中加入 4-(N,N-二甲氨基)吡啶(37 mg)和三氟乙酸酐(0.79 ml, 5.58 mmol)。将混合液温热至室温, 搅拌过夜。然后真空浓缩该
 15 溶液。残留物经快速层析(SiO_2 ; 乙醚:己烷从 0.5:9.5 至 1.5:8.5)纯化得到 9,10-脱水-10-脱氧青蒿素(9,10-脱水青蒿素), 为白色固体(180 mg, 25%)。M.p. 100℃; $[\alpha]_D^{20.5} +155.74^\circ$ (c. 0.0101, $CHCl_3$); ν_{max} (膜法): 2948, 2922, 2862, 2850, 1684, 1432, 1372, 1334, 1198, 1178, 1158, 1142, 1114, 1078, 1028, 1016, 992, 954, 944, 904, 880,
 20 828, 812; δ_H 6.18 (1H, s, H-10), 5.54 (1H, s, H-12), 2.40 (1H, ddd, J=17.1, 13.2, 4.14 Hz, H-9), 2.00-2.09 (2H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 1.07-1.73 (8H, m), 1.58 (3H, d, J=1.37 Hz, H-16), 1.42 (3H, s, H-14), 0.98 (3H, d, J=5.98 Hz, H-15); m/z (EI) 380 (M^+); $C_{15}H_{22}O_4$ 分析计算值: C, 67.67; H, 8.27; 实测值: C, 67.63; H, 8.51.

25

(b) 制备 10-(2',4'-二甲氧基苯基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10-(2',4'-二甲氧基苯基)二氢青蒿素)(式 I: Y=2,4-二甲氧基苯基)

在室温、通氮气下, 向按以上(a)中所述制备的 9,10-脱水-10-脱

氧青蒿素(9,10-脱水青蒿素)(191 mg, 0.71 mmol)和 1,3-二甲氧基苯
 (130 μ l, 1.00 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入乙醚合三氟化硼(2
 滴)。再将溶液搅拌 1 小时, 然后用 20% 盐酸溶液(5 ml)猝灭。将该混
 合液用乙醚(3x20 ml)提取, 然后将乙醚提取液干燥(MgSO_4), 真空浓
 5 缩。残留物经快速层析(SiO_2 ; 15% 乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10-(2',4'-
 二甲氧基苯基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10-(2',4'-二甲氧基苯基)二氢
 青蒿素)(89.5, 44%), 为白色固体。 δ_{H} 7.56 (1H, brd, $J=8.4$ Hz, Ar-H),
 6.40-6.58 (2H, m, Ar-H), 5.43 (1H, s, H12), 5.42 (1H, s, H-12'), 5.16 (1H,
 d, $J=10.8$ Hz, H-10), 4.96 (1H, d, $J=10.3$ Hz, H-10'), 3.82, 3.78 (OMe),
 10 2.37-2.48 (2H, m), 1.05-2.07 (10H, m), 1.63 (3H, s, H-14), 1.34 (3H, s, H-
 14'), 1.00 (3H, d, $J=6.22$ Hz, H-16'), 0.90-0.93 (3H, m, H-15 & H-16),
 0.59 (3H, d, $J=7.22$ Hz, H-15'); m/z (CI, NH_3) 422 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 26%),
 406 (84), 405 (M^++1 , 54), 389 (80), 359 (100), 330 (30), 317 (40), 300
 (14); $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ 分析计算值: C, 68.29; H, 7.97%; 实测值: C, 68.34;
 15 H, 8.09.

实施例 5

制备 10 α -(2'-羟基-1'-萘基)二氢青蒿素 (式 I: $\text{Y}=2\text{-OH 萘基}$)

(a) 制备 10 β -(2'-萘氧基)二氢青蒿素

20 在 0°C 、通氮气下, 向二氢青蒿素(568 mg, 2.00 mmol)和 2-萘酚(288
 mg, 2.00 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液中加入三苯膦(524 mg, 4.00
 mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(330 μ l, 2.00 mmol)。室温下, 将混合液搅
 拌过夜。然后真空浓缩该黄色溶液, 残留物经快速层析(SiO_2 ; 5% 乙
 酸乙酯/己烷)纯化得到 10 β -(2'-萘氧基)二氢青蒿素, 为白色固体(185
 25 mg, 23%).

(b) 制备 10 α -(2'-羟基-1'-萘基)二氢青蒿素

在 0°C 下, 向按以上(a)中所述制备的 10 β -(2'-萘氧基)二氢青蒿

素 (232 mg, 0.564 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入乙醚合三氟化硼(220 μ l)。将混合液温热至室温, 再搅拌 30 分钟。将该溶液用 10% 碳酸氢钠溶液(2x5 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 10%乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10 α -(2'-羟基-1'-萘基)二氢青蒿素(72.7 mg), 为白色固体。 δ_{H} 8.91 (1H, s, OH), 7.28-7.91 (6H, m, Ar-H), 5.57 (1H, s, H-12), 3.11-3.19 (1H, m), 1.28-2.55 (11H, m), 1.51 (3H, s, H-14), 1.04 (3H, d, J=5.96 Hz, H-16), 0.63 (3H, d, J=7.23 Hz, H-16)。

10 实施例 6

制备 10 α -(4'-硫代吗啉代-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (10 α -(硫代吗啉代)二氢青蒿素) (式 I: Y = 硫代吗啉代)

使按以上实施例 3(b)中所述制备的 10 α -(三甲基甲硅烷基氧基)二氢青蒿素的溴化物(356 mg, 1.00 mmol)与硫代吗啉(300 μ l, 3.00 mmol)反应, 经快速层析(8%乙酸乙酯/己烷)后得到 10 α -(硫代吗啉代)二氢青蒿素(243 mg, 66%), 为白色固体。M.p. 147.0-147.6°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17^{\circ}$ (c 0.021/CHCl₃); ν_{max} (膜法) 2924, 2872, 1454, 1418, 1376, 1326, 1278, 1226, 1198, 1184, 1154, 1130, 1100, 1056, 1038, 1018, 988, 940, 926, 880, 850, 828, 756; δ_{H} 5.23 (1H, s, H-12), 3.93 (1H, d, J=10.21Hz, H-10), 3.20-3.28 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 2.53-2.68 (5H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.14-1.52 (5H, m), 1.36 (3H, s, H-14), 0.90-1.04 (1H, m), 0.91 (3H, d, J=6.14 Hz, H-16), 0.76 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_{C} 103.70, 92.28, 91.42, 80.11, 51.54, 50.39, 45.66, 37.19, 36.14, 34.12, 28.15, 25.84, 24.59, 21.44, 20.15, 13.41; m/z (CI, NH₃) 370 (M⁺+1, 100), 324 (70), 310 (10); C₁₉H₃₁NO₄S 分析计算值: C, 61.76; H, 8.46; N, 3.79%; 实测值: C, 62.04; H, 8.39; N, 3.65。

实施例 7

制备 10α -(4'-(S,S-二氧代硫代吗啉-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10α -(4'-吗啉代磺酰基)二氢青蒿素)(式 I: $Y = 4'-(S,S-二氧代硫代吗啉-1'-基)$ (4-吗啉代磺酰基))

- 5 在室温、通氮气下，向按以上实施例 6 中所述制备的 10α -(4'-硫代吗啉代)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (10α -(硫代吗啉代)二氢青蒿素) (388 mg, 1.05 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入 NMO (369 mg, 3.15 mmol)、粉末状的分子筛(525 mg, 4Å)和 TRAP (18.5 mg, 催化)。室
- 10 温下，将混合液搅拌过夜，通过 SiO_2 层过滤，残留物用乙酸乙酯(3x15 ml)洗涤。真空浓缩滤液。然后将残留物经快速层析(SiO_2 ; 35%乙酸乙酯/己烷)纯化得到 10α -(4'-(S,S-二氧代硫代吗啉-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(10α -(4'-吗啉代磺酰基)二氢青蒿素) (421 mg, 100%)，为白色固体。M.p. 152.3-152.7°C; $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (c 0.035/ $CHCl_3$); ν_{max} (膜法) 2928, 2872, 1454, 1378, 1308, 1270, 1228, 1198, 1124, 1040,
- 15 1018, 976, 940, 878, 846, 826, 752, 704, 666; δ_H 5.27 (1H, s, H-12), 4.21 (1H, d, J=10.30 Hz, H-10), 3.18-3.46 (8H, m), 2.54 -2.62 (1H, m), 2.28- 2.36 (1H, m), 1.20-2.02 (9H, m), 1.35 (3H, s, H-14), 0.92-1.06 (1H, m), 0.93 (3H, d, J=5.99 Hz, H-15), 0.78 (3H, J=7.13 Hz, H-16); δ_C
- 20 174.20, 104.09, 91.92, 90.84, 90.04, 51.74, 51.27, 46.88, 45.46, 37.29, 36.02, 34.04, 28.91, 25.76, 24.66, 21.45, 20.10, 13.31; m/z (Cl, NH_3) 402 ($M^+ + 1$, 100), 373 (30), 356 (64), 342 (16), 356 (20); $C_{19}H_{31}NO_6S$ 分析计算值: C, 56.84; H, 7.78; N, 3.49; 实测值: C, 56.83; H, 7.82; N, 3.37.

25 实施例 8

制备 10α -(4'-苄基哌嗪-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (式 I: $Y = 4'$ -苄基-1'-哌嗪基)

使按以上实施例 3(b)中所述制备的 10β -(三甲基甲硅烷基氧基)

二氢青蒿素的溴化物(356 mg, 1.00 mmol)与 1-苄基哌嗪(212.1 μ l, 1.22 mmol)反应, 经快速层析(40%乙酸乙酯/己烷)后得到 10 α -(4'-苄基哌嗪-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(144.3 mg, 40%), 为白色固体。M.p. 105-106 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{20} +10.3^{\circ}$ (c 0.909/ CHCl_3); ν_{max} (膜法) 2954, 2920, 2860, 2802, 1494, 1454, 1376, 1344, 1294, 1270, 1204, 1132, 1114, 1062, 1042, 1016, 986, 942, 924, 880, 852, 824, 738, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.43-7.30 (5H, m, Ar-H), 5.35 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, J=10.2 Hz, H-10), 3.62 (1H, d, J=13.1 Hz, 苄基-H), 6.55 (1H, d, J=13.1 Hz, 苄基-H), 3.11- 3.06 (2H, m), 2.80-2.70 (2H, m), 2.70-2.30 (7H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 2.02-1.85 (1H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 1.70-1.20 (9H, m), 1.20-1.00 (4H, m), 0.88 (3H, d, J=7.2 Hz, 6-甲基) ppm; ^{13}C NMR (76MHz, CDCl_3) δ_{C} 138.3, 129.13, 128.1, 126.9, 103.8, 91.6, 90.4, 80.3, 63.1, 53.5, 51.7, 45.9, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 26.0, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, CH_4) m/e 443 ($\text{M}^+ + 1$, 10). $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ 分析计算值: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33; 实测值: C, 70.24; H, 8.67; N, 6.28.

实施例 9

制备 10 α -(2'-呋喃基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (式 I: Y=2-呋喃基)

方法 1

向在 20 $^{\circ}$ C 下的二氢青蒿素(284 mg, 1.0 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中加入三氯乙腈(2.0 ml, 20.0 mmol)和 1 滴 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷。在 20 $^{\circ}$ C 下, 将混合液搅拌 2 小时, 然后在 20 $^{\circ}$ C 下真空浓缩。在 0 $^{\circ}$ C 下, 将残留物溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冷却至-40 $^{\circ}$ C。将该溶液依次用呋喃(1.09 mL, 15.0 mmol)和乙醚合三氟化硼 (123 μ l, 1.0 mmol)处理, 在-40 $^{\circ}$ C 下, 再将混合液搅拌 30 分钟。将该混合液用饱和 NaHCO_3 溶液猝灭, 用二氯甲烷(2 x 10 mL)提取。将提取液干燥(MgSO_4), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO_2 ; 15%乙酸乙酯/己烷)

纯化得到标题化合物(11.0 mg, 3.3%), 为无色油状物。用己烷重结晶得到分析样品。

方法 2

5 (a) 制备 10 β -苯甲酰基氧基-10-二氢青蒿素(苯甲酸 10 β -二氢青蒿素酯)

在 0℃、通氮气下, 向二氢青蒿素(568 mg, 2.00 mmol)和苯甲酸(244 mg, 2.00 mmol)的四氢呋喃溶液中加入三苯膦(524 mg, 2.00 mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(ml)。将混合液温热至室温, 搅拌过夜。真空浓
10 缩该溶液。快速层析(SiO₂; 10%乙酸乙酯/己烷)纯化得到苯甲酸 10 β -二氢青蒿素酯, 为白色固体(419 mg, 53%)。M.p. 151.4-153.0℃; $[\alpha]_D^{20}$ +119° (c 0.19/CHCl₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2942, 2872, 1724, 1452, 1378, 1268, 1176, 1114, 1064, 1024, 976, 902, 858, 832, 754, 712; δ_H 7.43-8.03 (5H, m, Ar-H), 6.52 (1H, d, J=3.43, H-10), 5.58 (1H, s, H-12), 2.91-3.01 (1H, m, H-9), 2.42 (1H, ddd, J=17.4, 13.3, 3.91 Hz), 1.33-2.10 (10H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 1.02 (3H, d, J=6.11 Hz, H-15), 0.98 (3H, d, J=7.35 Hz, H-14); δ_C 165.31, 133.03, 123.96, 129.48, 128.39, 104.30, 95.29, 88.66, 88.63, 80.42, 52.27, 43.84, 37.44, 36.10, 34.43, 29.98, 25.78, 24.50, 24.25, 20.14, 12.50; m/e (EI) 388 (M⁺).

20

(b) 制备 10 α -(2'-呋喃基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (式 I: Y = 2-呋喃基)

在-45℃下, 将 10 β -苯甲酰基氧基-10-二氢青蒿素(193 mg, 0.50 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液顺次用呋喃(542 μ l, 7.5 mmol)和乙醚合三
25 氯化硼 (123 μ l, 1.0 mmol)处理。在-45℃下, 将得到的混合液再搅拌 1 小时。将该混合液用饱和 NaHCO₃ 溶液猝灭, 用二氯甲烷(3 x 10 mL)提取。将提取液干燥(MgSO₄), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO₂; 15%乙酸乙酯/己烷)纯化得到标题化合物(53.7 mg, 32%), 为无色油状

物. M.p. 96-97°C; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.38 (1H, m, H-5'), 6.34-6.30 (2H, m, H-3' & H-4'), 5.38 (1H, s, H-12), 4.46 (1H, d, $J=10.9$ Hz, H-10), 2.84 (1H, m), 2.60-2.20 (2H, m), 2.20-1.20 (9H, m), 1.20-0.80 (6H, m), 0.62 (3H, d, $J=7.2$ Hz, 6-甲基) ppm; ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ_{C} 153.2, 142.0, 110.0, 108.3, 104.2, 92.2, 80.4, 76.6, 71.1, 52.0, 45.7, 37.4, 36.3, 34.1, 31.5, 26.1, 24.7, 21.3, 20.3, 13.7 ppm; MS (CI, CH_4) m/e 335 (M^++1 , 43).

实施例 10

10 制备 10 α -(吡咯-2'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素 (式 I: $\text{Y} = 2$ -吡咯基)

在-50°C下, 将按实施例 9、方法 2(a)制备的 10 β -苯甲酰基氧基-10-脱氧青蒿素(700.8 mg, 1.80 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液依次用吡咯(624 μl , 9.00 mmol)和乙醚合三氟化硼 (332 μl , 2.70 mmol)处理, 然后在-50°C下搅拌 1 小时。将该混合液用饱和 NaHCO_3 溶液猝灭, 用二氯甲烷(3 x 10 mL)提取。将提取液干燥(MgSO_4), 真空浓缩。残留物经快速层析(SiO_2 ; 30%乙醚/己烷)纯化得到标题化合物(486.6 mg, 81%), 为无色油状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +198.7^\circ$ (c 0.105 CHCl_3); ν_{max} (膜法) 2924, 2854, 1460, 1376, 1066, 1024, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.80 (1H, br s, NH), 6.71 (1H, m, H-5'), 6.04 (2H, m, H-3' & H-4'), 5.39 (1H, s, H-12), 4.47 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 2.58 (1H, m), 2.50-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.68-1.15 (7H, m), 1.15-0.80 (4H, m), 0.93 (3H, d, $J=7.1$ Hz, 6-甲基) ppm; ^{13}C NMR (76MHz, CDCl_3) δ_{C} 129.9, 117.6, 107.2, 106.7, 104.1, 91.9, 80.5, 71.9, 60.2, 51.8, 45.7, 37.2, 36.2, 34.0, 32.9, 25.9, 24.6, 21.2, 20.1, 14.0, 13.9 ppm; MS (CI, 丁烷) m/e 334 (M^++1 , 100). $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 分析计算值: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20; 实测值: C, 68.77; H, 8.56; N, 3.85.

实施例 11

制备 10 α -(4'-苄基-4'-甲基哌嗪鎓-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素碘化物盐 (式 I: Y = 4'-苄基-4'-甲基哌嗪鎓-1'-基)

- 在 0℃、氮气下, 将按实施例 8 制备的 10 α -(4'-苄基哌嗪-1'-基)-10-脱氧-10-二氢青蒿素(272 mg, 0.62 mmol)的二氯甲烷(1.8 mL)和乙醚(5.4 ml)的混合物中的溶液滴加碘甲烷(36.7 μ l, 0.59 mmol)处理。搅拌该混合物, 逐渐温热至室温过夜。收集沉淀并用乙醚(2 $\times$ 5 ml)洗涤, 高真空干燥。从甲醇/乙醚中重结晶进一步纯化得到矩形片状结晶(87 mg, 24%).
- M.p. 159-161℃; $[\alpha]_D^{20} +18.4^\circ$ (c 0.436/CHCl₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3448, 2928, 2196, 1457, 1378, 1210, 1133, 1099, 1041, 982, 918, 880, 852, 828, 766, 732, 642 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ_H 8.00-7.60 (2H, d, J=6.2 Hz, H-2'' & H-6''), 7.60-7.35 (3H, m, Ar-H), 5.32 (1H, s, H-12), 5.25-5.05 (2H, m, 苄基-H), 4.13 (1H, d, J=10.2 Hz, H-10), 3.95-3.55 (4H, m), 3.55-2.90 (9H, m), 2.65-2.20 (2H, m), 2.20-1.15 (14H, m), 1.15-0.87 (4H, m), 0.80 (3H, d, J=6.9 Hz, 6-甲基) ppm; ¹³C NMR (76MHz, CDCl₃) δ_C 133.4, 130.6, 129.1, 126.5, 104.0, 91.5, 90.1, 80.1, 67.4, 59.5, 59.3, 51.5, 45.5, 37.2, 36.1, 34.0, 28.4, 25.9, 24.5, 21.5, 20.1, 13.3 ppm.

实施例 12-61

按以上实施例 1-11 中说明的类似方法, 制备下表 I 中的本发明其它化合物。在表 I 中, 参考式 I 确定那些化合物。

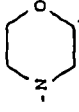
表 I

实施例 编号	Y	R ¹	R ²	物理数据
12	2,4,6-(-OCH ₃) ₃ 苯基 (异构体混合物)			白色泡沫状物。[α] _D ^{20.5} +49.51° (c 0.053/CHCl ₃); ν_{max} (纯品) 2936, 2872, 1608, 1496, 1456, 1420, 1374, 1330, 1278, 1224, 1204, 1152, 1120, 1050, 1040, 974, 954, 930, 902, 880, 856, 834, 814, 734, 702cm ⁻¹ ; δ_{H} 6.10-6.18 (2H, m, Ar-H), 5.46 (1H, s, H-12), 5.38 (1H, s, H-12'), 5.31 (1H, d, J=10.4 Hz, H-10), 5.07 (1H, d, J=10.9 Hz, H-10'), 3.88, 3.81, 3.80, 3.76 (OMe), 3.36-3.42 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 1.05-2.15 (10H, m), 1.63 (3H, s, H-14), 1.39 (3H, s, H-14'), 0.99 (3H, d, J=6.27 Hz, H-16'), 0.88-0.93 (3H, m, H-15 & H-16), 0.58 (3H, d, J=7.26 Hz, H-15'); m/z (Cl, NH ₃) 452 (M+NH ₄ ⁺ , 4%), 436 (16), 435 (M ⁺ +1, 12), 419 (100), 389 (74), 347 (28). C ₂₄ H ₃₀ O ₇ 分析计算值: C, 66.36; H, 7.83; 实测值: C, 66.42; H, 7.89.
13	2-萘基 (10 β -异构体)			白色固体。M.p. 145-146°C; [α] _D ²⁰ -67.8° (c 0.027/CHCl ₃); ν_{max} (膜法) 2950, 2874, 1510, 1452, 1376, 1208, 1106, 1074, 1040, 1010, 954, 936, 886, 854, 824, 786, 750; δ_{H} 7.80-7.85 (5H, m, Ar-H), 7.42-7.51 (3H, m, Ar-H), 5.93 (1H, d, J=6.59 Hz, H-10), 5.67 (1H, s, H-12), 2.81-2.94 (1H, m, H-9), 2.33-2.48 (1H, m), 0.86-2.13 (10H, m), 1.42 (3H, s, H-14), 1.02 (1H, d, J=6.09 Hz, H-16), 0.55 (1H, d, J=7.66 Hz, H-15); δ_{C} 134.85, 127.82, 127.42, 127.12, 125.65, 125.17, 124.84, 124.26, 90.92, 73.04, 51.48, 43.44, 37.48, 36.64, 34.15, 32.10, 25.69, 24.89, 24.77, 19.85, 13.65; m/z (Cl, CH ₄) 395 (M ⁺ +1, 16%), 394 (M ⁺ , 32), 362 (44), 349 (84), 331 (16), 304 (20), 291 (26), 182 (100), 168 (60). C ₂₅ H ₃₀ O ₄ 分析计算值: C, 76.11; H, 7.66; 实测值: C, 76.24; H, 7.69.
14	2-OCH ₃ 苯基 (10 β -异构体)			无色油状物。 δ_{H} 6.83-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.94 (1H, d, J=6.65 Hz, H-10), 5.58 (1H, s, H-12), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 2.86-2.99 (1H, m, H-9), 2.30-2.40 (1H, m), 1.19-2.11 (10H, m), 1.39 (3H, s, H-14), 1.01 (1H, d, J=5.77 Hz, H-16), 0.43 (1H, d, J=7.64 Hz, H-15); δ_{C} 134.85, 127.00, 126.37, 120.02, 109.19, 90.86, 68.63, 55.19, 51.30, 43.39, 37.53, 36.72, 34.21, 29.87, 25.68, 24.97, 24.75, 19.83, 13.45; m/z (Cl, CH ₄) 375 (M ⁺ +1, 12%), 374 (M ⁺ , 16), 342 (100), 329 (48), 311 (14), 284 (28), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48). C ₂₂ H ₃₀ O ₅ 分析计算值: C, 70.56; H, 8.07; 实测值: C, 70.78; H, 8.28.

15	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	苯基	白色固体. M.p. 159-160°C; $[\alpha]_D^{20}$ -51.4° (c 0.35/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3348, 2924, 2872, 1604, 1502, 1444, 1376, 1314, 1270, 1196, 1152, 1116, 1098, 1040, 1012, 994, 944, 926, 878, 856, 826, 748, 690; δ_H 7.17-7.22 (2H, m, Ar-H), 6.75-6.87 (3H, m, Ar-H), 5.45 (1H, s, H-12), 4.05 (1H, dd, J=9.86, 9.81 Hz, H-10), 4.32 (1H, d, J=9.81 Hz, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.35-2.45 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 1.74-1.92 (4H, m), 1.26-1.65 (7H, m), 1.42 (3H, s, H-14), 1.05-1.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.18 Hz, H-16), 0.95 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C 128.99, 118.56, 114.02, 91.08, 80.70, 80.39, 51.71, 45.76, 37.18, 36.26, 34.03, 32.71, 25.97, 24.60, 21.79, 20.17, 13.80; m/z (Cl, CH ₄) 360 (M ⁺ +1, 56%), 359 (M ⁺ , 56), 342 (98), 324 (20), 314 (100), 296 (98), 267 (50), 249 (22), 221 (80), 163 (40), 133 (100), 94 (38). C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ 分析计算值: C, 70.17; H, 8.13; N, 3.90; 实测值: C, 70.25; H, 8.24; N, 3.73.
16	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-F 苯基	白色固体. M.p. 170.1°C; $\nu_{\max}$ (液体-石蜡) 3358 (ν_{NH}), 2924, 2854, 1512, 1460, 1378, 1264, 1216, 1194, 1116, 1099, 1046, 1022, 942, 924, 880, 846, 832, 810, 780 cm ⁻¹ ; δ_H 6.66-6.92 (4H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.76 (1H, dd, J=10.0, 10.0 Hz, H-10), 4.32 (1H, d, J=10.0 Hz, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, ddd, J=17.3, 13.4, 3.93 Hz), 2.05 (1H, ddd, J=14.6, 4.79, 3.07 Hz), 1.05-1.97 (9H, m), 1.42 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J=6.11 Hz, H-16), 0.95 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C 141.95, 115.34 (d, J=17.7 Hz), 115.15 (d, J=2.69 Hz), 104.13, 91.10 (d, J=2.22 Hz), 81.41, 80.41, 51.69, 45.73, 37.29, 36.25, 34.01, 32.60, 25.94, 24.60, 21.79, 20.17, 13.81; m/z (Cl, CH ₄) 378 (M ⁺ +1, 44%), 377 (M ⁺ , 100), 358 (70), 314 (14), 267 (26), 221 (18), 163 (34), 151 (42), 111 (6). C ₂₁ H ₂₈ FNO ₄ 分析计算值: C, 66.82; H, 7.48; N, 3.71; 实测值: C, 67.06; H, 7.60; N, 3.51.
17	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-Cl 苯基	白色固体. M.p. 179.0°C; $[\alpha]_D^{20}$ -63.5° (c 0.20/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3346, 2926, 2874, 1604, 1514, 1494, 1454, 1378, 1268, 1196, 1152, 1094, 1040, 1012, 992, 944, 926, 878, 818, 756; δ_H 7.09-7.14 (2H, m, Ar-H), 6.66-6.71 (2H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, brs, H-10), 4.42 (1H, brs, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, ddd, J=17.4, 13.5, 3.98 Hz), 2.05 (1H, ddd, J=14.6, 4.78, 3.12 Hz), 1.05-1.97 (9H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J=6.12 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C 144.31, 128.76, 123.20, 115.28, 104.15, 91.09, 80.76, 80.38, 51.66, 45.67, 37.28, 36.23, 33.99, 32.56, 25.93, 24.59, 21.78, 20.16, 13.73; m/z (Cl, CH ₄) 393 (M ⁺ +1, 16%), 376 (8), 347 (20), 330 (16), 267 (10), 221 (16), 167 (100), 127 (8). C ₂₁ H ₂₈ ClNO ₄ 分析计算值: C, 64.03; H, 7.16; N, 3.55; 实测值: C, 64.16; H, 7.40; N, 3.45.

18	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-Br 苯基	白色固体. M.p. 183.1°C; $[\alpha]_D^{20}$ -60.0° (c 0.23/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3346, 2924, 2872, 1598, 1514, 1492, 1452, 1378, 1268, 1196, 1152, 1122, 1094, 1040, 1012, 992, 926, 878, 816, 756; δ_H 7.20-7.25 (2H, m, Ar-H), 6.61-6.66 (2H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, dd, J=10.0, 9.95 Hz, H-10), 4.48 (1H, d, J=10.0 Hz, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, ddd, J=14.0, 13.7, 3.87 Hz), 1.05-2.08 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J=6.07 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J=7.15 Hz, H-15); δ_C 144.79, 131.61, 115.76, 110.32, 104.17, 91.09, 80.65, 80.39, 51.67, 45.67, 37.29, 36.24, 33.99, 32.54, 25.92, 24.60, 21.78, 20.17, 13.71; m/z (CI, CH ₄) 439 (M ⁺ +1, 12%), 422 (14), 392 (100), 376 (36), 267 (14), 221 (50), 154 (34). C ₂₁ H ₂₈ BrNO ₄ 分析计算值: C, 57.54; H, 6.44; N, 3.19; 实测值: C, 57.81; H, 6.64; N, 3.14.
19	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-I 苯基	白色固体. $[\alpha]_D^{20}$ -68.8° (c 0.16/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3346, 2924, 1592, 1510, 1454, 1378, 1268, 1196, 1040, 994, 926, 878, 818, 754; δ_H 7.36-7.41 (2H, m, Ar-H), 6.51-6.56 (2H, m, Ar-H), 5.43 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, dd, J=10.0, 9.97 Hz, H-10), 4.56 (1H, d, J=10.0 Hz, NH), 2.34-2.56 (2H, m, H-9), 1.05-2.08 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J=6.04 Hz, H-16), 0.93 (3H, d, J=7.13 Hz, H-15); δ_C 145.46, 137.45, 116.35, 104.18, 91.09, 80.46, 79.59, 51.66, 45.66, 37.29, 36.25, 34.00, 32.50, 25.91, 24.61, 21.79, 20.19, 13.71; m/z (CI, CH ₄) 486 (M ⁺ +1, 4%), 485 (M ⁺ , 6), 468 (12), 440 (100), 422 (34), 267 (6), 259 (20), 221 (20). C ₂₁ H ₂₈ INO ₄ 分析计算值: C, 51.97; H, 5.81; N, 2.89; 实测值: C, 52.22; H, 5.83; N, 2.57.
20	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-联苯基	白色固体. $[\alpha]_D^{20}$ -76.5° (c 0.51/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3348, 2924, 2872, 1614, 1528, 1488, 1446, 1378, 1268, 1196, 1152, 1128, 1040, 1012, 992, 926, 878, 826, 760, 698; δ_H 7.25-7.58 (7H, m, Ar-H), 6.82-6.87 (2H, m, Ar-H), 5.49 (1H, s, H-12), 4.90 (1H, dd, J=9.85, 9.85 Hz, H-10), 4.50 (1H, d, J=9.85 Hz, NH), 2.36-2.62 (2H, m), 1.07-2.09 (10H, m), 1.44 (3H, s, H-14), 1.02 (3H, d, J=6.12 Hz, H-16), 0.98 (3H, d, J=7.17 Hz, H-15); δ_C 145.22, 141.16, 131.53, 128.45, 127.71, 126.29, 125.98, 114.30, 104.14, 91.14, 80.67, 80.42, 51.72, 45.76, 37.30, 36.27, 34.04, 21.68, 25.98, 24.62, 21.81, 20.19, 13.81; m/z (CI, CH ₄) 436 (M ⁺ +1, 2%), 412 (100), 395 (42), 379 (8), 284 (2), 267 (2), 170 (2). C ₂₇ H ₃₃ NO ₄ 分析计算值: C, 74.45; H, 7.64; N, 3.22; 实测值: C, 73.51; H, 7.67; N, 3.12.

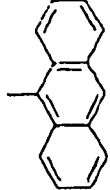
21	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	苄基	白色固体。[α] _D ²⁰ -26.7° (c 0.15/CHCl ₃); ν _{max} (膜法) 3348, 2924, 2870, 1452, 1376, 1158, 1116, 1056, 1042, 1014, 992, 942, 926, 878, 828, 736, 700; δ_{H} 7.21-7.42 (5H, m, Ar-H), 5.32 (1H, s, H-12), 4.17 (1H, d, J=13.9 Hz, H-1'), 4.13 (1H, d, J=9.63 Hz, H-10), 3.97 (1H, d, J=13.9 Hz, H-1'), 2.29-2.45 (2H, m), 2.29 (1H, brs, NH), 2.01-2.09 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.44-1.59 (2H, m), 1.48 (3H, s, H-14), 1.22-1.40 (3H, m), 0.91-1.09 (1H, m), 0.97 (3H, d, J=5.94 Hz, H-16), 0.96 (3H, d, J=7.14 Hz, H-15); δ_{C} 140.82, 128.03, 127.84, 126.45, 103.91, 91.39, 85.68, 80.65, 51.69, 48.21, 45.86, 37.24, 36.29, 34.07, 32.77, 26.07, 24.63, 21.73, 30.19, 14.12; m/z (Cl, CH ₄) 374 (M ⁺ +1, 100%), 356(54), 338(42), 328(38), 309(12), 253(16), 221(10), 119(16). C ₂₂ H ₃₁ NO ₄ 分析计算值: C, 70.75; H, 8.37; N, 3.75; 实测值: C, 70.78; H, 8.82; N, 3.75.
22	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	2-F苄基	白色固体。M.p. 47.4-48.7°C; [α] _D ²⁰ -16.9° (c 1.46/CHCl ₃); ν _{max} (膜法) 3336, 2924, 2872, 1584, 1486, 1454, 1376, 1226, 1196, 1158, 1116, 1056, 1042, 1014, 994, 926, 878, 826, 756; δ_{H} 6.99-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.34 (1H, s, H-12), 4.21 (1H, d, J=14.5 Hz, H-1'), 4.15 (1H, d, J=6.72 Hz, H-10), 3.99 (1H, d, J=14.5 Hz, H-1'), 2.35-2.45 (2H, m), 0.90-2.08 (10H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.98 (3H, d, J=5.99 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J=7.16 Hz, H-15); δ_{C} 129.63 (d, J=4.79 Hz), 127.94 (d, J=8.05 Hz), 123.64 (d, J=3.40 Hz), 114.89 (d, J=21.6 Hz), 103.90, 91.35, 86.03, 80.59, 51.69, 45.86, 41.96 (d, J=3.53 Hz), 37.26, 36.28, 34.08, 32.66, 26.02, 24.62, 21.72, 20.17, 14.00; δ_{F} -120; m/z (Cl, CH ₄) 392 (M ⁺ +1, 24%), 374(46), 346(100), 328(34), 267(2), 221(4), 209(6), 165(82), 154(50), 109(42). C ₂₂ H ₃₀ NO ₄ F 分析计算值: C, 67.50; H, 7.72; N, 3.58; 实测值: C, 67.75; H, 7.92; N, 3.49.
23	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	3,5-(CF ₃) ₂ 苄基	无色油状物。M.p. 51.0-52.8°C; [α] _D ²⁰ -27° (c 0.027/CHCl ₃); δ_{H} 7.88 (2H, brs, Ar-H), 7.56 (1H, brs, Ar-H), 5.31 (1H, s, H-12), 4.24 (1H, d, J=15.1 Hz, H-1'), 4.12 (1H, d, J=15.1 Hz, H-1'), 4.06 (1H, d, J=9.82 Hz, H-10), 2.34-2.45 (2H, m), 0.90-2.09 (10H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.98 (3H, d, J=7.26 Hz, H-15), 0.97 (3H, d, J=4.94 Hz, H-16); δ_{F} -64.1; m/z (Cl, CH ₄) 510 (M ⁺ +1, 48%), 490(100), 464(74), 441(38), 283(24), 267(30), 244(10), 221(20), 163(22). C ₂₄ H ₂₉ NO ₄ F ₆ 分析计算值: C, 56.58; H, 5.74; N, 2.75; 实测值: C, 56.75; H, 5.76; N, 2.70.

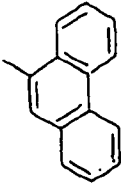
24	-NR ² (10 α -异构体)	-H	-C ₃ H ₇	白色固体. M.p. 96.1-97.3°C(融化前变色); $[\alpha]_D^{20} +24.8^\circ$ (c 0.33/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3304, 2952, 2924, 2870, 1492, 1454, 1378, 1208, 1160, 1118, 1042, 1012, 974, 942, 922, 878, 844, 828, 754; δ_H 5.31 (1H, s, H-12), 4.11 (1H, d, J=9.78 Hz, H-10), 2.95 (1H, ddd, J=11.4, 8.07, 6.55 Hz, CH ₂ NH), 2.61 (1H, ddd, J=11.4, 8.07, 6.45 Hz, CH ₂ NH), 2.26-2.43 (2H, m), 2.03 (1H, ddd, J=14.5, 4.54, 2.49 Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 1.00-1.83 (10H, m), 1.44 (3H, s, H-14), 0.97 (3H, d, J=6.10 Hz, H-16), 0.92 (3H, t, J=7.36 Hz, CH ₃), 0.89 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C 103.82, 91.34, 86.17, 51.69, 46.27, 45.88, 37.27, 36.27, 34.10, 32.49, 26.04, 24.61, 23.49, 21.72, 20.19, 14.03, 11.62; m/z (Cl, CH ₄) 326 (M ⁺ +1, 100%), 308 (56), 280 (48), 221 (16), 163 (18). C ₁₈ H ₁₃ NO ₄ 分析计算值: C, 66.43; H, 9.60; N, 4.36; 实测值: C, 66.17; H, 9.68; N, 4.20.
25	吗啉代  (10 α -异构体)			白色固体. M.p. 121.2°C; $[\alpha]_D^{20} +15.3^\circ$ (c 0.30/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2924, 2850, 1450, 1376, 1294, 1258, 1202, 1158, 1110, 1056, 984, 930, 880, 846, 826, 744; δ_H 5.29 (1H, s, H-12), 3.99 (1H, d, J=10.23 Hz, H-10), 3.63-3.76 (4H, m, O(CH ₂) ₂), 2.96-3.03 (2H, m, CH ₂ NCH ₂), 2.64-2.71 (2H, m, CH ₂ NCH ₂), 2.53-2.61 (1H, m, H-9), 2.31-2.41 (1H, m), 1.00-2.06 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 0.96 (3H, d, J=6.14 Hz, H-16), 0.83 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C 103.74, 91.48, 90.51, 80.16, 67.25, 51.57, 47.52, 45.66, 37.25, 36.16, 34.14, 28.04, 25.84, 24.62, 21.50, 20.14, 13.25; m/z (EI) 353 (M ⁺ , 6), 294 (4), 236 (4), 221 (16), 209 (12), 163 (14), 127 (32), 116 (100), 88 (24). C ₁₉ H ₁₃ NO ₅ 分析计算值: C, 64.56; H, 8.84; N, 3.96; 实测值: C, 64.67; H, 9.10; N, 3.90.
26	-NR ² (10 α -异构体)	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	白色固体. δ_H 5.37 (1H, s, H-12), 4.76 (d, J=7.54 Hz, H-10), 2.80-3.03 (4H, m, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.29-2.44 (1H, m, H-9), 0.94-1.89 (11H, m), 1.53 (3H, s, H-14), 1.14 (6H, dd, J=7.20, 7.12 Hz, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 1.04 (3H, d, J=7.23 Hz, H-15), 0.91 (3H, d, J=5.72 Hz, H-16); δ_C 105.33, 96.11, 81.43, 51.68, 45.23, 41.48, 35.12, 34.52, 33.96, 29.56, 23.77, 22.24, 21.88, 18.52, 15.56, 11.50; m/z (Cl, CH ₄) 340 (M ⁺ +1, 52%), 251 (100), 221 (26).

27	二氢吲哚基 -N- (10 α -异构体)		白色固体。M.p. 147.8-148.2℃; $[\alpha]_D^{20}$ -11.6° (c 0.19/CHCl₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2926, 2872, 1606, 1488, 1462, 1376, 1258, 1200, 1158, 1126, 1040, 1010, 926, 880, 828, 746, 718; δ_H 7.03-7.09 (2H, m, Ar-H), 6.60-6.71 (2H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.98 (1H, d, J=10.4 Hz, H-10), 3.79 (1H, 表观 dt, J=10.4, 9.08 Hz, ArCH₂), 3.56 (1H, 表观 dt, J=9.08, 4.36 Hz, Ar-CH₂), 2.94-3.12 (2H, m, NCH₂), 2.67-2.79 (1H, m, H-9), 2.39 (1H, ddd, J=14.3, 13.3, 3.94 Hz), 2.03 (1H, ddd, J=14.5, 4.73, 2.97 Hz), 1.75-1.95 (4H, m), 1.06-1.69 (6H, m), 1.38 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J=6.17 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J=7.16 Hz, H-15); δ_C 150.51, 130.18, 126.92, 124.57, 118.19, 107.47, 103.90, 91.46, 81.53, 80.05, 51.58, 45.61, 44.83, 37.28, 36.20, 34.12, 29.75, 27.99, 25.83, 24.61, 21.51, 20.16, 13.30; m/z (Cl, CH₃) 386 (M⁺+1, 100), 340 (50), 326 (14), 267 (6). C₂₃H₃₁NO₄ 分析计算值: C, 71.66; H, 8.10; N, 3.63; 实测值: C, 71.45; H, 8.07; N, 3.57.
28	1,2,3,4-四氢异喹啉基 -N- (10 α -异构体)		白色固体。M.p. 125.3-126.6℃; $[\alpha]_D^{20}$ +14.7° (c 0.19/CHCl₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2924, 2870, 1452, 1376, 1278, 1200, 1154, 1130, 1100, 1040, 1014, 982, 926, 880, 826, 742; δ_H 7.07-7.15 (4H, m, Ar-H), 5.36 (1H, s, H-12), 4.26 (1H, d, J=10.2 Hz, H-10), 4.20 (1H, d, J=15.2 Hz, ArCH₂N), 3.97 (1H, d, J=15.2 Hz, ArCH₂N), 3.26-3.36 (1H, m, ArCH₂), 2.70-3.00 (4H, m, 3H-CH₂CH₂N & 1H), 2.40 (1H, ddd, J=14.4, 13.6, 3.93 Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.19-1.65 (4H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.02-1.12 (1H, m), 0.99 (3H, d, J=6.09 Hz, H-16), 0.87 (3H, d, J=7.19 Hz, H-15); δ_C 135.74, 134.94, 128.55, 126.59, 125.45, 125.21, 103.76, 91.61, 90.60, 80.31, 51.64, 49.18, 45.82, 45.65, 37.29, 36.21, 34.20, 29.89, 28.66, 25.88, 24.67, 21.53, 20.19, 13.46; m/z (Cl, CH₃) 400 (M⁺+1, 100), 398 (22), 354 (54), 340 (20), 267 (4), 162 (44), 134 (14). C₂₄H₃₃NO₄ 分析计算值: C, 72.15; H, 8.33; N, 3.51; 实测值: C, 71.98; H, 8.36; N, 3.36.
29	-NR¹R² (10 α, 1'S-异构体)	-CH(CH₃) 苯基	白色固体。M.p. 55.4-57.5℃; δ_H 7.20-7.42 (5H, m, Ar-H), 5.13 (1H, s, H-12), 4.45 (1H, q, J=6.62 Hz, H-1'), 3.77 (1H, d, J=9.79 Hz, H-10), 2.23-2.43 (2H, m), 2.03 (1H, ddd, J=14.5, 4.73, 3.08 Hz), 0.96-1.88 (9H, m), 1.48 (3H, s, H-14), 1.31 (3H, d, J=6.62 Hz, CH₃), 0.91 (3H, d, J=5.94 Hz, H-16), 0.91 (3H, d, J=7.14 Hz, H-15); δ_C 146.07, 128.01, 126.96, 126.39, 103.81, 91.38, 83.80, 80.70, 52.37, 51.71, 45.82, 37.08, 36.30, 33.95, 33.40, 26.11, 25.53, 24.57, 21.64, 20.14, 14.22; m/z (Cl, CH₃) 388 (M⁺+1, 100%), 370 (22), 342 (64), 267 (8), 221 (10). C₂₃H₃₃NO₄ 分析计算值: C, 71.29; H, 8.58; N, 3.61; 实测值: C, 71.20; H, 8.72; N, 3.62.

30	-NR ¹ R ² (10 α , 1'R-异构体)	-H	-CH(CH ₃) ₂ 苯基	白色固体. δ_H 7.20-7.43 (5H, m, Ar-H), 5.36 (1H, s, H-12), 4.44 (1H, q, J=6.41 Hz, H-1'), 4.31 (1H, d, J=9.70 Hz, H-10), 2.21-2.40 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 1.02-1.95 (9H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 1.31 (3H, d, J=6.41 Hz, CH ₃), 0.99 (3H, d, J=6.18 Hz, H-16), 0.93 (3H, d, J=7.16 Hz, H-15); δ_C 147.01, 128.06, 127.01, 126.59, 103.85, 91.33, 83.03, 80.56, 51.72, 51.51, 45.92, 37.29, 36.28, 34.14, 33.09, 26.01, 24.66, 22.35, 21.83, 20.21, 14.22; m/z (Cl, CH ₄) 388 (M ⁺ +1, 100%), 370 (56), 342 (42), 309 (30), 267 (18), 253 (32), 221 (20), 119 (34).
31	-NR ¹ R ² (10 α , 1'R-异构体)	-H	-CH(CO-OCH ₃) 苯基	无色油状物. ν_{max} (纯品) 3342 (ν_{NH}), 2926, 2827, 1742 ($\nu_{C=O}$ 酯), 1602, 1494, 1452, 1376, 1246, 1198, 1158, 1130, 1042, 1014, 994, 928, 880, 844, 826, 736, 700 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.21-7.50 (5H, m, Ar-H), 5.13 (1H, s, H-12), 4.94 (1H, s, H-2'), 3.85 (1H, d, J=9.81 Hz, H-10), 3.65 (3H, s, OMe), 2.74 (1H, brs, NH), 2.35 (1H, m, H-9), 1.05-2.07 (11H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1.47 (3H, s, 1-CH ₃), 0.90 (6H, d x 2, 信号重叠, S-CH ₃ , 9-CH ₃) ppm; m/z (Cl, CH ₄) 432 (M ⁺ +1, 96%), 386 (100), 372 (44), 312 (14), 267 (24), 221 (28), 166 (96). C ₂₃ H ₃₃ NO ₆ 分析计算值: C, 66.80; H, 7.71; N, 3.24; 实测值: C, 66.98; H, 7.53; N, 3.05.
32	-NR ¹ R ² (10 α , 1'S-异构体)	-H	-CH(CO-OCH ₃) 苯基	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.28-7.51 (5H, m, Ar-H), 5.22 (1H, s, H-12), 5.04 (1H, s, H-2'), 4.28 (1H, d, J=9.81 Hz, H-10), 3.68 (3H, s, OMe), 2.57 (1H, brs, NH), 2.29-2.44 (1H, m, H-9), 0.96-2.44 (11H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1.43 (3H, s, 1-CH ₃), 0.97 (3H, d, J=6.11 Hz, H-15), 0.90 (3H, d, J=7.16 Hz, H-16) ppm; m/z (Cl, CH ₄) 432 (M ⁺ +1, 90%), 386 (100), 372 (50).
33	-NR ¹ R ² (10 α -异构体)	-H	4-(CO-OCH ₃) 苯基	白色固体. M.p. 117.7-118.5°C; $[\alpha]_D^{20}$ -84.1° (c 0.82/CHCl ₃); ν_{max} (膜法) 3344, 2948, 1710, 1608, 1528, 1434, 1378, 1270, 1178, 1110, 1040, 1012, 926, 878, 842, 768; δ_H 6.66-7.76 (4H, m, Ar-H), 5.46 (1H, s, H-12), 5.06 (1H, d, J=9.96 Hz, NH), 4.88 (1H, dd, J=9.89 Hz, H-10), 3.83 (3H, s, OMe), 2.56-2.60 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 0.85-2.04 (10H, m), 1.39 (3H, s, H-14), 0.99 (3H, d, J=6.09 Hz, H-15), 0.92 (3H, d, J=7.11 Hz, H-16); δ_C 167.06, 149.99, 131.04, 119.64, 113.01, 104.30, 91.21, 80.49, 80.02, 51.70, 51.40, 45.67, 37.34, 36.20, 34.04, 32.50, 25.92, 24.66, 21.84, 20.94, 20.22, 14.10, 13.67; m/z (Cl, CH ₄) 418 (M ⁺ +1, 32), 400 (6), 372 (100), 358 (8), 221 (28), 152 (26). C ₂₃ H ₃₁ NO ₆ 分析计算值: C, 66.17; H, 7.48; N, 3.35; 实测值: C, 65.57; H, 7.57; N, 3.36.

34	-NR ¹ R ² (α -异构体)	-H	环戊基	白色固体. M.p. 114.1-114.9°C; $[\alpha]_D^{20} -1.6^\circ$ (c 0.98/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 3314, 2950, 2870, 1446, 1376, 1198, 1154, 1114, 1098, 1042, 1014, 976, 944, 924, 878, 860, 826, 754; δ_H 5.29 (1H, s, H-12), 4.08 (1H, d, J=9.76 Hz, H-10), 3.52-3.60 (1H, m, H-1'), 2.23-2.41 (2H, m), 1.24-2.05 (17H, m), 1.43 (3H, s, H-14), 0.84-1.11 (1H, m), 0.96 (3H, d, J=6.15 Hz, H-15), 0.85 (3H, d, J=7.17 Hz, H-16); δ_C 103.91, 91.44, 85.08, 80.77, 54.33, 51.84, 46.01, 37.38, 36.40, 34.23, 34.20, 33.11, 32.70, 26.17, 24.74, 23.63, 21.89, 20.31, 14.30; m/z (Cl, CH ₄) 352 (M ⁺ +1, 14), 334(10), 306(100), 288(14), 251(4), 221(4), 125(10). C ₂₀ H ₃₃ NO ₄ 分析计算值: C, 68.34; H, 9.46; N, 3.98; 实测值: C, 67.89; H, 9.46; N, 3.92.
35	-NR ¹ R ² (α -异构体)	-H	环乙基	白色固体. δ_H 5.28 (1H, s, H-12), 4.17 (1H, d, J=9.69 Hz, H-10), 2.93-3.00 (1H, m, H-1'), 2.16-2.41 (2H, m), 0.84-2.03 (19H, m), 1.42 (3H, s, H-14), 0.95 (3H, d, J=6.11 Hz, H-15), 0.85 (3H, d, J=7.18 Hz, H-16); δ_C 103.87, 91.36, 83.36, 80.70, 51.84, 50.94, 46.04, 37.36, 36.38, 34.58, 34.21, 33.18, 32.79, 26.29, 26.12, 24.75, 24.71, 24.27, 21.88, 20.29, 14.29, 14.39; m/z (Cl, CH ₄) 366 (M ⁺ +1, 10), 348(10), 329(100), 318(12), 221(4), 139(8). C ₂₁ H ₃₅ NO ₄ 分析计算值: C, 69.01; H, 9.65; N, 3.83; 实测值: C, 68.85; H, 9.85; N, 3.80.
36	N-甲基- 哌嗪基  (10 α -异构体)	-	-	棕黄色固体. M.p. 112-114°C; $[\alpha]_D^{20} +12.95^\circ$ (c 0.0149/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (纯品) 2934, 2872, 2792, 1454, 1376, 1286, 1192, 1162, 1132, 1102, 1054, 1014, 984, 926, 880, 830cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ_H 5.26 (1H, s, H-12), 4.02 (1H, d, J=10.20 Hz, H-10), 3.03 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 2.70 (2H, m, H-2'a, H-2'b), 2.59 (1H, m, H-9), 2.30-2.50 (5H, m, H-8, H-3'a, H-3'b, H-5'a, H-5'b), 2.28 (3H, s, N-Me), 1.18-2.05 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.36 (3H, s, 1-CH ₃), 0.94 (3H, d, J=6.12 Hz, 9-CH ₃), 0.80 (3H, d, J=7.17 Hz, 5-CH ₃) ppm; δ_C 104.46, 92.16, 90.96, 90.98, 56.18, 52.36, 46.82, 38.05, 36.96, 34.97, 29.16, 26.55, 25.46, 22.30, 20.96, 14.03; m/z (Cl, CH ₄) 367 ([M+1] ⁺ , 100), 321 ([M-3CH ₃] ⁺ , 26).
37	4-乙基苯基 (10 β -异构体)	-	-	白色固体. $[\alpha]_D^{20} -64.6^\circ$ (c 0.028/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2948, 2876, 1630, 1512, 1452, 1406, 1376, 1200, 1116, 1074, 1010, 944, 904, 882, 844, 788, 756; δ_H 7.37 (2H, d, J=8.26 Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d, J=8.26 Hz, Ar-H), 6.71 (1H, dd, J=17.62, 10.90 Hz, 乙烯基-H), 5.69-5.76 (2H, m, 乙烯基-H), 5.57 (1H, s, H-12), 5.20 (1H, d, J=10.90 Hz, 乙烯基-H), 2.71-2.78 (1H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 1.17-2.09 (9H, m), 1.38 (3H, s, H-14), 0.83-0.99 (1H, m), 0.98 (3H, d, J=5.74 Hz, H-15), 0.54 (3H, d, J=7.67 Hz, H-16); δ_C 140.91, 136.75, 135.74, 126.36, 125.72, 113.09, 102.40, 90.89, 81.24, 73.07, 51.58, 43.58, 37.58, 36.73, 34.26, 32.19, 25.80, 24.98, 24.80, 19.97, 13.75; C ₂₃ H ₃₀ O ₄ 分析计算值: C, 74.56; H, 8.16; 实测值: C, 74.58; H, 8.26.

38	4-Br 苯基 (10 β -异构体)	-	-	白色矩形结晶。M.p. 156-159°C; $[\alpha]_D^{20.5} -45.14^\circ$ (c 0.0216/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (液体石蜡) 2924, 1492, 1454, 1374, 1112, 1008, 942, 902, 882, 840, 780 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ_H 7.43 (2H, d, J 8.40 Hz, H-3', H-5'), 7.19 (2H, d, J 8.40 Hz, H-2', H-6'), 5.70 (1H, d, J 6.60 Hz, H-10), 5.55 (1H, s, H-12), 2.72 (1H, m, H-9), 2.33 (1H, m, H-8), 1.19-2.10 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.40 (3H, s, 1-CH ₃), 0.98 (3H, d, J 5.70 Hz, 9-CH ₃), 0.48 (3H, d, J 7.80 Hz, 5-CH ₃) ppm; m/z (Cl, CH ₂) 453 ([M(Br ⁷⁹)+2CH ₄] ⁺ , 18), 451 ([M(Br ⁷⁹)+2CH ₄] ⁺ , 20), 425 ([M(Br ⁸¹)+1] ⁺ , 51), 423 ([M(Br ⁷⁹)+1] ⁺ , 53), 407 (40), 405 (32), 392 (35), 390 (48), 379 (100), 377 (88), 335 (20), 333 (28), 267 (32), 221 (41), 209 (78), 191 (78), 191 (26), 163 (59).
39	4-Cl 苯基 (10 β -异构体)	-	-	白色矩形结晶。M.p. 161-146°C; $[\alpha]_D^{20.5} -10.35^\circ$ (c 0.0508/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (液体石蜡) 2924, 1494, 1456, 1374, 1114, 1008, 942, 902, 840, 782 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ_H 7.30 (2H, d, J 8.16 Hz, H-3', H-5'), 7.24 (2H, d, J 8.16 Hz, H-2', H-6'), 5.69 (1H, d, J 6.60 Hz, H-10), 5.55 (1H, m, H-12), 2.71 (1H, m, H-9), 2.32 (1H, m, H-8), 1.21-2.08 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.36 (3H, s, 1-CH ₃), 0.98 (3H, d, J 5.76 Hz, 9-CH ₃), 0.49 (3H, d, J 7.68 Hz, 5-CH ₃) ppm; δ_H 140.37, 132.75, 128.66, 128.31, 103.10, 91.64, 81.91, 73.28, 52.23, 44.16, 38.28, 37.41, 34.93, 32.80, 26.47, 25.53, 20.63, 14.36; m/z (Cl, CH ₂) 407 ([M(Cl ³⁷)+2CH ₄] ⁺ , 6), 405 ([M(Cl ³⁵)+2CH ₄] ⁺ , 5), 379 ([M(Cl ³⁷)-1] ⁺ , 97), 377 ([M(Cl ³⁵)-1] ⁺ , 100), 355 (14), 333 (26), 182 (12). C ₂₁ H ₂₇ O ₄ Cl 分析计算值: C, 66.57; H, 7.18; 实测值: C, 66.42; H, 7.05.
40	9-蒽基  (10 β -异构体)	-	-	白色固体。 δ_H 9.00-9.05 (1H, m, Ar-H), 8.31-8.41 (2H, m, Ar-H), 7.05-8.04 (2H, m, Ar-H), 7.39-7.57 (4H, m, Ar-H), 7.23 (1H, d, J=7.51 Hz, H-10), 5.81 (1H, s, H-12), 3.10-3.23 (1H, m), 0.86-2.49 (11H, m), 1.39 (3H, s, H-14), 1.09 (3H, d, J=5.81 Hz, H-15), 0.57 (3H, d, J=7.72 Hz, H-16); δ_C 134.12, 131.70, 131.05, 130.88, 129.59, 129.19, 128.73, 128.47, 127.61, 126.05, 124.55, 124.51, 124.32, 123.71, 102.64, 91.22, 81.42, 72.62, 51.50, 44.18, 37.69, 36.87, 34.33, 33.02, 25.71, 25.09, 25.00, 19.94, 13.81.

41	9-菲基  (10β-异构体)	-	-	白色固体。M.p. 89-89.1°C; $[\alpha]_D^{20}$: -68.8° (c 0.016 CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2922, 2874, 2362, 1498, 1450, 1376, 1246, 1220, 1110, 1040, 1010, 956, 930, 906, 886, 832, 794, 748, 726; δ_H : 8.68-8.81 (2H, m, Ar-H), 7.91-8.10 (3H, m, Ar-H), 7.57-7.72 (4H, m, Ar-H), 6.50 (1H, d, J=6.54 Hz, H-10), 5.75 (1H, s, H-12), 3.06-3.19 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.00-2.16 (3H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 0.86-1.60 (5H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.06 (3H, d, J=5.67 Hz, H-15), 0.39 (3H, d, J=7.61 Hz, H-16); δ_C : 135.21, 131.68, 130.14, 129.96, 129.59, 128.84, 126.66, 126.52, 126.04, 126.01, 123.84, 123.68, 123.19, 122.33, 102.47, 91.34, 81.42, 69.92, 51.45, 43.77, 37.71, 36.89, 34.27, 31.55, 25.79, 25.11, 24.95, 19.96, 13.22; m/z (Cl, CH ₄) 445 (M ⁺ +1, 22), 444 (100), 398 (40), 384 (16), 352 (16), 328 (44), 267 (6), 218 (84), 203 (48), 178 (60), 163 (44), 138 (70), 107 (62).
42	2-OCH ₃ 苯基 (10β-异构体)	-	-	白色固体。M.p. 61°C; $[\alpha]_D^{20}$: -14.4° (c 0.049 CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2928, 2874, 1590, 1492, 1462, 1374, 1284, 1240, 1178, 1110, 1102, 1052, 1010, 944, 882, 854, 754; δ_H : 6.83-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.94 (1H, d, J=6.65 Hz, H-10), 5.58 (1H, s, H-12), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 2.86-2.99 (1H, m, H-9), 2.30-2.40 (1H, m), 1.19-2.11 (10H, m), 1.39 (3H, s, H-14), 1.01 (1H, d, J=5.77 Hz, H-16), 0.43 (1H, d, J=7.64 Hz, H-15); δ_C : 134.85, 127.00, 126.37, 120.02, 109.19, 90.86, 68.63, 55.19, 51.30, 43.39, 37.53, 36.72, 34.21, 29.87, 25.68, 24.97, 24.75, 19.83, 13.45; m/z (Cl, CH ₄) 375 (M ⁺ +1, 12%), 374 (M ⁺ , 16), 342 (100), 329 (48), 311 (14), 284 (28), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48); C ₂₃ H ₂₀ O ₅ 的分析计算值: C, 70.56; H, 8.07; 实测值: C 70.78; H, 8.28.
43	2,4-(OCH ₃) ₂ 苯基 (10β-异构体)	-	-	似白雪样结晶。M.p. 62°C; $[\alpha]_D^{20}$: -64.21° (c 0.0114/CHCl ₃); (实测值 C, 68.55; H, 8.14 C ₂₃ H ₂₀ O ₆ 理论值 C, 68.29; H, 7.97%); $\nu_{\max}$ (液体石蜡): 2920, 1614, 1590, 1506, 1464, 1376, 1286, 1258, 1208, 1156, 1120, 1040, 1010, 946, 880, 832, 780, 726 cm ⁻¹ ; ¹ H nmr (300 MHz, CDCl ₃) δ_H : 7.33 (1H, d, J 8.40 Hz, H-6'), 6.47 (1H, dd, J 8.40, 2.40 Hz, H-5'), 6.42 (1H, d, J 2.40 Hz, H-3'), 5.84 (1H, d, J 6.60 Hz, H-10), 5.54 (1H, dd, J 8.40, 2.40 Hz, H-12), 3.80, 3.79 (6H, 2xs, 2xOMe), 2.84 (1H, m, H-9), 2.32 (1H, m, H-8), 1.20-2.10 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.37 (3H, s, 1-CH ₃), 1.00 (3H, d, J 5.70 Hz, 9-CH ₃), 0.40 (3H, d, J 7.50 Hz, 5-CH ₃) ppm; m/z (Cl, CH ₄) 405 (M ⁺ +1, 15), 359 ([-3CH ₃] ⁺ , 100), 317 (6), 275 (28), 221 (8), 154 (22). C ₂₃ H ₂₀ O ₆ 的分析计算值: C, 68.29; H, 7.97%; 实测值 C, 68.55; H, 8.14; C, 68.47; H, 8.37.
44	2,4,6-(OCH ₃) ₃ 苯基 (10β-异构体)	-	-	无色油状物。 $[\alpha]_D^{22}$ +10.6° (c 0.016/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2938, 1608, 1456, 1204, 1154, 1126, 1006, 954; δ_H : 6.16 (1H, d, J=8.09 Hz, H-10), 6.13 (2H, s, Ar-H), 5.52 (1H, s, H-12), 3.81 (3H, s, OMe), 3.78 (2x3H, s, OMe), 2.64-2.72 (1H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.20-1.57 (3H, m), 1.40 (3H, s, H-14), 0.84-1.11 (1H, m), 1.00 (3H, d, J=5.73 Hz, H-15), 0.72 (3H, d, J=7.70 Hz, H-16); m/z (Cl, CH ₄) 435 (M ⁺ +1, 10), 417 (8), 389 (100), 371 (6), 347 (10), 329 (16), 221 (8); C ₂₄ H ₂₄ O ₇ 的分析计算值: C, 66.34; H, 7.89; 实测值 C, 66.57; H, 8.04.

45	2,4,6-(CH ₃) ₃ 苯基 (10 β -异构体)	-	-	无色油状物。[α] _D ²² +13.7° (c 0.019/CHCl ₃); ν _{max} (膜法) 2938, 2874, 1452, 1376, 1208, 1106, 1076, 1008, 958, 942, 896, 880, 848, 780, 756, 724; δ _H 6.81 (2H, s, Ar-H), 6.05 (1H, d, J=7.57 Hz, H-10), 5.55 (1H, s, H-12), 2.74-2.85 (1H, m), 2.48 (3H, s, Me), 2.26-2.40 (1H, m), 2.32 (3H, s, Me), 2.27 (3H, s, Me), 2.05-2.11 (2H, m), 1.64-1.90 (4H, m), 1.29-1.50 (3H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 0.84-1.04 (1H, m), 1.03 (3H, d, J=5.91 Hz, H-15), 0.64 (3H, d, J=7.84 Hz, H-16); δ _C 137.22, 135.56, 135.21, 133.52, 130.81, 128.37, 102.30, 90.71, 80.94, 71.82, 51.32, 43.92, 37.59, 36.79, 34.24, 30.44, 25.72, 25.04, 24.46, 22.28, 20.70, 20.63, 19.87, 13.22; m/z (Cl, CH ₄) 387 (M ⁺ +1, 6), 386 (8), 385 (10), 341 (100), 327 (8), 299 (8), 267 (14), 221 (10), 209 (4), 163 (8), 133 (8); C ₂₄ H ₃₄ O ₄ 分析计算值: C, 74.58; H, 8.87; 实测值: C, 74.49; H, 8.86.
46	2,4,5-(CH ₃) ₃ 苯基 (10 β -异构体)	-	-	无色油状物。M.p 141°C; [α] _D ²⁰ +55.6° (c 0.068/CHCl ₃); ν _{max} (膜法) 2922, 2074, 1502, 1452, 1374, 1278, 1220, 1202, 1180, 1120, 1100, 1056, 1040, 1000, 978, 954, 934, 896, 880, 820, 754; δ _H 7.32 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, s, Ar-H), 5.94 (1H, d, J=6.71 Hz, H-10), 5.67 (1H, s, H-12), 2.80-2.90 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.33 (2s 3H, s, Me), 2.31 (3H, s, Me), 2.10-2.19 (2H, m), 1.78-2.00 (3H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.97-1.11 (1H, m), 1.11 (3H, d, J=5.75 Hz, H-15), 0.55 (3H, d, J=7.68 Hz, H-16); δ _C 136.62, 134.02, 133.13, 131.04, 130.76, 127.09, 102.11, 91.04, 81.07, 70.00, 51.33, 43.49, 37.57, 36.73, 34.23, 29.89, 25.57, 25.01, 24.81, 19.89, 19.17, 18.73, 13.65; m/z (Cl, CH ₄) 387 (M ⁺ +1, 10), 386 (M ⁺ , 44), 354 (60), 341 (84), 296 (6), 282 (18), 109 (20), 182 (28), 160 (100), 149 (56), 133 (38), 121 (30); C ₂₃ H ₃₄ O ₄ 分析计算值: C, 74.58; H, 8.87; 实测值: C, 74.63; H, 8.73.
47	4-COOH 苯基 (10 β -异构体)	-	-	白色固体。[α] _D ²⁰ -63.2° (c 0.019/CHCl ₃); ν _{max} (膜法) 2954, 2878, 2670, 2546, 2252, 1688, 1612, 1578, 1512, 1452, 1424, 1376, 1314, 1286, 1222, 1208, 1178, 1116, 1074, 1056, 1040, 1012, 980, 968, 954, 944, 908, 882, 854, 824, 802, 766, 732; δ _H 8.09 (2H, d, J=8.34 Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, J=8.34 Hz, Ar-H), 5.82 (1H, d, J=6.63 Hz, H-10), 5.60 (1H, s, H-12), 2.76-2.83 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 1.23-2.10 (9H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 0.87-1.02 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=5.49 Hz, H-15), 0.51 (3H, d, J=7.62 Hz, H-16); δ _C 171.66, 147.41, 129.71, 127.33, 126.15, 102.29, 90.80, 81.07, 72.74, 51.35, 43.29, 37.42, 36.53, 34.04, 31.94, 29.05, 25.60, 24.67, 19.78, 13.42; m/z (Cl, CH ₄) 389 (M ⁺ +1, 8), 329 (100), 283 (36), 267 (20), 219 (26), 177 (80), 129 (64); C ₂₃ H ₃₈ O ₆ 分析计算值: C, 68.02; H, 7.27; 实测值: C, 67.77; H, 7.31.

48	4-苯基- 哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.149-150°C; $[\alpha]_D^{20} +16.7^\circ$ (c 1.24/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2924, 1600, 1504, 1450, 1378, 1238, 1206, 1158, 1042, 984, 926, 880, 758, 690 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃), δ_H 7.34 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=8.0 Hz, H-2'', H-5''), 6.92 (1H, t, J=7.3 Hz, H-4''), 5.39 (1H, s, H-12), 4.18 (1H, d, J=10.2 Hz), 3.29-3.21 (6H, m), 2.90 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.70-1.20 (8H, m), 1.20-1.00 (4H, m), 0.93 (3H, d, J=7.1 Hz, 6-甲基) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ_C 151.6, 128.9, 119.3, 116.0, 103.8, 91.6, 90.4, 80.3, 51.7, 49.5, 47.2, 45.8, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (Cl, CH ₄) m/e 429 (M ⁺ +1, 88); C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄ 分析计算值: C, 70.06; H, 8.47; N, 6.53; 实测值: C, 69.74; H, 8.38; N, 6.35.
49	4-(2'- 甲氧基苯基)- 哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.158-159°C; $[\alpha]_D^{20} +12.2^\circ$ (c 0.752/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2936, 1594, 1500, 1448, 1376, 1240, 1180, 1118, 1058, 982, 926, 880, 828, 750 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.10-6.80 (4H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J=10.2 Hz, H-10), 3.85 (3H, s, -OMe), 3.30-2.95 (6H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.60-1.15 (9H, m), 1.15-0.90 (4H, m), 0.84 (3H, 7.2 Hz, 6-甲基) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ_C 152.3, 141.8, 122.5, 120.9, 118.1, 111.2, 103.8, 91.6, 90.4, 80.4, 55.3, 51.8, 51.1, 45.9, 37.4, 36.4, 34.3, 28.5, 26.0, 24.8, 21.7, 21.7, 20.3, 13.4 ppm; MS (Cl, CH ₄) m/e 459 (M ⁺ +1, 55); C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ 分析计算值: C, 68.10; H, 8.35; N, 6.11; 实测值: C, 67.74; H, 8.35; N, 5.83.
50	4-(4'- 氟苯基)- 哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.157-158°C; $[\alpha]_D^{20} +23.1^\circ$ (c 0.743/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2933, 2842, 1704, 1689, 1654, 1617, 1560, 1516, 1456, 1381, 1314, 1249, 1227, 1205, 1160, 1135, 1111, 1061, 1047, 1027, 985, 921, 883, 853, 822, 697 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.00-6.80 (4H, m, Ar-H), 5.29 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J=10.2 Hz), 3.15-3.05 (6H, m), 2.83 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.70-1.10 (9H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J=7.1 Hz, 6-甲基) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ_C 156.8 (d, ¹ J _{C-F} = 238 Hz), 148.2 (d, ⁴ J _{C-F} = 1.96 Hz), 117.6 (d, ³ J _{C-F} = 7.55 Hz), 115.2 (d, ² J _{C-F} = 21.9 Hz), 103.7, 91.5, 90.3, 80.2, 51.6, 50.4, 47.1, 45.7, 37.3, 36.2, 34.2, 28.4, 25.9, 24.7, 21.5, 20.2, 13.3 ppm; MS (Cl, CH ₄) m/e 447 (M ⁺ +1, 82); C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₄ F 分析计算值: C, 67.24; H, 7.90; N, 6.27; 实测值: C, 67.28; H, 8.01; N, 5.95.

51	4-(2'-吡啶基)- 哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.146-147°C; $[\alpha]_D^{20} +16.4^\circ$ (c 1.34/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2926, 2872, 1596, 1564, 1482, 1346, 1378, 1312, 1248, 1208, 1160, 1132, 1056, 1026, 980, 926, 880, 850, 828, 744, 732 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 8.17 (1H, dd, J=1.3, 5.0 Hz, H-6''), 7.44 (1H, td, J=1.8, 3.4 Hz, H-4''), 6.64-6.55 (2H, m, H-3'' & H-5''), 5.27 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J=10.3 Hz, H-10), 3.52-3.48 (4H, m, H-3'' & H-5''), 3.10-3.05 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.02-1.80 (2H, m), 1.70-1.65 (2H, m), 1.50-1.20 (8H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J=7.2 Hz, 6-甲基) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ_C 153.6, 147.8, 137.2, 112.8, 107.0, 103.8, 91.6, 90.6, 80.3, 51.7, 47.1, 45.8, 45.5, 37.3, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.7, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (Cl, NH ₃) m/e 430 (M ⁺ +1, 100); C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₄ 分析计算值: C, 67.11; H, 8.21; N, 9.78; 实测值: C, 67.01; H, 8.22; N, 9.55.
52	4-(3'-三氟甲基- 苯基)- 哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.126-127°C; $[\alpha]_D^{20} +23.0^\circ$ (c 0.543/CHCl ₃); $\nu_{\max}$ (膜法) 2928, 2874, 1612, 1588, 1496, 1450, 1412, 1378, 1356, 1320, 1266, 1242, 1208, 1164, 1122, 1100, 1054, 986, 948, 926, 880, 860, 828, 788, 732, 696, 648 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ_H 7.33 (1H, m, H-5''), 7.10-7.02 (3H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, J=10.2 Hz, H-10), 3.40-3.05 (6H, m), 2.84 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.80-1.60 (2H, m), 1.60-1.15 (10H, m), 1.15-0.90 (4H, m), 0.84 (3H, d, J=7.1 Hz) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ_C 151.7, 129.4, 118.7, 115.4, 111.9, 103.9, 91.6, 90.5, 80.3, 51.7, 49.0, 47.0, 45.8, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; ¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃) δ_F 63.9 ppm; MS (Cl, CH ₄) m/e 497 (M ⁺ +1, 58); C ₂₆ H ₃₅ N ₂ O ₄ F ₃ 分析计算值: C, 62.89; H, 7.10; N, 5.64; 实测值: C, 62.82; H, 7.27; N, 5.58.
53	4-氟苯基 (10 β -异构体)	-	-	白色固体。M.p.133.6-134.8°C; $[\alpha]_D^{20} -35.66^\circ$ (c 0.83/CHCl ₃); δ_F -118.00; IR (纯品) $\nu_{\max}$: 2952, 2873, 1604, 1510, 1452, 1376, 1222, 1110, 1040, 1010, 944, 906, 882, 838, 782 cm ⁻¹ ; δ_H 7.29-7.24 (2H, m, Ph), 7.04-6.97 (2H, m, Ph), 5.70 (1H, d, H-10, J=6.7 Hz), 5.55 (1H, s, H-12), 2.77-2.65 (1H, m), 2.39-2.28 (1H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.78-1.64 (2H, m), 1.49-1.17 (8H, m), 0.99 (3H, d, 6-Me, J=5.75 Hz), 0.48 (3H, d, 9-Me, J=7.68 Hz) δ_C 162.10 (d, Ph, J _{CF} = 244.0 Hz), 137.42 (d, Ph, J _{CF} = 3.09 Hz), 128.30 (d, Ph, J _{CF} = 7.84 Hz), 115.16 (d, Ph, J _{CF} = 21.27 Hz), 102.92, 91.55, 81.75, 73.15, 52.09, 44.05, 38.14, 37.30, 34.82, 32.78, 26.35, 25.57, 25.42, 20.52, 14.29; MS (Cl ⁺ , NH ₃) m/z 382 (MNH ₄ ⁺ , 2 x ¹³ C, 4%), 381 (MNH ₄ ⁺ , ¹³ C, 25%), 380 (MNH ₄ ⁺ , 基峰), 363 (MH ⁺ , 6%), C ₂₃ H ₂₁ O ₄ F 分析计算值: C, 69.59; H, 7.51; 实测值: C, 69.51; H, 7.62.

54	1-(2-噻啉基)- 嘧啶 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.147.1-147.5°C; $[\alpha]_D^{20}+14.3^\circ$ (c=0.86 CHCl ₃); IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2988, 2970, 2948, 2918, 2870, 2854, 1588, 1546, 1502, 1452, 1438, 1430, 1396, 1376, 1308, 1268, 1186, 1160, 1132, 1114, 1102, 1060, 1044, 1022, 980, 940, 926, 880, 852, 826, 798, 742, 694, 640; δ_H 8.27 (2H, d, o-Ph, J=4.8 Hz), 6.43 (1H, t, p-Ph, J=4.8 Hz), 5.27 (1H, s, H-12), 4.05 (1H, d, H-10, J=10.2 Hz), 3.87-3.72 (4H, m, 2xNCH ₂), 3.08-3.01 (2H, m), 2.75-2.59 (4H, 2xNCH ₂), 2.38-2.27 (1H, m), 2.02-1.37 (8H, m), 1.34 (3H, s, 3-Me), 1.33-1.17 (1H, m), 0.94 (3H, d, 6-Me, J=6.1 Hz), 0.85 (3H, d, 9-Me, J=7.16 Hz); δ_C 162.39, 158.31, 110.17, 104.56, 92.34, 91.49, 80.99, 52.44, 47.95, 46.56, 44.76, 38.07, 37.02, 34.99, 29.20, 26.66, 25.44, 22.34, 20.97, 14.22; MS (CI, CH ₄) m/z 432 (MH ⁺ , ¹³ C, 5%), 431 (MH ⁺ , 33%); C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₄ 分析计算值: C, 64.16; H, 7.96; N, 13.01; 实测值: C, 64.09; H, 8.07, N, 12.86.
55	1-(4-氯苯基)- 嘧啶 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.140.7-142.8°C; $[\alpha]_D^{20}+9.41^\circ$ (c=1.01, CHCl ₃); IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2976, 2952, 2934, 2894, 2872, 2842, 1596, 1502, 1454, 1378, 1350, 1316, 1286, 1248, 1206, 1184, 1160, 1136, 1108, 1060, 1046, 1026, 956, 982, 882, 852, 816, 698, 666, 518; δ_H 7.20 (2H, d, Ph, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, d, Ph, J=9.02 Hz), 5.30 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, H-10, J=10.23 Hz), 3.20-3.07 (8H, m, 4xNCH ₂), 2.86-1.20 (15H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.09 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.18 Hz); δ_C 150.93, 129.49, 124.75, 117.83, 104.57, 92.29, 91.11, 81.02, 52.39, 50.18, 47.74, 46.51, 38.08, 36.99, 34.97, 29.21, 26.65, 25.45, 22.33, 20.97, 14.14; MS (CI 正, CH ₄) m/z 465 (MH ⁺ , ¹⁷ Cl, 2%), 464 (MH ⁺ , ¹³ C, 0.4%), 463 (MH ⁺ , 6%); C ₂₅ H ₃₅ N ₂ O ₄ Cl 分析计算值: C, 64.85; H, 7.62; N, 6.05; 实测值: C, 64.68; H, 7.66, N, 5.89.
56	1-(3-氯苯基)- 嘧啶 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.137.3-137.8°C; $[\alpha]_D^{20}+12.13^\circ$ (c=0.89, CHCl ₃); IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2976, 2948, 2922, 2876, 2864, 2848, 2826, 1598, 1566, 1486, 1452, 1430, 1412, 1378, 1360, 1328, 1312, 1284, 1274, 1264, 1244, 1206, 1184, 1158, 1136, 1116, 1102, 1086, 1042, 1028, 988, 942, 928, 880, 854, 832, 782, 774, 680; δ_H 7.18-7.12 (1H, m, Ph), 6.88-6.77 (3H, m, Ph), 5.30 (1H, s, H-12), 4.08 (1H, d, H-10, J=10.21 Hz), 3.24-3.12 (6H, m, 3xNCH ₂), 2.84-2.78 (2H, m, NCH ₂), 2.66-2.59 (1H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.05-1.20 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.06 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.17 Hz); δ_C 153.36, 135.54, 130.59, 119.58, 116.33, 114.58, 104.63, 92.34, 91.18, 81.05, 52.44, 49.75, 47.76, 46.55, 38.11, 37.02, 35.00, 29.25, 26.67, 25.48, 22.37, 20.99, 14.16; MS (ES) m/z 465 (MH ⁺ , ¹³ C, 10%), 464 (MH ⁺ , ¹³ C, 9%), 463 (MH ⁺ , 100%); C ₂₅ H ₃₅ N ₂ O ₄ Cl 分析计算值: C, 64.85; H, 7.62; N, 6.05; 实测值: C, 64.91; H, 7.73, N, 6.00.

57	1-(2-氯苯基)- 咪唑基	-	-	白色固体。M.p.72-75°C; $[\alpha]_D^{20}$ -5.15° (c=1.01, CHCl ₃); IR (纯品) $\nu_{\max}$: 3062, 2926, 2870, 2360, 1588, 1480, 1450, 1376, 1232, 1206, 1124, 1040, 984, 926, 880, 828, 762, 668; δ_H 7.37-6.92 (4H, m, Ph), 5.32 (1H, s, H-12), 4.09 (1H, d, H-10, J=10.21 Hz), 3.23-3.05 (8H, m, 4xNCH ₂), 2.67-2.60 (1H, m, H-9), 2.41 (1H, m), 2.37-1.20 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.14 Hz), 0.85 (3H, d, 9-Me, J=7.19 Hz); δ_C 150.37, 131.31, 129.50, 128.11, 124.00, 120.99, 104.62, 92.40, 91.29, 81.07, 52.49, 52.38, 46.61, 38.09, 37.07, 35.02, 29.26, 26.72, 25.47, 22.39, 21.00, 14.21; MS (ES 正) m/z 465 (MH ⁺ , ³⁷ Cl, 20%), 464 (MH ⁺ , ¹³ C, 19%), 463 (MH ⁺ , 100%); C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₄ Cl 分析计算值: C, 64.85; H, 7.62; N, 6.05; 实测值: C, 64.92; H, 7.67, N, 5.77.
58	1-(4- 甲氧基苯基)- 咪唑基	-	-	白色固体。M.p.147.6-148.4°C; $[\alpha]_D^{20}$ +9.07° (c=1.08, CHCl ₃); IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2958, 2924, 2846, 2810, 1512, 1464, 1448, 1420, 1378, 1350, 1326, 1310, 1292, 1264, 1248, 1206, 1182, 1160, 1134, 1108, 1086, 1060, 1038, 1026, 1010, 984, 942, 926, 880, 852, 824, 814, 800; δ_H 6.93-6.81 (4H, m, Ph), 5.30 (1H, s, H-12), 4.08 (1H, d, H-10, J=10.20 Hz), 3.77 (3H, s, OMe), 3.20-3.04 (6H, m, 3xNCH ₂), 2.86-2.80 (2H, m, NCH ₂), 2.66-2.59 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 2.05-1.21 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.08 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.16 Hz); δ_C 154.22, 146.81, 118.81, 115.00, 104.53, 92.27, 91.08, 81.03, 56.22, 52.40, 51.70, 47.93, 46.54, 38.07, 37.00, 34.98, 29.22, 26.64, 25.46, 22.34, 20.98, 14.12; MS (ES 正) m/z 459 (MH ⁺ , 100%), 458 (M ⁺ , 58%); C ₂₆ H ₃₈ N ₅ O ₅ 分析计算值: C, 68.10; H, 8.35; N, 6.11; 实测值: C, 68.16; H, 8.42, N, 5.97.
59	1-(邻甲苯基)- 咪唑基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.141.6-142.8°C; $[\alpha]_D^{20}$ +12.55° (c=1.02, CHCl ₃); IR (纯品) $\nu_{\max}$: 3026, 3021, 2926, 2872, 2360, 1598, 1492, 1448, 1376, 1328, 1306, 1258, 1226, 1206, 1180, 1156, 1132, 1118, 1056, 1040, 1026, 982, 958, 926, 880, 850, 828, 762, 722, 668; δ_H 7.19-7.14 (2H, m, Ph), 7.07-6.94 (2H, m, Ph), 5.33 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, H-10, J=10.17 Hz), 3.19-3.14 (2H, m, NCH ₂), 2.97-2.79 (6H, m, 3 x NCH ₂), 2.71-2.59 (1H, m, H-9), 2.37 (1H, m), 2.32 (3H, s, PhMe), 2.07-2.00 (1H, m), 1.71-1.17 (11H, m), 0.97 (3H, d, 6-Me, J=6.1 Hz), 0.87 (3H, d, 9-Me, J=7.2 Hz); δ_C 174.96, 152.60, 133.43, 131.66, 127.07, 123.47, 119.54, 104.61, 92.45, 91.35, 81.08, 52.84, 52.48, 46.59, 38.07, 37.05, 35.00, 29.25, 26.75, 25.55, 22.38, 20.99, 18.64, 14.22; MS (Cl, CH ₄) m/z 444 (MH ⁺ , ¹³ C, 5.1%), 443 (MH ⁺ , 18%), 442 (M ⁺ , 7.6%); C ₂₆ H ₃₈ N ₅ O ₄ 分析计算值: C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33; 实测值: C, 70.43; H, 8.54, N, 6.28.

60	4-苄基哌嗪基 (10 α -异构体)	-	-	白色固体。M.p.137.6-138.9°C; $[\alpha]_D^{20} +10.82^\circ$ (c 0.98/CHCl ₃); IR (纯品) $\nu_{\max}$: 2924, 2870, 1452, 1376, 1206, 1132, 1098, 1056, 970, 926, 880, 828, 746, 700; δ_H 7.28-7.24 (2H, m, Ph), 7.19-7.12 (3H, m, Ph), 5.25 (1H, s, H-12), 4.00 (1H, d, H-10, J=10.16 Hz), 3.00-2.86 (2H, m), 2.69-2.27 (6H, m), 2.02-1.41 (10H, m), 1.38 (3H, s, 3-Me), 1.33-1.12 (4H, m), 1.09-0.97 (1H, m), 0.93 (3H, d, 6-Me, J=6.12 Hz), 0.78 (3H, d, 9-Me, J=7.18 Hz); δ_C 141.60 (Ph), 129.75 (Ph), 128.73 (Ph), 126.28 (Ph), 104.44, 92.40, 91.75, 81.06, 52.46, 46.64, 44.16, 44.03, 38.85, 38.02, 37.02, 34.99, 33.49, 33.18, 29.36, 26.72, 25.41, 22.32, 20.97, 14.20; MS (CI $\pm$, NH ₃) m/z 444 (MH ⁺ , 2 x ¹³ C, 2%), 443 (MH ⁺ , ¹³ C, 12%), 442 (MH ⁺ , 38%), 441 (M ⁺ , 1%), C ₂₇ H ₃₉ NO ₄ 分析计算值: C, 73.44; H, 8.90; N, 3.17; 实测值: C, 73.25; H, 8.85, N, 3.14.
61	6-甲氧基萘基 10 α -和 10 β -异 构体	-	-	δ_H 7.73-7.70 (3H, m, Ph), 7.59-7.55 (1H, m, Ph), 7.13-7.10 (2H, m, Ph), 4.50 (1H, d, H-10, J=10.64 Hz), 3.91 (3H, s, OMe), 2.72-2.65 (1H, m), 2.49-2.43 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.81-1.74 (1H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.46 (3H, s, 3-Me), 1.42-1.24 (3H, m), 1.13-1.05 (1H, m), 0.99 (3H, d, 6-Me, J=6.15 Hz), 0.55 (3H, d, 9-Me, J=7.19 Hz); δ_C 158.18, 136.70, 135.07, 130.13, 129.28, 127.65, 127.01, 126.46, 119.24, 106.32, 104.92, 92.76, 81.36, 79.15, 55.93, 52.70, 46.78, 38.12, 37.05, 34.93, 34.55, 26.75, 25.51, 22.20, 21.01, 14.80; MS (ES $\pm$) m/z 424 (MH ⁺ , 4%), δ_H 7.74-7.67 (3H, m, Ph), 7.39-7.35 (1H, m, Ph), 7.14-7.11 (2H, m, Ph), 5.86 (1H, d, H-10, J=3.72 Hz), 5.54 (1H, s, H-12), 3.91 (3H, s, OMe), 2.86-2.78 (1H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.09-1.58 (5H, m), 1.51-1.23 (7H, m), 0.99 (3H, d, 6-Me, J=5.58 Hz), 0.94-0.88 (1H, m), 0.52 (3H, d, 9-Me, J=7.65 Hz); δ_C 157.97, 137.12, 134.08, 130.11, 129.39, 126.83, 126.19, 124.98, 119.23, 106.29, 103.09, 91.72, 81.99, 73.86, 55.94, 52.29, 44.28, 38.29, 37.45, 34.97, 32.96, 26.51, 25.70, 25.57, 20.67, 14.52; MS (CI $\pm$, CH ₄) m/z 426 (MH ⁺ , ¹³ C, 2%), 425 (MH ⁺ , 8%), 424 (M ⁺ , 7%).

实施例 62

通过以下试验考察本发明化合物的杀寄生物的活性。

实施例中所用的缩写:

CO ₂	=	二氧化碳
DMSO	=	二甲亚砷
ED	=	马的皮细胞系
EDTA	=	乙二胺四乙酸
FCS	=	胎牛血清
RPMI	=	用于细胞培养的生长培养基
rpm	=	每分钟转数
VERO	=	非洲绿猴的肾细胞系

5

(a) 体外筛选抗犬新孢子虫细胞培养物的化合物

在 96-孔板(Falcon 3872)中进行筛选。在细胞培养板上放置单层宿主细胞(VERO 或 ED)。在 2 个 50 ml 组织培养瓶(50 cm³ 细胞培养面积)中培养未感染的单层细胞。在 37℃ 下的 CO₂ 培养柜中, 用胰蛋白酶-EDTA(5 ml, Gibco 45300-019)分离该细胞层。10 分钟后, 分离大部分细胞。用 5 ml 移液管将细胞转移至 50 ml 装有大约 1 ml 温热的牛胎血清的离心管(Greiner, B769331)中。以 1500 rpm 转速离心 5 分钟(Varifuge 3.0, Heraeus)后, 除去液体, 将细胞沉淀混悬于 RPMI 培养基(100 ml, 95% RPMI 1640, 2% FCS, 1% L-谷氨酰胺, 1% 碳酸氢钠, 1% 青霉素/链霉素)中。以每孔 150 μl, 将该细胞混悬液移至 6 个 96 孔板中。将此涂覆细胞的培养板放入 37℃ 下的 5% CO₂ 培养柜中 24 小时。然后, 以每孔 48,000 速殖子的浓度, 用犬新孢子虫速殖子传染该细胞。然后在 37℃ 下 5% CO₂ 中培养 24 小时。将试验化合物(0.5-1.5 mg)称入 1.5 ml 微量离心管中, 用 1 ml 二甲亚砷溶解, 对应稀释成约 1×10^{-3} g ml⁻¹。再用组成为 87% RPMI 1640、10% FCS、1% L-谷氨酰胺、1% 碳酸氢钠、1% 青霉素/链霉素的培养基稀释。在

20

初筛中，使用的浓度为 10^{-5} 、 10^{-6} 和 10^{-7} g ml⁻¹。再以每孔 150 μl 体积，将该稀释物转移至细胞滴定板中，24 小时后，用犬新孢子虫传染。第一排，用未处理的培养基；这排含有作为对照的传染和未传染的细胞。在 37℃ 下 5% CO₂ 中，将该细胞板培养 5 日。处理 4 日后及传染 5 日后，用 25 x10 放大倍率的逆向显微镜按以下评估方案进行显微评定。

评定	观察效果
0 = 无效	单层完全被破坏
1 = 稍有效	单层部分被破坏，可见寄生虫丛
2 = 完全有效	单层完整，未观察到速殖子
3 = 细胞毒性	细胞死亡、溶解

结果见下表 II:

表 II

实施例 编号	剂量 (g/ml)			
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
2	1	1	0	-
15	T/1	1	1	0
18	2	1	0	-
19	T	0	-	-
20	T/1	1	1	0
21	2	0	-	-
23	T/2	0	-	-
24	1	0	-	-
25	T/1	1	1	0
30	1	0	-	-
31	2	1	0	-
32	2	0	-	-
青蒿素	0	-	-	-

(b) 体外筛选抗禽艾美球虫细胞培养物的化合物

5 将来自 19 日龄鸡的肾细胞以单层培养于含有 Hanks 乳清蛋白水解产物、5%胎牛血清、1%谷氨酰胺和 1%非必需氨基酸的培养基的 96-孔板(Falcon 3872)中。在 42℃、5% CO₂ 下 2 日后，以每孔约 30.00 的量，将培养物用离体的禽艾美球虫子孢子传染。将试验化合物溶于 DMSO 中，用培养基稀释至最大的终浓度 10 μg ml⁻¹。以 1:10 步骤稀释。传染后 5 日，在 100 倍放大倍率的显微镜下评估该培养物，确定宿主细胞的状况以及完整的裂殖体和游离裂殖子的数量。按以下所示评价效果：

10

<u>评定</u>	<u>观察效果</u>
3 = 非常有效	无完整寄生虫/孔
2 = 有效	1-6 个寄生虫/孔
1 = 稍有效	最多 1 个完整的裂殖体/视野内
0 = 无效	>1 个完整的裂殖体/视野内
T = 细胞毒性	宿主细胞死亡

结果见下表 III:

表 III

实施例 编号	剂量 (g/ml)			
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
2	2	2	1	0
15	2	2	1	0
18	T	T	1	0
19	T	T	1	0
20	T	T/2	0	-
21	T/2	0	-	-
23	T	T/2	0	-
24	2	1	0	-
25	2	1	1	0
30	T	2	0	-
31	T	1	0	-
32	T	2	0	-
青蒿素	2	1	0	-

(c) 体外筛选抗恶性疟原虫化合物

5 采用两种寄生虫株-氯喹耐药株 W2 和氯喹敏感但对甲氟喹耐药株 D6。在下表 IV 中，最佳的化合物应在这两株之间无交叉抗药性。

本试验取决于该寄生虫结合放射性标记的次黄嘌呤，对结合的抑制性取决于所知或候选的抗疟药物的活性。在每个试验中，采用已确证的抗疟药如氯喹、甲氟喹、奎宁、青蒿素和乙胺嘧啶作为对照。培养期为 66 小时，起始的寄生虫血症是 0.2% (1%血细胞比容)。培养基是无叶酸或对氨基苯甲酸的 RPMI-1640。用 Albumax，而不用 10%正常热失活的人血浆，用 Albumax 时，观察到很少的蛋白质粘合，在该模型中化合物能诱发稍高的活性。如果化合物未显示出所具有的活性，可将其直接溶于二甲亚砜(DMSO)中，然后用完全培养基稀释 400 倍。未知化合物起始的最大浓度为 50,000 ng ml⁻¹，然后顺次 2 倍稀释 11 次，得到 1048 倍的浓度范围。将这些稀释过程在 96-孔微量滴定板中通过 Biomek 1000 液体处理系统自动进行。然后将稀释的药物转移至试验板中，加入 200 μl 寄生虫化的红细胞，

10

15

在 37℃ 下，在 5% CO₂、5% O₂ 和 90% N₂ 所控制的环境中培养。42 小时后，加入 25 μl ³H-次黄嘌呤，再将这些滴定板培养 24 小时。66 小时后，在 -70℃ 冷冻滴定板以溶解红细胞，然后解冻，收集到 96 孔收集器的玻璃纤维滤垫上。然后用闪烁计数器计数该滤垫。确定每个药物的浓度响应曲线，通过非线性对数剂量响应分析程序确定 50%、90% 和 10% 抑制浓度 (IC₅₀、IC₉₀ 和 IC₁₀)。

初筛选采用 3 个稀释浓度进行试验以确定高、中或低浓度下的活性。可选浓度为 50,000、500 和 50 ng ml⁻¹。在 96-孔滴定板上，每板用 14 个试验化合物和一个已知化合物(标准物)进行该试验 2 次。该系统用 Biomek 稀释器自动进行混合并稀释药物，再将药物和寄生虫加入到试验板中。在初筛中，如果 ANALYSIS FIELD (AF) 是 “<”，那么该化合物 “非常有效”，IC 值很可能低于最后的稀释值 (ng/ml)，其被列在 AF 之后。在大多数情况下，以较低的起始浓度试验这些化合物以确定其真实 IC 值。如果 AF 是 “>”，那么该 IC 值要大于初选的稀释值；因此 “AF>250” 是指 IC 值大于 250 ng ml⁻¹，不必再进行筛选。在这种情况下，IC 值为 0.00。

结果见下表 IV:

表 IV

实施例编号	体外活性: IC ₅₀ ; IC ₉₀ ; (IC ₁₀) ng/ml	
	W2 株(氯喹耐药株)	D6 株(氯喹敏感株)
IA (10 α -异构体)	0.69; 0.97	0.64; 1.24
IB (10 β -异构体)	0.69; 0.98	0.74; 1.36
2	0.31; 0.52; (0.19)	0.73; 0.99; (0.53)
4	0.84; 1.74; (0.40)	1.05; 2.10; (0.52)
12	0.78; 1.32; (0.47)	0.77; 1.70; (0.35)
15	0.66; 0.84; (0.52)	0.61; 0.78; (0.48)
16	0.64; 0.84; (0.49)	0.61; 0.78; (0.48)
18	0.23; 0.33; (0.17)	0.28; 0.82; (0.09)
19	0.33; 0.43; (0.25)	0.39; 0.80; (0.19)
20	5.81; 12.77; (2.64)	9.40; 12.93; (6.84)
21	0.00; 0.00; 250AF<0	1.77; 3.96; (0.79)
23	0.00; 0.00; AF>250	0.00; 0.00; AF>250
24	0.77; 1.30; (0.46)	1.17; 2.10; (0.65)
25	0.11; 0.17; (0.07)	0.09; 0.35; (0.02)
26	0.00; 0.00; AF<4	9.05; 16.24; (5.05)
30	0.00; 0.00; 250AF<0	11.20; 18.61; (6.74)
31	0.29; 0.68; (0.12)	1.35; 2.42; (0.75)
32	0.45; 0.92; (0.22)	2.45; 3.97; (1.51)
36	0.26; 0.61; (0.11)	0.38; 0.77; (0.19)
38	1.23; 2.76; (0.55)	0.90; 3.69; (0.22)
41	0.73; 1.7; (0.30)	1.53; 2.04; (1.16)
44	0.3318; 0.8168; (0.13)	0.69; 1.67; (0.29)