

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192113.1

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996 年 5 月 29 日

C07D209 / 44

[22]申请日 94.3.28

[30]优先权

[32]93.3.26 [33]US[31]08 / 038,571

[32]93.7.29 [33]US[31]08 / 099,965

[32]93.12.23[33]US[31]08 / 173,586

[86]国际申请 PCT / US94 / 03329 94.3.28

[87]国际公布 WO94 / 22823 英 94.10.13

[85]进入国家阶段日期 95.11.15

[71]申请人 邻位药品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·J·卡莫辛 J·R·卡森

D·C·利奥塔 P·皮蒂斯

R·B·拉法

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 唐爱军 罗才希

C07D401 / 04 C07D409 / 04

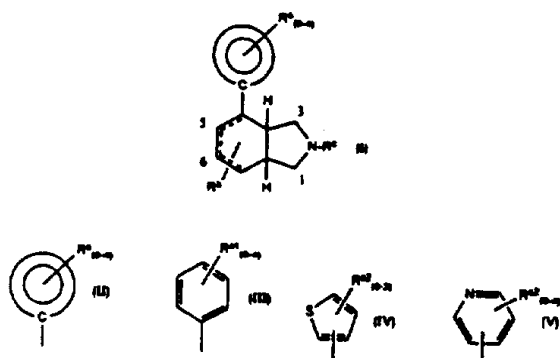
A61K 31 / 40 A61K 31 / 44

权利要求书 11 页 说明书 103 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-芳基异吲哚止痛药

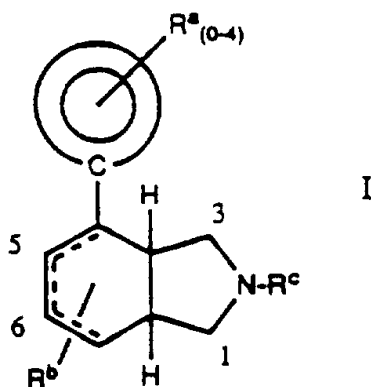
[57]摘要

式 (I) 的 4-芳基异吲哚类化合物, 包括其立体异构体和可药用盐, 为有效的止痛药, 其中 (II) 为 (III)、(IV) 或 (V); 其条件是在异吲哚环中有 0 或 1 个不饱和键, 并且其条件是这里的立体异构体为: a) 3a β , 4 β , 7a α 非对映体, 双键连接 5 和 6 位碳或 6 和 7 位碳; b) 3a β , 4 α , 7a α 或 3a β , 4 α , 7a β 非对映体, 双键连接 5 和 6 位碳; 以及 c) 3a β , 4 β , 7a β 非对映体, 双键连接 6 和 7 位碳。

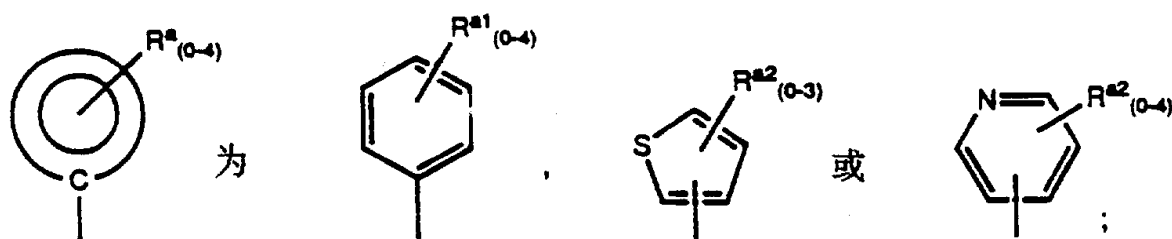


权利要求书

1. 具有止痛活性的通式 (I) 化合物, 包括其纯立体异构体和可药用盐,



其中:



R^{a1} 选自羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基 (其中取代基为 C_{1-4} 烷氧基、羟基或全卤代)、 C_{1-4} 烷氧基、取代的 C_{1-4} 烷氧基 (其中取代基为全氟代)、 C_{1-4} 烷硫基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、苯基、苯硫基、 C_{1-4} 酰基氨基、羧基、 C_{1-4} 酰基和苯甲酰基;

R^{a2} 选自卤素或 C_{1-4} 烷基;

R^b 在 5、6 或 7 位取代并选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^c 选自氢、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基（其中取代基为一个或两个苯基或二 C_{1-4} 烷基氨基）、 C_{1-4} 链烯基、苄基、 C_{1-6} 环烷基甲基和 C_{1-6} 环烷基；

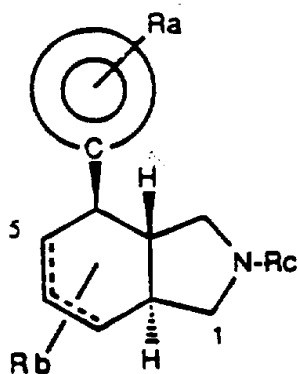
其条件是在异吲哚环中有 0 或 1 个不饱和键，并且其条件是这里的立体异构体为：

a) $3a\beta$, 4β , $7a\alpha$ 非对映体，双键连接 5 和 6 位碳或 6 和 7 位碳；

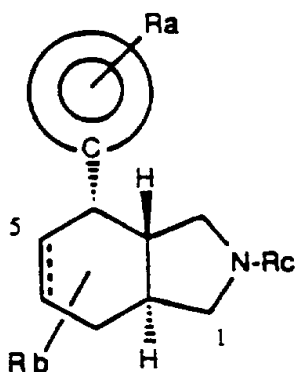
b) $3a\beta$, 4α , $7a\alpha$ 或 $3a\beta$, 4α , $7a\beta$ 非对映体，双键连接 5 和 6 位碳；以及

c) $3a\beta$, 4β , $7a\beta$ 非对映体，双键连接 6 和 7 位碳。

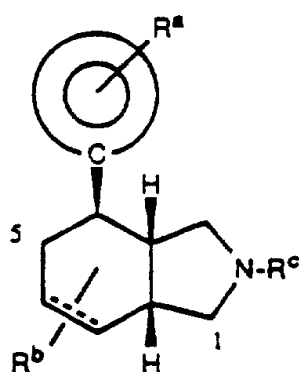
2. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



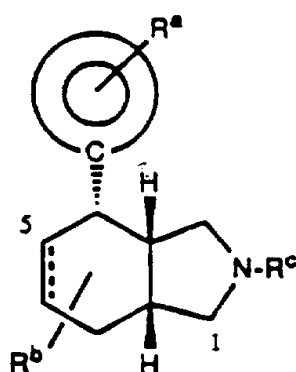
3. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



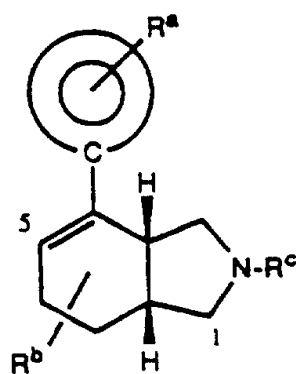
4. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



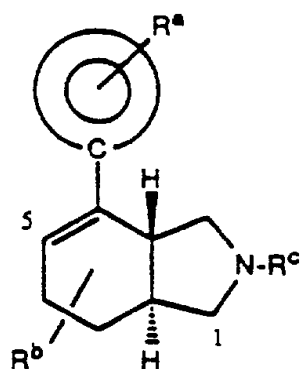
5. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



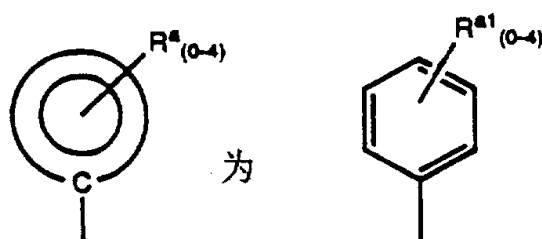
6. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



7. 下面通式所示的权利要求 1 的化合物，包括其纯立体异构体。



8. 权利要求 1 的化合物，其中：



9. 权利要求 1 的化合物，其中：

R^{a1} 选自羟基、溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、三氟甲基、三氯甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、甲硫基、乙硫基、正丙硫基、氰基、硝基、氨基、甲氨基、乙氨基、正丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基、甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、正丙亚磺酰基、苯基、苯硫基、甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、羧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基和苯甲酰基。

10. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{a2} 选自溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

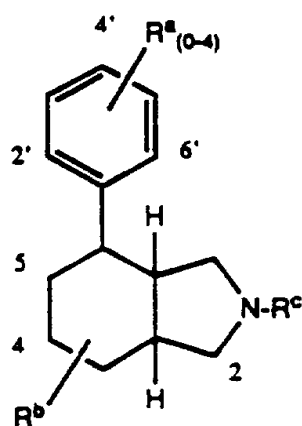
1 1. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^b 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

1 2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^c 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、二甲氨基甲基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基甲基、二乙氨基乙基、烯丙基、苺基、环丙基甲基、环丙基和环己基甲基。

1 3. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的可药用盐为与选自下列酸的酸所形成的盐: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、草酸、双羟萘酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸, 以及与糖酸成的盐。

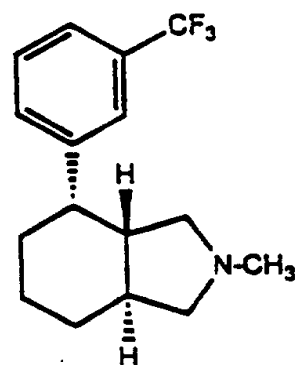
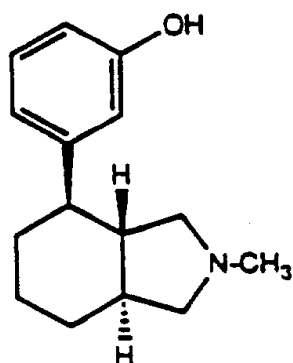
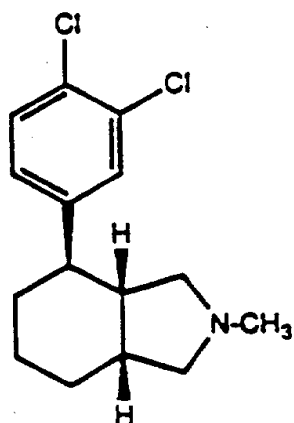
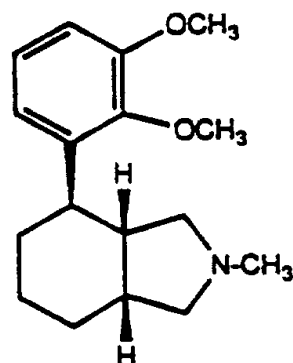
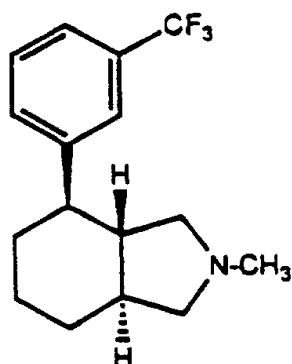
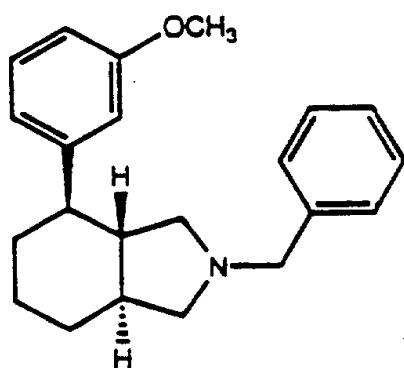
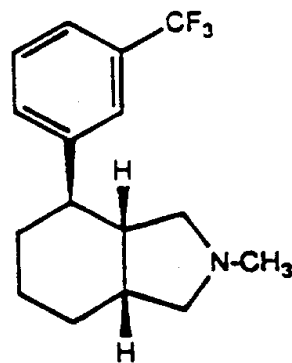
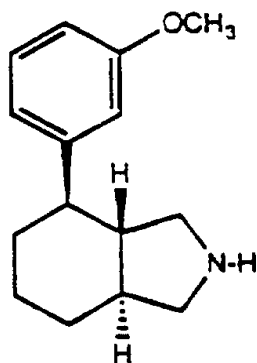
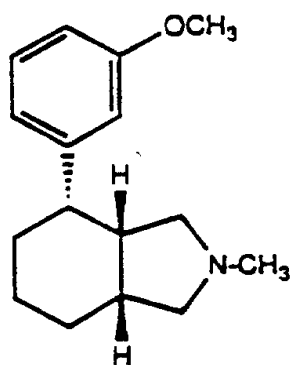
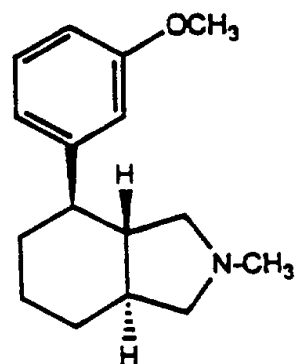
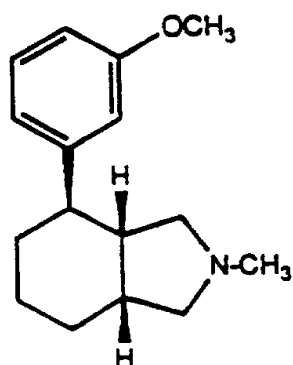
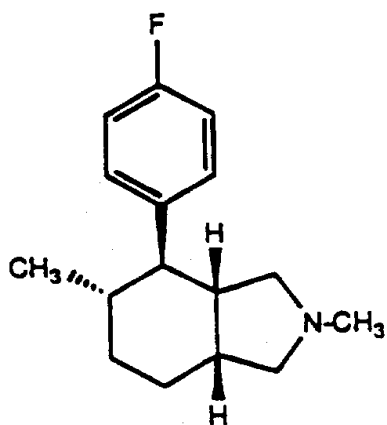
1 4. 选自下面所示化合物的化合物, 包括其纯立体异构体,

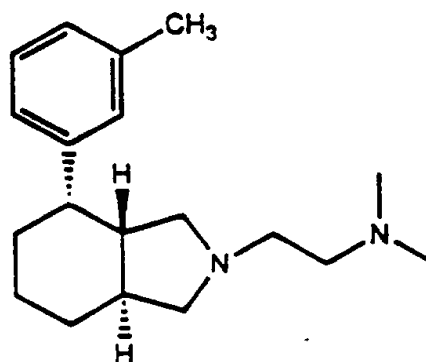
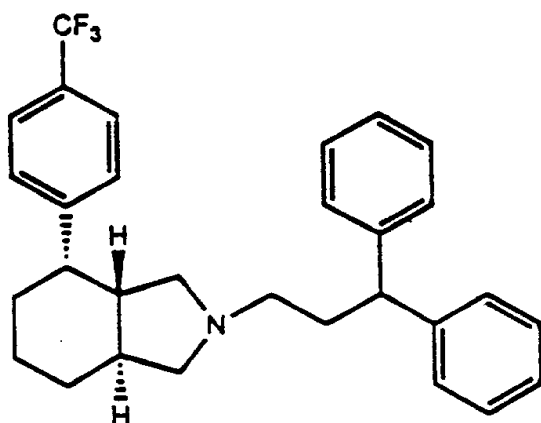
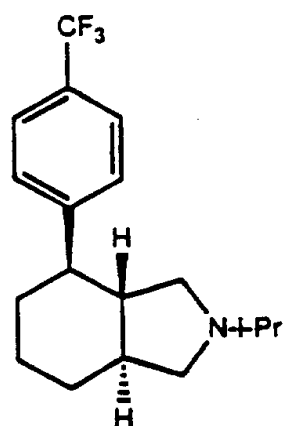
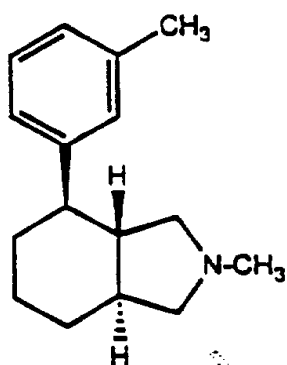
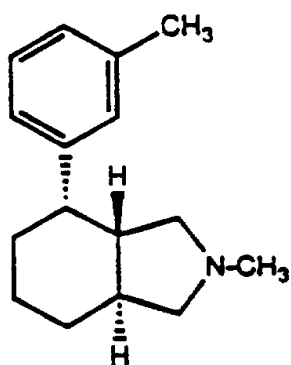
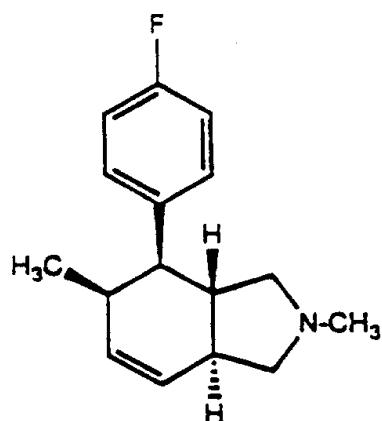
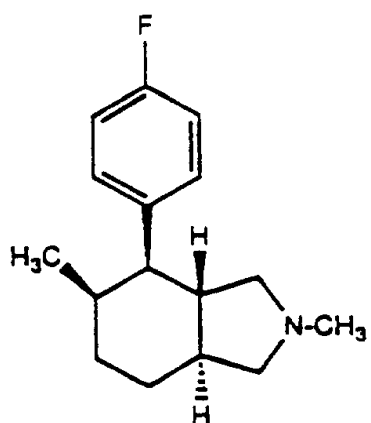
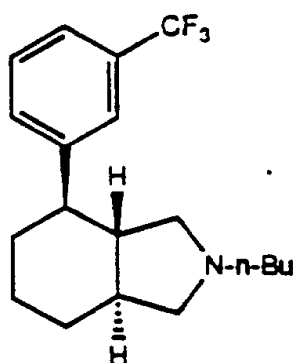
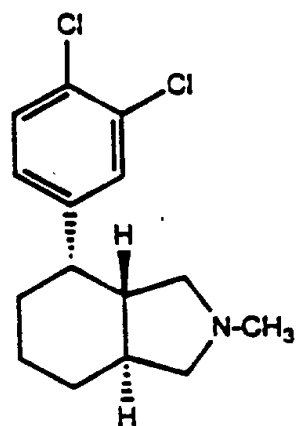
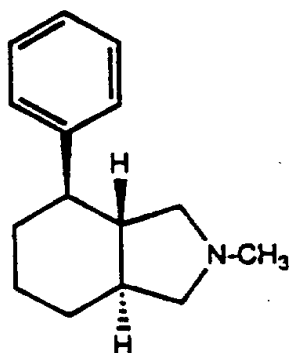
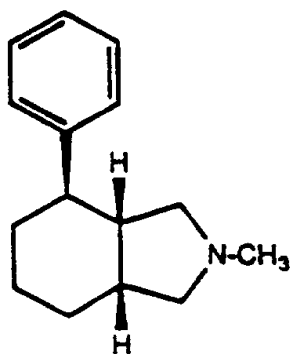


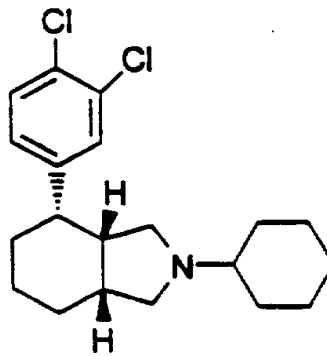
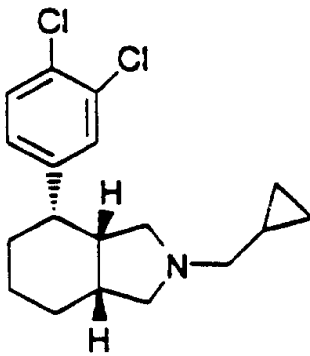
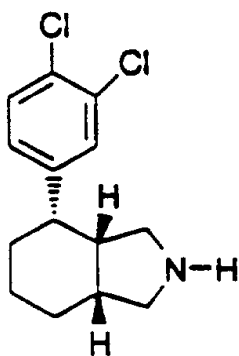
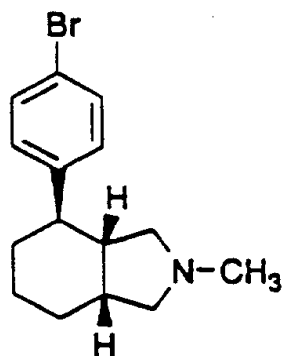
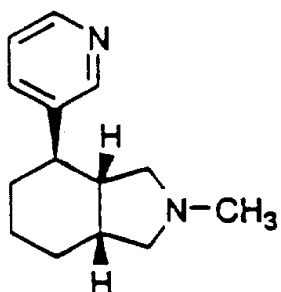
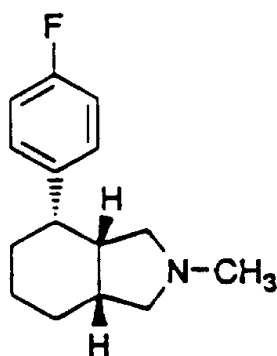
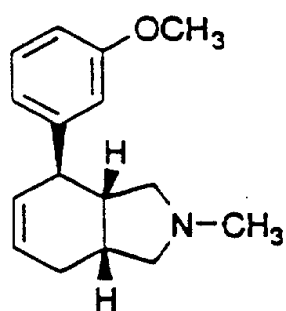
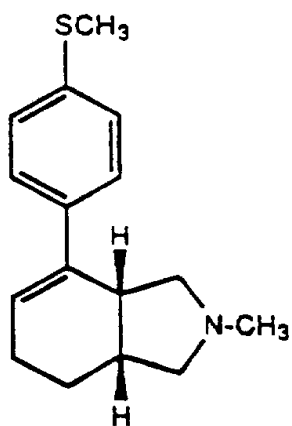
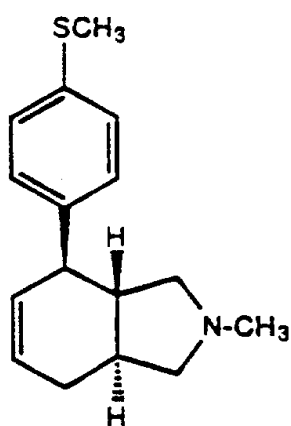
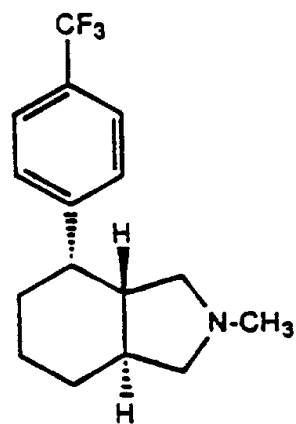
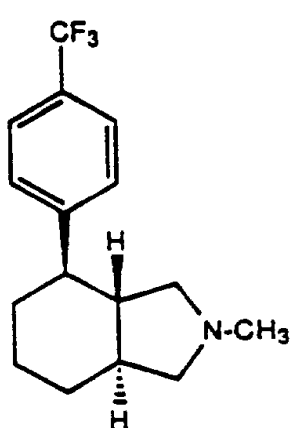
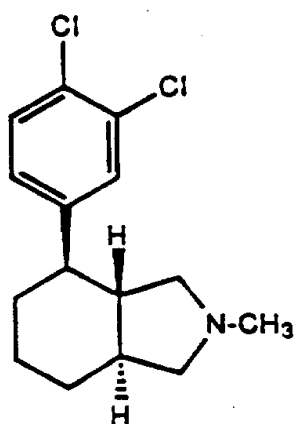
其中 R^a 、 R^b 和 R^c 同时选自:

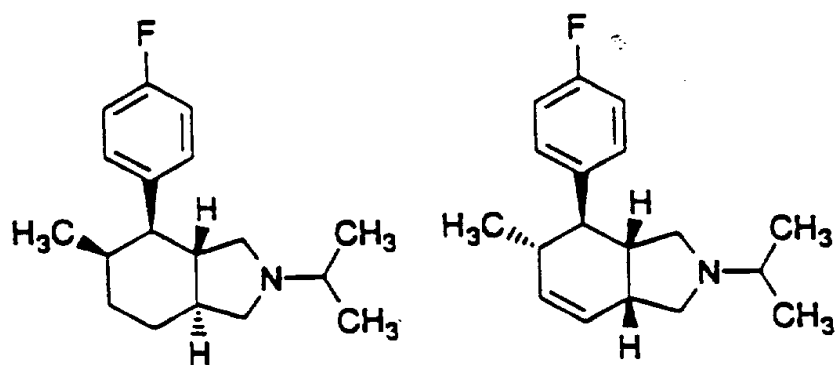
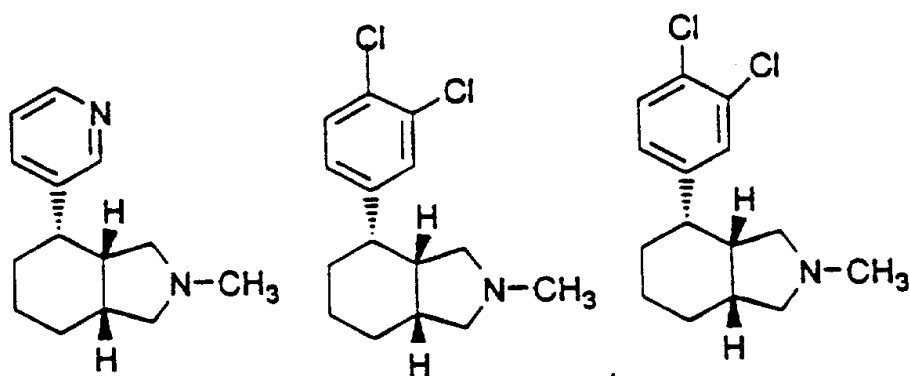
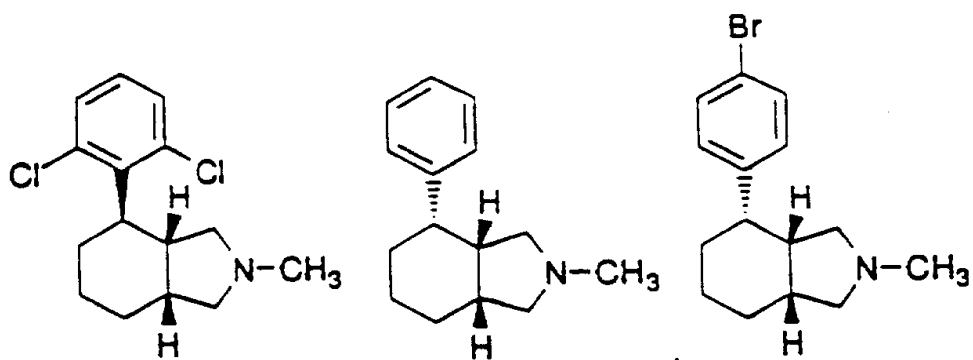
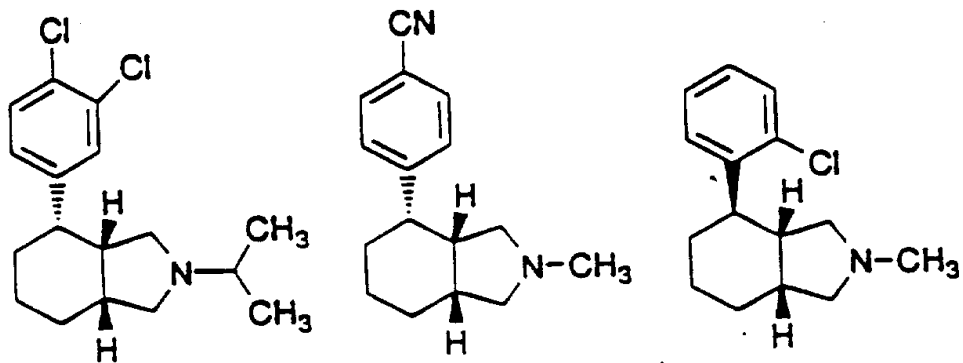
Ba	Bb	Bc
4'-F	5-Me	Me,
3'-甲氧基	H	Me,
3'-甲氧基	H	H,
3'-CF ₃	H	Me,
3'-甲氧基	H	苄基,
2',3'-二甲氧基	H	Me,
3',4'-二氯	H	Me,
3'-OH	H	Me,
-	H	Me,
4'-CF ₃	H	Me,
3'-CF ₃	H	正丁基,
4'-NO ₂	H	Me,
4'-NH ₂	H	Me,
4'-NHCOCH ₃	H	Me,
4'-Cl	H	Me,
2'-Cl	H	Me,
2',5'-Cl	H	Me,
4'-F	H	Me,
4'-甲氧基	H	Me,
3',4'-二甲氧基	H	Me,
4'-异丙基	H	Me,
4'-CN	H	Me,
4'-Br	H	Me,
4'-SMe	H	Me,
4'-SO ₂ Me	H	Me, 和
3'-甲氧基	H	苄基。

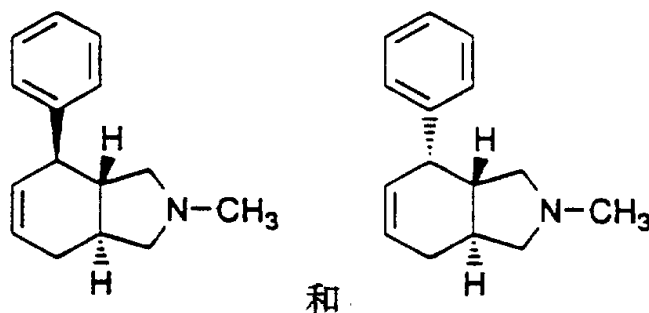
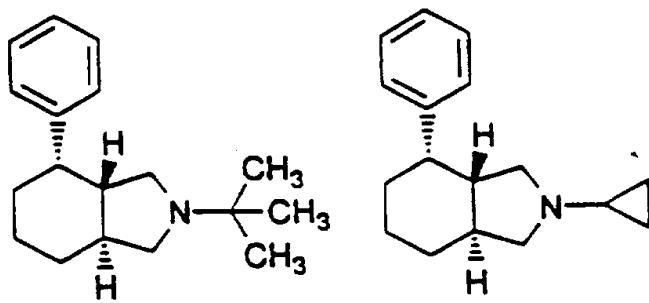
15. 选自下列化合物的化合物，包括其纯立体异构体。



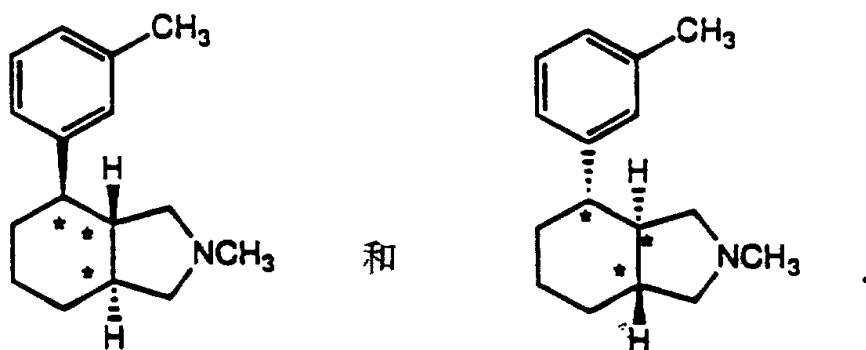








1 6 . 权利要求 1 5 的化合物，选自：



1 7 . 可有效用作哺乳动物止痛药的药物组合物，包括可药用载体和有效量的权利要求 1 的化合物。

1 8 . 诱导哺乳动物止痛作用的方法，包括施用与可药用载体混合的有效量的权利要求 1 的化合物的步骤。

说明书

4-芳基异吲哚止痛药

相关申请

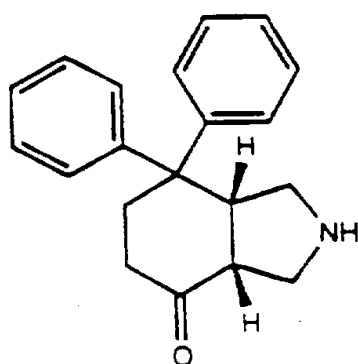
本申请是1993年7月29日提交的系列号为99,965的申请的部
分继续申请,该申请是1993年3月26日提交的系列号为38,571的
申请的部分继续申请。

本发明涉及止痛药,更具体地说,本发明涉及具有止痛活性的4-
芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚类化合物。

本发明的背景

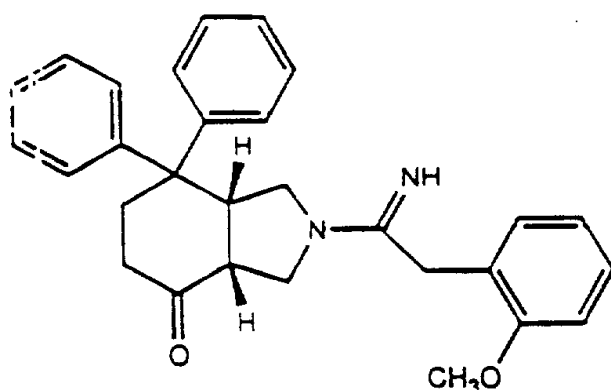
现今在临床医疗中使用的止痛药具有受限制的药效、极限的副作
用或两者都有。非甾族消炎药如阿斯匹林和布洛芬不能治疗严重的疼
痛并引起胃肠副作用,鸦片制剂(吗啡、可待因或哌替啶)可治疗较
严重的疼痛,但有成瘾倾向并引起便秘和呼吸阻抑。

法国专利8915407(Rorer-Rhone Polenc)公开了如下化合物:



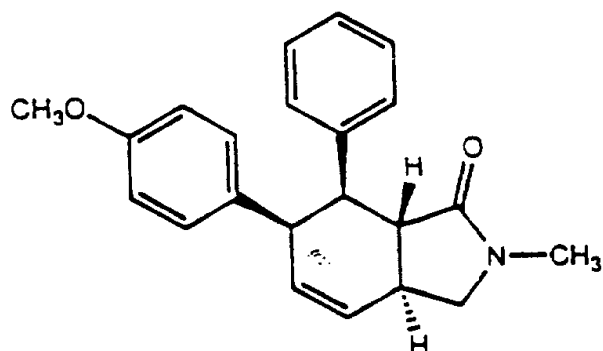
但没有说明其生物学用途。

欧洲专利430771 (Rhone Polenc) 公开了如下化合物：



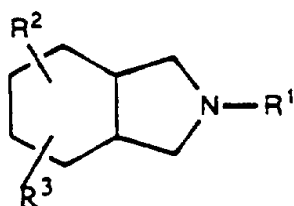
并且公开了作为物质 P 拮抗剂的生物用途。

Ciba-Giegy 公开了如下化合物：



然而没有说明该化合物的生物活性并且该化合物是否适合作为止痛药也是未知的。

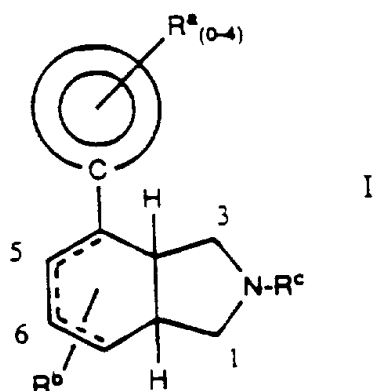
美国专利5, 216, 018 (Ciganek) 公开了下式的异吲哚类化合物：



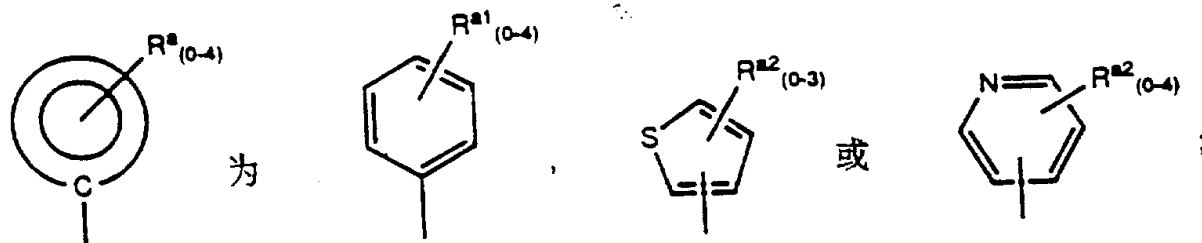
其中所公开的 R^2 和 R^3 取代基独立地为苯基。所公开的这些化合物可用于治疗生理的或药物诱导的精神病以及用作抗运动障碍药。

本发明的概述

本发明提供了式 I 所示的具有止痛活性的新的八氢或六氢-1H-异吲哚类化合物，包括其纯的立体异构体和可药用盐类，



其中：



R^{a1} 选自羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基（其中取代基为 C_{1-4} 烷氧基、羟基或全卤代）、 C_{1-4} 烷氧基、取代的 C_{1-4} 烷氧基（其中取代基为全氟代）、 C_{1-4} 烷硫基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、苯基、苯硫基、 C_{1-4} 酰基氨基、羧基、 C_{1-4} 酰基和苯甲酰基；

R^{a2} 选自卤素或 C_{1-4} 烷基；

R^b 在 5、6 或 7 位取代并选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^c 选自氢、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基（其中取代基为一个或两个苯基或二 C_{1-4} 烷基氨基）、 C_{1-4} 链烯基、苄基、 C_{1-6} 环烷基甲基和 C_{1-6} 环烷基；

其条件是在异吲哚环中有 0 或 1 个不饱和键，并且其条件是这里的立体异构体为：

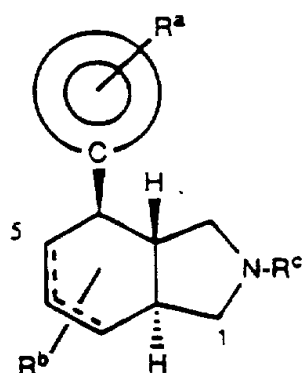
a) $3a\beta$ ， 4β ， $7a\alpha$ 非对映体，双键连接 5 和 6 位碳或 6 和 7 位碳；

b) $3a\beta$ ， 4α ， $7a\alpha$ 或 $3a\beta$ ， 4α ， $7a\beta$ 非对映体，双键连接 5 和 6 位碳；以及

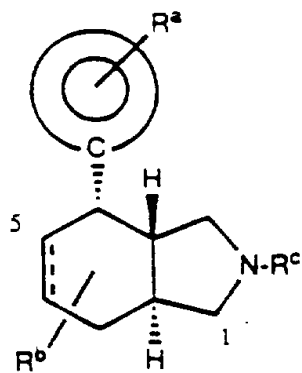
c) $3a\beta$ ， 4β ， $7a\beta$ 非对映体，双键连接 6 和 7 位碳。

本发明的详细描述

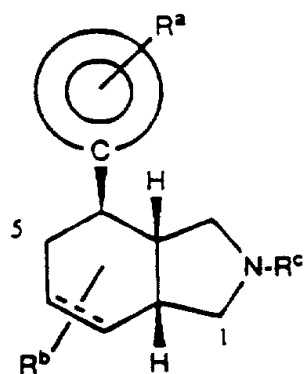
式 (I) 化合物可分为六种非对映体：



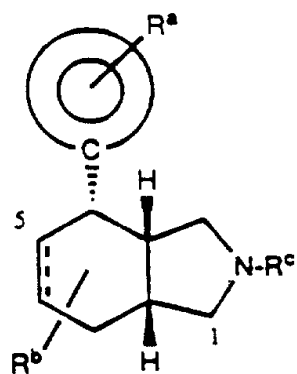
1 3a β , 4 β , 7a α 和
3a α , 4 α , 7a β



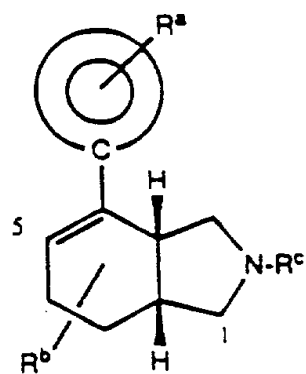
2 3a β , 4 α , 7a α 和
3a α , 4 β , 7a β



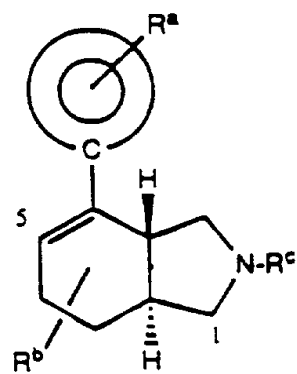
3 3a β , 4 β , 7a β 和
3a α , 4 α , 7a α



4 3a β , 4 α , 7a β 和
3a α , 4 β , 7a α



5 3a β , 7a β 和
3a α , 7a α



6 3a β , 7a α 和
3a α , 7a β

其中 R^a 、 R^b 和 R^c 定义如上。除非特别指明，本文中的结构表示所描述的立体异构体，它为外消旋混合物。

式 (I) 化合物的制备可按两步合成法来进行并接着在最后的步骤中脱去任何保护基。第一合成步骤的目的是制备母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚的所需的立体异构体。第二合成步骤的目的是用所需的 R^a 、 R^b 和 R^c 取代基(这里的 R^a 一般兼指 R^{a1} 和 R^{a2}) 取代母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚。当然，本领域技术人员会马上意识到这两个目的不总是截然分开的。第一种方案是先进行第二合成步骤，其中所需的 R^a 、 R^b 和 R^c 被取代在用于母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚合成的起始原料上并在合成进行中保持不变。第二种方案与第一种方案相同，所不同的是在合成中可使用保护基并随后除去。第三种方案是将前体取代基加到起始原料或母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚的任一中间体上，然后在母体形成后将其转化为所需的 R^a 、 R^b 和 R^c 取代基。第四种方案是在母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚上的合适的 R^a 、 R^b 和 R^c 取代基本身可被进一步转化成其它取代基。因此，按制备母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚和在其上加上合适的取代基这两个目的可依次或同时进行两个合成步骤。

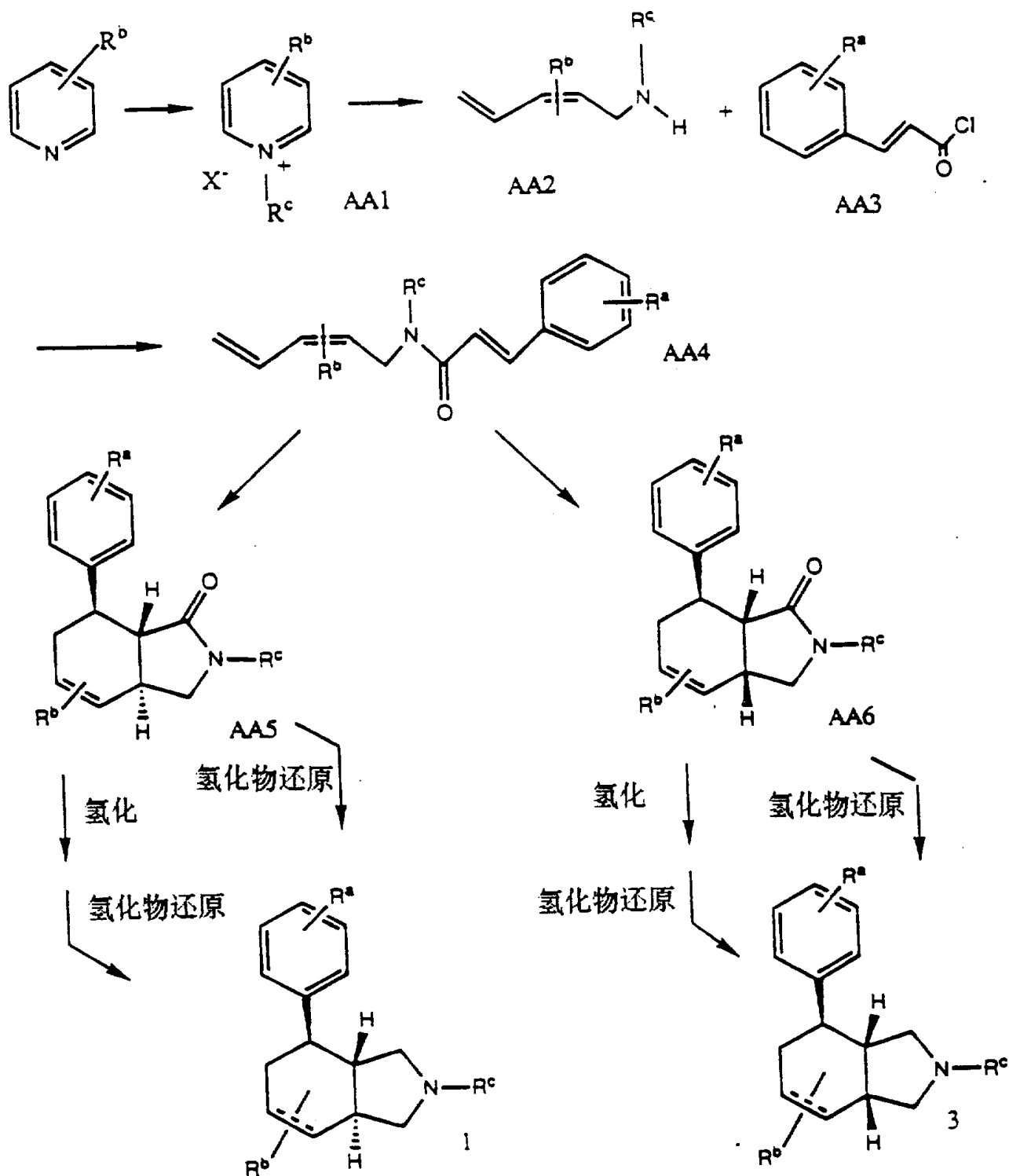
流程图AA至AE说明制备母体 4-芳基(八氢或六氢)-1H-异吲哚的第一合成步骤。各流程图中，列举的实例是其中的芳基为苯基。式 I 的母体化合物有 3 个立体中心，因此有 2^3 或 8 种立体异构体，它包括 4 种非对映体。本发明预测了 4 种非对映体中每一种的生物活性，因此，流程图AA至AE说明了可制备 4 种非对映体的合成方法，下面是在所提出的各种方法中所用的化学方法的描述。

AA: 非对映体 1 和 3 的合成

流程图AA 中的非对映体 1 和 3 可由通常可得到的起始原料包括吡啶或取代的吡啶和反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯制得。当然, 在流程图AA 中可使用具有吡啶基或噻吩基而不是苯基的等效酰氯或取代的酰氯作为起始原料AA 3 制得在所需的八氢或六氢-1H-异吲哚的 4 位上具有其它芳基部分的化合物, 在此使用带有苯基的反式肉桂酸进行描述仅是为了举例说明。在开始的步骤中, 使吡啶与 R^bI 即苄基碘、甲基碘、乙基碘等反应生成碘化物盐, 从而将吡啶转化为 N-取代的吡啶鎓盐AA 1。接着使吡啶鎓盐AA 1 在氢化铝钠或氢化铝锂在合适溶剂(如THF)中的悬浮液中回流而开环生成顺式二烯胺AA 2。取决于在吡啶起始原料上 R^b 的位置, 所得的顺式二烯基胺AA 2 可被取代在碳 1 至碳 5 的任一碳上。此时可用常规方法方便地分离出 1 或 2- R^b 取代的化合物AA 2, 因为它们不能生成式 I 化合物。接着可用反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯AA 3 酰化顺式胺AA 2 生成二烯/亲二烯体AA 4, 该酰化可在合适的溶剂(如THF)中用碱(例如NaOH)并任选加热来进行。经分子内狄尔斯-阿德耳反应可使二烯/亲二烯体AA 4 闭环得到双环化合物AA 5 和AA 6 的混合物。按流程图AA, 异构体AA 6 占优势。分子内狄尔斯-阿德耳反应优选通过简单地在高沸点有机溶剂中加热二烯/亲二烯体AA 4 来进行。合适的高沸点有机溶剂在80-250℃温度下沸腾, 这些溶剂例如包括甲苯、二甲苯和二氯苯。该反应也可用较低沸点溶剂在压力容器中进行。该反应优选在100-180℃温度于常压下进行。将双环化合物AA 5 和AA 6 分别依次氢化和进行氢化物还原制得 4-苯基(八氢或六氢)-1H-异吲哚 1 和 3。氢化反应可用阮内镍或贵金属如钯、铂、铑或镍在加热或不加

热下在常压至1000psi 压力下进行。当 R^a 为硝基时，优选用钨进行氢化反应。氢化物还原反应用还原剂在合适的有机溶剂（如THF）中进行。合适的还原剂包括氢化铝锂、氢化二乙基铝钠、甲硼烷-二甲硫和甲硼烷-THF。将双环化合物AA 5 和AA 6 分别进行氢化物还原制得 6 - 6 , 7 异吲哚 1 和 3 。在此氢化物还原反应中，合适的还原剂包括氢化铝锂 和氢化二乙基铝钠。

流程图AA

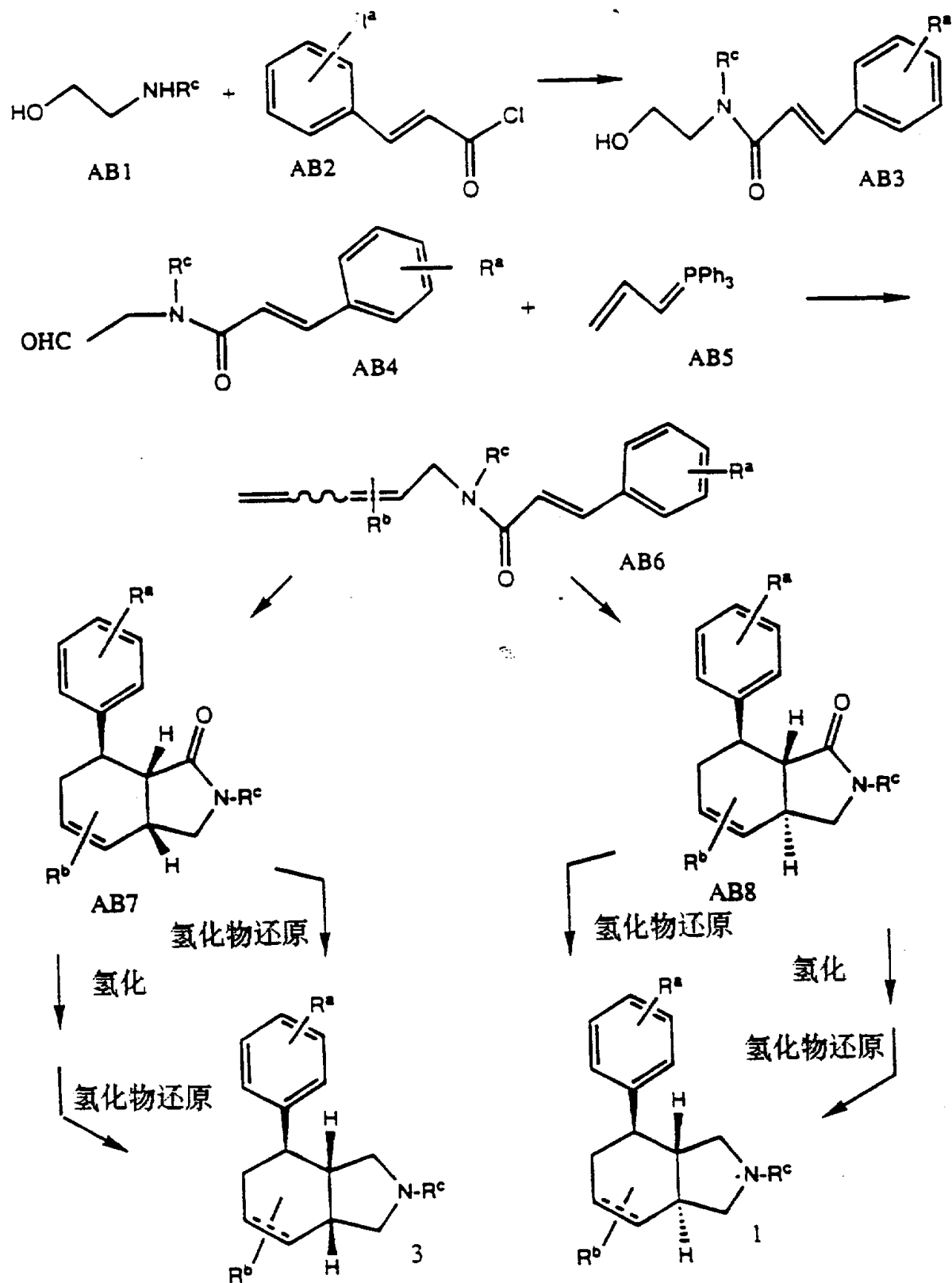


AB: 非对映体 1 和 3 的合成

流程图AB 中的非对映体 1 和 3 可由通常可得到的起始原料包括 R^e -氨基乙醇、反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯和亚烯丙基三苯基正磷制得。当然，在流程图AB 中可使用具有吡啶基或噻吩基而不是苯基的等效酰氯或取代的酰氯作为起始原料AB 2 制得在所需的八氢或六氢-1H-异吡啶的 4 位上具有其它芳基部分的化合物，在此使用带有苯基的反式肉桂酸进行描述仅是为了举例说明。在开始的步骤中，用反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯AB 2 酰化氨基醇AB 1 制得羧基酰胺AB 3。该酰化可在合适的溶剂（如THF）中用碱（例如NaOH）并任选加热来进行。通过Swern 氧化反应可将羧基酰胺AB 3 转化为相应的醛AB 4。该氧化反应可在二氯甲烷中在 -70°C 至室温下使用草酰氯-二甲亚砆-二乙胺进行。在流程图AB 的下一步骤中，醛AB 4 与亚烯丙基三苯基正磷AB 5 反应得到二烯AB 6。亚烯丙基三苯基正磷是在溶剂中由卤化烯丙基三苯基磷和碱制得的。卤化物盐溴化烯丙基三苯基磷是由三苯磷和烯丙基溴的混合物经放置数天生成的。也可使用氯化物盐，氯化物盐和溴化物盐均可从市场上买到。Wittig 反应在合适的有机溶剂（如醚溶剂）中进行，通过加入足量的强碱使盐脱卤化氢制得活性亚烯丙基三苯基正磷AB 5。合适的碱包括苯基锂或 $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_2)_3]_2$ 。将混合物在室温下放置几分钟至过夜分离出加成物氧化三苯磷和金属盐制得目的产物二烯/亲二烯体AB 6（二烯为顺式和反式）。经分子内狄尔斯-阿德耳反应使二烯/亲二烯体AB 6 闭环得到双环化合物AB 7 和AB 8 的混合物。分子内狄尔斯-阿德耳反应优选通过简单地高沸点有机溶剂中加热二烯/亲二烯体AB 6 来进行。合适的高沸点有机溶剂在 $80-250^{\circ}\text{C}$ 温度下沸腾，这些溶剂例如包括甲苯、二甲苯和二氯苯。该反应也可用较低沸点溶剂在压力

容器中进行。该反应优选在100-180℃温度于常压下进行。将双环化合物AB 7和AB 8分别依次氢化和进行氢化物还原制得4-苯基-1H-异吲哚3和1。氢化反应可用阮内镍或贵金属如钯、铂、铑或镍在加热或不加热下在常压至1000psi 压力下进行。当R^a为硝基时, 优选钨进行氢化反应。氢化物还原反应用还原剂在合适的有机溶剂(如THF)中进行。合适的还原剂包括氢化铝锂、氢化二乙基铝钠、甲硼烷-二甲硫和甲硼烷-THF。将双环化合物AB 7和AB 8分别进行氢化物还原制得δ-6, 7异吲哚3和1。在此氢化物还原反应中, 合适的还原剂包括氢化铝锂和氢化二乙基铝钠。

流程图AB

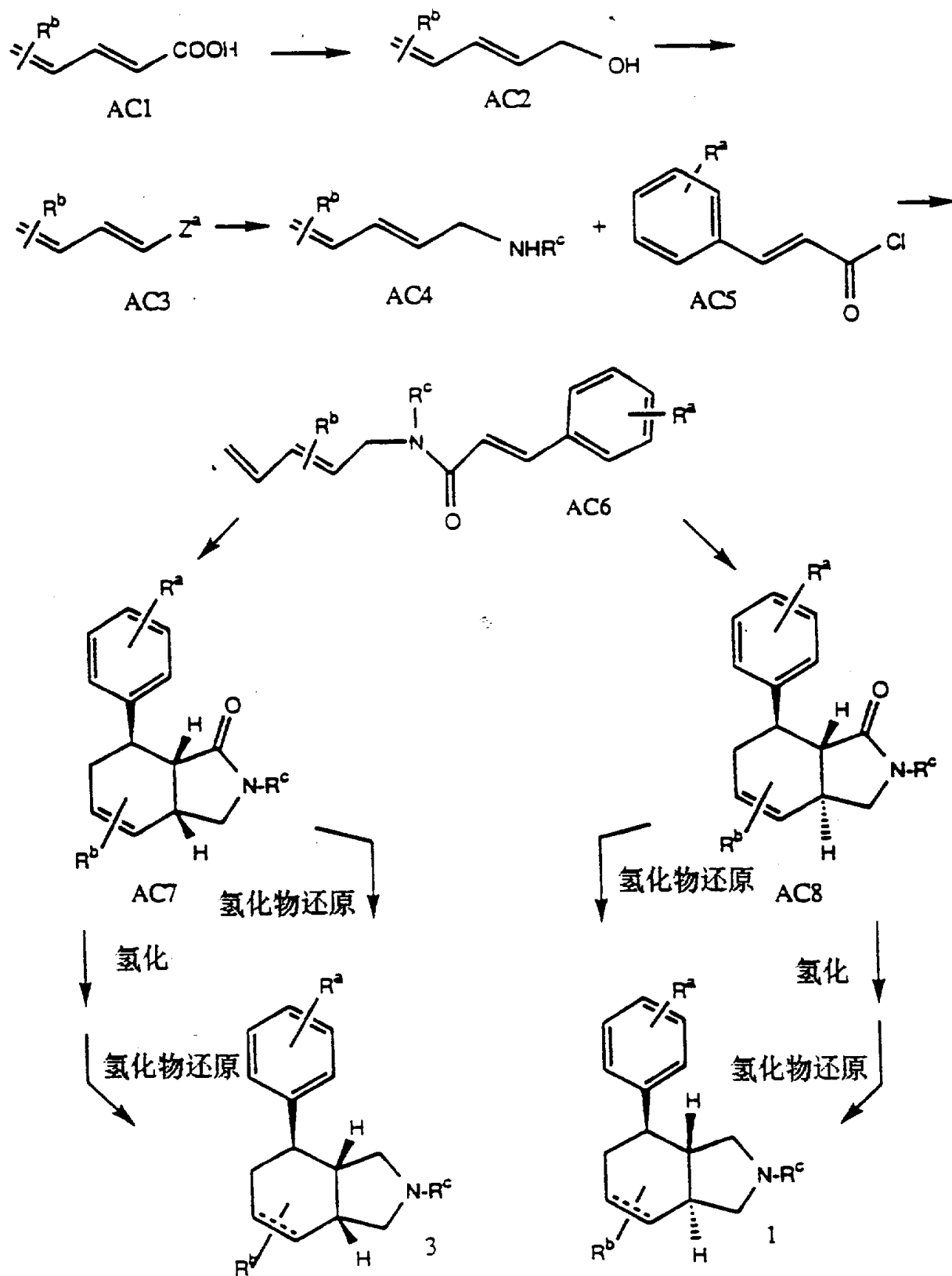


AC: 非对映体 1 和 3 的合成

流程图AC 中的非对映体 1 和 3 可由通常可得到的起始原料包括反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯和反式-2, 4-戊二烯酸或取代的反式-2, 4-戊二烯酸制得。当然, 在流程图AC 中可使用具有吡啶基或噻吩基而不是苯基的等效酰氯或取代的酰氯作为起始原料AC 5 制得在所需的八氢或六氢-1H-异吲哚的 4 位上具有其它芳基部分的化合物。在此使用带有苯基的反式肉桂酸进行描述仅是为了举例说明。在开始的步骤中, 用氢化物还原剂在溶剂中将反式二烯酸AC 1 还原为相应的醇AC 2, 化合物AC 1 可从市场上购买或由本领域技术人员容易地制备。为了制备本文所需的化合物, 化合物AC 1 的 R^b 为 3、4 或 5 位取代基。合适的还原剂包括氢化铝锂 (LAH) 和氢化二乙基铝钠。与上述还原剂一起使用的优选溶剂为醚溶剂。接着将反式二烯基甲醇AC 2 氧化或卤化为反式二烯AC 3, 其中 Z^a 为甲酰基或卤代甲基即氯甲基、溴甲基或碘甲基。将醇氧化为醛的反应是公知的。在本发明中, 必须仔细选择氧化方法使氧化反应足以作用于醇, 但不足以也氧化二烯。本文提出两种不同的方法。在一种方法中, 使反式二烯基甲醇AC 2 与由三氧化铬和吡啶在卤代烃溶剂中形成的配合物反应, 以良好产率得到 Z^a 为甲酰基的化合物。通过采用过量的试剂即配合物, 该氧化反应可在室温下在几分钟至几小时内进行完全。合适的试剂包括铬酸吡啶盐和氯铬酸吡啶盐。在第二种方法中, 用二氧化锰氧化烯丙位羟基如在反式二烯基甲醇AC 2 中存在的烯丙位羟基得到醛是公知的。该氧化反应可在室温下在惰性有机溶剂 (如甲苯) 中进行并能获得良好的产率。将反式二烯基甲醇AC 2 转化为反式二烯AC 3 (其中 Z^a 为卤代甲基) 的一类卤化反应也是公知的。使羟基链烷烃或羟基链烯烃与含磷卤化剂反应制得相应的烷基或链烯基卤化物是众

所周知的。该反应可在室温下在惰性溶剂（如卤代烃）中进行并能获得良好的产率，其中所用的含磷卤化剂为 PCl_3 、 PBr_3 或碘化甲基三苯氧基磷。反式二烯AC 3（其中 Z^a 为甲酰基或卤代甲基）可方便地被胺化为胺/反式二烯AC 4。在 Z^a 为甲酰基的情况下，使反式二烯AC 3与 $R^a\text{NH}_2$ 在氰基硼氢化钠存在下在溶剂（如甲醇或乙腈）中反应制得反式二烯基胺AC 4。在 Z^a 为卤代甲基的情况下，使反式二烯AC 3与过量的 $R^a\text{NH}_2$ 在室温下在惰性溶剂或醇中反应制得胺/反式二烯AC 4。接着用反式肉桂酰氯或取代的反式肉桂酰氯AC 5酰化胺/反式二烯AC 4生成二烯/亲二烯体AC 6。该酰化反应可在合适的溶剂（如THF）中用碱（例如NaOH）并任选加热来进行。经分子内狄尔斯-阿德耳反应使二烯/亲二烯体AC 6闭环得到双环化合物AC 7和AC 8的混合物。分子内狄尔斯-阿德耳反应优选通过简单地高沸点有机溶剂中加热二烯/亲二烯体AC 6来进行。合适的高沸点有机溶剂在80-250℃温度下沸腾，这些溶剂例如包括甲苯、二甲苯和二氯苯。该反应也可用较低沸点溶剂在压力容器中进行。该反应优选在100-180℃温度于常压下进行。将双环化合物AC 7和AC 8分别依次氢化和进行氢化物还原制得4-苯基（八氢或六氢）-1H-异吲哚1和3。氢化反应可用阮内镍或贵金属如钯、铂、铑或镍在加热或不加热下在常压至1000psi压力下进行。当 R^a 为硝基时，优选钨进行氢化反应。氢化物还原反应可用还原剂在合适的有机溶剂（如THF）中进行。合适的还原剂包括氢化铝锂、氢化二乙基铝钠、甲硼烷-二甲硫和甲硼烷-THF。将双环化合物AC 7和AC 8分别进行氢化物还原制得 δ -6, 7异吲哚3和1。在此氢化物还原反应中，合适的还原剂包括氢化铝锂和氢化二乙基铝钠。

流程图AC



AD: 非对映体 1 和 2 的合成

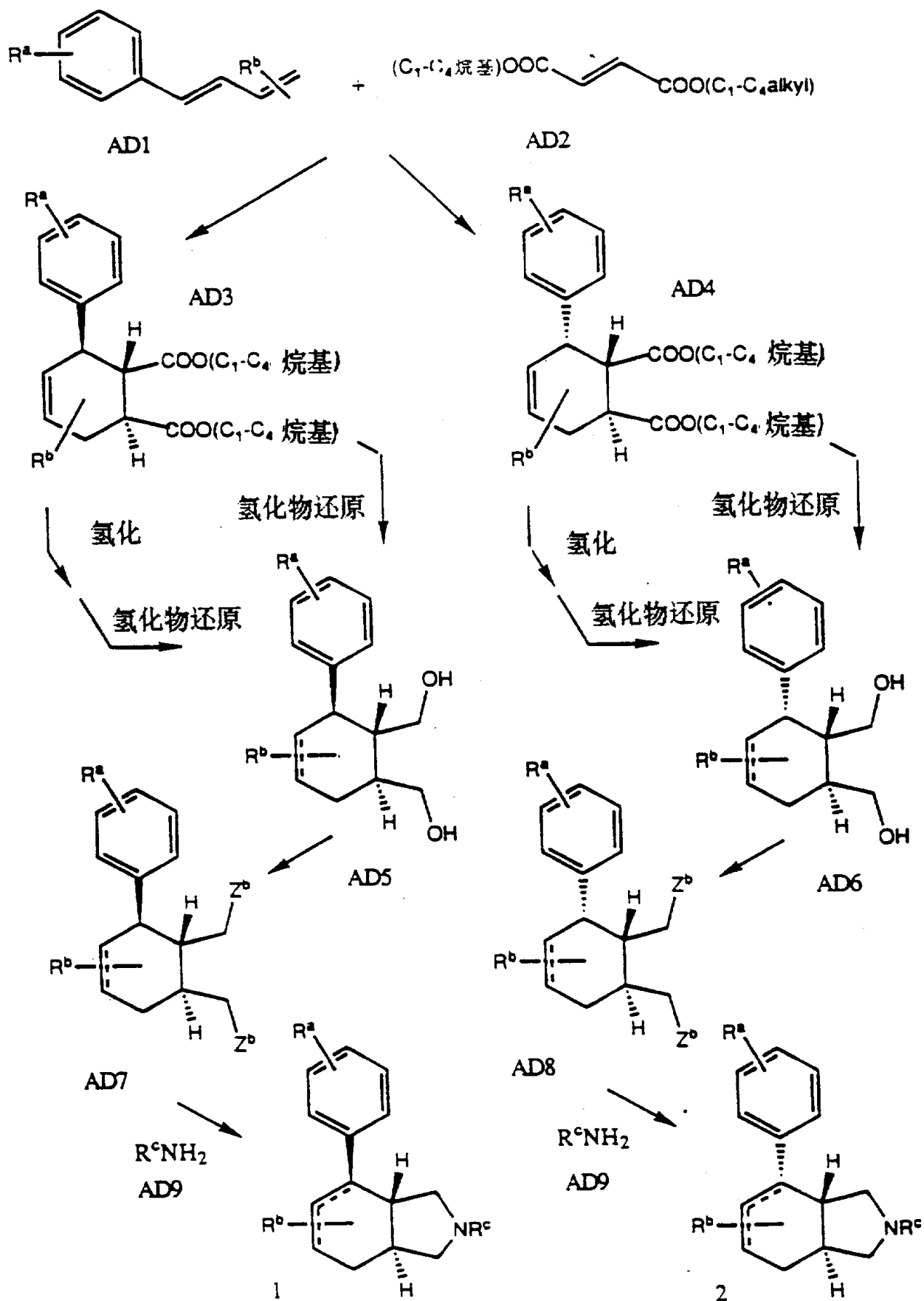
流程图AD 中的非对映体 1 和 2 可由通常可得到的起始原料包括 2、3 或 4 位 R^b 取代的反式-1-苯基-1,3-丁二烯、富马酸酯和伯胺制得。当然,在流程图AD 中可使用具有 1-吡啶基或 1-噻吩基而不是 1-苯基的等效反式-丁-1,3-二烯作为起始原料 AD 1 制得在所需的八氢或六氢-1H-异吡啶的 4 位上具有其它芳基部分的化合物。在此使用带有苯基的反式-丁-1,3-二烯进行描述仅是为了举例说明。参考流程图AD,在开始的反应步骤中,将反式-1-苯基-1,3-丁二烯AD 1 和富马酸酯AD 2 (一种亲二烯体) 进行分子间狄尔斯-阿德耳反应制得非对映体二酯AD 3 和AD 4。可通过将二烯AD 1 和亲二烯体AD 2 加到有机溶剂中并任选加热或加入路易斯酸催化剂或对反应器加压来进行狄尔斯-阿德耳反应。合适的溶剂一般包括甲苯、二甲苯、二氯苯、乙醚、氯甲烷、二氯甲烷、四氯甲烷、正己烷、苯、乙二醇或水。当然,如果进行加热,那么需高沸点溶剂。合适的高沸点有机溶剂在80-250°C的温度下沸腾。如果需要的话,该反应也可用较低沸点溶剂在压力容器中进行。合适的路易斯酸催化剂包括氯化铝、四氯化锡或三氟化硼。该反应优选在室温至180°C在常压下进行。接着将二酯AD 3 和AD 4 分别依次氢化和进行氢化物还原制得非对映体二醇AD 5 和AD 6。氢化反应可用阮内镍或贵金属如钯、铂、铑或镍在加热或不加热下在常压至1000psi 压力下进行。当 R^a 为硝基时,优选钨进行氢化反应。氢化物还原反应可用还原剂在合适的溶剂中进行。合适的还原剂包括氢化铝锂(LAH)和氢化二乙基铝钠。与上述还原剂一起使用的优选溶剂为醚溶剂。接着用离去基团 Z^b 如碘、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯取代羟基使二醇AD 5 和AD 6 活化制得活性二醇AD 7 和AD 8。在第一种活化方法

中，可通过在三乙胺存在下用甲磺酰氯处理将羟基部分转化为甲磺酸酯基团。可使用合适的溶剂例如二氯甲烷在较低温度下进行反应。在碘为所需离去基团的情况下，可用两种方法即第二和第三活化方法来得到。在第二种方法中，通过在合适的溶剂中在例如低温或室温下用碘化钠处理活性化合物将上面描述的甲磺酰基转化制得碘化物。在第三种方法中，用本领域公知的常用方法由二醇AD 5 和AD 6 直接制得碘化物，例如，在合适的溶剂（如二甲基甲酰胺）中在低温或室温下用碘化甲基三苯氧基磷处理羟基而直接制得所需的碘化物。在第四种活化方法中，可将羟基转化为活性三氟甲磺酸酯基团。在此方法中，在受阻的非亲核碱（如2, 6-二甲基吡啶、2, 4, 6-三甲基吡啶或2, 6-二叔丁基-4-甲基吡啶）存在下，在合适的溶剂（如二氯甲烷）中于低温下用三氟甲磺酸酐处理羟基生成三氟甲磺酸酯活性基团。

在流程图AD 的最后反应中，通过与伯胺化合物AD 9 反应将活性二醇AD 7 和AD 8 转化为非对映体 1 和 2。一般地，通过简单地将伯胺AD 9 加到活性二醇AD 7 或AD 8 中，在合适的溶剂中于低温或室温下进行转化。合适的溶剂包括乙腈、醇类、DMF 或二氯甲烷。

为了得到 δ -5, 6 异吲哚 1 和 2，将二酯AD 3 和AD 4 进行氢化物还原制得不饱和二醇AD 5 和AD 6。经不饱和中间体AD 7 和AD 8 将AD 5 和AD 6 转化为 δ -5, 6-异吲哚 1 和 2。在此氢化物还原反应中，合适的还原剂包括氢化铝锂和氢化二乙基铝钠。将不饱和中间体AD 5、AD 6、AD 7 和AD 8 转化为最终产物 1 和 2 的方法与饱和化合物的制备方法相同。用强碱试剂（如叔丁醇钾）将 δ -5, 6 异吲哚 1 和 2 异构化制得 δ -4, 5 异吲哚 1 和 2。

流程图AD

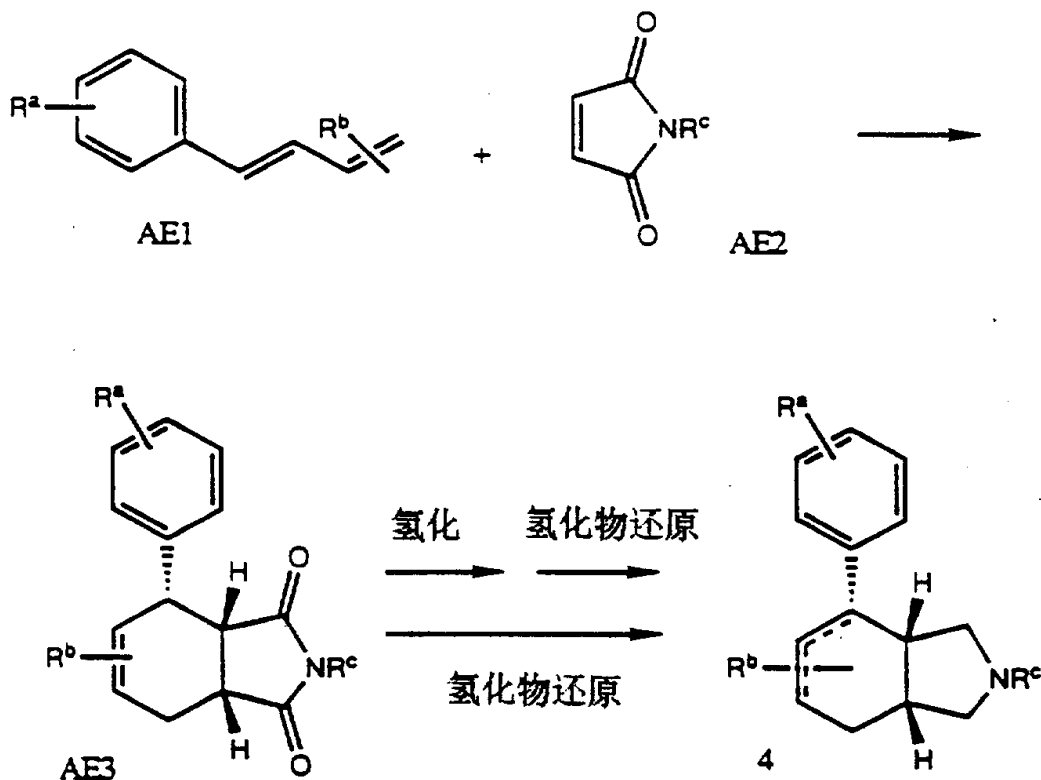


AE: 非对映体 4 的合成

流程图AE 中的非对映体 4 可由通常可得到的起始原料包括 2、3 或 4 位 R^b 取代的反式-1-苯基-1,3-丁二烯和马来酰亚胺制得。当然,在流程图AE 中可使用具有 1-吡啶基或 1-噻吩基而不是 1-苯基的等效反式-丁-1,3-二烯作为起始原料AE 1 制得在所需的八氢或六氢-1H-异吲哚的 4 位上具有其它芳基部分的化合物。在此使用带有苯基的反式-丁-1,3-二烯进行描述仅是为了举例说明。参考流程图AE,在开始的反应步骤中,将反式-1-苯基-1,3-丁二烯AE 1 和马来酰亚胺AE 2 (一种亲二烯体)进行分子间狄尔斯-阿德耳反应制得酰亚胺AE 3。可通过将二烯AE 1 和亲二烯体AE 2 加到有机溶剂中并任选加热或加入路易斯酸催化剂或对反应器加压来进行狄尔斯-阿德耳反应。合适的溶剂一般包括甲苯、二甲苯、二氯苯、乙醚、氯甲烷、二氯甲烷、四氯甲烷、正己烷 或 苯。当然,如果进行加热,那么需高沸点溶剂。合适的高沸点有机溶剂在 80-250°C 的温度下沸腾。如果需要的话,反应也可用较低沸点溶剂在压力容器中进行。合适的路易斯酸催化剂包括氯化铝、氯化锡或氟化硼。该反应优选在室温至 180°C 温度下于常压下进行。接着将酰亚胺AE 3 依次氢化和进行氢化物还原制得非对映体产物 4。氢化反应可用阮内镍或贵金属如钯、铂、铑或镍在加热或不加热下于常压至 1000psi 压力下进行。在 R^a 为硝基时,优选钨进行氢化反应。氢化物还原反应可用还原剂在合适的溶剂(如 THF)中进行。合适的还原剂包括氢化铝锂、氢化二乙基铝钠、甲硼烷-二甲硫和甲硼烷-THF。将双环化合物AE 3 进行氢化物还原反应制得 δ -5,6 异吲哚 4 或 δ -5,6 异吲哚和 δ -4,5 异吲哚的混合物。在此氢化物还原反应中,合适的还原剂包括氢化铝锂和氢化二乙基铝钠。可用强

碱试剂（如叔丁醇钾）将 δ - 5, 6 异吲哚异构化制得 δ - 4, 5 异吲哚。

流程图AE

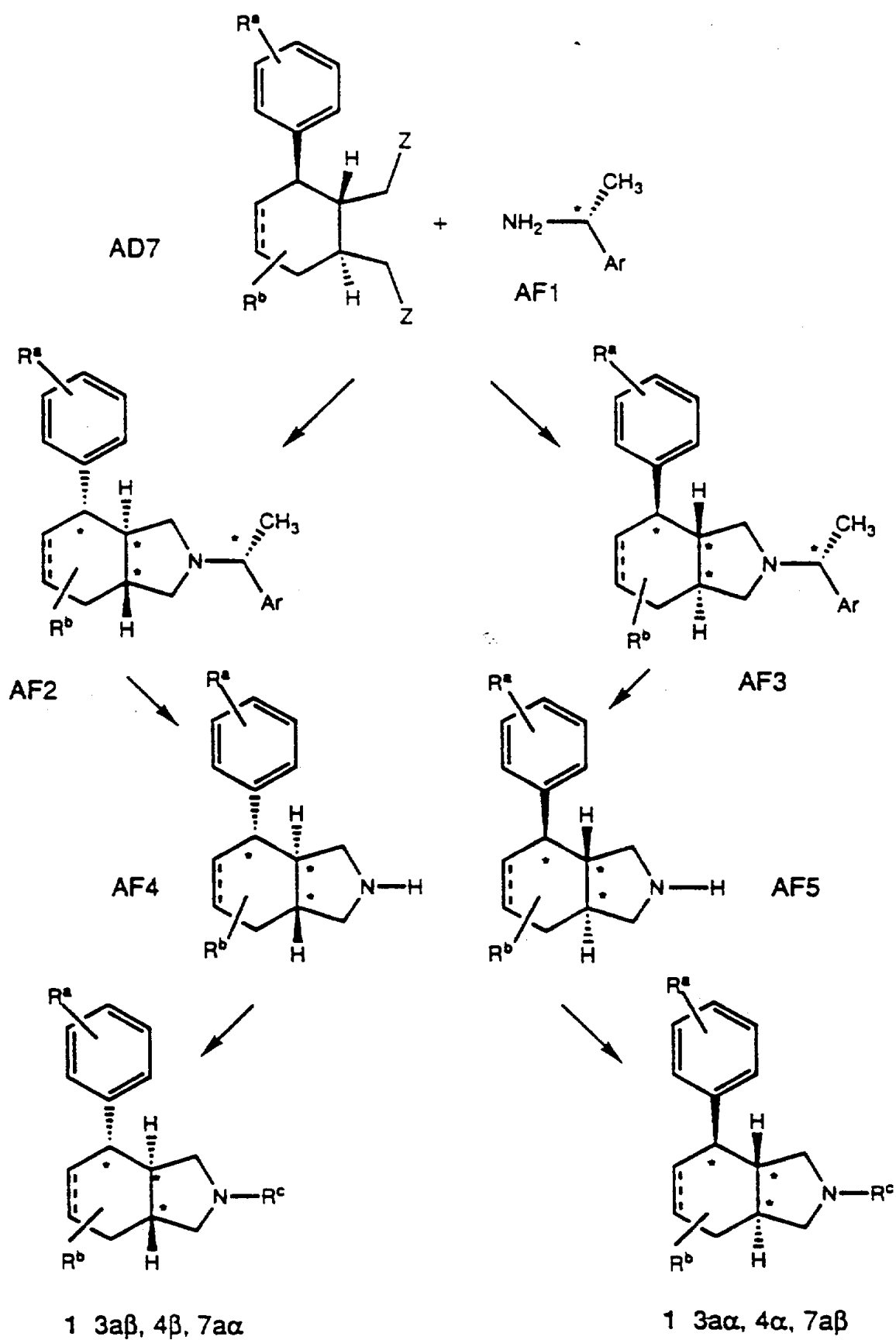


正如上面所述，流程图AA-AD 表示非对映体混合物的制备。在此假定本领域技术人员用色谱法、结晶法或其它方法能够分离非对映体。当然，很明显可在非对映体混合物制备后在反应流程当中进行分离，例如在流程图AD 中在中间体AD 3 和AD 4 时进行非对映体的分离。

非对映体 1 - 4 中每一种均有两种对映体，上面所示的合成路线制得的是这些对映体的外消旋混合物。使用氮上的手性辅助剂可分离出单一对映体。该方法可用流程图AF 来说明。使流程图AD 的中间体AD 7 将手性 α - 苯乙胺AF 1 如 (+) 或 (-) - α - 甲基苯乙胺、(+) 或 (-) - α - 甲基对氯苯乙胺或 (+) 或 (-) - α - 1 - 萘乙胺烷基化。该烷基化反应可在合适的溶剂中在高温或室温下用合

适的碱（如碳酸钾、碳酸氢钠或二异丙基乙胺）来进行。合适的溶剂包括乙腈、醇类、DMF 或二氯甲烷。该烷基化反应制得两种非对映体 AF 2 和 AF 3，它们可用色谱法分离。用钯催化剂通过催化脱苄基反应脱去氮上的 α -苄乙基手性辅助剂，得到 NH 化合物 AF 4 和 AF 5。另外，可用氯甲酸酯试剂如 ACE 氯化物或 VOC 处理 AF 2 和 AF 3 以脱去手性辅助剂。通过烷基化或还原烷基化使 $R^\ominus$ 基团连在氮原子上。在烷基化时使用 $R^\ominus Z$ 试剂，其中 Z 为如上面流程图 AD 中所讨论的离去基团。该烷基化反应可在合适的溶剂中在高温或室温下用合适的碱（如碳酸钾、碳酸氢钠或二异丙基乙胺）来进行。合适的溶剂包括乙腈、醇类、DMF 或二氯甲烷。在还原烷基化时，使 AF 4 和 AF 5 与羰基化合物和氢源反应。氢源可包括在高温下的氢气 / 钯或铂催化剂或 $NaBH_3CN$ 或甲酸。当羰基化合物为甲醛时， $R^\ominus$ 为甲基；当羰基化合物为乙醛时， $R^\ominus$ 为乙基；当羰基化合物为苯甲醛时， $R^\ominus$ 为苄基；以及当羰基化合物为丙酮时， $R^\ominus$ 则为异丙基。

流程图AF



如果在流程图AA至AE的操作中，在引入 R^c 的步骤中，同样使用手性辅助剂，可将制备的非对映体用同样的方法转化为所需的对映体。另外，用常规拆分方法使非对映体1-4与手性酸如(+)或(-)二甲苯甲酰酒石酸、(+)或(-)樟脑磺酸或(+)或(-)二甲苯基酒石酸反应。分离所得的非对映体混合物接着再转化为碱便制得所需的对映体。

如上所述，上述起始原料的制备是公知的。反式肉桂酰氯起始原料AA 3、AB 2和AC 5以及噻吩基和吡啶基等效物可用两种缩合反应中任一种反应制备。在Knoevenagel缩合反应中，任意取代的芳基醛与丙二酸 $CH_2(COOH)_2$ 在吡啶存在下反应制得反式- β -芳基丙烯酸。在Perkin缩合反应中，任意取代的芳基醛与乙酸根 CH_3COO^- 在乙酸酐存在下反应制得反式- β -芳基丙烯酸。通过将反式肉桂酸与卤化剂如亚硫酰氯、草酰氯或磷酰氯加热可制得反式肉桂酰氯。可用Wittig反应制得起始原料AD 1和AE 1，即2、3或4位 R^b 取代的或任意 R^a 取代的1-芳基-反式-丁-1，3-二烯。在Wittig反应中，任意取代的卤化烯丙基三苯基磷与任意取代的芳基醛在碱存在于合适的溶剂中在 $-50^\circ C$ 至室温下反应，有效的碱包括叔丁醇钾、正丁基锂和六甲基二硅氮化钠，可使用的溶剂为惰性溶剂，如THF。通过在室温至高温下将伯胺 R^cNH_2 加到马来酐中并通过简单加热至约 $150^\circ C$ 或加入缩合剂（如乙酐或亚硫酰氯）就地缩合所得产物可制得起始原料AE 2。

如上所述，第二合成步骤的目的是用所需的 R^a 、 R^b 和 R^c 取代母体4-苯基（八氢或六氢）-1H-异吲哚。就 R^c 而言，所需的取代基可由适当取代的起始原料得到。具体地说，在流程图AA中，起始化合物AA 1可被所需的 R^c 适当地取代。同样，在流程图AB、

AC、AD 和AE 中，起始化合物AB 1、AC 4、AD 9 和AE 2 可分别被适当地取代。另外，不同的 R^c 可由苄基前体取代基得到。用钯催化剂通过催化脱苄基化反应脱去氮原子上的苄基得到NH 化合物。另外，可通过用氯甲酸酯试剂（如ACE 氯化物或VOC）处理来除去苄基。然后通过烷基化或还原烷基化使 R^c 基团连在氮原子上。在烷基化时，可使用 R^cZ 试剂，其中 Z 为如在上面流程图AD 中所讨论的离去基团。该烷基化反应可在合适的溶剂中在高温或室温下用合适的碱（如碳酸钾、碳酸氢钠或二异丙基乙胺）来进行。合适的溶剂包括乙腈、醇类、DMF 或二氯甲烷。在还原烷基化时，使NH 化合物与羰基化合物和氢源反应。氢源可包括在高温下的氢气/钯或铂催化剂或 $NaBH_3CN$ 或甲酸。当羰基化合物为甲醛时， R^c 为甲基；当羰基化合物为乙醛时， R^c 为乙基；当羰基化合物为苯甲醛时， R^c 为苄基；以及当羰基化合物为丙酮时， R^c 为异丙基。

就 R^b 而言，所需的取代基可由适当取代的起始原料得到。具体地说，在流程图AA 中，起始化合物AA 1 可被所需的 R^b 适当地取代。在流程图AB、AC、AD 和AE 中，起始化合物AB 5、AC 1、AD 1 和AE 1 可被适当地取代。当然，很明显，就 R^c 和 R^b 而言，为得到这些所需的取代基，需要使用较为公知的反应剂的常规化学方法。

就 R^a 而言，由于取代基本身和它所连接的作用物有较大变化，因此必须进一步描述。反式肉桂酰氯即化合物AA 3、AB 2 和AC 5 的吡啶基和噻吩基等效物，或者化合物AD 1 或AE 1 的 1-吡啶基-反式-丁-1, 3-二烯等效物或化合物AD 1 或AE 1 的 1-噻吩基-反式-丁-1, 3-二烯等效物被 R^{a2} 取代，这里的 R^{a2} 为卤素或 C_{1-4} 烷基。每一个 R^{a2} 取代基可被合成在噻吩基或吡啶基起始原料上并被携带在流程图AA、AB、AC、AD 和AE 的合成过程中。如上所述，这

些起始原料的合成仅需合成 R^{a2} 取代的吡啶基或噻吩基醛并在 Knoevenagel 缩合、Perkin 缩合或 Wittig 反应中使用该醛。反式肉桂酰氯即化合物 AA 3、AB 2 和 AC 5 或反式-1-苯基-1,3-丁二烯即化合物 AD 1 或 AE 1 被 R^{a1} 取代, 这里的 R^{a1} 为羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基 (其中取代基为 C_{1-4} 烷氧基、羟基或全卤代)、 C_{1-4} 烷氧基、取代的 C_{1-4} 烷氧基 (其中取代基为全氟代)、 C_{1-4} 烷硫基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、苯基、苯硫基、 C_{1-4} 酰基氨基、羧基、 C_{1-4} 酰基和苯甲酰基。

大部分 R^{a1} 取代基可被简单地合成在反式肉桂酰氯或反式-1-苯基-1,3-丁二烯上, 并被携带于流程图 AA、AB、AC、AD 或 AE 的合成过程中。如上所述, 这些起始原料的合成仅需合成 R^{a1} 取代的苯甲醛并在 Knoevenagel 缩合、Perkin 缩合或 Wittig 反应中使用该醛。按这种方法得到的 R^{a1} 取代基为卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基 (其中取代基为 C_{1-4} 烷氧基或全卤代)、 C_{1-4} 烷氧基、取代的 C_{1-4} 烷氧基 (其中取代基为全氟代)、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、二 C_{1-4} 烷基氨基、苯基、苯硫基、 C_{1-4} 酰基和苯甲酰基。就羟基或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基而言, 这些 R^{a1} 取代基可通过用甲基或苄基保护羟基然后用 BBr_3 在卤代烃溶剂中在低温下或用 HBr 或 HI 在水中在高温下脱去八氢或六氢-1H-异吲哚上的保护基而得到。就氰基而言, 该 R^{a1} 取代基可通过使用 Br 作为八氢或六氢-1H-异吲哚上的前体取代基而得到。通过用氰化钠或氰化亚铜在惰性溶剂中在高温下经 $Pd(0)$ 催化剂处理来用氰基取代溴前体取代基。就 C_{1-4} 烷基磺酰基而言, 这些取代基可通过使用在乙酸中的过氧化氢、在水中的高锰酸钾、在卤代烃中的硝酸、高硼酸钠或间氯过苯甲酸氧

化八氢或六氢-1H-异吡啶上的C₁₋₄烷硫基前体取代基而得到。就C₁₋₄烷基亚磺酰基而言,这些取代基可通过使用在水中的高碘酸钠或在卤代烃溶剂中的间氯过苯甲酸氧化八氢或六氢-1H-异吡啶上的C₁₋₄烷硫基前体取代基而得到。就氨基而言,该取代基可通过催化还原NO₂而得到,通过酰化氨基接着进行氢化物还原可得到烷基氨基。就C₁₋₄酰基氨基而言,这些取代基可通过用C₁₋₄羧酸或酸酐处理八氢或六氢-1H-异吡啶上的氨基前体取代基而得到。就羧基而言,该取代基可通过用多磷酸在高温下将八氢或六氢-1H-异吡啶上的氨基前体取代基水解为甲酰氨基或用氢氧化钠部分皂化,接着再用氢氧化钠水解而得到。

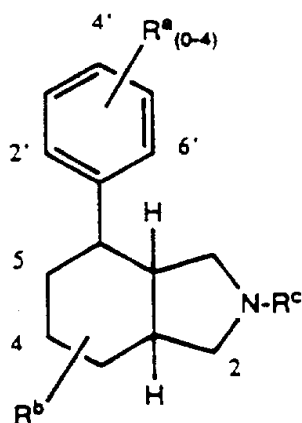
优选的R^{a1}选自羟基、溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、三氟甲基、三氯甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、甲硫基、乙硫基、正丙硫基、氰基、硝基、氨基、甲氨基、乙氨基、正丙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基、甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、正丙亚磺酰基、苯基、苯硫基、甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、羧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基和苯甲酰基;

优选的R^{a2}选自溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

优选的R^b选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

优选的R^c选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、二甲氨基甲基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二乙氨基甲基、二乙氨基乙基、烯丙基、苄基、环丙基甲基、环丙基和环己基。

优选的上述式 (I) 化合物包括下式化合物及其立体异构体：

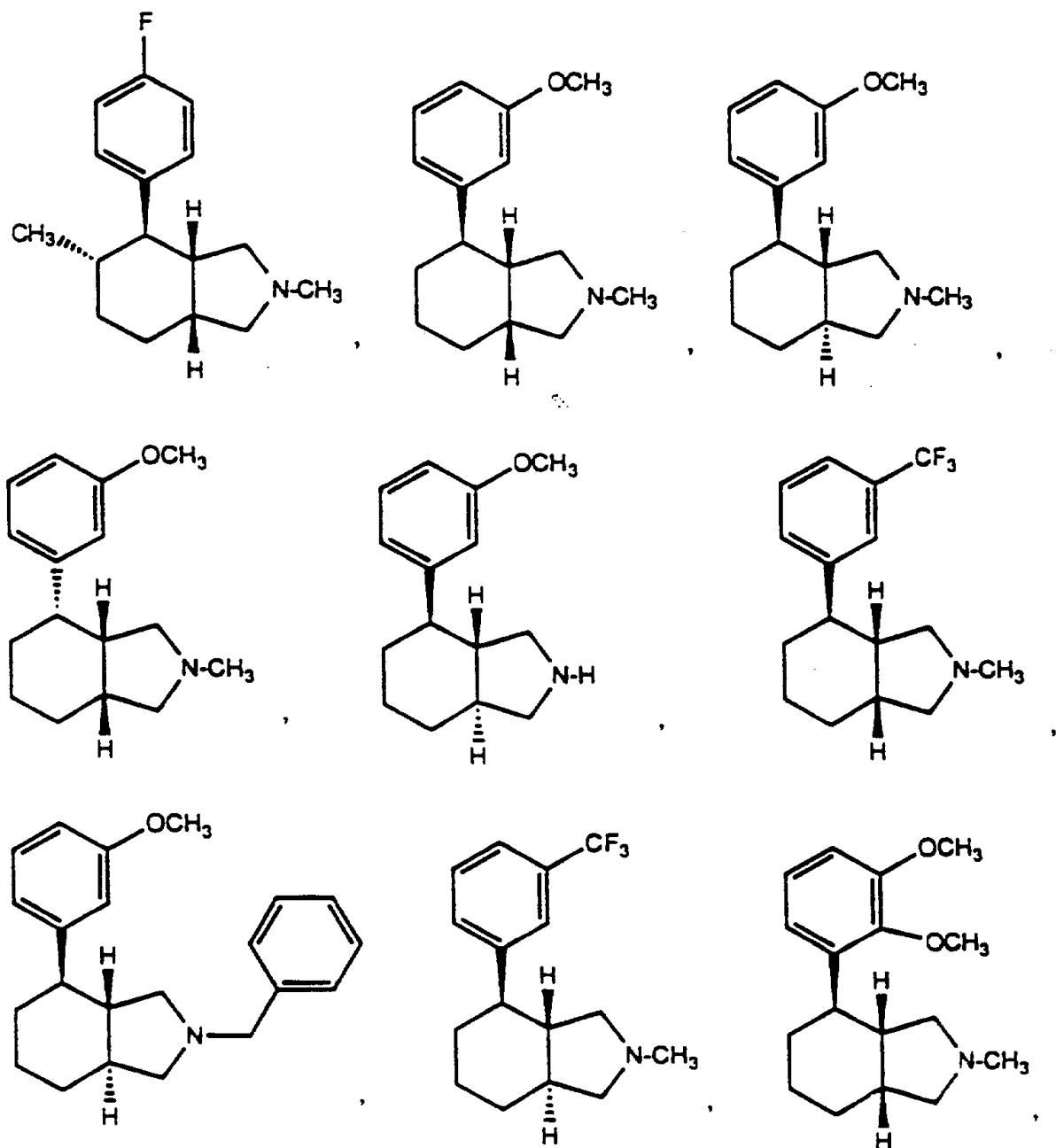


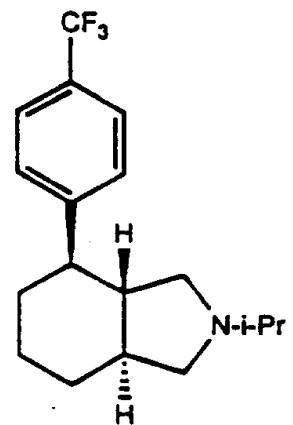
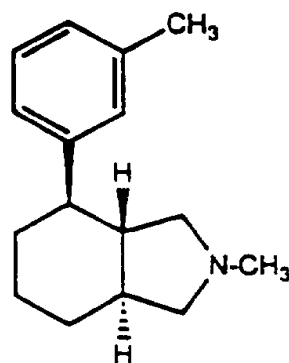
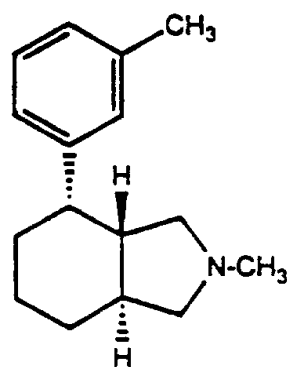
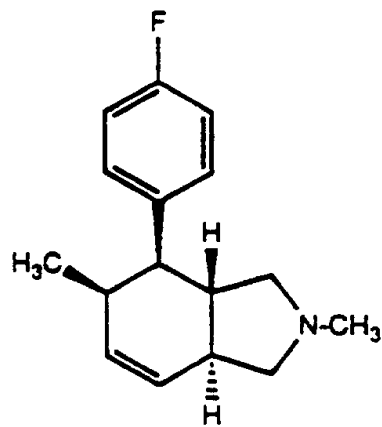
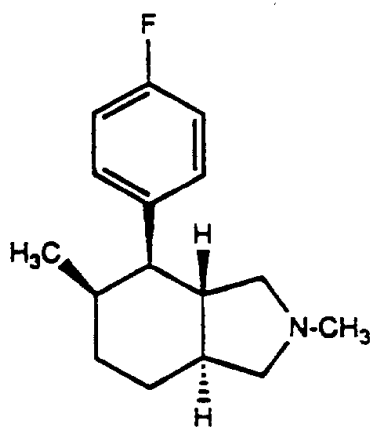
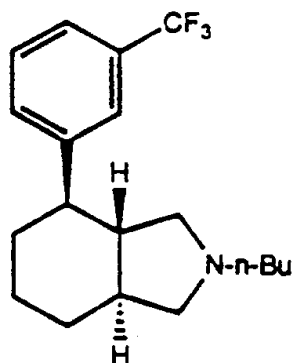
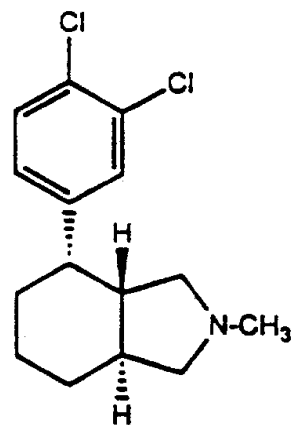
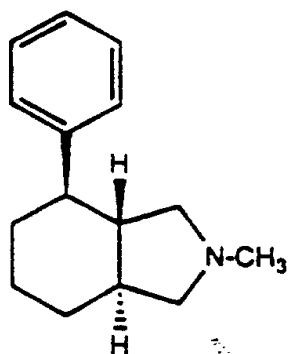
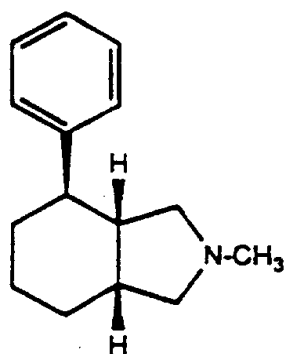
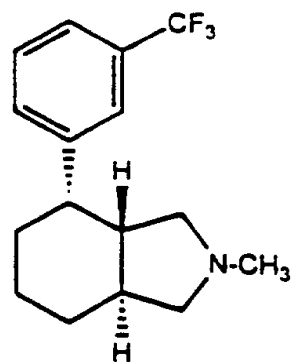
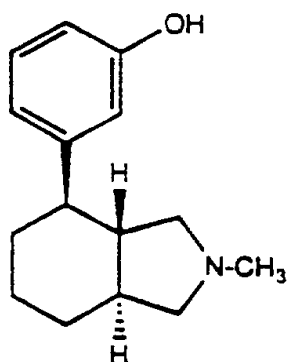
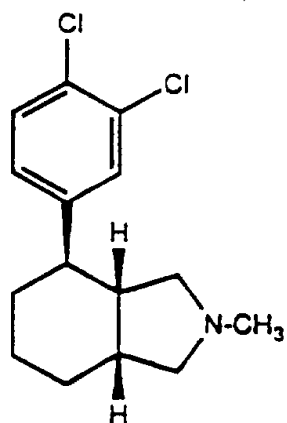
其中 R^a 、 R^b 和 R^c 同时选自下述基团：

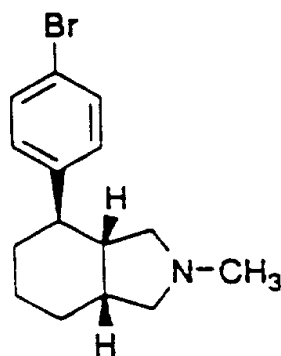
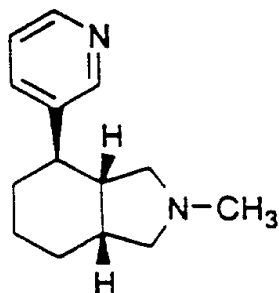
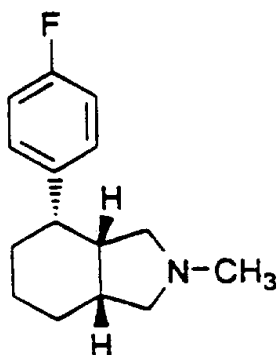
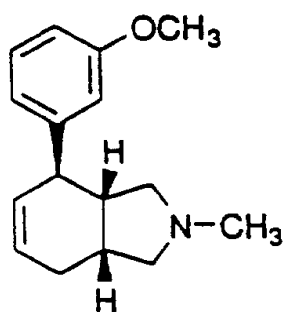
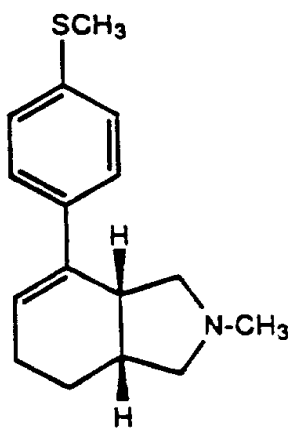
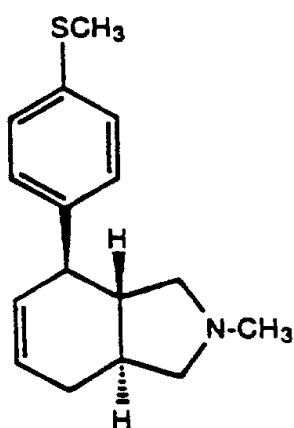
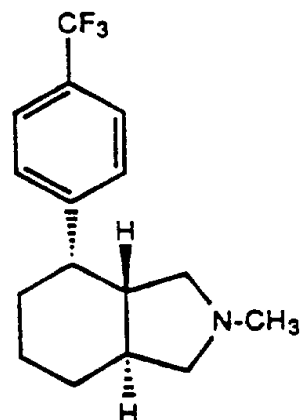
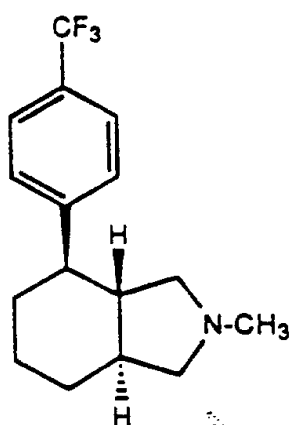
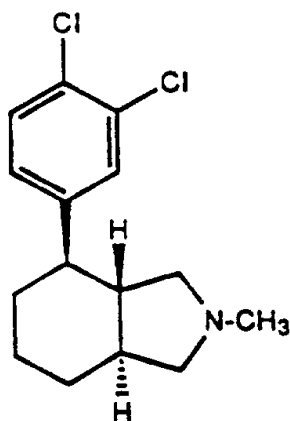
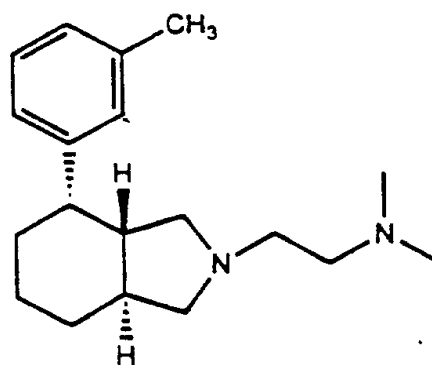
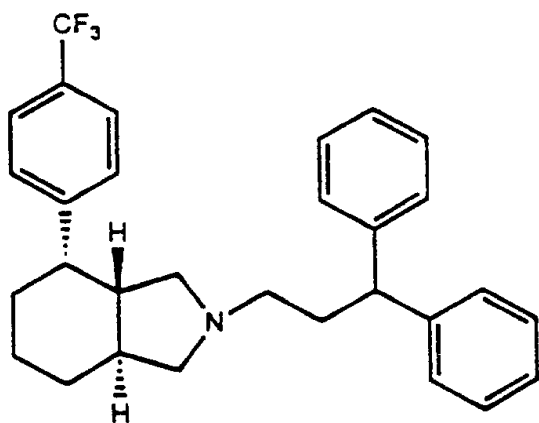
R^a	R^b	R^c
4'-F	5-Me	Me,
3'- 甲氧基	H	Me,
3'- 甲氧基	H	H,
3'-CF ₃	H	Me,
3'- 甲氧基	H	苄基,
2',3'- 二甲氧基	H	Me,
3',4'- 二氯	H	Me,
3'-OH	H	Me,
-	H	Me,
4'-CF ₃	H	Me,
3'-CF ₃	H	正丁基,
4'-NO ₂	H	Me,
4'-NH ₂	H	Me,
4'-NHCOCH ₃	H	Me,
4'-Cl	H	Me,
2'-Cl	H	Me,
2',5'- 二氯	H	Me,
4'-F	H	Me,
4'- 甲氧基	H	Me,
3',4'- 二甲氧基	H	Me,
4'- 异丙基	H	Me,
4'-CN	H	Me,

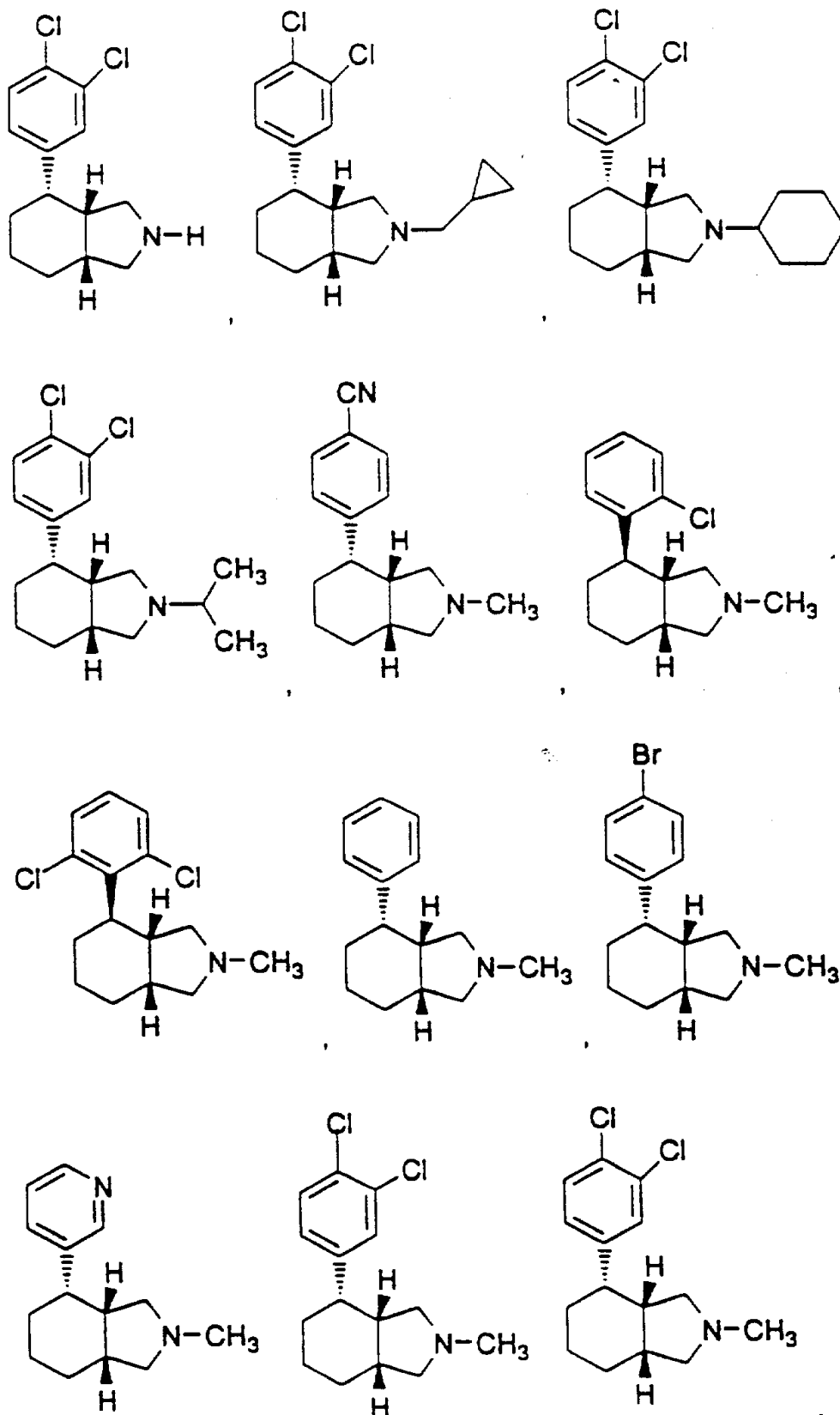
4'-Br	H	Me,
4'-SMe	H	Me,
4'-SO ₂ Me	H	Me, 和
3'- 甲氧基	H	苄基 ,

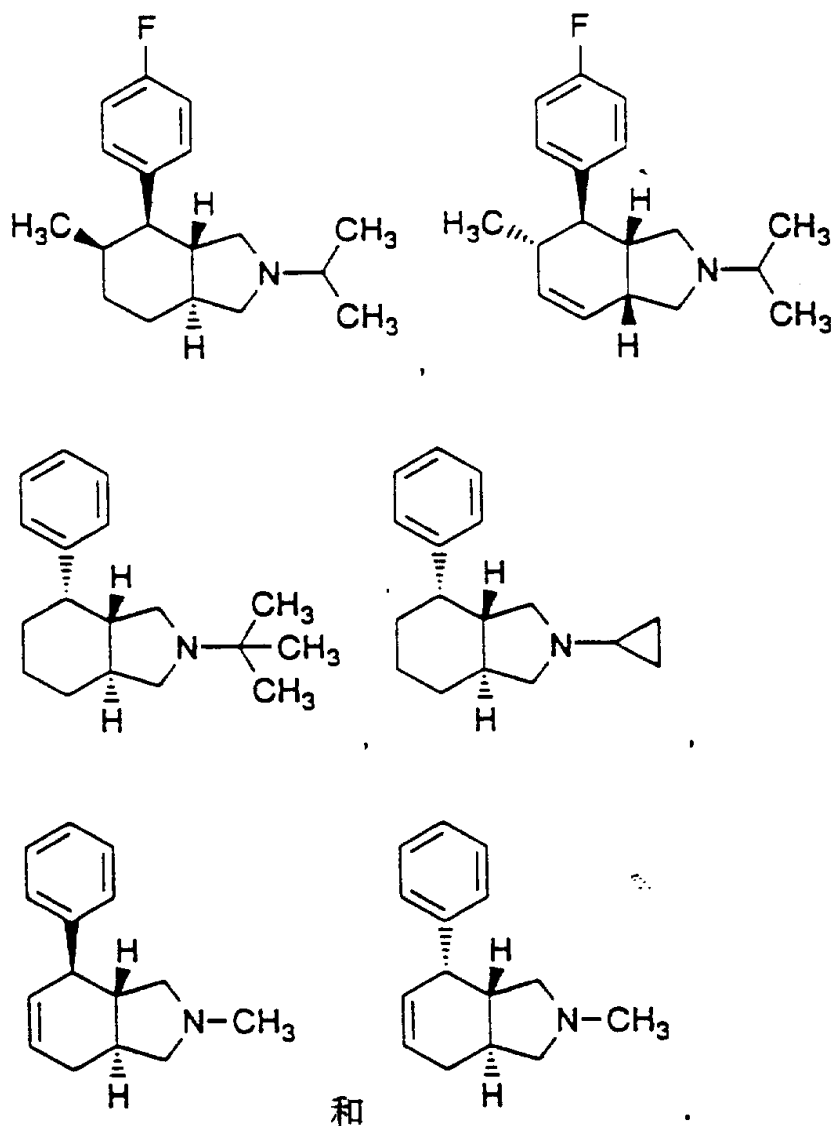
最优选的式 I 化合物为：











本发明化合物作为止痛药的活性可用下面描述的小鼠溴化乙酰胆碱诱导的收缩测定来证明：

小鼠溴化乙酰胆碱诱导的腹部收缩测定

用Collier 等人在Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther., 32: 295 - 310, 1968 所述的小鼠溴化乙酰胆碱诱导的腹部收缩测定并做少许改进来评定式 (I) 化合物的止痛药效。口服 (p.o.) 试验药物或合适的载体, 30 分钟后给动物腹膜内 (i.p.) 注射 5.5 mg/kg 溴化乙酰胆碱 (Matheson, Coleman & Bell, East Rutherford, NJ)。然后将小鼠三只一组放入玻璃钟罩中, 在 10 分钟观察期间观察所发

生的腹部收缩反应（定义为沿腹壁经尾侧的收缩和伸长波动，伴随躯干的扭转以及随后后肢的伸展）。该反应对感受伤害刺激的抑制百分数（等于%止痛）计算如下：%反应抑制即%止痛等于对照动物反应数与药物处理的动物反应数之差乘以100除以对照动物反应数。

用于对照和在各药物处理组中的动物至少为15只。用至少三种剂量测定各剂量反应曲线和ED₅₀（产生50%止痛时的剂量）。通过计算机辅助统计分析确定ED₅₀值及其95%置信范围。

表 I

小鼠溴化乙酰胆碱诱导的腹部收缩测定

化合物号	% 抑制	ED ₅₀
Cp-1	30-40% @30 mpk/po	
Cp-2		47.6 mpk/po
Cp-3		22.1 mpk/po
Cp-4	60% @30 mpk/po	
Cp-5		5.5 mpk/po
Cp-6	13.3% @30 mpk/po	
Cp-7		7.46 mpk/po
Cp-8	78.8% @30 mpk/po	
Cp-9		3.8 mpk/po
Cp-10		30 mpk/sc
Cp-11		3 mpk/po
Cp-12		6.26 mpk/po
Cp-13		8.35 mpk/po
Cp-14		2.8 mpk/po
Cp-15		7.0 mpk/po
Cp-16		4.6 mpk/po

Cp-17	33% @ 3 mpk/po	
Cp-18	66.7% @ 30 mpk/po	
Cp-19		5.3 mpk/po
Cp-20		5.4 mpk/po
Cp-21	100% @ 30 mpk/po	
Cp-22	13.3% @ 30 mpk/po	
Cp-24		23.6 mpk/po
Cp-24+		21.6 mpk/po
Cp-24-		24.9 mpk/po
Cp-25	67% @ 30 mpk/po	
Cp-28	0% @ 30 mpk/po	
Cp-31	20% @ 30 mpk/po	
Cp-32		1.36 mpk/po
Cp-33		10.5 mpk/po
Cp-34	100% @ 30 mpk/po	
Cp-35		9.63 mpk/po
Cp-37		2.0 mpk/po
Cp-38		9.88 mpk/po
Cp-39		1.79 mpk/po
Cp-40	100% @ 30 mpk/po	
Cp-41		2.5 mpk/po
Cp-42	100% @ 30 mpk/po	
Cp-43		4.9 mpk/po
Cp-44		9.15 mpk/po
Cp-45	33% @ 30 mpk/po	
Cp-46	100% @ 30 mpk/po	
Cp-47		4.0 mpk/po
Cp-48		3.8 mpk/po
Cp-49		4.3 mpk/po
Cp-50		4.07 mpk/po
Cp-51		15.6 mpk/po
Cp-52		12.1 mpk/po
Cp-53		10.1 mpk/po

基于上述结果，按类似于使用盐酸哌替啶的方法通过施用止痛有效剂量，本发明的式（I）化合物可用于治疗温血动物（如人）的轻

微至中等严重程度的疼痛。尽管本发明的单个化合物的活性随所治疗的疼痛而变化这一点是显而易见的，但对于平均体重（70kg）的人，剂量范围为约10—3000mg，特别是约25—1000mg 或约100—500mg 活性成分，每天服用1—4次。本发明的药物组合物包括上面定义的式（I）化合物，特别是与可药用载体混合。

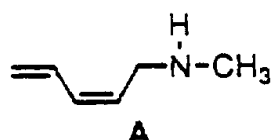
为了制备本发明的药物组合物，可按照常规药物配合方法，将作为活性成分的一种或多种本发明的式（I）化合物或其盐与药物载体充分混合，根据给药方式（例如口服或肠胃外如肌内给药）所需的剂型可采用各种形式的载体。在制备口服剂型组合物时，可使用任何常用的药物介质。因此，对于液体口服制剂如悬浮液、酏剂和溶液，合适的载体和添加剂包括水、二元醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂如粉剂、胶囊剂和片剂，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为片剂和胶囊剂易于给药，因此它们代表最为有利的口服单位剂型，在这种情况下很明显要使用固体药物载体。如果需要的话，可用常规方法将片剂包糖衣或包肠溶衣。对于肠胃外给药，载体一般包括无菌水，也可包括其它成分，例如用于辅助溶解的成分或用于防腐的成分。也可制备可注射悬浮液，在这种情况下可使用合适的液体载体、悬浮剂等。对于每单位剂型如片剂、胶囊剂、粉剂、注射液、茶匙剂等，本文的药物组合物含有必须能释放出上面所述有效剂量的量的活性成分。

上面涉及的可药用盐一般为母体环的氮原子和/或取代基上可能存在的氮原子被无机酸或有机酸质子化的形式。代表性的有机酸或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、

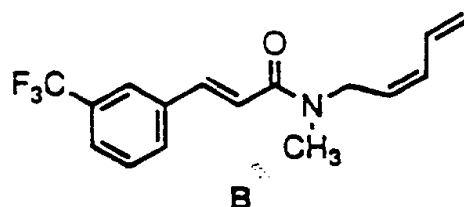
柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、草酸、双羧
 萘酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸或糖酸。

下列实施例说明本发明：

方法 A

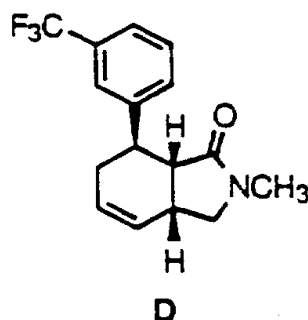
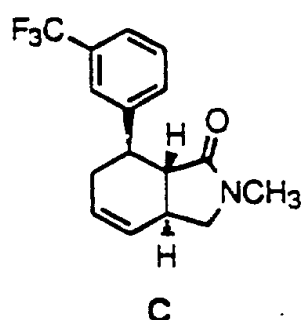


将甲碘化吡啶鎓 (22g, 0.1mol) 加到氢化铝锂 (5.6g, 0.15mol) 和四氢呋喃 (400ml) 的悬浮液中。将该混合物加热回流 16 小时，并冷却至室温。依次分批将水 (5.6ml)、3 N NaOH (16.8ml) 和水 (5.6ml) 加到冷却的混合物中。滤出沉淀并用 THF 洗涤。将含有化合物 A 的滤液溶于 THF (1 L) 中，无需进一步纯化即使用 (M. Fereles 等人, Coll. Czech Chem Comm, 1973, 38, 615-619)。



将间三氟甲基肉桂酰氯 (16.4g, 69mmol) 加到搅拌下的 3N NaOH (50ml, 150mmol)、冰/水 (10ml) 和 N-甲基-N-(2,4-戊二烯-1-基)胺/THF (约 50mmol) 的溶液中，并将该混合物搅拌 15 分钟。然后将乙醚加到所得混合物中，除去水层。依次分批用二甲氨基丙胺水溶液、稀盐酸和盐水洗涤有机层，干燥 (MgSO₄)，过滤并真空浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化，用丙酮/己烷 (15/85) 洗脱，得到油状化合物 B，放置时结晶。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.9-7.4 (m, 4H), 6.9-6.7 (m, 2H), 6.3 (t, 1H), 5.5-5.2 (m, 3H), 4.4-4.3 (d, dd, 2H), 3.2-3.1 (d, s, 3H).



将酰胺 B (4.6g, 15.57mmol) 的甲苯溶液加热回流 16 小时并真空浓缩。所得混合物用柱色谱法分离 (Waters Prep 500: 丙酮/己烷 20/80 作为洗脱剂), 用己烷重结晶所分离出的组分得到非对映体 C 和 D。

化合物 C

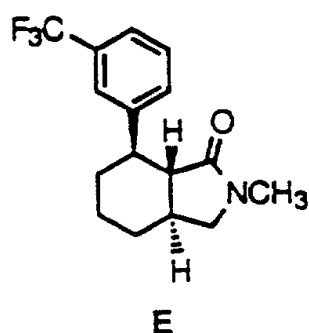
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.5-7.4 (m, 4H), 5.9 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.9-2.75 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 1H).

元素分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$:	C, 65.07; H, 5.46; N, 4.74
实测值:	C, 65.23; H, 5.32; N, 4.67

化合物 D

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.55 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.0 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H).

元素分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$:	C, 65.07; H, 5.46; N, 4.74
实测值:	C, 65.05; H, 5.31; N, 4.65.

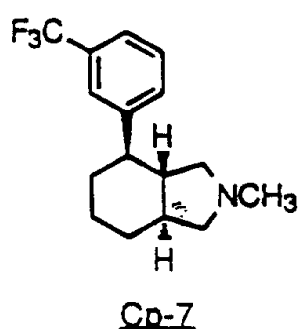


将10% Pd/C (45mg) 加到化合物 C (0.45g, 1.5mmol) 的EtOH (20ml) 溶液中, 用H₂ (35psi) 对所得混合物加压 16 小时。过滤混合物并真空浓缩得到油状化合物 E, 无需进一步纯化即可使用。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.5-7.4 (m, 4H), 6.0 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.1 (t, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 4H).

元素分析: 计算值: C₁₆H₁₈F₃NO: C, 64.63; H, 6.10; N, 4.71
实测值: C, 64.26; H, 6.02; N, 4.67

实施例 1



3aα, 4α, 7aβ - 八氢 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1H - 异吲哚 - 富马酸盐

将 1 M 甲硼烷 / THF 配合物 (4 ml, 4 mmol) 加到化合物 E

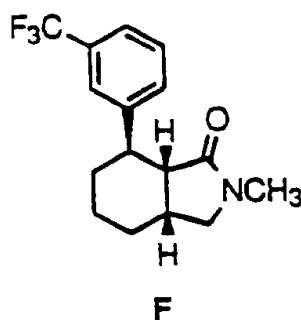
(0.4g, 1.3mmol) 的 THF (5 ml) 溶液中。在氩气氛下将该混合物加热回流 16 小时并冷却至室温。加入水 (25ml), 真空除去有机溶剂。加入丙酸 (3 ml), 将所得混合物在蒸汽浴中加热 4 小时。倾入 NaOH 水溶液中, 用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液干燥 (K_2CO_3), 真空浓缩并与富马酸 (0.15g) 合并。接着将该混合物溶于热异丙醇中, 加入乙醚, 从溶液中分离出所得沉淀, 得到固体标题化合物, mp 152–154°C。

1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 7.6 (m, 4H), 6.47 (s, 2H), 3.34 (m, 1H),

2.9–2.65 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.95–1.75 (m, 4H), 1.5 (m, 2H), 1.2 (m, 1H)

元素分析: 计算值: $C_{16}H_{20}F_3N \cdot C_4H_4O_4$: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51
实测值: C, 60.09; H, 6.04; N, 3.43

方法 B

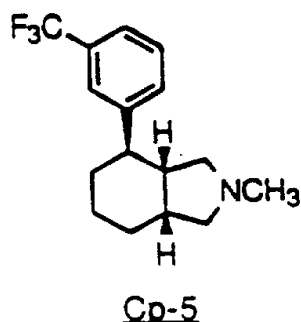


将 10% Pd/C (0.24g) 加到化合物 D (2.40g, 8.07mmol) 的 EtOH (50ml) 溶液中, 用 H_2 (50psi) 对所得混合物加压 1 小时。过滤混合物并真空浓缩, 得到油状化合物 F, 放置时结晶。

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.5 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.9 (bs, 3H), 1.9–1.63 (m, 3H), 1.4 (m, 3H).

元素分析：计算值：C₁₆H₁₈F₃NO: C, 64.63; H, 6.10; N, 4.71
 实测值： C, 64.91; H, 6.02; N, 4.66

实施例 2



3 α , 4 α , 7 α -八氢-2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-1H-异吲哚-富马酸盐

将 1 M 甲硼烷 / THF 配合物 (21ml, 21mmol) 加到化合物 F (2.1g, 7.1mmol) 的 THF (20ml) 溶液中, 在氩气氛下将该混合物加热回流 16 小时并冷却至室温。加入一份水 (1.4ml), 真空除去有机溶剂。加入丙酸 (5.6ml), 将所得混合物在蒸汽浴中加热 3 小时, 倾入稀 NaOH 水溶液中, 用乙醚萃取。用稀盐酸洗涤有机层, 用 NaOH 碱化所得水层, 并用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液干燥 (K₂CO₃), 真空浓缩并与富马酸 (0.51g) 合并。接着将该混合物溶于异丙醇中, 从溶液中分离出所得沉淀, 得到固体标题化合物: mp 152-154°C。

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 7.65-7.5 (m, 4H), 6.5 (s, 2H), 3.37 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.9-2.7 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.4 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.72-1.43 (m, 6H).

元素分析：计算值： $C_{16}H_{20}F_3N \cdot C_4H_4O_4$: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51
实测值：C, 60.25; H, 5.98; N, 3.42

方法 C

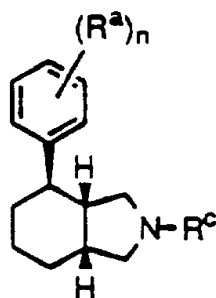
下面的一般方法用于合成表 1 中所列的化合物。

将适当取代的肉桂酰氯衍生物 (10.0mmol) 加到搅拌下的 3 N NaOH (21.74mmol)、冰/水 (1.4ml) 和 N-甲基-N-(2, 4-戊二烯-1-基)胺/THF (大约7.25mmol) 的溶液中, 并将该混合物搅拌15-30 分钟。然后将适当的有机溶剂 (如乙醚) 加到所得的混合物中, 除去水层。依次分批用N, N-二烷基氨基烷基胺溶液如二甲氨基丙胺溶液、酸性溶液如盐酸和盐水洗涤有机层, 干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。用常规方法 (包括柱色谱法和重结晶法) 纯化残余物, 得到偶合的酰胺衍生物 AA 4。将酰胺衍生物 AA 4 (10.0mmol) 在合适有机溶剂 (如甲苯) 中的溶液加热回流16-36 小时并真空浓缩。用任何常规方法 (包括柱色谱法和重结晶法) 纯化所得的残余物, 得到环化衍生物 AA 5 和 AA 6。将催化量的10% Pd/C 加到适当取代的衍生物 AA 6 (10.0mmol) 在合适溶剂如EtOH (132ml) 中的溶液中, 用 H_2 (大约35psi) 对所得混合物加压 16 小时, 过滤混合物并真空浓缩, 得到饱和衍生物, 无需进一步纯化即可使用。

将 1 M 甲硼烷/THF 配合物 (29.0mmol) 加到饱和衍生物 (10.0mmol) 的THF (28ml) 溶液中, 在氩气氛下将该混合物加热回流16小时并冷却。加入一份水 (1.97ml), 真空除去有机溶剂。加入丙酸 (7.88ml), 将所得混合物在蒸汽浴中加热 3 小时, 倾入NaOH 水溶液中, 用合适的有机溶剂如乙醚萃取。用盐酸水溶液洗涤有机层,

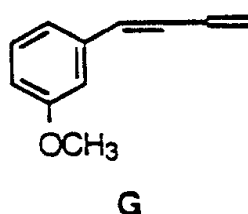
用NaOH 碱化所得的水层，并用合适的有机溶剂萃取。将合并的有机萃取液干燥并真空浓缩，然后将残余物溶于合适的溶剂中，用合适的有机酸或无机酸处理并将混合物结晶，得到所需的衍生物 3。

表 1



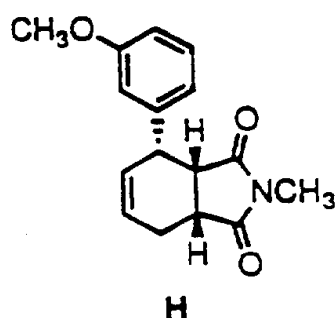
Co-n	(R ^a) _n	R ^c	mp/°C	C	H	N	经验式	MS (MH ⁺)
Cp-1	3-OMe	Me	111-3	66.30	7.43	3.81	C ₁₆ H ₂₃ NO·C ₄ H ₄ O ₄	246
Cp-8	2,3-di-OMe	Me	154-6	62.24	7.55	3.78	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂ ·C ₂ H ₂ O ₄	276
Cp-9	3,4-di-Cl	Me	176-8	57.46	5.95	3.45	C ₁₆ H ₂₃ NO·C ₄ H ₄ O ₄ · 1/8 C ₂ H ₈ O	285

方法 D

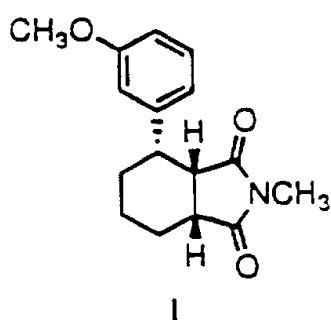


在氩气氛下将溴化烯丙基三苯基磷 (300g, 0.78mol) 分批加到冷却的双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化钠 (1.0mol / THF : 776ml, 0.78 mol) 和 THF (1 L) 的溶液中。再将所得混合物搅拌 30 分钟，在 1.5 小时内将 3-甲氧基苯甲醛 (97g, 0.71mol) 的 THF 溶液加到混合物中。将反应混合物搅拌 2 小时，并倾入冰 / 水中。除去有机层，所得

水层用数份乙醚洗涤。合并的有机层用盐水洗涤、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将残余物溶于叔丁基甲基醚中, 过滤除去所得的沉淀 (氧化三苯膦)。用同样方法处理滤液几次直至除去大部分氧化三苯膦。所得残余物通过用己烷/丙酮 (10/1) 作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化, 得到油状的二烯 G。



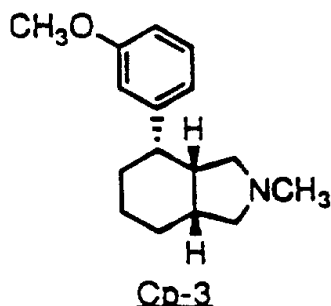
在氩气氛下将在Morton 烧瓶中的二烯 G (50g, 0.31mol)、N-甲基马来酰亚胺 (35g, 0.31mol) 和水 (500ml) 的悬浮液搅拌16小时, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。残余物通过用己烷/丙酮 (5/1) 作为洗脱剂的柱色谱法纯化, 得到油状偶合产物 H: MS 271。



将偶合的产物 H (17.0g, 62.7mmol)、10% Pd/C (1.7g) 和乙酸乙酯 (200ml) 的悬浮液放入Parr 瓶中, 用 H_2 加压 3 小时。滤出催化剂, 将滤液真空浓缩得到油状饱和产物 I。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.5 (t, 1H), 6.9-6.8 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 4H).

实施例 3

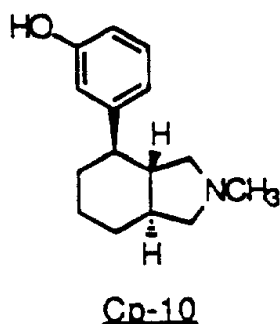


3 α , 4 β , 7 α -八氢-1-甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1H-异吲哚-1-草酸盐0.2水合物

将 1 M 甲磺烷 / THF (180ml, 0.18mol) 滴加到饱和产物 I (8 g, 29mmol) 的 THF (85ml) 溶液中, 并将反应混合物加热回流 16 小时。加入丙酸 (561ml, 7.52mol), 再将所得混合物加热回流 3 小时。将所得混合物冷却至室温, 用 NaOH 碱化, 并用几份乙醚萃取。合并的有机萃取液用水洗涤, 接着用盐水洗涤, 干燥 (K_2CO_3) 并真空浓缩。在回流下用另一份丙酸 (300ml, 4 mol) 处理残余物 8 小时, 接着进行上述常规处理。所得残余物通过用二氯甲烷 / 甲醇 / 氢氧化铵 (90 / 10 / 1) 作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化, 得到油状的标题化合物的游离碱。用草酸处理该碱接着用异丙醇重结晶, 得到固体标题化合物: mp 121-124°C。

元素分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.77; H, 7.55; N, 4.31
实测值: C, 63.84; H, 7.57; N, 4.12

实施例 4



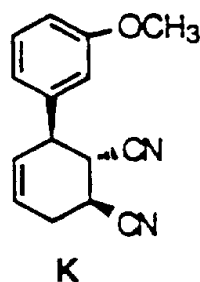
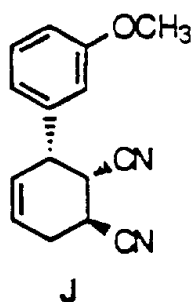
3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 $\alpha\beta$ -八氢-2-甲基-4-(3-羟基苯基)-1H-异吲哚半富马酸盐

将 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 $\alpha\beta$ -八氢-2-甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1H-异吲哚 (2.0g, 8.1mmol) 和 48% HBr (40ml) 的混合物加热回流 4 小时并真空浓缩。用乙醚洗涤残余物, 将其溶于异丙醇中, 用足量的乙醚处理使澄清的溶液变混浊, 然后在冷藏箱中放置 16 小时, 将所得悬浮液真空浓缩并在 NaHCO₃ 水溶液和二氯甲烷之间分配。真空浓缩有机层, 所得残余物用富马酸、异丙醇和乙醚处理。从混合物中分离出标题化合物, 为褐色固体: mp 224°C 分解。

精确的质谱: 计算值: 231.16231

实测值: 231.1664

方法 E



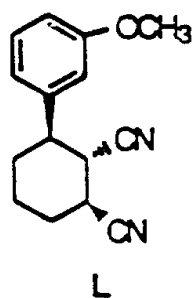
将顺式二烯 G (17.4g, 0.11mol)、富马腈 (8.3g, 0.11mol)、氢醌 (0.1g) 和甲苯的混合物在密封的装置中在 125°C 下加热 16 小时并真空浓缩。残余物用己烷/乙酸乙酯重结晶, 将第一批晶体用同样的溶剂混合物重结晶, 得到固体化合物 K: mp 133–135°C。真空浓缩第一批母液, 通过结合使用球管对球管 (bulb to bulb) 蒸馏 (100°C 和 0.001 mmHg) 和用乙酸乙酯/己烷连续重结晶纯化, 得到固体化合物 J: mp 96–99°C。

化合物 J:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.37–7.27 (m, 1H), 6.95–6.85 (m, 3H), 6.0 (m, 1H), 6.1 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.3 (q, 1H), 2.9–2.8 (m, 1H), 2.65 (m, 1H).

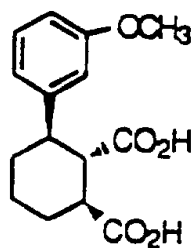
化合物 K:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.3 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.9 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (t, 1H), 2.7–2.65 (t, 1H), 2.65 (m, 1H).



将化合物 K (20.0g, 0.08mol)、10% Pd/C (2.0g) 和乙酸乙酯 (200ml) 的混合物放入 Parr 瓶中, 并用 H_2 加压 4 小时。滤出催化剂, 真空浓缩母液。残余物通过结合使用几种方法纯化, 包括用甲基环己烷/乙酸乙酯重结晶和用己烷/丙酮 (5/1) 作为洗脱剂的柱色谱法, 得到固体饱和化合物 L: mp 80–82°C。

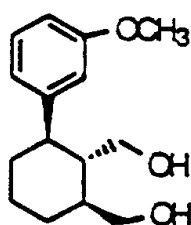
元素分析：计算值：C₁₅H₁₆N₂O: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66
 实测值： C, 75.16; H, 6.60; N, 11.42



M

将饱和的化合物 L (5.0g, 20.8mmol)、水 (20ml)、85% H₃PO₄ 和甘醇二甲醚 (5 ml) 的混合物加热回流 50 小时，并在室温下搅拌 72 小时。将所得混合物倾入冰/水中，用乙醚/THF 萃取，合并的有机层用水和盐水洗涤，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物用甲基环己烷/乙酸乙酯 (96/2) 重结晶纯化，得到固体饱和二酸 M: mp 194–196°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₁₈O₅: C, 64.74; H, 6.52
 实测值： C, 64.61; H, 6.58



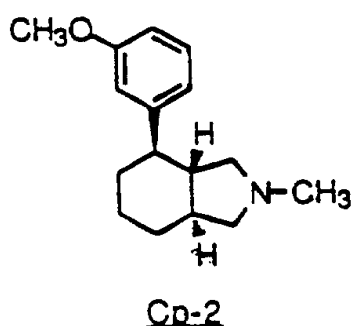
N

将 1.0M 甲硼烷/THF (231ml, 0.231mol) 滴加到二酸 M (12.4g, 44.6mmol) 的 THF (80ml) 溶液中，然后将所得混合物在室温、氩气氮下搅拌 16 小时。将水 (170ml) 加到反应混合物中，接着用乙醚洗涤几次。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物溶于 THF (120ml) 中，加入另一份 1.0M 甲硼烷/

THF (115ml, 0.115mol), 将反应混合物在室温下再搅拌 16 小时, 按上述方法处理所得的混合物, 用甲基环己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到固体二醇中间体 N: mp 97–98°C。

元素分析: 计算值: $C_{16}H_{23}NO \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.2 H_2O$: C, 71.97; H, 8.86
实测值: C, 71.94; H, 8.89

实施例 5



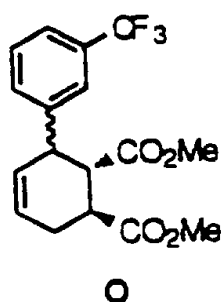
3 α , 4 α , 7 α β -八氢-2-甲基-4-(3-甲氧基苯基)-1H-异吲哚-1-富马酸盐0.1 水合物

在 0°C 下将甲磺酰氯 (6.1ml, 0.08mol) 的二氯甲烷 (6 ml) 溶液滴加到二醇中间体 N (5 g, 0.02mol) 和三乙胺 (13ml, 0.1mol) 的二氯甲烷溶液中, 并搅拌 2.5 小时。将反应混合物倾入 NaHCO₃ 水溶液中, 用盐水萃取有机层, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将所得残余物和 KI (7.3g, 0.44mol) 溶于 DMF (60ml) 中, 加热至 60°C 并维持 2 小时, 冷却至室温, 然后转入压力瓶中。将一甲胺 (g) 鼓泡通入容器中, 历时 5 分钟, 将所得混合物在 60°C 下加热 16 小时。将混合物倾入水中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥 (K₂CO₃) 并真空浓缩。将残余物溶于乙醚/异丙醇中, 过滤除去沉淀。真空浓缩滤液, 并通过色谱法纯化 (Waters Prep 500:

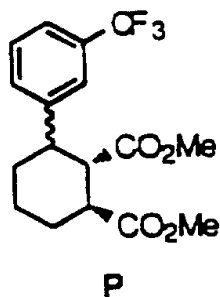
硅胶，二氯甲烷／甲醇（90／10）至二氯甲烷／甲醇：氢氧化铵（90／9.5／0.5）），用富马酸和异丙醇／EtOH 结晶，得到固体标题化合物：mp 182–189°C。

元素分析：计算值： $C_{16}H_{23}NO \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1 H_2O$: C, 66.13; H, 7.55; N, 3.86
实测值：C, 65.98; H, 7.66; N, 3.81

方法 F

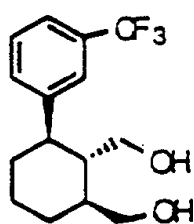


将 1 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1, 3 - 丁二烯 (10g, 0.05mol)、富马酸二甲酯 (7.2g, 0.05mol) 和乙二醇的混合物在 60°C 下加热 16 小时，然后将反应混合物倾入水中，用乙醚萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。通过用甲基环己烷／乙酸乙酯结晶纯化残余物 (除去未反应的富马酸二甲酯)，将母液进行球管对球管蒸馏 (0.001mmHg 和 150–160°C) 并用己烷作为洗脱剂进行硅胶柱色谱法纯化，得到油状的所需的二酯非对映体中间体 O。

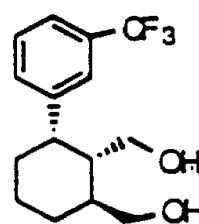


将二酯非对映体 O (41.05g, 0.12mol)、乙酸乙酯 (400ml) 和 10% Pd/C (4.2g) 的混合物放入 Parr 摇动器中, 用 H_2 加压 2 小时。过滤除去催化剂, 真空浓缩滤液, 得到油状饱和的二酯非对映体中间体 P。

元素分析: 计算值: $C_{17}H_{19}F_3O_4$: C, 59.30; H, 5.56
实测值: C, 50.06; H, 5.60



Q



R

在氩气氛下将二酯非对映体衍生物 P (40.1g, 0.116mol) 的乙醚 (300ml) 溶液滴加到冷却的 LAH (22.15g, 0.58mol) 和乙醚 (300ml) 的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜。滴加水 (22ml), 然后滴加 3 N NaOH (66ml), 接着再滴加水 (22ml), 并将反应混合物搅拌 20 分钟。滤出所得的固体沉淀, 依次分批用乙醚和二氯甲烷洗涤滤液。真空浓缩合并的有机萃取液, 将其溶于二氯甲烷中, 干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。残余物用甲基环己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到固体化合物 R, 母液通过柱色谱法纯化 (Water's Prep 500: 二氯甲烷/MeOH (20/1)), 得到分离的油状非对映体 Q 和 R。

化合物 Q:

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.5-7.3 (m, 4H), 3.8-3.45 (m, 4H), 3.4-3.0 (m, 2H), 2.6-2.45 (m, 1H), 1.95-1.7 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 2H), 1.3-1.15 (m, 1H).

元素分析：计算值： $C_{15}H_{19}F_3O_2$ ：

C, 62.49; H, 6.64

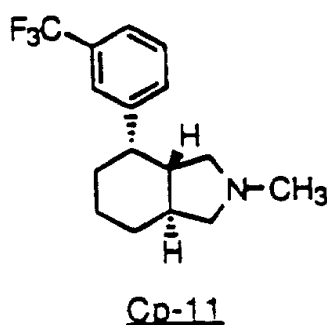
实测值：

C, 62.25; H, 6.70;

化合物 R：

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.45-7.3 (m, 4H), 3.65 (d, 2H), 3.45 (t, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95-1.7 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.62-1.4 (m, 3H).

实施例 6



3 α , 4 β , 7 α β -八氢-2-甲基-4-(3-三氟甲基苯基)-1H-异吲哚-1-富马酸盐

在 0℃ 下将甲磺酰氯 (3.24ml, 0.04mol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液滴加到二醇中间体 R (3g, 0.01mol) 和三乙胺 (7.2ml, 0.05mol) 的二氯甲烷溶液中, 并将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倾入 $NaHCO_3$ 水溶液中, 所得的有机层用盐水萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将残余物和 KI (3.84g, 0.022mol) 溶于 DMF (45ml) 中, 加热至 55℃ 并维持 2 小时, 冷却至室温, 并转入压力瓶中。将一甲胺 (g) 鼓泡通过容器中, 将所得混合物在 60℃ 下加热 16 小时。将混合物倾入水中, 用乙醚萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥 (K_2CO_3) 并真空浓缩。将残余物真空浓缩, 用富马酸处理并用异丙醇结晶, 得到固体标题化合物: mp 178-180℃。

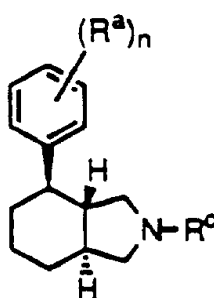
元素分析：计算值： $C_{16}H_{20}NF_3 \cdot C_4H_4O_4$: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51
 实测值：C, 60.35; H, 6.18; N, 3.41

下面的一般方法用于合成表 2 中所列的化合物。

方法 G

在 0℃ 下将甲磺酰氯 (0.04mol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液滴加到适当取代的二醇非对映体 AD 5 或 AD 6 (0.01mol) 和三乙胺 (0.05mol) 的二氯甲烷溶液中，并在 0℃ 下将反应混合物搅拌 1 - 3 小时。将反应混合物倾入 $NaHCO_3$ 水溶液中，所得有机层用盐水萃取，干燥 (Na_2SO_4 或 $MgSO_4$) 并真空浓缩。将残余物和 KI (0.022mol) 溶于 DMF (45-65ml) 中，加热至 55℃ 并维持 2 小时，冷却至室温，然后转移到反应容器中。加入适当取代的伯胺 (0.010-0.10mol)，将所得混合物在 50-70℃ 下加热 2 - 16 小时。然后将混合物倾入水中，用合适的有机溶剂如乙醚萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4 或 $MgSO_4$) 并真空浓缩。将残余物真空浓缩，用任何合适的无机酸或有机酸处理，并用任何合适的溶剂重结晶，得到所需化合物。

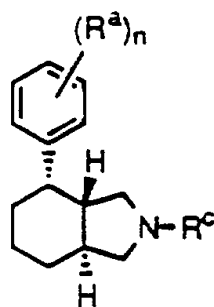
表 2



Cp-n	(R ^a) _n	R ^b	mp °C	C	H	N	经验式	MS (MH ⁺)
Cp-7	3-CF ₃	CH ₃	152-54	60.09	6.04	3.43	$C_{16}H_{20}F_3N \cdot C_4H_4O_4$	284
Cp-6	3-OMe	Bzl	180-81	70.96	7.17	3.19	$C_{22}H_{27}NO \cdot C_4H_4O_4$	321

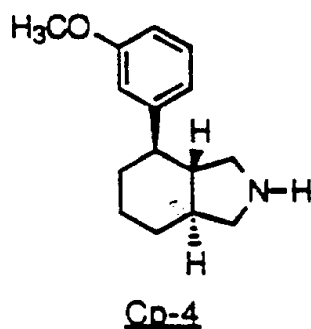
用方法 G 制得表 3 化合物：

表 3



Cp-n	(R ^a) _n	R ^c	mp °C	C	H	N	经验式	MS (MH ⁺)
Cp-29	3-OMe	Bzl	180 est.	-	-	-	C ₂₂ H ₂₇ NO·C ₄ H ₄ O ₄	-

实施例 7



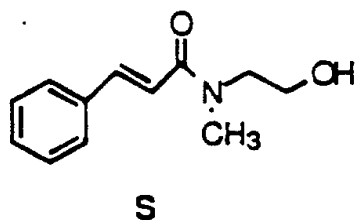
3a α , 4 α , 7a β -八氢-4-(3-甲氧基苯基)-1H-异吲哚-1-草酸盐

将ACE-Cl (0.85ml, 0.018mmol) 滴加到冷却的 3a α , 4 α , 7a β -八氢-4-(3-甲氧基苯基)-2-苯甲基-1H-异吲哚 (1.9g, 0.006mol) 的 1, 2-二氯乙烷 (25ml) 溶液中, 然后将所得反应混合物加热回流 2 小时, 并在室温下放置 16 小时。加入ACE-Cl (0.8ml) 和三乙胺 (0.8ml, 0.006mmol), 将所得反应混合物再加热回流 2 小时, 并真空浓缩。将残余物溶于MeOH 中, 加热回流 3 小时并真空浓缩。将产物通过用二氯甲烷/MeOH/NH₄OH (80/20

／ 1) 作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化。将所得产物溶于 2 - PrOH 中，加入乙醚 / HCl。滤出所得固体 (Et₃ N - HCl)。浓缩滤液，通过在 Et₂ O 和 3 N NaOH 之间分配将其转化为游离碱。用草酸的 EtOH 溶液处理游离碱。从该混合物中结晶出所需的盐，为灰白色固体：
mp 143 - 145°C。

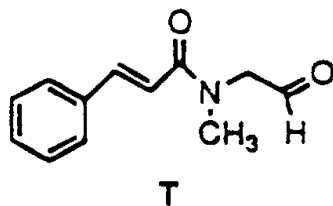
元素分析：计算值： C₁₅H₂₁NO · C₂H₂O₄: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36
 实测值： C, 63.21; H, 7.12; N, 4.30

方法 H



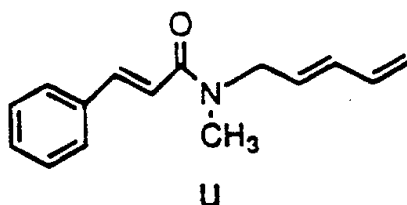
将肉桂酰氯 (47g, 0.28mol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液迅速加到搅拌下的甲氨基乙醇 (24.7ml, 30mmol)、二氯甲烷 (320ml)、3 N NaOH (180ml, 0.54mol) 和冰 / 水 (70ml) 的混合物中。然后将所得混合物搅拌 1 小时，除去水层。有机层依次分批用稀盐酸和盐水洗涤，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物用叔丁基甲基醚重结晶，得到固体化合物 S。

元素分析：计算值： C₁₂H₁₅NO₂: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82
 实测值： C, 70.21; H, 7.42; N, 6.88

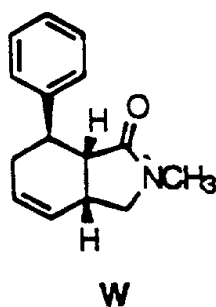
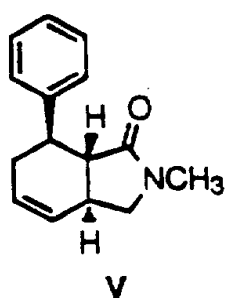


在 -50 至 -60°C 、氩气氛下在5分钟内将DMSO (18ml, 0.26mol) 的二氯甲烷 (80ml) 溶液加到搅拌下的草酰氯 (12.6ml, 0.13mol) 的二氯甲烷 (150ml) 溶液中。在加入化合物 S (27.02g, 0.13mol) 的二氯甲烷 (150ml) 溶液、接着搅拌 25 分钟、然后加入三乙胺 (91ml, 0.66mol) 期间, 反应温度保持在 -50 至 -60°C 。将反应混合物温热至室温, 加入水 (150ml)。分离所得的有机层, 依次分批用稀盐酸、 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤; 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 得到油状化合物 T。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.7 (s, 1H), 7.8-7.2 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 3H), 6.97-6.92 (d, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).



在氩气氛下在45分钟内将溴化烯丙基三苯基磷 (88.1g, 0.23mol) 分批加到冷却的双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化钠 (1 M / THF : 230ml, 0.23mol) 和 THF (290ml) 的溶液中。将混合物搅拌 30 分钟, 在 1 小时内滴加入化合物 T (42.8g, 0.21mol) 的 THF (120ml) 溶液。将所得混合物倾入冰中, 用数份乙醚萃取。合并的有机萃取液依次分批用水和盐水洗涤、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。残余物通过用叔丁基甲基醚结晶以及用己烷 / 丙酮 (3 / 1) 作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物 U。



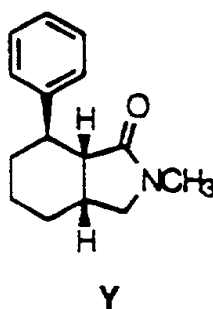
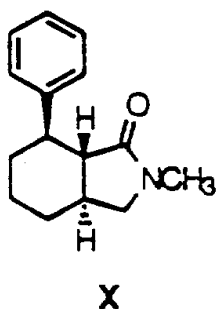
将酰胺 U (6.85g, 30.12mmol) 的甲苯 (250ml) 溶液加热回流 16 小时并真空浓缩。所得混合物通过柱色谱法纯化 (Waters Prep 500: 丙酮/己烷 (1/3) 洗脱), 接着用己烷将所分离出的组分重结晶, 得到非对映体 V 和 W。

化合物 V:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.3-7.2 (m, 5H), 7.45-7.3 (m, 3H), 5.9 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.3-2.15 (m, 1H).

化合物 W:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.4-7.15 (m, 5H), 5.95 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.75 (bs, 1H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-2.15 (m, 2H).



基本上按方法 B 所述方法, 用化合物 V 或 W 代替化合物 F 制备化合物 X 和 Y, 得到相应的饱和产物。

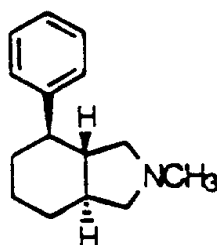
化合物 X :

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35-7.25 (m, 3H), 7.22-7.1 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.85-1.6 (m, 3H), 1.45-1.3 (m, 3H).

化合物 Y :

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35-7.1 (m, 5H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.1-3.02 (t, 1H), 2.9-2.85 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.7-2.55 (m, 1H), 2.05-1.9 (m, 3H), 1.5-1.1 (m, 4H).

实施例 8



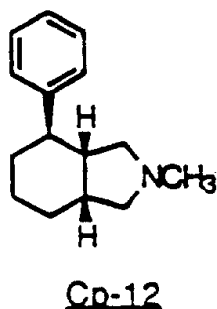
Cp-13

3a α , 4 α , 7a β - 八氢 - 2 - 甲基 - 4 - 苯基 - 1H - 异吲哚 - 1 - 富马酸盐

基本上按实施例 1 所述的方法, 用化合物 X 代替化合物 E 制备标题化合物: mp 144-146°C。

元素分析: 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23
实测值: C, 68.59; H, 7.56; N, 4.22

实施例 9

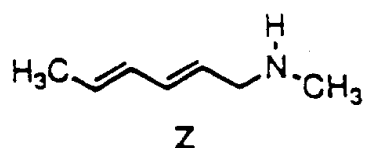


3aα, 4α, 7aα-八氢-2-甲基-4-苯基-1H-异吲哚-1-富马酸盐

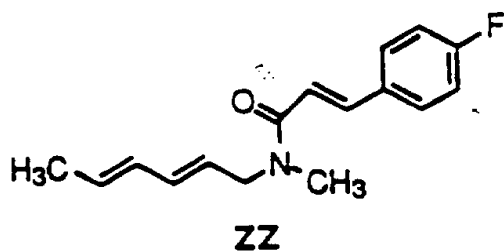
基本上按实施例 1 所述的方法, 用化合物 Y 代替化合物 E 制备标题化合物: mp 166-167°C。

元素分析: 计算值: $C_{15}H_{21}N \cdot C_4H_4O_4$: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23
 实测值: C, 68.62; H, 7.59; N, 4.19

方法 I

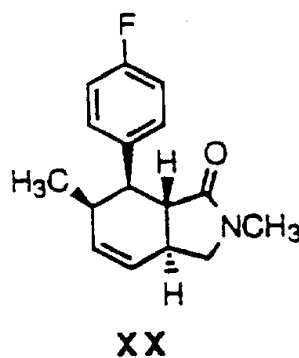
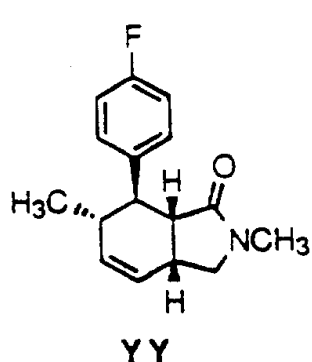


将己二烯醛 (2.6g, 27mmol) 加到搅拌下的甲胺 (4.23g, 0.136 mol) 和甲胺盐酸盐 (9.18g, 0.136mol) 的甲醇 (75ml) 溶液中。将反应混合物搅拌15分钟, 接着加入氰基硼氢化钠 (2.06g, 32.6mmol) 并再搅拌 1 小时。加入乙酸调节反应混合物的 pH 至 7, 并将混合物再搅拌 4 小时。用 HCl 酸化所得的混合物, 搅拌 30 分钟, 用 NaOH 碱化并用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液干燥 (K_2CO_3) 并真空浓缩, 得到油状的化合物 Z。



将 4-氟肉桂酰氯 (3.7g, 15.0mmol) 加到化合物 Z (1.7g, 15.0mmol)、二氯甲烷 (50ml) 和 3 N NaOH (20ml) 的混合物中, 并将反应混合物搅拌 1 小时。分离有机层, 用 HCl 洗涤, 过滤, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物通过用丙酮/己烷 (15/85) 作为洗脱剂的柱色谱法纯化, 得到油状化合物 ZZ。

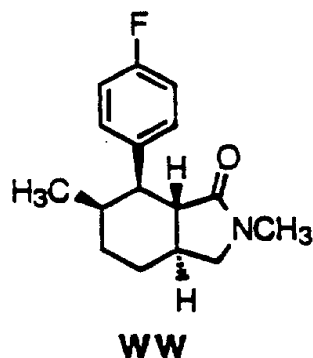
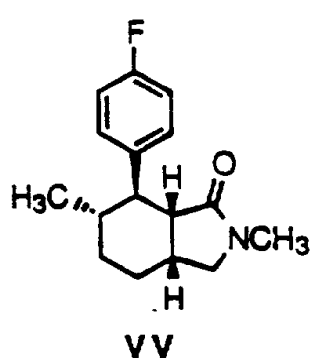
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.7 (dd, 1H), 7.5 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 6.85-6.7 (dd, 2H), 6.1 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.1 (dd, 2H), 3.0 (d s, 3H), 1.73 (d, 3H).



基本上按方法 H 所述的方法, 用化合物 ZZ 作为酰胺衍生物代替化合物 U 制备化合物 YY 和 XX。

化合物 XX:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.15 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.17 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 0.61 (d, 3H).



基本上按方法H所述的方法，用化合物XX 或YY 代替化合物V 或W 制备化合物VV 和WW。

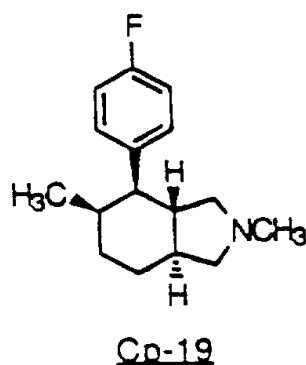
化合物VV：

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.1 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.35 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.1 (t, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.6 (m, 3H), 0.61 (d, 3H).

化合物WW：

元素分析：计算值：C₁₆H₁₆NFO: C, 73.53; H, 7.71; N, 5.36
 实测值： C, 73.55; H, 7.66; N, 5.36

实施例 10

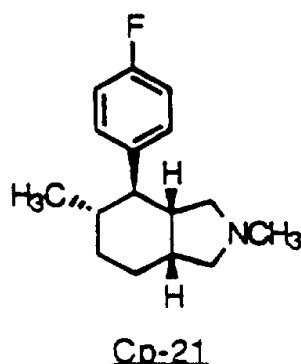


2, 5 α - 二甲基 - 4 α - (4 - 氟苯基) - 3 a α , 7 a β - 八氢 - 1 H - 异吲哚 - 富马酸盐

基本上按实施例 2 所述的方法，用化合物 WW 代替化合物 F 制备标题化合物：mp 193–195°C。

元素分析：计算值：C₁₆H₂₂FN·C₄H₄O₄: C, 66.10; H, 7.21; N, 3.85
实测值：C, 65.75; H, 7.12; N, 3.95

实施例 11

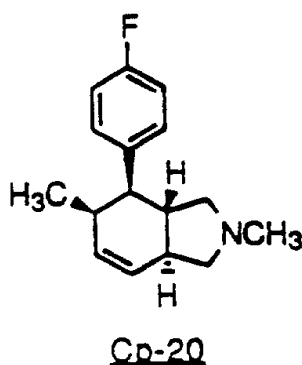


2, 5 β-二甲基-4 α-(4-氟苯基)-3 α, 7 α-八氢-1 H-异吲哚-1 富马酸盐

在氩气氛下将化合物 VV (0.78g, 3.0mmol) 的 THF (10ml) 的溶液滴加到 LAH (0.34g, 9.0mmol) 和 THF (5 ml) 的悬浮液中。将反应混合物加热回流 4 小时，并冷却至室温。向搅拌下的反应混合物中滴加水 (0.34ml)，接着滴加 3 N NaOH (1.0ml)，然后再滴加水 (0.34ml)。滤出所得的固体沉淀，真空浓缩母液。残余物用富马酸的异丙醇溶液处理，得到固体标题化合物：mp 199–203°C。

元素分析：计算值：C₁₆H₂₂FN·C₄H₄O₄: C, 66.10; H, 7.21; N, 3.85
实测值：C, 66.29; H, 7.19; N, 3.72

实施例 1 2

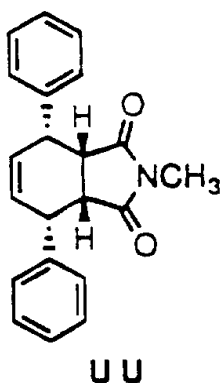


2, 5 α -二甲基-4 α -(4-氟苯基)-2, 3, 3a α -4, 5, 7a β -六氢-1H-异吲哚-富马酸盐

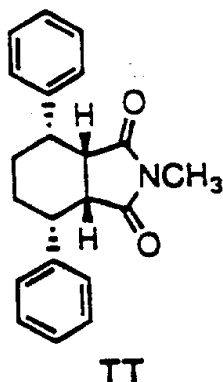
在氩气氛下将化合物XX (2.8g, 10.8mmol) 的THF (25ml) 溶液滴加到LAH (1.23g, 32mmol) 和THF (25ml) 的悬浮液中。然后将反应混合物在回流下搅拌4小时, 冷却至室温。向搅拌下的反应混合物中滴加水 (1.23ml), 接着滴加3N NaOH (3.75ml), 然后再滴加水 (1.23ml)。滤出所得的固体沉淀, 真空浓缩母液。残余物用富马酸的异丙醇溶液处理, 得到固体标题化合物: mp 187-188°C。

元素分析: 计算值: $C_{16}H_{20}FN \cdot C_4H_4O_4$: C, 66.47; H, 6.69; N, 3.88
 实测值: C, 66.56; H, 6.71; N, 3.75

方法 J

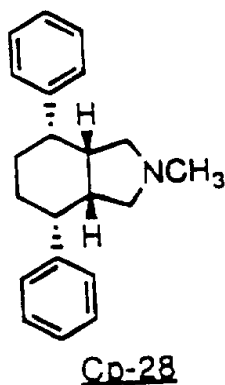


将反式，反式-1,4-二苯基-1,3-丁二烯 (10.3g, 50.0mmol)、N-甲基马来酰亚胺 (6.6g, 60mmol) 和二甲苯 (150ml) 在氮气氛、130℃下加热 15 小时。将混合物冷却，分离出所得的沉淀化合物UU，无需进一步纯化即可使用。



将10% Pd/C (1g) 加到化合物UU (9.94g, 31.0mmol) 的乙酸乙酯 (125ml) 溶液中，用H₂ (19.75psi) 将混合物加压 40 分钟，然后在室温下放置 16 小时。加入另一份10% Pd/C (1g)，将所得混合物加压 (60psi) 16 小时。滤除催化剂并真空浓缩滤液，得到固体化合物TT，无需进一步纯化即可使用。

实施例 13

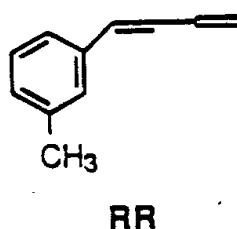


4 β , 7 β -二苯基-2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚0.8 富马酸盐

将化合物TT (8 g, 25mmol) 的无水THF (100ml) 溶液滴加到LAH (4.98g, 131mmol) 和THF (80ml) 的悬浮液中。在氮气氛下将搅拌下的混合物加热回流4小时, 并冷却至室温。滴加水 (5.0ml), 接着滴加3N NaOH (5.0ml), 然后再滴加水 (15ml), 并将反应混合物搅拌1.5小时。滤出所得的固体沉淀, 滤液连续用数份THF 洗涤, 干燥 (K_2CO_3) 并真空浓缩。残余物通过5% MeOH/二氯甲烷作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化, 得到固体的标题化合物的游离碱。将该固体溶于异丙醇中, 用富马酸和MeOH 处理, 得到固体标题化合物: mp 208-13°C。

元素分析: 计算值: $C_{21}H_{25}N \cdot 0.8 C_4H_4O_4$: C, 75.52; H, 7.76; N, 3.64
实测值: C, 75.64; H, 7.40; N, 3.64

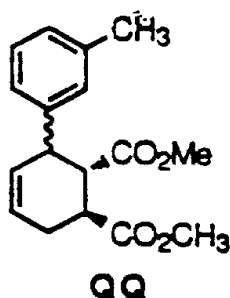
方法 K



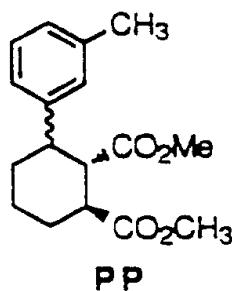
在氩气氛下将溴化烯丙基三苯基磷 (452g, 1.3mol) 分批加到冷却的双(三甲基甲硅烷基)氨基钠 (1.0mol/THF 1.18L, 1.18mol) 和THF (1.5L) 的溶液中。将所得的混合物在0°C下再搅拌35分钟, 向混合物中滴加3-甲基苯甲醛 (129g, 1.75mol) 的THF (100ml) 溶液。将反应混合物在0°C下搅拌2.5小时, 并倾入冰/水中。除去有机层, 依次用水和盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。将残余

物在回流下溶于叔丁基甲基醚中，并冷却至 0℃。过滤除去所得的沉淀（氧化三苯膦），真空浓缩滤液。残余物通过用己烷/丙酮（10/1）作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，得到油状的二烯RR。

元素分析：计算值：C₁₁H₁₀: C, 91.61; H, 8.39
实测值：C, 91.46; H, 8.40



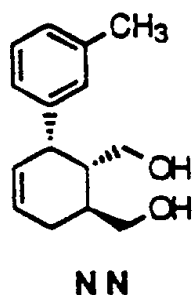
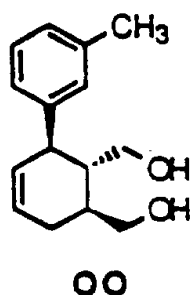
将 1 - (3 - 甲基苯基) - 1, 3 - 丁二烯 (137g, 0.96mol)、富马酸二甲酯 (151.7g, 1.06mol) 和乙二醇 (685ml) 的混合物在 60℃ 下加热 16 小时。将反应混合物倾入水中，有机萃取液用水和盐水洗涤，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物通过用甲基环己烷/乙酸乙酯结晶（除去未反应的富马酸二甲酯）、将母液进行球管对球管蒸馏 (0.001mmHg 和 90 - 140℃)、以及用己烷作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，得到油状的所需的二酯非对映中间体QQ。



将二酯非对映体QQ (78.0g, 0.27mol)、乙酸乙酯 (600ml) 和 10% Pd/C (7.8g) 的混合物放入Parr 摇动器中，用 H₂ 加压 (60 psi) 2 小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液，残余物通过柱色谱

法纯化（硅胶，己烷：丙酮 1 : 1），得到油状的饱和二酯非对映中间体PP。

元素分析：计算值： $C_{17}H_{22}O_4$: C, 70.32; H, 7.64
实测值：C, 70.55; H, 7.58



在氩气氛下在2.5 小时内将二酯非对映衍生物PP（70.12g，0.24 mol）的乙醚（600ml）溶液滴加到冷却的LAH（45.2g，1.19mol）和乙醚（600ml）的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜。滴加水（45ml），接着滴加 3 N NaOH（135.0 ml），然后再滴加水（45ml），将反应混合物搅拌 1 小时。滤出所得的固体沉淀，连续用数份THF 洗涤滤液。合并的有机萃取液用水洗涤，干燥（ $MgSO_4$ ）并真空浓缩。残余物用Waters Prep 500 HPLC 进行色谱法纯化，用 CH_2Cl_2 /MeOH 梯度洗脱，接着用甲基环己烷/乙酸乙酯重结晶，得到分离的固体非对映体OO 和NN。

化合物OO：

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.2-7.1 (m, 1H), 7.05-6.9 (m, 3H), 3.8-3.45 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.1 (m, 5H)

化合物NN：

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.3-6.95 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.85-1.35 (m, 3H)

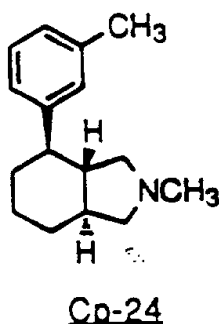
元素分析：计算值： $C_{15}H_{22}O_2$ ：

C, 76.88; H, 9.46

实测值：

C, 77.21; H, 9.53

实施例 14



3 α , 7 α - 八氢 - 2 - 甲基 - 4 α - (3 - 甲基苯基) - 1H - 异吲哚 - 富马酸盐

在 0℃、氩气氛下将甲磺酰氯 (2.5ml, 32.3mmol) 的二氯甲烷 (7ml) 溶液加到化合物 00 (3.45g, 14.7mmol) 和三乙胺 (4.5ml, 32.3mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中。将混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时，倾入 $NaHCO_3$ / 冰中。分离有机层，依次用水和盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将残余物溶于 EtOH (40ml) 中，再放入 Parr 瓶中，将气体甲胺鼓泡通入溶液中 2 分钟。密封混合物并在 80℃ 下加热 16 小时，然后真空浓缩。将所得的残余物在乙醚和 3N NaOH 之间分配。有机层用水和盐水洗涤，干燥 (K_2CO_3) 并真空浓缩。残余物用富马酸处理，用异丙醇和乙醚重结晶，得到固体标题化合物：mp 145–148℃。

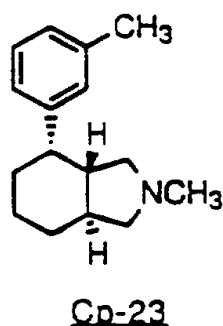
元素分析：计算值： $C_{16}H_{23}N \cdot C_4H_4O_4$ ：

C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05

实测值：

C, 69.84; H, 7.89; N, 4.03

实施例 15



3a α , 7a β -八氢-2-甲基-4 β -(3-甲基苯基)-1H-异吲哚-富马酸盐

在 0℃、氩气氛下将甲磺酰氯 (2.9ml, 37.4mmol) 的二氯甲烷 (8 ml) 溶液加到化合物 NN (4.0g, 17mmol) 和三乙胺 (5.2ml, 37.4mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中。将混合物在 0℃下搅拌 2.5 小时，倾入 NaHCO₃ / 冰中。分离有机层，依次用水和盐水洗涤，干燥 (Na₂ SO₄) 并真空浓缩。将残余物溶于 EtOH (40ml) 中，再放入 Parr 瓶中，并将气体甲胺鼓泡通入溶液中。密封混合物并在 80℃下加热 16 小时，然后真空浓缩。将所得的残余物在乙醚和 3 N NaOH 之间分配。有机层用水和盐水洗涤，干燥 (K₂ CO₃) 并真空浓缩。残余物通过组合方法包括柱色谱法、用富马酸处理和用异丙醇重结晶进行纯化，得到固体标题化合物：mp 158–160℃。

元素分析：计算值：C₁₆H₂₃N·C₄H₄O₄： C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05
实测值： C, 69.53; H, 7.89; N, 3.98

方法 L

下面的一般方法用于合成表 4 和 5 所列的化合物。

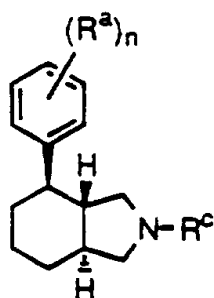
将适当取代的丁二烯衍生物 AD 1 (1.0mol：可购买得到，可用文

献方法制备或基本上按方法K所述方法制备)、富马酸二甲酯(1.1 mol)和乙二醇(720ml)的混合物在60℃下加热10-24小时。将反应混合物倾入水中,有机萃取液用水和盐水洗涤,用合适的干燥剂干燥并真空浓缩。残余物通过将用合适的溶剂结晶、真空蒸馏和柱色谱法结合在一起纯化,得到所需的二酯非对映中间体AD 3和AD 4。将二酯非对映体AD 3和AD 4(1.0mol)、乙酸乙酯(2.2L)和10% Pd/C(28.86g)的混合物放入Parr 摇动器中,用H₂ 加压(60psi) 2-24小时。过滤除去催化剂,真空浓缩滤液,残余物用柱色谱法纯化,得到饱和二酯非对映中间体。

在氩气氛下在2.5-4.5小时内将饱和二酯非对映衍生物(1.0 mol)在合适溶剂如乙醚(2.4L)中的溶液滴加到冷却的LAH(4.8mol)和乙醚(2.4L)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜,滴加水(180ml),接着滴加3 N NaOH(540ml),然后再滴加水(180ml),将反应混合物搅拌1-3小时。滤出所得的固体沉淀,连续用数份THF 洗涤滤液。合并的有机萃取液用水洗涤,用合适的干燥剂干燥并真空浓缩。残余物通过结合使用柱色谱法和重结晶法纯化,得到分离的非对映体AD 5和AD 6。在0℃、氩气氛下将甲磺酰氯(22.0mmol)的二氯甲烷(4.76ml)溶液加到适当取代的分离的非对映体(10.0 mmol)和三乙胺(22.0mmol)的二氯甲烷(27.2ml)溶液中。将混合物在0℃下搅拌2小时,倾入NaHCO₃ /冰中。分离有机层,依次用水和盐水洗涤,干燥(Na₂ SO₄)并真空浓缩。将残余物溶于EtOH(40ml)中,然后将其放入Parr 瓶中,并将气体甲胺鼓泡通入溶液中2分钟。密封混合物,并在80℃下加热16小时,真空浓缩。将所得残余物在合适的有机溶剂和3 N NaOH 间分配。有机层用水和盐水洗涤,用合适的干燥剂干燥并真空浓缩。残余物用富马酸处理,用合

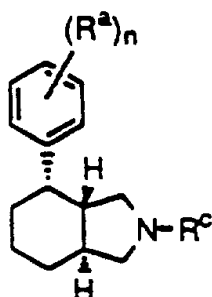
适的溶剂重结晶，得到所需的 4-芳基异吲哚。

表 4



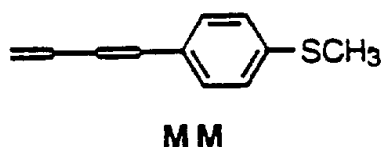
Co-n	(R ^a) _n	R ^c	mp °C	C	H	N	经验式	MS (MH ⁺)
Cp-16	4-CF ₃	CH ₃	150-52	57.95	5.83	3.69	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N·C ₂ H ₂ O ₄	284
Cp-18	3-CF ₃	n-Bu	139-44	59.58	6.88	3.39	C ₁₉ H ₂₆ F ₃ N·C ₂ H ₂ O ₄	326
Cp-15	3,4-di Cl	CH ₃	184-85	57.01	5.79	3.50	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N·C ₄ H ₄ O ₄	
Cp-25	3-CF ₃	iso-Bu	139-41	61.82	6.65	3.23	C ₁₈ H ₂₄ F ₃ N·C ₄ H ₄ O ₄	312

表 5

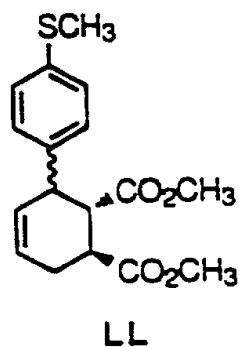


Co-n	(R ^a) _n	R ^c	mp °C	C	H	N	经验式	MS (MH ⁺)
Cp-17	4-CF ₃	CH ₃	150-52	57.90	5.94	3.75	C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N·C ₂ H ₂ O ₄	284
Cp-14	3,4-di Cl	CH ₃	184-85	57.08	5.77	3.47	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N·C ₄ H ₄ O ₄	-
Cp-22	4-CF ₃	(CH ₂) ₂ CH(Ph) ₂	164-66	70.77	6.26	2.57	C ₃₀ H ₃₂ F ₃ N·C ₄ H ₄ O ₄	284
Cp-30	3-CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	253-55	63.89	9.50	9.50	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ ·2HCl·0.02H ₂ O	301

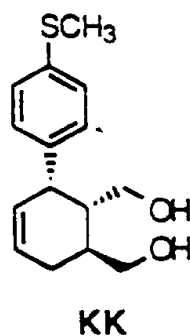
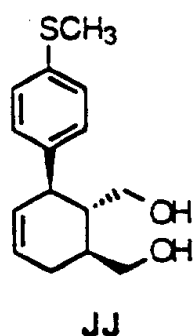
方法 M



在氩气氛下将溴化烯丙基三苯基磷（421.5g，1.1mol）的无水 THF（500ml）溶液分批加到冷却的（5-10℃）双（三甲基甲硅烷基）氨基钠（1.0mol / THF：1000ml，1.0mol）和 THF（1.2L）的溶液中。将所得混合物在 10℃ 下再搅拌 1 小时，在 1.5 小时内向混合物中加入 4-甲硫基苯甲醛（152g，1.0mol）的 THF（500ml）溶液。将反应混合物在 10℃ 下搅拌 1.75 小时，并在水和乙醚之间分配。除去有机层，所得的水层用数份乙醚洗涤。将合并的有机层干燥（MgSO₄）并真空浓缩。将经放置后部分结晶的残余物用数份己烷洗涤并过滤。真空浓缩滤液，通过用己烷作为洗脱剂的硅胶柱色谱法和用 MeOH / 乙腈重结晶纯化，得到固体二烯 MM。

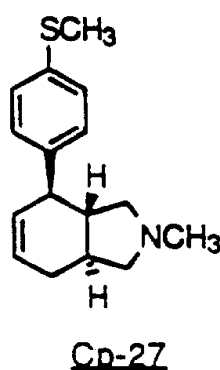


将化合物 MM（17.5g，0.1mol）、富马酸二甲酯（14.9g，0.1mol）和乙二醇（150ml）的混合物在 60℃ 下加热 3 3 小时。将反应混合物倾入水中，用乙醚萃取。将合并的有机萃取液干燥（MgSO₄）并真空浓缩。残余物通过用己烷 / 乙酸乙酯作为洗脱剂的硅胶柱色谱法纯化，得到所需的二酯中间体 LL，为非对映体混合物。



在氩气氛下，将二酯非对映衍生物LL (34.0g, 0.106mol) 的乙醚 (340ml) 溶液滴加到冷却的LAH (21.2g, 0.56mol) 和乙醚 (210ml) 的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜。向搅拌下的反应混合物中滴加水 (21ml)，接着滴加 3 N NaOH (21ml)，然后再滴加水 (63ml)。滤出所得的固体沉淀，依次用乙醚和二氯甲烷洗涤滤液，真空浓缩合并的有机萃取液，将其溶于二氯甲烷中，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (Waters Prep 500: 二氯甲烷/丙酮, 90:10)，得到分离的油状非对映体JJ和KK。

实施例 16



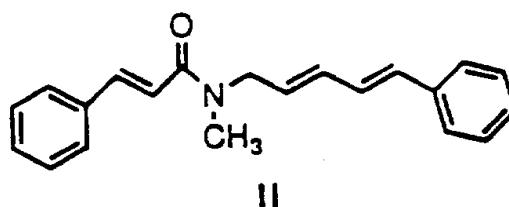
3 α , 4 α , 7 α β -八氢-2-甲基-4-(4-甲硫基苯基)-1H-异吲哚-富马酸盐

基本上按实施例 1 4 所述的方法，用化合物JJ 代替化合物00 制备标题化合物，得到固体标题化合物：mp 183–185℃。

^1H NMR (DMSO-d_6 ; 300 MHz) 7.25 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.85 (t, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 2H).

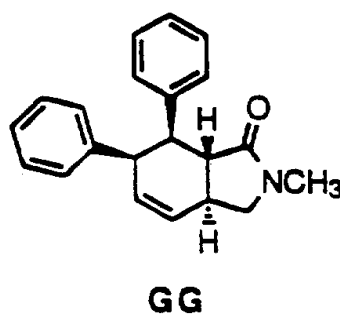
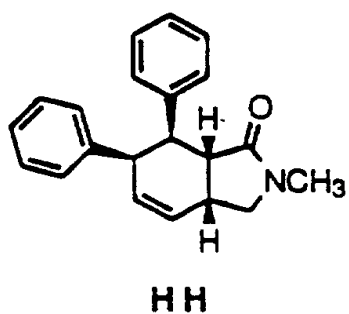
元素分析：计算值： $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NS}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 63.98; H, 6.71; N, 3.73
实测值：C, 63.89; H, 6.80; N, 3.57

方法 N



基本上按方法H所述的方法，用氯化肉桂基三苯基磷代替溴化烯丙基三苯基磷制备化合物II，得到油状化合物II。

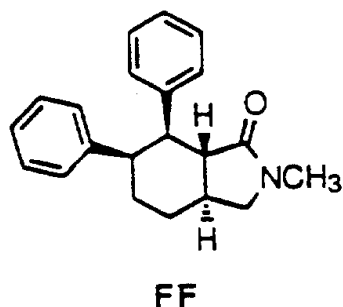
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.8-7.1 (m, 12H), 6.95-6.3 (m, 4H), 4.4, 4.3, 4.2, 4.15, (dd of d, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).



基本上按方法H所述的方法，用化合物II代替化合物U制备化合物HH 和GG。

化合物GG：

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.1 (m, 6H), 6.65 (m, 4H), 6.15 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.7 (t, 1H).

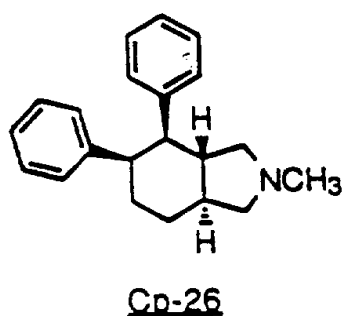


基本上按方法B所述的方法，用化合物GG代替化合物F制备化合物FF。

化合物FF：

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.0 (m, 6H), 6.85 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.7 (t, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (m, 3H).

实施例 17



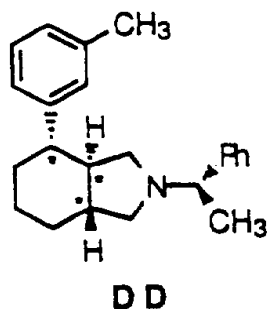
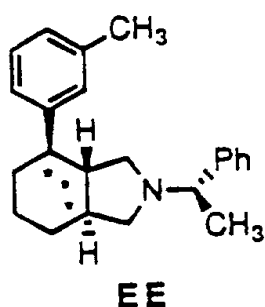
4 α , 5 α -二苯基-2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\beta$ -八氢-1H-异吲哚-1-富马酸盐

基本上按实施例11所述的方法，用化合物FF代替化合物VV制

备标题化合物：mp 78–79°C。

元素分析：计算值：C₂₁H₂₅N: C, 86.55; H, 8.64; N, 4.81
实测值：C, 86.57; H, 8.45; N, 4.73

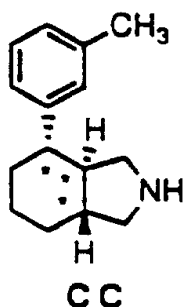
方法 O



在 0 °C、氩气氛下将甲磺酰氯 (14.1ml, 0.18mol) 的二氯甲烷 (35ml) 溶液加到化合物 00 (19.46g, 0.083mol) 和三乙胺 (24.2ml, 0.18mol) 的二氯甲烷 (175ml) 溶液中。将混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时，倾入 NaHCO₃ / 冰中。分离有机层，依次用水和盐水洗涤，干燥 (Na₂ SO₄) 并真空浓缩。将残余物溶于 EtOH (190ml) 中，加入 R - (+) - α - 甲基苄胺 (74ml, 0.58mol)。在氩气氛、60 °C 下将混合物加热 16 小时，并真空浓缩。将所得残余物在乙醚和 3 N NaOH 之间分配。将有机层用水和盐水洗涤，干燥 (K₂ CO₃) 并真空浓缩。使残余物通过 Water's Prep 柱 (除去一些未反应的胺) 并溶于乙醚中。将 CO₂ 鼓泡通入乙醚溶液中，过滤除去所得的固体。真空浓缩滤液，用 10% 丙酮 / 己烷作为洗脱剂通过 Water's Prep 500 进行柱色谱法纯化，得到对应于化合物 EE 和 DD 的两个斑点。

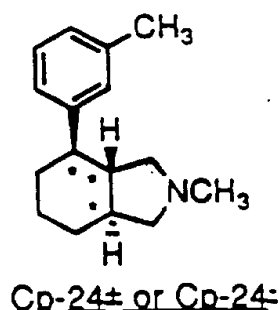
化合物 EE:

元素分析：计算值：C₂₃H₂₉N: C, 86.47; H, 9.15; N, 4.38
 实测值：C, 86.22; H, 9.22; N, 4.39



在氩气氛下将化合物EE 或DD (8.29g, 0.026mol) 和甲酸铵 (11.4g, 0.182mol) 加到10% Pd/C (8.3g) 和MeOH (250ml) 的悬浮液中，将所得混合物加热回流 1 小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液。将残余物在二氯甲烷和NaOH 水溶液之间分配。有机层依次用水和盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩。向残余物的MeOH (50ml) 溶液中加入10% Pd(OH)/C (0.3g)，并将混合物放入 Parr 摇动器中，用 H₂ 在60℃下加压 16 小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液，得到油状化合物CC。

实施例 18



(-)-3 α , 7 α -八氢-2-甲基-4 α -(3-甲基苯基)-1H-异吲哚-富马酸盐

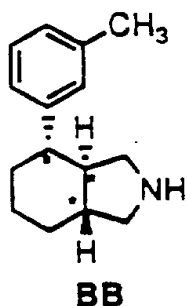
将10% Pd/C (2.6g)、化合物CC 或BB (2.62g, 12.19mmol)、37% 甲醛水溶液 (1.44ml, 36.57mmol) 的悬浮液放入Parr 摇动器中并搅拌 1 小时。除去催化剂, 加入另一份10% Pd/C (0.5g)。密封混合物, 搅拌1.5 小时并过滤。真空浓缩滤液, 用二氯甲烷/MeOH/NH₄ OH (80/20/1) 作为洗脱剂使残余物通过硅胶柱。真空浓缩所需的级分, 并将其在乙醚和 3 N NaOH 之间分配。依次用水和盐水洗涤有机层, 干燥 (K₂ CO₃) 并真空浓缩。残余物用富马酸处理, 用异丙醇/乙醚结晶, 得到固体标题化合物: mp 143-145°C,

$[\alpha]_D^{25} = (-) 54.3$ 。

Cp-24⁻

元素分析: 计算值: C₁₆H₂₃N/C₄H₄O₄: C, 69.54; H, 7.88; N, 5.05.
实测值: C, 69.47; H, 8.01; N, 3.89.

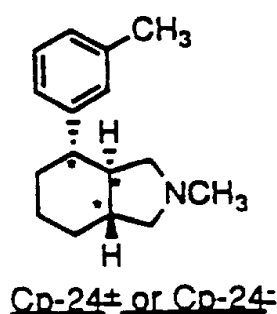
方法 P



在氩气氛下将化合物DD 或EE (7.15g, 0.022mol) 和甲酸铵 (9.9g, 0.154mol) 加到10% Pd/C (7.15g) 和MeOH (250ml) 的悬浮液中, 将所得混合物加热回流 1 小时。过滤除去催化剂, 真空浓缩滤液。将残余物在二氯甲烷和NaOH 水溶液之间分配。有机层依次用

水和盐水洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ）并真空浓缩。向残余物的MeOH（60ml）溶液中加入10% Pd/C（0.3g），并将混合物放入Parr 摇动器中，在60℃下用 H_2 加压（50psi）16小时。过滤除去催化剂，真空浓缩滤液，得到绿色固体化合物BB：mp 166–170℃。

实施例 19



(+) 3 α , 4 α , 7 α β - 八氢 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基苯基)
- 1 H - 异吲哚 - 富马酸盐

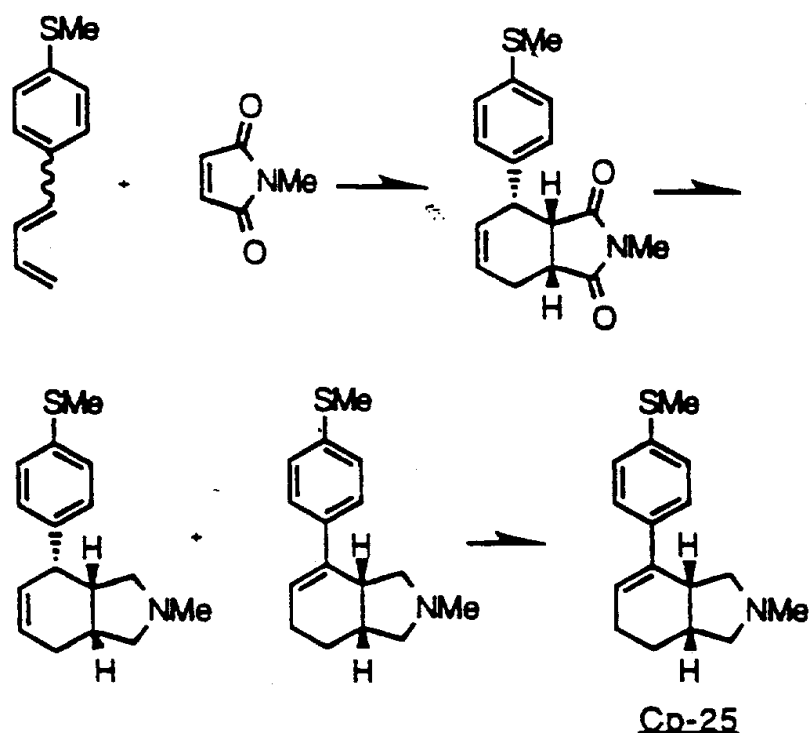
基本上按实施例 18 所述的方法制备标题化合物。所不同的是用化合物BB 代替化合物CC。分离出的产物为固体：mp 144–146℃，
[α]_D²⁵ = (+) 54.05。

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 7.2 (t, 1H), 7.1-7.0 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 3.35 (dd, 1H), 2.9-2.7 (m, 3H), 2.65 (s 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.9-1.75 (m, 4H), 1.45 (t, 2H), 1.2 (m, 1H).

Cp - 24⁺

元素分析：计算值：C₁₆H₂₃N/C₄H₄O₄: C, 69.54; H, 7.88; N, 5.05.
实测值：C, 69.69; H, 8.08; N, 3.99.

实施例 20



(1) 2-甲基-4 α -(4-甲硫基苯基)-3 $\alpha\alpha$, 4, 7, 7 $\alpha\alpha$ -四氢异吲哚-1, 3-二酮

将17.6g (0.1mol) 顺式和反式 1-(4-甲硫基苯基)-1, 3-丁二烯的混合物和11.1g (0.1mol) N-甲基马来酰亚胺加到100ml 乙二醇中, 并在100℃下加热 42 小时。将混合物在CH₂Cl₂和水之间分配, 分离有机层并干燥 (MgSO₄)。真空蒸发有机溶液, 在Waters Prep 500 (SiO₂) 上分离非对映异构体, 用10%丙酮: 90% CH₂Cl₂ 洗脱, 得到4g (28%产率) 黄色油状物。

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.5 (m, 5H); 3.0 (s, 3H); 3.1 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H); 4.0 (m, 1H); 6.05 (m, 2H); 7.2 (m, 4H).

MS-EI, m 287.

(2) 2-甲基-4 α -(4-甲硫基苯基)-2, 3, 3a α , 4, 7, 7a α -六氢-1H-异吲哚和2-甲基-4-(4-甲硫基苯基)-2, 3, 3a α , 6, 7, 7a α -六氢-1H-异吲哚(88%:12%)

将3.65g (0.0127mol) 2-甲基-4 β -(4-甲硫基苯基)-3a α , 7a α -四氢异吲哚-1, 3-二酮的THF (50ml) 溶液分批加到2.53g (0.0667mol) 氢化铝锂在25ml THF 中的悬浮液中。将混合物回流4.5 小时。在室温下向混合物中滴加2.53ml H₂O、2.53ml 3N NaOH, 然后再滴加7.5ml H₂O。滤出无机固体, 用CH₂Cl₂ 洗涤滤饼。合并滤液, 干燥(K₂CO₃) 并真空蒸发得到黄色油状物。经快速色谱法(SiO₂) 纯化, 用1-10-90: NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ 洗脱, 得到1.56g (48%产率) 油状物。将0.699g 富马酸加到油状物/甲醇中, 加入乙醚沉淀出盐。用甲醇重结晶, 得到0.79g (24%产率) 褐色固体, mp 120-124°C。

¹H NMR (DMSO d₆): δ 1.92-2.02 (d, 1H); 2.2-2.3 (m, 1H); 2.3-2.42 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.5-2.58 (m, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.9-3.08 (m, 3H); 3.12-3.28 (m, 2H); 5.61-5.68 (d, 1H); 5.82-5.68 (d, 1H); 5.82-5.9 (m, 1H); 6.5 (s, 2.5H); 7.14-7.18 (d, 2H); 7.22-7.26 (d, 2H).

元素分析: 计算值: C₁₆H₂₁NS/1.2 C₄H₄O₄: C, 63.03; H, 6.74; N, 3.55;
实测值: C, 62.66; H, 6.52; N, 3.53.

(3) 2-甲基-4-(4-甲硫基苯基)-2, 3, 3a α , 6, 7, 7a α -六氢-1H-异吲哚, Cp-25

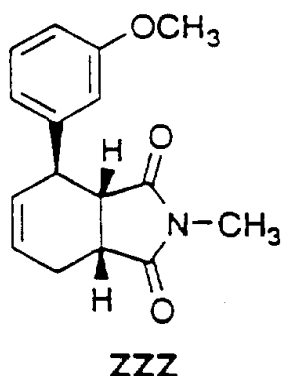
将110mg (0.00424mol) 2-甲基-4 α -(4-甲硫基苯基)-2, 3, 3a α , 4 α , 7, 7a α -六氢-1H-异吲哚溶于0.425ml (0.00425mol) 1 M 叔丁醇钾的THF 溶液中并回流 6 小时, 然后在室

温下放置过夜。将溶液在水和二氯甲烷之间分配，分离二氯甲烷层，并干燥 (K_2CO_3)。在氮气流下蒸发 CH_2Cl_2 ，得到 90mg (82% 产率) 油状物，将其溶于 2-丙醇中，用 40mg 富马酸处理。干燥所得的盐并分离得到固体：mp 164–165°C。

1H NMR (DMSO d_6): δ 1.4–1.6 (m, 1H); 1.62–1.72 (m, 1H); 2.1–2.2 (m, 2H); 2.4–2.6 (m, 2H); 2.48 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.8–2.9 (m, 1H); 3.15–3.25 (m, 2H); 3.4–3.5 (m, 1H); 6.2–6.25 (m, 1H); 6.55 (s, 2H); 7.15–7.22 (d, 2H); 7.3–7.35 (d, 2H).

元素分析：计算值： $C_{16}H_{21}NS/C_4H_4O_4$: C, 63.98; H, 6.71; N, 3.73
 实测值： C, 63.82; H, 6.61; N, 3.67

方法 Q



4 α - (3 - 甲氧基苯基) - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 4, 7, 7 $\alpha\alpha$ - 四氢 - 1 H - 异吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮

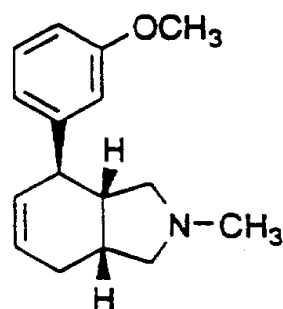
将顺 - 1 - (3 - 甲氧基苯基) - 1, 3 - 丁二烯 (10.0g, 0.06mol)、方法 D 得到的二烯 G 与 7 g (0.06mol) N - 甲基马来酰亚胺在 60ml 乙二醇中加热至 100°C 过夜。冷却后将反应混合物在 Et_2O 和 H_2O 之间分配。分出有机层，用 H_2O 、盐水洗涤并干燥

(MgSO_4)。真空蒸发溶剂，将产物通过两个快速硅胶柱(8:1己烷:丙酮, 然后1:1己烷:丙酮)。

质谱 (CI- CH_4) m/z 272 ($M+1$).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (t, 1 H); 6.9-6.7 (m, 3 H); 6.05 (d, 2 H); 4.0 (m, 1 H); 3.8 (s, 3 H); 3.3 (dd, 1 H); 3.1 (td, 1 H); 3.0 (s, 3 H); 2.5 (m, 2 H).

实施例 2 1



Cp-31

4 α -(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3, 3a α , 4, 7, 7a α -六氢-1H-异吲哚富马酸盐

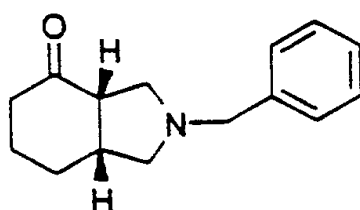
将5g (0.018mol) 4 α -(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3a α , 4, 7, 7a α -四氢-1H-异吲哚-1, 3(2H)-二酮ZZZ在25ml THF 中的溶液滴加到7.1g (0.018mol) LAH 在70ml THF 中的悬浮液中。在氩气氛下将反应混合物搅拌过夜。加入7.0ml H_2O 、21ml 3N NaOH 和 7 ml H_2O 终止反应。搅拌45分钟后, 滤出固体, 用THF 充分洗涤滤饼。用 H_2O 、盐水洗涤滤液并干燥(K_2CO_3)。真空除去溶剂, 残余物用快速硅胶色谱法纯化(90:10:1, CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)。在2-PrOH/ Et_2O 中将游离碱转化为富马酸盐, 得到3.28g 产物: mp 91-93 $^\circ\text{C}$ 。

质谱

(Cl-CH₄) m/z 244 (M + 1).

¹H NMR (Me₂SO d-6) δ 7.25 (t, 1 H), 6.8 (m, 3 H), 6.5 (s, 2 H), 5.9 (m, 1 H), 5.7 (bd, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.25-3.1 (m, 2 H), 3.0 (m, 3 H), 2.5 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.4-2.2 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H). 元素分析计算值 C₁₆H₂₁NO.C₄H₄O₄: C, 66.84; H, 7.01; N, 3.90. 实测值: C, 66.84; H, 6.93; N, 3.89.

方法 R



TTT

2 - (苯甲基) - 3 α α , 7 α α - 八氢 - 1 H - 异吲哚 - 4 - 酮

将 N - 甲氧基丁基 - N - (三甲基甲硅烷基) 苄胺 (90.06g; 0.32mol) 和 2 - 环己烯 - 1 - 酮 (25ml; 0.25mol) 在 320ml CH₂Cl₂ 中的溶液和 16ml 1% TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液加热回流 2 小时。冷却反应混合物, 加入大约 20g K₂CO₃, 并将反应混合物搅拌 4 5 分钟。滤出固体, 真空蒸发溶剂。将残余物在 Et₂O / 3 N NaOH 之间分配, 分出有机层, 用 H₂O 和盐水洗涤并干燥 (K₂CO₃)。真空除去溶剂, 用草酸在 2 - PrOH 和 EtOH 中处理油状物, 收集固体得到 35.01g 固体: mp. 129 - 130°C。

质谱

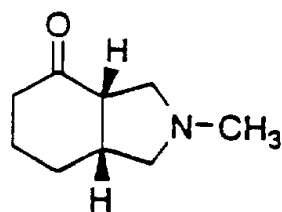
(Cl-CH₄) m/z 229 (M + 1).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.3 (m, 5 H); 3.6 (s, 2 H); 2.9-2.6 (m, 4 H); 2.4 (t, 2 H); 2.25 (m, 2 H); 1.9-1.8 (m, 3 H); 1.4 (m, 1 H).

元素分析: 计算值: C₁₅H₁₉NO.C₂H₂O₄: C, 63.94; H, 6.63; N, 4.39.

实测值:

C, 63.7; H, 6.62; N, 4.24.



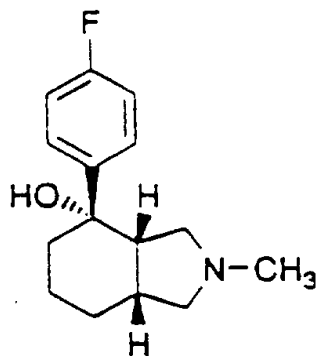
YYY

2-甲基-3α,7α-八氢-1H-异吲哚-4-酮

将 2-甲基-3α,7α-八氢-1H-异吲哚-4-酮 TTT (2.5g, 0.011mol) 和 2.1g (0.011mol) 甲苯磺酸甲酯在 30ml EtOAc 中混合并搅拌过夜。再加入 1.2g (0.0064mol) 甲苯磺酸甲酯, 将反应混合物搅拌 72 小时。滤出固体, 用 Et₂O 洗涤。将固体溶于 30ml 无水 EtOH 中, 加入 0.4g 10% 钯/炭。将反应混合物放入 Parr 摇动器中, 在 50psi 氢气下摇动 1.5 小时。滤出催化剂, 真空蒸发滤液。将残余物在 Et₂O 和 3N NaOH 之间分配, 分离出有机层, 用 H₂O 和盐水洗涤并干燥 (K₂CO₃)。真空蒸发溶剂, 用球管对球管蒸馏装置蒸馏残余物, 得到 1.31g 透明的油状物。

质谱 (Cl-CH₄) m/z 154 (M+1).

¹NMR (CDCl₃) δ 2.9-2.7 (m, 5H); 2.5-2.4 (m, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.0-1.8 (m, 2H); 1.5-1.4 (m, 1H).



XXX

4 α -(4-氟苯基)-4 β -羟基-2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚富马酸盐

在 -78°C 下将3.3ml (0.029mol) 4-溴氟苯在15ml THF 中的溶液滴加到18.75ml (0.029mol) 1.6M 正丁基锂溶液中。搅拌1小时后，还是在 -78°C 下通过套管将该溶液加到1.5g (0.0095mol) 2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚-4-酮YYY 在30ml THF 中的溶液中。搅拌2小时后，将反应混合物倾入 H_2O 中，分离有机层，用 H_2O 、盐水洗涤并干燥(K_2CO_3)。真空蒸发溶剂，将残余物通过快速硅胶色谱柱(80:20:2 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)。在2-PrOH 中将产物转化为富马酸盐：mp. $192-193^{\circ}\text{C}$ 。

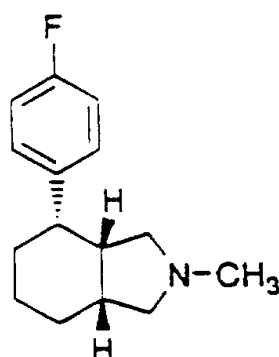
质谱 (Cl- CH_4) m/z 251 ($M+1$).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ 7.55 (m, 2 H); 7.15 (m, 2 H); 6.5 (s, 2 H); 3.3 (t, 1 H); 3.1-3.0 (m, 2 H); 2.9 (d, 1 H); 2.7 (s, 3 H); 2.6 (m, 1 H); 2.5 (m, 1 H); 1.85-1.6 (m, 5 H); 1.35 (m, 1 H).

元素分析：计算值： $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 62.45; H, 6.62; N, 3.83.

实测值：C, 62.14; H, 6.61; N, 3.77.

实施例 2 2



Co-32

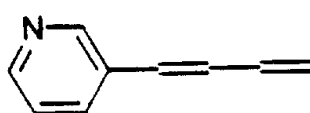
4 β - (4 - 氟苯基) - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 - 1 H - 异
吡啶富马酸盐

将 4 α - (4 - 氟苯基) - 4 β - 羟基 - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 - 1 H - 异吡啶XXX (0.74g, 0.0032mol) 加到含有 0.37g 10% 钨 / 炭、50ml HOAC 和 7.5ml 高氯酸的帕尔瓶中, 将混合物在 50psi 氢气下摇动过夜。滤出催化剂, 真空浓缩滤液。将残余物在 Et₂O 和 3 N NaOH 之间分配, 用 H₂O、盐水洗涤有机层并干燥 (K₂ CO₃)。真空蒸发溶剂, 经快速硅胶色谱法纯化 (90 : 10 : 1, CH₂ Cl₂ : MeOH : NH₄ OH) 后, 在 2 - PrOH 中将产物转化为富马酸盐, 得到 430mg 白色固体: mp. 157 - 159°C。

质谱 (Cl-CH₄) m/z 235 (M + 1).

¹H NMR (Me₂SO d-6) δ 7.25 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 6.5 (s, 2 H); 3.3-3.1 (m, 2 H); 3.15 (m, 1 H); 2.9 (bd, 1 H); 2.65 (m, 1 H); 2.6 (s, 3 H); 2.3 (m, 2 H); 1.8 (m, 2 H); 1.6 (m, 2 H); 1.3 (m, 2 H).

方法 S



WWW

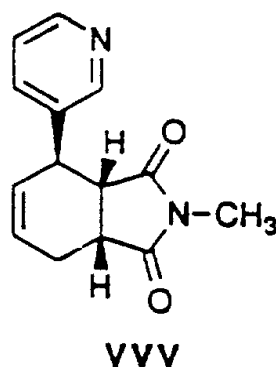
1 - (吡啶 - 3 - 基) - 1 , 3 - 丁二烯

在 0 - 5 °C、氩气氛下向 860ml 1 M 六甲基二硅氮化钠的 THF 溶液中加入 700ml 无水 THF 和 361g (0.94mol) 溴化烯丙基三苯基磷。搅拌后将混合物冷却 1 小时, 分批加入 91.8g (0.86mol) 3 - 吡啶甲

醛在300ml 无水THF 中的溶液，同时保持反应混合物低于15℃。在10℃保持3小时后，加入100ml H₂O 和1000ml Et₂O。将有机层干燥（MgSO₄），然后真空蒸发得到油状物。经快速色谱法纯化（SiO₂），用20%丙酮：80% CH₂Cl₂ 洗脱，得到油状物。经Kugelrohr 蒸馏得到油状物：bp 55–79℃（0.005 托）。

质谱 (Cl-CH₄) m/z 132 (m+1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.12-5.28 (m, 1H); 5.29-5.42 (m, 1H); 6.22-6.51(m, 2H); 6.64-6.8 (m,1H); 7.11-7.22 (m,1H); 7.51-7.68 (m, 2H); 8.31-8.42 (m,1H); 8.48-8.58 (m,1H)。

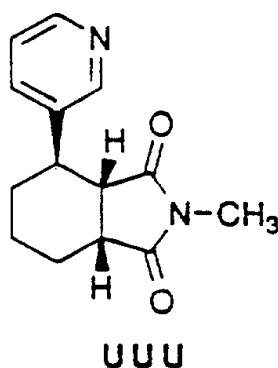


2-甲基-4α-(吡啶-3-基)-3α,4,7,7aα-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

在125℃下，在油浴中将在密封瓶中的31.6g（0.24mol）1-(吡啶-3-基)-1,3-丁二烯WWW 和27.3g（0.24mol）N-甲基马来酰亚胺在82ml 二甲苯中的溶液加热18小时。真空蒸发二甲苯得到油状残余物。用SiO₂ 快速色谱法用20%丙酮：80% CH₂Cl₂ 洗脱分离2种非对映异构体。洗脱出的第一化合物为2-甲基-4α-(吡啶-3-基)-3α,4,7,7aα-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮，为黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.4-2.6 (m, 2H); 3.1 (s, 3H); 3.12-3.22 (m, 1H); 3.22-3.3 (dd, 1H); 3.02-3.15 (m, 1H); 6.05-6.1 (m, 1H); 6.1-6.15 (m, 1H); 7.28-7.31 (m, 1H); 7.6-7.65 (d, 1H); 8.5-8.65 (m, 2H).

精确质谱: MH^+ 计算值 243.1134; 实测值 243.1176.



2-甲基-4 α -(吡啶-3-基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -六氢-1H-异吲哚-1, 3(2H)-二酮

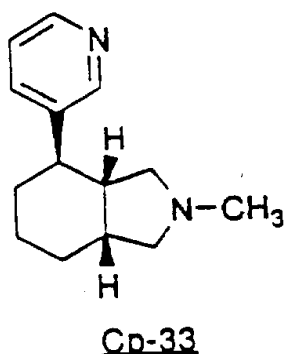
将4.04g (0.0166mol) 2-甲基-4 α -(吡啶-3-基)-3 $\alpha\alpha$, 4, 7, 7 $\alpha\alpha$ -四氢-1H-异吲哚-1, 3(2H)-二酮VVV, 在100ml EtOAc 中的溶液加到4g 10% 钯/炭中, 然后将反应混合物放入60psi 氢压的帕尔氢化器中反应2小时。滤出催化剂, 真空蒸发滤液, 得到固体: mp 110-112°C。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35-1.90 (m, 5H); 2.2-2.3 (m, 1H); 2.65-2.72 (m, 1H); 3.0 (s, 3H); 3.02-3.15 (m, 2H); 7.25-7.3 (m, 1H); 7.5-7.53 (dd, 1H); 8.50-8.55 (m, 2H).

元素分析: 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47

实测值: C, 68.73; H, 6.64; N, 11.37

实施例 2 3



2-甲基-4 α -(吡啶-3-基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚富马酸盐

在氩气氛下向13g (53mM) 2-甲基-4 α -(吡啶-3-基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮UUU 在130ml 无水THF 中的溶液中加入400ml 1 M 甲硼烷-THF 溶液并回流17小时。然后在室温下分批加入28.8ml H₂O。真空蒸发溶剂, 加入300ml 丙酸。回流6小时后, 真空蒸发丙酸, 加入300ml 3 N NaOH 溶液。在蒸汽浴中加热2小时后, 用乙醚萃取反应混合物, 将乙醚溶液干燥 (K₂CO₃), 真空蒸发Et₂O 得到油状物, 经快速色谱法 (SiO₂) 纯化, 用80 份CH₂Cl₂ : 20 份MeOH : 2 份氢氧化铵洗脱, 得到6.67g 褐色油状物。将油状物溶于含有3.6g 富马酸的MeOH 溶液中。用2-PrOH 重结晶试样得到固体: mp. 138-140°C。

质谱 (Cl-CH₄) m/z 217 (m+1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42-1.78 (m, 6H); 2.32-2.5 (m, 1H); 2.61-2.83 (m, 6H); 2.91-3.02 (m, 1H); 3.03-3.15 (t, 1H); 3.30-3.45 (t, 1H); 6.5 (s, 2H); 7.28-7.35 (m, 1H); 7.63-7.72 (m, 1H); 8.38-8.45 (m, 1H); 8.46-8.51 (d, 1H).

元素分析: 计算值: C₁₄H₂₀N₂·C₄H₄O₄: C, 65.04 H, 7.28; N, 8.43

实测值: C, 65.01; H, 7.40; N, 8.52

实施例 2 4



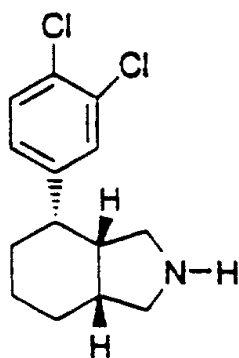
Co-34

用前面实施例的方法，并用 4-溴苯甲醛代替吡啶甲醛作原料，得到 4 α -(4-溴苯基)-2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚富马酸盐：mp 222-224°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₂₀BrN.C₄H₄O₄：C, 55.62; H, 5.90; N, 3.41

实测值：C, 55.65; H, 5.92 N, 3.35

实施例 2 5



Co-35

4 β -(3, 4-二氯苯基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚

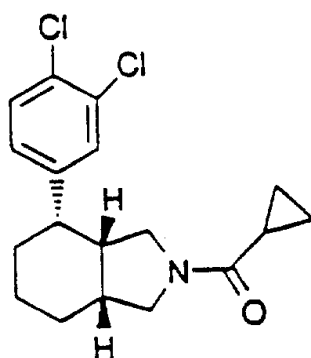
使用将实施例 3 的方法做稍许变化的方法，其中用于狄尔斯-阿德耳反应步骤的溶剂为回流着的乙腈，在维梯希反应步骤中用 3, 4

—二氯苯甲醛代替 3—甲氧基苯甲醛，在狄尔斯—阿德耳反应步骤中用马来酰亚胺代替 N—甲基马来酰亚胺，得到 4 β—(3, 4—二氯苯基)—3 α α, 7 α α—八氢—1 H—异吲哚富马酸盐：mp 166—169℃。

元素分析：计算值：C₁₄H₁₇Cl₂N·C₄H₄O₄:C, 55.97; H, 5.48; N, 3.63.

实测值：C, 55.94; H, 5.48; N, 3.62.

方法 T



SSS

[4 β—(3 , 4—二氯苯基)—3 α α , 7 α α—八氢—1 H—异吲哚—2—基] 环丙基甲酮

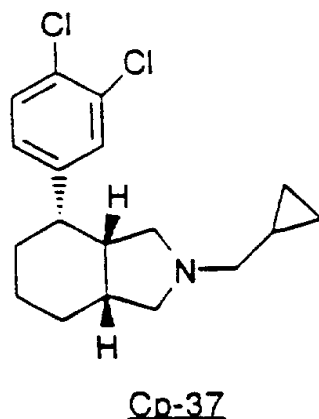
向 150mg (0.5mM) 4 β—(3 , 4—二氯苯基)—3 α α , 7 α α—八氢—1 H—异吲哚盐酸盐 Cp-35 在 5 ml CH₂ Cl₂ 中的混合物中加入 1.5ml 1 N NaOH 溶液和 3.5ml H₂ O。然后，加入 52mg (0.5mM) 环丙烷羰基氯，并将混合物搅拌 30 分钟。分离 CH₂ Cl₂ 层，干燥 (Na₂ SO₄) 并真空蒸发，得到 170mg 油状物。经快速色谱法 (SiO₂) 纯化，用 20% 丙酮：80% 己烷洗脱得到白色固体。

质谱 (Cl-CH₄) m/z 338(M+1)

¹H NMR (CDCl₃/ D₂O): δ 0.65-0.82 (m, 2H); 0.83-1.08 (m, 2H); 1.4-1.61 (m, 3H); 1.62-1.86 (m, 3H); 1.87-2.09 (m, 1H); 2.18-2.4 (m, 1H); 2.5-2.8 (m, 1H);

2.92-3.18 (m, 2H); 3.19-3.32 (t, 1H); 3.33-3.52 (m, 2H); 3.65-3.80 (m, 1H);
7.0-7.1(m, 1H); 7.2-7.4 (m, 2H).

实施例 2 6



2-环丙基甲基-4 β -(3,4-二氯苯基)-3 $\alpha\alpha$,7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚草酸盐

向890mg (2.65mM) [4 β -(3,4-二氯苯基)-3 $\alpha\alpha$,7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚-2-基]环丙基甲酮SSS 在10ml 无水 THF 中的溶液中加入13.2ml 1 M 甲硼烷/THF 溶液并回流 17 小时。然后将 1 ml H₂O 在室温下加到反应混合物中并搅拌 10 分钟。真空蒸发THF, 加入3.2ml 丙酸。将混合物回流6小时, 然后用 3 N NaOH 溶液碱化, 并用CH₂Cl₂ 萃取。将CH₂Cl₂ 溶液干燥 (K₂CO₃) 并真空蒸发得到黄色油状物。经快速色谱法 (SiO₂) 纯化, 用 10% MeOH:90% CH₂Cl₂ 洗脱, 得到油状物, 将其在 3 N NaOH 溶液和乙醚间分配。将乙醚溶液干燥 (K₂CO₃) 并真空蒸发得到油状物。将油状物溶于含有130mg 草酸的MeOH 溶液中, 用 2-PrOH 将盐重结晶, 得到白色固体: mp 159-163°C。

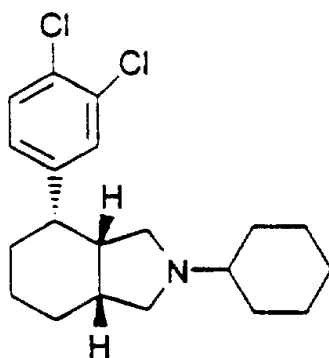
质谱

(Cl-CH₄) m/z 324(m+1)

¹H NMR (Me₂SO-d₆) : δ 0.2-0.35 (m, 2H); 0.4-0.6 (m, 2H); 0.88-1.02 (m, 1H); 1.18-1.45 (m, 2H); 1.5-1.68 (m, 2H); 1.69-1.88 (m, 2H); 2.2-2.4 (m, 1H); 2.58-2.78 (m, 2H); 2.8-3.05 (m, 2H); 3.06-3.2 (m, 2H); 3.25-3.5 (m, 2H); 7.22-7.3 (dd, 1H); 7.4-7.6 (m, 2H).

元素分析：计算值：C₁₈H₂₃Cl₂N.C₂H₂O₄: C, 57.98; H, 6.08; N, 3.38
实测值：C, 58.01; H, 6.11; N, 3.38

实施例 2 7



Cp-38

2-环己基-4β-(3,4-二氯苯基)-3αα,7αα-八氢-1H-异吲哚富马酸盐

向780mg (2.9mM) 4β-(3,4-二氯苯基)-3αα,7αα-八氢-1H-异吲哚Cp-35 和284mg (2.89mmol) 环己酮在10ml 无水1,2-二氯乙烷中的溶液中加入68mg (2.9mM) 三乙酸基硼氢化钠和0.16ml 冰醋酸并在室温下搅拌过夜。用3N NaOH 溶液碱化反应混合物并用CH₂Cl₂ 萃取。CH₂Cl₂ 溶液用盐水洗涤,干燥(K₂CO₃) 并真空蒸发得到油状物。将油状物溶于含有277mg 富马酸的2-PrOH 溶液中,用MeOH-乙腈将所得的盐重结晶,得到固体: mp 221°C。

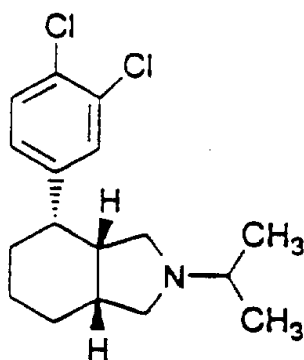
质谱

(Cl-CH₄) m/z 352(m+1)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.0-1.5 (m, 8H); 1.5-1.95 (m, 8H); 2.05-2.2 (m, 3H); 2.4-2.45 (d, 1H); 2.5-2.52 (m, 2H); 2.9-3.05 (m, 2H); 7.0-7.08 (dd, 1H); 7.25-7.35 (m, 2H).

元素分析：计算值： C₂₀H₂₇Cl₂N-C₄H₄O₄: C, 61.54; H, 6.67; N, 2.99
实测值： C, 61.37; H, 6.64; N, 3.00

实施例 28



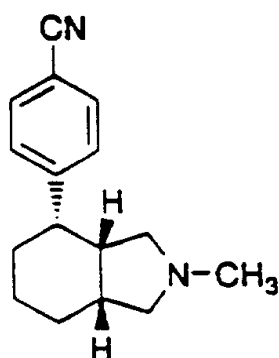
Cp-39

4 β - (3 , 4 - 二氯苯基) - 2 - 甲基乙基 - 3 α α , 7 α α - 八氢 - 1 H - 异吲哚

使用前面实施例的方法，用丙酮代替环己酮作原料，得到 4 β - (3 , 4 - 二氯苯基) - 2 - 甲基乙基 - 3 α α , 7 α α - 八氢 - 1 H - 异吲哚富马酸盐：mp 207 - 210℃。

元素分析：计算值： C₁₇H₂₃Cl₂N-C₄H₄O₄: C, 58.88; H, 6.35; N, 3.27.
实测值： C, 58.60; H, 6.61; N, 3.24.

实施例 2 9



Cp-40

4 β - 氰基苯基 - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 - 1 H - 异吲哚富马酸盐水合物 (6 : 6 : 1)

在氩气氛下将 2.0g (6.85mmol) 4 β - 溴苯基 - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 - 1 H - 异吲哚 Cp 44、1.14g (10.73mmol) CuCN 和 39mg (0.034mmol) 四 (三苯膦) 钯 (0) 在 7.0ml 吡啶中的溶液加热回流 3 天。将混合物冷却并在 Et₂ O 和 NH₄ OH 之间分配。将有机溶液干燥 (K₂ CO₃) 并蒸发溶剂。用甲基叔丁基醚 / 甲基环己烷将残余物重结晶两次, 制得富马酸盐, 依次用 2 - PrOH 和 MeOH 重结晶, 得到白色固体标题化合物: mp 198 - 200°C。

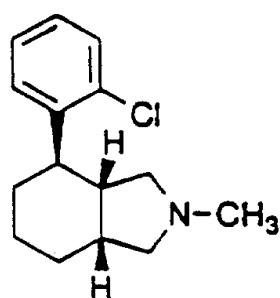
¹H NMR (Me₂SO-d₆) δ 7.8 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).

元素分析: 计算值: C₁₆H₂₀N₂·C₄H₄O₄·0.167 H₂O: C, 66.83; H, 6.82; N, 7.79.
实测值: C, 66.68; H, 6.84; N, 7.69.

实施例 3 0

用实施例 1 和 2 的方法, 用 2' - 氯肉桂酰氯或 2', 6' - 二氯

肉桂酰氯代替间三氟甲基肉桂酰氯，得到下列化合物：



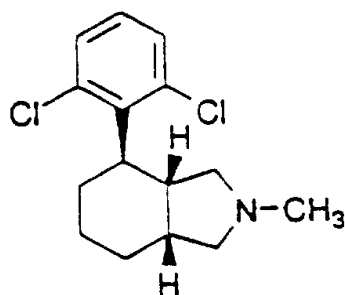
Cp-41

4 α - (2 - 氯苯基) - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 - 1H - 异
吲哚富马酸盐

mp 168 - 17°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₂₀ClN·C₄H₄O₄:C, 62.19; H, 6.85; N, 3.77.

实测值：C, 62.38; H, 6.61; N, 3.83.



Cp-42

4 α - (2, 6 - 二氯苯基) - 2 - 甲基 - 3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ - 八氢 -
1H - 异吲哚二(环己基氨基磺酸盐)

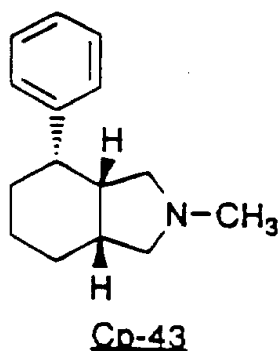
mp 128 - 129°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₁₉Cl₂N·C₄H₄O₄:C, 50.45; H, 7.06; N, 6.54.

实测值：C, 50.26; H, 7.05; N, 6.53.

实施例 3 1

用实施例 3 的方法或对其做稍许改进，其中用于狄尔斯-阿德耳反应步骤的溶剂为回流着的乙腈（芳基 = 对溴苯基、3, 4-二氯苯基和 3-吡啶基），用合适的 1-芳基-1, 3-丁二烯代替 3-甲氧基苯基-1, 3-丁二烯，得到下列化合物：

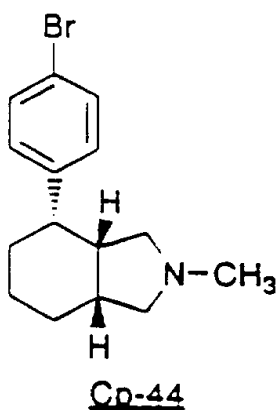


2-甲基-4β-(苯基)-3αα, 7αα-八氢-1H-异吲哚富马酸盐

mp 152-153°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₂₁N·C₄H₄O₄:C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

实测值：C, 68.87; H, 7.46; N, 4.14.

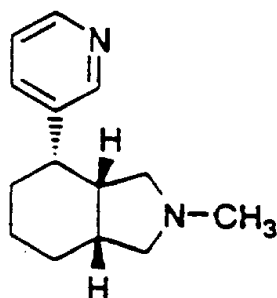


4β-(4-溴苯基)-2-甲基-3αα, 7αα-八氢-1H-异吲哚富马酸盐

mp 193-194°C.

元素分析：计算值： $C_{15}H_{20}BrN \cdot C_4H_4O_4$: C, 55.62; H, 5.90; N, 3.41.

实测值：C, 55.67; H, 5.94; N, 3.40.



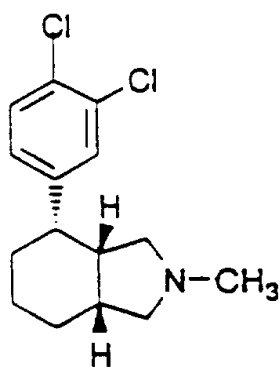
Cp-45

2-甲基-4 β -(吡啶-3-基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚富马酸盐水合物 (5 : 5 : 3)

mp 152-153°C.

元素分析, 计算值 $C_{14}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.6 H_2O$: C, 62.99; H, 7.40; N, 8.16; H_2O , 3.14.

实测值: C, 62.81; H, 7.04; N, 7.95; H_2O , 2.64.



Cp-46

4 β -(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\alpha$ -八氢-1H-异吲哚富马酸盐

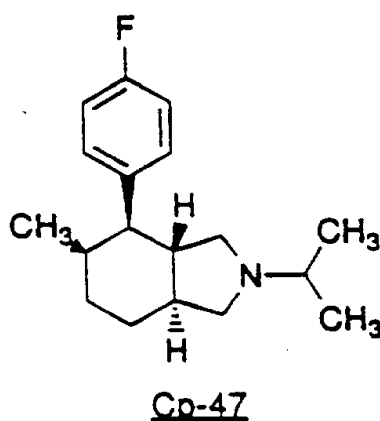
mp 158–165°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₁₉Cl₂N·C₄H₄O₄: C, 57.01; H, 5.79; N, 3.50.

实测值：C, 56.82; H, 5.85; N, 3.49.

实施例 3 2

使用实施例 1 0 的方法，用异丙胺代替甲胺，得到下面化合物：



4 α - (4 - 氟苯基) - 5 α - 甲基 - 2 - 甲基乙基 - 3 α α , 7 α β
- 八氢 - 1 H - 异吲哚富马酸盐

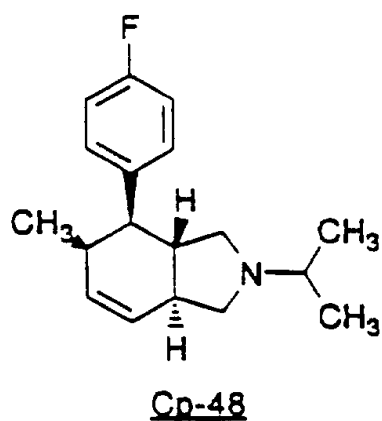
mp 215–216°C。

元素分析：计算值：C₁₈H₂₆FN·C₄H₄O₄: C, 67.49; H, 7.72; N, 3.57.

实测值：C, 67.65; H, 8.02; N, 3.45.

实施例 3 3

使用实施例 1 0 和 1 2 的方法，用异丙胺代替甲胺，得到下面化合物：

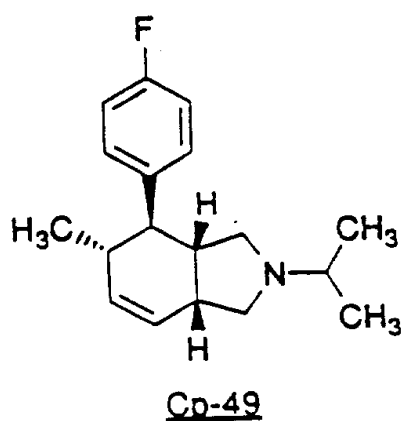


4 α - (4 - 氟苯基) - 5 α - 甲基 - 2 - 甲基乙基 - 2, 3, 3a α ,
4, 5, 7a β - 六氢 - 1H - 异吲哚富马酸盐
mp 208 - 211°C。

元素分析：计算值：C₁₈H₂₄FN·C₄H₄O₄: C, 67.85; H, 7.24; N, 3.60.
实测值：C, 67.58; H, 7.46; N, 3.50.

实施例 3 4

使用实施例 1 0 的方法（方法 1），用异丙胺代替甲胺，然后按
实施例 1 2 的方法用 LAH 处理类似于化合物 YY 的中间体（其中氮原
子上的甲基被异丙基代替），得到下面化合物：



4 α - (4 - 氟苯基) - 5 β - 甲基 - 2 - 甲基乙基 - 2, 3, 3a α ,
4, 5, 7a α - 六氢 - 1H - 异吲哚富马酸盐

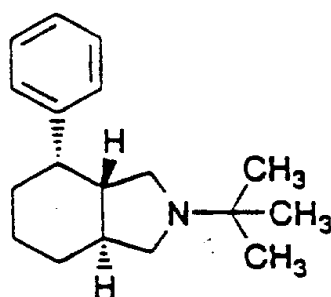
mp 184 - 185°C。

元素分析：计算值：C₁₈H₂₄FN·C₄H₄O₄: C, 67.85; H, 7.24; N, 3.60.

实测值：C, 67.72; H, 7.11; N, 3.53.

实施例 3 5

使用实施例 1 4 和 1 5 的方法 (方法 L)，用 1 - 苯基 - 1, 3 - 丁二烯代替 1 - (3 - 甲基苯基) - 1, 3 - 丁二烯作原料，得到下列化合物：



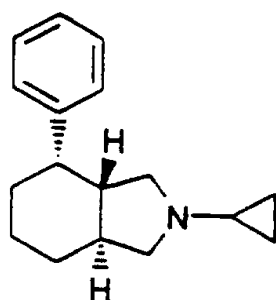
Cp-50

2 - (1, 1 - 二甲基乙基) - 4 β - (苯基) - 3a α , 7a β - 八
氢 - 1H - 异吲哚富马酸盐

mp 214 - 216°C。

元素分析：计算值：C₁₈H₂₇N·C₄H₄O₄: C, 70.75; H, 8.37; N, 3.75.

实测值：C, 70.89; H, 8.41; N, 3.73.



Cp-51

2-环丙基-4 β -(苯基)-3 $\alpha\alpha$, 7 $\alpha\beta$ -八氢-1H-异吲哚
富马酸盐

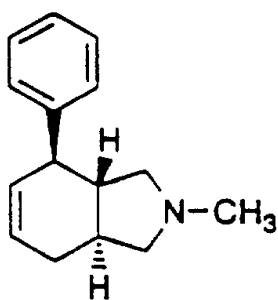
mp 148-152°C。

元素分析：计算值：C₁₇H₂₃N-C₄H₄O₄: C, 70.56; H, 7.61; N, 3.91.

实测值：C, 70.22; H, 7.75 N, 3.79.

实施例 3 6

使用实施例 1 6 的方法（方法 M），用 1-苯基-1, 3-丁二烯代替 1-(4-甲硫基苯基)-1, 3-丁二烯作原料，得到下列化合物：



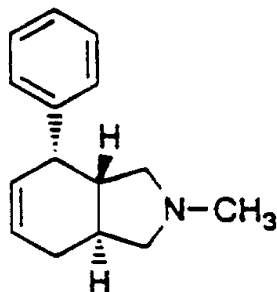
Cp-52

2-甲基-4 α -苯基-2, 3, 3 $\alpha\alpha$, 4, 7, 7 $\alpha\beta$ -六氢-1H-异
吲哚富马酸盐

mp 123–127°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₁₉N·C₄H₄O₄: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25.

实测值：C, 68.99; H, 6.99; N, 4.28.



Cp-53

2-甲基-4β-苯基-2, 3, 3aα, 4, 7, 7aβ-六氢-1H-异
吲哚富马酸盐

mp 153–155°C。

元素分析：计算值：C₁₅H₁₉N·C₄H₄O₄: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25.

实测值：C, 69.00; H, 7.22; N, 4.14.