[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07D491/20
C07D471/08
A61K 31/435 C07D495/08
C07D495/20 C07D491/10
//(C07D491/20,30
7:00,221:00,

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95194912.8

[45]授权公告日 2000 年 4 月 5 日

[11]授权公告号 CN 1051086C

[22]申请日 1995.7.7 [24]颁证日 1999.12.17
[21]申请号 95194912.8
[30]优先权
[32]1994.7.14 [33]IT [31]MI94A001463
[86]国际申请 PCT/EP95/02694 1995.7.7
[87]国际公布 WO96/02545 英 1996.2.1
[85]进入国家阶段日期 1997.3.5
[73]专利权人 史密丝克莱恩比彻姆股份公司
地址 意大利米兰
[72]发明人 G·唐尼奥 S·龙佐尼
[56]参考文献
ARCHIV DER PHARMAZIZ VOL. 325 NO. 10P629 -636 1992. 1. 1 GOHRLITZER ET AL 1,12 - EPOXY - 6,12A - IMNOC THNNO - NAPHTHO 2.1 - G]CHINLINE
审查员 穆森昌

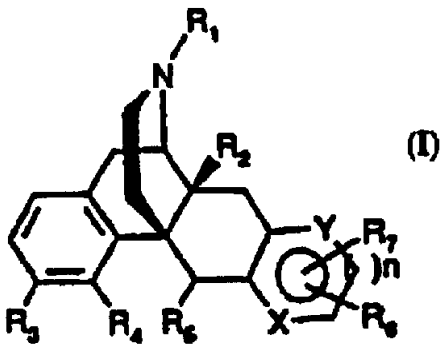
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 姜建成

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杂环稠合的类吗啡衍生物及其应用

[57]摘要

式(Ⅰ)化合物是选择性的δ型类鸦片激动剂和拮抗剂,可以用来作为止痛剂和治疗一般的神经病症。

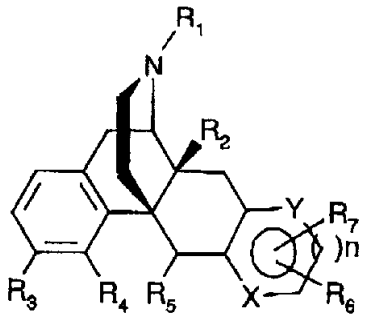


(I)

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 式（I）的化合物或其盐：



(I)

其中，

R_1是甲基、丙基、环丙基甲基或烯丙基；

R_2是氢或羟基；

R_3是氢，羟基或甲氧基；

R_4和R_5各自独立地是氢、羟基或可以一起构成一个氧基（-O-）；

R_6是基团$C(Z)R_{12}$。其中Z是氧及R_{12}是丁氧基或$NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}和R_{14}可以相同或不同，它们是氢，直链或支链C_{1-4}烷基、苄基，或它可以一起形成一个可以被氧原子间断的C_4烷基环；

R_7是甲基；

n是0；

X是NH，和；

Y是一个R_7取代的碳原子，

以及化合物[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-(3-二乙氨基丙基)氨基羰基-7, 10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉二盐酸盐。

2. 根据权利要求1的化合物，其中R_6是COO-异丙基，$CON(C_2H_5)_2$，CONH-异丙基，CON(异丙基)$_2$，$CONHCH_2$苯基，$CON(-CH_2-)_4$，$CON(-C_2H_4OC_2H_4-)$，CON(异丁基)$_2$。

3. 根据权利要求1的化合物，选自：

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7, 10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐；

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基-7-(2-丙烯基)-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)-二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7-环丙基甲基-11-二乙氨基羰基-10-甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基—7-丙基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二异丙基氨基羰基-7, 10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-苄氨基羰基-7, 10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7, 10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7, 10-二甲基-11-吡咯烷基羰基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)-二醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7, 10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1(9H)-醇盐酸盐;

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7, 10-二甲基-11-吗啉代羰基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1, 8a(9H)二醇盐酸盐;

[10R, 4bS-(4bβ-9aβ)]-7-二异丙氨基羰基-8, 14-二甲基-4-羟基-3-甲氧基-4b, 5, 9, 9a, 10, 11-六氢-(6H)-[2, 3-h]吡咯并[10, 4b]亚氨基桥亚乙基菲(*);

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二异丙基氨基羰基-7, 10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚

甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉盐酸盐；

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5,6,7,8,12,12b-六氢-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉-8a(9H)-醇盐酸盐；

[10R,4bS-(8bβ-9aβ)]-7-二乙氨基羰基-8,14-二甲基-4-羟基-3-甲氧基-4b,5,9,9a,10,11-六氢-(6H)-[2,3-h]吡咯并[10,4b]亚氨基桥亚乙基菲(*)；

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-5,6,7,8,12,12b-六氢-(9H)-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉(*)；

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-7,10-二甲基-1-甲氧基-11-(2-甲基丙基)氧羰基-5,6,7,8,12,12b-六氢-(9H)-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉盐酸盐；

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-11-二异丁氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5,6,7,8,12,12b-六氢-(9H)-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉(*)；

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-7,10-二甲基-11-异丙氨基羰基-1-甲氧基-5,6,7,8,12,12b-六氢-(9H)-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉盐酸盐。

[8R-(4bS*,8α,8aβ,12bβ)]-11-(3-二乙氨基丙基)氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5,6,7,8,12,12b-六氢-(9H)-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉二盐酸盐；

4.权利要求1的化合物在制备具有以下用途的药物中的应用：止痛剂，防止器官移植和植皮中排异现象的免疫抑制剂，抗过敏和消炎剂，脑细胞保护剂，减少胃分泌，治疗毒品成瘾和酗酒，治疗腹泻，心血管和呼吸道疾病、咳嗽和呼吸抑制，精神疾病，癫痫及其它神经病症。

说　明　书

杂环稠合的类吗啡衍生物及其应用

本发明涉及新的类吗啡化合物，它们的制备方法及其在医药中的应用。

现已完全确定并由文献资料证实了至少存在三类类鸦片受体（μ、δ和κ），而且在包括人在内的很多物种的中枢和外周神经系统中都存在所有这三种受体[Lord. J. A. H 等，自然杂志(Nature), 1977, 267, 495]。

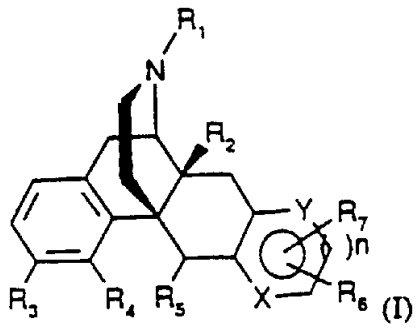
所有这三种类鸦片受体亚型的激活都能在动物模型中引起抗伤害感受。特别是，关于肽的δ激动剂的研究已经表明，δ受体的激活在啮齿动物和灵长类中产生抗伤害感受，并能诱发人的临床痛觉缺失[D. E. Moulin 等，疼痛杂志(Pain),1985, 23, 213]。有证据表明，与μ型和κ型通常造成的副作用相比，δ激动剂的这种倾向较小[Galligan 等，药理学与实验治疗杂志（J. Pharm. Exp. Ther)1984, 229, 641]。

美国专利 5,223,507 和 5,225,417(G. D. Searle & Co.)公开了据称为δ型类鸦片激动剂的双环稠合的类吗啡化合物可作为止痛药用于治疗。

WO 94/07896（Toray 工业公司）公开了可作为免疫抑制剂、抗过敏剂和消炎药使用的吲哚稠合的类吗啡化合物。

我们现已发现一类新的取代的单杂环稠合的类吗啡衍生物，它们是有力的和选择性的δ型类鸦片激动剂和拮抗剂，因此可以有以下可能的治疗用途：止痛剂，防止器官移植和植皮中排异现象的免疫抑制剂，抗过敏剂和消炎剂，脑细胞保护剂，治疗嗜用麻醉毒品和酗酒、胃炎，腹泻、心血管和呼吸道疾病、咳嗽、精神病和癫痫的药剂，以及一般来说，用于治疗通常可以用δ型类鸦片受体的激动剂和拮抗剂治疗的病理症状。

根据本发明，提供了一种式（I）化合物或其溶剂化物或盐：



(I)

其中 R_1 是氢、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{4-6} 环烷基烷基、C_{3-5} 链烯基、芳基、芳烷基或呋喃－2或呋喃－3基烷基，或是 $(CH_2)_mCOR$，其中m为1－5，R代表羟基、C_{1-5} 烷氧基、OC_{3-6} 链烯基或烷芳基，或者 R_1 是基团A-B，其中A代表 C_{1-10} 亚烷基、B代表取代或未取代的芳基或杂芳基；

R_2 是氢、羟基或 C_{1-5} 烷氧基（优选甲氧基），卤素，硝基，NR_8R_9，SR_8，其中 R_8 和 R_9 可以相同或不同，各自代表氢、C_{1-6} 烷基、COR_1（优选乙酰基）；

R_3 是氢、羟基、C_{1-5} 烷氧基（优选甲氧基），卤素，SR_8，最好是氢、硝基、NHR_{10}、$NR_{10}R_{11}$、$NHCOR_{10}$、$NHSO_2R_{10}$，其中 R_{10} 和 R_{11} 可以相同或不同，各自为氢或 C_{1-6} 烷基，优选甲基；

R_4 和 R_5 可以相同或不同，各自独立地为氢、羟基、C_{1-5} 烷氧基（优选甲氧基），或者 R_4 与 R_5 一起可以形成一个氧基（-o-）；

R_6 是化学式如下的基团：



其中 R_3 的意义同上，苯环中最多可有三个 R_3，或者 R_6 是基团 $C(Z)R_{12}$，其中Z是氧或硫，R_{12} 是 C_{1-18} 烷基、C_{1-18} 烷氧基或 $NR_{13}R_{14}$，其中的 R_{13} 和 R_{14} 可以相同或不同，它们是氢、直链或支链的 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、C_{4-6} 环烷基烷基、C_{3-6} 链烯基、芳基、芳烷基或任选取代的杂环，或者 R_{13} 和 R_{14} 可以一起形成一个 C_{3-6} 烷基环，该环可以被一个氧或氮原子间断；

R_7 是氢、C_{1-18} 烷基、C_{2-18} 链烯基，或者是化学式如下的基团：



其中 R_3 的意义同上；

n是0或1；

当n=0时，则X和Y独立地是NH、氧、硫或CH、或者 R_6 或 R_7 取代的碳原子；

当n=1时，则X和Y都是N，或者N和CH。

当 R_1 是芳基时，优选是苯基；当它是芳烷基时，优选是苯基 C_{1-6} 烷基。

R_1 的实例是甲基、乙基、丙基、烯丙基和环丙基甲基。

R_2 的实例是氢和羟基。

R_3 的实例是氢、羟基和甲氧基。

R_4 和 R_5 的实例是氢、羟基、甲氧基，或者一起构成一个氧基。

R_6 的实例是 COO-异丙基、$CON(C_2H_5)_2$、CONH-异丙基、CON(异丙基)$_2$、$CONHCH_2Ph$、$CON(-CH_2-)_4$、$CON(-C_2H_4OC_2H_4-)$、CON(异丁基)$_2$ 和 $CONH(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$。

R_7 的一个实例是甲基。

一组优选的式（Ⅰ）化合物是其中 n=0，X 是 NH，Y 是 CH 或一个 R_6 或 R_7 取代的碳原子，其中 R_6 是基团 $-C(Z)R_{12}$，R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 $NR_{13}R_{14}$，其中的 R_{13} 和 R_{14} 定义如上，Z 是氧；R_7 是甲基。

特别优选的式（Ⅰ）化合物是其中的 R_6 是 $CON(C_2H_5)_2$ 和 CON(异丙基)$_2$ 的化合物。

式（Ⅰ）化合物或其盐或溶剂化物最好是可药用的或基本上纯的形式。可药用的形式特别是指药学上可接受的纯度水平，不考虑诸如稀释剂和载体等通常的药物添加剂，并且不包括在正常剂量水平上被认为有毒性的物质。

基本上纯的形式一般含有至少 50 %（不考虑通常的药物添加剂）、优选 75 %、更优选 90 %、最好是 95 % 的式（Ⅰ）化合物或其盐或溶剂化物。

一种优选的可药用形式是结晶形式，包括以这种形式在药物组合物中。在盐和溶剂化物的情形，附加的离子部分和溶剂部分必须也是无毒的。

式（Ⅰ）化合物的可药用盐的实例包括与常用的药用酸形成的酸加成盐，例如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、甲酸、水杨酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸、丁二酸、苯甲酸、抗坏血酸和甲磺酸。

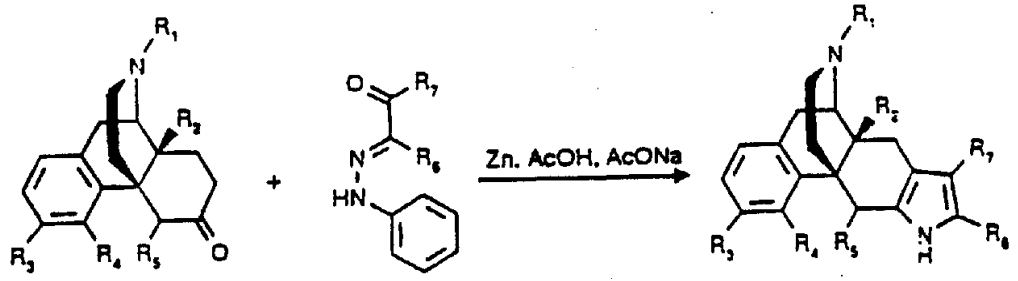
式（Ⅰ）化合物可以以多种立体异构形式存在，本发明扩大到所有这些异构形式以及它们的混合物，包括外消旋物。

式（Ⅰ）化合物或其盐或溶剂化物可以用以下通用反应方案中说明

的方法或其变型来制备，使用容易得到的起始物、试剂和常规的合成步骤。如果想要的是本发明化合物的特定的对映异构体，则可以由起始物的所要的对映异构体开始合成，而且反应进行中不涉及外消旋过程，或者可以通过手性合成制备，或者通过与一种手性辅助剂的衍生作用，将所形成的非对映的混合物分离并裂解掉辅助基团，从而得到所要的纯对映异构体。或者是，在分子中含有一种碱性官能基（如氧基）或酸性官能基（如羧基）时，可以与合适的旋光性酸或碱形成非对映异构的盐，然后利用分级结晶将非对映异构的盐拆解，随即回收纯的对映体。

其中的 n=0 、 X=NH 、 Y 是 R_7 取代的碳原子的化合物（ I ），可以如方案 1 中所述，在作为溶剂的 CH_3COOH 中有 Zn 和 CH_3COONa 存在下由式（ II ）的酮和式（ III ）的腙出发得到[杂环化合物化学（俄）(Khimiya Geterot Soed.)1972,342]得到:

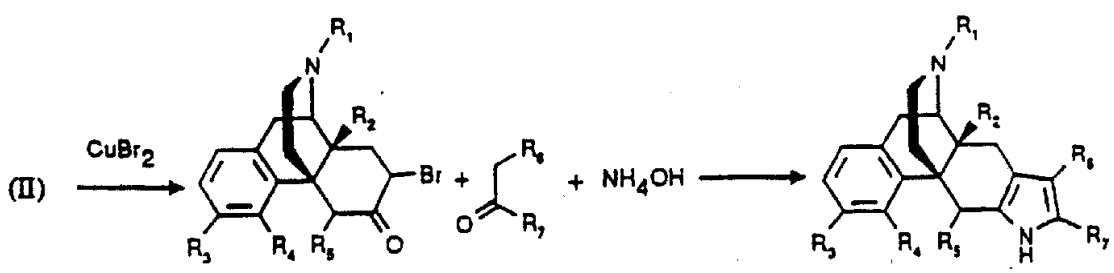
方案 1



(II) (III)

其中的 n=0 、 X=NH 、 Y 是 R_6 取代的碳原子的化合物（ I ）可以按方案 2 中所述，通过式（ IV ）的卤代酮与式（ V ）的酮在 NH_4OH 存在下环化得到（加拿大化学杂志（ Can. J. Chem.） 1970, 48, 1689):

方案 2

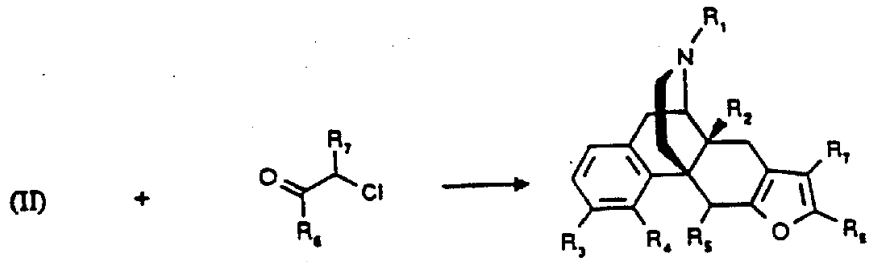


(IV) (V)

其中的 n=0 、 X=氧、 Y 是 R_7 取代的碳原子的化合物（ I ），可以

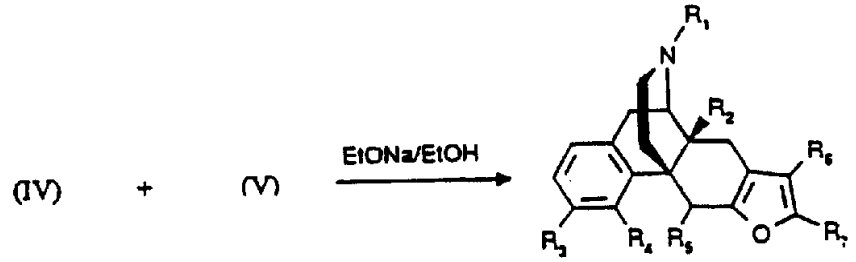
如方案 3 中所述，通过式（ II ）的酮与式（ VI ）的α－卤代酮（优选α－氯酮）在碱存在下成环来得到[有机化学杂志(J. Org. Chem)., 1984, 49, 2317]:

方案 3



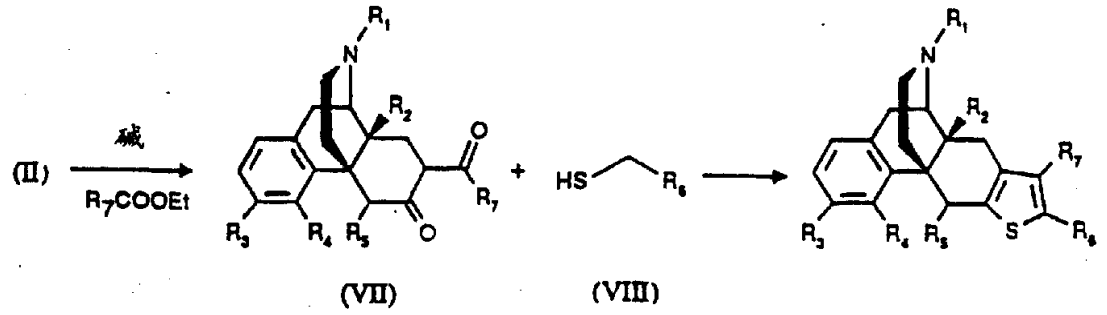
其中的 n=0 、 X = 氧、 Y 是 R_6 取代的碳原子的化合物（ I ）可以如方案 4 中所述，通过溴酮（ IV ）和酮（ V ）在碱（优选乙醇钠）存在下于乙醇中环化得到(化学会志， Perkin 汇刊 I （ J. Chem. Soc.Perkin I. ）,1972, 2372 ）：

方案 4



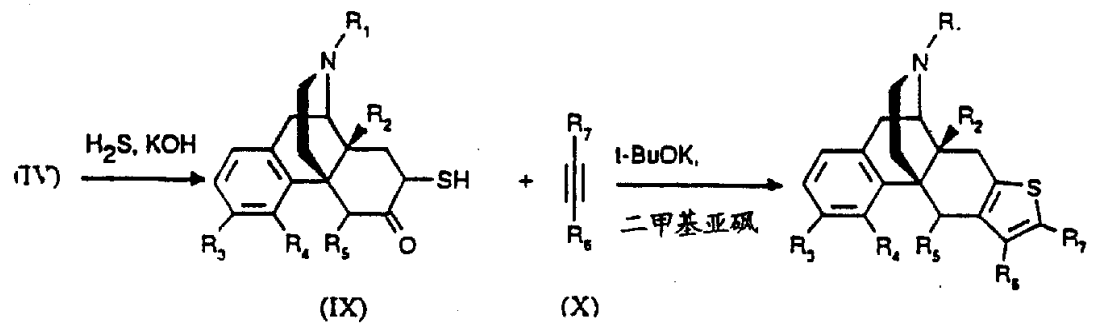
其中的 n=0 、 X = S 、 Y 是 R_7 取代的碳原子的化合物（ I ），可以如方案 5 中所述，由通式（ VII ）的β-二酮[由酮(II)和化学式为 R_7-COOEt 的酯出发，经过克来森反应制备; 美国化学会志(J. Am: Chem. Soc.) 1945, 67, 1510]和式（ VIII ）的巯基衍生物在 HCl 存在下制得（德国专利 1,088,507, 美国化学文摘 1962， 56， 456 ）：

方案 5



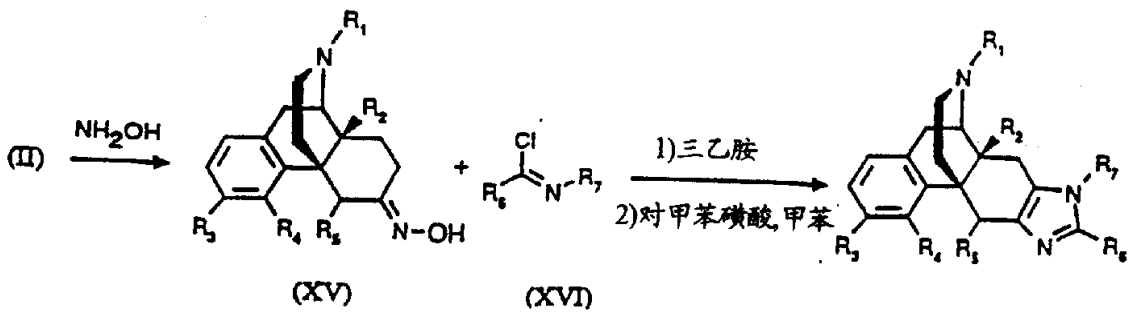
其中的 n=0 、 Y = S 、 X 是 R_6 取代的碳原子的化合物（ I ），可以如方案 6 中所述，通过α-巯基酮（ IX ）（ 可以由溴酮（ IV ）与 H_2S/KOH 出发制备，美国化学会志， 1985， 107， 4175 ）与一种式（ X ）的炔烃衍生物在例如二甲基亚砜等溶剂中于碱（ 例如叔丁醇钾 ）存在下反应得到[化学报告（ Chem. Ber.), 1964, 97, 2109]:

方案 6



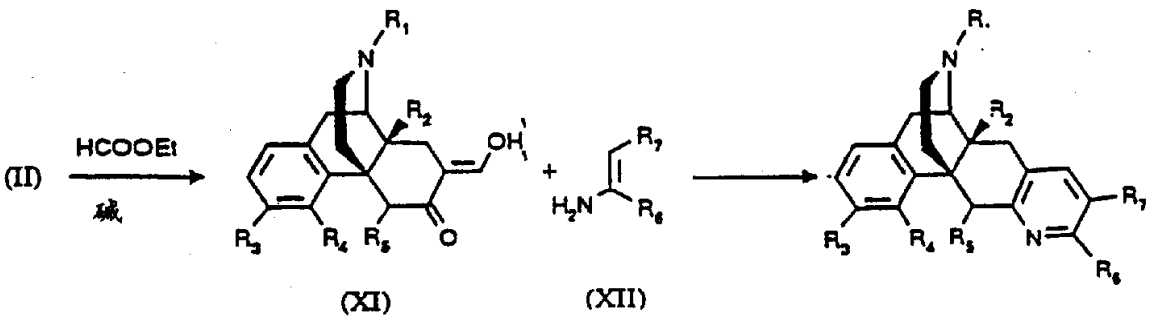
其中的 n=0 、 X 和 Y 都是 N 的化合物（ I ）可以如方案 7 中所述，通过式（ XV ）的肟基衍生物和式（ XVI ）的 R_6-R_7-取代的亚胺酰氯在碱性介质中反应、随后在回流的甲苯中用 H^+处理反应中间体得到[有机化学杂志(J. Org. Chem.), 1993, 58, 7092]:

方案 7



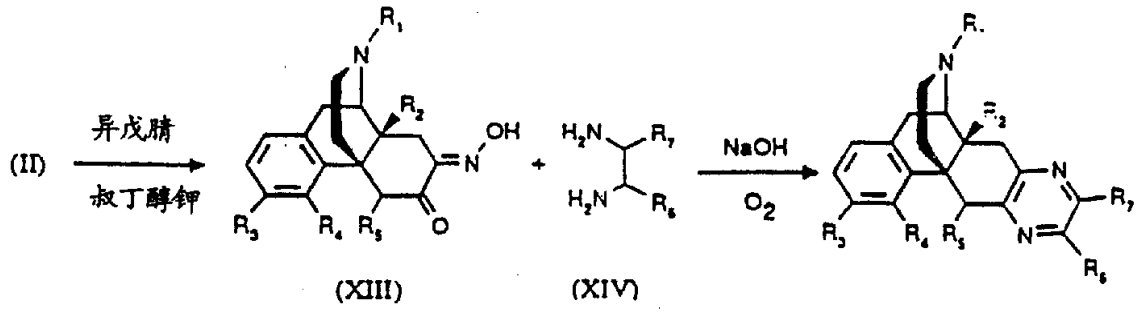
其中的 n=1 、 X=N 、 Y=CH 的化合物（ I ），可以如方案 8 中所述，通过α - 羟亚甲基酮（ XI ）（它可以由酮(II)与 $HCOOC_2H_5$ 在碱存在下缩合制得；[有机合成第四集（ Org. Synth. Coll. ）， 1963， 4， 536 ）与烯胺（ XII ）反应得到[印度化学会志（ J. Ind. Chem. Soc. ）,1935, 12, 289]:

方案 8



其中的 n=1 、 X=Y=N 的化合物（ I ），可以如方案 9 中所述，由α - 肟酮（ XIII ）（它可以由酮(II)与异戊腈/叔丁醇钾按医药化学杂志（ J. Med. Chem. ） 1991， 34， 1715 中所述制备）和乙二胺（ XIV ）出发、随后在碱性介质中将中间体芳香化而得到（化学报告(Chem. Ber.),1967， 100， 555]:

方案 9



式（ I ）化合物可以通过与适当的有机或无机酸反应，转化成可药用的盐。

式（ I ）化合物的溶剂化物可以通过自适当的溶剂中结晶或重结晶来形成。例如，通过自水溶液或在含水有机溶剂中的溶液中结晶或重结晶，可以形成水合物。

不可药用的式（ I ）化合物的盐或溶剂化物也可能作为中间体用于

制备可药用的盐或溶剂化物。因此，这些盐或溶剂化物也构成本发明的一部分。

一般来说，作为选择性δ受体配位体起作用的式（Ⅰ）化合物可以用于以下用途：止痛剂，在器官移植和植皮中防止排异的免疫抑制剂，抗过敏剂和消炎药，脑细胞保护剂，用于治疗毒品成瘾和酗酒，减少胃分泌，治疗腹泻、心血管和呼吸道疾病、咳嗽及呼吸抑制、精神疾病、癫痫及其它神经疾病（以后称为“病症”）。特别是，式（Ⅰ）化合物在标准试验中作为δ激动剂的活性表明，它们有可能在治疗上作为止痛剂用于减轻或消除疼痛。

因此，本发明还提供了作为活性治疗物质使用的式（Ⅰ）化合物或其可药用的盐或溶剂化物。

本发明还提供了一种药物组合物，其中含有式（Ⅰ）化合物或其可药用的盐或溶剂化物，以及一种可药用的载体。

本发明还提供了式（Ⅰ）化合物或其可药用的盐或溶剂化物在制造用于治疗上述病症的药物中的应用。

这样的药物和本发明的组合物可以通过将本发明化合物与适当的载体混合来制备。它可以按常规方式含有稀释剂、粘合剂、填料、崩解剂、矫味剂、着色剂、润滑剂或防腐剂。

这些常规的赋形剂可以象例如在制备用于治疗上述病症的已知药剂的组合物时一样地使用。

本发明的药物组合物最好是单位剂量形式以及适合医用或兽医用的形式。例如，这些制剂可以是包装好的形式，并附有书写或印刷的作为治疗前述病症药剂的使用说明。

对于本发明化合物，合适的剂量范围取决于所用的化合物和患者的状况。它还特别与吸收能力和用药频率及途径之间的关系有关。

本发明的化合物或组合物可以配制成经任何途径给药，优选为单位剂量形式或者人类患者可以自己以单剂量用药的形式。最好是，组合物适合口服、直肠、局部、非肠道、静脉或肌内用药。可以将制剂设计成缓慢释放出活性组分。

例如，组合物可以是片剂、胶囊、小袋、小瓶剂、粉末、颗粒、糖锭、可重组的粉剂等形式，或者是液体制剂，例如溶液或悬浮液，或是栓剂。

本发明的组合物，例如适合口服的组合物，可以含有常规的赋形剂，例如粘合剂，如糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮；填料，如乳糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘油；制片润滑剂，如硬脂酸镁；崩解剂，如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠或微晶纤维素；或是可药用的固结剂，例如十二烷基硫酸钠。

固体组合物可以通过掺混、填充、压片等常规方法得到。可以采用反复掺混操作以便使活性组分均匀地分布在使用大量填料的组合物中。当组合物的形式为片剂、粉剂或锭剂时，可以使用任何适合配制固体药物组合物的载体，其实例有硬脂酸镁、淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、大米粉和白垩。片剂可以按照通常药学操作中熟知的方法进行包覆，特别是用肠溶包衣。组合物也可以是可食入的胶囊的形式，例如明胶中装有化合物以及必要的载体或其它赋形剂。

作为液体口服用药的组合物的形式可以是例如乳状液、糖浆或酏剂，或者可以是干的产物，用来在使用前与水或其它合适的载体重新组合。这些液体组合物可以含有常规的添加剂，例如悬浮剂，如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶、氢化的食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂、失水山梨醇单油酸酯或阿拉伯树胶；水基或非水基载体，这包括食用油（例如杏仁油、分馏的花生油）、油基酯类（例如甘油酯）或丙二醇、乙二醇、甘油、水或生理盐水；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨酸；以及必要时的常用矫味剂或着色剂。

本发明化合物也可以通过非口服途径用药。根据常规的药学步骤，可以将组合物配制或栓剂经直肠用药。也可以将它们配制成在可药用的液体（例如消毒的无致热原水或可以非肠道使用的油或液体混合物）中的水基或非水溶液、悬浮液或乳状液等可注射形式。液体中可以含有抑菌剂、抗氧化剂或其它防腐剂、缓冲剂或使溶液与血液等渗透压的溶质、增稠剂、悬浮剂或其可药用的添加剂。这些形式应以单位剂量形式存在，例如安瓿瓶或者一次性注射装置，或者是多剂量形式，例如可以从中抽取适当剂量的瓶剂，或者是可以用来配制可注射制剂的固体形式或浓缩物。

本发明的化合物也可以用吸入法通过鼻道或口腔给药。这种给药方法可以用一种喷雾制剂进行，该制剂中含有本发明化合物和合适的载

体，它们可任选地悬浮在例如烃类喷射剂中。

优选的喷雾制剂含有微粒化的化合物粒子和与之混合的表面活性剂、溶剂或防止悬浮粒子沉降的分散剂。化合物的粒度优选为约 2 - 10 微米。

本发明化合物的另一种给药模式包括利用皮肤贴剂经皮给药。优选的制剂包含着分散在压敏胶中的本发明化合物，该胶粘合在皮肤上从而使化合物能从胶中穿过皮肤输送给患者。为保持经皮吸收的速度恒定，可以使用工艺中已知的压敏胶，例如天然橡胶或聚硅氧烷。

如上所述，化合物的有效剂量取决到所用的具体化合物、患者的状况和用药的频率及途径。单位剂量中一般含 20 - 1000mg 、优选含 30 - 500mg，特别是 50 、 100 、 150 、 200 、 250 、 300 、 350 、 400 、 450 或 500mg 。组合物可以一天服用一次或多次，例如每天 2 、 3 或 4 次。对于 70kg 的成年人，总日剂量通常为 100 - 3000mg 。或者是，如果需要，单位剂量中含有 2-20mg 活性组分并且多次用药以达到上述的日剂量。

当本发明化合物按照本发明服用时，预期没有不能接受的毒理作用。

本发明还提供了一种治疗和/或预防哺乳动物（特别是人）中上述病症的方法，该方法包括使需要这种治疗和/或预防的哺乳动物服用有效数量的式（ 1 ）化合物或其可药用盐或溶剂化物。

本发明化合物作为选择性δ 配位体的活性用下述的放射性配体结合性试验来测定。

按 Kosterlitz 所述[英国药学与化学治疗杂志（ Brit. J. Pharmacol ），1981, 73, 939]制备小鼠脑膜。优先的δ 配体[^{3}H]-[D-Ala^2, D-Leu^5] - 脑啡肽（ DADLE ）的结合性在其 K_D浓度（ 1.3 nM ）于 40nM 未标记的μ 配体[D-Ala^2, MePhe^4, Gly-ol^5]-脑啡肽（ DAMGO ）存在下进行评价。μ 配体[^{3}H]-DAMGO 的结合性（欧洲药理学杂志（ Eur. J. Pharmacol. ），1989 ， 166 ， 213 ）和κ 配体[^{3}H]-U69593 （医学文摘（ Excerpta Medica ）， 1990 ， 211 ）的结合性在 0.5nM 下进行评价。非特异性结合对于所有的含氚配体均在纳洛酮（ 10μM ）存在下测定。结合性数据用抑制百分数表示，它符合以下公式： $f(x) = 100 \cdot X/(IC_{50}+X)$, 其中 X 是未标记的药物浓度值。所得到的 IC_{50} 用来根据 Cheng 和 Prusoff 关系式[生

物化学药理学（ Biochem. Pharmacol.）， 1973， 22， 3099]计算抑制常数（κ_i）。

本发明化合物的δ 激动剂/拮抗剂活性按照下述的小鼠输精管（ MVD ）生物测定法测定。

输精管得自 CD－1 小鼠，将其悬浮在 37 ℃的无 Mg^{2+}的 Krebs 缓冲液中。用具有以下参数的脉冲序列对该组织进行电刺激：序列持续时间 50ms，刺激持续时间 2ms，刺激频率 50HZ，最大电压 60-70V，序列频率 0.1HZ。对每种化合物渐增地构成浓度响应曲线。根据 Tallarida 和 Murray（药理计算手册（ Manual of Pharmacological Calculations），Springer Verlag, NY,1981 ）进行线性回归分析及 IC_{50} 浓度的计算。

本发明中所述的最有效力的化合物在 0.5-200nM 的范围显示对δ 受体的亲合性，δ 选择性为其它类型类鸦片受体的 20－1500 倍。这些化合物还在 MVD 制剂中显示出强有力的δ 激动剂或拮抗剂性质。选择性δ 激动剂（被选择性δ 拮抗剂 naltrindole 拮抗）的 IC_{50} 为 1－500nM。例如，实施例 7 的化合物的 Kiδ=1.59nM， Kiμ / Kiδ=2.18, Kix / Kiδ=2259。在 MVD 试验中，此化合物的 IC_{50}=25nM，被 30nM 的 NTI 选择性拮抗（剂量-响应曲线移动 10 倍）。

采用小鼠腹部收缩(MAC) (实验生物学与医学学会会报（ Proc.Soc. Exp. Biol. Med.） 1957, 95, 729]、小鼠鼠尾弹动（ MTF ）（药理学与实验治疗杂志， 1941, 72, 74)和小鼠鼠尾弹动温水（ MTF－WW ）[生命科学（ Life Science ）， 1986， 39， 1795]试验来评价本发明化合物的抗伤害感受效力。

以下的实施例 1 至 4 示意说明了本发明通式（ I ）化合物的制备。实施例 1-19 总结在化学表中，实施例 5－19 是根据实施例 1－3 中所述的同样的通用步骤，由相应的通式（ II ）的已知酮和相应的通式（ III ）的已知腙出发得到的。

实施例 1

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a-(9H)-二醇盐酸盐

将 0.9g（ 2.7mmol)羟吗啡酮盐酸盐、 2.09g (8.1mmol)N,N－二乙基－2－苯基亚肼基－3－氧代丁酰胺溶在 15ml 冰乙酸和

0.64g(8.1mmol)乙酸钠的混合物中。将溶液加热至 60 ℃，然后在氮气氛下分批加入 1.06g(16.2mmol)锌粉。将所形成的混合物回流 2 小时，冷冻到室温。将反应混合物倒入冰中，用 25 % 的 NH_4OH 将 pH 调至 8，然后用乙酸乙酯萃取。有机层在 Na_2SO_4 上干燥，减压去除溶剂。残余物用快速色谱法纯化（乙酸乙酯/甲醇/浓氨水，80:20:0.5），溶解在甲醇中，用 HCl/乙醚将溶液调节至酸性 pH。滤出沉淀物，自乙醇中重结晶两次，得到 0.38g 标题化合物。

实施例 2

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基-7-(2-丙烯基)-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a-(9H)-二醇盐酸盐

将 1.0g（2.75mmol）纳洛酮盐酸盐、2.15g (8.25mmol)N,N－二乙基－2－苯基亚肼基－3－氧代丁酰胺、0.68g(8.25mmol)乙酸钠、1.06g(16.2mmol)锌粉和 15ml 冰乙酸按实施例 1 中所述处理。残余物用快速色谱法纯化（乙酸乙酯/甲醇/浓氨水，80:20:0.5），溶在甲醇中，用 HCl/乙醚将溶液调至酸性 pH。滤出沉淀物，自乙醇中重结晶两次，得到 0.95g 标题化合物。

实施例 3

[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7-环丙基甲基-11-二乙氨基羰基-10-甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a-(9H)-二醇盐酸盐

将 0.5g（1.33mmol）纳曲酮盐酸盐、1.04g (4mmol)N,N－二乙基－2－苯基亚肼基－3－氧代丁酰胺、0.33g(4mmol)乙酸钠、0.783g(12mmol)锌粉和 10ml 冰乙酸按照实施例 1 中所述处理。残余物用快速色谱法纯化（乙酸乙酯/甲醇/浓氨水，80:20:0.5），溶在甲醇中，用 HCl/乙醚将溶液调节至酸性 pH。滤出沉淀物，自甲醇中重结晶，得到 0.15g 标题化合物。

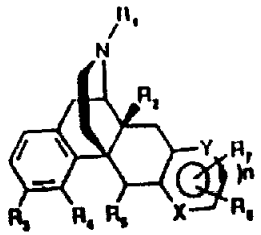
实施例 4

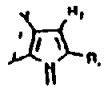
[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基-7-丙基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a-(9H)-二醇盐酸盐

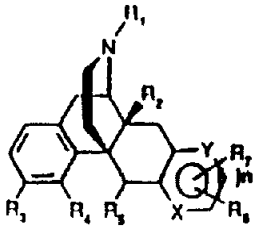
将 0.57g(1.2mmol)的[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基

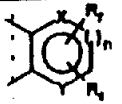
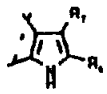
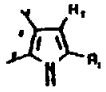
-10-甲基-7-(2-丙烯基)-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a-(9H)-二醇盐酸盐溶在 120ml 无水乙醇中，在室温和 30p.s.i.下于 Pd/C (10%) 上氢化 2 小时。滤除催化剂，减压除去溶剂。残余物溶在甲醇/乙醇的 1:1 混合物中，用 HCl/乙醚将溶液调至酸性 pH。滤出沉淀，自乙醇中重结晶，得到 0.28g 标题化合物。

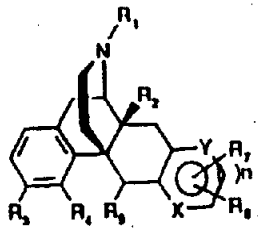
化学表

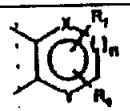
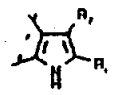
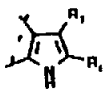


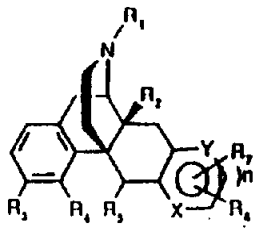
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{28}$ C=0.1 MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
1	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	Me	OH	OH	-O-			$CONEt_2$	Me	-333.8	303 分解	437 (M+) EI	(DMSO): 11.20(s, 1H); 9.16(s, 1H); 9.15(s br, 1H): 6.60(ABq, 2H); 6.12(s br, 1H); 5.40(s, 1H); 3.69(d br, 1H); 3.47-3.30(m, 5H); 3.18-3.02(m. 2H); 2.86(s br, 3H); 2.75-2.65(m. 1H); 2.55-2.45(m, 1H); 2.45(d, 1H), 2.23(d, 1H); 1.82(s, 3H); 1.70(d. br); 1.02(t, 6H).
2	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基-7-(2-丙烯基)-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	Allyl	OH	OH	-O-			$CONEt_2$	Me	-311.7	281 分解	464 (M+): FAB	(CDC13): 9.15(s br, 1H); 6.67(d, 1H); 6.53(d. 1H); 5.90-5.76(m, 1H); 5.51(s, 1H); 5.26-5.15(m, 2H); 3.62-3.51(m, 2H); 3.45-3.33(m, 2H); 3.16(d, 1H); 3.14(d, 1H); 3.07(m. 1H); 2.73(dd, 1H); 2.59(d, br, 1H); 2.44(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.28(m, 1H); 1.90(s, 3H); 1.72(m, 1H); 1.11(t, 6H).

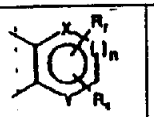
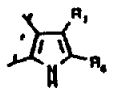
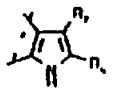


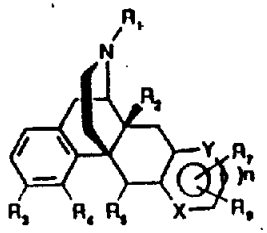
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ c=0.1 MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
3	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7-环丙基甲基-11-二乙氨基羰基-10-甲基-5,6,7,8,12, 12b-六氢-4,8-亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]吡咯并[2,3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	CPM	OH	OH	-O-			$CONEt_2$	Me	-358.1	298 分解	478 (MH+) FAB	(DMSO:11.15(s,1H);9.12(sbr,1H); 8.90(s,1H):6.61(d,1H);6.53(d,1H); 6.23(sbr,1H);5.40(s,1H);4.03(d,1H); 3.50-3.30(m,5H);3.18(dd.1H); 3.08(d br,1H);2.93(m,1H); 2.75-2.57(m,1H)2.58(d,1H);2.57(m,2H); 2.22(d,1H);1.80(s,3H);1:;62(dbr.1H); 1.07(d br,1H);1.06(m,1H); 0.78-0.35(m,4H).
4	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-10-甲基-7 丙基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	n-Pr	OH	OH	-O-			$CONEt_2$	Mc	-365.1	306-307	466 (M+) FAB	(CDC13): 9.28(s br,1H); 6;.75(d. 1H); 6.61(d, 1H); 5.60(s, 1H); 3.74-3.62(m, 2H); 3.54-3.44(m, 2H);3.24(d, 1H); 3.13(d, 1H); 2.85(dd, 1H);2.67(m, 1H);2.56(m, 2H); 2.55(d, 1H);2.41(d, 1H);2.40(m. 2H); 1.99(s, 3H);1.82(m,1H);1.69-1.57(m.2H); 1.20(t,6H); 1.04(t,, 3H).

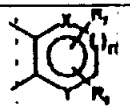
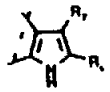
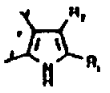


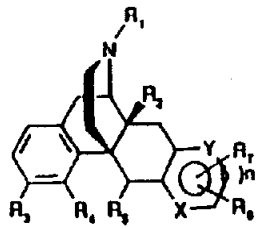
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	[a]D^{20} C=0.1, MeOH	; MP (℃)	m/z	NMR
5	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二异丙基氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	Me	OH	OH	-O-			$CON(i\text{-}Pr)_2$	Me	-354.3	294 分解	466 (MH+) TSP	(DMSO:11.08(s, 1H);9.16(s, 1H); 9.15(s br, 1H);6.66(d, 1H);6.58(d,1H); 6.07(s br, 1H);5.41(s, 1H); 3.78-3.62(m, 3H); 3.39(d, 1H);3.11(dd, 1H); 3.06(m, 1H); 2.84(s br, 3H); 2.74-2.62(m, 1H); 2.50(m, 1H); 2.47(d, 1H); 2.22(d, 1H) ; 1.79(s, 3H); 1.70(dd, 1H);1.25(d, 12H).
6	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-苄氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐	Me	OH	OH	-O-			$CONHCH_2Ph$	Me	-466.3	>300	472 (MH)+ FAB	(DMSO): 11.50(s, 1H); 9.21(s, 1H); 9.20(s br,1H); 8.21(ABX, 1H); 7.36-7.20(m, 5H); 6.67(d, 1H); 6.59(d, 1H); 6.20(s br, 1H); 5.42(s, 1H);4.42(ABX, 2H); 3.73(d, 1H); 3.40(d, 1H); 3.14(dd, 1H); 3.08(m, 1H); 2.85(s br, 3H); 2.78-2.62(m, 1H); 2.53(d, 1H); 2.49(m, 1H); 2.21(d, 1H); 2.09(s, 3H);1.;73(dd, 1H).

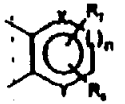
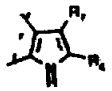
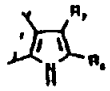


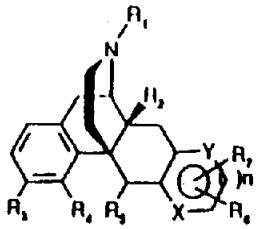
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	[a]D^{20} C=0.1, MeOH	; MP (℃)	m/z	NMR
7	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11- 二乙氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉盐酸盐	Me	H	OMe	-O-			$CONEt_2$	Me	-422.7	289-290 分解	436 (MH+): FAB	(DMSO:11.50(s br,1H); 11.20(s,1H); 6.80(d, 1H); 6.70(d, 1H); 5.54(s, 1H); 3.95(s br, 1H); 3.72(s, 3H); 3.40-3.25(m, 4H); 3.25(d, 1H); 3.25-3.10(m, 1H); 3.06-2.88(m, 2H); 2.81(s br, 3H); 2.80-2.62(m, 1H); 2.42-2.22(m, 2 H); 1.92(dd, 1H); 1.89(s, 3 H); 1.66(dd, 1H).
8	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7,10-二甲基-11-吡咯烷基羰基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)二醇盐酸盐	Me	OH	OH	-O-			$CON(CH_2)_4$	Me	-463.2	290 分解	436 (M+) FAB	(DMSO):11.10(s, 1H); 9.11(s, 2H); 6.65(d,1H); 6.55(d, 1H); 5.40(s, 1H); 3.62(m, 1H); 3.42(m, 4H); 3.30(m, 1H); 3,15-3.00(m, 2H);2.80(s br, 3 H); 2.50(m, 2 H); 2.45(d, 1H); 2.22(d, 1H); 1.88(s,3H); 1.81(m, 4H); 1.68(d br, 1H).

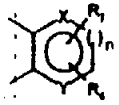
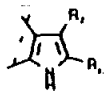
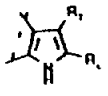


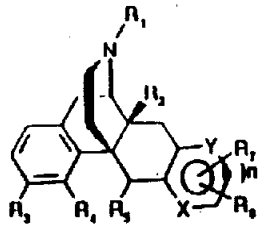
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	[a]D^{20} C=0.1, MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
9	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g] 异喹啉-1(9H)-醇盐酸盐	Me	H	OH	-O-			$CONEt_2$	Me	-385.9	273 分解	422 (MH+) FAB	(DMSO,base):11.00(s,lH);8.82(s,1H) 6.53(d.lH);6.44(d.1H);5.38(s,lH); 3.40(m.4H);3.20(d,lH);2.98(d.lH); 2.50-.222(m.4H);2.29(s,3H); 2.19(dd.lH);1.90(ddd,lH);1.79(s,3H); 1.68(m,2H)
10	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7,10-二甲基-11-吗啉代羰基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-1,8a(9H)-二醇盐酸盐;	Me	OH	OH	-O-			$CO[N(CH_2)_4O]$	Me	-325.2	270-280 分解	451 (M+); EI	(DMSO); 11.30(s,1H); 9.20(s,1H); 9.16(s br,1H); 6.62(d.1H); 6.58(d,1H); 6.19(s,1H); 5.40(s,1H);3.70(d,1H); 3.58(m,4H); 3.48(m,4H);3.40(d,1H); 3.12(dd,1H); 3.08(m,1H); 2.85(d,3H); 2.75-2.62(m,1H);2.50(m,1H); 2.48(d,1H); 2.23(d,1H); 1.86(s,3H);1.71(dd,1H).

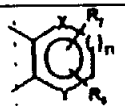
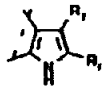
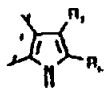


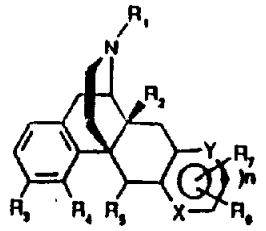
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ C=0.1,MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
11	[10R, 4bS-(4bβ, 9aβ)]-7-二异丙氨基羰基-8,14-二甲基-4-羟基-3-甲氧基-4b, 5, 9, 9a, 10, 11-六氢-(6H)-[2, 3-h]吡咯并[10, 4b]亚氨基桥亚乙基菲(*)	Me	H	OMe	OH	H		CON(i-Pr)$_2$	Me	-121.1	214-216	465 (M+.)EI	(DMSO):10.20(s,1H);8.05(s,1H); 6.66(d,1H);6.51(d,1H);4.68(d,1H); 3.75(m,2H);3.69(s,3H);2.91(m,1H); 2.82(m,2H);2.40-2.20(m,3H);2.25(s,3H); 2.08(dd,1H);1.95(m,2H);1,82(d,1H); 1.74(s,3H);1.65 (ddd,1H);1.25(d,12H).
12	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二异丙基氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g]异喹啉盐酸盐	Me	H	OMe	-O-			CON(i-Pr)$_2$	Me	-378.1	291 分解	463 (M+.) EI	(DMSO):11.10(s,2H); 6.80(d,1H); 6.70(d,1H);5.55(s,1H); 3.97(d,1H); 3.70(s,3H); 3.67(m, 2H); 3.25(d,1H); 3.22(m,1H); 3.07-2.92(m,2H); 2.85(d,3H);2.29-2.12(m,1H); 2.40-2.20(m,2H); 1.95(dd,1H); 1.77(s,3H); 1.68(dd,1H); 1.24(d,12H).

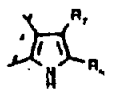
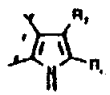


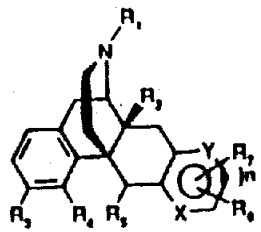
实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ C=0.1, MeOH	MP(℃)	m/z	NMR
13	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉-8a(9H)-醇盐酸盐	Me	OH	OH	-O-			$CONEt_2$	Me	-358.8	204 分解	451 (M+.) EI	(DMSO):11.20(s,1H); 9.22(s br,1H); 6.83(d,1H);6.70(d,1H);6.20(S,1H); 5.49(s,1H);3.76(d,1H); 3.70(s,3H); 3.45(d,1H);3.37(q,4H); 3.29(s,3H); 3.18(dd,1H);3.10(m,1H); 2.86(d br,3H); 2.75-2.61(m,1H);2.55(m,1H);2.52(d,1H); 2.22(d,1H);1.80(s,3H); 1.73(d br,1H).
14	[10R, 4bS-(4bβ, 9aβ)]-7-二乙氨基羰基-8,14-二甲基-4-羟基-3-甲氧基-4b, 5, 9, 9a, 10, 11-六氢-(6H)-[2, 3-h]吡咯并[10, 4b]亚氨基桥亚乙基菲(*)	Me	H	OHe	OH	H		$CONEt_2$	Me	-340.5	234-235	437 (M+.); EI	(CDC13): 8.06(s br,1H); 7.25(S,1H); 6.60(ABq,2H);5.95(s,1H); 4.60(d,1H); 3.79(s,3H);3.56(dq,2H);3.40(dq,2H); 3.05(m,1H);3.00(d,1H);2.88(dd,1H); 2.52-2.32(m,3H);2.41(s,3H); 2.25-2.09(m,3H);1.95(ddd,1H);1.88(s,3H); 1.80(ddd,1H);1.12(t,6H).

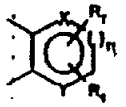


实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ C=0.1, MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
15	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-(3-二乙氨基丙基)氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g]异喹啉二盐酸盐	Me	H	OMe	-O-			$CONH(CH_2)_3NEt_2$	Me	-381.4	269-271	492 (M+.); EI	
16	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二乙氨基羰基-7,10-二甲基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-(9H)-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉(*)	Me	H	H	-O-			$CONEt_2$	Me	-559.2	240-241	405 (M+.); EI	



实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ C=0.1, MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
17	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7,10-二甲基-1-甲氧基-11-(2-甲基丙基)氧羰基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-[9H]-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉盐酸盐;	Me	H	OMe	-O-			COO-i-Bu	Me	-512.5	278-279 分解	436.1(M+.); EI	
18	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-11-二异丁基氨基羰基-7,10-二甲基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-[9H]-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-e]吡咯并[2, 3-g]异喹啉(*);	Me	H	OMe	-O-			CON(i-Bu)$_2$	Me	-697.6	141-143	491.0(M+.); EI	



实施例	名称	R_1	R_2	R_3	R_5	R_5		R_6	R_7	$[a]_D^{20}$ C=0.1, MeOH	MP (℃)	m/z	NMR
19	[8R-(4bS*, 8α, 8aβ, 12bβ)]-7,10-二甲基-11-异丙氨基羰基-1-甲氧基-5, 6, 7, 8, 12, 12b-六氢-[9H]-4, 8-亚甲基苯并呋喃并[3, 2-c]吡咯并[2, 3-g]异喹啉盐酸盐	Me	H	OMe	-O-			CONH-iPr	Me	-475.2	257 分解	421.1(M+.) ;EI	

(*)化合物转化成相应的游离碱并以此形式鉴定