[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D471/04
C07D487/04
A61K 31/55
//(C07D471/04,
221:00,223:00)

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91109938.7

[45]授权公告日 1997 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1036590C

[22]申请日 91.10.18 [24]颁证日 97.9.13

[21]申请号 91109938.7

[30]优先权

[32]90.10.18[33]US[31]600,052

[32]91.7.25 [33]US[31]735,496

[73]专利权人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 加里·A·弗林 菲里浦·雷
阿兰·M·沃肖斯基
道格拉斯·W·贝特 沙加丝·梅迪
尤金·L·吉罗斯
蒂莫西·P·伯克霍尔德

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 吴大建

[56]参考文献

EP249223	1990. 9.13	C07D471/04
US4824832	1989. 7. 6	C07D471/04

审查员 E4 11

权利要求书 6 页 说明书 134 页 附图页数 0 页

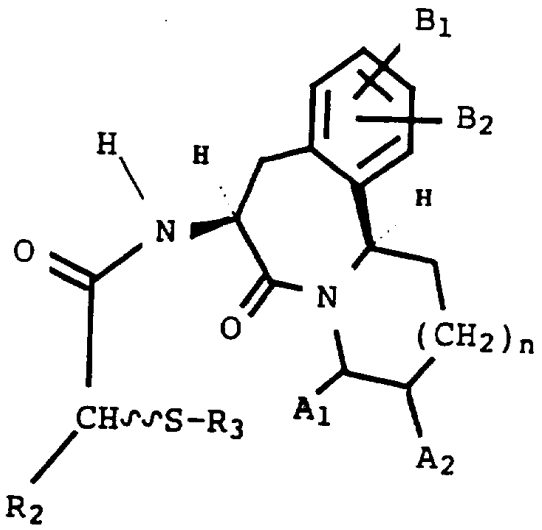
[54]发明名称 新的巯基乙酰基酰胺衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明涉及某些新巯基乙酰基酰胺化合物，可用作脑啡肽酶或 ACE 抑制剂。

权 利 要 求 书

1.制备下式化合物的方法



其中

A_1和A_2分别为氢或－$COOR_4$，R_4为二苯甲基，条件是A_1为氢时A_2为－$COOR_4$，而A_1为－$COOR_4$时A_2为氢；

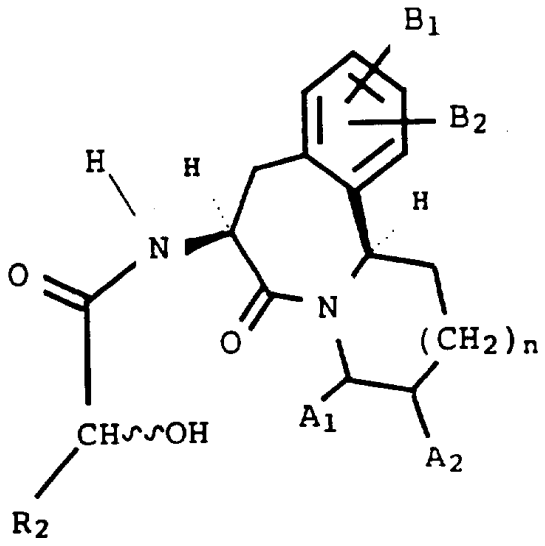
B_1和B_2为氢；

R_2为氢、苯基或苯甲基；

R_3为乙酰基或苯甲酰基；和

n为整数0或1，

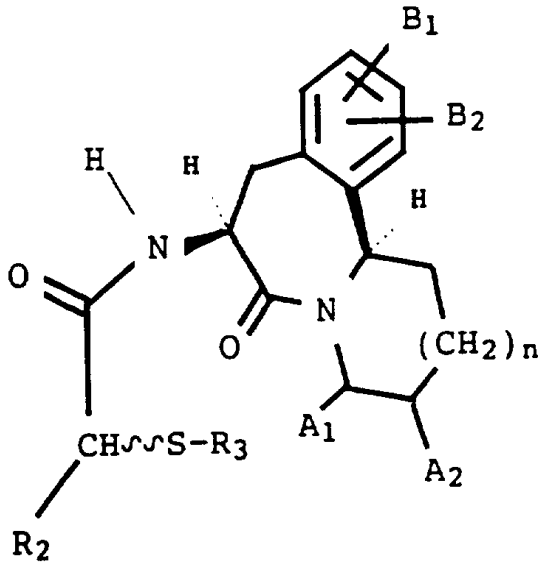
其中包括将下式化合物在三苯膦和氧化剂存在下与硫羟乙酸或硫羟苯甲酸反应



其中

A_1、A_2、B_1、B_2、n和R_2如上所述.

2.制备下式化合物的方法



其中

A_1和A_2分别为氢或－$COOR_4$，R_4为氢，条件是A_1为氢时A_2为－$COOR_4$，而A_1为－$COOR_4$时A_2为氢;

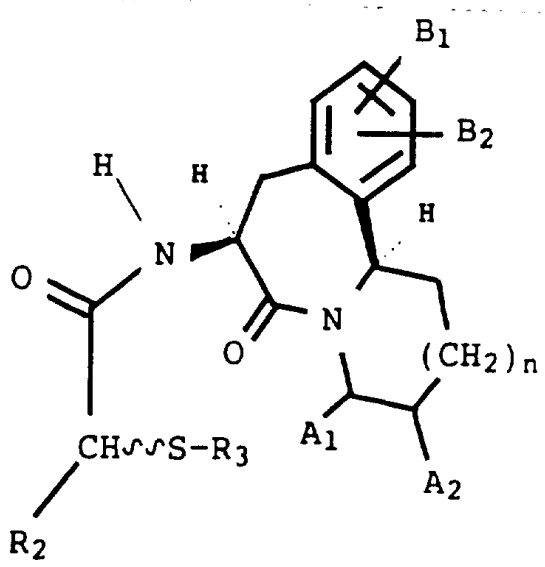
B_1和B_2为氢;

R_2为氢、苯基或苯甲基;

R_3为氢、乙酰基或苯甲酰基；和

n为整数0或1，

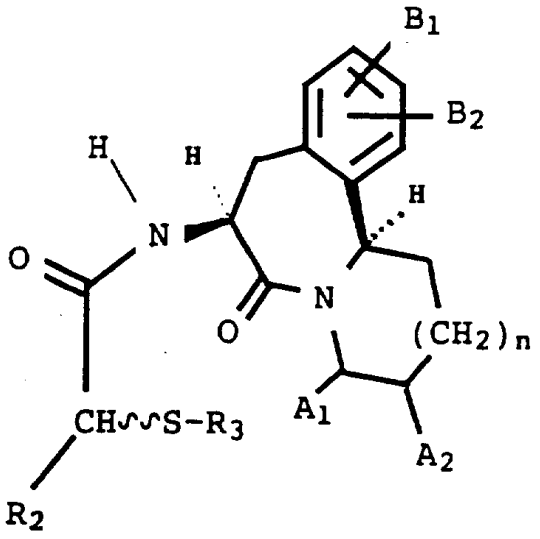
其中包括将下式化合物与酸反应



其中 A_1 和 A_2 分别为氢或 - $COOR_4$，R_4 为二苯甲基，条件是 A_1 为氢时 A_2 为 - $COOR_4$，而 A_1 为 - $COOR_4$ 时 A_2 为氢，和

R_3、B_1、B_2、n 和 R_2 如上所述.

3.制备下式化合物的方法



其中

A_1 和 A_2 分别为氢或 - $COOR_4$，R_4 为氢，条件是 A_1 为氢时 A_2 为 $COOR_4$，而 A_1 为 $COOR_4$ 时 A_2 为氢.

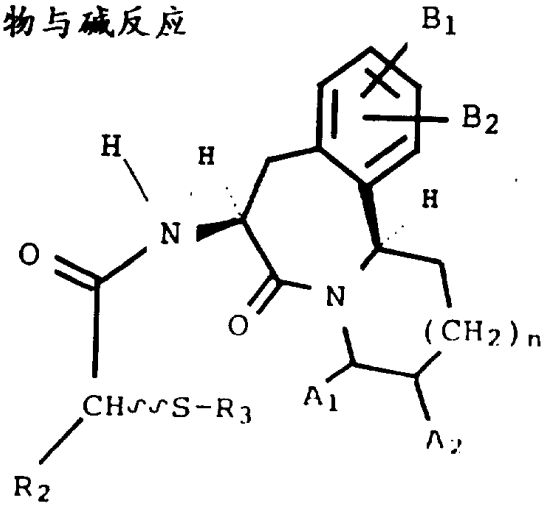
B_1 和 B_2 为氢

R_2 为氢 苯基或苯甲基，

R_3为氢；和

n为整数0或1，

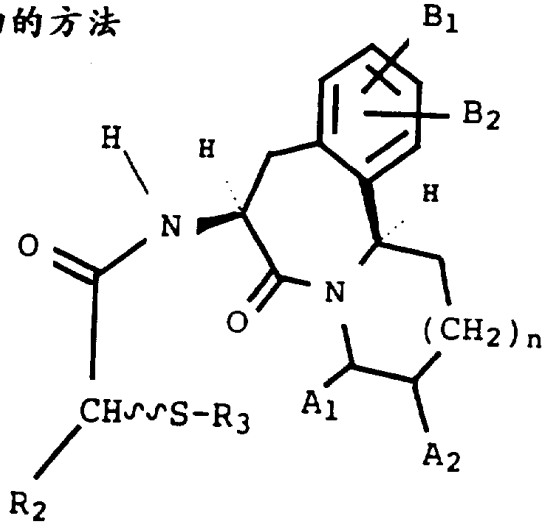
其中包括将下式化合物与碱反应



其中R_3为乙酰基或苯甲酰基；

B_1、B_2、A_1、A_2、n和R_2如上所述.

4.制备下式化合物的方法



其中

A_1和A_2分别为氢或－$COOR_4$，R_4为－CH_2O－C（O）C（CH_3）$_3$、－CH_3或苯甲基，条件是A_1为氢时A_2为－$COOR_4$，而A_1为$COOR_4$时A_2为氢；

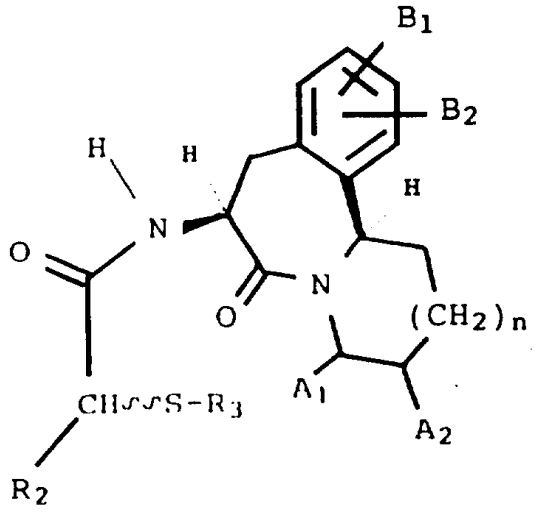
B_1和B_2为氢；

R_2为氢、苯基或苯甲基；

R_3为氢、乙酰基或苯甲酰基；和

n 为整数 0 或 1，

其中包括将下式化合物在碱存在下与适宜甲基卤、新戊酸氯甲酯或苯甲基卤反应，

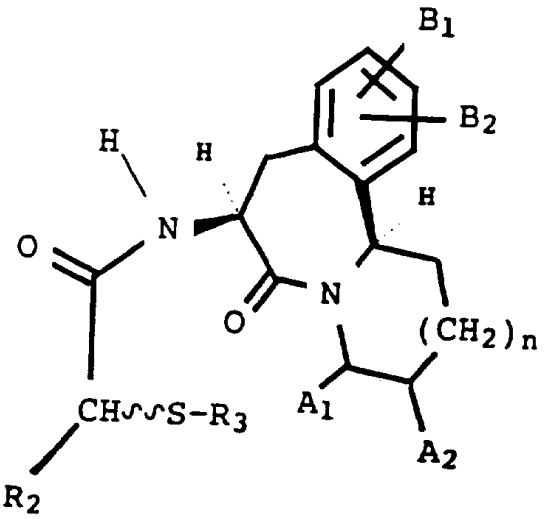


其中

A_1 和 A_2 分别为氢或 - $COOR_4$，R_4 为氢，条件是 A_1 为氢时 A_2 为 - $COOR_4$，而 A_1 为 - $COOR_4$ 时 A_2 为氢；

B_1、B_2、R_3 和 R_2 如上所述.

5.制备下式化合物的方法



其中

A_1 和 A_2 分别为氢或 - $COOR_4$，R_4 为 - CH_2O - C（O）C（CH_3）$_3$、- CH_3 或苯甲基，条件是 A_1 为氢时 A_2 为 - $COOR_4$，

而 A_1 为 $COOR_4$ 时 A_2 为氢;

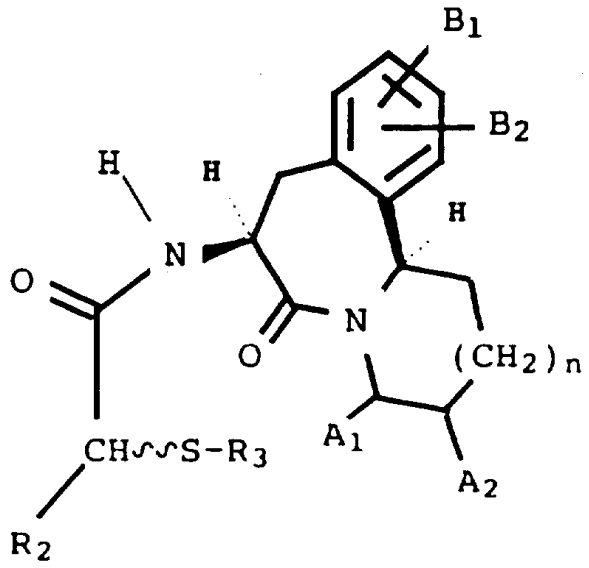
B_1 和 B_2 为氢;

R_2 为氢、苯基或苯甲基;

R_3 为氢; 和

n 为整数 0 或 1,

其中包括将下式化合物与氨反应



其中 R_3 为乙酰基或苯甲酰基;

B_1、B_2、A_1、A_2、n 和 R_2 如上所述.

说　　明　　书

新的巯基乙酰基酰胺

衍生物的制备方法

本申请为1990年10月18日所提交USSN07／600，052的部分继续申请。

脑啡肽酶，即肽链内切酶24。11为一种哺乳动物胞外酶，涉及到某些循环调节肽的代谢降解。该酶为Zn^{2+}一金属肽酶，通过在疏水残基的氨基上分裂胞外肽而发挥作用并因而使作为调节信使的肽失去活性。

脑啡肽酶涉及到各种循环调节肽的代谢降解，包括内啡肽，如β一内啡肽和脑啡肽，前房排钠利尿肽（ANP）及其它循环调节肽。

内啡肽为天然出现的多肽，在脑的各个区域与麻醉物受体结合并因而通过扩展疼痛阈而发挥镇痛作用，内啡肽以各种形式出现，包括α一，β一，γ一内啡肽及脑啡肽。脑啡肽，即Met一脑啡肽和Leu一脑啡肽为五肽。在脑组织神经末梢，脊髓带和胃肠道中出现。与其它内啡肽一样。脑啡肽通过与脑中麻醉受体结合而发挥镇痛作用。通过抑制脑啡肽酶，天然出现的内啡肽和脑啡肽的代谢降解就得以抑制，从而通过内啡肽和脑啡肽达到潜在的镇痛作用。因此，抑制脑啡肽酶可用于治疗急性或慢性疼痛病人。抑制脑啡肽酶可用于获得抗抑郁作用并减轻停止服用麻醉品或吗啡而带来的脱瘾症状。

ANP指天然出现的肽系列，涉及到稳态调节血压及钠和水量。已发现ANP长约21一约126氨基酸，有常规结构特征，是一个

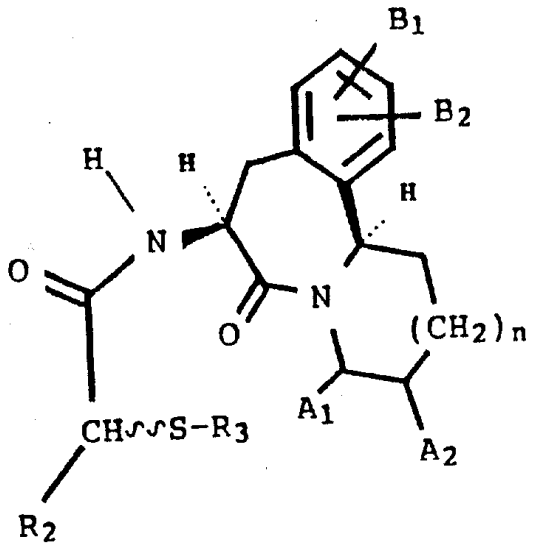
或多个二硫化物成环17氨基酸序列，带有各种与胱氨酸基相连的氨基和羧基端部系列。已发现ANP在各种组织中与特异性结合部位结合，包括肾，近肾至动脉和血管平滑肌，亲和范围约50 Pico—molar（pM）—约500 nano—molar（nM）〔Needleman，Hypertension I，469（1985）〕。另外，据信ANP与脑中特定受体结合，可作为神经调节剂及常规外周激素。

ANP生物活性包括潜在的利尿／排钠利尿和血管扩张／降压作用及对肾素和醛甾酮分泌的抑制作用〔deBold，Science 230，767（1985）〕。通过抑制脑啡肽酶，就可抑制天然出现的ANP的代谢降解，因此可通过ANP达到潜在的利尿，排钠利尿，降压，减少醛甾酮效果。因此，抑制脑啡肽酶可用来治疗流体，电解质，血压，眼压，肾素或醛甾酮稳态异常的疾病，例如，但并不仅限于，高血压，肾病，醛甾酮增多，心营养不足，青光眼和充血性心脏病。

另外，本发明化合物为血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂。ACE为肽基二肽酶，可加速血管紧张素I向血管紧张素II的转化。血管紧张素II为血管收缩性的，也可通过肾上腺皮质层促进醛甾酮分泌。抑制ACE因而也可用于治疗高血压和充血性心脏病等疾病〔见William W。Douglas，“Polypeplides—Angiotensin，Plasma Kinins，and Others”，Chapter 27，in GOODMAN AND GILLMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS，7th edition，1985，pp。652—3，MacMillan

Publishing Co., New York)。另外，已发现ACE抑制剂可用于治疗认知功能障碍（German Application No. 3901-291-A, Published August 3, 1989）

本发明提出式（Ⅰ）新化合物



(I)

式中

A_1 和 A_2 分别为氢或 $-COOR_4$，R_4 为氢；$-CH_2-C(O)C(CH_3)_3$；C_1-C_4 烷基；Ar—Y—基，Ar为芳基，Y为 C_0-C_4 烷基；或二苯甲基；条件是 A_1 为氢时，A_2 为 $-COOR_4$，A_1 为 $-COOR_4$ 时，A_2 为氢；

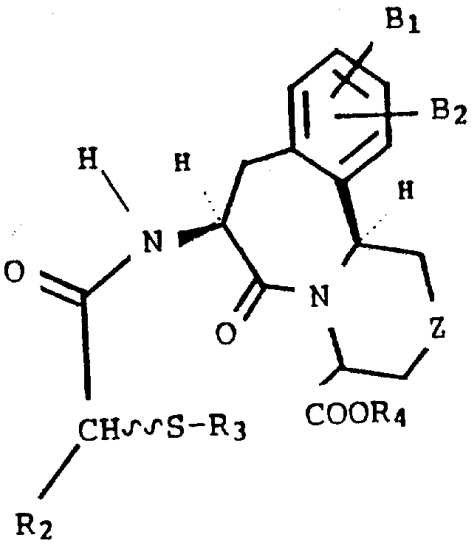
B_1 和 B_2 分别为氢；羟基；$-OR_5$，R_5 为 C_1-C_4 烷基或Ar—Y基；或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时，B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基；

R_2 为氢，C_1-C_8 烷基，$-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 或Ar—Y—基，

R_3 为氢，乙酰基，$-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ 或苯甲酰基；和

n 为整数 *0* 或 *1*。

本发明还提出式（Ⅱ）新化合物



(II)

式中

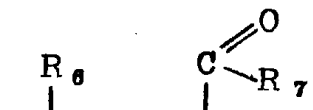
B_1 和 B_2 分别为氢；羟基；$-OR_5$，R_5 为 C_1-C_4 烷基或 Ar－Y－基，Ar为芳基，Y为 C_0-C_4 烷基；或在 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时，B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基；

R_2 为氢，C_1-C_8 烷基，$-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 或 Ar－Y－基；

R_3 为氢，乙酰基，$-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ 或苯甲酰基；

R_4 为氢，C_1-C_4 烷基或 Ar－Y－基，$-CH_2O-C(O)$

C（CH_3）$_3$或二苯甲基；和



Z为－O－，－S－，－N－或－N－，R_6为氢，C_1－C_4烷基或Ar－Y－基，R_7为－CF_3，C_1－C_{10}烷基或Ar－Y－基。

本发明还提出必要时抑制病人体内的脑啡肽酶的方法，其中包括给病人服用脑啡肽酶有效抑制量的式（Ⅰ）或（Ⅱ）化合物。本发明还提出必要时抑制病人体内ACE的方法，其中包括给病人服用ACE有效抑制量的式（Ⅰ）或（Ⅱ）化合物。

另外，本发明还提出组合物，其中包括可测定量的式（Ⅰ）或（Ⅱ）化合物，还混有或联用惰性载体。本发明还提出药物组合物，其中包括有效抑制量的式（Ⅰ）或（Ⅱ）化合物，混有或并用一种或多种药用载体或赋形剂。

“C_1－C_4烷基”指*1*－*4*碳饱和直链或支链烃基，包指甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基等。

“C_1－C_8烷基”指*1*－*8*碳饱和直链或支链烃基，包指甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，己基，*2*，*3*－二甲基－*2*－丁基，庚基，*2*，*2*－二甲基－*3*－戊基，*2*－甲基－*2*－己基，辛基，*4*－甲基－*3*－庚基等。“卤素”，“卤代”，“卤化物”或“Hal”指氯、溴或碘。

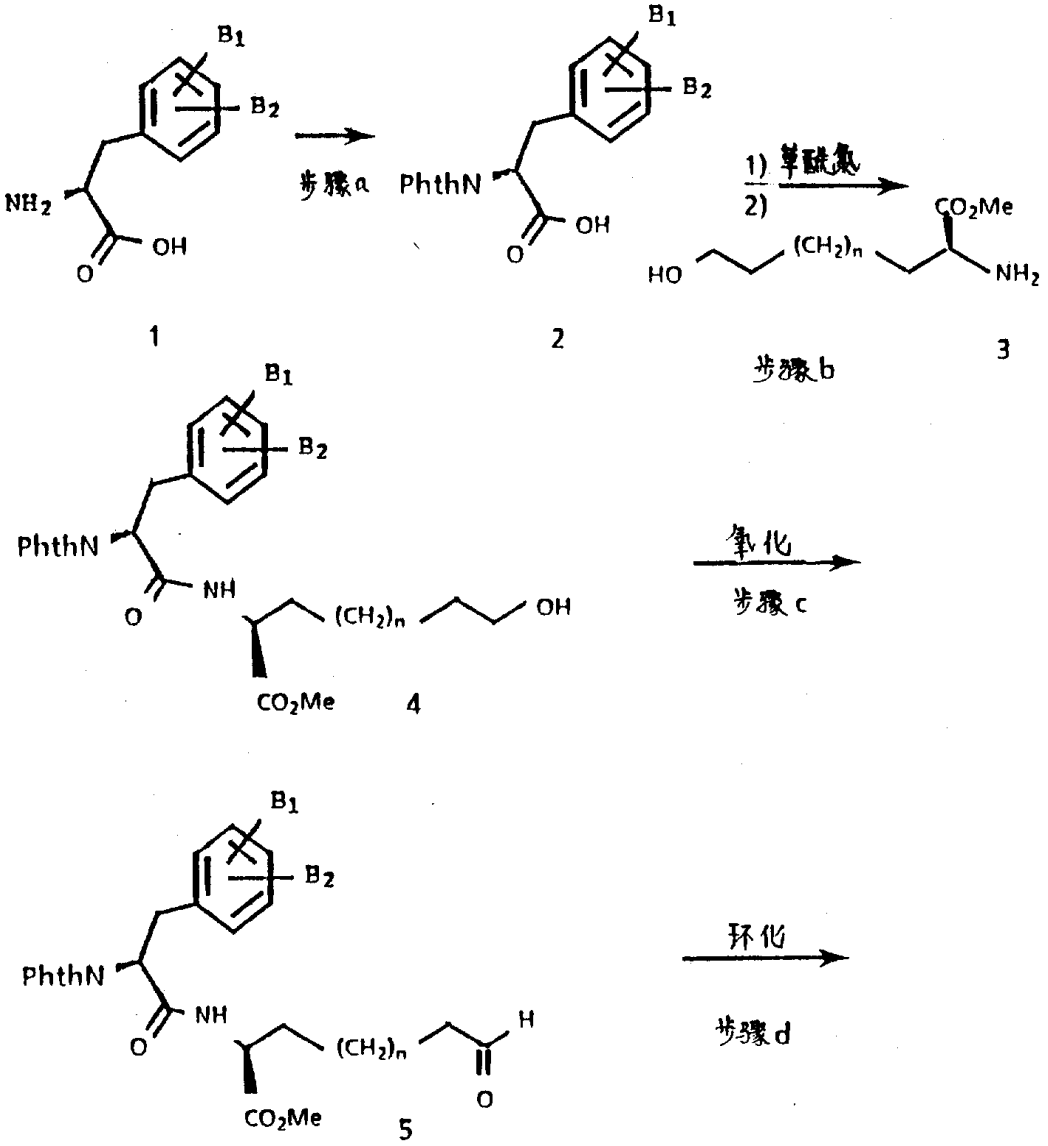
“Ar－Y－”指Ar为芳基和Y为C_0－C_4烷基。“Ar”指未取代或*1*－*3*取代的苯基或萘基，取代基选自亚甲二氧基，羟

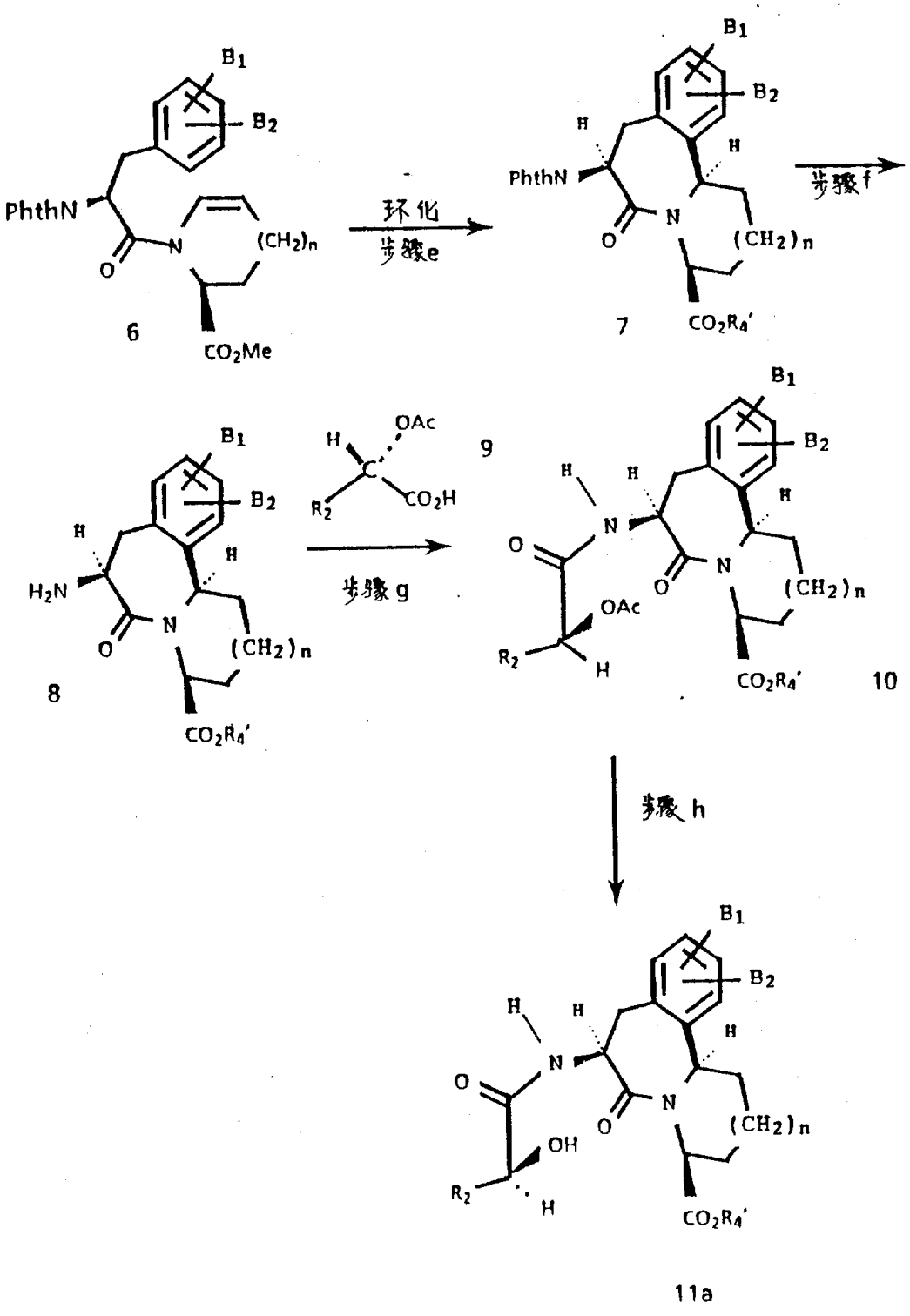
基，C_1-C_4 烷氧基，氟或氯。“C_0-C_4 烷基”指0－4碳饱和直链或支链烃基，包括直接链，甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基等。“Ar－Y－”具体例包括苯基，萘基，苯甲基或苄基，苯乙基，对甲氧苄基，对氟苄基和对氯苄基。

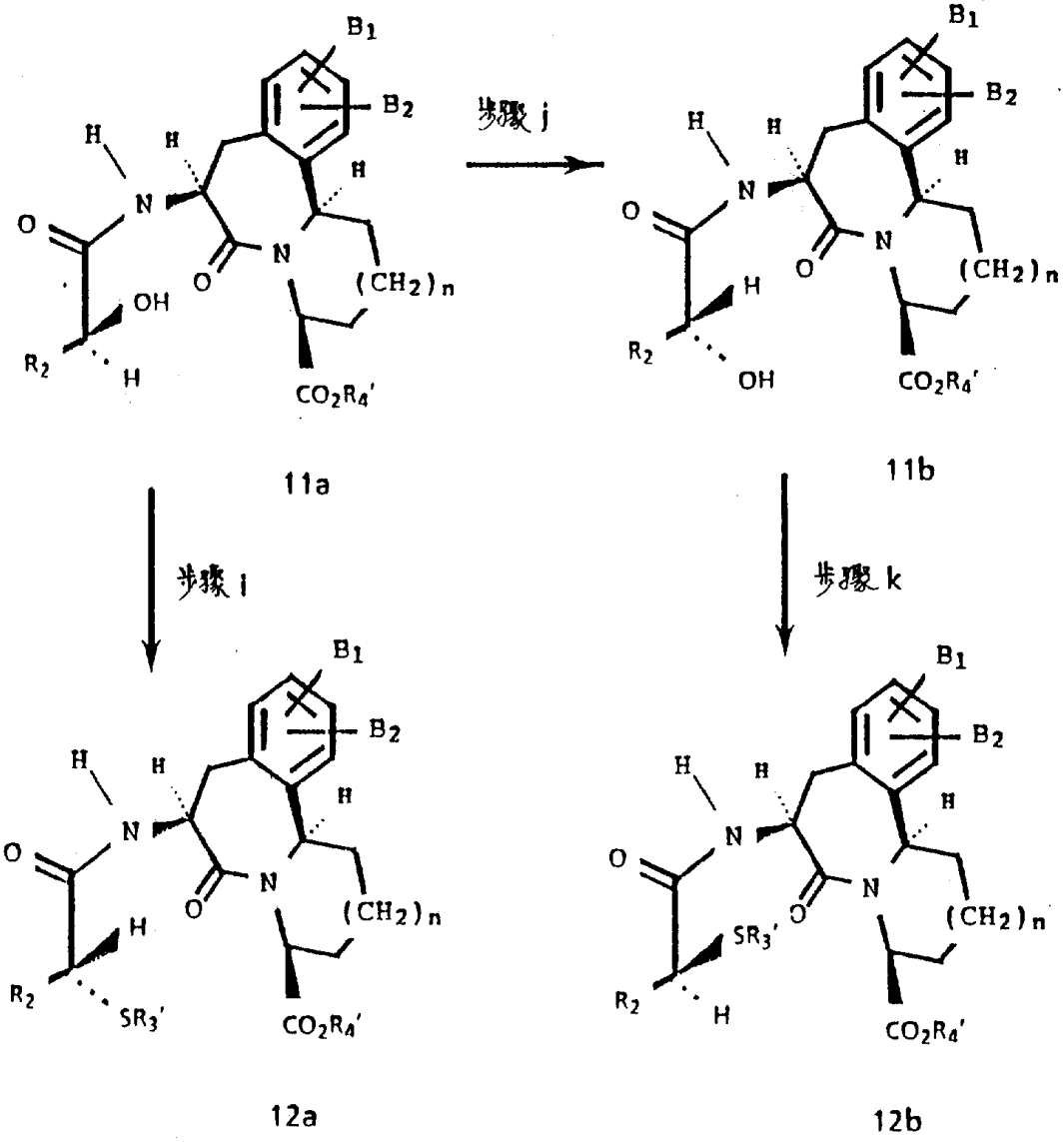
“$\sim$”是指连接在立体化学未确定的手性原子上的键.

A_1 为－COOR$_4$ 和 A_2 为氢的式1化合物制法可为本专业已知方法和技术。这些化合物一般合成方案见方案A，其中除另有说明而外，所有取代基如上述。

方案 A


B1
B2
NH2
OH
O
步骤a
PhthN
1) 草酰氯
2)
CO2Me
HO
(CH2)n
NH2
1
2
步骤b
3
NH
OH
CO2Me
4
氧化
步骤c
H
5
环化
步骤d


B1
B2
PhthN
(CH2)n
CO2Me
6
环化
步骤e
H
CO2R4'
7
步骤f
H2N
8
OAc
CO2H
R2
9
步骤g
OAc
10
步骤h
OH
11a



R_4' = $CHPh_2$
R_3' = $COCH_3$, COPh

步骤a中将适宜结构1（S）—苯基丙氨酸衍生物与苯二甲酸酐反应得结构2适宜苯二酰亚胺保护的（S）—苯基丙氨酸衍生物，反应在适当非质子溶剂，如二甲基甲酰胺（DMF）中进行。

步骤b中，结构2化合物转化为相应的酰氯后与结构3的适宜氨基酸甲酯进行偶合反应。例如，结构2的适宜苯二酰亚胺保护的（S）—苯基丙氨酸衍生物可与草酰氯在适当非质子溶剂，如二氯甲烷中反应。所得酰氯再于适当溶剂，如DMF中用N—甲基吗啉与结构3的适当氨基酸甲酯偶合而得结构4的适当1—氧代—3—苯丙基—氨基酸甲酯。

步骤C中结构4化合物的羟亚甲基官能团氧化为结构5的适宜醛，其中用本专业已知的氧化技术，例如在适当非质子溶剂，如二氯甲烷中用草酰氯和二甲亚砜进行Swern氧化。

步骤d中结构5化合物经酸催化环化成结构6的适宜烯胺，如在适当非质子溶剂中用三氟乙酸处理而环化。

步骤e中结构6化合物经酸催化Friedel—Crafts反应转化成结构7的相应三环化合物，如在适当溶剂，如二氯甲烷中用三氟甲磺酸和三氟乙酸酐的混合物处理而进行转化。

步骤e中可能因操作条件而必须使羧基官能团再酯化，如在适当非质子溶剂，如DMF中用溴二苯甲烷并连用非亲核碱，如碳酸铯处理粗产物得相应二苯甲酯。

步骤f中结构7化合物的苯二酰亚胺保护基用已知技术脱除，如在适当质子溶剂，如甲醇中用肼一水合物处理得结构8的相应氨基化合物。

步骤g中结构8化合物与结构9的适当S—乙酸酯反应得结构

*10*的适宜（S）乙酸酯化合物，如在适当非质子溶剂，如二氯甲烷中偶合剂，如EEDQ（*1*—乙氧羰基—*2*—乙氧基—*1*，*2*—二氢喹啉），DCC（*1*，*3*—二环已基碳化二酰亚胺）或二乙基氰基膦酸酯存在下进行反应。

步骤h中结构*10*化合物在适当溶剂混合物，如四氢呋喃（THF）和甲醇中用碱，如氢氧化锂水解成结构*11*a的相应（S）—醇。

步骤i中结构*11*a化合物的（S）—醇官能团转化成结构*12*a的相应（R）—硫代乙酸酯或（R）—硫代苯甲酸酯，如在适当非质子溶剂，如THF中在用三苯膦和DIAD（二异丙基偶氮二羧酸酯）的Mitsunobu反应中用三氟乙酸进行处理。

步骤j中结构*11*a化合物的（S）官能团转化成结构*11*b的相应（R）—醇，如在适当非质子溶剂，如THF中在三苯膦和DIAD的Mitsunobu反应中用乙酸进行处理。所得（R）—乙酸酯然后用碱，氢氧化锂水解。

步骤k中结构*11*b化合物的（R）—醇官能团转化成式*12*b的相应（S）—硫代乙酸酯或（S）—硫代苯甲酸酯，如在适当非质子溶剂，如THF中用三苯膦和DIAD的Mitsunobu反应中用硫羟乙酸进行处理。

如表*1*所列，结构*12*a和*12*b化合物上的R_3和R_4可按本专业已知技术操作而得结构*13*a—*18*a和*13*b—*18*b的相应化合物。

例如，结构*12*a化合物的二苯甲基酯官能团用三氟乙酸脱除得结构*13*a的适宜羧酸化合物。同样，结构*12*b化合物的二苯甲基

酯官能团可用三氟乙酸脱除而得结构*13*b的羧酸化合物。

在溶剂混合物，如THF和乙醇中用氢氧化锂脱除结构*13*a化合物的（R）—硫代乙酸酯或（R）—硫代苯甲酸酯官能团而得结构*14*a的适宜（R）—硫代化合物。同样，结构*13*b化合物的（S）—硫代乙酸酯或（S）—硫代苯甲酸酯官能团可在适宜溶剂混合物，如THF和乙醇中用氢氧化锂脱除而得结构*14*b的适宜（S）—硫代化合物。

另外，结构*13*a化合物的羧酸官能团可用本专业已知技术再酯化，如在适当非质子溶剂，如DMF中用适宜烷基卤并连用非亲核碱，如碳酸铯处理结构*13*a的羧酸化合物可得结构*15*a的化合物。

同样，如上*15*a所述将结构*13*b化合物的羧酸官能团酯化得结构*15*b的适宜化合物。

在适当质子溶剂，如甲醇中用氨将结构*15*a化合物的（R）—硫代乙酸酯或（R）—硫代苯甲酸酯官能团水解而得结构*16*a的相应（R）—硫羟化合物。同样，结构*15*b化合物的（S）—硫代乙酸酯或硫代苯甲酸酯官能团可水解成结构*16*b的相应（S）—硫羟化合物。

结构*14*a化合物的硫羟官能团可用本专业已知方法烷基化，如在适当非质子溶剂，如DMF中用新戊酸氯甲酯并连用非亲核碱，如碳酸铯处理结构*14*a硫羟化合物而得结构*17*a的化合物。同样，结构*14*b化合物的硫羟官能团也可同上述*17*a烷基化而得结构*17*b的适宜新戊酸酯化合物。

结构*16*a化合物的硫羟官能团可用本专业已知方法烷基化，如

用新戊酸氯甲酯同于上述*14a*至*17a*的转化法处理结构*16a*硫羟化合物而得结构*18a*的化合物。同样，结构*16b*化合物的硫羟官能团也可同于*18a*制法烷基化而得结构*18b*的适当新戊酸酯化合物。

表 1

R_3 和 R_4 的操作

化合物	R_3	R_4
*13a*和*13b*	$COCH_3$或COPh	H
*14a*和*14b*	H	H
*15a*和*15b*	$COCH_3$或COPh	C_1-C_4烷基，Ar－Y，$-CH_2OCOC(CH_3)_3$
*16a*和*16b*	H	C_1-C_4烷基，Ar－Y，二苯甲基，$-CH_2OCOC(CH_3)_3$
*17a*和*17b*	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	H
*18a*和*18b*	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	C_1-C_4烷基，Ar－Y，二苯甲基，$-CH_2OCOC(CH_3)_3$

方案A一般合成法所用初始原料对于本专业人员来说是易于得到的，如结构2的某些（R）－和（S）－羟基乙酸酯或苯甲酸酯初始

原料制法可为用alpine硼烷立体选择性还原相应的丙酮酸酯化合物〔见J．Org．Chem．47，1606（1982），J．Org．Chem．49，1316（1984）和J．Am．Chem．Soc．106，1531（1984）〕后用乙酸酐或苯甲酸酐处理所得醇而成为结构9的相应（R）—或（S）—羧基乙酸酯或苯甲酸酯化合物。

此外，结构7的某些三环化合物制法已见于Flynn和Beight的欧洲专利申请#34533AEP（June 11，1987）。

以下实施例说明方案（A）中的典型合成法，但这些例子只是说明性的，并不以任何方式限制本发明，其中“g”指克，“mmol”指毫摩尔，“mL”指毫升，“bp”指沸点，“℃”指摄氏度，“mmHg”指毫米汞柱，“μL”指微升，“μg”指微克和“μM”指“微摩尔”。

实施例1

制备〔4S—〔4α，7α（R*），12bB〕〕—7—〔（1—氧代—2—（R）—乙酰硫基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸二苯甲酯

步骤a，N—苯二甲酰—（S）—苯基丙氨酸（2）

将苯二甲酸酐（1．82Kgs，12。3mol），（S）—苯基丙氨酸（1。84Kgs，11。1mol）和无水DMF（2。26L）混合后115—120℃氮气氛中搅拌2小时。再倒入迅速搅拌的水（32。6L）中并0℃冷却过夜。过滤，冷水（2×2L）洗涤）并空气干燥。溶于9A乙醇（8。05L）和水（8。05L）的混合物中并回流加热。重力过滤，冷至室温并约

0℃冷却过夜。滤出结晶品，50：50的9A乙醇／水冷混合物（2×2L）洗涤并空气干燥得2.96kg（90.3%）标题化合物，mp177—179℃。

步骤b：（S）—N—〔2—（1，3—二氢—1，3—二氧代—2H—异吲哚—2—基）—1—氧代—3—苯丙基〕—6—羟基—（S）—正亮氨酸甲酯

将N—苯二甲酰—（S）—苯基丙氨酸（2）（50.2g，0.17mol），二氯甲烷（660mL）和DMF（0.5mL）在氮气氛中混合。搅拌加入草酰氯（17.7mL，0.2mol），历时约5分钟。室温搅拌3小时并真空蒸发溶剂而得固态N—苯二甲酰—（S）—苯基丙氨酸酰氯（54.3g，101.9%）。

将6—羟基—（S）—正亮氨酸甲酯盐酸盐（33.5g，0.1mol）和DMF（201mL）混合后冷至约0℃并置于氮气氛中。滴加入N—甲基吗啉（51mL，0.46mol），冷却以使容器温度保持0—5℃，同时再搅拌10分钟后加N—苯二甲酰—（S）—苯基丙氨酸酰氯（53.5g，0.17mol）的二氯甲烷（270mL）溶液，历时30分钟，同样冷却以使温度保持为0—5℃。去除冷却浴并室温搅拌18小时。

真空蒸发二氯甲烷并用乙酸乙酯（800mL）稀释剩余物。用水（800mL）萃取所得混合物后分出有机层并用1N盐酸（270mL）萃取，然后用水（3×500mL）萃取。干燥有机层（$MgSO_4$），过滤并真空蒸发后得粗产品（769，98%）。将粗产品溶于热甲苯（223.5mL），冷至室温后约0℃冷却过夜。滤出结晶产品，用冷甲苯洗涤后空气干燥得56.69（76%）

标题化合物，mp128－130℃。

步骤c：2－(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)－1－氧－3－苯丙基－6－氧－(S)-正亮氨酸甲酯

在氮气氛下混合草酰氯(80毫升，0.92摩尔)和二氯甲烷(2升)。冷却至－50℃以下，并加入二甲亚砜(65.4毫升，0.92摩尔)在二氯甲烷(425毫升)中的溶液。搅拌15分钟，并在约45分钟内，加入(S)－N－〔2－(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)－1－氧－3－苯丙基〕－6－羟基－(S)－己氨酸甲酯(200克，0.456摩尔)在二氯甲烷(800毫升)中的溶液，保持釜温低于－50℃下30分钟。在30分钟内加入三乙胺(420毫升，3.01摩尔)。搅拌，同时在1.25小时内温热至0℃。将此反应混合物移至－12升烧瓶中，搅拌和冷却，同时加入OXONE(过氧一硫酸钾)(566克)在水(6.74升)中的溶液，加入速率应使釜温维持在15℃以下。搅拌5分钟，分离有机层，并用二氯甲烷(1升)萃取水层。合并有机相，干燥(硫酸镁)和过滤，制成溶液状标题化合物。

步骤d：〔S－(R*，R*)〕－N－〔2－(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)－1－氧－3－苯丙基〕－1，2，3，4－四氢－2－吡啶羧酸甲酯

将2－(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)－1－氧－3－苯丙基〕－6－氧－(S)－己氨酸甲酯在二氯甲烷(体积约4.5升)中的溶液在氮气氛下移至－12升烧瓶中。搅拌并一次加入三氟乙酸(440毫升，5.71摩尔)。室温下搅拌所得混合物1小时，然后迅速冷却至约0℃。以缓慢液流的形式向

此剧烈搅拌的混合物中加入氢氧化钠（240克，6.0摩尔）在水（3.4升）中的溶液，加料速率应使釜温保持在约0℃。分离有机相，并用二氯甲烷（1升）萃取水相。合并有机相，干燥（硫酸镁），过滤和减压除去溶剂，留下剩余物（262克，137%）。

将上述剩余物溶解在乙醚（1升）中，用水洗涤（5×500毫升）。减压蒸发有机相，留下剩余物229克。用二氯甲烷（200毫升）稀释剩余物，并用硅胶色谱法（二氯甲烷）提纯，得到225克粘稠残余物。

用乙醚（250毫升）稀释上述残余物并保持在室温24小时。过滤该固体，用乙醚洗涤和空气干燥，得到123.2克产物，熔点140－142.5℃。气化溶剂至釜温达75℃，重结晶，会得到的样品在室温放置24小时进行重结晶（二氯甲烷（125ml）／异丙醇（615ml）。过滤，用冷异丙醇洗涤，空气干燥，得到101.5克标题化合物，熔点：144－146℃。

蒸发以此101.5克产物减压过滤的滤液，得到24克产物，重结晶（异丙醇）得到另3.5克标题化合物。

蒸发由123.2克减压过滤的滤液，剩余62克油液，用硅胶色谱法（25%乙酸乙酯／75%已烷）提纯，收集21－500毫升馏分。合并馏分9－20，减压蒸发，得到35克粘稠油。重结晶三次（异丙醇／5毫升／克），得到另11.9克标题化合物；熔点142.5－144.5℃。有用物总量：116.9克（61.3%）。

步骤e：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－

基）〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯

混合三氟甲磺酸（500克，3。33摩尔）和三氟乙酸酐（74．8毫升，0。53摩尔），并置于氮气氛下。冷却下搅拌和加入〔S－（R*，R*）〕－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）－1－氧－3－苯丙基〕－1，2，3，4－四氢－2－吡啶羧酸甲酯（200克，0。48摩尔）在二氯甲烷（1升）中的溶液，加料速率要保持釜温低于35℃。室温下搅拌2天。将其倒入剧烈搅拌的冰水（5升）中，并搅拌30分钟。用乙酸乙酯（3×1升）萃取，合并有机相，用水洗涤（3×500毫升）。减压蒸发，得到剩余物。将剩余物溶解在乙酸乙酯（4升）中，用1／4饱和的碳酸氢钾（1升）萃取，然后用1／3饱和的碳酸氢钾萃取（7×1升）。合并萃取水液，并用乙酸乙酯（2升）稀释。搅拌得到的混合物，冷却至5－10℃。用浓盐酸（约750毫升）调节*PH*值至2。

分离有机相，并用乙酸乙酯（3×1升）萃取水相。合并乙酸乙酯萃取液，用水洗涤（3×1升），然后用饱和氯化钠（0．8升）处理，并干燥（$MgSO_4$）。过滤和用乙酸乙酯洗涤（3×200毫升）。减压蒸发留下188。3克（101．5%）〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕萃并氮

杂苹－4－羧酸，为无色泡沫。

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕萃并氮杂苹－4－羧酸（113.9克，0.28摩尔）溶于二氯甲烷（1.2升）中，并用无水硫酸镁（60克）干燥。过滤和用二氯甲烷（3×200毫升）洗涤。减压蒸发得到剩余物。将剩余物溶解在无水二甲基甲酰胺（860毫升）中，并置于氮气氛下。一次加入碳酸铈（98.9克，0.3摩尔）。室温下搅拌45分钟。加入溴二苯基甲烷（164.8克，0.67摩尔）。室温下搅拌得到的混合物18小时。用乙酸乙酯（2.464升）和水（630毫升）终止反应，分离有机相，用水洗涤（7×625毫升），1／4饱和碳酸氢钾（625毫升）处理，用水（625毫升）洗涤，再用饱和氯化钠（625毫升）处理。干燥（硫酸镁），过滤和减压蒸发，得到214.4克油。萃取合并的水液，用乙酸乙酯（3×500毫升）洗涤，用水（4×300毫升）洗涤，然后干燥（硫酸镁）。过滤和减压蒸发，得到另20.2克油。

将粗产物（234.6克）溶于二氯甲烷（200毫升）中，柱塞过滤通过213克硅胶，用二氯甲烷（2升）洗提。沸腾除去溶剂用已烷（3升）置换，釜温最大65℃。冷却至室温，倾倒掉沉淀油，结晶（9A乙醇）产生96.6克（60%）标题化合物；熔点153－155℃。

步骤f：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－（氨基）－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并

〔2，1－a〕〔2〕萃并氮杂萆－4－羧酸二苯基甲酯

在氮气氛下混合〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂萆－4－羧酸二苯基甲酯(170.9克，0.3摩尔)、一水合肼(34.4克，0.68摩尔)和甲醇(3.4升)。回流下加热5小时。冷却至室温和过滤除去邻苯二甲酰肼。减压蒸发滤液得到剩余物，和在氯仿(600毫升)中的浆液。过滤除去不溶的邻苯二甲酰肼，并用氯仿洗涤(4×210毫升)。用水洗涤滤液(4×429毫升)，干燥(硫酸镁)和过滤。蒸发滤液得到重量为142克(107.7%)的固体剩余物标题化合物。

步骤g：〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－乙酰氧－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂萆－4－羧酸二苯甲酯

混合(S)－3－苯基乳酸(11.17克，67.2毫摩尔)和硫酸(0.3毫升10%的乙酸溶液)。10分钟内加入乙酸酐(6.34毫升，67.2毫摩尔)。热至90℃，搅拌45分钟。冷却，倒入乙醚，并用水洗涤三次。分离有机相，干燥(硫酸镁)和减压浓缩得到13.16克(94%)(S)－3－苯基－2－乙酰氧丙酸白色油。

在二氯甲烷(50毫升)中混合(S)－3－苯基－2－乙酰氧丙酸(3.6克，17毫摩尔)和〔4S－〔4α，7α(R*)，

12bβ〕〕－7－（氨基）－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯（7。6克，17毫摩尔）。加入EEDQ（4.3克，17毫摩尔）。室温下于氩气氛中搅拌18小时。用2N盐酸萃取，分离有机相，用水洗涤，再用饱和碳酸氢钠处理。干燥（硫酸镁）和减压浓缩，得到一米色泡沫。以硅胶色谱法（30%，40%然后50%乙酸乙酯／已烷）提纯，得到8。5克（78%）标题化合物。

步骤h：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－羟基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯

将〔4S－（4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔1－氧－2（S）－乙酰氧基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯（11.0g，17。4mmol）溶于乙醇（75ml）和四氢呋喃（40ml），加入氢氧化锂（22ml 1M溶液，22mmol），将反应混合物搅拌24小时。于35℃下真空除去溶剂，残渣在乙酸乙酯和1N HCl中进行分配。分出有机相，干燥（$MgSO_4$），真空中浓缩，用硅胶色谱法（1：1／四氢呋喃：已烷）纯化，得到9.6g（94%）标题化合物

Anal. Calcd for $C_{37}H_{36}N_2O_5$: C, 75.49; H, 6.16; N, 4.76;
Found: C, 75.30; H, 6.44; N, 4.54.

步骤i：〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰硫基－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－b－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯

混合DIAD(3。4克，16。3毫摩尔)、三苯基膦(4.28克、16。3毫摩尔)和无水四氢呋喃(200毫升)。冷却至0℃并在氮气氛下搅拌30分钟。加入〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－羟基－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯(9。6克，16。3毫摩尔)和硫代乳酸(1。75毫升，24。5毫摩尔)在无水呋喃(200毫升)中的溶液。在0℃下搅拌30分钟，然后热至室温。减压除去挥发物，以硅胶色谱法(1升，分别为20%、30%、40%及50%四氢呋喃／已烷)提纯，得到5．127克(49%)标题化合物。

实施例2：制备〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1．2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸

混合〔4S－〔4α，7α〔R*〕，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯(3。125克，4。83毫摩尔)、苯甲醚(5克)和三氟乙酸(30毫升)。室温下于氮气氛中搅拌2

小时。减压除去挥发物，并以硅胶色谱法（1400毫升30%加有5%乙酸的四氢呋喃／已烷，然后是1000毫升加有5%乙酸的40%四氢呋喃／已烷）提纯，得到一粘稠泡沫。将此泡沫溶于少量二氯甲烷中，并用已烷稀释至混浊。在－30℃下停放过夜，过滤得到白色固体，高真空下于56℃干燥，得到2.079克（89.53%）标题化合物。

实施例3：制备〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（2.079克，4.33毫摩尔）溶于四氢呋喃（10毫升）中。加至氢氧化锂（20毫升1N溶液，20毫摩尔）于甲醇（60毫升，氮气鼓泡脱氧10分钟）的溶液中。搅拌此混浊溶液40分钟。酸化并稀释水液至混浊。高真空下除去10毫升挥发分溶剂，然后用水将混合物稀释至25毫升。搅拌该混合物10分钟，在氮气保护下过滤，氮气氛下部分抽空气干燥。在高真空下干燥此固体过夜，然后高真空下于35℃保持18小时，40℃保持24小时，再在10毫米汞柱下于50℃64小时。

在第二次反应中，将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，

2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（2.819克，5.87毫摩尔）溶于四氢呋喃中（脱气）。加入氢氧化锂（27毫升1N溶液，27毫摩尔）于甲醇（80毫升）中的脱气溶液。室温下氮气氛中搅拌45分钟。用盐酸酸化（15毫升2N溶液），用水稀释至250毫升，并搅拌15分钟。在氮气保护下过滤收集固体和用水洗涤。室温下高真空干燥2小时，再高真空下40℃18小时，56℃下64小时。

合并两次反应得到的产物，得到3.955克（88.5%）标题化合物。

实施例4：制备〔4S－〔4α，7α（R*）12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（2.08克，4.33毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升），并用无水硫酸镁干燥。过滤和用二氯甲烷洗涤（3×200毫升）。减压蒸发得到剩余物。将剩余物溶于无水二甲基甲酰胺（25毫升）中并置于氮气氛下。一次加入碳酸铯（1.65克，5.0毫摩尔）。室温下搅拌45分钟。加入苄基溴（550毫克，5.0毫摩尔）。室温下搅拌得到的混合物18小时。用乙酸乙酯（50毫升）和水（50毫升）终止反应。分离有机相，用水（7×

50毫升）洗涤，1／4饱和碳酸氢钾（50毫升）处理，水（50毫升）洗涤，再用饱和氯化钠（50毫升）处理，干燥（硫酸镁）、过滤和减压蒸发，得到标题化合物。

实施例5：制备〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯

室温下搅拌〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯（2.28克，4毫摩尔）和饱和甲醇铵，直至完全水解。减压蒸发溶剂，用硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

实施例6：制备〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯

步骤j：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－羟基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯

将〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－羟基－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯(59毫克，0.1毫摩尔)、三苯基膦(39毫克，0.15毫摩尔)和乙酸(8.7微升，0.15毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(3毫升)中。在0℃下用DIAD(32毫克，0.15毫摩尔)处理。0℃下搅拌5分钟，然后室温下搅拌45分钟。减压除去挥发分，并以硅胶色谱法(3：1／己烷：四氢呋喃)纯化剩余物，得到67毫克(106%)〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰氧－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯。

将〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰氧－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯(366毫克，0.58毫摩尔)溶于甲醇(5毫升)和四氢呋喃(5毫升)，并加入氢氧化锂(0.8毫升1M溶液，0.8毫摩尔)。搅拌该反应混合物2小时，减压除去溶剂。酸化和二氯甲烷与水分相，分离有机相，干燥(硫酸镁)和减压浓缩，得到白色泡沫。

在另一反应中，将〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－乙酰氧－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－

a ）〔 2 〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯（ 100 毫克，0.16 毫摩尔）溶于甲醇（ 5 毫升）和四氢呋喃（ 5 毫升），并加入氢氧化锂（ 0.2 毫升 1 M 溶液，0.2 毫摩尔）。搅拌此反应混合物 1 小时，用水（ 50 毫升）稀释，酸化和用乙醚（ 50 毫升）萃取。分离有机相，用水洗涤（ 2×50 毫升），干燥（硫酸镁）和减压浓缩。

合并两次反应得到的产物，并以硅胶色谱法（ 30 %，然后是 50 %的四氢呋喃／已烷）提纯，得到 355 毫克（ 82 %）标题化合物白色泡沫。

步骤 k：〔 4S－〔 4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔 2，1－a 〕〔 2 〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯

混合 DIAD（ 31 毫克，0.15 毫摩尔）、三苯基膦（ 39 毫克，0.16 毫摩尔）和无水四氢呋喃（ 2 毫升）。冷却至 0 ℃并在氩气氛下搅拌 30 分钟。加入〔 4S－〔 4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－羟基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔 2，1－a 〕〔 2 〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯（ 59 毫克，0.1 毫摩尔）固体，然后迅速加入硫代乳酸（ 11 微升，0.15 毫摩尔）。反应热至室温并搅拌过夜。减压除溶剂，以硅胶色谱法（ 40 %乙酸乙酯／已烷，再以 50 %乙酸乙酯／已烷）提纯剩余物，得到 51 毫克标题化合物。

实施例 7：〔 4S－〔 4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－

〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯基氮杂䓬－4－羧酸的制备

室温氩气氛下将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯（51毫克，0.079毫摩尔）溶于苯甲醚（4滴）和三氟乙酸（1毫升）中。放置45分钟，减压除去三氟乙酸，以硅胶色谱法（50毫升40%乙酸乙酯／已烷，再以50毫升40%乙酸乙酯／已烷加50%乙酸）提纯，得到30毫克（74%）标题化合物。

实施例8：〔4S，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸的制备

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（57毫克，0.12毫摩尔）溶于含1N氢氧化锂（0.25毫升，0.25毫摩尔）的脱氧甲醇（3毫升）中。室温下氩气氛中搅拌30分钟。减压下体积减至1.5毫升，然后滴加2N HCl（2ml）于快速搅拌的溶液。收集得到的沉淀物，用水洗涤和在一真空干燥器中干燥1小时，在35℃下干燥过夜，得

到30毫克（58%）标题化合物，为白色带静电粉末。

实施例9：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸三甲乙酰氧甲酯的制备

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4羧酸（2.08克，4.33毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）中，用无水硫酸镁干燥，过滤并用二氯甲烷洗涤（3×200毫升）。减压蒸发得到剩余物。将剩余物溶解在无水二甲基甲酰胺（25毫升），并置于氮气氛中。一次加入碳酸铈（1.65克，5.0毫摩尔）。室温下搅拌45分钟。加入三甲基酯酸氯甲酯（753毫克，5.0毫摩尔）。室温下搅拌得到的混合物18小时。用乙酸乙酯（50毫升）和水（50毫升）终止反应。分离有机相和用水（7×50毫升）洗涤，1／4饱和碳酸氢钾（50毫升）处理，水洗（50毫升），和饱和氯化钠（50毫升）处理。干燥（硫酸镁），过滤和减压蒸发，得到标题化合物。

实施例10.〔4S－〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧

酸三甲乙酰氧甲酯的制备

室温下搅拌〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸三甲乙酰氧甲酯(2.38克，4毫摩尔)和饱和甲醇铵，直至完全水解。减压蒸发溶剂，以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

可按与上面实施例1－10中所述相似方法制备下列化合物：

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－苯甲酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯；

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－苯甲酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2－硫乙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(R)－苯甲酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯。

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－

氧－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯基甲酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸苄基酯；

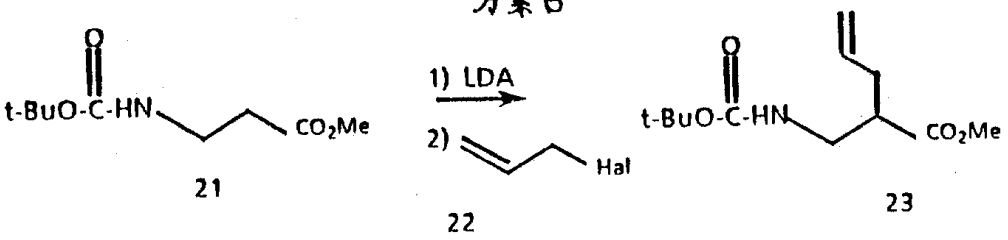
〔4R－〔4β，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－苯甲酰硫乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，

1 2 b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

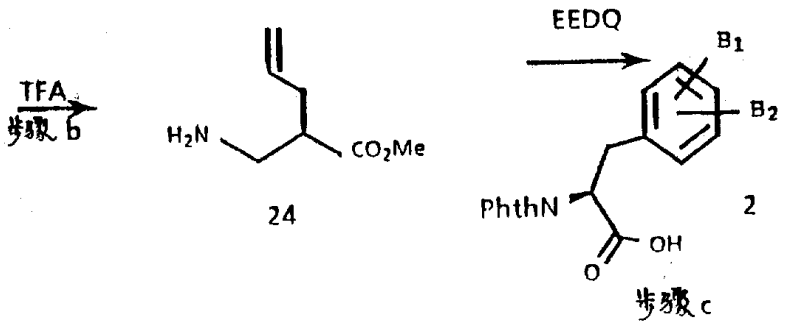
〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2－硫－2－苯乙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

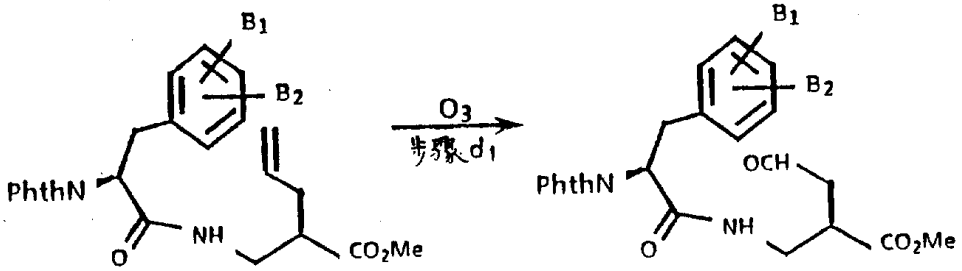
可使用本领域普通技术人员已知和确认的工艺技术制备式1化合物(式中A_1是氢，A_2是－COOR$_4$)。方案B中给出了由适宜原料制备这些化合物的一般合成路线，其中除另外指明者，所有取代均如上文定义。

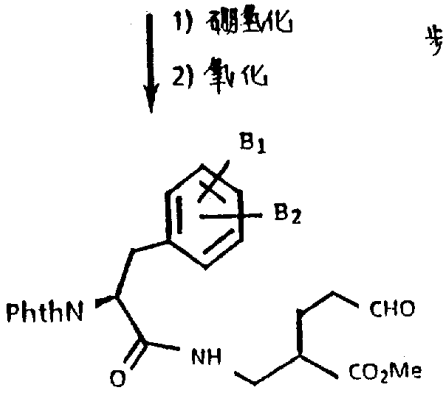
方案B


t-BuO-C-HN
CO2Me
1) LDA
2)
Hal
21
22
23

步骤a


TFA
步骤b
H2N
CO2Me
24
EEDQ
B1
B2
PhthN
OH
O
2
步骤c


B1
B2
PhthN
NH
O
CO2Me
O3
步骤d1
OCH
25
26


1) 硼氢化
2) 氧化
步骤d2
B1
B2
PhthN
NH
O
CHO
CO2Me
27

流程B提供了制备式 *1* 化合物（其中 A_1 是氢，A_2 是 $-COOR_4$ ）的一般合成工艺过程。

在步骤a中，可用两当量非亲核碱（如二异丙基酰胺锂）在一适宜的质子惰性溶剂（如四氢呋喃）中处理N－（叔丁基氧羰基）－β－氨基丙酸甲酯（*21*），接着加入结构为*22*的烯丙基卤，得到*2*－（*2*－丙烯基）－N－（叔丁氧羰基）－β－氨基丙酸甲酯（*23*）。

在步骤b中，可在适宜的质子惰性溶剂（如二氯甲烷）中用诸如三氟乙酸等酸性条件下水解*2*－（*2*－丙烯基）－N－（叔丁氧羰基）－β－氨基丙酸甲酯的叔丁氧羰基氨基官能团，得到*2*－（*2*－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯（*24*）。

在步骤c中，可用诸如EEDQ等的偶合反应条件下在诸如二氯甲烷等适宜的质子惰性溶剂中使由适宜的邻苯二酰亚胺保护的结构*2*（如在方案A中所述）的（S）－苯基丙氨酸化合物与*2*－（*2*－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯（*24*）反应，制备结构*25*的适宜的酰胺化合物。

在步骤 d_1 中，可在适宜的溶剂混合物（如二氯甲烷和甲醇）中于氧化解离条件下（如用臭氧处理），将结构*25*的适宜的酰胺化合物的烯烃官能团转变为适宜的结构*26*的醛化合物。

另一方面，在步骤 d_2 中，可首先进行氢硼化，再氧化，将结构*25*的适宜的酰胺化合物的烯烃官能团转变为结构*27*的适宜的醛化合物。例如，可在适宜的质子惰性溶剂如四氢呋喃中用9－硼二环〔*3*．*3*．*1*〕壬烷（9－BBN）使结构*25*的适宜的酰胺化合物的烯烃官能团氢硼化。然后在本领域普通技术人员已知和公认的工艺

技术条件下氧化此氢硼化的烯烃，如用氢氧化钠和过氧化氢处理得到醇，再在适宜的质子惰性溶剂如二氯甲烷中使用乙二酰氯和二甲亚砜进行Swern氧化反应。

可按上文方案A中步骤d－k描述的方法由适宜的结构26的醛制备式中A_1是氢，A_2是－COOR_4，R_3是乙酸酯或苯甲酸酯、R_4是甲基和n是0的式1化合物。

可按上文方案A中步骤d－k描述的方法由适宜的结构27的醛制备式中A_1是氢，A_2是－COOR_4，R_3是乙酸酯或苯甲酸酯，R_4是甲基和n是1的式1化合物。

可按本技术领域已知及公认和上文方案A和表1中所述的工艺过程决定R_3和R_4基团。

在方案B中所示一般合成工艺中使用的原料对于本技术领域的普通技术人员来说是易于得到的，上文方案A中所述也是如此。

下列实施例给出了方案B中所述的典型合成方案。这些实施例仅理解为说明，而不意味着任何对本发明范围的限制。

实施例11：〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－2(R)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯基氮杂䓬－2(R)－羧酸甲酯的制备

步骤a：N－(叔丁氧羰基)－2－(2－丙烯基)－β－氨基丙酸甲酯

将二异丙胺(5.6毫升，40毫摩尔)溶于无水四氢呋喃，在

氮气氛下冷却至－78℃。用正丁基锂（25毫升1.6M于已烷中的溶液，40毫摩尔）处理。搅拌30分钟和在20分钟内滴加N－（叔丁氧羰基）－β－氨基丙酸甲酯（4.06克，20毫摩尔）在四氢呋喃（25毫升）中的溶液。再搅拌30分钟。加入烯丙基溴（1.72毫升，20毫摩尔），令混合物热至室温并搅拌均匀。冷却至－78℃，并在30分钟内缓慢热至－20℃。倒入5%盐酸，用醚萃取，用饱和氯化钠洗涤，干燥，浓缩，得到5.01克黄色油。以硅胶色谱法（25%乙酸乙酯／已烷）提纯得到4.2克（87%）标题化合物的外消旋混合物，为透明无色油。

步骤b：2－（2－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯

将N－（叔丁氧羰基）－2－（2－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯（5.6克，23.0毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升）中，用三氟乙酸（15毫升）处理。搅拌3小时，减压除去挥发分。用水处理剩余物，以氢氧化钠（1.0克，25毫摩尔）使呈碱性，并用乙酸乙酯萃取。分离有机相，干燥（硫酸钠）。蒸发得到4.0克标题化合物，为在乙酸乙酯中的油。

步骤C：（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）－1－氧－3－苯丙基〕－2－（2－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯

搅拌N－邻苯二甲酰－（S）－苯基丙氨酸（7.5克，25毫摩尔）和EEDQ（7.0克，28毫摩尔）在二氯甲烷（50毫升）中的溶液。加入粗2－（2－丙烯）－β－氨基丙酸甲酯（4.0克，23毫摩尔），在氮气氛下搅拌2天半。倒入乙酸乙酯，用10%盐酸（2×200毫升）和饱和碳酸氢钠洗涤。干燥（硫酸镁）和浓

缩。用乙酸乙酯处理剩余物，用已烷稀释，使其结晶。除去固体，得到5．33克（55%）非对映体标题化合物白色粉末；熔点：133－5℃。

分析计算为 $C_{24}H_{24}N_2O_5$：C，68．56；H，5．75；N，6．66；

实测为：C，68．32；H，5．81；N，6．47。

步骤d_1：（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－（S）－苯丙氨酰〕－2－（2－氧乙基）－β－氨基丙酸甲酯

将非对应的（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）－1－氧－3－苯丙基〕－2－（2－丙烯基）－β－氨基丙酸甲酯（4．2克，10毫摩尔）溶于二氯甲烷（150毫升）和甲醇（25毫升）中。冷却至－70℃，并用臭氧处理，直至维持在蓝色为止。加入甲硫醚（7毫升）和吡啶（2毫升），并使溶液热至25℃，再搅拌18小时。用二氯甲烷稀释此溶液，用10%盐酸洗涤，干燥（硫酸镁）和浓缩，得到4．5克标题化合物，为泡沫状。

A，步骤d：（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1－氧－3－苯丙基－1，2，3－三氢－3－吡咯羧酸甲酯

混合（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－（S）－1－氧－3－苯丙基〕－2－（2－氧乙基）－β－氨基丙酸甲酯（4．5克），二氯甲烷（150毫升）和三氟乙酸（0．5毫升）。回流8小时和以硅胶色谱法（50%乙

酸乙酯／已烷）提纯，得到3．5克（87%）标题化合物。

方案A，步骤e：〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯和〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯〔2，1－a〕〔2〕苯并杂䓬－2（S）－羧酸甲酯

于25℃氮气氛下将三氟甲磺酸（10毫升）置于一烧瓶中。加入（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1－氧－3－苯丙基－1，2，3－三氢－3－吡咯羧酸甲酯（2．5克，6毫摩尔）及二氯甲烷（10毫升），搅拌混合物6小时，倒入水和用乙酸乙酯萃取。用水精心洗涤，干燥（硫酸镁）和浓缩，得到2．3克泡沫。用在二氯甲烷（5毫升）中的三氟甲磺酸（5毫升）处理（S）－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1－氧－3－苯丙基－1，2，3－三氢－3－吡咯羧酸甲酯（1．0克，上面试验的二次产物）并在氮气氛下搅拌6小时及如上所述进行操作后，可得到另外1．0克泡沫。

合并以上二产物，浓缩并停放2天。粗产物加入乙酸乙酯，得到一固体。用已烷稀释和过滤，得到1．85克固体。重结晶（50毫升热乙酸乙酯至1：1乙酸乙酯／已烷）得到1．37克标题化合物的2（R）－羧酸无色针状结晶；熔点：199－200℃。

分析计算为$C_{23}H_{20}N_2O_5$：C，68.31；H，4.98；

N，6.93；

实测：C，68.01；H，5.06；N，6.80。

以色谱法提纯母液，得到2（S）－羧酸标题化合物。

方案A，步骤f：〔6α(6*)，11bβ〕－6〔(S)－氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯基氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯

在氮气氛下混合〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基)〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯（1.37克，3.38毫摩尔）、一水合肼（389毫克，7.7毫摩尔）和甲醇（38毫升）。加热回流5小时。冷却至室温并过滤除去邻苯二甲酰肼。减压蒸发滤液，得剩余物制成氯仿（60毫升）浆液过滤除去不溶的邻苯二甲酰肼，并用氯仿洗涤（4×21毫升）。用水洗涤滤液（4×50毫升），干燥（硫酸镁）并过滤。蒸发滤液得到标题化合物。

方案A，步骤g：〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－(S)－乙酰氧－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯

混合(S)－3－苯基－2－乙酰氧丙酸（3.6克，17毫摩尔）和〔6(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯（4.64克，17毫摩尔）和二氯甲烷（50毫

升）。加入EEDQ（4．3克，17毫摩尔）。氮气氛下室温搅拌18小时。用2 N盐酸萃取，分离有机相，用水洗涤，然后用饱和碳酸氢钠洗涤。干燥（硫酸镁），减压浓缩和以硅胶色谱法提纯得到标题化合物。

方案A，步骤h：〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－2(S)－羟基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2(R)－羧酸甲酯

将〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－2(S)－乙酰氧－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2(R)－羧酸甲酯（7.87克，17．4毫摩尔）溶于乙醇（75毫升）和四氢呋喃（40毫升）中并加入氢氧化锂（22毫升的1 M溶液，22毫摩尔）。搅拌该反应混合物2小时。35℃下减压除去溶剂并在乙酸乙酯和1 N盐酸之间分配剩余物。分出有机相，干燥（硫酸镁）并减压浓缩和用重氮甲烷处理。以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

方案A，步骤i：〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－2(R)－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2(R)－羧酸甲酯

混合DIAD（3．4克，16．3毫摩尔）、三苯基膦（4．28克，16．3毫摩尔）和无水四氢呋喃（200毫升）。冷却至0℃并在氮气氛下搅拌30分钟。加入〔6α(R*)，11bβ〕－6－〔(S)－(1－氧－2－(S)－羟基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，

5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（R）-羧酸甲酯（6．7克，16．3毫摩尔）和硫代乳酸（1．75毫升，24．5毫摩尔）在无水四氢呋喃（200毫升）中的溶液，0℃下搅拌30分钟，再热至室温。减压除去挥发分，以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

实施例12：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯基氮杂䓬-2(R)-羧酸的制备

将〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(R)-羧酸甲酯（56毫克，0．12毫摩尔）溶于加有1N氢氧化锂（0．50毫升，0．50毫摩尔）的脱氧甲醇（3毫升）中。室温下氩气氛中搅拌30分钟。减压下体积减至1．5毫升，滴加2N盐酸溶液（2毫升）于快速搅拌的溶液。收集形成的沉淀物，用水洗涤并在真空干燥器中干燥1小时。在35℃下干燥过夜，得到标题化合物。

实施例13：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔Z〕苯并氮杂䓬-2〔R〕-羧酸的制备

混合〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(R)-羧酸（51毫克，

0．12毫摩尔）和硫酸（0．3毫升在乙酸中的10%溶液）。在10分钟内加入乙酸酐（11毫克，0．12毫摩尔）。搅拌45分钟内热至90℃。冷却，加入乙醚，用水洗涤三次。分离有机相，干燥（硫酸镁）并减压浓缩。以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

实施例14：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂革-2(R)-羧酸苄酯的制备

将〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-acetylthio-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂革-2(R)-羧酸（2．08克，4．33毫摩尔）溶于二氯甲烷（25毫升），并用无水硫酸镁干燥。过滤和用二氯甲烷洗涤（3×200毫升）。减压蒸发得到剩余物。将剩余物溶于无水二甲基甲酰胺（25毫升）并置于氮气氛下。一次加入碳酸钾（1．65克，5．0毫摩尔）。室温下搅拌45分钟。加入苄基溴（550毫克，5．0毫摩尔）。室温下搅拌得到的混合物18小时。用乙酸乙酯（50毫升）和水（50毫升）终止反应。分离有机相和用水（7×50毫升）、1／4饱和碳酸氢钾（50毫升）、水（50毫升）和饱和氯化钠（50毫升洗涤。干燥（硫酸钠）过滤和减压蒸发得到标题化合物。

实施例15：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-

氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羟酸苄酯的制备

室温下搅拌〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸苄酯（1.87克，4毫摩尔）和饱和甲醇铵，直至完全水解。减压蒸发溶剂和以硅胶色谱法提纯到标题化合物。

实施例16：〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸甲酯的制备

方案A，步骤f：〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸甲酯

在氮气氛下混合〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸甲酯（见实施例21，流程A，步骤e）（1.37克，3.38毫摩尔）、一水合肼（389毫克，7.7毫摩尔）和甲醇（38毫升）。回流加热5小时。冷却至室温并过滤除去邻苯二甲酰肼。减压蒸发滤液得到剩余物，并在氯仿中形成浆液（60毫升）。过滤除去不溶的邻苯二甲酰肼，用氯仿（4×21毫升）洗涤。用水（4×50毫升）洗涤滤液，干燥（硫酸镁）并过滤。蒸发滤液得到标题化合物。

方案A，步骤g：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-乙酰氧-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸甲酯

在二氯甲烷(50毫升)中混合(S)-3-苯基-2-乙酰氧丙酸(3.6克，17毫摩尔)和〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸甲酯(4.64克，17毫摩尔)，加入EEDQ(4.3克，17毫摩尔)。氩气氛下室温搅拌18小时，用盐酸萃取，分离有机相，用水洗涤，再用饱和碳酸氢钠洗涤。干燥(硫酸镁)，减压浓缩，并以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

方案A，步骤h：〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-羟基-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸甲酯

将〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-乙酰氧-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸甲酯(7.87克，17.4毫摩尔)溶于乙醇(75毫升)和四氢呋喃(40毫升)中，并加入氢氧化锂(22毫升1M溶液，22毫摩尔)。搅拌此反应混合物2小时。35℃下减压除去溶剂，并在乙酸乙酯和1N盐酸之间分配剩余物，分出有机相，干燥(硫酸镁)，减压浓缩，并用重氮甲烷处理。以硅胶色谱法提纯，得

到标题化合物。

方案A，步骤i：〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧-2（R）-乙酰硫-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并杂䓬-2（S）-羧酸甲酯

混合DIAD（3．4克，16．3毫摩尔）、三苯基膦（4．28克，16．3毫摩尔）和无水四氢呋喃（200毫升）。冷却至0℃，并在氮气氛下搅拌30分钟。加入〔6α（R*），11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2-(S)-羟基-3-苯并基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（S）-羧酸甲酯（6．7克，16．3毫摩尔）和硫代乳酸（1．75毫升，24．5毫摩尔）在无水四氢呋喃（200毫升）中的溶液。0℃下搅拌30分钟，然后热至室温。减压除去挥发分，并以硅胶色谱法提纯，得到标题化合物。

实施例17

制备〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸

将〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰硫—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕(2)苯并氮杂䓬—2(R)—羧酸甲酯(56mg，0.12mmol)溶于加有1N氢氧化锂(0.50ml，0.50mmol)的去氧化甲醇(3ml)中，并于室温下氩气环境中搅拌30分钟。于真空中将体积减少至1.5ml，然后滴加到快速搅拌的2N盐酸溶液(2ml)中。收集产生的沉淀，用水洗涤，并于真空干燥器中干燥1小时。于35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例18

制备〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰硫—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸

将〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸(51mg，0.12mmol)与硫酸(0.3ml 10%乙酸溶液)混合。在10分钟内加入乙酸酐(11mg，

0．12mmol），温热至90℃并搅拌45分钟。然后冷却，例入乙醚中并用水洗涤3次。分离有机相，干燥（$MgSO_4$）并真空浓缩。通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例19

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－(1－氧代－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸苄酯

将〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸（2.08g，4.33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并于无水$MgSO_4$上干燥。过滤，并用二氯甲烷洗涤（3×200ml）。真空蒸发至残渣。将残渣溶于无水二甲基甲酰胺（25ml）并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1.65g，5.0mmol）后，于室温下搅拌45分钟。加入苄基溴（550mg，5.0mmol），将所得混合物于室温下搅拌18小时。然后用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反应。分离出有机相，分别用水（7×50ml）、1／4饱和的碳酸氢钾（50ml）、水（50ml）和饱和氯化钠（50ml）进行洗涤。再经$MgSO_4$干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例20

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，

7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并（2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸苄酯

于室温下搅拌〔6×（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2—（R）—乙酰硫—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸苄酯（1，87g，4mmol）和饱和甲醇氨，直至水解完全。经真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例21

制备（6α（R*）11bβ）—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（R）—羧酸甲酯

反应路线A步骤j：〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（R）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（R）—羧酸甲酯

将〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（R）—羧酸甲酯（见实施例21；反应路线A，步骤h）（（41mg，0.1mmol）、三苯膦（39mg，0.45mmol）和乙酸（8.7ml，0.15mmol）溶于无水四氢呋喃（3ml）。于0℃用DIAD（32mg，0.15mmol）处理。于0℃搅拌

5分钟后再于室温下搅拌45分钟。经真空除去样发性物质和硅胶层析纯化残余物后，得到〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰氧—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(R)—羧酸甲酯。

将〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰氧—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(R)—羧酸甲酯(262mg，0.58mmol)溶于甲醇(5ml)和四氢呋喃(5ml)中，并加入氢氧化锂(0.8ml 1M溶液，0.8mmol)。搅拌反应混合物2小时后真空除去溶剂。酸化并在二氯甲烷和水之间少配，分离出有机相，经真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A，步骤k：〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(S)—乙酰硫—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(R)—羧酸甲酯

将DIAD(31mg，0.15mmol)、三苯膦(39mg 0.16mmol)和无水四氢呋喃(2ml)混合。冷却至0℃，并于氩气环境下搅拌30分钟。加入固体〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—羟基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(R—羧酸甲酯(41mg，0.1mmol)，然后立即加入硫代乙酸(11ul，0.15

mmol）。让反应温热至室温并搅拌过夜。经真空除去溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例22

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸

将〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯（56mg，0.12mmol）溶于加有1N氢氧化锂（0.50ml，0.50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中。在室温下于氩气环境中搅拌30分钟。于真空中将体积减少至1.5ml，然后滴加到快速搅拌的2NHd（2ml）溶液中。收集所产生的沉淀，用水洗涤，并在真空干燥器中干燥1小时。经35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例23

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－α〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸

将〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－硫代－3－苯丙基》氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸（51mg，0.12mmol）与硫酸（0.3ml

于乙酸中的10%溶液）混合。于10分钟内加入乙羧酸（11mg，0.12mmol），温热至90℃并搅拌45分钟。然后冷却，倒入乙醚中，用水洗涤三次。分离有机相，干燥（$MgSO_4$）并真空浓缩。通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例24

制备〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-乙酰硫-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（R）-羧酸苄酯

将〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-乙酰硫代-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（R）-羧酸（2.08g，4.33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并用无水$MgSO_4$干燥。过滤，并用二氯甲烷洗涤（3×200ml）。真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺（25ml），并鉴于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1.65g，5.0mmol），后于室温下搅拌45分钟，再加入苄基溴（550mg，5.0mmol）将所得混合物于室温下搅拌18小时。然后用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反应。分离出有机相，分别用水（7×50ml）、1／4饱和的碳酸氢钾（50ml）、水（50ml）和饱和氯化钠（50ml）洗涤。再经$MgSO_4$干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例25

制备〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-硫代-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，

7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（R）—羧酸苄酯

于室温下搅拌（6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（R）—羧酸苄酯（1.87g，4mmol）和饱和甲醇氨至完全水解。真空蒸发溶剂和通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例26

制备〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸甲酯

反应路线A步骤j：〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（R）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸甲酯

将〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸甲酯（见实施例26；反应路践A，步骤h）（41mg，0.1mmol）、三苯膦（39mg，0.15mmol）和乙酸（8.7ul，0.15mmol）溶于无水四氢呋喃（3ml）。于0℃用DIAD（32mg，0.15mmol）处

理。于0℃搅拌5分钟后再于室温搅拌45分钟。真空除去挥发性物质，并通过硅胶层析纯化残余物，得到〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰氧基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸甲酯。

将〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰氧代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸甲酯(262mg，0.58mmol)溶于甲醇(5ml)和四氢呋喃(5ml)，并加入氢氧化锂(0.8ml 1M溶液，0.8mmol)。搅拌反应混合物2小时并真空除去溶剂。酸化并在二氯甲烷与水之间分配。分离出有机相，再经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤k：〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(S)—乙酰硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸甲酯

将DIAD(31mg，0.15mmol)、三苯膦(39mg，0.16mmol)和无水四氢呋喃(2ml)混合。冷却至0℃，并于氩气环境下搅拌30分钟。加入固体〔6α(R*)，11bβ〕—6—〔(S)—(1—氧代—2(R)—羟基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2(S)—羧酸甲酯(41mg，0.1mmol)，然后随及加入硫代己酸(11ul，0.15

mmol）。让反应温热至室温并过夜搅拌。再经真空除去溶剂和硅胶层析纯化残余物后得到标题化合物。

实施例27

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸

将〔6α（R*），11bβ）－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－乙酰硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸甲酯（56mg，0.12mmol）溶于加有1N氢氧代锂（0.50ml，0.50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中。于室温下在氩气环境中搅拌30分钟。真空中减少其体积至1.5ml，然后滴加至快速搅拌的2NHCl溶液（2ml）中。收集所产生的沉淀，用水洗涤后在真空干燥器中干燥1小时。于35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例28

制备〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－乙酰硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸

将〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬

—2（S）—羧酸（51mg，0.12mmol）与硫酸（0.3ml于乙酸中的10%溶液）混合。在10分钟内加入乙酸酐（11mg 0.12mmol），温热至90℃，并搅拌45分钟。冷却后倒入乙醚中并用水洗涤三次。分离有机相，再经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例29

制备〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸苄酯

将〔6α（R*），11bβ〕—6—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，5，6，7，11b—七氢—5—氧代—吡咯并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—2（S）—羧酸（2.08g，4.33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并于无水MgSO₄上干燥。过滤后用二氯甲烷（3×200ml）洗涤。真空蒸发至残渣，然后将残渣溶于无水二甲基甲酰胺（25ml）并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1.65g，5.0mmol），于室温下搅拌45分钟。再加入苄基溴（550mg，5.0mmol），将所得混合物于室温下搅拌18小时。然后用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反应。分离出有机相，分别用水（7×50ml）、1／4饱和的碳酸氢钾（50ml）、水（50ml）和饱和氯化钠（50ml）洗涤。再经MgSO₄干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例30

制备〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸苄酯

于室温下搅拌〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2(S)-羧酸苄酯(1.87g，4mmol)和饱和甲醇氨直至水解完全。再经真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例3'1

制备〔7α(R*)，12bβ〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(R)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)-羧酸甲酯

步骤d_2：(S)-N-〔2-(1，3-二氢-1，3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代-3-苯丙基〕-2-(3-氧代丙基)-β-丙氨酸甲酯

于氮气环境下，将(S)-N-〔2-(1，3-二氢-1，3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代-3-苯丙基〕-2-(2-丙烯基)-β-丙氨酸甲酯(4.2g，10mmol)与无水四氢呋喃(5ml)混合。然后滴加9-BBN溶液(于四氢呋喃中的20ml 0.5M溶液，10mmol)，搅拌完全硼氢化。加入30%过氧化氢(0.2ml)和10N氢氧化钠(2.0ml)，

然后分离醇。

将草酰氯（２ｍｌ，２０ｍｍｏｌ）和二氯甲烷（４０ｍｌ）混合后置于氮气环境下。冷却至－５０℃以下并加入甲基亚砜（１．６ｇ２０ｍｍｏｌ）的二氯甲烷（１．５ｍｌ）溶液。搅拌１５分钟，加入上述醇（１０ｍｍｏｌ）的二氯甲烷溶液，并将罐温在－５０℃以下保持３０分钟。在３０分钟内加入三乙胺（８ｍｌ，６０ｍｍｏｌ）。搅拌并温热至０℃，用水终止反应，用乙酸乙酯萃取并干燥（ＭｇＳＯ４）。通过硅胶层析纯化后得到非对映体标题化合物。

反应路线Ａ步骤ｄ：（Ｓ）－Ｎ－〔２－（１，３－二氢－１，３－二氧代－２Ｈ－异吲哚－２－基）〕－１－氧代－３－苯丙基－１，２，３，４－四氢－３－吡啶羧酸甲酯

将（Ｓ）－Ｎ－〔２－（１，３－二氢－１，３－二氧代－２Ｈ－异吲哚－２－基）〕－（Ｓ）－１－氧代－３－苯丙基〕－２－（３－氧代丙基）－β－丙氨酸甲酯（４．５ｇ）、二氯甲烷（150ｍｌ）和三氟乙酸（０．５ｍｌ）混合。回流８小时，再经硅胶层析（５０％乙酸乙酯／己烷）纯化后得到３．５ｇ（８７％）非对映体标题化合物。

反应路线Ａ步骤ｅ：〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ）－７－〔（Ｓ）－（１，３－二氢－１，３－二氧代－２Ｈ－异吲哚－２－基）〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸甲酯和〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－（（Ｓ）－（１，３－二氢－１，３－二氧－２Ｈ－异吲哚－２－基）〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬

-3(S)-羧酸甲酯

于25℃，将三氟甲磺酸（10ml）加到充满氮气的烧瓶中。加入(S)-N-[2-（1，3-二氢-1，3-二氧代-2H-异吲哚-2-基）]-1-氧代-3-苯丙基-1，2，3，4-四氢-3-吡啶羧酸甲酯（2.5g，6mmol）的二氯甲烷（10ml）溶液，搅拌混合物6小时，直至反应完全。然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用水充分洗涤后，用 $MgSO_4$，干燥，浓缩后得到非对映体标题化合物。通过HPCC分离。

反应路线A步骤f：[7a（R*），12bβ]-7-[(S)-氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂-3(R)-羧酸甲酯。

于氮气环境下混合[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-（1，3-二氢-1，3-二氧代-2H-异吲哚-2-基）]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂-3(R)-羧酸甲酯（1.37g，3.38mmol）、一水合肼（389mg，7.7mmol）和甲醇（38ml）。回流加热5小时。冷却至室温后过滤除去邻苯二甲酰肼。菌真空蒸发滤液后将所得残渣在氯仿（60ml）中于浆化。过滤除去不溶性的邻苯二甲酰肼，并用氯仿洗涤（4×20ml），用水洗涤滤液（4×50ml），用 $MgSO_4$ 干燥并过滤。蒸发滤液后得到标题化合物。

反应路线A步骤g：[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-（1-氧代-2（S）-乙酰氧代-3-苯丙基）氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-3(R)-羧酯甲酯

在二氯甲烷(50ml)中混合(S)-3-苯基-2-乙酰氧丙酸(3.6g,17mmol)和[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂-3(R)一羧酸甲酯。然后加入EEDQ（4.3g，17mmol），于室温下氩气环境中搅拌18小时。用2N盐酸萃取，分离有机相，用水洗涤后再用饱和碳酸氢钠洗涤。再经 $MgSO_4$ 干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤h：[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-（1-氧代-2（S）-

羟基-3-苯丙基）氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂 -3(R)-羧酸甲酯。

将[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-（1-氧代-2（S）-乙酰基-3-苯丙基）氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代一吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-3(R)-羧酸甲酯(7.87g,17.4mmol)溶于乙醇(75ml)和四氢呋喃(40ml),并加入氢氧化锂(22mllM 渗液,22mmol)。搅拌反应混合物 2 小时，于 35℃真空除去溶剂，并将残余物在乙酸乙酯和 1N 盐酸之间分配。分离有机相，经 $MgSO_4$，干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线 A 步骤 i：[7a(R*),12bβ]-7-[(S)-（1-氧代-2（R）-乙酰硫代-3-苯丙基）氨基]-1，

2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸甲酯

将DIAD（3．4g，16．3mmol）、三苯膦（4．28g，16．3mmol）和无水四氢呋喃（200ml）混合。冷却至0℃，并于氮气环境下搅拌30分钟。加入〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并杂䓬—3（R）—羧酸甲酯（6．7g，16．3mmol）及硫代乙酸（1．75ml，24.5mmol）的无水四氢呋喃（200ml）溶液。于0℃搅拌30分钟后温热至室温。经真空除去挥发性物质和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例32

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸甲酯（56mg，0．12mmol）溶于加有1N氢氧化锂（0．50ml，0．50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中。于室温下在氩气环境中搅拌30分钟。将其体积于真空中减少至1．5ml，然后滴加至快速搅拌的2N盐酸溶液

（２ｍｌ）中。收集所得沉淀，用水洗涤，并在真空干燥器中干燥１小时。于３５℃干燥过夜后得到标题化合物。

实施例３３

制备〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－乙酰硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸

将〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－硫代－３－苯丙基）氨基〕－１．２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸（５１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）和硫酸（乙酸中的０．３ｍｌ１０％溶液）混合。１０分钟内加入乙酸酐（１１ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ），温热至９０℃，并搅拌４５分钟。冷却后倒入乙醚中，并用水洗涤三次。分离出有机相，经ＭｇＳＯ４干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例３４

制备〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－乙酰硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸苄酯

将〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－乙酰硫代－３－苯丙基）氨基〕１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸（２．０８ｇ，４．３３ｍｍｏｌ）溶于二

氯甲烷（２５ｍｌ），并于无水ＭｇＳＯ４上干燥。过滤后用二氯甲烷洗涤（３×２００ｍｌ）。真空蒸发后，将所得残渣溶于后无水二甲基甲酰胺（２５ｍｌ）并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（１．６５ｇ，５．０ｍｍｏｌ），于室温中搅拌４５分钟。再加入苄基溴（５５０ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ），并将所得混合物于室温下搅拌１８小时。用乙酸乙酯（５０ｍｌ）和水（５０ｍｌ）终止反应，分离出有机相，分别用水（７×５０ｍｌ）、１１４饱和的碳酸氢钾（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）和饱和氯化钠（５０ｍｌ）洗涤。再经ＭｇＳＯ４干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例３５

制备〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸苄酯

于室温下搅拌〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－乙酰硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｒ）－羧酸苄酯（１．８７ｇ，４ｍｍｏｌ）和饱和甲醇氨直到水解完全。再通过真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例３６

制备〔７α（Ｒ＊），１２ｂβ〕－７－（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｒ）－乙酰硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯

并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯

反应路线A步骤f：〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯

在氮气环境下混合〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1，3—二氢—1，3—二氧代—2H—异吲哚—2—基）〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯（见实施例41；反应路线A，步骤e）（1.37g，3.38mmol））、一水合肼（389mg，7.7mmol）和甲醇（38ml）。回流加热5小时。冷却至室温后过滤除去邻苯二甲酰肼，真空蒸发滤液并将所得残渣在氯仿（60ml）中化为溶浆。过滤除去不溶性的邻苯二甲酰肼并用水（4×20ml）洗涤。滤液经水洗（4×50ml）、$MgSO_4$干燥后过滤。蒸发滤液后得到标题化合物。

反应路线A步骤g：〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰氧代—3（S）—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯

在二氯甲烷（50ml）中混合（S）—3—苯基—2—乙酰氧代丙酸（3.6g，17mmol）和〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯（4.64mg，17mmol）。加入EEDQ（4.3g，17mmol）后，于室温下在氩气环境中搅拌18小

时。用2 N盐酸萃取后，分离出有机相，用水洗涤后再用饱和碳酸氢钠洗涤。经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤h：〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(S)—羟基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(S)—羧酸甲酯

将〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(S)—乙酰氧代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(S)—羧酸甲酯(7.87g，17.4mmol)溶于乙醇(75ml)和四氢呋喃(40ml)，并加入氢氧化锂(22ml 1M溶液，22mmol)。将反应混合物搅拌2小时。于35℃真空除去溶剂后将残余物在乙酸乙酯与1 N盐酸之间分配。分离出有机相，干燥(MgSO₄)并真空浓缩。经硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤i：〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(S)—羧酸甲酯

将DIAD(3.4g，16.3mmol)、三苯膦(4.28g，16.3mmol)和无水四氢呋喃(200ml)混合。冷却至0℃后在氮气环境下搅拌30分钟。加入〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(S)—羟基—3—苯丙基)

氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸甲酯（67g，16.3mmol）和硫代乙酸（1.75ml，24mmol）的无水四氢呋喃（200ml）溶液。于0℃搅拌30分钟后温热至室温，真空除去挥发性物质并通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例37

制备〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－（1－氧代－2（R）－硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－（1－氧代－2（R）－乙酰硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）羧酸甲酯（56mg，0.12mmol）溶于加有1N氢氧化锂（0.50ml，0.50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中，于室温下在氩气环境中搅拌30分钟。真空减少练积至1.5ml后滴加到快速搅拌的2N盐酸渗液（2ml）中。收集所产生的沉淀．用水洗涤后于真空干燥器中干燥1小时。再于35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例38

制备〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－（1－氧代－2（R）－乙酰硫代－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕苯并

氮杂萜—3（S）—羧酸（51mg，0.12mmol）与硫酸（于乙酸中的0.3ml 10%渗液）混合。10分钟内加入乙酸酐（11mg，0.12mmol），温热至90℃并搅拌45分钟。冷却倒入乙醚中，并用水洗涤三次。分离出有机相，经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例39

制备〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萜—3（S）—羧酸苄酯

将〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萜—3（S）—羧酸（2.08g，4.33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并用无水MgSO₄干燥。过滤后用二氯甲烷洗涤（3×200ml）。真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺（25ml）并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1.65g，5.0mmol），于室温下搅拌45分钟。再加入苄基溴（550mg，5.0mmol），并将所得混合物于室温下搅拌18小时。用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反应。分离出有机相，并分别用水（7×70ml）、1／4饱和的碳酸氢钾（50ml）、水（50ml）和饱和氯化钠（50ml）洗涤。再经MgSO₄干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例40

制备〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(R)—硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(S)—羧酸苄酯

于室温下搅拌〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(R)—乙酰硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(S)—羧酸苄酯(1.87g，4mmol)和饱和甲醇氨直至水解完全。再经真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例41

制备〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(S)—乙酰硫代—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(R)—羧酸甲酯

反应路线A步骤j：〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(R)—羟基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(R)—羧酸甲酯

将〔7α(R*)，12bβ〕—7—〔(S)—(1—氧代—2(S)—羟基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3(R)—羧酸甲酯(见实施例41；反应路线A，步骤h)(41mg，0.1mmol)、三苯膦(39mg，0.15mmol)

和乙酸（8，7ul，0．15mmol）溶于无水四氢呋喃（3ml）。于0℃用DIAD（32mg，0．15mmol）处理，于0℃搅拌5分钟后再于室温搅拌45分钟。经真空除去挥发性物质和硅胶层析纯化残余物后得到〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰氧代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸甲酯。

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰氧代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸甲酯（262mg，0．58mmol）溶于甲酸（5ml）和四氢呋喃（5ml），并加入氢氧化锂（0．8ml 1M溶液，0．8mmol）。搅拌反应混合物2小时后真空除去溶剂，然后酸化并在二氯甲烷和水之间分配。分离出有机相，经MgSO，干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化得到标题化合物。

反应路线A步骤k：〔7α（R*），12bβ〕—7—〔(S)—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸甲酯

混合DIAD（31mg，0．15mmol）、三苯膦（39mg，0．16mmol）和无水四氢呋喃（2ml）。冷却至0℃，并于氩气环境下搅拌30分钟。加入固体〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—

吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）羧酸甲酯（41mg，0.1mmol），然后随即加入硫代乙酸（11ul，0.15mmol）。让反应温热至室温并搅拌过夜。经真空除去溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例42

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）羧酸甲酯（56mg，0.12mmol）溶于加有1N氢氧化锂（0.50ml，0.50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中。于室温下氩气环境中搅拌30分钟，真空减少体积至1.5ml，然后滴加到快速搅拌的2N盐酸（2ml）溶液中。收集所得沉淀。用水洗涤后置真空干燥器中干燥1小时。再于35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例43

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—

2（S）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸（51mg，0．12mmol）与硫酸（0．3ml于乙酸中的10%溶液）混合。10分钟内加入酸酐（11mg，0．12mmol）。温热至90℃并搅拌45分钟，然后冷却，并倒入已醚中。用水洗涤三次后分离出有机相，再经$MgSO_4$干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例44

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔a〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸苄酯

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸（2．08g，4．33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并于$MgSO_4$上干燥。过滤后用二氯甲烷（3×200ml）洗涤，真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺（25ml），并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1．65g，5．0mmol）后于室温搅拌45分钟，然后加入苄基溴（550mg，5．0mmol），并于室温下搅拌所得混合物搅拌18小时。用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反应。分离出有机相，并分别用水（7×50ml）、1／4饱和的碳酸氢钾（50ml）、水（50ml）和饱和氯化钠（50ml）洗涤。

再经干燥（$MgSO_4$）、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例45

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶基〔2，1—a〕〔2〕苯并杂䓬—3（R）—羧酸苄酯

于室温下搅拌〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（R）—羧酸苄酯（1.87g，4mmol）和饱和甲醇氨直至水解完全。再经真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例46

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（S）—羧酸甲酯

反应路线A步骤j：〔7α（R*），12bβ〕—7—〔(S)—（1—氧代—2（R）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（S）—羧酸甲酯

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮

杂萆—3（S）—羧酸甲酯（见实施例46；反应路线A，步骤h）（41mg，0.1mmol）、三苯膦（39mg，0.15mmol）和乙酸（8.7ul，0.15mmol）溶于无水四氢呋喃（3ml）。于0℃用DIAD（32mg，0.15mmol）处理。于0℃搅拌5分钟后，冷却至室温并搅拌45分钟。真空除去挥发性物质并通过硅胶层析纯化后得到〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰氧代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯。

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—乙酰氧代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯（262mg，0.58mmol）溶于甲醇（5ml）和四氢呋喃（5ml）并加入氢氧化锂（0.8ml 1M溶液，0.8mmol）。搅拌反应混合物2小时后真空除去溶剂，酸化并在二氯甲烷和水之间分配。分离出有机相，经干燥（$MgSO_4$）、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤K：〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萆—3（S）—羧酸甲酯

混合DIAD（31mg，0.15mmol）、三苯膦（39mg，0.16mmol）与无水四氢呋喃（2ml）。冷却至0℃后于氩气环境下搅拌30分钟。加入固体〔7α（R*），12bβ〕

—7—〔（S）—（1—氧代—2（R）—羟基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（S）—羧酸甲酯（41mg，0.1mmol），然后随及加入硫代乙酸（11ul，0.15mmol），让反应温热至室温，并过夜搅拌。真空除去溶剂并通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例47

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—3（S）—羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并杂䓬—3（S）—羧酸甲酯（56mg，0.12mmol）溶解于加有1N氢氧化锂（0.50ml，0.50mmol）的去氧化甲醇（3ml）中。于室温下氩气环境中搅拌30分钟。于真空中减少体积至1.5ml，然后滴加到快速搅拌的2N盐酸溶液（2ml）中。收集所产生的沉淀，用水洗涤后于真空干燥器中干燥1小时。再于35℃过夜干燥后得到标题化合物。

实施例48

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯

并氮杂萜—3（S）—羧酸

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萜—3（S）—羧酸（51mg，0.12mmol）和硫酸（0.3ml于乙酸中的10%溶液）。10分钟内加入乙酸酐（11mg，0.12mmol）。温热至90℃，并搅拌45分钟。冷却后倒入乙醚中，用水洗涤三次。分离出相机相，经$MgSO_4$干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例49

制备〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萜—3（S）—羧酸苄酯

将〔7α（R*），12bβ〕—7—〔（S）—（1—氧代—2（S）—乙酰硫代—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—吡啶并〔2，1—a〕〔2〕苯并氮杂萜—3（S）—羧酸（2.08g，4.33mmol）溶于二氯甲烷（25ml），并在$MgSO_4$上干燥。过滤后用二氯甲烷（3×200ml）洗涤，真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺（25ml）中，并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯（1.65g，5.0mmol），于室温下搅拌45分钟。再加入苄基溴（550mg，5.0mmol），并于室温下搅拌所得混合物18小时。然后用乙酸乙酯（50ml）和水（50ml）终止反

应。分离出有机相，分别用水（７×５０ｍｌ）、１／４饱和碳酸氢钾（５０ｍｌ）、水（５０ｍｌ）和饱和氯化钠（５０ｍｌ）洗涤。再经干燥（ＭｇＳＯ₄）、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例５０

制备〔７α（Ｒ*），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｓ）－硫代－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）－羧酸苄酯

室温下搅拌〔７α（Ｒ*），１２ｂβ〕－７－〔（Ｓ）－（１－氧代－２（Ｓ）－乙酰硫基－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，４，６，７，８，１２ｂ－八氢－６－氧代－吡啶并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）－羧酸苄酯（１．８７ｇ，４ｍｍｏｌ）和饱和甲醇氨直至完成水解。真空蒸出溶剂并硅胶色谱提纯得到标题化合物。

下列化合物可用与上述实例*１１－５０*类似的方法制备：

〔*６α*（Ｒ*），*１１*ｂβ〕－*６*－〔（Ｓ）－（*１*－氧代－*２*（Ｒ）－苯甲酰硫基－*３*－苯丙基）氨基〕－*１*，*２*，*３*，*５*，*６*，*７*，*１１*ｂ－七氢－*５*－氧代－吡咯并〔*２*，*１*－ａ〕〔*２*〕苯并氮杂䓬－*２*（Ｒ）－羧酸甲酯

〔*６α*（Ｒ*），*１１*ｂβ〕－*６*－〔（Ｓ）－（*１*－氧代－*２*－硫乙基）氨基〕－*１*，*２*，*３*，*５*，*６*，*７*，*１１*ｂ－七氢－*５*－氧代－吡咯并〔*２*，*１*－ａ〕〔*２*〕苯并氮杂䓬－*２*（Ｒ）羧酸；

〔*６α*（Ｒ*），*１１*ｂβ〕－*６*－〔（Ｓ）－（*１*－氧代－*２*（Ｒ）－苯甲酰硫基－*３*－苯丙基）氨基〕－*１*，*２*，*３*，*５*，*６*，

7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，6－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸苯甲酯。

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸苯甲酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸甲酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（S）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（R）－羧酸苯甲酯；

〔7α（R*），12β〕－7－〔（S）－（1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，

7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸甲酯；

〔7α（R*），12β〕－7－〔（S）－（1－氧代－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2（R）－苯甲硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸苯甲酯；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸苯甲基酯；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸甲酯；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，

7，8，12b－八氢·　氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕－7－〔（S）－1－氧代－2（S）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）－羧酸苯甲基酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸甲酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2（R）－苯甲酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸苯甲基酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧代－2－硫乙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧代－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－2（S）－羧酸苯甲基酯；

〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（S）-羧酸甲酯；

〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（S）-羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-2（S）-羧酸苯甲基酯；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（R）-苯甲酰基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸甲酯；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2-巯乙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（R）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（R）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸苯甲基酯；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2-硫乙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸苯甲基酯；

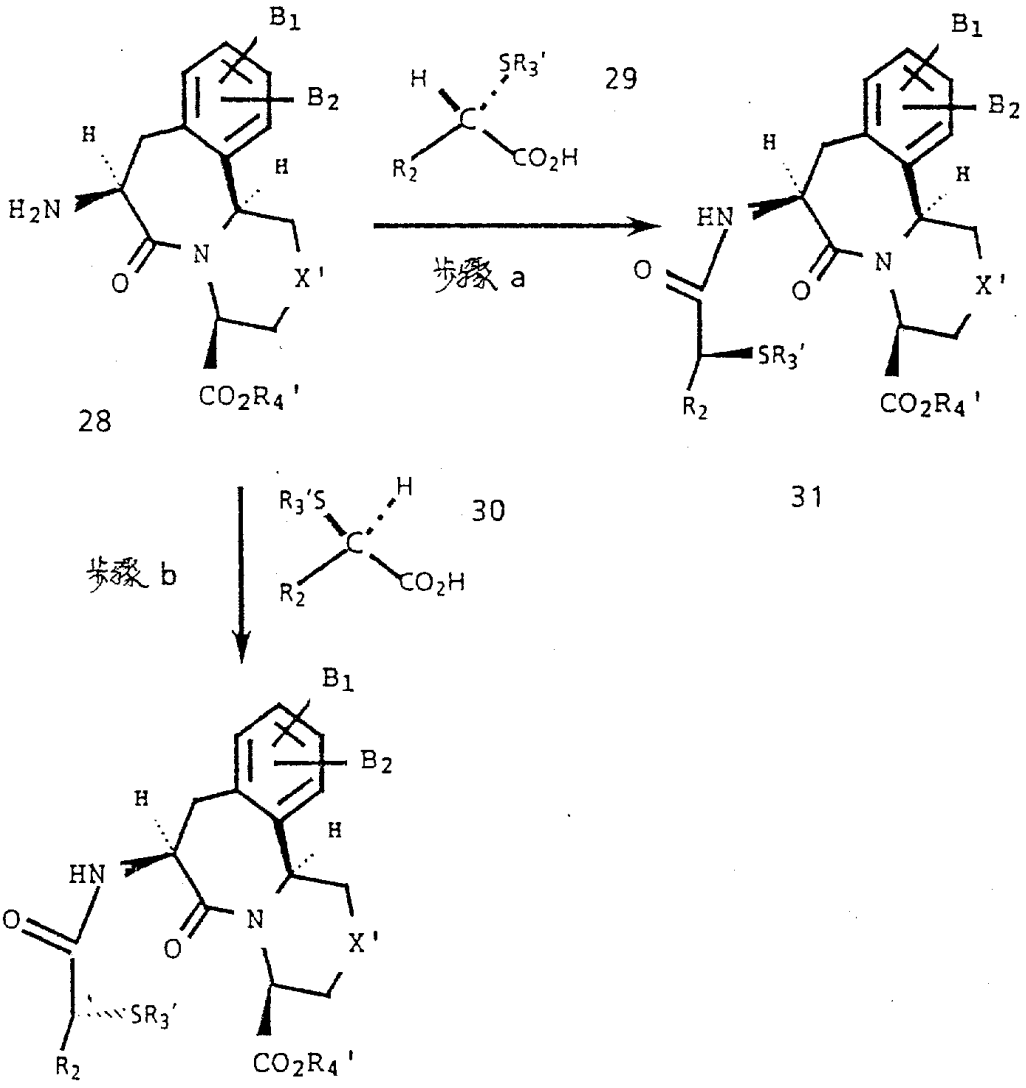
〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸甲酯；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸；

〔7α（R*），12bβ〕-7-〔（S）-（1-氧代-2（S）-苯甲酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-吡啶并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸苯甲基酯；

X为O、S或NH的式Ⅱ化合物可用已知技术和方法由本领域一般技术人员来制备。制备这些化合物的总合成方法示于方案C。方案C中所有的取代基均为前所限定的取代基，除非另外指明。

方案 C



R_4' = $CHPh_2$ X' = O, S or NH
R_3' = $COCH_3$, COPh

方案C给X为O．S或NH的式Ⅱ化合物的制备提供了一总的合成方法。

在步骤a中，适合的结构28（式中X为O、S或NH）的氨基化合物与适合的结构29的（S）—硫代乙酸化合物反应生成相应的结构31（式中X为O、S或NH）的硫代乙酸化合物，如方案A步骤g中所述。

另外，在步骤b中，适合的结构28（式中X为O、S或NH）的氨基化合物与适合的结构30（R）—硫代乙酸化合物反应生成相应的结构32（式中X为O、S或NH）的（R）—硫代乙酸化合物，如方案A步骤g所述。

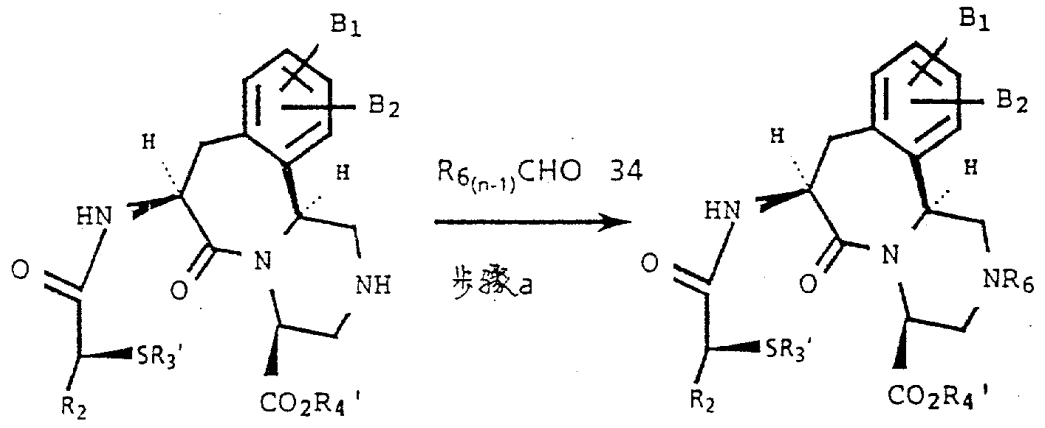
虽然方案C提供了X为O、S或NH以及4—羧基官能度是（S）—构型的式Ⅱ化合物的制备，但X为O、S或NH以及4—羧基官能度是（R）—构型的式Ⅱ化合物可用取代适合的结构28的（4R）—羧基化合物来制备，结构28的化合物的制备叙述于下文的方案中。

R_3 和 R_4 可用本领域中熟知的技术方法来处理，已在方案A中叙述并已示于表1。

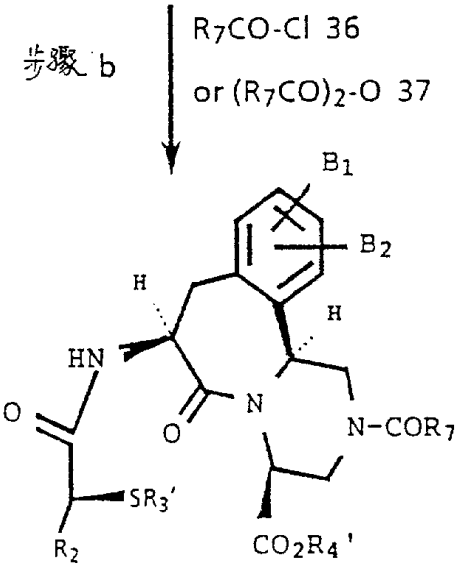
方案C中所用的原料，对于本领域普通技术人员来说，是容易得到的。例如，X为S的结构28的氨基化合物已在欧洲专利0 249 223（1987．12．16）中叙述。

X为—NR_6 或—$NCOR_7$ 的式Ⅱ化合物的制备可用本领域普通技术人员所熟知的技术和方法。制备这类化合物的总合成方法示于方案D。其中的取代基均为前所限定者，除非另外指出。

方案 D



33 35



38

R_4' = $CHPh_2$
R_3' = $COCH_3$, COPh

方案D提供了X为－NR_6或－$NCOR_7$的式Ⅱ化合物的制备的总合成方法。

在步骤a中，如本领域所周知，用氰基氢硼化钠将适合的结构33的（S）－硫代乙酸化合物的氨基官能度以适合的结构34的醛进行还原性烷基化，得到相应的结构35的N－烷基－（S）－硫代乙酸化合物。

在步骤b中，如本领域所周知，适合的结构33的（S）－硫代乙酸化合物用适合的结构36的酰氯或适合的结构37的酸酐进行酰基化，得到相应的结构38的N－酰基－（S）－硫代乙酸化合物。

相应的N－烷基－（R）－硫代乙酸化合物和N－酰基－（R）－硫代乙酸化合物可用类似方法以适合的（R）－硫代乙酸化合物代替适合的结构33的硫代乙酸化合物来制备，示于方案E。X是－NR_6或－$NCOR_7$、4－羧基官能度是（R）－构型的式Ⅱ化合物可用方案D所述方法制备。

R_3和R_4基团可用本领域所周知的技术和方法处理，已于方案A中叙述并示于表1。

X为O的结构28的氨基化合物可按方案E的方法制备。方案E中所有的取代物都是前面限定过的，除非另外指明。

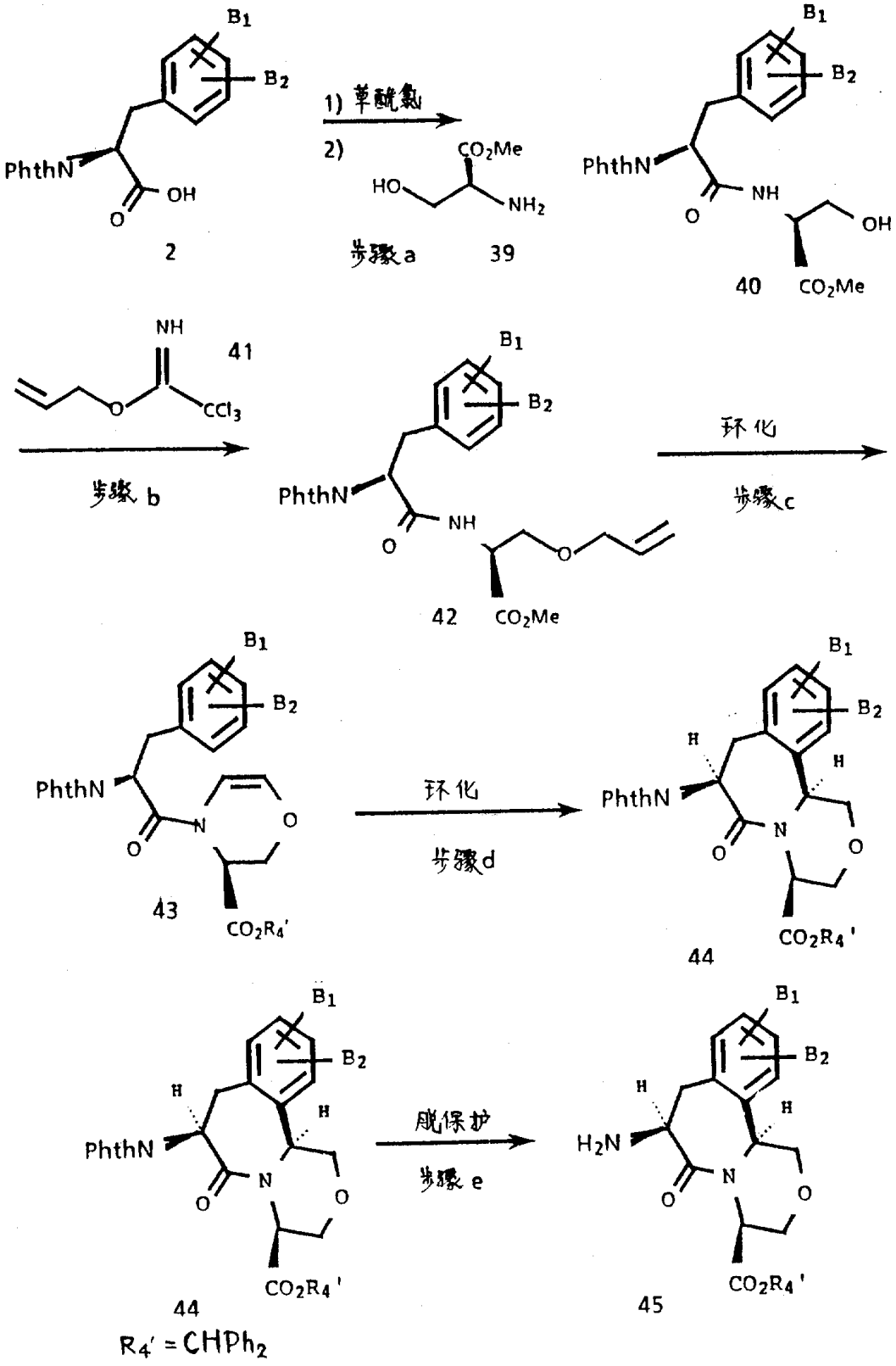
方案E提供了制备X为O的结构28的氨基化合物的总合成方法。

在步骤a中，适合的结构2的邻苯二甲酰亚胺保护的（S）－苯基丙氨酸衍生物被转变成相应的酰氯，然后再与适合的结构39的L－丝氨酸甲酯反应，生成相应的结构40的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸甲酯，如方案A步骤b所述。

在步骤b中，适合的结构40的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸甲酯用结构41的烯丙基亚胺化合物进行烯丙基化，生成相应的结构42的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸－O－烯丙基甲酯。

例如，适合的结构40的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸甲酯与2摩尔量的结构41的烯丙基亚胺化合物和1摩尔适合的酸（如三氟甲磺酸）接触，反应物一般是在适合的溶剂混合物（如二氯甲烷／环己烷）中进行接触的。反应物一般是在惰性气体中在室温下搅拌2－24小时。结构42的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸－O－烯丙基甲酯是用本领域中所用的提取法从反应溶液中回收的、产物可用硅胶色谱法或结晶进行纯化。

方案 E


B1
B2
PhthN
OH
O
2
1) 草酰氯
2)
CO2Me
HO
NH2
步骤a
39
NH
OH
40
CO2Me
41
CCl3
步骤 b
环化
步骤c
42
步骤d
43
CO2R4'
44
步骤 e
45
R4' = CHPh2

在步骤C中，将适合的结构42的1－氧代－苯丙基－L－丝氨酸－O－烯丙基甲酯进行关环，得到相应的结构43的（4S）－烯胺。

例如，首先将适合的结构42的1－氧代－3－苯丙基－L－丝氨酸－O－烯丙基甲酯与1摩尔过量的臭氧／氧混合物相接触。反应物一般是在适合的有机溶剂混合物（如二氯甲烷／甲醇）中进行，一般在－78℃至－40℃的温度范围搅拌5－30分钟或搅拌至蓝色不消失为止。用过量的二甲硫终止反应。用本领域已知的提取法从反应溶液中回收中间化合物醛。

然后将中间醛化合物与三氟乙酸接触，得到相应的结构43的（4S）－烯胺，如方案A步骤d所述。

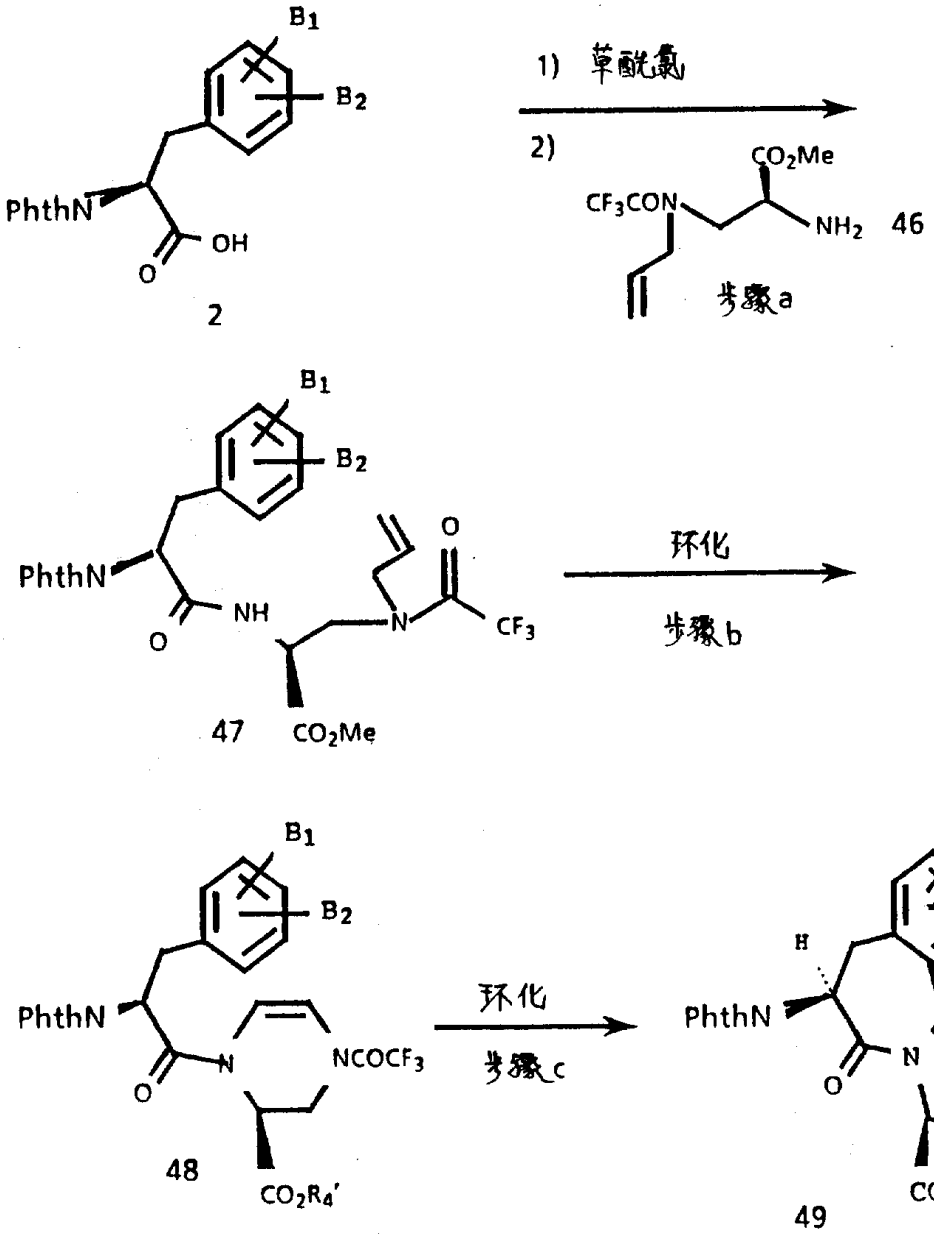
在步骤d中，将适合的结构43的（4S）－烯胺关环，得到相应的结构44的（4S）－三环化合物，如方案A步骤e所述。此反应也得到了不同量的（4R）－烯胺，可用高压液相色谱法分离，如方案e步骤d所述。

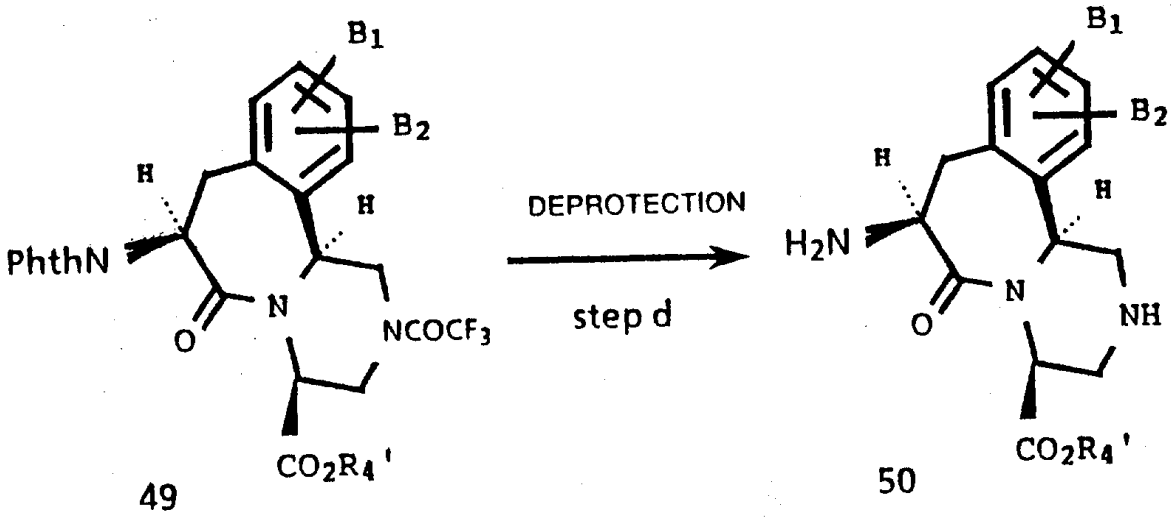
在步骤e中，适合的结构44的（4S）－三环化合物上的邻苯二甲酰亚胺保护基被去除，得到相应的X是O的结构45的（4S）－氨基化合物，如方案A步骤f所述。

另外，适合的结构45（4R）－氨基化合物可用D－丝氨酸甲酯代替步骤a中结构39的L－丝氨酸甲酯，得到相应的1－氧代－3－苯丙基－D－丝氨酸甲酯，如方案A步骤b所述。适合的1－氧代－3－苯丙基－D－丝氨酸甲酯然后按前所述的步骤b－f进行反应，生成相应的X是O的结构28的（4R）－氨基化合物。

X是NH的结构28的氨基化合物可按方案F所述的方法制备。在方案F中，所有取代物均如前所限定，除非另外指明。

方案 F


B1
B2
PhthN
OH
O
2
1) 草酰氯
2)
CO2Me
CF3CON
NH2
46
步骤a
B1
B2
PhthN
NH
O
O
N
CF3
47
CO2Me
环化
步骤b
B1
B2
PhthN
N
O
NCOCF3
48
CO2R4'
环化
步骤c
B1
B2
H
H
PhthN
N
O
NCOCF3
CO2R4'
49



49 50

$R_4' = CHPh_2$

方案F提供了制备X是NH的结构*28*的氨基化合物的另一总合成方法。

在步骤a中，适合的邻苯二甲酰亚胺保护的结构*2*的（S）－苯丙氨酸衍生物被转变成对应的酰氯，然后再与适合的结构*46*的*3*－三氟乙酰基氨基－*3*－烯丙基－L－*2*－氨基丙酸甲酯反应，生成相应的结构*47*的*1*－氧代－*3*－苯丙基－N－三氟乙酰基－N－烯丙基－L－氨基酸甲酯，如方案A步骤b所述。

在步骤b中，适合的结构*47*的*1*－氧代－*3*－苯丙基－N－三氟乙酰基－N－烯丙基－L－氨基酸甲酯经关环生成相应的结构*48*

的烯胺，如方案F步骤e所述。

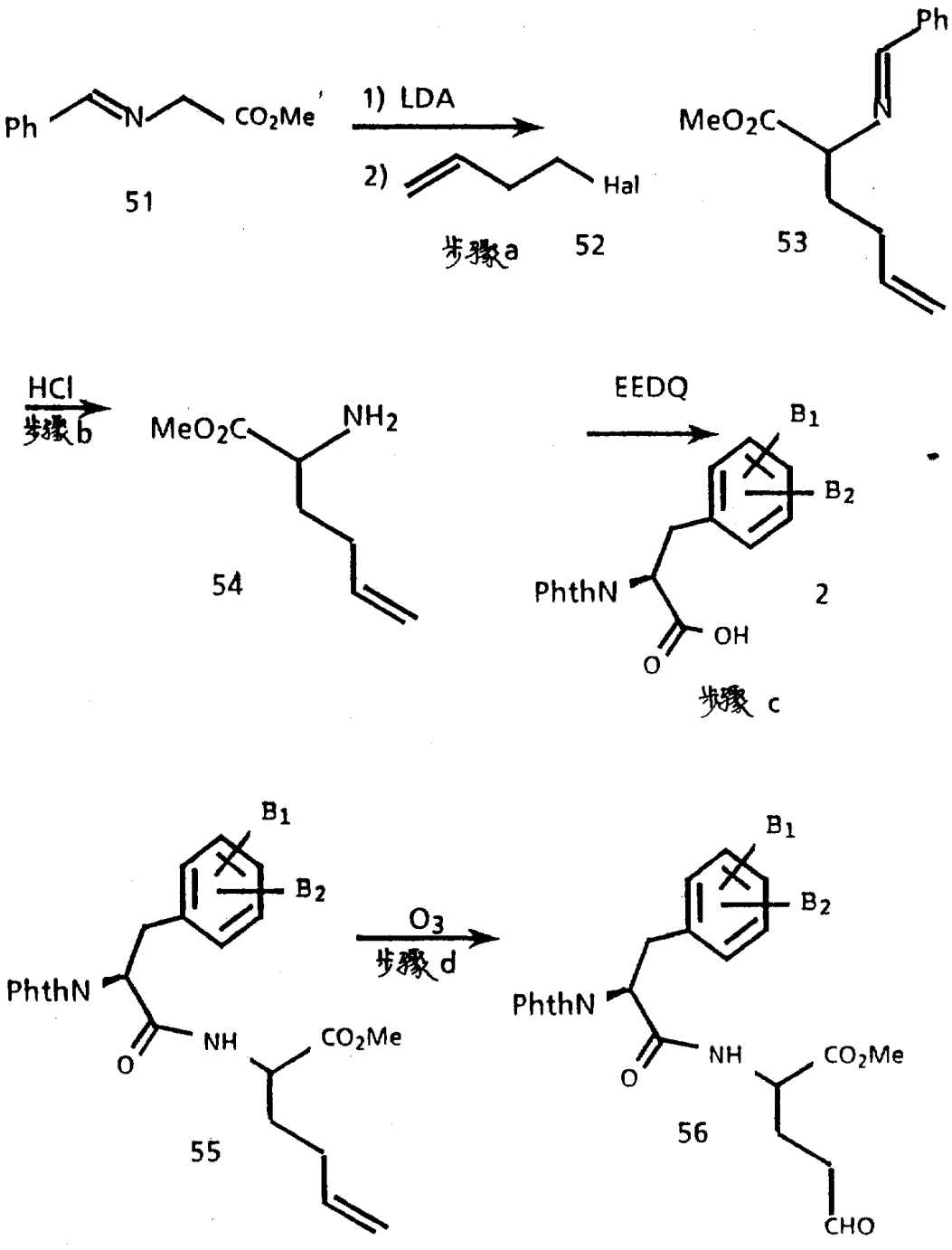
在步骤e中，适合的结构48的（4S）—烯胺经关环生成相应的结构49的（4S）—三环化合物，如方案A步骤e所述。

在步骤d中，经去除结构49的适合的（4S）—三环化合物的邻苯二甲酰亚胺保护基后生成相应的X是NH的结构50的（4S）—氨基化合物，如方案A步骤f所述。

另外，适合的结构50的（4R）—氨基化合物可用3—三氟乙酰基—3—烯丙基—D—2—氨基丙酸甲酯代替步骤a中的结构46的3—三氟乙酰基氨基—3—烯丙基—L—2—氨基丙酸甲酯来制备，如方案A步骤b所述。适合的1—氧代—3—苯丙基—N—三氟乙酰基—N—烯丙基—D—氨基酸甲酯然后再经前所述的步骤b—f进行反应，生成对应的X是NH的结构28的（R）—氨基化合物。

A_1是—COOR₄、A_2是氢、n＝o的式I化合物可用已知方法和技术由本领域普通技术人员来制备。这些化合物的总合成方法见方案G。方案G中所有的取代物均为前所限定，除非另外指明。

方案 G


Ph
N
CO2Me
51
1) LDA
2)
Hal
步骤a
52
Ph
MeO2C
N
53
HCl
步骤b
MeO2C
NH2
54
EEDQ
B1
B2
PhthN
OH
O
2
步骤 c
B1
B2
PhthN
O
NH
CO2Me
55
O3
步骤d
B1
B2
PhthN
O
NH
CO2Me
56
CHO

方案G提供了制备A_1是$COOR_4$、A_2是氢、$n=0$的式I化合物的总合成方法。

在步骤a中，结构51的N－（苯亚甲基）甘氨酸甲酯可用一当量的非亲核碱（如二异丙氨基化锂）在适合的非质子传递溶剂（如四氢呋喃）中处理，然后再加入结构52的4－卤代丁烯，生成结构53的2－（3－丁烯基）－N－（苯亚甲基）甘氨酸甲酯。

在步骤b中，结构53的2－（3－丁烯基）－N－（苯亚甲基）甘氨酸甲酯的N－（苯亚甲基）官能度可在酸性条件（如用氢氯酸）下在适合的非质子传递溶剂（如乙醚）中水解，生成结构54的2－（3－丁烯基）－甘氨酸甲酯。

在步骤c中，适合的结构55的酰胺化合物可将适合的结构2的邻苯二甲酰胺保护的（S）－苯丙氨酸化合物（方案A中所述）与结构54的2－（3－丁烯基）甘氨酸甲酯在偶合反应条件下（如方案B步骤c和方案A步骤b）进行反应来制备。

在步骤d中，适合的结构55的酰胺化合物的烯烃官能度可转变成适合的结构56的醛化合物，如方案B步骤d_1所述。

A_1是$-COOR_4$、A_2是氢、$n=0$、R_3是2酸酯或苯甲酸酯、R_4是甲基的式I化合物可从一适合的结构56的醛按方案A步骤d－f和方案C步骤a或b所概括的方法来制备。

A_1是$-COOR_4$、A_2是氢、$n=0$、R_3是乙酸酯或苯甲酸酯、R_4是甲基的式I化合物的各个3（S）和3（R）酯可从一适合的结构56的醛按方案A步骤d所概括的方法来制备，从方案A步骤d所述的关环反应分离所形成的烯胺化合物的3（S）和3（R）酯，完成方案A步骤e－f和方案C步骤a或b所概括的过程。

R_3 和 R_4 基可用本领域周知的技术和方法处理，叙述于方案A和表1中。

方案C－G所用的原料对于本领域普通技术人员来说是容易得到的。例如，J。Org。Chem.，51 3664 1986，叙述了（R）－和（S）－3－苯基－2－乙酰基硫丙酸；J。Amer。Chem.Soc.，107（24）7105，1985，叙述了N－（苯甲氧基羰基）－β－氨基－L－丙氨酸；J。Org。Chem.，41，3491，1976，叙述了N－（苯亚甲基）甘氨酸甲酯；J。Chem.Soc Perkin Trans。1（11）2247 1985，叙述了烯丙基三氯乙酰亚胺化合物。

下面的实例是叙述于方案C－G的典型合成方法。这些实例仅为说明，绝无限制本发明范围之意。

实例51

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔1－氧代－2（S）－乙酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H〔1，4〕－噁嗪基〔3，4－a〕〔2〕苯并－4－羧酸二苯甲酯的制备

方案E步骤a：N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－L－丝氨酸甲酯

在N－邻苯二甲酰基－（S）－苯丙氨酸（90g，0.3mol）于二氯甲烷（450ml）中的淤浆中滴加草酰氯（45ml，0。62mol），将其置于干燥气氛（$CaSO_4$ 管）中，用二甲基甲酰胺（10μl）处理。搅拌5小时，过滤，在真空中浓缩，生

成N－邻苯二甲酰基－（S）－苯丙氨酸酰氯，为米色非晶形固体。

将丝氨酸甲酯盐酸盐（56g，0.36mol）溶于四氢呋喃（300ml），然后冷却至0℃，加入4－甲基吗啉（88ml，0.8mol），滴加N－邻苯二甲酰－（S）－苯丙氨酸酰氯于四氢呋喃（200ml）中的溶液，温热至室温后，搅拌3小时。过滤，滤液真空浓缩，残渣溶于乙酸乙酯，分出有机层，相继以水和饱和氯化钠洗涤，干燥（$MgSO_4$）。真空蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶色谱法纯化（梯度洗脱液50%乙酸乙酯／已烷－乙酸乙酯），得到标题化合物（80.89，67%），mp。129－132℃。

方案E步骤b：N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－O－2－丙烯基－L－丝氨酸甲酯

将N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－L－丝氨酸甲酯（25g，63mmol）溶于二氯甲烷／环己烷（1：1，600ml），加入烯丙基三氯乙酰亚胺化合物（26g，128mmol）和三氟甲磺酸（5ml，56.6mmol），在氮气氛中室温搅拌5小时，然后用二氯甲烷稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，干燥（$MgSO_4$），真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法纯化（梯度洗脱液20%乙酸乙酯／已烷－35%乙酸乙酯／已烷），得到标题化合物，mp。95－97℃。

方案E步骤c：〔S－（R*，R*）〕－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－3，4－二氢－2H－1，4－噁嗪－3－羧酸甲酯

将N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－O－2－丙烯基－L－丝氨酸甲酯（13g，29.8mmol）溶于二氯甲烷／甲醇（10：1，220ml）中，冷却至－78℃，以臭氧／氧混合物喷射约10分钟，直至兰色不消失为止，于－78℃用氮喷射10分钟以除去剩余的臭氧。用二甲硫（60ml，0.82mol）处理，让其温热至室温。室温搅拌2.5小时，真空蒸除溶剂，残渣溶于乙酸乙酯（200ml）。用水、饱和氯化钠洗涤，干燥（$MgSO_4$），真空蒸除溶剂，得到中间产物N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－O－2－氧乙基－L－丝氨酸甲酯（13.69），呈泡沫状。

将N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－O－2－氧乙基－L－丝氨酸甲酯（13.69）溶于二氯甲烷／三氟乙酸（10：1，330ml）。室温搅拌2.5小时，真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法（35%乙酸乙酯／己烷）和重结晶法（乙酸乙酯／己烷）纯化，得到标题化合物（8.529，68%）；m.p.70－72℃。

方案E步骤d：〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸二苯甲酯

将〔S－（R*，R*）〕－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3－苯丙基〕－3，4－二氢－2H－1，4－噁嗪－3－羧酸甲酯（2.59

5。9 mmol）溶于二氯甲烷（5 ml），向制备好的溶液中滴加三氟甲磺酸（4。0 ml，45 mmol）和三氟乙酐（1。0ml，7。1 mmol），在氮气氛中于室温搅拌123小时。倾入含冰（200g）和乙酸乙酯（200 ml）的分液漏斗，分离有机相，用水（3×200 ml）和饱和氯化钠水溶液（100 ml）洗涤。用10%（重量）碳酸氢钾（4×40 ml）和水（40 ml）提取有机相。用乙酸乙酯（100 ml）使合并的碱性水相分层，在冰浴中冷却。将温度保持在5－10℃并滴加6 N盐酸将pH调至1。分离有机相，水相用乙酸乙酯（3×200 ml）提取，用饱和氯化钠洗涤，干燥（$MgSO_4$）。真空蒸除溶剂，残渣于高真空下在56℃干燥24小时，得到中间产物〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（1。759，73%）。

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－吲哚－2－基）〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（500mg，1。23mmol）溶于二氯甲烷（12 ml），用二苯基重氮甲烷（360mg，1．86 mmol）。搅拌5．5小时，真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法（梯度洗脱剂20%乙酸乙酯／已烷－35%乙酸乙酯／已烷）纯化，得到标题化合物（563mg，80%）；m．p。178－181℃（异丙醇）。

方案E步骤e：〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－氨基－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯

将〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯(296mg，0.517mmol)溶于甲醇(5ml)，用一水合肼(1.1ml在甲醇中的1M溶液，1.1mmol)处理。室温下搅拌44小时，真空蒸除溶剂，将残渣在二氯甲烷(10ml)中制成浆，过滤，真空蒸除溶剂，得到标题化合物(218mg，95%)。

方案C步骤a：〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－乙酰基硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯

将〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－氨基－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯(450mg，1.018mmol)和(S)－3－苯基－2－乙酰基硫丙酸(250mg，1.12mmol)溶于二氯甲烷(10ml)，加入EEDQ(280mg，1.13mmol)，在室温下搅拌16小时。真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法(梯度洗脱液20%乙酸乙酯／已

烷—35%乙酸乙酯／己烷）纯化，得到标题化合物（505mg，77%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44-6.89 (m, 18H), 6.66-6.63 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.71 (t,2H), 4.37 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.51 (B part of ABX, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.51 (A part of ABX, 1H), 2.40 (s, 3H).

实例52—MDL—102，179

〔4S—(4α，7α(R*)，12bβ)〕—7—〔(1—氧代—2(S)—乙酰硫基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—六氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噁嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸的制备

将〔4S—(4α，7α(R*)，12bβ)〕—7—〔(1—氧代—2(S)—乙酰硫基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—六氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噁嗪并〔3，4—a〕〔α〕苯并氮杂䓬—4—羧酸二苯甲酯（505mg，0.78mmol）溶于二氯甲烷（10ml），用苯甲醚（150μl，1.38mmol）和三氟乙酸（0.8ml，10.4mmol）处理，在氮气氛中室温搅拌3.25小时。真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法（梯度洗脱液35%乙酸乙酯／己烷—0.5%乙酸于乙酸乙酯，得到标题化合物（349mg，93%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62-7.00 (m, 10H), 5.65-5.56 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.64 (B part of ABX, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.73 (A part of ABX, 1H), 2.36 (s, 3H).

实例53

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔1－氧代－2（S）－乙酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H〔1，4〕

－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸三甲乙酰氧基甲酯

将〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧代－2（S）－乙酰硫基－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸（134mg，0。28mmol）溶于二氯甲烷（3ml）中，用无水$MgSO_4$（60mg）干燥、过滤，以二氯甲烷（3×200ml）洗涤。真空蒸发得到残渣。将残渣溶于无水二甲基甲酰胺（2ml），并置于氮气氛中，加入一份碳酸铯（99mg，0。3mmol），在室温下搅拌45分钟，加入新戊酸氯甲酯（101mg，0。67mmol），所得到的混合物在环境温度下搅拌18小时。用乙酸乙酯（3ml）和水（0。6ml）终止反应，分离有机相，用水（7×6ml）、1／4饱和碳酸氢钾溶液（6ml）、水（6ml）和饱和氯化钠溶液（6ml）洗涤、干燥（$MgSO_4$）、过滤，滤液真空蒸发，得到标题化合物。

实例54　MDL－101，519

〔4S〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧代－2（S）－S－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4－噁嗪并〔3，4

—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸的制备

将〔4S—〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕—7—〔(1—氧代—2(S)—乙酰硫基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噁嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸(45mg，0.093mmol)溶于四氢呋喃／甲醇(1：1，4ml)，在0℃用氮气喷射10分钟。滴加氢氧化锂(0.249ml 1M氢氧化锂的用冻熔技术脱气的溶液)溶液，历时4小时。在0℃搅拌7小时并在0℃用1N盐酸(0.5ml)处理，真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法(梯度洗脱液 乙酸乙酯—0.2%乙酸于乙酸乙酯中的溶液)，得到标题化合物(32.4mg，79%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.67-6.84 (m, 10H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.76 (A part of ABX, 1H), 2.06 (d, 1H).

实例55

〔4S—〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕—7—〔(1—氧代—2(S)—硫—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噁嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸新戊酰氧甲醚酯的制备

将〔4S—〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕—7—〔(1—氧代—2(S)—乙酰硫基—3—苯丙基)氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噁嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸新戊酰氧甲醚酯

（55mg，0。093mmol）溶于四氢呋喃／甲醇（1：1，4ml），在0℃下用氮气喷射10分钟，滴加氢氧化锂溶液（0。249ml　1M的用冻熔技术脱气的氢氧化锂溶液），历时4小时。在0℃下搅拌7小时，用1N之盐酸（0。5ml）处理。真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法（梯度洗脱液　乙酸乙酯—0。2%乙酸于乙酸乙酯的溶液）纯化，得到标题化合物。

实例56

〔4S—〔4α，7α（R*），12bβ〕〕—7—〔（1—氧代—2（S）—乙酰基硫—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噻嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸二苯甲酯的制备

将〔4S—（4α，7α（R*），12bβ〕〕—7—氨基—3，4，6，7，8，12b—六氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噻嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸二苯甲酯（466mg，1。018mmol）和（S）—3—苯基—2—乙酰硫基丙酸（250mg，1。12mmol）溶于二氯甲烷（10ml），加入EEDQ（280mg，1。13mmol），在室温下搅拌16小时。真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法（梯度洗脱液：20%乙酸乙酯／已烷—35%乙酸乙酯／已烷）纯化，得到标题化合物。

实例57

〔4S—〔4α，7α（R*），12bβ〕〕—7—〔（1—氧代—2（S）—乙酰硫基—3—苯丙基）氨基〕—1，2，3，4，6，7，8，12b—八氢—6—氧代—1H—〔1，4〕—噻嗪并〔3，4—a〕〔2〕苯并氮杂䓬—4—羧酸的制备

将〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－乙酰硫基3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯(515mg，0.78mmol)溶于二氯甲烷(10ml)，用苯甲醚(150μl，1.38mmol)和三氟乙酸(0.8ml，10.4mmol)处理、在氮气氛中于室温搅拌3.25小时，真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法(梯度洗脱剂35%乙酸乙酯／己烷－0.5%乙酸于乙酸乙酯中的溶液)纯化，得到标题化合物。

实例58

〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸的制备

将〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸(459mg，0.093mmol)溶于四氢呋喃／甲醇(1：1，4ml)，在0℃下用氮喷射10分钟。滴加氢氧化锂溶液(0.249ml，1M的用冻熔技术脱气的氢氧化锂溶液)，历时4小时。在0℃下搅拌7小时，于0℃用1N之盐酸(0.5ml)处理，真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法(梯度洗脱剂乙酸乙酯－0.2%乙酸于乙酸乙酯中的溶液)纯化，得到标题化合物。

实例59

〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－乙酰硫基－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔α〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯的制备

方案F步骤a：N－〔2－(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)－1－氧代－3－苯丙基〕－(S)－3－〔(三氟乙酰基－2－丙烯基)氨基〕－2－氨基－丙酸甲酯

将N^{α}－(苄氧基羰基)－β－氨基－L－丝氨酸(47.69，0.2mol)溶于甲醇(500ml)，用浓硫酸(0.5ml)处理。加热至60℃16小时，冷却，在真空下将溶剂减少50%。用乙醚(500ml)稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，然后用盐水洗涤。干燥($MgSO_4$)，真空蒸除溶剂，得到N^{α}－(苄氧羰基)－β－氨基－L－丙氨酸甲酯。

将N^{α}－(苄氧羰基)－β－氨基－L－丝氨酸甲酯(15.99，63mmol)溶于二氯甲烷／环已烷(1：1，600ml)，加入烯丙基三氯乙酰亚胺化合物(269，128mmol)和三氟甲磺酸(5ml，56.6mmol)。在氮气氛中室温搅拌5小时并用二氯甲烷稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤，干燥($MgSO_4$)，真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法纯化，得到N^{α}－(苄氧羰基)－β－(烯丙基氨基)－L－丙氨酸甲酯。

将N^{α}－(苄氧羰基)－β－(烯丙基氨基)－L－丙氨酸甲酯(663mg，2.27mmol)溶于无水四氢呋喃(15ml)，用吡啶(183μl，2.27mmol)处理，接着用三氟乙酐

（321μl，2。27mmol）处理，在室温下搅拌过夜。在乙醚和水之间进行分配。分离有机相，干燥（MgSO$_4$），真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法纯化，得到N$^{\alpha}$－（苄氧羰基）－β－（三氟乙酰基－烯丙基氨基）－L－丙氨酸甲酯。

将三溴化硼（215mg，0。86mmol）置于一烧瓶内，冷却至0℃。小心加入三氟乙酸（5ml），同时搅拌。蒸除溶剂，得到三（三氟乙酸）硼。

将三（三氟乙酸）硼（0。3g，0。86mmol）溶于三氟乙酸（10ml）中，加入N$^{\alpha}$－（苄氧羰基）－β－（三氟乙酰基－烯丙氨基）－L－丙氨酸甲酯（1059g，0。27mmol），在氩气氛中搅拌1小时，然后室温真空蒸除溶剂。加入甲醇，重复蒸发，得到β－（三氟乙酰－烯丙基氨基）－L－丙氨酸甲酯。盐酸盐。

将β－（三氟乙酰基－烯丙氨基）－L－丙氨酸甲酯．盐酸盐（104．8g，0。36mmol）溶于四氢呋喃（300ml），然后冷至0℃并加入4－甲基吗啉（88ml，0.8mmol），滴加N－邻苯二甲酰基－（S）－苯基丙氨酸酰氯（108。7g，0。36mmol）于四氢呋喃（200ml）中的溶液。让温度升至室温并搅拌3小时·过滤，真空浓缩滤液。将残渣溶于乙酸乙酯。分出有机相，用水洗，再用饱和氯化钠溶液洗，干燥（MgSO$_4$）。在真空中蒸除溶剂，得到油状物。用硅胶色谱法纯化，得到标题化合物。

方案F步骤b：〔S－（R*，R*）〕－N－〔2－（1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基）－1－氧代－3

—苯丙基〕—3，4—二氢—2H—4—三氟乙酰基—1，4—氮䓬—3—羧酸甲酯

将N—〔2—(1，3—二氢—1，3—二氧代—2H—异吲哚—2—基)—1—氧代—3—苯丙基〕—(S)—3—〔(三氟乙酰基—2—丙烯基)氨基〕—2—氨基—丙酸甲酯(15.89，29.8mmol)溶于二氯甲烷／甲醇(10：1，220ml)，冷却至—78℃，用臭氧／氧混合物喷射约10分钟，直至兰色不消失为止。再于—78℃用氮喷射10分钟以除去剩余的臭氧。用二甲硫(60ml，0.82mol)处理，让其升至室温，在室温下搅拌2.5小时，真空蒸除溶剂，残渣溶于乙酸乙酯(200ml)，用水、饱和氯化钠溶液洗涤，干燥($MgSO_4$)，真空蒸除溶剂，得到中间体N—〔2—(1，3—二氢—1，3—二氧代—2H—异吲哚—2—基)—1—氧代—3—苯丙基〕—N—2—乙氧基甲酯。

将N—〔2—(1，3—二氢—1，3—二氧代—2H—异吲哚—2—基)—1—氧代—3—苯丙基〕—(S)—3—〔(三氟乙酰基—2—乙氧基)氨基〕—2—氨基—丙酸甲酯(15.99，29.8mmol)溶于二氯甲烷／三氟乙酸(10：1，330ml)，室温搅拌2.5小时，真空蒸除溶剂，硅胶色谱法纯化，得到标题化合物。

方案F步骤c：〔4S—〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕—7—〔(1，3—二氢—1，3—氧代—2H—异吲哚—2—基)〕—3，4，6，7，8，12b—六氢—6—氧代—1H—4—三氟乙酰基—〔1，4〕—氮䓬并〔3，4—a〕〔2〕苯并吖庚因—4—羧酸二苯甲酯。

将〔S－(R，R*)〕－N－〔2－(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)－1－氧代－3－苯丙基〕－3，4－二氢－2H－4－三氟乙酰基－1，4－氮䓬－3－羧酸甲酯(3.04g，5.9mmol)溶于二氯甲烷(5ml)，向此溶液中滴加三氟甲磺酸(4.0ml，4.5mmol)和三氟乙酸酐(1.0ml，7.1mmol)，置于氮气氛中于室温下搅拌123小时。将其倒入含冰(200g)和乙酸乙酯(200ml)的分液漏斗分出有机相用水(3×200ml)和饱和氯化钠溶液(100ml)洗涤。有机相用10%(重量)的碳酸氢钾溶液(4×40ml)和水(40ml)提取。合并的碱性水相同乙酸乙酯(100ml)形成层并在冰浴中冷却。将温度保持在5－10℃，滴加6N盐酸将PH调节到1。分出有机相。用乙酸乙酯(3×200ml)提取水相，然后用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥($MgSO_4$)。真空蒸除溶剂，残渣置高真空于56℃干燥24小时，得到中间体〔4S〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－4－三氟乙酰基－〔1，4〕－氮䓬并〔3，4－a〕〔2〕苯并吖庚因－4－羧酸。

将〔4S〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－4－三氟乙酰基－〔1，4，〕－氮䓬并〔3，4－a〕〔2〕苯并吖庚因－4－羧酸(616mg，1.23mmol)溶于二氯甲烷(12ml)，用二苯基重氮甲烷(360mg，1.86mmol)处理。搅拌5.5小时，真

空蒸除溶剂，以硅胶色谱法纯化，得到标题化合物。

方案F，步骤e：〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－氨基－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯

将〔4S(4α－7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1，3－二氢－1，3－二氧代－2H－异吲哚－2－基)〕－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－4－三氟乙酰基－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯(345mg，0.517mmol)溶于甲醇(5ml)，用一水合肼(1.1ml i 1M甲醇溶液，1.1mmol)处理。于室温下搅拌44小时，真空蒸除溶剂，残渣在二氯甲烷(10ml)中制浆。过滤，真空蒸除溶剂，得到标题化合物。

方案C，步骤a：〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－〔(1－氧代－2(S)－乙酰硫基－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯

将〔4S－(4α，7α(R*)，12bβ)〕－7－氨基－3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧代－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸二苯甲酯(422mg，1.018mmol)和(S)－3－苯基－2－乙酰硫基丙酸(250mg，1.12mmol)溶于二氯甲烷(10ml)，加入

EEDQ（280mg，1.13 mmol），室温搅拌16小时。真空蒸除溶剂，用硅胶色谱法纯化，得到标题化合物。

实例60

〔4S-(4α，7α(R*)，12bβ)〕-7-〔(1-氧代-2(S)-乙酰硫基-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧代-1H-〔1，4〕-氮嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸二苯基甲酯，484mg（0.78 mmol）溶于10ml二氯甲烷用150μL（1.38 mmol）苯甲醚和0.8ml（10.4 mmol）三氟乙酸处理。在氮气氛下于室温搅拌3.25小时。真空蒸发溶剂然后用硅胶色谱法制得标题化合物。

实施例61

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸的制备方法。

将42mg(0。093mmol)〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸溶于4mL1：1的四氢呋喃／甲醇中，在0℃用氮喷雾10分钟。在4小时内以滴加方式加入氢氧化锂溶液(用冰冻一熔化技术脱气的0。249mL1M溶液)。在0℃搅拌7小时，在0℃用0。5mL1N盐酸处理，然后真空蒸去溶剂。用硅酸色谱法纯化制得标题化合物。

实施例62

〔4S－〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－乙酰硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b八氢－6氧－1H－〔1，4〕－N^4－三氟乙酰基－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸，二苯甲基酯的制备方法。

将979mg(2、2)mmol)〔4S－〔4α－7α(R*)，12bβ〕〕－7－〔(1－氧－2(S)－硫－3－苯丙基)氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬

－4－羧酸溶于15 mL无水四氢呋喃中。先用183μL（2.27 mmol）吡啶、再用321μL（2.27）mmol）三氟乙酐处理，然后在室温下搅拌过夜。用乙醚和水将其分相。分离有机相，用$MgSO_4$干燥，然后在真空下蒸去溶剂。用硅酸色谱法纯化制得标题化合物。

实施例63

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b七氢－5－氧吡咯并－〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸甲酯的制备方法。

方案G，步骤a：N－（苯基亚甲基）－2－（3－丁烯基）甘氨酸甲酯

将15，4 mL（110 mmol）二异丙胺溶于250 mL四氢呋喃，置于氮气氛下并冷却至－78℃。加入正丁基锂（39 mL 2.7M的已烷溶液105 mmol）。搅拌30分钟，以滴加方式将17.7g（100 mmol）N－（苯亚甲基）甘氨酸甲酯溶液加入到25 mL四氢呋喃中。搅拌15分钟后加入13.5 g（100 mmol）4－溴丁烯，缓慢加热溶液至室温。加入20 mL（100 mmol）六甲基磷酰胺，在氮气氛下搅拌3小时。将溶液倾入水中，并提放到乙醚层中，用盐水洗涤几次。用$MgSO_4$干燥后，真空下蒸去溶剂制得琥珀油状的标题化合物25 g。

方案G，步骤b：2－（3－丁烯基）甘氨酸甲酯

将25 gN－（苯亚甲基）－2－（3－丁烯基）甘氨酸甲酯溶于400 mL乙醚，加150 mL 1 N盐酸和150 mL水一起搅

拌。置于氩气氛下搅拌2小时。分离水相后，调整pH至9，溶液提放到氯仿中，干燥、真空下蒸去溶剂制得415g轻油状的标题化合物。

方案G，步骤c：（S）-N-〔2-（1，3-二氢-1，3-二氧-2H-2-异吲哚基)-1-氧-3-苯丙基〕-2-（3-丁烯基）-甘氨酸甲酯

将6.0g（20mmol）N-邻苯二甲酰基-（S）-苯丙氨酸（2）和6.0g（24mmol）EEDQ溶于30mL二氯甲烷中。加入3.0g（21 mmol）2-（3-丁烯基）甘氨酸甲酯后，搅拌18小时。溶液倾入二氯甲烷中，先用10%盐酸洗涤，再用饱和碳酸氢钠洗涤。干燥后，真空下蒸去溶剂制得8.3克黄色油状物。用硅酸色谱法（25%乙酸乙酯／已烷）纯化制得5.2g泡沫状标题化合物的非对映混合物。

方案G，步骤d：（S）-N-〔2-〔1，3-二氢-1，3-二氧-2H-2-异吲哚基)〕-苯丙氨酰基〕-二-（3氧丙基）甘氨酸甲酯

将4.2g（10mmol）（S）-N-〔2-（1，3-二氢-1，3-二氧-2H-2-异吲哚基）-1-氧-3-苯丙基〕-2-（3-丁烯基）-甘氨酸甲酯的非对映混合物溶于100mL二氯甲烷和10mL无水甲醇。冷却至-78℃后，用臭氧处理至蓝色。用氮脱气后，加入10mL硫代甲烷和0.5mL吡啶。缓慢加热至室温，搅拌18小时。先用10%盐酸再用盐水洗涤。干燥后，真空下蒸发溶剂制得4.5g油状标题化合物的非对映混合物。

方案A，步骤d：（S）-N-〔2-（1，3-二氢-1，3

－二氧－２H－２－异吲哚基)〕－１－氧－３－苯丙基－１，２，３－三氢－２（S）－吡咯羧酸甲酯和（S）－N－〔２－（１，３－二氢－１，３－二氧－２H－２－异吲哚基)〕－１－氧－３－苯丙基－１，２，３－三氢－２（R）－吡咯羧酸甲酯：

将４．５ｇ（S）－N－〔２－（１，３－二氢－１，３－二氧－２H－２－异吲哚基)〕－苯丙氨酰基〕－２－（３－氧丙基）甘氨酸甲酯的非对映混合物溶于１５０ｍL１，１，１－三氯乙烷，用０．５ｍL三氟乙酸处理。加热回流１８小时后，蒸去溶剂，用硅酸色谱法（８０％乙酸乙酯／已烷）纯化制得７００ｍｇ２（S）－标题化合物和６００ｍｇ２（R）标题化合物。

方案A，步骤e：〔６α（R*），１１bβ〕－６－〔（S）－（１，３－二氢－１，３－二氧－２H－２－异吲哚基）〕－１，２，３，５，６，７，１１b－七氢－５－氧－吡咯并〔２，１－a〕〔２〕苯基氮杂䓬－３（S）－羧酸甲酯

将３３８ｍｇ（０．８３６ｍｍｏｌ）（S）－N－〔２－（１，３－二氢－１，３－二氧－２H－２－异吲哚基）〕－１－氧－３－苯丙基－１，２，３－三氢－２（S）－吡咯羧酸甲酯溶于１０ｍｌ无水二氯甲烷中，再加入５ｍｌ三氟甲烷磺酸。搅拌３．５小时，在冰浴中冷却后，小心地加入２５ｍｌ水。用７５ｍｌ乙酸乙酯提取，用２５ｍｌ饱和碳酸氢钠洗涤。用$MgSO_4$干燥，真空下蒸去溶剂。用硅胶色谱法（１：１乙酸乙酯／已烷至２：１已酸乙酯／已烷）纯化制得３１４ｍｇ（９３％）白色泡沫状的标题化合物。

方案A，步骤f；〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯基氮杂䓬-3（S）-羧酸甲酯。

将244mg（0。603mmol）〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）-（1，3-二氢-1，3-二氢-2H-2-异吲哚基）〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3（S）-羧酸，甲酯溶于3mL甲醇中，用一水合肼处理（0。70mL 1M甲醇溶液），在室温搅拌24小时。另加入一水合肼（0。3mL 1M甲醇溶液）后，搅拌48小时。通过助滤剂过滤，真空下蒸去溶剂，再加入二氯甲烷。通过MgSO4助滤剂缓慢过滤，真空下蒸去溶剂制得181mg黄色油状标题化合物。

方案C，步骤b：〔6α（R*），11bβ〕-6-〔（S）

－（１－氧－２（Ｒ）－苯甲酰硫－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，５，６，７，１１ｂ－七氢－５－氧－吡咯并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）－羧酸甲酯

将２４２ｍｇ（０．８４５ｍｍｏｌ）（Ｒ）－３－苯基－２－苯甲酰硫丙酸溶于６ｍＬ二氯甲烷，在冰甲醇溶中冷却，用０．９４ｍＬ（１１ｍｍｏｌ）草酰氯处理。搅拌１．５小时后，在０～５℃真空下蒸去溶剂。用３ｍＬ二氯甲烷稀释残液，再加入溶于６ｍＬ二氯甲烷的１５５ｍＬ（０．５６５ｍｍｏｌ）〔６α（Ｒ＊），１１ｂβ〕－６－〔（Ｓ）－氨基〕－１，２，３，５，６，７，１１ｂ－七氢－５－氧－吡咯〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）－羧酸甲酯的溶液。又加入６８μＬ（０．８５ｍｍｏｌ）吡啶，搅拌２小时。用６０ｍＬ乙酸乙酯稀释，用３０ｍＬ１Ｎ盐酸和２Ｘ３０ｍＬ饱和的碳酸氢钠洗涤。ＭｇＳＯ₄干燥后，真空下蒸去溶剂，用硅胶色谱法（３：２已烷／乙酸乙酯）纯化制得１５９ｍｇ（５３．１％）白色固体的标题化合物。

实施例６４

制备〔６α（Ｒ＊），１１６β〕－６－〔（Ｓ）－（１－氧）－２（Ｒ）－硫－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，５，６，７，１１ｂ－七氢－５－氧－吡咯并〔２，１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）羧酸

将５２ｍｇ（０．０９８ｍｍｏｌ）〔６α（Ｒ＊），１１ｂβ〕－６－〔（Ｓ）－（１－氧－２（Ｒ）－苯甲酰硫－３－苯丙基）氨基〕－１，２，３，５，６，７，１１ｂ－七氢－５－氧－吡咯并／〔２，１１－ａ〕〔２〕苯并氮杂䓬－３（Ｓ）－羧酸甲酯溶于

1．5 mL甲醇中，在0℃脱气。在0℃加入氢氧化锂水溶液，该溶液0．6 mL 1 N的脱气溶液（0．6 mmol）。加入四氢呋喃得到4 mL溶液，在室温搅拌17小时。在冰溶中冷却后加入1 mL 1 N的盐酸。用30 mL二氯甲烷和15 mL水分离溶液后，分出有机相。Na_2SO_4干燥，真空下蒸去溶剂，用硅胶色谱法（2：1已烷／乙酸乙酯）纯化制得32．2 g（77%）白色固体状标题化合物。

下列化合物可用实施例51～64所述的类似方法制备：

〔4S-〔4α，7α（R*），12bβ〕〕-7-〔（1-氧-2（S）-硫-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-㗁嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S-〔4α，7α（R*），12bβ〕〕-7-〔（1-氧-2（R）-乙酰基硫-3-苯丙基氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-㗁嗪并〔-3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S-〔4α，7α（R*），12bβ〕〕-7-〔（1-氧-2（R）-硫-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-噻嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸

〔4S-〔4α，7α（R*），12bβ〕〕-7-〔（1-氧-2（R）-硫-3-苯丙基）氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-噻嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S-〔4α，7α（R*），12bβ〕〕-7-〔（1-

氧－2（R）－乙酰基硫－3－苯丙基，氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12b〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸，新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－N^4－苄基－氮嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7α〔R*），12b〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰基硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b八氢－6－氧1H－〔1，4）－N^4－苯甲酰基－〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－苯甲酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）羧酸甲酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2硫－乙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（R）羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2-硫-乙基)氨基)-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕(2〕苯并氮杂䓬-3(R)羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)羧酸甲酯；

〔6α(R*)，11aβ)-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(R)-羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-〔(S)-(1-氧-2-硫-乙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2-硫-乙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸甲酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸苄基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸甲酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔6α(R*)，11bβ〕-6-〔(S)-(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，5，6，7，11b-七氢-5-氧-吡咯并〔2，1-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-3(S)-羧酸新戊酰基羟甲基酯。

在下面的实施方案中，本发明提供了需要时在病人身上抑制脑啡肽酶的方法，包括以抑制脑啡肽酶的有效量给病人服用式Ⅰ或Ⅱ的化合物。

这里所用的病人一词是指温血动物或哺乳动物包括鼠、兔和人。当病人患了急性或慢性疼痛，需要以内啡肽或以脑啡肽介导的止痛作用时，病人就需治疗以抑制脑啡肽酶。另外，当病人患有以体液、电解质、血压、眼压、肾素或醛甾酮内环境稳定等方面指标不正常为特征的疾病时，也需治疗以抑制脑啡肽酶，这些疾病例如（但不仅限于

这些）有高血压、肾病、醛甾酮过多症（hyperaldosseronemia），心室肥大、青光眼和充血性心力衰竭。在这些例子中，需要给病人以ＡＮＰ介导的利尿、促尿钠排泄、降血压、降醛甾酮作用。由于脑啡肽酶的抑制能抑制内啡肽和脑啡肽的代谢降解，从而可提供内啡肽或以脑啡肽介导的止痛作用。由于脑啡肽的抑制能抑制ＡＮＰ的代谢降解，从而可达到ＡＮＰ介导的利尿，促尿钠排泄、降血压、降醛甾酮的效果。

另外，当病人需要抗镇静药效或需要减轻由于停服鸦片制剂或吗啡而引起的严重的脱瘾症状，就需要治疗以抑制脑啡肽酶。

这些需要治疗以抑制脑啡肽酶的病人的鉴别是在本领域技术熟练人员的能力和知识范围内的。本领域技术熟练的临床医生可以采用临床检验、物理检查和健康史／家族史等方法很容易地鉴别出那些需要以内啡肽或以脑啡肽为介导的止病药效的病人或那些需要以ＡＮＰ为介导的利尿、促尿钠排泄、降血压或降醛甾酮效果的病人。

式Ⅰ或式Ⅱ化合物的脑啡肽酶抑制有效量是对抑制脑啡肽酶有效或由此对抑制天然存在的循环调节肽的代谢降解有效的量，这些肽例如有内啡肽（包括脑啡肽）和ＡＮＰ。成功的治疗也包括在那些例子中的病人进行预防治疗，例如，当病人不久后会患有急性或慢性疼痛时，对病人进行预防性预治疗处理。

式Ⅰ或式Ⅱ化合物的抑制脑啡肽酶有效量是当病人需要时能抑制脑啡肽酶的有效量，例如能达到以内啡肽或以脑啡肽为介导的止痛效果或达到以ＡＮＰ为介导的利尿、促尿钠排泄、降血压、降醛甾酮的效果的量。

利用传统技术并观察类似情况下所得的结果可很容易地确定抑制

脑啡肽酶的有效剂量。在确定有效剂量时，要考虑下列因素（但不仅限于此）：病人种类：病人的身材、年龄和健康状况；疾病的种类；疾病程度或复杂性或严重性；单个病人的反应；所服用的具体化合物；服用方式；服用制剂的生物活性特征；所选剂量规定；和使用的伴随药物。

式Ⅰ或式Ⅱ化合物的抑制脑啡肽酶有效量可在每天每公斤体重0.01毫克（mg／Kg／日至约20mg／Kg／日范围内变化。每日剂量为约0.1mg／Kg／日至约10mg／Kg／日较好。

此外，本发明还提供当病人需要时抑制ACE的方法，该方法包括给病人服用式Ⅰ或式Ⅱ化合物抑制ACE有效抑制剂。当病人患有高血压、慢性充血性心力衰竭、醛甾酮过多症或认知障碍等病时，需要治疗以抑制ACE。抑制ACE降低了血管紧张素Ⅱ的水平，从而抑制了由它引起的血管加压高血压和醛甾酮过多等症状。式Ⅰ或式Ⅱ化合物抑制ACE的有效量是当病人需要时能有效地抑制ACE的量，例如，有降血压效果的量。抑制ACE的有效量和有效剂量与上面所述关于抑制脑啡肽酶的有效量和有效剂量相同。

在对病人的有效治疗中，可以任何形式或方式给病人服用，只要以有效量使化合物成为生物可用的即可，包括口服或肠胃外的途径，例如，可以经口腔、皮下、肌肉、静脉、皮肤、鼻腔、直肠等渠道服用。通常以口服较好。在配制处方时，本领域技术熟练的人可根据欲治疗的病情、疾病阶段和其它有关情况，容易地选择适当的服用形式和方式。

式Ⅰ或式Ⅱ化合物可以药物组合物或药剂的形式服用，它们是将

式Ⅰ或式Ⅱ化合物与药物可接受载体或赋形剂 合制得的，其比例或性质是由选定的服用途径和标准化的药物惯例确定的。

在另一个方案中，本发明提供含有与一种或多种惰性载体以混合或以其它形式结合的式Ⅰ或式Ⅱ化合物的组合物。这些组合物（例如）可用作测定标准，用作整批装运的便利形式、或用作药物组合物。式Ⅰ或式Ⅱ化合物的可测定量是采用本领域技术熟练人员熟知的认为较好的标准化的测定方法很容易测量的量。式Ⅰ或式Ⅱ化合物的可测量通常可在约组合物的0。001%1重量）至约75%（重量）范围内变化。惰性载体可以是任何材料，只要它不降解，或者它不与式Ⅰ或式Ⅱ化合物发生共价反应。合适的惰性载体的例子是水；如那些通常用于高效液相色谱（HPLC）分析的缓冲水溶液；如乙腈、乙酸乙酯、已烷等有机溶剂；和药物可接受载体或赋形剂。

更特殊地，本发明提供5种药物组合物，其中包括与一种或多种药物可接受载体或赋形剂混合或以其它形式结合的有效量的式Ⅰ或式Ⅱ化合物。

药物组合物或药剂是用制药领域中熟知的方式制备的。载体赋形剂可以是那些可作为活性组分的赋形剂或介导的固体，半固体，或液体物质。合适的载体或赋形剂是本领域熟知的。药物组合物可采取口服或肠胃外服用，可以片剂、胶囊、栓剂、溶液、悬浮液或其它方式给病人服用。

药物组合物可（例如）用惰性稀释剂或用可食用载体口服。它们可封入明胶胶囊或压成片剂。为了实现口服治疗的目的，式Ⅰ或式Ⅱ化合物可与赋形剂掺和，以片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆浆、糯米纸囊剂、咀嚼胶等形式服用。这些制剂应含有至少4%的式

Ⅰ或式Ⅱ化合物作为活性成分，但是此量可随每一特殊形式而变化，较方便的是从4%—约70%重量单位。组合物中存在的活性组分量是可以得到适于服用的单位剂量形式的量。

片剂、丸剂、胶囊、片剂等还可含有一种或多种下列助剂：如微晶纤维素、西黄蓍树胶或明胶等联接剂；如淀粉或乳糖等赋形剂，如藻酸、Prinogel、玉米淀粉等分解剂；如硬脂酸镁或Sterotex等润滑剂；如胶体二氧化硅等的glidants；和可加入如蔗糖或糖精的增甜剂或如薄荷、水杨酸甲酯或桔香剂等香料。当剂量单位形式是胶囊时，除了上述物质以外，还可含有如聚乙二醇或脂肪油等液体载体。其它剂量单位形式可含有改变剂量单位的物理形式的其它各种物质，如涂料。因此，片剂或丸剂可用糖、紫胶，或其它肠涂剂。在糖浆中，除活性成分外，可含有作为增甜剂的蔗糖和某些防腐剂，染料和着色剂和香料。用于制备这些各种组合物的物质应该是药物级纯的，并且其用量是无毒的。

为了实现肠胃外给药的目的，式Ⅰ或式Ⅱ化合物可被掺入溶液或悬浮液中。这些制剂应含有至少0。1%本发明化合物，但此量可在0。1—约50%（重量）本发明化合物范围内变化。存在于这种组合物中的活性成分的量是可得到合适药剂的量。

溶液或悬浮液还可含有一种或多种下列辅剂：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定油类、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；如苯基醇或methyl paraben等抗菌剂；如抗环血酸或亚硫酸氢钠等抗氧剂；如乙二胺四乙酸等螯合剂；如乙酸酯类、柠檬酸酯类或磷酸酯类等缓冲溶液，和如氯化钠或葡萄糖等调节毒性的试剂。肠胃外制剂可封入玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量管瓶。

作为任何一组结构上相关并具有特殊的属的效用的化合物，某些基团和构型对于最终应用中的式Ⅰ或式Ⅱ化合物是较好的。

在式Ⅰ或式Ⅱ化合物中，其中B_1为氢或烷氧基是较好的。式Ⅰ或式Ⅱ化合物中，其中B_2为氢或烷氧基是较好的。另外，式Ⅱ化合物中，其中E为－O－较好。

当然，可以理解式Ⅰ或式Ⅱ化合物可以各种异物体构型存在，包括结构的及立体的异构体。进一步可以理解，本发明包括那些作为单个异构体和异构体混合物的各种结构的和立体的异构体构型的每一种式Ⅰ或式Ⅱ的化合物。

下面的式Ⅰ和式Ⅱ化合物的具体化合物是本发明化合物的最终应用中特别好的。

〔4S－〔4α，－7α（R*），12bβ〕〕－7－〔1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12β〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－硫－乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－

氧－2（R）－硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸，

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－

氧－2－乙酰硫－乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7，（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7，（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－

氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－乙酰硫－乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－乙酰硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔4S－〔4α，7，（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－2－苯乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰基羟甲基酯；

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸新戊酰羟甲酯

〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸新戊酰羟甲酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－

氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－六氢－6－氧－1H－〔1，4〕－㗁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－㗁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4－㗁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰羟甲酯；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7，（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－噻嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸新戊酰羟甲酯；

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-氮嗪并〔3,4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-氮嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4-氮嗪并〔〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰羟甲酯;

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-N^4-苄基-氮嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-N^4-苄基-氮嗪并〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α，7α(R*)，12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1，2，3，4，6，7，8，12b-八氢-6-氧-1H-〔1，4〕-N^4-苄基-氮嗪并基〔3，4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰羟

甲酯:

〔4S-〔4α, 7α(R*), 12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-〔1, 4〕-N^4-苯甲酰-氮嗪并基〔3, 4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α, 7α(R*), 12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-〔1, 4〕-N^4-苯甲酰-氮嗪并〔3, 4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸;

〔4S-〔4α, 7α(R*), 12bβ〕〕-7-〔(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-〔1, 4〕-N^4-苯甲酰-氮嗪并基〔3, 4-a〕〔2〕苯并氮杂䓬-4-羧酸新戊酰羟甲酯;

下面的研究工作说明了本发明的化合物用作脑啡肽酶抑制剂和ACE抑制剂。

脑啡肽酶是从兔子肾脏部分提纯的。酶是根据Malfroy 和Schwartz 的方法〔《生物化学杂志》第259期, 第14365—14370页, 1984年〕采用Trito X-100或根据Almeuoff 和Orlowski 的方法〔生化杂志, 第22期, 第590-599页, 1983年〕采用解朊处理从微绒毛中提取的。利用Pharmacia FPLC系统用阴离子交换色谱(单个QTM柱, Pharmacia)进一步提纯酶。酶活性可用Florentin等人的荧光法(《生化分析》, 第141期, 第62-69页, 1984年)

或Almenoff和Orlowski的荧光法（《神经化学杂志》，第42期，第151－157页，1984年）测定。在25℃，在50mM HEPES缓冲溶液（PH7。4）中以3。0ml含有12μM 酰－D－AlaGly（P－硝基）PheGly（Km＝40μM）固定液的反应体积测定酶。从浓缩储备溶液中将固定液（抑制剂）加入DMSO中（DMSO的最终体积不超过0。1ml）。将少量酶（接近0。1μgFPLC纯化的蛋白）加到初始物中，采用荧光计（在339nm激发，在562nm发射）连续记录反应和荧光提交率。

ACE的酶活性是用Holmguist等人在《生化分析》1979年第95期，第540－548页中所述的分光光度固定液和Ryan在《酶分析方法》1983年第3版第20－34页（H、U、Bergmeyer 编，V、Verlag Chemle Weinheim卷）中所述的缓冲溶液体系监测的。

表1所示的酶活性分析结果表明本发明的化合物是脑啡肽酶的抑制剂，也是ACE的抑制剂。

表 I

式 I 和式 II 化合物作为脑啡肽酶

抑制剂和 ACE 抑制剂的 K ' i

式 I 化合物	脑啡肽酶 Ki(nM)	ACE, Ki (nM)
100, 173	<1	0. 74
101, 628	<1	6. 7
27, 855	8	5
101, 804	1	2, 1
100, 919	<1	1
101, 519	<1	<7
102, 179	<1	<7

100，173＝〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

101，628＝〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸；

27，855＝〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－硫－乙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸

101，804＝〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2－硫－2－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－吡啶并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸

100，919＝〔6α（R*），11bβ〕－6－〔（S）－（1－氧－2（R）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，5，6，7，11b－七氢－5－氧－吡咯并〔2，1－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－3（S）－羧酸

101，519＝〔4S－〔4α，7，（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－硫－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1，4〕－噁嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸

102，179＝〔4S－〔4α，7α（R*），12bβ〕〕－7－〔（1－氧－2（S）－乙酰巯－3－苯丙基）氨基〕－1，2，3，4，6，7，8，12b－八氢－6－氧－1H－〔1,4〕－吲嗪并〔3，4－a〕〔2〕苯并氮杂䓬－4－羧酸