

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012 年 4 月 5 日 (05.04.2012)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/041124 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 209/52 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/078217
- (22) 国际申请日: 2011 年 8 月 10 日 (10.08.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201010505288.X 2010 年 9 月 28 日 (28.09.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 屠汪洋 (TU, Wangyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 杨

方龙 (YANG, Fanglong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 葛建 (GE, Jian) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 邓炳初 (TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 徐国际 (XU, Guoji) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

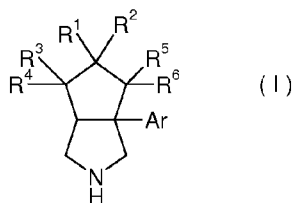
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO. LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: AZABICYCLO OCTANE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THERE-OF

(54) 发明名称: 氮杂双环辛烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present disclosure relates to azabicyclo octane derivatives, preparation processes and pharmaceutical compositions containing them. Specifically, the present disclosure relates to novel azabicyclo octane derivatives presented by formula (I), the uses for treatment specially for dopamine, norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors, in which each substitute group of general formula (I) is as defined in the specification.

(57) 摘要:

本发明涉及氮杂双环辛烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用, 特别是一种通式(I)所示的新的氮杂双环辛烷类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺重摄取抑制剂的用途。

WO 2012/041124 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

氮杂双环辛烷类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所示新的氮杂双环辛烷类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物、以及其作为治疗剂特别是作为多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺重摄取抑制剂的用途。

背景技术

抑郁症是由各种原因引起的以抑郁为主要症状的一种心境障碍或情感性障碍，是一组以抑郁心境自我体验为中心的临床症状群或状态，严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状，某些病例的焦虑与运动性激越症状表现很显著。抑郁症主要以抑郁心境、思维迟缓和意志活动减退为主，多数病例还存在各种躯体症状。

目前临床上使用的抗抑郁症药物主要为以下几类：第一代经典抗抑郁药：包括单胺氧化酶抑制剂(MAOI)，如异丙肼、吗氯贝胺等，和三环类抗抑郁药(TCA)如丙咪嗪、阿米替林、多虑平、氯丙咪嗪和马普替林等。第二代新型抗抑郁药：这类药物包括选择性五羟色胺重摄取抑制剂(SSRIs)，如氟西汀(Fluoxetine)，帕罗西汀(Paroxetine)，西酞普兰(Citalopram)，依他普伦(Escitalopram)等，选择性五羟色胺和去甲肾上腺素双重重摄取抑制剂(SNRIs)，如文拉法辛(Venlafaxine)，度洛西汀(Duloxetine)和去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)等，以及五羟色胺和去甲肾上腺素受体阻断剂(NaSSA)，如米氮平(Mirtazepine)等。虽然新药发展迅速，层出不穷，但目前的抗抑郁药仍以选择性五羟色胺(5-HT)重摄取抑制剂为主，临床应用这类药物也最多最广。三环类抗抑郁药临床应用时间最长，药理作用研究得也最多最充分。

虽然目前临床上使用的抗抑郁药选择颇多，但真正具有满意疗效的理想药物几乎没有，一般临床抗抑郁药的有效率在40%~50%左右，而且许多抗抑郁症药物均具有严重或比较严重的副作用，比如性功能障碍，体重增加，情感障碍以及心血管副作用。另外，这些抗抑郁症药物，尤其是SSRIs，发挥抗抑郁作用的时间较慢，一般在4~8周左右。这些严重的副作用大大影响了抑郁症患者对药物使用的信心。

本发明设计的化合物为多巴胺，去甲肾上腺素和五羟色胺重摄取抑制剂，在五羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂的基础上，加入多巴胺重摄取系统的抑制功能。其目标为，在确保或显著提高新化合物抗抑郁作用的基础上，减少其副作用，加快发挥作用的时间，使其更易为患者所接受。

本发明设计的化合物的最重要的概念就是在新型药物中引入多巴胺重摄取抑制功能。选择性多巴胺重摄取抑制剂在抗抑郁方面的作用目前已经被研究确定。譬如，抗抑郁症药物诺米芬辛(Nomifensine)和安非他酮(Bupropion)均具有一定程度的多巴胺神经系统作用。在临床使用的抗抑郁症药物中，文拉法新(Venlafaxine)，去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)和米那普伦(Milnacipran)均具有对去甲肾上腺素重

摄取和五羟色胺重摄取系统的双重抑制作用(SNRIs)，而近期上市的新型药物度洛西汀(Duloxetine)则对这两个重摄取系统具有更强的活性。在这些对去甲肾上腺素重摄取和五羟色胺重摄取系统具有双重抑制作用的药物中，文拉法新(Venlafaxine)和去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)的抗抑郁作用较好，无论在作用强度和发生作用的时间方面较其他药物都具有明显的特点。

临床研究表明，在抑郁症中，多巴胺、五羟色胺和去甲肾上腺素均有不同程度的功能缺失。在人体大脑中，五羟色胺与人的情绪，睡眠，胃口，性功能，疼痛以及学习和记忆有关，去甲肾上腺素与睡眠调节，人体动力和警觉有关，多巴胺则与识别功能，运动功能，能量以及成瘾性有关。在临床上，多巴胺类药物在治疗抑郁症方面已经显示明显的作用，譬如，新一代的抗精神分裂症药物阿米舒必利(Amisulpride)在临床治疗抑郁症方面具有比较理想的疗效，而且其发挥药效的时间比 SSRIs 和 SNRIs 还要快。阿米舒必利(Amisulpride)是一种多巴胺受体 D2 和 D3 受体的阻断剂，临床上阿米舒必利(Amisulpride)对抑郁症的治疗作用与其对 D3 受体的阻断作用，从而增加多巴胺的释放，增加神经突触多巴胺浓度有着密切关系。其他多巴胺类抗精神分裂症药物对抑郁症亦具有不同程度的作用。临床上使用新一代抗精神分裂症药物(一般为 D2 受体和 5-HT2 受体抑制剂)结合选择性五羟色胺重摄取抑制剂类抗抑郁药，比如 Symbyax[奥氮平(Olanzapine)/氟西汀(fluoxetine), Eli Lilly]，治疗双极性抑郁症显示非常成功的疗效。这种联合用药不但使药物疗效增加，显示疗效速度加快，而且由于使用剂量相对较小，药物副作用，比如性功能减退，恶心，呕吐等，明显减少。临床试验结果充分证实，多巴胺在抑郁症中扮演重要角色，在抗抑郁症药物分子中加入多巴胺成份将对抑郁症治疗作用大大改善。

SMUBS (Super mixed uptake blockers)对单胺重摄取系统的综合抑制，既能够保证选择性五羟色胺重摄取抑制剂的抗抑郁疗效，同时能够加入去甲肾上腺素和多巴胺的作用。将三个单胺重摄取抑制作用结合在一个化合物中的主要目标就是提高药物对抑郁症治疗作用的速度，改善抑郁症多个症状的治疗作用，同时大幅度改善其副作用。将多巴胺的作用成分添加在药物分子之中亦可改善病人的情感障碍，从而减少与抑郁症有关的快感缺乏(Anhedonia)。快感缺乏主要与大脑边缘区(Limbic system)多巴胺神经系统有关，增强这一大脑区域多巴神经传递，将增强病人快感。同时，增强大脑额叶皮层多巴胺神经传递可治疗病人记忆缺失的病症。

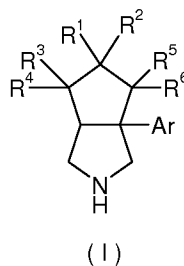
目前已公开了一系列多巴胺神经递质摄取抑制剂、去甲肾上腺素摄取抑制剂和/或五羟色胺摄取抑制剂的专利申请，如 WO2008013856、WO2008074716、WO2008153937 和 WO2009141412。

尽管目前已公开了一系列治疗抑郁症的多巴胺重摄取抑制剂，但仍需要开发新的能够更好抑制多巴胺重摄取并且可以用于抑郁症或类似疾病的治疗或缓解性的药物。经过不断努力，本发明设计具有通式(I)所示结构的化合物，同现有技术

中具体公开的化合物具有较大的结构差异，并表现出优异的效果和作用。

发明内容

5 为了克服现有技术的不足之处，本发明的目的在于提供一种通式(I)所示氮杂双环辛烷类衍生物，以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和可药用的盐，以及代谢产物和代谢前体或前药



其中：

10 Ar 选自芳基或杂芳基，其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹的基团所取代；

15 R¹和R²各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹的基团所取代，或者R¹和R²一起形成一个双键，条件是R¹和R²不同时为氢原子；

20 R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷或-C(O)NR⁸R⁹，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹的基团所取代；

25 R⁷选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

30 R⁸和R⁹各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

或者，R⁸和R⁹与其相连接的N原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基任选

进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代。

本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

5 Ar 选自芳基，其中所述的芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；且

R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

10 本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；且

15 R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

R¹ 选自氢原子、烷基或卤素；

20 R² 选自氢原子、烷基、卤素、-OR⁷或-O-C(O)R⁷，其中烷基任选被一个或多个卤素所取代；

或者，R¹和R²一起形成一个双键，条件是R¹和R²不同时为氢原子；且

25 R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基或卤素的基团所取代；

30 R¹ 选自氢原子或卤素；

R² 选自氢原子、烷基、卤素或-OR⁷，其中烷基任选被一个或多个卤素所取代；

或者，R¹和R²一起形成一个双键，条件是R¹和R²不同时为氢原子；

R³、R⁴、R⁵和R⁶各自分别为氢原子；

35 R⁷ 选自氢原子、烷基或环烷基，其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可

药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基或卤素的基团所取代；

R^1 选自氢原子或卤素；

5 R^2 选自氢原子、烷基、卤素或 $-O-C(O)R^7$ ，其中烷基任选被一个或多个卤素所取代；

或者， R^1 和 R^2 一起形成一个双键，条件是 R^1 和 R^2 不同时为氢原子；

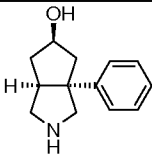
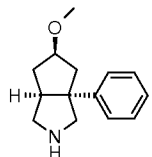
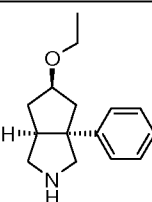
R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自分别为氢原子；

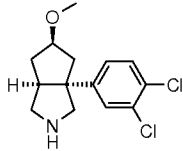
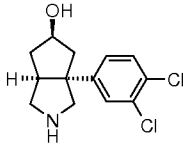
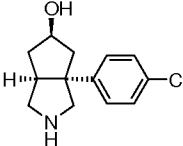
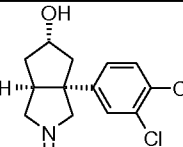
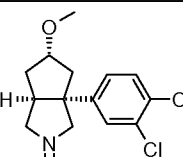
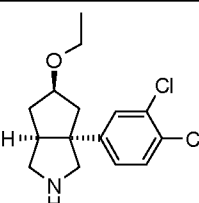
10 R^7 选自芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

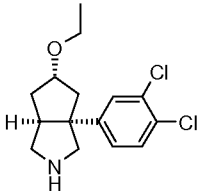
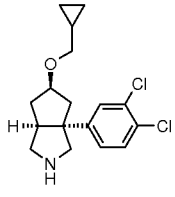
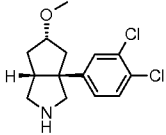
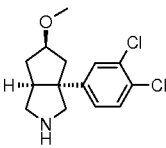
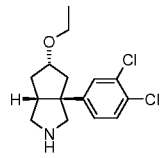
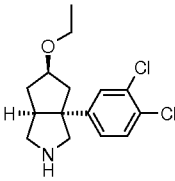
本发明的优选方案，一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自分别选自氢原子。

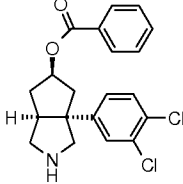
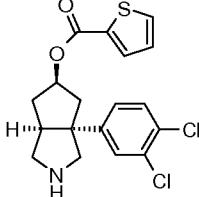
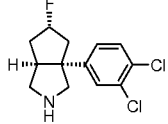
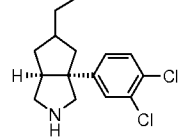
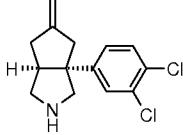
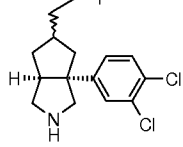
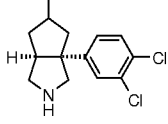
15 通式(I)化合物可以含有至少 3 个不对称碳原子，因此可以以旋光纯的非对映体、非对映体混合物、非对映体外消旋体、非对映外消旋体的混合物的形式存在或作为内消旋体化合物存在。本发明包括所有这些形式。非对映体混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物可以通过常规方法，例如通过柱色谱法、薄层色谱法和 HPLC 等来分离。

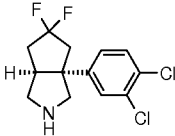
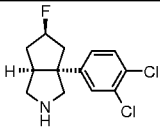
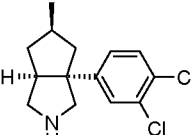
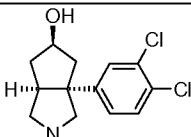
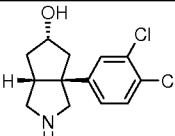
本发明的典型化合物包括，但不限于：

化合物编号	化合物结构与命名
1'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇
2'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
3'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯

4'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
5'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇
6'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
7'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇
8'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
9'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯

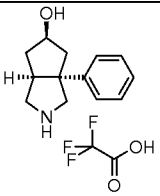
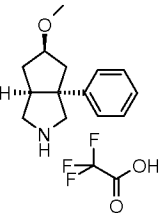
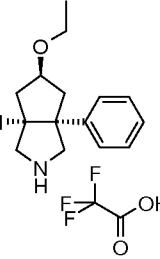
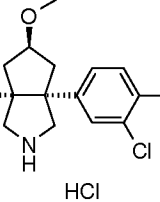
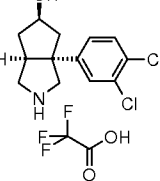
10'	 (3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯
11'	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯
12'	 (3aS,5S,6aR)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯
13'	 (3aR,5R,6aS)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯
14'	 (3aS,5S,6aR)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯
15'	 (3aR,5R,6aS)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯

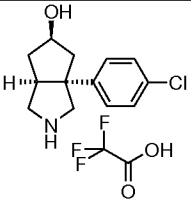
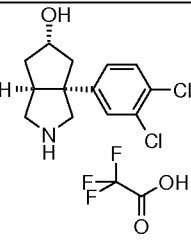
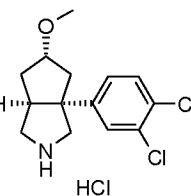
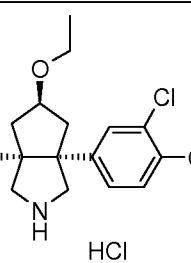
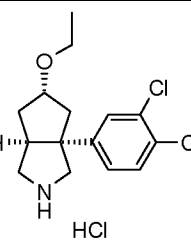
16'	 [(3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯-5-基]苯甲酸酯
17'	 [(3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯-5-基]噻吩-2-甲酸酯
18'	 (3a<i>R</i>,5<i>S</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,5<i>R</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯
19'	 (3a<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯
20'	 (3a<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[<i>c</i>]吡咯
21'	 (3a<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯
22'	

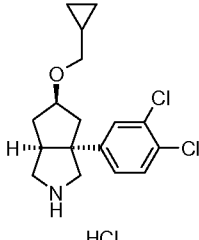
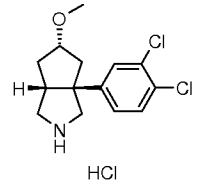
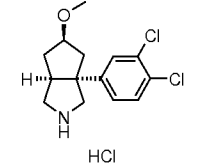
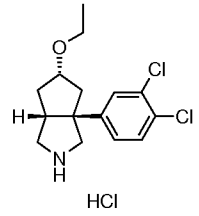
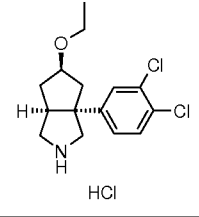
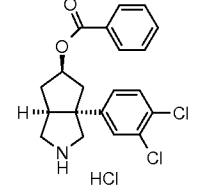
	(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
23'	
	(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[<i>c</i>]吡咯
24'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
25'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
26'	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯
27'	
	(3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯

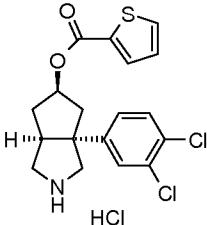
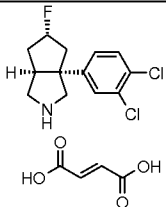
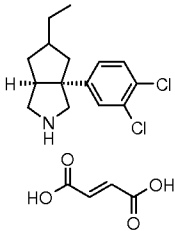
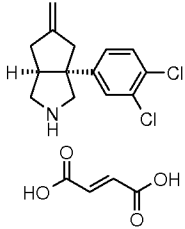
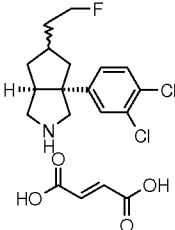
本发明涉及一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中通式(I)化合物以游离态或者可药用的酸加成盐的形式存在，所述酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐或三氟乙酸盐、富马酸盐、酒石酸盐或对甲苯磺酸盐，
 5 优选为三氟乙酸盐、富马酸盐、盐酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、马来酸盐和甲磺酸盐。

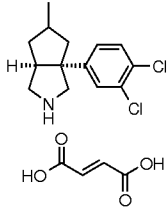
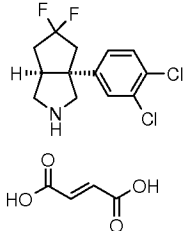
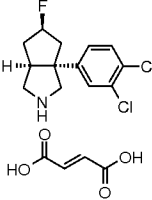
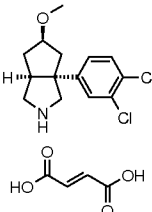
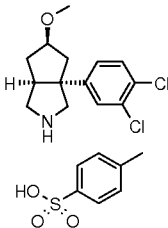
本发明的典型化合物包括，但不限于：

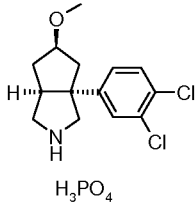
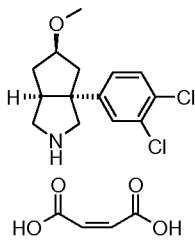
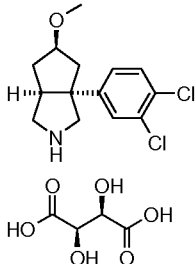
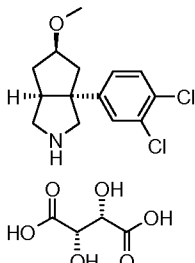
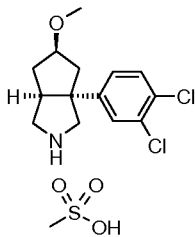
实施例编号	化合物结构与命名
1	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇三氟乙酸盐
2	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯三氟乙酸盐
3	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯三氟乙酸盐
4	 HCl
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
5	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇三氟乙酸盐

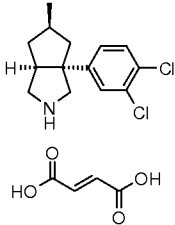
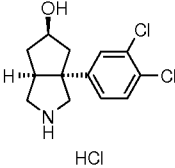
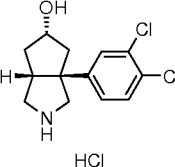
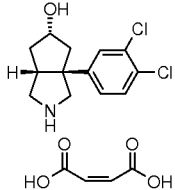
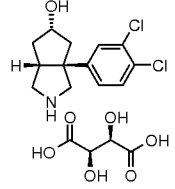
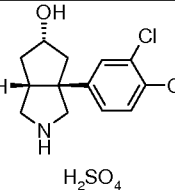
6	 $(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)$ -3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯三氟乙酸盐
7	 $(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)$ -3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-醇三氟乙酸盐
8	 $(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)$ -3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
9	 $(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)$ -3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
10	 $(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)$ -3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐

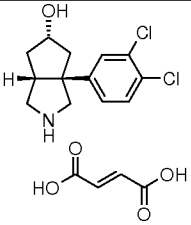
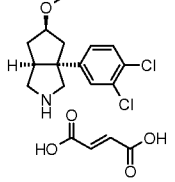
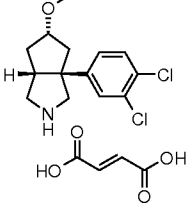
11	 HCl (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
12	 HCl (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
13	 HCl (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
14	 HCl (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
15	 HCl (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
16	 HCl

	[(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-基]苯甲酸酯盐酸盐
17	 HCl
	[(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯-5-基]噻吩-2-甲酸酯盐酸盐
18	
	(3a <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
19	
	(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
20	
	(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
21	
	(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> /3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1 <i>H</i> -环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐

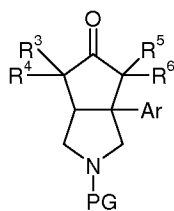
22	 (3aR,6aS/3aS, 6aR))-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐
23	 (3aR,6aS/3aS, 6aR))-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯富马酸盐
24	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR))-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐
25	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR))-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐
26	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR))-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯对甲苯磺酸盐

27	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯磷酸盐
28	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯马来酸盐
29	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 L-(+)-酒石酸盐
30	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 D-(-)-酒石酸盐
31	 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯甲磺酸盐

32	 (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>/3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
33	 (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
34	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯盐酸盐
35	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯马来酸盐
36	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯 L-(-)-酒石酸盐
37	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯硫酸盐

38	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
39	 (3a<i>R</i>,5<i>R</i>,6a<i>S</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐
40	 (3a<i>S</i>,5<i>S</i>,6a<i>R</i>)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1<i>H</i>-环戊[<i>c</i>]吡咯富马酸盐

本发明涉及一种制备本发明通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA)

5 通式化合物(IA)转化为通式(I)化合物；

优选地，将化合物(IA)的羰基可以被还原剂，如硼氢化钠，还原成羟基，任选将羟基进一步转化成-OR⁷，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

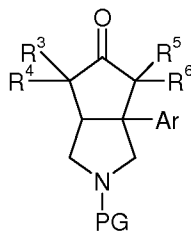
或者，化合物(IA)的羰基可以被还原剂，如硼氢化钠，还原成羟基后，羟基进一步转化为卤素，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

10 或者，化合物(IA)的羰基进一步转化为烯基、烷基、炔基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

其中：

PG 为 N 的保护基, 优选为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$; 且
Ar、 $R^3 \sim R^9$ 定义如通式(I)中所述。

本发明的另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物或其可药用的盐,



(IA)

其中:

PG 为 N 的保护基, 优选为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$;

Ar 选自芳基或杂芳基, 其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、
10 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 的基团所取代;

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、
15 基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 的基团所取代;

R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代;

20 R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代;

或者, R^8 和 R^9 与其连接的 N 原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代。

本发明的优选方案, 一种通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 选自氢原子。

30 本发明的优选方案, 一种通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐, 其中:

Ar 选自芳基, 其中所述的芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或 $-OR^7$

的基团所取代；且

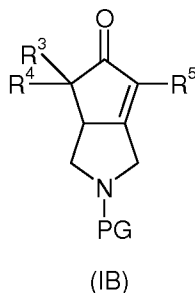
R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

5 本发明的优选方案，一种通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或 $-OR^7$ 的基团所取代；且

10 R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

本发明另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



15

将通式化合物(IB)在催化剂条件下，如碘化亚铜存在下，与 Ar-Li 或 Ar-MgBr 反应，得到通式(IA)化合物；

其中：

PG 为 N 的保护基，优选为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；

20 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 为氢原子；

Ar、 $R^7 \sim R^9$ 定义如通式(I)化合物中所述。

本发明的另一方面涉及本发明通式(I)化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，在制备多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺摄取抑制剂中的用途。

25 本发明的另一方面涉及一种抑制多巴胺、去甲肾上腺素和羟色胺摄取的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(I)化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及本发明通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，在制备治疗抑郁症或焦虑障碍的药物中的用途。

30 本发明的另一方面涉及本发明通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，作为治疗抑郁症或焦虑障碍的药物。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的本发明化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，及其可药用的载体或赋形剂。

该药物组合物在制备多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺摄取抑制剂中的用途。该药物组合物在制备治疗抑郁症或焦虑障碍的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种抑制多巴胺神经递质摄取、去甲肾上腺素摄取和/或五羟色胺摄取的方法，该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的通式
5 (I)化合物或其可药用的盐的药物组合物。

本发明的另一方面涉及含有本发明通式(I)化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐的药物组合物，作为抑制多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺摄取的药物。

本发明所得化合物及其可药用的盐可通过口服、真皮或非肠道(如通过注射、
10 吸入、喷雾、舌下、直肠或阴道)给药。“注射给药”包括静脉注射、关节注射、肌肉注射、皮下注射、非肠道注射以及输液。真皮给药包括局部或交叉给药。口服用药是按照本领域技术人员所熟知的方法制备的，在此类制剂中还可有一种或多种助剂，如稀释剂、甜味剂、调味剂、色剂和防腐剂。在每一种情况中的药物活性化合物量应该在 0.1~90 重量%的总组合物范围内，优选 0.5~50 重量%即以充分达到以下提供的计量范围的量。若必要，可以每天提供多次指定的剂量。
15

在片剂中，活性成分和无毒、可药用的赋形剂混合。这些赋形剂包括：惰性稀释剂(如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠)、粒化或崩解剂(如玉米淀粉、藻酸)和粘合剂(如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石)。片剂可以不包衣，也可以用已知的方法包衣来缓解在肠胃道中的分解和吸收从而延长药效时间，如可以使用硬脂酸
20 甘油酯或甘油二硬脂酸酯。这些化合物也可以制备成固态、快速释放的模式。

在硬胶囊中，活性组分和惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或陶土混合；在软胶囊中，活性成分和水或油媒介如花生油、石蜡或橄榄油混合。

在水悬浮剂中，活性成分和能适合药用的赋形剂混合。这些赋形剂有悬浮剂(如羟基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基-甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶)、分散剂或湿润剂[包括自然产生的磷脂(如卵磷脂)或烯化养和脂肪酸的缩合物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)或烯化养和长链脂肪醇的缩合物(如十七碳乙
25 烯氧十六醇)或乙烯氧和由脂肪酸和己糖醇衍生得到的部分酯的缩合物(如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)]。所述水悬浮剂也可以含义中或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯)；一种或多种色剂；一种或多种芳香剂以及一种或
30 多种甜味剂(如蔗糖或糖精)。

适合制备水悬浮剂的可分散粉末或颗粒是通过将水、活性组分和分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合制备的。也可以向其中加入其他赋形剂如甜味剂、色剂或芳香剂。

包括本发明的活性成分物质或其组合物的糖浆可另外包括甜味剂如糖精、甜
35 精、甘油或糖以及改味剂。例如，甜味剂，如香草或橙萃取液。此外，其也可以包括悬浮助剂或增稠剂(如羟甲基纤维素钠)、湿润剂(例如脂肪醇与环氧乙烷的缩

合产物)或保存剂(如对-羟基苯甲酸酯)。

注射或灌注溶液以常见的方式制备,例如,加入等渗剂、保存剂(如对羟基苯甲酸酯)或稳定剂(如乙二氨四醋酸的碱金属盐类),视需要使用乳化剂及/或分散剂,同时使用水作为稀释剂时,即可视需要使用有机溶剂作为溶解剂或助溶剂,并转移至注射小瓶或安瓶或灌注瓶中。

适合的栓剂例如与为此规定的载体(如中性脂或聚乙二醇或其衍生物)混合而成。

适合的赋形剂可以是例如水、在可药用的有机溶剂(如石蜡,例如,石油馏分)、植物源油(例如,花生油或芝麻油)、单或多官能醇(例如,乙醇或甘油)、载体[如天然矿物粉(例如,高岭土、粘土、滑石粉)、合成矿物粉(例如,高分散性二氧化硅及硅酸盐)]、糖(例如,粗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如,木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

可将制剂以常见的方式给药,优选经口或皮肤途径,优选为口服。在口服时,则片剂当然除了上述的载体之外可以包括添加剂(如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙)与其他的添加剂(如淀粉,优选马铃薯淀粉、明胶及类似物)。也可以使用润滑剂形成药片,如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉。在水性悬浮液的情况中,可将活性物质除了上述的赋形剂之外与各种改味剂或着色剂混合。对于非肠使用的活性物质溶液可使用适合的液态载体物质。静脉注射剂量是以每小时计1~1000毫克,优选每小时介于5~500毫克。

但是,可视需要偏离上述剂量,它取决于体重或给药方法,个体对药物的反应,所使用的制剂的性质及给药时间或间隔。因此,在一些情况下使用小于以上指定的最少剂量已足够,但是在其他的情况下必须超过指定的上限。在以大的剂量给药时,则建议将其分成每天数次的单一剂量。

当然,如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但不限于以下因素:所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至20个碳原子的直链和支链基团。优选含有1至12个碳原子的烷基,非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基

丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

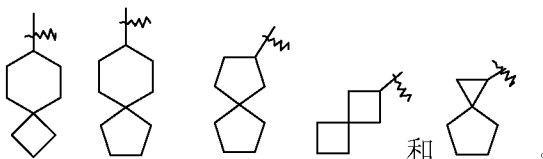
“炔基”至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，

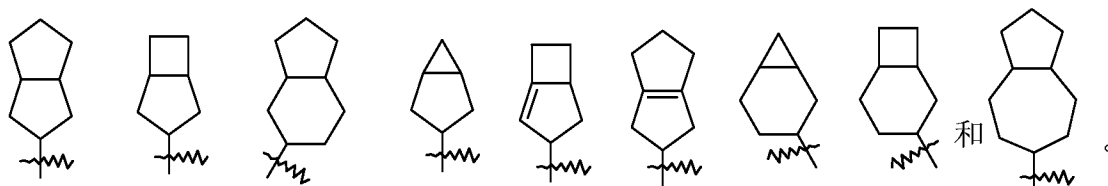
这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。

5 螺环烷基的非限制性实例包含



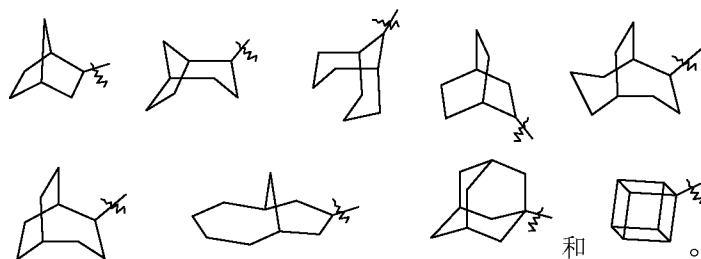
“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包含

10



“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包含

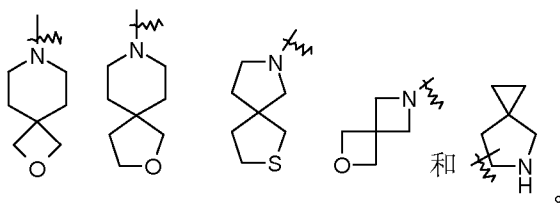
15



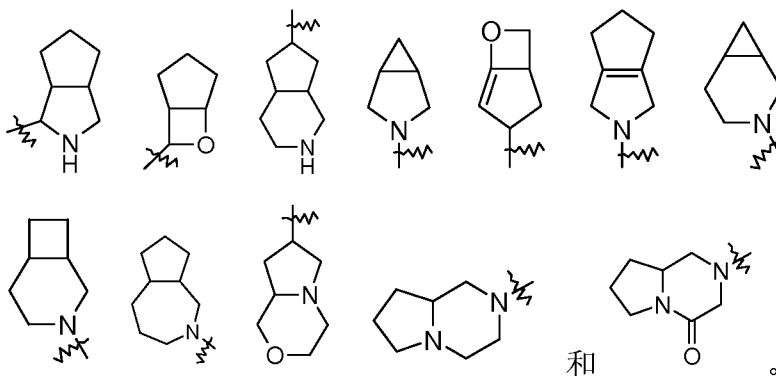
20 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

25

- “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个环原子。单环环烷基的非限制性实例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包含

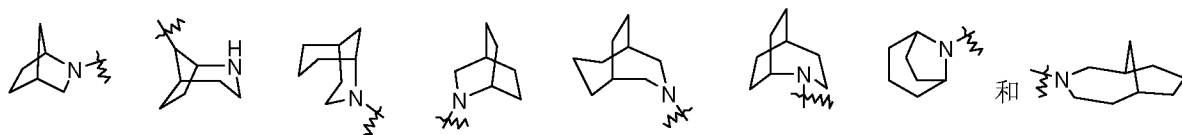


- “稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包含

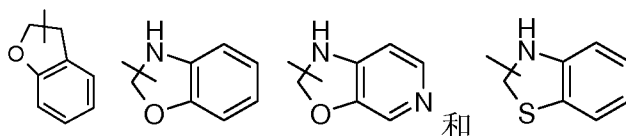


- “桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选

为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包含：

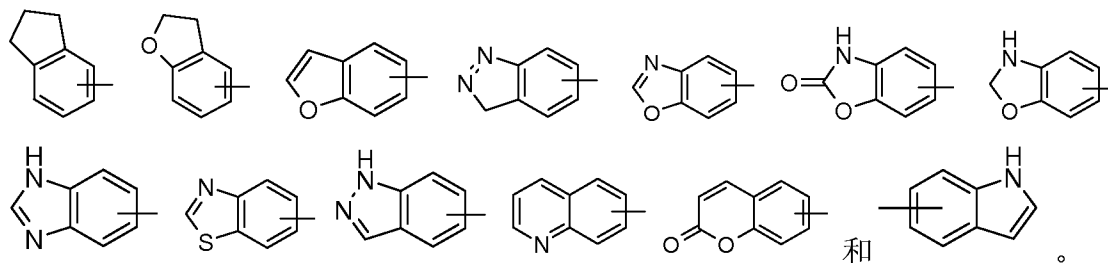


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实例包含：



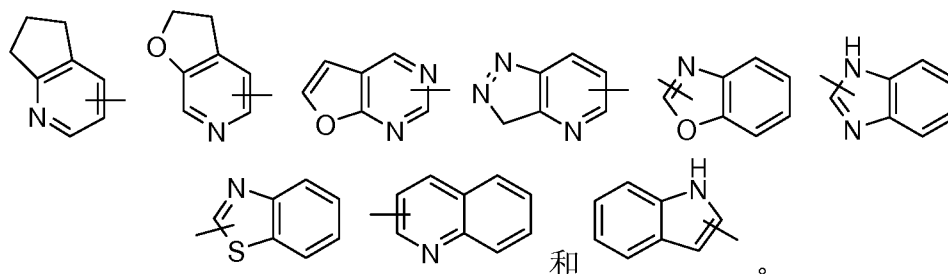
等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包含：



芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选为是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实例包含：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“烷氧基”指 $-O-$ (烷基)和 $-O-$ (未取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性实例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 。

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代。

“羟烷基”指烷基被羟基所取代。

“羟基”指 $-OH$ 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指 $-NH_2$ 。

“氰基”指 $-CN$ 。

“硝基”指 $-NO_2$ 。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

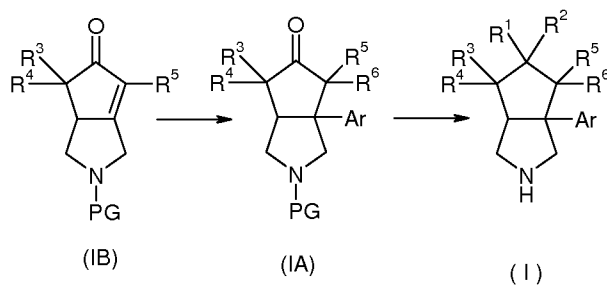
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

m 和 $R^7 \sim R^9$ 的定义如通式(I)化合物中所述。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的, 本发明采用如下技术方案:

一种通式(I)化合物的制备方法, 该方法包括:



(1) 将通式(II)化合物(采用公知的方法“Tetrahedron, 2008, 64, 67-74”制备而成)

5 在催化剂存在下, 与 Ar-Li 或 Ar-MgBr 反应, 得到通式(IA)化合物;

其中: 反应的催化剂为亚铜盐, 优选为氯化亚铜, 溴化亚铜, 碘化亚铜, 更有选为溴化亚铜或碘化亚铜;

反应的温度为-80℃至 100℃, 优选为-5℃至 5℃;

10 反应的溶剂为有机溶剂, 优选为四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、苯或甲苯, 更优选为乙醚或四氢呋喃;

反应的时间为 1 分钟至 72 小时, 优选为 15 分钟至 24 小时, 更优选为 15 分钟至 12 小时;

(2) 通式化合物(IA)进一步转化为通式(I)化合物;

15 优选地, 将化合物(IA)的羰基可以被还原剂如硼氢化钠, 还原成羟基, 任选将羟基进一步转化成-OR⁷, 或者任选脱去保护基 PG, 得到通式(I)化合物;

或者, 化合物(IA)的羰基可以被还原剂, 如硼氢化钠, 还原成羟基后, 羟基进一步转化为卤素, 或者任选脱去保护基 PG, 得到通式(I)化合物;

20 或者, 化合物(IA)的羰基进一步转化为烯基、烷基、炔基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹, 或者任选脱去保护基 PG, 得到通式(I)化合物;

其中: PG 为 N 的保护基, 优选为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷或-C(O)NR⁸R⁹;

R³、R⁴、R⁵和 R⁶为氢原子;

Ar、R¹、R²和 R⁷~R⁹的定义如通式(I)中所述。

25 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

30 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆), 氘代氯仿(CDCl₃), 氘代甲醇(CD₃OD), 内标为四

甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温。

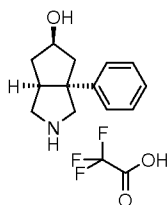
室温为最适宜的反应温度, 为 20℃~30℃。

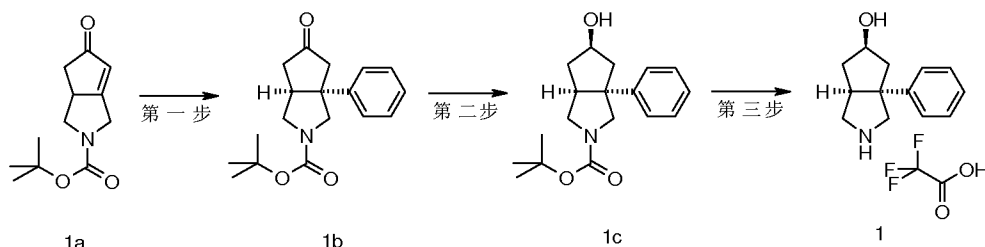
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: 二氯甲烷和甲醇体系, 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 石油醚和乙酸乙酯体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙酸盐





第一步

(3a*R*,6a*S*)-5-氧代-3a-苯基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

0℃，氮气氛下，将溴化亚铜(2.87 g，20 mmol)分散于30 mL乙醚中，缓慢滴加
 2 M苯基锂溶液(20 mL，40 mmol)，在0℃下反应1小时，滴加20 mL 5-氧代-1,3,6,6a-
 四氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯1a(采用公知的方法“Tetrahedron, 2008, 64, 67-74”制
 备而成)(2.23 g，10 mmol)的乙醚溶液，滴毕在0℃下反应3小时。将反应液倒入300
 mL饱和氯化铵溶液中，分液，水相用乙醚萃取(50 mL×4)，合并有机相，无水硫酸
 镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物，
 得到标题产物(3a*R*,6a*S*)-5-氧代-3a-苯基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁
 酯1b(1.9 g，淡黄色油状物)，产率：63.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 3.93-3.61 (m, 3H), 3.38-3.23 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)

第二步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-羟基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁
 酯

将(3a*R*,6a*S*)-5-氧代-3a-苯基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯
 1b(300 mg，1 mmol)溶解于15 mL甲醇中，在-78℃下加入硼氢化钠(60 mg，1.5
 mmol)，反应1小时。加入2 mL丙酮，升至室温，减压浓缩反应液，用20 mL乙酸
 乙酯溶解残余物，用水洗涤(15 mL)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压
 浓缩滤液，得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-羟基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢
 环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯1c(300 mg，淡黄色油状物)，产率：100%。

第三步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙酸盐

氮气氛下，将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-羟基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]
 吡咯-2-甲酸叔丁酯1c(300 mg，0.99 mmol)溶解于15 mL二氯甲烷中，滴加三氟乙酸
 (0.2 mL，2.97 mmol)，反应3小时。减压浓缩反应液，用HPLC制备纯化得到标题
 产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙
 酸盐1(200 mg，白色固体)，产率：63.7%。

MS *m/z* (ESI): 204.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H),

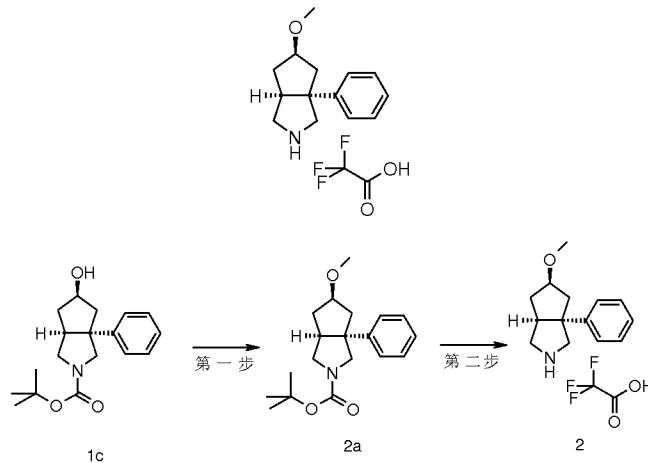
3.31-3.23 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H)

实施例 2

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三氟乙

5

酸盐



第一步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔

10

丁酯

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-羟基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 1c(400 mg, 1.32 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 60%的氢化钠(64 mg, 2.64 mmol), 反应 30 分钟, 滴加对甲苯磺酸甲酯(240 μ L, 1.59 mmol), 搅拌反应 16 小时。加入少量甲醇, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 2a(260 mg, 白色油状物), 产率: 62.2%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)

20

第二步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三氟乙

酸盐

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 2a(260 mg, 0.82 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸(0.3 mL, 4.1 mmol), 反应 3 小时。减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三氟乙酸盐 2(230 mg, 无色油状物), 产率: 82.7%。

MS *m/z* (ESI): 218.2 [M+1]

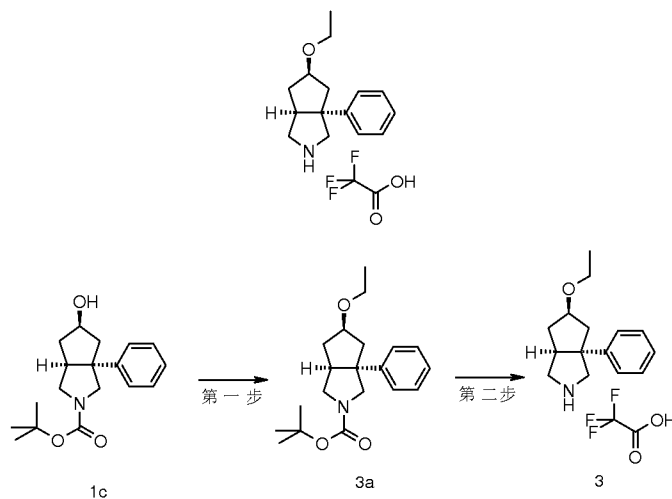
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40-3.33

30

(m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H)。

实施例 3

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐



第一步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-羟基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 1c(460 mg, 1.52 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 60%的氢化钠(73 mg, 3.04 mmol), 反应 30 分钟, 滴加碘乙烷(150 μ L, 1.82 mmol), 反应 16 小时。加入少量甲醇, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 3a(251 mg, 白色油状物), 产率: 49.9%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.22-1.16 (t, 3H)

第二步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 3a(240 mg, 0.73 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸(0.3 mL, 3.62 mmol), 反应 16 小时。减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐 3(215 mg, 无色油状物), 产率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 232.2 $[\text{M}+1]$

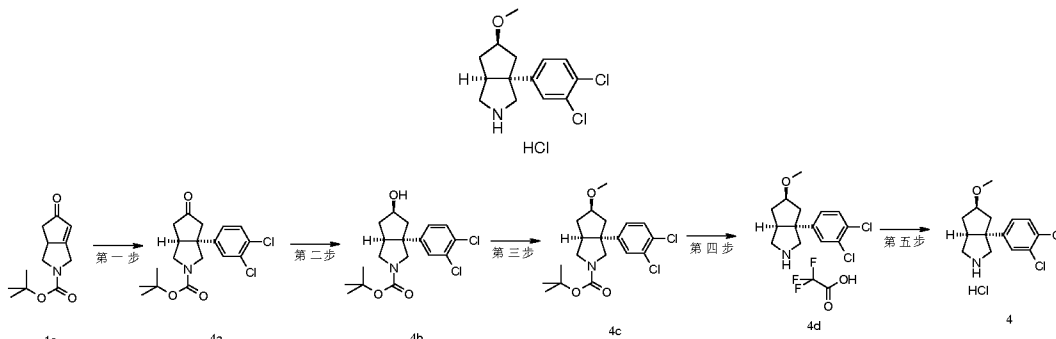
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 3H)

5

实施例 4

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]

吡咯盐酸盐



10

第一步

(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1H-环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将碘化亚铜(660 mg, 3.47 mmol)分散于 16 mL 四氢呋喃中, 0°C 下依次加入 3,4-二氯苯基溴化镁(1.73 g, 6.9 mmol)和 3.3 mL 三甲基氯硅烷(670 μL , 5.22 mmol)的四氢呋喃溶液, 0°C 下反应 30 分钟, 滴加 3.3 mL 5-氧代-1,3,6,6a-四氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 1a(517 mg, 2.31 mmol)和三甲基氯硅烷(670 μL , 5.22 mmol)的四氢呋喃溶液, 滴毕, 0°C 下反应 30 分钟。加入少量饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1H-环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4a(350 mg, 黄色液体), 产率: 40.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18-7.15 (dd, 1H), 3.89-3.62 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)

25

第二步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1H-环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4a(350 mg, 0.95 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中, 分批加入硼氢化钠(37 mg, 0.98 mmol), 0°C 下反应 30 分钟, 自然升至室温反应 1 小时。减压浓缩反应液, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 2), 合

30

并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(351 mg，无色油状物)，产率：100%。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13-7.10 (dd, 1H), 4.15(d, 1H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

第三步

- 10 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

- 将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(351 mg, 0.94 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中，0℃下依次加入 60%的氢化钠(53.6 mg, 1.34 mmol)和 0.20 mL 对甲苯磺酸甲酯(251 mg, 1.34 mmol)的四氢呋喃溶液，反应 16 小时。加入 10 mL 水淬灭反应，减压浓缩反应液，
15 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4c(360 mg，无色油状物)，产率：100%。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13-7.11 (dd, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.92-3.66 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

第四步

- 25 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐

- 将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4c(360 mg, 0.93 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸(693 μL, 9.3 mmol)，反应 16 小时，减压浓缩反应液，用 HPLC 制备纯化，得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐 4d(360 mg，淡黄色油状物)，产率：96.5%。
30

第五步

- (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐

- 35 将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐 4d(360 mg, 0.9 mmol)溶解于 40 mL 水中，加入氢氧化钠至反应液 pH 值大于 7，用二氯甲烷萃取(50 mL)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液。向残余物中加入 5 mL 乙酸乙酯，滴加 2.6 M 的氯化氢的乙酸

乙酯溶液至反应液 pH 值小于 2。减压浓缩反应液，真空干燥，得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 4(250 mg, 淡黄色固体)，产率：86.2%。

MS *m/z* (ESI): 286.1 [M+1]

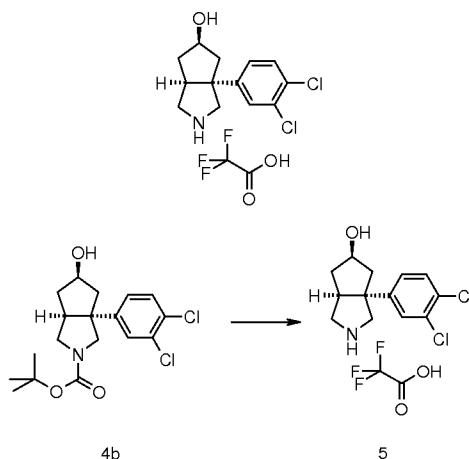
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.63(d, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.33 (d, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.80 (d, 1H)

10

实施例 5

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇

三氟乙酸盐



- 15 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(372 mg, 1 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸(1.5 mL, 20 mmol)，反应 16 小时。减压浓缩反应液，用 HPLC 制备纯化，得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙酸盐 5(340 mg, 淡黄色固体)，产率：88.1%。

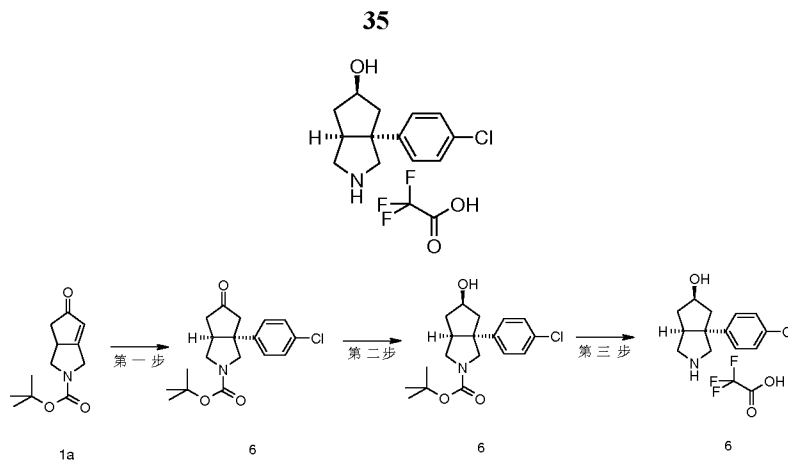
- 20 MS *m/z* (ESI): 272.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, 1H), 7.62-7.60 (d, 1H), 7.38-7.35 (dd, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H)

25

实施例 6

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三
氟乙酸盐



第一步

(3a*R*,6a*S*)-3a-(4-氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

5 将碘化亚铜(5.71 g, 30 mmol)分散于 100 mL 四氢呋喃中, -78℃下依次加入 4-氯苯基溴化镁(100 mL, 80 mmol)和 5.1 mL 三甲基氯硅烷, -30℃下反应 30 分钟, -78℃下反应 30 分钟, 滴加 100 mL 5-氧代-1,3,6,6a-四氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 1a(4.46 g, 20 mmol)的四氢呋喃溶液, 加入 5.1 mL 三甲基氯硅烷, 加毕, -78℃下反应 1 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸淬灭反应, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(70 mL×3), 有机相依次用饱和氯化钠溶液(50 mL), 饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)洗涤, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂

10 体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,6a*S*)-3a-(4-氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 6a(5.9 g, 黄色油状物), 产率: 87.8%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.87-3.61 (m, 3H), 3.36-3.22 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

第二步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

20 将(3a*R*,6a*S*)-3a-(4-氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 6a(3.36 g, 10 mmol)溶解于 40 mL 甲醇中, 冰浴下分批加入硼氢化钠(757 mg, 20 mmol), 反应 1 小时。加入 50 mL 丙酮淬灭反应, 减压浓缩反应液, 加入 30 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基

25 -1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 6b(3.1 g, 白色固体), 产率: 91.2%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.87-3.84 (d, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.56-3.53 (d, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)

第三步

30 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-

醇三氟乙酸盐

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 6b(500 mg, 1.48 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中,加入三氟乙酸(0.57 mL, 7.4 mmol), 反应 4 小时。减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙酸盐 6(460 mg, 白色固体), 产率: 88.3%。

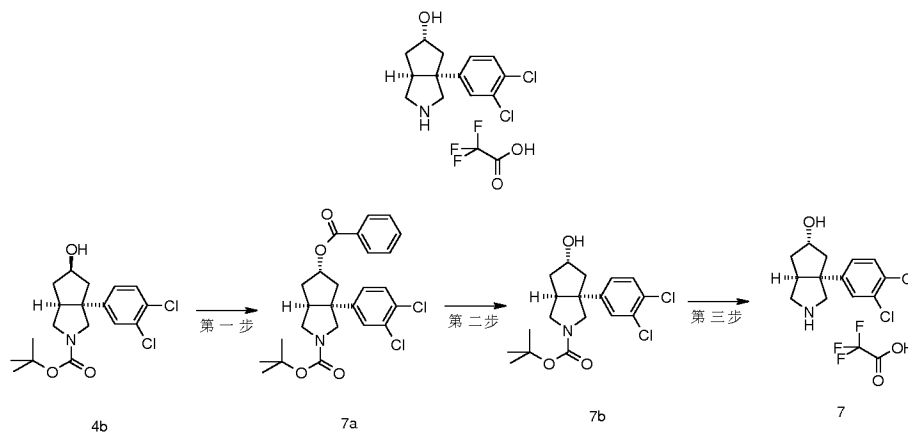
MS *m/z* (ESI): 238.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.39-7.33 (m, 4H), 4.42 (s, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.91 (d, 1H)

实施例 7

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙酸盐

三氟乙酸盐



第一步

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-5-苯甲酰氧基-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将苯甲酸(360 mg, 2.95 mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(514 mg, 2.95 mmol)溶解于 5 mL 乙醚中, 加入 5 mL (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(1.0 g, 2.6 mmol)和三苯基磷(774 mg, 2.95 mmol)的乙醚溶液, 反应 16 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-5-苯甲酰氧基-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7a(900 mg, 淡黄色油状物), 产率: 70.3%。

第二步

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-5-苯甲酰氧基-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢

环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7a(900 mg, 1.89 mmol)溶解于 10 mL 甲醇和水(V/V=1/1)的混合溶液中, 加入氢氧化钠至反应液 pH 大于 7, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7b(650 mg, 淡黄色油状物), 产率: 92.5%。

第三步

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇三氟乙酸盐

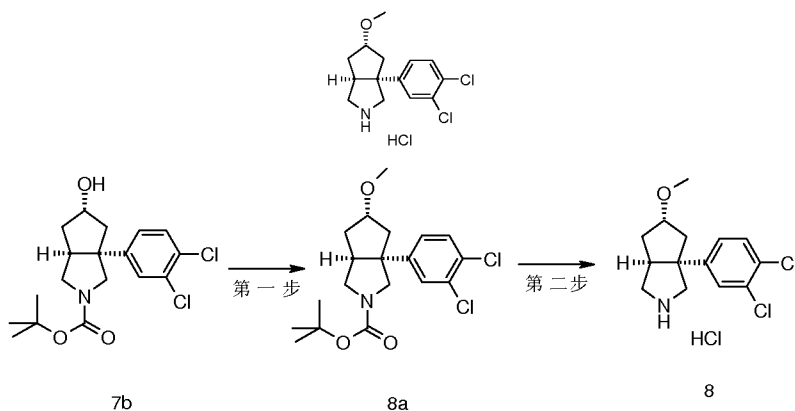
将(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7b(650 mg, 1.75 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(2.6 mL, 35 mmol), 反应 16 小时。减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化, 得到标题产物(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇三氟乙酸盐 7(500 mg, 淡黄色油状物), 产率: 74.2%。

MS m/z (ESI): 272.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42-7.40 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.15-3.09 (dd, 1H), 2.33-2.29 (dd, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H)

实施例 8

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐



第一步

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7b(700 mg, 1.88 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 0℃下加入 60%的氢化钠(150 mg, 3.76 mmol), 搅拌数分钟, 加入 0.57 mL 对甲苯磺酸甲酯(700 mg, 3.76 mmol)的四氢呋喃溶液, 升至室温反应 16 小时。加入少量水淬灭反应, 加入 25 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用水洗涤(25 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸

镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 8a(500 mg, 淡黄色油状物), 产率: 68.9%。

第二步

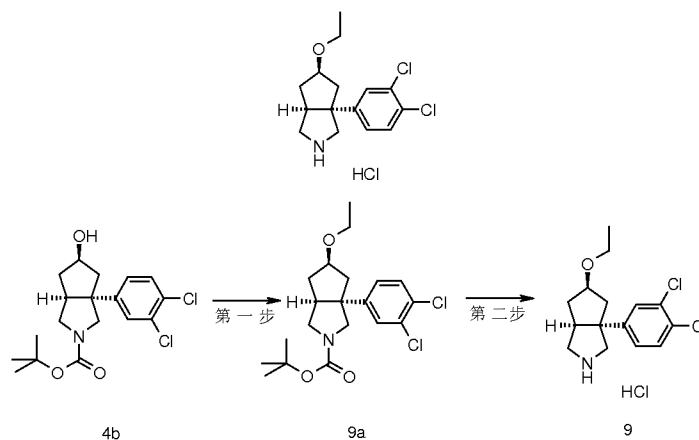
- 5 (3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐

将(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 8a(500 mg, 1.88 mmol)溶解于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值小于 2, 反应 2 小时, 减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化, 得到标题产物(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 8(300 mg, 淡黄色固体), 产率: 71.9%。
MS *m/z* (ESI): 286.1 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H),
15 2.35-2.30 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H)

实施例 9

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐



第一步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

- 25 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(300 mg, 0.81 mmol)溶解于 3 mL 四氢呋喃中, 0℃下加入 60% 的氢化钠(97 mg, 2.42 mmol)和碘乙烷(377 mg, 2.42 mmol), 自然升至室温反应 16 小时。加入 10 mL 水和 10 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-
30

乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 9a(280 mg, 淡黄色油状物), 产率: 86.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09-7.06 (dd, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.88-3.60 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H),
5 2.37-2.29 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20-1.16 (t, 3H)

第二步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 9a(280 mg, 0.7 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值小于 2, 室温下反应 12 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐 9(235 mg, 白色固体), 产率: 99.9%。

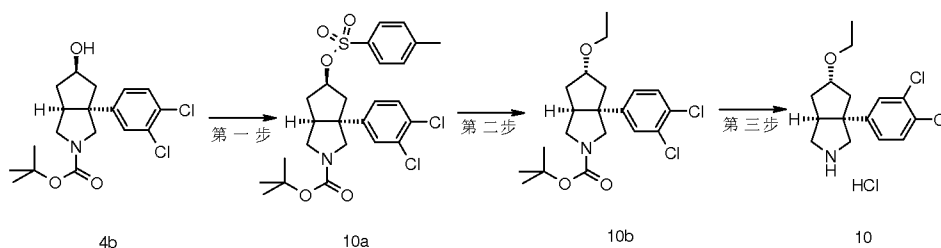
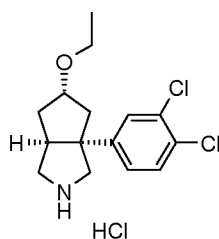
MS m/z (ESI): 300.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.39 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.13-1.10 (t, 3H)

20

实施例 10

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐



25

第一步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲苯基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]

吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(500 mg, 1.35 mmol)溶解于 5 mL 吡啶中, 滴加对甲苯磺酰氯(282 mg, 1.48 mmol), 反应 16 小时。滴加盐酸至反应液 pH 值为 2, 加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 10a(420 mg, 无色油状物), 产率: 59.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.05(d, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.50-2.19 (m, 3H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

第二步

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将乙醇钠(259 mg, 3.8 mmol)溶解于 15 mL 乙醇中, 加入 10 mL (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 10a(400 mg, 0.76 mmol)的乙醇溶液, 室温下反应 24 小时, 50℃下反应 5 小时。加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 10b(180 mg, 黄色油状物), 产率: 59.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.90-3.47 (m, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19-1.15 (t, 3H)

第三步

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐

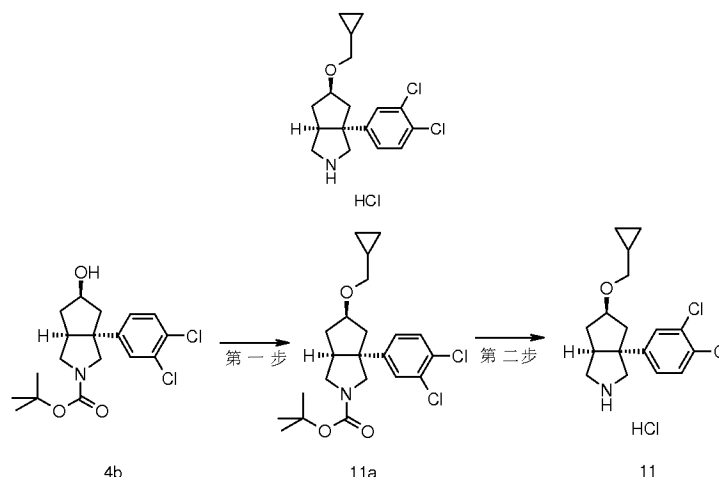
向(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 10b(150 mg, 0.38 mmol)中加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 为 2, 反应 2 小时, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 (3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 10(181 mg, 淡黄色固体), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 300.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.47 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42-7.39 (dd, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.97 (t, 3H)

实施例 11

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐



5

第一步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(1.8 g, 4.8 mmol)溶解于 60 mL 四氢呋喃中, 0℃下依次加入 60%的氢化钠(581 mg, 14.5 mmol), 溴甲基环丙烷(1.41 mL, 14.5 mmol)和四丁基碘化铵(886 mg, 2.4 mmol), 自然升至室温反应 19 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 11a(1.60 g, 黄色油状物), 产率: 78.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.08 -3.97 (m, 1H), 3.88 -3.38 (m, 4H), 3.23 (d, 2H), 2.84-2.66 (m, 1H), 2.34 (dt, 2H), 2.12 (dd, 1H), 1.80 -1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.54 (dt, 2H), 0.19 (q, 2H)

20

第二步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐

向(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 11a(1.5 g, 3.53 mmol)中加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值为 2, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 用 HPLC 制备纯化所得残余物, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐 11(1.20 g, 黄色固体), 产率: 93.8%。

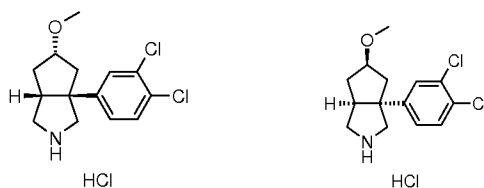
MS m/z (ESI): 326.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31 (s, 1H),

7.10 (d, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.76-3.09 (m, 6H), 2.43 (d, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.10 (br, 1H), 0.65 (d, 2H), 0.25 (s, 2H)

实施例 12、13

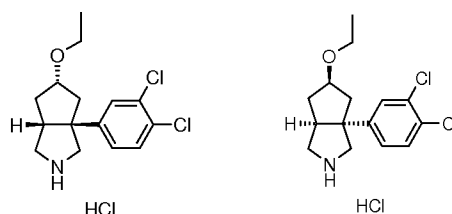
- 5 (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐
(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐



- 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 4(737.8 mg, 2.29 mmol)进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用手性柱
 10 对异构体进行分离(分离条件: 手性柱 Chiralpak IA, 流动相: 甲醇:二乙醇胺 =100:0.1, 流速: 0.8 ml/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 并在室温下
 真空干燥 4 小时, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 12(277.7 mg, 白色固体, e.e. = 97.8%) 和
 (3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐
 15 13(260.7 mg, 白色固体, e.e. = 98.5%)。

实施例 14、15

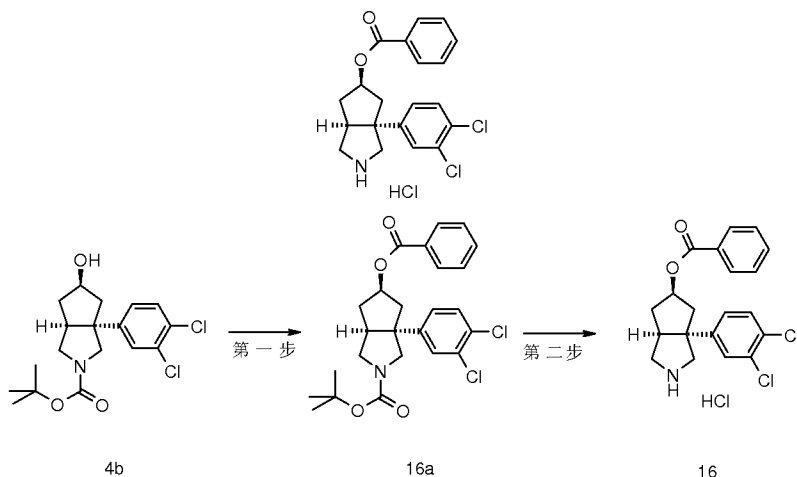
- (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐
(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐



- 20 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 9(868.3 mg, 2.58 mmol)进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用手性柱
 对异构体进行分离(分离条件: 手性柱 Chiralpak IA, 流动相: 甲醇:二乙醇胺 =100:0.1, 流速: 0.8 ml/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 并在室温下
 25 真空干燥 4 小时, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 14(286.2 mg, 白色固体) 和
 (3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸
 15 15(326.9 mg, 白色固体)。

[(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基]

苯甲酸酯盐酸盐



5

第一步

(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-苯酰氧基-3*a*-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将苯甲酸(244 mg, 2.00 mmol)和(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b(744 mg, 2.00 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(460 mg, 2.40 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(12.2 mg, 0.20 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-苯酰氧基-3*a*-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 16a(530 mg, 白色固体), 产率: 56.0%。

15

第二步

[(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基] 苯甲酸酯盐酸盐

向(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-苯酰氧基-3*a*-(3,4-二氯苯基)-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 16a(500 mg, 1.05 mmol)中加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值为 2, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物 [(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基] 苯甲酸酯盐酸盐 16(390 mg, 白色固体), 产率: 90.0%。

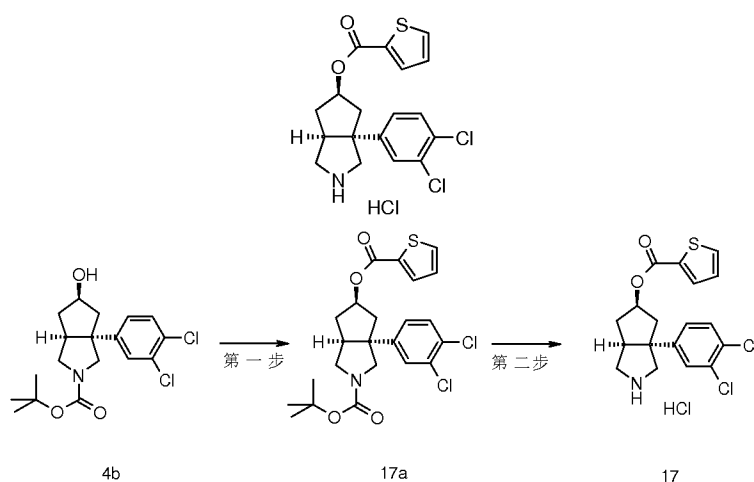
MS *m/z* (ESI): 377.7 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44-7.41 (dd, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H)

25

实施例 17

[(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基]

噻吩-2-甲酸酯盐酸盐

第一步

- 5 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(噻吩-2-甲酰氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将 2-噻吩甲酸(256 mg, 2.00 mmol)和(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4b (744 mg, 2.00 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(460 mg, 2.40 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(12.2 mg, 0.20 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(噻吩-2-甲酰氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 17a(210 mg, 白色固体), 产率: 22.0%。

MS *m/z* (ESI): 384 [*M*+1-100]

第二步

- 15 [(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基]噻吩-2-甲酸酯盐酸盐

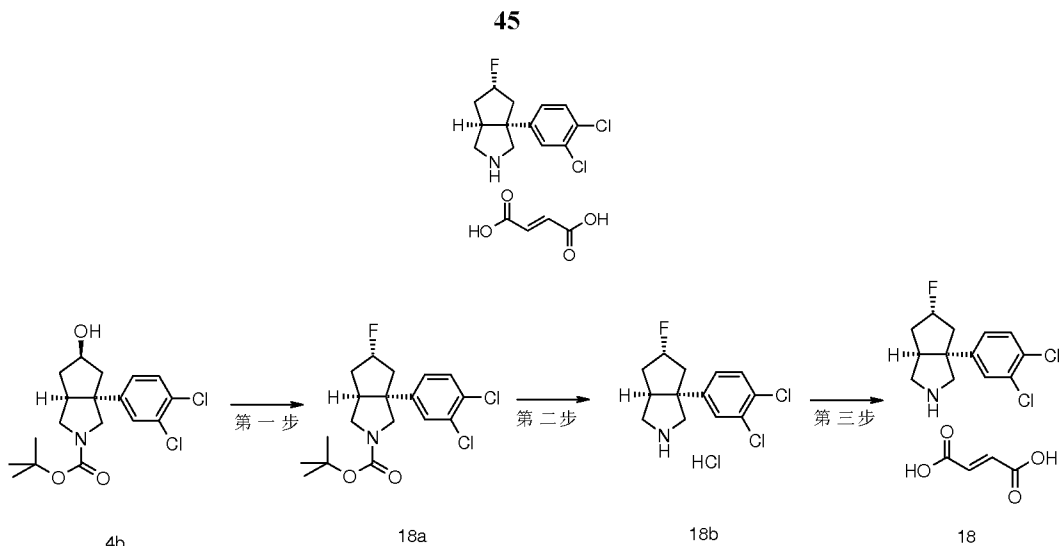
向(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(噻吩-2-甲酰氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 17a(190 mg, 0.39 mmol)中加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值为 2, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物 [(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-基]噻吩-2-甲酸酯盐酸盐 17(160 mg, 无色液体), 产率: 97.0%。

MS *m/z* (ESI): 382.0 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.88 (dd, 1H), 7.83-7.81 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.23-7.21 (dd, 1H), 5.54-5.49 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H)

实施例 18

- (3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐



第一步

(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

5

将(3*aR*,5*R*,6*aS*/3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯4b (372 mg, 1.00 mmol)溶解于5 mL二氯甲烷中, 于-60℃下加入二乙胺基三氟化硫(187 mg, 1.10 mmol), 于-60℃下反应1小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物

10

(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯18a(280 mg, 无色液体), 产率: 74.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 5.42-5.24 (m, 1H), 4.04-3.72 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 3H), 2.01-1.81 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)

15

第二步

(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐

20

向(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 18a (280 mg, 0.75 mmol)中加入 2.6 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值为 2, 反应 12 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物

(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐 18b(270 mg, 无色液体), 产率: 100%。

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.82 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.58-6.55 (dd, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 3H), 1.28-1.11 (m, 1H)

第三步

(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐

将(3*aR*,5*S*,6*aS*/3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]

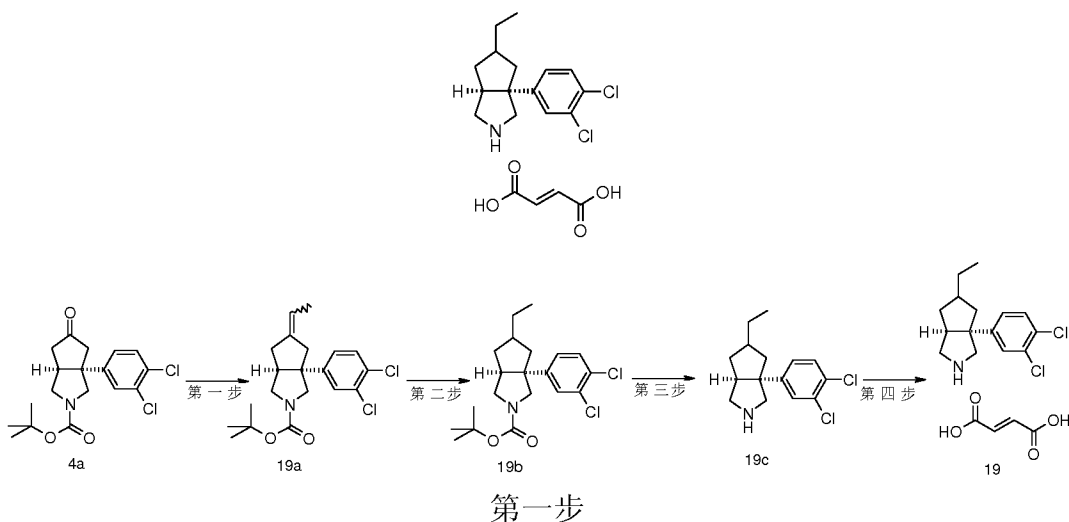
吡咯盐酸盐 18b (232 mg, 0.75 mmol) 溶解于 5 mL 水和 5 mL 甲醇中, 加入氢氧化钠 (60 mg, 1.50 mmol), 室温反应 2 小时。加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分层。水层用二氯甲烷萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 加入 3 mL 乙酸乙酯和富马酸 (87.0 mg, 0.75 mmol), 反应 12 小时。过滤, 滤饼真空干燥后所得残余物, 得到标题产物 (3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 18 (236 mg, 白色固体), 产率: 81.1%。

MS *m/z* (ESI): 274.0 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39-7.37 (dd, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.31-5.18 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H)

实施例 19

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐



(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚乙基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将溴-乙基-三苯基-磷 (1.8 g, 4.73 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 于 -78℃ 下加入六甲基二硅基胺基钾 (8.1 mL, 4.05 mmol), 于 -78℃ 下反应 0.5 小时。加入 10 mL (3a*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4a (500 mg, 1.35 mmol) 的四氢呋喃溶液, 室温反应 12 小时。加入 100 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚乙基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 19a (280 mg, 浅黄色液体), 产率: 54.3%。

MS *m/z* (ESI): 282 [*M*+1-100]

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚乙基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 19a (264 mg, 0.69 mmol)溶解于 10 mL 乙醇中,加入二氧化铂(19 mg, 0.07 mmol), 氢气氛下反应 1.5 小时。过滤反应液,减压浓缩滤液,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 19b(265 mg, 黄色油状物), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 285.1 [*M*+1-100]

第三步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 19b (265 mg, 0.69 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中,加入三氟乙酸(197 mg, 1.73 mmol), 反应 12 小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×2), 水(10 mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL×2), 分出有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 19c(200 mg, 黄色液体), 产率: 100%。

第四步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 19c(200 mg, 0.69 mmol)溶解于 10 mL 乙酸乙酯中,加入富马酸(80.0 mg, 0.69 mmol), 反应 12 小时。过滤反应液,收集滤饼,真空干燥,得到标题产物 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 19(155 mg, 白色固体), 产率: 55.4%。

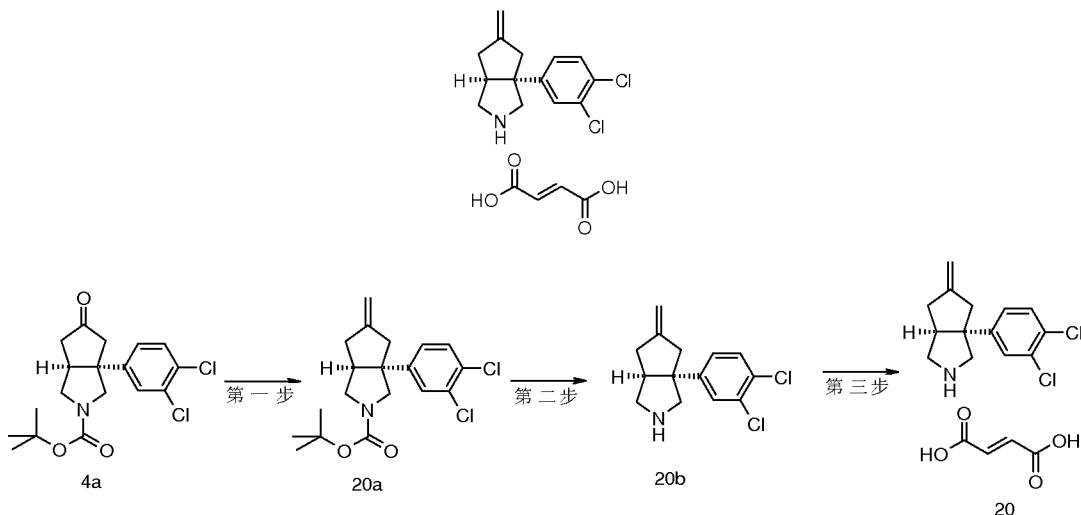
MS *m/z* (ESI): 284.1 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.62 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 3H), 0.82 (t, 3H)

实施例 20

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐

48



第一步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

5

将溴-甲基-三苯基-磷(1.01 g, 2.84 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 于-78℃下加入六甲基二硅基胺基钾 (4.86 mL, 2.43 mmol), 于-78℃下反应 30 分钟。加入 5 mL (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4a(300 mg, 0.81 mmol)的四氢呋喃溶液, 室温下反应 12 小时。加入 100 mL 饱和氯化铵溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 20a(198 mg, 浅黄色液体), 产率: 66.3%。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 5.00 (d, 2H), 3.77-3.55 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.38 (d, 1H), 1.45 (s, 9H)

15

第二步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 20a(198 mg, 0.54 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(153 mg, 1.34 mmol), 反应 12 小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL×2), 水(5 mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL×2), 分液, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯 20b(150 mg, 黄色液体), 产率: 100%。

20

第三步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐

25

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯

20b(130 mg, 0.48 mmol)溶解于 10 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(56.0 mg, 0.48 mmol), 反应 12 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐 20(108 mg, 白色固体), 产率: 58.0%。

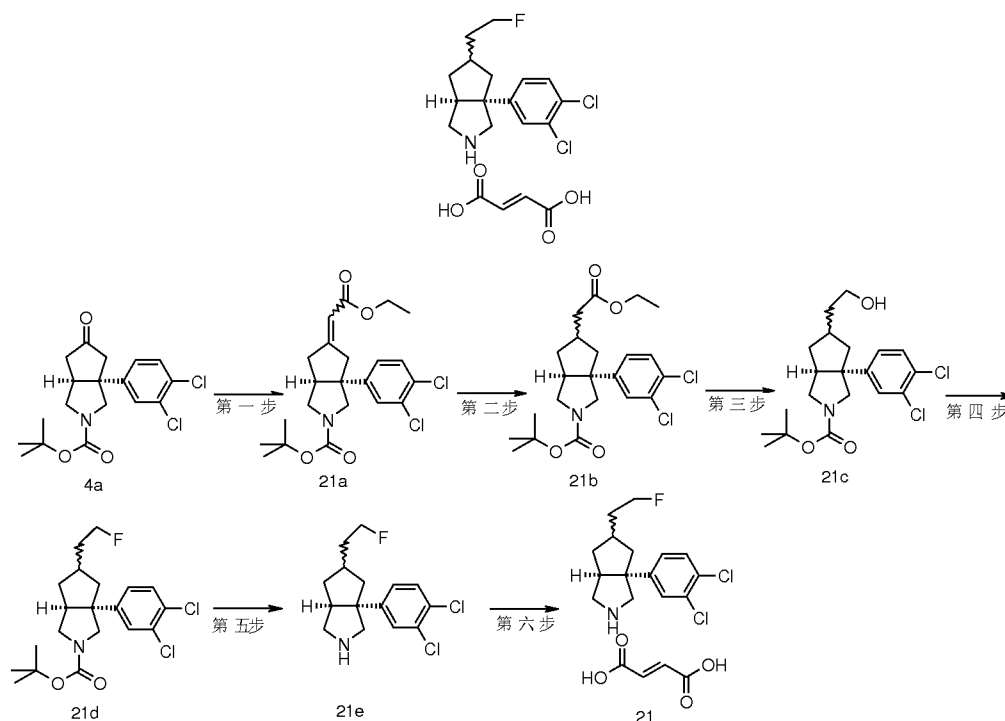
5 MS *m/z* (ESI): 268.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (d, 2H), 3.52-3.45 (dd, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.82 (d, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.34 (d, 1H)

10

实施例 21

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐



15

第一步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-亚乙基)-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将氢化钠(277 mg, 6.91 mmol)悬浮于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 2-二乙氧基磷酸基乙酸乙酯(1.55 g, 6.91 mmol), 反应 30 分钟。加入 20 mL (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4a (1.28 g, 3.45 mmol)的四氢呋喃溶液, 反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-亚乙基)-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21a(1.05 g, 无色液体), 产率: 69.0%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.31 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 1H), 5.84-5.52 (m,

1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.87-3.13 (m, 6H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.79-2.48 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 9H), 1.29-1.25 (m, 4H)

第二步

5 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-亚乙基)-3,4,6,6a-四氢-1H-环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21a(484 mg, 1.10 mmol)溶解于 20 mL 乙醇中, 加入二氧化铂(48 mg, 10%), 氢气氛下反应 1 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物
10 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21b(387 mg, 无色油状物), 产率: 87.6%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.10-7.08 (dd, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.76-3.23 (m, 5H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.22 (m, 3H)

15 第三步

(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-羟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21b(350 mg, 0.80 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入四氢铝锂(60 mg, 1.60 mmol), 反应 2 小时。加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物
20 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-羟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21c(270 mg, 无色液体), 产率: 84.3%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.36 (d, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 7.09-7.06 (dd, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.31-2.07 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 9H), 1.35-1.21 (m, 2H)

第四步

30 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-羟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21c(270 mg, 0.68 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 于 -60℃ 下加入二乙胺基三氟化硫(126 mg, 0.74 mmol), 于 -60℃ 下反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物
35 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21d(100 mg, 无色液体), 产率: 36.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09-7.06 (dd, 1H), 4.39-4.36

(t, 1H), 4.51-4.39 (t, 1H), 3.78-3.39 (m, 4H), 3.74-3.22 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.28 (m, 1H)

第五步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯

5

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 21d(145 mg, 0.36 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(822 mg, 7.2 mmol), 反应 2 小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×2), 水(5 mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤 (5 mL×2), 分液, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 21e(111 mg, 无色液体), 产率: 100%。

10

第六步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐

15

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-二氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 21e(108 mg, 0.36 mmol)溶解于 3 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(42.0 mg, 0.36 mmol), 反应 12 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物((3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 21(108 mg, 白色固体), 产率: 72.0%。

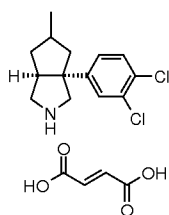
20 MS *m/z* (ESI): 302.0 [*M*+1]

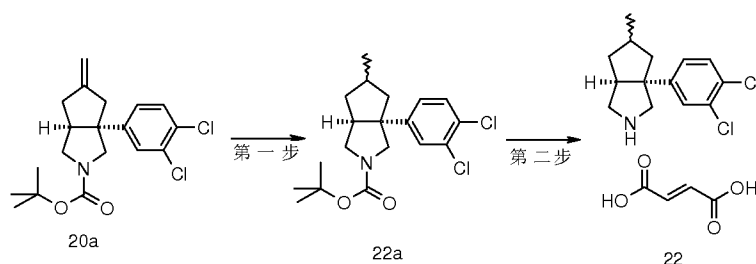
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H)

25

实施例 22

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐





第一步

(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6*a*-六氢[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-3,4,6,6*a*-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 20a(300 mg, 0.8 mmol)溶解于 15 mL 乙醇中, 加入二氧化铂(30 mg, 10%), 氢气氛下反应 2 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6*a*-六氢[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 22a(150 mg, 无色油状物), 产率: 50.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.35 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 3.90-3.44 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 3H)

第二步

(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸

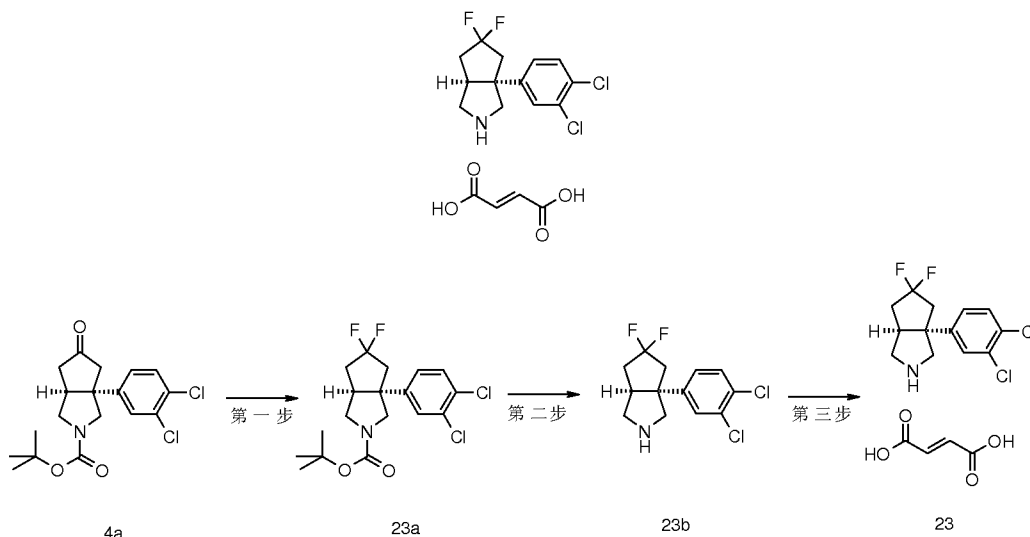
向(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6*a*-六氢[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 22a (150 mg, 0.40 mmol)中加入 1.5 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液至反应液 pH 值为 2, 反应 12 小时。减压浓缩反应液, 加入 5 mL 水和 5 mL 甲醇, 加入氢氧化钠(60 mg, 1.50 mmol), 反应 2 小时。加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 加入 5 mL 乙酸乙酯和富马酸(35.0 mg, 0.302 mmol), 反应 12 小时。过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 22(73 mg, 白色固体), 产率: 37.0%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 3H)

实施例 23

(3*aR*,6*aS*/3*aS*,6*aR*)-3*a*-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6*a*-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐

53



第一步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

5

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯4a(730 mg, 2.00 mmol)溶解于10 mL二氯甲烷中,冰水浴下加入二乙胺基三氟化硫(0.94 mL, 2.50 mmol),室温下反应18小时。减压浓缩反应液,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯23a(200 mg, 淡黄色液体),产率: 26.0%。

第二步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯

将(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-3,4,6,6a-四氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 23a(160 mg, 0.45 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中,加入三氟乙酸(822 mg, 7.2 mmol),反应 2 小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×2),水(5 mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL×2),分液,合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯 23b(80 mg, 无色液体),产率: 67.0%

20

第三步

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐

将(3a*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基 5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊 *c*]吡咯 23b(74 mg, 0.25 mmol)溶解于 3 mL 乙酸乙酯中,加入富马酸(29.0 mg, 0.25 mmol),反应 12 小时。过滤反应液,收集滤饼,真空干燥,得到标题产物(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐 23(68 mg, 白色固体),产率: 67.0%。

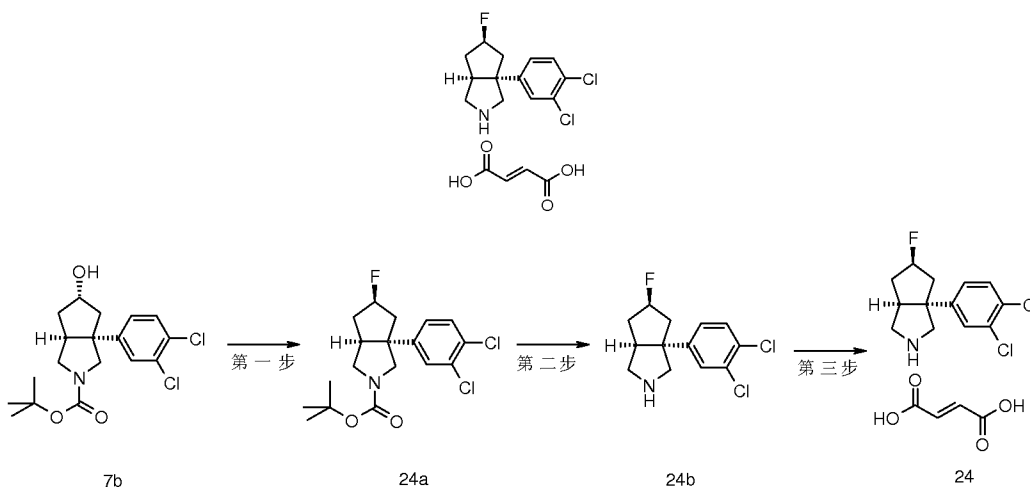
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.64 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.37 (dd, 1H), 6.56

(s, 2H), 3.34-3.30 (d, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 2H)

实施例 24

5 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐



第一步

10 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯7b(260 mg, 0.80 mmol)溶解于5 mL二氯甲烷中, 冰水浴下加入二乙胺基三氟化硫(0.46 mL, 1.22 mmol), 室温下反应18小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯24a(250 mg, 淡黄色液体), 产率: 96.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.12-7.10 (dd, 1H), 5.41-5.19 (m, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 3H), 2.16-1.98 (m, 1H)

第二步

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯

将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 24a(250 mg, 0.67 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(822 mg, 7.2 mmol), 反应 2 小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×2), 水(5 mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL×2), 分液, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 24b(125.6 mg, 无色液体), 产率: 68.6%

第三步

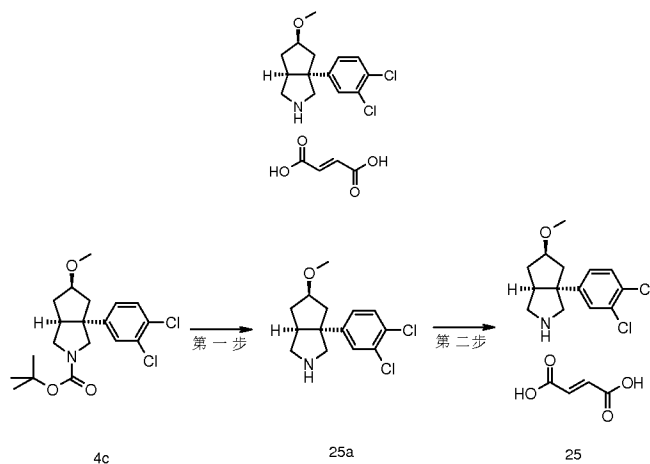
(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 24b(125.6 mg, 0.46 mmol)溶解于 3 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(53.0 mg, 0.46 mmol), 反应 12 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸 24(50 mg, 白色固体), 产率: 30.0%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39-7.36 (dd, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.32-5.12 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.42-2.12 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H)

实施例 25

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐



第一步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 4c(300 mg, 0.8 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(6.87 mL, 92 mmol), 反应 5 小时。减压浓缩反应液, 加入 20 mL 水和甲醇的混合溶液(V/V=1/1), 加入氢氧化钠至反应液 pH 值大于 7, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 二氯甲烷和 100 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(100 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 25a(1.29 g, 黄色液体), 产率: 98.0%。

MS *m/z* (ESI): 286.1 [M]

第二步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]

吡咯富马酸盐

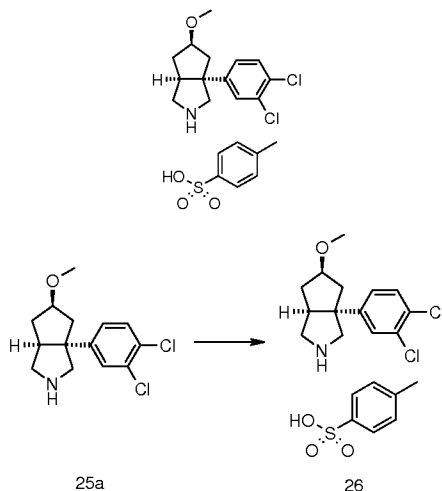
将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 25a(1.291 g, 4.51 mmol)溶于 10 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(523 mg, 4.51 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 用 HPLC 制备, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯富马酸盐 25(1.69 g, 白色固体), 产率: 93.5%。

MS *m/z* (ESI): 286.0 [M]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.12 (dd, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H)

实施例 26

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]

吡咯对甲苯磺酸盐

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 25a(3.66 g, 12.8 mmol)溶于 40 mL 乙酸乙酯中, 加入对甲苯磺酸(2.43 g, 12.8 mmol), 反应 30 分钟。减压浓缩反应液, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯对甲苯磺酸盐 26(6.10 g, 黄色固体), 产率: 100.0%。

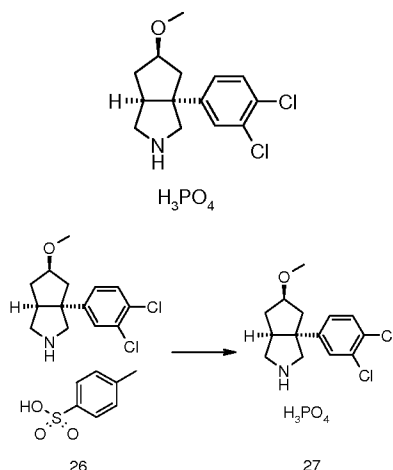
MS *m/z* (ESI): 286.1 [M]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H)

实施例 27

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]

吡咯磷酸盐

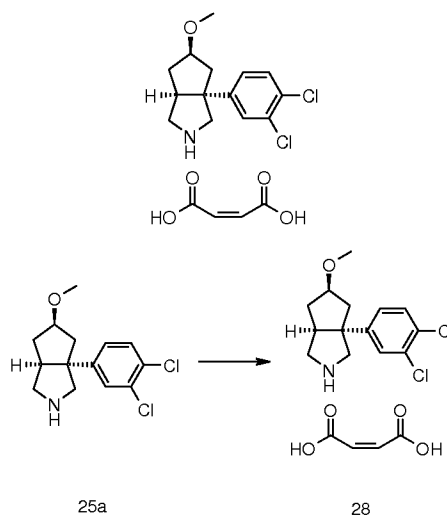


将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯对甲苯磺酸盐 26(5.1 g, 10.7 mmol)溶于 100 mL 甲醇和水(V/V=1/1)的混合溶液中, 加入氢氧化钠(856 mg, 21.4 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 向残余物中加入 50 mL 正己烷和磷酸(1.05 g, 10.7 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯磷酸盐 27(4.11 g, 淡黄色油状物), 产率: 100.0%。

实施例 28

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯马来酸盐

吡咯马来酸盐



将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 25a(317 mg, 1.11 mmol)溶于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入马来酸(64 mg, 0.55 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯马来酸盐 28。

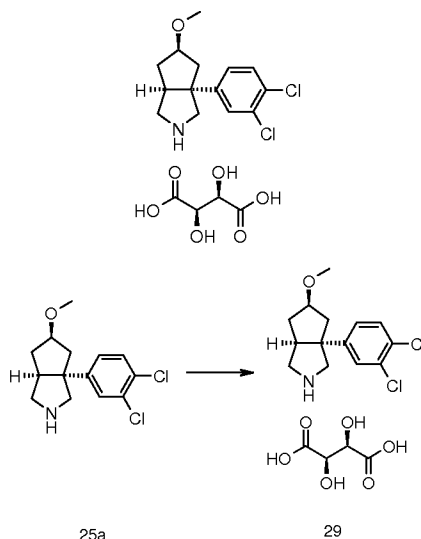
吡咯马来酸盐 28(381 mg, 白色固体), 产率: 100.0%。

实施例 29

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]

5

吡咯 L-(+)-酒石酸盐



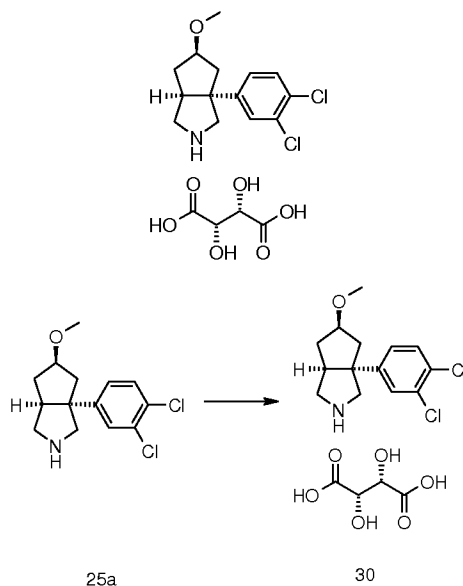
将(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 25a(302 mg, 1.06 mmol)溶于 10 mL 乙酸乙酯和甲醇(V/V=1/1)的混合溶
 10 液中, 加入 L-(+)-酒石酸(79 mg, 0.53 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯 L-(+)-酒石酸盐 29(383 mg, 白色固体), 产率: 100.0%。

实施例 30

15

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]

吡咯 D-(-)-酒石酸盐

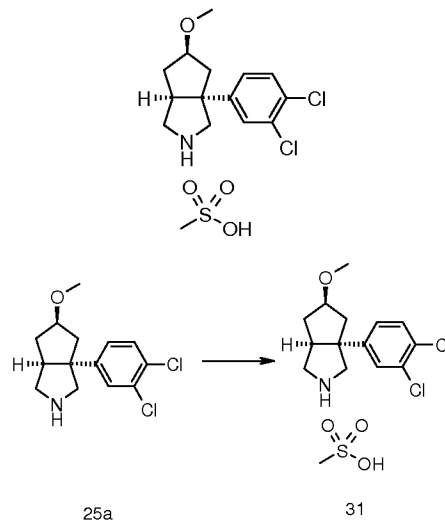


将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 25a(338 mg, 1.18 mmol)溶于 10 mL 乙酸乙酯和甲醇(V/V=1/1)的混合溶液中, 加入 D-(-)-酒石酸(89 mg, 0.59 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 D-(-)-酒石酸盐 30(426 mg, 白色固体), 产率: 100.0%。

实施例 31

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯甲磺酸盐

10

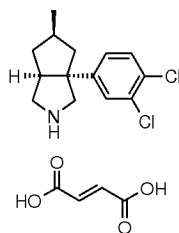


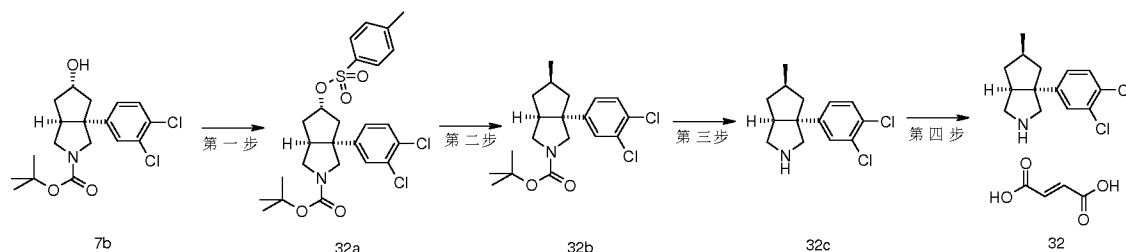
将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 25a(259 mg, 0.91 mmol) 溶于 10 mL 乙酸乙酯中, 加入甲磺酸 (86 mg, 0.91 mmol), 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯甲磺酸盐 31(348 mg, 淡黄色油状物), 产率: 100.0%。

实施例 32

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯富马酸盐

20





第一步

(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 7b(3.4 g, 9.13 mmol)溶解于 32 mL 吡啶中, 加入对甲苯磺酰氯(1.91 g, 10.04 mmol), 反应 16 小时。加入 1 M 的盐酸调 pH 值小于等于 4, 加入 120 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 32a(3.0 g, 白色油状物), 产率: 62.5%。

第二步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将碘化亚铜(2.67 g, 14 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 冷至-8℃, 滴加 17.5 mL 1.6 M 甲基锂的乙醚溶液, 于-8℃下反应 2 小时, 滴加 10 mL (3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(*p*-甲基磺酰氧基)-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 32a(1.05 g, 2 mmol)的四氢呋喃溶液, 反应 16 小时。向反应液中加入 100 mL 饱和碳酸钠溶液和 80 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(60 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 32b(480 mg, 无色油状物), 产率: 64.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 3.71-3.31 (m, 6H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (d, 3H)

第三步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯

将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4,5,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-2-甲酸叔丁酯 32b(480 mg, 1.30 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 1.9 mL

三氟乙酸, 反应 2 小时, 减压浓缩反应液。向残余物中加入 12 mL 甲醇和水(V/V=1/1)的混合溶液, 加入 1.04 g 氢氧化钠, 反应 5 小时。减压浓缩反应液, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 32c(376 mg, 黄色油状物), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 270.1 [M]

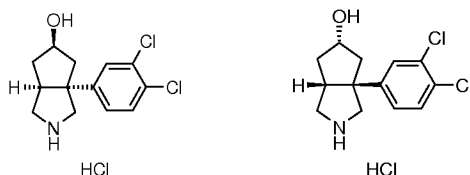
第四步

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯富马酸盐

- 10 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 32c(376 mg, 1.39 mmol)溶解于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(161.5 mg, 1.39 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 滤饼用 10 mL 乙酸乙酯洗涤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯富马酸盐 32(408 mg, 白色固体), 产率: 76.0%。
- 15 MS *m/z* (ESI): 270.1 [M]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.62 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.95 (d, 3H)

20 实施例 33、34

(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯盐酸盐
(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯盐酸盐



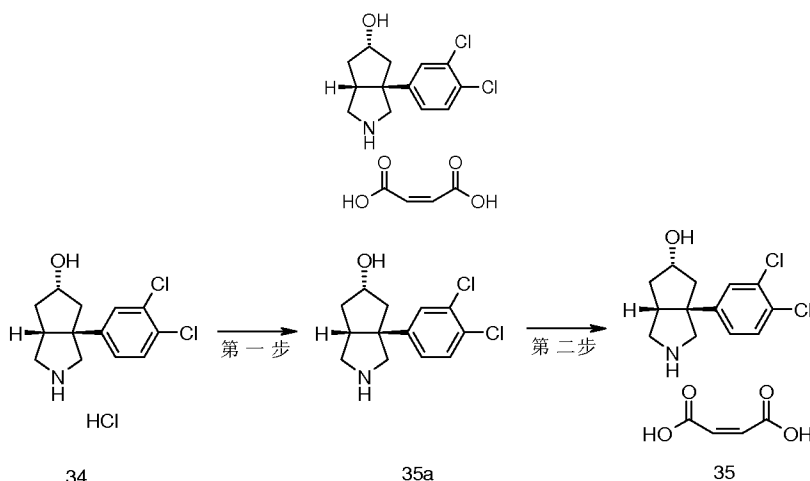
- 将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,3a,4,5,6-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯4b(33.23 g, 89.3 mmol)进行手性拆分, 采用HPLC法, 用手性柱对异构体进行分离(分离条件: 手性柱Chiralpak ADH, 流动相: 二氧化碳:甲醇=85:15, 流速: 2.0 ml/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 并在室温下真空干燥24小时, 得到(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,3a,4,5,6-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯33a(16.15 g, 白色固体)和(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,3a,4,5,6-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯34a(16.37 g, 白色固体)。将(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,3a,4,5,6-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯33a(16.15 g, 43.4 mmol)和(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-1,3,3a,4,5,6-六氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯34a(16.37 g, 44.0 mmol)分别溶解于160 mL 1 M氯化氢的乙酸乙酯溶液中, 反应16小时。减压浓缩部分反应液, 过滤, 收集滤饼, 真空干

干燥得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯盐酸盐33(13.40 g, 白色固体, e.e. = 99.0%)和(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯盐酸盐34(13.58 g, 白色固体, e.e. = 99.9%)。

5

实施例 35

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯马来酸盐



10

第一步

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯

将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯盐酸盐 34(800 mg, 2.15 mmol)溶解于 8 mL 甲醇和水(V/V=1/1)的混合溶剂中, 加入氢氧化钠(172 mg, 4.29 mmol), 于 80℃下反应 3 小时。加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 35a(632 mg, 淡黄色固体), 产率: 89.6%。

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.18 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.63 (d, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04 (dd, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H)

20

第二步

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯马来酸盐

将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯 35a(100 mg, 0.37 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入马来酸(42 mg, 0.37 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[c]吡咯马来酸盐 35(130 mg, 白色固体), 产率: 91.55%。

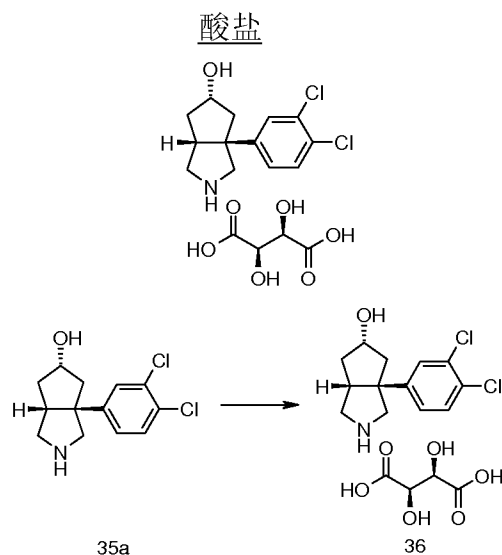
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.64 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.02 (m,

2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.28 (d, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.03 (dd, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H)

实施例 36

5 (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 L-(-)-酒石酸盐

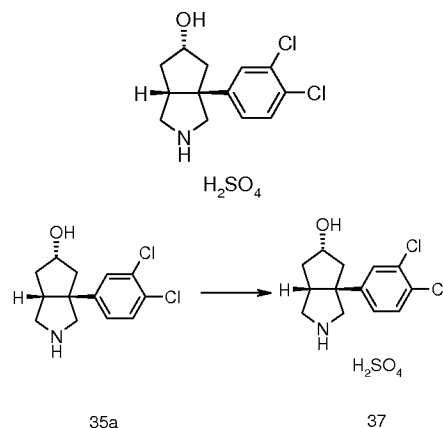


将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯
10 35a(100 mg, 0.37 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入 L-(-)-酒石酸(55 mg, 0.37 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 L-(-)-酒石酸盐 36(106 mg, 白色固体), 产率: 67.9%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.62 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.24-4.20
15 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.24 (d, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H)

实施例 37

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯硫酸盐



将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯
20 35a(100 mg, 0.37 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入浓硫酸(36 mg, 0.37 mmol),

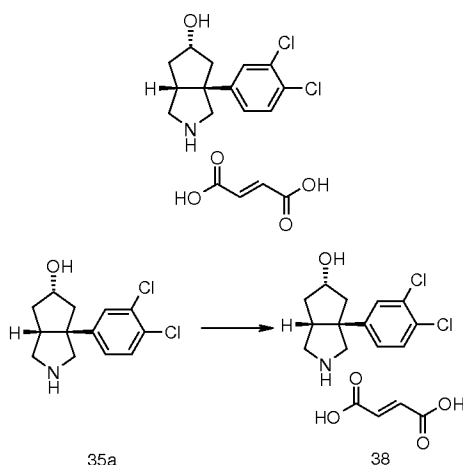
反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯硫酸盐 37(116 mg, 白色固体), 产率: 85.3%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.03 (dd, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H)

实施例 38

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐

10



15

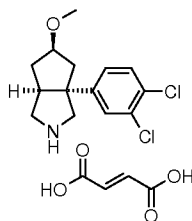
将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 35a(100 mg, 0.37 mmol)溶解于 2 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(42 mg, 0.37 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 38(130 mg, 白色固体), 产率: 91.5%。

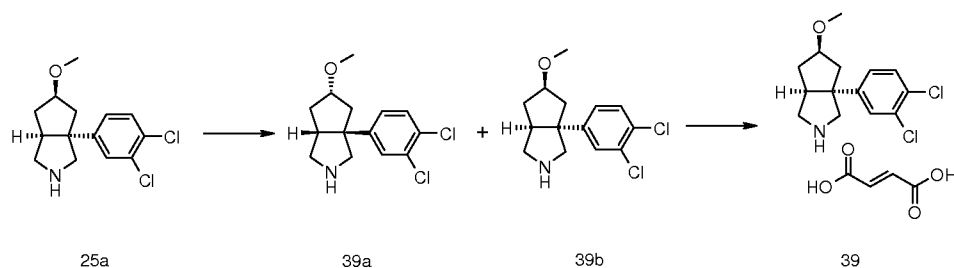
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59-7.57 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H)

实施例 39

(3a*R*,5*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸
盐



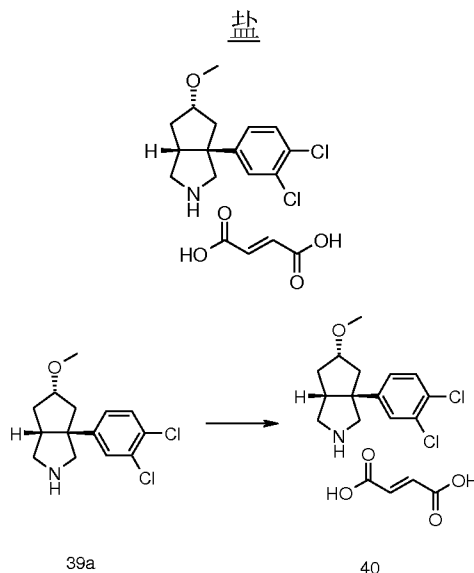


将(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 25a(33.7 g, 117.7 mmol) 进行手性拆分, 采用 HPLC 法, 用手性柱对异构体进行分离(分离条件: 手性柱 CHIRALPAK OZ, 流动相: 二氧化碳:异丙醇:二乙醇胺=65:35:0.1, 流速: 2.0 ml/min), 收集其相应组分, 旋转蒸发除去溶剂, 并在室温下真空干燥 4 小时, 得到(3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 39a(14.28 g, 49.9 mmol)和(3a*R*,5*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 39b(15.06 g, 52.6 mmol)。将 39b(15.06 g, 52.6 mmol)溶解于 150 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(6.11 g, 52.6 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3a*R*,5*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 39(17.0 g, 白色固体), 产率: 80.3%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.63 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.09 (dd, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H)

实施例 40

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸



将(3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯

39a(14.28 g, 49.9 mmol)溶解于 150 mL 乙酸乙酯中, 加入富马酸(5.79 g, 49.9 mmol), 反应 16 小时。过滤反应液, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐 40(17.1 g, 白色固体), 产率: 85.2%。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.11 (dd, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H)

10 测试例:

生物学评价

例 1 化合物对小鼠强迫游泳的影响

试验动物: 成年 ICR 雄性小鼠, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 体重 20~24 g, 8 只/笼饲养, 12/12 小时光/暗周期调节, 温度 $23\pm 1^\circ\text{C}$ 恒温, 湿度 50~60 %, 自由进食进水。动物从实验动物中心购进后, 进行适应性饲养 3~7 天后, 方可开始实验。

样品配制: 按照随机数字表将动物随机分成阴性对照组和受试药物治疗组, 实验前将治疗药物配制于 1% DMSO 生理盐水之中, 将其配制成良好的混悬液, 阴性对照组给予 1% DMSO 生理盐水(10 mL/kg)。

20 试验步骤: 将小鼠转移至实验室, 并放置一小时使其适应环境。小鼠给药(腹腔注射或口服)60 分钟后, 将其放入高约 18cm、内径 14cm 的烧杯中, 内装温度为 $24\sim 25^\circ\text{C}$ 温水, 水深 15 cm。测定小鼠强迫游泳 6 分钟内后面 4 分钟的小鼠漂浮不动的时间, 将受试药物治疗组的强迫游泳不动时间与阴性对照组进行统计学分析比较, 从而确定药物的抗抑郁效果及其强度和特性。

25

小鼠注射本发明测试化合物的最低有效剂量如表 1 所示:

表 1

实施例编号	最小给药剂量 (mg/kg)
4	0.5 (腹腔注射)
	5.0 (口服)
5	2.0 (腹腔注射)
	2.0 (口服)
8	1.0 (腹腔注射)
9	5.0 (腹腔注射)
10	1.0 (腹腔注射)
12	2.0 (口服)

16	0.5 (腹腔注射)
18	5.0 (口服)
22	0.5 (腹腔注射)
33	5 (口服)
34	1.0 (腹腔注射)

结论：本发明化合物对小鼠游泳的不动时间有显著地抑制作用。

例2 小鼠悬尾试验 (Tail Suspension test, TST)

5 试验动物：成年 ICR 雄性小鼠，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，体重 20~24 g，8 只/笼饲养，12/12 小时光/暗周期调节，温度 23±1℃ 恒温，湿度 50~60%，自由进食进水。动物从实验动物中心购进后，进行适应性饲养 3~7 天后，方可开始实验。

样品配制：按照随机数字表将动物随机分成阴性对照组和受试药物治疗组，实验前将治疗药物配制于 1% DMSO 生理盐水之中，将其配制成良好的混悬液，
10 阴性对照组给予 1% DMSO 生理盐水(10 mL/kg)。

试验步骤：将小鼠转移至实验室，并放置一小时使其适应环境。小鼠给药(腹腔注射或口服)60分钟后，固定尾端20 mm处，将小鼠倒悬在上海吉量动物行为分析系统的通用隔音箱内的倒钩上，倒悬6分钟，采用悬尾分析软件3.0分析6分钟内
15 后面4分钟的不动时间。将受试药物治疗组的悬尾不动时间与阴性对照组进行统计学分析比较，从而确定药物的抗抑郁效果及其强度和特性。

小鼠注射本发明测试化合物的最低有效剂量如表 2 所示：

表 2

实施例编号	最小给药剂量 (mg/kg)
3	5.0 (腹腔注射)
4	5.0 (腹腔注射)
	5.0 (口服)
5	5.0 (腹腔注射)
	2.0 (口服)
8	5.0 (腹腔注射)
9	5.0 (腹腔注射)
12	5.0 (口服)
13	5.0 (口服)
15	5.0 (口服)
16	5.0 (腹腔注射)
18	5.0 (腹腔注射)

20	5.0 (腹腔注射)
22	5.0 (腹腔注射)

结论：本发明化合物对小鼠悬尾的不动时间有显著地抑制作用。

例 3 多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)和五羟色胺(5-HT)体外重摄取试验

取年轻雄性大鼠，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可号：SCXK(沪)2008-0016，体重 150~250 克。将大鼠迅速断头处死，取出大脑。将一细胞培养皿置于碎冰之上，将大鼠大脑置于细胞培养皿上，将大脑区域(额叶皮层，纹状体，海马回)快速分离，并投入装有 10 倍体积冰冻的 Tris 溶液的组织匀浆其中。Tris 溶液预先用 O₂:CO₂ 95:5 进行饱和。

Tris Buffer(三头羟甲基氨基甲烷缓冲液)组成：蔗糖 0.32 M，葡萄糖 10 mM，Tris-HCl 10 mM，pH 7.4。

用小剪刀将脑组织剪成小块，倾去上清液。在试管内加入新鲜的 Tris buffer，用手动组织匀浆器将脑组织轻轻碾碎，制成脑组织匀浆。将脑组织匀浆在离心机上离心，1000 X g，10 分钟，4°C。吸取上清液，将试管内残留物弃去，以去除神经核和其他碎片杂质。将上清液再次离心，20,000 X g，20 分钟，4°C，从而获得初步的神经突触小体。

将上述取得的神经突触小体-离心后沉淀物，用改良的 Krebs 溶液重新制成均匀匀浆。将组织匀浆分置于小试管内(同一样品作三份)，每管大约 90~150 µg 蛋白，在此组织匀浆中，加入不同浓度的实验药物。空白组加入相同体积的配置药物所用的溶剂，在 37°C 下温孵 10 分钟。在 10 分钟温孵结束后，在所有试管中加入 50 nM 的同位素标记的神经递质：[³H]DA (56.8 Ci mmol⁻¹)，[³H]5-HT(27.7 Ci mmol⁻¹)，以及[³H]NA(14.1 Ci mmol⁻¹)(上述的神经递质购于中国同位素公司)。继续在 37°C 下温孵 15 分钟，使神经突触小体对同位素标记的神经递质进行摄取，温孵 5 分钟结束以后，采用玻璃纤维过滤器将其过滤，从而阻断其摄取过程，过滤膜预先在 GF/C 在 0.1 % 聚乙烯亚胺(Polyethyleneimine)溶液中浸泡 1 小时。过滤膜用 0.9 % NaCl 冲洗三次，将裁取下来的滤纸片放入闪烁瓶中，加入 500 µL 闪烁液(Soluene-350)，并放置过夜，液闪计数。将药物组计数，减去空白记数，与药物浓度进行作图分析，只有线性关系在 0.99 以上的数据才可以使用。从该曲线中计算出 IC₅₀。

改良的 Krebs 溶液的组成如下：NaCl 140 mM，KCl 5 mM，KH₂PO₄ 1.2 mM，NaHCO₃ 25 mM，MgSO₄ 1.2 mM，CaCl₂ 1.4 mM，葡萄糖(Glucose) 10 mM，抗坏血酸(Ascorbic acid) 1.1 mM，乙二胺四乙酸二钠(Disodium EDTA) 0.13 mM，优降宁(Pargyline) 0.1 mM，pH 7.40。

本发明化合物对多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)和五羟色胺(5-HT)在大鼠突触小体中的重摄取抑制作用的 pIC₅₀ 值如表 3 所示：

表 3

实施例编号	pIC ₅₀ (nM)		
	SERT(5-HT 转运体)	NET(NA 转运体)	DAT(DA 转运体)
4	6.3	7	6.2
12	6.2	6.9	6.2
13	6.4	7.2	6.1
14	6.1	6.6	5.8
15	6.6	7.1	5.5
22	7.1	7.3	6.1

结论：本发明的化合物对多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)和五羟色胺(5-HT)的重摄取具有三重的抑制作用，增加了多巴胺(DA)重摄取的抑制，同时将这种抑制一直控制在安全的范围内 pIC₅₀ 不超过 6.5，防止因延长和加强多巴胺(DA)的作用而导致的兴奋剂样效果。

例 4 小鼠弹珠掩埋试验

试验动物：成年 ICR 雄性小鼠，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

样品配制：按照随机数字表将动物随机分成阴性对照组和受试药物治疗组，
10 实验前将治疗药物配制于 1% DMSO 生理盐水之中，将其配制成良好的混悬液，阴性对照组给予 1% DMSO 生理盐水(10 mL/kg)。

试验步骤：将小鼠放在(35cm×19cm×17.5cm)的透明塑料箱中，内装 5 cm 的木屑。小鼠在灌胃给予不同剂量受试化合物后，放入观察箱适应 20 分钟，然后取出放回饲养笼。在观察箱中放置 20 颗透明玻璃弹珠(1cm 直径)，放置完成后，于
15 小鼠给药后 30 分钟将小鼠放回观察箱，需做到与第一次放置同箱，开始测定 30 分钟记录小鼠于这 30 分钟内弹珠掩埋情况。

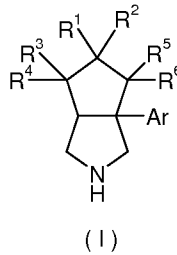
弹珠掩埋的标准：弹珠自身超过 2/3 的部分被遮掩即为掩埋。

实验结果：

实施例 33 和实施例 34 化合物均有效地抑制了小鼠弹珠掩埋行为，该两个化合物的作用均呈现较好的量效关系，其中实施例 33 化合物的最小有效剂量 2.0
20 mg/kg，实施例 34 化合物的最小有效剂量为 1.0 mg/kg。

权利要求书

1、一种通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐：



5 其中：

Ar 选自芳基或杂芳基，其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 的基团所取代；

10 R^1 和 R^2 各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 的基团所取代，或者 R^1 和 R^2 一起形成一个双键，
15 条件是 R^1 和 R^2 不同时为氢原子；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、 $-OR^7$ 、 $-O-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ 的
20 基团所取代；

R^7 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

R^8 和 R^9 各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

或者， R^8 和 R^9 与其相连接的N原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代。
30

2、根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其

可药用的盐，其中：

Ar 选自芳基，其中所述的芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；且

R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、
5 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

3、根据权利要求 2 所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

10 Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；且

R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、
环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

15

4、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

R¹ 选自氢原子、烷基或卤素；

R² 选自氢原子、烷基、卤素、-OR⁷或-O-C(O)R⁷，其中烷基任选被一个或多个
20 卤素所取代；

或者，R¹和R²一起形成一个双键，条件是R¹和R²不同时为氢原子；且

R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、
环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

25

5、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基或卤素的基团所取代；

30 R¹ 选自氢原子或卤素；

R² 选自氢原子、烷基、卤素或-OR⁷，其中烷基任选被一个或多个卤素所取代；
或者，R¹和R²一起形成一个双键，条件是R¹和R²不同时为氢原子；

R³、R⁴、R⁵和R⁶各自分别为氢原子；

R⁷ 选自氢原子、烷基或环烷基其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或
35 多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

6、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其

可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基或卤素的基团所取代；

R¹ 选自氢原子或卤素；

5 R² 选自氢原子、烷基、卤素或-O-C(O)R⁷，其中烷基任选被一个或多个卤素所取代；

或者，R¹ 和 R² 一起形成一个双键，条件是 R¹ 和 R² 不同时为氢原子；

R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自分别为氢原子；

10 R⁷ 选自芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

7、根据权利要求 1~4 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自分别为氢原子。

15 8、根据权利要求 1~5 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中该化合物为：

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

20 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇；

25 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

30 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

35 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

(3aS,5S,6aR)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯；

- (3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯;
(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯;
(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯;
[(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯
5 -5-基]苯甲酸酯;
[(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯
-5-基]噻吩-2-甲酸酯;
(3a*R*,5*S*,6a*S*/3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]
吡咯;
10 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯;
(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯;
(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]
吡咯;
(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯;
15 (3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯;
(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡
咯;
(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]
吡咯;
20 (3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯; 或
(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯。

- 9、根据权利要求 1~8 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非
对映体或其可药用的盐,其中通式(I)化合物以游离态或者可药用的酸加成盐的形
25 式存在,所述酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富
马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、酒
石酸盐或对甲苯磺酸盐。

- 10、根据权利要求 1~9 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、
30 非对映体或其可药用的盐,其中该化合物为:

- (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯-5-醇三氟乙
酸盐;
(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-甲氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三
氟乙酸盐;
35 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-乙氧基-3a-苯基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯三
氟乙酸盐;

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇三氟乙酸盐;

5 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(4-氯苯基)-5-羟基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯三氟乙酸盐;

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-醇三氟乙酸盐;

10 (3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

15 (3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-5-(环丙基甲氧基)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aS,5S,6aR)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

20 (3aR,5R,6aS)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aS,5S,6aR)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

(3aR,5R,6aS)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-乙氧基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-环戊[c]吡咯盐酸盐;

25 [(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-基]苯甲酸酯盐酸盐;

[(3aR,5R,6aS/3aS,5S,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯-5-基]噻吩-2-甲酸酯盐酸盐;

30 (3aR,5S,6aS/3aS,5R,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐;

(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-乙基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐;

(3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-亚甲基-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[c]吡咯富马酸盐;

35 (3aR,6aS/3aS,6aR)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-(2-氟乙基)-2,3,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊[c]吡咯富马酸盐;

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

(3a*R*,6a*S*/3a*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5,5-二氟-1,2,3,4,6,6a-六氢环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

5 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-氟-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

10 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯对甲苯磺酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯磷酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯马来酸盐;

15 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 L-(+)-酒石酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 D-(-)-酒石酸盐;

20 (3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯甲磺酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*/3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

(3a*R*,5*R*,6a*S*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐;

25 (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯盐酸盐;

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯马来酸盐;

30 (3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯 L-(-)-酒石酸盐;

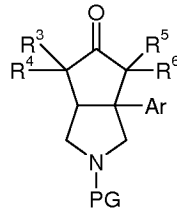
(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯硫酸盐;

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-6a-(3,4-二氯苯基)-5-羟基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐;

35 (3a*R*,5*R*,6a*S*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐; 或

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3,4,5,6,6a-六氢-1*H*-环戊[*c*]吡咯富马酸盐。

- 11、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



(IA)

通式化合物(IA)转化为通式(I)化合物；

优选地，将通式化合物(IA)的羰基可以还原成羟基，任选将羟基进一步转化成-OR⁷，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

- 10 或者，通式化合物(IA)的羰基可以还原成羟基后，羟基进一步转化为卤素，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

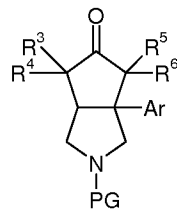
或者，通式化合物(IA)的羰基进一步转化为烯基、烷基、炔基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹，脱去保护基 PG，得到通式(I)化合物；

- 15 其中：

PG 为 N 的保护基，优选为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷或-C(O)NR⁸R⁹；且

Ar、R³~R⁹定义如权利要求 1 中所述。

- 12、一种通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐：



(IA)

20 其中：

PG 为 N 的保护基，优选为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷或-C(O)NR⁸R⁹；

- 25 Ar 选自芳基或杂芳基，其中所述的芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、硝基、氰基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹的基团所取代；

R³、R⁴、R⁵和 R⁶各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷或-C(O)NR⁸R⁹，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基

或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、-OR⁷、-O-C(O)R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)OR⁷、-NR⁸R⁹或-C(O)NR⁸R⁹的基团所取代；

5 R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

10 R⁸和R⁹各自独立选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代；

或者，R⁸和R⁹与其连接的N原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的基团所取代。

15 13、根据权利要求12所述的通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中R³、R⁴、R⁵和R⁶各自分别为氢原子。

14、根据权利要求12所述的通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

20 Ar 选自芳基，其中所述的芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；且

R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

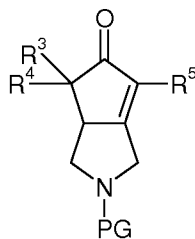
25 15、根据权利要求12所述的通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐，其中：

Ar 选自苯基，其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素或-OR⁷的基团所取代；

30 R⁷ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、羟基或卤素的基团所取代。

35 16、一种制备根据权利要求12所述的通式(IA)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐的方法，该方法包括：

78



(IB)

将通式化合物(IB)与 Ar-Li 或 Ar-MgBr 反应, 得到通式(IA)化合物;

其中:

PG 为 N 的保护基, 优选为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^8R^9$;

5 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 为氢原子;

Ar、 $R^7 \sim R^9$ 定义如权利要求 1 中所述。

17、一种药物组合物, 其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~10 任何一项所述的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐及可药用的载体或赋形剂。

10

18、根据权利要求 1~10 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐, 根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备多巴胺、去甲肾上腺素和五羟色胺三重摄取抑制剂的用途。

15

19、根据权利要求 1~10 任何一项所述的通式(I)所示的化合物及其对映体、非对映体或其可药用的盐, 根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗抑郁症或焦虑障碍疾病中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/078217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN (REG CAPlus): HYDROXYTRYPTAMINE?; DOPAMINE; NOREPINEPHRINE; DEPRESSANT; ANXIETY; DISORDER;

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	SHAO, Liming et al. Synthesis and Pharmacological Characterization of Bicyclic Triple Reuptake Inhibitor 3-Aryl Octahydrocyclopenta[c]pyrrole Analogues. J. Med. Chem. 08 July 2011 (08.07.2011), vol. 54, pages 5283-5295 especially compounds 24a, 24b, 26a, 26b	1-10, 17-19
X	WO 2010075064A1 (SEPRACOR INC. et al.) 01 July 2010 (01.07.2010) The whole document, especially description, page 5, line 30 to page 6, line 6, 5.2.1 Synthetic Schemes, 5.3 Methods of Treatment, Prevention, and/or Management, 5.4 Pharmaceutical Compositions and Dosage Forms and 6.2 Monoamine Reuptake Assays, examples 6.1.6, 6.2.4, and claims 1-28	1-10, 17-19
A	The same as above	11-16
A	WO 9961424 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY et al.) 02 December 1999 (02.12.1999) The whole document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 Oct.2011 (28.10.2011)

Date of mailing of the international search report
17 Nov. 2011 (17.11.2011)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer
SHA, Lei
Telephone No. (86-10)62084375

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/078217

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010075064A1	01.07.2010	CA 2746055 A1	01.07.2010
WO 9961424 A1	02.12.1999	AU 3667999 A	13.12.1999
		BR 9910697 A	30.10.2001
		EP 1082306 A1	14.03.2001
		KR 20010043831 A	25.05.2001
		MXPA00009494 A	01.03.2001
		US 6316638 B1	13.11.2011
		US 2002019540 A1	14.02.2002
		ZA 200006535 A	30.01.2001
		JP 2002516312 A	04.06.2002
		US 6489352 B2	03.12.2002
		NZ 506793 A	28.03.2003
		AU 757445 B	20.02.2003
		US 2003119858 A1	26.06.2003
		MX223715 B	00.10.2004
		US 2005250800 A1	10.11.2005
		CA 2322558 C	11.04.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/078217

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/52 (2006.01) i

C07D 409/12 (2006.01) i

A61K 31/403 (2006.01) n

A61P 25/22 (2006.01) n

A61P 25/24 (2006.01) n

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN (REG CAplus): HYDROXYTRYPTAMINE?; DOPAMINE; NOREPINEPHRINE; DEPRESSANT; ANXIETY; DISORDER; 多巴胺; 去甲肾上腺素; 五羟色胺; 抑制; 抑郁; 焦虑

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
P, X	SHAO, Liming 等, Synthesis and Pharmacological Characterization of Bicyclic Triple Reuptake Inhibitor 3-Aryl Octahydrocyclopenta[c]pyrrole Analogues. J. Med. Chem. 08.7 月 2011 (08.07.2011), 第 54 卷, 第 5283-5295 页 特别是化合物 24a、24b、26a、26b	1-10、17-19
X	WO 2010075064A1 (SEPRACOR INC.等) 01.7 月 2010 (01.07.2010) 全文, 特别是说明书第 5 页第 30 行-第 6 页第 6 行、5.2.1 Synthetic Schemes、5.3 Methods of Treatment, Prevention, and/or Management、5.4 Pharmaceutical Compositions and Dosage Forms 和 6.2 Monoamine Reuptake Assays、实施例 6.1.6、6.2.4, 权利要求 1-28	1-10、17-19
A	同上	11-16
A	WO 9961424 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY 等) 02.12 月 1999 (02.12.1999) 全文	1-19

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

28.11 月 2011 (28.11.2011)

国际检索报告邮寄日期

17.11 月 2011 (17.11.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

沙磊

电话号码: (86-10) 62084375

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/078217

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2010075064A1	01.07.2010	CA 2746055 A1	01.07.2010
WO 9961424 A1	02.12.1999	AU 3667999 A	13.12.1999
		BR 9910697 A	30.10.2001
		EP 1082306 A1	14.03.2001
		KR 20010043831 A	25.05.2001
		MXPA00009494 A	01.03.2001
		US 6316638 B1	13.11.2011
		US 2002019540 A1	14.02.2002
		ZA 200006535 A	30.01.2001
		JP 2002516312 A	04.06.2002
		US 6489352 B2	03.12.2002
		NZ 506793 A	28.03.2003
		AU 757445 B	20.02.2003
		US 2003119858 A1	26.06.2003
		MX223715 B	00.10.2004
		US 2005250800 A1	10.11.2005
		CA 2322558 C	11.04.2006

A. 主题的分类

C07D 209/52 (2006.01) i

C07D 409/12 (2006.01) i

A61K 31/403 (2006.01) n

A61P 25/22 (2006.01) n

A61P 25/24 (2006.01) n