



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91109938.7

[51] Int.Cl⁵

C07D471/04

[43] 公开日 1992年6月17日

[22] 申请日 91.10.18

[30] 优先权

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

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

[71] 申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 加里·A·弗林 菲里浦·雷

阿兰·M·沃肖斯基

道格拉斯·W·贝特 沙加丝·梅迪

尤金·L·吉罗斯

蒂莫西·P·伯克霍尔德

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 吴大建

C07D487/04 A61K 31/55

// (C07D471/04,221:00,223:00)

说明书页数: 134 附图页数:

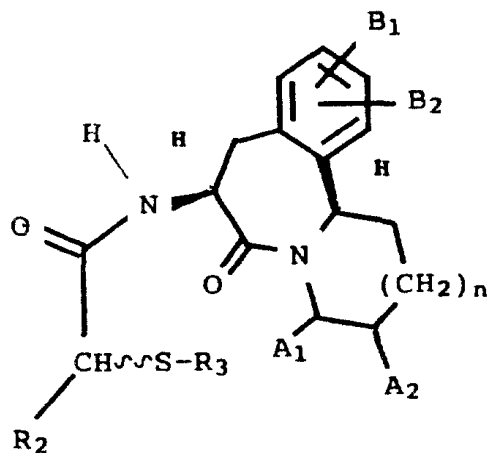
[54] 发明名称 可用作脑啡肽酶和血管紧张素转化酶
抑制剂的新巯基乙酰基酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及某些新巯基乙酰基酰胺化合物, 可用作脑啡肽酶或 ACE 抑制剂。

权 利 要 求 书

1. 下式化合物制法



其中

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

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

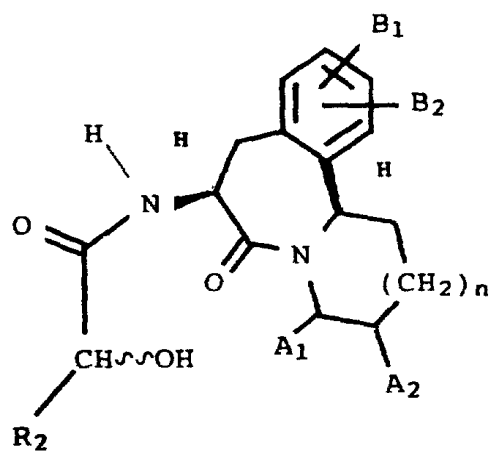
R_2 为氢， $C_1 - C_8$ 烷基， $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ，或 $Ar - Y$ -基；

R_3 为乙酰基或苯甲酰基；和

n 为整数 0 或 1，

其中包括将下式化合物在三苯膦和氧化剂存在下与三氟乙酸或硫

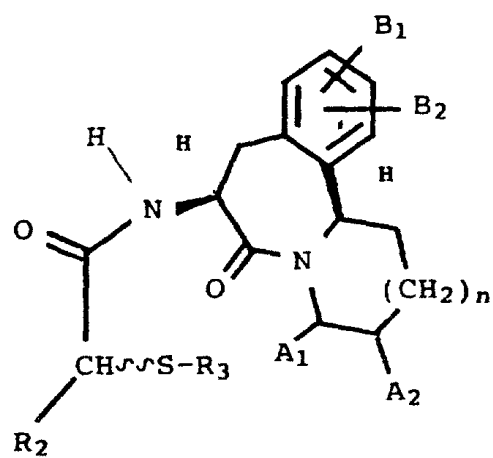
羟苯甲酸反应



其中

A₁ , A₂ , B₁ , B₂ , n 和 R₂ 如上述。

2. 下式化合物制法



其中

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

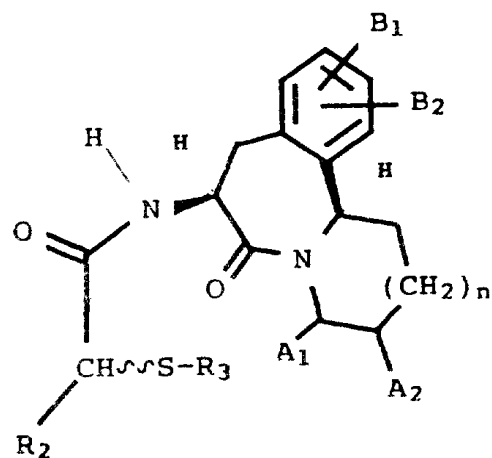
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $A_r - Y$ -基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

R_2 为氢, $C_1 - C_8$ 烷基, $-CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - O - CH_3$, 或 $A_r - Y$ -基;

R_3 为乙酰基或苯甲酰基; 和

n 为整数 0 或 1,

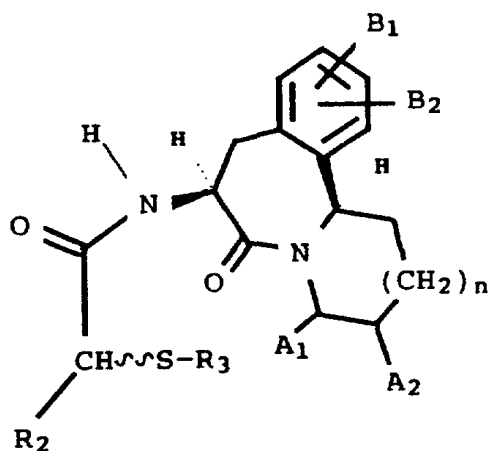
其中包括将下式化合物与酸反应



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

R_3 , B_1 , B_2 , n 和 R_2 如上述。

3. 下式化合物制法



其中

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

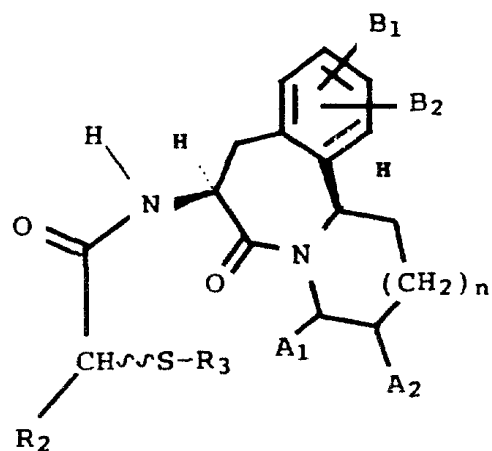
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成亚甲二氧基;

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

R_3 为氢 ; 和

n 为整数 0 或 1,

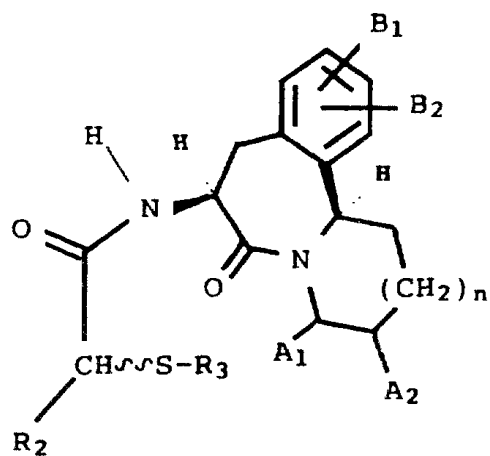
其中包括将下式化合物与碱反应



其中 A_1 , 和 R_2 分别为氢或 $-COOR_4$, R_4 为二苯甲基, 条件是 A_1 为氢时, A_2 为 $-COOR_4$, 而 A_1 为 $-COOR_4$ 时, A_2 为氢和 R_3 为乙酰基或苯甲酰基,

B_1 , B_2 , n 和 R_2 如上述。

4 . 下式化合物制法



其中

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

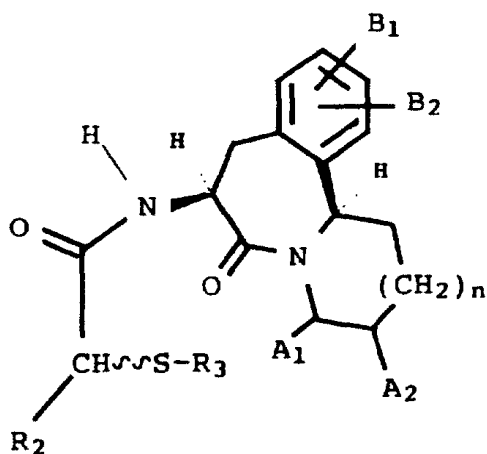
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 C_1-C_4 烷基或 $Ar-Y$ -基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

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

R_3 为乙酰基或基甲酰基; 和

n 为整数 0 或 1,

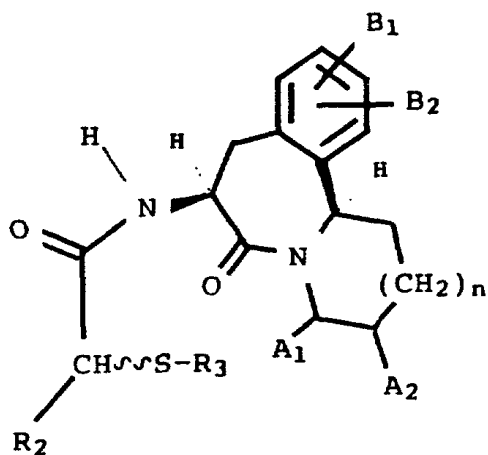
其中包括将下式化合物在碱存在下与适宜 C_1-C_4 烷基卤, 新戊酸氯甲酯或 $Ar-Y$ 卤化物反应, Ar 和 Y 如上述。



其中

A_1 和 A_2 分别为氢或 $-COOR_4$ ， R_4 为氢，条件是 A_1 为氢时， A_2 为 $-COOR_4$ ，而 A_1 为 $-COOR_4$ 时， A_2 为氢；
 B_1 ， B_2 ， R_3 和 R_2 如上述。

5. 下式化合物制法



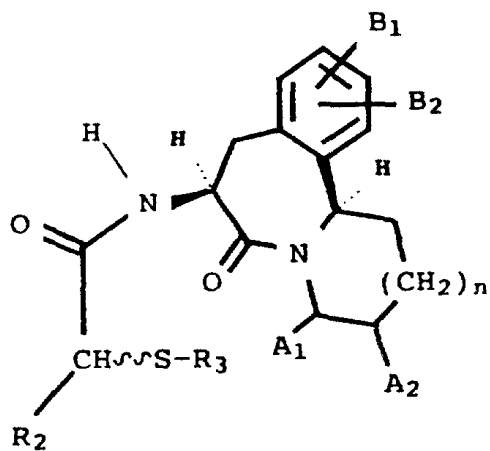
其中

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

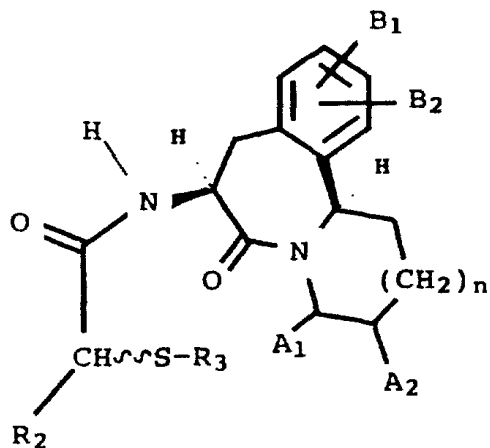
B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$ ， R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar-Y$ -基；或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时， B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基；

R_2 为氢， $C_1 - C_8$ 烷基， $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ 或 $Ar-Y$ -基；

R_3 为氢; 和
 n 为整数 0 或 1,
 其中包括将下式化合物与氨反应



其中 R_3 为乙酰基或苯甲酰基;
 B_1 , B_2 , A_1 , A_2 , n 和 R_2 如上述。
 6. 下式化合物制法



其中

A_1 和 R_2 分别为氢或 $-COOR_4$, R_4 为氢; $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$; C_1-C_4 烷基; $Ar-Y$ -基, Ar 为芳基, Y 为 C_0-C_4 烷基; 条件是 A_1 为氢时, A_2 为 $-COOR_4$, 而 A_1 为 $-COOR_4$ 时, A_2 为氢;

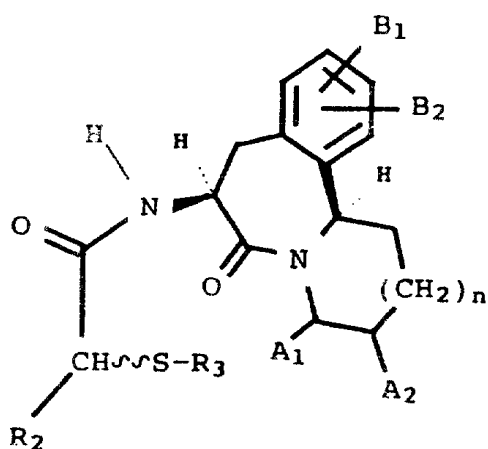
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 C_1-C_4 烷基或 $Ar-Y$ -基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

R_3 为氢, C_1-C_8 烷基, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $Ar-Y$ -基;

R_3 为 $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$; 和

n 为整数 0 或 1,

其中包括将下式化合物在碱存在下与新戊酸氯甲酯反应

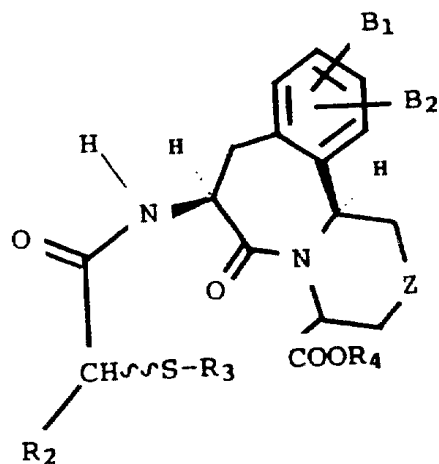


其中

R_3 为氢; 和

B_1 , B_2 , A_1 , A_2 , n 和 R_2 如上述。

7. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar-Y$ -基, Ar 为芳基, Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基；

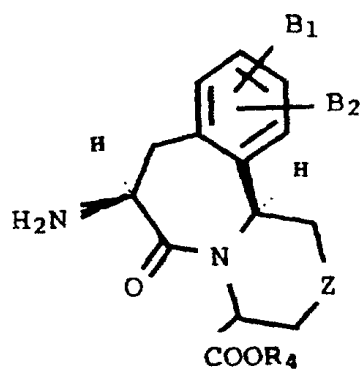
R_2 为氢, $C_1 - C_8$ 烷基, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, 或 $Ar-Y$ -基；

R_3 为乙酰基或苯甲酰基；和

R_4 为二苯甲基；和

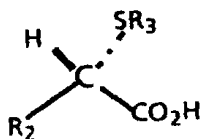
Z 为 $-O-$, $-S-$, $\begin{matrix} R_6 \\ | \\ -N- \end{matrix}$, R_6 为氢,

其中包括将下式化合物



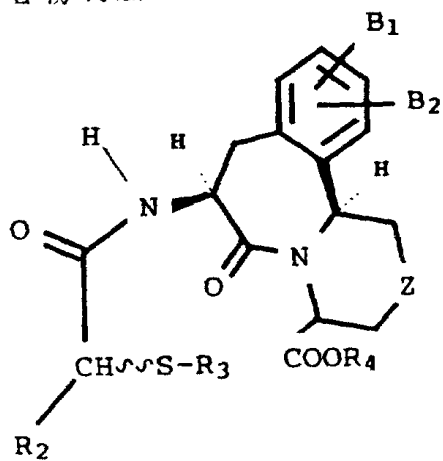
其中

B_1 , B_2 , R_4 和 Z 如上述, 在偶合剂存在下与下式化合物反应



其中 R_3 和 R_2 如上述。

9. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$ ， R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基， Ar 为芳基， Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时， B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基；

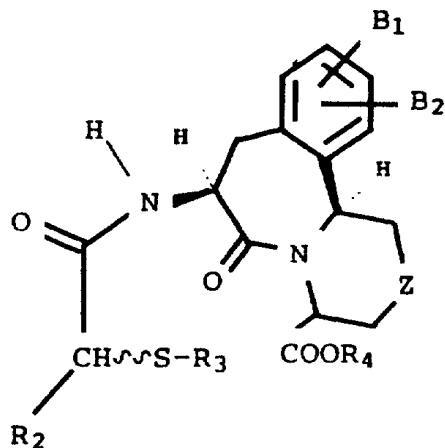
R_2 为氢， $C_1 - C_8$ 烷基， $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ，或 $Ar - Y$ -基；

R_3 为乙酰基或甲酰基；和

R_4 为氢；和

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

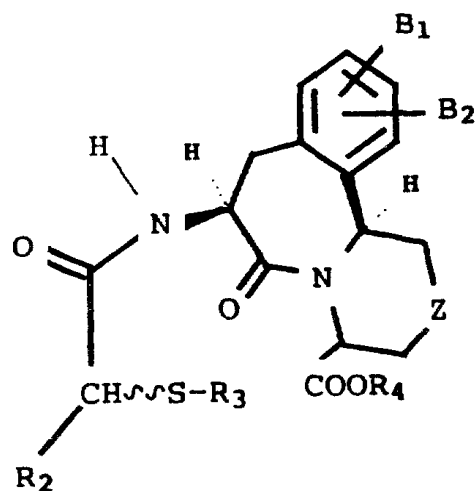
其中包括将下式化合物与酸反应



其中

B_1 , B_2 , R_2 , R_3 和 Z 如上述; 和 R_4 为二苯甲苯。

9. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基, Ar 为芳基, Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基; 或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基;

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

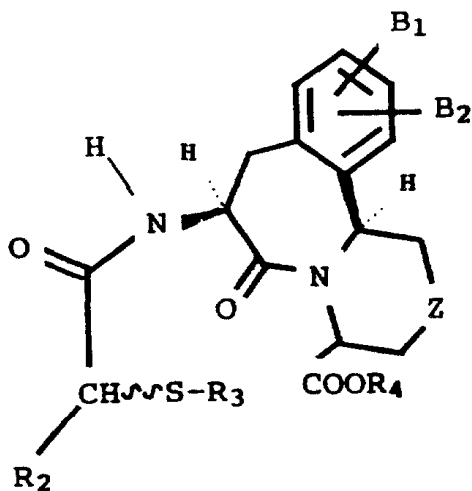
R_3 为氢;

R_4 为氢; 和

Z 为 $-O-$, $-S-$, $-N-$ 或 $-N-\overset{R_6}{\underset{|}{C}}=O$, R_6 为氢, $C_1 -$

C₄ 烷基或 Ar-Y-基；和 R₇ 为 -CF₃，C₁ - C₁₀ 烷基或 Ar-Y-基，

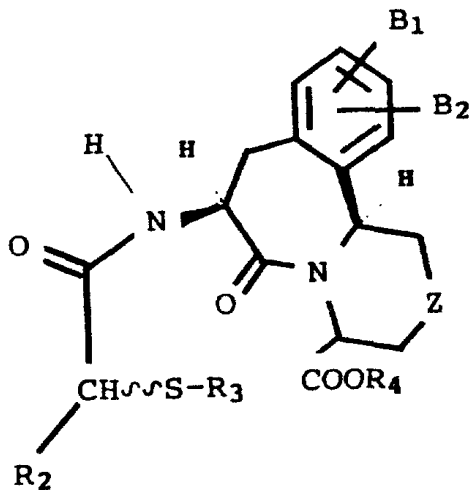
其中包括将下式化合物与碱反应



其中

B₁，B₂，R₂，R₄ 和 Z 如上述；和 R₃ 为乙酰基。

10. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$ ， R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基， Ar 为芳基， Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时， B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基；

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

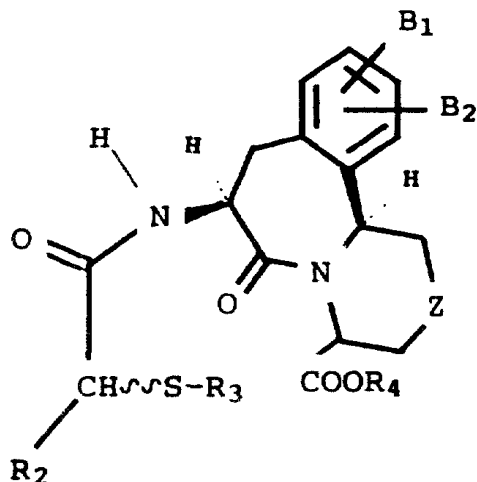
R_3 为乙酰基或苯甲酰基；和

R_4 为 $-CH_2O-C(O)(CH_3)_3$ ； $C_1 - C_4$ 烷基； $Ar - Y$ -基， Ar 为芳基， Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；和

Z 为

Z 为 $-O-$ ， $-S-$ ， $-N-$ 或 $-N-\overset{R_6}{\underset{|}{C=O}}$ ， R_6 为氢， $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基；和 R_7 为 $-CF_3$ ， $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $Ar - Y$ -基，

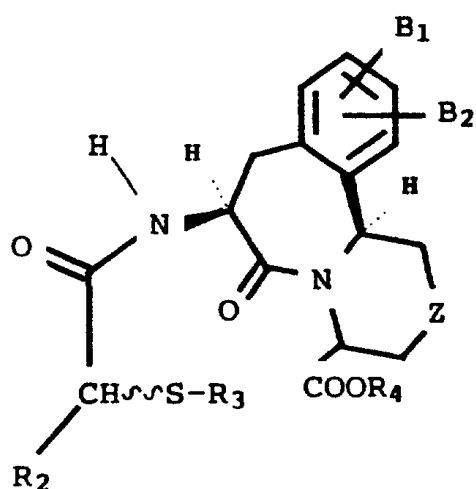
其中包括将下式化合物在碱存在下与适宜 $C_1 - C_4$ 烷基卤，新戊酸氯甲酯或 $Ar - Y$ 卤化物反应， Ar 和 Y 同上述。



其中

B_1 , B_2 , R_2 , R_3 和 Z 如上述; 和
 R_4 为氢。

1. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y -$ 基, Ar 为芳基, Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基; 或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基;

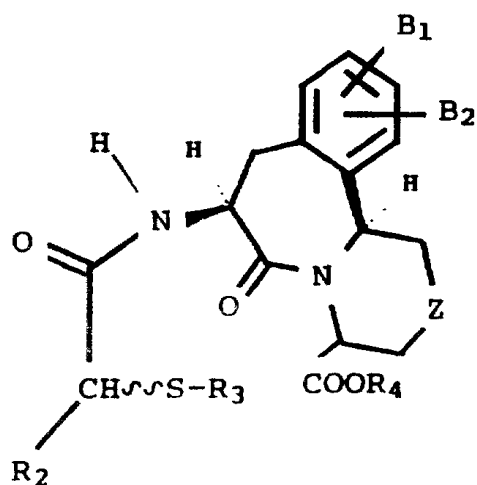
R_2 为氢, $C_1 - C_8$ 烷基, $-CH_2 OCH_2 CH_2 OCH_3$ 或 $Ar - Y -$ 基;

R_3 为氢;

R_4 为 $-CH_2 O - C(O)(CH_3)_3$; $C_1 - C_4$ 烷基; $Ar - Y -$ 基, Ar 为芳基, Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基; 和

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

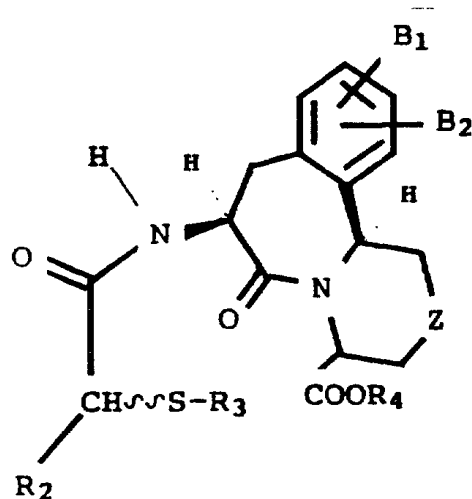
其中包括将下式化合物与氨反应



其中

B_1 , B_2 , R_2 , R_4 和 Z 如上述; 和 R_3 为乙酰基或苯甲酰基。

12. 下式化合物制法



其中

B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$ ， R_5 为 $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基， Ar 为芳基， Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；或 B_1 和 B_2 为邻近碳原子相连时， B_1 和 B_2 与该邻近碳原子一起形成苯环或亚二氧基；

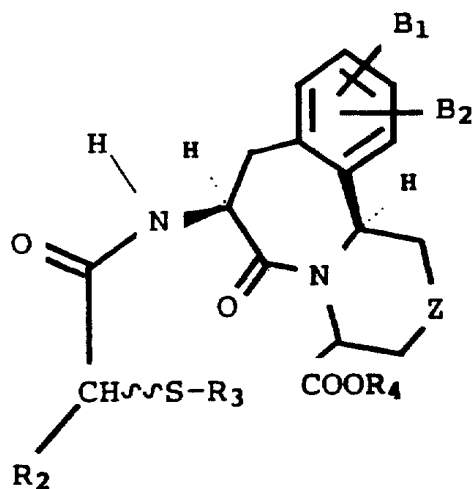
R_2 为氢， $C_1 - C_8$ 烷基， $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $Ar - Y$ -基；

R_3 为 $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ ；

R_4 为氢， $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ ； $C_1 - C_4$ 烷基； $Ar - Y$ -基， Ar 为芳基， Y 为 $C_0 - C_4$ 烷基；和

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

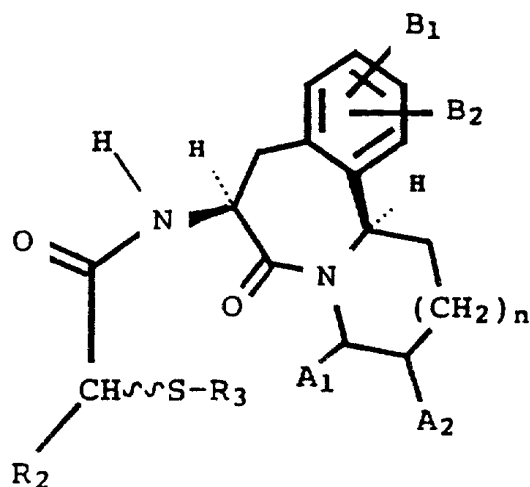
其中包括将下式化合物在碱存在下与新戊酸氯甲酯反应



其中

B_1 , B_2 , R_2 , R_4 和 Z 如上述; 和
 R_3 为氢。

13. 抑制病人体内脑啡肽酶的方法, 其中包括给病人服用脑啡肽酶有效抑制量的下式化合物



其中

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

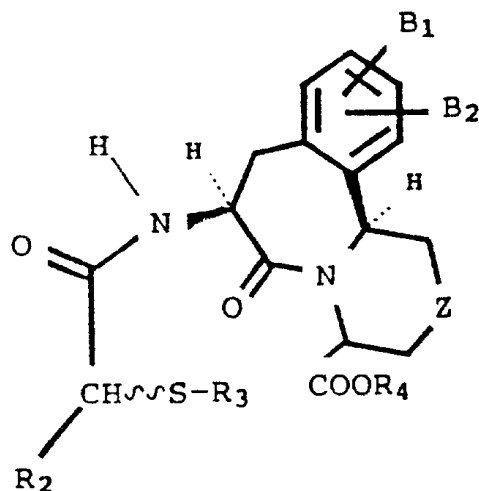
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 C_1-C_4 烷基或 $Ar-Y$ 基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

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

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

n 为整数 0 或 1。

14. 抑制病人体内脑啡肽酶的方法, 其中包括给病人服用脑啡肽酶有效抑制量的下式化合物



其中

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

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

R_3 为氢，乙酰基， $-CH_2O - C(O)C(CH_3)_2$ ，或苯甲酰基；

R_4 为氢， $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y -$ 基， $-CH_2O - C(O)C(CH_3)_2$ ，或二苯甲基；和

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

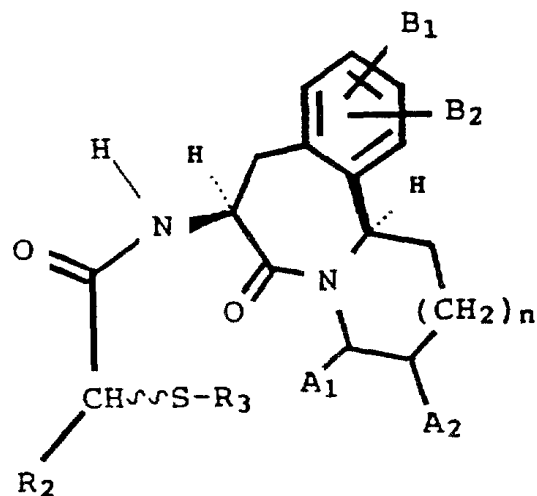
15. 权利要求 14 或 15 的方法，其中病人需要通过内啡肽达到的镇痛作用。

16. 权利要求 14 或 15 的方法，其中病人需要通过 ANP 达到的降压作用。

17. 权利要求 14 或 15 的方法，其中病人需要通过 ANP 达到的利尿作用。

18. 权利要求 14 或 15 的方法，其中病人正患充血性心力衰竭。

19. 抑制病人体内 ACE 的方法，其中包括给病人服用 ACE 有效抑制量的下式化合物



其中

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

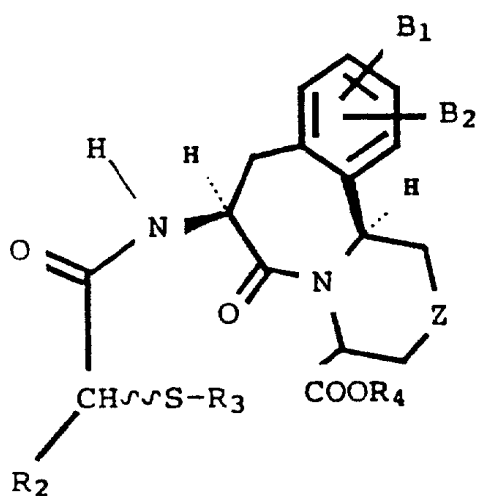
B_1 和 B_2 分别为氢；羟基； $-OR_5$ ， R_5 为 C_1-C_4 烷基或 $Ar-Y$ 基；或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时， B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基；

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

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

n 为整数 0 或 1。

20. 抑制病人体内ACE的方法，其中包括给病人服用ACE有效抑制量的下式化合物



其中

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

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

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

R_4 为氢， $C_1 - C_4$ 烷基或 $Ar - Y$ -基， $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ 或二苯甲基；和

Z 为 $-O-$ ， $-S-$ ， $-N-$ 或 $-N-$ ， R_6 为氢， $C_1 - C_4$

烷基或 Ar-Y-基，R₇ 为 -CF₃，C₁-C₁₀ 烷基或 Ar-Y-基。

21. 权利要求 20 或 21 的方法，其中病人需要降压作用。

22. 权利要求 20 或 21 的方法，其中病人需要提高认识功能。

23. 权利要求 20 或 21 的方法，其中病人正患充血性心力衰竭。

24. 组合物，其中包括可测定量的权利要求 1-13 中任一项所述方法制成的化合物，混有或联用惰性载体。

25. 药物组合物，其中包括有效免疫抑制量的权利要求 1-13 中任一项所述方法制成的化合物，混有或联用一种或多种药用载体或赋形剂。

说 明 书

可用作脑啡肽酶和血管紧张素转化酶 抑制剂的新巯基乙酰基酰胺衍生物

本申请为1990年10月18日所提交US 5,107,600, 052的部分继续申请。

脑啡肽酶，即肽链内切酶24.11为一种哺乳动物胞外酶，涉及到某些循环调节肽的代谢降解。该酶为 Zn^{2+} -金属肽酶，通过在疏水残基的氨基上分裂胞外肽而发挥作用并因而使作为调节信使的肽失去活性。

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

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

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

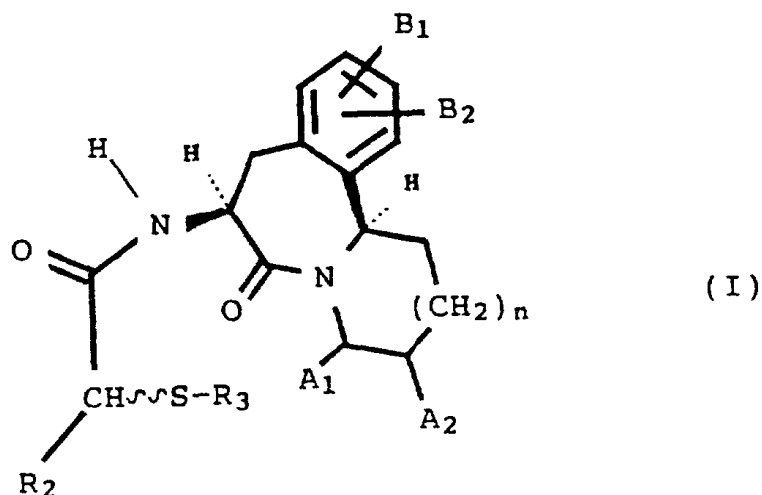
或多个二硫化物成环17氨基酸序列，带有各种与胱氨酸基相连的氨基和羧基端部系列。已发现ANP在各种组织中与特异性结合部位结合，包括肾，近肾至动脉和血管平滑肌，亲和范围约50 Pico-molar (pM) — 约500 nano-molar (nM) [Needleman, Hypertension I, 469 (1985)]。另外，据信ANP与脑中特定受体结合，可作为神经调节剂及常规外周激素。

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

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

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

本发明提出式(I)新化合物



式中

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

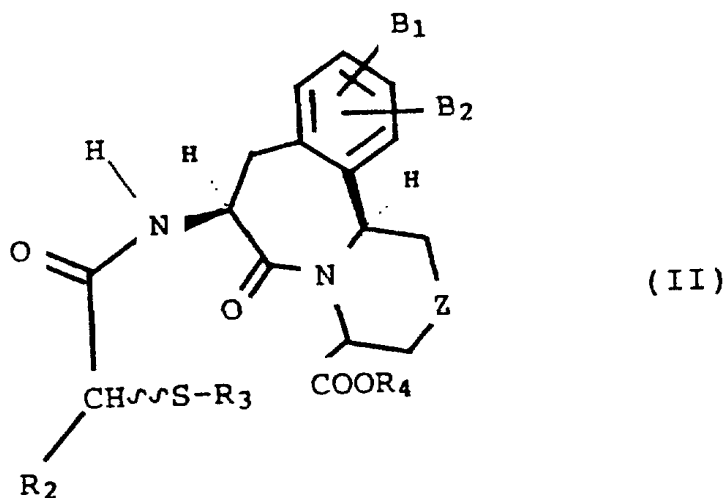
B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-OR_5$, R_5 为 C_1-C_4 烷基或 $Ar-Y$ 基; 或 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

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

R_3 为氢, 乙酰基, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或苯甲酰基; 和

n 为整数 0 或 1。

本发明还提出式 (II) 新化合物



式中

B_1 和 B_2 分别为氢; 羟基; $-\text{OR}_5$, R_5 为 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 $\text{Ar}-\text{Y}$ -基, Ar 为芳基, Y 为 $\text{C}_0 - \text{C}_4$ 烷基; 或在 B_1 和 B_2 与邻近碳原子相连时, B_1 和 B_2 与邻近碳原子一起形成苯环或亚甲二氧基;

R_2 为氢, $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $\text{Ar}-\text{Y}$ -基;

R_3 为氢, 乙酰基, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或苯甲酰基;

R_4 为氢, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 $\text{Ar}-\text{Y}$ -基, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})$

C (C H₃)，或二苯甲基；和

$$\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ | \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{R}_7 \end{array}$$

Z 为 - O -， - S -， - N - 或 $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ | \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{R}_7 \end{array}$ - N -，R₆ 为氢，C₁ - C₄ 烷基或 Ar - Y - 基，R₇ 为 - C F₃，C₁ - C₁₀ 烷基或 Ar - Y - 基。

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

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

“C₁ - C₄ 烷基”指 1 - 4 碳饱和直链或支链烃基，包指甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基等。

“C₁ - C₈ 烷基”指 1 - 8 碳饱和直链或支链烃基，包指甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，己基，2，3 - 二甲基 - 2 - 丁基，庚基，2，2 - 二甲基 - 3 - 戊基，2 - 甲基 - 2 - 己基，辛基，4 - 甲基 - 3 - 庚基等。“卤素”，“卤代”，“卤化物”或“Hal”指氯、溴或碘。

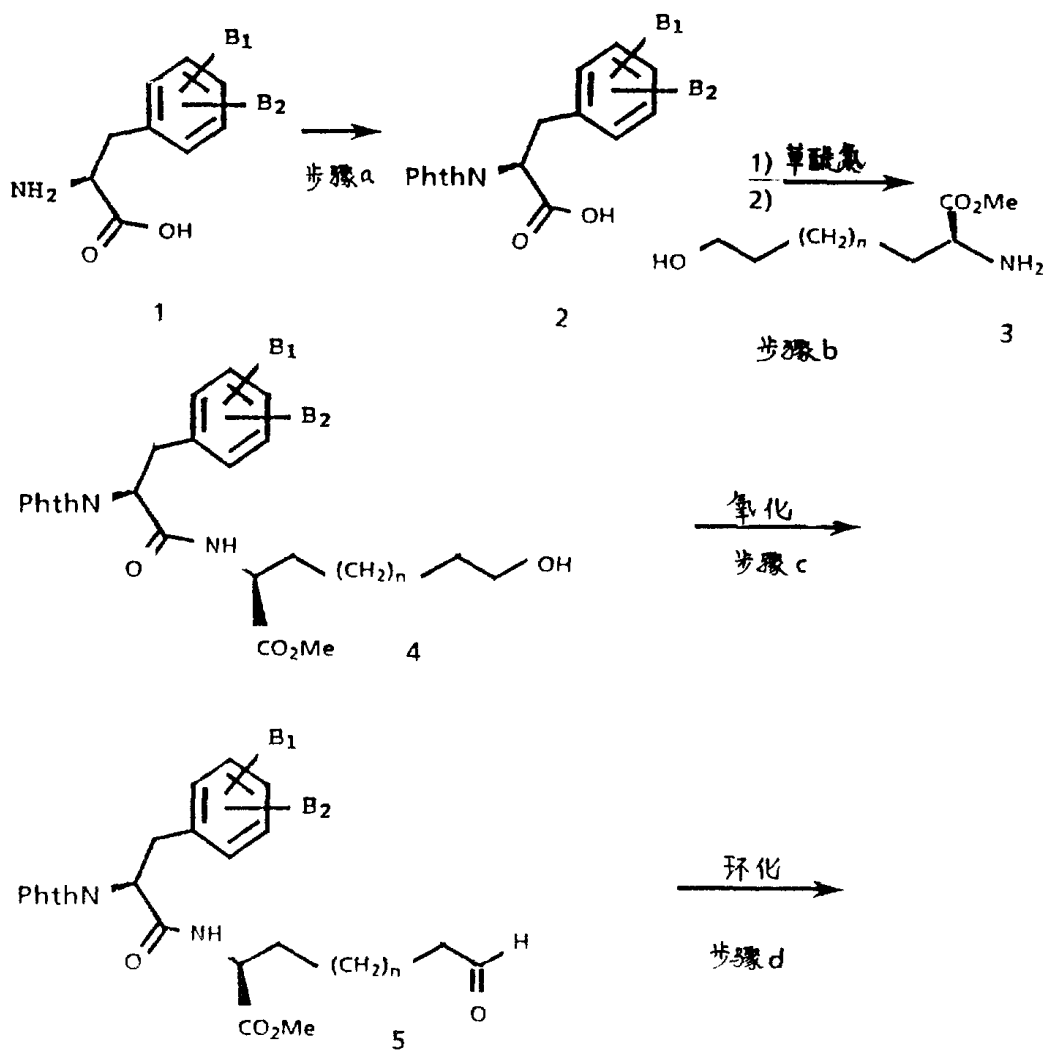
“Ar - Y - ”指 Ar 为芳基和 Y 为 C₀ - C₄ 烷基。“Ar”指未取代或 1 - 3 取代的苯基或萘基，取代基选自亚甲二氧基，羟

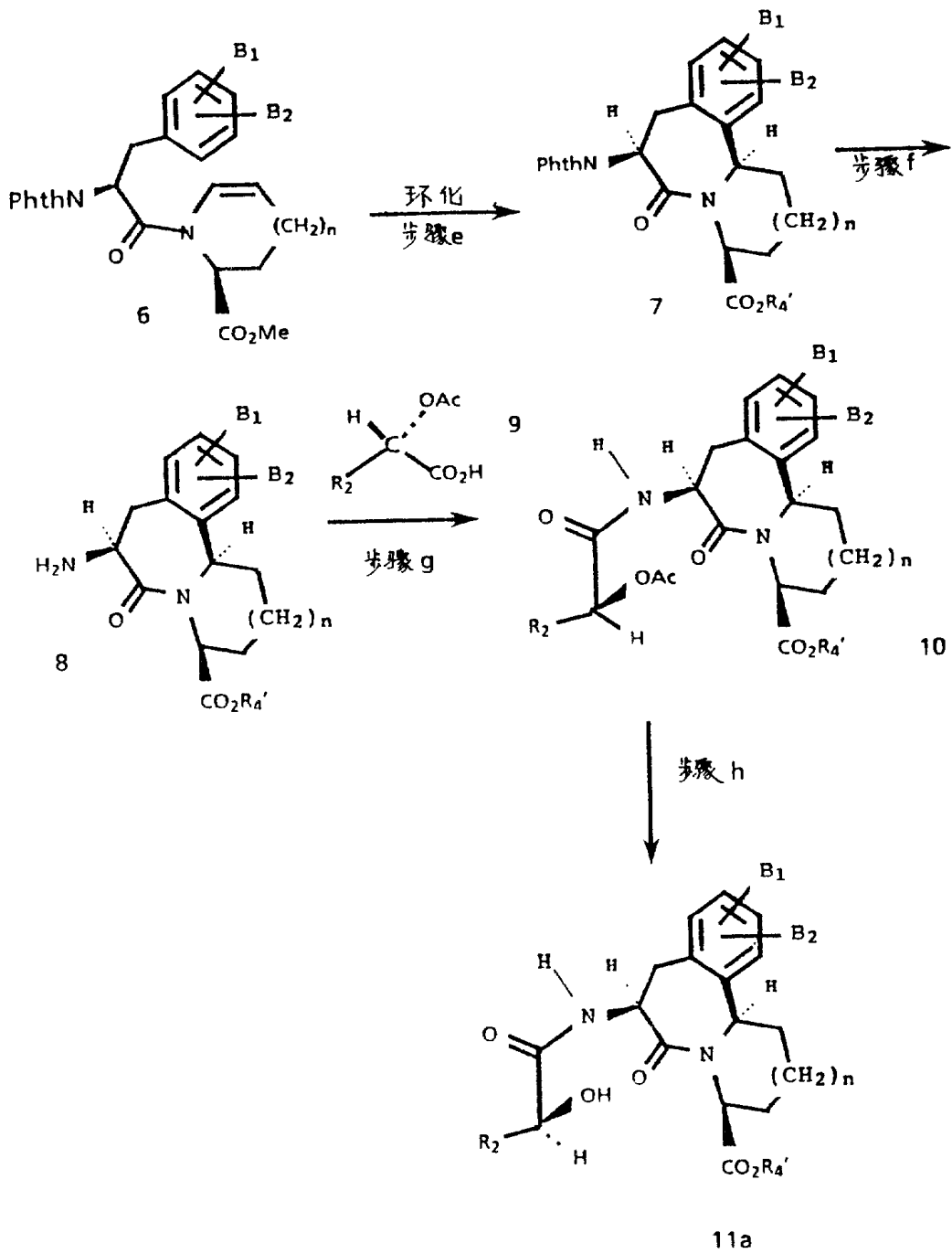
基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 氟或氯。“ $C_0 - C_4$ 烷基”指 0 - 4 碳饱和直链或支链烃基, 包括直接链, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基等。“ $Ar - Y -$ ”具体例包括苯基, 萘基, 苯甲基或苄基, 苯乙基, 对甲氧苄基, 对氟苄基和对氯苄基。

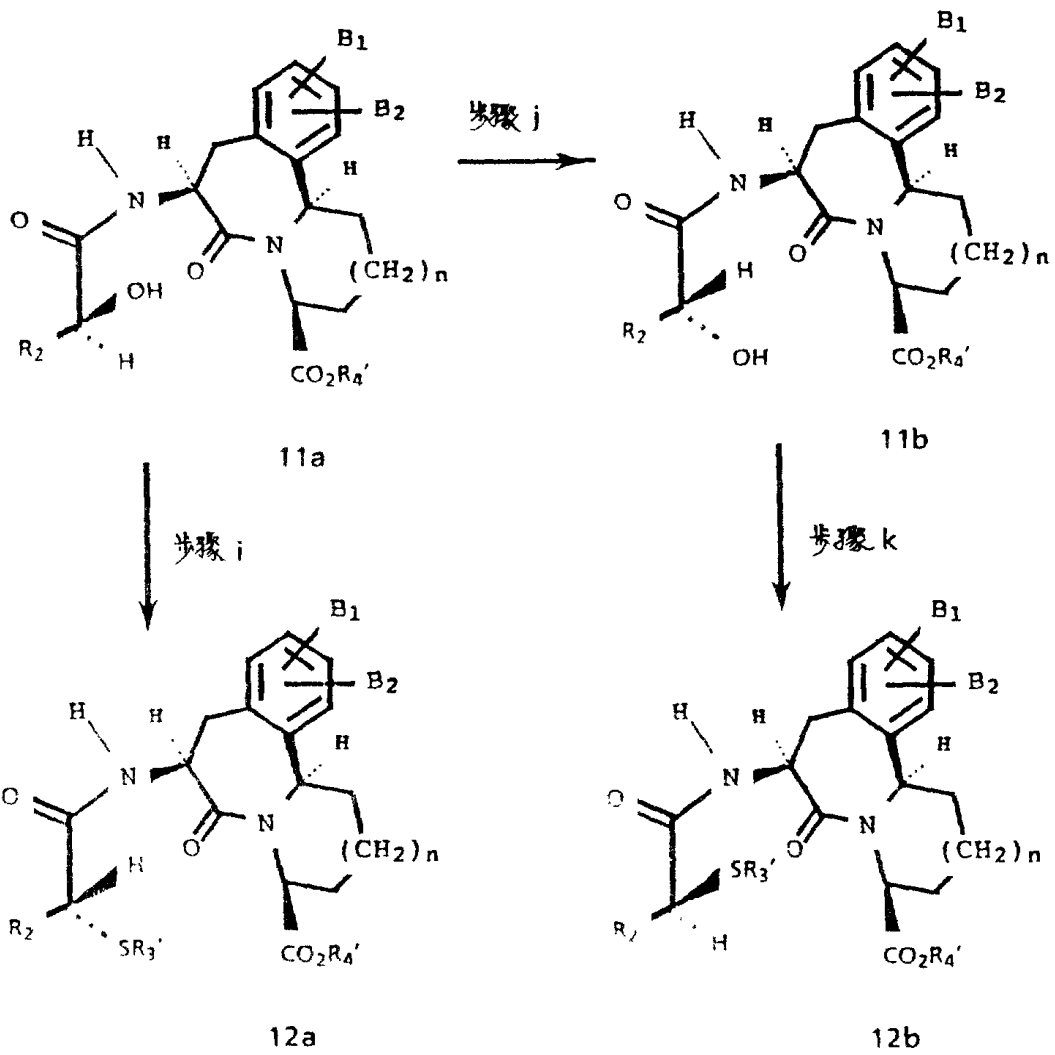
“ \sim ”指非离体化学手性原子键。

A_1 为 $-COOR_4$ 和 A_2 为氢的式 1 化合物制法可为本专业已知方法和技術。这些化合物一般合成方案见方案 A, 其中除另有说明而外, 所有取代基如上述。

方案 A







$R_4' = \text{CHPh}_2$
 $R_3' = \text{COCH}_3 \text{ COPh}$

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

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

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

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

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

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

步骤 f 中结构 7 化合物的苯二酰亚胺保护基用已知技术脱除, 如在适当质子溶剂, 如甲醇中用胍一水合物处理得结构 8 的相应氨基化合物。

步骤 g 中结构 8 化合物与结构 9 的适当 S-乙酸酯反应得结构

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

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

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

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

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

如表1所列,结构12a和12b化合物上的R₃和R₄可按本专业已知技术操作而得结构13a-18a和13b-18b的相应化合物。

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

酯官能团可用三氟乙酸脱除而得结构 1 3 b 的羧酸化合物。

在溶剂混合物，如 T H F 和乙醇中用氢氧化锂脱除结构 1 3 a 化合物的 (R) - 硫代乙酸酯或 (R) - 硫代苯甲酸酯官能团而得结构 1 4 a 的适宜 (R) - 硫代化合物。同样，结构 1 3 b 化合物的 (S) - 硫代乙酸酯或 (S) - 硫代苯甲酸酯官能团可在适宜溶剂混合物，如 T H F 和乙醇中用氢氧化锂脱除而得结构 1 4 b 的适宜 (S) - 硫代化合物。

另外，结构 1 3 a 化合物的羧酸官能团可用本专业已知技术再酯化，如在适当非质子溶剂，如 D M F 中用适宜烷基卤并连用非亲核碱，如碳酸铯处理结构 1 3 a 的羧酸化合物可得结构 1 5 a 的化合物。

同样，如上 1 5 a 所述将结构 1 3 b 化合物的羧酸官能团酯化得结构 1 5 b 的适宜化合物。

在适当质子溶剂，如甲醇中用氨将结构 1 5 a 化合物的 (R) - 硫代乙酸酯或 (R) - 硫代苯甲酸酯官能团水解而得结构 1 6 a 的相应 (R) - 硫羧化合物。同样，结构 1 5 b 化合物的 (S) - 硫代乙酸酯或硫代苯甲酸酯官能团可水解成结构 1 6 b 的相应 (S) - 硫羧化合物。

结构 1 4 a 化合物的硫羧官能团可用本专业已知方法烷基化，如在适当非质子溶剂，如 D M F 中用新戊酸氯甲酯并连用非亲核碱，如碳酸铯处理结构 1 4 a 硫羧化合物而得结构 1 7 a 的化合物。同样，结构 1 4 b 化合物的硫羧官能团也可同上述 1 7 a 烷基化而得结构 1 7 b 的适宜新戊酸酯化合物。

结构 1 6 a 化合物的硫羧官能团可用本专业已知方法烷基化，如

用新戊酸氯甲酯同于上述 1 4 a 至 1 7 a 的转化法处理结构 1 6 a 硫羟化合物而得结构 1 8 a 的化合物。同样，结构 1 6 b 化合物的硫羟官能团也可同于 1 8 a 制法烷基化而得结构 1 8 b 的适当新戊酸酯化合物。

表 1
R₃ 和 R₄ 的操作

化合物	R ₃	R ₄
1 3 a 和 1 3 b	COCH ₃ 或 COPh	H
1 4 a 和 1 4 b	H	H
1 5 a 和 1 5 b	COCH ₃ 或 COPh	C ₁ -C ₄ 烷基, Ar-Y, -CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃
1 6 a 和 1 6 b	H	C ₁ -C ₄ 烷基, Ar-Y, 二苯甲基, -CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃
1 7 a 和 1 7 b	-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃	H
1 8 a 和 1 8 b	-CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃	C ₁ -C ₄ 烷基, Ar-Y, 二苯甲基, -CH ₂ OCOC (CH ₃) ₃

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

原料制法可为用 *alpine* 硼烷立体选择性还原相应的丙酮酸酯化合物〔见 *J. Org. Chem.* 47, 1606 (1982), *J. Org. Chem.* 49, 1316 (1984) 和 *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1531 (1984)〕后用乙酸酐或苯甲酸酐处理所得醇而成为结构 2 的相应 (R) 或 (S) 羧基乙酸酯或苯甲酸酯化合物。

此外, 结构 2 的某些三环化合物制法已见于 Flynn 和 Beight 的欧洲专利申请 # 34533 A EP (June 11, 1987)。

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

实施例 1

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

步骤 a: N-苯二甲酰-(S)-苯基丙氨酸 (2)

将苯二甲酸酐 (1.82Kgs, 12.3*mol*), (S)-苯基丙氨酸 (1.84Kgs, 11.1*mol*) 和无水 DMF (2.26L) 混合后 115-120°C 氮气氛中搅拌 2 小时。再倒入迅速搅拌的水 (32.6L) 中并 0°C 冷却过夜。过滤, 冷水 (2 \times 2L) 洗涤) 并空气干燥。溶于 9A 乙醇 (8.05L) 和水 (8.05L) 的混合物中并回流加热。重力过滤, 冷至室温并约

0 °C 冷却过夜。滤出结晶品，50 : 50 的 9 A 乙醇 / 水冷混合物 (2 × 2 L) 洗涤并空气干燥得 2.96 kg (90.3 %) 标题化合物，m p 177 - 179 °C。

步骤 b: (S) - N - [2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吡啶 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基] - 6 - 羟基 - (S) - 正亮氨酸甲酯

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

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

真空蒸发二氯甲烷并用乙酸乙酯 (800 mL) 稀释剩余物。用水 (800 mL) 萃取所得混合物后分出有机层并用 1 N 盐酸 (270 mL) 萃取, 然后用水 (3 × 500 mL) 萃取。干燥有机层 (M g S O ₄), 过滤并真空蒸发后得粗产品 (76 g, 98 %)。将粗产品溶于热甲苯 (223.5 mL), 冷至室温后约 0 °C 冷却过夜。滤出结晶产品, 用冷甲苯洗涤后空气干燥得 56.6 g (76 %)

标题化合物, m p 128-130 °C。

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

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

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

此剧烈搅拌的混合物中加入氢氧化钠(240克, 6.0摩尔)在水(3.4升)中的溶液, 加料速率应使釜温保持在约0°C。分离有机相, 并用二氯甲烷(1升)萃取水相。合并有机相, 干燥(硫酸镁), 过滤和减压除去溶剂, 留下剩余物(262克, 13.7%)。

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

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

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

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

步骤 e: [4S—(4α, 7α(R*), 12bβ)]—7—
[(1, 3—二氢—1, 3—二氧—2H—异吡啶—2—

基) } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6
- 氧 - 吡啶并 (2, 1 - a) (2) 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸
二苯基甲酯

混合三氟甲磺酸 (500 克, 3.33 摩尔) 和三氟乙酸酐
(74.8 毫升, 0.53 摩尔), 并置于氮气氛下。冷却下搅拌和
加入 [S - (R * , R *)] - N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3
- 二氧 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 氧 - 3 - 苯丙基 } - 1,
2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 吡啶羧酸甲酯 (200 克, 0.48 摩尔)
在二氯甲烷 (1 升) 中的溶液, 加料速率要保持釜温低于 35 °C。室
温下搅拌 2 天。将其倒入剧烈搅拌的冰水 (5 升) 中, 并搅拌 30 分
钟。用乙酸乙酯 (3 × 1 升) 萃取, 合并有机相, 用水洗涤 (3 ×
500 毫升)。减压蒸发, 得到剩余物。将剩余物溶解在乙酸乙酯
(4 升) 中, 用 1 / 4 饱和的碳酸氢钾 (1 升) 萃取, 然后用 1 / 3
饱和的碳酸氢钾萃取 (7 × 1 升)。合并萃取水液, 并用乙酸乙酯
(2 升) 稀释。搅拌得到的混合物, 冷却至 5 - 10 °C。用浓盐酸
(约 750 毫升) 调节 pH 值至 2。

分离有机相, 并用乙酸乙酯 (3 × 1 升) 萃取水相。合并乙酸乙
酯萃取液, 用水洗涤 (3 × 1 升), 然后用饱和氯化钠 (0.8 升)
处理, 并干燥 (MgSO₄)。过滤和用乙酸乙酯洗涤 (3 × 200
毫升)。减压蒸发留下 188.3 克 (101.5 %) [4 S -
(4 α, 7 α (R *), 12 b β)] - 7 - { (1, 3 - 二氢 -
1, 3 - 二氧 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) } - 1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 (2, 1 - a) (2) 苯并氮

杂草-4-羧酸，为无色泡沫。

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

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

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

[2, 1-a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸二苯基甲酯

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

步骤 g: [4 S - { 4 α, 7 α (R *), 1 2 b β }] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰氧 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸二苯基甲酯混合 (S) - 3 - 苯基乳酸 (11.17 克, 67.2 毫摩尔) 和硫酸 (0.3 毫升 10% 的乙酸溶液)。10 分钟内加入乙酸酐 (6.34 毫升, 67.2 毫摩尔)。热至 90°C, 搅拌 45 分钟。冷却, 倒入乙醚, 并用水洗涤三次。分离有机相, 干燥 (硫酸镁) 和减压浓缩得到 13.16 克 (94%) (S) - 3 - 苯基 - 2 - 乙酰氧丙酸白色油。

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

1 2 b β } } - 7 - (氨基) - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8,
 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4
 - 羧酸二苯基甲酯 (7. 6 克, 1 7 毫摩尔)。加入 E E D Q (4. 3
 克, 1 7 毫摩尔)。室温下于氩气氛中搅拌 1 8 小时。用 2 N 盐酸萃
 取, 分离有机相, 用水洗涤, 再用饱和碳酸氢钠处理。干燥 (硫酸
 镁) 和减压浓缩, 得到一米色泡沫。以硅胶色谱法 (3 0 %, 4 0 %
 然后 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷) 提纯, 得到 8. 5 克 (7 8 %) 标题化
 合物。

步骤 h: [4 S - [4 α, 7 α (R *), 1 2 b β] } - 7 - [(1
 - 氧 - 2 (S) - 羟基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2,
 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1
 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸二苯基甲酯

将 [4 S - (4 α, 7 α (R *), 1 2 b β) } - 7 - [1 -
 氧 - 2 (S) - 乙酰氧基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4,
 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯
 并氮杂萘 - 4 - 羧酸二苯基甲酯 (1 1. 0 9, 1 7. 4 m m o l) 溶
 于乙醇 (7 5 m l) 和四氢呋喃 (4 0 m l), 加入氢氧化锂 (2 2
 m l 1 M 溶液, 2 2 m m o l), 将反应混合物搅拌 2 4 小时。于
 3 5 ° C 下真空除去溶剂, 残渣在乙酸乙酯和 1 N H C l 中进行分
 配。分出有机相, 干燥 (M g S O ₄), 真空中浓缩, 用硅胶色谱法
 (1 : 1 / 四氢呋喃 : 己烷) 纯化, 得到 9. 6 9 (9 4 %) 标题化
 合物

Anal. Calcd for C₃₇H₃₆N₂O₅: C, 75.49; H, 6.16; N, 4.76;
 Found: C, 75.30; H, 6.44; N, 4.54.

步骤 i: $\{4S - \{4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta\}\} - 7 - \{(1 - \text{氧} - 2(R) - \text{乙酰硫基} - 3 - \text{苯丙基})\text{氨基}\} - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - \text{八氢} - b - \text{氧吡啶并}\{2, 1 - a\}\{2\}$ 苯并氮杂萘-4-羧酸二苯甲酯

混合 DIAD (3.4 克, 16.3 毫摩尔)、三苯基膦 (4.28 克, 16.3 毫摩尔) 和无水四氢呋喃 (200 毫升)。冷却至 0 °C 并在氮气气氛下搅拌 30 分钟。加入 $\{4S - \{4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta\}\} - 7 - \{(1 - \text{氧} - 2(S) - \text{羟基} - 3 - \text{苯丙基})\text{氨基}\} - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - \text{八氢} - 6 - \text{氧吡啶并}\{2, 1 - a\}\{2\}$ 苯并氮杂萘-4-羧酸二苯基甲酯 (9.6 克, 16.3 毫摩尔) 和硫代乳酸 (1.75 毫升, 24.5 毫摩尔) 在无水的呋喃 (200 毫升) 中的溶液。在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 然后热至室温。减压除去挥发物, 以硅胶色谱法 (1 升, 分别为 20%、30%、40% 及 50% 四氢呋喃/己烷) 提纯, 得到 5.127 克 (49%) 标题化合物。

实施例 2: 制备 $\{4S - \{4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta\}\} - 7 - \{(1 - \text{氧} - 2(R) - \text{乙酰硫} - 3 - \text{苯丙基})\text{氨基}\} - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - \text{八氢} - 6 - \text{氧吡啶并}\{2, 1 - a\}\{2\}$ 苯并氮杂萘-4-羧酸

混合 $\{4S - \{4\alpha, 7\alpha(R^*), 12b\beta\}\} - 7 - \{(1 - \text{氧} - 2(R) - \text{乙酰硫} - 3 - \text{苯丙基})\text{氨基}\} - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - \text{八氢} - 6 - \text{氧吡啶并}\{2, 1 - a\}\{2\}$ 苯并氮杂萘-4-羧酸二苯基甲酯 (3.125 克, 4.83 毫摩尔)、苯甲醚 (5 克) 和三氟乙酸 (30 毫升)。室温下于氮气气氛中搅拌 2

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

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

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

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

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

合并两次反应得到的产物, 得到3.955克(88.5%)标题化合物。

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

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

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

实施例 5: 制备 [4S - {4 α , 7 α (R*), 12b β }] - 7 - { (1-氧-2 (R) - 硫-3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 八氢-6-氧吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸苄基酯
室温下搅拌 [4S - {4 α , 7 α (R*), 12b β }] - 7 - { (1-氧-2 (R) - 乙酰硫-3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 八氢-6-氧吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸苄基酯 (2.28 克, 4 毫摩尔) 和饱和甲醇铵, 直至完全水解。减压蒸发溶剂, 用硅胶色谱法提纯, 得到标题化合物。

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

步骤 j: [4S - {4 α , 7 α (R*), 12b β }] - 7 - { (1-氧-2 (R) - 羟基-3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 八氢-6-氧吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸二苯基甲酯

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

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

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

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

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

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

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

实施例 7: [4S - {4α, 7α (R*), 12bβ}] - 7 -

{ (1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基 } -
 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧吡
 啶并 [2, 1 - a] [2] 苯基氮杂革 - 4 - 羧酸的制备
 室温氩气氛下将 { 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] }
 - 7 - { (1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1,
 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1 -
 a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸二苯基甲酯 (51 毫克, 0.079
 毫摩尔) 溶于苯甲醚 (4 滴) 和三氟乙酸 (1 毫升) 中。放置 45 分
 钟, 减压除去三氟乙酸, 以硅胶色谱法 (50 毫升 40% 乙酸乙酯 /
 己烷, 再以 50 毫升 40% 乙酸乙酯 / 己烷加 50% 乙酸) 提纯, 得
 到 30 毫克 (74%) 标题化合物。

实施例 8: { 4 S, 7 α (R *), 12 b β } - 7 - { (1 - 氧
 - 2 (S) - 硫 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3,
 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧吡啶并 [2, 1
 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸的制备

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

到30毫克(58%)标题化合物,为白色带静电粉末。

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

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

实施例10. {4S-[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]
-7-[(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨
基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-
6-氧吡啶[2, 1-a][2]苯并氮杂革-4-羧

酸三甲乙酰氧甲酯的制备

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

可按与上面实施例1-10中所述相似方法制备下列化合物:

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

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

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

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

〔4S-〔4 α , 7 α (R*), 12b β 〕〕-7-〔(1-

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

{ 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2 (R) - 苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸苄基酯;

{ 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2-硫乙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸苄基酯;

{ 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2 (S) - 苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸二苯基甲酯;

{ 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2 (S) - 苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸;

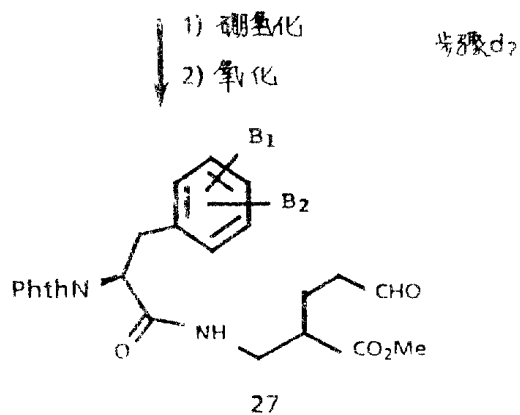
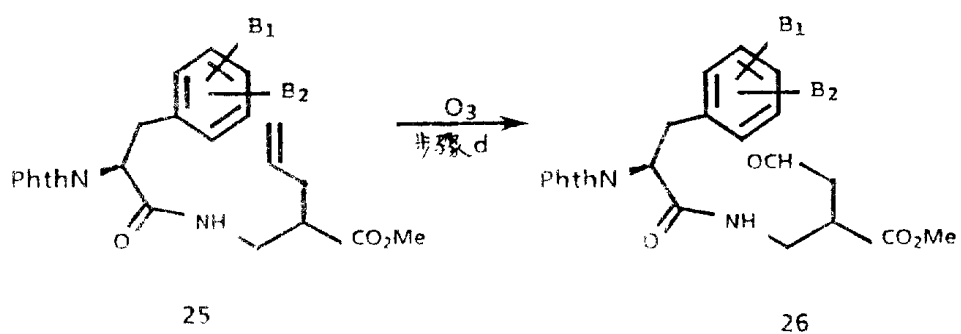
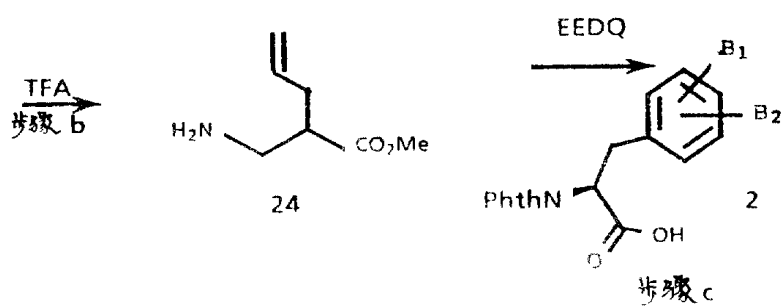
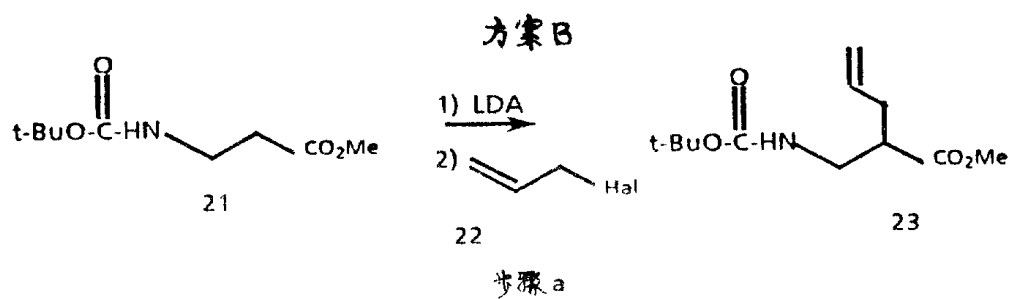
{ 4 S - [4 α , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2 (S) - 苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸苄基酯;

{ 4 R - [4 β , 7 α (R *), 12 b β] } - 7 - { (1-氧-2-苯甲酰硫乙基)氨基)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8,

12b-八氢-6-氧吡啶并〔2,1-a〕〔2〕苯并氮杂草-4-羧酸;

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

可使用本领域普通技术人员已知和确认的工艺技术制备式1化合物(式中A₁是氢, A₂是-COOR₄)。方案B中给出了由适宜原料制备这些化合物的一般合成路线, 其中除另外指明者, 所有取代均如上文定义。



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

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

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

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

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

另一方面,在步骤 d_2 中,可首先进行氢硼化,再氧化,将结构25的适宜的酰胺化合物的烯基官能团转变为结构27的适宜的醛化合物。例如,可在适宜的质子惰性溶剂如四氢呋喃中用9-硼二环〔3.3.1〕壬烷(9-BBN)使结构25的适宜的酰胺化合物的烯基官能团氢硼化。然后在本领域普通技术人员已知和公认的工艺

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

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

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

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

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

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

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

步骤 a: N-(叔丁氧羰基)-2-(2-丙烯基)- β -氨基丙酸甲酯

将二异丙胺 (5.6 毫升, 40 毫摩尔) 溶于无水四氢呋喃, 在

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

步骤b: 2-(2-丙烯基)- β -氨基丙酸甲酯

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

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

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

缩。用乙酸乙酯处理剩余物，用己烷稀释，使其结晶。除去固体，得到 5.33 克 (55%) 非对映体标题化合物白色粉末；熔点：

133-5 °C。

分析计算为 $C_{24}H_{24}N_2O_5$: C, 68.56; H, 5.75; N, 6.66;

实测为: C, 68.32; H, 5.81; N, 6.47。

步骤 d₁ : (S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)]-(S)-苯丙氨酰]-2-(2-氧乙基)-β-氨基丙酸甲酯

将非对应的 (S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)]-1-氧-3-苯丙基]-2-(2-丙烯基)-β-氨基丙酸甲酯 (4.2 克, 10 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (150 毫升) 和甲醇 (25 毫升) 中。冷却至 -70 °C, 并用臭氧处理, 直至维持在蓝色为止。加入甲硫醚 (7 毫升) 和吡啶 (2 毫升), 并使溶液热至 25 °C, 再搅拌 18 小时。用二氯甲烷稀释此溶液, 用 10% 盐酸洗涤, 干燥 (硫酸镁) 和浓缩, 得到 4.5 克标题化合物, 为泡沫状。

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

混合 (S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吲哚-2-基)]-(S)-1-氧-3-苯丙基]-2-(2-氧乙基)-β-氨基丙酸甲酯 (4.5 克), 二氯甲烷 (150 毫升) 和三氟乙酸 (0.5 毫升)。回流 8 小时和以硅胶色谱法 (50% 乙

酸乙酯/己烷)提纯,得到3.5克(87%)标题化合物。

方案A,步骤e: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-
(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吡啶-2-基)]-1,
2,3,5,6,7, 11b-七氢-5-氧-吡咯[2,1-a]
[2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸甲酯和 [6 α (R*), 11b
 β]-6-[(S)-
(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吡
啶-2-基)]-1,2,3,5,6,7, 11b-七氢-5-氧
吡咯[2,1-a][2]苯并杂革-2(S)-羧酸甲酯

于25℃氮气氛下将三氟甲磺酸(10毫升)置于一烧瓶中。加入(S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吡啶-2-基)]-1-氧-3-苯丙基-1,2,3-三氢-3-吡咯羧酸甲酯(2.5克,6毫摩尔)及二氯甲烷(10毫升),搅拌混合物6小时,倒入水和用乙酸乙酯萃取。用水精心洗涤,干燥(硫酸镁)和浓缩,得到2.3克泡沫。用在二氯甲烷(5毫升)中的三氟甲磺酸(5毫升)处理(S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2H-异吡啶-2-基)]-1-氧-3-苯丙基-1,2,3-三氢-3-吡咯羧酸甲酯(1.0克,上面试验的二次产物)并在氮气氛下搅拌6小时及如上所述进行操作后,可得到另外1.0克泡沫。

合并以上二产物,浓缩并停放2天。粗产物加入乙酸乙酯,得到一固体。用己烷稀释和过滤,得到1.85克固体。重结晶(50毫升热乙酸乙酯至1:1乙酸乙酯/己烷)得到1.37克标题化合物的2(R)-羧酸无色针状结晶;熔点:199-200℃。

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

N, 6.93;

实测: C, 68.01; H, 5.06; N, 6.80。

以色谱法提纯母液, 得到 2(S)-羧酸标题化合物。

方案 A, 步骤 f: [6 α (6*), 11b β]-6[(S)-氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-2(R)-羧酸甲酯

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

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

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

升)。加入 EEDQ (4.3 克, 17 毫摩尔)。氮气氛下室温搅拌 18 小时。用 2 N 盐酸萃取, 分离有机相, 用水洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤。干燥 (硫酸镁), 减压浓缩和以硅胶色谱法提纯得到标题化合物。

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

将 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2(S)-乙酰氧-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸甲酯 (7.87 克, 17.4 毫摩尔) 溶于乙醇 (75 毫升) 和四氢呋喃 (40 毫升) 中并加入氢氧化锂 (22 毫升的 1 M 溶液, 22 毫摩尔)。搅拌该反应混合物 2 小时。35 °C 下减压除去溶剂并在乙酸乙酯和 1 N 盐酸之间分配剩余物。分出有机相, 干燥 (硫酸镁) 并减压浓缩和用重氮甲烷处理。以硅胶色谱法提纯, 得到标题化合物。

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

混合 DIAD (3.4 克, 16.3 毫摩尔)、三苯基膦 (4.28 克, 16.3 毫摩尔) 和无水四氢呋喃 (200 毫升)。冷却至 0 °C 并在氮气氛下搅拌 30 分钟。加入 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2-(S)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3,

5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧吡咯并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂革-2 (R)-羧酸甲酯 (6.7克, 16.3毫摩尔) 和硫代乳酸 (1.75毫升, 24.5毫摩尔) 在无水的四氢呋喃 (200毫升) 中的溶液, 0℃下搅拌30分钟, 再热至室温。减压除去挥发分, 以硅胶色谱法提纯, 得到标题化合物。

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

将 [6α(R*), 11bβ]-6-〔(S)-(1-氧-2 (R)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧吡咯〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂革-2 (R)-羧酸甲酯 (56毫克, 0.12毫摩尔) 溶于加有 1N 氢氧化锂 (0.50毫升, 0.50毫摩尔) 的脱氧甲醇 (3毫升) 中。室温下氩气氛中搅拌30分钟。减压下体积减至 1.5毫升, 滴加 2N 盐酸溶液 (2毫升) 于快速搅拌的溶液。收集形成的沉淀物, 用水洗涤并在真空干燥器中干燥 1 小时。在 35℃ 下干燥过夜, 得到标题化合物。

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

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

0.12 毫摩尔)和硫酸(0.3 毫升在乙酸中的 10% 溶液)。在 10 分钟内加入乙酸酐(1.1 毫克, 0.12 毫摩尔)。搅拌 45 分钟内热至 90 °C。冷却, 加入乙醚, 用水洗涤三次。分离有机相, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。以硅胶色谱法提纯, 得到标题化合物。

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

将 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2(R)-acetylthio-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧吡咯[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸(2.08 克, 4.33 毫摩尔)溶于二氯甲烷(25 毫升), 并用无水硫酸镁干燥。过滤和用二氯甲烷洗涤(3 \times 200 毫升)。减压蒸发得到剩余物。将剩余物溶于无水二甲基甲酰胺(25 毫升)并置于氮气气氛下。一次加入碳酸铯(1.65 克, 5.0 毫摩尔)。室温下搅拌 45 分钟。加入苄基溴(550 毫克, 5.0 毫摩尔)。室温下搅拌得到的混合物 18 小时。用乙酸乙酯(50 毫升)和水(50 毫升)终止反应。分离有机相和用水(7 \times 50 毫升)、1/4 饱和碳酸氢钾(50 毫升)、水(50 毫升)和饱和氯化铵(50 毫升)洗涤。干燥(硫酸钠)过滤和减压蒸发得到标题化合物。

实施例 15: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-

氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基)-1,2,3,
5,6,7,11b-七氢-5-氧吡咯[2,1-a]
[2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸苄酯的制备

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

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

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

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

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

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

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

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

到标题化合物。

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

混合 DIAD (3. 4 克, 16. 3 毫摩尔)、三苯基膦 (4. 28 克, 16. 3 毫摩尔) 和无水四氢呋喃 (200 毫升)。冷却至 0 $^{\circ}$ C, 并在氮气氛下搅拌 30 分钟。加入 [6 α (R *), 11 b β] - 6 - [(S) - (1 - 氧 - 2 - (S) - 羟基 - 3 - 苯并基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11 b - 七氢 - 5 - 氧吡咯并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 2 (S) - 羧酸甲酯 (6. 7 克, 16. 3 毫摩尔) 和硫代乳酸 (1. 75 毫升, 24. 5 毫摩尔) 在无水的四氢呋喃 (200 毫升) 中的溶液。0 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟, 然后热至室温。减压除去挥发分, 并以硅胶色谱法提纯, 得到标题化合物。

实施例 17

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

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

实施例 18

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

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

0.12 mmol), 温热至 90 °C 并搅拌 45 分钟。然后冷却, 例入乙醚中并用水洗涤 3 次。分离有机相, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例 19

制备 [6 α (R*), 11b β]—6—[(S)—(1-氧代—2(R)—乙酰硫—3-苯丙基)氨基]—1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b—七氢—5-氧代—吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘—2(S)—羧酸苄酯

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

实施例 20

制备 [6 α (R*), 11b β]—6—[(S)—(1-氧代—2(R)—硫代—3-苯丙基)氨基]—1, 2, 3, 5, 6,

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

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

实施例 21

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

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

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

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

将〔6 α (R *), 11b β 〕-6-〔(S)-〔1-氧代-2(R)-乙酰氧-3-苯丙基〕氨基〕-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂萜-2(R)-羧酸甲酯(2.62 mg, 0.58 mmol)溶于甲醇(5 ml)和四氢呋喃(5 ml)中，并加入氢氧化锂(0.8 ml 1 M溶液, 0.8 mmol)。搅拌反应混合物2小时后真空除去溶剂。酸化并在二氯甲烷和水之间少配，分离出有机相，经真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

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

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

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

实施例 2 2

制备 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-2(R)-羧酸

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

实施例 2 3

制备 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-2(R)-羧酸

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

于乙酸中的10%溶液)混合。于10分钟内加入乙羧酸(11mg, 0.12mmol), 温热至90℃并搅拌45分钟。然后冷却, 倒入乙醚中, 用水洗涤三次。分离有机相, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。通过硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例24

制备[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-2(R)-羧酸苄酯

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

实施例25

制备[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6,

7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸苄酯

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

实施例26

制备[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(S)-羧酸甲酯

反应路线A步骤j: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(R)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(S)-羧酸甲酯

将[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-2(S)-羧酸甲酯(见实施例26; 反应路线A, 步骤h)(41mg, 0.15mmol)、三苯膦(39mg, 0.15mmol)和乙酸(8.7 μ l, 0.15mmol)溶于无水四氢呋喃(3ml)。于0 $^{\circ}$ C用DIAD(32mg, 0.15mmol)处

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

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

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

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

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

实施例 2 7

制备 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-2(S)-羧酸

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

实施例 2 8

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

将 [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草

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

实施例 29

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

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

实施例 30

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

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

实施例 3'1

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

步骤 d₂: (S)-N-〔2-(1, 3-二氢-1, 3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代-3-苯丙基〕-2-(3-氧代丙基)- β -丙氨酸甲酯

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

然后分离醇。

将草酰氯 (2 ml, 20 mmol) 和二氯甲烷 (40 ml) 混合后置于氮气环境下。冷却至 -50°C 以下并加入甲基亚砷 (1.6 g 20 mmol) 的二氯甲烷 (1.5 ml) 溶液。搅拌 15 分钟, 加入上述醇 (10 mmol) 的二氯甲烷溶液, 并将罐温在 -50°C 以下保持 30 分钟。在 30 分钟内加入三乙胺 (8 ml, 60 mmol)。搅拌并温热至 0°C , 用水终止反应, 用乙酸乙酯萃取并干燥 (MgSO_4)。通过硅胶层析纯化后得到非对映体标题化合物。

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

将 (S) - N - [2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基)] - (S) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基] - 2 - (3 - 氧代丙基) - β - 丙氨酸甲酯 (4.5 g)、二氯甲烷 (150 ml) 和三氟乙酸 (0.5 ml) 混合。回流 8 小时, 再经硅胶层析 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化后得到 3.5 g (87%) 非对映体标题化合物。

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

—3(S)—羧酸甲酯

于25℃，将三氟甲磺酸(10 ml)加到充满氮气的烧瓶中。加入(S)—N—[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)]-1-氧代-3-苯丙基-1,2,3,4-四氢-3-吡啶羧酸甲酯(2.5 g, 6 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液，搅拌混合物6小时，直至反应完全。然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用水充分洗涤后，用MgSO₄干燥，浓缩后得到非对映体标题化合物。通过HPLC分离。

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

于氮气环境下混合[7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-1-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂草-3(R)-羧酸甲酯(1.37 g, 3.38 mmol)、一水合肼(389 mg, 7.7 mmol)和甲醇(38 ml)。回流加热5小时。冷却至室温后过滤除去邻苯二甲酰肼。真空蒸发滤液后将所得残渣在氯仿(60 ml)中于浆化。过滤除去不溶性的邻苯二甲酰肼，并用氯仿洗涤(4×20 ml)。用水洗涤滤液(4×50 ml)，用MgSO₄干燥并过滤。蒸发滤液后得到标题化合物。

反应路线A步骤g: [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-1-(1-氧代-2(S)-乙酰氧代-3-苯丙基)氨基]-1,2,3,4,6,7,8,12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2,1

—a] [2] 茛并氮杂萘—3 (R)—羧酸甲酯

在二氯甲烷 (50 ml) 中混合 (S)—3—苯基—2—乙酰氧丙酸 (3.6 g, 17 mmol) 和 [7 α (R*), 12 b β]—7—[(S)—氨基]—1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b—八氢—6—氧代—吡啶并 [2, 1— a] [2] 茛并氮杂萘—3 (R)—羧酸甲酯。然后加入 E E D Q (4.3 g, 17 mmol), 于室温下氮气环境中搅拌 18 小时。用 2 N 盐酸萃取, 分离有机相, 用水洗涤后再用饱和碳酸氢钠洗涤。再经 MgSO₄ 干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线 A 步骤 h: [7 α (R*), 12 b β]—7—[(S)—(1—氧代—2 (S)—羟基—3—苯丙基) 氨基]—1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b—八氢—6—氧代—吡啶并 [2, 1— a] [2] 茛并氮杂萘—3 (R)—羧酸甲酯

将 [7 α (R*), 12 b β]—7—[(S)—(1—氧代—2 (S)—乙酰氧—3—苯丙基) 氨基]—1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b—八氢—6—氧代—吡啶并 [2, 1— a] [2] 茛并氮杂萘—3 (R)—羧酸甲酯 (7.87 g, 17.4 mmol) 溶于乙醇 (75 ml) 和四氢呋喃 (40 ml), 并加入氢氧化锂 (22 ml 1 M 溶液, 22 mmol)。搅拌反应混合物 2 小时, 于 35°C 真空除去溶剂, 并将残余物在乙酸乙酯和 1 N 盐酸之间分配。分离有机相, 经 MgSO₄ 干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线 A 步骤 i: [7 α (R*), 12 b β]—7—[(S)—(1—氧代—2 (R)—乙酰硫代—3—苯丙基) 氨基]—1,

2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(R)-羧酸甲酯

将DIAD (3.4 g, 16.3 mmol)、三苯膦 (4.28 g, 16.3 mmol) 和无水四氢呋喃 (200 ml) 混合。冷却至 0°C, 并于氮气环境下搅拌 30 分钟。加入 [7 α (R*), 12 b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(S)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并杂萘-3(R)-羧酸甲酯 (6.7 g, 16.3 mmol) 及硫代乙酸 (1.75 ml, 24.5 mmol) 的无水四氢呋喃 (200 ml) 溶液。于 0°C 搅拌 30 分钟后温热至室温。经真空除去挥发性物质和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例 3 2

制备 [7 α (R*), 12 b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(R)-羧酸

将 [7 α (R*), 12 b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(R)-羧酸甲酯 (56 mg, 0.12 mmol) 溶于加有 1 N 氢氧化锂 (0.50 ml, 0.50 mmol) 的去氧化甲醇 (3 ml) 中。于室温下在氮气环境中搅拌 30 分钟。将其体积于真空中减少至 1.5 ml, 然后滴加至快速搅拌的 2 N 盐酸溶液

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

实施例33

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

将〔7 α (R^{*}), 12 β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(R)-硫代-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂革-3(R)-羧酸(51 mg, 0.12 mmol)和硫酸(乙酸中的0.3 ml 10%溶液)混合。10分钟内加入乙酸酐(11 mg, 0.12 mmol)，温热至90℃，并搅拌45分钟。冷却后倒入乙醚中，并用水洗涤三次。分离出有机相，经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例34

制备〔7 α (R^{*}), 12 β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(R)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂革-3(R)-羧酸苯酯

将〔7 α (R^{*}), 12 β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(R)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基〕1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂革-3(R)-羧酸(2.08 g, 4.33 mmol)溶于二

氯甲烷 (25 ml), 并于无水 $MgSO_4$ 上干燥。过滤后用二氯甲烷洗涤 (3×200 ml)。真空蒸发后, 将所得残渣溶于后无水二甲基甲酰胺 (25 ml) 并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯 (1.65 g, 5.0 mmol), 于室温中搅拌 45 分钟。再加入苄基溴 (550 mg, 5.0 mmol), 并将所得混合物于室温下搅拌 18 小时。用乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (50 ml) 终止反应, 分离出有机相, 分别用水 (7×50 ml)、114 饱和的碳酸氢钾 (50 ml)、水 (50 ml) 和饱和氯化钠 (50 ml) 洗涤。再经 $MgSO_4$ 干燥、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例 3 5

制备 [7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1-氧代-2 (R) - 硫代-3-苄丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂萘-3 (R) - 羧酸苄酯

于室温下搅拌 [7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1-氧代-2 (R) - 乙酰硫代-3-苄丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂萘-3 (R) - 羧酸苄酯 (1.87 g, 4 mmol) 和饱和甲醇氨直到水解完全。再通过真空蒸发溶剂和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例 3 6

制备 [7 α (R*), 12 b β] - 7 - (S) - (1-氧代-2 (R) - 乙酰硫代-3-苄丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯

并氮杂萘-3(S)-羧酸甲酯

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

在氮气环境下混合[7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-1, 3-二氢-1, 3-二氧代-2H-异吲哚-2-基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(S)-羧酸甲酯(见实施例41; 反应路线A, 步骤e)(1.37g, 3.38mmol)、一水合肼(389mg, 7.7mmol)和甲醇(38ml)。回流加热5小时。冷却至室温后过滤除去邻苯二甲酰肼, 真空蒸发滤液并将所得残渣在氯仿(60ml)中化为溶浆。过滤除去不溶性的邻苯二甲酰肼并用水(4 \times 20ml)洗涤。滤液经水洗(4 \times 50ml)、MgSO₄干燥后过滤。蒸发滤液后得到标题化合物。

反应路线A步骤g: [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-1-氧代-2(S)-乙酰氧代-3(S)-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(S)-羧酸甲酯

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

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

反应路线A 步骤h: [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-1-氧代-2(S)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(S)-羧酸甲酯

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

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

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

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

实施例 37

制备 [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-3(S)羧酸

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

实施例 38

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

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

实施例 39

制备 [7 α (R*), 12 β]-7-[(S)-(1-氧代-2 (R)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂萜-3 (S)-羧酸苄酯

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

实施例 40

制备 [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(S)-羧酸苄酯

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

实施例 41

制备 [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(R)-羧酸甲酯

反应路线 A 步骤 j: [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧代吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(R)-羧酸甲酯

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

和乙酸 (8.7 u l, 0.15 mm o l) 溶于无水四氢呋喃 (3 m l)。于 0 °C 用 DIAD (32 m g, 0.15 mm o l) 处理, 于 0 °C 搅拌 5 分钟后再于室温搅拌 45 分钟。经真空除去挥发性物质和硅胶层析纯化残余物后得到 [7 α (R *), 12 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (R) - 乙酰氧代 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂草 - 3 (R) - 羧酸甲酯。

将 [7 α (R *), 12 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (R) - 乙酰氧代 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂草 - 3 (R) - 羧酸甲酯 (262 m g, 0.58 mm o l) 溶于甲酸 (5 m l) 和四氢呋喃 (5 m l), 并加入氢氧化锂 (0.8 m l 1 M 溶液, 0.8 mm o l)。搅拌反应混合物 2 小时后真空除去溶剂, 然后酸化并在二氯甲烷和水之间分配。分离出有机相, 经 M g S O₄ 干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化得到标题化合物。

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

混合 DIAD (31 m g, 0.15 mm o l)、三苯膦 (39 m g, 0.16 mm o l) 和无水四氢呋喃 (2 m l)。冷却至 0 °C, 并于氩气环境下搅拌 30 分钟。加入固体 [7 α (R *), 12 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (R) - 羟基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 -

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

实施例 4 2

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

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

实施例 4 3

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

将〔7 α (R*), 12 b β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-

2 (S) - 硫代 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 3 (R) - 羧酸 (51 mg, 0.12 mmol) 与硫酸 (0.3 ml 于乙酸中的 10% 溶液) 混合。10 分钟内加入酸酐 (11 mg, 0.12 mmol)。温热至 90°C 并搅拌 45 分钟, 然后冷却, 并倒入己醚中。用水洗涤三次后分离出有机相, 再经 MgSO₄ 干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例 44

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

将 [7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫代 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 3 (R) - 羧酸 (2.08 g, 4.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 ml), 并于 MgSO₄ 上干燥。过滤后用二氯甲烷 (3 \times 200 ml) 洗涤, 真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺 (25 ml), 并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯 (1.65 g, 5.0 mmol) 后于室温搅拌 45 分钟, 然后加入苄基溴 (550 mg, 5.0 mmol), 并于室温下搅拌所得混合物搅拌 18 小时。用乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (50 ml) 终止反应。分离出有机相, 并分别用水 (7 \times 50 ml), 1/4 饱和的碳酸氢钾 (50 ml), 水 (50 ml) 和饱和氯化钠 (50 ml) 洗涤。

再经干燥 ($MgSO_4$)、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例 4 5

制备 [$7\alpha (R^*)$, $12b\beta$]-7-[(S)- (1-氧代-2 (S)-硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, $12b$ -八氢-6-氧代-吡啶基 [2, 1-a] [2] 苯并杂草-3 (R)-羧酸苄酯

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

实施例 4 6

制备 [$7\alpha (R^*)$, $12b\beta$]-7-[(S)- (1-氧代-2 (S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, $12b$ -八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂草-3 (S)-羧酸甲酯

反应路线 A 步骤 j: [$7\alpha (R^*)$, $12b\beta$]-7-[(S)- (1-氧代-2 (R)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, $12b$ -八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮杂草-3 (S)-羧酸甲酯

将 [$7\alpha (R^*)$, $12b\beta$]-7-[(S)- (1-氧代-2 (S)-羟基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, $12b$ -八氢-6-氧代-吡啶并 [2, 1-a] [2] 苯并氮

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

将[7 α (R*), 12 β]-7-[(S)-(1-氧代-2(R)-乙酰氧代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(S)-羧酸甲酯(262 mg, 0.58 mmol)溶于甲醇(5 ml)和四氢呋喃(5 ml)并加入氢氧化锂(0.8 ml 1 M溶液, 0.8 mmol)。搅拌反应混合物2小时后真空除去溶剂, 酸化并在二氯甲烷和水之间分配。分离出有机相, 经干燥(MgSO₄), 真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

反应路线A步骤k: [7 α (R*), 12 β]-7-[(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(S)-羧酸甲酯

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

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

实施例 47

制备 [7 α (R*), 12b β]-7-[(S)—(1-氧代—2(S)—硫代—3-苯丙基)氨基]—1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b—八氢—6-氧代—吡啶并[2, 1-a][2]苯并氮杂草—3(S)—羧酸

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

实施例 48

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

并氮杂萜-3(S)-羧酸

将〔7 α (R*), 12 β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(S)-硫代-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂萜-3(S)-羧酸(51 mg, 0.12 mmol)和硫酸(0.3 ml于乙酸中的10%溶液)。10分钟内加入乙酸酐(11 mg, 0.12 mmol)。温热至90°C, 并搅拌45分钟。冷却后倒入乙醚中, 用水洗涤三次。分离出相机相, 经MgSO₄干燥、真空浓缩和硅胶层析纯化后得到标题化合物。

实施例49

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

将〔7 α (R*), 12 β 〕-7-〔(S)-(1-氧代-2(S)-乙酰硫代-3-苯丙基)氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1-a〕〔2〕苯并氮杂萜-3(S)-羧酸(2.08 g, 4.33 mmol)溶于二氯甲烷(25 ml), 并在MgSO₄上干燥。过滤后用二氯甲烷(3 \times 200 ml)洗涤, 真空蒸发后将所得残余物溶于无水二甲基甲酰胺(25 ml)中, 并置于氮气环境下。一次性加入碳酸铯(1.65 g, 5.0 mmol), 于室温下搅拌45分钟。再加入苄基溴(550 mg, 5.0 mmol), 并于室温下搅拌所得混合物18小时。然后用乙酸乙酯(50 ml)和水(50 ml)终止反

应。分离出有机相，分别用水（ $7 \times 50 \text{ ml}$ ）、 $1/4$ 饱和碳酸氢钾（ 50 ml ）、水（ 50 ml ）和饱和氯化钠（ 50 ml ）洗涤。再经干燥（ MgSO_4 ）、过滤和真空蒸发后得到标题化合物。

实施例50

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

室温下搅拌〔 7α （ R^* ）， $12b\beta$ ）-7-〔（ S ）-（1-氧代-2（ S ）-乙酰硫基-3-苯丙基）氨基〕-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, $12b$ -八氢-6-氧代-吡啶并〔2, 1- a 〕〔2〕苯并氮杂革-3（ S ）-羧酸苄酯（ 1.87 g , 4 mmol ）和饱和甲醇氨直至完成水解。真空蒸出溶剂并硅胶色谱提纯得到标题化合物。

下列化合物可用与上述实例11-50类似的方法制备：

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

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

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

7, 11b-七氢-5-氧代-吡咯并[2,6-a][2]苯并氮杂革-2(R)-羧酸;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7, 8, 12 b - 八氢· 氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯并
氮杂萘-3(R)-羧酸;

{ 7 α (R*), 12 b β } - 7 - [(S) - 1 - 氧代-2
(S) - 苯甲酰硫基-3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12 b - 八氢-6 - 氧代-吡啶并[2, 1-a][2]苯
并氮杂萘-3(R)-羧酸苯甲基酯;

{ 6 α (R*), 11 b β } - 6 - [(S) - (1 - 氧代-2
(R) - 苯甲酰硫基-3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢-5 - 氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮
杂萘-2(S)-羧酸甲酯;

{ 6 α (R*), 11 b β } - 6 - [(S) - (1 - 氧代-2
- 硫乙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11 b - 七氢-5 -
氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-2(S)-羧酸;

{ 6 α (R*), 11 b β } - 6 - [(S) - (1 - 氧代-2
(R) - 苯甲酰硫基-3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢-5 - 氧代吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂
萘-2(S)-羧酸;

{ 6 α (R*), 11 b β } - 6 - [(S) - (1 - 氧代-2
(R) - 苯甲酰硫基-3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢-5 - 氧代吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂
萘-2(S)-羧酸苯甲基酯;

{ 6 α (R*), 11 b β } - 6 - [(S) - (1 - 氧代-2
- 硫乙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11 b - 七氢-5 -
氧代-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘-2(S)-羧酸苯
甲基酯;

[6 α (R*), 11 b β] - 6 - [(S) - (1-氧代-2
(S) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢 - 5 - 氧代 - 吡咯并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮
杂茛 - 2 (S) - 羧酸甲酯;

[6 α (R*), 11 b β] - 6 - [(S) - (1-氧代-2
(S) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢 - 5 - 氧代 - 吡咯并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮
杂茛 - 2 (S) - 羧酸;

[6 α (R*), 11 b β] - 6 - [(S) - (1-氧代-2
(S) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 b - 七氢 - 5 - 氧代 - 吡咯并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮
杂茛 - 2 (S) - 羧酸苯甲基酯;

[7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1-氧代-2
(R) - 苯甲酰基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯
并氮杂茛 - 3 (S) - 羧酸甲酯;

[7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1-氧代-2
- 硫乙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 b - 八氢 -
6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯并氮杂茛 - 3 (S) - 羧
酸;

[7 α (R*), 12 b β] - 7 - [(S) - (1-氧代-2
(R) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2, 1 - a] [2] 苯
并氮杂茛 - 3 (S) - 羧酸;

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

[7 α (R *) , 1 2 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 - 硫乙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2 , 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 3 (S) - 羧酸苯甲基酯;

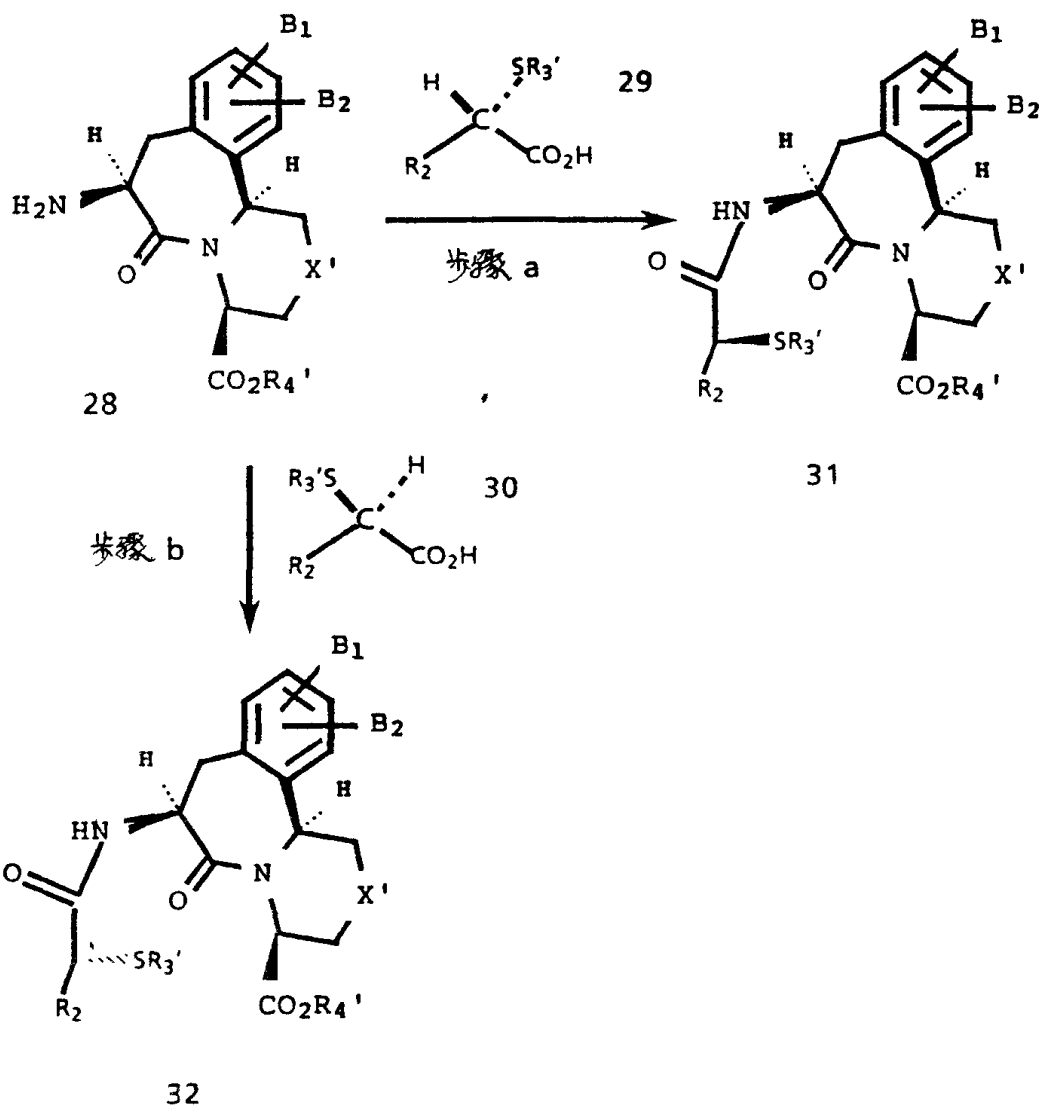
[7 α (R *) , 1 2 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (S) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2 , 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 3 (S) - 羧酸甲酯;

[7 α (R *) , 1 2 b β] - 7 - [(S) - (1 - 氧代 - 2 (S) - 苯甲酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 吡啶并 [2 , 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 3 (S) - 羧酸;

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

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

方案 C



R₄' = CHPh₂ X' = O, S or NH
 R₃' = COCH₃, COPh

方案 C 给 X 为 O、S 或 NH 的式 II 化合物的制备提供了一总的合成方法。

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

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

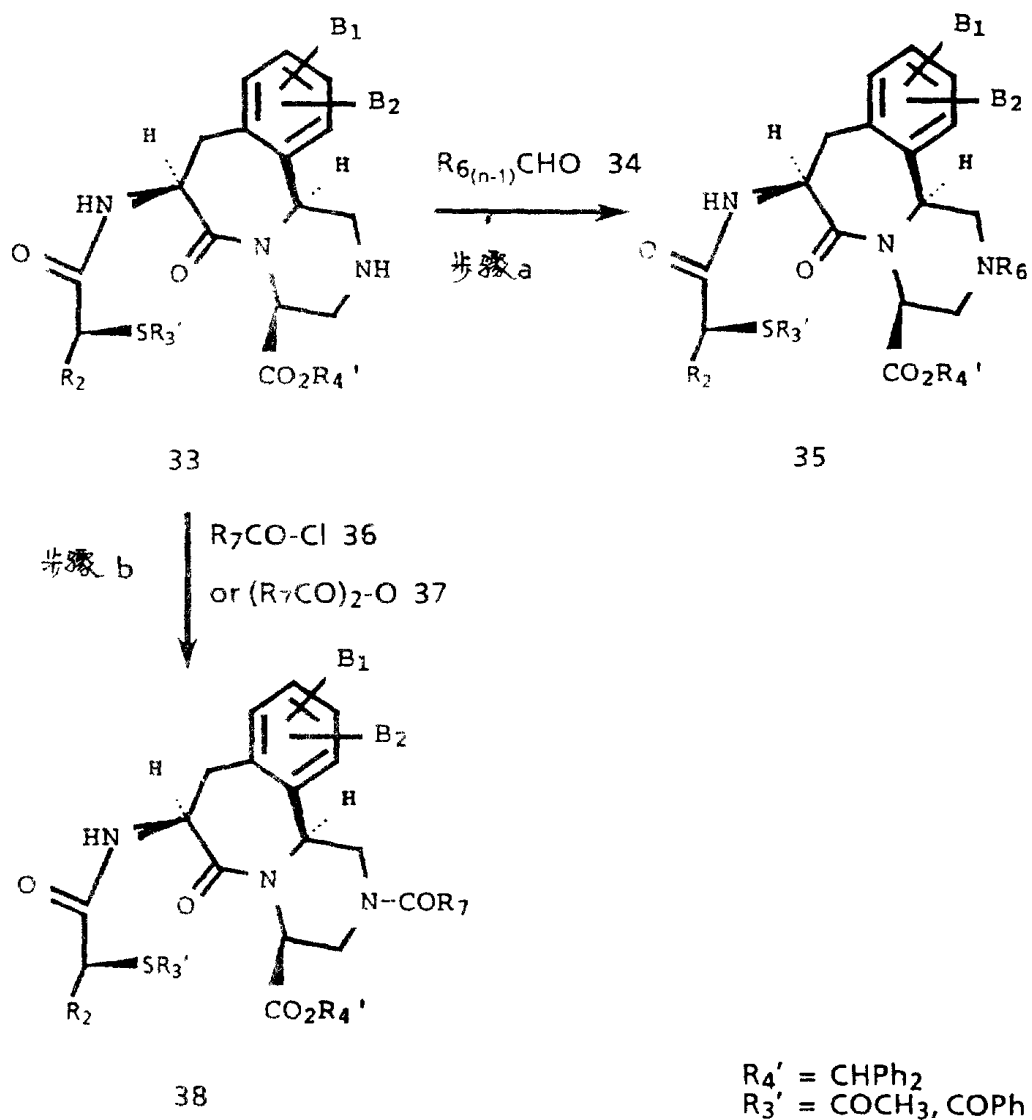
虽然方案 C 提供了 X 为 O、S 或 NH 以及 4-羧基官能度是 (S)-构型的式 II 化合物的制备, 但 X 为 O、S 或 NH 以及 4-羧基官能度是 (R)-构型的式 II 化合物可用取代适合的结构 28 的 (4R)-羧基化合物来制备, 结构 28 的化合物的制备叙述于下文的方案中。

R₃ 和 R₄ 可用本领域中熟知的技术方法来处理, 已在方案 A 中叙述并已示于表 1。

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

X 为 -NR₆ 或 -NCOR₇ 的式 II 化合物的制备可用本领域普通技术人员所熟知的技术和方法。制备这类化合物的总合成方法示于方案 D。其中的取代基均为前所限定者, 除非另外指出。

方案 D



方案 D 提供了 X 为 $-NR_6$ 或 $-NCO R_7$ 的式 II 化合物的制备的总合成方法。

在步骤 a 中, 如本领域所周知, 用氰基氢硼化钠将适合的 结构 3 3 的 (S)-硫代乙酸化合物的氨基官能度以适合的 结构 3 4 的醛进行还原性烷基化, 得到相应的 结构 3 5 的 N-烷基-(S)-硫代乙酸化合物。

在步骤 b 中, 如本领域所周知, 适合的 结构 3 3 的 (S)-硫代乙酸化合物用适合的 结构 3 6 的酰氯或适合的 结构 3 7 的酸酐进行酰基化, 得到相应的 结构 3 8 的 N-酰基-(S)-硫代乙酸化合物。

相应的 N-烷基-(R)-硫代乙酸化合物和 N-酰基-(R)-硫代乙酸化合物可用类似方法以适合的 (R)-硫代乙酸化合物代替适合的 结构 3 3 的硫代乙酸化合物来制备, 示于方案 E。X 是 $-NR_6$ 或 $-NCO R_7$ 、4-羧基官能度是 (R)-构型的式 II 化合物可用方案 D 所述方法制备。

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

X 为 O 的 结构 2 8 的氨基化合物可按方案 E 的方法制备。方案 E 中所有的取代物都是前面限定过的, 除非另外指明。

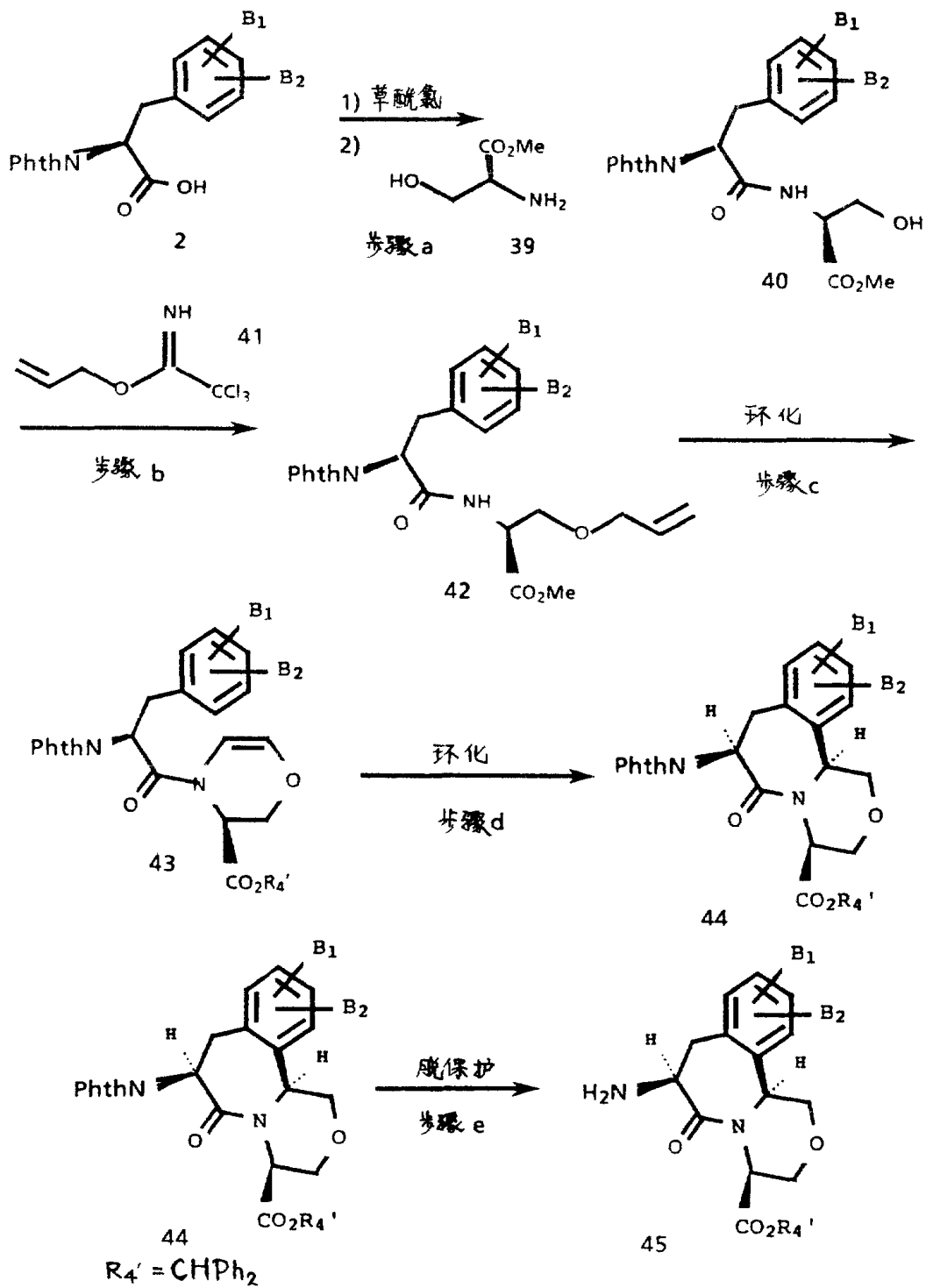
方案 E 提供了制备 X 为 O 的 结构 2 8 的氨基化合物的总合成方法。

在步骤 a 中, 适合的 结构 2 的邻苯二甲酰亚胺保护的 (S)-苯基丙氨酸衍生物被转变成相应的酰氯, 然后再与适合的 结构 3 9 的 L-丝氨酸甲酯反应, 生成相应的 结构 4 0 的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸甲酯, 如方案 A 步骤 b 所述。

在步骤 b 中，适合的结构 4 0 的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸甲酯用结构 4 1 的烯丙基亚胺化合物进行烯丙基化，生成相应的结构 4 2 的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸-O-烯丙基甲酯。

例如，适合的结构 4 0 的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸甲酯与 2 摩尔量的结构 4 1 的烯丙基亚胺化合物和 1 摩尔适合的酸（如三氟甲磺酸）接触，反应物一般是在适合的溶剂混合物（如二氯甲烷/环己烷）中进行接触的。反应物一般是在惰性气体中在室温下搅拌 2 ~ 24 小时。结构 4 2 的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸-O-烯丙基甲酯是用本领域中所用的提取法从反应溶液中回收的、产物可用硅胶色谱法或结晶进行纯化。

方案 E



在步骤 c 中，将适合的结构 4 2的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸-O-烯丙基甲酯进行关环，得到相应的结构 4 3的(4 S)-烯胺。

例如，首先将适合的结构 4 2的 1-氧代-3-苯丙基-L-丝氨酸-O-烯丙基甲酯与 1 摩尔过量的臭氧/氧混合物相接触。反应物一般是在适合的有机溶剂混合物(如二氯甲烷/甲醇)中进行，一般在-78℃至-40℃的温度范围搅拌 5-30 分钟或搅拌至蓝色不消失为止。用过量的二甲硫终止反应。用本领域已知的提取法从反应溶液中回收中间化合物醛。

然后将中间醛化合物与三氟乙酸接触，得到相应的结构 4 3的(4 S)-烯胺，如方案 A 步骤 d 所述。

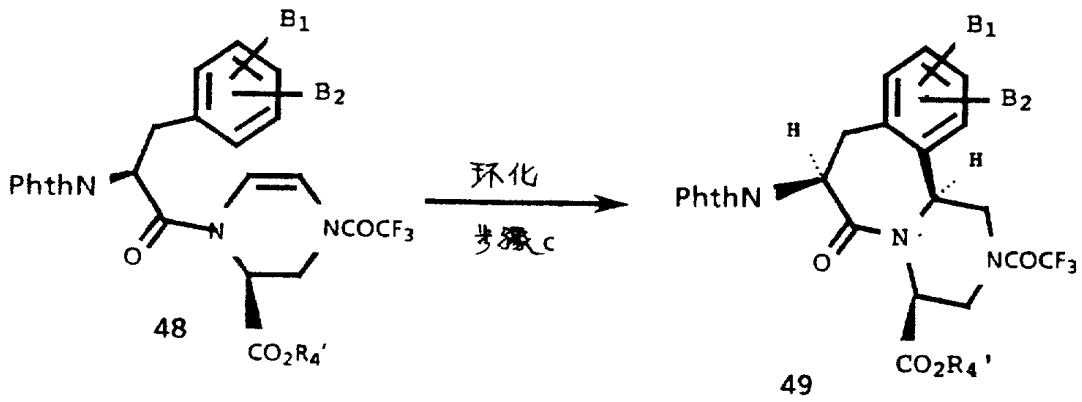
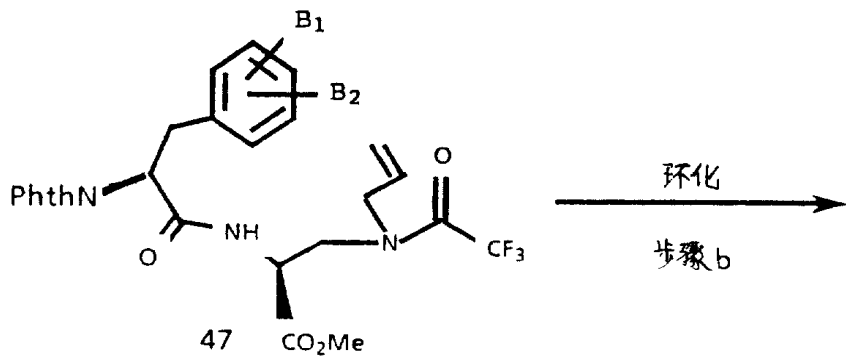
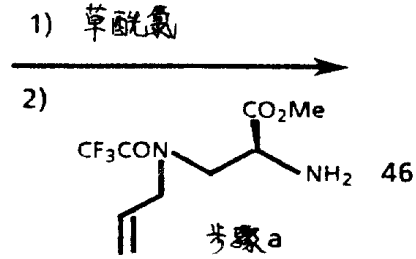
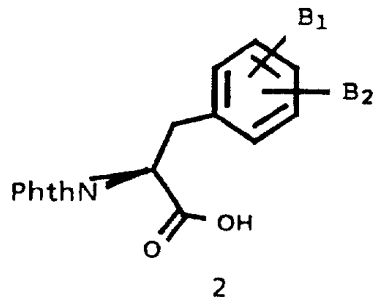
在步骤 d 中，将适合的结构 4 3的(4 S)-烯胺关环，得到相应的结构 4 4的(4 S)-三环化合物，如方案 A 步骤 e 所述。此反应也得到了不同量的(4 R)-烯胺，可用高压液相色谱法分离，如方案 e 步骤 d 所述。

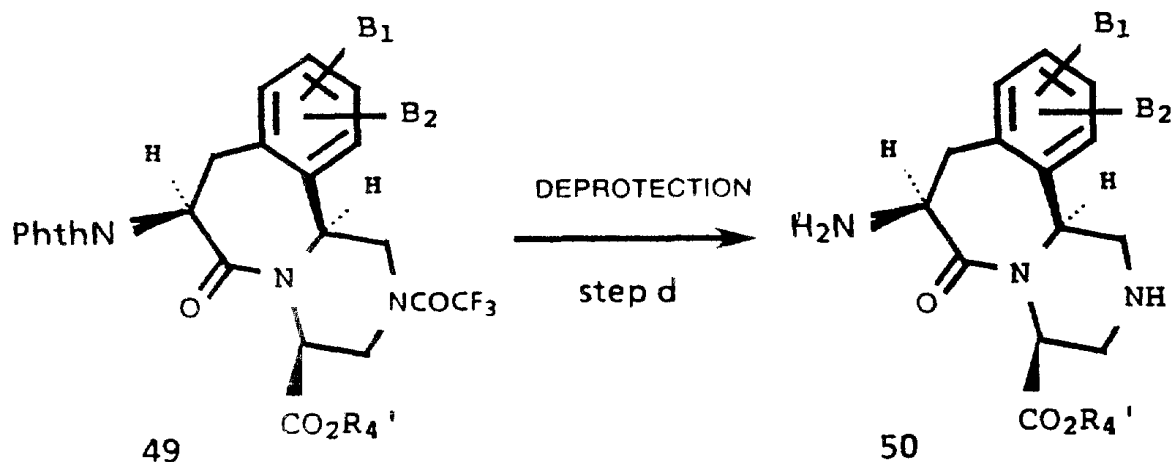
在步骤 e 中，适合的结构 4 4的(4 S)-三环化合物上的邻苯二甲酰亚胺保护基被去除，得到相应的 X 是 O 的结构 4 5的(4 S)-氨基化合物，如方案 A 步骤 f 所述。

另外，适合的结构 4 5(4 R)-氨基化合物可用 D-丝氨酸甲酯代替步骤 a 中结构 3 9的 L-丝氨酸甲酯，得到相应的 1-氧代-3-苯丙基-D-丝氨酸甲酯，如方案 A 步骤 b 所述。适合的 1-氧代-3-苯丙基-D-丝氨酸甲酯然后按前所述的步骤 b-f 进行反应，生成相应的 X 是 O 的结构 2 8的(4 R)-氨基化合物。

X 是 NH 的结构 2 8的氨基化合物可按方案 F 所述的方法制备。在方案 F 中，所有取代物均如前所限定，除非另外指明。

方案 F





方案 F 提供了制备 X 是 NH 的结构 28 的氨基化合物的另一总合成方法。

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

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

的烯胺，如方案 F 步骤 e 所述。

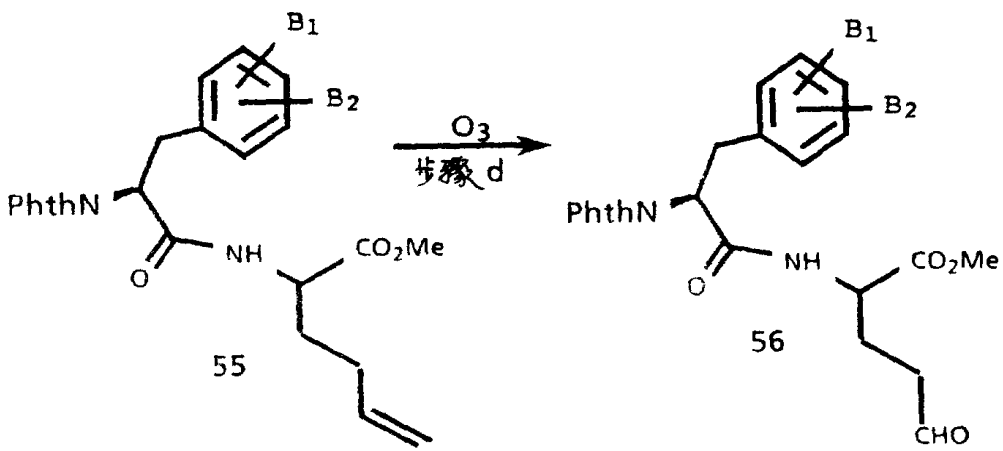
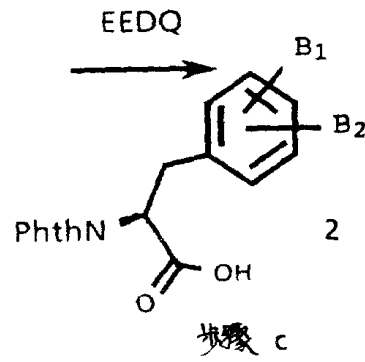
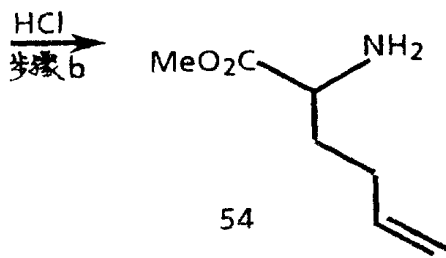
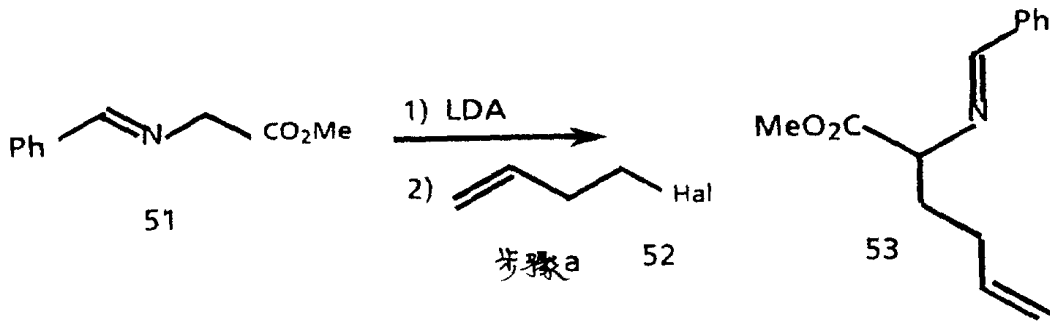
在步骤 e 中，适合的结构 48 的 (4 S) - 烯胺经关环生成相应的结构 49 的 (4 S) - 三环化合物，如方案 A 步骤 e 所述。

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

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

A₁ 是 -COOR₄、A₂ 是氢、n = 0 的式 I 化合物可用已知方法和技术由本领域普通技术人员来制备。这些化合物的总合成方法见方案 G。方案 G 中所有的取代物均为前所限定，除非另外指明。

方案 G



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

在步骤 a 中，结构 5 1 的 N-(苯亚甲基)甘氨酸甲酯可用一当量的非亲核碱(如二异丙氨基化锂)在适合的非质子传递溶剂(如四氢呋喃)中处理，然后再加入结构 5 2 的 4-卤代丁烯，生成结构 5 3 的 2-(3-丁烯基)-N-(苯亚甲基)甘氨酸甲酯。

在步骤 b 中，结构 5 3 的 2-(3-丁烯基)-N-(苯亚甲基)甘氨酸甲酯的 N-(苯亚甲基)官能度可在酸性条件(如用氢氯酸)下在适合的非质子传递溶剂(如乙醚)中水解，生成结构 5 4 的 2-(3-丁烯基)-甘氨酸甲酯。

在步骤 c 中，适合的结构 5 5 的酰胺化合物可将适合的结构 2 的邻苯二甲酰胺保护的(S)-苯丙氨酸化合物(方案 A 中所述)与结构 5 4 的 2-(3-丁烯基)甘氨酸甲酯在偶合反应条件下(如方案 B 步骤 c 和方案 A 步骤 b)进行反应来制备。

在步骤 d 中，适合的结构 5 5 的酰胺化合物的烯烃官能度可转变成适合的结构 5 6 的醛化合物，如方案 B 步骤 d₁ 所述。

A_1 是 $-COOR_4$ 、 A_2 是氢、 $n=0$ 、 R_3 是 2 酸酯或苯甲酸酯、 R_4 是甲基的式 I 化合物可从一适合的结构 5 6 的醛按方案 A 步骤 d-f 和方案 C 步骤 a 或 b 所概括的方法来制备。

A_1 是 $-COOR_4$ 、 A_2 是氢、 $n=0$ 、 R_3 是乙酸酯或苯甲酸酯、 R_4 是甲基的式 I 化合物的各个 3(S) 和 3(R) 酯可从一适合的结构 5 6 的醛按方案 A 步骤 d 所概括的方法来制备，从方案 A' 步骤 d 所述的关环反应分离所形成的烯胺化合物的 3(S) 和 3(R) 酯，完成方案 A 步骤 e-f 和方案 C 步骤 a 或 b 所概括的过程。

R₁ 和 R₂ 基可用本领域周知的技术和方法处理，叙述于方案 A 和表 1 中。

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

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

实例 51

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

方案 E 步骤 a: N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2H - 异咪唑 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基 } - L - 丝氨酸甲酯

在 N-邻苯二甲酰基-(S)-苯丙氨酸 (90g, 0.3mol) 于二氯甲烷 (450ml) 中的淤浆中滴加草酰氯 (45ml, 0.62mol), 将其置于干燥气氛 (CaSO₄ 管) 中, 用二甲基甲酰胺 (10ml) 处理。搅拌 5 小时, 过滤, 在真空中浓缩, 生

成 N-邻苯二甲酰基-(S)-苯丙氨酸酰氯, 为米色非晶形固体。

将丝氨酸甲酯盐酸盐 (56g, 0.36 mol) 溶于四氢呋喃 (300 ml), 然后冷却至 0°C, 加入 4-甲基吗啉 (88 ml, 0.8 mol), 滴加 N-邻苯二甲酰基-(S)-苯丙氨酸酰氯于四氢呋喃 (200 ml) 中的溶液, 温热至室温后, 搅拌 3 小时。过滤, 滤液真空浓缩, 残渣溶于乙酸乙酯, 分出有机层, 相继以水和饱和氯化钠洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空蒸除溶剂, 得到油状物。用硅胶色谱法纯化 (梯度洗脱液 50% 乙酸乙酯/己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合物 (80.8g, 67%), mp. 129-132°C。

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

将 N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代-3-苯丙基]-L-丝氨酸甲酯 (25g, 63 mmol) 溶于二氯甲烷/环己烷 (1:1, 600 ml), 加入烯丙基三氯乙酰亚胺化合物 (26g, 128 mmol) 和三氟甲磺酸 (5 ml, 56.6 mmol), 在氮气气氛中室温搅拌 5 小时, 然后用二氯甲烷稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法纯化 (梯度洗脱液 20% 乙酸乙酯/己烷-35% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物, mp. 95-97°C。

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

成 *N*-邻苯二甲酰基-(*S*)-苯丙氨酸酰氯, 为米色非晶形固体。

将丝氨酸甲酯盐酸盐 (56 g, 0.36 mol) 溶于四氢呋喃 (300 ml), 然后冷却至 0 °C, 加入 4-甲基吗啉 (88 ml, 0.8 mol), 滴加 *N*-邻苯二甲酰基-(*S*)-苯丙氨酸酰氯于四氢呋喃 (200 ml) 中的溶液, 温热至室温后, 搅拌 3 小时。过滤, 滤液真空浓缩, 残渣溶于乙酸乙酯, 分出有机层, 相继以水和饱和氯化钠洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空蒸除溶剂, 得到油状物。用硅胶色谱法纯化 (梯度洗脱液 50% 乙酸乙酯/己烷-乙酸乙酯), 得到标题化合物 (80.8 g, 67%), mp. 129-132 °C。

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

将 *N*-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧-2*H*-异吲哚-2-基)-1-氧代-3-苯丙基]-L-丝氨酸甲酯 (25 g, 63 mmol) 溶于二氯甲烷/环己烷 (1:1, 600 ml), 加入烯丙基三氯乙酰亚胺化合物 (26 g, 128 mmol) 和三氟甲磺酸 (5 ml, 56.6 mmol), 在氮气气氛中室温搅拌 5 小时, 然后用二氯甲烷稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法纯化 (梯度洗脱液 20% 乙酸乙酯/己烷-35% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物, mp. 95-97 °C。

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

将 N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基 } - 0 - 2 - 丙烯基 - L - 丝氨酸甲酯 (13 g, 29.8 mmol) 溶于二氯甲烷 / 甲醇 (10 : 1, 220 ml) 中, 冷却至 - 78 °C, 以臭氧 / 氧混合物喷射约 10 分钟, 直至兰色不消失为止, 于 - 78 °C 用氮喷射 10 分钟以除去剩余的臭氧。用二甲硫 (60 ml, 0.82 mol) 处理, 让其温热至室温。室温搅拌 2.5 小时, 真空蒸除溶剂, 残渣溶于乙酸乙酯 (200 ml)。用水、饱和氯化钠洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空蒸除溶剂, 得到中间产物 N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基 } - 0 - 2 - 氧乙基 - L - 丝氨酸甲酯 (13.6 g), 呈泡沫状。

将 N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基 } - 0 - 2 - 氧乙基 - L - 丝氨酸甲酯 (13.6 g) 溶于二氯甲烷 / 三氟乙酸 (10 : 1, 330 ml)。室温搅拌 2.5 小时, 真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法 (35% 乙酸乙酯 / 己烷) 和重结晶法 (乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到标题化合物 (8.52 g, 68%); m. p. 70 - 72 °C。

方案 E 步骤 d: { 4 S - { 4 α, 7 α (R*), 1 2 b β } } - 7 - { (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H - (1, 4) - 噁嗪并 (3, 4 - a) (2) 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸二甲酯

将 { S - (R*, R*) } - N - { 2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基 } - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1, 4 - 噁嗪 - 3 - 羧酸甲酯 (2.5 g

5. 9 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 ml), 向制备好的溶液中滴加三氟甲磺酸 (4.0 ml, 45 mmol) 和三氟乙酰 (1.0 ml, 7.1 mmol), 在氮气中于室温搅拌 123 小时。倾入含冰 (200 g) 和乙酸乙酯 (200 ml) 的分液漏斗, 分离有机相, 用水 (3 × 200 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (100 ml) 洗涤。用 10% (重量) 碳酸氢钾 (4 × 40 ml) 和水 (40 ml) 提取有机相。用乙酸乙酯 (100 ml) 使合并的碱性水相分层, 在冰浴中冷却。将温度保持在 5-10 °C 并滴加 6 N 盐酸将 pH 调至 1。分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (3 × 200 ml) 提取, 用饱和氯化钠洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空蒸除溶剂, 残渣于高真空下在 56 °C 干燥 24 小时, 得到中间产物 { 4S - (4α, 7α (R*), 12bβ) } - 7 - { (1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-吡啶-2-基) } - 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 六氢-6-氧代-1H-(1,4)-咪唑并 [3,4-a] (2) 苯并氮杂萘-4-羧酸 (1.75 g, 73%)。

将 { 4S - (4α, 7α (R*), 12bβ) } - 7 - { (1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-吡啶-2-基) } - 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 六氢-6-氧代-1H-(1,4)-咪唑并 [3,4-a] (2) 苯并氮杂萘-4-羧酸 (500 mg, 1.23 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 ml), 用二苯基重氮甲烷 (360 mg, 1.86 mmol)。搅拌 5.5 小时, 真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法 (梯度洗脱剂 20% 乙酸乙酯/己烷 - 35% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到标题化合物 (563 mg, 80%); m. p. 178-181 °C (异丙醇)。

方案E步骤e: { 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) }
- 7 - 氨基 - 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H
{ 1, 4 } - 噁嗪并 { 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸二
苯甲酯

将 { 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) } - 7 - { (1, 3
- 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异吡啶 - 2 - 基) } - 3, 4,
6, 7, 8, 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1, 4 } 噁嗪并
{ 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸二苯甲酯 (2 9 5 mg,
0. 5 1 7 m m o l) 溶于甲醇 (5 m l), 用一水合肼 (1. 1
m l 在甲醇中的 1 M 溶液, 1. 1 m m o l) 处理。室温下搅拌 4 4
小时, 真空蒸除溶剂, 将残渣在二氯甲烷 (1 0 m l) 中制成浆, 过
滤, 真空蒸除溶剂, 得到标题化合物 (2 1 8 mg, 9 5 %)。

方案C步骤a: { 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) }
- 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰基硫 - 3 - 苯丙基) 氨基 } -
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H -
{ 1, 4 } - 噁嗪并 { 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸二
苯甲酯

将 { 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) } - 7 - 氨基 -
3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H { 1, 4 } -
噁嗪并 { 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸二苯甲酯 (4 5 0
mg, 1. 0 1 8 m m o l) 和 (S) - 3 - 苯基 - 2 - 乙酰基硫丙酸
(2 5 0 mg, 1. 1 2 m m o l) 溶于二氯甲烷 (1 0 m l), 加入
E E D Q (2 8 0 mg, 1. 1 3 m m o l), 在室温下搅拌 1 6 小
时。真空蒸除溶剂, 用硅胶色谱法 (梯度洗脱液 2 0 % 乙酸乙酯 / 己

烷-3 5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物(505mg, 77%)。

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

实例 52-MDL-102, 179

{4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)}-7-[(1-氧代-2(S)-乙酰硫基-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-六氢-6-氧代-1H-[1, 4]-噁嗪并[3, 4-a][2]苯并氮杂革-4-羧酸的制备

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

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

实例 53

{ 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) } - 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H { 1, 4 }

- 噁嗪并 { 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸三甲乙酰氧基甲酯

将 { 4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β) } - 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1, 4 } - 噁嗪并 { 3, 4 - a } { 2 } 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸 (1 3 4 m^g , 0. 2 8 $m m o l$) 溶于二氯甲烷 (3 $m l$) 中, 用无水 $M g S O_4$ (6 0 m^g) 干燥、过滤, 以二氯甲烷 (3 \times 2 0 0 $m l$) 洗涤。真空蒸发得到残渣。将残渣溶于无水二甲基甲酰胺 (2 $m l$), 并置于氮气气氛中, 加入一份碳酸铯 (9 9 m^g , 0. 3 $m m o l$), 在室温下搅拌 4 5 分钟, 加入新戊酸氯甲酯 (1 0 1 m^g , 0. 6 7 $m m o l$), 所得到的混合物在环境温度下搅拌 1 8 小时。用乙酸乙酯 (3 $m l$) 和水 (0. 6 $m l$) 终止反应, 分离有机相, 用水 (7 \times 6 $m l$)、1 / 4 饱和碳酸氢钾溶液 (6 $m l$)、水 (6 $m l$) 和饱和氯化钠溶液 (6 $m l$) 洗涤、干燥 ($M g S O_4$)、过滤, 滤液真空蒸发, 得到标题化合物。

实例 54 MDL - 1 0 1, 5 1 9

{ 4 S { 4 α , 7 α (R *), 1 2 b β } } - 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - S - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1, 4 - 噁嗪并 { 3, 4

-a) [2] 苯并氮杂革-4-羧酸的制备

将 [4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β)] - 7 - [(1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - [1, 4] - 噁嗪并 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸 (4 5 mg, 0.093 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇 (1 : 1, 4 ml), 在 0 °C 用氮气喷射 10 分钟。滴加氢氧化锂 (0.249 ml 1 M 氢氧化锂的用冻熔技术脱气的溶液) 溶液, 历时 4 小时。在 0 °C 搅拌 7 小时并在 0 °C 用 1 N 盐酸 (0.5 ml) 处理, 真空蒸除溶剂。用硅胶色谱法 (梯度洗脱液 乙酸乙酯 - 0.2% 乙酸于乙酸乙酯中的溶液), 得到标题化合物 (32.4 mg, 79%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67-6.84 (m, 10H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.76 (A part of ABX, 1H), 2.06 (d, 1H).

实例 5 5

[4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β)] - 7 - [(1 - 氧代 - 2 (S) - 硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - [1, 4] - 噁嗪并

[3, 4 - a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸新戊酰氧甲醚酯的制备

将 [4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β)] - 7 - [(1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - [1, 4] - 噁嗪并 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂革-4-羧酸新戊酰氧甲醚酯

(55 mg, 0.093 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇 (1:1, 4 ml), 在 0 °C 下用氮气喷射 10 分钟, 滴加氢氧化锂溶液 (0.249 ml 1 M 的用冻熔技术脱气的氢氧化锂溶液), 历时 4 小时。在 0 °C 下搅拌 7 小时, 用 1 N 之盐酸 (0.5 ml) 处理。真空蒸除溶剂, 用硅胶色谱法 (梯度洗脱液 乙酸乙酯-0.2% 乙酸于乙酸乙酯的溶液) 纯化, 得到标题化合物。

实例 5 6

{ 4 S - (4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β) } - 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰基硫 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1 , 4 } - 噻嗪并 { 3 , 4 - a } { 2 } 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸二苯甲酯的制备

将 { 4 S - (4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β) } - 7 - 氨基 - 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1 , 4 } - 噻嗪并 { 3 , 4 - a } { 2 } 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸二苯甲酯 (4 6 6 mg , 1 . 0 1 8 mmol) 和 (S) - 3 - 苯基 - 2 - 乙酰硫基丙酸 (2 5 0 mg , 1 . 1 2 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 0 ml) , 加入 E E D Q (2 8 0 mg , 1 . 1 3 mmol) , 在室温下搅拌 1 6 小时。真空蒸除溶剂, 用硅胶色谱法 (梯度洗脱液: 2 0 % 乙酸乙酯 / 己烷 - 3 5 % 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到标题化合物。

实例 5 7

{ 4 S - (4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β) } - 7 - { (1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基 } - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - { 1 , 4 } - 噻嗪并 { 3 , 4 - a } { 2 } 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸的制备

实例 59

[4 S - (4 α , 7 α (R *), 1 2 b β)] - 7 - [(1 - 氧代 - 2 (S) - 乙酰硫基 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧代 - 1 H - (1, 4) - 氮 嗪 并 [3, 4 - a] [α] 苯 并 氮 杂 萘 - 4 - 羧 酸 二 苯 甲 酯 的 制 备

方案 F 步骤 a: N - [2 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2 H - 异 吡 啶 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基] - (S) - 3 - [(三 氟 乙 酰 基 - 2 - 丙 烯 基) 氨 基] - 2 - 氨 基 - 丙 酸 甲 酯

将 N ^{α} - (苄 氧 基 羰 基) - β - 氨 基 - L - 丝 氨 酸 (47.6g, 0.2 mmol) 溶于 甲 醇 (500 ml), 用 浓 硫 酸 (0.5 ml) 处 理。加 热 至 60 °C 16 小 时, 冷 却, 在 真 空 下 将 溶 剂 减 少 50%。用 乙 醚 (500 ml) 稀 释, 用 饱 和 碳 酸 氢 钠 溶 液 洗 涤, 然 后 用 盐 水 洗 涤。干 燥 (MgSO₄), 真 空 蒸 除 溶 剂, 得 到 N ^{α} - (苄 氧 羰 基) - β - 氨 基 - L - 丙 氨 酸 甲 酯。

将 N ^{α} - (苄 氧 羰 基) - β - 氨 基 - L - 丝 氨 酸 甲 酯 (15.99, 63 mmol) 溶于 二 氯 甲 烷 / 环 己 烷 (1 : 1, 600 ml), 加 入 烯 丙 基 三 氟 乙 酰 亚 胺 化 合 物 (26g, 128 mmol) 和 三 氟 甲 磺 酸 (5 ml, 56.6 mmol)。在 氮 气 氛 中 室 温 搅 拌 5 小 时 并 用 二 氯 甲 烷 稀 释。用 饱 和 碳 酸 氢 钠 水 溶 液 和 水 洗 涤, 干 燥 (MgSO₄), 真 空 蒸 除 溶 剂。用 硅 胶 色 谱 法 纯 化, 得 到 N ^{α} - (苄 氧 羰 基) - β - (烯 丙 基 氨 基) - L - 丙 氨 酸 甲 酯。

将 N ^{α} - (苄 氧 羰 基) - β - (烯 丙 基 氨 基) - L - 丙 氨 酸 甲 酯 (663 mg, 2.27 mmol) 溶于 无 水 四 氢 呋 喃 (15 ml), 用 吡 啶 (183 μ l, 2.27 mmol) 处 理, 接 着 用 三 氟 乙 酰 基

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

实例 58

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

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

(3.21 μ l, 2.27 mmol) 处理, 在室温下搅拌过夜。在乙醚和水之间进行分配。分离有机相, 干燥 (MgSO₄), 真空蒸除溶剂, 用硅胶色谱法纯化, 得到 N ^{α} -(苄氧羰基)- β -(三氟乙酰基-烯丙基氨基)-L-丙氨酸甲酯。

将三溴化硼 (215 mg, 0.86 mmol) 置于一烧瓶内, 冷却至 0 °C。小心加入三氟乙酸 (5 ml), 同时搅拌。蒸除溶剂, 得到三(三氟乙酸)硼。

将三(三氟乙酸)硼 (0.3 g, 0.86 mmol) 溶于三氟乙酸 (10 ml) 中, 加入 N ^{α} -(苄氧羰基)- β -(三氟乙酰基-烯丙基氨基)-L-丙氨酸甲酯 (105 g, 0.27 mmol), 在氩气氛中搅拌 1 小时, 然后室温真空蒸除溶剂。加入甲醇, 重复蒸发, 得到 β -(三氟乙酰基-烯丙基氨基)-L-丙氨酸甲酯。盐酸盐。

将 β -(三氟乙酰基-烯丙基氨基)-L-丙氨酸甲酯·盐酸盐 (104.8 g, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 ml), 然后冷至 0 °C 并加入 4-甲基吗啉 (88 ml, 0.8 mmol), 滴加 N-邻苯二甲酰基-(S)-苯基丙氨酸酰氯 (108.7 g, 0.36 mmol) 于四氢呋喃 (200 ml) 中的溶液。让温度升至室温并搅拌 3 小时。过滤, 真空浓缩滤液。将残渣溶于乙酸乙酯。分出有机相, 用水洗, 再用饱和氯化钠溶液洗, 干燥 (MgSO₄)。在真空中蒸除溶剂, 得到油状物。用硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物。

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

-苯丙基)-3,4-二氢-2H-4-三氟乙酰基-1,4-氮杂-3-羧酸甲酯

将N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-基)-1-氧代-3-苯丙基)-(S)-3-[(三氟乙酰基-2-丙烯基)氨基]-2-氨基-丙酸甲酯(15.8g, 29.8 mmol)溶于二氯甲烷/甲醇(10:1, 220 ml), 冷却至-78℃, 用臭氧/氧混合物喷射约10分钟, 直至兰色不消失为止。再于-78℃用氮喷射10分钟以除去剩余的臭氧。用二甲硫(60 ml, 9.82 mol)处理, 让其升至室温, 在室温下搅拌2.5小时, 真空蒸除溶剂, 残渣溶于乙酸乙酯(200 ml), 用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空蒸除溶剂, 得到中间体N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-基)-1-氧代-3-苯丙基]-N-2-乙氧基甲酯。

将N-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-基)-1-氧代-3-苯丙基)-(S)-3-[(三氟乙酰基-2-乙氧基)氨基]-2-氨基-丙酸甲酯(15.9g, 29.8 mmol)溶于二氯甲烷/三氟乙酸(10:1, 330 ml), 室温搅拌2.5小时, 真空蒸除溶剂, 硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物。

方案F步骤c: [4S-(4α, 7α(R*), 12bβ)]-7-[(1,3-二氢-1,3-氧代-2H-异吡啶-2-基)]-3,4,6,7,8,12b-六氢-6-氧代-1H-4-三氟乙酰基-[1,4]-氮杂并[3,4-a][2]苯并吡庚因-4-羧酸二苯甲酯。

将 [S - (R , R *)] - N - [2 - (1 , 3 - 二氢 - 1 , 3 - 二氧代 - 2 H - 异吡啶 - 2 - 基) - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基] - 3 , 4 - 二氢 - 2 H - 4 - 三氟乙酰基 - 1 , 4 - 氮杂 - 3 - 羧酸甲酯 (3 . 0 4 g , 5 . 9 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 ml) , 向此溶液中滴加三氟甲磺酸 (4 . 0 ml , 4 . 5 mmol) 和三氟乙酸酐 (1 . 0 ml , 7 . 1 mmol) , 置于氮气中于室温下搅拌 1 2 3 小时。将其倒入含冰 (2 0 0 g) 和乙酸乙酯 (2 0 0 ml) 的分液漏斗分出有机相用水 (3 × 2 0 0 ml) 和饱和氯化钠溶液 (1 0 0 ml) 洗涤。有机相用 1 0 % (重量) 的碳酸氢钾溶液 (4 × 4 0 ml) 和水 (4 0 ml) 提取。合并的碱性水相同乙酸乙酯 (1 0 . 0 ml) 形成层并在冰浴中冷却。将温度保持在 5 - 1 0 °C , 滴加 6 N 盐酸将 P H 调节到 1 。分出有机相。用乙酸乙酯 (3 × 2 0 0 ml) 提取水相, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥 (M g S O ₄) 。真空蒸除溶剂, 残渣置高真空于 5 6 °C 干燥 2 4 小时, 得到中间体 [4 S [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 , 3 - 二氢 - 1 , 3 - 二氧代 - 2 H - 异吡啶 - 2 - 基)] - 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H - 4 - 三氟乙酰基 - [1 , 4] - 氮杂并 [3 , 4 - a] [2] 苯并吡啶因 - 4 - 羧酸。

将 [4 S [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 , 3 - 二氢 - 1 , 3 - 二氧代 - 2 H - 异吡啶 - 2 - 基)] - 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 六氢 - 6 - 氧代 - 1 H - 4 - 三氟乙酰基 - [1 , 4 ,] - 氮杂并 [3 , 4 - a] [2] 苯并吡啶因 - 4 - 羧酸 (6 1 6 mg , 1 . 2 3 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 2 ml) , 用二苯基重氮甲烷 (3 6 0 mg , 1 . 8 6 mmol) 处理。搅拌 5 . 5 小时, 真

空蒸除溶剂，以硅胶色谱法纯化，得到标题化合物。

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

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

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

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

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

实例 60

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

实施例61

[4S - [4 α , 7 α (R*), 12 β]] - 7 - [(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧-1H-[1, 4]-氮杂并[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸的制备方法。

将42 mg (0.093 mmol) [4S - [4 α , 7 α (R*), 12 β]] - 7 - [(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧-1H-[1, 4]-氮杂并[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸溶于4 mL 1:1的四氢呋喃/甲醇中, 在0℃用氮喷雾10分钟。在4小时内以滴加方式加入氢氧化锂溶液(用冰冻一融化技术脱气的0.249 mL 1M溶液)。在0℃搅拌7小时, 在0℃用0.5 mL 1N盐酸处理, 然后真空蒸去溶剂。用硅胶色谱法纯化制得标题化合物。

实施例62

[4S - [4 α , 7 α (R*), 12 β]] - 7 - [(1-氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧-1H-[1, 4]-N⁴-三乙酰基-氮杂并[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸, 二苯甲基酯的制备方法。

将979 mg (2.2) mmol [4S - [4 α -7 α (R*), 12 β]] - 7 - [(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12 β -八氢-6-氧-1H-[1, 4]-氮杂并[3, 4-a][2]苯并氮杂草

→ 4-羧酸溶于15 mL无水四氢呋喃中。先用183 μL (2.27 mmol)吡啶、再用321 μL (2.27 mmol)三氟乙醚处理,然后在室温下搅拌过夜。用乙醚和水将其分相。分离有机相,用MgSO₄干燥,然后在真空下蒸去溶剂。用硅胶色谱法纯化制得标题化合物。

实施例63

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

方案G, 步骤a: N-(苯亚甲基) - 2 - (3-丁烯基)甘氨酸甲酯

将15.4 mL (110 mmol)二异丙胺溶于250 mL四氢呋喃,置于氮气氛下并冷却至-78℃。加入正丁基锂(39 mL 2.7 M的己烷溶液105 mmol)。搅拌30分钟,以滴加方式将17.7 g (100 mmol) N-(苯亚甲基)甘氨酸甲酯溶液加入到25 mL四氢呋喃中。搅拌15分钟后加入13.5 g (100 mmol) 4-溴丁烯,缓慢加热溶液至室温。加入20 mL (100 mmol)六甲基磷酰胺,在氮气氛下搅拌3小时。将溶液倾入水中,并提放到乙醚层中,用盐水洗涤几次。用MgSO₄干燥后,真空下蒸去溶剂制得琥珀油状的标题化合物25 g。

方案G, 步骤b: 2 - (3-丁烯基)甘氨酸甲酯

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

拌。置于氩气氛下搅拌2小时。分离水相后，调整pH至9，溶液提到氯仿中，干燥、真空下蒸去溶剂制得4.15g轻油状的标题化合物。

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

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

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

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

方案A，步骤d：(S)-N-[2-(1,3-二氢-1,3

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

将4.5g(S)-N-[2-(1, 3-二氢-1, 3-二氧-2H-2-异吲哚基)]-苯丙氨酰基]-2-(3-氧丙基)甘氨酸甲酯的非对映混合物溶于150mL1, 1, 1-三氟乙烷, 用0.5mL三氟乙酸处理。加热回流18小时后, 蒸去溶剂, 用硅胶色谱法(80%乙酸乙酯/己烷)纯化制得700mg2(S)-标题化合物和600mg2(R)标题化合物。

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

将338mg(0.836mmol)(S)-N-[2-(1, 3-二氢-1, 3-二氧-2H-2-异吲哚基)]-1-氧-3-苯丙基-1, 2, 3-三氢-2(S)-吡咯羧酸甲酯溶于10mL无水二氯甲烷中, 再加入5mL三氟甲烷磺酸。搅拌3.5小时, 在冰浴中冷却后, 小心地加入25mL水。用75mL乙酸乙酯提取, 用25mL饱和碳酸氢钠洗涤。用MgSO₄干燥, 真空下蒸去溶剂。用硅胶色谱法(1:1乙酸乙酯/己烷至2:1己酸乙酯/己烷)纯化制得314mg(93%)白色泡沫状的标题化合物。

方案A, 步骤f, [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯基氮杂⁷革-3(S)-羧酸甲酯。

将244 mg (0.603 mmol) [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1, 3-二氢-1, 3-二氢-2H-2-异吡啶基)]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-3(S)-羧酸甲酯溶于3 mL甲醇中, 用一水合肼处理(0.70 mL 1M甲醇溶液), 在室温搅拌24小时。另加入一水合肼(0.3 mL 1M甲醇溶液)后, 搅拌48小时。通过助滤剂过滤, 真空下蒸去溶剂, 再加入二氯甲烷。通过MgSO₄助滤剂缓慢过滤, 真空下蒸去溶剂制得181 mg黄色油状标题化合物。

方案C, 步骤b: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)

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

将242 mg (0.845 mmol) (R)-3-苯基-2-苯甲酰硫丙酸溶于6 mL二氯甲烷, 在冰甲醇浴中冷却, 用0.94 mL (11 mmol) 草酰氯处理。搅拌1.5小时后, 在0~5℃真空下蒸去溶剂。用3 mL二氯甲烷稀释残液, 再加入溶于6 mL二氯甲烷的155 mL (0.565 mmol) [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯[2, 1-a][2]苯并氮杂革-3(S)-羧酸甲酯的溶液。又加入68 μL (0.85 mmol) 吡啶, 搅拌2小时。用60 mL乙酸乙酯稀释, 用30 mL 1 N盐酸和2 X 30 mL饱和的碳酸氢钠洗涤。MgSO₄干燥后, 真空下蒸去溶剂, 用硅胶色谱法(3:2己烷/乙酸乙酯)纯化制得159 g (53.1%) 白色固体的标题化合物。

实施例64

制备[6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-氧)-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-3(S)羧酸

将52 mg (0.098 mmol) [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-氧-2(R)-苯甲酰硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂革-3(S)-羧酸甲酯溶于

1. 5 mL 甲醇中, 在 0℃ 脱气。在 0℃ 加入氢氧化锂水溶液, 该溶液 0.6 mL 1 N 的脱气溶液 (0.6 mmol)。加入四氢呋喃得到 4 mL 溶液, 在室温搅拌 17 小时。在冰浴中冷却后加入 1 mL 1 N 的盐酸。用 30 mL 二氯甲烷和 15 mL 水分离溶液后, 分出有机相。Na₂SO₄ 干燥, 真空下蒸去溶剂, 用硅胶色谱法 (2:1 己烷/乙酸乙酯) 纯化制得 32。2 g (77%) 白色固体状标题化合物。

下列化合物可用实施例 51~64 所述的类似方法制备:

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

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

[4S - [4α, 7α (R*), 12bβ]] - 7 - [(1-氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 八氢-6-氧-1H-[1, 4]-噁嗪并[3, 4-a][2] 苯并氮杂萘-4-羧酸

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

[4S - [4α, 7α (R*), 12bβ]] - 7 - [(1-

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

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b]]-7-[(1-氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-[1, 4]-氮噻并[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸, 新戊酰基羟甲基酯;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-氧-2(R)-硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-[1, 4]-N⁴-苄基-氮噻并[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸新戊酰基羟甲基酯;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b]]-7-[(1-氧-2(R)-乙酰基硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-[1, 4]-N⁴-苯甲酰基-[3, 4-a][2]苯并氮杂草-4-羧酸新戊酰基羟甲基酯;

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

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2硫-乙基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂草-3(R)羧酸;

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

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

[6 α (R*), 11b β] - 6 - [(S) - (1-氧-2
- 硫 - 乙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b - 七氢 - 5
- 氧 - 吡咯并[2, 1-a][2] 苯并氮杂草 - 3 (R) 羧酸苄基
酯;

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

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

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

[6 α (R*), 11b β] - [(S) - (1-氧-2-硫-乙基)氨基] - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萆-3(S)羧酸;

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

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

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

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

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

[6 α (R*), 11 β] - 6 - [(S) - (1-氧-2
(S) - 苯甲酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 β - 七氢 - 5 - 氧 - 吡咯并[2, 1-a][2] 苯并氮杂
草 - 3 (S) - 羧酸苄基酯;

[6 α (R*), 11 β] - 6 - [(S) - (1-氧-2
(R) - 苯甲酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 5, 6,
7, 11 β - 七氢 - 5 - 氧 - 吡咯并[2, 1-a][2] 苯并氮杂
草 - 3 (S) - 羧酸甲酯;

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

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

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

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

这些)有高血压、肾病、醛甾酮过多症

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

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

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

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

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

利用传统技术并观察类似情况下所得的结果可很容易地确定抑制

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

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

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

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

式 I 或式 II 化合物可以药物组合物或药剂的形式服用，它们是将

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

在另一个方案中，本发明提供含有与一种或多种惰性载体以混合或以其它形式结合的式 I 或式 II 化合物的组合物。这些组合物（例如）可用作测定标准，用作整批装运的便利形式、或用作药物组合物。式 I 或式 II 化合物的可测定量是采用本领域技术熟练人员熟知的认为较好的标准化的测定方法很容易测量的量。式 I 或式 II 化合物的可测量通常可在约组合物的 0.001%（重量）至约 75%（重量）范围内变化。惰性载体可以是任何材料，只要它不降解，或者它不与式 I 或式 II 化合物发生共价反应。合适的惰性载体的例子是水；如那些通常用于高效液相色谱（HPLC）分析的缓冲水溶液；如乙腈、乙酸乙酯、己烷等有机溶剂；和药物可接受载体或赋形剂。

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

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

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

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

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

为了实现肠胃外给药的目的，式 I 或式 II 化合物可被掺入溶液或悬浮液中。这些制剂应含有至少 0.1% 本发明化合物，但此量可在 0.1—约 50% (重量) 本发明化合物范围内变化。存在于这种组合物中的活性成分的量是可得到合适药剂的量。

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

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

在式 I 或式 II 化合物中，其中 B₁ 为氢或烷氧基是较好的。式 I 或式 II 化合物中，其中 B₂ 为氢或烷氧基是较好的。另外，式 II 化合物中，其中 E 为 - O - 较好。

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

下面的式 I 和式 II 化合物的具体化合物是本发明化合物的最终应用中特别好的。

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

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

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 - 硫 - 乙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 吡啶并 [2 , 1 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 -

氧-2(R)-硫-2-苄基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12b-八氢-6-氧-吡啶并[2, 1-a][2]苯并
氮杂萘-4-羧酸;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-
氧-2(S)-硫-2-苄基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12b-八氢-6-氧-吡啶并[2, 1-a][2]苯并
氮杂萘-4-羧酸;

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2
(S)-硫-3-苄基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7,
11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘
-3(S)-羧酸;

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-氧-2
(R)-硫-3-苄基)氨基]-1, 2, 3, 5, 6, 7,
11b-七氢-5-氧-吡咯并[2, 1-a][2]苯并氮杂萘
-3(S)-羧酸;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-
氧-2(S)-乙酰硫-3-苄基)氨基]-1, 2, 3, 4,
6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-吡啶并[2, 1-a][2]
苯并氮杂萘-4-羧酸;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-
氧-2(R)-乙酰硫-3-苄基)氨基]-1, 2, 3, 4,
6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-吡啶并[2, 1-a][2]
苯并氮杂萘-4-羧酸,

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-

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

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

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

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

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

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

[4S-[4α, 7, (R*), 12bβ]]-7-[(1-

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

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

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

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

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

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

[4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(1-

氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4, 6,
7, 8, 12b-六氢-6-氧-1H-[1, 4]-恶嗪并
[3, 4-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-
氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4,
6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-[1, 4]-恶嗪并
[3, 4-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸;

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-
氧-2(S)-乙酰硫-3-苯丙基)氨基]-1, 2, 3, 4,
6, 7, 8, 12b-八氢-6-氧-1H-[1, 4]-恶嗪并
[3, 4-a][2]苯并氮杂萘-4-羧酸新戊酰羟甲酯;

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

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

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

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1 , 4] - 氮嗪并 [3 , 4 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1 , 4] - 氮嗪并 [3 , 4 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸;

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

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1 , 4] - N⁴ - 苄基 - 氮嗪并 [3 , 4 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1 , 4] - N⁴ - 苄基 - 氮嗪并 [3 , 4 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *) , 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1 , 4] - N⁴ - 苄基 - 氮嗪并基 [3 , 4 - a] [2] 苯并氮杂革 - 4 - 羧酸新戊酰羟

甲酯:

[4 S - [4 α , 7 α (R *), 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1, 4] - N⁴ - 苯甲酰 - 氮嗪并基 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *), 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1, 4] - N⁴ - 苯甲酰 - 氮嗪并 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸;

[4 S - [4 α , 7 α (R *), 1 2 b β]] - 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 1 2 b - 八氢 - 6 - 氧 - 1 H - [1, 4] - N⁴ - 苯甲酰 - 氮嗪并基 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸新戊酰羟甲酯;

下面的研究工作说明了本发明的化合物用作脑啡肽酶抑制剂和 ACE 抑制剂。

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

或Almenoff和Orlowski的荧光法(《神经化学杂志》,第42期,第151-157页,1984年)测定。在25℃,在50 mM HEPES缓冲溶液(PH7.4)中以3.0 ml含有12 μM 酰-D-AlaGly (P-硝基) PheGly (K_m=40 μM) 固定液的反应体积测定酶。从浓缩储备溶液中将固定液(抑制剂)加入DMSO中(DMSO的最终体积不超过0.1 ml)。将少量酶(接近0.1 μg FPLC纯化的蛋白)加到初始物中,采用荧光计(在339 nm激发,在562 nm发射)连续记录反应和荧光提交率。

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

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

表 I
 式 I 和式 II 化合物作为脑啡肽酶
 抑制剂和 ACE 抑制剂的 K_i

式 I 化合物	脑啡肽酶 K_i (nM)	ACE, K_i (nM)
100, 173	< 1	0.74
101, 628	< 1	6.7
27, 855	8	5
101, 804	1	2, 1
100, 919	< 1	1
101, 519	< 1	< 7
102, 179	< 1	< 7

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

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

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

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

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

101, 519 = [4S - [4α, 7, (R*), 12bβ]]
- 7 - [(1-氧-2(S)-硫-3-苯丙基)氨基] - 1, 2,
3, 4, 5, 7, 8, 12b - 八氢-6-氧-1H-[1, 4]-
咪唑并[3, 4-a] [2] 苯并氮杂萘-4-羧酸

102, 179 = [4S - [4α, 7α (R*), 12bβ]]
- 7 - [(1 - 氧 - 2 (S) - 乙酰硫 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 1,
2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b - 八氢 - 6 - 氧 - 1H - [1,4]
- 咪嗪并 [3, 4 - a] [2] 苯并氮杂萘 - 4 - 羧酸