



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I879726 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：108104454 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 11 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/566 (2006.01)* *A61K31/58 (2006.01)*
C07J7/00 (2006.01) *C07J43/00 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/11 中國大陸 201810141153.6
2018/03/05 中國大陸 201810180543.4
2018/05/21 中國大陸 201810491114.9
2018/11/23 中國大陸 201811407557.1

(71)申請人：大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司 (中國大陸) JIANGSU HANSO H
PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HANSO H
BIOMEDICAL CO., LTD (CN)
中國大陸

(72)發明人：蘇熠東 SU, YIDONG (CN) ；陳曉坡 CHEN, XIAOPO (CN) ；汪軍 WANG, JUN
(CN) ；包如迪 BAO, RUDI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

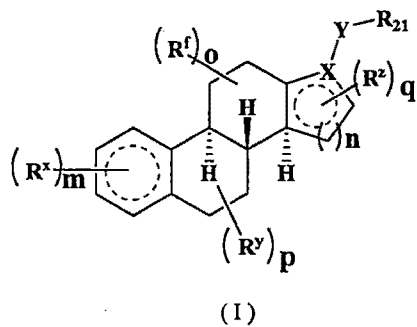
審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 139 頁

(54)名稱
甾族類衍生物調節劑、其製備方法和應用

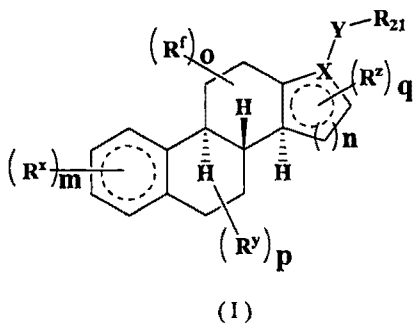
(57)摘要

本發明涉及一種甾族類衍生物調節劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為 GABA_A 受體調節劑在治療抑鬱症、驚厥、帕金森氏症和神經系統疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。

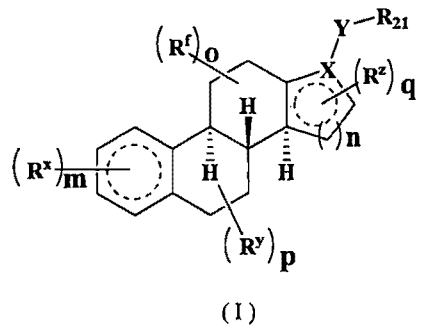


This invention relates to a steroid derivative regulating agent, preparation methods and applications thereof. In particular, the present invention relates to a steroid derivative of formula (I), preparation methods, and a pharmaceutical composition containing the same, and as a GABA_A receptor modulator in the treatment

of depression, convulsions, Parkinson's disease and nervous system diseases. Wherein each substituent in the formula (I) is the same as defined in the specification.



特徵化學式：



【發明摘要】

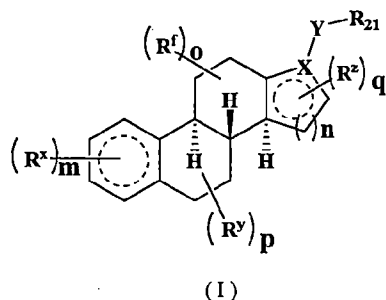
【中文發明名稱】 甾族類衍生物調節劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 STEROID DERIVATIVE REGULATING AGENTS,

PREPARATION METHODS AND APPLICATIONS THEREOF

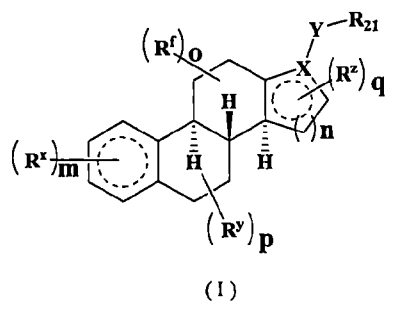
【中文】

本發明涉及一種甾族類衍生物調節劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為GABA_A受體調節劑在治療抑鬱症、驚厥、帕金森氏症和神經系統疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



【英文】

This invention relates to a steroid derivative regulating agent, preparation methods and applications thereof. In particular, the present invention relates to a steroid derivative of formula (I), preparation methods, and a pharmaceutical composition containing the same, and as a GABA_A receptor modulator in the treatment of depression, convulsions, Parkinson's disease and nervous system diseases. Wherein each substituent in the formula (I) is the same as defined in the specification.

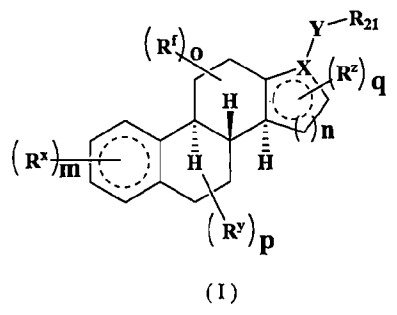


【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 甾族類衍生物調節劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 STEROID DERIVATIVE REGULATING AGENTS,

PREPARATION METHODS AND APPLICATIONS THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物合成領域，具體涉及一種甾族類衍生物調節劑及其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 GABA_A受體是細胞膜上的化學門控通道，屬於離子型受體。廣泛分佈於神經系統內，可與抑制性神經遞質 GABA(γ -胺基丁酸)結合，導致氯離子通道開放，引起神經元的抑制。GABA_A受體調節劑(四氫孕酮)是 GABA_A受體的正性調節劑。四氫孕酮與突觸內 GABA_A受體調節劑結合後能夠增加該受體上的氯離子通道開放頻率，是氯離子內流增加，從而增加 Phasic 電流，產生快速抑制效應，降低神經興奮性，從而產生抗焦慮抗抑鬱作用；四氫孕酮與突觸外 GABA_A受體結合，產生一種持續性氯離子電流，介導了一種持久的持續性的抑制效應。四氫孕酮還可以增加神經營養因子(BDNF)的含量，促進海馬神經元再生，產生神經保護作用，從而改善焦慮抑鬱症狀，但具體作用機制尚未明確。

【0003】 重度抑鬱症(MDD)是一種常見的，慢性復發性疾病，它所導致的疾病負擔和不良後果越來越嚴重。雖然在過去的40年，抗抑鬱藥

的研發和臨床應用有了很大發展，但大多數抗抑鬱藥（氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普蘭等）的起效需 2~4 週，而重度抑鬱症特別是由自殺傾向的抑鬱症病人的臨床處理往往需要及時和迅速，所以急需開發快速起效的抗抑鬱藥物。

【0004】過去二十年來，抑鬱症治療的發現和發展方面幾乎沒有什麼創新，GABA_A 受體調節劑的發展目標是藉由改變 MDD 的治療方案來改變患者的期待。如果研製成功，GABA_A 受體調節劑有可能成為二十多年來第一個為治療抑鬱症提供真正新作用機制的藥物。目前包括 Sage Therapeutics 和 Marinus 等公司在內的國外藥企正在全力進行 GABA_A 受體調節劑的開發。

【0005】現已公開的 GABA_A 受體調節劑專利申請包括：WO2003077919、WO2014169833、WO2016061537、WO2015180679 和 WO2015027227。

【0006】GABA_A 受體調節劑作為藥物在醫藥行業熱門的靶點，目前具有良好的應用前景，

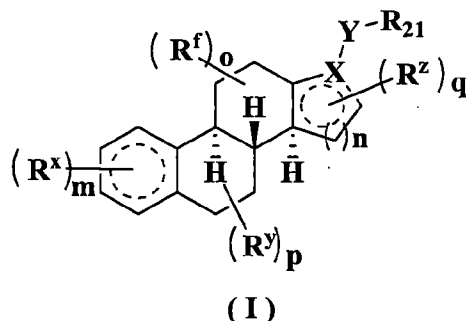
【0007】其一：GABA_A 受體調節劑可應用於重度抑鬱症（MDD），MDD 中國每年的發病率約為 2%，具有巨大的市場潛力。

【0008】其二：現有的抗抑鬱藥起效慢，常需 3~4 週，且失敗率高，可達 40%，需要長期用藥。GABA_A 受體調節劑可在 24 小時內產生顯著的抗抑鬱作用，用藥效果長達數天至兩週。

【0009】其三：GABA_A 受體調節劑可以滿足 MDD 患者每日一次的口服治療需求。

【發明內容】

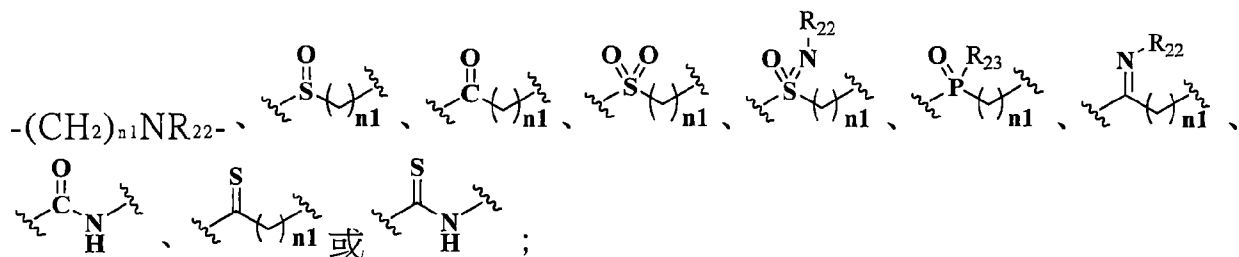
【0010】 本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中通式(I)所示的化合物結構如下：



其中：

【0011】 X 選自-CR₁₇-或-N-；

【0012】 Y 選自 $-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、



【0013】 R^x 、 R^y 、 R^z 和 R^f 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、氖原子、烷基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、巰基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氫原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、巰基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、

$-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{R}_{26}$ 和
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0014】 或者， R^x 、 R^y 、 R^z 和 R^f 任意兩個相鄰或不相鄰的基團鏈接可形成一個環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氫原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{24}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0015】 再或者， R^x 、 R^y 、 R^z 和 R^f 任意兩個相鄰的兩個基團不存在，形成一個雙鍵；

【0016】 R_{21} 選自氫原子、氫原子、烷基、氫代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氫原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ 、

$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0017】 當 X 選自 $-CR_{17}-$ 時， R_{17} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、取代或未取代的烷基、鹵素、羥基、取代或未取代的胺基、酮基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0018】 或者， R_{17} 與 R^x 、 R^y 、 R^z 和 R^f 中任意基團鏈接可形成一個環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0019】 R_{22} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該

烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氬原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0020】 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氬原子、烷基、氬代烷基、鹵烷基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氬原子、取代或未取代的烷基、鹵素、羥基、取代或未取代的胺基、酮基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

m 為 0、1、3、4、5、6、7、8、9 或 10 的整數；

n 為 0、1、2、或 3 的整數；

o 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數；

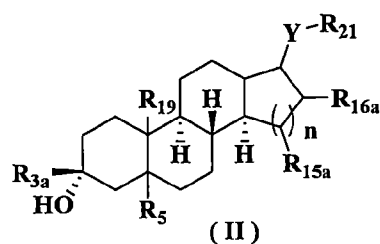
p 為 0、1、2、3、4、5 或 6 的整數；

q 為 0、1、2、3、4、5 或 6 的整數；

m_1 為 0、1 或 2 的整數；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數。

【0021】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(II)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0022】 Y 選自 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{---})_{n1}\text{---}$ 、 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{---})_{n1}\text{O---}$ 、 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{---})_{n1}\text{NH---}$ 或 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{---})_{n1}\text{NH---}\text{SO}_2\text{---}$ ；

【0023】 R_{3a} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、巰基、硝基、羥基、氰基、烯基或炔基；

【0024】 R_5 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基或炔基；

【0025】 R_{15a} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基或炔基；

【0026】 R_{16a} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基或炔基；

【0027】 或者， R_{15a} 和 R_{16a} 鏈接形成一個環烷基或雜烷基，其中該所成的環烷基或雜烷基視需要進一步被選自氫原子、氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0028】 R_{19} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、巰基、羥基、氰基、烯基、炔基、羥烷基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}(=\text{NR}_{23})\text{R}_{24}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)NR}_{23}\text{R}_{24}$ ；

【0029】 或者， R_5 和 R_{19} 鏈接形成一個環烷基或雜烷基，其中該所成的環烷基或雜烷基視需要進一步被選自氫原子、氖原子、烷基、鹵烷基、

鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0030】 R_{21} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

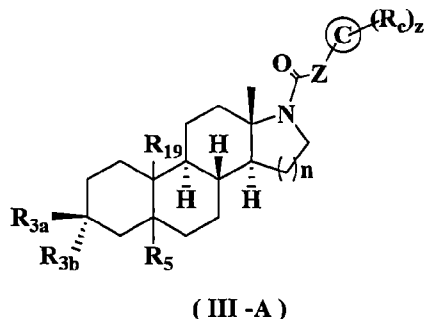
【0031】 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥基、胺基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、取代或未取代的烷基、鹵素、羥基、取代或未取代的胺基、酮基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

n 為 1 或 2 的整數；

m_1 為 0、1 或 2 的整數；且

n_1 為 0、1、2、3、4 或 5 的整數。

【0032】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(II)所示的化合物，其為通式(III-A)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0033】 Z 選自 $-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-$ 、 $-\text{NR}_{23}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}-$ 或 $-\text{O}-$ ；較佳為亞甲基；

【0034】 環 C 選自環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{25}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{R}_{26}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

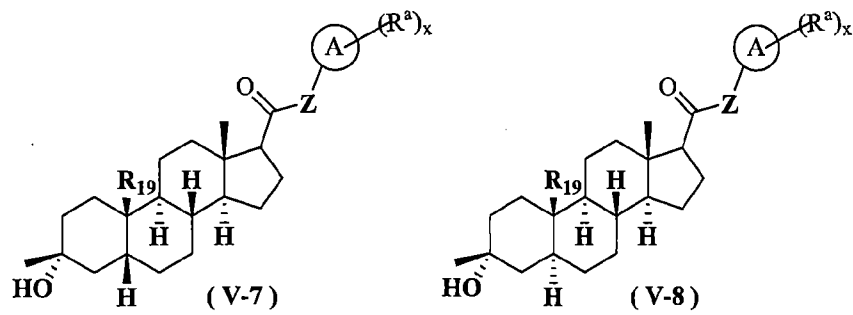
【0035】 R_c 相同或不同，選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})\text{NR}_{23}$ 、

$-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{23}$ 或
 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜
芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝
基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取
代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取
代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個
或多個取代基所取代；

【0036】 z 為 0、1、3、4 或 5 的整數；且

【0037】 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_5 、 R_{19} 、 $R_{23} \sim R_{26}$ 、 n 、 m_1 和 n_1 如通式(II)所述的
化合物所定義。

【0038】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(II)所示的化
合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(V-7)和通式(V-8)所
示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0039】 環 A 選自環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中該烷基、鹵
烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、
鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、

鹵烷基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

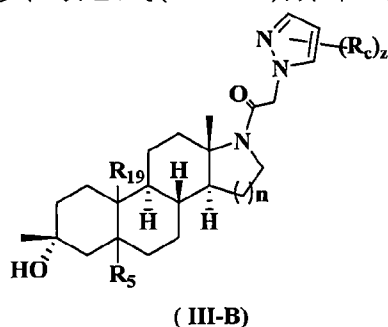
【0040】 R_a 相同或不同，選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{23}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0041】 R_{19} 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中

該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氬原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵代烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

x 、 m_1 和 n_1 如通式(II)所述。

【0042】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(II)所示的化合物，其為通式(III-B)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0043】 R_5 選自氬原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

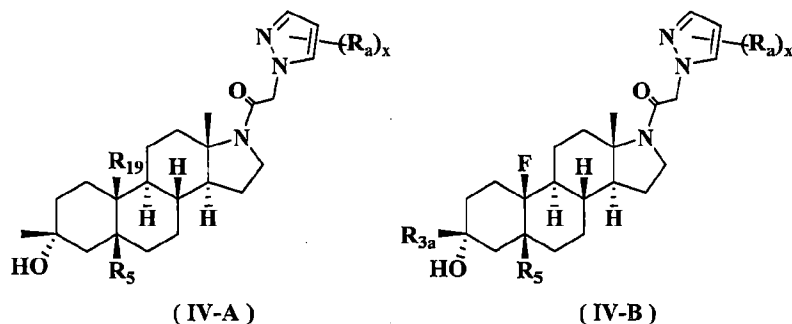
【0044】 R_{19} 選自氬原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 或 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ；

【0045】 R_c 選自氬原子、氰基或 C_{1-6} 烷基；

【0046】 z 為 0、1 或 2 的整數；且

【0047】 n 為 0、1 或 2。

【0048】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(II)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(IV-A)和(IV-B)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0049】 R_{3a} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

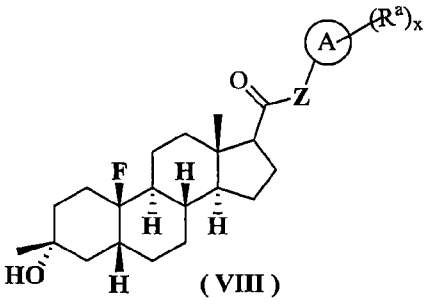
【0050】 R_{19} 選自氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ；

【0051】 R_a 選自氫原子、氰基、鹵素、硝基、烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、羥烷基、雜環基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}CR_{23}R_{24}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ ；其中該烷基、環烷基、雜環基或雜芳基視需要進一步被選自氫原子、烷基、鹵素、氰基、羥基、環烷基、雜環基和雜芳基中的一個或多個所取代；

【0052】 x 為 0、1 或 2 的整數，且

【0053】 R_5 、 m_1 和 n_1 如申請專利範圍第 2 項所述。

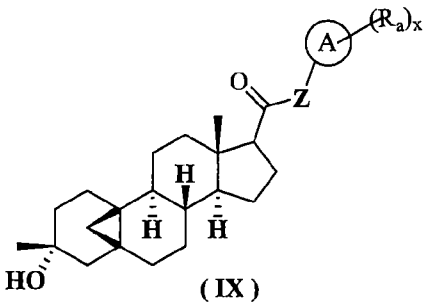
【0054】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(II)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VIII)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0055】 環 A、Z、R_a 和 x 如通式(III)所述。

【0056】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VI)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

【0057】 Z 選自 -CR₂₃R₂₄-、-(CH₂)_{n1}NR₂₃-、-(CH₂)_{n1}O(CH₂)_{n2}-或-O-；較佳為亞甲基；

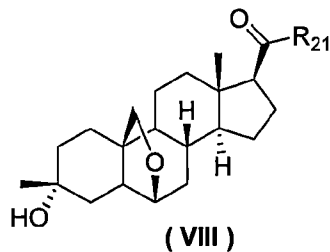
【0058】 環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、-(CH₂)_{n1}R₂₅、-(CH₂)_{n1}OR₂₅、-(CH₂)_{n1}SR₂₅、-(CH₂)_{n1}C(O)R₂₅、-(CH₂)_{n1}C(O)OR₂₅、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R₂₅、-(CH₂)_{n1}NR₂₅R₂₆、

$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和
 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0059】 R_b 相同或不同，選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵
 烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、
 環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{23}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{23}$ 或
 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜
 芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝
 基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取
 代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取
 代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個
 或多個取代基所取代；且

【0060】 y 選自 0、1、2、3 或 4 的整數。

【0061】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合
 物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(VIII)所示的化合物、
 其立體異構體或其藥學上可接受鹽：

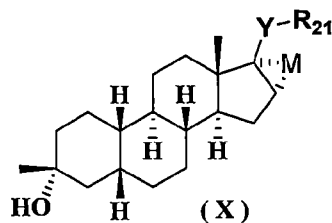


其中：

【0062】 R_{21} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

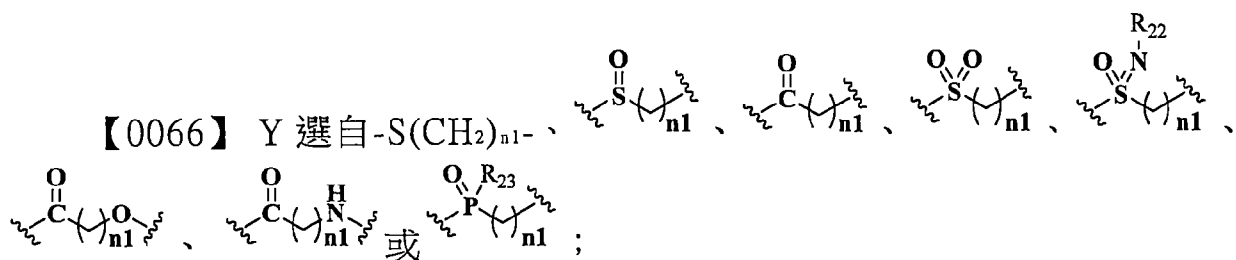
【0063】 $R_{23} \sim R_{26}$ 、 m_1 和 n_1 如申請專利範圍第 1 項所述。

【0064】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其為通式(X)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



其中：

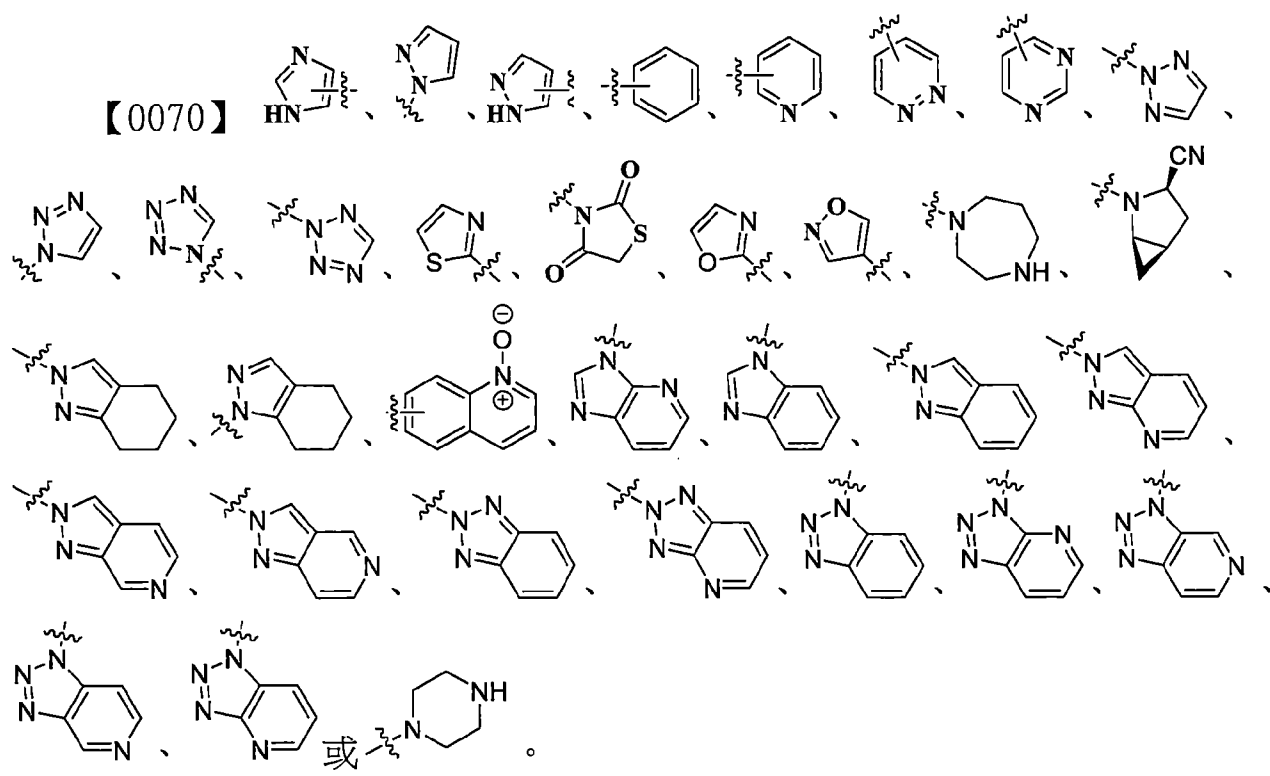
【0065】 M 選自 $-CR_{23}-$ 或氧原子；



【0067】 R_{21} 選自氫原子、氖原子、烷基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}C(O)R_{24}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{23}S(O)_{m1}R_{24}$ ，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步被選自氖原子、烷基、鹵烷基、鹵素、胺基、酮基、硝基、氰基、羥基、烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、取代或未取代的環烷基、取代或未取代的雜環基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NHR_{25}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}C(O)R_{26}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{25}S(O)_{m1}R_{26}$ 中的一個或多個取代基所取代；

【0068】 $R_{22}\sim R_{26}$ 、 m_1 和 n_1 如申請專利範圍第 1 項所述。

【0069】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物，其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中該環 A、環 B 和環 C 選自以下基團：



【0071】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物，其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中該

【0072】 R_a 、 R_b 和 R_c 選自氫原子、氰基、鹵素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 羥烷基、5-10 員雜環基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 羥烷基、5-10 員雜環基和 5-10 員雜芳基視需要進一步被選自氫原子、 C_{1-6} 烷基、鹵素、氰基、羥基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 羥烷基、5-10 員雜環基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0073】 R_{23} 和 R_{24} 各自獨立的選自氫原子、 C_{1-6} 烷基或 3-8 員雜環基。

【0074】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物，其立體異構體或其藥學上可接受鹽，

【0075】 其中：

【0076】 Z 選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NHSO}_2-$ ；

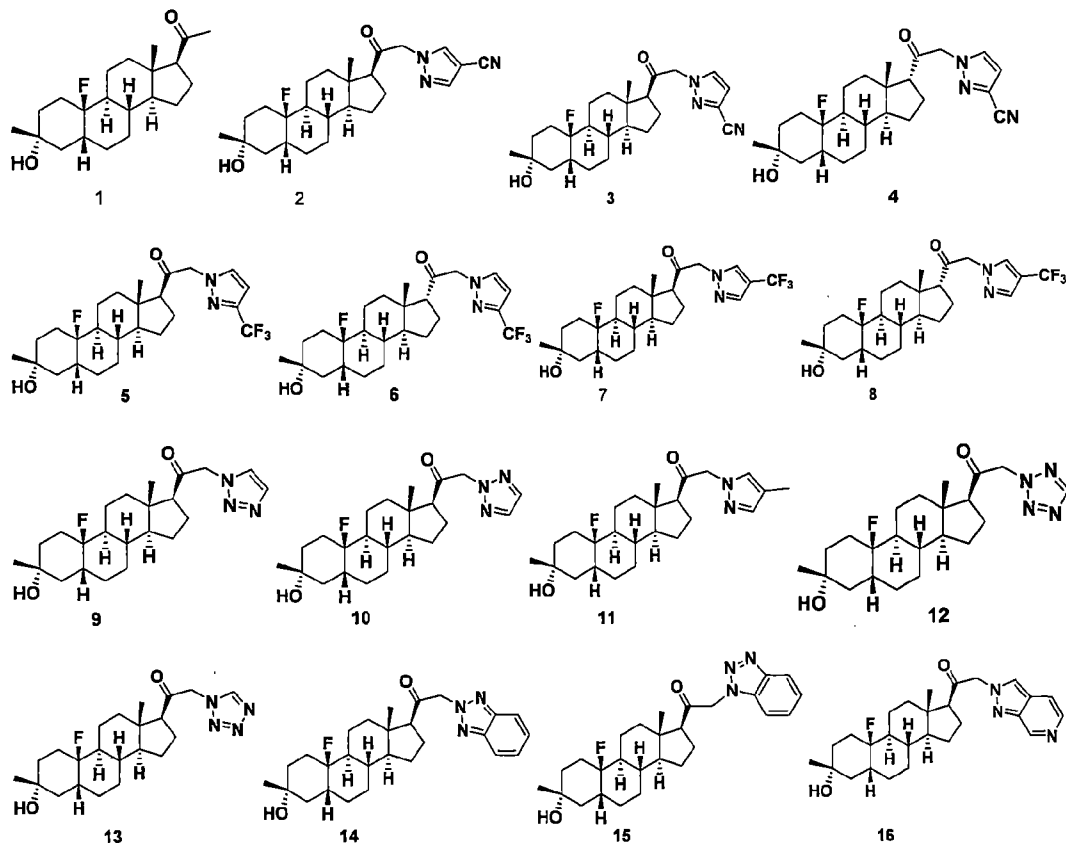
【0077】 R_{3a} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；較佳 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；更佳甲基或甲氧基甲基；

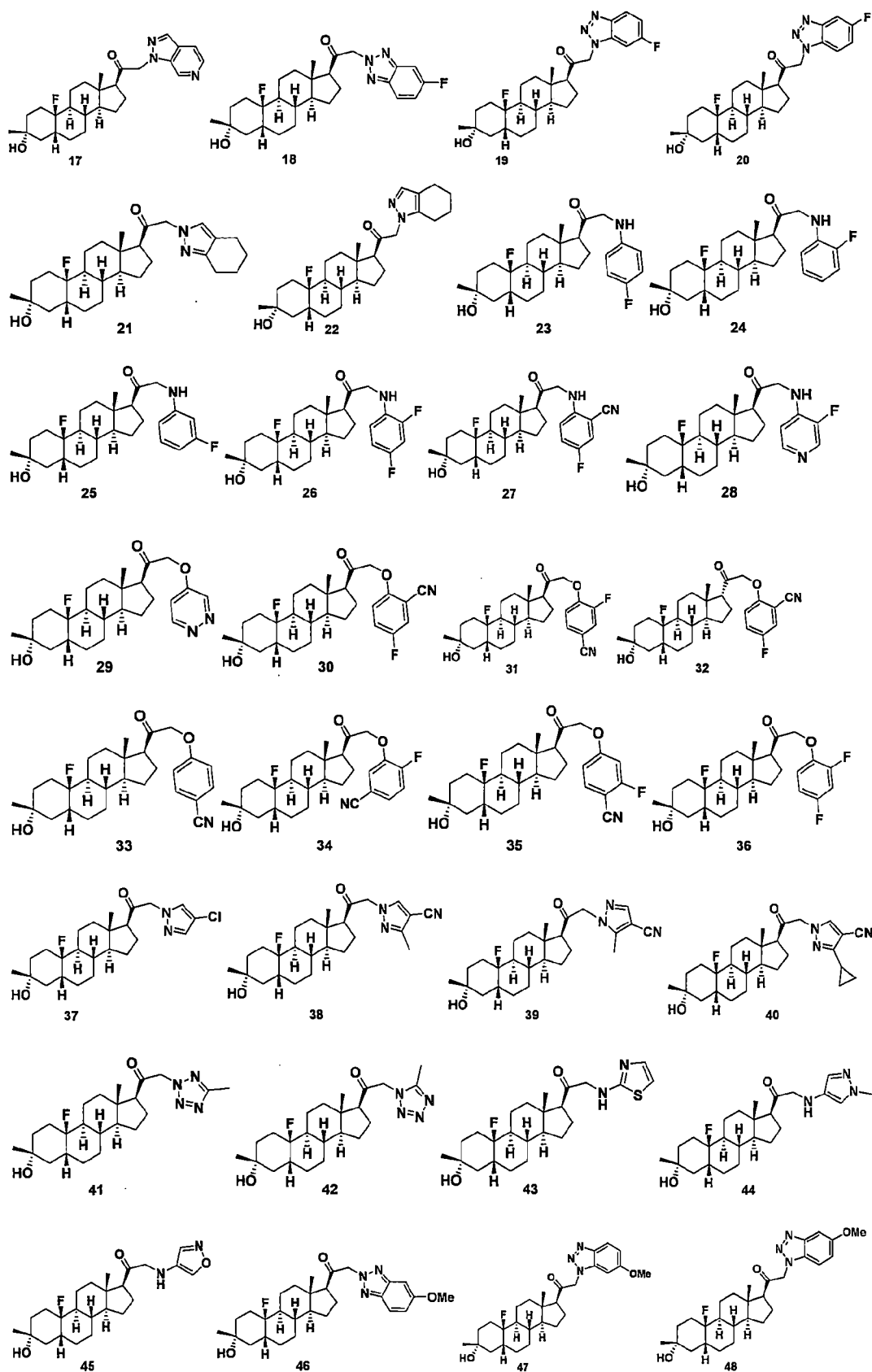
【0078】 R_5 選自氫原子、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷氧基；較佳氫原子和 C_{1-3} 烷基；

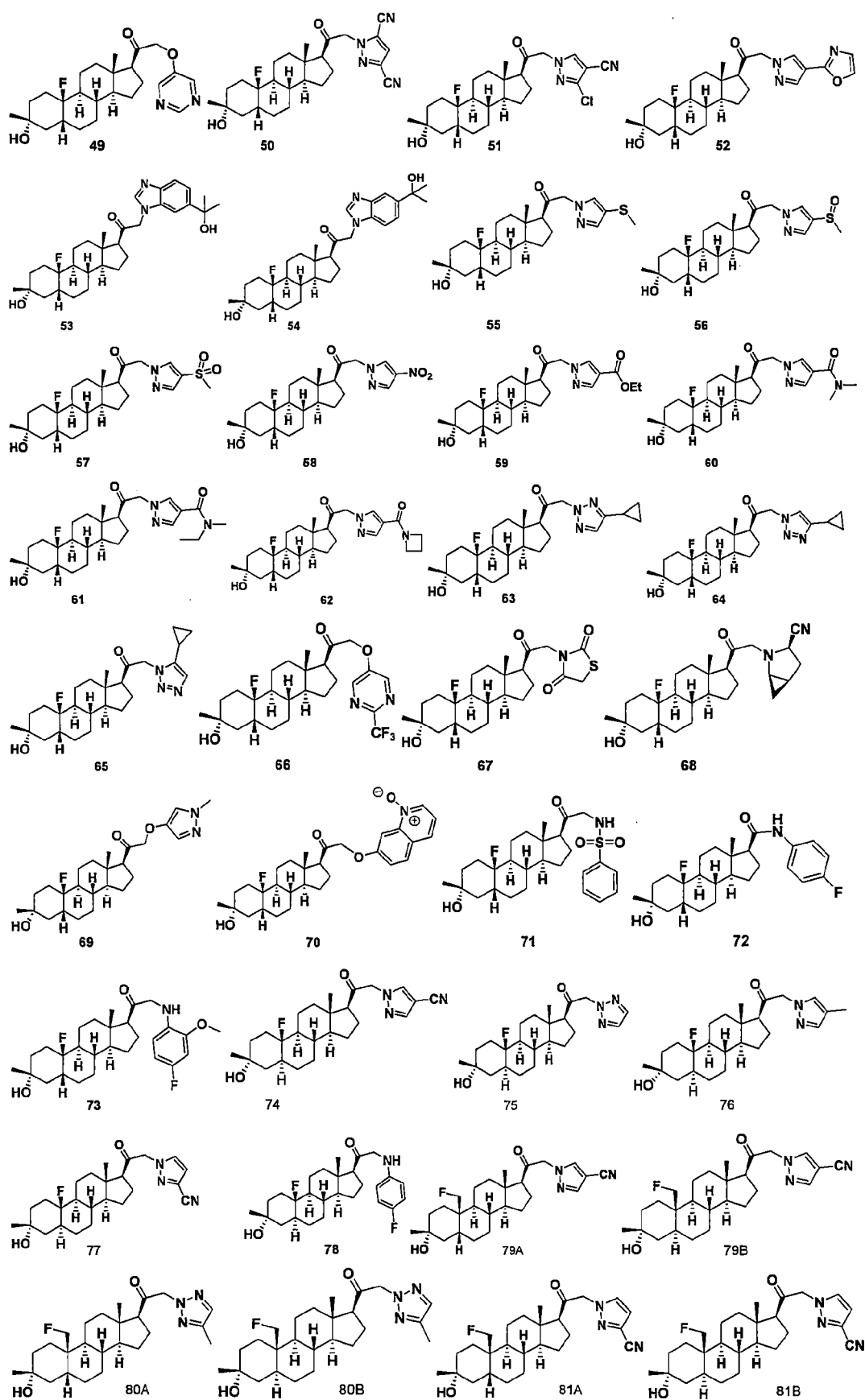
【0079】 R_{19} 選自氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{23})\text{R}_{24}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ ；較佳氰基、鹵素、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{23})\text{R}_{24}$ ；更佳鹵素；

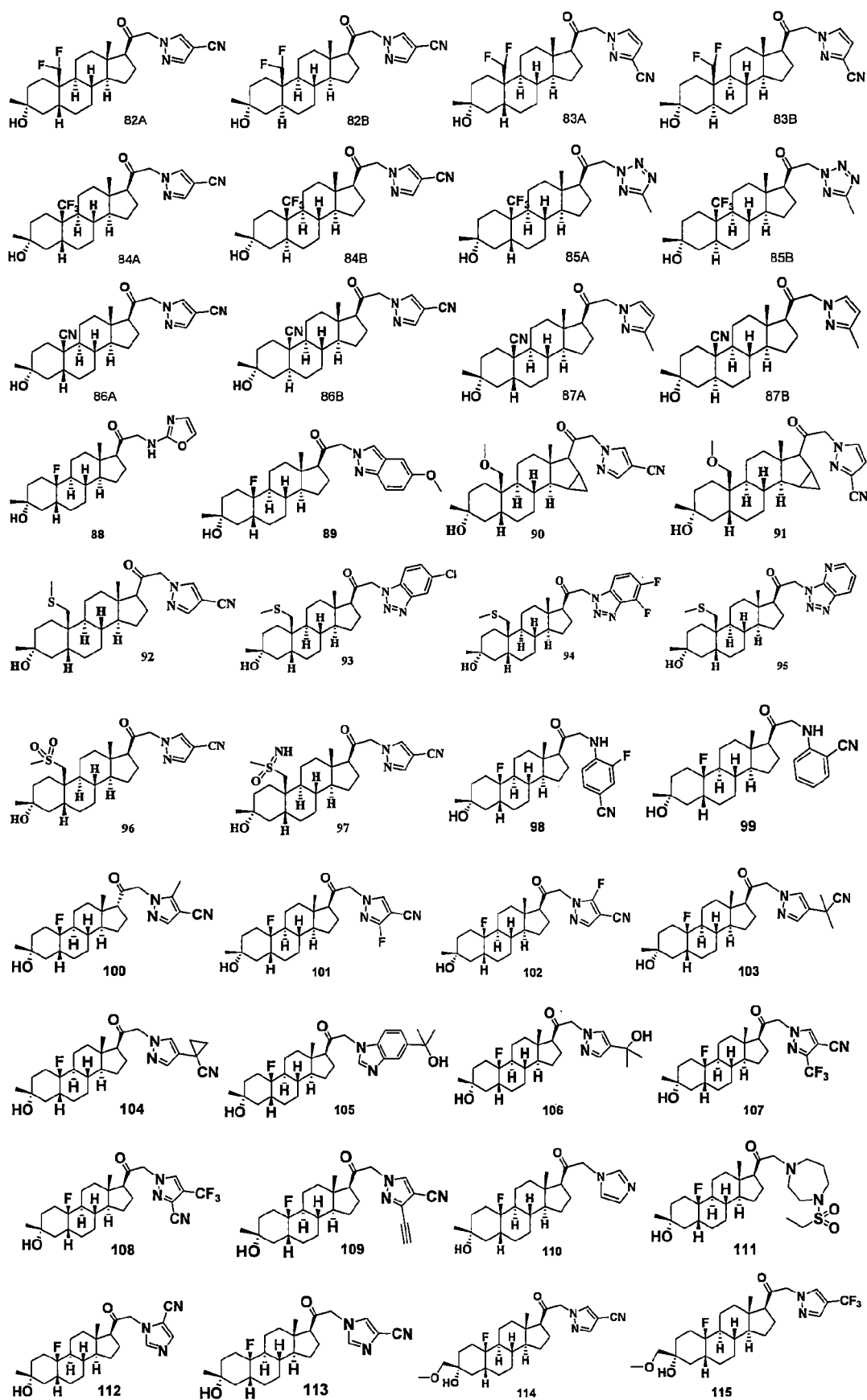
【0080】 或者， R_5 和 R_{19} 任意兩個相鄰的基團之間可形成一個 C_{3-6} 環烷基，較佳環丙基。

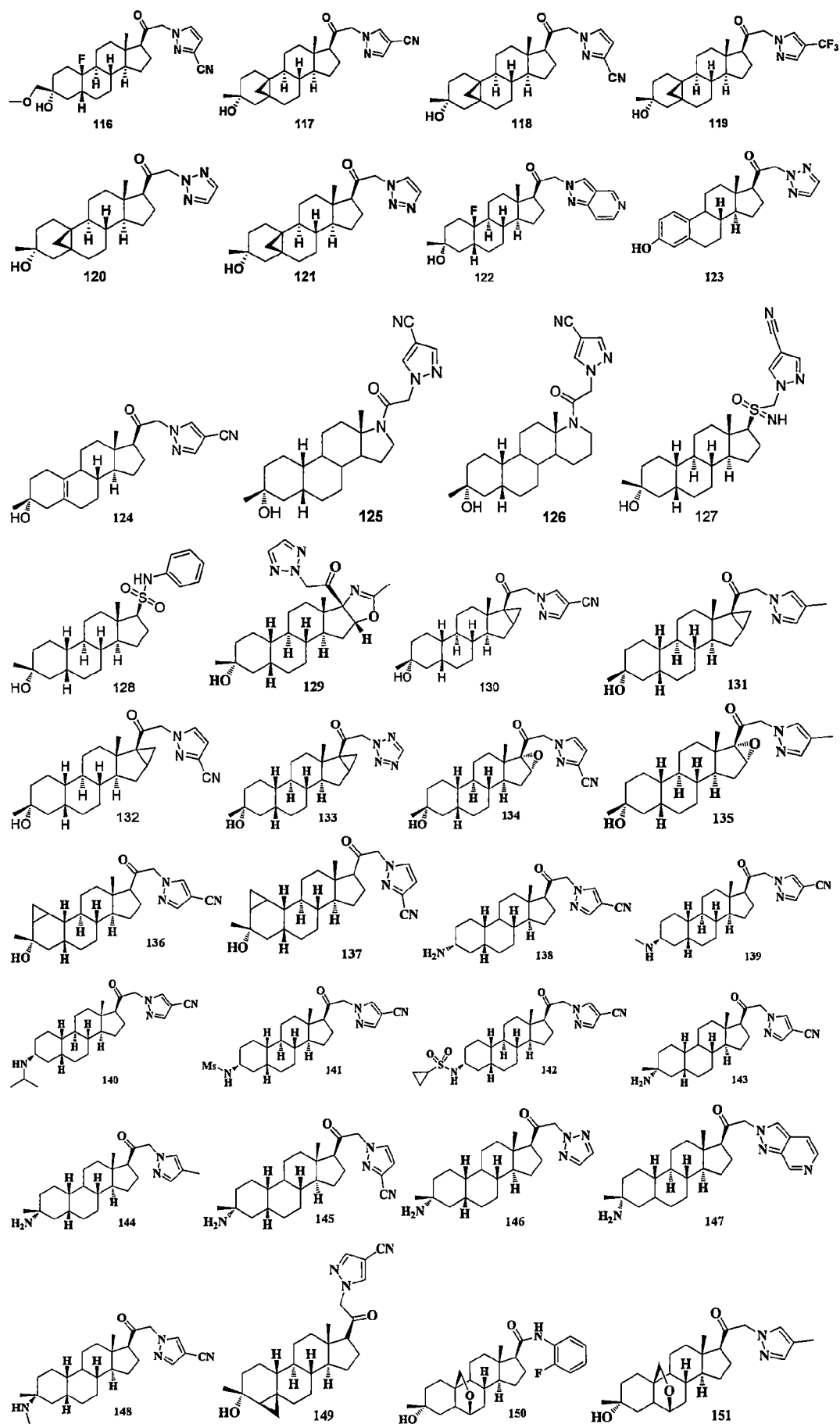
【0081】 在本發明的一個較佳實施例方案中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於，選自如下化合物：

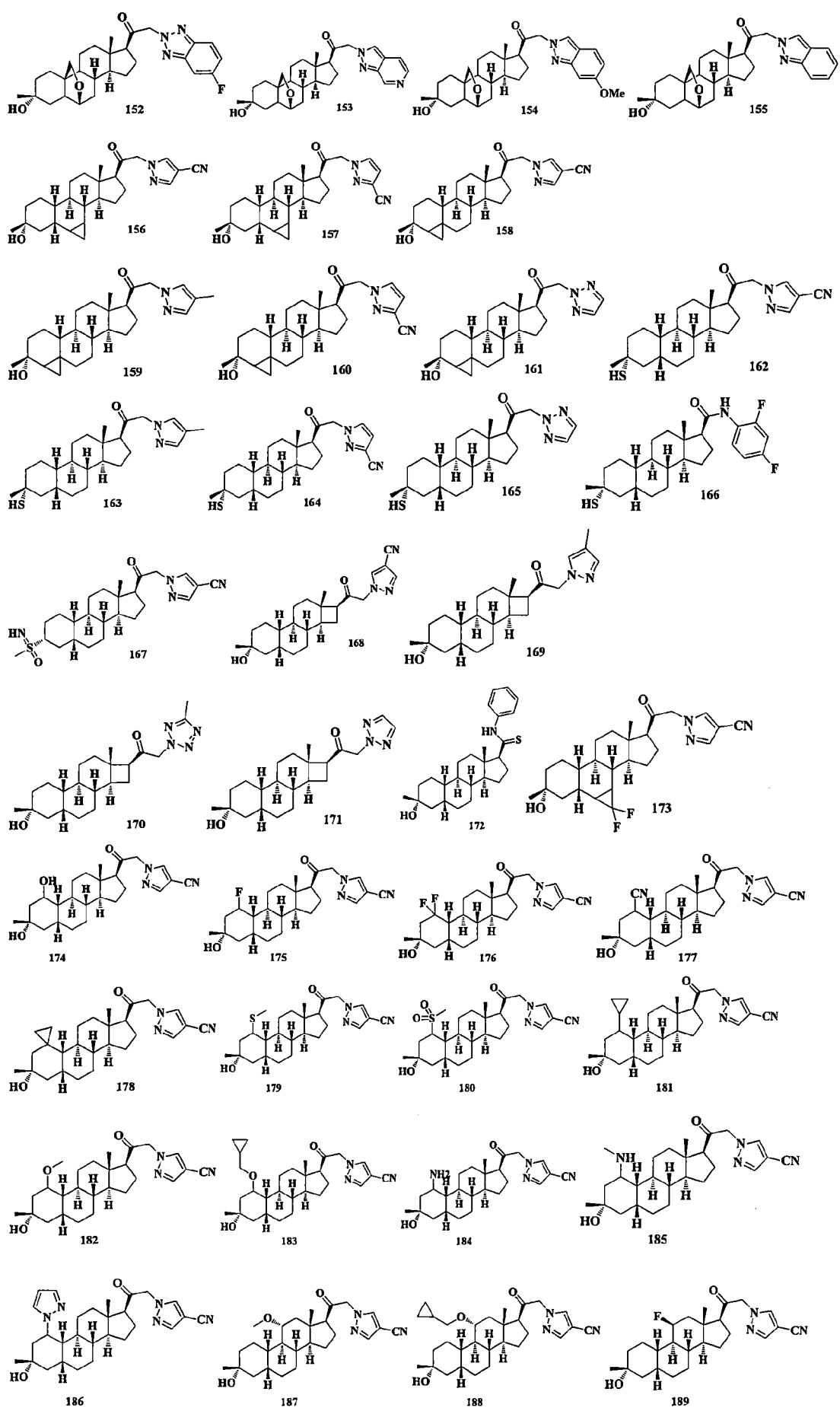


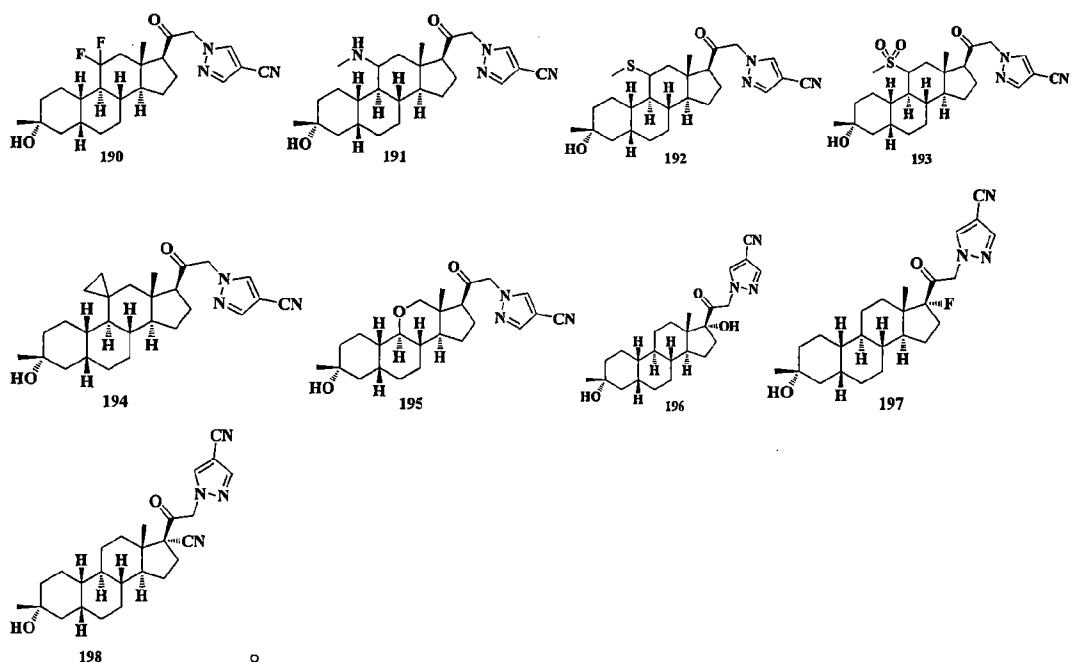












【0082】 本發明進一步涉及一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0083】 本發明進一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備 GABA_A 受體調節劑藥物中的應用。

【0084】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療 CNS 相關疾病的藥物中的應用，其中所述 CNS 相關疾病是選自睡眠障礙、心境障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶障礙和/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、外傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙和/或戒斷綜合症或耳鳴。。

【0085】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療 CNS 相關疾病的方法。

【0086】 本發明還涉及一種治療預防和/或治療預製備治療 CNS 相關疾病的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式 (I) 所示的化合物其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物。

發明的詳細說明

【0087】 除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

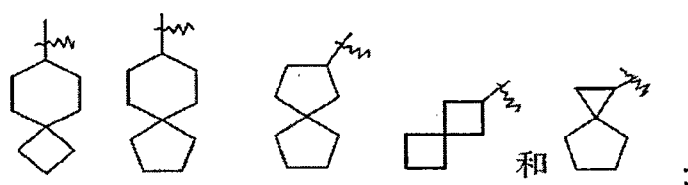
【0088】 術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、

烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氬代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

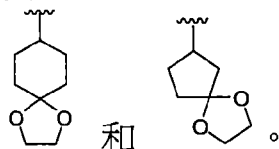
【0089】術語“伸烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH₂-、“伸乙基”指-(CH₂)₂-、“伸丙基”指-(CH₂)₃-、“伸丁基”指-(CH₂)₄-等。術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0090】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至12個碳原子，更佳包含3至6個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

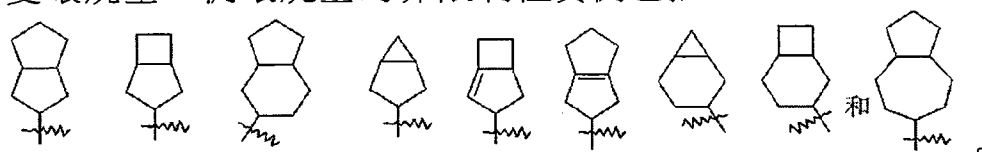
【0091】術語“螺環烷基”指5至20員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為6至14員，更佳為7至10員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



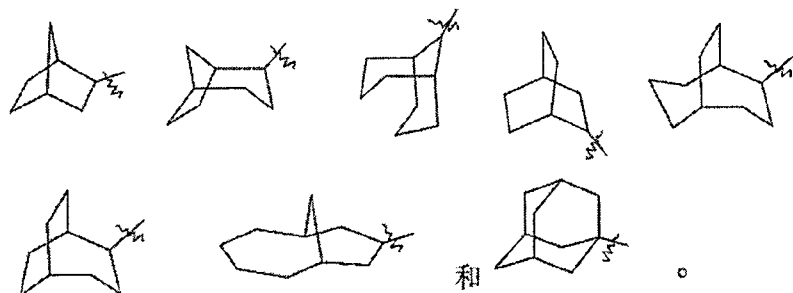
【0092】也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



【0093】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更較佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0094】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：

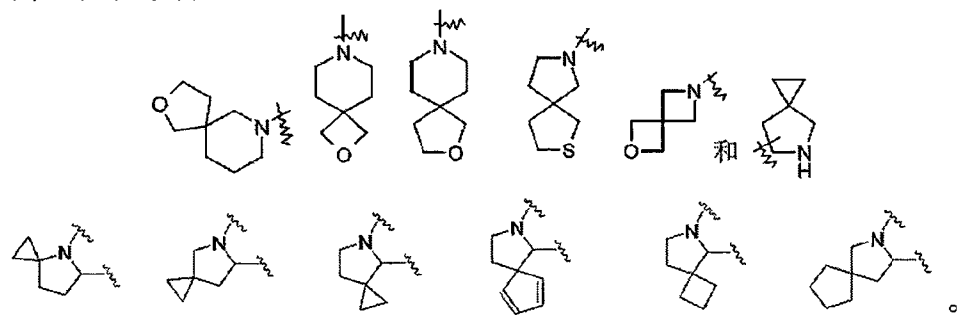


【0095】該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯並環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基。

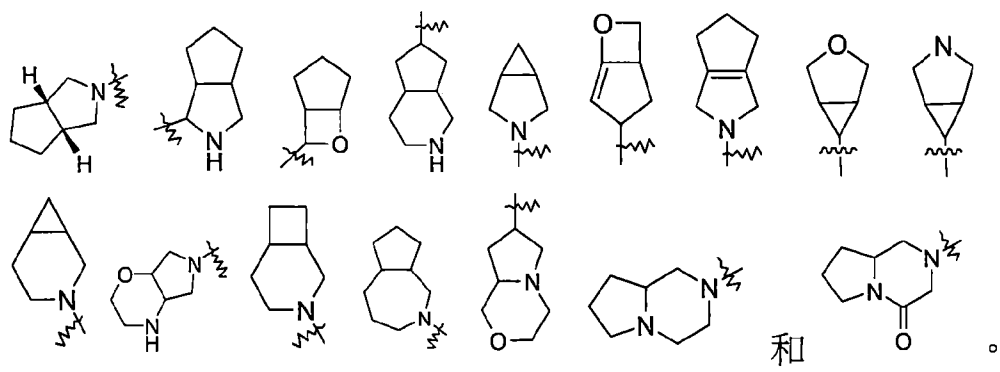
【0096】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡喃基和 1,4-二氮雜烷基等，較佳四氫呋喃基、吡唑烷基、嗎啉基、1,4-二氮雜烷基、哌嗪基和吡喃基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步並環連接。

【0097】術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環

基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

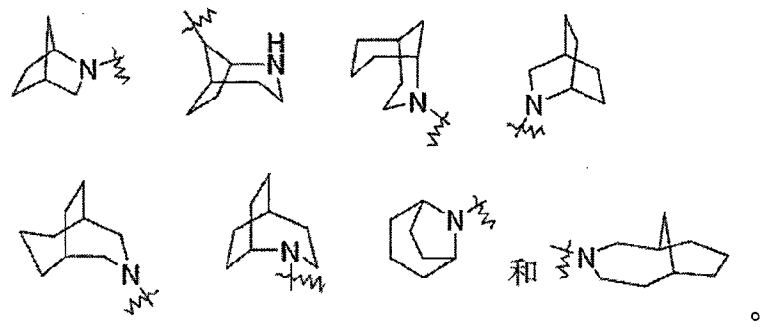


【0098】術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：

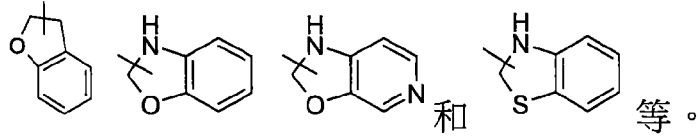


【0099】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多

環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：

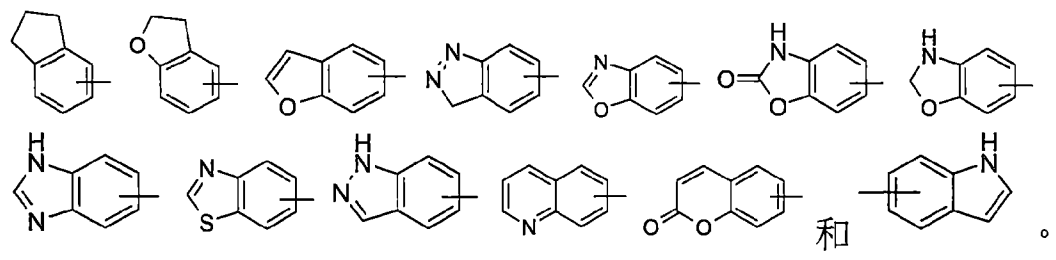


【0100】 該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



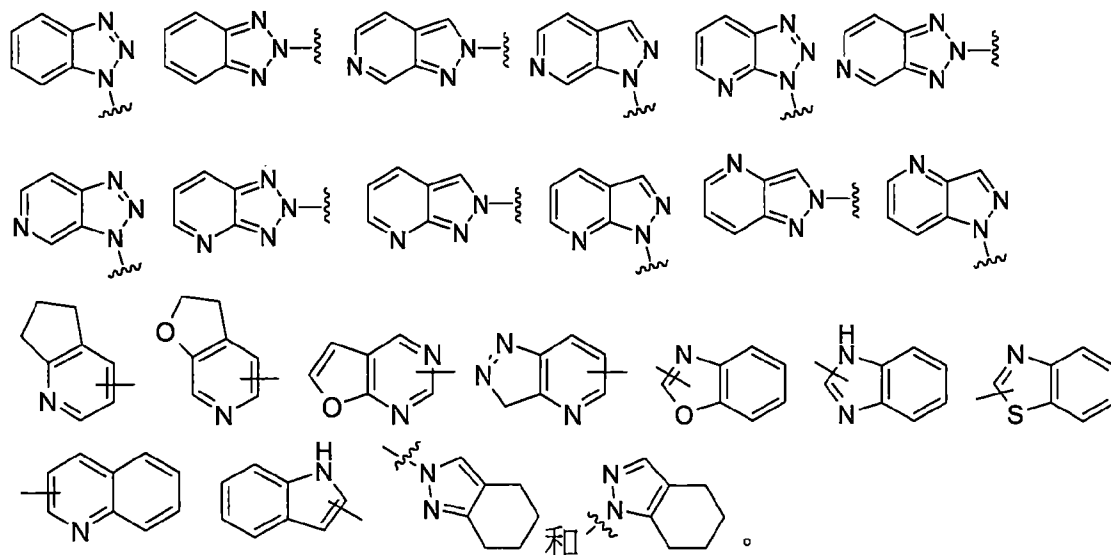
【0101】 雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、酮基、羧基或羧酸酯基。

【0102】 術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0103】 芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0104】 術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，較佳為三唑基、四唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基或嘧啶基；更有選三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基或咪唑基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0105】 雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、

烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0106】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0107】“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0108】“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

【0109】“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0110】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0111】“炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}-$)，其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0112】“羥基”指-OH 基團。

- 【0113】 “鹵素” 指氟、氯、溴或碘。
- 【0114】 “胺基” 指-NH₂。
- 【0115】 “氰基” 指-CN。
- 【0116】 “硝基” 指-NO₂。
- 【0117】 “羧基” 指-C(O)OH。
- 【0118】 “THF” 指四氫呋喃。
- 【0119】 “EtOAc” 指乙酸乙酯。
- 【0120】 “MeOH” 指甲醇。
- 【0121】 “DMF” 指 N、N-二甲基甲醯胺。
- 【0122】 “DIPEA” 指二異丙基乙胺。
- 【0123】 “TFA” 指三氟乙酸。
- 【0124】 “MeCN” 指乙腈。
- 【0125】 “DMA” 指 N,N-二甲基乙醯胺。
- 【0126】 “Et₂O” 指乙醚。
- 【0127】 “DCE” 指 1,2 -二氯乙烷。
- 【0128】 “DIPEA” 指 N,N-二異丙基乙胺。
- 【0129】 “NBS” 指 N-溴琥珀醯仲胺。
- 【0130】 “NIS” 指 N-碘丁二醯仲胺。
- 【0131】 “Cbz-Cl” 指氯甲酸苄酯。
- 【0132】 “Pd₂(dba)₃” 指三(二仲苄基丙酮)二鈀。
- 【0133】 “Dppf” 指 1,1’ -雙二苯基膦二茂鐵。
- 【0134】 “HATU” 指 2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N’ ,N’ -四甲基脲六氟磷酸鹽。
- 【0135】 “KHMDs” 指六甲基二矽基胺基鉀。

【0136】 “LiHMDS” 指雙三甲基矽基胺基鋰。

【0137】 “MeLi” 指甲基鋰。

【0138】 “n-BuLi” 指正丁基鋰。

【0139】 “NaBH(OAc)₃” 指三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0140】 “X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C” 等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0141】 本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0142】 “視需要” 或 “視需要地” 意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團” 意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0143】 “取代的” 指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更較為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0144】 “醫藥組成物” 表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0145】 “可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0146】 以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

實施例

【0147】 本發明的化合物結構是藉由核磁共振 (NMR) 或/和液質聯用色譜 (LC-MS)來確定的。NMR 化學位移(δ)以百萬分之一 (ppm) 的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD₃OD) 和氘代氯仿 (CDCl₃)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0148】 液質聯用色譜 LC-MS 的測定用 Agilent 1200 Infinity Series 質譜儀。HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)。

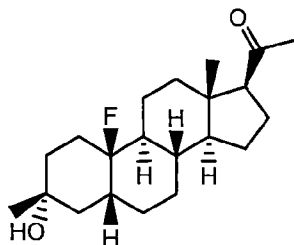
【0149】 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0150】 本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

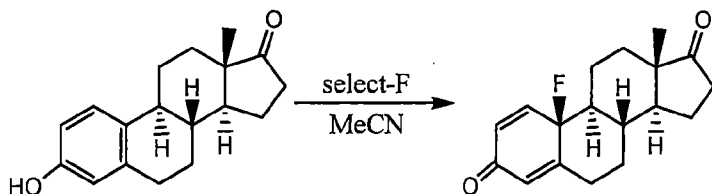
【0151】 在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度。

實施例 1

1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0152】 第一步：(8S,9S,10S,13S,14S)-10-氟-13-甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮



【0153】 100 mL 三口瓶中依次加入(8R,9S,13S,14S)-3-羥基-13-甲基-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-十氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮 (2.7 g, 10 mmol)和乙腈 (100 mL)，攪拌下加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二環 2.2.2 辛烷雙(四氟硼酸)鹽(3.6 g, 10 mmol)。油浴加熱升溫至 45 °C，反應 5 小時後冷卻至室溫，反應液濃縮，用二氯甲烷 (100 mL) 溶解後用飽和食鹽水洗滌 (30 mLx3)，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。粗產物用管柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯：3/1) 純化得到(8S,9S,10S,13S,14S)-10-

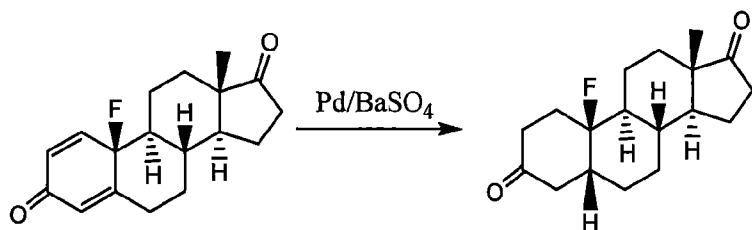
氟-13-甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮 (1.8 g, 淡黃色固體, 產率: 62.5%)。

【0154】 MS m/z (ESI): 289.1[M+H]⁺.

【0155】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.05 (m, 1 H), 6.30-6.19 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.16-1.86 (m, 7H), 1.65-1.18 (m, 5H), 0.98 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -165.20.

【0156】 第二步: (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(2H)-二酮

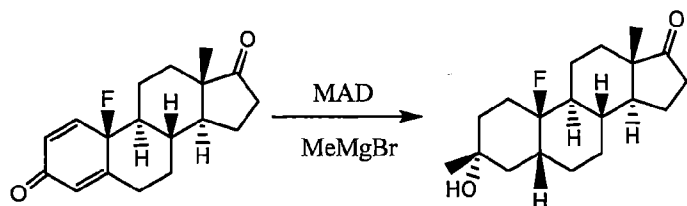


【0157】 100 mL 單口瓶中加入(8S,9S,10S,13S,14S)-10-氟-13-甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮 (1.8 g, 6.25 mmol)溶於乙醇 (50 mL) 中, 室溫下攪拌 2-3 分鐘後, 加入鈀硫酸鋇催化劑(300 mg), 加畢室溫條件下氫氣環境中攪拌 5 小時。將反應混合液過濾, 用 20 mL 二氯甲烷溶解, 有白色固體析出, 過濾, 濾液旋乾, 粗產物用管柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯: 3/1) 純化得到 (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(2H)-二酮 (600 mg, 白色固體, 產率: 32.9%)。

【0158】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.63-2.45 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 3H), 2.30-1.80 (m, 8H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 1H), 0.94 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -159.89 .

【0159】 第三步：(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮

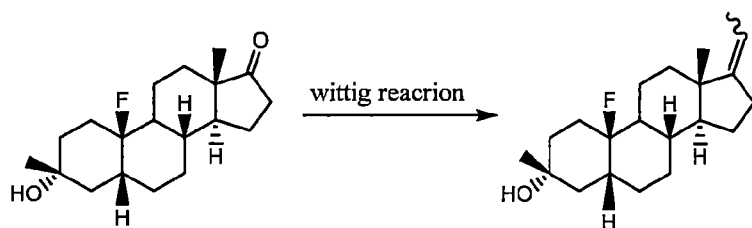


【0160】 100 mL 三口瓶中加入 2,6-二第三丁基-4-甲基苯酚 (1.45 g, 6.6 mmol) 溶于無水甲苯 (15 mL) 中，冰浴冷卻至 0~5℃，氮氣保護下滴加三甲基鋁 (1.7 mL, 2M, 3.3 mmol)，加畢自然升溫至室溫，攪拌 1 小時。反應液冷卻至 -78℃，(5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(2H)-二酮 (320 mg, 1.1 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液滴加至上述反應液中，反應液在 -78℃ 下反應 1 小時。然後滴加甲基溴化鎂 (1.0 mL, 3M, 3mmol)，反應液在 -78℃ 下反應 1 小時。反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，有大量白色固體析出，過濾，濾液分層，有機相用無水硫酸鈉乾燥，旋乾，用管柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯：2/1) 純化得到 (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮 (250 mg, 白色固體，產率：74.0%)

【0161】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (dd, $J = 19.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.17 - 1.72 (m, 8H), 1.71 - 1.44 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -158.16 .

【0162】 第四步：(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-伸乙基-10-氟-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚

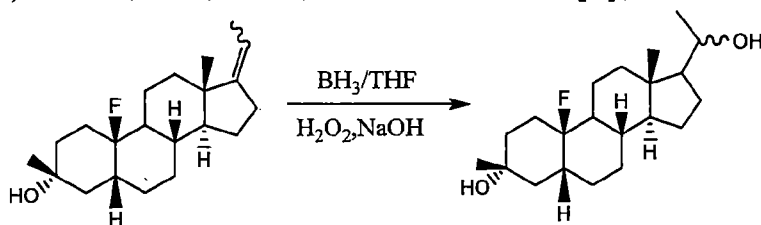


【0163】 100 mL 三口瓶中依次加入第三丁醇鉀(500 mg, 4.5 mmol), 四氫呋喃(15 mL), 反應液冷卻至 0 °C, 分批加入乙基三苯基溴化磷(1.82 g, 4.8 mmol), 反應液在 60 °C 下攪拌 2 小時, 將(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(250 mg, 0.75 mmol) 加入到上述反應液中, 反應液在 60 °C 下反應 8 小時。反應液用飽和氯化銨溶液淬滅, 乙酸乙酯(20 mL)萃取, 經飽和食鹽水洗滌(10 mLx2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 旋乾, 管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯: 5/1), 得到(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-伸乙基-10-氟-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(110 mg, 白色固體, 收率 42%)。

【0164】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.08 (m, 1H), 2.40-1.80 (m, 8H), 1.65 - 1.45 (m, 13H), 1.36 (s, 3H), 1.31 - 1.05 (m, 4H), 0.89 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -157.91 .

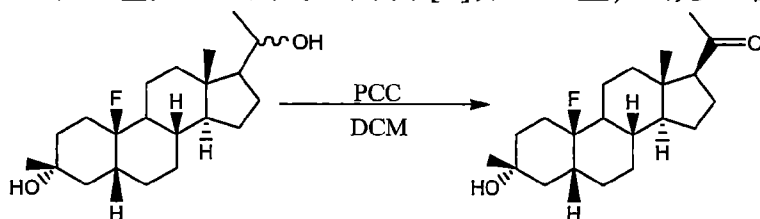
【0165】 第五步: (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0166】 (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-伸乙基-10-氟-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚(110 mg, 0.35 mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5 mL)中, 室溫下加入硼烷四氫呋喃絡合物(1.1 mL, 1M, 1.05 mmol), 加畢攪拌 1

小時。反應液用冰水浴冷卻，慢慢滴加 NaOH (10%，1.5 mL)，有大量氣體放出，然後慢慢滴加雙氧水 (30%，2 mL)，反應液在室溫下攪拌 1 小時，反應液用乙酸乙酯萃取 (10 mLx2)，用 10% 的硫代硫酸鈉洗滌，有機相無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到 (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (100 mg，白色固體)。

【0167】 第六步：1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮

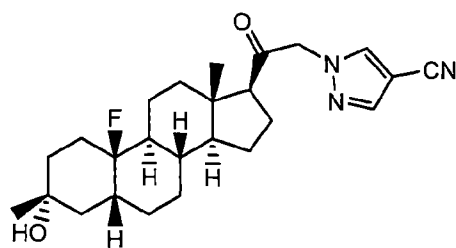


【0168】 (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (100 mg, 0.3 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，加入氯鉻酸吡啶 (130 mg, 0.6 mmol)，室溫條件下攪拌 12 小時。反應液過濾，減壓濃縮，管柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯：5/1)，得到得到 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (80 mg，白色固體，產率：81%)。

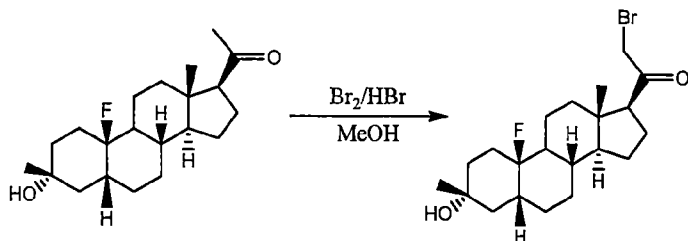
【0169】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.53 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10 - 1.83 (m, 5H), 1.73 - 1.42 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.02 (m, 4H), 0.64 (s, 3H).

實施例 2

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈

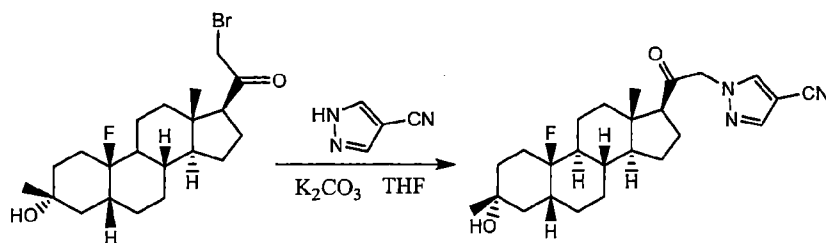


【0170】 第一步：2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0171】 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.25 mmol) 溶于甲醇(5 mL)，加入 3 滴溴化氢和 3 滴液溴，室温条件下搅拌 12 小时。反应液加入到冰水中，用乙酸乙酯萃取(10 mLx2)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到得到 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(80 mg，81%)，直接用于下一步反应。

【0172】 第二步：1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0173】 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(80 mg，0.2 mmol)溶于四

氫呋喃 (5 mL)中，加入 4-氰基吡啶(46 mg, 0.5 mmol) 和碳酸鉀(84 mg, 0.6 mmol)反應液在室溫條件下攪拌 5h。反應液過濾，濃縮，用 prep-HPLC 分離得產品 (25 mg, 白色固體，產率 30.3%)。

【0174】 MS m/z (ESI): 428.3[M+H]⁺.

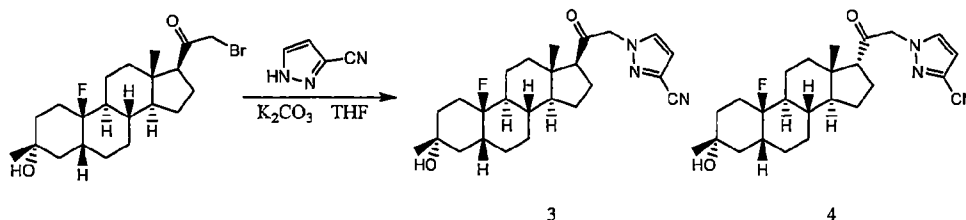
【0175】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.10-4.83 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.69 - 1.45 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -158.28 .

實施例 3 和實施例 4

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈 (3)

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈 (4)



【0176】 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.2 mmol)溶於四氫呋喃 (5 mL)中，加入 3-氰基吡啶(46 mg, 0.5 mmol) 和碳酸鉀(84 mg, 0.6 mmol)反應液在室溫條件下攪拌 5h。反應液過濾，濃縮，用 prep-HPLC 分離得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈(3)(18 mg, 白色固體，產率 21.9%) 和產品

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈 (4) (5 mg, 白色固體, 產率 6.0%)。

實施例 3：

【0177】 MS m/z (ESI): 428.1[M+H]⁺.

【0178】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15-4.85 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -158.21 .

實施例 4：

【0179】 MS m/z (ESI): 428.1[M+H]⁺.

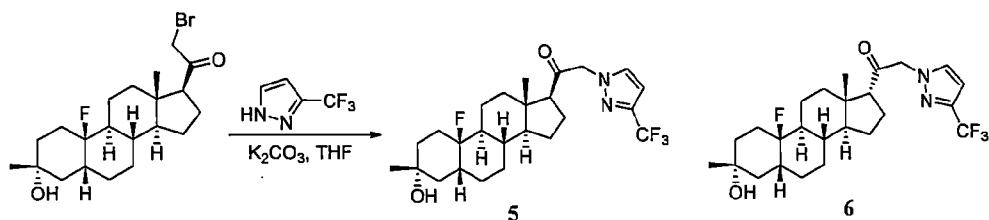
【0180】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15-4.85 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 2.10-1.73 (m, 7H), 1.70 - 1.36 (m, 11H), 1.35 (s, 3H), 1.32 - 1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -158.42 .

實施例 5 和實施例 6

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (5)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (6)



【0181】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(**5**) (35.5 mg, 白色固体, 产率 43%) 和 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (**6**) (12.3 mg, 白色固体, 产率 14.9%)。

实施例 5：

【0182】 MS m/z (ESI): 471.3[M+H]⁺.

【0183】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.69 (m, 5H), 1.70 - 1.41 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.06 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

实施例 6：

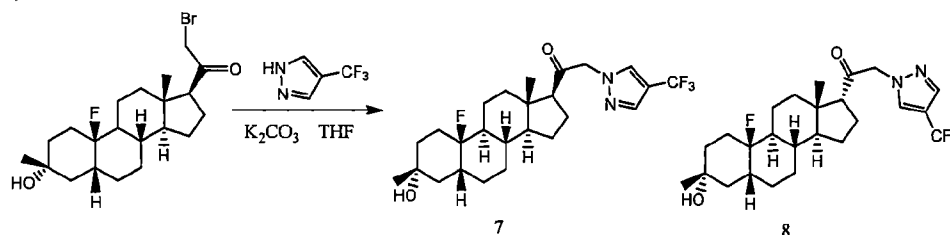
【0184】 MS m/z (ESI): 471.3[M+H]⁺.

【0185】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.07-4.90 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.72 (m, 9H), 1.72 - 1.38 (m, 11H), 1.34(s, 3H), 1.33-1.04(m, 4H), 0.96 (s, 3H).

实施例 7 和实施例 8

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (7)

【0186】 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (8)



【0187】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (7) (22 mg, 白色固體, 產率 32.9%) 和產物 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (8) (8 mg, 白色固體, 產率 11.5%)。

實施例 7：

【0188】 MS m/z (ESI): 471.2[M+H]⁺.

【0189】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 2H), 5.05 - 4.85(m, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -56.44, -158.26 .

實施例 8：

【0190】 MS m/z (ESI): 471.3[M+H]⁺.

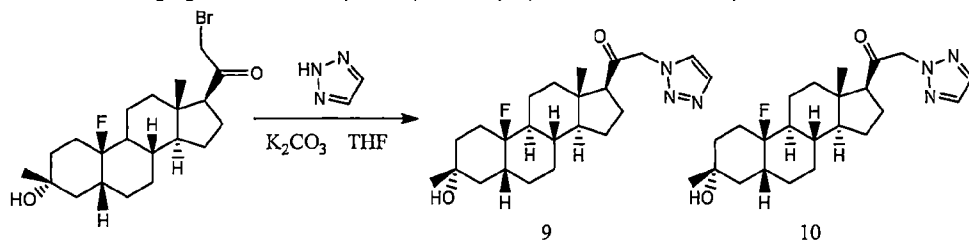
【0191】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.65 - 1.25 (m, 17H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.98 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -56.42, -158.43 .

實施例 9 和實施例 10

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (9)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮 (10)



【0192】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 6 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (9) (32 mg, 白色固體, 產率 32.9%) 和產物

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷-1-酮 (10) (20 mg, 白色固體, 產率 20.5%)。

實施例 9：

【0193】 MS m/z (ESI): 404.2[M+H]⁺.

【0194】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.68 - 1.43 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -158.26 .

實施例 10 :

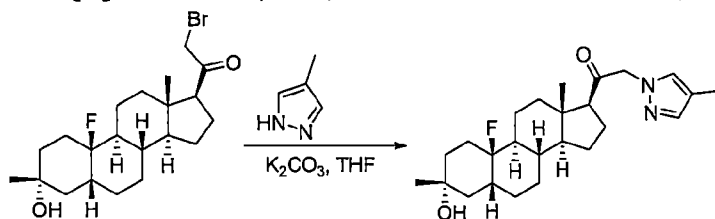
【0195】 MS m/z (ESI): 404.2[M+H]⁺.

【0196】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.68 - 1.43 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 1H), 0.74 (s, 3H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -158.24 .

實施例 11

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0197】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 6 第八步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (11) (24 mg, 白色固體, 產率 29%)。

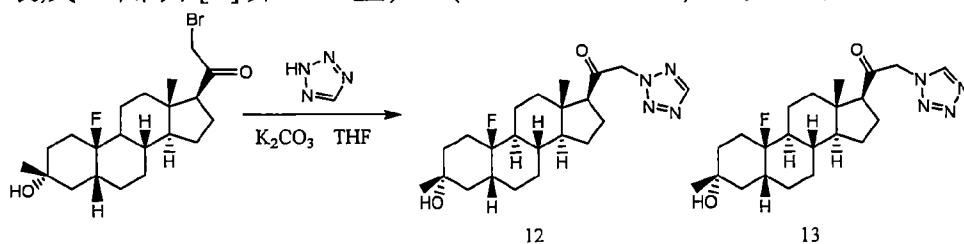
【0198】 MS m/z (ESI): 417.3[M+H]⁺.

【0199】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.80-1.40 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 1.35- 1.19 (m, 5H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 12 和實施例 13

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-
環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮 (12)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮 (13)



【0200】以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮 (12) (12 mg, 白色固體, 產率 16%) 和 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮 (13) (9 mg, 白色固體, 產率 12%)。

實施例 12：

【0201】 MS m/z (ESI): 405.2[M+H]⁺.

【0202】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 4H), 1.71 - 1.43 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

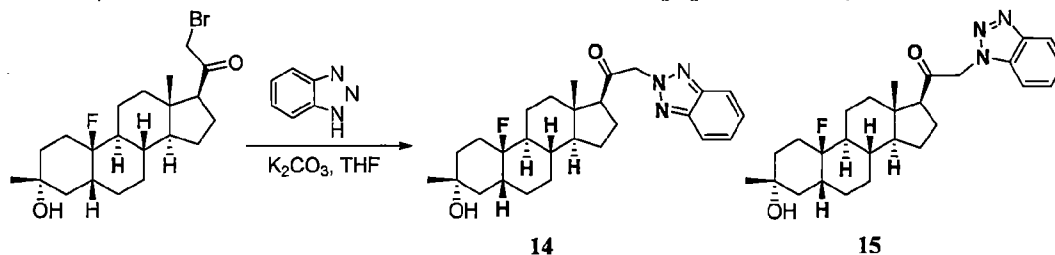
實施例 13：

【0203】 MS m/z (ESI): 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0204】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 11H), 1.39 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 14 和實施例 15

2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (15)
2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (16)



【0205】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 6 第八步得產品 2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (14) (11 mg, 產率 14%) 和 2-(1H-

苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (15) (31 mg, 產率 41%)。

實施例 14：

【0206】 MS m/z (ESI): 453.3[M+H]⁺.

【0207】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 5.53 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.34 - 1.41 (m, 16H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 0.97 (m, 6H), 0.78 (s, 3H).

實施例 15：

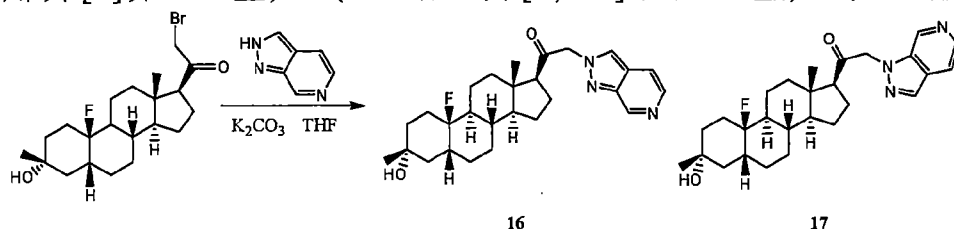
【0208】 MS m/z (ESI): 453.3[M+H]⁺.

【0209】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.35 - 1.42 (m, 16H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.01 (m, 6H), 0.77 (s, 3H).

實施例 16 和實施例 17

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (16)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (17)



【0210】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 6 第

二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮 (16) (9.2 mg, 白色固體, 產率 10.5%) 和 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮 (17) (16 mg, 白色固體, 產率 18.3%)。

實施例 16：

【0211】 MS m/z (ESI): 454.2[M+H]⁺.

【0212】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 8H), 1.70 - 1.45 (m, 7H), 1.39 (s, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

實施例 17：

【0213】 MS m/z (ESI): 454.2[M+H]⁺.

【0214】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 2.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.05-1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.45 (m, 10H), 1.39 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.76 (s, 3H).

實施例 18、實施例 19 和實施例 20

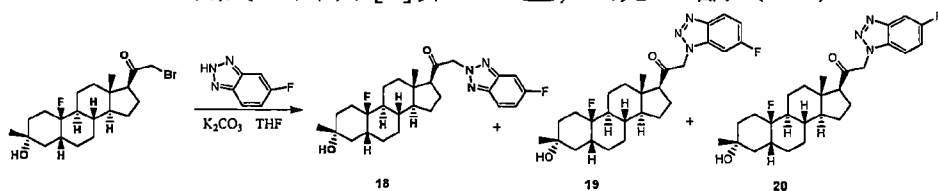
2-(5-氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (18)

2-(6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (19)

2-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢

-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (20)



【0215】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得 2-(5-氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢

-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(18)(20 mg, 白色固体, 产率 14.9%),

2-(6-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢

-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(19)(18 mg, 白色固体, 产率 13.1%)

和 2-(5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢

-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (20) (19 mg, 白色固体, 产率

13.9%)。

实施例 18：

【0216】 MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺.

【0217】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.55-5.45 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 3H), 2.04 - 1.45 (m, 15H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.78 (s, 3H).

實施例 19：

【0218】 MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺.

【0219】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45-5.35 (m, 2H), 2.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 3H), 2.04 - 1.45 (m, 15H), 1.39 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.76 (s, 3H).

實施例 20：

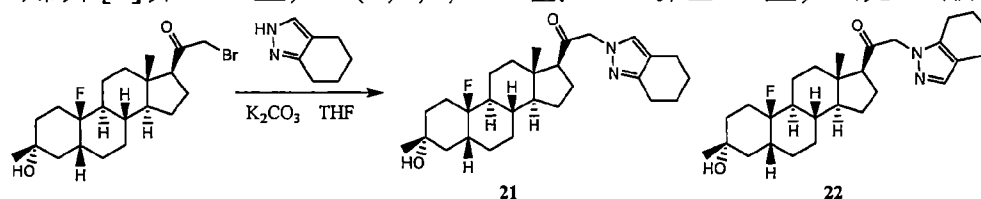
【0220】 MS m/z (ESI): 472.3[M+H]⁺.

【0221】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.45-5.35 (m, 2H), 2.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 3H), 2.04 - 1.45 (m, 15H), 1.39 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.76 (s, 3H).

實施例 21 和實施例 22

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)乙烷-1-酮 (21)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (22)



【0222】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 6 第二步得 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4,5,6,7-四氫-2H-吡啶-2-基)乙烷-1-酮

(**21**) (15.0 mg, 白色固體, 產率 27.2%) 和
1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-
環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮(**22**) (8.0
mg, 白色固體, 產率 12.1%)。

實施例 21：

【0223】 MS m/z (ESI): 457.2[M+H]⁺.

【0224】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (s, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.25-1.40 (m, 22H), 1.37 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

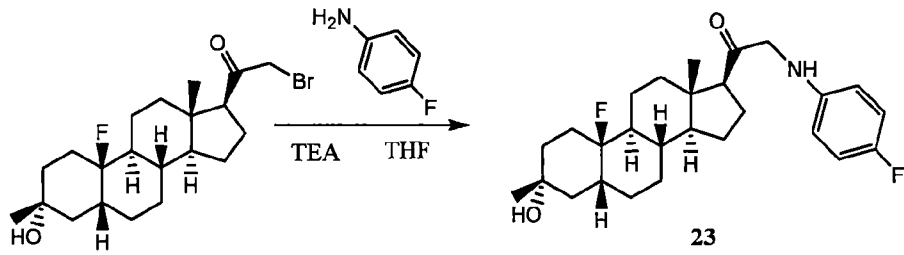
實施例 22：

【0225】 MS m/z (ESI): 457.2[M+H]⁺.

【0226】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.25-1.40 (m, 22H), 1.37 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 23

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-
環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((4-氟苯基)胺基)乙烷-1-酮



【0227】 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二
甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(80 mg, 0.2 mmol)溶於四
氫呋喃 (5 mL)中, 加入 4-氟苯胺(42 mg, 0.4 mmol) 和三乙胺(60 mg, 0.6

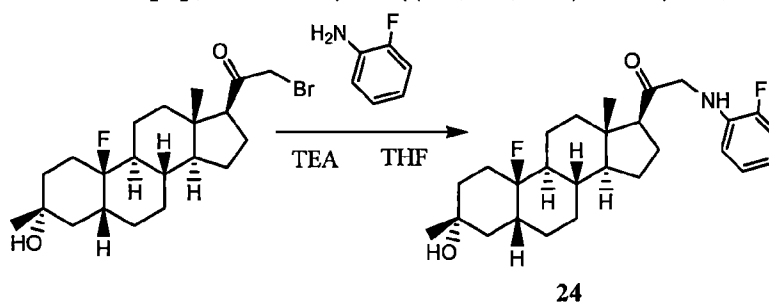
mmol)。反應液在室溫條件下攪拌 5h。反應液濃縮，用 prep-HPLC 分離得產品（18 mg，白色固體，產率 21%）。

【0228】 MS m/z (ESI): 446.3[M+H]⁺.

【0229】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94-6.88 (m, 2H), 6.58 - 6.53(m, 2H), 3.96 - 3.85(m, 2H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.71 (m, 6H), 1.68 - 1.43 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

實施例 24

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((2-氟苯基)胺基)乙烷-1-酮



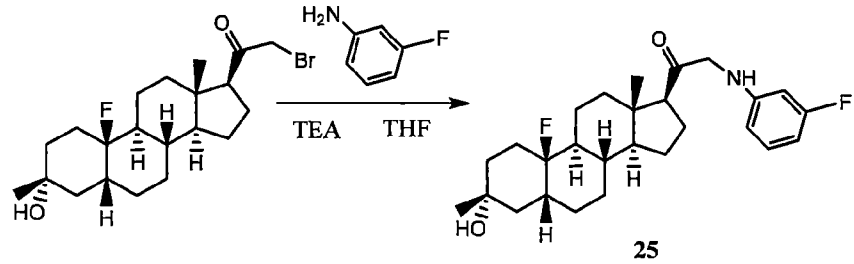
【0230】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 23 得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((2-氟苯基)胺基)乙烷-1-酮（11mg，白色固體，產率 20.5%）。

【0231】 MS m/z (ESI): 446.2[M+H]⁺.

【0232】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 2.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.33 - 1.44 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.33 - 1.05 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

實施例 25

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-
环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((3-氟苯基)胺基)乙烷-1-酮



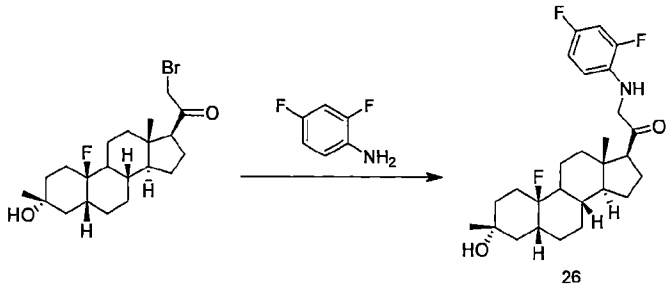
【0233】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 23 得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((3-氟苯基)胺基)乙烷-1-酮 (4.5mg, 白色固体, 产率 7.0%)。

【0234】 MS m/z (ESI): 446.2[M+H]⁺.

【0235】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 2H), 6.30 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 - 1.64 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

實施例 26

2-((2,4-二氟苯基)胺基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0236】 將(2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-

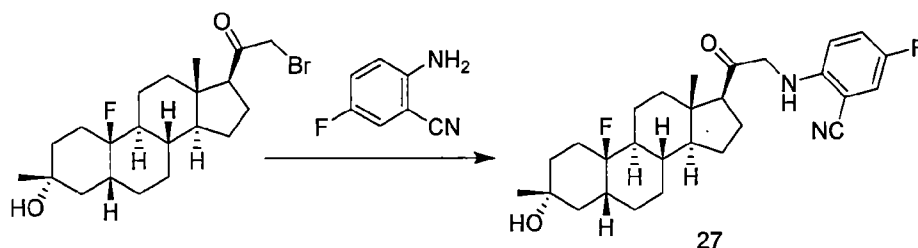
二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (80 mg, 0.193 mmol) 溶於四氫呋喃 (3 mL) 中，加入 2,4-二氟苯胺 (37 mg, 0.289 mmol) 和碳酸鉀 (53 mg, 0.438 mmol)，然後在室溫攪拌 16h。向反應液中加水 (15 mL)，用乙酸乙酯萃取 (20 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水 (15 mL) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，然後製備色譜分離得到白色固體 2-((2,4-二氟苯基)胺基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (7 mg, 產率：7.8%)。

【0237】 MS m/z (ESI): 464.2[M+H]⁺.

【0238】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 - 6.70 (m, 2H), 6.50-6.45 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.74 (m, 7H), 1.51 - 1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 8H), 1.13 (m, 2H), 0.69 (s, 3H).

實施例 27

5-氟-2-((2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)胺基)苯甲腈



【0239】 將 2-胺基-5-氟苯甲腈 (147 mg, 1.08 mmol) 溶解在 0 攝氏度的四氫呋喃 (5 mL) 中，然後加入鈉氫 (29 mg, 0.72 mmol) 在 0 攝氏度攪拌 40 分鐘，然後滴加 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (150

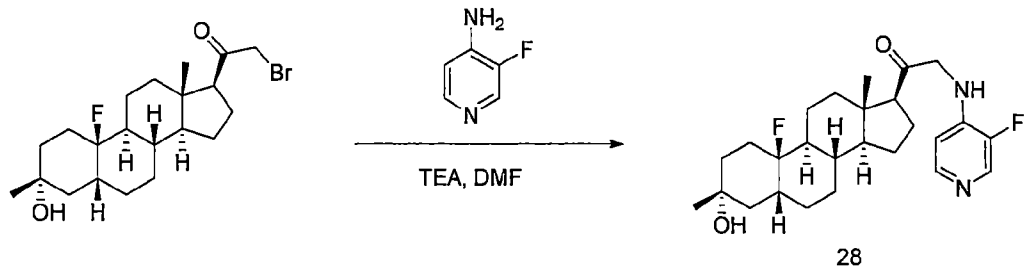
mg,0.36 mmol) 和四氫呋喃 (2 mL) 的混合溶液在 0 攝氏度攪拌 30 分鐘，向反應液中加入水 (20 mL)，然後用乙酸乙酯萃取 (20 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，然後經過製備色譜分離純化，得到 5-氟-2-((2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)胺基)苯甲腈(10 mg，白色固體，產率：6 %)

【0240】 MS m/z (ESI): 471.2 [M+H]⁺.

【0241】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.90 - 4.73 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.28-1.78 (m, 9H), 1.65-1.58 (m, 3H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.38(s, 3H), 1.31-1.26 (m, 4H), 1.15-1.09 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).

實施例 28

1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((3-氟吡啶-4-基)胺基)乙烷-1-酮



【0242】 將 4-胺基-3-氟吡啶 (32.4 mg，0.28 mmol)，2-溴-1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(60mg，0.14 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL)中，加入三乙胺(42.5 mg，0.42mmol)，室溫攪拌過夜。加入 5 mL

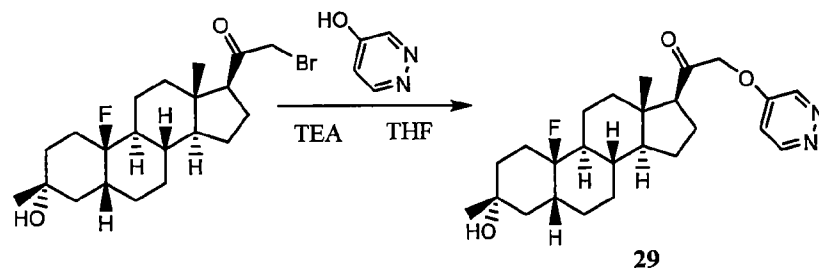
水，乙酸乙酯萃取（30mLx3），飽和食鹽水（20mL）洗一次，有機相加入無水硫酸鈉乾燥，旋乾，用 prep-HPLC 分離得產品

1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((3-氟吡啶-4-基)胺基)乙烷-1-酮（6.1mg，白色固體，產率 9.7%）。

【0243】 MS m/z (ESI): 447.2[M+H]⁺.

實施例 29

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(噻嗪-4-氧基)乙烷-1-酮



【0244】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(噻嗪-4-氧基)乙烷-1-酮（19mg，白色固體，產率 30.5%）。

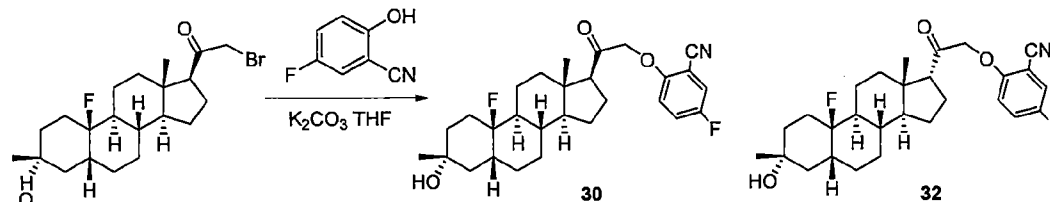
【0245】 MS m/z (ESI): 431.2[M+H]⁺.

【0246】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.31 - 1.01 (m, 4H), 0.71 (s, 3H).

實施例 30 和施例 32

5-氟-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六
氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈 (30)

5-氟-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六
氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈(32)



【0247】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-
二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第
二步得产品 5-氟-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-
二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈 (30)
(14.5mg, 白色固体, 产率 21.2%) 和 5-氟
-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢
-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈(32)(13.5mg, 白色固体,
产率 19.8%)。

實施例 30：

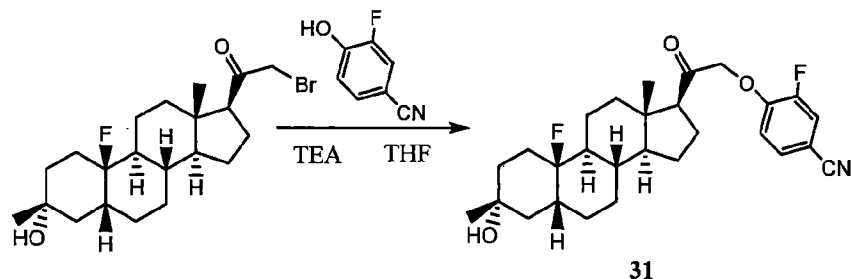
【0248】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (dd, $J = 7.4, 3.1$ Hz, 1H),
7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 2H),
2.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.32 - 1.43 (m, 18H), 1.37 (s, 3H), 1.31 - 1.03 (m,
4H), 0.70 (s, 3H).

實施例 32：

【0249】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.25 -
7.17 (m, 2H), 5.67 - 5.40 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.44 - 1.08 (m,
25H), 0.73 (s, 3H).

實施例 31

3-氟-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈

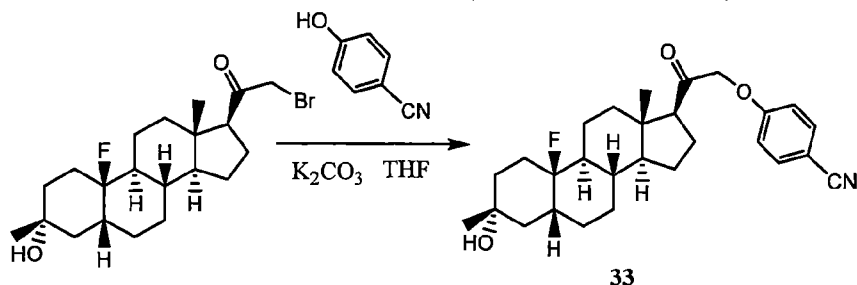


【0250】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 3-氟-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈 (13mg, 白色固體, 產率 19.0%)。

【0251】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 - 7.34 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 2.79 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.29 - 1.42 (m, 17H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.07 (m, 5H), 0.70 (s, 3H).

實施例 33

4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈



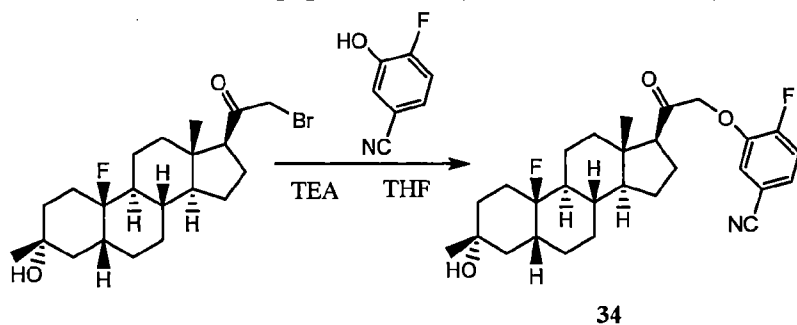
【0252】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第

二步得產品 4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈 (27.5mg, 白色固體, 產率 41.9%)。

【0253】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.24 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 34

4-氟-3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈

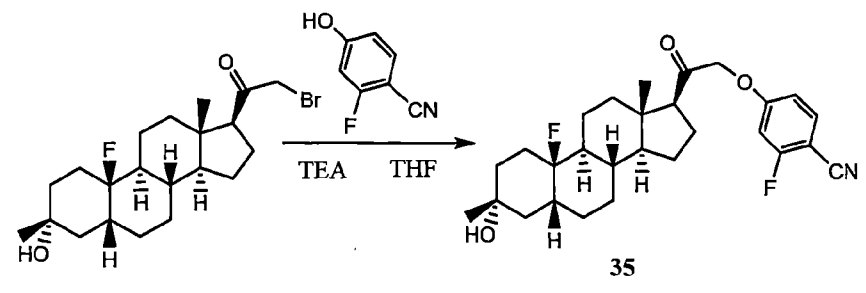


【0254】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 4-氟-3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈 (32mg, 白色固體, 產率 46.9%)。

【0255】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.24 - 1.51 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 35

2-氟-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈

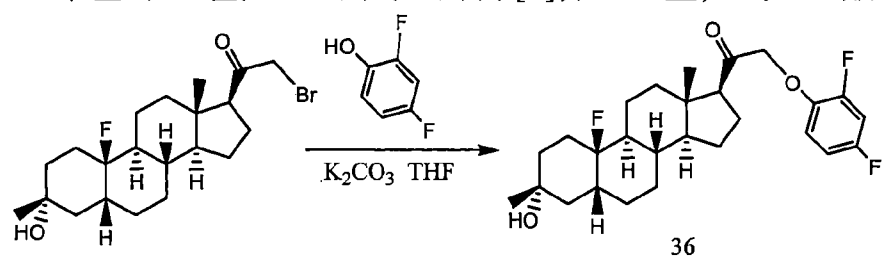


【0256】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 2-氟-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)苯甲腈（23mg，白色固體，產率 33.7%）。

【0257】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 2H), 2.77 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.24 - 1.51 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 36

2-(2,4-二氟苯氧基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



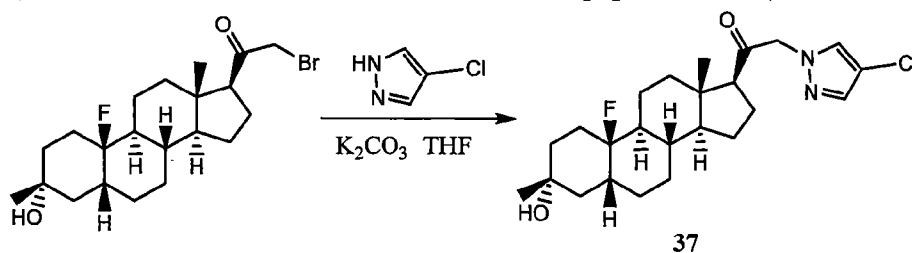
【0258】 以 2-溴-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-羥基-3,13,15-三甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考

實例 2 第二步得產品 2-(2,4-二氟苯氧基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (16.4mg, 白色固體, 產率 24.4%)。

【0259】 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.82 - 6.69 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 11H), 1.37 (s, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 0.99 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

實施例 37

2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0260】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (22 mg, 白色固體, 產率 34.9%)。

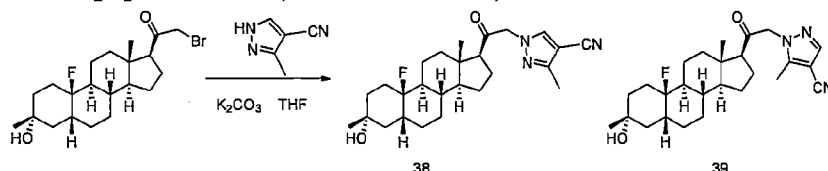
【0261】 MS m/z (ESI): 437.2 $[M+H]^+$.

【0262】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.04 - 4.62 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.31 - 1.45 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

實施例 38 和實施例 39

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈(38)

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-5-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (39)



【0263】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈(38) (16.5mg, 白色固體, 產率 19.5%) 和 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-5-甲基-1H-吡啶-4-甲腈(39) (9.5 mg, 白色固體, 產率 11%)。

實施例 38：

【0264】 MS m/z (ESI): 442.2[M+H]⁺.

【0265】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 4.96 – 4.79 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.17 – 1.58 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

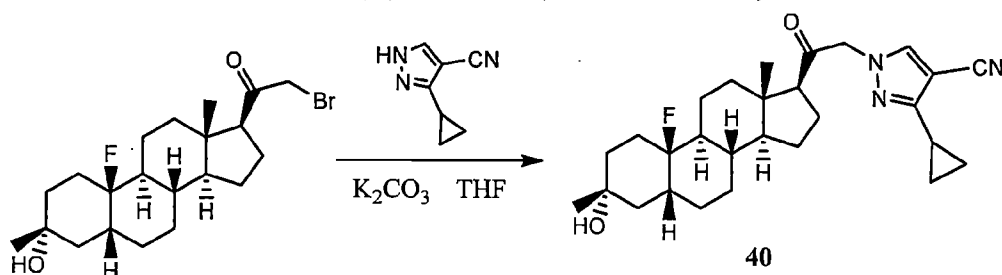
實施例 39：

【0266】 MS m/z (ESI): 442.2[M+H]⁺.

【0267】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 - 1.55 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.27 (m, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 40

3-環丙基-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0268】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 3-環丙基-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (15 mg, 白色固體, 產率 22.2%)。

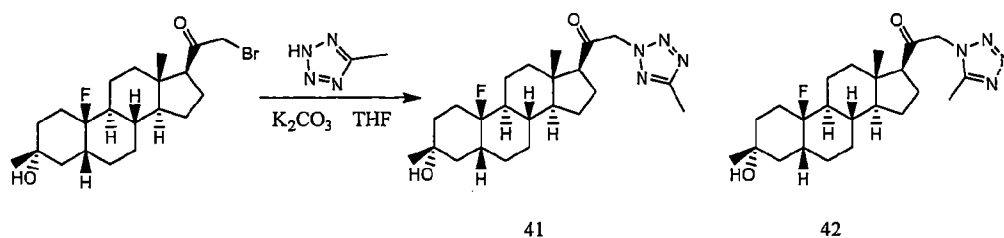
【0269】 MS m/z (ESI): 468.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0270】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.26 - 1.40 (m, 19H), 1.38 (s, 3H), 1.37 - 1.05 (m, 4H), 1.05 - 0.91 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

實施例 41 和實施例 42

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮 (41)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(42)



【0271】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙烷-1-酮 (41) (23 mg, 白色固体, 产率 22.8%)。和 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙烷-1-酮(42) (6.5mg, 白色固体, 产率 6.5%)。

实施例 41：

【0272】 MS m/z (ESI): 419.2[M+H]⁺.

【0273】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.46 - 5.27 (m, 2H), 2.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 - 1.46 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.03 (m, 4H), 0.75 (s, 3H).

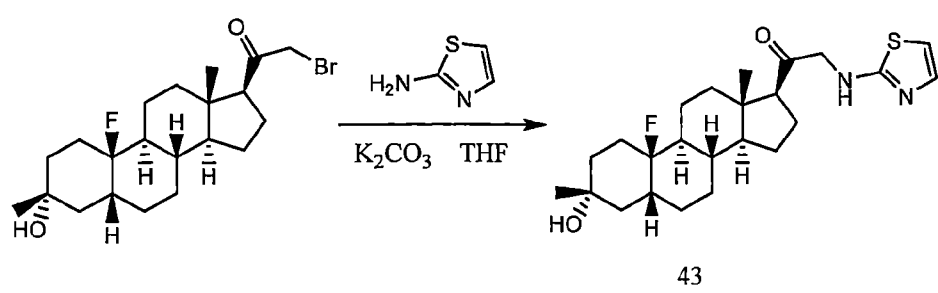
实施例 42：

【0274】 MS m/z (ESI): 419.2[M+H]⁺.

【0275】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 - 5.02 (m, 2H), 2.66 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 1.48 (m, 18H), 1.39 (s, 3H), 1.33 - 1.07 (m, 4H), 0.72 (s, 3H).

实施例 43

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(噻唑-2-基胺基)乙烷-1-酮



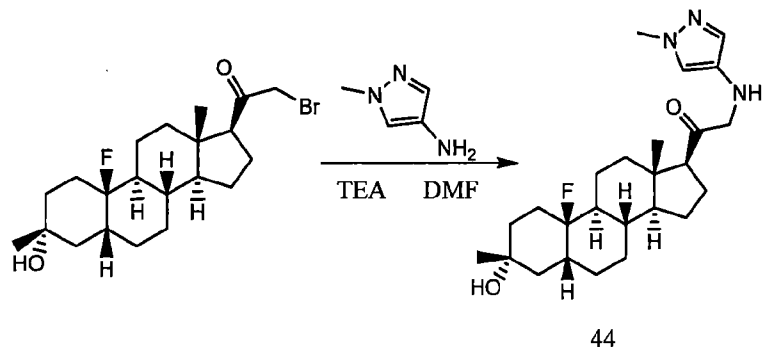
【0276】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(噻唑-2-基氨基)乙烷-1-酮 (13 mg, 白色固体, 产率 20.7%)。

【0277】 MS m/z (ESI): 435.2[M+H]⁺.

【0278】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.32 - 1.46 (m, 17H), 1.37 (s, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

實施例 44

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)乙烷-1-酮



【0279】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 23 得

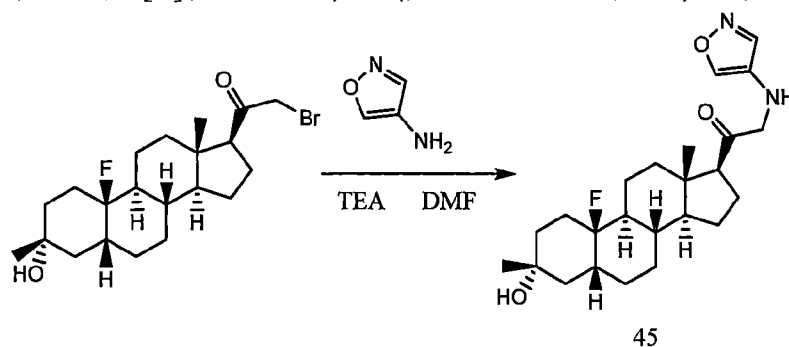
產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)乙烷-1-酮 (8.2mg, 白色固體, 產率 13.2%)。

【0280】 MS m/z (ESI): 432.3[M+H]⁺.

【0281】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.52 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.27 - 1.46 (m, 16H), 1.37 (s, 3H), 1.33 - 1.05 (m, 6H), 0.65 (s, 3H).

實施例 45

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(異噻唑-4-基胺基)乙烷-1-酮



【0282】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(異噻唑-4-基胺基)乙烷-1-酮 (8.5 mg, 白色固體, 產率 14.0%)。

【0283】 MS m/z (ESI): 419.2[M+H]⁺.

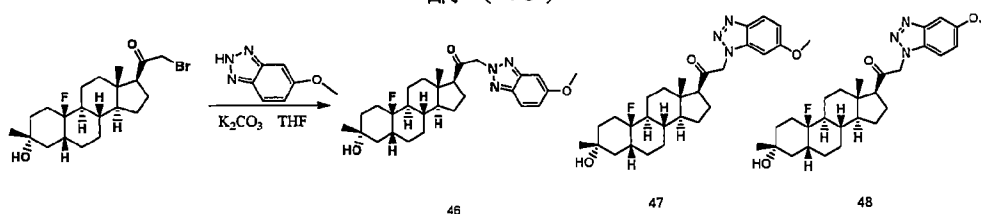
【0284】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.23 - 1.72 (m, 8H), 1.51 - 1.13 (m, 17H), 0.67 (s, 3H).

實施例 46、實施例 47 和實施例 48

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲氧基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)乙烷-1-酮 (46)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(6-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙烷-1-酮 (47)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙烷-1-酮 (48)



【0285】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲氧基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)乙烷-1-酮 (46) (13.5 mg, 白色固體, 產率 11.6%),

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(6-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙烷-1-酮 (47) (14 mg, 白色固體, 產率 12.0%) 和

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙烷-1-酮 (48) (14 mg, 白色固體, 產率 12.0%)。

實施例 46：

【0286】 MS m/z (ESI): 484.2[M+H]⁺.

【0287】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.49 - 5.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.30 - 1.46 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.10 (m, 4H), 0.78 (s, 3H).

實施例 47：

【0288】 MS m/z (ESI): 484.2[M+H]⁺.

【0289】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.26 - 1.45 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.12 (m, 4H), 0.76 (s, 3H).

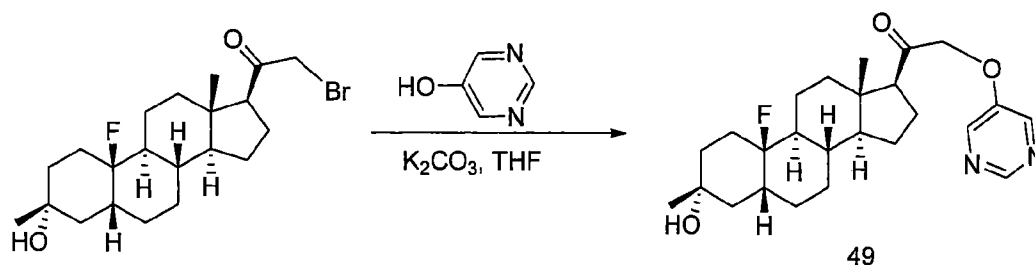
實施例 48：

【0290】 MS m/z (ESI): 484.2[M+H]⁺.

【0291】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.26 - 1.46 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.10 (m, 4H), 0.77 (s, 3H).

實施例 49

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(嘓啶-5-氧基)乙烷-1-酮



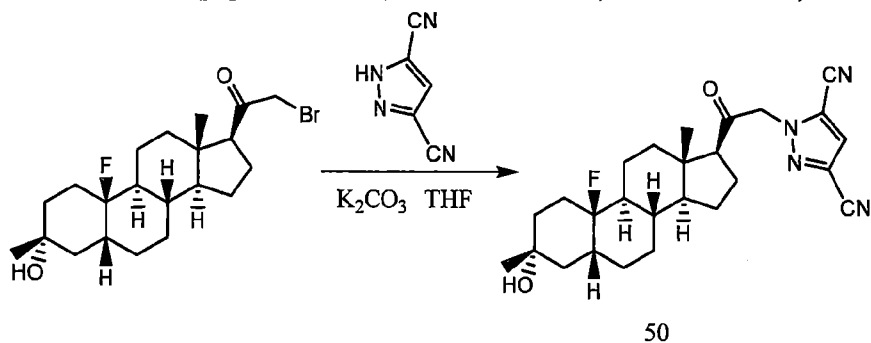
【0292】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(嘓啶-5-氧基)乙烷-1-酮 (10.3 mg, 白色固體, 產率 20.0%)。

【0293】 MS m/z (ESI): 431.2[M+H]⁺.

【0294】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 4.78 - 4.63 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H), 1.20-1.07 (m, 1H), 0.72 (s, 3H).

實施例 50

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-嘓啶-3,5-二甲腈



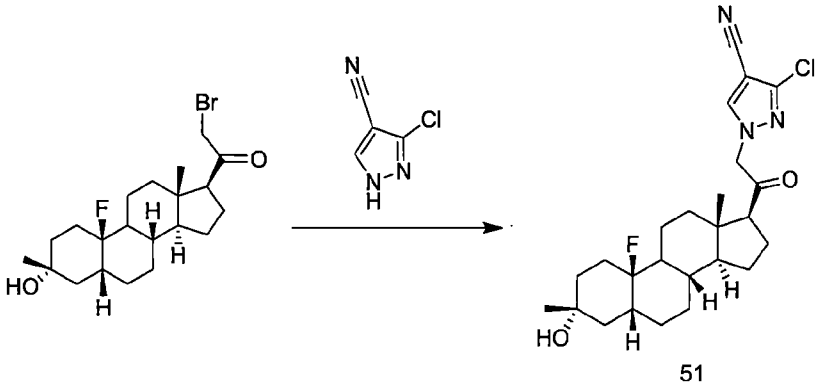
【0295】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-嘓啶-3,5-二甲腈 (26 mg, 白色固體, 產率 39.7%)。

【0296】 MS m/z (ESI): 451.2[M-H]⁻.

【0297】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.29 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.30 (m, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

實施例 51

3-氯-1-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



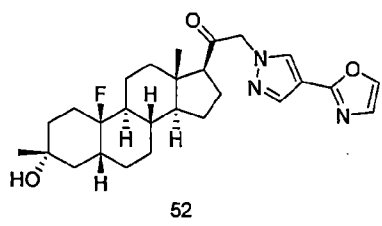
【0298】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 3-氯-1-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈(12 mg，白色固體，產率：22%)。

【0299】 MS m/z (ESI): 462.2 [M+H]⁺.

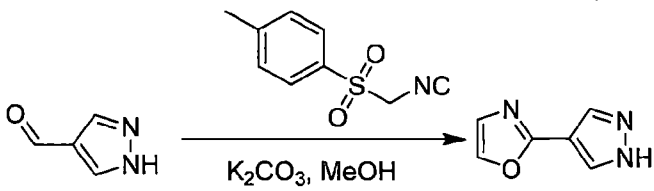
【0300】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 4.98-4.85 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.75 (m, 7H), 1.66 - 1.45 (m, 10H), 1.40 - 1.25 (m, 7H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

實施例 52

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮



【0301】 第一步：2-(1H-吡唑-4-基)噁唑的製備

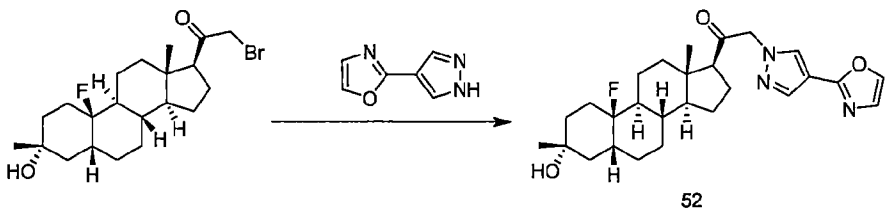


【0302】 將 1H-吡唑-4-甲醛（0.8 g，8.33 mmol），1-((異氰基甲基)磺醯)-4-甲基苯（1.79 g，9.16 mmol），碳酸鉀（2.53 g,18.33 mmol）和甲醇（20 mL）的混合物在 70 攝氏度攪拌 16 小時，將反應液減壓濃縮乾，經過管柱層析分離純化（二氯甲烷/甲醇=10:1），得到白色固體 2-(1H-吡唑-4-基)噁唑（160 mg，產率：14%）

【0303】 MS m/z (ESI): 136.2 [M+H]⁺.

【0304】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

【0305】 第二步：1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0306】 將 2-溴 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮（60 mg, 0.14 mmol），2-(1H-吡唑-4-基)噁唑（28 mg, 0.21 mmol），碳酸鉀（39 mg, 0.28 mmol）和四氫呋喃（3 mL）的混合物在室溫攪拌 16 小時，將反應液減壓

濃縮乾，經過製備色譜分離純化，得到

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(噁唑-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮(13 mg，白色固體，產率:20%)。

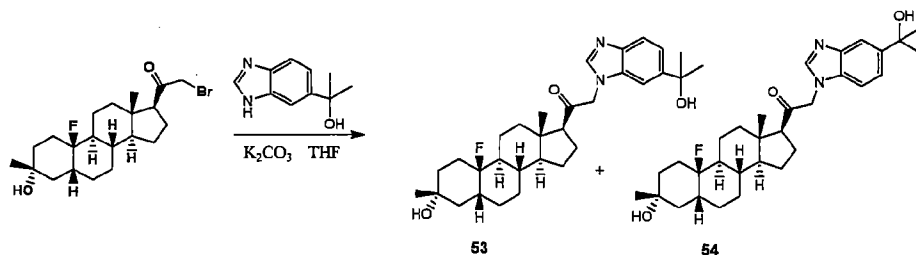
【0307】 MS m/z (ESI): 470.2 $[M+H]^+$.

【0308】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 4H), 1.78-1.76(m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 4H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).

實施例 53 和實施例 54

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙烷-1-酮 (53)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙烷-1-酮 (54)



【0309】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六

氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙烷-1-酮 (53) (20 mg, 白色固體, 產率 27.1%) 和
 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙烷-1-酮 (54) (15 mg, 白色固體, 產率 20.3%)。

實施例 53：

【0310】 MS m/z (ESI): 511.3[M+H]⁺.

【0311】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 15H), 1.39 (s, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 5H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

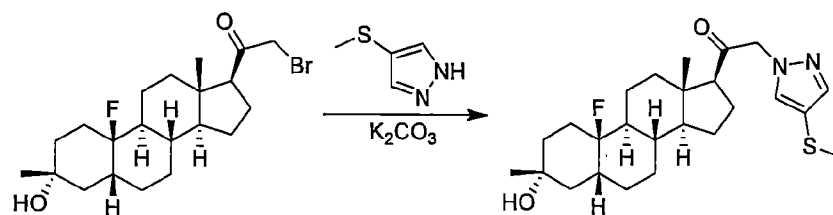
實施例 54：

【0312】 MS m/z (ESI): 511.3[M+H]⁺.

【0313】 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.12 - 4.89 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.31 - 2.06 (m, 7H), 2.04 - 1.47 (m, 15H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 5H), 1.20 - 1.02 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

實施例 55

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



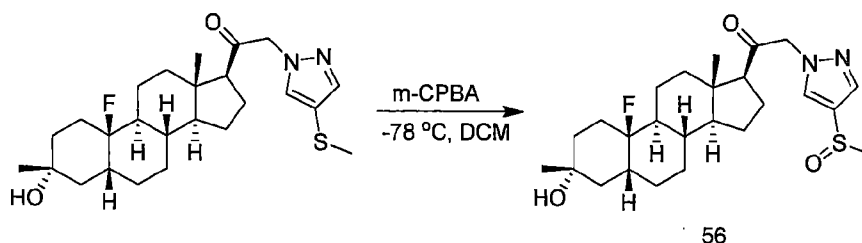
【0314】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (25 mg, 白色固体, 产率: 38%)。

【0315】 MS m/z (ESI): 449.2 $[M+H]^+$.

【0316】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 56

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲基亚硫酸盐基<亚磺盐>)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



【0317】 将 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷

-1-酮 (35 mg, 0.078 mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸 (17 mg, 0.0858 mmol) 在-78 攝氏度攪拌 2 小時，用飽和亞硫酸鈉溶液淬滅，然後用乙酸乙酯萃取 (20 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，然後經過製備色譜分離純化，得到白色固體

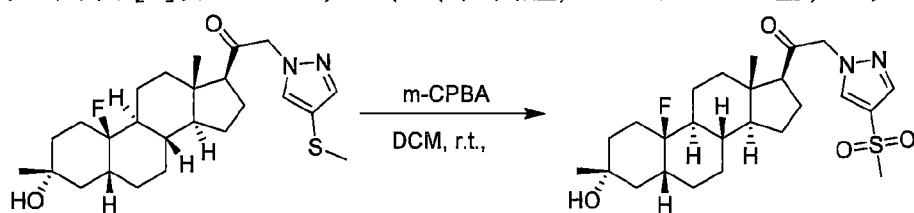
1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲基亞硫鹽基<亞磺鹽>)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (25 mg, 白色固體，產率：69%)。

【0318】 MS m/z (ESI): 465.2 [M+H]⁺.

【0319】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.96-4.85 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.73 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 4H), 1.50-1.48 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 5H), 1.14-1.11(m, 2H), 0.71 (s, 3H).

實施例 57

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲磺鹽)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



57

【0320】 將 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲硫基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (15 mg, 0.033 mmol) 溶解在二氯甲烷 (3 mL) 中，然後加入間氯過氧苯甲酸 (17 mg, 0.1 mmol) 在室溫攪拌 6 小時，將反應液減壓濃縮乾，

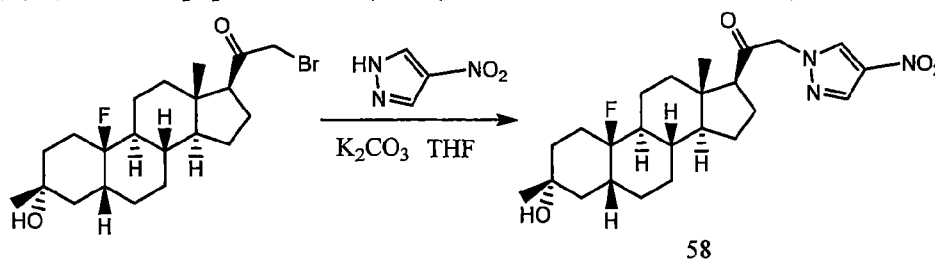
經過製備色譜分離純化，得到 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(甲磺酰)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (10 mg，白色固体，产率：63%)。

【0321】 MS m/z (ESI): 481.2 [M+H]⁺.

【0322】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.99-4.90 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.74 (m, 5H), 1.66-1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.28 - 1.26 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 58

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮



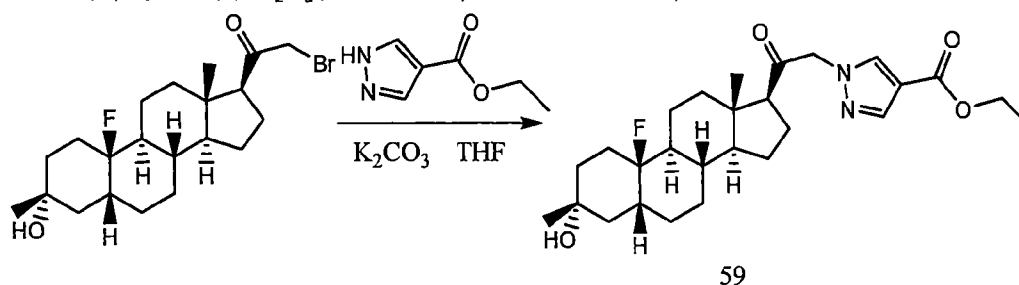
【0323】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮 (39 mg，白色固体，产率：60.3%)。

【0324】 MS m/z (ESI): 448.2[M+H]⁺.

【0325】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.08 - 4.81 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.30 - 1.46 (m, 16H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.04 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).

實施例 59

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羧基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

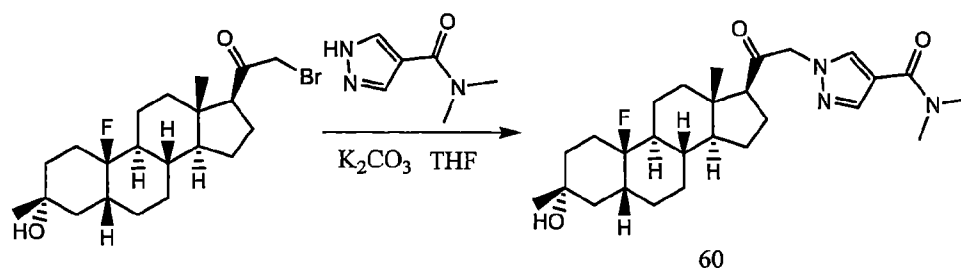


【0326】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羧基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (32 mg, 白色固體, 產率 46.6%)。MS m/z (ESI): 475.3 $[M+H]^+$ 。

【0327】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.04 - 4.80 (m, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.27 - 1.45 (m, 21H), 1.38 (s, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

實施例 60

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羧基乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



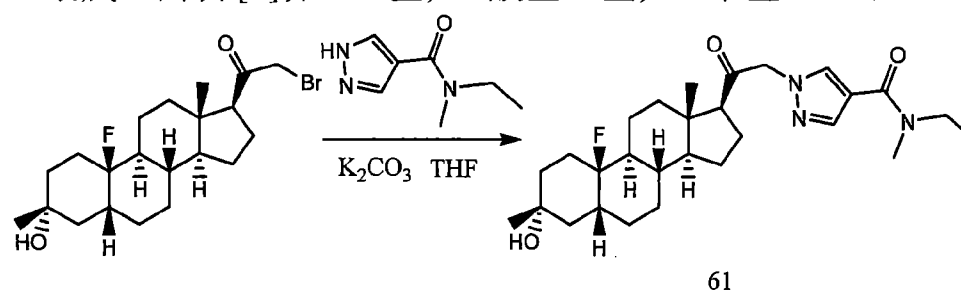
【0328】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 (10mg, 白色固體, 產率: 14.6%)。

【0329】 MS m/z (ESI): 474.3[M+H]⁺.

【0330】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 2H), 5.09 - 4.82 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 1.45 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.05 (m, 4H), 0.72 (s, 3H).

實施例 61

N-乙基-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-N-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0331】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 N-乙基-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-N-甲基-1H-

吡唑-4-甲醯胺 (14mg, 白色固體, 產率 19.8%)。

【0332】 MS m/z (ESI): 488.3[M+H]⁺.

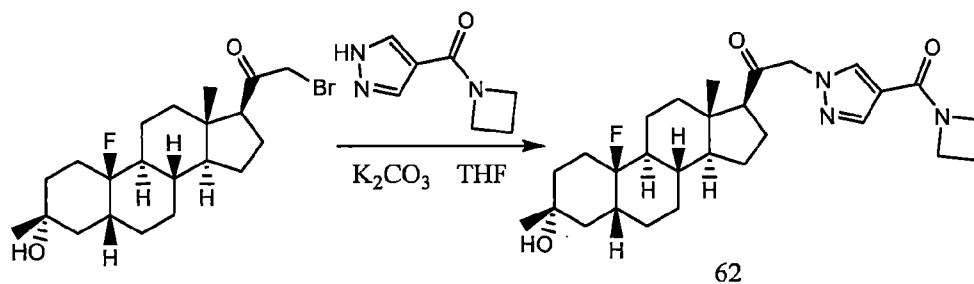
【0333】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.02 - 4.80 (m, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 2H), 3.28 - 2.93 (m, 3H), 2.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.30 - 1.45 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.06 (m, 7H), 0.71 (s, 3H).

實施例 62

2-(4-(吡丁啉-1-羰基)-1H-吡唑-1-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫

-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0334】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 2-(4-(吡丁啉-1-羰基)-1H-吡唑-1-

基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (12 mg, 白色固體, 產率: 17.1%)。

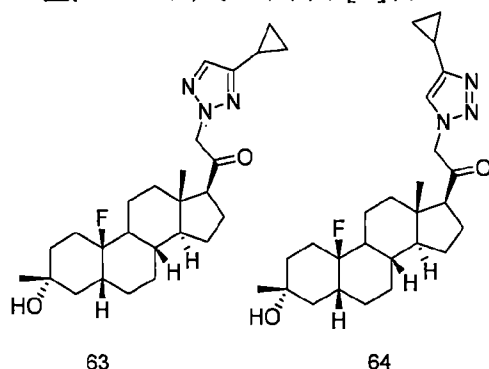
【0335】 MS m/z (ESI): 486.2[M+H]⁺.

【0336】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.02 - 4.82 (m, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 2.59 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.46 - 1.59 (m, 20H), 1.38 (s, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

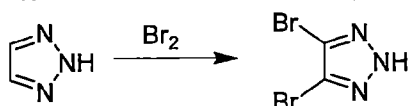
實施例 63 和實施例 64

2-(4-環丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-
 羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (63)

2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-
 羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (64)



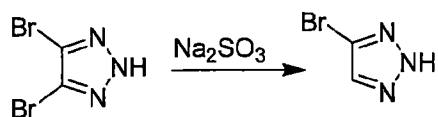
【0337】 第一步：4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑的製備



【0338】 向零攝氏度的 2H-1,2,3-三唑 (3 g, 43.43 mmol) 的水 (30 mL) 溶液中緩慢滴加液溴 (3 mL)，有淡黃色固體析出，然後在室溫攪拌 16 小時，將反應液過濾，濾餅用水 (20 mL) 洗滌，濾餅烘乾，未經純化直接用於下一步，得到 4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑 (5.7 g，白色固體，產率：58%)。

【0339】 MS m/z (ESI): 227.2[M+H]⁺.

【0340】 第二步：4-溴-2H-1,2,3-三唑的製備



【0341】 將 4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑 (5.7 g，25.13mmol) 懸浮在水 (50 mL) 中，然後加入亞硫酸鈉 (9.5 g, 75.38 mmol) 在 100 攝氏度攪拌 3 天，反應液冷卻到室溫，用乙酸乙酯萃取 (30 mLx6)，合併有機相用飽和食

鹽水(100 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到 4-溴-2H-1,2,3-三唑（3 g，白色固體，產率：81%）。

【0342】 MS m/z (ESI): 148.2 [M+H]⁺, 150.2 [M+2+H]⁺.

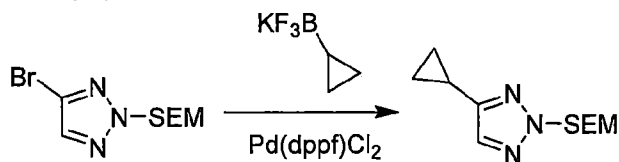
【0343】 第三步：4-溴-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑的製備



【0344】 向零攝氏度的 4-溴-2H-1,2,3-三唑（2 g, 13.51 mmol）的四氫呋喃（20 mL）中緩慢加入鈉氫（760 mg, 18.9 mmol），然後在 0 攝氏度攪拌 0.5 小時，然後滴加 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧甲基氯（2.48 g, 14.86 mmol），滴加完畢在室溫攪拌 2 小時，向反應液中加水（50 mL）淬滅反應，用乙酸乙酯萃取（30 mLx3），合併有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過管柱層析分離純化，得到 4-溴-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑（1.4 g，白色固體，產率：38%）。

【0345】 MS m/z (ESI): 278.2 [M+H]⁺, 280.2 [M+2+H]⁺.

【0346】 第四步：4-環丙基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑的製備

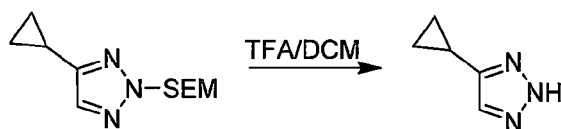


【0347】 將 4-溴-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑（0.5 g, 1.79 mmol），環丙基三氟硼酸鉀（530 mg, 3.58 mmol）溶解在 1,4-二噁烷（10 mL）中，然後加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦（0.5 g, 1.79 mmol）和碳酸鈉（0.5 g, 1.79 mmol），氮氣置換三次後在氮氣保

護下 100 攝氏度攪拌 16 小時，墊矽藻土過濾，濾液減壓濃縮得到殘餘物，向殘餘物中加水（30 mL），然後用乙酸乙酯萃取（30 mLx3），合併有機相用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過管柱層析分離純化（石油醚/乙酸乙酯=4:1），得到 4-環丙基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑（70 mg, 淡黃色油狀物，產率:16%）。

【0348】 MS m/z (ESI): 240.2 [M+H]⁺.

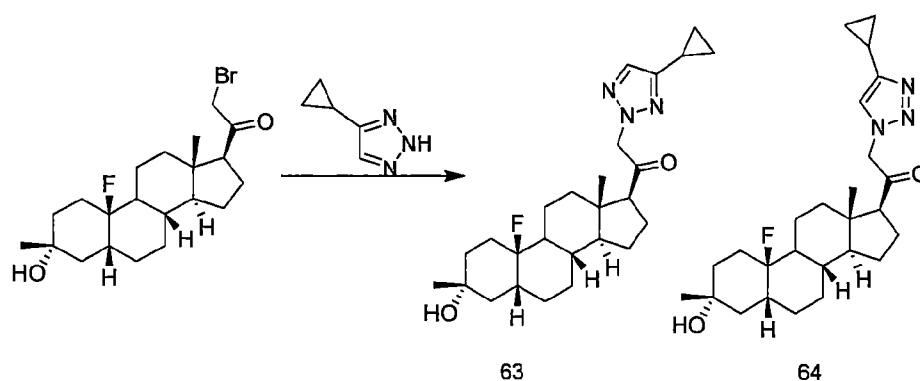
【0349】 第五步：4-環丙基-2H-1,2,3-三唑的製備



【0350】 將 4-環丙基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑（50 mg, 0.208mmol）溶解在二氯甲烷（1 mL）中，然後加入三氟乙酸（1mL）在室溫攪拌 3 小時，向反應液中加水（10 mL），加飽和碳酸鈉溶液調節 pH=8, 然後用乙酸乙酯萃取（20 mLx3），合併有機相用飽和食鹽水（50 mL）洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到 4-環丙基-2H-1,2,3-三唑（35 mg，白色固體，粗品）

【0351】 MS m/z (ESI): 110.2 [M+H]⁺.

【0352】 第六步：2-(4-環丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮（63）和 2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮（64）的製備



【0353】 向 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (80 mg, 0.193mmol) 和四氫呋喃 (3 mL) 的混合溶液中加入碳酸鉀 (80 mg, 0.579mmol)，然後在室溫攪拌 16 小時，向反應液中加水 (20 mL)，然後用乙酸乙酯萃取 (20 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過製備色譜分離純化得到白色固體 2-(4-環丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (63) (34 mg，白色固體，產率 39.8%)和白色固體 2-(4-環丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (64) (14 mg，白色固體，產率 16.4%)

實施例 63：

【0354】 MS m/z (ESI): 444.2 $[M+H]^+$.

【0355】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 4H), 2.04 - 1.81 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).

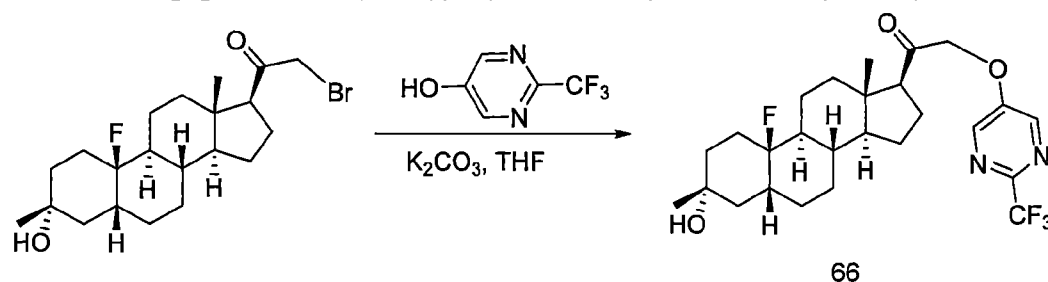
實施例 64：

【0356】 MS m/z (ESI): 444.2 $[M+H]^+$.

【0357】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.24-2.09 (m, 4H), 2.04 - 1.81 (m, 5H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.22 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.96 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).

實施例 66

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((2-(三氟甲基)嘓啶-5-基)氧基)乙烷-1-酮



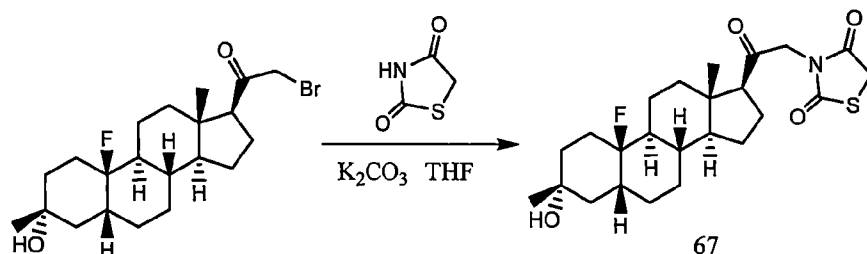
【0358】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((2-(三氟甲基)嘓啶-5-基)氧基)乙烷-1-酮 (39.2 mg, 白色固體, 產率 65.5%)。

【0359】 MS m/z (ESI): 499.2 $[M+H]^+$.

【0360】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 2H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.79 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 4H), 1.48 (dd, $J = 19.5, 12.9$ Hz, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 4H), 1.20 - 1.05 (m, 1H), 0.73 (s, 3H).

實施例 67

3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)噻唑烷-2,4-二酮

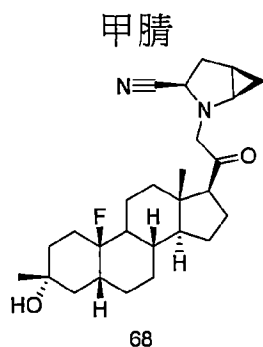


【0361】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)噻唑烷-2,4-二酮 (18.5 mg, 白色固體, 產率 28.3%)。

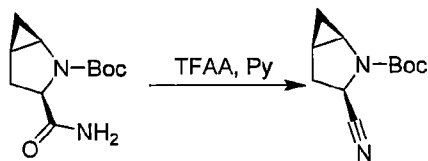
【0362】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.21 - 1.54 (m, 18H), 1.37 (s, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

實施例 68

(1R,3R,5R)-2-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-



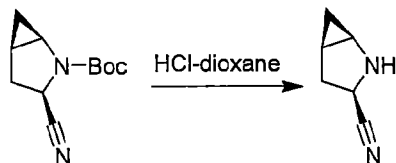
【0363】 第一步：第三丁基 (1R,3R,5R)-3-氰基-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-羧酸酯的製備



【0364】 向-20 攝氏度的第三丁基 (1R,3R,5R)-3-胺基甲醯-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-羧酸酯 (2 g, 8.85 mmol) 和吡啶 (25 mL) 的懸浮液中緩慢滴加三氟乙酸酐 (5 mL, 35.3 mmol)，然後在-20 攝氏度攪拌 1 小時，然後升溫到室溫攪拌 8 小時，向反應液中加冰水淬滅，然後用乙酸乙酯萃取 (30 mLx3)，合併有機相用稀鹽酸 (10 %) 洗滌，飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過管柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯=4:1)，得到第三丁基 (1R,3R,5R)-3-氰基-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-羧酸酯 (1.5 g，白色固體，產率:83%)。

【0365】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.71 (dd, $J = 41.1, 9.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 33.8$ Hz, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.02 (s, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H).

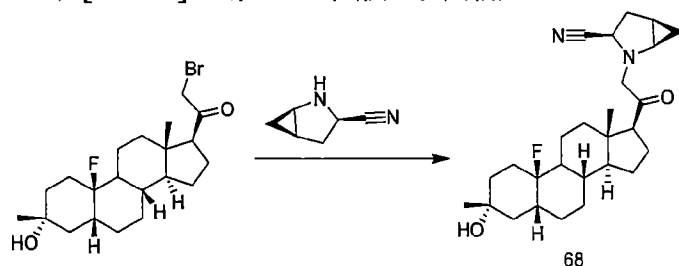
【0366】 第二步：(1R,3R,5R)-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲腈的製備



【0367】 將第三丁基 (1R,3R,5R)-3-氰基-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-羧酸酯 (0.8 g, 3.85 mmol) 溶解在二噁烷 (2mL) 中，然後加入鹽酸-二噁烷 (8 mL)，在室溫攪拌 2 小時，將反應液減壓濃縮乾，向殘餘物中加水 (50 mL)，然後用 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 萃取，合併有機相用飽和食鹽水

洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到
(1R,3R,5R)-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲腈（0.5 g，褐色油狀物，粗品）。

【0368】 第三步：(1R,3R,5R)-2-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲腈的製備



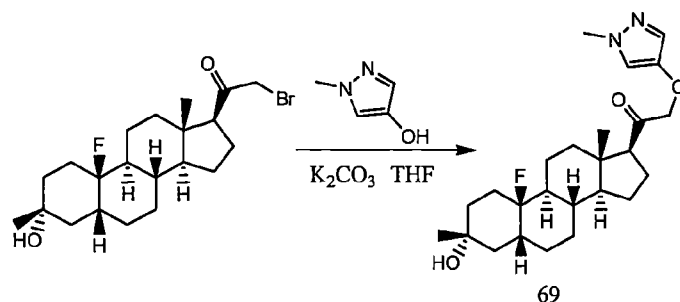
【0369】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品(1R,3R,5R)-2-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲腈（12 mg，白的固體，產率:23%）。

【0370】 MS m/z (ESI): 443.2 $[M+H]^+$.

【0371】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.82 (m, 11H), 1.74-1.70(m, 2H), 1.60-1.48(m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 6H), 1.12-1.07 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

實施例 69

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)乙烷-1-酮



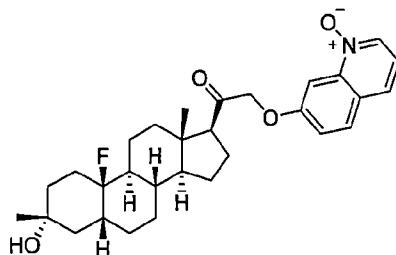
【0372】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 2 第二步得产品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)乙烷-1-酮 (20 mg, 白色固体, 产率 32.0%)。

【0373】 MS m/z (ESI): 433.3[M+H]⁺.

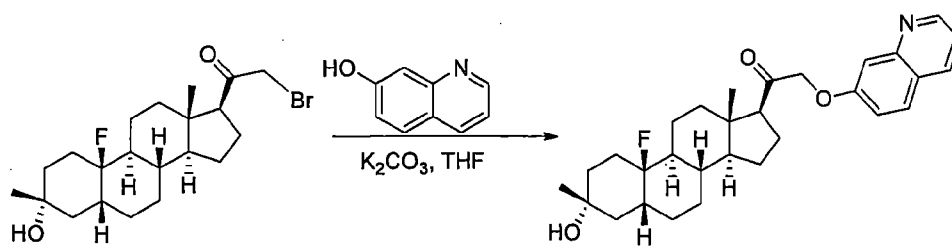
【0374】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.74 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.22 - 1.50 (m, 18H), 1.37 (s, 3H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

实施例 70

7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)喹啉-1-氮氧化物



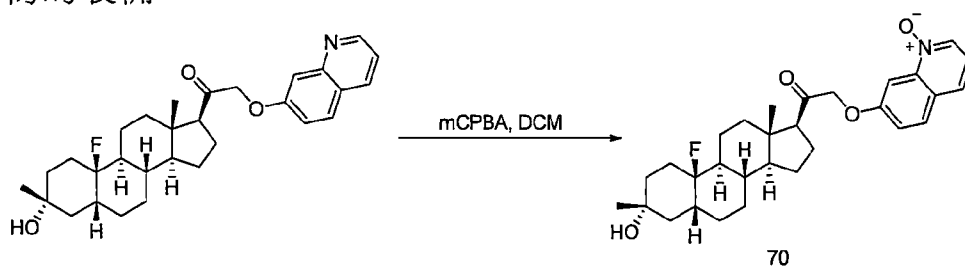
【0375】 第一步：1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(喹啉-7-氧基)乙烷-1-酮的制备



【0376】以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(喹啉-7-氧基)乙烷-1-酮 (60.0 mg, 白色固體, 產率 52.1%)。

【0377】MS m/z (ESI): 480.2[M+H]⁺.

【0378】第二步：7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)喹啉 1-氮氧化物的製備



【0379】100 ml 的單口瓶中加入 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(喹啉-7-氧基)乙烷-1-酮 (60 mg, 0.125 mmol) 和二氯甲烷 (10 ml), 再加入間氯過氧苯甲酸 (78 mg, 0.313 mmol)。該反應液在室溫下攪拌過夜。反應液用飽和碳酸氫鈉溶液洗後濃縮。濃縮後得到的粗產品藉由 prep-HPLC 純化得到 7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫

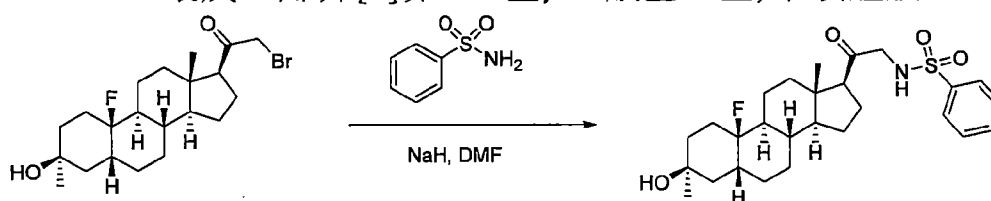
-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙氧基)喹啉-1-氮氧化物 (29.2 mg, 白色固體, 產率 47.1%)。

【0380】 MS m/z (ESI): 496.2[M+H]⁺.

【0381】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 8H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 1.20-1.06 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

實施例 71

N-(2-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)苯磺醯胺



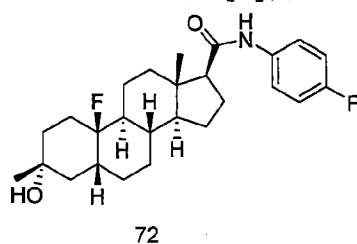
【0382】 將苯磺醯胺(28 mg, 0.18 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL)中, 0 °C 下加入氫化鈉(7.2 mg, 0.18 mmol), 0 °C 下攪拌 0.5 小時。0 °C 下加入 2-溴-1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(50 mg, 0.12 mmol), 室溫攪拌過夜。加入 5 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30mLx3), 飽和食鹽水 (20mL) 洗一次, 有機相加入無水硫酸鈉乾燥, 旋乾, 用 prep-HPLC 分離得產品 (7.1mg, 白色固體, 產率 12%)。

【0383】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 2H),

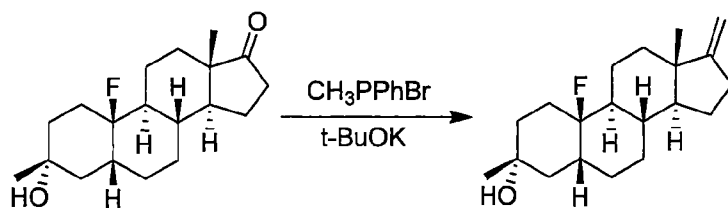
2.36 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.01 (m, 3H), 0.38 (s, 3H).

實施例 72

(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-N-(4-氟苯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-甲醯胺

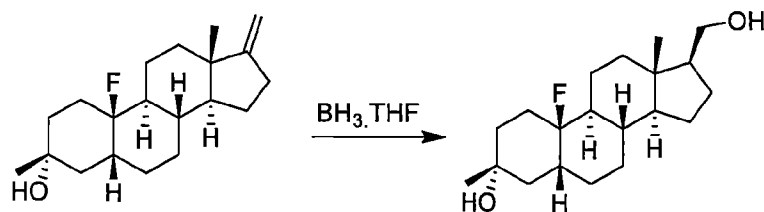


【0384】 第一步：(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-3,13-二甲基-17-亞甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酮的製備



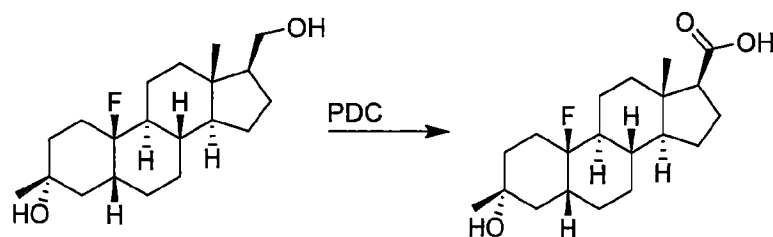
【0385】 向甲基三苯基溴化磷 (13.9 g, 38.961 mmol) 和四氫呋喃 (50 mL) 的溶液中加入第三丁醇鉀 (4.36 g, 38.961 mmol)，然後在 65 攝氏度攪拌 1 小時，滴加(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮 (2 g, 6.494 mmol) 和四氫呋喃 (30 mL) 的混合溶液，然後在 65 攝氏度攪拌 1 小時，反應液冷卻到室溫，加水淬滅，然後用乙酸乙酯萃取 (50 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過管柱層析分離純化 (石油醚/乙酸乙酯=10:1)，得到 (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-3,13-二甲基-17-亞甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酮 (1.8 g，白色固體，產率:90%)。

【0386】 第二步：(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-17-(羥甲基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚的製備



【0387】 將(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-3,13-二甲基-17-亞甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (0.5 g, 1.634 mmol) 溶解在四氫呋喃 (8 mL) 中，然後滴加硼烷-四氫呋喃 (8.2 mL, 8.169 mmol)，在室溫攪拌 1.5 小時，然後冷卻到 0 攝氏度滴加氫氧化鈉 (327 mg, 8.169 mmol) 的水 (3 mL) 溶液，緩慢滴加雙氧水 (3 mL, 30%)，然後在室溫攪拌 1.5 小時，向反應液中加入水 (50 mL)，然後用乙酸乙酯萃取 (50 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-17-(羥甲基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (600 mg, 粗品)

【0388】 第三步：(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-羧酸的製備

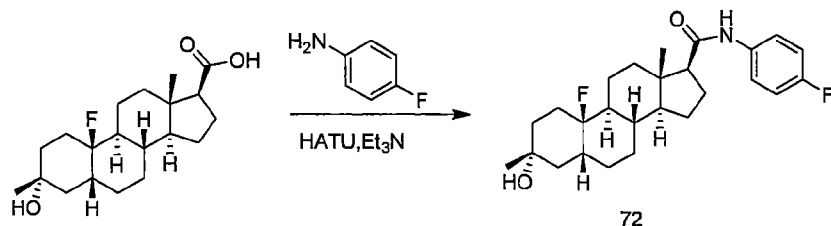


【0389】 向(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-17-(羥甲基)-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (400 mg, 1.234 mmol)，N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 和水 (1 mL) 的混合物中加入重鉻酸吡啶 (4.6 g, 12.34 mmol)，在室溫攪拌 16 小時，向反應液中加入飽和亞硫酸鈉溶液 (50 mL) 淬滅，然後用乙酸乙酯萃取 (40 mLx3)，合併有機相用飽和食鹽水

洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，得到淡黃色固體(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-羧酸（400 mg, 淡黃色固體，粗品）

【0390】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.05 - 1.52 (m, 9H), 1.39-1.19(m, 15H), 0.61 (s, 3H).

【0391】 第四步：(3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-N-(4-氟苯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-甲醯胺的製備



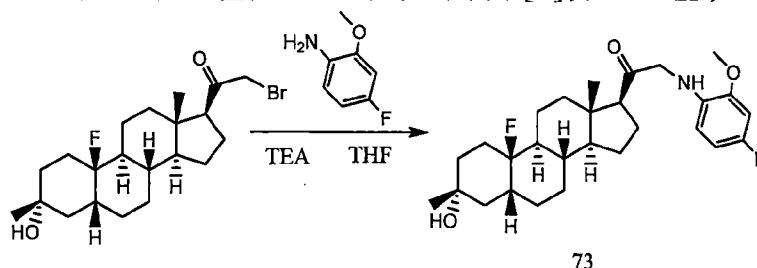
【0392】 將 (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-羧酸（200 mg, 0.592 mmol），2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽（270 mg, 0.71 mmol），三乙胺（119 mg, 1.18 mmol）和二氯甲烷（5 mL）的混合物在室溫攪拌 30 分鐘，然後加入對氟苯胺（79 mg, 0.71 mmol）在室溫攪拌 3 小時，向反應液中加水（30 mL），然後用二氯甲烷萃取（40mLx3），合併有機相用飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮乾，經過製備色譜分離純化，得到 (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-N-(4-氟苯基)-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-甲醯胺（25 mg, 白色固體，產率:10%）。

【0393】 MS m/z (ESI): 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0394】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.80 (m, 8H), 1.72-1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.11 (m, 15H), 0.93 (s, 3H).

實施例 73

2-((4-氟-2-甲氧苯基)胺基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



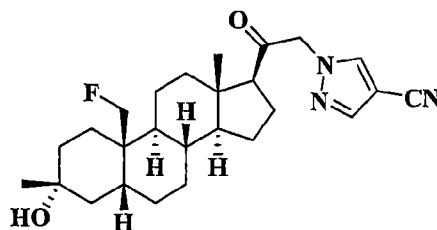
【0395】以 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 23 得產品 2-((4-氟-2-甲氧苯基)胺基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3,13-二甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (29mg, 白色固體, 產率 42.2%)。

【0396】MS m/z (ESI): 476.3[M+H]⁺.

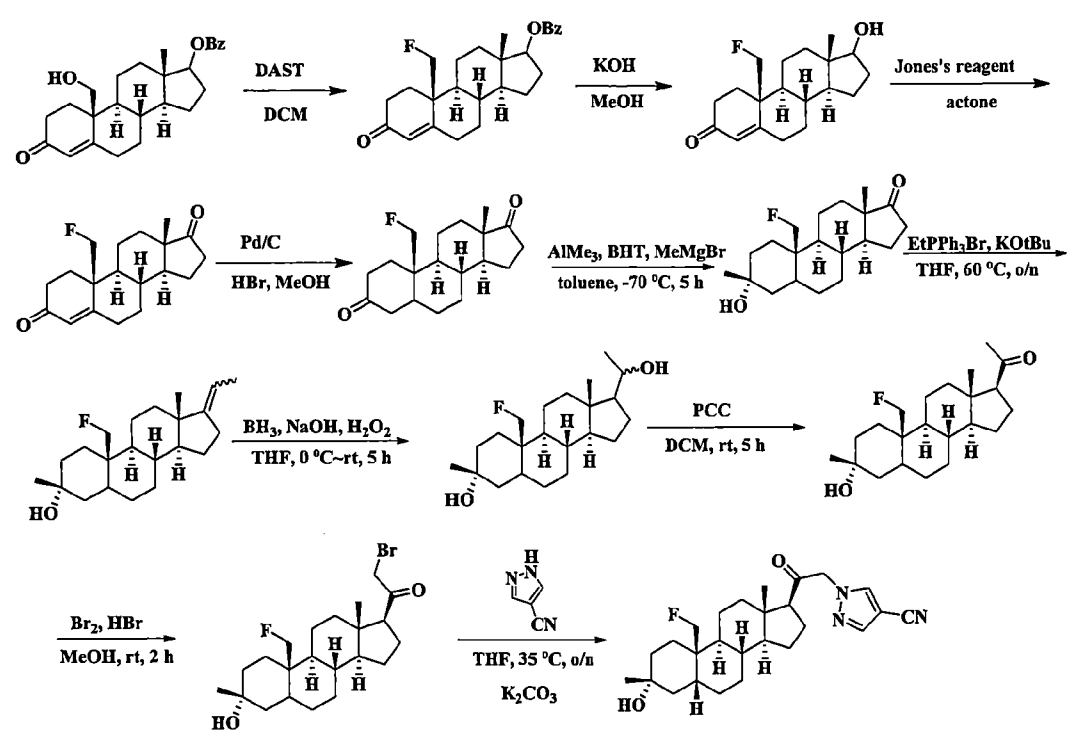
【0397】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61 - 6.49 (m, 2H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 2.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.31 - 1.42 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.35 - 1.03 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

實施例 79A

1-(2 - ((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(氟甲基-3-羥基-3,13-二甲基六氫十氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17 基)-2-酮乙基)-1H-吡啶-4-甲腈

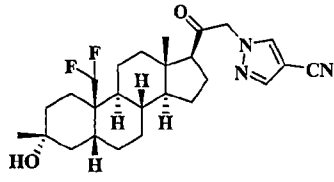


【0398】本實施例 79A 藉由以下具體實施方案合成：

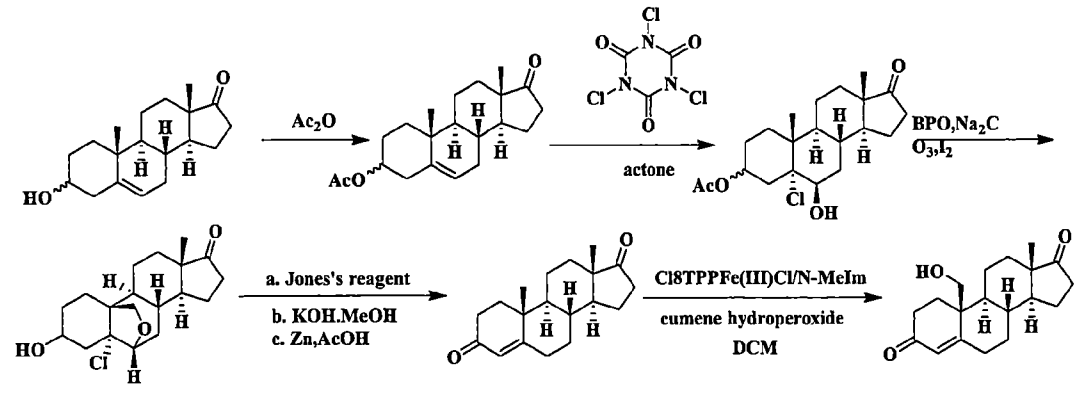


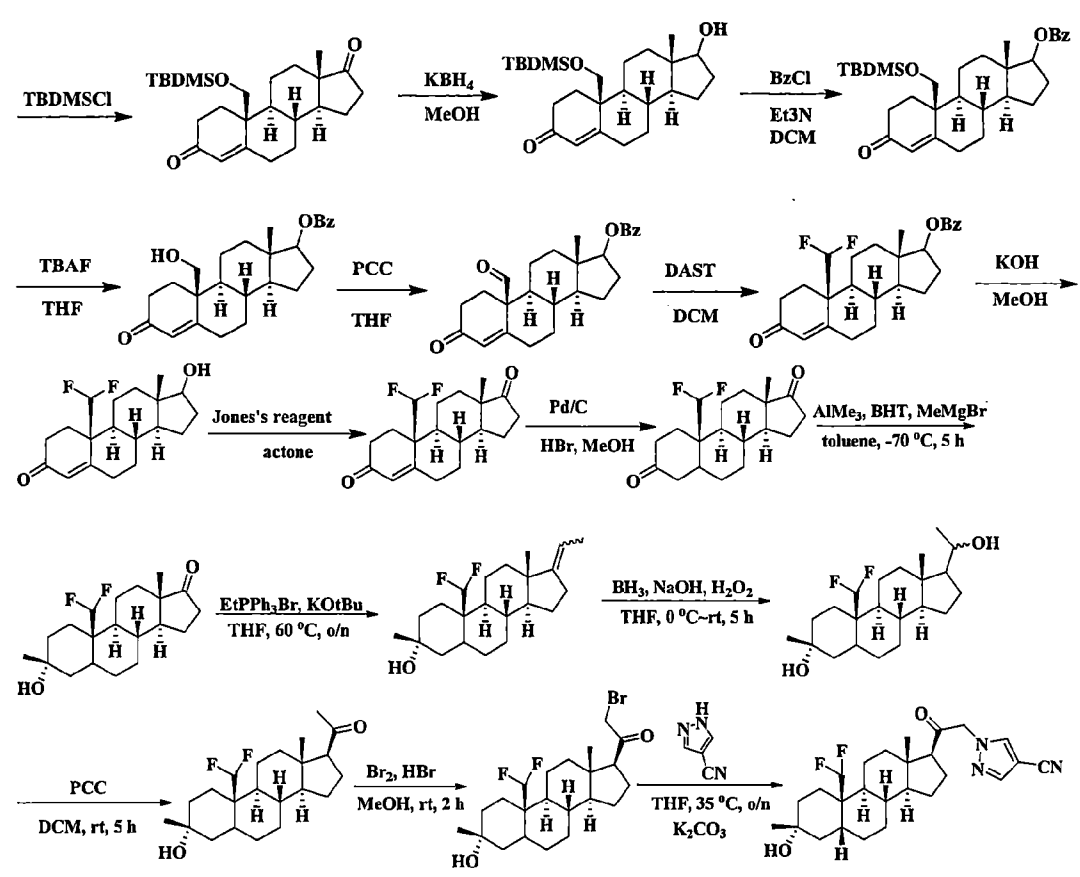
實施例 82A

1-(2 - ((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(二氟甲基)-3-羟基-3,13-二甲基
六氢十氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17 基)-2-酮乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



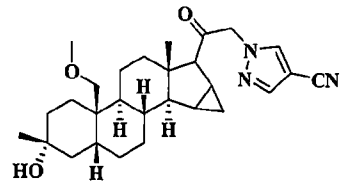
【0399】 本實施例 82A 藉由以下具體實施方案合成：



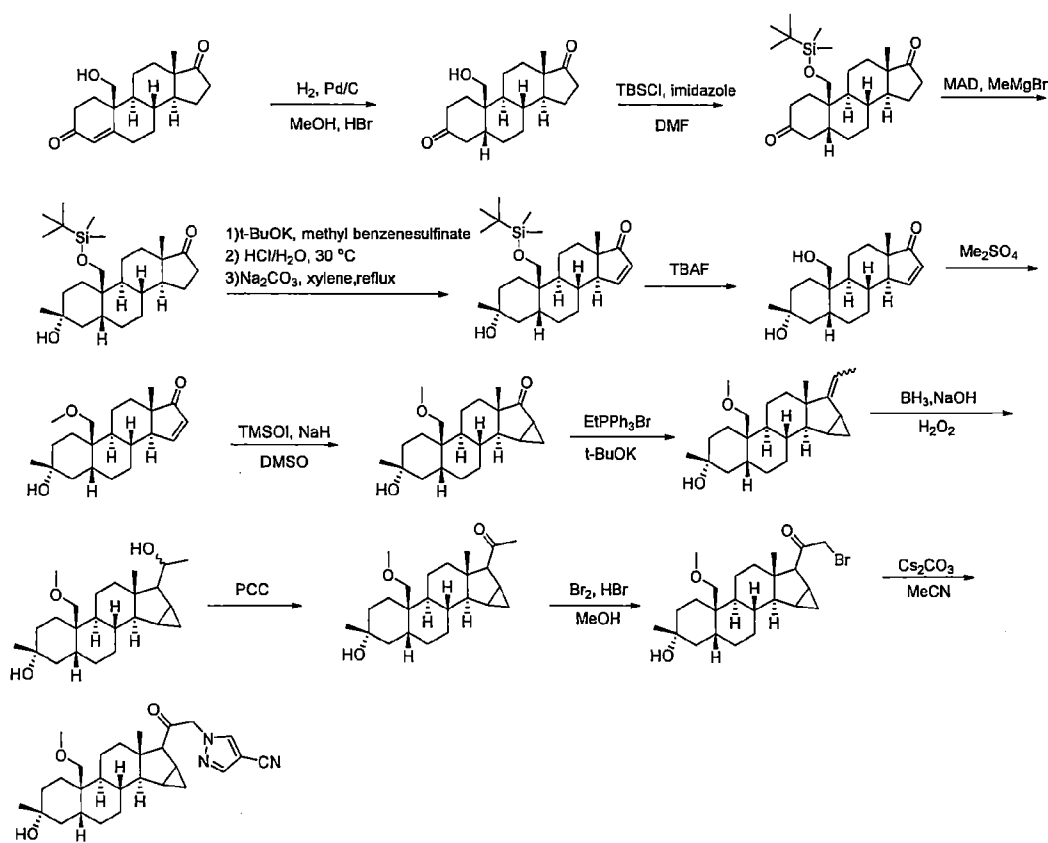


實施例 90

1- (2- ((2R,4aR,4bS,6aS,8bS,8cR,10aR) -2-羟基甲基-4a- (甲氧基甲基) -2, 6a-二甲基十六氢环戊二烯[4, 5]环戊二烯并[1,2- α]菲-7-基) -2-酮乙基) -1H-吡啶-4-甲腈



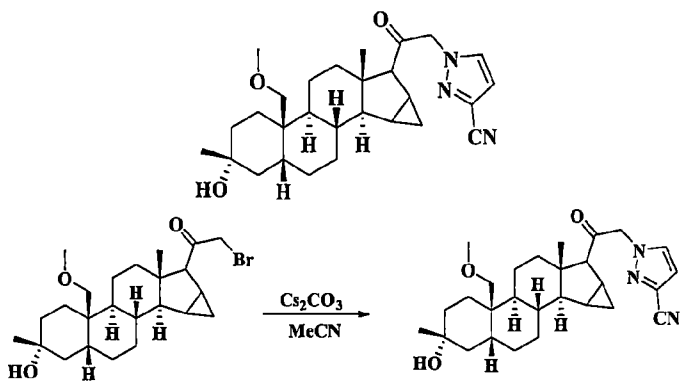
【0400】 本實施例 90 藉由以下具體實施方案合成：



【0401】 MS m/z (ESI): 465.3 [M]⁺.

實施例 91

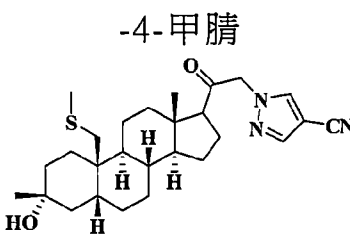
1- (2- ((2R , 4aR , 4bS , 6aS , 8bS , 8cR , 10aR) -2-羟基甲基-4a- (甲
氧基甲基)-2, 6a-二甲基十六氢环戊二烯[4, 5]环戊二烯并[1,2- α]菲-7-基)
-2-酮乙基) -1H-吡唑-3-甲腈



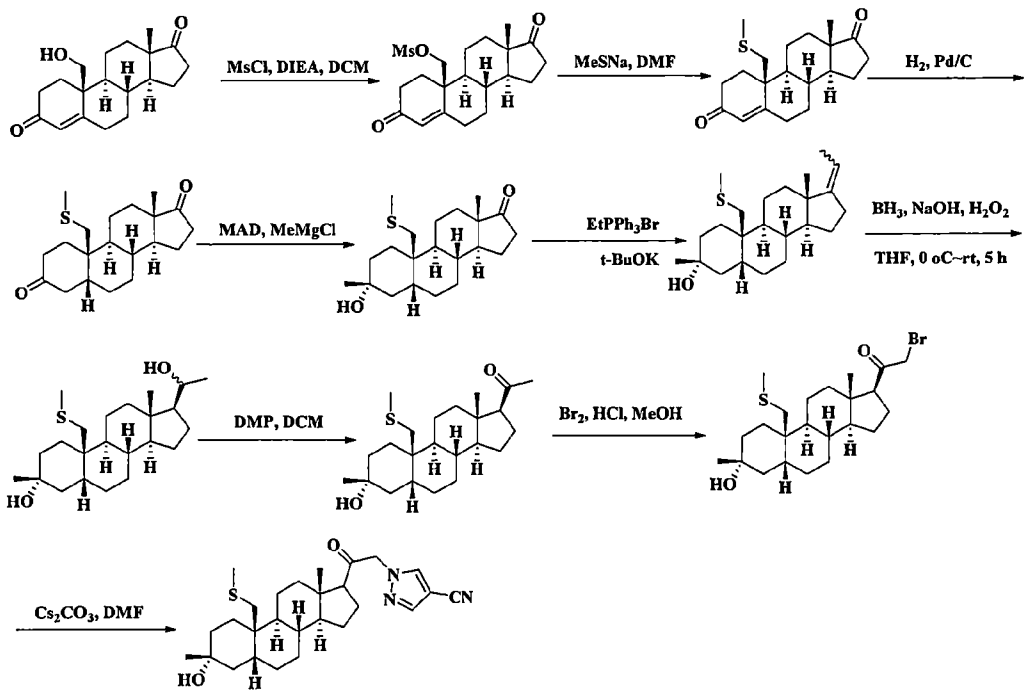
【0402】 MS m/z (ESI): 465.3 [M]⁺.

實施例 92

1-(2-((2R,4aR,4bS,6aS,8bS,8cR,10aR)-2-硫甲基-4a-(甲氧基甲基)-2, 6a-二
甲基十六氫環戊二烯[4, 5]環戊二烯并[1, 2- α]菲-7-基)-2-酮乙基)-1H-吡唑



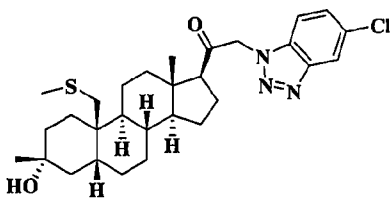
【0403】 本實施例 92 藉由以下具體實施方案合成：

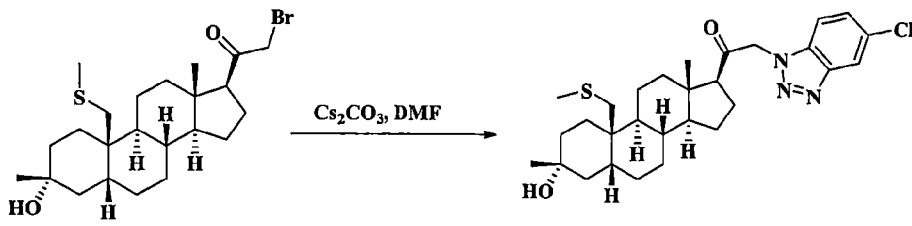


【0404】 MS m/z (ESI): 469.3 [M]⁺.

實施例 93

2-(5-氯-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)
-3-((甲硫基)甲基)六氫十氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙-1-酮

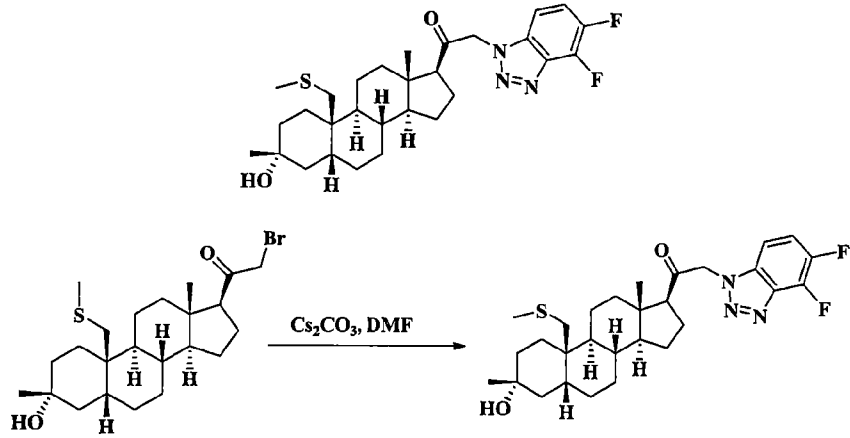




【0405】 MS m/z (ESI): 529.3 [M]⁺.

實施例 94

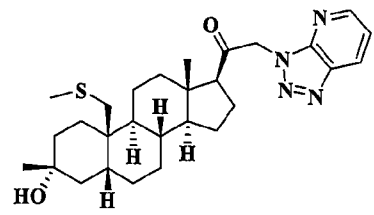
2-(4,5-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-10-((甲硫基)甲基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙-1-酮

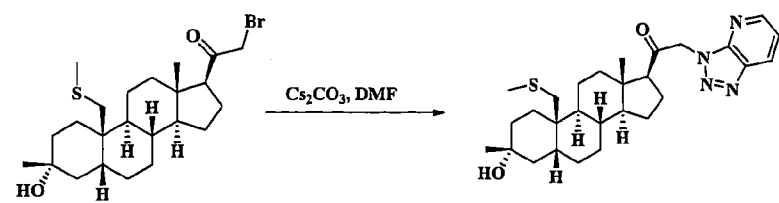


【0406】 MS m/z (ESI): 531.3 [M]⁺.

實施例 95

2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-10-((甲硫基)甲基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙-1-酮

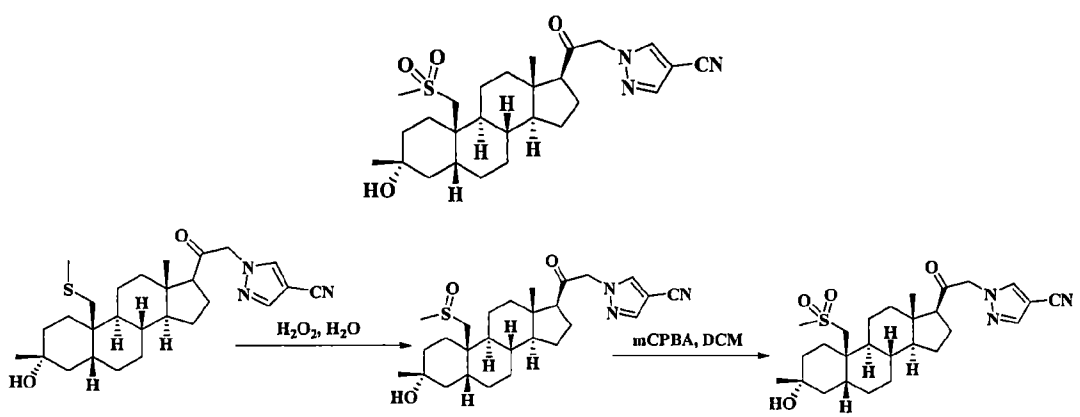




【0407】 MS m/z (ESI): 496.3 [M]⁺.

實施例 96

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-10-((甲基磺醯基)甲基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-酮乙基)-1H-吡唑-4-甲腈

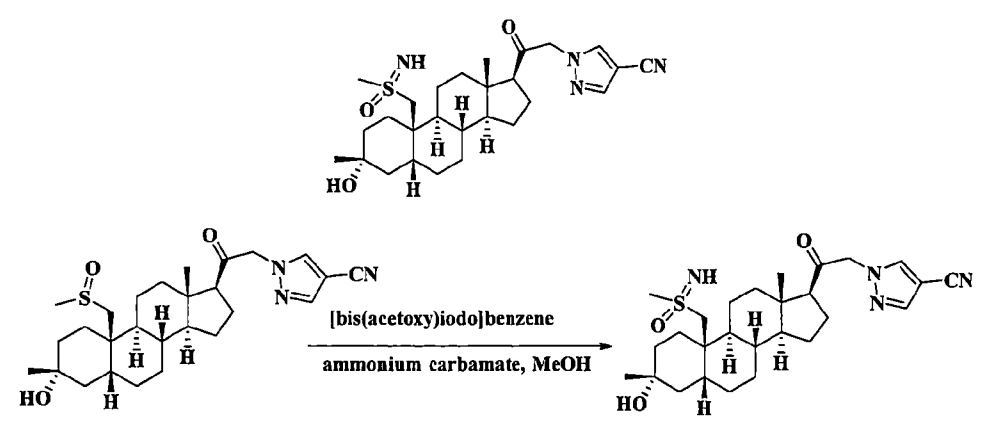


【0408】 MS m/z (ESI): 501.3 [M]⁺.

實施例 97

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基-10-((S-甲基磺醯伸胺基)甲基)十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-酮乙基)-1H-吡唑-4-甲

腈

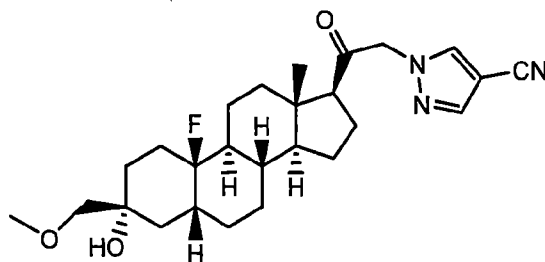


【0409】 MS m/z (ESI): 500.3 [M]⁺.

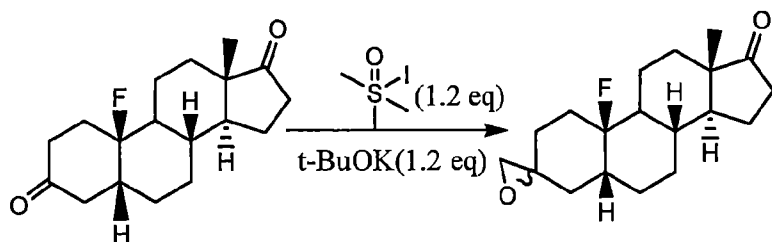
【0410】 MS m/z (ESI): 456.3 [M]⁺.

實施例 114

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



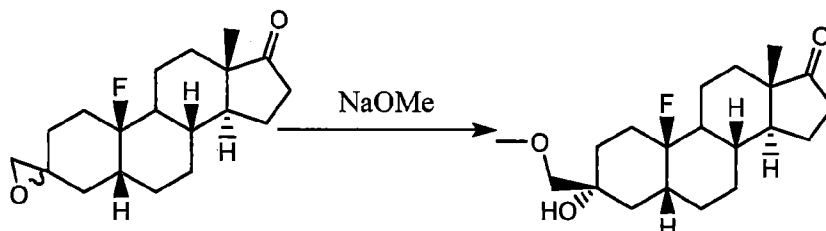
【0411】 第一步：(5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫螺[環戊二烯并[a]菲并-3,2'-噁丙環]-17(2H)-酮



【0412】 100 mL 三口瓶中依次加入三甲基碘化亞砷(2.65 g, 12 mmol)和四氫呋喃(50 mL),攪拌下加入第三丁醇鉀(1.35 g, 12 mmol),反應液在室溫下攪拌 0.5 小時。(5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(2H)-二酮(3.0 g, 10 mmol)加入到反應液中,反應液在室溫下反應 2 小時。反應液用飽和氯化銨水溶液萃滅,用乙酸乙酯(30 mL)萃取,食鹽水洗滌(10 mLx3)洗滌,有機相經無水硫酸鈉乾燥,過濾,旋乾。粗產物用管柱層析分離(石油醚/乙酸乙酯: 3/1)純化得到(5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫螺[環戊二烯并[a]菲并-3,2'-噁丙環]-17(2H)-酮(2.5 g, 淡黃色固體,產率: 79.5%)。

【0413】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 1.06 (m, 21H), 0.92 (s, 3H).

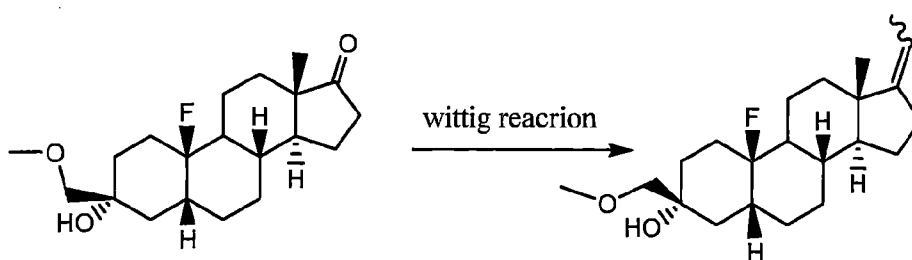
【0414】 第二步：(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮



【0415】 100 mL 單口瓶中加入(5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-13-甲基十四氫螺[環戊二烯并[a]菲并-3,2'-噁丙環]-17(2H)-酮(2.5g, 7.5 mmol)溶於甲醇 (50 mL) 中，室溫下攪拌 2-3 分鐘後，加入甲醇鈉(1.25g, 22.5 mmol)，加畢 60 $^{\circ}\text{C}$ 條件下攪拌 5 小時。反應液冷卻至室溫，用飽和氯化銨水溶液萃減，用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，食鹽水洗滌 (10 mLx3) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。粗產物用管柱層析分離 (石油醚/乙酸乙酯： 3/1) 純化得到(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮(1.6 g, 淡黃色固體，產率： 57.9%)。

【0416】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 1.04 (m, 21H), 0.90 (s, 3H).

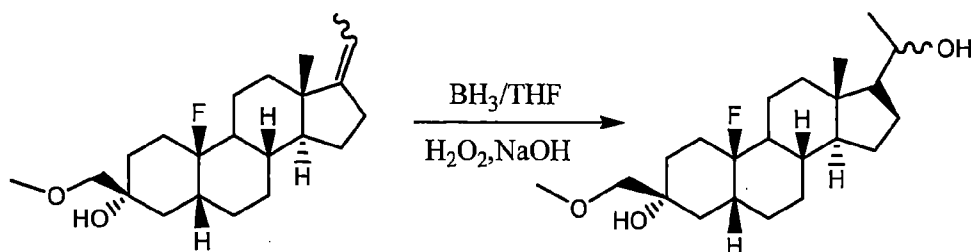
【0417】 第三步：(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-伸乙基-10-氟-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0418】 以(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-17H-環戊二烯并[a]菲-17-酮為原料參考實例 1 第四步得產品 (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-仲乙基-10-氟-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (600 mg, 白色固體, 產率 36.2%)。

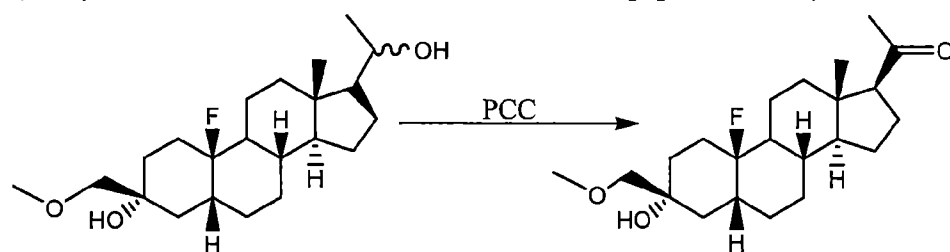
【0419】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 - 4.96 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.44 - 0.99 (m, 25H), 0.90 (s, 3H).

【0420】 第四步：(3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0421】 以(3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-仲乙基-10-氟-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚為原料參考實例 1 第五步得產品 (3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚 (600 mg, 白色固體, 產率 95.1%)。

【0422】 第五步：1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮

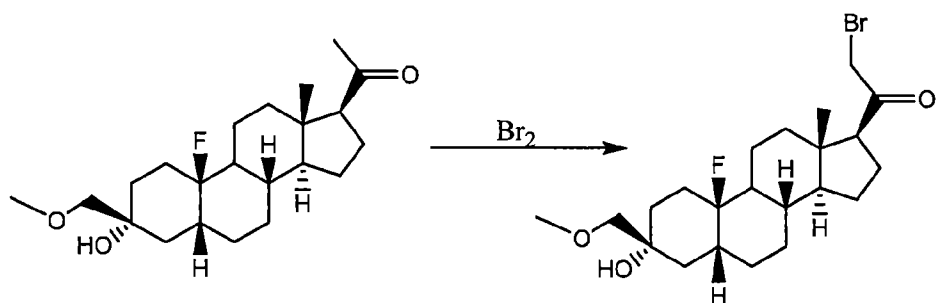


【0423】 以(3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-氟-17-(1-羥基乙基)-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-3-酚為原料參考

實例 1 第六步得產品 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (500 mg, 白色固體, 產率 83.7%)。

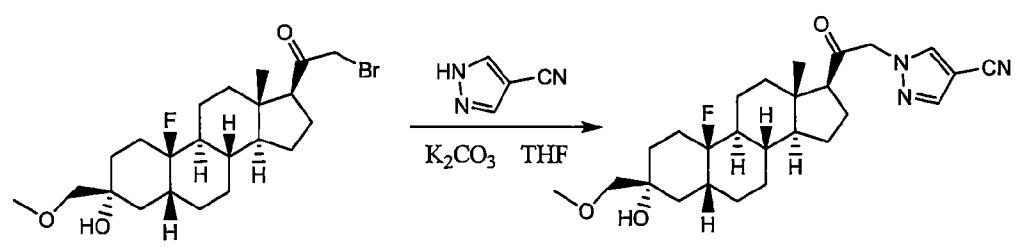
【0424】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.07 - 0.98 (m, 18H), 0.65 (s, 3H).

【0425】 第六步：2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0426】 以 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第一步得產品 2-溴-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮 (500 mg, 白色固體, 產率 82.2%)。

【0427】 第七步：1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0428】以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈 (11 mg, 白色固體, 產率 17.8%)。

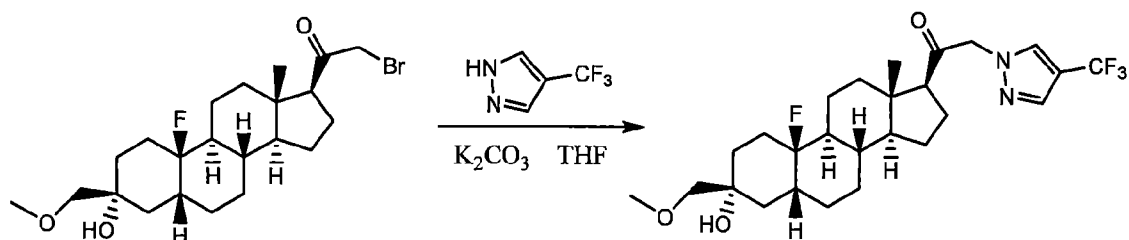
【0429】MS m/z (ESI): 458.3[M+H]⁺.

【0430】¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.58 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.22 - 1.01 (m, 22H), 0.71 (s, 3H).

實施例 115

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-

酮

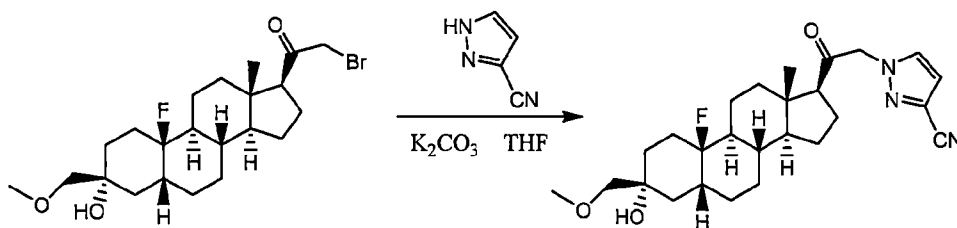


【0431】以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (25mg, 白色固體, 產率 37.0%)。MS m/z (ESI): 501.2[M+H]⁺.

【0432】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 2H), 5.05 - 4.82 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.45 - 1.05 (m, 22H), 0.72 (s, 3H).

實施例 116

1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈

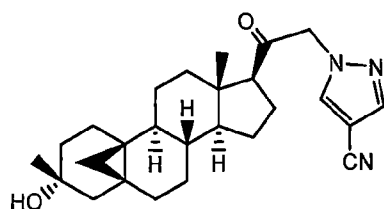


【0433】 以 2-溴-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-氟-3-羥基-3-(甲氧基甲基)-13-甲基十六氫-1H-環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈 (19mg, 白色固體, 產率 30.8%)。MS m/z (ESI): 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

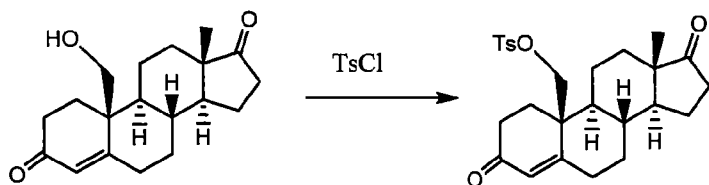
【0434】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.38 - 1.05 (m, 22H), 0.71 (s, 3H).

實施例 117

1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-伸甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-4-甲腈



【0435】 第一步：((8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基-3,17-二羰基-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14, 15,16,17-十四氫-10H-環戊二烯并[a]菲-10-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯

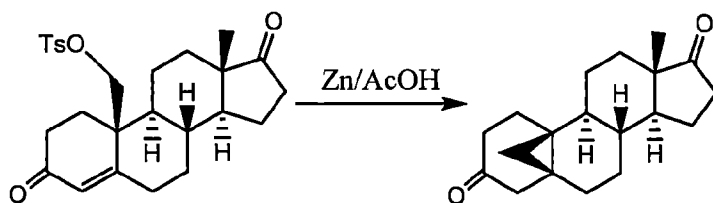


【0436】 100 mL 三口瓶中依次加入吡啶 (20 mL)和 (8R,9S,10S,13S,14S)-10-(羥甲基)-13-甲基-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十二氫-3H-環戊二烯并[a]菲-3,17(2H)-二酮 (6.0 g, 20 mmol)，攪拌下加入 4-甲基苯磺醯氯(11.4 g, 60 mmol)。室溫下攪拌 12 小時後倒入到冰水浴中，有白色固體析出，濾出固體，固體用水洗，乾燥得產品 ((8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基-3,17-二羰基-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-10H-環戊二烯并[a]菲-10-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯 (8.0 g, 白色固體，產率：88%)。

【0437】 MS m/z (ESI): 457.2[M+H]⁺.

【0438】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.87 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 5H), 2.12-1.70 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 4H), 0.89 (s, 3H).

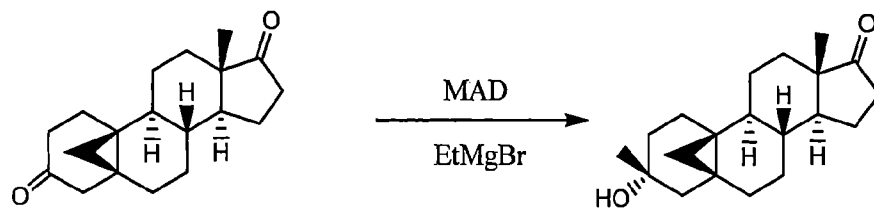
【0439】 第二步：(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基十二氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3,17(4H)-二酮



【0440】 100 mL 單口瓶中加入((8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基-3,17-二羰基-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-10H-環戊二烯并[a]菲-10-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯(7.1 g, 15.5 mmol)及醋酸(300 mL)和水(300 mL)，室溫下攪拌 2-3 分鐘後，加入鋅粉(35 g, 538 mmol)，加畢在 120℃ 下反應 1.5 小時。將反應混合液過濾，濾液旋乾，粗產物用管柱層析分離（石油醚/乙酸乙酯：35/1）純化得到(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基十二氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3,17(4H)-二酮(2.5 g, 白色固體，產率：56%)。

【0441】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.56-2.53 (m, 2 H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.14-1.70 (m, 9H), 1.55-0.90 (m, 8H), 0.89 (s, 3H), 0.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 0.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

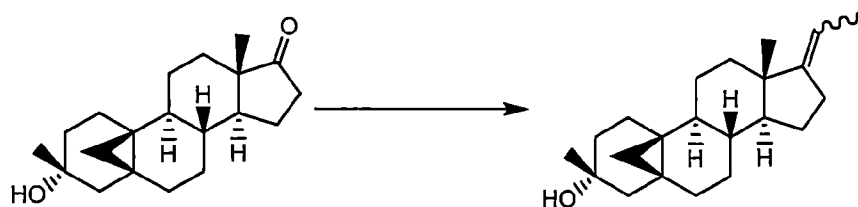
【0442】 第三步：(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-酮



【0443】 以(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-甲基十二氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3,17(4H)-二酮為原料參考實例 1 第三步得產品(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-酮（白色固體，產率 52%）。

【0444】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.25 (m, 16H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 0.85 (m, 4H), 0.86 (s, 3H), 0.42 (s, 2H).

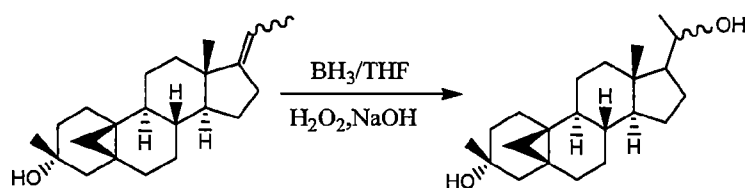
【0445】 第四步：(3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-伸乙基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0446】 以(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-17H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-酮為原料參考實例 1 第四步得產品 (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-伸乙基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3-酚（白色固體，產率：61.5%）。

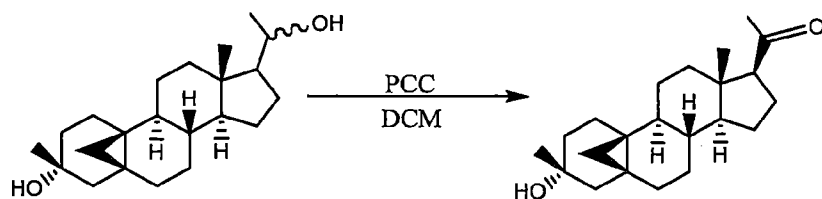
【0447】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15-5.08 (m, 1H), 2.40-1.20 (m, 18H), 1.19 (s, 3H), 1.16 - 0.87 (m, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 0.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

【0448】 第五步：(3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-羥基乙基)-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-伸甲基環戊二烯并[a]菲-3-酚



【0449】 以(3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-伸乙基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-3-酚為原料參考實例 1 第五步得產品 (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-羥基乙基)-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-伸甲基環戊二烯并[a]菲-3-酚（白色固體，產率 100%）。

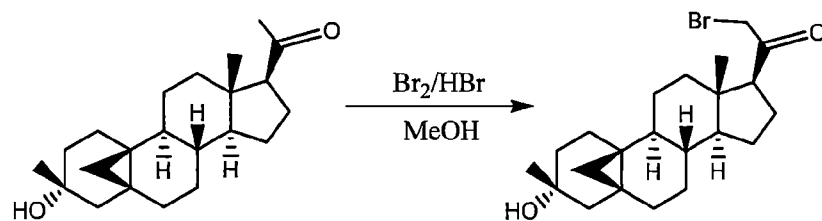
【0450】 第六步：1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0451】 以(3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-羟基乙基)-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-3-酚为原料参考实例 1 第六步得产品 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮（白色固体，产率：71%）。

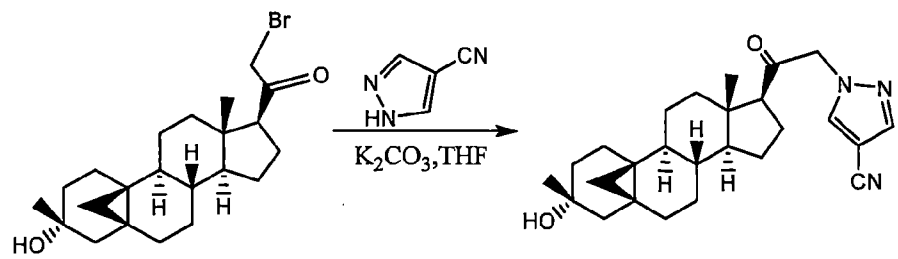
【0452】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10 - 1.25 (m, 17H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 0.72 (m, 4H), 0.60 (s, 3H), 0.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 0.36(d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

【0453】 第七步：2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮



【0454】 以 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 1 第七步得产品 2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮(白色固体，产率：100%)。

【0455】 第八步：1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈



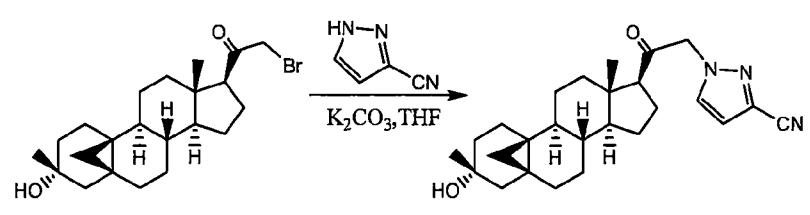
【0456】 以 2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮为原料参考实例 1 第八步得产品 1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-4-甲腈（18 mg，白色固体，产率：21.9%）。

【0457】 MS m/z (ESI): 404.2 [M-17]⁺.

【0458】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.05-4.85 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.25 (m, 15H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.66 (s, 3H), 0.43-0.38 (m, 2H).

實施例 118

1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,13-二甲基十四氢-6H-5,10-亚甲基环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡唑-3-甲腈



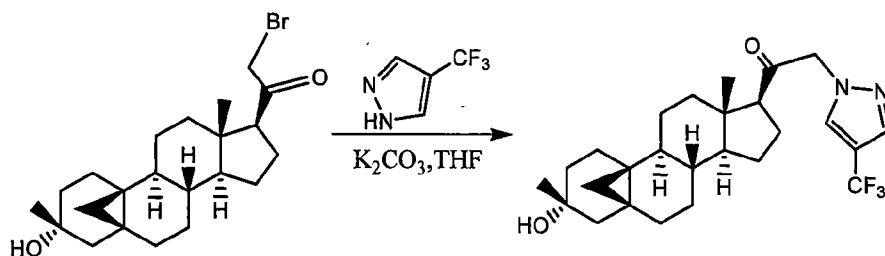
【0459】 以 2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-羰基乙基)-1H-吡啶-3-甲腈 (10.5 mg, 白色固體, 產率 15.4%)。

【0460】 MS m/z (ESI): 404.2 [M-H₂O+H]⁺.

【0461】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 5.10-4.85 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.24-1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.25 (m, 15H), 1.16(s, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.43-0.37 (m, 2H).

實施例 119

1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮



【0462】 以 2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮為原料參考實例 2 第二步得產品 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (10.5 mg, 白色固體, 產率: 15.4%)。

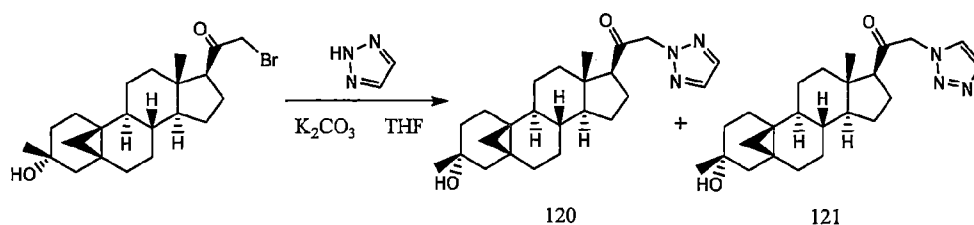
【0463】 MS m/z (ESI): 465.2 [M+H]⁺.

【0464】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 2H), 5.10-4.85 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.26-1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.25 (m, 15H), 1.19(s, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.43-0.37 (m, 2H).

實施例 120 和實施例 121

1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (120)

1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (121)



【0465】 以 2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)乙烷-1-酮參考實例 6 第八步得產品 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (120) (7.2 mg, 白色固體, 產率 12.2%) 和 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羥基-3,13-二甲基十四氫-6H-5,10-亞甲基環戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷-1-酮 (121) (10 mg, 白色固體, 產率 17.1%)。

實施例 120:

【0466】 MS m/z (ESI): 398.2 $[M+H]^+$.

【0467】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.26-5.20 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.24-1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.25 (m, 15H), 1.19(s, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), 0.43-0.37 (m, 2H).

實施例 121:

【0468】 MS m/z (ESI): 398.2[M+H]⁺.

【0469】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H),5.35-5.10 (m, 2H), 2.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.25-1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.25 (m, 15H), 1.20(s, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.43-0.36 (m, 2H).

生物學測試評價

【0470】 以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

【0471】

一、 本發明化合物對GABA_A受體結合能力的測定

1.1 實驗目的:該測試例的目的是測量化合物變構抑制離子通道阻滯劑 (TBPS) 和GABA-A受體結合的能力。

【0472】 實驗儀器：

儀器/耗材	提供商	型號
渦旋混合器	IKA	MS3 basic
電熱恒溫培養箱	上海一恒	DHP-9032
TopCount	PerkinElmer	NTX

Universal Harvester	Perkin Elmer	UNIFILTER-96
高速落地式離心機	Thermo	LYNX 4000
	南京鑾玉化	
玻璃組織勻漿器	玻儀器有限	50 ml
	公司	
Sprague-Dawley Rat	Pharmaron	
蛋白酶抑制劑	roche	11836170001
1.1 ml deep 96-well plate, round bottom	Axygen	P-DW-11-C
ULTIMA GOLD	Perkin Elmer	77-16061
UNIFILTER-96 GF/B filter plate	Perkin Elmer	6005177
Polyethylenimine (PEI), branched	Sigma	408727

【0473】
1.2 實驗步驟
1.2.1 大腦皮層細胞膜提取：

1. 分離雄性 Sprague-Dawley Rat 的大腦皮層。
2. 加入大鼠大腦皮層 10 倍體積預冷的 0.32M 蔗糖溶液（每 100ml 加一片蛋白酶抑制劑），用 50ml 玻璃組織勻漿器分批碾碎，混勻。
3. 1,500 g，4°C 離心 10 min，收集上清。
4. 20,000 g，4°C 離心 30 min，棄上清。

5. 用預冷的 PBS（每 100ml 加一片蛋白酶抑制劑）將沉澱重新懸浮，平均每隻大鼠加 4 ml PBS，用玻璃組織勻漿器混勻。
6. 10,000 g，4°C 離心 10 min，棄上清。
7. 重複步驟 5-6 三次。
8. 最終用 4 倍體積的 PBS 將沉澱重懸，分裝，液氮速凍，存放-80°C。
9. 選用 BCA 法測蛋白濃度。

【0474】

1.2.2 35S-TBPS binding assay

1. 1.1ml 深孔板中每孔加入 230uL PBS。
2. 每孔加入 60 uL 大腦皮層細胞膜（5 ug/uL）溶液，混勻。
3. 加入待測化合物（每孔 3 uL），25°C 孵育 5min。DMSO 濃度為 1%，化合物初始濃度為 1uM，3 倍梯度稀釋，共 8 個梯度，2 個重複，1%DMSO 作為陰性對照，10 uM P026-2 做陽性對照。
4. 加入 GABA，終濃度為 5 uM，25°C 孵育 5 min。配製 1 mM GABA 溶液，每孔加 1.5uL。
5. 加入 35S-TBPS，終濃度為 2nM，同位素母液濃度為 9.7uM，用 PBS 稀釋 100 倍後，每孔加入 6uL 稀釋的同位素溶液。
6. 4°C 孵育 20 h。
7. FilterMate GF/C 板用 0.5%PEI 預處理，4°C 孵育 1h。
8. 用 Universal Harvester 洗 FilterMate GF/C 板 2 次，每次 50 ml PBS。
9. 將反應液轉移到 GF/C 板上後每孔用 900uL PBS 洗 4 次。
10. 洗後的 GF/C 板放置於 55°C 乾燥 10min。

11. 每孔加 40uL 閃爍液，用 TopCount 讀取 CPM 值。

【0475】 1.2.3 實驗數據處理方法:

【0476】 實驗中由 TopCount 讀取 CPM (counts per minute) 值，根據 High control (DMSO) 和 Low control (10 uM 陽性化合物) 實驗組的讀值按如下公式計算% inhibition：

$$\% \text{ Inhibition} = 100 \times (\text{CPM}_{\text{High control}} - \text{CPM}_{\text{Sample}}) / (\text{CPM}_{\text{High control}} - \text{CPM}_{\text{Low control}})$$

【0477】 依據如下 4 參數非線性邏輯公式計算化合物的 IC₅₀：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))},$$

其中：

X 是 log of compound concentration

Y 是 % Inhibition

【0478】 本發明中化合物對 TBPS 結合活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC₅₀ 值見表 1。

【0479】 表 1 本發明中化合物對 TBPS 結合活性性抑制 IC₅₀

化合物編號	35S-TBPS 結合測定 (nM)	化合物編號	35S-TBPS 結合測定 (nM)
1	42.4	35	15.1
2	11.8	36	13.7
3	10.9	37	17.0
5	8.3	38	34.0
7	12.4	40	12.0
10	5.3	41	13.6

11	41.3	45	34.4
12	13.5	46	5.6
14	10.4	47	7.3
15	8.7	48	7.3
16	40.0	49	48.0
18	10.0	50	12.5
19	15.2	51	14.3
21	36.1	52	23.0
23	30.9	55	42.5
24	10.2	58	37.8
25	6.7	59	9.4
26	10.5	62	7.1
27	7.5	63	25.8
30	7.2	64	24.8
31	11.1	66	27.0
33	13.8	70	7.6
34	9.3	71	49.0

結論：本發明化合物對 TBPS 結合活性具有明顯的抑制作用。

【0480】

二、 Balb/C 小鼠藥物代謝動力學測定

1. 研究目的：

以 Balb/C 小鼠為受試動物，研究化合物實施例 2、實施例 5、實施例 7、實施例 12、實施例 18、實施例 23、實施例 26、實施例 38、實施例 41、實施例 50 實施例 51 和實施例 66，在 5 mg/kg 劑量下口服給藥在小鼠體內（血漿和腦組織）的藥物代謝動力學行為。

【0481】 2. 試驗方案：

2.1 試驗藥品：

本發明實施例 2、實施例 5、實施例 7、實施例 12、實施例 18、實施例 23、實施例 26、實施例 38、實施例 41、實施例 50、實施例 51 和實施例 66，自製。

【0482】 2.2 試驗動物：

Balb/C Mouse，雄性，上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK（滬）2013-0006 N0.311620400001794)。

【0483】 2.3 給藥：

每組 Balb/C 小鼠 24 隻，雄性；禁食一夜後分別 p.o.，劑量為 5 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

【0484】 2.4 樣品採集：

小鼠給藥前和給藥後，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小時，採用 CO₂ 處死，心臟採血 0.2 mL，置於 EDTA-K₂ 試管中，4 °C 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於 -80 °C 保存；全腦組織取出稱重後，置於 2 mL 離心管中，於 -80 °C 保存。

【0485】 2.5 樣品處理：

1) 血漿樣品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。

2) 血漿和腦勻漿樣品 30 μ L 加入 90 μ L 含內標 (100ng/mL) 乙腈沉澱, 混合後 13000 rpm 離心 8 分鐘。

3) 取處理後上清溶液 70 μ L 加入 70 μ L 水，渦旋混合 10 分鐘，隨後取 20 μ L 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度，LC/MS/MS 分析儀器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

【0486】 2.6 液相分析

- 液相條件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色譜管柱:Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μ m)移動相：
A 液為 0.1%甲酸水溶液，B 液為乙腈
- 流速：0.4 mL/min
- 沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

時間/分鐘	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

【0487】 3. 試驗結果與分析

藥物代謝動力學主要參數用 WinNonlin 6.1 計算得到，小鼠藥物代謝實驗結果見下表 2：

表 2 小鼠藥物代謝實驗結果

實施例編號	藥物代謝實驗(5mg/kg)					
	達峰時間	血藥濃度	曲線面積	曲線面積	半衰期	平均滯留時間
	t _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL×h)	AUC _{0-∞} (ng/mL×h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)
實施例 2 血漿	1.0	846.3	2655.8	2707.2	1.49	2.49
實施例 2 腦組織	1.0	655.0	1765.2	1794.9	1.49	2.26
實施例 5 血漿	0.5	242.0	515.2	524.1	1.16	1.94
實施例 5 腦組織	0.5	233.7	470.9	485.5	0.94	1.74
實施例 7 血漿	1.0	888.3	3779.8	3782.8	1.73	3.67
實施例 7 腦組織	1.0	1263.3	5106.0	5514.3	1.89	3.37
實施例 12 血漿	0.5	5160.0	4288.5	4294.4	1.17	0.86
實施例 12 腦組織	0.5	583.0	422.6	424.5	0.20	0.73
實施例 18	1.0	236	1518.1	1544.3	4.2	5.5

血漿						
實施例 18 腦組織	1.0	281.7	2141.1	2186.8	4.7	6.1
實施例 23 血漿	0.5	408.0	544.7	555.7	1.08	1.78
實施例 23 腦組織	0.5	558.0	1067.1	1126.7	1.36	2.42
實施例 26 血漿	0.5	232.3	767	771.5	2.57	4.08
實施例 26 腦組織	0.5	172.3	722.9	828.4	2.06	3.84
實施例 38 血漿	0.5	1113.7	1945.1	1974.3	1.08	1.7
實施例 38 腦組織	0.5	746.7	1216.1	1230.2	1.14	1.6
實施例 41 血漿	0.5	1226.7	1144.4	1147.4	0.72	0.94
實施例 41 腦組織	0.5	625.3	553.5	559.5	0.35	0.91
實施例 50 血漿	1.0	324.0	1080.7	1097.3	1.11	2.36
實施例 50 腦組織	1.0	656.0	2215.1	2265.7	1.10	2.48

實施例 51 血漿	0.5	711.2	1955.1	2079.5	1.93	2.65
實施例 51 腦組織	1.0	512.3	1625.9	1796.0	2.19	3.28
實施例 66 血漿	0.5	917.7	6040.9	6124.7	4.39	5.54
實施例 66 腦組織	1.0	2006.0	14940.0	15020.9	3.60	5.01

從表中小鼠藥物代謝實驗結果可以看出：本發明實施例化合物表現出良好的代謝性質，暴露量 AUC 和最大血藥濃度 C_{max} 都表現良好。

【0488】

三、小鼠強迫游泳模型體內藥效實驗

3.1 實驗目的

利用小鼠強迫游泳模型評價化合物的抗抑鬱作用。

【0489】 3.2 實驗主要儀器和試劑

3.2.1 儀器

強迫游泳裝置（JLBehv-FSC-4，上海吉量軟件科技有限公司）

3.2.2 試劑

羧甲基纖維素鈉（CMC-Na，SLBV9664，Sigma）

Tween 80（BCBV8843，Sigma）

3.2.3 受試化合物

本發明實施例化合物實施例 2、實施例 5、實施例 7、實施例 18、實施例 23、實施例 26、實施例 50，自製。

【0490】 3.3 實驗步驟

3.3.1 適應：

雄性ICR小鼠(25~35 g)在強迫游泳測試前將動物在實驗環境中適應3天。3.3.2 分組給藥：

根據實驗設計，在實驗前一天根據小鼠的體重隨機分組，每組12隻小鼠。測試前根據小鼠藥物代謝動力學實驗中各實施例化合物在腦中的Tmax時間灌胃給藥。分別為：

- 1) 模型組(0.5%CMC-Na +1% Tween 80溶液，*p.o.*，10 mL/kg)；
- 2) 實施例化合物實施例2、實施例5、實施例7、實施例18、實施例23、實施例26、和實施例50（10 mg/kg，*p.o.*，10 mL/kg）；

給藥時，各實施例化合物均以0.5%CMC-Na -1% Tween 80溶液混懸至所需濃度。

3.3.2 強迫游泳測試：

給藥 0.5-1 h 後，將 ICR 小鼠放入強迫游泳裝置中[透明玻璃圓桶中(水深 18 釐米，水溫 25~26℃) 每缸 1 隻]強迫游泳 6 分鐘，強迫游泳裝置記錄整個 6 分鐘內 ICR 小鼠漂浮的時間，後 4 分鐘的數據用於數據分析。游泳實驗結束後，立即取出小鼠，擦乾小鼠身上水並放回原來籠中。

注：判定不動時間的標準是小鼠在水中停止掙扎，呈漂浮狀態，僅有細小的肢體運動以保持頭部浮在水面上。

【0491】 3.4 數據分析

漂浮時間百分比= 100 * 漂浮時間/240s。

【0492】 3.5 試驗數據：

實施例 編號	劑量 (mpk)	均數(靜止, s)	均數 (靜止, %)
Vehicle	/	163.70	68.22
實施例 2	10	87.34	36.39
實施例 5	10	65.07	27.11
實施例 7	10	141.58	58.99
實施例 18	10	146.86	61.19
實施例 23	10	68.51	28.55
實施例 26	10	128.30	53.46
實施例 50	10	101.07	42.11

【0493】 3.6 實驗結果

從上述結果中可以看出，本專利的實驗各實施例可明顯縮短小鼠強迫游泳累計不動時間，具有明顯抗抑鬱作用；

其中，實施例 2 與模型組相比，後 4 分鐘的不動時間具有顯著性差異；實施例 5、實施例 23 和實施例 50 與模型組相比，後 4 分鐘的不動時間具有極顯著性差異。

【0494】

四、PTZ 誘導小鼠癲癇模型體內藥效試驗

4.1 試驗目的

建立 PTZ 誘導 CD-1 小鼠癲癇模型，並利用該模型評價化合物實施例 5 和實施例 23 的抗癲癇作用。

【0495】

4.2 試驗方法

4.21 試驗動物

30 只雄性 CD-1 小鼠，購自北京維通利華實驗動物有限公司。實驗動物在送達上海睿智化學有限公司三號樓動物房，並適應 7 天後開展正式實驗。測試當天動物平均體重為 32.2 ± 0.2 克。飼養環境為 5 隻/籠飼養，室溫 23 ± 2 °C，12 /12 小時晝夜明暗交替，食物和水自由攝取。

試驗當天隨機分組用於實驗。

【0496】 4.22 受試化合物

受試化合物實施例 5 和實施例 23（自製），受試藥品均在冰箱中 4 °C 保存。

表3：供試品信息

供試品名	貨號	批號	狀態	供應商	樣品總量	純度	存儲條件
戊四唑 (PTZ)	P650 0	SLBD3 876V	白色 晶體	西格瑪	25 g	100 %	-20℃ 冷藏
羧甲基 纖維素 鈉	9004 -32-4	LAB0R 36	白色 固體	北京百靈 威科技有 限公司	100G	800c ps	室溫/ 乾燥/ 避光
Tween- 80	9005 -65-6	P12792 07	透明 液體	GENERA L-REAG ENT®	500 mL	100 %	室溫/ 乾燥
羥丙基 β-環糊 精	1918 4C	OP190 1A	白色 粉末	西寶生物	500 g	≥98 %	2-8℃ 冷藏
0.9%氯 化鈉注 射液	H370 2274 9	H1801 0314	透明 液體	山東華魯 製藥有限 公司	500 mL	100 %	室溫/ 乾燥

【0497】 4.2.1 試驗器械

- 1 毫升帶針無菌一次性注射器（購自浙江康德萊醫療器械有限公司）
- 移液槍：Eppendorf Research Plus (100-1000 μL)
- Vortex 渦旋儀：Kylin-Bell Vortex 5
- 超聲儀：JL-360 型超聲波清洗器
- 天平：METTLER TOLEDO XS204 精密天平

- 天平：METTLER TOLEDO XS6002S 電子天平
- 有機玻璃盒：25 釐米長*15 釐米寬*15 釐米高，一邊側壁為不透光設計，蘇州馮氏實驗動物設備有限公司特殊訂製；
- 3 通道計時器：Oregon/Model NO.WB-388。

【0498】 4.2.2 試驗動物分組

1) Vehicle/PTZ：0.5% CMC-Na+1%Tween-80 (10 ml/kg，p.o.)，給予 PTZ 前 0.5 hr；PTZ(120 ml/kg，s.c.)，實驗前給藥；

2) 3 mg/kg 實施例化合物/PTZ:實施例 5 和實施例 23 (3 mg/kg,10 ml/kg，p.o.)，給予 PTZ 前 0.5 hr；PTZ (120 ml/kg, s.c.)，實驗前給藥。

【0499】 4.3 實驗步驟

【0500】 4.3.1 溶劑配製

1) 0.5% CMC-NA+1%Tween-80 (給藥體積：10 mL/kg)：

精密稱取 1 g 羧甲基纖維素鈉加入 250 mL 溶劑瓶中，並加入 150 mL 雙蒸水，磁力攪拌器常溫攪拌 4 小時，即獲得均一澄清溶液。再慢慢加 2 mL 吐溫-80 繼續常溫攪拌 3 小時，並獲得澄清均一溶液。將該溶液緩慢轉移到 200 mL 定容瓶中，加入雙蒸水並定容至 200 mL，轉移至 250 mL 溶劑瓶磁力攪拌器繼續攪拌 1 小時，得到均一澄清溶液。

1) 2) 30%羥丙基-β-環糊精：

精密稱取 30.6122 g 羥丙基-β-環糊精 (純度：98 %) 加入 100 mL 溶劑瓶中，並加入 60 mL 雙蒸水，渦旋儀渦旋 3 分鐘，並室溫超聲 15 分鐘即獲得均一澄清溶液。然後再加入雙蒸水定容至 100 mL，渦旋儀渦旋 1 分鐘然後室溫超聲 5 分鐘，得到均一澄清溶液。

【0501】 4.3.2 待測化合物配製

1) 12 mg/mL PTZ (劑量：120 mg/kg；給藥體積：10 mL/kg)：

精密稱取 248 mg PTZ 置於 40 mL 棕色試劑瓶中，加入 20.667 mL 的生理鹽水，渦旋儀渦旋 2 分鐘後常溫超聲 2 分鐘，即獲得均一澄清溶液 (濃度: 12 mg/mL)。

2) 0.3 mg/mL 的實施例 5 和實施例 23 (劑量：3 mg/kg；給藥體積：10 mL/kg)：

量取一定量的 0.5%CMC-Na+1%Tween80，加入一定量裝有實施例 5 和實施例 23 的試劑瓶中，渦旋儀渦旋 3 分鐘後常溫超聲 15 分鐘，即獲得均一混懸溶液(濃度：0.3 mg/mL)。

【0502】 4.3.3 試驗方法

- 1) 測試前 1 小時將實驗動物轉入操作間適應環境；
- 2) 隨機分組並標記稱重；
- 3) PTZ 給藥前 1 小時分別給予實施例 5 和實施例 23，或 PTZ 給藥前 0.5 小時分別給予 0.5% CMC-NA+1%Tween-80、實施例 5 和實施例 23；
- 4) 實驗觀察前藉由皮下給予 PTZ (120 mg/kg)，並將此時間點記錄為觀察開始點；
- 5) PTZ 給藥後立即把動物置於觀察箱中並觀察 30 分鐘，同時記錄動物出現 a) 第一次陣攣發作的潛伏期，b) 第一次全身僵直性陣攣發作的潛伏期，c) 陣攣發作的次數，d) 全身僵直性陣攣發作的次數，e) 出現動物死亡的時間，6) 如動物在 30 min 觀察期中未出現癲癇發作，則潛伏期記為 1800sec，發作次數記為 0。

- 陣發性痙攣 (Clonic seizure)：動物全身肌陣攣並持續 3s 以上，並伴有跌倒；

- 僵直性陣攣 (Tonic seizure)：四肢伸直，與身體呈 90°；

1) 給藥後觀察記錄藥物可能誘導的副作用，可分為四個級別：

- 無：正常
- 輕度鎮靜 (Mild sedation)
- 中度鎮靜 (Moderate sedation)
- 重度鎮靜 (Severe sedation)

2) 7) 測試時間為 12:00 am 至 16:30 pm。

【0503】 4.4 適應環境

測試前 1 小時將實驗動物轉入操作間適應環境。

【0504】 4.5 分組給藥

隨機分組並標記稱重；每組 10 隻小鼠。PTZ 給藥前 30-60 分鐘，分別口服給予待測化合物，給藥體積為 10 mL/kg。

【0505】 4.6 PTZ 造模及測試

實驗觀察前藉由皮下給予 PTZ (120 mg/kg)，並將此時間點記錄為觀察開始點；PTZ 給藥後立即把動物置於觀察箱中並觀察 30 分鐘，同時記錄動物出現：a) 第一次陣攣發作的潛伏期，b) 第一次全身僵直性陣攣發作的潛伏期，c) 陣攣發作的次數，d) 全身僵直性陣攣發作的次數，e) 出現動物死亡的時間。如動物在 30 min 觀察期中未出現癲癇發作，則潛伏期記為 1800sec，發作次數記為 0。

【0506】 4.7 數據分析

所有計量資料均以均數±標準誤 (Mean ± SEM) 表示，採用 Prism 6.0 統計軟件中作檢驗分析數據。

【0507】 4.8 試驗數據：

實施例 編號	劑量 (mpk)	陣攣發作的 潛伏期 (sec)	陣攣發 作的次 數	全身僵直性 陣攣發作的 潛伏期 (sec)	全身僵 直性陣 攣發作 的次數	出現死亡的 時間 (sec)	死亡率 (%)
		Mean±SEM	Mean	Mean	Mean	Mean	
Vehicle	/	331.4±61.2	2.1±0.2	821.6±107.7	1.0±0.0	839.8±108.0	100%
5	3	644.5±122.0	1.8±0.3	1576.7±108.8	0.4±0.2	1623.0±105.5	40%
23	3	366.5±21.1	1.8±0.2	1519.9±117.9	0.4±0.2	1527.7±114.6	40%

【0508】 4.9 實驗結果

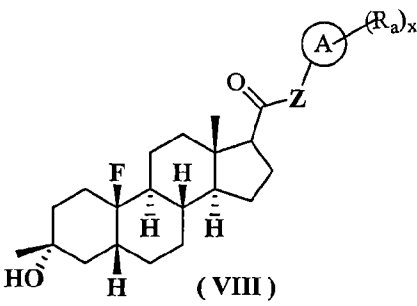
【0509】 相對於對照組，實驗各實施例顯著性延長陣攣發作和全身僵直性陣攣發作的潛伏期及發作次數；可以保護 60%的動物免遭死亡，顯著延長死亡潛伏期，具有較好的抗癲癇作用。

【符號說明】

無。

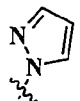
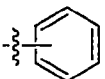
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式(VIII)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



其中：

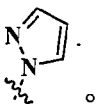
Z 為-CH₂-；

環A選自  或  ；

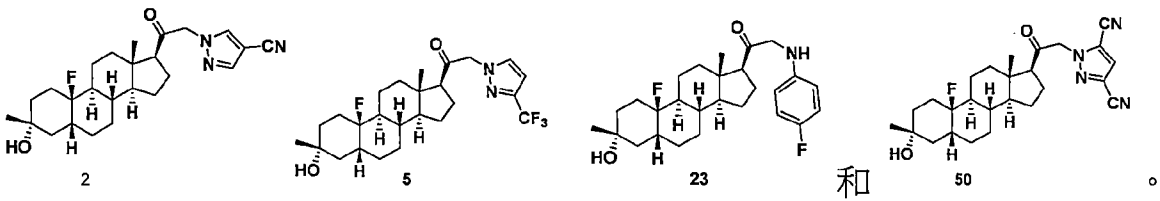
R_a 選自氫原子、氰基、鹵素或 C₁₋₆ 鹵烷基；

x 為 0 或 1 的整數。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中該環A為



【第3項】 一種化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其係選自如下化合物：



【第4項】一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的申請專利範圍第1至3項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【第5項】一種如申請專利範圍第1至3項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如申請專利範圍第4項所述的醫藥組成物在製備GABA_A受體調節劑藥物的應用。

【第6項】一種如申請專利範圍第1至3項中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如申請專利範圍第4項所述的醫藥組成物在製備治療CNS相關疾病藥物中的應用，該CNS相關的病症選自：睡眠障礙、心境障礙、精神分裂症譜系障礙、痙攣性障礙、記憶障礙和/或認知障礙、運動障礙、人格障礙、自閉症譜系障礙、疼痛、外傷性腦損傷、血管疾病、物質濫用障礙和/或戒斷綜合症或耳鳴。