



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105164108 B

(45)授权公告日 2018.07.17

(21)申请号 201480024563.2

(22)申请日 2014.02.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105164108 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据

61/786,020 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.10.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/019126 2014.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/158654 EN 2014.10.02

(73)专利权人 阿奎诺克斯药物(加拿大)公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 洛艾德·F·麦肯齐

托马斯·B·马克路瑞

柯蒂斯·哈维格 大卫·博古奇

杰夫·R·雷蒙德

杰里米·D·佩蒂格鲁

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07D 213/75(2006.01)

C07D 213/82(2006.01)

C07C 35/21(2006.01)

C07C 35/32(2006.01)

C07D 215/227(2006.01)

C07C 275/22(2006.01)

C07D 221/18(2006.01)

C07D 333/20(2006.01)

C07D 231/54(2006.01)

C07C 215/26(2006.01)

C07C 215/38(2006.01)

C07C 335/10(2006.01)

C07C 233/23(2006.01)

A61K 31/047(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012082750 A1,2012.06.21,

W0 2004092100 A1,2004.10.28,

W0 2008038965 A1,2008.04.03,

W0 2011069118 A1,2011.06.09,

审查员 孙亮

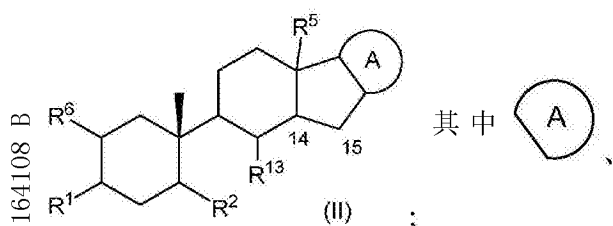
权利要求书2页 说明书112页

(54)发明名称

SHIP1调节剂及与其相关的方法

(57)摘要

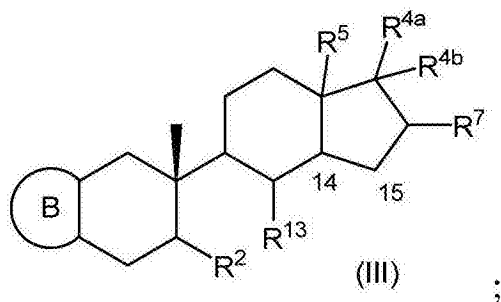
本文描述了式(II)化合物:



R¹、R²、R⁵和R¹³如本文所述,或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或其药物可

接受的盐或溶剂化物,以及其他化合物。这些化合物具有作为SHIP1调节剂的活性,并因此可以用于治疗多种可受益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状况。还公开了包含本发明的化合物的组合物,同时公开了向有此需要的动物施用此类化合物的SHIP1调节的方法。

1. 式 (III) 的化合物:



其中:

B 为稠合的噁唑基、稠合的吡唑基或稠合的噻唑基, 所述稠合的噁唑基、稠合的吡唑基和稠合的噻唑基各自被一个或多个 C_{1-12} 烷基取代或未取代;

R^2 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢或 C_{1-12} 烷基;

或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成 C_{1-7} 亚烷基;

R^5 为 C_{1-12} 烷基或 R^5 为与C14位的碳的键;

R^7 为氢;

R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$;

各个 R^8 独立地为键或者直链或支链的 C_{1-12} 亚烷基链; 以及

各个 R^9 为氢或 C_{1-12} 烷基;

或其药物可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中:

B 为稠合的噁唑基、稠合的吡唑基或稠合的噻唑基, 所述稠合的噁唑基、稠合的吡唑基和稠合的噻唑基各自被一个或多个 C_{1-12} 烷基取代或未取代;

R^2 为 $-R^8-OR^9$;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢或 C_{1-12} 烷基;

或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成 C_{1-7} 亚烷基;

R^5 为 C_{1-12} 烷基或 R^5 为与C14位的碳的键;

R^7 为氢;

R^{13} 为 $-R^8-OR^9$;

各个 R^8 独立地为键或者直链或支链的 C_{1-12} 亚烷基链; 以及

各个 R^9 为氢或 C_{1-12} 烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物, 其选自:

((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((5R, 6S) -6-(羟甲基) -5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-5-基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基) 甲醇;

((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((5R, 6S) -6-(羟甲基) -5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢苯并[c]异噁唑-5-基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基) 甲醇;

((5R, 6S) -5-((4R, 5S) -4-(羟甲基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茚-5-基) -5-

甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-6-基) 甲醇; 以及

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(羟甲基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基) 甲醇。

4. 组合物, 其包含权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂。

5. 权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求4所述的组合物在制备用于调节SHIP1的药物中的用途。

6. 权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求4所述的组合物在制备用于治疗疾病、病症或疾病状况的药物中的用途, 所述疾病、病症或疾病状况为自身免疫性疾病、自身免疫性病症或自身免疫性疾病状况、炎症性疾病、炎症性病症或炎症性疾病状况、或者肿瘤性疾病、肿瘤性病症或肿瘤性疾病状况、或细胞增殖性疾病、细胞增殖性病症或细胞增殖性疾病状况。

SHIP1调节剂及其相关的方法

发明领域

[0001] 本发明总体上涉及SHIP1调节剂,并且还涉及与其相关的组合物和方法。

[0002] 发明背景

[0003] 响应于细胞外信号,磷酸肌醇3-激酶(PI3K)被激活并使质膜内的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PI-4,5-P₂)磷酸化以生成磷脂酰肌醇-3,4,5三磷酸(PIP₃)。然后,PIP₃通过与调节细胞激活、功能、增殖和/或存活的诸如蛋白激酶B(PKB,还称为Akt)的包含普列克底物蛋白同源(PH)结构域的蛋白质相互作用引发下游信号通道的级联,其取决于细胞类型和刺激物(Deane等人,Annu Rev Immunol 22,563-598,2004)。PIP₃的细胞水平通常通过PI3K、5'肌醇磷酸激酶SHIP1(包含SH2结构域的肌醇磷酸激酶)、SHIP2以及通过3'肌醇磷酸激酶PTEN紧密调节。SHIP1和SHIP2将PIP₃去磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸(PI-3,4-P₂),而PTEN将PIP₃去磷酸化为PI-4,5-P₂(Sly等人,Exp Hematol 31,1170-1181,2003;Vivanco等人,Nat Rev Cancer 2,489-501,2002)。在这三种之中,SHIP1是独特的,它的表达主要受免疫和造血细胞限制(Sly等人,Exp Hematol 31,1170-1181,2003;Damen等人,Proc Natl Acad Sci U S A 93,1689-1693,1996)。

[0004] SHIP1在免疫细胞体内平衡中的作用通过在SHIP1^{-/-}小鼠中观察到的骨髓增生综合症以及SHIP1^{-/-}小鼠和细胞对免疫刺激的超敏反应二者来表现(Helgason等人,Genes Dev 12,1610-1620,1998;Sly等人,Immunity 21,227-239,2004)。已经证实SHIP1介导来自抑制性Fc γ RIIB受体的信号(Coggeshall等人,Mol Immunol 39,521-529,2002),并且在终止来自激活免疫/造血细胞受体系统的信号转导中是重要的(Kalesnikoff等人,Rev Physiol Biochem Pharmacol 149,87-103,2003)。

[0005] 减弱的SHIP1活性或表达在人炎症性疾病(Vonakis等人,J Allergy Clin Immunol 108,822-831,2001)和造血恶性肿瘤(Liang等人,Proteomics 6,4554-4564,2006;Fukuda等人,Proc Natl Acad Sci USA 102,15213-15218,2005;Luo等人,Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 12,420-426,2004;Vanderwinden等人,Cell Signal 18,661-669,2006;Ong,C.J.等人,Blood(2007),Vol.110,No.6,pp.1942-1949)中观察到。

[0006] 由于PI3K通路的异常调节的激活有助于炎性/免疫病症和癌症,因此巨大努力已经投入到PI3K自身以及下游蛋白激酶的抑制剂的开发(Workman等人,Nat Biotechnol 24,794-796,2006;Simon,Cell 125,647-649,2006;Hennessy等人,Nat Rev Drug Discov 4,988-1004,2005;Knight等人,Cell 125,733-747,2006;Ong,C.J.等人,Blood(2007),Vol.110,No.6,pp.1942-1949)。已经很好地建立了激酶抑制剂的发现和生物功效的先例,并且最近已经开发许多有前景的新PI3K同工型-特异性抑制剂并且用于具有最小毒性的炎症性疾病(Camps等人,Nat Med 11,936-943,2005;Barber等人,Nat Med 11,933-935,2005)和胶质瘤(Fan等人,Cancer Cell 9,341-349,2006)的小鼠模型。然而,由于磷酸酶和激酶在调节生物过程之间的动态相互作用,肌醇磷酸酶激活剂代表降低细胞PIP₃水平的补充、替代方法。对于降解PIP₃的磷酸肌醇磷酸酶,由于其造血限制的表达,SHIP1是开发用于治疗免疫和造血病症的治疗剂的特别理想的靶标(Hazen AL等人,113,2924-33,2009;

Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins (SHIP蛋白质的结构、功能和生物学). *Genes Dev.* 14:505-20, 2000) 会限制特异性SHIP1激动剂对靶标细胞的作用。

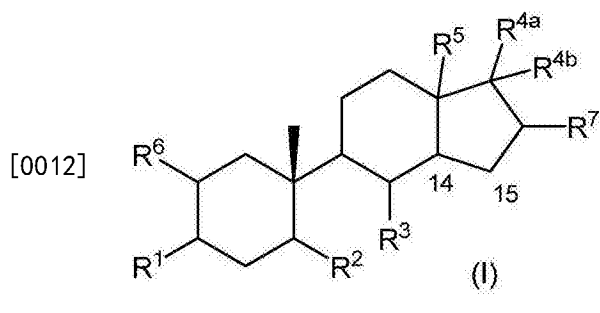
[0007] 迄今,发现许多小分子SHIP1调节剂,包括诸如pelorol的倍半萜烯化合物。Pelorol是从区域海绵(*Dactylospongia elegans*)中分离的天然产物(Kwak等人, *J Nat Prod* 63,1153-1156,2000;Goclik等人, *J Nat Prod* 63,1150-1152,2000)。其他报道的SHIP1调节剂包括在第WO 2003/033517号、第WO 2004/035601号、第WO 2004/092100号(或US 7,601,874)、第WO 2007/147251号、第WO 2007/147252号和第WO 2011/069118号PCT公开的专利申请中阐述的化合物。

[0008] 尽管在该领域已经取得显著进步,但仍亟需有效的小分子SHIP1调节剂。还亟需包含这类化合物的药物组合物以及与其治疗得益于SHIP1调节的病症或疾病状态的用途有关的方法。本发明满足这些需要并且提供其他相关优点。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明总体上涉及为SHIP1调节剂的化合物和包含所述化合物的药物组合物以及使用本发明的化合物和药物组合物治疗得益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状况的方法。如本文所用的,SHIP1调节剂可以用作SHIP1的激动剂或者拮抗剂。

[0011] 因此,一方面,本发明涉及式(I)化合物:



[0013] 其中:

[0014] R^1 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 或 $-N(R^9)C(O)OR^9$;

[0015] R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中t是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基;

[0016] R^3 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 或 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

[0017] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基;

[0018] 或者 R^{4a} 为氢、烷基、烯基或炔基以及 R^{4b} 为与 R^7 连接的碳的键;

[0019] 或者 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基;

[0020] R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键;

[0021] R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$;

[0022] R^7 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与C15的键,条件是当 R^7 为与C15的键,则 R^{4b} 不是与

R⁷连接的碳的键；

[0023] 各个R⁸独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；

[0024] 各个R⁹为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基；

[0025] 各个R^{9a}为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基；任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

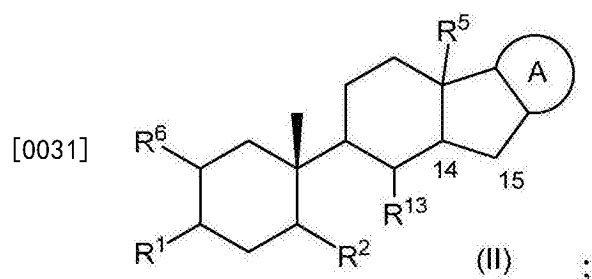
[0026] 各个R¹⁰独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；

[0027] R¹¹为任选取代的杂芳基；以及

[0028] R¹²为任选取代的杂环基；

[0029] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物；

[0030] 或者式 (II) 化合物：



[0032] 其中：

[0033]  是任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基；

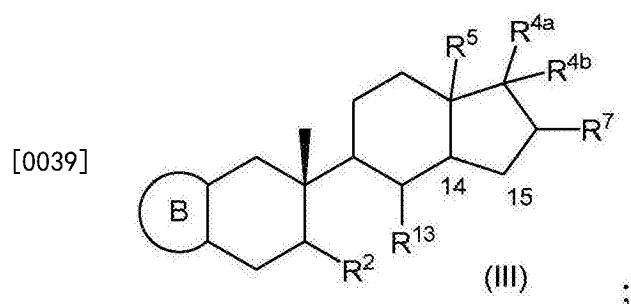
[0034] R¹、R²、R⁵和R⁶各自为如上对于式 (I) 化合物所描述的；

[0035] R¹³为-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (其中t是1或2)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基；以及

[0036] 各个R⁸、R⁹和R¹⁰为如上对于式 (I) 化合物所描述的；

[0037] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物；

[0038] 或者式 (III) 化合物：



[0040] 其中：

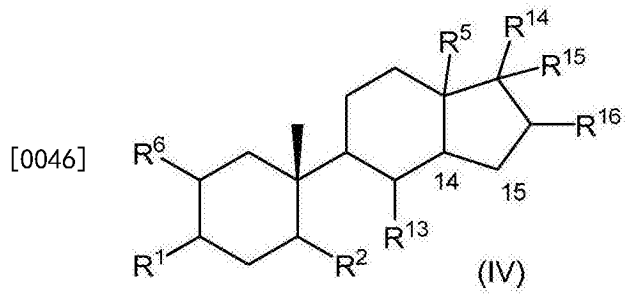
[0041]  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基；

[0042] R^2 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^7 各自为如上对于式(I)化合物所描述的；以及

[0043] R^{13} 为如上对于式(II)化合物所描述的；

[0044] 或其立体异构体或其药物可接受的盐；

[0045] 或式(IV)化合物：



[0047] 其中：

[0048] R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 为如上对于式(I)化合物所描述的；

[0049] R^{13} 为如对于式(II)化合物所描述的；

[0050] R^{14} 为烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

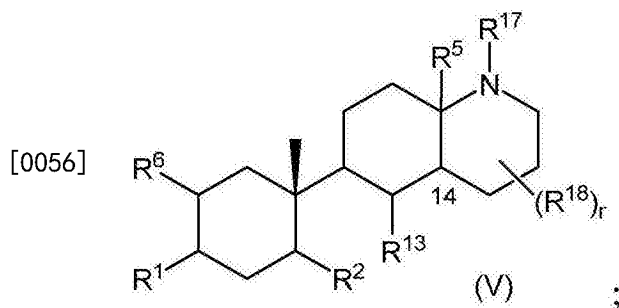
[0051] R^{15} 为烷基、 $-R^8-OR^9$ 或与 R^{16} 连接的碳的键，条件是当 R^{14} 为烷基、烯基或炔基时， R^{15} 不是烷基；

[0052] R^{16} 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与C15的键，条件是当 R^{16} 是与C15的键时，则 R^{15} 不是与 R^{16} 连接的碳的键；以及

[0053] 各个 R^8 和 R^9 为如上对于式(I)化合物所描述的；

[0054] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物；

[0055] 或者式(V)化合物：



[0057] 其中：

[0058] r为0、1、2或3；

[0059] R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 为如上对于式(I)化合物所描述的；

[0060] R^{13} 为如对于式(II)化合物所描述的；

[0061] R^{17} 为氢、烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基或 $-C(O)OR^9$ ；

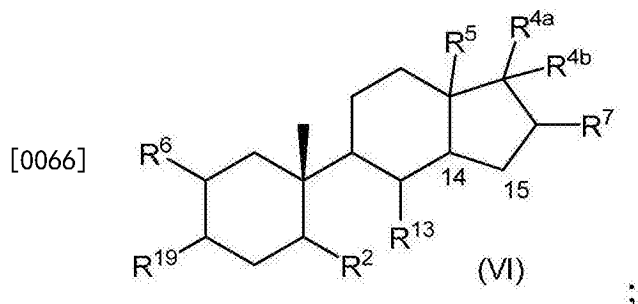
[0062] R^{18} 为氢、卤素、卤代烷基、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、氧代或 $-OR^9$ ；

以及

[0063] R^9 为如对于式(I)化合物所描述的；

[0064] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物；

[0065] 或式(VI)化合物：



[0067] 其中：

[0068] R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 为如上对于式(I)化合物所描述的；

[0069] R^{13} 为如上对于式(II)化合物所描述的；

[0070] R^{19} 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ ；

[0071] R^8 和各个 R^9 为如上对于式(I)化合物所描述的；

[0072] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0073] 在另一方面，本发明涉及组合物，其包含药物可接受的赋形剂、载体和/或稀释剂以及式(I)的化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0074] 在另一方面，本发明涉及调节哺乳动物中的SHIP1活性的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用有效量的式(I)的化合物、或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物，或者包含式(I)的化合物、或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物的组合物。

[0075] 在另一方面，本发明涉及治疗哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用有效量的如上所阐述的式(I)化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物，其中所述疾病、病症或疾病状况是自身免疫性的疾病、病症或疾病状况，炎症性的疾病、病症或疾病状况，或肿瘤性或细胞增殖性的疾病、病症或疾病状况。

[0076] 在另一方面，本发明涉及治疗哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用有效量的通常以组合物的形式的式(I)化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物。本发明的方法包括向有此需要的哺乳动物(例如人)施用有效量的式(I)化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0077] 在另一方面，本发明涉及制备式(I)化合物，或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药物可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0078] 以下更详细地描述这些方面及其实施方案。为此，本文阐述了多篇参考文献，其更

详细地描述了某些背景信息、步骤、化合物和/或组合物,并且各自通过引用整体并入本文中。

[0079] 发明详述

[0080] 定义

[0081] 如在说明书和所附的权利要求书中所用的,除非有相反的特定说明,下列术语具有如下表示的意义:

[0082] “氧代”是指=O。

[0083] “氰基”是指-CN。

[0084] “硝基”是指-NO₂。

[0085] “羟基”是指-OH。

[0086] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的不包含不饱和度的直链或支链烃链自由基,其具有一至十二个碳原子,优选一至八个碳原子,更优选一至六个碳原子,并且通过单键与分子的剩余部分连接,例如、甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。当在说明书中具体说明时,烷基可以被下列基团之一任选取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²²(其中p是1至2)、-S(O)_pOR²²(其中p是1至2)、-S(O)_tR²²(其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂(其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个R²²为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0087] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的包含至少一个双键的直链或支链烃链自由基,其具有二至十二个碳原子,优选一至八个碳原子并且其通过单键与分子的剩余部分连接,例如、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。当在说明书中具体说明时,烯基可以被下列基团之一任选取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²²(其中p是1至2)、-S(O)_pOR²²(其中p是1至2)、-S(O)_tR²²(其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂(其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个R²²为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0088] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成的包含至少一个三键的直链或支链烃链自由基,其具有二至十二个碳原子,优选一至八个碳原子并且其通过单键与分子的剩余部分连接,例如、丙-2-炔基、丁-2-炔基、戊-3-炔基等。当在说明书中具体说明时,炔基可以被下列基团之一任选取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²²(其中p是1至2)、-S(O)_pOR²²(其中p是1至2)、-S(O)_tR²²(其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂(其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且

各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0089] “烷氧基”是指式-OR_a的自由基,其中R_a为包含一至十二个碳原子的如上定义的烷基。烷氧基的烷基部分可以任选取代,如上述针对烷基所定义。

[0090] “亚烷基(alkylene)”或“亚烷基链”是指将分子的剩余部分连接至自由基基团的直链或支链二价烃链,其仅仅由碳和氢组成,不包含不饱和度并且具有一至十二个碳原子,例如,-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-等。亚烷基链通过单键与分子的剩余部分连接并且通过单键与自由基基团连接。当在说明书中具体说明时,亚烷基链可以被下列基团中的一种任选取代:烷基、烯基、卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个R²²为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0091] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的剩余部分连接至自由基基团的直链或支链二价烃链,其仅仅由碳和氢组成,包含至少一个双键并具有从二到十二个碳原子,例如,亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚烯基链通过单键与分子的剩余部分连接并且通过双键或单键与自由基基团连接。亚烯基链与分子的剩余部分的连接点以及亚烯基链与自由基基团的连接点可以是通过链中的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体说明,否则亚烯基链可以被下列基团中的一种任选取代:烷基、烯基、卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个R²²为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0092] “亚炔基”或“亚炔基链”是指将分子的剩余部分连接至自由基基团的直链或支链的二价烃链,仅由碳和氢组成,包含至少一个三键并且具有二至十二个碳原子,例如,亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚炔基链通过单键与分子的剩余部分连接并且通过双键或单键与自由基基团连接。亚炔基链与分子的剩余部分的连接点以及亚炔基链与自由基基团的连接点可以是通过链中的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体说明,亚炔基链可以被下列基团中的一种任选取代:烷基、烯基、卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、以及-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中各个R²⁰独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个R²²为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0093] “亚烃基(alkylidene)”是指仅仅由碳和氢组成的具有一至七个碳原子的包含至

少一个双键的直链或支链烃自由基基团,并且其通过双键与分子的剩余部分连接,例如,亚甲基(methylene)、亚乙基(ethylidene)、亚丙基(propylidene)等。当在说明书中具体说明时,亚烃基自由基可以被下列基团中的一种任选取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、以及 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0094] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳环的烃环系统自由基。出于本发明的目的,芳基可以是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠合或桥接环系统。芳基包括但不限于,衍生自苯并茚、茚烯、醋菲烯、蒽、萘、苯、蒾、荧蒽、茈、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、蔡、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯、芘和苯并菲的芳基。当在说明书中具体说明时,芳基可以被独立地选自下列中的一种或多种取代基任选取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、以及 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各个 R^{21} 独立地为键或者直链的或支链的亚烷基链;并且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0095] “芳烷基”是指式 $-R_b-R_c$ 的自由基,其中 R_b 为如上定义的亚烷基链并且 R_c 为一种或多种如上定义的芳基,例如,苄基、二苯甲基等。当在说明书中具体说明时,芳烷基的亚烷基链部分可以如上述的任选取代的亚烷基链而被任选取代。当在说明书中具体说明时,芳烷基的芳基部分可被任选取代,如针对上述任选取代的芳基所定义的。

[0096] “芳烯基”是指式 $-R_dR_c$ 的自由基,其中 R_d 为如上定义的亚烯基链并且 R_c 为一种或多种如上定义的芳基自由基, R_d 和 R_c 可以如上述被任选取代。

[0097] “环烷基”是指仅仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳香族的单环或多环的烃自由基,其可包括稠合或桥接环系统,具有三至十五个碳原子,优选具有三至十个碳原子,并且其是饱和的或不饱和的并且通过单键与分子的剩余部分连接。单环自由基包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环自由基包括,例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。当在说明书中具体说明时,环烷基可被独立地选自下列中的一种或多种取代基任选取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、以及 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;各个

R^{21} 独立地为键或者直链的或支链的亚烷基链；并且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0098] “环烷基”是指式 $-R_bR_g$ 的自由基，其中 R_b 为如上定义的亚烷基链且 R_g 为如上定义的环烷基。当在说明书中具体说明时，亚烷基链和/或环烷基可被任选地取代，如上述任选取代的亚烷基链和任选取代的环烷基所定义的。

[0099] “卤代”是指溴代、氯代、氟代或碘代。

[0100] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素取代的如上定义的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可以被任选地取代，如上针对烷基所定义的。

[0101] “卤代亚烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素取代的如上定义的亚烷基。当在说明书中具体说明时，亚烷基可以被下列基团中的一种任选取代：烷基、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （其中 p 是1至2）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （其中 p 是1至2）、 $-S(O)_tR^{22}$ （其中 t 是0至2）、以及 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （其中 p 是1至2），其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；并且各个 R^{22} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0102] “杂环基”是指稳定的3元至18元非芳环自由基，其由二至十二个碳原子和选自氮、氧和硫中的一至六个杂原子组成。除非在说明书中另外具体说明，杂环基可以是单环、双环、三环或四环环系统，其可以包括稠合或桥接环系统；且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子任选地被季铵化；且杂环基可以部分或完全饱和。此类杂环基的实例包括但不限于，二氧戊环基、二噁英基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、哌咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-亚噻二唑-5(4H)-基、四氢呋喃基、三氧杂环己基、三噻烷基、三嗪烷基(triazinanyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。当在说明书中具体说明时，杂环基可以被选自下列中的一个或多个取代基任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代(thioxo)、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （其中 p 是1至2）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （其中 p 是1至2）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （其中 t 是0至2）以及 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （其中 p 是1至2），其中各个 R^{20} 独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；各个 R^{21} 独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且各个 R^{22} 为烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，且其中在杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基取代基上的任选的取代基选自烷基、卤素或卤代烷基。

[0103] “N-杂环基”是指包含至少一个氮的如上定义的杂环基。N-杂环基与分子的剩余部分的连接点可是通过N-杂环基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体说明时，N-杂环基

如上针对任选取代的杂芳基所定义的。当在说明书中具体说明时，杂芳基烷基的亚烷基链部分可为任选取代的，如上针对任选取代的亚烷基链所定义的。

[0108] “杂芳基烯基”是指式-R_dR_i的自由基，其中R_d为如上定义的亚烯基链且R_i为如上定义的杂芳基。当在说明书中具体说明时，杂芳基烷基的杂芳基部分可为任选取代的，如上针对任选取代的杂芳基所定义的。当在说明书中具体说明时，杂芳基烷基的亚烯基链部分可为任选取代的，如上针对任选取代的亚烯基链所定义的。

[0109] “稠合”是指本文所述的稠合至本发明的化合物中现有的环结构的任何环结构。当稠合环为杂环基环或杂芳基环时，则成为稠合杂环基环或稠合杂芳基环的部分的现有的环结构上的任何碳原子可以被氮原子替代。

[0110] “前药”意指可以在生理条件下转化为或通过溶剂分解为本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指药物可接受的本发明的化合物的代谢前体。当施用于有此需要的对象时，前药可以是惰性的，但是其在体内被转化为本发明的活性化合物。通常前药在体内迅速转化产生本发明的母体化合物，例如，通过在血液中水解。前药化合物通常在哺乳类生物体中提供溶解性、组织兼容性或延迟释放的优点（参见，Bundgard, H., Design of Prodrugs (前药的设计) (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)）。在Higuchi, T. 等, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems (前药作为新递送系统)”, A.C.S. Symposium Series, 14卷和Bioreversible Carriers in Drug Design (药物设计中的生物可逆载体), Edward B. Roche编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供了前药的讨论，两者通过引用整体并入本文中。

[0111] 术语“前药”还意指包括任何共价结合载体，当将此类前药施用至哺乳类对象时，其在体内释放本发明的活性化合物。可以通过修饰本发明的化合物的官能团，以常规操作或体内裂解修饰的方式将本发明的化合物的前药制备成本发明的母体化合物。前药包括本发明的化合物，其中羟基、氨基或巯基与任何自由基连接连接，当将本发明的化合物的前药施用至哺乳类对象时，所述自由基裂解分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于，本发明化合物中的醇的乙酸盐、甲酸酯和苯甲酸盐衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。另外，在羧酸(-C(O)OH)的情况下，可以使用酯，例如甲酯、乙酯等。

[0112] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意指足够稳定从而在从反应混合物的分离中保存下来，并达到有用的纯度，并且配制成有效的治疗剂的化合物。

[0113] “哺乳动物”包括人和诸如实验室动物和家庭宠物的家养动物（例如，猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、鼠），以及非家养动物，例如野生动物等。

[0114] “任选”或“任选地”意指随后描述的事件情况可以发生或可以不发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的实例和所述事件或情况不发生的实例。例如，“任选取代的芳基”意指芳基自由基可以被取代或可以不被取代，并且该描述包括取代的芳基和没有被取代的芳基（“未取代”）。当官能团被描述为“任选取代的”，并且继而官能团上的取代基也是“任选取代的”等时，则出于本发明的目的，此类重复限于五次，优选地此类重复限于两次。

[0115] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于被美国食品和药物管理局批准为用于人或家养动物的任何可接受的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、或乳化剂。

[0116] “药物可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0117] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物效应和性质的那些盐,其不是生物物的或以其他方式非期望的,并且其是与下列酸形成的:无机酸,例如但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,以及有机酸,例如但不限于,醋酸、2,2-二氯乙酸、脂肪酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸(galactaric acid)、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟醋酸、十一碳烯酸等。

[0118] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物效应和性质的那些盐,其不是生物物的或以其他方式非期望的。这些盐是由无机碱或有机碱与游离酸加成制备而得。衍生自无机碱的盐包括但不限于,钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括天然存在的取代胺的取代胺,环胺和碱性离子交换树脂,例如氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺(benethamine)、苄星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱为异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0119] 通常,结晶化会产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文所使用的,术语“溶剂化物”是指包括本发明的化合物的一个或多个分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在这种情况下溶剂化物可以是水合物。可选地,溶剂可以是有机溶剂。因此、本发明的化合物可以以水合物,包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式而存在。本发明的化合物可以是真正的溶剂化物,然而在其他情况下,本发明的化合物可以仅保留外来水或是水加一些外来溶剂的混合物。此外,本发明的化合物的一些晶型可以以多晶型物存在,该多晶型物包含在本发明中。

[0120] “药物组合物”是指本发明的化合物与通常本领域所接受的介质的制剂,用于将生物活性的化合物递送至哺乳动物中,例如人。此类介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0121] “治疗有效量”是指如下文描述的当给予哺乳动物优选人时足以有效治疗通过哺乳动物优选人中的SHIP1调节而减轻疾病或疾病状态的本发明的化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量根据化合物、疾病状况及其严重程度、施用方式以及待治疗的哺乳动物的年龄而改变,但是通常可以通过本领域技术人员根据其自己的常识和本公开内容来确定。

[0122] 本文所使用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖了治疗在患有目标疾病或疾病状况的哺乳动物(优选人)中的目标疾病或疾病状况,且包括:

[0123] (a) 在哺乳动物中预防疾病或疾病状况发生,尤其当此类哺乳动物可能有患病倾向但尚未诊断为患有该疾病时;

[0124] (b) 抑制疾病或疾病状况,即,阻止其发展;

[0125] (c) 缓解(或减轻)疾病或疾病状况,即,导致疾病或疾病状况消退;或

[0126] (d) 缓解(或减轻)由疾病或疾病状况引起的症状,即,缓解炎症,未解决潜在的疾病或疾病状况。

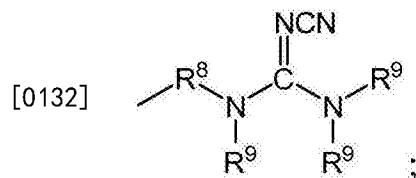
[0127] 如本文所使用,术语“疾病”和“疾病状况”可以互换使用或可以是不同的,因为特殊的病或疾病状况可能不具有已知的致病物(使得尚不清楚病因学)并且因此其还未被认为是疾病而是仅认为是不期望的疾病状况或综合征,其中临床医生已鉴定出或多或少的特异性症状组。

[0128] 本发明的化合物,或其药物可接受的盐或其溶剂化物,可以包含一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,其根据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S),或者对于氨基酸可以被定义为(D)-或(L)-。本发明的化合物还可以具有轴手性,其可以导致阻转异构体。本发明意欲包括所有此类可能的同分异构体,以及其外消旋和光学纯形式。可以使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体,或使用常规技术将其拆分,例如,色谱法和分级结晶法。制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)来拆分外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物包含烯双键或其他几何不对称中心时,并且除非另外说明,否则其意在该化合物包括E和Z几何同分异构体。同样地,还意在包括所有互变异构形式。

[0129] “立体异构体”是指由相同的原子构成的通过相同的键来键合但是具有不同的三维结构的化合物,其是不可互换的。本发明涵盖多种立体异构体及其混合物,并且包括对映异构体,其是指两个立体异构体的分子是彼此不可重叠的镜像。参见,例如,Smith, M.B. 和 J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (March 高等有机化学: 反应、机理和结构), 第6版(Wiley, 2007), 对对映异构体和立体异构体的结构和性质进行详细描述。

[0130] “互变异构体”是指从分子的一个原子至相同分子的另一原子上的质子位移。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0131] 在取代基中使用圆括号和方括号在本文中是用于节约篇幅。因此,在取代基中使用圆括号表明被圆括号围住的基团直接与圆括号前面的原子连接。例如,本文中下列取代基:



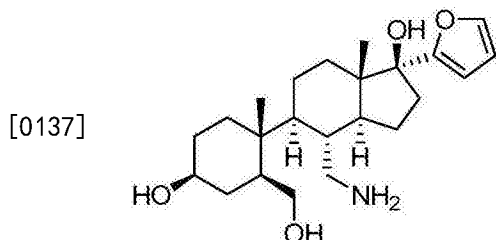
[0133] 表示为 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^9)_2$ 。

[0134] 本文所用的化学命名方案和结构图是使用 ChemBioDraw Ultra Version 12.0 软件程序的 I.U.P.A.C. 命名系统的修订形式,其中本发明的化合物在本文中被命名为中心核结构的衍生物。对于本文使用的复杂的化学名称来说,将取代基命名在与其连接的基团的

前面。例如,环丙基乙基包含带有环丙基取代基的乙基主链。在化学结构图中,除了一些碳原子,所有的键被表示,其被假定为键合足够多的氢原子以满足化合价。

[0135] 通过本发明的化合物的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)中的数字来鉴定某些碳。出于本文的目的,式(I)中数字14位的碳在本文中表示为C14以及在数字15位的碳在本文中表示为C15等。这些数字与在本文给定的化合物名称中的位码可以相同或可以不相同。

[0136] 因此,例如式(IV)的化合物,其中 R^1 为-OH, R^2 为-CH₂-OH, R^5 为甲基, R^6 为氢, R^{13} 为-CH₂-NH₂, R^{14} 为呋喃基, R^{15} 为-OH且 R^{16} 为氢,即,下列结构的化合物:

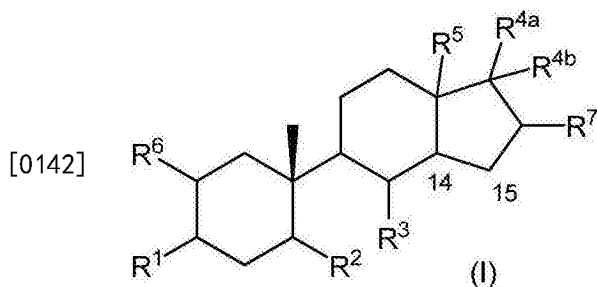


[0138] 在本文中命名为(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚。

[0139] 本发明的实施方案

[0140] 本发明的多个方面阐述了在本发明概述中的上述内容,某些实施方案是优选的。

[0141] 本发明的一个实施方案是式(I)化合物:



[0143] 其中 R^1 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 或 $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^3 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 或 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$; R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基;或者 R^{4a} 为氢、烷基、烯基或炔基以及 R^{4b} 为与 R^7 连接的碳的键;或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烷基或卤代亚烷基; R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与C15的键,条件是当 R^7 为与C15的键时, R^{4b} 不是与 R^7 连接的碳的键;各个 R^8 独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链;各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基;各个 R^{9a} 为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基;任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支

链亚炔基链;R¹¹为任选取代的杂芳基;以及R¹²为任选取代的杂环基;或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0144] 参考式(I)化合物的实施方案,一个实施方案是式(I)化合物,其中R¹为-R⁸-OR⁹;R²为-R⁸-OR⁹;R³为-R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹、-R⁸-N(R⁹)-R¹²、-R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂或-R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂;R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基;或R^{4a}为氢、烷基、烯基或炔基且R^{4b}为与R⁷连接的碳的键;或R^{4a}和R^{4b}一起形成亚烃基或卤代亚烃基;R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键;R⁶为氢、-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R⁷为氢、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、或与C15的键,条件是当R⁷为与C15的键时,R^{4b}不是与R⁷连接的碳的键;各个R⁸独立地为键或者直链或支链亚烷基链;各个R⁹为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基;各个R^{9a}为氢、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基;任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;R¹¹为任选取代的杂芳基;以及R¹²为任选取代的杂环基。

[0145] 参考式(I)化合物的实施方案,另一实施方案是式(I)化合物,其中R¹为-R⁸-OR⁹;R²为-R⁸-OR⁹;R³为-R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹、-R⁸-N(R⁹)-R¹²、-R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂或-R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂;R^{4a}和R^{4b}各自为烷基;R⁵为与C14位的碳的键;R⁶为氢;R⁷为氢;各个R⁸独立地为键或者直链或支链亚烷基链;各个R⁹为氢或烷基;各个R^{9a}为氢、烷基或任选取代的杂芳基;R¹¹为任选取代的杂芳基;以及R¹²为任选取代的杂环基。

[0146] 在式(I)化合物的实施方案中,另一实施方案为式(I)化合物,其中R¹为-OH;R²为-CH₂-OH;R³为-R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹、-R⁸-N(R⁹)-R¹²、-R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂或-R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂;R^{4a}和R^{4b}各自为甲基;R⁵为与C14位的碳的键;R⁶为氢;R⁷为氢;各个R⁸独立地为键或-CH₂-;各个R⁹为氢或烷基;各个R^{9a}为氢、烷基或任选取代的单环N-杂芳基;R¹¹为任选取代的吡啶基;以及R¹²为任选取代的哌啶基。

[0147] 参考式(I)化合物的实施方案,另一实施方案为选自下列中的式(I)化合物:

[0148] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)烟酰胺;

[0149] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

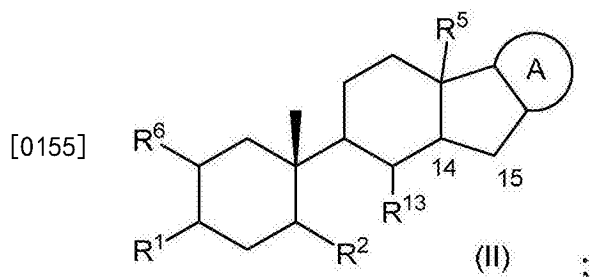
[0150] (E)-2-氰基-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基胍;

[0151] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)脲;

[0152] 1-乙基-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)脲;以及

[0153] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基硫代脲。

[0154] 本发明的另一实施方案为式(II)化合物:



[0156] 其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基; R^1 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 或 $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; 各个 R^8 独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基; 以及各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0157] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 一个实施方案为式 (II) 化合物, 其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基。

[0158] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (II) 化合物, 其中  为任选取代的稠合杂芳基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0159] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (II) 化合物, 其中  为任选取代的单环 N-杂芳基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0160] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (II) 化合物, 其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

取代的吡啶基或任选取代的吡唑基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0161] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为选自下列中的式 (II) 化合物:

[0162] (1S, 3S, 4R) -4-((4aS, 5R, 6S, 8aS) -5-(氨基)-8a-甲基-2, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-八氢茚并[1, 2-c]吡唑-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇二盐酸盐;

[0163] (1S, 3S, 4R) -4-((5aS, 6R, 7S, 9aS) -6-(氨基)-9a-甲基-5a, 6, 7, 8, 9, 9a-六氢-5H-茚并[1, 2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇; 以及

[0164] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-((4aS, 5R, 6S, 8aS) -5-(羟甲基)-8a-甲基-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-八氢茚并[1, 2-c]吡唑-6-基)-4-甲基环己醇。

[0165] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (II) 化合物, 其中  为任选取代的稠合杂环基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

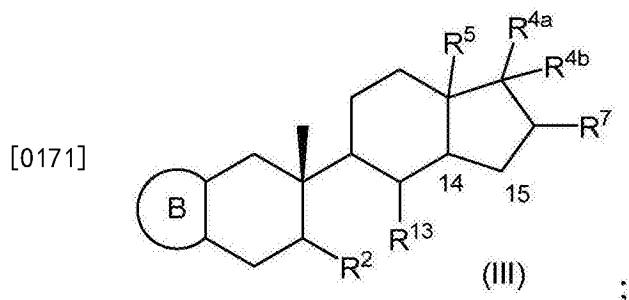
[0166] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (II) 化合, 其中  为任选取代的稠合四氢呋喃基; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0167] 参考式 (II) 化合物的实施方案, 另一实施方案为选自下列中的式 (II) 化合物:

[0168] (1S, 3S, 4R) -4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) -7-(氨基)-3, 3b, 5'-三甲基十四氢螺[茚并[2, 1-b]呋喃-2, 2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇; 以及

[0169] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-((2R, 3S, 3aR, 3bS, 5'R, 6S, 7R, 7aS, 8aS) -7-(羟甲基)-3, 3b, 5'-三甲基十四氢螺[茚并[2, 1-b]呋喃-2, 2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己醇。

[0170] 本发明的另一实施方案为式 (III) 化合物:



[0172] 其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的杂芳基; R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基; 或 R^{4a} 为氢、烷基、烯基或炔基以及 R^{4b} 为与 R^7 连接的碳的键; 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基; R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键; R^7 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与 C15 的键, 条件是当 R^7 为与 C15 的键时, R^{4b} 不是与 R^7 连接的碳的键; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、-

$R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基；各个 R^8 独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基；以及各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链；或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物，或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0173] 参考式 (III) 化合物的实施方案，一个实施方案为式 (III) 化合物，其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基； R^2 为 $-R^8-OR^9$ ； R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基；或 R^{4a} 为氢、烷基、烯基或炔基以及 R^{4b} 为与 R^7 连接的碳的键；或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基； R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键； R^7 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与 C15 的键，条件是当 R^7 为与 C15 的键时， R^{4b} 不是与 R^7 连接的碳的键； R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ ；各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链；以及各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基。

[0174] 参考式 (III) 化合物的实施方案，另一实施方案为式 (III) 化合物，其中  为任选取代的稠合杂环基或任选取代的稠合杂芳基； R^2 为 $-R^8-OR^9$ ； R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基；或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基； R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键； R^7 为氢； R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ ；各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链；以及各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基。

[0175] 参考式 (III) 化合物的实施方案，另一实施方案为式 (III) 化合物，其中  为任选取代的稠合杂芳基； R^2 为 $-R^8-OR^9$ ； R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢或烷基；或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基； R^5 为烷基或 R^5 为与在 C14 位的碳的键； R^7 为氢； R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ ；各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链；以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0176] 参考式 (III) 化合物的实施方案，另一实施方案为式 (III) 化合物，其中  为任选取代的稠合噁唑基 (oxaxolyl)、吡唑基或噻唑基； R^2 为 $-R^8-OR^9$ ； R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为氢或烷基；或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基； R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键； R^7 为氢； R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ ；各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链；以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0177] 在式 (III) 化合物的实施方案中，另一实施方案为选自下列中的式 (III) 化合物：

[0178] ((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5- ((5R, 6S) -6- (羟甲基) -5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-5-基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇；

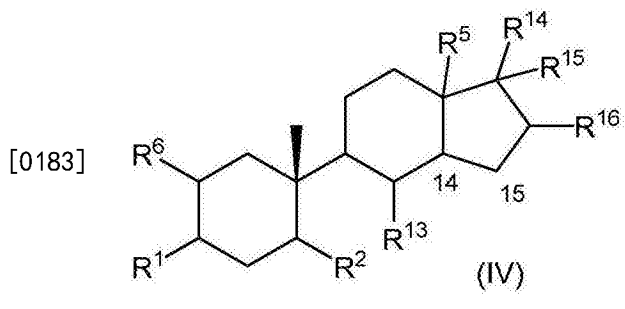
[0179] ((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5- ((5R, 6S) -6- (羟甲基) -5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢苯并[c]异噁唑-5-基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇；

[0180] ((5R, 6S) -5- ((4R, 5S) -4- (羟甲基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-

基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-6-基) 甲醇; 以及

[0181] (3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(羟甲基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇。

[0182] 本发明的另一实施方案为式(IV)化合物:



[0184] 其中 R^1 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 或 $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^{14} 为烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^{15} 为烷基、 $-R^8-OR^9$ 或与 R^{16} 连接的碳的键, 条件是当 R^{14} 为烷基、烯基或炔基时, R^{15} 不是烷基; R^{16} 为氢、 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、或与C15的键, 条件是当 R^{16} 为与C15的键时, R^{15} 不是与 R^{16} 连接的碳的键; 以及各个 R^8 独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基; 以及各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0185] 参考式(IV)化合物的实施方案, 一个实施方案为式(IV)化合物, 其中 R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} 为烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^{15} 为烷基、 $-R^8-OR^9$ 或与 R^{16} 连接的碳的键, 条件是当 R^{14} 为烷基、烯基或炔基时, R^{15} 不是烷基; R^{16} 为氢或 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$; 以及各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基。

[0186] 参考式(IV)化合物的实施方案, 另一实施方案为式(IV)化合物, 其中 R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} 为烷基或炔基; R^{15} 为 $-R^8-OR^9$; R^{16} 为氢; 以及各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0187] 在式(IV)化合物的实施方案中, 另一实施方案为选自下列中的式(IV)化合物:

[0188] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基

环己基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚;

[0189] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚;以及

[0190] (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-乙炔基-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚。

[0191] 在式(IV)化合物的实施方案中,另一实施方案为如下的式(IV)化合物:其中R¹为-R⁸-OR⁹;R²为-R⁸-OR⁹;R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键;R⁶为氢;R¹³为-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R¹⁴为任选取代的芳基;R¹⁵为烷基、-R⁸-OR⁹或与R¹⁶连接的碳的键;R¹⁶为氢或-R⁸-OR⁹;以及各个R⁸独立地为键或者直链或支链亚烷基链;以及各个R⁹为氢或烷基。

[0192] 在式(IV)化合物的实施方案中,另一实施方案为选自下列中的式(IV)化合物:

[0193] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0194] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚;

[0195] (1S,2R,4R,5S)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-酚;

[0196] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-4-甲基环己醇;

[0197] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚;以及

[0198] (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-酚。

[0199] 在式(IV)化合物的实施方案中,另一实施方案为如下的式(IV)化合物:其中R¹为-R⁸-OR⁹;R²为-R⁸-OR⁹;R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键;R⁶为氢;R¹³为-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R¹⁴为任选取代的杂芳基;R¹⁵为烷基、-R⁸-OR⁹或与R¹⁶连接的碳的键;R¹⁶为氢或-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂;各个R⁸独立地为键或者直链或支链亚烷基链;以及各个R⁹为氢或烷基。

[0200] 参考式(IV)化合物的实施方案,另一实施方案为选自下列中的式(IV)化合物:

[0201] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚;

[0202] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3-(呋喃-2-基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0203] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(硫代苯-2-基)八氢-1H-茛-1-酚;

[0204] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-(硫代苯-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0205] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-1-酚;

[0206] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茛-1-酚;

[0207] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0208] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚;

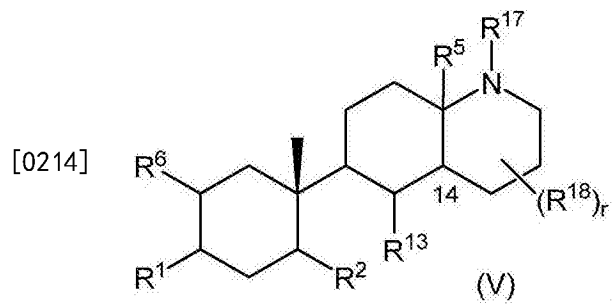
[0209] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茛-1-酚;

[0210] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-4-甲基环己醇;

[0211] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-1-酚;以及

[0212] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茛-1-酚。

[0213] 本发明的另一实施方案为式(V)化合物:



[0215] 其中 r 为0、1、2或3; R^1 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 或 $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-O-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是1或2)、 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、烯基、芳烷基、芳烯基、杂环基烷基、杂芳基烷基或杂芳基烯基; R^{17} 为氢、烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基或 $-C(O)OR^9$; R^{18} 为氢、卤素、卤代烷基、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、氧代或 $-OR^9$;各个 R^8 独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链;各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基;以及各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链;或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物,或其药物可接受的盐或溶剂化物。

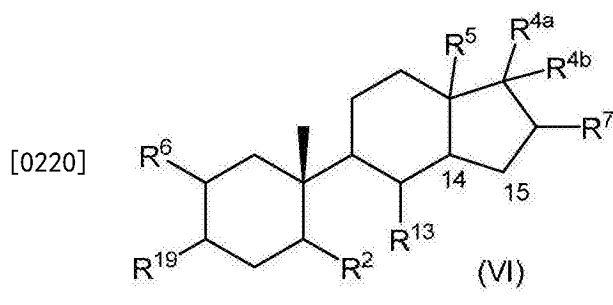
[0216] 参考式(V)化合物的实施方案,一个实施方案为如下的式(V)化合物:其中 r 为0、1、2或3; R^1 为 $-R^8-OR^9$; R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^5 为烷基或 R^5 为与C14位的碳的键; R^6 为氢、 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^{17} 为氢、烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳

烷基或-C(O)OR⁹; R¹⁸为氢、卤素、卤代烷基、烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、氧代或-OR⁹; 各个R⁸独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 以及各个R⁹为氢、烷基、芳基和芳烷基。

[0217] 参考式(V)化合物的实施方案, 另一实施方案为如下的式(V)化合物: 其中r为1; R¹为-R⁸-OR⁹; R²为-R⁸-OR⁹; R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键; R⁶为氢; R¹³为-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂; R¹⁷为氢或烷基; R¹⁸为氢、氧代或-OR⁹; 各个R⁸独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个R⁹为氢或烷基。

[0218] 参考式(V)化合物的实施方案, 另一实施方案为如下的式(V)化合物: 其是(4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(氨甲基)-6-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基八氢喹啉-2(1H)-酮。

[0219] 本发明的另一实施方案为式(VI)化合物:



[0221] 其中: R²为-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (其中t是1或2)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基; 或R^{4a}为氢、烷基、烯基或炔基且R^{4b}为与R⁷连接的碳的键; 或R^{4a}和R^{4b}一起形成亚烃基或卤代亚烃基; R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键; R⁶为氢、-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂; R⁷为氢、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、或与C15的键, 条件是当R⁷为与C15的键时, R^{4b}不是与R⁷连接的碳的键; R¹³为-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂、-R⁸-OC(O)R⁹、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (其中t是1或2)、-R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂、烷基、烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基烯基; R¹⁹为-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹; 各个R⁸独立地为键、直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 各个R⁹为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基; 以及各个R¹⁰独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链; 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物, 或其药物可接受的盐或溶剂化物。

[0222] 参考式(VI)化合物的实施方案, 一个实施方案为如下的式(VI)化合物: 其中R²为-R⁸-OR⁹; R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基; 或R^{4a}为氢、烷基、烯基或炔基且R^{4b}为与R⁷连接的碳的键; 或R^{4a}和R^{4b}一起形成亚烃基或卤代亚烃基; R⁵为烷基或R⁵为与C14位的碳的键; R⁶为氢、-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂; R⁷为氢、-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、或与C15的键, 条件是当R⁷为与C15的键时, R^{4b}不是与R⁷连接的碳的键; R¹³为-R⁸-OR⁹、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-O-R¹⁰-OR⁹、-R⁸-O-

$R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、或 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 各个 R^9 为氢、烷基、任选取代的芳基和任选取代的芳烷基; 以及各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚烯基链或者直链或支链亚炔基链。

[0223] 参考式 (VI) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (VI) 化合物, 其中 R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基; R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 位的碳的键; R^6 为氢; R^7 为氢或与 C15 的键, 条件是当 R^7 为与 C15 的键时, R^{4b} 不是与 R^7 连接的碳的键; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 是 1 或 2)、或 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0224] 参考式 (VI) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (VI) 化合物, 其中 R^2 为 $-R^8-OR^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烃基或卤代亚烃基; R^5 为烷基; R^6 为氢; R^7 为氢; R^{13} 为 $-R^8-OR^9$; R^{19} 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; 各个 R^8 独立地为键或者直链或支链亚烷基链; 以及各个 R^9 为氢或烷基。

[0225] 参考式 (VI) 化合物的实施方案, 另一实施方案为式 (VI) 化合物, 其是 $N-((1S, 3S, 4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基)乙酰胺$ 。

[0226] 应理解, 任何如上文阐述的本发明的化合物的实施方案和任何如上文阐述的本发明的化合物中特定 R 基团的本文阐述的具体取代基, 可以独立地与本发明的化合物的其他的实施方案和/或取代基结合以形成上文未具体阐述的本发明的实施方案。此外, 在特定的实施方案和/或权利要求中对任何特定的 R 基团列出一系列取代基的情况下, 应理解, 各个单个取代基可以从特定的实施方案和/或权利要求中删除, 并且认为剩余的取代基在本发明的范围内。

[0227] 本发明的另一实施方案为治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法, 其中该疾病、病症或疾病状况为自身免疫性疾病、病症或疾病状况, 炎症性疾病、病症或疾病状况, 或者肿瘤性或细胞增殖性疾病、病症或疾病状况。

[0228] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自特发性肺纤维化、炎症性肠病、风湿性关节炎、斯提耳氏病、肖格伦综合征、系统性红斑狼疮、多发性硬化、银屑病和系统性硬化病中的自身免疫性疾病、病症或疾病状况。

[0229] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自克罗恩氏病和溃疡性结肠炎中的炎症性肠病。

[0230] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自急性呼吸窘迫综合征、变应性鼻炎、阿尔兹海默病、哮喘、眼部炎症性疾病、特应性皮炎、膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) (包括气肿、支气管炎、以及 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏性相关的 COPD)、表皮接触超敏反应、湿疹、嗜酸性胃肠道病症 (eosinophilic gastrointestinal disorder)、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激综合征、缺血再灌注疾病、肾脏纤维化、胰腺炎、帕金森症、术后炎症、血清阴性脊柱关节病以及血管炎中的炎症性疾病、病症或疾病状况。

[0231] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方

案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自变应性结膜炎、干眼和葡萄膜炎中的眼部炎症性疾病。

[0232] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和莱特尔综合征中的血清阴性脊柱关节病。

[0233] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、破白细胞性血管炎、许尔-斯特劳斯综合征、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎中的血管炎。

[0234] 用于治疗在有此需要的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状况的方法的另一实施方案是其中该疾病、病症或疾病状况为选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤、塞扎里综合征、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸粒细胞综合征、肥大细胞增多症和血小板增多症中的肿瘤性或细胞增殖性疾病、病症或疾病状况。

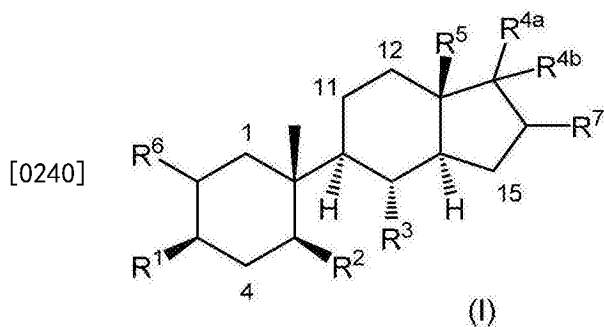
[0235] 本发明的另一实施方案是在体外或体内测定中将本发明的化合物用作确定测试化合物调节SHIP1活性的功效时的标准物或对照的方法。

[0236] 在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物通过使其中的一个或多个原子被具有不同的原子质量或质量数的原子替代而被同位素标记。此类经同位素标记的(即，放射性标记)本发明的化合物被视为在本发明的范围内。可以并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，例如，但不限于，分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。通过表征例如SHIP1调节的作用位点或模式或对SHIP1调节的药理学上重要的作用位点的结合亲和力，这些经同位素标记的化合物可以有助于确定或测量化合物的效应。某些经同位素标记的本发明的化合物，例如并入放射性同位素的那些，可用于药物和/或基质组织分布研究。考虑到放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)易结合和现有的测定方法，因此其尤其可用于此目的。

[0237] 经诸如氘(即 ^2H)的较重同位素取代可以提供有较大代谢稳定性产生的某些治疗优势，例如体内半衰期延长或剂量需要减少，并且因此在一些情况下是优选的。

[0238] 经诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的正电子发射同位素取代可用于正电子发射断层(PET)研究以检查基质受体占有率。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过下文提出的实施例中所描述的方法相似的方法，使用合适的经同位素标记的试剂代替先前使用的未经标记的试剂来制备经同位素标记的本发明的化合物。

[0239] 在其他的实施方案中，利用式(I)化合物作为实例，以下示出了本发明的化合物的优选立体化学：



[0241] 在下文本发明的化合物的制备中更详细地描述了本发明的化合物的具体实施方案。

[0242] 本发明的化合物的效用和测试

[0243] 上述的本发明的化合物具有作为SHIP1调节剂的活性和对广范治疗应用中的效用,并且可用于治疗任何多种可以受益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状况。例如,此类疾病、病症或疾病状况包括(但不限于):自身免疫性疾病,例如特发性肺纤维化、炎症性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、斯提耳氏病、肖格伦综合征、系统性红斑狼疮、多发性硬化、银屑病和系统性硬化病;炎症性疾病,例如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、变应性鼻炎、阿尔兹海默病、哮喘、眼部炎症性疾病(包括变应性结膜炎、干眼和葡萄膜炎)、慢性阻塞性肺病(COPD)(包括气肿、支气管炎和由 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏性引起的COPD)、特应性皮炎、表皮接触超敏反应、湿疹、嗜酸性胃肠病症、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激、膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎、术后炎症、缺血再灌注疾病、肾脏纤维化、胰腺炎、帕金森病、血清阴性脊柱关节病(包括强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和莱特尔综合征)和血管炎(包括韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、破白细胞性血管炎、许尔-斯特劳斯综合征、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎);以及肿瘤性疾病或其他细胞增殖性病症,例如急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤、塞扎里综合征、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸粒细胞综合征、肥大细胞增多症和血小板增多症。

[0244] 本发明的化合物作为SHIP1调节剂的效应可以通过多种已知技术来确定,包括在实施例39-42中阐述的测定方法。

[0245] 本发明的药物组合物及施用

[0246] 为了施用的目的,本发明的化合物可以配制成药物组合物。该药物组合物包含与药物可接受的载体和/或稀释剂组合的一种或多种本发明的化合物。该化合物以有效治疗特定病症的量存在于组合物中,即,是以足以达到SHIP1调节活性,并优选具有患者可接受的毒性的量。通常,根据施用途径,本发明的药物组合物可以包含化合物的量为每剂量0.1mg至250mg,并且更通常为每剂量1mg至60mg。本领域技术人员可以很容易地确定合适的浓度和剂量。

[0247] 药物可接受的载体和/或稀释剂为本领域技术人员所熟悉的。对于配制成液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水,以及可以任选包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其他常见的添加剂。组合物还可以被配制成丸剂、胶囊、粒剂或片剂,其除了包含本发明的化合物之外,还包含稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员还可以以合适的方式,并按照习惯作法配制化合物,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub.Co., N.J. 现行版)中公开的那些内容。

[0248] 在另一实施方案中,本发明提供了调节SHIP1的方法,通常且更具体地,治疗如上讨论的疾病、病症和疾病状况。此类方法包括向哺乳动物(优选人)以足以治疗疾病状况的量施用本发明的化合物。在本文中,“治疗”包括预防性施用。此类方法包括本发明的化合物的系统性施用,优选以如上讨论的药物组合物的形式。如本文所使用,系统性施用包括口服方法和肠胃外方法施用。对于口服施用,适当的药物组合物包括粉末、粒剂、丸剂、片剂和胶囊以及液体、糖浆、悬浮液和乳剂。这些组合物还可以包含调味剂、防腐剂、悬浮剂、增稠剂

和乳化剂,以及其他药物可接受的添加剂。对于肠胃外施用,本发明的化合物可以以注射水溶液形式来制备,该注射水溶液包含缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂,以及其他在此类溶液中常用的添加剂。

[0249] 本发明的化合物的制备

[0250] 下列的反应方案示例说明了制备本发明的化合物(即,在上述本发明的概述中阐述的式(I)化合物)的方法。

[0251] 本发明的化合物可以通过已知的有机合成技术来制备,包括在实施例中更详细描述的方法。通常,式(I)的化合物可以通过下列的反应方案来制备,其中所有的取代基如上定义的,除非另有说明。尽管通常没有在下述方案中描述,但是本领域技术人员应理解,合适的保护基团策略可用于制备式(I)化合物。保护基团方法是本领域技术人员所熟知的(参见,例如Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的格林保护基)(2006),第4版,Wiley)。

[0252] 还应理解的是,本领域技术人员能够通过相似的方法、通过本领域技术人员已知的方法或者通过与第6,635,629和7,601,874美国专利中公开的方法相似的方法来制备本发明的化合物。还应理解的是,本领域技术人员能够通过利用合适的起始组分并根据需要修改合成参数,以与下文描述相似的方式制备下列未具体示例说明的其他的本发明化合物。通常,起始组分可以从诸如Sigma Aldrich,Lancaster Synthesis,Inc.,Maybridge,Matrix Scientific,TCI和Fluorochem USA等来源中获得,或根据本领域技术人员已知的来源合成起始组分(参见例如Smith,M.B.和J.March,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure (March的高等有机化学:反应、机理和结构),第6版(Wiley,2007)),或如本文所述来制备起始组分。某些起始材料或其盐可以根据第6,635,629号和第7,601,874号美国专利(其中相关的公开内容通过引用并入本文中)中公开的方法、或通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0253] 还应理解的是,在下列描述中,仅当取代基和/或所述式的变量的组合产生稳定的化合物时,才可允许此类组合。

[0254] 本领域技术人员还应认识到,尽管本发明所保护的化合物的衍生物可能不具有这样的药理学活性,但是其可以被施用于哺乳动物并随后在体内代谢以形成药理学活性的本发明的化合物。因此此类衍生物可以被描述为“前药”。所有本发明的化合物的前药都包含在本发明的范围内。

[0255] 尽管未用立体化学来描述,但是本领域技术人员应认识到,通过利用本领域技术人员已知的方法,例如使用立体选择性试剂、手性起始材料和相转移催化剂,可以以光学纯形式来制备下列总体反应方案中描述的化合物。

[0256] 缩写

[0257] 本文的下列缩写可用于下列总体反应方案和实施例中:

[0258] Ac₂O为乙酸酐;

[0259] AcOH为醋酸;

[0260] AlMe₃为三甲基铝;

[0261] Boc为叔丁氧基羰基;

[0262] BH₃·THF为硼烷四氢呋喃络合物;

- [0263] BnBr为苄基溴；
[0264] Bu₃SnH为三丁基氢化锡；
[0265] n-BuLi为正丁基锂；
[0266] t-BuOOH为叔丁基过氧化氢；
[0267] CDI为1,1'-碳二咪唑；
[0268] d为天；
[0269] DABCO为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷；
[0270] DBU为1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯；
[0271] DCC为N,N'-二环己基碳二亚胺；
[0272] DCE为二氯乙烷；
[0273] DIAD为偶氮二羧酸二异丙酯；
[0274] Diglyme为二乙二醇二甲醚；
[0275] DIPEA/DIEA为N,N-二异丙基乙胺；
[0276] DMAP为4-二甲氨基吡啶；
[0277] DMF为N,N-二甲基甲酰胺；
[0278] DMSO为二甲亚砜；
[0279] DPPA为叠氮磷酸二苯酯；
[0280] Et₂O为乙醚；
[0281] Et₃N为三乙基胺；
[0282] EtNCO为异氰酸乙酯；
[0283] EtOAc为乙酸乙酯；
[0284] EtOH为乙醇；
[0285] h为小时；
[0286] H₂/Pd/C为在钯炭上的氢；
[0287] H₂NMe · HCl为盐酸甲胺；
[0288] HBTU为O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；
[0289] IBX为2-碘酰基苯甲酸；
[0290] Imid为咪唑；
[0291] i-PrOH为异丙醇；
[0292] Imid.为咪唑；
[0293] KO^tBu为叔丁醇钾；
[0294] LiAlH₄/LAH为氢化铝锂；
[0295] LiEt₃BH为三乙基硼氢化锂(超氢化合物)；
[0296] m-CPBA/MCPBA为间氯过氧苯甲酸；
[0297] m为分钟；
[0298] MeCN为乙腈；
[0299] MeI为甲基碘；
[0300] MeNCS为异氰酸甲酯；
[0301] 2-MePhCO₂H为邻甲苯甲酸；

- [0302] 3-MePhCO₂H为间甲苯甲酸；
[0303] 4-MePhCO₂H为对甲苯甲酸；
[0304] Me₄Phen为3,4,7,8-四甲基-[1,10]-邻二氮杂菲；
[0305] MeOCH₂PPh₃Cl为甲氧基甲基三苯基氯化磷；
[0306] MeOH为甲醇；
[0307] MePPh₃Br为甲基三苯基溴化磷；
[0308] MeSO₃SiMe₃为三甲基甲硅烷基甲磺酸酯；
[0309] MsCl为甲磺酰氯；
[0310] MW为微波；
[0311] NaOMe为乙酸钠；
[0312] NaSEt为乙硫醇钠；
[0313] NaBH(OAc)₃为三乙酰氧基硼氢化钠；
[0314] n-BuLi为正丁基锂；
[0315] NMO为N-甲基吗啉-N-氧化物；
[0316] NMP为N-甲基-2-吡咯烷酮；
[0317] NMR为核磁共振；
[0318] pTsNHNH₂为对甲苯磺酰肼；
[0319] PCC为氯铬酸吡啶鎓；
[0320] Pd/C为在炭上的钯金属；
[0321] PhCO₂H为苯甲酸；
[0322] PPh₃为三苯基膦；
[0323] Ph₃PMeBr为甲基三苯基溴化磷；
[0324] PhMe为甲苯；
[0325] PivCl为三甲基乙酰氯；
[0326] POCl₃为磷酰氯；
[0327] PTSA/PTSA·H₂O为对甲苯磺酸/对甲苯磺酸一水合物；
[0328] PyBOP为六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷；
[0329] Pyr为吡啶；
[0330] SEMCl为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯；
[0331] SEM为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基；
[0332] TBAF为四丁基氟化铵；
[0333] TBDPS为叔丁基二苯基甲硅烷基；
[0334] TBDPS为叔丁基二苯基甲硅烷基；
[0335] TBDPSCl为叔丁基二苯基氯甲硅烷；
[0336] TBS/TBDMS为叔丁基二甲基甲硅烷基；
[0337] TBSCl为叔丁基二甲基氯甲硅烷；
[0338] TBTU为O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯；
[0339] TEA为三乙胺；
[0340] TFA为三氟乙酸；

[0341] TFAA为三氟乙酸酐；

[0342] THF为四氢呋喃；

[0343] TLC为薄层色谱法；

[0344] TMSOTf为三氟甲磺酸三甲基硅酯(trimethylsilyl triflate)；

[0345] TPAP为四丙基过钨酸铵；

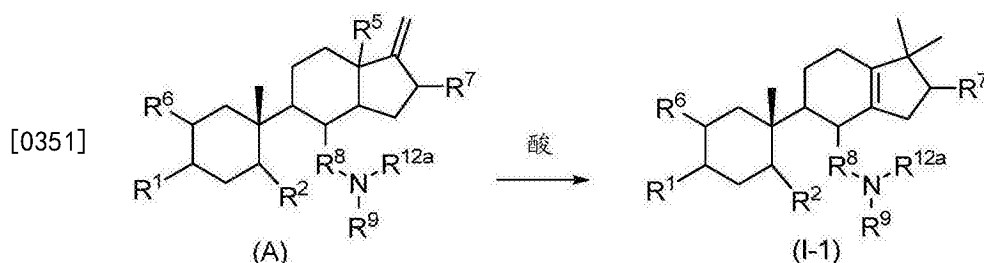
[0346] TPSH为2,4,6-三异丙基苯磺酰基肼；以及

[0347] VAZO®为1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)。

[0348] A. 式(I)化合物的制备

[0349] 式(I-1)化合物为如上述本发明概述中的式(I)化合物,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 各自为甲基, R^5 为与C14位的碳的键且 R^3 为 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$,其中 R^8 和 R^9 如对于式(I)化合物所描述的且 R^{12a} 为任选取代的杂环基,并且式(I-1)化合物在下述反应方案1A中制备得到,其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如在上述本发明概述中对式(I)化合物所描述的且 R^{12a} 为任选取代的杂环基,优选哌啶基、哌嗪基或吗啉基:

[0350] 反应方案1A



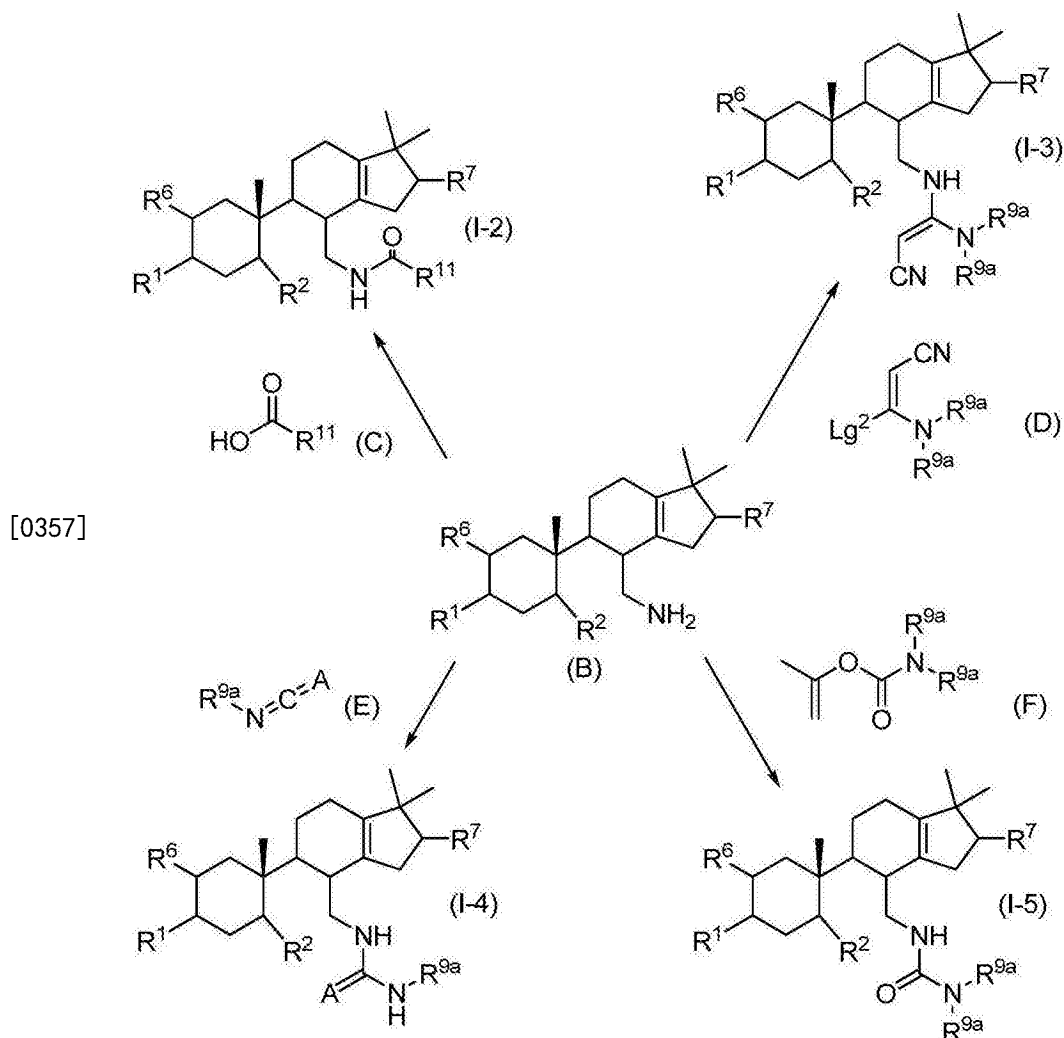
[0352] 可以通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号美国专利中所公开的方法相似的方法来制备式(A)化合物。

[0353] 通常,在上述反应方案1A中通过用酸(优选HCl)处理式(A)化合物形成式(I-1)化合物来制备式(I-1)化合物。

[0354] B. 式(I-2)、(I-3)、(I-4)和(I-5)化合物的制备

[0355] 式(I-1)、(I-3)、(I-4)和(I-5)化合物为上述本发明概述中的式(I)化合物,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚甲基且 R^5 为与C14位的碳的键且 R^3 为 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 或 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$,其中各个 R^8 、各个 R^9 、各个 R^{9a} 和 R^{11} 如对于式(I)化合物所描述的,并且在下述反应方案1A中制备得到,其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{9a} 和 R^{11} 如对于式(I)化合物所描述的,A为氧或硫且 Lg^2 为离去基团,例如甲硫基:

[0356] 反应方案1B



[0358] 可以通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式(B)化合物。式(C)、(D)、(E)和(F)化合物为商购的或可以根据本领域技术人员已知的方法来制备。

[0359] 通常,可以按以下来制备(I-2)化合物:在上述反应方案1B中通过用式(C)化合物在适当的条件下处理式(B)化合物,例如用偶联剂在非质子溶剂中处理,以产生(I-2)化合物来。

[0360] 可以按以下来制备式(I-3)化合物:在上述反应方案1B中通过用式(D)化合物与合适的促进剂或催化剂一起在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(B)化合物以产生式(I-3)化合物。

[0361] 按以下来制备式(I-4)化合物:在上述反应方案1B中通过用式(E)化合物(其中A为氧)在非质子溶剂来处理式(B)化合物产生式(I-4)化合物(其中A为氧)。可选地,可以用式(E)化合物(其中A为硫)在非质子溶剂中处理式(B)化合物产生式(I-4)化合物(其中A为硫)。

[0362] 按以下来制备式(I-5)化合物:在上述反应方案1B中通过用式(F)化合物在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(B)化合物产生式(I-5)化合物。

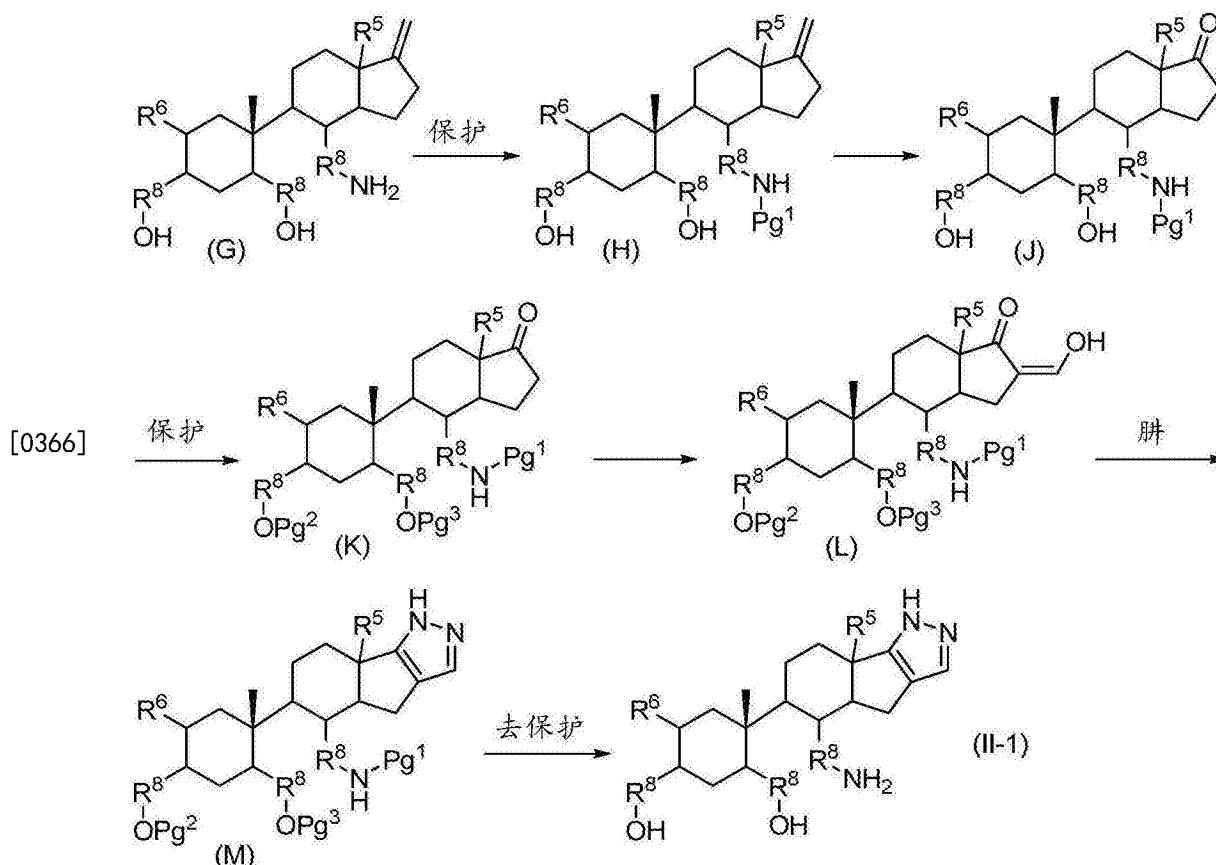
[0363] C. 式(II-1)化合物的制备

[0364] 式(II-1)化合物为上述本发明概述中的式(II)化合物,其中 R^1 和 R^2 各自为 $-R^8-OH$,

R^{13} 为 $-R^8-NH_2$,且为稠合吡唑基环,且式(II-1)化合物在下述反应方案2A中制备得到,

其中 R^5 、 R^6 和各个 R^8 如上述本发明概述中对式(II)化合物的描述一样, Pg^1 为氮保护基团,例如叔丁氧基羰基,且 Pg^2 和 Pg^3 各自独立地选自氧保护基团,例如但不限于叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基或乙酰:

[0365] 反应方案2a



[0367] 可以通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式(G)化合物。

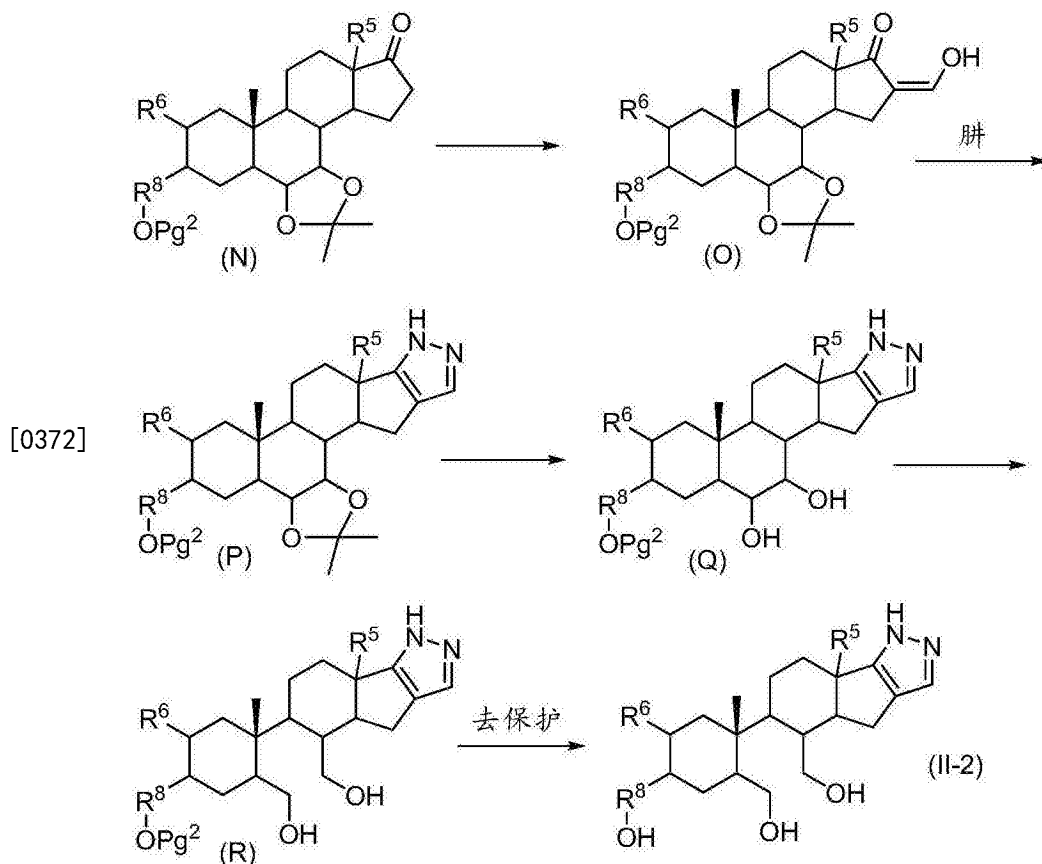
[0368] 通常,按以下来制备式(II-1)化合物:在上述反应方案2A中,首先通过在标准氮保护条件下处理式(G)化合物,例如用合适的氮保护基团在碱性条件下处理,以产生式(H)化合物,然后式(H)化合物在臭氧分解条件下氧化以产生式(J)化合物。然后式(J)化合物在标准的氧保护条件下被处理,例如用合适的氧保护基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(J)化合物,以产生式(K)化合物。然后用合适的甲酸酯例如甲酸乙酯,在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(K)化合物,以产生式(L)化合物,然后用肼在质子溶剂中处理式(L)化合物,以产生式(M)化合物。然后式(M)化合物在本领域技术人员已知的标准条件下去保护以产生式(II-1)化合物。

[0369] D. 式(II-2)化合物的制备

[0370] 式(II-2)化合物为上述本发明概述中的式(II)化合物,其中 R^1 为 $-R^8-OH$, R^2 和 R^{13} 各自为 $-CH_2-OH$,且为稠合吡唑基环,并且式(II-2)化合物在下述反应方案2B中制备得

到,其中 R^5 、 R^6 和 R^8 如上述本发明概述中对式(II)化合物的描述一样且 Pg^2 为氧保护基团,例如但不限于,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯甲硅烷基或乙酰:

[0371] 反应方案2B



[0373] 通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式(N)化合物。

[0374] 通常,按以下来制备式(II-2)化合物:在上述反应方案2B中,首先通过用合适的甲酯例如甲酸乙酯,在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(N)化合物以产生式(O)化合物,然后用肼在质子溶剂中处理式(O)化合物以产生(P)化合物。然后式(P)化合物在本领域技术人员已知的标准条件下去保护以产生式(Q)化合物。用高碘酸钠在THF中处理式(Q)化合物以氧化裂解二醇从而产生二醛中间体,然后用硼氢化钠在THF中还原该二醛中间体以产生式(R)化合物,式(R)化合物在标准条件下在非质子溶剂中去保护以产生式(II-2)化合物。

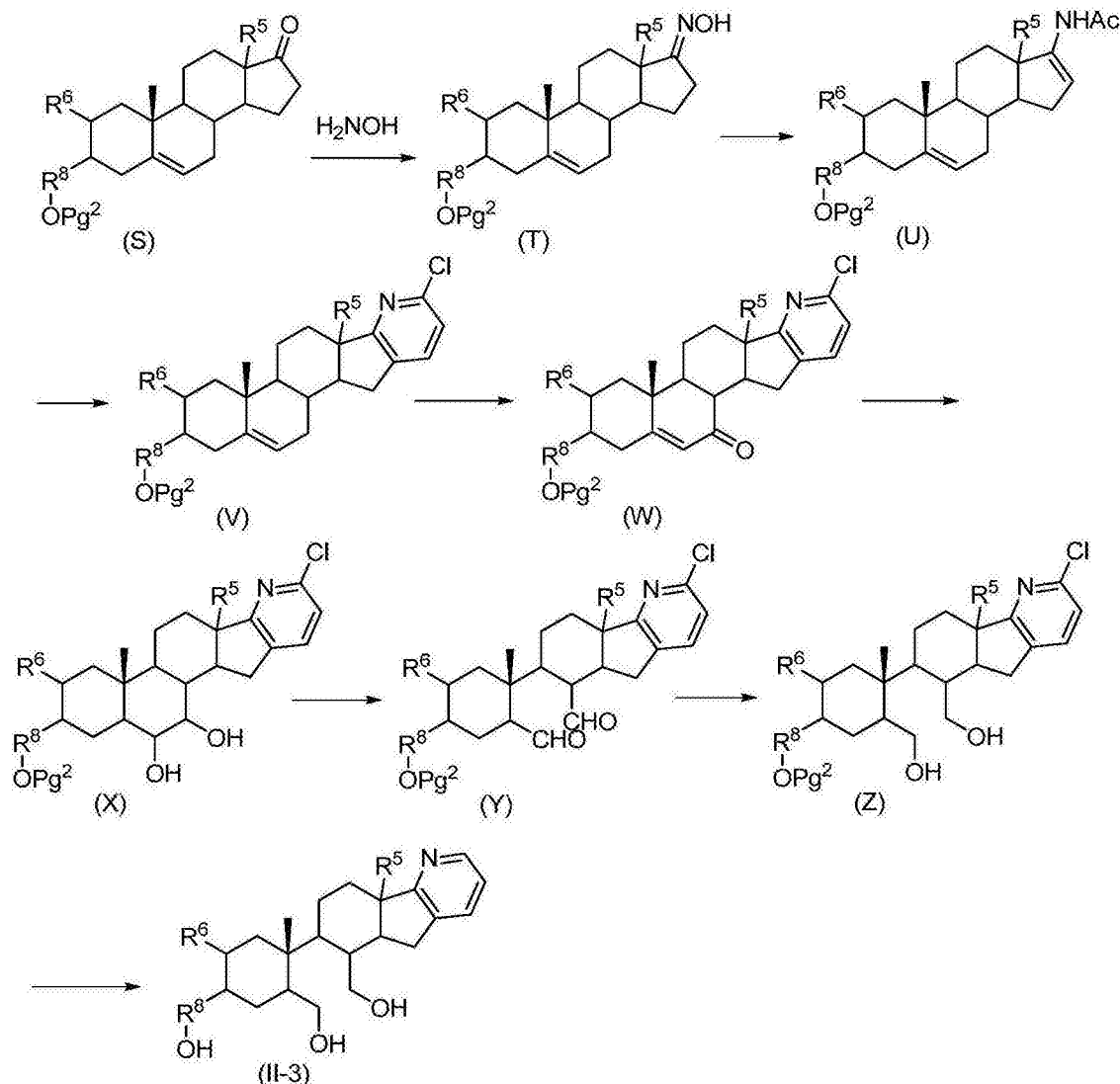
[0375] E. 式(II-3)化合物的制备

[0376] 式(II-3)化合物为上述本发明概述中的式(II)化合物,其中 R^1 为 $-R^8-OH$, R^2 和 R^{13} 各自为 $-CH_2-OH$,且  为稠合吡啶基环,并且式(II-3)化合物在下述反应方案2C中制备得

到,其中 R^5 、 R^6 和 R^8 如上述本发明概述中对式(II)化合物的描述一样,Ac为乙酰且 Pg^2 和 Pg^3 独立地选自氧保护基团,例如但不限于,新戊酰基:

[0377] 反应方案2C

[0378]



[0379] 通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式(S)化合物。

[0380] 通常,按以下来制备式(II-3)化合物:在上述反应方案2C中,首先通过用盐酸羟胺在质子溶剂中处理式(S)化合物以产生式(T)化合物。在还原乙酰化条件下例如用磷酰氯在非质子溶剂中的处理来处理式(T)化合物从而产生式(U)化合物,然后式(U)化合物在酸性条件下被浓缩以产生式(V)化合物。然后式(V)化合物在诸如催化剂和过氧化物的烯丙位氧化条件下被氧化以产生式(W)化合物,然后式(W)化合物在标准条件下经历硼氢化作用以产生(X)化合物。用高碘酸钠在THF中处理式(X)化合物以氧化裂解二醇从而产生二醛中间体(Y),然后用硼氢化钠在THF中还原二醛中间体(Y)以产生式(Z)化合物,然后式(Z)化合物被处理至标准催化氢化条件,例如使用在氢气条件下在炭上的钯金属,以去除氯基团并且然后在标准条件下去除保护基团以产生式(II-3)化合物。

[0381] 可选地,式(Z)化合物可以在标准氧保护条件下被处理以产生式(II)化合物,其中 R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{OPg}^1$ 且 R^{13} 为 $-\text{CH}_2-\text{OH}$,然后可以在标准的离去基团形成条件下处理式(II)化合物,例如用合适的氧活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(G)化合物以产生其中 R^2 为 $-\text{CH}_2-\text{OPg}^1$ 且 R^{13} 为 $-\text{CH}_2-\text{OLg}^1$ (其中 Lg^1 为官能团,例如甲磺酰基或甲苯磺酰基, Lg^1 和与其相

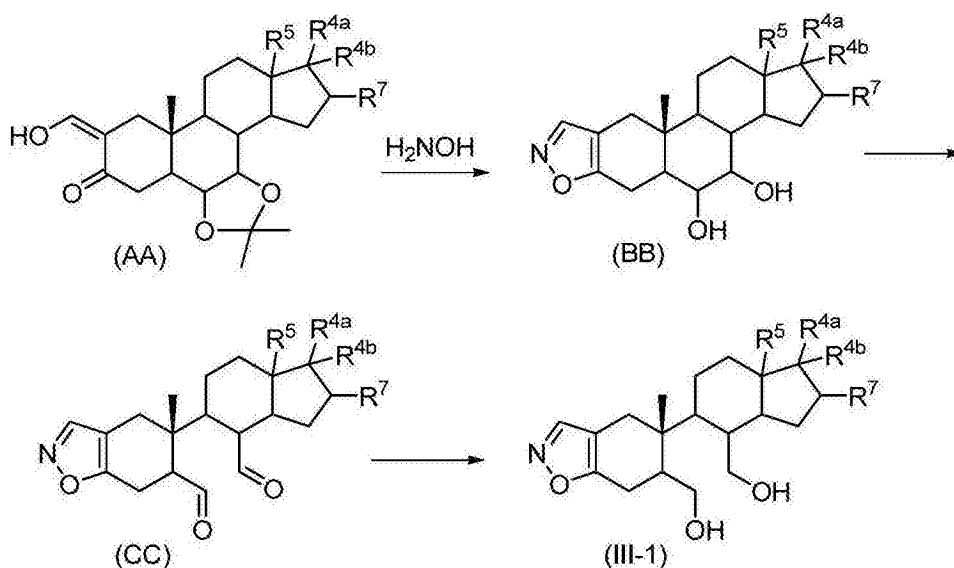
连接的氧一起形成离去基团)的化合物。然后用合适的亲核叠氮化物在非质子溶剂中处理这种化合物产生其中 R^{13} 为 $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ 的化合物。该化合物可以被进一步还原形成其中 R^1 为 $-\text{R}^8-\text{OH}$ 、 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的化合物。

[0382] 可以以上述相似的方式来制备其中  为其他任选取代的稠合杂环基环或其他任选取代的稠合杂芳基环的式 (II) 化合物。

[0383] F. 式 (III-1) 化合物的制备

[0384] 式 (III-1) 化合物为上述本发明概述中的式 (III) 化合物, 其中 R^2 和 R^{13} 各自为 $-\text{CH}_2-\text{OH}$, 且  为稠合异噁唑基环, 并且式 (III-1) 化合物在下述反应方案3A中制备得到, 其中 R^{4a} 和 R^{4b} 、 R^5 和 R^7 如上述本发明概述中对式 (III) 化合物的描述一样:

[0385] 反应方案3A



[0387] 通过本领域技术人员已知的方法, 或通过与在制备式 (I) 化合物的上述反应方案2B中公开的方法相似的方法, 或通过与第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式 (AA) 化合物。

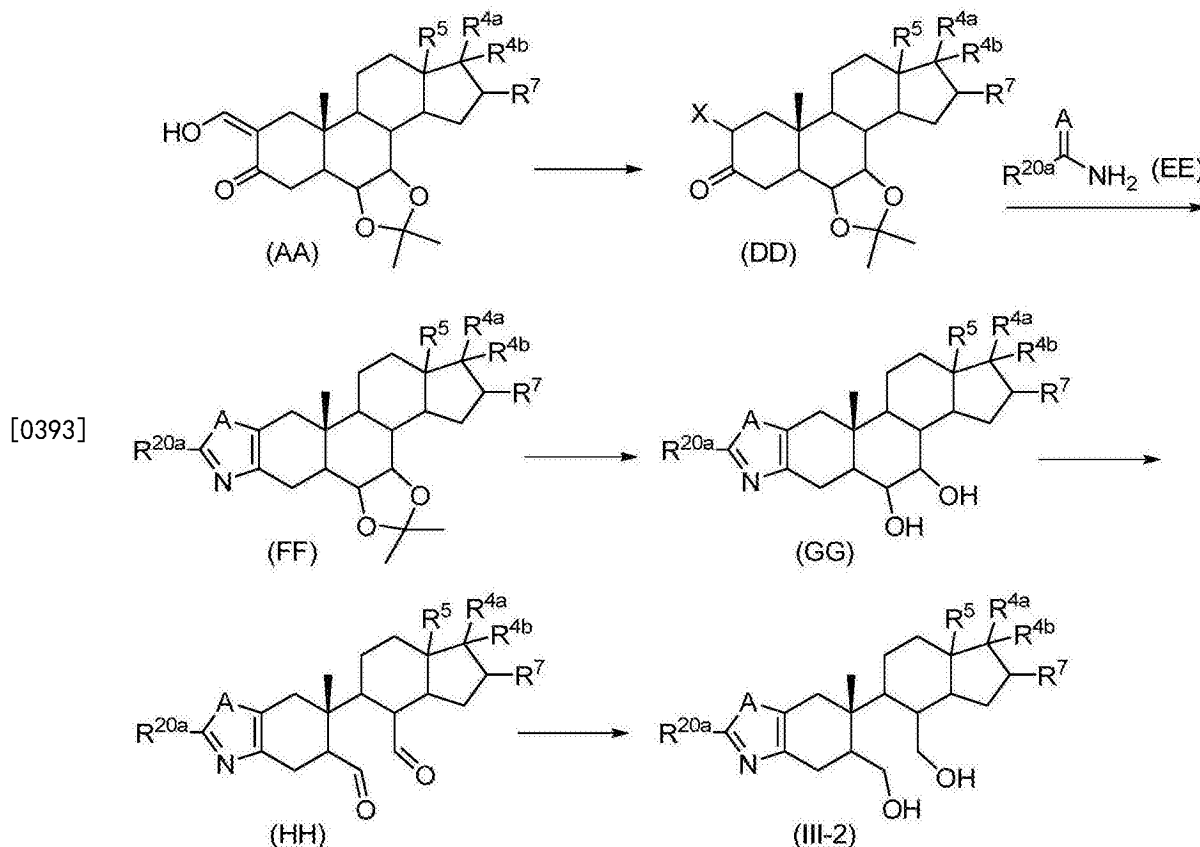
[0388] 通常, 按以下来制备式 (III-1) 化合物: 在上述反应方案3A中, 首先通过用盐酸羟胺在缩合条件下在质子溶剂中处理式 (AA) 化合物以产生式 (BB) 化合物, 然后用高碘酸钠在THF中处理式 (BB) 化合物以氧化裂解二醇从而产生式 (CC) 化合物, 然后式 (CC) 化合物在本领域技术人员已知的标准程序下还原以产生式 (III-1) 化合物。

[0389] 可选地, 用肼在酸性条件下在质子溶剂中处理式 (AA) 化合物以形成其中  为稠合吡唑基环的化合物, 然后可以用乙酸处理该化合物以形成相当于上述式 (BB) 化合物的稠合吡唑基化合物。进一步以与上述式 (BB) 化合物相似的方式处理以形成相当于式 (CC) 化合物的二醛稠合 (fused) 吡唑基化合物, 然后该化合物在标准程序下还原以产生其中  为稠合吡唑基环、以及 R^2 和 R^{13} 均为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的式 (III) 化合物。

[0390] G. 式 (III-2) 化合物的制备

[0391] 式 (III-2) 化合物为上述本发明概述中的式 (III) 化合物, 其中 R^2 和 R^{13} 各自为 $-CH_2-OH$, 且 $\textcircled{B}$ 为稠合噻唑基或噁唑基环, 在下述反应方案3B中制备得到, 其中 R^{4a} 和 R^{4b} 、 R^5 和 R^7 如上述本发明概述中对式 (III) 化合物的描述一样, R^{20a} 为烷基, X 为卤素, 优选溴或氯, 以及 A 为氧或硫:

[0392] 反应方案3B



[0394] 通过本领域技术人员已知的方法, 或通过与在制备式 (I) 化合物的上述反应方案2B中公开的方法相似的方法, 或通过与第7,601,874号美国专利中公开的方法相似的方法来制备式 (AA) 化合物。

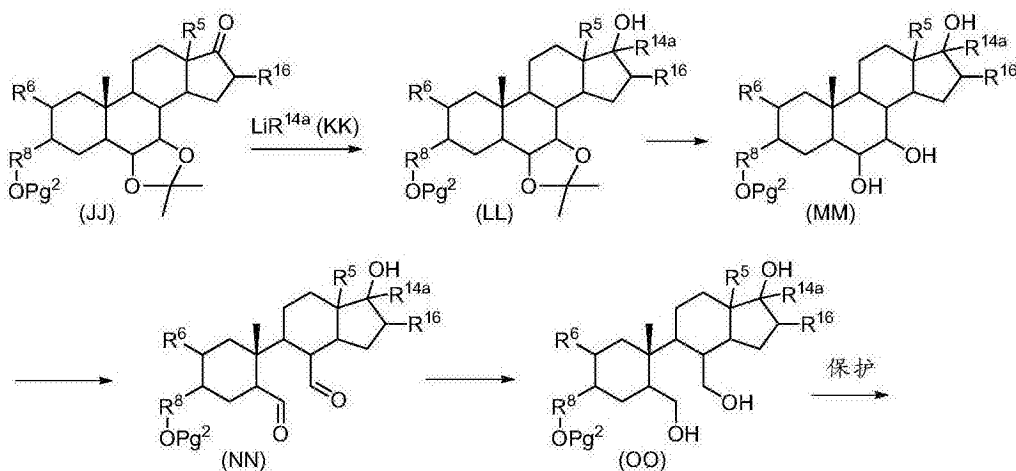
[0395] 通常, 按以下来制备式 (III-2) 化合物: 在上述反应方案3B中, 首先通过用诸如N-溴代丁二酰亚胺的卤化剂在碱性条件下处理式 (AA) 化合物以产生式 (DD) 化合物。然后用式 (EE) 化合物在缩合条件下处理式 (DD) 化合物以产生式 (FF) 化合物, 然后在酸性条件下在质子溶剂中处理式 (FF) 化合物以产生式 (GG) 化合物, 然后用高碘酸钠在THF中处理式 (GG) 化合物以氧化裂解二醇从而产生式 (HH) 化合物, 然后式 (HH) 化合物在本领域技术人员已知的标准程序下还原以产生式 (III-2) 化合物。

[0396] H. 式 (IV-1) 化合物的制备

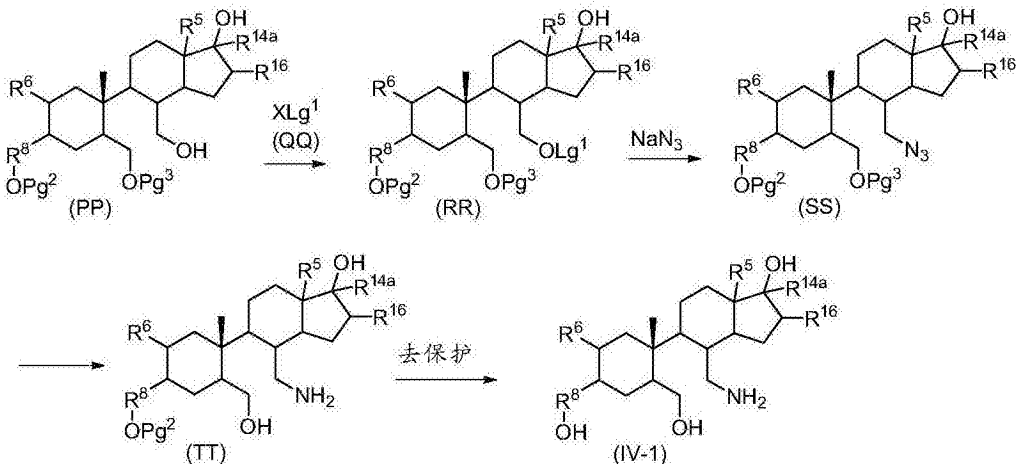
[0397] 式 (IV-1) 化合物为上述本发明概述中的式 (IV) 化合物, 其中 R^1 为 $-R^8-OH$, R^2 为 $-CH_2OH$, R^{13} 为 $-CH_2NH_2$, R^{14} 为炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 以及 R^{15} 为 $-OH$, 并且式 (IV-1) 化合物在下述反应方案4A中制备得到, 其中 R^5 、 R^8 和 R^{16} 如上述本发明概述中对式 (IV) 化合物的描述一样, R^{14a} 为炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, Pg^2 和 Pg^3 各自独

立地选自氧保护基团,例如但不限于,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯甲硅烷基、乙酰基或新戊酰基, Lg^1 为和与其连接的氧一起形成离去基团的基团,例如甲磺酰基或甲苯磺酰基,以及X为溴或氯:

[0398] 反应方案4A



[0399]



[0400] 通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号专利中公开的方法相似的方法来制备式(JJ)化合物。式(KK)和(QQ)化合物为市售的或可以根据本领域技术人员已知的方法来制备。

[0401] 通常,按以下来制备式(IV-1)化合物:在上述反应方案4A中,首先通过用式(KK)的锂化合物在标准的亲核加成条件下,例如在非质子溶剂中的合适的锂类,来处理式(JJ)化合物以产生式(LL)化合物。然后用乙酸处理式(LL)化合物以去除缩丙酮基团从而产生式(MM)化合物。在诸如THF的非质子溶剂中与高碘酸钠反应氧化裂解二醇以产生式(NN)化合物。醛基团的硼氢化钠还原产生了式(OO)化合物。在标准条件下选择性保护主要羟基中的一个,例如用合适的氧保护基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理式(OO)化合物,从而产生式(PP)化合物。然后用式(QQ)的化合物在标准的离去基团形成条件下处理式(PP)化合物,例如用合适的氧活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理,从而产生式(RR)化合物。然后式(RR)化合物在诸如DMF的非质子溶剂中进行与叠氮化钠反应的处理从而产生式(SS)化合物,然后式(SS)化合物在标准还原条件下还原产生式(TT)化合物,式(TT)化合物进一步去保护从而产生式(IV-1)化合物。

[0402] 可选地,可以用例如四丁基氟化铵在非质子溶剂中处理其中 Pg^2 为叔丁基二苯甲硅烷基的式(LL)化合物以产生游离羟基化合物,然后可以用乙酸酐处理该游离羟基化合物以产生其中 Pg^2 为乙酰的式(LL)化合物,式(LL)化合物可以以如上述反应方案4A的相似方式进一步处理以产生式(IV-1)化合物。

[0403] 可选地,在标准条件下去除式(OO)化合物中的 Pg^2 基团,例如用四丁基氟化铵(例如,当 Pg^2 为叔丁基二苯甲硅烷基时)或碳酸钾(例如,当 Pg^2 为乙酰基时)处理式(OO)化合物,产生了如上述本发明概述中定义的式(IV)化合物。

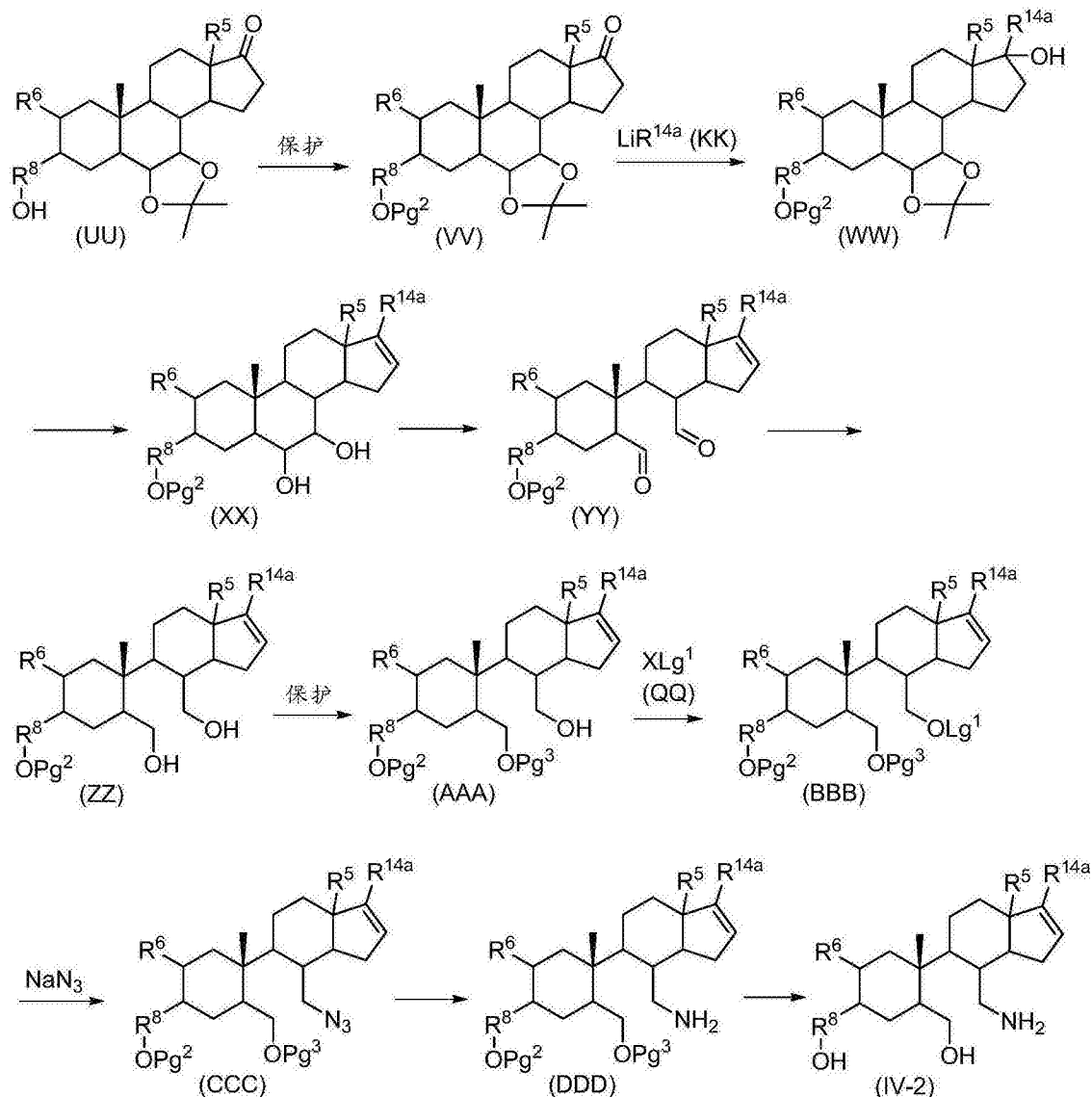
[0404] 可以用对甲苯磺酸在标准条件下进一步处理式(IV-1)化合物以形成其中 R^{14} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基且 R^{15} 为与 R^{16} 连接的碳的键的式(IV)化合物。

[0405] I. 式(IV-2)化合物的制备

[0406] 式(IV-2)化合物为上述本发明概述中的式(IV)化合物,其中 R^1 为 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^{14} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, R^{15} 为与 R^{16} 连接的碳的键, 以及 R^{16} 为氢, 并且在下述反应方案4A中制备得到, 其中 R^5 和 R^8 如上述本发明概述中对式(IV)化合物的描述一样, R^{14a} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, Pg^2 和 Pg^3 各自独立地选自氧保护基团, 例如但不限于, 叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯甲硅烷基、乙酰基或新戊酰基, Lg^1 为和与其连接的氧一起形成离去基团的基团, 例如甲磺酰基或甲苯磺酰基, 以及X为溴或氯:

[0407] 反应方案4B

[0408]



[0409] 通过本领域技术人员已知的方法或通过第7,601,874号专利中公开的方法相似的方法来制备式 (UU) 化合物。式 (KK) 和 (QQ) 化合物为市售的或可以根据本领域技术人员已知的方法来制备。

[0410] 通常,按以下来制备式 (III-2) 化合物:在上述反应方案4B中,首先通过在常用的 (standing) 氧保护条件下保护式 (UU) 化合物,例如用合适的氧保护基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理式 (UU) 化合物,从而产生式 (VV) 化合物,然后用式 (KK) 的锂化合物在标准的亲核加成条件下,例如在非质子溶剂中的合适的锂类,来处理式 (VV) 化合物以产生式 (WW) 化合物,然后式 (WW) 化合物在标准程序下去保护以产生式 (XX) 化合物。然后式 (XX) 化合物与高碘酸钠反应以产生式 (YY) 化合物。醛基团的硼氢化钠还原产生式 (ZZ) 化合物。在标准条件下选择性保护主要羟基中的一个,例如用合适的氧保护基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理式 (ZZ) 化合物,产生了式 (AAA) 化合物。然后用式 (QQ) 的化合物在标准的离去基团形成条件下处理式 (AAA) 化合物,例如用合适的氧活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理,从而产生式 (BBB) 化合物。然后式 (BBB) 化合物在诸如DMF的非质子溶剂中进行与叠氮化钠反应的处理以产生式 (CCC) 化合物,然后式 (CCC) 化合物在标准还原条件下还原以

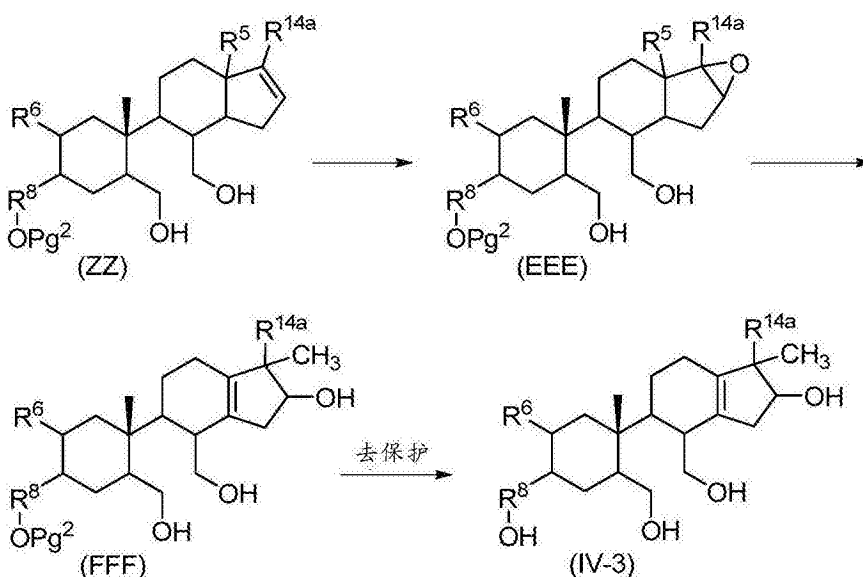
产生式(DDD)化合物,然后式(DDD)化合物在标准条件下去保护以产生式(IV-2)化合物。

[0411] 可选地,在标准条件下去除式(ZZ)化合物中的 Pg^2 基团,例如用四丁基氟化铵(例如,当 Pg^2 为叔丁基二苯甲硅烷基时)或碳酸钾(例如,当 Pg^2 为乙酰基时)处理式(ZZ)化合物,产生如上述本发明概述中定义的式(IV)化合物。

[0412] J. 式(IV-3)化合物的制备

[0413] 式(IV-3)化合物为上述本发明概述中的式(IV)化合物,其中 R^1 为 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^5 为与C14位的碳的键, R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^{14} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, R^{15} 为甲基,以及 R^{16} 为氢,并且式(IV-3)化合物在下述反应方案4C中制备得到,其中 R^5 和 R^8 如上述本发明概述中对式(IV)化合物的描述一样, R^{14a} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, R^{15a} 为甲基,以及 Pg^2 选自氧保护基团,例如但不限于,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯甲硅烷基、乙酰基,优选乙酰基:

[0414] 反应方案4C



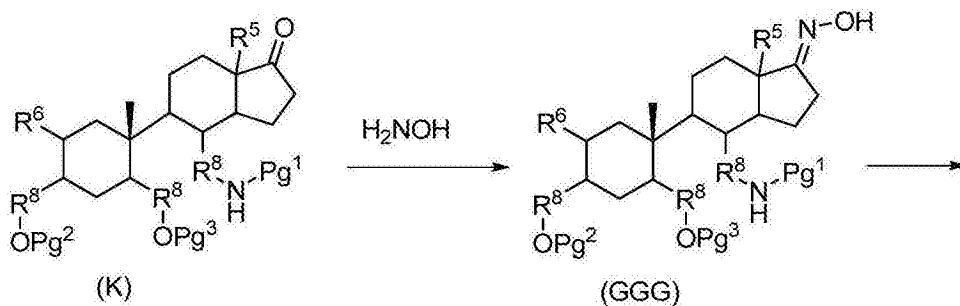
[0416] 通过本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备式(ZZ)化合物。

[0417] 通常,按以下来制备式(IV-3)化合物:在上述反应方案4C中,首先通过用诸如间氯过氧苯甲酸的氧化剂在非质子溶剂中处理式(ZZ)化合物以产生式(EEE)化合物,然后用乙酸处理式(EEE)化合物以产生式(FFF)化合物。通过本领域技术人员已知的标准程序去除 Pg^2 保护基团,例如用碳酸钾在质子溶剂中处理,以产生式(IV-3)化合物。

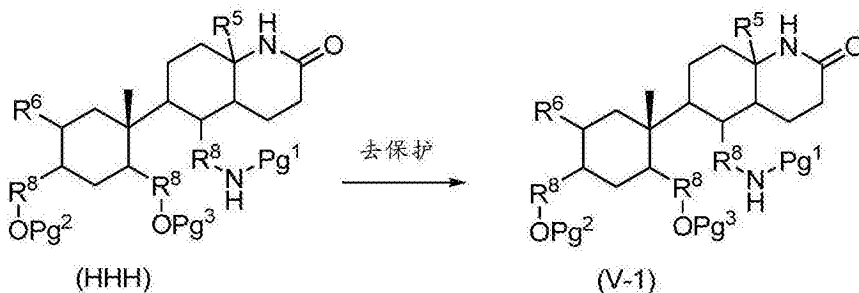
[0418] K. 式(V-1)化合物的制备

[0419] 式(V-1)化合物为上述本发明概述中的式(V)化合物,其中 r 为1, R^1 和 R^2 各自为 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^{13} 为 $-\text{R}^8-\text{NH}_2$, R^{17} 为氢以及 R^{18} 为氧代,并且式(V-1)化合物在下述反应方案5中制备得到,其中 R^5 、 R^6 和 R^8 如上述本发明概述中对式(V)化合物的描述一样, Pg^1 为氮保护基团,例如叔丁氧基羰基,以及 Pg^2 和 Pg^3 各自独立地选自氧保护基团,例如但不限于,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯甲硅烷基或乙酰基:

[0420] 反应方案5



[0421]



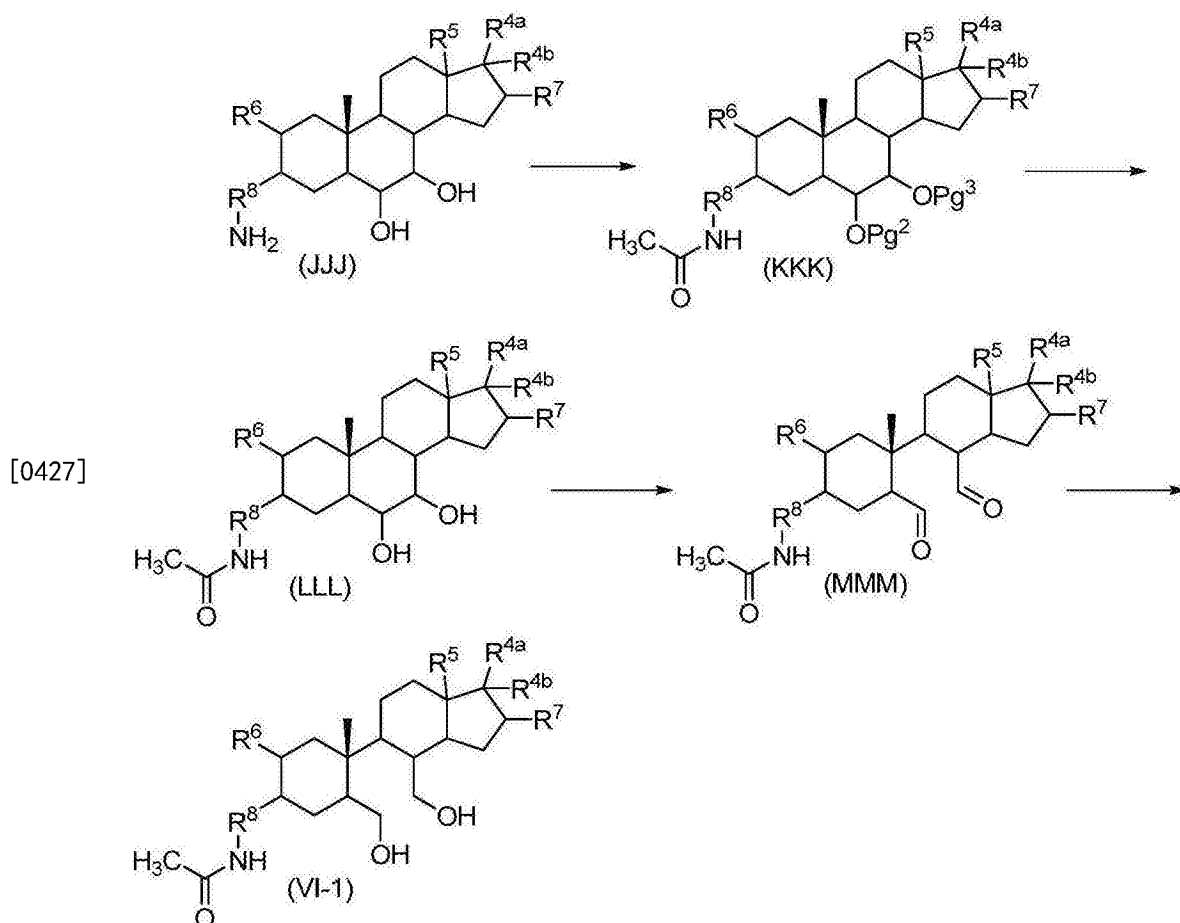
[0422] 通过本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备式 (K) 化合物。

[0423] 通常,按以下来制备式 (V-1) 化合物:在上述反应方案5中,首先通过用羟胺在标准条件下,例如在碱性条件下在非质子溶剂中,来处理式 (K) 化合物以产生式 (GGG) 化合物。然后在标准贝克曼重排条件下,例如在酸性条件下在质子溶剂中,处理式 (GGG) 化合物以产生式 (HHH) 化合物,然后式 (HHH) 化合物在标准条件下去保护以产生式 (V-1) 化合物。

[0424] L. 式 (VI-1) 化合物的制备

[0425] 式 (VI-1) 化合物为上述本发明概述中的式 (VI) 化合物,其中 R^2 和 R^{13} 各自为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 以及 R^{19} 为 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$,其中 R^9 如上述本发明概述中对式 (VI) 化合物的描述一样,并且式 (VI-1) 化合物在下述反应方案6中制备得到,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上述本发明概述中对式 (VI) 化合物的描述一样,并且 Pg^2 和 Pg^3 各自为乙酰基:

[0426] 反应方案6



[0428] 通过本领域技术人员已知的方法或通过第6,635,629号专利中公开的方法相似的方法来制备式 (JJJ) 化合物。

[0429] 通常,按以下来制备式 (VI-1) 化合物:在上述反应方案6中,首先通过用诸如乙酸酐的乙酰化剂处理式 (JJJ) 化合物以产生式 (KKK) 化合物。式 (KKK) 化合物上的主要羟基在标准条件下(例如在碱性条件下在质子溶剂中)去保护以产生式 (LLL) 化合物。然后式 (LLL) 化合物与高碘酸钠反应以产生式 (MMM) 化合物。醛基团的硼氢化钠还原产生式 (VI-1) 化合物。

[0430] 本文所述的被制备的所有化合物(其可能以游离碱或酸形式存在)可以通过用合适的无机或有机碱或酸处理转化为其药物可接受的盐。下文制备的化合物的盐可以通过标准技术转化为其游离碱或酸形式。此外,通过本领域技术人员已知的方法或通过本文所述的方法,所有包含酸或酯基的本发明的化合物可以分别转化为相应的酯或酸。

[0431] 通过本文公开的方法制备的代表性的本发明的化合物包括(但不限于)列于下列表1中的化合物。在该表中化合物(Cpd)数字对应于下列实施例39-42中的化合物数字(但不与下列实施例1-38中的化合物数字对应)。

[0432] 表1

[0433]

化合物编号	化合物名称
化合物编号 1	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)烟酰胺
化合物编号 2	(1S,3S,4R)-4-(((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物编号 3	(E)-2-氰基-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基脒
化合物编号 4	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)脒
化合物编号 5	1-乙基-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)脒
化合物编号 6	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基硫代脒
化合物编号 7	(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨基甲基)-8a-甲基-2,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇二盐酸盐

[0434]

化合物编号	化合物名称
化合物编号 8	(4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨基)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基八氢喹啉-2(1H)-酮
化合物编号 9	(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(氨基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物编号 10	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇盐酸盐
化合物编号 11	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚乙酸盐
化合物编号 12	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 13	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3-(呋喃-2-基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物编号 14	(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(氨基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸盐
化合物编号 15	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚

[0435]

化合物编号	化合物名称
化合物编号 16	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物编号 17	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 18	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 19	(1S,2R,4R,5S)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-2-酚
化合物编号 20	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 21	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(羟甲基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇
化合物编号 22	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(羟甲基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噻唑-5-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇
化合物编号 23	((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-6-基)甲醇

化合物编号	化合物名称
化合物编号 24	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(羟甲基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇
化合物编号 25	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己醇
化合物编号 26	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 27	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 28	(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-乙炔基-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 29	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己醇
化合物编号 30	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物编号 31	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚

[0436]

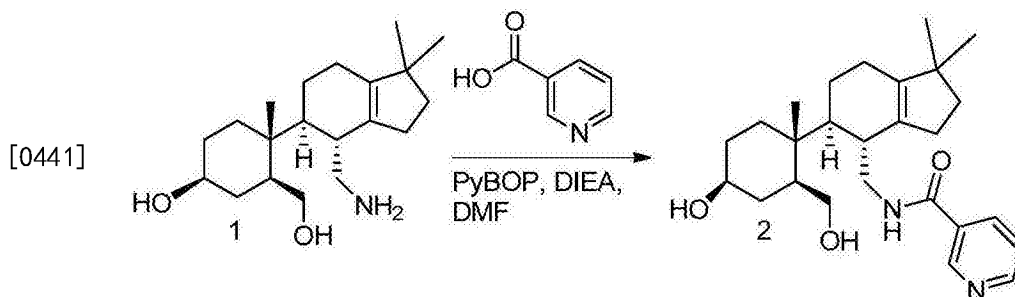
[0437]

化合物编号	化合物名称
化合物编号 32	N-((1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基)乙酰胺
化合物编号 33	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(羟甲基)-8a-甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-4-甲基环己醇
化合物编号 34	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 35	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己醇
化合物编号 36	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-1-酚
化合物编号 37	(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-2-酚
化合物编号 38	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚

[0438] 出于非限制性的示例说明的目的提供了下列实施例。总之，下列实施例公开了本发明的代表性化合物和用于制备本发明化合物的化合物的合成，以及本发明化合物的代表性测定。

[0439] 实施例1

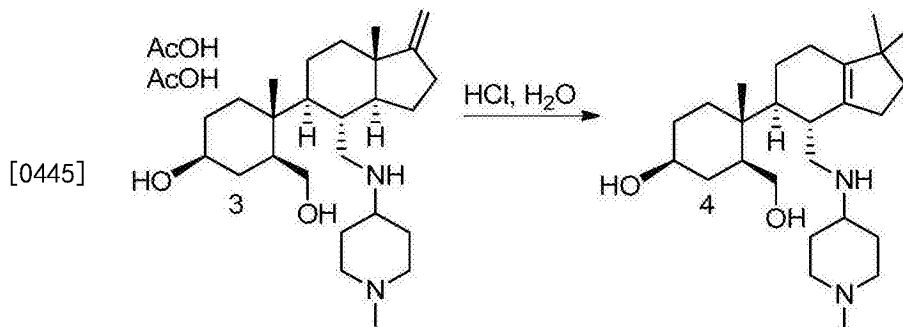
[0440] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)烟酰胺(化合物编号2)的合成



[0442] 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号1,53mg,0.16mmol)、PyBOP(104mg,0.200mmol)和烟酸(25mg,0.20mmol)在DMF(1.6mL)中的溶液加入DIEA(0.07mL,0.4mmol),并该溶液在氩气下搅拌16h。浓缩该混合物,并将残余物溶解在EtOAc(40mL)中。用饱和NaHCO₃水溶液(5x 10mL)和盐水(2x 10mL)清洗溶液,然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色泡沫的N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)烟酰胺(化合物编号2,37mg,53%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.94(s,1H),8.68(d,J=4.5Hz,1H),8.20(d,J=8.1Hz,1H),7.55(dd,J=7.4,5.3Hz,1H),3.77(m,1H),3.56(dd,J=13,3.6Hz,1H),3.43(m,1H),3.09-3.24(m,2H),2.52(m,1H),2.38(m,1H),1.13-2.20(m,15H),1.02(s,3H),0.94(s,3H),0.77(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 167.8,152.6,148.9,144.8,136.8,135.0,132.3,125.2,71.4,63.3,46.7,44.2,43.6,41.6,40.3,38.6,38.2,35.7,34.0,33.0,32.2,27.2,25.7,20.9,20.6,19.9.ES-MS m/z 427([M+1]⁺)。

[0443] 实施例2

[0444] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号4)的合成

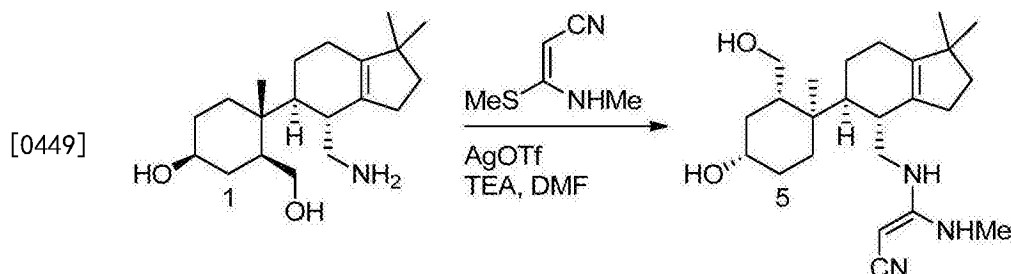


[0446] 将(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇二乙酸盐(化合物编号3,153mg,0.284mmol)在1N HCl(aq)(6.9mL)中的溶液在60℃下搅拌过夜。将溶液冷却至0℃,用10N NaOH(aq)调节至pH12,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩以产生黄色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号4,80mg,67%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.82(dd,J=11,2.3Hz,1H),3.43(m,1H),3.21(m,1H),2.88(m,2H),2.73(dd,J=12,2.9Hz,1H),2.52(m,2H),2.38(m,1H),2.27(s,3H),1.20-2.20(m,22H),0.99(s,3H),0.92(s,3H),0.90(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 144.3,135.5,71.4,63.4,55.4,

55.3 (2C), 50.9, 46.7, 46.1, 43.7, 42.4, 40.2, 38.8, 37.7, 35.7, 34.2, 33.1, 32.7, 32.2 (2C), 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 20.0. ES-MS m/z 419 ($[M+1]^+$).

[0447] 实施例3

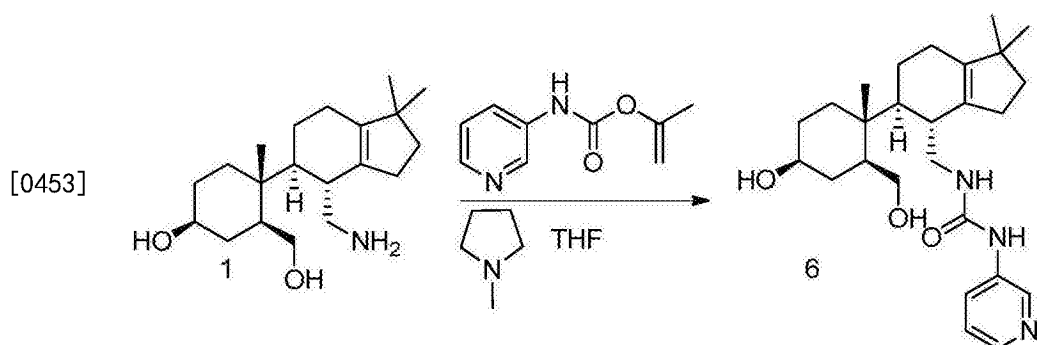
[0448] (E)-2-氰基-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基胍(化合物编号5)的合成



[0450] 将(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号1,71mg,0.22mmol)、S-甲基-N-氰基-N'-甲基-异硫脲硫酸盐(S-methyl-N-cyano-N'-methyl-carbamimidothioate)(34mg,0.26mmol)、TEA(150 μ L,1.1mmol)以及AgOTf(95mg,0.37mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1h,然后用EtOAc(40mL)和盐水(25mL)稀释。在搅拌2h之后,将层分离并用EtOAc(30mL)萃取水溶液,然后用盐水(3x20mL)清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(4%MeOH/ CH_2Cl_2 ,然后10%MeOH/ CH_2Cl_2 ,然后15%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化以提供白色固体的(E)-2-氰基-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基胍(化合物编号5,57mg,64%)。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 3.78(m,1H),3.42(m,1H),3.36(m,1H),3.18(m,1H),3.01(m,1H),2.79(s,3H),2.42(m,1H),2.29(m,1H),2.25-1.90(5H),1.80(m,1H),1.65(4H),1.4-1.1(5H),1.00(s,3H),0.90(s,3H),0.80(s,3H). ES-MS m/z 403 ($[M+1]^+$).

[0451] 实施例4

[0452] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)脲(化合物编号6)的合成

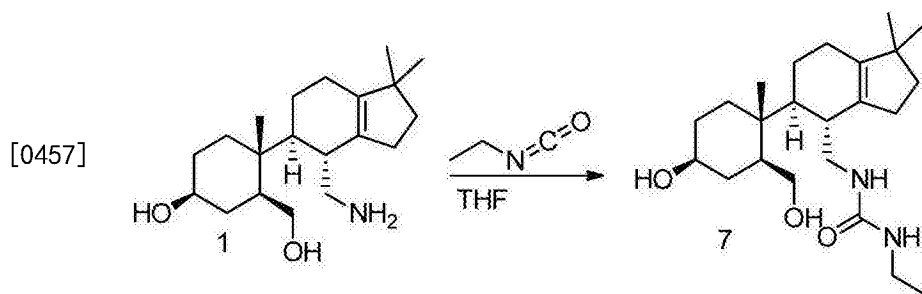


[0454] 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号1,61mg,0.19mmol)和吡啶-3-基-氨基甲酸异丙烯基酯(41mg,0.23mmol,根据Gallou,I.等,J.Org.Chem.,2005,70(17),第6960-6963页制备的)在THF(1.5mL)中的溶液加入1-甲基吡咯烷(0.02mL,0.2mmol),并将溶液在氩气下加热至55 $^{\circ}\text{C}$,持续16h。将溶液浓缩,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的 CH_2Cl_2 /MeOH/

NH₄OH) 纯化以产生黄色油的1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)脲(化合物编号6,67mg,80%)。¹H NMR (CD₃OD): δ8.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.4, 5.0Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.33 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H), 3.80 (dd, J=3.1, 11Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.00 (dd, J=9.6, 14Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.15-2.25 (m, 16H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ157.8, 144.7, 143.3, 140.8, 138.7, 135.1, 127.7, 125.2, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.7, 40.3, 38.7, 38.5, 35.6, 33.9, 33.0, 32.2, 27.2, 25.7, 20.9, 20.7, 19.9. ES-MS m/z 442 ([M+1]⁺)。

[0455] 实施例5

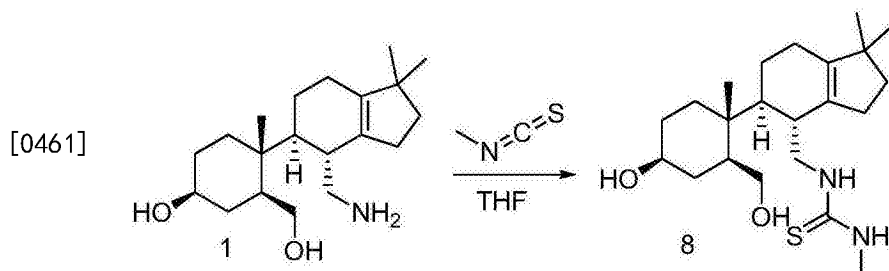
[0456] 1-乙基-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)脲(化合物编号7)的合成



[0458] 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号1,50mg,0.16mmol)在THF(1.6mL)中的溶液在0℃下、在氩气下加入异氰酸乙酯(0.03mL,0.4mmol),且溶液在室温下搅拌3h然后浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色泡沫的1-乙基-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)脲(化合物编号7,48mg,79%)。¹H NMR (CD₃OD): δ5.93 (m, 1H), 3.80 (dd, J=2.9, 10Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.18-2.22 (m, 17H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ161.1, 144.3, 135.4, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.4, 40.3, 38.8, 38.6, 35.8, 35.7, 34.0, 33.0, 32.2, 27.3, 25.7, 20.9, 20.7, 19.8, 15.9. ES-MS m/z 393 ([M+1]⁺)。

[0459] 实施例6

[0460] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基硫代脲(化合物编号8)的合成

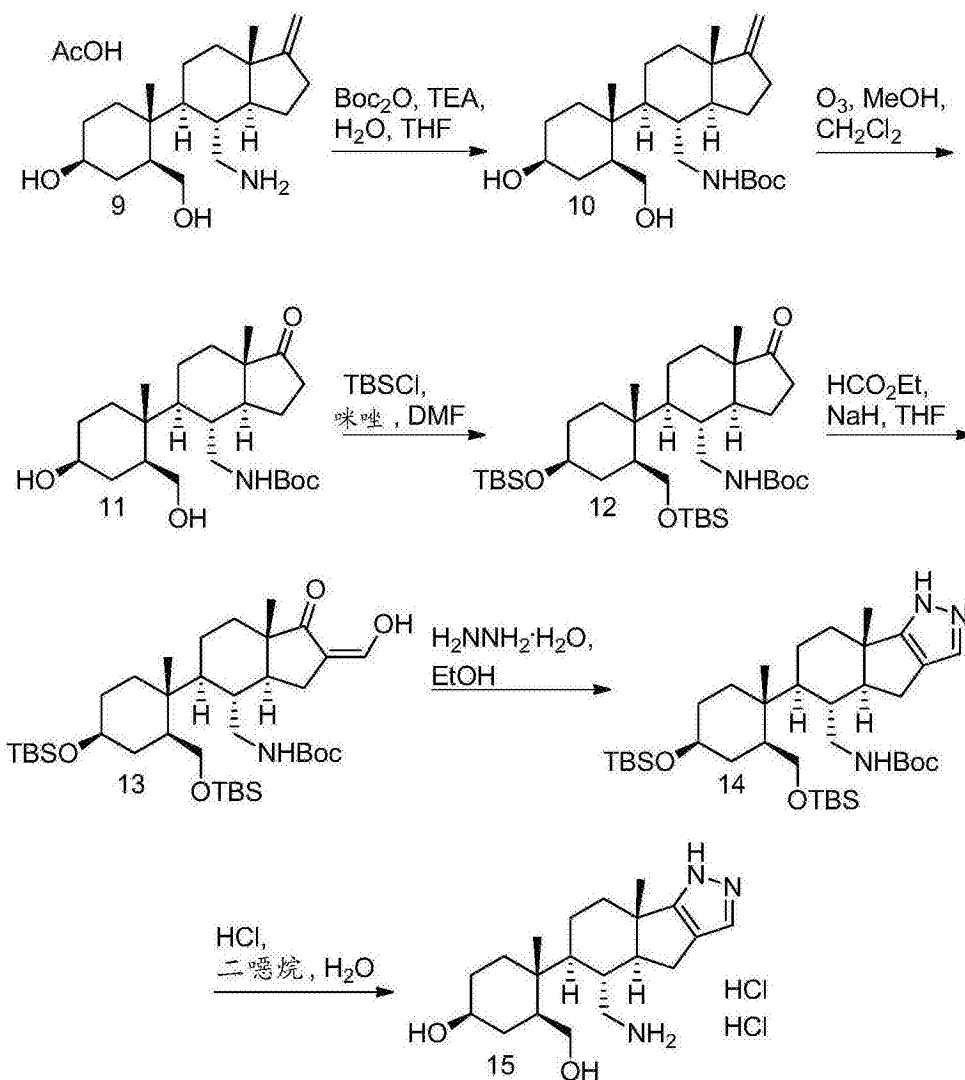


[0462] 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号1,49mg,0.15mmol)在THF(1.5mL)中的溶液在氩气下加入异硫氰酸甲酯(24mg,0.33mmol),且将溶液在室温下搅拌3h然后浓缩。残余物

通过硅胶色谱法 (100:10:2 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) 纯化以产生无色泡沫的 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基硫代脲 (化合物编号 8, 51mg, 85%)。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 1.18-2.21 (m, 17H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 183.8, 144.6, 135.2, 71.4, 63.4, 46.7, 43.6, 41.3, 40.3, 38.6, 38.0, 35.7, 33.9, 32.9, 32.2, 30.7, 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 19.8. ES-MS m/z 395 ($[\text{M}+1]^+$)。

[0463] 实施例 7

[0464] (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨基)-8a-甲基-2,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇二盐酸盐 (化合物编号 15) 的合成



[0466] A. 向 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸盐 (化合物编号 9, 1.45g, 3.80mmol) 在 10% $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (19mL) 中的溶液加入 TEA (1.17mL, 8.39mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (912mg, 4.18mmol), 并将溶液在室温下搅拌 20h。加入 EtOAc (25mL), 并将溶液用饱和 NaHCO_3 水溶液 (5x 15mL) 和盐水 (10mL) 清洗然后干燥 (MgSO_4) 并浓缩以提供叔丁基 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)氨基甲酸

酯(化合物编号10,1.78g)。

[0467] B.将叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号10,1.78g)在20%MeOH/CH₂Cl₂(20mL)中的悬浮液冷却至-78℃,同时O₂(g)通过混合物,然后O₃(g)在-78℃下通过混合物持续2h。加入另外的MeOH(19mL)和CH₂Cl₂(5mL),且O₃(g)通过混合物持续另外40min,随后O₂(g)流通过混合物持续10min。将混合物用二甲基硫醚(1.4mL,19mmol)处理并在室温下搅拌3h然后浓缩。将溶液用EtOAc(50mL)稀释并用盐水(4x 20mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:8CH₂Cl₂/MeOH)纯化以产生无色泡沫的叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号11,1.45g,90%,经2个步骤)。

[0468] C.向叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号11,1.43g,3.38mmol)在DMF(6.8mL)中的溶液加入咪唑(644mg,9.46mmol)和TBSCl(1.27g,8.43mmol),且将溶液在室温下在氩气下搅拌15h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用1NHCl(aq)(2x30mL)和盐水(5x 30mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/己烷)纯化以产生无色泡沫状的叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号12,1.56g,71%)。

[0469] D.将叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号12,0.85g,1.3mmol)在THF(2.6mL)中的溶液在0℃下、在氩气下加到氢化钠(在油中60%分散物,209mg,5.23mmol)在THF(2.6mL)中的悬浮液。在0℃下搅拌5min后,加入甲酸乙酯(0.63mL,7.8mmol)并在室温下搅拌2.5h。加入饱和NH₄Cl水溶液(25mL)随后加入EtOAc(20mL),并用EtOAc(15mL)萃取水相。将合并的有机层用H₂O(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以产生叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-2-(羟基亚甲基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号13,0.89g),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

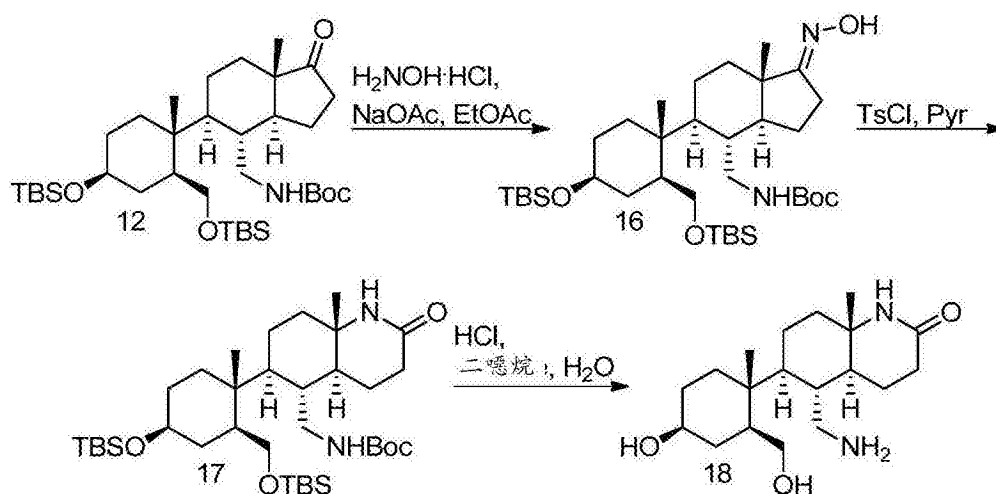
[0470] E.向叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-2-(羟基亚甲基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号13,203mg,0.298mmol)在EtOH(6mL)中的溶液加入水合肼(0.022mL,0.45mmol),并将溶液加热至回流1h然后浓缩。将残余物分配于EtOAc(40mL)和盐水(10mL)之间,并将有机层用盐水(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(1:1的EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生无色泡沫的叔丁基(((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茛并[1,2-c]吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号14,124mg,61%,经2个步骤)。

[0471] F.向叔丁基(((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基-1,4,4a,5,6,7,8,

8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-5-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号14,60mg,0.089mmol)在1:1的H₂O/1,4-二噁烷(2mL)中的悬浮液加入二噁烷(2mL)中的4NHCl,并将溶液在室温下搅拌2.3h然后浓缩。用MeOH(5x 20mL)进行共沸去除剩余的H₂O。将残余物溶解在MeOH(2mL)中,且体积在真空中减小至约0.5mL。加入Et₂O(30mL),产生灰色沉淀,并将上清液倾出。加入更多Et₂O(30mL),并将上清液倾出(2x)。残余物在真空中干燥以提供浅黄色固体的(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨基)-8a-甲基-2,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇二盐酸盐(化合物编号15,31mg,84%)。¹H NMR(DMSO-d₆):δ7.80(br s,2H),7.39(s,1H),3.54(d,J=11Hz,1H),3.26(m,2H),2.93(m,2H),2.77(m,1H),1.09-2.50(m,15H),0.98(s,3H),0.90(s,3H)。ES-MS m/z 348([M+1]⁺)。

[0472] 实施例8

[0473] (4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨基)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基八氢喹啉-2(1H)-酮(化合物编号18)的合成



[0475] A. 将叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茚-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号12,643mg,0.986mmol)、盐酸羟胺(274mg,3.94mmol)和NaOAc(324mg,3.95mmol)的混合物在EtOH(14mL)中在氩气下加热至回流2h然后浓缩。将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(15mL)之间,并用CH₂Cl₂(2x 10mL)萃取水层。将合并有机层干燥(MgSO₄)并浓缩以产生叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-1-(脞基)-7a-甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号16,647mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0476] B. 向叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-1-(脞基)-7a-甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号16,644mg,0.965mmol)在吡啶(8.0mL)中的溶液于2min内分批加入TsCl(202mg,1.06mmol)。在室温下搅拌24h之后,加入另外的TsCl(202mg,1.06mmol)并再搅拌6h。向混合物加入H₂O(10mL)然后搅拌30min。将混合物用EtOAc(80mL)稀释然后用盐水(15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。用PhMe(3x 30mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化以产生灰色固体的叔丁基(((4aS,5R,6S,8aS)-

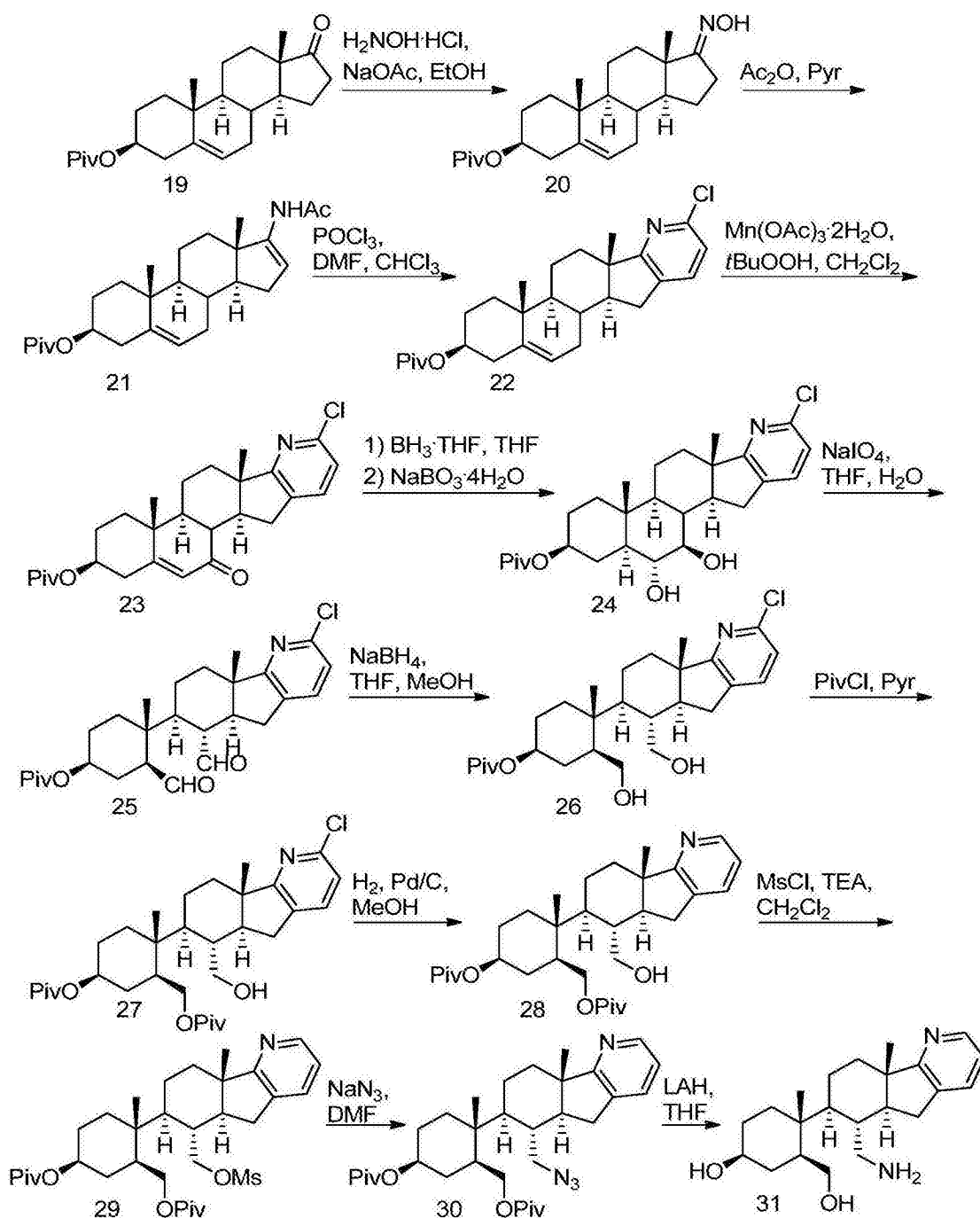
6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基-2-氧代十氢喹啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号17, 186mg, 28%, 经2个步骤)。

[0477] C. 向叔丁基(((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基-2-氧代十氢喹啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号17, 186mg, 0.279mmol)在1:1的H₂O/1,4-二噁烷(3mL)中的悬浮液加入在二噁烷(3mL)中4M HCl。混合物在室温下搅拌2.25h然后用CH₂Cl₂(30mL)稀释。将混合物用1N NaOH(aq)(10mL)和饱和NaHCO₃水溶液(20mL)清洗。浓缩合并的水层,并用PhMe(30mL)进行共沸去除剩余的H₂O。将残余物在MeOH(30mL)中搅拌然后过滤并浓缩。将残余物在20% MeOH/CH₂Cl₂(30mL)中搅拌然后过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以提供无色固体的(4aS,5R,6S,8aS)-5-(氨甲基)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-8a-甲基八氢喹啉-2(1H)-酮(化合物编号18, 38mg, 40%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.71(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.05-3.19(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.42(m, 2H), 2.16(m, 1H), 1.26-2.00(m, 15H), 1.17(s, 3H), 1.12(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ 174.5, 71.0, 62.8, 55.2, 45.0, 44.8, 43.8, 40.8, 40.6, 40.3, 38.0, 35.3, 32.0, 31.5, 31.1, 23.9, 21.8, 21.3, 21.1. ES-MS m/z 339([M+1]⁺)。

[0478] 实施例9

[0479] (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(氨甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号31)的合成

[0480]



[0481] A. 将 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-二甲基-17-氧代-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基新戊酸盐 (化合物编号19, 2.88g, 7.73mmol)、盐酸羟胺 (2.15g, 30.9mmol) 和 NaOAc (2.54g, 31.0mmol) 溶液在 EtOH (52mL) 中在氩气下加热至回流 2h 然后将其冷却至室温。将混合物用 H₂O (200mL) 稀释, 并通过过滤收集无色固体并用 H₂O (200mL) 清洗。将收集的固体分配于 CH₂Cl₂ (40mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL) 之间, 并将水相用 CH₂Cl₂ (2x 15mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩以产生 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(脞基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基新戊酸盐 (化合物编号20, 2.98g), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0482] B. 向 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(脞基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,

12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基新戊酸盐(化合物编号20,2.98g,7.69mmol)在吡啶(45mL)中的溶液加入Ac₂O(30mL,320mmol),并将混合物在氩气下加热至回流22h然后浓缩。加入Et₂O(150mL),并将混合物用1MK₂CO₃(aq)(45mL)清洗。混合物通过硅藻土过滤,并将有机层用H₂O(50mL)和盐水(20mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。用PhMe(3x 50mL)进行共沸去除剩余的吡啶和Ac₂O。残余物通过硅胶色谱法(30:70-40:60EtOAc/己烷)纯化以提供灰色固体的(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-乙酰氨基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十二氢-1H-环戊并[a]菲-3-基新戊酸盐(化合物编号21,1.41g,44%,经2个步骤)。

[0483] C.在0℃下、在氩气下向DMF加入三氯氧磷(5.7mL,61mmol)并在0℃下搅拌15min。加入(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-乙酰氨基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十二氢-1H-环戊并[a]菲-3-基新戊酸盐(化合物编号21,1.41g,3.41mmol)在CHCl₃(85mL)中的溶液并在0℃下搅拌2h然后加热至65℃,持续3.5h。将混合物冷却至室温然后倒入冰-H₂O。向混合物加入10N NaOH(aq)直至达到pH8,且水相用CHCl₃(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 150mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(5:95EtOAc/己烷)纯化以产生无色晶体的(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-6a,8a-二甲基-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十二氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡啶4-基新戊酸盐(化合物编号22,1.00g,66%)。

[0484] D.向(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-6a,8a-二甲基-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十二氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡啶4-基新戊酸盐(化合物编号22,1.00g,2.26mmol)在CH₂Cl₂(16mL)中的溶液加入3Å分子筛(1.1g),随后加入^tBuOOH(2.06mL在癸烷中5.5M溶液,11.3mmol)。在室温在氩气下搅拌25min后,加入乙酸锰(III)二水合物(61mg,0.23mmol)并在室温下搅拌40h。加入硅藻土(0.8g),并过滤混合物。用饱和Na₂SO₃水溶液(30mL)清洗滤液,并用CH₂Cl₂(3x 10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/己烷)纯化以提供无色晶体的(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-6a,8a-二甲基-1-氧代-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十二氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡啶4-基新戊酸盐(化合物编号23,0.54g,52%)。

[0485] E.将(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-6a,8a-二甲基-1-氧代-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十二氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡啶4-基新戊酸盐(化合物编号23,0.54g,1.2mmol)在THF(3.9mL)中的溶液在氩气下冷却至0℃,并在2h内加入硼烷(3.6mL在THF中1M溶液,3.6mmol)。将溶液在室温下搅拌26h然后冷却至0℃,并逐滴加入H₂O(4mL)随后逐滴加入NaBO₃·4H₂O(547mg,3.56mmol)。将混合物在19h内搅拌升温至室温然后用H₂O(6mL)和EtOAc(15mL)稀释。用EtOAc(2x 15mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶(1:1的EtOAc/己烷)过滤以产生(1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-1,2-二羟基-6a,8a-二甲基-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十四氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡啶4-基新戊酸盐(化合物编号24,431mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0486] F.向(1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-氯-1,2-二羟基-6a,8a-二甲基-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-十四氢-1H-萘[2',1':4,5]茚并[1,2-b]吡

啉4-基新戊酸盐(化合物编号24,431mg)在THF(9.1mL)中的溶液加入NaIO₄(387mg, 1.81mmol)在H₂O(1.8mL)中的悬浮液,并将混合物在室温下搅拌3h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(25mL)和H₂O(10mL)之间。用CH₂Cl₂(2x 10mL)萃取水相,并将合并的有机层用盐水(15mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以产生(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-甲酰基-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-甲酰基-4-甲基环己基新戊酸盐(化合物编号25,424mg),获得的该化合物未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0487] G.将(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-甲酰基-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-甲酰基-4-甲基环己基新戊酸盐(化合物编号25, 424mg)在3:1THF/MeOH(9mL)中的溶液在氩气下冷却至0℃并加入NaBH₄(69mg,1.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min然后在室温下搅拌3h。将混合物冷却至0℃,并逐滴加入80%乙酸(aq)(1mL)。将混合物在0℃下搅拌5min然后在室温下搅拌15min。浓缩混合物,并将残余物分配于EtOAc(40mL)和1NNaOH(aq)(10mL)之间。将有机层用盐水(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(1:1的EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以提供无色油状的(1S, 3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基新戊酸盐(化合物编号26,262mg,46%,经3个步骤)。

[0488] H.向(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基新戊酸盐(化合物编号26,262mg,0.548mmol)在吡啶(5.5mL)中的溶液逐滴加入新戊酰氯(0.074mL,0.60mmol)然后在室温在氩气下搅拌3h。加入另外的新戊酰氯(0.030mL,0.24mmol)并搅拌另外的1.5h。将混合物用EtOAc(60mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)和盐水(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。用己烷(3x 20mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(10:90EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生无色油状的((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号27,106mg,34%)。

[0489] I.向((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-氯-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号27,128mg,0.228mmol)在MeOH(8.0mL)中的溶液加入10%Pd/C(35mg)然后在30psi的H₂(g)气氛下摇振2h。将混合物通过硅藻土过滤然后浓缩以产生((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号28,121mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0490] J.在0℃下向((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(羟甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号28,120mg)和TEA(0.063mL,0.45mmol)在CH₂Cl₂(4.5mL)中的溶液加入MsCl(0.026mL,0.34mmol),并将溶液在氩气下在室温搅拌1h。浓缩溶液,并将残余物分配于EtOAc(40mL)和饱和水溶液NaHCO₃(10mL)之间。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(3x 10mL)和盐水(2x 10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以产生((1S,2R,5S)-2-甲基-2-((5aS,6R,7S,

9aS)-9a-甲基-6-(((甲磺酰基)氧)甲基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号29,143mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

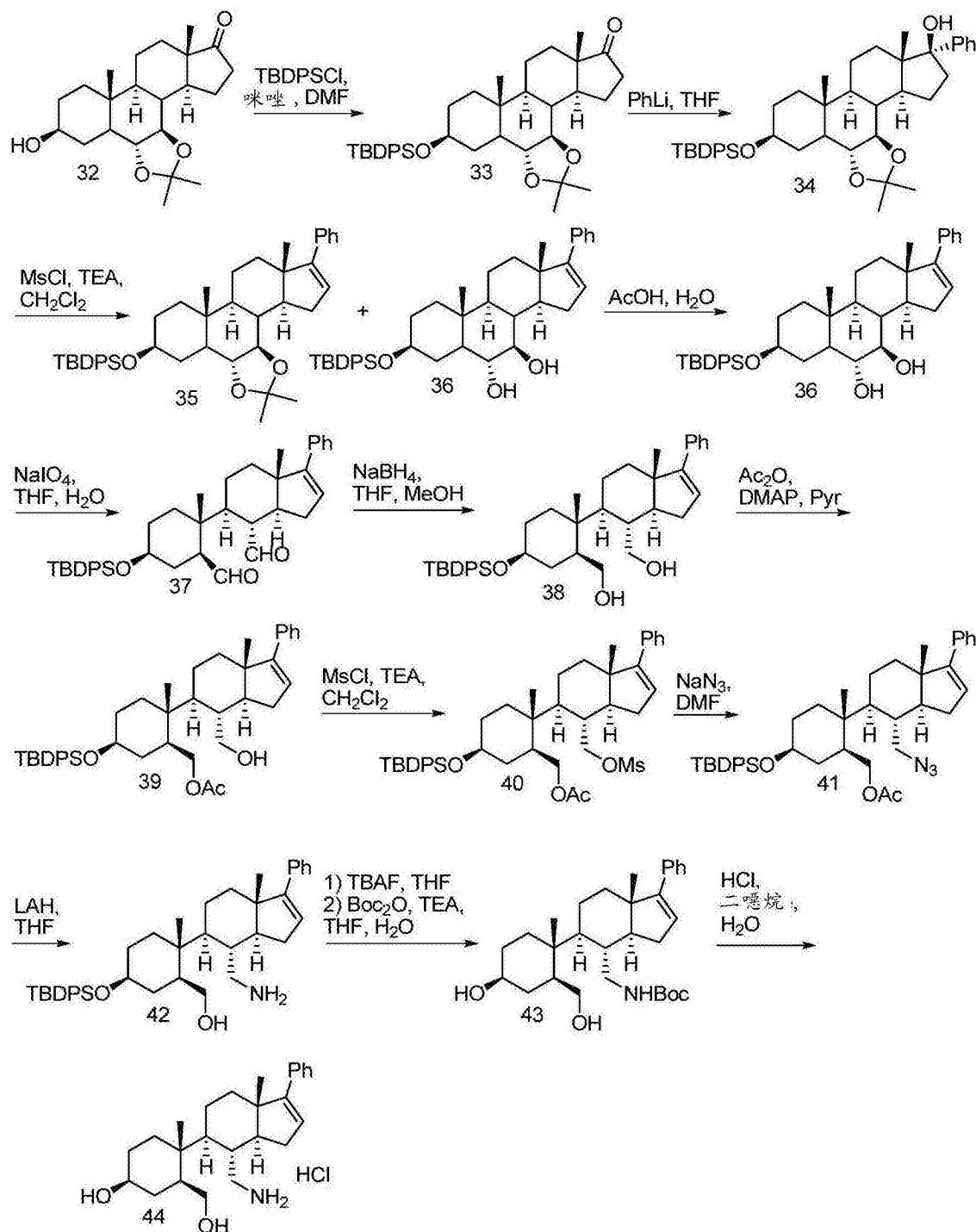
[0491] K.将叠氮化钠(44mg,0.68mmol)加入到((1S,2R,5S)-2-甲基-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-甲基-6-(((甲磺酰基)氧)甲基)-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号29,143mg)在DMF(1.1mL)中的溶液,并将混合物在氩气下加热至60℃,持续15h。用EtOAc(40mL)和H₂O(10mL)稀释混合物。将有机层用盐水(5x 10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以产生((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(叠氮甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号30,108mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0492] L.将((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(叠氮甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-2-甲基-5-(新戊酰氧基)环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号30,108mg)在THF(1.0mL)中的溶液在氩气下冷却至0℃并逐滴加入LiAlH₄(0.39mL在THF中2M溶液,0.78mmol)。在室温下搅拌21h后,将混合物用THF(2mL)稀释并搅拌另外的1.5h。混合物冷却至0℃并加入H₂O(0.030mL),随后加入15%NaOH(aq)(0.030mL)和H₂O(0.090mL)。将混合物在室温下搅拌30min,然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以提供无色固体的(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(氨基甲基)-9a-甲基-5a,6,7,8,9,9a-六氢-5H-茚并[1,2-b]吡啶-7-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号31,32mg,39%经4个步骤)。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.33(d,J=4.2Hz,1H),7.61(d,J=7.5Hz,1H),7.17(dd,J=7.4,5.0Hz,1H),3.73(dd,J=11,2.9Hz,1H),3.38(m,1H),3.06-3.20(m,2H),2.67-2.87(m,4H),2.09(m,2H),1.80(m,2H),1.17-1.63(m,10H),0.94(s,3H),0.70-0.94(m,2H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 171.6,148.8,137.5,134.3,123.1,71.3,62.7,50.3,48.2,47.7,43.4,43.0,41.9,38.6,38.2,37.9,35.2,32.8,31.7,31.1,20.0,18.1.ES-MS m/z 359([M+1]⁺)。

[0493] 实施例10

[0494] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇盐酸盐(化合物编号44)的合成

[0495]



[0496] A. 向 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-羟基-4a,6a,11,11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号32, 2.11g, 5.82mmol) 在DMF (5.8mL) 中的溶液加入咪唑(476mg, 6.99mmol) 和TBDPSCl (1.64mL, 6.41mmol), 并将混合物在室温在氩气下搅拌3d。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用1N HCl (aq) (2x 20mL) 和盐水(5x 20mL) 清洗然后干燥(MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(10:90EtOAc/己烷) 纯化以提供无色泡沫的 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧)-4a,6a,11,11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 2.70g, 77%)。

[0497] B. 在0℃下、在氩气下将苯基锂(0.99M/THF, 7.0mL, 6.9mmol)在5min内逐滴加入到(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.38g, 2.30mmol)在THF(23mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物冷却至0℃并加入饱和NaHCO₃水溶液(25mL)。水层用EtOAc(2x 20mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/己烷)纯化以产生(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号34, 1.40g)。

[0498] C. 在0℃下向(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号34, 1.40g)和TEA(2.87mL, 20.6mmol)在CH₂Cl₂(41mL)中的溶液逐滴加入MsCl(0.80mL, 10mmol), 并将溶液在0℃下、在氩气下搅拌40min。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法(3:97EtOAc/己烷)纯化以提供无色胶状的叔丁基二苯((2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基-2,3,4,4a,4b,5,6,6a,9,9a,9b,9c,12a,12b-十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基)氧)硅烷(化合物编号35, 0.28g)。用25:75EtOAc/己烷进一步洗脱产生无色晶体的(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号36, 677mg)。

[0499] D. 将(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号35, 0.28g)在80%乙酸(aq)(5mL)中的悬浮液加热至40℃持续2h然后浓缩。用PhMe(4x 20mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O以产生无色泡沫的(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号36, 289mg)。

[0500] E. 将上述的两批(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号36, 677mg和289mg)合并并溶解在THF(16mL)中。加入NaIO₄(665mg, 3.11mmol)在H₂O(1.6mL)中的悬浮液, 并将混合物在室温下搅拌1.5h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(10mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取, 并将合并的有机层用盐水(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以提供(3aS, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲酰基-1-甲基环己基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-7-甲醛(化合物编号37, 914mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0501] F. 将(3aS, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲酰基-1-甲基环己基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-7-甲醛(化合物编号37, 914mg)在1:1的THF/MeOH(15mL)中的溶液在氩气下冷却至0℃并加入NaBH₄(112mg, 2.96mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 冷却至0℃并加入80%乙酸(aq)(1.5mL)。将混合物

在0℃下搅拌3min然后在室温下搅拌15min。浓缩混合物,并将残余物分配于EtOAc (40mL) 和1NNaOH(aq) (10mL) 之间。将有机层用1NNaOH(aq) 清洗直至洗液保持碱性然后用盐水(10mL) 清洗、干燥(MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色固体的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号38, 743mg, 52%, 经5个步骤)。

[0502] G. 在0℃下、在氩气下向((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号38, 634mg, 1.02mmol) 和DMAP (12mg, 0.098mmol) 在吡啶(6.8mL) 中的溶液在55min内逐滴加入Ac₂O (0.096mL, 1.0mmol) 然后在0℃下搅拌1h。将混合物用EtOAc (80mL) 稀释并用盐水(3x20mL) 清洗然后干燥(MgSO₄) 并浓缩。用PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(20:80EtOAc/己烷) 纯化以提供无色泡沫的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号39, 450mg, 66%)。

[0503] H. 在0℃下向((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号39, 450mg, 0.677mmol) 和TEA (0.28mL, 2.0mmol) 在CH₂Cl₂ (6.8mL) 中的溶液加入MsCl (0.079mL, 1.0mmol), 并将溶液在氩气下在室温搅拌45min。浓缩溶液, 并将残余物分配于EtOAc (40mL) 和饱和NaHCO₃水溶液(15mL) 之间。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(3x15mL) 和盐水(10mL) 清洗然后干燥(MgSO₄) 并浓缩以产生((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-甲基-7-((甲磺酰基)氧)甲基)-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基) 环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号40, 508mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0504] I. 将叠氮化钠(132mg, 2.03mmol) 加入到((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-甲基-7-((甲磺酰基)氧)甲基)-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基) 环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号40, 508mg) 在DMF (4.5mL) 中的溶液, 并将混合物在氩气下加热至60℃, 持续18h。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释并用H₂O (20mL) 和盐水(5x15mL) 清洗然后干燥(MgSO₄) 并浓缩以产生((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(叠氮甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号41, 467mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0505] J. 将((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(叠氮甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐(化合物编号41, 467mg) 在THF (12mL) 中的溶液在氩气下冷却至0℃, 并逐滴加入LiAlH₄ (1.7mL在THF中2M溶液, 3.4mmol)。将混合物在1h内升温至室温然后在室温下搅拌3d。用THF (5mL) 稀释混合物并搅拌另外的10min。将混合物冷却至0℃并加入H₂O (0.076mL) 随后加入15%NaOH(aq) (0.076mL) 和H₂O (0.23mL)。将混合物在室温下搅拌30min然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(6:94MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以提供((1S,2R,5S)-2-((3aS,

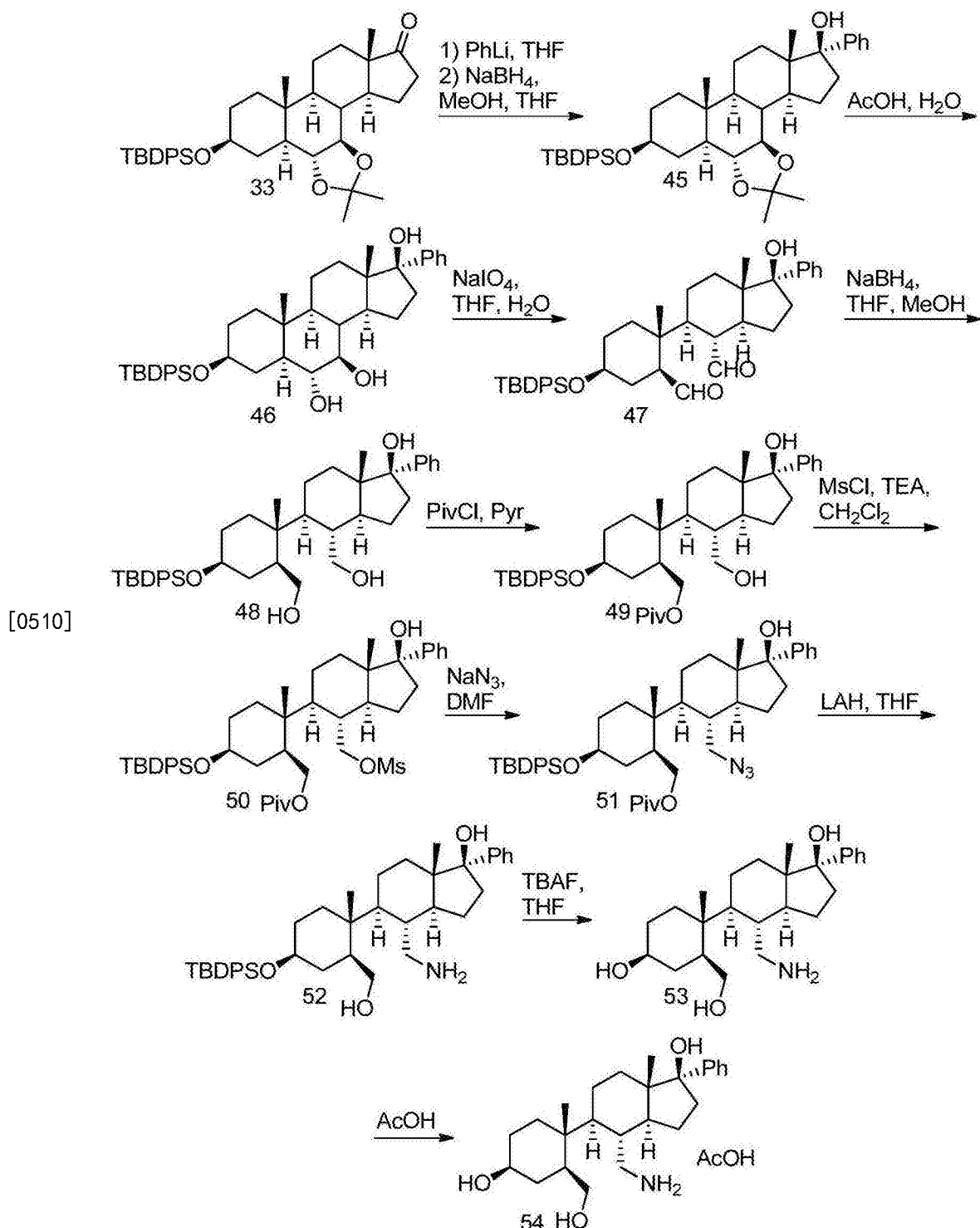
6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基)甲醇(化合物编号42,195mg)。

[0506] K.在室温在氩气下将TBAF(0.47mL在THF中1M溶液,0.47mmol)加入到((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基)甲醇(化合物编号42,195mg)在THF(6.3mL)中的溶液然后搅拌18h。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的EtOAc/MeOH/NH₄OH)纯化。将残余物(79mg)、二碳酸二叔丁酯(58mg,0.27mmol)和TEA(0.043mL,0.31mmol)在10%H₂O/THF(4.1mL)中在室温下搅拌18h然后浓缩。残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和盐水(4x10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/CH₂Cl₂)纯化以产生无色固体的叔丁基((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号43,81mg,25%,经5个步骤)。

[0507] L.向叔丁基((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲基)氨基甲酸酯(化合物编号43,80mg,0.17mmol)在1:1的H₂O/1,4-二噁烷(3mL)中的溶液加入在二噁烷(3mL)中4NHCl,并将溶液在室温下搅拌4.5h然后浓缩。用MeOH(5x20mL)进行共沸去除剩余的H₂O,并将残余物溶解在MeOH(0.4mL)中。加入Et₂O(30mL),产生黄色沉淀,并将上清液倾出。加入另外的乙醚(30mL),并将上清液倾出(3x)。残余物在真空中干燥以提供黄色固体的(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇盐酸盐(化合物编号44,30mg,43%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.21-7.37(m,5H),5.93(s,1H),3.71(m,1H),3.47(m,2H),3.16(m,2H),2.38(m,1H),1.25-2.17(m,15H),1.09(s,6H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 156.0,137.6,129.1(2C),127.9,127.6(2C),126.7,70.8,62.7,54.4,48.0,45.5,44.5,44.1,38.2,36.5,35.8,34.8,33.1,32.6,32.0,23.9,22.5,17.3.ES-MS m/z 384([M+1]⁺)。

[0508] 实施例11

[0509] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚乙酸盐(化合物编号54)的合成



[0511] A. 在0℃下、在氩气下将苯基锂(5.50mL在THF中0.99M溶液, 5.45mmol)逐滴加入到(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.09g, 1.81mmol)在THF(18mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌20h。将混合物冷却至0℃并加入盐水(20mL)随后加入EtOAc(20mL)。水层用EtOAc(15mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/己烷)部分纯化以产生无色泡沫(1.11g)。为了促进纯化, 将泡沫(1.11g)溶解在MeOH(10mL)和THF(2mL)中, 并加入NaBH₄(62mg, 1.6mmol)。将混合物在氩气下在室温搅拌1.5h然后加入丙酮(5mL)并浓缩混合

物。将残余物溶解在EtOAc (50mL) 中并用盐水 (15mL) 清洗然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (15:85EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇 (化合物编号45, 851mg, 69%, 经2个步骤)。

[0512] B. 将 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇 (化合物编号45, 851mg, 1.25mmol) 在80%乙酸 (aq) (12.5mL) 中的悬浮液加热至40℃持续2h然后浓缩。用PhMe进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O (2x30mL), 且残余物通过硅胶色谱法 (1:1的EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫状的 (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -3-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -10, 13-二甲基-17-苯基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6, 7, 17-三醇 (化合物编号46, 641mg, 80%)。

[0513] C. 将NaIO₄ (373mg, 1.74mmol) 在H₂O (0.9mL) 中的悬浮液加入到 (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -3-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -10, 13-二甲基-17-苯基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6, 7, 17-三醇 (化合物编号46, 557mg, 0.872mmol) 在THF (8.7mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌1.5h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (10mL) 萃取, 并将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。获得的 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-甲酰基-1-甲基环己基)-1-羟基-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-4-甲醛 (化合物编号47, 593mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0514] D. 在氩气下将 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-甲酰基-1-甲基环己基)-1-羟基-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-4-甲醛 (化合物编号47, 593mg) 在3:1THF/MeOH (8mL) 中的溶液冷却至0℃并加入NaBH₄ (66mg, 1.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌40min然后在室温下搅拌2h。加入丙酮 (5mL) 并浓缩混合物。将残余物溶解在EtOAc (50mL) 中并用盐水 (15mL) 清洗然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。获得的 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号48, 558mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0515] E. 在0℃下、在氩气下向 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号48, 478mg) 在吡啶 (5.0mL) 中的溶液逐滴加入新戊酰氯 (0.096mL, 0.78mmol) 然后在室温下搅拌1.5h。在室温下逐滴加入另外的新戊酰氯 (0.030mL, 0.24mmol), 并将混合物在室温下搅拌1.5h。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和盐水 (15mL) 清洗然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。用己烷 (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法 (25:75EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的 ((1S, 2R, 5S) -5-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基新戊酸盐 (化合物编号49, 281mg, 52%, 经3个步骤)。

[0516] F. 在0℃下向 ((1S, 2R, 5S) -5-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基新戊酸

盐(化合物编号49,281mg,0.388mmol)和TEA(0.15mL,1.1mmol)在CH₂Cl₂(5.0mL)中的溶液加入MsCl(80mg,0.70mmol)在CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液,并将溶液在氩气下在室温搅拌2.5h。浓缩溶液,并将残余物溶解在EtOAc(40mL)。将溶液用饱和水溶液NaHCO₃(5x10mL)和盐水(10mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。用PhMe(2x20mL)进行共沸去除杂质。获得的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-7a-甲基-4-((甲磺酰基)氧)甲基)-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号50,392mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0517] G.将NaN₃(76mg,1.2mmol)加入到((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-7a-甲基-4-((甲磺酰基)氧)甲基)-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号50,392mg)在DMF(3.9mL)中的溶液,并将混合物在氩气下加热至60℃持续18h。将混合物用EtOAc(60mL)稀释并用H₂O(20mL)和盐水(5x20mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩以产生灰色泡沫的((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号51,315mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0518] H.将((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-5-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基)甲基新戊酸盐(化合物编号51,315mg)在THF(4mL)中的溶液在氩气下冷却至0℃,并加入LiAlH₄(0.78mL在THF中2M溶液,1.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2h然后用THF(4mL)稀释并搅拌另外的68h。将混合物冷却至0℃并加入H₂O(0.060mL)随后加入15%NaOH(aq)(0.060mL)和H₂O(0.18mL)。将混合物在室温下搅拌30min然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(1:99-10:90MeOH/CH₂Cl₂)部分纯化以产生灰色油状的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号52,112mg)。

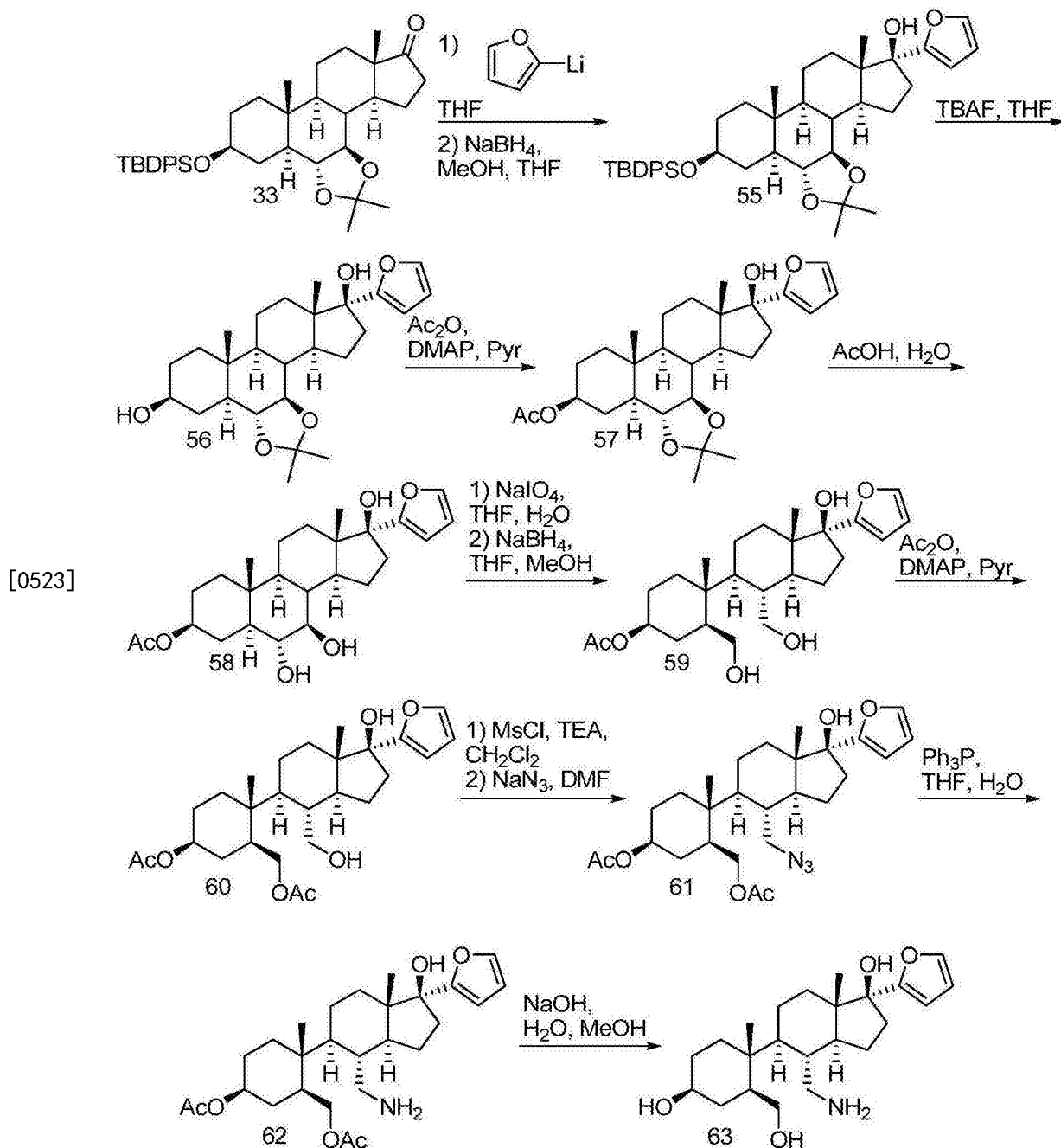
[0519] I.在室温在氩气下将TBAF(0.35mL在THF中1M溶液,0.35mmol)加入到(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号52,112mg)在THF(3.5mL)中的溶液然后搅拌25h。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的EtOAc/MeOH/NH₄OH)部分纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号53,39mg)。

[0520] J.将(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号53,39mg)的溶液溶解在AcOH(6mL)中并使其在室温下静置1h。浓缩溶液,随后用1:5MeOH/PhMe(12mL)共沸去除AcOH。将残余物溶解在MeOH(0.5mL)中并加入Et₂O(30mL)以产生沉淀。将混合物在室温下静置过夜然后通过倾析去除上清液。用Et₂O(3x10mL)共沸去除剩余的挥发物提供无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茚-1-酚乙酸盐(化合物编号54,37mg,21%,经5个步骤)。¹H NMR(CD₃OD):δ7.43(d,J=7.2Hz,2H),7.31(t,J=7.4Hz,2H),7.22(m,1H),3.46(m,2H),3.28(m,1H),2.99(m,2H),2.41(m,1H),2.14(m,2H),1.16-1.94(m,17H),1.08(s,3H),0.98(s,

3H), 0.42 (m, 1H). ES-MS m/z 402 ($[M+1]^+$).

[0521] 实施例12

[0522] (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(氨基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号63) 的合成



[0524] A. 在0℃下、在氩气下将正丁基锂(4.4mL在己烷中1.7M溶液, 7.5mmol)加入到呋喃(591mg, 8.68mmol)在THF(14mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌30min。将混合物冷却至0℃并加入(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.49g, 2.48mmol)在THF(11mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌17h然后加入H₂O(5mL)和盐水(15mL), 随后加入EtOAc(25mL)。水层用EtOAc(2x20mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。为了促进纯化, 将残余物溶解在5:1MeOH/THF(24mL)中, 并加

入NaBH₄ (94mg, 2.5mmol)。将混合物在氩气下在室温下搅拌1.8h然后加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物溶解在EtOAc (60mL) 中并用盐水(15mL) 清洗。水层用EtOAc (15mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(20:80EtOAc/己烷) 纯化以产生灰色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -7-(呋喃-2-基) -4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号55, 1.41g, 85%)。

[0525] B. 在室温下在氩气下将TBAF (4.2mL在THF中1M溶液, 4.2mmol) 加入到(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -7-(呋喃-2-基) -4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号55, 1.41g, 2.11mmol) 在THF (21mL) 中的溶液然后搅拌39h。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法(60:40EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -7-(呋喃-2-基) -4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-2, 7-二醇(化合物编号56, 878mg, 97%)。

[0526] C. 在0℃下、在氩气下向(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -7-(呋喃-2-基) -4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-2, 7-二醇(化合物编号56, 878mg, 2.04mmol) 和DMAP (25mg, 0.20mmol) 在吡啶(10mL) 中的溶液在1.75h内加入Ac₂O (292mg, 2.86mmol) 在吡啶(10mL) 中的溶液然后在0℃下搅拌4.5h。将混合物用PhMe (10mL) 稀释并浓缩。用PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。获得的浅绿色泡沫状的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -7-(呋喃-2-基) -7-羟基-4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号57) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0527] D. 将(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -7-(呋喃-2-基) -7-羟基-4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1, 2] 菲并[9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号57) 在80%乙酸(aq) (20mL) 中的悬浮液加热至40℃持续1.5h然后浓缩。用PhMe (3x30mL) 进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O, 且残余物通过硅胶色谱法(50:50-60:40EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色泡沫的(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -17-(呋喃-2-基) -6, 7, 17-三羟基-10, 13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a] 菲-3-基乙酸盐(化合物编号58, 641mg, 73%, 经2个步骤)。

[0528] E. 将NaIO₄ (634mg, 2.96mmol) 加入到(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -17-(呋喃-2-基) -6, 7, 17-三羟基-10, 13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a] 菲-3-基乙酸盐(化合物编号58, 641mg, 1.48mmol) 在10:1THF/H₂O (16.5mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌2h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。将所得的无色泡沫(657mg) 溶解在3:1THF/MeOH (15mL) 中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄ (112mg, 2.96mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min然后在室温下搅拌2.5h。加入丙酮(6mL) 并浓缩混合物。将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (15mL) 之间, 且将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。获得的无色泡沫的(1S, 3S, 4R) -4-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -1-(呋喃-2-基) -1-羟基-4-(羟甲基) -7a-甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号59, 638mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0529] F. 在0℃下、在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号59,638mg)和DMAP(18mg,0.15mmol)在吡啶(7.5mL)中的溶液在2h内加入Ac₂O(180mg,1.76mmol)在吡啶(7.5mL)中的溶液然后在0℃下搅拌1h。浓缩混合物,并用PhMe(3x20mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(20:80-40:60EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生无色泡沫状的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号60,509mg,72%,经3个步骤)。

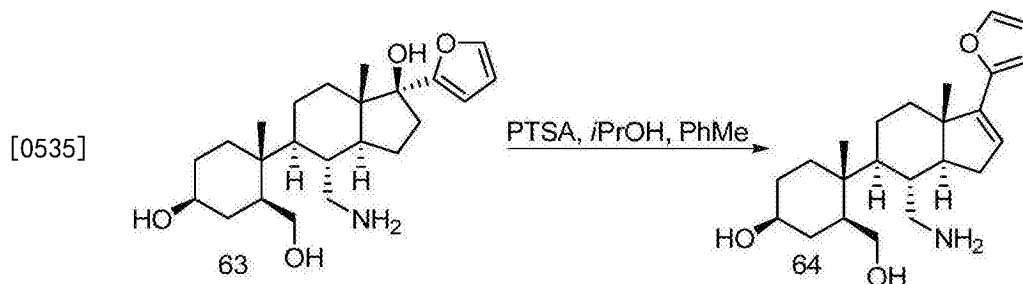
[0530] G. 在0℃下向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号60,509mg,1.07mmol)和TEA(0.19mL,1.4mmol)在CH₂Cl₂(11mL)中的溶液加入MsCl(0.091mL,1.2mmol),并将溶液在氩气下在室温下搅拌1h。将溶液用CH₂Cl₂(20mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)清洗。将水相用CH₂Cl₂(10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。用PhMe(3x20mL)进行共沸去除杂质,并将所得的黄色油状物(798mg)溶解在DMF(5.3mL)中。加入NaN₃(208mg,3.20mmol),并将混合物在氩气下加热至60℃,持续16h。将混合物分配于EtOAc(80mL)、H₂O(10mL)和盐水(10mL)之间。将有机层用盐水(2x20mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(10:90EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生无色胶状的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号61,485mg,90%,经2个步骤)。

[0531] H. 将三苯基膦(292mg,1.11mmol)加入到((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号17,279mg,0.556mmol)在10:1THF/H₂O(6.2mL)中的溶液然后在氩气下加热至50℃持续17h。浓缩混合物,且用MeOH(2x20mL)进行共沸去除剩余的H₂O。残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/CH₂Cl₂,然后100:5:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色胶状的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号62,244mg,92%)。

[0532] I. 向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-1-(呋喃-2-基)-1-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号62,212mg,0.446mmol)在MeOH(4.5mL)中的悬浮液加入10NNaOH(aq)(0.45mL,4.5mmol)并加热至40℃持续16h。浓缩混合物,并将残余物分配于EtOAc(20mL)、H₂O(10mL)和盐水(10mL)之间。水层用1:9MeOH/CH₂Cl₂(5x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号63,145mg,83%)。¹H NMR(CD₃OD):δ7.42(m,1H),6.35(m,1H),6.29(m,1H),3.59(m,1H),3.42(m,1H),3.05(m,2H),2.69(m,1H),2.29(m,1H),1.95-2.13(m,2H),1.17-1.83(m,14H),1.03(s,3H),0.98(s,3H),0.52(m,1H)。ES-MS m/z 392([M+1]⁺)。

[0533] 实施例13

[0534] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3-(呋喃-2-基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号64)的合成

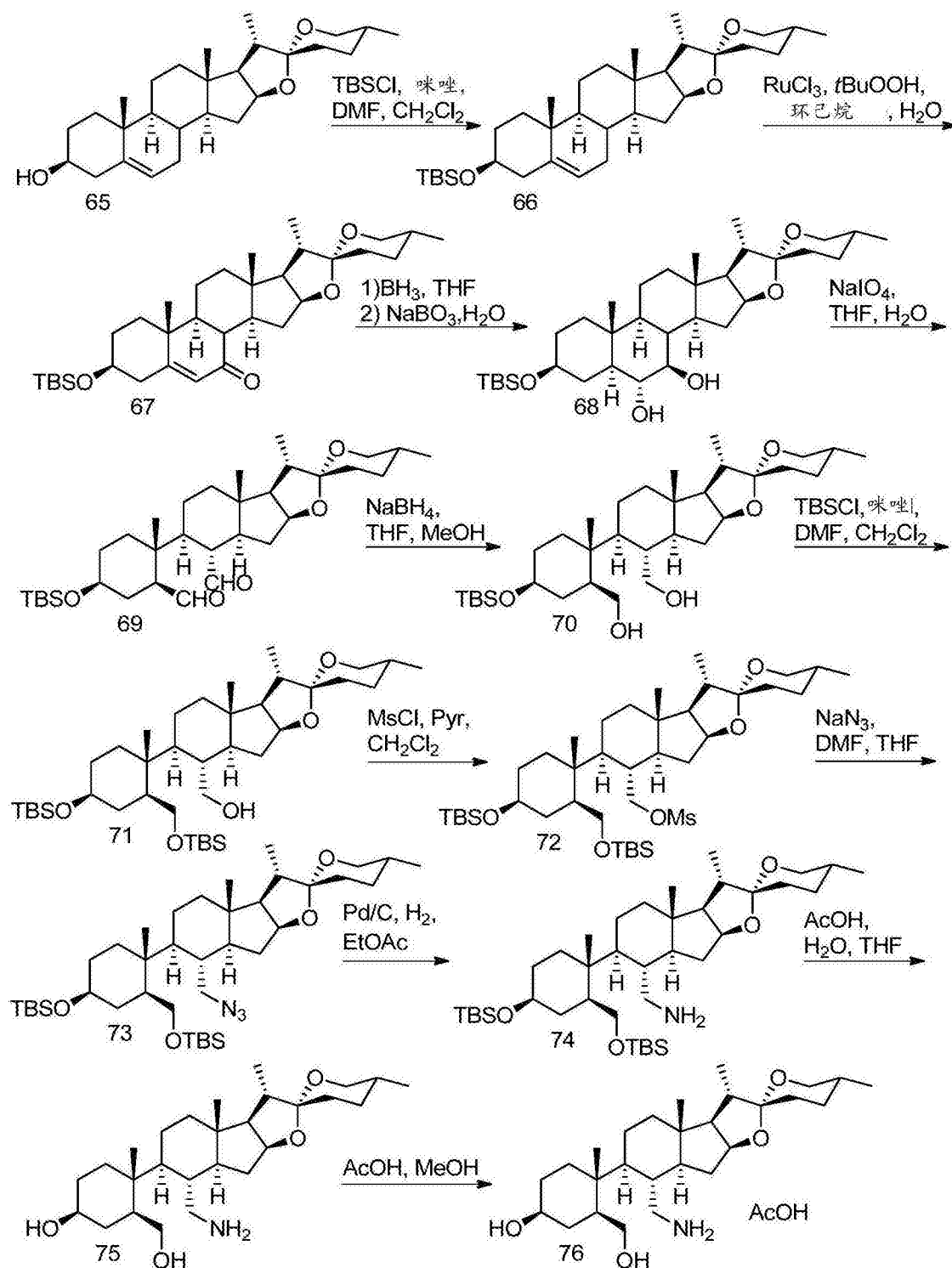


[0536] 向(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号63,93mg,0.24mmol)在15:85iPrOH/PhMe(6mL)中的溶液加入对甲苯磺酸单水合物(55mg,0.29mmol)然后加热至100℃持续6h。将混合物用1NNaOH(aq)(15mL)清洗,且将水相用1:9MeOH/CH₂Cl₂(5x 10mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生黄色固体的(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3-(呋喃-2-基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号64,30mg,34%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.40(s,1H),6.38(m,1H),6.32(m,1H),6.03(br s,1H),3.75(m,1H),3.46(m,1H),3.13(m,2H),2.76(m,1H),2.37(m,1H),1.22-2.23(m,15H),1.11(s,3H),0.99(s,3H).ES-MS m/z 374([M+1]⁺)。

[0537] 实施例14

[0538] (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(氨基甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茛并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸盐(化合物编号76)的合成

[0539]



[0540] A. 将 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-四甲基-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-二十氢螺[萘[2',1':4,5]茛并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-醇 (化合物编号65, 2.00g, 4.82mmol)、TBSCl (1.09g, 7.23mmol) 和咪唑 (0.98g, 14.5mmol) 在DMF (20mL) 和CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液在室温下在氮气下搅拌2h。将溶液用Et₂O (200mL) 稀释、用盐水 (3x15mL) 清洗、干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶 (CH₂Cl₂) 塞洗脱以提供白色固体的叔丁基二甲基-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,

8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-四甲基-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-二十氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基)氧)硅烷(化合物编号66,2.52g,99%)。

[0541] B. 在1h内,向浸于室温H₂O浴中的被剧烈搅拌的叔丁基二甲基(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-四甲基-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-二十氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基)氧)硅烷(化合物编号66,1.00g,1.89mmol)和RuCl₃·H₂O在H₂O(0.6mL)和环己烷(10mL)中的溶液以约0.5mL的部分加入^tBuOOH(2.6mL在H₂O中70%溶液,18.9mmol)。在18h后向混合物加入Na₂SO₃(2.4g)在H₂O(20mL)中的溶液。在30分钟后将混合物用EtOAc(100mL)萃取,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(5%EtOAc/己烷和1%CH₂Cl₂)纯化以提供白色固体的2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-5',6a,8a,9-四甲基-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-十八氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-1(3H)-酮(化合物编号67,448mg,43%)。

[0542] C. 在0℃在氮气下向2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-5',6a,8a,9-四甲基-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-十八氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-1(3H)-酮(化合物编号67,1.47g,2.71mmol)在THF(8mL)中的溶液在1h时间内加入硼烷(5.4mL在THF中1M溶液,5.4mmol)。6.5h后将反应在冰中冷却并用H₂O(0.8mL)淬灭,然后加入NaBO₃·4H₂O(0.83g)并将混合物在室温下搅拌3d。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(2x20mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(20%EtOAc/己烷,然后30%EtOAc/己烷,和1%CH₂Cl₂)纯化以提供白色泡沫的(1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-5',6a,8a,9-四甲基二十二氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-1,2-二醇(化合物编号68,0.91g,60%)。

[0543] D. 将(1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-5',6a,8a,9-四甲基二十二氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-1,2-二醇(化合物编号110,0.91g,1.62mmol)和NaIO₄(0.69g,3.2mmol)在THF(20mL)和H₂O(3mL)中的溶液在室温下搅拌45minutes。将溶液用H₂O(30mL)稀释,用CH₂Cl₂(2x50mL)萃取,用盐水(20mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩以提供白色固体的(2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-甲酰基-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-甲醛(化合物编号69,0.91g)。

[0544] E. 将(2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-甲酰基-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-甲醛(化合物编号69,0.92g,1.62mmol)和NaBH₄(123mg,3.2mmol)在MeOH(4mL)和THF(16mL)中的溶液在冷却H₂O浴中搅拌过夜。将反应在冰中冷却并用饱和NaHCO₃溶液(10mL)淬灭,在室温下搅拌10分钟。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(40%EtOAc/己烷,然后50%EtOAc/己烷)纯化以提供白色固体的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,

6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号70,0.62g,68%)。

[0545] F. 将((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号70,0.31g,0.55mmol)和TBSCl(91mg,0.60mmol)以及咪唑(82mg,1.2mmol)在DMF(5mL)和CH₂Cl₂(5mL)中的溶液在室温下在氮气下搅拌1h。将溶液用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(15%EtOAc/己烷)纯化以提供((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基) 甲醇(化合物编号71,0.26g,70%)。

[0546] G. 将((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基) 甲醇(化合物编号71,0.26g,0.38mmol)和MsCl(0.16mL,2.1mmol)在吡啶(5mL)和CH₂Cl₂(5mL)中的溶液在室温下在氮气下搅拌3h。将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(8mL)淬灭15分钟,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩以提供类白色固体的((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基) 甲基甲磺酸酯(化合物编号72,0.28g)。

[0547] H. 在60℃在氮气下将((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基) 甲基甲磺酸酯(化合物编号72,0.28g,0.38mmol)和NaN₃(102mg,1.57mmol)在DMF(5mL)和THF(1mL)中的溶液搅拌过夜。将溶液用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩以提供白色固体的(((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(叠氮甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-4-甲基环己基)氧)(叔丁基)二甲基硅烷(化合物编号73,0.26g)。

[0548] I. 将(((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(叠氮甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-4-甲基环己基)氧)(叔丁基)二甲基硅烷(化合物编号73,0.26g,0.37mmol)和Pd(碳上10%溶液的催化量)在EtOAc(40mL)中的溶液在室温下在氢气(气球)下搅拌3d。将溶液通过硅藻土(EtOAcandMeOH)过滤并浓缩。残余物用硅胶色谱法(5%MeOH/CH₂Cl₂,然后8%MeOH/CH₂Cl₂与1%TEA)纯化以提供无色膜的((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基) 甲胺(化合物编号74,185mg,74%)。

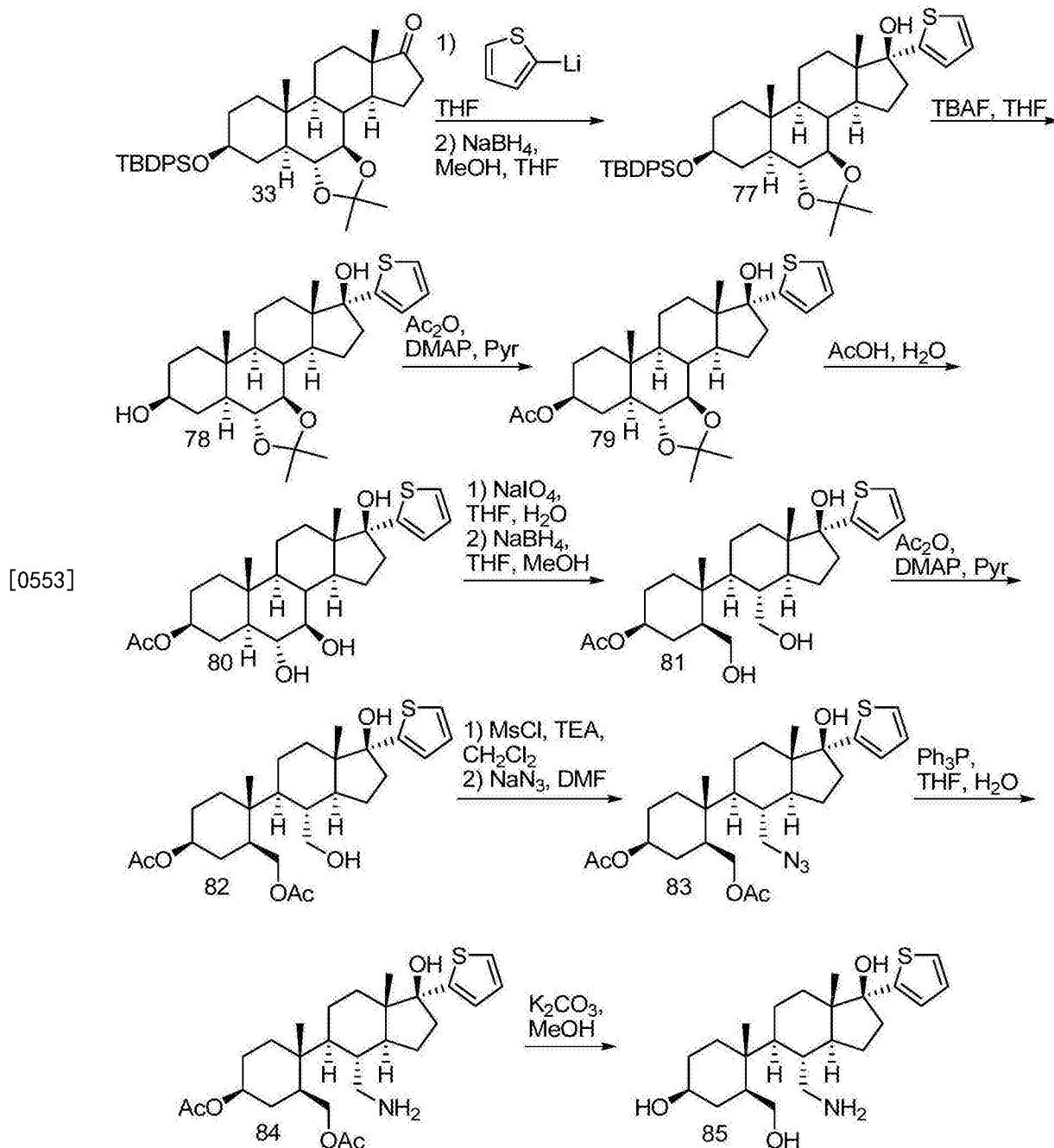
[0549] J. 将((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基环己基)-3,3b,5'-三甲基

十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-7-基)甲胺(化合物编号74,185mg,0.273mmol)在AcOH(16mL)和H₂O(4mL)中的溶液在室温下搅拌13d,然后浓缩。残余物用硅胶色谱法(10%MeOH/EtOAc,然后10%MeOH/EtOAc与5%NH₄OH,然后20%MeOH/EtOAc与5%NH₄OH)纯化以提供白色固体的(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(氨甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号75,75mg,61%)。

[0550] K.将(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(氨甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号75,75mg,0.17mmol)在MeOH(1mL)和AcOH(1mL)中的溶液在室温下搅拌15分钟,然后浓缩。将残余物溶于MeOH(0.5mL)和MeCN(5mL)中两次并浓缩。将残余物由H₂O(5mL)中冻干以提供类白色固体的(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(氨甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸盐(化合物编号76,81mg,96%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.43(m,1H),3.68(m,1H),3.45(2H),3.3(2H),3.13(m,1H),3.00(m,1H),2.10(2H),1.92(s,3H),1.85-1.15(21H),1.08(s,3H),0.98(d,3H),0.85(s,3H),0.80(d,3H)。

[0551] 实施例15

[0552] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号85)的合成



[0554] A. 在 0°C 下、在氩气下将正丁基锂(4.4mL在己烷中1.7M溶液, 7.5mmol)加入到噻吩(740mg, 8.79mmol)在THF(15mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌30min。将混合物冷却至 0°C 并加入(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.51g, 2.51mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌20h然后加入 H_2O (5mL)和盐水(15mL), 随后加入EtOAc(25mL)。水层用EtOAc(2x20mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO_4)并浓缩。为了促进纯化, 将残余物溶解在2:1的MeOH/THF(30mL)中, 并加入 NaBH_4 (48mg, 1.3mmol)。将混合物在室温下在氩气下搅拌1.5h, 然后加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物溶解在EtOAc(60mL)中并用盐水(20mL)清洗。水层用EtOAc(2x10mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO_4)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(15:85EtOAc/己烷)纯化以产生黄色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯

甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号77,1.36g,79%)。

[0555] B.将TBAF(4.0mL在THF中1M溶液,4.0mmol)加入到(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号77,1.36g,1.99mmol)在THF(20mL)中的溶液并在氩气下加热至40℃持续16h,然后在室温下搅拌3d。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(50:50-80:20EtOAc/己烷)纯化以产生浅黄色泡沫的(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,7-二醇(化合物编号78,828mg,93%)。

[0556] C.在0℃下、在氩气下向(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,7-二醇(化合物编号78,828mg,1.85mmol)和DMAP(23mg,0.19mmol)在吡啶(14mL)中的溶液加入Ac₂O(284mg,2.78mmol)在吡啶(5mL)中的溶液,然后在0℃下搅拌20min,随后在室温下搅拌17h。浓缩混合物,并用PhMe(3x30mL)进行共沸去除剩余的吡啶。获得的黄色泡沫状的(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-羟基-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号79,920mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0557] D.将(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-羟基-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号79,920mg)在80%乙酸(aq)(18mL)中的悬浮液加热至40℃,持续1.5h,然后浓缩。用PhMe(3x25mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O,且残余物通过硅胶色谱法(1:1EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生浅黄色泡沫状的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-三羟基-10,13-二甲基-17-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号80,430mg,52%,经2个步骤)。

[0558] E.将NaIO₄(280mg,1.31mmol)加入到(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-三羟基-10,13-二甲基-17-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号80,294mg,0.655mmol)在12:1的THF/H₂O(8.7mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2.3h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(10mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,并将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将所得的浅黄色油(358mg)溶解在3:1THF/MeOH(8mL)中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄(50mg,1.3mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌2h。加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(10mL)之间,并将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。获得的灰色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号81,319mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0559] F.在0℃下、在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号81,263mg)和DMAP(7mg,0.06mmol)在吡啶(2.7mL)中的溶液于1.75h内加入Ac₂O

(66mg, 0.65mmol) 在吡啶 (2.7mL) 中的溶液, 然后在 0℃ 下搅拌 1.5h。浓缩混合物, 并用 PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法 (20:80EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色泡沫状的 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 82, 177mg, 67%, 经 3 个步骤)。

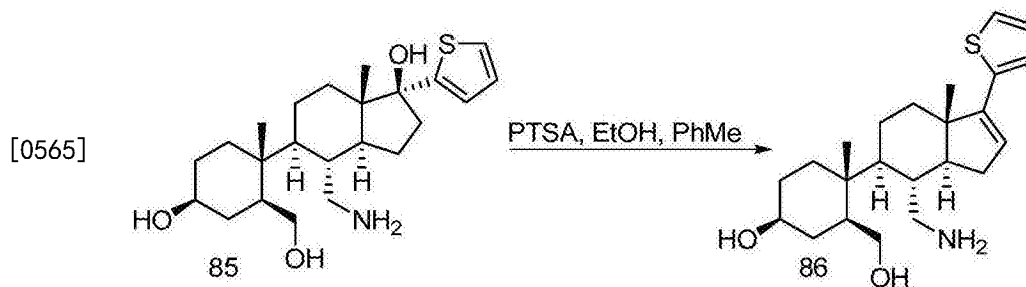
[0560] G. 在 0℃ 下向 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 82, 177mg, 0.359mmol) 和 TEA (0.065mL, 0.47mmol) 在 CH₂Cl₂ (6mL) 中的溶液加入 MsCl (0.031mL, 0.40mmol), 并将溶液在氩气下在室温下搅拌 1h。将溶液用 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 清洗。将水相用 CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 并将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。用 PhMe (3x20mL) 进行共沸去除杂质, 并将所得的灰色油 (257mg) 溶解在 DMF (1.8mL) 中。加入 NaN₃ (70mg, 1.1mmol), 并将混合物在氩气下加热至 60℃, 持续 17h。浓缩混合物, 然后分配于 EtOAc (45mL)、H₂O (5mL) 和盐水 (5mL) 之间。将有机层用盐水 (2x10mL) 清洗, 然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (10:90EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色膜的 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 83, 149mg, 80%, 经 2 个步骤)。

[0561] H. 将三苯基膦 (151mg, 0.576mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 83, 149mg, 0.288mmol) 在 10:1THF/H₂O (3.2mL) 中的溶液, 然后加热至 50℃, 持续 22h。浓缩混合物, 并用 MeOH (2x20mL) 进行共沸去除剩余的 H₂O。残余物通过硅胶色谱法 (5:95MeOH/CH₂Cl₂, 然后 100:5:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 纯化以产生无色固体的 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 84, 139mg, 98%)。

[0562] I. 向 ((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号 84, 139mg, 0.283mmol) 在 MeOH (7mL) 中的溶液加入碳酸钾 (78mg, 0.56mmol), 并在室温下搅拌 15.5h。浓缩混合物, 且残余物通过硅胶色谱法 (100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 纯化以产生无色固体的 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基) 八氢-1H-茛-1-酚 (化合物编号 85, 107mg, 93%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 1.17-1.93 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.57 (m, 1H)。ES-MS m/z 408 ([M+1]⁺)。

[0563] 实施例 16

[0564] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 6S, 7R, 7aS)-7-(氨基甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物编号 86) 的合成

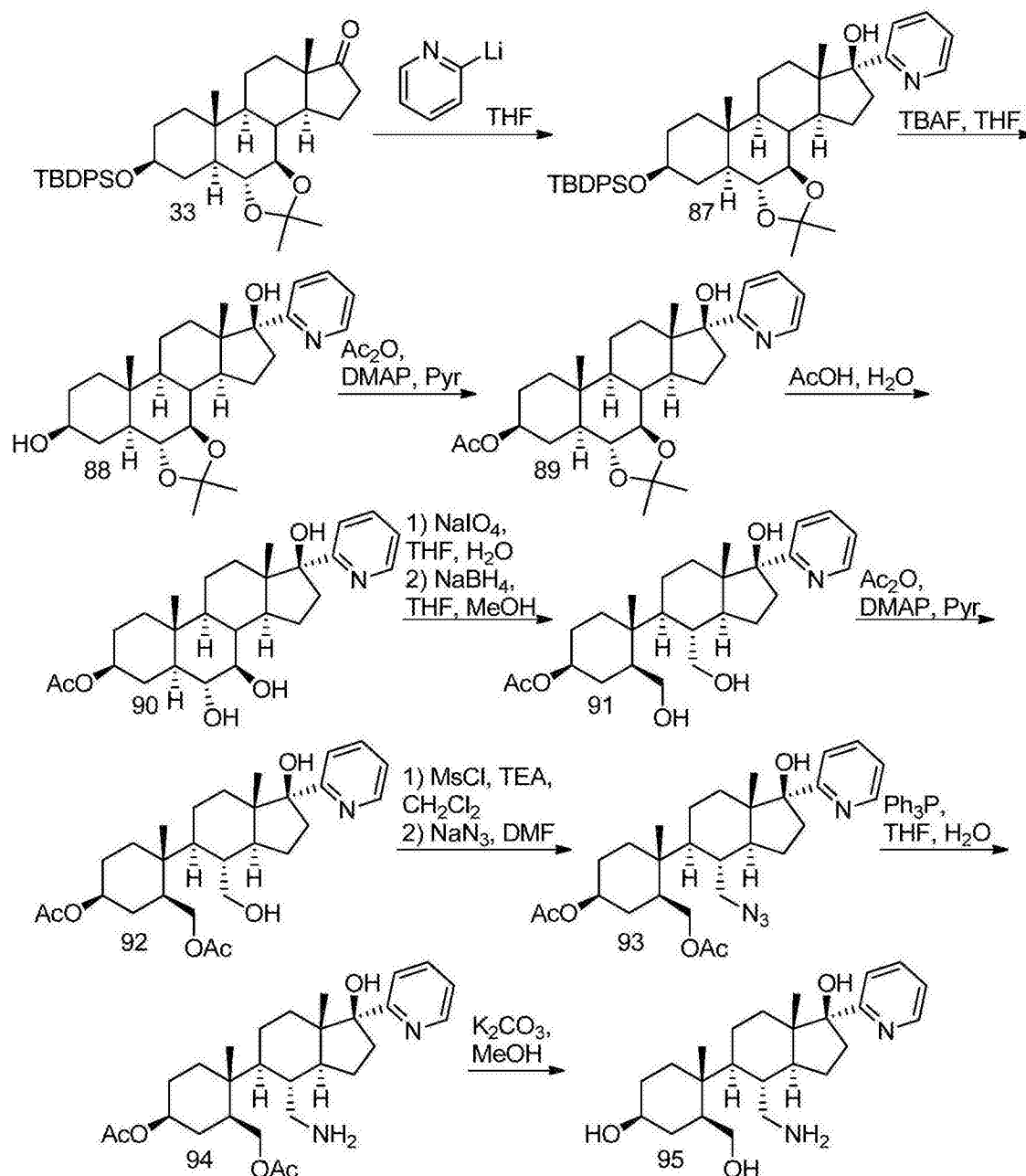


[0566] 向 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号85,76mg,0.19mmol) 在 16:84EtOH/PhMe (6mL) 中的溶液加入对甲苯磺酸单水合物 (43mg,0.23mmol), 然后加热至 80℃ 持续 1.5h。将混合物用 1N NaOH (aq) (15mL) 清洗, 且水相用 1:9 的 MeOH/CH₂Cl₂ (5x10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 且残余物通过硅胶色谱法 (100:10:2 的 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 纯化以产生无色固体的 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物编号86,66mg,90%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.21 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=5.0, 3.5Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.22-2.36 (m, 16H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。ES-MS m/z 390 ([M+1]⁺)。

[0567] 实施例17

[0568] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号95) 的合成

[0569]



[0570] A. 在氩气下将正丁基锂 (6.1mL 在己烷中 1.6M 溶液, 9.8mmol) 冷却至 -78℃, 并加入 2-溴吡啶 (1.79g, 11.3mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液。将混合物在 -78℃ 下搅拌 20min, 然后加入 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并 [1, 2] 菲并 [9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-7(8H)-酮 (化合物编号 33, 1.95g, 3.25mmol) 在 THF (12mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 3.5h, 然后在室温下搅拌 16h, 随后加入 H₂O (1mL)。混合物通过硅胶 (1:1 的 EtOAc/己烷) 过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (15:85 EtOAc/己烷) 纯化以产生黄色泡沫的 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基) 十六氢-1H-环戊并 [1, 2] 菲并 [9, 10-d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-7-醇 (化合物编号 87, 0.94g, 43%)。

[0571] B. 将 TBAF (3.62mL 在 THF 中 1M 溶液, 3.62mmol) 加入到 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS,

9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号87, 1.23g, 1.81mmol)在THF(9.0mL)中的溶液并在氩气下加热至50℃, 持续20h。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法(80:20EtOAc/己烷)纯化以产生黄色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-2, 7-二醇(化合物编号28, 728mg, 91%)。

[0572] C. 在0℃下、在氩气下向(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-2, 7-二醇(化合物编号88, 728mg, 1.65mmol)和DMAP(20mg, 0.16mmol)在吡啶(12mL)中的溶液加入Ac₂O(252mg, 2.47mmol)在吡啶(4mL)中的溶液, 然后在室温下搅拌19h。浓缩混合物, 并用PhMe(3x25mL)进行共沸去除剩余的吡啶。获得的黄色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-7-羟基-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号89, 817mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0573] D. 将(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-7-羟基-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号89, 817mg)在80%乙酸(aq)(16.3mL)中的悬浮液加热至40℃, 持续1.5h然后浓缩。用PhMe(3x25mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O, 且残余物通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化以产生灰色泡沫的(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-6, 7, 17-三羟基-10, 13-二甲基-17-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号90, 658mg, 90%, 经2个步骤)。

[0574] E. 将NaIO₄(357mg, 1.67mmol)加入到(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-6, 7, 17-三羟基-10, 13-二甲基-17-(吡啶-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号90, 370mg, 0.834mmol)在10:1THF/H₂O(8.8mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌2.25h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂(15mL)和H₂O(15mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取, 并将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将所得的无色泡沫(413mg)溶解在3:1THF/MeOH(8mL)中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄(63mg, 1.7mmol), 并将混合物在室温下搅拌3.5h。加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物分配于CH₂Cl₂(15mL)和H₂O(10mL)之间, 且水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。获得的灰色泡沫的(1S, 3S, 4R)-4-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号91, 399mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0575] F. 在0℃下、在氩气下向(1S, 3S, 4R)-4-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号91, 332mg)和DMAP(8mg, 0.07mmol)在吡啶(3.9mL)中的溶液在2h内加入Ac₂O(85mg, 0.83mmol)在吡啶(3.0mL)中的溶液, 然后在0℃下搅拌1h。浓缩混合物, 并用PhMe(3x20mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(4:96MeOH/CH₂Cl₂)部分纯化以产生无色胶状的((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号92, 335mg)。

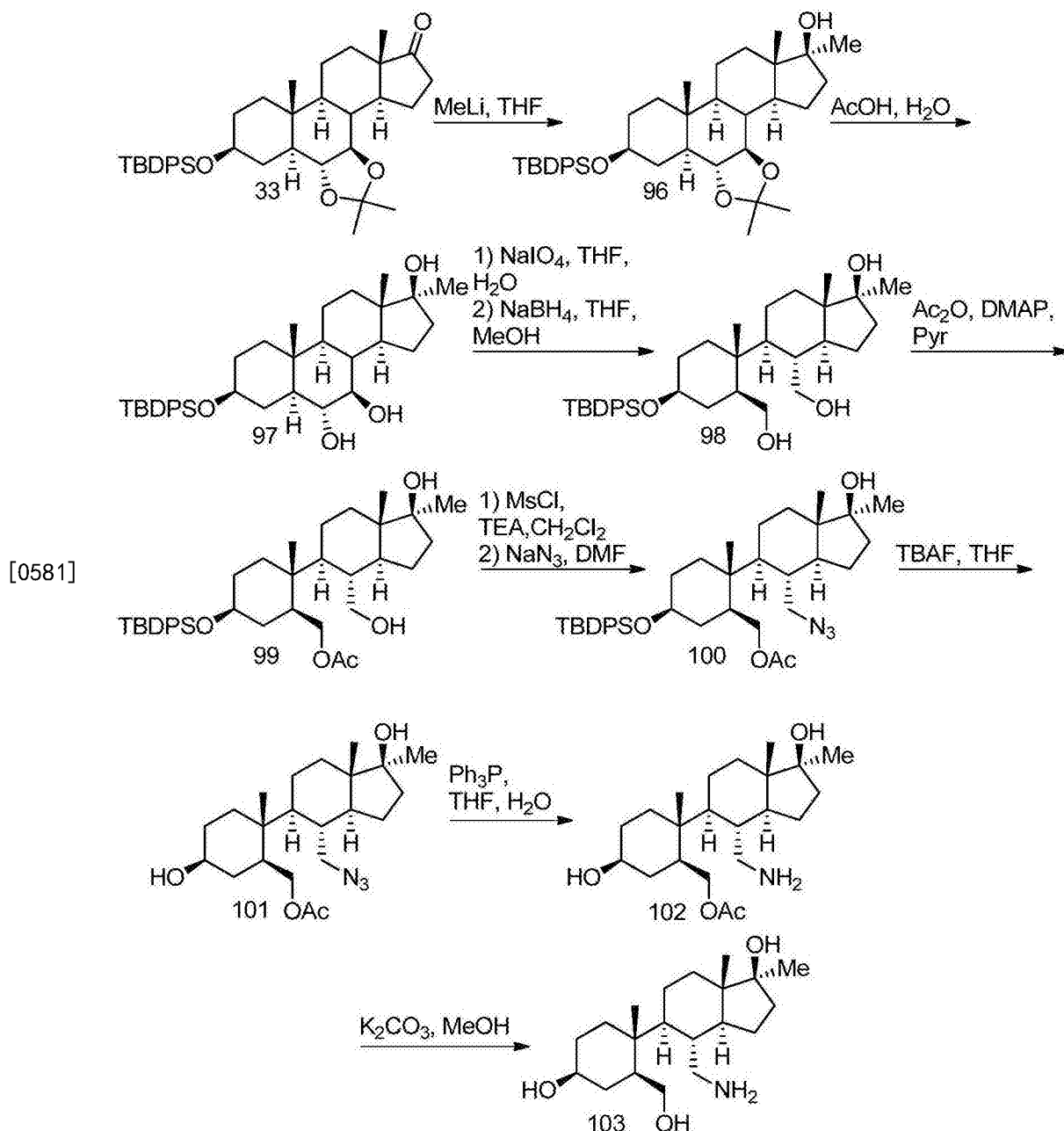
[0576] G. 在0℃下向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号92,335mg)和TEA(0.12mL,0.86mmol)在CH₂Cl₂(6.9mL)中的溶液加入MsCl(0.059mL,0.76mmol),并将溶液在氩气下在室温下搅拌1.5h。将溶液用CH₂Cl₂(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)清洗。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。用PhMe(3x10mL)进行共沸去除杂质,并将所得的浅黄色泡沫(403mg)溶解在DMF(2.3mL)中。加入NaN₃(134mg,2.06mmol),并将混合物在氩气下加热至60℃,持续16.5h。浓缩混合物然后分配于EtOAc(50mL)、H₂O(5mL)和盐水(5mL)之间。将水相用EtOAc(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶(2:98MeOH/CH₂Cl₂)过滤以产生无色泡沫的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号93,272mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0577] H. 将三苯基膦(278mg,1.06mmol)加入到((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号93,272mg)在11:1的THF/H₂O(5.8mL)中的溶液,然后加热至50℃,持续19h。浓缩混合物,并用MeOH进行共沸去除剩余的H₂O(2x20mL)。残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/CH₂Cl₂,然后100:5:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色泡沫的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号94,206mg,61%,经6个步骤)。

[0578] I. 向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨甲基)-1-羟基-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号94,137mg,0.282mmol)在MeOH(5.6mL)中的溶液加入碳酸钾(78mg,0.56mmol)并加热至40℃,持续1.5h。浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号95,110mg,97%)*asa*。¹H NMR(CD₃OD): δ8.50(d,J=4.8Hz,1H),7.77(m,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.26(m,1H),3.46(m,2H),3.03(m,2H),2.71(m,1H),2.50(m,1H),1.94-2.09(m,3H),1.12-1.83(m,13H),1.06(s,3H),1.00(s,3H),0.11(m,1H)。ES-MS m/z403([M+1]⁺)。

[0579] 实施例18

[0580] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号103)的合成



[0582] A. 在 -78°C 下、在氩气下将甲基锂(5.3mL在 Et_2O 中1.1M溶液, 5.8mmol)逐滴加入到(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.16g, 1.96mmol)在 THF (19mL) 中的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌1.5h, 在 0°C 下搅拌40min, 然后在室温下搅拌2.5h。将混合物冷却至 0°C 并小心加入盐水(20mL), 随后加入 EtOAc (20mL)。将水层用 EtOAc (20mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO_4)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(25:75 EtOAc /己烷)纯化以产生无色泡沫的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 7, 11, 11-五甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号96, 814mg, 68%)。

[0583] B. 将(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 7, 11, 11-五甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号96, 814mg, 1.32mmol)在80%乙酸(aq) (13mL) 中的悬浮液加热至 40°C , 持续

2.7h然后浓缩。用PhMe (3x25mL) 进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O,且获得无色泡沫的 (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13,17-三甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇 (化合物编号97,824mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0584] C. 将NaIO₄ (552mg, 2.58mmol) 在H₂O (1.3mL) 中的悬浮液加入到 (3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S) -3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13,17-三甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇 (化合物编号97,745mg) 在THF (13mL) 中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取,且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。将所得的无色泡沫 (768mg) 溶解在3:1THF/MeOH (12mL) 中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄ (91mg, 2.4mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌2h。加入丙酮 (5mL) 并浓缩混合物。将残余物分配于EtOAc (50mL) 和盐水 (15mL) 之间,并将有机层用盐水 (15mL) 清洗,然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。获得的无色泡沫 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号98, 720mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0585] D. 在0℃下、在氩气下向 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-1-酚 (化合物编号98,633mg) 和DMAP (13mg, 0.11mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液在2h内加入Ac₂O (108mg, 1.06mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液,然后在0℃下搅拌1h。加入冰-H₂O (15mL), 随后加入EtOAc (50mL), 并将有机层用盐水 (2x15mL) 清洗然后浓缩。用PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法 (40:60EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色泡沫的 ((1S, 2R, 5S) -5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -1-羟基-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号99,402mg, 62%, 经4个步骤)。

[0586] E. 在-78℃下、在氩气下向 ((1S, 2R, 5S) -5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -1-羟基-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号99,402mg, 0.647mmol) 和TEA (0.14mL, 1.0mmol) 在CH₂Cl₂ (9mL) 中的溶液加入MsCl (0.055mL, 0.71mmol), 并将溶液在-78℃下搅拌10min,然后在室温下搅拌1h。加入另外的MsCl (0.015mL, 0.19mmol) 并在室温下搅拌1.5h。浓缩溶液,并将残余物分配于EtOAc (40mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 之间。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (3x15mL) 和盐水 (10mL) 清洗然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。用PhMe (3x15mL) 进行共沸去除杂质,并将所得的灰色油 (529mg) 溶解在DMF (3.2mL) 中。加入NaN₃ (126mg, 1.94mmol), 并将混合物在氩气下加热至60℃,持续21h。将混合物用EtOAc (40mL) 和H₂O (10mL) 稀释,并将有机层用盐水 (5x10mL) 清洗,然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (25:75EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的 ((1S, 2R, 5S) -2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(叠氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-5-基)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号100,259mg, 62%, 经2个步骤)。

[0587] F. 将TBAF (0.53mL在THF中1M溶液, 0.53mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S) -2-((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(叠氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茚-5-基)-5-((叔丁基二苯甲硅

烷基)氧)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号100,172mg,0.266mmol)在THF(5.3mL)中的溶液,并在室温下搅拌41h。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(80:20EtOAc/己烷)纯化以产生无色膜状的((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-羟基-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号101,109mg,100%)。

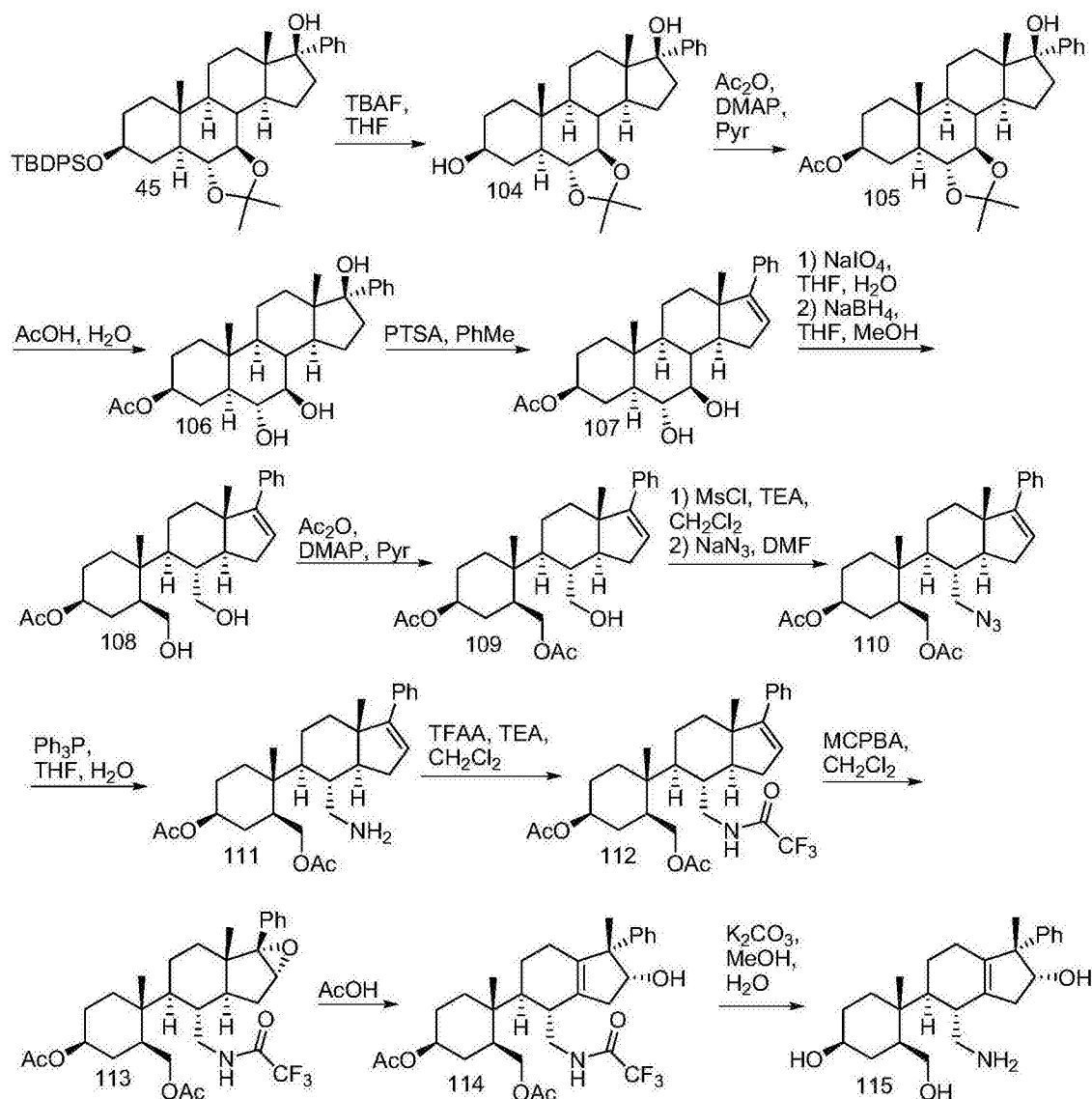
[0588] G.将三苯基膦(140mg,0.534mmol)加入到((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-羟基-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号101,109mg,0.267mmol)在9:1的THF/H₂O(3.0mL)中的溶液,然后加热至50℃,持续22h。浓缩混合物,并用MeOH(2x20mL)进行共沸去除剩余的H₂O。残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/CH₂Cl₂,然后100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色膜状的((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-羟基-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号102,99mg,97%)。

[0589] H.向((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氮甲基)-1-羟基-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-羟基-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号102,99mg,0.26mmol)在MeOH(5.2mL)中的溶液加入碳酸钾(72mg,0.52mmol)并加热至40℃,持续2h。浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱法(100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氮甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号103,48mg,55%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 3.72(m,1H),3.45(m,1H),3.10(m,2H),2.66(m,1H),2.14(m,1H),1.22-1.89(m,20H),1.08(s,3H),0.86(s,3H)。ES-MS m/z 340([M+1]⁺)。

[0590] 实施例19

[0591] (1S,2R,4R,5S)-4-(氮甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-酚(化合物编号115)的合成

[0592]



[0593] A. 将TBAF (3.0mL在THF中1M溶液, 3.0mmol) 加入到 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇 (化合物编号45, 1.01g, 1.49mmol) 在THF (15mL) 中的溶液并加热至50℃, 持续20h。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法 (50:50-60:40EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2,7-二醇 (化合物编号104, 492mg, 75%)。

[0594] B. 在0℃下、在氩气下向 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2,7-二醇 (化合物编号104, 487mg, 1.11mmol) 和DMAP (14mg, 0.11mmol) 在吡啶 (4.5mL) 中的溶液加入Ac₂O (226mg, 2.21mmol) 在吡啶 (1.0mL) 中的溶液, 然后在室温下搅拌3h。浓缩溶液, 并用PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法 (25:75EtOAc/己烷) 纯化以产生无色胶状的 (2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7S, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS) -7-羟基-4a, 6a, 11, 11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐

(化合物编号105,516mg,97%)。

[0595] C. 将(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-羟基-4a,6a,11,11-四甲基-7-苯基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基乙酸盐(化合物编号105,516mg,1.07mmol)在80%乙酸(aq)(10mL)中的悬浮液加热至40℃,持续1.5h然后浓缩。用PhMe(3x30mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O,且获得的无色固体(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-三羟基-10,13-二甲基-17-苯基十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号106)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0596] D. 向(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-三羟基-10,13-二甲基-17-苯基十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号106)在PhMe(11mL)中的溶液加入对甲苯磺酸单水合物(61mg,0.32mmol),然后加热至70℃持续3.5h。将混合物浓缩,溶解在CH₂Cl₂(20mL)中,并用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)清洗。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(40:60EtOAc/CH₂Cl₂)部分纯化以产生灰色泡沫的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号107,200mg)。

[0597] E. 将NaIO₄(202mg,0.944mmol)加入到(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-苯基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐(化合物编号107,200mg)在10:1THF/H₂O(7.4mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(15mL)和H₂O(10mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将所得的无色泡沫溶解在3:1THF/MeOH(6.7mL)中并加入NaBH₄(36mg,0.95mmol)。将混合物在室温下在氩气下搅拌16h。加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物溶解在1:9MeOH/CH₂Cl₂(10mL)中并用H₂O(10mL)清洗。将水相用1:9MeOH/CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。获得的无色膜状的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号108,224mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0598] F. 在0℃下、在氩气下向(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号108,320mg)和DMAP(9mg,0.07mmol)在吡啶(4mL)中的溶液在2h内加入Ac₂O(86mg,0.84mmol)在吡啶(3mL)中的溶液,然后在0℃下搅拌2h。浓缩混合物,并用PhMe(3x20mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(7:93-15:85EtOAc/CH₂Cl₂)纯化以产生无色胶状的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号109,173mg,29%,经5个步骤)。

[0599] G. 在0℃下、在氩气下向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号109,173mg,0.369mmol)和TEA(0.10mL,0.72mmol)在CH₂Cl₂(3.7mL)中的溶液加入MsCl(0.043mL,0.55mmol),并将溶液在室温下搅拌1.5h。将溶液用CH₂Cl₂(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)清洗。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥

(MgSO₄) 并浓缩。用PhMe (3x15mL) 进行共沸去除杂质, 并将残余物溶解在DMF (1.5mL) 中。加入NaN₃ (72mg, 1.1mmol), 并将混合物在氩气下加热至60℃, 持续19h。浓缩混合物, 并将残余物分配于EtOAc (15mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用EtOAc (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (CH₂Cl₂) 纯化以产生无色膜状的 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(叠氮甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号110, 131mg, 72%, 经2个步骤)。

[0600] H. 将三苯基膦 (139mg, 0.530mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(叠氮甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号110, 131mg, 0.265mmol) 在11:1的THF/H₂O (3.6mL) 中的溶液, 然后加热至50℃, 持续19.5h。浓缩混合物, 并用MeOH (2x10mL) 进行共沸去除剩余的H₂O。残余物通过硅胶色谱法 (5:95MeOH/CH₂Cl₂, 然后100:5:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 部分纯化以产生无色胶状的 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(氨甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号111, 175mg)。

[0601] I. 向 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 7-(氨甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号111, 175mg) 和TEA (0.074mL, 0.53mmol) 在CH₂Cl₂ (5.3mL) 中的溶液加入三氟乙酸酐 (0.055mL, 0.40mmol), 并将溶液在室温下搅拌1h。浓缩混合物, 并用CH₂Cl₂ (10mL) 进行共沸去除剩余的三氟乙酸酐。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (15mL) 中并用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 清洗。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (20:80EtOAc/己烷) 纯化以产生无色膜状的 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-甲基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 3a-甲基-3-苯基-7-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基) 环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号112, 108mg, 72%, 经2个步骤)。

[0602] J. 将MCPBA (77%, 86mg, 0.38mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-甲基-2-((3aS, 6S, 7R, 7aS) - 3a-甲基-3-苯基-7-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基) 环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号112, 108mg, 0.192mmol) 在CH₂Cl₂ (3.8mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释并用饱和Na₂SO₃水溶液 (10mL) 清洗, 随后用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 和H₂O (10mL) 清洗。将有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩以产生无色固体的 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-甲基-2-((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR) - 1b-甲基-1a-苯基-5-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基) 八氢-1aH-茛并[1, 2-b]环氧乙烯-4-基) 环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号113, 111mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0603] K. 将 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-甲基-2-((1aR, 1bS, 4S, 5R, 5aS, 6aR) - 1b-甲基-1a-苯基-5-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基) 八氢-1aH-茛并[1, 2-b]环氧乙烯-4-基) 环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号113, 111mg) 在AcOH (4mL) 中的溶液在室温下搅拌17.5h, 然后加热至40℃, 持续7.5h并浓缩。用PhMe (3x10mL) 进行共沸去除剩余的AcOH, 且残余物通过硅胶色谱法 (35:65-50:50EtOAc/己烷) 纯化以产生无色膜状的 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((1S, 2R, 4R, 5S) - 2-羟基-1-甲基-1-苯基-4-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基)-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号114, 68mg, 61%, 经2个步骤)。

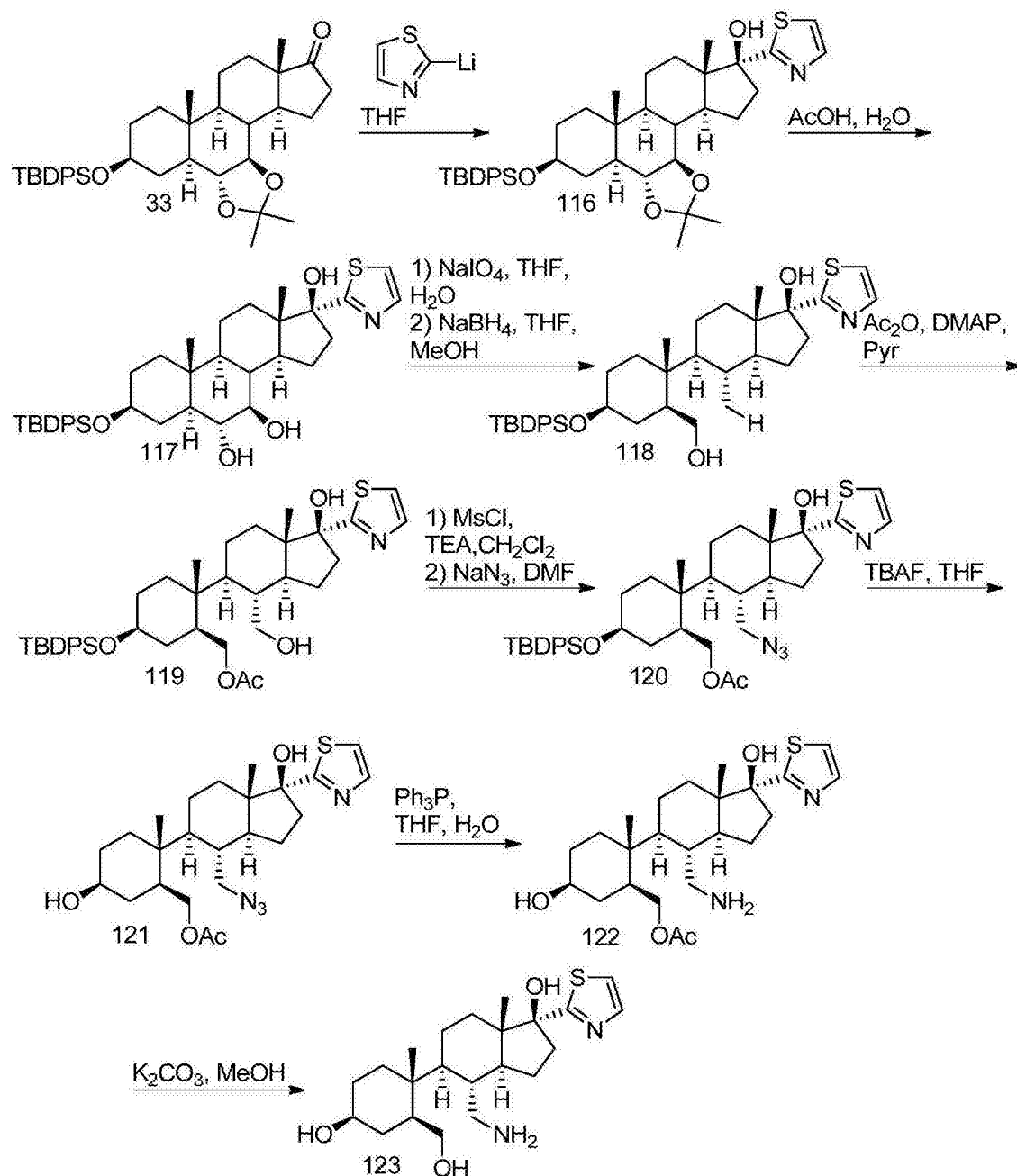
[0604] L. 向 ((1S, 2R, 5S) - 5-乙酰氧基-2-((1S, 2R, 4R, 5S) - 2-羟基-1-甲基-1-苯基-4-((2, 2, 2-三氟乙酰氨基) 甲基)-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐

盐(化合物编号114,68mg,0.12mmol)在10:1MeOH/H₂O(2.3mL)中的溶液加入碳酸钾(97mg,0.70mmol)并加热至50℃,持续26h。将混合物过滤并浓缩,并用MeOH(2x10mL)进行共沸去除剩余的H₂O。残余物通过硅胶色谱法(100:10:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)纯化以产生灰色固体的(1S,2R,4R,5S)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-2-酚(化合物编号115,39mg,83%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.15-7.31(m,5H),4.06(m,1H),3.84(m,1H),3.47(m,1H),3.23(m,1H),2.94(m,1H),2.69(m,1H),2.19-2.45(m,4H),1.25-2.02(m,14H),0.95(s,3H)。ES-MS m/z 400([M+1]⁺)。

[0605] 实施例20

[0606] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号123)的合成

[0607]



[0608] A. 在-78℃下、在氩气下将正丁基锂(2.6mL在己烷中2.3M溶液,6.0mmol)逐滴加入到2-溴噻唑(1.12g,6.83mmol)在THF(5mL)中的溶液,并将混合物在-78℃下搅拌15min。在-78℃下加入(2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33,1.21g,2.01mmol)在THF(15mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌20h。加入盐水(25mL),随后加入EtOAc(40mL)。将水层用EtOAc(2x20mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(20:80EtOAc/己烷)纯化以产生黄色油状的(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻唑-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号116,422mg,31%)。

[0609] B. 将(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基-7-(噻唑-2-基)十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号116,422mg,0.615mmol)在80%乙酸(aq)(10mL)中的悬浮液加热至40℃,持续1.5h然后浓缩。用PhMe(3x30mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O,且获得的黄色泡沫的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-(噻唑-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇(化合物编号117,369mg)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0610] C. 将NaIO₄(205mg,0.958mmol)加入到(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-10,13-二甲基-17-(噻唑-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇(化合物编号117,309mg)在10:1THF/H₂O(5.5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(15mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将所得的黄色油(382mg)溶解在3:1THF/MeOH(5mL)中并加入NaBH₄(36mg,0.95mmol)。将混合物在室温下搅拌2h并加入丙酮(4mL)。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(15mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩以产生黄色泡沫的1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号118,303mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0611] D. 在0℃下、在氩气下向1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号118,303mg)和DMAP(6mg,0.05mmol)在吡啶(3.0mL)中的溶液在1.8h内加入Ac₂O(57mg,0.56mmol)在吡啶(2.8mL)中的溶液,然后在0℃下搅拌1.5h。浓缩混合物,并用PhMe(3x10mL)进行共沸去除剩余的吡啶。残余物通过硅胶色谱法(1:99-3:97MeOH/CH₂Cl₂)纯化以产生黄色固体的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号119,192mg,54%,经4个步骤)。

[0612] E. 在0℃下、在氩气下向((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸盐(化合物编号119,192mg,0.278mmol)和TEA(0.050mL,0.36mmol)在

CH₂Cl₂ (2.8mL) 中的溶液加入MsCl (0.024mL, 0.31mmol), 并将溶液在室温下搅拌1.3h。将溶液用CH₂Cl₂ (15mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 清洗。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。用PhMe (3x10mL) 进行共沸去除杂质, 并将所得的灰色固体 (283mg) 溶解在DMF (1.4mL) 中。加入NaN₃ (54mg, 0.83mmol), 并将混合物在氩气下加热至60℃, 持续18h。浓缩混合物, 并将残余物分配于EtOAc (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。加入盐水 (5mL), 并将水相用EtOAc (15mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩以产生浅黄色泡沫的 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (叠氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5- ((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号120, 216mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

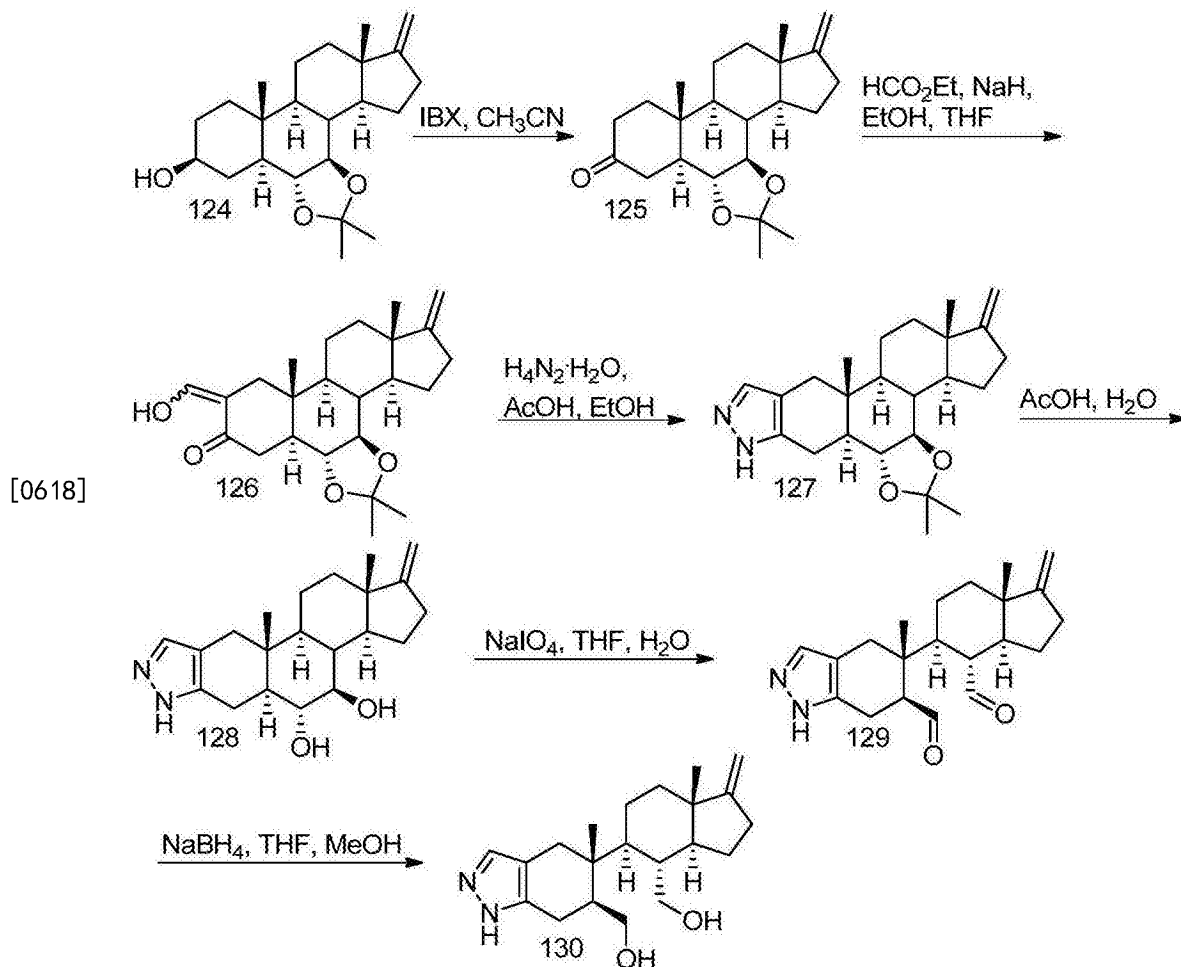
[0613] F. 将TBAF (0.56mL 在THF中1M溶液, 0.56mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (叠氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5- ((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧) -2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号120, 216mg) 在THF (5.6mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌3d。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法纯化 (60:40EtOAc/己烷) 以产生无色膜状的 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (叠氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5-羟基-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号58, 81mg, 3个步骤后, 61%) (化合物编号121, 81mg, 61%, 经3个步骤)。

[0614] G. 将三苯基膦 (89mg, 0.34mmol) 加入到 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (叠氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5-羟基-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号121, 81mg, 0.17mmol) 在10:1THF/H₂O (1.9mL) 中的溶液, 然后加热至50℃, 持续16h。浓缩混合物, 且残余物通过硅胶色谱法纯化 (5:95MeOH/CH₂Cl₂, 然后100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 以产生无色固体的 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5-羟基-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号122, 52mg, 68%)。

[0615] H. 向 ((1S, 2R, 5S) -2- ((1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (氮甲基) -1-羟基-7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-5-基) -5-羟基-2-甲基环己基) 甲基乙酸盐 (化合物编号122, 52mg, 0.12mmol) 在MeOH (2.3mL) 中的溶液加入碳酸钾 (32mg, 0.23mmol) 并加热至40℃持续1h。浓缩混合物, 且残余物通过硅胶色谱法 (100:10:2的CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 纯化以产生无色固体的 (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -4- (氮甲基) -5- ((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2- (羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1- (噻唑-2-基) 八氢-1H-茛-1-酚 (化合物编号123, 42mg, 89%)。 ¹H NMR (CD₃OD): δ7.72 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.3Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 4H), 1.17-1.76 (m, 12H), 1.03 (s, 6H), 0.28 (m, 1H)。ES-MS m/z 409 ([M+1]⁺)。

[0616] 实施例21

[0617] ((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5- ((5R, 6S) -6- (羟甲基) -5-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-5-基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇 (化合物编号130) 的合成



[0619] A. 在氩气下将 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2-酚(化合物编号124,2.05g,5.55mmol)和IBX(3.88g,13.9mmol)在MeCN(80mL)中的混合物在65℃下搅拌4.5h。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并浓缩以提供类白色泡沫的(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号125,1.99g,98%)。

[0620] B. 在氩气下将(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号125,250mg,0.7mmol)、甲酸乙酯(113μL,1.4mmol)、NaH(60%溶液,56mg,1.4mmol)和EtOH(2drops)在THF(10mL)中的混合物搅拌回流100min。将所得的混合物冷却至室温,用饱和NaHCO₃溶液(10mL)稀释,用EtOAc(3x10mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(9:1的己烷:EtOAc)纯化以提供类白色固体的(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(羟基亚甲基)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号126,128mg,47%)。

[0621] C. 在氩气下在室温下将(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(羟基亚甲基)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号126,127mg,0.33mmol)、水合肼(24μL,0.5mmol)和AcOH(38μL,0.66mmol)在EtOH(15mL)中的混合物搅拌18h。将所得的混合物浓缩并在EtOAc(50mL)中重

建,依次用H₂O (2x25mL) 和盐水 (25mL) 清洗,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用硅胶色谱法 (1:1 至1:0EtOAc:己烷) 纯化以提供白色固体的 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-四甲基-1-亚甲基-1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-十六氢环戊并[5,6][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]萘[1,2-f]呋唑 (化合物编号127,130mg)。

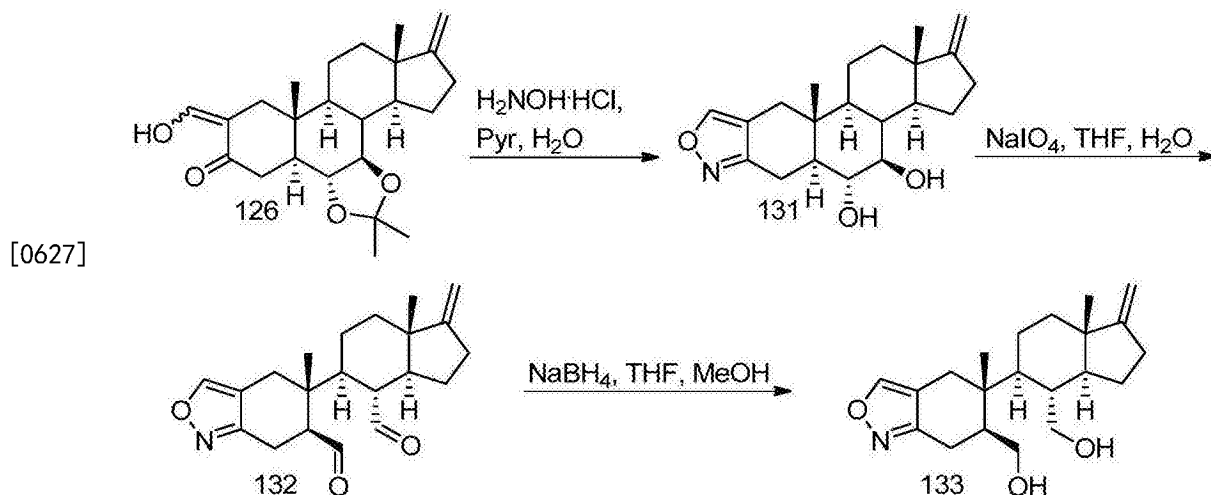
[0622] D. 将 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-四甲基-1-亚甲基-1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-十六氢环戊并[5,6][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]萘[1,2-f]呋唑 (化合物编号127,130mg) 在H₂O (0.4mL) 和AcOH (1.6mL) 中的混合物在室温下搅拌4.5h。将反应混合物浓缩并在MeOH (25mL) 和1MNaOH溶液 (25mL) 中重建。将混合物用CH₂Cl₂ (3x50mL) 萃取,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用硅胶色谱法 (9:1的EtOAc:MeOH) 纯化以提供白色固体的 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-二甲基-1-亚甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环戊并[5,6]萘[1,2-f]呋唑-4,5-二醇 (化合物编号128,99mg,85%,经2个步骤)。

[0623] E. 将 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-二甲基-1-亚甲基-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环戊并[5,6]萘[1,2-f]呋唑-4,5-二醇 (化合物编号128,77mg,0.23mmol) 和NaIO₄ (97mg,0.46mmol) 在THF (2mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物在室温下搅拌4.25h。将混合物分配于EtOAc (25mL) 和H₂O (15mL) 之间并将有机层用盐水 (2x15mL) 清洗,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩以产生白色固体的 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-呋唑-6-甲醛 (化合物编号129,80mg)。

[0624] F. 在氩气下在室温下将 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-呋唑-6-甲醛 (化合物编号129,80mg) 和NaBH₄ (22mg,0.57mmol) 在THF (3mL) 和MeOH (1mL) 中的混合物搅拌1h。将所得的混合物冷却至0℃并加入80%AcOH (0.4mL)。在室温下10min后,将混合物用EtOAc (25mL) 稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液 (2x15mL) 和盐水 (10mL) 清洗,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用硅胶色谱法 (9:1的EtOAc:MeOH) 纯化以提供白色固体的 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(羟甲基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-呋唑-5-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇 (化合物编号130,72mg,92%,经2个步骤)。¹H NMR (300MHz,CD₃OD) δ7.25 (s,1H),4.60 (s,2H),4.03 (d,J=9.6Hz,1H),3.93 (d,J=9.6Hz,1H),3.69 (d,J=11.3Hz,1H),3.35-3.20 (m,3H),3.15 (dd,J=5.6Hz,16.9,1H),2.69-2.45 (m,2H),2.28-2.24 (m,2H),1.79-1.16 (m,8H),1.08 (s,3H),0.82 (s,3H);¹³C NMR (75MHz,CD₃OD) δ162.9,101.5,63.7,62.8,51.4,44.7,44.4,41.4,38.97,37.1,30.1,25.6,24.4,23.7,20.8,18.8;MS m/z:345.2[M+H]⁺。

[0625] 实施例22

[0626] ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(羟甲基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑-5-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇 (化合物编号133) 的合成



[0628] A. 将 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(羟基亚甲基)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号126,149mg,0.39mmol)和盐酸羟胺(80mg,1.2mmol)在吡啶(3mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物搅拌回流3.75h。将所得的混合物冷却至室温并用H₂O(15mL)稀释,依次用CH₂Cl₂(3×15mL)和EtOAc(15mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩并于PhMe(2×10mL)中共沸。残余物用硅胶色谱法(2:1的EtOAc:己烷)纯化以提供白色固体的(3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-二甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢-1H-环戊并[7,8]菲并[2,3-c]异噁唑-4,5-二醇(化合物编号131,130mg,98%)。

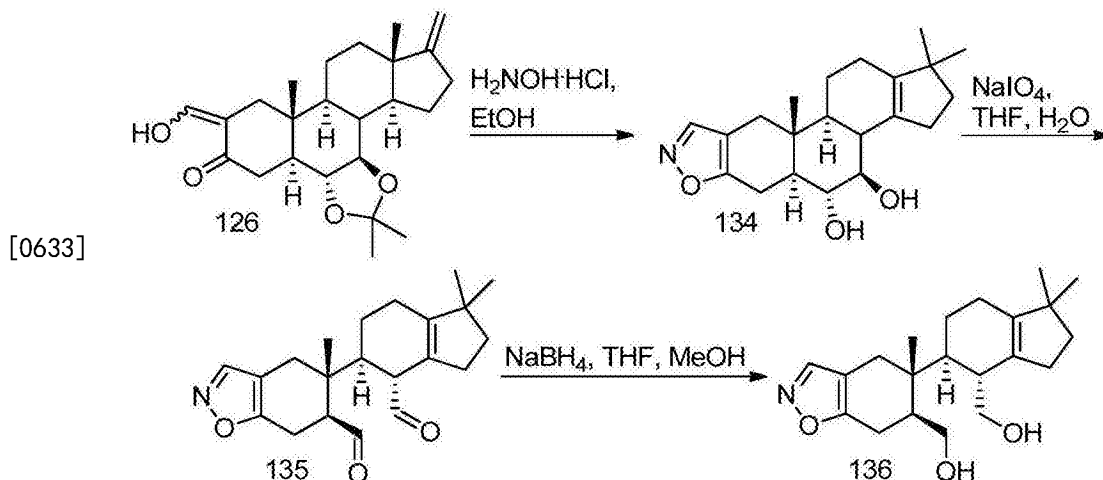
[0629] B. 在室温下将(3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-二甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢-1H-环戊并[7,8]菲并[2,3-c]异噁唑-4,5-二醇(化合物编号131,103mg,0.30mmol)和NaIO₄(160mg,0.75mmol)在THF(3mL)和H₂O(1.5mL)中的混合物搅拌4.25h。将混合物用EtOAc(25mL)和H₂O(15mL)稀释,用盐水(2×15mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以提供白色固体的(5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑-6-甲醛(化合物编号132)。

[0630] C. 在氩气下在室温下将(5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑-6-甲醛(化合物编号132)和NaBH₄(34mg,0.90mmol)在THF(3mL)和MeOH(1mL)中的混合物搅拌1.25h。将反应用NH₄Cl溶液(0.5mL)淬灭,用EtOAc(25mL)稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液(2×15mL)和盐水(10mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(2:1的EtOAc:己烷)纯化以提供白色固体的((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(羟甲基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑-5-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇(化合物编号133,88mg,85%,经2个步骤)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.07(s,1H),4.60(d,J=10.3Hz,2H),4.06-3.95(m,2H),3.74(d,J=11.5Hz,1H),3.43(m,1H),3.36(dd,J=18.0,5.7Hz,1H),2.83(dd,J=17.7,5.8Hz,1H),2.66(d,J=16.3Hz,1H),2.54-2.19(m,5H),1.82-1.14(m,8H),1.10(s,3H),0.77(s,3H)。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ161.3,159.5,153.4,114.1,101.2,62.5,62.3,49.9,43.7,43.6,42.8,40.2,37.6,35.8,31.6,29.2,27.3,24.7,23.4,22.7,21.3,20.5,18.3,14.2;MS m/z:346.2

[M+H]⁺。

[0631] 实施例23

[0632] ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-6-基)甲醇(化合物编号136)的合成



[0634] A. 将(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(羟基亚甲基)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号126,111mg,0.29mmol)和盐酸羟胺(60mg,0.86mmol)在EtOH(3mL)中的混合物搅拌回流3.25h。将所得的混合物冷却至室温,浓缩并在EtOAc(10mL)和CH₂Cl₂(15mL)重建。将所得的混合物用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(1:1的EtOAc:己烷)纯化以提供无色油状的(3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-三甲基-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-十二氢-1H-环戊并[7,8]菲并[3,2-d]异噁唑-4,5-二醇(化合物编号134,84mg,85%)。

[0635] B. 在室温下将(3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-三甲基-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-十二氢-1H-环戊并[7,8]菲并[3,2-d]异噁唑-4,5-二醇(化合物编号134,99mg,0.29mmol)和NaIO₄(154mg,0.72mmol)在THF(3mL)和H₂O(1.5mL)中的混合物搅拌4h。将混合物用EtOAc(25mL)和H₂O(15mL)稀释,用盐水(2×15mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以提供白色固体的(5R,6S)-5-((4R,5S)-4-甲酰基-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-6-甲醛(化合物编号135)。

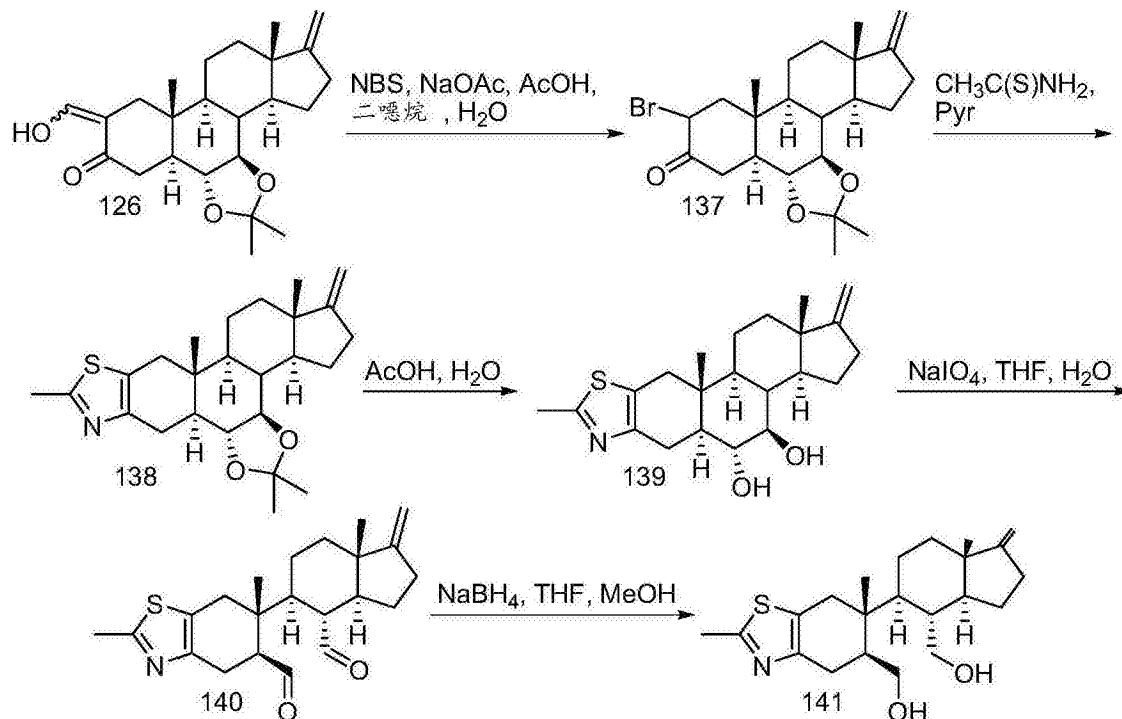
[0636] C. 在氩气下在室温下将(5R,6S)-5-((4R,5S)-4-甲酰基-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-6-甲醛(化合物编号135)和NaBH₄(27mg,0.72mmol)在THF(3mL)和MeOH(1mL)中的混合物搅拌1h。将反应用NH₄Cl溶液(0.5mL)淬灭。在室温下搅拌10min后,将混合物用EtOAc(25mL)稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液(2×15mL)和盐水(15mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(2:1的EtOAc:己烷)纯化以提供白色固体的((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-6-基)甲醇(化合物编号136,78mg,78%,经2个步骤)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.00(s,1H),4.04-4.01(m,1H),3.72-3.69(m,1H),3.50-3.45(m,1H),3.20(dd,J=18.1,5.6Hz,1H),2.64(dd,J=17.7,7.9Hz,1H),2.48-1.26(m,14H),0.99(s,3H),0.93(s,3H),0.86(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ166.8,149.7,144.7,132.3,111.1,64.7,62.5,45.87,42.1,39.7,39.1,38.5,37.2,37.2,37.2,

32.3, 28.2, 27.0, 25.5, 23.2, 20.2, 20.1, 19.6; MS m/z : 346.2 $[M+H]^+$ 。

[0637] 实施例24

[0638] ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(羟甲基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇(化合物编号141)的合成

[0639]



[0640] A. 将(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(羟基亚甲基)-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号126,0.81g,2.1mmol)、NBS(392mg,2.2mmol)、NaOAc(173mg,2.1mmol)和AcOH(120μL,2.1mmol)在二噁烷(22mL)和H₂O(2.2mL)中的混合物在室温下搅拌24h。将反应混合物(reaction)分配于EtOAc(150mL)和H₂O(150mL)之间并将水层用EtOAc(2×75mL)萃取。并将合并的有机层用盐水(75mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(9:1的己烷:EtOAc)纯化以提供稠的无色油状的(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-溴-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号137,0.59g,64%)。

[0641] B. 在氩气下将(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-溴-4a,6a,11,11-四甲基-7-亚甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-2(3H)-酮(化合物编号137,120mg,0.27mmol)和硫代乙酰胺(82mg,1.1mmol)在吡啶(6mL)中的混合物在65℃下搅拌24h。将反应冷却至室温并加入饱和NaHCO₃溶液(20mL)。将所得的混合物用EtOAc(3×15mL)萃取,干燥(Na₂SO₄),浓缩并于PhMe中共沸。残余物用硅胶色谱法(2:1的己烷:EtOAc)纯化以提供无色油状的(3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-五甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-十四氢-1H-环戊并[7,8][1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':9,10]菲并[2,3-d]噻唑(化合物编号138,77mg,68%)。

[0642] C. 将(3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-五甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-十四氢-1H-环戊并[7,8][1,3]二氧杂

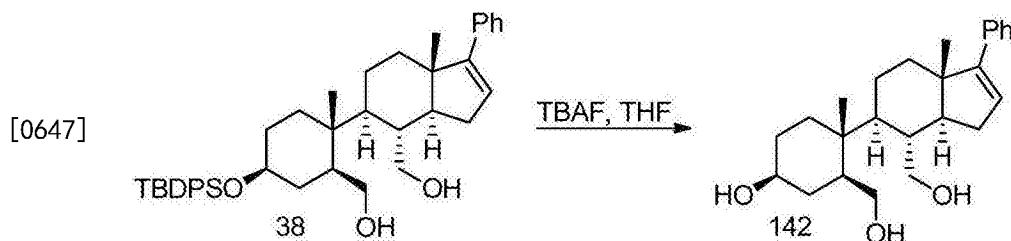
环戊烯并[4',5':9,10]菲并[2,3-d]噻唑(化合物编号138,77mg,0.19mmol)在H₂O(1mL)和AcOH(5mL)中的混合物在室温下搅拌90min。将反应混合物浓缩并分配于EtOAc(30mL)和1MNaOH溶液(20mL)之间。该混合物用EtOAc(3x20mL)萃取并将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(19:1的EtOAc:MeOH)纯化以提供白色固体的(3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-三甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢-1H-环戊并[7,8]菲并[2,3-d]噻唑-4,5-二醇(化合物编号139,69mg,98%)。

[0643] D. 将(3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-三甲基-1-亚甲基-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢-1H-环戊并[7,8]菲并[2,3-d]噻唑-4,5-二醇(化合物编号139,64mg,0.17mmol)和NaIO₄(73mg,0.34mmol)在THF(3mL)和H₂O(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌4h。将混合物分配于EtOAc(25mL)和H₂O(15mL)之间,用盐水(2x15mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以提供白色固体的(5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-甲醛(化合物编号140)。

[0644] E. 在氩气下在室温下将(5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-甲醛(化合物编号140)和NaBH₄(20mg,0.51mmol)在THF(3mL)和MeOH(1mL)中的混合物搅拌90min。将反应用NH₄Cl溶液(0.5mL)淬灭,用EtOAc(25mL)稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液(2x15mL)和盐水(15mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(19:1的EtOAc:MeOH)纯化以提供白色固体的((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(羟甲基)-2,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲醇(化合物编号141,35mg,55%,经2个步骤)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ4.61(m,2H),4.06(d,J=11.1Hz,1H),3.96(d,J=9.8Hz,1H),3.74(m,1H),3.44(m,1H),3.25(dd,J=16.9,4.8Hz,1H),2.83(d,J=16.1Hz,1H),2.62(s,3H),2.54-2.28(m,3H),1.86-1.19(m,11H),1.11(s,3H),0.80(s,3H)。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ163.4,161.3,148.4,126.9,101.3,63.4,62.7,50.1,43.8,43.0,42.9,40.3,38.6,35.9,32.2,31.7,29.3,28.0,24.9,23.6,22.8,20.8,19.2,18.5,14.2;MS m/z:376.2[M+H]⁺。

[0645] 实施例25

[0646] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己醇(化合物编号142)的合成

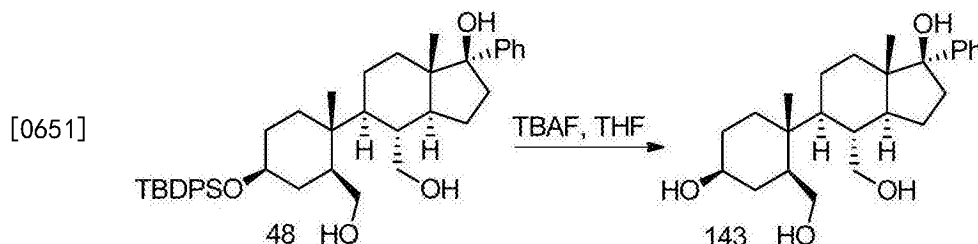


[0648] 在室温下在氩气下将TBAF(0.20mL在THF中1M溶液,0.20mmol)加入到((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物编号38,80mg,0.13mmol)在THF(2.5mL)中的溶液,然后搅拌26h。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/EtOAc)纯化以提供无色固体的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲

基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-4-甲基环己醇(化合物编号142, 43mg, 88%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.36 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 5.91 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 4H), 1.22-1.81 (m, 11H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 156.3, 138.6, 129.1 (2C), 127.7 (3C), 127.6, 71.2, 63.3, 62.9, 55.0, 48.0, 45.5, 44.5, 39.6, 38.1, 37.2, 35.2, 33.0, 32.1, 24.3, 21.6, 16.8. ES-MS m/z 385 ([M+1]⁺)。

[0649] 实施例26

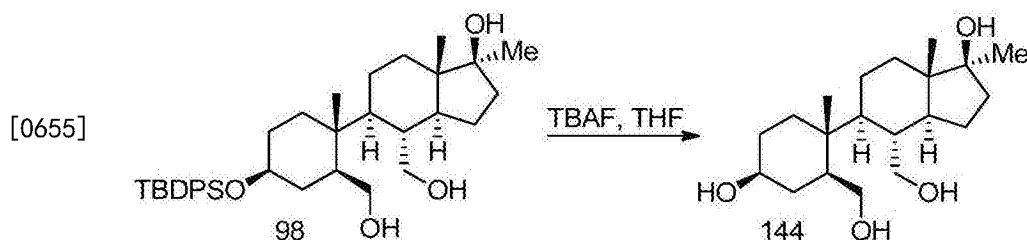
[0650] (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号143)的合成



[0652] 将TBAF (0.25mL在THF中1M溶液, 0.25mmol) 加入到(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号48, 80mg, 0.12mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液并在室温下搅拌20h。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/EtOAc) 纯化以产生无色固体的(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-苯基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号143, 47mg, 94%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.41-3.63 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 3H), 1.15-1.75 (m, 13H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.36 (m, 1H). ES-MS m/z 425 ([M+23]⁺)。

[0653] 实施例27

[0654] (1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号144)的合成



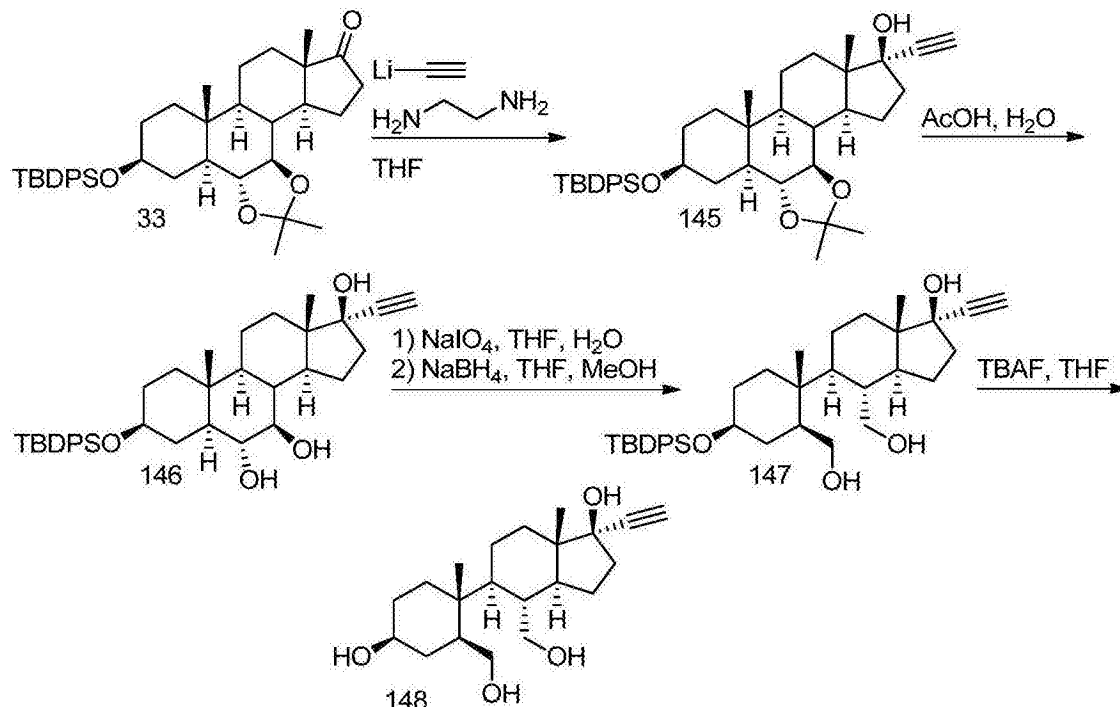
[0656] 将TBAF (0.30mL在THF中1M溶液, 0.30mmol) 加入到(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯甲硅烷基) 氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号98, 87mg) 在THF (3.0mL) 中的溶液并在室温下搅拌22h。浓缩溶液, 且残余物通过硅胶色谱法(7:93的MeOH/EtOAc) 纯化以产生无色固体的(1S, 3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号144, 45mg, 92%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.25-1.88 (m, 17H), 1.21 (s, 3H),

1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ES-MS m/z 341 ($[M+1]^+$).

[0657] 实施例28

[0658] (1R, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-1-乙炔基-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号148)的合成

[0659]



[0660] A. 将乙炔锂乙二胺络合物(1.17g, 11.4mmol)加入到(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号33, 1.15g, 1.91mmol)在THF(9.6mL)中的溶液并在室温下在氩气下搅拌19h。加入盐水(12mL)和H₂O(5mL), 随后加入EtOAc(10mL)。将水层用EtOAc(2x10mL)萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(20:80EtOAc/己烷)纯化以产生无色油状的(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7R, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-7-乙炔基-4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号145, 0.59g, 49%)。

[0661] B. 将(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 7R, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-7-乙炔基-4a, 6a, 11, 11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号145, 0.59g, 0.94mmol)在80%乙酸(aq)(15mL)中的悬浮液加热至40℃, 持续2.5h然后浓缩。用PhMe(3x30mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O, 且获得灰色泡沫的(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-乙炔基-10, 13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6, 7, 17-三醇(化合物编号146, 0.50g)未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0662] C. 将NaIO₄(313mg, 1.46mmol)在H₂O(0.7mL)中的悬浮液加入到(3S, 5S, 6R, 7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-乙炔基-10, 13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6, 7, 17-三醇(化合物编号146, 0.43g)在THF(7.3mL)中的溶液, 并将混合

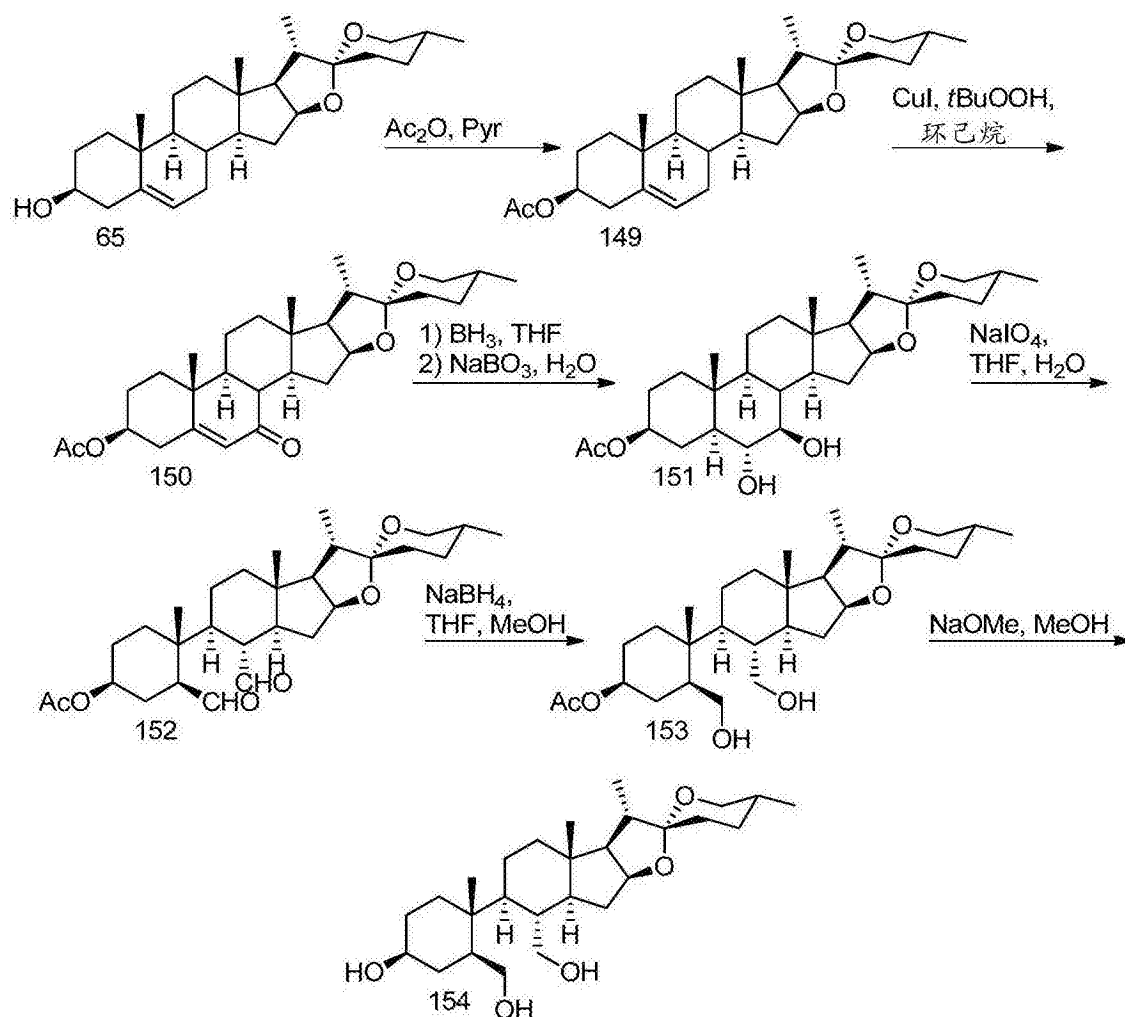
物在室温下搅拌2h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取,且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。将所得的无色泡沫 (420mg) 溶解在3:1THF/MeOH (7.2mL) 中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄ (55mg, 1.5mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌2.5h。加入丙酮 (5mL) 并浓缩混合物。将残余物溶解在EtOAc (40mL), 并用盐水 (2x15mL) 清洗,然后干燥 (MgSO₄) 并浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (1:1的EtOAc/己烷) 纯化以产生无色泡沫的 (1R,3aS,4R,5S,7aS) -5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-乙炔基-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚 (化合物编号147,338mg,70%,经3个步骤)。

[0663] D. 将TBAF (0.23mL在THF中1M溶液,0.23mmol) 加入到 (1R,3aS,4R,5S,7aS) -5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-乙炔基-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚 (化合物编号147,69mg,0.12mmol) 在THF (2.3mL) 中的溶液并在室温下搅拌3d。浓缩溶液, and残余物通过硅胶色谱法 (7:93的MeOH/EtOAc) 纯化以产生无色固体的 (1R,3aS,4R,5S,7aS) -1-乙炔基-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酚 (化合物编号148,41mg,100%)。¹H NMR (CD₃OD): δ3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.22-2.26 (m, 18H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ES-MS m/z 351 ([M+1]⁺)。

[0664] 实施例29

[0665] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茛并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己醇 (化合物编号154) 的合成

[0666]



[0667] A. 在氮气下将初始在 0°C 的 $(2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS) -5'$, $6a, 8a, 9$ -四甲基- $1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b$ -二十氢螺[萘 $[2', 1': 4, 5]$ 茛并 $[2, 1-b]$ 呋喃- $10, 2'$ -吡喃]-4-醇(化合物编号65, 1.00g, 2.41mmol)和 Ac_2O (0.46mL, 4.82mmol)在吡啶(10mL)中的溶液搅拌3d。将混合物在冰中冷却然后用饱和 NaHCO_3 溶液(5mL)淬灭,在室温下搅拌30分钟。将溶液用 EtOAc (100mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO_4)并浓缩以提供类白色固体的 $(2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS) -5', 6a, 8a, 9$ -四甲基- $1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b$ -二十氢螺[萘 $[2', 1': 4, 5]$ 茛并 $[2, 1-b]$ 呋喃- $10, 2'$ -吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号149, 0.98g)。

[0668] B. 在氮气下向 $(2'R, 4S, 5'R, 6aR, 6bS, 8aS, 8bR, 9S, 11aS, 12aS, 12bS) -5', 6a, 8a, 9$ -四甲基- $1, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6a, 6b, 6', 7, 8, 8a, 8b, 9, 11a, 12, 12a, 12b$ -二十氢螺[萘 $[2', 1': 4, 5]$ 茛并 $[2, 1-b]$ 呋喃- $10, 2'$ -吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号149, 0.98g, 2.15mmol)和 CuI (4mg, 0.02mmol)在环己烷(13mL)中的溶液加入 $t\text{BuOOH}$ (3.0mL在癸烷中5M溶液, 15mmol)并将所得的溶液在 70°C 油浴中加热过夜。将过量的氧化剂用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.89g)在 H_2O (20mL)中的溶液淬灭持续10分钟,然后将混合物用 EtOAc (100mL)萃取,依次用饱和 NaHCO_3 溶液(15mL)和盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(20%

EtOAc/己烷)纯化以提供白色固体的(2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-四甲基-1-氧代-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-二十氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号150,0.37g,37%)。

[0669] C.在0℃在氮气下向(2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-四甲基-1-氧代-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-二十氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号150,0.37g,0.79mmol)在THF(5mL)中的溶液加入硼烷(1.6mL在THF中1M溶液,1.6mmol)。过夜后将反应在冰中冷却并用H₂O(0.5mL)淬灭然后加入NaBO₃·4H₂O(0.25g)并将混合物在60℃下加热1h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(50%EtOAc/己烷)纯化以提供白色泡沫的(1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-二羟基-5',6a,8a,9-四甲基二十二氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号151,0.19g,49%)。

[0670] D.将(1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-二羟基-5',6a,8a,9-四甲基二十二氢螺[萘[2',1':4,5]茚并[2,1-b]呋喃-10,2'-吡喃]-4-基乙酸盐(化合物编号151,0.19g,0.39mmol)和NaIO₄(0.17g,0.77mmol)在THF(6mL)和H₂O(1mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将溶液用H₂O(20mL)稀释,用CH₂Cl₂(2x50mL)萃取,用盐水(10mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化以提供白色泡沫的(1S,3S,4R)-3-甲酰基-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-甲酰基-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号152,147mg)。

[0671] E.将(1S,3S,4R)-3-甲酰基-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-甲酰基-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号152,147mg,0.302mmol)和NaBH₄(23mg,0.60mmol)在MeOH(1mL)和THF(4mL)中的溶液在室温下搅拌3h。将反应在冰中冷却并用AcOH(0.5mL)淬灭,在室温下搅拌15分钟然后浓缩。将残余物溶于EtOAc(100mL)中,依次用饱和NaHCO₃溶液(2x5mL)和盐水(3x15mL)清洗,干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法(50%EtOAc/己烷,然后75%EtOAc/己烷)纯化以提供白色固体的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号153,0.13g,88%)。

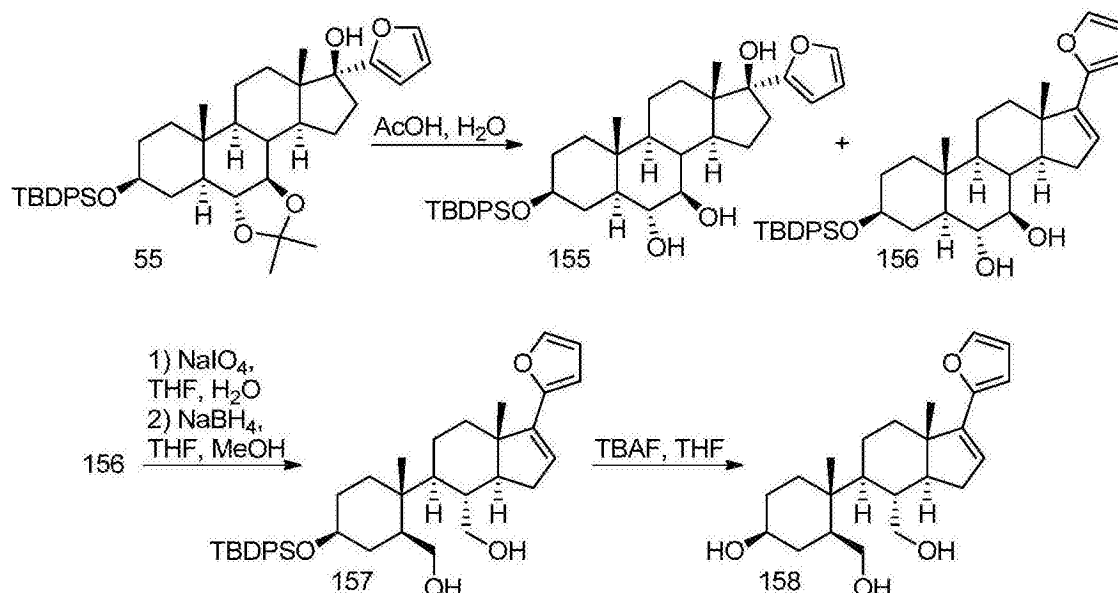
[0672] F.将(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号153,0.13g,26mmol)和NaOH(23mg,0.53mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌2d,然后用AcOH(1.5mL)酸化并浓缩。残余物用硅胶色谱法(1%MeOH/EtOAc,然后5%MeOH/EtOAc)纯化以提供白色固体的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(羟甲基)-3,3b,5'-三甲基十四氢螺[茚并[2,1-b]呋喃-2,2'-吡喃]-6-基)-4-甲基环己醇(化合物编号154,97mg,82%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.42(m,1H),3.91(m,1H),3.70(m,1H),3.58(m,1H),3.44(2H),3.32(m,1H),3.12(m,1H),2.15(2H),1.92(m,1H),1.85-1.15(20H),1.12(s,3H),0.98(d,3H),0.82(s,3H),0.80(d,3H)。ES-MS m/z 451

([M+1]⁺)。

[0673] 实施例30

[0674] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号158)的合成

[0675]



[0676] A. 将(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-7-(呋喃-2-基)-4a,6a,11,11-四甲基十六氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7-醇(化合物编号55,1.15g,1.72mmol)在80%乙酸(aq)(16mL)中的悬浮液加热至40℃,持续2.5h然后浓缩。用PhMe(3x30mL)进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O,且残余物通过硅胶色谱法(30:70-50:50EtOAc/己烷)纯化以产生紫色泡沫的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-(呋喃-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇(化合物编号155,333mg,31%)和粉色泡沫的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-(呋喃-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号156,615mg,59%)。

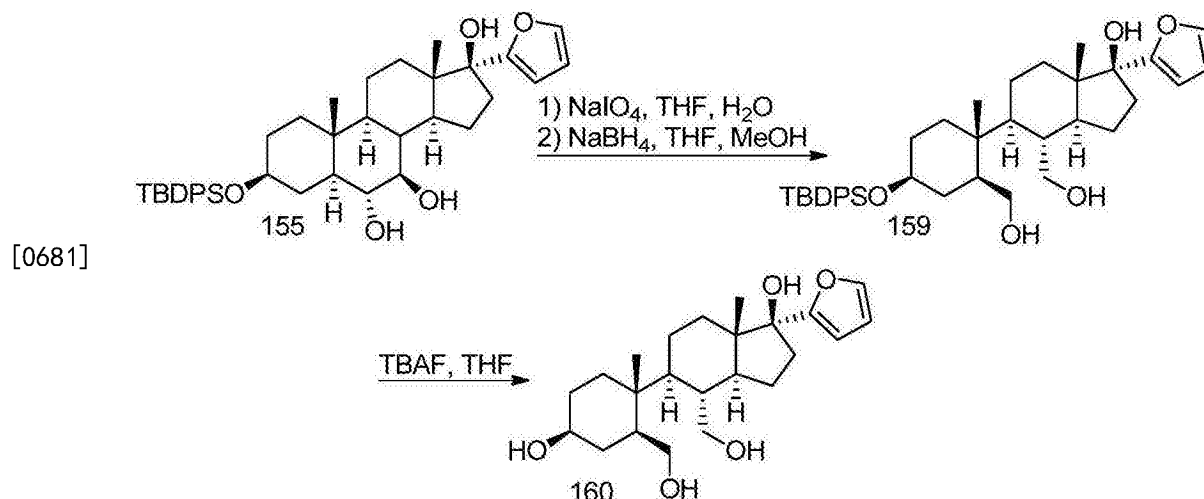
[0677] B. 将NaIO₄(373mg,1.74mmol)在H₂O(0.9mL)中的悬浮液加入到(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-(呋喃-2-基)-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇(化合物编号156,533mg,0.872mmol)在THF(8.7mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1.5h。浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(15mL)之间。将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将所得的粉色泡沫(559mg)溶解在3:1THF/MeOH(8.7mL)中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄(66mg,1.7mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌2h。加入丙酮(5mL)并浓缩混合物。将残余物溶解在EtOAc(40mL)中并用盐水(2x15mL)清洗然后干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(1:1的EtOAc/己烷)部分纯化以产生粉色固体的((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基)

甲醇(化合物编号157,515mg)。

[0678] C.将TBAF(0.28mL在THF中1M溶液,0.28mmol)加入到((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物编号157,87mg)在THF(2.8mL)中的溶液并在室温下搅拌3d.浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(7:93的MeOH/EtOAc)纯化以产生无色晶体的(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(呋喃-2-基)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物编号158,49mg,89%,经3个步骤)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.39(d,J=1.8Hz,1H),6.37(dd,J=3.3,1.8Hz,1H),6.30(d,J=3.3Hz,1H),6.02(dd,J=3.0,1.8Hz,1H),3.96(m,1H),3.71(m,2H),3.46(m,1H),3.14(m,1H),2.43(m,1H),1.22-2.22(m,15H),1.13(s,3H),0.97(s,3H).ES-MS m/z 357([M-17]⁺)。

[0679] 实施例31

[0680] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号160)的合成



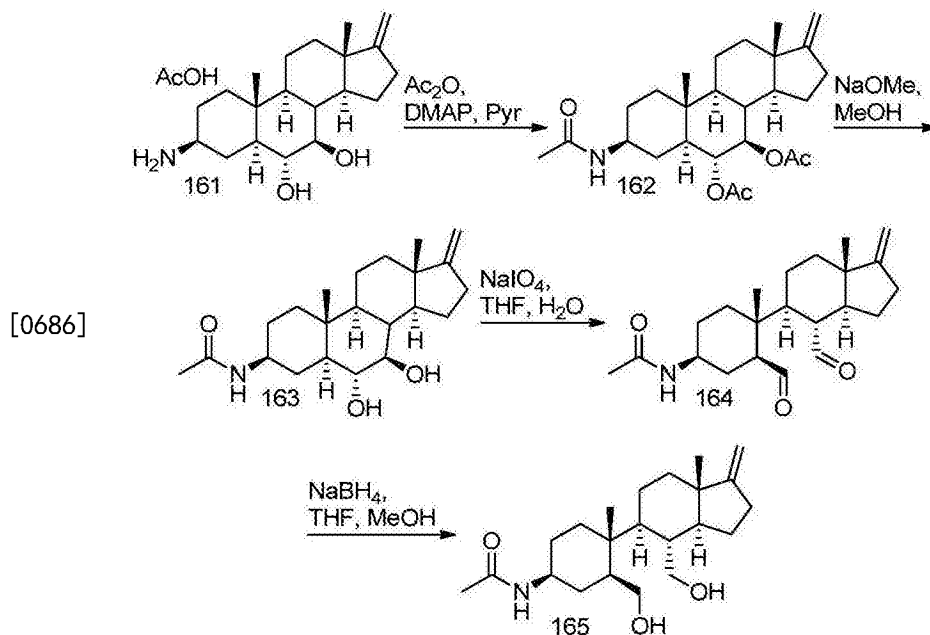
[0682] A.将NaIO₄(162mg,0.757mmol)在H₂O(0.4mL)中的悬浮液加入到(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-17-(呋喃-2-基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7,17-三醇(化合物编号155,238mg,0.378mmol)在THF(4mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌1.5h.浓缩混合物,并将残余物分配于CH₂Cl₂(20mL)和H₂O(10mL)之间.将水相用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取,且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩.将所得的紫色泡沫(247mg)溶解在3:1THF/MeOH(4mL)中并在氩气下冷却至0℃.加入NaBH₄(29mg,0.77mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌2h.加入丙酮(5mL)并浓缩混合物.将残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并用盐水(2x15mL)清洗,然后干燥(MgSO₄)并浓缩.残余物通过硅胶色谱法(1:1的EtOAc/己烷)纯化以产生灰色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-(呋喃-2-基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号159,219mg,92%,经2个步骤)。

[0683] B.将TBAF(0.24mL在THF中1M溶液,0.24mmol)加入到(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1-(呋喃-2-基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号159,75mg,0.12mmol)在THF

(2.4mL) 中的溶液并在室温下搅拌3d。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(7:93的MeOH/EtOAc)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(呋喃-2-基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号160, 47mg, 100%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.42 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.23 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.17-2.13 (m, 16H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.52 (m, 1H)。ES-MS m/z 391 ([M-1]⁻)。

[0684] 实施例32

[0685] N-((1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基)乙酰胺(化合物编号165)的合成



[0687] A. 在氩气下在室温下将(3S,6R,7R,9S,10R,13S,14S)-3-氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-二醇乙酸盐(化合物编号161, 1.05g, 2.74mmol)、Ac₂O (1.3mL, 13.7mmol)和DMAP (33mg, 0.27mmol)在吡啶(40mL)中的混合物搅拌20h。将混合物分配于H₂O (50mL)和EtOAc (200mL)之间。将有机层用盐水(3x50mL)清洗,干燥(Na₂SO₄),浓缩并于PhMe (2x50mL)中共沸以提供泡沫的(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-乙酰氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-双基二乙酸盐(化合物编号162)。

[0688] B. 在氩气下在室温下将(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-乙酰氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-6,7-双基二乙酸盐(化合物编号162)和NaOMe (在MeOH中5.4M, 3mL, 16.4mmol)在MeOH (40mL)中的混合物搅拌24h。加入H₂O (50mL)并通过蒸馏去除有机物。将混合物用EtOAc (150mL)稀释,依次用饱和NaHCO₃溶液(3x30mL)和盐水(30mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩以提供类白色固体的二醇N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺(化合物编号163, 0.89g, 90%, 经2个步骤)。

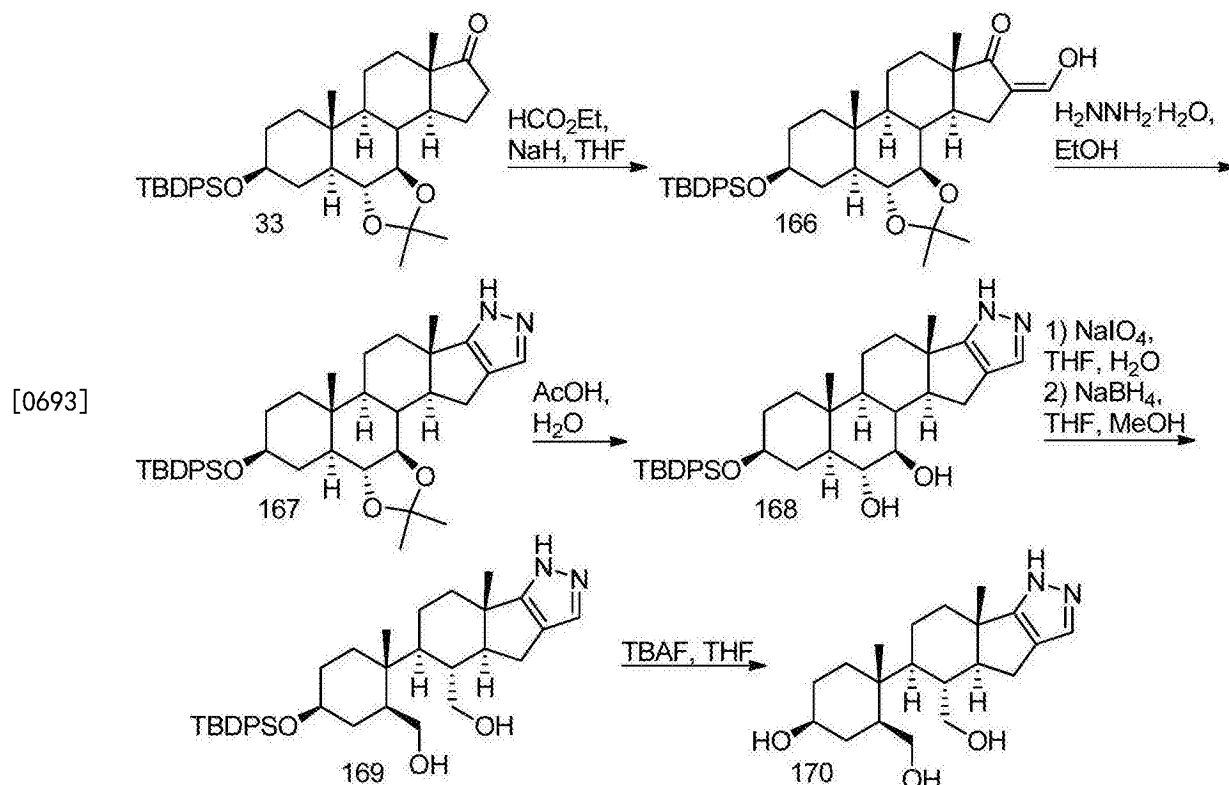
[0689] C. 将N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基)乙酰胺(化合物编号163, 0.75g, 2.08mmol)和NaIO₄ (888mg, 4.15mmol)在THF (20mL)和H₂O (5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物用H₂O

(50mL) 稀释并用CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2×50mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩以提供白色泡沫的N-((1S,3S,4R)-3-甲酰基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基) 乙酰胺 (化合物编号164) (0.83g)。

[0690] D. 在氩气下在室温下将N-((1S,3S,4R)-3-甲酰基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基) 乙酰胺 (化合物编号164, 0.83g) 和NaBH₄ (157mg, 4.16mmol) 在THF (25mL) 和MeOH (8mL) 中的混合物搅拌2h。将反应冷却至0℃并用80% AcOH (2mL) 淬灭。在室温下10min后, 浓缩混合物并在EtOAc (100mL) 重建。将混合物依次用饱和NaHCO₃溶液 (2x50mL) 和盐水 (50mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用硅胶色谱法 (9:1的EtOAc:MeOH) 纯化以提供白色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己基) 乙酰胺 (化合物编号165, 0.54g, 72%, 经2个步骤)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 4.62 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 3H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.85-1.18 (m, 15H), 1.11 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ 172.2, 162.8, 101.5, 62.5, 51.3, 45.8, 45.4, 45.4, 44.6, 40.9, 37.85, 37.1, 32.2, 32.1, 30.1, 29.4, 29.3, 25.7, 24.1, 24.1, 24.1, 22.7, 21.3, 18.7, 18.6; MS m/z: 364.3 [M+H]⁺。

[0691] 实施例33

[0692] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(羟甲基)-8a-甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-4-甲基环己醇 (化合物编号170) 的合成



[0694] A. 在0℃下、在氩气下将(2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-4a,6a,11,11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1,2]菲并[9,10-d][1,3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮 (化合物编号33, 907mg, 1.51mmol) 在THF (3.0mL) 中的溶液加入到NaH

(242mg的60%溶液, 6.05mmol) 在THF (3.0mL) 中的悬浮液。将混合物在0℃下搅拌15min然后加入甲酸乙酯(0.73mL, 9.1mmol) 并在室温下搅拌3h。将混合物用H₂O (20mL) 和EtOAc (40mL) 稀释, 并将水相用EtOAc (3x15mL) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩以产生(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS, Z)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-8-(羟基亚甲基)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号166, 1.12g), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0695] B. 向(2S, 4aR, 4bS, 6aS, 9aS, 9bR, 9cR, 12aR, 12bS, Z)-2-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-8-(羟基亚甲基)-4a, 6a, 11, 11-四甲基十四氢-1H-环戊并[1, 2]菲并[9, 10-d][1, 3]二氧杂环戊烯-7(8H)-酮(化合物编号166, 1.12g) 在EtOH (30mL) 中的悬浮液加入胍单水合物(0.11mL, 2.3mmol), 并将混合物在氩气下加热至回流1h然后浓缩。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (40mL) 中并用H₂O (15mL) 清洗。将水相用CH₂Cl₂ (10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。获得的黄色泡沫的(3aR, 3bS, 5S, 7aR, 7bS, 9aS, 13aS, 13bR, 13cR)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2, 2, 7a, 9a-四甲基-3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 7a, 7b, 8, 9, 9a, 10, 13, 13a, 13b, 13c-十六氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4'', 5'': 3', 4']萘[2', 1': 4, 5]茛并[1, 2-c]吡唑(化合物编号167, 1.05g) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0696] C. 将(3aR, 3bS, 5S, 7aR, 7bS, 9aS, 13aS, 13bR, 13cR)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2, 2, 7a, 9a-四甲基-3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 7a, 7b, 8, 9, 9a, 10, 13, 13a, 13b, 13c-十六氢-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4'', 5'': 3', 4']萘[2', 1': 4, 5]茛并[1, 2-c]吡唑(化合物编号167, 1.05g) 在80%乙酸(aq) (20mL) 中的悬浮液加热至40℃, 持续2h然后浓缩。用PhMe (2x40mL) 进行共沸去除剩余的AcOH和H₂O。将残余物分配于EtOAc (25mL) 和1N NaOH(aq) (20mL) 之间, 并将水相用EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩, 且残余物通过硅胶色谱法(5:95MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以产生浅黄色固体的(1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 12aS, 12bR)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-6a, 8a-二甲基-1, 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 12, 12a, 12b-十六氢萘[2', 1': 4, 5]茛并[1, 2-c]吡唑-1, 2-二醇(化合物编号168, 341mg, 39%, 经3个步骤)。

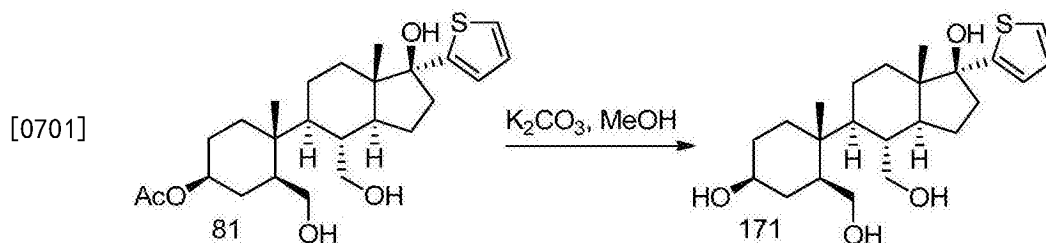
[0697] D. 将NaIO₄ (178mg, 0.832mmol) 在H₂O (0.4mL) 中的悬浮液加入到(1R, 2R, 2aS, 4S, 6aR, 6bS, 8aS, 12aS, 12bR)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-6a, 8a-二甲基-1, 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 9, 12, 12a, 12b-十六氢萘[2', 1': 4, 5]茛并[1, 2-c]吡唑-1, 2-二醇(化合物编号168, 243mg, 0.415mmol) 在THF (4.2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌1.5h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。将所得的黄色固体(314mg) 溶解在3:1THF/MeOH (4mL) 中并在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄ (31mg, 0.82mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min, 然后在室温下搅拌2.5h。加入丙酮(5mL) 并浓缩混合物。将残余物分配于CH₂Cl₂ (20mL) 和H₂O (10mL) 之间, 并将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩以产生((1S, 2R, 5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(羟甲基)-8a-甲基-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-八氢茛并[1, 2-c]吡唑-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号169, 252mg), 其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0698] E. 将TBAF (0.83mL在THF中1M溶液, 0.83mmol) 加入到((1S, 2R, 5S)-5-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-((4aS, 5R, 6S, 8aS)-5-(羟甲基)-8a-甲基-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-八氢茛

并[1,2-c]吡唑-6-基)-2-甲基环己基) 甲醇(化合物编号169,252mg)在THF(8.3mL)中的溶液并在室温下搅拌21h。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(200:5:1丙酮/MeOH/NH₄OH)部分纯以产生无色固体(87mg)。将固体(87mg)溶解在MeOH(1.4mL)中,并加入在二噁烷中4NHC1(0.3mL)然后浓缩。用MeOH(10mL)共沸去除溶剂产生残余物,将该残余物溶解在MeOH(0.4mL)中。加入Et₂O(40mL)以产生沉淀,并倾出上清液。加入更多的Et₂O并倾出上清液(3x20mL)。将残余物溶解在H₂O(7mL)中并用CH₂Cl₂(3x8mL)萃取。将水相浓缩,并用PhMe进行共沸去除剩余的H₂O以产生浅黄色固体的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(羟甲基)-8a-甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢茚并[1,2-c]吡唑-6-基)-4-甲基环己醇(化合物编号170,80mg,55%,经3个步骤)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.87(br s,1H),4.00(m,1H),3.70(m,2H),3.46(br s,1H),3.15(m,1H),2.90(br s,1H),2.52(br s,2H),2.17(m,2H),1.13-1.93(m,17H)。ES-MS m/z 349([M+1]⁺)。

[0699] 实施例34

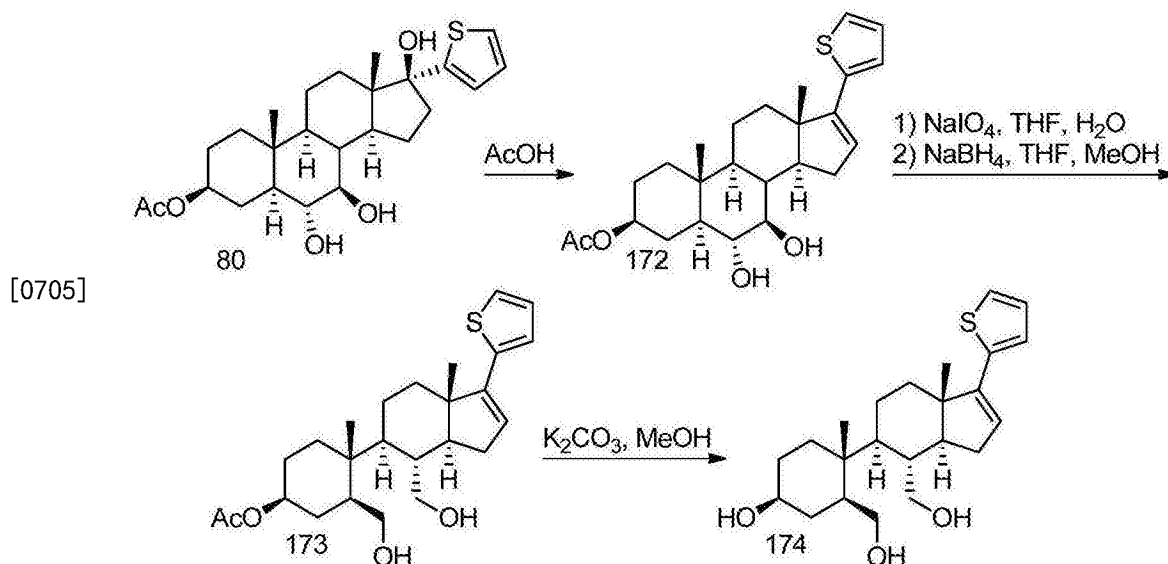
[0700] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号171)的合成



[0702] 向(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号81,56mg)在MeOH(2.5mL)中的溶液加入碳酸钾(34mg,0.25mmol)并在室温下搅拌2.5h。浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱法(10:90MeOH/CH₂Cl₂)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻吩-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号171,44mg,94%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.23(m,1H),6.94(m,1H),6.89(m,1H),3.91(m,1H),3.59(m,2H),3.42(m,1H),3.04(m,1H),1.17-2.35(m,17H),1.05(s,3H),0.99(s,3H),0.57(m,1H)。ES-MS m/z 467([M-1+60]⁻)。

[0703] 实施例35

[0704] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己醇(化合物编号174)的合成



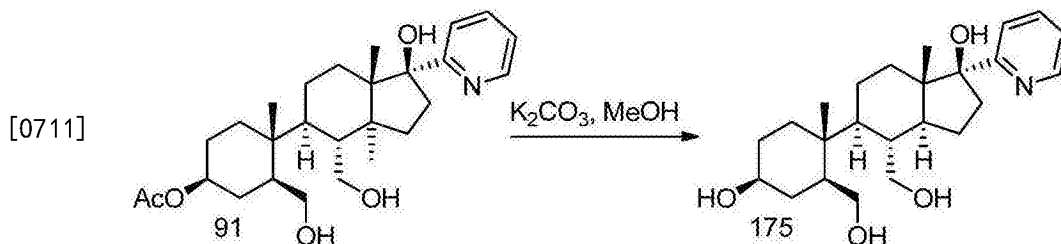
[0706] A. 将 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-三羟基-10,13-二甲基-17-(噻吩-2-基)十六氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐 (化合物编号80, 353mg, 0.787mmol) 在AcOH (8mL) 中的溶液加热至50℃持续20h, 然后加热至75℃持续5d。浓缩溶液, 并用PhMe (3x20mL) 进行共沸去除剩余的AcOH。残余物通过硅胶色谱法 (15:85-50:50EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化以产生灰色膜状的 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-(噻吩-2-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐 (化合物编号172, 79mg, 23%)。

[0707] B. 将NaIO₄ (78mg, 0.36mmol) 加入到 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-(噻吩-2-基)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十四氢-1H-环戊并[a]菲-3-基乙酸盐 (化合物编号172, 79mg, 0.18mmol) 在9:1的THF/H₂O (5.1mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌2.5h。浓缩混合物, 并将残余物分配于CH₂Cl₂ (15mL) 和H₂O (10mL) 之间。将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取, 且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。将所得的黄色膜 (88mg) 溶解在3:1THF/MeOH (4.6mL) 中并在室温下搅拌, 同时加入NaBH₄ (14mg, 0.37mmol)。将混合物搅拌2.25h, 然后加入丙酮 (5mL) 并浓缩混合物。将残余物分配于CH₂Cl₂ (15mL) 和H₂O (10mL) 之间, 并将水相用CH₂Cl₂ (2x10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并浓缩。获得的无色固体的 (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐 (化合物编号173, 80mg) 未经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0708] C. 向 (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐 (化合物编号173, 80mg) 在MeOH (4.5mL) 中的溶液加入碳酸钾 (50mg, 0.36mmol) 并在室温下搅拌15h。浓缩混合物, 且残余物通过硅胶色谱法 (10:90MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以产生无色固体的 (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-(噻吩-2-基)-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-6-基)-4-甲基环己醇 (化合物编号174, 44mg, 61%, 经3个步骤)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.96 (dd, J=5.1, 3.6Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.22-2.23 (m, 15H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。ES-MS m/z 449 ([M+60]⁺)。

[0709] 实施例36

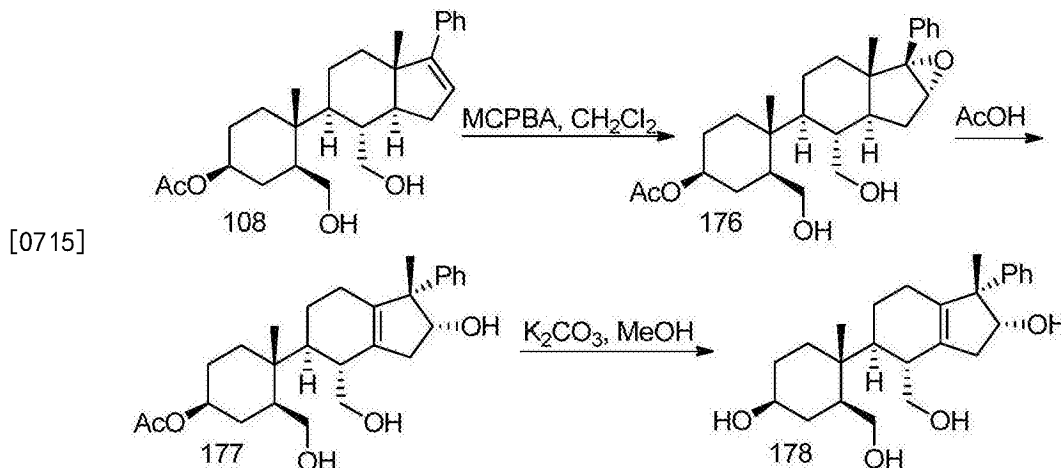
[0710] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号175)的合成



[0712] 向(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-羟基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号91,67mg)在MeOH(2.8mL)中的溶液加入碳酸钾(39mg,0.28mmol)并加热至40℃,持续1h.浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱法(10:90MeOH/ CH_2Cl_2)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(吡啶-2-基)八氢-1H-茛-1-酚(化合物编号175,53mg,93%). 1H NMR(CD_3OD): δ 8.50(d, $J=5.1$ Hz,1H),7.77(m,1H),7.55(d, $J=8.1$ Hz,1H),7.26(m,1H),3.89(m,1H),3.64(m,1H),3.45(m,2H),3.01(m,1H),2.42(m,1H),1.15-2.11(m,16H),1.04(s,3H),1.03(s,3H),0.07(m,1H).ES-MS m/z 404($[M+1]^+$).

[0713] 实施例37

[0714] (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-酚(化合物编号178)的合成



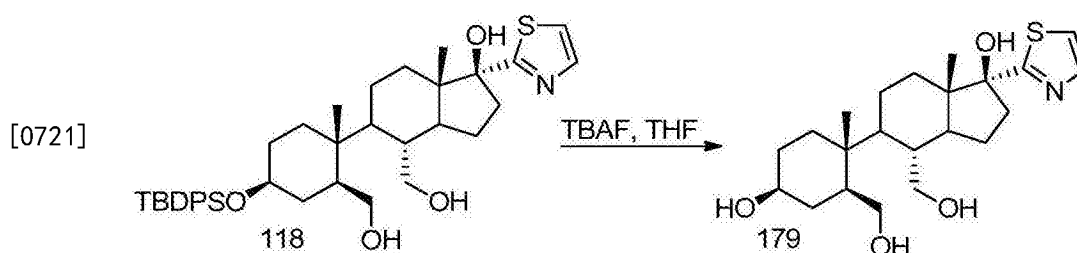
[0716] A.将MCPBA(77%,131mg,0.585mmol)加入到(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(羟甲基)-3a-甲基-3-苯基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号108,125mg,0.293mmol)在 CH_2Cl_2 (4.2mL)中的悬浮液,并将混合物在室温下搅拌1h.将混合物用 CH_2Cl_2 (20mL)稀释并用饱和 Na_2SO_3 水溶液(15mL)清洗,随后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(15mL)和 H_2O (10mL)清洗.将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩以产生无色膜状的(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(羟甲基)-1b-甲基-1a-苯基八氢-1aH-茛并[1,2-b]环氧乙烯-4-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号176,141mg),其未经进一步纯化而被用于下一步骤中。

[0717] B. 将 (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(羟甲基)-1b-甲基-1a-苯基八氢-1aH-茚并[1,2-b]环氧乙烯-4-基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号176,141mg)在AcOH(4mL)中的溶液在室温下搅拌17h然后浓缩。用PhMe(3x20mL)进行共沸去除剩余的AcOH,且残余物通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化以产生无色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-羟基-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号177,82mg,63%,经2个步骤)。

[0718] C. 向 (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-羟基-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基乙酸盐(化合物编号177,82mg,0.19mmol)在MeOH(3.7mL)中的溶液加入碳酸钾(51mg,0.37mmol)并加热至40℃,持续1.5h。浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱法(10:90MeOH/CH₂Cl₂)纯化以产生无色固体的(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1-甲基-1-苯基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-2-酚(化合物编号178,69mg,93%)。¹H NMR(CD₃OD): δ7.15-7.31(m,5H),4.05(m,1H),3.73-3.84(m,2H),3.50(m,2H),3.21(m,1H),2.20-2.44(m,4H),1.59-2.03(m,7H),1.21-1.39(m,7H),0.93(s,3H).ES-MS m/z 459([M-1+60]⁻)。

[0719] 实施例38

[0720] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号179)的合成



[0722] 将TBAF(0.16mL在THF中1M溶液,0.16mmol)加入到(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二苯甲硅烷基)氧)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号118,51mg,0.079mmol)在THF(3.9mL)中的溶液并加热至50℃,持续3d。浓缩溶液,且残余物通过硅胶色谱法(100:7:2EtOAc/MeOH/NH₄OH)纯化以产生无色固体的(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-(噻唑-2-基)八氢-1H-茚-1-酚(化合物编号179,24mg,39%)。¹H NMR(CD₃OD): δ7.72(d,J=3.3Hz,1H),7.48(d,J=3.6Hz,1H),3.87(m,1H),3.66(m,1H),3.54(m,1H),3.41(m,1H),3.05(m,1H),2.43(m,1H),1.94-2.26(m,5H),1.17-1.76(m,12H),1.05(s,3H),1.01(s,3H),0.30(m,1H).ES-MS m/z 410([M+1]⁺)。

[0723] 实施例39

[0724] 代表性化合物的His-hSHIP1活性

[0725] 将测试化合物溶解在95%乙醇中形成储液。在筛选之前,用磷酸酶测定缓冲液(20mM Tris-HCL,10m MMgCl₂pH 7.5,0.02%吐温20)稀释储液形成包含10%乙醇的工作测定溶液。在96孔微量滴定板上使用0ng等,Blood 110,1942-1949,2007和Yang等,Org Lett 7,1073-1076,2005报道的改进程序进行测定,其中上述两篇通过引用整体并入本文中。

[0726] 制备包含50μL的His-hSHIP1酶(0.4-1.6ng/μL终浓度)、25μL基质、IP4(25μM或250μM终浓度)以及50μL在3.3%乙醇(100μL终体积)中测试化合物的预制混合物(master

mix)。通过用磷酸盐测定缓冲液替代His-hSHIP1酶、IP4或测试化合物还制备了对照空白。还包含已证实激活SHIP1的参照化合物。将每种反应组分在37℃下预孵育30min,然后加入到96孔微量滴定板中。然后在37℃下孵育预制混合物。在时间0、20min、25min和30min时,将25μL的预制混合物取出并转移至新的96孔微量滴定板,向其中加入100μL Biomol绿色试剂以终止反应。为了显色而将混合物在室温下孵育20min后,用SpectraMax Plus 96孔酶标仪读取在650nm波长处的吸光度。将释放的磷酸盐对时间作图以计算各个IP4浓度下的初始速度(即,图线的斜率)。将初始速度基线校正,并计算初始速度的比值($IP4_{25}/IP4_{250}$)并用于评估测试化合物。

[0727] 根据上述测定,发现列于下表2中的代表性化合物在浓度 $\leq 300\mu M$ 时调节His-hSHIP1酶。表2中的化合物编号对应于上述表1中的化合物编号。化合物的评分如下所示:

[0728]

评分	初始速度比值
+++	高于参考值或参考值-15%
++	参考值-16%至参考值-30%
+	参考值-31%或更低
-	抑制剂

[0729] 表2

[0730]

化合物编号	评分
1	+
2	+
3	++
4	+
5	++
6	++
7	+
8	+
9	++
10	++
11	-
12	+++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	-
19	++
20	++
21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++
26	-
28	++
29	++
30	+
31	+

[0731]

化合物编号	评分
32	++
33	+
34	+
36	++
37	+

[0732] 实施例40

[0733] 代表性化合物对淋巴细胞中Akt磷酸化的活性

[0734] 已证实AKT的磷酸化由SHIP1调节(Helgason等,J Exp Med 191,781-794,2000)。将Jurkat (PTEN-/SHIP1-)或Molt-4 (PTEN-/SHIP1+)细胞在无血清RPMI中饥饿过夜。在15mL锥形管中,在37℃下用多种浓度的测试化合物(在0.1%DMSO中0.1μM、1μM或10μM)将2-3百万血清饥饿细胞(1百万细胞每mL)处理30min,随后在37℃下用100ng/mL的IGF-1刺激1h。在刺激后,用冰冷的DPBS将细胞清洗一次,并每隔10min伴随涡流在冰上用裂解缓冲液(20mM Tris-HCl,pH7.5,140mM NaCl,1%NP-40,完全微型蛋白酶抑制剂混合物,10mM NaF,1mM Na₃VO₄,1mMβ-甘油磷酸盐)裂解30min,。然后在13,000rpm下将样品离心20min,并收集上清液作为总细胞裂解样品。用二辛可酸(bicinchonicacid)测定蛋白质浓度,并加载各个样品的约15μg总蛋白质并在4-12%Tris-甘氨酸凝胶上分离。在SDS-PAGE之后,将蛋白质从凝胶中转移至硝酸纤维素膜。在室温下将膜在5%BSA在包含0.1%吐温20(PBS-T)的PBS中阻断1h,然后用一级抗体在4℃下进行探测过夜。使用以下抗体:小鼠抗SHIP1(1:500稀释液;Santa Cruz,CA,USA)、兔抗-磷-Akt(Ser473)(1:1000稀释液;Cell Signaling Technologies,MA,USA)、兔抗Akt(1:1000;Cell Signaling Technologies,MA,USA)以及兔抗肌动蛋白(1:2000;Cell Signaling Technologies,MA,USA)。然后在室温下将膜用山羊抗兔二级抗体或山羊抗小鼠二级抗体(1:3000)孵育1h。用ECL溶液检测在膜上的靶蛋白质并在膜上暴露。

[0735] 实施例41

[0736] 代表性化合物对在小鼠中被动皮肤过敏反应的活性

[0737] 代表性化合物对在小鼠中被动皮肤过敏反应的活性可以根据由Ovary,J Immunol 81,355-357,1958和Halpern等,Br J Pharmacol Chemother 20,389-398,1963中公开的程序来评估,上述两篇通过参考整体并入本文中。

[0738] 为了诱导被动皮肤过敏反应,在小鼠的右耳皮内耳接种25ng的20μL抗-DNP-IgE。左耳未处理并作为阴性对照。在接种二十四小时后,通过灌胃(PO)对所有小鼠施用测试化合物。在口服施用六十分钟后,对小鼠进行2%伊文氏蓝(0.2μm过滤,在200μL盐水中)的尾静脉注射,随后第二次尾IV注射100μg DNP-HSA(在200μL中)。在DNP-HAS注射六十分钟后,用CO₂吸入将小鼠安乐死。随后,通过在两侧耳朵中用四毫米穿孔器进行耳朵活检组织,然后在96孔板中利用甲酰胺孵育的伊文氏蓝萃取。将80μL洗脱液转移至平底96孔板中并用SpectraMax M5分光光度计读取620nm下的吸光度(Molecular Devices,Sunnyvale,California,USA)。在740nm处采集所有样品中读取的背景并减去在620nm处的读取值。将数

据报告为0D。

[0739] 实施例42

[0740] 代表性化合物对在小鼠中叉菜胶爪水肿的活性

[0741] 代表性化合物对在小鼠中叉菜胶爪水肿的活性可以根据在Winter等, Proc Soc Exp Biol Med 111, 544-547, 1962中公开的程序来评估, 其通过引用整体并入本文中。为了诱导爪水肿, 口服施用测试化合物一小时后, 对右后爪足底注射叉菜胶 (50 μ L of 1% 悬浮液)。在施用 λ -叉菜胶4小时后, 用器官充满度测量仪 (Ugo Basile, Italy) 记录后爪水肿, 作为炎症量度。

[0742] 本说明书中提到的所有美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物, 包括2013年3月14日提交的美国临时专利申请61/786,020, 通过引用整体并入本文中。

[0743] 虽然略微详细地描述了上述发明以易于理解, 但是显而易见的是, 在所附权利要求书的范围内可进行某些改变和修改。因此, 所描述的实施方案均应被理解为示例性而非限制性, 且本发明不限于本文给定的细节, 而是可以在所附权利要求书的范围和等同物中进行修改。