(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108752236 A
(43)申请公布日 2018.11.06

(21)申请号 201810436062.5

(22)申请日 2014.01.07

(30)优先权数据
61/750,695 2013.01.09 US

(62)分案原申请数据
201480013140.0 2014.01.07

(71)申请人 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 (续)

(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.
C07C 255/47(2006.01)
C07D 213/75(2006.01)
C07D 213/81(2006.01)
C07D 213/82(2006.01)
C07D 213/89(2006.01)
C07C 275/26(2006.01)
C07C 275/64(2006.01)
C07C 39/17(2006.01)
C07C 279/16(2006.01)
C07C 43/21(2006.01)
C07C 43/23(2006.01)
C07D 233/64(2006.01)
C07C 311/07(2006.01)
C07C 311/17(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07C 317/22(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07C 217/84(2006.01)
C07C 323/20(2006.01)
C07C 225/20(2006.01)
C07D 241/24(2006.01)
C07D 249/08(2006.01)
C07C 233/26(2006.01)
C07C 233/28(2006.01)
C07C 233/31(2006.01)
C07C 233/32(2006.01)
C07C 233/60(2006.01)
C07C 233/76(2006.01)
C07C 235/82(2006.01)
C07C 237/08(2006.01)
C07C 49/83(2006.01)
C07C 49/84(2006.01)
C07D 295/112(2006.01)
C07D 211/66(2006.01)
C07D 295/215(2006.01)
C07D 213/38(2006.01)
C07C 62/32(2006.01) (续)

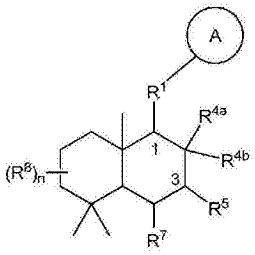
权利要求书6页 说明书186页

(54)发明名称

SHIP1调节剂和与其相关的方法

(57)摘要

本文描述了通式(I)的化合物或其药物可接受的盐：



(I)

其中  、n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^7和R^8在本文定义。公开的化合物具有作为SHIP1调节剂的活性，因此可用于治疗得益于SHIP1调节的多种疾病、病症或疾病状态中的任一种。还公开了包含通式(I)的化合物结合药物可接受的载体或稀释剂的组合物以及通过给予需要其的动物这类化合物的SHIP1调节的方法。

CN 108752236 A

[转续页]

[接上页]

(72)发明人 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
弗拉迪米尔·赫列勃尼克夫
单儒东

(51)Int.Cl.

A61K 31/4406(2006.01)
A61K 31/443(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/4465(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4965(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

1.化合物,其选自以下:

(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇;

(2R,3R,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇;

(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇;

(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈;

(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮;

(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮;

2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮;

2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮;

2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸;

(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸;

2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶;

5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基)羰基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇;

(3S,4S,4aS,8aS)-N-(3-氨基丙基)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺;

3-{[(1S,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚;

(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺;

(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺;

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇;

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺；

3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(3-氨基丙基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺；

N-[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺；

N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-

基]甲基}乙酰胺；

N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺；

N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺；

N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺；

3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲氧基脲；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]苯甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基脲；

3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-2-甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-4-甲酰胺；

3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}吡啶-1-鎓-1-醇盐；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-氨基丙酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]哌啶-4-甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-6-氨基吡啶-3-甲酰胺；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍；

N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺；

1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基硫脲；

2-[({[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}甲基)氨磺酰基]苯甲酸；

5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮；

(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮；

3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮；和

(2R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-2-醇；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

2.化合物，其选自以下：

(1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-氨基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；和

(4S,4aS,8aS)-4-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

3.化合物，其选自以下：

(4S,4aS,8aS)-4-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)-苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲基苯酚；和

3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲氧基苯酚；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

4.化合物，其选自以下：

2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)乙酰胺；

2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺；

2-[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺；

(4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺；

(4aS,8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺；和

(4aS,8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

5.化合物，其选自以下：

N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)烟酰胺；

4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((4-氟苯甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；和

N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(4-氟苯甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

6.化合物，其选自以下：

(2R,4aS,8aS)-1-{[(3-羟基-5-甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

7.化合物，其选自以下：

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；

N-(((1S,2S,3R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(烟酰胺基)十氢萘-1-基)甲基)烟酰胺；

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-(烟酰胺基甲基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；

4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(烟酰胺基)乙基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；和

N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；

或者其立体异构体或其药物可接受的盐。

8.包含权利要求1-7中任一项所述的化合物、或者其立体异构体或其药物可接受的盐以及药物可接受的赋形剂的组合物。

9.权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体或者权利要求8所述的组合物在制备用于调节哺乳动物中SHIP1的药物中的用途。

10.权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体或者权利要求8所述的组合物在制备用于治疗哺乳动物中疾病、病症或疾病状态的药物中的用途，其中所述疾病、病症或疾病状态为自身免疫疾病、病症或疾病状态，炎性疾病、病症或疾病状态，或者肿瘤或细胞增殖疾病、病症或疾病状态。

SHIP1调节剂和与其相关的方法

[0001] 本申请是申请日为2014年01月07日、申请号为201480013140.0(国际申请号为PCT/US2014/010501)的中国专利申请的分案申请。

[0002] 优先权申请

[0003] 本申请要求2013年1月9日提交的第61/750,695号美国临时专利申请的优先权权益,其相关公开内容以它的整体通过引用并入本文。

发明领域

[0004] 本发明一般地涉及SHIP1调节剂并且涉及与其相关的组合物和方法。

[0005] 发明背景

[0006] 反应于细胞外信号,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-P_2)磷酸化以产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP_3)。然后,PIP_3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路的级联,其取决于细胞类型和刺激物(Deane等人,Annu Rev Immunol 22,563-598,2004)。PIP_3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并且通过3'肌醇磷酸激酶PTEN紧密调节。SHIP1和SHIP2将PIP_3去磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸(PI-3,4-P_2),而PTEN将PIP_3去磷酸化为PI-4,5-P_2(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,因为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)。

[0007] 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FcγRIIB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)。

[0008] 削弱的SHIP1活性或表达在人炎性疾病(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 USA102,15213-15218,2005;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。

[0009] 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,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PIP_3水平的补充、替代方法。在降解PIP_3的磷酸肌醇磷酸酶之中,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,因为它的造血限制表达(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。

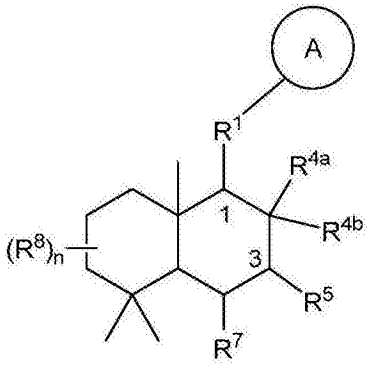
[0010] 迄今,发现许多小分子SHIP1调节剂,包括诸如pelorol的倍半萜烯化合物。Pelorol是从区域海绵(Dactylospongia elegans)中分离的天然产物(Kwak等人,J Nat Prod 63,1153-1156,2000;Goclik等人,J Nat Prod 63,1150-1152,2000)。其他报道的SHIP1调节剂包括在第WO 2003/033517号、第WO 2004/035601号、第WO 2004/092100号(或US 7,601,874)、第WO 2007/147251号、第WO 2007/147252号和第WO 2011/069118号PCT公开的专利申请中阐述的化合物。

[0011] 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。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明一般地涉及是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用于治疗得益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状态的方法。如本文使用的,SHIP1调节剂可充当SHIP1的激动剂或拮抗剂。

[0014] 因此,在一个方面中,本发明涉及通式(I)的化合物:

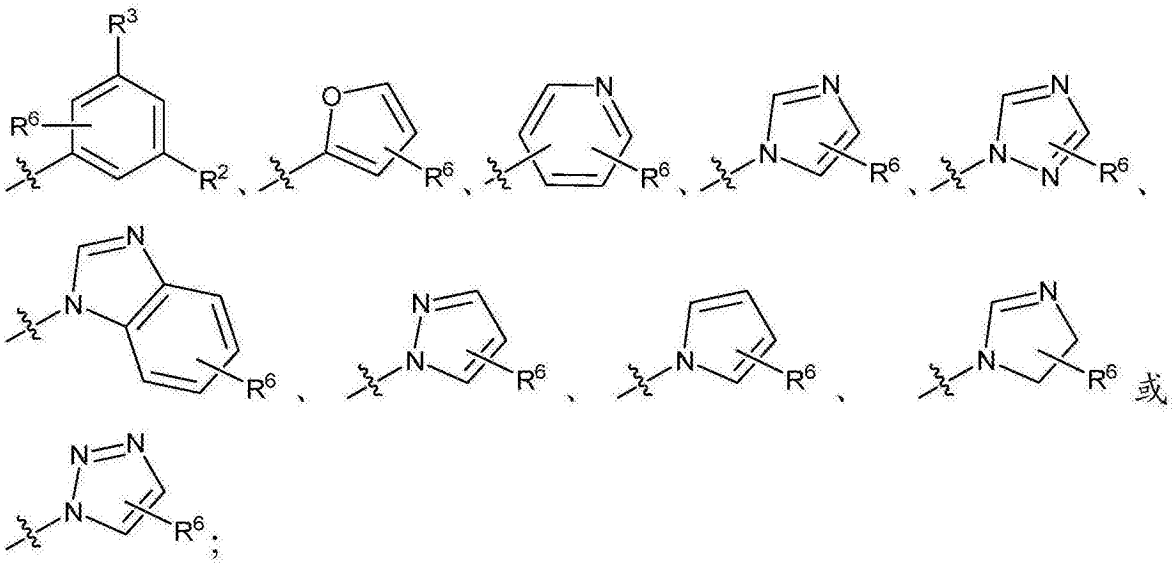
[0015] 

(I)

;

[0016] 其中:

[0017] A选自:

[0018] 

[0019] n为1、2、3、4、5或6；

[0020] R^1为-R^{9a}-C(R^{10})$_2$-R^{9b}-、-R^{9a}-C(O)-R^{9b}-、-R^{9a}-S(O)$_t$-R^{9b}-(其中t为0、1或2)、-R^{9a}-O-R^{9b}-、-R^{9a}-C(O)N(R^{11a})-R^{9b}-、-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-或-R^{9a}-N(R^{11a})-R^{9b}；

[0021] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0022] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}，

[0023] 或R^{4a}选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0024] 或R^{4a}和R^{4b}一起形成=C(R^{13})$_2$；

[0025] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；

[0026] 各个R^6和R^8独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0027] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0028] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0029] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、-OR^{11}、-C(O)OR^{11}、-C(O)N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})R^{12}或-N(R^{11})C(O)R^{11}；

[0030] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0031] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基；且

[0032] R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0033] 或其立体异构体或药物可接受的盐；

[0034] 条件是通式(I)的化合物不包括下列化合物：

[0035] (1S,2S,4aS,8aR)-十氢-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5,5,8a-三甲基-2-萘甲酸；

[0036] (1S,2S,4aS,8aR)-十氢-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5,5,8a-三甲基-2-萘甲醇；

[0037] α-(3,5-二甲氧基苯基)十氢-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇；

[0038] (4aS,8aS)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-α-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇；

[0039] (1S,2R,4aS,8aS)-十氢-2-羟基-α-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇；

[0040] (1R,2R,4aS,8aS)-十氢-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-2-萘酚；

[0041] (4aS,5S,8aS)-十氢-5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-萘；

[0042] 2-[(1S,4aS,8aS)-十氢-5,5,8a-三甲基-2-亚甲基-1-萘基]-1-(3-甲氧基苯基)-乙酮；

[0043] (1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0044] (1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0045] (1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0046] (1R,2R,8aS)-1-((3,5-二甲氧基苯基磺酰基)甲基)-2,5,5,8a-四甲基十氢萘-2-醇；

[0047] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0048] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；和

[0049] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇。

[0050] 在另一方面中，本发明涉及包含药物可接受的赋形剂、载体和/或稀释剂和通式(I)的化合物、或其立体异构体或其药物可接受的盐的组合物。

[0051] 在另一方面中，本发明涉及调节哺乳动物中的SHIP1活性的方法，其包括给予需要其的哺乳动物有效量的通式(I)的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体，或包含通式(I)的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体的组合物。

[0052] 在另一方面中，本发明涉及治疗哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法，其包括给予需要其的哺乳动物有效量的如上阐述的通式(I)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐，其中所述疾病、病症或疾病状态为自身免疫疾病、病症或疾病状态，炎性疾病、病症或疾病状态，或者肿瘤或细胞增殖疾病、病症或疾病状态。

[0053] 在另一方面中，本发明涉及治疗哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法，其包括给予需要其的哺乳动物有效量的通常为组合物形式的通式(I)的化合物、或其立体异构

体或药物可接受的盐。本发明的方法包括给予需要其的哺乳动物(例如人)有效量的通式(I)的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体。

[0054] 在另一方面中,本发明涉及制备通式(I)的化合物,或其立体异构体或其药物可接受的盐的方法。

[0055] 这些方面及其实施方案在下面更详细地描述。为此目的,在本文阐述许多参考文献,其更详细地描述某些背景信息、步骤、化合物和/或组合物,并且各自以它们的整体通过引用并入本文。

[0056] 发明详述

[0057] 定义

[0058] 如在说明书和附加权利要求中使用的,除非规定相反的情况,下列术语具有指定含义:

[0059] "氧代"是指=O。

[0060] "氰基"是指-CN。

[0061] "硝基"是指-NO_2。

[0062] "羟基"是指-OH。

[0063] "烷基"是指仅包含碳和氢原子的直链或支链烃链自由基,其不含不饱和度,具有一至十二个碳原子,优选一至八个碳原子,更优选地一至六个碳原子,并且其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。当在说明书中具体规定时,烷基可任选被下列基团之一取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烃基、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为1至2)、$-S(O)_pOR^{22}$(其中p为1至2)、$-S(O)_tR^{22}$(其中t为0至2)和$-S(O)_pN(R^{20})_2$(其中p为1至2),其中各个R^{20}独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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^{22}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0064] "烯基"是指仅包含碳和氢原子的直链或支链烃链自由基,其包含至少一个双键,具有两至十二个碳原子,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。当在说明书中具体规定时,烯基可任选被下列基团之一取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烃基、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为1至2)、$-S(O)_pOR^{22}$(其中p为1至2)、$-S(O)_tR^{22}$(其中t为0至2)和$-S(O)_pN(R^{20})_2$(其中p为1至2),其中各个R^{20}独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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^{22}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0065] "烷氧基"是指通式$-OR_a$的自由基,其中R_a为包含一至十二个碳原子的上述定义的烷基。烷氧基自由基的烷基部分可为任选取代的,如上述针对烷基定义的。

[0066] "亚烷基"或"亚烷基链"是指连接分子的剩余部分与自由基基团或连接分子的两

部分的直链或支链二价烃链，其仅包含碳和氢，不含不饱和度并且具有一至十二个碳原子，例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链在各个连接点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或者通过单键与分子的两部分连接。当在说明书中具体规定时，亚烷基链可任选被下列基团之一取代：烷基、烯基、卤素、氰基、硝基、芳基、环烃基、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为1至2）、$-S(O)_pOR^{22}$（其中p为1至2）、$-S(O)_tR^{22}$（其中t为0至2）和$-S(O)_pN(R^{20})_2$（其中p为1至2），其中各个R^{20}独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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^{22}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0067] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳香族环的烃环体系自由基。为了本发明的目的，芳基自由基可为单环、二环、三环或四环环体系，其可包括稠环或桥环环体系。芳基自由基包括但不限于衍生自醋蒽烯、苊烯、醋菲烯、蒽、蒽、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯、苝和苯并菲的芳基自由基。当在说明书中具体规定时，芳基可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、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为1至2）、$-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$、$-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$（其中p为1至2）、$-R^{21}-S(O)_tR^{22}$（其中t为0至2）和$-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$（其中p为1至2），其中各个$R^{20}$独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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}独立地为键或直链或支链亚烷基链；且各个R^{22}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0068] “芳烷基”是指通式$-R_b-R_c$的自由基，其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_c为一个或多个上述定义的芳基自由基，例如、苄基、二苯基甲基等。当在说明书中具体规定时，芳烷基自由基的亚烷基链部分可为上述针对任选取代的亚烷基链描述的任选取代的。当在说明书中具体规定时，芳烷基自由基的芳基部分可为任选取代的，如上述针对任选取代的芳基定义的。

[0069] “环烃基”是指仅包含碳和氢原子的稳定的非芳香族单环或多环烃自由基，其可包括稠环或桥环环体系，具有三至十五个碳原子，优选具有三至十个碳原子，并且其为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、降冰片烯、十氢萘基(decalinyl)等。当在说明书中具体规定时，环烃基可任选被一个或多个独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、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为1至2）、$-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$、$-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$（其中p为1至2）、$-R^{21}-S(O)_tR^{22}$（其中t为0至2）和$-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$（其中p为1至2），其中各个$R^{20}$独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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}独立地为键或直链或

支链亚烷基链；且各个R^{22}为烷基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代。

[0070] “环烃基烷基”是指通式-R_bR_g的自由基，其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_g为上述定义的环烃基自由基。当在说明书中具体规定时，亚烷基链和/或环烃基自由基可为任选取代的，如上述针对任选取代的亚烷基链和任选取代的环烃基定义的。

[0071] “卤代”是指溴代、氯代、氟代或碘代。

[0072] “卤代烷基”是指被一个或多个上述定义的卤素自由基取代的上述定义的烷基自由基，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。卤代烷基自由基的烷基部分可为任选取代的，如上述针对烷基定义的。

[0073] “杂环基”是指稳定的3-至18-元非芳香族环自由基，其由二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成。除非在说明书中另外具体规定，杂环基自由基可为单环、二环、三环或四环环体系，其可包括稠合或桥环环体系；且杂环基自由基中的氮、碳或硫原子可任选被氧化；氮原子可任选被季铵化；且杂环基自由基可为部分或完全饱和的。这类杂环基自由基的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基、二氧杂环己二烯基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-噻二唑-5(4H)-亚基、四氢呋喃基、三氧杂环己烷基、三噻烷基、三嗪烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧基-硫代吗啉基和1,1-二氧基-硫代吗啉基。当在说明书中具体规定时，杂环基基团可任选被一个或多个选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫基、硝基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、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为1至2)、$-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$、$-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$(其中p为1至2)、$-R^{21}-S(O)_tR^{22}$(其中t为0至2)和$-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$(其中p为1至2)，其中各个$R^{20}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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}独立地为键或直链或支链亚烷基链；且各个R^{22}为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代。

[0074] “N-杂环基”是指包含至少一个氮的上述定义的杂环基自由基。N-杂环基与分子的剩余部分的连接点可通过N-杂环基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体规定时，N-杂环基自由基可为任选取代的，如上述针对任选取代的杂环基自由基定义的。

[0075] “杂环基烷基”是指通式-R_bR_h的自由基，其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_h为上述定义的杂环基自由基，且如果杂环基为含氮杂环基，则杂环基可在氮原子处与烷基自由基连接。当在说明书中具体规定时，杂环基烷基自由基的亚烷基链可为任选取代的，如上述针对任选取代的烯烃链定义的。当在说明书中具体规定时，杂环基烷基自由基的杂环基部分可为任选取代的，如上述针对任选取代的杂环基定义的。

[0076] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳香族环的5-至14-元环体系自由基。为了本发明的目的，杂芳基自由基可为单

环、二环、三环或四环环体系，其可包括稠合或桥环环体系；且杂芳基自由基中的氮、碳或硫原子可任选被氧化；氮原子可任选被季铵化。实例包括但不限于，氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并[d]咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫代苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑并亚硫酰基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并硫代苯基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、噁呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基、哒嗪基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喔啉基、喹喔啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基和硫代苯基(即噻吩基)。当在说明书中具体规定时，杂芳基可任选被一个或多个选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫基、硝基、硫基、芳基、芳烷基、环烃基、环烃基烷基、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为1至2)、$-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$、$-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$(其中p为1至2)、$-R^{21}-S(O)_tR^{22}$(其中t为0至2)和$-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$(其中p为1至2)，其中各个$R^{20}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、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}独立地为键或直链或支链亚烷基链；且各个R^{22}为烷基、烯基、卤代烷基、环烃基、环烃基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基的取代基取代。

[0077] “N-杂芳基”是指包含至少一个氮的上述定义的杂芳基自由基。N-杂芳基与分子的剩余部分的连接点可通过N-杂芳基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体规定时，N-杂芳基自由基可为任选取代的，如上述针对任选取代的杂芳基自由基定义的。

[0078] “杂芳基烷基”是指通式$-R_bR_i$的自由基，其中R_b为上述定义的亚烷基链且R_i为上述定义的杂芳基自由基。当在说明书中具体规定时，杂芳基烷基自由基的杂芳基部分可为任选取代的，如上述针对任选取代的杂芳基定义的。当在说明书中具体规定时，杂芳基烷基自由基的亚烷基链部分可为任选取代的，如上述针对任选取代的亚烷基链定义的。

[0079] “前药”意图是指可在生理学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。前药在给予需要其的个体时可为惰性的，但在体内转化为本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转化以产生本发明的母体化合物，例如，通过在血液中水解。前药化合物在哺乳动物生物体中常提供溶解度、组织相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))。前药的讨论在Higuchi,T.等人，“Pro-drugs as Novel Delivery Systems(前药作为新递送系统)”

A.C.S.Symposium Series,第14卷和在Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体),编辑Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供,其二者通过引用完整地并入本文。

[0080] 术语“前药”还意图包括任何共价结合载体,当将这类前药给予哺乳动物个体时,其在体内释放本发明的活性化合物。本发明化合物的前药可通过以常规操作或在体内将修饰断裂为本发明的母体化合物的形式修饰本发明的化合物中存在的官能团制备。前药包括本发明的化合物,其中羟基、氨基或巯基与当将本发明化合物的前药给予哺乳动物个体时断裂以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的任何基团连接。前药的实例包括但不限于本发明的化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。此外,在羧酸(-C(O)OH)的情况下,可使用诸如甲基酯、乙基酯等的酯。

[0081] “稳定化合物”和“稳定结构”意图是指足够稳定以在从反应混合物中分离后继续存在达到有用的纯度并且配制成为有效的治疗剂的化合物。

[0082] “哺乳动物”包括人和诸如实验室动物和家庭宠物的两种家畜(例如,猫、狗、猪、牛、羊、山羊、马、兔子)和诸如野生动物的非家畜等。

[0083] “任选的”或“任选地”意指情况的随后描述的事件可发生或可不发生并且意指该描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中它不发生的实例。例如,“任选取代的芳基”意指芳基自由基可被取代或可不被取代并且该描述包括取代的芳基自由基和没有取代的芳基自由基(“未取代的”)二者。当将官能团描述为“任选取代的”时,并且反过来,官能团上的取代基也是“任选取代的”等,为了本发明的目的,这种重复限于五次,优选这种重复限于两次。

[0084] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括而不限于已被美国食品和药品管理局批准作为用于人或家畜可接受的任何佐剂、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。

[0085] “药物可接受的盐”包括酸和碱加成盐二者。

[0086] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学或另外不期望的,并且其使用无机酸和有机酸形成,所述无机酸例如但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,且所述有机酸例如但不限于,乙酸、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-乙酰胺基苯甲酸、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、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、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、甲烷磺酸、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、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0087] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学或另外不期望的。这些盐从无机碱或有机碱与游离酸的加成制备。从无机碱衍生的盐包括但不限于,钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于,伯、仲和叔胺、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的盐，例如氨水、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、苄胺、苄星、乙二胺、葡萄糖胺、葡甲胺、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胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0088] 通常，结晶产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文使用的，术语“溶剂化物”是指包含一个或多个的本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可为水，在该情况下，溶剂化物可为水合物。或者，溶剂可为有机溶剂。因此，本发明的化合物可以水合物，包括一水合物、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物形式存在。本发明的化合物可为真正的溶剂化物，而在其他情况下，本发明的化合物可仅保留外来水或者可为水加一些外来溶剂的混合物。此外，通式(I)的化合物的一些结晶形式可以多晶型物形式存在，其包括在本发明中。

[0089] “药物组合物”是指本发明的化合物和通常用于向诸如人的哺乳动物递送生物活性化合物的本领域可接受的介质的制剂。因此，这种介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0090] “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调节减轻的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依赖化合物、疾病状态和它的严重程度、给药方式和受治疗的哺乳动物的年龄变化，但可由本领域一般技术人员考虑他自身的知识和本公开内容常规确定。

[0091] 如本文使用的，“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括具有关注的疾病或疾病状态的哺乳动物，优选人中的关注的疾病或疾病状态的治疗，并且包括：

[0092] (a)预防哺乳动物中发生所述疾病或疾病状态，特别地，当这类哺乳动物倾向于获得所述疾病状态但仍未诊断为具有它时；

[0093] (b)抑制所述疾病或疾病状态，即，阻止它的发展；

[0094] (c)减轻(或改善)所述疾病或疾病状态，即，产生所述疾病或疾病状态的复原；或

[0095] (d)减轻(或改善)来源于所述疾病或疾病状态的症状，即，减轻炎症而不解决潜在疾病或疾病状态。

[0096] 如本文使用的，术语“疾病”和“疾病状态”可交换地使用或者可不同，因为特殊疾病或疾病状态可不具有已知的病原体(使得仍未找到病因学)，因此并不认为它是疾病而仅认为是不期望的疾病状态或综合症，其中或多或少的具体组的症状已被临床医生识别。

[0097] 本发明的化合物或它们的药物可接受的盐可包含一个或多个不对称中心，因此可产生可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-的对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式。通式(I)的化合物还可具有产生阻转异构体的轴向手性。本发明意图包括所有这种可能的异构体以及它们的外消旋体和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分，例如，色谱法和分级结晶。用于制备/分离单独的对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体的手性合成或使用例如，手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文描述的化合物包含烯族双键或其他几何不对称中心

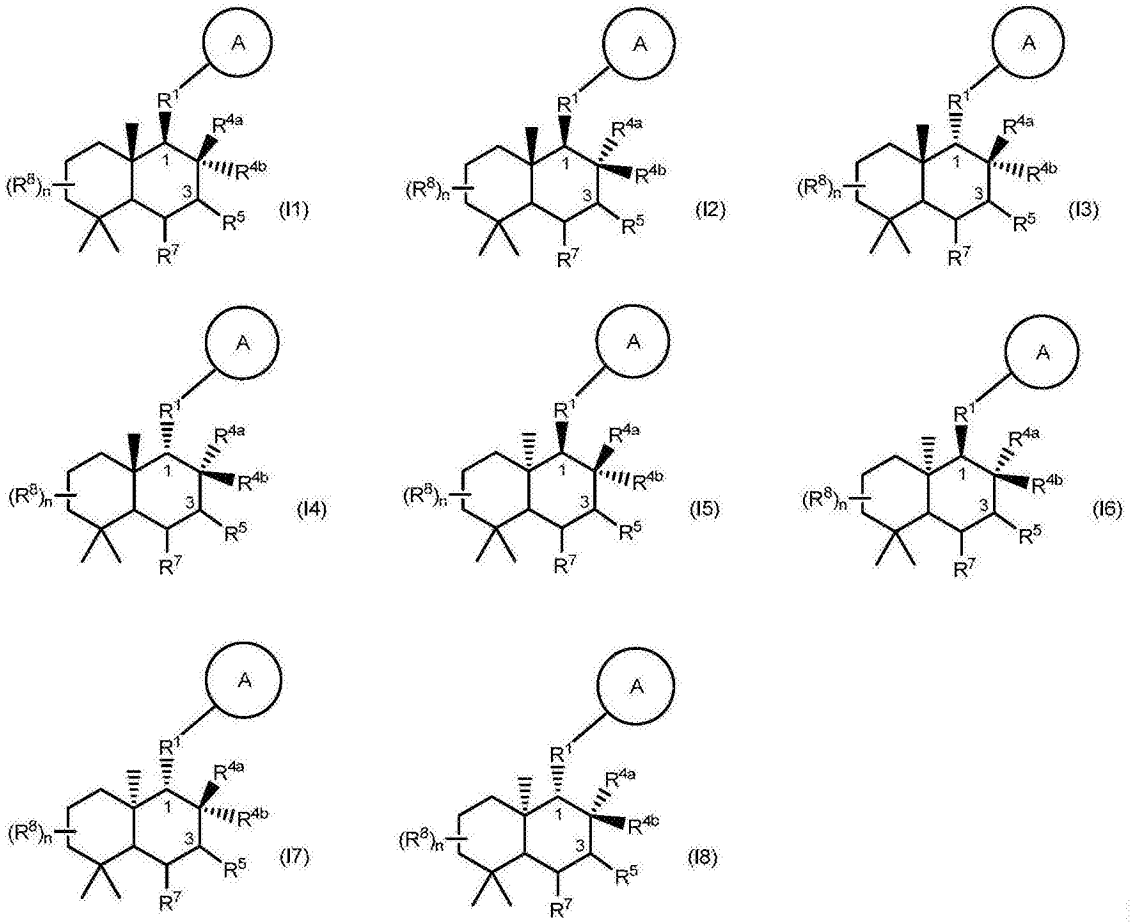
时，并且除非另外规定，它意图化合物包括E和Z几何异构体二者。同样地，还意图包括所有互变异构体形式。

[0098] “立体异构体”是指由相同键结合的相同原子组成的但具有不同的三维结构的化合物，其不可交换。本发明包括各种立体异构体及其混合物并且包括对映异构体，其是指其分子彼此是不可重合的镜像的两个对映异构体。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)对于对映异构体和立体异构体的结构和性质的详细描述。

[0099] “互变异构体”是指从分子的一个原子到相同分子的另一原子的质子位移。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0100] 通式(I)的化合物的代表性异构体包括但不限于，下列结构，其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^{9}-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$：

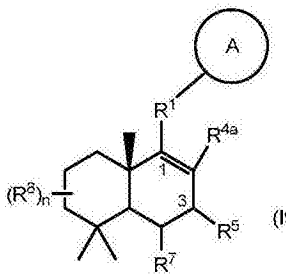
[0101]

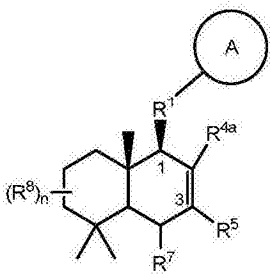


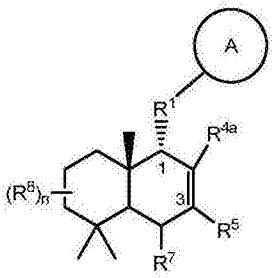
；

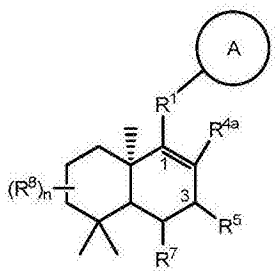
[0102] 或下列结构，其中R^{4a}选自氢、烷基、$-R^{9}-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键：

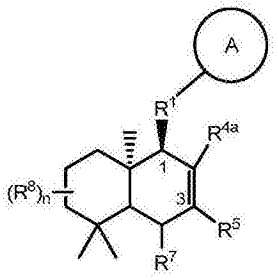
[0103]

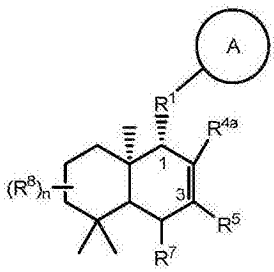

(I9)


(I10)


(I11)


(I12)

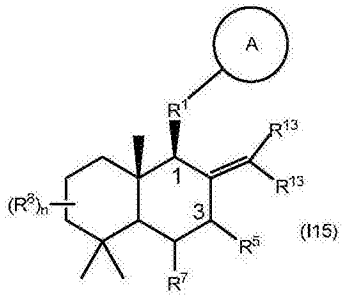

(I13)

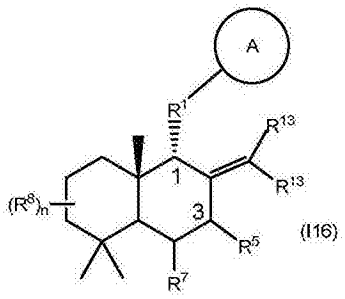

(I14)

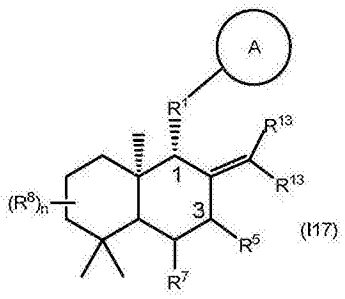
;

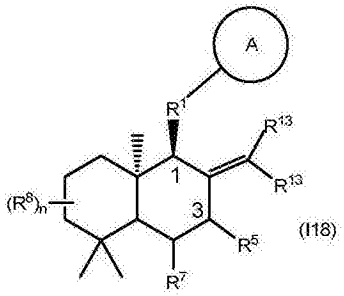
[0104] 或下列结构，其中R^{4a}和R^{4b}一起形成$=C(R^{13})_2$：

[0105]


(I15)

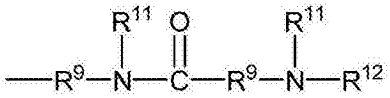

(I16)


(I17)


(I18)

。

[0106] 在取代基基团中使用括号和方括号在本文用于节约空间。因此，在取代基中使用括号表示括号中包括的基团与括号前面的原子直接连接。例如，下列取代基：

[0107] 

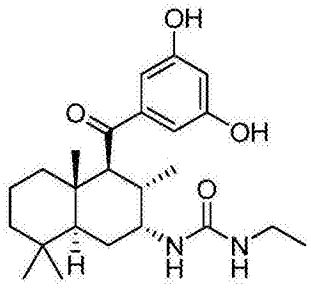
[0108] 在本文表示为$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$。

[0109] 本文使用的化学命名方案和结构图是使用ChemBioDraw Ultra版本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命名为中心核结构的衍生物。对于本文使用的复制化学名称，在它连接的基团之前命名取代基。例如，环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基骨架。在化学结构图中，所有键是相同的，除了一些碳原子之

外，认为其与足够的氢原子结合以完成化合价。

[0110] 某些碳由本发明化合物的通式(I)中的数字确定。因此，与R^1连接的十氢萘中心部分中的碳由数字1表示。类似地，与R^5连接的碳由数字3表示。这些数字可或者可不与本文给出的化合物名称中的位次相同。

[0111] 因此，例如，通式(I)的化合物，其中m和n各自为1，R^1为$-R^{9a}-C(O)-R^{9b}-$，其中R^{9a}和R^{9b}都是键，R^2和R^3各自为$-R^9-O-R^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢，R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基，R^5为$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$，其中各个$R^9$为键，各个$R^{11}$为氢且$R^{12}$为乙基，且$R^6$、$R^7$和$R^8$各自为氢，即下列结构的化合物：

[0112] 

[0113] 在本文命名为1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲。

[0114] 在本文使用下列缩写：

[0115] Ac_2O用于乙酸酐；

[0116] AcOH用于乙酸；

[0117] $AlMe_3$用于三甲基铝；

[0118] Boc用于叔丁氧基羰基；

[0119] $BH_3 \cdot THF$用于硼烷四氢呋喃复合物；

[0120] BnBr用于苄基溴；

[0121] Bu_3SnH用于三丁基氢化锡；

[0122] n-BuLi用于正丁基锂；

[0123] CDI用于1,1'-羰基二咪唑；

[0124] DABCO用于1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷；

[0125] DBU用于1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯；

[0126] DCC用于N,N'-二环已基碳二亚胺；

[0127] DCE用于二氯乙烷；

[0128] Diglyme用于二乙二醇二甲基醚；

[0129] DIPEA/DIEA用于N,N-二异丙基乙胺；

[0130] DMAP用于4-二甲基氨基吡啶；

[0131] DMF用于N,N-二甲基甲酰胺；

[0132] DMSO用于二甲基亚砜；

[0133] Et_2O用于乙醚；

[0134] Et_3N用于三乙胺；

[0135] EtNCO用于异氰酸乙酯；

[0136] EtOAc用于乙酸乙酯；

[0137] EtOH用于乙醇；

[0138] H_2/Pd/C用于氢气/钯/炭；

[0139] $H_2NMe \cdot HCl$用于甲胺盐酸盐；

[0140] HBTU用于O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；

[0141] IBX用于2-碘酰基苯甲酸；

[0142] i-PrOH用于异丙醇；

[0143] Imid.用于咪唑；

[0144] KotBu用于叔丁醇钾；

[0145] $LiAlH_4$/LAH用于氢化锂铝；

[0146] $LiEt_3BH$用于三乙基硼氢化锂(超级氢化物)；

[0147] m-CPBA用于间氯过氧苯甲酸；

[0148] MeCN用于乙腈；

[0149] MeI用于碘甲烷；

[0150] MeNCS用于异氰酸甲酯；

[0151] $2\text{-}MePhCO_2H$用于邻甲基苯甲酸；

[0152] $3\text{-}MePhCO_2H$用于间甲基苯甲酸；

[0153] $4\text{-}MePhCO_2H$用于对甲基苯甲酸；

[0154] Me_4Phen用于3,4,7,8-四甲基-[1,10]-菲咯啉；

[0155] $MeOCH_2PPh_3Cl$用于甲氧基甲基三苯基氯化膦；

[0156] MeOH用于甲醇；

[0157] $MePPh_3Br$用于甲基三苯基溴化膦；

[0158] $MeSO_3SiMe_3$用于三甲基甲硅烷基甲烷磺酸酯；

[0159] MsCl用于甲烷磺酰氯；

[0160] MW用于微波；

[0161] NaSEt用于乙硫醇钠；

[0162] $NaBH(OAc)_3$用于三乙酰氧基硼氢化钠；

[0163] n-BuLi用于正丁基锂；

[0164] NMP用于N-甲基-2-吡咯烷酮；

[0165] NMR用于核磁共振；

[0166] PCC用于氯铬酸吡啶鎓；

[0167] Pd/C用于钯金属/炭；

[0168] $PhCO_2H$用于苯甲酸；

[0169] PPh_3用于三苯基膦；

[0170] PhMe用于甲苯；

[0171] $p\text{-}TsOH.H_2O$用于对甲苯磺酸一水合物；

[0172] PyBOP用于苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦鎓六氟磷酸盐；

[0173] Pyr用于吡啶；

[0174] TBAF用于四丁基氟化铵；

[0175] TBDPS用于叔丁基二苯基甲硅烷基；

[0176] TBDPSCl用于叔丁基二苯基氯硅烷；

[0177] TBTU用于O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐；

[0178] TFA用于三氟乙酸；

[0179] THF用于四氢呋喃；

[0180] TLC用于薄层色谱；

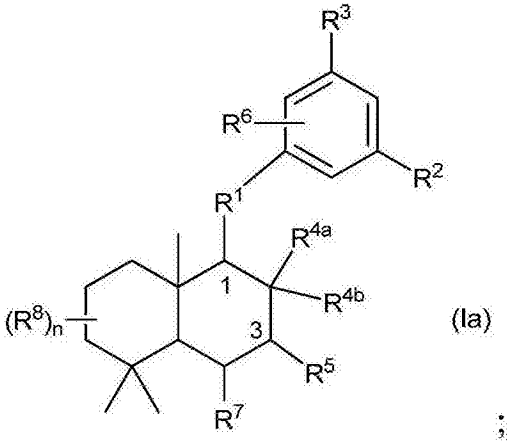
[0181] TPSH用于2,4,6-三异丙基苯磺酰基酰肼；且

[0182] VAZO®用于1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)。

[0183] 本发明的实施方案

[0184] 在上述本发明的概述中阐述的本发明的各个方面中，一些实施方案是优选的。

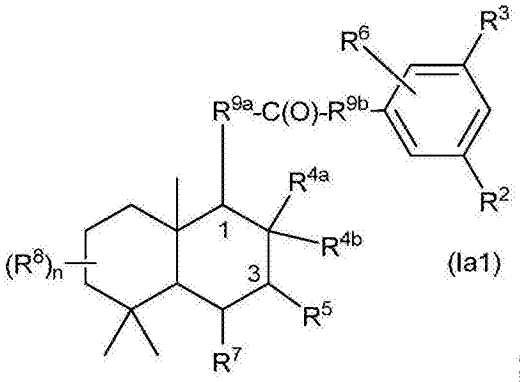
[0185] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的一个实施方案是通式(Ia)的化合物：

[0186] 

(Ia)；

[0187] 其中n、R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8为针对上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0188] 上述通式(Ia)的化合物的一个实施方案是其中R^1为$-R^{9a}-C(O)-R^{9b}-$的化合物，即通式(Ia1)的化合物：

[0189] 

(Ia1)；

[0190] 其中R^{9a}和R^{9b}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0191] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案为化合物，其中：

[0192] n为1、2、3、4、5或6；

[0193] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一

个为-R^9-OR^{11}；

[0194] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}，

[0195] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；

[0196] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0197] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0198] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0199] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0200] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0201] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案为化合物，其中：

[0202] n为1；

[0203] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0204] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0205] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0206] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0207] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0208] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0209] n为1；

[0210] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0211] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^{9}-OR^{11}$，其中R^{9}为键且R^{11}为氢；

[0212] R^{5}独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^{9}-OR^{11}$、$-R^{9}-C(O)R^{11}$、$-R^{9}-C(O)OR^{11}$、$-R^{9}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(O)-R^{9}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})S(O)_{p}R^{11}$（其中p为1或2）、$-R^{9}-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^{9}-N(R^{11})C(O)-R^{9}-N(R^{11})S(O)_{p}R^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^{9}$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0213] R^{6}、R^{7}和R^{8}各自为氢；

[0214] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0215] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0216] n为1；

[0217] R^{2}和R^{3}各自独立地选自氢、烷基或$-R^{9}-OR^{11}$，其中R^{9}为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^{2}和R^{3}中的至少一个为$-R^{9}-OR^{11}$；

[0218] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0219] R^{5}为氢、氧代、氰基或$-R^{9}-OR^{11}$，其中R^{9}为键且R^{11}为氢；

[0220] R^{6}、R^{7}和R^{8}各自为氢；且

[0221] R^{9a}为键或亚甲基链且R^{9b}为键。

[0222] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其选自：

[0223] (2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0224] (2R,3R,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0225] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0226] (2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0227] (4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈；

[0228] (3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮；

[0229] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮；

[0230] (3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮；

[0231] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)

乙-1-酮；

[0232] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮；和

[0233] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮。

[0234] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0235] n为1；

[0236] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0237] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0238] R^5独立地选自$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$或$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$；其中各个R^9独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0239] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0240] R^{9a}和R^{9b}各自为键。

[0241] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0242] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺；

[0243] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺；

[0244] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸；

[0245] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸；

[0246] 2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶；和

[0247] 5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基)羰基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇。

[0248] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0249] n为1；

[0250] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0251] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0252] R^5独立地选自$-R^9-N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的

环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0253] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0254] R^{9a}和R^{9b}各自为键。

[0255] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0256] (3S,4S,4aS,8aS)-N-(3-氨基丙基)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺；

[0257] 3-{[(1S,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

[0258] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺；

[0259] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺；

[0260] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0261] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0262] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0263] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0264] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0265] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0266] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺；

[0267] 3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

[0268] 3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；和

[0269] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(3-氨基丙基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇。

[0270] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0271] n为1；

[0272] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0273] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0274] R^5独立地选自$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0275] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0276] R^{9a}和R^{9b}各自为键。

[0277] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0278] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺；

[0279] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0280] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0281] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺；

[0282] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺；

[0283] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺；

[0284] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺；

[0285] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺；

[0286] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺；

[0287] N-[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0288] N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺；

[0289] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺；

[0290] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺；

[0291] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺；

[0292] 3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲；

[0293] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲；

[0294] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲氧基脲；

[0295] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]苯甲酰胺；

[0296] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺；

[0297] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基脲；

[0298] 3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲；

[0299] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺；

[0300] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-2-甲酰胺；

[0301] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-4-甲酰胺；

[0302] 3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}吡啶-1-鎓-1-醇盐；

[0303] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

[0304] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-氨基丙酰胺；

[0305] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]哌啶-4-甲酰胺；

[0306] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺；

[0307] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-6-氨基吡啶-3-甲酰胺；

[0308] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍；

[0309] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺；

[0310] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍；

[0311] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢

萘-2-基]甲烷磺酰胺；

[0312] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基硫脲；

[0313] 2-[({[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}甲基)氨磺酰基]苯甲酸。

[0314] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0315] n为1；

[0316] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0317] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0318] R^5独立地选自任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基

[0319] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0320] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0321] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0322] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；

[0323] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇；和

[0324] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇。

[0325] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0326] n为1；

[0327] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0328] R^{4a}为烷基且R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0329] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0330] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0331] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0332] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是

化合物，其中：

[0333] n为1；

[0334] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0335] R^{4a}为烷基且R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0336] R^5为氢

[0337] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0338] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或亚甲基链。

[0339] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0340] (1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；

[0341] 2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮；和

[0342] (1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇。

[0343] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0344] n为1、2、3、4、5或6；

[0345] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0346] R^{4a}选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$且R^{4b}为与1号碳连接的键或与在数字3处碳的键；

[0347] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0348] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0349] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0350] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0351] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0352] R^{14}为直链或支链亚烷基链.

[0353] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0354] n为1；

[0355] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0356] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0357] R^5独立地选自氢、氧代氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0358] R^6和R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0359] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；且

[0360] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0361] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0362] n为1；

[0363] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0364] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0365] R^5为氢或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0366] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0367] R^{9a}和R^{9b}各自为键。

[0368] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0369] [(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮；

[0370] 3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

[0371] 3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚；

[0372] [(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮；和

[0373] (2R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-2-醇。

[0374] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是

化合物，其中：

[0375] n为1、2、3、4、5或6；

[0376] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0377] R^{4a}和R^{4b}一起形成$=C(R^{13})_2$；

[0378] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；

[0379] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0380] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0381] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0382] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0383] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基；且

[0384] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0385] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0386] n为1；

[0387] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0388] R^{4a}和R^{4b}一起形成$=C(R^{13})_2$；

[0389] R^5独立地选自氢或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

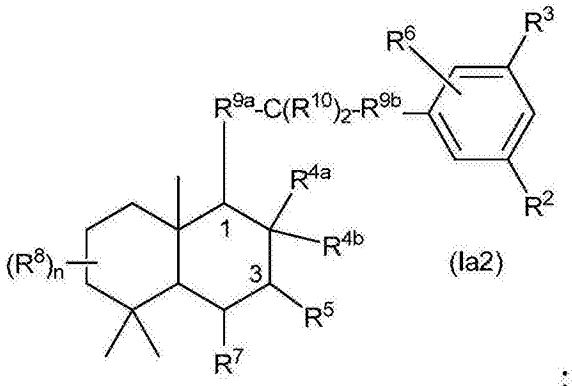
[0390] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0391] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0392] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基。

[0393] 上述通式(Ia1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是(2R,4R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-4a,8,8-三甲基-3-亚甲基-十氢萘-2-醇。

[0394] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物，其中R^1为$-R^{9a}-C(R^{10})_2-R^{9b}-$，即通式(Ia2)的化合物：

[0395] 

;

[0396] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{10}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0397] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物,其中:

[0398] n为1、2、3、4、5或6;

[0399] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$,条件是当R^6为氢时,R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$;

[0400] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$、

[0401] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2);

[0402] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0403] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0404] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链亚烷基链或支链亚烷基链;

[0405] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、$-OR^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})R^{12}$或$-N(R^{11})C(O)R^{11}$;

[0406] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;且

[0407] R^{14}为直链亚烷基链或支链亚烷基链。

[0408] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0409] n为1;

[0410] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$,其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基,条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$;

[0411] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$,其中R^9为键或亚甲基链且

各个R^{11}为氢；

[0412] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0413] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0414] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0415] 各个R^{10}独立地为氢或$-OR^{11}$，其中R^{11}为氢。

[0416] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0417] n为1；

[0418] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0419] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，其中R^9为键或亚甲基链且各个R^{11}为氢；

[0420] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0421] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0422] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0423] 各个R^{10}独立地为氢或$-OR^{11}$，其中R^{11}为氢。

[0424] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0425] n为1；

[0426] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0427] R^{4a}为氢且R^{4b}为烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，其中R^9为键或亚甲基链且各个R^{11}为氢；

[0428] R^5为氢；

[0429] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0430] R^{9a}为键或亚甲基链和R^{9b}为键；且

[0431] 各个R^{10}独立地为氢或-OR^{11}，其中R^{11}为氢。

[0432] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0433] [(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇；

[0434] 3-{[(1S,2S,4aS,8aR)-2-(羟基甲基)-5,5,8a-三甲基-十氢萘-1-基]甲基}-5-甲基苯酚；

[0435] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸；

[0436] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-羟基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸；

[0437] 5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-羟基乙基}苯-1,3-二醇；

[0438] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇；

[0439] (4aR,5S,6S,8aS)-5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a,6-四甲基-十氢萘；

[0440] 5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙基}苯-1,3-二醇；和

[0441] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二羟基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸。

[0442] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0443] n为1；

[0444] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0445] R^{4a}为烷基且R^{4b}为-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0446] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、-R^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0447] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0448] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0449] 各个R^{10}独立地为氢或-OR^{11}，其中R^{11}为氢。

[0450] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0451] n为1；

[0452] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0453] R^{4a}为烷基且R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0454] R^5为氢；

[0455] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0456] R^{9a}为键或亚甲基链和R^{9b}为键；且

[0457] 各个R^{10}独立地为氢或$-OR^{11}$，其中R^{11}为氢。

[0458] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0459] n为1、2、3、4、5或6；

[0460] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0461] R^{4a}选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0462] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0463] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0464] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0465] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0466] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、$-OR^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})R^{12}$或$-N(R^{11})C(O)R^{11}$；

[0467] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0468] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0469] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0470] n为1；

[0471] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0472] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0473] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0474] R^6和R^8各自独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0475] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0476] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0477] 各个R^{10}独立地为氢或-OR^{11}，其中R^{11}为氢.

[0478] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0479] n为1；

[0480] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0481] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0482] R^5为氢；

[0483] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0484] R^{9a}和R^{9b}各自为键；且

[0485] 各个R^{10}为氢。

[0486] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0487] (4aS,8aS)-8-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-4,4,7,8a-四甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢萘；和

[0488] (4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘。

[0489] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0490] n为1、2、3、4、5或6；

[0491] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0492] R^{4a}和R^{4b}一起形成=C(R^{13})$_2$；

[0493] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-

R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；

[0494] R^6和个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0495] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0496] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0497] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、-OR^{11}、-C(O)OR^{11}、-C(O)N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})R^{12}或-N(R^{11})C(O)R^{11}；

[0498] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0499] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基；且

[0500] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0501] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0502] n为1；

[0503] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0504] R^{4a}和R^{4b}一起形成=C(R^{13})$_2$；

[0505] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0506] R^6和R^8各自独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0507] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；且

[0508] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0509] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、-OR^{11}、-C(O)OR^{11}、-C(O)N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})R^{12}或-N(R^{11})C(O)R^{11}；

[0510] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基。

[0511] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0512] n为1；

[0513] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0514] R^{4a}和R^{4b}一起形成=C(R^{13})$_2$；

[0515] R^5为氢；

[0516] R^6、R^7和R^8各自为氢；

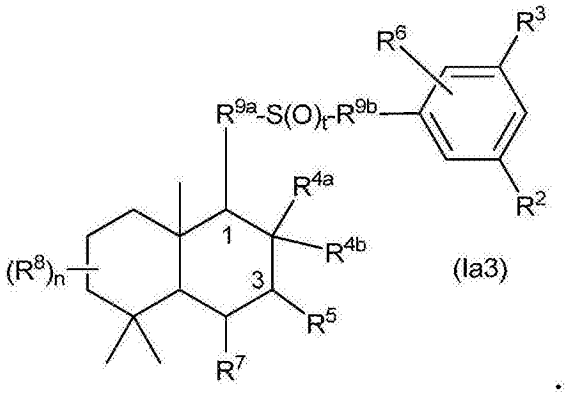
[0517] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0518] 各个R^{10}为氢；

[0519] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基。

[0520] 上述通式(Ia2)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘。

[0521] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物，其中R^1为-R^9-S(O)$_t$-R^9-、即通式(Ia3)的化合物：

[0522] 

；

[0523] 其中t、R^{9a}和R^{9b}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0524] 上述通式(Ia3)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0525] n为1、2、3、4、5或6；

[0526] t为0、1或2；

[0527] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0528] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}，

[0529] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；

[0530] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0531] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0532] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0533] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的

环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0534] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0535] 上述通式(Ia3)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0536] n为1；

[0537] t为0、1或2；

[0538] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0539] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0540] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0541] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0542] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0543] 上述通式(Ia3)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0544] n为1；

[0545] t为0、1或2；

[0546] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0547] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0548] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0549] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0550] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0551] 上述通式(Ia3)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0552] n为1；

[0553] t为0、1或2；

[0554] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0555] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0556] R^5选自氢、$-R^9-OR^{11}$或$-R^9-N(R^{11})R^{12}$；其中各个R^9独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0557] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

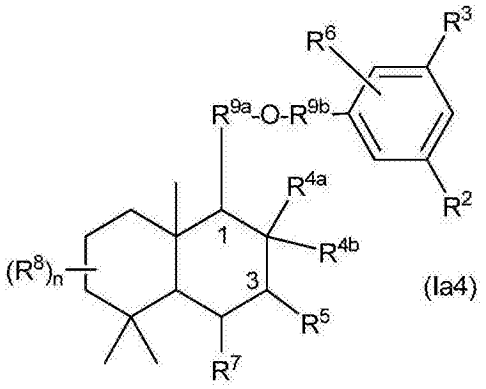
[0558] R^{9a}为亚甲基链且R^{9b}为键。

[0559] 上述通式(Ia3)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0560] (1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-氨基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇；和

[0561] (4S,4aS,8aS)-4-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇。

[0562] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物，其中R^1为$-R^{9a}-O-R^{9b}-$，即通式(Ia4)的化合物：

[0563] 

(Ia4)

；

[0564] 其中R^{9a}和R^{9b}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0565] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0566] n为1、2、3、4、5或6；

[0567] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0568] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$、

[0569] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任

选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0570] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0571] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0572] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0573] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0574] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0575] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0576] n为1；

[0577] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢、烷基或任选取代的芳烷基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0578] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0579] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0580] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0581] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0582] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0583] n为1；

[0584] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢、烷基或任选取代的芳烷基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0585] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0586] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、-

R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2);其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链;其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链;

[0587] R^6、R^7和R^8各自为氢;且

[0588] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0589] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0590] n为1;

[0591] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11},其中R^9为键且R^{11}为氢、烷基或苄基,条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11};

[0592] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11},其中R^9为键且R^{11}为氢;

[0593] R^5选自氢或-R^9-OR^{11},其中R^9独立地为键或者直链或支链亚烷基链且R^{11}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;

[0594] R^6、R^7和R^8各自为氢;且

[0595] R^{9a}为亚甲基链且R^{9b}为键。

[0596] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物:

[0597] (4S,4aS,8aS)-4-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇;和

[0598] (1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)-苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇。

[0599] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0600] n为1、2、3、4、5或6;

[0601] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11},条件是当R^6为氢时,R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11};

[0602] R^{4a}选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键;

[0603] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S

(O)$_p$R^{12}(其中p为1或2)；

[0604] R^{6}和各个R^{8}独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0605] R^{7}为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0606] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0607] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、-OR^{11}、-C(O)OR^{11}、-C(O)N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})R^{12}或-N(R^{11})C(O)R^{11}；

[0608] 各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0609] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0610] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0611] n为1；

[0612] R^{2}和R^{3}各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^{9}为键且R^{11}为氢或甲基，条件是当R^{6}为氢时，R^{2}和R^{3}中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0613] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0614] R^{5}独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$R^{11}(其中p为1或2)、-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}或-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$R^{12}(其中p为1或2)；其中各个R^{9}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0615] R^{6}和R^{8}各自独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0616] R^{7}为氢、烷基、卤素或卤代烷基；且

[0617] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链。

[0618] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0619] n为1；

[0620] R^{2}和R^{3}各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11}，其中R^{9}为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^{2}和R^{3}中的至少一个为-R^9-OR^{11}；

[0621] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0622] R^{5}为氢；

[0623] R^6、R^{7}和R^{8}各自为氢；且

[0624] R^{9a}为亚甲基链且R^{9b}为键。

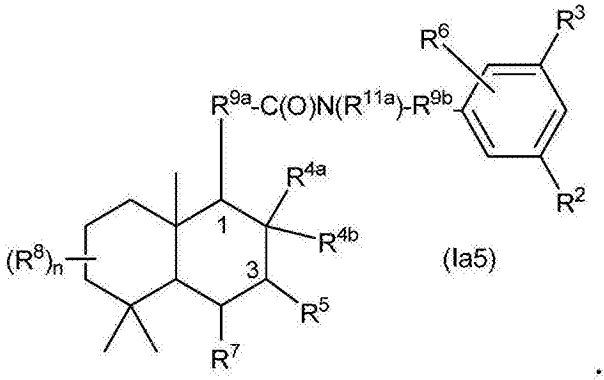
[0625] 上述通式(Ia4)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是

选自以下的化合物：

[0626] 3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲基苯酚；和

[0627] 3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲氧基苯酚。

[0628] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物，其中R^1为$-R^{9a}-C(O)N(R^{11a})-R^{9b}-$，即通式(Ia5)的化合物：

[0629] 

；

[0630] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{11a}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0631] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0632] n为1、2、3、4、5或6；

[0633] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0634] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$。

[0635] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0636] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0637] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0638] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0639] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0640] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0641] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是

化合物，其中：

[0642] n为1；

[0643] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或烷基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0644] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0645] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0646] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0647] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0648] R^{11a}为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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。

[0649] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0650] n为1；

[0651] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或烷基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0652] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0653] R^5独立地选自氢、卤素、氧代、氰基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$（其中p为1或2）、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$（其中p为1或2）；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链；

[0654] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0655] R^{9a}和R^{9b}各自独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0656] R^{11a}为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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。

[0657] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0658] n为1；

[0659] t为0、1或2；

[0660] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0661] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

[0662] R^5选自氢、卤代或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9独立地为键或者直链或支链亚烷基链和R^{11}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0663] R^6、R^7和R^8各自为氢；

[0664] R^{9a}为亚甲基链且R^{9b}为键；且

[0665] R^{11a}为氢、烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0666] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0667] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)乙酰胺；和

[0668] 2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺。

[0669] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0670] n为1、2、3、4、5或6；

[0671] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0672] R^{4a}选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0673] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0674] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0675] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0676] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0677] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、$-OR^{11}$、$-C(O)OR^{11}$、$-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})R^{12}$或$-N(R^{11})C$

(O)R^{11};

[0678] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;且

[0679] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0680] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0681] n为1;

[0682] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11},其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基,条件是当R^6为氢时,R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11};

[0683] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键;

[0684] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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^9-OR^{11}、-R^9-C(O)R^{11}、-R^9-C(O)OR^{11}、-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2);其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链;其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;且其中R^{14}为直链或支链亚烷基链;

[0685] R^6和R^8各自独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0686] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0687] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链,且

[0688] R^{11a}为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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。

[0689] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0690] n为1;

[0691] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或-R^9-OR^{11},其中R^9为键且R^{11}为氢或甲基,条件是R^2和R^3中的至少一个为-R^9-OR^{11};

[0692] R^{4a}选自烷基且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键;

[0693] R^5为氢;

[0694] R^6、R^7和R^8各自为氢;

[0695] R^{9a}为键或亚甲基且R^{9b}为键;且

[0696] R^{11a}为氢、烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0697] 上述通式(Ia5)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物:

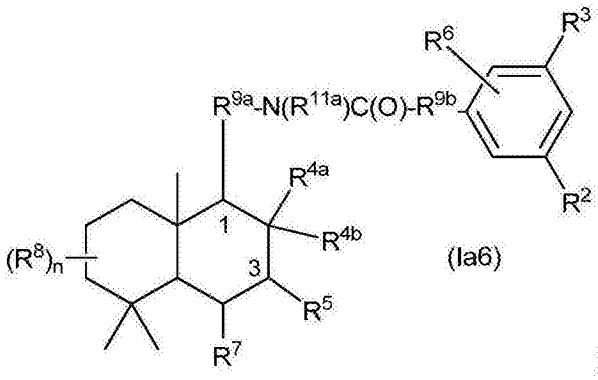
[0698] 2-[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺；

[0699] (4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺；

[0700] (4aS,8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺；和

[0701] (4aS,8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺。

[0702] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物，其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$，即通式(Ia6)的化合物：

[0703] 

；

[0704] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{11a}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0705] 上述通式(Ia6)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0706] n为1、2、3、4、5或6；

[0707] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0708] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$。

[0709] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；

[0710] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0711] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0712] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0713] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；且

[0714] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0715] 上述通式(Ia6)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0716] n为1；

[0717] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0718] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，

[0719] R^5独立地选自$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0720] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0721] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0722] R^{9a}为直链或支链亚烷基链；

[0723] R^{9b}为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0724] R^{11a}为氢、烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0725] 上述通式(Ia6)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0726] n为1；

[0727] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，条件是当R^6为氢时，R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0728] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0729] R^5为$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$，其中各个R^9为键、R^{11}为氢或烷基，且R^{12}为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0730] R^6为氢、卤素或卤代烷基；

[0731] R^7和R^8各自为氢；

[0732] R^{9a}为亚甲基或亚乙基；

[0733] R^{9b}为键；且

[0734] R^{11a}为氢。

[0735] 上述通式(Ia6)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0736] N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)烟酰胺；

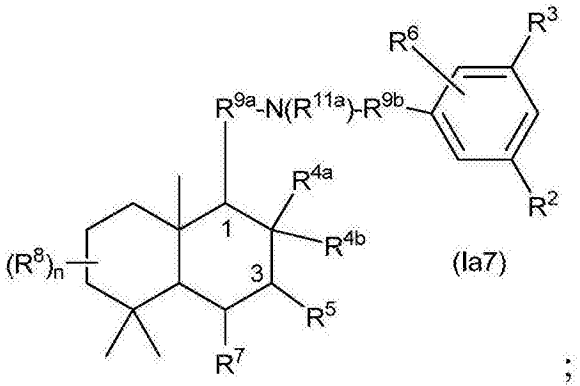
[0737] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；

[0738] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((4-氟苯甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

[0739] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺;和

[0740] N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(4-氟苯甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺。

[0741] 上述通式(Ia)的化合物的另一实施方案是化合物,其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})-R^{9b}-$,即通式(Ia7)的化合物:

[0742] 

;

[0743] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{11a}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0744] 上述通式(Ia7)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物,其中:

[0745] n为1、2、3、4、5或6;

[0746] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$,条件是当R^6为氢时,R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$;

[0747] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$,

[0748] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2);

[0749] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0750] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0751] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链;

[0752] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;且

[0753] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0754] 上述通式(Ia7)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0755] n为1;

[0756] R^2和R^3各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢、烷基或苄基，条件是R^2和R^3中的至少一个为$-R^9-OR^{11}$；

[0757] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢；

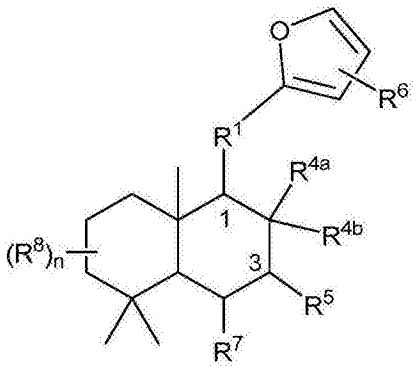
[0758] R^5选自氢或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9独立地为键或者直链或支链亚烷基链和R^{11}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0759] R^6、R^7和R^8各自为氢；且

[0760] R^{9a}为亚甲基链且R^{9b}为键。

[0761] 上述通式(Ia7)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其为(2R,4aS,8aS)-1-{[(3-羟基-5-甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇。

[0762] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(Ib)的化合物：

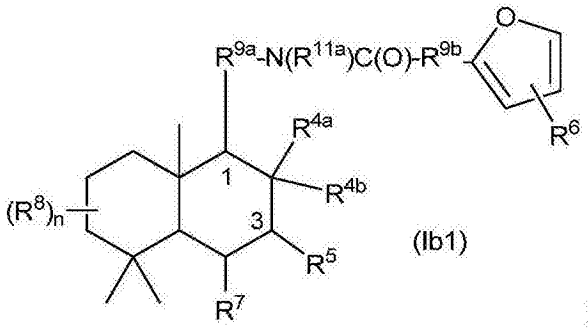
[0763] 

(Ib)

；

[0764] 其中n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0765] 上述通式(Ib)的化合物的一个实施方案是化合物，其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$，即通式(Ib1)的化合物：

[0766] 

(Ib1)

；

[0767] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{11a}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0768] 上述通式(Ib1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0769] n为1；

[0770] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，

[0771] R^5独立地选自-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0772] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0773] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0774] R^{9a}为直链或支链亚烷基链；

[0775] R^{9b}为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0776] R^{11a}为氢、烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0777] 上述通式(Ib1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0778] n为1；

[0779] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0780] R^5为-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}，其中各个R^9为键、R^{11}为氢或烷基，且R^{12}为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0781] R^6为氢、卤素或卤代烷基；

[0782] R^7和R^8各自为氢；

[0783] R^{9a}为亚甲基或亚乙基；

[0784] R^{9b}为键；且

[0785] R^{11a}为氢。

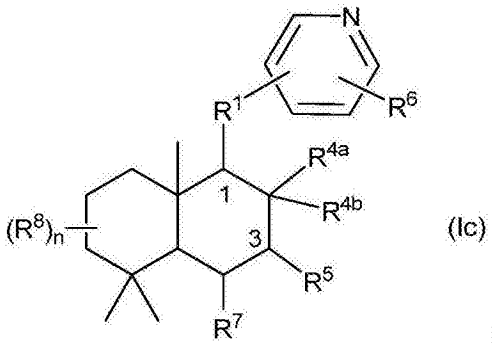
[0786] 上述通式(Ib1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0787] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；

[0788] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；和

[0789] N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(呋喃-2-甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺。

[0790] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(Ic)的化合物：

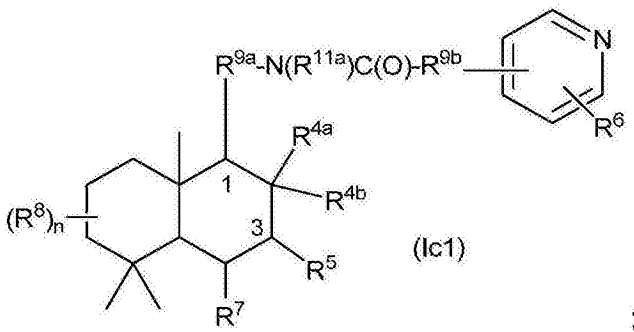
[0791] 

(Ic)

;

[0792] 其中n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0793] 上述通式(Ic)的化合物的一个实施方案是化合物,其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$,即通式(Ic1)的化合物:

[0794] 

(Ic1)

;

[0795] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{11a}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0796] 上述通式(Ic1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物,其中:

[0797] n为1;

[0798] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$,

[0799] R^5独立地选自$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2);其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链;且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;

[0800] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0801] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0802] R^{9a}为直链或支链亚烷基链;

[0803] R^{9b}为键或者直链或支链亚烷基链;且

[0804] R^{11a}为氢、烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基。

[0805] 上述通式(Ic1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0806] n为1;

[0807] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0808] R^5为-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}，其中各个R^9为键、R^{11}为氢或烷基，且R^{12}为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0809] R^6为氢；

[0810] R^7和R^8各自为氢；

[0811] R^{9a}为亚甲基或亚乙基；

[0812] R^{9b}为键；且

[0813] R^{11a}为氢。

[0814] 上述通式(Ic1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是选自以下的化合物：

[0815] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺；

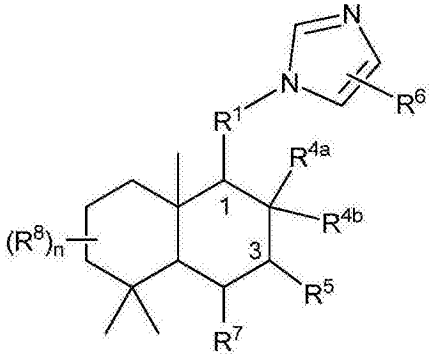
[0816] N-(((1S,2S,3R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(烟酰胺基)十氢萘-1-基)甲基)烟酰胺；

[0817] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺；

[0818] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-(烟酰胺基甲基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺；和

[0819] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(烟酰胺基)乙基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺。

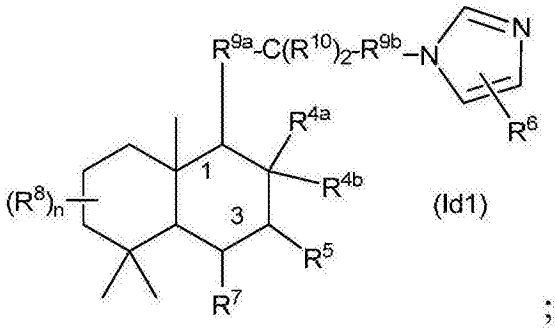
[0820] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(Id)的化合物：

[0821] 

(Id)；

[0822] 其中n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0823] 上述通式(Id)的化合物的一个实施方案是化合物，其中R^1为-R^{9a}-C(R^{10})$_2$-R^{9b}-，即通式(Id1)的化合物：

[0824] 

;

[0825] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{10}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0826] 上述通式(Id1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0827] n为1；

[0828] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^{9}-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，

[0829] R^{5}独立地选自$-R^{9}-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(O)-R^{9}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^{9}-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^{9}-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^{9}-N(R^{11})C(O)-R^{9}-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^{9}$独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0830] R^{6}和各个R^{8}独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0831] R^{7}为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0832] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0833] 各个R^{10}为氢或烷基。

[0834] 上述通式(Id1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0835] n为1；

[0836] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0837] R^{5}为$-R^{9}-N(R^{11})C(O)R^{12}$，其中各个$R^{9}$为键、$R^{11}$为氢或烷基，且$R^{12}$为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0838] R^{6}为氢、卤素或卤代烷基；

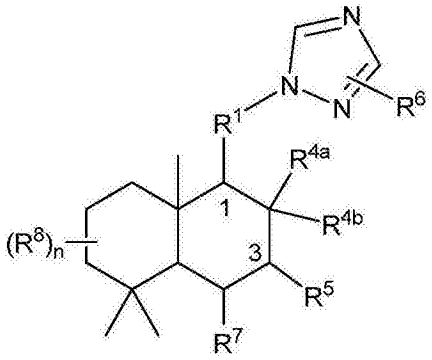
[0839] R^{7}和R^{8}各自为氢；

[0840] R^{9a}和R^{9b}各自为键；且

[0841] 各个R^{10}为氢。

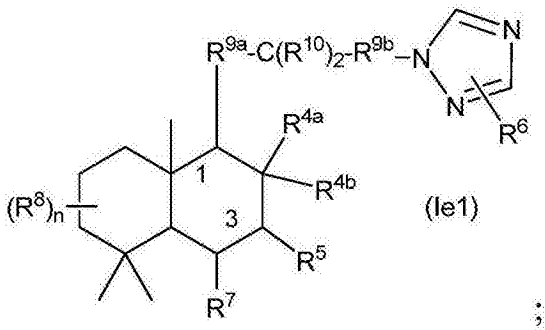
[0842] 上述通式(Id1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺。

[0843] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(Ie)的化合物：

[0844] 
(Ie)
;

[0845] 其中n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0846] 上述通式(Ie)的化合物的一个实施方案是化合物,其中R^1为$-R^{9a}-C(R^{10})_2-R^{9b}-$,即通式(Ie1)的化合物:

[0847] 
(Ie1)
;

[0848] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{10}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的,或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0849] 上述通式(Ie1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物,其中:

[0850] n为1;

[0851] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$,

[0852] R^5独立地选自$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2);其中各个$R^9$独立地为键或者直链或支链亚烷基链;且其中各个$R^{11}$和$R^{12}$独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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;

[0853] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0854] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0855] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链;且

[0856] 各个R^{10}为氢或烷基。

[0857] 上述通式(Ie1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物,其中:

[0858] n为1;

[0859] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基;

[0860] R^5为-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}，其中各个R^9为键、R^{11}为氢或烷基，且R^{12}为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0861] R^6为氢、卤素或卤代烷基；

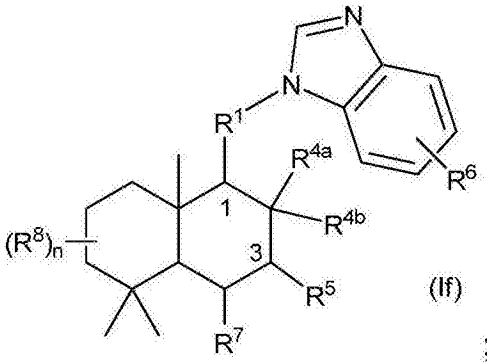
[0862] R^7和R^8各自为氢；

[0863] R^{9a}和R^{9b}各自为键；且

[0864] 各个R^{10}为氢。

[0865] 上述通式(Ie1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺。

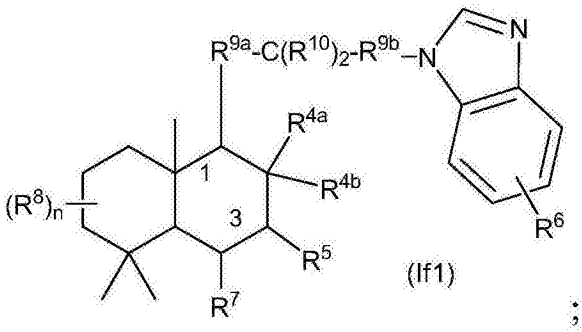
[0866] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(If)的化合物：

[0867] 

(If)；

[0868] 其中n、R^1、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^6、R^7和R^8如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0869] 上述通式(If)的化合物的一个实施方案是化合物，其中R^1为-R^{9a}-C(R^{10})$_2$-R^{9b}-，即通式(If1)的化合物：

[0870] 

(If1)；

[0871] 其中R^{9a}、R^{9b}和R^{10}如在上述本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，或其立体异构体或药物可接受的盐。

[0872] 上述通式(If1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的一个实施方案是化合物，其中：

[0873] n为1；

[0874] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、-R^9-OR^{11}或-C(O)OR^{11}，

[0875] R^5独立地选自-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}、-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}、-R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；其中各个$R^9$独立地为键或

者直链或支链亚烷基链；且其中各个R^{11}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0876] R^6和各个R^8独立地为选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0877] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0878] R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；且

[0879] 各个R^{10}为氢或烷基。

[0880] 上述通式(If1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是化合物，其中：

[0881] n为1；

[0882] R^{4a}为氢且R^{4b}为甲基；

[0883] R^5为$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$，其中各个R^9为键、R^{11}为氢或烷基，且R^{12}为任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基；

[0884] R^6为氢、卤素或卤代烷基；

[0885] R^7和R^8各自为氢；

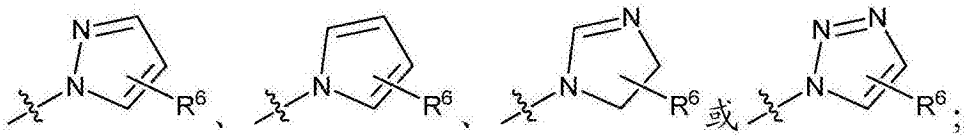
[0886] R^{9a}和R^{9b}各自为键；且

[0887] 各个R^{10}为氢。

[0888] 上述通式(If1)的化合物、或其立体异构体或药物可接受的盐的另一实施方案是N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺。

[0889] 上述本发明的概述中阐述的通式(I)的化合物的另一实施方案是通式(I)的化合物或其立体异构体或药物可接受的盐，其中：

[0890] A选自：

[0891] 

[0892] n为1、2、3、4、5或6；

[0893] R^1为$-R^{9a}-C(R^{10})_2-R^{9b}-$、$-R^{9a}-C(O)-R^{9b}-$、$-R^{9a}-S(O)_t-R^{9b}-$(其中t为0、1或2)、$-R^{9a}-O-R^{9b}-$或$-R^{9a}-C(O)N(R^{11a})-R^{9b}-$或$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$；

[0894] R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$，

[0895] 或者R^{4a}选自氢、烷基、$-R^9-OR^{11}$或$-C(O)OR^{11}$且R^{4b}为与1号碳连接的键或与3号碳连接的键；

[0896] 或者R^{4a}和R^{4b}一起形成$=C(R^{13})_2$；

[0897] R^5独立地选自氢、氧代、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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、$-R^9-OR^{11}$、$-R^9-C(O)R^{11}$、$-R^9-C(O)OR^{11}$、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-C(O)N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、-

R^9-N(R^{11})S(O)$_p$$R^{11}$(其中p为1或2)、-$R^9$-N($R^{11}$)C(S)N($R^{11}$)$R^{12}$或-$R^9$-N($R^{11}$)C(O)-$R^9$-N($R^{11}$)S(O)$_p$$R^{12}$(其中p为1或2)；

[0898] 各个R^6和R^8独立地选自氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0899] R^7为氢、烷基、卤素或卤代烷基；

[0900] 各个R^9、R^{9a}和R^{9b}独立地为键或者直链或支链亚烷基链；

[0901] 各个R^{10}独立地为氢、烷基、-OR^{11}、-C(O)OR^{11}、-C(O)N(R^{11})R^{12}、-N(R^{11})R^{12}或-N(R^{11})C(O)R^{11}；

[0902] 各个R^{11}、R^{11a}和R^{12}独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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；

[0903] 各个R^{13}为氢、烷基或卤代烷基；且

[0904] R^{14}为直链或支链亚烷基链。

[0905] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的一个实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为自身免疫疾病、病症或疾病状态，炎性疾病、病症或疾病状态，或者肿瘤或细胞增殖疾病、病症或疾病状态。

[0906] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为自身免疫疾病、病症或疾病状态，其选自特发性肺纤维化、炎性肠病、类风湿性关节炎、Still氏病、Sjögren氏综合症、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、牛皮癣和系统性硬化症。

[0907] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态选自克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎性肠疾病。

[0908] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为炎性疾病、病症或疾病状态，其选自急性呼吸窘迫综合症、过敏性鼻炎、阿尔茨海默氏病、哮喘、眼炎性疾病、特应性皮炎、膀胱痛综合症/间质性膀胱炎、包括肺气肿、支气管炎和α1抗胰蛋白酶缺乏相关的COPD的慢性阻塞性肺疾病(COPD)；皮肤接触超敏、湿疹、嗜酸性胃肠疾病、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激综合症、缺血再灌注疾病、肾纤维化、胰腺炎、帕金森氏病、术后炎症、血清阴性脊柱关节病和血管炎。

[0909] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为选自过敏性结膜炎、干眼症和葡萄膜炎的眼炎性疾病。

[0910] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为选自强直性脊柱炎、银屑病关节炎和Reiter氏综合症的血清阴性脊柱关节病。

[0911] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为选自韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、白细胞分解性血管炎、Churg-Strauss综合症、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎的血管炎。

[0912] 治疗需要其的哺乳动物中的疾病、病症或疾病状态的方法的另一实施方案是其中所述疾病、病症或疾病状态为选自急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢急性淋巴细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、皮肤T-细胞淋巴瘤、Sezary综合症、霍奇金氏疾病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸细胞增多综合症、肥大细胞增多症和血

小板增多症的肿瘤或细胞增殖疾病、病症或疾病状态。

[0913] 本发明的另一实施方案是使用通式(I)的化合物作为测定试验化合物调节SHIP1活性的功效的体外或体内检验中的标准或对照的方法。

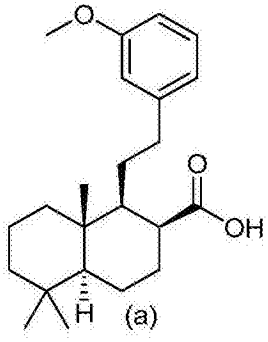
[0914] 在本发明的另一实施方案中，通式(I)的化合物为通过使其中的一个或多个原子由具有不同原子质量或质量数的原子替换的同位素标记的。认为这种同位素标记的(即，放射性同位素标记的)通式(I)的化合物在本发明的范围内。可结合在通式(I)的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，分别例如但不限于、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。这些同位素标记的化合物可用于帮助确定或检测化合物的有效性，例如，通过表征SHIP1调节的位点或方式或与SHIP1调节的作用的药理学重要位点的结合亲合力。一些同位素标记的通式(I)的化合物，例如，结合放射性同位素的那些可用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于它们容易结合和现有的检测方法，放射性同位素氚，即^{3}H和碳-14，即，^{14}C特别适用于该目的。

[0915] 使用诸如氘即^{2}H的较重同位素取代可提供一些治疗优点，其原于更大的代谢稳定性，例如，增加的体内半衰期或减少的剂量需求，因此在一些情况下可为优选的。

[0916] 使用诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N的正电子发射同位素取代可用于检查底物受体占据的正电子发射断层成像(PET)研究。同位素标记的通式(I)的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备或者通过与下文阐述的实施例中描述的那些类似的方法使用合适的同位素标记的试剂代替前面使用的未标记的试剂来制备。

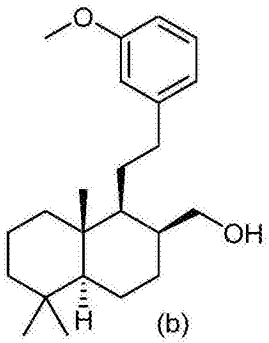
[0917] 在其他实施方案中，通式(I)的化合物排除下列化合物：

[0918] 1.(1S,2S,4aS,8aR)-十氢-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5,5,8a-三甲基-2-萘甲酸，其具有下列式(a)：

[0919] 

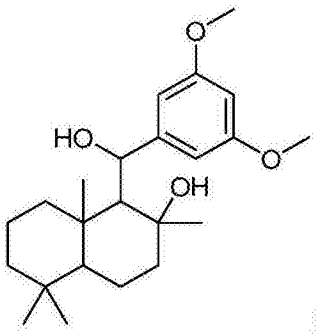
;

[0920] 2.(1S,2S,4aS,8aR)-十氢-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5,5,8a-三甲基-2-萘甲醇，其具有下列式(b)：

[0921] 

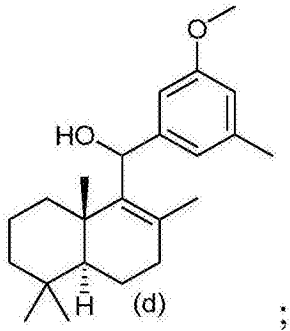
;

[0922] 3.α-(3,5-二甲氧基苯基)十氢-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇,其具有下列式(c):

[0923] 

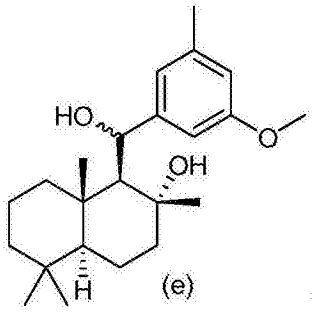
;

[0924] 4.(4aS,8aS)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-α-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇,其具有下列式(d):

[0925] 

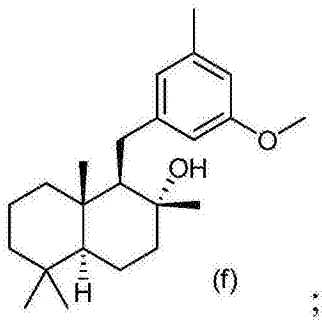
;

[0926] 5.(1S,2R,4aS,8aS)-十氢-2-羟基-α-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-1-萘甲醇,其具有下列式(e):

[0927] 

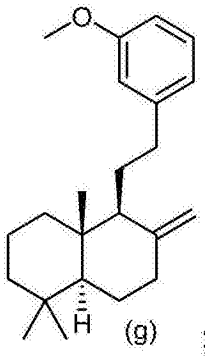
;

[0928] 6.(1R,2R,4aS,8aS)-十氢-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-2-萘酚,其具有下列式(f):

[0929] 

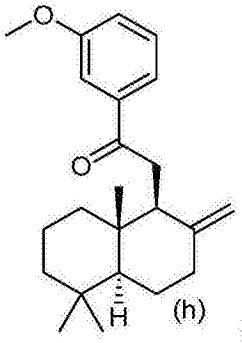
;

[0930] 7.(4aS,5S,8aS)-十氢-5-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-萘,其具有下列式(g):

[0931] 

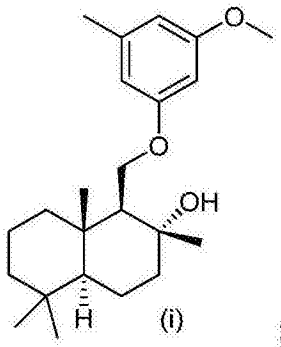
;

[0932] 8.2-[(1S,4aS,8aS)-十氢-5,5,8a-三甲基-2-亚甲基-1-萘基]-1-(3-甲氧基苯基)-乙酮,其具有下列式(h):

[0933] 

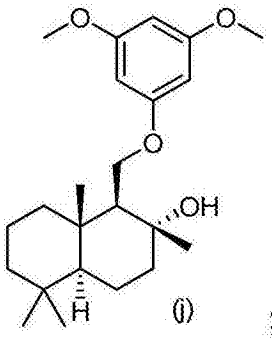
;

[0934] 9.(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(i):

[0935] 

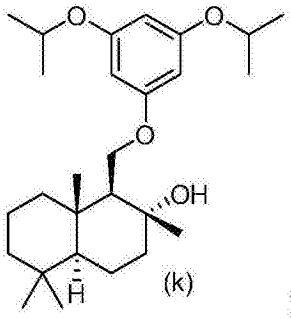
;

[0936] 10.(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(j):

[0937] 

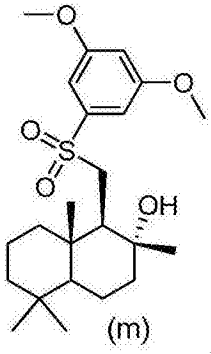
;

[0938] 11.(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(k):

[0939] 

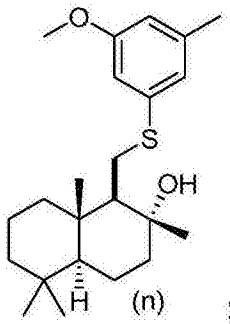
;

[0940] 12.(1R,2R,8aS)-1-((3,5-二甲氧基苯基磺酰基)甲基)-2,5,5,8a-四甲基十氢萘-2-醇,其具有下列式(m):

[0941] 

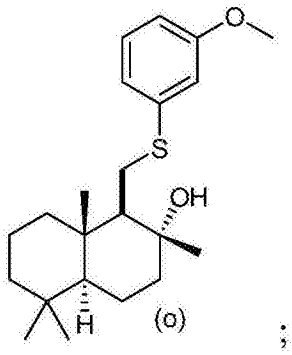
;

[0942] 13.(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(n):

[0943] 

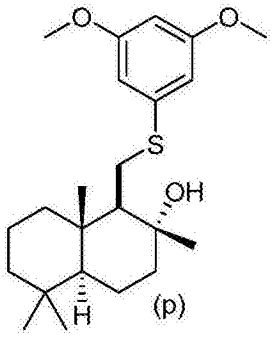
;

[0944] 14.(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(o):

[0945] 

和
;

[0946] 15.(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇,其具有下列式(p):

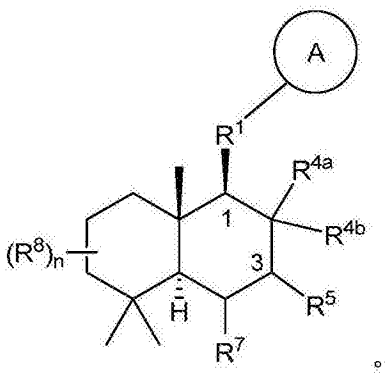
[0947] 

。

[0948] 在其他实施方案中，通式(I)的化合物排除上述化合物(a)至(p)的所有异构体形式。

[0949] 在其他实施方案中，通式(Ia)的化合物排除其中R^1为$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、-CH(OH)-和/或$-CH_2C(O)-$的实施方案。在其他实施方案中，通式(Ia)的化合物排除其中一个或两个R^2和R^3为烷氧基(例如，其中R^2和R^3独立地为氢、羟基或烷基，条件是R^2和R^3中的至少一个为羟基)的化合物。

[0950] 在其他实施方案中，通式(I)的化合物的优选立体化学在下面示出：

[0951] 

。

[0952] 本发明的化合物的具体实施方案在下面本发明的化合物的制备中更详细地描述。

[0953] 本发明的化合物的效用和测试

[0954] 上述通式(I)的化合物具有作为SHIP1调节剂的活性和对广泛治疗应用的效用，并且可用于治疗任何多种得益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状态。例如，这种疾病、病症或疾病状态包括(但不限于)诸如特发性肺纤维化、炎性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、Still氏病、Sjögren氏综合症、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、牛皮癣和系统性硬化症的自身免疫疾病；诸如急性呼吸窘迫综合症(ARDS)、过敏性鼻炎、阿尔茨海默氏病、哮喘、眼炎性疾病(包括过敏性结膜炎、干眼症和葡萄膜炎)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)的炎性疾病包括肺气肿、支气管炎和由α1抗胰蛋白酶缺乏产生的COPD、特应性皮炎、皮肤接触超敏、湿疹、嗜酸性胃肠疾病、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激综合症、膀胱痛综合症/间质性膀胱炎、术后炎症、缺血再灌注疾病、肾纤维化、胰腺炎、帕金森氏病、血清阴性脊柱关节病(包括强直性脊柱炎、银屑病关节炎和Reiter氏综合症)、和血管炎(包括韦格纳肉芽肿、结节性多动脉炎、白细胞分解性血管炎、Churg-Strauss综合症、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎)；和诸如急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢急性淋巴细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、皮肤T-细胞淋巴瘤、Sezary综合症、霍奇金氏疾病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸细胞增多综合症、肥大细胞增多症和

血小板增多症的肿瘤疾病或其他细胞增殖病症。

[0955] 化合物作为SHIP1调节剂的有效性可通过许多已知技术测定，包括在实施例120-123中阐述的检验。

[0956] 本发明的药物组合物和给药

[0957] 为了给药的目的，可以药物组合物形式配制本发明的化合物。药物组合物包含一种或多种本发明的化合物结合药物可接受的载体和/或稀释剂。化合物以有效治疗特定病症的量存在于组合物中—即，以足以实现SHIP1调节活性的量，且优选具有患者可接受的毒性。通常，根据给药途径，本发明的药物组合物可包含0.1mg至250mg每剂量的量的化合物，且更通常1mg至60mg。合适的浓度和剂量可由本领域技术人员容易地确定。

[0958] 药物可接受的载体和/或稀释剂是本领域技术人员熟悉的。对于以液体溶液形式配制的组合物，可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水，并且可任选包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其他常见添加剂。还可以丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂形式配制组合物，除了本发明的化合物之外，其包含稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘结剂和润滑剂。本领域技术人员还可以合适方式并且根据公认实践配制化合物，例如在Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿的药物科学)(Mack Pub.Co.,N.J.现行版本)中公开的那些。

[0959] 在另一实施方案中，本发明提供了通常用于调节SHIP1的方法，并且更具体地，治疗上述讨论的疾病、病症和疾病状态。这类方法包括给予哺乳动物，优选人足以治疗所述疾病状态的量的本发明的化合物。在该上下文中，“治疗”包括预防性给药。这类方法包括本发明的化合物的全身给药，优选以上述药物组合物形式。如本文使用的，全身给药包括口服和肠胃外给药方法。对于口服给药，合适的药物组合物包括粉末剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体剂、糖浆剂、悬浮剂和乳化剂。这些组合物还可包含调味剂、防腐剂、悬浮剂、增稠剂和乳化剂和其他药物可接受的添加剂。对于肠胃外给药，可在可包含缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂和在这种溶液中通常使用的其他添加剂的注射水溶液中制备本发明的化合物。

[0960] 本发明的化合物的制备

[0961] 下列反应方案例示了制备本发明的化合物、即，通式(I)的化合物的方法，如上述在本发明的概述中阐述的。

[0962] 本发明的化合物可通过已知的有机合成技术，包括在实施例中更详细地描述的方法来制备。通常，通式(I)的化合物可通过下列反应方案制备，其中所有取代基为上述定义的，除非另外规定。尽管在下列方案中未作一般描述，本领域技术人员理解合适的保护基策略可用于制备通式(I)的化合物。保护基方法是本领域技术人员熟知的(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)。

[0963] 还应当理解，本领域技术人员能够通过类似方法或通过本领域技术人员已知的方法制备本发明的化合物。还应当理解，本领域技术人员能够通过使用合适的起始组分并且根据需要修改合成参数，以与下文描述的类似方式制备下文未具体例示的本发明的其他化合物。通常，起始组分可从诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis,Inc.、Maybridge，Matrix Scientific,TCI和Fluoro chem USA等的来源获得或者根据本领域技术人员已知的来源合成(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))或如本文的描述制备。

[0964] 还应当理解,在下列描述中,描述的通式的取代基和/或变量的组合是可允许的,只要这种贡献产生稳定的化合物。

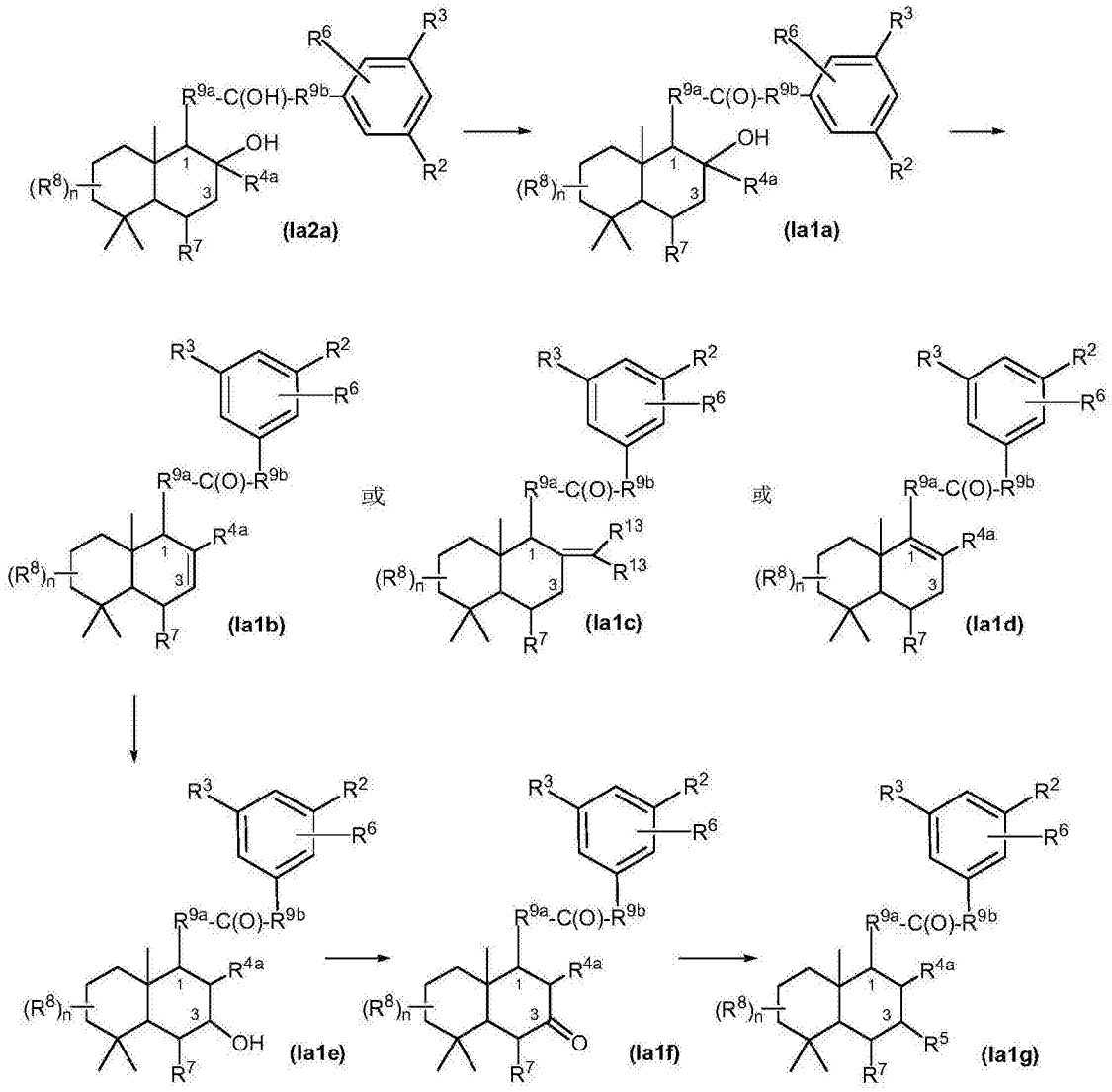
[0965] 本领域技术人员还理解,尽管本发明的化合物的这种保护的衍生物可不具有这样的药理学活性,但可将它们给予哺乳动物并且此后在体内代谢以形成药理学活性的本发明的化合物。因此,可将这类衍生物描述为"前药"。本发明的化合物的所有前药包括在本发明的范围内。

[0966] A.通式(Ia1a)、(Ia1b)、(Ia1c)、(Ia1d)、(Ia1e)、(Ia1f)和(Ia1g)的化合物的制备

[0967] 通式(Ia1a)、(Ia1b)、(Ia1c)、(Ia1d)、(Ia1e)、(Ia1f)和(Ia1g)的化合物为通式(Ia1)的化合物,如上述在本发明的实施方案中阐述,其中R^{9b}为键,R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为键且R^{11}为氢),R^{4a}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在通式(I)的化合物的本发明的概述中针对R^{11}描述的),且n、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的,并且在下面在反应方案1中制备:

[0968] 反应方案1

[0969]



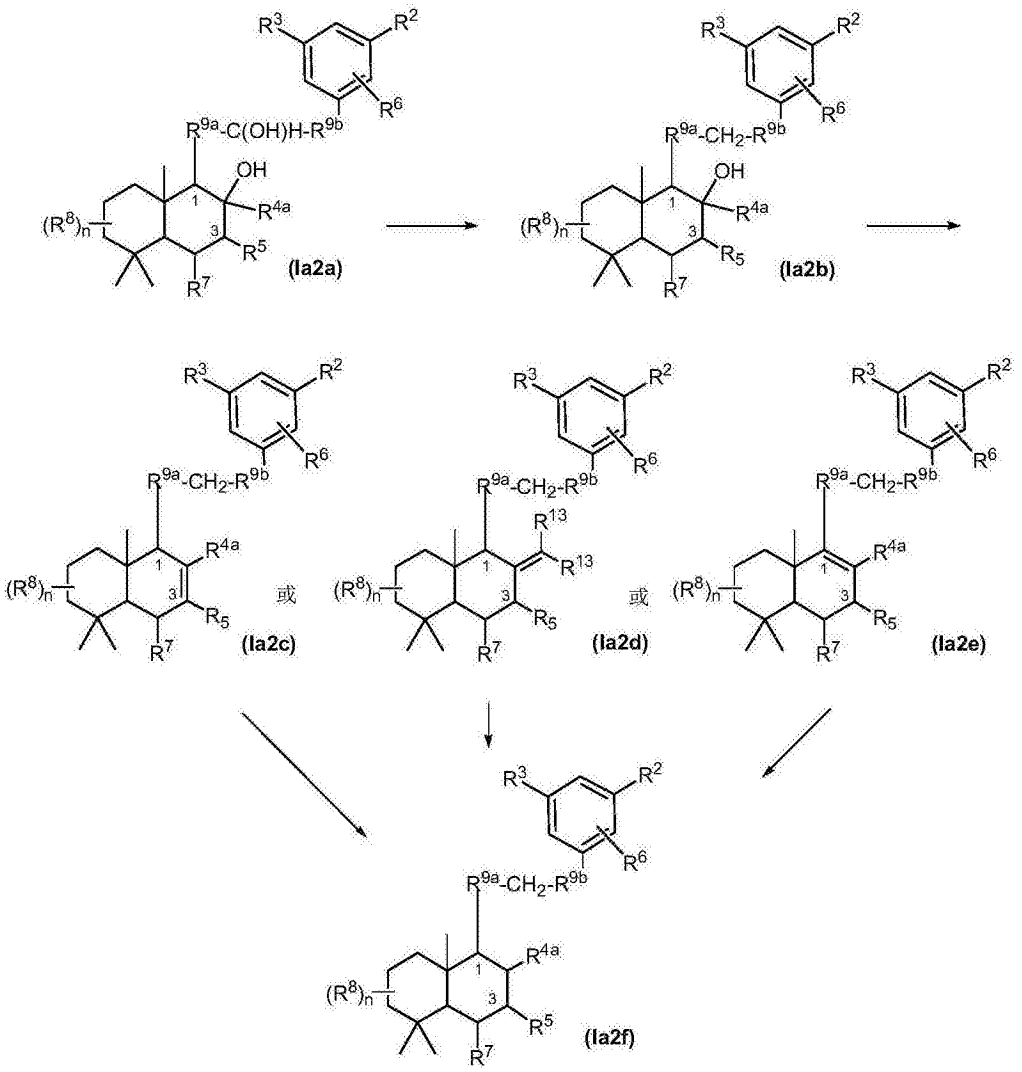
[0970] 通式(Ia2a)的化合物为上述在实施方案中描述的通式(Ia2)的化合物，其中R^{9b}为键且一个R^{10}为氢且另一个R^{10}为羟基，R^{4a}为$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为键且R^{11}为氢)，R^{4b}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在针对通式(I)的化合物的本发明的概述中针对R^{11}描述的)，且m、n、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，并且可购买或根据本领域已知的方法或通过本文公开的方法制备。

[0971] 通常，使用诸如氯铬酸吡啶鎓(PCC)的合适的试剂氧化通式(Ia2a)的化合物的苄醇产生通式(Ia1a)的酮化合物。在诸如氯化锡(IV)的合适的条件下通式(Ia1a)的化合物的叔醇的消去反应产生通式(Ia1b)的化合物、通式(Ia1c)的化合物或通式(Ia1d)的化合物。使用诸如BH_3-THF随后NaOH的合适的试剂进一步处理通式(Ia1b)的化合物产生通式(Ia1e)的醇化合物。然后，可将通式(Ia1e)的醇化合物氧化，例如使用PCC以产生通式(Ia1f)的酮化合物。可使用本领域已知的方法将通式(Ia1f)的化合物的非苄基酮基部分部分地还原为相应的醇或完全还原为相应的亚甲基以制备通式(Ia1g)的化合物，其中R^5为氢或羟基。或者，可在还原烷基化或还原胺化条件下处理通式(Ia1f)的化合物以制备通式(Ia1g)的化合物，其中，例如，R^5为任选取代的氨基，或者使用本领域已知的方法转化为诸如氰基、酰胺或羧酸的另一官能团。本领域技术人员知道，代替使用包含R^6、R^7和R^8部分的化合物开始，可使用本领域技术人员已知的方法，在合成中后面的点安装R^6、R^7和R^8部分。

[0972] B.通式(1a2b)、(1a2c)、(1a2d)、(1a2e)和(1a2f)的化合物的制备

[0973] 通式(1a2b)、(1a2c)、(1a2d)、(1a2e)和(1a2f)的化合物为通式(Ia2)的化合物，如上述在本发明的实施方案中阐述的，其中R^{9b}为键且两个R^{10}为氢，R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为键且R^{11}为氢、R^{4a}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$，其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在针对通式(I)的化合物的本发明的概述中针对R^{11}描述的，R^5为氢，且m、n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，并且在下面反应方案2中制备：

[0974] 反应方案2

[0975] 

[0976] 通式(Ia2a)的化合物为上述在反应方案1中描述的。

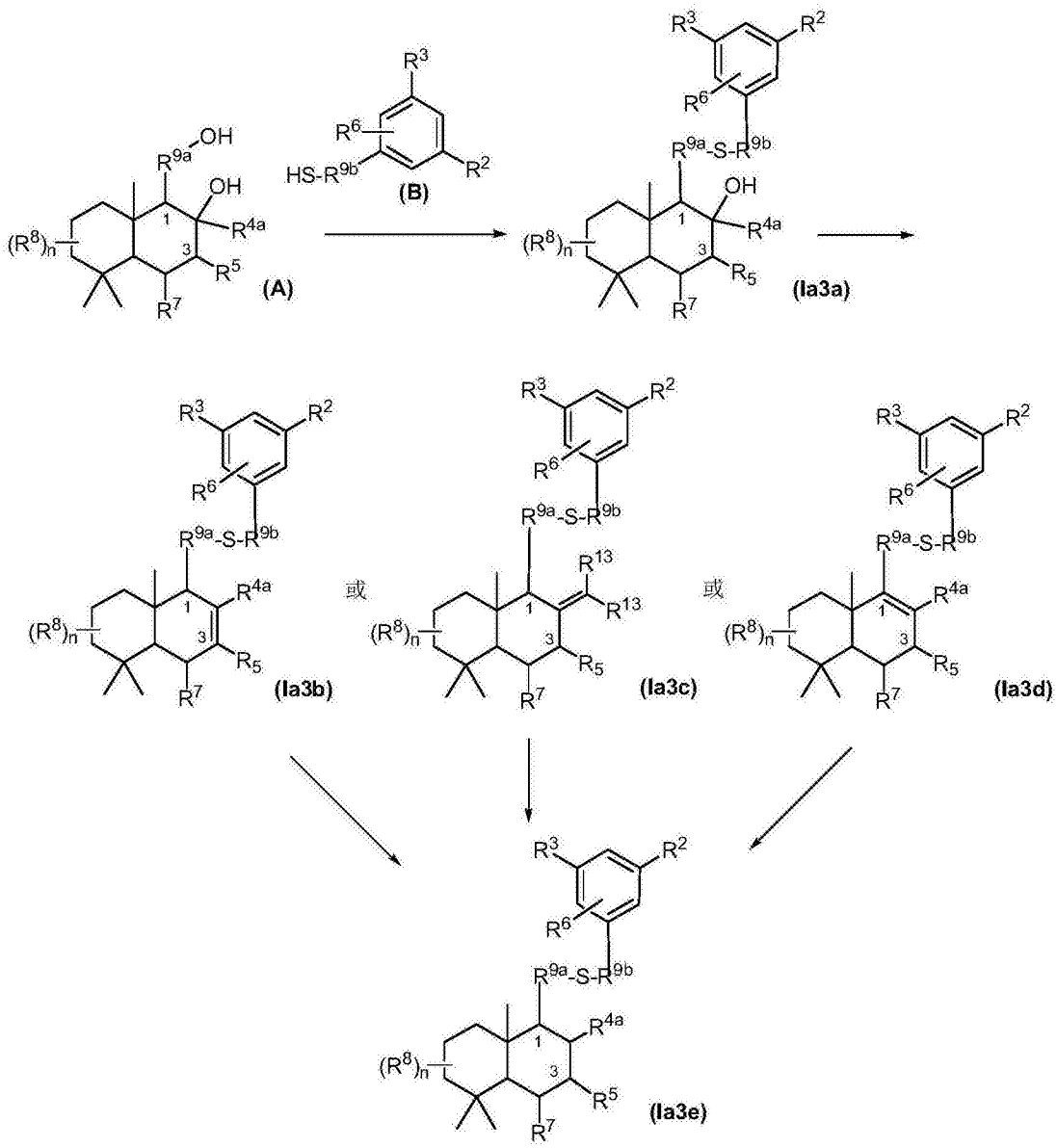
[0977] 通常,在本领域已知的条件下通式(1a2a)的化合物的苄醇的完全还原产生通式(1a2b)的醇化合物。在诸如氯化锡(IV)的合适的条件下通式(1a2b)的化合物的叔醇的消去反应产生通式(1a2c)、(1a2d)或(1a2e)的化合物。通式(1a2c)、(1a2d)或(1a2e)的化合物在诸如催化氢化或其他合适的方法的合适的条件下的进一步还原产生通式(1a2f)的化合物。本领域技术人员知道代替使用包含R^5、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^5、R^6、R^7和/或R^8部分。

[0978] C.通式(Ia3a)、(Ia3b)、(Ia3c)、(Ia3d)和(Ia3f)的化合物的制备

[0979] 通式(Ia3a)、(Ia3b)、(Ia3c)、(Ia3d)和(Ia3e)的化合物为通式(Ia3)的化合物,如上述在本发明的实施方案中阐述的,其中t为0,R^{9a}为直链或支链亚烷基链,R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为键且R^{11}为氢),R^{4a}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为直链或支链亚烷基链且R^{11}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的),R^5为氢且m、n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9b}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的,并且在下面反应方案3中制备:

[0980] 反应方案3

[0981]



[0982] 通式(A)和通式(B)的化合物可购买或通过本领域已知的方法制备。

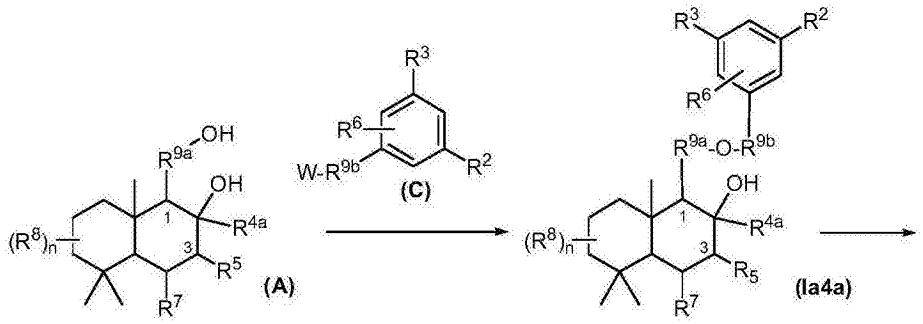
[0983] 通常,通式(A)的化合物中伯醇的活化,例如通过使用本领域已知的方法转化为甲磺酸酯,并且活化的通式(A)的化合物与通式(B)的苯基化合物的反应产生通式(Ia3a)的化合物。通式(Ia3b)、(Ia3c)和(Ia3c)的化合物可使用与上述反应方案1中的那些类似的方法从通式(Ia3a)的化合物来制备,且通式(Ia3e)的化合物可使用与上述反应方案1中的那些类似的方法从通式(Ia3b)、(Ia3c)和(Ia3d)的化合物来制备。本领域技术人员知道,还可在合适的氧化条件下将通式(Ia3a)、(Ia3b)、(Ia3c)、(Ia3d)和(Ia3e)的化合物进一步氧化以制备相应的通式(Ia3)的化合物,其中t为1或2。本领域技术人员还知道,代替使用包含R^5、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^5、R^6、R^7和/或R^8部分。

[0984] D.通式(Ia4a)、(Ia4b)、(Ia4c)、(Ia4d)和(Ia4e)的化合物的制备

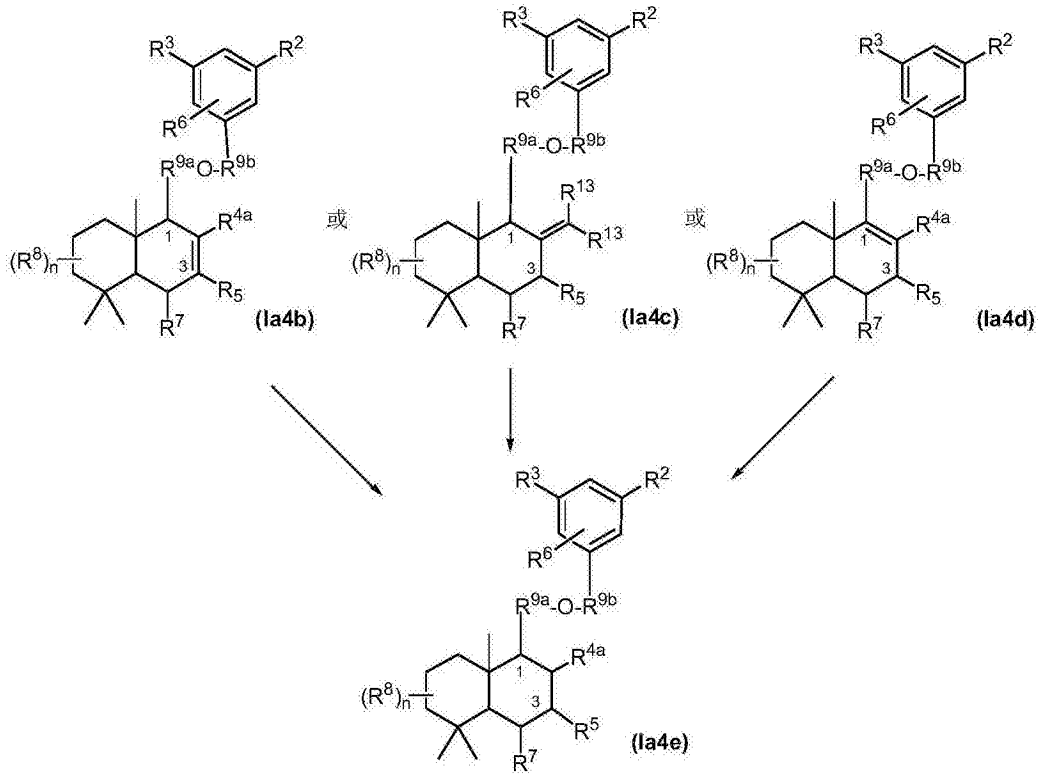
[0985] 通式(Ia4a)、(Ia4b)、(Ia4c)、(Ia4d)和(Ia4e)的化合物为通式(Ia4)的化合物,如上述在本发明的实施方案中阐述的,其中R^{9b}为键,R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为键且R^{11}为氢),R^{4a}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化

合物描述的)，R^5为氢且m、n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，且在下面反应方案4中制备，其中W为诸如卤素的合适的离去基团：

[0986] 反应方案4



[0987]



[0988] 通式(A)和通式(C)的化合物可购买或通过本领域已知的方法或通过本文公开的方法制备。

[0989] 通常，通式(A)的化合物中的伯醇与通式(C)的苯基化合物反应产生通式(Ia4a)的化合物。通式(Ia4b)、(Ia4c)和(Ia4d)的化合物可使用与上述反应方案1中描述的那些类似的方法从通式(Ia4a)的化合物来制备。通式(Ia4e)的化合物可使用与上述反应方案2中描述的那些类似的方法从通式(Ia4b)、(Ia4b)和(Ia4c)的化合物来制备。本领域技术人员知道，代替使用包含R^5、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始，可使用与本文描述的那些类似的方法，在合成中后面的点安装R^5、R^6、R^7和/或R^8部分。

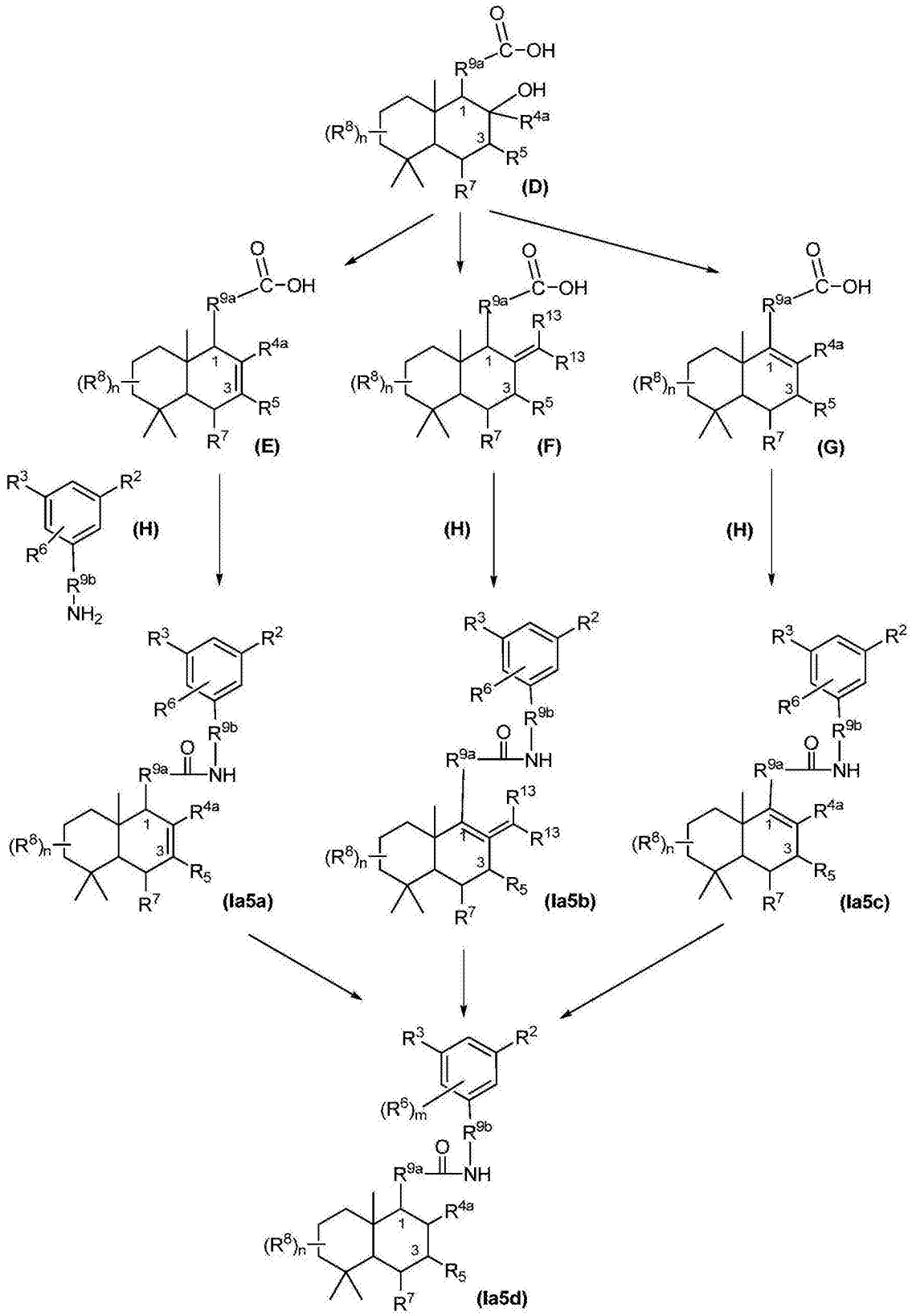
[0990] E.通式(Ia5a)、(Ia5b)、(Ia5c)和(Ia5d)的化合物的制备

[0991] 通式(Ia5a)、(Ia5b)、(Ia5c)和(Ia5d)的化合物为通式(Ia5)的化合物，如上述在本发明的实施方案中阐述的，其中R^{11a}为氢，R^{4b}为$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为键且R^{11}为氢)、R^{4a}为氢、烷基或$-R^9-OR^{11}$(其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在针对通式(I)的化合物的本发明的概述中

针对R^{11}描述的)，R^5为氢且m、n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}、R^{9b}和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，且在下面反应方案5中制备：

[0992] 反应方案5

[0993]



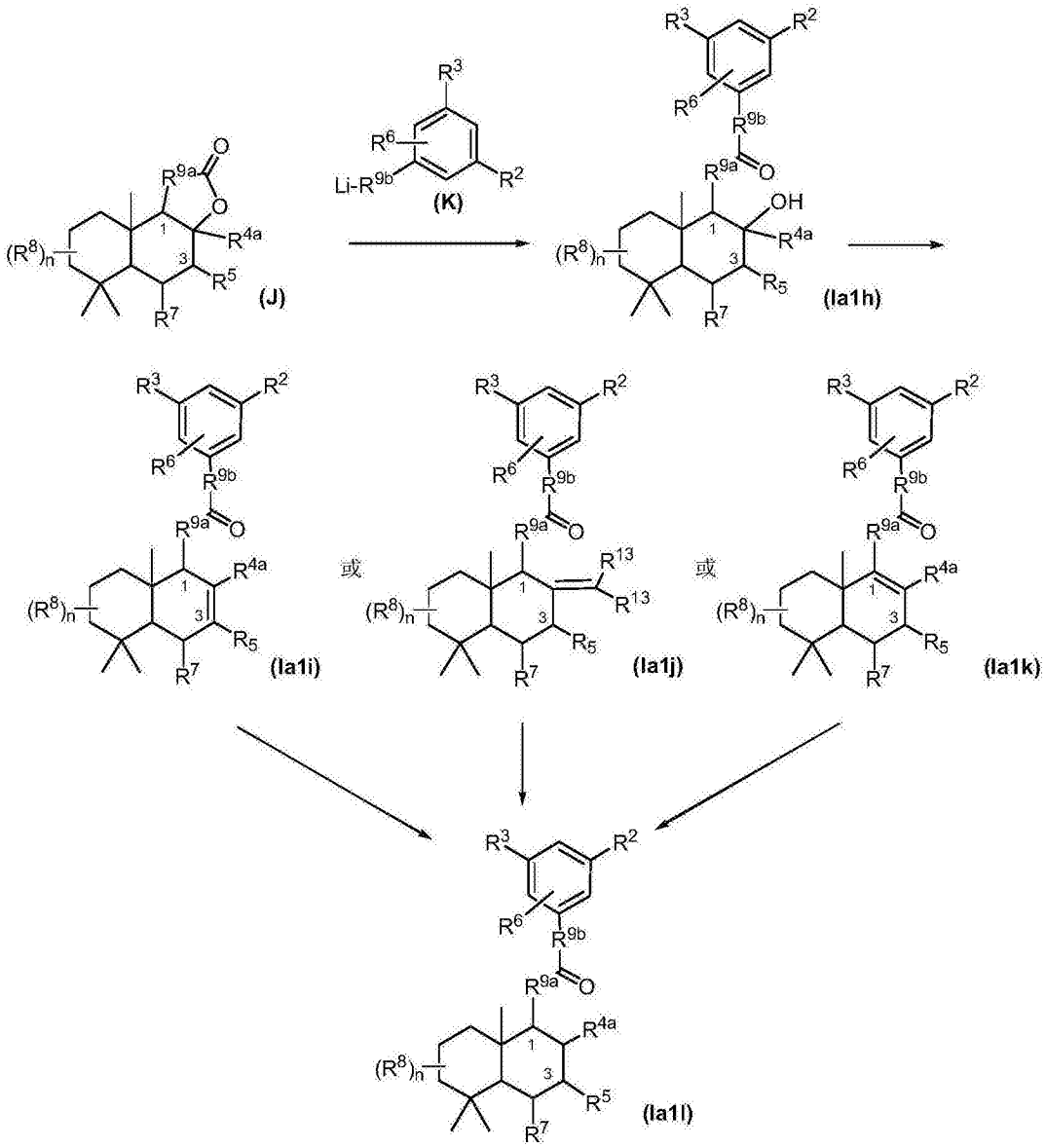
[0994] 通式(D)和通式(H)的化合物可购买或通过本领域已知的方法制备。

[0995] 通常，在合适的条件下通式(D)的化合物中的叔醇的消去反应，例如使用对甲苯磺酸，随后在本领域已知的条件下醛氧化为相应的羧酸产生通式(E)、(F)或(G)的化合物的形成。在合适的条件下，这些化合物中的羧酸的活化，例如使用草酸，随后与通式(H)的苯胺化合物反应产生通式(Ia5a)、(Ia5b)或(Ia5c)的化合物。然后，可使用与上述反应方案2中描述的那些类似的方法制备通式(Ia5d)的化合物。本领域技术人员知道，代替使用包含R^5、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始，可使用与本文描述的那些类似的方法，在合成中后面的点安装R^5、R^6、R^7和/或R^8部分。

[0996] F.通式(Ia1h)、(Ia1i)、(Ia1j)、(Ia1k)和(Ia1l)的化合物的制备

[0997] 通式(Ia1h)、(Ia1i)、(Ia1j)、(Ia1k)和(Ia1l)的化合物为通式(Ia1)的化合物，如上述在本发明的实施方案中阐述的，其中R^{9a}为亚甲基、亚乙基或亚丙基且R^{9b}为键、R^{4b}为-R^9-OR^{11}(其中R^9为键且R^{11}为氢)，R^{4a}为氢、烷基或-R^9-OR^{11}(其中R^9为亚烷基链且R^{11}为上述在针对通式(I)的化合物的本发明的概述中针对R^{11}描述的)，R^5为氢且m、n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8和R^{13}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，且在下面反应方案6中制备：

[0998] 反应方案6

[0999] 

[1000] 通式(J)和通式(K)的化合物可购买或通过本领域已知的方法制备。

[1001] 使用有机金属方法,通式(J)的化合物与通式(K)的苯基锂化合物的反应产生通式(Ia1h)的酮化合物。然后,可使用与上述反应方案2中描述的那些类似的方法制备通式(Ia1i)、(Ia1j)、(Ia1k)和(Ia1l)的化合物。通式(Ia1h)、(Ia1i)、(Ia1j)、(Ia1k)和(Ia1l)的化合物的酮部分还可被部分地还原为相应的羟基化合物或完全还原为亚甲基以产生通式(Ia2)的化合物,其中一个R^{10}为氢且另一个为羟基,或其中两个R^{10}为氢,可将其进一步官能化。这种还原方法是本领域熟知的。本领域技术人员知道,代替使用包含R^5、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^5、R^6、R^7和/或R^8部分。

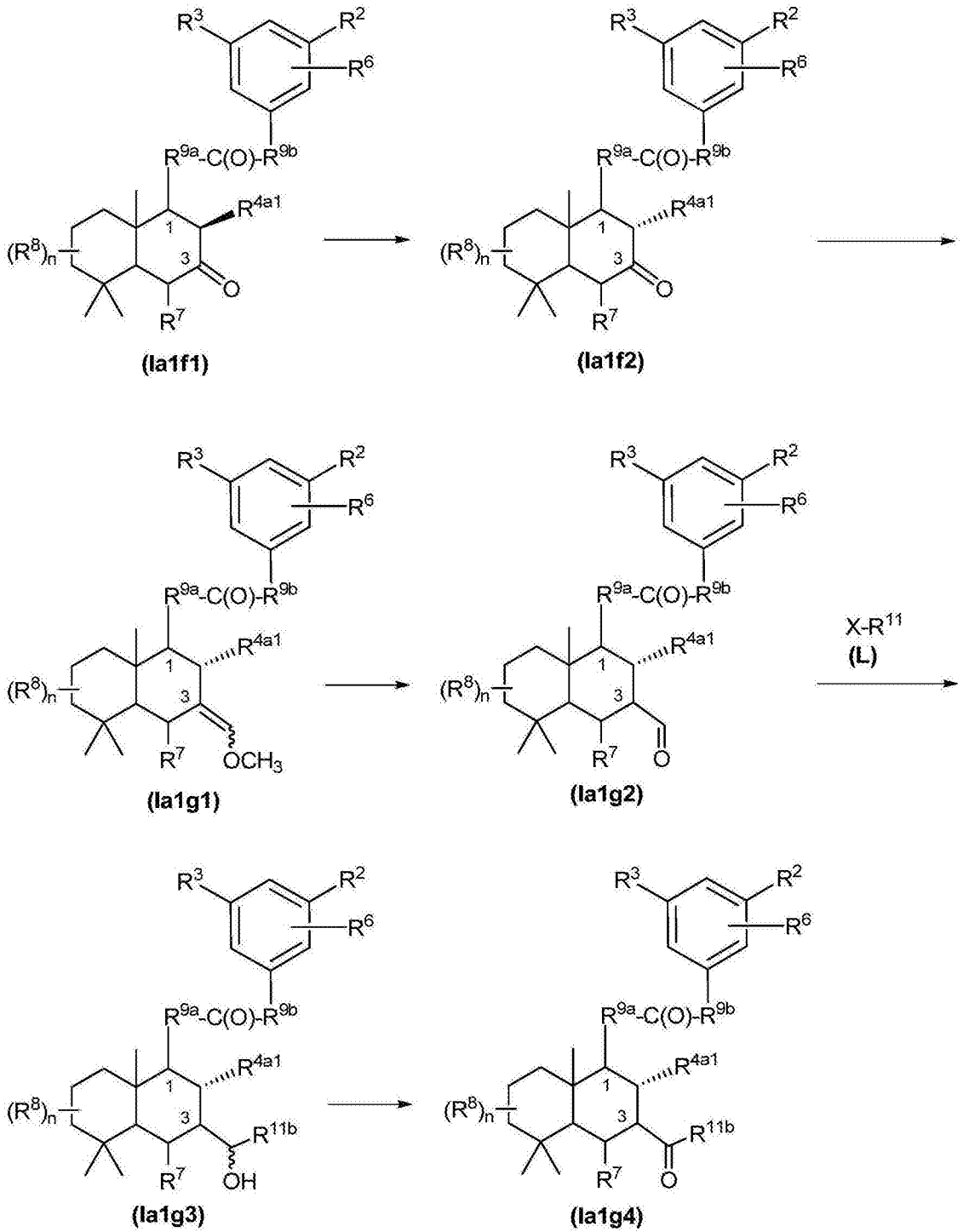
[1002] G.通式(Ia1f2)、(Ia1g1)、(Ia1g2)、(Ia1g3)和(Ia1g4)的化合物的制备

[1003] 通式(Ia1f2)的化合物为上述反应方案1中描述的通式(Ia1f)的化合物,且通式(Ia1g1)、(Ia1g2)、(Ia1g3)和(Ia1g4)的化合物为上述反应方案1中描述的通式(Ia1g)的化合物,且在下面反应方案7中制备,其中R^{4a1}为烷基,R^{11b}为任选取代的环烃基、任选取代的环烃基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、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，且X为卤素：

[1004] 反应方案7

[1005]



[1006] 通式(Ia1f1)的化合物为上述反应方案1中描述的通式(Ia1f)的化合物，并且可通过本文公开的方法制备。

[1007] 通常，通式(Ia1g4)的化合物通过首先使用酸或碱异构化条件处理通式(Ia1f1)的化合物以提供通式(Ia1f2)的化合物来制备。通式(Ia1f2)的化合物在标准维蒂希(Wittig)烯化条件下的羰基同素化，随后酸水解提供通式(Ia1g2)的化合物。通式(Ia1g2)的化合物

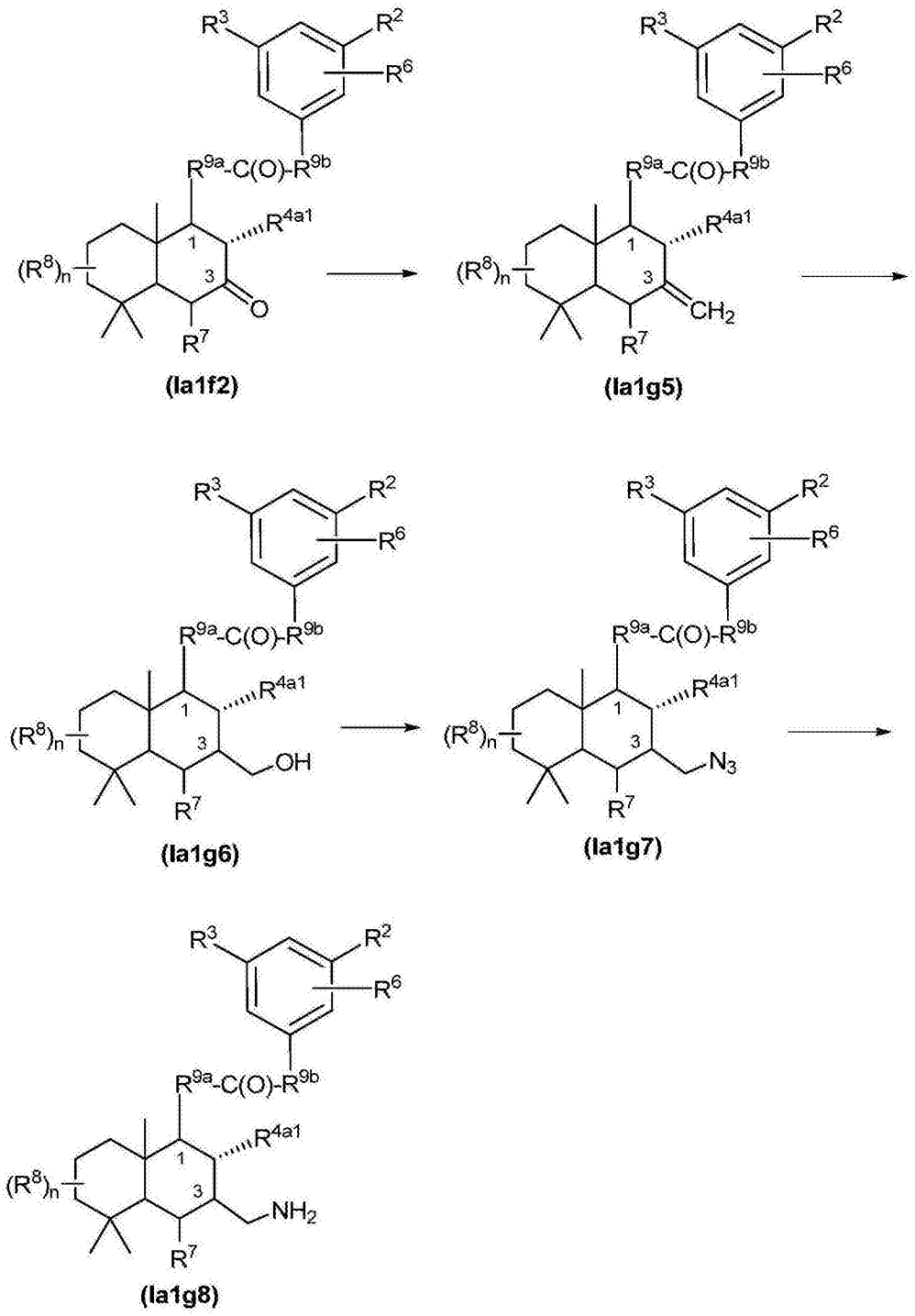
的醛羰基的亲核加成产生通式(Ia1g3)的化合物，然后在标准氧化条件下将其处理以提供通式(Ia1g4)的化合物。

[1008] H.通式(Ia1g5)、(Ia1g6)、(Ia1g7)和(Ia1g8)的化合物的制备

[1009] 通式(Ia1g5)、(Ia1g6)、(Ia1g7)和(Ia1g8)的化合物为上述反应方案1中描述的通式(Ia1g)的化合物，并且如在下面反应方案8中描述的制备，其中R^{4a1}为烷基：

[1010] 反应方案8

[1011]



[1012] 通式(Ia1f2)的化合物为上述反应方案7中描述的并且通过本文公开的方法制备。

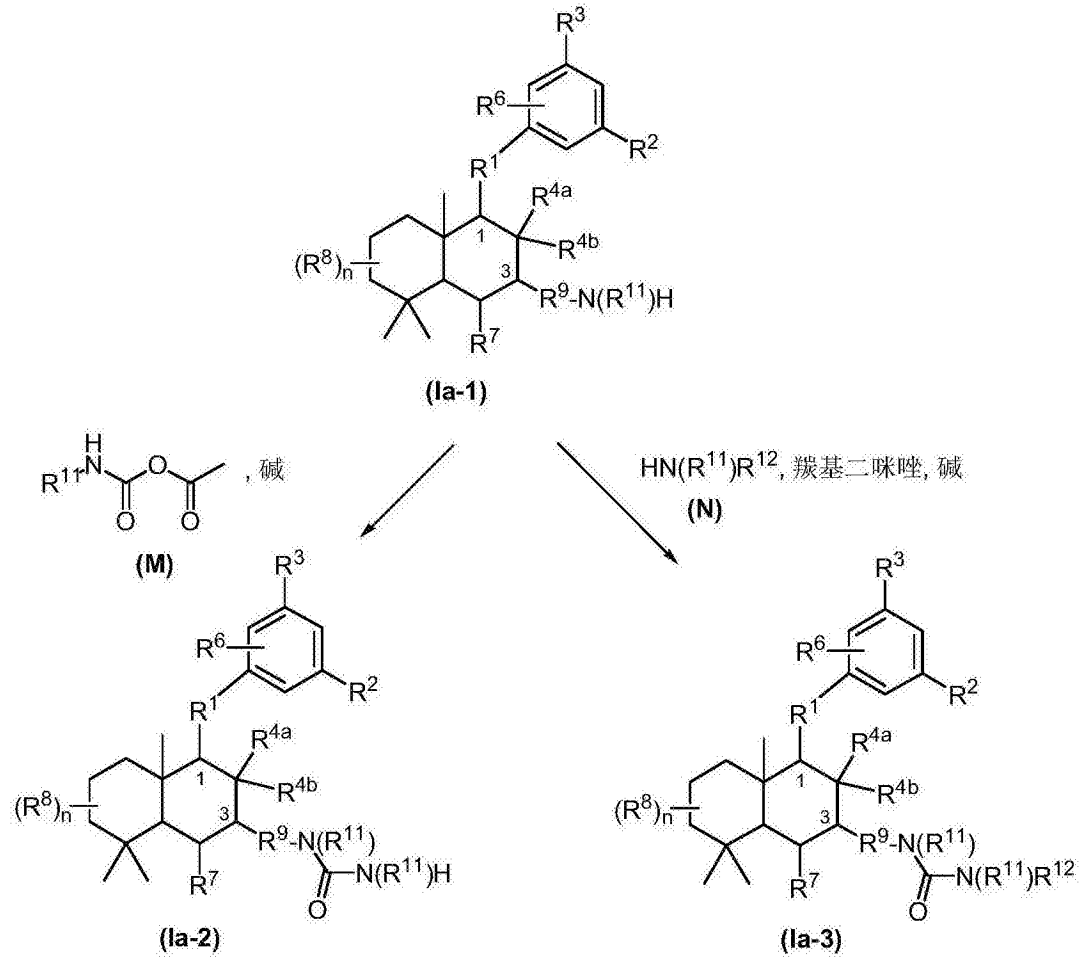
[1013] 通常，通过首先在标准维蒂希(Wittig)反应条件处理通式(Ia1f2)的化合物以形成通式(Ia1g5)的亚甲基化合物来制备通式(Ia1g8)的化合物。使用氧化后处理硼氢化通式

(Ia1g5)的化合物的亚甲基提供通式(Ia1g6)的伯醇化合物。除了直接方法之外，通过诸如使用甲烷磺酰基氯处理，随后在标准条件下使用叠氮化钠处理的标准条件首先活化羟基将通式(Ia1g5)的化合物的醇转化为通式(Ia1g7)的化合物的叠氮化物。例如使用Staudinger条件还原通式(Ia1g7)的化合物的叠氮化物提供通式(Ia1g8)的化合物。

[1014] I.通式(Ia-2)和(Ia-3)的化合物的制备

[1015] 通式(Ia-2)和(Ia-3)的化合物为上述通式(Ia)的化合物，如在本发明的实施方案中描述的，其中R^5为$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$(其中第一$R^9$、$R^{11}$和$R^{12}$为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的且第二R^9为键)，并按照下面反应方案9中的描述制备，其中n、R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^6、R^7、R^8、R^{11}和R^{12}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的：

[1016] 反应方案9

[1017] 

[1018] 通式(Ia-1)的化合物为本文描述的通式(Ia)的化合物并且通过本文描述的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备。通式(M)的化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。通式(N)的化合物为商购的或者可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1019] 通常，通式(Ia-2)的化合物通过在标准条件下通式(Ia-1)的胺化合物与通式(M)的酸酐活化的化合物的反应制备。

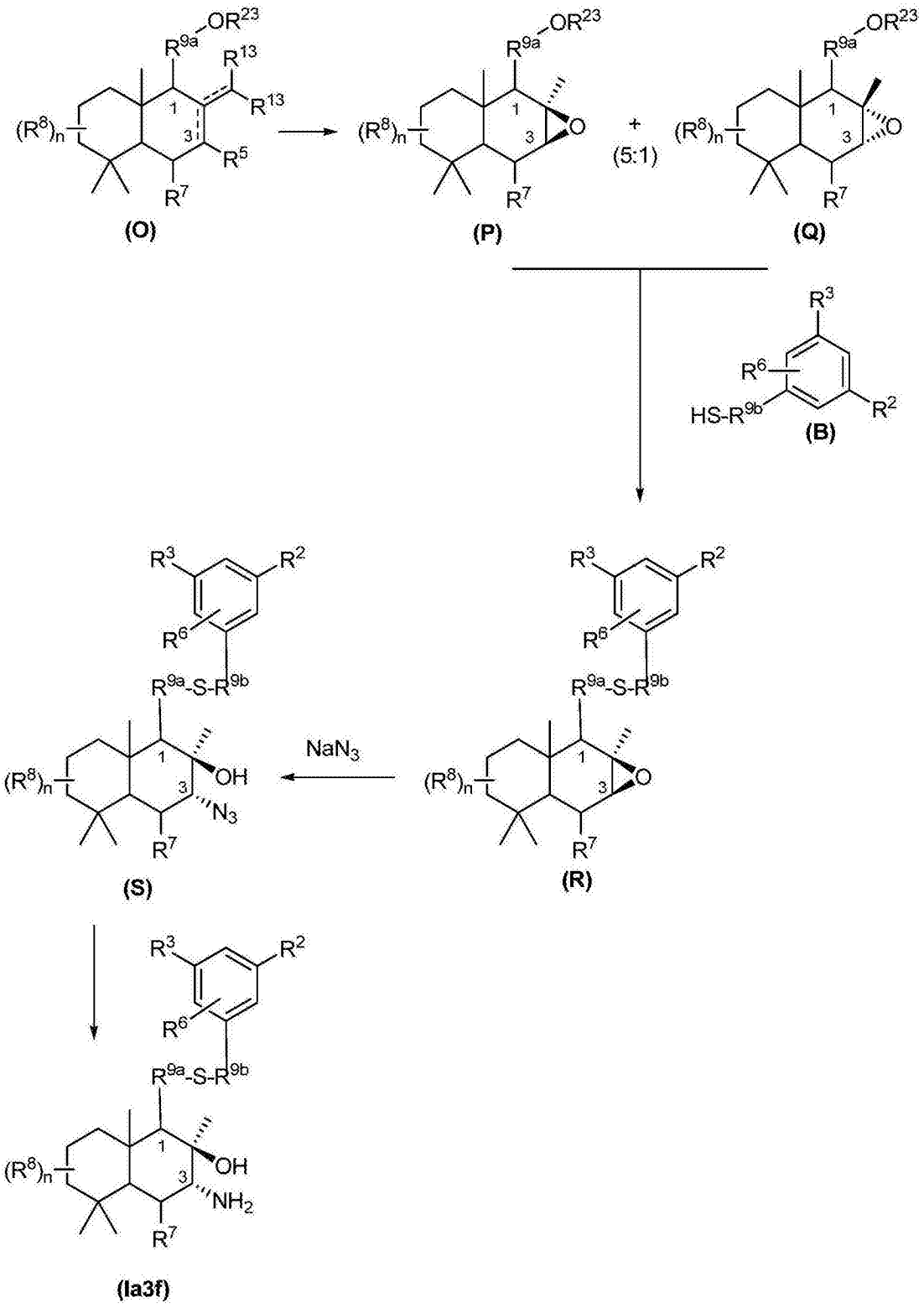
[1020] 通常，通式(Ia-3)的化合物通过在标准条件下通式(N)的胺化合物与羰基二咪唑的反应，随后产生的中间体与通式(Ia-1)的胺化合物的反应制备。

[1021] J.通式(Ia3f)的化合物的制备

[1022] 通式(Ia3f)的化合物为上述本发明的实施方案中描述的通式(Ia3)的化合物，其中R^5为$-R^9-N(R^{11})R^{12}$(其中R^9为键且R^{11}和R^{12}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的)，并且按照下面反应方案10中描述的制备，其中R^{23}为诸如乙酰基的酰基，R^5为氢，各个R^{13}为氢，R^{9a}为直链或支链亚烷基链，且n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的：

[1023] 反应方案10

[1024]



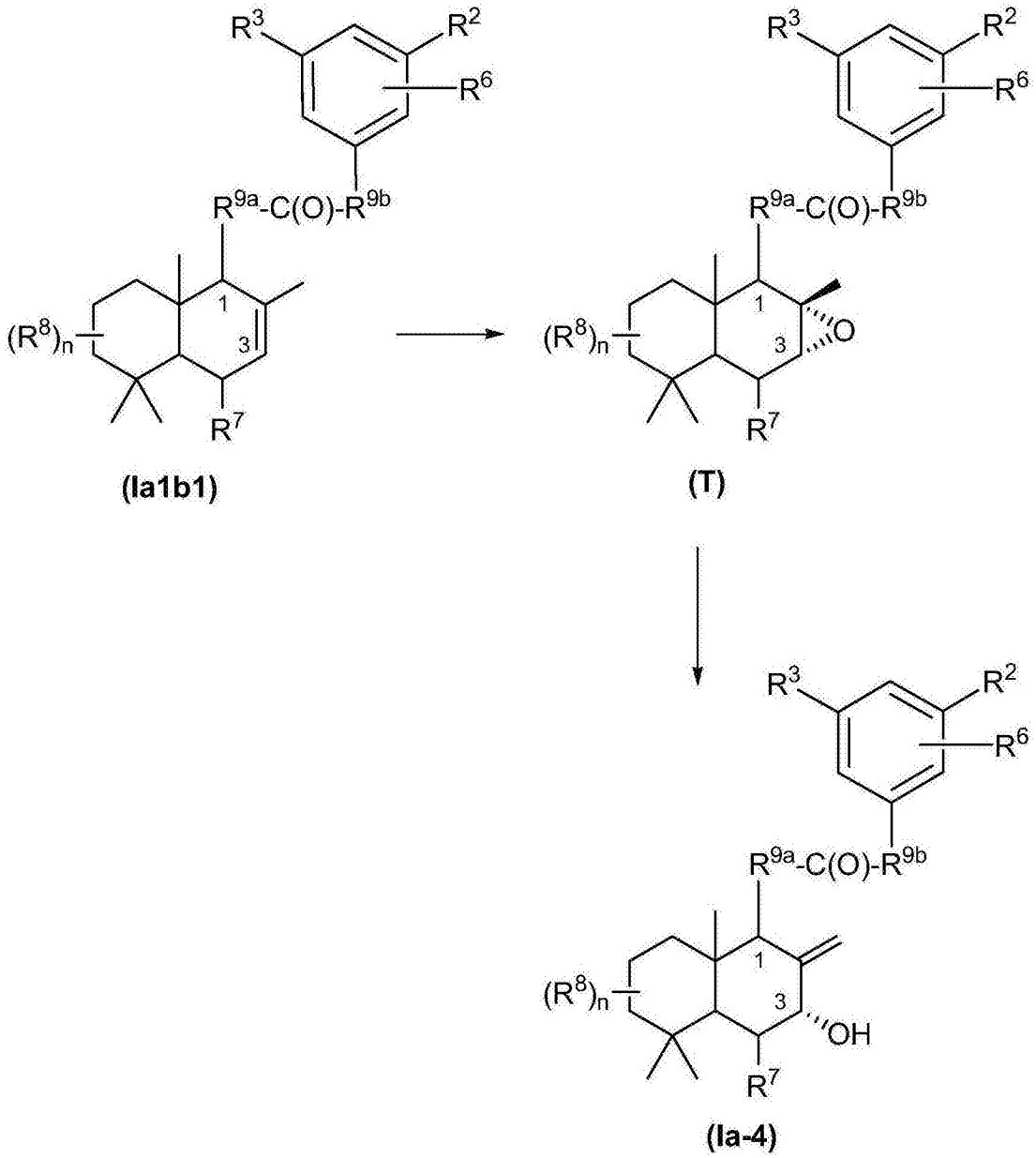
[1025] 通式(O)和(B)的化合物可通过本文公开的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1026] 通常,通式(Ia3f)的化合物通过上述反应方案10中示出的方法制备,通过首先处理通式(O)的化合物(其中-----表示任选的双键),在标准氧化条件下、诸如在质子惰性溶剂中使用合适的氧化剂处理以形成通式(P)的化合物和通式(Q)的化合物的(5:1)的混合物。通式(P)和(Q)的化合物中伯醇的活化,例如通过使用本领域已知的方法转化为甲磺酸酯,且通式(P)和(Q)的活化化合物与通式(B)的苯基化合物的反应产生通式(R)的化合物。在标准条件下使用叠氮化钠处理通式(R)的化合物产生通式(S)的化合物,然后在标准条件下将其还原以形成通式(Ia3f)的化合物。本领域技术人员知道,代替使用包含R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^6、R^7和/或R^8部分。此外,本领域技术人员知道,可将通式(Ia3f)的化合物进一步官能化以制备通式(Ia3)的化合物,其中R^5为$-R^9-N(R^{11})C(O)R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})-R^{14}-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(O)N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})C(=NR^{11})N(R^{11})R^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{11}$(其中p为1或2)、$-R^9-N(R^{11})C(S)N(R^{11})R^{12}$或$-R^9-N(R^{11})C(O)-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2),其中各个$R^9$、$R^{11}$、$R^{12}$和$R^{14}$为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的。还应当理解,可通过该方法使用合适的起始原料制备其他通式(I)的化合物,其中R^5为$-R^9-N(R^{11})R^{12}$(其中R^9为键且R^{11}和R^{12}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的)。

[1027] K.通式(Ia-4)的化合物的制备

[1028] 通式(Ia-4)的化合物为上述在本发明的实施方案中描述的通式(Ia)的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}一起形成$=C(R^{13})_2$(其中各个R^{13}为氢),并且按照下面反应方案11中制备,其中n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的:

[1029] 反应方案11



[1030]

[1031] 通式(Ia1b1)的化合物为通式(Iab1)的化合物并且如本文描述的或者通过本领域技术人员描述的方法制备。

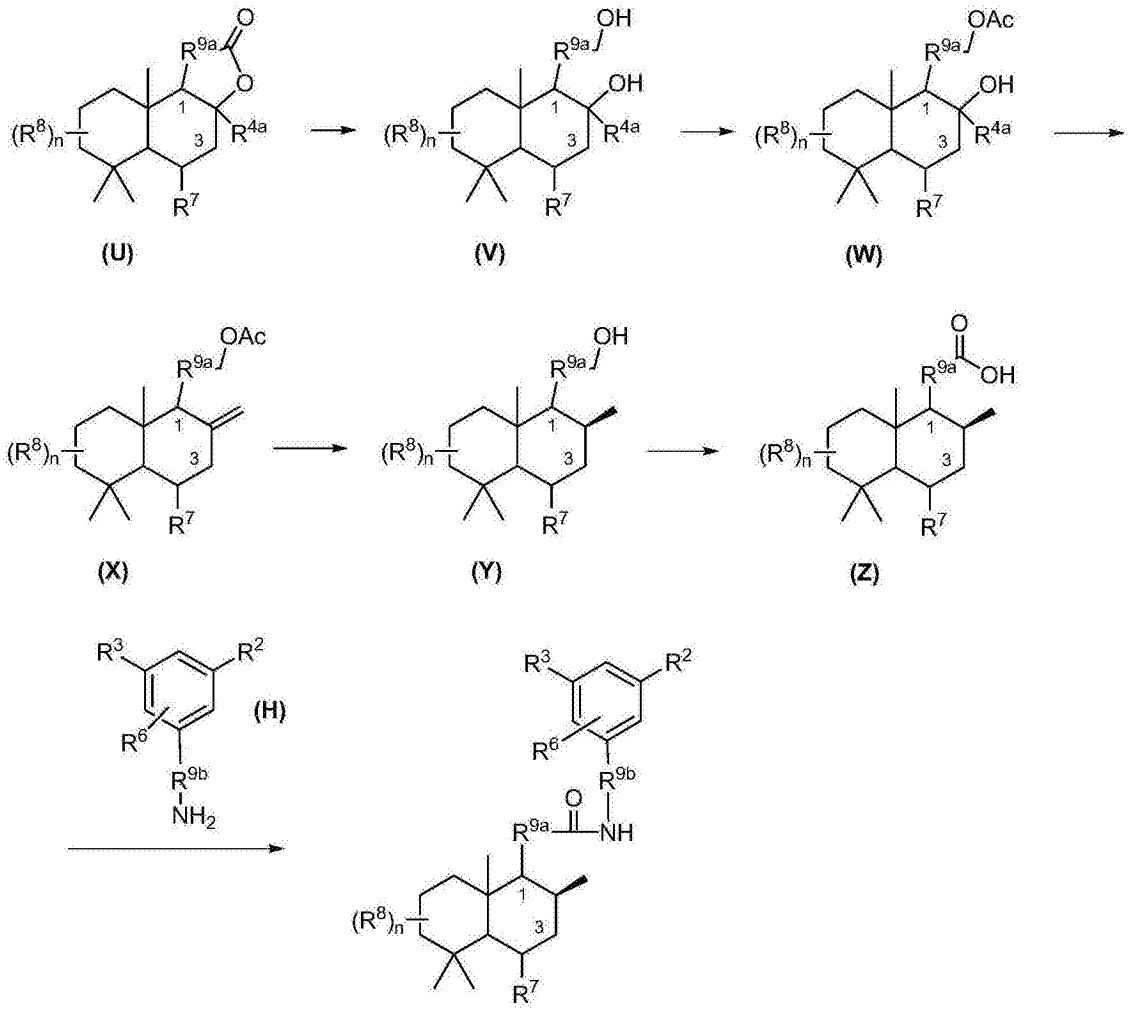
[1032] 通常,通式(Ia-4)的化合物通过反应方案11中公开的方法,通过首先在质子惰性溶剂中使用合适的氧化剂处理通式(Ia1b1)的化合物以形成通式(T)的化合物来制备。然后,在合适的条件下使用酸处理通式(T)的化合物以促进环氧化物重排从而形成通式(Ia-4)的化合物。本领域技术人员知道,代替使用包含R^2、R^3、R^6、R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^2、R^3、R^6、R^7和/或R^8部分。

[1033] L.通式(Ia5d1)的化合物的制备

[1034] 通式(Ia5d1)的化合物为上述反应方案5中描述的通式(Ia5)的化合物,其中R^{4a}为甲基且R^{4b}为氢,并且按照下面反应方案12中描述的制备,其中n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的,其中Ac为诸如乙酰基的酰基:

[1035] 反应方案12

[1036]



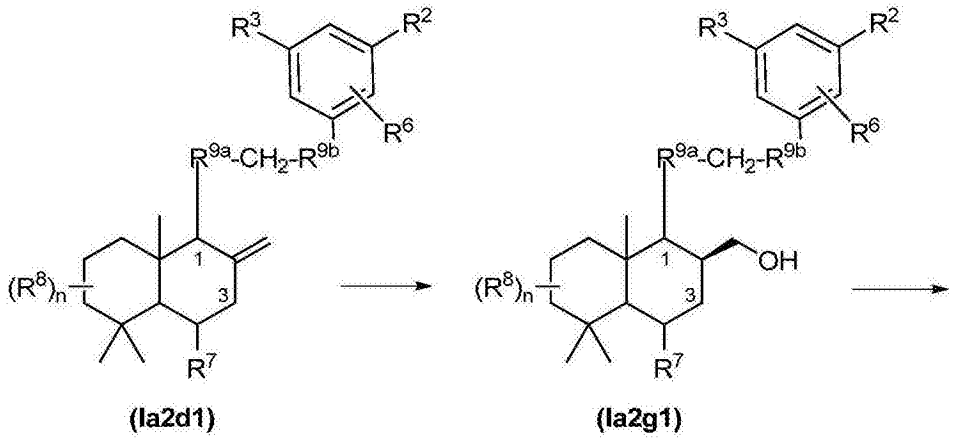
[1037] 通式(U)和(H)的化合物可由本领域技术人员通过本领域技术人员已知的或通过本文公开的方法制备。

[1038] 通常,通式(Ia5d1)的化合物通过首先在标准还原条件下处理通式(U)的化合物以形成通式(V)的化合物来制备。然后,例如,在标准条件下使用诸如乙酰基的酰基保护通式(V)的化合物中的伯羟基以形成通式(W)的化合物。通式(W)的化合物中叔醇的脱水提供通式(X)的亚甲基化合物。在标准氢化条件下还原通式(X)的化合物的亚甲基,随后去除羟基保护基提供通式(Y)的化合物。在标准条件下氧化通式(Y)的化合物的伯醇产生通式(Z)的羧酸化合物。通式(Z)的化合物经历与通式(H)的化合物的标准酰胺偶联以提供通式(Ia5d1)的化合物。

[1039] M.通式(Ia2g1)、(Ia2g2)和(Ia2g3)的化合物的制备

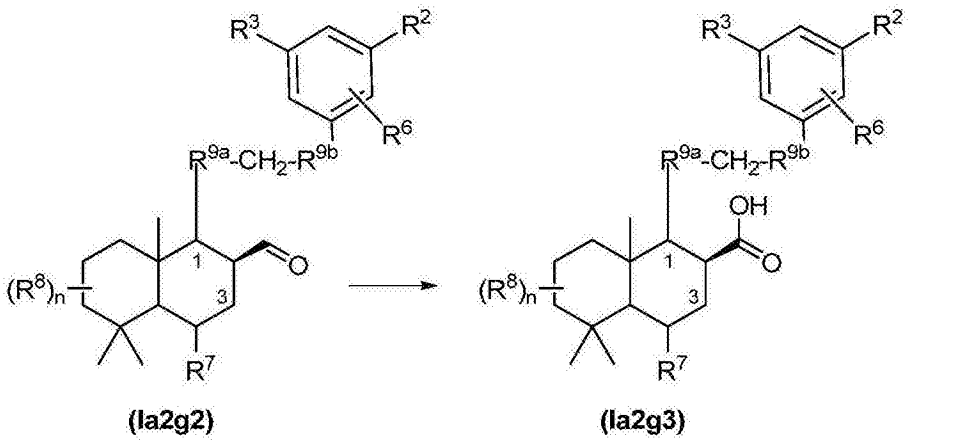
[1040] 通式(Ia2g1)、(Ia2g2)和(Ia2g3)的化合物为如上述在反应方案2中描述的通式(Ia2g)的化合物,其中R^5为氢,并且按照下面在反应方案13中描述的制备,其中n、R^2、R^3、R^6、R^7、R^8、R^{9a}和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的:

[1041] 反应方案13



(Ia2d1) (Ia2g1)

[1042]



(Ia2g2) (Ia2g3)

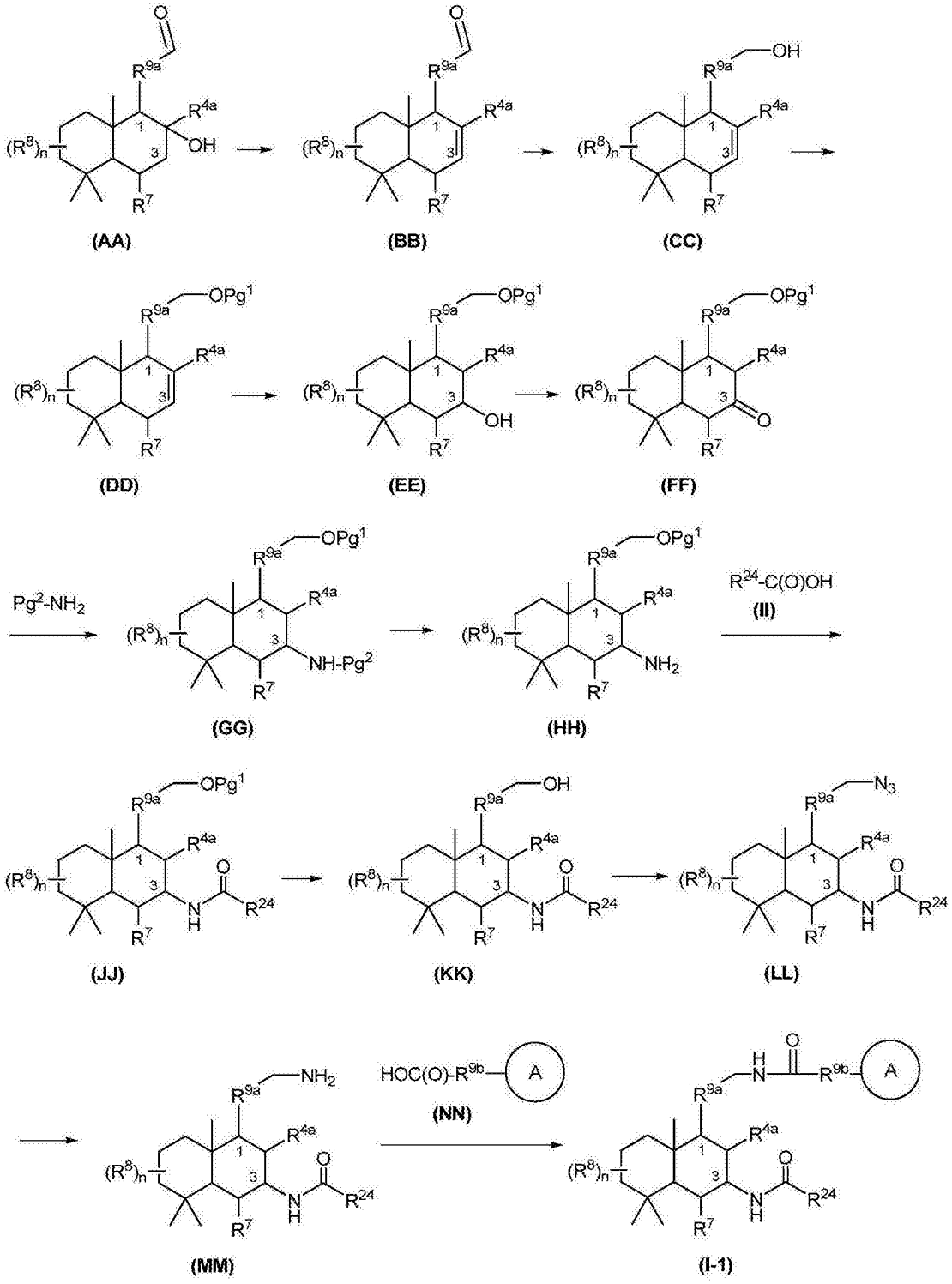
[1043] 通式(Ia2d1)的化合物为上述在反应方案2中描述的通式(Ia2d)的化合物,其中各个R^{13}为氢且R^5为氢,并且可通过本文公开的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1044] 通常,通式(Ia2g1)、(Ia2g2)和(Ia2g3)的化合物通过上述反应方案13中示出的方法,通过首先在硼氢化条件下使用氧化后处理处理通式(Ia2d1)的化合物来制备。可将产生的通式(Ia2g1)的伯醇化合物选择性氧化为通式(Ia2g2)的醛化合物并且可进一步氧化为通式(Ia2g3)的羧酸化合物。

[1045] N.通式(I-1)的化合物的制备

[1046] 通式(I-1)的化合物为上述在本发明的概述中描述的通式(I)的化合物,其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$(其中$R^{11a}$为氢且$R^{9a}$且$R^{9b}$为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的),并且按照下面在反应方案14中描述的制备,其中(A)、n、R^7、R^8、R^{9a}和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的,R^{4a}为甲基,R^{24}为R^{12}、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})-OR^{12}$、$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2且各个$R^9$、$R^{11}$和$R^{12}$为上述在本发明的概述中描述的),$Pg^1$为诸如叔丁基二甲基苯基甲硅烷基的氧保护基,且$Pg^2$为诸如对甲氧基苄基的氮保护基:

[1047] 反应方案14

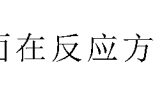
[1048] 

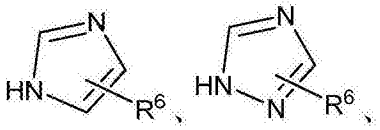
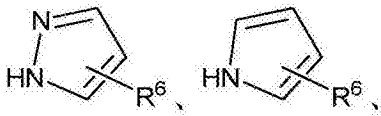
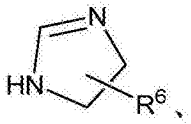
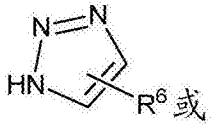
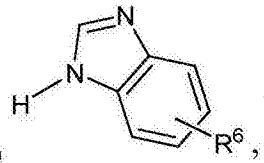
[1049] 通式(AA)的化合物可根据第WO 2007/147251号PCT公开的专利申请中公开的方法或者通过本领域技术人员已知的方法制备。通式(II)和(NN)的化合物可商购或者可通过本领域技术人员已知的方法或者通过本文公开的方法制备。

[1050] 通常,通式(I-1)的化合物通过上述在反应方案14中公开的方法,通过首先在诸如氯化锡(IV)的标准脱水条件下处理通式(AA)的化合物以提供通式(BB)的化合物来制备。通式(BB)的化合物的醛的标准还原提供通式(CC)的伯醇化合物。在标准条件下将羟基保护以形成通式(DD)的化合物,然后使用氧化后处理将通式(DD)的化合物中的双键硼氢化以提供

通式(EE)的仲醇化合物。将通式(EE)的化合物中的羟基氧化为通式(FF)的酮化合物，其经历与适当保护的胺的还原胺化以提供通式(GG)的化合物。从胺中去除保护基以提供通式(HH)的化合物，其经历与通式(II)的羧酸化合物的酰胺偶联化学以提供通式(JJ)的酰胺化合物。将羟基保护基去除以提供通式(KK)的化合物。除了直接方法之外，通过首先通过诸如使用甲烷磺酰基氯处理的标准条件活化羟基，随后在标准条件下使用叠氮化钠处理将通式(KK)的化合物的羟基转化为通式(LL)的叠氮化物化合物。例如，使用Staudinger条件还原通式(LL)的化合物的叠氮化物提供通式(MM)的化合物。通过通式(MM)的胺化合物与通式(NN)的羧酸化合物之间的酰胺偶联化学制备通式(I-1)的酰胺化合物。

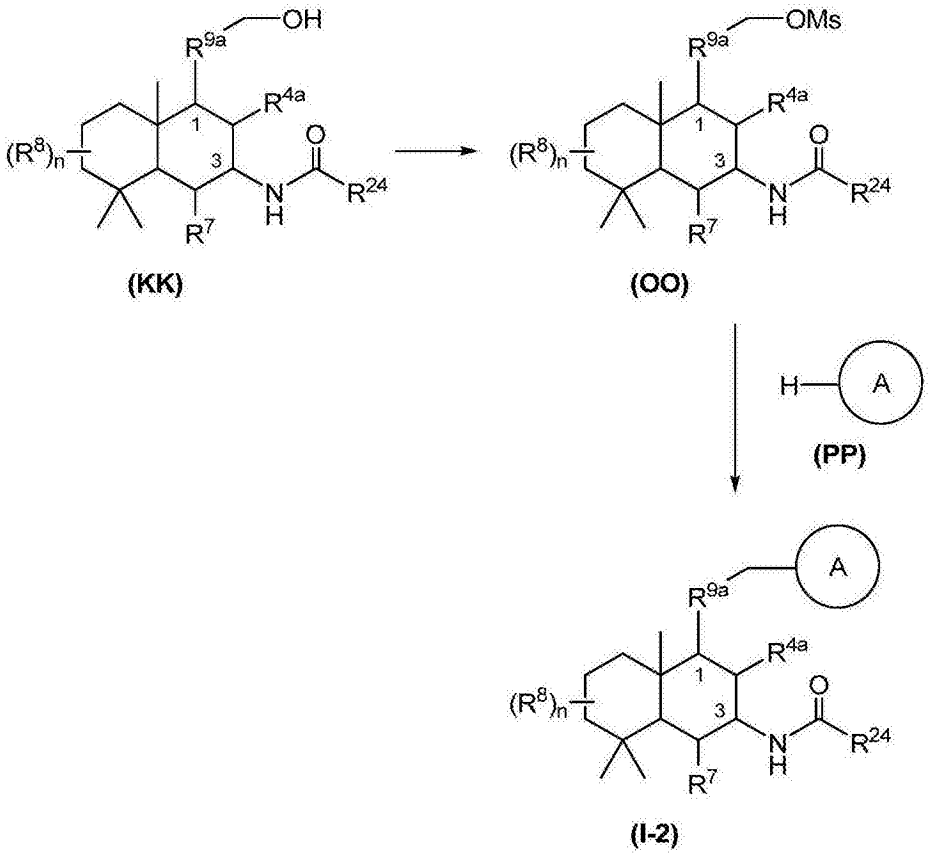
[1051] 0.通式(I-2)的化合物的制备

[1052] 通式(I-2)的化合物为上述在本发明的概述中描述的通式(I)的化合物，其中R^1为$-R^{9a}-C(R^{10})_2-R^{9b}-$(其中$R^{9a}$为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物定义的，各个R^{10}为氢且R^{9b}为键)，并且按照下面在反应方案15中描述的制备，其中为

、、、、、或，且n、R^{4a}、R^7、R^8和R^{9a}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的，且R^{24}为R^{12}、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})-OR^{12}$或$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2且各个$R^9$、$R^{11}$和$R^{12}$为上述在本发明的概述中描述的)：

[1053] 反应方案15

[1054]



[1055] 通式(KK)的化合物可通过本领域技术人员已知的方法或者通过本文描述的方法制备。通式(PP)的化合物可商购。

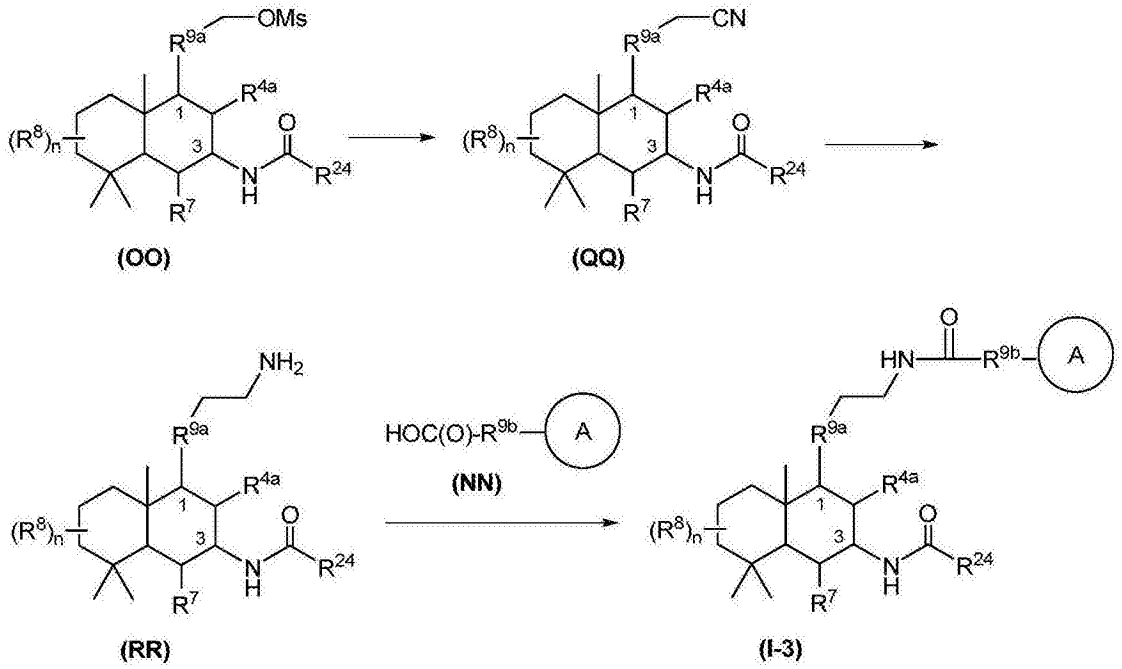
[1056] 通常,通式(I-2)的化合物通过上述在反应方案15中描述的方法,通过首先通过在标准条件下使用甲烷磺酰基氯(MsCl)处理通式(KK)的化合物活化通式(KK)的化合物的羟基以形成通式(OO)的化合物来制备。然后,在极性质子惰性溶剂中,在亲核置换条件下使用通式(PP)的化合物处理通式(OO)的化合物以形成通式(I-2)的化合物。本领域技术人员知道,代替使用包含R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^7和/或R^8部分。

[1057] P.通式(I-3)的化合物的制备

[1058] 通式(I-3)的化合物为上述在本发明的概述中描述的通式(I)的化合物,其中R^1为$-R^{9a}-N(R^{11a})C(O)-R^{9b}-$(其中$R^{11a}$为氢且$R^{9a}$和$R^{9b}$为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的),并且按照下面在反应方案16中描述的制备,其中A、n、R^7、R^8、R^{9a}和R^{9b}为上述在本发明的概述中针对通式(I)的化合物描述的,R^{4a}为甲基,且R^{24}为R^{12}、$-R^9-N(R^{11})R^{12}$、$-N(R^{11})-OR^{12}$或$-R^9-N(R^{11})S(O)_pR^{12}$(其中p为1或2且各个$R^9$、$R^{11}$和$R^{12}$为上述在本发明的概述中描述的):

[1059] 反应方案16

[1060]



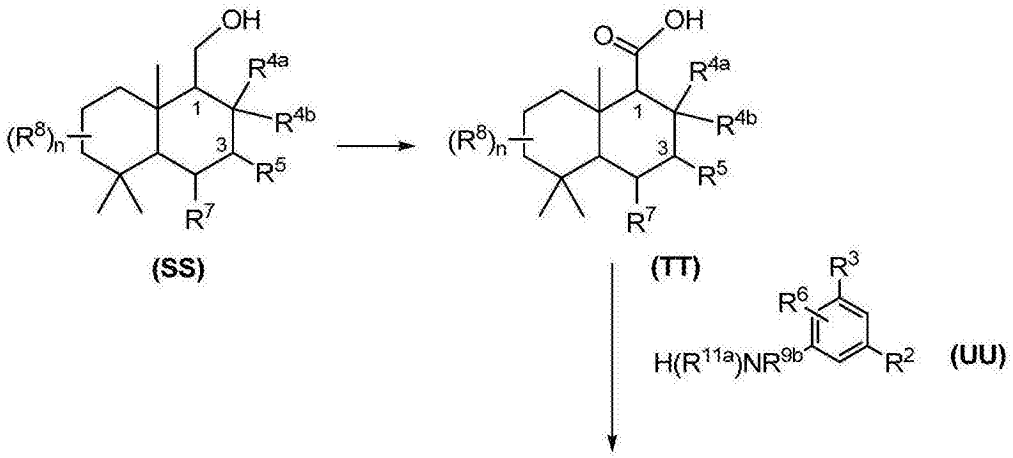
[1061] 通式(OO)的化合物可按照上述在反应方案16中描述的或者通过本领域技术人员已知的方法制备。通式(NN)的化合物可商购或者可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[1062] 通常,通式(I-3)的化合物通过上述在反应方案16中公开的方法,通过首先在极性质子惰性溶剂中在亲核置换条件下使用氰化钾处理通式(OO)的化合物以形成通式(QQ)的化合物,然后在标准还原条件下将其还原以形成通式(RR)的化合物来制备。然后,在标准酰胺偶联条件下使用通式(NN)的化合物处理通式(RR)的化合物以形成通式(I-3)的化合物。本领域技术人员知道,代替使用包含R^7和/或R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^7和/或R^8部分。

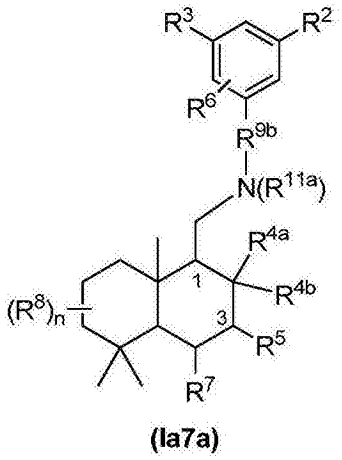
[1063] Q.通式(Ia7a)的化合物的制备

[1064] 通式(Ia7a)的化合物为上述在本发明的实施方案中描述的通式(Ia7)的化合物,其中R^{9a}为亚甲基且n、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^6、R^7、R^8、R^{9b}和R^{11a}为上述本发明的实施方案针对通式(Ia7)的化合物描述的,且在下面反应方案17中制备:

[1065] 反应方案17



[1066]



(Ia7a)

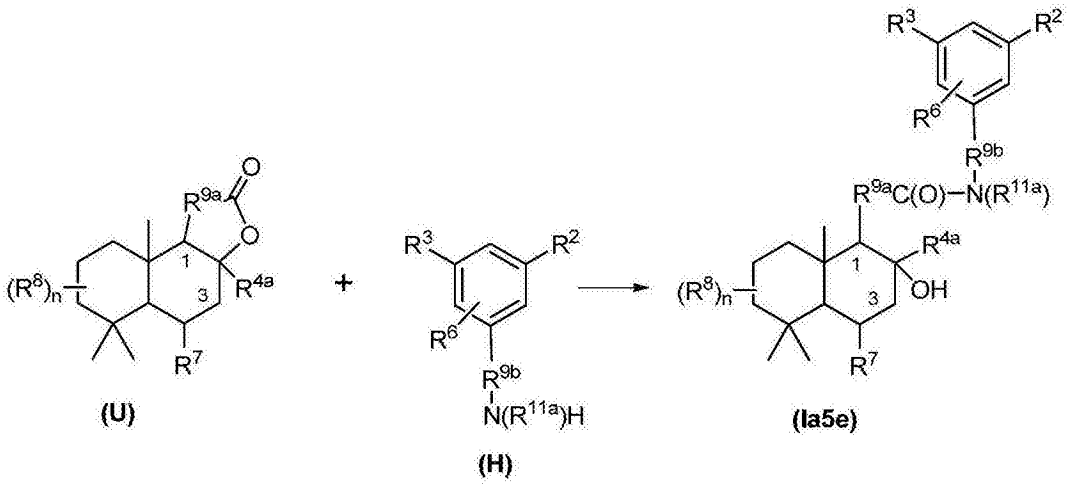
[1067] 通式(SS)和通式(UU)的化合物可购买或通过本领域已知的方法或通过本文公开的方法制备。

[1068] 通常,通式(Ia7a)的化合物通过首先使用诸如氯铬酸吡啶鎓的合适的试剂氧化通式(SS)的化合物以形成通式(TT)的化合物来制备。在标准还原胺化条件下,使用通式(UU)的化合物处理通式(TT)的化合物产生通式(Ia7a)的化合物。本领域技术人员知道,代替使用包含R^2、R^3、R^5、R^6、R^7和R^8部分的化合物开始,可使用与本文描述的那些类似的方法,在合成中后面的点安装R^2、R^3、R^5、R^6、R^7和R^8部分。

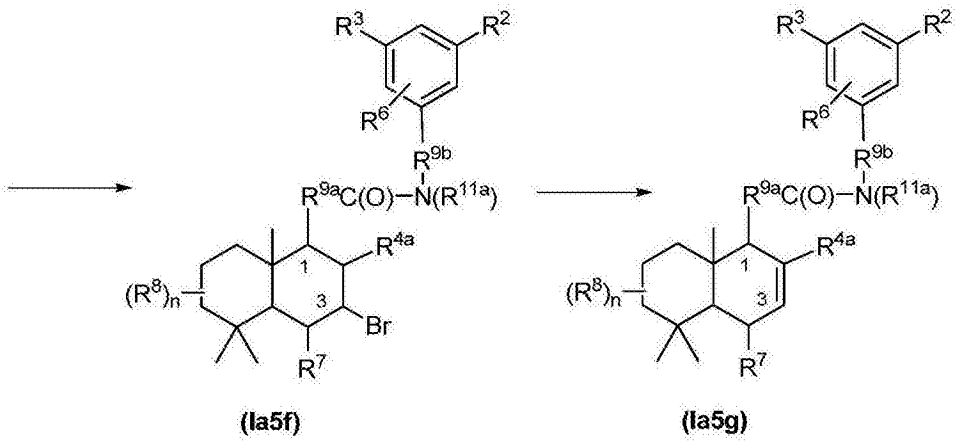
[1069] R.通式(Ia5e)、(Ia5f)和(Ia5g)的化合物的制备

[1070] 通式(Ia5e)、(Ia5f)和(Ia5g)的化合物为上述在本发明的实施方案中描述的通式(Ia5)的化合物,其中R^{9a}为亚烷基链且n、R^2、R^3、R^{4a}、R^6、R^7、R^8、R^{9b}和R^{11a}为上述在本发明的实施方案中针对通式(Ia5)的化合物描述的,且在下面反应方案18中制备:

[1071] 反应方案18



[1072]



[1073] 通式(U)和通式(H)的化合物可购买或通过本领域已知的方法或者通过本文公开的方法制备。

[1074] 通常,通式(Ia5e)、(Ia5f)和(Ia5g)的化合物通过使用有机金属方法通过首先使用诸如三甲基铝的有机金属化合物处理通式(H)的化合物,然后在合适的条件下使用通式(H)的化合物处理产生的产物以产生通式(Ia5e)的化合物来制备。然后,使用溴化剂处理通式(Ia5e)的化合物以产生通式(Ia5f)的化合物,然后在标准消去反应条件下将其处理以产生通式(Ia5g)的化合物。

[1075] 通过使用合适的无机或有机碱或酸处理,可将可以游离碱或酸形式存在的被制备的所有本文描述的化合物转化为它们的药物可接受的盐。可通过标准技术将下面制备的化合物的盐转化为它们的游离碱或酸形式。此外,可通过本领域技术人员已知的方法或者通过本文描述的方法将包含酸或酯基团的所有本发明的化合物分别转化为相应的酯或酸。

[1076] 通过本文公开的方法制备的本发明的代表性化合物包括(但不限于)在下面表1中列举的化合物。

[1077] 表1

[1078]

化合物编号	化合物名称	实施例#
2	(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	1
3	[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮	2
4	3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚	3
5	3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚	3
6	(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	4
7	(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮	5
8	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮	6
9	(2R,3R,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	7
11	(3S,4S,4aS,8aS)-N-(3-氨基丙基)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺二盐酸盐	8
13	(4aS,8aS)-8-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-4,4,7,8a-四甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢萘	9
14	(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘	9
15	(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘	9

[1079]

化合物编号	化合物名称	实施例#
16	[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇	10
17	3-{[(1S,2S,4aS,8aR)-2-(羟基甲基)-5,5,8a-三甲基-十氢萘-1-基]甲基}-5-甲基苯酚	11
19	(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸	12
20	(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-羟基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸	13
22	3-{[(1S,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚盐酸盐	14
23	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	15
27	(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	16
29	3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲基苯酚	17
30	(4S,4aS,8aS)-4-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	18
33	(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)-苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	19
34	(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	20
37	(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	21
38	5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]甲氧基}苯-1,3-二醇	22
41	(4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺	23
42	(4aS,8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺	24

[1080]

化合物编号	化合物名称	实施例#
43	(4aS,8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺	24
45	2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮	25
46	2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮	26
47	2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮	27
48	2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮	27
49	(1S,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)(羟基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	28
50	(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	29
51	[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮	30
52	(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	31
53	(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮	32
54	(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺	33
55	(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺	34
56	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	35
57	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺	36
58	5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-羟基乙基}苯-1,3-二醇	37

[1081]

化合物编号	化合物名称	实施例#
59	2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇	38
61	(4aR,5S,6S,8aS)-5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a,6-四甲基-十氢萘	39
62	5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙基}苯-1,3-二醇	40
63	(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈	41
64	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺	42
65	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺	43
67	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸	44
68	(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸	45
75	(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	46
76	(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	47
80	(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	48
81	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺	49
82	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺	50
83	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺	51

[1082]

化合物编号	化合物名称	实施例#
84	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺	52
85	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺	53
86	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺	54
87	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺	55
88	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺	56
89	N-[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺	57
94	2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶	58
95	5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基)羰基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	59
102	N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺	60
103	N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺	61
109	N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺	62
111	N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺	63

化合物编号	化合物名称	实施例#
113	5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	64
115	5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	65
117	5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐	66
118	3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲	67
119	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	68
120	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲	69
121	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲氧基脲	70
122	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]苯甲酰胺	71
123	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺	72
124	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基脲	73
125	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	74
126	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	75

[1083]

[1084]

化合物编号	化合物名称	实施例#
127	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	76
132	(1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-氨基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	77
133	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇	78
135	(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺	79
136	3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚	80
137	3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚	81
138	3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲	82
139	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺	83
141	(2R,4R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-4a,8,8-三甲基-3-亚甲基-十氢萘-2-醇	84
142	(2R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-2-醇	85
149	2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)乙酰胺	86
157	(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二羟基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸	87
158	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-2-甲酰胺	88

[1085]

化合物编号	化合物名称	实施例#
159	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-4-甲酰胺	89
160	3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}吡啶-1-鎓-1-醇盐	90
163	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	91
165	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-氨基丙酰胺	92
167	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]哌啶-4-甲酰胺	93
168	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺	94
170	5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(3-氨基丙基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐	95
171	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-6-氨基吡啶-3-甲酰胺	96
173	(4S,4aS,8aS)-4-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇	97
175	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍	98
176	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺	99

[1086]

化合物编号	化合物名称	实施例#
178	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍	100
179	N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺	101
180	1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基硫脲	102
181	2-[({[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}甲基)氨磺酰基]苯甲酸	103
196	N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)烟酰胺	104
197	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺	105
198	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺	106
199	N-(((1S,2S,3R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(烟酰胺基)十氢萘-1-基)甲基)烟酰胺	107
200	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺	108
201	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺	109
202	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺	110
208	4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	111
209	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((4-氟苯甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	112
210	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	113

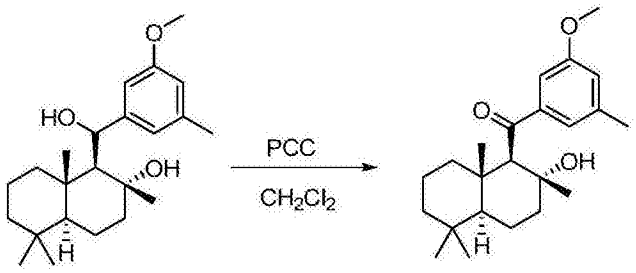
[1087]

化合物编号	化合物名称	实施例#
211	4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-(烟酰胺基甲基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	114
212	N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	115
215	4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	116
216	N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(4-氟苯甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	117
217	N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(呋喃-2-甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺	118
218	4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(烟酰胺基)乙基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺	119
220	3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲氧基苯酚	120
223	(2R,4aS,8aS)-1-{[(3-羟基-5-甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇	121
225	2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺	122
226	2-[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺	122

[1088] 为了例示而非限制目的提供下列实施例。概括而言，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的化合物的化合物的合成以及其代表性检验。

[1089] 实施例1

[1090] (1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号2)的合成

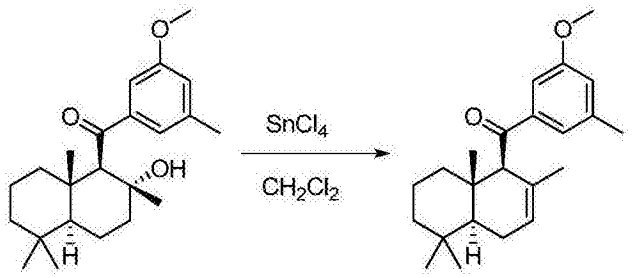
[1091] 

1 2

[1092] 在氩气下，向(1S,2R,4aS,8aS)-1-[羟基(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号1，根据Andersen,R.等人，PCT国际专利申请WO2007/147251A1制备的，5.00g,13.9mmol)的CH_2Cl_2(50mL)溶液一次加入固体形式的氯铬酸吡啶鎓(PCC)(3.32g,15.4mmol)并将混合物在室温下搅拌1.5h。将反应浓缩至约10-15mL并通过硅藻土和硅胶的垫过滤，使用Et_2O(500mL)洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶塞(Et_2O)的柱层析纯化以提供黄色泡沫形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号2,4.44g,88%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ7.40(s,1H)，7.31(s,1H)，6.88(s,1H)，3.83(s,3H)，3.56(s,1H)，2.39(s,3H)，1.88(dt,J＝12,3.6Hz,1H)，1.79-0.96(m,17H)，0.90(s,3H)，0.83(s,3H)。

[1093] 实施例2

[1094] [(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号3)的合成

[1095] 

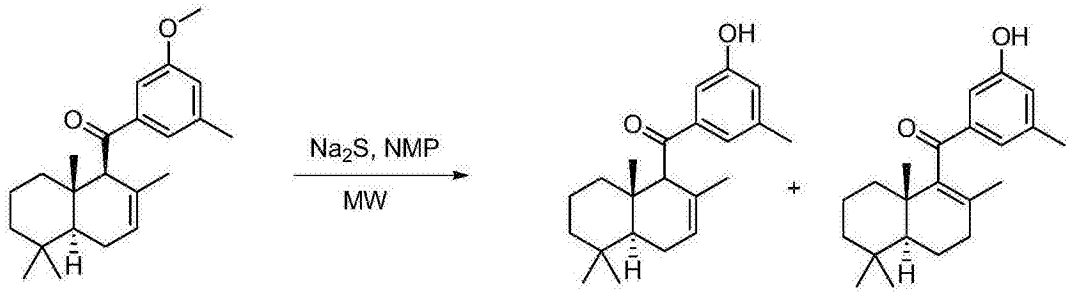
2 3

[1096] 在氩气下，在0℃下向(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)-羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号2,0.49g,1.37mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液加入$SnCl_4$(0.48mL,4.1mmol)并将反应在0℃下搅拌10min。混合物升温至室温并使用CH_2Cl_2(40mL)和水(30mL)稀释。使用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取水层并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(1×40mL)洗涤合并的有机萃取物，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,9:1)纯化产生的粗褐色油状物以提供透明油状物形式的[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号3,0.35g,75%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ7.33(s,1H)，7.24(m,1H)，6.91(m,1H)，5.61(m,1H)，4.12(m,1H)，3.85(s,3H)，2.40(s,3H)，2.12-1.92(m,2H)，1.55-1.37(m,6H)，1.30-1.14(m,4H)，0.96(s,3H)，0.91(s,3H)，0.90(s,3H)。

[1097] 实施例3

[1098] 3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号4)和3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢

萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号5)的合成

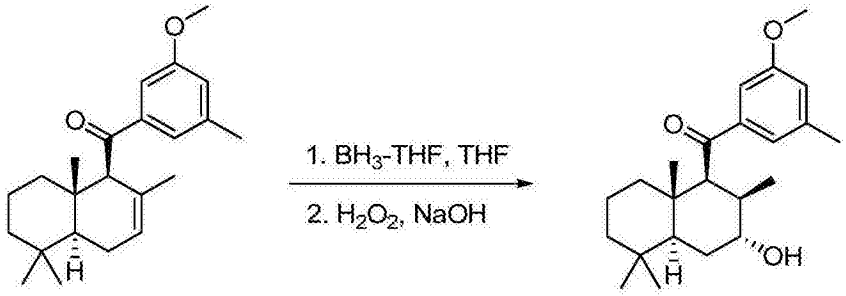
[1099] 

3 4 5

[1100] 向微波(MW)容器(2-5mL)加入Na_2S(109mg,1.40mmol)和[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号3,98mg,0.29mmol)的NMP(1.5mL)溶液。将反应容器密封并放入Biotage微波引发剂反应器并在180℃下辐射30min。使反应混合物冷却至室温,然后使用10%HCl水溶液(5mL)淬灭并使用EtOAc(20mL)稀释。使用盐水(3×10mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,85:15)纯化粗产物以提供白色泡沫形式的3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚和3-{[(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(分别为化合物编号4和化合物编号5,71mg,78%)的混合物。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.40-7.20(m,总共3H),6.93-6.86(m,总共1H),5.72-5.61(m,总共1H),2.38-2.35(m,总共3H),2.17-1.52(m,总共3H),1.40-1.08(m,12H),0.95-0.86(m,总共7H)。ES-MS m/z 327($[M+1]^+$)。

[1101] 实施例4

[1102] (2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号6)的合成

[1103] 

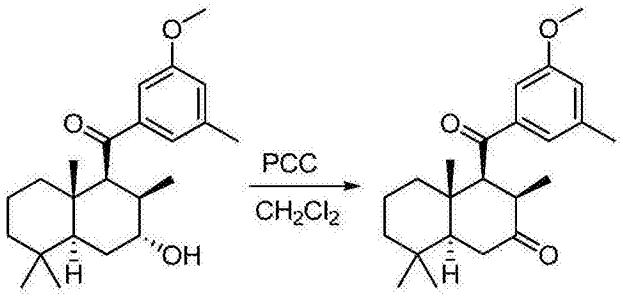
3 6

[1104] 在氩气下,在0℃下向[(1S,4as,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号3,2.26g,6.65mmol)的无水THF(70mL)溶液加入BH_3-THF(1.0M的THF,10.0mL,10.0mmol)溶液并在升温至室温之前将反应在0℃下搅拌1.5h并搅拌另外30min。然后,在0℃下使用MeOH(2mL)、15%NaOH水溶液(2mL)和50%H_2O_2水溶液(2mL)小心淬灭反应并在室温下搅拌30min。使用EtOAc(50mL)、水(40mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(30mL)稀释混合物并搅拌另外15min。将层分离并使用盐水(1×40mL)洗涤有机层。使用EtOAc(1×30mL)萃取合并的水层并将有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供白色泡沫(2.50g)。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,3:1)纯化粗产物以提供白色固体形式的(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-

十氢萘-2-醇(化合物编号6,1.60g,67%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.32(s,1H),7.26-7.24(m,1H),6.90-6.87(m,1H),3.96(q,J=2.1Hz,1H),3.82(s,3H),3.72(d,J=4.5Hz,1H),2.37(s,3H),2.16-2.06(m,1H),1.85-1.52(m,7H),1.46-1.18(m,3H),1.36(s,3H),0.99(d,J=8.1Hz,3H),0.89(s,3H),0.86(s,3H)。ES-MS m/z 359([M+1]$^+$)。

[1105] 实施例5

[1106] (3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7)的合成

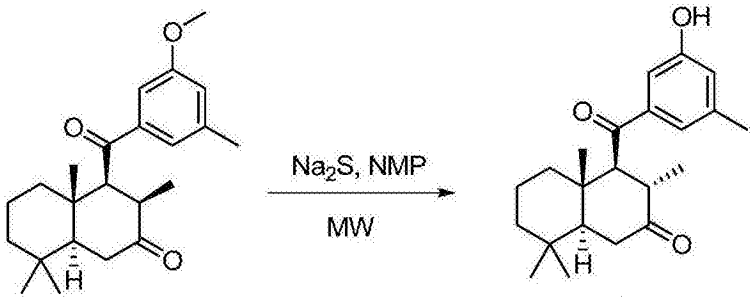
[1107] 

6 7

[1108] 在氩气下,向(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号6,1.05g,2.93mmol)的CH_2Cl_2(25mL)溶液加入PCC(782mg,3.63mmol)并将混合物搅拌1h。TLC分析显示一些剩余的起始醇,因此加入另一部分的PCC(178mg,0.830mmol)并将混合物搅拌另外1h。将反应浓缩,使用Et_2O(150mL)稀释,过滤并再次浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,3:1)纯化产生的褐色油状物以提供浅黄色油状物形式的(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7,0.93g,89%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.23(s,1H),7.20(m,1H),6.91(m,1H),3.83(s,3H),3.63(d,J=6.9Hz,1H),2.82(m,J=7.5Hz,1H),2.60-2.41(m,2H),2.38(m,3H),2.17(s,1H),1.87(m,1H),1.72-1.40(m,4H),1.35(s,2H),1.27-1.08(m,5H),0.90(s,6H)。

[1109] 实施例6

[1110] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号8)的合成

[1111] 

7 8

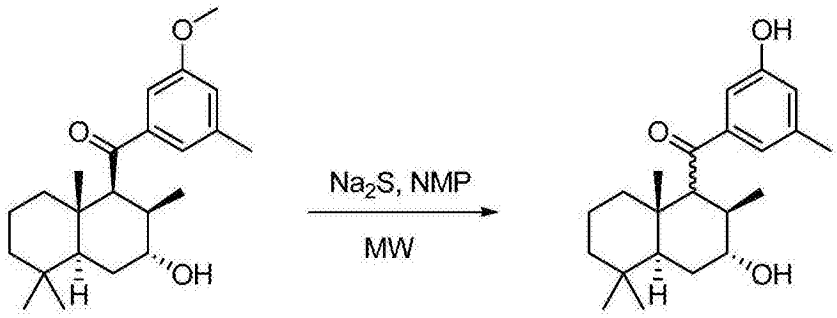
[1112] 向微波(MW)容器(2-5mL)加入Na_2S(65mg,0.83mmol)和(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7,59mg,0.17mmol)的NMP(1.5mL)溶液。将反应容器密封并放入Biotage微波引发剂反应器并在180℃下辐射30min。使反应混合物冷却至室温,然后使用10%HCl水溶液(5mL)淬灭并使用

EtOAc(20mL)稀释。使用盐水(3×10mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,4:1然后7:3)纯化粗产物以提供白色固体形式的(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号8,25mg,44%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.16(s,1H),7.09(s,1H),6.85(s,1H),3.30(d,J=12Hz,1H),3.04-2.93(m,1H),2.50-2.43(m,1H),2.42(d,J=12Hz,1H),2.34(s,3H),1.52-1.06(m,8H),1.21(s,3H),0.88(d,J=6.3Hz,3H),0.87(s,3H),0.86(s,3H)。ES-MS m/z 343([M+1]$^+$)。

[1113] 实施例7

[1114] (2R,3R,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号9)的合成

[1115]



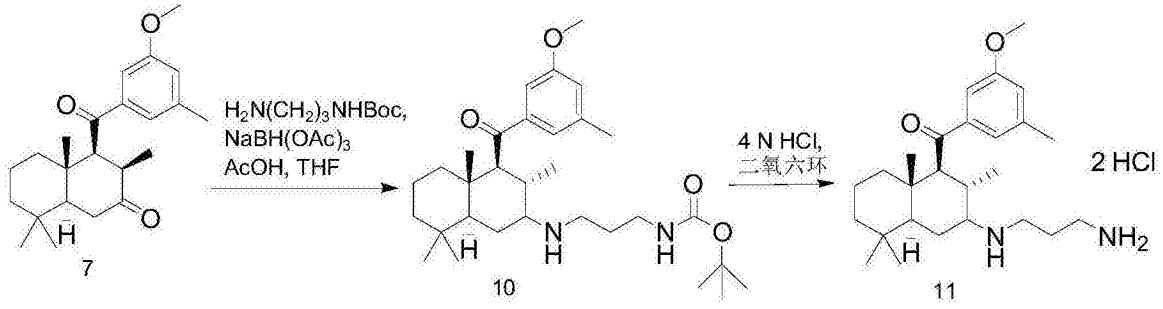
6 9

[1116] 向MW容器(2-5mL)加入Na_2S(71mg,0.91mmol)和(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号6,64mg,0.18mmol)的NMP(1mL)溶液。将反应容器密封并放入Biotage微波引发剂反应器并在180℃下辐射30min。使反应混合物冷却至室温,然后使用10%HCl水溶液(5mL)淬灭并使用EtOAc(20mL)稀释。使用盐水(3×10mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,2:1)纯化粗产物以提供非对映异构体的混合物形式的(2R,3R,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号9,23mg,37%)(白色固体)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.40-7.20(m,总共2H),6.92-6.83(m,总共1H),4.10-3.25(m,总共2H),2.37和2.35(2s,总共3H),2.18-2.02(m,总共1H),1.86-1.19(m,总共6H),1.42-1.20(m,8H),0.99-0.94(m,总共3H),0.90-0.82(m,总共6H)。ES-MS m/z 345([M+1]$^+$)。

[1117] 实施例8

[1118] (3S,4S,4aS,8aS)-N-(3-氨基丙基)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺二盐酸盐(化合物编号11)的合成

[1119]



7 10 11

[1120] A.在氩气下,向(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7,158mg,0.44mmol)的THF(2mL)溶液加入N-(3-氨基丙

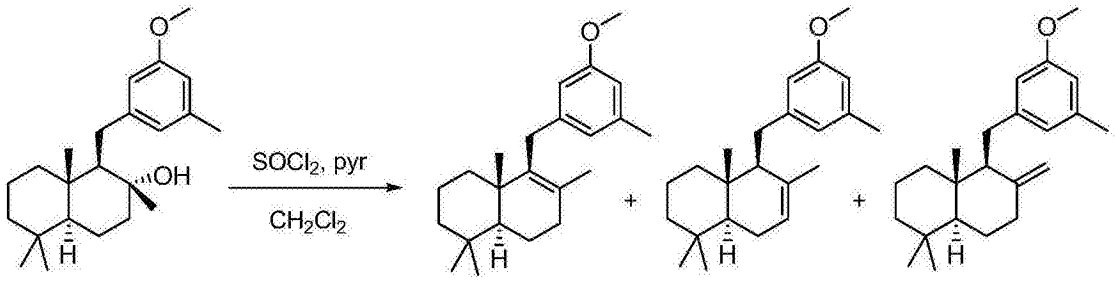
基)氨基甲酸叔丁基酯(90mg,0.52mmol)的THF(2mL)溶液,随后冰AcOH(40uL,0.70mmol)并将反应在室温下搅拌40min。然后,加入固体$NaBH(OAc)_3$(135mg,0.636mmol)并在使用CH_2Cl_2(30mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释之前将混合物搅拌2d。使用CH_2Cl_2(2×15mL)萃取水层并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(EtOAc然后CH_2Cl_2/MeOH,9:1)纯化产生的黄色泡沫以提供黄色油状物形式的N-(3-{[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号10,103mg,62%)。

[1121] B.向N-(3-{[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}丙基)-氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号10,39mg,0.076mmol)的MeOH(0.5mL)溶液加入HCl的二氧六环(4.0M,0.30mL,1.2mmol)溶液并在真空中浓缩之前将混合物在室温下搅拌1.5h。使用MeOH(2-3mL)稀释产物并浓缩并将该过程重复(2×)。加入Et_2O(10mL)以沉淀白色固体并将上清液溶液轻轻倒出。通过使用Et_2O(3×5mL)倾析将固体洗涤并在真空下去除剩余的微量溶剂以提供白色固体形式的(3S,4S,4aS,8aS)-N-(3-氨基丙基)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺二盐酸盐(化合物编号11,23mg,62%)。^1H NMR(CD_3OD):δ7.69(s,1H),7.40(s,1H),7.00(s,1H),3.96(d,J=9.9Hz,1H),3.85(s,3H),3.65-3.60(m,1H),3.24-3.02(m,4H),2.70-2.58(m,1H),2.41(s,3H),2.37-2.22(m,2H),2.2(d,J=9.9Hz,1H),1.92-1.78(m,1H),1.64(d,J=9.9Hz,1H),1.56-1.26(m,6H),1.05(s,3H),1.00(s,3H),0.95(d,J=6.9Hz,3H),0.90(s,3H)。ES-MS m/z 415([M+1]$^+$)。

[1122] 实施例9

[1123] (4aS,8aS)-8-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-4,4,7,8a-四甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢萘(化合物编号13)、(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(化合物编号14)和(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘(化合物编号15)的合成

[1124]



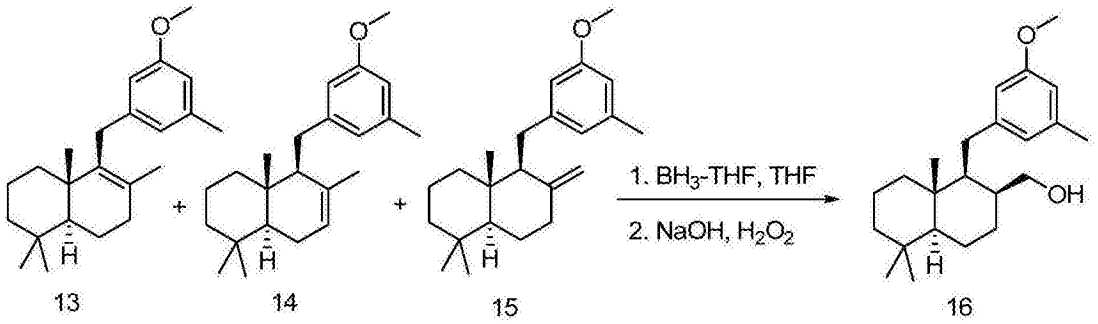
12 13 14 15

[1125] 在氩气下,在-78℃下向(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号12,根据Andersen,R.等人,PCT国际专利申请WO 2007/147251A1制备的,470mg,1.37mmol)和吡啶(1.10mL,13.6mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液滴加纯亚硫酰氯(0.50mL,6.9mmol)。将反应在-78℃下搅拌1h,然后使用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭并使用CH_2Cl_2(20mL)稀释。将混合物升温至室温,将层分离并使用CH_2Cl_2(3×15mL)萃取水层。使用盐水(1×40mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供透明油状物形式的(4aS,8aS)-8-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-4,4,7,8a-四甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢萘、(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a,6-四甲

基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘和(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘(分别为化合物编号13、化合物编号14和化合物编号15,0.44g,1.3mmol)的混合物。

[1126] 实施例10

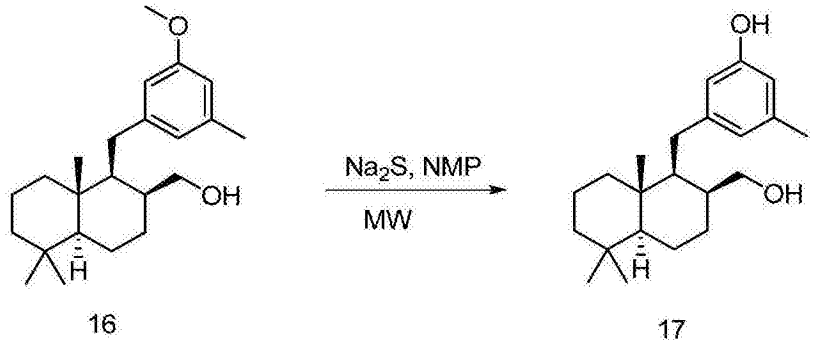
[1127] [(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号16)的合成

[1128] 

[1129] 在氩气下,在0℃下向(4aS,8aS)-8-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-4,4,7,8a-四甲基-1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢萘、(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘和(4aS,5S,8aS)-5-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘(分别为化合物编号13、化合物编号14和化合物编号15,0.44g,1.3mmol)的混合物的无水THF(11mL)加入BH_3-THF(1.0M的THF,2.6mL,2.6mmol)溶液并在使用MeOH(4mL)、15%NaOH水溶液(2mL)和50%H_2O_2水溶液(3mL)小心淬灭之前将反应搅拌2d。将混合物在室温下搅拌5h,然后使用EtOAc(25mL)和水(20mL)稀释。将层分离并使用EtOAc(2×20mL)萃取水层。使用盐水(1×40mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,3:1然后7:3)纯化产生的白色泡沫(0.46g)以提供透明油状物形式的[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号16,191mg,41%来自化合物编号12)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ 6.59(s,1H),6.54(s,2H),3.90(d,J=9.9Hz,1H),3.77(s,3H),3.57(t,J=9.9Hz,1H),2.80(dd,J=13.5,3.2Hz,1H),2.37(dd,J=13.5,11.4Hz,1H),2.30(s,3H),2.04(s,1H),1.96-1.90(m,1H),1.84-1.74(m,1H),1.64-1.14(m,9H),1.08-0.86(m,2H),0.86(s,3H),0.83(s,3H),0.79(s,3H)。ES-MS m/z 345([M+1]$^+$)。

[1130] 实施例11

[1131] 3-{[(1S,2S,4aS,8aR)-2-(羟基甲基)-5,5,8a-三甲基-十氢萘-1-基]甲基}-5-甲基苯酚(化合物编号17)的合成

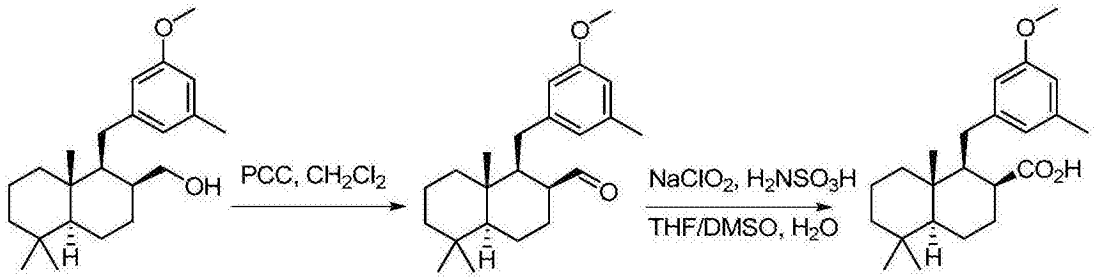
[1132] 

[1133] 向MW容器(2-5mL)加入Na_2S(226mg,2.90mmol)和[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧

基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号16,190mg,0.55mmol)的NMP(3mL)溶液。将反应容器密封并放入Biotage微波引发剂反应器并在180℃下辐射30min。使反应混合物冷却至室温,然后使用10%HCl水溶液(10mL)淬灭并使用EtOAc(30mL)稀释。使用盐水(3×10mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,3:2)纯化粗产物以提供白色泡沫形式的3-{[(1S,2S,4aS,8aR)-2-(羟基甲基)-5,5,8a-三甲基-十氢萘-1-基]甲基}-5-甲基苯酚(化合物编号17,90mg,50%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ6.54(s,1H),6.48(s,2H),5.78(br s,1H),3.91(d,J=10.5Hz,1H),3.60(t,J=10.2Hz,1H),2.76(dd,J=13.2,2.9Hz,1H),2.33(dd,J=13.5,11.7Hz,1H),2.26(s,3H),2.05(s,1H),1.94-1.86(m,1H),1.84-1.74(m,1H),1.68-1.14(m,9H),1.09-0.86(m,2H),0.86(s,3H),0.82(s,3H),0.77(s,3H)。ES-MS m/z 331($[M+1]^+$)。

[1134] 实施例12

[1135] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号19)的合成

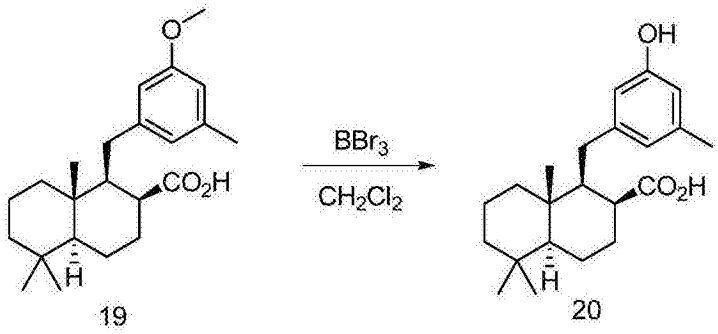
[1136] 

[1137] A.在氩气下,向[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号16,236mg,0.686mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液加入PCC(155mg,0.719mmol)并将反应在室温下搅拌1h。然后,加入另一部分的PCC(44mg,0.20mmol)并在浓缩之前将混合物搅拌另外2h并使用Et_2O(10mL)稀释。然后,通过硅胶塞将混合物过滤,使用Et_2O洗涤。将产生的滤液浓缩以提供粗(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号18,201mg,约0.6mmol)。

[1138] B.在0℃下,向粗(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号18,201mg,约0.6mmol)和氨基磺酸(410mg,4.22mmol)的THF/DMSO(10:1,11mL)溶液加入亚氯酸钠(235mg,2.08mmol)的水(10mL)溶液并在升温至室温之前将反应在0℃下搅拌1h并搅拌2d。使用EtOAc(25mL)稀释反应并使用饱和NH_4Cl水溶液(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,9:1)纯化粗产物提供浅黄色油状物形式的(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号19,105mg,49%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ6.72(s,2H),6.55(s,1H),3.78(s,3H),3.01(t,J=12Hz,1H),2.82(dd,J=12,3Hz,1H),2.47-2.42(m,1H),2.31(s,3H),2.24-2.16(m,1H),1.92-1.83(m,1H),1.75-1.38(m,7H),1.30-0.98(m,4H),0.95(s,3H),0.87(s,3H),0.85(s,3H)。

[1139] 实施例13

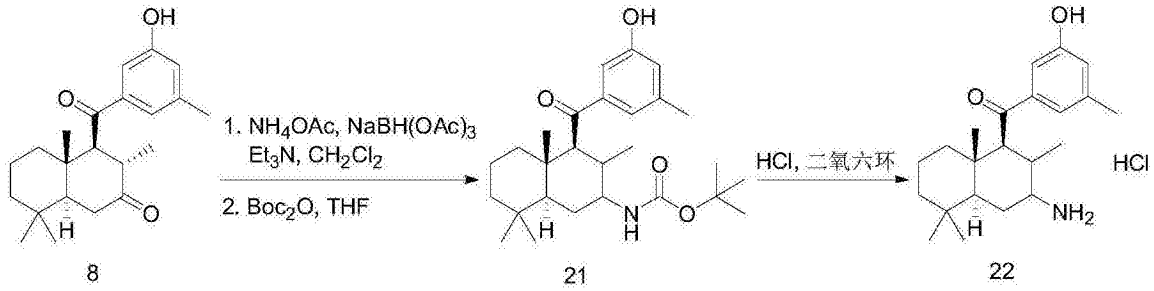
[1140] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-羟基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号20)的合成

[1141] 

[1142] 在氩气下，在-78℃下向(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号19,105mg,0.293mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液加入BBr_3(1M的CH_2Cl_2,1.5mL,1.5mmol)溶液并使混合物从-78℃至室温搅拌过夜。使用MeOH(10mL)淬灭反应并浓缩。将其重复两次并使用i-PrOH(10mL)和1N HCl(3mL)稀释剩余物并加热至回流1h。将混合物冷却，浓缩并使用EtOAc(25mL)和水(10mL)稀释。将层分离并使用EtOAc(1×10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)、浓缩并通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,3:1)纯化以提供褐色泡沫形式的(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号20,53mg,53%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ 6.68(s,1H),6.65(s,1H),6.48(s,1H),2.97(t,J=12.6Hz,1H),2.80(dd,J=13.2,3.3Hz,1H),2.47-2.42(m,1H),2.28(s,3H),2.24-2.16(m,1H),1.90-1.81(m,1H),1.78-0.92(m,10H),0.94(s,3H),0.87(s,3H),0.87-0.83(m,2H),0.84(s,3H)。ES-MS m/z 345([M+1]$^+$)。

[1143] 实施例14

[1144] 3-{[(1S,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚盐酸盐(化合物编号22)的合成

[1145] 

[1146] A.在氩气下，向(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号8,110mg,0.32mmol)的THF(4mL)溶液加入NH_4OAc(230mg,2.99mmol)、Et_3N(0.10mL,0.72mmol)和$NaBH(OAc)_3$(118mg,0.557mmol)并在加入另一部分的$NaBH(OAc)_3$(118mg,0.557mmol)之前将混合物搅拌在室温下过夜并搅拌2d。然后，使用CH_2Cl_2(30mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)稀释反应。使用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水层并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,96:4:0,然后88:10:2)纯化产生的黄色泡沫以提供不纯混合物形式的(黄色油状物)期望的胺(40mg)。

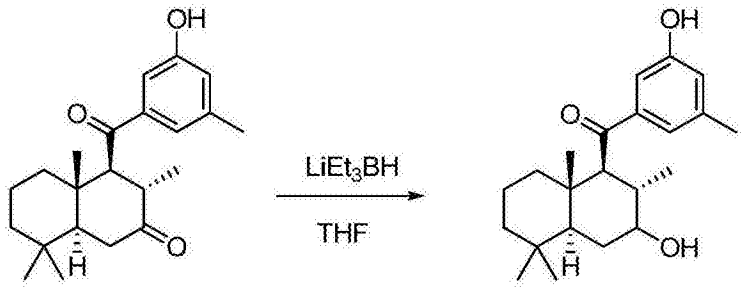
[1147] B.在氩气下，向来自上述的粗胺(40mg)的THF(1mL)溶液加入二碳酸二叔丁基酯(40mg,0.18mmol)的THF(1mL)溶液并将反应搅拌过夜。将混合物浓缩并通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,4:1,然后7:3)纯化以提供白色泡沫形式的N-[(4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号21,

30mg,58%)。

[1148] C.向N-[(4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号21,30mg,0.068mmol)的MeOH(0.5mL)溶液加入HCl的二氧六环溶液(4.0M,0.30mL,1.2mmol)并在真空中浓缩之前将混合物在室温下搅拌2h。使用MeOH(2-3mL)稀释产物并浓缩并将该过程重复(2×)。加入Et_2O(10mL)以沉淀白色固体并将上清液溶液轻轻倒出。通过使用Et_2O(3×5mL)的倾析洗涤固体并在真空下去除剩余的微量溶剂以提供白色固体形式的3-{[(1S,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚盐酸盐(化合物编号22,10mg,39%)。^1H NMR(CD_3OD):δ7.27(s,1H),7.13(s,1H),6.87(s,1H),3.12-3.01(m,1H),2.35(s,3H),2.30-2.16(m,1H),2.06-1.96(m,1H),1.62-1.08(m,9H),1.05(s,3H),0.96(s,3H),0.90(s,3H),0.89(d,J=6Hz,3H)。ES-MS m/z 344($[M+1]^+$)。

[1149] 实施例15

[1150] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号23)的合成

[1151] 

8 23

[1152] 在氩气下,在0℃下向(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号8,202mg,0.590mmol)的无水THF(12mL)溶液加入三乙基氢化硼锂的THF(1.0M的THF,3.6mL,3.6mmol)溶液并将反应搅拌至室温过夜。使用水(10mL)淬灭混合物,使用EtOAc(20mL)和盐水(20mL)稀释并将层分离。使用盐水(1×25mL)洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4),浓缩并通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,3:1,然后65:35)纯化以提供白色固体形式的(3R,4S,4aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号23,75mg,37%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.28-7.26(m,1H),7.20-7.18(m,1H),6.87-6.86(m,1H),5.45(s,1H),3.40-3.28(m,1H),2.97(d,J=11.4Hz,1H),2.38(s,3H),2.12-1.94(m,2H),1.61(s,3H),1.50-1.35(m,2H),1.30-1.22(m,1H),1.18-1.00(m,3H),1.07(s,3H),0.90(s,3H),0.89(d,J=6Hz,3H),0.86(s,3H)。ES-MS m/z 345($[M+1]^+$)。

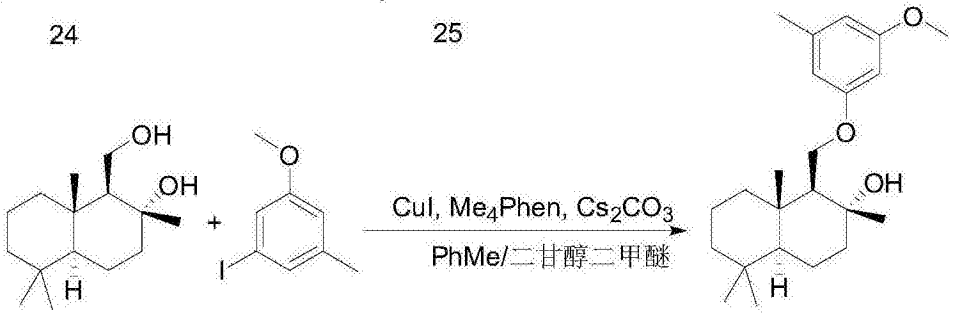
[1153] 实施例16

[1154] (1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号27)的合成



24 25

[1155]



26 25 27

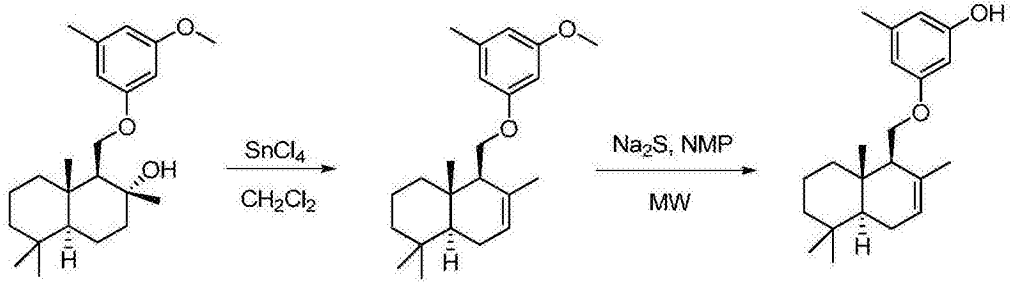
[1156] A.将Cu(I)I(0.05g,0.25mmol)和NaI(1.49g,10mmol)加入至烘箱干燥的密封管并使用橡胶隔片密封管并使用氮气流冲洗15min。在室温下,在氮气流下,伴随剧烈搅拌,通过注射器加入无水二氧六环(5mL)、N,N'-二甲基乙二胺(0.055mL,0.50mmol)和1-溴-3-甲氧基-5-甲基苯(化合物编号24,1.0g,5mmol)。使用聚四氟乙烯帽替换橡胶隔片并在油浴中将密封管在110℃下加热18h。使反应冷却至室温,然后使用饱和氯化铵水溶液淬灭。使用CH_2Cl_2萃取反应混合物。使用水洗涤有机层,然后浓缩至干燥以提供浅黄色油状物形式的1-碘-3-甲氧基-5-甲基苯(化合物编号25,1.05g,87%产率)。

[1157] B.将(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-2-醇(化合物编号26,根据Kuchkova等人,Synthesis,1997,1045制备的,938mg,3.90mmol)、CuI(84mg,0.44mmol)、3,4,7,8-四甲基-[1,10]菲咯啉(188mg,0.796mmol)和Cs_2CO_3(1.91g,5.86mmol)称重放入密封烧瓶并使用Ar脱气2min。将1-碘-3-甲氧基-5-甲基苯(化合物编号25,1.04g,4.19mmol)的甲苯(20mL)和二甘醇二甲醚(4mL)溶液加入至烧瓶并将反应加热至120℃,时间为3d。通过硅藻土过滤混合物,使用EtOAc(300mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:9至1:4)纯化粗产物以提供黄色油状物形式的(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号27,1.18g,84%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ6.36-6.35(d,J=2.1Hz,2H),6.30(t,J=2.4Hz,1H),4.24-4.16(m,2H),3.77(s,3H),2.30(s,3H),3.23(br s,1H),1.96-1.88(m,1H),1.82-1.10(m,10H),1.27(s,3H),1.06-1.00(m,1H),0.91(s,3H),0.90(s,3H),0.82(s,3H)。ES-MSm/z 361($[M+1]^+$)。

[1158] 实施例17

[1159] 3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲基苯酚(化合物编号29)的合成

[1160]



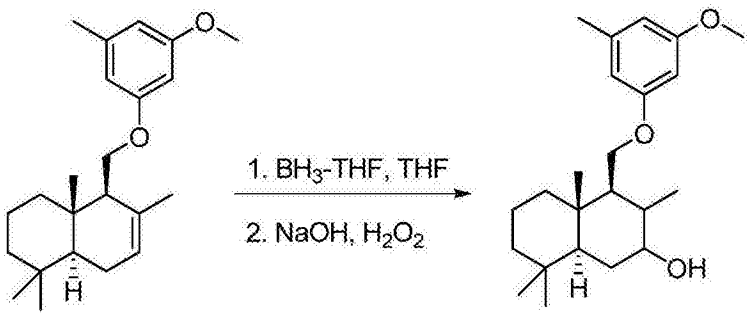
27 28 29

[1161] A.在氩气下,在-78℃下向(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号27,1.18g,32.8mmol)的CH_2Cl_2(70mL)溶液滴加纯$SnCl_4$(0.88mL,7.5mmol)并在加入另一部分的$SnCl_4$(0.88mL,7.5mmol)之前将反应在-78℃下搅拌3.5h。将混合物在-78℃下搅拌另外2h,然后在-78℃下使用水(50mL)淬灭。将反应升温至室温,将层分离并使用CH_2Cl_2(1×40mL)萃取水层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(1×60mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供黄色油状物(1.1g)。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,98:2)纯化粗产物提供透明油状物形式的包含(4aS,5S,8aS)-5-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(化合物编号28,1.16g)的不纯混合物。

[1162] B.向MW容器(2-5mL)加入Na_2S(460mg,5.89mmol)和包含(4aS,5S,8aS)-5-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(化合物编号28,约1mmol)的不纯混合物的NMP(6mL)溶液。将反应容器密封并放入Biotage微波引发剂反应器并在180℃下辐射1.5h。使反应混合物冷却至室温,然后使用1N HCl(20mL)淬灭并使用EtOAc(40mL)稀释。使用水(1×40mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,92:8,然后85:15)纯化粗产物以提供无色油状物形式的3-{[(1S,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲基苯酚(化合物编号29,40mg,10%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ6.31(s,1H),6.24-6.20(m,2H),5.50(br s,1H),4.71(br s,1H),4.07(dd,J=9.6,3Hz,1H),3.88(dd,J=9.6,6.3Hz,1H),2.26(s,3H),2.20-1.83(m,4H),1.70(s,3H),1.66-1.38(m,6H),0.90(s,3H),0.88(s,6H)。ES-MS m/z 329([M+1]$^+$)。

[1163] 实施例18

[1164] (4S,4aS,8aS)-4-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号30)的合成

[1165] 

28 30

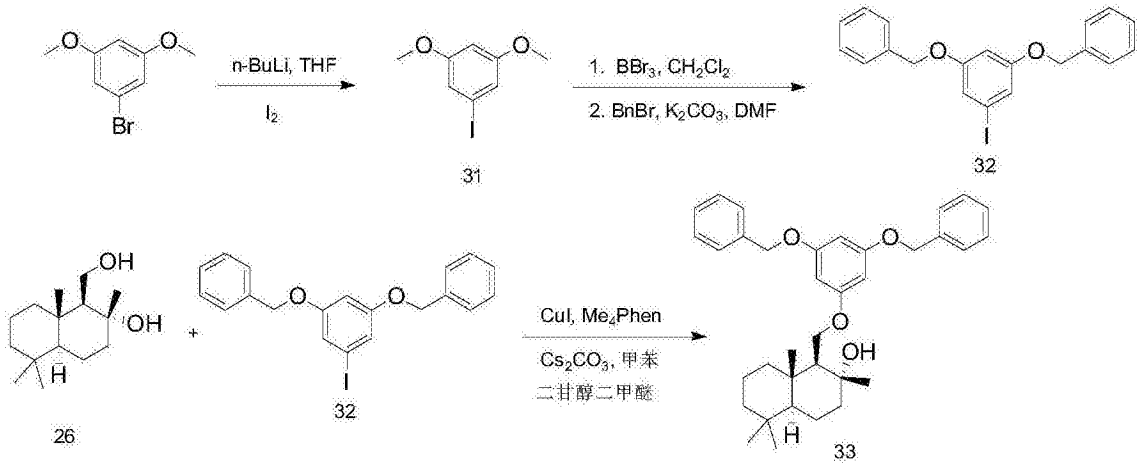
[1166] 在氩气下,在0℃下向包含(4aS,5S,8aS)-5-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(化合物编号28,约0.7mmol)的不纯混合物的干燥THF(9mL)溶液滴加BH_3-THF(1.0M的THF,1.0mL,1.0mmol)溶液。在氩气下将反应搅拌1.5h,然后使其升温至室温并搅拌另外1.5h。使用MeOH(7mL)、15%NaOH水溶液(0.23mL)和50%H_2O_2水溶液(0.23mL)淬灭反应并使其在室温下搅拌过夜。使用EtOAc(25mL)和水(25mL)稀释混合物。将层分离并使用盐水(1×25mL)洗涤有机层,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,91:9,然后4:1)纯化粗物质以产生白色固体形式的(4S,4aS,8aS)-4-(3-甲氧基-5-甲基苯氧基甲基)-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号30,50mg,21%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ6.33-6.30(m,2H),6.29-6.26(m,1H),4.12(dd,J=9.3,4.8Hz,1H),

3.94(br s,1H),3.86(t,J=9.3Hz,1H),3.77(s,3H),2.29(s,3H),2.20-2.04(m,2H),1.76-1.04(m,10H),0.96(d,J=8.1Hz,3H),0.94(s,3H),0.88(s,3H),0.84(s,3H)。ES-MS m/z 361([M+1]$^+$)。

[1167] 实施例19

[1168] (1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)-苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号33)的合成

[1169]



[1170] A.在氩气下,在-78℃下向1-溴-3,5-二甲氧基苯(3.01g,13.9mmol)的干燥THF(25mL)溶液滴加n-BuLi(2.2M的己烷,7.00mL,15.4mmol)溶液并将混合物搅拌40min。然后,滴加碘的干燥THF(20mL)溶液并在使用20%$Na_2S_2O_3$水溶液(45mL)淬灭之前使反应在-78℃下搅拌另外45min并升温至室温。使用EtOAc(50mL)稀释混合物,将层分离并使用盐水(50mL)洗涤有机层,干燥($MgSO_4$)并浓缩至黄色固体(3.12g)。通过硅胶上的层析(20%EtOAc/己烷)纯化粗产物提供白色固体形式的1-碘-3,5-二甲氧基苯(化合物编号31,2.01g,55%)。

[1171] B.在氩气下,在0℃下向1-碘-3,5-二甲氧基苯(化合物编号31,2.01g,7.61mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液加入BBr_3(1M的CH_2Cl_2,11.4mL,11.4mmol)溶液并使混合物搅拌17h。使用MeOH(13mL)淬灭反应并浓缩。使用EtOAc(25mL)稀释剩余物并使用水(3×20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层,干燥($MgSO_4$)并浓缩至褐色油状物。

[1172] C.在氩气下,向来自上述的粗剩余物的DMF(20mL)溶液加入K_2CO_3(2.32g,16.8mmol)和苄基溴(2.00mL,16.8mmol)并使混合物搅拌2d。使用EtOAc(40mL)稀释混合物并使用水(3×30mL)洗涤有机层,干燥($MgSO_4$)并浓缩至深黄色油状物。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,5:95至15:85)纯化粗物质以产生浅白色固体形式的1,3-双(苄氧基)-5-碘苯(化合物编号32,2.66g,84%在2步上)。

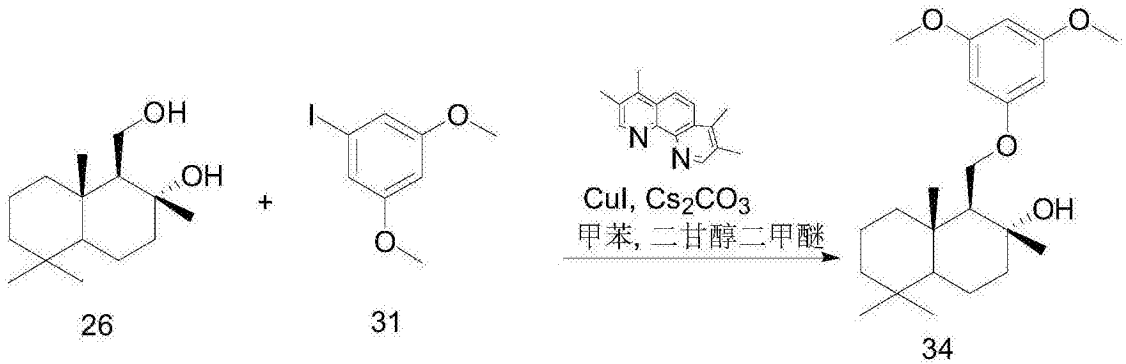
[1173] D.将(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-2-醇(化合物编号26,1.54g,6.41mmol)、CuI(0.12g,0.63mmol)、3,4,7,8-四甲基-[1,10]菲咯啉(0.30g,1.3mmol)和Cs_2CO_3(3.19g,9.79mmol)称重进入密封烧瓶中并使用Ar脱气2min。将1,3-双(苄氧基)-5-碘苯(化合物编号32,2.66g,6.39mmol)的甲苯(30mL)和二甘醇二甲醚(6mL)溶液加入至烧瓶并将反应加热至120℃时间为2d。通过硅藻土将混合物过滤,使用EtOAc(300mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,8:92)纯化粗产物以提供白色

泡沫形式的(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)-苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号33,1.48g,44%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.45-7.32(m,10H),6.27(t,J=2.1Hz,1H),6.21(d,J=2.1Hz,2H),5.00(s,4H),4.10-4.23(m,2H),1.95-1.88(m,1H),1.81-1.28(m,8H),1.25(s,3H),1.24-0.98(m,4H),0.90(s,3H),0.89(s,3H),0.82(s,3H)。

[1174] 实施例20

[1175] (1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号34)的合成

[1176]

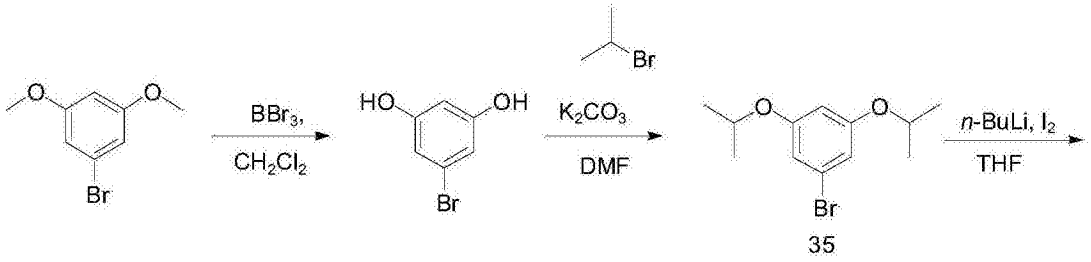


26 31 34

[1177] 在使用氮气吹扫的密封管中,加入1-碘-3,5-二甲氧基苯(化合物编号31,0.78g,2.95mmol)、(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号26,0.65g,2.68mmol)、Cs_2CO_3(1.3g,3.99mmol)、3,4,7,8-四甲基-[1,10]-菲咯啉(0.12g,0.50mmol)、CuI(0.05g,0.26mmol)、二甘醇二甲醚(2mL)和甲苯(10mL)。将反应混合物在120℃下搅拌18h。将反应冷却至室温,使用EtOAc(300mL)稀释并使用水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,2:1)纯化提供无色油状物形式的(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号34,0.71g,70%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ6.08(s,3H),4.20(m,2H),3.75(s,6H),3.08(s,1H),1.95-1.30(m,10H),1.30(s,3H),1.25-1.00(m,2H),0.90(s,6H),0.88(m,2H),0.80(s,3H)。

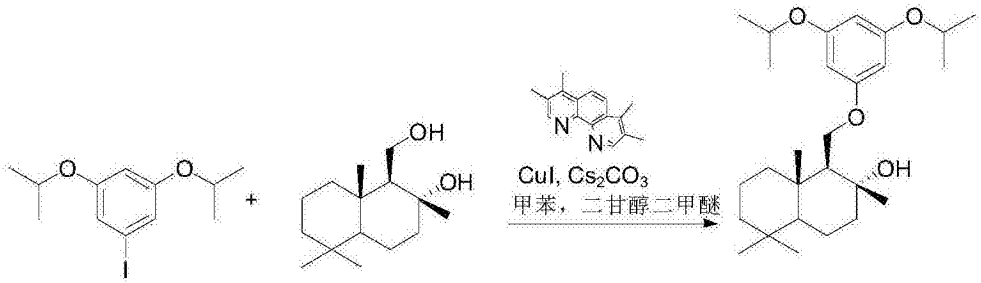
[1178] 实施例21

[1179] (1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号37)的合成



35

[1180]



36 26 37

[1181] A.在氩气下，在0℃下向1-溴-3,5-二甲氧基苯(15.0g,69.0mmol)的CH_2Cl_2(40mL)溶液滴加1M BBr_3的CH_2Cl_2溶液(140mL,140mmol)。将冰浴移除并将反应在室温下搅拌18h。使用MeOH淬灭反应并浓缩。将剩余物溶于EtOAc(500mL)并使用水(300mL)洗涤。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供橙色油状物形式的5-溴苯-1,3-二醇(13.03g,69.0mmol)。

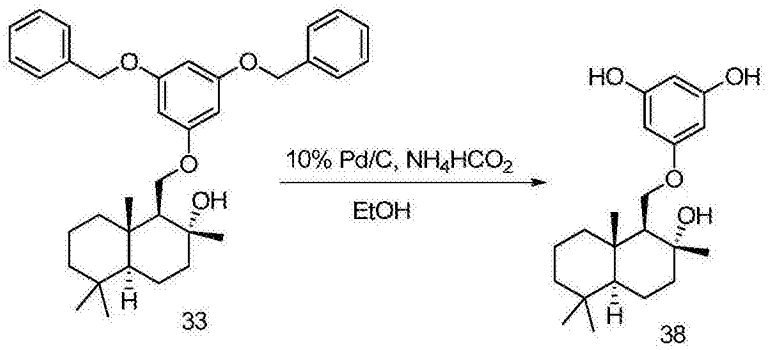
[1182] B.在氩气下，向5-溴苯-1,3-二醇(13.03g,69.0mmol)的DMF(150mL)溶液加入K_2CO_3(38.08g,276mmol)，随后2-溴丙烷(26.0mL,276mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌18h。将反应冷却至室温，使用水(700mL)淬灭并使用EtOAc(3×300mL)萃取。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,10:1)纯化提供橙色油状物形式的1-溴-3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯(化合物编号35,17.6g,93%)。

[1183] C.在氩气下，在-78℃下向1-溴-3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯(化合物编号35,2.0g,7.32mmol)的THF(100mL)溶液滴加1.6M n-BuLi的己烷溶液(9.16mL,14.65mmol)。将温度保持在-78℃下30min，此后，滴加碘(3.17g,29.3mmol)的THF(15mL)溶液。将混合物升温至-35℃并在该温度下保持1.5h。^1H NMR表示反应完成。使用EtOAc(100mL)稀释反应混合物，并使用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化提供粘性橙色油状物形式的1-碘-3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯(化合物编号36,1.85g,79%)。

[1184] D.在使用氮气吹扫的密封管中，放置1-碘-3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯(化合物编号36,1.85g,5.78mmol)、(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号26,1.26g,5.25mmol)、Cs_2CO_3(2.56g,7.87mmol)、3,4,7,8-四甲基-[1,10]-菲咯啉(0.25g,1.04mmol)、CuI(0.10g,0.70mmol)、二甘醇二甲醚(5mL)和甲苯(20mL)。将反应混合物在120℃下搅拌18h。将反应冷却至室温，使用EtOAc(600mL)稀释并使用水(200mL)洗涤。通过过滤去除固体物质。将有机层分离，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的柱层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化提供无色油状物形式的(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(丙烷-2-基氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号37,1.50g,66%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ6.05(s,3H),4.47(m,2H),4.20(m,2H),3.28(s,1H),1.95-1.35(m,8H),1.32(d,12H),1.30(s,3H),1.29-1.00(m,4H),0.90(s,3H),0.88(s,3H),0.80(s,3H)。

[1185] 实施例22

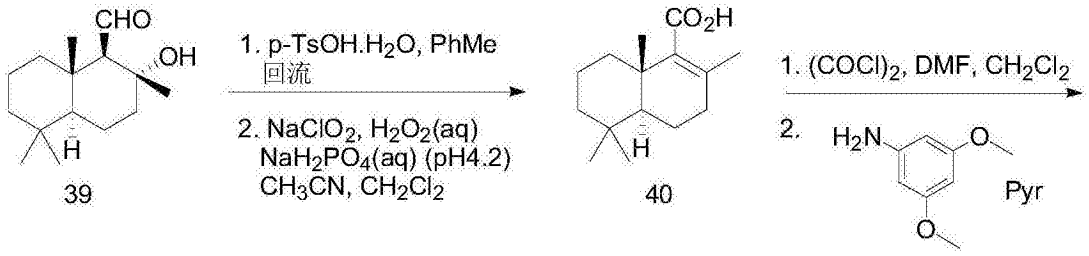
[1186] 5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]甲氧基}苯-1,3-二醇(化合物编号38)的合成

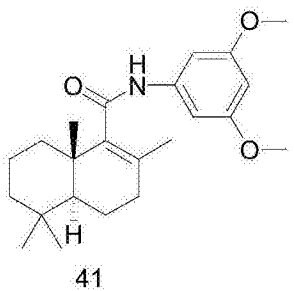
[1187] 

[1188] 向(1S,2R,4aS,8aS)-1-[3,5-双(苄氧基)苯氧基甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号33,0.30g,0.57mmol)的EtOH(10mL)溶液加入10%Pd/C(0.06g)和甲酸铵(0.63g,10mmol)并将溶液回流2h,然后冷却至室温并搅拌2d。通过硅藻土过滤反应,使用MeOH(75mL)洗涤并浓缩。将剩余物再溶于EtOAc(25mL)并使用水(15mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩,然后通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,12:88至40:60)纯化以提供白色泡沫形式的5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]甲氧基}苯-1,3-二醇(化合物编号38,141mg,71%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.10(brs,2H),6.01(s,1H),5.97(d,J=2.1Hz,2H),4.5(br s,1H),4.26-4.12(m,2H),1.99-1.82(m,2H),1.78-1.50(m,5H),1.48-1.32(m,2H),1.31(s,3H),1.29-0.90(m,3H),0.87(s,6H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 331([M-17]$^+$)。

[1189] 实施例23

[1190] (4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号41)的合成



[1191] 

[1192] A.在氩气下,在Dean-Stark分水器下将(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-甲醛(化合物编号39,根据Andersen,R.等人,PCT国际专利申请WO 2007/147251A1制备的,2.94g,12.3mmol)和对TsOH.H_2O(117mg,0.615mmol)的甲苯(100mL)溶液

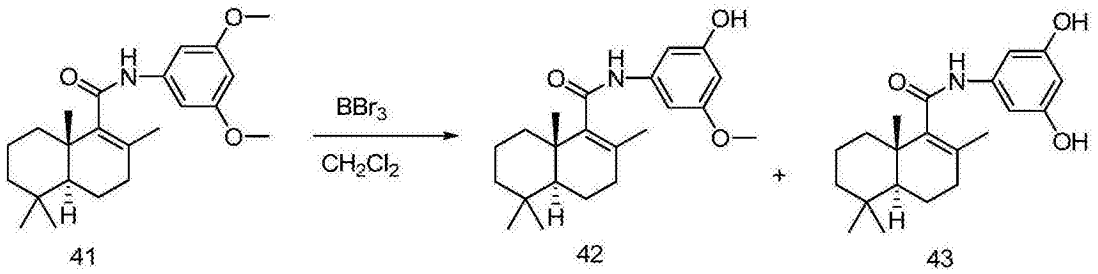
加热至回流1h 45min。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)洗涤溶液，并使用EtOAc(15mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷，1:99，然后98:2)纯化剩余物以提供无色晶体形式的(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲醛(1.33g,49%)。

[1193] B.将$NaClO_2$(440mg,3.89mmol)的水(7.8mL)溶液加入至(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲醛(612mg,2.78mmol)、NaH_2PO_4水溶液(2.6mL,pH 4.2)、50%H_2O_2水溶液(0.18mL,3.1mmol)、CH_3CN(5.6mL)和CH_2Cl_2(0.5mL)的混合物，然后在室温下搅拌19.5h。使用水(10mL)稀释混合物，并使用固体Na_2SO_3破坏过量的过氧化物。使用CH_2Cl_2(4×10mL)萃取水相，然后干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供无色晶体形式的(8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酸(化合物编号40,582mg,89%)。

[1194] C.在氩气下，向(4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酸(化合物编号40,148mg,0.626mmol)的CH_2Cl_2(6mL)溶液加入DMF(催化量)和草酰氯(0.16mL,1.8mmol)，然后在室温下搅拌1h。然后，将溶液与CH_2Cl_2(3×8mL)共沸浓缩。将酰氯剩余物溶于吡啶(3mL)，并加入3,5-二甲氧基苯胺(101mg,0.659mmol)。将溶液在室温下搅拌1.5h，然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(30mL)，使用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤，然后干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷，1:9)纯化剩余物以提供黄色泡沫形式的(4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号41,56mg,24%)。

[1195] 实施例24

[1196] (4aS,8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号42)和(4aS,8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号43)的合成

[1197] 

[1198] A.在氩气下，在-78℃下向(4aS,8aS)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号41,56mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,0.60mL,0.60mmol)。将溶液在-78℃下搅拌10min，然后在室温下2h。将甲醇(10mL)小心加入至溶液，然后浓缩(3×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,4mL)并加热至80℃时间为45min。使用EtOAc(30mL)稀释溶液并使用盐水(2×10mL)洗涤，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(己烷/丙酮，4:1，然后3:2)纯化剩余物以提供黄色固体形式的(4aS,8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号42,16mg,30%)和黄色固体形式的(4aS,8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号43,17mg,33%)。

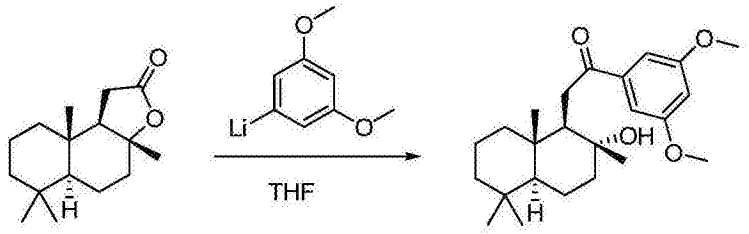
[1199] B.(8aS)-N-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八

氢-萘-1-甲酰胺(化合物编号42):^{1}H NMR($CDCl_3$):δ8.38(br s,1H),7.61(m,1H),7.06(s,1H),6.26(m,1H),6.16(m,1H),3.75(s,3H),2.09(m,2H),0.87-1.70(m,21H)。ES-MS m/z 358([M+1]$^+$)。

[1200] C.(8aS)-N-(3,5-二羟基苯基)-2,5,5,8a-四甲基-3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-甲酰胺(化合物编号43):^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.75(br s,2H),7.18(s,1H),6.79(s,1H),6.75(s,1H),6.26(s,1H),2.05(m,2H),1.65-0.82(m,21H)。ES-MS m/z 344([M+1]$^+$)。

[1201] 实施例25

[1202] 2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号45)的合成

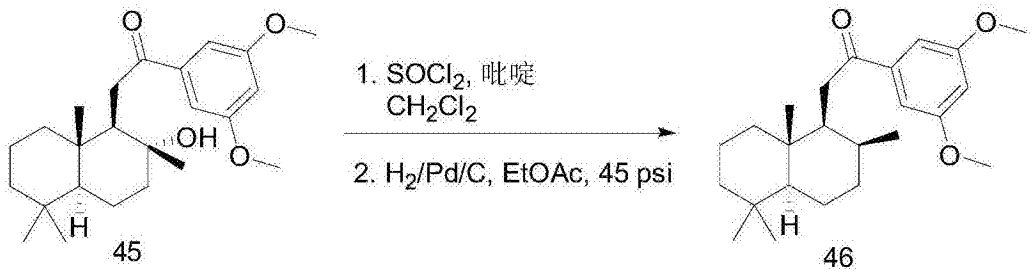
[1203] 

44 45

[1204] 在氩气下,在-78℃下向1-溴-3,5-二甲氧基苯(3.34g,15.4mmol)的THF(28mL)溶液加入n-BuLi(2.2M的己烷,6.35mL,14.0mmol)。将溶液在-78℃下搅拌15min,然后在-78℃下通过插管加入至香紫苏内酯(化合物编号44,3.50g,14.0mmol)的THF(28mL)溶液。在-78℃下搅拌2.5h之后,加入饱和NH_4Cl水溶液(25mL),并使混合物升温至室温。使用1N HCl(25mL)将混合物酸化,并使用EtOAc(30mL)萃取水相。使用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:4)纯化剩余物以提供无色晶体形式的2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号45,3.06g,56%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ7.13(d,J=2.4Hz,2H),6.64(t,J=2.4Hz,1H),3.84(s,6H),3.06(dd,J=18,5.0Hz,1H),2.94(dd,J=18,5.1Hz,1H),2.19(t,J=5.1Hz,1H),1.97(m,1H),1.71(m,1H),1.59-1.24(m,7H),1.12(s,3H),1.11(m,2H),0.92(m,1H),0.88(s,3H),0.87(s,3H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 371([M-17]$^+$)。

[1205] 实施例26

[1206] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号46)的合成

[1207] 

45 46

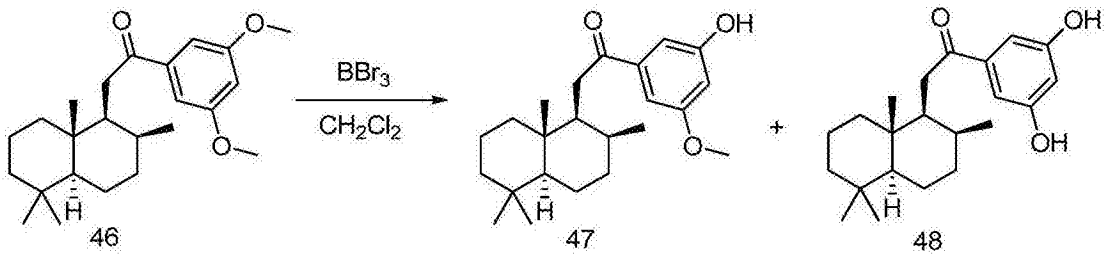
[1208] A.在氩气下,在-78℃下将$SOCl_2$(2.64mL,36.3mmol)和吡啶(4.70mL,58.1mmol)的CH_2Cl_2(18mL)溶液加入至2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号45,2.82g,7.26mmol)和吡啶(1.17mL,14.5mmol)的CH_2Cl_2(73mL)溶液。在-78℃下搅拌55min之后,加入饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL),

并使混合物升温至室温。使用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$),浓缩并与己烷(3×30mL)共沸。通过使用5%EtOAc/己烷的硅胶将剩余物过滤以提供无色油状物(2.43g),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1209] B.向来自上述的无色油状物(2.43g)的EtOAc(20mL)溶液加入10%Pd/C(224mg),然后在45psi下的H_2(g)环境下摇动2h。通过硅藻土过滤混合物,然后浓缩。将剩余物溶于THF(66mL),在氩气下冷却至0℃,并加入BH_3.THF(1.0M的THF,4.6mL,4.6mmol)。在室温下搅拌1.5h之后,将溶液冷却至0℃并加入10N NaOH(0.62mL,6.2mmol),随后50%H_2O_2水溶液(0.53mL,9.2mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5h,然后在60℃下1h。使用水(20mL)稀释混合物,使用固体Na_2SO_3破坏过量过氧化物并使用盐水(15mL)洗涤有机层。使用EtOAc(20mL)萃取合并的水层,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,2:98)纯化剩余物以提供无色晶体形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号46,947mg,35%在2步上)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.11(d,J=2.4Hz,2H),6.64(t,J=2.4Hz,1H),3.84(s,6H),2.85(dd,J=18,3.2Hz,1H),2.75(dd,J=19,6.2Hz,1H),1.84-1.72(m,2H),1.65-0.82(m,20H),0.68(d,J=6.6Hz,3H)。ES-MS m/z 373([M+1]$^+$)。

[1210] 实施例27

[1211] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号47)和2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮(化合物编号48)的合成

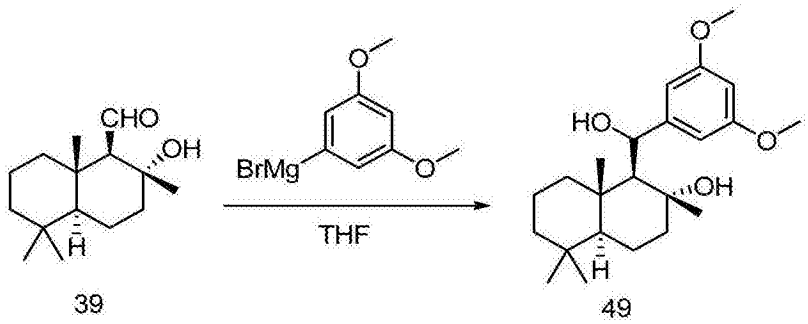
[1212] 

[1213] A.在氩气下,将2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号46,200mg,0.537mmol)的CH_2Cl_2(5.4mL)溶液冷却至-78℃。加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,2.15mL,2.15mmol),并将溶液在室温下搅拌2h。将甲醇(5mL)小心加入至溶液,然后浓缩(3×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,5.5mL)并加热至85℃时间为35min。将溶液浓缩,使用EtOAc(30mL)稀释,使用盐水(2×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,3:7)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号47,37mg,19%)和无色泡沫形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮(化合物编号48,149mg,81%)。2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3-羟基-5-甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号47):^{1}HNMR($CDCl_3$):δ7.11(m,2H),6.63(m,1H),5.81(s,1H),3.83(s,3H),2.84(dd,J=19,3.3Hz,1H),2.45(dd,J=19,6.0Hz,1H),1.82-1.71(m,2H),1.73-0.82(m,20H),0.67(d,J=6.3Hz,3H)。ES-MS m/z 359([M+1]$^+$)。2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮(化合物编号48):^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.08(d,J=2.4Hz,

2H),6.58(t,J=2.1Hz,1H),5.43(s,2H),2.83(dd,J=19.3.2Hz,1H),2.73(dd,J=19,6.2Hz,1H),1.76(m,2H),1.66-0.82(m,20H),0.66(d,J=6.3Hz,3H)。ES-MS m/z 345([M+1]$^+$)。

[1214] 实施例28

[1215] (1S,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)(羟基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号49)的合成

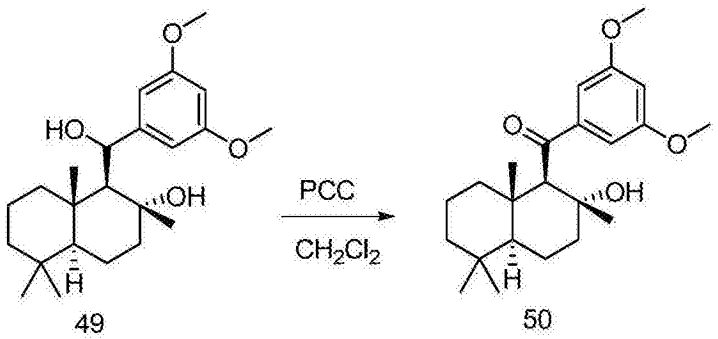
[1216] 

39 49

[1217] 在氩气下,向干燥的镁屑(530mg,21.8mmol)加入THF(7mL),随后1,2-二溴乙烷(0.18mL,2.1mmol)和几滴1-溴-3,5-二甲氧基苯(4.73g,21.8mmol)的THF(15mL)溶液。一旦反应开始,就在10min内加入剩余的1-溴-3,5-二甲氧基苯溶液。在室温下搅拌1h之后,将混合物冷却至-15℃并在10min内加入(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-甲醛(化合物编号39,2.60g,10.9mmol)的THF(20mL)溶液。将混合物在-15℃下搅拌0.5h,然后在0℃下2.5h。使用10%HCl水溶液将混合物酸化至pH 2,然后使用水(20mL)和EtOAc(60mL)稀释。使用盐水(10mL)洗涤有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:3至3:7)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的(1S,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)(羟基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号49,1.01g,25%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ6.61(d,J=2.4Hz,2H),6.37(t,J=2.3Hz,1H),4.80(dd,J=8.1,3.9Hz,1H),4.02(s,1H),3.81(s,6H),2.76(d,J=3.9Hz,1H),2.12(d,J=7.8Hz,1H),1.85(m,1H),1.68-1.17(m,9H),1.04(s,3H),0.96(m,2H),0.84(s,3H),0.79(s,3H),0.42(m,1H)。

[1218] 实施例29

[1219] (1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号50)的合成

[1220] 

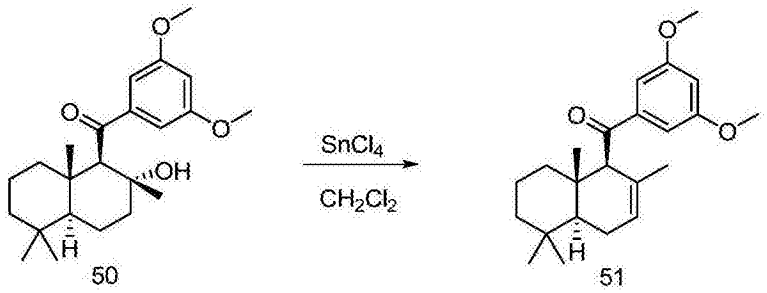
49 50

[1221] 向(1S,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)(羟基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号49,3.01g,7.99mmol)的CH_2Cl_2(32mL)溶液加入PCC(1.90g,8.81mmol)并将混合物在室温下搅拌2h,然后过滤并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,3:17至1:4)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)

羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号50,1.94g,65%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ7.14(d,J=2.1Hz,2H),6.61(t,J=2.3Hz,1H),3.84(s,6H),3.53(s,1H),1.87(m,1H),1.77-1.00(m,17H),0.90(s,3H),0.83(s,3H)。ES-MS m/z 357([M-17]$^+$)。

[1222] 实施例30

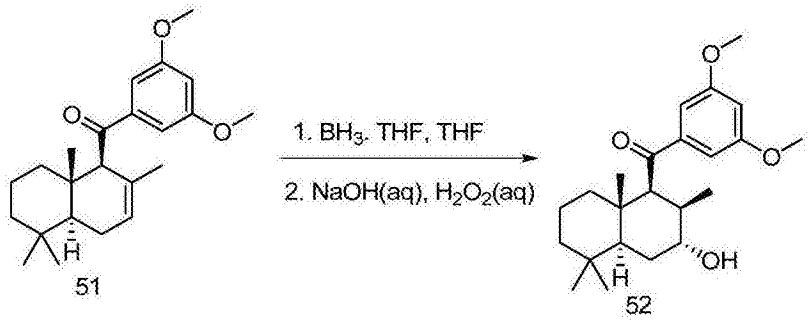
[1223] [(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号51)的合成

[1224] 

[1225] 在氩气下,将(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号50,1.92g,5.13mmol)的CH_2Cl_2(70mL)溶液冷却至0℃并加入$SnCl_4$(1.80mL,15.4mmol)。将溶液在0℃下搅拌10min,然后使用水(30mL)洗涤。使用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水相,并使用饱和水溶液$NaHCO_3$(30mL)洗涤合并的有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:19)纯化剩余物以提供无色油状物形式的[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号51,1.54g,84%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.06(d,J=2.4Hz,2H),6.63(t,J=2.3Hz,1H),5.62(br s,1H),4.09(br s,1H),3.85(s,6H),2.02(m,2H),1.55-1.13(m,10H),0.96(s,3H),0.91(s,3H),0.90(s,3H)。ES-MS m/z357([M+1]$^+$)。

[1226] 实施例31

[1227] (2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号52)的合成

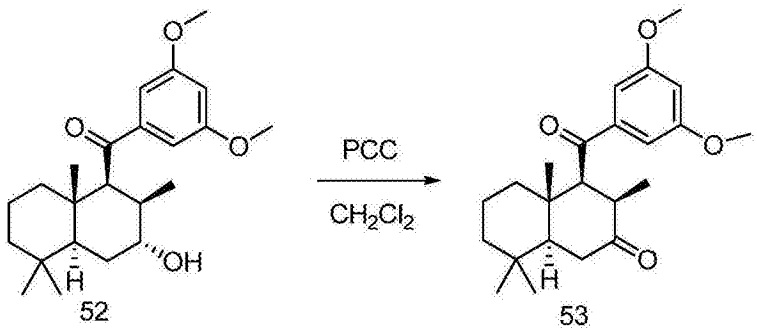
[1228] 

[1229] 在氩气下,在0℃下,向[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号51,1.52g,4.26mmol)的THF(100mL)溶液加入BH_3.THF(1.0M的THF,6.40mL,6.40mmol)。将溶液在0℃下搅拌10min,然后在室温下1.5h。将溶液冷却至0℃,并滴加包含15%NaOH水溶液(2.24mL)和50%H_2O_2水溶液(0.74mL,13mmol)的溶液。将混合物在室温下搅拌20min并在65℃下1h,然后使其冷却至室温。向混合物加入饱和NH_4Cl水溶液(30mL)并使用浓HCl酸化至pH 2。使用EtOAc(30mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:4)纯化剩余物以提供无色晶体形式的(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲

基-十氢萘-2-醇(化合物编号52,0.60g,38%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.08(d,J=2.4Hz,2H),6.61(t,J=2.4Hz,1H),3.95(br s,1H),3.83(s,6H),3.70(d,J=4.5Hz,1H),2.14(m,1H),1.84-1.18(m,12H),0.98(m,4H),0.89(s,3H),0.86(s,3H)。ES-MS m/z 375([M+1]$^+$)。

[1230] 实施例32

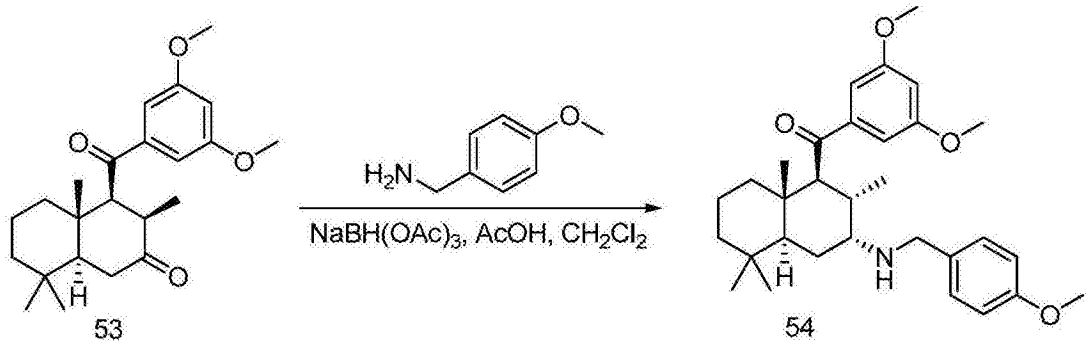
[1231] (3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号53)的合成

[1232] 

[1233] 向(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号52,0.58g,1.5mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液加入PCC(0.50g,2.3mmol),并将混合物在室温下搅拌4h,然后过滤并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,3:17)纯化剩余物以提供无色油状物形式的(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号53,543mg,93%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ6.99(d,J=2.4Hz,2H),6.63(t,J=2.1Hz,1H),3.83(s,6H),3.62(d,J=6.6Hz,1H),2.83(m,1H),2.53(dd,J=17,13Hz,1H),2.44(dd,J=17,4.2Hz,1H),1.86(m,1H),1.72-1.40(m,4H),1.32(s,3H),1.19(m,2H),1.08(d,J=7.5Hz,3H),0.90(s,6H)。ES-MS m/z373([M+1]$^+$)。

[1234] 实施例33

[1235] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号54)的合成

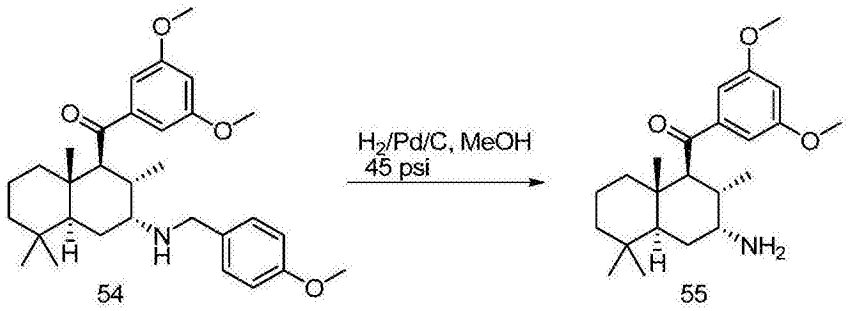
[1236] 

[1237] 在氩气下,将(3R,4S,4aS,8S)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号53,531mg,1.43mmol)、4-甲氧基苄胺(0.19mL,1.5mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(906mg,4.27mmol)和AcOH(0.082mL,1.4mmol)的CH_2Cl_2(14mL)混合物在室温下搅拌22.5h,然后使用1N NaOH(10mL)洗涤。使用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/已烷,1:9)纯化剩余物以提供无色油状物形式的(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号54,443mg,63%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ7.27(m,

2H),7.07(d,J=2.4Hz,2H),6.88(m,2H),6.61(t,J=2.4Hz,1H),3.84(d,1H),3.84(s,6H),3.82(s,3H),3.54(m,2H),2.87(m,1H),2.34(m,1H),1.86(m,1H),1.66-1.06(m,12H),0.92(s,3H),0.86(s,3H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)。ES-MS m/z 494([M+1]$^+$)。

[1238] 实施例34

[1239] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55)的合成

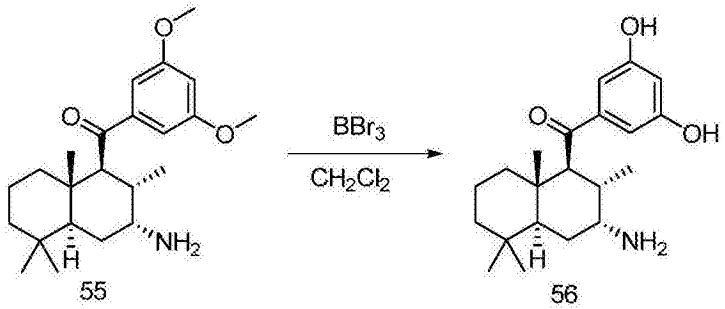
[1240] 

54 55

[1241] 向(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号54,433mg,0.877mmol)的MeOH(10mL)悬浮液小心加入10%HCl水溶液(0.5mL)和10%Pd/C(90mg),并在1atm的H_2(g)下将混合物在室温下搅拌23h。通过硅藻土过滤混合物,然后浓缩。向剩余物加入水(10mL),然后使用1N NaOH调整至pH 10。使用CH_2Cl_2(3×10mL)萃取混合物,并将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,200:2:1-200:10:1)纯化剩余物以提供无色晶体形式的(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,208mg,63%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.09(d,J=1.8Hz,2H),6.62(t,J=2.3Hz,1H),3.84(s,6H),3.47(d,J=11Hz,1H),3.22(m,1H),2.31(m,1H),1.79-1.07(m,14H),0.88(s,3H),0.84(s,3H),0.77(d,J=7.2Hz,3H)。ES-MS m/z 374([M+1]$^+$)。

[1242] 实施例35

[1243] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56)的合成

[1244] 

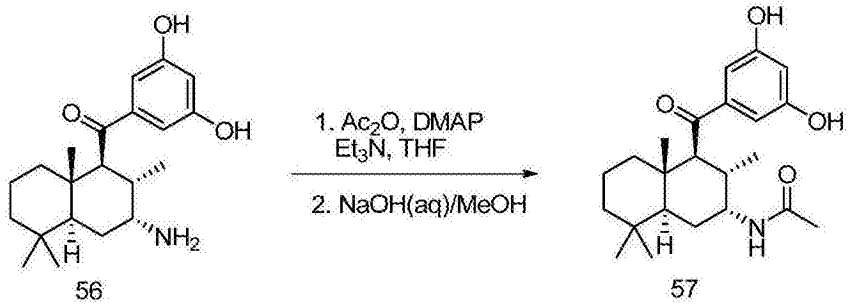
55 56

[1245] 在氩气下,将(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,197mg,0.527mmol)的CH_2Cl_2(5.3mL)溶液冷却至-78℃,加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,2.64mL,2.64mmol),并将溶液在室温下搅拌3.5h。将甲醇(10mL)小心加入至溶液,然后浓缩(3×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,5.5mL)并加热至85℃时间为40min。将溶液浓缩,使用EtOAc(30mL)和水(10mL)稀释,然后使用1N NaOH中和至pH 7。使用EtOAc(10mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上

的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)纯化剩余物以提供黄色泡沫形式的5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,162mg,89%)。^1H NMR(CD_3OD):δ6.88(d,J=2.1Hz,2H),6.47(t,J=2.3Hz,1H),3.45(d,J=12Hz,1H),3.27(m,1H),2.31(m,1H),1.78(m,2H),1.55-1.18(m,6H),1.06(m,4H),0.92(s,3H),0.87(s,3H),0.77(d,J=6.6Hz,3H)。ES-MS m/z 346([M+1]$^+$)。

[1246] 实施例36

[1247] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺(化合物编号57)的合成

[1248] 

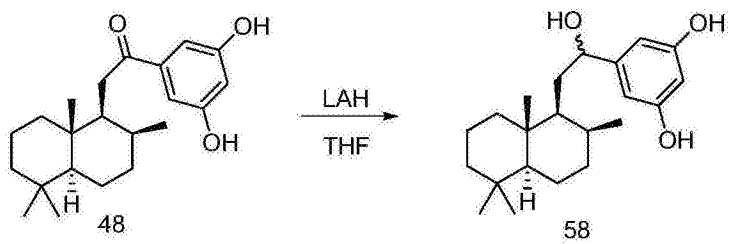
56 57

[1249] A.在0℃下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,111mg,0.321mmol)、DMAP(4mg,0.03mmol)和Et_3N(0.16mL,1.1mmol)的THF(3.2mL)溶液加入Ac_2O(0.10mL,1.1mmol),并在氩气下将溶液在0℃下搅拌5min,然后在室温下3h。将溶液浓缩,溶于EtOAc(40mL),使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。将获得的黄色泡沫(150mg)用于下一步而不进一步纯化。

[1250] B.向来自上述的黄色泡沫(150mg)的MeOH(3.5mL)溶液加入10N NaOH(0.3mL),并将溶液在室温下搅拌40min,然后浓缩。使用水(10mL)稀释剩余物并使用10%HCl水溶液中和至pH 7,然后使用EtOAc(35mL)萃取混合物。使用盐水(10mL)洗涤有机萃取物,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供浅黄色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺(化合物编号57,124mg,99%在2步上)。^1H NMR(CD_3OD):δ8.21(d,J=9.3Hz,1H),6.93(d,J=2.4Hz,2H),6.49(t,J=2.1Hz,1H),4.25(m,1H),3.42(d,J=12Hz,1H),2.36(m,1H),2.04(s,3H),1.69-1.21(m,8H),1.07(m,1H),1.02(s,3H),0.85(s,6H),0.68(d,J=6.6Hz,3H)。ES-MS m/z 388([M+1]$^+$)。

[1251] 实施例37

[1252] 5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-羟基乙基}苯-1,3-二醇(化合物编号58)的合成

[1253] 

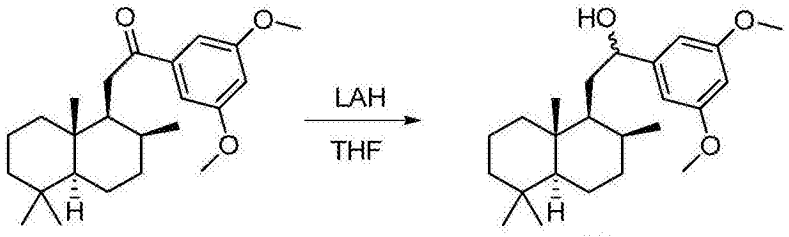
48 58

[1254] 在氩气下,将2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二羟基苯基)乙-1-酮(化合物编号48,473mg,1.37mmol)的THF(14mL)溶液在0℃下搅拌同时加

入$LiAlH_4$(182mg,4.80mmol)。将溶液在0℃下搅拌0.5h,然后在室温下1.5h。使用水(1mL)处理溶液,使用10%HCl水溶液酸化至pH 3,然后使用EtOAc(20mL)稀释。使用EtOAc(2×20mL)萃取水层,并使用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。在CH_2Cl_2(15mL)中将剩余物加热至回流5min,然后使其冷却至室温。通过过滤收集不溶物质以提供无色固体形式的5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-羟基乙基}苯-1,3-二醇(化合物编号58,375mg,79%)(差向异构体的1:1混合物)。^1H NMR(CD_3OD):δ6.30(m,4H),6.16(t,J=2.1Hz,1H),6.14(t,J=2.1Hz,1H),4.41(m,2H),1.88-0.68(m,19H),0.59(m,2H),0.15(m,2H)。ES-MS m/z 329($[M-17]^+$)。

[1255] 实施例38

[1256] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇(化合物编号59)的合成

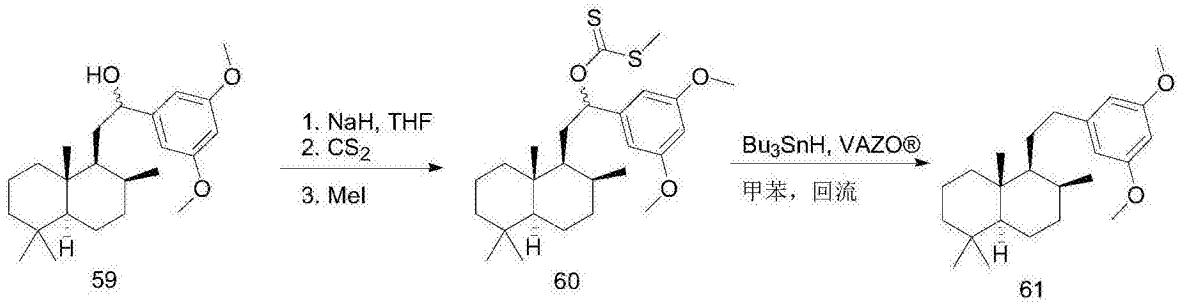
[1257] 

46 59

[1258] 在氩气下,将2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-酮(化合物编号46,128mg,0.344mmol)的THF(3.5mL)溶液在0℃下搅拌同时加入$LiAlH_4$(13mg,0.34mmol)。将溶液在0℃下搅拌15min,然后加入水(0.013mL),随后15%NaOH水溶液(0.013mL)和水(0.039mL)。将混合物在室温下搅拌10min,然后使用EtOAc(10mL)稀释,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩以提供无色油状物形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇(化合物编号59,124mg,96%)。

[1259] 实施例39

[1260] (4aR,5S,6S,8aS)-5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a,6-四甲基-十氢萘(化合物编号61)的合成

[1261] 

59 60 61

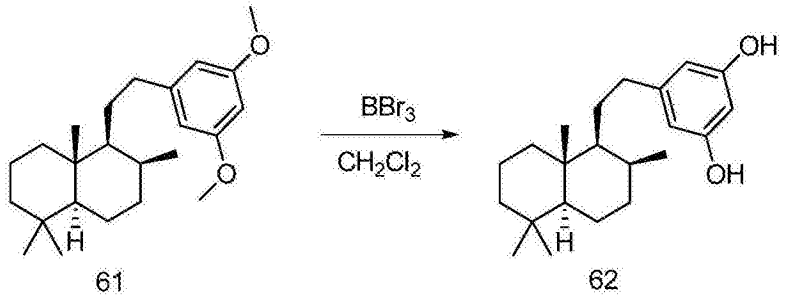
[1262] A.在氩气下,将2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙-1-醇(化合物编号59,98mg,0.26mmol)的THF(1.7mL)溶液在室温下搅拌同时加入NaH(60%分散体的矿物油,34mg,0.85mmol)。将混合物加热至40℃时间为1h,然后冷却至0℃并加入CS_2(0.094mL,1.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min,然后在室温下25min,并加入MeI(0.098mL,1.6mmol)。在室温下搅拌1.5h之后,将混合物浓缩,然后在

EtOAc(35mL)和水(10mL)之间分层。使用水(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供黄色油状物形式的期望的黄原酸酯(化合物编号60,147mg),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1263] B.在氩气下,将来自上述的黄色油状物(化合物编号60,147mg)和三丁基氢化锡(0.10mL,0.38mmol)的甲苯(1.7mL)溶液加热至回流,然后加入1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)(VAZO®)(6mg,0.02mmol)。将混合物在回流下加热1.5h,加入另外的1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)(14mg,0.057mmol)并将加热继续3h。将混合物浓缩,并通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,2:98)纯化剩余物以提供无色油状物形式的(4aR,5S,6S,8aS)-5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a,6-四甲基-十氢萘(化合物编号61,79mg,84%在2步上)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ6.34(d,J=2.1Hz,2H),6.29(t,J=2.4Hz,1H),3.78(s,6H),2.59(td,J=13,5.3Hz,1H),2.44(td,J=13,6.0Hz,1H),1.82-0.77(m,26H),0.54(m,1H)。

[1264] 实施例40

[1265] 5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙基}苯-1,3-二醇(化合物编号62)的合成

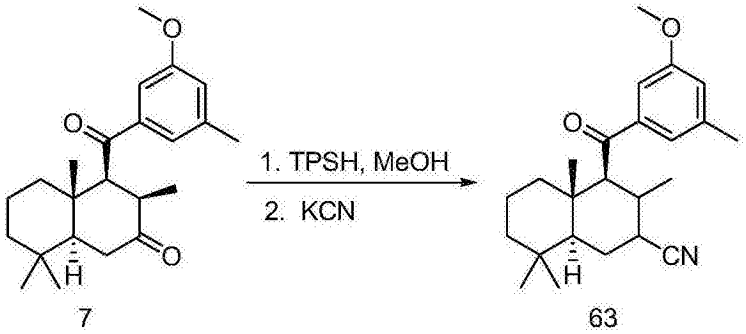
[1266] 

61 62

[1267] 在氩气下,将(4aR,5S,6S,8aS)-5-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-1,1,4a,6-四甲基-十氢萘(化合物编号61,79mg,0.22mmol)的CH_2Cl_2(2.2mL)溶液冷却至-78℃,加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,1.10mL,1.10mmol),并将溶液在室温下搅拌15h。将甲醇(5mL)小心加入至溶液,然后浓缩(2×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,3.0mL)并加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩并将剩余物在EtOAc(30mL)和水(5mL)之间分层。使用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:24)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的5-{2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙基}苯-1,3-二醇(化合物编号62,53mg,73%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ6.25(d,J=2.1Hz,2H),6.17(t,J=2.3Hz,1H),4.64(s,2H),2.53(td,J=13,5.1Hz,1H),2.38(td,J=13,6.0Hz,1H),1.80-0.77(m,26H),0.53(m,1H)。ES-MS m/z 331([M+1]$^+$)。

[1268] 实施例41

[1269] (4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈(化合物编号63)的合成

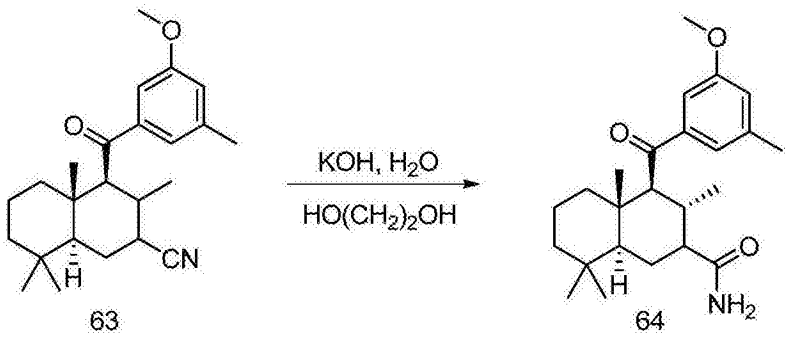
[1270] 

7 63

[1271] 在氩气下，将(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7,702mg,1.97mmol)和2,4,6-三异丙基苯磺酰基肼(705mg,2.36mmol)的MeOH(6.6mL)悬浮液在室温下搅拌1h 10min，然后加入KCN(449mg,6.89mmol)。在加热至回流2h 45min之后，使混合物冷却至室温，然后浓缩。将剩余物在CH_2Cl_2(20mL)和水(20mL)之间分层，并使用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:9)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈(化合物编号63)(被(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮污染)(242mg)。

[1272] 实施例42

[1273] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺(化合物编号64)的合成

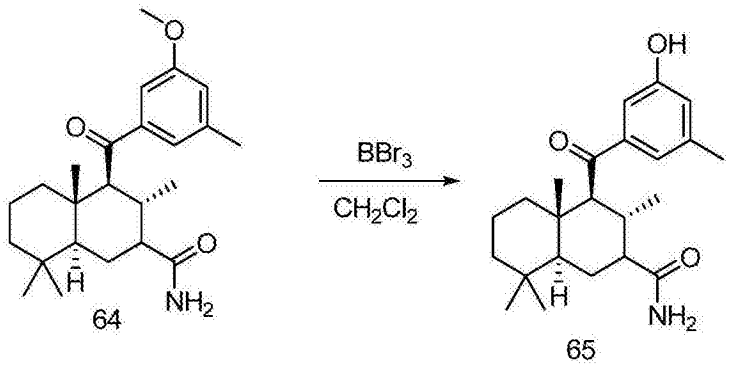
[1274] 

63 64

[1275] 在氩气下，将包含来自上述的(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲腈(化合物编号63)(196mg)和固体KOH(450mg,8.0mmol)的乙二醇/水(4:1,2.5mL)混合物加热至120℃时间为22h，然后使其冷却至室温。使用1N HCl将混合物调整至pH 1，然后在水(40mL)和EtOAc(30mL)之间分层。使用水(10mL)洗涤有机相，使用EtOAc(20mL)萃取合并的水层。使用盐水(2×15mL)洗涤合并的有机层，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:24)纯化剩余物以提供无色固体形式的(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺(化合物编号64,116mg,19%在2步上)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ7.30(s,1H),7.24(m,1H),6.91(s,1H),5.47(br s,1H),5.36(br s,1H),3.85(s,3H),3.01(d,J=11Hz,1H),2.43(m,1H),2.41(s,3H),2.01(m,1H),1.86(m,1H),1.66(m,1H),1.51-1.37(m,2H),1.30-1.00(m,8H),0.90(s,3H),0.86(s,3H),0.80(d,J=6.6Hz,3H)。

[1276] 实施例43

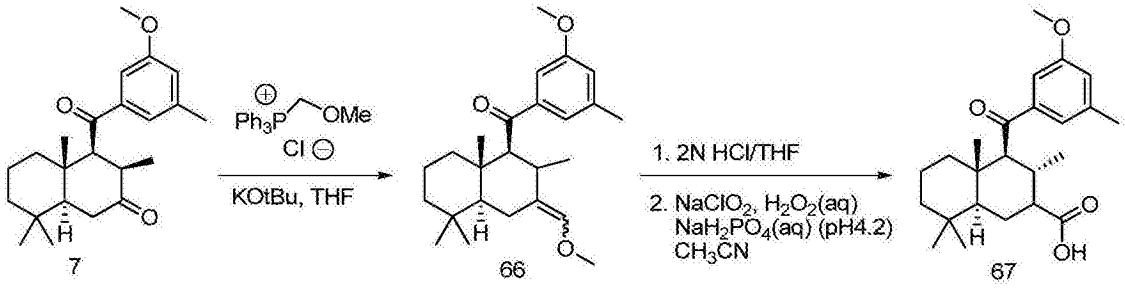
[1277] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺(化合物编号65)的合成

[1278] 

[1279] 在氩气下,将(4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺(化合物编号64,116mg,0.301mmol)的CH_2Cl_2(3.0mL)悬浮液冷却至-78℃,加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,2.30mL,2.30mmol),并将溶液在室温下搅拌23h。将甲醇(10mL)小心加入至溶液,然后浓缩。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,4mL)并加热至80℃,时间为30min。将溶液浓缩,使用水(10mL)稀释,然后使用1N NaOH调整至pH 6。使用EtOAc(30mL)萃取混合物,并使用盐水(10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,3:97)纯化剩余物以提供黄色固体形式的(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酰胺(化合物编号65,46mg,41%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ7.24(s,1H),7.12(s,1H),6.85(m,1H),3.11(d,J=11Hz,1H),2.38(m,1H),2.35(s,3H),2.12(td,J=12,4.4Hz,1H),1.79(m,1H),1.71-1.03(m,11H),0.92(s,3H),0.88(s,3H),0.73(d,J=6.3Hz,3H)。ES-MS m/z372([M+1]$^+$)。

[1280] 实施例44

[1281] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号67)的合成

[1282] 

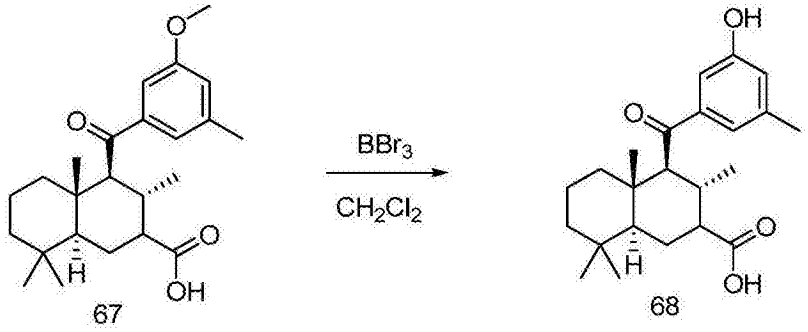
[1283] A.在氩气下,在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(687mg,2.00mmol)的THF(5.0mL)悬浮液滴加叔丁醇钾(1.0M的THF,2.00mL,2.00mmol)。将混合物在0℃下搅拌25min,然后在0℃下滴加(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号7,357mg,1.00mmol)的THF(2.9mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌5min,然后在室温下1h 40min。使用EtOAc(30mL)稀释混合物,使用盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:19)纯化剩余物以提供无色晶体形式的[(1S,4aS,8aS)-3-(甲氧基亚甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号66,373mg,97%)。

[1284] B.向[(1S,4aS,8aS)-3-(甲氧基亚甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3-甲氧基-5-甲基苯基)甲酮(化合物编号66,373mg,0.970mmol)的THF(8mL)溶液加入2N HCl(2mL),并将混合物加热至回流0.5h。使用EtOAc(30mL)稀释混合物,使用盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色油状物(389mg),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1285] C.向来自上述的无色油状物(389mg)的CH_3CN(2mL)溶液加入NaH_2PO_4水溶液(pH 4.2,1.1mL),随后50%H_2O_2水溶液(0.073mL,1.3mmol)和80%$NaClO_2$(186mg,1.65mmol)的水(3.3mL)溶液。将混合物在室温下搅拌27h,然后使用EtOAc(20mL)和水(5mL)稀释。使用固体Na_2SO_3破坏过量过氧化物,并使用浓HCl将水相酸化至pH2,然后使用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色泡沫形式的不纯(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号67,395mg)。

[1286] 实施例45

[1287] (3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号68)的合成

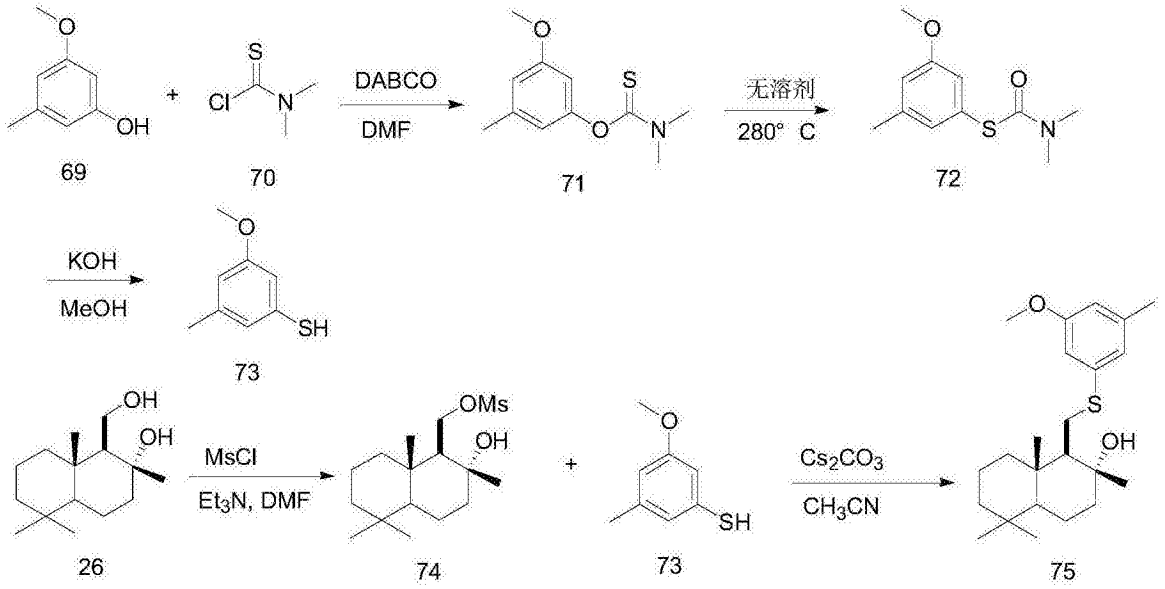
[1288] 

[1289] 在氩气下,将不纯(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸来自上述的(化合物编号67,395mg)的CH_2Cl_2(10mL)溶液冷却至-78℃,加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,4.9mL,4.9mmol),并将溶液在室温下搅拌4h。将甲醇(10mL)小心加入至溶液,然后浓缩(4×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(2.5:1,14mL)并加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩并将剩余物在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间分层。使用EtOAc(10mL)萃取水相,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。将剩余物溶于1N NaOH(2mL)并使用水(20mL)稀释,然后使用EtOAc(2×10mL)萃取。使用1N HCl将水相酸化至pH 1并使用CH_2Cl_2(4×8mL)萃取。将合并的CH_2Cl_2萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,3:97)纯化剩余物以提供无色晶体形式的(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号68,174mg,48%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.29(s,1H),7.20(s,1H),6.87(s,1H),2.98(d,J=11Hz,1H),2.50(m,1H),2.38(s,3H),2.23(td,J=12,4.2Hz,1H),1.93(m,1H),1.73-1.01(m,12H),0.91(s,3H),0.86(s,3H),0.81(d,J=6.3Hz,3H)。ES-MS m/z 373($[M+1]^+$)。

[1290] 实施例46

[1291] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-2-醇(化合物编号75)的合成

[1292]



[1293] A.在氩气下,向3-甲氧基-5-甲基苯酚(化合物编号69,3.39g,24.5mmol)和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(5.50g,49.0mmol)的DMF(20mL)混合物分批加入二甲基硫代氨基甲酰基氯(化合物编号70,6.06g,49.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并加入500mL的乙醚。使用水(150mL)、盐水(2×50mL)洗涤有机物,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。通过硅胶上的层析(已烷/EtOAc,4:1)纯化提供无色固体形式的O-3-甲氧基-5-甲基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号71,5.05g,91%)。

[1294] B.将O-3-甲氧基-5-甲基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号71,5.0g,22.2mmol)真空脱气(4个循环,使用氮气回填烧瓶)并加热至280℃时间为4h,,然后冷却至室温。通过硅胶上的层析(已烷/EtOAc,85:15)纯化提供浅黄色油状物形式的S-3-甲氧基-5-甲基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号72,4.10g,82%)。

[1295] C.将S-3-甲氧基-5-甲基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号72,4.10g,18.2mmol)和KOH(6.0g)的MeOH(200mL)混合物回流2h。在冷却之后,将混合物浓缩并使用EtOAc(500mL)稀释。使用1N HCl(50mL)、盐水(2×50mL)洗涤有机物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供无色油状物形式的3-甲氧基-5-甲基苯硫醇(化合物编号73,2.80g,quant.)。

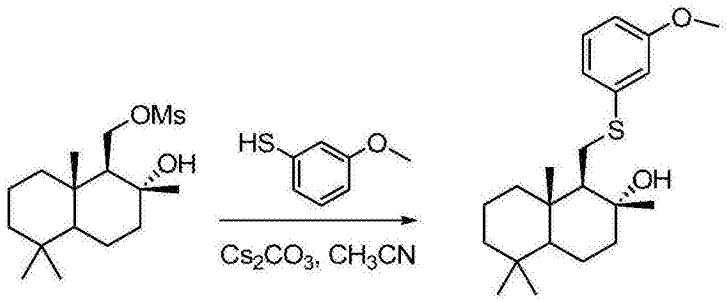
[1296] D.在氩气下,在0℃下向(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号26,4.66g,19.39mmol)和Et_3N(7.01mL,50.41mmol)的DMF(40mL)混合物滴加甲烷磺酰基氯(2.66g,23.27mmol)。在室温下搅拌3h之后,加入乙醚(400mL)。使用1N HCl(20mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、盐水(2×20mL)洗涤有机物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供浅黄色粘性物质形式的((1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基十氢萘-1-基)甲基甲烷磺酸酯(化合物编号74,5.90g,96%)。

[1297] E.在氩气下,将3-甲氧基-5-甲基苯硫醇(化合物编号73,3.14g,20.36mmol)、((1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基十氢萘-1-基)甲基甲烷磺酸酯(化合物编号74,6.48g,20.36mmol)和Cs_2CO_3(19.90g,61.08mmol)的CH_3CN(300mL)混合物在室温下搅拌1h,,然后回流24h。在冷却之后,将混合物浓缩。通过硅胶上的层析(已烷/EtOAc,4:1)纯化提供黄色粘性物质形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基-5-甲基苯基)氢硫基]甲基}-

2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-2-醇(化合物编号75,5.70g,纯度约75%)。

[1298] 实施例47

[1299] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号76)的合成

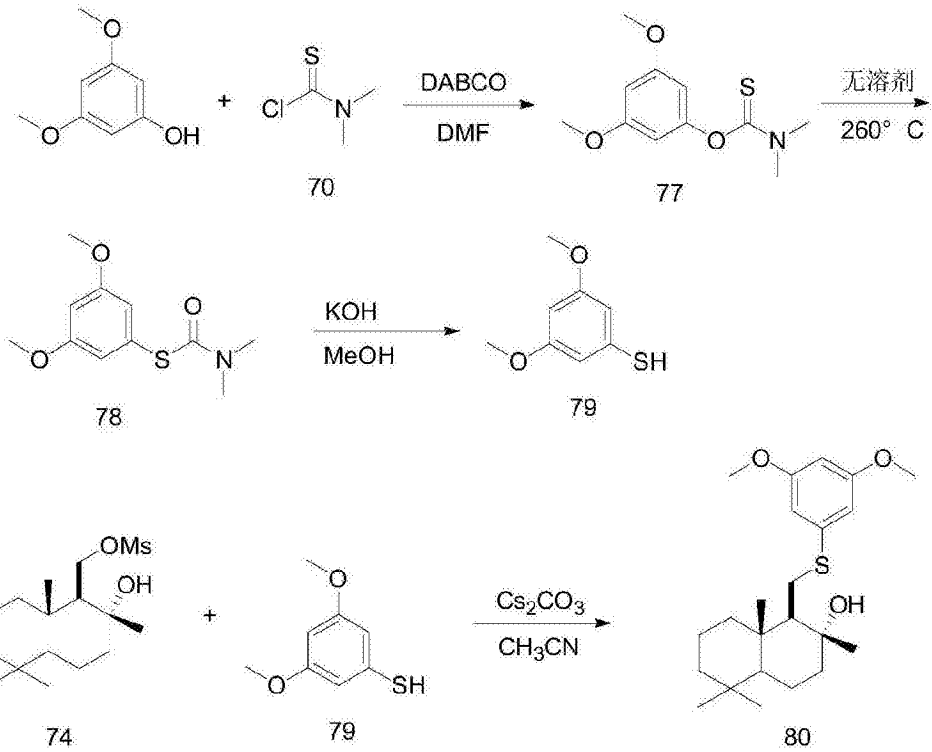
[1300] 

74 76

[1301] 在氩气下,将3-甲氧基硫代苯酚(2.20g,15.72mmol)、[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号74,5.0g,15.72mmol)和Cs_2CO_3(15.30g,47.16mmol)的CH_3CN(600mL)混合物在室温下搅拌1h,,然后回流24h。在冷却之后,将混合物浓缩并通过硅胶上的柱层析(已烷/EtOAc,10:1至6:1)纯化以提供黄色油状物形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3-甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号76,4.03g,71%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.20(t,1H),6.95(m,2H),6.71(d,1H),3.78(s,3H),3.02(ABq,2H),2.00(s,1H),1.90(m,1H)1.78-1.22(m,8H),1.21(s,3H),1.20-0.98(m,3H),0.90(s,3H),0.85(s,3H),0.80(s,3H)。

[1302] 实施例48

[1303] (1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)-氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号80)的合成

[1304] 

[1305] A.在氩气下,向3,5-二甲氧基苯酚(7.70g,50mmol)和1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(11.22g,100mmol)的DMF(40mL)混合物分批加入二甲基硫代氨基甲酰基氯(化合物编号70,12.36g,100mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并加入500mL的乙醚。使用水(150mL)、盐水(2×50mL)洗涤有机物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过硅胶上的层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化提供白色固体形式的O-3,5-二甲氧基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号77,10.88g,90%)。

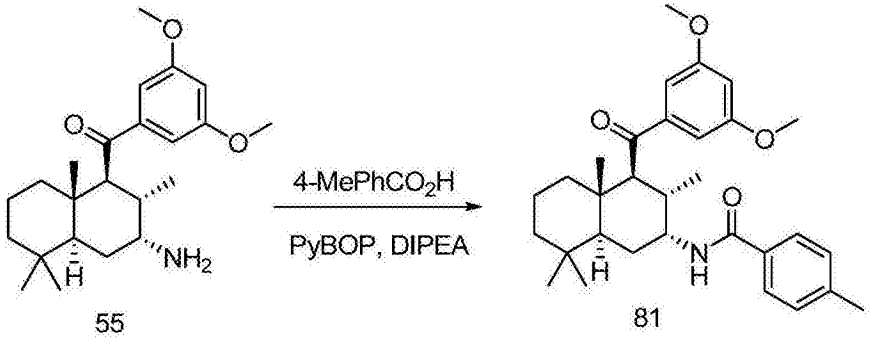
[1306] B.将O-3,5-二甲氧基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号77,1.0g,4.14mmol)真空脱气(4个循环,使用氮气回填烧瓶)并加热至260℃时间为3h,然后冷却至室温以提供浅褐色油状物形式的S-3,5-二甲氧基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号78,1.0g,定量)。

[1307] C.将S-3,5-二甲氧基苯基二甲基硫代氨基甲酸酯(化合物编号78,1.0g,4.14mmol)和KOH(1.5g)的MeOH(20mL)混合物回流2h。在冷却之后,将它浓缩。加入EtOAc(100mL)。使用1N HCl(20mL)、盐水(3×20mL)洗涤有机物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩以提供浅褐色油状物形式的3,5-二甲氧基苯硫醇(化合物编号79,0.70g,定量)。

[1308] D.在氩气下,将3,5-二甲氧基苯硫醇(化合物编号79,6.74g,39.60mmol)、((1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基十氢萘-1-基)甲基甲烷磺酸酯(化合物编号74,12.62g,39.60mmol)和Cs_2CO_3(38.70g,118.77mmol)的CH_3CN(560mL)混合物在室温下搅拌1h,然后回流24h。在冷却之后,将混合物浓缩。通过硅胶上的层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化提供浅黄色粘性物质形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)-氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号80,9.40g,60%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ6.52(d,2H),6.30(d,1H),3.78(2s,6H),3.01(AB,2H),1.90-1.30(m,10H),1.22(s,3H),1.20-0.98(m,3H),0.90(2s,6H),0.82(s,3H)。

[1309] 实施例49

[1310] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(化合物编号81)的合成

[1311] 

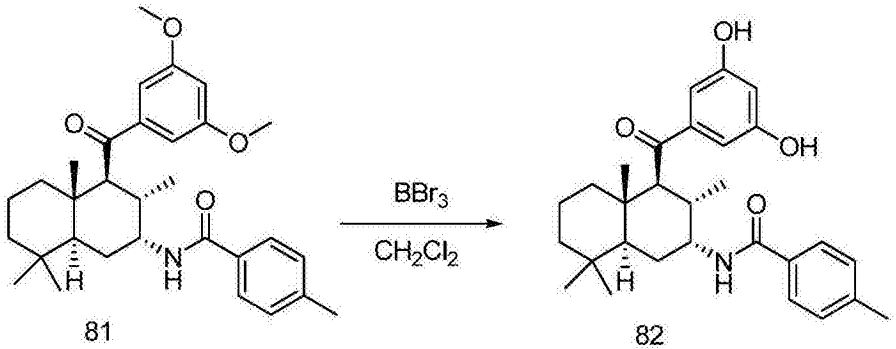
55 81

[1312] 在氩气下,使(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,125mg,0.33mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦六氟磷酸盐(230mg,0.440mmol)、对甲基苯甲酸(52mg,0.38mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.15mL,0.86mmol)和DMF(3.5mL)的混合物在室温下搅拌18h。将EtOAc(20mL)加入至溶液,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和饱和NaCl水溶液(2×10mL)洗涤混合物。将有机层浓缩并通过使用己烷/EtOAc(3:1)的快速层析纯化剩余物以提供透明无色油状物形式的产物N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-

基]-4-甲基苯甲酰胺(化合物编号81,100mg,62%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.66(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=7.9Hz,2H),7.03(s,2H),6.63(s,1H)6.47(d,J=9.2Hz,1H),4.56(s,1H),3.83(s,6H),3.10(d,J=11.7Hz,1H),2.54(m,1H),2.41(s,3H),1.01(s,3H),1.3(m,7H),0.85(s,3H),0.83(s,3H),0.79(d,J=6.6Hz,3H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ203.0,167.7,161.1,142.9,142.0,132.9,129.6,127.0,106.4,104.4,58.9,55.8,49.9,49.6,42.0,41.5,39.6,33.9,33.6,33.2,27.9,22.9,21.2,18.6,16.6,13.7;MS m/z:492.4([M+1]$^{+}$)。

[1313] 实施例50

[1314] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(化合物编号82)的合成

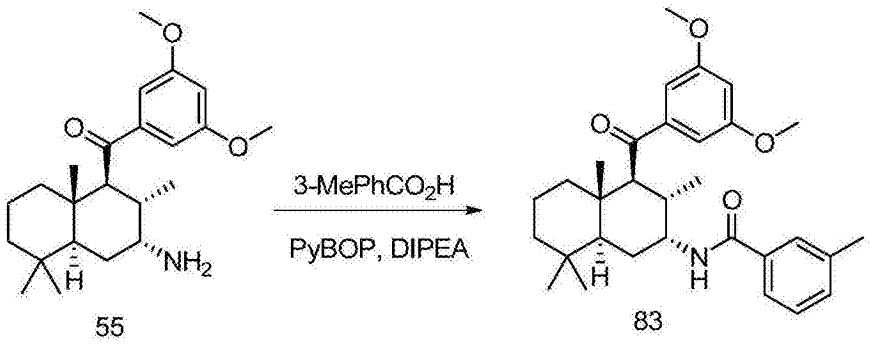
[1315] 

81 82

[1316] 在氩气下,将N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(化合物编号81,71mg,0.14mmol)的CH_2Cl_2(1.5mL)溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,1.0mL,1.0mmol)并将混合物在-78℃下搅拌10min。将反应升温至室温并搅拌19h。小心加入甲醇(3mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,2mL),并将溶液加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩,加入EtOAc(10mL)和水(5mL),并将pH调整至约7(1M HCl和1M NaOH)。使用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,并真空浓缩。通过使用CH_2Cl_2/MeOH(20:1至10:1,装入EtOAc)的快速层析纯化提供白色固体形式的不纯产物(53mg,82%)。通过使用己烷/EtOAc(5:2)的径向层析另外纯化提供纯的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基苯甲酰胺(化合物编号82,27mg,42%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.30(d,J=10.0Hz,1H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),7.29(d,J=8.1Hz,2H),6.94(s,2H),6.48(s,1H),4.87(s,2H),3.59(d,J=12.3Hz,1H),3.30(s,1H),2.47(m,1H),2.40(s,3H),1.77(m,2H),1.35(m,3H),1.04(s,4H),0.87(s,9H),0.76(d,J=6.5Hz,3H);^{13}C NMR(75MHz,CD_3OD)δ206.4,171.8,159.8,144.6,139.4,132.9,129.3,129.1,125.7,108.0,58.9,51.6,42.9,42.4,40.2,34.1,33.9,33.8,28.9,22.1,21.4,19.5,16.7,14.2;MS m/z:464.3([M+1]$^{+}$)。

[1317] 实施例51

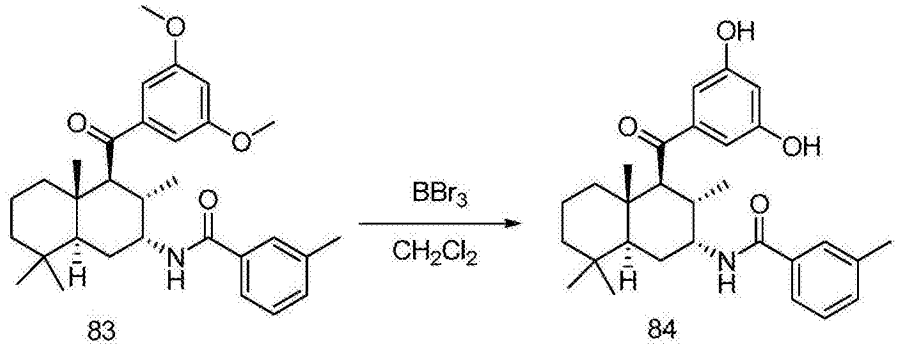
[1318] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(化合物编号83)的合成

[1319] 

[1320] 在氩气下，使(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,125mg,0.33mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦六氟磷酸盐(230mg,0.440mmol)、间甲基苯甲酸(52mg,0.38mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.15mL,0.86mmol)和DMF(3.5mL)混合物在室温下搅拌20h。将EtOAc(20mL)加入至溶液，并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和饱和NaCl水溶液(2×10mL)洗涤混合物。将有机层浓缩并通过使用己烷/EtOAc(3:1)的快速层析纯化剩余物以提供白色固体形式的产物N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(化合物编号83,95mg,59%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.49(s,1H),7.44(d,J=7.4Hz,1H),7.21(d,J=4.7Hz,2H),7.02(d,J=2.2Hz,2H),6.60(d,J=9.6Hz,1H),6.57(d,J=1.9Hz,1H),4.54(m,1H),3.75(s,6H),3.18(d,J=12.2Hz,1H),2.48(m,1H),2.30(s,3H),1.70(m,2H),1.16(m,3H),1.05(s,4H),0.85(d,J=2.5Hz,6H),0.81(s,3H),0.78(s,3H)；^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ202.9,167.9,160.9,142.8,138.8,135.7,132.2,128.7,127.9,123.7,106.3,104.3,58.7,55.7,49.8,49.5,41.9,41.4,39.5,33.8,33.5,33.1,27.8,21.8,21.5,18.6,16.5,13.6;MS m/z:492.4($[M+1]^+$)。

[1321] 实施例52

[1322] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(化合物编号84)的合成

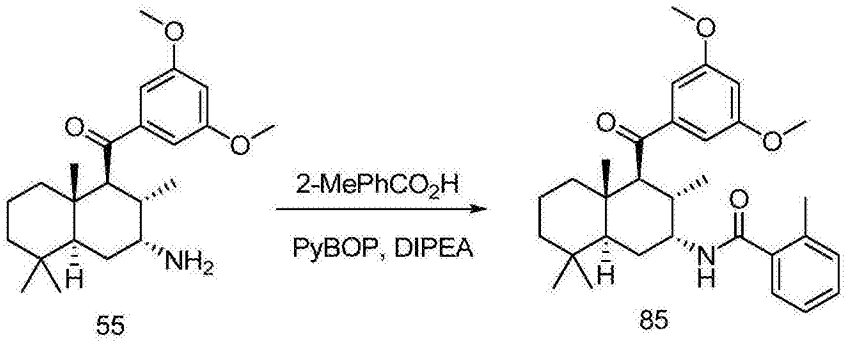
[1323] 

[1324] 在氩气下，将N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(化合物编号83,110mg,0.22mmol)的CH_2Cl_2(2.2mL)溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,1.1mL,1.1mmol)并将混合物在-78℃下搅拌10min。将反应升温至室温并搅拌过夜。小心加入甲醇(3mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,4mL)，并将溶液加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩，加入EtOAc(20mL)和水(10mL)，并将pH调整至约7(1M HCl和1M NaOH)。使用EtOAc(2×20mL)萃取混合物，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并真空浓缩。通过使用CH_2Cl_2/MeOH(20:1,装

入EtOAc)的快速层析纯化提供白色固体形式的不纯产物(92mg,89%)。通过使用己烷/EtOAc(5:2)的径向层析另外纯化提供纯的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基苯甲酰胺(化合物编号84,56mg,54%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.35(d,J=9.3Hz,1H),7.56(s,2H),7.35(s,2H),6.95(s,2H),6.49(d,J=1.5Hz,1H),4.88(s,2H),4.52(s,1H),3.59(d,J=12.0Hz,1H),3.30(s,1H),2.41(s,3H),1.99(s,1H),1.78(s,2H),1.45(q,J=15.6,6.3Hz,2H),1.28(m,4H)1.04(s,6H),0.78(s,3H),0.75(s,3H);^{13}C NMR(75MHz,CD_3OD)δ206.4,171.8,159.8,144.6,139.4,137.0,132.9,129.3,129.1,125.7,107.9,58.5,51.6,42.9,42.4,40.2,34.1,33.9,28.9,22.1,21.4,19.5,16.7,14.2;MS m/z:464.3($[M+1]^+$)。

[1325] 实施例53

[1326] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(化合物编号85)的合成

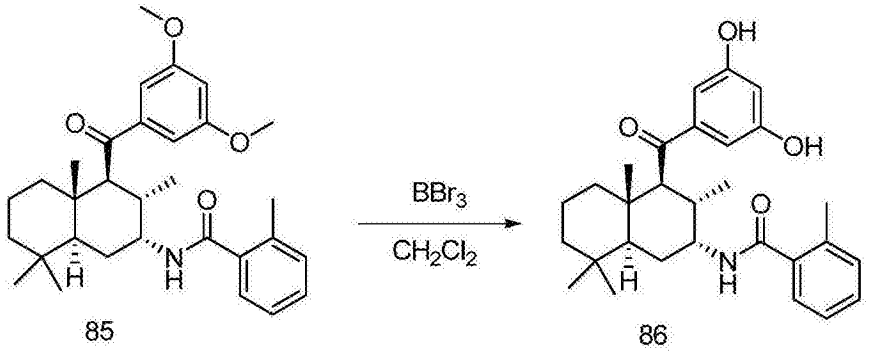
[1327] 

55 85

[1328] 在氩气下,使(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,125mg,0.33mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦六氟磷酸盐(230mg,0.440mmol)、邻甲基苯甲酸(52mg,0.38mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.15mL,0.86mmol)和DMF(3.5mL)的混合物在室温下搅拌20h。将EtOAc(20mL)加入至溶液,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和饱和NaCl水溶液(2×10mL)洗涤混合物。将有机层浓缩并通过使用己烷/EtOAc(3:1)的快速层析纯化剩余物以提供白色固体形式的产物N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(化合物编号85,100mg,62%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.66(d,J=8.1Hz,2H),7.27(d,J=7.8Hz,2H),7.04(s,2H),6.62(s,1H),6.31(d,J=8.1Hz,1H),4.55(m,1H),3.83(s,6H),3.10(d,J=11.7Hz,1H),2.53(m,1H),2.41(s,3H),1.80(m,2H),1.41(m,1H),1.27(m,4H),1.15(m,2H),1.10(s,3H),0.86(d,J=4.80Hz,6H),0.84(s,3H),0.81(s,3H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ203.0,170.2,161.1,142.8,137.8,136.0,131.2,130.0,126.8,126.2,106.5,104.4,55.9,49.9,49.3,42.1,41.6,39.6,33.9,33.3,33.2,28.0,22.0,18.7,16.7,14.5,13.8;MS m/z:492.4($[M+1]^+$)。

[1329] 实施例54

[1330] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(化合物编号86)的合成

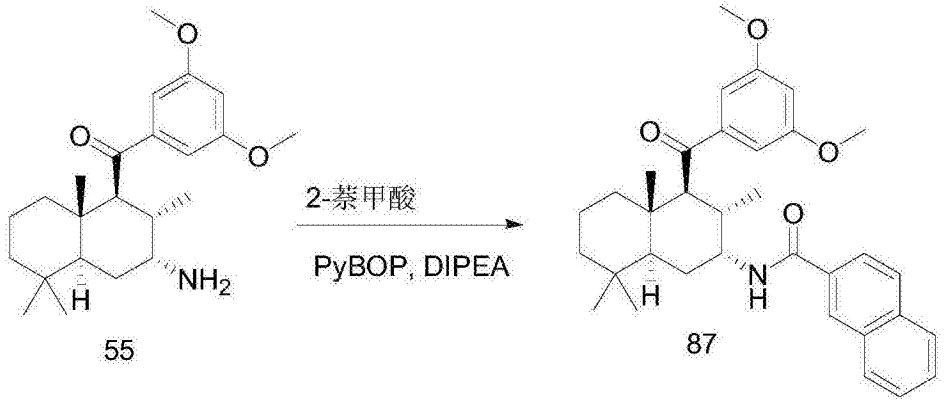
[1331] 

85 86

[1332] 在氩气下，将N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(化合物编号85,46mg,0.09mmol)的CH_2Cl_2(1.0mL)溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,0.7mL,0.7mmol)并将混合物在-78℃下搅拌10min。将反应升温至室温并搅拌过夜。小心加入甲醇(3mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,2mL)，并将溶液加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩，加入EtOAc(20mL)和水(10mL)，并将pH调整至约7(1M HCl和1M NaOH)。使用EtOAc(2×20mL)萃取混合物，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并真空浓缩。通过使用CH_2Cl_2/MeOH(20:1，装入EtOAc)的快速层析纯化提供白色固体形式的不纯产物(36mg,86％)。通过使用己烷/EtOAc(5:2)的径向层析另外纯化具有20mg来自另一反应的该物质提供纯N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-2-甲基苯甲酰胺(化合物编号86)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.67(d,J=9.3Hz,1H),7.26(m,4H),6.92(s,2H),6.46(s,1H),4.88(s,2H),4.49(s,1H),3.51(d,J=12.3Hz,1H),3.31(s,1H),2.38(s,3H),2.00(s,2H),1.50(m,1H),1.25(m,6H),0.89(d,J=10.5Hz,6H),0.81(s,3H),0.78(s,3H)；^{13}C NMR(75MHz,CD_3OD)δ206.3,173.4,159.7,144.5,139.0,136.1,131.4,130.5,128.0,126.7,108.0,58.7,51.5,42.9,42.3,40.1,34.0,33.9,33.8,28.9,22.2,19.7,19.5,16.8,14.1;MS m/z:464.4([M+1]$^+$)。

[1333] 实施例55

[1334] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺(化合物编号87)的合成

[1335] 

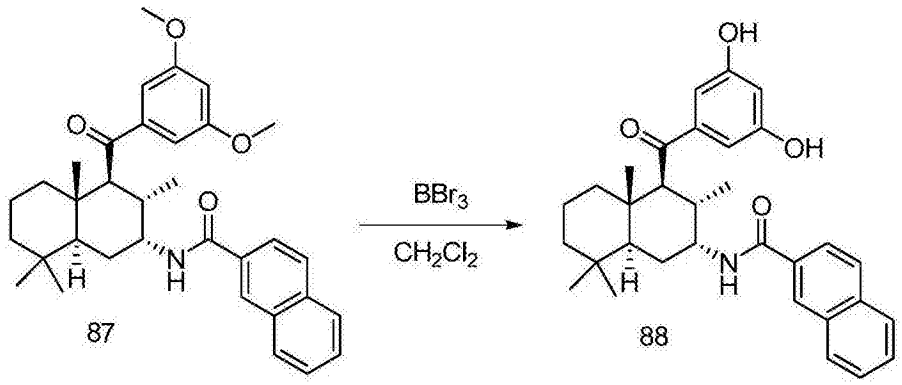
55 87

[1336] 在氩气下，使(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,80mg,0.02mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基膦六氟磷酸盐(135mg,0.260mmol)、2-萘甲酸(45mg,0.26mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.10mL,0.52mmol)和DMF(2.3mL)的混合物在室温下搅拌15h。将EtOAc(15mL)加入至溶液，并使用饱

和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和饱和NaCl水溶液(2×10mL)洗涤混合物。将有机层浓缩并通过使用己烷/EtOAc(5:1)的径向层析纯化剩余物以提供白色固体形式的纯的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺(化合物编号87,69mg,66%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),7.86(m,4H),7.56(m,2H),7.07(d,J=2.0Hz,2H),6.62(t,J=4.2,2.1Hz,1H),6.57(d,J=8.5Hz,1H),4.65(m,1H),3.82(s,6H),3.19(d,J=11.7Hz,1H),2.59(m,1H),2.01(s,1H),1.83(m,2H),1.13(s,4H),0.96(d,J=6.6Hz,1H),0.85(m,12H);^{13}CNMR(75MHz,$CDCl_3$)δ203.1,168.0,161.1,142.9,134.9,133.0,132.9,129.1,128.8,128.0,127.8,127.4,127.0,123.8,106.5,104.3,58.8,55.8,50.1,49.6,42.0,41.4,39.7,33.9,33.7,33.3,27.9,21.9,18.7,16.7,13.7;MS m/z:528.4($[M+1]^+$)。

[1337] 实施例56

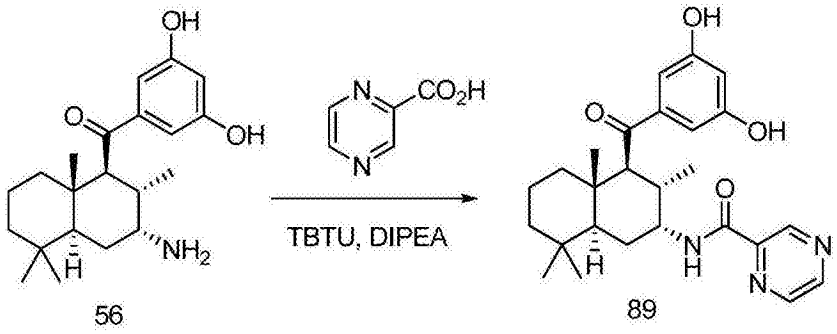
[1338] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺(化合物编号88)的合成

[1339] 

[1340] 在氩气下,将N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺(化合物编号87)(19mg,0.04mmol)的CH_2Cl_2(2.0mL)溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,0.3mL,0.3mmol)并将混合物在-78℃下搅拌并使其升温至室温超过2天。小心加入甲醇(6mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,4mL),并将溶液加热至85℃时间为40min。将溶液浓缩,加入EtOAc(25mL)和水(10mL),并将pH调整至约9(2M NaOH)。使用EtOAc(3×10mL)萃取混合物,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩。通过使用己烷/EtOAc(3:1至1:1至1:3)的径向层析纯化提供白色固体形式的纯的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]萘-2-甲酰胺(化合物编号88,13mg,72%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.56(d,J=9.1Hz,1H),8.30(s,1H),7.97(m,3H),7.81(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.59(m,2H),6.96(d,J=2.1Hz,2H),6.48(t,J=2.0Hz,1H),4.59(m,1H),3.65(d,J=12.1Hz,1H),2.52(m,1H),1.95-1.18(m,9H),1.07(s,3H),0.92(s,3H),0.90(s,3H),0.82(d,J=7.0Hz,3H);^{13}C NMR(75MHz,CD_3OD)δ205.2,170.4,158.6,143.4,135.0,133.0,132.8,128.8,128.0,127.63,127.56,127.4,126.6,124.2,106.8,57.7,50.7,41.7,41.2,39.0,33.0,32.7,27.7,21.0,18.4,15.6,13.1;MS m/z:500.3($[M+1]^+$)。

[1341] 实施例57

[1342] N-[(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物编号89)的合成

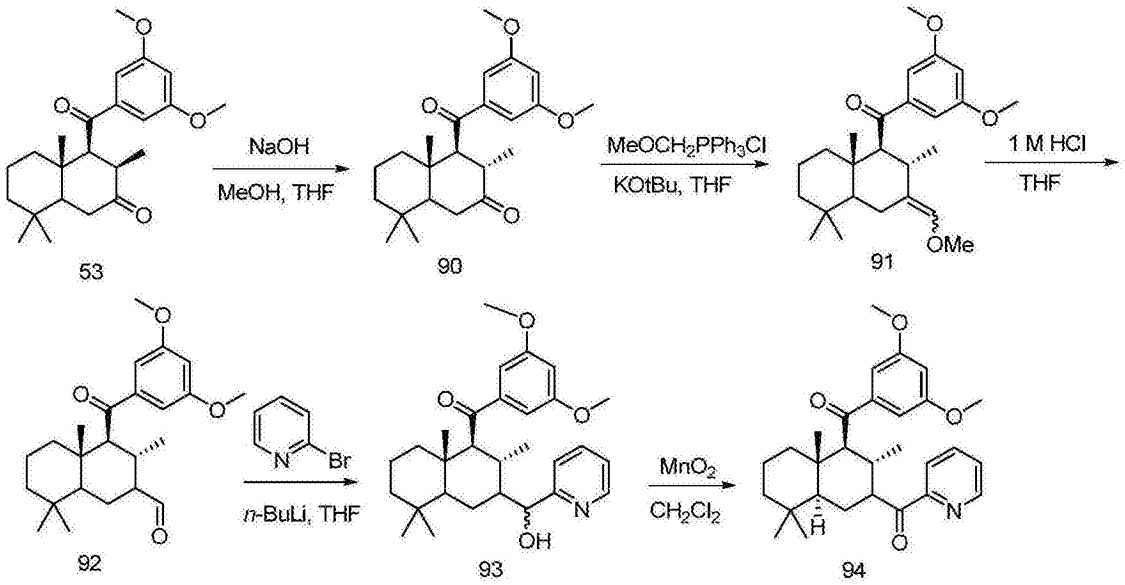
[1343] 

[1344] 在氩气下，使5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,145mg,0.42mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(519mg,1.62mmol)、吡嗪-2-甲酸(172mg,1.39mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.60mL,3.4mmol)和DMF(8mL)的混合物在室温下搅拌22h。将EtOAc(90mL)加入至溶液，并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×20mL)、水(20mL)和饱和NaCl水溶液(2×20mL)洗涤混合物。将有机层在无水Na_2SO_4上干燥，浓缩并通过使用EtOAc的径向层析纯化剩余物以提供不纯N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物编号89)。将不纯物质溶于MeOH(8mL)。加入NaOH水溶液(2M,2mL,4mmol)并在真空浓缩之前将产生的混合物在室温下搅拌两天。将剩余物在EtOAc(90mL)和水(30mL)之间分层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×30mL)、饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤有机层并在无水Na_2SO_4上干燥。将有机层浓缩并通过使用10％EtOAc/己烷至100％EtOAc的梯度的径向层析纯化剩余物以提供白色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡嗪-2-甲酰胺(化合物编号89,40mg,21％)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.26(d,J＝1.4Hz,1H),8.85(d,J＝2.4Hz,1H),8.78(m,1H),6.88(d,J＝2.1Hz,2H),6.48(m,1H),4.51(m,1H),3.38(d,J＝11.5Hz,1H),2.53(m,1H),1.94-1.18(m,9H),1.09(s,3H),0.88(s,3H),0.83(s,3H),0.75(d,J＝6.3Hz,3H)；^{13}CNMR(75MHz,CD_3OD)δ204.2,163.7,163.3,147.6,143.7,143.6,143.2,106.5,58.1,50.3,41.7,41.1,39.2,33.2,32.7,27.4,20.9,18.3,15.5,12.9;MS m/z:452.4($[M+1]^+$)。

[1345] 实施例58

[1346] 2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶(化合物编号94)的合成

[1347]



[1348] A.将(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号53,1.74g,4.68mmol)和NaOH(2M,2.35mL,4.70mmol)的MeOH/THF(2:1,75mL)混合物加热至80℃时间为210min。在冷却之后,将混合物真空浓缩并将产生的剩余物在CH_2Cl_2和饱和NH_4Cl水溶液之间分层。使用CH_2Cl_2(3×)萃取水层并使用盐水(1×)洗涤合并的有机层,在无水Na_2SO_4上干燥并浓缩以提供白色固体形式的(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号90,1.59g,91%)。

[1349] B.在氩气下,在室温下向甲氧基甲基三苯基氯化膦(1.37g,4.00mmol)的THF(15mL)悬浮液加入叔丁醇钾(448mg,4.00mmol)并将产生的混合物搅拌20min。向产生的红色混合物加入(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号90,500mg,1.34mmol)。在在室温下1h之后,使用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭反应并加入EtOAc(60mL)。使用盐水(3×20mL)洗涤有机层,在无水Na_2SO_4上干燥并真空浓缩。通过使用EtOAc/己烷(梯度从5%至10%至20%)的快速层析纯化提供白色泡沫形式的期望的烯醇醚、[(1S,2S,4aS,8aS)-3-(甲氧基亚甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮,(化合物编号91,424mg,81%)的混合物。

[1350] C.将烯醇醚(化合物编号91,183mg,0.457mmol)和HCl(1M,0.5mL,0.5mmol)的THF(2mL)的混合物在回流下加热30min。在冷却至室温之后,使用EtOAc(25mL)稀释混合物,使用盐水(3×5mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并真空浓缩以提供白色泡沫形式的醛,(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号92,dr～10:1,167mg,95%)。

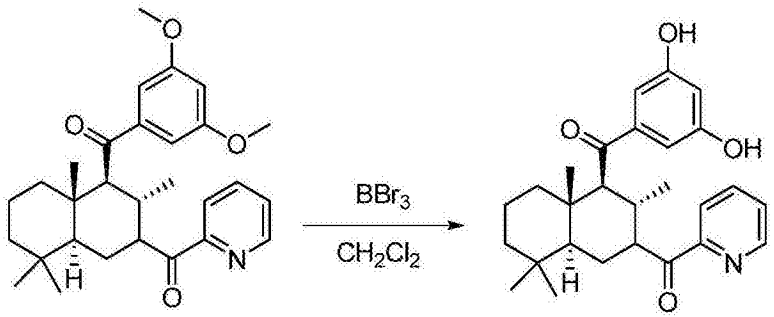
[1351] D.在氩气下,在-78℃下,向2-溴吡啶(91μL,0.95mmol)的THF(5mL)溶液加入正丁基锂(1.9M的己烷,0.45mL,0.86mmol)。在10min之后,在-78℃下,通过插管加入(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号92,167mg,0.432mg)的THF(2mL)溶液。在该温度下3h之后,加入NH_4Cl(10mL)的饱和水溶液并使混合物升温至室温。使用EtOAc(3×15mL)萃取混合物,在无水Na_2SO_4上干燥并真空浓缩。通过使用EtOAc/己烷(梯度从20%至35%至50%)的径向层析纯化提供稠油状物形式的非对映异构体醇,[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十

氢萘-2-基](吡啶-2-基)甲醇,(化合物编号93,145mg,72%)的约1:1的混合物。

[1352] E.在氩气下,将来自上述的醇(化合物编号93,145mg,0.311mmol)和二氧化锰(1.45g)的CH_2Cl_2(15mL)混合物在室温下搅拌过夜。加入另外的二氧化锰(1.73g)并将产生的混合物搅拌过周末。通过硅藻土垫将混合物过滤并真空浓缩。通过使用EtOAc/己烷(1:3)的径向层析纯化提供白色固体形式的2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶(化合物编号94,108mg,75%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.72(d,J=4.2Hz,1H),8.10(d,J=7.8Hz,1H),7.86(td,J=7.8,1.6Hz,1H),7.48(m,1H),7.09(d,J=2.7Hz,2H),6.63(m,1H),3.99(td,J=11.3,3.8Hz,1H),3.85(s,6H),3.19(d,J=11.9Hz,1H),2.76(m,1H),1.87(m,1H),1.59-1.00(m,7H),0.96(d,J=6.4Hz,1H),1.16(s,3H),0.86(s,3H),0.80(s,3H),0.67(d,J=6.3Hz,3H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ204.7,204.1,161.0,153.6,149.2,143.2,137.2,127.2,122.7,106.3,104.8,62.8,55.8,54.5,50.7,42.2,41.2,39.4,33.7,33.6,32.1,31.8,26.3,22.0,19.2,18.7,14.3;MS m/z:464.1([M+1]$^+$)。

[1353] 实施例59

[1354] 5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基)羰基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号95)的合成

[1355] 

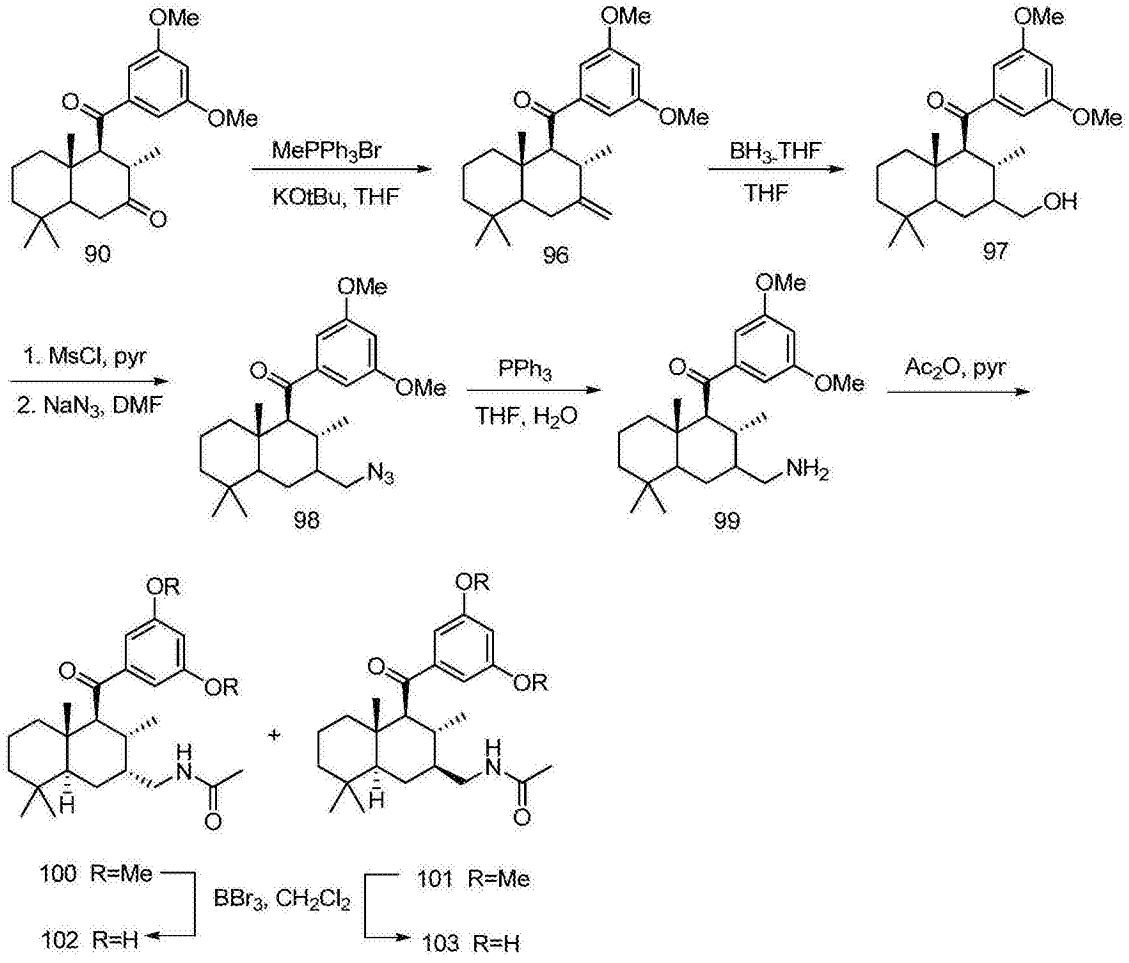
[1356] 在氩气下,将2-{[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]羰基}吡啶(化合物编号94,73mg,0.16mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,0.8mL,0.8mmol)并将混合物在-78℃下搅拌并使其升温至室温过夜。小心加入甲醇(10mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,8mL),并将溶液加热至85℃时间为45min。将溶液浓缩,加入EtOAc(40mL)和水(20mL),并将pH调整至约9(2M NaOH)。使用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,并真空浓缩。产生的剩余物的^1H NMR显示反应并未进行完成,在氩气下,在室温下将剩余物溶于CH_2Cl_2(10mL)。加入三溴化硼(1M的CH_2Cl_2,1.6mL,1.6mmol)并将产生的混合物搅拌24h。小心加入甲醇(10mL)并将产生的混合物真空浓缩。将其重复三次。加入异丙醇/1M HCl(3:1,8mL),并将溶液加热至85℃,时间为45min。将溶液浓缩,加入EtOAc(40mL)和水(20mL),并将pH调整至约9(2M NaOH)。使用EtOAc(3×20mL)萃取混合物,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩。通过使用己烷/EtOAc(梯度从3:1至2:1)的径向层析纯化提供白色固体形式的纯的5-{[(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基)羰基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号95,57mg,84%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.75(dm,J=4.2Hz,1H),8.16(d,J=7.3Hz,1H),7.93(td,J=7.8,1.3Hz,1H),7.57(m,1H),7.21(br

s,2H),6.99(d,J=1.7Hz,2H),6.70(m,1H),3.88(td,J=11.4,3.5Hz,1H),2.95(d,J=11.4Hz,1H),2.71(m,1H),1.84(m,1H),1.69(m,2H),1.51-0.96(m,6H),1.08(s,3H),0.84(s,3H),0.76(s,3H),0.62(d,J=8.0Hz,3H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ205.9,204.4,157.8,153.1,148.9,143.3,138.2,127.9,123.4,108.4,108.2,63.0,54.1,50.6,42.0,41.2,39.4,33.6,32.0,26.2,22.0,19.0,18.6,14.3;MS m/z:436.3($[M+1]^+$)。

[1357] 实施例60

[1358] N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号102)的合成

[1359]



[1360] A.在氩气下,将Ph_3PMeBr(863mg,2.42mmol)、KO^tBu(277mg,2.42mmol)和THF(10mL)的溶液在室温下搅拌。在1h之后,将(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号90,300mg,0.805mmol)加入至亮黄色反应混合物。在2h之后,将反应混合物在冰中冷却,然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)。使用EtOAc(75mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(2×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。使用5%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供无色膜形式的[(1S,2S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-亚甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号96,258mg,87%产率)。

[1361] B.在氩气下将硼烷(1.4mL的1M的THF溶液,1.4mmol)加入至-78℃的[(1S,2S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-亚甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号

96,258mg,0.69mmol)的THF(5mL)溶液。使反应升温至室温。在2h之后,将反应在冰中冷却,然后缓慢加入水(5mL),随后$NaBO_3$(215mg)。在15min之后,移除冰浴并使反应在室温下继续2h。使用EtOAc(75mL)稀释反应混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。使用25%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供白色泡沫形式的[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲醇的非对映异构体的混合物(化合物编号97,216mg,80%产率)。

[1362] C.在氩气下,将甲烷磺酰基氯(0.13mL,1.67mmol)加入至[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号97,216mg,0.55mmol)的吡啶(5mL)的冰冷溶液。在1h之后,加入饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)并将产生的溶液在室温下搅拌20min。使用EtOAc(75mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。将剩余的吡啶与甲苯(3×15mL)共同蒸馏以提供白色泡沫形式的期望的甲磺酸酯(253mg,97%产率)。

[1363] D.在氩气下,将上述甲磺酸酯(253mg,0.54mmol)、NaN_3(106mg,1.6mmol)和DMF(5mL)溶液在60℃下加热2天。将反应混合物在冰中冷却,然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(2mL)。使用Et_2O(75mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥Et_2O溶液,过滤并浓缩以提供褐色油状物形式的[(1S,2R,4aS,8aS)-3-(叠氮基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号98,236mg,定量产率)。

[1364] E.将[(1S,2R,4aS,8aS)-3-(叠氮基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号98,263mg,0.54mmol)、三苯基膦(715mg,2.7mmol)、水(0.05mL 2.7mmol)和THF(5mL)的溶液在室温下搅拌19h,然后在回流下加热5h。将反应冷却至低于室温,然后浓缩。使用5%MeOH/CH_2Cl_2,然后含有2%Et_3N的5%MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化,提供浅白色固体形式的[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲胺(化合物编号99,263mg,定量产率)。

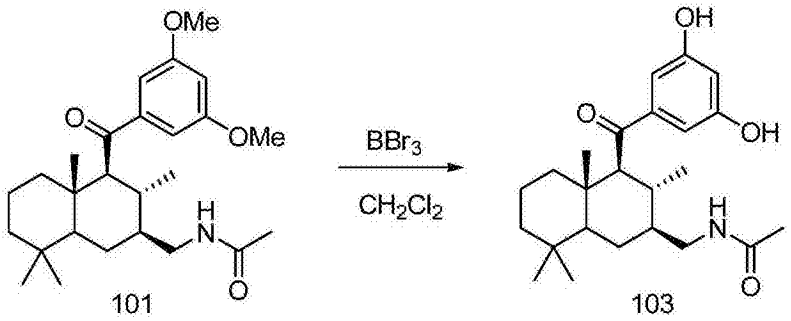
[1365] F.在氩气下,将乙酸酐(0.15mL,1.6mmol)加入至[(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲胺(化合物编号99,263mg,0.54mmol)的吡啶(5mL)的室温溶液。在17h之后,将反应混合物在冰中冷却,然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(1.5mL)。使用EtOAc(75mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。将剩余的吡啶与甲苯(3×15mL)共同蒸馏。使用2%MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号100,104mg,44%产率来自化合物编号97)和白色固体形式的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号101,34mg,16%产率来自化合物编号97)。

[1366] G.在氩气下,将BBr_3(1.2mL的1M溶液的CH_2Cl_2)加入至N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号100,102mg,0.237mmol)的CH_2Cl_2(5mL)的-78℃溶液。使反应混合物升温至室温同时使其反应24h。加入MeOH(10mL)并将产生的混合物浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL),然后在85℃下加热45min。将混合物冷却至低于室温,然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL),然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将

层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并，并在$MgSO_4$上干燥，过滤并浓缩。使用80％EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的N-{[(2R,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号102,87mg,91％产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ6.80(s,2H),6.55(br s,1H),6.45(s,1H),3.25(m,2H),3.15(d,1H),2.35(m,1H),1.90(s,3H),1.90(1H),1.6-1.0(7H),0.95(s,3H),0.78(s,3H),0.76(s,3H),0.70(d,3H)。MS m/z 400.1($[M-1]^-$)。

[1367] 实施例61

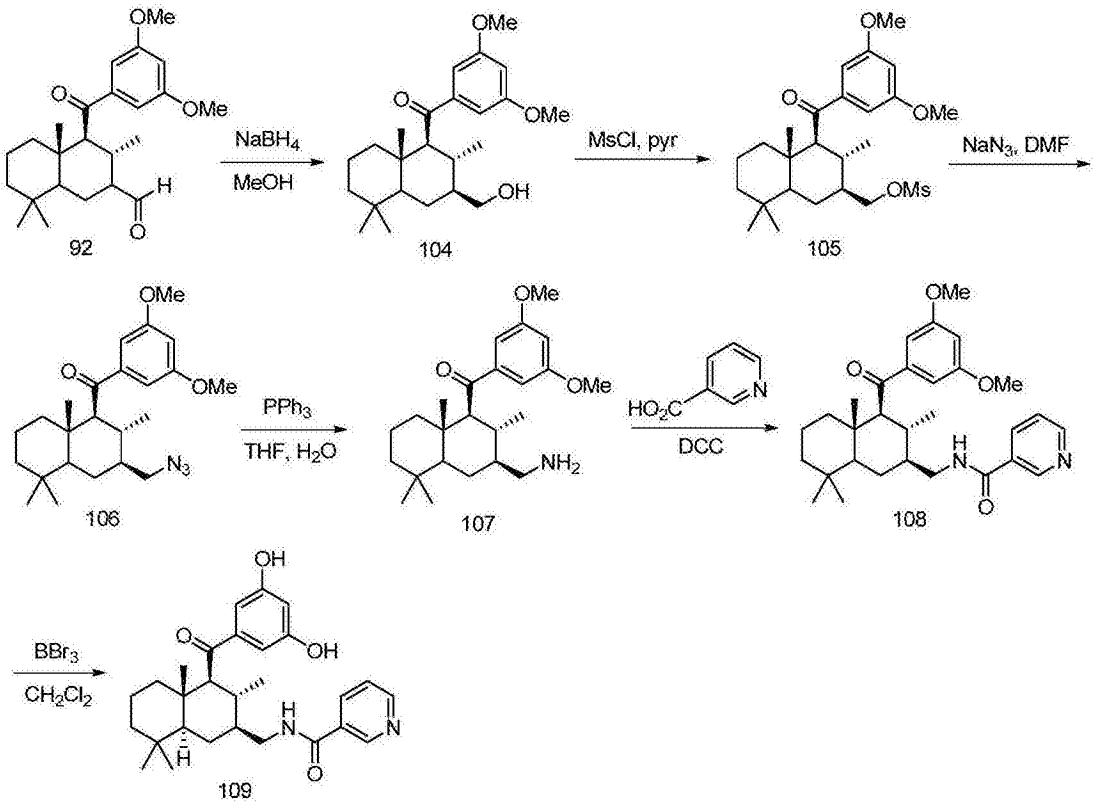
[1368] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号103)的合成

[1369] 

[1370] 在氩气下，将BBr_3(0.8mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至冰冷的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号101,34mg,0.079mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液。在5min之后，移除冰浴，然后在10min之后，将反应容器安装回流冷凝器并将溶液在50℃油浴中加热6.5h。然后，使反应在室温下继续17h。加入MeOH(10mL)并将产生的混合物浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL)，然后在85℃下加热45min。将混合物冷却至低于室温，然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL)，然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并，在$MgSO_4$上干燥，过滤并浓缩。使用80％EtOAc/己烷，然后1％MeOH/EtOAc洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}乙酰胺(化合物编号103,32mg,100％产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ7.10(1H),6.70(s,2H),6.40(s,1H),3.35(m,1H),2.95(m,1H),2.85(d,1H),1.85(s,3H),1.75(m,1H),1.50(m,1H),1.4-0.9(7H),0.90(s,3H),0.70(s,3H),0.65(6H)。MS m/z402.1($[M+1]^+$)。

[1371] 实施例62

[1372] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺(化合物编号109)的合成

[1373] 

[1374] A.在氩气下,将$NaBH_4$(117mg,3.02mmol)加入至(3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号92,1.17g,3.02mmol)的MeOH(15mL)的冰冷溶液。在5min之后,移除冰浴并使反应在室温下继续30min。将反应混合物在冰中冷却,然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(1.5mL)。使溶液在室温下搅拌20min,然后浓缩以去除大部分MeOH。使用EtOAc(150mL)稀释剩余物并使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。使用25%EtOAc/己烷洗脱的快速层析纯化提供白色泡沫形式的[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号104,1.13g,96%产率)。

[1375] D.在氩气下,将甲烷磺酰基氯(0.31mL,3.9mmol)加入至[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号104,505mg,1.3mmol)的吡啶(6.5mL)的冰冷溶液。在1.5h之后,加入饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)并将产生的溶液在室温下搅拌40min。使用EtOAc(150mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥EtOAc溶液,过滤并浓缩。将剩余的吡啶与甲苯(3×40mL)共同蒸馏以提供白色泡沫形式的[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号105,601mg,99%产率)。

[1376] E.在氩气下,将[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号105,290mg,0.62mmol)、NaN_3(121mg,1.86mmol)和DMF(5mL)的溶液在60℃下加热18h。将反应混合物冷却至室温,然后使用Et_2O(75mL)稀释并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥Et_2O溶液,过滤并浓缩以提供黄色油状物形式的[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(叠氮基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号106,260mg,定量产率)。

[1377] F.将[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(叠氮基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]

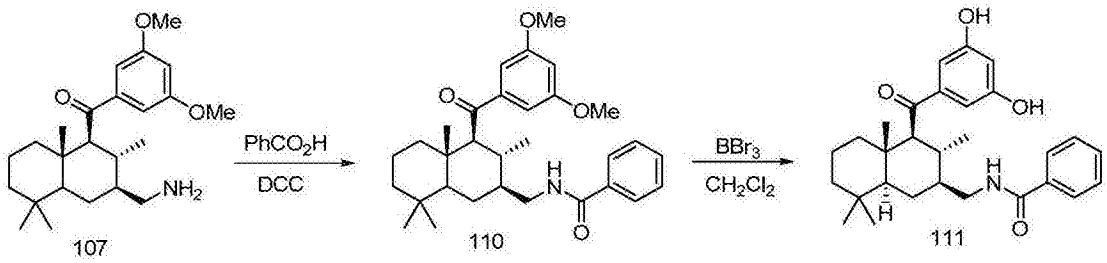
(3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号106,257mg,0.62mmol)、三苯基膦(815mg,3.1mmol)、水(0.05mL 2.7mmol)和THF(5mL)的溶液在室温下搅拌19h,然后在回流下加热6h。将反应冷却至室温,然后浓缩。使用5%MeOH/CH_2Cl_2,然后包含2%Et_3N的5%MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化提供泡沫形式的[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲胺(化合物编号107,221mg,92%)。

[1378] G.在氩气下,将[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲胺(化合物编号107,50mg,0.13mmol)、烟酸(21mg,0.17mmol)和二环己基碳二亚胺(DCC)(31mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液在室温下搅拌。在22h之后,通过使用CH_2Cl_2,然后EtOAc洗脱的硅胶塞将反应混合物过滤。将滤液浓缩并使用40%、60%,然后80%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化以提供白色固体形式的N-[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺(化合物编号108,50mg,78%产率)。

[1379] H.在氩气下,将BBr_3(1.0mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至N-[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺(化合物编号108,50mg,0.10mmol)的CH_2Cl_2(10mL)的室温溶液。将反应混合物在回流下加热2h,然后使其在室温下反应3天。加入MeOH(10mL),然后浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL),然后在85℃下加热45min。使混合物冷却至低于室温然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL),然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并,在$MgSO_4$上干燥,过滤并浓缩。使用2%MeOH/EtOAc洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}吡啶-3-甲酰胺(化合物编号109,33mg,70%产率)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ8.90(s,1H),8.60(m,1H),8.15(m,1H),7.70(m,1H),7.40(m,1H),6.90(s,2H),6.45(s,1H),3.70(m,1H),3.25(m,1H),2.97(d,1H),1.90(m,1H),1.70(m,1H),1.4-1.0(9H),0.95(s,3H),0.75(9H)。MS m/z 465.3([M+1]$^+$)。

[1380] 实施例63

[1381] N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺(化合物编号111)的合成

[1382] 

107 110 111

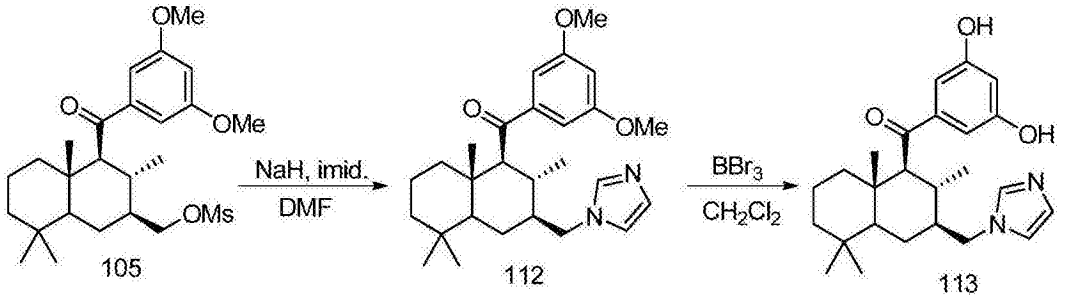
[1383] A.在氩气下,将[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲胺(化合物编号107,56mg,0.14mmol)、苯甲酸(23mg,0.19mmol)和DCC(40mg,0.19mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液在室温下搅拌。在19h之后,通过使用CH_2Cl_2,然后EtOAc洗脱的硅胶塞将反应混合物过滤。将滤液浓缩并使用20%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化以提供白色固体形式的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-

3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺(化合物编号110,49mg,69%产率)。

[1384] B.在氩气下,将BBr_3(0.5mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺(化合物编号110,49mg,0.10mmol)的CH_2Cl_2(10mL)的冰冷溶液。使反应混合物在室温下反应6天。加入MeOH(10mL),然后浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL),然后在85℃下加热45min。使混合物冷却至低于室温,然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL),然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并,在$MgSO_4$上干燥,过滤并浓缩。使用40%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的N-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}苯甲酰胺(化合物编号111,26mg,56%产率)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.90(s,1H),7.70(m,2H),7.40(m,3H),7.10(1H),6.78(s,2H),6.42(s,1H),3.65(m,1H),3.20(m,1H),2.95(d,1H),1.85(m,1H),1.65(m,1H),1.4-1.0(7H),0.90(s,3H),0.70(9H)。MS m/z 478.2($[M+1]^+$)。

[1385] 实施例64

[1386] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号113)的合成

[1387] 

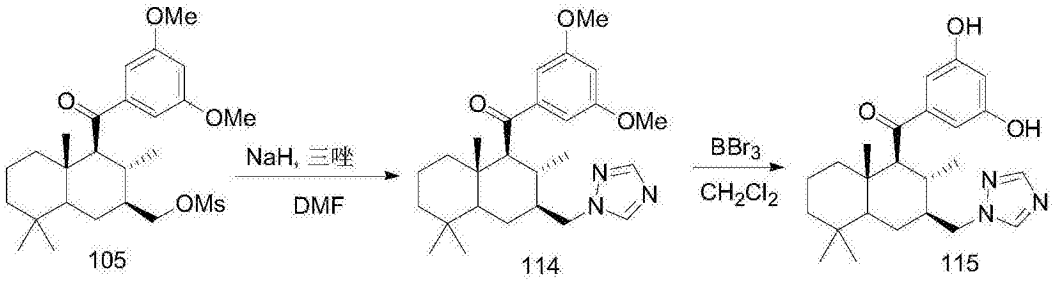
[1388] A.在氩气下,将NaH(86mg的60%的矿物油分散体,2.1mmol)加入至咪唑(146mg,2.1mmol)的DMF(5mL)的冰冷溶液。在1h之后,加入[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号105,100mg,0.21mmol)并使反应升温至室温。在17h之后,将反应混合物在冰中冷却并加入饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)。使用Et_2O(75mL)稀释溶液并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥Et_2O溶液,过滤并浓缩。使用5%MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-1H-咪唑(化合物编号112,79mg,84%产率)。

[1389] B.在氩气下,将BBr_3(0.74mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-1H-咪唑(化合物编号112,65mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(5mL)的78℃溶液。使反应混合物升温至室温同时使其反应21h。加入MeOH(10mL),然后浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL),然后在85℃下加热45min。将混合物冷却至室温,然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL),然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并,在$MgSO_4$上干燥,过滤并浓缩以提供棕黄色固体形式的5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号113,40mg,65%产率)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.42(s,

1H),6.95(s,1H),6.85(s,1H),6.78(s,2H),6.42(s,1H),4.15(m,1H),3.72(m,1H),2.97(d,1H),1.95(m,1H),1.50(m,1H),1.4-1.1(4H),1.0(6H),0.8(7H),0.65(6H)。MS m/z 409.3([M-1]⁻)。

[1390] 实施例65

[1391] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号115)的合成

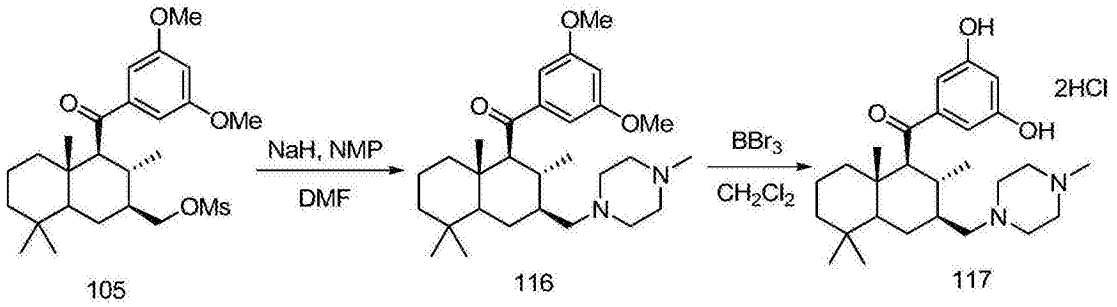
[1392] 

[1393] A.在氩气下,将NaH(86mg的60%的矿物油分散体,2.1mmol)加入至1,2,4-三唑(148mg,2.1mmol)的DMF(5mL)的冰冷溶液。在1h之后,加入[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号105,100mg,0.21mmol)并使反应升温至室温。在3天之后,将反应混合物在冰中冷却,并加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)。使用Et_2O(75mL)稀释溶液,并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥Et_2O溶液,过滤并浓缩。使用40%,然后60%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑(化合物编号114,84mg,89%产率)。

[1394] B.在氩气下,将BBr_3(0.93mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑(化合物编号114,82mg,0.19mmol)的CH_2Cl_2(5mL)的-78℃溶液。使反应混合物升温至室温同时使其反应18h。加入MeOH(10mL),然后浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL),然后在85℃下加热45min。将混合物冷却至室温,然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL),然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并,在$MgSO_4$上干燥,过滤并浓缩。^1H NMR显示反应未完成,因此通过改变10mL CH_2Cl_2用作反应溶剂再次建立反应。在2天之后,重复后处理步骤。使用50%,然后80%EtOAc/己烷洗脱的径向层析纯化提供白色固体形式的5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇((化合物编号115,51mg,66%产率)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.10(s,1H),7.90(2,1H),6.78(s,2H),6.45(s,1H),4.35(m,1H),3.98(m,1H),2.97(d,1H),1.90(m,1H),1.70(m,1H),1.4-1.1(4H),1.0(6H),0.80(7H),0.65(6H)。MS m/z 412.3([M+1]⁺)。

[1395] 实施例66

[1396] 5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐(化合物编号117)的合成

[1397] 

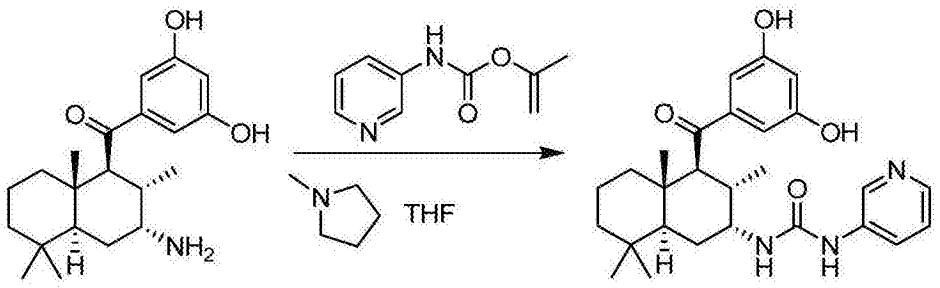
105 116 117

[1398] A.在氩气下，将NaH(86mg的60％的矿物油分散体，2.1mmol)加入至1-甲基哌嗪(“NMP”)(0.24mL，2.1mmol)的DMF(5mL)的冰冷溶液。在1h之后，加入[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基甲烷磺酸酯(化合物编号105，100mg，0.21mmol)并使反应升温至室温。在1天之后，将反应在50℃下加热23h，然后将混合物在冰中冷却并加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)。使用Et_2O(75mL)稀释溶液并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤。在$MgSO_4$上干燥Et_2O溶液，过滤并浓缩。使用2％，然后5％，，然后10％MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化提供无色膜形式的1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-4-甲基哌嗪(化合物编号116，54mg，53％产率)。

[1399] B.在氩气下，将BBr_3(0.6mL的1M的CH_2Cl_2溶液)加入至1-{[(2S,3R,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲基}-4-甲基哌嗪(化合物编号116，54mg，0.12mmol)的CH_2Cl_2(5mL)的-78℃溶液。使反应混合物升温至室温同时使其反应23h。加入MeOH(10mL)，然后浓缩。将MeOH添加/浓缩循环再重复两次。将剩余物放入i-PrOH(4.5mL)和1N HCl(1.5mL)，然后在85℃下加热45min。将混合物冷却至室温，然后浓缩。加入CH_2Cl_2(30mL)和水(10mL)，然后通过添加2N NaOH溶液将pH调整至约9。将层分离并使用EtOAc(25mL)萃取水层。将CH_2Cl_2和EtOAc萃取物合并，并在$MgSO_4$上干燥，过滤并浓缩。^1H NMR显示反应未完成，因此通过改变将反应在0℃下开始并将10mL CH_2Cl_2用作反应溶剂再次建立反应。在3天之后，重复后处理步骤。使用包含2％Et_3N的5％MeOH/CH_2Cl_2洗脱的径向层析纯化提供26mg的白色固体。将物质放入MeCN(6mL)，然后加入HCl(0.15mL的1.25M的i-PrOH溶液)，导致白色沉淀的形成。将大部分液体轻轻倒出，然后将MeCN(5mL)加入至固体。将悬浮液浓缩并干燥以提供白色固体形式的5-{[(1S,2R,3S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐(化合物编号117，26mg，44％产率)。^1H NMR(CD_3OD)：δ6.85(2H)，6.50(1H)，3.8(br s,10H)，3.45(m,1H)，3.2(m,1H)，3.15(d,1H)，3.0(s,3H)，2.15(m,1H)，1.90(m,1H)，1.78(m,1H)，1.6-1.1(6H)，1.00(s,3H)，0.97(s,3H)，0.90(s,3H)，0.85(d,3H)。MS m/z 443.4($[M+1]^+$)。

[1400] 实施例67

[1401] 3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲(化合物编号118)的合成

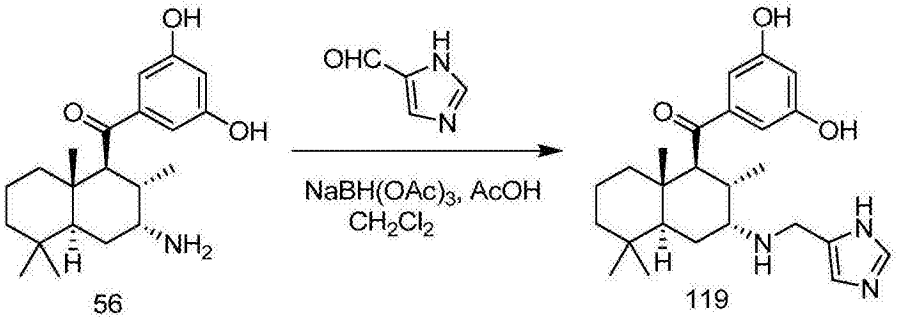
[1402] 

56 118

[1403] 在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,61mg,0.18mmol)和吡啶-3-基-氨基甲酸异丙烯基酯(39mg,0.22mmol,根据Gallou,I.等人,J.Org.Chem.,2005,70(17),pp 6960-6963制备的)的THF(1.00mL)悬浮液加入1-甲基吡咯烷(0.018mL,0.17mmol)，然后加热至55℃时间为24h。使悬浮液冷却至室温并搅拌另外17h。将混合物浓缩，并通过硅胶上的层析(MeOH/EtOAc,1:9)纯化剩余物以提供无色粉末形式的3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲(化合物编号118,59mg,72%)。^{1}H NMR(CD_3OD)：δ8.56(s,1H),8.14(m,1H),7.97(m,1H),7.34(dd,J＝8.3,4.7Hz,1H),6.88(d,J＝2.4Hz,1H),6.51(t,J＝2.3Hz,1H),4.13(m,1H),3.23(d,J＝12Hz,1H),2.42(m,1H),1.11-1.85(m,10H),1.08(s,3H),0.88(s,6H),0.77(d,J＝6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ204.6,158.7(2C),156.3,143.4,142.1,139.3,126.3,124.1,106.8,106.5(2C),58.2,50.3,41.9,41.3,39.2,33.3,32.8,32.7,27.8,20.9,18.4,15.5,12.7。ES-MS m/z 466($[M+1]^+$)。

[1404] 实施例68

[1405] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号119)的合成

[1406] 

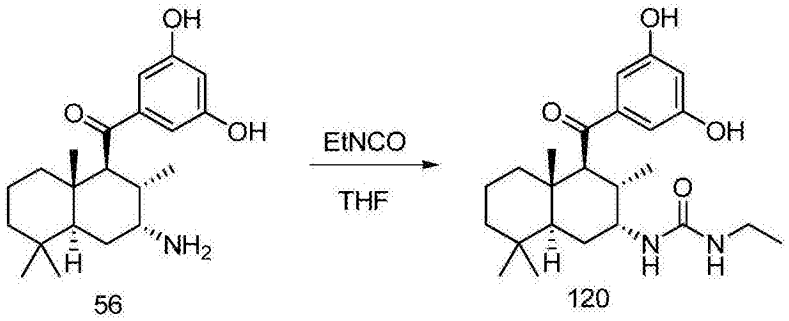
56 119

[1407] A.在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,81mg,0.23mmol)和4-咪唑甲醛(34mg,0.35mmol)的CH_2Cl_2(2.3mL)悬浮液加入乙酸(0.013mL,0.23mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(158mg,0.745mmol)。将溶液搅拌72h，使用10%MeOH/CH_2Cl_2(20mL)稀释，并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)洗涤。使用10%MeOH/CH_2Cl_2(3×10mL)萃取水层，并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)纯化剩余物以提供无色粉末形式的5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号119,24mg,24%)。^{1}HNMR(CD_3OD)：δ7.69(s,1H),7.07(s,1H),6.87(d,J＝2.1Hz,2H),6.46(t,J＝2.3Hz,1H),3.93(d,J＝14Hz,1H),3.74(d,J＝

14Hz,1H),3.53(d,J=12Hz,1H),3.00(br s,1H),2.33(m,1H),1.95(m,1H),1.19-1.60(m,7H),1.06(m,1H),1.04(s,3H),0.96(s,3H),0.89(s,3H),0.77(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.5,159.9(2C),144.5,136.7(2C),118.2,108.1,107.8(2C),58.4,58.0,47.3,44.2,42.9,42.1,40.5,35.0,34.0(2C),25.4,22.2,19.6,16.5,14.1。ES-MS m/z 426([M+1]$^+$)。

[1408] 实施例69

[1409] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲(化合物编号120)的合成

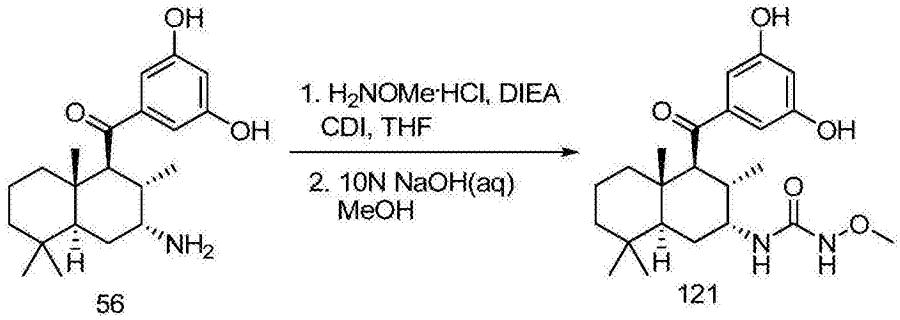
[1410] 

56 120

[1411] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,50mg,0.14mmol)的THF(1.46mL)溶液加入异氰酸乙酯(0.023mL,0.29mmol)。将溶液在室温下搅拌6h,然后加入另一当量的异氰酸乙酯(0.010mL,0.13mmol)。将溶液搅拌另外60h,然后浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:2)纯化剩余物以提供无色固体形式的1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-乙基脲(化合物编号120,45mg,75%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ6.87(d,J=1.8Hz,2H),6.49(s,1H),6.29(d,J=9.0Hz,1H),4.02(m,1H),3.18(m,3H),2.34(m,1H),1.03-1.75(m,15H),0.85(s,6H),0.70(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.1,161.0,159.8(2C),144.6,108.0,107.7(2C),59.2,51.2,49.2,43.0,42.4,40.3,35.7,34.6,33.9(2C),29.2,22.1,19.5,16.7,15.9,14.0。ES-MS m/z 417([M+1]$^+$)。

[1412] 实施例70

[1413] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲氧基脲(化合物编号121)的合成

[1414] 

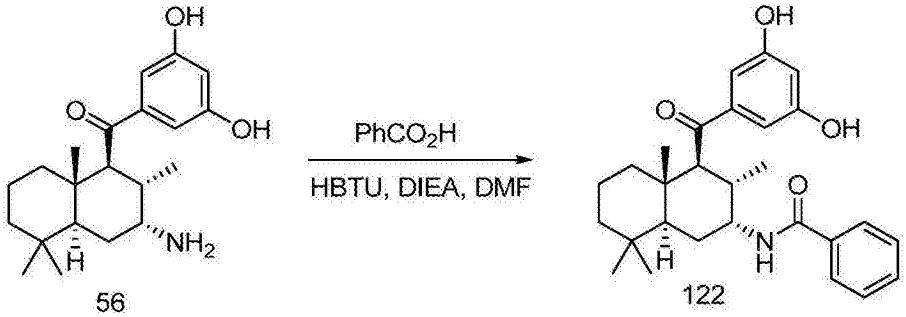
56 121

[1415] 在氩气下,向甲氧胺盐酸盐(291mg,3.48mmol)的THF(5.0mL)悬浮液加入1,1'-羰基二咪唑(564mg,3.48mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.10mL,6.31mmol)。将溶液在室温下搅拌1h,然后加入5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}

苯-1,3-二醇(化合物编号56,109mg,0.316mmol)的THF(10.8mL),并将溶液加热至60℃过夜。在20h之后,使溶液冷却至室温并加入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)。使用EtOAc(3×20mL)萃取水层,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/EtOAc,1:49)将剩余物部分地纯化以提供无色固体(112mg)。在室温下,向无色固体(112mg)的MeOH(5.0mL)溶液加入10N NaOH(0.50mL,5.0mmol)。将溶液搅拌1h,然后浓缩,并将剩余物在EtOAc(40mL)和H_2O(20mL)之间分层。将水层调整至pH 9并使用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。将剩余物悬浮在CH_2Cl_2中,加热至沸腾,并使其冷却至室温。通过过滤收集1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲氧基脲,无色固体(化合物编号121,19mg,14%),。^{1}HNMR(CD_3OD):δ6.86(d,J=1.8Hz,2H),6.53(d,J=9.9Hz,1H),6.49(s,1H),4.15(m,1H),3.74(s,3H),3.25(d,J=12Hz,1H),2.41(m,1H),1.75(m,2H),1.06-1.57(m,10H),0.87(s,6H),0.72(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ205.7,162.1,159.9(2C),144.4,108.1,107.7(2C),64.7,59.3,51.2,49.5,42.9,42.3,40.3,34.4,34.0,33.9,29.0,22.1,19.5,16.7,14.0。ES-MS m/z 419($[M+1]^+$)。

[1416] 实施例71

[1417] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]苯甲酰胺(化合物编号122)的合成

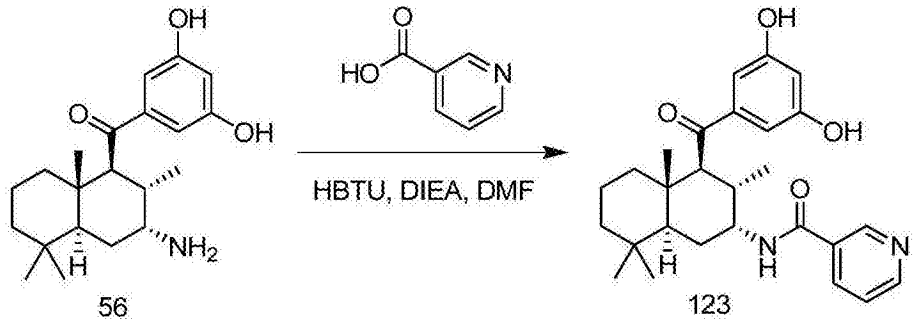
[1418] 

[1419] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,149mg,0.431mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(170mg,0.448mmol)和苯甲酸(63mg,0.52mmol)的DMF(4.32mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.63mmol)。将溶液在室温下搅拌66h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:24)纯化剩余物以提供无色粉末形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]苯甲酰胺(化合物编号122,130mg,67%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ8.41(d,J=9.3Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.52(m,3H),6.95(d,J=1.8Hz,2H),6.48(s,1H),4.51(m,1H),3.60(d,J=12Hz,1H),2.49(m,1H),1.79(m,2H),1.28-1.56(m,6H),1.08(m,4H),0.88(s,6H),0.78(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.3,171.5,159.6(2C),144.5,136.9,132.2,129.3(2C),128.5(2C),108.0,107.9(2C),58.8,51.6,48.6,42.8,42.3,40.1,34.0,33.9,33.8,28.8,22.1,19.5,16.7,14.2。ES-MS m/z 450($[M+1]^+$)。

[1420] 实施例72

[1421] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢

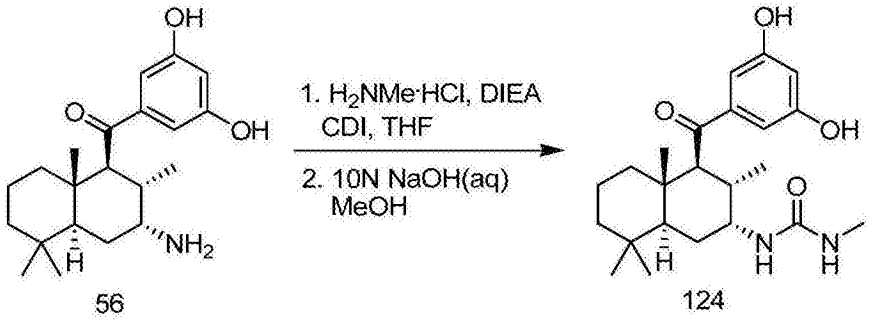
萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号123)的合成

[1422] 

[1423] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,147mg,0.425mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(164mg,0.432mmol)和烟酸(64mg,0.52mmol)的DMF(4.27mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.10mL,0.57mmol)。将溶液在室温下搅拌66h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。将剩余物悬浮在CH_2Cl_2中,加热至沸腾,并使其冷却至室温。通过过滤收集粉色固体,然后通过硅胶上的层析(EtOAc)纯化以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号123,72mg,38%)。^1H NMR(CD_3OD):δ8.88(s,1H),8.70(d,J=3.6Hz,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),7.57(m,1H),6.94(d,J=2.1Hz,2H),6.48(s,1H),4.54(m,1H),3.57(d,J=13Hz,1H),2.50(m,1H),1.81(m,2H),1.24-1.56(m,6H),1.09(m,4H),0.89(s,6H),0.78(d,J=6.3Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.2,169.0,164.5,159.8(2C),152.3,149.1,144.6,137.3,133.4,125.0,107.9(2C),58.9,52.0,48.8,42.9,42.5,40.2,34.0,33.9(2C),28.8,22.1,19.5,16.7,14.2。ES-MS m/z 451($[M+1]^+$)。

[1424] 实施例73

[1425] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基脲(化合物编号124)的合成

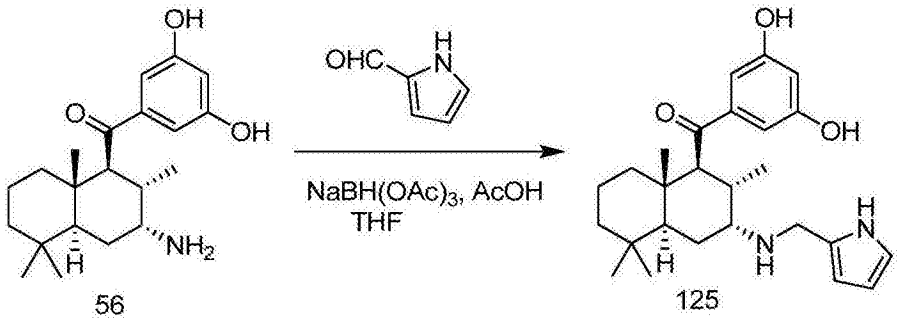
[1426] 

[1427] 在氩气下,向甲胺盐酸盐(130mg,1.93mmol)和1,1'-羰基二咪唑(306mg,1.89mmol)的THF(5.0mL)悬浮液加入N,N-二异丙基乙胺(0.61mL,3.5mmol)。将溶液在室温下搅拌1h,然后加入5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,62mg,0.18mmol)的THF(3.68mL),并将溶液加热至60℃过夜。在17h之后,使溶液冷却至室温并加入饱和$NaHCO_3$(20mL)水溶液。使用EtOAc(3×20mL)萃取水层,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供黄色油状物(229mg)。在室温下,向黄色油状物(229mg)的MeOH(5.69mL)溶液加入10N NaOH(0.57mL,5.7mmol)。将溶液搅拌2h,

然后浓缩，并将剩余物在EtOAc(20mL)和H_2O(30mL)之间分层。将水层调整至pH 8并使用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc)纯化剩余物以提供无色固体形式的1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基脲(化合物编号124,38mg,53%)。^{1}H NMR(CD_3OD)：δ 6.87(d,J＝2.1Hz,2H),6.50(t,J＝2.1Hz,1H),6.34(d,J＝8.4Hz,1H),4.03(m,1H),3.21(d,J＝12Hz,1H),2.73(s,3H),2.34(m,1H),1.17-1.74(m,8H),1.08(m,4H),0.86(s,6H),0.70(d,J＝6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ206.1,161.8,159.8(2C),144.6,108.0,107.7(2C),59.2,51.3,49.2,43.1,42.4,40.3,34.6,33.9(2C),29.3,26.9,22.1,19.5,16.7,14.0。ES-MS m/z 403($[M+1]^+$)。

[1428] 实施例74

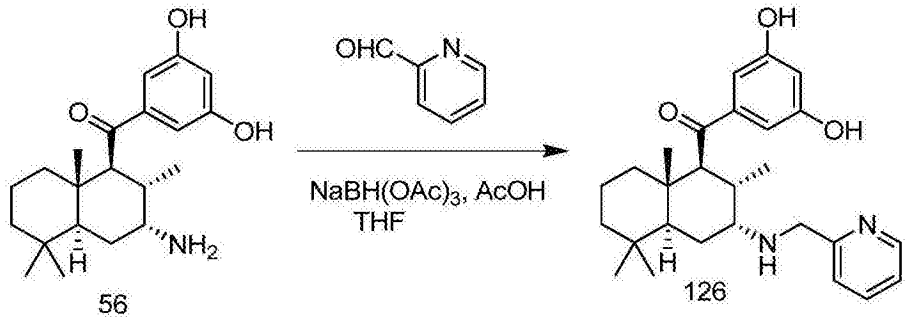
[1429] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号125)的合成

[1430] 

[1431] 在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,70mg,0.20mmol)的THF(2.05mL)溶液加入吡咯-2-甲醛(25mg,0.26mmol)、乙酸(0.016mL,0.28mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(141mg,0.665mmol)。将混合物搅拌17h，使用EtOAc(30mL)稀释并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)洗涤。使用EtOAc(3×20mL)萃取水层，并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/EtOAc,1:49)纯化剩余物以提供无色粉末形式的5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号125,29mg,34%)。^{1}H NMR(CD_3OD)：δ6.87(d,J＝2.1Hz,2H),6.71(m,1H),6.46(m,1H),6.04(m,2H),3.93(d,J＝14Hz,1H),3.73(d,J＝14Hz,1H),3.51(d,J＝12Hz,1H),2.95(br s,1H),2.31(m,1H),1.93(m,1H),1.19-1.54(m,7H),1.06(m,4H),0.97(s,3H),0.88(s,3H),0.74(d,J＝6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ206.8,159.9(2C),144.5,130.2,118.5,108.6,108.1,108.0,107.8(2C),58.1,57.9,47.3,44.8,43.0,42.2,40.5,35.1,34.1,33.9,25.6,22.2,19.6,16.5,14.1。ES-MS m/z 423($[M-1]^-$)。

[1432] 实施例75

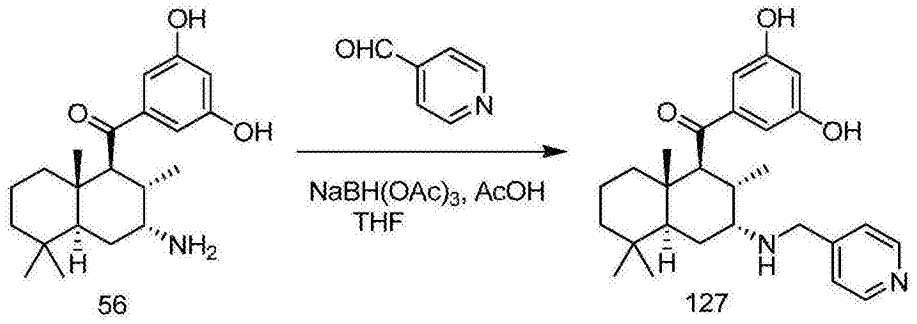
[1433] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号126)的合成

[1434] 

[1435] 在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,72mg,0.21mmol)的THF(2.09mL)溶液加入2-吡啶甲醛(0.024mL,0.25mmol)、乙酸(0.012mL,0.21mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(144mg,0.679mmol)。将混合物搅拌16h，使用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释，并使用EtOAc(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:2)将剩余物部分地纯化以提供黄色固体(63mg)。将黄色固体(63mg)悬浮在CH_2Cl_2中，加热至沸腾，并使其冷却至室温。通过过滤收集5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇，无色固体(化合物编号126,49mg,54%)。^1H NMR(CD_3OD)：δ8.52(d,J=4.2Hz,1H),7.83(m,1H),7.51(d,J=7.8Hz,1H),7.32(m,1H),6.87(s,2H),6.46(s,1H),4.00(d,J=14Hz,1H),3.81(d,J=14Hz,1H),3.58(d,J=11Hz,1H),2.87(br s,1H),2.31(m,1H),1.93(m,1H),1.18-1.67(m,7H),1.06(m,4H),0.93(s,3H),0.88(s,3H),0.81(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ206.7,160.6,159.4(2C),149.6,144.2,138.2,124.0,123.3,107.9,107.6(2C),58.6,57.8,53.4,47.0,42.7,41.9,40.3,35.2,34.0,33.7,25.9,22.2,19.4,16.6,14.0。ES-MS m/z 437([M+1]$^+$)。

[1436] 实施例76

[1437] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号127)的合成

[1438] 

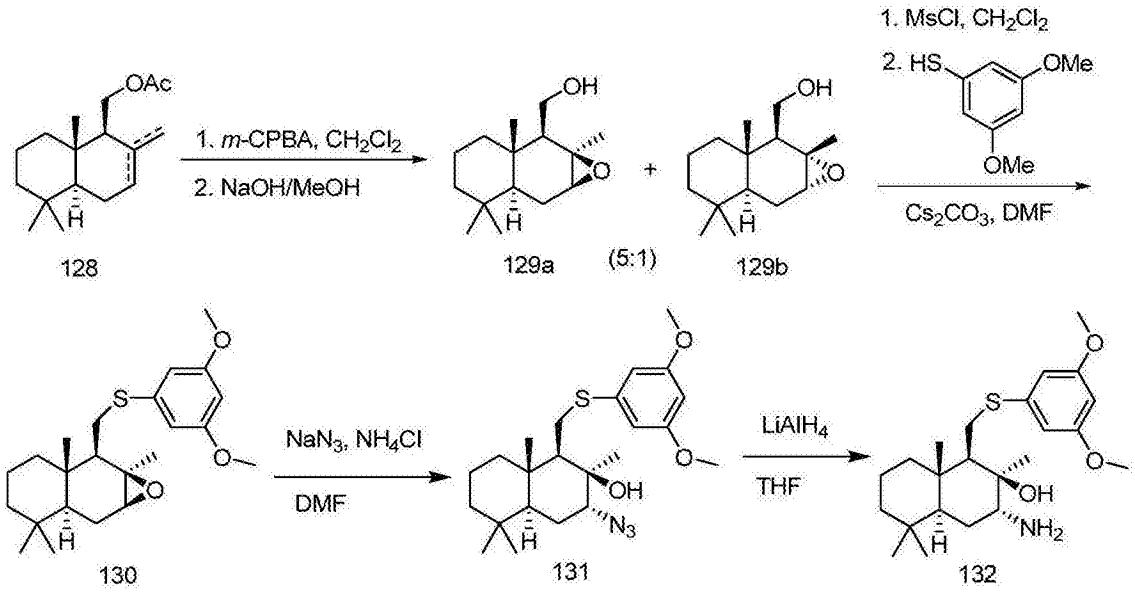
[1439] 在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,70mg,0.20mmol)的THF(2.03mL)溶液加入4-吡啶甲醛(0.023mL,0.24mmol)、乙酸(0.012mL,0.21mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(139mg,0.656mmol)。将混合物搅拌14h，使用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释，并使用EtOAc(3×30mL)萃取水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/EtOAc,1:49)纯化剩余物以提供无色固体形式的5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号127,40mg,45%)。

^{1}H NMR(CD_3OD)：δ8.48(d,J＝5.4Hz,2H),7.50(d,J＝5.4Hz,2H),6.87(d,J＝1.8,2H),6.47(m,1H),3.96(d,J＝14Hz,1H),3.77(d,J＝15Hz,1H),3.56(d,J＝12Hz,1H),2.86(m,1H),2.30(m,1H),1.88(m,1H),1.18-1.66(m,7H),1.06(m,4H),0.89(s,3H),0.87(s,3H),0.80(d,J＝6.9Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ206.8,159.6(2C),152.9,149.8(2C),144.4,124.8(2C),107.9,107.6(2C),58.3,58.0,51.2,47.4,42.9,42.1,40.4,35.4,34.0,33.8,26.0,22.2,19.5,16.7,14.0。ES-MS m/z 437([M+1]$^+$)。

[1440] 实施例77

[1441] (1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-氨基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号132)的合成

[1442]



[1443] A.在氩气下,将[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲基乙酸酯(8份)和[(1S,4aS,8aS)-5,5,8a-三甲基-2-亚甲基-十氢萘-1-基]甲基乙酸酯(1份)(化合物编号128,根据Kuchkova等人,Chem.Nat.Comp.2007,43(4),pp 412-416制备的,2.02g,7.64mmol)和间氯过氧苯甲酸(3.33g,14.9mmol)的混合物的CH_2Cl_2(52mL)溶液在室温下搅拌1h。加入水(30mL)和10％Na_2SO_3水溶液(30mL)并将混合物在室温下搅拌15min。将层分离,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×30mL)和盐水(30mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色油状物(2.01g),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1444] B.将来自上述的无色油状物(2.01g)的6:1MeOH/10N NaOH溶液在室温下搅拌2h。加入水(50mL),并使用EtOAc(4×50mL)萃取混合物。将有机层合并,使用盐水(50mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶层析(25％-35％EtOAc/己烷)纯化剩余物以提供无色固体形式的[(1aR,2S,2aS,6aS,7aS)-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯-2-基]甲醇和[(1aS,2S,2aS,6aS,7aR)-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯-2-基]甲醇的5:1混合物(化合物编号129a和129b,1.71g,81％在2步上)。

[1445] C.在氩气下,在0℃下,向来自上述的[(1aR,2S,2aS,6aS,7aS)-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯-2-基]甲醇和[(1aS,2S,2aS,6aS,7aR)-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯-2-基]甲醇(化合物编号129a和129b,1.53g,6.42mmol)的5:1混

合物和三乙胺(1.20mL,8.61mmol)的CH_2Cl_2溶液加入甲烷磺酰基氯(0.55mL,7.1mmol)。将溶液在0℃下搅拌5min,然后在室温下1.5h。使用乙酸乙酯(180mL)稀释溶液并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×35mL)和盐水(35mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩,提供黄色固体(1.97g),将其用于下一步而不进一步纯化。

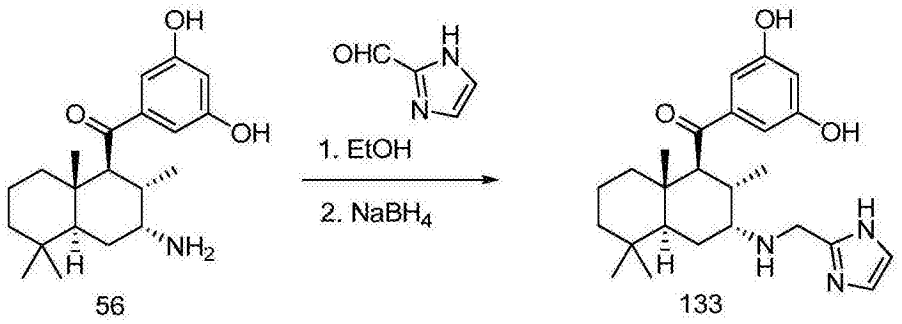
[1446] D.在氩气下,将来自上述的黄色固体(1.97g)、Cs_2CO_3(6.34g,19.4mmol)和3,5-二甲氧基硫代苯酚(化合物编号79,1.13g,6.65mmol)的DMF(32mL)的混合物在80℃下搅拌17h。使用EtOAc(300mL)和饱和NH_4Cl水溶液(100mL)稀释混合物。使用EtOAc(100mL)萃取水层,并将有机层合并,使用盐水(5×100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。在硅胶上的(15%EtOAc/己烷)纯化剩余物以提供绿色油状物形式的(1aR,2R,2aS,6aS,7aS)-2-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯(化合物编号130,2.73g,82%在2步上)。

[1447] E.在氩气下,向(1aR,2R,2aS,6aS,7aS)-2-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯(化合物编号130,507mg,1.30mmol)的DMF(13.0mL)溶液加入叠氮化钠(549mg,8.45mmol)和氯化铵(209mg,3.90mmol)。将混合物加热至80℃,时间为5天,然后使其冷却至室温并使用EtOAc(150mL)稀释。使用H_2O(20mL)和盐水(5×40mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,15:185)纯化剩余物以提供黄色油状物形式的(1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-叠氮基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号131,299mg,53%)。

[1448] F.在氩气下,在0℃下,向(1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-叠氮基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号131,299mg,0.690mmol)的THF(6.88mL)溶液滴加氢化锂铝(2.0M的THF,0.69mL,1.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min,然后在室温下3h。将混合物冷却至0℃,并加入H_2O(0.06mL),随后15%NaOH水溶液(0.06mL)和H_2O(0.16mL)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后干燥($MgSO_4$)并在室温下搅拌10min。将混合物过滤并浓缩,并通过硅胶上的层析($MeOH/CH_2Cl_2$,1:19)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的(1R,2R,3R,4aS,8aS)-3-氨基-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号132,163mg,58%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ6.46(s,2H),6.24(s,1H),3.78(s,6H),3.55(br s,1H),3.06(dd,J=12,4.5Hz,1H),2.83(m,1H),0.97-1.87(m,16H),0.88(s,3H),0.82(s,3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ161.0(2C),141.0,106.1(2C),97.9,77.5,56.1,55.5(2C),53.6,46.8,41.9,39.4,39.2,33.1,32.9,29.1,27.9,25.5,21.7,18.2,15.5。ES-MS m/z 408($[M+1]^+$)。

[1449] 实施例78

[1450] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号133)的合成

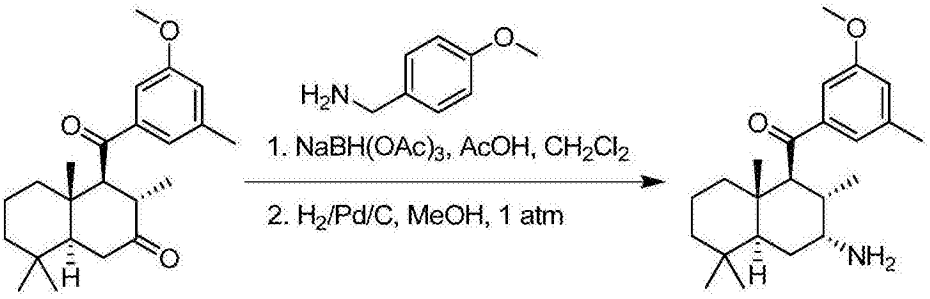
[1451] 

56 133

[1452] 在氩气下，向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,75mg,0.22mmol)的EtOH(2.2mL)溶液加入2-咪唑甲醛(26mg,0.27mmol)，并将混合物加热至回流2h。在使溶液冷却至室温之后，加入硼氢化钠(26mg,0.69mmol)，并将混合物搅拌30min，然后在H_2O(10mL)和EtOAc(20mL)之间分层。将水层调整至pH 10并使用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。将剩余物悬浮在CH_2Cl_2中，加热至沸腾，并使其冷却至室温。通过过滤收集5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇，无色固体(化合物编号133,49mg,53%)。^1H NMR(CD_3OD)：δ6.99(s,2H)，6.86(d,J＝2.1Hz,2H)，6.46(m,1H)，3.92(d,J＝14Hz,1H)，3.77(d,J＝14Hz,1H)，3.52(d,J＝12Hz,1H)，2.80(br s,1H)，2.28(m,1H)，1.90(m,1H)，1.17-1.62(m,7H)，1.06(m,4H)，0.92(s,3H)，0.87(s,3H)，0.76(d,J＝6.9Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ206.9,159.8(2C)，148.7,144.5,122.5(2C)，108.1,107.8(2C)，58.5,58.0,47.3,45.1,43.0,42.2,40.5,35.4,34.1,33.9,25.9,22.3,19.6,16.7,14.1。ES-MS m/z 426($[M+1]^+$)。

[1453] 实施例79

[1454] (2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号135)的合成

[1455] 

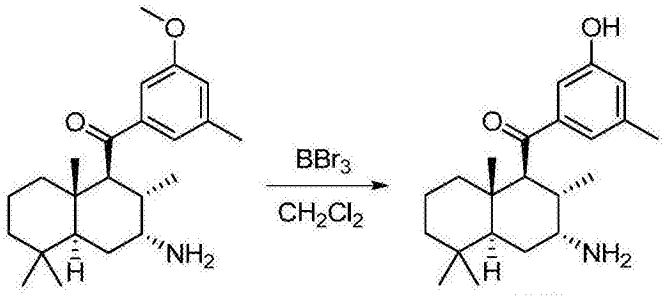
134 135

[1456] A.在氩气下，将三乙酰氧基硼氢化钠(6.96g,32.8mmol)加入至(3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-酮(化合物编号134，以与针对化合物编号90描述的类似的方式从化合物编号7制备的，3.87g,10.9mmol)、4-甲氧基苄胺(1.56mL,12.0mmol)和乙酸(0.63mL,11mmol)的CH_2Cl_2(110mL)溶液，并将混合物在室温下搅拌25h。使用CH_2Cl_2(70mL)稀释混合物，然后使用1N NaOH(100mL)洗涤。使用CH_2Cl_2(3×75mL)萃取水层，并将有机层合并，干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/CH_2Cl_2，1:19-1:9)将剩余物部分地纯化以提供黄色泡沫形式的(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(3.72g)。

[1457] B.在氩气下,将甲醇(80mL)小心加入至(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(3.72g)和10%Pd/C(788mg),随后添加10%HCl水溶液(4.0mL)。在1atm的H_2(g)下将混合物在室温下搅拌16h,然后通过硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,200:10:1)纯化剩余物以提供无色固体形式的(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号135,1.62g,42%在2步上)。^{1}H NMR:($CDCl_3$):δ7.36(s,1H),7.27(s,1H),6.90(s,1H),3.84(s,3H),3.51(d,J=11.6Hz,1H),3.25(m,1H),2.40(s,3H),2.30(m,1H),1.75(m,1H),1.62-1.09(m,8H),1.07(s,3H),0.89(s,3H),0.84(s,3H),0.78(d,J=6.8Hz,3H)。

[1458] 实施例80

[1459] 3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136)的合成

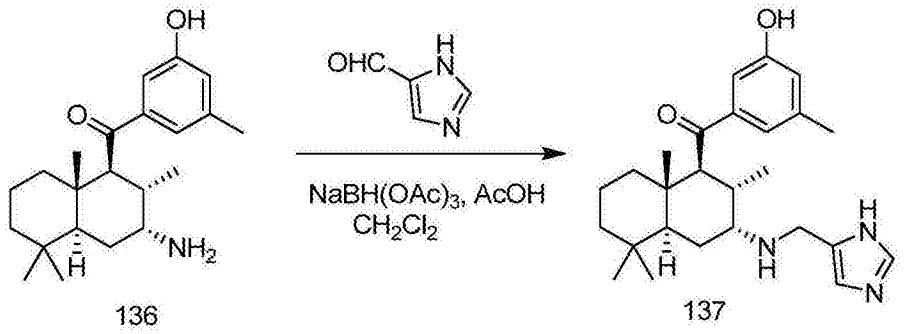
[1460] 

135 136

[1461] 在氩气下,在-78℃下将三溴化硼(1.0M的CH2Cl_2,18.1mL,18.1mmol)加入至(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-甲氧基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号135,1.62g,4.53mmol)的CH_2Cl_2(45mL)溶液。将溶液在-78℃下搅拌5min,然后在室温下3.25h。使用MeOH(60mL)将溶液小心淬灭并浓缩。将剩余物溶于i-PrOH(45mL)和10%HCl水溶液(15mL),并将溶液在85℃下搅拌100min。将溶液浓缩,使用EtOAc(180mL)和H_2O(60mL)稀释,然后使用1NNaOH中和至pH 7。使用EtOAc(2×60mL)萃取水层,并将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:0.9)纯化剩余物以提供无色固体形式的3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,1.51g,97%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ7.34(s,1H),7.17(s,1H),6.84(s,1H),3.54(d,J=11.8Hz,1H),3.17(m,1H),2.34(s,3H),2.26(m,1H),1.82-1.68(m,2H),1.58-1.14(m,6H),1.02(m,4H),0.91(s,3H),0.86(s,3H),0.76(d,J=6.8Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ207.0,159.2,143.8,140.9,121.8,121.4,113.1,57.2,52.4,47.5,43.0,42.3,40.4,35.0,34.0,33.8,30.2,22.1,21.4,19.6,16.7,13.9。ES-MS m/z 344([M+1]$^+$)。

[1462] 实施例81

[1463] 3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号137)的合成

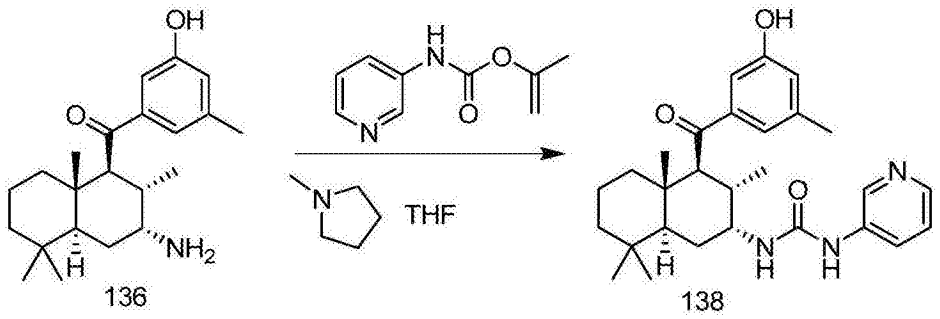
[1464] 

136 137

[1465] 在氩气下，向3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,61.6mg,0.179mmol)、4(5)-咪唑甲醛(20.7mg,0.215mmol)和乙酸(0.010mL,0.17mmol)的CH_2Cl_2(1.7mL)悬浮液加入三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,0.566mmol)，并将混合物在室温下搅拌24h。使用10%MeOH/CH_2Cl_2(10mL)稀释混合物并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)洗涤。使用10%MeOH/CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水层，并将有机层合并，干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(丙酮/甲苯/NH_4OH,40:50:1)纯化剩余物以提供无色固体形式的3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(1H-咪唑-5-基甲基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号137,40mg,53%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ7.82(s,1H),7.53(s,1H),7.26(s,1H),6.86(s,1H),6.76(s,1H),4.00(d,J=12.6Hz,1H),3.69(d,J=11.7Hz,1H),3.62(d,J=13.0Hz,1H),3.00(br s,1H),2.36(m,1H),2.22(s,3H),2.01(m,1H),1.91(m,1H),1.55-1.05(m,4H),1.01(s,3H),0.90-0.78(m,8H),0.72(d,J=6.9Hz,3H),0.50(m,1H)。ES-MS m/z 424($[M+1]^+$)。

[1466] 实施例82

[1467] 3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲(化合物编号138)的合成

[1468] 

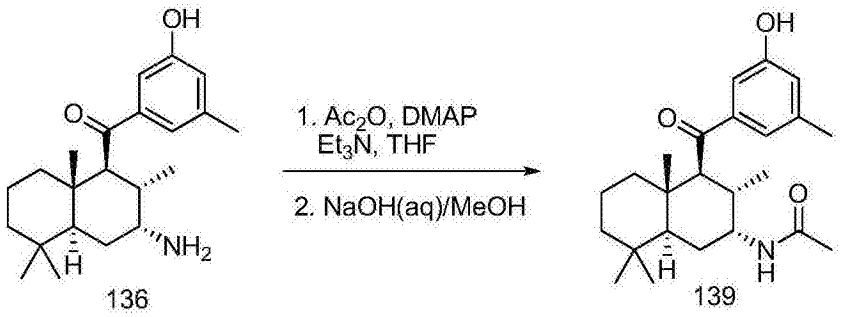
136 138

[1469] 在氩气下，向3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,61mg,0.18mmol)和吡啶-3-基-氨基甲酸异丙烯基酯(39mg,0.22mmol)的THF(0.35mL)悬浮液加入1-甲基吡咯烷(0.020mL,0.19mmol)，然后加热至55℃时间为16h。将混合物浓缩，并通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:9-15:85)纯化剩余物以提供浅黄色固体形式的3-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-1-(吡啶-3-基)脲(化合物编号138,70mg,85%)。^1H NMR(CD_3OD)：δ8.55(br s,1H),8.14(d,J=4.5Hz,1H),7.98(m,1H),7.35(dd,J=8.4,4.9Hz,1H),7.28(s,1H),7.17(m,1H),6.87(m,1H),6.67(d,J=9.3Hz,1H),4.14(m,1H),3.28(m,1H),2.44(m,1H),2.38(s,3H),1.87-1.12(m,9H),1.08(s,3H),0.89(s,3H),0.88(s,3H),0.77(d,J=6.7Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD)：δ205.8,158.9,157.4,143.8,143.4,141.0,140.6,

127.5,125.3,121.6,121.1,113.1,59.3,51.5,43.1,42.7,40.3,34.4,34.0,33.9,29.0,22.1,21.5,19.5,16.7,14.0。ES-MS m/z 464([M+1]$^+$)。

[1470] 实施例83

[1471] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺(化合物编号139)的合成

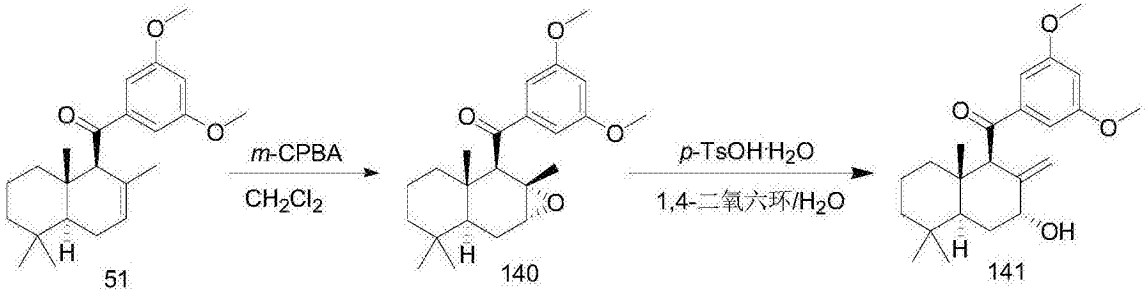
[1472] 

[1473] A.在氩气下,在0℃下将乙酸酐(0.040mL,0.42mmol)加入至3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,62mg,0.18mmol)、DMAP(2.2mg,0.018mmol)和Et_3N(0.059mL,0.42mmol)的THF(1.8mL)溶液。将溶液在0℃下搅拌5min,然后在室温下3h。将溶液浓缩,溶于EtOAc(40mL),使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。将获得的无色晶体(75mg)用于下一步而不进一步纯化。

[1474] B.将来自上述的无色晶体(75mg)溶于MeOH(2mL)并加入10N NaOH(0.2mL)。将溶液在室温下搅拌35min,然后浓缩。使用H_2O(10mL)稀释剩余物并使用10%HCl水溶液调整至pH 6。使用EtOAc(40mL)萃取混合物,并将有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]乙酰胺(化合物编号139,70mg,定量在2步上)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.26(br s,1H),6.88(s,1H),6.55(brs,1H),5.99(br s,1H),4.37(m,1H),3.03(d,J=11.9Hz,1H),2.43(m,1H),2.37(s,3H),2.14(s,3H),1.77-1.02(m,12H),0.84(s,3H),0.82(s,3H),0.71(d,J=6.7Hz,3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ203.5s,171.2,156.2,142.3,140.5,121.3,121.0,113.0,58.2,50.1,48.6,41.6,41.3,39.3,33.5,33.0,32.8,27.7,23.6,21.8,21.6,18.5,16.5,13.5。ES-MS m/z 386([M+1]$^+$)。

[1475] 实施例84

[1476] (2R,4R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-4a,8,8-三甲基-3-亚甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号141)的合成

[1477] 

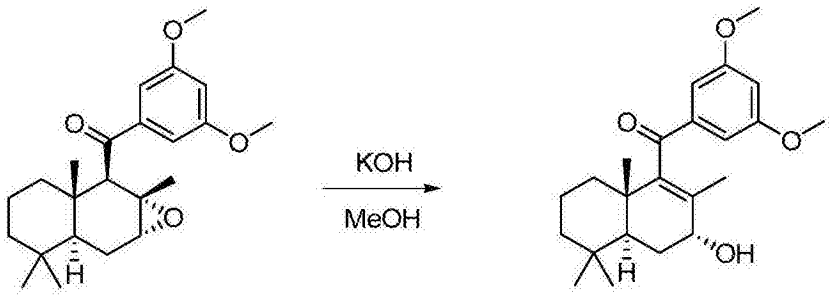
[1478] A.在0℃下,在氩气下将[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-

八氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲酮(化合物编号51,208mg,0.583mmol)和间氯过氧苯甲酸(154mg,0.687mmol)的CH_2Cl_2(5.8mL)溶液搅拌2h。使用10%Na_2SO_3水溶液(3.0mL)淬灭反应并使其在室温下搅拌1h。使用EtOAc(20mL)萃取混合物,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:9)纯化剩余物以提供无色油状物形式的(1aS,2R,2aS,6aS,7aR)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯(化合物编号140,158mg,73%)。

[1479] B.将(1aS,2R,2aS,6aS,7aR)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯(化合物编号140,103mg,0.277mmol)和对甲苯磺酸(2.6mg,0.014mmol)的1,4-二氧六环/H_2O(9:1,2.0mL)溶液加热至回流时间为2h。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和EtOAc(30mL)稀释溶液,并使用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将有机层合并,使用盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:9-2:3)纯化剩余物以提供无色晶体形式的(2R,4R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-4a,8,8-三甲基-3-亚甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号141,40mg,39%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.11(d,J=2.2Hz,2H),6.61(t,J=2.2Hz,1H),5.03(s,1H),4.58(s,1H),4.47(br s,1H),4.37(s,1H),3.82(s,6H),1.96-1.06(m,12H),0.91(s,3H),0.86(s,3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ200.5,160.9(2C),146.9,141.2,112.6,106.2(2C),105.0,73.5,57.6,55.7(2C),48.0,42.2,41.1,38.8,33.5,33.2,31.0,21.8,19.1,14.1。ES-MS m/z 373($[M+1]^+$)。

[1480] 实施例85

[1481] (2R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-2-醇(化合物编号142)的合成

[1482] 

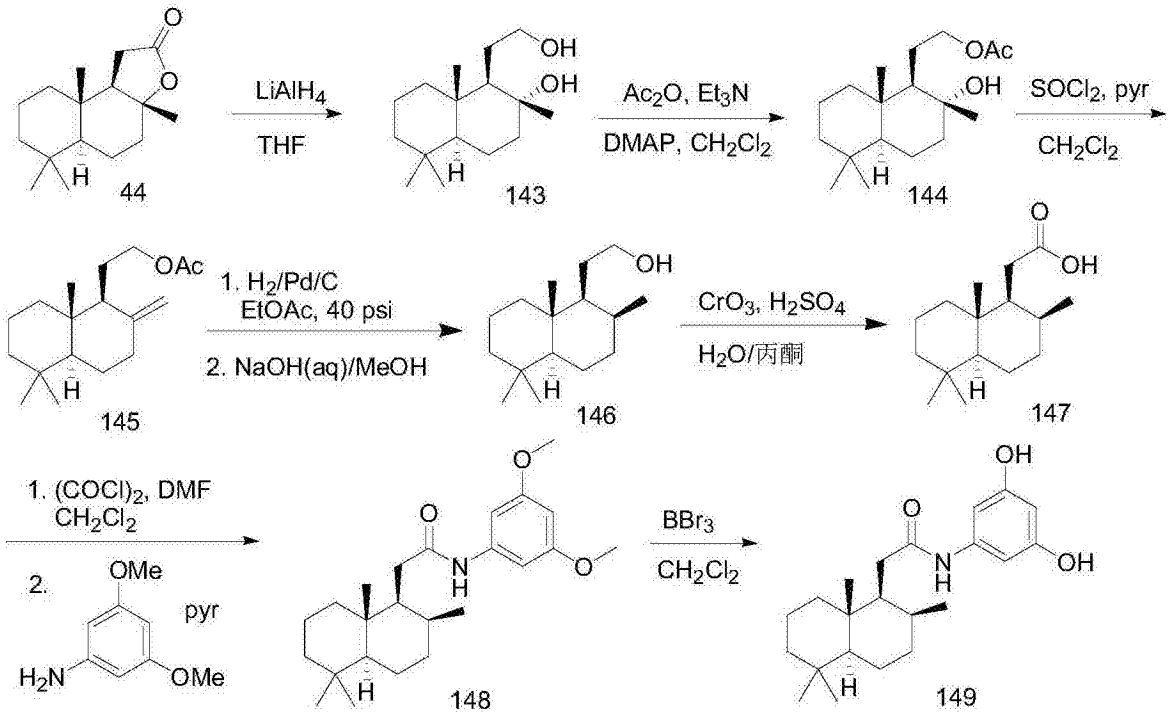
141 142

[1483] 将(1aS,2R,2aS,6aS,7aR)-2-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-1a,2a,6,6-四甲基-十氢萘并[2,3-b]环氧乙烯(化合物编号140,55mg,0.15mmol)和KOH(29mg,0.52mmol)的MeOH(1.5mL)溶液加热至回流时间为18h,然后加入饱和NH_4Cl水溶液(10mL)。使用10%MeOH/CH_2Cl_2(2×10mL)萃取混合物,并将有机层合并,使用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,3:7-3:2)纯化剩余物以提供无色固体形式的(2R,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-1,2,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-2-醇(化合物编号142,28mg,51%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.09(d,J=2.3Hz,2H),6.65(t,J=2.3Hz,1H),4.07(m,1H),3.84(s,6H),1.90(m,2H),1.59-1.22(m,13H),0.96(s,3H),0.88(s,3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ200.3,161.1(2C),146.2,139.9,130.5,107.4(2C),105.6,69.4,55.7(2C),45.4,41.7,39.1,37.1,33.2,33.0,29.0,21.7,19.5,18.9,18.7。ES-MS m/z 355($[M-17]^+$)。

[1484] 实施例86

[1485] 2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)乙酰胺(化合物编号149)的合成

[1486]



[1487] A.在氩气下,将香紫苏内酯(化合物编号44,5.76g,23.0mmol)的THF(115mL)溶液冷却至0℃并加入氢化锂铝(1.92g,50.6mmol)。在室温下搅拌2h之后,将混合物冷却至0℃并小心加入H_2O(1.9mL),随后15%NaOH水溶液(1.9mL)和H_2O(5.7mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩以提供无色固体形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-(2-羟基乙基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号143,5.51g,94%)。

[1488] B.在氩气下,在0℃下将乙酸酐(2.04mL,21.6mmol)加入至(1R,2R,4aS,8aS)-1-(2-羟基乙基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号143,5.51g,21.7mmol)、DMAP(132mg,1.08mmol)和Et_3N(3.32mL,23.8mmol)的CH_2Cl_2(108mL)溶液。将溶液在0℃下搅拌20min,然后在室温下40min。将溶液浓缩,溶于EtOAc(100mL),使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×30mL)和盐水(20mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。将获得的无色油状物,2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙酸乙酯,(化合物编号144,7.03g)用于下一步而不进一步纯化。

[1489] C.在氩气下,在-78℃下,在30min内向2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙酸乙酯(化合物编号144,7.03g)和吡啶(3.51mL,434mmol)的CH_2Cl_2(217mL)溶液加入亚硫酰氯(7.89mL,108mmol)和吡啶(14.0mL,173mmol)的CH_2Cl_2(54mL)溶液。将溶液在-78℃下搅拌40min,然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)并使其升温至室温。使用H_2O(30mL)洗涤有机相并浓缩随后与己烷(50mL)共沸去除吡啶。将剩余物在EtOAc(100mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)之间分层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(4×40mL)和盐水(15mL)洗涤有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶(EtOAc/己烷,1:19)过滤剩余物以提供浅黄色油状物形式的2-[(1S,4aS,8aS)-5,5,8a-三甲基-2-亚甲基-十氢萘-1-基]乙酸

乙酯(化合物编号145,6.01g),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1490] D.向2-[(1S,4aS,8aS)-5,5,8a-三甲基-2-亚甲基-十氢萘-1-基]乙酸乙酯(化合物编号145,6.01g)的EtOAc(40mL)溶液加入10%Pd/C(600mg),然后在45psi下在H_2(g)环境下摇动1.5h。通过硅藻土将混合物过滤,然后浓缩以提供无色油状物(5.53g)。将无色油状物(5.53g)溶于MeOH(100mL)并缓慢加入10N NaOH(9.9mL)。将溶液在室温下搅拌20min,然后冷却至0℃并使用浓HCl调整至pH 2。将混合物浓缩,然后在CH_2Cl_2(40mL)和H_2O(30mL)之间分层。使用CH_2Cl_2(2×20mL)萃取水层,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供浅色油状物,2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙-1-醇(化合物编号146,5.21g),将其用于下一步而不进一步纯化。

[1491] E.制备通过在0℃下加入CrO_3(6.56g,65.6mmol)至H_2SO_4(5.89mL,105mmol)新鲜制备Jones试剂,然后在0℃下使用H_2O(24mL)缓慢稀释混合物。在0℃下,在10min内将Jones试剂滴加至2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙-1-醇(化合物编号146,5.21g)的丙酮(73mL)溶液,并将混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下2天。使用i-PrOH(40mL)稀释混合物,然后浓缩。使用H_2O(100mL)稀释剩余物并使用CH_2Cl_2(50mL,然后3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩,并通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:24)将剩余物部分地纯化以提供黄色晶体形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙酸(化合物编号147,4.87g)。

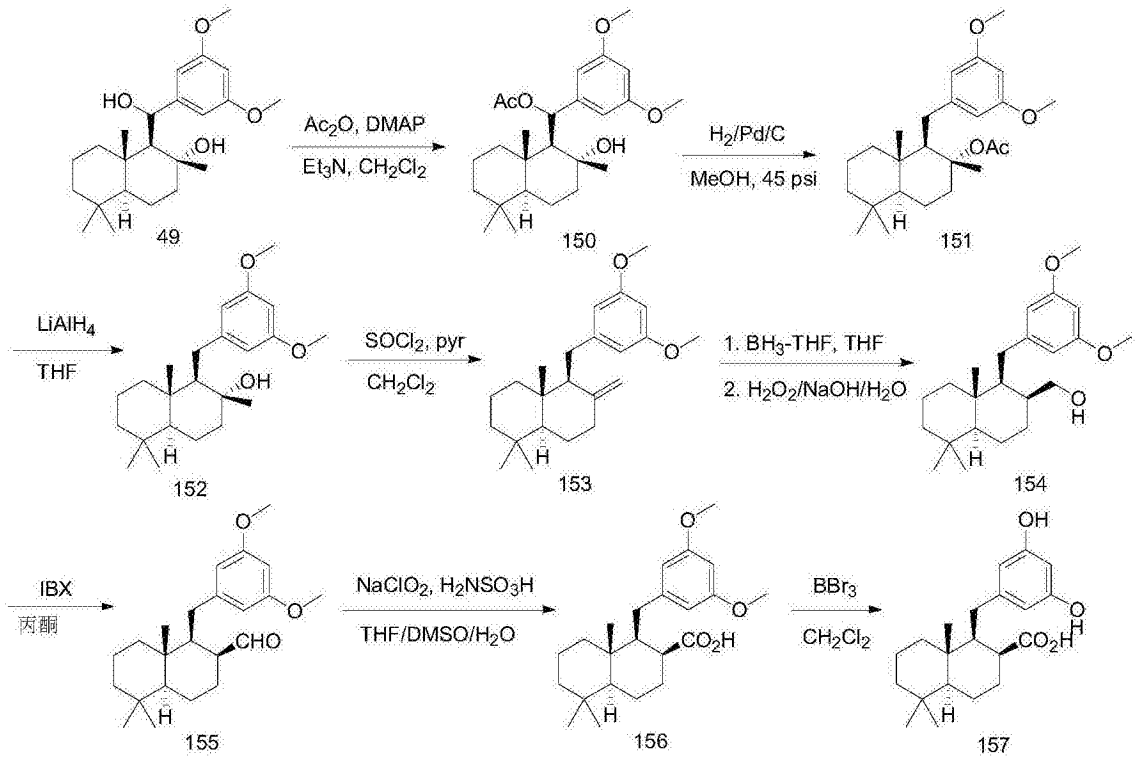
[1492] F.在氩气下,向2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]乙酸(化合物编号147,302mg)的CH_2Cl_2(6mL)溶液加入DMF(催化量)和草酰氯(0.31mL,3.6mmol),然后在室温下搅拌45min。将溶液浓缩,随后与CH_2Cl_2(3×10mL)共沸去除过量草酰氯。将酰氯剩余物溶于吡啶(3mL),并加入3,5-二甲氧基苯胺(202mg,1.32mmol)。将溶液在室温下搅拌17h,然后浓缩。将剩余物在EtOAc(35mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)之间分层,并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×15mL)和盐水(10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,15:85)纯化剩余物以提供无色固体形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物编号148,151mg,29%在6步上)。

[1493] G.在氩气下,将2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物编号148,151mg,0.390mmol)的CH_2Cl_2(4mL)溶液在室温下搅拌,同时加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,2.5mL,2.5mmol),然后在室温下将溶液搅拌3h。将甲醇(10mL)小心加入至溶液,然后浓缩(3×)。将剩余物溶于i-PrOH/10%HCl水溶液(3:1,4mL)并加热至85℃时间为40min。将溶液浓缩,并将剩余物在EtOAc(20mL)和H_2O(10mL)之间分层。使用1N NaOH将水相调整至pH 9并使用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩,并通过硅胶上的层析(丙酮/己烷,33:67)纯化剩余物以提供棕黄色固体形式的2-[(1S,2S,4aS,8aR)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)乙酰胺(化合物编号149,116mg,83%)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ6.55(d,J=2.4Hz,2H),6.01(t,J=2.1Hz,1H),2.46(dd,J=16.2,2.1Hz,1H),2.07(dd,J=16.4,6.2Hz,1H),1.80-0.94(m,13H),0.87(m,12H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ175.1,159.5(2C),141.6,100.2(2C),99.5,56.3,54.1,43.1,40.0,38.8,38.0,37.3,35.3,34.2,33.9,23.0,22.2,21.2,19.8,15.0。ES-MS m/z 360($[M+1]^+$)。

[1494] 实施例87

[1495] (1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二羟基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号157)的合成

[1496]



[1497] A.在氩气下,在0℃下将乙酸酐(0.52mL,5.5mmol)加入至(1S,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)(羟基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号49,2.09g,5.55mmol)、DMAP(34mg,0.28mmol)和Et_3N(0.85mL,6.1mmol)的CH_2Cl_2(55mL)溶液。将溶液在0℃下搅拌15min,然后在室温下45min。将溶液浓缩,溶于EtOAc(100mL),使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×20mL)和盐水(15mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:3)纯化剩余物以提供浅黄色油状物形式的[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲基乙酸酯(化合物编号150,2.26g,97%)。

[1498] B.向[(1S,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基](3,5-二甲氧基苯基)甲基乙酸酯(化合物编号150,2.26g,5.40mmol)的MeOH(20mL)溶液小心分批加入10%Pd/C(228mg),然后在45psi的H_2(g)环境下摇动17h。通过硅藻土过滤混合物,然后浓缩以提供无色油状物。(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-基乙酸酯(化合物编号151,2.10g)。

[1499] C.在氩气下,将(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-基乙酸酯(化合物编号151,2.10g)的THF(35mL)溶液冷却至0℃并加入氢化锂铝(297mg,7.83mmol)。在室温下搅拌2h之后,将混合物冷却至0℃并小心加入H_2O(0.3mL),随后15%NaOH水溶液(0.3mL)和H_2O(0.9mL)。将混合物在室温下搅拌30min,然后干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:3)纯化剩余物以提供无色油状物形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号152,1.53g,78%在2步上)。

[1500] D.在氩气下，在-78℃下，在30min内向(1R,2R,4aS,8aS)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号152,1.53g,4.24mmol)和吡啶(0.69mL,8.5mmol)的CH_2Cl_2(42mL)溶液加入亚硫酰氯(1.54mL,21.2mmol)和吡啶(2.75mL,34.0mmol)的CH_2Cl_2(11mL)溶液。将溶液在-78℃下搅拌40min，然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)并使其升温至室温。使用CH_2Cl_2(20mL)萃取水相，并将合并的有机层浓缩，随后使用己烷(3×10mL)共沸去除吡啶。将剩余物在EtOAc(80mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)之间分层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×15mL)和盐水(10mL)洗涤有机相，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供黄色油状物，(4aS,5S,8aS)-5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘(化合物编号153,1.50g)，将其用于下一步而不进一步纯化。

[1501] E.在氩气下，在0℃下，向(4aS,5S,8aS)-5-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-1,1,4a-三甲基-6-亚甲基-十氢萘(化合物编号153,1.50g)的THF(42mL)溶液加入BH_3·THF(1.0M的THF,6.3mL,6.3mmol)并将溶液在0℃下搅拌5min，然后在室温下1.8h。将溶液冷却至0℃，并加入10N NaOH(0.84mL)，随后滴加50％H_2O_2水溶液(0.73mL,13mmol)。将混合物在室温下搅拌20min并在65℃下50min，然后使其冷却至室温。使用H_2O(25mL)稀释混合物，并加入饱和Na_2SO_3水溶液直至破坏过量过氧化物。使用盐水(15mL)洗涤有机层，并使用EtOAc(20mL)萃取合并的水层。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩，并通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:3)纯化剩余物以提供无色油状物形式的[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号154,0.59g,39％在2步上)。

[1502] F.在氩气下，向[(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-基]甲醇(化合物编号154,0.59g,1.6mmol)的丙酮(11mL)溶液加入2-碘酰基苯甲酸(1.37g,4.89mmol)，并将混合物加热至60℃，时间为3h。使混合物冷却至室温，然后过滤并浓缩以提供黄色油状物，(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号155,605mg)，将其用于下一步而不进一步纯化。

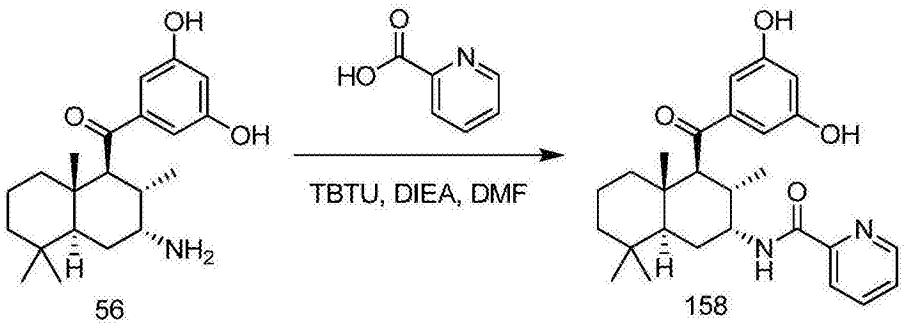
[1503] G.在0℃下，向(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲醛(化合物编号155,605mg)和氨基磺酸(544mg,5.60mmol)的THF/DMSO(10:1,18mL)溶液加入80％亚氯酸钠(543mg,4.80mmol)的H_2O(16mL)溶液，并将混合物在0℃下搅拌3h。使用EtOAc(50mL)、H_2O(10mL)和饱和NH_4Cl水溶液(10mL)稀释混合物。使用盐水(3×15mL)洗涤有机层，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:4)将剩余物部分地纯化以提供黄色油状物形式的(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号156,374mg)。

[1504] H.在氩气下，将(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号156,99mg)的CH_2Cl_2(2.6mL)溶液在0℃下搅拌，同时加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,1.6mL,1.6mmol)，然后将溶液在室温下搅拌23h。将甲醇(5mL)小心加入至溶液，然后浓缩(2×)。使用i-PrOH/10％HCl水溶液(2:1,3mL)稀释剩余物并加热至90℃时间为45min。将溶液浓缩，将剩余物在EtOAc(30mL)和盐水(15mL)之间分层。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩，并通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,3:97)纯化剩余物以提供浅白色固体形式的(1S,2S,4aS,8aR)-1-[(3,5-二羟基苯基)甲基]-5,5,8a-三甲基-十氢萘-2-甲酸(化合物编号157,11mg,7％在3步上)。^1H NMR(CD_3OD)：δ6.28(d,J＝2.4Hz,2H)，6.08(t,J＝2.3Hz,1H)，2.96(m,1H)，2.68(dd,J＝13.2,3.0Hz,1H)，2.40(m,1H)，2.19(m,1H)，1.85(m,1H)，

1.79-0.95(m,13H),0.87(s,3H),0.85(s,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ179.2,159.0(2C),146.3,109.1(2C),101.0,58.1,58.0,43.3,40.7,40.0(2C),34.3,34.0,32.7,30.9,21.9,20.5,19.8,15.3。ES-MS m/z 345([M-1]$^-$)。

[1505] 实施例88

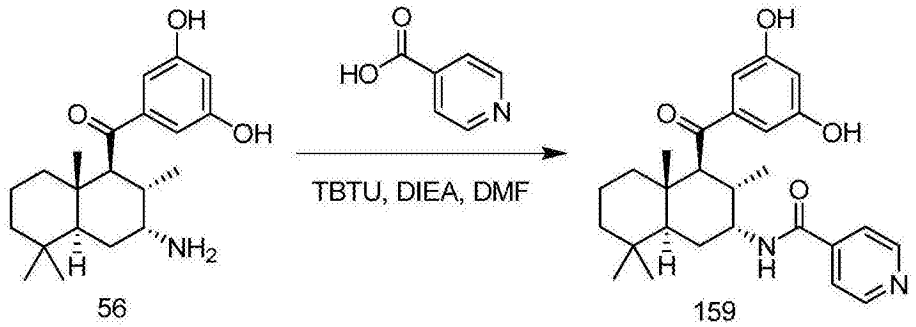
[1506] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物编号158)的合成

[1507] 

[1508] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,79mg,0.23mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(88mg,0.27mmol)和2-吡啶甲酸(34mg,0.28mmol)的DMF(1.1mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.056mL,0.32mmol),并将溶液在室温下搅拌19.5h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/CH_2Cl_2,2:3)纯化剩余物以提供无色泡沫形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-2-甲酰胺(化合物编号158,73mg,71%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ8.74(d,J=4.2Hz,1H),8.14(d,J=7.5Hz,1H),8.00(m,1H),7.61(m,1H),6.90(d,J=2.1Hz,2H),6.50(t,J=2.3Hz,1H),4.47(m,1H),3.37(d,J=12.0Hz,1H),2.52(m,1H),1.84(m,2H),1.61-1.09(m,10H),0.87(s,3H),0.81(s,3H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ205.4,165.9,159.9(2C),150.8,149.8,144.3,139.2,128.0,123.3,108.2,107.6(2C),59.3,51.3,49.8,42.8,42.3,40.3,34.4,33.9,33.8,28.6,22.0,19.5,16.8,14.0。ES-MS m/z 451([M+1]$^+$)。

[1509] 实施例89

[1510] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-4-甲酰胺(化合物编号159)的合成

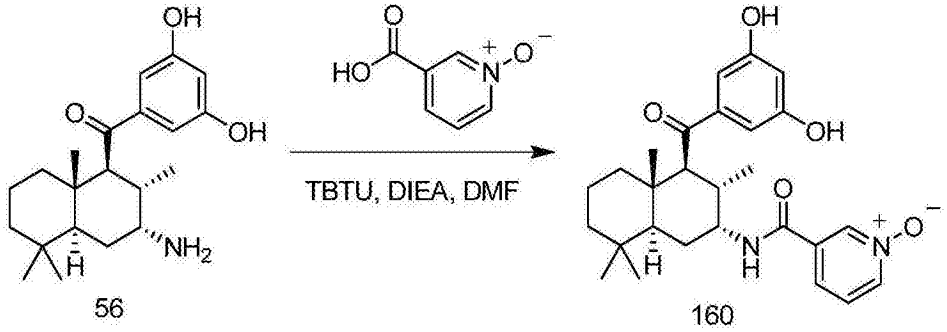
[1511] 

[1512] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,79mg,0.23mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(88mg,0.27mmol)和异烟酸(34mg,0.28mmol)的DMF(1.1mL)溶液加入N,

N-二异丙基乙胺(0.056mL,0.32mmol),并将溶液在室温下搅拌19.5h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/EtOAc,1:99)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-4-甲酰胺(化合物编号159,53mg,51%)。^1H NMR(CD_3OD):δ8.70(d,J=5.7Hz,2H),7.68(m,2H),6.94(d,J=2.4Hz,2H),6.48(t,J=2.0Hz,1H),4.53(m,1H),3.57(d,J=12.0Hz,1H),2.50(m,1H),1.80(m,2H),1.60-1.29(m,6H),1.08(m,4H),0.88(s,6H),0.77(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.2,169.3,159.8(2C),150.7(2C),145.4,144.5,123.3(2C),107.9(3C),58.8,52.1,48.8,42.9,42.5,40.1,33.9(3C),28.7,22.1,19.5,16.6,14.2。ES-MS m/z 451($[M+1]^+$)。

[1513] 实施例90

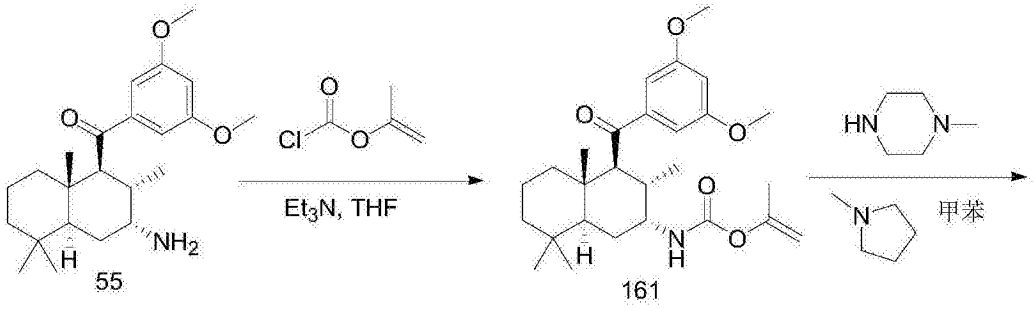
[1514] 3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}吡啶-1-鎓-1-醇盐(化合物编号160)的合成

[1515] 

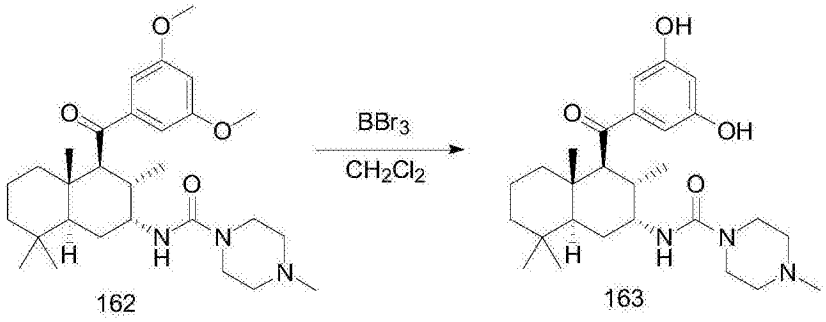
[1516] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,74mg,0.21mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(185mg,0.58mmol)和烟酸N-氧化物(80mg,0.58mmol)的DMF(1.1mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.69mmol),并将溶液在室温下搅拌21h,然后浓缩。将剩余物在EtOAc(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分层。使用盐水(5×10mL)洗涤有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:2)纯化剩余物以提供浅白色固体形式的3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}吡啶-1-鎓-1-醇盐(化合物编号160,39mg,39%)。^1H NMR(DMSO-d6):δ9.59(s,2H),8.60(s,1H),8.50(d,J=9.3Hz,1H),8.39(d,J=5.7Hz,1H),7.67(d,J=7.8Hz,1H),7.55(m,1H),6.89(d,J=1.8Hz,2H),6.47(s,1H),4.40(br s,1H),3.60(d,J=11.7Hz,1H),2.31(m,1H),1.66-1.15(m,8H),0.94(s,4H),0.79(s,6H),0.61(d,J=6.3Hz,3H)。^{13}C NMR(DMSO-d6):δ203.8,163.2,158.3(2C),142.9,140.4,137.5,134.5,126.5,124.6,106.7,106.3(2C),55.8,49.5,48.6,46.0,41.5,38.4,33.1,32.4,32.1,27.3,21.4,18.0,15.9,13.2。ES-MS m/z 467($[M+1]^+$)。

[1517] 实施例91

[1518] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号163)的合成



[1519]



[1520] A.在氩气下,在0℃下将异丙烯基氯甲酸酯(51mg,0.42mmol)的THF(1.0mL)溶液加入至(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,122mg,0.327mmol)和Et_3N(0.059mL,0.42mmol)的THF(0.6mL)溶液,然后在室温下搅拌23h。使用EtOAc(40mL)稀释混合物并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。在使用甲苯(3×10mL)共沸蒸馏之后,获得黄色固体形式的丙-1-烯-2-基N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酸酯(化合物编号161,144mg,97%)并用于下一步而不进一步纯化。

[1521] B.在氩气下,将丙-1-烯-2-基N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酸酯(化合物编号161,144mg,0.315mmol)、1-甲基哌嗪(38mg,0.38mmol)和1-甲基吡咯烷(29mg,0.34mmol)的甲苯(1.0mL)溶液加热至100℃时间为25h。使混合物冷却至室温并在EtOAc(35mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,3:47)纯化剩余物以提供浅黄色膜形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号162,128mg,82%)。

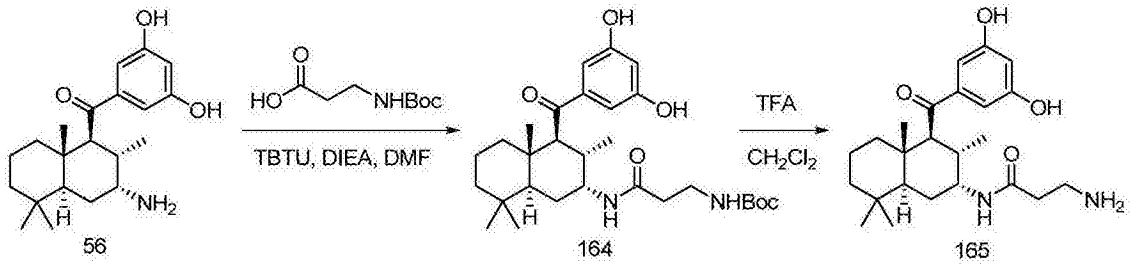
[1522] C.在氩气下,将N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号162,128mg,0.256mmol)的CH_2Cl_2(2.6mL)溶液在-78℃下搅拌,同时加入BBr_3(1.0M的CH_2Cl_2,1.5mL,1.5mmol),然后将溶液在室温下搅拌6h。在0℃下将甲醇(10mL)小心加入至溶液,然后浓缩。在使用MeOH(3×10mL)共沸蒸馏之后,使用i-PrOH(3.5mL)和10%HCl水溶液(1mL)稀释剩余物,然后加热至80℃,时间为40min。将溶液浓缩,使用H_2O(1mL)稀释,然后使用饱和$NaHCO_3$水溶液调整至pH 8。使用EtOAc(20mL,然后2×10mL)萃取混合物,并将有机萃取物合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-4-

甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号163,51mg,42%)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ6.92(d,J=2.1Hz,2H),6.49(s,1H),6.15(d,J=7.5Hz,1H),4.19(m,1H),3.52(m,4H),3.42(d,J=12.0Hz,1H),2.49(m,4H),2.38(m,1H),2.34(s,3H),1.68(m,2H),1.59-1.22(m,6H),1.07(m,1H),1.02(s,3H),0.85(s,6H),0.70(d,J=6.9Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.3,160.4,159.8(2C),144.6,107.9,107.8(2C),59.1,55.7(2C),52.3,48.6,46.1,45.2(2C),42.9,42.4,40.1,34.3,33.9(2C),29.4,22.2,19.6,16.8,14.2。ES-MS m/z 472([M+1]$^+$)。

[1523] 实施例92

[1524] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-氨基丙酰胺(化合物编号165)的合成

[1525]



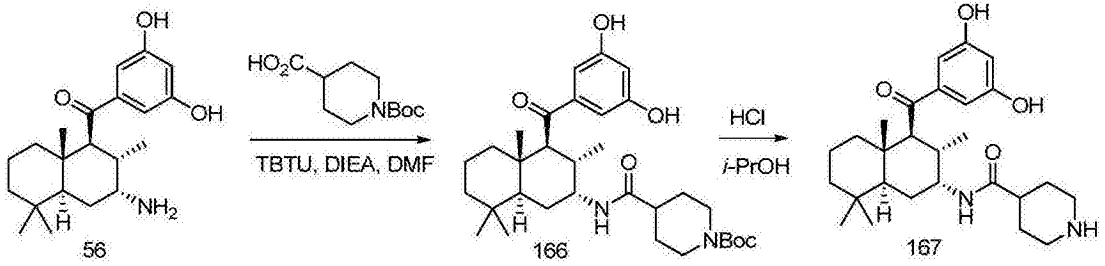
[1526] A.在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,76mg,0.22mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(85mg,0.26mmol)和N-(叔丁氧基羰基)-β-丙氨酸(50mg,0.26mmol)的DMF(1.1mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.054mL,0.31mmol),并将溶液在室温下搅拌16h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/CH_2Cl_2,3:1)将剩余物部分地纯化以提供无色固体形式的N-(2-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号164,103mg)。

[1527] B.在氩气下,将三氟乙酸(1mL)加入至N-(2-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号164,103mg)的CH_2Cl_2(3mL)溶液,并将溶液在室温下搅拌50min。将溶液冷却至0℃并使用10N NaOH调整至pH 8,然后使用H_2O(10mL)和EtOAc(15mL)稀释。使用EtOAc(15mL)萃取水层,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。在H_2O(2mL)中将剩余物搅拌,并通过过滤收集N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-氨基丙酰胺,浅白色固体(化合物编号165,52mg,57%在2步上)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ6.93(d,J=1.8Hz,2H),6.49(s,1H),4.28(br s,1H),3.42(d,J=12.3Hz,1H),3.02(br s,2H),2.57(m,2H),2.37(m,1H),1.68(m,2H),1.55-1.22(m,6H),1.08(m,1H),1.03(s,3H),0.85(s,6H),0.69(d,J=6.3Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.3,173.7,160.0(2C),144.5,108.2,107.9(2C),58.8,50.9,48.8,42.9,42.3,40.2,38.7,36.9,33.9,33.8(2C),28.7,22.1,19.5,16.6,14.0。ES-MS m/z415([M-1]$^-$)。

[1528] 实施例93

[1529] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢

萘-2-基]哌啶-4-甲酰胺(化合物编号167)的合成

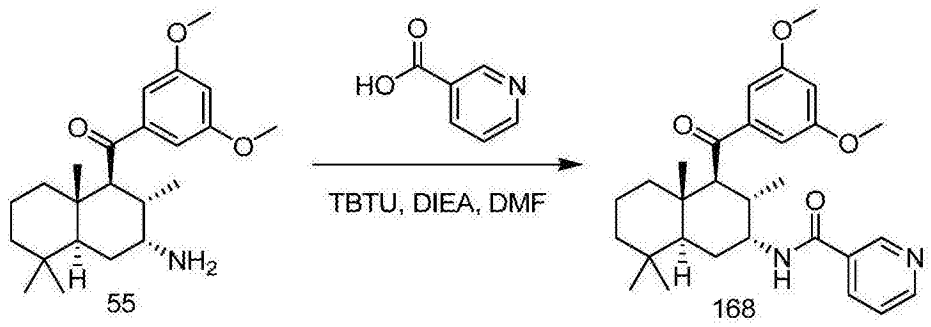
[1530] 

[1531] A.在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,73mg,0.21mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(81mg,0.25mmol)和1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(58mg,0.25mmol)的DMF(1.1mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.052mL,0.30mmol),并将溶液在室温下搅拌17h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/CH_2Cl_2,3:2)将剩余物部分地纯化以提供无色固体形式的4-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物编号166,112mg)。

[1532] B.将4-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}哌啶-1-甲酸叔丁基酯(化合物编号166,112mg)溶于1.25M HCl的i-PrOH(4mL)溶液并在室温下搅拌24h。将溶液浓缩,并将剩余物在EtOAc(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间分层。使用EtOAc(2×20mL)萃取水层,并使用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。当悬浮在CH_2Cl_2(2mL)中时将剩余物短暂搅拌,并通过过滤收集浅黄色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]哌啶-4-甲酰胺(化合物编号167,61mg,64%在2步上)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ8.14(d,J=7.8Hz,1H),6.96(d,J=2.1Hz,2H),6.50(s,1H),4.24(m,1H),3.45(d,J=12.0Hz,1H),3.31(m,2H),2.89(m,2H),2.74(m,1H),2.39(m,1H),1.88-1.22(m,12H),1.08(m,1H),1.02(s,3H),0.85(s,6H),0.69(d,J=6.3Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.2,176.6,160.0(2C),144.5,108.2,107.9(2C),58.9,50.8,48.6,45.2(2C),42.8,42.3,41.9,40.1,33.8(3C),28.6,28.5,28.2,22.1,19.5,16.6,14.1。ES-MS m/z 457([M+1]$^+$)。

[1533] 实施例94

[1534] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号168)的合成

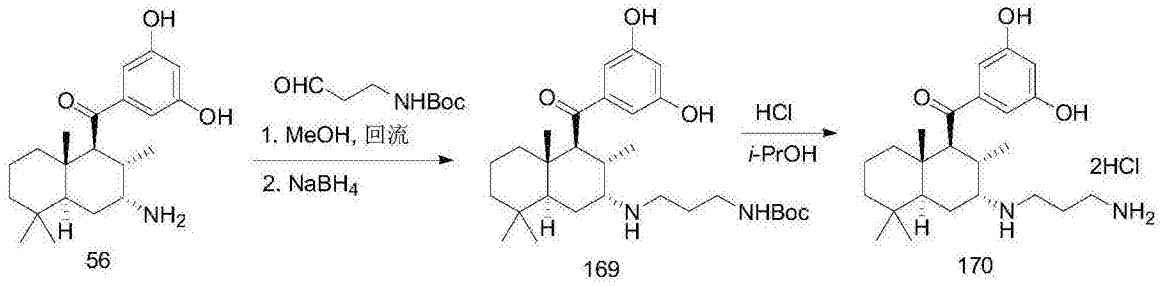
[1535] 

[1536] 在氩气下，向(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-胺(化合物编号55,72mg,0.19mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(74mg,0.23mmol)和烟酸(28mg,0.23mmol)的DMF(1.0mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.047mL,0.27mmol)，并将溶液在室温下搅拌18h，然后浓缩。将剩余物在EtOAc(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分层。使用盐水(5×10mL)洗涤有机相，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/CH_2Cl_2,3:7)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二甲氧基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物编号168,69mg,75%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ8.98(br s,1H)，8.76(br s,1H)，8.11(d,J=8.1Hz,1H)，7.43(dd,J=7.7,5.0Hz,1H)，7.02(d,J=1.8Hz,2H)，6.62(s,1H)，6.36(d,J=9.0Hz,1H)，4.60(m,1H)，3.83(s,6H)，3.09(d,J=12.3Hz,1H)，2.57(m,1H)，1.91-1.02(m,12H)，0.86(s,3H)，0.85(s,3H)，0.80(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$)：δ202.7,165.8,161.0(2C)，152.2,147.6,142.6,135.4,131.4,123.8,106.4(2C)，104.2,58.7,55.7(2C)，50.2,49.4,41.9,41.4,39.5,33.8,33.3,33.1,27.8,21.8,18.5,16.5,13.6。ES-MS m/z479($[M+1]^+$)。

[1537] 实施例95

[1538] 5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(3-氨基丙基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐(化合物编号170)的合成

[1539]



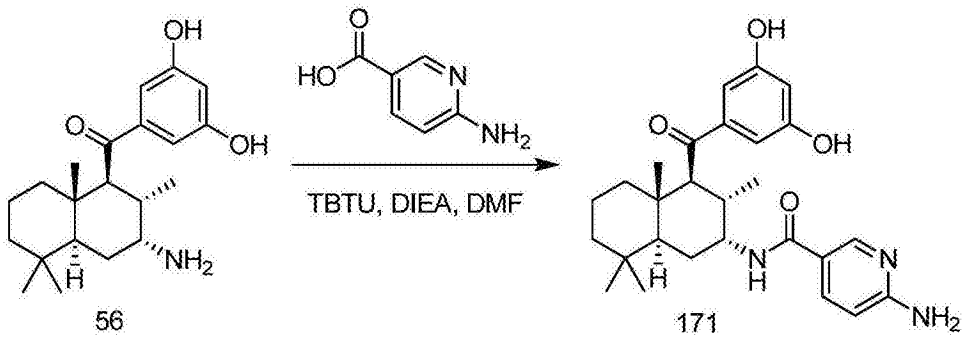
[1540] A.在氩气下，将5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,73mg,0.21mmol)和N-(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁基酯(45mg,0.26mmol)的MeOH(4.2mL)溶液加热至回流时间为35min。在使溶液冷却至室温之后，加入硼氢化钠(16mg,0.42mmol)，并将混合物搅拌2h，然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(30mL)并使用盐水(10mL)洗涤。使用EtOAc(10mL)萃取水相，并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:5:1)将剩余物部分地纯化以提供无色固体(87mg)。将无色固体(87mg)溶于EtOAc(30mL)并使用H_2O(18×15mL)和盐水(10mL)洗涤，然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色固体形式的N-(3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号169,78mg,74%)。

[1541] B.将N-(3-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}丙基)氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号169,78mg,0.16mmol)溶于1.25M HCl的i-PrOH(4mL)溶液并在室温下搅拌18.5h。将溶液浓缩，随后使用MeOH(3mL)共沸蒸馏。将剩余物溶于MeOH(0.5mL)，并加入Et_2O(40mL)以沉淀无色固体。将上清液轻轻倒出，并通过使用Et_2O(4×10mL)的倾析洗涤剩余的固体。在真空下去除剩余的微量溶剂以提

供无色固体形式的5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-[(3-氨基丙基)氨基]-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇二盐酸盐(化合物编号170,57mg,77%)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ6.99(d,J=2.1Hz,2H),6.49(t,J=2.0Hz,1H),3.73(d,J=12.3Hz,1H),3.63(br s,1H),3.26-3.07(m,4H),2.63(m,1H),2.28(m,2H),2.04(m,1H),1.84(m,1H),1.63-1.31(m,6H),1.06(m,4H),1.01(s,3H),0.94(d,J=7.2Hz,3H),0.90(s,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ204.4,160.0(2C),143.8,108.6,108.0(2C),61.5,57.5,46.9,44.2,42.4,41.7,40.1,38.2,34.2,33.8,33.5,24.9,23.1,21.9,19.3,16.2,14.2。ES-MS m/z 403([M+1]$^{+}$)。

[1542] 实施例96

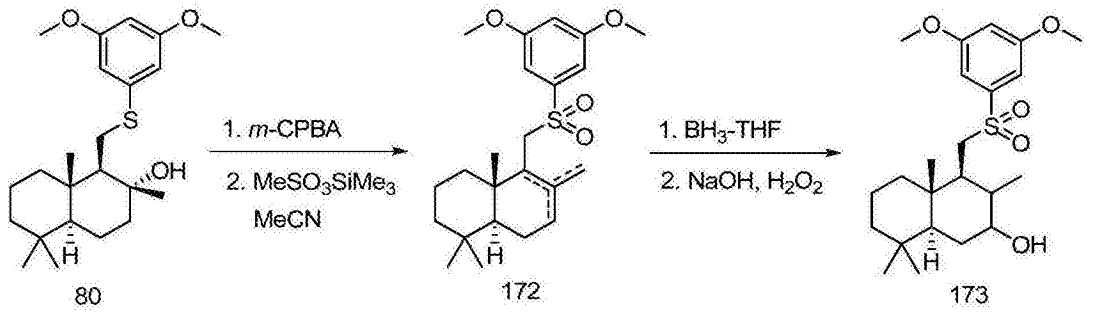
[1543] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-6-氨基吡啶-3-甲酰胺(化合物编号171)的合成

[1544] 

[1545] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,69mg,0.20mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(77mg,0.24mmol)和6-氨基烟酸(33mg,0.24mmol)的DMF(1.0mL)溶液加入N,N-二异丙基乙胺(0.049mL,0.28mmol),并将溶液在室温下搅拌21h,然后浓缩。将剩余物在EtOAc(30mL)和H_2O(10mL)之间分层。使用盐水(3×10mL)洗涤有机相,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-6-氨基吡啶-3-甲酰胺(化合物编号171,40mg,43%)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ8.39(d,J=2.1Hz,1H),8.18(d,J=9.3Hz,1H),7.86(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.95(d,J=1.8Hz,2H),6.61(d,J=8.7Hz,1H),6.49(t,J=2.0Hz,1H),4.50(m,1H),3.58(d,J=12.0Hz,1H),2.47(m,1H),1.77(m,2H),1.60-1.24(m,6H),1.08(m,1H),1.05(s,3H),0.87(s,6H),0.75(d,J=6.9Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.4,169.5,169.4,162.6,159.8(2C),148.6,144.6,138.7,121.2,109.1,107.9(2C),58.9,51.5,51.4,42.8,42.4,40.1,34.1,33.9(2C),29.0,22.1,19.5,16.7,14.2。ES-MS m/z 466([M+1]$^{+}$)。

[1546] 实施例97

[1547] (4S,4aS,8aS)-4-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号173)的合成

[1548] 

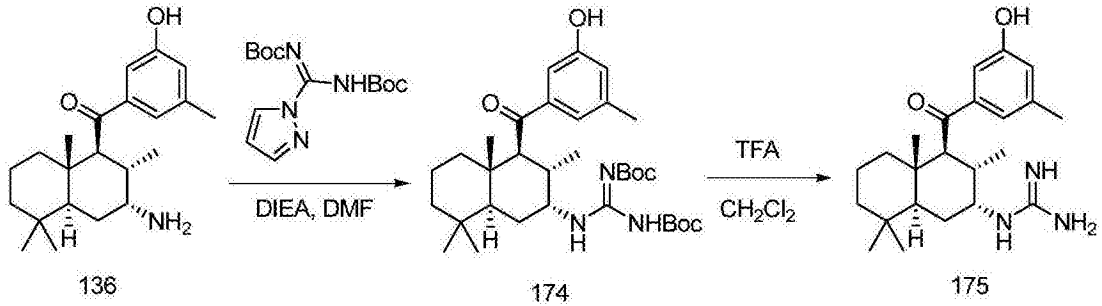
[1549] A.在氩气下,将(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)-氢硫基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号80,40mg,0.1mmol)和间氯过氧苯甲酸(77%,53mg,0.24mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液在室温下搅拌4h。将混合物浓缩,使用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)和EtOAc(15mL)稀释。使用盐水(1×15mL)洗涤有机层,干燥(Na_2SO_4),浓缩并通过硅胶层析(己烷:EtOAc,3:1至1:1)纯化以提供红色固体形式的(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(29mg,67%)。

[1550] B.在氩气下,向来自上述的(1R,2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(50mg,0.118mmol)的MeCN(0.3ml)溶液加入三甲基甲硅烷基甲烷磺酸酯(0.03mL,0.177mmol)并将反应混合物搅拌24h。使用水(5mL)稀释反应混合物,使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)和水(5mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩以提供红色油状物形式的双键异构体的混合物形式的化合物编号172(46mg,96%,约1:1)。

[1551] C.在0℃下,在氩气下向包含化合物编号172(46mg,0.113mmol)的反应混合物的THF(1mL)缓慢加入BH_3·THF(1.0M,0.2mL,0.170mmol)并搅拌15min。然后,将反应混合物升温至室温并搅拌另外90min。将混合物冷却至0℃并小心加入NaOH水溶液(10M,0.1mL,0.226mmol),随后添加H_2O_2(50%wt,0.02mL,0.339mmol),并搅拌45min。使反应升温至室温并搅拌24h,此后加入水(5mL)和固体Na_2SO_3(过量)。使用EtOAc(5mL)萃取产生的混合物,然后使用盐水(5mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在真空下浓缩。然后,使用柱层析(己烷:EtOAc,4:1至3:1至2:1至1:1至1:2)纯化粗产物以提供无色油状物形式的(4S,4aS,8aS)-4-{[(3,5-二甲氧基苯)磺酰基]甲基}-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号173,11mg,23%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ7.05(s,1H),6.70(s,1H),3.90(s,6H),3.10(m,2H),2.30(d,1H),1.75-1.45(m,6H),1.44(s,3H),1.42-1.02(m,4H),0.98(s,3H),0.89(s,3H),0.85(s,3H)。ES-MS m/z 442.3($[M+18]^+$)。

[1552] 实施例98

[1553] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍(化合物编号175)的合成

[1554] 

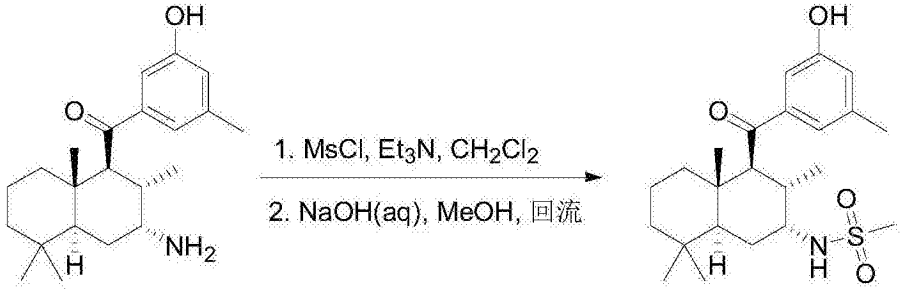
[1555] A.在氩气下,将3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-

基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,60mg,0.17mmol)、N,N'-双(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(65mg,0.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.035mL,0.20mmol)的DMF(0.25mL)溶液在室温下搅拌18h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(30mL)并使用H_2O(10mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(4×10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:99)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(1Z)-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}({[(叔丁氧基)羰基]亚氨基})甲基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号174,86mg,84%)。

[1556] B.在氩气下,在室温下向N-[(1Z)-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}({[(叔丁氧基)羰基]亚氨基})甲基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号174,85mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(1.5mL)悬浮液加入三氟乙酸(0.75mL,10mmol)。将产生的均匀溶液在室温下搅拌2h,然后浓缩,并将剩余物在EtOAc(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分层。使用EtOAc(2×10mL)萃取水相,并将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)纯化剩余物提供绿色固体(53mg)。将固体悬浮在10%HCl水溶液和乙醚中,然后过滤并使用乙醚洗涤。将固体溶于MeOH并浓缩。使用EtOAc(12mL)稀释剩余物并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤。使用EtOAc(5mL)萃取水层,并将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色固体形式的1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍(化合物编号175,34mg,61%)。^1H NMR(CD_3OD):δ7.66(s,1H),7.22(s,1H),6.82(s,1H),3.81(m,1H),3.58(d,J=12.1Hz,1H),2.45(m,1H),2.33(s,3H),1.82-1.21(m,8H),1.01(m,4H),0.86(s,6H),0.80(d,J=6.7Hz,3H)。ES-MS m/z 386([M+1]$^+$)。

[1557] 实施例99

[1558] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺(化合物编号176)的合成

[1559] 

136 176

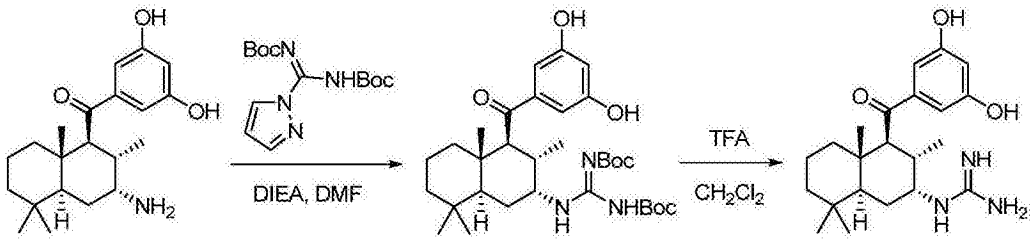
[1560] A.在0℃下,在氩气下,向3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯酚(化合物编号136,73mg,0.21mmol)和Et_3N(0.070mL,0.50mmol)的CH_2Cl_2(2.1mL)溶液加入甲烷磺酰基氯(0.035mL,0.45mmol)。将溶液在0℃下搅拌30min,然后在室温下21h。将溶液浓缩,并将剩余物溶于EtOAc(40mL),然后使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相干燥($MgSO_4$)并浓缩,并通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:99-CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:0.6)纯化剩余物以提供无色膜形式的3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-甲烷磺酰胺基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}-5-甲基苯基甲烷磺酸酯(42mg,40%)。

[1561] B.将3-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-甲烷磺酰胺基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-

基]羰基}-5-甲基苯基甲烷磺酸酯(42mg,0.084mmol)和氢氧化钠(25mg,0.63mmol)的10:1MeOH/H_2O(4.4mL)溶液加热至回流20h。将溶液浓缩,并将剩余物在10%MeOH/CH_2Cl_2(40mL)和H_2O(10mL)之间分层。使用10%HCl水溶液将水层调整至pH 8并使用10%MeOH/CH_2Cl_2(2×10mL)萃取。将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷,1:4-3:2)纯化剩余物以提供浅黄色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3-羟基-5-甲基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺(化合物编号176,33mg,94%)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ7.38(s,1H),7.16(s,1H),6.85(s,1H),3.74(m,1H),3.39(d,J=12.0Hz,1H),2.97(s,3H),2.37(m,4H),1.90-1.15(m,8H),1.02(m,4H),0.92(s,3H),0.87(s,3H),0.79(d,J=6.6Hz,3H)。ES-MSm/z 422([M+1]$^+$)。

[1562] 实施例100

[1563] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍(化合物编号178)的合成

[1564] 

[1565] A.在氩气下,将5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,148mg,0.428mmol)、N,N'-双(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒(162mg,0.522mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.09mL,0.5mmol)的DMF(1.1mL)溶液在室温下搅拌19h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(30mL)并使用H_2O(10mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(2×10mL)和盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:99)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(1Z)-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}({[(叔丁氧基)羰基]亚氨基})甲基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号177,179mg,71%)。

[1566] B.在室温下,在氩气下,向N-[(1Z)-{[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基}({[(叔丁氧基)羰基]亚氨基})甲基]氨基甲酸叔丁基酯(化合物编号177,179mg,0.305mmol)的CH_2Cl_2(3.2mL)悬浮液加入三氟乙酸(1.59mL)。将产生的均匀溶液在室温下搅拌1.5h,然后浓缩。在使用CH_2Cl_2(2×5mL)共沸蒸馏之后,将剩余物在10%MeOH/CH_2Cl_2(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间分层。使用10%MeOH/EtOAc(4×15mL)萃取水相,并将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色固体形式的1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]胍(化合物编号178,115mg,97%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ6.91(d,J=2.1Hz,2H),6.51(t,J=2.3Hz,1H),3.84(m,1H),3.31(m,1H),2.47(m,1H),1.74(m,2H),1.56-1.09(m,7H),1.04(s,3H),0.88(s,6H),0.77(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ205.3,160.2(2C),158.6,144.2,108.4,107.8(2C),58.3,54.1,48.9,42.7,42.3,40.2,34.0,33.9,33.7,28.4,22.1,19.4,16.5,13.9。ES-MS m/z 388([M+1]$^+$)。

[1567] 实施例101

[1568] N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺(化合物编号179)的合成

[1569] 

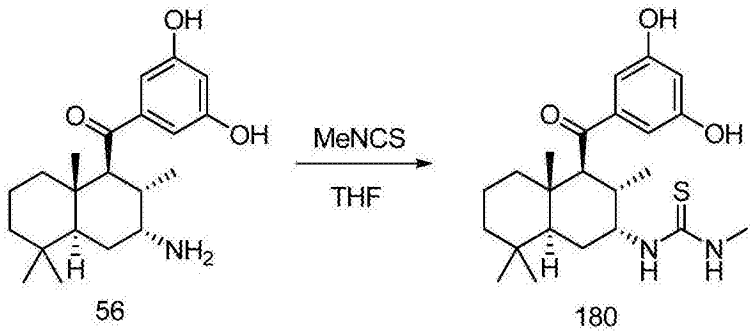
56 179

[1570] A.在0℃下,在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,118mg,0.342mmol)和Et_3N(0.16mL,1.1mmol)的CH_2Cl_2(3.4mL)溶液加入甲烷磺酰基氯(0.08mL,1mmol)。将溶液在室温下搅拌17h,然后浓缩。将剩余物溶于EtOAc(40mL)并使用饱和$NaHCO_3$水溶液(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供褐色油状物(169mg)。

[1571] B.向来自上述的褐色油状物(169mg)的MeOH(5.8mL)溶液加入10N NaOH(0.29mL,2.9mmol),并将溶液加热至回流72h,然后浓缩。将剩余物在10%MeOH/CH_2Cl_2(40mL)和H_2O(10mL)之间分层,并使用10%HCl水溶液将水层调整至pH 9。使用10%MeOH/CH_2Cl_2(3×10mL)萃取水层,并将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(MeOH/CH_2Cl_2,1:19)纯化剩余物以提供无色固体形式的N-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]甲烷磺酰胺(化合物编号179,23mg,16%在2步上)。^1H NMR(CD_3OD):δ6.90(d,J=1.9Hz,2H),6.48(m,1H),3.73(m,1H),3.30(m,1H),2.97(s,3H),2.35(m,1H),1.85(m,1H),1.71(m,1H),1.59-1.19(m,6H),1.05(m,1H),1.03(s,3H),0.91(s,3H),0.86(s,3H),0.79(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ206.1,159.8(2C),144.5,108.0,107.9(2C),58.6,56.3,48.1,42.9,42.1(2C),40.2,34.7,33.8(2C),30.0,22.2,19.5,17.1,14.0。ES-MS m/z 424($[M+1]^+$)。

[1572] 实施例102

[1573] 1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基硫脲(化合物编号180)的合成

[1574] 

56 180

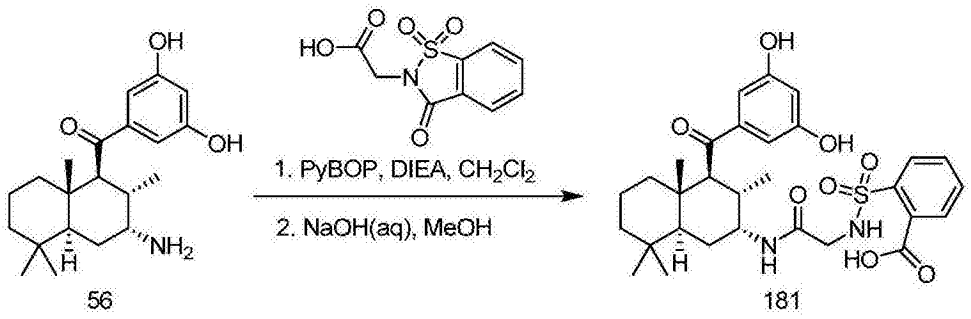
[1575] 在氩气下,向5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,54mg,0.16mmol)的THF(1.0mL)溶液加入异硫氰酸甲酯(24mg,0.33mmol)。将溶液在室温下搅拌66h,然后浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/

NH_4OH,100:10:2)纯化剩余物以提供无色固体形式的1-[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]-3-甲基硫脲(化合物编号180,46mg,71%)。^{1}H NMR(CD_3OD):δ6.89(m,2H),6.50(s,1H),4.60(br s,1H),3.29(m,1H),3.04(s,3H),2.41(m,1H),1.87(m,1H),1.68-1.04(m,11H),0.86(s,3H),0.84(s,3H),0.73(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}C NMR(CD_3OD):δ205.9,184.5,159.8(2C),144.5,108.1,107.7(2C),59.4,55.3,49.3,42.9,42.4,40.3,34.4,33.9(2C),31.6,28.3,22.1,19.5,16.6,14.0。ES-MS m/z 419([M+1]$^+$)。

[1576] 实施例103

[1577] 2-[({[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}甲基)氨磺酰基]苯甲酸(化合物编号181)的合成

[1578]



56 181

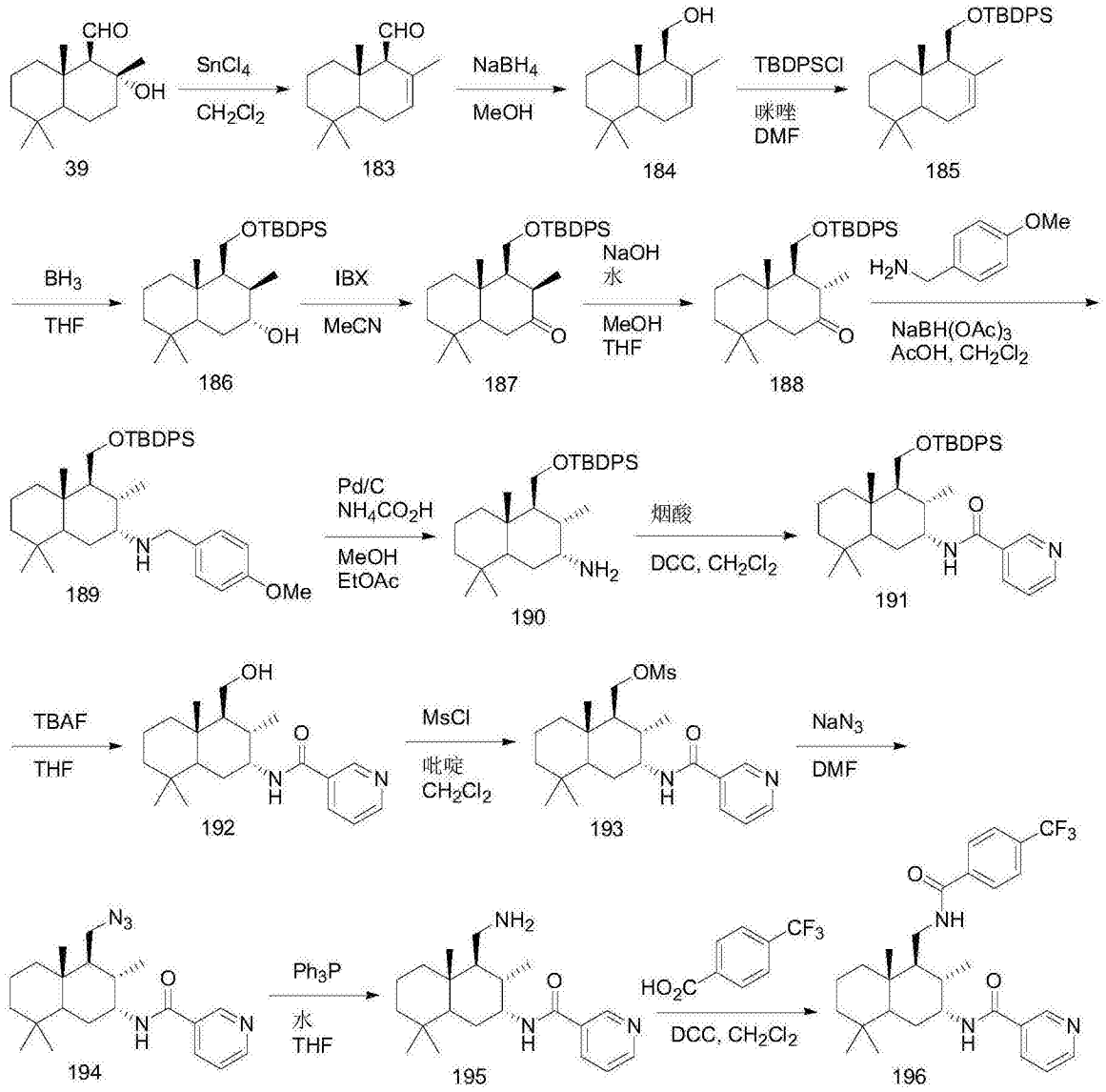
[1579] A.在氩气下,将5-{[(1S,2S,3R,4aS,8aS)-3-氨基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]羰基}苯-1,3-二醇(化合物编号56,143mg,0.414mmol)、2-(1,1,3-三氧代-2,3-二氢-1λ^6,2-苯并噻唑-2-基)乙酸(120mg,0.497)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基膦六氟磷酸盐(237mg,0.455mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.22mL,1.3mmol)的CH_2Cl_2(2.8mL)溶液在室温下搅拌42h,然后浓缩。将剩余物在EtOAc(40mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分层。使用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH,100:10:1)将剩余物部分地纯化,然后通过硅胶(丙酮/CH_2Cl_2,1:4)过滤以提供无色膜(137mg)。

[1580] B.将来自上述的无色膜(137mg)溶于1N NaOH(2mL)并在室温下搅拌1h。使用MeOH(1mL)稀释溶液并在室温下搅拌1.2h,然后使用浓HCl调整至pH 2。使用EtOAc(40mL)和H_2O(10mL)稀释混合物,并使用盐水(2×10mL)洗涤有机层,然后干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供无色固体形式的2-[({[(2R,3S,4S,4aS,8aS)-4-[(3,5-二羟基苯基)羰基]-3,4a,8,8-四甲基-十氢萘-2-基]氨基甲酰基}甲基)氨磺酰基]苯甲酸(化合物编号181,134mg,55%在2步上)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ9.58(s,2H),8.07(d,J=9.6Hz,1H),7.92(m,1H),7.78(m,1H),7.67(m,2H),7.20(m,1H),6.83(d,J=1.5Hz,2H),6.47(t,J=2.1Hz,1H),4.00(m,1H),3.70(m,2H),3.31(m,1H),2.14(m,1H),1.56-1.06(m,8H),0.89(m,4H),0.74(s,3H),0.72(s,3H),0.39(d,J=6.6Hz,3H)。^{13}CNMR(CD_3OD):δ205.9,170.2(2C),159.8(2C),144.4,139.3,134.0,133.3,132.5,132.0,130.5,108.0,107.9(2C),58.9,51.2,46.7,42.8,42.3,40.2,34.0,33.9,33.8,28.4,22.1,19.5,16.5,13.9.ES-MS m/z 585([M-1]$^-$)。

[1581] 实施例104

[1582] N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号196)的合成

[1583]



[1584] A.在氩气下,在0℃下向化合物编号39(3.85g,16.2mmol)的CH_2Cl_2(75mL)溶液加入$SnCl_4$(3.8mL,32.3mmol)并将反应在0℃下搅拌1小时,然后在室温下2小时。将混合物冷却至0℃并使用水(25mL)稀释,然后剧烈搅拌30分钟同时升温至室温。向混合物加入盐水(25mL),然后将层分离。使用CH_2Cl_2(2×75mL)进一步萃取水层并将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩至绿色油状物。

[1585] B.在氩气下,在0℃下,向上述粗绿色油状物(化合物编号183,3.56g,16.2mmol)的MeOH(75mL)溶液加入$NaBH_4$(625mg,16.2mmol)并使反应升温至室温同时搅拌3天。将反应冷却至0℃,然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)。将混合物浓缩以去除大部分MeOH。将剩余物放入EtOAc(300mL)中并使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩至黄色油状物。

[1586] C.在氩气下,在0℃下向上述粗黄色油状物(化合物编号184,3.59g,16.2mmol)和咪唑(4.4g,64.8mmol)的DMF(40mL)溶液加入TBDPSCl(8.3mL,32.4mmol)并使反应升温至室温同时搅拌18小时。使用Et_2O(300mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过使用10%EtOAc/己烷(300mL)洗脱的硅胶塞将产生的黄色油状物

过滤，并浓缩至黄色油状物。

[1587] D.在氩气下，在0℃下向上述黄色油状物(化合物编号185，7.44g，16.2mmol)的THF(40mL)溶液加入BH_3-THF(1.0M的THF，48.6mL，48.6mmol)并使反应升温至室温同时搅拌20小时。将混合物冷却至0℃，然后缓慢加入水(25mL)，随后$NaBO_3 \cdot 4H_2O$(7.5g)。将混合物在室温下搅拌30分钟，然后在回流下加热2.5小时。将混合物冷却至室温并浓缩去除大部分THF。将剩余物放入EtOAc(300mL)并使用半饱和NaCl溶液(6×30mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩为无色油状物。

[1588] E.在氩气下，将上述无色油状物(化合物编号186，7.90g，16.2mmol)和IBX(9.07g，32.4mmol)的MeCN(100mL)溶液在75℃下加热3.5小时。将混合物冷却至室温，然后通过使用30％EtOAc/己烷(300mL)洗脱的硅胶塞过滤并浓缩。通过硅胶上的快速层析(5％EtOAc/己烷)纯化粗产物以提供无色油状物形式的化合物编号187(3.95g，51％)。

[1589] F.将化合物编号187(3.95g，8.28mmol)和NaOH(2M的水，4.1mL，8.3mmol)的MeOH(28mL)和THF(14mL)溶液在回流下加热1.5小时。将混合物冷却至0℃，然后使用饱和$NaHCO_3$溶液(40mL)稀释并浓缩以去除大部分MeOH和THF。将剩余物放入EtOAc(350mL)，使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供略微黄色油状物形式的化合物编号188(3.86g，98％)。

[1590] G.在氩气下，将化合物编号188(3.86g，8.10mmol)、4-甲氧基苄胺(3.20mL，24.3mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(15.5mg，72.9mmol)和AcOH(1.4mL，24mmol)的CH_2Cl_2(100mL)的混合物在室温下搅拌17小时。将混合物冷却至0℃，然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(120mL)。在0℃下搅拌15分钟并且在室温下45分钟之后，使用EtOAc(300mL)萃取混合物。使用半饱和NaCl溶液(3×30mL)洗涤有机萃取物，干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(EtOAc/己烷，1:9)纯化剩余物以提供略微黄色油状物形式的化合物编号189(3.80g，78％)。

[1591] H.向使用氩气彻底冲洗的化合物编号189(3.80g，6.35mmol)和NH_4CO_2H(4.13g，63.5mmol)的MeOH(100mL)和EtOAc(12mL)的溶液加入Pd(10％/碳，675mg，0.63mmol)的MeOH(15mL)浆液。将反应在回流下18小时，然后冷却至室温。通过使用EtOAc(200mL)洗脱的硅藻土垫将混合物过滤，然后浓缩。将剩余物放入0.5M NaOH水溶液(300mL)并使用CH_2Cl_2(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(30％EtOAc/己烷，然后包含1％NH_4OH的10％MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供粘性油状物形式的化合物编号190(2.44g，80％)。

[1592] I.在氩气下，将化合物编号190(466mg，0.975mmol)、烟酸(245mg，1.95mmol)和DCC(366mg，1.76mmol)的CH_2Cl_2(20mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过使用EtOAc(150mL)洗脱的硅胶塞将混合物过滤并浓缩为白色固体。

[1593] J.在氩气下，将粗化合物编号191(568mg，0.975mmol)和TBAF(1.0M的THF，2.9mL，2.9mmol)的THF(20mL)的混合物在回流下加热2小时，然后冷却并浓缩。通过硅胶上的层析(50％，然后80％EtOAc/己烷，然后10％MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号192(308mg，92％)。

[1594] K.在氩气下，在0℃下向化合物编号192(241mg，0.70mmol)的吡啶(3.5mL)和CH_2Cl_2(3mL)溶液加入MsCl(0.17mL，2.1mmol)。在45分钟之后，加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)并将混

合物在室温下搅拌30分钟。使用EtOAc(75mL)稀释混合物并使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供白色固体形式的化合物编号193(289mg,97%)。

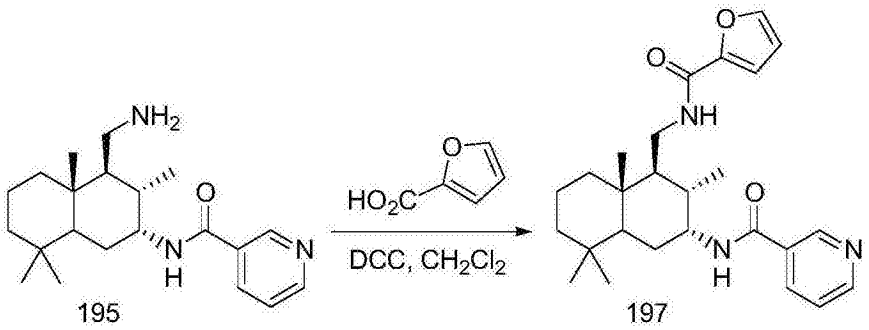
[1595] L.在氩气下,在60℃下,将化合物编号193(284mg,0.67mmol)和NaN_3(131mg,2.0mmol)的DMF(6mL)的混合物搅拌16小时。将混合物冷却,使用Et_2O(75mL)稀释,使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(50%,然后80%EtOAc/己烷)纯化剩余物以提供白色泡沫形式的化合物编号194(211mg,85%)。

[1596] M.将化合物编号194(207mg,0.56mmol)、三苯基膦(742mg,2.8mmol)和水(0.05mL,2.8mmol)的THF(10mL)溶液在室温下搅拌24小时。将混合物浓缩并通过硅胶上的层析(包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc,然后包含3%NH_4OH的15%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色泡沫形式的化合物编号195(175mg,91%)。

[1597] N.在氩气下,将化合物编号195(25mg,0.073mmol)、4-三氟甲基苯甲酸(43mg,0.22mmol)和DCC(38mg,0.18mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(50%,然后66%EtOAc/己烷)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号196(41mg,100%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.95(m,1H),8.73(m,1H),8.08(m,1H),7.80(m,2H),7.67(m,2H),7.40(m,1H),6.30(m,1H),6.18(m,1H),4.50(m,1H),4.10(m,1H),3.75(m,1H),3.43(m,1H),3.25(m,1H),2.1-1.0(12H),0.98(s,3H),0.85(s,3H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 516($[M+1]^+$)。

[1598] 实施例105

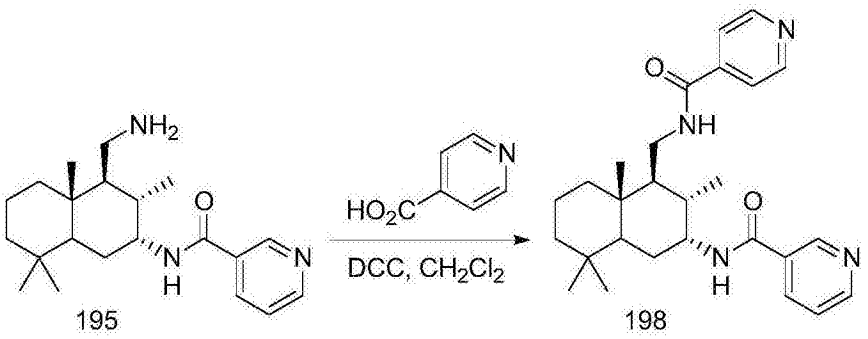
[1599] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号197)的合成

[1600] 

[1601] 在氩气下,将化合物编号195(25mg,0.073mmol)、2-糠酸(25mg,0.22mmol)和DCC(38mg,0.18mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号197(33mg,100%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.95(m,1H),8.73(m,1H),8.08(m,1H),7.40(2H),7.06(m,1H),6.45(m,1H),6.28(2H),4.50(m,1H),4.05(m,1H),3.75(m,1H),3.45(m,1H),3.19(m,1H),2.1-1.0(12H),0.98(s,3H),0.85(s,3H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 438($[M+1]^+$)。

[1602] 实施例106

[1603] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号198)的合成

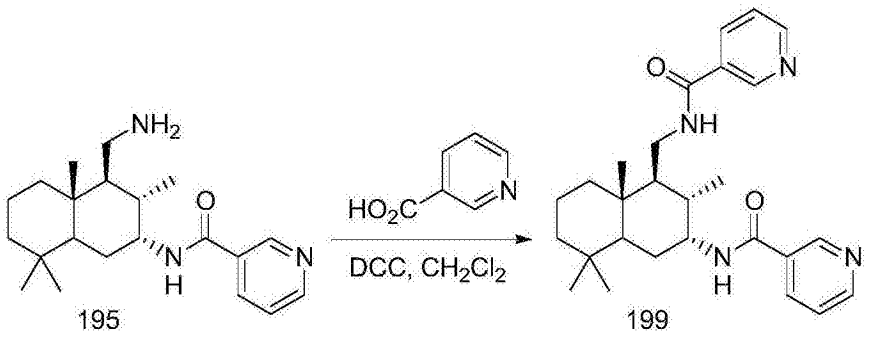
[1604] 

195 198

[1605] 在氩气下,将化合物编号195(25mg,0.073mmol)、异烟酸(27mg,0.22mmol)和DCC(38mg,0.18mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(EtOAc,然后10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号198(31mg,94%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ8.95(m,1H),8.73(3H),8.08(m,1H),7.55(2H),7.40(m,1H),6.23(m,1H),6.10(m,1H),4.50(m,1H),3.78(m,1H),3.5(m,1H),3.25(m,1H),2.1-1.4(5H),1.3-1.0(6H),0.98(s,3H),0.85(s,3H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 449([M+1]$^+$)。

[1606] 实施例107

[1607] N-(((1S,2S,3R,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-3-(烟酰胺基)十氢萘-1-基)甲基)烟酰胺(化合物编号199)的合成

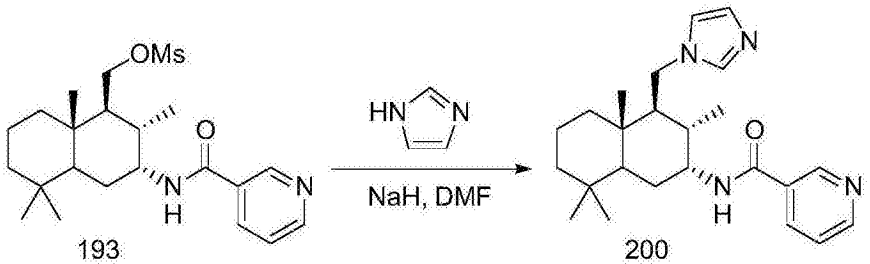
[1608] 

195 199

[1609] 在氩气下,将化合物编号195(25mg,0.073mmol)、烟酸(27mg,0.22mmol)和DCC(38mg,0.18mmol)的CH_2Cl_2(5mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(EtOAc,然后10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号198(36mg,100%)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ8.92(2H),8.70(2H),8.08(2H),7.39(2H),6.38(m,1H),6.08(m,1H),4.50(m,1H),3.78(m,1H),3.5(m,1H),3.25(m,1H),2.05(2H),1.90(m,1H),1.8-1.4(3H),1.3-1.0(6H),0.98(s,3H),0.87(s,3H),0.82(s,3H)。ES-MS m/z 449([M+1]$^+$)。

[1610] 实施例108

[1611] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号200)的合成

[1612] 

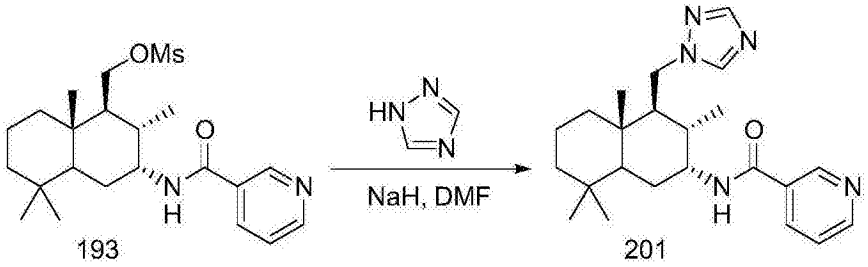
193 200

[1613] 在氩气下,在0℃下向咪唑(81mg,1.2mmol)的DMF(3mL)溶液加入NaH(60%的矿物

油,48mg,1.2mmol)。在1.5小时之后,加入化合物编号193(50mg,0.12mmol)并将反应在室温下搅拌。在17小时之后,将反应在60℃下搅拌4小时,然后冷却至0℃,使用饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)淬灭,使用Et_2O(40mL)稀释,使用半饱和NaCl溶液(3×8mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过层析(50%,然后100%EtOAc/己烷,然后10%,然后20%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号200(24mg,51%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.85(m,1H),8.62(m,1H),8.00(m,1H),7.33(2H),7.10(m,1H),6.85(2H),4.53(m,1H),4.02(m,1H),3.70(m,1H),2.02(1H),1.85(2H),1.8-1.4(5H),1.30-1.05(3H),1.00(d,3H),0.95(s,3H),0.85(6H)。ES-MS m/z 395($[M+1]^+$)。

[1614] 实施例109

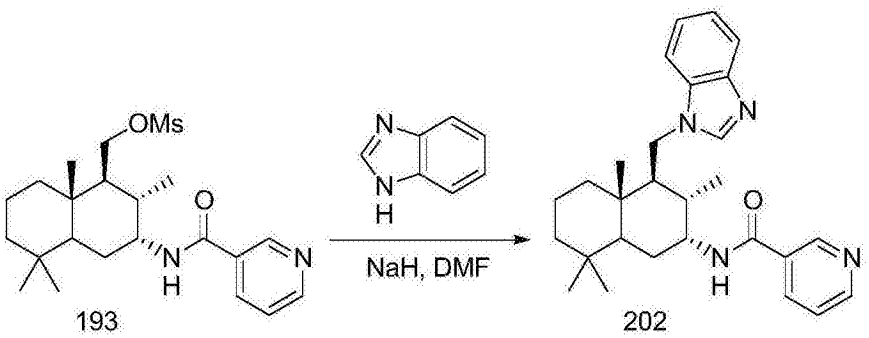
[1615] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号201)的合成

[1616] 

[1617] 在氩气下,在0℃下,向1,2,4-三唑(85mg,1.2mmol)的DMF(3mL)溶液加入NaH(60%的矿物油,48mg,1.2mmol)。在1.5小时之后,加入化合物编号193(50mg,0.12mmol)并将反应在室温下搅拌18小时。将反应冷却至0℃,使用饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)淬灭,使用Et_2O(40mL)稀释,使用半饱和NaCl溶液(3×8mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过层析(50%,然后100%EtOAc/己烷,然后10%,然后20%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号201(37mg,79%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.92(m,1H),8.72(m,1H),8.02(2H),7.92(s,1H),7.40(m,1H),6.35(m,1H),4.48(m,1H),4.25(m,1H),3.98(m,1H),2.10(m,1H),1.95-1.45(6H),1.35-1.05(4H),0.98(s,3H),0.90(d,3H),0.85(s,3H),0.80(s,3H)。ES-MS m/z 396($[M+1]^+$)。

[1618] 实施例110

[1619] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)烟酰胺(化合物编号202)的合成

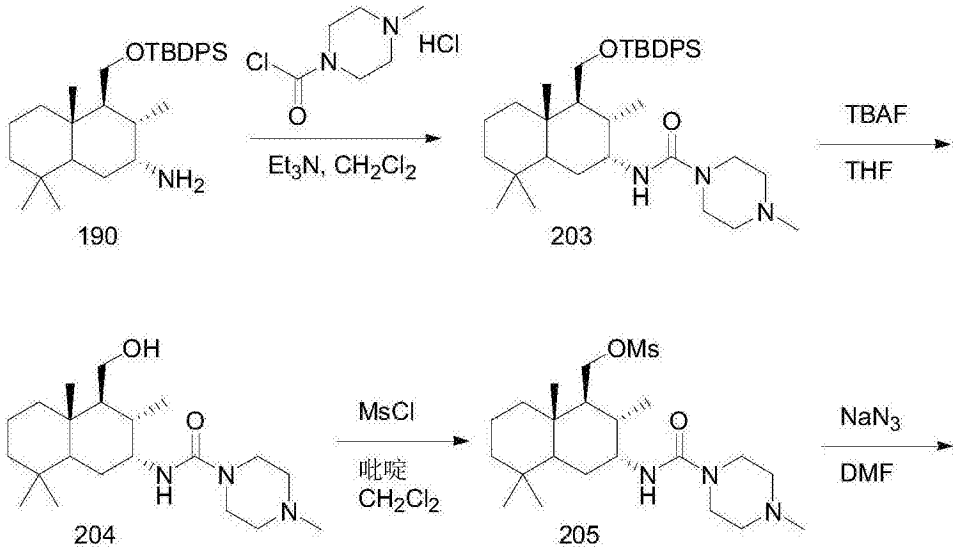
[1620] 

[1621] 在氩气下,在0℃下,向苯并咪唑(145mg,1.2mmol)的DMF(3mL)溶液加入NaH(60%的矿物油,48mg,1.2mmol)。在1.5小时之后,加入化合物编号193(50mg,0.12mmol)并将反应在室温下搅拌18小时。将反应冷却至0℃,使用饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)淬灭,使用Et_2O(40mL)

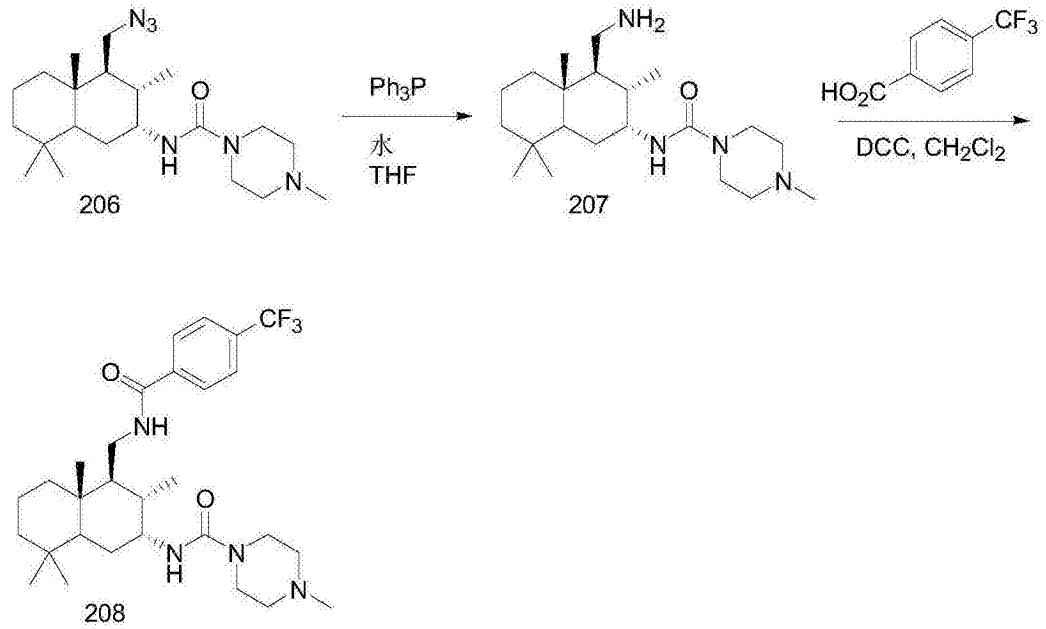
稀释，使用半饱和NaCl溶液(3×8mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过层析(80%，然后100% EtOAc/己烷，然后20%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号201(34mg，64%)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ8.82(m，1H)，8.59(m，1H)，7.95(m，1H)，7.87(s，1H)，7.75(m，1H)，7.42(m，1H)，7.25(3H)，6.65(m，1H)，4.50(m，1H)，4.25(m，1H)，3.95(m，1H)，2.15(m，1H)，1.90(2H)，1.75(2H)，1.60(m，1H)，1.50(2H)，1.1(3H)，1.05(s，3H)，0.95(9H)。ES-MS m/z 445($[M+1]^+$)。

[1622] 实施例111

[1623] 4-甲基-N-((2R，3S，4S，4aS)-3，4a，8，8-四甲基-4-((4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)甲基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号208)的合成



[1624]



[1625] A.在氩气下，在0℃下，向化合物编号190(1.97g，4.12mmol)和Et_3N(2.9mL，20.6mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液加入4-甲基-1-哌嗪羰酰氯(0.93g，4.54mmol)。在10分钟之后，移除冷却浴，并将反应在室温下搅拌18小时。将反应冷却至0℃并使用饱和$NaHCO_3$溶液

(3mL)淬灭并在室温下搅拌30分钟,使用CH_2Cl_2(120mL)稀释,使用半饱和NaCl溶液(2×20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供白色泡沫形式的化合物编号203(2.59g,100%)。

[1626] B.在氩气下,将粗化合物编号203(353mg,0.58mmol)和四丁基氟化铵(TBAF)(1.0M的THF,1.8mL,1.8mmol)的THF(10mL)的混合物在回流下加热2小时,然后冷却并浓缩。通过硅胶上的层析(包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc,然后包含2%NH_4OH的20%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号204(215mg,100%)。

[1627] C.在氩气下,在0℃下,向化合物编号204(211mg,0.58mmol)的吡啶(3mL)和CH_2Cl_2(3mL)溶液加入MsCl(137μL,1.73mmol)。在1小时之后,加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL)并将混合物在室温下搅拌30分钟。使用EtOAc(75mL)稀释混合物,使用半饱和NaCl溶液(3×15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩以提供橙色泡沫形式的化合物编号205(245mg,96%)。

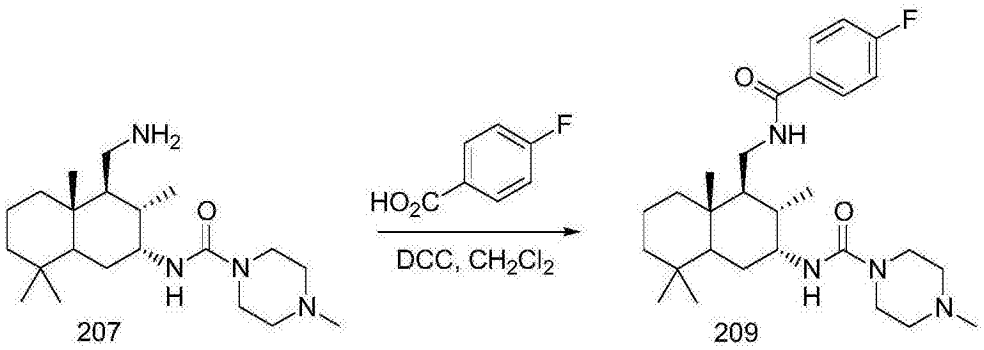
[1628] D.在氩气下,在50℃下,将化合物编号205(190mg,0.43mmol)和NaN_3(83mg,1.3mmol)的DMF(3mL)的混合物搅拌7小时,然后在室温下继续。使用Et_2O(75mL)稀释混合物,使用半饱和NaCl溶液(3×8mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过硅胶上的层析(包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供无色膜形式的化合物编号206(141mg,84%)。

[1629] E.将化合物编号206(141mg,0.36mmol)、三苯基膦(956mg,3.6mmol)和水(65μL,3.6mmol)的THF(10mL)溶液在室温下搅拌4天。将混合物浓缩并通过硅胶上的层析(包含4%NH_4OH的40%MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色固体形式的化合物编号207(126mg,96%)。

[1630] F.在氩气下,将化合物编号207(20mg,0.055mmol)、4-三氟甲基苯甲酸(32mg,0.16mmol)和DCC(29mg,0.14mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌22小时。通过硅胶上的层析(包含0.5%NH_4OH的5%MeOH/EtOAc,然后包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号208(26mg,90%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.85(m,2H),7.70(m,2H),6.15(m,1H),4.58(m,1H),4.20(m,1H),3.79(m,1H),3.39(4H),3.20(m,1H),2.39(4H),2.30(s,3H),2.05(m,1H),1.95(m,1H),1.8-1.4(6H),1.3-0.8(15H)。ES-MS m/z 537($[M+1]^+$)。

[1631] 实施例112

[1632] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((4-氟苯甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号209)的合成

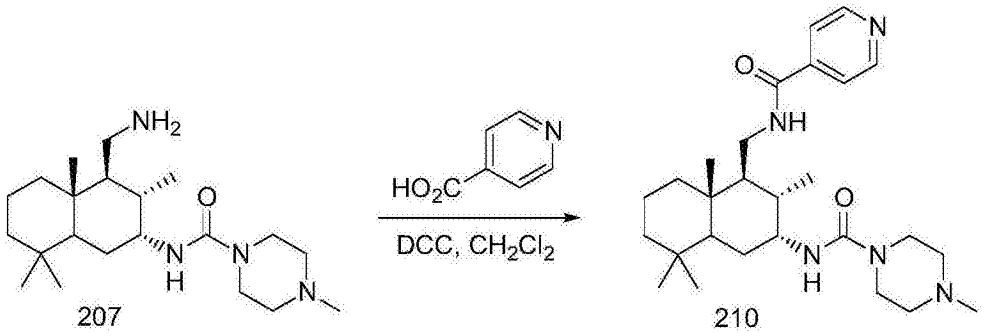
[1633] 

[1634] 在氩气下,将化合物编号207(25mg,0.069mmol)、4-氟苯甲酸(30mg,0.21mmol)和DCC(36mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含0.5%NH_4OH的5%MeOH/EtOAc,然后包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供

白色固体形式的化合物编号209(18mg,55%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ7.75(m,2H),7.10(m,2H),6.05(m,1H),4.59(m,1H),4.20(m,1H),3.78(m,1H),3.39(4H),3.19(m,1H),2.39(4H),2.30(s,3H),2.05(m,1H),1.95(m,1H),1.8-1.4(6H),1.3-0.8(15H)。ES-MS m/z 487([M+1]$^+$)。

[1635] 实施例113

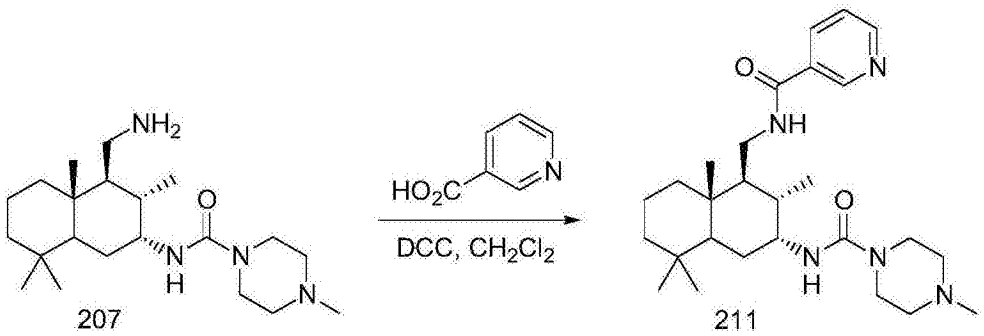
[1636] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-(异烟酰胺基甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号210)的合成

[1637] 

[1638] 在氩气下,将化合物编号207(25mg,0.069mmol)、异烟酸(30mg,0.21mmol)和DCC(36mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含2%NH_4OH的20%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号210(22mg,69%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ8.77(m,2H),7.59(m,2H),6.35(m,1H),4.62(m,1H),4.18(m,1H),3.78(m,1H),3.40(4H),3.20(m,1H),2.40(4H),2.30(s,3H),2.0(3H),1.8-1.4(5H),1.3-0.8(15H)。ES-MS m/z 470([M+1]$^+$)。

[1639] 实施例114

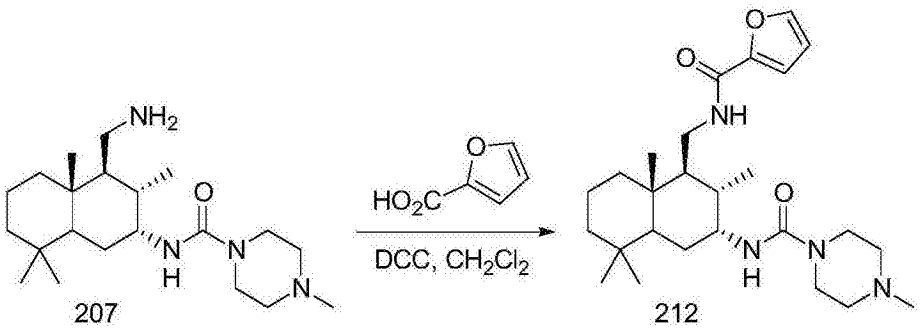
[1640] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aS)-3,4a,8,8-四甲基-4-(烟酰胺基甲基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号211)的合成

[1641] 

[1642] 在氩气下,将化合物编号207(25mg,0.069mmol)、烟酸(26mg,0.21mmol)和DCC(36mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc,然后包含2%NH_4OH的20%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号211(25mg,78%)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ8.99(m,1H),8.72(m,1H),8.15(m,1H),7.40(m,1H),6.40(m,1H),4.72(m,1H),4.18(m,1H),3.78(m,1H),3.42(4H),3.20(m,1H),2.42(4H),2.32(s,3H),2.0(2H),1.8-1.4(4H),1.3-0.8(17H)。ES-MS m/z 470([M+1]$^+$)。

[1643] 实施例115

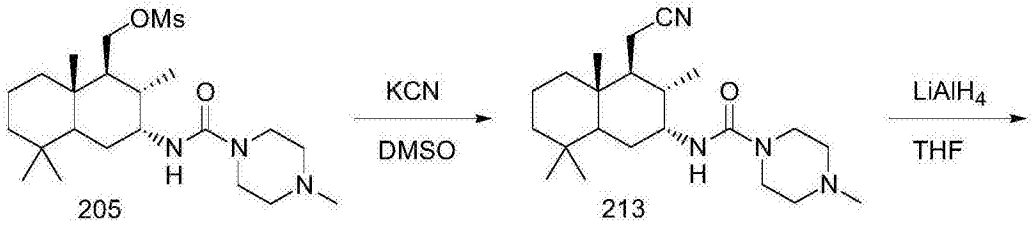
[1644] N-((2R,3S,4S,4aS)-4-((呋喃-2-甲酰胺基)甲基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号212)的合成

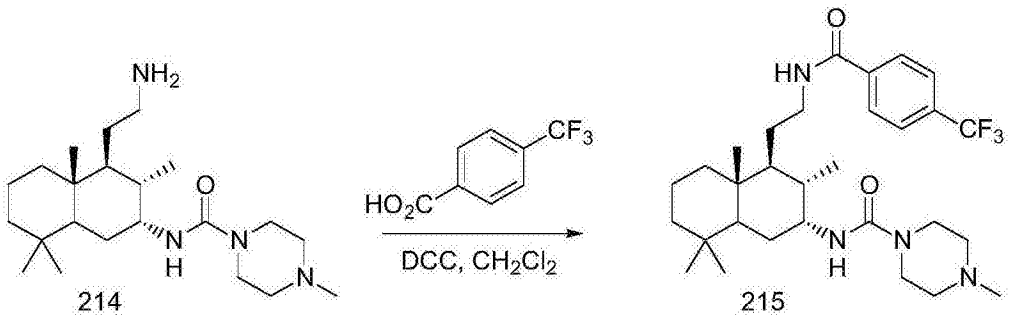
[1645] 

[1646] 在氩气下，将化合物编号207(25mg，0.069mmol)、2-糠酸(24mg，0.21mmol)和DCC(36mg，0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含0.5％NH_4OH的5％MeOH/EtOAc，然后包含1％NH_4OH的10％MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号212(19mg，61％)。^1H NMR($CDCl_3$)：δ7.42(m，1H)，7.18(m，1H)，6.52(m，1H)，6.30(m，1H)，4.59(m，1H)，4.19(m，1H)，3.78(m，1H)，3.39(4H)，3.15(m，1H)，2.40(4H)，2.28(s，3H)，2.05(m，1H)，1.95(m，1H)，1.8-1.4(4H)，1.3-0.8(17H)。ES-MS m/z 459($[M+1]^+$)。

[1647] 实施例116

[1648] 4-甲基-N-((2R，3S，4S，4aR)-3，4a，8，8-四甲基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯甲酰胺基)乙基)-十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号215)的合成



[1649] 

[1650] A.在氩气下，在60℃下，将化合物编号205(744mg，1.68mmol)和KCN(342mg，5.04mmol)的DMSO(5mL)的混合物搅拌16小时。将混合物冷却至室温，使用Et_2O(50mL)稀释并使用水(20mL)洗涤。使用Et_2O(50mL)萃取水性洗涤物并使用盐水(10mL)洗涤合并的Et_2O层，干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过层析(包含1％NH_4OH的10％MeOH/EtOAc)纯化剩余物以提供白色泡沫形式的化合物编号213(327mg，52％)。

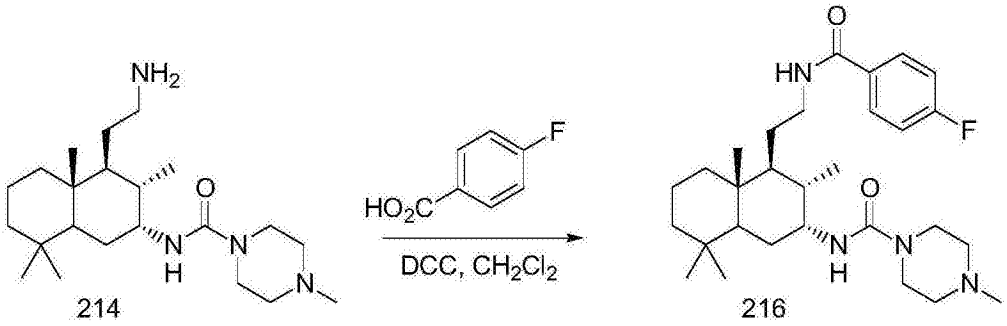
[1651] B.在氩气下，在0℃下，在1分钟内向化合物编号213(98mg，0.26mmol)的THF溶液加入$LiAlH_4$(2.0M的THF，0.65mL，1.3mmol)。将反应在回流下加热2小时，然后在室温下搅拌16小时。将混合物冷却至0℃，然后加入$NaBO_3 \cdot 4H_2O$并将混合物在室温下搅拌1小时。通过使用EtOAc(100mL)洗脱的硅藻土将混合物过滤并浓缩。通过硅胶上的层析(5％NH_4OH/MeOH)纯

化剩余物以提供白色膜形式的化合物编号214(75mg,76%)。

[1652] C.在氩气下,将化合物编号214(42mg,0.11mmol)、4-三氟甲基苯甲酸(65mg,0.33mmol)和DCC(57mg,0.28mmol)的CH_2Cl_2(10mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含0.5%NH_4OH的5%MeOH/EtOAc,然后包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号215(49mg,80%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.88(m,2H),7.70(m,2H),6.55(m,1H),4.72(m,1H),4.05(m,1H),3.6-3.3(6H),2.39(4H),2.28(s,3H),2.0-0.7(25H)。ES-MS m/z 551($[M+1]^+$)。

[1653] 实施例117

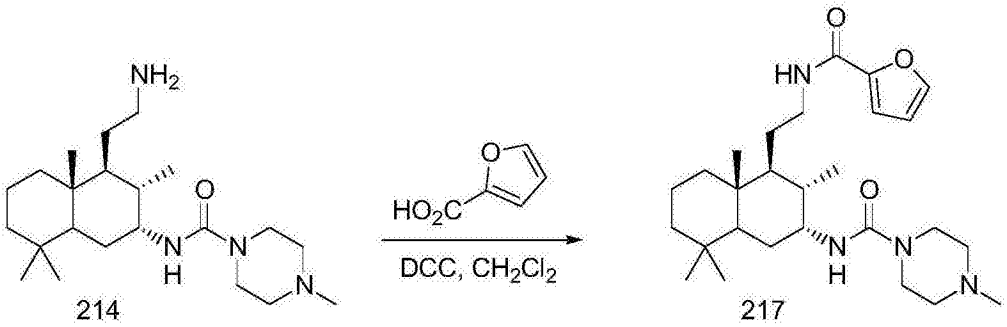
[1654] N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(4-氟苯甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号216)的合成

[1655] 

[1656] 在氩气下,将化合物编号214(25mg,0.066mmol)、4-氟苯甲酸(28mg,0.20mmol)和DCC(34mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含0.5%NH_4OH的5%MeOH/EtOAc,然后包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号216(28mg,85%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.78(m,2H),7.10(m,2H),6.25(m,1H),4.72(m,1H),4.05(m,1H),3.50(m,1H),3.40(4H),3.35(m,1H),2.40(4H),2.0-0.7(25H)。ES-MS m/z 501($[M+1]^+$)。

[1657] 实施例118

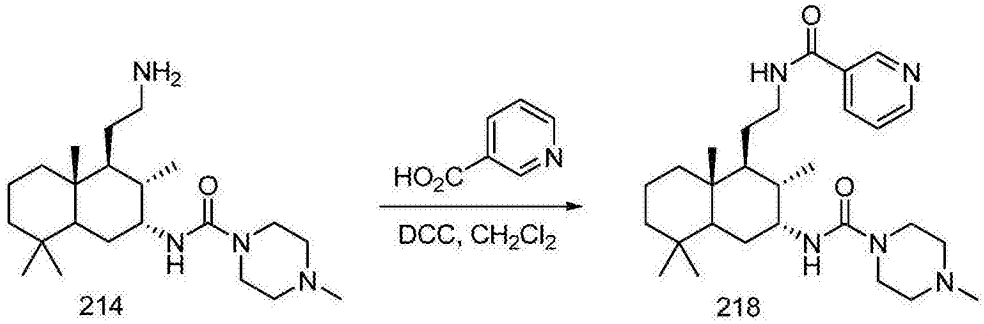
[1658] N-((2R,3S,4S,4aR)-4-(2-(呋喃-2-甲酰胺基)乙基)-3,4a,8,8-四甲基十氢萘-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号217)的合成

[1659] 

[1660] 在氩气下,将化合物编号214(25mg,0.066mmol)、2-糠酸(23mg,0.20mmol)和DCC(34mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(4mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含0.5%NH_4OH的5%MeOH/EtOAc,然后包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号217(26mg,84%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ7.45(m,1H),7.05(m,1H),6.50(m,1H),6.40(m,1H),4.70(m,1H),4.05(m,1H),3.45(5H),3.33(m,1H),2.40(4H),2.30(s,3H),1.9-1.2(10H),1.12(m,1H),1.00(d,3H),0.9-0.6(11H)。ES-MS m/z 473($[M+1]^+$)。

[1661] 实施例119

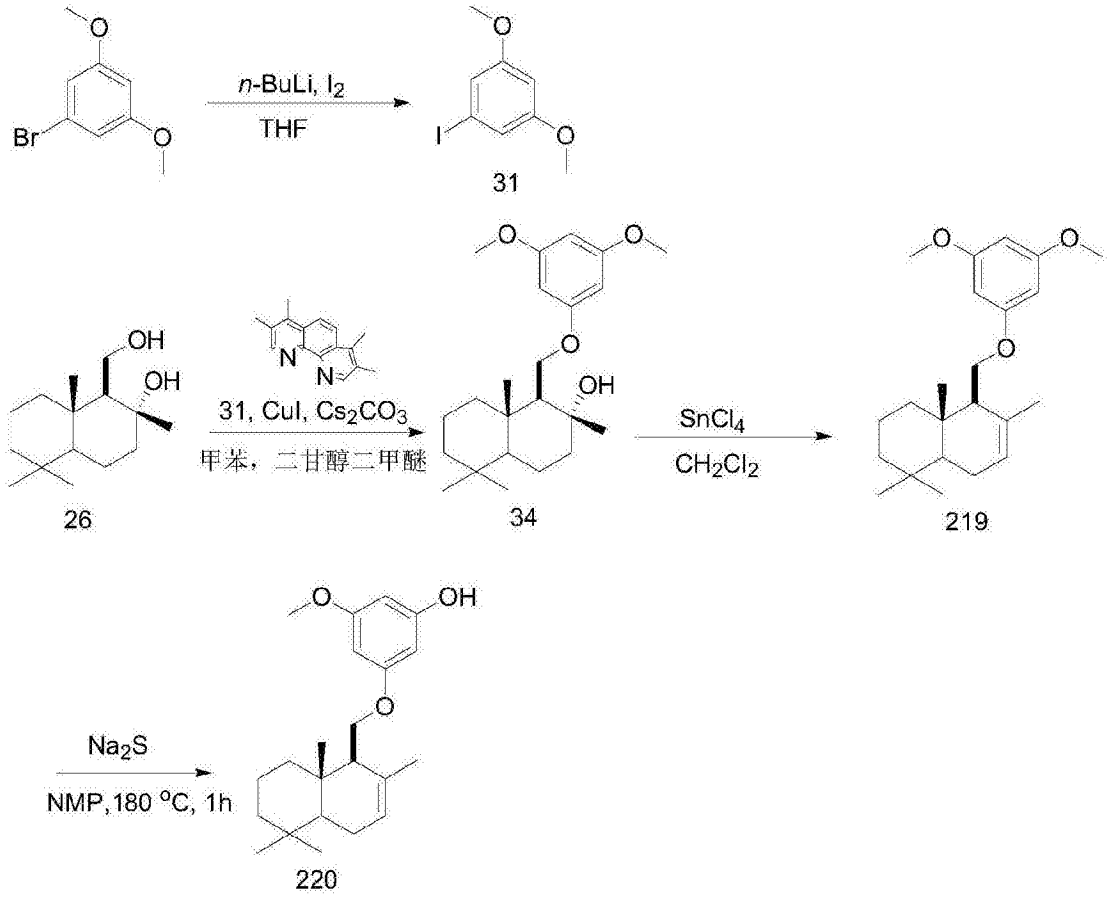
[1662] 4-甲基-N-((2R,3S,4S,4aR)-3,4a,8,8-四甲基-4-(2-(烟酰胺基)乙基)十氢萘-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物编号218)的合成

[1663] 

[1664] 在氩气下,将化合物编号214(25mg,0.066mmol)、烟酸(25mg,0.20mmol)和DCC(34mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(3mL)的混合物在室温下搅拌18小时。通过硅胶上的层析(包含1%NH_4OH的10%MeOH/EtOAc,然后包含2%NH_4OH的20%MeOH/EtOAc)纯化混合物以提供白色固体形式的化合物编号218(27mg,84%)。^1H NMR($CDCl_3$):δ8.98(m,1H),8.75(m,1H),8.10(m,1H),7.40(m,1H),6.48(m,1H),4.70(m,1H),4.05(m,1H),3.55(m,1H),3.40(4H),3.20(m,1H),2.40(4H),2.30(s,3H),2.00(m,1H),1.77(4H),1.6-1.2(5H),1.2-0.9(4H),0.9(11H)。ES-MS m/z 484($[M+1]^+$)。

[1665] 实施例120

[1666] 3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲氧基苯酚(化合物编号220)的合成

[1667] 

[1668] A.在N_2下,将1-溴-3,5-二甲氧基苯(2.17g,10.0mmol)的无水THF(50mL)溶液冷却至-78℃。向混合物加入n-BuLi的己烷(12.5mL,20.0mmol)的1.6M溶液,并将混合物在-78℃下搅拌30min。将碘(5.1g,40mmol)的无水THF(50mL)溶液滴加至反应混合物并将混合物搅拌1h,同时缓慢升温至-30℃。使用水淬灭反应并将有机层分离并浓缩至干燥。通过硅胶上的快速柱层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化剩余物以产生浅褐色固体形式的1-碘-3,5-二甲氧基苯(化合物编号31)(1.45g,55%产率)。

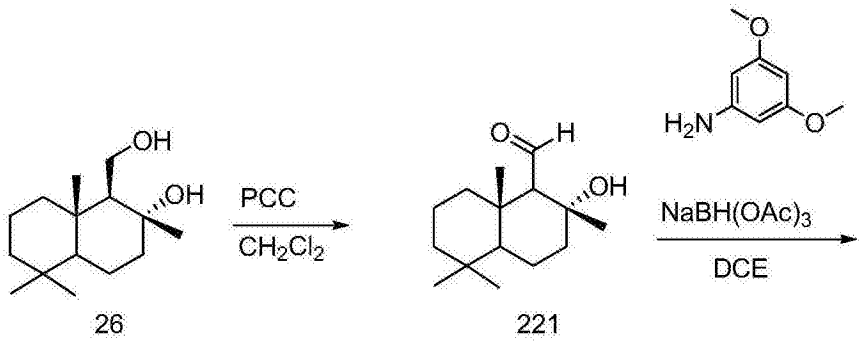
[1669] B.将(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号36)(根据Kuchkova等人,Synthesis,1045-1048,1997制备的)(0.59g,2.4mmol)、Cu(I)I(0.04g,0.21mmol)和3,4,7,8-四甲基-[1,10]菲咯啉(0.10g,0.50mmol)加入至干燥箱干燥管,使用橡胶隔片将其密封,并使用氮气流冲洗15min。在室温下,在氮气流下,伴随剧烈搅拌,通过注射器加入无水甲苯(10mL)、无水二甘醇二甲醚(2.0mL)和1-碘-3,5-二甲氧基苯(化合物编号31)(0.71g,2.7mmol)。使用聚四氟乙烯帽替换橡胶隔片并在油浴中将密封管在130℃下加热18h。使反应混合物冷却至室温,,然后使用水淬灭并使用EtOAc萃取。将有机层分离,使用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干燥。通过硅胶上的快速柱层析(己烷/EtOAc,4:1)纯化剩余物以产生(浅黄色油状物形式的1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号34)(0.65g,70%产率)。

[1670] C.将搅拌的(1S,2R,4aS,8aS)-1-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号34)(0.65g,1.7mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液在干冰-丙酮浴中冷却至-78℃,在N_2下,滴加$SnCl_4$(0.8mL,6.9mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液。一旦添加结束就使用冰浴替换干冰-丙酮浴。将混合物升温至室温并搅拌3h。使用水淬灭反应混合物并将有机层分离并浓缩至干燥。通过硅胶上的快速柱层析(己烷/甲苯,1:2)纯化剩余物以产生白色固体形式的(4aS,5S,8aS)-5-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(化合物219)(0.15g,24%产率)。

[1671] D.将(4aS,5S,8aS)-5-(3,5-二甲氧基苯氧基甲基)-1,1,4a,6-四甲基-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘(5)(0.15g,0.45mmol)、Na_2S(0.22g,2.7mmol)和NMP(5.0mL)的混合物在微波容器中密封并伴随搅拌在180℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,使用水淬灭并使用EtOAc萃取。将有机层分离并浓缩至干燥。通过硅胶上的快速柱层析(己烷/EtOAc,6:1)纯化剩余物以产生浅褐色油状物形式的3-{[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]甲氧基}-5-甲氧基苯酚(化合物编号220)(0.058g,37%产率)。^{1}HNMR($CDCl_3$):δ6.05(s,1H),6.00(s,2H),5.50(s,1H),4.60(m,1H),4.05(m,1H),3.85(m,1H),3.75(s,3H),2.15(m,1H),2.00-1.80(m,3H),1.68(s,3H),1.61-0.95(m,6H),0.88(s,3H),0.84(s,6H);MS m/z 345($C_{22}H_{32}O_3$+1)。

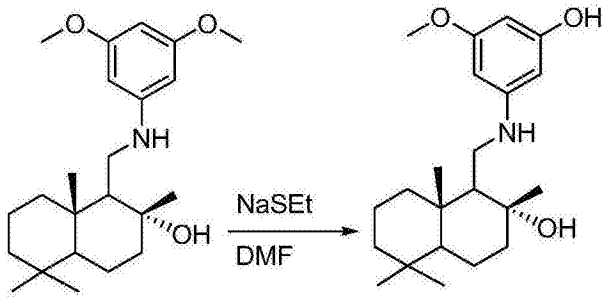
[1672] 实施例121

[1673] (2R,4aS,8aS)-1-{[(3-羟基-5-甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号223)的合成



26 221

[1674]



222 223

[1675] A.将(1S,2R,4aS,8aS)-1-(羟基甲基)-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号26)(根据Kuchkova等人,Synthesis,1045-1048,1997制备的)(2.0g,8.3mmol)加入至氯铬酸吡啶鎓(3.0g,9.5mmol)的无水CH_2Cl_2(40mL)的混合物。在N_2下,将混合物在室温下搅拌4h。通过二氧化硅塞将反应过滤并将滤液浓缩至干燥。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,6:1)纯化粗产物以产生浅绿色固体形式的(2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-甲醛(化合物编号221)(0.73g,37%产率)。

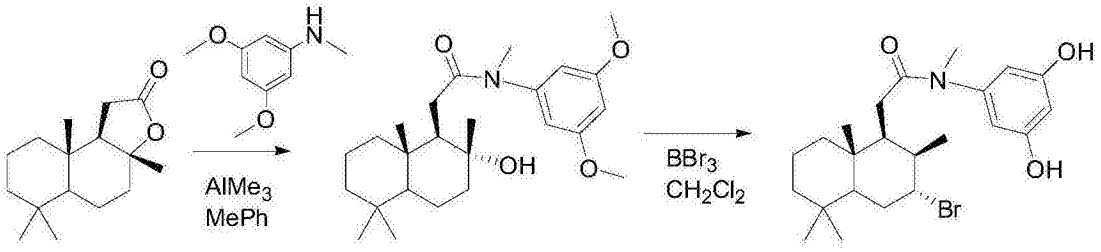
[1676] B.在N_2下,将(2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-甲醛(化合物编号221)(0.25g,1.1mmol)、3,5-二甲氧基苯胺(0.25g,1.6mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.34g,1.6mmol)的二氯乙烷(10mL)的混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物浓缩至干燥并通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,2:1)纯化剩余物以产生无色油状物形式的(2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号222)(0.10g,26%)。

[1677] C.在微波容器中,将(2R,4aS,8aS)-1-{[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]-甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号223)(0.10g,0.27mmol)、EtSNa(0.44g,5.3mmol)和DMF(3.0mL)的混合物密封并伴随搅拌在160℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温,使用水淬灭并使用EtOAc萃取。将有机层分离,然后浓缩至干燥。通过硅胶上的快速层析(己烷/EtOAc,2:1)纯化粗产物以产生浅褐色固体形式的(2R,4aS,8aS)-1-{[(3-羟基-5-甲氧基苯基)氨基]甲基}-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-2-醇(化合物编号223)(0.080g,83%产率)。1H NMR($CDCl_3$):δ5.84(s,2H),5.78(s,1H),3.75(s,3H),3.30-3.12(m,3H),2.10-1.80(m,3H),1.70-0.90(m,12H),0.88(s,3H),0.83(s,3H),0.78(s,3H);MS m/z362($C_{22}H_{35}NO_3$+1)。

[1678] 实施例122

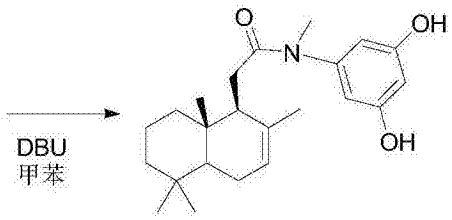
[1679] 2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号225)和2-[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,

5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号226)的合成



44 224 225

[1680]



226

[1681] A.在室温下,向搅拌的N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-甲胺(0.43g,2.6mmol)的无水甲苯(10mL)溶液滴加三甲基铝(2M的己烷,1.9mL,3.8mmol)。将混合物在室温下搅拌55分钟。滴加(3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-四甲基-十二氢萘并[2,1-b]呋喃-2-酮(化合物编号44)(0.71g,2.8mmol)的无水甲苯(3.0mL)溶液并将混合物在80℃下加热17h。将反应冷却至0℃并使用1M HCl淬灭,使用水稀释并使用EtOAc萃取。将有机相分离并浓缩至干燥。通过硅胶上的快速层析(已烷/EtOAc,1:1)纯化粗产物以产生白色半固体形式的2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号224)(0.98g,91%产率)。

[1682] B.在N_2下,在-28℃下制备2-[(1R,2R,4aS,8aS)-2-羟基-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号224)(0.16g,0.38mmol)的无水CH_2Cl_2(3.0mL)溶液。向混合物滴加BBr_3(1M的CH_2Cl_2,2.0mL,2.0mmol)。将混合物在-28℃至-20℃下搅拌8h,然后使其缓慢升温至室温过夜。将溶液冷却至0℃并使用无水MeOH淬灭。将溶液蒸发并与无水MeOH共同蒸发剩余物。将剩余物溶于CH_2Cl_2并使用1M HCl摇动。使用$NaHCO_3$将pH调整至8并将有机相分离。使用CH_2Cl_2萃取水相并将有机萃取物合并,并浓缩至干燥。通过硅胶上的快速层析(已烷/EtOAc,3:2)纯化剩余物以产生浅白色固体形式的2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢-萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号225)(0.12g,69%产率)。^1H NMR(CD_3OD):δ6.26(s,1H),6.14(d,2H),4.60(d,1H),3.16(s,3H),2.21-2.00(m,3H),1.93 1.83(m,2H),1.73-1.67(d,1H),1.63-1.52(m,2H),1.51-1.37(m,3H),1.30-1.18(m,1H),1.11-0.99(m,1H),0.87(d,3H),0.84(s,3H),0.81(s,3H),0.70(s,3H)。MS m/z 450,452($C_{23}H_{34}BrNO_3$-1)。

[1683] C.将2-[(1S,2R,3R,4aS,8aR)-3-溴-2,5,5,8a-四甲基-十氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号225)(0.054g,0.119mmol)的无水甲苯(2.0mL)和DBU(0.10mL,0.66mmol)溶液在118℃下加热23h。将混合物在冰中冷却,使用CH_2Cl_2稀释并使用1MHCl洗涤。使用CH_2Cl_2萃取酸性水层。使用稀释盐水洗涤有机相并使用CH_2Cl_2反萃该水性洗涤物。将合并的有机萃取物浓缩至干燥。使用CH_2Cl_2研磨粗固体并通过过滤收集以产生浅

白色固体形式的2-[(1S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-四甲基-1,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢萘-1-基]-N-(3,5-二羟基苯基)-N-甲基乙酰胺(化合物编号226)(0.024g,56%产率)。^{1}HNMR(CD_3OD):δ 6.27(dd,1H),6.15(d,2H),5.35(br.s,1H),3.18(s,3H),2.63-2.56(m,1H),2.20-2.14(m,1H),2.08-1.93(m,2H),1.87-1.75(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.58-1.38(m,3H),1.29-1.15(m,2H),1.04(ddd,1H),0.87(s,6H),0.86(s,3H),0.61(s,3H)。MS m/z 372($C_{23}H_{33}NO_4$+1)。

[1684] 实施例123

[1685] 代表性化合物的HIS-HSHIP1活性

[1686] 将试验化合物溶于95%乙醇以形成储液。在筛选之前,使用磷酸酶检验缓冲液(20mM Tris-HCL,10mM $MgCl_2$pH 7.5,0.02%Tween20)稀释储液以形成包含10%乙醇的工作检验溶液。使用Ong等人,Blood 110,1942-1949,2007和Yang等人,Org Lett 7,1073-1076,2005报道的修改步骤在96孔微量滴定板上进行检验,其二者以它们的整体通过引用并入本文。

[1687] 通过两种不同方法之一产生数据。通过如下描述的两种方法之一筛选试验化合物。在第一个方法中,各个反应包含5μL的His-hSHIP1酶(5-20ng)、10μL的底物、1,3,4,5-肌醇四磷酸盐(IP4;50μM最终)、5μL的磷酸酶检验缓冲液和在10%乙醇(0-300μM最终)中在各个浓度下的5L的试验化合物。还通过使用磷酸酶检验缓冲液替换His-hSHIP1酶、IP4或试验化合物来制备对照空白。在冰上在96孔微量滴定板中加入反应组分之后,通过短暂剧烈摇动板将反应混合。然后,伴随温和摇动将反应在37℃下孵育15min,随后加入100μL的Biomol绿色试剂(BIOMOL,PA,USA)以结束反应。通过His-hSHIP1从IP4释放的游离磷酸盐与Biomol绿色试剂结合,其将染料变为绿色。为了显色在室温下孵育混合物20min之后,在650nm的波长下使用SpectraMax Plus 96-孔酶标仪(Molecular Devices,Sunnyvale,California,USA)读取吸光度。

[1688] 在第二个方法中,制备包含50μL的His-hSHIP1酶(0.4-1.6ng/μL最终)、25μL的底物、IP4(25或250μM最终)和50μL的试验化合物的3.3%乙醇(100μL最终)的主混合物。还通过使用磷酸盐检验缓冲液替换His-hSHIP1酶、IP4或试验化合物来制备对照空白。还包含已证实激活SHIP1的参照化合物。在加入至96-孔微量滴定板之前,将各个反应组分在37℃下预孵育30min。然后,在37℃下孵育预制混合物(master mix)。在时间0、20、25和30min,去除25μL的预制混合物并转移至新的96-孔微量滴定板,向其加入100μL的Biomol绿色试剂以停止反应。为了显色在室温下孵育混合物20min之后,在650nm的波长下使用SpectraMax Plus 96-孔酶标仪读取吸光度。将释放的磷酸盐对时间绘图以计算在各个IP4浓度下的初始速度(即,图的斜率)。将初始速度基线校正并计算初始速度($IP4_{25}$/$IP4_{250}$)的比并用于评价试验化合物。

[1689] 根据上述检验,发现下面表2中列举的代表性化合物在≤300μM的浓度下激活His-hSHIP1酶。如下表示化合物的得分:

[1690]

得分	方法 1 (相对于背景的%增加)	方法 2 (初始速度比)
+++	x≥65	高于参照或参照-15%
++	50≤x<65	参照- 16%至参照- 30%
+	0<x<50	参照-31%或更低

[1691] 通过第二个方法产生的数据通过星号区分。

[1692] 表2

[1693]

化合物编号	得分
4	++
6	+
8	+
9	+
11	+++
17	++
22	+
23	+
27	++
29	+++
30	+
38	+
42	+
43	+
45	++
46	++
47	++
48	+++
50	++

[1694]

化合物编号	得分
51	++
52	+++
53	++
54	++
55	+
56	+
57	+++
58	+++
62	+++
65	+++
49*	+++
68*	+++
20*	+++
136*	++
175*	++
176*	++
149*	++
137*	++
137*	++
138*	++
139*	++
157*	++
181*	+++
141*	+
142*	++
173*	+++
118*	+++
178*	+++
119*	++
179*	+

[1695] 实施例124

[1696] 代表性化合物对淋巴细胞中Akt磷酸化的活性

[1697] 已经证实AKT的磷酸化由SHIP1调节(Helgason等人,J ExpMed 191,781-794,2000)。使Jurkat(PTEN-/SHIP1-)或Molt-4(PTEN-/SHIP1+)细胞在不含血清的RPMI中饥饿过夜。在15mL锥形管中,在37℃下使用各种浓度的试验化合物(0.1、1或10μM最终的0.1%DMSO)将2-3百万血清饥饿的细胞(1百万细胞每mL)处理30min,随后在37℃下使用100ng/mL的IGF-1刺激1小时。在刺激之后,使用冰冷的DPBS将细胞洗涤一次并每隔10min伴随涡流在冰上使用裂解缓冲液(20mM Tris-HCl,pH 7.5,140mM NaCl,1%NP-40,完全微型蛋白酶抑制剂混合物,10mM NaF,1mM Na_3VO_4,1mMβ-甘油磷酸酯)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物样品。使用二辛可酸检验测定蛋白质浓度，并装载来自各个样品的约15μg的总蛋白并在4-12％Tris-甘氨酸凝胶上分离。在SDS-PAGE之后，将蛋白质从凝胶转移至硝化纤维膜。在4℃下使用一级抗体探测过夜之前，在包含0.1％Tween-20(PBS-T)的5％BSA的PBS中将膜在室温下阻滞1小时。使用下列抗体：小鼠抗-SHIP1(1:500稀释；Santa Cruz，CA，USA)、兔子抗-磷-Akt(Ser473)(1:1000稀释；Cell Signaling Technologies，MA，USA)、兔子抗-Akt(1:1000；Cell Signaling Technologies，MA，USA)和兔子抗-肌动蛋白(1:2000；Cell Signaling Technologies，MA，USA)。然后，在室温下，使用山羊抗-兔子或抗-小鼠二级抗体(1:3000)将膜孵育1小时。使用ECL溶液检测膜上的靶标蛋白并在膜上暴露。

[1698] 根据上述检验，发现下面表3中列举的代表性化合物在Molt-4(SHIP1+)中在≤10μM下抑制Akt磷酸化，但不是Jurkat(SHIP1-)淋巴细胞。如下表示表3中的得分：+(在10μM下抑制Akt磷酸化)；-(在10μM下对Akt磷酸化没有影响)。

[1699] 表3

[1700]

化合物编号	Molt-4(SHIP+)	Jurkat(SHIP1-)
22	+	-
57	+	-
22	+	-
57	-	-
68	-	-
20	-	-

[1701] 实施例125

[1702] 代表性化合物对小鼠中被动皮肤过敏反应的活性

[1703] 根据Ovary，J Immunol 81，355-357，1958和Halpern等人，Br JPharmacol Chemother 20，389-398，1963公开的步骤评价代表性化合物对小鼠中被动皮肤过敏反应的活性，其二者以它们的整体通过引用并入本文。

[1704] 为了诱导被动皮肤过敏反应，使小鼠在它们的右耳皮肤内耳接种25ng的20μL的抗-DNP-IgE。左耳未处理并充当阴性对照。在接种24小时之后，通过口服填喂法(PO)给予所有小鼠试验化合物。在口服给药60分钟之后，给予小鼠2％伊文氏蓝(0.2μm过滤，在200μL盐水中)的尾巴血管注射，随后第二尾巴IV注射100μg DNP-HSA(的200μL)。在DNP-HAS注射60分钟之后，使用CO_2吸入将小鼠安乐死。随后，通过从两只耳朵采取4毫米穿刺进行耳活组织检查，然后将其在96孔板中的使用甲酰胺孵育的伊文氏蓝萃取。将80μL的洗脱液转移至平底96-孔板并使用SpectraMax M5分光光度计(MolecularDevices，Sunnyvale，California，USA)在620nm下读取吸光度。在740nm下采集来自所有样品的背景读数并从620nm读数中减去。将数据以OD报道。

[1705] 根据上述检验，发现下面表4中列举的代表性化合物在小于20mg/kg的剂量下抑制过敏原-诱导的被动皮肤过敏反应。如下表示表4中的得分：+(1-30％抑制)；++(31-50％抑制)；+++(>50％抑制)。

[1706] 表4

[1707]

化合物编号	%抑制
38	+++
57	+++
58	+++

[1708] 实施例126

[1709] 代表性化合物对小鼠中角叉菜胶爪水肿的活性

[1710] 根据Winter等人,Proc Soc Exp Biol Med 111,544-547,1962公开的步骤评价代表性化合物对小鼠中角叉菜胶爪水肿的活性,其以它的整体通过引用并入本文。为了诱导爪中的水肿,在使用角叉菜胶(50μL的1%悬浮液)的右后爪的足底注射之前1小时口服给予试验化合物。在λ-角叉菜胶给药之后4小时,使用器官充满度测量仪(Ugo Basile,Italy)记录作为炎症检测的后爪水肿。当在该检验中试验时,发现代表性化合物编号48在30mg/kg下抑制过敏原-诱导的角叉菜胶-诱导的爪水肿21%。

[1711] 本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开以它们的整体通过引用并入本文。

[1712] 尽管相当详细地描述前述发明以帮助理解,但明显地,在附加权利要求范围内可实施一些改变和修改。因此,认为描述的实施方案为例示性的而不是限制性的,并且本发明不局限于本文提供的细节,但可在附加权利要求的范围和等同物内进行修改。