

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01818935.0

[51] Int. Cl.

C07D 491/08 (2006.01)

C07D 495/08 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1307181C

[22] 申请日 2001.6.20 [21] 申请号 01818935.0

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 19 [33] US [31] 60/233,519

[32] 2001. 4. 18 [33] US [31] 60/284,730

[32] 2001. 4. 18 [33] US [31] 60/284,438

[86] 国际申请 PCT/US2001/019655 2001. 6. 20

[87] 国际公布 WO2002/024702 英 2002. 3. 28

[85] 进入国家阶段日期 2003. 5. 15

[73] 专利权人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·E·萨尔瓦蒂 J·A·巴洛格

D·A·皮克林 S·吉斯

A·福拉 W·李 R·N·帕特儿

R·L·汉森

[56] 参考文献

WO 9749709A 1997. 12. 31

WO 9849555A 1998. 11. 5

WO 9619458A 1996. 6. 27

EP 0678507A 1995. 10. 25

WO 9927365A 1999. 6. 3

pharmacology of some natural pro - ducts of
china XU, B, TREANS IN PHARMAC. OLOGI-
CAL SCIENCE, Vol. 2 1981

quantitative strucwure - ac - tivity relationships
for androgenreceptrp ligands waller, e w et al, tox-
icol. appl pharmacol, Vol. 137 No. 2 1996

xenobiotic - inducible tr - anscription of cyto-
chrome p450 genes denison, m s et al, j biol,
chem, Vol. 270 No. 33 1995

权利要求书 44 页 说明书 281 页

审查员 孙 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 冬

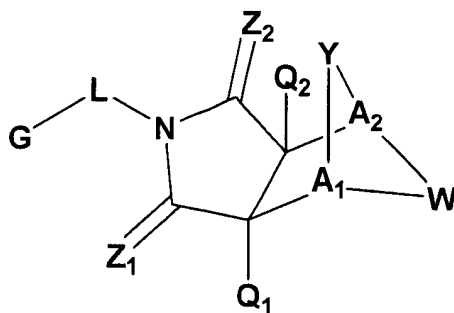
[54] 发明名称

核激素受体功能的调节剂稠合杂环琥珀酰亚
胺化合物及其类似物

[57] 摘要

本发明涉及稠环化合物、用这类化合物治疗核
激素受体相关病症例如癌症和自身免疫病的方法、
以及含有这类化合物的药用组合物。

1. 一种式 I 的化合物或其盐或水合物:



(I)

其中所述符号具有以下含义并且每次出现时独立地选择:

G 为芳基或杂环基, 其中所述基团为单环或多环, 并且所述基团可任选地在一个或多个位置被取代;

L 为键、 $(CR^7R^7)_n$ 或 $-CH_2-NH-$, 其中 n 为 1, R^7 和 R^7 各自独立为 H、烷基或取代烷基;

A_1 和 A_2 各自独立为 CR^7 , 其中 R^7 (i) 为氢、烷基或取代烷基、芳烷基或取代芳烷基、烯基或取代烯基、芳基或取代芳基、杂环基或取代杂环基、杂环基烷基或取代杂环基烷基, 其中每个取代基为一个或多个选自 V^1 的基团, 或者(ii)与 W 基团的 R^7 一起形成一个杂环;

V^1 为 OH、CN、卤素、-O-芳基、-O-取代芳基、-O-杂环基、-O-取代杂环基、-O-(烷基甲硅烷基)、-O-芳烷基、-O-取代芳烷基、-O-CO-烷基、-O-CO-取代烷基、-O-CO-芳烷基、-O-CO-取代芳烷基、-O-CO-芳基、-O-CO-取代芳基、-O-CO-杂环基、-O-CO-取代杂环基、-S-(任选取代芳基)-NH-CO-(任选取代烷基)、-SO-(任选取代芳基)-NH-CO-(任选取代烷基)、-SO₂-(任选取代芳基)-NH-CO-(任选取代烷基)、-NH-SO₂-芳基、-NH-SO₂-取代芳基、-NH-CO-O-(任选取代芳烷基)、-NH-CO-O-烷基、-NH-CO-O-取代烷基、-NH-CO-烷基、-NH-CO-取代烷基、-NH-CO-芳基、-

NH-CO-取代芳基、-NH-CO-(任选取代芳烷基)、-NH-CO-(任选取代烷基)-O-(任选取代芳基)、-N(任选取代烷基)(任选取代芳基)、-N(任选取代烷基)(任选取代芳烷基)、-COH、-COOH、-CO-O-烷基、-CO-O-取代烷基、-CO-O-任选取代芳烷基、-CO-芳基、-CO-取代芳基、-O-CO-NH-芳基、-O-CO-NH-取代芳基、-CO-NH-芳基、-CO-NH-取代芳基、-CO-NH-芳烷基、-CO-NH-取代芳烷基或-O-(任选取代芳基)-NH-CO-(任选取代烷基);

Y 为 -O-、-SO-、-N(V²)-、-CH₂-N(V²)-、-CO-N(烷基)-、-CH₂-S-或-CH₂-SO₂-;

V² 为 氢、烷基、芳烷基、-CO-烷基、-CO-O-芳基或-CO-O-芳烷基;

Z₁ 和 Z₂ 为 O;

Q₁ 和 Q₂ 为 H;

W 为 CR⁷R^{7'}-CR⁷R^{7'}、CR⁷R^{7'}-C=O、NR⁹-CR⁷R^{7'}、N=CR⁸、N=N、NR⁹-NR^{9'}、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基或者芳基或取代的芳基, 其中当 W 不是 NR⁹-CR⁷R^{7'}、N=CR⁸、N=N、NR⁹-NR^{9'}、或者杂环基或取代的杂环基时, 则 Y 必须是 -O-、-CH₂-S-、-SO-、-CH₂-SO₂-、-N(V²)-或-CH₂-N(V²);

R¹ 和 R^{1'} 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R² 为 烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R³ 和 R^{3'} 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基;

基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基
 烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、
 杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基
 或取代的芳烷基、卤素、CN、羟胺、羟基酰胺、烷氧基或取代
 的烷氧基、氨基、 NR^1R^2 、巯基、烷硫基或取代的烷硫基；

R^4 为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取
 代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环
 烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取
 代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、
 $\text{R}^1\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{NHC}=\text{O}$ 、 SO_2OR^1 或 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ ；

R^5 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的
 环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基
 烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的
 杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、
 $\text{R}^1\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{NHC}=\text{O}$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ ；

R^7 和 R^7 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、
 环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取
 代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或
 取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或
 取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤素、CN、 OR^1 、硝基、
 羟胺、羟基酰胺、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、 NOR^1 、巯基、烷硫基
 或取代的烷硫基、 $\text{R}^1\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{NHC}=\text{O}$ 、 SO_2R^1 、 SOR^1 、
 $\text{PO}_3\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $\text{R}^1\text{R}^1\text{NC}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{OSR}^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ ，
 或者其中 A_1 或 A_2 含有基团 R^7 ，而 W 含有基团 R^7 ， A_1 或 A_2 的
 所述 R^7 基团与 W 一起形成一个杂环；

R^8 为 H、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、环烷基或取代的
 环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环
 烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷

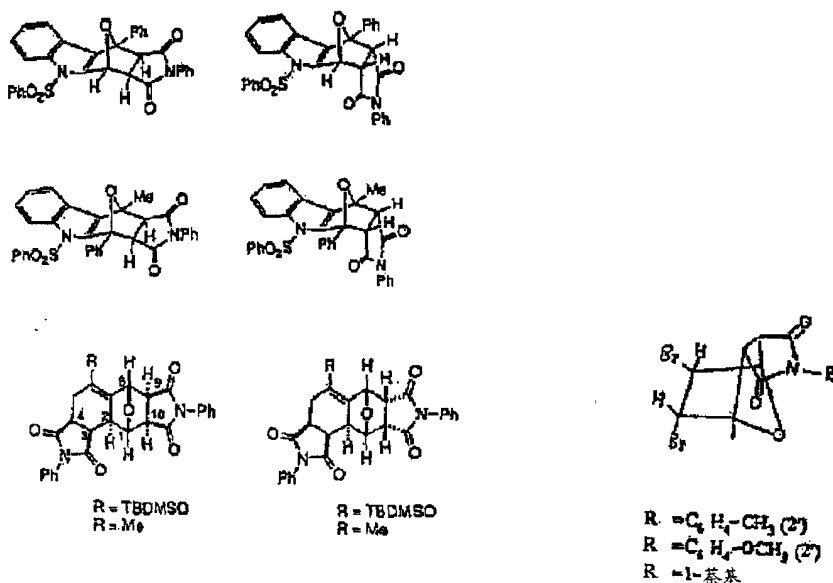
基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、硝基、卤素、CN、OR¹、氨基、NHR⁴、NR²R⁵、NOR¹、烷硫基或取代的烷硫基、C=OSR¹、R¹OC=O、R¹C=O、R¹NHC=O、R¹R^{1'}NC=O、SO₂OR¹、S=OR¹、SO₂R¹、PO₃R¹R^{1'}或 SO₂NR¹R^{1'}；且

R⁹ 和 R^{9'} 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、CN、OH、OR¹、R¹C=O、R¹OC=O、R¹NHC=O、SO₂R¹、SO₂OR¹ 或 SO₂NR¹R^{1'}；

条件是：

- (1) 当 Y 为 -O-，Q₁ 和 Q₂ 为氢，Z₁ 和 Z₂ 为 O，W 为 -CH₂-CH₂-，并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH，而另一个为 CR⁷ 时，则 G-L 不是未取代的苯基；
- (2) 当 Y 为 -O-，Q₁ 和 Q₂ 为氢，Z₁ 和 Z₂ 为 O，W 为 -CH₂-CH₂-，并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH，而另一个为 C-CH₃ 时，则 G-L 不是用氯和/或甲基取代的苯基；
- (3) 当 Y 为 -O-，Q₁ 和 Q₂ 为氢，Z₁ 和 Z₂ 为 O，W 为 -CH₂-CH₂-，并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH，而另一个为 C-烷基时，则 G-L 不是 N-取代的哌嗪-烷基-或 N-取代的咪唑烷-烷基-；
- (4) 当 Y 为 -O-；Q₁ 和 Q₂ 为氢，Z₁ 和 Z₂ 为 O，W 为 -CH₂-CH₂-，并且 A₁ 和 A₂ 为 C-CH₃ 时，则 G-L 不是噻唑或取代的噻唑；
- (5) 当 Y 为 -CH₂-S-、-SO-、-CH₂-SO₂-、-N(V²)-或 -CH₂-N(V²)-，W 为 CR⁷R^{7'}-CR⁷R^{7'}，并且 Z₁ 和 Z₂ 为 O 时，则 G-L 不是未取代的苯基；
- (6) 当 Y 为 NR⁷，W 为未取代或取代的苯基，并且 Q₁ 和 Q₂ 为氢时，则不包括这些式(I)的化合物；

- (7)当 Y 为 O, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W 为环氧乙烷, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是甲基苯基或氯苯基;
- (8)式 I 化合物不是 6,10-环硫-4H-噻吩并[3',4':5,6]芳辛并[1,2-f]异吲哚-7,9(5H,8H)二酮、8-(3,5-二氯苯基)-6,6a,9a,10,11,12,-六氢-1,3,6,10-四甲基-2,2,13-三氧化物, (6R,6aR,9aS,10S);
- (9)当 Y 为 -O-, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W 为环戊基、环己基、3-苯基-2-异噁唑啉或 $CR^7R^7-CR^7R^7$, 其中 R^7 和 R^7 分别独立地限定为 H 和 4-丁内酯, 而 R^7 和 R^7 不同时都是 H, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是未取代的萘环或一取代的苯环, 其中所述取代基为甲氧基、Br、Cl、 NO_2 、甲基、乙基、 CH_2 -苯基、S-苯基或 O-苯基;
- (10)当 Y 为 -O-, W 为 $-CH_2-CH_2-$ 时, 至少 A_1 和 A_2 中的一个不为 CH;
- (11)其中式(I)化合物不为



其中术语“烷基”和“烷”是指含有 1-12 个碳原子的直链或支链烷烃基; “取代烷基”是指在任何可用的连接点被 1-4 个取代基取代的烷基, 其中取代基为一个或多个下述基团: 卤素、烷氧基、烷硫基、羟基、羧基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、

氨基、氨甲酰基或取代的氨甲酰基、氨基甲酸酯或者取代的氨基甲酸酯、脲或取代的脲、脘基或取代的脘基、巯基、芳基、杂环、环烷基、杂环基烷基、-S-芳基、-S-杂环、-S=O-芳基、-S=O-杂环、芳烷基-O-、-S(O)₂-芳基、-S(O)₂-杂环、-NHS(O)₂-芳基、-NHS(O)₂-杂环、-NHS(O)₂NH-芳基、-NHS(O)₂NH-杂环、-P(O)₂-芳基、-P(O)₂-杂环、-NHP(O)₂-芳基、-NHP(O)₂-杂环、-NHP(O)₂NH-芳基、-NHP(O)₂NH-杂环、-O-芳基、-O-杂环、-NH-芳基、-NH-杂环、-NHC=O-芳基、-NHC=O-烷基、-NHC=O-杂环、-OC=O-芳基、-OC=O-杂环、-NHC=ONH-芳基、-NHC=ONH-杂环、-OC=OO-芳基、-OC=OO-杂环、-OC=ONH-芳基、-OC=ONH-杂环、-NHC=OO-芳基、-NHC=OO-杂环、-NHC=OO-烷基、-C=ONH-芳基、-C=ONH-杂环、-C=OO-芳基、-C=OO-杂环、-N(烷基)S(O)₂-芳基、-N(烷基)S(O)₂-杂环、-N(烷基)S(O)₂NH-芳基、-N(烷基)S(O)₂NH-杂环、-N(烷基)P(O)₂-芳基、-N(烷基)P(O)₂-杂环、-N(烷基)P(O)₂NH-芳基、-N(烷基)P(O)₂NH-杂环、-N(烷基)-芳基、-N(烷基)杂环、-N(烷基)C=O-芳基、-N(烷基)C=O-杂环、-N(烷基)C=ONH-芳基、-N(烷基)C=ONH-杂环、-OC=ON(烷基)-芳基、-OC=ON(烷基)-杂环、-N(烷基)C=OO-芳基、-N(烷基)C=OO-杂环、-C=ON(烷基)-芳基、-C=ON(烷基)-杂环、-NHS(O)₂N(烷基)-芳基、-NHS(O)₂N(烷基)-杂环、-NHP(O)₂N(烷基)-芳基、-NHP(O)₂N(烷基)-杂环、-NHC=ON(烷基)-芳基、-NHC=ON(烷基)-杂环、-N(烷基)S(O)₂N(烷基)-芳基、-N(烷基)S(O)₂N(烷基)-杂环、-N(烷基)P(O)₂N(烷基)-芳基、-N(烷基)P(O)₂N(烷基)-杂环、-N(烷基)C=ON(烷基)-芳基和-N(烷基)C=ON(烷基)-杂环；其中在每种情况下，基团“烷基”、“芳基”和“杂环”本身可以被任选取代；烷基取代基还包括基团“T”和“T-R¹²”，其中 T 定义为含氮、氧或硫的基团，R¹² 为 H、烷基或取代的烷基、烯基或取代烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、

杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤素、CN、OR¹、硝基、羟胺、羟基酰胺、氨基、NHR⁴、NR²R⁵、NOR¹、巯基、烷硫基或取代的烷硫基、R¹C=O、R¹OC=O、R¹NHC=O、SO₂R¹、SOR¹、PO₃R¹R^{1'}、R¹R^{1'}NC=O、C=OSR¹、SO₂R¹、SO₂OR¹或 SO₂NR¹R^{1'};

术语“烯基”是指含有 2-12 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基;“取代烯基”是指在任何可用的连接点被 1-4 个取代基取代的烯基,其中取代基选自烷基或取代烷基以及上述烷基的取代基;

术语“环烷基”是指含有 1-4 个环并且每个环含有 3-8 个碳原子的全饱和环烃基;“取代环烷基”是指在任何可用的连接点被 1-4 个取代基取代的环烷基,其中取代基选自硝基、氰基、烷基或取代的烷基,以及上述烷基的取代基和氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、卤素、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、CN、R¹OC=O、R¹C=O、R¹C=S、R¹HNC=O、R¹R²NC=O、HOCR³R^{3'}、硝基、R¹OCH₂、R¹O、NH₂、NR⁴R⁵、SR¹、S=OR¹、SO₂R¹、SO₂NR¹R^{1'}、(R¹O)(R^{1'}O)P=O、氧化、(R¹)(R^{1'})P=O、(R^{1'})(NHR¹)P=O 以及螺接或稠合的环烯基或取代环烯基;

术语“环烯基”是指含有 1-4 个环并且每个环含有 3-8 个碳原子的部分不饱和环烃基;“取代环烯基”是指在任何可用的连接点被 1-4 个取代基取代的环烯基;其中取代基选自硝基、氰基、烷基或取代的烷基,以及上述烷基的取代基和氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、卤素、

环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、 CN 、 $\text{R}^1\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{R}^1\text{HNC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC}=\text{O}$ 、 HOCR^3R^3 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 SR^1 、 $\text{S}=\text{OR}^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $(\text{R}^1\text{O})(\text{R}^1\text{O})\text{P}=\text{O}$ 、氧代、 $(\text{R}^1)(\text{R}^1)\text{P}=\text{O}$ 、 $(\text{R}^1)(\text{NHR}^1)\text{P}=\text{O}$ 以及螺接或稠合的环烷基或取代环烷基；

术语“烷氧基”或“烷硫基”分别指通过一个氧键(-O-)或硫键(-S-)连接的上述烷基；术语“取代的烷氧基”或“取代的烷硫基”分别指通过一个氧键或硫键连接的上述取代的烷基；

术语“烷氧羰基”是指通过一个羰基连接的烷氧基；

术语“烷基羰基”是指通过一个羰基连接的烷基；术语“烷基羰基氧基”是指通过一个氧键连接的烷基羰基；

术语“芳烷基”、“取代的芳烷基”、“环烷基烷基”、“取代的环烷基烷基”、“环烯基烷基”、“取代的环烯基烷基”、“杂环基烷基”和“取代的杂环基烷基”是指在指明为“取代”的芳基、环烷基、环烯基或杂环基和/或烷基上取代的、通过一个烷基连接的芳基、环烷基、环烯基和杂环基；

术语“芳基”是指具有 1-5 个芳环的环状芳烃基；当含有两个或更多个芳环时，所述芳基的芳环可以在一个点连接或者稠合；“取代的芳基”是指在任何连接点被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的芳基，其中取代基选自硝基，环烷基或取代的环烷基，环烯基或取代的环烯基，氰基，烷基- $\text{S}(\text{O})_m-$ ，其中 $m=0$ 、1 或 2，烷基或取代的烷基，以及上述烷基的取代基和氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、卤素、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、 CN 、 $\text{R}^1\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{R}^1\text{C}=\text{S}$ 、

$R^1HNC=O$ 、 $R^1R^2NC=O$ 、 $HO CR^3R^{3'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 SR^1 、 $S=OR^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 、 $SO_2NR^1R^{1'}$ 、 $(R^1O)(R^{1'}O)P=O$ 、氧代、 $(R^1)(R^{1'})P=O$ 、 $(R^{1'})(NHR^1)P=O$ 和稠合的杂环基或环烯基或取代的杂环基或环烯基；“取代的氨甲酰基”、“取代的氨基甲酸酯”、“取代的脲”和“取代的脒基”是指其中一个或多个氢被上列有机部分取代的氨甲酰基、氨基甲酸酯、脲或脒基；

术语“杂环”和“杂环基”是指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的全饱和或部分不饱和或全不饱和的环系，包括芳性 3-7 元单环、7-11 元二环或者 10-16 元三环环系，其中含杂原子的杂环基的每个环可以有 1、2、3 或 4 个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子，其中所述氮杂原子和硫杂原子可以任选地被氧化，并且所述氮杂原子可以任选被季铵化；

“取代的杂环”和“取代的杂环基”是指在任何可用连接点被 1-4 个取代基取代的杂环或杂环基，其中取代基选自环烷基或取代的环烷基，环烯基或取代的环烯基，硝基，氧代，氰基，烷基- $S(O)_m$ -，其中 $m = 0, 1$ 或 2 ，烷基或取代的烷基，以及上述烷基的取代基和氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、卤素、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、 CN 、 $R^1OC=O$ 、 $R^1C=O$ 、 $R^1C=S$ 、 $R^1HNC=O$ 、 $R^1R^2NC=O$ 、 $HO CR^3R^{3'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 SR^1 、 $S=OR^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 、 $SO_2NR^1R^{1'}$ 、 $(R^1O)(R^{1'}O)P=O$ 、氧代、 $(R^1)(R^{1'})P=O$ 或 $(R^{1'})(NHR^1)P=O$ 。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 L 为键。

3. 一种化合物，所述化合物选自：

1 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)四氢-4,7-桥亚乙硫基

- (ethanothio)吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3,8(2H,4H)-三酮;
- 2 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)四氢-4,7-桥亚乙硫基吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3,8(2H,4H)-三酮 5,5-二氧化物;
- 3 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 4 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-3a,4,7,7a-四氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 5 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 6 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-5-(羟基甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 7 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-5-(羟基甲基)-4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 8 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 9 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴苯基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯酯;
- 10 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴苯基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯;
- 11 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐;
- 12 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-5-乙酰基六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 13 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-5-苯甲酰基六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 14 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮;

- 15 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-(苯基甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐;
- 16 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-丙基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐;
- 17 (3 α ,4 α ,4 α ,5 α ,6 α ,6 α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]十氢-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙[f]异吲哚-7-羧酸苯基甲酯;
- 18 (3 α ,4 α ,4 α ,5 α ,6 α ,6 α)-4-[十氢-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙[f]异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 19 (3 α ,4 α ,4 α ,5 α ,6 α ,6 α)-4-[十氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙[f]异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 20 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 21 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]硫代]苯基]乙酰胺;
- 22 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]亚硫酰基]苯基]乙酰胺;
- 23 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]磺酰基]苯基]乙酰胺;
- 24 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-N-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]苯磺酰胺;
- 25 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 26 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟

- 甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯基]乙酰胺;
- 27 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 28 (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-(2-萘基)-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮;
- 29 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-4,7-环硫-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 8-氧化物;
- 30 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环硫-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 8-氧化物;
- 31 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 32 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 33 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 34 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮;
- 35 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 36 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-(2-溴乙基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 37 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 38 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2-苄基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 39 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3-氯-4-(4-吗啉基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 40 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异
吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 41 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 42 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 43 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氨基-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 44 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(7-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 45 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 46 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(1H-吲哚-5-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 47 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(1H-吲唑-6-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 48 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)六氢-4,7-环
氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 49 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-
1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 50 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-碘苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 51 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(8-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-
1,3(2H)-二酮;
- 52 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-6-基)六氢-4,7-环
氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 53 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[2-氧代-4-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-
7-基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 54 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-甲基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 55 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,5-二甲氧基-4-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 56 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,3,5,6-四氟-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 57 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三氟苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 58 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三氯苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 59 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2-氨基-4,5-二氯苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 60 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 61 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-1-乙酰基-2,3-二氢-6-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1H-吲哚;
- 62 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 63 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二氯苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 64 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3,4,5-三氯苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 65 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 66 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 67 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-甲基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 68 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 69 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 70 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 71 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 72 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 73 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 74 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 75 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 76 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 77 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氨基-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 78 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 79 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二甲氧基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 80 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 81 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-甲基-5-硝基-2-吡啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 82 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-氯-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)- α -苯基苯乙腈;
- 83 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-甲氧基-3-二苯并呋喃基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 84 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,3,4-三氟苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 85 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-2-甲基-1,3-二氧代-1H-异吲哚-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 86 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-2,3,5,6-四氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 87 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 88 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[2,5-二氯-4-(1H-吡咯-1-基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 89 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[4-(甲氧基甲基)-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 90 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(6-苯并噻唑基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 91 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲氧基-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯;
- 92 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲基-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 93 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-氧代-2H-1-苯并吡喃-6-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 94 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,3,5,6-四甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 95 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲

- 啉-1,3(2H)-二酮;
- 96 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 97 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 98 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-乙基-2-甲基-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异啉-2-基)-N-苯基苯磺酰胺;
- 99 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,6-二溴-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异啉-2-基)苯磺酰胺;
- 100 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,4-二甲基-6-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异啉-2-基)-3-吡啶甲腈;
- 101 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二甲基-1H-啉-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 102 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-二苯并呋喃基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 103 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2'-羟基[1,1':3',1''-三联苯基]-5'-基)-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 104 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(5,6,7,8-四氢-3-羟基-2-萘基)-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 105 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-1H-啉-6-基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 106 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,3-二氢-2,2-二氧化苯并[c]噻吩-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 107 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-羟基-4,5-二甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 108 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二氧芑-6-基)六氢-4,7-环氧-1H-异啉-1,3(2H)-二酮;
- 109 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(1H-啉-5-基)-4,7-环氧-1H-异啉-

- 1,3(2H)-二酮;
- 110 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氨基-2,3,5,6-四氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 111 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 112 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(5-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 113 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 114 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-吗啉基)-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯;
- 115 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-氟-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 116 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 117 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 118 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[1,2-二氢-8-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-7-喹啉基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 119 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 120 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 121 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 122 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 123 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环

- 氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 124 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 125 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[1,2-二氢-8-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-7-喹啉基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 126 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 127 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮.;
- 128 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 129 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1-萘甲腈;
- 130 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-(苯并[b]噻吩-3-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 131 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 132 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1-萘甲腈;
- 133 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 134 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 135 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 136 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 137 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-氟苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异

- 吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 138 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲氧基-4-(八氢-1,3-二氧代-4-甲基-4,7-环氧-2H-异吡啶-2-基)-1-萘甲腈;
- 139 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 140 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 141 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3-氯-4-(2-噻唑基)苯基]六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 142 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 143 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-1-萘基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 144 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 145 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-亚氨基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 146 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-8-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 147 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-八氢-1,3-二氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯酯;
- 148 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1-萘甲腈;
- 149 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-5-甲基-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1-萘甲腈;
- 150 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯;
- 151 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并

- [3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 152 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-5-甲基-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 153 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯;
- 154 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]四氢-5-甲基-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮;
- 155 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮;
- 156 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-(2-萘基)-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮;
- 157 (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-[3-(三氟甲基)苯基]-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮;
- 158 (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-4-(3,5-二氯苯基)六氢-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮;
- 159 (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-(4-硝基-1-萘基)-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮;
- 160 (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-4-(3,4-二氯苯基)六氢-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮;
- 161 2-[4-(4-溴苯氧基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 162 3a,4,7,7a-四氢-2-(2-甲氧基苯基)-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-;
- 163 [(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]氨基甲酸(3,5-二甲氧基苯基)甲酯;
- 164 2-(2,4-二甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 165 2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-4,7-环

- 氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 166 4-[双(乙酰氧基)甲基]-2-(3-溴苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 167 N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(2,4,6-三甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,2-二甲基丙酰胺;
- 168 3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 169 3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲基)-2-(1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 170 2-氯-5-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯;
- 171 4-[双(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-2-硝基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 172 3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 173 2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 174 2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 175 2-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-甲基-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 176 2-(4-氟苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 177 2,2,2-三氟-N-[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]乙酰胺;
- 178 3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 179 2-氯-5-[1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-(羟基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]苯甲酸;

- 180 3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 181 3a,4,7,7a-四氢-2-(2-巯基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 182 3a,4,7,7a-四氢-2-[2-[(苯基甲基)硫代]苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 183 [[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]氨基甲酸 2-甲基丙酯;
- 184 4-(1,1-二甲基乙基)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]苯甲酰胺;
- 185 2,4-二氯-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]苯甲酰胺;
- 186 N-[[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,4,6-三甲基苯磺酰胺;
- 187 [(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯;
- 188 N-[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]-2-苯氧基乙酰胺;
- 189 N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,2-二甲基丙酰胺;
- 190 2-(2,4-二氯苯氧基)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]乙酰胺;
- 191 N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-3,5-二甲氧基苯甲酰胺;
- 192 N-[[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2-硝基苯磺酰胺;
- 193 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[(1S)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 194 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-2-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 195 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-2-[(1S)-2-(乙酰氧基)-1-苯基乙基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 196 (3 α ,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)-3a,4,7,7a-四氢-2-[(1S)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 197 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-2-[(1R)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 198 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[[[(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)甲基]氨基]苯甲酸;
- 199 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-2-(4-吗啉基甲基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 200 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 201 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(苯基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 202 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-(4-[7-[2-(4-溴苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 203 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-7-[2-(4-碘苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 204 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 205 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-7-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 206 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[7-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 207 (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;

- 208 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯甲酸甲酯;
- 209 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 210 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 211 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氟苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 212 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 213 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 214 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈三氟乙酸盐;
- 215 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 216 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 217 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,1-二氧化苯并[b]噻吩-3-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 218 4-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,6,7-三甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 219 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3,5(2H,4H)-三酮;
- 220 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3,5(2H,4H)-三酮;
- 221 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-

- 异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 222 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氯-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 223 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-乙基六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 224 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-N-(4-氟苯基)八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺;
- 225 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 快洗脱对映体;
- 226 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 慢洗脱对映体;
- 227 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(4-氟苯基)甲基]甲基氨基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 228 (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,5,6,7-四甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 229 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧化-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈, 快洗脱对映体;
- 230 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧化-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈, 慢洗脱对映体;
- 231 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 232 (3 α ,4 β ,5 α ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 233 (α R)- α -甲氧基苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;

- 234 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲硫基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苜蓿;
- 235 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲基亚硫酰基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苜蓿;
- 236 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲基磺酰基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苜蓿;
- 237 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-7-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]六氢-5-羟基-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 238 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-六氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 239 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-5-羟基-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 240 (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苜蓿;
- 241 (3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苜蓿;
- 242 (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-(羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲苜蓿;
- 243 (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苜蓿;
- 244 (3 α ,4 β ,5 β ,5 α ,8 α ,8 β)-4-(十氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,8a-环氧-2H-呋喃并[3,2-e]异吲哚-2-基)-1-萘甲苜蓿;
- 245 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸;
- 246 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸甲酯;

- 247 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-N-[(4-氟苯基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺;
- 248 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-[2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]-4-氟苯甲酰胺;
- 249 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 250 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 251 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 252 [3aS-(-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α))]-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 253 (4-氟苯基)氨基甲酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 254 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 255 (3 α ,4 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-6-羟基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 256 [3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 257 [3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 258 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 259 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(乙酰氧基)乙基]-2-(4-氰基-1-萘基)六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 260 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(2-氧代乙基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;

- 261 [3 α ,4 β (E),7 β ,7 α]-4-[4-[3-(4-氰基苯基)-2-丙烯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 262 [3 α ,4 β (Z),7 β ,7 α]-4-[4-[3-(4-氰基苯基)-2-丙烯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 263 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[3-(4-氰基苯基)丙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 264 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(6-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 265 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[(6-硝基-1H-吲唑-3-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 266 [3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 267 [3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 268 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 269 (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈;
- 270 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 271 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 272 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 273 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧

- 代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 274 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)-7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 275 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 276 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2-甲基-4-苯并呋喃基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 277 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2-甲基苯并[b]噻吩-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 278 [3 α ,4 β (E),7 β ,7 α]-4-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]-2-丁烯酸苯基甲酯;
- 279 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丁酸;
- 280 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)-N-(4-氟苯基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丁酰胺;
- 281 [3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(乙酰氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 282 [3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 283 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E))-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基-2-丁烯基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 284 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E))-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基-2-丁烷基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 285 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-(4-[7-[2-(4-溴苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 286 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-[2-(4-碘苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 287 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)

- 苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 288 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 289 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 290 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 291 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯甲酸甲酯;
- 292 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 293 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 294 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氟苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 295 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 296 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(苯基甲氧基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 297 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 298 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-7-甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 299 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-[(三氟甲基)硫代]苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;

- 300 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 301 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 302 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-甲基-1,3-二氧代-7-[2-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 303 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(2-溴苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 304 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 305 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 306 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3-氯-4-(2-噻唑基)苯基]六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 307 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 308 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(2-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 309 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 310 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯苯基)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 311 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-[2-(4-羟基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 312 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 313 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;

- 314 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-溴苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 315 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[(4-氟苯基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 316 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-3-吡啶基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 317 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-哌啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 318 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 319 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯甲酸苯基甲酯;
- 320 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(2-苯氧基乙基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 321 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氟-4-硝基苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 322 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氟-4-羟基苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 323 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 324 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 325 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[3-甲氧基-4-(5-噁唑基)苯基]-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 326 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 327 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-7-[2-[4-(三氟

- 甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 328 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-7-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 329 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,6-二氢-1,4-二甲基-6-氧代-3-吡啶基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 330 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苄腈;
- 331 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1,2-苯二甲腈;
- 332 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(2-溴乙基)六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 333 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 334 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 335 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 336 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 337 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[3-(4-吗啉基)苯氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 338 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 339 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 340 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-3-甲基-2-氧代-6-苯并噻唑基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 341 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-2-氧代-6-苯并噻唑基)六氢-4,7-二

- 甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 342 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[3-(二甲氨基)苯氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 343 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]-1,2-苯二甲腈;
- 344 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-氟基-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯基]乙酰胺;
- 345 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲氧基)苄腈;
- 346 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲氧基-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 347 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-(4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)苯基]六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 348 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 349 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 350 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-碘-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈;
- 351 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 352 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 353 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟基-3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 354 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;

- 355 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 356 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 357 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[3-甲氧基-4-(2-噁唑基)苯基]-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 358 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-羟基-1-萘基)-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 359 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(8-羟基-5-喹啉基)-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐;
- 360 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[甲基(苯基甲基)氨基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 361 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(5-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 362 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-吡啶甲腈;
- 363 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-8-喹啉甲腈;
- 364 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-溴-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 365 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-溴-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 366 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 367 4-氟苯甲酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 368 苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;

- 369 4-氟苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 370 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-7-[2-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]乙基]-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 371 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-萘基)-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 372 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 373 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[(4-氟苯基)甲基]-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺;
- 374 4,7,7-三甲基-3-氧代-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 375 (α S)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 376 (α R)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 377 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[(7-甲基-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 378 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 379 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(苯甲酰氧基)乙基]-2-(4-氟基-1-萘基)六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 380 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)-4-[2-[(4-硝基苯甲酰基)氧基]乙基]六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;

- 381 4-氯苯甲酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯;
- 382 [3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E)]-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(1-萘基)-2-丙烯基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 383 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(1-萘基)丙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 384 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(2-甲基-6-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 385 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(5-异喹啉基)-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 386 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(6-苯并噻唑基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 387 [3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E)]-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基-2-丁烯基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 388 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-N-(2-羟基苯基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺;
- 389 [3 α ,4 β (E),7 β ,7 α]-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(6-甲基-2-吡啶基)-2-丙烯基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 390 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(6-甲基-2-吡啶基)丙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 391 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 392 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 393 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 394 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;

- 395 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[4-[(4-氟苯基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈;
- 396 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-哌啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 397 (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(1,6-二氢-1,4-二甲基-6-氧代-3-吡啶基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮;
- 398 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 399 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈;
- 400 (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 401 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 402 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 403 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 404 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 405 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 406 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;

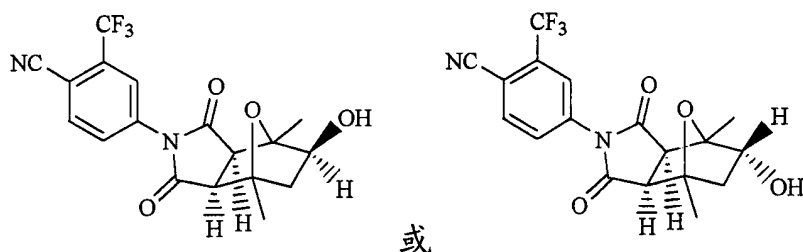
- 407 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-乙酰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 408 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-乙酰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 409 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 410 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 411 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[(5,6,7,8-四氢-1-萘基)氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 412 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[(5,6,7,8-四氢-1-萘基)氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 413 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[(5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-萘基)氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 414 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[(5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-萘基)氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 415 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 416 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 417 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-7-[2-[(4-甲基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 418 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-7-[2-[(4-甲基-2-

- 氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 419 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(3,5-二甲氧基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 420 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(3,5-二甲氧基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 421 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 422 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(4-氟基-2,3-二氟苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 423 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-[(5-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 424 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-[(5-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 425 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-3-[2-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-6-羟基-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]-5-异噁唑羧酸甲酯;
- 426 [3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 427 [3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-[(7-氯-4-喹啉基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲

腈三氟乙酸盐;

- 428 [3aR-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-[(7-氯-4-喹啉基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈三氟乙酸盐;
- 429 (1a α ,2 β ,2a α ,5a α ,6 β b,6a α)-4-[2-[2-[(1,1-二甲基乙基)-二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-6-甲基-3,5-二氧代-2,6-环氧-4H-环氧乙烯并[f]异吲哚-4-基]-1-萘甲腈;
- 430 [3aR-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[4-乙基八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 431 [3aS-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[4-乙基八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈;
- 432 [3aR-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈; 和
- 433 [3aS-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈。

4. 权利要求 3 中的化合物或其盐或水合物, 其中所述化合物为:



5. 一种可治疗核激素受体相关疾病的药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1 中定义的满足权利要求 1 条件(10)的式 I 化合物或其药学可接受盐或水合物, 以及药学可接受载体。

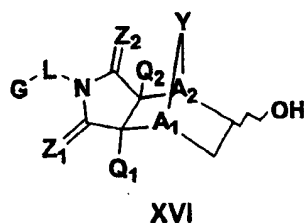
6. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1、2、3 或 4 任一项的化合物。

7. 权利要求 1、2、3 或 4 的化合物在制备调节核激素受体功能的药物中的用途。

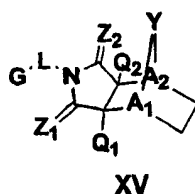
8. 权利要求 7 的用途, 其中所述核激素受体选自雄激素受体、雌激素受体、孕激素受体、糖皮质激素受体、盐皮质激素受体和醛固酮受体。

9. 权利要求 1、2、3 或 4 的化合物在制备疾病治疗药物中的用途, 其中所述疾病选自: 增生性疾病、癌症、良性前列腺肥大、前列腺腺瘤和肿瘤、含有雄激素受体的良性或恶性肿瘤细胞、心脏病、血管生成性病征或疾病、多毛症、痤疮、超多毛症、炎症、免疫调节、皮脂溢、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、雄激素性脱发、性腺机能减退、骨质疏松、抑制精子发生、性欲、恶病质、厌食、在能走动的患者中抑制肌肉萎缩、男性中由于年龄相关的睾酮水平下降而补充雄激素、表达雌激素受体的癌症、前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、热潮红、阴道干燥、绝经、闭经、痛经、避孕、终止妊娠、带有孕酮受体的癌症、子宫内膜异位、cyclesynchrony、脑脊膜瘤、纤维瘤、引产、自身免疫病、老年性痴呆、精神病、药瘾、非胰岛素依赖性糖尿病、多巴胺受体介导的疾病、充血性心力衰竭、胆固醇体内稳态调节异常和减弱药物代谢。

10. 一种制备下式 XVI 化合物或其盐的方法:



其中 G、L、Z₁、Z₂、Q₁、Q₂、A₁、A₂ 和 Y 如权利要求 1 中的定义, 所述方法包括使以下式 XV 的化合物或其盐:

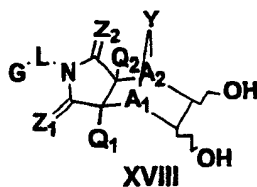


其中各符号定义如上,

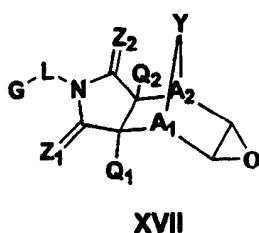
与能够催化所述化合物 XV 羟基化为所述化合物 XVI 的酶或微生物

接触，并且实现所述羟基化的步骤。

11. 一种制备下式 XVIII 化合物或其盐的方法：



其中 G、L、Z₁、Z₂、Q₁、Q₂、A₁、A₂ 和 Y 如权利要求 1 中的定义，所述方法包括使以下式 XVII 的化合物或其盐：



其中各符号定义如上，

与能够催化所述化合物 XVII 的环氧环开环从而形成所述化合物 XVIII 的二醇的酶或微生物接触，并且实现所述开环和形成二醇的步骤。

核激素受体功能的调节剂稠合杂环琥珀酰亚胺化合物及其类似物

本申请要求于 2000 年 9 月 19 日申请的美国申请顺序号 60/233,519、于 2001 年 4 月 18 日申请的美国申请顺序号 60/284,730 和于 2001 年 4 月 18 日申请的美国申请顺序号 60/284,438 的优先权，所述临时申请通过引用全部结合到本文中。

发明领域

本发明涉及稠环化合物、用这类化合物治疗核激素受体相关病症例如癌症的方法、以及含有这类化合物的药用组合物。

发明背景

核激素受体(NHR)构成一个大的配体依赖性和序列特异性转录因子的超家族。该家族的成员或者通过与启动子靶基因特异性结合而直接影响转录(Evans, *Science* **240**: 889-895 (1988))，或者通过与其它转录因子的蛋白-蛋白相互作用而间接影响转录(Jonat 等, *Cell* **62**: 1189-1204 (1990), Schuele 等, *Cell* **62**: 1217-1226 (1990), 和 Yang-Yen 等, *Cell* **62**: 1205-1215 (1990))。核激素受体超家族(在本领域中也称为“类固醇/甲状腺激素受体超家族”)包括各种各样的疏水性配体包括皮质醇、醛固酮、雌激素、孕酮、睾酮、维生素 D3、甲状腺激素和视黄酸的受体(Evans, 1988, 参见上文)。除这些常规核激素受体之外，该超家族有大量的配体未知的蛋白质，称为孤独核激素受体(Mangelsdorf 等, *Cell* **83**: 835-839 (1995), O'Malley 等, *Mol. Endocrinol.* **10**: 1293 (1996), Enmark 等, *Mol. Endocrinol.* **10**, 1293-1307 (1996)和 Giguere, *Endocrin. Rev.* **20**, 689-725 (1999))。所述常规核激素受体在有配体时一般是反式激活蛋白，而在无配体时可以或者是活性阻抑蛋白，或者在转录上为惰性的。

某些孤独受体的行为如同它们在无配体时在转录上是惰性的。然而，其它孤独受体的行为或者是组成型激活蛋白或者是阻抑蛋白。这些孤独核激素受体或者处于尚未被鉴定的遍在配体的控制之下，或者不需要结合来发挥其活性。

与其它转录因子一样，核激素受体具有模块结构，所述模块结构由三个不同的结构域构成：含有转录激活功能 AF-1 的大小可变的 N 末端结构域、高度保守的 DNA 结合结构域和中等保守的配体结合结构域。所述配体结合结构域不仅负责结合特异性配体，而且含有称为 AF-2 的转录激活功能和二聚化结构域(Wurtz 等, *Nature Struc. Biol.* **3**, 87-94 (1996), Parker 等, *Nature Struc. Biol.* **3**, 113-115 (1996)和 Kumar 等, *Steroids* **64**, 310-319 (1999))。虽然这些受体的总体蛋白质序列可以有相当大的变化，但所有的序列在所述配体结合结构域都享有表现出从一个祖先原始型趋异的共同结构排列和基本同源性(尤其是序列同一性)。

类固醇结合核激素受体(SB-NHR)构成一个核激素受体亚家族。这些受体是相关的，因为与 NHR 超家族的其它成员相比，它们相互之间享有较强的序列同源性，特别是在配体结合结构域(LBD)中(Evans, 1988, 参见上文)，并且它们都利用基于类固醇的配体。NHR 的该亚家族的某些例子是雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、糖皮质激素受体(GR)、盐皮质激素受体(MR)、醛固酮受体(ALDR)以及类固醇异生素受体(SXR) (Evans 等, WO 99/35246)。根据 LBD 中的强序列同源性，几种孤独受体也可能是 SB-NHR 亚家族的成员。

与每种 SB-NHR 在 LBD 中存在高序列同源性一致，每种 SB-NHR 的天然配体来源于一种共同类固醇核心。SB-NHR 成员所利用的某些基于类固醇的配体的例子包括皮质醇、醛固酮、雌激素、孕酮、睾酮和二氢睾酮。一种 SB-NHR 相对于另一种 SB-NHR 的特定基于类固醇配体的特异性通过在所述类固醇核心周围的差别取代而获得。与对特定 SB-NHR 的高水平特异性相关联的、与该特定 SB-NHR 结合的高亲

和性结合,可以通过在类固醇核心周围仅进行较小的结构变化而获得(例如 Waller 等, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **137**, 219-227 (1996)和 Mekenyan 等, *Environ. Sci. Technol.* **31**, 3702-3711 (1997), 与睾酮相比,孕酮对雄激素受体有结合亲和性)。

关于 SB-NHR 家族成员,已经描述了数目众多的合成来源的类固醇和非类固醇激动剂和拮抗剂。这些激动配体和拮抗配体中的许多在临床中用于雄性中,以治疗各种各样的疾病。RU486 是 PR 合成激动剂的例子,用作避孕药(Vegeto 等, *Cell* **69**: 703-713 (1992)), 而氟他胺是 AR 拮抗剂的例子,用于治疗前列腺癌(Neri 等, *Endo.* **91**, 427-437 (1972))。他莫昔芬是 ER 功能的组织特异性调节剂的例子,用于治疗乳癌(Smigel, *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 647-648 (1998))。他莫昔芬在乳房组织中可以作为 ER 的拮抗剂起作用,而在骨中可以作为 ER 的激动剂起作用(Grese 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 14105-14110 (1997))。因为观察到他莫昔芬的组织选择性效应,所以这种药物和与其类似的药物被称为“部分激动剂”或“部分拮抗剂”。除合成来源的非内源性配体之外,从食物来源可以获得 NHR 的非内源性配体(Regal 等, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **223**, 372-378 (2000)和 Hempstock 等, *J. Med. Food* **2**, 267-269 (1999))。黄酮类化合物植物雌激素是 SB-NHR 的非天然配体的例子,它们可以从食物来源例如大豆容易地获得(Quella 等, *J. Clin. Oncol.* **18**, 1068-1074 (2000)和 Banz 等, *J. Med. Food* **2**, 271-273 (1999))。通过加入小分子配体调节各种 NHR 的转录活性的能力,使得它们成为开发用于各种各样病状的药物的理想的靶。

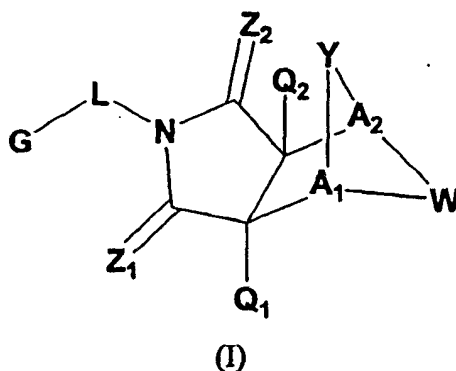
如上所述,可以对非天然配体进行合成工程改造,以用作 NHR 功能的调节剂。就 SB-NHR 而言,非天然配体的工程改造可以包括鉴定模拟天然类固醇核心系统的核心结构。这可以通过用可得到的各种各样 NHR 配体结合结构域的晶体结构来针对几种 SB-NHR 进行随机筛选或者通过多种定向途径来达到(Bourguet 等, *Nature* **375**, 377-382 (1995), Brzozowski 等, *Nature* **389**, 753-758 (1997), Shiau 等, *Cell* **95**,

927-937 (1998)和 Tanenbaum 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95,5998-6003 (1998)). 在这样一种类固醇模拟核心周围的差别取代, 可以提供对一种受体的选择性优于对另一种受体的药物。另外, 这类修饰可以用来获得对特定 SB-NHR 具有激动剂活性或者拮抗剂活性的药物。在所述类固醇模拟核心周围的差别取代, 可能导致形成一系列对于例如 ER 对 PR 对 AR 对 GR 对 MR 的特异性的高亲和性激动剂和拮抗剂。这样一种差别取代的途径已经在例如以下文献中在类固醇 NHR 的基于喹啉的调节剂方面有报道: *J. Med. Chem.*, 41, 623 (1999); WO 9749709; US 5696133; US 5696130; US 5696127; US 5693647; US 5693646; US 5688810; US 5688808 和 WO 9619458, 所述文献都通过引用结合到本文中。

本发明的化合物包含一个用作类固醇模拟物的核心, 并且可用作类固醇结合核激素受体功能以及下述的其它 NHR 功能的调节剂。

发明概述

本发明提供以下式 I 的稠环化合物及其盐, 所述化合物尤其可用作核激素受体功能的调节剂:



当用于式 I 和整个说明书中时, 所述符号具有以下含义, 除非另有说明, 并且每次出现时独立地选自:

G 为芳基或杂环基(例如杂芳基), 其中所述基团为单环或多环, 并且所述基团可任选地在一个或多个位置、优选被以下基团取代: 氢、烷基或取代的烷基、链烯基或取代的链烯基、链炔基或取代的链

炔基、卤代、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、CN、 $R^1OC=O$ 、 $R^1C=O$ 、 $R^1C=S$ 、 $R^1HNC=O$ 、 $R^1R^2NC=O$ 、 $HO-CR^3R^3'$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 SR^1 、 $S=OR^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 、 $SO_2NR^1R^1'$ 、 $(R^1O)(R^1'O)P=O$ 、氧代、 $(R^1)(R^1')P=O$ 或 $(R^1')(NHR^1)P=O$;

Z_1 为 O、S、NH 或 NR^6 ;

Z_2 为 O、S、NH 或 NR^6 ;

A_1 为 CR^7 或 N;

A_2 为 CR^7 或 N;

Y 为 $J-J'-J''$, 其中 J 为 $(CR^7R^{7'})_n$, 而 $n = 0-3$, J' 为一个键或 O、S、 $S=O$ 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $C=O$ 、 $OC=O$ 、 $NR^1C=O$ 、 $CR^7R^{7'}$ 、 $C=CR^8R^8'$ 、 $R^2P=O$ 、 $R^2P=S$ 、 $R^2OP=O$ 、 $R^2NHP=O$ 、 $OP=OOR^2$ 、 $OP=ONHR^2$ 、 $OP=OR^2$ 、 OSO_2 、 $C=NR^7$ 、 $NHNH$ 、 $NHNR^6$ 、 NR^6NH 、 $N=N$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基, 且 J'' 为 $(CR^7R^{7'})_n$, 而 $n = 0-3$, 其中 Y 不是键;

W 为 $CR^7R^{7'}-CR^7R^{7'}$ 、 $CR^8=CR^8'$ 、 $CR^7R^{7'}-C=O$ 、 $NR^9-CR^7R^{7'}$ 、 $N=CR^8$ 、 $N=N$ 、 NR^9-NR^9' 、 $S-CR^7R^{7'}$ 、 $SO-CR^7R^{7'}$ 、 $SO_2-CR^7R^{7'}$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基, 其中当 W 不是 $NR^9-CR^7R^{7'}$ 、 $N=CR^8$ 、 $N=N$ 、 NR^9-NR^9' 、 $S-CR^7R^{7'}$ 、 $SO-CR^7R^{7'}$ 、 $SO_2-CR^7R^{7'}$ 、或者杂环基或取代的杂环基时, 则 J' 必须是 O、S、 $S=O$ 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $OC=O$ 、 $NR^1C=O$ 、 $OP=OOR^2$ 、 $OP=ONHR^2$ 、 OSO_2 、 $NHNH$ 、 $NHNR^6$ 、 NR^6NH 或 $N=N$;

Q_1 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代

的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳基)、卤代、CN、 $R^1OC=O$ 、 $R^4C=O$ 、 $R^5R^6NC=O$ 、 $HO CR^7R^{7'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 $C=OSR^1$ 、 SO_2R^1 或 NR^4R^5 ;

Q_2 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳基)、卤代、CN、 $R^1OC=O$ 、 $R^4C=O$ 、 $R^5R^6NC=O$ 、 $HO CR^7R^{7'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 $C=OSR^1$ 、 SO_2R^1 或 NR^4R^5 ;

L 为一个键、 $(CR^7R^{7'})_n$ 、NH、 NR^5 、 $NH(CR^7R^{7'})_n$ 或 $NR^5(CR^7R^{7'})_n$, 其中 $n = 0-3$;

R^1 和 $R^{1'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^2 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^3 和 $R^{3'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、CN、羟胺、羟基酰胺、烷氧基或取代的烷氧基、氨基、 NR^1R^2 、硫氢基、烷硫基或取代的烷硫基;

R^4 为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基

烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2OR^1 或 $SO_2NR^1R^1$;

R^5 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $SO_2NR^1R^1$;

R^6 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 CN 、 OH 、 OR^1 、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $SO_2NR^1R^1$;

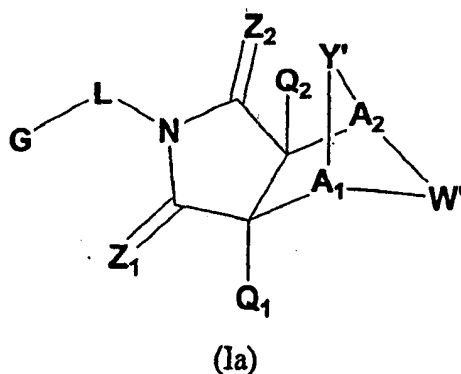
R^7 和 R^7 分别独立地为 H 、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、 CN 、 OR^1 、硝基、羟胺、羟基酰胺、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、 NOR^1 、硫氢基、烷硫基或取代的烷硫基、 $R^1C=O$ 、 $R^1OC=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 、 SOR^1 、 $PO_3R^1R^1$ 、 $R^1R^1NC=O$ 、 $C=OSR^1$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $SO_2NR^1R^1$ ，或者其中 A_1 或 A_2 含有基团 R^7 ，而 W 含有基团 R^7 ， A_1 或 A_2 的所述 R^7 基团与 W 一起形成一个杂环；

R^8 和 R^8 分别独立地为 H 、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、硝基、卤代、 CN 、 OR^1 、氨基、

NHR^4 、 NR^2R^5 、 NOR^1 、烷基或取代的烷基、 C=OSR^1 、 $\text{R}^1\text{OC=O}$ 、 $\text{R}^1\text{C=O}$ 、 $\text{R}^1\text{NHC=O}$ 、 $\text{R}^1\text{R}^1'\text{NC=O}$ 、 SO_2OR^1 、 S=OR^1 、 SO_2R^1 、 $\text{PO}_3\text{R}^1\text{R}^1'$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1'$ ；且

R^9 和 R^9' 分别独立地为H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 CN 、 OH 、 OR^1 、 $\text{R}^1\text{C=O}$ 、 $\text{R}^1\text{OC=O}$ 、 $\text{R}^1\text{NHC=O}$ 、 SO_2R^1 、 SO_2OR^1 或 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1'$ 。

式I内的化合物是新的，其中一个优选的亚类是以下式Ia的化合物：



其中G、L、 Z_1 、 Z_2 、 A_1 、 A_2 、 Q_1 和 Q_2 如上文所限定；

Y' 为 J-J'-J'' ，其中J为 $(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$ ，而 $n=0-3$ ， J' 为一个键或O、S、 S=O 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^2\text{P=O}$ 、 $\text{R}^2\text{P=S}$ 、 $\text{R}^2\text{OP=O}$ 、 $\text{R}^2\text{NHP=O}$ 、 OP=OOR^2 、 OP=ONHR^2 、 OSO_2 、 NHNH 、 NHNR^6 、 NR^6NH 、 N=N 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、或者杂环基或取代的杂环基，且 J'' 为 $(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$ ，而 $n=0-3$ ，其中Y不是键；且 W' 为 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}-\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}-\text{C=O}$ 、 $\text{NR}^9-\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 NR^9-NR^9 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基，其中当 W' 不是 $\text{NR}^9-\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 NR^9-NR^9 或者杂环基或取代的杂环基时，则 J' 必须是O、S、 S=O 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 OP=OOR^2 、

OP=ONHR²、OSO₂、NHNH、NHNHR⁶、NR⁶NH 或 N=N; 或者,
Y' 为 NR⁷-CR⁷R^{7'}, 且 W' 为 CR⁸=CR^{8'}; 或者,

Y' 为 CR⁷R^{7'}-C=O, 且 W' 为 NR⁹-CR⁷R^{7'};

其中 R²、R⁶、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹和 R^{9'}如上文所限定, 并且条件是: (1)

当 Y' 为 -O-, Q₁ 和 Q₂ 为氢, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 -CH₂-CH₂-, 并且 A₁ 和 A₂ 为 CH 时, 则 G-L 不是苯基、一取代的苯基或被两个或更多个以下基团取代的苯基: 甲氧基、卤代、NO₂、甲基、CH₃-S-、OH、CO₂H、三氟甲基、-C(O)-C₆H₅、NH₂、4-7-环氧、六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮或 -C(O)-CH₃;

(2) 当 Y' 为 -O-, Q₁ 和 Q₂ 为氢, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 CH₂-CH₂, 并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH, 而另一个为 CR⁷ 时, 则 G-L 不是未取代的苯基;

(3) 当 Y' 为 -O-, Q₁ 和 Q₂ 为氢, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 CH₂-CH₂, 并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH, 而另一个为 C-CH₃ 时, 则 G-L 不是用氯和/或甲基取代的苯基;

(4) 当 Y' 为 -O-或-S-, Q₁ 和 Q₂ 为氢, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 CH₂-CH₂, 并且 A₁ 和 A₂ 中一个为 CH, 而另一个为 CH 或 C-烷基时, 则 G-L 不是 N-取代的哌嗪-烷基-或 N-取代的咪唑烷-烷基-;

(5) 当 Y' 为 -O-; Q₁ 和 Q₂ 为氢, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 CH₂-CH₂, 并且 A₁ 和 A₂ 为 CH 时, 则 G-L 不是噁唑或三唑;

(6) 当 Y' 为 -O-; Q₁ 和 Q₂ 为氢或甲基, Z₁ 和 Z₂ 为 O, W' 为 CH₂-CH₂, 并且 A₁ 和 A₂ 为 CH 或 C-CH₃ 时, 则 G-L 不是噻唑或取代的噻唑(另外, 任选地除去其中 G-L 为可任选取代的噻二唑或者部分饱和的噻唑的这类化合物, 条件是其中 A₁ 和 A₂ 都是 CH);

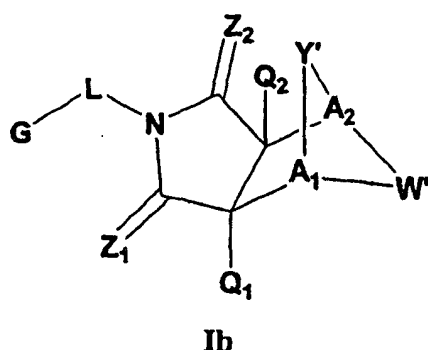
(7) 当 Y' 含有一个选自以下的基团 J': S、S=O、SO₂、NH、NR⁷、R²P=O、R²P=S、R²OP=O、R²NHP=O、OP=OOR²、OP=ONHR²、OSO₂、NHNH、NHR⁶、NR⁶NH 或 N=N, W' 为 CR⁷R^{7'}-CR⁷R^{7'}, 并且 Z₁ 和 Z₂ 为 O 时, 则 G-L 不是未取代的苯基;

- (8)当 Y' 为 NR^7 , W' 为未取代或取代的苯基, 并且 Q_1 和 Q_2 为氢时, 则 Z_1 和 Z_2 不是 O;
- (9)当 Y' 为 -O-, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W' 为带有一个任选取代的苯基的二氢异噻唑, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是未取代的苯基或二氯苯基;
- (10)当 Y' 为 O, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W' 为环氧乙烷, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是甲基苯基或氯苯基;
- (11)当 Y' 为 $NR^7-CR^7R^{7'}$, W' 为 $CR^8=CR^8$, Q_1 和 Q_2 为氢, A_1 和 A_2 为 CH、C-CH₃、C-CH₂-C₆H₅ 或 C-CH₂-CH₃, 并且 Z_1 和 Z_2 为 O 时, 则 G-L 不是未取代的苯基、一取代的苯基或甲基吡啶基;
- (12)当 Y' 为 $CR^7R^{7'}-C=O$, W' 为 $NR^9-CR^7R^{7'}$, Q_1 和 Q_2 为氢, A_1 和 A_2 为 CH, 并且 Z_1 和 Z_2 为 O 时, 则 G-L 不是未取代的苯基;
- (13)当 Y' 为 $CHR^{7'}-NR^7$, 其中 $R^{7'}$ 为未取代的苯基、甲氧基或乙氧基, 且 R^7 为未取代的苯基、甲基或 -C(O)-C₆H₅, W' 为二甲氧基亚苯基或未取代的亚苯基, Z_1 和 Z_2 为 O, Q_1 和 Q_2 为氢, 并且 A_1 和 A_2 为 CH、C-CN、C-C(O)-C₆H₅ 或 -C(O)-二甲氧基苯基时, 则 G-L 不是未取代的苯基;
- (14)式 Ia 化合物不是 6,10-环硫-4H-噻吩并[3',4':5,6]芳辛并(cyclooct)[1,2-f]异吲哚-7,9(5H,8H)-二酮、8-(3,5-二氯苯基)-6,6a,9a,10,11,12,-六氢-1,3,6,10-四甲基-2,2,13-三氧化物, (6R,6aR,9aS,10S);
- (15)当 Y' 为 O, W' 为 -CH₂-CH₂-, Q_1 和 Q_2 为甲基, Z_1 和 Z_2 为 O, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是未取代的苯基、被甲氧基、苯基-烷基-或吗啉-烷基取代的苯基, 也不是通过为亚烷基的基团 L 自身桥连形成双化合物的所述化合物;
- (16)当 Y' 为 -O-, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W' 为 $CR^7R^{7'}-CR^7R^{7'}$, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是未取代的苯基; 并且
- (17)当 Y' 为 -O-, Q_1 和 Q_2 为氢, Z_1 和 Z_2 为 O, W' 为环戊基、环

己基、3-苯基-2-异噁唑啉或 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$, 其中 R^7 和 $\text{R}^{7'}$ 分别独立地限定为 Cl、Br、H 和 4-丁内酯, 而 R^7 和 $\text{R}^{7'}$ 不同时都是 H, 并且 A_1 和 A_2 为 CH 时, 则 G-L 不是未取代的萘环或一取代的苯环, 其中所述取代基为甲氧基、Br、Cl、 NO_2 、甲基、乙基、 CH_2 -苯基、S-苯基或 O-苯基。

最好是, 所述式 I 化合物是单体的, 并且不包括在其它寡聚体或多聚体内。

另一个优选的新型亚类是以下式 Ib 的化合物:



其中 G、 Z_1 、 Z_2 、 Q_1 和 Q_2 如上文所限定;

Y' 为 $\text{J-J}'\text{-J}''$, 其中 J 为 $(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$, 而 $n = 0-3$, J' 为一个键或 O、S、 S=O 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^2\text{P=O}$ 、 $\text{R}^2\text{P=S}$ 、 $\text{R}^2\text{OP=O}$ 、 $\text{R}^2\text{NHP=O}$ 、 OP=OOR^2 、 OP=ONHR^2 、 OSO_2 、 NHNH 、 NHNHR^6 、 NR^6NH 、 N=N 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、或者杂环基或取代的杂环基, 并且 J'' 为 $(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$, 而 $n = 0-3$, 其中 Y 不是键; 且

W' 为 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-C=O}$ 、 $\text{NR}^9\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 $\text{NR}^9\text{-NR}^9$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基, 其中

当 W' 不是 $\text{NR}^9\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 $\text{NR}^9\text{-NR}^9$ 或者杂环基或取代的杂环基时, 则 J' 必须是 O、S、 S=O 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 OP=OOR^2 、 OP=ONHR^2 、 OSO_2 、 NHNH 、 NHNHR^6 、 NR^6NH 或 N=N ; 或者, Y' 为 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-C=O}$, 且 W' 为 $\text{NR}^9\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$;

L 为一个键；并且

A₁ 和 A₂ 如以上所限定，尤其是其中 A₁ 和/或 A₂ 为烷基或任选取代的烷基(优选这类任选的取代基是一个或多个以下限定的基团 V¹)，条件是：当 Y' = O，且 W' = -CH₂-CH₂-时，则 A₁ 或 A₂ 中至少一个不是 CH₃；此外以上文的(2)、(3)、(6)、(7)和(8)为条件。

式 I 化合物或及其盐包括一个核心，所述核心可以充当类固醇模拟物(并且不需要存在类固醇型(例如环戊并全氢菲类似物)结构)。

本发明的进一步描述

以下是用于本说明书中术语的定义。本文为一组术语提供的原始定义适用于本说明书中单独的或者作为另一组术语一部分的该组术语，除非另有说明。

术语“烷基(alkyl)”和“烷(alk)”是指含有 1-12 个碳原子、优选 1-6 个碳原子的直链或支链烷(烃)基。示例性的这类基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。“取代的烷基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选 1-4 个取代基取代的烷基。示例性的取代基包括但不限于一个或多个以下基团：卤代(例如一个卤代取代基或多个卤代取代基，在后一种情况下形成诸如全氟烷基，或者带有 Cl₃ 或 CF₃ 的烷基)、烷氧基、烷硫基、羟基、羧基(即-COOH)、烷氧羰基、烷基羰基氧基、氨基(即-NH₂)、氨甲酰基或取代的氨甲酰基、氨基甲酸酯或者取代的氨基甲酸酯、脲或取代的脲、脒基(amidinyl)或取代的脒基、硫氢基(即-SH)、芳基、杂环、环烷基、杂环基烷基、-S-芳基、-S-杂环、-S=O-芳基、-S=O-杂环、芳烷基-O-、-S(O)₂-芳基、-S(O)₂-杂环、-NHS(O)₂-芳基、-NHS(O)₂-杂环、-NHS(O)₂NH-芳基、-NHS(O)₂NH-杂环、-P(O)₂-芳基、-P(O)₂-杂环、-NHP(O)₂-芳基、-NHP(O)₂-杂环、-NHP(O)₂NH-芳基、-NHP(O)₂NH-杂环、-O-芳基、-O-杂环、-

NH-芳基、-NH-杂环、-NHC=O-芳基、-NHC=O-烷基、-NHC=O-杂环、-OC=O-芳基、-OC=O-杂环、-NHC=ONH-芳基、-NHC=ONH-杂环、-OC=OO-芳基、-OC=OO-杂环、-OC=ONH-芳基、-OC=ONH-杂环、-NHC=OO-芳基、-NHC=OO-杂环、-NHC=OO-烷基、-C=ONH-芳基、-C=ONH-杂环、-C=OO-芳基、-C=OO-杂环、-N(烷基)S(O)₂-芳基、-N(烷基)S(O)₂-杂环、-N(烷基)S(O)₂NH-芳基、-N(烷基)S(O)₂NH-杂环、-N(烷基)P(O)₂-芳基、-N(烷基)P(O)₂-杂环、-N(烷基)P(O)₂NH-芳基、-N(烷基)P(O)₂NH-杂环、-N(烷基)-芳基、-N(烷基)杂环、-N(烷基)C=O-芳基、-N(烷基)C=O-杂环、-N(烷基)C=ONH-芳基、-N(烷基)C=ONH-杂环、-OC=ON(烷基)-芳基、-OC=ON(烷基)-杂环、-N(烷基)C=OO-芳基、-N(烷基)C=OO-杂环、-C=ON(烷基)-芳基、-C=ON(烷基)-杂环、-NHS(O)₂N(烷基)-芳基、-NHS(O)₂N(烷基)-杂环、-NHP(O)₂N(烷基)-芳基、-NHP(O)₂N(烷基)-杂环、-NHC=ON(烷基)-芳基、-NHC=ON(烷基)-杂环、-N(烷基)S(O)₂N(烷基)-芳基、-N(烷基)S(O)₂N(烷基)-杂环、-N(烷基)P(O)₂N(烷基)-芳基、-N(烷基)P(O)₂N(烷基)-杂环、-N(烷基)C=ON(烷基)-芳基和-N(烷基)C=ON(烷基)-杂环。在上述示例性取代基中，在每种情况下，基团例如“烷基”、“芳基”和“杂环”本身可以被任选取代；例如，在上述基团“NCH=OO-烷基”中的“烷基”可以被任选取代，因此“NHC=OO-烷基”和“NHC=OO-取代的烷基”是示例性取代基。示例性烷基取代基也包括例如“T”和“T-R¹²”（其定义如下）的基团，尤其是 A₁ 或 A₂ 内的取代烷基。

术语“链烯基”是指含有 2-12 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这类基团包括乙烯基或烯丙基。“取代的链烯基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选 1-4 个取代基取代的链烯基。示例性的取代基包括但不限于烷基或取代的烷基、以及上述同示例性烷基取代基一样的那些基团。

术语“链炔基”是指含有 2-12 个碳原子和至少一个碳-碳叁键的直链或支链烃基。示例性的这类基团包括乙炔基。“取代的链炔基”

是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选 1-4 个取代基取代的链炔基。示例性的取代基包括但不限于烷基或取代的烷基、以及上述同示例性烷基取代基一样的那些基团。

术语“环烷基”是指含有 1-4 个环并且每个环含有 3-8 个碳原子的全饱和环烷基。示例性的这类基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“取代的环烷基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选 1-4 个取代基取代的环烷基。示例性取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或取代的烷基、以及上述与示例性烷基取代基一样的和先前所述的 G 定义中的优选芳基取代基一样的那些基团。示例性取代基也包括螺接环取代基或稠环取代基，尤其是环烯基或取代的环烯基。

术语“环烯基”是指含有 1-4 个环并且每个环含有 3-8 个碳原子的部分不饱和环烷基。示例性的这类基团包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。“取代的环烯基”是指在任何可用的连接点被一个或多个取代基、优选 1-4 个取代基取代的环烯基。示例性取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或取代的烷基、以及上述与示例性烷基取代基一样的和先前所述的 G 定义中的优选芳基取代基一样的那些基团。示例性取代基也包括螺接环取代基或稠环取代基，尤其是环烷基或取代的环烷基。

术语“烷氧基”或“烷硫基”是指分别通过一个氧键(-O-)或硫键(-S-)连接的上述烷基。术语“取代的烷氧基”或“取代的烷硫基”是指分别通过一个氧键(-O-)或硫键(-S-)连接的上述取代的烷基。

术语“烷氧羰基”是指通过一个羰基连接的烷氧基。

术语“烷基羰基”是指通过一个羰基连接的烷基。术语“烷基羰基氧基”是指通过一个氧键连接的烷基羰基。

术语“芳烷基”、“取代的芳烷基”、“环烷基烷基”、“取代的环烷基烷基”、“环烯基烷基”、“取代的环烯基烷基”、“杂环基烷基”和“取代的杂环基烷基”是指在指明为“取代”的芳基、环

烷基、环烯基或杂环基和/或烷基上取代的、通过一个烷基连接的芳基、环烷基、环烯基和杂环基。

术语“芳基”是指具有 1-5 个芳环、尤其是单环基或二环基的环状芳烃基，例如苯基、联苯基或萘基。当含有两个或更多个芳环(二环等)时，所述芳基的芳环可以在一个点连接(例如联苯基)、或者是稠合的(例如萘基、菲基)。“取代的芳基”是指在任何连接点被一个或多个取代基、优选 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的芳基。示例性的取代基包括但不限于硝基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、氰基、烷基-S(O)_m- (m=0、1 或 2)、烷基或取代的烷基、以及上述与示例性烷基取代基一样的和先前所述的 G 定义中的优选芳基取代基一样的那些基团。示例性取代基也包括稠环取代基、例如杂环基或环烯基、或者取代的杂环基或环烯基(例如从而形成茚基、四氢萘基或二氢茚基)。

“氨甲酰基”是指基团-CONH-，其一端连接于所述分子的其余部分，而另一端连接于氢或一个有机部分(例如烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂环、烷基羰基、羟基和取代的氮)。“氨基甲酸酯”是指基团-O-CO-NH-，其一端连接于所述分子的其余部分，而另一端连接于氢或一个有机部分(例如以上所列的)。“脲”是指基团-NH-CO-NH-，其一端连接到所述分子的其余部分，而另一端连接于氢或一个有机部分(例如以上所列的)。“脒基”是指 C(=NH)(NH₂)。“取代的氨甲酰基”、“取代的氨基甲酸酯”、“取代的脲”和“取代的脒基”是指其中一个或多个氢被有机部分(例如以上所列的)取代的上述氨甲酰基、氨基甲酸酯、脲或脒基。

术语“杂环”、“杂环基(heterocyclic)”和“杂环基(heterocyclo)”是指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的全饱和或部分饱和或不饱和或全不饱和的包括芳族的(即“杂芳基”)环基(例如 3-7 元单环、7-11 元二环或者 10-16 元三环的环系)。含杂原子的杂环基的每个环可以有 1、2、3 或 4 个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子，

其中所述氮杂原子和硫杂原子可以任选地被氧化, 并且所述氮杂原子可以任选被季铵化。(术语“杂芳鎓”是指带有季铵氮原子并因此带有正电荷的杂芳基。) 杂环基可以在所述环或环系的任何杂原子或碳原子上连接于所述分子的其余部分。示例性的单环杂环基包括环氧乙烷、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛基、氮杂茛基、六氢二氮杂茛基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的二环杂环基包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢苯并二氧杂环己烯基、二氢二氧化苯并噻吩基(dihydrodioxidobenzothiophenyl)、二氢异吲哚基、二氢吲哚基、二氢喹啉基、二氢喹唑啉基(例如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、三嗪基氮杂茛、四氢异喹啉基等。示例性的三环杂环基包括卟啉基、benzidolyl, 菲咯啉基、氧茛基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

“取代的杂环”和“取代的杂环基”(例如“取代的杂芳基”)是指在任何可用连接点被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的杂环或杂环基。示例性的取代基包括但不限于环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、硝基、氧代(即=O)、氰基、烷基-S(O)_m- (m=0、1或2)、烷基或取代的烷基、以及以上与示例性烷基取代基一

样的和与先前所述的 G 定义中的优选杂环基取代基一样的那些取代基。

术语“季铵氮”是指四价带正电荷的氮原子，包括例如四烷基铵基团(例如四甲基铵、N-甲基吡啶鎓)中带正电荷的氮、质子化铵种类(例如三甲基氢化铵、N-氢化吡啶鎓)中带正电荷的氮、胺 N-氧化物(例如 N-甲基-N-吗啉-N-氧化物、吡啶-N-氧化物)中带正电荷的氮、以及 N-氨基-铵基(例如 N-氨基吡啶鎓)中带正电荷的氮。

术语“卤素”或“卤代”是指氟、溴、氯或碘。

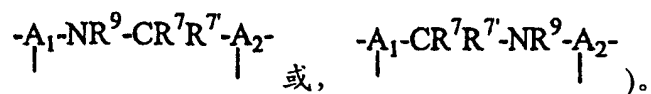
术语“羟胺”和“羟基酰胺”分别是指基团 OH-NH-和 OH-NH-CO-。

当官能团被称为“被护的”时，这是指该基团为被修饰的形式，以便减轻、尤其是消除所述被护位点不想要的副反应。用于本文所述方法和化合物的合适保护基包括但不限于在标准教科书例如 Greene, T. W.等, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y. (1991)中描述的那些保护基。

当使用诸如“(CRR)_n”之类的术语时，是指在连接的两个片段之间存在任选取代的烷基链，该链的长度由术语 n 所述的范围限定。其实例为 n=0-3，是指在所述两个片段之间存在 0-3 个(CRR)单位，它连接于第一个和最后一个(CRR)单位。在术语 n 设定为 0 (n=0)的情况下，则在连接于(CRR)的两个片段之间有一个键。

除非另有说明，具有不饱和化合价的任何杂原子都假定有足以满足所述化合价的氢原子。

二价基团，例如 W 定义中的那些二价基团(例如 NR⁹-CR⁷R^{7'})，可以以任一方向连接于所述分子的其余部分(例如对于 W 定义中上述基团而言为



羧酸酯阴离子是指带负电荷基团-COO⁻。

式 I 化合物形成盐, 所述盐也在本发明的范围内。在本文中提及式 I 化合物时, 应该理解是包括提及其盐, 除非另有说明。本文所用的术语“盐”是指与无机和/或有机酸和碱形成的酸式盐和/或碱式盐。另外, 当式 I 化合物含有碱性部分例如但不限于吡啶或咪唑和酸性部分例如但不限于羧酸时, 可以形成两性离子(“内盐”), 这些包括在本文所用的术语“盐”的范围内。优选药学上可接受的(即无毒的生理上可接受的)盐, 虽然其它盐也是可用的, 例如用于在制备期间可能使用的分离或纯化步骤中。例如, 通过使式 I 化合物与一定量的酸或碱(例如等量的)在一种介质中反应, 可以生成式 I 化合物的盐, 所述介质例如为所述盐在其中沉淀的介质, 或者式 I 化合物与酸或碱在水性介质中反应, 然后冻干。

含有碱性部分(包括例如*但不限于胺或吡啶或咪唑环)的式 I 化合物可以与各种各样的有机酸和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤代乙酸例如三氟乙酸生成的盐)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸、羧基乙磺酸盐(例如 2-羧基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(例如 2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐(例如 3-苯基丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸酯、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些盐)、磺酸盐(例如本文提及的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)例如甲苯磺酸盐(tosylate)、十一烷酸盐等。

含有酸性部分(包括例如但不限于羧酸)的式 I 化合物可以与各种各样的有机碱和无机碱形成盐。示例性的碱式盐包括铵盐、碱金属盐例如钠盐、锂盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐、与有机碱(例如

有机胺)例如苯胍生、二环己胺、hydrabamines (与 N,N-双(脱氢枞基)乙二胺形成的)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-glycamides、叔丁胺形成的盐和与氨基酸例如精氨酸、酪氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘)、二烷基硫酸盐(例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基、肉豆蔻基和硬脂基氯、溴和碘)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)和其它卤化物的试剂季铵化。

此中也考虑了本发明化合物的前体药物和溶剂合物。本文所用的术语“前体药物”是指在给予受治疗者后通过代谢过程或化学过程经历化学转化产生式 I 化合物、或其盐和/或溶剂合物的化合物。式 I 化合物的溶剂合物包括例如水合物。

式 I 化合物或其盐可以以其互变异构体形式(例如作为酰胺或亚氨酸酯)存在。所有这类互变异构体形式在此都考虑作为本发明的一部分。

本发明化合物的所有立体异构体(例如由于各种取代基上不对称碳而引起的那些立体异构体)包括对映体形式和非对映体形式,都考虑在本发明范围内。本发明化合物的各种立体异构体可能例如基本上无其它异构体(例如作为纯或基本纯的具有规定活性的旋光异构体),或者可以混合例如作为外消旋体,或者与所有其它立体异构体或其它选定的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有 the IUPAC 1974 Recommendations 定义的 S 构型或 R 构型。外消旋形式可以通过物理方法例如非对映体衍生物的分级结晶、分离或结晶、或者通过手性柱色谱分离来拆分。各种旋光异构体可以通过任何合适的方法包括但不限于常规方法例如与旋光性酸形成盐然后结晶,从外消旋体中获得。

考虑了或者混合物形式或者纯或基本纯形式的本发明化合物的所有构型异构体。本发明化合物的定义包括顺式(Z)和反式(E)烯烃异构体以及环烯或杂环的顺式和反式异构体。在某些情况下,例如对于式 I

中与 G-L 连接的稠合环系而言,可能优选外型或内型。例如,对于其中 Y 为 O 或 NR⁷ 的雄激素受体拮抗剂(或选择性雄激素受体调节剂)而言,可能优选外型构型,而对于 Y 的大多数其它定义而言,可能优选内型构型。正如人们可以认识到的,所述优选的构型可能随特定化合物及其优选活性而变。构型异构体的分离可以通过任何合适的方法例如柱色谱来完成。

在整个说明书中,可以选择基团及其取代基来提供合适的部分和化合物。

本文中所示的作为实例性或优选的实施方案是用来说明的,而非限制性的。

制备方法

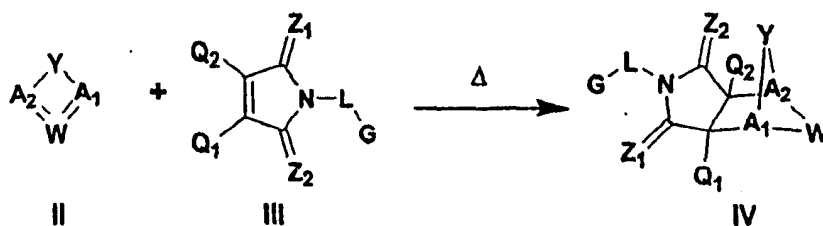
本发明的化合物可以通过诸如在以下流程 I-XI 中所示的那些方法来制备。本领域技术人员可以容易地选择溶剂、温度、压力和其它反应条件。原料是市售的,或者由本领域技术人员容易地来制备。在制备化合物时,可以使用组合的技术,例如在中间体具有适合于这些技术的基团的情况下。参见以下文献,所述文献描述可以用来制备本发明化合物的其它方法: Li 等, *Eur. J. Org. Chem.* **9**, 1841-1850 (1998); Li, Y-Q, *Synlett.* **5**, 461-464 (1996); Thiemann 等, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **67**, 1886-1893 (1994); Tsuge 等, *Heterocycles* **14**, 423-428 (1980); Ward 等, *Can J. Chem.* **75**, 681-693 (1997); Ward 等, *Can J. Chem.* **69**, 1487-1497 (1991); Ward 等, *Tetrahedron Lett.* **31**, 845-848 (1990); Fleming 等, *J. Org. Chem.* **44**, 2280-2282 (1979); Jankowski 等, *J. Organomet. Chem.* **595**, 109-113 (2000); Keglevich 等, *J. Organomet. Chem.* **579**, 182-189 (1999); Keglevich 等, *J. Organomet. Chem.* **570**, 49-539 (1998); Jankowski 等, *Hetroat. Chem.* **7**, 369-374 (1996); Jankowski 等, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7011-7017 (1991); Quin 等, *Tetrahedron Lett.* **31**, 6473-6476 (1990); Quin 等, *J. Org. Chem.* **59**, 120-129 (1994); Quin 等, *J. Org. Chem.* **58**, 6212-

6216 (1993); Quin 等, *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **63**, 349-362 (1991); Quin 等, *Hetroat. Chem.* **2**, 359-367 (1991); Hussong 等, *Phosphorus Sulfur.* **25**, 201-212 (1985); Quin 等, *J. Org. Chem.* **51**, 3341-3347 (1986); Myers 等, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5684-5692 (1992); Myers 等, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6682-6683 (1991); Shen 等, 美国专利第 5817679 号; Cordone 等, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 5969-5970 (1989); Jung 等, *J. Chem. Soc. Commun.* 630-632 (1984); Lay 等, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7658-7659 (1982); Gonzalez 等, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 3405-3421 (1995); Kreher 等, *Chem Ber.* **125**, 183-189 (1992); Simig 等, *Synlett.* **7**, 425-426 (1990); Sha 等, *J. Org. Chem.* **55**, 2446-2450 (1990); Drew 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **17**, 1277-1284 (1985); Kreher 等, *Anorg. Chem., Org Chem.* **31B**, 599-604 (1976); Avalos 等, *Tetrahedron Lett.* **39**, 9301-9304 (1998); Gousse 等, *Macromolecules* **31**, 314-321 (1998); Mikhailyuchenko 等, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **6**, 751-758 (1993); Lubowitz 等, 美国专利第 4476184 号; Padwa 等, *J. Org. Chem.* **61**, 3706-3714 (1996); Schlessinger 等, *J. Org. Chem.* **59**, 3246-3247 (1994); Buchmeiser 等, WO 公布号 9827423; Tanabe 等, 日本专利文件 JP 07144477; Mochizucki 等, 日本专利文件 JP 63170383; Hosoda 等, 日本专利文件 JP 62053963; Onaka 等, 日本专利文件 JP 62053964; Kato 等, 日本专利文件 JP 53086035; Kato 等, 日本专利文件 JP 51088631; Tottori 等, 日本专利文件 JP 49124225; Augustin 等, 德国专利文件 DD101271; Title 等, 法国专利文件 FR 2031538; Gousse 等, *Polym. Int.* **48**, 723-731 (1999); Padwa 等, *J. Org. Chem.* **62**, 4088-4096 (1997); Theurillat-Moritz 等, *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 3163-3168 (1996); Mathews 等, *J. Carbohydr. Chem.* **14**, 287-97 (1995); Srivastava 等, *Natl. Acad. Sci. Lett. (India)* **15**, 41-44 (1992); Mayorga 等, *Rev. Cubana Quim.* **4**, 1-6 (1988); Kondoli 等, *J. Chem. Res., Synop.* **3**, 76 (1987); Primelles 等, *Cent. Azucar* 7-14 (1985); Solov'eva 等, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **5**,

613-15 (1984); Liu 等, *Yaoxue Xuebao* **18**, 752-759 (1983); Joshi 等, *Indian J. Chem, Sect. B.* **22B**, 131-135 (1983); Amos 等, WO 公布号 9829495; Odagiri 等, 美国专利第 4670536 号; Gallucci 等, 欧洲专利文件 EP 355435; Redmore, D. 美国专利第 3821232 号; Nakano 等, *Heterocycles* **35**, 37-40 (1993); Tomisawa 等, *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 1692-1697 (1988); Krow 等, *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 131-135 (1985); Krow 等, *J. Org. Chem.* **47**, 1989-1993 (1982); Liu 等, *Yaoxue Xuebao* **18**, 752-759 (1983); Nishikawa 等, *Yaoxue Xuebao* JP 01061457; 和/或 Rice 等, *J. Med. Chem.* **11**, 183-185 (1968)。

在本说明书中、例如在“制备方法”中以及在本文的其它小节中引用的所有文献, 都通过引用全部结合到本文中。在本文中提及任何文献, 不能解释为承认这一文献是现有技术。

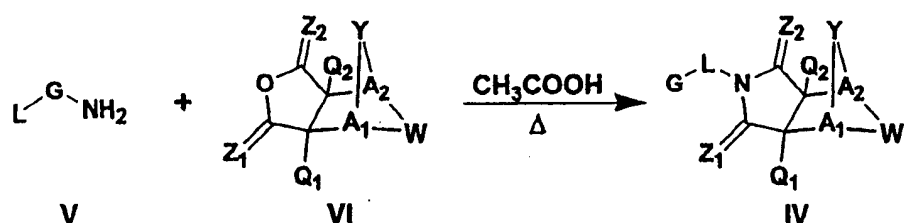
流程 I



如流程 I 中所示, 式 II 的二烯烃可以在本领域技术人员容易选择的条件下((例如加上加热(“ Δ ”))与式 III 的亲双烯体反应, 获得式 IV 化合物, 这是一种式 I 化合物。式 II 化合物的一种中间体二烯烃可以从商业来源获得, 或者可以由本领域技术人员例如按照以下文献以及其中引用的参考文献容易地制备: Hofman 等, *J. Agric. Food Chem.* **45**, 898-906 (1997); Baciocchi 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **28**, 821-824 (1975); Wu 等, *J. Heterocycles* **38**, 1507-1518 (1994); Yin 等, *Tetrahedron Lett.* **38**, 5953-5954 (1997); Mic'ovic' 等, *Tetrahedron* **20**, 2279-2287 (1964); Gorbunova 等, *J. Org. Chem.*, **35**, 1557-1566 (1999); Rassu 等, *Chem. Soc. Rev.* **29**, 109-118 (2000); Kaberdin 等, *Russ. Chem. Rev.*, **68**, 765-779 (1999); Barluenga 等, *Aldrichimica Acta* **32**, 4-15 (1999); Bogdanowicz-Szwed 等, *Pol. Wiad. Chem.* **52**, 821-842 (1998); Casiraghi 等, *Adv. Asymmetric Synth.* **3**, 113-189 (1998); 和/或 Baeckvall 等, *Chem. Rev.* **98**, 2291-2312 (1998)。一种式 III 的中间体亲双烯体可以从商业来源获得, 或者本领域技术人员例如按照以下文献以及其中引用的参考文献容易地制得: Deshpande 等, *Heterocycles* **51**, 2159-2162 (1999); Seijas 等, *J. Chem. Res., Synop.* **7**, 420-421 (1999); Langer 等, *Eur. J. Org. Chem.* **7**, 1467-1470 (1998); Kita 等, 日本专利文件 JP 09194458; Lopez-Alvarado 等, *J. Org. Chem.* **61**, 5865-5870 (1996); Condon 等, 美国专利第 5523277 号; Sasaki-hara 等, 日本专利文件 JP 04290868; Igarashi 等, 日本专利文件 JP 04149173; Aoyama 等, 日本专利文件 JP 04134063; Aoyama 等, 日本专利文件 JP 04134062; Pastor 等, *J. Org. Chem.* **53**, 5776-5779 (1988); 和/或 Takahashi 等, *Chem. Lett.* **6**, 1229-1232

(1987)。

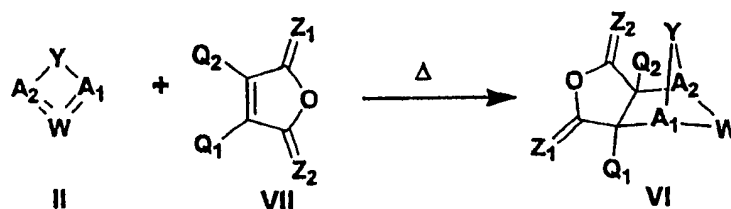
流程 II



如流程 II 所示,通过使式 V 的伯胺例如在溶剂例如乙酸中在加热或不加热的情况下与式 VI 的取代的酸酐样中间体反应,得到式 IV 化合物(它是一种式 I 化合物),可以获得式 I 化合物。式 V 的伯胺可以从商业来源获得,或者可以由本领域技术人员容易地合成。式 VI 的酸酐样试剂可以从商业来源获得,或者可以由本领域技术人员容易地合成。以下所列的文献描述了用于合成式 VI 中间体的示例性途径以及可能适用于合成式 IV 化合物的合成途径(所有文献都通过引用全部结合到本文中): Kohler, E. P.; Tishler, M.; Potter, H.; Thompson, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 1057-1061; Yur'ev, Y. K.; Zefirov, N. S. *J. Gen. Chem. U.S.R.R. (Engl. Transl.)* 1961, 31, 772-5; Norman G. Gaylord 美国专利第 3,995,099 号; Schueler, P. E.; Rhodes, Y. E. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2063-9; Ishitobi, H.; Tanida, H.; Tsuji, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1971, 44, 2993-3000; Stájer, G.; Virág, M.; Szabó, A. E.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Sillanpää, R. *Acta. Chem. Scand.* 1996, 50, 922-30; Hart, H.; Ghosh, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 881-884; Kato, M.; Yamamoto, S.; Yoshihara, T.; Furuichi, K.; Miwa, T. *Chem. Lett.* 1987, 1823-1826; Kottwitz, J.; Vorbrüggen, H. *Synthesis* 1995, 636-637; Creary, X. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3326-3331; Alder, K.; Ache, H.-J.; Flock, F. H. *Chem. Ber.* 1960, 93, 1888-1895; Toder, B. H.; Branca, S. J.; Dieter, R. K.; Smith, A. B. III *Synth. Commun.* 1975, 5, 435-439; Sprague, P. W.; Heikes, J. E.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Harris, D. N.; 和/或 Greenberg, R. *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1580-1590.

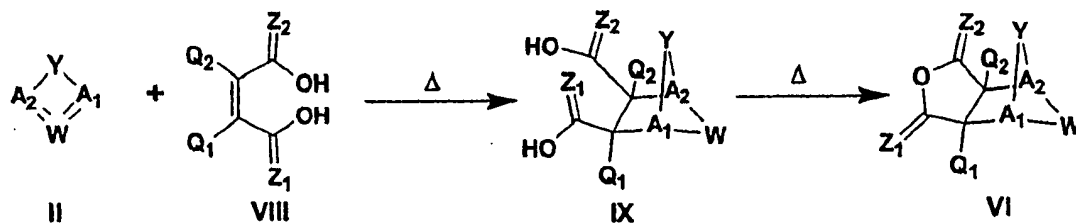
上述途径可以以组合方式应用,例如通过用在以下文献中所述的多孔反应板(multi-well reaction block): Waldemar Ruediger, Wen-Jeng Li, John W., Allen Jr.和 Harold N. Weller III, 美国专利第 5,961,925 号, Apparatus for Synthesis of Multiple Organic Compounds With Pinch Valve Block (通过引用全部结合到本文中)。通过利用上述的多孔反应板,人们可以例如一次进行多个 96 个反应。然后可以从反应管中除去溶剂,而无需从反应板中除去溶剂,可以用碱例如碳酸氢钠沉淀粗产物。可以通过将反应板内容物过滤,收集沉淀,然后将所需产物直接转移到 96 孔板中以供筛选。以这种方式,可以合成大量的一系列式 I 化合物,并且可以根据需要通过自动化方法进行测试。

流程 III



流程 III 描述了一种制备式 VI 的中间体化合物的方法,式 VI 化合物可以用来合成式 I 化合物,如流程 II 中所述。如流程 III 中所述,可以使式 II 的二烯烃与式 VII 的亲双烯体反应,得到式 VI 的中间体。用来获得达到这种转化的方法与流程 I 中所述的方法类似。

流程 IV

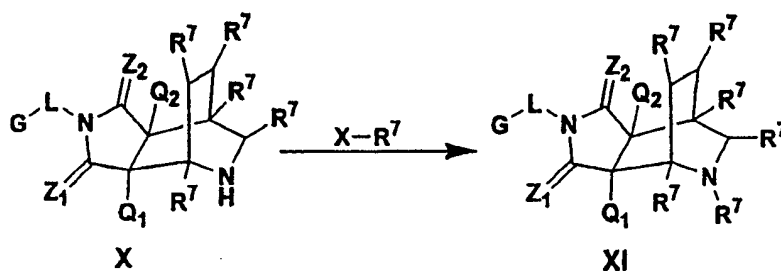


流程 IV 描述了一种制备式 VI 的中间体化合物的方法,式 VI 化合物可以用来合成式 I 化合物,如流程 II 中所述。如流程 IV 中所述,可以使式 II 的二烯烃与式 VIII 的亲双烯体反应,得到式 IX 的中间体。

可以使式 IX 的中间体脱水, 成为式 VI 的酸酐样中间体。式 IX 的双酸中间体的脱水可以通过各种各样的方法来完成, 所述方法例如本领域技术人员已知的方法以及在以下文献和其中引用的参考文献中描述的方法: Sprague 等, *J. Med. Chem.* **28**, 1580-1590 (1985); 和/或 Retemi 等, *J. Org. Chem.* **61**, 6296-6301 (1996)。

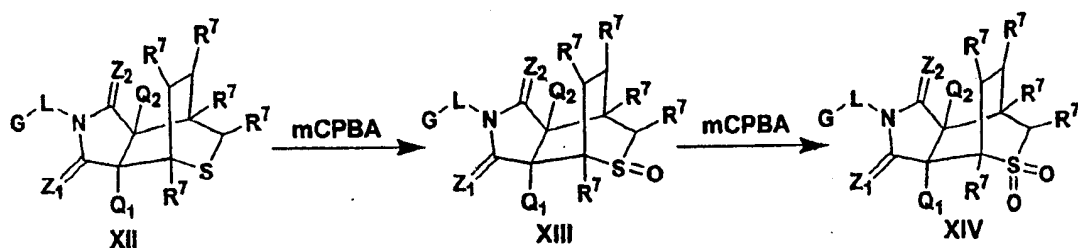
流程 I-IV 描述了用于合成式 I 化合物及其中间体的通用方法, 其中在所述环系周围的取代直接在例如中间体二烯烃、亲双烯体、酸酐样中间体和胺基团水平上加入。除这些途径之外, 可以在已经制备的式 I 化合物上通过各种各样的途径引入额外的取代, 以制备其它的式 I 化合物。用于进一步取代的示例性方法描述于流程 V-XI 中。

流程 V



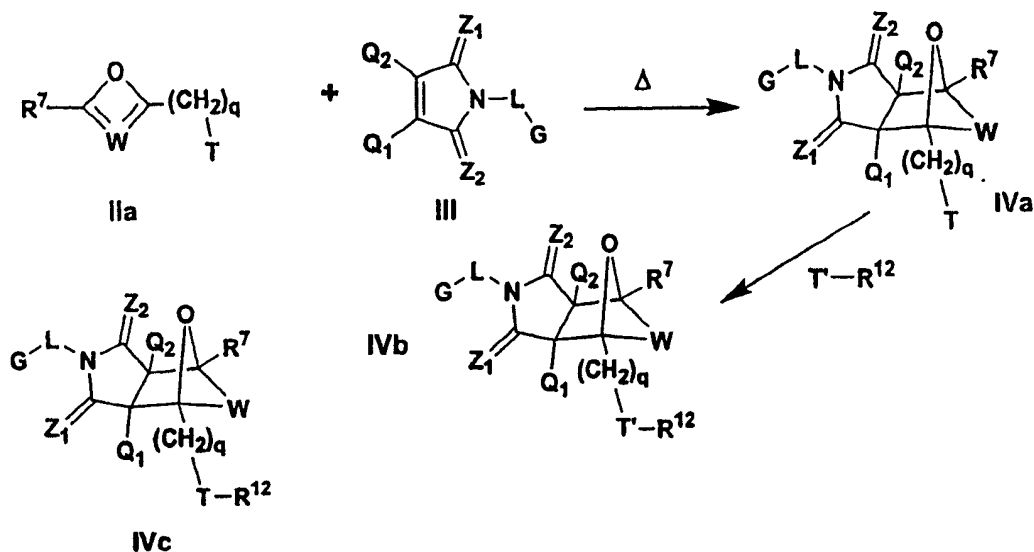
流程 V 描述了一种这样的将额外的取代引入式 I 结构的方法。如流程 V 中所示, 式 X 化合物是一种式 I 化合物, 其中 A_1 和 A_2 为 CR^7 , W 为 $NH-CHR^7$, 而 Y 为 CHR^7-CHR^7 , 例如通过本领域技术人员已知的方法, 通过使式 X 化合物与多种亲电子试剂例如酰基卤或烷基卤在碱存在下反应, 在基团 W 的游离胺上官能化。在流程 V 中, X 是离去基团, 而式 XI 化合物是其中 A_1 和 A_2 为 CR^7 、W 为 NR^7-CHR^7 、而 Y 为 CHR^7-CHR^7 的式 I 化合物。

流程 VI



流程 VI 描述了一种用于在式 I 化合物上进一步引入取代的途径。如流程 VI 所示，式 XII 化合物是一种式 I 化合物，其中 A_1 和 A_2 为 CR^7 ，W 为 $S-CHR^7$ ，而 Y 为 CHR^7-CHR^7 ，可以用氧化剂例如 mCPBA 或诸如本领域技术人员已知的其它试剂将式 XII 化合物部分氧化，得到式 XIII 的亚砷类似物，式 XIII 的亚砷类似物是其中 A_1 和 A_2 为 CR^7 ，W 为 $SO-CHR^7$ ，而 Y 为 CHR^7-CHR^7 的式 I 化合物。用氧化剂例如 mCPBA 或者例如本领域技术人员已知的其它试剂进一步处理式 XIII 化合物，可以得到式 XIV 的砷类似物，式 XIV 的砷类似物是其中 A_1 和 A_2 为 CR^7 、W 为 SO_2-CHR^7 ，而 Y 为 CHR^7-CHR^7 的式 I 化合物。或者，通过用氧化剂例如 mCPBA 或用例如本领域技术人员已知的其它试剂延长处理，可以将式 XII 化合物直接转化为式 XIV 化合物。

流程 VII

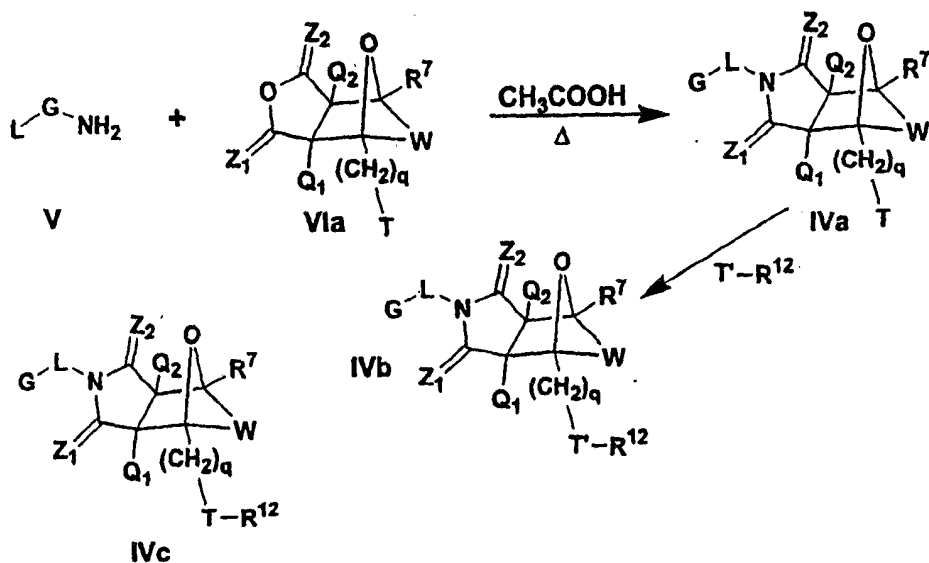


流程 VII 描述了用于在式 I 化合物上进一步引入取代的另一种途

径。如流程 VII 所示, 可以使式 IIa 的二烯烃与式 III 的亲双烯体如流程 I 中所述进行反应, 得到式 IVa 化合物, 式 IVa 化合物是一种式 I 化合物, 其中 Y 为 O, A_2 为 CR^7 , 而 A_1 为 $C-(CH_2)_q-T$ 。可以使式 IVa 化合物与式 $R^{12}-T'$ 的试剂反应, 获得式 IVb 或 IVc 的化合物, 式 IVb 或 IVc 的化合物是其中 Y 为 O、 A_2 为 CR^7 、而 A_1 分别为 $C-(CH_2)_q-T'-R^{12}$ 或 $C-(CH_2)_q-T-R^{12}$ 的式 I 化合物。试剂 $R^{12}-T'$ 可以得自商业来源, 或者可以由本领域技术人员容易地制备。

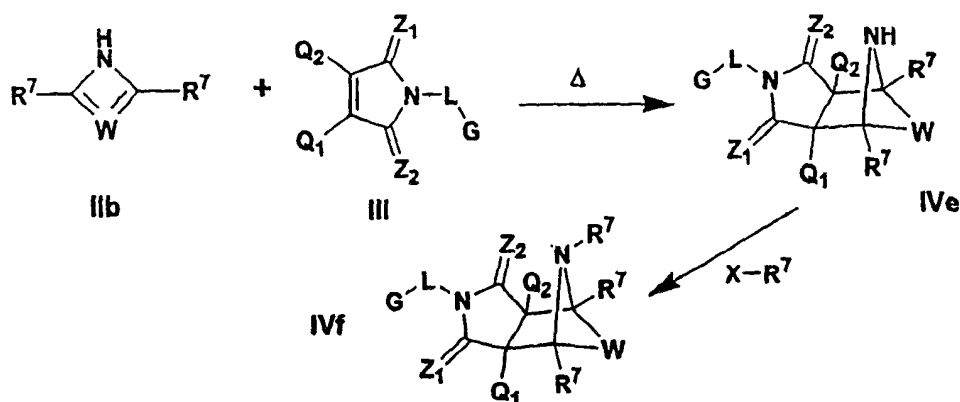
在上述流程中, R^{12} 具有与先前限定的 R^7 一样的定义, q 为 0 或者 0-8 的整数, 而 T 定义为或者(1)能够经历与离去基团 T' 亲核取代反应的亲核中心, 例如但不限于含氮、氧或硫的基团, 或者(2)能够经历与亲核基团 T' 亲核取代反应的离去基团(例如但不限于含氮、氧或硫的亲核基团)。T' 的定义与 T 相同。在本发明的情况下, 例如, 当攻击试剂(亲核试剂)给底物带来一个电子对时, 用这对电子形成新键合, 发生亲核取代反应, 然后离去基团(离核体)离开该电子对, 留下阴离子中间体。有关脂族亲核取代机制的详细论述和具体脂族亲核取代反应的综述, 参见 *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th Addition*. Jerry March (编著), John Wiley & Sons, New York (1992) 293-500 及其其中的参考文献。当然, 式 IVa、IVb 或 IVc 化合物可以用于本文所述的方法中(尤其是用于治疗核激素受体相关病症), 而无需经历 T 或 T' 的进一步反应。

流程 VIII



式 IVa、IVb 和 IVc 化合物的一种替代途径描述于流程 VIII 中。关于这种途径，例如流程 II、III 和 IV 中描述的技术可以用来制备式 VIa 的中间体，其中 T 和 q 如流程 VII 中所限定。可以使式 VIa 的中间体与式 V 的取代胺如流程 II 中所述进行反应，得到式 IVa 化合物，式 IVa 化合物是一种式 I 化合物，其中 Y 为 O， A_2 为 CR^7 ，而 A_1 为 $C-(CH_2)_q-T$ 。可以以流程 VII 中所述的方式处理式 IVa 化合物，获得式 IVb 或 IVc 化合物，式 IVb 或 IVc 化合物是其中 Y 为 O、 A_2 为 CR^7 ，而 A_1 分别为 $C-(CH_2)_q-T'-R^{12}$ 或 $C-(CH_2)_q-T-R^{12}$ 的式 I 化合物。

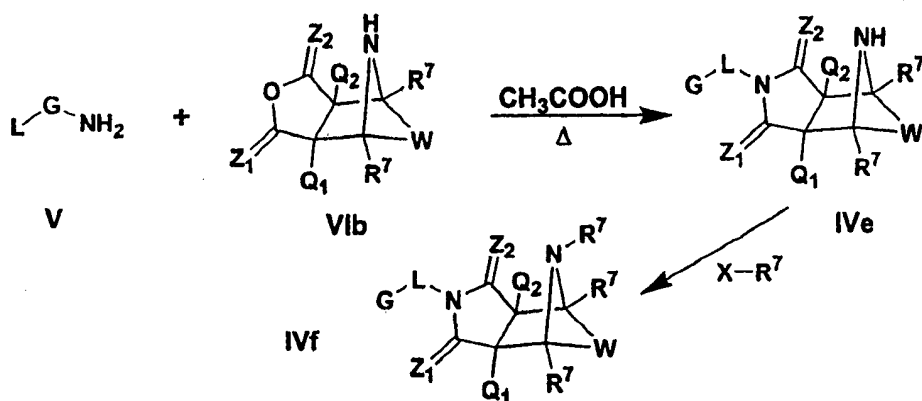
流程 IX



流程 IX 描述了在式 I 化合物上进一步引入取代的另一种途径。如

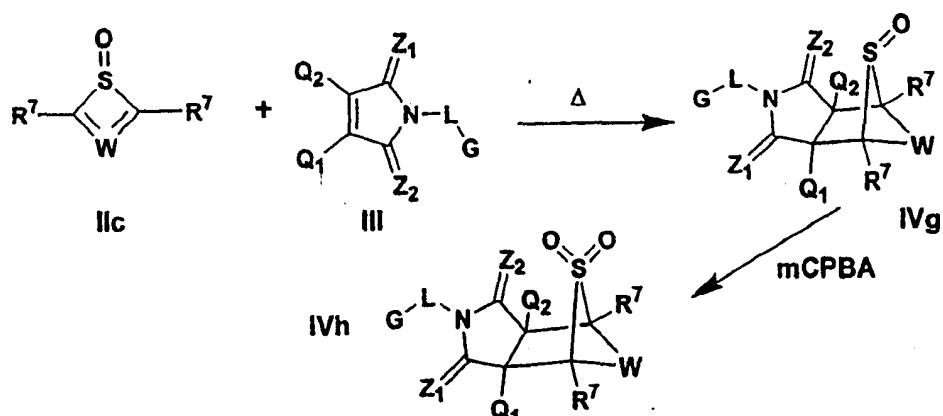
流程 IX 所示(其中 X 是离去基团), 可以使式 IIb 的二烯烃与式 III 的亲双烯体如流程 I 中所述进行反应, 得到式 IVe 化合物, 式 IVe 化合物是一种式 I 化合物, 其中 Y 为 NH, A_1 和 A_2 为 CR^7 。例如通过用本领域技术人员已知的方法以及在流程 V 中所述的方法, 使式 IVe 化合物与各种各样的亲电子试剂例如酰基氯或烷基卤在碱存在下反应, 可以在游离胺上官能化, 得到式 IVf 化合物, 式 IVf 化合物是一种其中 Y 为 NR^7 、 A_1 和 A_2 为 CR^7 的式 I 化合物。

流程 X



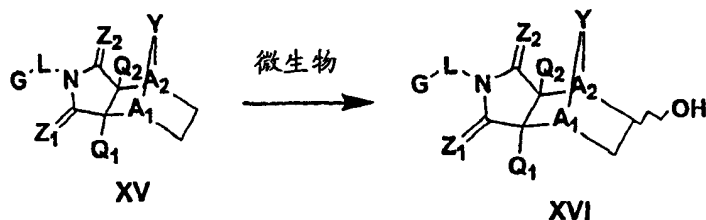
在流程 X 中描述式 IVe 和 IVf 化合物的一种替代途径。关于该途径, 流程 II、III 和 IV 中所述的技术可以应用于制备式 VIb 的中间体。可以使式 VIb 的中间体与式 V 的取代胺如流程 II 中所述进行反应, 得到式 IVe 化合物, 式 IVe 化合物是一种式 I 化合物, 其中 Y 为 NH, A_1 和 A_2 为 CR^7 。可以以流程 V 中所述的方式处理后一种中间体, 获得式 IVf 化合物, 式 IVf 化合物是一种其中 Y 为 NR^7 、 A_1 和 A_2 为 CR^7 的式 I 化合物。

流程 XI



流程 XI 描述了在式 I 化合物上引入其它取代的另一种途径。如流程 XI 中所示, 可以使式 IIc 的二烯烃与式 III 的亲双烯体如流程 I 中所述进行反应, 得到式 IVg 化合物, 式 IVg 化合物是一种式 I 化合物, 其中 Y 为 SO, 而 A_1 和 A_2 为 CR^7 。可以用氧化剂例如 mCPBA 如流程 VI 中所述处理式 IVg 化合物, 得到式 IVh 化合物, 式 IVh 化合物是一种式 I 化合物, 其中 Y 为 SO_2 , 而 A_1 和 A_2 为 CR^7 。

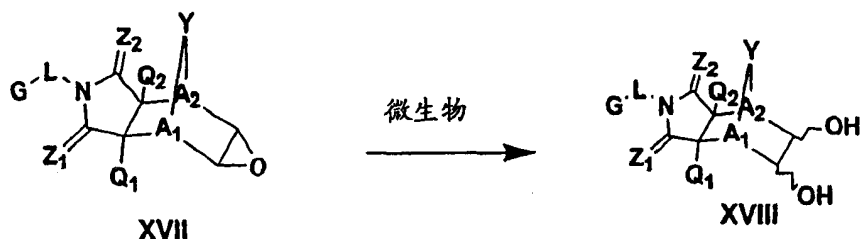
流程 XII



流程 XII 描述了在式 I 化合物上引入其它取代的另一种途径。如流程 XII 中所示, 可以将式 XV 化合物(该化合物可以按照上述流程制备)在合适的酶或微生物存在下温育, 导致形成式 XVI 的羟基化类似物。这种方法可以用来导致由特定微生物或一系列不同的微生物在式 XV 分子中区域特异性以及对映体特异性地引入羟基。这类微生物在性质上可以例如是细菌、酵母或真菌, 并且可以从分发单位(distributors)例如 ATCC 获得, 或者例如用本领域技术人员已知的方法经鉴定用于该方法中。化合物 XVI 是一种式 I 化合物, 其中 Y 如上所述, 而 A_1

和 A_2 优选为 CR^7 。

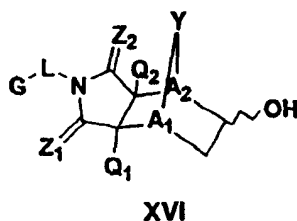
流程 XIII



流程 III 描述了在式 I 化合物上引入其它取代的另一种途径。如流程 XIII 中所示, 可以将式 XVIII 化合物(该化合物可以按照上述流程制备)在合适的酶或微生物存在下温育, 导致形成式 XVIII 的二醇类似物。这种方法可以用来导致由特定微生物或一系列不同的微生物将式 XVII 化合物区域特异性以及对映体特异性地转化为式 XVIII 的 1-2 二醇。这类微生物在性质上可以例如是细菌、酵母或真菌, 并且可以从分发单位例如 ATCC 获得, 或者例如用本领域技术人员已知的方法经鉴定而用于该方法中。化合物 XVIII 是一种式 I 化合物, 其中 Y 如上所述, 而 A_1 和 A_2 优选为 CR^7 。

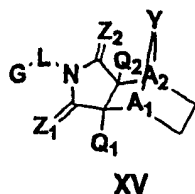
本发明也提供流程 XII 和 XIII 的方法。

因此, 在一个实施方案中, 本发明提供一种制备以下式 XVI 化合物或其盐的方法:



其中所述符号如本文所定义,

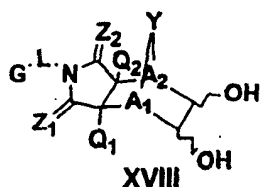
所述方法包括使以下式 XV 的化合物或其盐:



其中所述符号如上所限定；

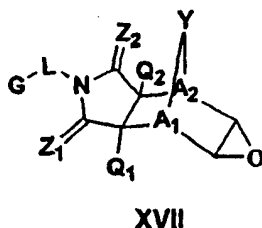
与能够催化所述化合物 XV 羟基化生成所述化合物 XVI 的酶或微生物接触，并且实现所述羟基化的步骤。

在另一个优选实施方案中，本发明提供一种制备以下式 XVIII 的化合物或其盐的方法：



其中所述符号如上所限定；

所述方法包括使以下式 XVII 的化合物或其盐：



其中所述符号如上所限定；

与能够催化化合物 XVII 的环氧环开环形成所述化合物 XVIII 的二醇的酶或微生物接触，并且实现所述开环和形成二醇的步骤。

在本发明的所述方法中，考虑了或者单独的(即基本上无其它立体异构体)或者与其它立体异构体形式混合的式 XV、XVI、XVII 和 XVIII 化合物的未指定手性中心的所有立体构型。当接触异构体混合物时选择性地使一种异构体转化(例如与内型异构体的羟基化相比，优先将外型异构体羟基化)，是本发明的一个优选实施方案。选择性地转化为一种异构体(例如与内面(exo face)“内型异构体”的羟基化相比，优先在外面(exo face)“外型异构体”上羟基化，或者使环氧化物区域选择性地开环，仅形成反式二醇的两种可能区域异构体中的一种)，是本发明的一个优选实施方案。将非手性中间体羟基化而形成所述羟基化产物的单一旋光异构体，也是本发明的一个优选实施方案。通过选择性羟基化、或者环氧化物开环和二醇形成来拆分中间体的外消旋混合物，

从而产生两种可能的旋光异构体中的一种，也是本发明的一个优选实施方案。本文所用的术语“拆分”是指部分拆分，优选完全拆分。

本文所用的术语“酶促过程”或“酶促方法”是指利用酶或微生物的本发明的过程或方法。本文所用的术语“羟基化”是指将羟基如上所述加入到亚甲基上。羟基化可以例如通过按照本发明的方法与分子氧接触而完成。二醇形成可以例如按照本发明的方法通过与水接触而完成。本发明方法中“酶或微生物”的应用包括应用两种或更多种以及一种酶或微生物。

在本发明中所用的酶或微生物可以是能够催化本文所述酶促转化的任何酶或微生物。所述酶或微生物材料无论其何种来源或纯度，都可以以游离状态使用，或者例如通过物理吸附或捕获固定化于支持体上。适用于本发明的微生物或酶可以根据以下步骤来选择：根据所需活性进行筛选，例如通过使候选微生物或酶与起始化合物 XV 或 XVII 或其盐接触，然后观察转化为相应的化合物 XVI 或 XVIII 或其盐。所述酶可以例如为动物或植物酶或其混合物、微生物细胞、压碎细胞、细胞提取物的形式，或者是合成来源的。

示例性微生物包括以下属内的微生物：链霉菌属(*Streptomyces*)或拟无枝酸菌属(*Ammycolatopsis*)。特别优选的微生物是以下种内的微生物：灰色链霉菌(*Streptomyces griseus*)尤其是灰色链霉菌 ATCC 10137 和东方拟无枝酸菌(*Ammycolatopsis orientalis*)例如 ATCC 14930、ATCC 21425、ATCC 35165、ATCC 39444、ATCC 43333、ATCC 43490、ATCC 53550、ATCC 53630，尤其是 ATCC 43491。本文所用的术语“ATCC”是指美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas Virginia 20110-2209)所提及生物体的保藏号。应该理解，本发明也考虑了这些生物体的突变体用于本文所述的方法中，例如利用化学、物理(例如 X 射线)或生物方法(例如采用分子生物学技术)修饰的那些突变体。

优选的酶包括来源于微生物、特别是上述那些微生物的酶。可以

例如通过提取和纯化方法例如用本领域技术人员已知的方法来分离酶。酶可以例如以其游离状态或者以固定化形式使用。本发明的一个实施方案是其中酶被吸附到合适的载体例如硅藻土(多孔 Celite Hyflo Supercel)、微孔聚丙烯(Enka Accurel®聚丙烯粉末)或非离子聚合吸附剂例如 Amberlite®; 得自 Rohm and Haas Co.的 XAD-2 (聚苯乙烯)或 XAD-7 (聚丙烯酸酯)。当用于使酶固定化时, 载体可以控制酶的粒径并防止在有机溶剂中使用酶颗粒聚集。例如通过用冷丙酮在 Celite Hyflo Supercel 存在下沉淀所述酶的水溶液、然后真空干燥, 或者在非离子聚合吸附剂的情况下, 将酶溶液与吸附剂在振荡器上温育, 除去过量的溶液, 然后真空干燥酶-吸附剂树脂, 可以完成固定化。虽然理想的是尽可能使用最少量的酶, 但所需的酶量将根据所用酶的比活而变。

如上所述的羟基化可以在体内发生。例如, 肝脏酶可以相对于内型异构体, 选择性地在本发明化合物的外型异构体羟基化。在体外实施本发明方法时, 可以使用肝微粒体羟化酶作为催化的酶。

这些方法也可以采用含有有能力催化所述转化的酶的微生物细胞来进行。当用微生物进行所述转化时, 通过加入所述细胞和原料至所需的反应介质中, 常规性地实施这些程序。

当使用微生物时, 所述细胞可以以完整的湿细胞或干燥细胞例如冻干、喷雾干燥或热干燥的细胞形式、或者以经处理的细胞材料例如已破碎细胞或细胞提取物的形式使用。也可以使用固定化于先前描述的 Celite®或 Accurel®聚丙烯的细胞提取物。也考虑了应用遗传工程生物体。宿主细胞可以是经修饰从而含有表达一种或多种如上所述能够催化的酶的一个或多个基因的任何细胞, 例如大肠杆菌(*Escherichia coli*)。

当使用一个或多个微生物时, 本发明的酶法可以在微生物发酵之后进行(两级发酵转化), 或者与发酵同时进行, 也就是说, 在后一种情况下, 通过原位发酵和转化进行(单级发酵转化)。

本领域技术人员可以利用合适的培养基达到使微生物生长。用于使微生物生长的合适培养基包括那些为微生物细胞的生长提供必需营养素的培养基。供生长用的典型培养基包括必需的碳源、氮源和元素(例如微量的)。也可以加入诱导物。本文所用的术语“诱导物”包括增强微生物细胞内所需酶活性生成的任何化合物。

碳源可以包括:糖,例如麦芽糖、乳糖、葡萄糖、果糖、甘油、山梨醇、蔗糖、淀粉、甘露醇、丙二醇等;有机酸,例如乙酸钠、柠檬酸钠等;和醇类,例如乙醇、丙醇等。

氮源可以包括N-乙胺A、玉米浆、大豆粉、牛肉膏、酵母膏、糖蜜、面包酵母、胰蛋白胨、nutrisoy、蛋白胨、yeastamin、氨基酸例如谷氨酸钠等、硝酸钠、硫酸铵等。

微量元素可以包括镁盐、锰盐、钙盐、钴盐、镍盐、铁盐、钠盐和钾盐。磷酸盐也可以以微量加入,优选以大于微量的量加入。

采用的培养基可以包括不止一种碳源或氮源或其它营养素。

供生长用的优选培养基包括培养液。

当在微生物生长期间例如在摇瓶培养物或发酵罐中进行时,反应混合物的搅动和通气影响转化过程中可用的氧量。

反应介质的温育最好在约4℃和约60℃之间的温度下进行。反应时间可以根据所用的酶量以及酶的比活适当地改变。通过提高反应温度和/或增加加入至反应溶液中的酶量,可以减少反应时间。

也优选使用水性液体作为反应介质,虽然也可以使用有机液体或混溶性或不混溶性(两相)有机/水性液体混合物。选择酶或微生物相对于原料的用量,以允许催化本发明的酶促转化。

两相溶剂体系的有机相溶剂可以是在水中不混溶的任何有机溶剂,例如甲苯、环己烷、二甲苯、三氯三氟乙烷等。水相方便地为水,优选去离子水,或者为合适的水性缓冲液,尤其是磷酸缓冲液。双向溶剂体系优选包含约10-90%(体积)的有机相和约90-10%(体积)的水相,最优选含有20%或约20%(体积)的有机相和80%或约80%(体积)

的水相。

这类方法的一个示例性实施方案以制备待用的酶或微生物水溶液开始。例如，可以将优选的酶或微生物加入至适量的水性溶剂例如磷酸缓冲液等中。最好将这种混合物调节并维持在所需的 pH。

用本发明方法生产的化合物 XVI 和 XVIII 可以用例如萃取、蒸馏、结晶和柱色谱的方法分离和纯化。

优选化合物

本发明化合物的一个优选亚类包括式 I 化合物或其盐，其中一个或多个、最好是所有以下取代基如下定义：

G 为芳基或杂环基(例如杂芳基)，其中所述基团为单环或多环，并且所述基团可任选地在一个或多个位置、优选被以下基团取代：氢、烷基或取代的烷基、链烯基或取代的链烯基、链炔基或取代的链炔基、卤代、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、CN、 $R^1OC=O$ 、 $R^1C=O$ 、 $R^1HNC=O$ 、 $R^1R^2NC=O$ 、 $HO CR^3R^{3'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 $S=OR^1$ 、 SO_2R^1 、 $SO_2NR^1R^{1'}$ 、 $(R^1)(R^{1'})P=O$ 或 $(R^{1'})(NHR^1)P=O$ ；

Z_1 为 O、S、NH 或 NR^6 ；

Z_2 为 O、S、NH 或 NR^6 ；

A_1 为 CR^7 或 N；

A_2 为 CR^7 或 N；

Y 为 $J-J'-J''$ ，其中 J 为 $(CR^7R^{7'})_n$ ，而 $n=0-3$ ， J' 为一个键或 O、S、 $S=O$ 、 SO_2 、NH、 $OC=O$ 、 $C=O$ 、 NR^7 、 $CR^7R^{7'}$ 、 $R^2P=O$ 、 $R^2P=S$ 、 $R^2OP=O$ 、 $R^2NHP=O$ 、 $OP=OOR^2$ 、 $OP=ONHR^2$ 、 $OP=OR^2$ 、 OSO_2 、 $NHNH$ 、 $NHNR^6$ 、 NR^6NH 、 $N=N$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基或者杂环基或取代的杂环基，且 J'' 为 $(CR^7R^{7'})_n$ ，而 $n=$

0-3, 其中 Y 不是键;

W 为 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}\text{-C=O}$ 、 $\text{NR}^9\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 $\text{NR}^9\text{-NR}^9$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基, 其中当 W 不是 $\text{NR}^9\text{-CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 N=CR^8 、 N=N 、 $\text{NR}^9\text{-NR}^9$ 、或者杂环基或取代的杂环基时, 则 J' 必须是 O、S、 S=O 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 OP=OOR^2 、 OP=ONHR^2 、 OSO_2 、 NHNH 、 NHNR^6 、 NR^6NH 或 N=N ;

Q_1 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳基)、卤代、CN、 $\text{R}^1\text{OC=O}$ 、 $\text{R}^4\text{C=O}$ 、 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC=O}$ 、 $\text{HOCR}^7\text{R}^{7'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 或 NR^4R^5 ;

Q_2 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳基)、卤代、CN、 $\text{R}^1\text{OC=O}$ 、 $\text{R}^4\text{C=O}$ 、 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC=O}$ 、 $\text{HOCR}^7\text{R}^{7'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 或 NR^4R^5 ;

L 为一个键、 $(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$ 、NH、 NR^5 或 $\text{NR}^5(\text{CR}^7\text{R}^{7'})_n$, 其中 $n=0-3$;

R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^2 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基

基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^3 和 $R^{3'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、CN、羟胺、羟基酰胺、烷氧基或取代的烷氧基、氨基、 NR^1R^2 、硫氢基、烷硫基或取代的烷硫基;

R^4 为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、CN、OH、 OR^1 、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 和 $R^{7'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、CN、 OR^1 、硝基、羟胺、羟基酰胺、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、 NOR^1 、硫氢基、烷硫基或取

代的烷硫基、 $R^1C=O$ 、 $R^1OC=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SOR^1 、 $PO_3R^1R^{1'}$ 、 $R^1R^{1'}NC=O$ 、 $C=OSR^1$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 和 R^8' 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、硝基、卤代、CN、 OR^1 、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、 NOR^1 、烷硫基或取代的烷硫基、 $C=OSR^1$ 、 $R^1OC=O$ 、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 $R^1R^{1'}NC=O$ 、 $S=OR^1$ 、 SO_2R^1 、 $PO_3R^1R^{1'}$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^9 和 R^9' 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、CN、OH、 OR^1 、 $R^1C=O$ 、 $R^1OC=O$ 、 $R^1NHC=O$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

尤其是其中该优选亚类的基团 W 和 Y 也在式 Ia 的 W' 和 Y' 的定义内，在适合于该亚类时以所述式 Ia 的(1)-(14)为条件，并且最优选其中 (i) 当 Y' 为 -O-，并且 W' 为 $CR^7R^7-CR^7R^7$ 时， A_1 和 A_2 不同时为 CH；并且(ii) 当 L 为一个键时，G 不是未取代的苯基。

本发明化合物的另一个更优选亚类包括式 I 化合物或其盐，其中一个或多个、最好是所有以下取代基如下定义：

G 为芳基或杂环基(例如杂芳基)，其中所述基团为单环或多环，并且所述基团可任选地在一个或多个位置、优选被以下基团取代：氢、烷基或取代的烷基、链烯基或取代的链烯基、链炔基或取代的链炔基、卤代、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、芳烷基或取代的芳烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、CN、 $R^1C=O$ 、 $R^1HNC=O$ 、

$R^1R^2NC=O$ 、 $HO CR^3R^{3'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 、 NR^4R^5 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

Z_1 为 O;

Z_2 为 O;

A_1 为 CR^7 ;

A_2 为 CR^7 ;

Y 为 $J-J'-J''$, 其中 J 为 $(CR^7R^{7'})_n$, 而 $n=0-3$, J' 为一个键或 O、S、 $S=O$ 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $CR^7R^{7'}$ 、 $R^2P=O$ 、 $R^2P=S$ 、 $R^2OP=O$ 、 $R^2NHP=O$ 、 $OP=OOR^2$ 、 $OP=ONHR^2$ 、 $OP=OR^2$ 、 OSO_2 、 $NHNH$ 、 $NHNR^6$ 、 NR^6NH 、 $N=N$ 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基或者杂环基或取代的杂环基, 且 J'' 为 $(CR^7R^{7'})_n$, 而 $n=0-3$, 其中 Y 不是键;

W 为 $CR^7R^{7'}-CR^7R^{7'}$ 、 $CR^7R^{7'}-C=O$ 、 $NR^9-CR^7R^{7'}$ 、 $N=CR^8$ 、 $N=N$ 、 NR^9-NR^9 、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、或者芳基或取代的芳基, 其中当 W 不是 $NR^9-CR^7R^{7'}$ 、 $N=CR^8$ 、 $N=N$ 、 NR^9-NR^9 、或者杂环基或取代的杂环基时, 则 J' 必须是 O、S、 $S=O$ 、 SO_2 、NH、 NR^7 、 $OP=OOR^2$ 、 $OP=ONHR^2$ 、 OSO_2 、 $NHNH$ 、 $NHNR^6$ 、 NR^6NH 或 $N=N$;

Q_1 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳基)、卤代、CN、 $R^4C=O$ 、 $R^5R^6NC=O$ 、 $HO CR^7R^{7'}$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 或 NR^4R^5 ;

Q_2 为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链炔基或取代链炔基、芳基或取代的芳基、杂环基(例如杂芳基)或取代的杂环基(例如取代的杂芳

基)、卤代、CN、 $R^4C=O$ 、 $R^5R^6NC=O$ 、 $HO-CR^7R^7$ 、硝基、 R^1OCH_2 、 R^1O 、 NH_2 或 NR^4R^5 ;

L 为一个键;

R^1 和 $R^{1'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^2 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基;

R^3 和 $R^{3'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、CN、烷氧基或取代的烷氧基、氨基、 NR^1R^2 、烷硫基或取代的烷硫基;

R^4 为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 为烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、CN、OH、 OR^1 、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 和 $R^{7'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、卤代、CN、 OR^1 、硝基、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、烷硫基或取代的烷硫基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 SO_2R^1 、 $R^1R^{1'}NC=O$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 和 $R^{8'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、硝基、卤代、CN、 OR^1 、氨基、 NHR^4 、 NR^2R^5 、烷硫基或取代的烷硫基、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 、 $R^1R^{1'}NC=O$ 、 SO_2R^1 或 $SO_2NR^1R^{1'}$; 且

R^9 和 $R^{9'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基、链烯基或取代链烯基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基、环烯基烷基或取代的环烯基烷基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基、芳基或取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基、CN、OH、 OR^1 、 $R^1C=O$ 、 $R^1NHC=O$ 或 $SO_2NR^1R^{1'}$;

尤其是其中该优选亚类的基团 W 和 Y 也在式 Ia 的 W' 和 Y' 的定义内, 在适合于该亚类时以所述式 Ia 的(1)-(14)为条件, 并且最优选其中 (i) 当 Y' 为 -O-, 并且 W' 为 $CR^7R^{7'}-CR^7R^{7'}$ 时, A_1 和 A_2 不同时为

CH; 并且(ii)当 L 为一个键时, G 不是未取代的苯基。

本发明化合物的一个特别优选的亚类包括式 I 化合物或其盐, 其中一个或多个、最好是所有以下取代基如下定义:

G 为芳基(尤其是苯基或萘基)或杂环基(尤其是本文实施例化合物的那些杂环基 G), 其中所述基团为单环或多环, 并且所述基团可任选地在一个或多个位置、优选被任一本文实施例化合物中例举的取代基取代;

L 为一个键、 $(CR^7R^{7'})_n$ (其中 n 为 1, 而 R^7 和 $R^{7'}$ 分别独立地为 H、烷基或取代的烷基)或 $-CH_2-NH-$;

A_1 和 A_2 分别独立地为 CR^7 , 其中 R^7 (i) 为氢、烷基或取代的烷基、芳烷基或取代的芳烷基、链烯基或取代的链烯基(例如被芳基(尤其是苯基或萘基)或取代的芳基取代的链烯基、或者被杂环基或取代的杂环基取代的链烯基)、芳基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基, 其中对于每种所述基团而言, 优选的取代基是一个或多个选自 V^1 的基团(尤其是式 CR^7 的 A_1 和 A_2 基团, 其中 A_1 和/或 A_2 中每个的 R^7 独立选自 C_{1-4} 烷基, 所述烷基被一个或多个基团 V^1 取代), 或者(ii)与基团 W (尤其是当 W 为 $CR^7R^{7'}-CR^7R^{7'}$ 时)的 R^7 形成一个杂环;

V^1 为 OH、CN、卤代、-O-芳基、-O-取代的芳基、-O-杂环基、-O-取代的杂环基、-O-CO-烷基、-O-CO-取代的烷基、-O-(烷基甲硅烷基)、-O-芳基烷基、-O-取代的芳基烷基、-O-CO-烷基、-O-CO-取代的烷基、-O-CO-芳基烷基、-O-CO-取代的芳基烷基、-O-CO-芳基、-O-CO-取代的芳基、-O-CO-杂环基、-O-CO-取代的杂环基、-S-(任选取代的芳基)-NH-CO-(任选取代的烷基)、-SO-(任选取代的芳基)-NH-CO-(任选取代的烷基)、-SO₂-(任选取代的芳基)-NH-CO-(任选取代的烷基)、-NH-SO₂-芳基、-NH-SO₂-取代的芳基、-NH-CO-O-(任选取代的芳基烷基)、-NH-CO-O-烷基、-NH-CO-O-取代的烷基、-NH-CO-烷基、-NH-CO-取代的烷基、-NH-CO-芳基、

-NH-CO-取代的芳基、-NH-CO-(任选取代的芳基烷基)、-NH-CO-(任选取代的烷基)-O-(任选取代的芳基)、-N(任选取代的烷基)(任选取代的芳基)、-N(任选取代的烷基)(任选取代的芳基烷基)、-COH、-COOH、-CO-O-烷基、-CO-O-取代的烷基、-CO-O-任选取代的芳基烷基、-CO-芳基、-CO-取代的芳基、-O-CO-NH-芳基、-O-CO-NH-取代的芳基、-CO-NH-芳基、-CO-NH-取代的芳基、-CO-NH-芳基烷基、-CO-NH-取代的芳基烷基、-O-(任选取代的芳基)-NH-CO-(任选取代的烷基);

Y 为 -O-、-SO-、-N(V²)-、-CH₂-N(V²)-、-CO-N(烷基)-、-CH₂-S-、-CH₂-SO₂-;

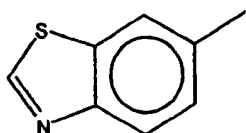
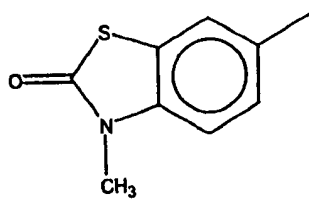
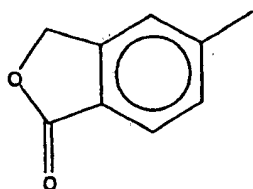
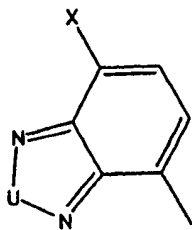
V² 为氢、烷基、芳基烷基、-CO-烷基、-CO-O-芳基、-CO-O-芳基烷基;

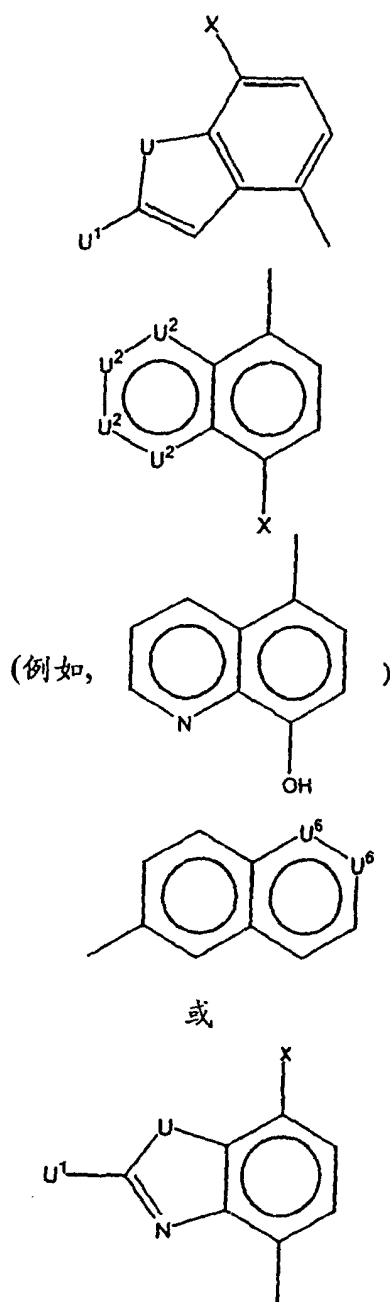
W 为 CR⁷R^{7'}-CR⁷R^{7'} (其中 R⁷ 和 R^{7'} 分别独立选自: H、OH、烷基或取代的烷基(例如羟基烷基), 或者其中 W 与 A₁ 或 A₂ 的 R⁷ 一起形成一个杂环)、CR⁸=CR^{8'} (其中 R⁸ 和 R^{8'} 分别独立选自: H、烷基或取代的烷基(例如羟基烷基))、CR⁷R^{7'}-C=O (R⁷ 和 R^{7'} 分别为氢, 或者其中 R⁷ 与 A₁ 或 A₂ 的 R⁷ 一起形成一个杂环)、N=CR⁸ (其中 R⁸ 为烷基)、环烷基或取代的环烷基、或者杂环基或取代的杂环基;

Z₁ 和 Z₂ 为 O; 且

Q₁ 和 Q₂ 为 H.

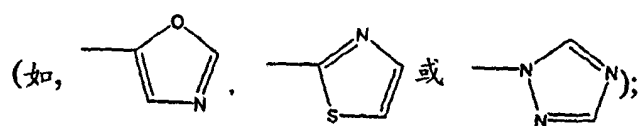
优选的 G-L 基团是任选取代的萘基或任选取代的稠合二环杂环基, 例如任选取代的苯并稠合杂环基(例如通过所述苯部分连接于所述分子的其余部分), 尤其是其中连接于苯的杂环有 5 元, 实例为苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并噁二唑或苯并噻吩, 例如:





其中

X 为卤代(尤其是 F)、OH、CN、 NO_2 或



U 为 O 或 S (其中 S 可以任选地被氧合, 例如氧合为 SO);

U^1 为 CH_3 或 CF_3 ;

每个 U^2 独立地为 N、CH 或 CF;

U^3 为 N、O 或 S;

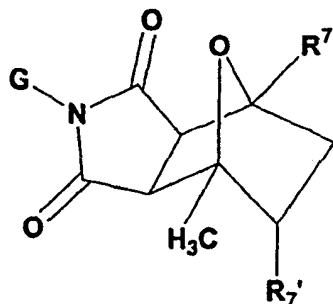
U^4 和 U^5 与它们所连接的原子一起形成一个任选取代的 5 元杂环, 所述杂环可以部分不饱和或是芳环, 并且含有 1-3 个环杂原子;

每个 U^6 独立地为 CH 或 N; 和



表示由 U^3 、 U^4 和 U^5 形成的环内的任选双键。

一个尤其优选的亚类包括具有以下结构的式 I 化合物或其盐:



其中 G 为任选取代的萘基或苯并稠合二环杂环基, R^7 为 CH_3 或被 V' 取代的 C_{1-4} 烷基, 而 R^7 为 H 或羟基。

相对于其中 R^7 为 H 的相应化合物而言, 除具有良好的通透性和高系统血液水平外, 其中 R^7 为羟基的化合物还可以提供增强的水溶性和代谢稳定性。这些含羟基的化合物可以通过 R^7 为羟基的相应化合物的代谢以及通过本文所述的制备方法来获得。

应用和实用性

本发明的化合物调节核激素受体(NHR)的功能, 本发明的化合物包括例如作为雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、糖皮质激素受体(GR)、盐皮质激素受体(MR)、类固醇异生素受体(SXR)、其它类固醇结合 NHR、孤独受体或其它 NHR 的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂的化合物。优选对一种这样的 NHR 相对于 NHR 家族内其它 NHR 的选择性调节。“调节”包括例如活化(例如激动剂

活性, 诸如选择性雄激素受体激动剂活性)或抑制(例如拮抗剂活性)。

因此, 本发明的化合物可用于治疗 NHR 相关病症。“NHR 相关病症”在本文中使用时是指可以通过调节受治疗者体内 NHR 的功能可以治疗的病症或疾病, 其中治疗包括所述病症或疾病的预防(例如预防性治疗)、部分缓解或治愈。调节可以在局部发生, 例如在所述受治疗者的某些组织内发生, 或者在正治疗这种疾病病症的受治疗者体内更为广泛地发生。

本发明的化合物可用于治疗各种各样的病症和疾病, 包括但不限于以下所述的病症和疾病:

式 I 化合物可以在涉及雌激素受体途径调节的各种各样的病症中用作雌激素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂, 优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于: 骨质疏松, 热潮红、阴道干燥、前列腺癌、乳癌、子宫内膜癌、表达雌激素受体的癌症例如上述癌症和其它癌症、避孕、终止妊娠、绝经、闭经和痛经。

式 I 化合物可以在涉及孕酮受体途径调节的各种各样的病症中用作孕酮受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂, 优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于: 乳癌、带有孕酮受体的其它癌症、子宫内膜异位、恶病质、避孕、绝经、cyclesynchrony、脑脊膜瘤、痛经、纤维瘤、终止妊娠、引产和骨质疏松。

式 I 化合物可以在涉及糖皮质激素受体途径调节的各种各样的病症中用作糖皮质激素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂, 优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于: 炎症性疾病、自身免疫病、前列腺癌、乳癌、老年性痴呆、精神病、药瘾、非胰岛素依赖性糖尿病以及作为多巴胺受体阻滞药或者作为用于治疗多巴胺受体介导疾病的药物。

式 I 化合物可以在涉及盐皮质激素受体途径调节的各种各样的病症中用作盐皮质激素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂, 优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于: 停

药综合征和炎性疾病。

式 I 化合物可以在涉及醛固酮受体途径调节的各种各样的病症中用作醛固酮受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂，优选对该受体是选择性的。所述化合物的一个应用包括但不限于充血性心力衰竭。

式 I 化合物可以在涉及雄激素受体途径调节的各种各样的病症中用作雄激素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂，优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于：多毛症、痤疮、皮脂溢、早老性痴呆、雄激素性脱发(androgenic alopecia)、性腺机能减退、超多毛症(hyperpilosity)、良性前列腺肥大、前列腺腺瘤和肿瘤(例如晚期转移性前列腺癌)、带有雄激素受体的良性或恶性肿瘤细胞的治疗(例如乳房、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝脏和肾脏癌症的情况)、VCAM 表达的胰腺癌调节和其中用于治疗心脏病、炎症和免疫调节的应用、VEGF 表达的调节以及其中用作抗血管生成药的应用、骨质疏松、抑制精子发生、性欲、恶病质、子宫内膜异位、多囊卵巢综合征、厌食、雄性中由于年龄相关的睾酮水平下降而补充雄激素、雄性更年期(male menopause)、雄性激素替代、雄性和雌性性功能障碍以及在能走动的患者中抑制肌肉萎缩。例如，考虑了泛 AR (pan AR) 调节，尤其优选前列腺选择性 AR 调节(“SARM”)，例如用于治疗早期前列腺癌。

式 I 化合物可以用作例如在许多肿瘤系中发现的突变型雄激素受体的(优选选择性的)拮抗剂。这类突变体的实例是在诸如以下的代表性前列腺肿瘤细胞系中发现的那些突变体：LNCap (T877A 突变, Biophys. Acta, 187, 1052 (1990))、PCa2b (L701H 和 T877A 突变, J. Urol., 162, 2192 (1999))和 CWR22 (H874Y 突变, Mol. Endo., 11, 450 (1997))。所述化合物的应用包括但不限于前列腺腺瘤和肿瘤、乳癌和子宫内膜癌。

式 I 化合物可以在涉及类固醇异生素受体途径调节的各种各样的

病症中用作类固醇异生素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂，优选对该受体是选择性的。所述化合物的应用包括但不限于：治疗胆固醇内稳态调节异常、通过共同给予调节 SXR 的 P450 调节剂效应的药物(本发明化合物)减弱药物的代谢。

除上述 NHR 之外，还有许多可能未鉴定的活化配体或失活配体的 NHR。这些蛋白由于与其它 NHR 有强序列同源性，被分类为 NHR，并且被称为孤独受体。因为所述孤独受体表现出与其它 NHR 的强序列同源性，所以式 I 化合物包括用作孤独 NHR 功能调节剂的那些化合物。受 NHR 调节剂(例如式 I 范围内的化合物)调节的孤独受体例如但不限于表 1 中所列的那些受体。所述孤独受体的调节剂的示例性治疗应用也在表 1 中列出，但不限于其中的实例。

表 1. 示例性的孤独核激素受体、形式(M = 单体, D = 异二聚体, H = 同二聚体)、组织表达和目标治疗应用。(CNS = 中枢神经系统)

<u>受体</u>	<u>形式</u>	<u>组织表达</u>	<u>目标治疗应用</u>
NURR1	M/D	多巴胺能神经元	帕金森病
RZR β	M	脑(脑垂体), 肌肉	睡眠障碍
ROR α	M	小脑, 浦肯野细胞	关节炎, 小脑性共济失调
NOR-1	M	脑, 肌肉, 心脏, 肾上腺, 胸腺	CNS 疾病, 癌症
NGFI-B β	M/D	脑	CNS 疾病
COUP-Tf α	H	脑	CNS 疾病
COUP-TF β	H	脑	CNS 疾病
COUP-TF $\gamma\chi$	H	脑	CNS 疾病
Nur77	H	脑, 胸腺, 肾上腺	CNS 疾病
Rev-ErbA α	H	肌肉, 脑(遍在的)	肥胖
HNF4 α	H	肝, 肾, 肠	糖尿病
SF-1	M	性腺, 脑垂体	代谢性疾病
LXR α,β	D	肾(遍在的)	代谢性疾病
GCNF	M/H	睾丸, 卵巢	不育症
ERR α,β	M	胎盘, 骨	不育症, 骨质疏松
FXR	D	肝, 肾	代谢性疾病
CAR α	H	肝, 肾	代谢性疾病
PXR	H	肝, 肠	代谢性疾病

因此, 本发明提供用于治疗 NHR 相关病症的方法, 所述方法包括给予需要所述治疗的受治疗者有效量的至少一种式 I 化合物的步骤。其它治疗药例如下述的那些治疗药可以与本发明化合物一起用于本发明方法中(例如分开应用, 或作为固定剂量配制在一起)。在本发

明的方法中，这类其它治疗药可以在给予本发明化合物之前、同时或之后给予。

本发明也提供药用组合物，所述药用组合物包含有效量的至少一种能够治疗 NHR 相关病症的式 I 化合物和药学上可接受的载体(载体或稀释剂)。本发明的组合物可以含有下述的其它治疗药，并且可以例如按照例如药用制剂领域熟知的技术，通过用常规固体或液体载体或稀释剂以及适合于所需给药方式的类型的药用添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等)来配制。

应该注意到，本发明化合物在其作用机制方面并无限制，可用于治疗本文所列或所述的任何病症或疾病，例如炎症性疾病或癌症或其它增生性疾病，还可用于治疗这类病症或疾病的组合物中。这类病症和疾病包括但不限于任何先前所述的以及诸如以下所述的病症或疾病：维持肌肉强度和功能(例如在老年动物中)；逆转或预防老年动物虚弱或年龄相关性机能减退(“ARFD”) (例如 sarcopenia)；治疗糖皮质激素分解代谢副作用；预防和/或治疗骨量、密度或生长减少(例如骨质疏松和骨质稀少)；治疗慢性疲劳综合征(CFS)；慢性 malagia；治疗急性疲劳综合征和选择性手术后的肌肉损失(例如术后康复)；加速伤口愈合；加速骨折修复(例如加速髌部骨折患者恢复)；加速复合性骨折例如内脱位性骨生成的愈合；用于关节置换；预防术后粘连形成；加速牙齿修复或生长；维持感觉功能(例如听觉、视觉、嗅觉和味觉)；治疗牙周病；治疗骨折继发的消瘦和与慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性肝病、AIDS、失重、癌性恶病质、烧伤和外伤恢复、慢性分解代谢状态(例如昏迷)、进食障碍(例如厌食)和化学治疗相关的消瘦；治疗心肌病；治疗血小板减少；治疗与节段性回肠炎相关的生长迟缓；治疗短肠综合征；治疗过敏性大肠综合征；治疗炎症性肠病；治疗节段性回肠炎和溃疡性结肠炎；治疗与移植相关的并发症；治疗生理性身材矮小包括生长激素缺乏儿童和与慢性病相关的身材矮小；治疗肥胖和与肥胖相关的身材矮小；治疗厌食(例如与恶病质或衰老相关的)；治疗皮质醇过

多症和 Cushing 综合征; Paget 病; 治疗骨关节炎; 诱导脉冲式生长激素释放; 治疗骨软骨发育不良; 治疗抑郁、神经过敏、易怒和紧张; 治疗精神动力减低和自卑(例如动机/过分自信); 改善认知功能(例如治疗痴呆, 包括早老性痴呆和短期记忆力丧失); 治疗与肺机能障碍和通风机依赖有关的分解代谢; 治疗心机能障碍(例如与心脏瓣膜疾病、心肌梗塞、心脏肥大或充血性心力衰竭相关的); 降压; 预防心室机能障碍或预防再灌注事件; 治疗长期透析的成年动物; 逆转或减慢衰老的分解代谢状态; 减弱或逆转外伤后的蛋白质分解代谢反应(例如逆转与手术、充血性心力衰竭、心肌病、烧伤、癌症、COPD 等相关的分解代谢状态); 减轻恶病质和由于诸如癌症或 AIDS 之类的慢性病所致的蛋白质损失; 治疗血胰岛素增多, 包括胰岛细胞增殖症; 治疗免疫抑制患者; 治疗与多发性硬化或其它神经变性疾病相关的消瘦; 促进髓磷脂修复; 维持皮肤厚度; 治疗代谢内稳态和肾内稳态(例如在虚弱的老年动物中); 刺激成骨细胞、骨重建和软骨生长; 调节食物摄取量; 治疗哺乳动物(例如人类)的胰岛素抵抗, 包括 NIDDM; 治疗心脏中的胰岛素抵抗; 改善睡眠质量和校正由于 REM 睡眠高度增加和 REN 潜伏期减少所致的衰老的相对生长激素过少症; 治疗低体温; 治疗充血性心力衰竭; 治疗脂肪营养不良(例如在进行 HIV 或 AIDS 治疗例如蛋白酶抑制剂的患者中); 治疗肌萎缩(例如由于身体不活动、卧床或承重减轻的条件所致); 治疗肌骨骼损伤(例如在老年动物中); 改善总体肺功能; 治疗睡眠障碍; 和治疗长时间危重疾病的分解代谢状态; 治疗多毛症、痤疮、皮脂溢、雄激素性脱发、贫血、超多毛症、良性前列腺肥大、前列腺腺瘤和肿瘤(例如晚期转移性前列腺癌)和带有雄激素受体的恶性肿瘤细胞, 例如在乳房、脑部、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝脏和肾脏癌症的情况下; 皮肤癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肺癌和结肠癌; 骨肉瘤; 恶性肿瘤的高钙血; 转移性骨病; 治疗精子生成、子宫内膜异位和多囊卵巢综合征; 抵抗妊娠的先兆子痫、子痫和早产; 治疗经前综合征; 治疗阴道干燥; 雄性中年龄相关的睾酮水平降低、

雄性更年期、性腺机能减退、雄性激素替代、雄性和雌性性机能障碍(例如勃起机能障碍、性冲动减少、性冷淡(sexual well-being)、性欲减低)、雄性和雌性避孕、掉发、Reaven 综合征以及增强骨和肌肉性能/强度;以及统称为“综合征 X (Syndrome X)”或在 Johansson J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997)中详述的“代谢综合征”的病症、疾病和病患。

本发明化合物在调节免疫细胞活化/增殖方面有治疗效用,例如作为涉及 CAM (细胞粘着分子)和白细胞整联蛋白(Leukointegrin)的胞间配体/受体结合反应的竞争性抑制剂。例如,本发明的化合物调节 LFA-ICAM 1,尤其可用作 LFA-ICAM 1 拮抗剂,用于治疗与 LFA-ICAM 1 相关的所有病症,例如免疫性疾病。本发明化合物的优选应用包括但不限于炎性疾病,例如由于哺乳动物体内非特异性免疫系统的应答引起的那些病症(例如成人呼吸窘迫综合征、休克、氧中毒、败血症继发的多器官损伤综合征、外伤继发的多器官损伤综合征、由于心肺旁路引起的组织再灌注损伤、心肌梗塞或应用血栓溶解药、急性肾小球性肾炎、脉管炎、反应性关节炎、带有急性炎性组分的皮肤病、中风、热损伤、血液透析、白细胞提取、溃疡性结肠炎、坏死性小肠结肠炎和粒细胞输注相关综合征)和由于哺乳动物体内特异性免疫系统应答引起的病症(例如牛皮癣、器官/组织移植排斥、移植物抗宿主反应和自身免疫病,包括 Raynaud 综合征、自身免疫性甲状腺炎、皮炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、胰岛素依赖性糖尿病、眼色素层炎、炎性肠病包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎、和系统性红斑狼疮)。本发明化合物可以用于治疗哮喘或作为辅助药以将癌症治疗中细胞因子治疗的毒性降至最低。本发明化合物可以用来治疗目前通过类固醇疗法可治疗的所有疾病。本发明化合物可以单独或者与其它免疫抑制药或消炎药一起用于治疗这些疾病和其它疾病。按照本发明,式 I 化合物可以在炎症开始之前给予(以便抑制提前出现的炎症)或在炎症开始之后给予。当预防性给予时,所述免疫抑制化合物最好在任何炎症反应或

症状之前(例如在器官或组织移植之前、移植时或之后不久,但在任何症状或器官排斥之前)给予。式 I 化合物的预防性给予,预防或减弱任何的后续炎症反应(例如移植器官或组织的排斥等)。给予式 I 化合物,减弱任何实际的炎症(例如移植器官或组织的排斥)。

式 I 化合物可以用任何合适的方式给予用于本文所述的任何用途,诸如可经口给予,例如为片剂、胶囊、颗粒剂或散剂的形式;舌下给予;口腔含化给予;胃肠外给予,例如皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如作为无菌注射用水性或非水溶液或混悬剂);经鼻给予,包括给予鼻粘膜,例如通过吸入喷雾;局部给予,例如为乳油或软膏形式;或经直肠给予,例如为栓剂形式;为含有无毒药学上可接受的溶媒或稀释剂的剂量单位制剂。本发明化合物可以例如以适合于立即释放或延长释放的形式给予。立即释放或延长释放可以通过以下方法达到:应用包含本发明化合物的合适的药用组合物,或者特别是在延长释放的情况下,应用诸如皮下植入物或渗透泵的装置。本发明化合物也可以通过脂质体给予。

用于口服给药的示例性组合物包括:混悬剂,所述混悬剂可以含有例如用于增加体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的藻酸或藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素以及甜味剂或矫味剂例如本领域已知的那些;和立即释放片剂,所述片剂可以含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、增容剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。式 I 化合物也可以通过舌下和/或口腔含化给药而经口腔给予。模制片、压制片或冻干片是可以使用的示例性形式。示例性组合物包括用快速溶解性稀释剂例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制本发明化合物的那些组合物。在这类制剂中也可以包括高分子量赋形剂,例如纤维素(avicel)或聚乙二醇(PEG)。这类制剂也可以含有有助于粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)马来酞共聚物(例如 Gantrez),以及控制释放的药剂,例如聚丙烯酸酯共聚

物(例如 Carbopol 934)。也可以加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂,以便于制造和应用。

用于鼻用气雾剂或吸入给药的示例性组合物包括盐水中的溶液,所述溶液可以含有例如苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂和/或其它增溶剂或分散剂,例如本领域已知的那些。

用于胃肠外给药的示例性组合物包括注射用溶液或混悬剂,所述溶液或混悬剂可以含有例如合适的无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer 氏溶液、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂,包括合成甘油一酯或甘油二酯、以及脂肪酸,包括油酸或 Cremaphor。

用于直肠给药的示例性组合物包括栓剂,所述栓剂可以含有例如合适的无刺激性赋形剂,例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,所述栓剂在常温下为固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

用于局部给药的示例性组合物包括局部载体,例如 Plastibase (用聚乙烯胶凝的矿物油)。

本发明化合物的有效量可以由本领域技术人员确定,包括用于成人的约 1-100 (例如 15) mg/kg 体重/天的活性化合物的示例性剂量,所述剂量可以以一次剂量或单个分次剂量形式给予,例如每日 1-4 次。人们会理解,用于任何特定受治疗者的具体剂量水平和给药频率可以改变,并且取决于各种各样的因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、受治疗者的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药方式和给药时间、排泄速率、药物组合和具体病症的严重程度。治疗的优选受治疗者包括经受 NHR 相关病症的动物,最优选哺乳动物物种例如人类和驯养动物例如狗、猫等。

如上所述,本发明的化合物可以单独使用,或者可以相互联用和/或与其它合适的可用于治疗 NHR 相关病症的治疗药联用,例如抗生素或其它药用活性物质。

例如, 本发明化合物可以与例如但不限于以下的生长促进药联用: TRH、二乙基己烯雌酚、茶碱、脑啡肽、E 系列前列腺素、美国专利第 3,239,345 号中公开的化合物例如折仑诺和在美国专利第 4,036,979 号公开的化合物例如舒贝诺司或在美国专利第 4,411,890 号中公开的肽。

本发明化合物也可以与生长激素促分泌剂联用, 所述促分泌剂例如 GHRP-6、GHRP-1 (如在美国专利第 4,411,890 号和公开的 WO 89/07110 和 WO 89/07111 中公开的)、GHRP-2 (如在 WO 93/04081 中公开的)、NN703 (Novo Nordisk)、LY444711 (Lilly)、MK-677 (Merck)、CP424391 (Pfizer)和 B-HT920, 或者与生长激素释放因子及其类似物或生长激素及其类似物或生长调节素包括 IGF-I 和 IGF-2 联用, 或者与 α -肾上腺素能激动剂例如可乐定、或 5-羟色胺 5-HT_D 激动剂例如舒马普坦、或抑制促生长素抑制素或其释放的药物例如毒扁豆碱和吡斯的明联用。本发明所公开化合物的再一用法是与甲状旁腺激素 PTH (1-34) 或二磷酸酯例如 MK-217 (阿仑膦酸)联用。

本发明化合物的在一种用法是与以下药物联用: 雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂例如他莫昔芬或雷洛昔芬、或者其它雄激素受体调节剂例如在 Edwards, J. P.等, *Bio. Med. Chem. Let.*, 9, 1003-1008 (1999)和 Hamann, L. G.等, *J Med. Chem.*, 42, 210-212 (1999)中公开的药物。

本发明化合物的再一用法是与孕酮受体激动剂(“PRA”)例如左炔诺孕酮、醋酸甲羟孕酮(MPA)联用。

本发明的化合物可以单独使用或者相互联用, 和/或与包括以下的其它核激素受体调节剂或可用于治疗上述疾病的其它合适的治疗药联用: 抗糖尿病药; 抗骨质疏松药; 抗肥胖药; 消炎药; 抗焦虑药; 抗抑郁药; 降压药; 抗血小板药; 抗血栓形成药和血栓溶解药; 强心苷; 降胆固醇药/降脂药; 盐皮质激素受体拮抗剂; 磷酸二酯酶抑制剂; 蛋白质酪氨酸激酶抑制剂; 甲状腺剂模拟物(thyroid mimetics) (包括甲状

腺受体激动剂); 同化激素类药; HIV 或 AIDS 治疗; 可用于治疗早老性痴呆和其它认知障碍的疗法; 可用于治疗睡眠障碍的疗法; 抗增殖药; 和抗肿瘤药。

与本发明化合物联用的合适抗糖尿病药的实例包括双胍(例如二甲双胍)、糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)、胰岛素(包括胰岛素促分泌剂或胰岛素致敏剂)、氯茴苯酸(例如瑞格列奈)、磺酰脲类(例如格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、双胍/格列本脲组合(例如 Glucovance®)、噻唑烷二酮(例如曲格列酮、rosiglitazone 和吡格列酮)、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双激动剂、SGLT2 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)的抑制剂例如在 2000 年 3 月 6 日申请的美国顺序号 09/519,079 中公开的、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和二肽基肽酶 IV (DP4)抑制剂。

与本发明化合物联用的合适抗骨质疏松药的实例包括阿仑膦酸、利塞膦酸、PTH、PTH 片段、雷洛昔芬、降钙素、类固醇或非类固醇孕酮受体激动剂、RANK 配体拮抗剂、钙感受受体拮抗剂、TRAP 抑制剂、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、雌激素和 AP-1 抑制剂。

与本发明化合物联用的合适抗肥胖药的实例包括 aP2 抑制剂例如在 2000 年 3 月 6 日申请的美国顺序号 09/519,079 中公开的抑制剂; PPAR γ 拮抗剂、PPAR δ 激动剂、 β 3 肾上腺素能激动剂例如 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck)或 CP331648 (Pfizer)或其它已知的 β 3 激动剂如在美国专利第 5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983 和 5,488,064 号中公开的激动剂; 脂酶抑制剂例如奥利司他或 ATL-962 (Alizyme)、5-羟色胺(和多巴胺)再吸收抑制剂例如西布曲明、托吡酯 (Johnson & Johnson)或 axokine (Regeneron); 甲状腺受体 β 药, 例如 WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio)和 GB98/284425 (KaroBio)中公开的甲状腺受体配体; 和/或食欲抑制药, 例如右苯丙胺、芬特明、苯丙醇胺或马吲哚。

与本发明化合物联用的合适消炎药的实例包括泼尼松、地塞米

松、Enbrel®、环加氧酶抑制剂(即 COX-1 和/或 COX-2 抑制剂, 例如 NSAID、阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、吡罗昔康、Naproxen®、Celebrex®、Vioxx®)、CTLA4-Ig 激动剂/拮抗剂、CD40 配体拮抗剂、IMPDH 抑制剂例如麦考酚酸(CellCept®)整联蛋白拮抗剂、 α -4 β -7 整联蛋白拮抗剂、细胞粘着抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、ICAM-1、肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂(例如 infliximab, OR1384)、前列腺素合成抑制剂、布地奈德、氯法齐明、CNI-1493、CD4 拮抗剂(例如 priliximab)、p38 促细胞分裂剂活化蛋白激酶抑制剂、蛋白质酪氨酸激酶(PTK)抑制剂、IKK 抑制剂和用于治疗刺激性大肠综合征的疗法(例如 Zelmac®和 Maxi-K® openers, 例如美国专利第 6,184,231 B1 号中公开的那些)。

与本发明化合物联用的合适抗焦虑药的实例包括地西洋、劳拉西洋、丁螺环酮、奥沙西洋和双羧萘酸羟嗪。

与本发明化合物联用的合适抗抑郁药包括西酞普兰、氟西汀、奈法唑酮、舍曲林和帕罗西汀。

与本发明化合物联用的合适降压药包括 β 肾上腺素能阻滞药、钙通道阻滞药(L-型和 T-型; 例如地尔硫草、维拉帕米、硝苯地平、氯氯地平和 mybefradil)、利尿药(例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸 tricyanafen、氯噻酮、呋塞米、musolimine、布美他尼、氯苯蝶啶、阿米洛利、螺内酯)、肾素抑制剂、ACE 抑制剂(例如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、西多普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、AT-1 受体拮抗剂(例如氯沙坦、irbesartan、缬沙坦)、ET 受体拮抗剂(例如 sitaxsentan、atrsentan 和在美国专利第 5,612,359 和 6,043,265 号中公开的化合物)、双 ET/AII 拮抗剂(例如在 WO 00/01389 中公开的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、vasopepsidase 抑制剂(双 NEP-ACE 抑制剂)(例如奥马曲拉和 gemopatrilat)和硝酸盐。

与本发明化合物联用的合适抗血小板药的实例包括 GPIIb/IIIa 阻滞药(例如阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班)、P2Y₁₂ 拮抗剂(例如氯吡

格雷、噻氯匹定、CS-747)、血栓烷受体拮抗剂(例如依非曲班)、阿司匹林和 PDE-III 抑制剂(例如双嘧达莫)加上或不加阿司匹林。

与本发明化合物联用的合适强心苷的实例包括洋地黄和毒毛花苷 G。

与本发明化合物联用的合适降胆固醇药/降脂药的实例包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104 (a.k.a.依伐他汀或 nisvastatin 或 nisbastatin)和 ZD-4522 (a.k.a.罗苏伐他汀或 atavastatin 或 visastatin))、角鲨烯合成酶抑制剂、fibrates、胆汁酸螯合剂、ACAT 抑制剂、MTP 抑制剂、脂加氧酶(lipoxygenase)抑制剂、胆固醇吸收抑制剂和胆固醇酯转运蛋白抑制剂(例如 CP-529414)。

与本发明化合物联用的合适盐皮质激素受体拮抗剂的实例包括螺内酯和依普利酮(eplerinone)。

与本发明化合物联用的合适磷酸二酯酶抑制剂的实例包括 PDEIII 抑制剂例如西洛他唑和 PDE V 抑制剂例如 sildenafil。

与本发明化合物联用的合适甲状腺模拟物的实例包括促甲状腺素、polythyroid、KB-130015 和决奈达隆。

与本发明化合物联用的合适同化激素类药包括睾酮、TRH 己烯雌酚、雌激素、 β -激动剂、茶碱、促蛋白合成类固醇、脱氢表雄甾酮、脑啡肽、E-系列前列腺素、视黄酸和美国专利第 3,239,345 号中公开的化合物例如 Zeranol®(折仑诺)、美国专利第 4,036,979 中公开的化合物例如舒贝诺司或美国专利第 4,411,890 号中公开的肽。

与本发明化合物联用的合适 HIV 或 AIDS 治疗药包括硫酸茚地那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、拉米夫定、齐多夫定、拉米夫定/齐多夫定组合、扎西他滨、去羟肌苷、司他夫定和醋酸甲地孕酮。

与本发明化合物联用的治疗老年性痴呆和认知障碍的合适治疗药包括多奈哌齐、他克林、revastigmine、5HT₆、 γ 分泌酶抑制剂、 β 分

泌酶抑制剂、SK 通道阻滞药、Maxi-K 阻滞药和 KCNQ 阻滞药。

与本发明化合物联用的治疗睡眠障碍的合适治疗药包括褪黑激素类似物、褪黑激素受体拮抗剂、ML1B 激动剂和 GABA/NMDA 受体拮抗剂。

与本发明化合物联用的合适抗增殖药的实例包括环孢菌素 A、紫杉醇、FK 506 和柔红霉素。

与本发明化合物联用的合适抗肿瘤药的实例包括紫杉醇、柔红霉素、epothilones、顺铂和卡铂。

本发明的化合物还可以与营养增补剂联用，所述营养增补剂例如 U.S. 5,179,080 中描述的，尤其是与乳清蛋白或酪蛋白、氨基酸(例如亮氨酸、支链氨基酸和丁酸羟甲酯)、甘油三酯、维生素(例如 A、B6、B12、叶酸、C、D 和 E)、矿物质(例如硒、镁、锌、铬、钙和钾)、肉毒硷、硫辛酸、肌酸和辅酶 Q-10 联用。

另外，本发明化合物可以与以下药物联合使用：用于治疗性功能障碍的治疗药，包括但不限于 PDE5 抑制剂，例如西地那非或 IC-351；抗吸收药、激素替代治疗药、维生素 D 类似物、降钙素、元素钙和钙增补剂、组织蛋白酶 K 抑制剂、MMP 抑制剂、玻连蛋白受体拮抗剂、Src SH₂ 拮抗剂、vacular-H⁺-ATP 酶抑制剂、孕酮受体激动剂、依普黄酮、氟化物、RANK 拮抗剂、PTH 及其类似物和片段、替勃龙、HMG-CoA 还原酶抑制剂、SERM's、p38 抑制剂、prostanoids、17-β羟基类固醇脱氢酶抑制剂和 Src 激酶抑制剂。

本发明化合物可以与以下药物联用：雄性避孕药例如壬苯醇醚 9 或用于治疗掉发的治疗药例如米诺地尔和非那雄胺或化疗药例如 LHRH 激动剂。

对于优选的抗癌应用或抗血管生成应用，本发明的化合物可以单独给予，或者与其它抗癌药和细胞毒性药以及用于治疗癌症或其它增生性疾病的治疗联合给予，例如当所述第二种药物的作用机制与本发明式 I 化合物相同或不同时。可与本发明化合物联用的抗癌药和细胞

毒性药类的实例包括但不限于：烷化剂，例如氮芥、烷基磺酸酯类、亚硝基脲类、乙烯亚胺类和三氮烯类；抗代谢药，例如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物；抗生素，例如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、放线菌素和普卡霉素；酶，例如 L-天冬酰胺酶；法尼基-蛋白质转移酶抑制剂；5 α 还原酶抑制剂；3 型 17 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂；激素类药，例如糖皮质激素、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素和黄体素释放激素拮抗剂、乙酸奥曲肽；微管破坏药，例如海鞘素或其类似物和衍生物；微管稳定药，例如 taxanes，例如紫杉醇 (Taxolt®)、多西他赛 (Taxotere®) 以及它们的类似物、和 epothilones，例如 epothilones A-F 及其类似物；植物源制品，例如长春花生物碱、表鬼臼毒素、taxanes；和拓扑异构酶抑制剂；异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂；和其它药物(miscellaneous agents)，例如羟基脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲蜜胺、铂配位络合物例如顺铂和卡铂；和用作抗癌药和细胞毒性药的其它药物，例如生物反应改进剂、生长因子；免疫调节药和单克隆抗体。本发明的化合物也可以与放射治疗结合使用。

这些抗癌药和细胞毒性药类的代表性实例包括但不限于盐酸氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星、赛替派、达卡巴嗪、甲氨蝶呤、硫鸟嘌呤、巯基嘌呤、氟达拉滨、pentastatin、克拉屈滨、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、盐酸多柔比星、柔红霉素、伊达比星、硫酸博来霉素、丝裂霉素 C、放线菌素 D、safracins、saframycins、quinocarcins、discodermolides、长春新碱、长春花碱、酒石酸长春瑞滨、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、紫杉醇、他莫昔芬、雌莫司汀、磷酸雌莫司汀钠盐、氟他胺、布舍瑞林、亮丙立德、蝶啶、diyneses、左旋咪唑、aflacon、干扰素、白介素、阿地白介素、非格司亭、沙格司亭、利妥昔单抗、BCG、维 A 酸、盐酸伊立替康、倍他米松、盐酸吉西他滨、六甲蜜胺和托泊替康和它们的类似物或衍生物。

这些类别的优选成员包括但不限于：紫杉醇、顺铂、卡铂、多柔比星、洋红霉素、柔红霉素、氨基蝶呤、甲氧蝶呤、甲基蝶呤、丝裂霉素 C、海鞘素 743 或泊非霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、吉西他滨、阿糖胞苷、鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物例如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷、美法仑、长春花碱、长春新碱、异长春碱、长春地辛和环氧长春碱。

抗癌药和其它细胞毒性药的实例包括以下：在德国专利第 4138042.8 号；WO 97/19086、WO 98/22461、WO 98/25929、WO 98/38192、WO 99/01124、WO 99/02224、WO 99/02514、WO 99/03848、WO 99/07692、WO 99/27890、WO 99/28324、WO 99/43653、WO 99/54330、WO 99/54318、WO 99/54319、WO 99/65913、WO 99/67252、WO 99/67253 和 WO 00/00485 中找到的 epothilone 衍生物；在 WO 99/24416 中(也可参见美国专利第 6,040,321 号)中发现的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂；在 WO 97/30992 和 WO 98/54966 中发现的异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂；和在美国专利第 6,011,029 号中以类别描述和具体描述的那些药物(所述美国专利的化合物可以与任何 NHR 调节剂(包括但不限于本发明的那些化合物)例如 AR 调节剂、ER 调节剂和 LHRH 调节剂、或者与手术去生殖腺(尤其是在治疗癌症时)一起使用)。

也可以配制本发明的组合物，或者本发明的组合物与在给予与上述病症相关的治疗时根据特定有用性选择的其它治疗药共同给予。例如，本发明的化合物可以与预防恶心、过敏和胃刺激的药物例如止吐剂以及 H₁ 和 H₂ 抗组胺药一起配制。

当涉及癌症治疗时，本发明的化合物最优选单独使用，或者与抗癌疗法例如放射治疗和/或与细胞抑制药和/或细胞毒性药例如但不限于以下的药物联合使用：DNA 相互作用药，例如顺铂或多柔比星；法尼基蛋白质转移酶抑制剂，例如美国专利第 6,011,029 号中描述的那些；拓扑异构酶 II 抑制剂，例如依托泊苷；拓扑异构酶 I 抑制剂，例

如 CPT-11 或托泊替康;微管蛋白稳定药,例如紫杉醇、多西他赛、其它 taxanes 或 epothilones;激素类药,例如他莫昔芬;胸苷酸合酶抑制剂,例如 5-氟尿嘧啶;抗代谢药,例如甲氨蝶呤;抗血管生成药,例如制管张素、ZD6474、ZD6126 和 comberstatin A2;激酶抑制剂,例如 her2 特异性抗体、Iressa 和 CDK 抑制剂;组蛋白脱乙酰酶抑制剂,例如 CI-994 和 MS-27-275。这类化合物也可以与抑制循环睾酮产生的药物例如 LHRH 激动剂或拮抗剂或者与手术去生殖腺联合。

例如,晚期转移性前列腺癌的已知疗法包括“全雄激素切除疗法(complete androgen ablation therapy)”,其中通过化学去生殖腺(去生殖腺用来抑制循环睾酮(T)和二氢睾酮(DHT)的产生),然后给予雄激素受体(AR)拮抗剂(所述拮抗剂可以抑制来自前列腺组织将循环雄激素前体转化为 T/DHT 的 T/DHT 功能),而控制将雄激素供应给前列腺组织,来抑制肿瘤生长。本发明的化合物在全切除疗法中作为 AR 拮抗剂单独使用,或者与其它 AR 拮抗剂例如氟他胺、卡索地司(Casodex)、尼鲁米特或醋酸环丙孕酮联用。

本发明的化合物可以作为手术的辅助治疗。

本发明化合物的另一应用是与抗体疗法例如但不限于抗 PSCA 的抗体疗法联用。另外一种应用是与用于治疗癌症的疫苗/免疫调节剂协调使用。

本发明的化合物可以按照 Mark E. Salvati 等的 2001 年 4 月 18 日申请的题为“Selective Androgen Receptor Modulators and Methods for Their Identification, Design and Use”的美国临时专利申请顺序号 60/284,438 (案卷号为 LD0250 (PSP)) (所述临时专利申请通过引用全部结合到本文中(包括但不限于引用本发明式 I 范围内的所有具体化合物))和 Mark E. Salvati 等的 2001 年 6 月 20 日申请的题为“Selective Androgen Receptor Modulators and Methods for Their Identification, Design and Use”的美国专利申请顺序号_____(未给予申请号)(案卷号为 LD0250(NP)) (所述专利申请通过引用全部结合到本文中(包括但不

限于引用本发明式 I 范围内的所有具体化合物))中描述的方法使用。

对于本发明化合物的外消旋物,一种对映体可以例如是全 AR 拮抗剂,而另一种对映体可以是在肿瘤组织中为 AR 拮抗剂,而在带有雄激素受体的非肿瘤组织中没有活性或有激动剂活性。

以上其它治疗药当与本发明化合物联用时,可以例如以 Physicians' Desk Reference (PDR)中指定的量或者如本领域技术人员在其它情况下确定的量来使用。

以下测定可以用来确定化合物作为 NHR 调节剂的活性。优选在这些测定中的任一测定中结合活性或反式激活活性高于 20 μ M 的那些化合物。利用如下所述的反式激活测定和标准 AR 结合测定,确定了本发明的各种化合物具有 AR 调节活性。

反式激活测定:

AR 特异性测定:

在转染的报道构建体的反式激活测定中用宿主细胞的内源性雄激素受体,测试本发明的化合物。反式激活测定提供一种鉴定模拟天然激素(在这种情况下为二氢睾酮(DHT)效应的功能性激动剂和部分激动剂或者抑制天然激素效应的拮抗剂的方法。这种测定可以用来在两个系列数据有良好相关性时预测体内的活性。参见例如 T. Berger 等, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 773 (1992), 该文献的公开内容通过引用结合到本文中。

关于反式激活测定,报道质粒通过转染(一种诱导细胞摄取外源基因的方法)而被导入到相应的细胞中。这种报道质粒包含受含雄激素效应元件(ARE)的前列腺特异性抗原(PSA)上游序列控制的报道蛋白例如分泌型碱性磷酸酶(SEAP)的 cDNA。这种报道质粒作为 AR 的转录调节活性的报道分子起作用。因此,所述报道分子作为在 AR 及其天然激素控制下的基因正常表达的产物(mRNA, 然后是蛋白质)的替代物起作用。为了检测拮抗剂,反式激活测定在恒定浓度的已知诱导特定报

道信号的天然 AR 激素(DHT)存在下进行。增加怀疑拮抗剂的浓度将降低所述报道信号(例如 SEAP 产生)。另一方面,将转染细胞暴露于增加浓度的怀疑的激动剂,将增加所述报道信号的产生。

关于这种测定, LNCaP 和 MDA 453 细胞得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection (Rockville, MD))并且分别维持在补充 10%胎牛血清(FBS; Gibco)的 RPMI 1640 或 DMEM 培养基中。按照 Heiser, 130 Methods Mol. Biol., 117 (2000)所述的优化方法, 用 pSEAP2/PSA540/增强子报道质粒通过电穿孔瞬时转染相应的细胞。所述报道质粒如下构建: 用市售的人胎盘基因组 DNA 通过聚合酶循环反应(PCR), 产生含有 BglII 位点(位置 5284)和于人前列腺特异性抗原启动子((登记号 U37672), Schuur, 等, *J. Biol. Chem.*, 271 (12): 7043-51 (1996))的 Hind III 位点(位置 5831)的片段。将该片段亚克隆到预先用 BglII 和 HindIII 消化的 pSEAP2/basic (Clontech)中, 产生 pSEAP2/PSA540 构建体。然后, 通过 PCR, 从人胎盘基因组 DNA 中扩增一个带有人 PSA 中位置-5322 至-3873 之间的上游序列的片段的片段。用引物引入 XhoI 位点和 BglII 位点。将所得的片段亚克隆到分别用 XhoI 和 BglII 消化的 pSEAP2/PSA540 中, 产生 pSEAP2/PSA540/增强子构建体。将 LNCaP 和 MDA 453 细胞收集到含有 10%经活性炭吸附的 FBS 的培养基中。将每种细胞悬浮液分配到两个 Gene Pulser Cuvetts (Bio-Rad)中, 然后接受 8 μ g 所述报道构建体, 并且用 Bio-Rad Gene Pulser 以 210 伏和 960 微法拉第电穿孔。在转染后洗涤细胞, 并用含有活性炭吸附的胎牛血清的培养基在无(空白)或有(对照) 1 nM 二氢睾酮 (DHT; Sigma Chemical)的情况下和在有或无 10^{-10} 至 10^{-5} M (样品)浓度范围的标准抗雄激素比卡鲁胺或本发明化合物存在下孵育。每种样品使用双份测定。化合物的稀释在 Biomek 2000 实验室工作站上进行。48 小时后, 用 Phospha-Light Chemiluminescent Reporter Gene Assay System (磷光化学发光报道基因分析系统) (Tropix, Inc), 分析一部分上清液的 SEAP 活性。用 CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive

Cell Proliferation Assay (非放射性细胞增殖测定) (MTS Assay, Promega), 测定剩余细胞的活力。简而言之, 将四唑𨾏化合物(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑𨾏内盐; MTS)和电子偶合试剂(吩嗪硫酸甲酯; PMS)的混合物加入到细胞中。MTS (Owen 试剂)被细胞生物还原为可溶于组织培养基中的甲臌, 因此可以直接从 96 孔测定板直接测量 490nm 的吸光度, 而无需其它加工。根据 490nm 吸光度的量测量的甲臌产物的量与培养物中的活细胞数成正比。对于每个重复测定, 根据得自 MTS 测定的吸光度 490 值, 将 SEAP 读出值标准化。对于拮抗剂模式, 如下计算抑制百分比: %抑制 = $100 \times (1 - [\text{对照平均值} - \text{空白平均值} / \text{样品平均值} - \text{空白平均值}])$

将数据作图, 并且定量测定抑制 50%标准化 SEAP 的化合物浓度 (IC₅₀)。

对于激动剂模式, %对照是指与用天然激素(在这种情况下为 DHT)观测到的最大效应相比的试验化合物的效应, 并且如下计算:

%对照 = $100 \times \text{样品平均值} - \text{空白平均值} / \text{对照平均值} - \text{空白平均值}$

将数据作图, 并且定量测定激活至 50%标准化 SEAP 水平的化合物浓度 (EC₅₀)。

GR 特异性测定:

所用的报道质粒由关于 AR 特异性反式激活测定所述的 SEAP 报道蛋白的 cDNA 构成。SEAP 报道蛋白的表达由小鼠乳腺癌病毒长末端重复(MMTV LTR)序列控制, 所述序列含有三个可以用 GR 和 PR 调节的激素效应元件(HRE), 参见例如 G. Chalepakos 等, Cell, 53(3), 371 (1988)。将该质粒转染到表达内源 GR 的 A549 细胞中, 获得 GR 特异性反式激活测定。A549 细胞得自美国典型培养物保藏中心(Rockville, MD), 并且维持在补充 10%胎牛血清(FBS; Gibco)的 RPMI 1640 中。本发明化合物的 GR 特异性拮抗剂活性的测定, 与关于 AR 特异性反

式激活测定所述的测定相同，只是 DHT 被 5 nM 地塞米松(Sigma Chemicals)取代，地塞米松是一种 GR 特异性的激动剂。本发明化合物的 GR 特异性激动剂活性的测定按照关于 AR 反式激活测定中所述方法进行，其中人们通过加入试验化合物，在无已知的 GR 特异性激动剂配体的情况下测量所述 GR 特异性报道系统的激活。

PR 特异性测定:

所用的报道质粒由关于 AR 特异性反式激活测定所述的 SEAP 报道蛋白的 cDNA 构成。SEAP 报道蛋白的表达由小鼠乳腺癌病毒长末端重复(MMTV LTR)序列控制，所述序列含有三个可以用 GR 和 PR 调节的激素效应元件(HRE)。将该质粒转染到表达内源 PR 的 T47D 中，获得 PR 特异性反式激活测定。T47D 细胞得自美国典型培养物保藏中心(Rockville, MD)，并且维持在补充 10%胎牛血清(FBS; Gibco)的 DMEM 培养基中。本发明化合物的 PR 特异性拮抗剂活性的测定，与关于 AR 特异性反式激活测定所述的测定相同，只是 DHT 被 1 nM Promegastone (NEN)取代，Promegastone 是一种 PR 特异性的激动剂。本发明化合物的 PR 特异性激动剂活性的测定按照关于 AR 反式激活测定中所述方法进行，其中人们通过加入试验化合物，在无已知的 PR 特异性激动剂配体的情况下测量所述 PR 特异性报道系统的激活。

AR 结合测定:

关于全细胞结合测定，将分别含有 10%经活性炭吸附的 CA-FBS (Cocaleco Biologicals)的 RPMI 1640 或 DMEM 的 96 孔微量滴定板中的人 LNCaP 细胞(T877A 突变型 AR)或 MDA 453 (野生型 AR)于 37℃ 孵育，以除去可能与细胞中所述受体复合的任何内源配体。48 小时后，或者进行饱和分析，以测定逐渐增加的二氢睾酮^[3H]-DHT 的 K_d ，或者进行竞争性结合测定，以评价试验化合物与^[3H]-DHT 竞争的能力。关于饱和分析，将含有^[3H]-DHT (浓度范围为 0.1 nM-16 nM)、无(总结合)

或有(非特异性结合) 500 倍摩尔浓度过量的未标记 DHT 的培养基(RPMI 1640 或 DMEM-0.2% CA-FBS)加入到细胞中。于 37℃4 小时后, 取出一等份的每种 $[^3\text{H}]$ -DHT 浓度的总结合培养基, 以估计游离 $[^3\text{H}]$ -DHT 的量。取出剩余的培养基, 用 PBS 洗涤细胞 3 次, 将细胞收集到 UniFilter GF/B 板(Packard)上, 加入 Microscint (Packard), 并且在 Top-Counter (Packard)中对平板计数, 以评估结合 $[^3\text{H}]$ -DHT 的量。

对于饱和分析, 总结合和非特异性结合之差被定义为特异性结合。特异性结合通过 Scatchard 分析评估, 以测定 $[^3\text{H}]$ -DHT 的 K_d 。参见例如 D. Rodbard, Mathematics and statistics of ligand assays: an illustrated guide: 载于: J. Langon 和 J. J. Clapp 编著, Ligand Assay, Masson Publishing U.S.A., Inc., New York, 第 45-99 页(1981), 所述文献的公开内容通过引用结合到本文中。

对于竞争研究, 将含有 1 nM $[^3\text{H}]$ -DHT 和浓度范围为 10^{-10} - 10^{-5} M 的本发明化合物(“试验化合物”)的培养基加入到细胞中。每种样品使用两个重复测定。于 37℃4 小时后, 如上所述洗涤细胞、收获细胞并对其计数。数据以在给定化合物的剂量反应曲线范围内剩余的 $[^3\text{H}]$ -DHT 的量(在无试验化合物时占对照的百分比)作图。在 log-logit 转换后, 定量测定抑制在无竞争配体时 $[^3\text{H}]$ -DHT 的结合量的 50%的试验化合物的浓度(IC_{50})。通过将 Cheng Prusoff 等式应用于 IC_{50} 值, 测定 K_I 值, 其中:

$$K_I = \frac{\text{IC}_{50}}{(1 + (^3\text{H-DHT})/[^3\text{H-DHT 的 } K_d])}$$

根据非特异性结合进行校正后, 测定 IC_{50} 值。 IC_{50} 定义为将特异性结合降低 50%所需的竞争配体的浓度。 $[^3\text{H}]$ -DHT 对于 MDA 453 和 LNCaP 的 K_d 分别为 0.7 nM 和 0.2 nM。

人前列腺细胞增殖测定:

在人前列腺癌细胞系增殖方面, 测试本发明化合物(“试验化合物”)。为此, 将来源于未能去生殖腺的患者的转移瘤的细胞系 MDA PCa2b 细胞(Navone 等, *Clin. Cancer Res.*, 3, 2493-500 (1997))与试验化合物或在无试验化合物的情况下孵育 72 小时, 定量测定掺入到 DNA 中的 $[^3\text{H}]$ -胸苷的量, 作为评价细胞数和因此评价增殖的方式。MDA PCa2b 细胞系维持在补充 10% FBS 的 BRFF-HPC1 培养基(Biological Research Faculty & Facility Inc., MD)中。对于该测定, 将细胞接种到 Biocoated 96 孔小平板中, 于 37 °C 在 10% FBS (经活性炭吸附的)/BRFF-BMZERO (无雄激素)中孵育。24 小时后, 细胞在无(空白)或有 1 nM DHT (对照)或者加入浓度范围为 10^{-10} - 10^{-5} M 的本发明试验化合物(样品)的情况下处理。每种样品使用双份测定。化合物的稀释在 Biomek 2000 实验室工作站上进行。72 小时后, 每孔加入 0.44 uCi. $[^3\text{H}]$ -胸苷(Amersham), 再孵育 24 小时, 然后用胰蛋白酶处理, 将细胞收获到 GF/B 过滤器上。加入 Micro-scint PS 至过滤器上, 然后在 Beckman TopCount 上计数。

抑制百分比如下计算:

$\% \text{抑制} = 100 \times (1 - [\text{平均值}_{\text{对照}} - \text{平均值}_{\text{空白}} / \text{平均值}_{\text{样品}} - \text{平均值}_{\text{空白}}])$ 。将数据作图, 定量测定抑制 50%所述 $[^3\text{H}]$ -胸苷掺入的化合物浓度(IC₅₀)。

C2C12 小鼠成肌细胞反式激活测定:

开发了两种功能性反式激活测定, 以便使用荧光素酶报道分子评价雄激素激动剂在肌细胞背景中的功效。第一种测定(ARTA Stable 1)使用一种细胞系 - Stable 1 (克隆#72), 所述细胞系稳定表达全长大鼠雄激素受体, 但需要增强子/报道分子的瞬时转染。这种细胞系来源于 C2C12 小鼠成肌细胞。第二种测定(ARTA Stable 2)使用一种细胞系 - Stable 2 (克隆#133), 该细胞系来源于稳定表达 rAR 和增强子/荧光素酶报道分子两者的 Stable 1。

在该系统中使用的增强子/报道分子构建体是 pGL3/2XDR-1/荧光素酶。据报道 2XDR-1 是 CV-1 细胞中的 AR 特异性效应元件, Brown 等 *The Journal of Biological Chemistry* 272, 8227-8235, (1997)。该构建体通过将 AR/GR 共有增强子序列随机诱变而开发得到。

ARTA Stable 1:

1. 将 Stable 1 细胞以 6,000 细胞/孔接种到 96 孔板内的含有 10% 经活性炭和葡聚糖处理的 FBS (HyClone Cat. No.: SH30068.02)、50 mM HEPES 缓冲液(Gibco BRL, Cat. No.: 15630-080)、1 × MEM 丙酮酸钠(Gibco BRL, Cat. No.: 11360-070)、0.5 × 抗生素-抗真菌药和 800 µg/ml 遗传霉素(Gibco BRL, Cat. No.: 10131-035)的高葡萄糖无酚红 DMEM (Gibco BRL, Cat. No.: 21063-029)中。

2. 48 小时后, 细胞用 LipofectAMINE Plus™试剂(Gibco BRL, Cat. No.: 10964-013), 用 pGL3/2XDR-1/荧光素酶转染。具体地说, 5 ng/孔 pGL3/2XDR-1/荧光素酶 DNA 和 50 ng/孔鲑精 DNA (作为载体)用 5 µl/孔 Opti-MEM 培养基(Gibco BRL, Cat. No.: 31985-070)稀释。向其中加入 0.5 µl/孔 Plus 试剂。该混合物于室温孵育 15 分钟。在一个单独的容器中, 0.385 µl/孔 LipofectAMINE 试剂用 5 µl/孔 Opti-MEM 稀释。然后, 该 DNA 混合物与 LipofectAMINE 混合物混合, 于室温再孵育 15 分钟。在此期间, 除去得自细胞的培养基, 更换为 60 µl/孔的 Opti-MEM。向其中加入 10 µl/孔的 DNA/LipofectAMINE 转染混合物。将细胞孵育 4 小时。

3. 从细胞中除去转染混合物, 用 90 µl 以上#1 中的培养基取代。

4. 在每孔中加入 10 µl/孔的合适药物稀释液。

5. 24 小时后, 用 Steady-Glo™ Luciferase Assay System (荧光素酶测定系统), 按照生产商的说明(Promega, Cat. No.: E2520)测定活性。

ARTA stable 2

1. 将 Stable 2 细胞以 6,000 细胞/孔接种到 96 孔板内的含有 10% 经活性炭和葡聚糖处理的 FBS (HyClone Cat. No.: SH30068.02)、50 mM HEPES 缓冲液(Gibco BRL, Cat. No.: 15630-080)、1 × MEM 丙酮酸钠(Gibco BRL, Cat. No.: 11360-070)、0.5 × 抗生素-抗真菌药、800 µg/ml 遗传霉素(Gibco BRL, Cat. No.: 10131-035)和 800 µg/ml 潮霉素β (Gibco BRL, Cat. No.: 10687-010)的高葡萄糖无酚红 DMEM (Gibco BRL, Cat. No.: 21063-029)中。

2. 48 小时后, 除去所述细胞的培养基, 更换为 90 µl 新鲜培养基。在每孔中加入 10 µl/孔的合适药物稀释液。

3. 24 小时后, 用 Steady-Glo™ Luciferase Assay System (荧光素酶测定系统), 按照生产商的说明(Promega, Cat. No.: E2520)测定活性。

参见 Jacek Ostrowski 等于 2001 年 6 月 20 日申请的题为“Cell Lines and Cell-Based Assays for Identification of Androgen Receptor Modulators”的美国专利顺序号_____(尚未给予申请号)(档案号为 D0177), 该专利申请通过引用全部结合到本文中。

增殖测定

鼠类乳腺细胞增殖测定:

通过在增殖测定中, 用来源于 Shionogi 肿瘤的雄激素反应性鼠类乳腺细胞系(Hiraoka 等, Cancer Res., 47,6560-6564 (1987)), 测试本发明化合物, 测定本发明化合物(“试验化合物”)调节 AR 功能的能力。通过按照最初在 Tetuo 等, Cancer Research 25, 1168-1175 (1965)中描述的通用方法, 将肿瘤碎片传代, 建立了亲代 Shionogi 系的稳定 AR 依赖性克隆。通过上述程序, 分离出一个稳定系 - SC114, 对其表征并用于测试实施例化合物。将 SC114 细胞在有或无所述试验化合物的情况下孵育 72 小时, 然后如 Suzuki 等, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 37, 559-567 (1990)中所述, 定量测定作为替代物终点的 DNA 中的[3H]-胸

昔掺入量,以评价细胞数,从而评价增殖率。SC114 细胞系维持在含有 10^{-8} M 睾酮和 2% DCC 处理的 FCS 的 MEM 中。对于该测定,将细胞接种于 96 孔小平板内的维持培养基中,并于 37°C 孵育。第二天,将培养基更换为含有(拮抗剂模式)或不含(激动剂模式) 10^{-8} M 睾酮和含有浓度范围为 10^{-10} - 10^{-5} M 的本发明试验化合物的无血清培养基[含有 0.1% BSA 的 Ham's F-12: MEM (1:1, v/v)]中。每种样品使用双份测定。化合物的稀释在 Biomek 2000 实验室工作站上进行。72 小时后,每孔加入 0.44 uCi [^{3} H]-胸苷(Amersham),再孵育 2 小时,然后用胰蛋白酶处理,将细胞收获到 GF/B 过滤器上。加入 Micro-scint PS 至过滤器上,然后在 Beckman TopCount 上计数。

对于拮抗剂模式,抑制百分比如下计算:

$$\%抑制 = 100 \times (1 - [\text{平均值}_{\text{样品}} - \text{平均值}_{\text{空白}} / \text{平均值}_{\text{对照}} - \text{平均值}_{\text{空白}}])$$

将数据作图,定量测定抑制 50%所述 [^{3} H]-胸苷掺入的化合物浓度(IC₅₀)。

对于激动剂模式,%对照是指与用天然激素(在这种情况下为 DHT)观测到的最大效应相比的试验化合物的效应,并且如下计算:

$$\%对照 = 100 \times (\text{平均值}_{\text{样品}} - \text{平均值}_{\text{空白}}) / (\text{平均值}_{\text{对照}} - \text{平均值}_{\text{空白}})$$

将数据作图,并且定量测定抑制 50%所述 [^{3} H]-胸苷掺入的化合物浓度(EC₅₀)。

测量 GR 诱导的 AP-1 反式抑制的体外测定:

所述 AP-1 测定是基于细胞的荧光素酶报告分子测定。含有内源糖皮质激素受体的 A549 细胞用与荧光素酶基因连接的 AP-1 DNA 结合部位稳定地转染。然后让细胞在 RPMI + 10%胎牛血清(活性炭处理的) + 青霉素/链霉素与 0.5mg/ml 遗传霉素中生长。在所述测定前一天,以大约 40000 细胞/孔接种细胞。在测定当天,通过吸取,取出培养基,每孔加入 20 μ l 测定缓冲液(无酚红 RPMI + 10% FCS (活性炭处理的) + 青霉素/链霉素)。此时,向每孔中加入 20 μ l 测定缓冲液(对照

实验)、本发明化合物(“试验化合物”)(溶于 DMS 中,并且以不同浓度加入)或地塞米松(100 nM,溶于 DMSO 中,阳性对照)。然后平板于 37℃ 预孵育 15 分钟,然后用 10 ng/ml PMA 刺激细胞。然后,平板于 37℃ 孵育 7 小时,此后向每孔中加入 40 μ l 荧光素酶底物试剂。通过在发光计中通过分析测定与用缓冲液或地塞米松处理的对照实验相比的活性。活性以与用单独的 10 ng/ml PMA 的缓冲液对照相比的报道系统的抑制百分比表示。 $\leq 10 \mu\text{M}$ 浓度的地塞米松-对照,抑制活性通常达 65%。在试验化合物 $\leq 10 \mu\text{M}$ 浓度下表现出抑制 PMA 达 50%或更高的诱导的试验化合物被认为有活性。

前列腺湿重测定 - AR 拮抗剂测定:

在未成熟雄性大鼠模型 - 公认的给定化合物的标准抗雄激素活性试验中,如 L. G. Hershberger 等, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 83, 175 (1953); P. C. Walsh 和 R. F. Gittes, “Inhibition of extratesticular stimuli to prostate growth in the castrated rat by antiandrogens”, *Endocrinology*, 86, 624 (1970); 和 B. J. Furr 等, “ICI 176,334: A novel non-steroid, peripherally selective antiandrogen”, *J. Endocrinol.*, 113, R7-9 (1987) (所述文献的公开内容通过引用结合到本文中)中所述,研究了本发明化合物作为 AR 拮抗剂的活性。

该测定的基础是这样一个事实: 雄性副性器官例如前列腺和精囊,在生殖功能方面起重要作用。由于持续存在血清睾酮(T),这些腺体被刺激生长并且维持其大小和分泌功能,睾酮是睾丸中莱迪希氏细胞在垂体黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)控制下产生的主要血清雄激素(> 95%)。睾酮在前列腺中被 5 α -还原酶转化为更具活性的形式 - 二氢睾酮(DHT)。与肾上腺雄激素在 65 岁男性中贡献总 DHT 的 40% 相比,肾上腺雄激素在大鼠前列腺中也贡献总 DHT 的大约 20%。F. Labrie 等 *Clin. Invest. Med.*, 16, 475-492 (1993)。然而,这并不是主要的途径,因为在动物和人类中,在不伴随肾上腺切除术的情况下,阉割

都导致前列腺和精囊几乎完全退化。因此，在正常条件下，肾上腺并不支持前列腺组织的显著生长。M. C. Luke 和 D. S. Coffey, "*The Physiology of Reproduction*". E. Knobil 和 J. D. Neill 编著, 1, 1435-1487 (1994)。由于雄性性器官是对雄激素活性调节反应最强的组织，所以用这一模型来测定未成熟阉割大鼠中副性器官的雄激素依赖性生长。

雄性未成熟大鼠(19-20 日龄 Sprague-Dawley, Harlan Sprague-Dawley)在 metofane 麻醉下阉割。手术后 5 天，对这些阉割大鼠(60-70 g, 23-25 日龄)给药 3 天。给动物皮下(s.c.)给予花生油溶媒中的 1 mg/kg 丙酸睾酮(TP)，通过管饲法(p.o.)以溶于 80% PEG 400 和 20% Tween 80 (PEGTW)中的悬浮液口服给予抗雄激素试验化合物(本发明的化合物)。给予(v/w)动物 0.5 ml 溶媒/100g 体重。实验组如下：

1. 对照溶媒
2. 丙酸睾酮(TP) (3 mg/大鼠/天，皮下)
3. TP 加 Casodex (卡索地司) (p.o.给药，在 PEGTW 中，QD)，一种公认的抗雄激素，作为参比化合物。
4. 为了证明拮抗剂活性，以一系列剂量给予(p.o., 在 PEGTW 中，QD)本发明的化合物(“试验化合物”)与 TP (s.c., 在第 2 组中给予)。
5. 为了证明激动剂活性，以一系列剂量给予(p.o., 在 PEGTW 中，QD)单独的本发明化合物(“试验化合物”)。

在 3 天治疗结束时，处死动物，将腹侧前列腺称重。为了比较得自不同实验的数据，首先将性器官重量以 mg/100g 体重标准化，TP 所诱导的器官重量的增加被认为是最大增加值(100%)。用 ANOVA 然后用单尾 Student 或 Fischer 正合检验(exact test)进行统计分析。

性器官的增重和减重反映出随血清雄激素浓度而变的细胞数(DNA 含量)和细胞质量(蛋白质含量)的变化。参见 Y. Okuda 等, *J. Urol.*, 145, 188-191 (1991)，该文献的公开内容通过引用结合到本文中。因此，器官湿重的测量结果足以表明雄激素和雄激素拮抗剂的生物活

性。在未成熟阉割大鼠中，外源雄激素的替代以剂量依赖性方式增加精囊(SV)和腹侧前列腺(VP)。

当给予3 mg/大鼠/天的睾酮(T)或1 mg/大鼠/天的丙酸睾酮(TP)达3天时，器官重量的最大增加为4-5倍。T和TP的EC₅₀分别约为1 mg和0.03 mg。VP和SV的重量增加也与血清T和DHT浓度的增加相关。虽然给予T显示出皮下注射后2小时的T和DHT的血清浓度5倍于TP，但此后，这些高水平非常快地下降。相反，在TP治疗的动物中T和DHT的血清浓度在24小时期间相当一致，因此，TP显示出约10-30倍于游离T的效力。

在这一未成熟阉割大鼠模型中，也将已知的AR拮抗剂(卡索地司)与0.1 mg TP (ED₈₀)同时给予，以剂量依赖性方式抑制睾酮介导的VP和SV的重量增加。当口服给药或皮下给药时，拮抗剂效应相似。本发明的化合物也通过抑制睾酮介导的VP和SV的重量增加而显示出AR拮抗剂活性。

肛门提肌和前列腺湿重测定 - AR激动剂测定:

在未成熟雄性大鼠模型中，研究了本发明化合物作为AR激动剂的活性，这是给定化合物在肌肉中合成作用和性器官中支持作用(sustaining effect)的一种公认的试验，如L. G. Hershberger等, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 83, 175 (1953); B. L. Beyler等, "Methods for evaluating anabolic and catabolic agents in laboratory animals", *J. Amer. Med. Women's Ass.*, 23, 708 (1968); H. Fukuda等, "Investigations of the levator ani muscle as an anabolic steroid assay", *Nago Dai. Yak. Ken. Nem.* 14, 84 (1966)中所述，所述文献的公开内容通过引用结合到本文中。

该测定的基础在于已充分确定的雄激素类药对动物和男性中肌肉组织和副性器官的维持和生长的作用。已经充分地表征了雄激素类固醇例如睾酮(T)维持肌肉质量的能力。动物或人类在阉割后用外源性T源治疗，导致肌萎缩的逆转。在大鼠肛门提肌中T对肌萎缩的作用

已被很好地表征。M. Masuoka 等, "Constant Cell population in normal, testosterone deprived and testosterone stimulated levator ani muscles" *Am. J. Anat.* 119, 263 (1966); Z. Gori 等, "Testosterone hypertrophy of levator ani muscle of castrated rats. I. Quantitative data" *Boll.-Soc. Ital. Biol. Sper.* 42, 1596 (1966); Z. Gori 等, "Testosterone hypertrophy of levator ani muscle of castrated rats. II. Electron microscopic observations" *Boll.-Soc. Ital. Biol. Sper.* 42, 1600 (1966); A. Boris 等, *Steroids* 15, 61 (1970)。如上所述, 雄激素对雄性副性器官例如前列腺和精囊维持的作用已有充分的描述。阉割导致前列腺和精囊的快速退化和萎缩。这种效应可以通过外源性加入雄激素而被逆转。由于肛门提肌和雄性性器官都是对雄激素类药作用最具反应性的组织, 所以用这一模型来测定未成熟阉割大鼠中肛门提肌和副性器官中萎缩的雄激素依赖性逆转。从销售商 (Taconic) 处获得阉割的性成熟大鼠 (200-250 g, 6-8 周龄, Sprague-Dawley, Harlan)。将大鼠分为多组, 用以下药物之一每日治疗达 7-14 天:

1. 对照溶媒
2. 丙酸睾酮(TP) (3 mg/大鼠/天, 皮下)
3. TP 加卡索地司(p.o.给药, 在 PEGTW 中, QD), 一种公认的抗雄激素, 作为参比化合物。
4. 为了证明拮抗剂活性, 以一系列剂量给予(p.o., 在 PEGTW 中, QD)本发明的化合物(“试验化合物”)与 TP (s.c., 在第 2 组中给予)。
5. 为了证明激动剂活性, 以一系列剂量给予(p.o., 在 PEGTW 中, QD)单独的本发明化合物(“试验化合物”)。

在所述 7-14 天的治疗结束时, 用二氧化碳处死动物, 将肛门提肌、精囊和腹侧前列腺称重。为了比较得自不同实验的数据, 首先将肛门提肌和性器官重量以 mg/100g 体重标准化, TP 所诱导的器官重量的增加被认为是最大增加值(100%)。用 Super-anova (单因素)进行统计

分析。

性器官的增重和减重反映出随血清雄激素浓度而变的细胞数(DNA含量)和细胞质量(蛋白质含量)的变化。参见Y. Okuda等, *J. Urol.*, 145, 188-191 (1991), 该文献的公开内容通过引用结合到本文中。因此, 器官湿重的测量结果足以表明雄激素和雄激素拮抗剂的生物活性。在未成熟阉割大鼠中, 外源雄激素的替代以剂量依赖性方式增加肛门提肌、精囊(SV)和前列腺。

当给予3 mg/大鼠/天的睾酮(T)或1 mg/大鼠/天的丙酸睾酮(TP)达3天时, 器官重量的最大增加为4-5倍。T和TP的EC₅₀分别约为1 mg和0.03 mg。VP和SV的重量增加也与血清T和DHT浓度的增加相关。虽然给予T显示出皮下注射后2小时的T和DHT的血清浓度5倍于TP, 但此后, 这些高水平非常快地下降。相反, 在TP治疗的动物中T和DHT的血清浓度在24小时期间相当一致, 因此, TP显示出约10-30倍于游离T的效力。

MDA PCa2b 人前列腺 Zenograft 测定:

体内抗肿瘤试验: 在 Balb/c nu/nu 裸鼠体内维持 MDA-PCa-2b 人前列腺肿瘤。用从供体小鼠获得的肿瘤碎片, 使肿瘤在成年雄性裸鼠(4-6 周龄)中作为皮下移植物繁殖。每 5-6 周进行肿瘤传代。

对于抗肿瘤功效试验, 将需要测定有意义反应的所需数目的动物在试验开始时混合, 用 13 号套针给每只动物皮下植入肿瘤碎片(约 50 mg)。让肿瘤生长至大约 100-200 mg (排除超出该范围的肿瘤), 将动物平均分配到不同的治疗组和对照组中。每只动物的治疗基于个体的体重。每日检查受治疗动物的治疗相关毒性/死亡率。每组动物在治疗开始前称重(Wt1), 然后在最后一剂治疗之后再次称重(Wt2)。体重之差(Wt2-Wt1)提供了对治疗相关毒性的度量。

通过用卡尺每周两次测量肿瘤, 测量肿瘤反应, 直至肿瘤达到 0.5 gm 的预定“目标”大小。根据公式: 肿瘤重量 = (长度 × 宽度²) ÷ 2,

估计肿瘤重量(mg)。肿瘤反应的终点以肿瘤生长抑制(%T/C) (定义为经治疗肿瘤的平均肿瘤重量(T)与对照组平均肿瘤重量(C)之比)来表示。

为了评估肿瘤细胞的杀伤, 首先用以下公式计算肿瘤体积加倍的时间:

TVDT = 对照肿瘤达到目标大小的平均时间(天数) - 对照肿瘤达到一半目标大小的平均时间(天数),

然后 $\log$ 细胞杀伤 = $(T-C) \div (3.32 \times TVDT)$

用 Gehan 广义 Wilcoxon 检验进行数据的统计学评估。

Dunning 前列腺肿瘤:

Dunning R3327H 前列腺肿瘤是前列腺的一种自发衍生的充分分化的雄激素反应性腺癌(Smolev JK, Heston WD, Scott WW 和 Coffey DS, *Cancer Treat Rep.* 61, 273-287 (1977))。根据其高度雄激素依赖性和在完整雄性大鼠中的可再现生长, 选择 R3327H 亚系的生长物。因此, 这一模型和这种肿瘤的其它亚系被广泛用来评估抗雄激素例如氟他胺和比卡鲁胺/卡索地司的体内抗肿瘤活性(Maucher A. 和 von Angerer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 119, 669-674 (1993), Furr B. J. A. *Euro. Urol.* 18(suppl. 3), 2-9 (1990), Shain S.A. 和 Huot Ri. *J. Steriod Biochem.* 31, 711-718 (1988))。

在研究开始时, 将 Dunning 肿瘤片(约 4×4 mm)皮下移植至成熟雄性 Copenhagen 大鼠(6-7 周龄, Harlan-Sprague Dawley, Indianapolis, MD)的肋腹。移植后约 6 周, 将带有可测量大小(约 $80-120 \text{ mm}^2$)肿瘤的动物随机分为多个治疗组(8-10 只大鼠/组), 并且开始治疗。一组大鼠阉割, 用作肿瘤生长的阴性对照。动物用本发明化合物、标准抗雄激素例如比卡鲁胺或溶媒(对照)每日治疗达平均 10-14 周。将试验化合物溶于含 10% 聚乙二醇和 0.05% Tween 80 的 1% 羧甲基纤维素 - PEG/CMC (Sigma, St Louis, MO)溶媒(2.5 ml/kg 体重)中。典型的治疗性实验将包括每种标准品或试验化合物(范围 300-3 mg/kg)的三个逐步上

升剂量的三个组。

溶媒(对照)组中的肿瘤达到 1500-2500 mm³, 而阉割动物组在 14 周的观测期间通常显示出肿瘤停滞。用 20 mg/kg 比卡鲁胺或氟他胺口服治疗的动物预期在 14 周治疗后将显示出与对照相比肿瘤体积减小 40%。每周用游标卡尺(Froboz, Switzerland), 采用长度和宽度的垂直测量法, 测量肿瘤的大小。肿瘤体积用以下公式: 长度 × 宽度 × 高度 = 体积, 以 mm³ 测量。治疗组和对照组之间的统计学差异用多重 ANOVA 分析, 然后是单尾非参数 Student t 检验评估。

成熟大鼠前列腺重量分析:

用一种成熟雄性大鼠模型研究本发明化合物的活性, 该模型是上文所述肛门提肌和前列腺湿重测定的一种变体。上述体内测定是公认用于测定给定化合物在性器官中的对肌肉的合成作用和支持作用的测定, 如以下文献中所述: L. G. Hershberger 等, 83 *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 175 (1953); B. L. Beyler 等, "Methods for evaluating anabolic and catabolic agents in laboratory animals", 23 *J. Amer. Med. Women's Ass.*, 708 (1968); H. Fukuda 等, "Investigations of the levator ani muscle as an anabolic steroid assay", 14 *Nago Dai. Yak. Ken. Nem.* 84 (1966), 所述文献的公开内容通过引用结合到本文中。该测定的基础在于已充分确定的雄激素类药对动物和男性中肌肉组织和副性器官的维持和生长的作用。

雄性副性器官例如前列腺和精囊, 在生殖功能方面起重要作用。由于持续存在血清睾酮(T), 这些腺体被刺激生长并且维持其大小和分泌功能, 睾酮是睾丸中莱迪希氏细胞在垂体黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)控制下产生的主要血清雄激素(> 95%)。睾酮在前列腺中被 5 α -还原酶转化为更具活性的形式 - 二氢睾酮(DHT)。与肾上腺雄激素在 65 岁男性中贡献总 DHT 的 40%相比, 肾上腺雄激素在大鼠前列腺中也贡献总 DHT 的大约 20%。F. Labrie 等 16 *Clin. Invest. Med.*, 475-492

(1993)。然而，这并不是主要的途径，因为在动物和人类中，在不伴随肾上腺切除术的情况下，阉割都导致前列腺和精囊几乎完全退化。因此，在正常条件下，肾上腺并不支持前列腺组织的显著生长。M. C. Luke 和 D. S. Coffey, "The Physiology of Reproduction". E. Knobil 和 J. D. Neill 编著, 1, 1435-1487 (1994)。由于雄性性器官和肛门提肌是对雄激素活性调节反应最强的组织，所以用这一模型来测定成熟大鼠中调节雄激素受体途径的化合物的活性。

除其对组织例如前列腺、精囊和肌肉的促有丝分裂活性外，睾酮也充当其自身生物合成的负调节剂。睾丸莱迪希氏细胞中睾酮的产生受从垂体释放的循环 LH 水平的控制。LH 水平本身受在下丘脑中产生的 LHRH 水平的控制。血液中的睾酮水平用来抑制 LHRH 的分泌，并因此降低 LH 水平，最终降低循环睾酮水平。通过测量受本发明化合物(“试验化合物”)作用时的 LH 血液水平，有可能测定所述化合物在这种内分泌循环的下丘脑轴的激动剂活性水平或拮抗剂活性水平。

Harlan Sprague Dawley 大鼠(40-42 日龄, 180-220 g)的配对组通过管饲法(p.o.)以溶于 80% PEG 400 和 20% Tween 80 (PEGTW)中的悬浮液口服给予所述试验化合物达 14 天。两个对照组，一个为完整对照组，一个为阉割对照组，仅给这两个对照组口服给予所述 PEGTW 溶媒。动物以 0.5 ml 溶媒/100g 体重给药(v/w)。实验组如下：

1. 完整溶媒(p.o. PEGTW, QD)
2. 对照溶媒(p.o. PEGTW, QD)
3. 比卡鲁胺(Casodex (卡索地司)，一种公认的抗雄激素，作为参比化合物)或一种本发明化合物，p.o.，在 PEGTW 中，QD，(按一系列剂量)。

在 14 天的治疗结束时，处死动物，手术取出腹侧前列腺、精囊和肛门提肌并称重。为了比较得自不同实验的数据，首先将器官重量以 mg/100g 体重标准化，然后以完整组中相应器官的所述数值的百分比来表示。

用 Biotrak [125 I]试剂盒(Amersham Pharmacia Biotek), 按照生产商的指示, 定量测定大鼠黄体生成素(rLH)。该测定基于血清中存在的 LH 与 Amerlex-M 微珠/抗体悬浮液竞争结合 [¹²⁵I] rLH。在与所述血清保温并且随后洗涤后剩余的放射性, 在标准曲线中外推, 得到一个读数 (ng/ml)。

性器官和肛门提肌的增重和减重反映出随血清雄激素浓度而变的细胞数(DNA 含量)和细胞质量(蛋白质含量)的变化。参见 Y. Okuda 等, *J. Urol.*, 145, 188-191 (1991), 该文献的公开内容通过引用结合到本文中。因此, 器官湿重的测量结果足以表明雄激素和雄激素拮抗剂的生物活性。在成熟大鼠测定中, 活性激动剂对一种或多种雄激素效应器官(肛门提肌、前列腺、精囊)的重量没有作用, 或者将增加一种或多种雄激素效应器官(肛门提肌、前列腺、精囊)的重量, 并且对 LH 分泌没有作用或者有抑制作用。具有拮抗剂活性的化合物将增加一种或多种雄激素效应器官(肛门提肌、前列腺、精囊)的重量, 并且对 LH 分泌没有作用或者有降低的抑制作用。

CWR22 人前列腺 Zenograft 测定:

体内抗肿瘤试验: 在 Balb/c nu/nu 裸鼠体内维持 CWR22 人前列腺肿瘤。用从供体小鼠获得的肿瘤碎片, 使肿瘤在成年雄性裸鼠(4-6 周龄)中作为皮下移植物繁殖。每 5-6 周进行肿瘤传代。

对于抗肿瘤功效试验, 将需要测定有意义反应的所需数目的动物在试验开始时混合, 用 13 号套针给每只动物皮下植入肿瘤碎片(约 50 mg)。让肿瘤生长至大约 100-200 mg (排除超出该范围的肿瘤), 并将动物平均分配到不同的治疗组和对照组中。每只动物的治疗基于个体的体重。每日检查受治疗动物的治疗相关毒性/死亡率。每组动物在治疗开始前称重(Wt1), 然后在最后一剂治疗之后再次称重(Wt2)。体重之差(Wt2-Wt1)提供了对治疗相关毒性的度量。

通过用卡尺每周两次测量肿瘤, 测量肿瘤反应, 直至肿瘤达到 0.5

gm 的预定“目标”大小。根据公式：肿瘤重量 = (长度 × 宽度²) ÷ 2，估计肿瘤重量(mg)。

肿瘤反应的终点以肿瘤生长抑制(%T/C)来表示(定义为经治疗肿瘤的平均肿瘤重量(T)与对照组平均肿瘤重量(C)之比)。

为了评估肿瘤细胞的杀伤，首先用以下公式计算肿瘤体积加倍的时间：

TVDT = 对照肿瘤达到目标大小的平均时间(天数) - 对照肿瘤达到一半目标大小的平均时间(天数)，

然后 $\log$ 细胞杀伤 = $(T-C) \div (3.32 \times TVDT)$

用 Gehan 广义 Wilcoxon 检验进行数据的统计学评估。

以下实施例描述了本发明的实施方案，但并不是限制本发明的范围。

缩写

在本文中使用以下缩写：

DBU = 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

4-DMAP = 4-二甲氨基吡啶

ee = 对映体过量

DMF = 二甲基甲酰胺

EtOAc = 乙酸乙酯

LDA = 二异丙酰胺锂

Hünig 碱 = N,N-二异丙基乙胺

Me = 甲基

RT = 保留时间

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氢呋喃

TLC = 薄层色谱

TMS = 三甲基甲硅烷基

pTSA = 对甲苯磺酸

Δ = 加热

t-Bu = 叔丁基

PhCH₃ = 甲苯

Pd/C = 披钯碳

TsCl = 甲苯磺酰氯

TBSOTf = 三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯

TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷

MeI = 甲基碘

(BOC)₂O = 重碳酸二叔丁酯

TEA = 三乙胺

n-BuLi = 正丁基锂

rt = 室温

LC = 液相色谱

Ts = 甲苯磺酰基

Ph = 苯基

EtOH = 乙醇

DCE = 二氯乙烷

DMSO = 二甲基亚砷

Ra-Ni = 阮内镍

MS = 分子筛

MS (ES) = 电离喷雾质谱

mCPBA = 间氯过氧苯甲酸

sat = 饱和的

AcOH = 乙酸

MeOH = 甲醇

Et₂O = 乙醚

Ac = 乙酰基

DEAD = 偶氮二甲酸二乙酯

h = 小时

Et = 乙基

WSDCC = 水溶性二羰基二酰亚胺, 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺

TBAF = 氟化四丁基铵

DBAD = 偶氮二甲酸二叔丁酯

DCC = 二环己基碳二亚胺

Wilkinson 催化剂 = $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

ADDP = 1,1-[偶氮二羰基]联吡啶

DMa = 二甲基乙酰胺

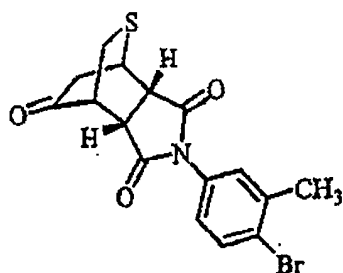
DME = 1,2-二甲氧基乙烷

BOP = 六氟合磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)-磷鎓

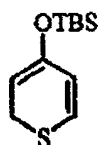
实施例 1

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)四氢-4,7-桥亚乙基硫代

(ethanothio)吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3,8(2H,4H)-三酮(1C)

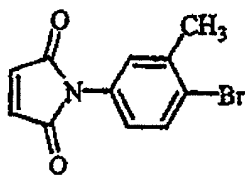


A. 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2H-噻喃(1A)



将2,3-二氢-4H-噻喃-4-酮(1.50 g, 13.14 mol, 如 Richards 等, *J. Org. Chem.* 46, 4836-4842 (1981)中所述方法合成)溶于 CH_2Cl_2 (130 mL)中, 加入三乙胺(5.47 mL, 39.41 mmol)。然后加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(3.62 mL, 15.77 mmol)。10 分钟后, 通过旋转蒸发器于 25 °C 除去挥发物。让所得的黄色油状物通过 SiO_2 短柱, 用 3% TEA 的己烷溶液洗脱, 得到 1.82 g 作为橙色油状物的化合物 1A。

B. 1-[4-溴-3-甲基苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(1B)



将 4-溴-3-甲基苯胺(1.55 g, 8.33 mmol)和马来酐(0.898 g, 9.16 mmol)溶于乙酸(10 mL)中, 并于 115 °C 加热 12 小时。然后将反应物冷却至 25 °C, 真空除去乙酸。将所得的残余物悬浮于 5% K_2CO_3 (100 mL)中, 搅拌 25 分钟, 然后过滤并用水冲洗。然后将所述物质真空干燥, 得到作为浅褐色固体的化合物 1B (1.65 g)。HPLC: 100%, 2.96 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

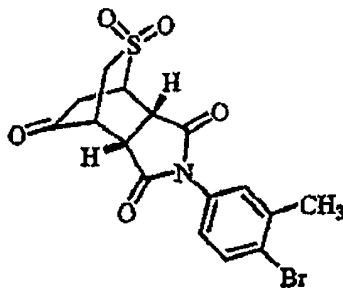
C. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)四氢-4,7-桥亚乙基硫代吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3,8(2H,4H)-三酮(1C)

将化合物 1A (0.313 g, 1.41 mmol)和化合物 1B (0.250 g, 0.94 mmol)溶于甲苯中, 并加热至回流达 5 小时。然后将氩气流通入反应瓶而除去甲苯。然后残余物通过 SiO_2 快速色谱纯化, 用 20% 己烷的氯仿溶液洗脱。这得到 0.168 g 作为黄色固体的烯醇醚中间体。将烯醇醚中间体溶于二氯乙烷(2.0 mL)中, 加入 TFA (0.25 mL)。0.5 小时后, 反应用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 并用 CH_2Cl_2 (2×30 mL)萃取。将有机物经无水硫酸钠干燥并蒸发, 得到作为白色固体的 0.079 g 的化合物 1C。

HPLC: 99%, 3.010 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 396.9 $[M+NH_4]^+$ 。

实施例 2

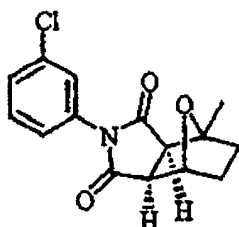
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α')-2-(4-溴-3-甲基苯基)四氢-4,7-桥亚乙基硫代吡喃并 [3,4-c]吡咯-1,3,8(2H,4H)-三酮 5,5-二氧化物(2)



将化合物 1C (0.040 g, 0.105 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (4.0 mL) 中, 冷却至 0℃。加入 m-CPBA (60% 纯度, 0.061 g, 0.210 mmol), 然后将反应物温热至 25℃。1 小时后, 在剧烈搅拌下加入饱和碳酸氢钠和饱和亚硫酸钠的 1:1 混合物 (20 mL)。15 分钟后, 混合物用 CH_2Cl_2 (2×30 mL) 萃取, 有机物经无水硫酸钠干燥, 得到作为白色固体的 0.031 g 的化合物 2。不必进行纯化。HPLC: 78%, 2.290 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 429.8 $[M+NH_4]^+$ 。

实施例 3

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α')-2-(3-氯苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮(3)

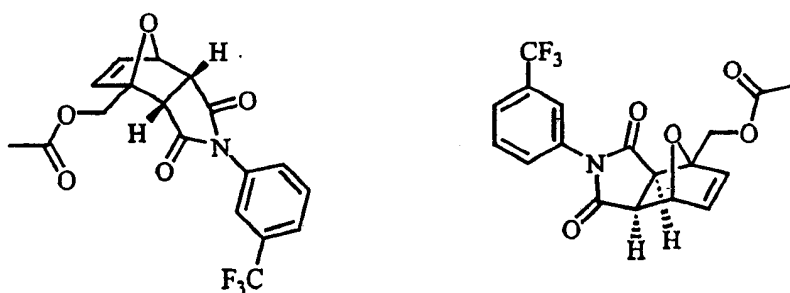


将 3-氯苯胺 (0.100 g, 0.787 mmol) 和 3,6-桥氧-3-甲基六氢邻苯二甲

酸酐(0.172 g, 0.945 mmol)溶于 AcOH (2.0 mL)中, 并且加热至 110℃ 达 11 小时。然后将反应物冷却至 25℃, 倾至冷饱和碳酸钾水溶液中, 并且剧烈搅拌 10 分钟。然后将溶液过滤并用水冲洗。所得的滤液真空干燥, 得到作为白色固体的 0.118 g 的化合物 3。不必进行进一步纯化。HPLC: 99%, 2.510 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 292.32 $[M+H]^+$ 。

实施例 4

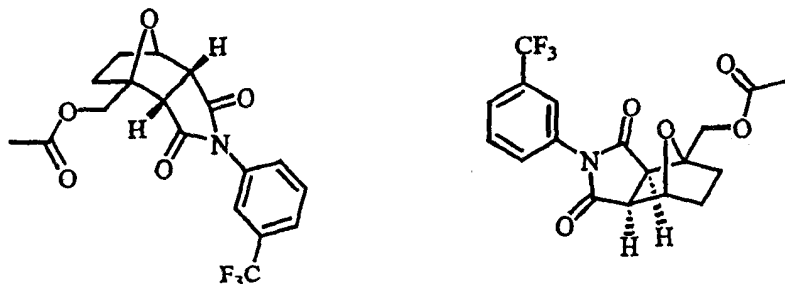
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-3a,4,7,7a-四氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮
(分别为 4i 和 4ii)



将 2-乙酰氧基甲基呋喃(0.599 mL, 4.78 mmol)和 1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(0.500 g, 2.39 mmol)于 25℃ 溶于二氯甲烷(3.0 mL)中。22 小时后, 真空除去挥发物, 所得的残余物经 SiO₂ 快速色谱纯化, 用 0-15% 丙酮的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.438 g 黄色油状物, 为未被分离的化合物 4i 和化合物 4ii 的 2:1 混合物。HPLC: 100%, 3.093 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 398.9 $[M+NH_4]^+$ 。

实施例 5

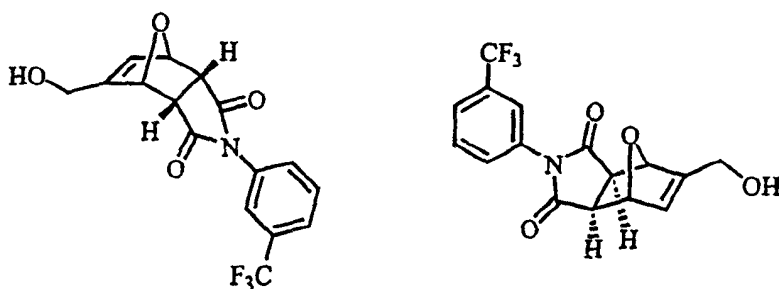
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(分别为 5i 和 5ii)



将化合物 4i 和 4ii 的所述 2:1 混合物(0.361 g, 得自实施例 4)溶于乙酸乙酯(25 mL)中, 加入 Pd/C (10% Pd, 0.2 g)。通过气囊引入氢气, 将反应物于 25℃ 搅拌 4 小时; 然后通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯冲洗。真空浓缩, 得到黄色油状物, 测定所述油状物为未被分离的化合物 5i 和化合物 5ii 的 2:1 混合物。HPLC: 100%, 2.900 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 401.0 $[M+NH_4]^+$ 。

实施例 6

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-5-(羟基甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(分别为 6i 和 6ii)

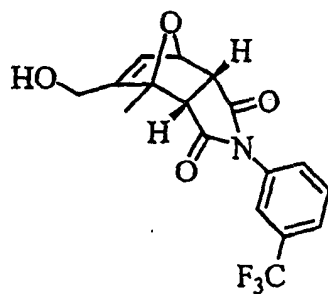


将 1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(0.500 g, 2.39 mmol)和 3-呋喃甲醇(0.412 mL, 4.78 mmol)溶于二氯甲烷(3.0 mL)中, 于 25℃ 搅拌 20 小时。然后真空除去挥发物, 所得的物质通过 SiO₂ 快速色谱纯

化,用氯仿/丙酮洗脱,得到 0.379 g 的化合物 6i 和 0.220 g 的化合物 6ii,这两种化合物都为白色固体。化合物 6i: HPLC: 100%, 2.197 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 338.0 $[M-H]^-$ 。化合物 6ii: HPLC: 100%, 2.477 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 338.0 $[M-H]^-$ 。

实施例 7

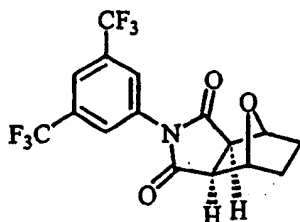
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-5-(羟基甲基)-4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(7)



将 2-甲基-3-呋喃甲醇(0.537 g, 4.78 mmol)和 1-[3-(三氟甲基)-苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(0.500 g, 2.39 mmol)溶于二氯乙烷(2.0 mL)中, 于 25℃ 搅拌 20 小时。然后真空浓缩反应物, 所得的物质通过 SiO₂ 快速色谱纯化, 用乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 得到 0.317 g 的化合物 7, 为白色固体。在色谱后没有分离到其它可能的异构体。HPLC: 100%, 2.197 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 351.9 $[M-H]^-$ 。

实施例 8

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(8)

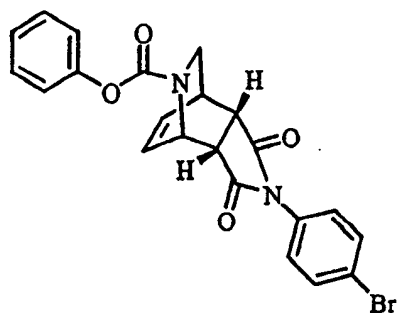


将 3,5-双(三氟甲基)-苯胺(0.017 g, 0.0075 mmol)溶于乙酸(0.300 mL)中, 然后转移到带有隔帽(septa cap)的 1.5 mL 锥形小瓶中。如上所述制备另外 95 种胺的储液。向每个上述小瓶中加入 0.4 mL (0.12 mmol) 外-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸酐的乙酸储液。然后密封小瓶, 于 110℃加热 11 小时。冷却至 25℃时, 从小瓶取下帽, 真空除去乙酸。向每个小瓶中加入 1 mL 丙酮/二氯甲烷的 2:1 混合物, 然后将小瓶于 40℃加热 1 小时。一旦所有产物都在溶液中时, 将其通过机器人转移到带有用 0.2 mL 水预先润湿的粗玻璃料的过滤管中。让氮气吹过每个管, 直至除去挥发性有机物。然后向各管中加入 1.5 mL 10%碳酸钠水溶液, 然后于 25℃剧烈振摇 15 分钟。将管抽空, 再密封, 向各管中加入 1.0 mL 水, 然后振摇。再次将管抽空, 并用水第二次洗涤。然后将各管中的所得残余物真空干燥 48 小时。干燥后, 向各管中加入 1.0 mL 20% TFA 的二氯甲烷溶液, 将架子振摇 30 分钟。然后将管排空到有预先配衡的(pre-tared)定制微量管的 96 孔板中。分析各管中产物的纯度(分析型 LC)和身份(LC-MS)。将管中物真空浓缩, 并称重以得到产量。含有 3,5-双三氟甲基苯胺和外-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸酐的反应物的管, 得到 0.022 g 的化合物 8, 为白色固体。HPLC: 94%, 4.03 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 434.2 [M+Na+MeOH]⁺。在其余 95 种另外的反应物洗脱中, 得到纯度>70%且产量> 5 mg 的总共 80 种最终的化合物。几种样品需

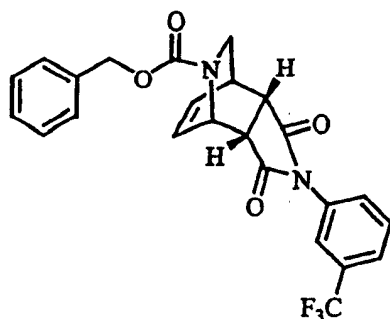
要进一步纯化, 所述纯化通过 SiO₂ 短柱进行, 用二氯甲烷/丙酮洗脱。
参见以下表 2。

实施例 9

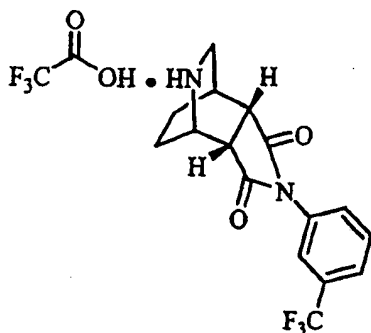
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴苯基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯酯(9)



将 1-[4-溴苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(0.250 g, 0.992 mmol, 如实施例 1B 中所述方法合成)和 1(2H)-吡啶羧酸苯基甲酯(0.299 g, 1.49 mmol, 如 Richard 等, *J. Org. Chem.* 46, 4836-4842 (1981)中所述方法合成)溶于甲苯中, 并于 85℃加热 1 小时。冷却至 25℃时后, 真空除去甲苯。将所得的残余物溶于最少量的氯仿中, 通过加入己烷沉淀所述产物。于 25℃1 小时后, 将产物过滤, 并用冷 20%己烷的氯仿溶液冲洗, 得到化合物 9, 为白色固体(0.243 g), 是单一的异构体。HPLC: 100%, 3.393 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 454.98 $[M+H]^+$ 。

实施例 10**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-溴苯基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯(10)**

将 1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(3.78 g, 15.7 mmol)和 1(2H)-吡啶羧酸苯基甲酯(4.0 g, 18.8 mmol, 如 Richard 等, *J. Org. Chem.* 46, 4836-4842 (1981)中所述方法合成)溶于甲苯中, 并于 80℃加热 3 小时。冷却至 25℃后, 真空除去甲苯, 所得的残余物通过 SiO₂ 快速色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 3.2 g 的化合物 10, 为黄色油状物。HPLC: 95%, 3.510 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 457.2 $[M+H]^+$ 。

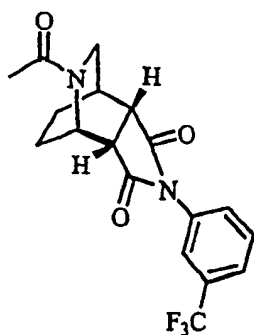
实施例 11**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐(11)**

将化合物 10 (3.2 g)溶于 100 ml MeOH 中, 并加入 10% Pd/C DeGussa 催化剂(2 g)。然后通过气囊引入氢气。1 小时后, 将反应物通

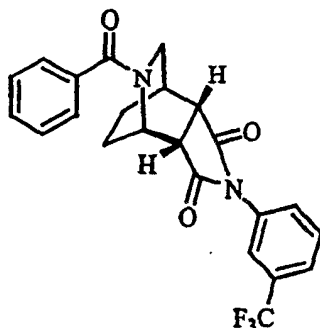
过硅藻土过滤，并用 MeOH 冲洗。真空除去挥发物，所得的粗制物质通过反相制备型 HPLC 纯化，得到 2.5 g 作为 TFA 盐(白色固体)的化合物 11。HPLC: 99%, 1.843 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 325.12 $[M+H]^+$ 。

实施例 12

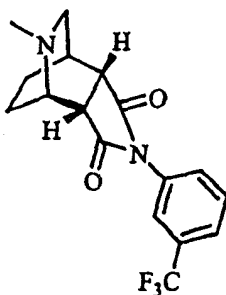
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-5-乙酰基六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮(12)



将化合物 11 (0.100 g, 0.23 mmol) 悬浮于 THF (5.0 mL) 中, 加入 TEA (0.097 mL, 0.46 mmol), 产生均相溶液。然后加入乙酰氯 (0.033 mL, 0.46 mmol)。2 小时后, 反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 并用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。粗制物质通过制备型 TLC 纯化, 用氯仿/丙酮洗脱, 得到 0.099 g 的化合物 12, 为无色油状物。HPLC: 99%, 2.66 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 367.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 13**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-5-苯甲酰基六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮(13)**

将化合物 11 (0.100 g, 0.23 mmol) 悬浮于 THF (5.0 mL) 中, 加入 TEA (0.097 mL, 0.46 mmol), 产生均相溶液。然后加入苯甲酰氯 (0.05433 mL, 0.46 mmol)。2 小时后, 反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 并用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化, 得到 0.020 g 的化合物 13, 为白色泡沫状物。HPLC: 99%, 3.183 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 429.1 $[M+H]^+$ 。

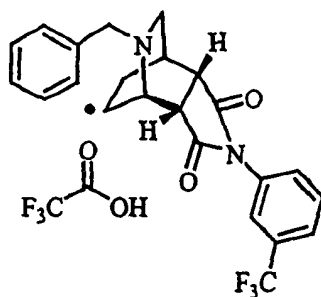
实施例 14**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮(14)**

将化合物 11 (0.100 g, 0.23 mmol) 悬浮于 THF (5.0 mL), 加入 TEA (0.097 mL, 0.46 mmol) 中, 产生均相溶液。加入硫酸二甲酯 (0.043 mL, 0.46 mmol), 并将反应物于 25℃ 搅拌。14 小时后, 将反应物真空浓缩,

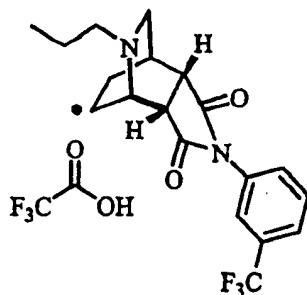
粗制物质通过制备型 TLC 纯化, 用 10% MeOH 的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.030 g 的化合物 14, 为白色固体。HPLC: 100%, 1.797 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 339.21 $[M+H]^+$ 。

实施例 15

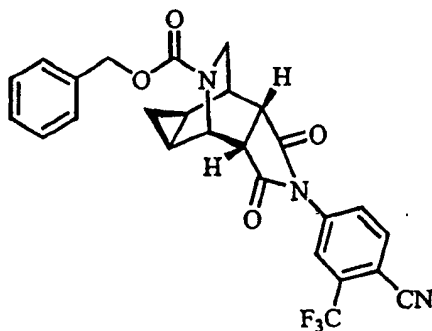
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-(苯基甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐(15)



将化合物 11 (0.100 g, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5.0 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (0.063 g, 0.46 mmol)。然后加入苄基溴 (0.041 mL, 0.35 mmol)。将反应物于 25℃ 搅拌 1 小时, 然后过滤并浓缩。粗制物质通过反相制备型 HPLC 纯化, 得到 0.055 g 的化合物 15, 为白色固体。HPLC: 100%, 2.31 min (保留时间)(YMC S5 QDS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 415.36 $[M+H]^+$ 。

实施例 16**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-5-丙基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮三氟乙酸盐(16)**

将化合物 11 (0.100 g, 0.23 mmol)溶于 DMF (5.0 mL)中, 加入 K_2CO_3 (0.079 g, 0.57 mmol), 然后加入 1-溴丙烷(0.031 mL, 0.34 mmol)。将反应物于 25℃搅拌 6 小时, 然后过滤并浓缩。粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化, 得到 0.070 g 的化合物 16, 为白色固体。HPLC: 100%, 1.907 min (保留时间)(YMC-S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 340.22 $[M+H]^+$ 。

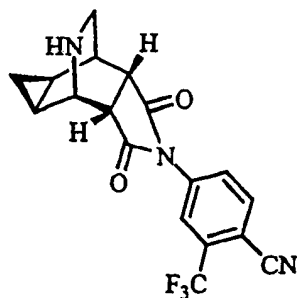
实施例 17**(3 α ,4 α ,4 α β ,5 α β ,6 α ,6 α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-十氢-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙[f]异吲哚-7-羧酸苯基甲酯(17)**

将 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(2.5 g, 17 mmol)于 0℃分次加入到 40% KOH/H₂O (15 mL)和 Et₂O (25 mL)的溶液中。当加入完成后, 乙醚层变为黄色。于 0℃30 分钟后, 于 0℃将乙醚层倾至(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-

2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]十氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯(0.50 g, 1.09 mmol, 如实施例 10 中所述方法制备)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.010 g) 的 THF (10 mL) 溶液中。然后将反应物缓慢温热至 25℃, 并搅拌 24 小时, 然后通过硅藻土过滤, 用 THF 冲洗。然后粗制物质通过 SiO_2 快速色谱纯化, 用 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到 0.34 g 的化合物 17, 为白色固体, 并且是单一的异构体。HPLC: 100%, 3.61 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 496.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18

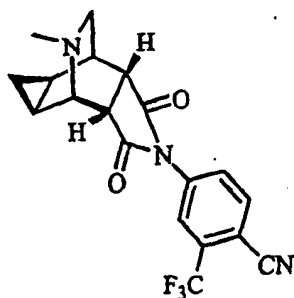
(3 α ,4 α ,4 β ,5 α ,6 α ,6 α)-4-[十氢-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙
[f]异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(18)



将化合物 17 (0.200 g, 0.404 mmol) 溶于 MeOH (20 mL) 中, 加入 5% Pd/C (0.200 g)。然后通过气囊引入氢气。3 小时后, 将反应物通过硅藻土过滤, 用 MeOH 冲洗, 并真空除去挥发物, 得到化合物 18 (0.130 g), 为白色固体。HPLC: 100%, 1.80 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 362.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 19

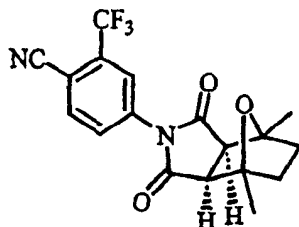
(3 α ,4 α ,4 β ,5 α ,6 α ,6 α)-4-[十氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,6-(亚氨基亚甲基)环丙[f]异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(19)



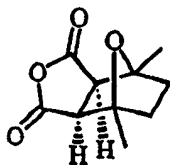
将化合物 17 (0.100 g, 0.277 mmol)溶于 CH₃CN (2.0 mL)中。然后加入 TEA (0.19 mL, 1.39 mmol)和 MeI (0.052 mL, 0.83 mmol), 将反应物于 25℃搅拌 14 小时。将反应物浓缩, 将粗制物质溶于二氯甲烷/水中, 并用 CH₂Cl₂ (3×15 mL)萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥。粗制物质经快速色谱纯化, 用 3% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 0.030 g 的化合物 19, 为浅黄色固体。HPLC: 100%, 1.720 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 376.11 [M+H]⁺。

实施例 20

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(20B)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮(20A)



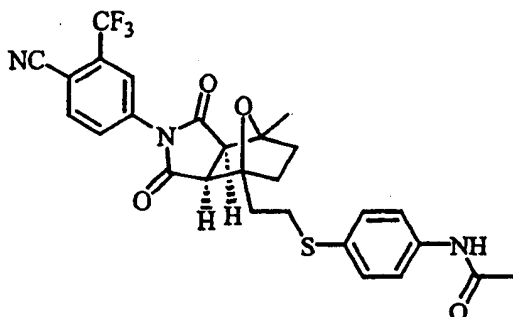
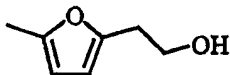
将新蒸馏的二甲基呋喃(1.60 mL, 15.3 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中, 并加入马来酐(1.0 g, 10.2 mmol)中。反应物于 25℃ 搅拌 16 小时, 然后真空浓缩, 得到黄色固体。将该固体溶于乙酸乙酯(30 mL)中, 加入 Pd/C (10% Pd, 0.200 g)。通过气囊引入氢气, 将反应物搅拌 24 小时。通过硅藻土过滤除去 Pd, 用 EtOAc 冲洗, 然后真空浓缩, 得到化合物 20A (1.69 g), 为白色固体。二维 NOE 实验证实所述结构指定为化合物 20A 的结构。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(20B)

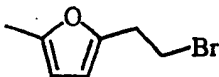
将化合物 20A (603 mg, 3.21 mmol, 1 eq)、5-氨基-2-氰基苯基三氟甲烷(benzotrifluoride) (640 mg, 3.44 mmol, 1.07 eq)和 TsOH (10 mg, 催化量)的甲苯(5 mL)溶液在密封管中加热 2 天。将反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到 400 mg (1.10 mmol, 34%)的化合物 20B, 为白色固体。HPLC: 99%, 3.04 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 382.2 [M+NH₄]⁺。

实施例 21

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]硫代]苯基]乙酰胺(21E)

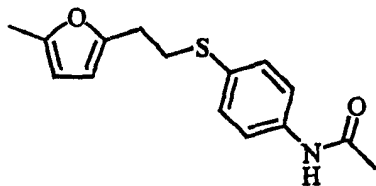
**A. 5-甲基-2-呋喃乙醇(21A)**

将 n-BuLi (83 mL, 133.0 mmol, 1.2 eq, 1.6 M 己烷)溶液于 0℃ 在惰性环境下加入至 2-甲基呋喃(10 mL, 110.8 mmol, 1 eq)的 THF (85 mL) 搅拌溶液中。将反应混合物于室温搅拌 4 小时, 然后冷却至 0℃。滴加环氧乙烷(8.3 mL, 166.3 mmol, 1.5 eq), 然后让反应混合物温热至室温过夜。用饱和氯化铵水溶液猝灭后, 分离所得的各层, 水层用乙醚 (2 X) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。常压蒸馏(170-185℃), 得到 10.13 g (80.3 mmol, 72%) 的化合物 21A, 为浅黄色油状物。

B. 2-(2-溴乙基)-5-甲基呋喃(21B)

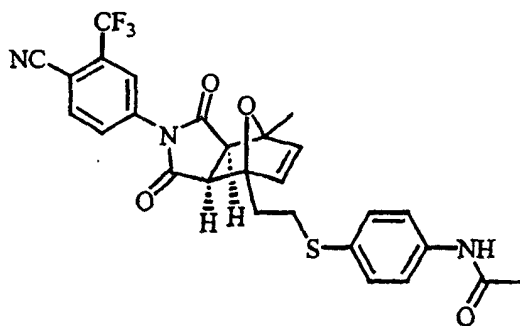
将 Ph₃Br₂ (3.68 g, 8.72 mmol, 1.1 eq) 加入到化合物 21A (1 g, 7.93 mmol, 1 eq) 的 DMF (8 mL) 溶液中, 将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将反应混合物加入至水中, 并用 EtOAc (3 X) 萃取。合并的有机层用水 (2 ×) 洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 10% EtOAc/己烷洗脱, 得到 0.507 g (2.68 mmol, 34%) 的化合物 21B。

C. N-[4-[[2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基]硫代]苯基]乙酰胺(21C)



于0℃、惰性环境下,向4-乙酰氨基苯硫酚(442 mg, 2.64 mmol, 1 eq)的 THF (1 mL)溶液中加入 n-BuLi (2 mL, 3.17 mmol, 1.2 eq, 1.6 M 己烷溶液)的 THF (1 mL)溶液。将反应溶液于室温搅拌 10 分钟,加入化合物 21B (0.5 g, 2.64 mmol, 1 eq)的 THF (3 mL)溶液。在通过 TLC 测定所有原料耗尽后,用水猝灭反应,混合物用 EtOAc (2X)萃取,经硫酸钠干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化,用 50% EtOAc/己烷洗脱,得到 0.644 g (2.34 mmol, 88%)的化合物 21C。MS (ESI): m/z 276.09 $[M+H]^+$ 。

D. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4 氰基 -3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,3a,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]硫代]苯基]乙酰胺(21D)



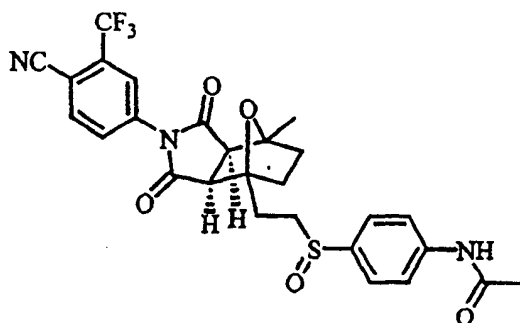
将化合物 21C (195 mg, 0.708 mmol, 1 eq)和 4-(2,5-二氢 2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(377 mg, 1.416 mmol, 2 eq, 如实施例 1B 中所述方法制备)的 CH₂Cl₂ (1.5 mL)溶液于室温搅拌 2 天。将反应混合物减压浓缩,通过 NMR 分析测定得到化合物 21D。化合物 21D 不经纯化而直接用于下一步。

E. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]硫代]苯基]乙酰胺(21E)

将粗制化合物 21D (0.708 mmol)和 10% Pd/C (200 mg)的 MeOH (20 mL)溶液在氢气环境下搅拌过夜。经制备型色谱纯化[HPLC, 34.4 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 20×250 mm, 在 30 分钟内含有 0.1% TFA 的 0-100%甲醇水溶液, 10 mL/min, 于 220 nm 监测)], 然后经硅胶快速色谱纯化, 用 1% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 29 mg (0.053 mmol, 7.5%)的化合物 21E, 为黄色粉末。HPLC: 99%, 3.44 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 544.01 [M+H]⁺。

实施例 22

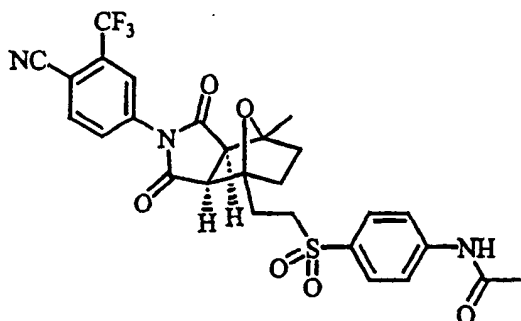
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]亚硫酰基]苯基]乙酰胺(22)



将 mCPBA (12 mg, 0.05 mmol)分次加入至粗制化合物 21E (65 mg, 0.12 mmol, 1 eq)的 CH₂Cl₂ (6 mL)溶液中, 直至原料耗尽。经制备型色谱纯化[HPLC, 30.5 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 30×250 mm, 在 30 分钟内含有 0.1% TFA 的 0-100%甲醇水溶液, 25 mL/min, 于 220 nm 监测)], 得到 27.5 mg (0.049 mmol, 41%)的化合物 22, 为黄褐色固体(非对映体的约 1:1 混合物)。HPLC: 96%, 2.88 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟在内用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 559.97 [M+H]⁺。

实施例 23

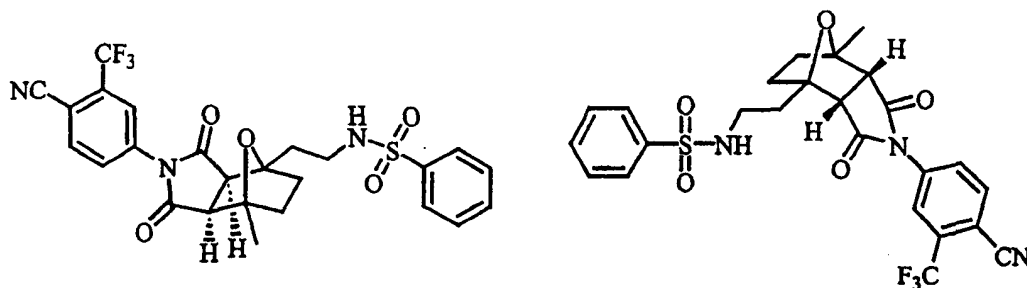
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]磺酰基]苯基]乙酰胺(23)



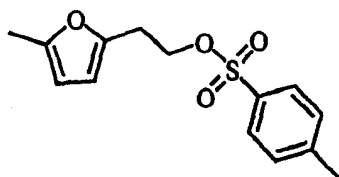
将 mCPBA (26 mg, 0.105 mmol, 3 eq) 加入至化合物 21E (19 mg, 0.035 mmol, 1 eq) 的 CH₂Cl₂ (6 mL) 溶液中, 将反应物于室温搅拌, 直至通过 TLC 显示, 原料和中间体亚砷(化合物 22) 耗尽。经制备型色谱纯化[HPLC, 53.3 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 30×250 mm, 45 分钟在内含有 0.1% TFA 的 0-70% 甲醇水溶液, 25 mL/min, 于 220 nm 监测)], 得到 27.5 mg (0.049 mmol, 40%) 的化合物 23, 为白色固体。HPLC: 99%, 2.94 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 575.95 [M+H]⁺。

实施例 24

**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-N-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]苯磺酰胺
(分别为 24Ci 和 24Cii)**

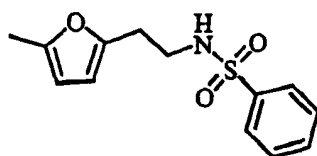


A. 5-甲基-2-呋喃乙醇 4-甲基苯磺酸酯(24A)



将4-甲基苯磺酰氯(907 mg, 4.76 mmol)加入至化合物21A (500 mg, 3.96 mmol)的6 ml 无水吡啶溶液中。将反应物于室温搅拌4小时, 然后用冰猝灭。反应混合物用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 并减压浓缩, 得到900 mg (81%)的化合物24A, 为黄色油状物。

B. N-[2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基]苯磺酰胺(24B)



将苯磺酰胺(157 mg, 1 mmol)加入至10%氢氧化钠水溶液(0.4 ml, 1 mmol)中。然后加入化合物24A (280 mg, 1 mmol)的丙酮(1 mL)溶液。将反应混合物于90℃加热8小时, 然后冷却至室温。加入冰, 混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤、干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到60 mg (23%)的化合物24B, 为黄色油状物。

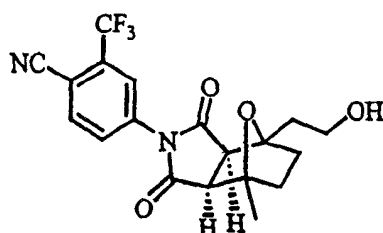
C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-N-[2-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]苯磺酰胺 (分别为24Ci和24Cii)

将4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(129 mg, 0.45 mmol, 如实施例1B中所述方法制备)加入至化合物24B (60 mg, 0.23 mmol)的CH₂Cl₂ (2 mL)溶液中。将反应混合物于室温搅拌2天, 减压浓缩并经硅胶快速色谱纯化, 用70% EtOAc/己烷洗脱, 得到20 mg

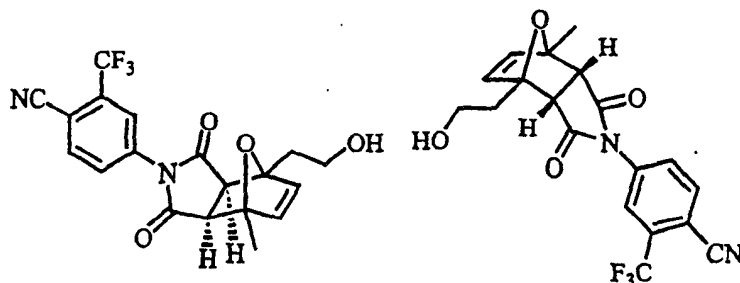
(16%)的不饱和 Diels-Alder 产物。立即将所述不饱和产物(20 mg)溶于 2 ml 乙醇中, 并加入 10 mg 10% Pd/C。将溶液于室温、氢气环境下搅拌过夜。过滤混合物, 将滤液减压浓缩。经制备型反相 HPLC 纯化, 得到 7 mg 的化合物 24Ci 和 2 mg 的化合物 24Cii。化合物 24Ci: HPLC: 96%, 3.17 min (保留时间)(YMC ODSA S5 C18 4.6×50 mm, 4 分钟内含有 0.1% TFA 的 10%-90% 甲醇水溶液梯度, 于 220 nm 检测), MS (ES): m/z: 533.99 $[M+H]^+$ 。化合物 24Cii: HPLC: 99%, 38.95 min (保留时间)(YMC ODS S5 20X250 mm, 40 分钟内含有 0.1% TFA 的 10%-90% 甲醇水溶液梯度, 于 220 nm 检测), MS (ES): m/z 533.99 $[M+H]^+$ 。

实施例 25

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(25B)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈 (分别为 25Ai 和 25Aii)



将化合物 21A (252 mg, 2 mmol, 1 eq)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(798 mg, 3 mmol, 1.5 eq)的 CH₂Cl₂ (10

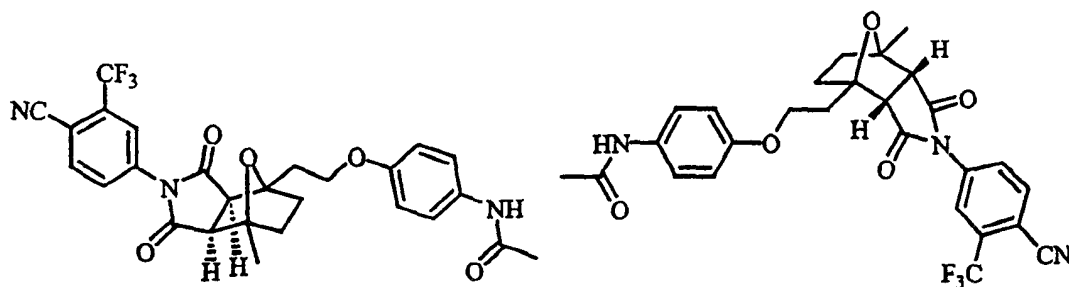
mL)溶液于室温搅拌2天。将反应混合物减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化,用65% EtOAc/己烷洗脱,得到217 mg的纯化合物25Ai、73 mg的纯化合物25Aii以及310 mg化合物25Ai和25Aii的混合物。所有三个部分都作为白色固体分离,总分离产量为600 mg (1.53 mmol, 76.5%)。化合物25Ai: HPLC 90%, 2.56 min (保留时间)(YMC S5 ODS柱, 4.6×50 mm, 在4分钟内含有0.2%磷酸的10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于220 nm监测)。化合物25Aii: HPLC 90%, 2.56 min (保留时间)(YMC S5 ODS柱, 4.6×50 mm, 在4分钟内含有0.2%磷酸的10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于220 nm监测)。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(25B)

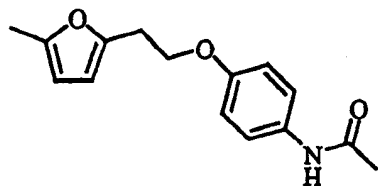
将化合物25Ai (0.2 g, 0.51 mmol, 1 eq)和10% Pd/C (43 mg, 催化量)的EtOH (12 mL)溶液在氢气环境下室温搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩,得到0.2 g (0.51 mmol, 100%)的化合物25B,为白色固体。HPLC: 95%, 2.59 min (保留时间)(YMC S5 ODS柱, 4.6×50 mm, 用含有0.1% TFA的10-90%甲醇水溶液在4分钟内洗脱, 4 mL/min, 于220 nm监测), MS (ESI): m/z 394.97 $[M+H]^+$ 。

实施例 26

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯基]乙酰胺(分别为26Ci和26Cii)

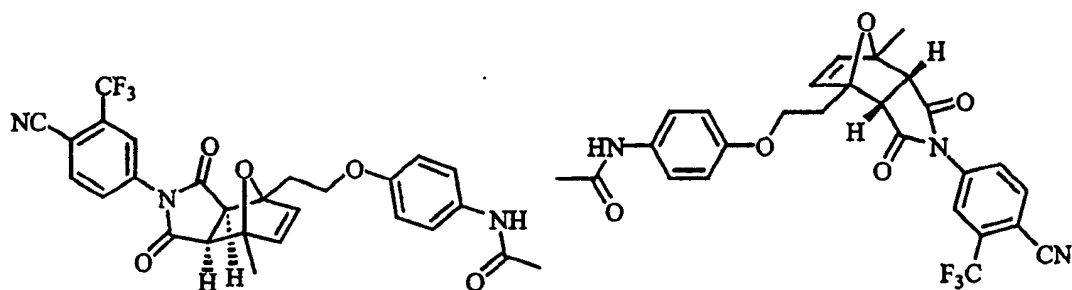


A. 2-[4-[2-(5-甲基-2-呋喃基)乙氧基]苯基]乙酰胺(26A)



将三苯膦(681 mg, 2.6 mmol, 1.3 eq)加入至化合物 21A (252 mg, 2 mmol, 1 eq)和 4-乙酰氨基苯酚(302 mg, 2 mmol, 1 eq)的 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液中。加入 THF (5 mL), 使反应混合物成为均相, 然后将混合物冷却至 0°C 。滴加 DEAD (0.41 mL, 2.6 mmol, 1.3 eq), 将反应混合物于室温搅拌过夜, 然后减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 60% EtOAc/己烷洗脱, 然后经制备型反相 HPLC 纯化, 得到 270 mg (52%, 1.04 mmol) 的化合物 26A, 为浅褐色固体。MS (ESI): m/z 260.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

B. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,3a,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯基]乙酰胺(分别为 26Bi 和 26Bii)



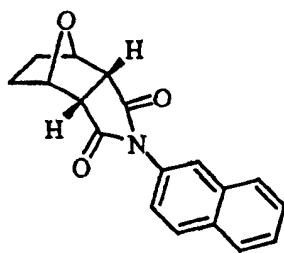
将化合物 26A (40 mg, 0.154 mmol, 1 eq)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(88 mg, 0.31 mmol, 2 eq)的二氯甲烷(2 mL)溶液于室温搅拌 2 天。将反应混合物减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 5% EtOAc/己烷洗脱, 得到 55 mg (0.105 mmol, 68%) 化合物 26Bi 和 26Bii 的 5:1 混合物, 为白色固体, 所述混合物直接用于下一步。HPLC 90%, 3.28 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

C. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[4-[2-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯基]乙酰胺(分别为 26Ci 和 26Cii)

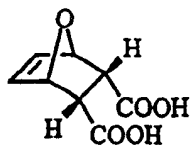
将化合物 26Bi 和 26Bii (55 mg, 0.105 mmol, 1 eq)和 10% Pd/C (12 mg, 催化量)的 EtOH (3 mL)溶液在氢气环境下于室温搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土过滤, 并减压浓缩, 得到 50 mg 粗产物。经硅胶快速色谱纯化, 用 70% EtOAc/己烷洗脱, 分别得到 18 mg (0.034 mmol, 32%)的化合物 26Ci [HPLC: 96%, 3.33 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。MS (ES): m/z 528.01 [M+H]⁺]; 和 2.3 mg (0.004 mmols, 4%, 85:15-内型:外型)的化合物(通过 ¹H NMR) 26Cii 和化合物 26Ci 的 85:15 的混合物[HPLC: 90%, 3.35 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 4 分钟在内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 528.12 [M+H]⁺].

实施例 27

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮
(27D)



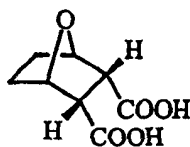
A. (内,内)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二羧酸(27A)



按照 Sprague 等, *J. Med. Chem.* 28,1580-1590 (1985)中所述的方

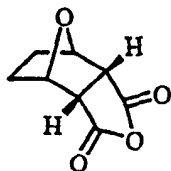
法, 合成化合物 27A、27B 和 27C。将呋喃(100 mL, 1.38 mol, 1 eq)和马来酸(159.6 g, 1.38 mol, 1 eq)的水(340 mL)混合物于室温搅拌 5 天。将混合物置于分液漏斗中, 将水层与含有未反应呋喃的层分开。水层用活性炭处理, 通过硅藻土过滤, 然后置于冰箱中。将接晶种时从溶液中结晶的所需产物过滤, 用冷水洗涤并经五氧化二磷干燥, 得到 70 g (0.38 mol, 28%) 的化合物 27A, 为白色固体。

B. (内,内)-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸(27B)



向化合物 27A (69 g, 0.375 mol, 1 eq) 的 EtOH (700 mL) 溶液中加入 10% Pd/C (4.5 g, 催化量), 然后混合物于 55 psi 下在氢气环境下振摇, 直至停止吸收气体。将混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩, 得到 66 g (0.355 mol, 95%) 的化合物 27B, 为白色固体。

C. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮(27C)



将化合物 27B (66 g, 355 mol) 的乙酰氯(300 mL)溶液回流 1 小时。真空浓缩反应溶液, 所得的残余物从苯中再结晶, 得到 49.2 g (0.292 mol, 82%) 的化合物 27C, 为白色固体(> 99%内型, 通过 ^1H NMR 分析)。

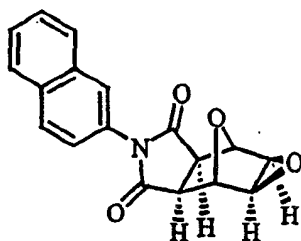
D. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(27D)

将化合物 27C (45 mg, 0.30 mmol, 1 eq) 与 2-萘胺(47 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq) 在乙酸(1 mL)中混合, 然后于 115°C 加热过夜。在反应物冷却至

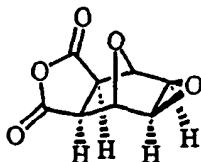
室温后, 加入一滴水, 滤出所得的沉淀。该物质用甲醇洗涤并干燥, 得到 65.7 mg (74.5%) 的化合物 27D, 为白色结晶固体。HPLC: 99%, 2.68 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 294.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 28

(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-(2-萘基)-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮(28B)



A. (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-四氢-2,6-环氧基环氧乙烯并[f]异苯并呋喃-3,5(2aH,5aH)-二酮(28A)



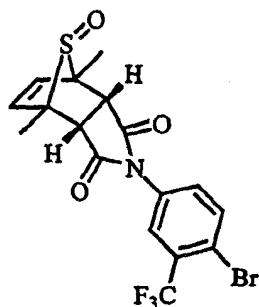
如 Yur'ev, 等, *J. Gen. Chem. U.S.S.R. (Engl. Transl.)* 31, 772-775 (1961) 中所述, 于室温搅拌外-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸酐(5 g, 30.09 mmol)、甲酸(10 mL)和过氧化氢(6 mL)的溶液。30 分钟后, 将反应物置于冰浴中(它变为放热, 同时逸出气体), 让其缓慢温热至室温。搅拌过夜后, 经过滤收集所得的沉淀, 用冰乙酸洗涤并干燥, 得到 3.02 g 白色粉末。粗制固体在乙酰氯(100 mL)中煮沸达 10 小时, 将混合物减压浓缩至约 20 mL。滤出所得的沉淀, 用二噁烷洗涤并干燥, 得到 2.37 g 的化合物 28A, 为白色粉末。

B. (1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-(2-萘基)-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮(28B)

将化合物 28A (100 mg, 0.520 mmol, 1.2 eq) 与 2-萘胺(0.434 mmol, 1 eq) 在乙酸(2 mL)中混合, 并于 115℃ 加热过夜。让反应物冷却至室温后, 加入水, 并滤出所得的沉淀。所述物质用碳酸钾水溶液和水顺序洗涤, 然后在真空炉干燥, 得到 113.7 mg (85.3%) 的化合物 28B, 为灰白色结晶固体。HPLC: 99%, 1.76 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 308.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 29

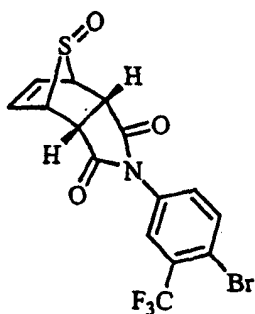
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3 α ,4,7,7 α -四氢-4,7-二甲基-4,7-环硫-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 8-氧化物(29)



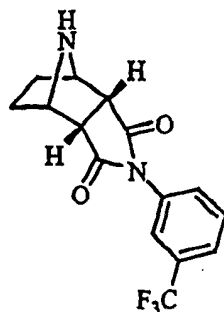
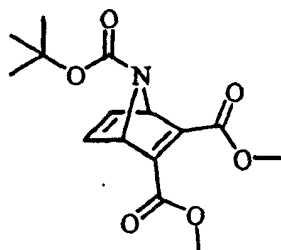
将 2,5-二甲基噻吩(0.048 mL, 0.42 mmol) 和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧化-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(0.290 g, 0.625 mmol) 溶于二氯甲烷(8.0 mL) 中, 并冷却至 -20℃。缓慢加入 $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.412 mL, 3.36 mmol), 然后加入 mCPBA (~50%, 0.290 g, 0.84 mmol)。于 -20℃ 2 小时后, 将反应物倾至饱和碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷(3×20 mL) 萃取, 有机物经无水硫酸钠干燥。粗产物通过 SiO_2 快速色谱纯化, 用 5%-10%-20% EtOAc 的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.119 g 的化合物 29, 为白色固体。HPLC: 91%, 3.303 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。MS (ESI): m/z 480.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 30

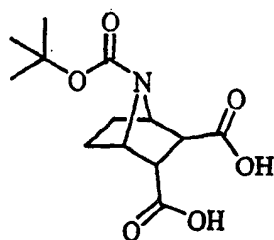
(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]-3 α ,4,7,7 α -四氢-4,7-环硫-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 8-氧化物(30)



将噻吩(0.375 mL, 4.69 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(0.100 g, 0.313 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入 mCPBA (-50%, 1.62 g, 4.69 mmol), 然后于 25℃ 搅拌 3 小时。然后加入三苯膦(2.0 g)。15 分钟后, 真空除去挥发物, 将所得的残余物溶于二氯甲烷(200 mL)中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(3×50 mL)并经硫酸钠干燥。然后粗制物质通过 SiO₂ 快速色谱纯化, 用 1%-3%-5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到作为白色粉末的化合物 30 (0.059 g)。NMR 光谱学和 LC 分析表明为单一的非对映体。HPLC: 100%, 3.437 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 443.2 [M+H]⁺。

实施例 31**(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(31D)****A. 7-氮杂二环[2.2.1]庚-2,5-二烯-2,3,7-三羧酸 2,3-二甲基 7-(1,1-二甲基乙基)酯(31A)**

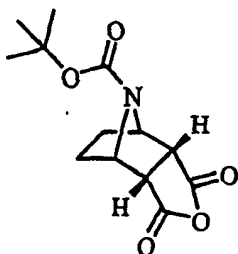
将新蒸馏的乙炔二羧酸二甲酯(6.7 mL, 54.0 mmol)和 N-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯(9.0 mL, 54.0 mmol)混合, 并于 120℃加热 3 小时。经 SiO₂ 快速色谱纯化, 用 EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 8.3 g 的化合物 31A, 为黄色固体。

B. (外,内)-7-氮杂二环[2.2.1]庚-2,5-二烯-2,3,7-三羧酸 7-(1,1-二甲基乙基)酯(31B)

将化合物 31A (1.0 g, 3.5 mmol)溶于 MeOH (2.0 mL)中, 并加入

KOH 水溶液(1 g, 在 5 mL 水中)。将反应物加热至 50℃ 达 1 小时。然后将反应物冷却至 25℃, 加入 Pd/C (0.5 g, 10% Pd), 然后将混合物置于 Parr 装置中于 25℃ 达 14 小时。然后反应物通过硅藻土过滤, 并用水冲洗。通过加入 1 N HCl 将水溶液酸化至 pH = 2, 然后用 EtOAc (2×100 mL) 萃取。将有机物浓缩, 得到化合物 31B, 为浅黄色固体。

C. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-1,3-二氧代-4,7-亚氨基异苯并呋喃-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(31C)



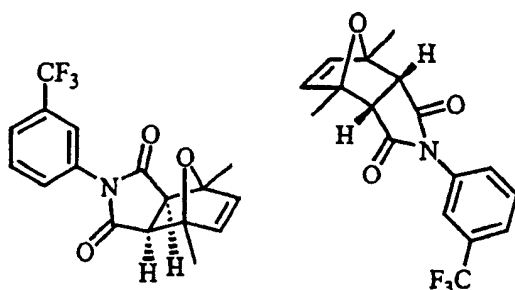
将粗制化合物 31B 在升华室中真空下加热至 120℃, 导致作为白色固体的化合物 31C (0.051 g) 的升华, 直接收集化合物 31C, 且不经进一步纯化用于下一步中。

D. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(31D)

将化合物 31C (0.050 g, 0.187 mmol) 和 1-氨基-3-(三氟甲基)苯 (0.030 g, 0.187 mmol) 溶于 AcOH (2.5 mL) 中, 并加热至 115℃ 达 4.5 小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应, 反应物用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。粗制物质经制备型反相 HPLC 纯化, 得到 0.030 g 的化合物 31D, 为白色固体。HPLC: 99%, 2.33 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 311.15 [M+H]⁺。

实施例 32

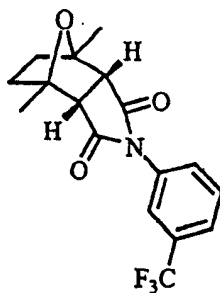
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(分别为 32i 和 32ii)



将新蒸馏的 2,5-二甲基咪唑(0.32 mL, 2.6 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 加入 1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(0.5 g, 2.5 mmol)。将反应物于 25℃ 搅拌 16 小时, 然后减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 50 mg 的化合物 32i 和 250 mg 的化合物 32ii, 为白色固体。化合物 32i: HPLC: 92%, 3.047 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z: 338. 15 [M+H]⁺; 化合物 32ii: HPLC: 98%, 3.08 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 338.30 [M+H]⁺。

实施例 33

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(33)

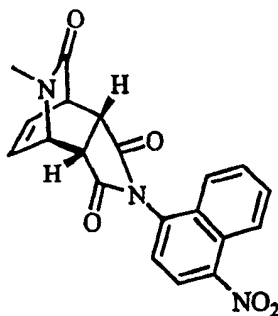


将化合物 32ii (0.080 g, 0.237 mmol)溶于 EtOAc (2 mL)中, 加入

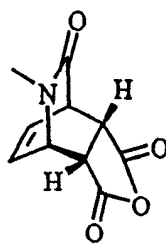
EtOH (1 ml)和 Pd/C (10% Pd, 0.050 g)。然后通过气囊引入氢气, 并将反应物搅拌 24 小时。混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 冲洗并真空浓缩, 得到化合物 33 (0.075g), 为白色固体。无需进一步纯化。HPLC: 90%, 3.233 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 340.40 $[M+H]^+$ 。

实施例 34

(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮(34B)



A. 4,5,7,7 α -四氢-5-甲基-4,7-桥亚乙烯基吡喃并[3,4-c]吡啶-1,3,6(3 α H)-三酮(34A)



采用 Tomisawa 等, *Heterocycles* 6, 1765-1766 (1977)和 *Tetrahedron Lett.* 29, 2465-2468 (1969)中所述方法的改进方法, 合成化合物 34A。将马来酐和 1-甲基-2-吡啶酮悬浮于 30 ml 无水甲苯中。反应容器配有一个迪安-斯达克榻分水器, 将反应物回流 48 小时。让深色溶液冷却至室温, 然后真空除去挥发物。将所得的褐色糊状物溶于 10 ml 沸腾

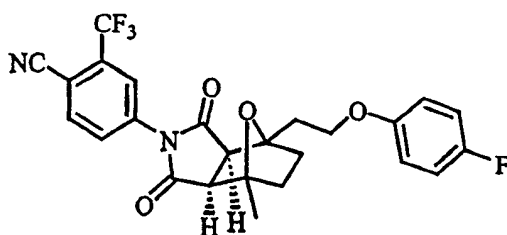
的甲苯中，在氮气流下过滤热溶液，以除去颗粒。于 25℃ 静置时，所需产物从溶液中沉淀出来。经过滤分离固体，用冷却甲苯洗涤，得到化合物 34A，该化合物无需进一步纯化而使用。

B. (3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H, 5H)-三酮(34B)

将 1-氨基-4-硝基萘(0.094 g, 0.5 mmol)和化合物 34A (0.130 g, 0.63 mmol)溶于 AcOH (2.0 mL)中，并加热至 110℃ 达 11 小时。然后将反应物冷却至 25℃，并倾至冷饱和碳酸钾水溶液中，剧烈搅拌 10 分钟。将溶液过滤并用水冲洗。所得的滤液真空干燥并经硅胶色谱纯化，使用 4:6 EtOAc/己烷溶剂体系，得到 0.172 g 的化合物 34B，为白色固体。HPLC: 92%, 2.472 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 378.29 $[M+H]^+$ 。

实施例 35

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(35)

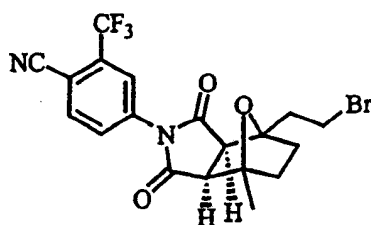


于室温、惰性环境下，将 DEAD (0.06 mL, 0.380 mmol, 1.5 eq) 加入至三苯膦(100 mg, 0.380 mmol, 1.5 eq)的 THF (1.3 mL)溶液中。搅拌 10 分钟后，一次性加入 4-氟苯酚(43 mg, 0.380 mmol, 1.5 eq)。将反应混合物搅拌 5 分钟，加入化合物 25B (100 mg, 0.254 mmol, 1 eq)，然后继续搅拌 3.5 小时。经硅胶快速色谱纯化，用 50% EtOAc/己烷洗脱，然后经制备型色谱纯化[HPLC: 11.93 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱,

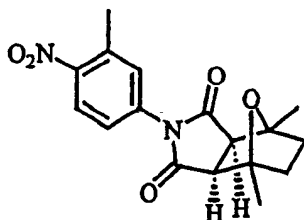
20×100 mm, 10分钟内含有0.1% TFA的0-100%甲醇水溶液, 20 mL/min, 于220 nm 监测)], 得到72 mg (58%)的化合物35, 为固体。HPLC: 99%, 3.74 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在4分钟内含有0.2%磷酸的10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于220 nm 监测), MS (ESI): m/z 487.1 $[M-H]^-$ 。

实施例 36

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-(2-溴乙基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(36)



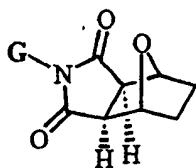
于0℃, 将化合物25B (495 mg, 1.26 mmol, 1 eq)和吡啶(0.1 ml, 1.26 mmol, 1 eq)的二氯甲烷(2ml)溶液加入至Ph₃PBr₂ (636mg, 1.51 mmol, 1.2 eq)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将反应混合物于室温搅拌3小时, 然后减压除去溶剂。所得的残余物用10 ml的EtOAc-己烷(6:4)洗涤2次, 合并洗涤液经硅胶快速色谱纯化, 用60% EtOAc/己烷洗脱, 得到390 mg (0.85 mmol, 67.7%)的化合物36, 为白色固体。HPLC: 99%, 3.51 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在4分钟内含有0.2%磷酸的10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于220 nm 监测)。MS (ESI): m/z 456.7 $[M-H]^-$ 。

实施例 37**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(37)**

将 4-硝基-3-甲基苯胺(0.050 g, 0.33 mmol)、化合物 20A (0.083 g, 0.43 mmol)、TEA (0.2 mL)、MgSO₄ (0.075 g)和甲苯(0.8 mL)的组合物在密封管中混合, 将混合物加热至 120℃ 达 14 小时。冷却至 25℃ 后, 将反应物过滤, 用二氯甲烷冲洗并浓缩。粗产物经制备型 SiO₂ TLC 纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 0.075 g 的化合物 37, 为浅黄色固体。HPLC: 100%, 2.733 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 X 50 mm; 10-90% MeOH/H₂O 梯度, + 0.1% TFA; 4 mL/min, 于 220 nm 检测), MS (ES): m/z 348.2 [M+NH₄]⁺。

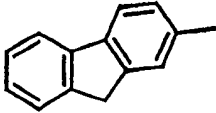
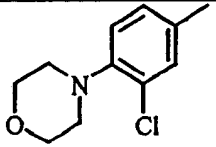
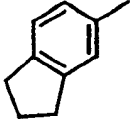
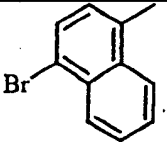
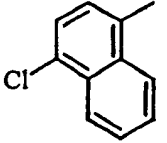
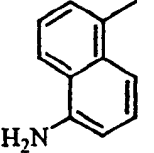
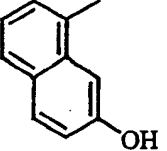
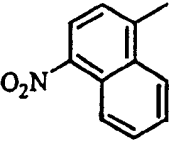
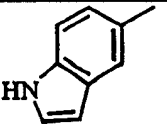
实施例 38-121

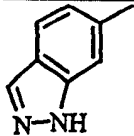
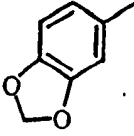
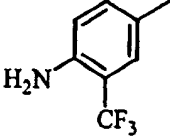
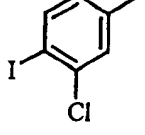
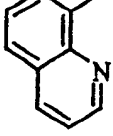
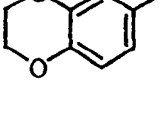
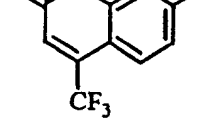
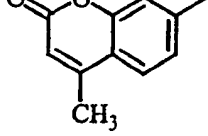
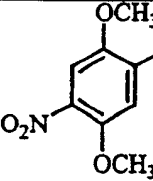
采用与上述方法类似的方法, 制备本发明的其它化合物。实施例 38-121 的化合物具有以下结构(L 为一个键):

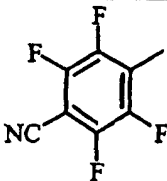
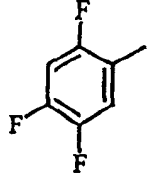
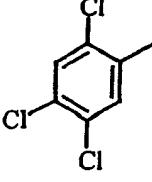
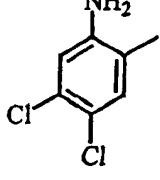
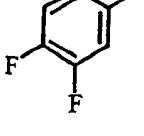
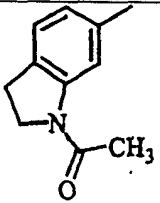
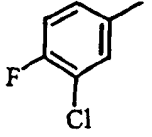
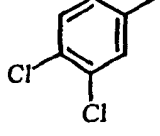
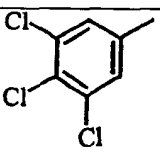


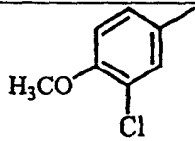
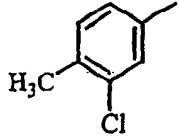
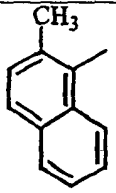
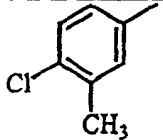
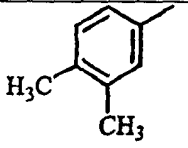
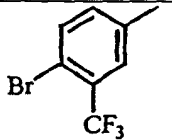
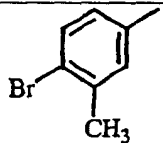
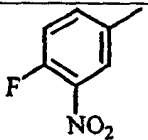
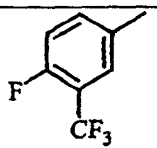
其中 G、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 2 中叙述。用来测定表 2 化合物保留时间的色谱技术如下: LCMS = YMC S5 ODS 柱, 4.6 × 50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱; 4 mL/min, 于 220 nm 监测。表 2 中所列化合物的分子量(如果提供)通过 MS (ES)以公式 m/z 测定。

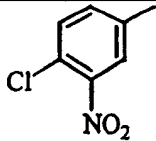
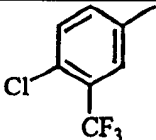
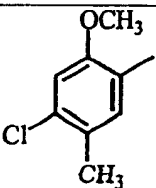
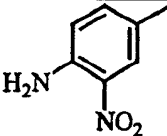
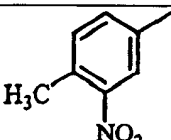
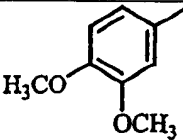
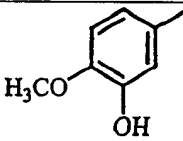
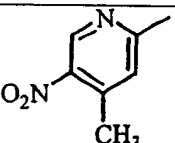
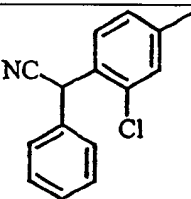
表 2

实施 例编 号	G	化合物名称	保留时间(min)/ 分子量	实施例 方法
38		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2-苄基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.72 LCMS/ 332.20 [M+H] ⁺	8
39		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3-氯-4-(4-吗啉基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.20 LCMS/ 363.20 [M+H] ⁺	8
40		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.26 LCMS/ 284.22 [M+H] ⁺	8
41		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.73 LCMS/ 404.11 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
42		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.63 LCMS/ 328.14 [M+H] ⁺	8
43		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氨基-1-萘基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.64 LCMS/	8
44		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(7-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.54 LCMS/ 308.23 [M-H] ⁻	8
45		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.117 LCMS/ 404.11 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
46		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(1H-吲哚-5-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.39 LCMS/ 283.23	8

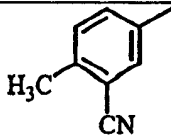
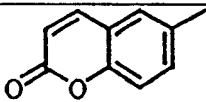
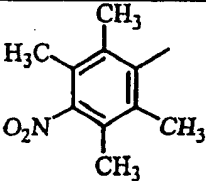
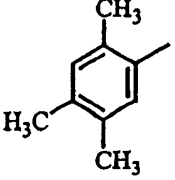
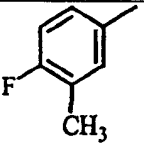
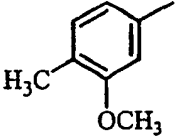
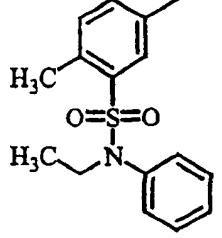
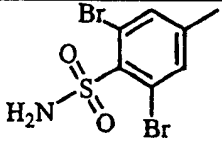
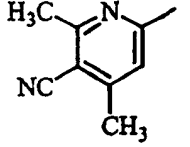
			$[M+H]^+$	
47		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(1H-吲唑-6-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.35 LCMS/ 282.23 $[M-H]^-$	8
48		(3α,4β,7β,7α)-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.47 LCMS/ 288.20 $[M+H]^+$	8
49		(3α,4β,7β,7α)-2-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.71 LCMS/ 327.20 $[M+H]^+$	8
50		(3α,4β,7β,7α)-2-(3-氯-4-碘苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.70 LCMS/ 435.2 $[M+CH_3OH]^+$	8
51		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(8-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.28 LCMS/ 295.22 $[M+H]^+$	8
52		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧苊-6-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.55 LCMS/ 302.23 $[M+H]^+$	8
53		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[2-氧代-4-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.38 LCMS/ 412.17 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
54		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(4-甲基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.74 LCMS/ 326.20 $[M+H]^+$	8
55		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,5-二甲氧基-4-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.70 LCMS/ 349.23 $[M+H]^+$	8

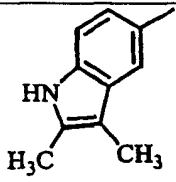
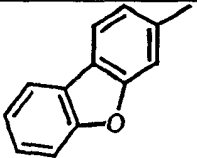
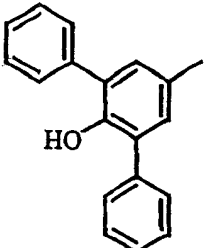
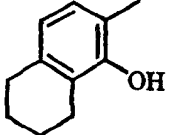
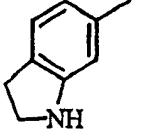
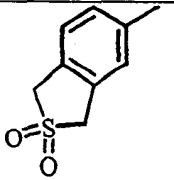
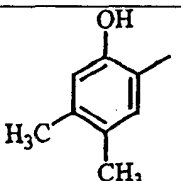
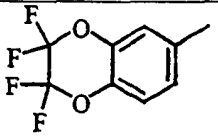
56		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,3,5,6-四氟-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	2.97 LCMS	8
57		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三氟苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.90 LCMS	8
58		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三氯苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.64 LCMS/ 346.39 [M] ⁺	8
59		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2-氨基-4,5-二氯苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.23 LCMS	8
60		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.91 LCMS/ 280.23 [M+H] ⁺	8
61		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-1-乙酰基-2,3-二氢-6-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1H-吲哚	2.43 LCMS/ 359.26 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
62		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.21 LCMS/ 328.14 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
63		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二氯苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.54 LCMS/ 311.79 [M-H] ⁻	8
64		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3,4,5-三氯苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	4.05 LCMS/ 378.10 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8

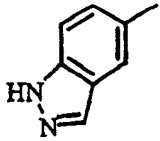
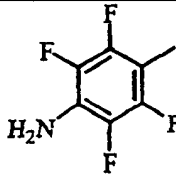
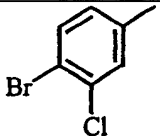
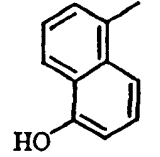
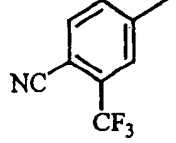
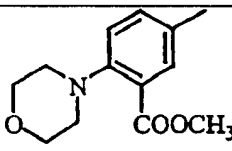
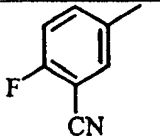
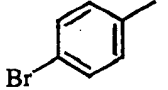
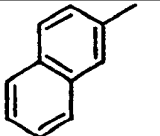
			+	
65		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.99 LCMS/ 308.11 [M+H] ⁺	8
66		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3-氯-4-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.39 LCMS/ 292.20 [M+H] ⁺	8
67		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-甲基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.28 LCMS/ 308.23 [M+H] ⁺	8
68		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.40 LCMS/ 292.20 [M+H] ⁺	8
69		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.11 LCMS/ 272.23 [M+H] ⁺	8
70		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.76 LCMS/ 421.98 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
71		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.50 LCMS/ 336.05 [M+H] ⁺	8
72		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.80 LCMS/ 305.25 [M-H] ⁻	8
73		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.45 LCMS/ 362.26 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8

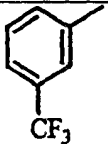
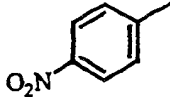
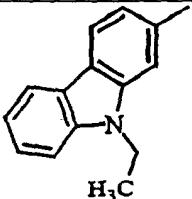
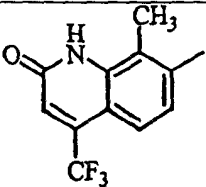
74		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.19 LCMS/ 322.86 [M] ⁺	8
75		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.68 LCMS/ 345.83 [M] ⁺	8
76		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.31 LCMS/ 322.20 [M+H] ⁺	8
77		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氨基-3-硝基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.34 LCMS/ 302.27 [M-H] ⁻	8
78		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.02 LCMS/ 335.20 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
79		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,4-二甲氧基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.35 LCMS/ 304.25 [M+H] ⁺	8
80		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	0.98 LCMS/ 321.19 [M+CH ₃ OH] ⁺	8
81		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-甲基-5-硝基-2-吡啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	0.54 LCMS/ 304.20 [M+H] ⁺	8
82		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-氯-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)- α -苯基苯乙腈	3.67 LCMS/ 423.8 [M+CH ₃ OH] ⁺	8

83		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(2-甲氧基-3-二苯并呋喃基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.66 LCMS/ 364.25 [M+H] ⁺	8
84		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(2,3,4-三氟苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.06 LCMS/ 298.14 [M+H] ⁺	8
85		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,3-二氢-2-甲基-1,3-二氧代-1H-异吲哚-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.70 LCMS/ 359.22 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
86		(3α,4β,7β,7α)-2-(4-溴-2,3,5,6-四氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.72 LCMS/ 426.07 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
87		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(2-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.52 LCMS/ 308.26 [M-H] ⁻	8
88		(3α,4β,7β,7α)-2-[2,5-二氯-4-(1H-吡咯-1-基)苯基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.70 LCMS/ 376.64 [M-H] ⁻	8
89		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[4-(甲氧基甲基)-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.79 LCMS/ 356.26 [M+H] ⁺	8
90		(3α,4β,7β,7α)-2-(6-苯并噻唑基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.46 LCMS/ 301.19 [M+H] ⁺	8
91		(3α,4β,7β,7α)-2-甲氧基-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯	2.75 LCMS/ 332.25 [M+H] ⁺	8

92		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲基-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	2.80 LCMS/ 315.26 [M+CH ₃ OH+H] +	8
93		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-氧代-2H-1-苯并吡喃-6-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.45 LCMS/ 312.20 [M+H] ⁺	8
94		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,3,5,6-四甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.59 LCMS/ 377.25 [M+CH ₃ OH+H] +	8
95		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2,4,5-三甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.33 LCMS/ 286.30 [M+H] ⁺	8
96		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟-3-甲基苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.00 LCMS/ 276.23 [M+H] ⁺	8
97		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.05 LCMS/ 288.23 [M+H] ⁺	8
98		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-乙基-2-甲基-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-N-苯基苯磺酰胺	3.56 LCMS/ 441.26 [M+H] ⁺	8
99		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,6-二溴-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯磺酰胺	2.25 LCMS	8
100		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2,4-二甲基-6-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-3-吡啶甲腈	2.75 LCMS/ 298.23 [M+H] ⁺	8

101		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.00 LCMS/ 311.26 [M+H] ⁺	8
102		(3α,4β,7β,7α)-2-(3-二苯并呋喃基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.72 LCMS/ 366.23 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
103		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(2'-羟基[1,1':3',1''-三联苯基]-5'-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.70 LCMS/ 412.23 [M+H] ⁺	8
104		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(5,6,7,8-四氢-3-羟基-2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.24 LCMS/ 312.32 [M+H] ⁺	8
105		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.42 LCMS/ 285.29 [M+H] ⁺	8
106		(3α,4β,7β,7α)-2-(1,3-二氢-2,2-二氧化苯并[c]噻吩-5-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.99 LCMS/ 366.25 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
107		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(2-羟基-4,5-二甲基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.78 LCMS/ 286.32 [M-H] ⁻	8
108		(3α,4β,7β,7α)-2-(2,3-二氢-2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二氧芑-6-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.82 LCMS/ 406.19 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8

109		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(1H-吲唑-5-基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.13 LCMS/ 284.23 [M+H] ⁺	8
110		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氨基-2,3,5,6-四氟苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.60 LCMS/ 363.22 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
111		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴-3-氯苯基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.64 LCMS/ 389.64 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
112		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(5-羟基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.48 LCMS/ 308.27 [M-H] ⁻	8
113		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈	3.28 LCMS/ 337.16 [M+H] ⁺	8
114		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-吗啉基)-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯	2.72 LCMS/ 387.17 [M+H] ⁺	8
115		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-氟-5-(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	2.69 LCMS/ 319.26 [M+CH ₃ OH+H] ⁺	8
116		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-溴苯基)-六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	5.80 LCMS/ 393.0 [M+H] ⁺	8
117		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(2-苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	6.92 LCMS/ 333.7 [M+H] ⁺	8

118		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.27 LCMS/ 312.2 [M+H] ⁺	8
119		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-(4-硝基苯)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.88 LCMS/ 343.2 [M+H] ⁺	8
120		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(9-乙基-9H-吡唑-3-基)六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.73 LCMS/ 360.1 [M+H] ⁺	8
121		(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[1,2-二氢-8-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-7-喹啉基]六氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.11 LCMS/ 393.0 [M+H] ⁺	8

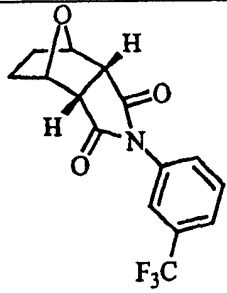
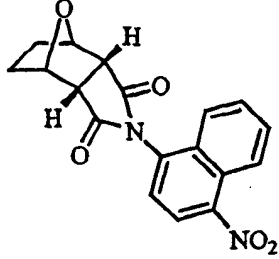
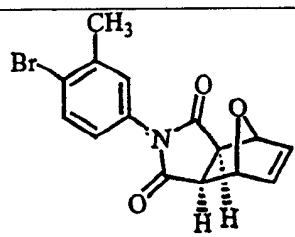
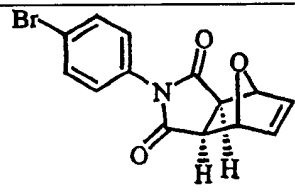
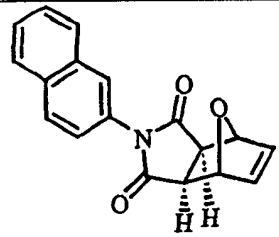
实施例 122-164

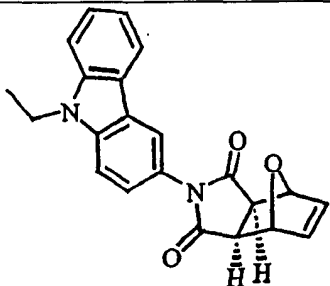
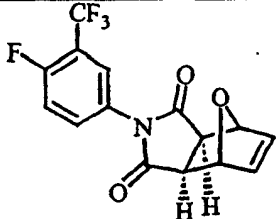
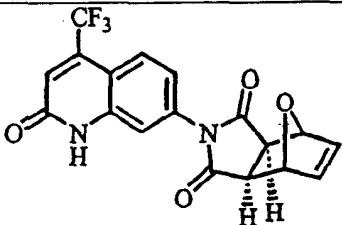
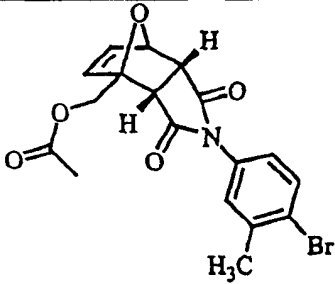
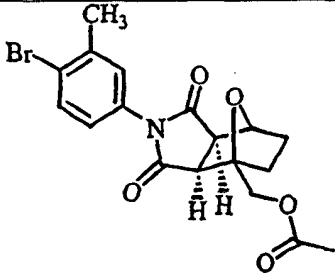
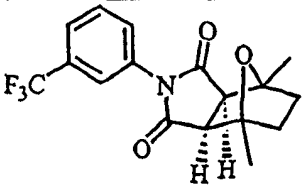
本发明的其它化合物通过与上述方法类似的方法制备。表 3 提供了化合物名称和结构、保留时间以及表 3 中关于实施例 122-164 化合物制备所基于方法的实施例编号。用来测定表 3 化合物保留时间的色谱技术如下：

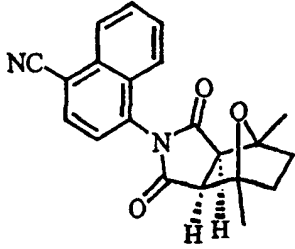
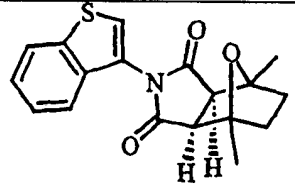
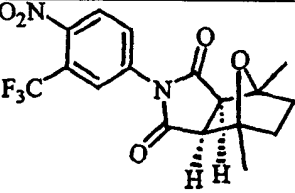
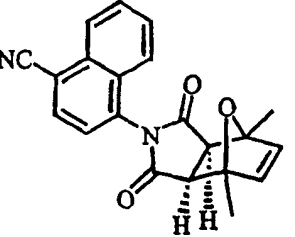
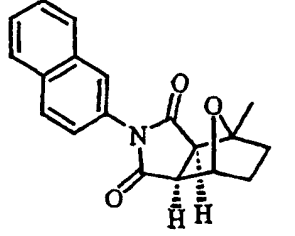
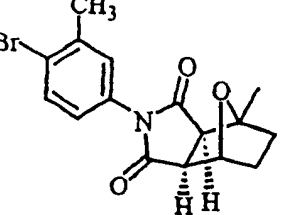
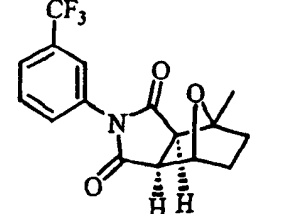
LCMS = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。

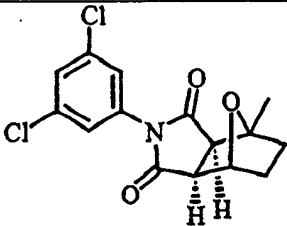
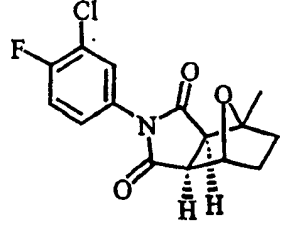
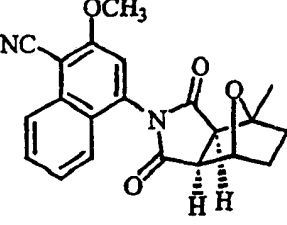
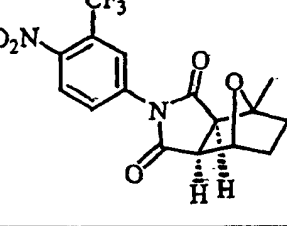
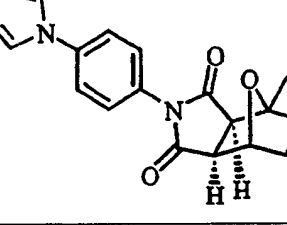
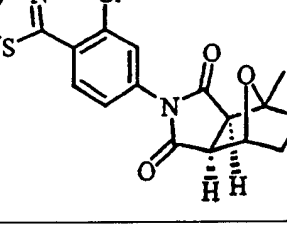
LC = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱，4 mL/min，于 220 nm 监测。

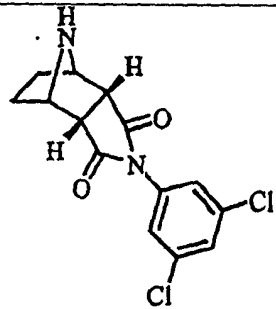
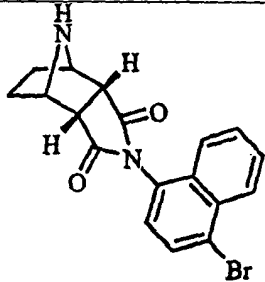
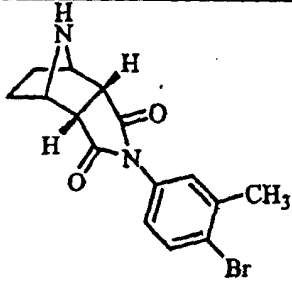
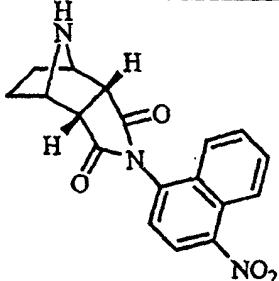
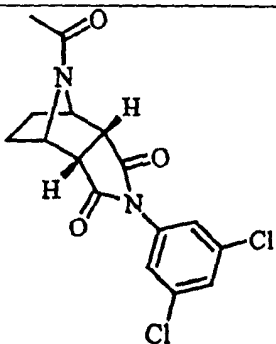
表 3

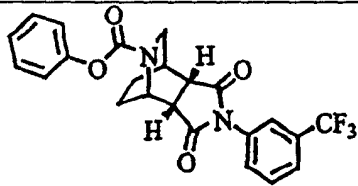
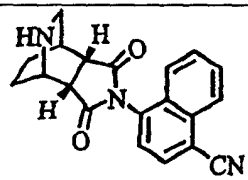
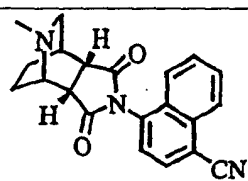
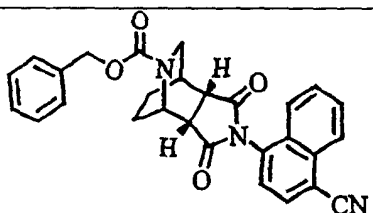
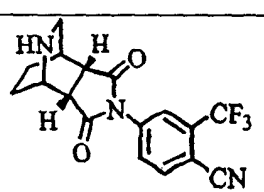
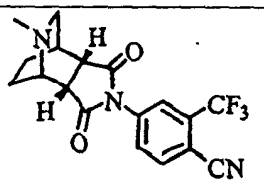
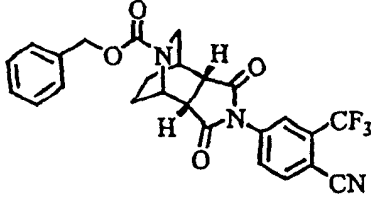
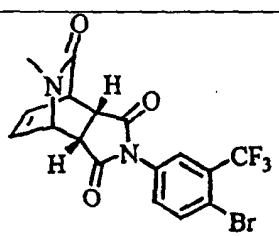
实施 例编 号	化合物结构	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施 例方 法
122		(3α,4α,7α,7α)-六氢-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.66 LCMS	27
123		(3α,4α,7α,7α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.76 LCMS	27
124		(3α,4β,7β,7α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	6.36 LCMS	8
125		(3α,4β,7β,7α)-2-(4-溴苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	5.72 LCMS	8
126		(3α,4β,7β,7α)-3a,4,7,7a-四氢-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	5.92 LCMS	8

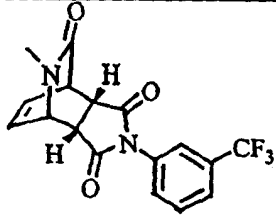
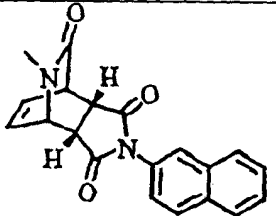
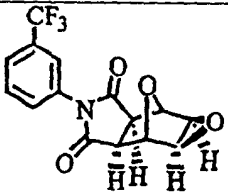
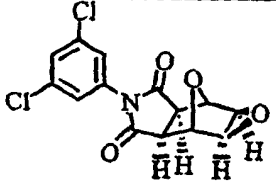
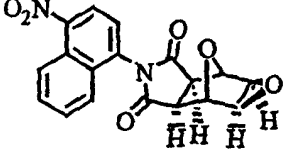
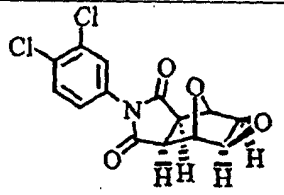
127		(3α,4β,7β,7α)-2-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.73 LCMS	8
128		(3α,4β,7β,7α)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.40 LCMS	8
129		(3α,4β,7β,7α)-2-[1,2-二氢-8-甲基-2-氧代-4-(三氟甲基)-7-喹啉基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.14 LCMS	8
130		(3α,4α,7α,7α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.95 LC	4
131		(3α,4β,7β,7α)-4-[(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-3-甲基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮.	2.97 LCMS	5
132		(3α,4β,7β,7α)-六氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.08 LC	20

133		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1-萘甲腈	3.00 LC	20
134		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-(苯并[b]噻吩-3-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.61 LC	20
135		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.21 LC	20
136		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1-萘甲腈	2.94 LC	32
137		(3 α ,4 α ,7 α ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.88 LC	3
138		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.11 LC	3
139		(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-4-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.90 LC	3

140		(3α,4β,7β,7α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.31 LC	3
141		(3α,4β,7β,7α)-2-(3-氯-4-氟苯基)六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.72 LC	3
142		(3α,4β,7β,7α)-2-甲氧基-4-(八氢-1,3-二氧代-4-甲基-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1-萘甲腈	2.72 LC	3
143		(3α,4β,7β,7α)-六氢-4-甲基-2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.10 LC	3
144		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.16 LC	3
145		(3α,4β,7β,7α)-2-[3-氯-4-(2-噻唑基)苯基]六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.81 LC	3

146		(3α,4α,7α,7α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.72 LC	31
147		(3α,4α,7α,7α)-2-(4-溴-1-萘基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.95 LC	31
148		(3α,4α,7α,7α)-2-(4-溴-3-甲基苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.65 LC	31
149		(3α,4α,7α,7α)-六氢-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.49 LC	31
150		(3α,4α,7α,7α)-8-乙酰基-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4,7-亚氨基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.53 LC	31

151		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-八氢-1,3-二氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯酯	3.397 LC	9
152		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1-萘甲腈	1.74 LC	11
153		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-5-甲基-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-1-萘甲腈	1.71 LC	14
154		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯	3.40 LC	10
155		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)萘腈	1.74 LC	11
156		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(八氢-5-甲基-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙基-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)萘腈	1.65 LC	14
157		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-4,7-桥亚乙烯基-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸苯基甲酯	3.53 LC	10
158		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]四氢-5-甲基-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮	2.95 LCMS	34

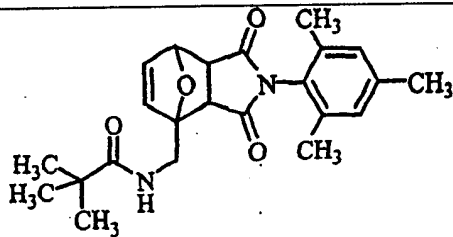
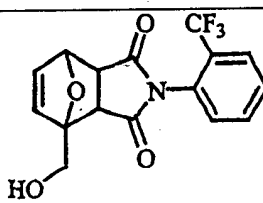
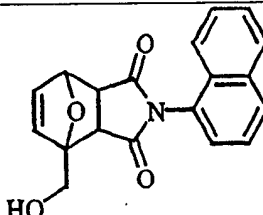
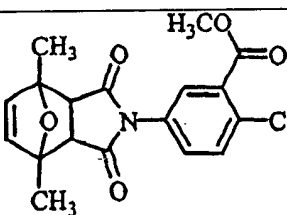
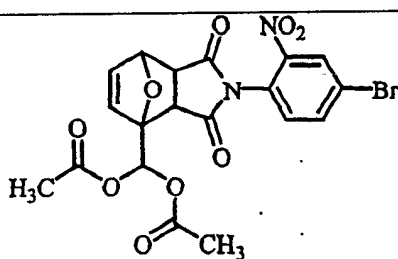
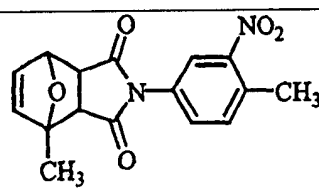
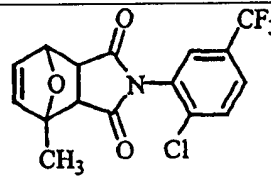
159		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮	2.53 LCMS	34
160		(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-5-甲基-2-(2-萘基)-4,7-桥亚乙烯基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3,6(2H,5H)-三酮	2.58 LCMS	34
161		(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-[3-(三氟甲基)苯基]-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮	1.80 LCMS	28
162		(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-4-(3,5-二氯苯基)-六氢-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮	1.45 LCMS	28
163		(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-六氢-4-(4-硝基-1-萘基)-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮	1.52 LCMS	28
164		(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β ,6 α)-4-(3,4-二氯苯基)-六氢-2,6-环氧-3H-环氧乙烯并[f]异吲哚-3,5(4H)-二酮	3.21 LCMS	28

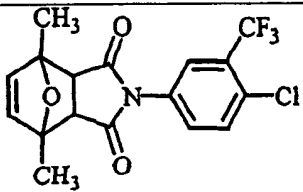
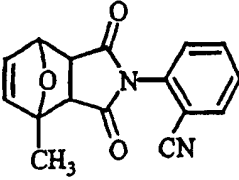
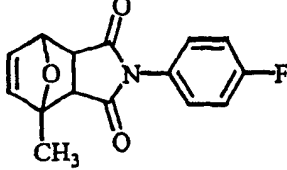
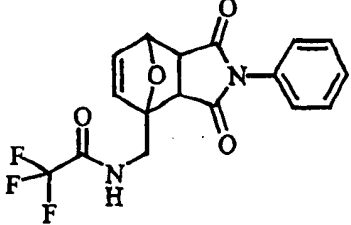
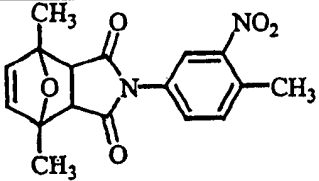
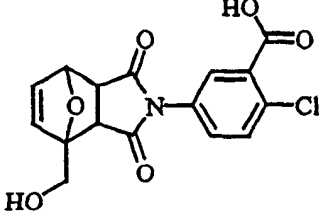
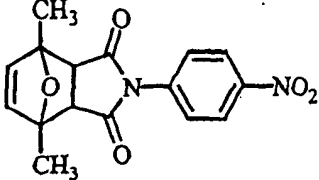
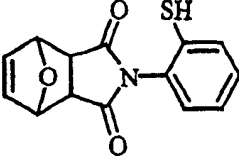
实施例 165-203

制备本发明的其它化合物，并在以下表 4 中进一步描述。表 4 叙述了化合物名称和结构以及表 4 中关于实施例 165-203 化合物制备所基于方法的实施例编号。

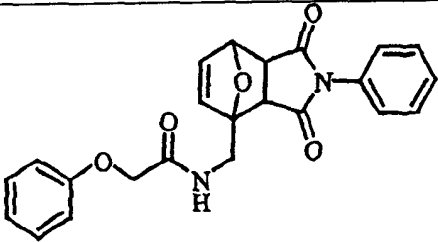
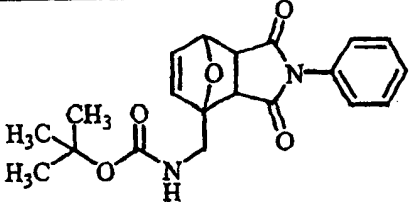
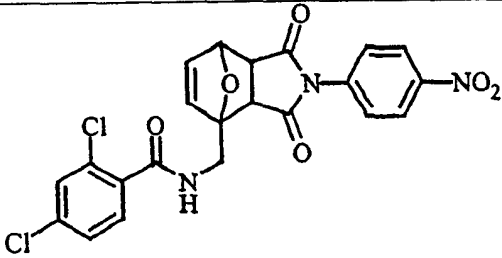
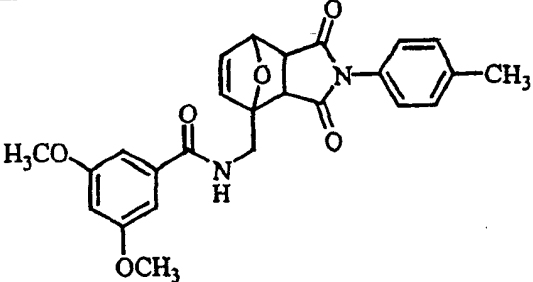
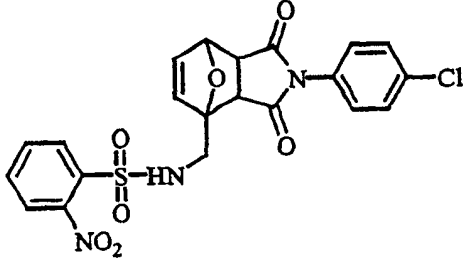
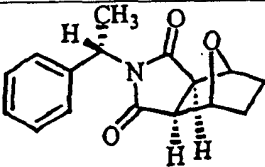
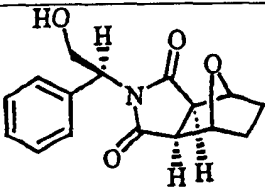
表 4

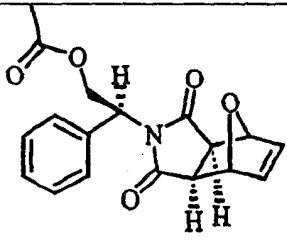
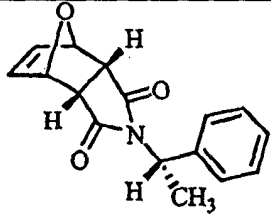
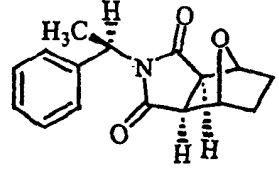
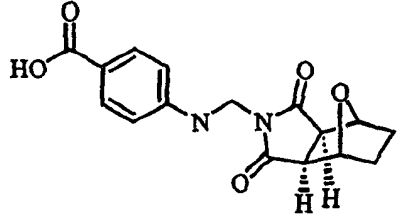
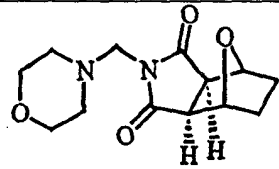
实施 例编 号	化合物结构	化合物名称	实施 例方 法
165		2-[4-(4-溴苯氧基)苯基]- 3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲 基-4,7-环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	32
166		3a,4,7,7a-四氢-2-(2-甲氧 基苯基)-4,7-二甲基-4,7- 环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)- 二酮	32
167		[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯 基-4,7-环氧-4H-异吲哚- 4-基)甲基]氨基甲酸(3,5- 二甲氧基苯基)甲酯	21-26
168		2-(2,4-二甲基苯基)- 3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲 基)-4,7-环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	21-26
169		2-(1,3-苯并间二氧杂环戊 烯-5-基)-3a,4,7,7a-四氢- 4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲 哚-1,3(2H)-二酮	32
170		4-[双(乙酰氧基)甲基]-2- (3-溴苯基)-3a,4,7,7a-四氢 -4,7-环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	21-26

171		N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(2,4,6-三甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,2-二甲基丙酰胺	21-26
172		3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	21-26
173		3a,4,7,7a-四氢-4-(羟基甲基)-2-(1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	21-26
174		2-氯-5-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯甲酸甲酯	32
175		4-[双(乙酰氧基)甲基]-2-(4-溴-2-硝基苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	21-26
176		3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
177		2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3

178		2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
179		2-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-甲基-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	32
180		2-(4-氟苯基)-3a,4,7,7a-四氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
181		2,2,2-三氟-N-[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]乙酰胺	21-26
182		3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
183		2-氯-5-[1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-(羟基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]苯甲酸	21-26
184		3a,4,7,7a-四氢-4,7-二甲基-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
185		3a,4,7,7a-四氢-2-(2-巯基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32

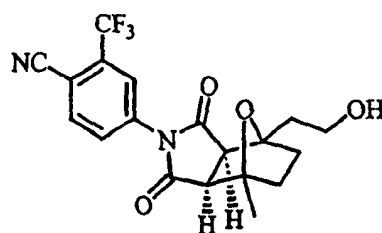
186		3a,4,7,7a-四氢-2-[(苯基甲基)硫代]苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	32
187		[[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]氨基甲酸 2-甲基丙酯	21-26
188		4-(1,1-二甲基乙基)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]苯甲酰胺	21-26
189		2,4-二氯-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]苯甲酰胺	21-26
190		N-[[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,4,6-三甲基苯磺酰胺	21-26
191		N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2,2-二甲基丙酰胺	21-26

192		N-[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]-2-苯氧基乙酰胺	21-26
193		[(1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-苯基-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基)甲基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯	21-26
194		2-(2,4-二氯苯氧基)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-硝基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]乙酰胺	21-26
195		N-[[1,2,3,3a,7,7a-六氢-2-(4-甲基苯基)-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-3,5-二甲氧基苯甲酰胺	21-26
196		N-[[2-(4-氯苯基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]甲基]-2-硝基苯磺酰胺	21-26
197		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[(1S)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8
198		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8

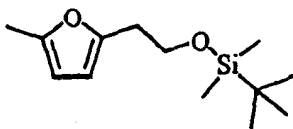
199		(3α,4β,7β,7α)-2-[(1S)-2-(乙酰氧基)-1-苯基乙基]-3a,4,7,7a-四氢-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8
200		(3α,4α,7α,7α)-3a,4,7,7a-四氢-2-[(1S)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8
201		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-[(1R)-1-苯基乙基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8
202		(3α,4β,7β,7α)-4-[[[(八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)甲基]氨基]苯甲酸	8
203		(3α,4β,7β,7α)-六氢-2-(4-吗啉基甲基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	8

实施例 204

(3α,4β,7β,7α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(204D/25B)

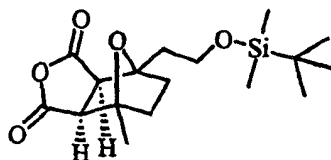


A. 2-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-5-甲基呋喃(204A)



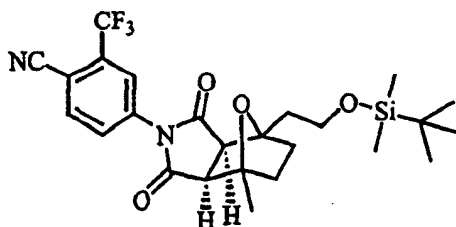
向化合物 21A (2.00 g, 15.9 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入咪唑 (1.62 g, 23.9 mmol), 然后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (2.63 g, 17.5 mmol)。于 25℃ 2 小时后, 将反应物倾至乙醚 (300 mL) 中, 用水 (1×100 mL)、1N HCl (1×100 mL)、水 (1×100 mL)、盐水 (1×50 mL) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。粗制化合物 204A 经 LCMS 和 NMR 分析, 测定其纯度足以直接进行下一个步骤。HPLC: 100%, 4.347 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

B. (3α,4β,7β,7α)-4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]-氧基]乙基]六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异苯并呋喃-1,3(2H)-二酮(204B)



将化合物 204A (4.0 g, 18.9 mmol) 和马来酐 (1.42 g, 14.51 mmol) 溶于二氯乙烷 (10 mL) 中, 并于 25℃ 搅拌 60 小时。然后真空除去挥发物, 将所得的橙色油状物溶于无水乙醇 (50 mL) 中, 并加入 Pd/C (10% Pd, 1.00 g)。然后通过气囊引入氢气。3 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 冲洗并真空浓缩。粗制酸酐经 SiO₂ 快速色谱纯化, 用丙酮/氯仿 (0-2-4% 丙酮) 洗脱, 除得到 3.00 g 起始化合物 204A 之外, 还得到 1.30 g 的化合物 204B, 为透明油状物。经质子 NMR 光谱学表征, 表明仅有外型异构体。¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃, 3.83 (2 H, t, J= 6.0 Hz), 3.22 (1 H, d, J= 8.2 Hz), 3.06 (1 H, d, J= 8.2 Hz), 1.70-2.25 (6 H, m), 1.55 (3 H, s), 0.82 (9 H, s), 0.00 (6 H, s)。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]-氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(204C)



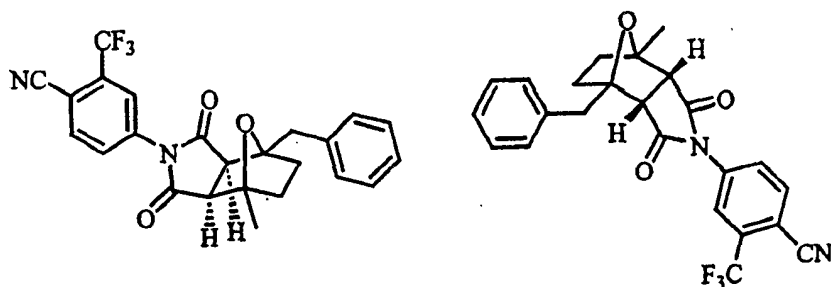
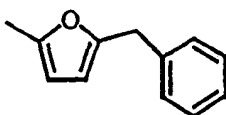
将化合物 204B (0.250 g, 0.8 mmol)和 4-氨基-2-三氟甲基-苄腈 (0.124 g, 0.668 mmol)在密封管内悬浮于无水甲苯(2.0 mL)中。然后加入 MgSO_4 (0.200 g)和三乙胺(0.5 mL), 将管密封并置于 125℃油浴中。40 小时后, 将反应物冷却至 25℃, 过滤并真空浓缩。粗制物质通过 SiO_2 快速色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 0.111 g 的化合物 204C, 为黄色固体。HPLC: 92%, 4.203 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。MS (ESI): m/z 531.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

D. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(204D)

将化合物 204C (0.031 g, 0.061 mmol)溶于 THF (0.5 mL)中, 并转移至聚丙烯容器中, 然后冷却至 0℃。然后加入 $\text{HF}\cdot\text{吡啶}$ (~47% HF, 0.1 mL)。15 分钟后, 经 LC 测定反应完成, 将反应物倾至冷的饱和碳酸氢钠水溶液中。混合物用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。合并的有机层用 1 N HCl (1×20 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。化合物 204D 以黄色油状物分离出来, 并且与在实施例 25 中制备的物质相当。无需纯化。

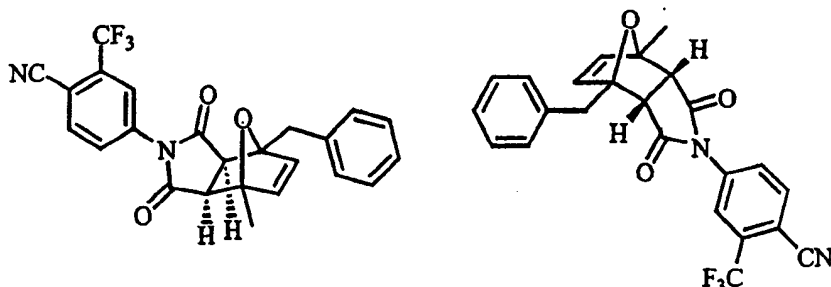
实施例 205

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(苯基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈
(分别为 205Ci 和 205Cii)

**A. 2-甲基-5-(苯基甲基)-呋喃(205A)**

将 n-BuLi (1.8 ml, 4.51 mmol, 1.1 eq, 2.5 M 己烷溶液) 于 -25℃ 加入至 2-甲基-呋喃 (0.37 ml, 4.10 mmol, 1 eq) 的无水 THF (3 mL) 溶液中。将所得溶液于室温搅拌 3 小时，然后冷却至 -15℃。加入已通过了氢氧化铝柱的苄基溴 (0.59 ml, 4.92 mmol, 1.2 eq)，将溶液温热至室温，并搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液 (5 mL)，并搅拌混合物 1 小时。然后反应混合物用乙醚 (2 X) 萃取，将合并的有机萃取液干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化，用己烷洗脱，得到 323 mg (46%, 1.88 mmol) 的化合物 205A，为无色油状物。HPLC: 95%, 3.72 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测) 和约 400 mg 产物与苄基溴的混合物 (~2:1, 通过 HPLC 分析)。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(苯基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(分别为 205Bi 和 205Bii)



于室温下搅拌化合物 205A (124 mg, 0.72 mmol, 1 eq)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(290 mg, 1.09 mmol, 1.5 eq)的二氯甲烷(2 mL)溶液。4 天后, 将反应混合物减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 62 mg (0.14 mmol, 20%)化合物 205Bi 与 205Bii 的混合物, 为白色固体, 该混合物直接用于下一步。HPLC: 93%, 3.69 min (保留时间)(YMC S5 QDS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 在 4 分钟内含 有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

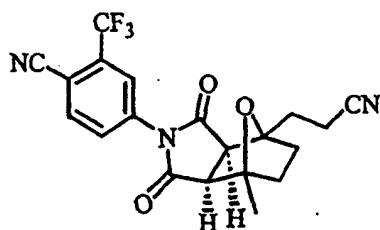
C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(苯基甲基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(分别为 205Ci 和 205Cii)

将化合物 205Bi 与 205Bii (62 mg, 0.14 mmol, 1 eq)的混合物和 10% Pd/C (12 mg, 催化量)在 EtOH (3.5 mL)中的溶液于室温在氢气环境下搅拌 2 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 35% EtOAc/己烷洗脱, 得到 22 mg (0.05 mmol, 35%)的化合物 205Ci 和 12 mg (0.027 mmols, 19%)的化合物 205Cii。化合物 205Ci: HPLC: 98%, 3.75 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 在 4 分钟内含 有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 458.2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。化合物 205Cii: HPLC: 97%, 3.78 min (YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 4 分钟内含 有 0.2 磷酸的 10-90%甲醇水

溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ESI): m/z 473.45 $[M+CH_3OH]^+$ 。

实施例 206

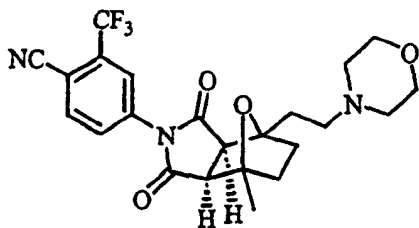
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈(206)



将化合物 36 (34 mg, 0.074 mmol)和 NaCN (24 mg, 0.49 mmol)的 DMSO (1 mL)溶液于 100℃加热 0.5 小时。冷却后, 将反应混合物倾至水中, 水层用 EtOAc (2X)萃取。合并的有机层用水(2X)洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。经 SiO₂ 快速色谱纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 然后经制备型 HPLC 纯化, 30.41 min (保留时间)(YMC S5 ODS 30 X 250 mm, 在 30 分钟内容含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液, 25 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 6.6 mg (22%)的化合物 206, 为白色固体。HPLC: 99%, 2.89 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 402.1 $[M-H]^-$ 。

实施例 207

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈三氟乙酸盐(1:1) (207)

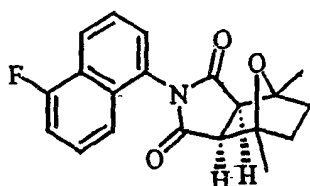


将化合物 36 (15.6 mg, 0.034 mmol)和吗啉(6 μ L, 0.068 mmol)的甲

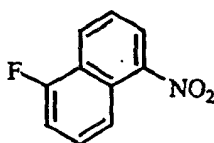
苯(1 mL)溶液于 100℃加热过夜。冷却后,减压浓缩反应混合物。经 SiO₂ 快速色谱纯化,用 10% MeOH/二氯甲烷洗脱,然后经制备型 HPLC 纯化, 23.96 min (保留时间)(YMC S5 ODS 30 X 250 mm, 在 30 分钟内含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液, 25 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 8.7 mg (55%) 的化合物 207 (TFA 盐), 为白色固体。HPLC: 99%, 2.02 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 464.3 [M+H]⁺。

实施例 208

(3α,4β,7β,7α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(208C)



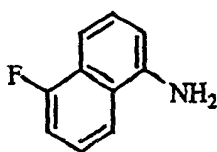
A. 1-氟-5-硝基萘(208A)



如 *J. Chem. Soc.* 1187 (1949) 中所述, 向 6N HCl (12 mL) 溶液中加入 1.47 g (7.83 mmol) 细粉状 5-硝基-1-萘胺。将混合物冷却至 0℃, 缓慢加入冷的 NaNO₂ (547 mg, 7.93 mmol) 的 2 mL 水溶液, 使得温度保持在 0℃ 左右。加入完成后, 将反应混合物搅拌 30 分钟并过滤。将滤液冷却至 0℃, 并用冷 4.5 M NaBF₄ 溶液(5 mL)处理, 使氟硼酸重氮盐完全沉淀。将混合物保持 0℃ 达 30 分钟, 然后将其过滤, 沉淀用冷 4.5 M NaBF₄ 溶液(5 mL)、冰冷的乙醇(10 mL)和 Et₂O (20 mL)洗涤。将所得的固体风干, 得到 1.74 g (77%) 相应的重氮盐。

向 1.70 g (5.92 mmol)上述氟硼酸重氮盐中加入 5 g 沙子, 将所述组分充分混合。将反应混合物小心地在减压下加热, 直至发生分解。反应结束时, 将烧瓶进一步加热 30 分钟至 130℃, 以确保完全转化。冷却后, 将反应混合物溶于丙酮中, 使内容物预先吸附至硅胶上。经快速色谱达到纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 0-10%), 得到 449 mg (50%)的化合物 208A, 为白色固体。

B. 1-氨基-5-氟萘(208B)



将化合物 208A (62 mg, 0.32 mmol)的含 0.1 mL 12N HCl 的 1mL EtOH 溶液加热至回流。以多个小份加入铁粉(62 mg, 1.11 mmol), 并继续加热 2 小时。将混合物冷却, 用 1N NaOH 溶液中和, 水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩, 留下残余物, 残余物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 40-80%), 得到 42 mg (80%)的化合物 208B, 为黄色固体。

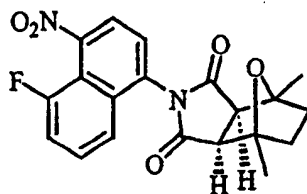
C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(208C)

将化合物 208B (42 mg, 0.26 mmol)、化合物 20A (54 mg, 0.27 mmol)、MgSO₄ (69 mg, 0.58 mmol)和三乙胺(191 μ L, 1.37 mmol)溶于 2 ml 甲苯中, 并置于密封管中。将密封管加热至 135℃达 14 小时。冷却的反应混合物通过硅藻土短柱过滤, 用二氯甲烷洗脱, 减压除去溶剂。残余物经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100%甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min), 得到 15 mg (17%)的化合物 208C, 为浅黄色固体。HPLC: 16%, 2.96 min 和 77%, 3.06 min (保留时间, 阻转异构体)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm,

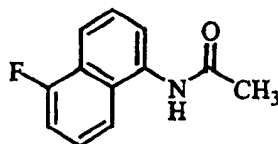
用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 340.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 209

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(209C)

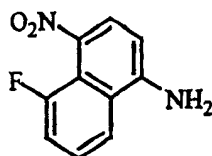


A. N-(5-氟-1-萘基)乙酰胺(209A)



将 141 mg (0.74 mmol) 的化合物 208A 的 2 mL AcOH 溶液加热至回流, 并用小份的铁粉(118 mg, 2.11 mmol)处理。将混合物回流下保持 15 分钟, 然后加入 73 μ L (0.78 mmol) Ac_2O 。回流下再过 15 分钟后, 将混合物冷却并过滤, 用二氯甲烷洗脱。然后将滤液浓缩, 残余物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 20-50%), 得到化合物 209A (145 mg, 97%), 为白色固体。

B. 1-氨基-5-氟-4-硝基萘(209B)



将化合物 209A (133 mg, 0.66 mmol)溶于 1 mL AcOH 中, 将所得溶液冷却至 10 $^{\circ}C$ 。在该温度下, 加入 80 μ L (2.00 mmol)红色发烟硝酸, 继续搅拌 15 分钟, 然后加入碎冰猝灭反应。水层用二氯甲烷萃取, 合

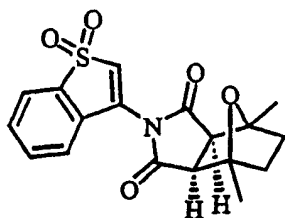
并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物溶于 3 mL EtOH 中, 加热至回流, 并用 0.5 mL 40% NaOH 水溶液处理。继续搅拌 15 分钟, 然后将反应物冷却并用水稀释。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。所得的残余物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 40-70%), 得到 36 mg (27%) 的化合物 209B, 为黄色固体。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(209C)

按照以上实施例 208C 中所述的方法, 让化合物 209B (36 mg, 0.18 mmol) 在密封管中与化合物 20A (38 mg, 0.19 mmol)、MgSO₄ (46 mg, 0.39 mmol) 和 Et₃N (128 μ L, 0.92 mmol) 在 250 μ L 甲苯溶液中反应, 在通过制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min) 后, 得到 27 mg (40%) 的化合物 209C, 为黄色固体。HPLC: 8%, 2.88 min 和 84%, 3.06 min (阻转异构体, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 402.0 [M+H]⁺。

实施例 210

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,1-二氧化苯并[b]噻吩-3-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(210)

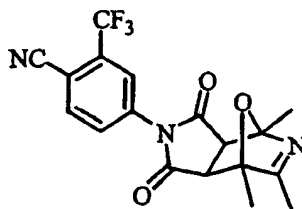


于室温下, 将 mCPBA (160 mg, 0.641 mmol, 70% 纯度) 加入至化合物 134 (70 mg, 0.214 mmol) 的二氯甲烷(2 mL) 溶液中。在原料耗尽后,

反应物用饱和碳酸氢钠猝灭,并用二氯甲烷萃取。有机层用 1 N NaOH 洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到 63.9 mg (83%)的化合物 210,为白色固体。HPLC: 99%, 3.81 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 360.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 211

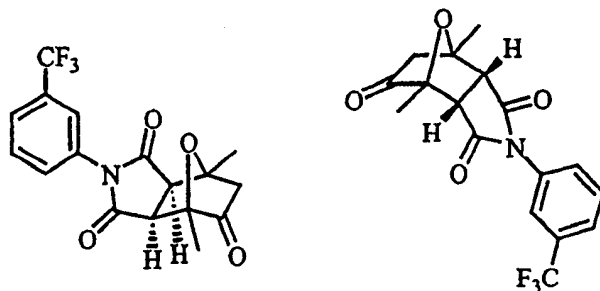
4-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,6,7-三甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(211)



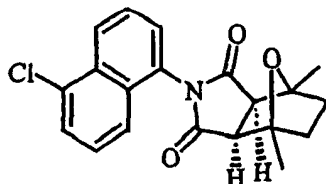
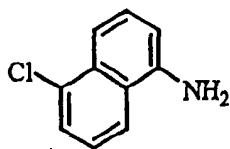
将 2,4,5-三甲基咪唑(0.48 mL, 4.14 mmol)溶于甲苯(2.0 mL)中,加入 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(1.0 g 3.76 mmol)。将反应混合物在氮气下于 75℃搅拌 2.5 小时。将溶液冷却至室温,滤出所得的沉淀,用甲苯冲洗,得到 0.51 g (35%收率)的化合物 211,为浅灰色固体。NMR 分析表明,化合物 211 为一种异构体(外型/内型),然而该异构体的身份不能通过 NMR 分析来确定。HPLC: 100%, 2.85 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 378.42 $[M+H]^+$ 。

实施例 212

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3,5(2H,4H)-三酮和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-四氢-4,7-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3,5(2H,4H)-三酮
(分别为 212i 和 212ii)



将 2,2-二甲基-3 (H)-呋喃酮(0.500 g, 4.46 mmol)和 1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮(1.07 g, 4.46 mmol)在密封管内悬浮于甲苯(20 mL)中。将混合物于 110℃加热 4 小时,然后冷却至 25℃,随后真空浓缩。所得的残余物通过 SiO₂ 快速色谱纯化,用二氯甲烷洗脱,得到 0.411 g 作为白色固体的化合物 212i 和 0.193 g 作为白色固体的化合物 212ii。所述结构指定通过 1-D NOE 质子 NMR 实验得到证实。化合物 212i: HPLC: 100%, 2.817 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 376.0 [M+Na]⁺。化合物 212ii: HPLC: 100%, 3.013 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 354.02 [M+H]⁺。

实施例 213**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氯-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(213B)****A. 1-氨基-5-氯萘(213A)**

向 1.74 g (6.06 mmol) 氟硼酸重氮盐(如实施例 208A 中描述的)的丙酮(7 mL)溶液中以多个小份加入 693 mg (7.00 mmol) CuCl。在停止氮气放出后,减压除去丙酮,将残余物溶于二氯甲烷(30 mL)中。有机相用水(30 mL)洗涤,经硫酸镁干燥、浓缩,最后经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 0-15%),得到 754 mg (70%) 1-氯-5-硝基萘。

将以上合成的 1-氯-5-硝基萘(540 mg, 2.6 mmol)溶于 10 mL AcOH 中,然后用 415 mg (7.43 mmol)铁粉处理,随后按照实施例 209A 中所述方法用 Ac₂O (0.26 mL, 2.73 mmol)处理,得到 543 mg (95%) 1-乙酰氨基-5-氯萘。

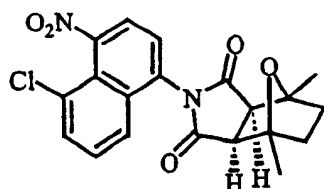
将以上合成的 1-乙酰氨基-5-氯萘(52 mg, 0.24 mmol)的 3 mL EtOH 溶液加热至回流,并用 0.5 mL 40% NaOH 水溶液处理。将混合物回流直至不再能检测到原料,将其冷却并减压浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(50 mL)中,并用水(25 mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥并浓缩,留下 41 mg (98%)的化合物 213A,为白色固体。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氯-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(213B)

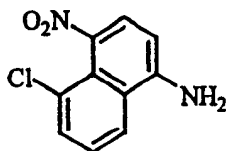
按照实施例 208C 中描述的方法,在密封管内,让化合物 213A (24 mg, 0.14 mmol)与化合物 20A (29 mg, 0.15 mmol)、MgSO₄ (36 mg, 0.30 mmol)和 Et₃N (100 μ L, 0.71 mmol)在 250 μ L 甲苯中反应,在经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100%甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min)后,得到 27 mg (40%)的化合物 213B,为白色固体。HPLC: 98%, 1.82 min (保留时间)(YMC S5 TurboPack Pro 柱, 4.6 $\times$ 33 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 2 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 356.4 [M+H]⁺。

实施例 214

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氯-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(214B)



A. 1-氨基-5-氯-4-硝基萘(214A)



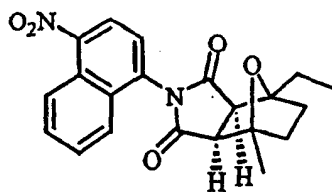
按照实施例 209A 中所述的方法,将 1-乙酰氨基-5-氯萘(150 mg, 0.68 mmol, 如实施例 213A 中所述方法制备)溶于 1 mL AcOH 中,并用 82 μ L 红色发烟硝酸处理,随后用 1 mL 40% NaOH 水溶液在 3 mL EtOH 中去酰化,得到 49 mg (32%)的化合物 214A,为黄色固体。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氯-4-硝基-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(214B)

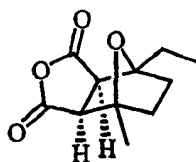
按照实施例 208C 中所述的方法, 在密封管内让化合物 214A (27 mg, 0.12 mmol)与化合物 20A (26 mg, 0.13 mmol)、MgSO₄ (32 mg, 0.27 mmol)和 Et₃N (88 μ l, 0.63 mmol)在 250 μ l 甲苯中反应, 在经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min)后, 得到 22 mg (45%)的化合物 214B, 为黄色固体。HPLC: 24%, 3.06 min 和 76%, 3.25 min (阻转异构体, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 418.0 [M+NH₄]⁺。

实施例 215

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-乙基六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(215B)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-乙基六氢-7-甲基-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮(215A)



将 2-乙基-5-甲基呋喃(1.89 mL, 15.3 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入马来酐(1.00 g, 10.2 mmol)。将反应物于 25℃搅拌 18 小时, 然后真空浓缩。将所得的粗制二环溶于 EtOAc (50 mL)中, 加入 10% Pd/C (0.40 g)。通过气囊引入氢气。4 小时后, 通过硅藻土过滤反应物,

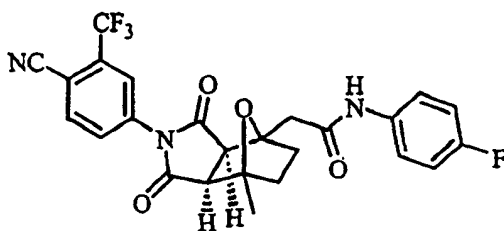
用 EtAOc 冲洗。真空浓缩, 得到粗制化合物 215A (1.93 g), 为白色固体。该物质不经纯化直接用于下一步反应。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-乙基六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(215B)

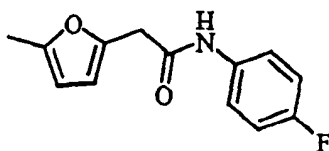
将化合物 215A (0.168 g, 0.798 mmol) 和 4-硝基-1-萘胺 (0.10 g, 0.53 mmol) 悬浮于甲苯 (0.8 mL) 中, 加入 TEA (0.2 mL) 和硫酸镁 (0.1 g)。将混合物在密封管中于 135℃ 加热 18 小时。然后将反应物冷却至室温并过滤, 用氯仿冲洗。浓缩, 得到粗产物, 将其经制备型 SiO₂ TLC 纯化, 用二氯甲烷洗脱。这得到化合物 215B (0.077 g), 为黄色固体。HPLC: 100%, 3.260 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 381.05 [M+H]⁺。

实施例 216

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-N-(4-氟苯基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺(216B)



A. N-(4-氟苯基)-5-甲基-2-呋喃乙酰胺(216A)



5-甲基-2-呋喃乙酸 (1.00 g, 7.14 mmol, 按照 WO 9507893, 实施例 19 中所述方法合成) 溶于 CH₃CN/DMF (4:1, 25 mL) 中, 然后加入 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺 (1.37 g, 7.14 mmol) 和 1-羟基-7-氮杂苯

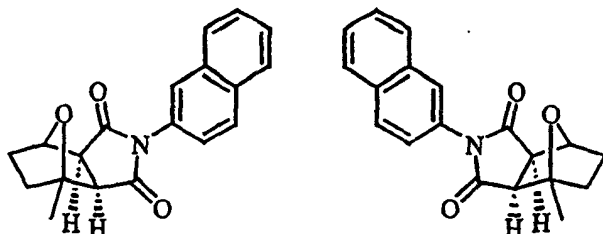
并三唑(0.972 g, 7.14 mmol), 接着加入 4-氟苯胺(0.676 mL, 7.14 mmol)。3 小时后, 反应物用 EtOAc (150 mL)稀释, 用 1 N HCl (1×30 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(1×30 mL)、盐水(1×40 mL)洗涤并经硫酸钠干燥。真空浓缩后, 化合物 216A (1.581 g)作为黄色泡沫状物分离出来。无需进一步纯化。HPLC: 78%, 2.647 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)-N-(4-氟苯基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺(216B)

将化合物 216A (0.200 g, 0.858 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(0.164 g, 0.66 mmol)溶于苯中, 于 60℃ 加热 14 小时。然后将反应物冷却并真空浓缩。将所得的橙色油状物溶于 EtOAc (15 mL)中, 并加入 10% Pd/C (0.050 g)。通过气囊引入氢气。3 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 冲洗并真空浓缩。所得的粗制物质经制备型二氧化硅 TLC 纯化, 用 5%丙酮的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.166 g 的化合物 216B, 为白色固体。NMR 光谱学表明仅有一种异构体, 该异构体通过 NOE 实验测定为外型。HPLC: 95%, 3.200 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 484.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 217

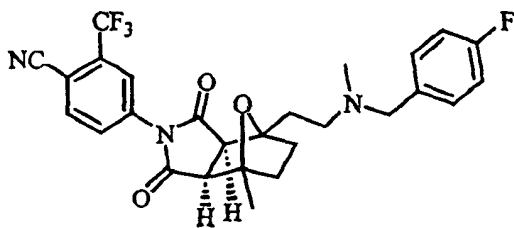
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(快洗脱对映体)和(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-甲基-2-(2-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(慢洗脱对映体)(分别为 217i 和 217ii)



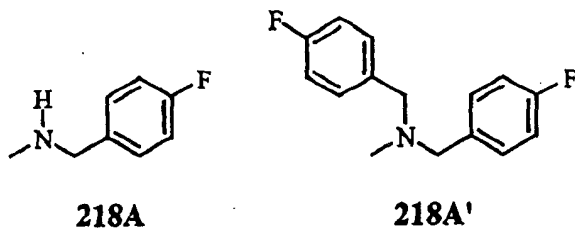
通过手性反相液相色谱, 将外消旋化合物 137 分离为单个对映体。用 Chiralpak AD-R 柱(4.6×250 mm), 用 70%乙腈/30%水以 1 mL/min 洗脱。使用 220 nm 的 UV 检测。通过分析性手性反相色谱分析, 发现快洗脱异构体 - 化合物 217i (保留时间 = 15.66 min) 为 99.9% ee, 而慢洗脱异构体 - 化合物 217ii (保留时间 = 15.66 min) 为 99.6% ee。

实施例 218

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(4-氟苄基)甲基]甲基氨基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(218B)



A. (4-氟苄基)甲胺和双(4-氟苄基)甲胺(218A 和 218A')



按照 Singer 等, *J. Med. Chem.* 29; 40-44 (1986)中所述的方法, 制

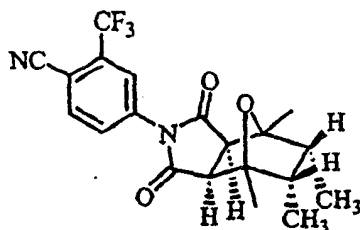
备化合物 218A 和 218A'。将 4-氟苄基溴(189 mg, 1.00 mmol)在乙醇(1.5 mL)和甲胺(5 mL, 2 M MeOH 溶液)中回流 3 小时。加入另外一份甲胺(2 mL)，将混合物再回流 1 小时。将溶液冷却并真空浓缩，残余物溶于 2N HCl (3 mL)和乙醚(1.5 mL)的混合物中。分离各层，水层用另外一份乙醚萃取。将水溶液冷却至 0℃，用 NaOH 滴定至 pH 11，并用二氯甲烷萃取。萃取液经硫酸镁干燥并浓缩，分别得到 120 mg 化合物 218A 与化合物 218A' 的 2.5:1 混合物。粗制混合物不经进一步纯化而进行到下一步。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(4-氟苄基)甲基]甲基氨基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(218B)

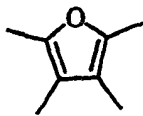
将化合物 36 (34.3 mg, 0.075 mmol)和化合物 218A 与 218A' (21 mg, ~0.088 mmol (218A))的甲苯(0.4 mL)溶液于 100℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温，然后减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化，用 25%丙酮/75%二氯甲烷洗脱，得到 30 mg (0.058 mmol, 77.7%)的 218B，为黄色固体。HPLC: 99%, 2.46min (保留时间)(YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 4 分钟内含有 0.2 磷酸的 10-90%甲醇水溶液，于 220 nm 监测)，MS (ES): m/z 516.26 [M+H]⁺。

实施例 219

(3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,5,6,7-四甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(219D)



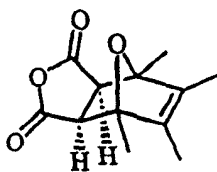
A. 2,3,4,5-四甲基呋喃(219A)



按照 Hancock 等, *J. Org. Chem.* 42,1850-1856 (1977)和 Amarnath, 等, *J. Org. Chem.*, 60, 301-307 (1995)中所述的方法, 制备化合物 219A。将 2-丙酮(100 mL, 1.1 mol)在 PbO_2 (26.7 g, 0.11 mol)上回流 28 小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤, 残余物用丙酮洗涤。将滤液减压浓缩以除去丙酮, 然后于 20 Torr 蒸馏。收集在 100-120℃之间馏出的部分, 得到 6.75 g (42.5%) 3,4-二甲基己-2,5-二酮, 为浅黄色油状物。

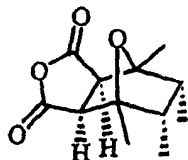
将 3,4-二甲基己-2,5-二酮(3.00 g, 21.1 mmol)和对甲苯磺酸(401 mg, 2.11 mmol)的苯(30 mL)溶液在迪安-斯达克榻分水器中加热至回流过夜。常压下蒸馏反应混合物, 以除去过量的苯。将残余的混合物转移至较小的烧瓶中, 于常压下蒸馏。收集在 80-100℃之间馏出的部分, 得到 509 mg (19%)的化合物 219A, 为浅黄色油状物。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-乙基-3a,4,7,7a-四氢-4,5,6,7-四甲基-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮(219B)



将化合物 219A (400 mg, 3.22 mmol)和马来酐(442 mg, 4.51 mmol)的 Et_2O (1.5 mL)溶液于室温搅拌过夜。然后将反应混合物置于冰箱中达 5 天, 此后收集产生的晶体并干燥, 得到 0.26 g (37%)的化合物 219B, 为黄褐色晶体。粗制化合物 219B 不经进一步纯化进行到下一步。

C. (3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β ,7 α)-4-乙基六氢-4,5,6,7-四甲基-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮(219C)



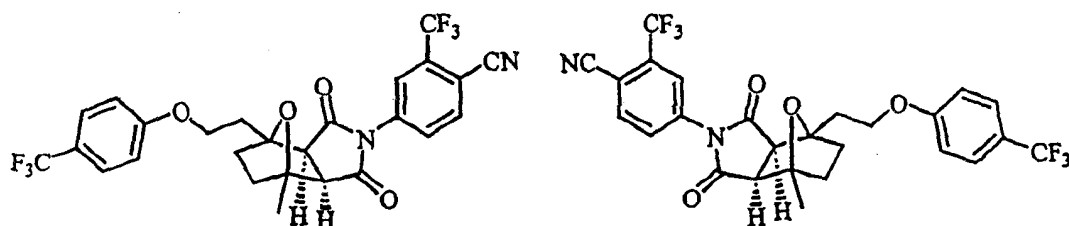
将化合物 219B (120 mg, 0.545 mmol)和 10% Pd/C (24 mg, 催化量)的 EtOAc (2 mL)溶液于室温在氢气囊下搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩, 得到 100 mg (0.446 mmol, 81.9%)的化合物 219C, 为白色固体, 所述化合物不经进一步纯化进行到下一步。

D. (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,5,6,7-四甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(219D)

将化合物 219C (44.4 mg, 0.2 mmol)、5-氨基-2-氰基三氟甲苯(45 mg, 0.24 mmol)、TEA (0.04 mL)和硫酸镁(20 mg)的甲苯(0.2 mL)溶液于 135 °C加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 然后减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 40% EtOAc/己烷洗脱, 然后用 MeOH 洗涤所得的固体, 得到 17 mg (0.043 mmol, 21.7%)的化合物 219D, 为白色固体。HPLC: 90%, 3.11 min (保留时间)(YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 391.2 [M-H]⁻。

实施例 220

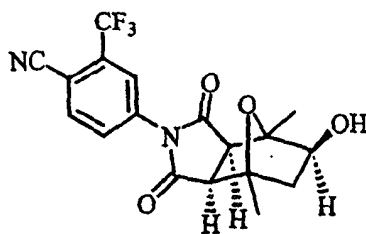
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(快洗脱对映体)和
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(慢洗脱对映体)(分
别为 220i 和 220ii)



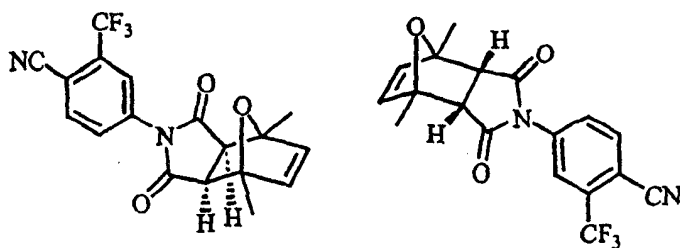
用手性正相液相色谱, 将外消旋化合物 35 分离为单个的对映体。用 Chiralpak AD 柱(50×500 mm), 用 85%己烷/7.5%甲醇/7.5%乙醇以 50mL/min 洗脱。使用 220 nm UV 检测。通过分析性手性正相色谱分析, 发现快洗脱异构体 - 化合物 220i (保留时间 = 55.86 min) 具有 95.8% ee ($[\alpha]_D^{25} = -53.02^\circ$, C = 3.134 mg/cc, 在二氯甲烷中), 而慢洗脱异构体 - 化合物 220ii (保留时间 = 62.86 min) 为 86% ee ($[\alpha]_D^{25} = +48.74^\circ$, C = 2.242 mg/cc, 在二氯甲烷中)。

实施例 221

(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(221B)



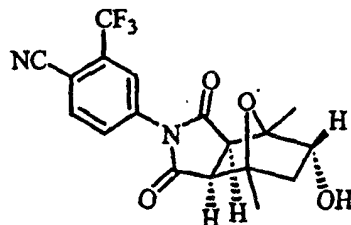
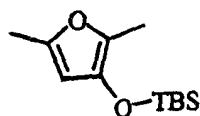
A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(221Ai)和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-(六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(221Aii)



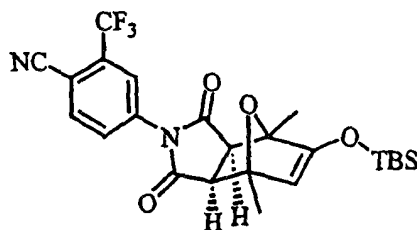
将 2,5-二甲基呋喃(0.8 mL, 7.51 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(按照实施例 1B 中所述方法合成)(1.00 g, 3.75 mmol)的苯(4 mL)溶液于 60℃加热过夜。将反应混合物减压浓缩,并置于高真空泵上,直至油状物固化,得到化合物 221Ai 和 221Aii(通过 LC 和 NMR 测定)的 3:1 混合物,为褐色固体,所述混合物不经进一步纯化直接用于下一步。

B. (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(221B)

于 0℃将 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3.75 mL, 3.75 mmol, 1M 的 THF 溶液)加入粗制化合物 221Ai 和 221Aii (3.75 mmol)的 THF (12.5 mL)溶液中。在原料耗尽后,将反应混合物减压浓缩。然后将所得的残余物溶于甲苯(12.5 mL)中,加入 Me_3NO (845 mg, 11.25 mmol),将混合物加热至回流过夜。然后将反应混合物冷却至室温,加入到水中,用 EtOAc (3X)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。经 SiO_2 快速色谱纯化,用 75% EtOAc/己烷洗脱,得到 0.354 g (25%)的化合物 221 B,为黄褐色粉末。HPLC: 90%, 2.45 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 381.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 222**(3 α ,4 β ,5 α ,7 β ,7 $\alpha\beta$)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(222D)****A. 3-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,5-二甲基呋喃(222A)**

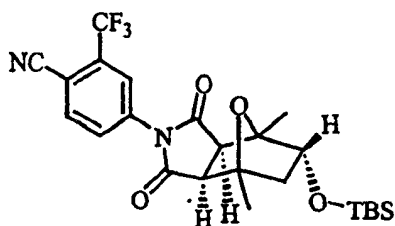
将 2,5-二甲基-3(3H)-呋喃酮(2.00 g, 17.8 mmol)溶于二氯甲烷(180 mL)中。于 25℃ 加入 TEA (7.43 mL, 53.5 mmol), 然后加入 TBSOTf(4.92 mL, 21.4 mmol)。1 小时后, 将反应物真空浓缩, 所得的浆液经硅胶柱分离, 用 3% TEA 的己烷溶液平衡。产物用 3% TEA/己烷洗脱, 得到 3.6 g 的化合物 222A, 为橙色油状物, 该化合物直接用于后续反应中。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[5-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(222B)

将 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(1.00 g, 3.85 mmol)溶于苯(5.0 mL)中, 加入化合物 222A (1.30 g, 5.77 mmol)。将反应混合物温热至 60℃ 达 2 小时, 然后冷却至 25℃。然后真空浓缩所述溶液, 得到化合物 222B, 为黄色油状物, 所述油状物不经纯化用

于下一个反应中。HPLC: 60%, 4.013 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

C. (3 α ,4 β ,5 α ,7 β ,7 $\alpha\beta$)-4-[5-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(222C)



将粗制化合物 222B (3.85 mmol)溶于乙酸乙酯(75 mL)中, 加入 10% Pd/C (1.20 g)。然后通过气囊引入氢气。24 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯冲洗, 并真空浓缩, 得到黄色油状物。粗产物经硅胶快速色谱纯化, 用二氯甲烷/丙酮(0%-1%-2%丙酮)洗脱, 得到作为黄色固体的化合物 222C (0.710 g)。HPLC: 100%, 4.160 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 517.6 $[M+Na]^+$ 。

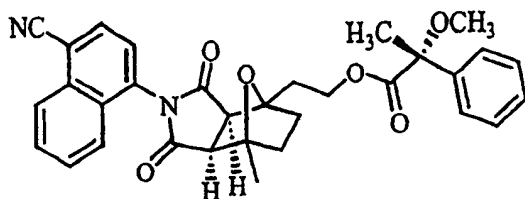
D. (3 α ,4 β ,5 α ,7 β ,7 $\alpha\beta$)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(222D)

将化合物 222C (0.040 g, 0.081 mmol)溶于 THF (1.0 mL)中, 加入 HF·吡啶(0.5 mL)。2 小时后, 小心地将反应物倾至冷的饱和碳酸氢钠水溶液中。然后混合物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合并的有机物用 1N HCl (1×10 mL)洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩, 得到作为黄色固体的化合物 222D (0.031 g)。NOE 实验证实为所指定的异构体。HPLC: 98%, 2.777 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%

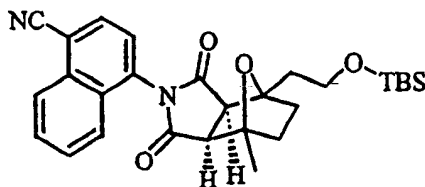
磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 403.06 $[M+Na]^+$ 。

实施例 223

(αR)- α -甲氧基苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯(223C)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(223A)

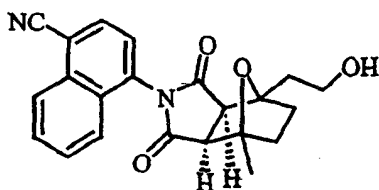


将 4-氨基-1-萘甲腈(19.2 g, 114 mmol)和马来酐(14.0 g, 113 mmol)的 AcOH (230 mL)溶液于 115℃ 加热 12 小时。冷却至室温后, 将反应混合物减压浓缩, 然后用二氯甲烷(2.5 L)稀释。有机层用水(3 L)洗涤 3 次, 用饱和碳酸钠水溶液(1 L)洗涤 1 次, 用盐水(1 L)洗涤 1 次, 经硫酸镁干燥, 并且减压浓缩至约 200 ml。经阳离子交换树脂(60 g, CUBX13M6, United Chemical Technologies)快速色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 25.0 g (88%) 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈, 为黄色固体。HPLC 96%, 2.48 min (Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内容含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 249.25 $[M+H]^+$ 。

在密封管内, 将 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(1.00 g, 4.03 mmol)悬浮于苯(6.0 mL)中, 加入化合物 204A (1.11 g, 5.24 mmol)。

将反应物于 60℃加热 16 小时，然后冷却至 25℃。真空除去苯，得到黄色固体。将固体溶于乙酸乙酯(40 mL)中，加入 Pd/C (10% Pd, 0.300 g)。然后通过气囊引入氢气。4 小时后，反应物通过硅藻土过滤，用乙酸乙酯冲洗。真空浓缩，达到浅黄色固体，所述固体经硅胶快速色谱纯化，用丙酮/氯仿(0%-1.5%-3%丙酮)洗脱，得到化合物 223A (1.53 g)，为黄色泡沫状物。HPLC: 86%, 4.173 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(223B)



将化合物 223A (1.37 g, 2.97 mmol)溶于 THF (8.0 mL)中，并转移至聚丙烯瓶中，并冷却至 0℃。然后加入 HF•吡啶(2.0 mL)。20 分钟后，小心地将反应物倾至冷饱和碳酸氢钠水溶液中，并用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。然后有机物用 1 N HCl 洗涤，并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩，得到化合物 223B (0.99 g)，为黄色泡沫状物，该泡沫状物不经进一步纯化。HPLC: 96%, 2.443 和 2.597 (阻转异构体) min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 399.02 [M+Na]⁺。

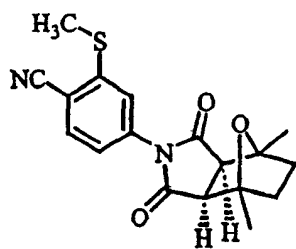
C. (α R)- α -甲氧基苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯(223C)

将化合物 223B (0.200 g, 0.575 mmol)加入至 WSDCC (0.138 g, 0.719 mmol)和(R)-杏仁酸(0.096 g, 0.575 mmol)的二氯甲烷(6.0 mL)溶液

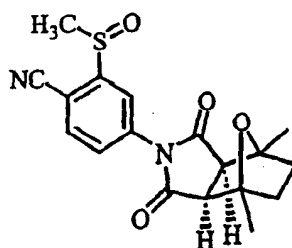
中。然后加入 4-DMAP (0.005 g), 将反应物于 25℃ 搅拌 4 小时。然后混合物用二氯甲烷稀释, 并用 1 N HCl (2×10 mL) 洗涤, 用碳酸氢钠 (10 mL) 洗涤 1 次, 并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩, 得到化合物 223C (0.220 g), 为黄色固体, 该固体不经进一步纯化。HPLC: 100%, 3.283 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 547.26 $[M+Na]^+$ 。

实施例 224

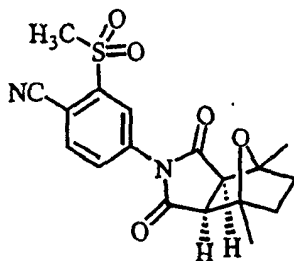
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲硫基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈(224)



按照实施例 208C 中所述的方法, 在密封管内, 使 4-氨基-2-(甲硫基)苄腈 (100 mg, 0.61 mmol, 按照 EP 40931 A1 中所述方法合成) 与化合物 20A (131 mg, 0.67 mmol)、硫酸镁 (161 mg, 1.34 mmol) 和 Et₃N (0.44 mL, 3.17 mmol) 在 0.50 mL 甲苯中反应, 经制备型反相 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 20×100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min) 后, 得到 137 mg (0.40 mmol, 66%) 的化合物 224, 为白色固体。HPLC: 100%, 2.73 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 401.0 $[M-H+OAc]^-$ 。

实施例 225**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲基亚硫酸基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈(225)**

向冰冷的化合物 224 (30 mg, 0.09 mmol) 在 2 mL 水/MeOH (1:1) 中的悬浮液中, 以一个固体份加入过硫酸氢钾制剂 (80 mg, 0.26 mmol)。将所得混合物于 0℃ 搅拌 4 小时, 然后用水 (10 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩, 留下残余物, 通过使该物质通过硅胶短柱过滤, 用二氯甲烷洗脱而纯化, 得到 32 mg (0.09 mmol, 100%) 的化合物 225, 为无色油状物。HPLC: 99%, 2.01 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 376.0 $[M+NH_4]^+$ 。

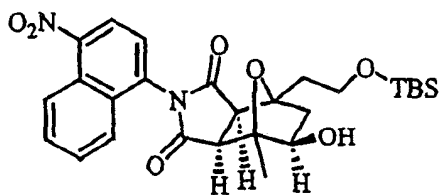
实施例 226**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(甲基磺酰基)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈(226)**

向化合物 225 (48 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 以一个固体份加入 mCPBA (145 mg, 50% 混合物, 0.42 mmol)。让所得的混合物温热至室温, 并搅拌 60 小时, 此时通过 HPLC 不再检测到原料。通

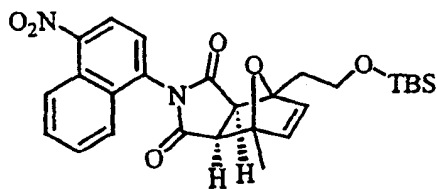
过加入饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)猝灭反应, 分离各层, 水层用二氯甲烷(20 mL)萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。残留的残余物经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min), 得到 48 mg (0.13 mmol, 92%) 的化合物 226, 为白色固体。HPLC: 100%, 2.07 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 392.0 $[M+NH_4]^+$ 。

实施例 227

(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-7-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]六氢-5-羟基-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(227B)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-3a,4,7,7a-四氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(227A)



将化合物 204A (455 mg, 1.894 mmol, 2 eq) 和 1-[4-硝基萘]-1H-吡咯-2,5-二酮(254 mg, 0.947 mmol, 1 eq)(按照实施例 223A 中关于 4-(2,5-二氢-2,5-二氧化-1H-1-基)-1-萘甲腈所述的方法制备)的苯(2 mL)溶液于 60℃ 加热过夜。将反应混合物减压浓缩, 得到粗制化合物 227A, 为褐

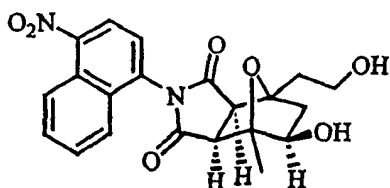
色固体, 该固体不经进一步纯化直接用于下一步中。

B. (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-7-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]六氢-5-羟基-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(227B)

于 0℃, 将 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.95 mL, 0.95 mmol, 1M 的 THF 溶液, 1 eq) 加入至粗制化合物 227A (0.95 mmol, 1 eq) 的 THF (2 mL) 溶液中。在通过 HPLC 表明化合物 227A 耗尽后, 减压浓缩反应混合物。然后将所得的残余物溶于甲苯 (2 mL) 中, 加入 Me_3NO (71 mg, 2.84 mmol, 3 eq), 并将混合物加热至回流过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 加入至水中, 用 EtOAc (3X) 萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。经 SiO_2 快速色谱纯化, 用 75% EtOAc/己烷的混合物洗脱, 得到 130.2 mg (26%) 的化合物 227B, 为褐色固体。HPLC: 94%, 3.92 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 527.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 228

(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-六氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(228)

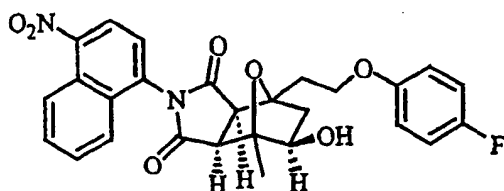


于 0℃, 将 TBAF (0.3 mL, 0.296 mmol, 1 M 的 THF 溶液) 和 HF (0.3 mL, 50% 水溶液) 在 CH_3CN (6 mL) 中的混合物加入至 227B (104 mg, 0.197 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中。将反应混合物于室温搅拌过夜。在经 TLC 表明原料耗尽后, 加入水和 EtOAc, 并分离各层。水层用 EtOAc (1X) 萃取, 合并的有机层用水 (1X) 和盐水 (1X) 洗涤, 经硫酸钠干燥并减

压浓缩。经 SiO_2 快速色谱纯化, 用 5% MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到 61.2 mg (75%) 的化合物 228, 为黄色固体。HPLC: 99%, 2.47 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 411.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 229

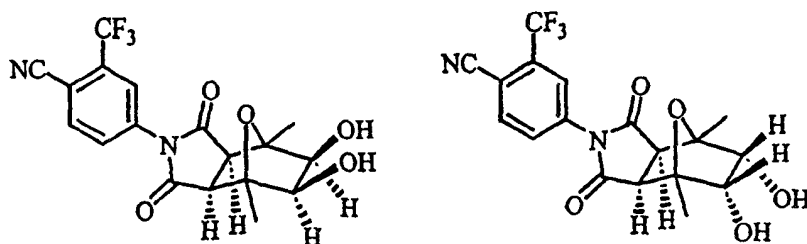
(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-5-羟基-4-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(229)



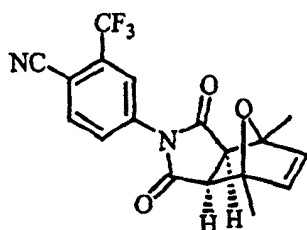
加入 DBAD (37.7 mg, 0.164 mmol) 至 PPh_3 (43 mg, 0.164 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氟苯酚 (18.3 mg, 0.164 mmol), 再搅拌反应混合物 5 分钟。加入化合物 228 (45 mg, 0.109 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液, 将混合物于室温搅拌过夜。HPLC 显示, 所述粗制反应混合物含有大多数原料二醇(化合物 228), 因此, 于室温下加入该混合物至先前预先形成的 PPh_3 (86 mg)、DBAD (75.4 mg) 和苯酚 (36.6 mg) 在 THF (4 mL) 中的混合物中。继续搅拌, 直至所有化合物 228 耗尽。然后减压浓缩反应物。经制备型色谱纯化[HPLC, 15.2 min (保留时间)(YMC S5 ODS A 柱, 20×100 mm, 在 15 分钟内容含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测)], 得到 25.0 mg (45%) 的化合物 229, 为浅黄色固体。HPLC: 99%, 3.53 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 505.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 230

(3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈和(3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(分别为 230Bi 和 230Bii)



A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(1,3,3a,4,7,7a-六氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(230A)



将 3,5-二甲基呋喃(1.23 mL, 11.54 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(2.00 g, 7.69 mmol)溶于苯(10 mL)中,并于 60℃加热 18 小时。然后真空除去挥发性有机物。所得的粗制化合物 230A 不经纯化而用于下一步。HPLC: 71%, 3.007 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

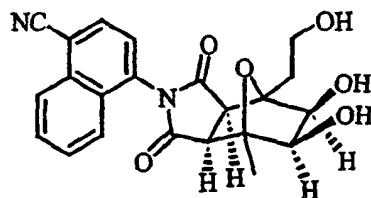
B. (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈和(3 α ,4 β ,5 α ,6 α ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5,6-二羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(230Bi 和 230Bii)

将化合物 230A (0.100 g, 0.281 mmol)溶于丙酮中, 加入 N-甲基吗

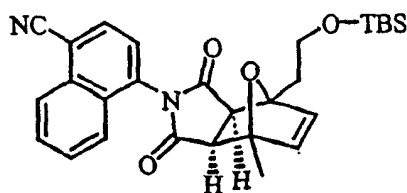
啉-N-氧化物(50%水溶液, 0.100 mL, 0.42 mmol)。然后加入 OsO_4 (4%水溶液, 0.014 mmol)。于 25°C 3 小时后, 反应完成, 在剧烈搅拌下加入亚硫酸钠(0.250 g)。15 分钟后, 加入盐水(10 mL), 溶液用 EtOAc (3×15 mL) 萃取。有机物经无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。粗制二醇混合物经制备型 TLC 纯化, 用 18% 丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.038 g 的化合物 230Bi (β 面型) 和 0.012 g 的化合物 230Bii (α 面型), 为浅黄色固体。化合物 230Bi: HPLC: 100%, 2.567 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 397.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。化合物 230Bii: HPLC: 100%, 2.417 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 397.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 231

(3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-(羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(231C)



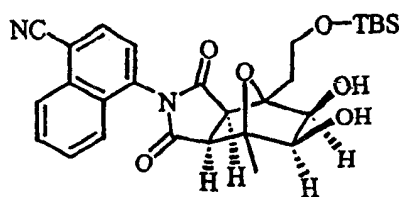
A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(231A)



将化合物 204A (29.03 g, 120 mmol) 和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-

1-基)-1-萘甲腈(20.0 g, 80.6 mmol)悬浮于苯(80 mL)中, 并加热至 60℃ 达 14 小时。然后于 40℃ 真空浓缩混合物达 40 分钟。将所得的浆液冷却至 25℃, 然后悬浮于 MeOH (200 mL)中, 于室温搅拌 30 分钟。然后将溶液冷却至 0℃ 达 30 分钟, 然后过滤, 用冷 MeOH 冲洗。所得的固体真空干燥, 得到 26.1 g 粗制化合物 231A, 为白色固体。将甲醇溶液真空浓缩, 再悬浮于 MeOH (50 mL)中, 并冷却至 -20℃ 达 4 小时。然后过滤所述溶液, 用冷 MeOH 冲洗。所得的固体真空干燥, 得到 3.8 g 的化合物 231A, 为白色固体。HPLC: 95%, 4.227 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

B. (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5,6-二羟基-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(231B)



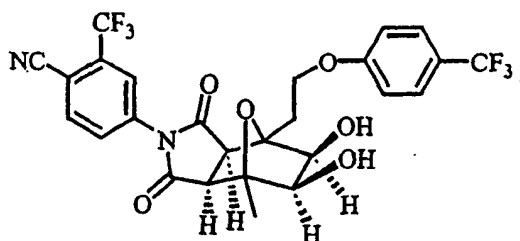
将化合物 231A (0.400 g, 0.851 mmol)溶于丙酮(9.0 mL)中, 加入 N-甲基吗啉-N-氧化物(50%水溶液, 0.0150 mL, 1.28 mmol)。然后加入 OsO₄ (4%水溶液, 0.043 mmol)。于 25℃ 3 小时后, 反应完成, 在剧烈搅拌下加入亚硫酸钠(1.0 g)。15 分钟后, 加入盐水(30 mL), 溶液用 EtOAc (3×50 mL)萃取。有机物经无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。粗制二醇经二氧化硅快速色谱纯化, 用 5-25% 丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.355 g 的化合物 231 B, 为黄色固体。HPLC: 93%, 3.903 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 522.00 [M+H]⁺。

C. (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-(羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(231C)

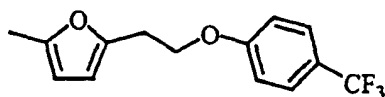
将化合物 231 B (0.400 g, 0.766 mmol)溶于 THF (5.0 mL)中, 将其转移至聚丙烯瓶中, 并冷却至 0℃。然后加入 HF•吡啶(1.0 mL)。20 分钟后, 小心地将反应物倾至冷饱和碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。然后, 有机物用 1 N HCl 洗涤 1 次, 并经无水硫酸钠干燥。真空浓缩, 得到化合物 231C (0.290 g), 为黄色泡沫状物, 该物质不经进一步纯化。HPLC: 92%, 2.273 和 2.423 (阻转异构体) min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 409.10 [M+H]⁺。

实施例 232

(3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈 (232C)



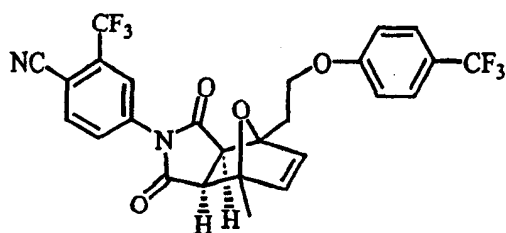
A. 2-甲基-5-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]呋喃(232A)



向三苯膦(1.56 g, 5.95 mmol)的 THF (40 mL)溶液中加入 DBAD (1.37 g, 5.95 mmol)。10 分钟后, 加入 4-三氟甲基苯酚(0.964 g, 5.95 mmol)。再过 10 分钟后, 加入化合物 21A (0.500 g, 3.97 mmol)。于 25℃ 14 小时后, 将反应物真空浓缩, 并经二氧化硅快速色谱纯化, 用氯

仿洗脱, 得到 0.713 g 的化合物 232A, 为透明油状物。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[1,3,3a,4,7,7a-六氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈 (232B)



将化合物 232A (0.301 g, 1.15 mmol) 和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代 1H-吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈 (0.220 g, 0.846 mmol) 悬浮于苯 (1.5 mL) 中, 并加热至 60℃ 达 14 小时。然后于 40℃ 真空浓缩混合物达 40 分钟。粗产物经二氧化硅快速色谱纯化, 用 10-0% 己烷的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.199 g 的化合物 232B, 为黄色固体。通过 NOE 实验, 表征化合物 232B 为外型非对映体。HPLC: 94%, 3.993 min (保留时间) (YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

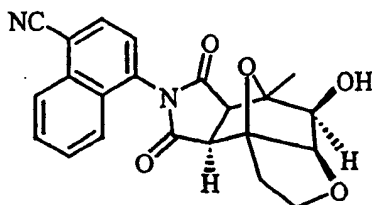
C. (3 α ,4 β ,5 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5,6-二羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈 (232C)

将化合物 232B (0.075 g, 0.140 mmol) 溶于丙酮 (2.0 mL) 中, 加入 N-甲基吗啉-N-氧化物 (50% 水溶液, 0.025 mL, 0.21 mmol)。然后加入 OsO₄ (4% 水溶液, 0.007 mmol)。于 25℃ 3 小时后, 反应完成, 在剧烈搅拌下加入亚硫酸钠 (0.25 g)。15 分钟后, 加入盐水 (5 mL), 溶液用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。有机物经无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。粗制二醇经制备型硅胶 TLC 纯化, 用 10% 丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.038 g 的化合物 232C, 为黄色固体。HPLC: 98%, 3.747 min (保留时间) (YMC S5

ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 593.08 $[M+Na]^+$ 。

实施例 233

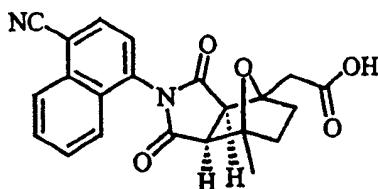
(3 α ,4 β ,5 β ,5a β ,8a β ,8b α)-4-(10-氰基-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,8a-环氧-2H-呋喃并[3,2-e]异吲哚-2-基)-1-萘甲腈(233)



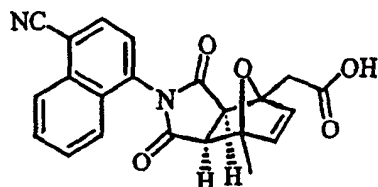
向三苯膦(0.072 g, 0.276 mmol)的 THF (3.0 mL)溶液中加入 DBAD (0.063 g, 0.276 mmol)。10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚(0.033 g, 0.276 mmol)。再过 10 分钟后, 加入化合物 231C (0.075 g, 0.184 mmol)。于 25℃ 3 小时后, 将反应物真空浓缩, 并经制备型硅胶 TLC 纯化, 用 15% 丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.068 g 的化合物 233, 为白色固体。HPLC: 95%, 2.430 和 2.560 min (阻转异构体)(保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 391.09 $[M+H]^+$ 。

实施例 234

(3 α ,4 β ,7 β ,7a α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸(234B)



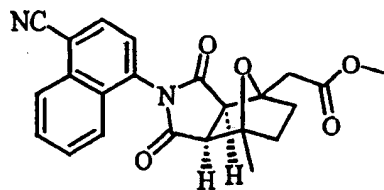
A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸(234A)



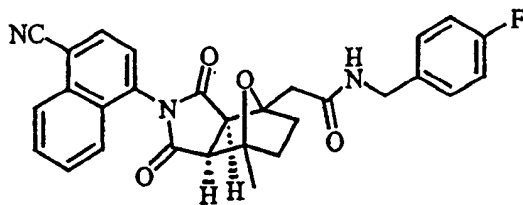
将 5-甲基-2-呋喃乙酸(0.500 g, 3.57 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(0.899 g, 3.57 mmol)溶于苯(3.0 mL)中, 于 60℃ 加热 2 小时, 然后冷却至 25℃。12 小时后, 从溶液中沉淀白色固体, 将其滤出, 并用乙醚冲洗, 得到 1.20 g 的化合物 234A, 为浅黄色固体。NMR 表明仅有一种非对映体。HPLC: 86%, 2.767 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 389.45 $[M+H]^+$ 。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸(234B)

将化合物 234A (1.1 g, 2.82 mmol)溶于 EtOH/EtOAc (1:1, 50 mL) 中, 加入 Pd/C (10% Pd, 0.4 g), 然后通过气囊加入氢气。于 25℃ 5 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 冲洗, 并真空浓缩, 得到 1.00 g 的化合物 234B, 为黄色固体。HPLC: 80%, 2.84 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 391.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 235**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酸甲酯(235)**

将化合物 234B (0.050 g, 0.125 mmol)溶于乙腈(2.0 mL)中, 然后加入 DCC (0.025 g, 0.125 mmol), 接着加入 HOAc (0.018 g, 0.125 mmol)。加入 4-氟苄醇(0.014 mL, 0.125 mmol), 将反应物搅拌 3 小时。然后真空浓缩反应物, 并经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测)。纯化得到 0.040 g 作为白色固体的化合物 235, 而不是预期的苄酯。通过 NMR 或 LC-MS 没有观测到预期的苄酯。HPLC: 100%, 3.033 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 405.51 $[M+H]^+$ 。

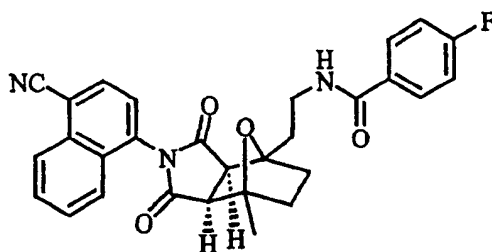
实施例 236**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-N-[(4-氟苄基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺(236)**

将化合物 234B (0.100 g, 0.256 mmol)溶于乙腈(4.0 mL)中。然后加入 HOAc (0.035 g, 0.256 mmol)和 DCC (0.049 g, 0.256 mmol), 接着加入 4-氟苄胺(0.030 mL, 0.256 mmol)。于 25℃ 4 小时后, 将反应物真空浓缩, 并经制备型 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm, 在 15 分钟内含

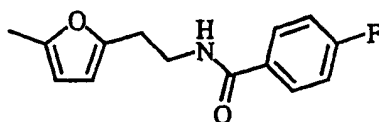
有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.085 g 的化合物 236, 为白色固体。HPLC: 100%, 3.277 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 498.43 $[M+H]^+$ 。

实施例 237

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异呋喃-4-基]乙基]-4-氟苯甲酰胺(237B)



A. 4-氟-N-[2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基]苯甲酰胺(237A).



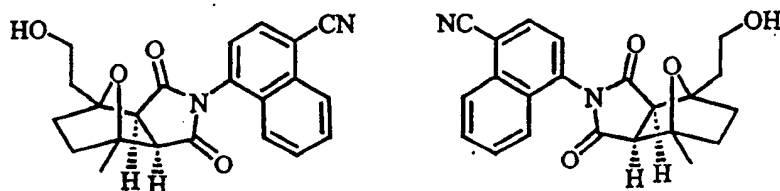
于室温下, 将 4-氟苯乙酰基氯(0.29 mL, 2.44 mmol)滴加至 β -(5-甲基-2-呋喃基)乙胺(300 mg, 2.44 mmol, 按照 Yur'ev, Yu. K.等 *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 33, 3444-8 (1963)的方法制备)的 THF (2.5 mL)溶液中, 然后滴加 Et₃N (0.34 mL, 2.44 mmol)中。一旦通过 HPLC 表明原料耗尽, 则反应物用水猝灭, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。通过快速色谱纯化, 用 0%-50% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 523 mg (95%)的化合物 237A, 为白色固体。HPLC: 99%, 2.84 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 248.15 $[M+H]^+$ 。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-[2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]-4-氟苯甲酰胺(237B)

将化合物 237A (221.5 mg, 0.896 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(222.4 mg, 0.896 mmol)的苯(4 mL)溶液于 60℃加热过夜。将反应混合物减压浓缩,并溶于 EtOAc (30 mL)中。加入 10% Pd/C (50 mg), 在氢气囊下将混合物搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土柱过滤并减压浓缩。经快速色谱纯化,用 25%-75% EtOAc/己烷梯度洗脱,得到 160.3 mg (36%)的化合物 237B, 为灰白色固体。HPLC: 97%, 3.13 和 3.23 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 498.11 [M+H]⁺。

实施例 238

[3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(238i 和 238ii)

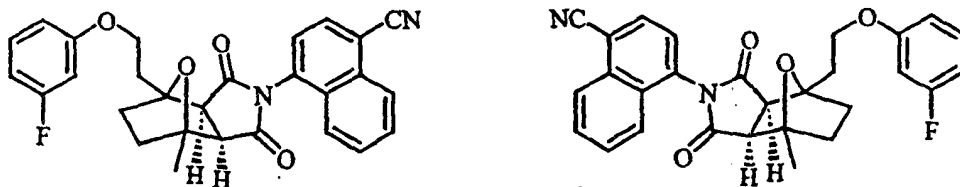


用制备型手性 HPLC (CHIRALPAK AD 5×50 cm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1)的庚烷溶液(等度)洗脱, 以 50 mL/min, 于 220 nm), 将外消旋化合物 223B 分离为其对映体,得到快洗脱化合物 238i (Chiral HPLC: 13.54 min; CHIRALPAK AD 4.6×250 mm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1)的庚烷溶液, 以 1 mL/min 洗脱)和慢洗脱化合物 238ii (Chiral HPLC: 14.99 min; CHIRALPAK AD 4.6×250 mm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1)的庚烷溶液, 以 1 mL/min 洗脱)。未确定化合物 238i 和 238ii 的绝对构象。为了使命名简化, 在本文中将化合物 238i 指定

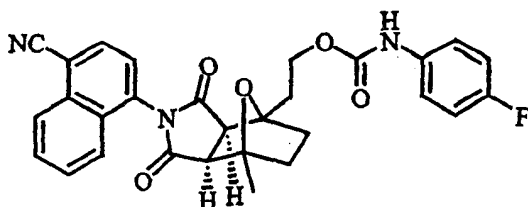
为具有“R”构型，而化合物 238ii 指定为具有“S”构型。在本文中从化合物 238i 衍生的对映体纯产物被指定为具有“R”构型，而从化合物 238ii 衍生的对映体纯产物被指定为具有“S”构型。

实施例 239

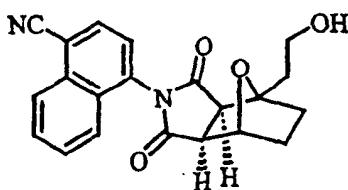
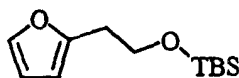
[3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aS-(-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(239i 和 239ii)



向三苯膦(0.0524 g, 0.20 mmol)的 THF (2.0 mL)溶液中加入 DBAD (0.046 g, 0.2 mmol)。10 分钟后，加入 3-氟苯酚(0.018 mL, 0.2 mmol)。再过 10 分钟后，加入对映体纯化合物 238i (0.050 g, 0.133 mmol)。于 25℃3 小时后，将反应物真空浓缩，并经制备型 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm, 在 15 分钟內含有 0.2% TFA 的 10-90%甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.031 g 的化合物 239i, 为白色固体。用对映体纯化合物 238ii 重复该程序, 得到化合物 239ii。化合物 239i: HPLC: 100%, 3.80 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟內含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 471.65 [M+H]⁺, [α]_D²⁵ = -47.371 (c = 4.412 mg/cc, 二氯甲烷)。化合物 239ii: HPLC: 100%, 3.80 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟內含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 471.65 [M+H]⁺, [α]_D²⁵ = +24.3 (c = 4.165 mg/cc, CH₂Cl₂)。

实施例 240**(4-氟苯基)氨基甲酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯(240)**

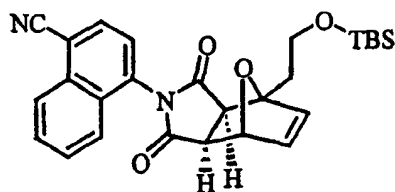
将化合物 223B (0.100 g, 0.279 mmol)溶于二氯乙烷(3.0 mL)中, 加入异氰酸 4-氟苯酯(0.048 mL, 0.419 mmol), 然后于 60℃加热。2 小时后, 将反应物冷却至 25℃, 并用二氯甲烷稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)洗涤 1 次, 然后有机物经无水硫酸钠干燥。粗制物质经二氧化硅快速色谱纯化, 用 15%丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.098 g 的化合物 240, 为黄色泡沫状物。HPLC: 98%, 3.320 和 3.457 min (阻转异构体)(保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 514.13 $[M+H]^+$ 。

实施例 241**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(241D)****A. 2-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]呋喃(241A)**

于 25℃将 2-(2-羟乙基)呋喃(1.00 g, 8.93 mmol, 实施例 255A)溶于

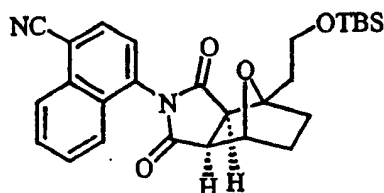
DMF 中, 加入咪唑(0.790 g, 11.61 mmol)。然后在 5 分钟内分多次加入 TBSCl (1.35 g, 8.93 mmol)。2 小时后, 将反应物倾至乙醚(300 mL)中, 顺序用水(1×100 mL)、1 N HCl (1×100 mL)和盐水(1×100 mL)洗涤。然后合并的有机物经硫酸镁干燥并真空浓缩。化合物 241A 作为透明油状物分离出来(1.77 g), 该物质不经纯化而用于下一步中。HPLC: 100%, 4.233 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(241B)



在密封管内, 将4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(0.721 g, 3.40 mmol)悬浮于苯(5.0 mL)中, 并加入化合物 241A (1.00 g, 4.42 mmol)。将反应物于 60℃加热 16 小时, 然后冷却至 25℃。真空除去苯, 得到黄色固体。粗制物质经二氧化硅快速色谱纯化, 用 1-5%丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 1.37 g 的化合物 241 B, 为黄色固体。NMR 实验证实了外型异构体的指定。HPLC: 100%, 4.030 和 4.110 (阻转异构体) min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(241C)



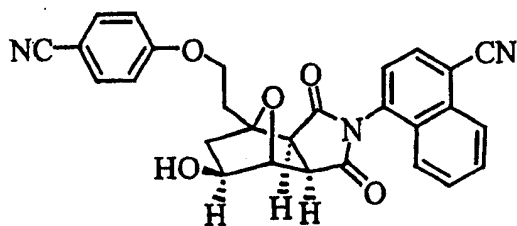
将化合物 241 B (0.500 g, 1.14 mmol)溶于乙酸乙酯(40 mL)中, 并加入 Pd/C (10% Pd, 0.200 g)。然后通过气囊引入氢气。4 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯冲洗, 并真空浓缩, 得到浅黄色固体, 该固体经硅胶快速色谱纯化, 用丙酮/氯仿(0%-1.5%-3%丙酮)洗脱, 得到化合物 241 C (0.450 g), 为黄色泡沫状物。

D. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(241D)

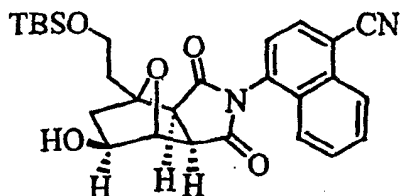
将化合物 241C (0.283 g, 0.50 mmol)溶于 2% 12N HCl 的无水乙醇 (10 mL)溶液中。1 小时后, 反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 并用二氯甲烷(4×20 mL)萃取。合并的有机物经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 0.211 g 的化合物 241D, 为白色固体。HPLC: 100%, 2.14 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 363.45 [M+H]⁺。

实施例 242

(3 α ,4 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-6-羟基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(242C)

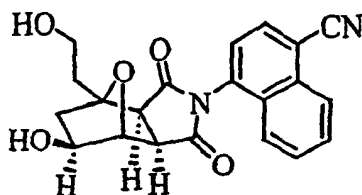


A. (3 α ,4 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-6-羟基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(242A)



将化合物 241B (1.00 g, 2.28 mmol)和 Wilkinson 催化剂(0.105 g, 0.114 mmol)在 25℃、真空下快速搅拌 1 小时,然后用氮气吹扫。然后加入 THF (30 mL),接着在烯烃完全溶解后加入儿茶酚硼烷(0.487 mL, 4.57 mmol)。1 小时后,将反应物冷却至 0℃,加入 pH 7.2 磷酸盐缓冲液(33 mL),然后加入 EtOH (13 mL)和 H₂O₂ (30%水溶液, 3.0 g)。于 0℃3 小时后,通过 LC 分析,反应完成,混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合并的有机物用 10%亚硫酸钠/1N NaOH 的 1:1 混合物(50 mL)洗涤,然后用盐水(50 mL)洗涤 1 次。合并所有的水相,用二氯甲烷(50 mL)萃取,将有机相与先前的萃取液混合。然后所有的有机物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。粗制物质经二氧化硅快速色谱纯化,用 10-20%丙酮的氯仿溶液洗脱,得到 0.634 g 的化合物 242A,为白色泡沫状物。HPLC: 96%, 3.797 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 493.13 [M+H]⁺。

B. (3 α ,4 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-6-羟基-4-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(242B)



将化合物 242A (0.400 g, 0.813 mmol)溶于 2% 12N HCl 的无水乙醇

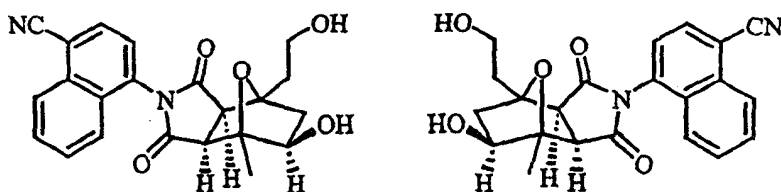
(10 mL)溶液中。1 小时后, 反应物用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 并用 EtOAc (4×20 mL)萃取。合并的有机物经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 0.305 g 的化合物 242B, 为白色固体。HPLC: 90%, 2.043 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 379.09 $[M+H]^+$ 。

C. (3 α ,4 β ,6 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-6-羟基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(242C)

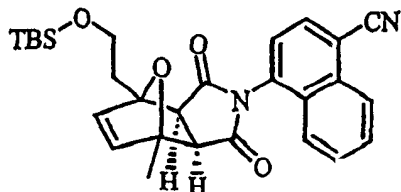
向三苯膦(0.054 g, 0.207 mmol)的 THF (2.0 mL)溶液中加入 DBAD (0.048 g, 0.207 mmol)。10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚(0.025 g, 0.207 mmol)。再过 10 分钟后, 加入化合物 242B (0.050 g, 0.138 mmol)。于 25℃3 小时后, 将反应物真空浓缩, 并经制备型二氧化硅 TLC 纯化, 用 25%丙酮/氯仿洗脱, 得到 0.056 g 的化合物 242C, 为白色固体。HPLC: 90%, 2.987 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 480.10 $[M+H]^+$ 。

实施例 243

[3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(243Di 和 243Dii)

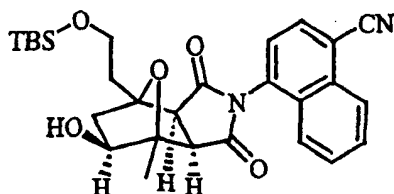


A. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(243A)



加入 4-(2,5-二氢-2,5-二氧化-1H-1-基)-1-萘甲腈(18.3 g, 68.7 mmol)至化合物 204A (26.6 g, 110.6 mmol)的苯(75 mL)溶液中,并于 60℃加热过夜。冷却至室温后,减压浓缩反应混合物。残余物在 0℃搅拌下用 MeOH (250 mL)处理 10 分钟。滤出所得的固体,用冷 MeOH (2 X 10 mL)洗涤并干燥,得到 26.7 g (79.5%)的化合物 243A,为黄色固体。上述固体的 HPLC 分析表明它为 95%的纯度(HPLC 条件: 95%, 2.48 min (Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90%甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测))。然后减压浓缩滤液,所得的固体经色谱纯化,用 3%丙酮/CHCl₃ 纯化,得到另外 4.36 g 的化合物 243A (13%),达到最终 92.5%的收率。

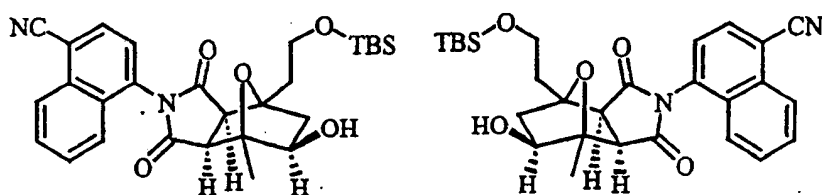
B. (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧化-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(243B)



将 243A (10 g, 20.46 mmol)和 RhCl(PPh₃)₃ (0.947 mg, 1.02 mmol)的混合物抽空,并充满氩气(3X)。加入 THF (200 mL),并且一旦所有颗粒溶解,则缓慢滴加儿茶酚硼烷(4.4 mL, 40.93 mmol)。当通过 HPLC 测定产物生成停止后,将反应混合物冷却至 0℃,并用磷酸盐缓冲液

(330 mL, pH 7.2)猝灭, 然后加入 EtOH (130 mL)和过氧化氢(300 mL, 30%水溶液)。一旦硼酸盐耗尽, 则混合物用二氯甲烷(3X)萃取, 合并的有机层用 1N NaOH、10%亚硫酸氢钠水溶液(1:1, 1X)和盐水(1X)洗涤。合并的洗涤液用二氯甲烷(1X)萃取, 合并的有机层经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化, 用 10%-30%丙酮/氯仿梯度在 25 分钟内洗脱, 得到 7.1 g (68%) 243B, 为浅黄色固体。HPLC 条件: 98%, 3.82 min (Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。

C. [3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(243Ci 和 243Cii)



通过手性正相液相色谱, 将外消旋化合物 243B 分离为各个对映体。使用 Chiralpak OD 柱(50×500 mm), 用 13% EtOH/己烷在 99 分钟内以 50mL/min 洗脱, 于 220 nm 检测。快洗脱异构体化合物 243Ci 的保留时间 = 45 min, 而慢洗脱异构体化合物 243Cii 的保留时间 = 66 min。

D. [3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和 [3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(243Di 和 243Dii)

将化合物 243Ci (0.84g, 2.14 mmol)溶于 2% 12 N HCl/EtOH (20 mL)

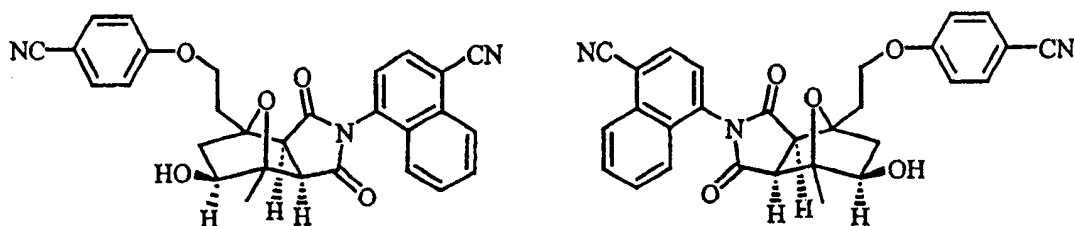
中, 搅拌 5 分钟, 并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 5-10% MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到 0.57 g (88%) 的 243Di。通过分析性手性正相色谱, 发现从快洗脱异构体(243Ci)馏出的化合物 243Di 为 99.7% ee。HPLC 条件: 99.7%, 2.17 min (Chiralcel OJ 44.6 X 250 mm, 10 micron, 40℃, 等度 80%庚烷/20% EtOH/MeOH (1:1), 1.0 mL/min., 于 288 nm 检测)。

将化合物 243Cii (0.86 g, 2.19 mmol) 溶于 2% 12N HCl/EtOH (20 mL) 中, 搅拌 5 分钟, 并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 5-10% MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到 0.60 g (90%) 的 243Dii。通过分析性手性正相色谱, 发现从慢洗脱异构体(243Cii)馏出的化合物 243Dii 具有 87.1% ee。HPLC 条件: 87.1%, 18.4 min (Chiralcel OJ 44.6 X 250 mm, 10 micron, 40℃, 等度 80%庚烷/20% EtOH/MeOH (1:1), 1.0 mL/min., 于 288 nm 检测)。

未确定化合物 243Di 和 243Dii 的绝对构象。为了使命名简化, 在本文中将化合物化合物 243Di 指定为具有“S”构型, 而化合物 243Dii 指定为具有“R”构型。在本文中从化合物 243Di 衍生的对映体纯产物被指定为具有“S”构型, 而从化合物 243Dii 衍生的对映体纯产物被指定为具有“R”构型。

实施例 244

[3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(244i 和 244ii)



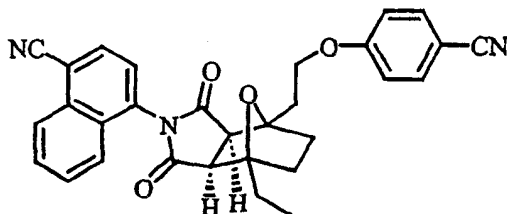
加入 DBAD (26 mg, 0.115 mmol) 至 PPh₃ (30 mg, 0.115 mmol) 的

THF (0.65 mL)溶液中。搅拌 10 分钟后,加入 4-氰基苯酚(13.6 mg, 0.115 mmol), 再将反应混合物搅拌 5 分钟。加入化合物 243Di (30 mg, 0.076 mmol), 于室温搅拌混合物 1 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 30%丙酮/70% CHCl₃ 洗脱, 得到 23.1 mg (0.047 mmol, 61.7%) 的化合物 244i。HPLC 条件: 95%, 3.06 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90%甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 494.09 [M+H]⁺。[α]_D = 53.30°, C = 4.5 mg/cc 的 THF, 于 589 nm)。

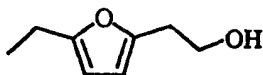
加入 DBAD (26 mg, 0.115 mmol)至 PPh₃ (30mg, 0.115 mmol)的 THF (0.65 mL)溶液中。搅拌 10 分钟后,加入 4-氰基苯酚(13.6 mg, 0.115 mmol), 再将反应混合物搅拌 5 分钟。加入化合物 243Dii (30 mg, 0.076 mmol), 于室温搅拌混合物 1 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 30%丙酮/70% CHCl₃ 洗脱, 得到 20.3 mg (0.041 mmol, 54.2%) 的化合物 244ii。HPLC 条件: 90%, 3.07 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90%甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 494.09 [M+H]⁺。[α]_D = -42.87°, C = 6.6 mg/cc 的 THF, 于 589 nm)。

实施例 245

(3α,4β,7β,7α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(245D)

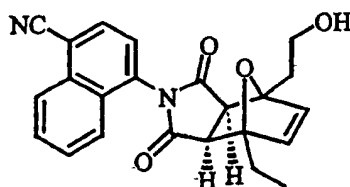


A. 2-乙基-5-(2-羟乙基)呋喃(245A)



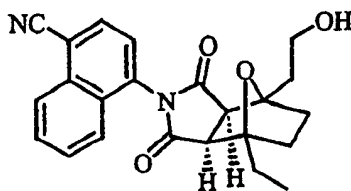
于-25℃加入 n-BuLi (2.5 M 己烷溶液, 4.4 mL, 11 mmol)至 2-乙基咪喃(1.05 mL, 10 mmol)的 THF (10 mL)溶液中。将溶液温热至室温, 有搅拌 3 小时。于-78℃加入环氧乙烷(0.75 mL)。于-15℃搅拌反应物达 0.5 小时, 然后于室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用乙醚 (3 ×)萃取。合并的萃取液用水(1 ×)和盐水(1 ×)洗涤并经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化, 用 30% EtOAc/70%己烷洗脱, 得到 1.12 g (8.02 mmol, 80.2%)的化合物 245A 为黄色油状物。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-乙基-1,3,3a,4,7,7a-六氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(245B)



将化合物 245A (280 mg, 2.00 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(496 mg, 2.00 mmol)的苯(2 mL)溶液于 60℃搅拌 2 小时。减压浓缩反应混合物。黄色固体 - 化合物 245B 直接用于下一步。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-乙基八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(245C)



将化合物 245B (764 mg, 1.97 mmol)和 10% Pd/C (115 mg, 催化量)在 EtOAc (36 mL)中的混合物于室温、氢气环境下搅拌 2 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩, 得到 779 mg 粗制化合物 245C。该粗产物经硅胶快速色谱纯化, 用 70% EtOAc/30%己烷洗脱, 得到 235 mg (0.6 mmol, 30.1%)的化合物 245C。HPLC 条件: 99%, 2.84 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90%甲醇水溶液的 4 分钟梯度,

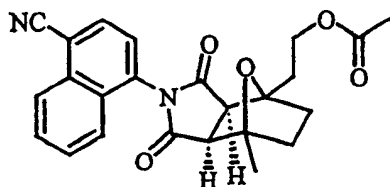
于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 391.12 $[M+H]^+$ 。

D. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(245D)

加入 DBAD (44.2 mg, 0.192 mmol) 至 PPh_3 (50.4 mg, 0.192 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚 (23 mg, 0.192 mmol), 再搅拌反应混合物 5 分钟。加入化合物 245C (50 mg, 0.128 mmol), 于室温下搅拌混合物 2 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 40% EtOAc/60% 己烷洗脱, 得到 43 mg (0.087 mmol, 68.4%) 的化合物 245D, 为白色固体。HPLC 条件: 99%, 3.65 min (YMC S5 ODS 4.6 $\times$ 50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 492.16 $[M+H]^+$ 。

实施例 246

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(乙酰氧基)乙基]-2-(4-氰基-1-萘基)六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(246)

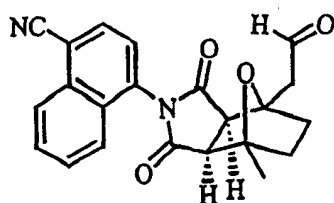


于 25 $^{\circ}$ C 下, 将化合物 223B (0.100 g, 0.279 mmol) 溶于二氯甲烷 (3.0 mL) 中, 加入吡啶 (0.071 mL, 0.837 mmol) 和 4-DMAP (1.0 mg)。然后加入乙酸酐 (0.053 mL, 0.559 mmol), 将反应物于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 20 小时。20 小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将反应物搅拌 30 分钟。然后, 混合物用二氯甲烷 (2 $\times$ 20 mL) 萃取。随后, 有机物用 1N HCl (10 mL) 洗涤 1 次, 然后经无水硫酸钠干燥。真空浓缩后, 粗制物质经制备型二氧化硅 TLC 纯化, 用 12% 丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.073 g 的化合物 246, 为黄色泡沫状物。HPLC: 95%, 2.837 和 3.027 min (阻转异构体)(保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的

10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 441.10 $[M+Na]^+$.

实施例 247

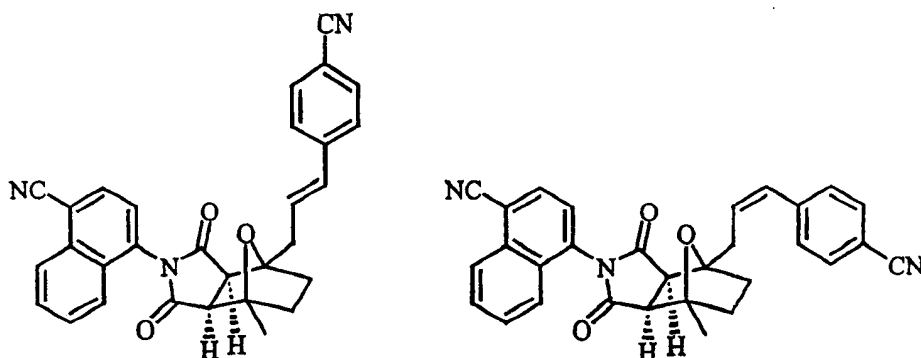
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(2-氧代乙基)-4,7-环氧
2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(247)



加入草酰氯(2.0 M 溶液, 1.73 mL, 3.5 mmol)至干燥二氯甲烷(10 mL)中, 并冷却至-78℃。然后滴加 DMSO (0.283 mL, 3.99 mmol), 放出气体。15 分钟后, 加入化合物 223B (1.00 g, 2.66 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液。15 分钟后, 加入 TEA (1.10 mL, 7.98 mmol), 并将反应物缓慢温热至 25℃。然后加入水(30 mL), 混合物用二氯甲烷(100 mL)稀释。然后, 有机物用 1 N HCl (30 mL)洗涤 1 次, 用水(30 mL)洗涤 1 次, 用盐水(30 mL)洗涤 1 次, 然后经无水硫酸钠干燥。粗产物通过真空浓缩分离, 得到化合物 247, 为橙色泡沫状物。粗制化合物 247 直接进行到下一个反应中。HPLC: 100%, 2.70 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 483. 65 $[M+H]^+$.

实施例 248

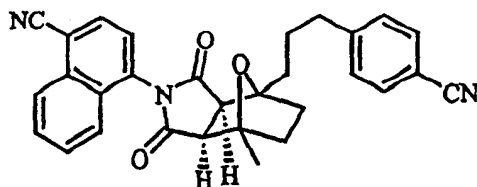
[3 α ,4 β (E),7 β ,7 α]-4-[4-[3-(4-氰基苯基)-2-丙烯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3 α ,4 β (Z),7 β ,7 α]-4-[4-[3-(4-氰基苯基)-2-丙烯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(248i 和 248ii)



将氯化(4-氰基苄基)-三苯基磷鎓(0.072 g, 0.174 mmol)悬浮于 THF (2.0 mL)中, 并冷却至 0℃。然后滴加 n-BuLi (1.6 M 溶液, 0.092 mL, 0.147 mmol), 产生均相溶液。将溶液温热至 25℃ 达 15 分钟, 然后冷却至 0℃。然后加入化合物 247 (0.050 g, 0.134 mmol)的 THF 溶液。1 小时后, 反应物用饱和氯化铵水溶液猝灭, 然后用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合并的有机物经无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。粗制物质经制备型 TLC 纯化, 用 5%丙酮的氯仿溶液洗脱, 得到 0.010 g 化合物 248i 与 248ii 的混合物, 为白色固体。通过 NMR 光谱学表征为 E 和 Z 烯烃异构体的 1:1 混合物。HPLC: 100%, 3.517 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 474.2 [M+H]⁺。

实施例 249

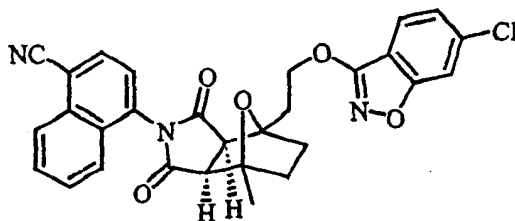
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[3-(4-氰基苯基)丙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(249)



将所述化合物 248i 和 248ii 的混合物(0.008 g, 0.017 mmol)溶于 EtOH (3.0 mL)中, 加入 Pd/C (10% Pd, 0.008 g)。然后通过气囊引入氢气。18 小时后反应物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗脱, 然后真空浓缩。化合物 249 作为白色固体被分离出来(0.007 g)。HPLC: 90%, 3.520 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 476.13 [M+H]⁺。

实施例 250

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[(6-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(250)

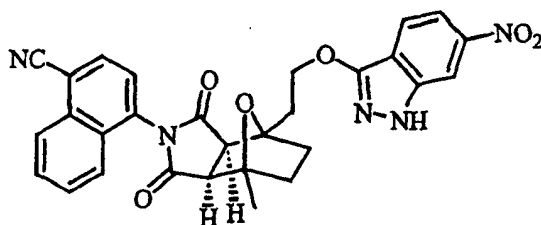


向 PPh₃ (52 mg, 0.20 mmol)的 0.5 mL THF 溶液中以一个固体份加入 DBAD (46 mg, 0.20 mmol)。将所得的混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 6-氯-3-羟基-1,2-苯并异噁唑(34 mg, 0.20 mmol)。继续搅拌 10 分钟, 然后通过插管导入化合物 223B (50 mg, 0.13 mmol)的 0.5 mL THF 溶液。将所得的混合物于环境温度下搅拌 24 小时, 浓缩并经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm 柱; 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内以 20 mL/min 洗脱), 得到白色固体。将所获得

的固体溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 50 mg (71%) 的化合物 250, 为无色油状物。HPLC: 26%, 3.89 min 和 74%, 4.02 min (阻转异构体的混合物, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm Ballistic, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 528.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 251

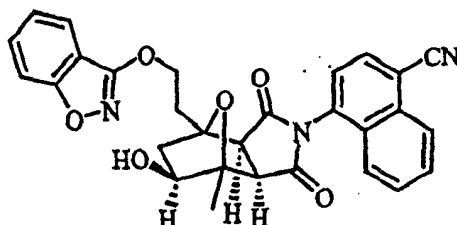
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[(6-硝基-1H-吲唑-3-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(251)



向化合物 223B (50 mg, 0.13 mmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液中加入 ADDP (50 mg, 0.20 mmol)、6-硝基-3-吲唑酮(indazolinone) (36 mg, 0.20 mmol) 和 $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (50 μL , 0.2 mmol)。将所得的混合物加热至 80℃ 达 24 小时, 浓缩并经制备型反相 HPLC (YMC S5 ODS 20×100 mm 柱; 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内以 20 mL/min 洗脱) 和快速色谱 (硅胶, 25% 丙酮的氯仿溶液) 的组合纯化, 得到 17 mg (25%) 的化合物 251, 为黄色固体。HPLC: 24%, 3.60 min 以及 76%, 3.74 min (阻转异构体的混合物, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm Ballistic, 在 4 分钟在内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 537.6 $[M+H]^+$ 。

实施例 252

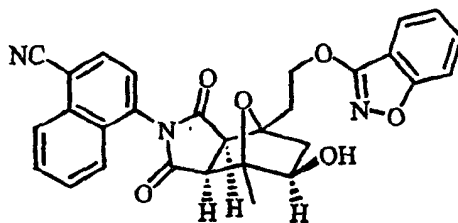
[3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(252)



按照关于化合物 250 所给出的方法, 使 PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol)、DBAD (41 mg, 0.18 mmol)、3-羟基-1,2-苯并异噁唑(24 mg, 0.18 mmol) 和化合物 243Di (35 mg, 0.09 mmol) 反应。通过反相 HPLC (YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm 柱; 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内以 20 mL/min 洗脱) 完成纯化, 得到白色固体。将所得的固体溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 29 mg (64%) 的化合物 252, 为无色油状物。HPLC: 96%, 3.29 min (阻转异构体的混合物, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm Ballistic, 在 4 分钟内容含有 0.2% 磷酸的 0-100% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 253

[3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(253)

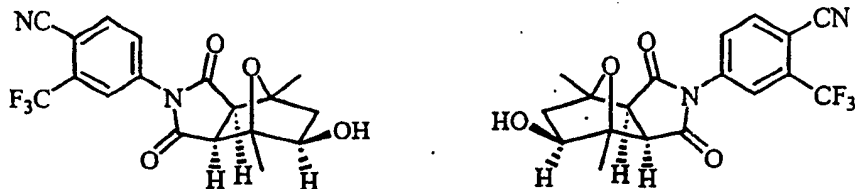


按照关于化合物 250 所给出的方法, 使 PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol)、DBAD (41 mg, 0.18 mmol)、3-羟基-1,2-苯并异噁唑(24 mg, 0.18 mmol)

和化合物 243Dii (35 mg, 0.09 mmol)反应。通过反相 HPLC (YMC S5 ODS 20×100 mm 柱; 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 10 分钟内以 20 mL/min 洗脱)完成纯化, 得到白色固体。将所得的固体溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 23 mg (51%) 的化合物 253, 为无色油状物。HPLC: 95%, 3.29 min (阻转异构体的混合物, 保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm Ballistic, 在 4 分钟内容含有 0.2% 磷酸的 0-100% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 510.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 254

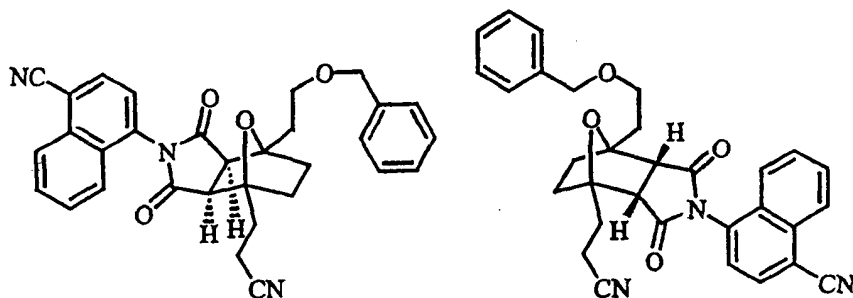
(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈和(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(254i 和 254ii)



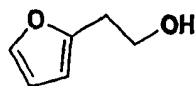
通过制备型手性 HPLC (CHIRALPAK AD 5×50 cm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1) 的庚烷溶液(等度)以 50 mL/min 洗脱), 将外消旋化合物 221 B 分离为其对映体, 得到快洗脱化合物 254i (Chiral HPLC: 10.02 min; CHIRALPAK AD 4.6×250 mm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1) 的庚烷溶液以 1 mL/min 洗脱)和慢洗脱化合物 254ii (Chiral HPLC: 14.74 min; CHIRALPAK AD 4.6×250 mm 柱; 用 20% MeOH/EtOH (1:1) 的庚烷溶液以 1 mL/min 洗脱)。

实施例 255

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈
(255Hi 和 255Hii)

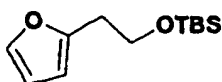


A. 2-(2-羟乙基)呋喃(255A)



按照以下参考文献制备 2-(2-羟乙基)呋喃: Harmata, M,等 *J. Org. Chem.* 60, 5077-5092 (1995)。于-78℃加入 n-BuLi (2.5 M 己烷溶液, 44 mL, 110 mmol)至呋喃(8 mL, 110 mmol)的 100 mL THF 溶液中。将溶液于 0℃搅拌 4 小时, 然后于-78℃加入环氧乙烷(7.5 mL)。将反应混合物于-15℃搅拌 1 小时, 然后于室温搅拌过夜。反应物用饱和氯化铵猝灭, 用乙醚(3×)萃取。合并的萃取液用水(1×)和盐水(1×)洗涤。乙醚溶液经硫酸钠干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化, 用 40% EtOAc/60% 己烷洗脱, 得到 5.4 g (48.2 mmol, 43.8%)的化合物 255A, 为浅褐色油状物。

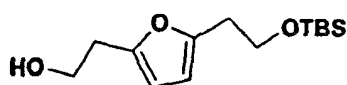
B. 2-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]呋喃(255B)



加入咪唑(3.65 g, 53.6 mmol)和 TBSCl (6.47 g, 42.9 mmol)至化合物 255A (4.00 g, 35.7 mmol)的 50 mL DMF 溶液中。将混合物于室温搅

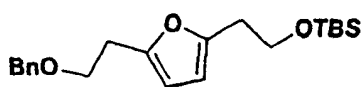
拌 2 小时,然后将反应混合物倾至乙醚中。乙醚溶液用水(1X)、1 N HCl (1X)、水(1X)和盐水(1X)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。经硅胶快速色谱纯化,用 30% CH₂Cl₂/70% 己烷洗脱,得到 7.4 g (32.7 mmol, 91.7%)的 255B,为无色油状物。

C. 2-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-5-(2-羟乙基)呋喃(255C)

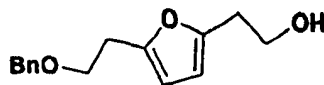


于-78℃滴加 t-BuLi (1.2 M 戊烷溶液, 10 mL, 16.99 mmol)至 255B (3.49 g, 15.44 mmol)在 13 mL THF 中的搅拌溶液中。将混合物于 0℃再搅拌 4 小时。于-78℃加入环氧乙烷(1.05 mL)至反应溶液中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液,减压除去大多数 THF。混合物用乙醚(3 ×)萃取,合并的有机层用水(1 ×)和盐水(1 ×)洗涤,并经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化,用 5% EtOAc/95%二氯甲烷洗脱,得到 2.8 g (10.4 mmol, 67%)的化合物 255C,为黄色油状物。

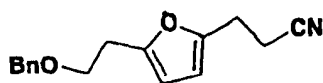
D. 2-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-5-[2-(苄基甲氧基)乙基]呋喃(255D)



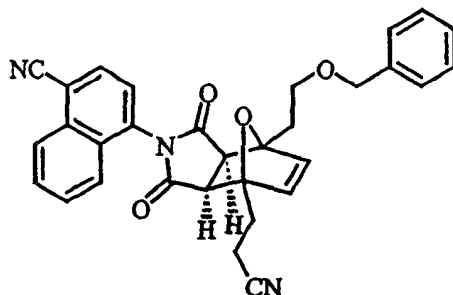
醇 255C (1.00 g, 3.7 mmol)的 12 mL THF 溶液用 60% NaH (177.8 mg, 4.44 mmol)、苄基溴(0.53 mL, 4.44 mmol)和碘化四丁基铵(50 mg, 5%)于室温处理 3 小时。加入水,混合物用 EtOAc (3 ×)萃取。合并的萃取液用水(1 ×)和盐水(1 ×)洗涤并经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化,用 20% 己烷/80% CH₂Cl₂ 洗脱,得到 1.10 g (3.05 mmol, 82.6%)的化合物 255D,为黄色油状物。

E. 2-(2-羟乙基)-5-[2-(苯基甲氧基)乙基]呋喃(255E)

于 0℃，加入氟化四丁基铵(1.0M 的 THF, 3.06 mL, 3.06 mmol)至化合物 255D (1.1 g, 3.06 mmol)的 10 mL THF 溶液中。将反应混合物于室温搅拌 10 分钟，用饱和氯化铵猝灭并用乙醚(3 ×)萃取。合并的萃取液经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化，用 10% EtOAc/90% CH₂Cl₂ 洗脱，得到 750 mg (3.05 mmol, 99.6%)的化合物 255E，为浅黄色油状物。

F. 5-[2-(苯基甲氧基)乙基]呋喃-2-丙腈(255F)

于 0℃加入 DEAD (1.285 mL, 8.17 mmol)至 Ph₃P (2.14 g, 8.17 mmol) 的 12 mL 干燥 THF 搅拌溶液中。将溶液于室温搅拌 30 分钟，加入化合物 255E (670 mg, 2.72 mmol)。将反应物搅拌 15 分钟，于 -15℃加入丙酮合氰化氢(0.745 mL, 8.17 mmol)。将反应物于 -15℃搅拌 30 分钟，然后于室温搅拌过夜。然后减压浓缩混合物。经硅胶快速色谱纯化，用 100% CH₂Cl₂ 洗脱，得到 180 mg (0.705 mmol, 26%)的化合物 255F，为无色油状物。

G. (3α,4β,7β,7α)-2-(4-氰基-1-萘基)-1,2,3,3a,7,7a-六氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异喹啉-4-丙腈(255G)

将化合物 255F (180 mg, 0.706 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-

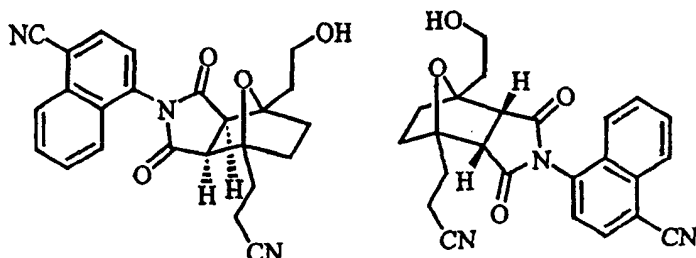
1H-1-基)-1-萘甲腈(263 mg, 1.06 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液于室温搅拌3天。减压浓缩反应混合物。经硅胶快速色谱纯化, 用5% EtOAc/二氯甲烷洗脱, 得到318 mg (0.63 mmol, 89.6%)的化合物255G, 为浅灰色固体, 该固体直接用于下一步。

H. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-1,3-二氧化-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-1,3-二氧化-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈(255Hi 和 255Hii)

将化合物255G (318 mg, 0.63 mmol)和10% Pd/C (64 mg)在EtOH (10 mL)和EtOAc (5 mL)中的混合物于室温、氢气环境下搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土过滤, 并减压浓缩, 得到320 mg粗制化合物255Hi和255Hii。通过硅胶快速色谱纯化25 mg这种粗产物, 用55% EtOAc/己烷洗脱, 得到6.5 mg (0.013 mmol, 26% (基于25 mg))的化合物255Hi和8.1 mg (0.016 mmol, 32.4% (基于25 mg))的化合物255Hii。化合物255Hi: HPLC 条件: 98%, 3.57 min (YMC S5 ODS 4.6 $\times$ 50 mm, 在4分钟内含有0.2%磷酸的10%-90%甲醇水溶液, 于220 nm检测, MS (ES): m/z 506.15 [M+H]⁺。化合物255Hii: HPLC 条件: 98%, 3.51 min (YMC S5 ODS 4.6 $\times$ 50 mm, 含有0.2%磷酸的10%-90%甲醇水溶液的4分钟梯度, 于220 nm检测), MS (ES): m/z 506.15 [M+H]⁺。

实施例 256

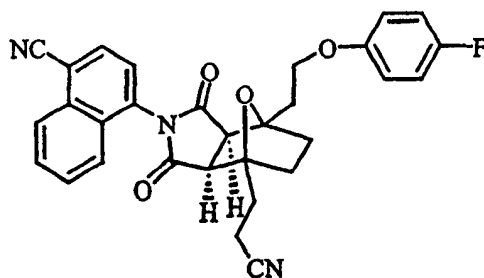
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈(256i 和 256ii)



将化合物 255Hi 与 255Hii (200 mg, 0.396 mmol) 和 PdCl₂ (8.4 mg, 催化量) 在 EtOH (1 mL) 和 EtOAc (3 mL) 中的混合物于室温、氢气环境 (30 psi) 下搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土过滤，并减压浓缩，通过硅胶快速色谱纯化，用 5% MeOH/二氯甲烷洗脱，然后用第二根柱子纯化，用 100% EtOAc 洗脱，得到 28.9 mg (0.0696 mmol, 17.6%) 的化合物 256ii 和 26.5 mg (0.0639 mmol, 16.1%) 的化合物 256i。化合物 256ii: HPLC 条件: 90%, 2.44 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测.), MS (ES): m/z 416.11 [M+H]⁺。化合物 256i: HPLC 条件: 99%, 2.47 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测), MS (ES): m/z 416.11 [M+H]⁺。

实施例 257

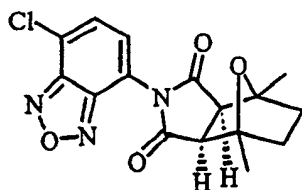
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-7-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈(257)



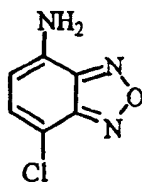
加入 DBAD (15 mg, 0.065 mmol)至 PPh_3 (17 mg, 0.065 mmol)的 THF (0.3 mL)溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氯苯酚(7.33 mg, 0.065 mmol), 再搅拌反应混合物 5 分钟。加入化合物 256i (18.1 mg, 0.044 mmol), 于室温搅拌混合物 3 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 60% EtOAc/30% 己烷洗脱, 得到 5.9 mg (0.0116 mmol, 26.34%) 的化合物 257。HPLC 条件: 98%, 3.59 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 510.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 258

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(258)



A. 4-氨基-7-氯-2,1,3-苯并噁二唑(258A)



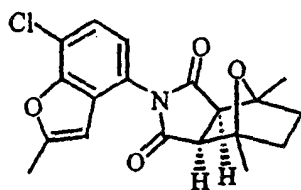
将 1.0 g (5.02 mmol) 4-氯-7-硝基苯并呋喃在 20 mL AcOH、10 mL EtOAc 和 2 mL 水中的溶液加热至 50℃, 用铁粉(1.4 g, 251 mmol)处理。将混合物于 80℃加热 30 分钟, 然后让其冷却至室温。混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗脱。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩, 得到化合物 258A (0.80 g, 94%), 为红色固体。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(258B)

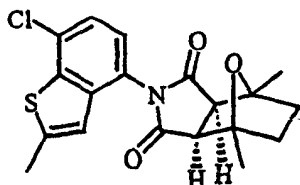
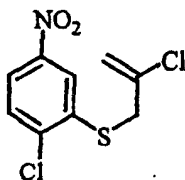
按照以上实施例 208C 中所述的方法,使化合物 258A (42 mg, 0.25 mmol)在密封管内与化合物 20A (73.5 mg, 0.375 mmol), MgSO₄ (75 mg, 0.625 mmol)和 Et₃N (170 μ L, 1.25 mmol)在 250 μ L 甲苯中反应,在经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100%甲醇水溶液在 12 min 内洗脱, 20 mL/min)后,得到 23 mg (26%)的化合物 258B, 为黄色固体。HPLC: 97.6%, 2.87 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (DCI): m/z 347.9 [M]⁺。

实施例 259

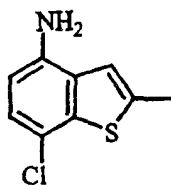
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2-甲基-4-苯并呋喃基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(259)



按照实施例 208C 中所述的方法,使 7-氯-2-甲基-4-苯并呋喃胺(38 mg, 0.25 mmol, 按照 Enomoto 和 Takemura 在 EP 0476697 A1 中所述的方法制备)在密封管内与化合物 20A (73.5 mg, 0.375 mmol)、硫酸镁(75 mg, 0.625 mmol)和 Et₃N (170 μ L, 1.25 mmol)在 250 μ L 甲苯中反应,在经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100 甲醇水溶液在 12 min 内洗脱, 20 mL/min)后,得到 42 mg (47%)的化合物 259, 为白色固体。HPLC: 98%, 3.45 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (DCI): m/z 359.9 [M]⁺。

实施例 260**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2-甲基苯并[b]噻吩-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(260)****A. 1-氯-2-(2-氯-烯丙基硫烷基)-4-硝基-苯(260A)**

2-氯-5-硝基-苯硫醇(1.0 g, 5.27 mmol, 按照 Still 等, *Synth. Comm.* 13, 1181 (1983)中所述方法制备)的 15 mL DMF 溶液用 2,3-二氯丙烯(693, μ l, 7.52 mmol)和 K_2CO_3 (433 mg, 3.13 mmol)处理。将混合物于 80 °C 加热 2 小时, 然后让其冷却至室温。加入 EtOAc (200 mL)和水(100 mL)。有机相用水(2 $\times$ 250 mL)、饱和氯化钠水溶液(100 mL)洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。粗制物质经硅胶快速柱色谱纯化, 用 20% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到化合物 260A (1.09 g, 89%), 为橙色油状物。

B. 4-氨基-7-氯-2-甲基苯并[b]噻吩(260B)

将 1.09 g (4.67 mmol)的化合物 260A 在 20 mL AcOH 和 10 mL EtOAc 和 2 mL 水中的溶液加热至 80 °C, 并用铁粉(1.3 g, 23.4 mmol)处理。将混合物于 80 °C 加热 40 分钟, 然后让其冷却至室温。混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗脱。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经

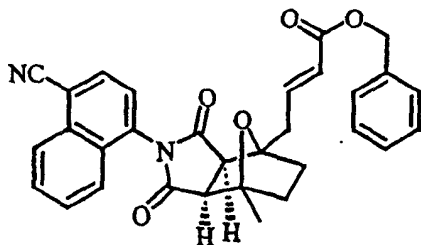
硫酸镁干燥并真空浓缩。加入 *N,N*-二乙基苯胺(10 mL), 将反应物于 215℃加热 6 小时。冷却至室温后, 加入 1N HCl 水溶液(20 mL), 将反应物于室温搅拌 2 小时。混合物用 EtOAc (3×30 mL)萃取。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。粗制物质经硅胶快速柱色谱纯化, 用 25% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到化合物 260B (320 mg, 35%), 为淡棕色固体。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-氯-2-甲基苯并[b]噻吩-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(260C)

按照实施例 208C 中所述的方法, 使化合物 260B (49 mg, 0.25 mmol) 在密封管内与化合物 20A (73.5 mg, 0.38 mmol)、硫酸镁(75 mg, 0.63 mmol)和 Et₃N (170 μ L, 1.25 mmol)在 250 μ l 甲苯中反应, 在经制备型反相 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20×100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 30-100% 甲醇水溶液在 12 min 内洗脱, 20 mL/min)后, 得到 28 mg (30%)的化合物 260C, 为浅黄色固体。HPLC: 96%, 3.18 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (DCI): *m/z* 376.0 [M]⁺。

实施例 261

[3 α ,4 β (E),7 β ,7 α]-4-[2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]-2-丁烯酸苯基甲酯(261)

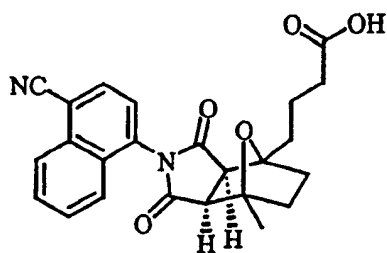


将化合物 247 (0.500 g, 0.134 mmol)溶于 THF (20 mL)中, 加入苄基(三苯基亚正膦基)(0.55 g, 0.134 mmol)。于 67℃搅拌反应混合物 2 小时, 然后减压浓缩。经 SiO₂ 快速色谱纯化, 用 5% 丙酮/95%氯仿洗脱,

得到 0.65 g 的化合物 261, 为黄色固体。HPLC: 99%, 3.717 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 262

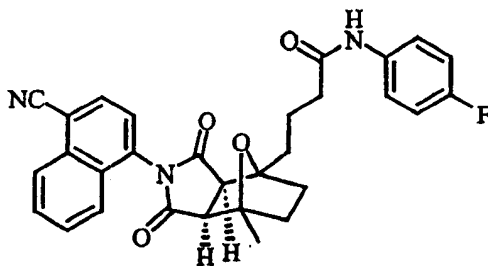
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丁酸(262)



将化合物 261 (0.60 g, 1.19 mmol)溶于 EtOH/EtOAc (5mL/5mL)中, 加入 10% Pd/C (0.30 g)。然后通过气囊导入氢气。8 小时后, 反应物通过硅藻土过滤, 然后减压浓缩, 得到化合物 262 (0.47 g), 为白色固体。HPLC: 98%, 2.81 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 419.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 263

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)-N-(4-氟苯基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丁酰胺(263)

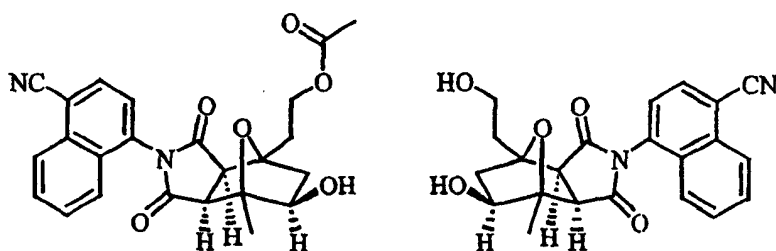


将化合物 262 (0.030 g, 0.072 mmol)溶于 CH₃CN (1 mL)中。然后加

入 DCC (0.014 g, 0.072 mmol) 和 HOAc (0.0098 g, 0.072 mmol), 接着加入 4-氟苯胺(0.007 mL, 0.072 mmol)。将反应混合物在氩气下搅拌 14 小时, 将粗制物质溶于 MeOH 中, 经制备型 HPLC 纯化(YMC VP-ODS 柱, 20×100 mm, 用 20% B 至 100% B 在 15 分钟内洗脱, 并且于 100% B 保持 10 分钟)。化合物 263 (0.020 g) 作为白色固体分离出来。HPLC: 100%, 3.217 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 512.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 264

[3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[7-[2-(乙酰氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(264 和 243Dii)



在 2 L 烧瓶中, 将化合物 243Di 和 243Dii 的外消旋混合物(1.90 克)溶于 100 mL 无水 THF 中。在搅拌下将无水叔丁基·甲基醚(900 mL)和乙酸乙烯酯(40 mL)转移至烧瓶中, 加入脂酶(20 g, II 型, 粗品, 得自猪胰; Sigma, Cat# L3126)。于室温搅拌反应混合物 21 小时, 此时加入另外 5 克所述脂酶和 20 mL 乙酸乙烯酯。再于室温搅拌反应物 19 小时, 将其贮存于 4℃ 且不搅拌达 36 小时, 然后于室温下再搅拌 22 小时(直至通过手性 HPLC 分析显示所需% ee)。为了监测所述反应, 取出 200 μ l 所述混合物并将其离心。上清液(100 μ l)在氩气下干燥, 将所得的残余物溶于 100 μ l EtOH 中, 并进行 HPLC 分析:

1) 反相 HPLC: 柱子, YMC-ODS AQ 150×4.6; 流速, 1.2 mL/min;

样品大小, 10 μ l

溶剂 A, 1 mM HCl 水溶液; 溶剂 B, MeCN; 于 300 nm 监测

梯度:

时间(min)	0	8	8.5	9.5	10	12

B%	30	60	85	85	30	30

2) Chiral-HPLC: 柱子, CHIRALCEL OJ 4.6 $\times$ 250 mm

流动相, 己烷/MeOH/EtOH (8:1:1)

流速, 1 mL/min; 样品大小, 20 μ l

于 220 nm 和 300 nm 监测

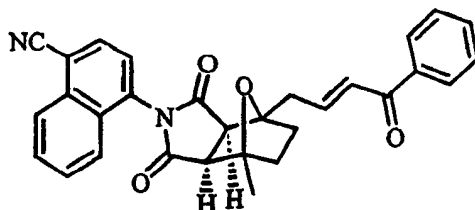
于 25 $^{\circ}$ C 和 40 $^{\circ}$ C 进行。

(用于测定反应混合物的 ee%)

经过滤除去酶, 真空浓缩滤液。将反应混合物溶于氯仿中, 并吸附至硅胶(63-200 微米)上。将这些固体上样至有 5 cm 柱床高度硅胶(25-40 微米)的 VLC 漏斗(3 cm I.D., VLC 是一种真空液相色谱, 使用在底部有 24/40 接合点的玻璃漏斗), 并进行分步梯度洗脱。所述梯度为前 3 个流分的 100%氯仿、接着为 CHCl₃-1% MeOH (3 个流分)、CHCl₃-2% MeOH (3 个流分)、CHCl₃-3% MeOH (3 个流分)、CHCl₃-4% MeOH (3 个流分)、最后为 CHCl₃-5% MeOH (3 个流分)。所述流分的体积为 100 mL, 直至达到 CHCl₃-3% MeOH, 此后流分的体积为 200 mL。化合物 264 在 100% CHCl₃ 的最后 2 个流分中洗脱, 直至 CHCl₃-2% MeOH 的第一个流分。化合物 243Dii 从 CHCl₃-2% MeOH 的第二个流分开始洗脱, 持续至 CHCl₃-5% MeOH 的第一个流分。粗制化合物 243Dii 含有少量有色杂质, 通过 Sephadex 柱[LH-20, 在 CHCl₃-MeOH (2:1)中溶胀, 柱(2.5 cm I.D.和 90 cm 长)除去所述杂质, 得到 632 mg 的化合物 243Dii。化合物 264: HPLC 条件: 98%, 7.2 min (方法 1), 手性 HPLC 条件: 29.0 min, 于 25 $^{\circ}$ C(方法 2)。化合物 243Dii: HPLC 条件: 98%, 4.6 min (方法 1), 手性 HPLC 条件: 96% ee, 于 25.7 min (于 25 $^{\circ}$ C)和 19.8 min (于 40 $^{\circ}$ C)(方法 2)。

实施例 265

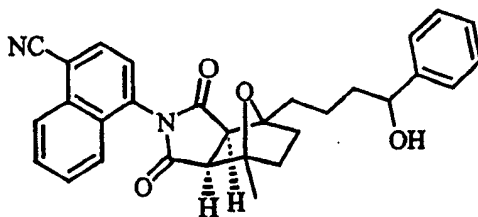
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E))-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基-2-丁烯基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(265)



将化合物 247 (0.050 g, 0.134 mmol)溶于 THF (1.5 mL)中, 加入(苯甲酰亚甲基)三苯基正膦(0.051 g, 0.134 mmol)。将反应混合物于 67℃搅拌 24 小时, 然后冷却至 23℃并真空浓缩。然后粗制物质经制备型 HPLC 纯化(YMC VP-ODS 柱, 20×100 mm, 用 20% B 至 100% B 在 15 分钟内洗脱, 然后于 100% B 保持 10 分钟), 得到化合物 265 (0.040 g), 为白色固体。HPLC: 100%, 3.503 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 477.1 [M+H]⁺。

实施例 266

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α (E))-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基-2-丁烷基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(266)

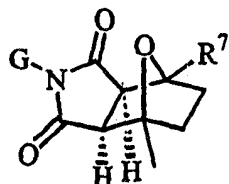


将化合物 265 (0.010 g, 0.021 mmol)溶于 EtOH (2.0 mL)中, 加入 Pd/C (10% Pd, 0.005 g)。然后通过气囊导入氢气, 并将反应物于 25℃搅拌 3 小时。然后反应物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 冲洗并真空浓缩, 得到作为黄褐色固体的化合物 266 (0.009 g)。无需进行纯化。HPLC: 100%, 3.38 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测),

MS (ES): m/z 503.2 $[M+Na]^+$.

实施例 267-378

采用与上述方法类似的方法，制备本发明另外的化合物。实施例 267-378 的化合物具有以下结构(L 为一个键):

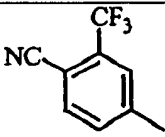
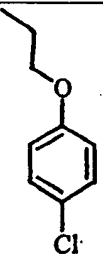
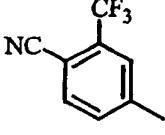
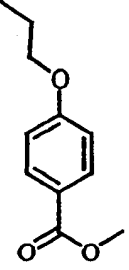
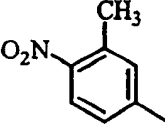
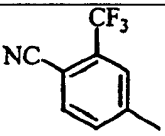
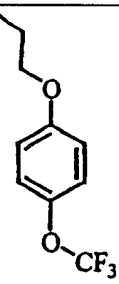
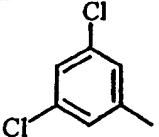
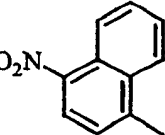


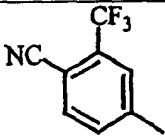
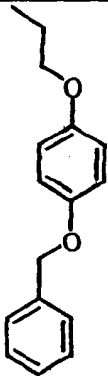
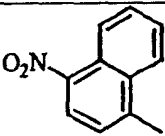
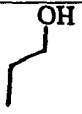
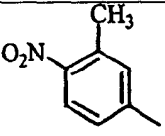
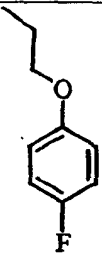
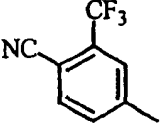
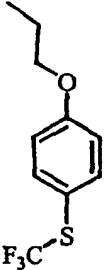
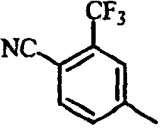
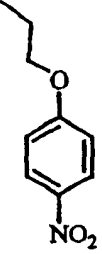
其中 G、 R^7 、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 5 中叙述。以下化合物的绝对构型未确定。为了使命名简化，化合物 238i 在本文中被指定为具有“R”构型，而化合物 238ii 被指定为具有“S”构型。在本文中从化合物 238i 衍生的对映体纯产物被指定为具有“R”构型，而从化合物 238ii 衍生的对映体纯产物被指定为具有“S”构型。

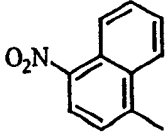
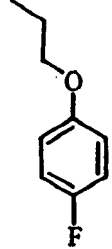
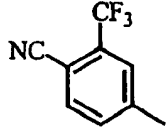
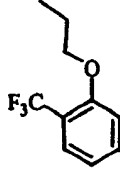
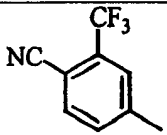
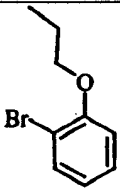
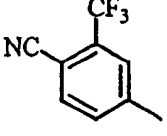
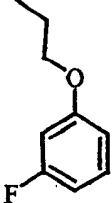
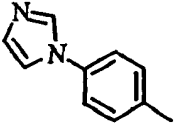
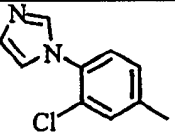
用来测定表 5 化合物保留时间的色谱技术如下: LCMS = YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱; 4 mL/min, 于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱; 4 mL/min, 于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测。表 5 中所列化合物的分子量通过 MS (ES) 按公式 m/z 测定。

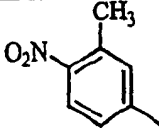
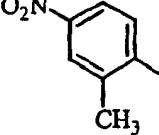
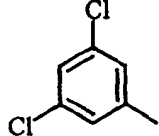
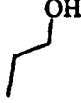
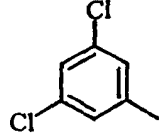
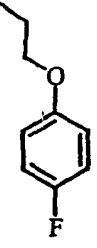
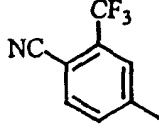
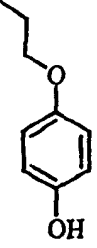
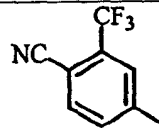
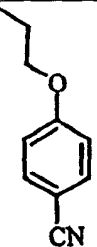
表 5

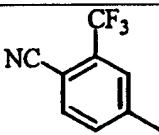
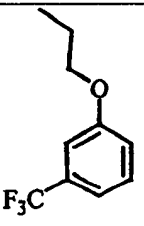
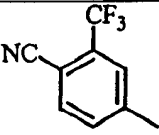
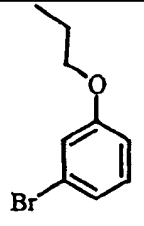
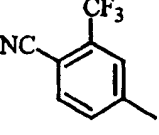
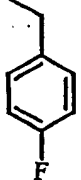
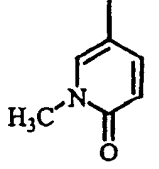
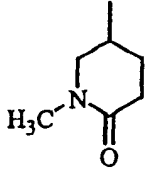
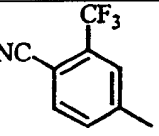
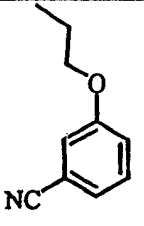
实施 例编 号	G	R ⁷	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施例 方法
267			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-溴苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.97 LCMS 549.0 [M+H] ⁺	204, 35
268			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-[2-(4-碘苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	4.09 LCMS 597.0 [M+H] ⁺	204, 35
269			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.95 LC	204, 35
270			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.66 LC	204, 35
271			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-乙氧基苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.81 LC	204, 35

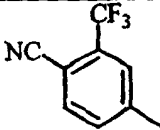
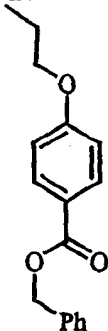
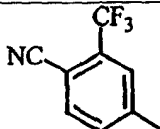
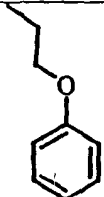
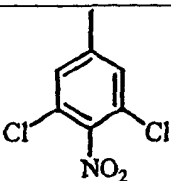
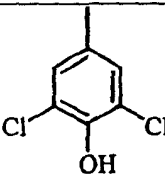
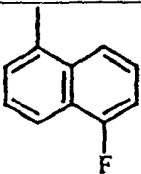
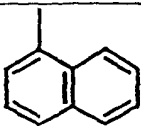
272			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.97 LCMS 522.2 [M+H] ⁺	204, 35
273			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[2-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯甲酸甲酯	3.77 LCMS 529.2 [M+H] ⁺	204, 35
274			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-2-(3-甲基-4硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.44 LC	204, 35
275			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2(三氟甲基)苄腈	3.97 LC	204, 35
276		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.31 LCMS 341.2 [M+H] ⁺	20
277		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.04 LCMS	20

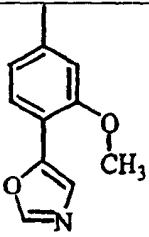
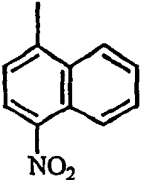
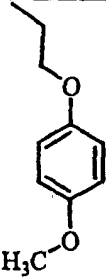
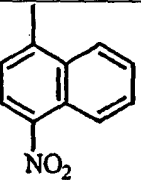
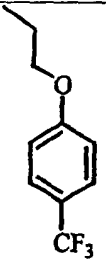
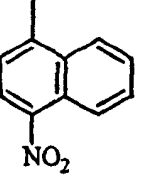
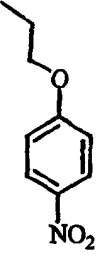
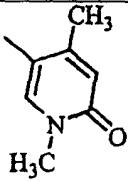
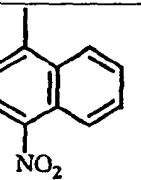
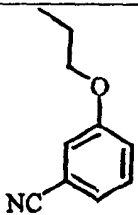
278			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(苯基甲氧基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	4.06 LC	204, 35
279			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.607 和 2.743 旋转异构体 LC	204, 35
280			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-7-甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.68 LC	204, 35
281			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-[(三氟甲基)硫代]苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	4.11 LC	204, 35
282			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.68 LC	204, 35

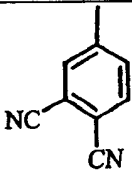
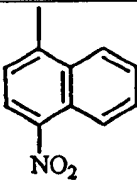
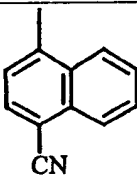
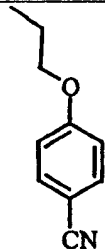
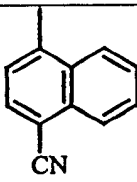
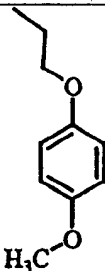
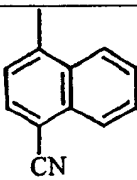
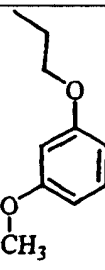
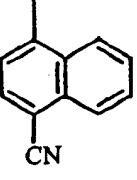
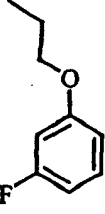
283			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.68 和 3.80 旋转异构体 LC	204, 35
284			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-7-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[2-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.89 LC	204, 35
285			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(2-溴苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.91 LC	204, 35
286			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.78 LC	204, 35
287		H	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.16 LC	3
288		H	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[3-氯-4-(2-噻唑基)苯基]六氢-4-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.81 LC	3

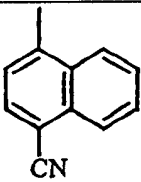
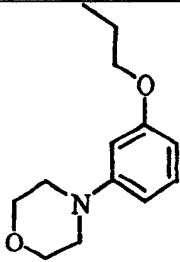
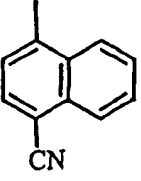
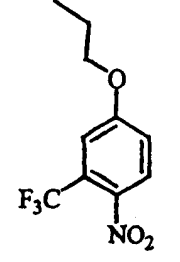
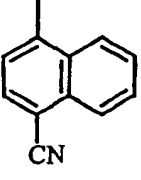
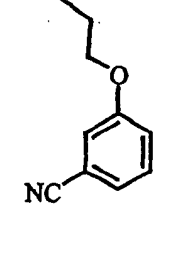
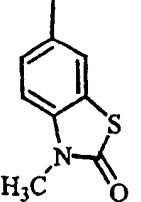
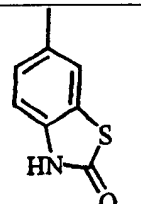
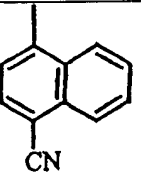
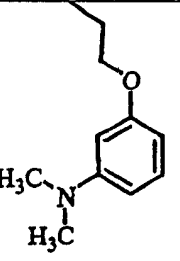
289		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六 氢-4,7-二甲基-2-(3- 甲基-4-硝基苯基)- 4,7-环氧-1H-异吲哚 -1,3(2H)-二酮	2.74 LC	20
290		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六 氢-4,7-二甲基-2-(2- 甲基-4-硝基苯基)- 4,7-环氧-1H-异吲哚 -1,3(2H)-二酮	2.71 LC	20
291			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2- (3,5-二氯苯基)六氢- 4-(2-羟乙基)-7-甲基 -4,7-环氧-1H-异吲哚 -1,3(2H)-二酮	2.98 LC	204
292			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2- (3,5-二氯苯基)-4-[2- (4-氟苯氧基)乙基] 六氢-7-甲基-4,7-环 氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	4.03 LC	204, 35
293			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4- [八氢-4-[2-(4-羟基 苯氧基)乙基]-7-甲 基-1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚-2- 基]-2-(三氟甲基)苄 腈	3.25 LC	204, 35
294			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4- [4-[2-(4-氰基苯氧 基)乙基]八氢-7-甲 基-1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚-2- 基]-2-(三氟甲基)苄 腈	3.51 LC	204, 35

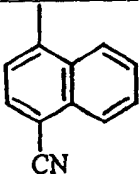
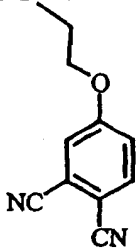
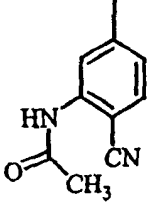
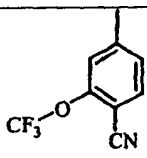
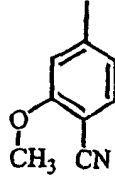
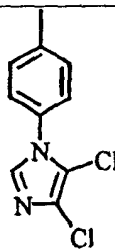
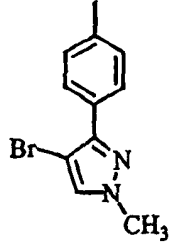
295			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.85 LC	204, 35
296			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-溴苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.84 LC	204, 35
297			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[(4-氟苯基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.73 LC	205
298		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-3-吡啶基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.61 LC	20
299		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-哌啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.73 LC	20
300			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.46 LC	20

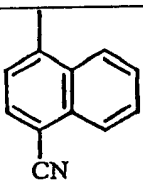
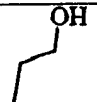
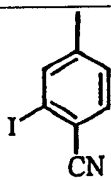
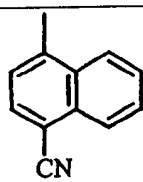
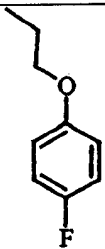
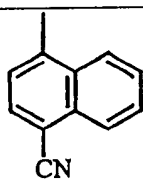
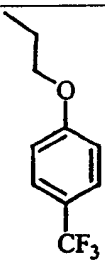
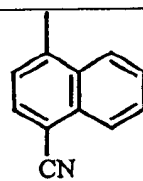
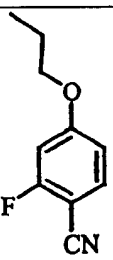
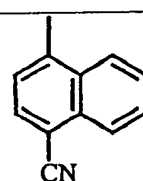
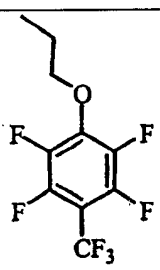
301			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]苯甲酸苯基甲酯	4.01 LC	204, 35
302			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(2-苯氧基乙基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.57 LC	204, 35
303		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯-4-硝基苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.40 LC	20
304		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(3,5-二氯-4-羟基苯基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.58 LC	20
305		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(5-氟-1-萘基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.96 和 3.06 旋转异构体 LC	20
306		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.60 和 2.73 旋转异构体 LC	20

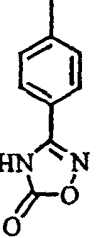
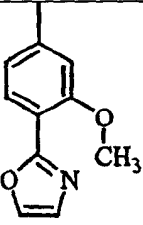
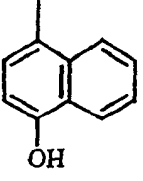
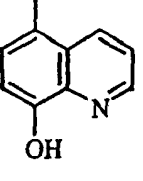
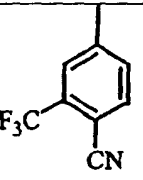
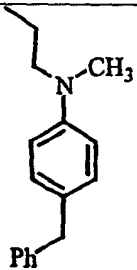
307		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-2-[3-甲氧基-4- (5-噁唑基)苯基]- 4,7-二甲基-4,7-环氧 -1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	2.62 旋转异构体 LC	20
308			(3α,4β,7β,7α)-六 氢-4-[2-(4-甲氧基苯 氧基)乙基]-7-甲基- 2-(4-硝基-1-萘基)- 4,7-环氧-1H-异吲哚 -1,3(2H)-二酮	3.42 和 3.55 旋转异构体 LC	204, 35
309			(3α,4β,7β,7α)-六 氢-4-甲基-2-(4-硝基 -1-萘基)-7-[2-[4-(三 氟甲基)苯氧基]乙 基]-4,7-环氧-1H-异 吲哚-1,3(2H)-二酮	3.81 和 3.93 旋转异构体 LC	204, 35
310			(3α,4β,7β,7α)-六 氢-4-甲基-2-(4-硝基 -1-萘基)-7-[2-(4-硝 基苯氧基)乙基]-4,7- 环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	3.48 和 3.61 旋转异构体 LC	204, 35
311		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-2- (1,6-二氢-1,4-二甲 基-6-氧代-3-吡啶 基)六氢-4,7-二甲基- 4,7-环氧-1H-异吲哚 -1,3(2H)-二酮	1.89 LC	20
312			(3α,4β,7β,7α)-4- [八氢-7-甲基-2-(4- 硝基-1-萘基)-1,3-二 氧代-4,7-环氧-4H- 异吲哚-4-基]乙氧 基]苄腈	3.63 LC	204, 35

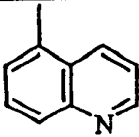
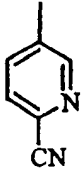
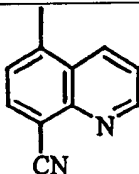
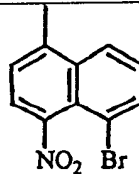
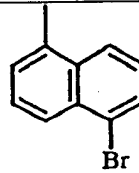
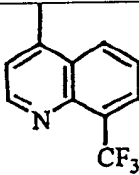
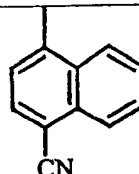
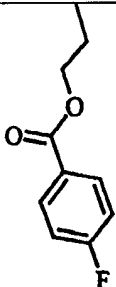
313		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-1,2-苯二甲腈	2.38 LC	20
314			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(2-溴乙基)六氢-7-甲基-2-(4-硝基-1-萘基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.52 LC	36
315			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.19 和 3.35 旋转异构体 LC	223, 35
316			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.34 和 3.50 旋转异构体 LC	223, 35
317			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.34 和 3.50 旋转异构体 LC	223, 35
318			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.46 和 3.61 旋转异构体 LC	223, 35

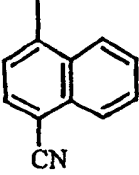
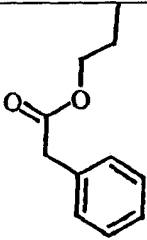
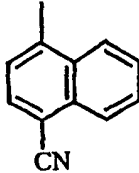
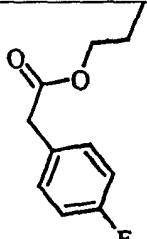
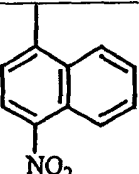
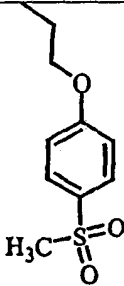
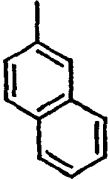
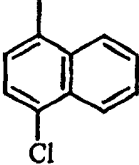
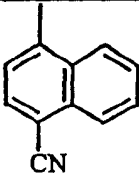
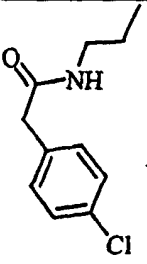
319			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[3-(4-吗啉基)苯氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.01 和 3.18 旋转异构体 LC	223, 35
320			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.70 和 3.83 旋转异构体 LC	223, 35
321			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.39 和 3.55 旋转异构体 LC	223, 35
322		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-3-甲基-2-氧代-6-苯并噻唑基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.34 旋转异构体 LC	20
323		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(2,3-二氢-2-氧代-6-苯并噻唑基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	2.16 LC	20
324			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[3-(二甲氨基)苯氧基]乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	2.63 和 2.79 旋转异构体 LC	223, 35

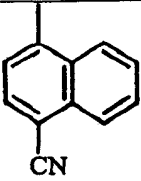
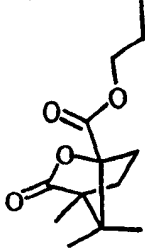
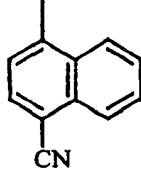
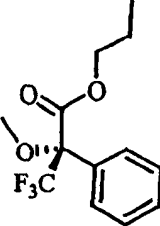
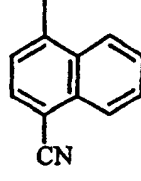
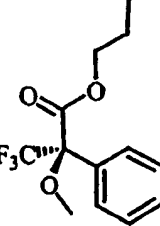
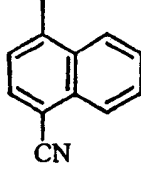
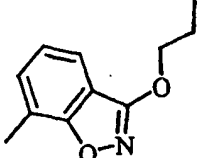
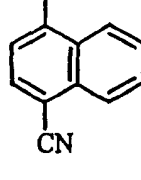
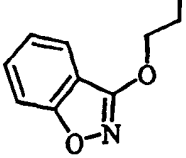
325			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙氧基]-1,2-苯二甲腈	3.42 旋转异构体 LC	223, 35
326		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-氰基-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苯基]乙酰胺	1.94 LC	20
327		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲氧基)苄腈	3.52 LC	20
328		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-甲氧基-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	2.47 LC	20
329		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-(4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)苯基]六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.09 LC	20
330		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.04 LC	20

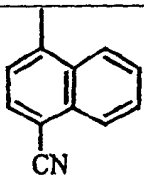
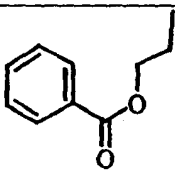
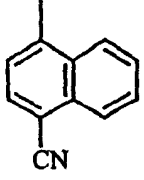
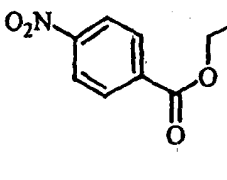
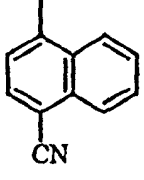
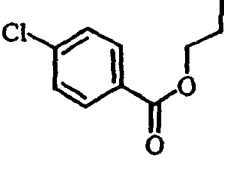
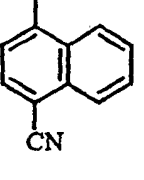
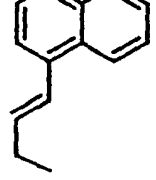
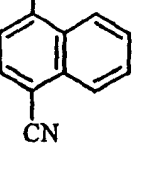
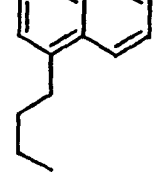
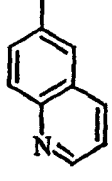
331			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-(2-羟乙基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	2.44 和 2.60 旋转异构体 LC	223, 35
332		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-碘-4-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)苄腈	2.78 旋转异构体 LC	20
333			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.39 和 3.53 旋转异构体 LC	223, 35
334			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.66 和 3.78 旋转异构体 LC	223, 35
335			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(4-氟基-3-氟苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.26 和 3.41 旋转异构体 LC	223, 35
336			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.94 和 4.01 旋转异构体 LC	223, 35

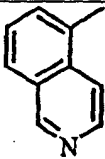
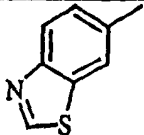
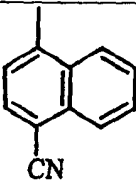
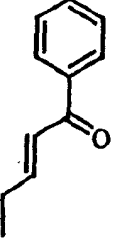
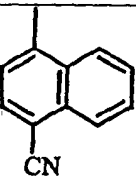
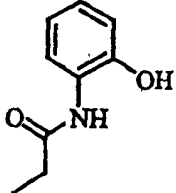
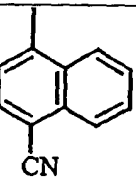
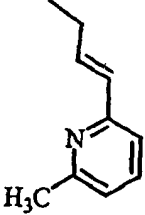
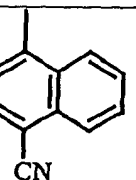
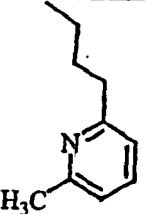
337		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-4,7-二甲基-2-[4- (1H-1,2,4-三噻唑-3- 基)苯基]-4,7-环氧- 1H-异吲哚-1,3(2H)- 二酮	2.06 LC	20
338		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)- 2[4-(4,5-二氢-5-氧 代-1,2,4-噁二唑-3- 基)苯基]六氢-4,7-二 甲基-4,7-环氧-1H- 异吲哚-1,3(2H)-二 酮	2.42 LC	20
339		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-2-[3-甲氧基-4- (2-噁唑基)苯基]- 4,7-二甲基-4,7-环氧 -1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	2.51 LC	20
340		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-2-(4-羟基-1-萘 基)-4,7-二甲基-4,7- 环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	2.30 LC	20
341		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-2-(8-羟基-5-喹 啉基)-4,7-二甲基-4,7- 环氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮三氟乙 酸盐(1:1)	1.49 LC	20
342			(3α,4β,7β,7α)-4- [八氢-4-甲基-1,3-二 氧代-7-[2-[甲基(苯 基甲基)氨基]乙基]- 4,7-环氧-2H-异吲哚 -2-基]-2-(三氟甲基) 苄腈	2.42 LC	223, 35

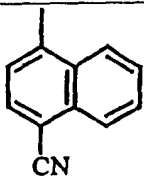
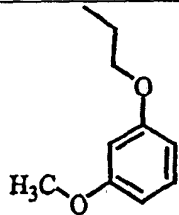
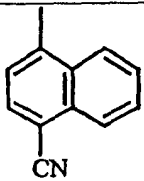
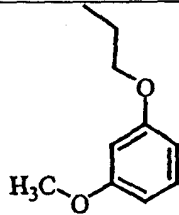
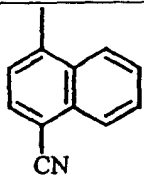
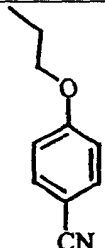
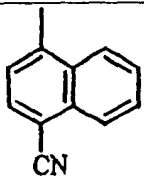
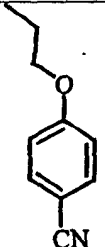
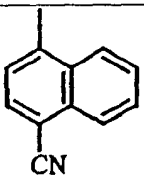
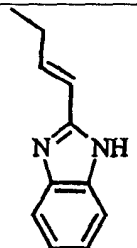
343		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六氢-4,7-二甲基-2-(5-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.69 LC	20
344		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-吡啶甲腈	2.18 LC	20
345		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-5-(八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-8-喹啉甲腈	2.31 LC	20
346		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-2-(5-溴-4-硝基-1-萆基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.10 和 3.29 旋转异构体 LC	20
347		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-2-(5-溴-1-萆基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.28 和 3.40 旋转异构体 LC	20
348		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六氢-4,7-二甲基-2-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.08 LC	20
349			4-氟苯甲酸 2-[(3α,4β,7β,7α)-2-(4-氟基-1-萆基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯	3.64 和 3.77 旋转异构体 LC	223

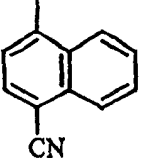
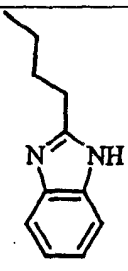
350			苯乙酸 2- [(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2- (4-氟基-1-萘基)八 氢-7-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-4H-异 吲哚-4-基]乙酯	3.53 和 3.67 旋转异构体 LC	223
351			4-氟苯乙酸 2- [(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2- (4-氟基-1-萘基)八 氢-7-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-4H-异 吲哚-4-基]乙酯	3.53 和 3.66 旋转异构体 LC	223
352			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六 氢-4-甲基-7-[2-[4- (甲基磺酰基)苯氧 基]乙基]-2-(4-硝基- 1-萘基)-4,7-环氧- 1H-异吲哚-1,3(2H)- 二酮	3.31 LC	223, 35
353		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六 氢-2-(2-萘基)-4,7-二 甲基-4,7-环氧-1H- 异吲哚-1,3(2H)-二 酮	2.94 LC	20
354		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2- (4-氯-1-萘基)六氢- 4,7-二甲基-4,7-环氧 -1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	3.22 和 3.34 旋转异构体 LC	20
355			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N- [(4-氯苯基)甲基]-2- (4-氟基-1-萘基)八 氢-7-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-4H-异 吲哚-4-乙酰胺	3.52 LC	237

356			4,7,7-三甲基-3-氧代-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯	3.45 LC	223
357			(α S)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯	3.91 LC	223
358			(α R)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯	2.00 LC	223
359			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-4-甲基-7-[2-[(7-甲基-1,2-苯并异噁唑-3-基)氧基]乙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.79 和 3.92 LC 旋转异构体	250
360			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-(1,2-苯并异噁唑-3-基氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.55 和 3.70 LC 旋转异构体	250

361			(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[2-(苯甲酰氧基)乙基]-2-(4-氟基-1-萘基)六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.51 和 3.66 LC 旋转异构体	223
362			(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-2-(4-氟基-1-萘基)-4-[2-[(4-硝基苯甲酰基)氧基]乙基]六氢-7-甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	3.52 和 3.67 LC 旋转异构体	223
363			4-氯苯甲酸 2-[(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙酯	3.79 LC	223
364			[3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$ (E)]-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(1-萘基)-2-丙烯基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	4.14 LC 499.13 [M+H] ⁺	248
365			(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-4-[八氢-4-甲基-7-[3-(1-萘基)丙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	4.14 LC 501.14 [M+H] ⁺	248, 249
366		CH ₃	(3 α ,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)-六氢-4,7-二甲基-2-(2-甲基-6-喹啉基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.25 LC 337.0 [M+H] ⁺	20

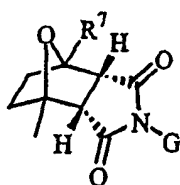
367		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-六 氢-2-(5-异喹啉基)- 4,7-二甲基-4,7-环氧 -1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	1.06 和 1.29 LC 旋转异构体 323.0 [M+H] ⁺	20
368		CH ₃	(3α,4β,7β,7α)-2- (6-苯并噻唑基)六氢 -4,7-二甲基-4,7-环 氧-1H-异吲哚- 1,3(2H)-二酮	2.15 LC 329.0 [M+H] ⁺	20
369			[3α,4β,7β,7α(E)]- 4-[八氢-4-甲基-1,3- 二氧代-7-(4-氧代-4- 苯基-2-丁烯基)-4,7- 环氧-2H-异吲哚-2- 基]-1-萘甲腈	3.50 LC 482.14 [M+H] ⁺	248
370			(3α,4β,7β,7α)-2- (4-氧基-1-萘基)八 氢-N-(2-羟基苯基)- 7-甲基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-4H-异吲哚 -4-乙酰胺	3.07 LC 482.14 [M+H] ⁺	236
371			[3α,4β(E),7β,7α]- 4-[八氢-4-甲基-7- [3-(6-甲基-2-吡啶 基)-2-丙烯基]-1,3- 二氧代-4,7-环氧- 2H-异吲哚-2-基]-1- 萘甲腈	2.28 LC 464.19 [M+H] ⁺	248
372			(3α,4β,7β,7α)-4- [八氢-4-甲基-7-[3- (6-甲基-2-吡啶基) 丙基]-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异吲哚 -2-基]-1-萘甲腈	2.19 LC 466.32 [M+H] ⁺	248, 249

373			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.73 LC 483.65 [M+H] ⁺	238i, 239i
374			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[八氢-4-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.73 LC	238ii, 239ii
375			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.33 和 3.49 LC 旋转异构体	238i, 239i
376			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.73 LC 483.65 [M+H] ⁺	238ii, 239ii
377			[3α,4β(E),7β,7α]-4-[4-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-丙烯基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	2.48 LC 489.26 [M+H] ⁺	248

378			(3α,4β,7β,7α)-4-[4-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)丙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	2.37 LC 491.26 [M+H] ⁺	249

实施例 379-381

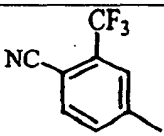
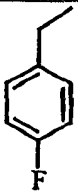
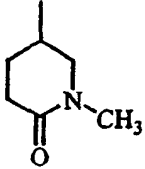
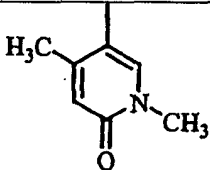
采用与上述方法类似的方法，制备本发明另外的化合物。实施例 379-381 的化合物具有以下结构(L 为一个键):



其中 G、R⁷、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 6 中叙述。用来测定表 6 化合物保留时间的色谱技术如下：LCMS = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱，4 mL/min，于 220 nm 监测。

表 6 中所列化合物的分子量通过 MS (ES)按公式 m/z 测定。

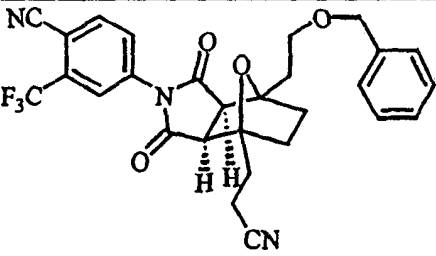
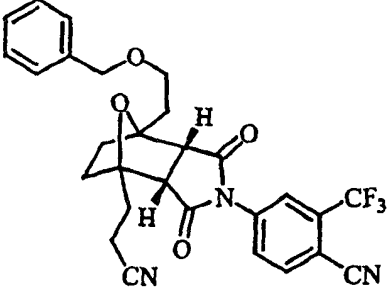
表 6

实施 例编 号	G	R ⁷	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施 例 方法
379			(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[4-(4-氟苯基)甲基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈	3.75 LC	205
380		CH ₃	(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-哌啶基)-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.88 LC	27
381		CH ₃	(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-2-(1,6-二氢-1,4-二甲基-6-氧代-3-吡啶基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮	1.91 LC	27

实施例 382-383

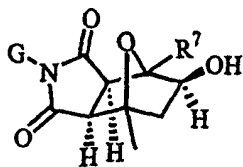
采用与上述方法类似的方法，制备本发明另外的化合物。实施例 382-383 的化合物具有以下表 7 中所示的结构、化合物名称、保留时间、分子量，并且用表 7 中所用的方法制备。用来测定表 7 化合物保留时间的色谱技术如下：LCMS = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱，4 mL/min，于 220 nm 监测。表 7 中所列化合物的分子量通过 MS (ES) 按公式 m/z 测定。

表 7

实施 例编 号	结构	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施 例 方法
382		(3α,4β,7β,7α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈	3.63 LC	255
383		(3α,4β,7β,7α)-2-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]八氢-1,3-二氧代-7-[2-(苯基甲氧基)乙基]-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丙腈	3.64 LC	255

实施例 384-418

采用与上述方法类似的方法，制备本发明另外的化合物。实施例 384-418 的化合物具有以下结构(L 为一个键):

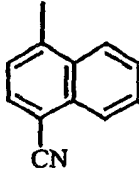
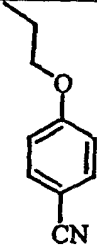
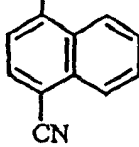
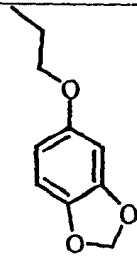


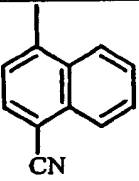
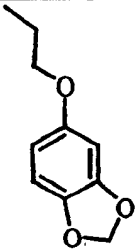
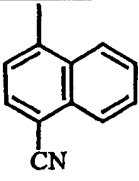
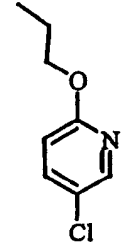
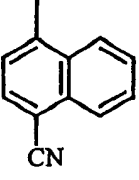
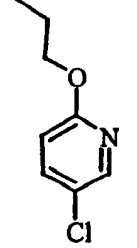
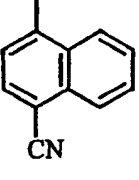
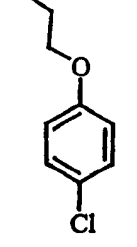
其中 G、R⁷、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 8 中叙述。以下化合物的绝对构型并未确定。为了使命名简化,化合物 **243Di** 在本文中被指定为具有“S”构型,而化合物 **243Dii** 在本文中被指定为具有“R”构型。由化合物 **243Di** 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“S”构型,由化合物 **243Dii** 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“R”构型。

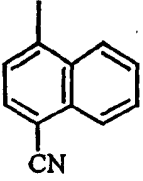
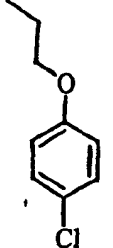
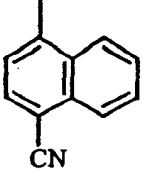
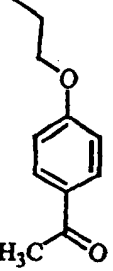
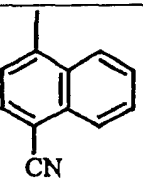
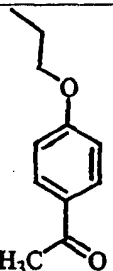
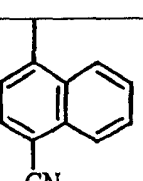
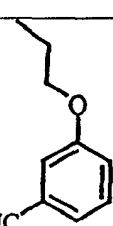
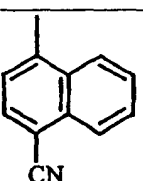
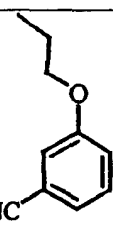
用来测定表 8 化合物保留时间的色谱技术如下: LCMS = YMC S5

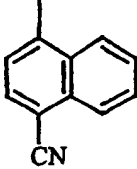
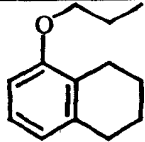
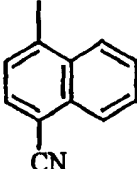
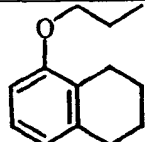
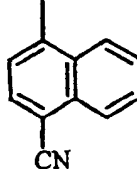
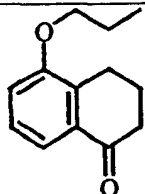
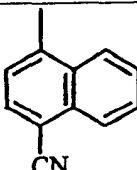
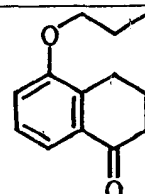
ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱; 4 mL/min, 于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱; 4 mL/min, 于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测。表 8 中所列化合物的分子量通过 MS (ES) 按公式 m/z 测定。

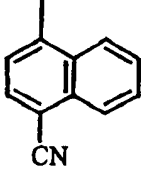
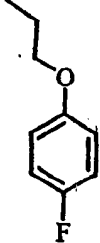
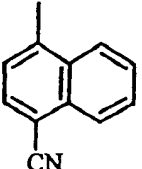
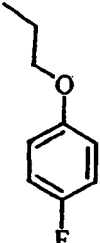
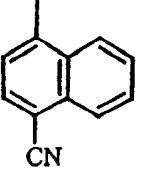
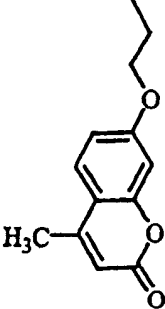
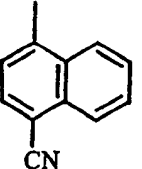
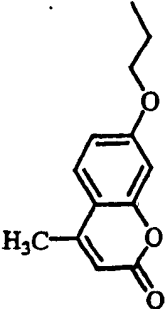
表 8

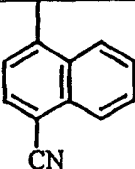
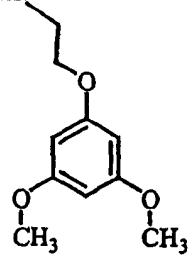
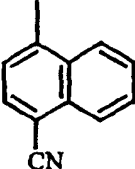
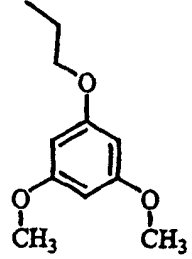
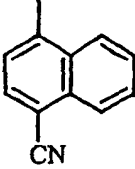
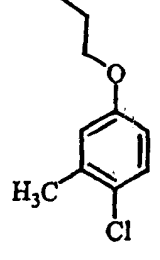
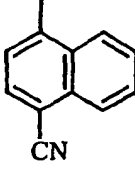
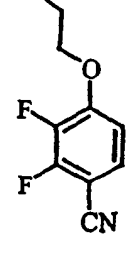
实施 例编 号	G	R ⁷	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施 例 方法
384			(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)- 4-[7-[2-(4-氟基苯 氧基)乙基]八氢- 5-羟基-4-甲基- 1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚- 2-基]-1-萘甲腈	3.18 LC 494.40 [M+H] ⁺	227, 228, 229
385			[3aS- (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]- 4-[7-[2-(1,3-苯并 间二氧杂环戊烯- 5-基氧基)乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈	3.19 LC 571.3 [M- H+OAc] ⁻	234Di, 243I

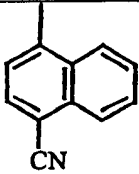
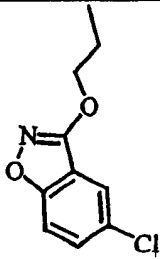
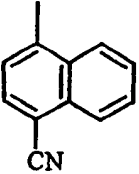
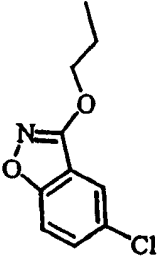
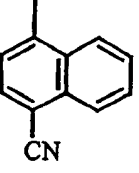
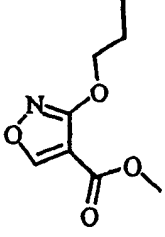
386			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞	3.22 LC 571.2 [M-H+OAc] ⁻	234Dii, 243ii
387			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞	3.37 LC 562.2 [M-H+OAc] ⁻	234Di, 243I
388			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞	3.37 LC 504.0 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii
389			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞	3.51 LC 503.08 [M+H] ⁺	234Di, 243I

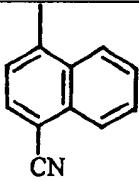
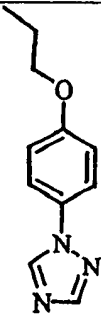
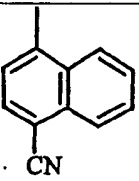
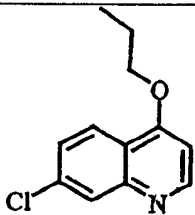
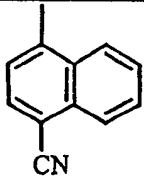
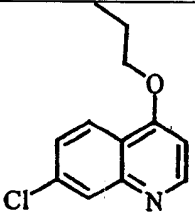
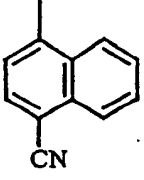
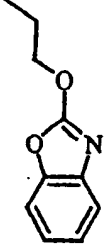
390			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(4-氯苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.51 LC 503.08 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
391			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(4-乙酰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.05 LC 511.13 $[M+H]^+$	234Di, 243I
392			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(4-乙酰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.05 LC 503.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
393			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.09 LC 494.13 $[M+H]^+$	234Di, 243I
394			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-	3.09 LC 494.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii

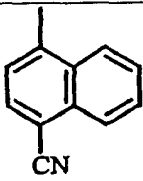
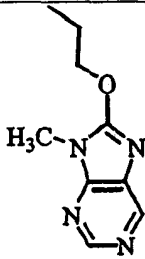
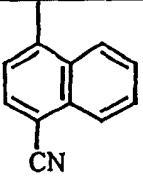
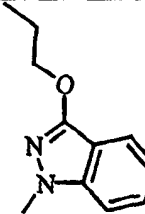
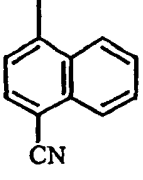
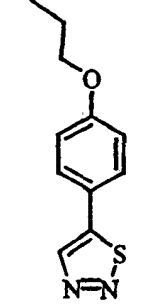
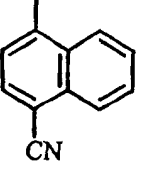
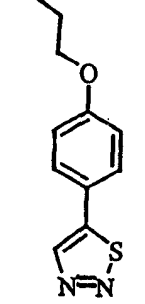
			1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚- 2-基]-1-萘甲腈		
395			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-7-[2-[(5,6,7,8- 四氢-1-萘基)氧 基]乙基]-4,7-环 氧-2H-异吲哚-2- 基]-1-萘甲腈	3.35 LC 53.17 <u>IV-H</u>	234Di, 243I
396			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-7-[2-[(5,6,7,8- 四氢-1-萘基)氧 基]乙基]-4,7-环 氧-2H-异吲哚-2- 基]-1-萘甲腈	3.35 LC 53.17 <u>IV-H</u>	234Dii, 243ii
397			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-7-[2-[(5,6,7,8- 四氢-5-氧代-1-萘 基)氧基]乙基]- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈	3.25 LC 53.15 <u>IV-H</u>	234Di, 243I
398			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-7-[2-[(5,6,7,8- 四氢-5-氧代-1-萘	3.25 LC 53.15 <u>IV-H</u>	234Dii, 243ii

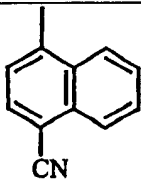
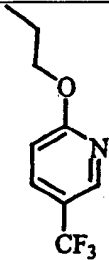
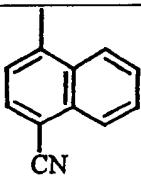
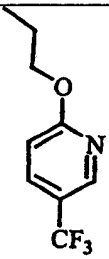
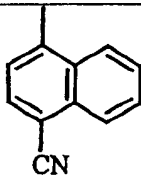
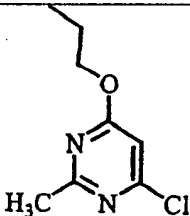
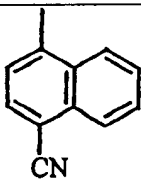
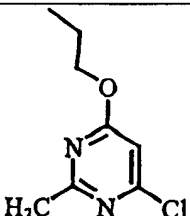
			基)氧基]乙基]- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈		
399			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-(4-氟苯氧 基)乙基]八氢-5- 羟基-4-甲基-1,3- 二氧代-4,7-环氧- 2H-异吲哚-2-基]- 1-萘甲腈	3.28 LC 487.11 [M+H] ⁺	234Di, 243I
400			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-(4-氟苯氧 基)乙基]八氢-5- 羟基-4-甲基-1,3- 二氧代-4,7-环氧- 2H-异吲哚-2-基]- 1-萘甲腈	3.27 LC 487.11 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii
401			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-7-[2-[(4- 甲基-2-氧代-2H- 1-苯并吡喃-7-基) 氧基]乙基]-1,3- 二氧代-4,7-环氧- 2H-异吲哚-2-基]- 1-萘甲腈	3.15 LC 551.15 [M+H] ⁺	234Di, 243I
402			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[八氢-5-羟基- 4-甲基-7-[2-[(4- 甲基-2-氧代-2H- 1-苯并吡喃-7-基) 氧基]乙基]-1,3-	3.16 LC 551.10 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii

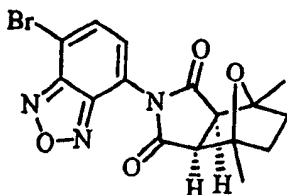
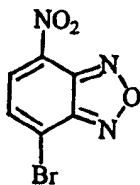
			二氧代-4,7-环氧- 2H-异吲哚-2-基]- 1-萘甲腈		
403			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-(3,5-二甲 氧基苯氧基)乙 基]八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-2H- 异吲哚-2-基]-1- 萘甲腈	3.28 LC 529.19 [M+H] ⁺	234Di, 243I
404			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-(3,5-二甲 氧基苯氧基)乙 基]八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-2H- 异吲哚-2-基]-1- 萘甲腈	3.26 LC 529.12 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii
405			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]-]-4-[7-[2-(4-氯-3- 甲基苯氧基)乙 基]八氢-5-羟基- 4-甲基-1,3-二氧 代-4,7-环氧-2H- 异吲哚-2-基]-1- 萘甲腈	3.68 LC 517.33 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii
406			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-(4-氟基- 2,3-二氟苯氧基) 乙基]八氢-5-羟 基-4-甲基-1,3-二 氧代-4,7-环氧-	3.23 LC 530.13 [M+H] ⁺	234Dii, 243ii

			2H-异吲哚-2-基]- 1-萘甲腈		
407			[3aS- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-[(5-氯- 1,2-苯并异噁唑- 3-基)氧基]乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈	3.59 LC 602.1 [M- H+OAc] ⁻	243Di, 252
408			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 4-[7-[2-[(5-氯- 1,2-苯并异噁唑- 3-基)氧基]乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈	3.57 LC 602.0 [M- H+OAc] ⁻	243Dii, 253
409			[3aR- (3α,4β,7β,7α)]- 3-[2-[2-(4-氟基- 1-萘基)八氢-6-羟 基-7-甲基-1,3-二 氧代-4,7-环氧- 4H-异吲哚-4-基] 乙氧基]-5-异噁 唑羧酸甲酯	2.90 LC 518.27 [M- H+OAc] ⁻	243Dii, 253

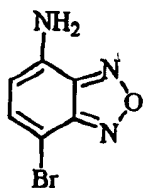
410			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(1H-1,2,4-噁唑-1-基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞	2.93 LC 536.30 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
411			[3aS-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-[(7-氯-4-喹啉基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞三氟乙酸盐(1:1)	2.52 LC 554.13 [M+H] ⁺	243Di, 244i
412			[3aR-(3α,4β,7β,7α)]-4-[7-[2-[(7-氯-4-喹啉基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脞三氟乙酸盐(1:1)	2.53 LC 554.27 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
413			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7α)]-4-[7-[2-[(2-苯并噁唑氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-	3.13 LC 568.1 [M-H+OAc] ⁻	243Dii, 244ii

			异吲哚-2-基]-1- 萘甲腈		
414			[3aR- (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基 -4-甲基-7-[2-[(9- 甲基-9H-嘌呤-8- 基)氧基]乙基]- 1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚- 2-基]-1-萘甲腈	2.34 LC 525.2 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
415			[3aR- (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基 -4-甲基-7-[2-[(1- 甲基-1H-咪唑-3- 基)氧基]乙基]- 1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚- 2-基]-1-萘甲腈	3.33 LC	251, 253
416			[3aS- (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基 -4-甲基-7-[2-[4- (1,2,3-噻二唑-5- 基)苯氧基]乙基]- 1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚- 2-基]-1-萘甲腈	3.17 LC 553.10 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
417			[3aR- (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基 -4-甲基-7-[2-[4- (1,2,3-噻二唑-5- 基)苯氧基]乙基]- 1,3-二氧代-4,7- 环氧-2H-异吲哚-	3.20 LC 553.25 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii

			2-基]-1-萘甲腈		
418			[3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.45 LC 538.23 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
419			[3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.45 LC 538.23 [M+H] ⁺	243Dii, 244ii
420			[3aS-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[7-[2-[(6-氯-2-甲基-4-嘧啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.02 LC	243Dii, 244ii
421			[3aR-(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$)]-4-[7-[2-[(6-氯-2-甲基-4-嘧啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.02 LC	234Dii, 244ii

实施例 422**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-溴-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(422C)****A. 4-溴-7-硝基苯并呋咱(422A)**

向 2,6-二溴苯胺(1.0 g, 4.0 mmol)的 CHCl_3 (8 mL)溶液中加入 mCPBA (70%, HPLC, 1.4 g, 8.0 mmol)在 CHCl_3 (8 mL)中的悬浮液, 于室温下搅拌所得混合物 24 小时。反应混合物用氯仿稀释, 顺序用 2% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、5% Na_2CO_3 溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 留下一固体, 将该固体悬浮于 DMSO (15 mL)中。于室温向该悬浮液中加入 NaN_3 (272 mg, 4.19 mmol)的 DMSO (15 mL)溶液。于室温下搅拌所得混合物, 直至大部分氮气被放出, 然后快速加热至 120 °C 达 3 分钟。将反应混合物冷却并倾至碎冰(100 g)中。静置 1 小时后, 滤出沉淀, 真空干燥, 将其再溶解于浓硫酸(5 mL)中。向该溶液中加入含 NaNO_3 (400 mg, 4.7 mmol)的 50% H_2SO_4 (1.6 mL)溶液, 但温度维持在 60 °C。在加入完成后, 将混合物加热至 85 °C 达 30 分钟, 冷却至室温, 并倾至碎冰(40 g)中。加入 EtOAc, 分离各层, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 留下固体, 固体经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的(20%)己烷溶液), 得到化合物 422A (785 mg, 81%), 为黄褐色固体。

B. 4-溴-7-氨基苯并呋咱(422B)

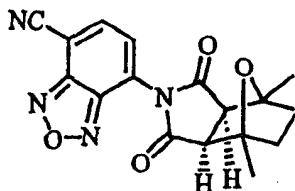
将化合物 422A (563 mg, 2.31 mmol) 的 AcOH (5 mL) 溶液加热至 70 °C，一次性加入铁粉(258 mg, 4.62 mmol)。将所得的深色反应混合物搅拌 15 分钟，冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶于 EtOAc 中，所得溶液用饱和碳酸钠溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥、浓缩并经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 10-60%)，得到化合物 422B (470 mg, 95%)，为红色固体。

C. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(7-溴-2,1,3-苯并噁二唑-4-基)六氢-4,7-二甲基-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(422C)

将化合物 422B (43 mg, 0.20 mmol)、化合物 20A (45 mg, 0.23 mmol)、硫酸镁(60 mg, 0.50 mmol)、Et₃N (139 μ L, 1.0 mmol) 和 1,2-二甲氧基乙烷(300 μ L) 的混合物置于密封管中，并加热至 135 °C 达 14 小时。冷却至室温后，混合物通过硅藻土过滤，用 MeOH 洗脱，得到深色固体，所述固体经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 5-40%)，得到化合物 422C (42 mg, 54%)，为黄色固体。HPLC: 99%, 2.96 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm Ballistic, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测)。¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz): δ = 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.31 (s, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)。

实施例 423

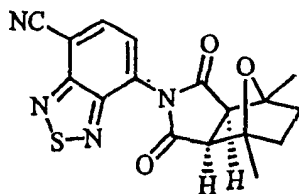
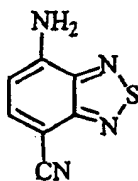
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-7-[八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2,1,3-苯并噻二唑-4-甲腈(423)



向化合物 422C (42 mg, 0.11 mmol) 的 DMA (1 mL) 溶液中加入 CuCN (20 mg, 0.22 mmol), 将所得混合物加热至 150℃ 达 5 小时。让混合物冷却至室温, 在 EtOAc 和 NaCN 水溶液 (5 g/50 mL) 之间分配。分离各层, 水层用 EtOAc 萃取一次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 浓缩并经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 20-70%), 得到化合物 423 (13 mg, 35%), 为黄色油状物。HPLC: 99%, 2.66 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm Ballistic, 在 4 分钟内含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 396.9 [M-H+OAc]⁻。

实施例 424

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-7-[八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2,1,3-苯并噻二唑-4-甲腈(424B)

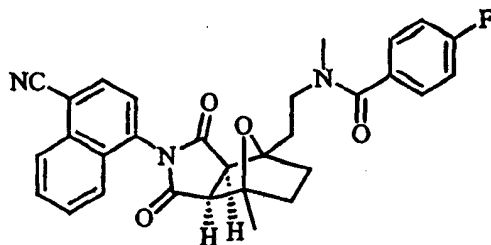
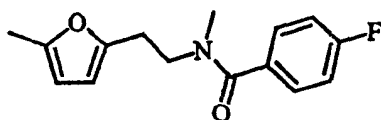
**A. 4-氨基-7-氨基-苯并噻二唑(424A)**

将 2-氨基-5-硝基苯二胺 (78 mg, 0.44 mmol, 按照 WO 0076501 中

所述方法制备)的 SOCl_2 (2 mL)溶液加热至回流达 3 小时。让所得的混合物冷却至室温,然后倾至冰/水中。加入二氯甲烷,分离各层,水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥、浓缩并经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 50%), 得到 4-氟基-7-硝基苯并噻二唑。将该物质溶于含有 EtOAc (1 mL)和水(0.2 mL)的 AcOH (2 mL)中, 加热至 70℃。在该温度下以一个固体份加入铁粉(78 mg, 1.41 mmol), 将深色混合物搅拌 20 分钟, 然后冷却至室温。反应混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗脱, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。通过快速色谱完成纯化(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 20-70%), 得到化合物 424A (47 mg, 61%), 为褐色固体。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-7-[八氢-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2,1,3-苯并噻二唑-4-甲腈(424B)

将化合物 424A (35 mg, 0.20 mmol)、化合物 20A (45 mg, 0.23 mmol)、硫酸镁(60 mg, 0.50 mmol)、 Et_3N (139 μL , 1.0 mmol)和 DME (200 μL)的混合物置于密封管中, 加热至 135℃达 14 小时。冷却至室温后, 混合物通过硅藻土过滤, 用 MeOH 洗脱, 得到深色固体, 所述固体通过快速色谱(硅胶, EtOAc 的己烷溶液, 10-50%)和反相制备型 HPLC (YMC S5 ODS 20 $\times$ 100 mm, 用含有 0.1% TFA 的 27-100%甲醇水溶液在 10 分钟内洗脱, 20 mL/min)的组合纯化, 得到化合物 424B (36 mg, 51%), 为黄色固体。HPLC: 98%, 2.45 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm Ballistic, 在 4 分钟内含含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (DCI): m/z 355.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 425**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺(425B)****A. 4-氟-N-甲基-N-[2-(5-甲基-呋喃-2-基)-乙基]-苯甲酰胺(425A)**

将 NaH (60%油中的分散体, 65 mg, 1.63 mmol) 分次加入至 4-氟-N-[2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基]苯甲酰胺(269 mg, 1.09 mmol, 237A)的 THF (5 mL) 溶液中。在气体放出停止后, 滴加碘甲烷(0.14 mL, 2.18 mmol)。一旦 HPLC 分析表明反应完成 50% 后, 则减压浓缩混合物, 再经受上述条件。在所有原料耗尽后, 加入水, 所得混合物用 EtOAc (2 $\times$ 5 mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。经快速色谱纯化, 用 20% 丙酮/氯仿洗脱, 得到 238 mg (84%) 的化合物 425A。HPLC: 98%, 2.94 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z [M+H] = 262.38。

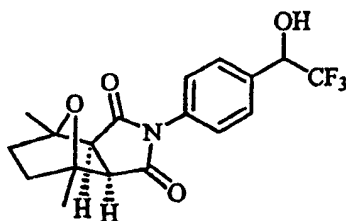
B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-N-[2-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-基]乙基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺(425B)

将化合物 425A (183 mg, 0.75 mmol) 和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(174 mg, 0.75 mmol) 的苯(1 mL) 溶液于 60 $^{\circ}$ C 加热 15 小时。减压浓缩反应混合物, 得到 357 mg 粗制中间体。将粗制中间体(156

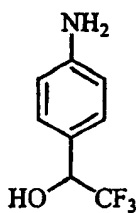
mg)溶于 EtOAc (6 mL)中, 加入 10% Pd/C (16 mg), 并在氢气囊下将混合物搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩。经反相制备型色谱纯化(YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 160.3 mg (72%) 的化合物 425B, 为灰白色固体。HPLC: 99%, 3.23 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 在 4 分钟内用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z $[M+H] = 512.19$ 。

实施例 426

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(426B)



A. 1-(4-氨基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醇(426A)



按照 Stewart, R.等, *Can. J. Chem.* 58, 2491-2496 (1980)中所述方法, 制备化合物 426A。于室温下, 加入 NaBH₄ (47 mg, 1.235 mmol)至对氨基三氟苯乙酮(155.7 mg, 0.823 mmol, 按照 Klabunde, K. J.等, *J. Org. Chem.* 35,1711-1712 (1970)中所述方法合成)的异丙醇(3 mL)溶液中。30 分钟后, 反应物用磷酸盐缓冲液(pH 7.2)猝灭, 用水稀释并用 EtOAc (2 X 10 mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 154 mg (98%) 的化合物 426A, 为黄褐色固体。该物质不经纯化而直

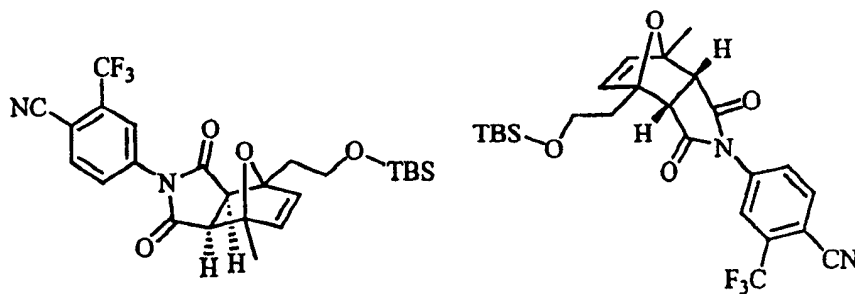
接用于下一步中。HPLC: 99%, 0.42 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z $[M+H] = 192.13$ 。

B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(426B)

将化合物 426A (75.3 mg, 0.394)、化合物 20A (51.5 mg, 0.262 mmol)、三乙胺(0.15 mL)和硫酸镁(50 mg)的甲苯(1 mL)的混合物在密封管中加热至 135℃ 达 15 小时。将混合物过滤并减压浓缩。经反相制备型色谱纯化(YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100%甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 63.1 mg (65%) 的化合物 426B, 为白色固体。HPLC: 98%, 2.49 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z $[M+H] = 370.16$ 。

实施例 427

(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈和(3 α ,4 α ,7 α ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-1,3,3a,4,7,7a-六氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(427i 和 427ii)

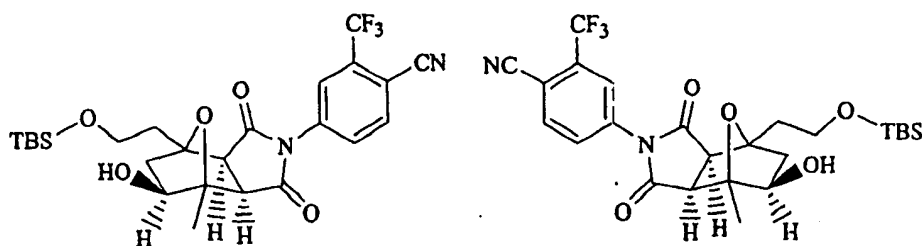


将化合物 204A (2.00 g, 8.50 mmol)和 4-(2,5-二氢-2,5-二氧代-1H-

吡咯-1-基)-2-三氟甲基苄腈(1.50 g, 5.60 mmol)在苯(5.0 mL)中混合, 并于 60℃加热 14 小时, 然后冷却至 25℃。于 40℃真空下达 1 小时除去溶剂, 得到粗制物质, 该粗制物质经二氧化硅快速色谱纯化, 用 0.5% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 2.0 g 的化合物 427i 和 1.3 g 的化合物 427ii, 均为浅褐色固体。化合物 427i: HPLC: 95%, 4.200 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 507.1 [M+H]⁺。化合物 427ii: HPLC: 95%, 4.20 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 507.1 [M+H]⁺。

实施例 428

[3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-7-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈和[3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-7-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(428i 和 428ii)



将化合物 427i (1.40 g, 2.77 mmol)和 RhCl(PPh₃)₃ (0.128 g, 0.14 mmol)在烧瓶中混合。然后将烧瓶抽空, 充入 3 次氩气, 然后用注射器加入 THF (3.0 mL)。一旦所有颗粒溶解, 则滴加儿茶酚硼烷(0.59 mL, 5.54 mmol)。在氩气下于 25℃搅拌反应混合物 30 分钟, 然后冷却至 0℃。加入磷酸盐缓冲液(pH=7, 20 mL), 接着加入 EtOH (10 mL)、30% H₂O₂/H₂O (2 mL)。于 0℃搅拌反应混合物 3 小时, 然后用二氯甲烷(3×25 mL)萃取。合并的有机层用 1 N NaOH (25 mL)、10% Na₂SO₃ (25 mL)

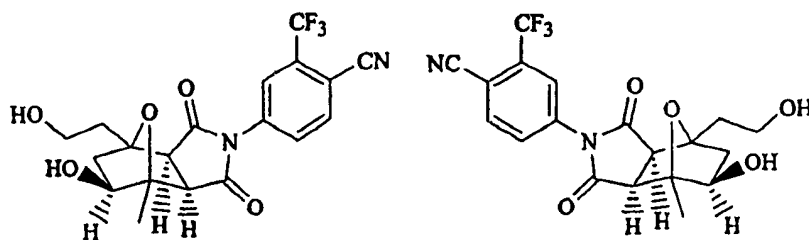
和盐水(25 mL)洗涤。然后,粗制物质经浓缩和经二氧化硅快速色谱纯化,用 2% EtOAc/二氯甲烷至 10% EtOAc/二氯甲烷洗脱,得到 0.63 g 化合物 428i 和 428ii 的外消旋混合物,为浅黄色固体。HPLC: 99%, 3.867 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 525.1 [M+H]

通过正相制备型手性 HPLC, 用 Chiracel OD 柱(5 cm×50 cm), 使用含 13%溶剂 B (EtOH)的溶剂 A (己烷)溶液洗脱, 流速为 50 mL/min, 分离化合物 428i 和 428ii 的外消旋混合物。化合物 428i 在 34 min 至 38 min 洗脱出来, 而化合物 428ii 在 44 min 至 49 min 洗脱出来。通过手性 HPLC 测定对映体过量。化合物 428i: > 99% ee (12.576 min (保留时间))(Chiralcel OJ 柱, 4.6×250 mm, 用等度 85%庚烷/15% MeOH/乙醇(1:1)洗脱, 1 mL/min, 于 220 nm 监测, 40℃)。化合物 428ii: 99% ee (18.133 min (保留时间))(Chiralcel OJ 柱, 4.6×250 mm, 用等度 85%庚烷/15% MeOH/乙醇(1:1)洗脱, 1 mL/min, 于 220 nm 监测, 40℃)。

化合物 428i 和 428ii 的绝对构型未确定。为了使命名简化, 在本文中将化合物 428i 指定为具有“R”构型, 而化合物 428ii 指定为具有“S”构型。在本文中从化合物 428i 衍生的对映体纯产物被指定为具有“R”构型, 而从化合物 428ii 衍生的对映体纯产物被指定为具有“S”构型。

实施例 429

[3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈和[3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈(429i 和 429ii)

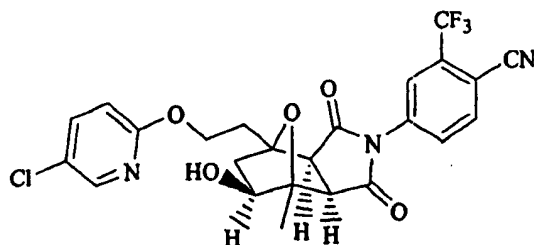


将化合物 428i (180 mg, 0.34 mmol)溶于 2% HCl/EtOH (5.0 mL)中。30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠, 水层用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 用盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥, 得到 135 mg 的化合物 429i, 为白色固体。HPLC: 99%, 2.257 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 411.1 $[M+H]^+$ 。

用化合物 428ii 重复上述程序, 以相似的收率得到所需二醇化合物 429ii。

实施例 430

[3aR-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈 (430)

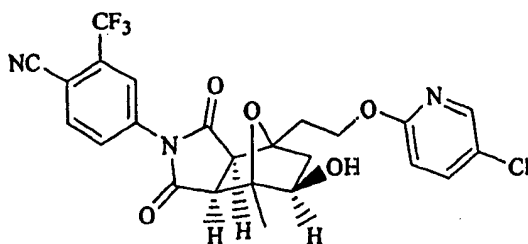


将三苯膦(0.026 g, 0.098 mmol)和 DBAD (0.023 g, 0.098 mmol)在 THF (0.5 mL)中混合。让先前的混合物反应 15 分钟后, 加入 2-羟基-6-

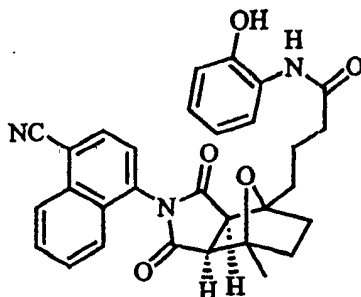
氯吡啶(0.016 g, 0.100 mmol), 将混合物搅拌 10 分钟, 加入化合物 429i (0.020 g, 0.049 mmol)。于 25℃ 搅拌反应混合物 2 小时, 然后粗制物质经制备型 TLC 纯化, 用 10% 丙酮/氯仿洗脱, 得到 0.014 g 的化合物 430, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.370 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 522.08 $[M+H]^+$ 。

实施例 431

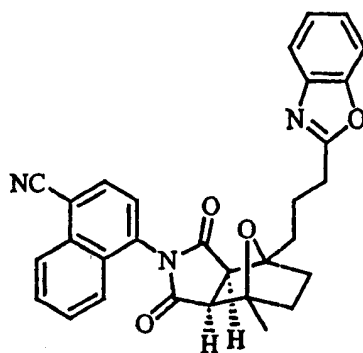
[3aS-(3a α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)]-4-[7-[2-[(5-氯-2-吡啶基)氧基]乙基]八氢-5-羧基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-2-(三氟甲基)苄腈
(431)



将三苯膦(0.026 g, 0.098 mmol)和 DBAD (0.023 g, 0.098 mmol)在 THF (0.5 mL)中混合。让先前的混合物反应 15 分钟后, 加入 2-羟基-6-氯吡啶(0.016 g, 0.100 mmol), 将混合物搅拌 10 分钟, 加入化合物 429ii (0.020 g, 0.049 mmol)。于 25℃ 搅拌反应混合物 2 小时, 然后粗制物质经制备型 TLC 纯化, 用 10% 丙酮/氯仿洗脱, 得到 0.015 g 的化合物 431, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.370 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 522.08 $[M+H]^+$ 。

实施例 432**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-N-(2-羟基苯基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-丁酰胺(432)**

将化合物 262 (0.100 g, 0.239 mmol)溶于 DMF (无水, 1.5 mL)中, 加入 BOP (0.211 g, 0.478 mmol), 然后加入 2-氨基苯酚(0.052 g, 0.478 mmol)和 N-甲基吗啉 (0.052 mL, 0.478 mmol)。在氩气下于 25℃搅拌反应混合物 3 小时, 然后粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 × 100 mm, 在 15 分钟内容含有 0.1% TFA 的 20-100%甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.060 g 的化合物 432, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.037 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 510.34 [M+H]⁺。

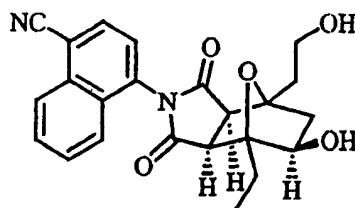
实施例 433**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[3-(2-苯并噁唑基)丙基]八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(433)**

将三苯膦(0.031 g, 0.118 mmol)和 DBAD (0.027 g, 0.118 mmol)在

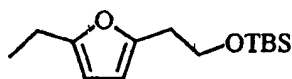
THF (0.5 mL)中混合。让上述混合物反应 15 分钟后, 加入化合物 432 (0.030 g, 0.059 mmol)。于 25℃ 搅拌反应混合物 2 小时, 然后粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化(YMC S5-ODS 20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.018 g 的化合物 433, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.357 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 492.37 $[M+H]^+$ 。

实施例 434

(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-[4-乙基八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(434C)

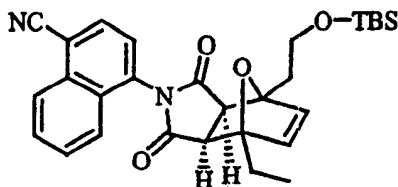


A. 叔丁基-[2-(5-乙基-呋喃-2-基)-乙氧基]-二甲基-硅烷(434A)



加入咪唑(255 mg, 3.75 mmol)和 TBSCl (414 mg, 2.75 mmol)至 245A (350 mg, 2.5 mmol)的 DMF (4 mL)溶液中。于室温搅拌混合物 15 小时, 然后加入另外 100 mg (0.66 mmol) TBSCl, 以使反应完成。再搅拌 1 小时后, 反应混合物用乙醚(100 mL)稀释, 并用水(20 mL)、1 N HCl (20 mL)、水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并将减压浓缩, 得到 509 mg 的化合物 434A (80.3%), 为黄色油状物。

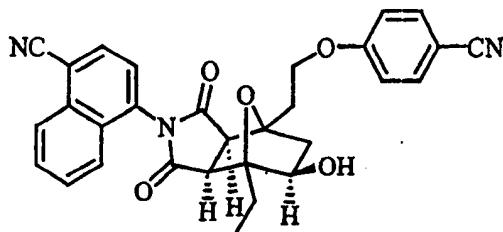
B. (3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)-二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-4-乙基-1,3,3a,4,7,7a-六氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(434B)



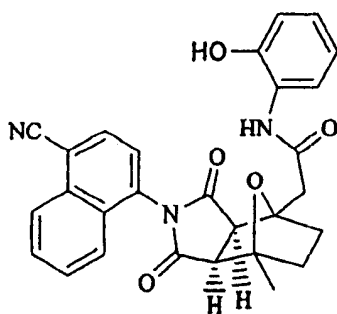
将化合物 434A (509 mg, 2.00 mmol)和 4-(2,5-二氢 2,5-二氧代-1H-1-基)-1-萘甲腈(498 mg, 2.00 mmol)的苯(2 mL)溶液于 60℃加热 18 小时。减压浓缩反应混合物, 得到 992 mg (99%)粗制化合物 434B, 该化合物不经进一步纯化而直接用于下一步中。

C. (3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-[4-乙基八氢-5-羟基-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(434C)

将化合物 434B (992 mg, 1.98 mmol)和 $\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (183 mg, 0.198 mmol)的混合物抽空, 充入氩气(3 $\times$)。加入 THF (20 mL), 一旦所有颗粒溶解, 则缓慢滴加儿茶酚硼烷(0.42 mL, 3.96 mmol)。当通过 HPLC 测定产物生成停止后, 将反应混合物冷却至 0℃, 用磷酸盐缓冲液(34 mL, pH 7.2)猝灭, 然后加入 EtOH (19 mL)和过氧化氢(2.9 mL, 30%水溶液)。2 小时后, 再加入磷酸盐缓冲液(6.8 mL, pH 7.2)、EtOH (3.8 mL)和过氧化氢(0.6 mL)。于室温下搅拌反应混合物 3 小时。一旦硼酸盐中间体耗尽后, 混合物用二氯甲烷(300 mL)萃取, 合并的有机层用 1 N NaOH、10%亚硫酸氢钠水溶液和盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥。经硅胶快速色谱纯化, 用 10% MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到 75 mg (9.3%)的化合物 434C, 为灰色固体。HPLC 条件: 97%, 2.43 min (Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6 $\times$ 50 mm, 含有 0.2%磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 407.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 435**(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-[7-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-4-乙基八氢-5-羟基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(435)**

加入 DBAD (39.6 mg, 0.172 mmol) 至 PPh_3 (45.1 mg, 0.172 mmol) 的 THF (0.8 mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚 (20.5 mg, 0.172 mmol), 再将反应混合物搅拌 5 分钟。加入化合物 434C (25.0 mg, 0.062 mmol), 于室温下搅拌混合物 2 小时。减压浓缩反应物。经制备型 TLC 纯化, 用 10% 丙酮/氯仿洗脱, 得到 18.1 mg (0.036 mmol, 57.6%) 的化合物 435。HPLC 条件: 96%, 3.15 min (YMC S5 ODS 4.6×50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 508.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

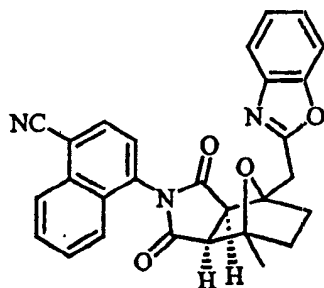
实施例 436**(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-2-(4-氰基-1-萘基)八氢-N-(2-羟基苯基)-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-4H-异吲哚-4-乙酰胺(436)**

将化合物 234B (0.100 g, 0.256 mmol) 溶于 DMF (无水, 1.5 mL) 中, 加入 BOP (0.225 g, 0.51 mmol), 然后加入 2-氨基苯酚 (0.056 g, 0.51 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.056 mL, 0.51 mmol)。在氩气下于 25℃ 搅拌反应混合物 3 小时, 然后粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS

20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.078 g 的化合物 436, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.037 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 482.34 $[M+H]^+$ 。

实施例 437

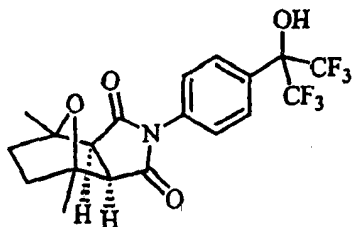
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-4-[4-(2-苯并噁唑基甲基)八氢-7-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(437)



将三苯膦(0.082 g, 0.312 mmol)和 DBAD (0.072 g, 0.312 mmol)在 THF (0.5 mL)中混合。让上述混合物反应 15 分钟后, 加入化合物 436 (0.075 g, 0.156 mmol)。于 25℃ 搅拌反应混合物 2 小时, 然后粗制物质经反相制备型 HPLC 纯化(YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 0.052 g 的化合物 437, 为浅褐色固体。HPLC: 100%, 3.443 min (保留时间)(YMC S5 ODS 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.1% TFA 的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z 464.18 $[M+H]^+$ 。

实施例 438

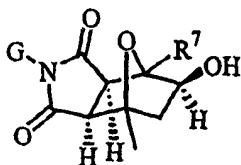
(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)-六氢-4,7-二甲基-2-[4-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-4,7-环氧-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(438)



将 2-(4'-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(95.7 mg, 0.369)、化合物 20A (48.3 mg, 0.246 mmol)、三乙胺(0.15 mL)和硫酸镁(50 mg)在甲苯(1 mL)中的混合物在密封管内加热至 135℃ 过夜。将混合物过滤并减压浓缩。经反相制备型色谱纯化(YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 在 15 分钟内含有 0.1% TFA 的 20-100% 甲醇水溶液, 20 mL/min, 于 220 nm 监测), 得到 44.0 mg (41%) 的化合物 438, 为白色固体。HPLC: 99%, 3.10 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C18 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2% 磷酸的 10-90% 甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z $[M+H] = 438.14$ 。

实施例 439-454

采用与上述方法类似的方法, 制备本发明另外的化合物。实施例 439-454 的化合物具有以下结构(L 为一个键):

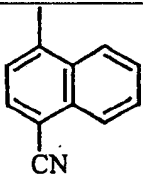
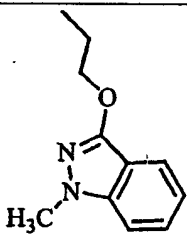
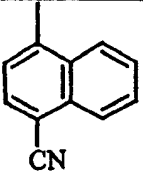
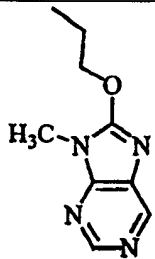


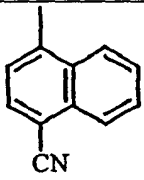
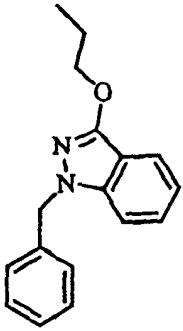
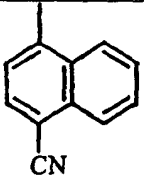
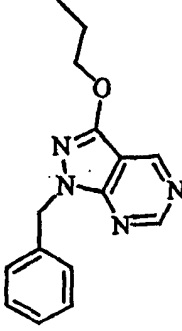
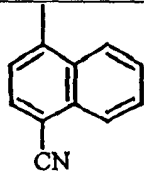
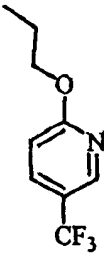
其中 G、R⁷、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 9 中叙述。以下化合物的绝对构型并未确定。为了使命名简化, 化合物 **243Di** 在本文中被指定为具有“S”构型, 而化合物 **243Dii** 在本文中被指定为具有“R”构型。由化合物 **243Di** 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“S”构型, 由化合物 **243Dii** 衍生的对映体纯产物在本文

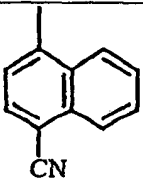
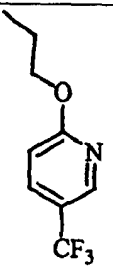
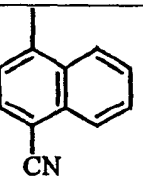
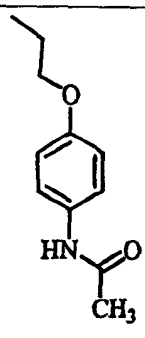
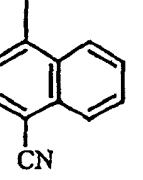
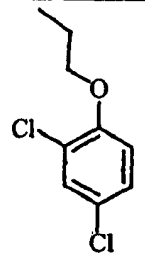
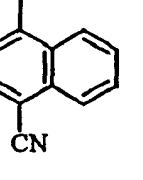
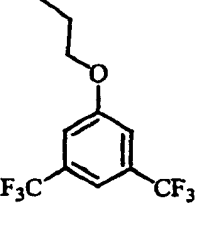
中被指定为具有“R”构型。同样，化合物 428i 在本文中被指定为具有“S”构型，而化合物 428ii 在本文中被指定为具有“R”构型。由化合物 428i 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“S”构型，由化合物 428ii 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“R”构型。

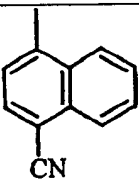
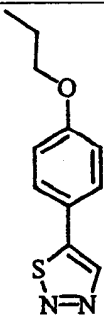
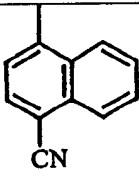
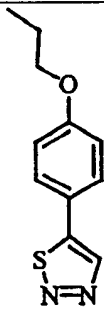
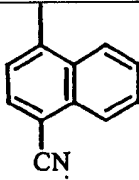
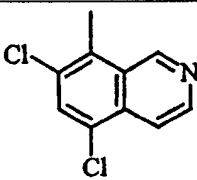
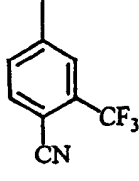
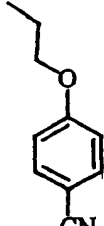
用来测定表 9 化合物保留时间的色谱技术如下：LCMS = YMC S5 ODS 柱， 4.6×50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱， 4.6×50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱， 4.6×50 mm，用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱，4 mL/min，于 220 nm 监测。表 9 中所列化合物的分子量通过 MS (ES) 按公式 m/z 测定。

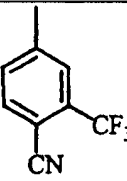
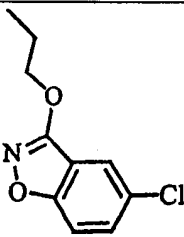
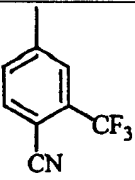
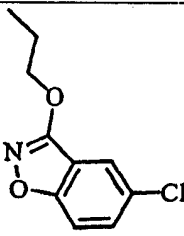
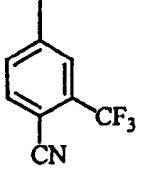
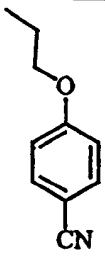
表 9

实施 例编 号	G	R ⁷	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施例 方法
439			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[八氢-5-羧 基-4-甲基-7-[2- [(1-甲基-1H-吡唑 -3-基)氧基]乙 基]-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异吲 哚-2-基]-1-萘甲 腈	3.33 LC 523.3 [M+H] ⁺	251, 253
440			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[八氢-5-羧 基-4-甲基-7-[2- [(9-甲基-9H-嘌呤 -8-基)氧基]乙	2.34 LC 525.2 [M+H] ⁺	251, 253

			基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒		
441			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[1-(苯基甲基)-1H-吲唑-3-基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.73 LC	243Dii, 244Dii
442			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[1-(苯基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.37 LC	251, 253
443			[3aS-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.45 LC 538.23 [M+H] ⁺	243Di, 244Di

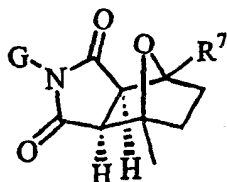
444			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.46 LC 538.24 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii
445			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-N-[4-[2-[2-(4-氟基-1-萘基)八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-7H-异吲哚-7-基]乙氧基]苯基]乙酰胺	2.747 LC 526.28 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii
446			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(2,4-二氯苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.71 LC 537.17 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii
447			[3aR-(3α,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.89 LC 605.25 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii

448			[3aS- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-5-基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.14 LC 553.1 [M+H] ⁺	243Di, 244Di
449			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-7-[2-[4-(1,2,3-噻二唑-5-基)苯氧基]乙基]-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒	3.15 LC 553.23 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii
450			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[7-[2-[(5,7-二氯-8-喹啉基)氧基]乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲脒三氟乙酸盐(1:1)	3.70 LC 588.26 [M+H] ⁺	243Dii, 244Dii
451			[3aS- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]八氢-5-羟基-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲	3.087 LC 512.13 [M+H] ⁺	431

			噪-2-基]-2-(三氟 甲基)苄腈		
452			[3aS- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[7-[2-[(5-氯 -1,2-苯并异噁唑- 3-基)氧基]乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异喹 噪-2-基]-2-(三氟 甲基)苄腈	3.563 LC 562.08 [M+H] ⁺	431
453			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[7-[2-[(5-氯 -1,2-苯并异噁唑- 3-基)氧基]乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异喹 噪-2-基]-2-(三氟 甲基)苄腈	3.57 LC 562.08 [M+H] ⁺	430
454			[3aR- (3α,4β,5β,7β,7a α)]-4-[7-[2-(4-氟 基苯氧基)乙基] 八氢-5-羟基-4-甲 基-1,3-二氧代- 4,7-环氧-2H-异喹 噪-2-基]-2-(三氟 甲基)苄腈	3.087 LC 512.08 [M+H] ⁺	430

实施例 455-457

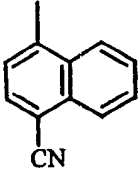
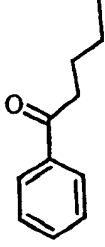
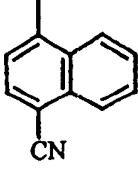
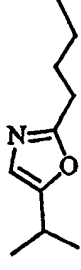
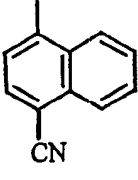
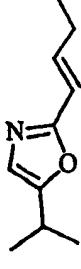
采用与上述方法类似的方法，制备本发明另外的化合物。实施例 455-457 的化合物具有以下结构(L 为一个键):



其中 G、R⁷、化合物名称、保留时间、分子量和所用的方法在表 10 中叙述。以下化合物的绝对构型并未确定。为了使命名简化，化合物 238i 在本文中被指定为具有“R”构型，而化合物 238ii 在本文中被指定为具有“S”构型。由化合物 238i 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“R”构型，由化合物 238ii 衍生的对映体纯产物在本文中被指定为具有“S”构型。

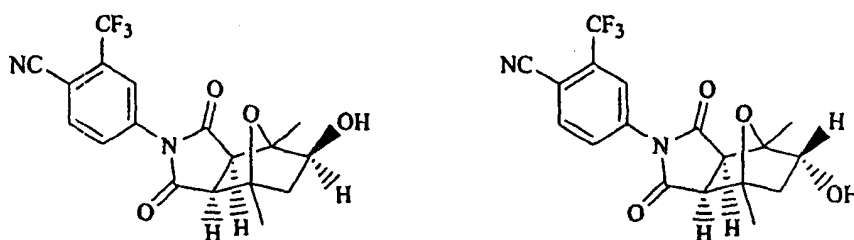
用来测定表 10 化合物保留时间的色谱技术如下：LCMS = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LCMS* = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.1% TFA 的 10-90% MeOH/H₂O 在 2 分钟内洗脱；4 mL/min，于 220 nm 监测。LC = YMC S5 ODS 柱，4.6 × 50 mm，用含有 0.2% 磷酸的 10-90% MeOH/H₂O 在 4 分钟内洗脱，4 mL/min，于 220 nm 监测。表 10 中所列化合物的分子量通过 MS (ES)按公式 m/z 测定。

表 10

实施 例编 号	G	R ⁷	化合物名称	保留时间 (min)/ 分子量	实施例 方法
455			(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)-4-[八氢-4-甲基-1,3-二氧代-7-(4-氧代-4-苯基丁基)-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.53 LC 479.35 [M+H] ⁺	265, 249
456			(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α)-4-[八氢-4-甲基-7-[3-[5-(1-甲基乙基)-2-噁唑基]丙基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.547 LC 484.28 [M+H] ⁺	248, 249
457			[3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7a α (E)]-4-[八氢-4-甲基-7-[3-[5-(1-甲基乙基)-2-噁唑基]-2-丙烯基]-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈	3.66 LC 482.28 [M+H] ⁺	248, 249

实施例 458

(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈和(3 α ,4 β ,5 α ,7 β ,7 α)-4-(八氢-5-羟基-4,7-二甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基)-2-(三氟甲基)苄腈(221B 和 222D)



通过生物转化，将化合物 20B 转化为化合物 221B 和 222D (也作为化合物 221B 和 222D 合成)。

用东方拟无枝酸菌(*Amycolatopsis orientalis*) (ATCC 43491)将化合物 20B 羟基化。用来自冷冻小瓶的 1 mL 培养物接种 500 mL 锥形瓶中的 100 mL 培养基，将烧瓶于 28℃、200 rpm 培养 3 天。用 10 mL 一份的这种培养物接种 500 mL 锥形瓶中的 100 mL 培养基，将烧瓶于 28℃、200 rpm 培养 1 天。将 10 mL 的所述 1 天培养物分配到 3 个 50 mL 烧瓶的每个烧瓶中。向每种培养物中加入化合物 20B (3 mg, 0.1 mL 甲醇溶液)，继续培养 3 天。每个烧瓶中的培养肉汤用 20 mL 乙酸乙酯萃取，将合并的乙酸乙酯萃取液于 40℃ 氮气流下蒸发至干。将残余物溶于 1.2 mL 甲醇中，通过 HPLC、LC/MS 和 LC/NMR 分析。该溶液含有 2.5 mg 剩余的化合物 20B、1.6 mg 的化合物 221B 和 1.3 mg 的化合物 222D。MS 和 NMR 分析结果与以上所示结构一致。

培养基: 0.5% toasted nutrisoy, 2% 葡萄糖, 0.5% 酵母膏, 0.5% K₂HPO₄, 0.5% NaCl, 用 HCl 调至 pH 7 (R. V. Smith 和 J. P. Rosazza, *Arch. Biochem. Biophys.*, 161, 551-558 (1974))

HPLC 分析

柱子: Phenomenex Luna C18, 150 × 2 mm, 5 μ

流动相: 溶剂 A: 95% 20 mM 乙酸铵 pH 5.1, 5% 乙腈

溶剂 B: 95%乙腈, 5% 20 mM 乙酸铵 pH 5.1

线性梯度为 25 分钟内从 100%溶剂 A 至 5% 溶剂 A, 然后以 100% 溶剂 A 平衡 8 分钟。

温度: 40℃

检测: 250 nm

注射体积: 1 µl

保留时间: 化合物 20B, 20.8 min; 化合物 221B, 16.5 min; 化合物 222D, 17.8 min

HPLC 条件

用手性 HPLC 条件来分离对映体, 而用非手性 HPLC 条件来分离化合物 20B 的羟基化类似物的非对映体(即化合物 221B 和 222D 以及化合物 254i 和 254ii)。

在手性 HPLC 条件下使用两种方法, 用反相(RP)进行生物样品中生物转化产物的手性分析, 而用正相(NP)进行非生物样品的分析。

手性 RP-HPLC 条件

柱子:	CHIRALPAK AD-R 4.6 × 250mm, 10 µ
温度:	40℃
注射体积:	5 µL 或 20 µL
流动相:	A: MeCN B: H ₂ O 等度, 30% A, 18 min
流速:	1 mL/min
UV 检测:	242 nm

手性 NP-HPLC 条件

柱子: CHIRALPAK AD
4.6 × 250mm, 10 μ

温度: 25℃

注射体积: 5 μL 或 20 μL

流动相: A: 庚烷
B: MeOH/乙醇(1:1)
等度, 80% A, 20 min

流速: 1 mL/min

UV 检测: 242 nm

在这些条件下, 化合物 254i 和 254ii 的保留时间分别为 8.5 分钟和 9.85 分钟。

用反相 HPLC 来分离非对映体化合物 221B 和 222D:

流动相:

溶剂 A: 95% 20 mM 乙酸铵 pH 5.1, 5% 乙腈

溶剂 B: 95% 乙腈, 5% 20 mM 乙酸铵 pH 5.1

梯度:

线性梯度在 25 分钟内从 100% 溶剂 A 至 5% 溶剂 A, 然后以 100% 溶剂 A 平衡 8 分钟。总洗脱时间为 36 分钟。

流速:

0.2 ml/min

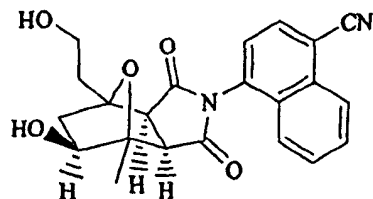
柱子:

Phenomenex Luna 5 微米 C₁₈ 150 × 2.0 mm id

检测:

于 242 nm 下进行 UV 检测

在这些条件下, 化合物 221B 和 222D 的保留时间分别为 18.983 min 和 20.362 min。

实施例 459**(3 α ,4 β ,5 β ,7 β ,7 α)-4-[八氢-5-羟基-7-[2-(羟乙基)-4-甲基-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘基]甲腈(459)**

通过生物转化，将化合物 223A 和 331 转化为化合物 459。

化合物 223A 的微生物羟基化**1. 反应**

向含有 100 ml 转化培养基的 500 mL 烧瓶中，加入一个冷冻小瓶(约 2 ml)的灰色链霉菌(*Streptomyces griseus*) ATCC 10137。转化培养基如下制备：向 2 L 塑料烧杯中加入 20 g 葡萄糖、5.0 g 酵母膏、5.0 g 大豆粉、5.0 g 氯化钠、5.0 g 磷酸氢二钾和 1 L 去离子水，将混合物于室温搅拌 3-30 分钟。然后用 1 N HCl 或 1 N NaOH 将混合物的 pH 调至 7.0。将所得的混合物分装到 500 ml 烧瓶(每个烧瓶 100 ml)。用 Bio/Wrap 覆盖烧瓶，于 121℃ 高压灭菌 15 分钟，在使用之前冷却至室温。

培养物于 28℃、250 rpm 温育 24 小时。将 10 mL 所得培养物转移至 50 mL 烧瓶中，向其中加入含 1 mg 化合物 223A 的 0.2 ml 乙醇。将烧瓶于 28℃、250 rpm 温育 24 小时，用 EtOAc (10 ml) 萃取反应培养物。EtOAc 萃取液在氮气下干燥，将残余物溶于 1 ml MeOH (反应萃取液)。

2. 产物分析**HPLC:**

将 10 μ L 反应萃取液中注射到 HPLC 柱(YMC ODS-AQ C-18 柱, 150 $\times$ 6.0 mm i.d.)中。该柱用 1 mM HCl 的水/CH₃CN 溶液以 1.2 mL/min

的流速洗脱: 8 分钟内 30-60% CH₃CN, 0.5 分钟内 60-85% CH₃CN, 85% CH₃CN 1 分钟, 0.5 分钟内 85-30% CH₃CN。于 300 nm 监测流出液。观测到面积比为约 1:1 的两个主峰, 它们分别具有与化合物 459 和 331 相同的 UV 谱, 保留时间分别为 4.55 min 和 7.23 min, 与化合物 459 (4.53 min) 和化合物 331 (7.2 min) 的真正样品的保留时间匹配。

LC/MS

反应萃取液: 两个 UV 主峰。

峰 1, Tr 4.68 min: 391 [M+H]⁺, 343, 319, 303, 289

峰 2, Tr 5.35 min: 375 [M+H]⁺, 345

真正样品

化合物 459, Tr 4.82 min: 391 [M+H]⁺, 343, 319, 289

化合物 331, Tr 5.48 min: 375 [M+H]⁺, 345

化合物 331 的微生物羟基化

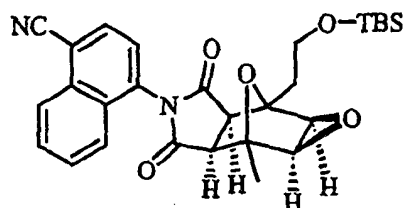
向含有 100 ml 转化培养基的 500 mL 烧瓶中, 加入一个冷冻小瓶 (约 2 ml) 的灰色链霉菌(*Streptomyces griseus*) ATCC 10137。转化培养基如下制备: 向 2 L 塑料烧杯中加入 20 g 葡萄糖、5.0 g 酵母膏、5.0 g 大豆粉、5.0 g 氯化钠、5.0 g 磷酸氢二钾和 1 L 去离子水, 将混合物于室温搅拌 3-30 分钟。然后用 1 N HCl 或 1 N NaOH 将混合物的 pH 调至 7.0。将所得的混合物分装到 500 ml 烧瓶(每个烧瓶 100 ml)。用 Bio/Wrap 覆盖烧瓶, 于 121℃ 高压灭菌 15 分钟, 在使用之前冷却至室温。

培养物于 28℃、250 rpm 培养 3 天。将 1 mL 所得培养物加入至含有 100 ml 转化培养基的 500 mL 烧瓶中, 将烧瓶于 28℃、250 rpm 温育 24 小时。将 10 mL 所得培养物转移至 50 mL 烧瓶中, 向其中加入含 1 mg 化合物 331 的 0.2 ml 乙醇。将烧瓶于 28℃、250 rpm 温育 23 小时。HPLC

分析表明, 反应培养物中化合物 459 与化合物 331 的峰面积比约为 1.1/1。

实施例 460

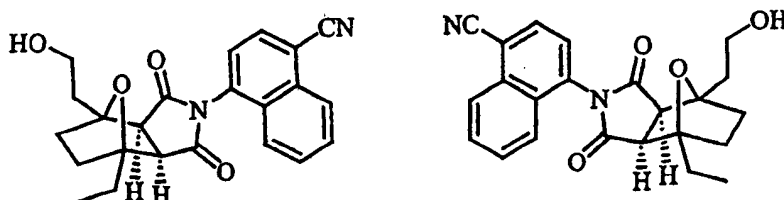
(1 α ,2 β ,2 α ,5 α ,6 β b,6 α)-4-[2-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]八氢-6-甲基-3,5-二氧代-2,6-环氧-4H-环氧乙烯并[f]异吲哚-4-基]-1-萘甲腈(460)



将化合物 231A (2.00 g, 4.10 mmol)溶于二氯甲烷(40 ml)中, 并冷却至 0℃。加入 mCPBA (2.36 g, 8.20 mmol)。然后将反应混合物温热至室温, 在氩气下搅拌 18 小时, 然后加入 10% Na₂SO₃ (25 ml)和饱和碳酸氢钠(25 ml)。搅拌 20 分钟后, 分离有机层, 水层用二氯甲烷(3×50 ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 2.0 g 化合物 460, 为浅黄色固体。HPLC: 99%, 4.00 min (保留时间)(Phenomenex-prime S5-C 18 柱, 4.6×50 mm, 用含有 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液在 4 分钟内洗脱, 4 mL/min, 于 220 nm 监测), MS (ES): m/z [M+H] = 505.19

实施例 461

[3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-乙基八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈和[3aS-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-乙基八氢-7-(2-羟乙基)-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(461i 和 461ii)

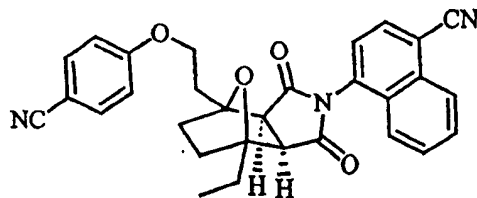


通过正相制备型手性 HPLC, 用 Chiracel AD 柱(5 cm×50 cm), 用含 20% 溶剂 B (50% MeOH/EtOH) 的溶剂 A (庚烷), 以 50 mL/min 的流速, 分离化合物 245C 的外消旋混合物。化合物 461i 在 80 min 至 100 min 洗脱, 而化合物 461ii 在 125 min 至 150 min 洗脱。

化合物 461i 和 461ii 的绝对构型未确定。为了使命名简化, 在本文中将化合物 461i 指定为具有“R”构型, 而化合物 461ii 指定为具有“S”构型。在本文中从化合物 461i 衍生的对映体纯产物被指定为具有“R”构型, 而从化合物 461ii 衍生的对映体纯产物被指定为具有“S”构型。

实施例 462

[3aR-(3 α ,4 β ,7 β ,7 α)]-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(462)

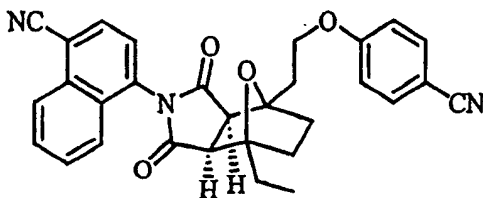


加入 DBAD (29.5 mg, 0.128 mmol) 至 PPh₃ (33.6 mg, 0.128 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚(15.2 mg, 0.128 mmol), 将反应混合物再搅拌 5 分钟。加入化合物 461i (18.3 mg, 0.047

mmol), 将混合物于室温搅拌 2 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 40% EtOAc/己烷洗脱, 得到 16.9 mg (0.034 mmol, 73.2%) 的化合物 462。HPLC 条件: 98%, 3.64 min (YMC S5 ODS 4.6 × 50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 492.23 $[M+H]^+$ 。

实施例 463

[3aS-(3a α ,4 β ,7 β ,7a α)]-4-[4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-7-乙基八氢-1,3-二氧代-4,7-环氧-2H-异吲哚-2-基]-1-萘甲腈(463)



加入 DBAD (29.5 mg, 0.128 mmol) 至 PPh_3 (33.6 mg, 0.128 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后, 加入 4-氰基苯酚 (15.2 mg, 0.128 mmol), 将反应混合物再搅拌 5 分钟。加入化合物 461ii (18.3 mg, 0.047 mmol), 将混合物于室温搅拌 2 小时。减压浓缩反应物。经硅胶快速色谱纯化, 用 40% EtOAc/己烷洗脱, 得到 18.1 mg (0.037 mmol, 78.4%) 的化合物 463。HPLC 条件: 97%, 3.63 min (YMC S5 ODS 4.6 × 50 mm, 含有 0.2% 磷酸的 10%-90% 甲醇水溶液的 4 分钟梯度, 于 220 nm 检测)。MS (ES): m/z 492.17 $[M+H]^+$ 。