



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1993346 B

(45) 授权公告日 2011.04.27

- 
- (21) 申请号 200580025590.2  
(22) 申请日 2005.07.20  
(30) 优先权数据  
PCT/EP2004/008501 2004.07.29 EP  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2007.01.29  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2005/007892 2005.07.20  
(87) PCT申请的公布数据  
W02006/010544 EN 2006.02.02  
(73) 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司  
地址 瑞士阿施威尔  
(72) 发明人 马丁·博利 丹尼尔·比尔  
马丁内·克洛泽尔 瓦尔特·菲施利  
大卫·莱曼 博里斯·马蒂斯  
克劳斯·米勒 奥利弗·内勒  
米夏埃尔·舍茨 托马斯·韦勒  
(74) 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公  
司 11234  
代理人 徐小琴
- (51) Int. Cl.  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)  
*A61K 31/4436* (2006.01)  
*A61P 37/06* (2006.01)
- (56) 对比文件  
WO 2004010949 A2, 2004.02.05, 全文.  
US 2004/058894 A1, 2004.03.25, 全文.  
审查员 李捷

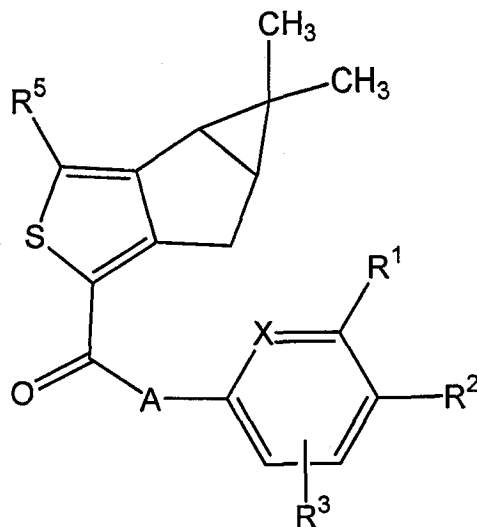
权利要求书 8 页 说明书 69 页

---

(54) 发明名称  
噻吩化合物

(57) 摘要  
本发明关于新颖噻吩衍生物,其制备及其作为医药活性化合物的用途。该化合物特别用作免疫抑制剂。

1. 一种化合物,其选自式(I)噻吩,光学上纯对映异构物,对映异构物的混合物,非对映异构物,非对映异构物的混合物,非对映异构外消旋物,非对映异构外消旋物的混合物,以及它们的盐;



式(I)

其中,

A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ;

$\text{R}^1$  表示氢或烷基;在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中, $\text{R}^1$  另外表示卤素;而

在 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  的情况中, $\text{R}^1$  另外表示烷氧基;

$\text{R}^2$  表示氢、烷氧基、氟-烷氧基、羟基-烷氧基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、二-(羟基-烷基)-烷氧基、1-甘油基、2-甘油基、吡啶-3-基-甲氧基或吡啶-4-基-甲氧基;

$\text{R}^3$  表示氢、烷基、单-或二-烷胺基、三氟甲基或三氟甲氧基;

在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中, $\text{R}^3$  另外表示卤素;而在 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  的情况中, $\text{R}^3$  另外表示烷氧基;

X 表示 N 或  $\text{C}-\text{R}^4$ ;

$\text{R}^4$  表示氢、烷基、烷氧基或卤素;且

$\text{R}^5$  表示甲基或乙基;

其中,所述烷基,单独或与其它基团并用,意谓饱和、直链或分枝链基团,具有一至七个碳原子;

所述烷氧基意谓  $\text{R}-\text{O}$  基团,其中 R 为烷基;

所述羟基-烷氧基意谓带有羟基的直链或分枝状烷氧基链,

而其中有至少两个碳原子介于羟基与烷氧基的氧之间;

所述单-或二-烷胺基意谓  $\text{R}'-\text{NH}-$  或  $\text{R}'-\text{NR}''-$  基团,其中  $\text{R}'$  与  $\text{R}''$  各独立为烷基。

2. 如权利要求 1 的化合物,其中

A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^1$  表示氢或烷基,而在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中, $\text{R}^1$  另外表示卤素;

$\text{R}^3$  表示氢、烷基、单-或二-烷胺基、三氟甲基或三氟甲氧基;

而在 X 表示 C-R<sup>4</sup> 的情况下, R<sup>3</sup> 另外表示卤素; 且 R<sup>5</sup> 表示甲基。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 表示 -CH = CH-。

4. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 表示 -NH-CH<sub>2</sub>-。

5. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 表示 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

6. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 A 表示 -CH<sub>2</sub>NH-。

7. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 表示 N。

8. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 表示 C-R<sup>4</sup>。

9. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 表示 C-R<sup>4</sup>, 而其中 R<sup>4</sup> 表示甲氧基, 且 R<sup>1</sup> 表示氢。

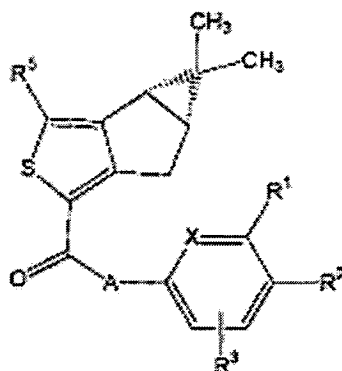
10. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 表示 C-R<sup>4</sup>, 而其中 R<sup>4</sup> 表示甲氧基, 且 R<sup>1</sup> 与 R<sup>3</sup> 均表示氢。

11. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 表示羟基-烷基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、1-甘油基或 2-甘油基。

12. 如权利要求 11 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 表示 (S)-1-甘油基。

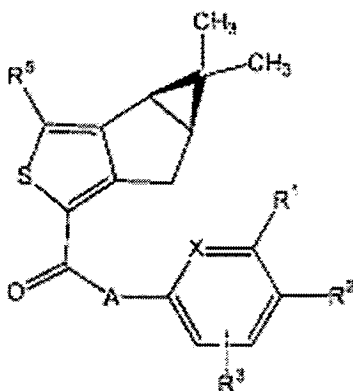
13. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 表示 C-R<sup>4</sup>, 而其中 R<sup>4</sup> 表示氢, R<sup>1</sup> 与 R<sup>3</sup> 均表示甲基, 且 R<sup>2</sup> 表示羟基-烷基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、1-甘油基或 2-甘油基。

14. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其为式 (II) 化合物



式 (II)

15. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其为式 (III) 化合物



式 (III)。

16. 如权利要求 1 的化合物, 其选自:

(1aS, 5aR)-1, 1, 2-三甲基-1, 1a, 5, 5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲

氧基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2,4-二甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-乙氧基-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(2-羟基-乙氧基)-2-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-丙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(2-氟-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸2-氯基-4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-氟-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸

2- 甲氧基 -4- 丙氧基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 2- 甲氧基 -4- 异丙氧基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4- 异丁氧基 -2- 甲氧基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4-(6- 羟基 - 己氧基) -2- 甲氧基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4-(3- 羟基 -2- 羟甲基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 2- 甲氧基 -4-( 吡啶 -3- 基甲氧基) - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 2- 甲氧基 -4-( 吡啶 -4- 基甲氧基) - 苄基酰胺,

(1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 ( 啉 -2- 基甲基) - 酰胺,

3-(2- 甲氧基 - 苄基) -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-((S)-2,3- 二羟基 - 丙氧基) -2- 甲氧基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-(2- 羟基 - 乙氧基) -2- 甲氧基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-((S)-2,3- 二羟基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-((R)-2,3- 二羟基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-(2- 羟基 - 乙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-(2-(R/S)- 羟基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-(2-(2- 氟基乙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基) -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮, 及

3-[4-(3- 羟基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮。

17. 如权利要求 1 的化合物, 其选自:

3-[4-(3- 羟基 -2- 羟甲基 - 丙氧基) -3,5- 二甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-((S)-2,3- 二羟基 - 丙氧基) -3- 乙基 -5- 甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三甲基 -1,1a,5,5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 基) - 丙 -1- 酮,

3-[4-((R)-2,3- 二羟基 - 丙氧基) -3- 乙基 -5- 甲基 - 苄基] -1-((1aS,5aR)-1,1,2- 三

甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-乙基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二乙基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[2-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[2-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[2-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[2-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[2-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3,5-二氯-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3,5-二氯-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-(3,5-二氯-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[3-氟基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-(3-羟基-丙基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮,

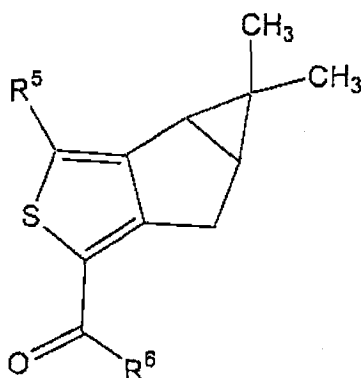
1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮,

2-(2-甲氧基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮,

2-(3,5-二甲基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮及

2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基胺基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮。

18. 一种化合物,其选自式(IV)噻吩,光学上纯对映异构物,对映异构物的混合物,非对映异构物,非对映异构物的混合物,非对映异构外消旋物,非对映异构外消旋物的混合物,以及它们的盐;



式(IV)

其中,

$R^5$  如权利要求 1 中关于式(I)的定义;

且  $R^6$  表示羟基、烷氧基或甲基。

其中,所述烷氧基意谓 R-O 基团,其中 R 为烷基;所述烷基意谓饱和、直链或分枝链基团,具有一至七个碳原子。

19. 一种医药组合物,其包含如权利要求 1 至 17 中任一项的化合物,及药学上可接受的载剂物质。

20. 一种如权利要求 1 至 17 中任一项的化合物于医药组合物制备上的用途,该组合物用于预防或治疗与经活化免疫系统有关联的疾病或病症。

## 噻吩化合物

### 技术领域

[0001] 本发明关于式 (I) 的 S1P1/EDG1 受体催动剂,及其在医药组合物制备上作为活性成份的用途。本发明亦关于相关方面,包括制备此等化合物的方法,含有一或多种式 (I) 化合物的医药组合物,及其作为改善血管功能的化合物与作为免疫调制剂的用途,无论单独或并用其它活性化合物或疗法。本发明的进一步方面关于新颖式 (IV) 化合物,其用作制备式 (I) 化合物的中间物。

[0002] 背景技术

[0003] 人类免疫统经设计以防御身体抵抗外来微生物及会造成感染或疾病的物质。复杂调节机制是确保免疫响应以抵抗突入物质或生物体,而非以抵抗宿主作为标的。在一些情况中,此等控制机制未经调节,且自身免疫响应可展开。未经控制炎症响应的结果为严重器官、细胞、组织或关节伤害。在现行治疗下,整体免疫统经常被压抑,且身体对感染反应的能力亦严重地被危害。在此种类中的典型药物包括硝基咪唑硫嘌呤、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、环磷酰胺、环孢素或胺甲喋呤。会降低发炎与压抑免疫响应的皮质类固醇,当被使用于长期治疗时,可造成副作用。非类固醇消炎药物 (NSAID) 可降低疼痛与发炎,但是,其显示大量的副作用。替代治疗药品包括会活化或阻断细胞活素发出讯息的药剂。

[0004] 具有免疫调制性质、不会危害免疫响应及具有减少副作用的口服活性化合物,将显著地改善未经控制炎症疾病的现行治疗法。

[0005] 在器官移植领域中,宿主免疫响应必须被压抑以防止器官排斥。器官移植接受者可能历经若干排斥,即使当其服用免疫抑制药物时亦然。排斥最频繁地发生于移植后的最初数周内,但排斥偶发事件亦可在移植后几个月或甚至数年发生。经常使用高达三种或四种药物的组合,以获得最高保护以抵抗排斥,同时使副作用降至最低。用以治疗经移植器官排斥的现行标准药物,会干扰 T 型或 B 型白血球活化作用中的分立胞内途径。此种药物的实例为环孢素、达可利诸伯 (daclizumab)、巴西利马伯 (basiliximab)、约洛利莫斯 (everolimus) 或 FK506,其会干扰细胞活素释出或发出讯息;硝基咪唑硫嘌呤或列弗诺酰胺 (leflunomide),其会抑制核苷酸合成;或 15-去氧史伯加林 (deoxyspergualin),一种白血球分化的抑制剂。

[0006] 广义免疫抑制疗法的有利作用涉及其作用;但是,此等药物所产生的一般化免疫抑制,会减少免疫统抵抗感染与恶性病症的防御。再者,标准免疫抑制药物经常在高剂量下使用,且可能造成或加速器官伤害。

### 发明内容

[0007] 本发明提供新颖的式 (I) 化合物,其为 G 蛋白质偶合受体 S1P1/EDG1 的催动剂,并具有强力且长效免疫抑制作用,其藉由降低循环与浸润 T- 与 B- 淋巴细胞的数目而达成,不会影响其成熟、存储或扩张。由于 S1P1/EDG1 催动作用所造成循环 T-/B- 淋巴细胞的降低,且可能伴随着与 S1P1/EDG1 活化作用有关联内皮细胞层功能的所发现改善,使得此种化合

物可用以治疗未经控制炎性疾病,及改善血管功能性。

[0008] 本发明化合物为可单独使用或并用会抑制 T- 细胞活化作用 的标准药物,以提供新颖免疫抑制疗法,当与标准免疫抑制疗法比较时,具有降低感染的倾向。再者,本发明化合物可并用降低剂量的传统免疫抑制疗法,一方面提供有效免疫抑制活性,同时另一方面降低与较高剂量的标准免疫抑制药物有关联的末端器官伤害。与 S1P1/EDG1 活化作用有关联的经改善内皮细胞层功能的观察,提供化合物改善血管功能的附加利益。

[0009] 关于人类 S1P1/EDG1 受体的核苷酸顺序与胺基酸顺序,为本领域技术者已知,且被发表于例如 :Hla, T. 与 Maciag, T. J. Biol Chem. 265(1990), 9308-9313 ;1991 年 10 月 17 日公告的 WO 91/15583 ;1999 年 9 月 16 日公告的 WO 99/46277 中。式 (I) 化合物的药效与功效,在大白鼠中,于口服投药后,使用 GTP  $\gamma$  S 检测以测定 EC<sub>50</sub> 值,及藉由度量循环淋巴细胞个别评估 (参阅实例)。

[0010] 下文段落提供各种化学部份基团的定义,其构成根据本发明的化合物,且意欲一致地应用于整个本专利说明书与权利要求中,除非另有明确地提出的定义提供较广义的定义。

[0011] 烷基一词,单独或与其它基团并用,意谓饱和、直链或分枝链基团,具有一至七个碳原子,较佳为一至四个碳原子。烷基的实例为甲基、乙基、正 - 丙基、异丙基、正 - 丁基、异丁基、第二 - 丁基、第三 - 丁基、正 - 戊基、正 - 己基或正 - 庚基。

[0012] 烷氧基一词意谓 R-O 基团,其中 R 为烷基。烷氧基的较佳实例为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、第二 - 丁氧基或第三 - 丁氧基。

[0013] 羟基 - 烷氧基一词意谓带有羟基的直链或分枝状烷氧基链,而其中有至少两个碳原子介于羟基与烷氧基的氧之间。羟基 - 烷氧基的实例为 2- 羟基 - 乙氧基、3- 羟基 - 丙氧基、2- 羟基 - 丙氧基、4- 羟基 - 丁氧基、3- 羟基 - 1- 甲基 - 丙氧基、3- 羟基 - 丁氧基等。

[0014] 单 - 或二 - 烷胺基一词意谓 R' -NH- 或 R' -NR'' - 基团,其中 R' 与 R'' 各独立为烷基。单 - 或二 - 烷胺基的较佳实例为甲胺基、乙胺基、N,N- 二甲胺基或 N- 甲基 -N- 乙基 - 胺基。

[0015] 卤素一词意谓氟基、氯基、溴基或碘基,较佳为氟基或氯基。

[0016] 若在式 (I) 中 A 表示不对称二价基团,则该基团的取向因此为该基团的左边部份总是连接至式 (I) 的羰基。换言之,若 A 表示 -CH<sub>2</sub>NH-, 则此基团的 CH<sub>2</sub> 部份连接至式 (I) 的羰基。

[0017] 盐较佳为式 (I) 化合物的药学上可接受盐。

[0018] 可形成盐的基团为具有碱性或酸性性质的基团或原子团。具有至少一个碱性基团或至少一个碱性原子团 (例如胺基,不会形成肽键或吡啶基的二级胺基) 的化合物,可形成酸加成盐,例如与无机酸类。当数个碱性基团存在时,可形成单 - 或多 - 酸加成盐。

[0019] 具有酸性基团譬如羧基或酚性羟基的化合物,可形成金属或铵盐,譬如碱金属或碱土金属盐,例如钠、钾、镁或钙盐,或与氨或适当有机胺类的铵盐,譬如三级单胺类,例如三乙胺或三 - (2- 羟乙基) - 胺,或杂环族碱类,例如 N- 乙基 - 哌啶或 N,N- 二甲基哌啶。盐的混合物为可能。

[0020] 具有酸性与碱性基团两者的化合物可形成内盐。

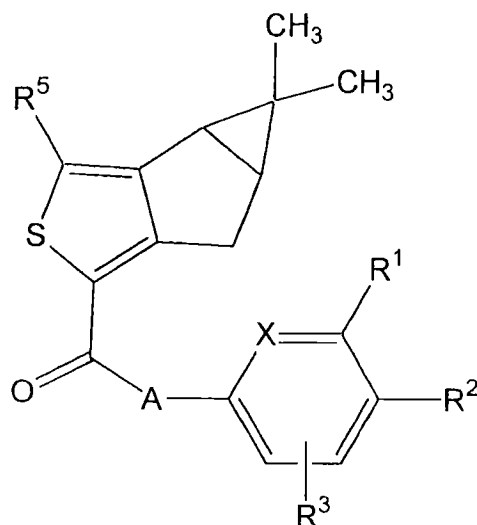
[0021] 对单离或纯化的目的,以及在化合物进一步作为中间物使用的情况中,亦可使用

药上无法接受的盐,例如苦味酸盐。但是,只有药上可接受的无毒性盐可用于治疗目的,且此等盐因此较佳。

[0022] 措辞药上可接受的盐涵盖具有无论是无机酸类或有机酸类的盐,例如氢氯酸或氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、醋酸、顺丁烯二酸、酒石酸、苯甲酸、甲烷磺酸、对-甲苯磺酸等,其对生命体为无毒性。若式(I)化合物在本性上为酸性,则此措辞涵盖以下盐,与无机碱,例如碱金属或碱土金属碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙,或与有机碱,譬如苳星(benzathine)、胆碱、葡甲胺等,其亦为对生命体无毒性(S. M. Berge, L. D. Bighley 及 D. C. Monkhouse, 医药盐, J. Pharm. Sci., 66(1977), 1-19; P. L. Gould, 碱性药物的盐选择, Int. J. Pharmaceutics 33(1986), 201-217)。

[0023] i) 本发明关于新颖式(I)噻吩化合物

[0024]



[0025]

式(I)

[0026] 其中

[0027] A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ , 较佳为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ;

[0028]  $\text{R}^1$  表示氢或烷基;在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中,  $\text{R}^1$  另外表示卤素;而在 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  的情况中,  $\text{R}^1$  另外表示烷氧基;

[0029]  $\text{R}^2$  表示氢、烷氧基、氟-烷氧基、羟基-烷氧基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷基、二-(羟基-烷基)-烷氧基、1-甘油基、2-甘油基、吡啶-3-基-甲氧基或吡啶-4-基-甲氧基;

[0030]  $\text{R}^3$  表示氢、烷基、单-或二-烷胺基、三氟甲基或三氟甲氧基;在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中,  $\text{R}^3$  另外表示卤素;而在 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  的情况中,  $\text{R}^3$  另外表示烷氧基;

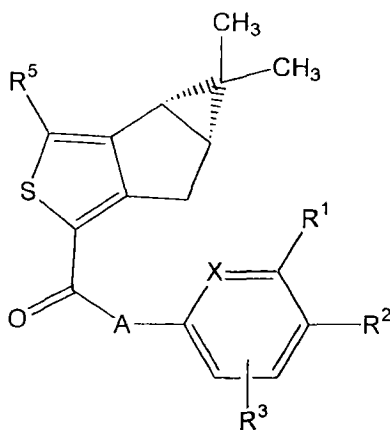
[0031] X 表示 N 或  $\text{C}-\text{R}^4$ ;

[0032]  $\text{R}^4$  表示氢、烷基、烷氧基或卤素;且

[0033]  $\text{R}^5$  表示甲基或乙基;

[0034] 及组态异构物,譬如光学上纯对映异构物,对映异构物的混合物,譬如外消旋物,非对映异构物,非对映异构物的混合物,非对映异构外消旋物,及非对映异构外消旋物的混合物,以及此种化合物的盐与溶剂合物,及形态学形式。

- [0035] ii) 本发明的特定具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 的噻吩化合物, 其中
- [0036] A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ;
- [0037]  $\text{R}^1$  表示氢或烷基, 而在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况下,  $\text{R}^1$  另外表示卤素;
- [0038]  $\text{R}^3$  表示氢、烷基、单-或二-烷基胺基、三氟甲基或三氟甲氧基;
- [0039] 而在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况下,  $\text{R}^3$  另外表示卤素; 及
- [0040]  $\text{R}^5$  表示甲基。
- [0041] iii) 本发明的一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 或 ii) 的噻吩化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
- [0042] iv) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 或 ii) 的噻吩化合物, 其中 A 表示  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。
- [0043] v) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 或 ii) 的噻吩化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。
- [0044] vi) 本发明的极佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 或 ii) 的噻吩化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。
- [0045] vii) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 vi) 中任一项的噻吩化合物, 其中 X 表示 N。
- [0046] viii) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 vi) 中任一项的噻吩化合物, 其中 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$ 。
- [0047] ix) 本发明的进一步较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 vi) 中任一项的噻吩化合物, 其中 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$ , 而其中  $\text{R}^4$  表示甲氧基, 且  $\text{R}^1$  表示氢。
- [0048] x) 本发明的另一项进一步较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 vi) 中任一项的噻吩化合物, 其中 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$ , 而其中  $\text{R}^4$  表示甲氧基, 且  $\text{R}^1$  与  $\text{R}^3$  均表示氢。
- [0049] xi) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 x) 中任一项的噻吩化合物, 其中  $\text{R}^2$  表示羟基-烷氧基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷氧基、二-(羟基-烷基)-烷基、1-甘油基或 2-甘油基。
- [0050] xii) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 xi) 的噻吩化合物, 其中  $\text{R}^2$  表示 (S)-1-甘油基。
- [0051] xiii) 本发明的另一项较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 至 vi) 中任一项的噻吩化合物, 其中 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$ , 而其中  $\text{R}^4$  表示氢,  $\text{R}^1$  与  $\text{R}^3$  均表示甲基, 较佳对  $\text{R}^2$  为邻位, 且  $\text{R}^2$  表示羟基-烷氧基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷氧基、二-(羟基-烷基)-烷基、1-甘油基或 2-甘油基。
- [0052] xiv) 本发明的一项特佳具体实施例关于式 (II) 的噻吩化合物
- [0053]

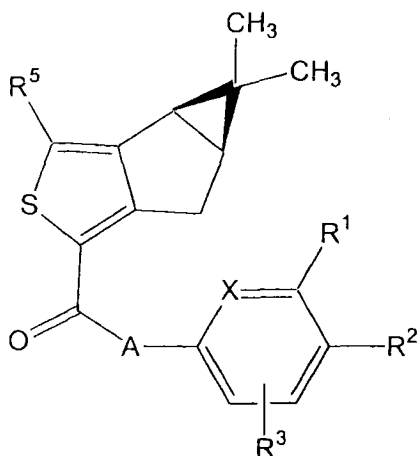


[0054] 式 (II)

[0055] 根据上述具体实施例 i) 至 xiii) 的任一项。

[0056] xv) 本发明的另一项较佳具体实施例关于式 (III) 的噻吩化合物

[0057]



[0058] 式 (III)

[0059] 根据体实施例 i) 至 xiii) 的任一项。

[0060] xvi) 本发明的进一步较佳具体实施例关于根据上述具体实施例 i) 的噻吩化合物, 其中

[0061] A 表示  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ , 较佳为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ;

[0062]  $\text{R}^2$  表示氢、烷氧基、氟-烷氧基、羟基-烷氧基、羟基-烷基、二-(羟基-烷基)-烷氧基、1-甘油基、吡啶-3-基-甲氧基或吡啶-4-基-甲氧基; 及

[0063]  $\text{R}^3$  表示氢、烷基或三氟甲基; 在 X 表示  $\text{C}-\text{R}^4$  的情况中,  $\text{R}^3$  另外表示卤素; 而在 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  的情况中,  $\text{R}^3$  另外表示烷氧基。

[0064] xvii) 根据式 (I) 的特定噻吩化合物为:

[0065] (1aS, 5aR)-1, 1, 2-三甲基-1, 1a, 5, 5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-苄基酰胺,

[0066] (1aS, 5aR)-1, 1, 2-三甲基-1, 1a, 5, 5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2, 4-二甲氧基-苄基酰胺,

[0067] (1aS, 5aR)-1, 1, 2-三甲基-1, 1a, 5, 5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-乙氧基-2-甲氧基-苄基酰胺,

- [0068] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲基-苄基酰胺,
- [0069] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,
- [0070] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,
- [0071] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,
- [0072] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,
- [0073] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,
- [0074] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,
- [0075] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,
- [0076] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,
- [0077] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,
- [0078] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,
- [0079] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺,
- [0080] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺,
- [0081] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,
- [0082] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,
- [0083] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,
- [0084] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-氯-苄基酰胺,
- [0085] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-2-氯-苄基酰胺,
- [0086] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺,
- [0087] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸

- 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,  
[0088] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,  
[0089] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,  
[0090] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,  
[0091] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,  
[0092] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-苄基酰胺,  
[0093] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,  
[0094] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,  
[0095] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺,  
[0096] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺,  
[0097] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺,  
[0098] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-羟基-丙氧基)-苄基酰胺,  
[0099] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(2-氟-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,  
[0100] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,  
[0101] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
2-氯基-4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺,  
[0102] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺,  
[0103] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-(3-氟-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,  
[0104] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
2-甲氧基-4-丙氧基-苄基酰胺,  
[0105] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
2-甲氧基-4-异丙氧基-苄基酰胺,  
[0106] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸  
4-异丁氧基-2-甲氧基-苄基酰胺,

[0107] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(6-羟基-己氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺,

[0108] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺,

[0109] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸2-甲氧基-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苄基酰胺,

[0110] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸2-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基酰胺,

[0111] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺,

[0112] 3-(2-甲氧基-苄基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0113] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0114] 3-[4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0115] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0116] 3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0117] 3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0118] 3-[4-(2-(R/S)-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0119] 3-[4-(2-(2-氟基乙氧基)-3,5-二甲基-苄基)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,及

[0120] 3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮。

[0121] xviii) 根据式(I)的进一步特定噻吩化合物为:

[0122] 3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0123] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-乙基-5-甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

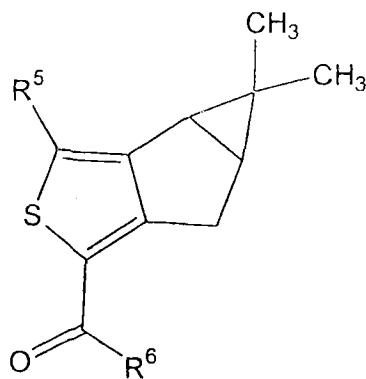
[0124] 3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-乙基-5-甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0125] 3-[3-乙基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

[0126] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二乙基-苄基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,

- [0127] 3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0128] 3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0129] 3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0130] 3-[3-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0131] 3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0132] 3-[2-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0133] 3-[2-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0134] 3-[2-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0135] 3-[2-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0136] 3-[2-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0137] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0138] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0139] 3-[3,5-二氯-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0140] 3-[3,5-二氯-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0141] 3-[3,5-二氯-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0142] 3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0143] 3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0144] 3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0145] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,
- [0146] 3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,

- 1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,  
 [0147] 3-[3-氟基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,  
 [0148] 3-[4-(3-羟基-丙基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,  
 [0149] 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,  
 [0150] 3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮,  
 [0151] 1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮,  
 [0152] 1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮,  
 [0153] 2-(2-甲氧基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮,  
 [0154] 2-(3,5-二甲基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮,及  
 [0155] 2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基胺基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮。  
 [0156] xix) 本发明的进一步方面关于新颖式(IV)化合物  
 [0157]



式(IV)

[0158]

[0159] 其中

[0160] R<sup>5</sup> 如关于上文式(I)的定义;且[0161] R<sup>6</sup> 表示羟基、烷氧基或甲基;

[0162] 及组态异构物,譬如光学上纯对映异构物,对映异构物的混合物,譬如外消旋物,非对映异构物,非对映异构物的混合物,非对映异构外消旋物,及非对映异构外消旋物的混合物,以及此种化合物的盐与溶剂合物,及形态学形式。

[0163] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可作为药剂使用,例如呈医药组合物形式,供经肠、非经肠或局部投药。其可以下述方式投药,例如以经口方式,例如呈片剂、涂层片剂、糖衣锭、硬与软明胶胶囊、溶液、乳化液或悬浮液形式,以直肠方式,例如呈栓剂形式,

以非经肠方式,例如呈注射溶液或灌注溶液形式,或以局部方式,例如呈软膏、乳膏或油类形式。

[0164] 医药组合物的制造可以任何熟悉本领域技术者所熟悉的方式达成(参阅,例如 Mark Gibson 编辑的医药预调配与配方, IHS 保健集团, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, 制药科学与实务, 第 20 版, Philadelphia 药学与科学学院), 其方式是致使所述的式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐, 视情况并用其它治疗上有价值的物质, 成为盖伦投药形式, 伴随着适当无毒性惰性治疗上可兼容固体或液体载剂物质, 及若需要则包含常用医药佐剂。

[0165] 适当惰性载剂物质不仅为无机载剂物质, 且亦为有机载剂物质。因此, 例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐, 可作为载剂物质用于片剂、涂层片剂、糖衣锭及硬明胶胶囊。供软明胶胶囊用的适当载剂物质为例如植物油、蜡类、脂肪类及半固体与液体多元醇(依活性成份的性质而定, 但是, 在软明胶胶囊的情况中不需要载剂)。用于制造溶液与糖浆的适当载剂物质为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖等。供注射溶液用的适当载剂物质为例如水、醇类、多元醇、甘油及植物油。供栓剂用的适当载剂物质为例如天然或硬化油类、蜡类、脂肪类及半液体或液体多元醇。供局部制剂用的适当载剂物质为甘油酯、半合成与合成甘油酯、氢化油类、液体蜡类、液体石蜡、液体脂肪醇类、固醇类、聚乙二醇及纤维素衍生物。

[0166] 常用安定剂、防腐剂、润湿与乳化剂、稠度改良剂、味道改良剂、用以改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂及掩蔽剂与抗氧化剂, 均纳入考虑作为医药佐剂。

[0167] 式 (I) 化合物的剂量可在宽广范围内改变, 依欲被控制的疾病、病患的年龄与个别状况及投药模式而定, 及当然配合各特定情况的个别要求条件。对成年病患而言, 日服剂量约 0.5 毫克至约 1000 毫克, 尤其是约 1 毫克至约 500 毫克, 纳入考虑用于治疗与成年病患的经活化免疫统有关联的病症。依剂量而定, 可合宜地以数个剂量单位投予此日服剂量。

[0168] 医药组合物可合宜地含有约 0.5 至 500 毫克, 较佳为 1 至 250 毫克的式 (I) 化合物。

[0169] 上文所提及的医药组合物可用于预防及治疗与经活化免疫统有关联的疾病或病症。

[0170] 此种疾病或病症选自包括经移植器官、组织或细胞的排斥; 因移植所导致的移植物-对-宿主疾病; 自身免疫征候簇, 包括风湿性关节炎; 统红斑狼疮; 抗磷脂征候簇; 桥本氏病; 淋巴球甲状腺炎; 多发性硬化; 重症肌无力; 第 I 型糖尿病; 葡萄膜炎; 上巩膜炎; 巩膜炎; Kawasaki 氏疾病、葡萄膜-视网膜炎; 后葡萄膜炎; 与 Behcet 氏疾病有关联的葡萄膜炎; 葡萄膜脑膜炎征候簇; 过敏性脑脊髓炎; 慢性同种移植脉管病; 感染后自身免疫疾病, 包括风湿热与感染后丝球体性肾炎; 炎性与过高增生性皮肤病; 牛皮癣; 牛皮癣关节炎; 异位性皮炎; 肌病; 肌炎; 骨髓炎; 接触性皮炎; 湿疹性皮炎; 皮脂漏性皮炎; 扁平苔藓; 天疱疮; 大泡类天疱疮; 大泡性表皮松懈; 荨麻疹; 血管神经性水肿; 脉管炎; 红斑; 皮肤嗜伊红血球过多; 粉刺; 硬皮病; 簇状秃发; 角膜结膜炎; 春季结合膜炎; 角膜炎; 疱疹角膜炎; 营养不良上皮角膜; 角膜白斑病; 眼睛天疱疮; Mooren 氏溃疡; 溃疡角膜炎; 巩膜炎; 格雷武司 (Graves) 氏眼病; Vogt-Koyanagi-Harada 征候簇; 肉状瘤病; 花粉过敏反

应；可逆阻塞气道疾病；枝气管性气喘；过敏性气喘；内因性气喘；外因性气喘；粉尘气喘；慢性或痼疾气喘；晚期气喘与气道高响应性；细枝气管炎；枝气管炎；子宫内膜组织异位形成；睪丸炎；胃溃疡；绝血性肠疾病；炎性肠疾病；坏死性小肠结肠炎；与热灼伤有相关联的肠损伤；腹腔疾病；直肠炎；嗜伊红胃肠炎；着色性荨麻疹；克隆氏病；溃疡性结肠炎；因绝血性疾病与血栓形成所造成的血管伤害；动脉粥样硬化；多脂肪心脏；心肌炎；心肌梗塞形成；主动脉炎征候簇；由于病毒疾病所致的恶病质；血管血栓形成；偏头痛；鼻炎；湿疹；组织间隙肾炎；IgA- 所引致的肾病；Goodpasture 氏征候簇；溶血 - 尿毒症征候簇；糖尿病患者的肾病；向管球硬化；丝球体性肾炎；管状组织间隙肾炎；间质性膀胱炎；多发性肌炎；Guillain-Barre 征候簇；Meniere 氏疾病；多发性神经炎；多发性神经炎；脊髓炎；单神经炎；神经根病；甲状腺机能亢进；巴塞杜氏病；甲状腺毒症；纯红血球发育不全；再生障碍性贫血；发育不全贫血；原发性血小板减少紫癜病；自身免疫溶血性贫血；自身免疫血小板减少症；粒性白血球缺乏症；恶性贫血症；巨胚红血球贫血；红血球成形不能；骨质疏松症；纤维性肺；自发性间质性肺炎；皮炎；寻常白斑病；寻常鱼鳞癣；敏感光过敏性；皮肤 T 细胞淋巴瘤；节结性多动脉炎；亨丁顿氏舞蹈症；Sydenham 氏舞蹈病；心肌变性病；心肌炎；硬皮病；Wegener 氏肉芽肿；sjogren 氏征候簇；肥胖病；嗜伊红筋膜炎；齿龈、齿周膜、齿槽骨、齿骨质的损害；雄性型式秃发或老年秃发；肌肉营养不良；脓皮病；发音异常征候簇；脑垂体炎；慢性肾上腺机能不全；阿狄森氏病；发生在保存时的器官绝血 - 再灌注损伤；内毒素休克；假膜性结肠炎；因药物或辐射所造成的结肠炎；绝血性急性肾机能不全；慢性肾机能不全；肺脏固态癌症；淋巴样起源的恶性病症；急性或慢性淋巴球白血病；淋巴瘤；牛皮癣；肺气肿；白内障；铁质沉着；色素性视网膜炎；老年斑点变性；玻璃状体伤疤；角膜碱灼伤；皮炎红斑；大泡性皮炎；泥状皮炎；齿龈炎；齿周膜炎；败血病；胰腺炎；末梢动脉疾病；致癌作用；固态癌症肿瘤；癌瘤转移；低气压病；自身免疫肝炎；原发性胆硬化；硬化性胆管炎；部份肝脏切除；急性肝脏坏死；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；暴发性肝衰竭；晚期展开肝衰竭；“慢性外延急性”肝衰竭。

[0171] 欲使用式 (I) 化合物治疗或预防的较佳疾病或病症选自包括经移植器官的排斥，譬如肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰脏、角膜及皮肤；因干细胞移植所导致的移植物 - 对 - 宿主疾病；自身免疫征候簇，包括风湿性关节炎、多发性硬化，炎性肠疾病，譬如克隆氏病与溃疡性结肠炎，牛皮癣、牛皮癣关节炎，甲状腺炎，譬如桥本氏病、葡萄膜 - 视网膜炎；异位疾病，譬如鼻炎、结合膜炎、皮肤炎；气喘；第 I 型糖尿病；感染后自身免疫疾病，包括风湿热与感染后丝球体性肾炎；固态癌症与肿瘤转移。

[0172] 欲使用式 (I) 化合物治疗或预防的特佳疾病或病症选自包括经移植器官的排斥，选自肾脏、肝脏、心脏及肺脏；因干细胞移植所导致的移植物 - 对 - 宿主疾病；自身免疫征候簇，选自风湿性关节炎、多发性硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、克隆氏病及桥本氏病；及异位性皮炎。

[0173] 本发明亦关于预防或治疗本文中所提及疾病或病症的方法，其包括对病患投予医药活性量的式 (I) 化合物。

[0174] 再者，式 (I) 化合物亦可并用一或数种免疫调制剂，用于预防或治疗本文中所提及的疾病与病症。根据本发明的一项较佳具体实施例，该药剂选自包括免疫抑制剂，类固醇，譬如尤其是皮质类固醇、NSAID、细胞毒性药物、粘连分子抑制剂、细胞活素、细胞活素

抑制剂、细胞活素受体拮抗剂及重组细胞活素受体。

[0175] 特定言之,式(I)化合物可并用一或数种药剂,选自包含或包括环孢素,单株抗体,譬如达可利诸伯(daclizumab)与巴西利马伯(basiliximab)、约洛利莫斯(everolimus)、塔可利马斯(tacrolimus)(FK506)、喜洛利莫斯(sirolimus)、硝基咪唑硫嘌呤、列弗诺酰胺(leflunomide)、15-去氧史伯加林(deoxyspergualin)、分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)、胺甲喋呤及5-氨基柳酸。

[0176] 本发明的又进一步目的为一种制备包含式(I)化合物的医药组合物的方法,其方式是将一或多种活性成份与惰性赋形剂,以本质上已知的方式混合。

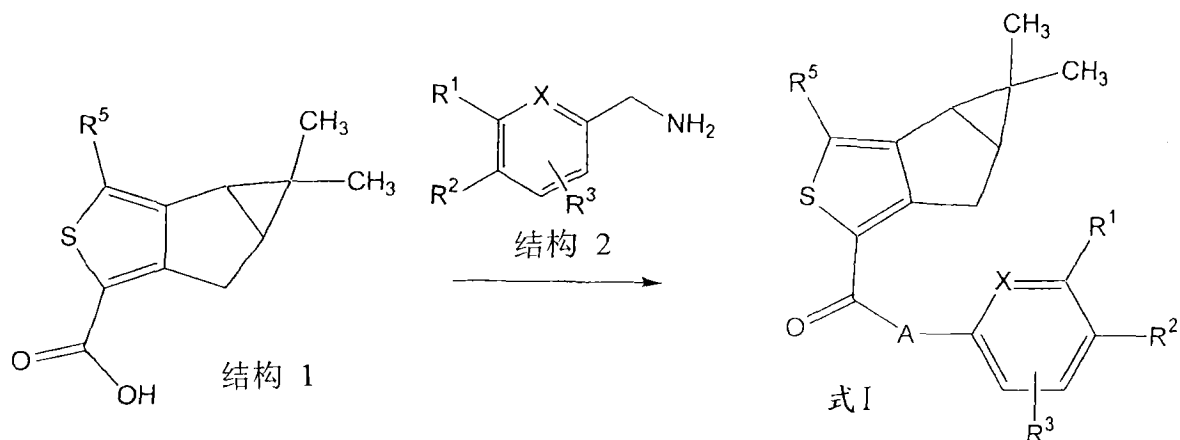
[0177] 本发明亦关于利用式(I)化合物以制备医药组合物,视情况与一或数种免疫调制剂合并使用,以预防或治疗本文中所提及的疾病与病症。

[0178] 本发明亦关于式(I)化合物的前体药物,其会在活体内转变成式(I)化合物本身。因此,对式(I)化合物的任何指称,应明了亦指式(I)化合物的相应前体药物,按适当与权宜方式。

[0179] 式(I)化合物可藉由下文所予的方法,藉由实例中所予的方法,或藉由类似方法制造。最适宜反应条件可随着所使用的特定反应物或溶剂而改变,但此种条件可由熟悉本领域技术者,藉由例行最佳化程序测定。

[0180] 本发明的式(I)化合物可根据下文所概述反应的一般顺序制备。只有少数会导致式(I)化合物的合成可能性经描述。

[0181]

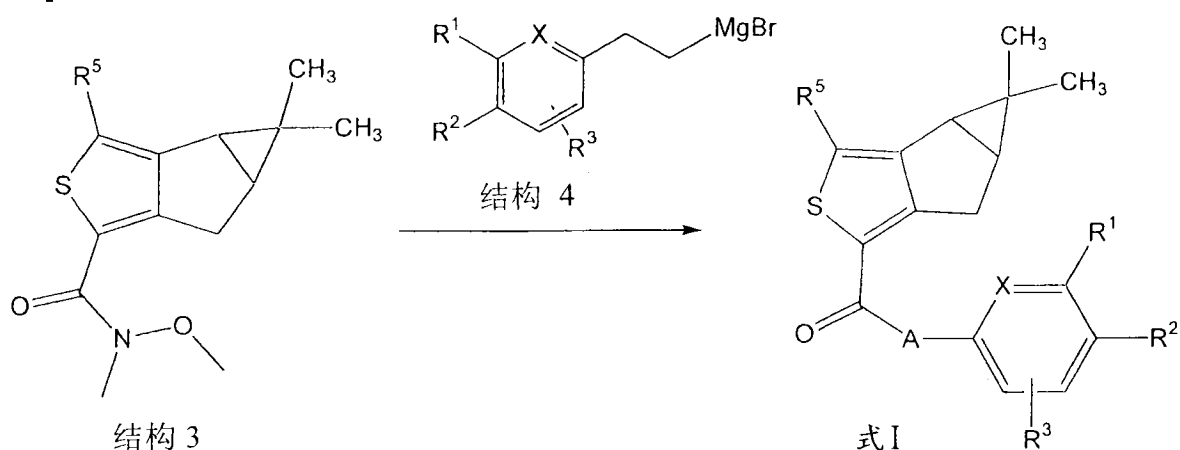


[0182] 若A表示-NH-CH<sub>2</sub>-,则式(I)化合物可经由使结构1化合物与结构2化合物,于活化剂,譬如EDC、DCC、HOBt、BOP、PyBOP、BOP-Cl等存在下,在溶剂譬如THF、二恶烷、DMF、DCM、乙腈等之中反应而制成。依存在于残基R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>中的官能基性质而定,此等官能基可能需要暂时保护。适当保护基为熟悉本领域技术者所已知,且包括例如苄基或三烷基硅烷基以保护醇,缩酮以保护二醇等。此等保护基可根据标准操作法采用(例如T. W. Greene, P. G. M. Wuts,有机合成的保护基,第3版,Wiley, New York, 1991; P. J. Kocienski,保护基, Thieme Stuttgart, 1994)。或者,所要的残基R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>亦可在稍后步骤中被引进,其在结构1化合物与结构2化合物的适当先质反应的后。结构2化合物为无论是市购可得,或根据熟悉本领域技术者已知的程序制成。

[0183] 若A表示-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,则式(I)化合物可经由使结构3化合物与结构4化合物,在Grignard条件下,较佳在低于室温的温度下反应而制成。结构4的Grignard试剂根

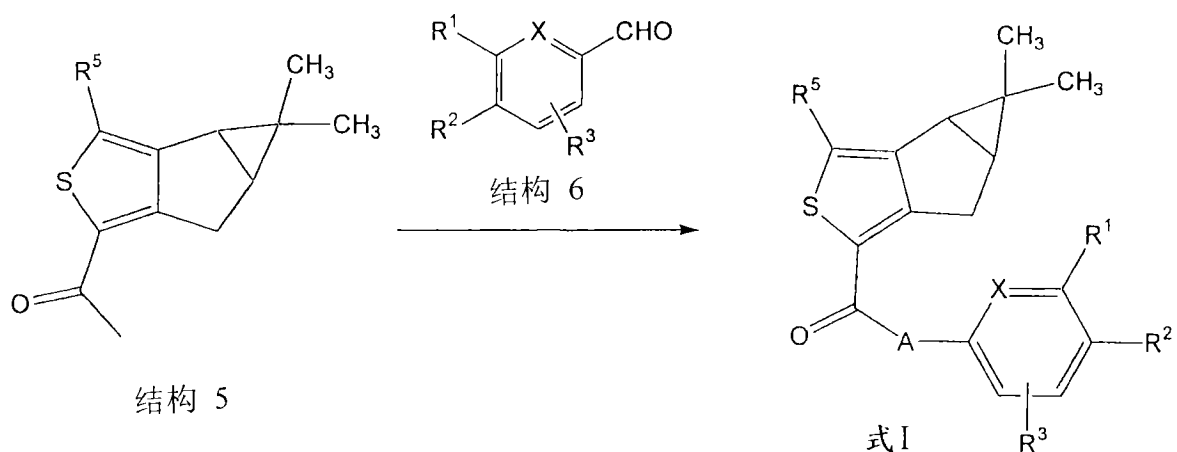
据标准操作法制成。如上述,存在于残基  $R^1$  至  $R^3$  中的官能基可能需要暂时保护,或甚至可于附加步骤中引进,其在 Grignard 反应之后。结构 3 的 Weinreb 酰胺化合物经由以 N, O-二甲基羟基胺盐酸盐处理结构 1 化合物,于偶合试剂譬如 EDC、DCC 等存在下制成 (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, 于现代有机合成中的 N-甲氧基 N-甲基酰胺 (Weinreb 酰胺) *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339(1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, Weinreb 酰胺的成长中合成利用性, *Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Germany)* 342(2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, N, O-二烷基羟基胺类于有机化学应用上的最近进展, *现代有机化学* 7(2003), 967-993)。

[0184]



[0185] 若 A 表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , 则式 (I) 化合物可经由使结构 5 化合物与结构 6 化合物反应而制成。式 (I) 化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , 亦可经由使式 (I) 化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , 与氢, 于触媒譬如 Pd/C、Pt/C、PtO<sub>2</sub> 等存在下, 在溶剂譬如乙醇、甲醇、THF 等之中反应而制成。

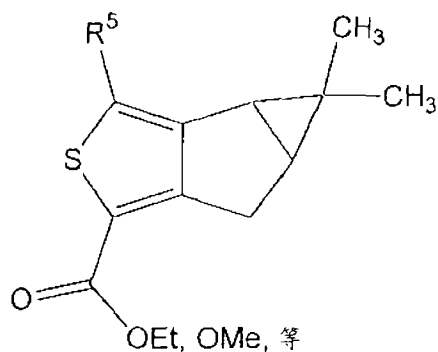
[0186]



[0187] 结构 5 化合物可经由在溶剂譬如 THF、二恶烷及乙醚中, 在低于室温的温度下, 以 MeLi 处理结构 1 化合物而制成。

[0188] 结构 1 化合物可经由使结构 7 化合物与含水碱, 譬如 NaOH 水溶液、LiOH 水溶液、KOH 水溶液等, 或酸, 譬如 HCl 水溶液、TFA 等, 在溶剂譬如水、乙醇、甲醇、THF 等或其混合物中反应而制成。

[0189]

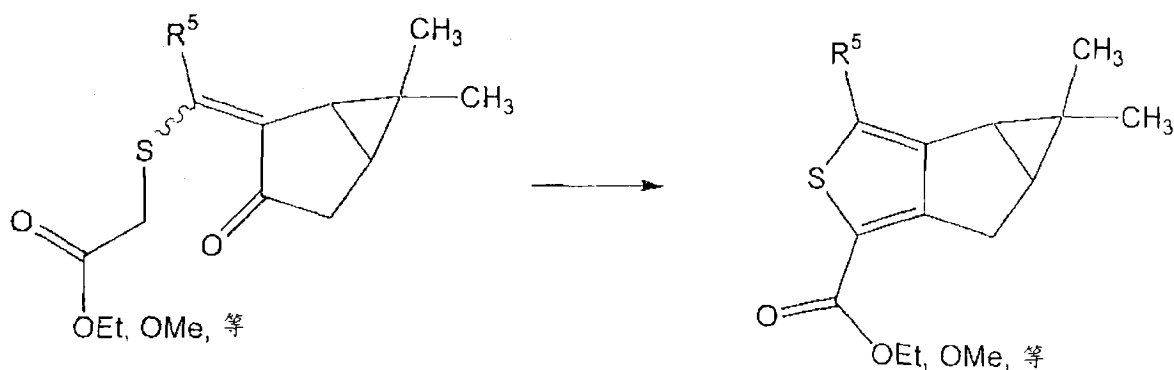


[0190]

结构 7

[0191] 结构 7 化合物可经由以非水性碱, 譬如 NaOMe、NaOEt、KO<sup>-</sup> 第三 -Bu、DBU 等, 在溶剂譬如甲醇、乙醇、THF、DMF 等或其混合物中, 较佳在高温下, 处理结构 8 化合物而制成。

[0192]



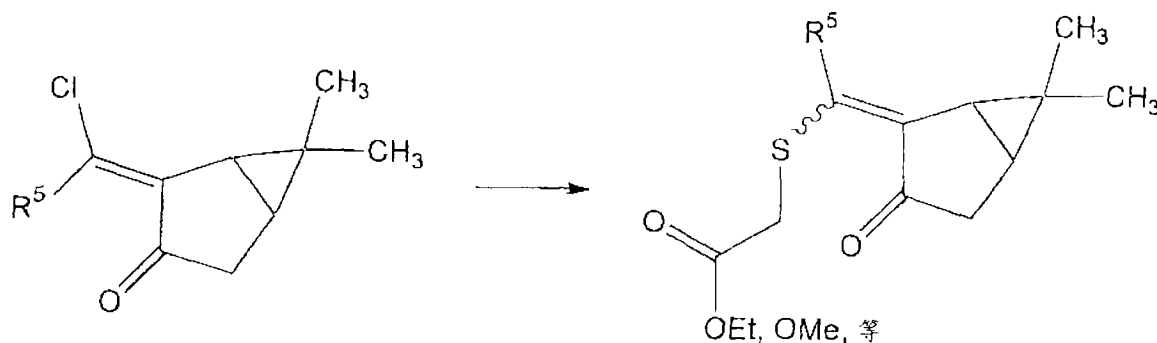
[0193]

结构 8

结构 7

[0194] 结构 8 化合物可于碱存在下, 譬如 NaH, 在 THF、二恶烷、DMF 或其混合物中, 经由以 2- 巯基醋酸酯处理结构 9 化合物而制成。

[0195]



[0196]

结构 9

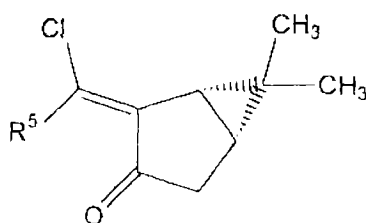
结构 8

[0197] 结构 9 的外消旋形式可自 (+)-3- 萜烯开始, 按照文献中所示的程序制成 (W. Cocker, D. H. Grayson, Tetrahedron Lett. 51 (1969), 4451-4452 ; S. Lochynski ; B. Jarosz, M. Walkowicz, K. Piatkowski, J. Prakt. Chem. (Leipzig) 330 (1988), 284-288 ; M. Walkowicz, H. Kuczynsky, C. Walkowicz, Roczniki Chemii. Ann. Soc. Chim. Polonorum 41 (1967), 927-937 ; H. Kuczynski, M. Walkowicz, C. Walkowicz, K. Nowak, I. Z. Siemion, Roczniki Chemii. Ann. Soc. Chim. Polonorum, 38 (1964), 1625-1633 ; A. V. Pol, V. G. Naik,

H. R. Sonawane, Ind. J. Chem. Sect. B, 19 (1980) 603-604 ; S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya 及 A. V. Tkachev, Tetrahedron Asymmetry 5 (1994), 479-489 ; S. A. Popov, A. V. Tkachev ; Synthetic Commun. 31 (2001), 233-243), 且举例于下文。

[0198] 式 (II) 化合物可自结构 9 的纯 (1S, 5R)- 立体异构物 (2-[1- 氯 - 亚乙基]-6, 6- 二甲基 - 双环并 [3. 1. 0] 己 -3- 酮的 (1S, 5R)- 异构物, 结构 10) 开始而制成, 后者可自市购可得的 (+)-3- 萜烯开始, 根据文献中所示的程序制成 (例如 S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya 与 A. V. Tkachev, Tetrahedron Asymmetry 5 (1994), 479-489 ; S. A. Popov, A. V. Tkachev ; Synthetic Commun. 31 (2001), 233-243)。

[0199]



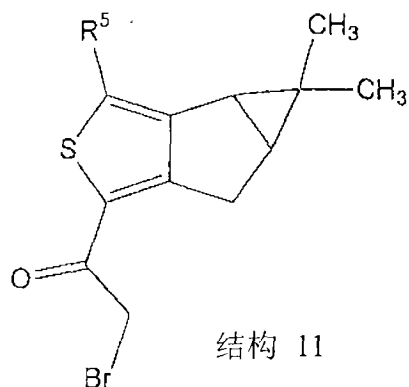
结构 10

[0200]

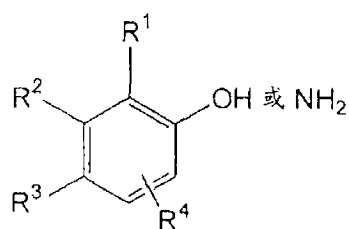
[0201] 式 (III) 化合物可经由将式 (I) 化合物或其先质的一 (例如结构 9) 的外消旋混合物, 藉由熟悉本领域技术者本质上已知的方法, 较佳藉层析或结晶化作用, 解析成其纯对映异构物而获得。

[0202] 式 (I) 化合物, 其中 A 表示  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  或  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ , 可经由使结构 11 化合物与结构 12 化合物, 于碱譬如  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、第三 - 丁氧化 K、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaH}$ 、三乙胺、DIPEA 等的存在或不存在下, 在溶剂譬如丙酮、DMF、THF、二恶烷等或其混合物中反应而制成。结构 11 化合物可经由使结构 5 化合物与溴化剂, 譬如二溴化苄基三甲基溴化铵、三溴化苄基三甲基铵、二溴化三苯膦等, 在溶剂譬如 DCM、氯仿、THF、乙醚、甲醇、乙醇等及其混合物中反应而制成。

[0203]



结构 11



结构 12

[0204] 结构 1 化合物, 其中  $\text{R}^5$  表示乙基, 亦可制自结构 1 化合物, 其中  $\text{R}^5$  表示氢, 其方式是使后述化合物与过量强碱, 譬如  $n\text{-BuLi}$ 、第三 -  $\text{BuLi}$ 、LDA 等, 在溶剂中, 譬如 THF、乙醚等, 接着与适当烷基化剂 (例如碘化乙烷) 反应。结构 1 化合物, 其中  $\text{R}^5$  表示氢, 可以类似上文引述的文献, 制自结构 9 化合物, 其中  $\text{R}^5$  表示氢。

## 具体实施方式

[0205] 实例：

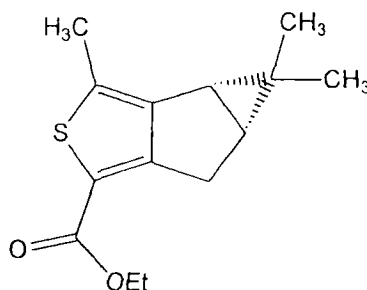
[0206] 下述实例说明本发明，但绝非限制其范围。

[0207] 所有温度均以 °C 叙述。化合物藉由 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz) 或 <sup>13</sup>C-NMR(75MHz) (Varian Oxford ;化学位移以相对于所使用溶剂的 ppm 表示 ;多重性 :s = 单重峰, d = 双重峰, t = 三重峰 ;p = 五重峰, hex = 六重峰, hept = 七重峰, m = 多重峰, br = 宽广, 偶合常数以 Hz 表示) ;藉 LC-MS(Finnigan Navigator, 具有 HP 1100 二元泵与 DAD, 管柱 :4.6×50 毫米, Zorbax SB-AQ, 5 米, 120A, 梯度液 :水中的 5-95% 乙腈, 1 分钟, 具有 0.04% 三氟醋酸, 流量 :4.5 毫升 / 分钟), t<sub>R</sub> 以分钟表示 ;藉 TLC(薄层层析板, 得自 Merck, 硅胶 60F<sub>254</sub>) ;或藉由熔点表现其特征。化合物藉预备的 HPLC(管柱 :X-terra RP18, 50×19 毫米, 5 微米, 梯度液 :水中的 10-95% 乙腈, 含有 0.5% 甲酸), 或藉 MPLC(Labomatic MD-80-100 泵, 线性 UVIS-201 侦测器, 管柱 :350×18 毫米, Labogel-RP-18-5s-100, 梯度液 :水中的 10% 甲醇至 100% 甲醇) 纯化。

[0208] 缩写 (当于本文中使用时)

- [0209] abs. 无水
- [0210] aq. 水溶液
- [0211] atm 大气压
- [0212] BOC-酐 二碳酸二-叔丁酯
- [0213] BOP 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲胺基)-膦
- [0214] BOP-Cl 氯化双-(2-酮基-3-唑烷基)-次膦酰
- [0215] BSA 牛血清白蛋白
- [0216] Bu 丁基
- [0217] CC 管柱层析
- [0218] DBU 1,8-二氮双环并[5.4.0]十一-7-烯
- [0219] DCC 环己基碳化二亚胺
- [0220] DCM 二氯甲烷
- [0221] DIPEA 异丙基乙胺
- [0222] DMF 甲基甲酰胺
- [0223] DMSO 二甲亚砜
- [0224] EA 醋酸乙酯
- [0225] EDC N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳化二亚胺
- [0226] Et 基
- [0227] h 小时
- [0228] HOBt 1-羟基苯并三唑
- [0229] HPLC 高性能液相层析法
- [0230] LC-MS 液相层析法-质量光谱法
- [0231] LDA 锂二异丙基胺
- [0232] Me 甲基
- [0233] min 分钟
- [0234] MPLC 中压液相层析法

- [0235] prep. 预备
- [0236] PyBOP 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基磷
- [0237] TBTU 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四甲基
- [0238] TBME 叔-丁基甲基醚
- [0239] TFA 三氟醋酸
- [0240] THF 四氢呋喃
- [0241] rt 室温
- [0242] sat. 饱和
- [0243] S1P 神经鞘胺醇 1-磷酸盐
- [0244]  $t_R$  滞留时间
- [0245] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸乙酯 (结构 7 化合物的实例)
- [0246]

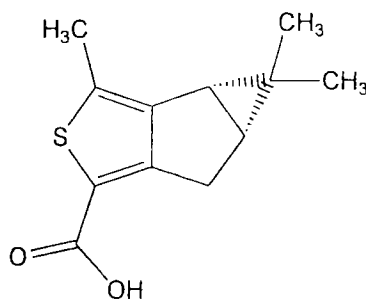


[0247] a) 将 NaH(7.0 克, 矿油中的 60% 分散液, 175 毫摩尔) 以戊烷 (100 毫升) 洗涤, 然后使其悬浮于 THF (400 毫升) 中。使此悬浮液冷却至 0°C, 并添加 2- 巯基醋酸乙酯 (12.62 克, 105 毫摩尔) 在 THF (50 毫升) 中的溶液, 历经 20 分钟期间。使反应温度保持在 5-10°C 下。于添加完成时, 移除冷却, 并持续搅拌 30 分钟。将 (1S,5R)-2-(1-氯-(E)-亚乙基)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-酮 (S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya 及 A. V. Tkachev, *TetrahedronAsymmetry* 5(1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *SyntheticCommun.* 31(2001), 233-243) (12.93 克, 70 毫摩尔) 在 THF (50 毫升) 中的溶液添加至此悬浮液中, 且将所形成的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。过滤此混合物, 使滤液浓缩至约 100 毫升, 以 1M NaOH 水溶液 (100 毫升) 稀释, 并以 DCM (150 毫升) 萃取两次。使萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥, 并蒸发, 以获得粗制 {1-[(1S,5R)-6,6-二甲基-3-酮基-双环并[3.1.0]亚己基]-乙基巯基}-醋酸乙酯的 E/Z 混合物 (18.2 克), 为褐色油。LC-MS:  $t_R = 1.00$  分钟,  $[M+1]^+ = 269.13$ .  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  4.22(q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H 两种异构物), 3.67(d,  $J = 15.8\text{Hz}$ , 1H 主要异构物), 3.63(d,  $J = 15.8\text{Hz}$ , 1H 较少异构物), 3.58(d,  $J = 15.8\text{Hz}$ , 1H 主要异构物), 3.54(d,  $J = 15.8\text{Hz}$ , 1H 较少异构物), 2.67(dd,  $J = 6.4, 19.4\text{Hz}$ , 1H 较少异构物), 2.60(dd,  $J = 7.0, 19.4\text{Hz}$ , 1H 主要异构物), 2.58(s, 3H 较少异构物), 2.52(s, 3H 主要异构物), 2.36-2.32(m, 1H 主要异构物), 2.30-2.26(m, 1H 主要异构物, 1H 较少异构物), 2.18(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H 较少异构物), 2.00(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H 主要异构物), 1.95(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H 较少异构物), 1.30(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H 主要异构物), 1.28(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H 较少异构物), 1.18(s, 3H 主要异构物), 1.15(s, 3H 较少异构物), 0.89(s, 3H 较少异构物), 0.85(s, 3H 主要异构物)。

[0248] b) 将 Na(1.70 克, 74.8 毫摩尔) 在无水乙醇 (75 毫升) 中的溶液加热至 60°C, 然后以粗制 {1-[(1S,5R)-6,6-二甲基-3-酮基-双环并[3.1.0]亚己(2Z)-基]-乙基硫基}-醋酸乙酯 (18.2 克, 68.0 毫摩尔) 在无水乙醇 (200 毫升) 中的溶液处理。将混合物于 75°C 下搅拌 20 分钟, 接着冷却至室温, 以 0.5M NaOH 水溶液 (500 毫升) 稀释, 并以 DCM(450+200 毫升) 萃取。使合并的萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥, 过滤, 并于真空中移除溶剂。这产生粗制 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸乙酯 (10.5 克), 为 87% 纯度的黄色油 (LC-MS, UV 280 毫微米)。LC-MS:  $t_R = 1.11$  分钟,  $[\text{M}+1]^+ = 251.14$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  4.26 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (dp,  $J_d = 18.8\text{Hz}$ ,  $J_p = 3.5\text{Hz}$ , 1H), 2.79 (d,  $J = 19.3$ , 1H), 2.37 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

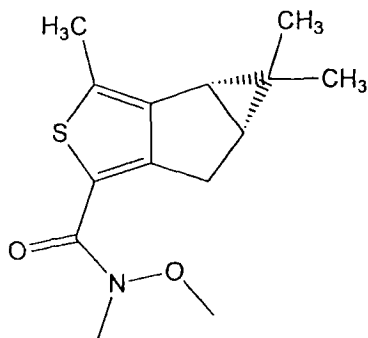
[0249] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (结构 1 化合物的实例)

[0250]



[0251] 于粗制 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸乙酯 (10.3 克, 41.2 毫摩尔) 在乙醇 (200 毫升) 中的溶液内, 添加 2N LiOH 水溶液 (300 毫升)。将所形成的混合物于 70°C 下搅拌 1 小时, 冷却至室温, 并以水 (250 毫升) 稀释。将水溶液以 DCM(125 毫升) 萃取三次, 然后藉由添加柠檬酸, 酸化至 pH 3。将已酸化的溶液以 DCM(2×250 毫升) 萃取两次。合并此等第二份萃液, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥, 过滤, 并蒸发, 留下 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (7.0 克), 为黄色固体。LC-MS:  $t_R = 0.95$  分钟,  $[\text{M}+1]^+ = 223.00$ .  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  3.04-2.92 (m, 1H), 2.83 (d,  $J = 19.3\text{Hz}$ , 1H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (结构 3 化合物的实例)

[0252]

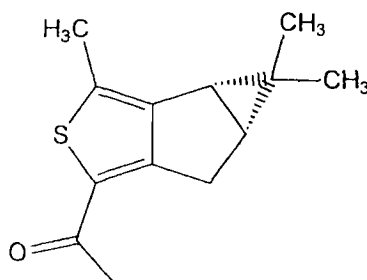


[0253] 将 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (158 毫克, 1.62 毫摩尔) 与 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (300 毫克, 1.35 毫摩尔) 在

DCM(30 毫升)与乙腈(10 毫升)中的混合物,以二异丙基乙胺(209 毫克,1.62 毫摩尔)处理。于所形成的透明溶液中,添加EDC-HCl(311 毫克,1.62 毫摩尔),并将混合物在室温下搅拌 18 小时,然后将其以 DCM(50 毫升)稀释,并以 1N HCl 水溶液(2×50 毫升)与 1N NaOH 水溶液(50 毫升)洗涤。使有机层以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脱水干燥,并蒸发。使粗产物藉预备的 HPLC 纯化(Phenomenex AQUA 30×75 毫米,水中的 20-95%乙腈梯度液,含有 0.5%甲酸),以获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(200 毫克),为淡黄色固体。LC-MS :t<sub>R</sub> = 1.02 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 266.04. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.75(s, 3H), 3.29(s, 3H), 3.12-3.01(m, 1H), 2.93(d, J = 19.0Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 1.90-1.82(m, 2H), 1.12(s, 3H), 0.71(s, 3H).

[0254] (1aS,5aR)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮(结构 5 化合物的实例)

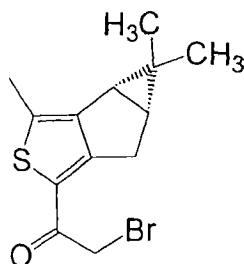
[0255]



[0256] 于 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸(220 毫克,1.00 毫摩尔)在乙醚(10 毫升)中的溶液内,添加 MeLi(1.6M,1.4 毫升,2.10 毫摩尔)在乙醚中的溶液,于反应混合物温和地回流的速度下。于添加完成时,在室温下持续搅拌 30 分钟。藉由添加饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(3 毫升)使反应淬灭。分离有机层,以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脱水干燥,并蒸发溶剂,而得标题化合物(165 毫克),为淡黄色油。LC-MS :t<sub>R</sub> = 1.03 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 221.20 ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.00(ddd, J = 1.8, 4.7, 18.8Hz, 1H), 2.80(d, J = 18.8Hz, 1H), 2.38(s, 6H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.14(s, 3H), 0.74(s, 3H).

[0257] 2-溴基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮

[0258]

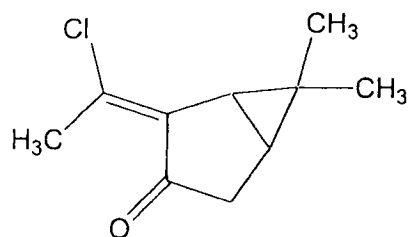


[0259] 于 (1aS,5aR)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮(1.0 克,4.5 毫摩尔)在 THF(50 毫升)中的溶液内,在 0°C 下,添加二溴化苯基三甲基溴化铵(2.05 克,5.4 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 3 小时,过滤,并蒸发滤液的溶剂。使粗产物藉预备的 HPLC 纯化(Grom-Sil 1200DS-4-HE, 30×75 毫米,10 微米,水中的 20%至 95%乙腈,含有 0.5% HCOOH),而得标题化合物(800 毫克),为无色油;MS :t<sub>R</sub> = 1.07 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 299.11, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.20-4.10(m, 2H), 3.04(dd, J = 5.3, 18.8Hz,

1H), 2.86(d, J = 18.8Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.13(s, 3H), 0.73(s, 3H).

[0260] 外消旋-(1S,5R)-2-[1-氯-亚乙-(E)-基]-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-酮(结构9化合物的实例)

[0261]



[0262]

外消旋

[0263] a) 于(+)-3-萆烯(82克,0.6摩尔)与CaCO<sub>3</sub>(80克,0.8摩尔)在水(300毫升)与二恶烷(600毫升)中的悬浮液内,添加N-溴基琥珀酰亚胺(142克,0.8摩尔)。将混合物在室温下搅拌1小时,以水(1500毫升)稀释,并以乙醚(500毫升)萃取。将有机萃液以水(3×1000毫升)与5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(2×500毫升)洗涤,并以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脱水干燥。在减压下移除溶剂,并使粗产物于硅胶上藉管柱层析纯化,以己烷/EA 4:1溶离,而产生(1S,3R,4R,6R)-4-溴基-3,7,7-三甲基-双环并[4.1.0]庚-3-醇(48.3克),为米黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 4.05(dd, J = 7.6, 10.6Hz, 1H), 2.48-2.36(m, 2H), 2.20(dd, J = 10.0, 14.7Hz, 1H), 1.42-1.38(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.90-0.80(m, 1H), 0.72-0.66(m, 1H)。

[0264] b) 于(1S,3R,4R,6R)-4-溴基-3,7,7-三甲基-双环并[4.1.0]庚-3-醇(58.0克,0.25摩尔)在水(120毫升)与二恶烷(1600毫升)中的溶液内,添加Ag<sub>2</sub>O(156.4克,0.675摩尔)。将所形成的悬浮液在室温下搅拌18小时,然后于硅藻土上过滤。在减压下蒸发滤液。使残留固体溶于乙醚(650毫升)中,并以水(2×1000毫升)洗涤。使有机萃液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脱水干燥,并于真空中移除溶剂,以获得1-((1S,3S,5R)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-基)-乙酮(36.6克),为淡黄色油。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.83-2.70(m, 1H), 2.14-2.03(m, 5H), 1.82(dd, J = 10.0, 14.1Hz, 2H), 1.16-1.13(m, 2H), 0.95(s, 6H)。

[0265] c) 于1-((1S,3S,5R)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-基)-乙酮(36.5克,0.24摩尔)在DCM(700毫升)中的溶液内,分次添加70%间-氯过苯甲酸(77克,0.312摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌36小时,然后将其以0.2N NaOH水溶液(1000毫升)洗涤。将洗涤溶液以DCM(2×300毫升)逆萃取。使合并的有机萃液以MgSO<sub>4</sub>脱水干燥,并于真空中移除溶剂,以获得醋酸(1S,3S,5R)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-基酯(37.8克),为淡黄色油。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 4.94(七重峰, J = 3.5Hz, 1H), 2.02-1.93(m, 5H), 1.87-1.78(m, 2H), 1.22-1.15(m, 2H), 0.95(s, 3H), 0.83(s, 3H)。

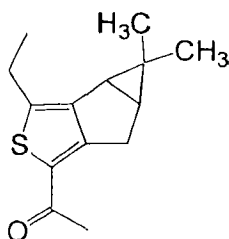
[0266] d) 将醋酸(1S,3S,5R)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-基酯(37.85克,225毫摩尔)在乙醇(700毫升)中的溶液,以2N LiOH水溶液(700毫升)处理。将混合物在室温下搅拌1小时,以水(600毫升)稀释,并以EA(2×150毫升)萃取。使合并的有机萃液以MgSO<sub>4</sub>脱水干燥,并蒸发,而得(1S,3S,5R)-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-醇(23.9克),为淡黄色油。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 4.23(七重峰, J = 2.9Hz, 1H), 1.87-1.70(m, 4H), 1.23-1.20(m, 2H), 0.96(s, 3H), 0.81(s, 3H)。

[0267] e) 于吡啶 (80 毫升) 与 DCM (720 毫升) 的混合物中, 添加  $\text{CrO}_3$  (50 克, 0.5 摩尔)。将混合物搅拌 5 分钟, 然后添加 (1S, 3S, 5R)-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-醇 (11.5 克, 0.08 摩尔)。在室温下持续搅拌 2.5 小时。将混合物自油状残留物倾析, 以 DCM (100 毫升) 稀释, 并以 2N HCl 水溶液 (3×80 毫升) 洗涤, 接着为饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (80 毫升)。使已分离的有机相以  $\text{NaSO}_4$  脱水干燥, 并于真空中移除溶剂, 而得 (1S, 5R)-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮, 为淡黄色油。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  2.58-2.46(m, 2H), 2.19-2.11(m, 2H), 1.34-1.26(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.87(s, 3H)。

[0268] f) 于 NaH (873 毫克, 矿油中 55% 分散液, 20 毫摩尔, 在使用的前, 以二恶烷洗涤) 在二恶烷 (15 毫升) 中的悬浮液内, 添加醋酸甲酯 (2.22 克, 30 毫摩尔)。将此悬浮液在室温下搅拌 5 分钟, 并添加 (1S, 5R)-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (1.24 克, 10 毫摩尔) 在二恶烷 (5 毫升) 中的溶液。将反应混合物于 65°C 下搅拌过夜。将混合物倾倒在冷 10% 柠檬酸水溶液 (75 毫升) 上, 并以 DCM (3×75 毫升) 萃取。将有机萃液以水洗涤, 以  $\text{MgSO}_4$  脱水干燥, 并蒸发, 而得粗制外消旋 (1R, 2R, 5R)-2-乙酰基-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (2.45 克, 含有二恶烷), 为深黄色液体。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  2.61(dd,  $J = 7.3, 19.6\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.20(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.72(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 1.40-1.20(m, 2H), 1.09(s, 3H), 0.81(s, 3H)。

[0269] g) 将上述黄色液体 (1.66 克, 10 毫摩尔)、三苯膦 (4.53 克, 17 毫摩尔)、 $\text{CCl}_4$  (5 毫升) 在氯仿 (15 毫升) 中的混合物, 加热至 65°C, 历经 1 小时。使混合物浓缩, 并将其余残留物与戊烷一起搅拌。倾析戊烷, 将其余残留物以戊烷再处理一次。合并戊烷离份, 及浓缩, 留下外消旋 -(1S, 5R)-2-[1-氯-亚乙-(E)-基]-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (1.9 克), 为褐色油。将此物质使用于下一步骤中, 无需进一步纯化。LC-MS:  $t_R = 1.02$  分钟。外消旋 -1-((1aS, 5aR)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-基)-乙酮

[0270]



[0271] a) 将 (1S, 5R)-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (2.0 克, 16.1 毫摩尔, 上文步骤 f) 在 THF (20 毫升) 中的溶液, 以叔-丁基化 K (1.99 克, 17.7 毫摩尔) 处理。将深褐色溶液在室温下搅拌 30 分钟, 然后添加丙酸乙酯 (18.5 毫升, 161 毫摩尔)。在室温下持续搅拌 1 小时。将混合物以 10% 柠檬酸水溶液稀释, 并以乙醚萃取。将有机萃液以盐水洗涤, 以  $\text{NaSO}_4$  脱水干燥, 并蒸发溶剂, 留下外消旋 -(1S, 5R)-6,6-二甲基-2-丙酰基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (2.35 克), 为褐色油。LC-MS:  $t_R = 0.99$  分钟,  $[\text{M}+1]^+ = 181.29$ ,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  2.64(dd,  $J = 7.6, 20.0\text{Hz}$ , 1H), 2.36-2.22(m, 3H), 1.75(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 1.30-1.22(m, 1H), 1.18(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.10(s, 3H), 0.82(s, 3H)。

[0272] b) 于外消旋 -(1S, 5R)-6,6-二甲基-2-丙酰基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (14.37 克, 80 毫摩尔) 在氯仿 (145 毫升) 与  $\text{CCl}_4$  (53 毫升) 中的溶液内, 添加三苯膦 (41.8 克, 160

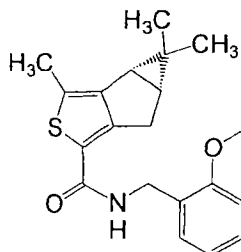
毫摩尔)。将所形成的溶液于 60℃ 下搅拌 75 分钟,然后添加第二部份的三苯膦 (4.2 克,16 毫摩尔)。于 60℃ 下持续搅拌 30 分钟。蒸发溶剂,并使残留物悬浮于戊烷中。将戊烷溶液自褐色油状残留物倾析。将残留物再一次以戊烷处理。使合并的戊烷离份小心地蒸发,留下粗制 (1R,5S)-2-[1-氯-亚丙基]-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (11.0 克),为黄色油。

[0273] c) 于 (1R,5S)-2-[1-氯-亚丙基]-6,6-二甲基-双环并 [3.1.0] 己-3-酮 (11.0 克,55.4 毫摩尔) 在 THF (40 毫升) 中的溶液内,于 30℃ 下,添加 2-巯基醋酸乙酯 (9.6 毫升,87.2 毫摩尔) 在刚制成的 Na (3.9 克,170 毫摩尔) 在乙醇 (95 毫升) 中的溶液所形成的溶液内。将反应混合物于 30℃ 下搅拌 2 小时,然后将其以 EA 稀释,并以 1N NaOH 水溶液与盐水洗涤。使有机萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥,并于真空中移除溶剂。使所形成的褐色油 (9.66 克) 溶于乙醇 (365 毫升) 中,并以 1N LiOH 水溶液 (365 毫升) 稀释。于真空中移除有机溶剂之前,使混合物回流 1 小时。滤出固体物质,并将滤液以乙醚萃取两次。将有机层以 1N LiOH 水溶液与盐水逆萃取。使含水萃液以 HCl 水溶液 (37%) 酸化。收集所形成的沉淀物,以水洗涤,接着为己烷,并在高真空下干燥,而得外消旋 -(1aS,5aR)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (3.6 克),为米黄色结晶。蒸发溶剂后,从己烷洗液获得第二份收取产物 (2.37 克); LC-MS :  $t_R = 0.99$  分钟,  $[M+1]^+ = 237.24$ ,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  3.00 (dd,  $J = 5.9, 19.3\text{Hz}$ , 1H), 2.84-2.70 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。

[0274] d) 于外消旋 -(1aS,5aR)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (5.9 克,25.0 毫摩尔) 在乙醚 (420 毫升) 中的溶液内,在室温下,添加 MeLi (30 毫升,乙醚中的 1.6M 溶液)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后添加另一部份 MeLi (6 毫升)。在室温下持续搅拌 1 小时。将混合物倾倒在冰/水上,分离有机层,以 1N NaOH 水溶液与盐水洗涤,以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥,及过滤。于真空中移除溶剂,并使粗产物于硅胶上藉由 CC 纯化,以己烷 : EA 9 : 1 溶离,而得外消旋 -1-((1aS,5aR)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-基)-乙酮 (3.7 克),为淡黄色油; LC-MS :  $t_R = 1.07$  分钟,  $[M+1]^+ = 235.31$ ,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  2.98 (dd,  $J = 5.9, 18.8\text{Hz}$ , 1H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

[0275] 实例 1

[0276]

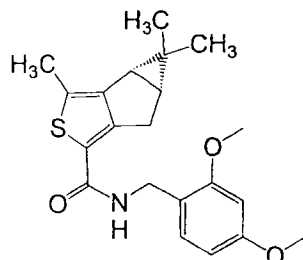


[0277] 于 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (结构 1 化合物) (4.0 毫克,0.018 毫摩尔)、TBTU (7.1 毫克,0.022 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (8.4 毫克,0.065 毫摩尔) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液内,添加 2-甲氧基-苄胺 (3.3 毫克,0.022 毫摩尔) 在 DMF (0.2 毫升) 中的溶液。使混合物在室温下静置 1 小时,然后

使其接受藉由预备的 HPLC 纯化 (Water Xterra Prep. RpC18, 19×5 毫米, 5 微米粒子大小, 梯度液: 水中的 20 至 95% 乙腈, 含有 0.5% 饱和氢氧化铵)。这获得 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 2- 甲氧基 - 苄基酰胺 (4.8 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.08$  分钟,  $[M+1]^+ = 342.12$ 。

[0278] 实例 2

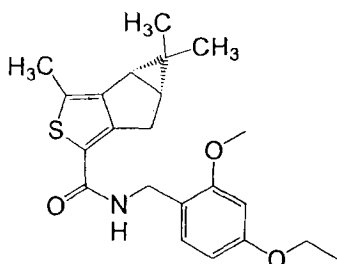
[0279]



[0280] 按照实例 1 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 (结构 1 的化合物) (4.4 毫克, 0.020 毫摩尔) 与 2, 4- 二甲氧基苄胺 (4.0 毫克, 0.024 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 2, 4- 二甲氧基 - 苄基酰胺 (4.9 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.08$  分钟,  $[M+1]^+ = 372.18$ 。

[0281] 实例 3

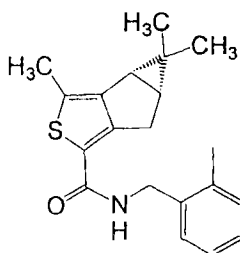
[0282]



[0283] 按照实例 1 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 (结构 1 的化合物) (12.2 毫克, 0.055 毫摩尔) 与 4- 乙氧基 -2- 甲氧基 - 苄胺盐酸盐 (12.0 毫克, 0.055 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4- 乙氧基 -2- 甲氧基 - 苄基酰胺 (13.3 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.10$  分钟,  $[M+1]^+ = 386.15$ 。

[0284] 实例 4

[0285]

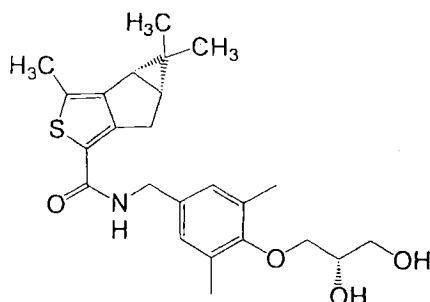


[0286] 按照实例 1 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 (结构 1 的化合物) (4.0 毫克, 0.018 毫摩尔) 与 2- 甲苄基胺 (2.7 毫克, 0.022 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5,

5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲基-苄基酰胺 (4.5 毫克), 为无色冻干物。LC-MS:  $t_R = 1.09$  分钟,  $[M+1]^+ = 326.07$ .

[0287] 实例 5

[0288]



[0289] a) 于  $\text{LiAlH}_4$  (1.51 克, 39.8 毫摩尔) 在乙醚 (40 毫升) 中的悬浮液内, 在室温下, 逐滴添加 4-羟基-3,5-二甲基-苄腈 (4.89 克, 33.2 毫摩尔) 在乙醚 (20 毫升) 与 THF (10 毫升) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 22 小时, 然后以冰浴冷却, 并以水 (10 毫升) 小心地处理, 以 25% HCl 水溶液酸化, 并以水 (30 毫升) 稀释。将混合物以乙醚萃取。将醚萃液抛弃。藉由添加固体  $\text{NaHCO}_3$  使水相碱化至  $\text{pH} \sim 8$ , 以 NaCl 饱和, 并以乙醚萃取, 接着为 EA。使合并的有机萃液以  $\text{MgSO}_4$  脱水干燥, 并蒸发, 留下 4-氨基甲基-2,6-二甲基-酚 (1.20 克), 为固体。LC-MS:  $t_R = 0.51$  分钟,  $[M+1]^+ = 152.19$ .

[0290] b) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (67 毫克, 0.30 毫摩尔)、TBTU (106 毫克, 0.33 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (169 微升, 0.99 毫摩尔) 在 DMF (2 毫升) 中的溶液, 在室温下静置 10 分钟。添加 4-氨基甲基-2,6-二甲基-酚 (45 毫克, 0.30 毫摩尔) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液, 并使混合物在室温下静置 3 小时。于添加甲酸 (0.2 毫升) 后, 藉 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (100 毫克), 为无色油。LC-MS:  $t_R = 1.03$  分钟,  $[M+1]^+ = 356.23$ .

[0291] c) 于 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 在异丙醇 (1 毫升) 中的溶液内, 添加 2N NaOH 水溶液 (100 微升)、NaI (1 毫克, 0.007 毫摩尔) 及 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (11.1 毫克, 0.1 毫摩尔)。将反应混合物加热至  $90^\circ\text{C}$ , 并振荡 8 小时, 然后使其冷却至室温。添加甲酸 (0.2 毫升), 并藉预备的 HPLC 分离反应混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (3.7 毫克), 为无色冻干物。LC-MS:  $t_R = 0.94$  分钟,  $[M+1]^+ = 430.27$ .

[0292] 实例 6

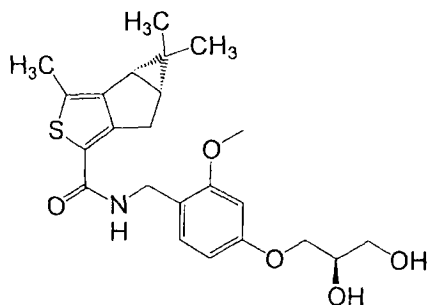
[0293]



0.72 (s, 3H).

[0299] 实例 8

[0300]

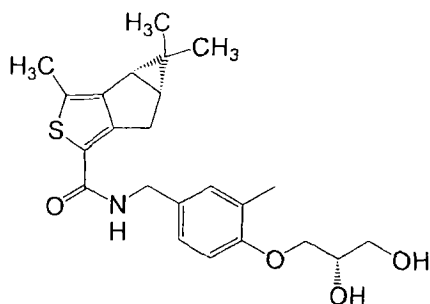


[0301] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-甲氧基-苄基酰胺 (10.0 毫克, 0.028 毫摩尔, 实例 7 步骤 a) 与 (R)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (12.4 毫克, 0.11 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺 (4.6 毫克), 为无色冻干物。

[0302] LC-MS :  $t_R = 0.92$  分钟,  $[M+1]^+ = 432.18$ .

[0303] 实例 9

[0304]

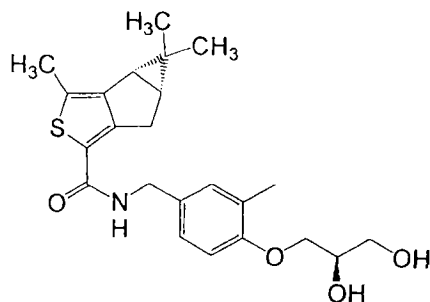


[0305] a) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (111 毫克, 0.50 毫摩尔)、TBTU (177 毫克, 0.55 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (282 微升, 1.65 毫摩尔) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液, 在室温下静置 20 分钟。添加 4-氨基甲基-2-甲基-酚盐酸盐 (96 毫克, 0.55 毫摩尔) 与乙基-二异丙基胺 (94 微升, 0.55 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的溶液, 并使混合物在室温下静置 3 小时。于添加甲酸 (0.2 毫升) 后, 藉 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-甲基-苄基酰胺 (86 毫克), 为无色油。LC-MS :  $t_R = 0.99$  分钟,  $[M+1]^+ = 342.17$ .

[0306] b) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-甲基-苄基酰胺 (7.8 毫克, 0.023 毫摩尔) 与 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺 (1.9 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 0.93$  分钟,  $[M+1]^+ = 416.25$ .

[0307] 实例 10

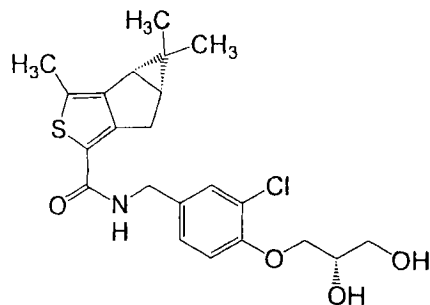
[0308]



[0309] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-甲氧基-苄基酰胺 (7.8 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 9 步骤 a) 与 (R)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺 (2.4 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 0.93$  分钟,  $[M+1]^+ = 416.30$ .

[0310] 实例 11

[0311]



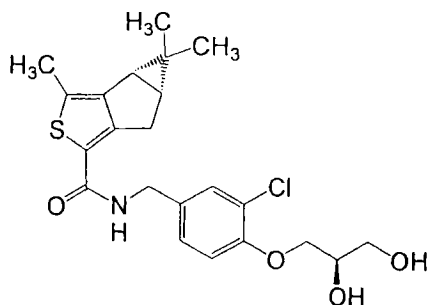
[0312] a) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (111 毫克, 0.50 毫摩尔)、TBTU (177 毫克, 0.55 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (282 微升, 1.65 毫摩尔) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液, 在室温下静置 20 分钟。添加 4-氨基甲基-2-氯-酚盐酸盐 (104 毫克, 0.55 毫摩尔) 与乙基-二异丙基胺 (94 微升, 0.55 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的溶液, 并使混合物在室温下静置 3 小时。于添加甲酸 (0.2 毫升) 后, 藉 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-氯-苄基酰胺 (114 毫克), 为无色油。

[0313] LC-MS :  $t_R = 1.00$  分钟,  $[M+1]^+ = 362.14$ .

[0314] b) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔) 与 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺 (1.5 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 0.94$  分钟,  $[M+1]^+ = 436.20$ .

[0315] 实例 12

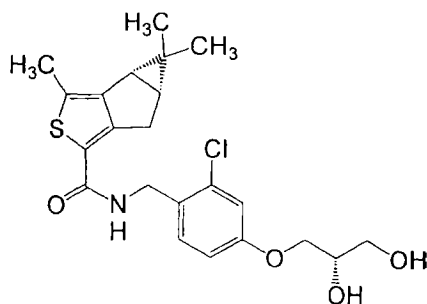
[0316]



[0317] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序,自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克,0.023 毫摩尔,实例 11 步骤 a) 与 (R)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克,0.092 毫摩尔) 开始,获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺 (1.6 毫克),为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 0.94$  分钟,  $[M+1]^+ = 436.19$ .

[0318] 实例 13

[0319]

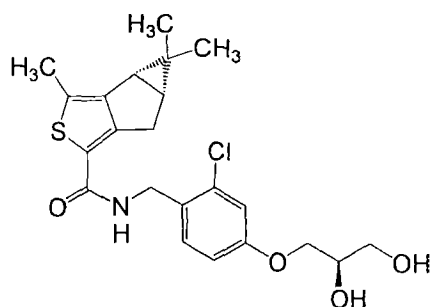


[0320] a) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (111 毫克,0.50 毫摩尔)、TBTU (177 毫克,0.55 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (282 微升,1.65 毫摩尔) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液,在室温下静置 20 分钟。添加 4-氨基甲基-3-氯-酚盐酸盐 (104 毫克,0.55 毫摩尔) 与乙基-二异丙基胺 (94 微升,0.55 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的溶液,并使混合物在室温下静置 3 小时。于添加甲酸 (0.2 毫升) 后,藉 HPLC 分离混合物,而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (51 毫克),为无色油。LC-MS : $t_R = 1.01$  分钟,  $[M+1]^+ = 362.13$ .

[0321] b) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序,自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克,0.023 毫摩尔) 与 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克,0.092 毫摩尔) 开始,获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺 (1.6 毫克),为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 0.95$  分钟,  $[M+1]^+ = 436.19$ .

[0322] 实例 14

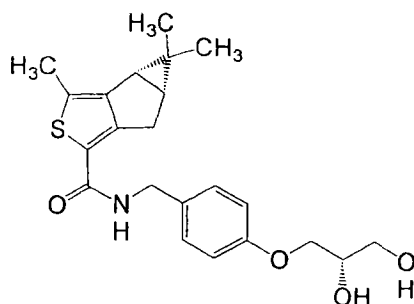
[0323]



[0324] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序,自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克,0.023 毫摩尔,实例 13 步骤 a) 与 (R)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克,0.092 毫摩尔) 开始,获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺 (1.5 毫克),为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 0.95$  分钟,  $[M+1]^+ = 436.17$ .

[0325] 实例 15

[0326]

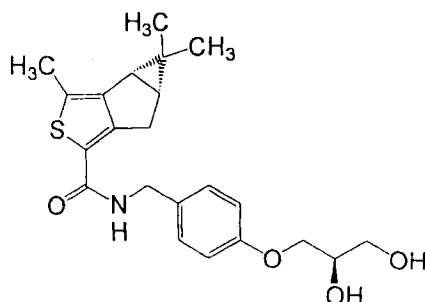


[0327] a) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (111 毫克,0.50 毫摩尔)、TBTU (177 毫克,0.55 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (282 微升,1.65 毫摩尔) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液,在室温下静置 20 分钟。添加 4-氨基甲基-酚盐酸盐 (88 毫克,0.55 毫摩尔) 与乙基-二异丙基胺 (94 微升,0.55 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的溶液,并使混合物在室温下静置 3 小时。于添加甲酸 (0.2 毫升) 后,藉 HPLC 分离混合物,而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (45 毫克),为无色油。LC-MS : $t_R = 0.96$  分钟,  $[M+1]^+ = 328.17$ .

[0328] b) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序,自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (7.5 毫克,0.023 毫摩尔) 与 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克,0.092 毫摩尔) 开始,获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺 (2.1 毫克),为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 0.91$  分钟,  $[M+1]^+ = 402.25$ .

[0329] 实例 16

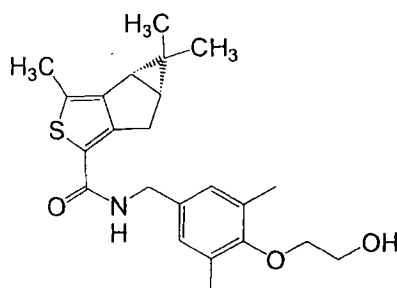
[0330]



[0331] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (7.5 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 15 步骤 a) 与 (R)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (10.2 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基酰胺 (2.4 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 0.90$  分钟,  $[M+1]^+ = 402.20$ .

[0332] 实例 17

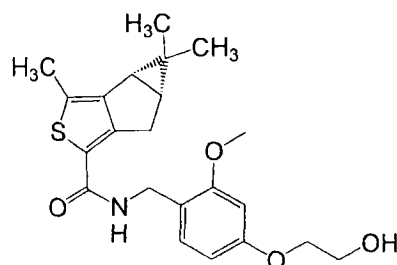
[0333]



[0334] 于 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (100 毫克) (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 在异丙醇 (1 毫升) 中的溶液内, 添加 2N NaOH 水溶液 (100 微升)、NaI (1 毫克, 0.007 毫摩尔) 及 2-溴-乙醇 (12.5 毫克, 0.1 毫摩尔)。将反应混合物加热至 90°C, 并振荡 8 小时, 然后使其冷却至室温。添加甲酸 (0.2 毫升), 并藉预备的 HPLC 分离反应混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (5.4 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.00$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.26$ .

[0335] 实例 18

[0336]



[0337] a) 于 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚 (5.0 克, 26.5 毫摩尔, 自 4-羟基-2-甲氧基-苯甲醛开始, 以类似文献程序 : J. Org. Chem. 53 (1988), 1064-1071 ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 1709-1719 制成) 在甲醇 (140 毫升) 与 2N NaOH 水溶液 (70 毫升) 中的溶液内, 添加 BOC-酐 (8.7 克, 39.8 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后添加另外的

BOC-酐 (5.8 克, 26.5 毫摩尔)。持续搅拌 30 分钟, 并添加另一部份 BOC-酐 (5.8 克, 26.5 毫摩尔)。将混合物搅拌 30 分钟。于真空中移除有机溶剂, 将残留溶液以 2N NaOH 水溶液稀释, 并以 DCM 萃取。藉由添加 1N HCl 水溶液使水相中和至 pH 7, 并以 DCM (3×200 毫升) 萃取。合并此等第二份有机萃液, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脱水干燥, 过滤并蒸发, 而得 (4-羟基-2-甲氧基-苄基)-胺甲酸第三-丁酯 (2.9 克), 为米黄色固体。LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.20 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 254.08; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 9.24 (s, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.33 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 2.3, 7.6, 1H), 3.95 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

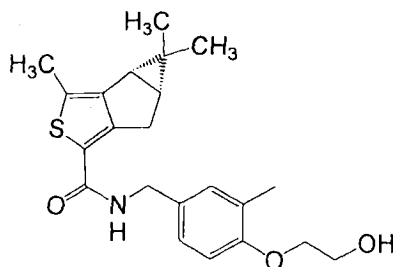
[0338] b) 于 (4-羟基-2-甲氧基-苄基)-胺甲酸第三叔-丁酯 (22.8 毫克, 0.09 毫摩尔) 在 2-丙醇 (1 毫升) 与 2N NaOH 水溶液 (0.15 毫升) 中的经搅拌溶液内, 添加 2-溴基乙醇 (22.5 毫克, 0.18 毫摩尔)。将反应混合物加热至 85°C, 并搅拌 8 小时。使混合物冷却至室温, 并使其接受预备的 HPLC 纯化, 而得 [4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基]-胺甲酸叔-丁酯 (10.3 毫克), 为无色油。LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.85 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 298.07。

[0339] c) 将上述的 [4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基]-胺甲酸第三-丁酯 (10.3 毫克, 0.35 毫摩尔), 以 37% HCl 水溶液 (0.1 毫升) 与醋酸 (1 毫升) 在室温下处理 1.5 小时。藉由冷冻干燥移除溶剂。使残留物溶于 2N NaOH 水溶液 (1 毫升) 与乙醇 (0.25 毫升) 中, 并加热至 80°C, 历经 1 小时。使混合物冷却至室温, 并以 EA 萃取两次。合并有机萃液, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脱水干燥, 过滤并蒸发, 而得 2-(4-胺基甲基-3-甲氧基-苯氧基)-乙醇 (6.4 毫克), 为米黄色油。LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.58 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 198.11。

[0340] d) 使 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (7.8 毫克, 0.035 毫摩尔)、TBTU (11.2 毫克, 0.035 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (18.0 微升, 0.105 毫摩尔) 在 DMF (1 毫升) 中的溶液, 于室温下静置 30 分钟。将溶液添加至 2-(4-胺基甲基-3-甲氧基-苯氧基)-乙醇 (6.4 毫克, 0.035 毫摩尔) 中, 并使混合物在室温下静置 1 小时。藉预备的 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺 (7.6 毫克), 为无色冻干物。LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.98 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 402.16。

[0341] 实例 19

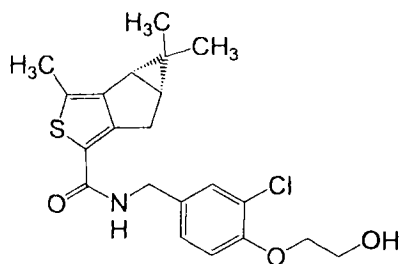
[0342]



[0343] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-甲基-苄基酰胺 (7.9 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 9 步骤 a) 与 2-溴基乙醇 (11.5 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-甲基-苄基酰胺 (1.9 毫克), 为无色冻干物。LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.99 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 386.27。

[0344] 实例 20

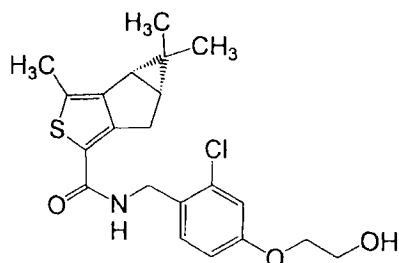
[0345]



[0346] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 11 步骤 a) 与 2-溴基乙醇 (11.5 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-3-氯-苄基酰胺 (1.2 毫克), 为无色冻干物。LC-MS:  $t_R = 1.00$  分钟,  $[M+1]^+ = 406.24$ 。

[0347] 实例 21

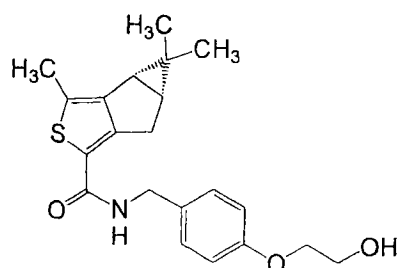
[0348]



[0349] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 13 步骤 a) 与 2-溴基乙醇 (11.5 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-2-氯-苄基酰胺 (1.3 毫克), 为无色冻干物。LC-MS:  $t_R = 1.01$  分钟,  $[M+1]^+ = 406.18$ 。

[0350] 实例 22

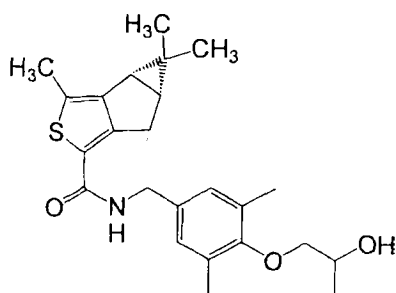
[0351]



[0352] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (7.5 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 15 步骤 a) 与 2-溴基乙醇 (11.5 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-羟基-乙氧基)-苄基酰胺 (2.2 毫克), 为无色冻干物。LC-MS:  $t_R = 0.96$  分钟,  $[M+1]^+ = 372.20$ 。

[0353] 实例 23

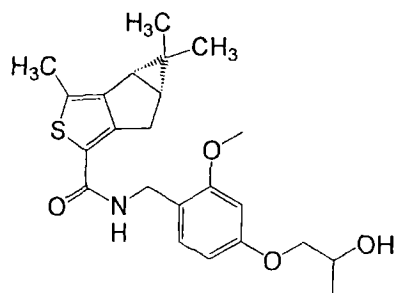
[0354]



[0355] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔, 实例 5 步骤 b) 与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇 (13.9 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (5.7 毫克), 为无色冻干物。LC-MS : $t_R$  = 1.03 分钟,  $[M+1]^+ = 414.26$ .

[0356] 实例 24

[0357]

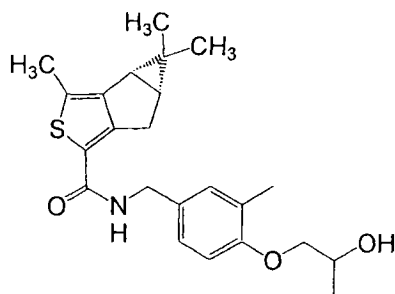


[0358] a) (外消旋)-1-(4-氨基甲基-3-甲氧基-苯氧基)-丙-2-醇自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇开始, 以类似实例 18 步骤 a 至 c 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R$  = 0.66 分钟,  $[M+1]^+ = 212.13$ .

[0359] b) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 (9.6 毫克, 0.043 毫摩尔)、TBTU (13.8 毫克, 0.043 毫摩尔) 及乙基-二异丙基胺 (22 微升, 0.129 毫摩尔) 在 DMF (1 毫升) 中的溶液, 在室温下静置 30 分钟。将溶液添加至 (外消旋)-1-(4-氨基甲基-3-甲氧基-苯氧基)-丙-2-醇 (9.1 毫克, 0.043 毫摩尔) 中, 并使混合物在室温下静置 1 小时。藉预备的 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺 (7.6 毫克), 为无色油。LC-MS : $t_R$  = 0.98 分钟,  $[M+1]^+ = 402.16$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.20 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.16 (t br,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (dd,  $J = 2.9, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.90 (dd,  $J = 5.3, 17.6\text{Hz}$ , 1H), 2.69 (d,  $J = 18.1\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.30 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.11 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

[0360] 实例 25

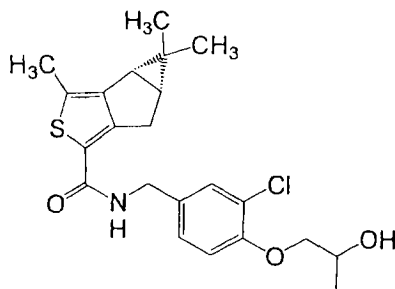
[0361]



[0362] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-甲基-苄基酰胺 (7.9 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 9 步骤 a) 与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-甲基-苄基酰胺 (1.7 毫克), 为无色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.28$ .

[0363] 实例 26

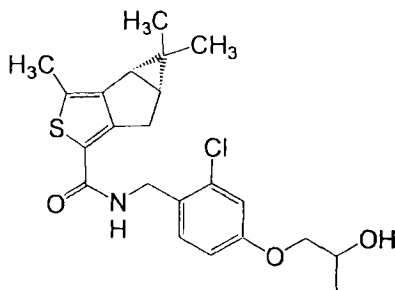
[0364]



[0365] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 11 步骤 b) 与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-3-氯-苄基酰胺 (1.0 毫克), 为无色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 420.22$ .

[0366] 实例 27

[0367]

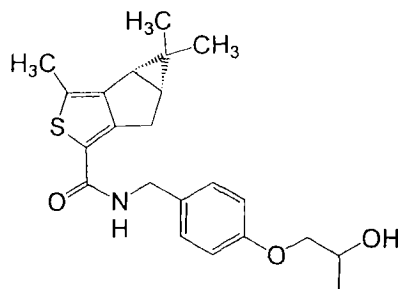


[0368] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 13 步骤 b) 与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺 (1.1 毫克), 为无色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.03$  分钟,

[M+1]<sup>+</sup> = 420. 13.

[0369] 实例 28

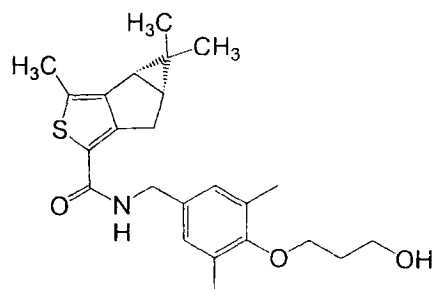
[0370]



[0371] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (7.5 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 15 步骤 b) 与 (外消旋)-1-溴-丙-2-醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-((R/S)-2-羟基-丙氧基)-苄基酰胺 (1.86 毫克), 为无色树脂。LC-MS : t<sub>R</sub> = 0.99 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 386. 25.

[0372] 实例 29

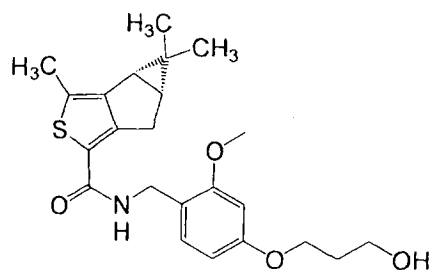
[0373]



[0374] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔, 实例 5 步骤 b) 与 3-溴-丙醇 (13.9 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (5.0 毫克), 为无色冻干物。LC-MS : t<sub>R</sub> = 1.02 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 414. 23.

[0375] 实例 30

[0376]



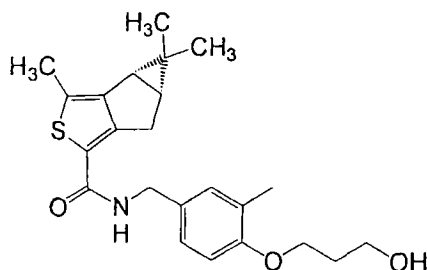
[0377] a) 3-(4-氨基甲基-3-甲氧基-苯氧基)-丙-1-醇自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚与 1-溴-丙醇开始, 以类似实例 18 步骤 a 至 c 中所示的程序制成。LC-MS : t<sub>R</sub> = 0.67 分钟, [M+1]<sup>+</sup> = 212. 16.

[0378] b) 使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙

并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 (8.2 毫克, 0.037 毫摩尔)、TBTU (11.9 毫克, 0.037 毫摩尔) 及乙基 - 二异丙基胺 (19 微升, 0.111 毫摩尔) 在 DMF (1 毫升) 中的溶液, 在室温下静置 30 分钟。将溶液添加至 1-(4- 胺基甲基 -3- 甲氧基 - 苯氧基) - 丙醇 (7.8 毫克, 0.037 毫摩尔) 中, 并使混合物在室温下静置 1 小时。藉预备的 HPLC 分离混合物, 而得 (1aS, 5aR) -1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4-(3- 羟基 - 丙氧基) -2- 甲氧基 - 苄基酰胺 (6.5 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.01$  分钟,  $[M+1]^+ = 416.12$ 。

[0379] 实例 31

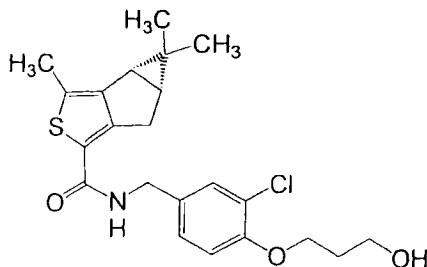
[0380]



[0381] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR) -1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4- 羟基 -3- 甲基 - 苄基酰胺 (7.9 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 9 步骤 b) 与 3- 溴 - 丙醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR) -1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4-(3- 羟基 - 丙氧基) -3- 甲基 - 苄基酰胺 (1.2 毫克), 为无色树脂。LC-MS :  $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.25$ 。

[0382] 实例 32

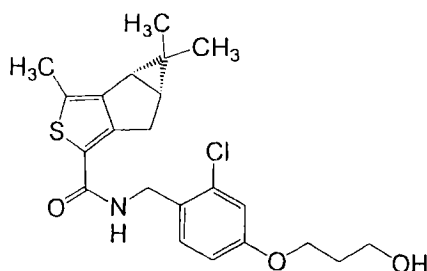
[0383]



[0384] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR) -1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4- 羟基 -3- 氯 - 苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 11 步骤 b) 与 1- 溴 - 丙醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR) -1, 1, 2- 三甲基 -1, 1a, 5, 5a- 四氢 -3- 硫 - 环丙并 [a] 双戊环 -4- 羧酸 4-(3- 羟基 - 丙氧基) -3- 氯 - 苄基酰胺 (0.7 毫克), 为无色树脂。LC-MS :  $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 420.22$ 。

[0385] 实例 33

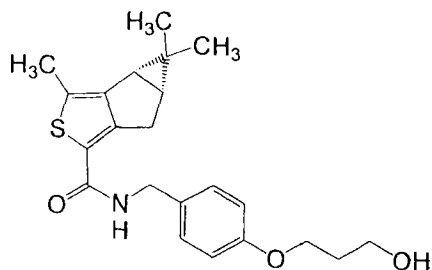
[0386]



[0387] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 13 步骤 b) 与 1-溴-丙醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(3-羟基-丙氧基)-2-氯-苄基酰胺 (0.4 毫克), 为无色树脂。LC-MS :  $t_R = 1.03$  分钟,  $[M+1]^+ = 420.20$ 。

[0388] 实例 34

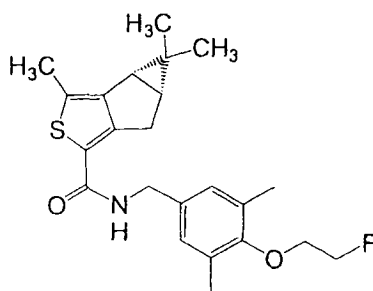
[0389]



[0390] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (7.5 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 15 步骤 b) 与 1-溴-丙醇 (12.8 毫克, 0.092 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(3-羟基-丙氧基)-苄基酰胺 (0.9 毫克), 为无色树脂。LC-MS :  $t_R = 0.99$  分钟,  $[M+1]^+ = 386.30$ 。

[0391] 实例 35

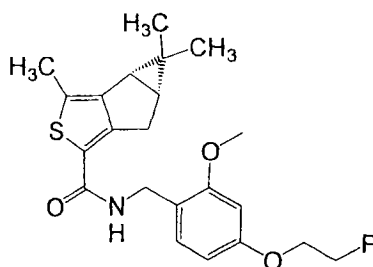
[0392]



[0393] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苄基酰胺 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔, 实例 5 步骤 b) 与 1-溴基-2-氟-乙烷 (12.7 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2-氟-乙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (4.6 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 1.10$  分钟,  $[M+1]^+ = 402.24$ 。

[0394] 实例 36

[0395]



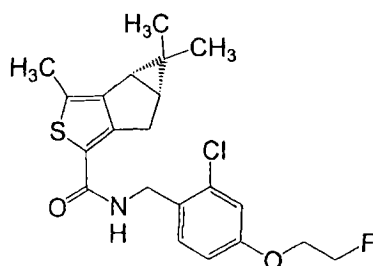
[0396] a) [4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄基]-胺甲酸第三-丁酯自 4-胺基甲基-3-甲氧基-酚与 1-溴基-2-氟-乙烷开始,以类似实例 18 步骤 a 与 b 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 0.97$  分钟,  $[M+1]^+ = 300.12$ 。

[0397] b) 将上述 [4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄基]-胺甲酸叔-丁酯 (9.9 毫克, 0.33 毫摩尔) 以 37% HCl 水溶液 (0.1 毫升) 与醋酸 (1 毫升) 在室温下处理 1.5 小时。藉由冷冻干燥移除溶剂, 而得 4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄胺盐酸盐 (7.8 毫克), 为米黄色树脂。LC-MS : $t_R = 0.73$  分钟,  $[M+1]^+ = 200.04$ 。

[0398] c) 按照实例 18 步骤 d 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (7.3 毫克, 0.033 毫摩尔) 与 4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄胺盐酸盐 (7.8 毫克, 0.033 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-(2-氟-乙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺 (7.3 毫克), 为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 1.08$  分钟,  $[M+1]^+ = 404.18$ 。

[0399] 实例 37

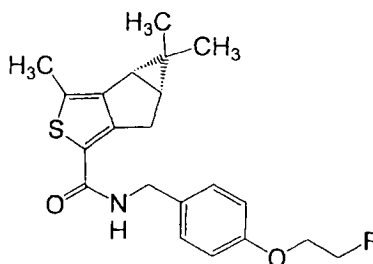
[0400]



[0401] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-羟基-2-氯-苄基酰胺 (8.3 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 13 步骤 b) 与 1-溴基-2-氟-乙烷 (11.7 毫克, 0.92 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 2-氯基-4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺 (0.3 毫克), 为无色树脂。LC-MS : $t_R = 1.09$  分钟,  $[M+1]^+ = 408.17$ 。

[0402] 实例 38

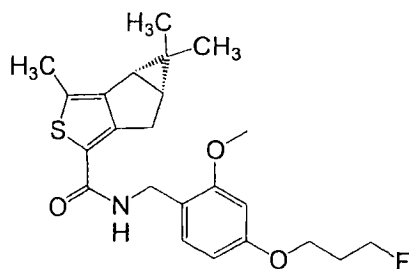
[0403]



[0404] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-羟基-苄基酰胺 (7.5 毫克, 0.023 毫摩尔, 实例 15 步骤 b) 与 1-溴基-2-氟-乙烷 (11.7 毫克, 0.92 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 4-(2-氟-乙氧基)-苄基酰胺 (1.3 毫克), 为无色树脂。LC-MS : $t_R = 1.05$  分钟,  $[M+1]^+ = 374.10$ 。

[0405] 实例 39

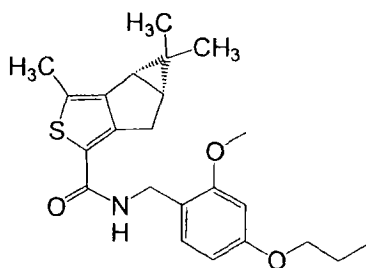
[0406]



[0407] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(3-氟-丙氧基)-2-甲氧基-苄基酰胺自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚、1-溴基-3-氟-丙烷与 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始,以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 1.10$  分钟,  $[M+1]^+ = 418.14$ .

[0408] 实例 40

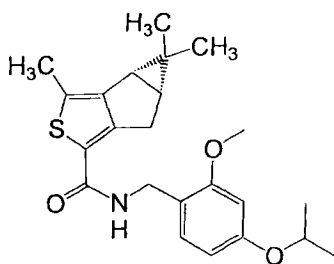
[0409]



[0410] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-4-丙氧基-苄基酰胺自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚、溴丙烷及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始,以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 1.13$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.19$ .

[0411] 实例 41

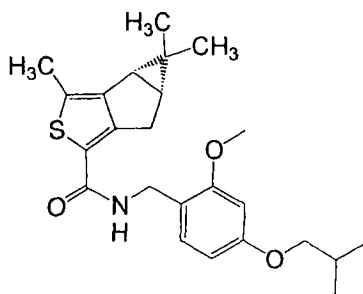
[0412]



[0413] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-4-异丙氧基-苄基酰胺自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚、2-碘化丙烷及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始,以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 1.12$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.17$ .

[0414] 实例 42

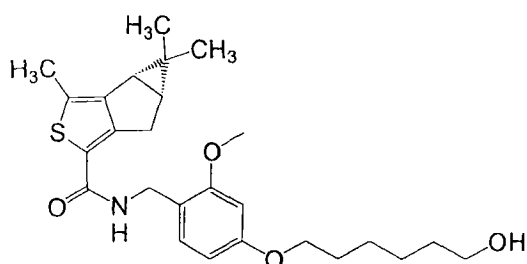
[0415]



[0416] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(4-异丁氧基-2-甲氧基-苯基)酰胺自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚、1-溴基-2-甲基-丙烷及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始,以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 1.16$  分钟,  $[M+1]^+ = 414.17$ 。

[0417] 实例 43

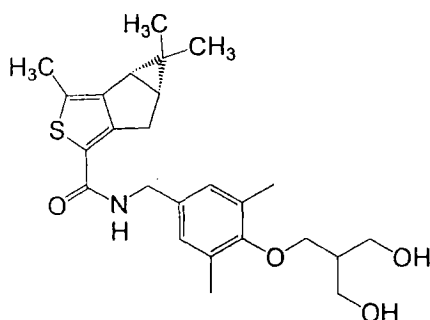
[0418]



[0419] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(6-羟基-己氧基)-2-甲氧基-苯基酰胺自 4-氨基甲基-3-甲氧基-酚、6-溴基己醇及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始,以类似实例 18 中所示的程序制成。LC-MS : $t_R = 1.08$  分钟,  $[M+1]^+ = 458.25$ 。

[0420] 实例 44

[0421]



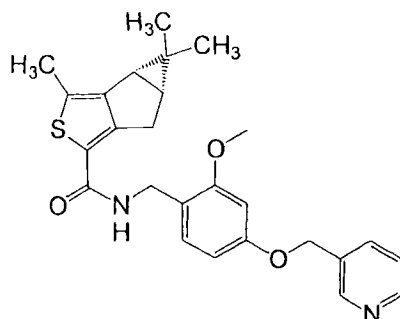
[0422] a) 于 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-羟基-3,5-二甲基-苯基酰胺 (28.8 毫克, 0.08 毫摩尔, 实例 5 步骤 b) 在异丙醇 (3.5 毫升) 与 2N NaOH 水溶液 (0.6 毫升) 中的溶液内, 添加催化量的 NaI, 接着为甲烷磺酸 2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-5-基甲酯 (90 毫克, 0.40 毫摩尔, B. Xu, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A, Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709)。使反应混合物在室温下振荡 8 小时, 以 1N NaOH 水溶液稀释, 并以 DCM 萃取两次。使有机萃液以  $MgSO_4$  脱水干燥, 过滤, 并蒸发。使残留物藉预备的 HPLC 纯化, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2,2-二甲基-[1,3])

二恶烷-5-基甲氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (28 毫克), 为无色固体。LC-MS :  $t_R = 1.13$  分钟,  $[M+1]^+ = 484.34$ .

[0423] b) 将 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(2,2-二甲基-[1,3]二恶烷-5-基甲氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (28 毫克, 0.058 毫摩尔) 在醋酸 (1.6 毫升) 与水 (0.4 毫升) 中的溶液, 在室温下搅拌 1 小时, 然后藉预备的 HPLC 分离, 而得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3,5-二甲基-苄基酰胺 (22 毫克), 为无色固体。LC-MS :  $t_R = 0.96$  分钟,  $[M+1]^+ = 444.30$ ;  $^1H$  NMR(CDC<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.95(s, 2H), 5.77(t br, J = 5.8Hz, 1H), 4.51-4.37(m, 2H), 4.00(d, J = 5.3Hz, 4H), 3.90(d, J = 5.3Hz, 2H), 2.93(dd, J = 5.9, 17.6Hz, 1H) 2.73(d, J = 17.6Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.33-2.20(m, 9H), 1.93-1.86(m, 2H), 1.12(s, 3H), 0.74(s, 3H).

[0424] 实例 45

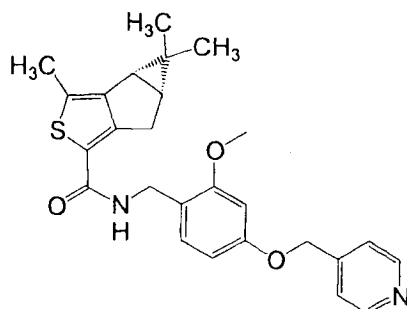
[0425]



[0426] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苄基酰胺自 4-胺基甲基-3-甲氧基-酚、3-溴基甲基-吡啶氢溴酸盐及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始, 以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS :  $t_R = 0.90$  分钟,  $[M+1]^+ = 449.20$ .

[0427] 实例 46

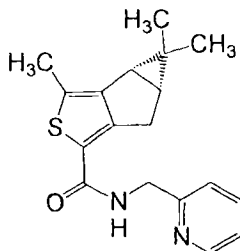
[0428]



[0429] (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苄基酰胺自 4-胺基甲基-3-甲氧基-酚、4-溴基甲基-吡啶氢溴酸盐及 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸开始, 以类似实例 36 中所示的程序制成。LC-MS :  $t_R = 0.88$  分钟,  $[M+1]^+ = 449.21$ .

[0430] 实例 47

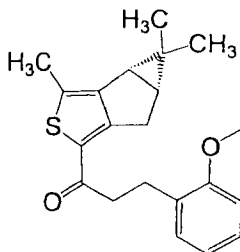
[0431]



[0432] 按照实例 1 中所示的程序, 自 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (结构 1 的化合物) (4.0 毫克, 0.018 毫摩尔) 与 C-吡啶-2-基-甲基胺 (2.4 毫克, 0.022 毫摩尔) 开始, 获得 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸 (吡啶-2-基甲基)-酰胺 (4.2 毫克), 为无色冻干物。LC-MS :  $t_R = 0.79$  分钟,  $[M+1]^+ = 313.03$ .

[0433] 实例 48

[0434]

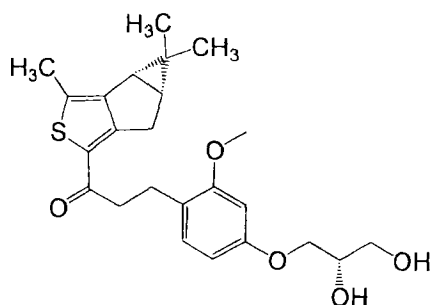


[0435] a) 将三乙基硅烷 (34.9 克, 0.3 摩尔)、TFA (96 毫升) 及 2-溴基-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮 (6.9 克, 30 毫摩尔) 的混合物, 在室温下搅拌 30 分钟, 然后倾倒在冰/水混合物 (600 毫升) 上。藉由添加 2N NaOH 水溶液与饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (200 毫升) 使混合物中和, 并以 DCM (2×200 毫升) 萃取。使合并的有机萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥, 过滤, 并蒸发。使所获得的残留物于硅胶上藉层析纯化 (TBME : EA 40 : 1), 而得 1-(2-溴-乙基)-2-甲氧基-苯 (4.50 克), 为无色液体。LC :  $t_R = 1.00$  分钟

[0436] b) 在室温下, 将 1-(2-溴-乙基)-2-甲氧基-苯 (1.0 克, 4.15 毫摩尔) 在无水 THF (5 毫升) 中的溶液添加至悬浮于无水 THF (5 毫升) 中的 Mg 旋屑 (0.13 克, 5.35 毫摩尔) 内, 历经 20 分钟期间。然后, 将经如此获得的 Grignard 试剂添加至 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (400 毫克, 1.5 毫摩尔) 在 THF (5 毫升) 中的冰冷溶液内。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 藉由添加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 毫升) 使反应淬灭, 以水 (100 毫升) 稀释, 并以 DCM (100 毫升) 萃取两次。使合并的有机萃液以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脱水干燥, 过滤, 并蒸发。使所形成的残留物藉预备的 HPLC 纯化, 而得 3-(2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并 [a] 双戊环-4-基)-丙-1-酮 (390 毫克), 为无色油。LC-MS :  $t_R = 1.15$  分钟,  $[M+1]^+ = 341.21$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.22-7.14 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20-2.90 (m, 5H), 2.79 (d,  $J = 18.8\text{Hz}$ , 1H), 2.38 (s, 3H), 1.88 (d,  $J = 2.9\text{Hz}$ , 2H), 1.12 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

[0437] 实例 49

[0438]



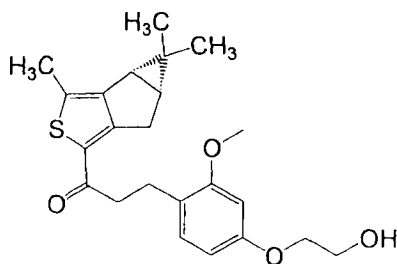
[0439] a) 将 (1aS,5aR)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮 (110 毫克, 0.5 毫摩尔)、4-羟基-2-甲氧基苯甲醛 (150 毫克, 0.99 毫摩尔) 及 KOH (0.5 克, 8.9 毫摩尔) 在乙醇 (5 毫升) 中的经搅拌溶液, 加热至 60°C, 历经 6 小时, 接着为 80°C, 历经 2 小时。添加甲酸 (1 毫升), 并藉预备的 HPLC 分离混合物, 而得 3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙酮 (75 毫克), 为黄色固体。LC-MS:  $t_R = 1.08$  分钟,  $[M+1]^+ = 355.15$ ;  $^1H$  NMR ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.47-6.40 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 6.4, 18.8$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0440] b) 于 3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙酮 (71 毫克, 0.2 毫摩尔) 在乙醇 (3.5 毫升) 中的溶液内, 添加 Pd/C (30 毫克, 10% Pd)。将所形成的悬浮液在室温及 1 大气压  $H_2$  下搅拌 30 分钟。于硅藻土上过滤此混合物, 并蒸发滤液。使残留物藉预备的 HPLC 纯化, 而得 3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (22 毫克), 为微黄色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.06$  分钟,  $[M+1]^+ = 357.22$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  6.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 2.3, 8.2$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00-2.74 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0441] c) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自上述 3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 与 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (11.1 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (3.3 毫克), 为无色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.00$  分钟,  $[M+1]^+ = 431.26$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.06 (d,  $J = 8.02$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J = 2.3, 8.2$  Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.85 (dd,  $J = 4.1, 11.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 5.3, 11.1$  Hz, 1H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.79 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (s br, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

[0442] 实例 50

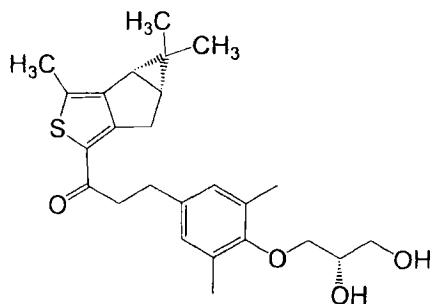
[0443]



[0444] 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序,自 3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克,0.025 毫摩尔,实例 49 步骤 b) 与 2-溴基乙醇 (12.5 毫克,0.1 毫摩尔) 开始,获得 3-[4-(2-羟基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (1.9 毫克),为无色树脂。LC-MS :  $t_R = 1.06$  分钟,  $[M+1]^+ = 400.72$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.06 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd,  $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.90 (m, 5H), 2.79 (d,  $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

[0445] 实例 51

[0446]



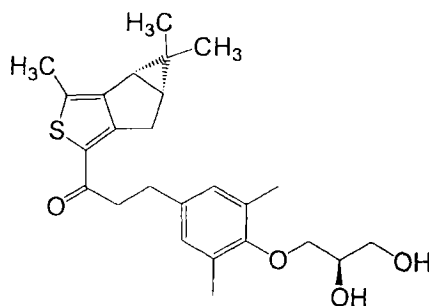
[0447] a) 将 (1aS,5aR)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-乙酮 (441 毫克,1.8 毫摩尔)、4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛 (751 毫克,0.99 毫摩尔) 在乙醇 (10 毫升) 与 HCl (5 毫升,1N,在异丙醇中) 中的经搅拌溶液,于室温下搅拌 80 分钟。藉预备的 HPLC 分离蓝色反应混合物,而得 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙烯酮 (360 毫克),为黄色固体。LC-MS :  $t_R = 1.13$  分钟,  $[M+1]^+ = 353.17$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.62 (d,  $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.06 (d,  $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.93 (s br, 1H), 3.13 (dd,  $J = 6.4, 18.8$ Hz, 1H), 2.96 (d,  $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

[0448] b) 于 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙烯酮 (360 毫克,1.03 毫摩尔) 在乙醇 (20 毫升) 中的溶液内,添加 Pd/C (450 毫克,10% Pd)。将所形成的悬浮液在室温及 1 大气压  $H_2$  下搅拌 4.5 小时。于硅藻土上过滤此混合物,并蒸发滤液。使残留物藉预备的 HPLC 纯化,而得 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (280 毫克),为微黄色树脂。LC-MS :  $t_R = 1.11$  分钟,  $[M+1]^+ = 355.20$ .

[0449] c) 按照实例 5 步骤 c 中所示的程序, 自上述 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 与 (S)-3-溴-丙烷-1,2-二醇 (15.5 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (4.4 毫克), 为无色树脂。LC-MS : $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 429.25$ 。

[0450] 实例 52

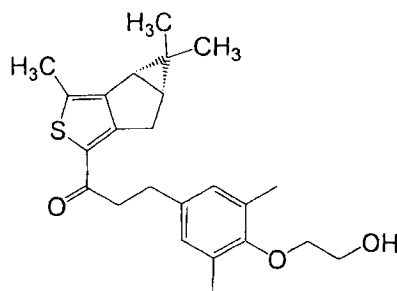
[0451]



[0452] 以类似实例 51 中所示的程序, 自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 与 (R)-3-溴-丙烷-1,2-二醇 (15.5 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (5.4 毫克), 为无色冻干物。LC-MS : $t_R = 1.02$  分钟,  $[M+1]^+ = 429.29$ 。

[0453] 实例 53

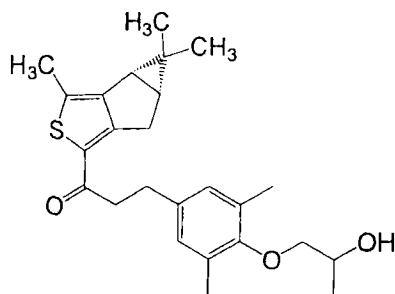
[0454]



[0455] 以类似实例 51 中所示的程序, 自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克, 0.025 毫摩尔) 与 2-溴基乙醇 (12.5 毫克, 0.1 毫摩尔) 开始, 获得 3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (3.1 毫克), 为无色树脂。LC-MS : $t_R = 1.09$  分钟,  $[M+1]^+ = 499.2$ 。

[0456] 实例 54

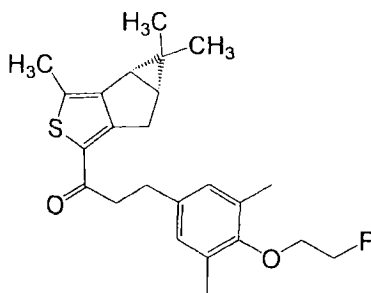
[0457]



[0458] 以类似实例 51 中所示的程序,自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克,0.025 毫摩尔) 与外消旋-1-溴-丙-2-醇 (13.9 毫克,0.1 毫摩尔) 开始,获得 3-[4-(2-(R/S)-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (1.2 毫克),为无色树脂。LC-MS: $t_R = 1.12$  分钟,  $[M+1]^+ = 413.24$ .

[0459] 实例 55

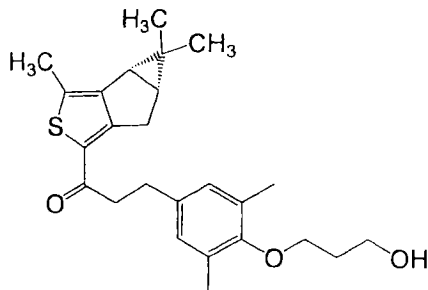
[0460]



[0461] 以类似实例 51 中所示的程序,自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克,0.025 毫摩尔) 与 1-溴基-2-氟基乙烷 (12.7 毫克,0.1 毫摩尔) 开始,获得 3-[4-(2-(2-氟基乙氧基)-3,5-二甲基-苯基)-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮 (3.1 毫克),为无色树脂。LC-MS: $t_R = 1.18$  分钟,  $[M+1]^+ = 401.25$ .

[0462] 实例 56

[0463]



[0464] 以类似实例 51 中所示的程序,自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS, 5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮 (8.9 毫克,0.025 毫摩尔) 与 3-溴基丙醇 (13.9 毫克,0.1 毫摩尔) 开始,获得 3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-(1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并

[a] 双戊环-4-基)-丙-1-酮 (3.4 毫克), 为无色树脂。LC-MS:  $t_R = 1.11$  分钟,  $[M+1]^+ = 413.23$ .

[0465] 实例 57 至 63

[0466] 下述实例以类似实例 5c 中所示的程序, 自 3-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙烯酮开始而制成。

实例	名称	LC-MS	
		$t_R$ [分钟]	$[M+1]^+$
57	3-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.18	369.23
58	3-(4-乙氧基-3,5-二甲基-苯基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.20	383.24

59	3-(3,5-二甲基-4-丙氧基-苯基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.23	397.24
60	3-(4-丁氧基-3,5-二甲基-苯基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.25	411.26
61	3-(4-第二-丁氧基-3,5-二甲基-苯基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.25	411.26
62	3-[4-(6-羟基-己氧基)-3,5-二甲基-苯 基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a- 四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)- 丙-1-酮	1.18	455.31
63	3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3,5- 二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基 -1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4- 基)-丙-1-酮	1.04	443.28

[0467] 实例 63

[0468]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.85 (s, 2H), 4.03–3.96 (m, 4H), 3.90 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.02–2.85 (m, 5H), 2.78 (d,  $J = 18.8\text{Hz}$ , 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.92–1.86 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0469] 实例 64 至 68

[0470] 下述实例类似实例 51 制成。

[0471]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
64	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-乙基-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	443.28
65	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-乙基-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	443.29
66	3-[3-乙基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	413.37
67	3-[3-乙基-4-(2-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.14	427.32
68	3-[3-乙基-4-(3-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.13	427.33

[0472] 实例 69

[0473] a) 于 2,6-二乙基酚 (3.80 克, 25.3 毫摩尔) 在醋酸 (30 毫升) 中的溶液内, 添加六亚甲基四胺 (5.3 克, 37.9 毫摩尔), 并将混合物加热至 120°C。蒸馏出溶剂的第一个馏份 (Dean-Stark), 然后使混合物回流 3 小时。使混合物冷却至室温, 以水 (100 毫升) 稀释, 并以 EA (2×200 毫升) 萃取两次。将有机萃液以饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 干燥, 并于真空中移除溶剂。使粗产物藉管柱层析纯化, 以含有 2% 甲醇的 DCM 溶离, 而得 3,5-二乙基-4-羟基苯甲醛 (1.8 克), 为无色固体; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.85 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

[0474] b) 下述实例使用上述 3,5-二乙基-4-羟基苯甲醛,以类似实例 51 中所示的程序制成。

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
69	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二乙基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.07	457.23

[0475] 实例 70 至 74

[0476] 下述实例类似实例 51,自 3-氯基-4-羟基-5-甲基苯甲醛开始而制成。

[0477]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
70	3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	449.28

71	3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	449.39
72	3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.10	419.32
73	3-[3-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	433.42
74	3-[3-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.13	433.31

[0478] 实例 75 至 80

[0479] 下述实例类似实例 51, 自 3-氯基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0480]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
75	3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	435.16
76	3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	435.09

77	3-[3-氯基-4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	449.20
78	3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.09	405.16
79	3-[3-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	419.07
80	3-[3-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	419.09

[0481] 实例 75

[0482]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.23 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J = 2.3, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.78 (d,  $J = 18.8\text{Hz}$ , 2.76 (d br,  $J = 4\text{Hz}$ , 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (t br,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0483] 实例 81 至 85

[0484] 下述实例类似实例 51, 自 2-氯基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

实例	名称	LC-MS	
		$t_R$ [分钟]	$[M+1]^+$
81	3-[2-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	435.31

82	3-[2-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	435.25
83	3-[2-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.10	405.21
84	3-[2-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	419.28
85	3-[2-氯基-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	419.21

[0485] 实例 86 至 90

[0486] 下述实例类似实例 51, 自 3-甲基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

实例	名称	LC-MS ]	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
86	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.02	415.26
87	3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	429.23
88	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.09	385.24

89	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	399.30
90	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3-甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	399.19

[0487] 实例 86

[0488]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.03–6.96 (m, 2H), 6.77–6.72 (m, 1H), 4.16–4.08 (m, 2H), 4.05–4.00 (m, 2H), 3.90–3.73 (m, 2H), 3.02–2.90 (m, 5H), 2.78 (d,  $J = 18.8\text{Hz}$ , 1H), 2.56 (s br, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s br, 1H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0489] 实例 91 至 95

[0490] 下述实例类似实例 51, 自 2,6-二甲基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0491]

实例	名称	LC-MS	
		$t_R$ [分钟]	$[\text{M}+1]^+$
91	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	429.46
92	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	429.40

93	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.09	399.37
94	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	413.32
95	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	413.33

[0492] 实例 96 至 100

[0493] 下述实例类似实例 51, 自 2,3,5-三甲基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0494]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
96	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	443.32
97	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	443.41
98	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.11	413.34
99	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.13	427.35

	基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮		
100	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-2,3,5-三甲基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.13	427.34

[0495] 实例 101 至 105

[0496] 下述实例以类似实例 51, 自 3,5-二氯-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0497]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
101	3-[3,5-二氯-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	469.28
102	3-[3,5-二氯-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	469.36
103	3-[3,5-二氯-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.12	439.30
104	3-[3,5-二氯-4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.14	453.33
105	3-[3,5-二氯-4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.15	453.30

[0498] 实例 106 至 109

[0499] 下述实例类似实例 51, 自 3-氯基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛开始而制成。

[0500]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
106	3-[3-氯基-4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.02	465.20
107	3-[3-氯基-4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.03	465.24
108	3-[3-氯基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.09	435.15
109	3-[3-氯基-4-(3-羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.10	449.24

[0501] 实例 106

[0502] <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>3</sub>) : δ 6.85(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.70(d, J = 1.8Hz, 1H), 4.25-4.17(m, 1H), 4.03-3.95(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.83-3.70(m, 2H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.05-2.88(m, 5H), 2.78(d, J = 18.8Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 1.93-1.86(m, 2H), 1.11(s, 3H), 0.70(s, 3H).

[0503] 实例 110 至 114

[0504] 下述实例类似实例 51, 自 3-氟基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛开始而制成。

[0505]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
110	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.00	449.32
111	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-氟基-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.00	449.39
112	3-[3-氟基-4-(2-羟基-乙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.06	419.26
113	3-[3-氟基-4-(3-羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.07	433.24
114	3-[3-氟基-4-(2-羟基-丙氧基)-5-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.09	433.32

[0506] 实例 115 至 120

[0507] 下述实例类似实例 51, 自香草醛开始而制成。

[0508]

实例	名称	LC-MS	
		$t_R$ [分钟]	$[M+1]^+$
115	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.97	431.22
116	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.97	431.25
117	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.04	401.03
118	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	415.21
119	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.06	415.21
120	3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.99	445.24

[0509] 实例 121 至 126

[0510] 下述实例类似实例 51, 自 3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0511]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
121	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.99	461.22
122	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.99	461.25
123	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	431.24
124	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	445.26
125	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.08	445.22
126	3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.00	475.24

[0512] 实例 127 至 129

[0513] 下述实例类似实例 49, 自 2,6-二甲氧基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0514]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
127	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,6-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.00	461.35
128	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-2,6-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.01	461.39
129	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-2,6-二甲氧基-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.07	431.35

[0515] 实例 130 至 134

[0516] 下述实例类似实例 51, 自 4-羟基苯甲醛开始而制成。

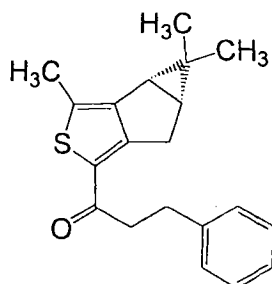
[0517]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
130	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	0.99	401.20
131	3-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.05	371.19
132	3-[4-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.08	385.21

133	3-[4-(2-羟基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.08	385.14
134	3-[4-(3-羟基-2-羟甲基-丙氧基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.01	415.24

[0518] 实例 135

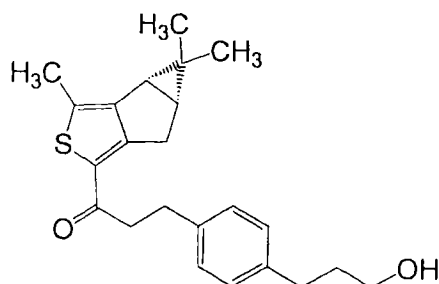
[0519]



[0520] 3-苯基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]-双戊环-4-基)-丙-1-酮类似实例 48, 经由使 (1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺与苯乙基氯化镁反应而制成; LC-MS:  $t_R = 1.15$ ,  $[M+1]^+ = 311.00$ .

[0521] 实例 136

[0522]



[0523] 3-[4-(3-羟基-丙基)-苯基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮以类似实例 49, 自 4-(3-羟基-丙基)-苯甲醛开始而制成; LC-MS:  $t_R = 1.09$ ,  $[M+1]^+ = 369.10$ .

[0524] 实例 137 至 140

[0525] 下述实例类似实例 51, 自外消旋-1-((1aS,5aR)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮与 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛开始而制成。

[0526]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
137	3-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.06	443.31
138	3-[4-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-丙-1-酮	1.06	443.38
139	1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(3-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮	1.14	427.37
140	1-((1aR,5aS)-2-乙基-1,1-二甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-3-[4-(2-羟基-丙氧基)-3,5-二甲基-苯基]-丙-1-酮	1.15	427.30

[0527] 实例 141 至 149

[0528] 于 2-溴基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮 (8 毫克, 27 微摩尔) 在丙酮 (0.7 毫升) 中的溶液内, 添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 毫克, 81 微摩尔), 接着为适当酚 (54 微摩尔)。使混合物在室温下振荡 27 小时, 然后将其以醋酸: 甲醇 1:1 稀释, 并藉预备的 HPLC (Waters Symmetry, 19×50 毫米, 5 微米, 水中的 20 至 95% 乙腈, 含有 0.5% HCOOH) 分离, 而得到示于下文的实例化合物:

[0529]

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
141	2-苯氧基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.11	313.24
142	2-(4-甲氧基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.10	343.29
143	2-(2-甲氧基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.09	343.25
144	2-(2-乙基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.17	341.27
145	2-(2,3-二甲基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.17	341.20
146	2-(3,5-二甲基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.15	341.27
147	2-(3-三氟甲基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.16	381.28
148	2-(4-羟甲基-2-甲氧基-苯氧基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	0.99	373.31
149	2-[4-(2-羟基-乙基)-苯氧基]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.02	357.27

[0530] 实例 143

[0531] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00–6.84(m, 4H), 4.98(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.03(dd, J = 5.3, 18.8Hz, 1H), 2.84(d, J = 19.3Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 1.94–1.88(m, 2H), 1.12(s, 3H),

0.72(s, 3H).

[0532] 实例 150 至 163

[0533] 于 2-溴基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮(8毫克,27微摩尔)在丙酮(0.7毫升)中的溶液内,添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11毫克,81微摩尔),接着为适当苯胺(54微摩尔)。使混合物在室温下振荡 27 小时,然后将其以醋酸:甲醇 1:1 稀释,并藉预备的 HPLC(Waters Symmetry,19×50 毫米,5微米,水中的 20 至 95%乙腈,含有 0.5% HCOOH) 分离,而得列示于下文的实例化合物:

实例	名称	LC-MS	
		t <sub>R</sub> [分钟]	[M+1] <sup>+</sup>
150	2-苯基胺基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.11	312.26
151	2-(2-甲氧基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.13	342.29
152	2-邻-甲苯基胺基-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.15	326.29
153	2-(2-乙基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.17	240.19
154	2-(4-甲氧基-苯基胺基)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.01	342.35

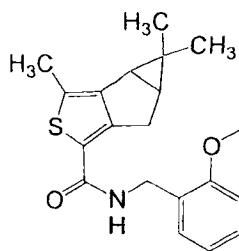
155	2-(2,4-二甲氧基-苯基胺基)-1- ((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫 -环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.05	372.22
156	2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基胺基)-1- ((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫 -环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.10	356.34
157	2-(3,5-二甲基-苯基胺基)-1- ((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫 -环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.14	340.32
158	2-(3-三氟甲基-苯基胺基)-1- ((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫 -环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.17	421.27
159	2-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基胺基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.19	410.16
160	2-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基胺基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.17	410.22
161	2-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基胺基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.15	410.25
162	2-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基胺基)- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.19	394.24
163	2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基胺基]- 1-((1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3- 硫-环丙并[a]双戊环-4-基)-乙酮	1.00	356.26

[0534] 实例 157

[0535]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  6.40 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.06 (dd,  $J = 6.4$ , 18.8Hz, 1H), 2.86 (d,  $J = 18.8\text{Hz}$ , 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

[0536] 实例 164

[0537]



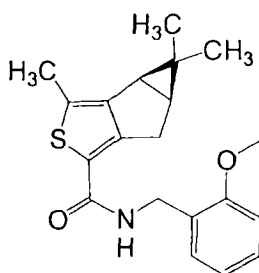
外消旋

[0538]

[0539] 外消旋-(1aS,5aR)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-苄基酰胺类似实例 1, 自外消旋-(1S\*,5R\*)-2-[1-氯-亚乙-(E)-基]-6,6-二甲基-双环并[3.1.0]己-3-酮开始而制成。LC-MS: $t_R = 1.07$  分钟,  $[M+1]^+ = 342.32$ .

[0540] 实例 165

[0541]



[0542] (1aR,5aS)-1,1,2-三甲基-1,1a,5,5a-四氢-3-硫-环丙并[a]双戊环-4-羧酸 2-甲氧基-苄基酰胺于 HPLC(Chiralcel OD 4.6×250 毫米,10 微米,以己烷中的 10% 乙醇溶离(0.8 毫升/分钟))上,藉由其相应外消旋物的对掌性解析获得;HPLC: $t_R = 13.0$  分钟(Chiralcel,具有上述条件);((1aS,5aR)-异构物: $t_R = 9.6$  分钟)。

[0543] 实例 166 (GTP  $\gamma$  S 检测以测定  $EC_{50}$  值)

[0544] GTP  $\gamma$  S 结合检测在 96 井微滴定板(Nunc,442587)中,于最后体积 200 微升中,使用表现重组人类 S1P1 受体的 CHO 细胞的细胞膜制剂进行。检测条件为 20mM Hepes(Fluka, 54461),100mM NaCl(Fluka,71378),5mM  $MgCl_2$ (Fluka,63064),0.1% BSA(Calbiochem, 126609),1  $\mu$ M GDP(Sigma, G-7127),2.5% DMSO(Fluka,41644),50pM<sup>35</sup>S-GTP  $\gamma$  S(Amersham Biosciences, SJ1320)。pH 值为 7.4。使待测化合物溶解,并稀释于 100% DMSO 中,及在 150 微升上述检测缓冲剂中,于<sup>35</sup>S-GTP  $\gamma$  S 不存在下,在室温下预培养 30 分钟。于添加 50 微升<sup>35</sup>S-GTP  $\gamma$  S 后,使检测物在室温下培养 1 小时。经由反应混合物转移至 Multiscreen 板(Millipore, MAHFC1H60)使检测终止,使用得自 Packard Bioscience 的细胞采集器,并将板以冰冷 10mM  $Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ (70%/30%)洗涤,干燥,于底部密封,并于添加 25 微升 Microscint20(PackardBioscience, 订单 #6013621)后,于顶部密封。细胞膜结合的<sup>35</sup>S-GTP  $\gamma$  S 以得自 Packard Bioscience 的 TopCount 度量。

[0545]  $EC_{50}$  为引致最高专一<sup>35</sup>S-GTP  $\gamma$  S 结合的 50%的催动剂浓度。专一性结合经由从最高结合减去非专一性结合而测得。最高结合为于 10  $\mu$ M S1P 存在下,结合至 Multiscreen 板的化合物量。非专一性结合为在此检测中,于催动剂不存在下的结合量。

[0546] 表 1 显示按上文所述测得的一些实例的  $EC_{50}$  值:

[0547] 表 1:

实例的化合物	EC <sub>50</sub> [nM]
5	75
7	183
24	164
36	300
48	16
49	2
51	0.3
53	3
63	5
71	1
74	5
81	3

[0548]

137	0.6
139	4
157	9
163	3

[0549] 实例 167 (活体内功效的评估)

[0550] 式 (I) 化合物的功效在口服投予 30 毫克 / 公斤式 (I) 化合物至血压正常雄性 Wistar 大白鼠的后, 藉由度量循环淋巴细胞进行评估。动物被饲养在气候控制条件中, 具有 12 小时 - 亮 / 暗循环, 且具有自由获取的大白鼠食物与饮用水。于药物投药的前及 3 及 / 或 6 小时后, 收集血液。使全血液接受血液学检测, 使用 Advia 血液学统 (Bayer 诊断剂, Zurich, Switzerland)。

[0551] 所有数据均以平均值  $\pm$  SEM 呈现。统计分析藉由方差分析 (ANOVA), 使用 Statistica (StatSoft) 与 Student-Newman-Keuls 程序进行, 供多重比较。当  $p < 0.05$  时, 解消假设被舍弃。

[0552] 作为实例, 表 2 显示在口服投予 30 毫克 / 公斤本发明的两种化合物至血压正常雄性 Wistar 大白鼠后 3 小时, 当与仅以媒剂处理的动物组群比较时, 对于淋巴细胞计数的作用。

[0553] 表 2

实例的化合物	淋巴细胞计数
7	-46 $\pm$ 3%
24	-40 $\pm$ 4%
51	-44 $\pm$ 4%
56	-58 $\pm$ 5%
75	-57 $\pm$ 5%
86	-47 $\pm$ 4%