



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107074801 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 05

(21) 申请号 201580015069.4

(22) 申请日 2015.01.23

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107074801 A

(43) 申请公布日 2017.08.18

(30) 优先权数据

61/931291 2014.01.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/012579 2015.01.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/112792 EN 2015.07.30

(73) 专利权人 里亚塔医药公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 E. 安德森 X. 蒋 C. 本德

G. 博尔顿 B.W. 卡普拉瑟 C. 李

W. 罗亚克 P. 唐纳 R. 瓦纳

J. 尚利 H. 黑曼 A. 克吕格尔

陈慧如 M. 罗斯马

D. 格拉姆波夫尼克 M. 维斯尼克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 权陆军 彭昶

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 239/72 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2012083306 A2, 2012.06.21

US 2003125361 A1, 2003.07.03

US 2002115856 A1, 2002.08.22

审查员 董欣

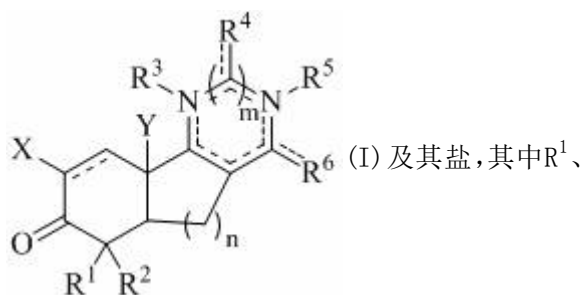
权利要求书14页 说明书257页

(54) 发明名称

芳基和芳基烷基取代的吡唑基和嘧啶基三
环烯酮作为抗氧化炎症调节剂

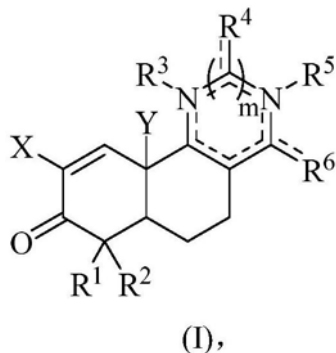
(57) 摘要

本申请涉及: (a) 式(I)的化合物

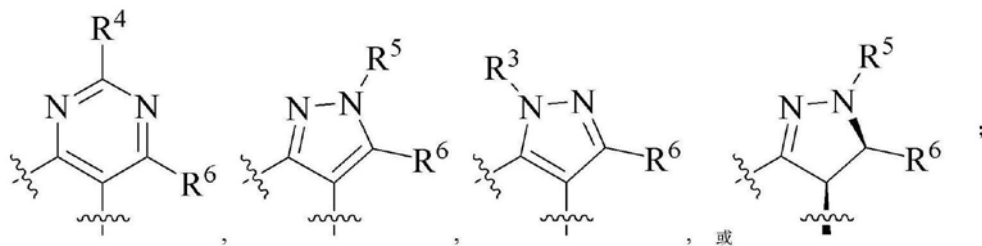
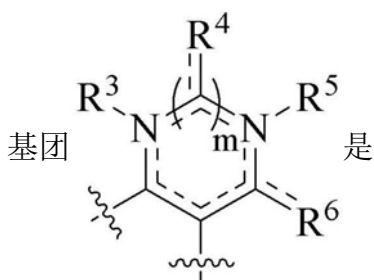


R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、n、X和Y如说明书中定义的;
(b) 包含这样的化合物和盐的组合物; 和(c) 使用
这样的化合物、盐和组合物的方法, 特别是用于
治疗和预防例如与氧化应激和炎症相关的疾病的
用途。

1. 式 (I) 的化合物:



其中:



m 是 0 或 1;

X 是 NC- 或 $\text{R}^{1x}\text{C(0)-}$, 其中:

R^{1x} 是氨基;

Y 是苄基; 或

任选被一个或多个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、羟基、苄基氧基、羧基、($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基)羰基、氨基羰基、($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)氨基羰基、苄基氨基羰基和吡咯烷子基羰基的取代基取代的苄基;

R^1 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基;

R^2 是氢;

R^3 不存在, 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基; 或

芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基), 其中所述芳基是任选被一个或多个卤素取代的苄基;

R^4 是氢, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基氨基, 二- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基) 氨基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基, 卤素或吗啉基; 或

芳基氨基, 其中所述芳基是任选被一个或多个卤素取代的苄基; 或

任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苄基: $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、卤素、羟基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基羰基、氨基羰基、二- ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基) 氨基羰基和任选被一个或多个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基取代的含有三个选自氧和/或氮原子的杂原子的 5-或 6-元杂芳基; 或

含有一个或两个氮原子的6-元杂芳基；

R^5 不存在、是氢、 C_1-C_6 -烷基、苄基、(C_1-C_6 -烷基)羰基、苯基羰基、羟基(C_1-C_6 -烷基)羰基、氨基(C_1-C_6 -烷基)羰基、(C_1-C_6 -烷氧基)羰基氨基(C_1-C_6 -烷基)羰基、噻唑基羰基、(C_1-C_6 -烷氧基)羰基、吡啶基氨基羰基、(C_1-C_6 -烷基)磺酰基或苯基磺酰基；或

芳基氧基羰基，其中所述芳基是苯基；且

R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷氧基、羟基或吡啶基氨基；或

任选被一个或多个选自 C_1-C_6 -烷基和氧代的取代基取代的含有一个或两个氮原子的单-或二环杂环；或

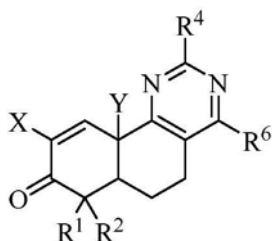
任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、羟基(C_1-C_6 -烷基)、酰基氧基(C_1-C_6 -烷基)、任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 -烷基和 C_1-C_6 -烷氧基的取代基取代的含有一个或两个氮原子的5-或6-元杂芳基，吗啉代，羧基(C_1-C_6 -烷基)，(C_1-C_6 -烷氧基)羰基(C_1-C_6 -烷基)，氨基羰基(C_1-C_6 -烷基)，(C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基，二-(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基以及任选被一个或多个选自羟基、氨基、羧基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二-(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基(C_1-C_6 -烷基)的取代基取代的苯基；或

单环杂芳基，其中所述单环杂芳基是5-或6-元的，含有一个或两个选自氮、氧和/或硫的杂原子，任选被一个或多个选自下列的取代基取代： C_1-C_6 -烷基、酰基、羧基- (C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6 -烷氧基)羰基、卤素、氨基、氧代、羟基(C_1-C_6)-烷基、羟基、任选被一个氰基取代的苯基和含有一个氮原子的6-元杂芳基；或

二环杂芳基，其中所述二环杂芳基包含与苯基稠合或与吡啶基稠合的含有一个或两个氮原子的5-或6-元杂芳基，其任选被一个或多个卤素取代；

或其药学上可接受的盐。

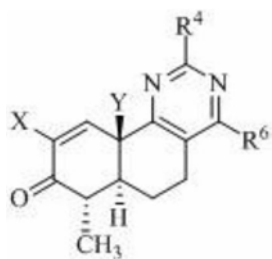
2. 权利要求1的化合物，其进一步由式(Ia)定义：



(Ia)；

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求2的化合物，其进一步由式(Ia-1)定义：



(Ia-1)；

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求3的化合物, 其中:

X是NC⁻; 和

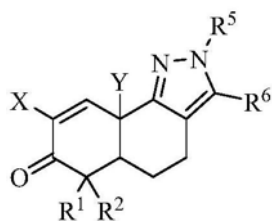
Y是苄基; 或

任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₆-烷氧基、羟基、苄基氧基、(C₁-C₆-烷氧基) 羰基、氨基羰基、(C₁-C₆-烷基) 氨基羰基、苯基氨基羰基和吡咯烷子基羰基。

5. 权利要求4的化合物, 其中:

Y是任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₆-烷氧基、羟基、苄基氧基、羧基、(C₁-C₆-烷氧基) 羰基、氨基羰基、(C₁-C₆-烷基) 氨基羰基、苯基氨基羰基和吡咯烷子基羰基。

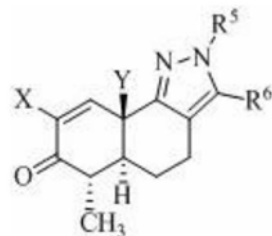
6. 权利要求1的化合物, 其进一步由式 (Ib) 定义:



(Ib);

或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求6的化合物, 其进一步由式 (Ib-1) 定义:



(Ib-1);

或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7的化合物, 其中:

X是NC⁻; 和

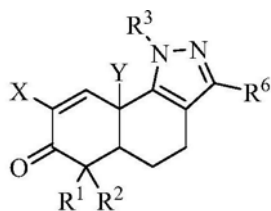
Y是苄基; 或

任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₆-烷氧基、苄基氧基、羟基、羧基、(C₁-C₆-烷氧基) 羰基、氨基羰基、(C₁-C₆-烷基) 氨基羰基、苯基氨基羰基和吡咯烷子基羰基。

9. 权利要求8的化合物, 其中:

Y是任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、C₁-C₆-烷氧基、苄基氧基、羟基、羧基、(C₁-C₆-烷氧基) 羰基、氨基羰基、(C₁-C₆-烷基氨基) 羰基、苯基氨基羰基和吡咯烷子基羰基。

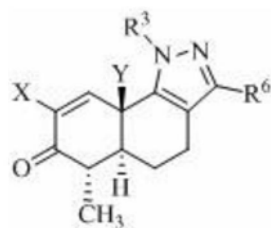
10. 权利要求1的化合物, 其进一步由式 (Ic) 定义:



(Ic);

或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求10的化合物,其进一步由式(Ic-1)定义:



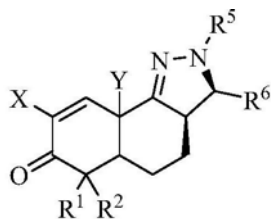
(Ic-1);

或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求11的化合物,其中:

X是NC⁻。

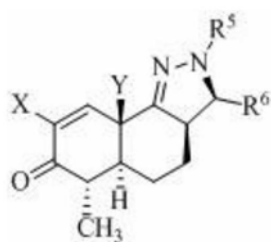
13. 权利要求1的化合物,其进一步由式(Id)定义:



(Id);

或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求13的化合物,其进一步由式(Id-1)定义:



(Id-1);

或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求14的化合物,其中:

X是NC⁻。

16. 化合物,其选自:

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔啉-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呔啉-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔啉-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呔啉-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呔啉-8-甲腈;

(7S)-7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(7S)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(7S,10aS)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-(乙氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-甲氧基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-[(4-溴苯基)氨基]-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-4,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -4-(3-呋喃基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(5aS,6S,9aR) -1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR) -2-乙酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2-(二乙氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2-(2-氟苯基)-4-异丙氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-2-甲酸甲酯;

外消旋-(6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(1H-吡唑-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR) -6-甲基-2-(甲基磺酰基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-2-甲酸苯酯;

(6S,9aR) -2-苯甲酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

{2-[(6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-2-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯;

(6S,9aR) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6S,9aR) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(苯基磺酰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吲唑-8-甲腈;

(6S,9aR)-2-乙醇酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(喹啉-6-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

2-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙基乙酸酯;

(6aS,7S,10aR)-4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-N-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-2-甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-9a-(4-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-2-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-1-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-

基]苯甲酰胺;

3-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯;

4-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

(5aS,6S,9aR)-1-(4-溴苄基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

3-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸;

(6S,9aR)-9a-(4-羟苄基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-(2,6-二氟苄基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-2-基]苯甲酸甲酯;

(6aS,7S,10aR)-4-(1-乙酰基-1H-吡啶-4-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-2-基]苯甲酸;

(6S,9aR)-9a-(3-氟苄基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-[4-(4-溴-1H-吡啶-5-基)苯基]-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-[4-(4-溴-1H-吡唑-5-基)苯基]-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-9a-(4-氟苯基)-2-氨基乙酰基-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2-叔丁基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(6S,9aR)-3-(3-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(6S,9aR)-6-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(3-溴-1H-吡唑-7-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-7-基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]-N-苯基苯甲酰胺;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]-N-丙基苯甲酰胺;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]-1H-吡唑-1-甲酸甲酯;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-

10a (5H) -基] 苯甲酸;

3-[(6aS, 7S, 10aR) -9-氰基-2-[4-(甲氧基羰基) 苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a (5H) -基] 苯甲酸甲酯;

(6aS, 7S, 10aR) -2-氯-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -2,4-二甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

3-[(6aS, 7S, 10aR) -2-(4-羧基苯基)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a (5H) -基] 苯甲酸;

(3R, 3aR, 5aS, 6S, 9aR) -2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-3,3a,4,5,5a,6,7,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6S, 9aR) -3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-[3-(3-羟丙基) 苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -2-(5-溴-2-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

N-{4-[(6S, 9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基] 苯基} 甲磺酰胺;

N-{3-[(6S, 9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基] 苯基} 甲磺酰胺;

(6aS, 7S, 10aR) -2-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6S, 9aR) -3-[4-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6S, 9aR) -3-[3-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6S, 9aR) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS, 7S, 10aR) -4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6S,9aR)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

N-{3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-3-基}甲磺酰胺;

3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]苯基}丙基乙酸酯;

(6S,9aR)-3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-[1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-4-(5-溴-6-羟基吡啶-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-4-(6-羟基吡啶-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯;

3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酰胺;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-2-基]苯甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-10a-(3-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-

5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

{4-[(6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]-1H-吡啶-1-基}乙酸;

3-[(6aS,7S,10aR)-9-氨基甲酰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-4-[3-溴-4-(吗啉-4-基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-3-(4'-氨基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-3-基}甲磺酰胺;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[3-(吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-4-基}-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺;

(5aS,6S,9aR)-3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基]-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯;

3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酸;

3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酰胺;

(5aS,6S,9aR)-3-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲酰胺;

3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-3-基]联苯-3-甲酸;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

N-({3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-3-基]联苯-4-基}甲基)甲磺酰胺;

N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-3-基]联苯-4-基}甲磺酰胺;

(5aS,6S,9aR)-3-(4'-羟基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-3-基]联苯-4-甲酰胺;

(6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(哒嗪-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-7-甲基-2-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

(6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

4-[(6aS,7S,10aR)-4-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-

2H-苯并[g]呔唑-8-甲腈;和

(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呔唑-8-甲腈;

或其药学上可接受的盐。

17. 药物组合物,其包含与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的权利要求1-16任一项的化合物。

18. 根据权利要求1-16任一项的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗对象的具有炎症性组分的疾病。

19. 根据权利要求1-16任一项的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗对象的病况,其中所述病况选自具有炎症性组分的疾病、具有自身免疫组分的疾病、以及既具有炎症性组分又具有自身免疫组分的疾病。

芳基和芳基烷基取代的吡唑基和嘧啶基三环烯酮作为抗氧化炎症调节剂

发明领域

[0001] 本发明大体上涉及生物与医药领域。更具体地,其涉及用于治疗 and 预防例如与氧化应激和炎症有关的疾病的化合物、组合物和方法。

[0002] 背景

[0003] 已经通过化学修饰改进了天然存在的三萜系化合物,齐墩果酸的抗炎和抗增殖活性。例如,已经研发了2-氰基-3,12-二氧化代齐墩果-1,9(11)-二烯-28-烷酸(CDDO)和相关化合物(Honda等, 1997; Honda等, 1998; Honda等, 1999; Honda等, 2000a; Honda等, 2000b; Honda等, 2002; Suh等 1998; Suh等, 1999; Place等, 2003; Liby等, 2005)并在临床试验中对于治疗癌症、糖尿病性肾病和慢性肾脏疾病进行评估。

[0004] 齐墩果酸的合成三萜系化合物类似物也已经显示作为细胞炎症过程,例如在小鼠巨噬细胞中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2的IFN- γ 的诱导的抑制剂。参见Honda等(2000a); Honda等(2000b)和Honda等(2002),其全部通过引用并入本文。另一种三萜系化合物,桦木酸的合成衍生物也已经显示出抑制细胞炎症过程,尽管尚未广泛表征这些化合物(Honda等, 2006)。这些合成三萜系化合物分子的药理学是复杂的。衍生自齐墩果酸的化合物已经显示出影响多种蛋白质目标物的功能并由此调节与氧化应激、细胞周期控制和炎症有关的几种重要的细胞信号通路的活性(例如Dinkova-Kostova等, 2005; Ahmad等, 2006; Ahmad等, 2008; Liby等, 2007a)。尽管桦木酸的衍生物已经显示出可比较的抗炎性质,但相比于OA衍生的化合物,它们似乎具有显著的药理学差异(Liby等, 2007b)。

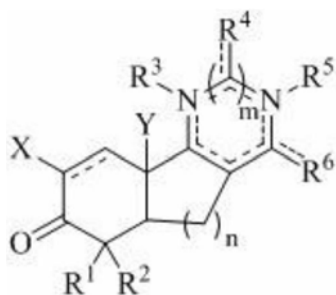
[0005] 通常,不确定迄今使用的三萜系化合物起始材料相比于其它可能的起始材料对所有应用具有最佳性质。此外,通常必须由天然产物起始材料合成三萜系化合物衍生物。高度纯化的三萜系化合物起始材料的生产可以是昂贵的,并且这些化合物的最终来源的植物材料可能在可用性方面变化,包括由于不利的天气状况、疾病和其它环境因素。考虑到已知三萜系化合物衍生物的生物活性曲线变化,并且考虑到可以用具有强力抗氧化和抗炎作用的化合物治疗或预防的疾病的广泛多样性和各种疾病中呈现的高度的未满足的医学需要,期望合成具有可以对一种或多种适应症的治疗具有改进的生物活性曲线的不同结构的新化合物。因此,期望的目标是可以容易由简单起始材料合成的强力、选择性抗氧化/抗炎化合物的设计。

[0006] 发明概述

[0007] 本公开内容提供具有抗炎和/或抗氧化性质的新型合成三萜系化合物衍生物、药物组合物和其制造方法和其使用方法。

[0008] 在一个方面,提供下式的化合物:

[0009]



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中

[0011] --- 是单键或双键;

[0012] m是0或1;

[0013] n是1或2;

[0014] p是1、2或3;

[0015] q是1、2或3;

[0016] r是1、2、3或4;

[0017] X是 NC- 、 $\text{F}_3\text{C-}$ 、 $\text{R}^{1x}\text{C(O)-}$ 或 $\text{O}_2\text{N-}$;[0018] Y是 G^1- 、 $\text{G}^1-(\text{CR}^a\text{R}^b)-$ 、 G^2- 或 $\text{G}^2-(\text{CR}^a\text{R}^b)-$;

[0019] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、酰氨基、氨基、卤素、羟基、 $\text{G}^{\text{R}1a}-$ 、 $\text{G}^{\text{R}1a}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_p-$ 、 $\text{G}^{\text{R}1b}-$ 、 $\text{R}^{1a}\text{C(O)-}$ 、 $(\text{R}^{1a})_2\text{N-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}1a}\text{NH-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}1a}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_p-\text{NH-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}1a}\text{O-}$ 和 $\text{R}^{1a}\text{CO}_2-$;或

[0020] R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子结合在一起形成任选被 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧取代的 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_6 -环烯基或4-6元杂环;

[0021] R^3 不存在、是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 $\text{G}^{3a}-$ 或 $\text{G}^{3a}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q-$;条件是当且仅当 R^3 连接的原子形成双键的一部分时, R^3 不存在;

[0022] R^4 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_6 -氟烷基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 $\text{G}^{4a}-$ 、 $\text{G}^{4b}-$ 、 $\text{G}^{4a}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_p-$ 、 $\text{G}^{4b}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_p-$ 、 $\text{G}^{4a}\text{O-}$ 或 $\text{G}^{4a}\text{NH-}$;

[0023] R^5 不存在、是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 $\text{G}^{\text{R}5a}-$ 、 $\text{G}^{\text{R}5a}-(\text{CR}^a\text{R}^b)-$ 、 $\text{R}^{5a}\text{C(O)-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}5a}\text{C(O)-}$ 、羟基- C_1 - C_6 -烷基- C(O)- 、 $\text{R}^{5a}\text{O}_2\text{C-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}5a}\text{O}_2\text{C-}$ 、 $\text{G}^{\text{R}5a}\text{HNC(O)-}$ 、 $\text{R}^{5a}\text{O}_2\text{CNHCH}_2\text{C(O)-}$ 、 $\text{H}_2\text{NHCH}_2\text{C(O)-}$ 、 $\text{R}^{5a}\text{SO}_2-$ 或 $\text{G}^{\text{R}5a}\text{SO}_2-$;条件是当且仅当 R^5 连接的原子形成双键的一部分时, R^5 不存在;

[0024] R^6 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基、羟基、 $\text{G}^{6a}-$ 、 $\text{G}^{6a}\text{N(R}^a)-$ 、 $\text{G}^{6a}\text{O-}$ 或 $\text{G}^{6b}-$;每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -卤代烷基;

[0025] 每次出现时, R^{1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0026] R^{1x} 是羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基或 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基;

[0027] 每次出现时, $\text{R}^{\text{G}1a}$ 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

- [0028] 每次出现时, R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0029] 每次出现时, R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0030] 每次出现时, R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0031] 每次出现时, R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0032] 每次出现时, R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0033] 每次出现时, R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0034] 每次出现时, R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0035] 每次出现时, R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0036] 每次出现时, R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;
- [0037] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$;
- [0038] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2-$ 、 $R^{G2a}HNC(O)-$ 、 $(R^{G2a})_2NC(O)-$ 、 $G^{2a}C(O)-$ 、 $G^{2b}HNC(O)-$ 、 $G^{2b}-$ 、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})-$ 、 $(R^{G2a})_2N-$ 、 $G^{2b}O-$ 、 $G^{2b}CH_2O-$ 、 $R^{G2a}CO_2-$ 、 $(R^{G2a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G2b}S-$ 、 $R^{G2b}S(O)-$ 、 $R^{G2b}SO_2-$ 或 $(R^{G2a})_2NSO_2-$;
- [0039] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;
- [0040] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;
- [0041] G^{R1a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;
- [0042] G^{R1b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代; G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;
- [0043] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;
- [0044] G^{3a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素或羟基; G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或

G^{4a1} -;

[0045] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0046] G^{4b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0047] G^{5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0048] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 G^{6c} -或 G^{6d} -;

[0049] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0050] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和 G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0051] 在一些方面,提供了包含一种或多种上述化合物和赋形剂的药物组合物。在其它方面,提供了治疗和/或预防有此需要的患者的疾病或失调的方法,其包括将一种或多种上述化合物以足够治疗和/或预防该疾病或失调的量施用至这样的患者。在一些实施方案中,该疾病具有炎症组分。在一些方面,提供了一种或多种上述化合物在制造用于治疗具有炎症组分的疾病的药物中的用途。在一些方面,提供了如上所述化合物用于治疗具有炎症组分的疾病的用途。在一些方面,提供了包含一种或多种用于治疗具有炎症组分的疾病的上述化合物的组合物。

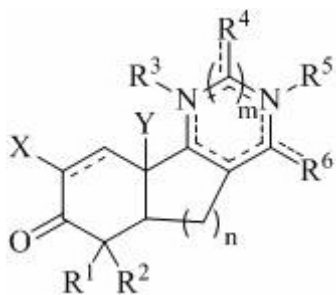
[0052] 本公开内容的其它目标、特点和优点将从以下详细描述变得明显。然而,应该理解详细描述和具体实施例尽管表明本发明的具体实施方案,但其仅通过举例说明的方式给出,因为在本发明的精神和范围内的各种改变和修改将从该详细描述对本领域技术人员变得明显。要注意仅仅因为将一种特定化合物归于一个特定通式不意味着其不可以也属于另一个通式。

[0053] 本文进一步描述了化合物、包含该化合物的组合物和通过施用该化合物用于治疗或预防疾病和失调的方法。

[0054] 发明详述

[0055] 本发明涉及式(I)的化合物及其盐:

[0056]



[0057] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 、 X 和 Y 如以上在发明概述中定义的。本发明进一步涉及包含这样的化合物的组合物和使用这样的化合物和组合物用于治疗疾病和失调的方法。

[0058] 在各种实施方案中,本发明提供至少一个变量,其在任何取代基或本发明的化合物或本文的任何其它式中出现不止一次。一个变量在每次出现的定义与其在其它出现的定义无关。此外,只有取代基的组合导致稳定化合物时,这样的组合才是允许的。稳定化合物是可以与反应混合物分离的化合物。

[0059] 定义

[0060] 如在说明书和所附权利要求书中所用的,除非做出相反规定,以下术语具有所示含义:

[0061] 如本文所用的术语“烯基”是指含有2至10个碳并含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃链。烯基的代表性实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和3-癸烯基。

[0062] 术语“亚烯基”是指衍生自具有2至4个碳原子并含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃的二价基团。亚烯基的代表性实例包括但不限于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 。

[0063] 术语“烷氧基”是指通过氧原子连接到母分子部分的如本文定义的烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0064] 如本文所用的术语“烷基”是指含有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“低级烷基”或“ C_{1-6} 烷基”是指含有1至6个碳原子的直链或支链烃。术语“ C_{1-3} 烷基”是指含有1至3个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0065] 如本文所用的术语“烷基氨基”或“N-烷基氨基”是指通过如本文定义的氨基连接到母分子部分的如本文定义的烷基。烷基氨基的代表性实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基和仲丁基氨基。

[0066] 如本文所用的术语“二烷基氨基”是指通过如本文定义的单个氨基连接到母分子部分的如本文定义的两个独立选择的烷基。二烷基氨基的代表性实例包括但不限于二甲基氨基和二乙基氨基。

[0067] 术语“亚烷基”是指衍生自具有1至10个碳原子的直链或支链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。

[0068] 术语“烷基磺酰基”是指通过如本文定义的磺酰基连接到母分子部分的如本文定义的烷基。烷基磺酰基的代表性实例包括但不限于甲基磺酰基和乙基磺酰基。

[0069] 术语“烷基磺酰基氨基”是指通过如本文定义的氨基连接到母分子部分的如本文定义的烷基磺酰基。烷基磺酰基氨基的代表性实例包括但不限于甲基磺酰基氨基和乙基磺酰基氨基。

[0070] 术语“二(烷基磺酰基)氨基”是指通过如本文定义的单个氨基连接到母分子部分的如本文定义的两个独立的烷基磺酰基。烷基磺酰基氨基的代表性实例包括但不限于二(甲基磺酰基)氨基和二(乙基磺酰基)氨基。

[0071] 术语“烷基磺酰基氨基烷基”是指通过如本文定义的烷基连接到母分子部分的如本文定义的烷基磺酰基氨基。烷基磺酰基氨基烷基的代表性实例包括但不限于甲基磺酰基氨基甲基和甲基磺酰基氨基乙基。

[0072] 如本文所用的术语“炔基”是指含有2至10个碳原子并含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团。炔基的代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0073] 术语“酰氨基”是指通过如本文定义的羰基连接到母分子部分的氨基,即-C(=O)NH₂。

[0074] 如本文所用的术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0075] 如本文所用的术语“芳基”是指苯基或二环芳基。二环芳基是萘基或稠合至单环环烷基的苯基或稠合至单环环烯基的苯基。联芳基的代表性实例包括但不限于二氢化茛基、茛基、萘基、二氢化萘基和四氢化萘基。二环芳基通过二环体系中含的任何碳原子连接到母分子部分。本发明的芳基可以是未取代或取代的。

[0076] 如本文所用的术语“芳基烷基”是指通过如本文定义的亚烷基连接到母分子部分的如本文定义的芳基。芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、2-苄基乙基、3-苄基丙基和2-萘-2-基乙基。

[0077] 术语“羰基”是指-C(=O)-基团。

[0078] 术语“羧基”是指-CO₂H基团。

[0079] 如本文所用的术语“氰基”是指-CN基团。

[0080] 如本文所用的术语“氰基烷基”是指通过如本文定义的烷基连接到母分子部分的如本文定义的氰基。氰基烷基的代表性实例包括但不限于氰基甲基、2-氰基乙基和3-氰基丙基。

[0081] 如本文所用的术语“环烷基”或“环烷”是指单环、二环或三环环烷基。单环环烷基是含有三至八个碳原子、零个杂原子和零个双键的碳环体系。单环体系的代表性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。二环环烷基是稠合至单环环烷基环的单环环烷基或其中单环的两个非邻接的碳原子通过含有一、二、三或四个碳原子的亚烷基桥连接的桥接单环体系。二环体系的代表性实例包括但不限于二环[3.1.1]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.2]壬烷、二环[3.3.1]壬烷和二环[4.2.1]壬烷。三环环烷基通过稠合至单环环烷基的二环环烷基或其中环体系的两个非邻接的碳原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥连接的二环环烷基例示。三环体系的代表性实例包括但不限于三环[3.3.1.0^{3,7}]壬烷(八氢-2,5-亚甲基并环戊二烯或降金刚烷(noradamantane))和三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(金刚烷)。单环、二环和三环环烷基可以是未取代或取代的,并且通过环体系中含有的任何可取代原子连接到母分子部分。

[0082] 如本文所用的术语“环烷基烷基”是指通过如本文定义的烷基连接到母分子部分的环烷基。

[0083] 如本文所用的术语“环烯基”或“环烯”是指单环或二环烃环体系。单环环烯基具有4、5、6、7或8个碳原子和0个杂原子。四元环体系具有1个双键，五或六元环体系具有1或2个双键，并且七或八元环体系具有1、2或3个双键。单环环烯基的代表性实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。二环环烯基是稠合至单环环烷基的单环环烯基或稠合至单环环烯基的单环环烯基。单环或二环环烯基环可以含有1或2个亚烷基桥，每个由1、2或3个碳原子组成，每个连接环体系的两个非邻接碳原子。二环环烯基的代表性实例包括但不限于4,5,6,7-四氢-3aH-茚、八氢化萘基和1,6-二氢-并环戊二烯。单环和二环环烯基可以通过环体系中含有的任何可取代原子连接至母分子部分，并且可以是未取代或取代的。

[0084] 如本文所用的术语“氟烷基”是指其中1、2、3、4、5、6、7或8个氢原子被氟代替的如本文定义的烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基和三氟丙基，例如3,3,3-三氟丙基。

[0085] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指Cl、Br、I或F。

[0086] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指其中1、2、3、4、5或6个氢原子被卤素代替的如本文定义的烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于氯甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、2-氯-3-氟戊基和三氟丙基，例如3,3,3-三氟丙基。

[0087] 如本文所用的术语“杂环”或“杂环的”是指单环杂环、二环杂环或三环杂环。单环杂环是含有至少一个独立地选自O、N和S的杂原子的三、四、五、六、七或八元环。三或四元环含有0或1个双键和1个选自O、N和S的杂原子。五元环含有0或1个双键和1、2或3个选自O、N和S的杂原子。六元环含有0、1或2个双键和1、2或3个选自O、N和S的杂原子。七和八元环含有0、1、2或3个双键和1、2或3个选自O、N和S的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环丙烯基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧戊烷基、1,3-二硫戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-噻嗪烷基(1,2-thiazinanyl)、1,3-噻嗪烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基(trithianyl)。二环杂环是稠合至苯基的单环杂环或稠合至单环环烷基的单环杂环或稠合至单环环烯基的单环杂环或稠合至单环杂环的单环杂环或其中环的两个非邻接原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接的桥接单环杂环体系。二环杂环的代表性实例包括但不限于苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、苯并二氢吡喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、3,4-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢异喹啉基或二氢吲哚基、2,3-二氢异喹啉基、1,1-二氧异噻唑烷基、氮杂双环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)、2,3-二氢-1H-吲哚基、异二氢吲哚基、八氢-1H-吲哚基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基和四氢异喹啉基。三环杂环通过稠合至苯基的二环杂环或稠合至单环环烷基的二环杂环或稠合至单环环烯基的二环杂环或稠合至单环杂环的二环杂环或其中二环的两个非邻接原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接的二

环杂环例示。三环杂环的实例包括但不限于八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-亚甲基并环戊[b]呋喃、六氢-1H-1,4-亚甲基并环戊[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)和氧杂-金刚烷(2-氧杂三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)。单环、二环和三环杂环通过环内含有的任何碳原子或任何氮原子连接至母分子部分,并且可以是未取代或取代的。

[0088] 如本文所用的术语“杂芳基”是指单环杂芳基或二环杂芳基。单环杂芳基是五或六元环。五元环含有两个双键。五元环可以含有1个选自O或S的杂原子,或1、2、3或4个氮原子和任选1个氧或硫原子。六元环含有三个双键和1、2、3或4个氮原子。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、1,2-噁唑基、1,3-噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。二环杂芳基由稠合至苯基的单环杂芳基或稠合至单环环烷基的单环杂芳基或稠合至单环环烯基的单环杂芳基或稠合至单环杂芳基的单环杂芳基或稠合至单环杂芳基的单环杂芳基组成。二环杂芳基的代表性实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、6,7-二氢-1,3-苯并噻唑基、呋喃并[3,2-b]吡咯基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、吡啶并咪唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基、噻吩并吡啶基(thienopyridinyl)和5,6,7,8-四氢喹啉-5-基。本发明的单环和二环杂芳基可以是取代或未取代的,并且通过环体系内含有的任何碳原子或任何氮原子连接至母分子部分。

[0089] 如本文所用的术语“杂芳基烷基”是指通过如本文定义的烷基连接到母分子部分的杂芳基。

[0090] 如本文所用的术语“杂原子”是指氮、氧或硫原子。

[0091] 如本文所用的术语“羟基”或“羟基的”是指-OH基团。

[0092] 如本文所用的术语“羟烷基”是指通过如本文定义的亚烷基连接到母分子部分的如本文定义的至少一个羟基。羟烷基的代表性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、2,3-二羟戊基和2-乙基-4-羟庚基。

[0093] 如本文所用的术语“硝基”是指NO₂基团。

[0094] 如本文所用的术语“氮保护基”是指在合成程序期间意在保护氮原子免于不期望的的那些基团。氮保护基包括氨基甲酸酯、酰胺、N-苄基衍生物和亚胺衍生物。优选的氮保护基是乙酰基、苯甲酰基、苄基、苄氧羰基(Cbz)、甲酰基、苯磺酰基、新戊酰基、叔-丁氧羰基(Boc)、叔丁基乙酰基、三氟乙酰基和三苯基甲基(三苯甲基)。氮保护基通过含碱性氨基的化合物,例如三乙胺与选自卤代烷、三氟甲磺酸烷基酯、二烷基酸酐(例如由烷基酸酐(烷基-OC(=O))₂O表示的)、二芳基酸酐(例如由(aryl-OC(=O))₂O表示的)、酰基卤、氯甲酸烷基酯或烷基磺酰基卤化物、芳基磺酰基卤化物或卤代-CON(烷基)₂,例如乙酰氯、苯甲酰氯、苄基溴、苄氧羰基氯、甲酰氟、苯磺酰氯、新戊酰氯、(叔丁基-O-C(=O))₂O、三氟乙酸酐和三苯甲基氯的试剂反应连接到伯或仲氨基。

[0095] 如本文所用的术语“氧代”是指=O基团。

[0096] 术语“磺酰基”是指-SO₂-基团。

[0097] 当环烷基、杂环、杂芳基、芳基等是“取代的”时,表示在各自环上存在一个或多个

不同于氢的取代基、“未取代的”环不具有不同于氢的取代基。

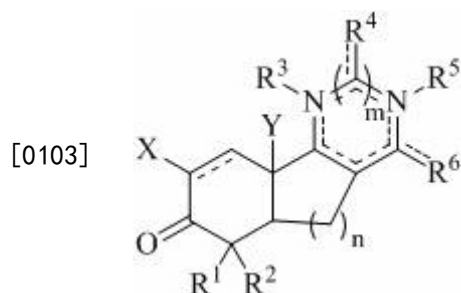
[0098] 在一些情况下, 烃取代基(例如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烯基)中的碳原子数由前缀“C_x-C_y-”表示, 其中x是取代基中的最小碳原子数且y是最大碳原子数。因此, 例如“C₁-C₆-烷基”是指含有1至6个碳原子的烷基取代基。进一步举例说明, C₃-C₆-环烷基是指含有3至6个碳环原子的饱和烃环。

[0099] 化合物

[0100] 本发明的化合物具有如下所述式(I)。

[0101] 式(I)的化合物中的可变基团的具体值如下。当合适时, 这样的值可以与上文或下文限定的任何其它值、定义、权利要求或实施方案一起使用。

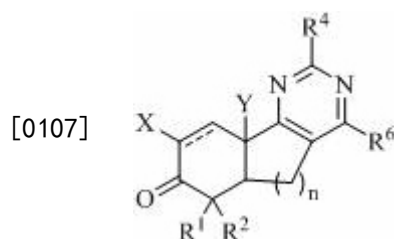
[0102] 在一个实施方案中, 该化合物进一步限定为:



[0104] (I)

[0105] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、m、n、X和Y如上定义并且 --- 是单键或双键。

[0106] 在一个实施方案中, 该化合物进一步限定为:



[0108] (Ia)

[0109] 其中,

[0110] --- 是单键或双键;

[0111] n是1或2;

[0112] p是1、2或3;

[0113] r是1、2、3或4;

[0114] X是NC-、F₃C-、R^{1x}C(O)-或O₂N-;

[0115] Y是G¹-、G¹-(CR^{aR^b})-、G²-或G²-(CR^{aR^b})-;

[0116] R¹和R²各自独立地是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、酰氨基、氨基、卤素、羟基、G^{R1a}-、G^{R1a}-(CR^{aR^b})_p-、G^{R1b}-、R^{1a}C(O)-、(R^{1a})₂N-、G^{R1a}NH-、G^{R1a}-(CR^{aR^b})_p-NH-、G^{R1a}O-和R^{1a}CO₂-;或

[0117] R¹和R²与它们连接的碳原子结合在一起形成任选被C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧取代的C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烯基或4-6元杂环;

[0118] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 G^{4a} -、 G^{4b} -、 $G^{4a}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4b}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4a}O$ -或 $G^{4a}NH$ -；

[0119] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -；

[0120] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0121] 每次出现时， R^{1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0122] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0123] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0124] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0125] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0126] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0127] 每次出现时， R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0128] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0129] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0130] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0131] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0132] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -；

[0133] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2$ -、 $R^{G2a}HNC(O)$ -、 $(R^{G2a})_2NC(O)$ -、 $G^{2a}C(O)$ -、 $G^{2b}HNC(O)$ -、 G^{2b} -、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})$ -、 $(R^{G2a})_2N$ -、 $G^{2b}O$ -、 $G^{2b}CH_2O$ -、 $R^{G2a}CO_2$ -、 $(R^{G2a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G2b}S$ -、 $R^{G2b}S(O)$ -、 $R^{G2b}SO_2$ -或 $(R^{G2a})_2NSO_2$ -；

[0134] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0135] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0136] G^{R1a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0137] G^{R1b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0138] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0139] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0140] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或 $G^{4a1}-$;

[0141] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0142] G^{4b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

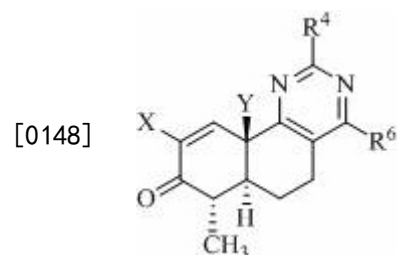
[0143] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0144] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0145] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0146] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0147] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0149] (Ia-1)

[0150] 其中,

[0151] p是1、2或3;

[0152] r是1、2、3或4;

[0153] X是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0154] Y是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0155] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 G^{4a} -、 G^{4b} -、 $G^{4a}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4b}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4a}O$ -或 $G^{4a}NH$ -；

[0156] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -；

[0157] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0158] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0159] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0160] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0161] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0162] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0163] 每次出现时， R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0164] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0165] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0166] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0167] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0168] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -；

[0169] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2$ -、 $R^{G2a}HNC(O)$ -、 $(R^{G2a})_2NC(O)$ -、 $G^{2a}C(O)$ -、 $G^{2b}HNC(O)$ -、 G^{2b} -、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})$ -、 $(R^{G2a})_2N$ -、 $G^{2b}O$ -、 $G^{2b}CH_2O$ -、 $R^{G2a}CO_2$ -、 $(R^{G2a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G2b}S$ -、 $R^{G2b}S(O)$ -、 $R^{G2b}SO_2$ -或 $(R^{G2a})_2NSO_2$ -；

[0170] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0171] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0172] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0173] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0174] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或 $G^{4a1}-$;

[0175] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0176] G^{4b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0177] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0178] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0179] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0180] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0181] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ia-1)的化合物,其中:

[0182] p 是1、2或3;

[0183] r 是1、2、3或4;

[0184] X 是 $NC-$ 或 $R^{1x}C(O)-$;

[0185] Y 是 G^1- 或 $G^1-(CR^aR^b)-$;

[0186] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 $G^{4a}-$ 、 $G^{4b}-$ 、 $G^{4a}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{4b}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{4a}O-$ 或 $G^{4a}NH-$;

[0187] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 $G^{6a}-$ 、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$;

[0188] 每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0189] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基;

[0190] 每次出现时, R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0191] 每次出现时, R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0192] 每次出现时, R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0193] 每次出现时, R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0194] 每次出现时, R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

基;

[0195] 每次出现时, R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0196] 每次出现时, R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0197] G^1 是任选被以下基团取代的苯基: 1、2、3、4 或 5 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$;

[0198] G^{1a} 是任选被以下基团取代的 4-6 元杂环: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0199] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或 5-6 元杂芳基: 1、2、3、4 或 5 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0200] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或 5-6 元杂芳基: 1、2、3、4 或 5 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或 $G^{4a1}-$;

[0201] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或 5-6 元杂芳基: 1、2、3、4 或 5 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0202] G^{4b} 是任选被以下基团取代的 4-6 元杂环: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0203] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或 5-10 元杂芳基: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0204] G^{6b} 是任选被以下基团取代的 4-6 元杂环: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0205] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或 5-6 元杂芳基: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$; 和

[0206] G^{6d} 是任选被以下基团取代的 4-6 元杂环: 1、2、3 或 4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0207] 在另一个实施方案中, 该化合物进一步限定为式 (Ia-1) 的化合物, 其中:

[0208] p 是 1、2 或 3;

[0209] r 是 1、2、3 或 4;

[0210] X 是 $NC-$;

[0211] Y 是 G^1- ;

[0212] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷

基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 G^{4a} -、 G^{4b} -、 $G^{4a}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4b}-(CR^aR^b)_p$ -、 $G^{4a}O$ -或 $G^{4a}NH$ -；

[0213] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -；

[0214] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0215] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0216] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0217] 每次出现时， R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0218] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0219] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0220] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0221] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0222] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -；

[0223] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0224] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0225] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C$ -、 $R^{G4a}C(O)$ -、 $(R^{G4a})_2NC(O)$ -或 G^{4a1} -；

[0226] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0227] G^{4b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0228] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)$ -、 $R^{G6a}O_2C$ -、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r$ -、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r$ -、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r$ -、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r$ -、 G^{6c} -或 G^{6d} -；

[0229] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0230] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、

C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羧基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ ；和

[0231] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0232] 在另一个实施方案中，该化合物进一步限定为式 (Ia-1) 的化合物，其中：

[0233] r 是1、2或3；

[0234] X 是 $NC-$ ；

[0235] Y 是 G^1- ；

[0236] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、 $G^{4a}-$ 、 $G^{4b}-$ 或 $G^{4a}NH-$ ；

[0237] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷氧基、羟基、 $G^{6a}-$ 、 $G^{6a}N(R^a)-$ 或 $G^{6b}-$ ；

[0238] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢；

[0239] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢或 C_1-C_4 -烷基；

[0240] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基；

[0241] 每次出现时， R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基；

[0242] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基；

[0243] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢；

[0244] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基；

[0245] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢；

[0246] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、卤素、羟基、羧基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 或 $G^{1b}CH_2O$ ；

[0247] G^{1a} 是4-6元杂环；

[0248] G^{1b} 是苯基；

[0249] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或 $G^{4a1}-$ ；

[0250] G^{4a1} 是任选被1个 C_1-C_6 -烷基取代的5-6元杂芳基；

[0251] G^{4b} 是4-6元杂环；

[0252] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、卤素、羟基、羧基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$ ；

[0253] G^{6b} 是任选被1或2个 C_1-C_6 -烷基或氧代取代的4-6元杂环；

[0254] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1或2个 C_1-C_6 -烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、卤素、羟基、 $R^{G6c}O_2C-$ 或 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ ；和

[0255] G^{6d} 是4-6元杂环。

[0256] 在另一个实施方案中，该化合物进一步限定为式 (Ia-1) 的化合物，其中：

[0257] p 是1、2或3；

[0258] r是1、2、3或4；

[0259] X是 $R^{1x}C(O)-$ ；

[0260] Y是 G^1- ；

[0261] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基、 $G^{4a}-$ 、 $G^{4b}-$ 、 $G^{4a}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{4b}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{4a}O-$ 或 $G^{4a}NH-$ ；

[0262] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 $G^{6a}-$ 、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$ ；

[0263] R^{1x} 是氨基；

[0264] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0265] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0266] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0267] 每次出现时， R^{G4a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0268] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0269] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0270] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0271] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0272] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$ ；

[0273] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0274] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0275] G^{4a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、 $R^{G4a}O_2C-$ 、 $R^{G4a}C(O)-$ 、 $(R^{G4a})_2NC(O)-$ 或 $G^{4a1}-$ ；

[0276] G^{4a1} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0277] G^{4b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0278] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、

$(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0279] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0280] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0281] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0282] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ia-1)的化合物,其中:

[0283] X是 $R^{1x}C(O)-$;

[0284] Y是 G^1- ;

[0285] R^4 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基或卤素;

[0286] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷氧基、羟基或 $G^{6a}-$;

[0287] R^{1x} 是氨基;

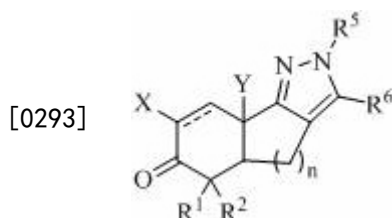
[0288] 每次出现时, R^{G1b} 是 C_1-C_4 -烷基;

[0289] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、羟基或 $R^{G1b}O_2C-$;

[0290] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、羟基或 $G^{6c}-$;和

[0291] G^{6c} 是任选被1个 C_1-C_6 -烷基或卤素取代的苯基或5-6元杂芳基。

[0292] 在一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0294] (Ib)

[0295] 其中

[0296] --- 是单键或双键;

[0297] n是1或2;

[0298] p是1、2或3;

[0299] r是1、2、3或4;

[0300] X是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0301] Y是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0302] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、氨基、卤素、羟基、 $G^{R1a}-$ 、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{R1b}-$ 、 $R^{1a}C(O)-$ 、 $(R^{1a})_2N-$ 、 $G^{R1a}NH-$ 、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p-NH-$ 、 $G^{R1a}O-$ 和 $R^{1a}CO_2-$;或

[0303] R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子结合在一起形成任选被 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧取代的 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烯基或4-6元杂环；

[0304] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 G^{R5a} -、 G^{R5a} - (CR^aR^b) -、 $R^{5a}C(O)$ -、 $G^{R5a}C(O)$ -、羟基- C_1-C_6 -烷基- $C(O)$ -、 $R^{5a}O_2C$ -、 $G^{R5a}O_2C$ -、 $G^{R5a}HNC(O)$ -、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)$ -、 $H_2NHCH_2C(O)$ -、 $R^{5a}SO_2$ -或 $G^{R5a}SO_2$ -；

[0305] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -；

[0306] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0307] 每次出现时， R^{1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0308] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0309] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0310] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0311] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0312] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0313] 每次出现时， R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0314] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0315] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0316] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0317] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0318] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -；

[0319] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2$ -、 $R^{G2a}HNC(O)$ -、 $(R^{G2a})_2NC(O)$ -、 $G^{2a}C(O)$ -、 $G^{2b}HNC(O)$ -、 G^{2b} -、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})$ -、 $(R^{G2a})_2N$ -、 $G^{2b}O$ -、 $G^{2b}CH_2O$ -、 $R^{G2a}CO_2$ -、 $(R^{G2a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G2b}S$ -、 $R^{G2b}S(O)$ -、 $R^{G2b}SO_2$ -或 $(R^{G2a})_2NSO_2$ -；

[0320] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0321] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0322] G^{R1a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0323] G^{R1b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0324] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0325] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0326] G^{R5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

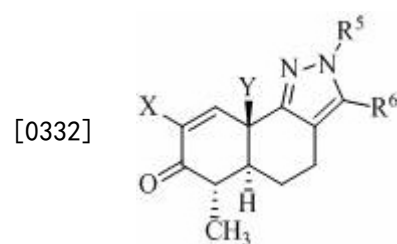
[0327] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 G^{6c} -或 G^{6d} -;

[0328] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0329] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0330] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0331] 在一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0333] (Ib-1)

[0334] 其中:

[0335] r 是1、2、3或4;

[0336] X 是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0337] Y 是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0338] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 G^{R5a} -、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、羟基- C_1-C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 $R^{5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}HNC(O)-$ 、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)-$ 、 $H_2NHCH_2C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$;

[0339] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -；

[0340] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0341] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0342] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0343] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0344] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0345] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0346] 每次出现时， R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0347] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0348] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0349] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0350] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0351] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -；

[0352] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2$ -、 $R^{G2a}HNC(O)$ -、 $(R^{G2a})_2NC(O)$ -、 $G^{2a}C(O)$ -、 $G^{2b}HNC(O)$ -、 G^{2b} -、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})$ -、 $(R^{G2a})_2N$ -、 $G^{2b}O$ -、 $G^{2b}CH_2O$ -、 $R^{G2a}CO_2$ -、 $(R^{G2a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G2b}S$ -、 $R^{G2b}S(O)$ -、 $R^{G2b}SO_2$ -或 $(R^{G2a})_2NSO_2$ -；

[0353] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0354] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0355] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0356] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0357] G^{R5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0358] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 G^{6c} -或 G^{6d} -;

[0359] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0360] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0361] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0362] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ib-1)的化合物,其中:

[0363] r 是1、2、3或4;

[0364] X 是 $NC-$ 或 $R^{1x}C(O)-$;

[0365] Y 是 G^1- 或 $G^1-(CR^aR^b)-$;

[0366] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 G^{R5a} -、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、羟基- C_1-C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 $R^{5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}HNC(O)-$ 、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)-$ 、 $H_2NHCH_2C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$;

[0367] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$;

[0368] 每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0369] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基;

[0370] 每次出现时, R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0371] 每次出现时, R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0372] 每次出现时, R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0373] 每次出现时, R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0374] 每次出现时, R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0375] 每次出现时, R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0376] 每次出现时, R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0377] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C$

(O)N(R^{G1a})-、R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-、R^{G1b}O₂SN(R^{G1a})-、(R^{G1a})₂N-、G^{1b}O-、G^{1b}CH₂O-、R^{G1a}CO₂-、(R^{G1a})₂NCO₂-、HS-、R^{G1b}S-、R^{G1b}S(O)-、R^{G1b}SO₂-或(R^{G1a})₂NSO₂-;

[0378] G^{1a}是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0379] G^{1b}是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0380] G^{R5a}是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0381] G^{6a}是任选被以下基团取代的C₆-C₁₀-芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氨基、C₁-C₆-烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基C₁-C₆-烷基、R^{G6a}C(O)-、R^{G6a}O₂C-、HO₂C-(CR^aR^b)_r-、R^{G6a}O₂C-(CR^aR^b)_r-、(R^{G6b})₂N(O)C-(CR^aR^b)_r-、R^{G6a}CO₂-(CR^aR^b)_r-、G^{6c}-或G^{6d}-;

[0382] G^{6b}是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0383] G^{6c}是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基、氨基、C₁-C₆-烷基磺酰基氨基、二(C₁-C₆-烷基磺酰基)氨基、C₁-C₆-烷基磺酰基氨基C₁-C₆-烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基C₁-C₆-烷基、R^{G6c}C(O)-、R^{G6c}O₂C-、(R^{G6d})₂NC(O)-、HO₂C-(CR^aR^b)_r-、R^{G6c}O₂C-(CR^aR^b)_r-、(R^{G6d})₂NC(O)-(CR^aR^b)_r-或R^{G6c}CO₂-(CR^aR^b)_r-;和

[0384] G^{6d}是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0385] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ib-1)的化合物,其中:

[0386] r是1、2、3或4;

[0387] X是NC-;

[0388] Y是G¹-;

[0389] R⁵是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、G^{R5a}-、G^{R5a}-(CR^aR^b)-、R^{5a}C(O)-、G^{R5a}C(O)-、羟基-C₁-C₆-烷基-C(O)-、R^{5a}O₂C-、G^{R5a}O₂C-、G^{R5a}HNC(O)-、R^{5a}O₂CNHCH₂C(O)-、H₂NHCH₂C(O)-、R^{5a}SO₂-或G^{R5a}SO₂-;

[0390] R⁶是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-氟烷基、C₁-C₆-烷氧基、氨基、C₁-C₆-烷基氨基、C₁-C₆-二烷基氨基、羟基、G^{6a}-、G^{6a}N(R^a)-、G^{6a}O-或G^{6b}-;

[0391] 每次出现时,R^a和R^b独立地是氢、C₁-C₆-烷基或C₁-C₆-卤代烷基;

[0392] 每次出现时,R^{G1a}独立地是氢、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基或C₁-C₄-卤代烷基;

[0393] 每次出现时,R^{G1b}独立地是C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基或C₁-C₄-卤代烷基;

[0394] 每次出现时,R^{5a}独立地是氢、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基或C₁-C₄-卤代烷基;

[0395] 每次出现时,R^{G6a}独立地是C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基或C₁-C₄-卤代烷基;

[0396] 每次出现时,R^{G6b}独立地是氢、C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基、C₂-C₄-炔基或C₁-C₄-卤代烷基;

[0397] 每次出现时, R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0398] 每次出现时, R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0399] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$;

[0400] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0401] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0402] G^{R5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0403] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0404] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0405] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0406] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0407] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ib-1)的化合物,其中:

[0408] r 是1、2或3;

[0409] X 是 $NC-$;

[0410] Y 是 G^1- ;

[0411] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 $G^{R5a}-$ 、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、羟基- C_1-C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 $R^{5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}HNC(O)-$ 、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)-$ 、 $H_2NHCH_2C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$;

[0412] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷氧基或 $G^{6a}-$;

[0413] 每次出现时, R^a 和 R^b 是氢;

[0414] 每次出现时, R^{5a} 是 C_1-C_4 -烷基;

[0415] 每次出现时, R^{G6d} 是氢;

[0416] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧

基、羧基、卤素、羟基或 $R^{G1b}O_2C-$;

[0417] G^{R5a} 是苯基或5-6元杂芳基;

[0418] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 或 $G^{6c}-$;

[0419] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;和

[0420] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基或 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 。

[0421] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Ib-1)的化合物,其中:

[0422] X是 $NC-$ 或 $R^{1x}C(O)-$;

[0423] Y是 $G^1-(CR^aR^b)-$;

[0424] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 $R^{5a}C(O)-$ 或 $R^{5a}SO_2-$;

[0425] R^6 是氢或 $G^{6a}-$;

[0426] 每次出现时, R^a 和 R^b 是氢;

[0427] R^{1x} 是氨基;

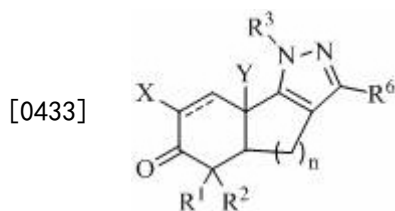
[0428] 每次出现时, R^{G1b} 是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0429] 每次出现时, R^{5a} 是 C_1-C_4 -烷基;

[0430] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、卤素、羟基或 $R^{G1b}O_2C-$;和

[0431] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基或卤素。

[0432] 在一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0434] (Ic)

[0435] 其中:

[0436] --- 是单键或双键;

[0437] n是1或2;

[0438] p是1、2或3;

[0439] q是1、2或3;

[0440] r是1、2、3或4;

[0441] X是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0442] Y是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0443] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -

烷氧基、酰氨基、氨基、卤素、羟基、 G^{R1a} -、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p$ -、 G^{R1b} -、 $R^{1a}C(O)$ -、 $(R^{1a})_2N$ -、 $G^{R1a}NH$ -、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p-NH$ -、 $G^{R1a}O$ -和 $R^{1a}CO_2$ -;或

[0444] R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子结合在一起形成任选被 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧取代的 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_6 -环烯基或4-6元杂环;

[0445] R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 G^{3a} -或 $G^{3a}-(CR^aR^b)_q$ -;

[0446] R^6 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)$ -、 $G^{6a}O$ -或 G^{6b} -;

[0447] 每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -卤代烷基;

[0448] 每次出现时, R^{1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0449] R^{1x} 是羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基或 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基;

[0450] 每次出现时, R^{G1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0451] 每次出现时, R^{G1b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0452] 每次出现时, R^{G2a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0453] 每次出现时, R^{G2b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0454] 每次出现时, R^{G6a} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0455] 每次出现时, R^{G6b} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0456] 每次出现时, R^{G6c} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0457] 每次出现时, R^{G6d} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基;

[0458] G^1 是任选被以下基团取代的苯基: 1、2、3、4或5个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1 - C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C$ -、 $R^{G1a}HN(O)C$ -、 $(R^{G1a})_2N(O)C$ -、 $G^{1a}C(O)$ -、 $G^{1b}HN(O)C$ -、 G^{1b} -、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})$ -、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})$ -、 $(R^{G1a})_2N$ -、 $G^{1b}O$ -、 $G^{1b}CH_2O$ -、 $R^{G1a}CO_2$ -、 $(R^{G1a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G1b}S$ -、 $R^{G1b}S(O)$ -、 $R^{G1b}SO_2$ -或 $(R^{G1a})_2NSO_2$ -;

[0459] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基: 1、2、3、4或5个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1 - C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2$ -、 $R^{G2a}HNC(O)$ -、 $(R^{G2a})_2NC(O)$ -、 $G^{2a}C(O)$ -、 $G^{2b}HNC(O)$ -、 G^{2b} -、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})$ -、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})$ -、 $(R^{G2a})_2N$ -、 $G^{2b}O$ -、 $G^{2b}CH_2O$ -、 $R^{G2a}CO_2$ -、 $(R^{G2a})_2NCO_2$ -、 HS -、 $R^{G2b}S$ -、 $R^{G2b}S(O)$ -、 $R^{G2b}SO_2$ -或 $(R^{G2a})_2NSO_2$ -;

[0460] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环: 1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0461] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基: 1、2、3、4或5个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0462] G^{R1a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0463] G^{R1b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0464] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0465] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0466] G^{3a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素或羟基;

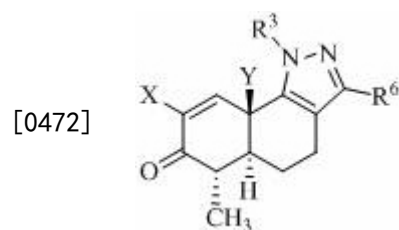
[0467] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 G^{6c} -或 G^{6d} -;

[0468] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0469] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0470] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0471] 在一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0473] (Ic-1)

[0474] 其中,

[0475] q是1、2或3;

[0476] r是1、2、3或4;

[0477] X是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0478] Y是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0479] R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_1-C_6 -氟烷基、 G^{3a} -或 $G^{3a}-(CR^aR^b)_q-$;

[0480] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$;

[0481] 每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0482] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0483] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0484] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0485] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0486] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0487] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0488] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0489] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0490] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0491] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$ ；

[0492] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2-$ 、 $R^{G2a}HNC(O)-$ 、 $(R^{G2a})_2NC(O)-$ 、 $G^{2a}C(O)-$ 、 $G^{2b}HNC(O)-$ 、 $G^{2b}-$ 、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})-$ 、 $(R^{G2a})_2N-$ 、 $G^{2b}O-$ 、 $G^{2b}CH_2O-$ 、 $R^{G2a}CO_2-$ 、 $(R^{G2a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G2b}S-$ 、 $R^{G2b}S(O)-$ 、 $R^{G2b}SO_2-$ 或 $(R^{G2a})_2NSO_2-$ ；

[0493] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0494] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0495] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0496] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0497] G^{3a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素或羟基；

[0498] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$ ；

[0499] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、

C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0500] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1 - C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基、 C_1 - C_6 -烷基、 $R^{66c}C(O)-$ 、 $R^{66c}O_2C-$ 、 $(R^{66d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{66c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{66d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{66c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ ；和

[0501] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0502] 在另一个实施方案中，该化合物进一步限定为式(Ic-1)的化合物，其中：

[0503] q 是1；

[0504] X 是 $NC-$ ；

[0505] Y 是 G^1- ；

[0506] R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 $G^{3a}-(CR^aR^b)_q-$ ；

[0507] R^6 是氢或 $G^{6a}-$ ；

[0508] 每次出现时， R^a 和 R^b 是氢；

[0509] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0510] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0511] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羧基、卤素、羟基、羟基、 C_1 - C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 或 $G^{1b}CH_2O$ ；

[0512] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0513] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0514] G^{3a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1或2个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基或卤素；和

[0515] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6 - C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1或2个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基或卤素。

[0516] 在另一个实施方案中，该化合物进一步限定为式(Ic-1)的化合物，其中：

[0517] q 是1；

[0518] X 是 $NC-$ ；

[0519] Y 是 $G^1-(CR^aR^b)-$ ；

[0520] R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 $G^{3a}-(CR^aR^b)_q-$ ；

[0521] R^6 是氢或 $G^{6a}-$ ；

[0522] 每次出现时， R^a 和 R^b 是氢；

[0523] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0524] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0525] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 或 $G^{1b}CH_2O$;

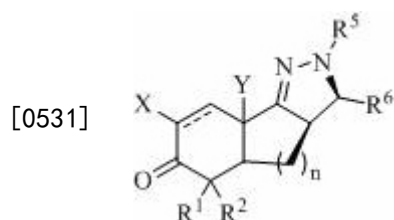
[0526] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0527] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0528] G^{3a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基或卤素;和

[0529] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基或卤素。

[0530] 在一个实施方案中,该化合物进一步限定为:



[0532] (Id)

[0533] 其中:

[0534] $\equiv$ 是单键或双键;

[0535] n是1或2;

[0536] p是1、2或3;

[0537] r是1、2、3或4;

[0538] X是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ;

[0539] Y是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$;

[0540] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、酰氨基、氨基、卤素、羟基、 $G^{R1a}-$ 、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p-$ 、 $G^{R1b}-$ 、 $R^{1a}C(O)-$ 、 $(R^{1a})_2N-$ 、 $G^{R1a}NH-$ 、 $G^{R1a}-(CR^aR^b)_p-NH-$ 、 $G^{R1a}O-$ 和 $R^{1a}CO_2-$;或

[0541] R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子结合在一起形成任选被 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代取代的 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烯基或4-6元杂环;

[0542] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 $G^{R5a}-$ 、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、羟基- C_1-C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 $R^{5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}HNC(O)-$ 、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)-$ 、 $H_2NHCH_2C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$;

[0543] R^6 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基、羟基、 $G^{6a}-$ 、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$;

[0544] 每次出现时, R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0545] 每次出现时, R^{1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0546] R^{1x} 是羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -二烷基氨基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0547] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0548] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0549] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0550] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0551] 每次出现时， R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0552] 每次出现时， R^{G6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0553] 每次出现时， R^{G6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0554] 每次出现时， R^{G6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0555] 每次出现时， R^{G6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0556] G^1 是任选被以下基团取代的苯基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$ ；

[0557] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2-$ 、 $R^{G2a}HNC(O)-$ 、 $(R^{G2a})_2NC(O)-$ 、 $G^{2a}C(O)-$ 、 $G^{2b}HNC(O)-$ 、 $G^{2b}-$ 、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})-$ 、 $(R^{G2a})_2N-$ 、 $G^{2b}O-$ 、 $G^{2b}CH_2O-$ 、 $R^{G2a}CO_2-$ 、 $(R^{G2a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G2b}S-$ 、 $R^{G2b}S(O)-$ 、 $R^{G2b}SO_2-$ 或 $(R^{G2a})_2NSO_2-$ ；

[0558] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0559] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0560] G^{R1a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0561] G^{R1b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0562] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0563] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

[0564] G^{R5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-

C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基；

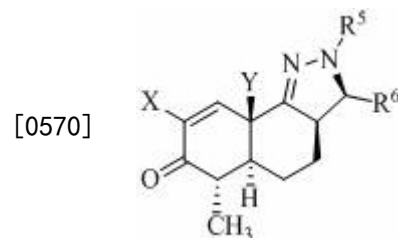
[0565] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6 - C_{10} -芳基或5-10元杂芳基：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基 C_1 - C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 G^{6c} -或 G^{6d} -；

[0566] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代；

[0567] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1 - C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基 C_1 - C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基 C_1 - C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ ；和

[0568] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环：1、2、3或4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0569] 在一个实施方案中，该化合物进一步限定为：



[0571] (Id-1)

[0572] 其中，

[0573] r 是1、2、3或4；

[0574] X 是 $NC-$ 、 F_3C- 、 $R^{1x}C(O)-$ 或 O_2N- ；

[0575] Y 是 G^1- 、 $G^1-(CR^aR^b)-$ 、 G^2- 或 $G^2-(CR^aR^b)-$ ；

[0576] R^5 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 G^{R5a} -、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、羟基- C_1 - C_6 -烷基- $C(O)-$ 、 $R^{5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}O_2C-$ 、 $G^{R5a}HNC(O)-$ 、 $R^{5a}O_2CNHCH_2C(O)-$ 、 $H_2NHCH_2C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$ ；

[0577] R^6 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -氟烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基、羟基、 G^{6a} -、 $G^{6a}N(R^a)-$ 、 $G^{6a}O-$ 或 $G^{6b}-$ ；

[0578] 每次出现时， R^a 和 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -卤代烷基；

[0579] R^{1x} 是羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -二烷基氨基或 C_1 - C_6 -烷基磺酰基氨基；

[0580] 每次出现时， R^{G1a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0581] 每次出现时， R^{G1b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0582] 每次出现时， R^{G2a} 独立地是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0583] 每次出现时， R^{G2b} 独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基、 C_2 - C_4 -炔基或 C_1 - C_4 -卤代烷基；

[0584] 每次出现时, R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0585] 每次出现时, R^{6a} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0586] 每次出现时, R^{6b} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0587] 每次出现时, R^{6c} 独立地是 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0588] 每次出现时, R^{6d} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0589] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G1b}O_2C-$ 、 $R^{G1a}HN(O)C-$ 、 $(R^{G1a})_2N(O)C-$ 、 $G^{1a}C(O)-$ 、 $G^{1b}HN(O)C-$ 、 $G^{1b}-$ 、 $R^{G1a}C(O)N(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O(O)CN(R^{G1a})-$ 、 $R^{G1b}O_2SN(R^{G1a})-$ 、 $(R^{G1a})_2N-$ 、 $G^{1b}O-$ 、 $G^{1b}CH_2O-$ 、 $R^{G1a}CO_2-$ 、 $(R^{G1a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G1b}S-$ 、 $R^{G1b}S(O)-$ 、 $R^{G1b}SO_2-$ 或 $(R^{G1a})_2NSO_2-$;

[0590] G^2 是任选被以下基团取代的5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、氰基、氰基- C_1-C_6 -烷基、卤素、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G2b}CO_2-$ 、 $R^{G2a}HNC(O)-$ 、 $(R^{G2a})_2NC(O)-$ 、 $G^{2a}C(O)-$ 、 $G^{2b}HNC(O)-$ 、 $G^{2b}-$ 、 $R^{G2a}C(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}OC(O)N(R^{G2a})-$ 、 $R^{G2b}SO_2N(R^{G2a})-$ 、 $(R^{G2a})_2N-$ 、 $G^{2b}O-$ 、 $G^{2b}CH_2O-$ 、 $R^{G2a}CO_2-$ 、 $(R^{G2a})_2NCO_2-$ 、 $HS-$ 、 $R^{G2b}S-$ 、 $R^{G2b}S(O)-$ 、 $R^{G2b}SO_2-$ 或 $(R^{G2a})_2NSO_2-$;

[0591] G^{1a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0592] G^{1b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0593] G^{2a} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0594] G^{2b} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0595] G^{R5a} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3、4或5个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或硝基;

[0596] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6a}C(O)-$ 、 $R^{G6a}O_2C-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6b})_2N(O)C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6a}CO_2-(CR^aR^b)_r-$ 、 $G^{6c}-$ 或 $G^{6d}-$;

[0597] G^{6b} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代;

[0598] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 $R^{G6c}C(O)-$ 、 $R^{G6c}O_2C-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-$ 、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $R^{G6c}O_2C-(CR^aR^b)_r-$ 、 $(R^{G6d})_2NC(O)-(CR^aR^b)_r-$ 或 $R^{G6c}CO_2-(CR^aR^b)_r-$;和

[0599] G^{6d} 是任选被以下基团取代的4-6元杂环:1、2、3或4个 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、氰基、卤素、羟基或氧代。

[0600] 在另一个实施方案中,该化合物进一步限定为式(Id-1)的化合物,其中:

[0601] r 是1、2或3;

[0602] X 是 $NC-$;

[0603] Y 是 G^1- ;

[0604] R^5 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 $G^{R5a}-(CR^aR^b)-$ 、 $R^{5a}C(O)-$ 、 $G^{R5a}C(O)-$ 、 $R^{5a}SO_2-$ 或 $G^{R5a}SO_2-$;

[0605] R^6 是氢或 $G^{6a}-$;

[0606] 每次出现时, R^a 和 R^b 是氢;

[0607] 每次出现时, R^{5a} 独立地是氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基或 C_1-C_4 -卤代烷基;

[0608] G^1 是任选被以下基团取代的苯基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、羧基、卤素或羟基;

[0609] G^{R5a} 是苯基或5-6元杂芳基;

[0610] G^{6a} 是任选被以下基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或5-10元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -氟烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、羧基、卤素、羟基、羟基、 C_1-C_6 -烷基、 $HO_2C-(CR^aR^b)_r-$ 或 $G^{6c}-$;和

[0611] G^{6c} 是任选被以下基团取代的苯基或5-6元杂芳基:1或2个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、二(C_1-C_6 -烷基磺酰基)氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 -烷基、羧基、氰基、卤素、羟基。

[0612] 作为本发明的一部分考虑的化合物的具体实施方案包括但不限于:

[0613] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0614] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0615] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0616] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0617] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0618] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0619] (7S)-7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0620] (7S)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0621] (7S,10aS)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

- [0622] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0623] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0624] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(乙氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0625] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-甲氧基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0626] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0627] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-[(4-溴苯基)氨基]-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0628] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0629] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0630] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0631] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0632] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0633] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-4,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0634] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0635] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-呋喃基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0636] (6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0637] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0638] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0639] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0640] (6*S*,9a*R*)-2-乙酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0641] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六

氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0642] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(二乙氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0643] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(2-氟苯基)-4-异丙氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0644] (6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-2-甲酸甲酯;

[0645] 外消旋-(6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0646] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(1*H*-吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0647] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0648] (6*S*,9a*R*)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0649] (6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-2-甲酸苯酯;

[0650] (6*S*,9a*R*)-2-苯甲酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0651] {2-[(6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-2-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯;

[0652] (6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0653] (6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(苯基磺酰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0654] (6*S*,9a*R*)-2-乙醇酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0655] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0656] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0657] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(喹啉-6-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0658] 2-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙基乙酸酯;

[0659] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0660] (6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-*N*-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-2-甲酰胺;

- [0661] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0662] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0663] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0664] (6*S*, 9a*R*) -2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0665] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -9a-(3-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0666] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -9a-(4-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0667] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(3-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0668] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -2-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0669] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -1-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0670] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0671] 3-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯;
- [0672] 3-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸;
- [0673] 3-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酰胺;
- [0674] 3-[(5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9a*H*-苯并[*g*]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯;
- [0675] 4-[(5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9a*H*-苯并[*g*]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯;
- [0676] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯;
- [0677] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -1-(4-溴苄基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈;
- [0678] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸;
- [0679] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0680] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,

7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0681] (6aS,7S,10aR)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0682] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0683] 3-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸;

[0684] (6S,9aR)-9a-(4-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0685] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0686] (6aS,7S,10aR)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0687] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-2-基]苯甲酸甲酯;

[0688] (6aS,7S,10aR)-4-(1-乙酰基-1H-吡啶-4-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0689] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-2-基]苯甲酸;

[0690] (6S,9aR)-9a-(3-氟苯基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0691] (6aS,7S,10aR)-4-[4-(4-溴-1H-吡啶-5-基)苯基]-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0692] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0693] (6aS,7S,10aR)-4-[4-(4-溴-1H-吡啶-5-基)苯基]-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0694] (5aS,6S,9aR)-9a-(4-氟苯基)-2-氨基乙酰基-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0695] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0696] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0697] (6aS,7S,10aR)-2-叔丁基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈;

[0698] (6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0699] (6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

- [0700] (6*S*,9*aR*)-3-(3-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈;
- [0701] (6*S*,9*aR*)-6-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈;
- [0702] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-4-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-10*a*-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0703] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-4-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-10*a*-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0704] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-4-(3-溴-1*H*-呔啉-7-基)-10*a*-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0705] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-10*a*-(4-氟苯基)-4-(1*H*-呔啉-7-基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0706] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-4-(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-10*a*-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0707] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]-*N*-苯基苯甲酰胺;
- [0708] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]-*N*-丙基苯甲酰胺;
- [0709] (5*aS*,6*S*,9*aR*)-2,6-二甲基-7-氧代-9*a*-苯基-3-(吡嗪-4-基)-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈;
- [0710] 4-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10*a*-苯基-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-4-基]-1*H*-吡啶-1-甲酸甲酯;
- [0711] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]苯甲酸甲酯;
- [0712] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]苯甲酸;
- [0713] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-9-氰基-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]苯甲酸甲酯;
- [0714] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-2-氯-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10*a*-苯基-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0715] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-2,4-二甲氧基-7-甲基-8-氧代-10*a*-苯基-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈;
- [0716] 3-[(6*aS*,7*S*,10*aR*)-2-(4-羧基苯基)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6*a*,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10*a*(5*H*)-基]苯甲酸;
- [0717] (3*R*,3*aR*,5*aS*,6*S*,9*aR*)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9*a*-二苯基-3,3*a*,4,5,5*a*,6,7,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈;
- [0718] (6*S*,9*aR*)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈;
- [0719] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10*a*-苯基-

5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0720] (6aS,7S,10aR)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0721] (6aS,7S,10aR)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0722] (6aS,7S,10aR)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0723] (6aS,7S,10aR)-2-(5-溴-2-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0724] N-{4-[(6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺;

[0725] N-{3-[(6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺;

[0726] (6aS,7S,10aR)-2-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0727] (6S,9aR)-3-[4-(2-羟乙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0728] (6S,9aR)-3-[3-(2-羟乙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0729] (6S,9aR)-3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0730] (6aS,7S,10aR)-4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0731] (6aS,7S,10aR)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0732] (6aS,7S,10aR)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0733] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0734] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0735] (6S,9aR)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0736] N-{3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-3-基}甲磺酰胺;

[0737] 3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙酸丙酯;

[0738] (6S,9aR)-3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

- [0739] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0740] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0741] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0742] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲酰胺;
- [0743] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲酰胺;
- [0744] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(5-溴-6-羟基吡啶-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0745] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(6-羟基吡啶-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0746] 3'-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯;
- [0747] 3'-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酰胺;
- [0748] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酰胺;
- [0749] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(3-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0750] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]-*N,N*-二甲基苯甲酰胺;
- [0751] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈;
- [0752] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈;
- [0753] {4-[(6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-3-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙酸;
- [0754] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氨基甲酰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯;
- [0755] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈;
- [0756] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈;
- [0757] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲酰胺;
- [0758] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-溴-4-(吗啉-4-基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-

5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0759] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0760] (5aS,6S,9aR)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0761] (5aS,6S,9aR)-3-(4'-氨基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0762] N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-3-基}甲磺酰胺;

[0763] (5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[3-(哒嗪-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0764] N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-4-基}-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺;

[0765] (5aS,6S,9aR)-3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基]-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0766] 3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯;

[0767] 3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酸;

[0768] 3-{3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}丙酰胺;

[0769] (5aS,6S,9aR)-3-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡啶-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0770] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0771] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0772] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0773] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0774] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0775] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0776] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0777] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲酰胺;

[0778] 3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-3-甲酸;

[0779] (5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[3-(1H-吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0780] N-({3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-4-基}甲基)甲磺酰胺;

[0781] N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-4-基}甲磺酰胺;

[0782] (5aS,6S,9aR)-3-(4'-羟基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0783] 3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]联苯-4-甲酰胺;

[0784] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(哒嗪-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0785] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-2-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0786] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈;

[0787] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

[0788] 4-[(6aS,7S,10aR)-4-(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯;

[0789] (5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0790] (5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;或

[0791] (5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈。

[0792] 本申请的化合物可以作为立体异构体存在,其中存在不对称或手性中心。取决于手性碳原子周围的取代基的构型,这些立体异构体是“R”或“S”。本文所用的术语“R”和“S”是如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30中定义的构型。

[0793] 本申请考虑其各种立体异构体和混合物并且这些特别包括在本申请的范围内。立体异构体包括对映体和非对映体和对映体或非对映体的混合物。本申请的化合物的单个立体异构体可以由包含不对称或手性中心的市售的起始材料合成制备或通过制备外消旋混合物,然后是本领域一般技术人员公知的拆分(resolution)制备。这些拆分方法由以下示例:(1)将对映体的混合物附着至手性助剂,通过再结晶或色谱法分离非对映体的所得混合物和从助剂释放光学纯产物,或(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映体的混合物。

[0794] 几何异构体可以存在于本发明的化合物中。本发明考虑产生自碳-碳双键、碳-氮

双键、环烷基或杂环基团周围的取代基的分布的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键或碳-氮键周围的取代基被称为Z或E构型,并且环烷基或杂环周围的取代基被称为顺式或反式构型。

[0795] 在本发明内应理解的是本文公开的化合物可以显示互变异构现象。

[0796] 因此,本说明书中的式图仅可以代表一种可能的互变异构或立体异构形式。应当理解本发明涵盖任何互变异构或立体异构形式及其混合物,并且不应仅限于化合物命名或式图中使用的任何一种互变异构或立体异构形式。

[0797] 本发明还包括同位素标记化合物,其与式(I)中列举的那些相同,但是一个或多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子代替。适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,分别例如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。用较重的同位素例如氘,即 ^2H 取代可以提供某些治疗优点,这是由于更大的代谢稳定性,例如提高体内半衰期或降低剂量需求并因此可以在一些情况下优选。并入正电子发射同位素的化合物可用于医学成像和正电子发射断层成像术(PET)研究以测定受体分布。可并入式(I)的化合物的合适的正电子发射同位素是 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 和 ^{18}F 。式(I)的同位素标记化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于描述在所附实施例中的方法,使用合适的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂制备。

[0798] A. 生物数据

[0799] 组织培养:RAW 264.7,小鼠巨噬细胞细胞系获自American Type Culture Collection (Manassas VA)并且在Dulbecco氏改良Eagle氏培养基(DMEM)(10%高温灭活胎牛血清和100单位/ml抗真菌抗生素(AA))中保持在对数生长期。将细胞培养并保持在37°C下5%CO₂和95%空气下的加湿培养箱中。每3天通过刮擦继代培养细胞并且不使用超过20代的细胞。所有细胞培养基供应获自Life Technologies (Grand Island, NY)。

[0800] 一氧化氮抑制测定。在实验前1天将RAW 264.7细胞以80,000细胞/孔的浓度以100 μL 的总体积接种(plate)在CellBIND® 96孔板(Corning, NY)上。第二天用来自10 $\times$ 原液的化合物(在10点曲线中从3 μM 至0.3 nM连续稀释)通过在含有10%胎牛血清的完全DMEM培养基中添加10 μL 每孔预处理细胞。将板在400 $\times$ g下在室温下离心3分钟,然后在37°C下培养2小时。然后在37°C下用10 μL insult,干扰素 γ (R&D Systems, Minneapolis, MN)将细胞孵育过夜,来自10 $\times$ 原液至20 ng/ml的最终浓度。将板在400 $\times$ g下在室温下离心3分钟,然后在37°C下培养~18小时。第二天将50 μL 细胞培养上清液从各孔转移至透明底96孔板中并按照Promega的Griess 检测试剂盒 #G2930 (Madison, WI)的指示,其涉及将添加50 μL 提供的磺胺溶液在室温下培养5至10分钟。然后添加50 μL 提供的N-1-萘基乙二胺盐酸盐(NED)溶液在室温下培养5至10分钟并避光。如果将任何气泡引入孔中,需要将板在400 $\times$ g下在室温下离心5分钟以避免干扰吸光度读数。在30分钟内在用滤光器在520 nm至550 nm之间读取板的吸光度。

[0801] 对于化合物抑制一氧化氮释放增加的能力,将每个孔中检测的一氧化氮的百分比最大强度归一化至由20 ng/ml的单独的干扰素 γ 的峰值诱导并相对于化合物浓度绘图以计算IC₅₀值和对照板至板变化性。使用GraphPad Prism (San Diego, CA)分析浓度响应数据。IC₅₀值衍生自单个曲线拟合至n=2-3的平均数据,一式两份。选择的数据显示在表1中。

[0802] 将所有化合物在10 mM储备溶液下溶解在二甲亚砜中并在二甲亚砜水平从不超过1%的浓度下测试。

[0803] 表1. IFN γ -诱导NO产生的抑制

[0804]

实例	IC ₅₀ (μ M)	实例	IC ₅₀ (μ M)
1	0.00535	91	0.0136
2	0.0169	92	0.0317
3	0.00719	93	0.00727
4	0.114	94	0.639
5	0.0413	95	0.0155
6	0.0375	96	0.0782
7	0.0304	97	0.015
8	0.0963	98	0.0015
9	0.00599	99	0.0234
10	0.0225	100	0.426
11	0.00603	101	0.0456
12	0.0241	102	0.00397
13	0.0048	103	0.0044
14	0.0114	104	0.924
15	0.030	105	0.0345
16	0.0078	106	0.00877
17	0.00325	107	0.0107
18	0.00517	108	0.00363
19	0.0362	109	0.00287
20	0.045	110	0.00155
21	0.00994	111	0.0123
22	0.0318	112	0.0664
23	0.00698	113	0.043
24	0.0677	114	0.0050

[0805]

实例	IC ₅₀ (μM)	实例	IC ₅₀ (μM)
25	0.0378	115	0.0236
26	0.0013	116	0.00925
27	0.0059	117	0.0174
28	0.039	118	0.00462
29	0.00636	119	0.0065
30	0.0568	120	0.00544
31	0.272	121	0.00847
32	0.0259	122	0.0127
33	0.023	123	0.00772
34	0.00286	124	0.00135
35	0.00486	125	0.00469
36	0.0693	126	0.00967
37	0.0605	127	0.00227
38	0.0752	128	0.00782
39	0.0536	129	0.013
40	0.0454	130	>3
41	1.18	131	1.39
42	0.0342	132	0.387
43	0.0165	133	0.311
44	0.0511	134	0.0069
45	0.106	135	0.00822
46	0.00752	136	0.00337
47	0.0188	137	0.00893
48	0.0401	138	0.00526
49	0.00715	139	0.019
50	0.0103	140	0.00845
51	0.00614	141	0.004
52	0.0532	142	2.28
53	0.0317	143	0.0693
54	0.0355	144	0.0181
55	0.0114	145	> 1

[0806]

实例	IC ₅₀ (μM)	实例	IC ₅₀ (μM)
56	0.0932	146	0.0522
57	0.022	147	0.048
58	0.0334	148	0.0315
59	0.00653	149	0.00732
60	>3	150	0.00226
61	0.591	151	0.00681
62	0.0394	152	0.0115
63	0.0266	153	0.00646
64	0.011	154	0.0475
65	0.109	155	0.107
66	0.809	156	0.00357
67	0.0218	157	0.0444
68	0.0336	158	0.033
69	0.0358	159	0.0338
70	0.00527	160	not tested
71	1.47	161	not tested
72	0.0379	162	0.231
73	0.152	163	0.406
74	0.00926	164	0.065
75	0.0127	165	0.706
76	0.00191	166	0.0656
77	0.0154	167	0.00327
78	0.0218	168	0.0123
79	0.0457	169	0.00877
80	0.00743	170	0.00696
81	0.035	171	0.0139
82	0.0313	172	0.0494
83	0.0164	173	0.0197
84	0.00672	174	0.0019
85	0.0338	175	0.002
86	0.00395	176	0.0128

[0807]

实例	IC ₅₀ (μM)	实例	IC ₅₀ (μM)
87	0.00418	177	0.0108
88	0.0201	178	0.0054
89	0.00818	179	0.00124
90	0.00732		

[0808] B. 使用化合物的方法

[0809] 炎症是对感染或寄生有机体提供抵抗并修复受损组织的生物过程。炎症的特征通常为局部血管舒张、发红、肿胀和疼痛、募集白血球至感染或受伤部位、产生炎性细胞因子例如TNF-α和IL-1和产生活性氧或氮物质例如过氧化氢、超氧化物和过氧亚硝酸盐。在炎症的后期,组织重构、血管生成和瘢痕形成(纤维化)可作为伤口愈合过程的一部分发生。在正常环境下,一旦已经充分处理感染或损伤,炎症反应是受控和暂时的并且以配合方式解决。然而,如果调控机制失效急性炎症可以变得过度并且威胁生命。或者,炎症可以变得慢性并引起累积组织损伤或全身性并发症。至少基于以上提出的证据,本发明的化合物可以用于治疗或预防炎症或与炎症有关的疾病。

[0810] 许多严重和棘手的人类疾病涉及炎症过程的调节异常,包括疾病例如癌症、黑素瘤、动脉粥样硬化和糖尿病(其传统上不被视为炎症疾病)。在癌症的情况下,炎症过程与肿瘤形成、发展、转移和抵抗治疗有关。动脉粥样硬化长期被视为类脂代谢的失调,现在理解为主要炎症疾病,其中活化的巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块的形成和最终破裂中起重要作用。也已经显示炎症信号通道的活化在胰岛素耐受性的发展中以及在与糖尿病高血糖症有关的周边组织损伤中起作用。过度产生活性氧物质和活性氮物质,例如超氧化物、过氧化氢、一氧化氮和过氧亚硝酸盐是炎症疾病的特点。调节异常的过氧亚硝酸盐产生的证据已经报告在各种疾病中(Szabo等, 2007; Schulz等, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007)。

[0811] 自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、狼疮、牛皮癣和多发性硬化涉及受影响组织炎症过程的不适当和慢性活化,其由免疫系统的自身和非自身识别和反应机制的功能紊乱引起。在神经退行性疾病,例如阿尔茨海默和帕金森病中,神经受损与小神经胶质的活化和促炎症蛋白例如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的升高的水平有关。慢性器官衰竭例如肾衰竭、心脏衰竭、肝衰竭和慢性阻塞性肺病与慢性氧化应激和炎症的存在密切相关,导致纤维化发展和最终器官功能损失。血管内皮细胞(其作为主要和次要血管的衬里)的氧化应激可以导致内皮功能失调并且据信是全身性心血管疾病、糖尿病并发症、慢性肾病和其它形式的器官衰竭和许多其它衰老相关疾病,包括中枢神经系统和视网膜的退行性疾病的发展的重要贡献因素。

[0812] 许多其它失调涉及受影响组织中的氧化应激和炎症,包括炎症性肠病、炎症性皮肤病、与放射治疗和化疗有关的粘膜病、眼病例如葡萄膜炎、青光眼、黄斑变性和各种形式的视网膜病、移植器官衰竭和排斥、缺血再灌注损伤、慢性痛、骨骼和关节的退化疾病包括骨关节炎和骨质疏松症、哮喘和囊性纤维化、发作性疾病和神经精神系统疾病包括精神分裂症、抑郁症、双相障碍、创伤后应激障碍、注意力缺失障碍、自闭症谱系障碍和进食障碍例如神经性厌食症。炎症性信号传导途径的调节异常据信是肌肉萎缩疾病,包括肌肉萎缩症

和各种形式的恶病质的病理学的主要因素。还已经将调节异常的炎症信号认定为肥胖的结果并已经报告为促进胰岛素耐受性、心血管疾病、代谢综合征和其它与肥胖强烈有关的失调的发展(参见例如Hotamisligil, 2010; Hotamisligil, 2006; Cai等, 2005)。临床前研究已经表明Nrf2活化可以抑制供有高脂饮食的动物增重(Shin等, Eur. J. Pharmacol., 620 (1-3):138-44.)。临床试验已经显示在患有II型糖尿病和慢性肾病的患者中,巴多索隆甲基治疗导致显著重量减轻,在具有最高体质指数的患者(即具有最高肥胖程度的患者)中减少更显著(WO 2011/130302)。因此,本发明的化合物可以用于一些预防或治疗临床显著肥胖及其并发症的实施方案。

[0813] 各种威胁生命的急性失调还包括调节异常的炎症性信号传导,包括涉及胰腺、肾脏、肝脏或肺的急性器官衰竭,心肌梗塞或急性冠脉综合征、中风、感染性休克、外伤、严重烧伤和过敏症。

[0814] 许多感染性疾病的并发症还涉及炎症反应的调节异常。尽管炎症反应可以杀死入侵病原体,但过度的炎症反应也可以是非常破坏性的,并且在一些情况下可以是感染组织中损伤的主要来源。此外,由于过度产生炎性细胞因子例如TNF- α 和IL-1,过度的炎症反应还可以导致全身性并发症。据信这是由严重流行性感、严重急性呼吸系统综合征和败血症引起的死亡率的因素。

[0815] 在许多疾病过程的发病机理中已经涉及iNOS或环氧酶-2(COX-2)的异常或过度表达。例如,清楚的是NO是强力诱变剂(Tamir和Tannebaum, 1996)并且一氧化氮还可以活化COX-2(Salvemini等, 1994)。此外,存在由致癌物质、氧化偶氮甲烷诱导的大鼠结肠肿瘤中iNOS的显著增加(Takahashi等, 1997)。齐墩果酸的一系列合成三萜系化合物类似物已经显示是细胞炎症过程,例如在小鼠巨噬细胞中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2的IFN- γ 诱导的强力抑制剂。参见Honda等(2000a); Honda等(2000b)和Honda等(2002),其全部通过引用并入本文。

[0816] 在一个方面,本文公开的化合物的特征为它们抑制通过暴露于 γ 干扰素诱导的巨噬细胞衍生的RAW 264.7细胞中的一氧化氮的产生的能力。它们的进一步特征在于它们诱导抗氧化蛋白质例如NQO1的表达和降低促炎性蛋白质例如COX-2和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达的能力。这些性质涉及治疗宽泛阵列的涉及氧化应激和炎症过程的调节异常疾病和失调,包括癌症、局部或全身暴露于电离辐射的并发症、由放射治疗或化疗引起的粘膜、自身免疫疾病、心血管疾病包括动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、急性和慢性器官衰竭包括肾衰竭和心脏衰竭、呼吸道疾病、胰岛素耐受性、糖尿病和糖尿病并发症、严重过敏、移植排斥、移植物抗宿主疾病、神经退行性疾病、眼和视网膜疾病、急性和慢性痛、退化骨病包括骨关节炎和骨质疏松症、炎症性肠病、皮炎和其它皮肤疾病、败血症、烧伤、发作性疾病和神经精神疾病。

[0817] 不受理论束缚,抗氧化/抗炎症Keap1/Nrf2/ARE途径的活化据信与本文公开的化合物的抗炎症和抗致癌性质两者有关。

[0818] 在另一个方面,本文公开的化合物可以用于治疗患有由一个或多个组织中的升高的氧化应激水平引起的疾病的对象。氧化应激由反应性氧物质例如超氧化物、过氧化氢、一氧化氮和过氧亚硝酸盐(通过一氧化氮和超氧化物的反应形成)的异常高或延长的水平造成。氧化应激可以伴随急性或慢性炎症。氧化应激可以由线粒体功能失调、免疫细胞例如巨

噬细胞和中性粒细胞的活化、严重暴露于外部试剂例如电离辐射或细胞毒性化疗试剂(例如阿霉素)、外伤或其它急性组织损伤、局部缺血/再灌注、不良循环或贫血、局部或全身性缺氧或氧过多、炎性细胞因子和其它炎症相关蛋白质升高的水平和/或其它异常生理状态例如高血糖症或低血糖症引起。

[0819] 在许多这样的疾病的动物模型中,诱导型血红素氧化酶(HO-1)(Nrf2途径的靶基因)的刺激表达已经显示具有显著的治疗作用,包括心肌梗塞、肾衰竭、移植器官衰竭和排斥、中风、心血管疾病和自身免疫疾病的模型(例如Sacerdoti等, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo等, 2003; Liu等, 2006; Ishikawa等, 2001; Kruger等, 2006; Satoh等, 2006; Zhou等, 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002)。该酶将游离血红素分解成铁、一氧化碳(CO)和胆绿素(其随后转化成强力抗氧化分子,胆红素)。

[0820] 在另一个方面,本发明的化合物可以用于预防或治疗急性和慢性的由通过炎症恶化的氧化应激造成的组织损伤或器官衰竭。落入该类别的疾病的实例包括:心脏衰竭、肝疾病(例如酒精性肝病、脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化)和肝衰竭、移植器官衰竭和排斥、肾衰竭、胰腺炎、哮喘、纤维化肺病(尤其是囊性纤维化、COPD和特发性肺纤维化)、糖尿病(包括并发症)、动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、青光眼、中风、自身免疫疾病、自闭症、黄斑变性和肌肉萎缩。例如在自闭症的情况下,研究提示中枢神经系统中增加的氧化应激可以促进疾病的发展(Chauhan and Chauhan, 2006)。

[0821] 证据还将氧化应激和炎症与中枢神经系统的许多其它障碍的发展和病理相联系,包括精神障碍,例如精神病、重性抑郁和双相障碍;发作性障碍,例如癫痫;疼痛和知觉综合征,例如偏头疼、神经性疼痛或耳鸣;和行为综合征,例如注意力缺陷障碍。参见例如Dickerson等, 2007; Hanson等, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz等, 2007; Dudhgaonkar等, 2006; Lee等, 2007; Morris等, 2002; Ruster等, 2005; McIver等, 2005; Sarchielli等, 2006; Kawakami等, 2006; Ross等, 2003,其全部通过引用并入本文。例如,炎性细胞因子,包括TNF、干扰素- γ 和IL-6的升高的水平与主要精神疾病有关(Dickerson等, 2007)。小神经胶质活化也已经与主要精神疾病有关。因此,下调炎性细胞因子和抑制过度活化的小神经胶质对患有精神分裂症、重性抑郁、双相障碍、自闭症谱系障碍和其它神经精神障碍的患者可以是有益的。

[0822] 因此,在仅涉及氧化应激或通过炎症恶化的氧化应激的病理学中,治疗可以包括将治疗有效量本发明的化合物,例如本说明书以上或通篇描述的那些施用至对象。治疗可以预防性执行,在可预测氧化应激状态(例如器官移植或对癌症患者执行放射治疗)之前,或其可以在涉及确立氧化应激和炎症的场景中治疗性施用。

[0823] 通常可以将本文公开的化合物应用于治疗炎症病况,例如败血症、皮炎、自身免疫疾病和骨关节炎。在一个方面,本发明的化合物可用于治疗炎症疼痛和/或神经性疼痛,例如通过诱导Nrf2和/或抑制NF- κ B。

[0824] 在一些实施方案中,本文公开的化合物可以用于治疗和预防疾病,例如癌症、炎症、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、自闭症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、自身免疫疾病,例如类风湿性关节炎、狼疮、克罗恩病、牛皮癣、炎症性肠病、黑素瘤和据信其发病机理涉及过度产生一氧化氮或前列腺素类和病理学仅涉及氧化应激或通过炎症恶

化的氧化应激的所有其它疾病。

[0825] 炎症的另一方面是产生炎症性前列腺素类,例如前列腺素E。这些分子促进血管舒张、血浆外渗、局部疼痛、升高的温度和炎症的其它症状。酶COX-2的可诱导形式与其产生有关,并且在发炎组织中发现高水平的COX-2。因此,抑制COX-2可以缓解炎症的许多症状并且许多重要的抗炎药(例如布洛芬和塞来昔布)通过抑制COX-2活性起作用。然而,最近的研究已经表明一类环戊烯酮前列腺素类(cyPG)(例如15-脱氧前列腺素J2,又名PGJ2)在刺激炎症的配合消退(orchestrated resolution)中起作用(例如Rajakariar等, 2007)。COX-2还与环戊烯酮前列腺素类的产生有关。因此,抑制COX-2可以干扰炎症的完全消退,潜在地促进组织中活化免疫细胞的持久性并导致慢性“抑制(smoldering)”炎症。该作用可能是长期使用选择性COX-2抑制剂的患者的心血管疾病的增加的发病率的原因。

[0826] 在一个方面,本文公开的化合物可用于控制细胞内促炎性细胞因子的产生,其通过选择性活化蛋白质上的调节半胱氨酸残基(RCR),所述蛋白质调节氧化还原敏感转录因子的活性。通过cyPG活化RCR已经显示引发促消退程序,其中强力诱导抗氧化剂和细胞保护转录因子Nrf2的活性并且抑制促氧化剂和促炎性转录因子NF- κ B和STAT的活性。在一些实施方案中,这增加抗氧化剂和还原分子(NQO1、HO-1、SOD1、 γ -GCS)的产生并降低氧化应激和促氧化剂和促炎性分子(iNOS、COX-2、TNF- α)的产生。在一些实施方案中,本发明的化合物可使发生炎症活动的细胞恢复至非炎症状态,这通过促进炎症的消退和限制对宿主的过度组织损伤。

[0827] 在另一方面,公开的化合物可用于治疗和预防免疫介导疾病,例如通过器官或组织,例如心脏、肾脏、肝脏、骨髓、皮肤、角膜、肺、胰腺、肠、肢、肌肉、神经、十二指肠、小肠、胰岛细胞等的移植的抗性;由骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病;自身免疫疾病,例如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎、多发性硬化症、重症肌无力、I型糖尿病、葡萄膜炎、脑脊髓炎、肾小球性肾炎等。其它用途包括治疗和预防炎症和增生性皮肤病和免疫介导疾病的皮肤临床表现,例如牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎和进一步湿疹皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多(cutaneous eosinophilias)、红斑狼疮、痤疮和斑秃;各种眼病(自身免疫和其它),例如角膜结膜炎、春季结膜炎、与白塞氏病有关的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜(conical cornea)、角膜上皮营养不良、角膜白斑和眼天疱疮。此外,本发明的化合物还把可逆阻塞性气道疾病作为目标,其包括例如哮喘(例如支气管哮喘、过敏性哮喘、内因性哮喘、外因性哮喘和粉尘性哮喘),特别是慢性或顽固性哮喘(inveterate asthma)(例如晚发哮喘和气道高反应性),支气管炎、过敏性鼻炎等的病况。公开的化合物还可用于治疗粘膜和血管的炎症,例如胃溃疡、由缺血性疾病和血栓引起的血管损伤。此外,可以通过本发明的化合物治疗或预防增生性血管疾病,例如内膜平滑肌细胞增生、再狭窄和血管闭塞,特别在生物或机械介导血管损伤之后。

[0828] 可以将本文描述的化合物或药物掺入支架或导管,其分别由形成药物洗脱支架或导管的聚合物构建或已经涂布有形成药物洗脱支架或导管的聚合物。然后通过部署气囊导管将含有化合物或药物的药物洗脱支架递送至冠状血管。除支架外,可用于引入本发明的药物至脉管系统的其它装置包括但不限于移植物、导管和气囊。

[0829] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可以变化以获得有效实现对

特定患者的所需治疗反应的一种或多种活性化合物的量、组合物和施用模式。选择的剂量水平可以取决于特定化合物的活性、施用途径、治疗的病况的严重性和病况和治疗的患者的先前病史。然而,在本领域技术人员能力范围内的是化合物的剂量开始于比实现所需治疗效果需要的水平低的水平并逐渐增加剂量直至实现所需效果。

[0830] 本发明的化合物还可以作为药物组合物施用,所述药物组合物包含考虑的化合物与一种或多种药学上可接受的载体的组合。短语本发明的化合物的“治疗有效量”是指在应用于任何药物治疗的合理益处/风险比率下治疗障碍的化合物的足够的量。然而可以理解的是可以由主治医师在可靠医学判断范围内确定本发明的化合物和组合物的总日用量。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平可以取决于各种因素,包括治疗的障碍和障碍的严重性;使用的具体化合物的活性;使用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径和使用的具体化合物的排泄率;治疗的持续时间;与使用的具体化合物的组合或巧合(coincidental)使用的药物和药物领域中公知的类似因素。因此,在本领域技术人员能力范围内的是化合物的剂量开始于比实现所需治疗效果需要的水平低的水平并逐渐增加剂量直至实现所需效果。

[0831] 施用至人类或其它动物的本发明的化合物的总日剂量为约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。更优选的剂量可以为约0.01mg/kg体重至约30mg/kg体重。如果需要,可以将有效日剂量分成多剂量用于施用目的。因此,单剂量组合物可以包含这样的量或其约数以组成日剂量。

[0832] 本发明还部分地涉及本发明的一种或多种化合物和/或盐和任选的一种或多种额外治疗剂制备药物的用途。在一些实施方案中,该药物用于与一种或多种额外治疗剂共同施用。在一些实施方案中,该药物用于治疗炎症。

[0833] 本发明还部分地涉及本发明的一种或多种化合物和/或盐和任选的一种或多种额外治疗剂用作药物。在一些实施方案中,该药物用于治疗炎症。

[0834] C. 药物组合物

[0835] 本发明进一步提供药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。该药物组合物包含可与一种或多种无毒性药学上可接受的载体一起配制的本发明的化合物。

[0836] 除了用作单药治疗,本发明的化合物还可以用于联合治疗。可以用包含两种试剂的单一组合物或药理学制剂或用同时施用的两种不同的组合物或制剂实现有效的联合治疗,其中一种组合物包含本发明的化合物,另一种包含一种或多种第二试剂。或者,该治疗可以在其它试剂治疗之前或之后,间隔几分钟至几个月。

[0837] 这样的联合治疗的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与其它抗炎剂、化疗剂、放射治疗剂、抗抑郁剂、抗精神病药、抗惊厥剂、情绪稳定剂、抗感染剂、抗高血压剂、将胆固醇剂或其它血脂调节剂、促减重剂、抗血栓形成剂、治疗或预防心血管事件,例如心肌梗塞或中风的试剂、抗糖尿病剂、降低移植排斥或移植物抗宿主疾病的试剂、抗关节炎剂、镇痛剂、平喘剂或其它呼吸道疾病的治疗或用于治疗或预防皮肤病的试剂的组合。本发明的化合物可以与旨在改进患者对癌症的免疫应答的试剂,包括(但不限于)癌症疫苗组合。参见Lu等(2011),其通过引用并入本文。

[0838] 可以将本发明的药物组合物口服、直肠、肠道外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部

(如通过粉末、药膏或滴剂) 口含或作为口服或鼻用喷雾施用至人类 或其它哺乳动物。如本文使用的术语“肠道外”是指包括静脉内、肌肉内、腹腔 内、胸骨内、皮下和关节内注射和输注的施用模式。

[0839] 如本文使用的术语“药学上可接受的载体”是指任何类型的无毒性惰性 固体、半固体或液体填料、稀释剂、封装材料或制剂辅助剂。可用作药学上可接 受的载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例 如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如但不限于羧甲基纤 维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形 剂,例如但不限于可可脂和栓剂蜡;油,例如但不限于花生油、棉籽油、红花油、 芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如但不 限于油酸乙 酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如但不限于氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无 热原水;等渗盐水;Ringer溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液以及其它无毒性可相容 润滑剂,例 如但不限于十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳 香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以根据配方设计师的判断存在 于组合物中。

[0840] 用于肠道外注射的本发明的药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或 非水性 溶液、分散体、悬浮液或乳剂以及用于在使用前刚刚重构成无菌可注射溶 液或分散体的无 菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实 例包括水、乙醇、多元醇(例 如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、植物油(例如橄 榄油)、可注射有机酯(例如油酸乙酯)及其 合适的混合物。可以例如通过使用 包衣材料,例如卵磷脂,在分散体的情况下通过保持所 需的粒度和通过使用表面 活性剂保持适当的流动性。

[0841] 这些组合物也可以包含佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过包 含各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚山梨 酸等确保预防微生物 活动。还可以期望包含等渗剂,例如糖、氯化钠等。可以通 过包含延时吸收的试剂,例如单 硬脂酸铝和明胶引起可注射药物形式的延长吸收。

[0842] 在一些情况下,为了延长药物的效果,期望减慢药物从皮下或肌肉注射 吸收。这 可以通过使用具有不良水溶解度的结晶或无定形材料的液体悬浮液完成。然后药物的吸 收速率取决于其溶解速率,这反过来可以取决于晶体尺寸和晶形。或者,肠道外施用药物 形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮在油载体中完成。

[0843] 通过形成药物在可生物降解聚合物,例如聚交酯-聚乙醇酸交酯中的微胶 囊基质 制备可注射储存形式。取决于药物与聚合物的比率和使用的具体聚合物的 性质,可以控制 药物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯) 和聚(酐)。还通过将药物截 留在与体组织相容的脂质体或微乳液中制备储存可 注射制剂。

[0844] 可以例如通过过滤通过细菌保留过滤器或通过掺入无菌固体组合物形式 的杀菌 剂将可注射制剂杀菌,所述无菌固体组合物可以在使用前刚刚溶解或分散 在无菌水或其 它无菌可注射介质中。

[0845] 用于口服施用的固体剂量形式包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在 这样的固体 剂量形式中,可以将活性化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋 形剂或载体,例如柠 檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填料或填充剂,例如淀粉、乳糖、 蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸; b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、 聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶;c) 保湿 剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼 脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸

钠；e) 溶液阻滞剂，例如石蜡；f) 吸收促进剂，例如季铵化合物；g) 湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土和i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂量形式还可以包含缓冲剂。

[0846] 相似类型的固体组合物也可以在软和硬填充明胶胶囊中用作填料，使用例如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇等的载体。

[0847] 可以用制药领域公知的包衣和壳，例如肠溶衣和其它包衣制备片剂、包衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂量形式。它们可以任选包含遮光剂并且还可以具有以下组合物，使得它们仅或优选在肠道的某一部分优选以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0848] 如果适当，活性化合物还可以为具有一种或多种上述载体的微囊封装形式。

[0849] 用于口服施用的液体剂量形式包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除活性化合物外，液体剂量形式还可包含通常用于该领域的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0850] 除了惰性稀释剂，口服组合物还可以包含佐剂，例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0851] 除活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0852] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂，其可以通过将本发明的化合物与合适的非刺激性载体，例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡（其在室温下是固体但在体温下是液体并因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物）混合制备。

[0853] 本发明的化合物还可以以脂质体形式施用。如本领域中已知的，脂质体通常衍生自磷脂质或其它脂质物质。脂质体通过分散在水性介质中的单或多层状含水液体晶体形成。可以使用任何无毒性生理上可接受和可代谢的能够形成脂质体的脂质。脂质体形式的本组合物除本发明的化合物外还可包含稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是单独或一起使用的天然和合成磷脂质和磷脂酰胆碱（卵磷脂）。

[0854] 形成脂质体的方法是本领域已知的。参见例如Prescott编辑，Methods in Cell Biology, 第XIV卷, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 第33页及以下。

[0855] 用于本发明的化合物的局部施用的剂量形式包括粉末、喷剂、软膏剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性化合物与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂、缓冲剂或可能需要的抛射剂混合。眼科制剂、眼药膏、粉末和溶液也视为在本发明的范围内。

[0856] 本发明的化合物可以以衍生自无机或有机酸的药学上可接受的盐的形式使用。短语“药学上可接受的盐”是指在可靠的医学判断范围内，适合用于与人类和低等动物的组织接触，而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等并且与合理的益处/风险比率相称的那些盐。

[0857] 药学上可接受的盐是本领域公知的。例如S.M.Berge等在(J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1及以下)中详细描述了药学上可接受的盐。可以在本发明的化合物的

最后分离和纯化期间原位制备或通过使游离碱官能与合适的有机酸反应单独制备盐。代表性酸加成盐包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(isothionate)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmitoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。此外,可以用例如低级烷基卤化物的试剂,例如但不限于甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;长链卤化物,例如但不限于癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;芳基烷基卤化物,例如苄基和苯乙基溴化物等将碱性含氮基团季铵化。由此得到水或油可溶或可分散产物。可用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸和有机酸,如乙酸、富马酸、马来酸、4-甲基苯磺酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0858] 可以在本发明的化合物的最终分离和纯化期间通过使含羧酸部分与合适的碱,例如但不限于药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应原位制备碱加成盐。药学上可接受的盐包括但不限于基于碱金属或碱土金属的阳离子,例如但不限于锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等,和无毒季铵和胺阳离子,包括铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、三乙基铵、二乙基铵、乙基铵等。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

[0859] 本发明的化合物可以以未溶剂化以及溶剂化形式,包括水合形式,例如半水合物存在。通常,具有药学上可接受的溶剂,例如尤其是水和乙醇的溶剂化形式等同于出于本发明目的的未溶剂化形式。

[0860] 本发明还部分地涉及包含一种或多种本发明的化合物和/或盐的试剂盒。所述试剂盒可以任选包含一种或多种额外的治疗剂和/或例如使用该试剂盒的说明书。

[0861] D. 常规合成

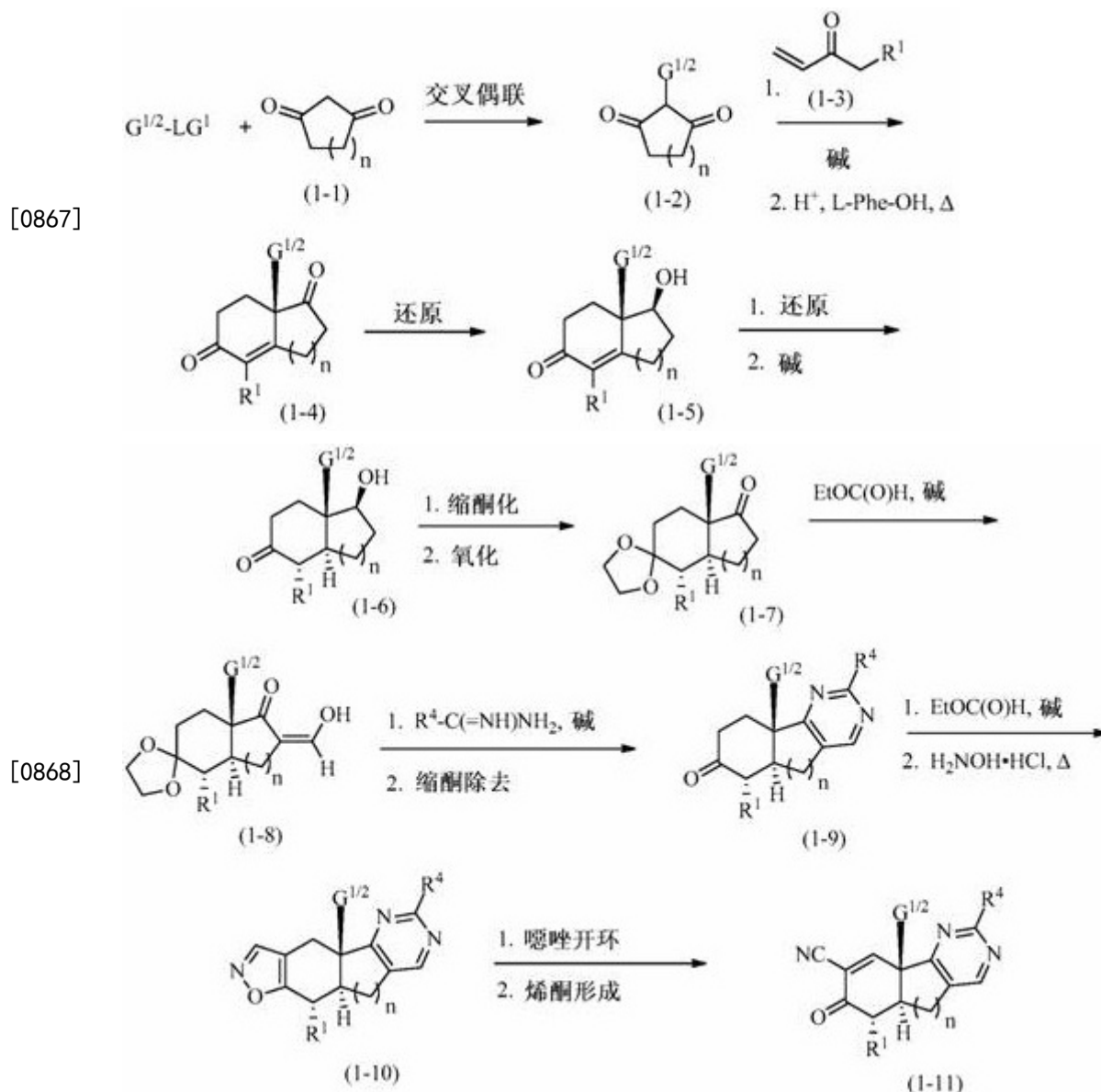
[0862] 当通过合成方法或通过代谢方法制备时,本发明意在包括本发明的化合物。通过代谢方法制备化合物包括发生在人类或动物体内(体内)的那些或体外发生的方法。

[0863] 本发明部分地涉及用于制备如以下方案1-23和实施例所示的式(I)的化合物的合成方法。本发明还部分地涉及可用于制备如以下方案1-23和实施例所示的式(I)的化合物(及其盐)的新型中间物。

[0864] 本发明的化合物可以通过制备该类化合物公知的各种方法制备。例如,本发明的化合物可以如方案1-23中所示合成,其中除非另有说明,基团 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{5a} 、 G^1 、 G^2 、 G^{4a} 、 G^{5a} 、 G^{6a} 、 G^{6c} 、 G^{6d} 、Y、n和m具有如发明概述部分中阐述的含义。

[0865] 缩写:NaOAc:乙酸钠;OAc:乙酸盐;L-Phe-OH:L-苯基丙氨酸;L-Pro-OH:L-脯氨酸和psi:磅每平方英寸。

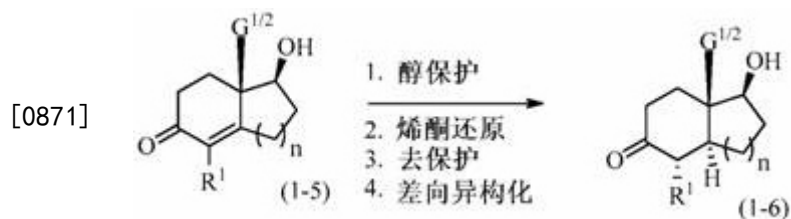
[0866] 方案1



[0869] 如方案1中图示说明的,可以由式(1-1)的化合物开始制备式(1-11)的化合物。式(1-1)的1,3-二酮可以与 $G^{1/2}$ - LG^1 偶联,其中 $G^{1/2}$ 代表如概述中所述的 G^1 或 G^2 ,并且 LG^1 是氯、溴、碘或磺酸基以产生式(1-2)的化合物。偶联可以采用钯催化剂,例如乙酸钯(II),合适的膦配体,例如2-(二-叔丁基膦基)-2'-甲基联苯和碱例如磷酸三钾碱在加热的溶剂,例如叔戊醇和二氧杂环己烷的混合物中进行。或者,可以使用碘化亚铜、碳酸钾和L-脯氨酸在加热的二甲亚砜中使式(1-1)的化合物与 $G^{1/2}$ - LG^1 偶联以产生式(1-2)的化合物。式(1-2)的化合物可以首先与式(1-3)的烷基乙烯基酮在碱,例如三乙胺存在下在加热的乙腈中反应,然后在酸,例如吡啶对甲苯磺酸盐或D-10-樟脑磺酸存在下在加热的溶剂例如乙腈或二甲亚砜中反应以产生式(1-4)的化合物。可以通过在搅拌下将化合物放入溶剂,例如环己烷或乙醇(冷却至0℃)中,通过过滤除去固体外消旋材料并从滤液中回收光学富集产物来提高式(1-4)的化合物的光学纯度。可以用试剂,例如乙醇或乙醇和四氢呋喃的混合物中的硼氢化钠还原式(1-4)的化合物以产生式(1-5)的化合物。可以在两步法中将式(1-5)的化合物转化为式(1-6)的化合物。在第一步骤中,在5-20%钯碳存在下,在溶剂例如乙酸乙酯或四氢呋喃与吡啶中用氢气(60-100 psi的气球)还原双键。然后通过用四氢呋喃中的二氮杂双环

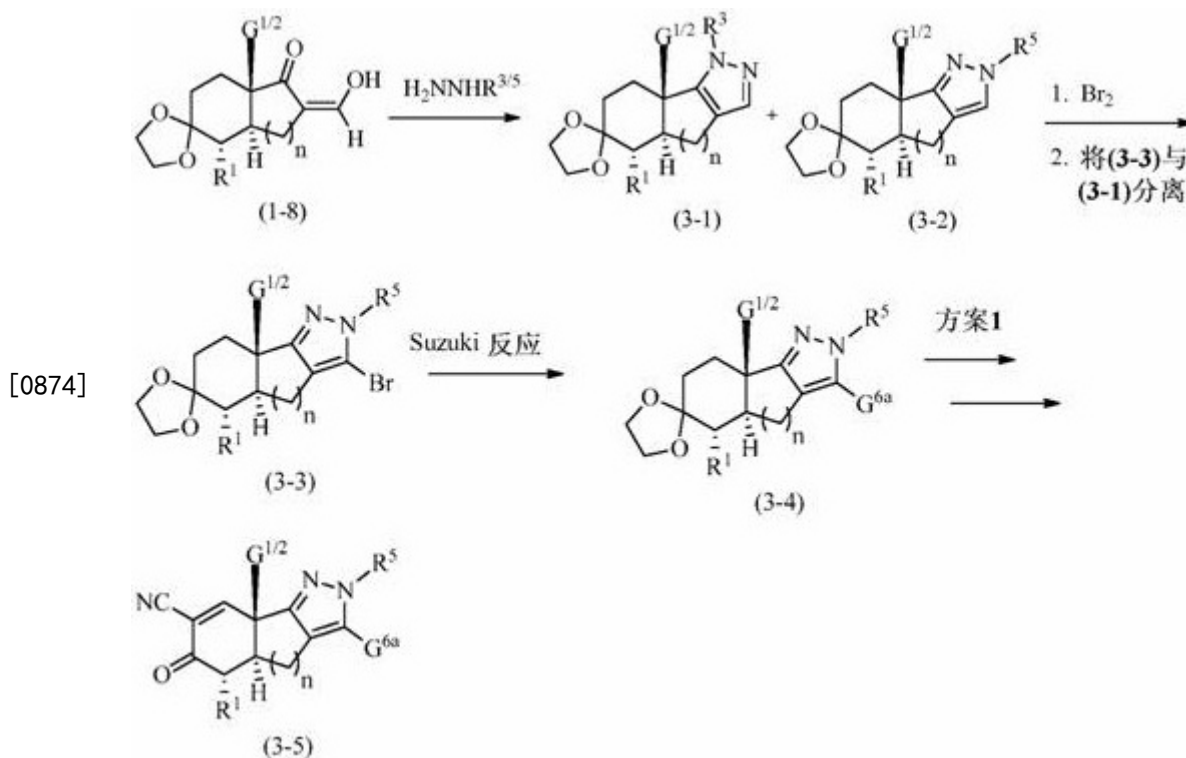
[5.4.0]十一碳-7-烯或甲醇中的甲醇钠处理将 α -烷基差向异构化至稳定构型以产生式(1-6)的化合物。另一种两步法将式(1-6)的化合物转化为式(1-7)的化合物。在苯或甲苯中的乙二醇存在下,在酸例如对甲苯磺酸存在下,在Dean-Stark条件下将式(1-6)的酮缩酮化(ketalize)。替代的缩酮化条件包括乙二醇和2-乙基-2-甲基-1,3-二氧戊环的混合物,在对甲苯磺酸存在下在室温下。随后用试剂例如吡啶重铬酸盐,在任选含有硫酸镁的任选加热的二氯甲烷中氧化仲醇产生式(1-7)的化合物。可以用甲酸乙酯在甲醇中的甲醇钠、四氢呋喃中的叔丁醇钾或任选加热的N,N-二甲基甲酰胺中的氢化钠或氢化钠和氢化钾的混合物存在下处理式(1-7)的化合物以产生式(1-8)的化合物。式(1-8)的化合物可以与脒, $R^4-C(=NH)NH_2$ 在碱,例如哌啶存在下,在加热的异丙醇中任选在密封管中反应。随后暴露于加热的溶剂,例如甲醇、二氧杂环己烷或四氢呋喃中的盐酸除去缩酮并产生式(1-9)的化合物。可以通过首先与甲酸乙酯在甲醇中的甲醇钠和任选氢化钾,或四氢呋喃中的叔丁醇钾存在下反应,然后与盐酸羟胺在加热的乙醇、乙醇-水或甲醇-水中反应使异噁唑在式(1-9)的化合物上成环(annulate)以提供式(1-10)的化合物。通过用碱,例如甲醇钠在甲醇、四氢呋喃或甲醇和四氢呋喃的混合物中处理,式(1-10)的化合物的异噁唑开环至相应的 α -氰基酮。式(1-10)的化合物在冷却(等于或接近 0°C)溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺中暴露于1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲,然后添加吡啶并加热产生式(1-11)的化合物。或者,可以通过用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)在四氢呋喃或甲苯中处理中间物 α -氰基酮引入烯酮。式(1-11)的化合物代表式(I)的化合物。

[0870] 方案2



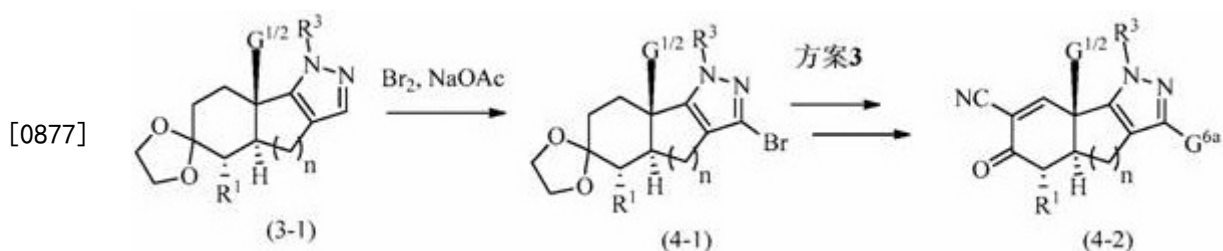
[0872] 用于将式(1-5)的化合物转化为式(1-6)的化合物的替代程序在方案2中图示说明。可以用二氢吡喃在对甲苯磺酸存在下在二氯甲烷中处理式(1-5)的化合物以保护仲醇。然后可以如上所述通过在10%钯碳存在下在乙醇中氢化(气球)还原烯酮。随后用甲醇钠在甲醇中处理使 R^1 基团差向异构化并除去保护的四氢吡喃基团以产生式(1-6)的化合物,其可以如方案1中所述使用。

[0873] 方案3



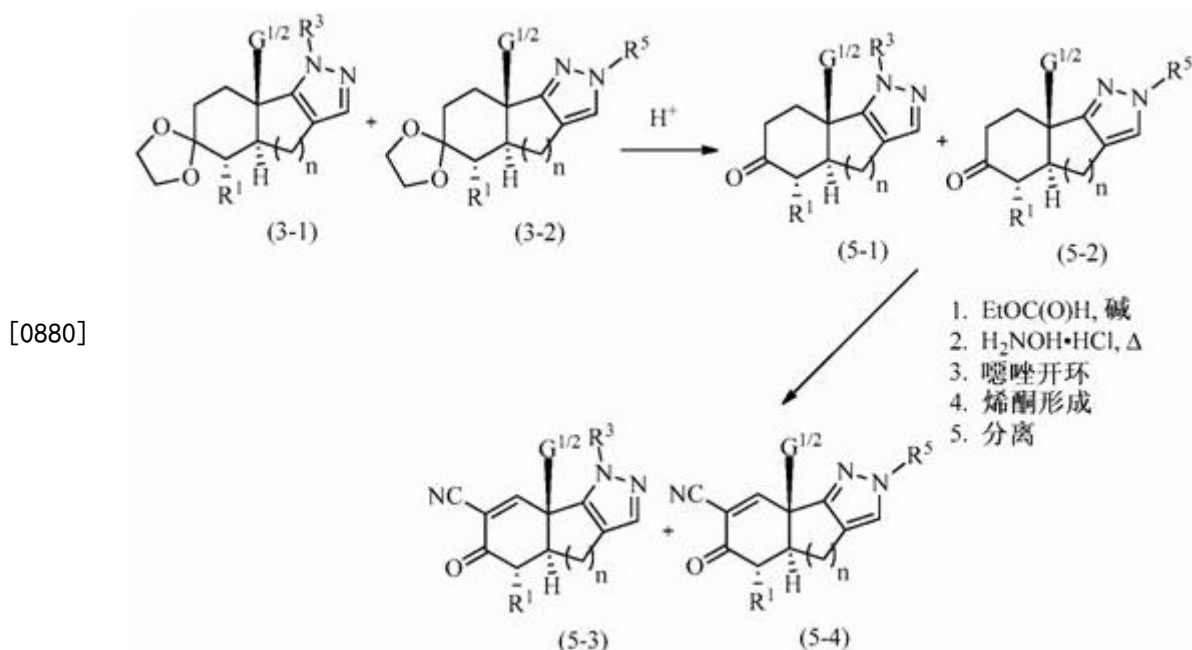
[0875] 如方案3中所示,可以将式(1-8)的化合物转化为式(3-5)的化合物,其代表式(I)的化合物。可以用肼, $\text{H}_2\text{NNHR}^{3/5}$ (其中 $\text{R}^{3/5}$ 代表如概述中所述的 R^3 或 R^5) 在任选加热的乙醇中处理式(1-8)的化合物以产生式(3-1)和式(3-2)的化合物的混合物。用溴在二氯甲烷中处理式(3-1)和式(3-2)的化合物的混合物产生式(3-3)的化合物和式(3-1)的未反应化合物的混合物,其可以通过色谱法分离。然后Suzuki反应可用于引入式(3-4)的化合物的 G^{6a} 部分。合适的反应条件设置包括硼酸、 $\text{G}^{6a}\text{-B(OH)}_2$ 、磷酸三钾、四(三苯基膦)钯(0)在加热的二甲氧基乙烷中。方案1中所示的合适的步骤然后可用于将式(3-4)的化合物转化为式(3-5)的化合物。式(3-5)的化合物代表式(I)的化合物。

[0876] 方案4



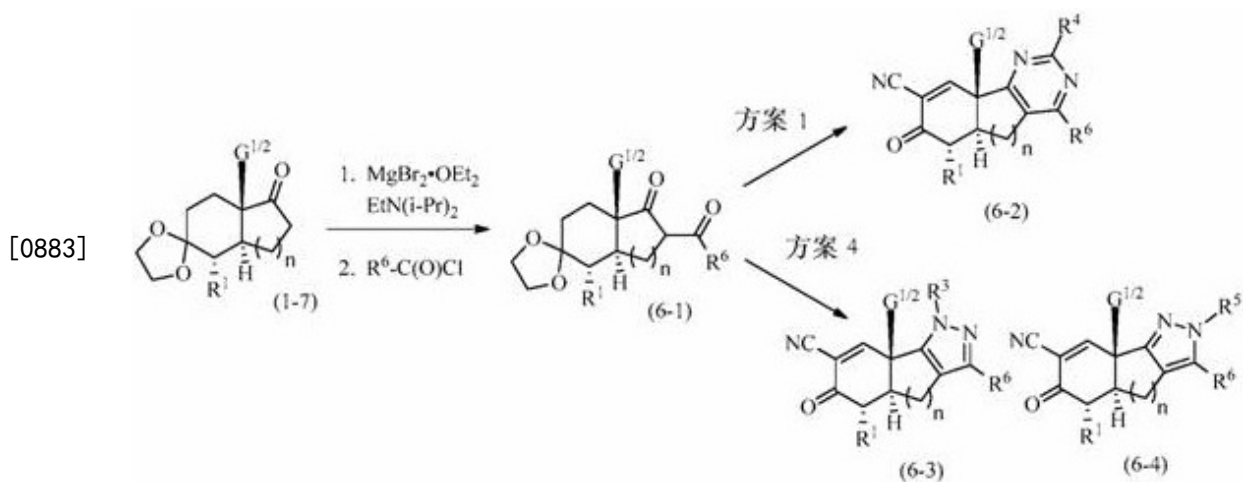
[0878] 可以用溴在乙酸钠存在下在乙醇和水的混合物中将式(3-1)的化合物溴化以产生式(4-1)的化合物。可以使用上述用于将式(3-3)的化合物转化为式(3-5)的化合物的步骤将式(4-1)的化合物转化为式(4-2)的化合物。式(4-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0879] 方案5



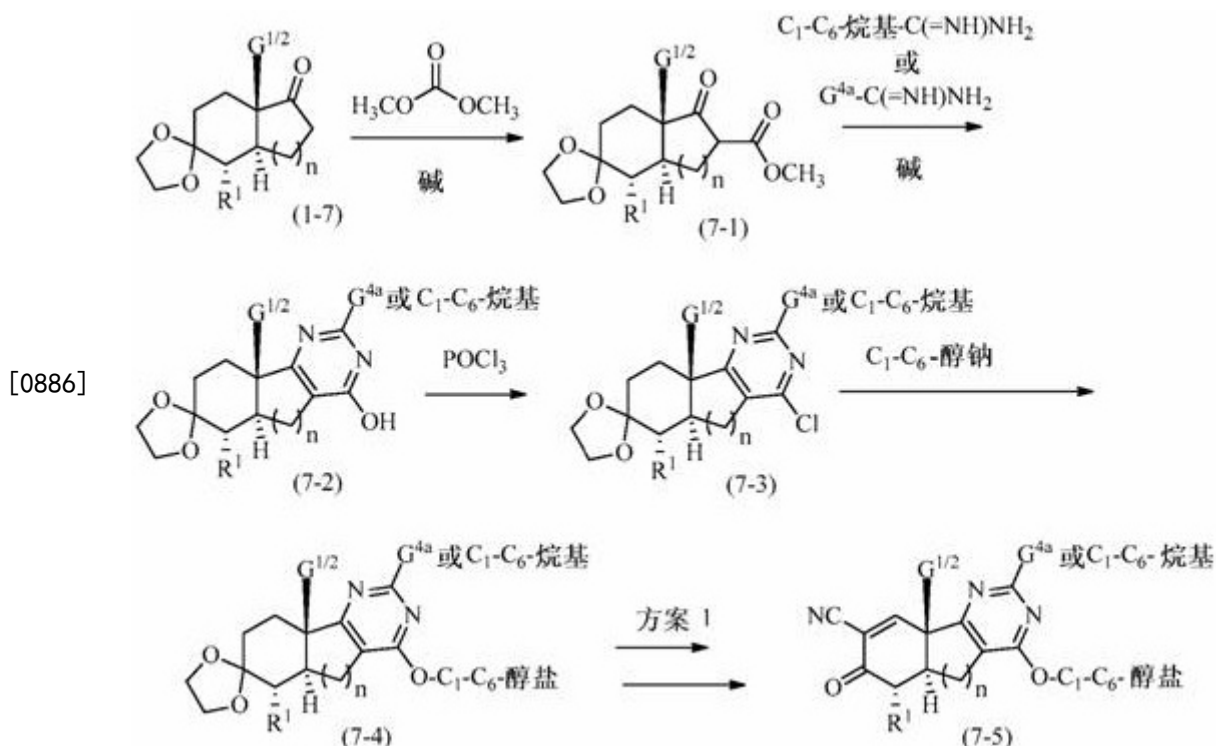
[0881] 也可以用盐酸在甲醇中处理式(3-1)和式(3-2)的化合物以除去缩酮部分并产生式(5-1)和式(5-2)的化合物的混合物。可以使式(5-1)和式(5-2)的化合物通过先前方案1中举例说明的所需步骤以产生式(5-3)和式(5-4)的化合物,其可以通过色谱法分离。式(5-3)和式(5-4)的化合物代表式(I)的化合物。

[0882] 方案6



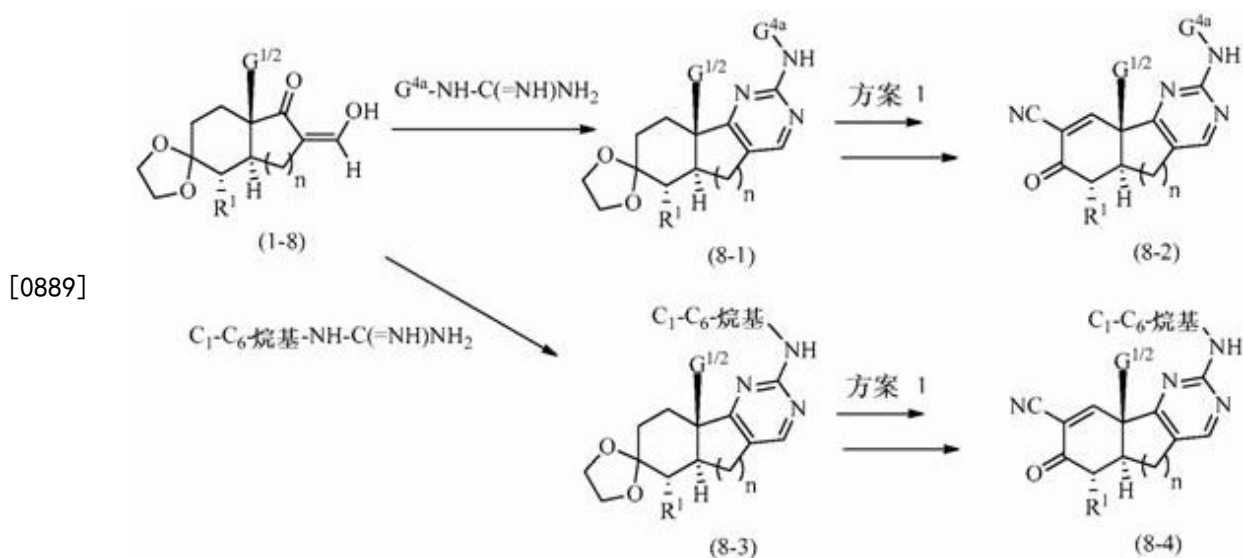
[0884] 如方案6中所示,在两步法中将式(1-7)的化合物转化为式(6-1)的化合物。首先,可以用溴化镁乙醚合物在碱例如二异丙基乙胺存在下在二氯甲烷中处理式(1-7)的化合物。然后可以添加羧酸氯化物R⁶-C(O)Cl以产生式(6-1)的化合物。可以使用方案1中所示的合适步骤将式(6-1)的化合物转化为式(6-2)的化合物。或者,可以用方案4中所示的合适步骤处理式(6-1)的化合物以产生式(6-3)和式(6-4)的化合物。式(6-2)、式(6-3)和式(6-4)的化合物代表式(I)的化合物。

[0885] 方案7



[0887] 如方案7中所示,可以将式(1-7)的化合物转化为式(7-5)的化合物,其代表式(I)的化合物。式(1-7)的化合物可以与碳酸二甲酯在碱例如氢化钠和氢化钾的混合物存在下在加热的四氢呋喃中反应以提供式(7-1)的化合物。式(7-1)的化合物可以与脒 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $\text{G}^{4a}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 在碱例如叔丁醇钾存在下在加热的溶剂例如异丙醇或叔丁醇中反应以产生式(7-2)的嘧啶。可以用三氯化磷在碱例如二异丙基乙胺存在下在加热的溶剂例如甲苯中处理式(7-2)的嘧啶的羟基以产生式(7-3)的化合物。式(7-3)的化合物可以与 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-醇钠}$,例如甲醇钠在加热的甲醇或加热的甲醇和四氢呋喃的混合物中或与异丙醇钠在加热的异丙醇中反应以产生式(7-4)的化合物。可以使用方案1中概述的合适的步骤将式(7-4)的化合物转化为(7-5)的化合物。

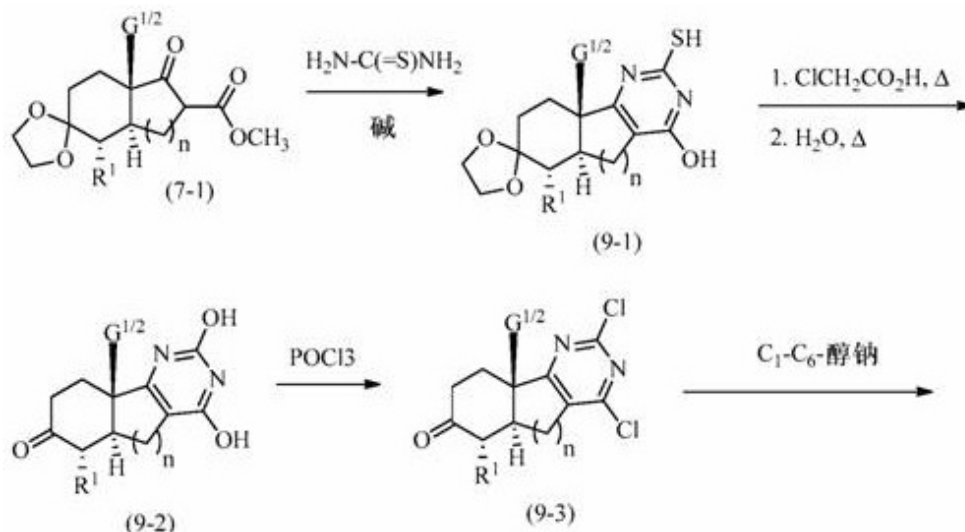
[0888] 方案8



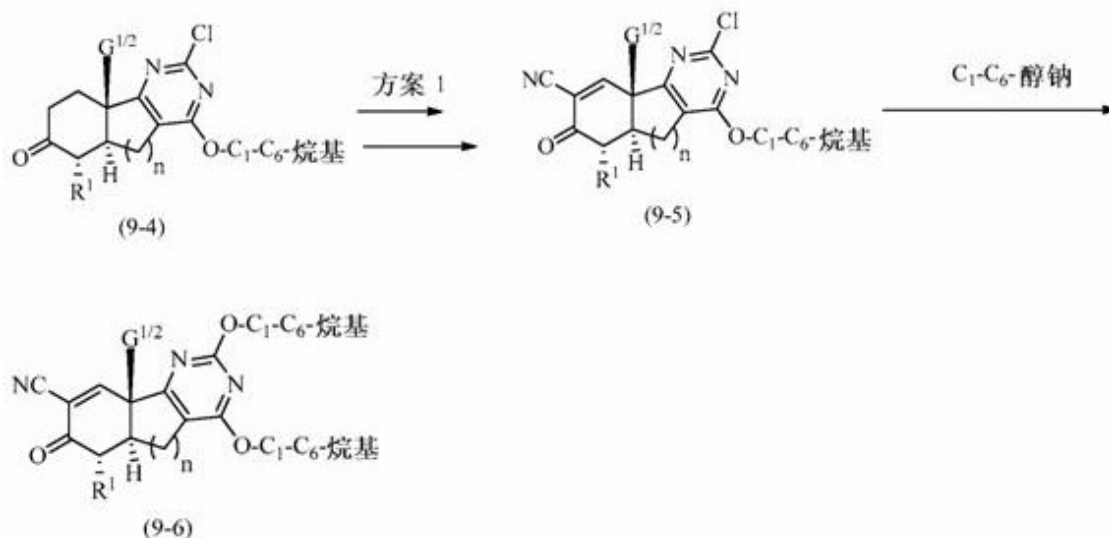
[0890] 如方案8中图示说明的,式(1-8)的化合物可以与脒 $\text{G}^{4a}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 在加热的N,

N-二甲基甲酰胺中反应以产生式(8-1)的化合物。已经显示式(8-1)的化合物至式(8-2)的化合物的转化类似于方案1。也可以用胍 C_1-C_6 -烷基-NH-C(=NH)NH₂在叔丁醇钾存在下在加热的叔丁醇中处理式(1-8)的化合物以产生式(8-3)的化合物。可以使用方案1中所示的合适的步骤将式(8-3)的化合物转化为式(8-4)的化合物。式(8-2)和式(8-4)的化合物代表式(I)的化合物。

[0891] 方案9

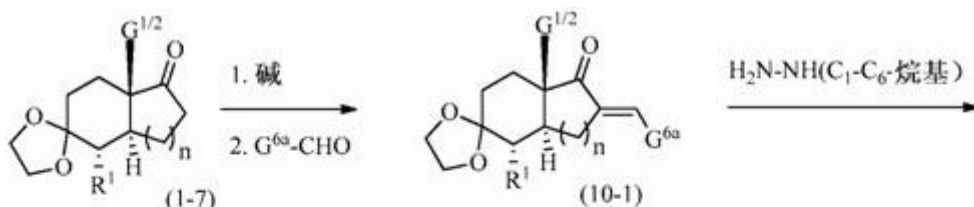


[0892]

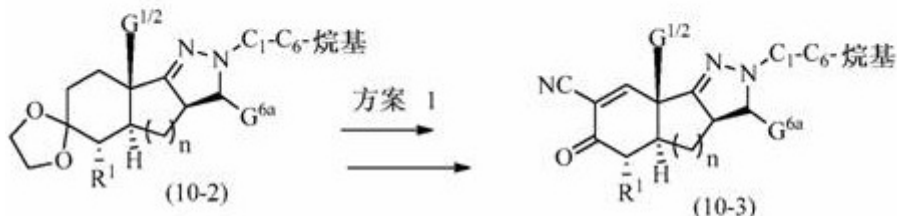


[0893] 如方案9中所示,可以用硫脲在叔丁醇钾存在下在加热的叔丁醇中处理式(1-8)的化合物以产生式(9-1)的化合物。式(9-1)的化合物可以与加热的氯乙酸反应然后在添加水后再次加热以产生式(9-2)的化合物。用加热的三氯氧化磷和二异丙基乙胺处理产生式(9-3)的化合物。式(9-3)的化合物可以与 C_1-C_6 -醇钠在相应的加热的 C_1-C_6 -醇中反应以产生式(9-4)的化合物。可以使用方案1中所示的合适的步骤将式(9-4)的化合物转化为式(9-5)的化合物。式(9-5)的化合物可以与 C_1-C_6 -醇钠在相应的加热的 C_1-C_6 -醇中反应以产生式(9-6)的化合物。式(9-5)和式(9-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0894] 方案10

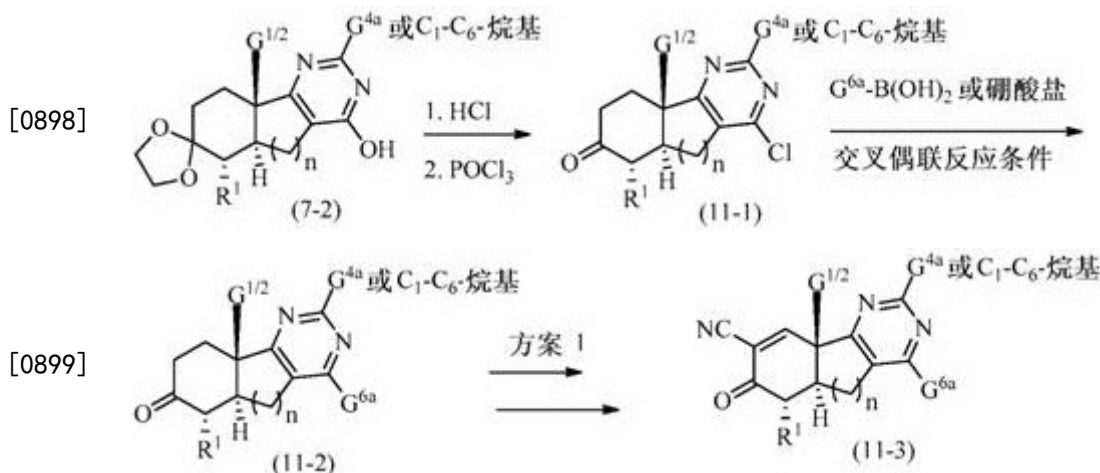


[0895]



[0896] 可以通过首先在冷 (-78℃) 四氢呋喃中用碱例如二异丙基酰胺锂将式 (1-7) 的化合物去质子化, 然后添加醛 $G^{6a}-CHO$, 然后逐渐加温至室温将式 (1-7) 的化合物转化为式 (10-1) 的化合物以产生式 (10-1) 的化合物。式 (10-1) 的化合物可以与烷基肼在加热的异丙醇中反应以产生式 (10-2) 的化合物。可以用方案1中所示的合适的步骤处理式 (10-2) 的化合物以产生式 (10-3) 的化合物。式 (10-3) 的化合物代表式 (I) 的化合物。

[0897] 方案11

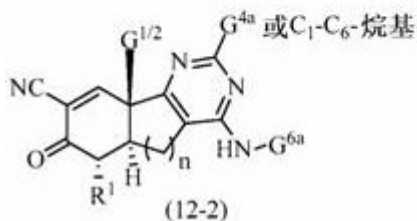


[0900] 如方案1中所示, 可以在用溶剂例如加热的四氢呋喃中的水性酸处理, 然后通过用三氯化磷在碱例如二异丙基乙胺存在下在加热的甲苯中处理氯化时除去式 (7-2) 的化合物的缩酮以产生式 (11-1) 的化合物。钯催化的与硼酸 $G^{6a}-B(OH)_2$ 或其它合适的偶联配偶体的交叉偶联反应产生式 (11-2) 的化合物。可以使用方案1中所示的合适的后续步骤将式 (11-1) 的化合物转化为式 (11-2) 的化合物以产生式 (11-3) 的化合物。式 (11-3) 的化合物代表式 (I) 的化合物。

[0901] 方案12

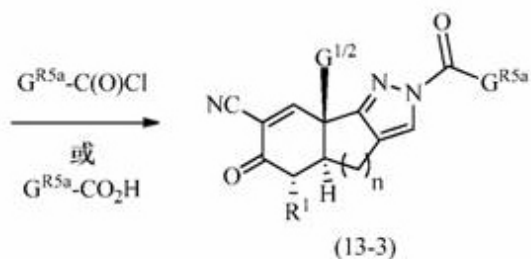
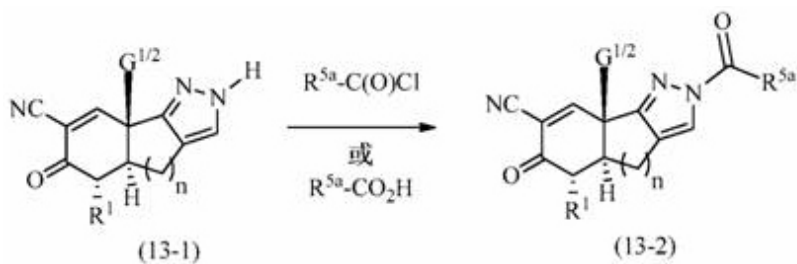


[0902]

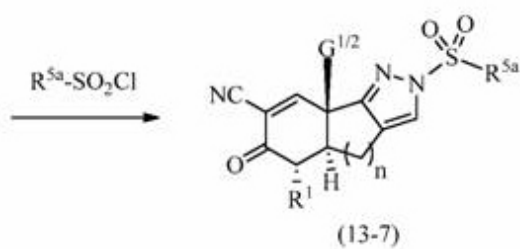
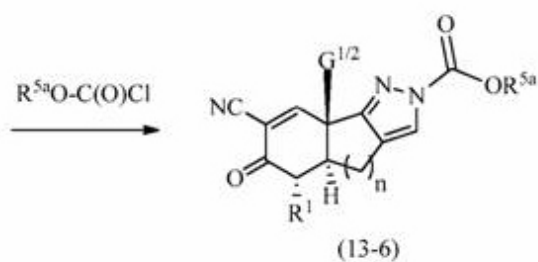
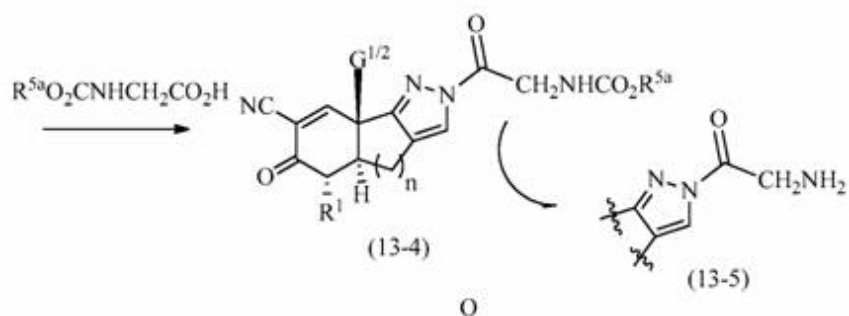


[0903] 如方案12中所示,式(11-1)的化合物也可以经历钯催化的与胺 $\text{G}^{6a}\text{-NH}_2$ 的交叉偶联反应以产生式(12-1)的化合物。可以使用方案1中所示的合适的步骤将式(12-1)的化合物转化为式(12-2)的化合物。式(12-2)的化合物代表式(I)的化合物。

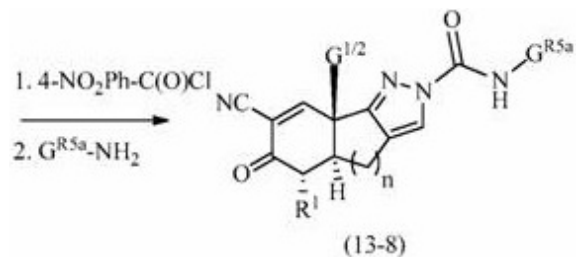
[0904] 方案13



[0905]



[0906]



[0907] 如方案13中所示,可以以许多方式将式(13-1)的化合物的吡唑部分改性。例如,羧酸 $R^{5a}\text{-CO}_2\text{H}$ 可以偶联至吡唑部分以产生式(13-2)的化合物。由羧酸和吡唑的胺的混合物产

生酰胺的已知条件的实例包括但不限于添加偶联剂,例如但不限于 N -(3-二甲基氨基丙基)- N' -乙基碳二亚胺(EDC或EDCI)、1,3-二环己基-碳二亚胺(DCC)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOPCl)、双(二甲基氨基)(3-氧化(oxido)-1*H*-苯并三唑-1-基)甲基鎓(methylium)六氟磷酸盐(HATU)、0-苯并三唑-1-基- N,N,N',N' -四甲基脲鎓(tetramethyluronium)四氟硼酸盐(TBTU)和2-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓(tetramethylisouronium)六氟磷酸盐(V)(HBTU)。偶联剂可以作为固体、溶液或作为结合至固体载体树脂的试剂添加。除偶联剂外,辅助偶联剂可以促进偶联反应。经常用于偶联反应的辅助偶联剂包括但不限于(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)和1-羟基苯并三唑(HOBT)。反应可以任选在碱例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下进行。偶联反应可以在溶剂,例如但不限于四氢呋喃、 N,N -二甲基甲酰胺、二氯甲烷和乙酸乙酯中进行。反应可以在环境温度或升高的温度下进行。或者,式(13-2)的化合物可以通过使式(13-1)的化合物与酰基氯 $R^{5a}-C(=O)Cl$ 在叔胺碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下在溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷中反应产生。式(13-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0908] 式(13-3)的化合物可以通过 $G^{R^{5a}}-CO_2H$ 或 $G^{R^{5a}}-C(=O)Cl$ 在以上段落对式(13-2)的化合物的形成描述的条件下反应形成。式(13-3)的化合物代表式(I)的化合物。

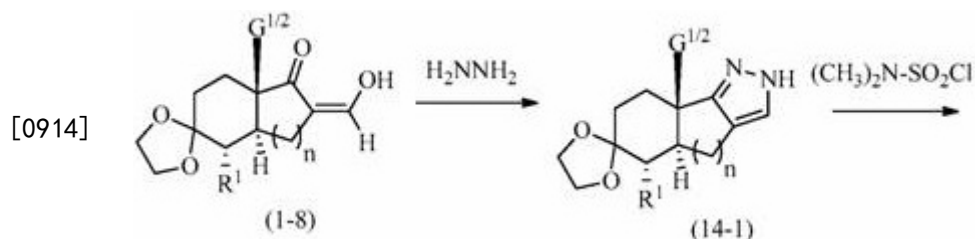
[0909] 式(13-4)的化合物可以通过受保护氨基酸 $R^{5a}O_2CNHCH_2CO_2H$ 与式(13-1)的化合物在上文对式(13-2)的化合物的形成描述的酰胺结合偶联条件下的偶联形成。式(13-4)的化合物代表式(I)的化合物。然后,可以通过在本领域技术人员已知的条件下除去保护基将式(13-4)的化合物转化为式(13-5)的化合物。式(13-5)的化合物代表式(I)的化合物。

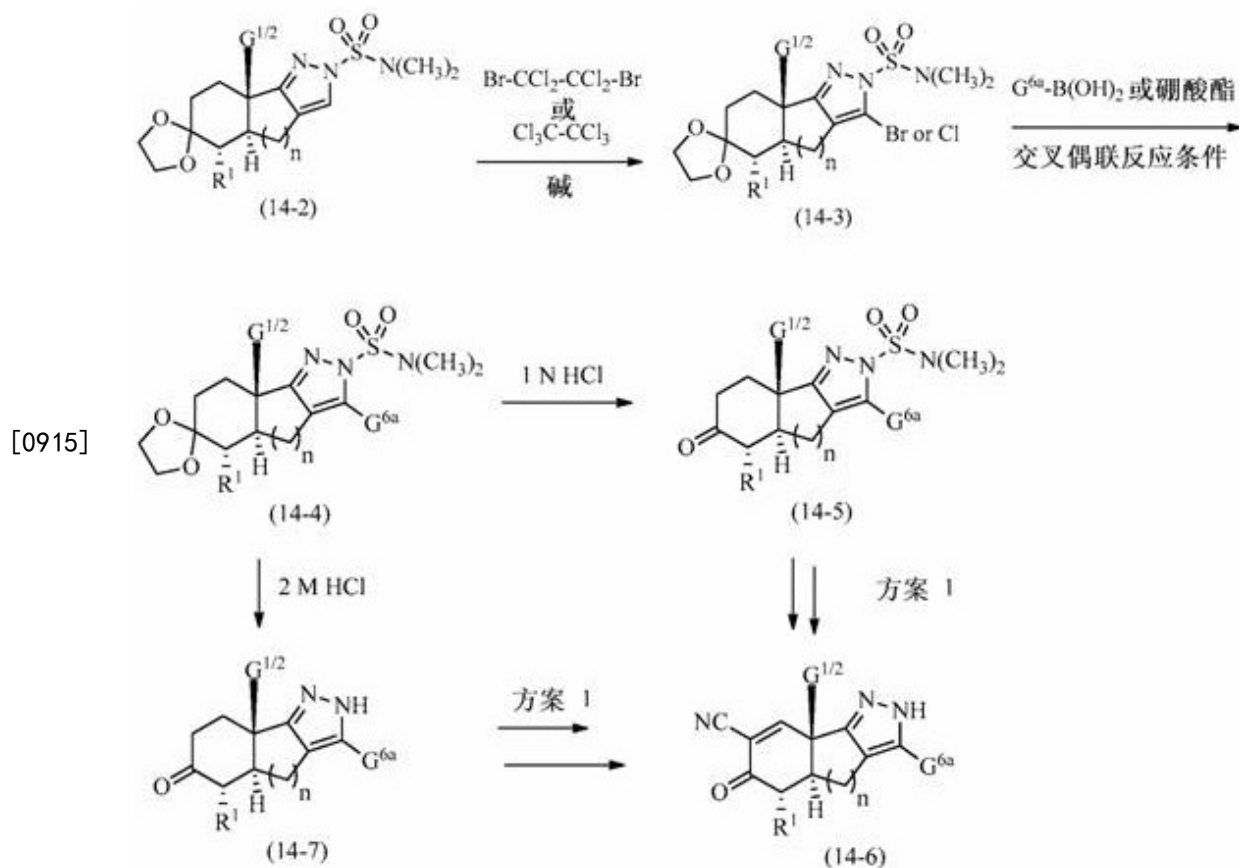
[0910] 式(13-6)的化合物可以通过使式(13-1)的化合物与 $R^{5a}O-C(=O)Cl$ 在叔胺碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下在溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷中反应产生。式(13-6)的化合物代表式(I)的化合物。

[0911] 式(13-7)的化合物可以通过使式(13-1)的化合物与 $R^{5a}SO_2Cl$ 在叔胺碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下在溶剂例如二氯甲烷中反应产生。式(13-7)的化合物代表式(I)的化合物。

[0912] 式(13-8)的化合物可以由式(13-1)的化合物在两步法中制备。初始步骤包括式(13-1)的化合物与4-硝基苯基氯甲酸酯在叔胺碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺存在下在溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷中反应。然后,中间物4-硝基苯基甲酸酯与胺 $G^{R^{5a}}-NH_2$ 在二氯甲烷中的反应产生式(13-8)的化合物。式(13-8)的化合物代表式(I)的化合物。

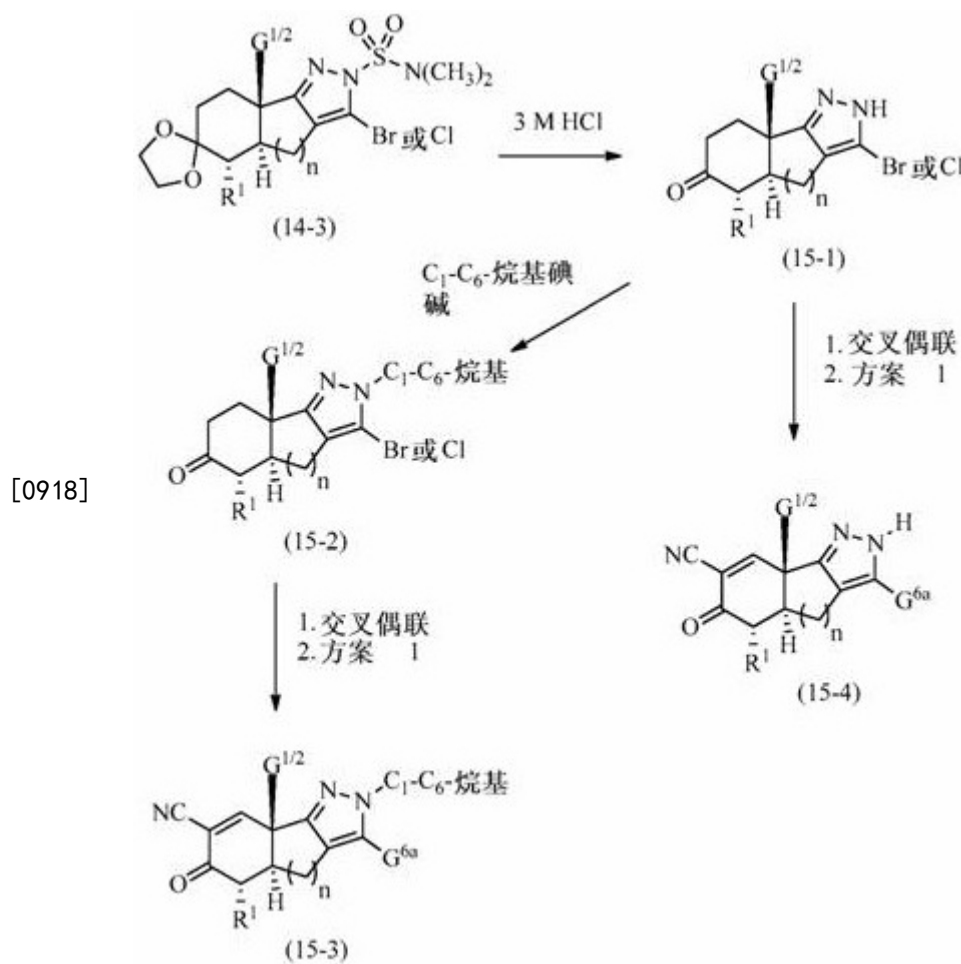
[0913] 方案14





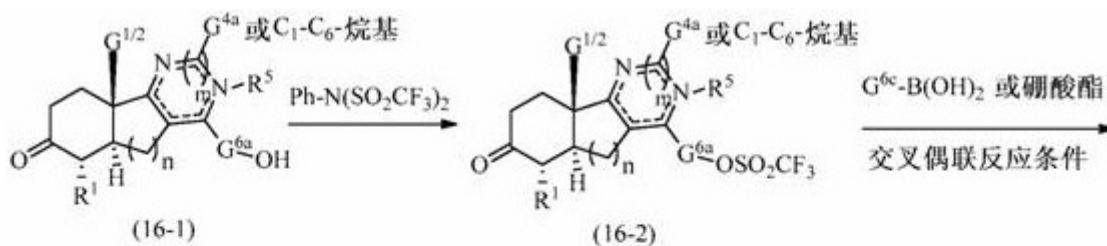
[0916] 如方案14中所示,式(14-6)的化合物(其代表式(I)的化合物)可以由式(1-8)的化合物制备。因此,如方案3中所述,式(1-8)的化合物可以与胍反应以产生式(14-1)的化合物。式(14-1)的化合物与二甲基胺磺酰氯在碱例如三乙胺存在下在溶剂例如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃中的反应产生式(14-2)的化合物。可以通过用1,2-二溴四氯乙烷或六氯乙烷和六甲基二硅基胺基锂在四氢呋喃中在 -78°C 下处理将式(14-2)的化合物卤化以产生式(14-3)的化合物。式(14-3)的化合物可以在钯催化的交叉偶联反应条件下与 $\text{G}^{6a}\text{-B(OH)}_2$ 或其它合适的偶联配偶体反应以产生式(14-4)的化合物。可以在酸性条件下除去式(14-4)的化合物的缩酮以产生式(14-5)的化合物。然后可以使用方案1中描述的合适的步骤将式(14-5)的化合物转化为式(14-6)的化合物。在该顺序下,用羟胺将磺酰胺裂开。或者,可以在更强的酸性条件下处理式(14-4)的化合物以产生式(14-7)的化合物。然后可以使用方案1中描述的合适的步骤将式(14-7)的化合物转化为式(14-6)的化合物。

[0917] 方案15

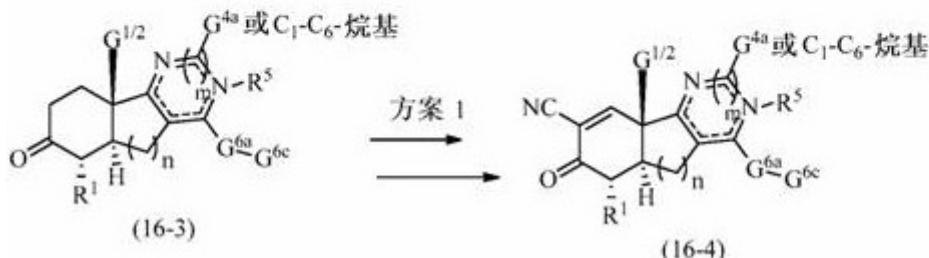


[0919] 在方案15中,将式(14-3)的化合物转化为式(15-3)和式(15-4)的化合物。式(15-3)和式(15-4)的化合物代表式(I)的化合物。可以在酸性条件例如3 M HCl下在加热的四氢呋喃中处理式(14-3)的化合物以产生式(15-1)的化合物。可以用烷基卤化物,例如甲基碘在碱例如碳酸钾存在下在加热的N,N-二甲基甲酰胺中将式(15-1)的化合物烷基化以产生式(15-2)的化合物。可以在如式(14-3)的化合物至式(14-4)的化合物的转化的所述的钯催化的交叉偶联反应条件下处理式(15-2)的化合物以引入 G^{6a} 部分。然后使用方案1中所述的合适的步骤提供式(15-3)的化合物。用于将式(15-2)的化合物转化为式(15-3)的化合物的顺序可以应用于式(15-1)的化合物以产生式(15-4)的化合物。

[0920] 方案16

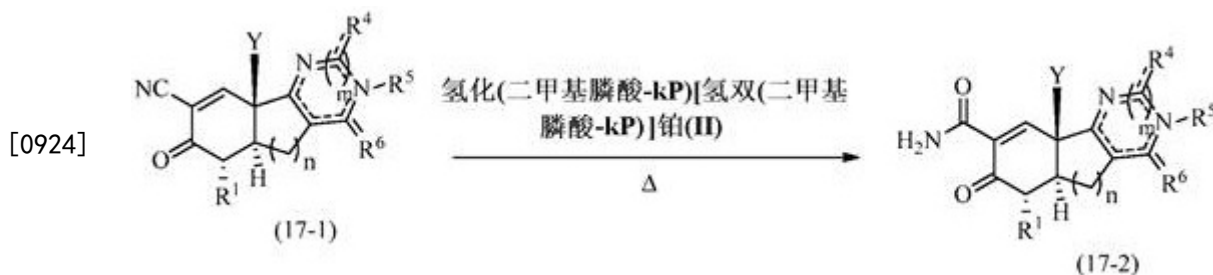


[0921]



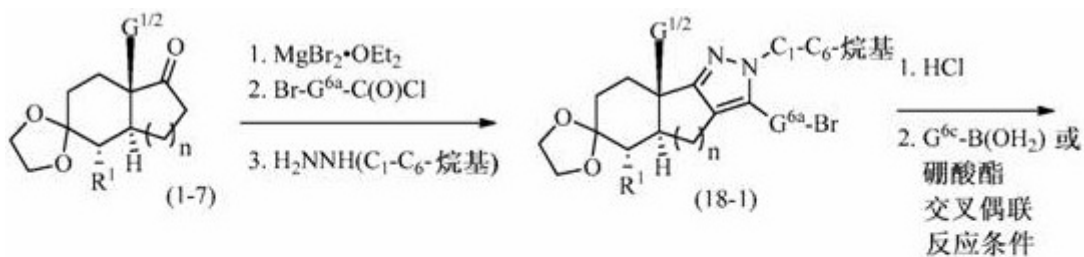
[0922] 如方案16中所示,可以将式(16-1)的化合物(其可以使用以上方案中描述的方法制备)转化为式(16-4)的化合物。可以通过用N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺、三乙胺和催化剂4-二甲基氨基吡啶在二氯甲烷中处理将式(16-1)的化合物转化为式(16-2)的化合物。式(16-2)的化合物可以在钯催化的交叉偶联反应条件下与 $\text{G}^{6a}\text{-B(OH)}_2$ 或其它合适的偶联配偶体反应以产生式(16-3)的化合物。然后可以使用方案1中描述的合适的步骤将式(16-3)的化合物转化为式(16-4)的化合物。式(16-4)的化合物代表式(I)的化合物。

[0923] 方案17

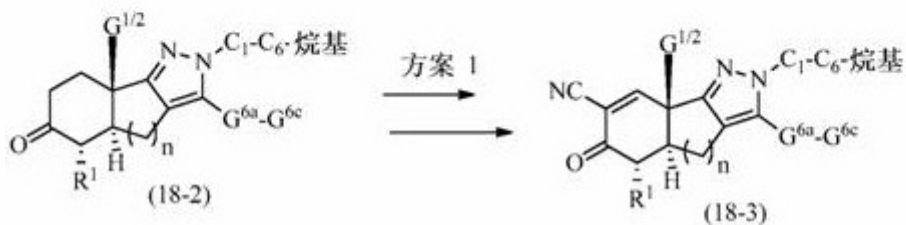


[0925] 如方案17中所示,可以将式(17-1)的化合物(其可以使用以上方案中描述的方法制备)转化为式(17-2)的化合物。可以用氢化(二甲基膦酸-kP)[氢双(二甲基膦酸-kP)]铂(II) (hydrido(dimethylphosphinous acid-kP)[hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)]platinum(II))处理式(17-1)的化合物在加热的80%乙醇中处理式(17-1)的化合物以产生式(17-2)的酰胺。式(17-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0926] 方案18

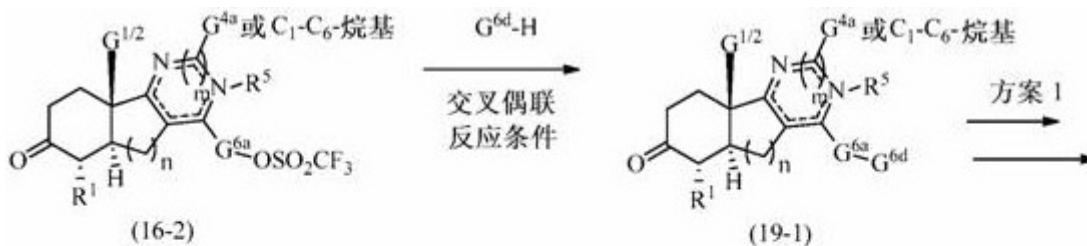


[0927]

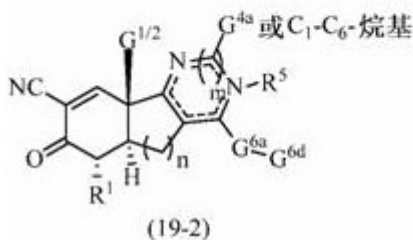


[0928] 如方案18中所示,可以将式(1-7)的化合物转化为式(18-3)的化合物。可以用溴化镁乙醚合物在碱例如二异丙基乙胺存在下在二氯甲烷中处理式(1-7)的化合物。然后可以添加羧酸氯化物 $\text{Br}-\text{G}^{6a}-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 以产生中间物 β -二酮。如方案3中所述与肼 $\text{H}_2\text{NNH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-烷基})$ 缩合产生式(18-1)的化合物。可以通过用酸例如4 N HCl 在二氧杂环己烷中处理除去式(18-1)的化合物的缩酮。然后钯催化的与硼酸 $\text{G}^{6c}-\text{B}(\text{OH})_2$ 或其它合适的偶联配偶体的交叉偶联产生式(18-2)的化合物。可以使用方案1中描述的合适的步骤将式(18-2)的化合物转化为式(18-3)的化合物。式(18-3)的化合物代表式(I)的化合物。

[0929] 方案19



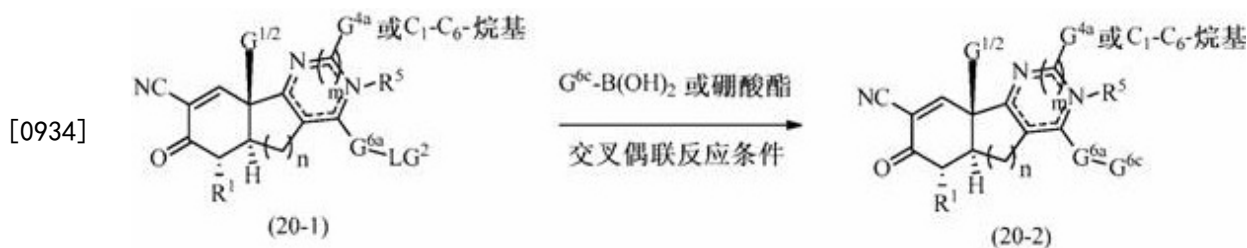
[0930]



[0931] 如方案19中图示说明的,可以将式(16-2)的化合物转化为式(19-1)的化合物,其代表式(19-2)的化合物。式(16-2)的化合物可以与含有仲胺部分作为杂环的一部分的杂环在钯催化的交叉偶联反应条件下反应以产生式(19-1)的化合物。可以使用方案1中描述的合适的反应将式(19-1)的化合物转化为式(19-2)

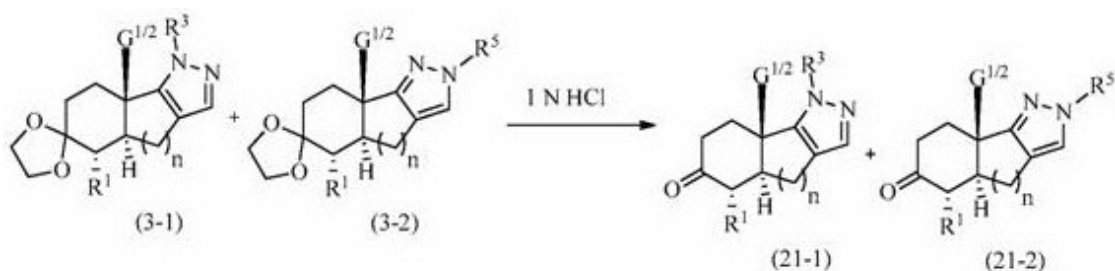
[0932] 的化合物。

[0933] 方案20

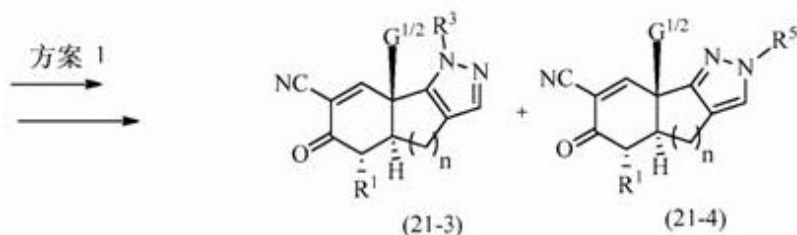


[0935] 如方案20中图示说明的,式(20-1)的化合物(其使用以上方案中描述的方法制备并且其中LG²是离去基团(氯、溴、碘、磺酸基))可以在钯催化的交叉偶联反应条件下与硼酸G^{6c}-B(OH)₂、类似的硼酸酯或其它合适的偶联配偶体反应以产生式(20-2)的化合物。式(20-2)的化合物代表式(I)的化合物。

[0936] 方案21



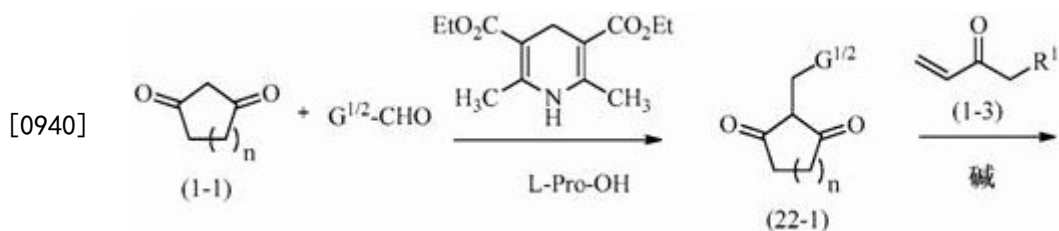
[0937]

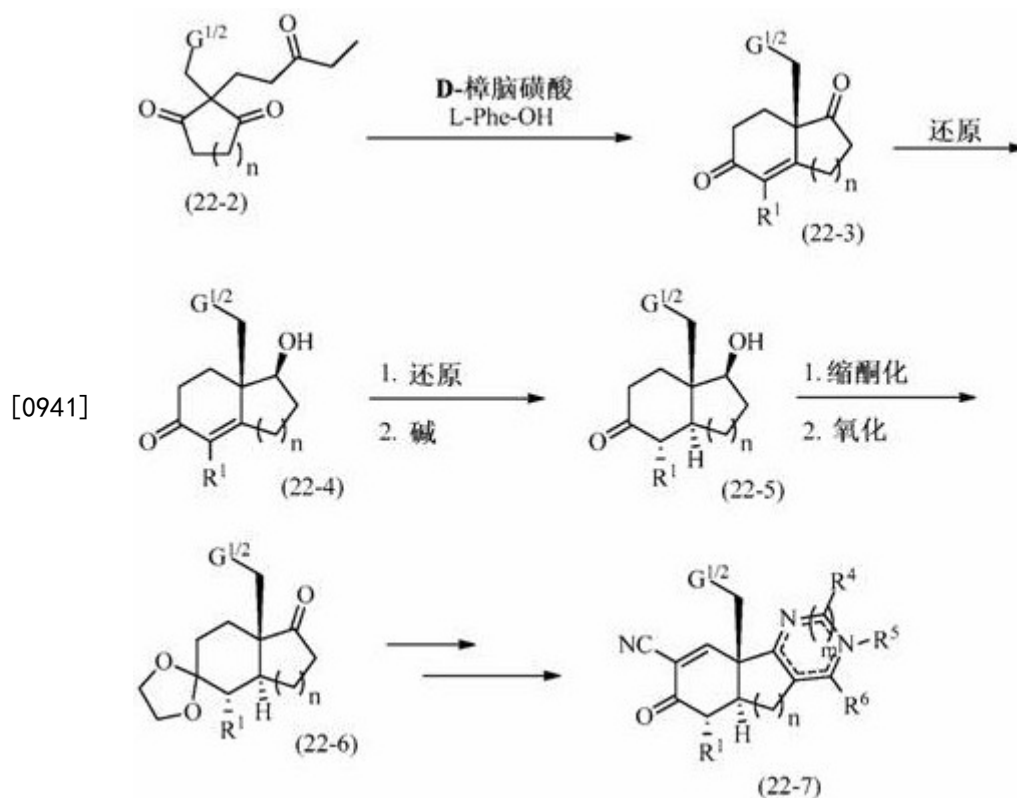


通过色谱法分离

[0938] 如方案21中所示,式(3-1)和式(3-2)的化合物可以与1 N HCl在甲醇中在室温或接近室温下反应以产生式(21-1)和式(21-2)的化合物。可以使式(21-1)和式(21-2)的化合物的混合物通过方案1中描述的合适的步骤以产生式(21-3)和式(21-4)的化合物。可以通过色谱法分离式(21-3)和式(21-4)的化合物(其各自代表式(I)的化合物)。

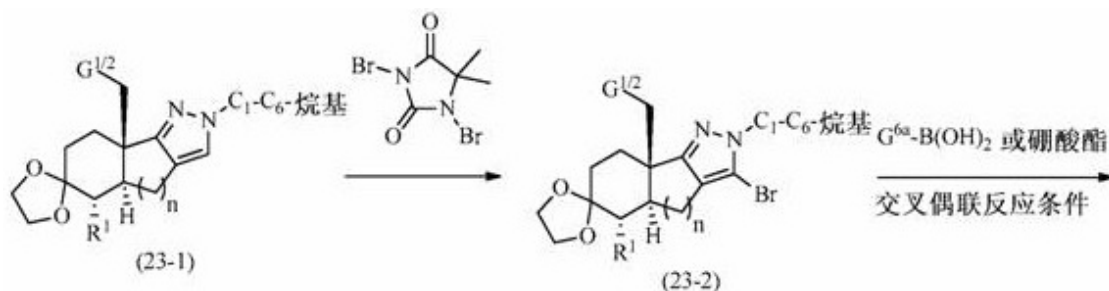
[0939] 方案22



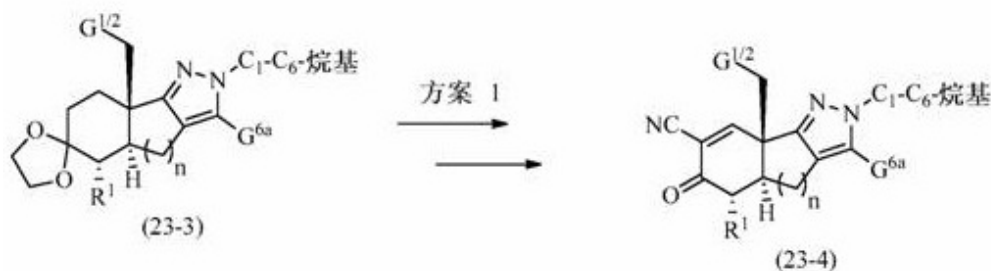


[0942] 如方案22中图示说明的,可以将式(1-1)的化合物转化为式(22-7)的化合物,其代表式(I)的化合物。因此,式(1-1)的化合物可以与醛 $G^{1/2}$ -CHO(其中 $G^{1/2}$ 代表如概述中所述的 G^1 或 G^2)在L-脯氨酸和二氢吡啶存在下在溶剂例如二氯甲烷中在室温或接近室温下反应以产生式(22-1)的化合物。式(22-1)的化合物与式(1-3)的乙烯基酮在碱例如三乙胺存在下在室温或接近室温下在溶剂例如乙腈中的反应产生式(22-2)的化合物。式(22-2)的化合物可以在L-苯基丙氨酸和D-樟脑磺酸存在下在加热的乙腈中反应以产生式(22-3)的化合物。可以用还原剂例如硼氢化钠在溶剂例如乙醇中还原式(22-3)的化合物以获得式(22-4)的化合物。可以通过催化氢化使用钯碳催化剂在溶剂例如乙酸乙酯中还原式(22-4)的化合物中的碳-碳双键。然后用碱例如二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯在四氢呋喃中或用甲醇钠在甲醇中差向异构化产生式(22-5)的化合物。两步法将式(22-5)的化合物转化为式(22-6)的化合物。用乙二醇在苯或甲苯中用催化量的对甲苯磺酸在Dean-Stark条件下缩酮化保护酮。然后用吡啶重铬酸盐在二氯甲烷中氧化仲醇产生式(22-6)的化合物。可以使用以上方案中描述的方法将式(22-6)的化合物转化为式(22-7)的化合物。

[0943] 方案23



[0944]



[0945] 如方案23中所示,可以将式(23-1)的化合物转化为式(23-4)的化合物,其代表式(I)的化合物。可以用例如1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲在二氯甲烷中在0℃或接近0℃下将式(23-1)的化合物溴化以产生式(23-2)的化合物。式(23-2)的化合物可以与硼酸 $\text{G}^{6a}\text{-B(OH)}_2$ 或其它合适的偶联配偶体在钯催化的交叉偶联反应条件下反应以产生式(23-3)的化合物。使用方案1中描述的合适的步骤将式(23-3)的化合物转化为式(23-4)的化合物。

[0946] 各步骤的最佳反应条件和反应时间可以根据使用的特定反应物和使用的反应物中存在的取代基变化。除非另有说明,溶剂、温度和其它反应条件可以由本领域一般技术人员容易地选择。在实施例部分提供具体程序。可以以常规方式,例如通过从残余物中除去溶剂并进一步根据本领域中通常已知的方法,例如但不限于结晶、蒸馏、萃取、研磨和色谱法纯化后处理反应。除非另有描述,起始材料和试剂商购可得或可以由本领域技术人员由市售材料使用化学文献中描述的方法制备。

[0947] 常规实验,包括适当操作反应条件、试剂和合成路线的顺序、保护不能与反应条件相容的任何化学官能团和在方法的反应顺序的合适的点去保护包括在本发明的范围内。合适的保护基和使用这样的合适的保护基保护和去保护不同取代基的方法对本领域技术人员是公知的,其实例可见于T. Greene和P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999),其通过引用以其全部并入本文。本发明的化合物的合成可以通过类似于描述在上文和具体实施例中描述的合成方案中的方法完成。

[0948] 起始材料(如果不商购可得)可通过选自下列的方法制备:标准有机化学技术、类似于已知、结构类似的化合物的合成技术或类似于上述方案或合成实施例部分中描述的方法的技术。

[0949] 当需要光学活性形式的本发明的化合物时,其可以通过进行本文描述的一个程序,使用光学活性起始材料(例如通过合适反应步骤的不对称诱导(induction)制备)或通过化合物或中间物的立体异构体的混合物的拆分(resolution),使用标准方法(例如色谱分离、再结晶或酶促拆分)获得。

[0950] 类似地,当需要本发明的化合物的纯几何异构体时,其可以通过进行一个上述程

序,使用纯几何异构体作为起始材料或通过化合物或中间物的几何异构体的混合物的拆分,使用标准方法例如色谱分离获得。

[0951] 可以意识到,如实施例部分举例说明的合成方案和具体实施例是示例性的并且不应被解读为限制本发明的范围,因为该范围在所附权利要求书中限定。合成方法和具体实施例的所有替代、修改和等同物包括在权利要求书的范围内。

[0952] E. 实施例

[0953] 缩写:ee:对映体过量;HPLC:高效液相色谱;psig:气体的磅每平方英寸;v/v:体积/体积;和w/w:重量/重量。

[0954] 实施例1

[0955] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[0956] 实施例1A

[0957] 2-苯基环己-1,3-二酮

[0958] 在5L圆底烧瓶中装有溴苯(0.109 L,1038 mmol)、叔戊醇(1L)和二氧杂环己烷(2L)并将内容物用N₂吹扫45分钟。在5L圆底烧瓶中装有磷酸三钾(459 g,2163 mmol)、1,3-环己二酮(100 g,865 mmol)、乙酸钡(II)(3.59 g,16.00 mmol)和2-(二-叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(10 g,32.0 mmol)并将内容物用N₂吹扫45分钟。然后经由套管将溴苯溶液转移至容纳1,3-环己二酮的容器并将反应加热至回流过夜。在冷却至室温后,伴随混合将反应混合物分配在乙酸乙酯(2L)和10% HCl(3L)中。用乙酸乙酯(2L)分离和萃取较低的含水层。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤并浓缩。将残余物吸收(take up)在甲苯(1L)中并再次浓缩。将残余物吸收在甲苯(500 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,通过过滤收集固体,用甲苯(2 × 100 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以提供标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.18 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.65 - 2.39 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 2H)。

[0959] 实施例1B

[0960] (8aR)-5-甲基-8a-苯基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[0961] 在5L圆底烧瓶中装有乙腈(1.5L)中的实施例1A的产物(163 g,903 mmol)。添加三乙胺(252 mL,1805 mmol)和乙基乙烯基酮(135 mL,1.35 mol),并将内容物加温至75℃并搅拌过夜。冷却后,浓缩反应混合物。将残余物吸收在二甲亚砜(500 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(227 g,903 mmol)和L-苯基丙氨酸(149 g,903 mmol)并将内容物加温至45℃66小时。冷却后,将反应混合物倒入饱和含水NH₄Cl(500 mL)、水(500 mL)和甲基叔丁基醚(500 mL)中。在混合10分钟后,通过过滤除去固体并将层分离。用甲基叔丁基醚(500 mL)萃取含水层。将合并的有机层用水(300 mL)和盐水(300 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过色谱法经硅胶在Teledyne Isco Combiflash Torrent®系统上使用750 g RediSep®硅胶柱:乙酸乙酯/己烷0:1(2柱体积)直至1:1(经8柱体积梯度)纯化。将含有产物的部分合并并在减压下浓缩。将该65% ee材料吸收在环己烷(500 mL)中搅拌过夜。通过过滤使用环己烷(2 × 100 mL)冲洗除去外消旋固体并将滤液浓缩以提供标题化合物,其使用Chiralpak® AS-H柱(4.6 mm ID × 25 cm, 5微米),用庚烷中的10%乙醇,在1.0 mL/分钟下洗脱(主要对映体在10.4分钟洗脱并且次要对映体在15.1分钟洗脱)测定为

95% ee。(140 g,61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 2H)。

[0962] 实施例1C

[0963] (4aR,5S)-5-羟基-1-甲基-4a-苯基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[0964] 在3L夹套圆底烧瓶中装有乙醇(1.4L)中的实施例1B的产物(140.5 g,552 mmol),并将溶液冷却至-5℃。逐滴添加硼氢化钠(6.28 g, 166 mmol)在乙醇(1.0 L)中的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌4小时。将反应混合物小心用乙酸(100 mL)淬灭并加温至23℃。在搅拌过夜后,浓缩混合物。将残余物分配在甲基叔丁基醚(1 L)和10%氯化铵水溶液(500 mL)之间。分离层并将有机层用10%氯化铵水溶液(500 mL)和盐水(200 mL)洗涤。将有机溶液浓缩,吸收在乙醇(750 mL)中并过滤。通过缓慢添加水(1.125 L)并冷却所得浆料至5℃固化产物。通过过滤收集产物并用水中的冷的40%乙醇(100 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以提供标题化合物(99.0 g,70%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 3.83 (ddd, J = 10.8, 4.6, 3.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.93 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.46 (m, 2H)。

[0965] 实施例1D

[0966] (1S,4aS,5S,8aS)-5-羟基-1-甲基-4a-苯基八氢化萘-2(1H)-酮

[0967] 在2L Parr搅拌压力反应器中装有13.2 g的5% Pd/C(20重量%的装填的物质)。在氮气物流下,将实施例1C的产物(66 g,0.257 mol)和四氢呋喃(530 mL)和吡啶(130)的溶液添加至反应器。用氮气和氢气吹扫反应器。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌过夜同时保持温度在22-25℃。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(6 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物并将残余物吸收在甲苯(500 mL)中。将所得溶液用10% HCl (2 × 200 mL)和盐水(100 mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。原样使用甲苯溶液而没有纯化。

[0968] 实施例1E

[0969] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-1'-甲基-4a'-苯基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[0970] 向来自实施例1D的甲苯溶液添加乙二醇(74 mL,1.3 mol,5当量)和对甲苯磺酸(5 g,26.5 mL)并将所得混合物加热至回流,用Dean Stark除去水。在反应完成后,将混合物冷却至室温并将甲苯溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 200 mL)和盐水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤和浓缩以提供标题化合物。

[0971] 实施例1F

[0972] (1'S,4a'S,8a'S)-1'-甲基-4a'-苯基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[0973] 将来自以上实施例1E的残余物溶解在二氯甲烷(800 mL)中并添加吡啶重铬酸盐

(199 g, 529 mmol) 和硫酸镁 (6.4 g)。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。在冷却至室温后, 将混合物过滤通过硅胶塞子 (350 g), 用二氯甲烷 (2.5 L) 冲洗。浓缩滤液并用环己烷 (300 mL) 将剩余固体磨碎。将固体通过过滤收集, 用环己烷 (2 × 50 mL) 洗涤并在真空烘箱中在 50°C 下干燥以提供标题化合物 (45.4 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 - 7.14 (m, 5H), 4.00 - 3.88 (m, 4H), 2.71 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 4H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

[0974] 实施例1G

[0975] (1'S, 4a'S, 6'Z, 8a'S) - 6' - (羟基亚甲基) - 1' - 甲基 - 4a' - 苯基六氢 - 1'H - 螺[1, 3-二氧戊环-2, 2' - 萘] - 5' (3'H) - 酮

[0976] 向冷却至低于 5°C 的实施例1F (28.93 g, 96 mmol) 在甲酸乙酯 (240.0 mL, 2894 mmol) 中的溶液经 30 分钟逐滴添加四氢呋喃中的 1 M 叔丁醇钾溶液。将溶液在降低的温度下搅拌额外 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。通过添加 13% 磷酸钾单碱溶液将溶液调节至 pH 7, 然后在真空下除去挥发物。将所得固体通过过滤收集, 用水洗涤并干燥。再沉淀固体: 将粗固体溶解在乙酸乙酯 (115 mL) 中, 然后添加庚烷 (800 mL), 并加热混合物直至所有固体溶解。将溶液冷却并在真空下浓缩至 50% 体积并在冷冻机中在低于 0°C 下冷却 20 小时。将固体通过过滤收集, 用冷庚烷 (200 mL) 洗涤并干燥以产生 29.5 g (93%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99 (d, *J* = 6.51 Hz, 3 H) 1.29 (td, *J* = 13.77, 3.69 Hz, 1 H) 1.63 (dt, *J* = 13.53, 3.48 Hz, 1 H) 1.80 - 2.23 (m, 8 H) 2.55 (dt, *J* = 17.97, 6.47 Hz, 1 H) 3.95 (s, 4 H) 7.20 - 7.35 (m, 3 H) 7.49 (d, *J* = 7.70 Hz, 2 H) 13.78 (d, *J* = 9.87 Hz, 1 H)。

[0977] 实施例1H

[0978] (6aS, 7S, 10aS) - 7-甲基 - 10a-苯基 - 5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢 - 6H-螺[苯并[h]喹啉-8, 2' - [1, 3]二氧戊环]

[0979] 向实施例1G (1.2 g, 3.65 mmol) 在异丙醇 (25 mL) 中的溶液添加乙酸甲脒 (1.52 g, 14.62 mmol) 和哌啶 (1.45 g, 14.62 mmol)。将反应混合物在 95°C 下加热 24 小时。将冷却的溶液用饱和 NaH₂PO₄ 水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以提供标题化合物。

[0980] 实施例1I

[0981] (6aS, 7S, 10aS) - 7-甲基 - 10a-苯基 - 5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) - 酮

[0982] 在室温下向实施例1H (1.23 g, 3.66 mmol) 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液添加 3 M HCl (7.3 mL, 21.94 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将溶液用水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH 7 并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分。在 Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上使用 24 g RediSep® 硅胶预装柱, 用二氯甲烷中的 0-3% 甲醇洗脱来纯化残余物以产生标题化合物 (0.620 g, 58%)。MS (APCI+) *m/z* 293 (M+H)⁺。

[0983] 实施例1J

[0984] (6aS, 7S, 9Z, 10aS) - 9- (羟基亚甲基) - 7-甲基 - 10a-苯基 - 5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) - 酮

[0985] 向实施例1I (0.620 g, 2.12 mmol) 在甲酸乙酯 (5.18 mL, 63.6 mmol) 中的溶液添

加甲醇中的25%甲醇钠(2.31 mL, 10.6 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将溶液用饱和 NaH_2PO_4 水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供标题化合物。MS (APCI+) m/z 321 (M+H)⁺。

[0986] 实施例1K

[0987] (6aS, 7S, 11aS) -7-甲基-11a-苯基-5, 6, 6a, 7, 11, 11a-六氢[1, 2] 苯并噻唑并[6, 5-*h*] 喹啉

[0988] 向实施例1J (0.600 g, 1.87 mmol) 在乙醇(15 mL) 中的溶液添加盐酸羟胺(0.521 g, 7.49 mmol)。将反应混合物在65°C下加热3小时。将冷却的溶液用水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至pH 7并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层并将残余物在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用RediSep® 12 g硅胶预装柱, 用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱来纯化以产生标题化合物(0.284 g, 48%)。MS (APCI+) m/z 318 (M+H)⁺。

[0989] 实施例1L

[0990] (6aS, 7S, 10aS) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢苯并[*h*] 喹啉-9-甲腈

[0991] 向实施例1K (0.284 g, 0.895 mmol) 在甲醇(8 mL) 和四氢呋喃(2 mL) 中的溶液添加甲醇中的25%甲醇钠(0.778 mL, 33.58 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后用饱和 NaH_2PO_4 水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供标题化合物。

[0992] 实施例1M

[0993] (6aS, 7S, 10aR) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*] 喹啉-9-甲腈

[0994] 向在冰水浴中冷却至0°C的实施例1L (0.284 g, 0.895 mmol) 在二甲基甲酰胺(10 mL) 中的溶液添加1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲(0.128 g, 0.447 mmol)。将该溶液在0°C下搅拌1小时, 添加吡啶(0.724 mL, 8.95 mmol) 并将溶液在55°C下加热2小时。将冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤并浓缩。将残余物在12 g RediSep® 硅胶预装柱上使用Teledyne Isco Combiflash® Rf系统用庚烷中的0-25%乙酸乙酯洗脱来纯化以产生0.142 g (50%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20 (d, J = 6.61 Hz, 3 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.98 (dd, J = 13.93, 7.54 Hz, 1 H) 2.34 (td, J = 12.85, 2.39 Hz, 1 H) 2.46 (td, J = 13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.98 - 3.18 (m, 2 H) 6.78 (dd, J = 7.64, 1.90 Hz, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 8.72 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 316 (M+H)⁺。

[0995] 实施例2

[0996] 外消旋 - (5aS, 6S, 9aR) -2, 6-二甲基-7-氧代-3, 9a-二苯基-4, 5, 5a, 6, 7, 9a-六氢-2*H*-苯并[*g*] 喹啉-8-甲腈

[0997] 实施例2A

[0998] 2-苯基环己-1, 3-二酮

[0999] 用 N_2 吹扫容纳环己-1, 3-二酮(44.88 g, 400 mmol)、 K_3PO_4 (169 g, 797 mmol)、乙酸钡(0.881 g, 3.93 mmol) 和2-(二-叔丁基膦基) 联苯(2.0 g, 6.70 mmol) 的烧瓶。添加溴苯(96 g, 611 mmol) 和无水二氧杂环己烷(260 mL) 并用 N_2 吹扫烧瓶。将反应混合物以10度

增量,在大约10分钟间隔下逐步由50℃加温至100℃。然后伴随搅拌将反应混合物在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却至约50℃并倒入水(1 L)中并添加冰以使温度至室温。通过小心添加HCl水溶液(12 N)将pH调节至约1.0至1.5并将形成的沉淀物通过过滤收集,用水(300 mL)和甲苯(3 × 200 mL)洗涤并在空气物流中,然后在高真空度下干燥以产生标题化合物59.42 g, (79%)。MS (APCI) m/z 189 (M+H)⁺。

[1000] 实施例2B

[1001] 2-(3-氧代戊基)-2-苯基环己-1,3-二酮

[1002] 在氮气下将乙基乙烯基酮(35 g, 416 mmol)逐滴添加至实施例2A(63.63 g, 338 mmol)和乙腈(500 mL)的搅拌混合物中。在室温下添加三乙胺(75 mL, 539 mmol)并连续搅拌过夜。将反应混合物短暂加温至50℃,然后在室温下搅拌4天,并在减压下浓缩至粘性油。将油吸收在乙酸乙酯(600 mL)中。用饱和磷酸二氢钾水溶液(2 × 200 mL)、氢氧化钠水溶液(1 N, 3 × 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤乙酸乙酯混合物。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩以产生50.72 g, (55 %)的标题化合物。用乙酸乙酯反萃取合并的含水部分产生4.22 g, (5 %)标题化合物的额外级分。MS (APCI) m/z 273.1 (M+H)⁺。

[1003] 实施例2C

[1004] 5-甲基-8a-苯基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[1005] 伴随搅拌过夜将实施例2B(15.94 g, 58.5 mmol)、(S)-苯基丙氨酸(7.62 g, 46 mmol)、D-10-樟脑磺酸(8.11 g, 35 mmol)和乙腈(200 mL)加热至70℃。将反应加热至80℃另外一夜。冷却并浓缩反应混合物并将残余物分配在水(150 mL)和乙酸乙酯(300 mL)之间。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)和盐水(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,17 %乙酸乙酯在己烷中)纯化以产生9.41 g, (63 %)的标题化合物。MS (APCI) m/z 255 (M+H)⁺。

[1006] 实施例2D

[1007] 外消旋-(4aR,5S)-5-羟基-1-甲基-4a-苯基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1008] 将实施例2C(14.58 g, 57 mmol)在乙醇(200 mL)和四氢呋喃(120 mL)中的溶液冷却至0℃。将硼氢化钠(0.723 g, 19.1 mmol)在乙醇(100 mL)中的溶液经30分钟以小部分添加至快速搅拌的溶液中。根据需要添加在乙醇中的额外的硼氢化钠以消耗起始材料。当不剩余起始材料时,通过小心逐滴添加乙醇(30 mL)中的冰醋酸(10 mL)淬灭反应。将反应混合物在减压下浓缩。将浓缩的反应混合物用水(150 mL)稀释并用乙酸乙酯(300 mL,然后100 mL)萃取。将合并的有机级分用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生14.27 g, (98 %)的标题化合物。MS (APCI) m/z 257 (M+H)⁺。

[1009] 实施例2E

[1010] 外消旋-(4aR,5S)-1-甲基-4a-苯基-5-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1011] 将实施例2D(14.23 g, 55.5 mmol)、二氢吡喃(7.0 mL, 82.7 mmol)和对甲苯磺酸水合物(0.160 g, 0.84 mmol)在CH₂Cl₂(300 mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并在高真空度下除去残余挥发物。添加己烷并将混合物加温至约50℃并通过过滤除去不溶性材料。将溶液在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,15%乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生16.07 g, (85 %)的标题化合物。MS (APCI) m/z 341 (M+H)⁺。

[1012] 实施例2F

[1013] 外消旋 - (1*S*,4*aS*,5*S*,8*aS*) -5-羟基-1-甲基-4*a*-苯基八氢化萘-2 (1*H*) -酮

[1014] 用N₂和H₂吹扫容纳实施例2E (3.48 g, 13.6 mmol) 和Pd/C (10 % w/w, 0.86 g) 在乙醇 (80 mL) 中的悬浮液的烧瓶。将混合物在氢气气球下大力搅拌4天。添加甲醇中的甲醇钠 (30% w/w, 6滴) 并将反应混合物在室温下搅拌约30分钟。通过过滤除去催化剂并将溶液在减压下浓缩。通过柱色谱法 (硅胶, 20%乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余物以产生0.70 g, (20 %) 的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 241 (M-H₂O+H)⁺。

[1015] 实施例2G

[1016] 外消旋 - (1'*S*,4*a'S*,5'*S*,8*a'S*) -1'-甲基-4*a'*-苯基八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[1017] 将实施例2F (1.09 g, 4.22 mmol)、乙二醇 (2.2 mL, 39.5 mmol)、对甲苯磺酸水合物 (0.079 g, 0.42 mmol) 和甲苯 (70 mL) 的混合物加热至回流2.5小时, 用Dean-Stark除去水, 然后在室温下过夜并回流额外2.5小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯 (100 mL) 中。将乙酸乙酯混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 20%乙酸乙酯在己烷中) 纯化以产生0.975 g, (76 %) 的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 285 (M-H₂O+H)⁺。

[1018] 实施例2H

[1019] 外消旋 - (1'*S*,4*a'S*,8*a'S*) -1'-甲基-4*a'*-苯基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5' (3'*H*) -酮

[1020] 将吡啶重铬酸盐 (1.86 g, 4.95 mmol) 添加至实施例2G (0.970 g, 3.2 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中的溶液并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤通过硅藻土垫, 用二氯甲烷洗脱直至洗涤物透明。将溶液在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 20%乙酸乙酯在己烷中) 纯化以产生0.730 g, (76 %) 的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 301 (M+H)⁺。

[1021] 实施例2I

[1022] 外消旋 - (1'*S*,4*a'S*,6'*Z*,8*a'S*) -6'- (羟基亚甲基) -1'-甲基-4*a'*-苯基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5' (3'*H*) -酮

[1023] 将甲醇钠 (30% w/w在甲醇中, 2 mL) 添加至实施例2H (0.730 g, 2.43 mmol) 在甲酸乙酯 (40 mL) 中的溶液并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物分配在乙酸乙酯 (200 mL) 和饱和磷酸二氢钾水溶液 (50 mL) 之间。将有机级分用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生0.797 g, (100 %) 的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 329 (M+H)⁺。

[1024] 实施例2J

[1025] 外消旋 - (5*aS*,6*S*,9*aS*) -1,6-二甲基-9*a*-苯基-1,4,5,5*a*,6,8,9,9*a*-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环] 和外消旋 - (5*aS*,6*S*,9*aS*) -2,6-二甲基-9*a*-苯基-2,4,5,5*a*,6,8,9,9*a*-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1026] 将实施例2I (0.797 g, 2.42 mmol) 和甲基肼 (0.245 g, 5.3 mmol) 在乙醇 (50 mL) 中的溶液在室温下搅拌30分钟, 然后加温至约65°C 1小时。然后将反应混合物在60°C下搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物吸收在乙醇中并浓缩。将该过程重复3次。通过柱色谱法 (硅胶, 50%乙酸乙酯在己烷中, 然后5至10%甲醇在二氯甲烷中) 纯化残余物以产生0.36 g (44

%)的标题化合物。

[1027] 实施例2K

[1028] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) - 3-溴-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1029] 将实施例2J (0.5112 g, 1.51 mmol) 在二氯甲烷 (80 mL) 中的溶液冷却至0℃。逐滴添加溴 (0.263 g, 1.65 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液直至持续为微红色。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时并将混合物在减压下浓缩而没有加热。通过柱色谱法 (硅胶, 50%乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余物以产生0.216 g (34 %) 的标题化合物, 所述标题化合物在其它更极性的非溴化*N*-甲基异构体 (外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) - 1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]) 之前洗脱。MS (APCI) *m/z* 417, 419 (M+H)⁺。

[1030] 实施例2L

[1031] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) - 2,6-二甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1032] 将实施例2K (0.216 g, 0.52 mmol)、K₃PO₄ (0.330 g, 1.56 mmol)、苯基硼酸 (0.127 g, 1.07 mmol) 和二甲氧基乙烷 (8 mL) 的溶液用N₂鼓泡 (sparge) 5分钟。添加四(三苯基膦)钯 (0) (0.042 g, 0.038 mmol), 并将溶液用N₂鼓泡额外5分钟。将小瓶紧密密封并将反应混合物伴随搅拌在85℃下加热过夜然后冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物分配在乙酸乙酯 (120 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 之间, 然后用盐水洗涤有机相。将有机层干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩并通过柱色谱法 (硅胶, 40%乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余物以产生标题化合物 (0.169 g, 78 %)。MS (APCI) *m/z* 415 (M+H)⁺。

[1033] 实施例2M

[1034] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) - 2,6-二甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啶-7-酮

[1035] 将实施例2L (0.169 g, 0.41 mmol) 吸收在甲醇 (40 mL) 中并添加盐酸水溶液 (1 N, 4 mL), 并将混合物在室温下搅拌19小时。将反应混合物在减压下浓缩并分配在乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 之间。将有机层干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.136 g, 90 %)。MS (APCI) *m/z* 371 (M+H)⁺。

[1036] 实施例2N

[1037] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) - 8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啶-7-酮

[1038] 将甲醇钠 (30 % w/w, 0.6 mL) 添加至实施例2M (0.132 g, 0.36 mmol) 在甲酸乙酯 (12 mL) 中的溶液并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释并用饱和磷酸二氢钾水溶液 (15 mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.142 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 399 (M+H)⁺。

[1039] 实施例2O

[1040] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) - 2,6-二甲基-3,10a-二苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-呔啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[1041] 将盐酸羟胺 (0.051 g, 0.74 mmol) 添加至实施例2N (0.142 g, 0.36 mmol) 在乙醇/

水(9/1.5 v/v, 10.5 mL)中的室温下的溶液中并将所得混合物搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并与乙醇(3 × 40 mL)共沸。将残余物溶解在乙酸乙酯(80 mL)中并将有机混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)洗涤。将有机相(MgSO₄)干燥并浓缩以产生标题化合物(0.133 g, 93 %)。MS (APCI) m/z 396 (M+H)⁺。

[1042] 实施例2P

[1043] 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1044] 将甲醇钠(30% w/w在甲醇中, 0.4 mL)添加至实施例20(0.133 g, 0.34 mmol)在甲醇/四氢呋喃(2/10 v/v, 12 mL)中的室温下的溶液中并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应分配在饱和磷酸二氢钾水溶液(15 mL)和乙酸乙酯(100 mL)之间。将有机级分用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.113 g, 85 %)。MS (APCI) m/z 396 (M+H)⁺。

[1045] 实施例2Q

[1046] 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1047] 将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.049 mg, 0.17 mmol)添加至实施例2P(0.113 g, 0.29 mmol)在*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中的0°C溶液中并将反应混合物在0°C下搅拌1.5小时。添加吡啶(0.3 mL, 3.8 mmol)并将反应加热至60°C 3小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过重复柱色谱法(初始: 硅胶, 25%乙酸乙酯在己烷中; 然后(2 ×): 硅胶, 14% 乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(0.015 g, 13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 3H), 6.96-7.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 7.0, 11.1, 16.5$ Hz, 1H), 2.46 (qd, $J = 6.6, 13.3$ Hz, 1H), 2.38 (dt, $J = 2.1, 13.2$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 7.0, 13.8$ Hz, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z 394 (M+H)⁺。

[1048] 实施例3

[1049] 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-1,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1050] 实施例3A

[1051] 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-3-溴-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[1052] 将溴(0.358 g, 2.25 mmol)逐滴添加至来自实施例2K的更极性异构体(0.199 g, 0.59 mmol, 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环])和乙酸钠(0.197 g, 2.4 mmol)在乙醇(10 mL)和水(3 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时, 然后用乙酸乙酯(100 mL)稀释。将混合物用盐水(20 mL)和硫代硫酸钠溶液洗涤, 干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.215 g, 98 %)。MS (APCI) m/z 373, 375 (M+H)⁺。

[1053] 实施例3B

[1054] 外消旋-(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-1,6-二甲基-3,9a-二苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-

苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1055] 将实施例3A (0.215 g, 0.58 mmol)、 K_3PO_4 (0.357 g, 1.68 mmol)、苯基硼酸 (0.142 g, 1.19 mmol) 和二甲氧基乙烷 (12 mL) 的溶液用 N_2 鼓泡5分钟。添加四(三苯基膦)钯 (0) (0.038 g, 0.035 mmol) 并将溶液用 N_2 鼓泡额外的5分钟。将反应小瓶紧密密封, 伴随搅拌在85°C下加热过夜并冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物吸收在乙酸乙酯 (150 mL) 中。将乙酸乙酯混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (硅胶, 25 % 乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余物以产生标题化合物 (0.097 g, 45 %)。MS (APCI) m/z 371 ($M+H$)⁺。

[1056] 实施例3C

[1057] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) - 8- (羟基亚甲基) - 1, 6-二甲基-3, 9a-二苯基-1, 4, 5, 5a, 6, 8, 9, 9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1058] 将甲醇钠 (30 % w/w, 0.4 mL) 添加至实施例3B (0.097 g, 0.26 mmol) 在甲酸乙酯 (15 mL) 中的室温下的溶液中。将反应混合物在室温下静置4天。然后将混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用饱和磷酸二氢钾水溶液 (15 mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.118 g, 100%)。MS (APCI) m/z 399 ($M+H$)⁺。

[1059] 实施例3D

[1060] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) - 1, 6-二甲基-3, 10a-二苯基-4, 5, 5a, 6, 10, 10a-六氢-1*H*-吡啶并[7, 6-*f*][1, 2]苯并噻唑

[1061] 将实施例3C (以上获得的全部, ≤ 0.26 mmol) 和盐酸羟胺 (0.044 g, 0.64 mmol) 在乙醇/水 (9/1 v/v, 10 mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并用乙醇 (3 $\times$ 40 mL) 共沸除去水。将反应混合物在减压下浓缩, 添加对甲苯磺酸 (0.025 g, 0.13 mmol) 和甲苯 (40 mL) 并随着将混合物浓缩至干燥, 在旋转蒸发器上将混合物加热至约70°C。将残余物分配在乙酸乙酯 (80 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 中间。将有机级分分离, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩以产生标题化合物 (0.090 g, 88 %)。MS (APCI) m/z 396 ($M+H$)⁺。

[1062] 实施例3E

[1063] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) - 1, 6-二甲基-7-氧代-3, 9a-二苯基-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a-八氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1064] 将甲醇钠 (30 % w/w, 0.3 mL) 添加至实施例3D (0.090 g, 0.23 mmol) 在甲醇/四氢呋喃 (1/3 v/v, 12 mL) 中的室温下的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯 (80 mL) 稀释, 用饱和磷酸二氢钾水溶液 (10 mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.097 g, 100%), 使用该标题化合物而没有进一步纯化。

[1065] 实施例3F

[1066] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) - 1, 6-二甲基-7-氧代-3, 9a-二苯基-4, 5, 5a, 6, 7, 9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1067] 将1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (0.044 mg, 0.15 mmol) 添加至实施例3E (以上获得的全部, ≤ 0.23 mmol) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中的0°C溶液中并将反应混合物在0°C下搅拌2.5小时。添加吡啶 (0.2 mL, 2.5 mmol) 并将反应加热至60°C 2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过重复柱色谱法 (2 $\times$ 硅胶, 25 % 乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余

物以产生固体,用乙酸乙酯/己烷(1/3)磨碎所述固体以产生标题化合物(0.0084 g,14 %)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 6.88-6.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.89 (ddd, J = 6.0, 11.8, 15.9 Hz, 1H), 2.54 (dt, J = 1.8, 13.0 Hz, 1H), 2.36 (qd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 5.9, 13.7 Hz, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 394 (M+H)⁺。

[1068] 实施例4

[1069] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-9a-(3-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呋啉-8-甲腈

[1070] 实施例4A

[1071] 2-(3-甲氧基苯基)环己-1,3-二酮

[1072] 将3-溴苯甲醚(18.64 g,99.68 mmol)、环己-1,3-二酮(16.8 g,138 mmol)、碳酸钾(41 g,297 mmol)、碘化亚铜(2.0 g,10.5 mmol)和L-脯氨酸(2 g,17.4 mmol)在二甲亚砜(100 mL)中的混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物用1 N盐酸调节至pH ~5并用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,25至75 %乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(6.9 g,32 %)。MS (APCI) m/z 219 (M+H)⁺。

[1073] 实施例4B

[1074] 2-(3-甲氧基苯基)-2-(3-氧代戊基)环己-1,3-二酮

[1075] 将乙烯基乙基酮(4.0 g,47.6 mmol)逐滴添加至实施例4A(8.7 g,39.8 mmol)在乙腈(70 mL)中的悬浮液中,然后逐滴添加三乙胺(3.3 g,32.6 mmol)。将深棕色溶液在65℃下搅拌2天。将反应混合物在减压下浓缩并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。将合并的有机级分用饱和磷酸二氢钾水溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,25 %乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(10.1 g,84%)。MS (APCI) m/z 303 (M+H)⁺。

[1076] 实施例4C

[1077] 8a-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[1078] 将固体L-苯基丙氨酸(4.4 g,26.6 mmol)添加至实施例4B(10.1 g,33.4 mmol)在乙腈(75 mL)中的搅拌溶液中,然后添加固体(1R)-(+)-10-樟脑磺酸(4.6 g,19.8 mmol)。将反应混合物在80℃下加热48小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用200 mL的饱和磷酸二氢钾水溶液处理并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。将合并的有机级分用水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,5至25 %乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(7.5 g,79 %)。MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺。

[1079] 实施例4D

[1080] 外消旋-(4aR,5S)-5-羟基-4a-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1081] 将硼氢化钠(0.27 g,7.14 mmol)经2小时时间以小部分添加至实施例4C(7.34 g,25.8 mmol)在乙醇(100 mL)中的0℃下溶液中。将混合物在0℃下搅拌额外的3.5小时,通过逐滴添加乙酸(3.1 g,51.6 mmol)淬灭,在室温下搅拌1小时并在减压下浓缩。将所得残余

物溶解在乙酸乙酯(150 mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(MgSO_4)并浓缩以产生标题化合物(7.15 g, 96 %)。MS (APCI) m/z 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1082] 实施例4E

[1083] 外消旋-(4a*S*, 5*S*, 8a*S*)-5-羟基-4a-(3-甲氧基苯基)-1-甲基八氢化萘-2(1*H*)-酮

[1084] 用 N_2 和 H_2 吹扫容纳实施例4D(5.6 g, 19.56 mmol)和Pd/C (20% w/w, 0.2 g)在乙酸乙酯(100 mL)中的室温下的悬浮液的烧瓶。将混合物在 H_2 (气球压力(balloon pressure))下在室温下搅拌48小时然后过滤。将滤液在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶, 5至35%乙酸乙酯在己烷中)纯化所得残余物以产生标题化合物(3.6 g, 60 %)。MS (APCI) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺。

[1085] 实施例4F

[1086] 外消旋-(1*S*, 4a*S*, 5*S*, 8a*S*)-5-羟基-4a-(3-甲氧基苯基)-1-甲基八氢化萘-2(1*H*)-酮

[1087] 将甲醇钠(甲醇中30 % w/w溶液, 5滴)添加至实施例4E(3.5 g, 12.1 mmol)在甲醇(50 mL)中的溶液中。将溶液在室温下在 N_2 下搅拌4小时,然后在减压下浓缩。将残余物分配在乙酸乙酯和饱和磷酸二氢钾水溶液中间。将有机萃取物用水洗涤,干燥(MgSO_4)并浓缩以产生标题化合物(3.3 g, 93%)。MS (APCI) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺。

[1088] 实施例4G

[1089] 外消旋-(1'*S*, 4a'*S*, 5'*S*, 8a'*S*)-4a'-(3-甲氧基苯基)-1'-甲基八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[1090] 将实施例4F(3.3 g, 11.4 mmol)、乙二醇(4.3 g, 69.3 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.25 g, 1.31 mmol)在苯(150 mL)中的溶液在Dean-Stark条件下回流16小时。将反应混合物用氢氧化钠水溶液(10 % w/w, 50 mL)淬灭并用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。将合并的有机级分用水洗涤,干燥(MgSO_4)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶, 5至35%乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以提供标题化合物(1.57 g, 41%)。MS (APCI) m/z 315 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$)⁺。

[1091] 实施例4H

[1092] 外消旋-(1'*S*, 4a'*S*, 8a'*S*)-4a'-(3-甲氧基苯基)-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'*H*)-酮

[1093] 在室温下向实施例4G(1.57 g, 4.7 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的搅拌溶液添加硫酸镁(200 mg)和吡啶重铬酸盐(3.6 g, 9.57 mmol),然后继续搅拌24小时。通过柱色谱法(硅胶, 30%乙酸乙酯在己烷中)纯化反应混合物以产生标题化合物(1.49 g, 94%)。MS (APCI) m/z 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1094] 实施例4I

[1095] 外消旋-(1'*S*, 4a'*S*, 6'*Z*, 8a'*S*)-6'-(羟基亚甲基)-4a'-(3-甲氧基苯基)-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'*H*)-酮

[1096] 将甲醇钠(甲醇中30 % w/w溶液, 4.8 g)添加至实施例4H(1.49 g, 4.5 mmol)和甲酸乙酯(10 mL, 124 mmol)的搅拌溶液,然后在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物溶解在乙酸乙酯中,用饱和磷酸二氢钾水溶液和水洗涤,干燥(MgSO_4)并在减压下浓缩以产生标题化合物(1.5 g, 93%)。MS (APCI) m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1097] 实施例4J

[1098] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]和外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 2,6-二甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1099] 将实施例4I的化合物(1.5g,4.18 mmol)和甲基肼(300 mg,6.52 mmol)在乙醇(10 mL)中的混合物加热至45℃6小时。将反应混合物在减压下浓缩,过滤通过二氧化硅的短塞,用乙酸乙酯洗脱并在减压下浓缩以产生标题化合物的混合物(0.85 g,55%)。MS (APCI) m/z 369 (M+H)⁺。

[1100] 实施例4K

[1101] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮和外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 2,6-二甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮

[1102] 将实施例4J的化合物的混合物(0.54 g,1.46 mmol)吸收在甲醇(10 mL)中并添加盐酸水溶液(3 N,3 mL)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。然后将合并的有机相用水洗涤并在减压下干燥。通过柱色谱法(硅胶,5至30%乙酸乙酯在己烷中)纯化粗残余物以产生标题化合物(0.295 g,62%)。MS (APCI) m/z 325 (M+H)⁺。

[1103] 实施例4L

[1104] 外消旋 - (5aS,6S,8Z,9aS) - 8- (羟基亚甲基) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮和外消旋 - (5aS,6S,8Z,9aS) - 8- (羟基亚甲基) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 2,6-二甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮

[1105] 将来自实施例4K的化合物的混合物(295 mg,0.9 mmol)吸收在甲酸乙酯(15 mL)中并添加甲醇钠(甲醇中30 % w/w溶液,985 mg)。将混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机相用饱和磷酸二氢钾水溶液洗涤,然后干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.305 mg,99%)。MS (APCI) m/z 353 (M+H)⁺。

[1106] 实施例4M

[1107] 外消旋 - (5aS,6S,10aS) - 10a - (3-甲氧基苯基) - 1,6-二甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1H-呔啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑和外消旋 - (5aS,6S,10aS) - 10a - (3-甲氧基苯基) - 2,6-二甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-呔啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[1108] 将盐酸羟胺(125 mg,1.8 mmol)和来自实施例4L的化合物的混合物(0.305 g,0.9 mmol)在乙醇中的悬浮液在50℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩;将残余物分配在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。将有机级分干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.300 g,100%)。MS (APCI) m/z 350 (M+H)⁺。

[1109] 实施例4N

[1110] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-苯并[g]呔啶-8-甲腈和外消旋 - (5aS,6S,9aS) - 9a - (3-甲氧基苯基) - 2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]呔啶-8-甲腈

[1111] 将来自实施例4M的化合物的混合物(0.300 g,0.9 mmol)溶解在3/1甲醇/四氢呋喃混合物(8 mL)中并添加甲醇钠(甲醇中30 % w/w溶液,1.2 g)。将反应混合物在50℃下搅拌6小时,然后在室温下搅拌过夜。通过添加饱和磷酸二氢钾水溶液淬灭反应并浓缩反应混

合物。用乙酸乙酯萃取残余物并将合并的有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,5至35%乙酸乙酯在己烷中)纯化粗残余物以产生标题化合物(0.130 mg,43%)。MS (APCI) m/z 350 (M+H)⁺。

[1112] 实施例40

[1113] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(3-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1114] 将来自实施例4N的化合物的混合物(0.130 g,0.37 mmol)溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.058 g,0.202 mmol)并将反应在0℃下搅拌2小时。添加吡啶(2 mL)并将反应加温至室温。然后将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。将合并的有机级分用水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,5至35%乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(0.050 mg,38%),其作为相对于实施例5的第一洗脱异构体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 6.7, 16.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 7.3, 11.4, 16.4 Hz, 1H), 2.48 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 7.1, 13.7 Hz, 1H), 1.56 (dq, J = 6.7, 12.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 277 (M+H)⁺。

[1115] 实施例5

[1116] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(3-甲氧基苯基)-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1117] 在实施例40的纯化期间分离标题化合物(0.010 mg, 8%)并作为对洗脱的第二异构体获得。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.82 (ddd, J = 1.5, 5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 6.1, 11.9, 16.0 Hz, 1H), 2.34-2.48 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 6.1, 18.0 Hz, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 277 (M+H)⁺。

[1118] 实施例6

[1119] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1120] 实施例6A

[1121] 外消旋-(1'*S*,4a'*S*,8a'*S*)-6'-苯甲酰基-1'-甲基-4a'-苯基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'*H*)-酮

[1122] 将溴化镁乙醚合物(2.48 g,9.8 mmol)和二异丙基乙胺(1.98 mL,11.5 mmol)相继添加至实施例2H(1.15 g,3.8 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌40分钟。逐滴添加苯甲酰氯(1.17 g,4.9 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的溶液并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷(200 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)和饱和磷酸二氢钾水溶液(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,20 %乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物以产生标题化合物(0.792 g,52 %)。

MS (APCI) m/z 405 (M+H)⁺。

[1123] 实施例6B

[1124] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) -6-甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1125] 将实施例6A (0.7919 g, 1.96 mmol) 和胍一水合物 (0.5 mL, 10.3 mmol) 在乙醇 (50 mL) 中的溶液加热至回流过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物分配在乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 之间。将有机级分用盐水 (50 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (硅胶, 33至100 %乙酸乙酯在己烷中) 纯化残余物以产生标题化合物 (0.53 g, 68 %)。MS (APCI) m/z 401 (M+H)⁺。

[1126] 实施例6C

[1127] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) -6-甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[1128] 将盐酸 (1 N, 5 mL) 添加至实施例6B (0.53 g, 1.32 mmol) 在甲醇 (30 mL) 中的室温下的溶液中并将混合物在室温下搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩。用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释残余物并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 洗涤所得溶液。将有机级分干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.46 g, 98 %)。MS (APCI) m/z 357 (M+H)⁺。

[1129] 实施例6D

[1130] 外消旋 - (5aS,6S,8Z,9aS) -8-(羟基亚甲基)-6-甲基-3,9a-二苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[1131] 将甲醇钠 (30 % w/w, 7.0 mL) 添加至实施例6C (0.46 g, 1.29 mmol) 在甲酸乙酯 (40 mL) 中的溶液中并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 用饱和碳酸二氢钾水溶液 (50 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.46 g, 93 %)。MS (APCI) m/z 385 (M+H)⁺。

[1132] 实施例6E

[1133] 外消旋 - (5aS,6S,10aS) -6-甲基-3,10a-二苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[1134] 将盐酸羟胺 (0.146 g, 2.1 mmol) 添加至实施例6D (0.46 g, 1.2 mmol) 在乙醇/水 (8/1 v/v, 27 mL) 中的室温下的溶液中并将混合物搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并用乙醇 (3 × 50 mL) 共沸除去水。将残余物溶解在乙酸乙酯 (120 mL) 中, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.452 g, 99 %)。MS (APCI) m/z 396 (M+H)⁺。

[1135] 实施例6F

[1136] 外消旋 - (5aS,6S,9aS) -6-甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲脞

[1137] 将甲醇钠 (30 % w/w, 0.8 mL) 添加至实施例6E (0.452 g, 1.18 mmol) 在甲醇/四氢呋喃 (1/5 v/v, 30 mL) 中的室温下的溶液中并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 用饱和磷酸二氢钾 (50 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.45 g, 100%)。MS (APCI) m/z 382 (M+H)⁺。

[1138] 实施例6G

[1139] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) - 6-甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]喹唑-8-甲腈

[1140] 将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.214 mg, 0.75 mmol)添加至实施例6F(0.45 g, 1.18 mmol)在*N,N*-二甲基甲酰胺(6 mL)中的0℃下的溶液中并将反应在0℃下搅拌110分钟。添加吡啶(1.0 mL, 12.5 mmol)并将反应混合物加热至60℃160分钟。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(150 mL)稀释并将所得溶液用饱和磷酸二氢钾水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶, 25 %至33 %乙酸乙酯在己烷中)纯化残余物并得到作为固体的标题化合物(0.202 g, 45%),然后用醚将其磨碎。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.13 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (dd, *J* = 6.6, 16.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 7.3, 11.2, 16.5 Hz, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 1.91 (dd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 1.61 (dq, *J* = 6.4, 11.9 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 380 (M+H)⁺。

[1141] 实施例7

[1142] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1143] 实施例7A

[1144] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 7-甲基-2,10a-二苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1145] 在室温下向实施例2I(0.230 g, 0.70 mmol)在异丙醇(5 mL)中的搅拌溶液中添加哌啶(0.277 mL, 2.80 mmol)和苄脒(0.505 g, 4.2 mmol)。将反应混合物在95℃下加热5小时。将经冷却的溶液用氯化铵溶液稀释并用二氯甲烷萃取。浓缩有机级分。通过快速色谱法在12g硅胶上用庚烷中的0-25%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以提供225 mg (78%)的标题化合物。

[1146] 实施例7B

[1147] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 7-甲基-2,10a-二苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1148] 在室温下向实施例7A(0.225 g, 0.545 mmol)在二氧杂环己烷(3 mL)中的搅拌溶液中添加3 M HCl (1.80 mL, 5.45 mmol)。将反应混合物在40℃下加热1.5小时。将经冷却的溶液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供0.20 g (100%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J* = 6.61 Hz, 3 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.31 - 2.58 (m, 3 H) 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.80 - 2.95 (m, 2 H) 3.40 (td, *J* = 8.59, 4.61 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J* = 7.26 Hz, 1 H) 7.29 (t, *J* = 7.54 Hz, 2 H) 7.45 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 (d, *J* = 7.70 Hz, 2 H) 8.44 - 8.52 (m, 3 H); MS (APCI+) *m/z* 369 (M+H)⁺。

[1149] 实施例7C

[1150] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) - 9-(羟基亚甲基)-7-甲基-2,10a-二苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1151] 在室温下向实施例7B (0.200 g, 0.54 mmol) 在甲酸乙酯 (3.0 mL, 36.9 mmol) 中的搅拌溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠 (1.0 mL, 4.37 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将溶液用饱和磷酸三钠水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。将有机级分经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生0.215 g (100%) 的标题化合物。

[1152] 实施例7D

[1153] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) - 7-甲基-2, 11a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 11, 11a-六氢[1, 2]苯并噻唑并[6, 5-*h*]喹唑啉

[1154] 在室温下向实施例7C (0.215 g, 0.54 mmol) 在乙醇 (8 mL) 中的溶液中添加盐酸羟胺 (0.075 g, 1.085 mmol)。将反应混合物在50℃下加热2小时。将溶液冷却, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。浓缩有机级分并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用24 g RediSep® 硅胶预装柱, 用己烷中的0-16%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.125 g (59%) 的标题化合物。

[1155] 实施例7E

[1156] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 7-甲基-8-氧代-2, 10a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1157] 在室温下向实施例7D (0.125 g, 0.318 mmol) 在甲醇 (2.5 mL) 和四氢呋喃 (1.5 mL) 中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠 (0.36 mL, 1.59 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时, 然后用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生0.125 g (100%) 的标题化合物。

[1158] 实施例7F

[1159] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 7-甲基-8-氧代-2, 10a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1160] 在0℃向实施例7E (0.125 g, 0.318 mmol) 在二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的溶液添加1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (0.045 mg, 0.159 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时, 然后添加吡啶 (0.26 mL, 3.18 mmol) 并将溶液在55℃下加热2小时。将经冷却的溶液用0.5 M HCl稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分。使用4 g RediSep® 硅胶预装柱, 在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.051 g (41%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 1 H) 1.99 (dd, *J*=13.66, 7.59 Hz, 1 H) 2.38 (td, *J*=12.88, 2.44 Hz, 1 H) 2.50 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.97 - 3.20 (m, 2 H) 6.85 (dd, *J*=7.86, 1.79 Hz, 2 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.42 - 7.53 (m, 3 H) 8.38 (dd, *J*=6.72, 3.04 Hz, 2 H) 8.77 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 392 (M+H)⁺, 424 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1161] 实施例8

[1162] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-2, 10a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1163] 实施例8A

[1164] 外消旋 - (1'*S*, 4a'*S*, 8a'*S*) - 1'-甲基-5'-氧代-4a'-苯基八氢-1'*H*-螺[1, 3-二氧戊环-2, 2'-萘]-6'-甲酸甲酯

[1165] 向实施例2H (0.523 g, 1.74 mmol) 在四氢呋喃 (15 mL) 中的溶液中添加碳酸二甲酯 (3.66 mL, 43.5 mmol)、石蜡中的95%氢化钠 (0.209g, 8.71 mmol) 和50%氢化钾 (0.014g, 0.174 mmol)。将混合物在70℃下加热6小时, 然后在室温下搅拌过夜。通过逐滴添加10%乙酸淬灭反应并将反应混合物分配在水和乙酸乙酯之间。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以产生0.545g (87%) 的标题化合物。MS (APCI+) m/z 359 (M+H)⁺。

[1166] 实施例8B

[1167] 外消旋 - (6aS, 7S, 10aS) - 7-甲基-2, 10a-二苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8, 2'-[1, 3]二氧戊环]-4-醇

[1168] 使用13B中描述的条件, 用实施例8A代替实施例13A并用盐酸苯甲脒代替盐酸乙脒并加热20小时制备标题化合物。

[1169] 实施例8C

[1170] 外消旋 - (6aS, 7S, 10aS) - 4-氯-7-甲基-2, 10a-二苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) - 酮

[1171] 向实施例8B (0.220 g, 0.513 mmol) 在甲苯 (6 mL) 中的溶液中添加Hunig碱 (0.108 mL, 0.616 mmol), 然后逐滴添加三氯化磷 (0.48 mL, 5.13 mmol)。将反应混合物在90℃下加热1小时。将经冷却的粗反应混合物浓缩至干燥。将残余物吸收在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩以提供标题化合物。

[1172] 实施例8D

[1173] 外消旋 - (6aS, 7S, 10aS) - 4-甲氧基-7-甲基-2, 10a-二苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) - 酮

[1174] 向实施例8C (0.200 g, 0.496 mmol) 在甲醇 (6 mL) 中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠 (0.894 mL, 4.96 mmol)。将反应混合物在50℃下加热2小时。将经冷却的溶液饱和NaH₂PO₄溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取并将有机相浓缩。在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用12 g RediSep® 硅胶预装柱用己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.085 g (43%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J =6.72 Hz, 3 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.54 - 2.64 (m, 2 H) 2.70 - 2.81 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 3 H) 7.56 (d, J =8.67 Hz, 2 H) 8.41 - 8.47 (m, 2 H)。

[1175] 实施例8E

[1176] 外消旋 - (6aS, 7S, 9Z, 10aS) - 9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-7-甲基-2, 10a-二苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) - 酮

[1177] 使用实施例1J中描述的条件, 用实施例8D代替实施例1I制备标题化合物。

[1178] 实施例8F

[1179] 外消旋 - (6aS, 7S, 11aS) - 4-甲氧基-7-甲基-2, 11a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 11, 11a-六氢[1, 2]苯并噁唑并[6, 5-h]喹啉

[1180] 使用实施例1K中描述的条件, 用实施例8E代替实施例1J制备标题化合物。

[1181] 实施例8G

[1182] 外消旋 - (6aS, 7S, 10aS) - 4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-2, 10a-二苯基-5, 6, 6a, 7, 8,

9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1183] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例8F代替实施例1K制备标题化合物。

[1184] 实施例8H

[1185] 外消旋-(6aS,7S,10aR)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-2,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1186] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例8G代替实施例1L制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 2.45 (td, J=12.96, 6.40 Hz, 1 H) 2.71 - 2.86 (m, 1 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 6.92 (dd, J=7.97, 1.46 Hz, 2 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.41 - 7.48 (m, 3 H) 8.36 - 8.44 (m, 2 H) 9.06 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 422 (M+H)⁺。

[1187] 实施例9

[1188] 外消旋-(6aS,7S,10aR)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1189] 实施例9A

[1190] 外消旋-(6aS,7S)-7-甲基-N,10a-二苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-胺

[1191] 向实施例2I的产物(0.500 g,1.523 mmol)在二甲基甲酰胺(6 mL)中的溶液中添加苯基胍碳酸盐(0.540 g,2.74 mmol)。将反应混合物在90℃下加热18小时。将经冷却的溶液用NaH₂PO₄溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

[1192] 实施例9B

[1193] 外消旋-(6aS,7S,10aS)-2-苯胺基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1194] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例9A代替实施例1H制备标题化合物。

[1195] 实施例9C

[1196] 外消旋-(6aS,7S,9Z,10aS)-2-苯胺基-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1197] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例9B代替实施例1I制备标题化合物。

[1198] 实施例9D

[1199] 外消旋-(6aS,7S,11aS)-7-甲基-N,11a-二苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-2-胺

[1200] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例9C代替实施例1J制备标题化合物,产生0.147 g (62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.93 - 2.12 (m, 2 H) 2.20 - 2.32 (m, 1 H) 2.76 - 2.92 (m, 1 H) 2.95 - 3.07 (m, 2 H) 3.77 (d, J=16.81 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J=6.78, 2.98 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=7.37 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 3 H) 7.27 (t, J=7.92 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 409 (M+H)⁺。

[1201] 实施例9E

[1202] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1203] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例9D代替实施例1K制备标题化合物。

[1204] 实施例9F

[1205] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1206] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例9E代替实施例1L制备标题化合物,产生 0.025 g (17%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.48 - 1.67 (m, 1 H) 1.92 (dd, J=13.66, 7.92 Hz, 1 H) 2.28 - 2.38 (m, 1 H) 2.45 (td, J=13.20, 6.67 Hz, 1 H) 2.83 - 3.06 (m, 2 H) 6.90 (dd, J=7.92, 1.63 Hz, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 5 H) 7.49 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 8.41 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 407 (M+H)⁺, 439 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1207] 实施例10

[1208] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1209] 实施例10A

[1210] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[1211] 向来自实施例13A的产物(0.850 g, 2.37 mmol)在异丙醇(10 mL)中的溶液中添加 2-甲氧基苯甲脒盐酸盐(2-methoxybenzimidamide hydrochloride)(0.708 g, 3.79 mmol)和叔丁醇中的1 M叔丁醇钾(3.56 mL, 3.56 mmol)。将反应混合物在90℃下加热18小时,然后在100℃下加热3小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。浓缩有机相。使用24 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-100%乙酸乙烯洗脱纯化残余物以产生0.290 g (27%)的标题化合物。

[1212] 实施例10B

[1213] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 4-氯-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1214] 使用实施例8C中描述的条件,用实施例10A代替实施例8B制备标题化合物。

[1215] 实施例10C

[1216] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1217] 向实施例10B(0.270 g, 0.566 mmol)在四氢呋喃(2 mL)和甲醇(2 mL)中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠。将反应混合物在50℃下加热3小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物。

[1218] 实施例10D

[1219] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1220] 向实施例10C(0.265 g, 0.561 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的溶液中添加3 M盐酸

(1.86 mL, 5.61 mmol)。将反应混合物在40℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释,通过添加饱和碳酸氢钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物。

[1221] 实施例10E

[1222] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[1223] 向实施例10D(0.280 g, 0.653 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的溶液中添加甲酸乙酯(1.33 mL, 16.34 mmol)和甲醇中的25%甲醇钠(0.570 mL, 2.61 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物。

[1224] 实施例10F

[1225] (6aS,7S,11aS)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[1226] 向实施例10E(0.290 g, 0.635 mmol)在乙醇(6 mL)中的溶液中添加盐酸羟胺(0.088 g, 1.27 mmol)。将反应混合物在55℃下加热24小时。将经冷却的溶液浓缩,用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。浓缩有机相并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用12 g RediSep® 硅胶预装柱用庚烷中的0-50%乙酸乙酯纯化残余物以产生0.056 g (19%)的标题化合物。

[1227] 实施例10G

[1228] (6aS,7S,10aS)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1229] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例10F代替实施例1K制备标题化合物。

[1230] 实施例10H

[1231] (6aS,7S,10aR)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1232] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例10G代替实施例1L制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.95 (dd, J=13.66, 9.00 Hz, 1 H) 2.34 (td, J=12.90, 2.49 Hz, 1 H) 2.45 (td, J=13.09, 6.67 Hz, 1 H) 2.78 (ddd, J=18.87, 10.95, 8.02 Hz, 1 H) 2.92 - 3.02 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 6.91 - 6.96 (m, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 3 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.80 (dd, J=7.64, 1.68 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 452 (M+H)⁺, 484 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1233] 实施例11

[1234] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1235] 实施例11A

[1236] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1237] 使用实施例1H中描述的条件,用3-吡啶偕胺脒盐酸盐(nicotinimidamide

hydrochloride)代替乙酸甲脒并加热2天制备标题化合物。

[1238] 实施例11B

[1239] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1240] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例11A代替实施例1H并使用40 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-60%乙酸乙酯洗脱纯化制备标题化合物以产生0.335 g (30%)。MS (APCI+) m/z 370 (M+H)⁺。

[1241] 实施例11C

[1242] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1243] 向实施例11B(0.330 g,0.893 mmol)在四氢呋喃(8 mL)中的溶液中添加甲酸乙酯(1.45 mL,17.86 mmol)和甲醇中的25%甲醇钠(0.777 mL,3.57 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将含水层经硫酸钠干燥,并浓缩以提供标题化合物。

[1244] 实施例11D

[1245] (6aS,7S,11aS)-7-甲基-11a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1246] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例11C代替实施例1J制备标题化合物,产生0.250 g (71%)。

[1247] 实施例11E

[1248] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1249] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例11D代替实施例1K制备标题化合物。

[1250] 实施例11F

[1251] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1252] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例11E代替实施例1L,仅加热1小时,并使用12 g硅胶RediSep® 预装柱,在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱纯化制备标题化合物以产生0.068 g (32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 2.00 (dd, J=7.37, 5.75 Hz, 1 H) 2.38 (td, J=12.82, 2.33 Hz, 1 H) 2.50 (td, J=13.15, 6.56 Hz, 1 H) 3.01 - 3.22 (m, 2 H) 6.84 (dd, J=7.81, 1.73 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.41 (dd, J=7.21, 5.04 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 8.70 (dd, J=2.98, 1.36 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 393 (M+H)⁺, 425 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1253] 实施例12

[1254] (6aS,7S,10aR)-2-(乙基氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1255] 实施例12A

[1256] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -*N*-乙基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-胺

[1257] 向来自实施例1G的产物(0.500 g, 1.523 mmol)在叔丁醇(3 mL)中的溶液中添加*N*-乙基胍盐酸盐(0.376 g, 3.05 mmol)和叔丁醇中的1 M叔丁醇钾(3.05 mL, 3.05 mmol)。将反应混合物在85℃下加热18小时,然后在90℃下加热7小时。冷却后,将溶液通过添加饱和NaH₂PO₄水溶液淬灭,用水稀释并用氯仿中的20%异丙醇萃取。将有机级分经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以提供标题化合物。

[1258] 实施例12B

[1259] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2-(乙基氨基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1260] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例12A代替实施例1H制备标题化合物以产生0.205 g (45%)。

[1261] 实施例12C

[1262] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -2-(乙基氨基)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1263] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例12B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 364 (M+H)⁺。

[1264] 实施例12D

[1265] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -*N*-乙基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-2-胺

[1266] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例12C代替实施例1J并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用12 g RediSep® 硅胶预装柱用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱纯化来制备标题化合物以产生0.195 g (98%)。

[1267] 实施例12E

[1268] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2-(乙基氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1269] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例12D代替实施例1K并在室温下搅拌18小时制备标题化合物。

[1270] 实施例12F

[1271] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -2-(乙基氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1272] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例12E代替实施例1L并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上纯化来制备标题化合物以产生0.023 g (14%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 - 1.22 (m, 6 H) 1.42 - 1.49 (m, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 1 H) 2.24 - 2.34 (m, 1 H) 2.43 (td, *J*=13.04, 6.45 Hz, 1 H) 2.77 - 2.98 (m, 2 H) 3.40 (ddd, *J*=13.28, 7.05, 6.78 Hz, 2 H) 6.88 (dd, *J*=7.75, 1.68 Hz, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 3 H) 8.22 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 359 (M+H)⁺, 390 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1273] 实施例13

[1274] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-4-甲氧基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1275] 实施例13A

[1276] (1'*S*, 4a'*S*, 8a'*S*)-1'-甲基-5'-氧代-4a'-苯基八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-6'-甲酸甲酯

[1277] 在氮气气氛下,将实施例1F (29 g, 97 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (493 mL) 中,然后添加二甲基二碳酸酯 (203.3 mL, 2415 mmol)、60%氢化钠 (15.46 g, 387 mmol) 和50%氢化钾 (0.78 g, 9.76 mmol)。将反应混合物加热至回流 (70℃) 5小时,然后冷却至50℃,此时添加额外的50%氢化钾 (0.78 g)。然后将反应混合物回流20小时。在冷却至室温并用乙酸 (25 mL) 中和后,将溶液用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释并用水 (250 mL) 洗涤。进一步用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取含水层。然后将有机层合并并用15%盐水 (2 × 250 mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩至干燥。伴随加热将残余物溶解在最小量乙酸乙酯 (100 mL) 中。然后添加过量的庚烷 (500 mL)。将所得溶液在真空下浓缩至~50%体积,在冰浴中冷却2小时,然后在低于0℃存储在冷冻机中20小时。将固体通过过滤收集,用冷庚烷 (200 mL) 洗涤并在真空下干燥以产生29.9g (86%) 的标题化合物。

[1278] 实施例13B

[1279] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[1280] 在室温下向实施例13A (6.0 g, 16.74 mmol) 在叔丁醇 (9.0 mL) 中的溶液中添加盐酸乙脒 (13.17 g, 33.5 mmol), 然后添加叔丁醇中的1 M叔丁醇钾 (33.5 mL, 35.5 mmol)。将反应在90℃下搅拌48小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将含水层用乙酸乙酯反萃取。将乙酸乙酯层合并,用饱和氯化钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以产生标题化合物,使用所述标题化合物而没有进一步纯化。

[1281] 实施例13C

[1282] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-4-羟基-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[1283] 在室温下向实施例13B (0.46 g, 1.26 mmol) 在四氢呋喃 (8 mL) 中的溶液中添加3 M盐酸 (4.2 mL, 12.6 mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌1小时然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠,然后用饱和氯化钠洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物。

[1284] 实施例13D

[1285] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-4-氯-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[1286] 向实施例13C (0.29 g, 0.91 mmol) 在甲苯 (8 mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (0.91 mL, 1.09 mmol), 然后添加三氯氧化磷 (0.85 mL, 9.12 mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并相继用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.95 - 2.16 (m, 3 H) 2.23 (ddd, *J*=14.37, 10.14, 7.81 Hz, 1 H) 2.47 - 2.60 (m, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.78 - 2.98 (m, 2 H)

3.25 (ddd, $J=14.42, 6.29, 4.45$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 3 H) 7.39 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H)。

[1287] 实施例13E

[1288] (6aS,7S,10aS)-4-甲氧基-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1289] 向实施例13D(0.24 g,0.80 mmol)在四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠(1.75 mL,8.0 mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1小时然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并相继用饱和磷酸二氢钾溶液和饱和氯化钠洗涤混合物。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物。

[1290] 实施例13F

[1291] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1292] 向实施例13E(0.26 g,0.77 mmol)在甲酸乙酯(6.2 mL,77.0 mmol)中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠(0.83 mL,3.8 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用乙酸乙酯稀释并用饱和磷酸二氢钾,然后用饱和氯化钠洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物。

[1293] 实施例13G

[1294] (6aS,7S,11aS)-4-甲氧基-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1295] 向实施例13F(0.26 g,0.73 mmol)在乙醇(7 mL)中的溶液中添加盐酸羟胺(2.02 g,2.9 mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌2小时然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠,然后用饱和氯化钠洗涤所得溶液。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物。

[1296] 实施例13H

[1297] (6aS,7S,10aS)-4-甲氧基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1298] 向实施例13G(0.24 g,0.68 mmol)在四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠(0.74 mL,3.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤所得溶液。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物。

[1299] 实施例13I

[1300] (6aS,7S,10aR)-4-甲氧基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1301] 在0℃下向实施例13H(0.24 g,0.68 mmol)在二甲基甲酰胺(4 mL)中的溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.097 g,0.34 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后添加吡啶(0.55 mL,6.8 mmol),并将溶液在50℃下加热1.5小时,然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用饱和磷酸二氢钾洗涤所得溶液,然后用饱和氯化钠洗涤两次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的3%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.067 g. (27%)的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm

1.16 (d, $J=6.72$ Hz, 3 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.90 (dd, $J=13.55, 8.67$ Hz, 1 H) 2.25 (td, $J=12.96, 2.28$ Hz, 1 H) 2.40 (td, $J=13.20, 6.67$ Hz, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.62 - 2.77 (m, 1 H) 2.81 - 2.93 (m, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 6.86 (dd, $J=7.92, 1.63$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 8.92 (s, 1 H); MS (CI) m/z 360 (M+H)⁺。

[1302] 实施例14

[1303] (6aS,7S,10aR)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1304] 实施例14A

[1305] (6aS,7S,10aS)-2-苯胺基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[1306] 向13A (0.500 g, 1.395 mmol) 和苯基胍乙酸盐 (0.495 g, 2.51 mmol) 的混合物中添加叔丁醇中的1 M叔丁醇钾。将反应混合物在95℃下加热96小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取所得混合物。浓缩有机相以产生标题化合物。

[1307] 实施例14B

[1308] (6aS,7S,10aS)-2-苯胺基-4-羟基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) -酮

[1309] 向实施例14A (0.600 g, 1.353 mmol) 在四氢呋喃 (6 mL) 中的溶液中添加3 M盐酸 (2.26 mL, 6.76 mmol)。将反应混合物在48℃下加热2小时, 然后在室温下搅拌3小时。将溶液用水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至pH 7并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相。将二氯甲烷添加至残余物并通过过滤收集固体。浓缩滤液并使用24 g RediSep® 硅胶预装柱, 在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-90%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。将固体材料和透明部分合并以产生0.359 g (66%) 的标题化合物。MS (APCI+) m/z 400 (M+H)⁺。

[1310] 实施例14C

[1311] (6aS,7S,10aS)-2-苯胺基-4-氯-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) -酮

[1312] 使用实施例8C中描述的条件, 用实施例14B代替实施例8B并在80℃下加热制备标题化合物。

[1313] 实施例14D

[1314] (6aS,7S,10aS)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) -酮

[1315] 使用实施例8D中描述的条件, 用实施例14C代替实施例8C并使用甲醇和四氢呋喃的1:1混合物作为溶剂制备标题化合物以产生0.255 g (90%)。

[1316] 实施例14E

[1317] (6aS,7S,9Z,10aS)-2-苯胺基-9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8 (6H) -酮

[1318] 使用实施例1J中描述的条件, 用实施例14D代替实施例1I制备标题化合物。

[1319] 实施例14F

[1320] (6aS,7S,11aS)-4-甲氧基-7-甲基-N,11a-二苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-2-胺

[1321] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例14E代替实施例1J,并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱,在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上,用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱纯化制备标题化合物以产生0.058 g (22%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 1.61 - 1.72 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.00 - 2.08 (m, 1 H) 2.18 - 2.25 (m, 1 H) 2.52 - 2.64 (m, 1 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 3.71 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 6.83 (s, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 3 H) 7.12 - 7.16 (m, 3 H) 7.26 (d, J=15.94 Hz, 2 H) 7.53 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 439 (M+H)⁺。

[1322] 实施例14G

[1323] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1324] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例14F代替实施例1K制备标题化合物。

[1325] 实施例14H

[1326] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-苯胺基-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1327] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例14G代替实施例1L制备标题化合物。使用12 g RediSep® 硅胶预装柱,在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上,用庚烷中的0-10%乙酸乙酯洗脱实现纯化。标题化合物在实施例15的化合物之前洗脱。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=5.75 Hz, 3 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.93 (dd, J=13.99, 7.05 Hz, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 2.65 (ddd, J=18.49, 11.33, 7.59 Hz, 1 H) 2.88 (dd, J=18.05, 6.23 Hz, 1 H) 4.13 (s, 3 H) 7.01 (d, J=7.37 Hz, 2 H) 7.12 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.30 - 7.44 (m, 5 H) 7.57 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 8.77 (s, 1 H) 9.94 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 437 (M+H)⁺。

[1328] 实施例15

[1329] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-[(4-溴苯基)氨基]-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1330] 将标题化合物作为实施例14H的程序的副产物分离,在实施例14H的产物后洗脱。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.49 (ddd, J=24.85, 13.20, 6.88 Hz, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.28 (td, J=12.88, 2.29 Hz, 1 H) 2.39 (td, J=13.16, 6.51 Hz, 1 H) 2.59 - 2.72 (m, 1 H) 2.84 (dd, J=18.16, 6.42 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 6.96 (d, J=7.89 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.45 (m, 4 H) 8.75 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 516 (M+H)⁺。

[1331] 实施例16

[1332] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1333] 实施例16A

[1334] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-苯胺基-7-甲基-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1335] 在压力管中向实施例14C (0.235 g, 0.562 mmol) 在二甲基甲酰胺 (2 mL) 和1,4-二

氧杂环己烷 (3 mL) 中的溶液中添加嘧啶-5-基硼酸 (0.105 g, 0.843 mmol)、2 M 碳酸钠 (0.703 mL, 1.406 mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (0.032 g, 0.028 mmol)。将氮气鼓泡通过溶液 15 分钟, 然后将管密封并将反应混合物在 90°C 下加热 1 小时。将经冷却的混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层并使用 12 g RediSep® 硅胶预装柱, 在 Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上, 用庚烷中的 0-40% 乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生 0.120 g (46%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 3 H) 2.37 - 2.67 (m, 4 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.37 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=7.37 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=7.81 Hz, 4 H) 7.55 (d, *J*=7.26 Hz, 2 H) 7.66 (d, *J*=7.70 Hz, 2 H) 8.97 (s, 2 H) 9.31 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 462 (M+H)⁺。

[1336] 实施例 16B

[1337] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -2-苯胺基-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1338] 向实施例 16A (0.168 g, 0.364 mmol) 在甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 中的溶液中添加甲酸乙酯 (0.741 mL, 9.10 mmol)、甲醇中的 25% 甲醇钠 (0.396 mL, 1.82 mmol) 和氢化钾 (0.029 g, 0.364 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 72 小时。将溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生 0.180 g (100%) 的标题化合物。

[1339] 实施例 16C

[1340] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -7-甲基-*N*,11a-二苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-*h*]喹唑啉-2-胺

[1341] 使用实施例 1K 中描述的条件, 用实施例 16B 代替实施例 1J 制备标题化合物并使用 12 g RediSep® 硅胶预装柱, 在 Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上, 用庚烷中的 0-30% 乙酸乙酯洗脱纯化以产生 0.054 g (30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.74 - 1.86 (m, 1 H) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 1 H) 2.96 - 3.02 (m, 2 H) 3.07 (dd, *J*=16.70, 2.49 Hz, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 2 H) 7.01 (t, *J*=6.99 Hz, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 3 H) 7.24 - 7.31 (m, 3 H) 7.51 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 9.13 (s, 2 H) 9.36 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 487 (M+H)⁺。

[1342] 实施例 16D

[1343] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲脒

[1344] 使用实施例 1L 中描述的条件, 用实施例 16C 代替实施例 1K 制备标题化合物。

[1345] 实施例 16E

[1346] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -2-苯胺基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲脒

[1347] 使用实施例 1M 中描述的条件, 用实施例 16D 代替实施例 1L 制备标题化合物并在 Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上, 使用 12 g RediSep® 硅胶预装柱, 用庚烷中的 0-40% 乙酸乙酯洗脱纯化以产生 0.019 g (37%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 1.19 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 1 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H) 2.35 - 2.54 (m, 2 H) 2.98 (d, J=7.05 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=6.72 Hz, 2 H) 7.05 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 5 H) 7.51 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 9.14 (s, 2 H) 9.37 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 485 (M+H)⁺, 517 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1348] 实施例17

[1349] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1350] 实施例17A

[1351] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1352] 在压力管中,将来自实施例13D的产物(2.4 g,7.0 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(dioxaborolan)-2-基)-1*H*-咪唑(2.20 g,10.6 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.41 g,0.35 mmol)和2 M碳酸钠(10.6 mL, 21.1 mmol)在二氧杂环己烷(60 mL)中合并,并将混合物用氮气鼓泡15分钟。将管密封并加热至80℃6小时。将反应冷却至室温并添加额外的1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑(0.60 g,2.9 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.20 g,0.17 mmol)。将混合物用氮气鼓泡15分钟,将管密封并加热至80℃16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水用乙酸乙酯反萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%甲醇洗脱纯化残余物以产生1.3 g (46%)。

[1353] 实施例17B

[1354] (6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二苯基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1355] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例17A代替实施例13E制备标题化合物。

[1356] 实施例17C

[1357] (6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉

[1358] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例17B代替实施例13F制备标题化合物。

[1359] 实施例17D

[1360] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1361] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例17C代替实施例13G制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿(97%)-甲醇(3%)-氢氧化铵(0.2%)洗脱纯化残余物以72%收率产生标题化合物。

[1362] 实施例17E

[1363] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1364] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例17D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的0-4%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.5 g (72%)。¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 2.00 (dd, $J=13.66$, 7.81 Hz, 1 H) 2.34 (td, $J=12.90$, 2.39 Hz, 1 H) 2.46 (td, $J=13.17$, 6.72 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.99 - 3.21 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 6.85 (dd, $J=7.81$, 1.73 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.59 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H); MS (CI) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[1365] 实施例18

[1366] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1367] 实施例18A

[1368] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1369] 在压力管中,将来自实施例13D的产物(0.4 g,1.2 mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑(0.32 g,1.4 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.07 g,0.06 mmol)和2 M碳酸钠(1.8 mL,3.5 mmol)在二氧杂环己烷(8 mL)和二甲基甲酰胺(1.5 mL)中合并。将混合物用氮气鼓泡15分钟。将压力管密封并加热至80℃2小时。将反应冷却至室温并添加额外的2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑(0.32 g,1.4 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.07 g,0.06 mmol)。将混合物用氮气鼓泡15分钟并将管密封,然后加热至80℃1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将含水层用乙酸乙酯反萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10%丙酮洗脱纯化残余物以产生0.47 g (82%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=6.72$ Hz, 3 H) 2.02 - 2.22 (m, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.50 - 2.59 (m, 2 H) 2.59 - 2.64 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 2.90 (td, $J=11.33$, 5.42 Hz, 1 H) 3.03 - 3.16 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.42 (d, $J=7.92$ Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

[1370] 实施例18B

[1371] (6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二苯基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1372] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例18A代替实施例13E制备标题化合物。

[1373] 实施例18C

[1374] (6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-h]喹啉

[1375] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例18B代替实施例13F制备标题化合物。

[1376] 实施例18D

[1377] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1378] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例18C代替实施例13G制备标题化合物。

[1379] 实施例18E

[1380] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-8-氧代-10a-苯基-5,

6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1381] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例18D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20%丙酮洗脱纯化固体残余物以40%收率产生标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.60 - 1.73 (m, 1 H) 2.09 (dd, *J*=13.66, 8.13 Hz, 1 H) 2.36 (td, *J*=12.90, 2.17 Hz, 1 H) 2.48 (td, *J*=13.07, 6.61 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 3.05 - 3.25 (m, 2 H) 6.84 (dd, *J*=7.59, 1.84 Hz, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 427 (M+H)⁺。

[1382] 实施例19

[1383] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1384] 实施例19A

[1385] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1386] 向实施例1G (1.10 g, 0.364 mmol) 在异丙醇 (30 mL) 中的溶液中添加吗啉代甲脒氢溴酸盐 (1.76 g, 8.37 mmol) 和哌啶 (0.829 mL, 8.37 mmol)。将反应混合物在90℃下加热6小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相浓缩以产生标题化合物。

[1387] 实施例19B

[1388] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1389] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例19A代替实施例1H制备标题化合物,并使用40 g RediSep® 硅胶预装柱,在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上,用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化以产生0.520 g (42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.07 - 2.15 (m, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 1 H) 2.34 - 2.50 (m, 2 H) 2.51 - 2.71 (m, 2 H) 2.76 (td, *J*=12.71, 6.45 Hz, 1 H) 3.11 (ddd, *J*=14.12, 5.67, 3.74 Hz, 1 H) 3.77 (s, 8 H) 7.21 (t, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.51 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) MS (ESI+) *m/z* 378 (M+H)⁺。

[1390] 实施例19C

[1391] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1392] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例19B代替实施例1I并在50℃下加热24小时制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 406 (M+H)⁺。

[1393] 实施例19D

[1394] (6a*S*,7*S*)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1395] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例19C代替实施例1J制备标题化合物以产生0.228 g (42%)。

[1396] 实施例19E

[1397] (6aS,7S)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1398] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例19D代替实施例1K制备标题化合物。

[1399] 实施例19F

[1400] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1401] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例19E代替实施例1L制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.46 - 1.54 (m, 1 H) 1.88 (dd, J=14.15, 7.86 Hz, 1 H) 2.28 (td, J=12.98, 2.44 Hz, 1 H) 2.43 (td, J=13.15, 6.56 Hz, 1 H) 2.76 - 2.98 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 8 H) 6.88 (dd, J=7.64, 1.90 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 8.30 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 401 (M+H)⁺, 433 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1402] 实施例20

[1403] (6aS,7S,10aR)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1404] 实施例20A

[1405] (6aS,7S,9Z,10aS)-4-羟基-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1406] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例13C代替实施例13E制备标题化合物。

[1407] 实施例20B

[1408] (6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-4-醇

[1409] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例20A代替实施例13F制备标题化合物。

[1410] 实施例20C

[1411] (6aS,7S,10aS)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1412] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例20B代替实施例13G制备标题化合物。

[1413] 实施例20D

[1414] (6aS,7S,10aR)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1415] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例20C代替实施例13H并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的25%丙酮洗脱纯化制备标题化合物以产生79%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.91 (dd, J=14.20, 7.92 Hz, 1 H) 2.24 (td, J=12.82, 2.11 Hz, 1 H) 2.35 (td, J=13.15, 6.56 Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.66 (ddd, J=19.03, 10.95, 8.08 Hz, 1 H) 2.84 - 2.98 (m, 1 H) 6.99 (dd, J=7.75, 1.36 Hz, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 3 H) 8.78 (s, 1 H) 11.89 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 345 (M+NH₄)⁺。

[1416] 实施例21

[1417] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-4,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1418] 实施例21A

[1419] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-氯-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1420] 使用实施例13D中描述的条件,用实施例20D代替实施例13C制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 2.00 (dd, *J*=13.28, 8.62 Hz, 1 H) 2.28 (td, *J*=12.93, 2.33 Hz, 1 H) 2.44 (td, *J*=13.17, 6.72 Hz, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.91 (ddd, *J*=18.87, 10.25, 8.73 Hz, 1 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 6.80 (dd, *J*=7.64, 1.79 Hz, 2 H) 7.31 - 7.40 (m, 3 H) 8.85 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 381 (M+NH₄)⁺。

[1421] 实施例21B

[1422] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-4,10a-二苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1423] 在压力管中,将来自实施例21A的产物(0.027 g,0.074 mmol)、苯基硼酸(0.009 g,0.074 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.004 g,0.004 mmol)和2 M碳酸钠(0.11 mL,0.22 mmol)在二氧杂环己烷(0.6 mL)和二甲基甲酰胺(0.1 mL)中合并。将混合物用氮气鼓泡15分钟。将压力管密封并加热至80℃18小时。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水层用乙酸乙酯反萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型薄层色谱法用庚烷中的33%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(0.007 g, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.82, 2.33 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.09, 6.56 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.96 (dd, *J*=8.78, 4.55 Hz, 2 H) 6.85 (dd, *J*=7.92, 1.52 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.47 - 7.60 (m, 5 H) 8.99 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 406 (M+H)⁺。

[1424] 实施例22

[1425] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1426] 实施例22A

[1427] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1428] 使用实施例17A中描述的条件,用嘧啶-5-基硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20%丙酮洗脱纯化以产生100%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 2.00 (td, *J*=11.87, 7.05 Hz, 1 H) 2.06 - 2.23 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 2.46 - 2.54 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=16.10, 7.92, 7.64 Hz, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.82 - 2.96 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.54 Hz, 2 H) 7.54 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H) 8.89 (s, 2 H) 9.27 (s, 1 H); MS (DCI) *m/z* 385.1 (M+H)⁺。

[1429] 实施例22B

[1430] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1431] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例22A代替实施例13E制备标题化合物。

[1432] 实施例22C

[1433] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -2,7-二甲基-11a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1434] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例22B代替实施例13F制备标题化合物。

[1435] 实施例22D

[1436] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1437] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例22C代替实施例13G制备标题化合物。

[1438] 实施例22E

[1439] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1440] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例22D代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的50%乙酸乙酯洗脱纯化以产生56%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 1.96 (dt, *J*=13.80, 2.97 Hz, 1 H) 2.37 (td, *J*=12.82, 2.33 Hz, 1 H) 2.48 (td, *J*=13.09, 6.56 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 3.00 - 3.07 (m, 2 H) 6.80 - 6.86 (m, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 3 H) 8.94 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 9.35 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 404 (M+H)⁺。

[1441] 实施例23

[1442] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4-(3-呋喃基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1443] 实施例23A

[1444] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4-(3-呋喃基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1445] 在压力管中,将来自实施例13D的产物(0.35 g, 1.0 mmol)、2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.20 g, 1.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.06 g, 0.05 mmol)和2 M碳酸钠(1.5 mL, 3.1 mmol)在二氧杂环己烷(7 mL)和二甲基甲酰胺(1.3 mL)中合并。将混合物用氮气鼓泡15分钟。将压力管密封并加热至80℃18小时。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将含水层用乙酸乙酯反萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(0.34 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 2.00 - 2.17 (m, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 1 H) 2.50 - 2.59 (m, 2 H) 2.64 (dd, *J*=11.66, 6.67 Hz, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.78 (dt, *J*=16.83, 5.73 Hz, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 3.25 (ddd, *J*=14.23, 6.04, 4.34 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.22 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.43 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 373.2 (M+H)⁺。

[1446] 实施例23B

[1447] (6aS,9Z,10aS) -4- (3-呋喃基) -9- (羟基亚甲基) -2,6a-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H) -酮

[1448] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例23A代替实施例13E制备标题化合物。

[1449] 实施例23C

[1450] (6aS,7S,11aS) -4- (3-呋喃基) -2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1451] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例23B代替实施例13F制备标题化合物。

[1452] 实施例23D

[1453] (6aS,7S,10aS) -4- (3-呋喃基) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1454] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例23C代替实施例13G制备标题化合物。

[1455] 实施例23E

[1456] (6aS,7S,10aR) -4- (3-呋喃基) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1457] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例23D代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10%丙酮洗脱纯化以产生67%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 2.03 (dd, J=13.82, 7.86 Hz, 1 H) 2.35 (td, J=12.90, 2.28 Hz, 1 H) 2.47 (td, J=13.12, 6.72 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.94 - 3.14 (m, 2 H) 6.83 (dd, J=7.54, 1.90 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=1.30 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.57 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H); MS (CI) m/z 396 (M+H)⁺。

[1458] 实施例24

[1459] (5aS,6S,9aR) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[1460] 实施例24A

[1461] (5aS,6S,9aS) -6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1462] 向实施例1G (1.2 g, 3.65 mmol) 在乙醇 (36.5 mL) 中的溶液添加胍 (0.401 mL, 12.79 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用1M NaHCO₃溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。使用100 g Biotage® SNAP硅胶预装柱,使用己烷中0-40%丙酮的梯度纯化残余物以产生标题化合物 (1.1 g, 90% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.74 (m, 4H), 3.91 - 3.99 (m, 5H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 3H), 7.58 - 7.69 (m, 2H); MS (DCI) m/z 325 (M+H)⁺。

[1463] 实施例24B

[1464] (5aS,6S,9aS) -6-甲基9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[1465] 将实施例24A (1.18 g, 3.64 mmol) 溶解在四氢呋喃 (36.4 mL) 中并用1 N HCl

(18.19 mL, 36.4 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 1 N Na_2CO_3 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。使用 100 g Biotage® SNAP 硅胶预装柱, 使用己烷中 0-50% 丙酮纯化残余物以产生标题化合物 (0.650 g, 64% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.92 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.15 (m, 2H), 2.27 - 2.42 (m, 3H), 2.55 - 2.72 (m, 3H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 3.03 (ddd, $J = 13.8, 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1466] 实施例 24C

[1467] (5aS, 6S, 8Z, 9aS) -8- (羟基亚甲基) -6- 甲基-9a- 苯基-2, 4, 5, 5a, 6, 8, 9, 9a- 八氢-7H- 苯并[g] 吡啶-7- 酮

[1468] 将实施例 24B (0.050 g, 0.178 mmol) 溶解在甲酸乙酯 (2904 μL , 35.7 mmol) 中并用甲醇中的 25% 甲醇钠 (195 μL , 0.892 mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 2 N HCl 稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机洗涤物浓缩并提取 (taken forward) 标题化合物而没有额外的纯化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.87 - 2.02 (m, 6H), 2.57 - 2.74 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.40 - 3.51 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 7.12 - 7.24 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 8.74 (s, 1H); MS (ESI) m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1469] 实施例 24D

[1470] (5aS, 6S, 10aS) -6- 甲基-10a- 苯基-4, 5, 5a, 6, 10, 10a- 六氢-2H- 吡啶并[7, 6-*f*] [1, 2] 苯并噻唑

[1471] 将实施例 24C (0.504 g, 1.634 mmol) 溶解在乙醇 (16.300 mL) 中并用盐酸羟胺 (0.568 g, 8.17 mmol) 处理。将反应混合物在 50°C 下搅拌过夜。将反应混合物用 1 N Na_2CO_3 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。使用 50 g Biotage® SNAP 硅胶预装柱, 用己烷中 0-50% 丙酮的梯度洗脱纯化残余物以产生标题化合物。 (0.290 g, 58% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.63 - 1.81 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 2H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.86 - 2.96 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 16.2, 2.5$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.72 - 6.88 (m, 3H), 7.06 - 7.20 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (APCI) m/z 306 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1472] 实施例 24E

[1473] (5aS, 6S, 9aS) -6- 甲基-7- 氧代-9a- 苯基-4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a- 八氢-2H- 苯并[g] 吡啶-8- 甲腈

[1474] 将实施例 24D (0.040 g, 0.131 mmol) 溶解在四氢呋喃 (1.3 mL) 中并用甲醇中 25% 甲醇钠 (0.143 mL, 0.655 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 1M KH_2PO_4 稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。使用 10 g Biotage® SNAP 硅胶预装柱, 使用己烷中 0-50% 丙酮梯度纯化残余物以产生标题化合物 (0.020 g, 50% 收率)。

[1475] 实施例 24F

[1476] (6*S*,9*aR*)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1477] 将实施例24E (0.020 g, 0.065 mmol) 溶解在四氢呋喃 (655 μ L) 中并用氮气将溶液鼓泡10分钟。在该点, 添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.019 g, 0.085 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后将反应混合物浓缩并使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱, 使用己烷中0-80%丙酮的梯度纯化残余物以产生标题化合物 (0.010 g, 10% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.83 (dd, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 19.0, 6.7 Hz, 2H), 2.47 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 36.5, 21.8, 16.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 304 (M+H)⁺。

[1478] 实施例25

[1479] (6*aS*,7*S*,10*aR*)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10*a*-苯基-5,6,6*a*,7,8,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1480] 实施例25A

[1481] (6*aS*,7*S*,10*aS*)-2-(2-氟苯基)-7-甲基-10*a*-苯基-5,6*a*,7,9,10,10*a*-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[1482] 向实施例13A (1.00 g, 2.79 mmol) 在1 M叔丁醇钾 (5.58 mL, 5.58 mmol) 中的溶液中添加2-氟苯甲脒盐酸盐 (0.877 g, 5.02 mmol)。将反应混合物在90℃下加热72小时。将混合物用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相以提供标题化合物, 使用该标题化合物而没有额外纯化。MS (APCI+) *m/z* 447 (M+H)⁺。

[1483] 实施例25B

[1484] (6*aS*,7*S*,10*aS*)-2-(2-氟苯基)-4-羟基-7-甲基-10*a*-苯基-5,6*a*,7,9,10,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*)-酮

[1485] 使用实施例1I中描述的条件, 用实施例25A代替实施例1H制备标题化合物。

[1486] 实施例25C

[1487] (6*aS*,7*S*,10*aS*)-4-氯-2-(2-氟苯基)-7-甲基-10*a*-苯基-5,6*a*,7,9,10,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*)-酮

[1488] 使用实施例8C中描述的条件, 用实施例25B代替实施例8B制备标题化合物。

[1489] 实施例25D

[1490] (6*aS*,7*S*,10*aS*)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-10*a*-苯基-5,6*a*,7,9,10,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*)-酮

[1491] 使用实施例8D中描述的条件, 用实施例25C代替实施例8C制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 417 (M+H)⁺。

[1492] 实施例25E

[1493] (6*aS*,7*S*,9*Z*,10*aS*)-2-(2-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-7-甲基-10*a*-苯基-5,6*a*,7,9,10,10*a*-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*)-酮

[1494] 使用实施例1J中描述的条件, 用实施例25D代替实施例1H制备标题化合物。

[1495] 实施例25F

[1496] (6aS,7S,11aS)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1497] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例25E代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 442 (M+H)⁺。

[1498] 实施例25G

[1499] (6aS,7S,10aS)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1500] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例25F代替实施例1K制备标题化合物。

[1501] 实施例25H

[1502] (6aS,7S,10aR)-2-(2-氟苯基)-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1503] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例25G代替实施例1L并在50℃下加热1小时制备标题化合物以产生0.050 g (21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.34 (td, J=12.82, 2.22 Hz, 1 H) 2.44 (td, J=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.79 (ddd, J=19.00, 10.92, 8.13 Hz, 1 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 6.91 (d, J=7.81 Hz, 2 H) 7.13 (dd, J=11.22, 8.40 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 8.06 (td, J=7.78, 1.79 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 440 (M+H)⁺。

[1504] 实施例26

[1505] (5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1506] 实施例26A

[1507] (5aS,6S,9aS)-1,6-二甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1508] 使用实施例140E (49%收率) 中描述的条件,用实施例179A代替实施例140D并用吡啶-3-基硼酸代替 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 哒嗪制备标题化合物。

[1509] 实施例26B

[1510] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-1,6-二甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1511] 使用实施例177B (100%收率) 中描述的条件,用实施例26A代替实施例177A制备标题化合物。

[1512] 实施例26C

[1513] (5aS,6S,10aS)-1,6-二甲基-10a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑

[1514] 使用实施例140G (100%收率) 中描述的条件,用实施例26B代替实施例140F制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 397 (M+H)⁺。

[1515] 实施例26D

[1516] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1517] 使用实施例177D(95%收率)中描述的条件,用实施例26C代替实施例177C制备标题化合物。

[1518] 实施例26E

[1519] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1520] 使用实施例97F(44%收率)中描述的条件,用实施例26D代替实施例97E制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.96 (t, *J* = 23.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.04 - 6.85 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.17 - 2.81 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 3H), 0.91 - 0.84 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 395 (M+H)⁺。

[1521] 实施例27

[1522] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1523] 使用实施例21B中描述的条件,用吡啶-4-基硼酸代替苯基硼酸制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的50-80%乙酸乙酯洗脱纯化以产生46%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.82, 2.33 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.94 (dd, *J*=9.43, 5.20 Hz, 2 H) 6.83 (dd, *J*=7.70, 1.63 Hz, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 3 H) 7.49 (d, *J*=5.96 Hz, 2 H) 8.80 (d, *J*=5.96 Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 407 (M+H)⁺。

[1524] 实施例28

[1525] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2-乙酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1526] 将来自实施例24F的化合物(0.010 g, 0.033 mmol)溶解在四氢呋喃(330 μL)中并用三乙胺(9.19 μL, 0.066 mmol)和乙酰氯(4.69 μL, 0.066 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩并通过制备型薄层色谱法使员工40%丙酮/己烷纯化以产生标题化合物(0.006 g, 60%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 - 1.23 (m, 3H), 1.79 - 1.92 (m, 2H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 2.43 - 2.54 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.69 - 2.86 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 346 (M+H)⁺。

[1527] 实施例29

[1528] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1529] 实施例29A

[1530] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-

螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1531] 在室温下向实施例1G (1.0 g, 0.305 mmol) 在异丙醇 (20 mL) 中的搅拌溶液中添加哌啶 (0.904 mL, 9.14 mmol) 和异3-吡啶偕胺脒盐酸盐 (1.44 g, 9.14 mmol)。将反应混合物在95℃下加热28小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩乙酸乙酯层以提供标题化合物。MS (APCI+) m/z 414 (M+H)⁺。

[1532] 实施例29B

[1533] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1534] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例29A代替实施例1H并在室温下搅拌18小时制备标题化合物。在使用24 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-3%甲醇洗脱的纯化后获得标题化合物 (0.450 g, 40%)。

[1535] 实施例29C

[1536] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1537] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例29B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 398 (M+H)⁺。

[1538] 实施例29D

[1539] (6aS,7S,11aS)-7-甲基-11a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1540] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例29C代替实施例1J制备标题化合物。

[1541] 实施例29E

[1542] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1543] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例29D代替实施例1K制备标题化合物。

[1544] 实施例29F

[1545] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡啶-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1546] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例29E代替实施例1L制备标题化合物 (0.081 g, 51%) 并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用12 g RediSep® 硅胶预装柱用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.44 - 1.50 (m, 1 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.38 (td, J=12.90, 2.39 Hz, 1 H) 2.51 (td, J=13.12, 6.72 Hz, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 2 H) 6.82 (dd, J=7.43, 2.01 Hz, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 8.52 - 8.58 (m, 2 H) 8.79 (d, J=6.07 Hz, 2 H) 8.90 (d, J=2.71 Hz, 2 H); MS (ESI-) m/z 391 (M-H)⁻, 423 (M+CH₃OH-H)⁻。

[1547] 实施例30

[1548] (6aS,7S,10aR)-2-(二乙基氨基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1549] 实施例30A

[1550] (6aS,7S,10aS)-N,N-二乙基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺

[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-胺

[1551] 在室温下向实施例1G (0.750 g, 0.2.28 mmol) 在异丙醇 (15 mL) 中的搅拌溶液中添加哌啶 (0.339 mL, 3.43 mmol) 和1,1-二乙基胍盐酸盐 (0.519 g, 3.43 mmol)。将反应混合物在95℃下加热28小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩乙酸乙酯层以提供标题化合物。

[1552] 实施例30B

[1553] (6aS,7S,10aS) -2- (二乙基氨基) -7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H) -酮

[1554] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例30A代替实施例1H制备标题化合物。

[1555] 实施例30C

[1556] (6aS,7S,9Z,10aS) -2- (二乙基氨基) -9- (羟基亚甲基) -7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H) -酮

[1557] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例30B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 392 (M+H)⁺。

[1558] 实施例30D

[1559] (6aS,7S,11aS) -N,N-二乙基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉-2-胺

[1560] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例30C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 389 (M+H)⁺。

[1561] 实施例30E

[1562] (6aS,7S,10aS) -2- (二乙基氨基) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1563] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例30D代替实施例1K制备标题化合物。

[1564] 实施例30F

[1565] (6aS,7S,10aR) -2- (二乙基氨基) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1566] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例30E代替实施例1L制备标题化合物并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-10% 乙酸乙酯洗脱纯化以产生标题化合物 (0.039 g, 48%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10 (t, J=6.89 Hz, 6 H) 1.17 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) 1.86 (dd, J=13.99, 7.59 Hz, 1 H) 2.28 (td, J=12.85, 2.39 Hz, 1 H) 2.44 (td, J=13.26, 6.78 Hz, 1 H) 2.74 - 2.93 (m, 2 H) 3.45 - 3.63 (m, 4 H) 6.90 (dd, J=7.86, 1.57 Hz, 2 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 8.26 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺, 419 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1567] 实施例31

[1568] (6aS,7S,10aR) -2- (2-氟苯基) -4-异丙氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1569] 实施例31A

[1570] (6aS,7S,10aS) -2- (2-氟苯基) -4-异丙氧基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,

10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[1571] 向实施例25C(0.323 g, 0.767 mmol)在异丙醇(8 mL)中的溶液中添加异丙醇钠(0.315 g, 3.84 mmol)。将反应混合物在50℃下加热2小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以提供标题化合物(0.035 g, 10%)。MS (APCI+) m/z 445 (M+H)⁺。

[1572] 实施例31B

[1573] (6aS,7S,9Z,10aS)-2-(2-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-4-异丙氧基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[1574] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例31A代替实施例1I并在室温下搅拌18小时制备标题化合物。

[1575] 实施例31C

[1576] (6aS,7S,11aS)-2-(2-氟苯基)-4-异丙氧基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[1577] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例31B代替实施例1J制备标题化合物。

[1578] 实施例31D

[1579] (6aS,7S,10aS)-2-(2-氟苯基)-4-异丙氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1580] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例31C代替实施例1K并在室温下搅拌18小时制备标题化合物。

[1581] 实施例31E

[1582] (6aS,7S,10aR)-2-(2-氟苯基)-4-异丙氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1583] 向在冰水浴中冷却至0℃的来自实施例31D的产物(0.024 g, 0.051 mmol)在二甲基甲酰胺(1.5 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.007 g, 0.026 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌30分钟,然后添加吡啶(0.041 mL, 0.511 mmol),然后在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-10%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(0.013 g, 54%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 1.42 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.50 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.95 (ddd, J=14.61, 7.35, 1.25 Hz, 1 H) 2.33 (td, J=12.90, 2.39 Hz, 1 H) 2.44 (td, J=13.17, 6.83 Hz, 1 H) 2.77 (ddd, J=18.92, 10.95, 7.86 Hz, 1 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 5.59 (dt, J=12.39, 6.22 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 7.09 - 7.24 (m, 3 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 8.03 (td, J=7.75, 1.73 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 468 (M+H)⁺。

[1584] 实施例32

[1585] (5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-2-甲酸甲酯

[1586] 将来自实施例24F的化合物(0.110 g, 0.033 mmol)溶解在四氢呋喃(0.330 mL)中并用三乙胺(0.009 mL, 0.066 mmol)和氯甲酸甲酯(methyl carbonochloridate)(5.64 μ L, 0.066 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18 Radial-Pak 6 μ m, 60 Å, 40 $\times$ 100 mm, 预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.005 g 40%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13 - 1.22 (m, 3H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.42 - 2.54 (m, 1H), 2.70 - 2.83 (m, 1H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 6.84 - 6.94 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); MS (DCI) m/z 379 (M+NH₄)⁺。

[1587] 实施例33

[1588] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1589] 实施例33A

[1590] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1591] 向盐酸乙脒(0.86 g, 9.10 mmol)和哌啶(0.45 mL, 4.54 mmol)在异丙醇(10 mL)中的溶液中添加实施例2I(0.300 g, 0.913 mmol)。将小瓶密封并将溶液加热至90°C 4天。将反应混合物冷却,在减压下浓缩。将残余物分配在乙酸乙酯和饱和磷酸二氢钾之间。将有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,己烷中40%乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(0.141 g, 44%)。MS (APCI) m/z 351 (M+H)⁺。

[1592] 实施例33B

[1593] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1594] 将实施例33A(0.141 g, 0.402 mmol)和3 N盐酸(6 mL)在甲醇(10 mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,冷却至室温,用氢氧化铵水溶液(10 % w/w)碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生0.098 g (80 %)的标题化合物,使用该标题化合物而不在下一步骤中纯化。MS (APCI) m/z 307 (M+H)⁺。

[1595] 实施例33C

[1596] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) - 9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1597] 将甲醇钠(30 % w/w, 0.30 mL)添加至实施例33B(0.098 g, 0.32 mmol)和甲酸乙酯(2.6 mL)在苯(10 mL)中的溶液中并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀释,用饱和磷酸二氢钾水溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生0.091 g (85 %)的标题化合物。MS (APCI) m/z 335 (M+H)⁺。

[1598] 实施例33D

[1599] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) - 2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉

[1600] 将盐酸羟胺(0.028 g, 0.402 mmol)添加至实施例33C(0.091 g, 0.27 mmol)在

甲醇/水 (1/1 v/v, 10 mL) 中的室温下的溶液中。将混合物在60℃下搅拌2小时,然后在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物;将残余物溶解在乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。使用残余物而没有进一步额外纯化。MS (APCI) m/z 332 (M+H)⁺。

[1601] 实施例33E

[1602] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2, 7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1603] 将甲醇钠 (30 % w/w, 0.26 mL) 添加至实施例33D (以上获得的全部, ≤ 0.27 mmol) 在甲醇/四氢呋喃 (2/1 v/v, 15 mL) 中的室温下的溶液中并在室温下搅拌16小时。在减压下浓缩混合物。将残余物用乙酸乙酯稀释,用饱和磷酸二氢钾和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生0.103 g (100%)的标题化合物。

[1604] 实施例33F

[1605] 外消旋 - (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 2, 7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1606] 将1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (0.039 g, 0.136 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的溶液添加至实施例33E (以上获得的全部, ≤ 0.027 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的0℃溶液中并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。添加吡啶 (0.25 mL, 3.1 mmol), 将反应加热至50℃2小时,然后在室温下过夜。在减压下浓缩反应混合物。将残余物用乙酸乙酯稀释,用饱和磷酸二氢钾水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,己烷中60 %乙酸乙酯)纯化残余物以产生0.018 g (20 %)的白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 6.78-6.80 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 7.1, 17.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 7.6, 11.0, 18.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 2.5, 12.9 Hz, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 330 (M+H)⁺。

[1607] 实施例34

[1608] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 2, 7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4- (1*H*-吡啶-4-基) -5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1609] 实施例34A

[1610] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 2, 7-二甲基-10a-苯基-4- (1*H*-吡啶-4-基) -5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*) -酮

[1611] 使用实施例17A中描述的条件,用4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*-吡啶代替1-甲基-5- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*-咪唑制备标题化合物,并使用快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20-25%丙酮洗脱纯化以产生67%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J =6.72 Hz, 3 H) 2.02 - 2.20 (m, 3 H) 2.33 (ddd, J =14.29, 10.17, 7.75 Hz, 1 H) 2.56 (dd, J =7.86, 4.28 Hz, 2 H) 2.63 (dd, J =11.49, 6.61 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 7.21 (t, J =7.26 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.43 (d, J =7.81 Hz, 2 H) 8.11 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 373.3 (M+H)⁺。

[1612] 实施例34B

[1613] (6aS,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基)-2,6a-二甲基-10a-苯基-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1614] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例34A代替实施例13E制备标题化合物。

[1615] 实施例34C

[1616] (6aS,7*S*,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1617] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例34B代替实施例13F制备标题化合物。

[1618] 实施例34D

[1619] (6aS,7*S*,10aS) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(1*H*-吡唑-4-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1620] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例34C代替实施例13G制备标题化合物。

[1621] 实施例34E

[1622] (6aS,7*S*,10a*R*) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1623] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例34D代替实施例13H制备标题化合物并使用快速色谱法在硅胶上用氯仿中的50-66%乙酸乙酯洗脱纯化以产生52%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.64 - 1.71 (m, 1 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 2.36 (td, *J*=12.90, 2.17 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 3.02 - 3.21 (m, 2 H) 6.85 (dd, *J*=7.64, 1.79 Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 3 H) 7.60 (s, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.98 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[1624] 实施例35

[1625] (6aS,7*S*,10a*R*) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1626] 实施例35A

[1627] (6aS,7*S*,10aS) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1628] 使用实施例23A中描述的条件,用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物并使用快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20-33%丙酮洗脱纯化以产生86%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 2.00 - 2.17 (m, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 1 H) 2.51 - 2.58 (m, 2 H) 2.61 (dd, *J*=11.49, 6.72 Hz, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.84 (ddd, *J*=16.56, 5.45, 5.31 Hz, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 7.21 (t, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.42 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 7.94 (d, *J*=11.28 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 387.3 (M+H)⁺。

[1629] 实施例35B

[1630] (6aS,7*S*,9*Z*,10aS) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[1631] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例35A代替实施例13E制备标题化合物。

[1632] 实施例35C

[1633] (6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1634] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例35B代替实施例13F制备标题化合物。

[1635] 实施例35D

[1636] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1637] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例35C代替实施例13G制备标题化合物。

[1638] 实施例35E

[1639] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1640] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例35D代替实施例13H制备标题化合物并使用快速色谱法在硅胶上用氯仿中的33%乙酸乙酯洗脱纯化以产生41%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 2.04 (dd, *J*=13.61, 8.29 Hz, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.88, 2.22 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.99 - 3.19 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 6.85 (dd, *J*=7.59, 1.84 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 410 (M+H)⁺。

[1641] 实施例36

[1642] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[1643] 将来自实施例24F的化合物(0.010 g, 0.033 mmol)溶解在二氯甲烷(0.264 mL)中并用三乙胺(0.009 mL, 0.066 mmol)和甲磺酰氯(0.007 mL, 0.066 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18 Radial-Pak 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, 预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.001 g 8%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.87 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.49 (dq, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.85 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 17.1, 6.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 6.78 - 6.92 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); MS (DCI) *m/z* 399 (M+NH₄)⁺。

[1644] 实施例37

[1645] (5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-2-甲酸苯酯

[1646] 将来自实施例24F的化合物(0.020 g, 0.066 mmol)溶解在二氯甲烷(0.659 mL)中并用三乙胺(0.027 mL, 0.198 mmol)和氯甲酸苯酯(0.031 g, 0.198 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18 Radial-Pak 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, 预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗

脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.019 g 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.29 - 2.41 (m, 1H), 2.44 - 2.58 (m, 1H), 2.73 - 2.88 (m, 1H), 2.94 - 3.06 (m, 1H), 6.90 - 6.96 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 1H), 8.56 (s, 1H); MS (DCI) m/z 441 (M+NH₄)⁺。

[1647] 实施例38

[1648] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2-苯甲酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1649] 将来自实施例24F的化合物 (0.020 g, 0.066 mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.659 mL) 中并用三乙胺 (0.027 mL, 0.198 mmol) 和苯甲酰氯 (0.023 mL, 0.198 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌30分钟然后浓缩。通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18 Radial-Pak 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, 预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.024 g 89% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.79 - 0.92 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.28 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.73 - 2.91 (m, 1H), 2.94 - 3.08 (m, 1H), 3.15 - 3.24 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.42 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.01 - 8.11 (m, 2H), 8.35 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 406 (M-H)⁻。

[1650] 实施例39

[1651] {2-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-2-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1652] 将来自实施例24F的化合物 (0.010 g, 0.033 mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.330 mL) 中并用三乙胺 (0.009 mL, 0.066 mmol) 和 (*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐) (0.012 g, 0.033 mmol) 和2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸 (0.005 g, 0.033 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并使用Biotage® SNAP 10 g硅胶预装柱用0-40%丙酮/己烷梯度洗脱纯化以产生标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 - 1.20 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 1.50 - 1.65 (m, 3H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 2.24 - 2.38 (m, 2H), 2.42 - 2.57 (m, 2H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (m, 1H), 6.82 - 6.93 (m, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 8.08 - 8.15 (m, 1H); MS (APCI) m/z 461 (M+H)⁺。

[1653] 实施例40

[1654] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(1,3-噻唑-4-基羰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1655] 将来自实施例24F的化合物 (0.015 g, 0.049 mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.494 mL) 中并用噻唑-4-甲酸 (0.009 mg, 0.074 mmol)、三乙胺 (0.021 mL, 0.148 mmol) 和 (*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐) (0.028 g, 0.074 mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18 Radial-Pak 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, 预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙

腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.015 g 76% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 3H), 1.83 - 1.97 (m, 1H), 2.30 - 2.45 (m, 1H), 2.46 - 2.68 (m, 1H), 2.74 - 2.91 (m, 1H), 2.94 - 3.09 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 6.88 - 6.97 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 3H), 8.39 - 8.48 (m, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.84 - 8.97 (m, 2H); MS (DCI) *m/z* 415 (M+H)⁺。

[1656] 实施例41

[1657] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-2-(苯基磺酰基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1658] 将来自实施例24F的化合物 (0.015 g, 0.049 mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.494 mL) 中并添加三乙胺 (0.021 mL, 0.148 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (0.0006 g, 4.94 μmol) 和苯磺酰氯 (0.019 mL, 0.148 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约60小时。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm PrepPak预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.004 g, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.45 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 21.7, 14.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 17.0, 6.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.78 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, (2H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 3H), 8.35 (s, 1H); MS (DCI) *m/z* 444 (M+H)⁺。

[1659] 实施例42

[1660] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2-乙醇酰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1661] 将来自实施例24F的化合物 (0.015 g, 0.049 mmol) 溶解在二氯甲烷 (0.494 mL) 中并添加2-羟基乙酸 (0.003 mg, 0.049 mmol)、(*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐) (0.018 mg, 0.049 mmol) 和三乙胺 (20.68 μL, 0.148 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm PrepPak预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.010 g 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.78 - 0.96 (m, 1H), 1.14 - 1.24 (m, 3H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 1H), 2.40 - 2.57 (m, 1H), 2.69 - 2.87 (m, 1H), 2.90 - 3.05 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.82 - 6.93 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 3H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.36 (d, J = 3.8 Hz, 1H); MS (DCI) *m/z* 362 (M+H)⁺。

[1662] 实施例43

[1663] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1664] 实施例43A

[1665] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六

氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1666] 使用实施例23A中描述的条件,用(3-甲氧基苯基)硼酸代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10-20%乙酸乙酯洗脱实现纯化(78%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.94 - 2.13 (m, 3 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 2.39 - 2.46 (m, 1 H) 2.46 - 2.60 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.78 - 2.95 (m, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 6.92 - 7.00 (m, 3 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 413.3 (M+H)⁺。

[1667] 实施例43B

[1668] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(*h*羟基亚甲基)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1669] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例43A代替实施例13E制备标题化合物。

[1670] 实施例43C

[1671] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉

[1672] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例43B代替实施例13F制备标题化合物。

[1673] 实施例43D

[1674] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1675] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例43C代替实施例13G制备标题化合物。

[1676] 实施例43E

[1677] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1678] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例43D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%乙酸乙酯洗脱实现纯化(49%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.69, 1.08 Hz, 1 H) 2.45 (td, *J*=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.91 - 3.00 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 6.84 (d, *J*=6.72 Hz, 2 H) 6.99 - 7.15 (m, 3 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.42 (t, *J*=7.92 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 436 (M+H)⁺。

[1679] 实施例44

[1680] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1681] 实施例44A

[1682] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1683] 使用实施例23A中描述的条件,用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的33-66%丙酮洗脱实现纯化(94%收

率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.44 - 2.52 (m, 1 H) 2.58 (ddd, *J*=16.02, 7.83, 7.48 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 2 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 6.59 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H) 7.21 - 7.34 (m, 3 H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.66 (d, *J*=2.49 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 414.3 (M+H)⁺。

[1684] 实施例44B

[1685] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1686] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例44A代替实施例13E制备标题化合物。

[1687] 实施例44C

[1688] 5-[(6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[1689] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例44B代替实施例13F制备标题化合物。

[1690] 实施例44D

[1691] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1692] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例44C代替实施例13G制备标题化合物。

[1693] 实施例44E

[1694] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -2,7-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1695] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例44D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的20%丙酮洗脱实现纯化(64%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.93, 2.33 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.17, 6.61 Hz, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 3.03 (dd, *J*=8.51, 4.50 Hz, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 6.67 (d, *J*=9.43 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=7.48, 1.95 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.72 (dd, *J*=9.49, 2.66 Hz, 1 H) 7.86 (d, *J*=2.49 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 437 (M+H)⁺。

[1696] 实施例45

[1697] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(喹啉-6-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1698] 实施例45A

[1699] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -2,7-二甲基-10a-苯基-4-(喹啉-6-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[1700] 使用实施例23A中描述的条件,用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20%丙酮洗脱实现纯化(93%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.98 - 2.19 (m, 3 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.48 - 2.54 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 1 H) 2.79 (s, 3 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.95 (ddd, *J*=16.56, 7.94, 5.20 Hz, 1 H) 3.25 (td, *J*=8.19, 3.58 Hz, 1 H)

7.34 (t, $J=7.48$ Hz, 3 H) 7.45 (dd, $J=8.24$, 4.23 Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 7.80 (dd, $J=8.67$, 1.95 Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=1.73$ Hz, 1 H) 8.13 - 8.22 (m, 2 H) 8.97 (dd, $J=4.28$, 1.68 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 434.3 M+H.

[1701] 实施例45B

[1702] (6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基) -2,7-二甲基-10a-苯基-4-(喹啉-6-基) -5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H) -酮

[1703] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例45A代替实施例13E制备标题化合物。

[1704] 实施例45C

[1705] (6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-4-(喹啉-6-基) -5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1706] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例45B代替实施例13F制备标题化合物。

[1707] 实施例45D

[1708] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(喹啉-6-基) -5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1709] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例45C代替实施例13G制备标题化合物。

[1710] 实施例45E

[1711] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(喹啉-6-基) -5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1712] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例45D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的30%丙酮洗脱实现纯化(19%收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=6.51$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.65 (m, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.85$, 3.31, 3.12 Hz, 1 H) 2.39 (td, $J=12.71$, 2.22 Hz, 1 H) 2.48 (td, $J=13.01$, 6.51 Hz, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.99 - 3.05 (m, 2 H) 6.87 (dd, $J=8.13$, 1.52 Hz, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 3 H) 7.51 (dd, $J=8.29$, 4.28 Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.73$, 1.90 Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.73$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 8.98 - 9.06 (m, 2 H); MS (CI) m/z 457 (M+H) $^+$ 。

[1713] 实施例46

[1714] 2-{3-[(6aS,7S,10aR) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基] 苯基} 乙醇乙酸酯

[1715] 实施例46A

[1716] (6aS,7S,10aS) -4-[3-(2-羟乙基) 苯基] -2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H) -酮

[1717] 使用实施例23A中描述的条件,用(3-(2-羟乙基) 苯基) 硼酸代替2-(呋喃-3-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20-33%丙酮洗脱实现纯化(67%收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.15 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.93 - 2.14 (m, 3 H) 2.28 - 2.60 (m, 4 H) 2.74 (s, 3 H) 2.84 (dt, $J=11.71$, 5.86 Hz, 2 H) 2.88 - 2.94 (m, 2 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.88 (t, $J=6.45$ Hz, 2 H) 7.20 - 7.42 (m, 7 H) 7.54 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 427.3 (M+H) $^+$ 。

[1718] 实施例46B

[1719] 2-{3-[(6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙醇乙酸酯

[1720] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例46A代替实施例13E制备标题化合物。

[1721] 实施例46C

[1722] 2-{3-[(6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-4-基]苯基}乙醇乙酸酯

[1723] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例46B代替实施例13F制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%丙酮洗脱实现纯化(42%收率)。

[1724] 实施例46D

[1725] 2-{3-[(6aS,7S,10aS) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙醇乙酸酯

[1726] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例46C代替实施例13G制备标题化合物。

[1727] 实施例46E

[1728] 2-{3-[(6aS,7S,10aR) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基}乙醇乙酸酯

[1729] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例46D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%乙酸乙酯洗脱实现纯化(90%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.06 (s, 3 H) 2.35 (td, *J*=12.79, 2.17 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.09, 6.45 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.94 (dd, *J*=8.19, 3.85 Hz, 2 H) 3.04 (t, *J*=7.16 Hz, 2 H) 4.34 (t, *J*=7.16 Hz, 2 H) 6.82 - 6.88 (m, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 4 H) 7.40 - 7.49 (m, 3 H) 8.99 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 492 (M+H)⁺。

[1730] 实施例47

[1731] (6aS,7S,10aR) -4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1732] 实施例47A

[1733] (6aS,7S,10aS) -4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1734] 使用实施例23A中描述的条件,用(3-(2-羟乙基)苯基)硼酸代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20-33%丙酮洗脱实现纯化(67%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.47 (s, 1 H) 1.94 - 2.13 (m, 3 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 2.46 - 2.60 (m, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 2.78 - 2.89 (m, 2 H) 2.91 (t, *J*=6.51 Hz, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.88 (t, *J*=6.45 Hz, 2 H) 7.21 - 7.41 (m, 7 H) 7.54 (d, *J*=7.70 Hz, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺。

[1735] 实施例47B

[1736] (6aS,7S,9Z,10aS) -4-[3-(2-羟乙基)苯基]-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1737] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例47A代替实施例13E制备标题化合物。

[1738] 实施例47C

[1739] 2-{3-[(6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]苯基}乙醇

[1740] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例47B代替实施例13F制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的20%丙酮洗脱实现纯化(32%收率)。

[1741] 实施例47D

[1742] (6aS,7S,10aS) -4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1743] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例47C代替实施例13G制备标题化合物。

[1744] 实施例47E

[1745] (6aS,7S,10aR) -4-[3-(2-羟乙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1746] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例47D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的33%乙酸乙酯洗脱实现纯化(33%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.51 - 1.55 (m, 1 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.85, 2.28 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.15, 6.67 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.92 - 3.01 (m, 4 H) 3.94 (t, *J*=6.51 Hz, 2 H) 6.85 (dd, *J*=7.97, 1.46 Hz, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 4 H) 7.41 - 7.50 (m, 3 H) 8.98 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 450 (M+H)⁺。

[1747] 实施例48

[1748] (5aS,6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-*N*-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-2-甲酰胺

[1749] 实施例48A

[1750] (5aS,6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-2-甲酸4-硝基苯酯

[1751] 将实施例24F的产物(0.020 g, 0.066 mmol)溶解在二氯甲烷(0.659 mL)中并用三乙胺(0.027 mL, 0.198 mmol)和氯甲酸4-硝基苯酯(4-nitrophenyl carbonochloridate)(0.013 g, 0.066 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌30分钟然后浓缩。在10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱上用0-50%丙酮/己烷洗脱纯化残余物。

[1752] 实施例48B

[1753] (5aS,6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-*N*-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-2-甲酰胺

[1754] 将实施例48A的产物(0.025 g, 0.053 mmol)溶解在二氯甲烷(0.534 mL)中并用吡啶-3-胺(0.015 g, 0.160 mmol)处理,同时在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.005 g, 22%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 - 1.23 (m, 3H), 1.39 - 1.46 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.31 - 2.40 (m,

2H), 2.44 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.90 (m, 1H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 6.83 - 7.04 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.68 - 7.77 (m, 1H), 8.13 - 8.26 (m, 1H), 8.52 - 8.62 (m, 3H), 9.22 - 9.35 (m, 1H), 9.40 - 9.53 (m, 1H); MS (APCI) m/z 424 (M+H)⁺。

[1755] 实施例49

[1756] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1757] 实施例49A

[1758] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1759] 在室温下向实施例1G (0.700 g, 0.2.13 mmol) 在异丙醇 (0.5 mL) 中的搅拌溶液中添加哌啶 (0.633 mL, 6.39 mmol) 和嘧啶-5-甲脒 (0.781 g, 6.39 mmol)。将反应混合物在95℃下加热72小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取并浓缩。

[1760] 实施例49B

[1761] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H)-酮

[1762] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例49A代替实施例1H制备标题化合物。

[1763] 实施例49C

[1764] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H)-酮

[1765] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例49B代替实施例1I制备标题化合物。

[1766] 实施例49D

[1767] (6aS,7S,11aS)-7-甲基-11a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[1768] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例49C代替实施例1J制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (d, J =6.83 Hz, 3 H) 1.86 (ddd, J =19.16, 13.04, 5.96 Hz, 1 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.12 - 2.21 (m, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.96 - 3.11 (m, 2 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 3.98 (d, J =16.70 Hz, 1 H) 6.79 (dd, J =4.66, 3.14 Hz, 2 H) 7.11 - 7.20 (m, 3 H) 8.32 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 9.60 (s, 2 H)。

[1769] 实施例49E

[1770] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1771] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例49D代替实施例1K并仅使用甲醇作为溶剂制备标题化合物。

[1772] 实施例49F

[1773] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1774] 在冰水浴中冷却至0℃的向来自实施例49E的产物(0.030 g, 0.076 mmol)在二甲基甲酰胺(2 mL)中的溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.011 g, 0.038 mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟然后添加吡啶(0.061 mL, 0.759 mmol)。将所得溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并浓缩。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.011 g (37%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.61 - 1.75 (m, 1 H) 1.98 - 2.04 (m, 1 H) 2.38 (td, J=12.77, 2.33 Hz, 1 H) 2.50 (td, J=13.17, 6.61 Hz, 1 H) 3.03 - 3.24 (m, 2 H) 6.83 (dd, J=7.64, 1.79 Hz, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 3 H) 8.83 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H) 9.63 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 394 (M+H)⁺, 426 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1775] 实施例50

[1776] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1777] 实施例50A

[1778] 2-(4-氟苯基)环己-1,3-二酮

[1779] 在1 L圆底烧瓶中装有4-溴氟苯(28.3 mL, 45.4 mmol)、叔戊醇(300 mL)和二氧杂环己烷(600 mL)并将内容物用N₂吹扫45分钟。在3 L圆底烧瓶中装有磷酸三钾(138 g, 649 mmol)、1,3-环己二酮(97重量%, 30 g, 260 mmol)、乙酸钼(II)(1.17 g, 5.2 mmol)和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(3.24 g, 10.4 mmol)并将内容物用N₂吹扫45分钟。然后经由套管将含有4-溴氟苯的溶液转移至含有1,3-环己二酮的混合物并将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温并伴随混合分配在乙酸乙酯(1 L)和10% HCl (1 L)之间。分离较低含水层并用乙酸乙酯(1 L)萃取。将合并的有机层用盐水(500 mL)洗涤并在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并再次在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(150 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用甲苯(2 × 50 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物(43.1 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 (dt, J=12.93, 6.50 Hz, 2 H) 2.45 - 2.64 (m, 4 H) 6.00 (s, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 4 H)。

[1780] 实施例50B

[1781] (8aR)-8a-(4-氟苯基)-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[1782] 在3 L圆底烧瓶中装有乙腈(300 mL)中的实施例50A(43.1 g, 209 mmol)。添加三乙胺(58 mL, 418 mmol)和乙基乙烯基酮(31 mL, 314 mmol)并将内容物加温至75℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在二甲亚砜(125 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(34.1 g, 136 mmol)和L-苯基丙氨酸(44.9 g, 272 mmol),并将内容物加温至50℃66小时。将反应混合物冷却至室温并倒在饱和NH₄Cl水溶液(200 mL)和甲基叔丁基醚(300 mL)中。在混合10分钟后,通过过滤除去固体并分离层。用饱和NH₄Cl水溶液(200 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用水(200 mL)和盐水(200 mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过色谱法使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:

1 (经8柱体积梯度) 上纯化残余物。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩以产生标题化合物,其使用Chiralpak® AS-H柱(4.6 mm ID × 25 cm, 5微米),在1.0 mL/分钟下用庚烷中10%乙醇洗脱测定为75% ee,其中主要对映体具有10.6分钟的保留时间且次要对映体具有9.9分钟的保留时间(36.2 g, 64%)。

[1783] 实施例50C

[1784] (4aR,5S)-4a-(4-氟苯基)-5-羟基-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1785] 在3 L夹套圆底烧瓶中装有乙醇(350 mL)中的实施例50B(36.2 g, 133 mmol)并将溶液冷却至-5℃。逐滴添加乙醇(350 mL)中NaBH₄ (1.51 g, 39.9 mmol)的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌4小时。将反应混合物小心用乙酸(40 mL)淬灭并加温至23℃。在搅拌过夜后浓缩混合物。将残余物分配在甲基叔丁基醚(300 mL)和10%氨水(150 mL)之间。分离层并用10%氨水(150 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化残余物。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩(32.3 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 - 1.58 (m, 1 H) 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.03 - 2.20 (m, 3 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 3.82 (td, *J*=7.65, 3.91 Hz, 1 H) 6.98 (t, *J*=8.71 Hz, 2 H) 7.53 (dd, *J*=8.92, 5.35 Hz, 2 H)。

[1786] 实施例50D

[1787] (1S,4aS,5S,8aS)-4a-(4-氟苯基)-5-羟基-1-甲基八氢化萘-2(1H)-酮

[1788] 在500 mL Parr搅拌压力反应器中装有6.4 g的5% Pd/C(装填的物质的20重量%)。在氮气物流下,将实施例50C(32.0 g, 117 mmol)、四氢呋喃(233 mL)和吡啶(58 mL)的溶液添加至反应器。将反应器用氮气和氢气吹扫。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌同时保持温度在22-25℃。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(3 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将残余物吸收在甲苯(200 mL)中。将所得溶液用10% HCl (2 × 100 mL)洗涤。将合并的含水层用甲苯(100 mL)萃取并将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。使用所得溶液而没有纯化。

[1789] 实施例50E

[1790] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-(4-氟苯基)-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[1791] 将乙二醇(32.5 mL, 583 mol, 5当量)和对甲苯磺酸(2.2 g, 11.7 mmol)添加至来自实施例50D的甲苯溶液。将所得混合物加热至回流,用Dean Stark除去水。8小时后添加额外的乙二醇(32.5 mL, 583 mol)并继续回流过夜。将混合物冷却至室温并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)和盐水(50 mL)洗涤甲苯溶液,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用所得残余物而没有纯化。

[1792] 实施例50F

[1793] (1'S,4a'S,8a'S)-4a'-(4-氟苯基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[1794] 将来自实施例50E的残余物溶解在二氯甲烷(300 mL)中并添加吡啶重铬酸盐(88 g, 234 mmol)和硫酸镁(2.8 g)。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温并将混合物过滤通过硅胶塞子(150 g),用二氯甲烷冲洗。浓缩滤液并用环己烷(50 mL)磨碎所得固体。将固体通过过滤收集,用环己烷(2 × 20 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生15.0 g, (52 %)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 4H), 2.63 (dq, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.26 - 1.86 (m, 8H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.12 (td, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H); MS (CI - NH₃) 336.1 *m/z* (M+NH₄)⁺。

[1795] 实施例50G

[1796] (1'S,4a'S,6'Z,8a'S)-4a'-(4-氟苯基)-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[1797] 向冷却至0℃的实施例50F(2.0 g, 6.28 mmol)在二甲基甲酰胺(20 mL)中的溶液中逐份添加石蜡中的95%氢化钠(0.397 g, 15.70 mmol),然后添加石蜡中的50%氢化钾(0.050 g, 0.628 mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后再冷却至0℃。逐滴添加甲酸乙酯(3.07 mL, 37.7 mmol)。

[1798] 将混合物在室温下搅拌2小时,然后加热至45℃15分钟。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液淬灭,然后用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机级分经硫酸钠干燥并浓缩。用甲苯共沸除去水并将残余物在真空烘箱中干燥以产生2.2 g (100%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.62 - 1.68 (m, 2 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.88 - 2.20 (m, 6 H) 2.47 (dt, *J*=18.27, 6.48 Hz, 1 H) 3.95 (s, 4 H) 6.98 (t, *J*=8.67 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.89, 5.31 Hz, 2 H) 13.78 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H)。

[1799] 实施例50H

[1800] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1801] 向来自实施例50G的产物(0.700 g, 2.02 mmol)在异丙醇(15 mL)中的溶液中添加乙酸甲脒(0.947 g, 9.09 mmol)和哌啶(0.900 mL, 9.09 mmol)。将反应混合物在95℃下加热24小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层用提供标题化合物。

[1802] 实施例50I

[1803] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1804] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例50H代替实施例1H制备标题化合物。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash Rf® 系统上用庚烷中的0-30%乙酸乙酯洗脱实现纯化以产生0.458 g (73%)。

[1805] 实施例50J

[1806] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,

10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[1807] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例50I代替实施例1I并使用甲醇作为溶剂制备标题化合物。

[1808] 实施例50K

[1809] (6aS,7S,11aS)-11a-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[1810] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例50J代替实施例1J制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 1 H) 2.93 - 3.05 (m, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 3.81 (d, J=16.92 Hz, 1 H) 6.72 (dd, J=9.00, 5.20 Hz, 2 H) 6.84 (t, J=8.67 Hz, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 336 (M+H)⁺。

[1811] 实施例50L

[1812] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1813] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例50K代替实施例1K制备标题化合物。

[1814] 实施例50M

[1815] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1816] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例50L代替实施例1L制备标题化合物。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash Rf® 系统上用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱实现纯化以产生0.042 g (25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.59 - 1.67 (m, 1 H) 1.96 - 2.04 (m, 1 H) 2.33 (td, J=12.66, 2.22 Hz, 1 H) 2.42 (td, J=12.98, 6.56 Hz, 1 H) 2.92 - 3.17 (m, 2 H) 6.76 (dd, J=8.95, 4.93 Hz, 2 H) 7.03 (t, J=8.51 Hz, 2 H) 8.72 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 334 (M+H)⁺。

[1817] 实施例51

[1818] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[1819] 实施例51A

[1820] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1821] 向实施例50G (0.700 g, 2.02 mmol) 在异丙醇 (15 mL) 中的溶液中添加3-吡啶偕胺脒盐酸盐(3-amidinopyridinium chloride) (0.955 g, 6.06 mmol) 和哌啶 (0.600 mL, 9.09 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的反应溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相以提供标题化合物。MS (APCI+) m/z 432 (M+H)⁺。

[1822] 实施例51B

[1823] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六

氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[1824] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例51A代替实施例1H制备标题化合物。

[1825] 实施例51C

[1826] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-2-(吡啶-3-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[1827] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例51B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 388 (M+H)⁺。

[1828] 实施例51D

[1829] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-11a-(4-氟苯基)-7-甲基-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[1830] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例51C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 413 (M+H)⁺。

[1831] 实施例51E

[1832] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1833] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例51D代替实施例1K制备标题化合物。

[1834] 实施例51F

[1835] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(4-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-2-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[1836] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例51E代替实施例1L并在0℃下搅拌35分钟制备标题化合物。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash Rf® 系统上用庚烷中的0-90%乙酸乙酯洗脱纯化材料以产生0.019 g (16%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, J=6.40 Hz, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.31 - 2.50 (m, 2 H) 3.01 - 3.22 (m, 2 H) 6.82 (dd, J=8.95, 4.93 Hz, 2 H) 7.04 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 8.65 - 8.74 (m, 2 H) 8.82 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.60 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 411 (M+H)⁺, 443 (M+CH₃OH+H)⁺。

[1837] 实施例52

[1838] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1839] 实施例52A

[1840] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1841] 使用实施例24A中描述的条件,用肼代替N-甲基肼制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.36 - 1.45 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.93 - 2.16 (m, 4H), 2.50 - 2.63 (m, 3H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 3.76 - 3.92 (m, 3H), 3.92 - 4.00 (m, 4H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 2H); MS (DCI) m/z 339 (M+H)⁺。

[1842] 实施例52B

[1843] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶

唑-7-酮

[1844] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例52A代替实施例24A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 295 (M+H)⁺。

[1845] 实施例52C

[1846] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡唑-7-酮

[1847] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例52B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 301 (M+H)⁺。

[1848] 实施例52D

[1849] (5aS,6S,10aS)-2,6-二甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡唑并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[1850] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例52C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 320 (M+H)⁺。

[1851] 实施例52E

[1852] (5aS,6S,9aS)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈

[1853] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例52D代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 320 (M+H)⁺。

[1854] 实施例52F

[1855] (5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈

[1856] 将实施例52E的产物(0.022 g, 0.069 mmol)溶解在四氢呋喃(0.689 mL)中并用氮气将溶液鼓泡10分钟。然后伴随连续的氮气鼓泡添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.020 mg, 0.090 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时然后浓缩。在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.008 g, 38%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43 - 1.62 (m, 2H), 2.32 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.78 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 16.3, 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 3H), 8.42 (s, 1H); MS (APCI) m/z 318 (M+H)⁺。

[1857] 实施例53

[1858] (5aS,6S,9aR)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈

[1859] 实施例53A

[1860] 2-(3-氟苯基)环己-1,3-二酮

[1861] 在1 L圆底烧瓶中装有3-溴氟苯(34.2 mL, 311 mmol)、叔戊醇(300 mL)和二氧杂环己烷(600 mL),并将内容物用N₂鼓泡45分钟。在3 L圆底烧瓶中装有磷酸三钾(138 g, 649 mmol)、1,3-环己二酮(97重量%, 30 g, 260 mmol)、乙酸钡(II)(1.17 g, 5.2 mmol)

和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(3.24 g, 10.4 mmol),并将内容物用N₂鼓泡45分钟。然后经由套管将含有3-溴氟苯的溶液转移至含有1,3-环己二酮的混合物并将反应混合物加热至回流过夜。在完成时,将反应混合物冷却至室温并伴随混合将反应混合物分配在乙酸乙酯(1 L)和10% HCl (1 L)之间。分离较低含水层并用乙酸乙酯(1 L)萃取。将合并的有机层用盐水(500 mL)洗涤并浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并再次浓缩。将残余物吸收在甲苯(150 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用甲苯(2 × 50 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以提供标题化合物(52.4 g, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.26 (bs, 1H), 2.71 - 2.43 (m, 4H), 1.58 (bs, 2H)。

[1862] 实施例53B

[1863] (8aR)-8a-(3-氟苯基)-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[1864] 在3 L圆底烧瓶中装有实施例53A(52.4 g, 254 mmol)在乙腈(300 mL)中的溶液。添加三乙胺(71 mL, 508 mmol)和乙基乙烯基酮(38 mL, 381 mmol),并伴随搅拌将内容物加温至75℃过夜。在完成时,将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在二甲亚砜(125 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(41.5 g, 165 mmol)和L-苯基丙氨酸(54.5 g, 330 mmol),并将内容物加温至50℃48小时。在完成时,将反应混合物冷却至室温并倒入饱和氯化铵水溶液(200 mL)和甲基叔丁基醚(300 mL)中。在混合10分钟后,通过过滤除去固体并分离层。用饱和氯化铵水溶液(200 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用水(200 mL)和盐水(200 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8 柱体积梯度)上纯化残余物。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩以产生标题化合物,其使用Chiralpak® AS-H柱(4.6 mm ID × 25 cm, 5微米),在1.0 mL/分钟下用庚烷中10%乙醇洗脱测定为68% ee,其中主要对映体具有9.6分钟的保留时间且次要对映体具有11.0分钟的保留时间(32.2 g, 47%)。

[1865] 实施例53C

[1866] (4aR,5S)-4a-(3-氟苯基-5-羟基-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1867] 在3L夹套圆底烧瓶中装有乙醇(300 mL)中的实施例53B(32.2 g, 118 mmol),并将溶液冷却至-5℃。逐滴添加硼氢化钠(1.34 g, 35.5 mmol)在乙醇(300 mL)中的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌4小时。在完成时,将反应混合物小心用乙酸(40 mL)淬灭并加温至23℃。在搅拌过夜后,浓缩混合物。将残余物分配在甲基叔丁基醚(300 mL)和10%氢氧化铵水溶液(150 mL)中。分离层并将有机层用10%氢氧化铵水溶液(150 mL)洗涤。用甲基叔丁基醚(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8 柱体积梯度)上纯化残余物。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩(32.4 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.93

(d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 1H)。

[1868] 实施例53D

[1869] (1S,4aS,5S,8aS)-4a-(3-氟苯基)-5-羟基-1-甲基八氢化萘-2(1H)-酮

[1870] 在500 mL Parr搅拌压力反应器中装有8.1 g的5% Pd/C(装填的物质的20重量%)。在氮气物流下,将实施例53C(32.4 g, 118 mmol)、四氢呋喃(295 mL)和吡啶(74 mL)的溶液添加至反应器。将反应器用氮气和氢气吹扫。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌同时保持温度在22-25℃。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(4 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在完成时,在减压下浓缩混合物并将残余物吸收在甲苯(200 mL)中。将所得溶液用10%盐酸(2 × 100 mL)洗涤。将合并的含水层用甲苯(100 mL)萃取并将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。使用标题化合物的所得溶液而没有额外纯化。

[1871] 实施例53E

[1872] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-(3-氟苯基)-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[1873] 将乙二醇(45.7 g, 736 mol)和对甲苯磺酸(2.8 g, 14.7 mmol)添加至来自实施例53D的甲苯溶液并将所得混合物加热至回流,用Dean Stark除去水。8小时后添加额外的乙二醇(45.7 g, 736 mol)并继续回流过夜。在反应完成后,将混合物冷却至室温并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)洗涤甲苯溶液。用二氯甲烷(100 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用所得残余物而没有额外纯化。

[1874] 实施例53F

[1875] (1'S,4a'S,8a'S)-4a'-(3-氟苯基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[1876] 将来自实施例53E的残余物溶解在二氯甲烷(300 mL)中并添加吡啶重铬酸盐(111 g, 294 mmol)和硫酸镁(3.5 g)。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温并将混合物过滤通过硅胶塞子(150 g),用二氯甲烷(1 L)冲洗。浓缩滤液并用环己烷(50 mL)磨碎所得固体。将固体通过过滤收集,用环己烷(2 × 10 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 4H), 2.68 (dq, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.29 - 1.91 (m, 8H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.17 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (CI - NH₃) m/z 336.1 (M+NH₄)⁺。

[1877] 实施例53G

[1878] (1'S,4a'S,6'Z,8a'S)-4a'-(3-氟苯基)-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[1879] 使用实施例58G中描述的条件,用实施例53F代替实施例58F制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.27 (td, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 1H), 1.77 - 2.26 (m, 8H), 2.49 (dq, $J =$

12.9, 6.5 Hz, 1H), 6.86 - 7.00 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 13.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); MS (DCI) m/z 347 (M+H)⁺.

[1880] 实施例53H

[1881] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1882] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例53G代替实施例1G制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H), 1.47 (td, $J = 14.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 1.74 (ddd, $J = 18.9, 11.7, 8.3$ Hz, 2H), 2.08 (dddd, $J = 32.6, 28.5, 16.7, 7.6$ Hz, 13H), 2.44 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.76 (m, 3H), 3.91 - 3.98 (m, 6H), 6.64 - 6.99 (m, 2H), 7.02 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); MS (APCI) m/z 342 (M+H)⁺.

[1883] 实施例53I

[1884] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1885] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例53H代替实施例24A制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.92 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 2.26 - 2.49 (m, 5H), 2.52 - 2.74 (m, 5H), 2.84 (dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); MS (DCI) m/z 299 (M+H)⁺.

[1886] 实施例53J

[1887] (5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-9a-(3-氟苯基)-8-(羟基亚甲基)-6-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1888] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例53I代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 327 (M+H)⁺.

[1889] 实施例53K

[1890] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-10a-(3-氟苯基)-6-甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[1891] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例53J代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 324 (M+H)⁺.

[1892] 实施例53L

[1893] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲脞

[1894] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例53K代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 324 (M+H)⁺.

[1895] 实施例53M

[1896] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(3-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并

[g]吡啶-8-甲腈

[1897] 将实施例53L (0.360 g, 1.113 mmol) 溶解在甲苯 (11.13 mL) 中并用氮气鼓泡10分钟。将反应混合物用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.329 g, 1.447 mmol) 处理并在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物并使用Biotage® SNAP 50 g硅胶预装柱用0-50%丙酮/己烷洗脱纯化残余物。然后在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 mm $\times$ 100 mm, PrepPak 预装柱用 0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化来自第一色谱法的残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.015 g, 5%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.55 (ddd, J = 25.9, 12.1, 6.9 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.41 (m, 2H), 2.46 (dt, J = 19.7, 6.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.81 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); MS (APCI) m/z 321 (M+H)⁺。

[1898] 实施例54

[1899] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -9a- (4-氟苯基) -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[1900] 实施例54A

[1901] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -9a- (4-氟苯基) -6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1902] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例50G代替实施例1G制备标题化合物。

[1903] 实施例54B

[1904] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -9a- (4-氟苯基) -6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[g]吡啶-7-酮

[1905] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例54A代替实施例24A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 299 (M+H)⁺。

[1906] 实施例54C

[1907] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -9a- (4-氟苯基) -8- (羟基亚甲基) -6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[g]吡啶-7-酮

[1908] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例54B代替实施例24B制备标题化合物。

[1909] 实施例54D

[1910] (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -10a- (4-氟苯基) -6-甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[1911] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例54C代替实施例24C制备标题化合物。

[1912] 实施例54E

[1913] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -9a- (4-氟苯基) -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[1914] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例54D代替实施例24D制备标题化合物。

[1915] 实施例54F

[1916] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -9a- (4-氟苯基) -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并

[g] 吡啶-8-甲腈

[1917] 将实施例54E (0.280 g, 0.866 mmol) 溶解在甲苯 (8.66 mL) 中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.256 g, 1.126 mmol) 并继续用氮气鼓泡同时将反应混合物在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 mm $\times$ 100 mm, PrepPak 预装柱用 0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.0150 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 3H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 2.31 - 2.46 (m, 2H), 2.66 - 2.80 (m, 1H), 2.87 - 2.97 (m, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 2H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 1H); MS (DCI) m/z 339 (M+NH₄)⁺。

[1918] 实施例55

[1919] (6aS,7S,10aR)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1920] 实施例55A

[1921] (6aS,7S,10aS)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[1922] 向来自实施例53G的产物 (0.500 g, 1.44 mmol) 在异丙醇 (10 mL) 中的溶液中添加乙酸甲脒 (0.601 g, 5.77 mmol) 和哌啶 (0.572 mL, 5.77 mmol)。将反应混合物在95°C下加热24小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠的水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相以产生标题化合物,使用该标题化合物而没有额外纯化。MS (APCI+) m/z 355 (M+H)⁺。

[1923] 实施例55B

[1924] (6aS,7S,10aS)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1925] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例55A代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 311 (M+H)⁺。

[1926] 实施例55C

[1927] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-(3-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[1928] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例55B代替实施例1I并在45°C下加热1小时制备标题化合物。

[1929] 实施例55D

[1930] (6aS,7S,11aS)-11a-(3-氟苯基)-7-甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[1931] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例55C代替实施例1J制备标题化合物。

[1932] 实施例55E

[1933] (6aS,7S,10aS)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[1934] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例55D代替实施例1K制备标题化合物。MS

(APCI+) m/z 336 (M+H)⁺。

[1935] 实施例55F

[1936] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-10a-(3-氟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[1937] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例55E代替实施例1L制备标题化合物。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-10%乙酸乙酯洗脱实现纯化以产生0.036 g (34%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.72 (m, 1 H) 2.01 (dd, *J*=13.93, 7.64 Hz, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.85, 2.39 Hz, 1 H) 2.45 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.99 - 3.18 (m, 2 H) 6.43 (dt, *J*=10.36, 2.09 Hz, 1 H) 6.63 (dd, *J*=7.81, 1.52 Hz, 1 H) 7.03 (td, *J*=8.19, 2.28 Hz, 1 H) 7.32 (td, *J*=8.11, 6.23 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 334 (M+H)⁺。

[1938] 实施例56

[1939] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-2-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[1940] 实施例56A

[1941] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-1-苄基-6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]和(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2-苄基-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1942] 使用实施例24A中描述的条件,用N-苄基肼代替肼制备标题化合物。

[1943] 实施例56B

[1944] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-1-苄基-6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮和(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2-苄基-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1945] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例56A代替实施例24A制备标题化合物。

[1946] 实施例56C

[1947] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*)-1-苄基-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮和(5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*)-2-苄基-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[1948] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例56B代替实施例24B制备标题化合物。

[1949] 实施例56D

[1950] (5a*S*, 6*S*, 10a*S*)-1-苄基-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑和(5a*S*, 6*S*, 10a*S*)-2-苄基-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑(1:1)

[1951] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例56C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 476 (M+H)⁺。

[1952] 实施例56E

[1953] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈和(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-1-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,

9,9a-八氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1954] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例56D代替实施例24D制备标题化合物。

[1955] 实施例56F

[1956] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1957] 将实施例56E (0.066 g, 0.167 mmol) 溶解在甲苯 (1.67 mL) 中并用氮气将所得溶液鼓泡10分钟。在该点,添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.049 g, 0.217 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌伴随继续用氮气鼓泡10分钟。浓缩反应混合物并在10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱上使用0-50%丙酮/己烷纯化残余物。使用反相Waters HPLC使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90% 乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 进行第二色谱法以产生0.005g (8%收率) 的作为相对于实施例57的第二洗脱异构体的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.53 (ddd, *J* = 25.8, 12.1, 6.7 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (td, *J* = 12.9, 1.9 Hz, 1H), 2.45 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.73 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.3, 6.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.31 (m, 2H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.41 (m, 8H), 8.01 - 8.09 (m, 1H), 8.45 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 394 (M+H)⁺。

[1958] 实施例57

[1959] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-1-苄基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1960] 分离标题化合物以产生0.024g (36%收率) 的作为来自实施例56F描述的反相色谱法的第一洗脱化合物的作为三氟乙酸盐的化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.58 (qd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.28 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 23.7, 12.8, 6.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 16.0, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.25 - 7.41 (m, 7H), 7.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 394 (M+H)⁺。

[1961] 实施例58

[1962] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[1963] 实施例58A

[1964] 2-(4-甲氧基苯基)环己-1,3-二酮

[1965] 在1 L圆底烧瓶中装有4-溴苯甲醚 (39 mL, 58.2 mmol)、叔戊醇 (300 mL) 和二氧杂环己烷 (600 mL), 并将内容物用N₂鼓泡45分钟。在3 L圆底烧瓶中装有磷酸三钾 (138 g, 649 mmol)、1,3-环己二酮 (30 g, 260 mmol)、乙酸钡 (II) (1.17 g, 5.2 mmol) 和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯 (3.24 g, 10.4 mmol) 并将内容物也用N₂鼓泡45分钟。经由套管将含有4-溴苯甲醚的溶液转移至含有1,3-环己二酮的混合物并将反应混合物加热至回流过夜。在完成时,将反应混合物冷却至室温并伴随混合将反应混合物分配在乙酸乙酯 (1 L) 和

10%盐酸(1 L)之间。分离较低含水层并用乙酸乙酯(1 L)萃取。将合并的有机层用盐水(500 mL)洗涤并浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并再次在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(150 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用甲苯(2 × 50 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物(41.6 g, 73%)。

[1966] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.13 - 5.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.42 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 2H)。

[1967] 实施例58B

[1968] (8aR)-8a-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[1969] 在3 L圆底烧瓶中装有实施例58A(41.6 g, 191 mmol)和乙腈(1.4 L)。添加三乙胺(53 mL, 381 mmol)和乙基乙烯基酮(28 mL, 286 mmol),并将内容物加温至75℃并搅拌过夜。在完成时,将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在二甲亚砜(100 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(31.2 g, 124 mmol)和L-苯基丙氨酸(41.0 g, 248 mmol)并将内容物加温至45℃66小时。在完成时,将反应混合物冷却至室温并倒入饱和氯化铵水溶液(200 mL)和甲基叔丁基醚(200 mL)中。在混合10分钟后,通过过滤除去固体并分离层。用饱和氯化铵水溶液(200 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(200 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用水(500 mL)和盐水(200 mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在 SiO_2 上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)上纯化残余物。合并含有标题化合物的级分并在减压下浓缩。将75% ee材料吸收在乙醇(400 mL)中并在0℃下搅拌2小时。通过过滤除去固体(外消旋)并浓缩滤液以产生富集至95% ee的标题化合物(32.7 g, 60%),其使用Chiralpak® AS-H柱(4.6 mm ID × 25 cm, 5微米)在1.0 mL/下用庚烷中的10%乙醇洗脱测定,其中主要对映体具有15.0分钟保留时间且次要对映体具有17.1分钟的保留时间。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 2H)。

[1970] 实施例58C

[1971] (4aR,5S)-5-羟基-4a-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3H)-酮

[1972] 在3 L夹套圆底烧瓶中装有乙醇(300 mL)中的实施例58B(32.7 g, 115 mmol)并将溶液冷却至-5℃。逐滴添加乙醇(300 mL)中硼氢化钠(1.31 g, 34.5 mmol)的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌4小时。在完成时,将反应混合物小心用乙酸(40 mL)淬灭并将混合物加温至室温。在搅拌过夜后浓缩混合物。将残余物分配在甲基叔丁基醚(300 mL)和10%氨水(150 mL)之间。分离层并用10%氨水(150 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(200 mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在 SiO_2 上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化残余物。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩(25.5 g, 77%)。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 - 7.37 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 1.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.45 (m, 2H)。

[1973] 实施例58D

[1974] (1*S*,4*aS*,5*S*,8*aS*)-5-羟基-4*a*-(4-甲氧基苯基)-1-甲基八氢化萘-2(1*H*)-酮

[1975] 在500 mL Parr搅拌压力反应器中装有5.1 g的5% Pd/C(装填的物质的20重量%)。在氮气物流下,将实施例58C(25.3 g, 88 mmol)、四氢呋喃(177 mL)和吡啶(44 mL)的溶液添加至反应器。将反应器用氮气和氢气吹扫。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌同时保持温度在22-25°C。在完成时,将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(3 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将残余物吸收在甲苯(200 mL)中。将所得溶液用10% 盐酸(2×100 mL)洗涤。将合并的含水层用二氯甲烷(100 mL)萃取并将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物,使用该标题化合物而没有额外纯化。

[1976] 实施例58E

[1977] (1'*S*,4*a'S*,5'*S*,8*a'S*)-4*a'*-(4-甲氧基苯基)-1'-甲基八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[1978] 用乙二醇(25 mL, 440 mmol, 5当量)和对甲苯磺酸(1.7 g, 28.8 mmol)处理实施例58D在甲苯(300 mL)中的溶液并将所得混合物加热至回流,用Dean Stark除去水。在8小时后添加额外的乙二醇(25 mL, 440 mmol, 5当量)并继续回流过夜。将混合物冷却至室温并将甲苯溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100 mL)和盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物,使用该标题化合物而没有额外纯化。

[1979] 实施例58F

[1980] (1'*S*,4*a'S*,8*a'S*)-4*a'*-(4-甲氧基苯基)-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'*H*)-酮

[1981] 用吡啶重铬酸盐(66.2 g, 176 mmol)和硫酸镁(2.1 g)处理实施例58E在二氯甲烷(300 mL)中的溶液。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。在完成时,将反应冷却至室温并将混合物过滤通过硅胶塞子(100 g),用二氯甲烷(1 L)冲洗。浓缩滤液并用环己烷(50 mL)磨碎所得固体。将固体通过过滤收集,用环己烷(2×10 mL)洗涤并在真空烘箱中在50°C下干燥以产生15.0 g, (52 %)的标题化合物。

[1982] 实施例58G

[1983] (1'*S*,4*a'S*,6'*Z*,8*a'S*)-6'-(羟基亚甲基)-4*a'*-(4-甲氧基苯基)-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'*H*)-酮

[1984] 将来自实施例58F的产物(2.0g, 6.05 mmol)溶解在二甲基甲酰胺中并在冰浴中冷却。逐份添加氢化钠(油中60%分散体)(0.605 g, 15.13 mmol)。移除冰浴并将溶液在室温下搅拌1小时。再次在冰浴中冷却混合物并经几分钟逐滴添加甲酸乙酯(2.96 mL, 36.3 mmol)。移除冰浴并将溶液在室温下搅拌过夜。然后用1 M NaH_2K_4 溶液淬灭反应混合物,倒入水中并用二氯甲烷萃取。然后将二氯甲烷层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。使用

Biotage® SNAP 100 g 酮用0-20%丙酮/己烷洗脱纯化残余物以产生标题化合物。

[1985] 实施例58H

[1986] (5aS,6S,9aS)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[1987] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例58G代替实施例1G制备标题化合物。

[1988] 实施例58I

[1989] (5aS,6S,9aS)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[1990] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例58H代替实施例24A制备标题化合物。MS (DCI) m/z 311 (M+H)⁺。

[1991] 实施例58J

[1992] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[1993] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例58I代替实施例24B制备标题化合物。

[1994] 实施例58K

[1995] (5aS,6S,10aS)-10a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[1996] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例58J代替实施例24C制备标题化合物。

[1997] 实施例58L

[1998] (5aS,6S,9aS)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲脒

[1999] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例58K代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 336 (M+H)⁺。

[2000] 实施例58M

[2001] (5aS,6S,9aR)-9a-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲脒

[2002] 使用实施例24F中描述的条件处理实施例58L的产物以产生所需化合物。使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱用0-50%丙酮/己烷洗脱纯化该化合物。在反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)进行第二色谱纯化以产生0.110g (46%收率)的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.48 - 1.63 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.42 - 2.54 (m, 1H), 2.68 - 2.82 (m, 1H), 2.85 - 3.01 (m, 1H), 3.70 - 3.84 (m, 3H), 6.72 - 6.87 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (DCI) m/z 334 (M+H)⁺。

[2003] 实施例59

[2004] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2005] 实施例59A

[2006] 3-(2,6-二氧代环己基)苯甲酸甲酯

[2007] 将1,4-二氧杂环己烷(0.6 L)和叔丁醇(0.3 L)装入1 L圆底烧瓶中。将溶液用氮气鼓泡30分钟。将1,3-环己二酮(30.9 g, 267 mmol)、3-溴苯甲酸甲酯(142 g, 267 mmol)、乙酸钪(II)(1.5 g, 6.68 mmol)、磷酸三钾(58.7 g, 668 mmol)和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(4.18 g, 13.37 mmol)装入2 L圆底烧瓶中。将烧瓶用氮气吹扫30分钟。然后经由套管将液体转移至容纳固体的烧瓶并将反应混合物在90℃下加热17小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯(620 mL)和10重量%盐酸水溶液(950 mL)之间。分离层并用乙酸乙酯(120 mL)萃取含水层。用水(200 mL)和10重量%氯化钠水溶液(200 mL)洗涤合并的有机物。然后浓缩有机层。用甲苯(600 mL)处理残余物并浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯(240 mL)中,加温至75℃然后逐渐冷却至环境温度。当温度为约50℃时,经1小时添加庚烷(500 mL)。从溶液中沉淀出标题化合物并通过过滤收集,用庚烷(2 × 100 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥(48 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 4H), 2.17 - 2.03 (m, 2H)。

[2008] 实施例59B

[2009] 3-[(4aR)-8-甲基-4,7-二氧代-1,3,4,5,6,7-六氢化萘-4a(2H)-基]苯甲酸甲酯

[2010] 在2 L圆底烧瓶中装有实施例59A(80 g, 267 mmol)和乙腈(1.2 L)。添加三乙胺(115 mL, 802 mmol)和乙基乙烯基酮(34.3 mL, 334 mmol)。在连接回流冷凝器后,将反应混合物在75℃下搅拌并加热16小时。在冷却至环境温度后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在二甲亚砜(170 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(37.8 g, 148 mmol)和L-苯基丙氨酸(49.8 g, 295 mmol),并将混合物在45℃下加热48小时。将反应混合物冷却至环境温度并倒入饱和氯化铵水溶液(200 mL)和乙酸乙酯(300 mL)中。在混合10分钟后,通过过滤除去固体并分离层。用乙酸乙酯(300 mL)萃取含水层。将合并的有机物用水(200 mL)和盐水(200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法在二氧化硅上使用330 g RediSep® 柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷1:10至1:3上纯化残余物。合并含有标题化合物的级分并在减压下浓缩(57 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 17.4, 8.0, 5.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.28 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H)。

[2011] 实施例59C

[2012] 3-[(4S,4aR)-4-羟基-8-甲基-7-氧代-1,3,4,5,6,7-六氢化萘-4a(2H)-基]苯甲酸甲酯

[2013] 将实施例59B(14.3 g, 43.8 mmol)在乙醇(70 mL)中的溶液冷却至-5℃。向搅拌混合物逐滴添加硼氢化钠(6.28 g, 166 mmol)在乙醇(1.0 L)中的溶液—内部温度保持低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌4小时。当通过缓慢添加冰醋酸(13.8 mL, 241 mmol)淬灭反应混合物时,其内部温度保持低于0℃。然后使混合物达到环境温度。在搅拌过夜后,在减压下浓缩混合物。将残余物分配在乙酸乙酯(200 mL)和10%氢氧化铵水溶液(100 mL)之

间。分离层并用10%氢氧化铵水溶液(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤有机层。浓缩有机溶液并通过快速色谱法在二氧化硅上使用120 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统:乙酸乙酯/己烷1:10至1:4上纯化残余物。合并含有标题化合物的级分并在减压下浓缩以产生固体。将固体在真空烘箱中在50℃下干燥16小时以产生标题化合物(10.2 g, 71%)。

[2014] 实施例59D

[2015] 3-[(1*S*,4*aS*,5*S*,8*aS*)-5-羟基-1-甲基-2-氧代八氢化萘-4*a* (2*H*)-基]苯甲酸甲酯

[2016] 将5% Pd/C (2.1 g) (对应于20重量%物质)装至300 mL搅拌Parr压力反应器中。在氮气物流下,将实施例59C的产物(10.7 g, 32.6 mmol)、四氢呋喃(85 mL)和吡啶(21 mL)的溶液添加至反应器。用氮气和氢气吹扫反应器。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 psig下。将混合物大力搅拌22小时同时保持温度在22-25℃。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。将1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(0.9 mL)添加至滤液,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过在减压下浓缩溶液除去挥发物。将残余物吸收在甲苯(200 mL)中并用10% HCl (2 × 200 mL)洗涤。用甲苯(100 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。使用标题化合物的甲苯溶液而没有纯化。

[2017] 实施例59E

[2018] 3-[(1'*S*,4*a'S*,5'*S*,8*a'S*)-5'-羟基-1'-甲基八氢-4*a'H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-4*a'*-基]苯甲酸甲酯

[2019] 将乙二醇(9 mL, 160 mmol, 5当量)和对甲苯磺酸(0.6 g, 3.2 mmol)添加至容纳实施例59D甲苯溶液的烧瓶中。将Dean-Stark装置(用于除去水)连接至烧瓶,将烧瓶的内容物在回流下加热18小时。将混合物冷却至环境温度并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤甲苯溶液。将溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷(100 mL)中并在下一步骤中使用标题化合物的溶液而没有额外纯化。

[2020] 实施例59F

[2021] 3-[(1'*S*,4*a'S*,8*a'S*)-1'-甲基-5'-氧代八氢-4*a'H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-4*a'*-基]苯甲酸甲酯

[2022] 将含有实施例59E的二氯甲烷溶液与吡啶重铬酸盐(33.8 g, 88 mmol)和硫酸镁(1.1 g, 8.8 mmol)混合。将混合物在回流下搅拌24小时。在将混合物过滤通过Celite® 塞子(50 g),用二氯甲烷冲洗之后,将混合物冷却至环境温度。将滤液浓缩为残余物,然后通过快速色谱法在二氧化硅上使用120 g RediSep® 柱,用庚烷中15%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。将含有产物的部分合并并在减压下浓缩以产生固体。在真空烘箱中在50℃下将固体标题化合物干燥12小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.93 (broad s, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.03 (m, 5H), 2.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

[2023] 实施例59G

[2024] 3-[(1'*S*,4*a'S*,6'*Z*,8*a'S*)-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基-5'-氧代八氢-4*a'H*-螺[1,

3-二氧戊环-2,2'-萘]-4a'-基]苯甲酸甲酯

[2025] 在室温下向实施例59F (2.0 g, 5.58 mmol) 在甲酸乙酯 (13.63 mL, 167.0 mmol) 中的溶液中逐滴添加四氢呋喃中的1 M叔丁醇钾 (12.28 mL, 12.28 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后用饱和硫酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥并浓缩以产生标题化合物。

[2026] 实施例59H

[2027] 3-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-10aH-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-10a-基]苯甲酸甲酯

[2028] 向来自实施例59G的产物 (2.23 g, 5.57 mmol) 在异丙醇 (30 mL) 中的溶液中添加乙酸甲脒 (1.74 g, 16.71 mmol) 和哌啶 (1.65 mL, 16.71 mmol)。将反应混合物在95℃下加热24小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠的水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层以产生标题化合物。

[2029] 实施例59I

[2030] 3-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2031] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例59H代替实施例1H制备标题化合物。

[2032] 实施例59J

[2033] 3-[(6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2034] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例59I代替实施例1I制备标题化合物。

[2035] 实施例59K

[2036] 3-[(6aS,7S,11aS)-7-甲基-6,6a,7,11-四氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-11a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2037] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例59J代替实施例1J制备标题化合物。

[2038] 实施例59L

[2039] 3-[(6aS,7S,10aS)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2040] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例59K代替实施例1K制备标题化合物。

[2041] 实施例59M

[2042] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2043] 向在冰水浴中冷却至0℃的来自实施例59F的产物 (0.560 g, 1.49 mmol) 在二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.235 g, 0.820 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟,然后添加吡啶 (1.21 mL, 14.92 mmol)。将所得溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf色谱系统上用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱来纯化以产生0.398 g (72%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.59 - 1.71 (m, 1 H) 2.01 (dd, J=14.20, 7.81 Hz, 1 H) 2.33 - 2.45 (m, 2 H) 2.98 - 3.23 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 6.99 -

7.08 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.99 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[2044] 实施例60

[2045] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸

[2046] 向实施例59M(0.320 g, (0.857 mmol)在四氢呋喃(6 mL)中的溶液中添加水(1.5 mL)和氢氧化锂一水合物(0.144 g, 3.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时。将溶液用水稀释,通过逐滴添加1 M盐酸中和至7并用氯仿中的20%异丙醇萃取。浓缩有机层并使用4 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash Rf® 色谱系统上用二氯甲烷中的0-4%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.120 g (39%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.31 (td, J=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.55 - 2.69 (m, 1 H) 2.93 - 3.15 (m, 2 H) 7.18 (d, J=9.11 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.47 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 13.14 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 360 (M+H)⁺。

[2047] 实施例61

[2048] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酰胺

[2049] 将实施例59M(0.020 g, 0.054 mmol)在氢氧化铵(1.0 mL, 25.7 mmol)中的溶液在密封管中在室温下搅拌24小时。在真空下浓缩溶液并用甲苯共沸除去水。然后使用4 g RediSep® 预装柱在 Teledyne Isco Combiflash® 系统上用二氯甲烷中的0-9%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.009 g (50%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.60 - 1.75 (m, 1 H) 2.01 (dd, J=14.04, 7.54 Hz, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.99 - 3.25 (m, 2 H) 5.58 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 7.05 (dd, J=8.29, 1.68 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.44 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 359 (M+H)⁺。

[2050] 实施例62

[2051] 3-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯

[2052] 实施例62A

[2053] 3-[(5aS,6S,9aS)-6-甲基-4,5,5a,6,8,9-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-9a(2H)-基]苯甲酸甲酯

[2054] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例59G代替实施例1G制备标题化合物。

[2055] 实施例62B

[2056] 3-[(5aS,6S,9aS)-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7,8,9-八氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯

[2057] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例62A代替实施例24A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 338 (M+H)⁺。

[2058] 实施例62C

[2059] 3-[(5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7,8,9-八氢-9aH-苯并[g]呔啉-9a-基]苯甲酸甲酯

[2060] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例62B代替实施例24B制备标题化合物。

[2061] 实施例62D

[2062] 3-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-2,4,5,5a,6,10-六氢-10aH-呔啉并[7,6-f][1,2]苯并噻啉-10a-基]苯甲酸甲酯

[2063] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例62C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 332 (M+H)⁺。

[2064] 实施例62E

[2065] 3-[(5aS,6S,9aS)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7,8,9-八氢-9aH-苯并[g]呔啉-9a-基]苯甲酸甲酯

[2066] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例62D代替实施例24D制备标题化合物。

[2067] 实施例62F

[2068] 3-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]呔啉-9a-基]苯甲酸甲酯

[2069] 将实施例62E (0.154 g, 0.424 mmol) 溶解在甲苯 (4.24 mL) 中并用氮气鼓泡10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.125 g, 0.551 mmol), 并且氮气鼓泡继续1小时。浓缩反应混合物并使用Biotage® SNAP 50 g硅胶预装柱纯化残余物。使用反相Waters HPLC使用Nova-Pak® C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 提进行第二色谱法以产生作为三氟乙酸盐的0.120 g (78%收率) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 - 1.20 (m, 3H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.69 - 2.84 (m, 1H), 2.91 - 3.02 (m, 1H), 3.89 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 1H), 8.42 - 8.46 (m, 1H); MS (DCI) m/z 379 (M+NH₄)⁺。

[2070] 实施例63

[2071] 4-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]呔啉-9a-基]苯甲酸甲酯

[2072] 实施例63A

[2073] 4-(2,6-二氧代环己基)苯甲酸乙酯

[2074] 使用实施例59A中描述的条件,用4-溴苯甲酸乙酯代替3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物。

[2075] 实施例63B

[2076] 4-[(4aR)-8-甲基-4,7-二氧代-1,3,4,5,6,7-六氢化萘-4a(2H)-基]苯甲酸乙酯

[2077] 使用实施例59B中描述的条件,用实施例63A代替实施例59A制备标题化合物 (74% ee, 使用Chiralpak® AS-H柱 (4.6 mm ID × 25 cm, 5微米) 在1.0 mL/分钟下用庚烷中10%乙醇洗脱测定, 主要对映体在17.5分钟时洗脱且次要对映体在22.9分钟时洗脱)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.45 -

4.30 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.29 (m, 4H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.86 - 1.64 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[2078] 实施例63C

[2079] 4-[(4*S*,4*aR*)-4-羟基-8-甲基-7-氧代-1,3,4,5,6,7-六氢化萘-4*a* (2*H*)-基]苯甲酸乙酯

[2080] 使用实施例59C中描述的条件,用实施例63B代替实施例59B制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (dt, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 2.46 (dt, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 2H), 2.33 (dt, $J = 16.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[2081] 实施例63D

[2082] 4-[(1*S*,4*aS*,5*S*,8*aS*)-5-羟基-1-甲基-2-氧代八氢化萘-4*a* (2*H*)-基]苯甲酸乙酯

[2083] 使用实施例59D中描述的条件,用实施例63C代替实施例59C制备标题化合物。

[2084] 实施例63E

[2085] 4-[(1'*S*,4*a'S*,5'*S*,8*a'S*)-5'-羟基-1'-甲基八氢-4*a'H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-4*a'*-基]苯甲酸乙酯

[2086] 使用实施例59E中描述的条件,用实施例63D代替实施例59D制备标题化合物。

[2087] 实施例63E

[2088] 4-[(1'*S*,4*a'S*,8*a'S*)-1'-甲基-5'-氧代八氢-4*a'H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-4*a'*-基]苯甲酸乙酯

[2089] 使用实施例59F中描述的条件,用实施例63E代替实施例59E制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.67 (dq, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (td, $J = 14.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

[2090] 实施例63G

[2091] 4-[(1'*S*,4*a'S*,6'*Z*,8*a'S*)-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基-5'-氧代八氢-4*a'H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-4*a'*-基]苯甲酸乙酯

[2092] 使用实施例58G中描述的条件,用实施例58F代替实施例63F制备标题化合物。

[2093] 实施例63H

[2094] 4-[(5*aS*,6*S*,9*aS*)-6-甲基-4,5,5*a*,6,8,9-六氢螺[苯并[*g*]呋唑-7,2'-[1,3]二氧戊环]-9*a* (2*H*)-基]苯甲酸乙酯

[2095] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例63G代替实施例1G制备标题化合物。

[2096] 实施例63I

[2097] 4-[(5*aS*,6*S*,9*aS*)-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5*a*,6,7,8,9-八氢-9*aH*-苯并[*g*]呋唑-9*a*-基]苯甲酸乙酯

[2098] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例63H代替实施例24A制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 - 1.21 (m, 3H), 1.31 - 1.39 (m, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 2.30 - 2.46 (m, 2H), 2.49 - 2.73 (m, 3H), 2.76 - 2.92 (m, 1H), 2.99 - 3.17 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 2H); MS (APCI) m/z 353 (M+H)⁺。

[2099] 实施例63J

[2100] 4-[(5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7,8,9-八氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸乙酯

[2101] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例63I代替实施例24B制备标题化合物。

[2102] 实施例63K

[2103] 4-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-2,4,5,5a,6,10-六氢-10aH-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-10a-基]苯甲酸乙酯

[2104] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例63J代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 378 (M+H)⁺。

[2105] 实施例63L

[2106] 4-[(5aS,6S,9aS)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7,8,9-八氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸乙酯

[2107] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例63K代替实施例24D制备标题化合物。

[2108] 实施例63M

[2109] 4-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9aH-苯并[g]吡啶-9a-基]苯甲酸甲酯

[2110] 将实施例63L (0.100 g, 0.275 mmol) 溶解在甲苯 (2.75 mL) 中并用氮气鼓泡10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.081 g, 0.358 mmol) 并用氮气继续鼓泡1小时。浓缩反应混合物并使用10 g Biotage® SNAP 硅胶预装柱用0-50% 丙酮/己烷纯化残余物以产生标题化合物 (0.050 g, 45%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 3H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.69 - 2.83 (m, 1H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.90 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 6.91 - 7.07 (m, 3H), 7.45 - 7.58 (m, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 2H), 8.34 - 8.52 (m, 1H); MS (DCI) m/z 379 (M+NH₄)⁺。

[2111] 实施例64

[2112] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2113] 实施例64A

[2114] 4-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-10aH-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-10a-基]苯甲酸乙酯

[2115] 向实施例63G (1.25 g, 3.12 mmol) 在异丙醇 (25 mL) 中的溶液中添加乙酸甲脒 (1.30 g, 12.49 mmol) 和哌啶 (1.24 mL, 12.49 mmol)。将反应混合物在90℃下加热48小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。分离有机层并浓缩用产生标题化合物。

[2116] 实施例64B

[2117] 4-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2118] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例64A代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 365 (M+H)⁺。

[2119] 实施例64C

[2120] 4-[(6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2121] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例64B代替实施例1I制备标题化合物。

[2122] 实施例64D

[2123] 4-[(6aS,7S,11aS)-7-甲基-6,6a,7,11-四氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-11a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2124] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例64C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 390 (M+H)⁺。

[2125] 实施例64E

[2126] 4-[(6aS,7S,10aS)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2127] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例64D代替实施例1K制备标题化合物。

[2128] 实施例64F

[2129] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2130] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例64E (0.365 g, 0.972 mmol) 在二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.139 g, 0.486 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟,然后添加吡啶 (0.393 mL, 4.86 mmol),并将溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并浓缩。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-70%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.198 g (55%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.07 Hz, 3 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 2.01 (dd, J=14.64, 7.26 Hz, 1 H) 2.33 - 2.46 (m, 2 H) 3.00 - 3.20 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.87 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 8.75 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[2131] 实施例65

[2132] (5aS,6S,9aR)-1-(4-溴苄基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]喹啉-8-甲腈

[2133] 实施例65A

[2134] (5aS,6S,9aS)-1-(4-溴苄基)-6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]喹啉7,2'-[1,3]二氧戊环]

[2135] 使用实施例24A中描述的条件,用(4-溴苄基)肼代替肼制备标题化合物。MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺。

[2136] 实施例65B

[2137] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -1- (4-溴苄基) -6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[2138] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例65A代替实施例24A制备标题化合物。

[2139] 实施例65C

[2140] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -1- (4-溴苄基) -8- (羟基亚甲基) -6-甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[2141] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例65B代替实施例24B制备标题化合物。

[2142] 实施例65D

[2143] (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -1- (4-溴苄基) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1*H*-呔啉并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑

[2144] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例65C代替实施例24C制备标题化合物。

[2145] 实施例65E

[2146] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -1- (4-溴苄基) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2147] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例65D代替实施例24D制备标题化合物。

[2148] 实施例65F

[2149] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -1- (4-溴苄基) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2150] 将实施例65E (0.060 g, 0.126 mmol) 溶解在甲苯 (1.27 mL) 中并用氮气鼓泡。10分钟后,添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.037 g, 0.164 mmol) 并继续氮气鼓泡1小时。浓缩反应混合物并使用Biotage® SNAP 10g硅胶预装柱用0-50%丙酮/己烷洗脱纯化残余物以产生0.045g (75%收率)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.80 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 2.27 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.2, 4.7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.32 (q, *J* = 5.4 Hz, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 472 (M+H)⁺。

[2151] 实施例66

[2152] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸

[2153] 向实施例64F (0.140 g, (0.375 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 中的溶液中添加水 (1 mL) 和氢氧化锂一水合物 (0.027 g, 1.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时。通过逐滴添加1 M盐酸将溶液调节至pH 4。添加乙酸乙酯 (4 mL) 并将混合物大力搅拌1小时。分离层并浓缩有机层。使用4 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-5%甲醇纯化残余物以产生0.102 g (76%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=5.96 Hz, 3 H) 1.62 (ddd, *J*=24.34, 13.45, 7.21 Hz, 1 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.36 - 2.46 (m, 2 H) 3.01 - 3.21 (m, 2 H) 6.92 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.04 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.77 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.09

(s, 1 H); MS (APCI+) m/z 360 (M+H)⁺, 401 (M+H+CH₃CN)⁺。

[2154] 实施例67

[2155] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2156] 实施例67A

[2157] (1'*S*,4a'*S*,8a'*S*)-4a'-(4-甲氧基苯基)-1'-甲基-5'-氧代八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-6'-甲酸甲酯

[2158] 在室温下向实施例58F (2.0 g, 6.05 mmol) 在四氢呋喃 (30.0 mL) 中的溶液中添加碳酸二甲酯 (12.7 mL, 151 mmol), 然后添加石蜡中的95%氢化钠 (0.61 g, 24.2 mmol) 和50%氢化钾 (0.10 g, 1.2 mmol)。将反应回流48小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸中和, 用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。转用乙酸乙酯洗涤含水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10-33%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物 (1.63 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99 (d, J =6.51 Hz, 3 H) 1.11 - 1.22 (m, 1 H) 1.60 (dt, J =13.53, 3.37 Hz, 1 H) 1.93 - 2.03 (m, 4 H) 2.03 - 2.19 (m, 3 H) 2.68 (ddd, J =18.38, 6.72, 6.56 Hz, 1 H) 3.31 - 3.41 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.91 - 3.98 (m, 4 H) 6.88 (d, J =8.89 Hz, 2 H) 7.30 (d, J =8.78 Hz, 2 H); MS (DCI) m/z 389.1 (M+H)⁺。

[2159] 实施例67B

[2160] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[2161] 使用实施例13B中描述的条件, 用实施例67A代替实施例13A制备标题化合物。

[2162] 实施例67C

[2163] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-羟基-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[2164] 使用实施例13C中描述的条件, 用实施例67B代替实施例13B制备标题化合物。

[2165] 实施例67D

[2166] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-氯-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[2167] 使用实施例13D中描述的条件, 用实施例67C代替实施例13C制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%乙酸乙酯洗脱实现纯化 (76%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J =6.72 Hz, 3 H) 1.94 - 2.25 (m, 4 H) 2.50 - 2.58 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 6.82 (d, J =8.89 Hz, 2 H) 7.31 (d, J =8.89 Hz, 2 H); MS (DCI) m/z 371.0 (M+H)⁺。

[2168] 实施例67E

[2169] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*)-酮

[2170] 使用实施例23A中描述的条件, 用嘧啶-5-基硼酸代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的25%丙酮洗脱纯化产生标题化合物 (100%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J =

6.61 Hz, 3 H) 1.98 (td, $J=11.85$, 6.99 Hz, 1 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.24 - 2.53 (m, 3 H) 2.65 (ddd, $J=16.13$, 7.94, 7.70 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.79 - 2.94 (m, 2 H) 3.21 (td, $J=8.92$, 4.50 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 6.85 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 8.89 (s, 2 H) 9.27 (s, 1 H); MS (DCI) m/z 415.1 (M+H)⁺。

[2171] 实施例67F

[2172] (6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2173] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例67E代替实施例13E制备标题化合物。

[2174] 实施例67G

[2175] (6aS,7S,11aS) -11a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[2176] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例67F代替实施例13F制备标题化合物。

[2177] 实施例67H

[2178] (6aS,7S,10aS) -10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2179] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例67G代替实施例13G制备标题化合物。

[2180] 实施例67I

[2181] (6aS,7S,10aR) -10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2182] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例67H代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%丙酮洗脱实现纯化(64%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.58 - 1.67 (m, 1 H) 1.95 (dt, $J=13.91$, 3.02 Hz, 1 H) 2.33 (td, $J=12.82$, 2.33 Hz, 1 H) 2.47 (td, $J=13.12$, 6.61 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 6.72 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 8.92 (s, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 9.35 (s, 1 H); MS (CI) m/z 455 (M+H)⁺。

[2183] 实施例68

[2184] (6aS,7S,10aR) -10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2185] 实施例68A

[2186] (1'S,4a'S,8a'S) -4a'-(4-氟苯基)-1'-甲基-5'-氧代八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-6'-甲酸甲酯

[2187] 在室温下向实施例50F (2.0 g, 6.28 mmol) 在四氢呋喃 (30.0 mL) 中的溶液中添加碳酸二甲酯 (13.2 mL, 157 mmol), 然后添加石蜡中的95%氢化钠 (0.64 g, 25.1 mmol) 和50%氢化钾 (0.05g, 0.63 mmol)。将反应回流18小时。将反应冷却至室温,用乙酸中和,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。用乙酸乙酯洗涤含水层。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的15%乙酸乙酯洗脱纯化以产生标题化合物 (2.0 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, $J=6.51$ Hz, 3 H) 1.06

- 1.18 (m, 1 H) 1.62 (dt, $J=13.53$, 3.37 Hz, 1 H) 1.89 - 2.07 (m, 4 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.57 - 2.70 (m, 1 H) 3.26 - 3.35 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.94 (s, 4 H) 7.05 (t, $J=8.62$ Hz, 2 H) 7.37 (dd, $J=8.89$, 5.20 Hz, 2 H); MS (DCI) m/z 377.1 (M+H)⁺。

[2188] 实施例68B

[2189] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[2190] 使用实施例13B中描述的条件,用实施例68A代替实施例13A制备标题化合物。

[2191] 实施例68C

[2192] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-4-羟基-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2193] 使用实施例13C中描述的条件,用实施例67B代替实施例13B制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的20%丙酮洗脱实现纯化(61%收率)。

[2194] 实施例68D

[2195] (6aS,7S,10aS)-4-氯-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2196] 使用实施例13D中描述的条件,用实施例68C代替实施例13C制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%乙酸乙酯洗脱实现纯化(73%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.83$ Hz, 3 H) 1.97 - 2.27 (m, 4 H) 2.43 - 2.61 (m, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.84 - 2.95 (m, 2 H) 3.22 (ddd, $J=14.48$, 6.61, 4.07 Hz, 1 H) 6.99 (t, $J=8.62$ Hz, 2 H) 7.38 (dd, $J=8.89$, 5.20 Hz, 2 H); MS (DCI) m/z 359.1 (M+H)⁺。

[2197] 实施例68E

[2198] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2199] 使用实施例23A中描述的条件,用嘧啶-5-基硼酸代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的25%丙酮洗脱实现纯化(92%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 2 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.48 - 2.56 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.78 - 2.84 (m, 1 H) 2.85 - 2.96 (m, 1 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 7.02 (t, $J=8.62$ Hz, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 8.90 (s, 2 H) 9.28 (s, 1 H); MS (DCI) m/z 403.1 (M+H)⁺。

[2200] 实施例68F

[2201] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2202] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例68E代替实施例13E制备标题化合物。

[2203] 实施例68G

[2204] (6aS,7S,11aS)-11a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

- [2205] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例68F代替实施例13F制备标题化合物。
- [2206] 实施例68H
- [2207] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈
- [2208] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例68G代替实施例13G制备标题化合物。
- [2209] 实施例68I
- [2210] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈
- [2211] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例68H代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%丙酮洗脱实现纯化(59%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.29 Hz, 3 H) 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.33 - 2.50 (m, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 2.99 - 3.09 (m, 2 H) 6.80 (dd, *J*=8.84, 4.93 Hz, 2 H) 7.06 (t, *J*=8(M+H)⁺..46 Hz, 2 H) 8.91 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 9.35 (s, 1 H); MS (CI) *m/z* 426 (M+H)⁺。
- [2212] 实施例69
- [2213] (6aS,7S,10aR)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈
- [2214] 实施例69A
- [2215] (1'S,4a'S,8a'S)-4a'-(3-氟苯基)-1'-甲基-5'-氧代八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-6'-甲酸甲酯
- [2216] 在室温下向实施例53F (2.0 g, 6.28 mmol)在四氢呋喃(30.0 mL)中的溶液中添加碳酸二甲酯(13.2 mL, 157 mmol),然后添加石蜡中的95%氢化钠(0.64 g, 25.1 mmol)和50%氢化钾(0.05g, 0.63 mmol)。将反应回流18小时。将反应冷却至室温,用乙酸中和,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。用乙酸乙酯洗涤含水相。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10-20%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(1.4 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.15 (ddd, *J*=28.63, 14.58, 3.63 Hz, 1 H) 1.63 (dt, *J*=13.53, 3.43 Hz, 1 H) 1.90 - 2.10 (m, 5 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.66 (dt, *J*=18.19, 6.52 Hz, 1 H) 3.27 - 3.34 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.95 (s, 4 H) 6.96 (td, *J*=8.24, 2.17 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.33 (td, *J*=8.11, 6.45 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 377.0 (M+H)⁺。
- [2217] 实施例69B
- [2218] (6aS,7S,10aS)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇
- [2219] 使用实施例13B中描述的条件,用实施例69A代替实施例13A制备标题化合物。
- [2220] 实施例69C
- [2221] (6aS,7S,10aS)-10a-(3-氟苯基)-4-羟基-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮
- [2222] 使用实施例13C中描述的条件,用实施例69B代替实施例13B制备标题化合物。通过

快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%丙酮洗脱实现纯化(32%收率)。

[2223] 实施例69D

[2224] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-氯-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2225] 使用实施例13D中描述的条件,用实施例69C代替实施例13C制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%乙酸乙酯洗脱实现纯化(69%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.95 - 2.26 (m, 4 H) 2.43 - 2.62 (m, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 2 H) 3.23 (ddd, *J*=14.42, 6.51, 3.90 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 7.14 (dt, *J*=11.17, 2.06 Hz, 1 H) 7.19 - 7.32 (m, 2 H); MS (DCI) *m/z* 359.0 (M+H)⁺。

[2226] 实施例69E

[2227] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2228] 使用实施例23A中描述的条件,用嘧啶-5-基硼酸代替 2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的25%丙酮洗脱实现纯化(82%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 2.02 (td, *J*=11.79, 7.21 Hz, 1 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 3.21 (ddd, *J*=13.61, 5.37, 5.20 Hz, 1 H) 6.98 (t, *J*=7.97 Hz, 1 H) 7.21 - 7.40 (m, 3 H) 8.90 (s, 2 H) 9.28 (s, 1 H); MS (DCI) *m/z* 403.1 (M+H)⁺。

[2229] 实施例69F

[2230] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-10a-(3-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2231] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例69E代替实施例13E制备标题化合物。

[2232] 实施例69G

[2233] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-11a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2234] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例69F代替实施例13F制备标题化合物。

[2235] 实施例69H

[2236] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2237] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例69G代替实施例13G制备标题化合物。

[2238] 实施例69I

[2239] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(3-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2240] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例69H代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%丙酮洗脱实现纯化(96%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 2.33 - 2.52 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 3.01 - 3.09 (m, 2 H) 6.49 (dt, *J*=10.27,

2.07 Hz, 1 H) 6.67 (dd, $J=7.75$, 1.36 Hz, 1 H) 7.05 (td, $J=8.13$, 2.28 Hz, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.06 (s, 2 H) 9.36 (s, 1 H); MS (CI) m/z 426 (M+H)⁺。

[2241] 实施例70

[2242] (6aS,7S,10aR)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2243] 实施例70A

[2244] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[2245] 向实施例58G (0.515 g, 1.44 mmol) 在异丙醇 (12 mL) 中的溶液中添加乙酸甲脒 (0.598 g, 5.75 mmol) 和哌啶 (0.569 mL, 5.75 mmol)。将反应混合物在95℃下加热36小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层以产生标题化合物。

[2246] 实施例70B

[2247] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2248] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例70A代替实施例1H制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.72$ Hz, 3 H) 2.00 (dt, $J=12.23$, 8.85 Hz, 1 H) 2.10 - 2.18 (m, 2 H) 2.25 (ddd, $J=14.18$, 10.98, 7.05 Hz, 1 H) 2.44 - 2.59 (m, 2 H) 2.67 (td, $J=12.77$, 6.56 Hz, 1 H) 2.73 - 2.91 (m, 2 H) 3.20 (ddd, $J=14.15$, 5.96, 4.07 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 6.81 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 7.34 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) MS (APCI+) m/z 323 (M+H)⁺。

[2249] 实施例70C

[2250] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2251] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例70B代替实施例1I制备标题化合物。在该情况下,将反应混合物在室温下搅拌过夜。

[2252] 实施例70D

[2253] (6aS,7S,11aS)-11a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[2254] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例70C代替实施例1J制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 (d, $J=6.94$ Hz, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.97 (ddd, $J=12.88$, 10.71, 2.11 Hz, 1 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 2.22 - 2.30 (m, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.80 (d, $J=16.92$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 4 H) 8.25 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H)。

[2255] 实施例70E

[2256] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-甲氧基苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2257] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例70D代替实施例1K并使用10当量的甲醇中

的25%甲醇钠制备标题化合物。

[2258] 实施例70F

[2259] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a- (4-甲氧基苯基) -7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2260] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例70E (0.154 g, 0.443 mmol) 在二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.063 g, 0.222 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟, 然后添加吡啶 (0.538 mL, 6.65 mmol)。将反应溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf上用庚烷中的0-55%乙酸乙酯洗脱来纯化以产生0.068 g (44%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.60 - 1.71 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 2.30 (td, *J*=12.93, 2.01 Hz, 1 H) 2.45 (dt, *J*=13.04, 6.55 Hz, 1 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 6.68 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 6.84 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 8.70 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 346 (M+H)⁺, 387 (M+H+CH₃CN)⁺。

[2261] 实施例71

[2262] 3-[(5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-2,4,5,5a,6,7-六氢-9a*H*-苯并[*g*]吡啶-9a-基]苯甲酸

[2263] 将实施例62F (0.078 g, 0.216 mmol) 溶解在四氢呋喃 (1.08 mL) 中并添加水 (1.08 mL) 和氢氧化锂一水合物 (0.027 mg, 0.647 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2 M HCl (0.324 mL, 0.647 mmol) 中和并浓缩。在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak 预装柱用 0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生0.067g (67%收率) 的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 - 1.20 (m, 3H), 1.38 - 1.56 (m, 1H), 1.78 - 1.86 (m, 1H), 2.33 - 2.48 (m, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 2.88 - 2.98 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); MS (APCI) *m/z* 389 (M+CH₃CN)⁺。

[2264] 实施例72

[2265] (6*S*, 9a*R*) -9a- (4-羟苯基) -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2266] 实施例72A

[2267] (2*Z*, 4a*S*, 5*S*, 8a*S*) -2- (羟基亚甲基) -8a- (4-羟苯基) -5-甲基六氢化萘-1,6 (2*H*, 5*H*) -二酮

[2268] 将实施例58G的产物溶解在二氯甲烷中, 冷却至-10℃, 用三溴化硼 (0.018 mL, 0.176 mmol) 处理并在-10℃下搅拌5小时。将反应混合物放置在-20℃冷冻机中过夜。添加此外的三溴化硼 (0.018 mL, 0.176 mmol) 并将反应混合物在-10℃下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩后, 使用标题化合物而没有额外纯化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.81 - 2.16 (m, 6H), 2.22 - 2.44 (m, 5H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.69

- 7.79 (m, 1H), 13.72 - 13.91 (m, 1H); MS (APCI) m/z 301 (M+H)⁺。

[2269] 实施例72B

[2270] (5aS,6S,9aS)-9a-(4-羟苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2271] 使用实施例24A中描述的条件,用实施例72A代替实施例1G制备标题化合物。MS (ESI) m/z 397 (M+H)⁺。

[2272] 实施例72C

[2273] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-9a-(4-羟苯基)-6-甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2274] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例72B代替实施例24B制备标题化合物。

[2275] 实施例72D

[2276] 4-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-2,4,5,5a,6,10-六氢-10aH-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-10a-基]苯酚

[2277] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例72C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 322 (M+H)⁺。

[2278] 实施例72E

[2279] (5aS,6S,9aS)-9a-(4-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2280] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例72D代替实施例24D制备标题化合物。

[2281] 实施例72F

[2282] (6S,9aR)-9a-(4-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-c甲腈

[2283] 将实施例72E (0.028 g, 0.087 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.290 mL) 和甲苯 (0.581 mL) 中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.21 g, 0.096 mmol) 并继续氮气鼓泡1小时。将反应混合物浓缩并首先使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱, 使用己烷中的0-50%丙酮与5%甲醇, 然后使用反相Waters HPLC, 使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 mm $\times$ 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化以产生0.009 g (30%收率) 的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 - 1.22 (m, 3H), 1.49 - 1.65 (m, 1H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.39 - 2.53 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.66 - 6.79 (m, 4H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 320 (M+H)⁺。

[2284] 实施例73

[2285] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2286] 向实施例66 (0.09 g, 0.25 mmol) 在二甲基乙酰胺 (1 mL) 中的溶液中添加吡咯烷 (0.104 mL, 1.25 mmol)、Hunig碱 (1.00 mL, 5.73 mmol) 和双(二甲基氨基)(3-氧化-1H-苯并三唑-1-基)甲基六氟磷酸盐 (HATU, 0.114 g, 0.301 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时, 然后用水稀释并用氯仿中20%异丙醇萃取。浓缩反应混合物并使用12 g

RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-50% 乙酸乙酯洗脱纯化残余物。通过制备型HPLC在Waters SunFire™ C8(2) 5 μ m 100Å柱(30 mm $\times$ 75 mm)上完成第二纯化。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生0.03 g (29%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.55 - 1.69 (m, 1 H) 1.87 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.05 (m, 3 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 3.03 - 3.22 (m, 2 H) 3.40 (ddd, J=23.10, 10.63, 6.61 Hz, 2 H) 3.67 (t, J=6.99 Hz, 2 H) 6.84 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺, m/z 445 (M+CH₃OH+H)⁺。

[2287] 实施例74

[2288] (6aS,7S,10aR)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2289] 实施例74A

[2290] (6aS,7S,10aS)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[2291] 向实施例1G在异丙醇中的溶液中添加2,6-二氟苯甲脒(2,6-difluorobenzenecarboximidamide) (0.733 g, 3.81 mmol)和哌啶(0.377 g, 3.81 mmol)。将反应混合物在90℃下加热24小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相以产生标题化合物。MS (APCI+) m/z 449 (M+H)⁺。

[2292] 实施例74B

[2293] (6aS,7S,10aS)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2294] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例74A代替实施例1H制备标题化合物。

[2295] 实施例74C

[2296] (6aS,7S,9Z,10aS)-2-(2,6-二氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2297] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例74B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 433 (M+H)⁺。

[2298] 实施例74D

[2299] (6aS,7S,11aS)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[2300] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例74C代替实施例1J制备标题化合物。

[2301] 实施例74E

[2302] (6aS,7S,10aS)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2303] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例74D代替实施例1K并使用8当量的甲醇中的25%甲醇钠制备标题化合物。

[2304] 实施例74F

[2305] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2306] 使用实施例1M中描述的条件,用实施例74D代替实施例1L制备标题化合物(0.114 g, 46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.61 - 1.75 (m, 1 H) 2.01 (dd, *J*=13.82, 7.54 Hz, 1 H) 2.40 (td, *J*=12.77, 2.44 Hz, 1 H) 2.50 (td, *J*=13.04, 6.56 Hz, 1 H) 3.03 - 3.22 (m, 2 H) 6.83 (dd, *J*=7.86, 1.36 Hz, 2 H) 6.94 - 7.02 (m, 2 H) 7.28 - 7.42 (m, 4 H) 8.85 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 428 (M+H)⁺。

[2307] 实施例75

[2308] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸甲酯

[2309] 实施例75A

[2310] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-基]苯甲酸甲酯

[2311] 向实施例1G在异丙醇(12mL)中的溶液中添加4-甲脒基苯甲酸甲酯(methyl 4-carbamimidoylbenzoate) (0.980 g, 4.57 mmol) 和哌啶(0.452 g, 4.57 mmol)。将反应混合物在95℃下加热72小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相以提供标题化合物。

[2312] 实施例75B

[2313] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸甲酯

[2314] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例75A代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺。

[2315] 实施例75C

[2316] 4-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸乙酯

[2317] 向实施例75B(0.215 g, 0.504 mmol)在甲酸乙酯(1.03 mL, 12.60 mmol)中的溶液中添加甲醇中的25%甲醇钠(0.440 mL, 2.02 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后添加四氢呋喃中的1 M叔丁醇钾,并将反应混合物在40℃下加热2小时。将溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生0.191 g (83%)的标题化合物。

[2318] 实施例75D

[2319] 4-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸乙酯

[2320] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例75C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 466 (M+H)⁺。

[2321] 实施例75E

[2322] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸甲酯

[2323] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例75D代替实施例1K制备标题化合物。

[2324] 实施例75F

[2325] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸甲酯

[2326] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例75E (0.111 g, 0.246 mmol)在二甲基甲酰胺(4 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.039 g, 0.135 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟。添加吡啶(0.199 mL, 2.46 mmol)并将溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-10乙酸乙酯洗脱来纯化以产生0.039 g (35%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 2.01 (dd, *J*=13.66, 7.81 Hz, 1 H) 2.38 (td, *J*=12.90, 2.39 Hz, 1 H) 2.50 (td, *J*=13.09, 6.56 Hz, 1 H) 3.00 - 3.21 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 6.85 (dd, *J*=7.81, 1.63 Hz, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 8.12 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 8.45 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 450 (M+H)⁺。

[2327] 实施例76

[2328] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(1-乙酰基-1*H*-吡唑-4-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2329] 将实施例34E的产物(0.0132 g, 0.033 mmol)在二氯甲烷(0.4 mL)中的溶液冷却至0℃并添加三乙胺(0.013 mL, 0.093 mmol),然后添加乙酰氯(0.003 mL, 0.039 mmol)。将反应溶液在室温下搅拌0.5小时。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用乙腈稀释,冷却至0℃并用盐酸水溶液(2 N, 0.046 mL)中和。然后将该含水混合物在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱,在60 mL/分钟流速下用0.1% 三氟乙酸水溶液中的30-80% CH₃CN梯度经12分钟洗脱然后保持在100% CH₃CN下5分钟来纯化以产生标题化合物(0.005 g, 0.011 mmol, 33.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.30 - 2.39 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.01 - 3.18 (m, 2H), 6.79 - 6.84 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); MS (CI) *m/z* 438.1 (M+1)⁺。

[2330] 实施例77

[2331] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]苯甲酸

[2332] 向实施例75F (0.026 g, (0.058 mmol)在四氢呋喃(1.5 mL)中的溶液中添加水(0.5 mL)和氢氧化锂一水合物(0.007 g, 0.174mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时。通过逐滴添加1 M盐酸将溶液调节至pH 7然后添加乙酸乙酯并将混合物大力搅拌1小时。分离层并浓缩有机相。使用4 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash Rf® 系统上用二氯甲烷中的0-10%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.015 g (60%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.38 (td, *J*=12.74, 2.17 Hz, 1 H) 2.51 (td, *J*=13.09, 6.56 Hz,

1 H) 3.01 - 3.22 (m, 2 H) 6.85 (dd, $J=7.75, 1.57$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 8.18 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 8.49 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 8.82 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 436 (M+H)⁺。

[2333] 实施例78

[2334] (6*S*,9*aR*)-9*a*-(3-氟苯基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2335] 实施例78A

[2336] (5*aS*,6*S*,9*aS*)-9*a*-(3-氟苯基)-*N,N*,6-三甲基-4,5,5*a*,8,9,9*a*-六氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2337] 将实施例53H的产物(0.195 g, 0.569mmol)溶解在甲苯(6 mL)中并用三乙胺(0.103 mL, 0.740 mmol)和二甲基氨磺酰氯(0.476 mL, 3.42 mmol)处理。将反应混合物在回流下搅拌过夜,冷却至室温并浓缩。使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱使用己烷中0-20%丙酮梯度纯化残余物以产生标题化合物0.247g (96%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.43 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.92 - 2.19 (m, 4H), 2.52 - 2.73 (m, 5H), 2.88 (s, 6H), 3.93 - 3.99 (m, 4H), 6.79 - 6.89 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); MS (APCI) m/z 450 (M+H)⁺。

[2338] 实施例78B

[2339] (5*aS*,6*S*,9*aS*)-3-氯-9*a*-(3-氟苯基)-*N,N*,6-三甲基-4,5,5*a*,8,9,9*a*-六氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2340] 将实施例78A的产物(0.040 g, 0.089 mmol)溶解在四氢呋喃(0.890 mL)中并冷却至-78℃。添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(0.311 mL, 0.311 mmol)并将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。然后添加固体六氯乙烷(0.032 g, 0.133 mmol)并将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。然后将反应混合物加温至室温过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。干燥有机层并浓缩。使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱用0-20%丙酮/己烷洗脱纯化残余物。

[2341] 实施例78C

[2342] (5*aS*,6*S*,9*aS*)-9*a*-(3-氟苯基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-*N,N*,6-三甲基-4,5,5*a*,8,9,9*a*-六氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2343] 将实施例78B的产物(0.100g, 0.207mmol)、碳酸铯(0.202 g, 0.620 mmol)和3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-1-醇(0.217 g, 0.826 mmol)溶解在二氧杂环己烷(4 mL)中并用氮气鼓泡10分钟。添加1,10-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨(0.013 g, 0.021 mmol)并将反应混合物加热至100℃过夜。浓缩反应混合物并使用10 g Biotage® SNAP硅胶预装柱使用0-40%丙酮/己烷纯化残余物以产生标题化合物。MS (APCI) m/z 584 (M+H)⁺。

[2344] 实施例78D

[2345] (5*aS*,6*S*,9*aS*)-9*a*-(3-氟苯基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-*N,N*,6-三甲基-7-氧代-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-2-磺酰胺

[2346] 使用实施例24B中描述的条件,用实施例78C代替实施例24A制备标题化合物。

[2347] 实施例78E

[2348] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -9a- (3-氟苯基) -8- (羟基亚甲基) -3- [3- (3-羟丙基) 苯基] -*N*, *N*, 6-三甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-2-磺酰胺

[2349] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例78D代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 568 (M+H)⁺。

[2350] 实施例78F

[2351] 3- {3- [(5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -10a- (3-氟苯基) -6-甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基] 苯基} 丙-1-醇

[2352] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例78E代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 457 (M+H)⁺。

[2353] 实施例78G

[2354] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -9a- (3-氟苯基) -3- [3- (3-羟丙基) 苯基] -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2355] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例78F代替实施例24D制备标题化合物。

[2356] 实施例78H

[2357] (6*S*, 9a*R*) -9a- (3-氟苯基) -3- [3- (3-羟丙基) 苯基] -6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2358] 将实施例78G (0.035 g, 0.076 mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (0.765 mL) 中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.011 g, 0.038 mmol) 并将反应混合物在0℃下搅拌1小时。添加吡啶 (0.229 mL, 2.83 mmol)。然后用氮气将反应混合物脱气并加温至室温,然后加热至40℃3小时。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化产物以产生0.010g (24%) 的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.26 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H); MS (APCI) m/z 538 (M+H)⁺。

[2359] 实施例79

[2360] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4- [4- (4-溴-1*H*-吡啶-5-基) 苯基] -10a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2361] 实施例79A

[2362] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -10a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-4- [4- (1*H*-吡啶-5-基) 苯基] -5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8 (6*H*)-酮

[2363] 使用实施例17A中描述的条件,用 (4- (1*H*-吡啶-5-基) 苯基) 硼酸代替1-甲基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*-咪唑并用实施例67D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的25%丙酮洗脱实现纯化 (58%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J* = 6.61 Hz, 3 H) 1.93 - 2.11 (m, 3 H) 2.26 - 2.54 (m, 3 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.78 - 2.86 (m, 1 H)

2.88 - 2.99 (m, 1 H) 3.21 (td, $J=8.95$, 4.55 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 6.67 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.13$ Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 479.5 (M+H)⁺。

[2364] 实施例79B

[2365] (6aS,7S,9Z,10aS) -9-(羟基亚甲基) -10a-(4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-4-[4-(1H-吡唑-5-基) 苯基] -5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H) -酮

[2366] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例79A代替实施例13E制备标题化合物。

[2367] 实施例79C

[2368] (6aS,7S,11aS) -11a-(4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-4-[4-(1H-吡唑-5-基) 苯基] -5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2] 苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2369] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例79B代替实施例13F制备标题化合物。

[2370] 实施例79D

[2371] (6aS,7S,10aS) -10a-(4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡唑-5-基) 苯基] -5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2372] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例79C代替实施例13G制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的20%丙酮洗脱实现纯化(67%收率)。

[2373] 实施例79E

[2374] (6aS,7S,10aR) -4-[4-(4-溴-1H-吡唑-5-基) 苯基] -10a-(4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2375] 在0℃下向来自实施例79D的产物(0.060 g, 0.083 mmol)在二甲基甲酰胺(0.6 mL)中的溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.019 g, 0.066 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后添加吡啶(0.067 mL, 0.83 mmol),并将溶液在50℃下加热3.0小时。冷却后,浓缩反应混合物。将残余物溶解在乙酸乙酯中。将乙酸乙酯混合物用饱和磷酸二氢钾洗涤,然后用饱和氯化钠洗涤两次,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过制备型薄层色谱用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的7%甲醇洗脱实现纯化以产生作为相对于实施例80的第一洗脱化合物的标题化合物(0.014 g, 25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.52 - 1.59 (m, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 2.33 (td, $J=12.85$, 2.17 Hz, 1 H) 2.46 (td, $J=13.09$, 6.67 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.99 (dd, $J=8.67$, 4.55 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 6.75 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H) 7.63 - 7.73 (m, 4 H) 7.95 (d, $J=8.13$ Hz, 2 H) 8.97 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 614 (M+H+ 甲醇)⁺。

[2376] 实施例80

[2377] (6aS,7S,10aR) -10a-(4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1H-吡唑-5-基) 苯基] -5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2378] 作为来自实施例79E描述的程序的次要产物和第二洗脱化合物分离标题化合物(0.004 g (8%))。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.47 - 1.62 (m, $J=13.23$, 13.23, 9.05, 8.73 Hz, 1 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 2.46 (td, $J=13.17$, 6.61 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.99 (dd, $J=8.73$,

4.39 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 6.71 - 6.78 (m, 3 H) 6.83 - 6.90 (m, 2 H) 7.66 (t, $J=8.24$ Hz, 3 H) 7.93 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 8.97 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 502 (M+H)⁺。

[2379] 实施例81

[2380] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-5-基)苯基]-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2381] 实施例81A

[2382] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-4-[4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2383] 使用实施例17A中描述的条件,用(4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑并用实施例68D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的15%丙酮洗脱实现纯化以产生47%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.96 - 2.12 (m, 3 H) 2.29 - 2.44 (m, 2 H) 2.45 - 2.64 (m, 2 H) 2.69 - 2.81 (m, 4 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 3.19 (d, 1 H) 6.68 (d, $J=2.17$ Hz, 1 H) 7.01 (t, 2 H) 7.48 - 7.55 (m, 4 H) 7.65 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H); MS (APCI+) m/z 467.4 (M+H)⁺。

[2384] 实施例81B

[2385] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-[4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2386] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例81A代替实施例13E制备标题化合物。

[2387] 实施例81C

[2388] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例81B代替实施例13F制备标题化合物。

[2389] 实施例81D

[2390] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -11a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-4-[4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基]-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2391] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例81C代替实施例13G制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的20%丙酮洗脱实现纯化以产生69%收率的标题化合物。

[2392] 实施例81E

[2393] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-5-基)苯基]-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2394] 在0℃下向来自实施例81D的产物(0.050 g, 0.081 mmol)在二甲基甲酰胺(0.5 mL)中的溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.012 g, 0.059 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.0小时。然后添加吡啶(0.067 mL, 0.83 mmol),并将溶液在50℃下加热3.0小时,然后浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中。将有机溶液用饱和磷酸二氢钾洗涤,然后用饱和氯化钠洗涤两次,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。通过制备型薄层色谱用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的7%甲醇洗脱纯化残余物以产生作为相对于实施例83的在色谱纯化中洗脱的第一洗脱化合物的标题化合物(0.010 g, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, $J=6.18$ Hz, 3 H) 1.45 - 1.53 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.31 -

2.47 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.98 - 3.05 (m, 2 H) 6.83 (dd, $J=8.89$, 4.99 Hz, 2 H) 7.05 (t, $J=8.51$ Hz, 2 H) 7.65 - 7.73 (m, 3 H) 7.98 (d, $J=8.13$ Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 568 (M+H)⁺。

[2395] 实施例82

[2396] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(4-氟苯基)-2-氨基乙酰基-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2397] 实施例82A

[2398] 9*H*-苈-9-基甲醇 {2-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-9a-(4-氟苯基)-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-2-基]-2-氧代乙基}氨基甲酸酯

[2399] 将实施例54F的产物 (0.0194 g, 0.060 mmol) 和 *N*-[(9*H*-苈-9-基甲氧基) 羰基] 甘氨酸 (0.0223 g, 0.075 mmol) 合并并添加二甲基甲酰胺 (0.3 mL)。向该溶液添加二异丙基乙胺 (0.021 mL, 0.120 mmol) 和 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (0.0302 g, 0.079 mmol) 并将溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃, 用乙腈稀释并用盐酸水溶液 (2 N, 0.050 mL) 和0.1%三氟乙酸水溶液中和。然后在 Waters HPLC 上使用 Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak 预装柱用 0.1% 三氟乙酸水溶液中的 40-80% CH₃CN 梯度经 12 分钟在 60 mL/分钟流速下, 然后保持在 100% CH₃CN 下 5 分钟洗脱纯化该含水混合物以产生标题化合物 (0.0285 g, 0.047 mmol, 79 % 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.45 - 1.52 (m, 1H), 1.89 (ddd, $J = 12.6, 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.43 (dt, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.72 - 2.83 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.1, 6.5$ Hz, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.66 - 4.83 (m, 2H), 5.34 - 5.41 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (dt, $J = 34.0, 7.4$ Hz, 4H), 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 600.9 (M+H)⁺。

[2400] 实施例82B

[2401] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-(4-氟苯基)-2-氨基乙酰基-6-甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2402] 将实施例82A的产物 (0.0287 g, 0.048 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.3 mL)、甲醇 (0.15 mL) 和水 (0.15 mL) 中。将该溶液冷却至0℃并添加氢氧化锂一水合物 (0.0069 g, 0.163 mmol)。将该混合物加温至室温并搅拌1小时。然后将混合物冷却至0℃, 用CH₃CN稀释并用盐酸水溶液 (2 N, 0.050 mL) 和0.1%三氟乙酸水溶液中和。然后在 Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak 预装柱上用 0.1% 三氟乙酸水溶液中的 40-80% CH₃CN 梯度经 12 分钟在 60 mL/分钟流速下, 然后保持在 100% CH₃CN 下 5 分钟洗脱纯化该含水混合物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.0172 g, 0.033 mmol, 69.2 % 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.45 - 1.57 (m, 1H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 2.39 (pd, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.74 (ddd, $J = 16.2, 11.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.4, 6.5$ Hz, 1H), 4.72 - 5.16 (m, 4H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 420.1 (M+CH₃CN+H)⁺。

[2403] 实施例83

[2404] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-4-[4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2405] 作为来自实施例81E描述的反应条件的次要产物(0.002 g, 5%)并且作为从色谱纯化洗脱的更极性化合物分离标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.07 Hz, 3 H) 1.46 - 1.60 (m, 1 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 6.72 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 6.83 (dd, *J*=8.89, 4.99 Hz, 2 H) 7.05 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.62 - 7.70 (m, 3 H) 7.94 (d, *J*=8.13 Hz, 2 H) 8.96 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 522 (M+H+甲醇)⁺。

[2406] 实施例84

[2407] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2408] 实施例84A

[2409] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -7-甲基-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[2410] 向实施例1G(0.750 g, 2.28 mmol)在异丙醇(20 mL)中的溶液添加吡嗪-2-甲脒盐酸盐(pyrazine-2-carboximidamide hydrochloride) (1.09 g, 6.85 mmol)和哌啶(0.678 g, 6.85 mmol)。将反应混合物在95℃下加热72小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分。

[2411] 实施例84B

[2412] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -7-甲基-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2413] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例84A代替实施例1H制备标题化合物。

[2414] 实施例84C

[2415] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2416] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例84B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 399 (M+H)⁺。

[2417] 实施例84D

[2418] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -7-甲基-11a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2419] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例84C代替实施例1J制备标题化合物。

[2420] 实施例84E

[2421] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrobenzo八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2422] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例84D代替实施例1K制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[2423] 实施例84F

[2424] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-2-(吡嗪-2-基)-5,6,6a,7,8,10a-六

氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2425] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例84E (0.151 g, 0.382 mmol) 在二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.060 g, 0.210 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌45分钟,然后添加吡啶 (0.309 mL, 3.82 mmol),并将溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。在Teledyne Isco Combiflash® Rf上使用12 g RediSep® 预装柱纯化残余物。第二色谱法通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱 (30 mm × 75 mm) 上进行。使用乙腈(A) 和水中0.1%三氟乙酸(B) 梯度,在50 mL/分钟 (0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A, 7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A) 流速下以产生0.054 g (36%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.62 - 1.73 (m, 1 H) 2.04 (dd, J=13.82, 7.54 Hz, 1 H) 2.40 (td, J=12.82, 2.22 Hz, 1 H) 2.52 (td, J=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 6.84 (dd, J=7.70, 1.73 Hz, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 8.69 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.61 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 394 (M+H)⁺。

[2426] 实施例85

[2427] (6aS,7S,10aR)-2-叔丁基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2428] 实施例85A

[2429] (6aS,7S,10aS)-2-叔丁基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[2430] 向实施例1G (0.500g,1.52mmol) 在异丙醇中的溶液中添加2,2-二甲基丙亚胺盐酸盐 (2,2-dimethylpropanimidamide hydrochloride) (0.458 g, 3.35 mmol) 和哌啶 (0.332 g, 3.35 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的溶液用饱和NaH₂PO₄水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取并浓缩。MS (APCI+) *m/z* 393 (M+H)⁺。

[2431] 实施例85B

[2432] (6aS,7S,10aS)-2-叔丁基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H)-酮

[2433] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例85A代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 349 (M+H)⁺。

[2434] 实施例85C

[2435] (6aS,7S,9Z,10aS)-2-叔丁基-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8 (6H)-酮

[2436] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例85B代替实施例1I制备标题化合物。

[2437] 实施例85D

[2438] (6aS,7S,11aS)-2-叔丁基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[2439] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例85C代替实施例1J制备标题化合物。

[2440] 实施例85E

[2441] (6aS,7S,10aS)-2-叔丁基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八

氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2442] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例85D代替实施例1K制备标题化合物。

[2443] 实施例85F

[2444] (6aS,7S,10aR)-2-叔丁基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2445] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例85E (0.169 g, 0.452 mmol)在二甲基甲酰胺(5 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.065 g, 0.226 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌45分钟,添加吡啶(0.366 mL, 4.52 mmol),并将所得溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。在Teledyne Isco Combiflash® Rf上使用12 g RediSep® 预装柱用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.106 g (63%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.34 (s, 9 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.32 (td, J=12.90, 2.49 Hz, 1 H) 2.48 (td, J=13.26, 6.89 Hz, 1 H) 2.87 - 3.10 (m, 2 H) 6.77 (dd, J=7.48, 2.06 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 8.64 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 372 (M+H)⁺。

[2446] 实施例86

[2447] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2448] 实施例86A

[2449] (5aS,6S,9aS)-N,N,6-三甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6H)-磺酰胺

[2450] 将化合物140C(0.035 g, 0.069 mmol)、碳酸铯(0.067 g, 0.206 mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(56.2 mg, 0.274 mmol)溶解在二氧杂环己烷(1.32 mL)中并将混合物用氮气鼓泡10分钟。然后添加四(三苯基膦)钯(0) (0.079 g, 0.069 mmol)并将反应混合物加热至100℃1小时。浓缩反应混合物并在Biotage® SNAP 10 g硅胶预装柱上使用丙酮/己烷纯化残余物以产生标题化合物(0.018 g 51%)。MS (APCI) m/z 509 (M+H)⁺。

[2451] 实施例86B

[2452] (5aS,6S,9aS)-6-甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2453] 将化合物86A(0.015 g, 0.029 mmol)溶解在四氢呋喃(0.295 mL)和2 M HCl(0.015 mL, 0.029 mmol)中。将所得混合物在室温下搅拌过夜然后加热至50℃另外4小时。将反应混合物用1 N Na₂CO₃中和并用乙酸乙酯萃取。干燥并浓缩有机级分。提取标题化合物而没有额外纯化。MS (ESI) m/z 358 (M+H)⁺。

[2454] 实施例86C

[2455] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2456] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例86B代替实施例24B制备标题化合物。

[2457] 实施例86D

[2458] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-6-甲基-10a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[2459] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例86C代替实施例24C制备标题化合物。MS (ESI) m/z 383 (M+H)⁺。

[2460] 实施例86E

[2461] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2462] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例86D代替实施例24D制备标题化合物。

[2463] 实施例86F

[2464] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2465] 将来自实施例86E的产物(0.003 g, 7.84 μ mol)溶解在四氢呋喃(0.078 mL)中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.001 g, 7.84 μ mol)并继续氮气鼓泡10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak[®] C18, 6 μ m, 60 $\text{\AA}$, 40 $\times$ 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.002 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (dt, *J* = 19.1, 13.0 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.35 (dt, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 3.02 (dd, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (dq, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 3H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 381 (M+H)⁺。

[2466] 实施例87

[2467] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2468] 实施例87A

[2469] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2470] 使用实施例86A中描述的条件,用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。

[2471] 实施例87B

[2472] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-三甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[2473] 将来自实施例87A的产物(1.9 g, 3.73 mmol)溶解在二氯甲烷(37.3 mL)中并用三氟乙酸(17.23 mL, 224 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。在Biotage[®] SNAP 100 g 硅胶预装柱上使用0-50%丙酮/己烷纯化残余物以产生1.1g的标题化合物(82%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.86 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.41 - 2.52 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 2H), 2.84 - 3.11 (m, 3H), 7.16 - 7.26 (m, 3H), 7.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 9.11 - 9.19 (m, 2H), 9.21 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 359

(M+H)⁺。

[2474] 实施例87C

[2475] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-6-三甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2476] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例87B代替实施例24B制备标题化合物。

[2477] 实施例87D

[2478] (5aS,6S,10aS)-6-三甲基-10a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[2479] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例87C代替实施例24C制备标题化合物。

[2480] 实施例87E

[2481] (5aS,6S,9aS)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2482] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例87D代替实施例24D制备标题化合物。

[2483] 实施例87F

[2484] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2485] 将来自实施例87E的产物(0.048 g, 0.125 mmol)溶解在四氢呋喃(1.25 mL)中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.028 g, 0.125 mmol)并继续鼓泡15分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.024 g, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 23.4, 11.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 16.4, 6.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (dq, J = 14.0, 6.9 Hz, 3H), 8.45 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 382 (M+H)⁺。

[2486] 实施例88

[2487] (5aS,6S,9aR)-3-(3-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2488] 实施例88A

[2489] (5aS,6S,9aS)-3-(3-羟苯基)-N,N,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6H)-磺酰胺

[2490] 使用实施例86A中描述的条件,用(3-羟苯基)硼酸代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 524 (M+H)⁺。

[2491] 实施例88B

[2492] (5aS,6S,9aS)-3-(3-羟苯基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2493] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例88A代替实施例86A制备标题化合物。

[2494] 实施例88C

[2495] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -8-(羟基亚甲基)-3-(3-羟苯基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[2496] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例88B代替实施例24B制备标题化合物。MS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺。

[2497] 实施例88D

[2498] 3-[(5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-呔啉并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基]苯酚

[2499] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例88D代替实施例24C制备标题化合物。

[2500] 实施例88E

[2501] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -3-(3-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2502] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例88D代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 398 (M+H)⁺。

[2503] 实施例88F

[2504] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -3-(3-羟苯基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2505] 将来自实施例88E的产物(0.035 g, 0.088 mmol)溶解在四氢呋喃(0.88 mL)中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.019 g, 0.088 mmol)并伴随鼓泡将反应混合物在室温下搅拌20分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用 Nova-Pak® C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.004 g, 11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 - 1.48 (m, 1H), 1.75 - 1.87 (m, 1H), 2.33 - 2.37 (m, 1H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.39 (m, 4H), 8.43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 396 (M+H)⁺。

[2506] 实施例89

[2507] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -6-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[2508] 实施例89A

[2509] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -*N,N*,6-三甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2510] 使用实施例86A中描述的条件,用56A. 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (ESI) m/z 512 (M+H)⁺。

[2511] 实施例89B

[2512] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -6-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[2513] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例89A代替实施例86A制备标题化合物。

[2514] 实施例89C

[2515] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -8-(羟基亚甲基)-6-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡唑-7-酮

[2516] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例89B代替实施例24B制备标题化合物。

[2517] 实施例89D

[2518] (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -6-甲基-3-(1-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡唑并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑

[2519] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例89C代替实施例24C制备标题化合物。MS (ESI) m/z 386 (M+H)⁺。

[2520] 实施例89E

[2521] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -6-甲基-3-(1-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[2522] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例89D代替实施例24D制备标题化合物。

[2523] 实施例89F

[2524] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -6-甲基-3-(1-甲基-3-(1-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[2525] 将来自实施例89E的产物(0.060 g, 0.156 mmol)溶解在四氢呋喃(1.56 mL)中并用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.035 g, 0.156 mmol)并伴随继续鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.030 g 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 442 (M+CH₃CN+NH₄)⁺。

[2526] 实施例90

[2527] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2528] 实施例90A

[2529] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2530] 使用实施例17A中描述的条件,用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑,并用实施例67D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的33-75%丙酮洗脱实现纯化以产生93%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.94 - 2.13 (m, 3 H) 2.29 - 2.54 (m, 3 H) 2.55 - 2.67 (m, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.96 (ddd, *J*=16.26, 6.72, 6.61 Hz, 1 H) 3.22 (td, *J*=8.70, 4.39 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 6.85 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.74 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 453.3 (M+H)⁺。

[2531] 实施例90B

[2532] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -9- (羟基亚甲基) -10a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*) -酮

[2533] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例90A代替实施例13E制备标题化合物。

[2534] 实施例90C

[2535] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -11a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2536] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例90B代替实施例13F制备标题化合物。

[2537] 实施例90D

[2538] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -10a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2539] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例90C代替实施例13G制备标题化合物。

[2540] 实施例90E

[2541] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -10a- (4-甲氧基苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2542] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例90D代替实施例13H制备标题化合物。在制备型HPLC上在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上完成纯化。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以提供作为三氟乙酸盐的标题化合物。将三氟乙酸盐吸收在二氯甲烷(4 mL)中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤混合物。然后将有机级分经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩以产生19%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.47 - 1.59 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.77, 2.22 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 3.00 (dd, *J*=8.73, 4.50 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 6.77 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.46 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 476 (M+H)⁺。

[2543] 实施例91

[2544] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -10a- (4-氟苯基) -2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2545] 实施例91A

[2546] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4- (1*H*- 苯并咪唑-5-基) -10a- (4-氟苯基) -2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8 (6*H*) -酮

[2547] 使用实施例17A中描述的条件,用5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*- 苯并[*d*]咪唑代替1-甲基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*-咪唑,并用实施例68D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的50-80%丙酮洗脱实现纯化以产生64%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.99 - 2.11 (m, 3 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.49 - 2.66 (m, 2 H) 2.73 - 2.80 (m, 4 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.20 (td, *J*=7.97, 3.80 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J*=8.67 Hz, 2 H) 7.38 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=

8.89, 5.20 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 441.3 (M+H)⁺。

[2548] 实施例91B

[2549] (6aS,7S,9Z,10aS)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[2550] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例91A代替实施例13E制备标题化合物。

[2551] 实施例91C

[2552] (6aS,7S,11aS)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-11a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[2553] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例91B代替实施例13F制备标题化合物。

[2554] 实施例91D

[2555] (6aS,7S,10aS)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2556] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例91C代替实施例13G制备标题化合物。

[2557] 实施例91E

[2558] (6aS,7S,10aR)-4-(1H-苯并咪唑-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2559] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例91D代替实施例13H制备标题化合物。通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上完成纯化。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以提供三氟乙酸盐。将三氟乙酸盐吸收在二氯甲烷(4 mL)中并用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)洗涤。然后将有机级分经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩以产生11%收率的标题化合物。MS (ESI+) m/z 496 (M+H+甲醇)⁺。

[2560] 实施例92

[2561] (6aS,7S,10aR)-4-(3-溴-1H-吡唑-7-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2562] 实施例92A

[2563] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-7-基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[2564] 使用实施例17A中描述的条件,用(1H-吡唑-7-基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-咪唑,并用实施例68D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20-33%丙酮洗脱实现纯化以产生100%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J =6.51 Hz, 3 H) 1.97 - 2.15 (m, 3 H) 2.36 - 2.43 (m, 2 H) 2.48 - 2.55 (m, 1 H) 2.68 - 2.83 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 7.02 (t, J =8.62 Hz, 2 H) 7.21 (t, J =7.70 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 7.85 (d, J =8.02 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 11.30 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 441.3 (M+H)⁺。

[2565] 实施例92B

[2566] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-4-(1*H*-吡啶-7-基)-2,7-二甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2567] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例92A代替实施例13E制备标题化合物。

[2568] 实施例92C

[2569] (6aS,7S,11aS)-11a-(4-氟苯基)-4-(1*H*-吡啶-7-基)-2,7-二甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉

[2570] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例92B代替实施例13F制备标题化合物。

[2571] 实施例92D

[2572] (6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-4-(1*H*-吡啶-7-基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2573] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例92C代替实施例13G制备标题化合物。

[2574] 实施例92E

[2575] (6aS,7S,10a*R*)-4-(3-溴-1*H*-吡啶-7-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2576] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例92D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的20%丙酮洗脱实现纯化以产生12%收率的作为相对于实施例93的第一洗脱化合物的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=5.96 Hz, 3 H) 1.59 - 1.67 (m, 1 H) 2.03 (dd, *J*=14.10, 7.05 Hz, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.21 - 3.38 (m, 2 H) 6.81 (dd, *J*=8.89, 4.99 Hz, 2 H) 7.03 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.36 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=7.37 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 11.52 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 574 (M+H)⁺。

[2577] 实施例93

[2578] (6aS,7S,10a*R*)-10a-(4-氟苯基)-4-(1*H*-吡啶-7-基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2579] 从实施例92E的色谱法作为第二洗脱化合物以33%收率分离标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.07 Hz, 3 H) 1.59 - 1.64 (m, 1 H) 2.02 (dd, *J*=14.04, 7.21 Hz, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.21 - 3.39 (m, 2 H) 6.81 (dd, *J*=9.00, 4.99 Hz, 2 H) 7.03 (t, *J*=8.51 Hz, 2 H) 7.30 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=7.37 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 464 (M+H)⁺。

[2580] 实施例94

[2581] (6aS,7S,10a*R*)-4-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2582] 实施例94A

[2583] 5-[(6aS,7S,10aS)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-4-基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

[2584] 使用实施例17A中描述的条件,用(2,4-二叔丁氧基嘧啶-5-基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑,并用实施例68D代替实施例

13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的33-66%丙酮洗脱实现纯化以产生74%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.99 - 2.16 (m, 3 H) 2.19 - 2.32 (m, 1 H) 2.34 - 2.44 (m, 1 H) 2.47 - 2.60 (m, 2 H) 2.63 - 2.70 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.74 - 2.85 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 6.98 (t, *J*=8.62 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=8.89, 5.20 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=5.20 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 435.3 (M+H)⁺。

[2585] 实施例94B

[2586] 5-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-10a-(4-氟苯基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-4-基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

[2587] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例94A代替实施例13E制备标题化合物。

[2588] 实施例94C

[2589] 5-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-11a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

[2590] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例94B代替实施例13F制备标题化合物。

[2591] 实施例94D

[2592] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2593] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例94C代替实施例13G制备标题化合物。

[2594] 实施例94E

[2595] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-10a-(4-氟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2596] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例94D代替实施例13H制备标题化合物。通过制备型薄层色谱法用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的10%甲醇洗脱实现纯化以产生48%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.18 Hz, 3 H) 1.51 - 1.56 (m, 1 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 5.43 (s, 1 H) 6.83 (dd, *J*=8.89, 4.99 Hz, 2 H) 7.04 (t, *J*=8.51 Hz, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H); MS (ESI⁺) *m/z* 458 (M+H)⁺。

[2597] 实施例95

[2598] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]-*N*-苯基苯甲酰胺

[2599] 向实施例60(0.057 g, 0.159 mmol)在二甲基乙酰胺(2 mL)中的溶液中添加苯胺(0.022 mL, 0.238 mmol)、Hunig碱(0.042 mL, 0.238 mmol)和双(二甲基氨基)(3-氧化-1*H*-苯并三唑-1-基)甲基六氟磷酸盐(HATU, 0.066 g, 0.174 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并通过Teledyne Isco Combiflash® Rf在12 g RediSep® 预装柱上用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.032 g (42%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.18 Hz, 3 H) 1.62 - 1.71 (m, 1 H) 1.99 - 2.04 (m, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 2 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.13, 1.63 Hz, 1 H) 7.17 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.37 (t, *J*=7.97 Hz, 2 H) 7.49 (t, *J*=7.86 Hz, 1

H) 7.55 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS ((ESI+) m/z 435 (M+H)⁺).

[2600] 实施例96

[2601] 3-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]-*N*-丙基苯甲酰胺

[2602] 向实施例60 (0.06 g, 0.167 mmol) 在二甲基乙酰胺 (2 mL) 中的溶液中添加丙胺 (0.021 mL, 0.250 mmol)、Hunig碱 (0.073 mL, 0.417 mmol) 和双(二甲基氨基) (3-氧化-1*H*-苯并三唑-1-基) 甲基六氟磷酸盐 (HATU, 0.070 g, 0.184 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并使用Teledyne Isco Combiflash® Rf用12 g RediSep® 预装柱用庚烷中的0-90%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.043 g (64%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96 (t, $J=7.43$ Hz, 3 H) 1.19 (d, $J=6.07$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.72 (m, 3 H) 2.00 (dd, $J=13.50, 7.21$ Hz, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.98 - 3.11 (m, 1 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 5.95 - 6.01 (m, 1 H) 7.02 (dd, $J=7.92, 1.63$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.40 (t, $J=7.86$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺。

[2603] 实施例97

[2604] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2605] 实施例97A

[2606] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-3-溴-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[2607] 将实施例140D (1.8 g, 5.01 mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (20 mL) 中,然后添加碳酸钾 (2.08 g, 15 mmol) 和甲基碘 (0.94 mL, 15 mmol) 并将反应混合物在75°C下加热过夜。冷却至室温后,添加水并用乙酸乙酯将混合物萃取几次。将合并的乙酸乙酯洗涤物用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中并通过纯化快速色谱法在硅胶上用庚烷至庚烷中的30%乙酸乙酯洗脱以提供吡啶异构体(更高的 R_f)作为标题化合物 (0.694 g, 38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.64 - 2.41 (m, 5H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[2608] 实施例97B

[2609] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[2610] 使用实施例140E中描述的条件,用实施例97A代替实施例140D制备标题化合物 (48%收率)。

[2611] 实施例97C

[2612] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[2613] 将实施例97B (0.104 g, 0.279 mmol) 溶解在甲酸乙酯 (2.73 mL, 34 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃, 然后添加叔丁醇钾 (四氢呋喃中1 M, 2.79 mL, 0.279 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以提供标题化合物 (0.112 g, 100%收率)。

[2614] 实施例97D

[2615] (5aS,6S,10aS) -2,6-二甲基-10a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[2616] 使用实施例140G中描述的条件, 用实施例97C代替实施例140F制备标题化合物。

[2617] 实施例97E

[2618] (5aS,6S,9aS) -2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2619] 将实施例97D (0.111 g, 0.279 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 中, 然后添加甲醇钠 (CH₃OH 中25重量% NaOCH₃, 0.671 mL, 2.79 mmol), 并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以提供标题化合物 (0.08g, 72%收率)。

[2620] 实施例97F

[2621] (5aS,6S,9aR) -2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2622] 将实施例97E (0.08 g, 0.201 mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (3 mL) 中并冷却至0℃。将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.032 g, 0.11 mmol) 添加至反应混合物并将所得混合物搅拌1.5小时。然后逐滴添加吡啶 (0.049 mL, 0.604 mmol) 并将溶液在50℃下加热18小时。冷却至环境温度后, 添加1 N磷酸二氢钾水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并通过硅胶快速色谱法用己烷中的0%至90%乙酸乙酯洗脱纯化。将残余物分配在异丙醇/己烷中以提供标题化合物 (0.03 g, 38%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.41 - 9.30 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 6.92 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 2H), 2.47 (dq, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 1H); MS (DCI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[2623] 实施例98

[2624] 4-[(6aS,7S,10aR) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]-1H-吡啶-1-甲酸甲酯

[2625] 向冷却至0℃的实施例34E的产物 (0.0334 g, 0.085 mmol) 在二氯甲烷 (0.8 mL) 中的溶液中添加二异丙基乙胺 (0.037 mL, 0.212 mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.008 mL, 0.103 mmol)。将溶液在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释并用碳酸氢钠水溶液 (0.5 N, 10 mL)、水 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤。将合并的含水层用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 反萃取并将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。将残余物通过色谱法使用 Biotage® SNAP 10 g 硅胶预装柱用丙酮/庚烷的不连续梯度洗脱 (3柱体积 (CV) 0%, 4

CV 0-17%, 3 CV 17%然后3 CV 33%) 纯化,产生不纯的标题化合物(0.0169 g)。将该材料再次通过反相Waters HPLC使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm , 60 $\text{\AA}$, 40 $\times$ 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的20-80% CH_3CN 梯度在60 mL/分钟流速下经12分钟然后保持在100% CH_3CN 下2分钟洗脱纯化并产生标题化合物(0.0106 g, 0.022 mmol, 26.2 %收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.31 - 2.39 (m, 1H), 2.43 - 2.51 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.02 - 3.18 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 454.2 (M+H) $^+$ 。

[2626] 实施例99

[2627] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2628] 实施例99A

[2629] 3-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-2-苯基-5,6,6a,7,9,10-六氢-10aH-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-10a-基]苯甲酸甲酯

[2630] 向实施例59G(0.340 g, 0.894 mmol)在异丙醇(4 mL)中的溶液中添加苯甲脒盐酸盐(0.266 g, 1.70 mmol)和哌啶(0.168 g, 1.70 mmol)。将反应混合物在95℃下加热24小时。将经冷却的溶液用饱和硫酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以提供标题化合物。MS (APCI+) m/z 401 (M+H) $^+$ 。

[2631] 实施例99B

[2632] 3-[(6aS,7S,10aS)-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2633] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例99A代替实施例1H制备标题化合物。

[2634] 实施例99C

[2635] 3-[(6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2636] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例99B代替实施例1I制备标题化合物。

[2637] 实施例99D

[2638] 3-[(6aS,7S,11aS)-7-甲基-2-苯基-6,6a,7,11-四氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-11a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2639] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例99C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 466 (M+H) $^+$ 。

[2640] 实施例99E

[2641] 3-[(6aS,7S,10aS)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2642] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例99D代替实施例1K制备标题化合物。

[2643] 实施例99F

[2644] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2645] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例99E (0.165 g, 0.365 mmol) 在二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.052 g, 0.183 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌40分钟,然后添加吡啶(0.591 mL, 7.31 mmol)并将溶液在50℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。使用配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-45%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.070 g (43%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, J=5.96 Hz, 3 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 3.00 - 3.23 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.42 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 3 H) 7.54 (s, 1 H) 7.98 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 450 (M+H)⁺。

[2646] 实施例100

[2647] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-2-苯基-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸

[2648] 向实施例99F(0.045 g, (0.100 mmol) 在四氢呋喃(2 mL)中的溶液中添加水(0.75 mL)和氢氧化锂一水合物(0.021 g, 0.501mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时然后在40℃下加热1.5小时。通过逐滴添加1 M盐酸将溶液调节至pH 5,然后添加乙酸乙酯并将混合物大力搅拌1小时。分离层并浓缩有机级分。在Teledyne Isco Combiflash® Rf上用4 g RediSep® 预装柱用二氯甲烷中的0-10%甲醇洗脱纯化,然后用二乙醚磨碎残余物以产生0.017 g (38%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.08 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.29 - 2.36 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.96 - 3.14 (m, 2 H) 7.22 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 4 H) 7.86 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.42 (dd, J=7.37, 2.28 Hz, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 436 (M+H)⁺。

[2649] 实施例101

[2650] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[2651] 实施例101A

[2652] 3-{(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-7-甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-10a*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-10a-基}苯甲酸甲酯

[2653] 向来自实施例59G(0.54 g, 1.35 mmol)的产物在异丙醇(6 mL)中的溶液中添加4-甲脒基苯甲酸酯盐酸盐(0.617 g, 2.70 mmol)和哌啶(0.267 mL, 2.70 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的溶液用饱和硫酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分。

[2654] 实施例101B

[2655] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[2656] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例101A代替实施例1H制备标题化合物。

[2657] 实施例101C

[2658] 3-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-8-氧

代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2659] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例101B代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 541 (M+H)⁺。

[2660] 实施例101D

[2661] 3-[(6aS,7S,11aS)-2-[4-(乙氧基羰基)苯基]-7-甲基-6,6a,7,11-四氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-h]喹唑啉-11a(5H)-基]苯甲酸乙酯

[2662] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例101C代替实施例1J制备标题化合物。

[2663] 实施例101E

[2664] 3-[(6aS,7S,10aS)-9-氰基-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2665] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例101D代替实施例1K制备标题化合物。

[2666] 实施例101F

[2667] 3-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2-[4-(甲氧基羰基)苯基]-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹唑啉-10a(5H)-基]苯甲酸甲酯

[2668] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例101E (0.169 g, 0.332 mmol)在二甲基甲酰胺(4 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.047 g, 0.166 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟,然后添加吡啶(0.268 mL, 3.32 mmol)并将溶液在55℃下加热2小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机级分并浓缩。使用配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-45%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.096 g (57%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 3.02 - 3.26 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 7.08 (dd, J=9.00, 1.08 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.99 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.45 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.84 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺。

[2669] 实施例102

[2670] (6aS,7S,10aR)-2-氯-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2671] 实施例102A

[2672] (6aS,7S,10aS)-7-甲基-10a-苯基-2-磺酰基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-4-醇

[2673] 向实施例13A(0.500 g, 1.40 mmol)在叔丁醇(10 mL)中的溶液中添加硫脲(1.06 g, 13.95 mmol)和叔丁醇中的1 M叔丁醇钾(1.40 mL, 1.40 mmol)。将反应混合物在95℃下加热24小时,然后用饱和硫酸二氢钾水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸钠干燥并浓缩。MS (APCI+) m/z 385 (M+H)⁺。

[2674] 实施例102B

[2675] (6aS,7S,10aS)-2,4-二羟基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[2676] 向氯乙酸(1.32 g, 13.94 mmol)添加实施例102A(0.536 g, 1.39 mmol)并将混

合物在100℃下加热45分钟。添加水 (3 mL) 并将混合物在100℃下加热另外4小时。添加浓盐酸 (0.085 mL, 2.79 mmol) 并将溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用冷水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并在配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf上用庚烷中的0-80%乙酸乙酯洗脱纯化以产生0.217 g (48%) 的标题化合物。MS (APCI+) m/z 325 (M+H)⁺。

[2677] 实施例102C

[2678] (6aS,7S,10aS) -2,4-二氯-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2679] 向三氯化磷 (1.5 mL, 16.09 mmol) 添加实施例102B (0.217 g, 0.669 mmol), 然后添加Hunig碱 (0.129 mL, 0.736 mmol)。将混合物在90℃下加热24小时。将甲苯添加至混合物并将其浓缩至干燥。将残余物用二氯甲烷稀释并用10%碳酸氢钠溶液洗涤。将有机级分经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

[2680] 实施例102D

[2681] (6aS,7S,10aS) -2-氯-4-甲氧基-7-甲基10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2682] 向实施例102C (0.242 g, 0.67 mmol) 在甲醇 (5 mL) 中的溶液中添加甲醇中的25% 甲醇钠 (0.50 mL, 3.43 mmol)。将反应溶液在50℃下加热20小时。将溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并使用配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-30%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.075 g (31%) 的标题化合物。MS (APCI+) m/z 357 (M+H)⁺。

[2683] 实施例102E

[2684] (6aS,7S,9Z,10aS) -2-氯-9-(羟基亚甲基)-4-甲氧基-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[2685] 使用实施例1J中描述的条件, 用实施例102D代替实施例1I制备标题化合物。

[2686] 实施例102F

[2687] (6aS,7S,11aS) -2-氯-4-甲氧基-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2] 苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[2688] 使用实施例1K中描述的条件, 用实施例102E代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 382 (M+H)⁺。

[2689] 实施例102G

[2690] (6aS,7S,10aS) -2-氯-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2691] 使用实施例1L中描述的条件, 用实施例101F代替实施例1K制备标题化合物。产物受少量的双甲氧基副产物的污染。

[2692] 实施例102H

[2693] (6aS,7S,10aR) -2-氯-4-甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2694] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例102G (0.07 g, 0.183 mmol) 在二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.026 g, 0.092 mmol)。将该溶液在

0℃下搅拌45分钟,然后添加吡啶(0.297 mL, 3.67 mmol)并将溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。在配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf上用庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.009 g (13%)的标题化合物。还分离产物和双甲氧基副产物的混合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.46 - 1.57 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.25 (td, J=12.96, 2.28 Hz, 1 H) 2.39 (td, J=13.17, 6.61 Hz, 1 H) 2.71 (ddd, J=18.92, 11.06, 7.97 Hz, 1 H) 2.85 - 2.94 (m, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 6.85 (dd, J=7.70, 1.84 Hz, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 8.75 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 380 (M+H)⁺。

[2695] 实施例103

[2696] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,4-二甲氧基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2697] 向甲醇中的25%甲醇钠(0.172 mL, 0.79 mmol)添加来自实施例102H的产物和副产物的混合物(0.015 g, 0.039 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水稀释反应混合物,通过过滤收集固体产物。将固体吸收在二氯甲烷中并在配备有4 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf上用庚烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱纯化以产生0.007 g, (47%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 1 H) 1.90 (dd, J=13.17, 7.21 Hz, 1 H) 2.28 (td, J=12.93, 2.33 Hz, 1 H) 2.40 (td, J=13.12, 6.51 Hz, 1 H) 2.66 (ddd, J=18.41, 10.98, 7.81 Hz, 1 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.07 (s, 3 H) 6.89 (dd, J=7.64, 1.79 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 8.81 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 376 (M+H)⁺。

[2698] 实施例104

[2699] 3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(4-羟苯基)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸

[2700] 向实施例101F(0.060 g, (0.118 mmol)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液中添加水(0.67 mL)和氢氧化锂一水合物(0.040 g, 0.946mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。通过逐滴添加1 M盐酸将溶液调节至pH 5。然后添加氯仿中20%异丙醇并将混合物大力搅拌1小时。分离层并浓缩有机级分。在Teledyne Isco Combiflash® Rf上使用4 g RediSep® 预装柱用二氯甲烷中的0-4%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.030 g (53%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (ddd, J=6.86, 3.63, 3.50 Hz, 3 H) 1.35 - 1.45 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.61 - 2.70 (m, 1 H) 2.99 - 3.19 (m, 2 H) 7.23 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.48 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.54 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 8.99 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 480 (M+H)⁺。

[2701] 实施例105

[2702] (3*R*,3a*R*,5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9a-二苯基-3,3a,4,5,5a,6,7,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2703] 实施例105A

[2704] (1'*S*,4a'*S*,6'*E*,8a'*S*)-6'-亚苄基-1'-甲基-4a'-苯并六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊

环-2,2'-萘]-5' (3'H)-酮

[2705] 将实施例1F (1.0 g, 3.33 mmol) 溶解在四氢呋喃 (25 mL) 中并将溶液冷却至-78℃。向该混合物逐滴添加二异丙基酰胺锂单四氢呋喃溶液 (四氢呋喃中1.5 M, 6.66 mL, 9.99 mmol) 并将混合物在-78℃下搅拌0.5小时, 然后逐滴添加苯甲醛 (1.67 mL, 16.64 mmol)。将所得溶液在-78℃下搅拌1小时, 然后移除冷却浴并加温至环境温度过夜。将反应混合物用1 N氯化铵水溶液稀释然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将溶解在二氯甲烷中的残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至25%乙酸乙酯洗脱纯化以提供标题化合物 (0.925 g, 72%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51 (m, 3H), 7.26 (m, 8H), 3.96 (s, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.03 (m, 3H), 1.63 (dt, *J*=13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.33 (m, 1H), 0.99 (d, *J*=6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 389 (M+H)⁺。

[2706] 实施例105B

[2707] (3*R*, 3*aR*, 5*aS*, 6*S*, 9*aS*)-2,6-二甲基-3,9*a*-二苯基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,6,8,9,9*a*-十氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[2708] 将实施例105A (0.150 g, 0.386 mmol) 部分溶解在异丙醇 (6 mL) 中。添加甲基胍 (0.163 mL, 3.09 mmol) 并将混合物在回流下加热16小时。冷却至室温后, 添加1 N氯化铵水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以提供 (0.165 g, 100%收率) 的标题化合物。MS (ESI+) *m/z* 417 (M+H)⁺。

[2709] 实施例105C

[2710] (3*R*, 3*aR*, 5*aS*, 6*S*, 9*aS*)-2,6-二甲基-3,9*a*-二苯基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,6,8,9,9*a*-十氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[2711] 将实施例105B (0.160 g, 0.384 mmol) 溶解在4 N盐酸在二氧杂环己烷的溶液 (6 mL) 中。添加水 (0.6 mL) 并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以提供 (0.155 g, >100%收率) 的标题化合物。MS (ESI+) *m/z* 373 (M+H)⁺。

[2712] 实施例105D

[2713] (3*R*, 3*aR*, 5*aS*, 6*S*, 10*aS*)-2,6-二甲基-3,10*a*-二苯基-3,3*a*,4,5,5*a*,6,10,10*a*-八氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[2714] 将实施例105C (0.140 g, 0.376 mmol) 溶解在甲酸乙酯 (1.5 mL, 18.79 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃, 然后添加甲醇中25%甲醇钠 (0.9 mL, 3.76 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解在乙醇 (4.5 mL) 中, 添加盐酸羟胺 (0.039 g, 0.562 mmol) 并将混合物在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 浓缩溶液。通过硅胶快速色谱法用庚烷中0%至25%乙酸乙酯洗脱纯化所得残余物以提供标题化合物 (0.088 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.49 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.47 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 398 (M+H)⁺。

[2715] 实施例105E

[2716] (3*R*,3*aR*,5*aS*,6*S*,9*aR*)-2,6-二甲基-7-氧代-3,9*a*-二苯基-3,3*a*,4,5,5*a*,6,7,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2717] 将实施例105D(0.080 g, 0.201 mmol)溶解在四氢呋喃(4.5 mL)中,然后添加甲醇钠(甲醇中25重量%, 0.45 mL, 2.01 mmol)并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。然后将残余物溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺中,将溶液在冰浴中冷却并添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.0316 g, 0.111 mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时然后逐滴添加吡啶(0.081 mL, 1.006 mmol)。移除冰浴并将所得溶液在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N磷酸二氢钾水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法用庚烷中0%至50%乙酸乙酯洗脱纯化所得残余物以提供标题化合物(0.014 g, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.37 (m, 8H), 7.30 (m, 2H), 3.57 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.30 (dt, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[2718] 实施例106

[2719] (5*aS*,6*S*,9*aR*)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[2720] 实施例106A

[2721] {5-[(5*aS*,6*S*,9*aS*)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2722] 使用实施例86A中描述的条件,用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸酯代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶叔丁基并用实施例140D代替实施例86A制备标题化合物。

[2723] 实施例106B

[2724] {5-[(5*aS*,6*S*,8*Z*,9*aS*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2725] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例106A代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 501 (M+H)⁺。

[2726] 实施例106C

[2727] {5-[(5*aS*,6*S*,10*aS*)-6-甲基-10*a*-苯基-4,5,5*a*,6,10,10*a*-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑并-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2728] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例106B代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 498 (M+H)⁺。

[2729] 实施例106D

[2730] {5-[(5*aS*,6*S*,9*aS*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2731] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例106C代替实施例24D制备标题化合物。

[2732] 实施例106E

[2733] {5-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2734] 将实施例106D (0.025 g, 0.050 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.50 mL) 中并用氮气将混合物鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.012 g, 0.055 mmol) 并继续氮气鼓泡15分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生标题化合物。

[2735] 实施例106F

[2736] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-8-甲腈

[2737] 将实施例106E (0.015 g, 0.030 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.92 mL, 0.030 mmol) 和二氯甲烷 (0.30 mL) 中的4 N盐酸中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.008 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.30 - 1.47 (m, 1H), 1.76 - 1.87 (m, 1H), 2.33 - 2.38 (m, 1H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 2.93 (dd, *J* = 15.9, 6.2 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[2738] 实施例107

[2739] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2740] 实施例107A

[2741] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2742] 使用实施例17A中描述的条件,用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的2%甲醇洗脱实现纯化以产生71%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.30 - 2.53 (m, 3 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.84 - 3.01 (m, 2 H) 3.22 (td, *J*=8.29, 3.69 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 7.55 (d, *J*=7.70 Hz, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 3 H) 8.35 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 423.3 (M+H)⁺。

[2743] 实施例107B

[2744] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2745] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例107A代替实施例13E制备标题化合物。

[2746] 实施例107C

[2747] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,

7,11,11a-六氢[1,3]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[2748] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例107B代替实施例13F制备标题化合物。

[2749] 实施例107D

[2750] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2751] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例107C代替实施例13G制备标题化合物。

[2752] 实施例107E

[2753] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2754] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例107D代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的5%甲醇洗脱实现纯化以产生35%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.60 (tt, *J*=13.27, 8.85 Hz, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.37 (td, *J*=12.79, 2.28 Hz, 1 H) 2.48 (td, *J*=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.05 (dd, *J*=8.57, 4.45 Hz, 2 H) 6.83 (dd, *J*=7.70, 1.63 Hz, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 3 H) 7.49 (d, *J*=9.22 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 478 (M+H+甲醇)⁺。

[2755] 实施例108

[2756] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2757] 实施例108A

[2758] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基--10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2759] 使用实施例17A中描述的条件,用(4-羟苯基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%丙酮洗脱实现纯化以产生73%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.93 - 2.13 (m, 3 H) 2.29 - 2.60 (m, 4 H) 2.74 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 7.20 - 7.38 (m, 5 H) 7.53 (d, *J*=7.59 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 399.3 (M+H)⁺。

[2760] 实施例108B

[2761] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2762] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例108A代替实施例13E制备标题化合物。

[2763] 实施例108C

[2764] 4-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-4-基]苯酚

[2765] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例108B代替实施例13F制备标题化合物。

[2766] 实施例108D

[2767] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2768] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例108C代替实施例13G制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10-20%丙酮洗脱实现纯化以产生54%收率的标题化合物。

[2769] 实施例108E

[2770] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(4-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2771] 将实施例108D(0.059 g, 0.139 mmol)在四氢呋喃(1.4 mL)中的溶液用氮气鼓泡10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(0.032 g, 0.139 mmol)并伴随氮气鼓泡将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生标题化合物(0.039 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.58 (tt, *J*=13.27, 8.89, 8.70 Hz, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.36 (td, *J*=12.79, 2.28 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.07, 6.61 Hz, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 3.02 (dd, *J*=8.62, 4.50 Hz, 2 H) 3.77 (s, 1 H) 6.83 (dd, *J*=7.75, 1.68 Hz, 2 H) 6.90 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 7.48 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.91 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H+methanol)⁺。

[2772] 实施例109

[2773] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2774] 实施例109A

[2775] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2776] 使用实施例17A中描述的条件,用(3-羟苯基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的33-50%乙酸乙酯洗脱实现纯化以产生68%收率的标题化合物。

[2777] 实施例109B

[2778] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2779] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例109A代替实施例13E制备标题化合物。

[2780] 实施例109C

[2781] 3-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]苯酚

[2782] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例109B代替实施例13F制备标题化合物。

[2783] 实施例109D

[2784] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2785] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例109C代替实施例13G制备标题化合物。通

过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10-20%丙酮洗脱实现纯化以产生72%收率的标题化合物。

[2786] 实施例109E

[2787] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(3-羟苯基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2788] 使用实施例108E中描述的条件,用实施例109D代替实施例108D制备标题化合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化以产生16%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.55 (tt, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.82, 2.22 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.09, 6.67 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.93 - 2.99 (m, 2 H) 6.81 - 6.87 (m, 2 H) 6.93 (dd, *J*=8.24, 2.39 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.08 (d, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 4 H) 8.96 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H+甲醇)⁺。

[2789] 实施例110

[2790] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2791] 实施例110A

[2792] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2793] 使用实施例17A中描述的条件,用(3-(3-羟丙基)苯基)硼酸代替1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-咪唑制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5-15%丙酮洗脱实现纯化以产生76%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.23 - 1.29 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 5 H) 2.29 - 2.60 (m, 4 H) 2.72 - 2.78 (m, 3 H) 2.72 - 2.78 (m, 2 H) 2.78 - 2.94 (m, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.68 (t, *J*=6.34 Hz, 2 H) 7.21 - 7.37 (m, 5 H) 7.54 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H); MS (DCI) *m/z* 441.1 (M+H)⁺。

[2794] 实施例110B

[2795] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[2796] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例110A代替实施例13E制备标题化合物。

[2797] 实施例110C

[2798] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-4-基]苯基}丙-1-醇

[2799] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例110B代替实施例13F制备标题化合物。

[2800] 实施例110D

[2801] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]苯基}丙醇乙酸酯

[2802] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例110C代替实施例13G制备标题化合物。

[2803] 实施例110E

[2804] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2805] 向实施例110D(0.28 g, 0.55 mmol)在甲醇(5.3 mL)中的溶液中添加甲醇中25%甲醇钠(0.24 mL, 0.11 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用乙酸乙酯稀释并用饱和磷酸二氢钾和饱和氯化钠洗涤。将有机级分经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10-20%丙酮洗脱实现纯化以产生标题化合物(0.19 g, 76%收率)。

[2806] 实施例110F

[2807] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-(3-羟丙基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2808] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例107E代替实施例13H制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的25%乙酸乙酯洗脱实现纯化以产生51%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.84 - 1.90 (m, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 2 H) 2.35 (td, *J*=12.77, 2.11 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.04, 6.67 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 2 H) 2.94 (dd, *J*=8.78, 4.45 Hz, 2 H) 3.72 (t, *J*=6.29 Hz, 2 H) 6.84 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 6 H) 7.44 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 8.97 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 496 (M+H+甲醇)⁺。

[2809] 实施例111

[2810] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(5-溴-2-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2811] 实施例111A

[2812] 2-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6*H*-螺[苯并[*h*]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-基]苯酚

[2813] 向实施例1G(0.725 g, 2.21 mmol)在异丙醇(12 mL)中的溶液中添加2-羟基苯甲脒硫酸盐(hydroxybenzimidamide sulfate) (1.03 g, 4.42 mmol)和哌啶(0.481 g, 4.86 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的溶液用饱和磷酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以提供标题化合物。

[2814] 实施例111B

[2815] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-(2-羟苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2816] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例111A代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 385 (M+H)⁺。

[2817] 实施例111C

[2818] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2-(2-羟苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2819] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例111B代替实施例1I制备标题化合物。

[2820] 实施例111D

[2821] 2-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并

[6,5-*h*]喹唑啉-2-基]苯酚

[2822] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例111C代替实施例1J制备标题化合物。

[2823] 实施例111E

[2824] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2-(2-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2825] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例111D代替实施例1K制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 410 (M+H)⁺。

[2826] 实施例111F

[2827] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2-(5-溴-2-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[2828] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例111E (0.055 g, 0.134 mmol) 在二甲基乙酰胺 (2 mL) 中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.020 g, 0.067 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌35分钟,然后添加吡啶 (0.109 mL, 1.34 mmol) 并将溶液在50℃下加热2小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。在4 g RediSep® 预装柱上使用Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-30%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。通过制备型HPCL在 Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱 (30 mm × 75 mm) 上完成第二纯化。使用乙腈(A) 和水中0.1%三氟乙酸(B) 梯度,在50 mL/分钟 (0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A) 流速下以产生0.0015 g (2.3%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.38 (td, J=12.88, 2.22 Hz, 1 H) 2.50 (td, J=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 3.03 - 3.24 (m, 2 H) 6.83 (dd, J=7.48, 1.95 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 7.44 (dd, J=8.73, 2.66 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺。

[2829] 实施例112

[2830] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2831] 实施例112A

[2832] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-3-{4-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2833] 使用实施例86A中描述的条件,用*N*-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺代替化合物3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) m/z 450 (M+H)⁺。

[2834] 实施例112B

[2835] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2836] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例112A代替实施例86A制备标题化合物。

[2837] 实施例112C

[2838] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,

7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2839] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例112B代替实施例24B制备标题化合物。

[2840] 实施例112D

[2841] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,10a*S*)-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2842] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例112C代替实施例24C制备标题化合物。

[2843] 实施例112E

[2844] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,9a*S*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2845] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例112D代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 475 (M+H)⁺。

[2846] 实施例112F

[2847] *N*-{4-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2848] 将化合物112E (0.030 g, 0.063 mmol)溶解在四氢呋喃(0.63 mL)中并将氮气鼓泡通过溶液10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.014 g, 0.063 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.007g, 23%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 2.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (dt, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 6H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 473 (M+H)⁺。

[2849] 实施例113

[2850] *N*-{3-[(6*S*,9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2851] 实施例113A

[2852] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-3-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[2853] 使用实施例86A中描述的条件,用*N*-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺代替化合物3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 450 (M+H)⁺。

[2854] 实施例113B

[2855] *N*-{3-[(5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基}苯基}甲磺酰胺

[2856] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例113A代替实施例86A制备标题化合物。

[2857] 实施例113C

[2858] *N*-{3-[(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,

7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2859] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例113B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 478 (M+H)⁺。

[2860] 实施例113D

[2861] *N*-{3-[(5a*S*,6*S*,10a*S*) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2862] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例113C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 475 (M+H)⁺。

[2863] 实施例113E

[2864] *N*-{3-[(5a*S*,6*S*,9a*S*) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2865] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例113D代替实施例24D制备标题化合物。

[2866] 实施例113F

[2867] *N*-{3-[(6*S*,9a*R*) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]苯基}甲磺酰胺

[2868] 将实施例113E (0.030 g, 0.063 mmol)溶解在四氢呋喃(0.63 mL)中并将氮气鼓泡通过溶液10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.014 g, 0.063 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后浓缩反应混合物。在反相 Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.018g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 4H), 7.45 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 473 (M+H)⁺。

[2869] 实施例114

[2870] (6a*S*,7*S*,10a*R*) -2-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2871] 实施例114A

[2872] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*) -7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-2-基]苯酚

[2873] 向实施例1G(0.590 g, 1.80 mmol)在异丙醇(12 mL)中的溶液中添加4-羟基苯甲脒盐酸盐(0.620 g, 3.59 mmol)和哌啶(0.356 g, 3.59 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的溶液用饱和硫酸二氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以产生标题化合物。MS (APCI⁺) m/z 429 (M+H)⁺。

[2874] 实施例114B

[2875] (6a*S*,7*S*,10a*S*) -2-(4-羟苯基)-7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

- [2876] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例114A代替实施例1H制备标题化合物。
- [2877] 实施例114C
- [2878] (6aS,7S,9Z,10aS) -9- (羟基亚甲基) -2- (4-羟苯基) -7-甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H) -酮
- [2879] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例114B代替实施例1I制备标题化合物。
- [2880] 实施例114D
- [2881] 4-[(6aS,7S,11aS) -7-甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉-2-基]苯酚
- [2882] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例114C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 410 (M+H)⁺。
- [2883] 实施例114E
- [2884] (6aS,7S,10aS) -2- (4-羟苯基) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈
- [2885] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例114D代替实施例1K制备标题化合物。
- [2886] 实施例114F
- [2887] (6aS,7S,10aR) -2- (4-羟苯基) -7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈
- [2888] 在室温下将实施例114E (0.146 g, 0.357 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 中的溶液用氮气鼓泡10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.081 g, 0.357 mmol)。10分钟后,浓缩溶液并将残余物直接放在12 g RediSep® 预装柱上并使用Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化以产生0.068 g (47%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.98 (dd, J=13.72, 7.64 Hz, 1 H) 2.36 (td, J=12.88, 2.33 Hz, 1 H) 2.49 (td, J=13.17, 6.61 Hz, 1 H) 2.95 - 3.16 (m, 2 H) 5.13 (s, 1 H) 6.85 (dd, J=7.75, 1.68 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 8.29 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 8.71 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺。
- [2889] 实施例115
- [2890] (5aS,6S,9aR) -3- [4- (2-羟乙基) 苯基] -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈
- [2891] 实施例115A
- [2892] (5aS,6S,9aS) -3- [4- (2-羟乙基) 苯基] -N,N,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6H) -磺酰胺
- [2893] 使用实施例86A中描述的条件,用2- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 乙醇代替3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶制备标题化合物。
- [2894] 实施例115B
- [2895] (5aS,6S,9aS) -3- [4- (2-羟乙基) 苯基] -6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮
- [2896] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例115A代替实施例86A制备标题化合物。

[2897] 实施例115C

[2898] (5aS,6S,8Z,9aS) -3-[4-(2-羟乙基) 苯基]-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2899] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例115B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 457 (M+H)⁺。

[2900] 实施例115D

[2901] 2-{4-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-3-基] 苯基} 乙醇

[2902] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例115C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 426 (M+H)⁺。

[2903] 实施例115E

[2904] (5aS,6S,9aS) -3-[4-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2905] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例115D代替实施例24D制备标题化合物。

[2906] 实施例115F

[2907] (5aS,6S,9aR) -3-[4-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2908] 将实施例115E (0.040 g, 0.094 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.94 mL) 中并将氮气鼓泡进入溶液10分钟。同时添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.021 g, 0.094 mmol) 并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.015 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.33 - 1.47 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.39 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 16.6, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 5H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。

[2909] 实施例116

[2910] (5aS,6S,9aR) -3-[3-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2911] 实施例116A

[2912] (5aS,6S,9aS) -3-[3-(2-羟乙基) 苯基]-N,N,6-三甲基9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6H)-磺酰胺

[2913] 使用实施例86A中描述的条件,用2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 乙醇代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶制备标题化合物。

[2914] 实施例116B

[2915] (5aS,6S,9aS) -3-[3-(2-羟乙基) 苯基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2916] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例116A代替实施例86A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 401 (M+H)⁺。

[2917] 实施例116C

[2918] (5aS,6S,8Z,9aS) -3-[3-(2-羟乙基)苯基]-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[2919] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例116B代替实施例24B制备标题化合物。

[2920] 实施例116D

[2921] 2-{3-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-3-基]苯基}乙醇

[2922] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例116C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 426 (M+H)⁺。

[2923] 实施例116E

[2924] (5aS,6S,9aS) -3-[3-(2-羟乙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2925] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例116D代替实施例24D制备标题化合物。

[2926] 实施例116F

[2927] (5aS,6S,9aR) -3-[3-(2-羟乙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2928] 将实施例116E (0.032 g, 0.075 mmol)溶解在四氢呋喃中并将氮气鼓泡通过溶液10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(0.017 g, 0.075 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物然后在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.012 g, 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 2.33 - 2.40 (m, 2H), 2.77 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.97 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 23.5, 15.8, 7.4 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H); MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺。

[2929] 实施例117

[2930] (5aS,6S,9aR) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[2931] 实施例117A

[2932] 2-{4-[(5aS,6S,9aS)-2-(二甲基氨磺酰基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基]-1H-吡啶-1-基}乙醇乙酸酯

[2933] 使用实施例86A中描述的条件,用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇乙酸酯代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。

[2934] 实施例117B

[2935] (5aS,6S,9aS) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡唑-7-酮

[2936] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例117A代替实施例86A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 391 (M+H)⁺。

[2937] 实施例117C

[2938] (5aS,6S,8Z,9aS) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡唑-7-酮

[2939] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例117B代替实施例24B制备标题化合物。

[2940] 实施例117D

[2941] 2-{4-[(5aS,6S,10aS) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡唑并[7,6-f][1,2]苯并噁唑-3-基]-1H-吡唑-1-基}乙醇

[2942] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例117C代替实施例24C制备标题化合物。

[2943] 实施例117E

[2944] (5aS,6S,9aS) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈

[2945] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例117D代替实施例24D制备标题化合物。

[2946] 实施例117F

[2947] (5aS,6S,9aR) -3-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈

[2948] 将实施例117E (0.025 g, 0.060 mmol)溶解在四氢呋喃中并将氮气鼓泡通过溶液10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.013 g, 0.060 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物然后在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物。然后使用制备型薄层色谱法用己烷中的50%丙酮洗脱进行第二色谱纯化以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.004 g, 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.29 - 1.46 (m, 1H), 1.72 - 1.86 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 - 3.04 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺。

[2949] 实施例118

[2950] (6aS,7S,10aR) -4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2951] 实施例118A

[2952] (6aS,7S,10aS) -4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[2953] 使用实施例119B中描述的条件,用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺代替(4-羟苯基)硼酸制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.95 - 2.14 (m, 3 H) 2.29 - 2.64 (m, 4 H) 2.75 (s, 3 H)

2.77 - 2.86 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 6.75 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 - 7.48 (m, 3 H) 7.51 - 7.60 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 474.3 (M+H)⁺。

[2954] 实施例118B

[2955] *N*-{3'-[(6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-4-基}甲酰胺

[2956] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例118A代替实施例13E制备标题化合物。

[2957] 实施例118C

[2958] 3'-[(6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]联苯-4-胺

[2959] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例118B代替实施例13F制备标题化合物。

[2960] 实施例118D

[2961] (6aS,7S,10aS)-4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2962] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例118C代替实施例13G制备标题化合物。

[2963] 实施例118E

[2964] (6aS,7S,10aR)-4-(4'-氨基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2965] 使用实施例108E中描述的条件,用实施例118D代替实施例108D制备标题化合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化以产生6%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, $J=6.51$ Hz, 3 H) 1.48 - 1.54 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.36 (td, $J=12.79, 2.06$ Hz, 1 H) 2.45 (td, $J=12.98, 6.45$ Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.98 (dd, $J=8.57, 4.12$ Hz, 2 H) 3.78 (s, 2 H) 6.78 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=6.51$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.42 - 7.49 (m, 3 H) 7.53 (t, $J=7.64$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 529 (M+H+甲醇)⁺。

[2966] 实施例119

[2967] (6aS,7S,10aR)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[2968] 实施例119A

[2969] 3-[(6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-4-基]苯基三氟甲磺酸酯

[2970] 向实施例109A(0.250 g, 0.627 mmol)在二氯甲烷(6 mL)的溶液中添加三乙胺(0.131 mL, 0.941 mmol)和N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(0.291 g, 0.816 mmol)和催化量的4-二甲基氨基吡啶(0.004 g, 0.031 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用二氯甲烷稀释并用0.5 M盐酸洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物。MS (APCI+) m/z 531 (M+H)⁺。

[2971] 实施例119B

[2972] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2973] 在管中将实施例119A(0.330 g, 0.622 mmol)、4-羟基苯基硼酸(0.112 g, 0.809 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.022 g, 0.019 mmol)、氟化钾(0.043 g, 0.746 mmol)和磷酸三钾(0.198 g, 0.933 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6 mL)中的溶液用氮气鼓泡15分钟,然后将管密封并在90℃下加热20小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并使用配备有12 g硅胶柱的Teledyne Isco Combiflash® 系统用庚烷中的0-30%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.190 g (64%)的标题化合物。

[2974] 实施例119C

[2975] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[2976] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例119B代替实施例1I制备标题化合物。

[2977] 实施例119D

[2978] 3'-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]联苯-4-醇

[2979] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例119C代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 500 (M+H)⁺。

[2980] 实施例119E

[2981] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2982] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例119D代替实施例1K制备标题化合物。

[2983] 实施例119F

[2984] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(4'-羟基联苯-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[2985] 在室温下将实施例119E (0.105 g, 0.210 mmol)在四氢呋喃(2.5 mL)中的溶液用氮气鼓泡10分钟,然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.048 g, 0.210 mmol)。10分钟后,浓缩溶液并将残余物直接放在12 g RediSep® 硅胶预装柱上并使用Teledyne Isco Combiflash® Rf系统用庚烷中0-80%乙酸乙酯洗脱纯化。通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上完成第二色谱纯化。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生0.055 g (53%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.48 - 1.52 (m, 1 H) 1.88 (dd, J=15.51, 2.39 Hz, 1 H) 2.36 (td, J=12.79, 2.28 Hz, 1 H) 2.46 (td, J=13.01, 6.40 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.98 (dd, J=8.46, 4.23 Hz, 2 H) 6.85 (dd, J=7.92, 1.41 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.33 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 7.45 - 7.59 (m, 4 H) 7.65 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 530 (M+CH₃OH+H)⁺。

[2986] 实施例120

[2987] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢

苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[2988] 实施例120A

[2989] 2-[4-(苄氧基)苯基]环己-1,3-二酮

[2990] 在1 L圆底烧瓶中装有1-(苄氧基)-4-溴苯(50.0 g, 190 mmol)、叔戊醇(200 mL)和二氧杂环己烷(400 mL)并将内容物用N₂吹扫45分钟。在3 L圆底烧瓶中装有磷酸三钾(92 g, 433 mmol)、1,3-环己二酮(97重量%, 20 g, 173 mmol)、乙酸钡(II)(0.78 g, 3.5 mmol)和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(2.16 g, 6.9 mmol)并将内容物用N₂吹扫45分钟。然后经由套管将含有1-(苄氧基)-4-溴苯的溶液转移至含有1,3-环己二酮的混合物并将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温并伴随混合分配在乙酸乙酯(600 mL)和10% 盐酸(600 mL)之间。分离较低含水层并用乙酸乙酯(600 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2 × 100 mL)洗涤并在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并再次在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用甲苯(2 × 50 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥(47.7 g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.10 (bs, 1H), 7.51 - 7.23 (m, 5H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 2H); MS (CI - NH₃) 312.0 *m/z* (M+NH₄)⁺。

[2991] 实施例120B

[2992] (8a*R*)-8a-[4-(苄氧基)苯基]-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2*H*,7*H*)-二酮

[2993] 在3 L圆底烧瓶中装有乙腈(500 mL)中的实施例120A (47.4 g, 161 mmol)。添加三乙胺(45 mL, 322 mmol)和乙基乙烯基酮(20 mL, 242 mmol)并将内容物加温至75℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在二甲亚砜(75 mL)中。添加吡啶对甲苯磺酸盐(26.3 g, 105 mmol)和L-苯基丙氨酸(34.6 g, 209 mmol),并将混合物加温至50℃90小时。将反应混合物冷却至室温并倒在10%盐酸(500 mL)和甲基叔丁基醚(500 mL)中。在混合10分钟后,分离层并用10%盐酸(500 mL)洗涤有机层。用甲基叔丁基醚(500 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机级分用盐水(200 mL)洗涤并经硫酸钠干燥。将甲基叔丁基醚溶液通过硅胶的短塞子(150 g),用甲基叔丁基醚(1.5 L)洗脱。浓缩滤液以产生固体。将固体用甲基叔丁基醚(60 mL)磨碎,通过过滤收集并在真空烘箱中干燥(32.6 g, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 - 7.29 (m, 5H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H); MS (CI - NH₃) 378.1 *m/z* (M+NH₄)⁺。

[2994] 实施例120C

[2995] (4a*R*,5*S*)-4a-[4-(苄氧基)苯基]-5-羟基-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3*H*)-酮

[2996] 在3 L夹套圆底烧瓶中装有实施例120B (34.6 g, 96 mmol)和乙醇(350 mL)并将所得溶液冷却至-5℃。逐滴添加乙醇(350 mL)中硼氢化钠(1.39 g, 36.8 mmol)的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌过夜。将反应混合物小心用乙酸(20 mL)淬灭并加温至室温。在搅拌过夜后在减压下浓缩混合物。将残余物分配在乙酸乙酯(300

mL) 和10%氢氧化铵水溶液(250 mL)之间。分离层并用10%氢氧化铵水溶液(250 mL)洗涤有机层。用乙酸乙酯(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化残余物。将含有产物的部分合并并在减压下浓缩以产生标题化合物(24.0 g, 69%)。

[2997] 实施例120D

[2998] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-5-羟基-4a-(4-羟基苯基)-1-甲基八氢萘-2-(1H)-酮

[2999] 在500 mL Parr搅拌压力反应器中装有4.8 g的5% Pd/C(装填的物质的20重量%)。在氮气物流下,将实施例120C(23.6 g, 65 mmol)和四氢呋喃(170 mL)和吡啶(42 mL)的溶液添加至反应器。将反应器用氮气和氢气吹扫。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌同时保持温度在22-25℃16小时。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(3 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过在减压下浓缩除去四氢呋喃和吡啶并将残余物吸收在乙酸乙酯(200 mL)中。将所得溶液用10% 盐酸(2 × 100 mL)洗涤。将合并的含水层用乙酸乙酯(100 mL)萃取并将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用残余物而没有进一步纯化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49 - 7.26 (m, 7H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.88 - 1.44 (m, 3H); MS (CI - NH₃) 380.1 m/z (M+NH₄)⁺。

[3000] 实施例120E

[3001] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-(4-羟苯基)-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[3002] 将来自实施例120D的残余物吸收在2-乙基-2-甲基-1,3-二氧戊环(37.8 g, 326 mmol)和乙二醇(8.1 g, 130 mol)中。添加对甲苯磺酸(1.2 g, 6.5 mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)洗涤。用乙酸乙酯(100 mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用标题产物而没有进一步纯化。

[3003] 实施例120F

[3004] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-[4-(苄氧基)苯基]-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[3005] 将来自实施例120E的残余物吸收在丙酮(200 mL)中并添加碳酸钾(8.6 g, 63 mmol)和苄基溴(10.7 g, 63 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物分配在乙酸乙酯(200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)之间并分离层。用乙酸乙酯(100 mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化材料。将含有标题化合物的级分合并并在减压下浓缩(15.5 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60

- 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 2.74 (dt, $J = 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 3H), 1.73 - 1.43 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.19 - 1.04 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

[3006] 实施例120G

[3007] (1'S,4a'S,8a'S)-4a'-[4-(苄氧基)苯基]-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[3008] 将实施例120F (15.5 g, 37.9 mmol) 溶解在二氯甲烷 (150 mL) 中并添加吡啶重铬酸盐 (28.5 g, 76 mmol) 和硫酸镁 (0.9 g)。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温并将混合物过滤通过硅胶塞子 (75 g), 用二氯甲烷 (500 mL) 冲洗。浓缩滤液并通过加热溶解固体, 然后冷却至室温使固体从环己烷 (100 mL) 中沉淀。通过过滤收集固体, 用环己烷 (2×10 mL) 洗涤并在真空烘箱中在 50°C 下干燥以产生标题化合物 (9.3 g, 60%)。

[3009] 实施例120H

[3010] (1'S,4a'S,6'Z,8a'S)-4a'-[4-(苄氧基)苯基]-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[3011] 向在冰浴中冷却的实施例120G (2.5 g, 6.15 mmol) 在甲酸乙酯 (15.0 mL, 184.0 mmol) 中的溶液逐滴添加四氢呋喃中的 1 M 叔丁醇钾 (9.22 mL, 9.228 mmol)。将反应混合物在冰浴中搅拌 20 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时。将溶液用磷酸二氢钠水溶液淬灭, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以产生标题化合物。

[3012] 实施例120I

[3013] (6aS,7S,10aS)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[3014] 向实施例120H (0.700 g, 1.61 mmol) 在异丙醇 (12 mL) 中的溶液中添加乙酸甲脒 (0.503 g, 4.83 mmol) 和哌啶 (0.478 mL, 4.83 mmol)。将反应混合物在 95°C 下加热 48 小时。将经冷却的溶液用磷酸二氢钠的水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以产生标题化合物。MS (APCI+) m/z 443 (M+H)⁺。

[3015] 实施例120J

[3016] (6aS,7S,10aS)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3017] 使用实施例1I中描述的条件, 用实施例120I代替实施例1H制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 399 (M+H)⁺。

[3018] 实施例120K

[3019] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3020] 使用实施例1J中描述的条件, 用实施例120J代替实施例1I制备标题化合物。

[3021] 实施例120L

[3022] (6aS,7S,11aS)-11a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯

并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[3023] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例120K代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 424 (M+H)⁺。

[3024] 实施例120M

[3025] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3026] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例120L代替实施例1K制备标题化合物。

[3027] 实施例120N

[3028] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-[4-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3029] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例120M (0.093 g, 0.220 mmol)在二甲基甲酰胺(3 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.035 g, 0.121 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌40分钟,添加吡啶(0.355 mL, 4.39 mmol)并将溶液在55℃下加热2小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(0.064 g (69%)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.57 - 1.72 (m, 1 H) 1.97 (dd, J=12.96, 7.21 Hz, 1 H) 2.30 (td, J=12.90, 2.39 Hz, 1 H) 2.46 (td, J=13.15, 6.56 Hz, 1 H) 2.94 - 3.15 (m, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 6.67 (d, J=8.89 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.30 - 7.42 (m, 5 H) 8.70 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 422 (M+H)⁺。

[3030] 实施例121

[3031] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(4-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3032] 在微波管中将实施例120N(0.038 g, 0.090 mmol)和1-丁基-3-甲基咪唑溴盐(0.400 g, 1.825 mmol)加热直至熔化并均匀。然后将管密封并在微波反应器中在180℃下加热5分钟,然后在200℃下加热3分钟。将经冷却的固体物质溶解在1 M盐酸(5 mL)中并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用4 g RediSep® 硅胶预装柱用二氯甲烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.004 g (13%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.61 - 1.71 (m, 1 H) 1.97 (dd, J=14.10, 7.26 Hz, 1 H) 2.30 (td, J=12.88, 2.44 Hz, 1 H) 2.45 (td, J=13.15, 6.67 Hz, 1 H) 2.95 - 3.16 (m, 2 H) 5.04 (s, 1 H) 6.63 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 6.77 (d, J=8.78 Hz, 2 H) 8.70 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 332 (M+H)⁺。

[3033] 实施例122

[3034] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3035] 实施例122A

[3036] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]苯基三氟甲磺酸酯

[3037] 使用实施例119A中描述的条件,用实施例108A代替实施例109A制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 4531 (M+H)⁺。

[3038] 实施例122B

[3039] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3040] 使用实施例119B中描述的条件,用实施例122A代替实施例119A并用吡啶-4-基硼酸代替4-羟苯基硼酸制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 460 (M+H)⁺。

[3041] 实施例122C

[3042] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3043] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例122B代替实施例1I制备标题化合物。

[3044] 实施例122D

[3045] (6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-11a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[3046] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例122C代替实施例1J制备标题化合物。

[3047] 实施例122E

[3048] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3049] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例122D代替实施例1K制备标题化合物。

[3050] 实施例122F

[3051] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(吡啶-4-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3052] 在室温下将实施例122E (0.038 g, 0.078 mmol)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液用氮气鼓泡15分钟,然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.048 g, 0.210 mmol)。继续氮气鼓泡15分钟后,浓缩溶液并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的0-80%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。用二氯甲烷中的0-10%甲醇洗脱进行第二纯化以产生0.005 g (13%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.45 - 1.54 (m, 1 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 2.37 (td, J=12.90, 1.84 Hz, 1 H) 2.47 (td, J=12.98, 6.34 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.02 (dd, J=8.67, 4.55 Hz, 2 H) 6.86 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.56 (d, J=6.07 Hz, 2 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.76 - 7.82 (m, 2 H) 8.72 (d, J=6.07 Hz, 2 H) 8.99 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 483 (M+H)⁺。

[3053] 实施例123

[3054] (5aS,6S,9aR)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3055] 实施例123A

[3056] (5aS,6S,9aS)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-N,N,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6H)-磺酰胺

[3057] 使用实施例86A中描述的条件,用3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

烷-2-基)苯基)丙-1-醇代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。

[3058] 实施例123B

[3059] (5aS,6S,9aS)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3060] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例123A代替实施例86A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 415 (M+H)⁺。

[3061] 实施例123C

[3062] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3063] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例123B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 443 (M+H)⁺。

[3064] 实施例123D

[3065] 3-{3-[(5aS,6S,10aS)-6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-3-基]苯基}丙-1-醇

[3066] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例123C代替实施例24C制备标题化合物。

[3067] 实施例123E

[3068] (5aS,6S,9aS)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3069] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例123D代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 440 (M+H)⁺。

[3070] 实施例123F

[3071] (5aS,6S,9aR)-3-[3-(3-羟丙基)苯基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3072] 将实施例123E (0.050 g, 0.114 mmol)溶解在四氢呋喃(1.14 mL)中并将氮气鼓泡通过混合物10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.025 g, 0.114 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并通过色谱法在反相 Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.010 g, 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 - 1.47 (m, 1H), 1.70 - 1.92 (m, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.92 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 8.44 (s, 1H); MS (ESI) m/z 434 (M+H)⁺。

[3073] 实施例124

[3074] N-{3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-3-基}甲磺酰胺

[3075] 实施例124A

[3076] N-{3'-[(6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-

八氢苯并[h]喹唑啉-4-基}联苯-3-基}甲磺酰胺

[3077] 使用实施例119B中描述的条件,用(3-(甲磺酰胺基)苯基)硼酸代替(4-羟苯基)硼酸制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.96 - 2.19 (m, 3 H) 2.30 - 2.64 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 2.84 (dd, *J*=12.04, 6.51 Hz, 1 H) 2.87 - 2.98 (m, 1 H) 3.03 (s, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.32 (t, *J*=7.59 Hz, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 4 H) 7.47 - 7.65 (m, 5 H); MS (ESI) *m/z* 552.3 (M+H)⁺。

[3078] 实施例124B

[3079] *N*-{3'-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-4-基}联苯-3-基}甲磺酰胺

[3080] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例124A代替实施例13E制备标题化合物。

[3081] 实施例124C

[3082] *N*-{3'-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-4-基}联苯-3-基}甲磺酰胺

[3083] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例124D代替实施例13F制备标题化合物。

[3084] 实施例124D

[3085] *N*-{3'-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-4-基}联苯-3-基}甲磺酰胺

[3086] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例124E代替实施例13G制备标题化合物。

[3087] 实施例124E

[3088] *N*-{3'-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基}联苯-3-基}甲磺酰胺

[3089] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例124D代替实施例13H制备标题化合物。通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上完成纯化。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生35%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.49 - 1.55 (m, 1 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 (td, *J*=12.66, 2.01 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.96 - 3.02 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 6.47 (s, 1 H) 6.86 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.51 (s, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=7.48 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 575 (M+H)⁺。

[3090] 实施例125

[3091] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基}苯基}丙醇乙酸酯

[3092] 向实施例110F(0.065 g, 0.14 mmol)在二氯甲烷(1.4 mL)中的溶液中添加三乙胺(43 μL, 0.31 mmol)、乙酸酐(15 μL, 0.15 mmol)和二甲基氨基吡啶(0.003 g, 0.028 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生标题化合物(49 mg, 67%)。¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.35 (td, $J=12.82, 2.22$ Hz, 1 H) 2.46 (td, $J=13.07, 6.61$ Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.76 - 2.82 (m, 2 H) 2.94 (dd, $J=8.62, 4.39$ Hz, 2 H) 4.13 (t, $J=6.56$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=6.61$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.46 (m, 7 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺.

[3093] 实施例126

[3094] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3095] 实施例126A

[3096] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3097] 使用实施例86A中描述的条件,用(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲醇代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) m/z 388 (M+H)⁺.

[3098] 实施例126B

[3099] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3100] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例126A代替实施例86A制备标题化合物。

[3101] 实施例126C

[3102] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) -8-(羟基亚甲基)-3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3103] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例126B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 416 (M+H)⁺.

[3104] 实施例126D

[3105] {5-[(5a*S*, 6*S*, 10a*S*) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基]吡啶-3-基} 甲醇

[3106] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例126C代替实施例24C制备标题化合物。

[3107] 实施例126E

[3108] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*) -3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3109] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例126D代替实施例24D制备标题化合物。MS (APCI) m/z 413 (M+H)⁺.

[3110] 实施例126F

[3111] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) -3-[5-(羟甲基)吡啶-3-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3112] 将实施例126E (0.030 g, 0.073 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.72 mL) 中并将氮气鼓泡通过混合物10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.016 g, 0.073 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak[®] HR C18, 6 μm , 60 Å, 40 $\times$ 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-

90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物。通过制备型薄层色谱法进行第二色谱纯化以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.027g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.34 - 1.47 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.33 - 2.39 (m, 1H), 2.80 - 2.94 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.0, 6.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (dq, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI-) *m/z* 409 (M-H)⁻。

[3113] 实施例127

[3114] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3115] 实施例127A

[3116] 2-{4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙醇乙酸酯

[3117] 将实施例13D的产物(0.145 g, 0.425 mmol)、碳酸钠(0.135 g, 1.274 mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (0.0491 g, 0.042 mmol)合并并将1-(2-乙酰氧基乙基)吡唑-4-硼酸频那醇酯(0.4 g, 1.428 mmol)在二氧杂环己烷(3 mL)中的溶液通过套管(cannulated)引入混合物。添加水(0.300 mL)并将混合物用氮气鼓泡30分钟,然后在没有进一步鼓泡的情况下在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用二氯甲烷(50 mL)稀释并用饱和氯化铵水溶液(15 mL),然后用水(10 mL)洗涤。用二氯甲烷(10 mL × 2)反萃取合并的含水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过色谱法使用Biotage® SNAP 50 g硅胶预装柱用丙酮/己烷的不连续梯度洗脱(3柱体积(CV) 0%, 4 CV 0-33%, 3 CV 33%, 3 CV 33-50%然后3 CV 50%)纯化残余物以产生实施例13D的产物(0.15 g, 53%)和标题化合物。再次通过色谱法使用Biotage® SNAP 10 g硅胶预装柱用乙酸乙酯/己烷的不连续梯度洗脱(3柱体积(CV) 0%, 3 CV 0-40%, 2 CV 40%, 3 CV 40-50%, 3 CV 50%, 3 CV 50-100%然后3 CV 100%)纯化标题化合物以产生0.089 g (0.195 mmol, 45.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.12 (ddd, *J* = 11.2, 9.7, 5.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.61 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 2.98 - 3.08 (m, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); MS (CI) *m/z* 459.3 (M+H)⁺。

[3118] 实施例127B

[3119] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-4-[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[3120] 在室温下向实施例127A的产物(0.19 g, 0.417 mmol)添加甲酸乙酯(3.5 mL),然后添加甲醇中25%甲醇钠的溶液(0.5 mL, 2.242 mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌过夜,冷却至0℃并用盐酸水溶液(2 N, 1.12 mL)淬灭。将混合物用水(10 mL)和二氯甲烷(50 mL)稀释。分离有机层并用水(10 mL)洗涤。将合并的含水层用5/1比率的二氯甲烷和二甲基甲酰胺的溶液(5 mL × 2)反萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生标题化合物(0.219 g, 0.493 mmol, 118%)。

[3121] 实施例127C

[3122] 2-{4-[(6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙醇

[3123] 向实施例127B的产物(0.185 g, 0.416 mmol)在乙醇(3.5 mL)中的溶液中添加盐酸羟胺(0.175 g, 2.52 mmol)并将混合物在60℃下搅拌过夜。添加更多的盐酸羟胺并将混合物在50℃下搅拌60小时。将溶液冷却至室温,用二氯甲烷(30 mL)稀释并用10%碳酸氢钠水溶液(5 mL)洗涤。用水(10 mL)洗涤有机层。将含水层合并并用二氯甲烷(5 mL × 3)反萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生标题化合物。

[3124] 实施例127D

[3125] (6aS,7S,10aS) -4-[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3126] 向实施例127C的产物(0.184 g, 0.417 mmol)在四氢呋喃(0.2 mL)和甲醇(0.2 mL)中的溶液中添加甲醇中甲醇钠的25%溶液(0.6 mL, 2.69 mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液冷却至0℃,用盐酸水溶液(2 N, 1.3 mL)中和并分配在二氯甲烷(50 mL)和水(10 mL)之间。将有机层用水(10 mL)和盐水(5 mL)洗涤。将合并的含水层用二氯甲烷(10 mL × 2)反萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以产生棕色固体。通过色谱法使用Biotage® SNAP 10 g 硅胶预装柱用丙酮/庚烷的不连续梯度洗脱(3柱体积(CV) 0%, 4 CV 0-30%, 3 CV 30%, 3 CV 35-50%然后3 CV 50%)纯化残余物以产生标题化合物(0.075 g)和不纯的标题化合物(0.052 g)。通过制备型薄层色谱法用庚烷中50%丙酮洗脱纯化不纯的标题化合物以产生纯标题化合物(0.042 g)。将两个批次合并以产生标题化合物(0.118 g, 0.267 mmol, 64.1%)。

[3127] 实施例127E

[3128] (6aS,7S,10aR) -4-[1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3129] 将实施例127D的产物(0.029 g, 0.065 mmol)在无水四氢呋喃(0.7 mL)中的溶液用氮气鼓泡10分钟。在室温下添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.0148 g, 0.065 mmol)并伴随继续氮气鼓泡将混合物搅拌20分钟。将混合物浓缩并用二氯甲烷稀释。通过过滤通过硅藻土并用二氯甲烷冲洗除去不溶性固体。浓缩滤液并通过色谱法使用Biotage® SNAP 10 g硅胶预装柱用乙腈/氯仿的不连续梯度洗脱(3柱体积(CV) 0%, 4 CV 0-35%, 3 CV 35%, 3 CV 35-70%然后3 CV 100%)纯化残余物以产生不纯的标题化合物。用二氯甲烷稀释该材料并通过过滤除去不溶性固体。浓缩滤液以产生不纯的标题化合物(0.0252 g)。使用实施例127D的产物(0.0818 g, 0.185 mmol)重复该程序以产生额外的不纯的标题化合物(0.082 g)。将所有份额的不纯的标题化合物合并并通过色谱法使用Biotage® SNAP 10 g硅胶预装柱用丙酮/庚烷的不连续梯度洗脱(3柱体积(CV) 0%, 5 CV 0-30%, 2 CV 30%然后3 CV 50%)纯化以产生标题化合物(0.095 g, 0.214 mmol, 86%合并收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 1H), 2.30 - 2.39 (m, 1H), 2.42 - 2.51 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.00 - 3.19 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.39 (m, 2H), 6.82 - 6.86 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 8.17 (s, 1H),

8.22 (s, 1H), 8.98 (s, 1H); MS (CI) m/z 440.2 (M+H)⁺。

[3130] 实施例128

[3131] (6aS,7S,10aR)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3132] 实施例128A

[3133] 2-[3-(苄氧基)苯基]环己-1,3-二酮

[3134] 在1 L圆底烧瓶中装有1-(苄氧基)-3-溴苯(45.5 g, 173 mmol)、叔戊醇(200 mL)和二甲氧环己烷(400 mL)并将内容物用N₂鼓泡45分钟。在3 L圆底烧瓶中装有磷酸三钾(92 g, 433 mmol)、1,3-环己二酮(97重量%, 20 g, 173 mmol)、乙酸钡(II)(0.78 g, 3.5 mmol)和2-(二叔丁基膦基)-2'-甲基联苯(2.16 g, 6.9 mmol)并将内容物用N₂鼓泡45分钟。经由套管将1-(苄氧基)-3-溴苯的溶液转移至1,3-环己二酮混合物并将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至室温并伴随混合分配在乙酸乙酯(600 mL)和10% 盐酸(600 mL)之间。分离较低含水层并用乙酸乙酯(600 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2 × 100 mL)洗涤并在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并再次在减压下浓缩。将残余物吸收在甲苯(300 mL)中并加温至50℃。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用甲苯(2 × 50 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物(44.6 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.54 (bs, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.76 - 2.13 (m, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 2H); MS (CI - NH₃) m/z 312.0 (M + NH₄)⁺。

[3135] 实施例128B

[3136] (8aR)-8a-[3-(苄氧基)苯基]-5-甲基-3,4,8,8a-t四氢化萘-1,6(2H,7H)-二酮

[3137] 在3 L圆底烧瓶中装有乙腈(500 mL)中的实施例128A (44.6 g, 152 mmol)。添加三乙胺(42 mL, 303 mmol)和乙基乙烯基酮(23 mL, 227 mmol)并将混合物加温至75℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在二甲亚砜(75 mL)中,添加吡啶对甲苯磺酸盐(24.8 g, 99 mmol)和L-苯基丙氨酸(32.6 g, 198 mmol),并将混合物加温至50℃168小时。将反应混合物冷却至室温并倒在10%盐酸(500 mL)和乙酸乙酯(500 mL)中。在混合10分钟后,分离层并用10%盐酸(500 mL)洗涤有机层。用乙酸乙酯(500 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机级分用盐水(200 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(100 mL)磨碎,并收集固体,用甲基叔丁基醚(2 × 20 mL)洗涤并在真空烘箱中干燥以产生第一批次的标题化合物(22.7 g, 41%)。浓缩母液并通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在 Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经11柱体积梯度)洗脱纯化该残余物。合并并浓缩含有产物的部分。将残余物用甲基叔丁基醚(50 mL)磨碎,并收集固体,用甲基叔丁基醚(2 × 10 mL)洗涤并在真空烘箱中干燥以产生第二批次的标题化合物(13.3 g, 24%)。合并批次的标题化合物产生36.0 g (65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm .41 - 7.23 (m, 6H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.81 - 1.61 (m, 2H)。

[3138] 实施例128C

[3139] (4aR,5S)-4a-[3-(苄基氧基)苯基]-5-羟基-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢萘-2(3H)-酮

[3140] 在3 L夹套圆底烧瓶中装有乙醇(350 mL)中的实施例128B (36.0 g, 100 mmol)并将溶液冷却至-5℃。逐滴添加乙醇(350 mL)中硼氢化钠(1.1 g, 30.0 mmol)的溶液同时保持内部温度低于0℃。将所得混合物在-5℃下搅拌过夜。将反应混合物小心用乙酸(20 mL)淬灭并加温至23℃。在搅拌过夜后在减压下浓缩混合物。将残余物分配在乙酸乙酯(300 mL)和10%氢氧化铵水溶液(250 mL)之间。分离层并用10%氢氧化铵水溶液(250 mL)洗涤有机层。用乙酸乙酯(300 mL)萃取合并的含水层。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化材料。将含有产物的部分合并并在减压下浓缩以产生标题化合物(30.5 g, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)。

[3141] 实施例128D

[3142] (1S,4aS,5S,8aS)-5-羟基-4a-(3-羟苯基)-1-甲基八氢化萘-2(1H)-酮

[3143] 在500 mL Parr搅拌压力反应器中装有6.0 g的5% Pd/C(装填的物质的20重量%)。在氮气物流下,将实施例128C (29.6 g, 82 mmol)和四氢呋喃(2360 mL)和吡啶(59 mL)的溶液添加至反应器。将反应器用氮气和氢气吹扫。用由高压储存器提供的氢气将容器加压至并保持在60 - 100 psig下。将混合物大力搅拌同时保持温度在22-25℃16小时。将反应混合物小心过滤以除去钯催化剂,用四氢呋喃冲洗反应器和滤饼。向滤液添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯(3 mL),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过在减压下浓缩除去四氢呋喃和吡啶并将残余物吸收在乙酸乙酯(200 mL)中。将所得溶液用10% 盐酸(2 × 100 mL)洗涤。将合并的含水层用乙酸乙酯(100 mL)萃取并将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用标题化合物而没有额外纯化。

[3144] 实施例128E

[3145] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-(3-羟苯基)-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[3146] 将来自实施例128D的残余物吸收在2-乙基-2-甲基-1,3-二氧戊环(47.4 g, 408 mmol)和乙二醇(10.1 g, 163 mmol)中。添加对甲苯磺酸(2.8 g, 14.7 mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2 × 100 mL)洗涤。用乙酸乙酯(100 mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用标题化合物而没有额外纯化。

[3147] 实施例128F

[3148] (1'S,4a'S,5'S,8a'S)-4a'-[3-(苄氧基)苯基]-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[3149] 将来自实施例128E的残余物吸收在丙酮(200 mL)中并添加碳酸钾(11.1 g, 80 mmol)和苄基溴(13.8 g, 80 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入乙酸乙酯(200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中并分离层。用乙酸乙酯(100 mL)萃取含水层。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上使用330 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Torrent Combiflash® 系统上用乙酸乙酯/己烷0:1 (2柱体积)多至1:1 (经8柱体积梯度)洗脱纯化材料。将含有产物的部分合并并在减压下浓缩以产生标题化合物(18.0 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 2.72 (dt, *J* = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 4H), 1.34 - 1.02 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

[3150] 实施例128G

[3151] (1'S,4a'S,8a'S)-4a'-[3-(苄氧基)苯基]-1'-甲基八氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[3152] 将来自以上的实施例128F(18.0 g, 44.1 mmol)溶解在二氯甲烷(180 mL)中并添加吡啶重铬酸盐(33.2 g, 88 mmol)和硫酸镁(1.1 g)。将所得混合物加热至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温并将混合物过滤通过硅胶塞子(75 g),用二氯甲烷(500 mL)冲洗。浓缩滤液并通过加热溶解固体并冷却至室温使剩余固体从环己烷(100 mL)中沉淀。通过过滤收集固体,用环己烷(2 × 10 mL)洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥以产生标题化合物(12.0 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.9, 3.3 Hz, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 4H), 2.71 (dq, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.22 (td, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (CI - NH₃) *m/z* 424.2 (M+NH₄)⁺。

[3153] 实施例128H

[3154] (1'S,4a'S,6'Z,8a'S)-4a'-[3-(苄氧基)苯基]-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基六氢-1'H-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'(3'H)-酮

[3155] 使用实施例58G中描述的条件,用实施例128G代替实施例58F制备标题化合物。

[3156] 实施例128I

[3157] (6aS,7S,10aS)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢-6H-螺[苯并[h]喹啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]

[3158] 向实施例128H(1.0 g, 2.30 mmol)在异丙醇(20 mL)中的溶液中添加乙酸甲脒(0.719 g, 6.90 mmol)和哌啶(0.684 mL, 6.90 mmol)。将反应混合物在95℃下加热48小时。将经冷却的溶液用磷酸二氢钠的溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分以产生标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 443 (M+H)⁺。

[3159] 实施例128J

[3160] (6aS,7S,10aS)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3161] 使用实施例1I中描述的条件,用实施例128I代替实施例1H制备标题化合物。

[3162] 实施例128K

[3163] (6aS,7S,9Z,10aS)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-9-(羟基亚甲基)-7-甲基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3164] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例128J代替实施例1I制备标题化合物。

[3165] 实施例128L

[3166] (6aS,7S,11aS)-11a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹啉

[3167] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例128K代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 424 (M+H)⁺。

[3168] 实施例128M

[3169] (6aS,7S,10aS)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3170] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例128L代替实施例1K制备标题化合物。

[3171] 实施例128N

[3172] (6aS,7S,10aR)-10a-[3-(苄氧基)苯基]-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3173] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例128M (0.290 g, 0.685 mmol)在二甲基乙酰胺(5 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.108 g, 0.377 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌1小时,然后添加吡啶(0.831 mL, 10.27 mmol)并将溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。使用12 g RediSep[®] 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash[®] Rf系统上用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.187 g (65%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.48 - 1.54 (m, 1 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.26 (td, J=12.85, 2.39 Hz, 1 H) 2.40 (td, J=13.15, 6.78 Hz, 1 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 4.91 - 5.04 (m, 2 H) 6.25 (t, J=2.06 Hz, 1 H) 6.37 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 6.92 (dd, J=8.19, 2.22 Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 8.65 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 422 (M+H)⁺。

[3174] 实施例129

[3175] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3176] 实施例129A

[3177] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3178] 使用实施例119B中描述的条件,用实施例122A代替实施例119A并用嘧啶-5-硼酸代替4-羟基苯基硼酸制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 461 (M+H)⁺。

[3179] 实施例129B

[3180] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3181] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例129A代替实施例1I制备标题化合物。

[3182] 实施例129C

[3183] (6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-11a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噻唑并[6,5-*h*]喹啉

[3184] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例129B代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 486 (M+H)⁺。

[3185] 实施例129D

[3186] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3187] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例129C代替实施例1K制备标题化合物。

[3188] 实施例129E

[3189] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3190] 在室温下将实施例129D (0.160 g, 0.330 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 中的溶液用氮气鼓泡15分钟,然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.075 g, 0.330 mmol)。15分钟后,伴随继续氮气鼓泡浓缩溶液并将残余物直接放在12 g RediSep® 硅胶预装柱上并通过色谱法在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中0-80%乙酸乙酯洗脱纯化以产生0.095 g (60%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.58 - 1.64 (m, 1 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.38 (td, J=12.85, 2.17 Hz, 1 H) 2.48 (td, J=13.04, 6.56 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.02 (dd, J=8.62, 4.39 Hz, 2 H) 6.86 (dd, J=7.92, 1.41 Hz, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.72 - 7.79 (m, 4 H) 8.99 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 9.27 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺, 516 (M+CH₃OH+H)⁺。

[3191] 实施例130

[3192] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(嘧啶-5-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3193] 向实施例22E (0.054 g, 0.133 mmol) 在80%乙醇 (1.5 mL) 中的溶液添加(二甲基膦酸) 铂(II) 氢化络合物(hydrido(dimethylphosphinous acid-kP)[hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)]platinum (II)) (0.011 g, 0.027 mmol)。将反应混合物在90℃的浴温下加热30分钟。将溶液浓缩并使用4 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上用二氯甲烷中的0-20%甲醇洗脱纯化以产生0.043 g (76%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 2.37 (td, J=12.71, 2.33 Hz, 1 H) 2.47 (td, J=12.96, 6.51 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.96 - 3.09 (m, 2 H) 5.78 (d, J=3.80 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=7.75, 1.68 Hz, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 3 H) 8.59 (d, J=3.69 Hz, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 9.34 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺。

[3194] 实施例131

[3195] (6aS,7S,10aR)-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3196] 向实施例1M的溶液(0.050 g, 0.159 mmol在80%甲醇中(2 mL)添加(二甲基膦酸)铂(II)氢化络合物(0.014 g, 0.032 mmol)。将反应混合物在90℃的浴温下加热40分钟。将溶液浓缩并通过4 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf 系统上用二氯甲烷中的0-4%甲醇洗脱纯化以产生0.045 g (86%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.72 Hz, 3 H) 1.63 - 1.77 (m, J=13.27, 13.27, 11.14, 6.99 Hz, 1 H) 1.95 (dd, J=14.04, 7.32 Hz, 1 H) 2.33 (td, J=12.85, 2.49 Hz, 1 H) 2.45 (td, J=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.96 - 3.16 (m, 2 H) 5.74 (s, 1 H) 6.80 (dd, J=7.75, 1.79 Hz, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 3 H) 8.57 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 334 (M+H)⁺。

[3197] 实施例132

[3198] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4- (5-溴-6-羟基吡啶-3-基) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3199] 实施例132A

[3200] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4- (6-羟基吡啶-3-基) -2,7-二甲基-10a-苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*) -酮

[3201] 使用实施例17A中描述的条件,用5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-醇代替1-甲基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) -1*H*-咪唑制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的33-66%丙酮洗脱纯化以产生67%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 2 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 2.53 - 2.65 (m, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 2 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 6.63 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.31 (t, J=7.54 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=9.49, 2.55 Hz, 1 H) 12.30 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 400.3 (M+H)⁺。

[3202] 实施例132B

[3203] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) -9- (羟基亚甲基) -4- (6-羟基吡啶-3-基) -2,7-二甲基-10a-苯基-5, 6a, 7, 9, 10, 10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*) -酮

[3204] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例132A代替实施例13F制备标题化合物。

[3205] 实施例132C

[3206] 5- [(6a*S*, 7*S*, 11a*S*) -2,7-二甲基-11a-苯基-5, 6, 6a, 7, 11, 11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]吡啶-2-醇

[3207] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例132B代替实施例13F制备标题化合物。

[3208] 实施例132D

[3209] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) -4- (6-羟基吡啶-3-基) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3210] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例132C代替实施例13G制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%甲醇洗脱纯化以产生47%收率的标题化合物。

[3211] 实施例132E

[3212] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) -4- (5-溴-6-羟基吡啶-3-基) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,

6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3213] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例13D代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的25-50%丙酮洗脱纯化以产生27%收率的第一洗脱的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 1.95 - 2.03 (m, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.93, 2.01 Hz, 1 H) 2.48 (td, *J*=13.01, 6.51 Hz, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 5.52 (s, 1 H) 6.80 (dd, *J*=7.48, 1.84 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.95 (d, *J*=2.17 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 535 (M+H+甲醇)⁺。

[3214] 实施例133

[3215] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-(6-羟基吡啶-3-基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3216] 作为从实施例132E的色谱法中洗脱的第二化合物以20%收率分离标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.60 - 1.67 (m, 1 H) 1.96 (ddd, *J*=13.91, 3.14, 3.01 Hz, 1 H) 2.34 (td, *J*=12.85, 2.28 Hz, 1 H) 2.47 (td, *J*=13.23, 6.83 Hz, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 3.02 - 3.10 (m, 2 H) 6.73 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=7.54, 1.90 Hz, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 7.88 (d, *J*=2.49 Hz, 1 H) 7.95 (dd, *J*=9.54, 2.49 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 423 (M+H)⁺。

[3217] 实施例134

[3218] 3'-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3219] 实施例134A

[3220] 3'-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3221] 使用实施例119B中描述的条件,用(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸代替(4-羟苯基)硼酸制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10%乙酸乙酯洗脱纯化以产生75%收率的标题化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.41 Hz, 3 H) 1.96 - 2.17 (m, 3 H) 2.31 - 2.46 (m, 2 H) 2.47 - 2.54 (m, 1 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 2.83 (td, *J*=12.59, 6.56 Hz, 1 H) 2.93 (ddd, *J*=16.48, 7.78, 5.65 Hz, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.32 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 3 H) 7.64 - 7.70 (m, 4 H) 8.10 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 517.3 (M+H)⁺。

[3222] 实施例134B

[3223] 3'-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3224] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例134A代替实施例13E制备标题化合物。

[3225] 实施例134C

[3226] 3'-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3227] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例134B代替实施例13F制备标题化合物。

[3228] 实施例134D

[3229] 3'-[(6aS,7S,10aS)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3230] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例134C代替实施例13G制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的25%丙酮洗脱纯化以产生52%收率的标题化合物。

[3231] 实施例134E

[3232] 3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-4-甲酸甲酯

[3233] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例134D代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的33%丙酮洗脱纯化以产生35%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 (td, J=12.77, 2.22 Hz, 1 H) 2.46 (td, J=12.88, 6.23 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.96 - 3.01 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 6.85 (d, J=6.40 Hz, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 7.57 - 7.65 (m, 2 H) 7.69 - 7.76 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 8.14 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 540 (M+H)⁺。

[3234] 实施例135

[3235] 3'-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-4-基]联苯-4-甲酰胺

[3236] 将实施例134E (0.045 g, 0.083 mmol) 在氢氧化铵 (1.0 mL) 中的溶液在室温下搅拌48小时,在减压下浓缩并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的10-20%丙酮洗脱纯化以产生标题化合物

[3237] (16 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.50 - 1.61 (m, 1 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 (td, J=12.77, 2.11 Hz, 1 H) 2.47 (td, J=13.01, 6.51 Hz, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.97 - 3.01 (m, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 6.85 (d, J=6.51 Hz, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 525 (M+H)⁺。

[3238] 实施例136

[3239] 4-[(6aS,7S,10aR)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-2-基]苯甲酰胺

[3240] 在管中向30%氢氧化铵溶液 (1.0 mL, 7.70 mmol) 添加实施例75F (0.020 g, 0.044 mmol)。将管密封并将混合物在室温下搅拌20小时,然后在40℃下加热24小时,然后在室温下搅拌9天。将混合物浓缩至干燥并通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱 (30 mm × 75 mm) 上纯化残余物。使用乙腈(A) 和水中0.1%三氟乙酸(B) 梯度,在50 mL/分钟 (0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A) 流速下以产生的0.0035 g (18%) 标题化合物¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.34 - 2.43 (m, 1 H) 2.51 (td, J=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 3.02 - 3.21 (m, 2 H) 5.62 (s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 6.85 (dd, J=7.75, 1.68 Hz, 2 H) 7.30 -

7.37 (m, 3 H) 7.90 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 8.47 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 435 (M+H)⁺。

[3241] 实施例137

[3242] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-10a-(3-羟苯基)-7-甲基-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3243] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例128N (0.149 g, (0.354 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液逐滴添加甲磺酸(0.688 mL, 10.61 mmol)。将反应溶液在0℃下搅拌2小时,然后添加更多甲磺酸(0.100 mL)并继续搅拌另外20分钟。通过逐滴添加1 N氢氧化钠至pH 9淬灭反应,然后用1 N盐酸将pH再调节至pH 6。用氯仿中20%异丙醇萃取溶液。浓缩有机级分并使用配备有12 g RediSep® 硅胶预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf系统用庚烷中的0-80%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。然后通过制备型HPLC在 Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å AXIA柱(30 mm × 75 mm)上,使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下进行第二纯化以产生0.031 g (26%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, $J=6.72$ Hz, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.99 (ddd, $J=12.79, 7.92, 1.19$ Hz, 1 H) 2.32 (td, $J=12.98, 2.44$ Hz, 1 H) 2.52 (td, $J=13.28, 6.83$ Hz, 1 H) 2.97 - 3.19 (m, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 6.34 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 6.77 (dd, $J=8.13, 2.28$ Hz, 1 H) 7.19 (t, $J=8.02$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 332 (M+H)⁺。

[3244] 实施例138

[3245] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-2-基]-*N,N*-二甲基苯甲酰胺

[3246] 向实施例77(0.056 g, 0.129 mmol)在二甲基乙酰胺(2 mL)中的溶液中添加甲醇中的2 M 二甲胺(0.129 mL, 2.57 mmol)、Hunig碱(0.34 mL, 0.193 mmol)和双(二甲基氨基)(3-氧化-1*H*-苯并三唑-1-基)甲基六氟磷酸盐(HATU, 0.059 g, 0.154 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上在12 g RediSep® 硅胶预装柱上用庚烷中0-70%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。然后在4 g硅胶柱上用二氯甲烷中的0-2%甲醇洗脱进行第二纯化以产生0.027 g (45%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (d, $J=6.72$ Hz, 3 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 2.38 (td, $J=12.93, 2.55$ Hz, 1 H) 2.50 (td, $J=13.01, 6.51$ Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 3.03 - 3.20 (m, 5 H) 6.85 (dd, $J=7.81, 1.73$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 3 H) 7.51 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H) 8.42 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H) 8.79 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 463 (M+H)⁺, 495 (M+CH₃OH+H)⁺。

[3247] 实施例139

[3248] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3249] 实施例139A

[3250] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯基]-10a-苯基-5,

6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[3251] 使用实施例119B中描述的条件,用实施例122A代替实施例119A,用1-甲基-1H-咪唑-5-硼酸频那醇酯代替4-羟苯基硼酸并加热5小时制备标题化合物。

[3252] 实施例139B

[3253] (6aS,7S,9Z,10aS)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H)-酮

[3254] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例139A代替实施例1I制备标题化合物。

[3255] 实施例139C

[3256] (6aS,7S,11aS)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[3257] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例139B代替实施例1J制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 488 (M+H)⁺。

[3258] 实施例139D

[3259] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3260] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例139C代替实施例1K制备标题化合物。

[3261] 实施例139D

[3262] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3263] 在室温下将实施例139D (0.079 g, 0.162 mmol)在四氢呋喃(3 mL)中的溶液用氮气鼓泡15分钟,然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.037 g, 0.162 mmol)。15分钟后,伴随连续氮气鼓泡浓缩溶液并使用12 g RediSep® 硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf上用庚烷中的0-90%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。通过制备型HPCL在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μ m 100Å AXIA柱(30 mm $\times$ 75 mm)上使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下进行第二纯化以产生0.008 g (10%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.60 (tt, J=13.11, 8.69 Hz, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.37 (td, J=12.88, 2.11 Hz, 1 H) 2.48 (td, J=13.01, 6.40 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 3.00 (dd, J=8.46, 4.45 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 6.85 (dd, J=7.75, 1.46 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 7.48 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H); MS (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻, 516 (M+CH₃OH-H)⁻。

[3264] 实施例140

[3265] (5aS,6S,9aR)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(哒嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3266] 实施例140A

[3267] (5aS,6S,9aS)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3268] 将实施例1G (5.0 g, 15.23 mmol)悬浮在乙醇(75 mL)中并冷却至0℃。经由注射

器逐滴添加肼(1.434 ml, 45.7 mmol)并在20分钟后获得基本均匀的溶液(轻度模糊)。将混合物加温至室温并搅拌过夜。浓缩反应并将残余物吸收在乙酸乙酯中并用水和盐水洗涤。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以提供(5.09 g, > 100%)的标题化合物,使用该标题化合物而没有进一步纯化。

[3269] 实施例140B

[3270] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3271] 将实施例140A(5.09 g, 15.69 mmol)溶解在甲苯(75 ml)中,然后添加三乙胺(13.56 ml, 97 mmol)并逐滴添加二甲基氨基磺酰氯(10.04 ml, 94 mmol)。将反应加热至回流过夜。浓缩反应并将残余物分配在水和乙酸乙酯之间,然后用乙酸乙酯将含水层萃取几次。将有机相用盐水洗涤并分离。然后用氯仿和异丙醇的溶液溶解任何剩余的未溶解的烧瓶中的残余物并与以上有机萃取物合并。将合并的有机溶液经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液装载在硅胶柱上并通过快速色谱法用庚烷中的0%至30%乙酸乙酯洗脱纯化以提供标题化合物(4.91 g, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 2.75 - 2.48 (m, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (dt, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 432 (M+H)⁺。

[3272] 实施例140C

[3273] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-3-溴-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3274] 将实施例140B(4.91 g, 11.38 mmol)溶解在四氢呋喃(75 ml)中并将混合物冷却至 -78 °C。通过注射器经25分钟添加六甲基二硅基胺基锂(Lithium hexamethyldisilazide)溶液(在四氢呋喃中1M, 39.8 ml, 39.8 mmol)。将溶液在-78 °C下搅拌1小时,然后一次性添加1,2-二溴四氯乙烷(5.56 g, 17.07 mmol)。在-78 °C下搅拌1.5小时后,将反应混合物加温至室温过夜。通过添加饱和氯化铵溶液淬灭反应,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将粗残余物溶解在二氯甲烷中并装载在硅胶柱上用庚烷中的0%-30%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(3.43 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 4.9, 2.2 Hz, 4H), 3.06 (s, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.66 (dt, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 1.36 (td, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (DCI+) *m/z* 510 (M+H)⁺。

[3275] 实施例140D

[3276] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-3-溴-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3277] 将实施例140C(0.5 g, 0.98 mmol)溶解在四氢呋喃(5 ml)中,然后添加盐酸(3

M, 9.8 mmol, 3.27 ml) 并将溶液加热至80℃过夜。将溶液冷却至室温并用固体碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以产生标题化合物(0.343g, 97%)。

[3278] 实施例140E

[3279] (5aS,6S,9aS)-6-甲基-9a-苯基-3-(吡嗪-4-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3280] 将实施例140D(0.193 g, 0.537 mmol) 悬浮在二氧杂环己烷(3 ml) 和水(0.3 ml) 中, 然后添加碳酸铯(0.525 g, 1.61 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡嗪(0.332 g, 1.61 mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡15分钟, 然后添加[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钡(II) (0.044 g, 0.054 mmol), 并将反应混合物在85℃下加热30小时。将经冷却的反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并装载在硅胶柱上并通过快速色谱法用庚烷中的20%乙酸乙酯至庚烷中的100%乙酸乙酯洗脱纯化以提供标题化合物(0.039 g, 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 - 9.56 (m, 1H), 9.24 - 9.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.96 (ddd, $J = 24.1$, 11.8, 6.5 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (DCI+) m/z 359 (M+H) $^+$ 。

[3281] 实施例140F

[3282] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-3-(吡嗪-4-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3283] 将实施例140E(0.039 g, 0.109 mmol) 溶解在甲酸乙酯(1.06 mL, 13.06 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃, 然后添加甲醇钠(CH_3OH 中25重量% NaOCH_3 , 0.522 mL, 2.18 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供标题化合物(0.042 g, 100%)。

[3284] 实施例140G

[3285] (5aS,6S,10aS)-6-甲基-10a-苯基-3-(吡嗪-4-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[3286] 将实施例140F(0.042g, 0.109 mmol) 溶解在乙醇(3 mL) 中并添加盐酸羟胺(0.030 g, 0.434 mmol)。将混合物在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 通过旋转蒸发浓缩溶液。将所得残余物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤。将有机萃取物分离并经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以产生标题化合物(0.04g, 0.104 mmol), 使用该标题化合物而没有进一步纯化。

[3287] 实施例140H

[3288] (5aS,6S,9aS)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3289] 将实施例140G(0.042 g, 0.110 mmol) 溶解在四氢呋喃(3 mL) 中, 然后添加甲醇

钠(CH_3OH 中25重量% NaOCH_3 , 0.26 mL, 1.95 mmol), 并混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。通过反相制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å AXIA 柱(30 mm $\times$ 75 mm)上纯化粗残余物。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度, 在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A, 0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A, 7.0-10.0分钟95% A, 10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物。将作为三氟乙酸盐的标题化合物溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠溶液中和。将有机萃取物分离, 无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以提供标题化合物(0.015 g, 36%)。

[3290] 实施例140I

[3291] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡嗪-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3292] 将实施例140H(0.0153 g, 0.04 mmol)溶解在四氢呋喃(3 mL)中并将溶液在冰浴中冷却, 然后将氮气鼓泡通过溶液10分钟。在氮气气氛下添加2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(0.0094 g, 0.04 mmol)并将混合物在0℃下搅拌1小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物以产生残余物, 通过反相制备型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ 柱(30 mm $\times$ 75 mm)上纯化该残余物。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度, 在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A, 0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A, 7.0-10.0分钟95% A, 10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生标题化合物(0.0048 g, 29%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.64 (s, 1H), 9.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 16.4, 6.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.43 - 2.18 (m, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 1H), 1.54 - 1.30 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 382 (M+H)⁺。

[3293] 实施例141

[3294] {4-[(5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]-1*H*-吡啶-1-基}乙酸

[3295] 实施例141A

[3296] {4-[(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2-(二甲基氨磺酰基)-6-甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基]-1*H*-吡啶-1-基}乙酸乙酯

[3297] 使用实施例86A中描述的条件, 用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙酸乙酯代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) m/z 584 (M+H)⁺。

[3298] 实施例141B

[3299] {4-[(5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]-1*H*-吡啶-1-基}乙酸乙酯

[3300] 使用实施例86B中描述的条件, 用实施例141A代替实施例86A制备标题化合物。

[3301] 实施例141C

[3302] {4-[(5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]-1*H*-吡啶-1-基}乙酸乙酯

[3303] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例141B代替实施例24B制备标题化合物。MS (APCI) m/z 433 (M-H)⁻。

[3304] 实施例141D

[3305] {4-[(5aS,6S,10aS) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑-3-基]-1H-吡啶-1-基} 乙酸乙酯

[3306] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例141C代替实施例24C制备标题化合物。MS (ESI) m/z 457 (M-H)⁻。

[3307] 实施例141E

[3308] {4-[(5aS,6S,9aS) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]-1H-吡啶-1-基} 乙酸

[3309] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例141D代替实施例24D制备标题化合物。

[3310] 实施例141F

[3311] {4-[(5aS,6S,9aR) -8-氰基-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-3-基]-1H-吡啶-1-基} 乙酸

[3312] 将实施例141E (0.030 g, 0.070 mmol) 溶解在四氢呋喃 (0.70 mL) 中并将氮气鼓泡通过混合物10分钟。添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.015 g, 0.070 mmol) 并伴随继续氮气鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μ m, 60 Å, 40 mm $\times$ 100 mm, PrepPak预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟) 纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物 (0.001g, 3%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 35.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 4H), 8.45 (s, 1H), 9.15 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 428 (M+H)⁺。

[3313] 实施例142

[3314] 3-[(6aS,7S,10aR) -9-氨基甲酰基-7-甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[h]喹啉-10a(5H)-基] 苯甲酸甲酯

[3315] 向实施例59M (0.050 g, 0.134 mmol) 在80%乙醇 (1.5 mL) 中的溶液中添加 (二甲基膦酸) 铂(II) 氢化络合物 (0.011 g, 0.027 mmol)。将反应混合物在90°C下加热40分钟。浓缩溶液并在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上使用4 g RediSep® 硅胶预装柱用二氯甲烷中的 0-70%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.015 g (29%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.18 Hz, 3 H) 1.61 - 1.76 (m, 1 H) 1.98 (dd, J=14.26, 7.97 Hz, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.99 - 3.20 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 5.76 (d, J=4.12 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=7.86, 1.90 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.86 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.94 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 392 (M+H)⁺。

[3316] 实施例143

[3317] (5aS,6S,9aR) -2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基) 苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3318] 实施例143A

[3319] (5aS,6S,9aS) -3-(4-溴苯基)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[g]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3320] 将实施例1F (2.0 g, 6.66 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中。添加溴化镁二乙醚合物 (4.30 g, 16.64 mmol) 然后添加N,N-二异丙基乙胺 (3.45 mL, 19.97 mmol) 并将混合物在环境温度下搅拌5分钟, 然后添加4-溴苯甲酰氯 (1.61 g, 7.32 mmol)。将所得溶液在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。将残余物部分溶解在乙醇 (75 mL) 中, 添加甲基胍 (1.046 mL, 19.86 mmol), 并将混合物在60℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 通过旋转蒸发浓缩溶液并将1 N氯化铵水溶液添加至残余物, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱, 用庚烷中的0%至50%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物 (3.06 g, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 493/495 (M+H)⁺。

[3321] 实施例143B

[3322] (5aS,6S,9aS) -3-(4-溴苯基)-2,6-二甲基9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮

[3323] 将实施例143A (3.05 g, 6.18 mmol) 溶解在二氧杂环己烷中的4 N盐酸溶液 (15.5 mL) 中。然后添加水 (1.5 mL) 并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供 (2.64 g, 95%) 的标题化合物。MS (ESI+) m/z 449/451 (M+H)⁺。

[3324] 实施例143C

[3325] (5aS,6S,9aS) -2,6-二甲基-9a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基)苯基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮

[3326] 将实施例143B (0.300 g, 0.668 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪 (II) (0.049 g, 0.067 mmol)、碳酸铯 (0.653 g, 2.00 mmol) 和吡啶-4-硼酸 (0.246 g, 2.00 mmol) 溶解在二氧杂环己烷 (6 mL) 和水 (0.6 mL) 中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟, 然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 添加1 N氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱, 用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物 (0.21 g, 70%)。MS (ESI+) m/z 448 (M+H)⁺。

[3327] 实施例143D

[3328] (5aS,6S,10aS) -2,6-二甲基-10a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-呔啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[3329] 将实施例143C (0.200 g, 0.447 mmol) 溶解在甲酸乙酯 (1.8 mL, 22.3 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃, 然后添加甲醇钠 (甲醇中25重量%, 1.0 mL, 4.47 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。将残余物溶解在

乙醇(4.5 mL)和二氯乙烷(1.5 mL)中,然后添加盐酸羟胺(0.041 g, 0.599 mmol)并将混合物在50℃下加热18小时。冷却至环境温度后,通过旋转蒸发浓缩溶液。将所得残余物溶解在3:1的异丙醇和氯仿的混合物中,然后用1 N碳酸氢钠水溶液萃取。将有机级分经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩至残余物,将该残余物溶解在二氯甲烷中。将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用甲醇中的0%至5%二氯甲烷洗脱以提供标题化合物(0.138 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J*=16.5, 2.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 473 (M+H)⁺。

[3330] 实施例143E

[3331] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(吡啶-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[3332] 将实施例143D(0.120 g, 0.254 mmol)溶解在四氢呋喃(4.5 mL)中然后添加甲醇钠(甲醇中25重量%, 0.57 mL, 2.54 mmol)并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用3:1的异丙醇和氯仿的混合物萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供残余物。然后将该残余物溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺(4.5 mL)中并将溶液在冰浴中冷却,然后添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.0449 g, 0.157 mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后逐滴添加吡啶(0.116 mL, 1.428 mmol),移除冰浴并将所得溶液在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用3:1的异丙醇和氯仿的混合物萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中,将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.069 g, 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 471 (M+H)⁺。

[3333] 实施例144

[3334] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[3335] 实施例144A

[3336] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]呔啉-7-酮

[3337] 将实施例143B(0.300 g, 0.668 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.049 g, 0.067 mmol)、碳酸铯(0.653 g, 2.00 mmol)和嘧啶-5-硼酸(0.248 g, 2.00 mmol)溶解在二氧杂环己烷(6 mL)和水(0.6 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标

题化合物 (0.239 g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.25 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.60 (m, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.19 (d, *J*=6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 449 (M+H)⁺。

[3338] 实施例144B

[3339] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-2,6-二甲基-10a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡唑并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3340] 将实施例144A (0.225 g, 0.502 mmol) 溶解在甲酸乙酯 (2.0 mL, 25.1 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃,然后添加甲醇钠(甲醇中25重量% NaOCH₃, 1.1 mL, 5.02 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌17小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将该材料溶解在乙醇 (3.0 mL) 和二氯乙烷 (3.0 mL) 中,然后添加盐酸羟胺 (0.051 g, 0.74 mmol) 并将混合物在50℃下加热18小时。冷却至环境温度后,通过旋转蒸发浓缩溶液并将所得残余物溶解在3:1的异丙醇和氯仿的混合物中,并用1 N碳酸氢钠水溶液萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩至残余物,将该残余物溶解在二氯甲烷中。将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物 (0.15 g, 64%)。MS (ESI+) *m/z* 474 (M+H)⁺。

[3341] 实施例144C

[3342] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3343] 将实施例144B (0.150 g, 0.317 mmol) 溶解在四氢呋喃 (4.5 mL) 中然后添加甲醇钠(甲醇中25重量%, 0.7 mL, 3.17 mmol) 并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用3:1的异丙醇和氯仿的混合物萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供残余物。然后将该材料溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺 (4.5 mL) 中并将溶液在冰浴中冷却,然后添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.050 g, 0.174 mmol)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后逐滴添加吡啶 (0.128 mL, 1.584 mmol), 移除冰浴并将所得溶液在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用3:1的异丙醇和氯仿的混合物萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中,并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供作为无色固体的标题化合物 (0.09 g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 6.99 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 472 (M+H)⁺。

[3344] 实施例145

[3345] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-[4-(嘧啶-5-基)苯基]-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3346] 向实施例129F (0.056 g, 0.116 mmol) 在80%乙醇 (2 mL) 中的溶液添加(二甲基膦酸) 铂(II) 氢化络合物 (0.010 g, 0.023 mmol)。将反应混合物在90℃下加热30分钟。浓

缩溶液并通过制备型HPLC上在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上纯化残余物。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生0.036 g (62%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 1.58 - 1.73 (m, 1 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.38 (td, J=12.79, 2.17 Hz, 1 H) 2.50 (td, J=13.04, 6.56 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 3.00 (dd, J=8.57, 4.45 Hz, 2 H) 6.86 (dd, J=7.70, 1.41 Hz, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.76 (s, 4 H) 8.93 (d, J=1.41 Hz, 1 H) 9.10 (d, J=1.95 Hz, 2 H) 9.31 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 502 (M+H)⁺。

[3347] 实施例146

[3348] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-溴-4-(吗啉-4-基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3349] 实施例146A

[3350] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-4-[4-(吗啉-4-基)苯基]-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[3351] 在管中向实施例122A (0.315 g, 0.594 mmol)在二氧杂环己烷(6 mL)中的溶液中添加吗啉(0.129 mL, 1.48 mmol)、碳酸铯(0.387 g, 1.19 mmol)、乙酸钡(0.003 g, 0.012 mmol)和外消旋(1,1'-联二萘-2,2'-二基)双(二苯基膦)(0.018 g, 0.03 mmol)。将混合物用氮气鼓泡15分钟,然后将管密封并在90℃下加热20小时。将经冷却的混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分。使用12 g硅胶预装柱在Teledyne Isco Combiflash® 系统上用二氯甲烷中的0-20%甲醇洗脱纯化残余物以产生0.138 g (50%)的标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 468 (M+H)⁺。

[3352] 实施例146B

[3353] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-[4-(吗啉-4-基)苯基]-10a-苯基-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[3354] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例146A代替实施例1I制备标题化合物。

[3355] 实施例146C

[3356] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-4-[4-(吗啉-4-基)苯基]-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[3357] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例146B代替实施例1J制备标题化合物。

[3358] 实施例146D

[3359] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-4-[4-(吗啉-4-基)苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3360] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例146C代替实施例1K制备标题化合物。

[3361] 实施例146E

[3362] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-4-[3-溴-4-(吗啉-4-基)苯基]-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3363] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例146D (0.059 g, 0.120 mmol)在二甲基乙酰胺(2 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.017 g, 0.060 mmol)。将该溶液在

0℃下搅拌45分钟,然后添加吡啶(0.291 mL, 3.59 mmol)并将溶液在55℃下加热1.5小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。通过制备型HPCL在 Waters Sunfire™ C8(2) 5 μm 100Å柱(30 mm × 75 mm)上纯化残余物。使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下以产生0.015 g (22%)的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.49 - 1.64 (m, 1 H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.35 (td, J=12.85, 2.17 Hz, 1 H) 2.46 (td, J=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.99 (dd, J=8.51, 4.39 Hz, 2 H) 3.13 (ddd, J=19.46, 11.49, 4.17 Hz, 4 H) 3.92 (t, J=4.50 Hz, 4 H) 6.82 (dd, J=7.64, 1.46 Hz, 2 H) 7.15 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.54 (dd, J=8.19, 2.01 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.06 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H); MS (ESI-) *m/z* 567 (M-H)⁻, 599 (M+CH₃OH-H)⁻。

[3364] 实施例147

[3365] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3366] 实施例147A

[3367] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[3368] 使用实施例146A中描述的条件,用实施例13D代替实施例122A并用吡啶-3-胺代替吗啉制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 399 (M+H)⁺。

[3369] 实施例147B

[3370] (6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-8(6*H*)-酮

[3371] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例147A代替实施例1I制备标题化合物。MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺。

[3372] 实施例147C

[3373] (6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-*N*-(吡啶-3-基)-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-胺

[3374] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例147B代替实施例1J制备标题化合物。

[3375] 实施例147D

[3376] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3377] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例147C代替实施例1K制备标题化合物。

[3378] 实施例147E

[3379] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-9-甲腈

[3380] 在室温下将实施例147D (0.190 g, 0.449 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6 mL)中的溶液用氮气鼓泡15分钟,然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.102 g, 0.449 mmol)。15分钟后,伴随连续氮气鼓泡浓缩溶液。在24 g RediSep® 硅胶预装柱上使用

Teledyne Isco Combiflash® Rf系统用二氯甲烷中0-10%乙酸乙酯洗脱纯化残余物。通过制备型HPLC在Waters Sunfire™ C8(2) 5 μ m 100Å柱(30 mm $\times$ 75 mm)上使用乙腈(A)和水中0.1%三氟乙酸(B)梯度,在50 mL/分钟(0-0.5分钟10% A,0.5-7.0分钟线性梯度10-95% A,7.0-10.0分钟95% A,10.0-12.0分钟线性梯度95-10% A)流速下进行第二纯化以产生0.016 g (7%)的作为三氟乙酸盐的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, J=6.61 Hz, 3 H) 2.03 - 2.10 (m, 2 H) 2.30 (td, J=12.96, 2.39 Hz, 1 H) 2.45 (td, J=12.98, 6.13 Hz, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 6.89 (d, J=8.02 Hz, 2 H) 7.31 - 7.40 (m, 3 H) 7.73 - 7.82 (m, 1 H) 7.87 (dd, J=8.62, 5.80 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.99 Hz, 1 H) 9.55 (dd, J=11.01, 3.85 Hz, 1 H) 9.64 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 422 (M+H)⁺。

[3381] 实施例148

[3382] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3383] 实施例148A

[3384] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3385] 将实施例1F(4.0 g, 13.32 mmol)溶解在二氯甲烷(60 mL)中,添加溴化镁二乙醚合物(8.60 g, 33.3 mmol)然后添加*N,N*-二异丙基乙胺(6.9 mL, 39.9 mmol)并将混合物在环境温度下搅拌5分钟。然后添加3-溴苯甲酰氯(1.93 mL, 14.65 mmol)并将所得溶液在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将残余物部分溶解在乙醇(150 mL)中,添加甲基胍(2.091 mL, 39.7 mmol)。将混合物在60℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,通过旋转蒸发浓缩溶液并添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至50%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(5.98 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 493/495 (M+H)⁺。

[3386] 实施例148B

[3387] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3388] 将实施例148A(5.9 g, 11.96 mmol)溶解在二氧杂环己烷中的4 N盐酸的溶液(29.9 mL)中。添加水并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供(4.95 g, 92%)的标题化合物。MS (ESI+) m/z 449/451 (M+H)⁺。

[3389] 实施例148C

[3390] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-

2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3391] 将实施例148B (4.25 g, 9.46 mmol) 溶解在甲酸乙酯(19 mL, 236 mmol) 中并将混合物在冰浴中冷却至0℃, 然后添加甲醇钠(甲醇中25重量%, 10.5 mL, 47.3 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供3.18 g (70%) 的固体。将该固体溶解在乙醇(20 mL) 和二氯乙烷(20 mL) 中, 然后添加盐酸羟胺(0.694 g, 9.99 mmol) 并将混合物在50℃下加热18小时。冷却至环境温度后, 通过旋转蒸发浓缩溶液。将所得残余物溶解在3:1的异丙醇和氯仿的混合物中, 然后用1 N碳酸氢钠水溶液萃取。将有机级分经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩至残余物, 将该残余物溶解在二氯甲烷中。将溶液施加至硅胶快速色谱柱, 用庚烷中的0%至75%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(2.13 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (d, *J*=16.5, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 474/476 (M+H)⁺。

[3392] 实施例148D

[3393] (5*aS*,6*S*,9*aR*)-3-(3-溴苯基)-2,6-二甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3394] 将实施例148C (2.1 g, 4.43 mmol) 溶解在四氢呋喃(40 mL) 中然后添加甲醇钠(甲醇中25重量%, 9.9 mL, 44.3 mmol) 并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液, 然后用3:1的异丙醇和氯仿的混合物萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩以提供残余物。然后将该材料溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL) 中并将溶液在冰浴中冷却。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.696 g, 2.435 mmol) 并将混合物在0℃下搅拌1.5小时。然后逐滴添加吡啶(1.79 mL, 22.13 mmol), 移除冰浴并将所得溶液在50℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 添加1 N磷酸二氢钾水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中, 并将溶液施加至硅胶快速色谱柱, 用庚烷中的0%至50%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(1.53 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 6.95 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (dd, *J*=13.7,7.1, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 472/474 (M+H)⁺。

[3395] 实施例149

[3396] (5*aS*,6*S*,9*aR*)-3-(4'-氨基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3397] 将实施例148D (0.1 g, 0.212 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0155 g, 0.021 mmol)、碳酸铯(0.207 g, 0.635 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.139 g, 0.635 mmol) 溶解在二氧杂环己烷(3 mL) 和水(0.3 mL) 中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟, 然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后, 添加1 N氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过

滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至60%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.076 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.51 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31 (m, 4H), 6.98 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (dd, *J*=13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 485 (M+H)⁺。

[3398] 实施例150

[3399] *N*-{3'-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-3-基]联苯-3-基}甲磺酰胺

[3400] 将实施例148D(0.05 g, 0.106 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II)(0.0077 g, 0.0105 mmol)、碳酸铯(0.103 g, 0.318 mmol)和3-(甲基磺酰基氨基)苯基硼酸(0.068 g, 0.318 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.047 g, 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.47 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.83 (dd, *J*=13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 563 (M+H)⁺。

[3401] 实施例151

[3402] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[3-(呔嗪-4-基)苯基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-8-甲腈

[3403] 将实施例148D(0.075 g, 0.159 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II)(0.0116 g, 0.016 mmol)、碳酸铯(0.155 g, 0.476 mmol)和呔嗪-4-硼酸频那醇酯(0.098 g, 0.476 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.047 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.53 (s, 1H), 9.31 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.98 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 472 (M+H)⁺。

[3404] 实施例152

[3405] *N*-{3'-[(5a*S*,6*S*,9a*R*)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-3-基]联苯-4-基}-*N*-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[3406] 将实施例149(0.060 g, 0.124 mmol)溶解在二氯甲烷(3 mL)中然后添加三乙胺(0.086 mL, 0.619 mmol)和甲磺酰氯(0.029 mL, 0.371 mmol)。将混合物在环境温度下搅

拌18小时。然后添加1 N碳酸氢钠水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至75%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.064 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.79 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 641 (M+H)⁺。

[3407] 实施例153

[3408] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-3-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基]-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啶-8-甲腈

[3409] 将实施例148D (0.075 g, 0.159 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钨(II) (0.0116 g, 0.016 mmol)、碳酸铯(0.155 g, 0.476 mmol)和2-甲氧基嘧啶-5-硼酸(0.073 g, 0.476 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中,然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至硅胶快速色谱柱,用庚烷中的0%至75%乙酸乙酯洗脱以提供标题化合物(0.053 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.98 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 501 (M+H)⁺。

[3410] 实施例154

[3411] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3412] 实施例154A

[3413] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3414] 使用实施例23A中描述的条件,用(3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯基)硼酸代替2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10-33%乙酸乙酯洗脱纯化以产生57%收率。

[3415] 实施例154B

[3416] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,9*Z*,10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3417] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例154A代替实施例13E制备标题化合物。

[3418] 实施例154C

[3419] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,11a*S*)-2,7-二甲基-11a-苯基-5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,3]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3420] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例154B代替实施例13F制备标题化合物。

[3421] 实施例154D

[3422] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*S*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3423] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例154C代替实施例13G制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%丙酮洗脱纯化以产生37%收率。

[3424] 实施例154E

[3425] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酸甲酯

[3426] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例154D代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用庚烷中的10-33%丙酮洗脱纯化以产生67%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.46 - 1.55 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.79, 2.17 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.07, 6.51 Hz, 1 H) 2.66 - 2.74 (m, 5 H) 2.93 (dd, *J*=8.62, 4.50 Hz, 2 H) 3.05 (t, *J*=7.75 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 6.85 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 7.30 - 7.49 (m, 7 H) 8.99 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)⁺。

[3427] 实施例155

[3428] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酸

[3429] 实施例155A

[3430] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*S*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酸

[3431] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例154C代替实施例13G制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用含有0.2%乙酸的氯仿中的5%甲醇洗脱纯化以产生63%收率。

[3432] 实施例155B

[3433] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酸

[3434] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例155A代替实施例13H制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用含有0.2%乙酸的氯仿中的10%甲醇洗脱纯化以产生57%收率。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.47 - 1.60 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.35 (td, *J*=12.69, 2.06 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.12, 6.61 Hz, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.75 (t, *J*=7.70 Hz, 2 H) 2.93 (dd, *J*=8.24, 4.12 Hz, 2 H) 3.06 (t, *J*=7.70 Hz, 2 H) 6.84 (d, *J*=6.51 Hz, 2 H) 7.30 - 7.49 (m, 7 H) 8.98 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 510 (M+H+甲醇)⁺。

[3435] 实施例156

[3436] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酰胺

[3437] 实施例156A

[3438] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹啉啉-4-基]苯基}丙酰氯

[3439] 将实施例155B (0.054 g, 0.113 mmol)、草酰氯 (30 μL, 0.339 mmol) 和二甲基甲

酰胺 (0.9 μL , 0.011 mmol) 在二氯甲烷 (1.1 mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物并用甲苯将残余物共沸两次以产生标题化合物。

[3440] 实施例156B

[3441] 3-{3-[(6a*S*,7*S*,10a*R*) -9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-4-基]苯基}丙酰胺

[3442] 将实施例156A (0.056 g, 0.113 mmol) 和氢氧化铵 (75 μL , 1.129 mmol) 在二氯甲烷 (1.1 mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。浓缩混合物并通过快速色谱法在硅胶上用含有0.2%乙酸的氯仿中的25%丙酮洗脱纯化残余物以产生26%收率。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.47 - 1.54 (m, 1 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 2.34 (td, $J=12.77$, 2.22 Hz, 1 H) 2.46 (td, $J=13.09$, 6.56 Hz, 1 H) 2.60 (t, $J=7.64$ Hz, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 2.93 (dd, $J=8.57$, 4.45 Hz, 2 H) 3.08 (t, $J=7.70$ Hz, 2 H) 5.41 (d, $J=17.78$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=6.72$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.48 (m, 7 H) 8.98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 509 ($\text{M}+\text{H}+\text{甲醇}$) $^+$ 。

[3443] 实施例157

[3444] (5a*S*,6*S*,9a*R*) -3-[1-(4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3445] 实施例157A

[3446] (5a*S*,6*S*,9a*S*) -3-[1-(4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3447] 使用实施例86A中描述的条件,用(1-(4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-4-基)硼酸代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) m/z 599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[3448] 实施例157B

[3449] 4-{4-[(5a*S*,6*S*,9a*S*) -6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]-1*H*-吡唑-1-基}苄腈

[3450] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例157A代替实施例86A制备标题化合物。MS (APCI) m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[3451] 实施例157C

[3452] 4-{4-[(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*) -8-(羟基亚甲基)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-3-基]-1*H*-吡唑-1-基}苄腈

[3453] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例157B代替实施例24B制备标题化合物。

[3454] 实施例157D

[3455] 4-{4-[(5a*S*,6*S*,10a*S*) -6-甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑-3-基]-1*H*-吡唑-1-基}苄腈

[3456] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例157C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[3457] 实施例157E

[3458] (5a*S*,6*S*,9a*S*) -3-[1-(4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3459] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例157D代替实施例24D制备标题化合物。

[3460] 实施例157F

[3461] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-3-[1-(4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3462] 将实施例157E (0.055 g, 0.116 mmol)溶解在四氢呋喃(1.16 mL)中并将氮气鼓泡通过混合物10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.026 g, 0.116 mmol)并伴随继续N₂鼓泡在室温下搅拌反应混合物。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.030 g, 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.40 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (dt, *J* = 23.0, 7.1 Hz, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 471 (M+H)⁺。

[3463] 实施例158

[3464] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3465] 实施例158A

[3466] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡唑-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3467] 使用实施例86A中描述的条件,用(1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)硼酸代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 575 (M+H)⁺。

[3468] 实施例158B

[3469] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡唑-7-酮

[3470] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例158A代替实施例86A制备标题化合物。

[3471] 实施例158C

[3472] (5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡唑-7-酮

[3473] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例158B代替实施例24B制备标题化合物。

[3474] 实施例158D

[3475] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-6-甲基-10a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡唑并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3476] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例158C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 449 (M+H)⁺。

[3477] 实施例158E

[3478] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,

5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3479] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例158D代替实施例24D制备标题化合物。

[3480] 实施例158F

[3481] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3482] 将实施例158E (0.030 g, 0.067 mmol)溶解在四氢呋喃(0.70 mL)中并将N₂鼓泡通过混合物10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.015 g, 0.067 mmol)并伴随继续N₂鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1% 三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱 (60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.009 g, 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 - 1.10 (m, 3H), 1.40 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 2.35 (dd, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 31.9 Hz, 2H), 2.94 - 3.07 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.40 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 447 (M+H)⁺。

[3483] 实施例159

[3484] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3485] 实施例159A

[3486] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-*N,N*,6-三甲基-9a-苯并-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基]-4,5,5a,8,9,9a-六氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]-2(6*H*)-磺酰胺

[3487] 使用实施例86A中描述的条件,用(1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)硼酸代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 575 (M+H)⁺。

[3488] 实施例159B

[3489] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3490] 使用实施例86B中描述的条件,用实施例159A代替实施例86A制备标题化合物。

[3491] 实施例159C

[3492] (5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-6-甲基-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基]-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3493] 使用实施例24C中描述的条件,用实施例159B代替实施例24B制备标题化合物。

[3494] 实施例159D

[3495] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-6-甲基-10a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基]-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3496] 使用实施例24D中描述的条件,用实施例159C代替实施例24C制备标题化合物。MS (APCI) *m/z* 449 (M+H)⁺。

[3497] 实施例159E

[3498] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3499] 使用实施例24E中描述的条件,用实施例159D代替实施例24D制备标题化合物。

[3500] 实施例159F

[3501] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-6-甲基-7-氧代-9a-苯基-3-[1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3502] 将实施例159E (0.02 g, 0.045 mmol)溶解在四氢呋喃(0.45 mL)中并将N₂鼓泡通过混合物10分钟。然后添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.010 g, 0.045 mmol)并伴随继续N₂鼓泡将反应混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并在反相Waters HPLC上使用Nova-Pak® HR C18, 6 μm, 60 Å, 40 mm × 100 mm, PrepPak预装柱用0.1%三氟乙酸水溶液中的10-90%乙腈梯度洗脱(60 mL/分钟)纯化残余物以产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(0.002 g, 10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.84 (dd, *J* = 16.5, 9.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.43 (m, 3H), 7.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 447 (M+H)⁺。

[3503] 实施例160

[3504] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡唑-8-甲腈

[3505] 实施例160A

[3506] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*S*)-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡唑-7,2'-[1,3]二氧戊环]和外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡唑-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3507] 将实施例2J(0.797 g, 2.42 mmol)和甲基胍(0.245 g, 5.3 mmol)在乙醇(50 mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟然后加温至约65℃1小时。然后将反应混合物在60℃下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物。将残余物吸收在乙醇中并浓缩(3 ×)。通过柱色谱法(硅胶己烷中50 %乙酸乙酯,然后二氯甲烷中5 to 10 %甲醇)纯化残余物以产生0.36 g (44 %)的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 339 (M+H)⁺。

[3508] 实施例160B

[3509] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*S*)-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡唑-7-酮和外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡唑-7-酮

[3510] 将来自实施例160A的化合物(0.36 g, 1.06 mmol)和盐酸(1 N, 6 mL)在甲醇(30 mL)中的混合物在室温下搅拌约3.5小时,然后减压下浓缩。将残余物分配在乙酸乙酯(100 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)之间。将有机级分用盐水(10 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩以产生0.36 g, (100%)的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 295 (M+H)⁺。

[3511] 实施例160C

[3512] 外消旋-(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,

8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮和外消旋-(5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-9a-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]呔啶-7-酮

[3513] 将甲醇钠(甲醇中30 % w/w, 2 mL)逐滴添加至来自实施例160B的混合物(0.36 g, 1.22 mmol)在甲酸乙酯(50 mL)中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物分配在乙酸乙酯(100 mL)和饱和磷酸二氢钾水溶液(20 mL)之间。将有机层干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生0.345 g (88 %)的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 323 (M+H)⁺。

[3514] 实施例160D

[3515] 外消旋-(5aS,6S,10aS)-1,6-二甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1H-呔啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑和外消旋-(5aS,6S,10aS)-2,6-二甲基-10a-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2H-呔啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3516] 将实施例160C(0.345 g, 1.07 mmol)和乙醇/水中的0.1 M盐酸羟胺(9/1 v/v, 16 mL, 1.6 mmol)的混合物在室温下搅拌过夜然后在65℃下在弱真空度下加热直至干燥。将残余物吸收在乙醇中并在真空下干燥。将该过程重复3次。通过柱色谱法(硅胶,己烷中50 to 100 %乙酸乙酯,然后二氯甲烷中4 to 5%甲醇)纯化残余物以产生0.225 g (66 %)的标题化合物。MS (APCI) *m/z* 320 (M+H)⁺。

[3517] 实施例160E

[3518] 外消旋-(5aS,6S,9aS)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-苯并[g]呔啶-8-甲腈和外消旋-(5aS,6S,9aS)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2H-苯并[g]呔啶-8-甲腈

[3519] 将甲醇钠(甲醇中30% w/w, 0.7 mL)添加至来自实施例160D的混合物(0.225 g, 0.70 mmol)在甲醇/四氢呋喃(1/1 v/v, 20 mL)中的溶液中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物分配在乙酸乙酯(100 mL)和饱和磷酸二氢钾水溶液(20 mL)之间。将有机层干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生0.237 g (100%)的标题化合物。

[3520] 实施例160F

[3521] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔啶-8-甲腈

[3522] 将来自实施例161E的混合物(0.237 mg, 0.74 mmol)溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(117 mg, 0.41 mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌1.75小时。添加吡啶(0.6 mL, 7.4 mmol)并将反应混合物加热至60℃2.75小时。在减压下浓缩反应混合物并通过柱色谱法(硅胶,己烷中30 %乙酸乙酯)纯化残余物以产生(0.014 g, 6%)的作为相对于实施例161第一洗脱的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 6.9, 16.6 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 7.4, 11.6, 16.5 Hz, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 318 (M+H)⁺。

[3523] 实施例161

[3524] 外消旋-(5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]呔啶-8-甲腈

[3525] 作为来自实施例160F中描述的色谱法的第二洗脱组分回收标题化合物(0.045 g, 19%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 2.6, 7.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 5.4, 16.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 6.1, 12.1, 16.0 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.33 (qd, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 6.0, 13.8 Hz, 1H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 318 (M+H)⁺。

[3526] 实施例162

[3527] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3528] 实施例162A

[3529] 2-苄基环己-1,3-二酮

[3530] 将苯甲醛(4.26 g, 40.1 mmol)、L-脯氨酸(0.31 g, 2.68 mmol)和二氢吡啶(3.39 g, 13.4)相继添加至环己-1,3-二酮(1.50 g, 13.4 mmol)在CH₂Cl₂ (15 mL)中的室温下的溶液中。将混合物搅拌过夜然后过滤以产生作为固体的标题化合物(1.86 g, 69%)。在减压下浓缩滤液并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中2至4% CH₃OH)纯化残余物以产生第二批次的作为固体的标题化合物(0.67 g, 25%)。MS (APCI) m/z 203 (M+H)⁺。

[3531] 实施例162B

[3532] 2-苄基-2-(3-氧代丁基)环己-1,3-二酮

[3533] 将乙烯基酮(1.16 g, 13.8 mmol)和三乙胺(2.6 mL, 19 mmol)添加至实施例162A(2.53 g, 12.5 mmol)在乙腈(25 mL)中的室温下的悬浮液中。将混合物搅拌过夜,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中5%乙酸乙酯)纯化所得残余物以产生标题化合物(2.88 g, 80%)。MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺。

[3534] 实施例162C

[3535] 8a-苄基-5-甲基-3,4,8,8a-四氢化萘-1,6(2*H*,7*H*)-二酮

[3536] 将L-苯基丙氨酸(1.32 g, 7.99 mmol)和D-樟脑磺酸(1.40 g, 6.03 mmol)添加至实施例162B(2.88 g, 10.0 mmol)在乙腈(40 mL)中的溶液中。将混合物在40℃下加热1小时,在50℃下加热1小时,在70℃下加热过夜,然后在80℃下加热4小时。在减压下浓缩混合物。将残余物用水(50 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中3-5%乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(2.38 g, 88%)。MS (APCI) 269 (M+H)⁺。

[3537] 实施例162D

[3538] 外消旋-(4a*R*,5*S*)-4a-苄基-5-羟基-1-甲基-4,4a,5,6,7,8-六氢化萘-2(3*H*)-酮

[3539] 将实施例162C(0.31 g, 1.16 mmol)在乙醇(10 mL)中的溶液在冰盐浴中冷却。经30分钟以小部分添加硼氢化钠(12 mg, 0.31 mmol)。15分钟后,添加另一小部分的硼氢化钠(3 mg, 0.08 mmol)并继续搅拌另外20分钟。经几分钟添加冰醋酸(3滴)直至气体逸出完成。在减压下浓缩溶液。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生0.31 g, (100%)的标题化合物。MS (APCI) m/z 271 (M+H)⁺。

[3540] 实施例162E

[3541] 外消旋 - (1*S*, 4*aR*, 5*S*, 8*aS*) - 4*a*-基-5-羟基-1-甲基八氢化萘-2 (1*H*) - 酮

[3542] 将容纳实施例162D (159 mg, 0.584 mmol) 和Pd/C (10% w/w, 35 mg) 在乙酸乙酯 (5 mL) 中的悬浮液的烧瓶用N₂吹扫, 然后用H₂吹扫。将混合物在H₂ (气球压力) 下搅拌过夜。添加额外的Pd/C (10% w/w, 35 mg) 并将混合物用N₂吹扫, 然后用H₂吹扫。在额外的24小时后, 将混合物过滤通过细玻璃料并将滤液在减压下浓缩以产生残余物, 使用该残余物而没有进一步纯化。将残余物吸收在甲醇 (5 mL) 中并添加甲醇钠 (甲醇中30% w/w, 2滴)。将溶液搅拌3小时并在减压下过滤。将残余物用饱和KH₂PO₄水溶液 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩并通过柱色谱法 (硅胶, CH₂Cl₂ 中10% 乙酸乙酯) 纯化以产生标题化合物 (0.080 g, 50%)。MS (APCI) *m/z* 255 (M+H-H₂O)⁺。

[3543] 实施例162F

[3544] 外消旋 - (1'*S*, 4*a'R*, 5'*S*, 8*a'S*) - 4*a'*-苄基-1'-甲基八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5'-醇

[3545] 将实施例162E (0.265 g, 0.97 mmol)、乙二醇 (0.36 g, 5.84 mmol) 和对甲苯磺酸 (催化剂) 在苯 (10 mL) 中的溶液在回流下加热3小时, 用Dean-Stark阱除去水。将溶液冷却, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.306 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 299 (M+H-H₂O)⁺。

[3546] 实施例162G

[3547] 外消旋 - (1'*S*, 4*a'R*, 8*a'S*) - 4*a'*-苄基-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5' (3'*H*)-酮

[3548] 将吡啶重铬酸盐 (0.535 g, 1.42 mmol) 添加至实施例162F (300 mg, 0.95 mmol) 在CH₂Cl₂ (15 mL) 中的溶液中。将混合物搅拌过夜并过滤通过硅藻土垫。在减压下浓缩滤液并通过柱色谱法 (硅胶, 己烷中20% 乙酸乙酯) 纯化所得残余物以产生标题化合物 (0.265 g, 89%)。MS (APCI) *m/z* 315 (M+H)⁺。

[3549] 实施例162H

[3550] 外消旋 - (1'*S*, 4*a'R*, 6'*Z*, 8*a'S*) - 4*a'*-苄基-6'-(羟基亚甲基)-1'-甲基六氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-5' (3'*H*)-酮

[3551] 将氢化钠 (60% w/w分散在矿物油中, 0.178 g, 4.45 mmol) 添加至实施例162G (0.280 g, 0.89 mmol) 和甲酸乙酯 (1.32 g, 17.8 mmol) 在四氢呋喃 (15 mL) 中的溶液中。将混合物缓慢加热至65℃同时放出剧烈的气体几分钟。继续在65℃下加热额外的2小时。然后将反应混合物在冰浴中冷却, 用饱和KH₂PO₄水溶液 (20 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.42 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 343 (M+H)⁺。

[3552] 实施例162I

[3553] 外消旋 - (5*aS*, 6*S*, 9*aR*) - 9*a*-苄基-2,6-二甲基-2,4,5,5*a*,6,8,9,9*a*-八氢螺[苯并[*g*]呔啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3554] 将实施例162H (以上获得的全部, ≤ 0.89 mmol) 和甲基肼 (0.082 g, 1.78 mmol) 在乙醇 (5.5 mL) 中的溶液在50℃下加热3小时。添加乙酸 (3滴) 并继续在50℃下加热2

小时。将溶液冷却,在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中25%乙酸乙酯)纯化以产生作为第二洗脱异构体的标题化合物(0.138 g, 44%)。MS (APCI) m/z 353 (M+H)⁺。

[3555] 实施例162J

[3556] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-基-2,6-二甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3557] 将盐酸水溶液添(1 N, 0.5 mL)加至实施例162I(0.138 g, 0.39 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的室温下的溶液中。将溶液搅拌2天,用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.120 g, 99%)。MS (APCI) m/z 309 (M+H)⁺。

[3558] 实施例162K

[3559] 外消旋-(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-9a-苄基-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3560] 将甲醇钠(甲醇中30% w/w, 1.2 g)逐滴添加至实施例162J(0.21 g, 0.68 mmol)在甲酸乙酯(6 mL)中的0℃溶液中。将溶液加温至室温并搅拌过夜。将混合物在冰浴中冷却,通过添加饱和KH₂PO₄水溶液(25 mL)淬灭并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.23 g, 100%)。MS (APCI) m/z 337 (M+H)⁺。

[3561] 实施例162L

[3562] 外消旋-(5a*S*,6*S*,10a*S*)-10a-苄基-2,6-二甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3563] 将盐酸羟胺(0.071 g, 1.02 mmol)和实施例162K(0.23 g, 0.68 mmol)在乙醇(5 mL)和水(0.5 mL)中的混合物在50℃下加热3小时,冷却至室温,搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.23 g, 100%)。MS (APCI) m/z 334 (M+H)⁺。

[3564] 实施例162M

[3565] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3566] 将甲醇钠(甲醇中30% w/w, 1.2 g)逐滴添加至实施例162L(0.23 g, 0.68 mmol)在四氢呋喃(5 mL)和甲醇(1 mL)中的室温下的溶液中。将溶液在50℃下加热2小时,冷却至室温并在减压下浓缩。将饱和KH₂PO₄水溶液(25 mL)添加至残余物并将混合物用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中15-20%乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(0.150 g, 66%)。MS (APCI) m/z 334 (M+H)⁺。

[3567] 实施例162N

[3568] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3569] 将实施例162M(0.150 g, 0.45 mmol)的溶液溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.077 g, 0.27 mmol)并

将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时。添加吡啶(0.6 mL)并将反应在60℃下加热3小时。在减压下浓缩反应混合物并在真空下干燥。通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中5 %乙酸乙酯)纯化粗残余物以产生标题化合物(0.100 g, 67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.73-6.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 6.8, 16.5 Hz, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 2.9, 12.9 Hz, 1H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 332 (M+H)⁺。

[3570] 实施例163

[3571] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3572] 实施例163A

[3573] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]吡啶-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3574] 作为来自实施例162I中描述的色谱法的第一洗脱化合物分离标题化合物: 0.078 g, (25%)。MS (APCI) *m/z* 353 (M+H)⁺。

[3575] 实施例163B

[3576] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3577] 将盐酸水溶液(1 N, 0.5 mL)添加至实施例163A(0.105 g, 0.30 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的室温下的溶液中。将溶液搅拌2天,用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.082 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 309 (M+H)⁺。

[3578] 实施例163C

[3579] 外消旋-(5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-9a-苄基-8-(羟基亚甲基)-1,6-二甲基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3580] 将甲醇钠(甲醇中30% w/w, 0.67 g)逐滴添加至实施例163B (0.115 g, 0.37 mmol)在甲酸乙酯(5 mL)中的0℃溶液中,然后将溶液加温至室温并搅拌过夜。将混合物在冰浴中冷却,通过添加饱和KH₂PO₄水溶液(20 mL)淬灭并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.125 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 337 (M+H)⁺。

[3581] 实施例163D

[3582] 外消旋-(5a*S*,6*S*,10a*S*)-10a-苄基-1,6-二甲基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3583] 将盐酸羟胺(0.039 g, 0.57 mmol)和实施例163C 0.125 g, 0.37 mmol)在乙醇(4 mL)和水(0.2 mL)中的混合物在50℃下加热3小时,冷却至室温,搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩以产生标题化合物(0.125 g, 100%)。MS (APCI) *m/z* 334 (M+H)⁺。

[3584] 实施例163E

[3585] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[3586] 将甲醇钠(甲醇中30% w/w, 0.67 g)添加至实施例163D(均为以上获得, ≤ 0.37 mmol)在四氢呋喃(4 mL)和甲醇(1 mL)中的室温下的溶液中。将溶液在50℃下加热4小时,冷却至室温并在减压下浓缩。将饱和KH₂PO₄水溶液(25 mL)添加至残余物并将混合物用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中20%乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(0.060 mg, 49%)。MS (APCI) m/z 334 (M+H)⁺。

[3587] 实施例163F

[3588] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-1,6-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲腈

[3589] 将实施例163E(0.060 mg, 0.18 mmol)的溶液溶解在无水*N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.031 g, 0.11 mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时。添加吡啶(0.3 mL)并将反应在60℃下加热3小时。在减压下浓缩反应混合物并在真空下干燥。通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中10 %乙酸乙酯)纯化粗残余物以产生标题化合物(0.050 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 6.77 (dt, $J = 1.6, 6.6$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 7.2, 14.5$ Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 7.4, 11.4, 16.4$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J = 2.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 8.2, 13.7$ Hz, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z 332 (M+H)⁺。

[3590] 实施例164

[3591] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-并[*g*]呔啉-8-甲腈

[3592] 实施例164A

[3593] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-3-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3594] 将1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.156 g, 0.55 mmol)添加至实施例162I(0.350 g, 0.99 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的0℃溶液中并将混合物在0℃下搅拌30分钟。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。将合并的有机级分用盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中10%乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(0.300 g, 70%)。MS (APCI) m/z 433, 431 (M+H)⁺。

[3595] 实施例164B

[3596] 外消旋-(5a*S*,6*S*,9a*R*)-9a-苄基-2,6-二甲基-3-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢螺[苯并[*g*]呔啉-7,2'-[1,3]二氧戊环]

[3597] 将实施例164A(0.300 g, 0.70 mmol)、苯基硼酸(0.170 g, 1.39 mmol)和磷酸钾(0.443 g, 2.09 mmol)在二甲氧基乙烷(6 mL)和*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中的溶液用 N₂鼓泡10分钟。然后添加四(三苯基膦)钯(0) (0.056 g, 0.049 mmol)并将混合物用N₂鼓泡另外10分钟。将容器密封并在90℃下加热24小时。将混合物冷却,用水(25 mL)稀释并用乙

酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩并通过柱色谱法 (硅胶, 己烷中 40% 乙酸乙酯) 纯化以产生标题化合物 (0.350 g, 100%)。MS (APCI) m/z 429 (M+H)⁺。

[3598] 实施例 164C

[3599] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) - 9a-苄基-2,6-二甲基-3-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3600] 将盐酸水溶液 (1 N, 1 mL) 添加至实施例 164C (均为以上获得, ≤ 0.70 mmol) 在四氢呋喃 (6 mL) 中的室温下的溶液中。将溶液搅拌 2 天, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩并通过柱色谱法 (硅胶, CH₂Cl₂ 中 15-20% 乙酸乙酯) 纯化以产生标题化合物 (0.211 g, 71%)。MS (APCI) m/z 385 (M+H)⁺。

[3601] 实施例 164D

[3602] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*) - 9a-苄基-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-3-苯基-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3603] 将甲醇钠 (甲醇中 30% w/w, 0.96 g) 逐滴添加至实施例 164C (0.205 g, 0.53 mmol) 在甲酸乙酯 (10 mL) 中的 0°C 溶液中, 并将溶液加温至室温并搅拌过夜。将混合物在冰浴中冷却, 通过添加饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (25 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.225 g, 100%)。MS (APCI) m/z 413 (M+H)⁺。

[3604] 实施例 164E

[3605] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 10a*S*) - 10a-苄基-2,6-二甲基-3-苯基-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3606] 将盐酸羟胺 (0.055 g, 0.80 mmol) 和实施例 164D (均为以上获得, ≤ 0.53 mmol) 在乙醇 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中的混合物在 50°C 下加热 3 小时, 冷却至室温, 搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在减压下浓缩以产生标题化合物 (0.215 g, 99%)。MS (APCI) m/z 410 (M+H)⁺。

[3607] 实施例 164F

[3608] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) - 9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3609] 将甲醇钠 (甲醇中 30% w/w, 0.96 g) 添加至实施例 164E (0.215 g, 0.53 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 和甲醇 (1 mL) 中的室温下的溶液中。将溶液在 50°C 下加热 4 小时, 冷却至室温, 搅拌过夜并在减压下浓缩。将饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25 mL) 添加至残余物并将混合物用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩并通过柱色谱法 (硅胶, CH₂Cl₂ 中 10% 乙酸乙酯) 纯化以产生标题化合物 (0.175 g, 81%)。MS (APCI) m/z 410 (M+H)⁺。

[3610] 实施例 164G

[3611] 外消旋 - (5a*S*, 6*S*, 9a*R*) - 9a-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3612] 将实施例164F (0.175 g, 0.43 mmol) 的溶液溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中并将溶液冷却至0℃。添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.073 g, 0.26 mmol)并将反应在0℃下搅拌1小时。添加吡啶(0.6 mL)并将反应在60℃下加热4小时。在减压下浓缩反应混合物并在真空下干燥。通过柱色谱法(硅胶,CH₂Cl₂中25 %乙酸乙酯)纯化粗残余物以产生标题化合物(0.130 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.82 (dd, *J* = 2.8, 6.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 7.7, 10.8, 16.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 2.9, 12.8 Hz, 1H), 1.83-2.04 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 408 (M+H)⁺。

[3613] 实施例165

[3614] 外消旋-(5*aS*,6*S*,9*aR*)-9*a*-苄基-2,6-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-8-甲酰胺

[3615] 将实施例164G(0.040 mg, 0.0989 mmol)和(二甲基膦酸)铂(II)氢化络合物(0.013 mg, 0.0308 mmol)在乙醇(0.8 mL)和水(0.2 mL)中的混合物加热至90℃2小时。将混合物冷却,直接装载在硅胶上并通过柱色谱法(硅胶,己烷中0%至100% %乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(0.036 g, 86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 2.9, 6.4 Hz, 2H), 5.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.50-2.66 (m, 3H), 2.18 (dt, *J* = 3.0, 12.7 Hz, 1H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (APCI) *m/z* 426 (M+H)⁺。

[3616] 实施例166

[3617] 3'-[(5*aS*,6*S*,9*aR*)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9*a*-苯基-4,5,5*a*,6,7,9*a*-六氢-2*H*-苯并[*g*]呔啉-3-基]联苯-3-甲酸

[3618] 将实施例148D (0.050 g, 0.106 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0077 g, 0.0106 mmol)、碳酸铯(0.103 g, 0.318 mmol)和3-羧基苯硼酸(3-boronobenzoic acid) (0.053 g, 0.318 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用氯仿/异丙醇的3/1混合物萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至快速色谱柱。通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至75%乙酸乙酯洗脱实现纯化以提供标题化合物(0.021 g, 39%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 514 (M+H)⁺。

[3619] 实施例167

[3620] (5*aS*,6*S*,9*aR*)-2,6-二甲基-7-氧代-9*a*-苯基-3-[3-(1*H*-吡啶-4-基)苯基]-4,5,

5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔唑-8-甲腈

[3621] 将实施例148D (0.100 g, 0.212 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0155 g, 0.021 mmol)、碳酸铯(0.207 g, 0.635 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.123 g, 0.635 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用氯仿/异丙醇的3/1混合物萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将所得溶液施加至快速色谱柱。通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱实现纯化以提供标题化合物(0.027 g, 28%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) TM ppm 8.51 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 460 (M+H)⁺。

[3622] 实施例168

[3623] N-({3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔唑-3-基]联苯-4-基}甲基)甲磺酰胺

[3624] 将实施例148D (0.05 g, 0.106 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0077 g, 0.0105 mmol)、碳酸铯(0.103 g, 0.318 mmol)和(4-甲磺酰基氨基甲基苯基)硼酸(0.073 g, 0.318 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将所得溶液施加至快速色谱柱。通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱实现纯化以提供标题化合物(0.052 g, 85%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) TM ppm 8.50 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.1 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.41 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 577 (M+H)⁺。

[3625] 实施例169

[3626] N-{3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔唑-3-基]联苯-4-基}甲磺酰胺

[3627] 将实施例148D (0.100 g, 0.212 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0155 g, 0.021 mmol)、碳酸铯(0.207 g, 0.635 mmol)和(4-甲磺酰基氨基)苯基硼酸(0.137 g, 0.635 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)和水(0.3 mL)中。然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用氯仿/异丙醇的3/1混合物萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得残余物溶解在二氯甲烷中并将溶液施加至快速色谱柱。通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱实现纯化以提供标题化合物(0.103 g, 86%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) TM ppm 8.50 (s, 1H), 7.62 (m, 5H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 6.98 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.87 (s, 3H),

3.08 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺。

[3628] 实施例170

[3629] (5aS,6S,9aR)-3-(4'-羟基联苯-3-基)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔啉-8-甲腈

[3630] 将实施例148D (0.05 g, 0.106 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0077 g, 0.0105 mmol)、碳酸铯 (0.103 g, 0.318 mmol) 和4-羟苯基硼酸 (0.044 g, 0.318 mmol) 溶解在二氧杂环己烷 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中,然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱纯化以提供标题化合物 (0.033 g, 64%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.30 (m, 4H), 6.98 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺。

[3631] 实施例171

[3632] 3'-[(5aS,6S,9aR)-8-氰基-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]呔啉-3-基]联苯-4-甲酰胺

[3633] 将实施例148D (0.05 g, 0.106 mmol)、[1,1'-双(二苯基)膦]二茂铁]二氯化钪(II) (0.0077 g, 0.0105 mmol)、碳酸铯 (0.103 g, 0.318 mmol) 和4-氨基羰基苯基硼酸 (0.052 g, 0.318 mmol) 溶解在二氧杂环己烷 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中,然后将氮气鼓泡通过混合物10分钟,然后在80℃下加热18小时。在冷却至环境温度后,添加1 N氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法用庚烷中的0%至100%乙酸乙酯洗脱纯化以提供标题化合物 (0.036 g, 66%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.99 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.15 (bs, 1H), 5.62 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺。

[3634] 实施例172

[3635] (6aS,7S,10aR)-2,7-二甲基-8-氧代-10a-苯基-4-(呔嗪-4-基)-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹啉-9-甲腈

[3636] 实施例172A

[3637] (6aS,7S,10aS)-2,7-二甲基-10a-苯基-4-(呔嗪-4-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹啉-8(6H)-酮

[3638] 使用实施例23A中描述的条件,用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)呔嗪代替2-(呔喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。使用12 g RediSep® 预装柱在Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用庚烷中的66-100%乙酸乙酯洗脱实现纯化 (94%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, $J=6.61$

Hz, 3 H) 2.00 (td, $J=11.87$, 7.16 Hz, 1 H) 2.07 - 2.24 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 2.46 - 2.53 (m, 1 H) 2.62 (ddd, $J=16.16$, 7.97, 7.75 Hz, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 7.61 (dd, $J=5.10$, 2.39 Hz, 1 H) 9.29 - 9.34 (m, 2 H)。

[3639] 实施例172B

[3640] (6aS,7S,9Z,10aS) -9- (羟基亚甲基) -2,7-二甲基-10a-苯基-4- (哒嗪-4-基) -5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-8(6H) -酮

[3641] 使用实施例1J中描述的条件,用实施例172A代替实施例1I制备标题化合物。

[3642] 实施例172C

[3643] (6aS,7S,11aS) -2,7-二甲基-11a-苯基-4- (哒嗪-4-基) -5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-h]喹唑啉

[3644] 使用实施例1K中描述的条件,用实施例172B代替实施例1J制备标题化合物。

[3645] 实施例172D

[3646] (6aS,7S,10aS) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-基-4- (哒嗪-4-基) -5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3647] 使用实施例1L中描述的条件,用实施例172C代替实施例1K制备标题化合物。MS (APCI+) m/z 410 (M+H)⁺。

[3648] 实施例172E

[3649] (6aS,7S,10aR) -2,7-二甲基-8-氧代-10a-基-4- (哒嗪-4-基) -5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3650] 向在冰水浴中冷却至0℃的实施例172D (0.075 g, 0.183 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中的溶液添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(0.029 g, 0.101 mmol)。将该溶液在0℃下搅拌45分钟,然后添加吡啶(0.296 mL, 3.66 mmol)。将反应溶液在55℃下加热1小时。将经冷却的溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相并浓缩。通过快速色谱法在配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf系统上用二氯甲烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.027 g (36%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.36 (td, $J=12.82$, 2.33 Hz, 1 H) 2.48 (td, $J=13.07$, 6.51 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.97 - 3.06 (m, 2 H) 6.81 (dd, $J=7.54$, 1.79 Hz, 2 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.75 (dd, $J=5.26$, 2.33 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.41 (d, $J=5.20$ Hz, 1 H) 9.49 (d, $J=1.30$ Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺, 440 (M+CH₃OH+H)⁺。

[3651] 实施例173

[3652] (6aS,7S,10aR) -7-甲基-2-[4- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯基] -8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-9-甲腈

[3653] 实施例173A

[3654] 4-[(6aS,7S,10aR) -9-氰基-7-甲基-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[h]喹唑啉-2-基] -N-[(1Z) -N-羟基乙亚胺基(hydroxyethanimidoyl)] 苯甲酰胺

[3655] 将草酰氯(0.287 mL, 3.28 mmol) 和一滴N,N-二甲基甲酰胺添加至实施例77

(0.143 g, 0.328 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌1小时, 然后在真空中浓缩至干燥。将中间体羧酸氯化物吸收在二氯甲烷 (3 mL) 中。将所得混合物在冰浴中冷却并用 *N'*-羟基乙脒(hydroxyacetimidamide) (0.061 g, 0.821 mmol) 处理, 然后逐滴添加三乙胺 (0.230 mL, 1.64 mmol)。移除冰浴并将反应在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机级分经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干燥以提供标题化合物。

[3656] 实施例173B

[3657] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 7-甲基-2-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯基]-8-氧代-10a-苯基-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3658] 向实施例173A (0.162 g, 0.330 mmol) 在二氧杂环己烷 (4 mL) 中的溶液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧磷杂环己烷(trioxatriphosphorinane)-2,4,6-三氧化物在乙酸乙酯 (0.577 mL, 0.989 mmol) 中的50%溶液。将溶液在95℃下加热6小时然后在室温下搅拌3天。将反应溶液通过缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 淬灭, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机级分并使用配备有12 g RediSep® 预装柱的Teledyne Isco Combiflash® Rf用庚烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱纯化残余物以产生0.051 g (33%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.59 - 1.75 (m, 1 H) 2.01 (dd, *J*=13.93, 7.75 Hz, 1 H) 2.39 (td, *J*=12.82, 2.11 Hz, 1 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 3.01 - 3.24 (m, 2 H) 6.85 (dd, *J*=7.81, 1.63 Hz, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 8.21 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 8.55 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.82 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 474 (M+H)⁺。

[3659] 实施例174

[3660] (6a*S*, 7*S*, 10a*R*) - 10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3661] 实施例174A

[3662] (6a*S*, 7*S*, 10a*S*) - 10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[3663] 使用实施例17A中描述的条件, 用实施例67D代替实施例13D制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的0-80%丙酮洗脱纯化以产生40%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.23 - 2.30 (m, 1 H) 2.37 - 2.56 (m, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 3.06 (dt, *J*=16.64, 7.40 Hz, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.68 - 3.72 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.89 Hz, 2 H) 7.56 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 417.3 (M+H)⁺。

[3664] 实施例174B

[3665] (6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*) - 9-(羟基亚甲基)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5,6a,7,9,10,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-8(6*H*)-酮

[3666] 使用实施例13F中描述的条件, 用实施例174A代替实施例13E制备标题化合物。

[3667] 实施例174C

[3668] (6a*S*, 7*S*, 11a*S*) - 11a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-

5,6,6a,7,11,11a-六氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹唑啉

[3669] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例174B代替实施例13F制备标题化合物。

[3670] 实施例174D

[3671] (6a*S*,7*S*,10a*S*)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3672] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例174C代替实施例13G制备标题化合物。

[3673] 实施例174E

[3674] (6a*S*,7*S*,10a*R*)-10a-(4-甲氧基苯基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-5,6,6a,7,8,10a-六氢苯并[*h*]喹唑啉-9-甲腈

[3675] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例174D代替实施例13H制备标题化合物。通过制备型薄层色谱法用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的5%甲醇洗脱实现纯化以产生27%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.72 Hz, 3 H) 1.23 - 1.34 (m, 1 H) 2.00 (dd, *J*=13.93, 8.19 Hz, 1 H) 2.30 (td, *J*=12.85, 2.28 Hz, 1 H) 2.46 (td, *J*=13.15, 6.67 Hz, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 3.03 (ddd, *J*=18.19, 10.00, 8.02 Hz, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.75 (d, *J*=9.00 Hz, 2 H) 6.82 - 6.88 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 472.3 (M+CH₃OH+H)⁺。

[3676] 实施例175

[3677] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3678] 实施例175A

[3679] (1'*S*,4a'*S*,8a'*S*)-4a'-[4-(甲氧基羰基)苯基]-1'-甲基-5'-氧代八氢-1'*H*-螺[1,3-二氧戊环-2,2'-萘]-6'-甲酸甲酯

[3680] 使用实施例67A中描述的条件,用实施例63F代替实施例58F制备标题化合物。通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的0-5%丙酮洗脱实现纯化以产生68%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.51 Hz, 3 H) 1.10 (td, *J*=14.10, 3.25 Hz, 1 H) 1.62 (dt, *J*=13.64, 3.37 Hz, 1 H) 1.95 - 2.09 (m, 5 H) 2.09 - 2.17 (m, 1 H) 2.23 (td, *J*=14.31, 3.14 Hz, 1 H) 2.68 (dt, *J*=18.13, 6.33 Hz, 1 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.88 - 3.97 (m, 7 H) 7.49 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H) 8.02 (d, *J*=8.57 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 417.0 (M+H)⁺。

[3681] 实施例175B

[3682] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-羟基-2,7-二甲基-5,6,6a,7,9,10-六氢-10a*H*-螺[苯并[*h*]喹唑啉-8,2'-[1,3]二氧戊环]-10a-基]苯甲酸甲酯

[3683] 使用实施例13B中描述的条件,用实施例175A代替实施例13A制备标题化合物。

[3684] 实施例175C

[3685] 4-[(6a*S*,7*S*,10a*S*)-4-羟基-2,7-二甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3686] 使用实施例13C中描述的条件,用实施例175B代替实施例13B制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (d, *J*=6.07 Hz, 3 H) 1.74 - 1.88 (m, 1 H) 1.97

- 2.11 (m, 3 H) 2.20 (dt, $J=14.58$, 8.81 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.54 - 2.70 (m, 3 H) 2.85 (dd, $J=18.60$, 6.34 Hz, 1 H) 3.19 (ddd, $J=14.50$, 7.29, 4.88 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 7.43 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 7.95 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 11.49 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 381.3 (M+H)⁺。

[3687] 实施例175D

[3688] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-4-氯-2,7-二甲基-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3689] 使用实施例13D中描述的条件,用实施例175C代替实施例13C制备标题化合物。

[3690] 实施例175E

[3691] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3692] 使用实施例17A中描述的条件,用实施例175D代替实施例13D制备标题化合物并通过快速色谱法在硅胶上用氯仿中的5%甲醇洗脱纯化以产生43%收率的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H) 2.00 - 2.18 (m, 3 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 1 H) 2.64 - 2.77 (m, 5 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 7.28 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.60 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 7.97 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 445.3 (M+H)⁺。

[3693] 实施例175F

[3694] 4-[(6a*S*, 7*S*, 9*Z*, 10a*S*)-9-(羟基亚甲基)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸乙酯

[3695] 使用实施例13F中描述的条件,用实施例175E代替实施例13E制备标题化合物。

[3696] 实施例175G

[3697] 4-[(6a*S*, 7*S*, 11a*S*)-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-6,6a,7,11-四氢[1,2]苯并噁唑并[6,5-*h*]喹啉-11a(5*H*)-基]苯甲酸乙酯

[3698] 使用实施例13G中描述的条件,用实施例175F代替实施例13F制备标题化合物。

[3699] 实施例175H

[3700] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*S*)-9-氰基-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3701] 使用实施例13H中描述的条件,用实施例175G代替实施例13G制备标题化合物。

[3702] 实施例175I

[3703] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-9-氰基-2,7-二甲基-4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3704] 使用实施例13I中描述的条件,用实施例175H代替实施例13H制备标题化合物并通过制备型薄层色谱法用含有0.2%氢氧化铵的氯仿中的5%甲醇洗脱纯化以产生16%收率的作为相对于实施例176更极性化合物的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, $J=6.07$ Hz, 3 H) 1.28 - 1.33 (m, 1 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 3.08 (ddd, $J=18.03$, 10.06, 8.13 Hz, 1 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 6.94 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.99 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 500.3 (M+CH₃OH+)

H)⁺。

[3705] 实施例176

[3706] 4-[(6a*S*, 7*S*, 10a*R*)-4-(4-溴-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-9-氰基-2,7-二甲基-8-氧代-6,6a,7,8-四氢苯并[*h*]喹唑啉-10a(5*H*)-基]苯甲酸甲酯

[3707] 作为在实施例175I的合成中相对于实施例175I较不极性的化合物以13%收率分离标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, *J*=5.64 Hz, 3 H) 1.28 - 1.34 (m, 1 H) 1.58 - 1.66 (m, 1 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.63 (d, *J*=26.13 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.91 - 7.05 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 8.97 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 578.2 (M+ CH₃OH+H)⁺。

[3708] 实施例177

[3709] (5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3710] 实施例177A

[3711] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3712] 使用实施例140E中描述的条件,用实施例97A代替实施例140D并用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)哒嗪制备标题化合物(79%收率)。MS (APCI+) *m/z* 373 (M+H)⁺。

[3713] 实施例177B

[3714] (5a*S*, 6*S*, 8*Z*, 9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3715] 将实施例177A (0.158 g, 0.424 mmol)溶解在甲酸乙酯(4.14 mL, 50.9 mmol)中并将混合物在冰浴中冷却至0℃,然后逐滴添加叔丁醇钾(四氢呋喃中1 M, 4.24 mL, 4.24 mmol)。然后移除冰浴并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物(0.171 g, 100%收率)。

[3716] 实施例177C

[3717] (5a*S*, 6*S*, 10a*S*)-2,6-二甲基-10a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噁唑

[3718] 使用实施例140G中描述的条件,用实施例177B代替实施例140F制备标题化合物(94%收率)。MS (APCI+) *m/z* 398 (M+H)⁺。

[3719] 实施例177D

[3720] (5a*S*, 6*S*, 9a*S*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3721] 将实施例177C (0.159g, 0.400 mmol)溶解在四氢呋喃(3 mL)中,然后添加甲醇钠(CH₃OH中25重量% NaOCH₃, 0.960 mL, 4.00 mmol)并将混合物在环境温度下搅拌18小时。添加1 N磷酸二氢钾水溶液直至中性pH,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩以提供标题化合物(0.159g, 100%收率)。

[3722] 实施例177E

[3723] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3724] 使用实施例97F中描述的条件,用实施例177D代替实施例97E制备标题化合物(58%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.76 (ddt, *J* = 16.6, 11.1, 8.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.28 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.24 (dd, *J* = 17.8, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 0.92 - 0.79 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[3725] 实施例178

[3726] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3727] 实施例178A

[3728] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3729] 使用实施例140E中描述的条件,用实施例97A代替实施例140D并用吡啶-3-基硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)哒嗪制备标题化合物(88%收率)。MS (APCI+) *m/z* 372 (M+H)⁺。

[3730] 实施例178B

[3731] (5a*S*,6*S*,8*Z*,9a*S*)-8-(羟基亚甲基)-2,6-二甲基-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-2,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7*H*-苯并[*g*]吡啶-7-酮

[3732] 使用实施例177B中描述的条件,用实施例178A代替实施例177A制备标题化合物(100%收率)。

[3733] 实施例178C

[3734] (5a*S*,6*S*,10a*S*)-2,6-二甲基-10a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-2*H*-吡啶并[7,6-*f*][1,2]苯并噻唑

[3735] 使用实施例140G中描述的条件,用实施例178B代替实施例140F制备标题化合物(100%收率)。MS (APCI+) *m/z* 397 (M+H)⁺。

[3736] 实施例178D

[3737] (5a*S*,6*S*,9a*S*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3738] 使用实施例177D中描述的条件,用实施例178C代替实施例177C制备标题化合物(95%收率)。

[3739] 实施例178E

[3740] (5a*S*,6*S*,9a*R*)-2,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2*H*-苯并[*g*]吡啶-8-甲腈

[3741] 使用实施例97F中描述的条件,用实施例178D代替实施例97E制备标题化合物(51%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 - 8.61 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (dq, *J* = 13.8, 6.8

Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.85 - 2.63 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.83 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 395 (M+H)⁺。

[3742] 实施例179

[3743] (5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3744] 实施例179A

[3745] (5aS,6S,9aS)-3-溴-1,6-二甲基-9a-苯基-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3746] 使用实施例97A中描述的条件,作为相对于实施例97A显示出较低 R_f 的次要组分分离标题化合物吡啶区域异构体(regioisomer)制备标题化合物(20%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.01 - 6.86 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.02 (ddd, $J = 13.9, 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.59 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.88 (dt, $J = 24.6, 10.6$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[3747] 实施例179B

[3748] (5aS,6S,9aS)-1,6-二甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3749] 使用实施例140E中描述的条件,用实施例179A代替实施例140D并用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)哒嗪制备标题化合物(45%收率)。MS (APCI+) m/z 373 (M+H)⁺。

[3750] 实施例179C

[3751] (5aS,6S,8Z,9aS)-8-(羟基亚甲基)-1,6-二甲基-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-1,4,5,5a,6,8,9,9a-八氢-7H-苯并[g]吡啶-7-酮

[3752] 使用实施例177B中描述的条件,用实施例179B代替实施例177A制备标题化合物(100%收率)。

[3753] 实施例179D

[3754] (5aS,6S,10aS)-1,6-二甲基-10a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,10,10a-六氢-1H-吡啶并[7,6-f][1,2]苯并噻唑

[3755] 使用实施例140G中描述的条件,用实施例179C代替实施例140F制备标题化合物(96%收率)。MS (APCI+) m/z 398 (M+H)⁺。

[3756] 实施例179E

[3757] (5aS,6S,9aS)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3758] 使用实施例177D中描述的条件,用实施例179D代替实施例177C制备标题化合物(84%收率)。

[3759] 实施例179F

[3760] (5aS,6S,9aR)-1,6-二甲基-7-氧代-9a-苯基-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈

[3761] 使用实施例97F中描述的条件,用实施例179E代替实施例97E制备标题化合物(69%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.17 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 3H), 6.98 - 6.58 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.11 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.28 - 1.11 (m, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 1H); MS (ESI+) *m/z* 396 (M+H)⁺。

[3762] 可以根据本公开内容在没有过度实验的情况下做出和执行本文公开和要求保护的所有方法。尽管已经根据优选实施方案描述了本发明的方法,但对本领域技术人员将明显的是可以在不背离本发明的概念、精神和范围的情况下将变体应用于本文描述的方法和步骤或步骤顺序中。更特别地,将明显的是可以用化学和生理学都相关的某些试剂代替本文描述的试剂,同时将获得相同或相似的结果。对本领域技术人员明显的所有这样的替代和修改被认为是在如通过权利要求书限定的本发明的精神、范围和概念内。

[3763] 参考文献

[3764] 以下参考文献通过引用特别并入本文,所述参考文献提供补充本文阐述的示例性程序或其它细节的那些示例性程序或其它细节。

[3765] Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

[3766] Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.

[3767] Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

[3768] Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

[3769] Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.

[3770] Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

[3771] Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, March 6, 2007.

[3772] Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.

[3773] Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.

[3774] Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

[3775] *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[3776] Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

[3777] Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

[3778] Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.

[3779] Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.

[3780] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

[3781] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

[3782] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.

[3783] Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.

[3784] Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

[3785] Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

[3786] Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.

- [3787] Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- [3788] Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- [3789] Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- [3790] Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- [3791] Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- [3792] Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- [3793] Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- [3794] Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- [3795] *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- [3796] McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- [3797] Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- [3798] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- [3799] Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- [3800] Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- [3801] Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- [3802] Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- [3803] Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- [3804] Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- [3805] Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- [3806] Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- [3807] Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- [3808] Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- [3809] Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- [3810] Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- [3811] Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- [3812] Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- [3813] Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- [3814] Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- [3815] Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- [3816] Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.