



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201605791 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103133682

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D205/12 (2006.01)

C07D209/52 (2006.01)

C07D401/00 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D409/08 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/26

美國

61/883,050

(71)申請人：美涅莫辛製藥公司(美國) MNEMOSYNE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：安德森 大衛 R ANDERSON, DAVID R. (US)；沃克曼 羅伯特 A VOLKMANN,

ROBERT A. (US)；曼奈迪 法蘭克 S MENNITI, FRANK S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：0 共 242 頁

(54)名稱

NR 2 B 之選擇性八氫-環戊二烯并 [C] 吡咯負向調節劑

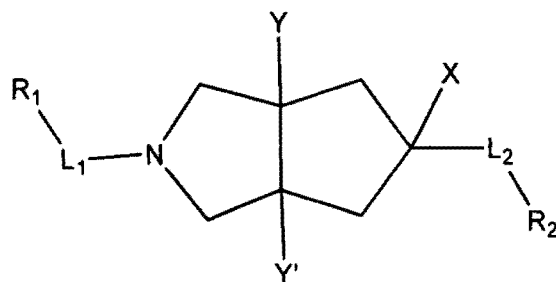
SELECTIVE OCTAHYDRO-CYCLOPENTA[C] PYRROLE NEGATIVE MODULATORS OF NR2B

(57)摘要

本發明揭示選擇性地負向調節含有 NR1/NR2B 次單元之 NMDA 受體之化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。

Compounds that selectively negatively modulate NMDA receptors containing an NR1/NR2B subunit, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and methods of treating a disease using the compounds are disclosed.

特徵化學式：



(I)

發明摘要

※ 申請案號：103133682

※ 申請日：103.9.26

※ IPC 分類：

【發明名稱】

NR2B之選擇性八氫-環戊二烯并[C]吡咯負向調節劑

SELECTIVE OCTAHYDRO-CYCLOPENTA[C] PYRROLE

NEGATIVE MODULATORS OF NR2B

【中文】

本發明揭示選擇性地負向調節含有NR1/NR2B次單元之NMDA受體之化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療疾病之方法。

【英文】

Compounds that selectively negatively modulate NMDA receptors containing an NR1/NR2B subunit, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and methods of treating a disease using the compounds are disclosed.

C07D 205/12 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/08 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

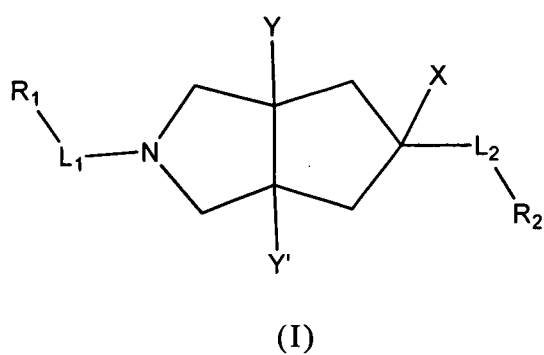
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

NR2B之選擇性八氫-環戊二烯并[C]吡咯負向調節劑

SELECTIVE OCTAHYDRO-CYCLOPENTA[C] PYRROLE

NEGATIVE MODULATORS OF NR2B

【優先權】

本申請案主張2013年9月26日申請之臨時申請案號：61/883,050之優先權，其全部揭示內容特此以引用方式併入。

【技術領域】

本發明係關於選擇性地負向調節NR1/NR2B受體活性之化合物。

【先前技術】

NMDA受體可論證地係人腦中一種重要的信號傳導機構。腦處理一系列複雜資訊以使人類運行，儲存來自過去之資訊並在當前環境下分析此資訊以做出反應並對未來做出計畫。此等極為複雜之處理係在分子水準下藉由不斷調整突觸即用於神經細胞之間通訊之節點(據估計在人腦中為約60萬億個)之強度來介導。

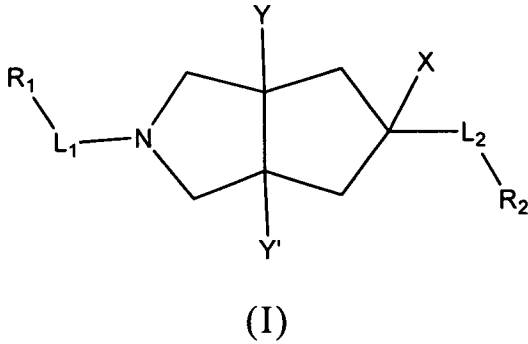
麩胺酸鹽係腦中主要興奮性神經遞質，為80%之此等突觸所利用。NMDA受體係使用麩胺酸鹽介導突觸傳遞之三類受體之一。NMDA受體在調控突觸強度中(即，在調控突觸可塑性中)發揮關鍵作用。因此，NMDA受體處於腦功能之分子核心，且具體而言學習及記憶之認知功能。此等事實構成用新藥物調節NMDA受體功能以治療眾多神經精神疾病及認知功能障礙之巨大治療效用的基礎。

人們對NMDA受體功能之分子基礎之理解愈加充分。NMDA受體由四個蛋白質次單元(兩個NR1次單元及兩個NR2次單元)構成。源自

單基因之NR1次單位廣泛表現於整個腦中且通用於所有NMDA受體。然而，四個不同NR2次單位NR2A-D係源自在不同腦區域中且由特定區域中之不同神經元群體差異表現之單獨基因。此外，個別神經元可表現不止一個NR2次單位且由該等神經元表現之個別NMDA受體可含有兩個相同的NR2次單位(例如，2個NR2B次單位)或兩個不同的次單位(一個NR2A次單位及一個NR2B次單位)。因此，選擇性地調節一個NR2次單位之活性之藥物同樣可作用於表現兩個所靶向次單位或僅一個所靶向次單位之受體。因此，需要用於與NR1/NR2B受體相關之疾病之新治療劑。

【發明內容】

在一態樣中，描述式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L₁係經一或多個選自由OH、D、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀及N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈C₂-C₄烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；或

L₁係選自由-CO-C₁-C₂伸烷基-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-C(O)NH-、-C(O)NR₁₀-、-C₁-C₃伸烷基-C(O)-C₁-C₃伸烷基-及鍵組成之群，其中該C₁-C₂伸烷基或C₁-C₃伸烷基視情況經C₁-C₄烷基取代；

各R₁₀及R_{10'}獨立地選自由以下組成之群：H；O-C₁-C₅烷基；視情

況經一或多個選自由OH、O-C₁-C₅烷基、-OP(O)(OH)₂、OP(O)O₂⁻²M₂、-OC(O)烷基、-OC(O)O烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基取代之C₁-C₆烷基；及視情況經一或多個選自由OH及O-C₁-C₅烷基組成之群之取代基取代之環烷基；

前提條件為至多一個氧連接至R₁₀及R_{10'}之任何碳；

M係單價金屬陽離子；

或R₁₀及R_{10'}與其所連接之氮一起可形成雜環；

R₁係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、-O-R₁₀、-OP(O)(OH)₂、OP(O)O₂⁻²M₂、-SH、-S-R₁₀、C₁-C₅烷基、支鏈烷基、-C₁-C₆鹵代烷基、NH₂、NHR₁₀、-C₁-C₆羥基烷基、N(R₁₀)(NR_{10'})、-NHS(O)₂R₁₀、-O-烷基芳基、-O-(CH₂)_n-C(O)-芳基及NHCOR₁₀組成之群之取代基取代；M係單價金屬陽離子；或

R₁係環烷基；

X係選自由H、鹵素、OH、O-C₁-C₆烷基、O-支鏈烷基、C₁-C₅直鏈烷基及C₁-C₅支鏈烷基組成之群；

Y及Y'獨立地係H、F或甲基；

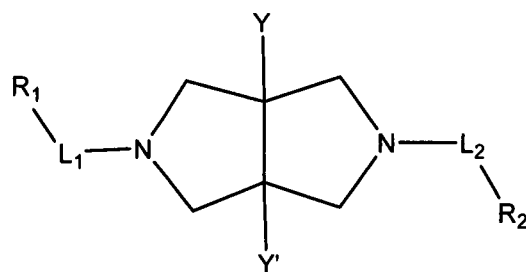
L₂係-(CH₂)_n-或-(CHR₁₁)_n-、或鍵；

各R₁₁獨立地選自由H、-C₁-C₅伸烷基-、-C(O)-C₁-C₅伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R₂係C₃-C₈環烷基；C₃-C₈雜環基、苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、C₁-C₆烷基、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、SOR₁₀、SO₂R₁₀、SO₂NHR₁₀、SO₂N(R₁₀)(R_{10'})、CONH₂、CONR₁₀及CON(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代；且

n為1、2或3。

在另一態樣中，描述式II化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L_1 係視情況經一或多個選自由H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈 C_1-C_5 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；或

L_1 係選自由 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基-、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(R_{10})-$ 及鍵組成之群；

各 R_{10} 及 $R_{10'}$ 獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由OH、 $O-C_1-C_5$ 烷基、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、OCO烷基及 $OC(O)O$ 烷基組成之群之取代基取代之 C_1-C_6 烷基，其中M係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由OH及 $O-C_1-C_5$ 烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或 R_{10} 及 $R_{10'}$ 與其所連接之氮一起可形成雜環；

R_1 係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、 $O-R_{10}$ 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、 $S-R_{10}$ 、 C_1-C_5 烷基、支鏈烷基、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R_1 係環烷基；

Y及Y'獨立地係H、F或甲基；

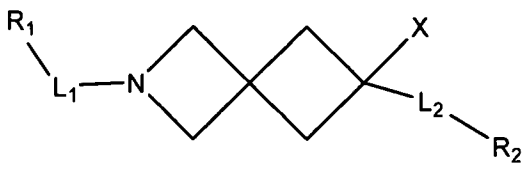
L_2 係鍵、 $(CH_2)_n$ 或 $(CHR_{11})_n$ ；

各 R_{11} 獨立地選自由 H、 $-C_1-C_5$ 伸烷基-、 $-CO-C_1-C_5$ 伸烷基-及 -伸烷基- CO -伸烷基-組成之群；

R_2 係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10'})$ 、SH、 SR_{10} 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2NHR_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10'})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR_{10}$ 及 $-C(O)N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代；且

n 為 1、2 或 3。

在另一態樣中，描述式 III 化合物：



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L_1 係視情況經一或多個選自由 H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈 C_1-C_5 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；或

L_1 係選自由 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基-、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 及 鍵組成之群；

各 R_{10} 及 $R_{10'}$ 獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由 OH、 $O-C_1-C_5$ 烷基、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OC(O)$ 烷基及 $OC(O)O$ 烷基組成之群之取代基取代之 C_1-C_6 烷基，其中 M 係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由 OH 及 $O-C_1-C_5$ 烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或 R_{10} 及 $R_{10'}$ 與其所連接之氮一起可形成雜環；

R_1 係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、 $O-R_{10}$ 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、 $S-R_{10}$ 、 C_1-C_5 烷基、支鏈烷基、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R_1 係直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基或環烷基；

X係選自由H、鹵素、OH、 $O-C_1-C_6$ 烷基、O-支鏈烷基、 C_1-C_5 直鏈烷基及 C_1-C_5 支鏈烷基組成之群；

L_2 係 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CHR_{11})_n-$ 、或鍵；

各 R_{11} 獨立地選自由H、 $-C_1-C_5$ 伸烷基-、 $-CO-C_1-C_5$ 伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R_2 係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10'})$ 、SH、 SR_{10} 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2NHR_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{10'})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR_{10}$ 及 $CON(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代；且

n為1、2或3。

本發明進一步係關於選擇性地調節含有NR2B次單元之NMDA受體之活性之化合物，該等NMDA受體涵蓋含有兩個NR2B次單元之受體或含有一個NR2B次單元與一個其他NR2次單元之組合之受體(即，NR2A/NR2B、NR2B/NR2C或NR2B/NR2D受體)。該等化合物可增加或減小含NR2B之NMDA受體之活性。本發明亦係關於該等化合物之治療用途。亦描述了包含至少一種所揭示化合物之醫藥調配物。

本文亦描述了藉由向有需要之患者投與有效量之所揭示化合物來治療該患者之易受所揭示化合物治療影響之疾病的方法。該等疾病包括不限於神經功能障礙，諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨汀頓氏病(Huntington's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症及癲癇病症；情緒失常；抑鬱症；雙極性障礙；強迫症；及

其他焦慮病症。

本發明之化合物或醫藥組合物可用於治療經歷由腦發育異常引起之功能障礙之個體，包括但不限於患有自閉及自閉譜系病症、脆弱X染色體症候群、雷特症候群(Rett Syndrome)、安琪曼症候群(Angelman syndrome)、結節性硬化症、唐氏徵候群(Down's syndrome)及其他形式之智慧障礙之彼等。

本發明進一步係關於包含有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載體之醫藥組合物。該等組合物可用於治療或預防疾病或病症。本發明包括以其醫藥學上可接受之前藥、水合物、鹽、立體異構物或混合物提供之所揭示化合物。

本發明亦包括如本文所述化合物或醫藥組合物在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療由NR1/NR2B受體介導之疾病。

本發明亦包括用於治療由NR1/NR2B受體介導之疾病之本文所述任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明之細節陳述於下文隨附描述中。儘管可在本發明之實踐或測試中使用與本文所述方法及物質類似或等效之方法及物質，但現在描述說明性方法及物質。本發明之其他特徵、目的及優點將自說明書及申請專利範圍顯而易見。在說明書及所附申請專利範圍中，除非上下文另外明確指出，否則單數形式亦包括複數形式。除非另有定義，否則本文所用所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域普通技術人員通常所理解之含義相同之含義。本說明書中所引述之所有專利及公開案皆以全文引用方式併入本文中。

定義

在本發明中使用之冠詞「一(a及an)」係指一個或一個以上(即，係指至少一個)該冠詞之文法受詞。舉例而言，「一元件」意指一個元件或一個以上元件。

除非另外指明，否則在本發明中使用之術語「及/或」意指「及」或者「或」。

術語「視情況經取代」應理解為意謂給定化學部分(例如烷基)可能(但非必定)鍵合其他取代基(例如雜原子)。舉例而言，視情況經取代之烷基可為完全飽和烷基鏈(即純烴)。或者，相同視情況經取代之烷基可具有不同於氫之取代基。舉例而言，其可沿鏈在任何點結合至鹵素原子、羥基或任何其他本文所述取代基。因此，術語「視情況經取代」意謂既定化學部分有可能含有其他官能基，但非必定具有任何其他官能基。

除非另外特別定義，否則術語「芳基」係指具有1個至2個芳族環之環狀芳族烴基，包括單環或雙環基團，諸如苯基、聯苯基或萘基。若含有兩個芳族環(雙環等)，則芳基之芳族環可以單點連接(例如，聯苯基)或可為稠合(例如，萘基)。芳基可在任何連接點視情況經一或多個取代基(例如，1個至5個取代基)取代。示例性取代基包括但不限於-H、-鹵素、-O-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烯基、-OC₁-C₆炔基、-C₁-C₆烯基、-C₁-C₆炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁-C₆烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-OC(O)OC₁-C₆烷基、NH₂、NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)NHC₁-C₆烷基及S(O)N(C₁-C₆烷基)₂。取代基自身可視情況經取代。此外，當含有兩個稠環時，本文所定義之芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等芳基之示例性環系統包括二氫茚基、茚基、四氫萘基及四氫苯并輪烯基。

除非另外特別定義，否則「雜芳基」意指5個至10個環原子之單

價單環芳族基團或多環芳族基團，其含有一或多個選自N、O或S之環雜原子，其餘環原子為C。如本文所定義之雜芳基亦意指雙環雜芳族基團，其中雜原子係選自N、O或S。芳族基團視情況獨立地經一或多個本文所述取代基取代。實例包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并呋喃基、噻唑基及其衍生物。此外，當含有兩個稠環時，本文所定義之芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等雜芳基之示例性環系統包括吡啶基、吡啶基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃、色滿基、硫色滿基、四氫喹啉基、二氫苯并噻吩及二氫苯并氧雜環己基。

「C₁-C₃烷基」係指含有1-3個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴。C₁-C₃烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基及異丙基。

「C₁-C₅烷基」係指含有1-5個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴。C₁-C₅烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基、異戊基及新戊基。

烷基通常為低碳數烷基或C₁-C₆烷基。C₁-C₆烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基及異己基。

如本文所定義之「伸烷基」係指通式-(CH₂)_n-之基團，其中n為1至6之整數。伸烷基之適合實例包括亞甲基、伸乙基及伸丙基。

術語「鹵代烷基」係指在至少一個碳處經鹵素基團(諸如氟、氯、溴、碘)取代之含有1-5個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈。如本文所定義之鹵代烷基之實例包括不限於三氟甲基、三溴甲基及1,1,1-三氟乙基。

術語「烴烷基」係指在至少一個碳處經烴基取代之含有1-5個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈。

術語「-烷基芳基」係指連接有相鄰C₁-C₆烷基之芳基，其中鍵位於烷基端。例如，諸如苄基、苯乙基或均三甲苯基之基團。

「環烷基」意指含有3-18個碳原子之單環飽和碳環。環烷基之實例包括不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降冰片烷基、降冰片烯基、10se硫代[2.2.2]辛基或10se硫代[2.2.2]辛烯基。

「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」意指含有碳及取自氧、氮或硫之雜原子之單環且其中在環碳或雜原子中無共用離域 π 電子(芳香性)；雜環基環包括但不限於氧雜環丁基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、哌喃基、噻喃基、四氫哌喃基、二氧戊環基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基S-氧化物、硫代嗎啉基S-二氧化物、六氫吡嗪基、氮雜環庚三烯基、氧雜環庚三烯基、二氮雜環庚三烯基、莨菪烷基及高莨菪烷基。

「螺環」意指兩個環經由單個原子連接之雙環環系統。環之大小、性質可係不同的或相同的。實例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。

本發明亦包括包含有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載體之醫藥組合物。代表性「醫藥學上可接受之鹽」包括例如水溶性及水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽(4,4-二胺基二苯乙烯-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴鹽、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣鹽、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯鹽、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulinate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、丙酸酯十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘苯肅酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚鹽、海巴明鹽(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基

萘甲酸鹽、碘鹽、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴鹽、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽、恩波酸鹽(einbonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘鹽及戊酸鹽。

術語「單價金屬陽離子」係指帶正電之原子元素(因失電子而質子數多於電子數之原子)。金屬陽離子之實例包括不限於週期表之單價金屬及類金屬。此等金屬陽離子包括單價鹼金屬(諸如Li、K、Na、Rb或Cs)、單價過渡金屬(諸如Cu、Au或Ag)。

術語「立體異構物」係指具有相同數目及類型之原子且彼等原子間共用相同鍵連接但三維結構不同的一組化合物。術語「立體異構物」係指此組化合物之任何成員。

術語「非鏡像異構物」係指藉由繞單鍵旋轉無法變為可重疊的一組立體異構物。例如，順式-及反式-雙鍵、在雙環系統上之內型及外型取代以及含有多個立體中心而相對組態不同之化合物均被視為非鏡像異構物。術語「非鏡像異構物」係指此組化合物之任何成員。在所示一些實例中，合成途徑可能產生單一非鏡像異構物或非鏡像異構物混合物。在一些情形下，此等非鏡像異構物係分開的且在其他情形中使用波浪形鍵來指示組態可變之結構元素。

術語「鏡像異構物」係指彼此為不可重疊鏡像之一對立體異構物。術語「鏡像異構物」係指此對立體異構物之單個成員。術語「外消旋」係指一對鏡像異構物之1:1混合物。

術語「互變異構物」係指具有相同數量及類型之原子但鍵連接不同且彼此處於平衡狀態的一組化合物。「互變異構物」係此組化合物之單個成員。通常繪示單個互變異構物，但應理解，此單個結構意欲表示可能存在之所有可能互變異構物。實例包括烯醇-酮互變異構現象。當繪示酮時，應理解，烯醇及酮形式二者均為本發明之部分。

「受試者」係哺乳動物，例如，人類、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物(諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴)。

「有效量」與化合物結合使用時為有效治療或預防受試者之如本文所述疾病之量。

如本發明中所用之術語「載體」涵蓋載體、賦形劑及稀釋劑且意指涉及將藥劑自受試者之一個器官或身體部分運送或輸送至另一個器官或身體部分的材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。

就受試者而言，術語「治療」係指改善受試者病症之至少一種症狀。治療包括治癒、改善或至少部分地減輕該病症。

除非另外指明，否則在本發明中所用之術語「病症」意指術語疾病、病況或病疾且可與該等術語互換使用。

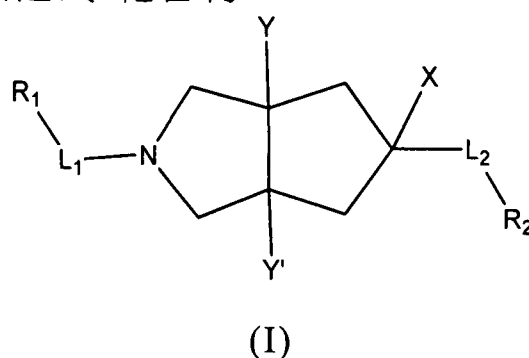
如本發明中所用之術語「投與(administer, administering或administration)」係指向受試者直接投與所揭示化合物或該所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物，或向該受試者投與可在該受試者體內形成等量活性化合物之該化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物的前藥衍生物或類似物。

如本發明中所用之術語「前藥」意指在活體內藉由代謝方式(例如，藉由水解)可轉化成所揭示化合物之化合物。此外，如本文所用之前藥係在體內無活性但自胃腸道吸收期間或吸收後通常在體內轉變

成活性化合物的藥物。前藥在體內轉化成活性化合物可以化學方式或以生物方式(即，使用酶)進行。

化合物

在一實施例中，描述式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物，其中 R_1 、 L_1 、 Y 、 Y' 、 X 、 L_2 及 R_2 係如上文在式I中所描述。

在式I化合物之一實施例中， R_1 係芳基或雜芳基，其各自經一或多個選自由OH、鹵素、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代。

在式I化合物之另一實施例中，其中 R_1 係經一個選自由OH、鹵素、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代之芳基。

在式I化合物之另一實施例中， Y 及 Y' 係氫。

在式I化合物之另一實施例中， L_2 係鍵。

在式I化合物之另一實施例中， n 為1。

在式I化合物之另一實施例中， n 為2。

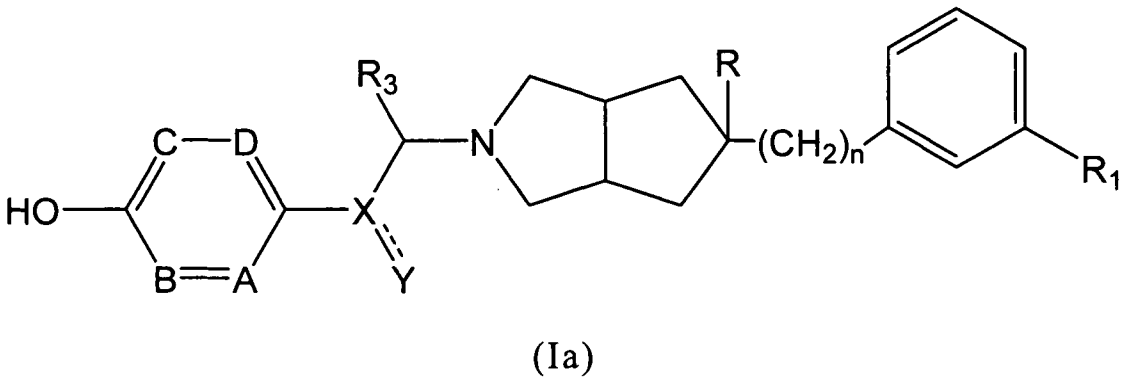
在式I化合物之另一實施例中， R_2 係視情況經一或多個鹵素、OH、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10}')$ 、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$ 、 $CONH_2$ 、 $CONR_{10}$ 、 $CON(R_{10})(R_{10}')$ 取代之苯基。

在式I化合物之另一實施例中， R_2 係經一或多個鹵素取代之苯基。

在式I化合物之另一實施例中， L_1 係經一或多個選自由OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10}')$ 組成之群之取代基取代之支鏈 C_2-C_4 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至 L_1 之任何碳。

在式I化合物之另一實施例中， L_1 係經一或多個選自由OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10}')$ 組成之群之取代基取代之直鏈 C_2-C_4 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至 L_1 之任何碳。

在本發明之另一實施例中，揭示式(Ia)化合物：



其中：

A、B、C及D獨立地係N或CH；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R_3 係H或 CH_3 ；

n 為0、1或2；

R係H、OH或R；且

R_1 係H或F。

在式Ia化合物之另一實施例中，A、B、C及D係CH。

在式Ia化合物之另一實施例中，X與Y形成羰基。

在式Ia化合物之另一實施例中，X係CH且Y係OH。

在式Ia化合物之另一實施例中， R_3 係H。

在式Ia化合物之另一實施例中，R係H。

在式Ia化合物之另一實施例中，R係OH。

在式Ia化合物之另一實施例中，n為0。

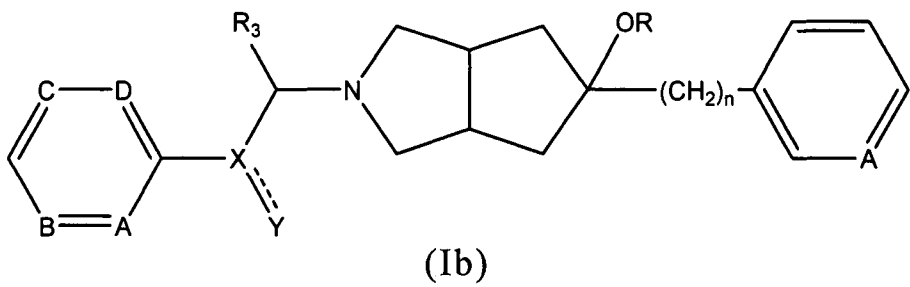
在式Ia化合物之另一實施例中，n為1。

在式Ia化合物之另一實施例中，n為2。

在式Ia化合物之另一實施例中，R₁係H。

在式Ia化合物之另一實施例中，R₁係F。

在本發明之另一實施例中，揭示式(Ib)化合物：



其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

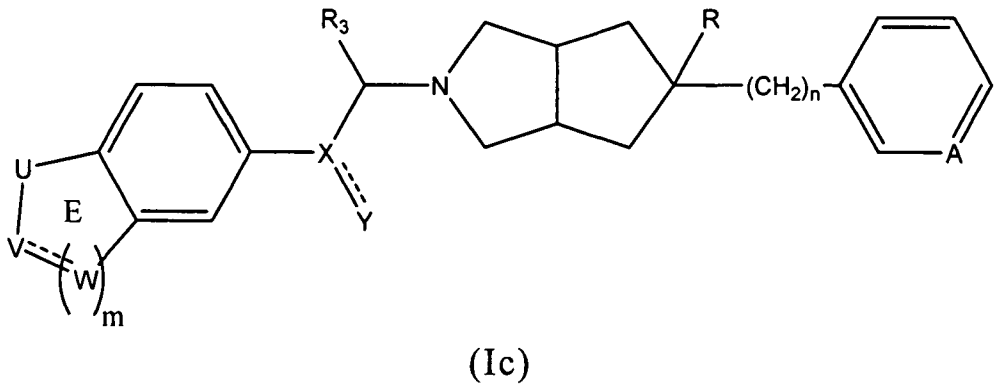
R₃係H；

n為0、1或2；

R係H或CH₃；且

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基。

在另一實施例中，揭示式(Ic)化合物：



其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自O、S、C=O、N、NR_y或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

n為0、1或2；

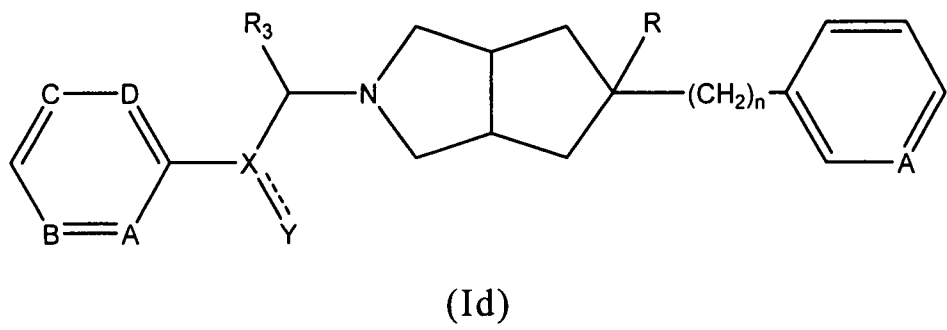
各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

在另一實施例中，揭示式(Id)化合物：



其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

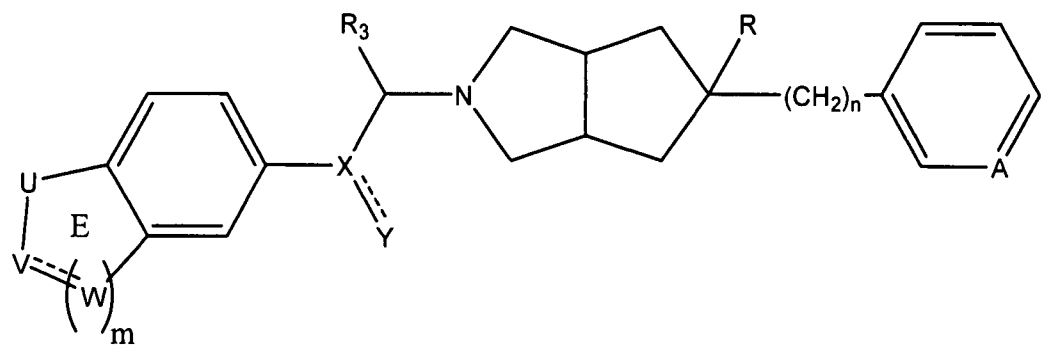
R₃係H；

n為0、1或2；

R係F；且

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基。

在另一態樣中，揭示式(Ie)化合物：



(Ie)

其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自O、S、C=O、N、NR_x或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

n為0、1或2；

各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

在一說明性實施例中，式I化合物係

5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(4-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N,5-雙(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-(5-羥基-5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺基)苯甲酸甲酯；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N,5-二苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]胺基]苯甲酸甲酯；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯

胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯

胺；

N-(3-氰基苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-

2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡

咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二
烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二

烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N,5-雙(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-

甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-

2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡

咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲

醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-

甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲

醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-八氫環戊二烯并

[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-([5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-([5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮；

外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-苯基乙-1-酮；

外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-(3-氟苯基)-2-{5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-酮；

1-(3-氟苯基)-2-[5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮；

外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羥基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羥基乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-{5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

2-{5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮；

外消旋-2-[2-羥基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮；

外消旋-2-(2-羥基-2-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[2-(3-氟苯基)-2-羥基乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-{2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-{2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-氟苯基)-2-{2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基乙基]-5-(4-氟苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-羥基-2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(4-氟苄基)-5-(4-氟苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苯基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-苯基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苯基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-第三丁基苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-第三丁基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基]-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基]-八
氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(5-羟基-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)(4-羟基苯基)甲
酮；

3-(5-羟基-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯
基)丙-1-酮；

2-(3-羟基-3-(4-羟基苯基)丙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-
醇；

2 N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯
胺；

N-(4-羟基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N,5-二苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]胺基]苯甲酸甲
酯；

N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯
胺；

N-(3-氯苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲
醯胺；

N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯
胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

4-(1-羥基-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚；

外消旋-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇；

外消旋-1-(3-甲氧基苯基)-2-{5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-醇；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氯苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氰基苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(p-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-(三氟甲基)苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(間-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮；

3-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)苯基)乙醯胺；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-羥基苯基)丙-2-酮；

N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)苯基)甲磺醯胺；

5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)二氫吲哚-2-酮；

6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯基)乙醯胺；

外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯基)甲磺醯胺；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)二氫吡啶-2-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)噻吩-3(2H)-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)噻吩-3(2H)-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)-5-(4-氟苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-(2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-側氧基乙氧基)苯基)乙酮；

2-(2-氟-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)苯氧基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-3-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(6-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(4-甲基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-2-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-5-[(4-甲基苯基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(2-甲基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(2-甲基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-2-羥基乙基]-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡嗪-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苄基)乙基)-5-(4-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苄基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苄基)乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-((3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟吡啶-3-醇；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-羥基乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基嘧啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-2-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}嘧啶-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇-3-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

外消旋-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-(5-羥基-5-(噻吩-2-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-(5-(2-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-2-(2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(吡啶-4-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(吡啶-4-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

外消旋-N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-基)甲磺酰胺；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-(5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((S)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((R)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

1-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酮；

1-([1,1'-聯苯]-3-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-苯基苯基)乙-1-酮；

1-[4-(3-氟苯基)苯基]-2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-[4-(3-甲基苯基)苯基]乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)丙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

氬化外消旋-(3aR,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

外消旋-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-2-基)乙醯胺；

(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯；

N-(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺；

外消旋-N-(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

(3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-6-(2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-羥基乙基)吡啶-3-醇；

2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-4-(2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚；

2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮氟苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}苯酚；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}苯酚；

2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙-1-酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙-1-酮；

外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇；

2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚；

外消旋-2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)苯酚；

外消旋-2-(5-羥基-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

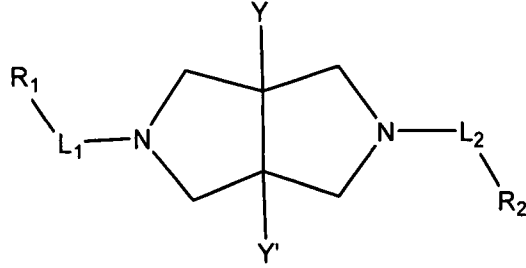
外消旋-1-(4-羥基苯基)-2-[(5R)-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]丙-1-酮；

1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

1-(4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；或

1-(4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮。

在另一實施例中，描述式II化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L₁係視情況經一或多個選自由H、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀及N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈C₁-C₅烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；

或

L_1 係選自由-C(O)-、-C(O)- C_1 - C_3 伸烷基-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R₁₀)-及鍵組成之群；

各R₁₀及R_{10'}獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由OH、O- C_1 - C_5 烷基、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、OCO烷基及OC(O)O烷基組成之群之取代基取代之 C_1 - C_6 烷基，其中M係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由OH及O- C_1 - C_5 烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或R₁₀及R_{10'}與其所連接之氮一起可形成雜環；

R₁係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、O-R₁₀、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、SH、S-R₁₀、 C_1 - C_5 烷基、支鏈烷基、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(NR_{10'})及NHCOR₁₀組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R₁係環烷基；

Y及Y'獨立地係H、F或甲基；

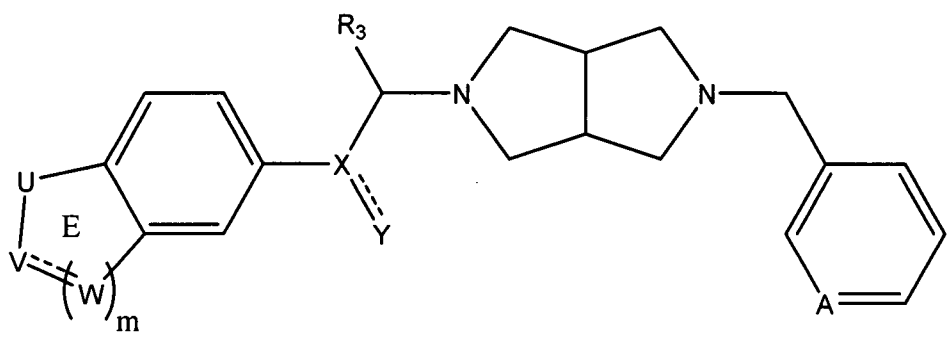
L_2 係鍵、(CH₂)_n或(CHR₁₁)_n；

各R₁₁獨立地選自由H、- C_1 - C_5 伸烷基-、-CO- C_1 - C_5 伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R₂係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂NHR₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)(R_{10'})、-C(O)NH₂、-C(O)NR₁₀及-C(O)N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代；且

n為1、2或3。

在另一實施例中，揭示式(IIa)化合物：



(IIa)

其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自O、S、C=O、N、NR_y或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

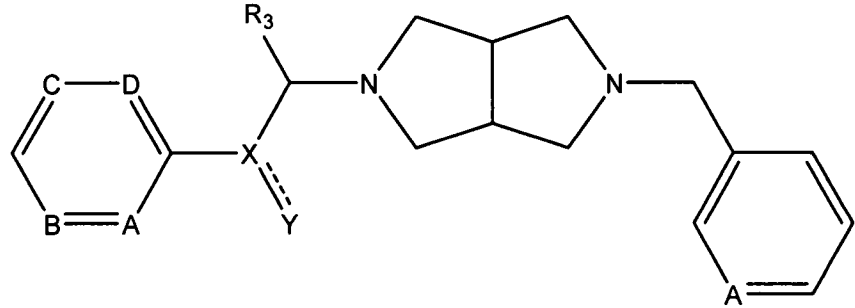
各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

在另一態樣中，揭示式(IIb)化合物：



(IIb)

其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；且

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基。

在另一實施例中，本發明係關於式II化合物，其中L₁係-C(O)-、-C(O)-C₁-C₃伸烷基-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R₁₀)-或鍵。

在式II化合物之另一實施例中，L₁係經OH取代之C₁-C₂烷基或C₁-C₂支鏈烷基。

在式II化合物之另一實施例中，L₁係-C(O)-C₁-C₃伸烷基-。

在式II化合物之又一實施例中，L₂係鍵、(CH₂)_n或(CHR₁₁)_n且n為1。

在式II化合物之另一實施例中，Y及Y'係H。

在式II化合物之另一實施例中，Y及Y'係甲基。

在其他實施例中，說明性式II化合物包括：

2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

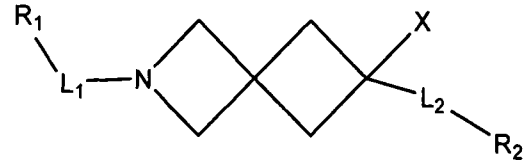
2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-3-醇；

2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；或

外消旋-4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟苯酚。

在另一態樣中，描述式III化合物：



(III)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L_1 係視情況經一或多個選自由H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈 C_1 - C_5 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳，

L_1 係選自由 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基-、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 及鍵組成之群；

各 R_{10} 及 $R_{10'}$ 獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由OH、 $O-C_1-C_5$ 烷基、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OC(O)$ 烷基及 $OC(O)O$ 烷基組成之群之取代基取代之 C_1 - C_6 烷基，其中M係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由OH及 $O-C_1-C_5$ 烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或 R_{10} 及 $R_{10'}$ 與其所連接之氮一起可形成雜環；

R_1 係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、 $O-R_{10}$ 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、 $S-R_{10}$ 、 C_1 - C_5 烷基、支鏈烷基、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R_1 係直鏈或支鏈 C_1 - C_6 烷基或環烷基；

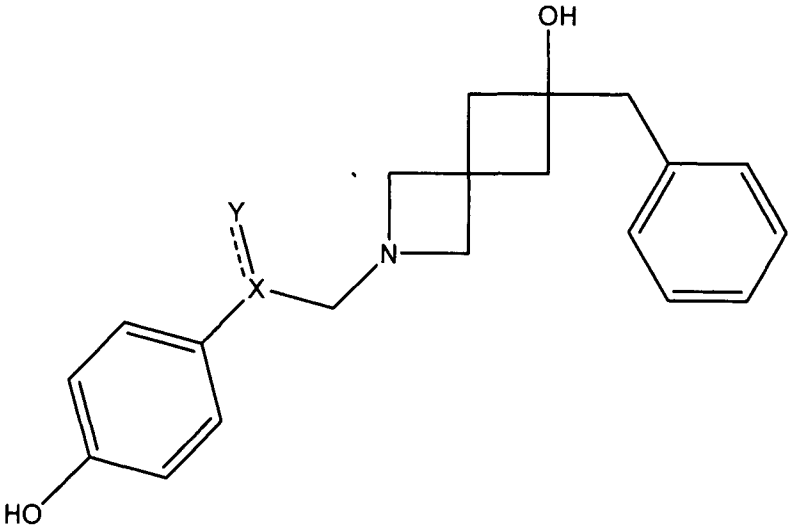
X係選自由H、鹵素、OH、O-C₁-C₆烷基、O-支鏈烷基、C₁-C₅直鏈烷基及C₁-C₅支鏈烷基組成之群；

L₂係-(CH₂)_n-或-(CHR₁₁)_n-或鍵，

各R₁₁獨立地選自由H、-C₁-C₅伸烷基-、-CO-C₁-C₅伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R₂係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂NHR₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)(R_{10'})、-C(O)NH₂、-C(O)NHR₁₀及CON(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代；且n為1、2或3。

在另一態樣中，揭示式(IIIa)化合物：



(IIIa)

其中：

X係CH或C；

Y係OH或O；本發明之其他實施例係關於式III化合物，其中L₁係經OH取代之直鏈或支鏈C₁-C₅烷基。

在式III化合物之其他實施例中，L₁係-C(O)-C₁-C₃伸烷基-。

在式III化合物之其他實施例中，L₁係-C(O)O-。

在式III化合物之其他實施例中，L₂係(CH₂)_n或(CHR₁₁)_n且n為0。

在式III化合物之又一些其他實施例中， L_2 係 $(CH_2)_n$ 或 $(CHR_{11})_n$ 且 n 為1。

在式III化合物之其他實施例中， L_2 係 $(CH_2)_n$ 或 $(CHR_{11})_n$ 且 n 為2。

在式III化合物之另一實施例中， R_2 係苯基。在式III化合物之另一實施例中， R_2 係經OH、 OR_{10} 或CN取代之苯基。

在式III化合物之另一實施例中， R_1 係 C_1 - C_6 烷基或環烷基。

在式III化合物之另一實施例中， R_1 係 C_1 - C_6 烷基。

在式III化合物之另一實施例中， R_1 係經OH取代之芳基。

在式III化合物之另一實施例中， R_1 係經OH取代之苯基。

在式III化合物之另一實施例中， R_1 係經OH取代之雜芳基。

在本發明之其他實施例中，適合式III化合物包括：

2-(6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；或
外消旋-6-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇。

在一實施例中，本發明包括式I、式II及式III化合物，其中任何氮原子皆可由氬原子替代。

在另一實施例中，亦描述了式I、式II及式III互變異構物。

使用所揭示化合物之方法

在一實施例中，本發明係關於選擇性地調節含有NR2B次單元之NMDA受體之活性之化合物，該等NMDA受體涵蓋含有兩個NR2B次單元之受體或含有一個NR2B次單元與一個其他NR2次單元之組合之受體(即，NR2A/NR2B、NR2B/NR2C或NR2B/NR2D受體)。本發明亦係關於該等化合物之治療用途。

本發明調節含NR2B之NMDA受體活性之化合物之一個治療用途係治療患有重度憂鬱症(MDD或抑鬱症)之患者。抑鬱症係長期經歷悲傷、絕望或無價值感達到顯著損害生活品質及職能能力之程度。現通

常以選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)諸如百憂解(Prozac)、左洛複(Zoloft)及較新變體治療重度憂鬱症，但此等藥劑之效果有限。另一個問題係即便此等藥物有效時，可能延遲4-6週或更久才起效，在此段時間期間患者之自殺風險增加。因此，美國食品及藥物管理局(Food and Drug Administration)已在所有抗抑鬱藥上添加關於自殺風險之黑框警告。需要抗抑鬱效力更大且起效更快速之新藥劑。

本發明化合物之另一個治療用途係治療精神分裂症。精神分裂症係衰弱性精神障礙，其涵蓋三個症狀領域：正性(幻想、妄想)、負性(畏縮)及認知性(認知能力普遍下降)。精神分裂症通常在成年早期發病並出現正性症狀；然而，其係阻止患者在症狀初次發作後恢復正常活動之慢性認知缺陷且對終身殘障負有主要責任。

鑑於含NR2B之NMDA受體在腦功能中之基本作用(參見上文)，本發明調節含NR2B之NMDA受體活性之化合物具有許多其他治療用途。本發明化合物可改善患有除精神分裂症以外之認知缺陷之個體(包括但不限於患有阿爾茲海默氏病(Alzheimer's disease)之彼等)之認知功能。該等化合物亦可用於治療創傷後壓力症候群。本發明化合物可用於治療患有神經功能障礙之個體，包括但不限於患有帕金森氏病、亨汀頓氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症及癲癇病症之彼等。本發明化合物可用於治療患有除抑鬱症以外之情緒失常之個體，包括但不限於患有雙極性障礙、強迫症及其他焦慮病症之彼等。本發明化合物可用於治療經歷由腦發育異常引起之功能障礙之個體，包括但不限於患有自閉及自閉譜系病症、脆弱X染色體症候群、結節性硬化症、唐氏徵候群及其他形式之智慧障礙之彼等。該等化合物亦可用於治療由中樞神經系統感染、暴露於毒劑或其他異源物或天然存在之毒素導致之腦功能異常。

可投與有效量之所揭示化合物來治療或預防受試者之病症及/或

預防其發生。

所揭示化合物之投與可經由用於治療劑之任何投與模式達成。此等模式包括全身或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、透皮、皮下、經陰道、經頰、經直腸或表面投與模式。

端視預期投與模式，所揭示組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如(例如)注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酹劑、乳液、糖漿、散劑、液體、懸浮液或諸如此類，有時呈單位劑量且與慣用醫藥實踐一致。同樣，其亦可呈靜脈內(推注及輸注二者)、腹膜內、皮下或肌內形式，按熟習醫藥領域者所熟知之所有使用形式投與。

說明性醫藥組合物係包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載體之錠劑及明膠膠囊，該等載體為諸如a)稀釋劑，例如，純化水、甘油三酯油(諸如氫化或部分氫化植物油、或其混合物)、玉米油、橄欖油、葵花籽油、紅花油、魚油(諸如EPA或DHA、或其酯或甘油三酯或其混合物)、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；以及用於錠劑者；c)黏合劑(視需要)，例如，矽酸鎂鋁、澱粉漿、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖類(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、蠟及/或聚乙烷基吡咯啉酮；d)崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、海藻酸或其鈉鹽、或泡騰混合物；e)吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex

355、gelucire、維生素E TGPS或其他可接受之乳化劑；及/或g)增強該化合物吸收之試劑，諸如環糊精、羥基丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

液體(尤其可注射)組合物可例如藉由溶解、分散等製備。例如，將所揭示化合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑(諸如(例如)水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及諸如此類)中或與其混合，藉此形成可注射等滲溶液或懸浮液。諸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白質等蛋白質可用於穩定所揭示化合物。

所揭示化合物亦可調配成栓劑，該栓劑可自脂肪性乳液或懸浮液製備；使用聚烷二醇諸如丙二醇作為載體。

所揭示化合物亦可以脂質體遞送系統(諸如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡)形式投與。脂質體可由含有膽固醇、硬脂胺或磷酯醯膽鹼之多種磷脂形成。在一些實施例中，將脂質組分之膜與藥物水溶液水合為包封該藥物之形成脂質層，如美國專利第5,262,564號中所述。

所揭示化合物亦可藉由使用單株抗體作為與所揭示化合物偶聯之個別載體而遞送。所揭示化合物亦可作為可靶向藥物載體與可溶性聚合物偶聯。該等聚合物可包括聚乙基吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙甲基丙烯酸醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，所揭示化合物可與可用於達成藥物控釋之一類生物可降解聚合物偶聯，例如，聚乳酸、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚脲基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。在一實施例中，所揭示化合物並未與聚合物(例如，聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)共價結合。

非經腸可注射投與通常用於皮下、肌內或靜脈內注射及輸注。注射劑可以慣用形式製備，如液體溶液或懸浮液或適於在注射前溶於

液體中之固體形式。

可分別按照慣用混合、造粒或包衣方法製備組合物，且本發明醫藥組合物可含有以重量計或以體積計約0.1%至約99%、約5%至約90%或約1%至約20%之所揭示化合物。

根據多種因素選擇利用所揭示化合物之劑量方案，該等因素包括患者之類型、種類、年齡、體重、性別及醫學病況；待治療病況之嚴重程度；投與途徑；患者之腎功能或肝功能；及所採用之特定揭示化合物。業內一般技術人員中之醫師或獸醫可易於確定並開予預防、對抗或阻止病況進展所需有效量之藥物。

當用於所示作用時，所揭示化合物之有效劑量數量視治療病況之需要在約0.5 mg至約5000 mg所揭示化合物範圍內。活體內或活體外使用之組合物可含有約0.5 mg、5 mg、20 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、1250 mg、2500 mg、3500 mg或5000 mg所揭示化合物，或在劑量列表中之一個量至另一量之範圍內。在一實施例中，該等組合物呈可刻痕之錠劑形式。

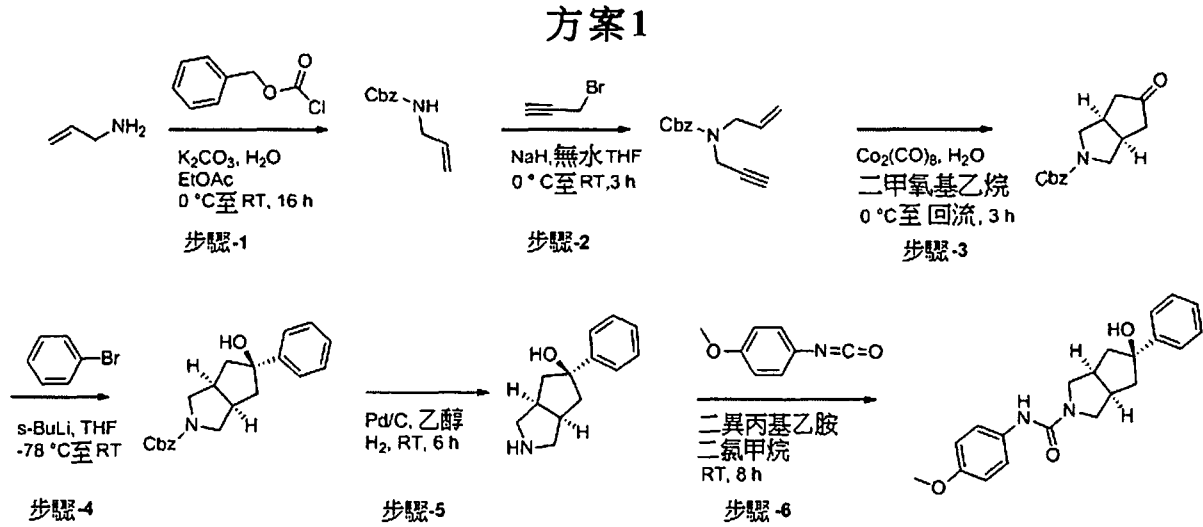
實例

藉由以下實例及合成方案來進一步說明本發明，該等實例及合成方案不欲理解為使本發明之範疇或精神受限於本文所述特定程序。應理解，提供該等實例以說明某些實施例且因此並非意欲限制本發明之範疇。應進一步理解，可訴諸於各種其他實施例、修改及其等效內容，在不背離本發明之精神及/或所附申請專利範圍之範疇之情況下，其本身可提示熟習此項技術者。

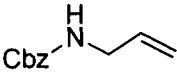
在許多實例及中間體中，在所展示分子中存在對稱平面，從而產生非掌性內消旋化合物。然而，在所描述基團之間具有相對立體化學。例如，2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮具有以絕對組態命名法命名之核心結

構。此命名法用來描述苺基相對於橋頭氫之相對組態。在此實例中，苺基取代基相對於所繪示雙環系統之較大吡咯啶環係位於外面。應理解，可能存在多種立體異構物時，其全部包括在本發明之範疇內。倘若任何取代基亦含有立體中心，則該化合物變成掌性且使用命名符「*rac*」來表示此等實例之外消旋混合物之合成。應理解，單一鏡像異構物可自此混合物分離得到且包括在本發明之範疇內。

實例1—5-羥基-N-(4-甲氧基苺基)-5-苺基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備：



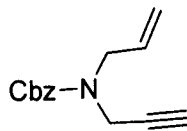
步驟-1：烯丙基胺甲酸苺酯之製備



在室溫下向 K_2CO_3 (121 g, 2.0 當量, 876.4 mmol) 於乙酸乙酯 (600 mL) 及水 (600 mL) 中之經攪拌懸浮液中添加丙-2-烯-1-胺 (20.0 g, 350.5 mmol)。將反應混合物冷卻至 $0^\circ C$ 。在 $0^\circ C$ 下將氯甲酸苺酯 (71.76 g, 420.6 mmol) 逐滴添加至上述反應混合物中。使反應混合物冷卻至室溫且攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，以碳酸氫鈉溶液 ($200\text{ mL} \times 2$)、水 ($200\text{ mL} \times 2$)、鹽水 (100 mL) 洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析 (10% 乙酸乙酯/己烷) 將其純化以獲得無色液體狀標題化合物烯丙基胺甲酸苺酯 (65 g, 產率

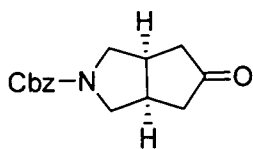
97%)。計算值(M+H)：192.09；實驗值(M+1)：192.2

步驟-2：烯丙基(丙-2-炔-1-基)胺甲酸苄酯之製備



在0℃下向氫化鈉(95%) (19.57 g, 815.8 mmol)於無水四氫呋喃(800 mL)中之經攪拌懸浮液中緩慢添加烯丙基胺甲酸苄酯(78 g, 177.0 mmol)，使反應混合物升溫至室溫且攪拌30 min。30 min後，將反應混合物冷卻至0℃，將溴丙炔溶液(80重量%於甲苯中) (159 mL, 0.62 mmol)緩慢添加至反應混合物中，且使其升溫至室溫且攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水淬滅反應混合物，以乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。以水(200 mL × 2)、鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(8%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得黃色液體狀標題化合物烯丙基(丙-2-炔-1-基)胺甲酸苄酯(74 g，產率79%)。計算值(M+H)：230.11；實驗值(M+1)：230.2

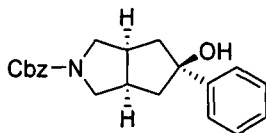
步驟-3：5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在0℃下向烯丙基(丙-2-炔-1-基)胺甲酸苄酯(40 g, 174.4 mmol)於水與二甲氧乙烷之混合物(65 mL: 400 mL)中之經攪拌溶液中添加八羰基二鈷[以己烷(己烷1-10%)潤濕，≥ 90% (Co)] (72 g, 191.9 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且加熱至100℃且攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測)，濃縮反應混合物以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(50%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得褐色固體狀標題化合物5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(33 g，產率73%)。計算值

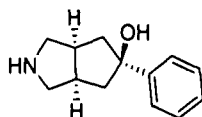
(M+H): 260.12; 實驗值(M+H): 260.2。

步驟-4: 5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在 -78°C 及 N_2 下向溴苯(6.0 g, 38.21 mmol)於無水四氫呋喃(120 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加*sec*-BuLi (1.3 M於己烷中) (43.5 mL, 57.32 mmol)。在 -78°C 下將反應混合物攪拌15 min, 然後使其升溫至 -40°C 且攪拌30 min。將反應混合物冷卻至 -78°C , 在 -78°C 下逐滴添加5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(6.9 g, 26.75 mmol)於無水四氫呋喃中之溶液, 在 -78°C 下攪拌1 h且在2 h內逐漸升溫至室溫。完成反應後(藉由TLC監測), 以飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅且以乙酸乙酯(250 mL $\times$ 3)萃取混合物。濃縮合併之有機層以提供粗產物, 藉由矽膠管柱層析(35%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺黃色固體狀標題化合物5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2.95 g, 產率33%)。計算值(M+H): 338.17; 實驗值[(M+H)-H₂O]: 320.2。

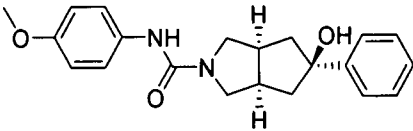
步驟-5: 5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在 N_2 氣氛下向5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(7.2 g, 0.02 mmol)於乙醇(100 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (1.4 g)。在氣球中對反應物實施氫化且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測), 經由矽藻土床過濾反應混合物, 以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得淺黃色固體狀標題化合物5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(4.0 g (粗物), 產率97%)。計算值(M+H): 204.13; 實驗值

(M+H) : 204.0:

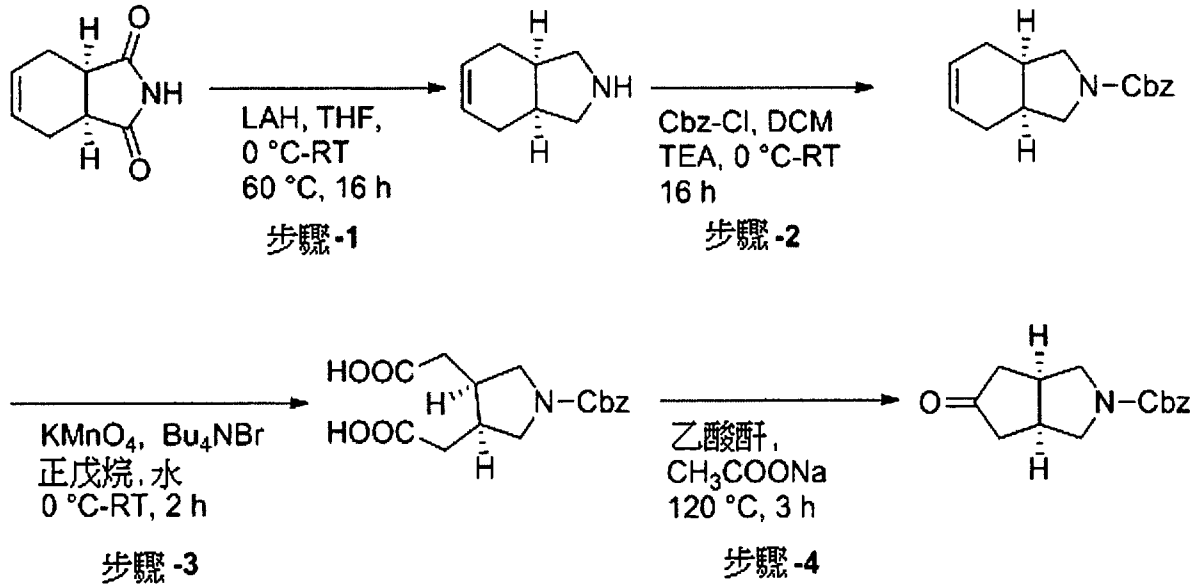
步驟-6：5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備



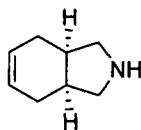
在0℃下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.05 g, 0.25 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(0.08 mL, 0.49 mmol)及1-異氰氧基-4-甲氧基苯(0.04 g, 0.27 mmol)，使反應混合物升溫至室溫且攪拌8 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)淬滅反應混合物且以二氯甲烷(25 mL × 2)萃取。以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(3%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺(0.056 g，產率69%)。計算值(M+H)：353.18；實驗值(M+H)：353.4。

實例2 — (3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備：

方案2

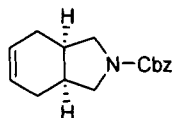


步驟-1：2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-異吲哚之製備



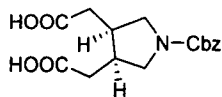
在0℃下將氫化鋁鋰(197 g, 5.19 mol)粉末添加至四氫呋喃(6500 mL)中且攪拌30分鐘。然後在2 h時間段內將3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(314 g, 2.077 mol)於四氫呋喃(700 mL)中之溶液緩慢逐滴添加至上述懸浮液中。然後使反應物質升溫至室溫且在60℃下攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，將反應物質冷卻至0℃且以水(200 mL)淬滅，接著添加15%氫氧化鉀水溶液。經由矽藻土過濾所得懸浮液且以二氯甲烷(2000 mL)充分洗滌該床。在真空下濃縮合併之濾液以得到淺褐色液體狀標題化合物2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-異吲哚(270 g，粗物)，其未經進一步純化即用於下一步驟。計算值M+H：124.10；實驗值M+H：124.12。

步驟-2：1,3,3a,4,7,7a-六氫-2H-異吲哚-2-甲酸苄酯之製備



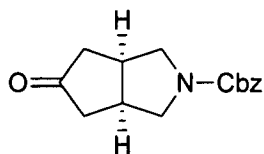
在0℃及惰性氣氛下向2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-異吲哚(270 g, 2.19 mol)於無水二氯甲烷(5.5公升)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(607 mL, 4.35 mol)及氯甲酸苄酯(311.6 mL, 2.19 mol)。將反應物質升溫至室溫且攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以二氯甲烷(2000 mL)稀釋反應物質，接著添加水(5000 mL)。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發以得到粗產物，藉由管柱層析使用100-200目矽膠及5%乙酸乙酯/己烷(作為洗提液)將其純化以提供淺褐色液體狀標題化合物1,3,3a,4,7,7a-六氫-2H-異吲哚-2-甲酸苄酯(303 g, 53.7%)。計算值M+H：258.14；實驗值M+H：258.18。

步驟-3：2,2'-(1-((苄氧基)羰基)吡咯啉-3,4-二基)二乙酸之製備：



在0℃下向1,3,3a,4,7,7a-六氫-2H-異吲哚-2-甲酸苄酯(303 g, 1.177 mol)於戊烷(1200 mL)中之經攪拌溶液中添加高錳酸鉀(558 g, 3.53 mol)及四丁基溴化銨(56.9 g, 0.177 mol)於水(7500 mL)之溶液且將反應混合物升溫至室溫。將所得懸浮液在室溫下攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，經由矽藻土床過濾反應物質且以水(4000 mL)洗滌該床。以乙酸乙酯(2000 mL)洗滌合併之濾液且分離有機層。以1 M鹽酸溶液將水層酸化至pH = 1且以乙酸乙酯(10000 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中蒸發以得到淺黃色半固體狀粗標題化合物2,2'-(1-((苄氧基)羰基)吡咯啉-3,4-二基)二乙酸(313 g，粗物)，其未經進一步純化即用於下一步驟。計算值M+H：322.33；實驗值M+H：322.20。

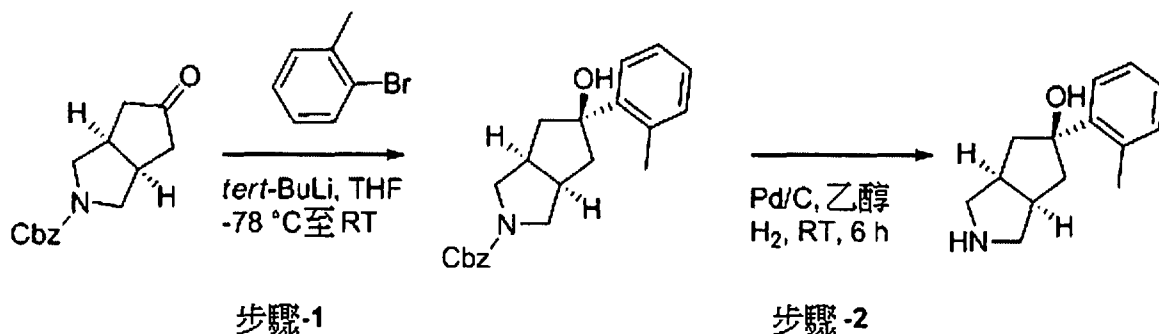
步驟-4：(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



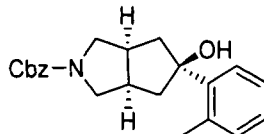
在惰性氣氛下向2,2'-(1-((苄氧基)羰基)吡咯啉-3,4-二基)二乙酸(313 g, 0.975 mol)於乙酸酐(1700 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(79.9 g, 0.975 mol)且將所得懸浮液在120℃下攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測)，將反應物質冷卻至室溫，過濾且以乙酸乙酯(1000 mL)洗滌。在真空中蒸發合併之濾液以得到粗產物，藉由管柱層析使用100-200目矽膠及30%乙酸乙酯/己烷(作為洗提液)將其純化以提供白色固體狀標題化合物(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(180 g，產率71.2%)。計算值M+H：260.12；實驗值M+H：260.30。

實例3 — 5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案3

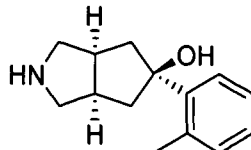


步驟-1：5-羥基-5-(鄰-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在-78℃及N₂下向1-溴-2-甲基苯(6.0 g, 35.08 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加*tert*-BuLi (1.2 M於己烷中, 32 mL, 47.36 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌15 min, 然後使其升溫至-40℃且攪拌30 min。將反應混合物冷卻至-78℃, 在-78℃下逐滴添加5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(6.3 g, 24.55 mmol)於無水四氫呋喃中之溶液, 在-78℃下攪拌1 h且使其在2 h內逐漸升溫至室溫。完成反應後(藉由TLC監測), 以飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取混合物, 經無水硫酸鈉乾燥, 濃縮以提供粗產物, 藉由矽膠管柱層析(35%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色半固體狀標題化合物5-羥基-5-(鄰-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(4.2 g, 產率49%)。計算值(M+H): 352.18; 實驗值[(M+H)-H₂O]: 334.2。

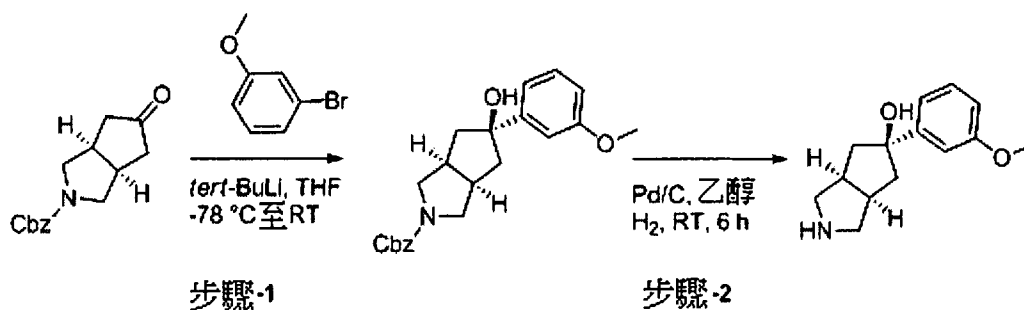
步驟-2：5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



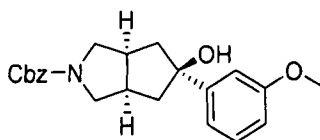
在N₂氣氛下向5-羥基-5-(鄰-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(7.5 g, 21.10 mmol)於乙醇(100 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (1.4 g)。在氣球中對反應物實施氫化且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，經由矽藻土床過濾混合物，以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得淺黃色固體狀標題化合物5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(4.0 g (粗物)，產率85%)。計算值(M+H)：218.15；實驗值(M+H)：218.2:

實例4 —5-(3-甲氧基苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案4



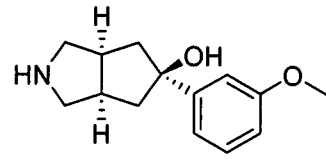
步驟-1：5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在-78℃及N₂下向1-溴-3-甲氧基苯(10.0 g, 53.46 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加*tert*-BuLi (1.5 M於己烷中，50 mL, 74.80 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌15 min，然後使其升溫至-40℃且攪拌30 min。將反應混合物冷卻至-78℃，在-78℃下逐滴添加5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(10.39 g, 40.10 mmol)於無水四氫呋喃中之溶液，在-78℃下攪拌1 h且在2 h內逐漸升溫至室溫。完成反應後(藉由TLC監測)，以飽和氯化銨溶液(150 mL)淬滅混合物且以乙酸乙酯(250 mL × 3)萃取混合物，經無水

硫酸鈉乾燥，濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(60%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色半固體狀標題化合物5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(3.3 g，產率22.41%)。計算值(M+H)：368.18；實驗值(M+H)：368.2。

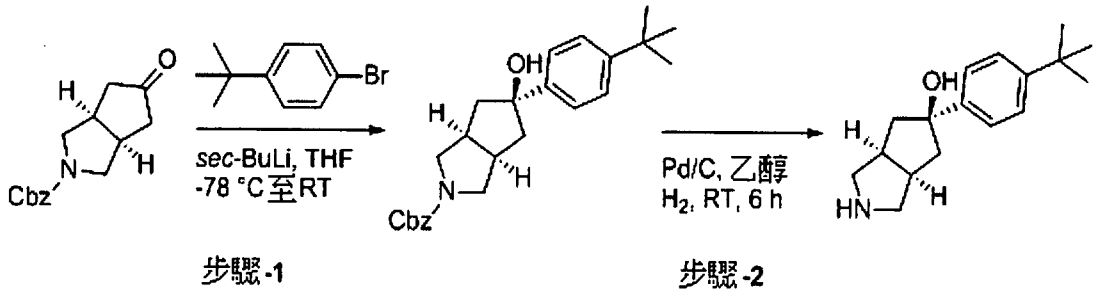
步驟-2：5-(3-甲氧基苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



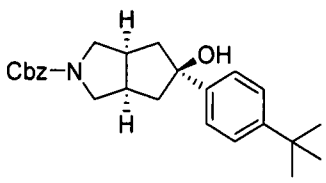
在N₂氣氛下向5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(3.3 g, 367.43 mmol)於乙醇(50 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.7 g)。在氣球中對反應物實施氫化且攪拌16 h。完成反應後，經由矽藻土床過濾反應混合物，以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得白色固體狀標題化合物5-(3-甲氧基苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(2.0 g，粗物)。計算值(M+H)：234.14；實驗值(M+H)：234.0。

實例5 —5-(4-(第三丁基)苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案5

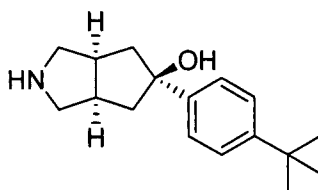


步驟-1：5-(4-(第三丁基)苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



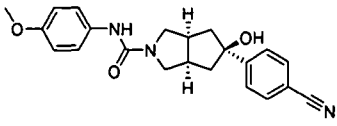
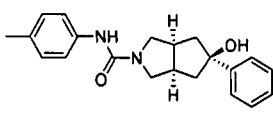
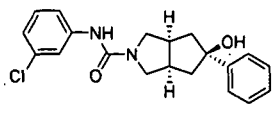
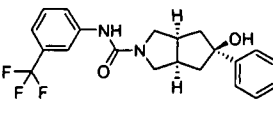
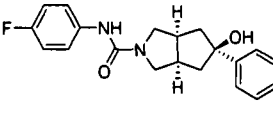
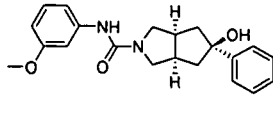
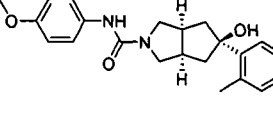
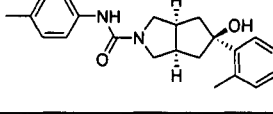
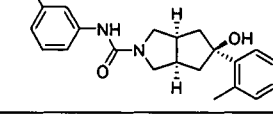
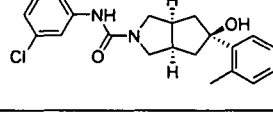
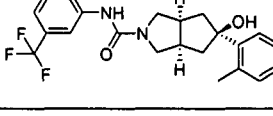
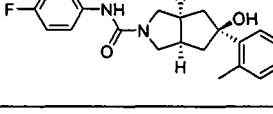
在-78℃及N₂氣氛下向1-溴-4-(第三丁基)苯(10.0 g, 46.92 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加*sec*-BuLi (1.2 M於己烷中, 47 mL, 56.3 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌15 min, 然後使其升溫至-40℃且攪拌30 min。將反應混合物再次冷卻至-78℃, 在-78℃下逐滴添加5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(12.15 g, 46.92 mmol)於無水四氫呋喃中之溶液, 在-78℃下攪拌1 h且使其在2 h內逐漸升溫至室溫。完成反應後(藉由TLC監測), 以飽和氯化銨溶液(150 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(250 mL × 3)萃取, 經無水硫酸鈉乾燥, 濃縮以提供粗產物, 藉由矽膠管柱層析(35%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物5-(4-(第三丁基)苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(5.05 g, 產率27%)。計算值(M+H): 394.23; 實驗值[(M+H)-H₂O]: 376.3。

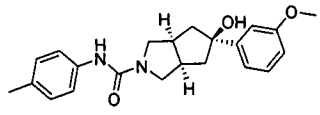
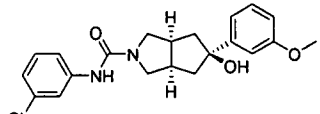
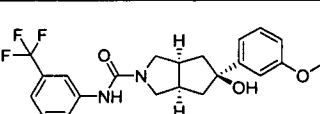
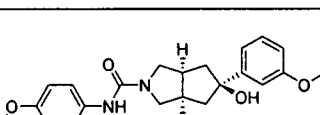
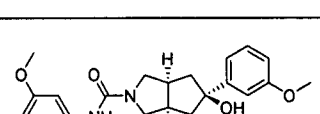
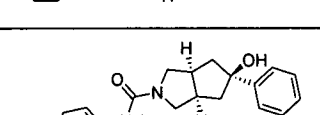
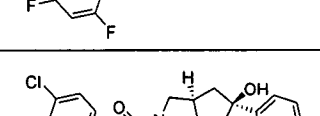
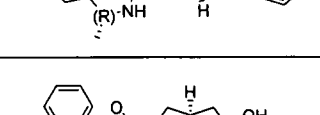
步驟-2: 5-(4-(第三丁基)苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



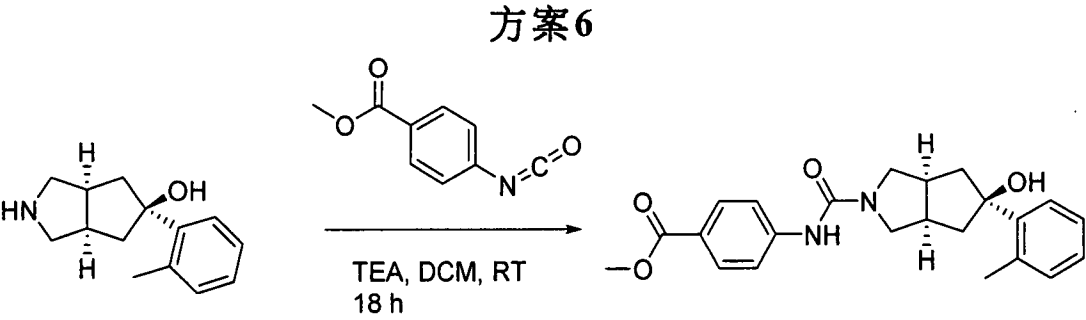
在N₂氣氛下向5-(4-(第三丁基)苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(5.05 g, 12.8 mmol)於乙醇(500 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (1.0 g)。在氣球中對反應物實施氫化且攪拌6 h。完成反應後, 經由矽藻土床過濾混合物, 以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得灰白色固體狀標題化合物5-(4-(第三丁基)苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(3.2 g (粗物), 產率97%)。計算值(M+H): 260.19; 實驗值(M+H): 260.3。

表-1：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	5-(4-氰基苯基)-5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	378.17	378.2
	5-羥基-N-(4-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	337.18	337.4
	N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	357.13	357.3
	5-羥基-5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	389.16 (M-H)	389.2 (M-H)
	N-(4-氟苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	341.16	341.2
	5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	353.18	353.2
	5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	367.19	367.2
	5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	351.20	351.3
	5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	367.19	367.3
	N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	369.14 (M-H)	369.2 (M-H)
	5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	403.17 (M-H)	403.4 (M-H)
	N-(4-氟苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	355.17	355.2

	5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	367.19	367.2
	N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	385.14 (M-H)	385.2 (M-H)
	5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	419.17 (M-H)	419.4 (M-H)
	5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	383.19	383.2
	5-羥基-N,5-雙(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	381.19 (M-H)	381.3 (M-H)
	N-(2,4-二氟苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	359.15	359.2
	N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	385.16	385.2
	5-羥基-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	367.19	367.3

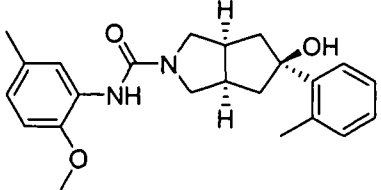
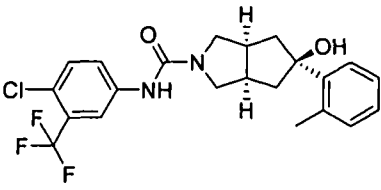
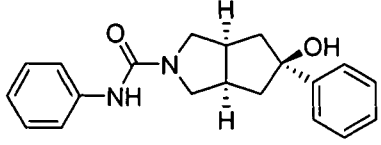
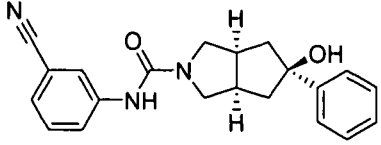
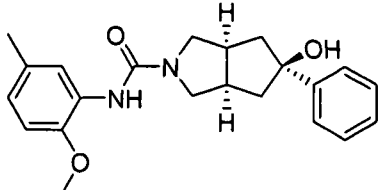
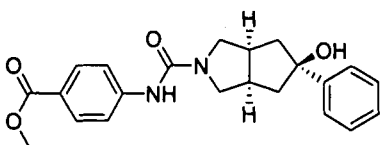
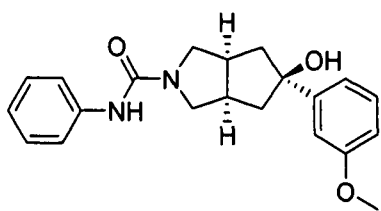
實例6 — 4-(5-羥基-5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺基)苯甲酸甲酯之製備

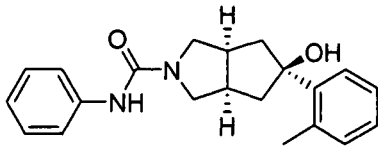
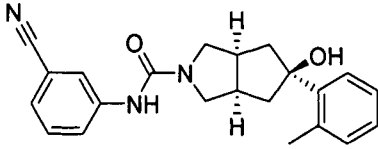
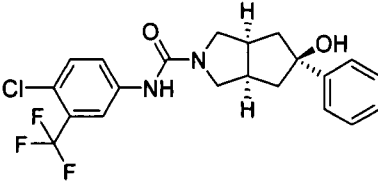
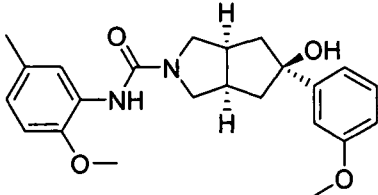
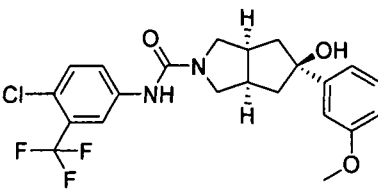
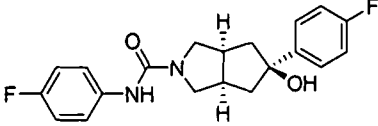
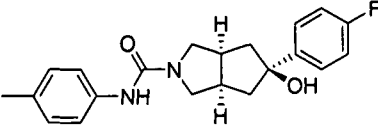
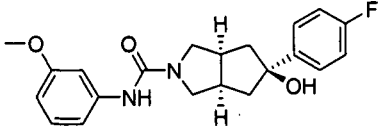
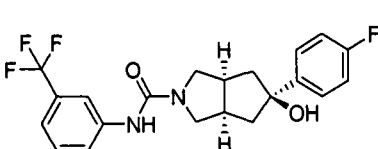
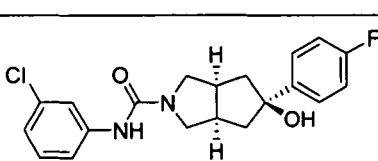
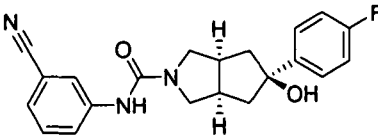


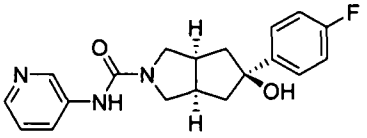
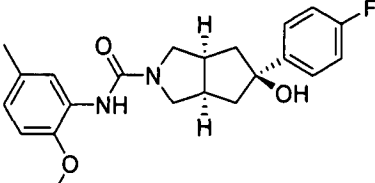
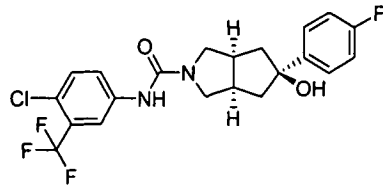
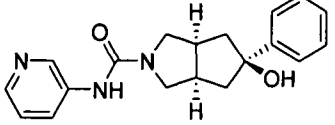
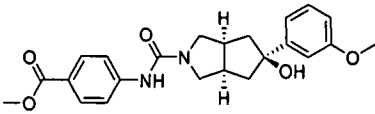
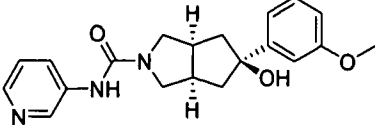
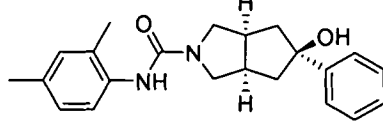
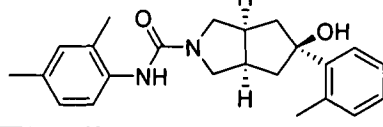
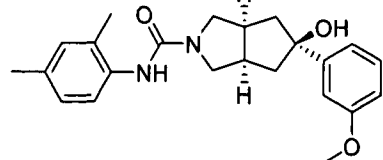
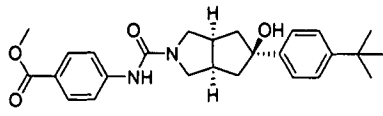
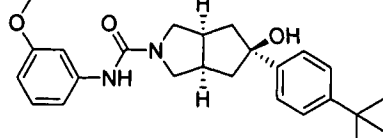
向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.040 g, 0.19 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加4-異氰氧基苯甲酸甲酯(0.04 g, 0.22 mmol)及三乙胺(0.036 mL)且將所得懸浮液在室溫下攪拌18 h。完成反應後

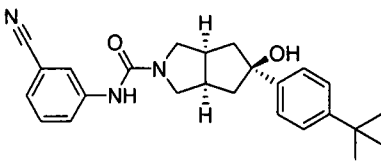
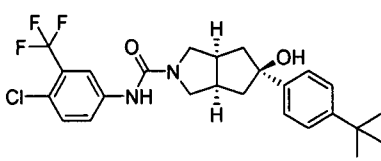
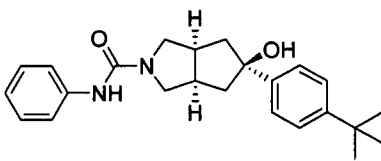
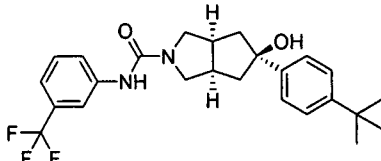
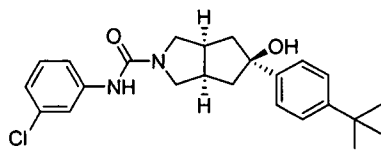
(藉由TLC監測)，以水(2 mL)稀釋反應混合物，以二氯甲烷(10 mL × 2)萃取，經硫酸鈉乾燥且濃縮以提供粗物質，藉由製備型HPLC (管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A- 5 mM 乙酸銨，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，梯度T/%B：0/30、0.5/30、15/90、21/90、21.5/30、26/30)將其純化。

表-2：藉由上文所述方法製得以下化合物

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	381.21	381.37
	N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	437.13 (M-H)	437.31 (M-H)
	5-羥基-N,5-二苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	321.17 (M-H)	321.33 (M-H)
	N-(3-氰基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	346.16 (M-H)	346.32 (M-H)
	5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	367.19	367.34
	4-[(5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]胺基苯甲酸甲酯	379.17 (M-H)	379.38 (M-H)
	5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	353.18 (M-H)	351.32 (M-H)

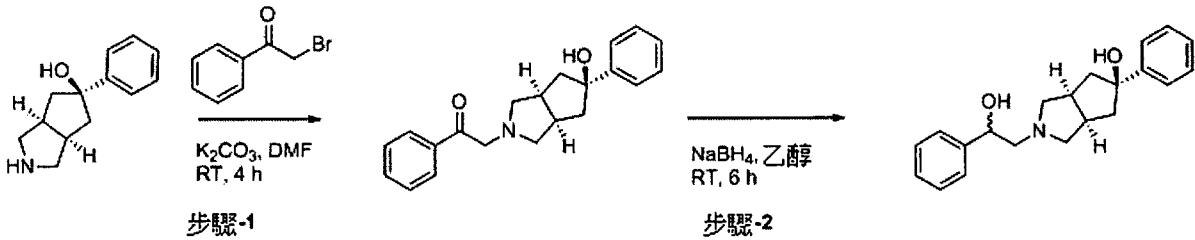
	5-羟基-5-(2-甲基苯基)-N-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	337.18 (M-H)	335.33 (M-H)
	N-(3-氰基苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	360.18 (M-H)	360.33 (M-H)
	N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	423.12	423.28
	5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	397.20	397.44
	N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	453.13 (M-H)	453.33 (M-H)
	N,5-雙(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	357.15 (M-H)	357.34 (M-H)
	5-(4-氟苯基)-5-羟基-N-(4-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	353.17 (M-H)	353.37 (M-H)
	5-(4-氟苯基)-5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	371.17	371.37
	5-(4-氟苯基)-5-羟基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	407.15 (M-H)	407.37 (M-H)
	N-(3-氯苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	373.12 (M-H)	373.33 (M-H)
	N-(3-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	334.15 (M-H)	364.37 (M-H)

	5-(4-氟苯基)-5-羟基-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	342.15	342.33
	5-(4-氟苯基)-5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	383.18 (M-H)	383.37 (M-H)
	N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	441.11 (M-H)	441.33 (M-H)
	5-羟基-5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	324.16	324.35
	4-({[5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基}胺基)苯甲酸甲酯	411.18	411.35
	5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	354.17	354.37
	N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	351.2	351.38
	N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	365.22	365.41
	N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	381.21	381.41
	4-({[5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基}胺基)苯甲酸甲酯	435.24 (M-H)	435.5 (M-H)
	5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	409.24	409.47

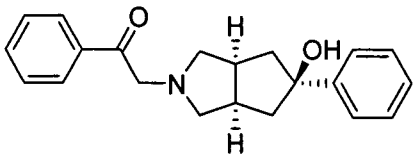
	5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	402.23 (M-H)	402.5 (M-H)
	5-(4-第三丁基苯基)-N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	479.18 (M-H)	479.47 (M-H)
	5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	379.23	379.47
	5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	445.22 (M-H)	445.47 (M-H)
	5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	411.19 (M-H)	411.24 (M-H)

實例7 —外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案7



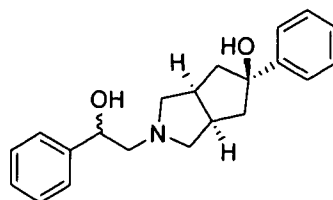
步驟-1：2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮



在室溫下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.1 g, 0.46 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.13 g, 0.98 mmol)及2-溴-1-苯基乙酮(0.1 g, 0.54 mmol)。將反應混合物在室溫下

攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(15 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以冷水(25 mL × 2)、鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮(0.11 g，產率73%)。計算值(M+H)：322.17；實驗值(M+H)：322.2。

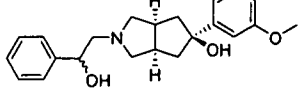
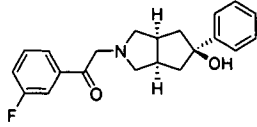
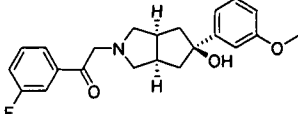
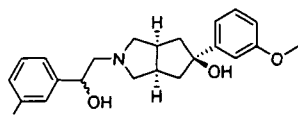
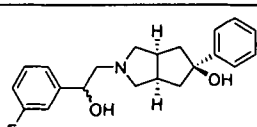
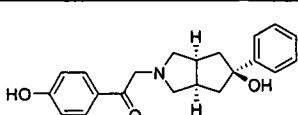
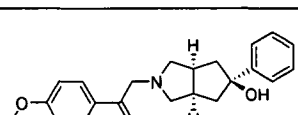
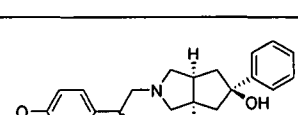
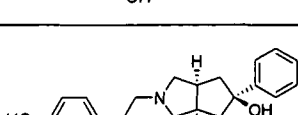
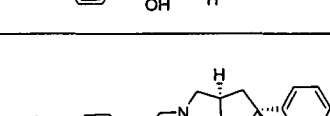
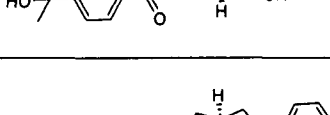
步驟-2：外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在室溫下向2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮(0.05 g, 0.16 mmol)於乙醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.059 g, 1.55 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在減壓下去除溶劑。以水(10 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。以水(10 mL × 2)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(3%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.02 g，產率40%)。計算值(M+H)：324.19；實驗值(M+H)：324.4。

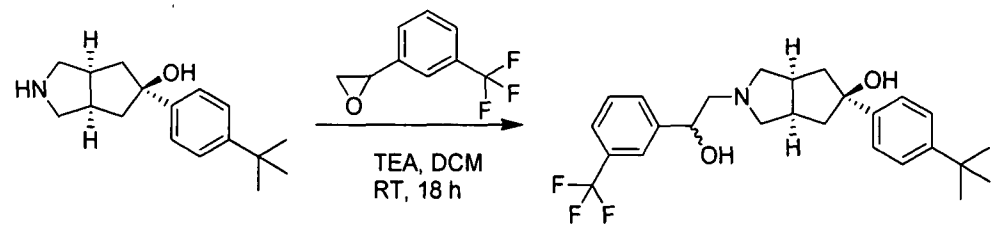
表-3：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	2-[5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-苯基乙-1-酮	352.18	352.3

	外消旋-2-(2-羟基-2-苯基乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.20	354.4
	1-(3-氟苯基)-2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-酮	340.16	340.2
	1-(3-氟苯基)-2-[5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮	370.17	370.2
	外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	372.19	372.2
	外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	342.18	342.4
	2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	338.17	338.3
	2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮	352.18	352.2
	外消旋-2-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.20	354.2
	外消旋-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	340.18	340.2
	2-(5-羟基-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙酮	380.49	380.5
	外消旋-2-(2-羟基-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	382.50	382.5

實例8 —外消旋-5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

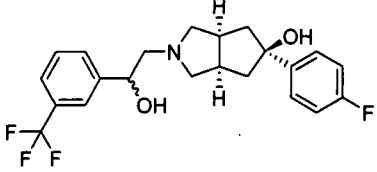
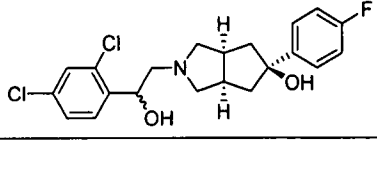
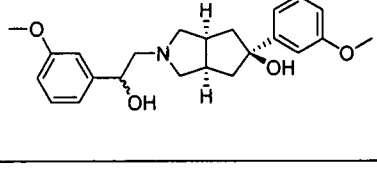
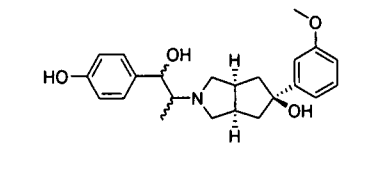
方案8



向5-(4-(第三丁基)苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.040 g, 0.15 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2-(2,4-二氯苯基)環氧乙烷(0.031 g, 0.17 mmol)及三乙胺(0.041 mL, 0.295 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌18 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(2 mL)稀釋反應混合物且以二氯甲烷(5 mL × 2)萃取，以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗-5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇，藉由製備型HPLC (方法：管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A-5 mM乙酸銨，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，T/%B：0.0/30、0.5/30、15.0/90、21.0/90、21.5/30、26.0/30) 將其純化。

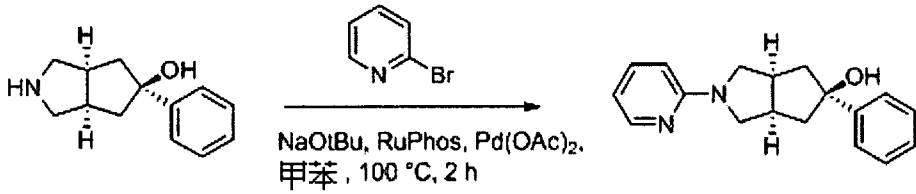
表-5：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[2-(3-氟苯基)-2-羥基乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	398.24	398.51
	外消旋-2-{2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	406.19	406.44
	外消旋-2-{2-羥基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	422.19	422.43
	外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	422.12	422.37

	外消旋-5-(4-氟苯基)-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	410.17	410.41
	外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]-5-(4-氟苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	410.10	410.3
	外消旋-2-[2-羟基-2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	384.21	384.41
	外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	384.21	384.3

實例9 —5-苯基-2-(吡啶-2-基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

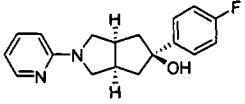
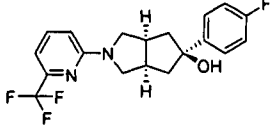
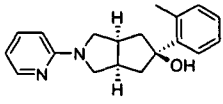
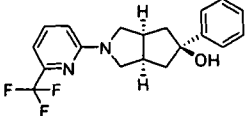
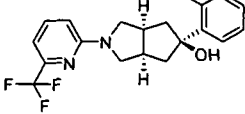
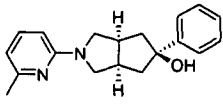
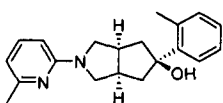
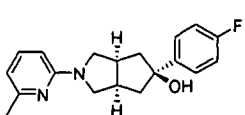
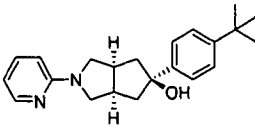
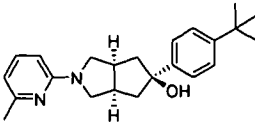
方案9



向5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.15 g, 0.74 mmol)於甲苯(10 ml)中之經攪拌溶液中添加2-溴吡啶(0.11 g, 0.74 mmol)。以氬氣吹掃反應混合物20 min。然後在氬氣氣氛下添加Pd(OAc)₂ (0.015 g, 0.074 mmol)及RuPhos (0.034 g, 0.074 mmol)，接著添加第三丁醇鈉。將反應混合物加熱至100℃且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土床過濾且以乙酸乙酯充分洗滌。在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，以水(15 mL × 2)、鹽水(15 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮以獲得粗化合物，藉由矽膠管柱層析(4%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物5-苯基-2-(吡啶-2-基)八氢环戊二烯并[c]吡

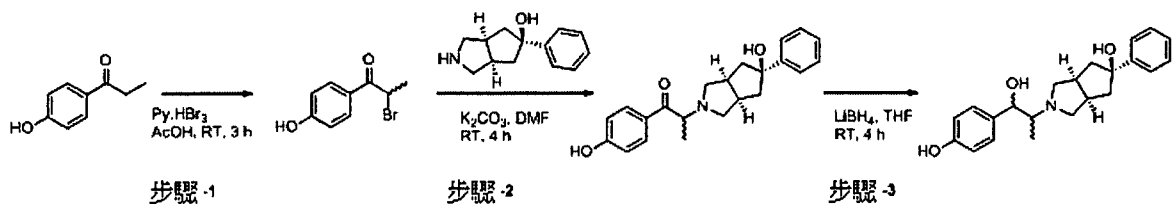
咯-5-醇(0.12 g，產率92%)。計算值(M+H)：281.36；實驗值(M+H)：281.2。

表-6：藉由上文所述方法製得以下化合物

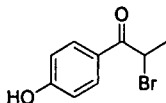
結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	5-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	299.15	299.3
	5-(4-氟苯基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	367.14	367.2
	5-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	295.17	295.2
	5-苯基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	349.14	349.2
	5-(2-甲基苯基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	363.16	363.2
	2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	295.17	295.2
	5-(2-甲基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	309.19	309.2
	5-(4-氟苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	313.16	313.2
	5-(4-第三丁基苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	337.22	337.3
	5-(4-第三丁基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	351.24	351.3

實例10 — 外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案10

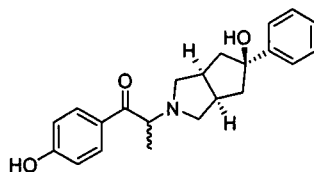


步驟-1：2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備



在室溫下向2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(1.0 g, 6.67 mmol)於乙酸(2.5 mL)中之經攪拌溶液中添加三溴吡啶鎢(2.3 g, 7.33 mmol)且攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(100 mL)稀釋反應混合物且攪拌30 min，產物沈澱。濾出固體，以水充分洗滌，乾燥以提供白色固體狀標題化合物2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(1.0 g，產率66%)且未經純化即用於下一步驟。計算值(M+H)：228.98；實驗值(M+2H)：231.0。

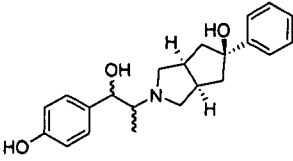
步驟-2：外消旋—2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備



在室溫下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.15 g, 0.74 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.13 g, 2.22 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.18 g, 0.81 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(20 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以冷水(15 mL × 3)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(4%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羥基-2-(3-

(三氟甲基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.02 g，產率7%)。計算值(M+H)：352.18；實驗值(M+H)：352.2。

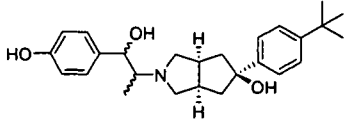
步驟-3：外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在室溫下向硼氫化鋰(0.043 g, 1.99 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中添加2-(5-羥基-5-苯基八氫並環戊二烯-2-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.07 g, 0.12 mmol)且攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冰水(15 mL)淬滅混合物且以乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取，以水(15 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(4%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.015 g，產率21%)。計算值(M+H)：354.20；實驗值(M+H)：354.3。

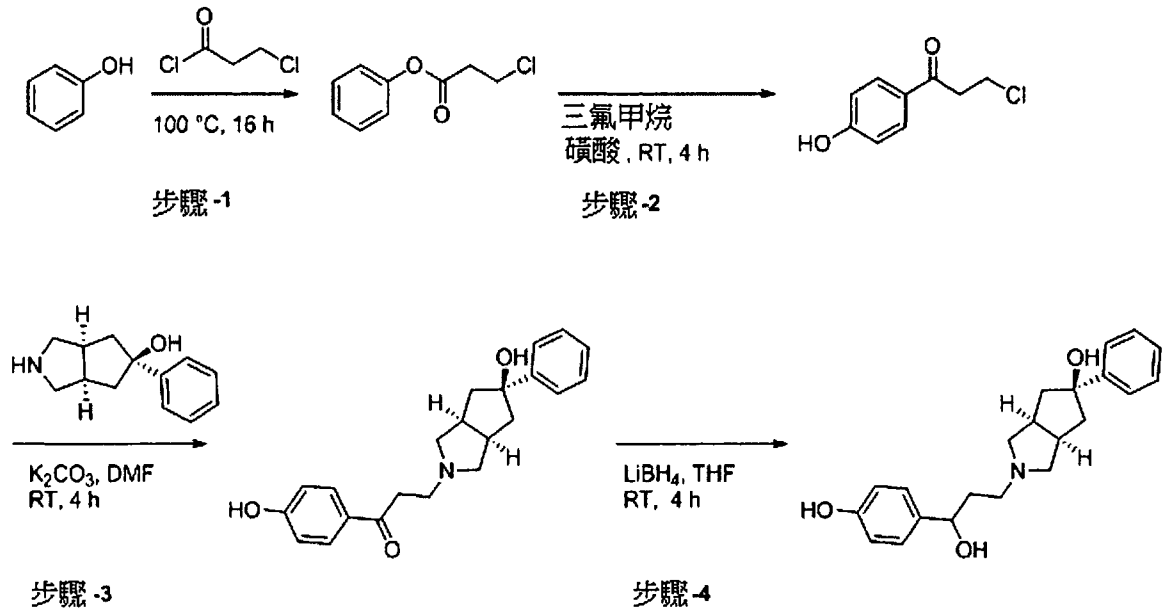
表-7：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	外消旋-2-[5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮	370.17	370.2
	外消旋-2-[5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮	406.25 (M-H)	406.5 (M-H)
	外消旋-2-[5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮	366.20	366.3
	外消旋-2-[1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基]-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	368.21	368.3

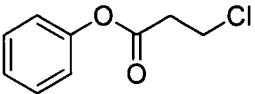
	外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	410.26	410.3
---	--	--------	-------

實例11 — 2-(3-羟基-3-(4-羟基苯基)丙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案11

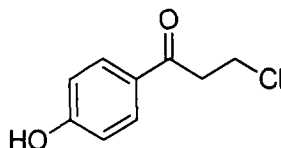


步驟-1：3-氯丙酸苯酯之製備



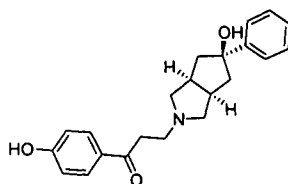
將苯酚(5 g, 53.1 mmol)及3-氯丙醯氯(8.09 g, 63.7 mmol)之混合物裝入圓底燒瓶中。將所得混合物加熱至100℃且攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫，傾倒至冰水(100 mL)中，以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。以1 M氫氧化鈉溶液(100 mL × 2)、水(50 mL × 2)、鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(5%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色液體狀標題化合物3-氯丙酸苯酯(2.5 g，產率25%)。¹H NMR (400 MHz, CdCl₃) δ 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (t, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 3.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H)。

步驟-2：3-氯-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備



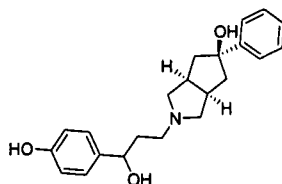
將3-氯丙酸苯酯(1.0 g, 5.41 mmol)及三氟甲磺酸(2.4 g, 27.0 mmol)之混合物裝入圓底燒瓶中且攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮混合物。以乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物，以20%碳酸氫鈉溶液(20 mL × 3)、水(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物3-氯-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.53 g，產率53%)。計算值(M-H)：183.03；實驗值(M-H)：183.1。

步驟-3：3-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備



在室溫下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.2 g, 0.98 mmol)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.34 g, 2.46 mmol)及3-氯-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.19 g, 1.08 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(25 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以冷水(15 mL × 3)、鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(5%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物3-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.15 g，產率44%)。計算值(M+H)：352.18；實驗值(M+H)：352.3。

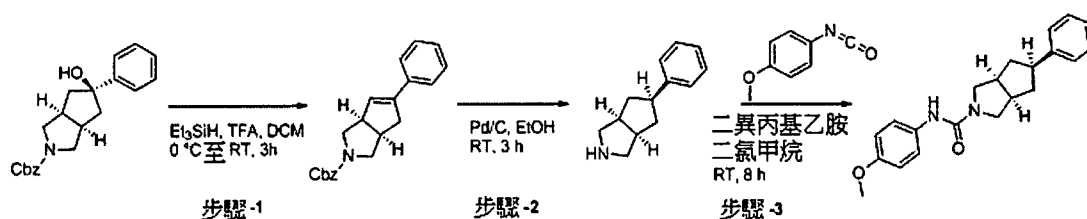
步驟-4：2-(3-羥基-3-(4-羥基苯基)丙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



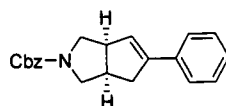
在室溫下向硼氫化鋰(0.061 g, 2.85 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌漿液中添加3-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.1 g, 0.28 mmol)且攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冰水(10 mL)淬滅混合物且以乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取，以水(10 mL × 2)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(8%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-(3-羥基-3-(4-羥基苯基)丙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.052 g，產率74%)。計算值(M+H)：354.20；實驗值(M+H)：354.5。

實例12 — 2 N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備

方案12



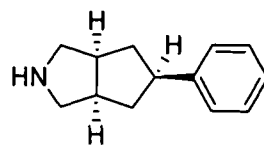
步驟-1：5-苯基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在0℃及氬氣氣氛下向5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2.0 g, 5.93 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.26 mL, 29.64 mmol)及三乙基矽烷(5 ml, 29.64

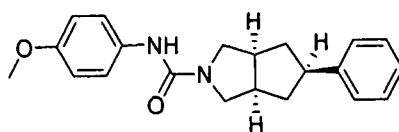
mmol)。使反應混合物達到室溫且攪拌12 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(250 mL)中，以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮以獲得粗化合物，藉由矽膠管柱層析(15%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺黃色固體狀標題化合物5-苯基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(1.82 g，產率96%)。計算值(M+H)：320.16；實驗值(M+H)：320.2。

步驟-2：5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯之製備



在N₂氣氛下向5-苯基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(1.8 g, 0.56 mmol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.5 g)。在氣球中對反應物實施氫化且在室溫下攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，經由矽藻土床過濾混合物，以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得無色液體狀標題化合物5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯(1.0 g (粗物)，產率95%)。計算值(M+H)：188.14；實驗值(M+H)：188.2。

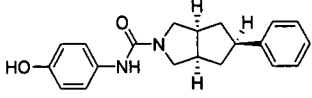
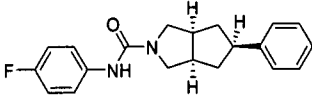
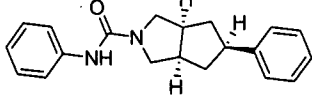
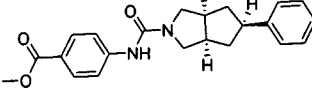
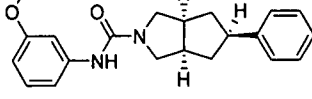
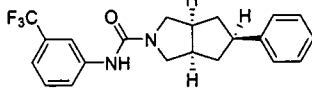
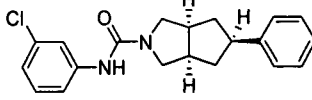
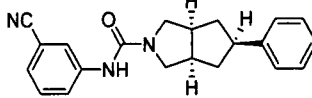
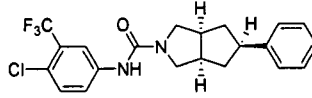
步驟-3：N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備

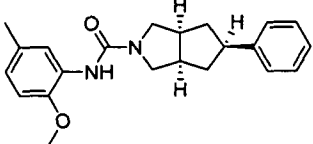
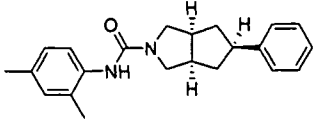
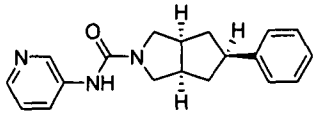
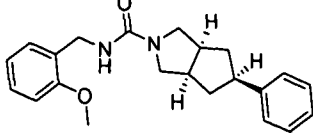
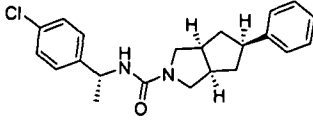


在0℃下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.1 g, 0.53 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(0.22 mL, 1.60 mmol)及1-異氰氧基-4-甲氧基苯(0.087 g, 0.59 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌8 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(20 mL)稀釋反應混合物且以二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。以鹽水溶液(10 mL)洗

滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(50%乙酸乙酯/己烷)將其純化，藉由製備型TLC將經管柱純化之產物再純化以獲得灰白色固體狀標題化合物N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺(0.1 g，產率58%)。計算值(M+H)：337.18；實驗值(M+H)：337.2。

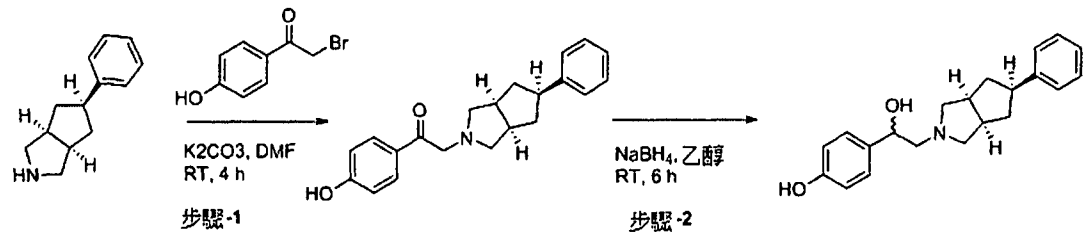
表-8：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	N-(4-羥基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	323.17	323.2
	N-(4-氟苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	325.16	325.2
	N,5-二苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	307.17	307.33
	4-[(5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基)胺基]苯甲酸甲酯	365.18	365.36
	N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	337.18	337.37
	5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	375.16	375.33
	N-(3-氯苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	341.13	341.32
	N-(3-氰基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	332.17	332.33
	N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	409.12	409.33

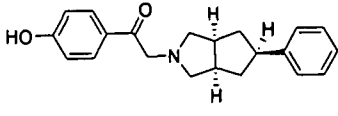
	N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	351.20	351.38
	N-(2,4-二甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	335.20	335.39
	5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	308.17	308.36
	N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	351.20	351.3
	N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	369.17	369.4

實例13 —外消旋-4-(1-羟基-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚之製備

方案13



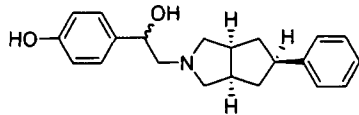
步驟-1：1-(4-羟基苯基)-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮



在室溫下向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.3 g, 1.60 mmol)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.44 g, 3.20 mmol)及2-溴-1-(4-羟基苯基)乙酮(0.34 g, 1.60 mmol)且將反應混合物攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(25 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以冷水(25 mL × 3)、鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合

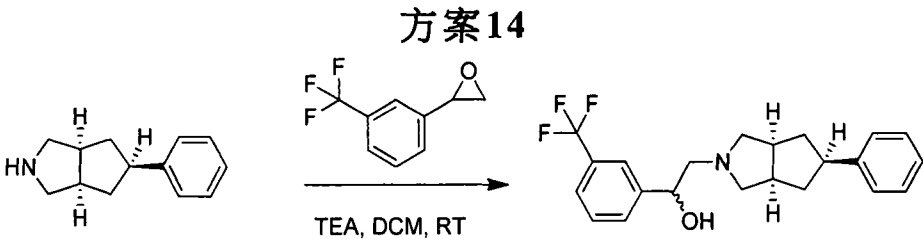
物，藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺黃色固體狀標題化合物1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(0.3 g，產率63%)。計算值(M+H)：322.27；實驗值(M+H)：322.2。

步驟-2：外消旋-4-(1-羥基-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚



在室溫下向1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮(0.1 g, 0.31 mmol)於乙醇中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.058 g, 1.55 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，藉由真空去除溶劑且以水(15 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。以水(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(3%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物4-(1-羥基-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚(0.054g，產率50%)。計算值(M+H)：324.19；實驗值(M+H)：324.3。

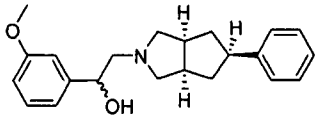
實例14 —外消旋-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇之製備



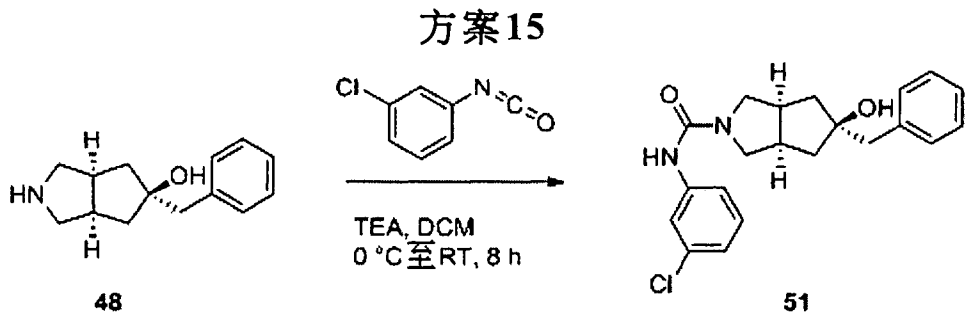
向5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.040 g, 0.21 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2-(3-(三氟甲氧基)苯基)環氧乙烷(0.044 g, 0.24 mmol)及三乙胺(0.041 mL, 0.3 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌18

h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(2 mL)稀釋反應混合物且以二氯甲烷(5 mL × 2)萃取，以鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇，藉由製備型HPLC (管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 μm)，流動相：A- 5 mM乙酸銨，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，梯度T/%B：0/30、0.5/30、15/90、21/90、21.5/30、26/30)將其純化。

表-9：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	外消旋-1-(3-甲氧基苯基)-2-{5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-醇	338.20	338.38

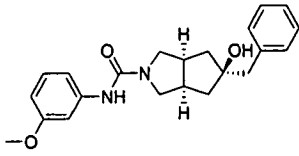
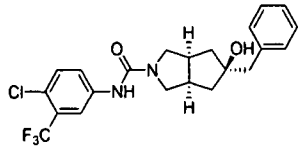
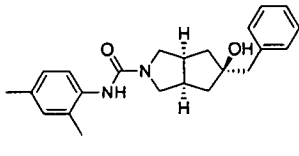
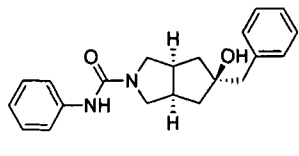
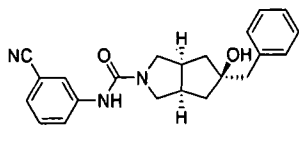
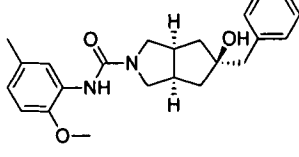
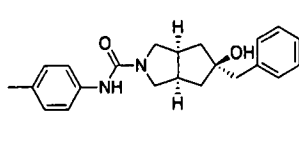
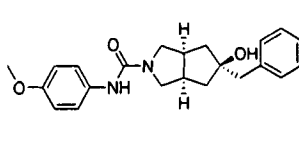
例15 — (3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氯苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備

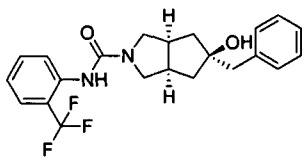
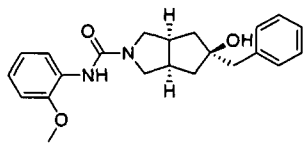
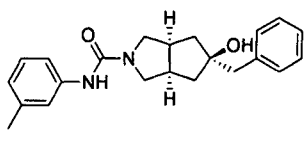


在0℃下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.05 g, 0.23 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.97 mL, 0.69 mmol)及1-氯-3-異氰氧基苯(0.038 g, 0.25 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌8 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以50%碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物且以二氯甲烷萃取。以水、鹽水溶液洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(3%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氯苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡

咯-2(1H)-甲醯胺(0.056 g，產率62%)。計算值(M+H)：371.14；實驗值(M+H)：371.2。

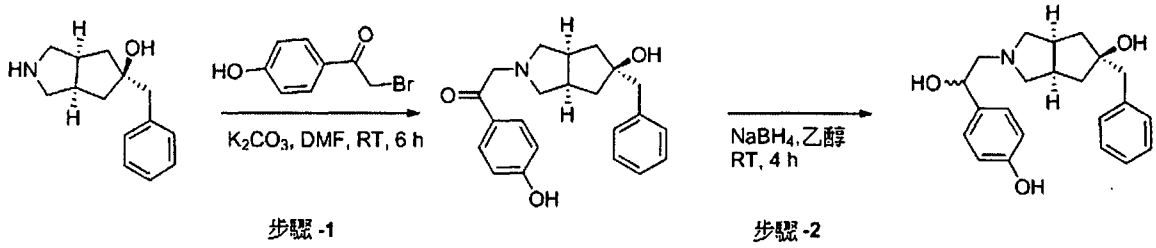
表-10：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5- 羥基-N-(3-甲氧基苯基) 六氫環戊二烯并[c]吡咯 -2(1H)-甲醯胺	367.19	367.4
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N- (4-氯-3-(三氟甲基)苯 基)-5-羥基六氫環戊二 烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯 胺	439.13	439.4
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N- (2,4-二甲基苯基)-5-羥 基六氫環戊二烯并[c]吡 咯-2(1H)-甲醯胺	365.22	365.49
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5- 羥基-N-苯基六氫環戊 二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲 醯胺	335.18 (M-H)	335.19 (M-H)
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N- (3-氰基苯基)-5-羥基六 氫環戊二烯并[c]吡咯- 2(1H)-甲醯胺	360.18 (M-H)	360.23 (M-H)
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5- 羥基-N-(2-甲氧基-5-甲 基苯基)六氫環戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	381.21	381.21
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5- 羥基-N-(p-甲苯基)六氫 環戊二烯并[c]吡咯- 2(1H)-甲醯胺	351.2	351.4
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5- 羥基-N-(4-甲氧基苯基) 六氫環戊二烯并[c]吡咯 -2(1H)-甲醯胺	367.19	367.3

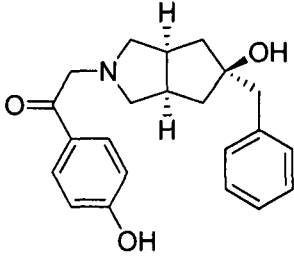
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-(三氟甲基)苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	405.17	405.2
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	367.19	367.2
	(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(間-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	351.2	351.2

實例16 — 外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案16



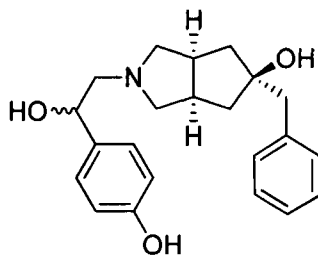
步驟1：2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備



在室溫下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.3g, 1.38 mmol)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.572 g, 4.14 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.326 g, 1.51 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(50 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。以冷水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗

化合物，藉由矽膠管柱層析(35%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.1 g，產率20%)。計算值M+H：352.18；實驗值M+H：352.3。

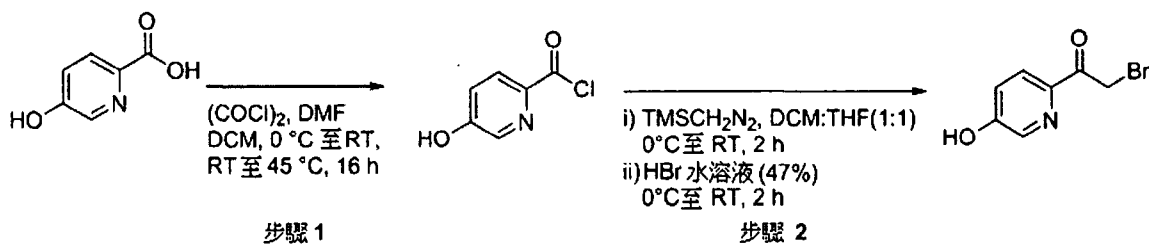
步驟2：外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



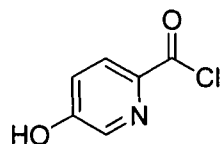
在室溫下向2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.080 g, 0.23 mmol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.043 g, 1.14 mmol)且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮反應混合物且以水(10 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取，以水(10 mL × 3)、鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(10%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.020 g，產率25%)。計算值M+H：354.20；實驗值M+H：354.3。

實例17 — 2-溴-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮之製備

方案17

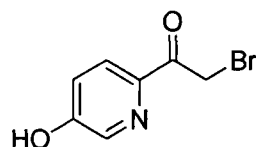


步驟1：5-羥基吡啶甲醯氯之製備



在0℃下向5-羥基吡啶甲酸(1.0 g, 7.18 mmol)於二氯甲烷(70 mL)及催化量之N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之懸浮液中緩慢添加草醯氯(1.25 mL, 14.37 mmol)，使所得懸浮液升溫至室溫且回流16 h。使混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮以提供標題化合物5-羥基吡啶甲醯氯(1.1 g，粗物)，其未經進一步純化按原樣用於下一步驟。

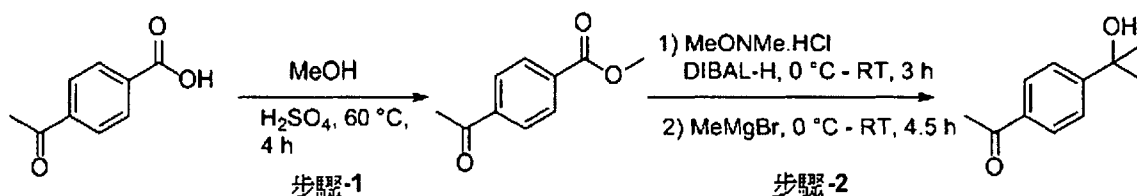
步驟2：2-溴-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮之製備

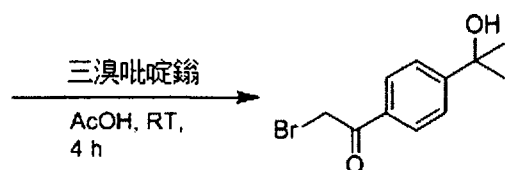


在0℃下向5-羥基吡啶甲醯氯(1.1 g, 7.18 mmol，粗物)於二氯甲烷:四氫呋喃混合物(1:1, 50 mL)中之懸浮液中緩慢添加三甲基矽基重氮甲烷(9.5 mL, 19.04 mmol，2 M於己烷中)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物冷卻至0℃且添加氫溴酸水溶液(47%, 3 mL, 19.04 mmol)。使反應混合物達到室溫且攪拌2 h。濾出所形成固體，以二氯甲烷、乙醚洗滌且乾燥以獲得淺褐色固體狀標題化合物2-溴-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮(0.6 g，粗物)。計算值M+H：215.96；實驗值M+H：216.0。

實例18 — 2-溴-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮之製備

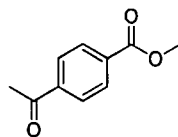
方案18





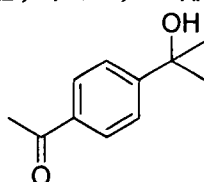
步驟-3

步驟1：4-乙醯基苯甲酸甲酯之製備



向4-乙醯基苯甲酸(10 g, 60.91 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中添加硫酸(10 mL)。將反應混合物在60°C下加熱4 h。完成反應後(如藉由TLC監測)，濃縮溶液，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(600 mL)中且以飽和碳酸氫鈉溶液(200 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之10%乙酸乙酯來純化粗物以提供黃色固體狀標題化合物4-乙醯基苯甲酸甲酯(9 g，產率82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.061 (s, 4 H), 3.877 (s, 3 H), 2.165 (s, 3 H)。

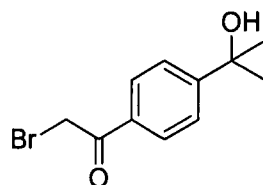
步驟2：1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮之製備



在0°C及氮氣氣氛下將二異丁基氫化鋁溶液(5.26 mL, 0.926 mmol，25%於甲苯中)添加至N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.82 g, 8.418 mmol)於乙醚/四氫呋喃混合物(1:1, 200 mL)中之懸浮液中。將混合物攪拌1 h，使溫度緩慢升溫至室溫。將此溶液添加至4-乙醯基苯甲酸甲酯(1.5 g, 8.418 mmol)於乙醚(200 mL)中之0°C溶液中且在室溫下攪拌2 h。然後在0°C下添加乙醚(10 mL)中之甲基溴化鎂且在室溫下攪拌1 h。添加額外乙醚中之甲基溴化鎂(18 mL, 84.18 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌3.5 h。以飽和氯化銨水溶液淬滅反應且以乙酸乙酯

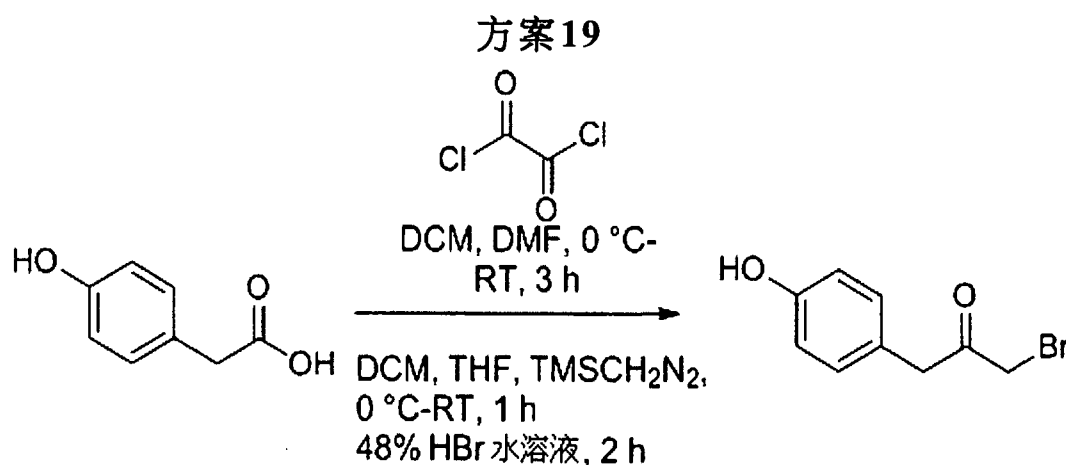
(100 mL × 2)萃取。以鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之14%乙酸乙酯來純化粗物以提供無色液體狀標題1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮(0.4 g，產率26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.884 - 7.863 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.593 - 7.572 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.133 (s, 1 H), 2.538 (s, 3 H), 1.421 (s, 6 H)。

步驟3：2-溴-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮之製備



向1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮(0.4 g, 2.24 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中添加三溴吡啶鎢(0.78 g, 2.46 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。濃縮溶液，以水(30 mL)稀釋且以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之15%乙酸乙酯來純化粗物以提供黃色固體狀標題化合物2-溴-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮(0.05 g，產率8.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.934 - 7.913 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.619 - 7.559 (d, *J* = 24 Hz, 2 H), 5.222 (s, 1 H), 4.873 (s, 2 H), 1.424 (s, 6 H)。

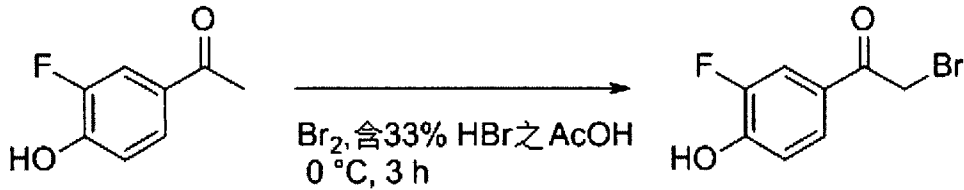
實例19 — 1-溴-3-(4-羥基苯基)丙-2-酮之製備：



在0℃下向2-(4-羥基苯基)乙酸(1.5 g, 9.86 mmol)於二氯甲烷(75 mL)及N,N-二甲基甲醛(0.1 mL)中之混合物中之經攪拌溶液中添加草醯氯(2.11 mL, 24.65 mmol)且在室溫及氮氣氣氛下攪拌3 h。在真空下蒸發反應混合物以得到固體，將其溶解於四氫呋喃:二氯甲烷之混合物(150 mL, 1:1)中。然後在0℃下添加(三甲基矽基)重氮甲烷(67.1 mL, 49.3 mmol)且在室溫下攪拌1 h。在0℃下添加48%溴化氫水溶液且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用己烷中之20%乙酸乙酯將其純化以提供淺褐色固體狀標題化合物1-溴-3-(4-羥基苯基)丙-2-酮(0.549 g，粗物)。粗物未經進一步純化按原樣用於下一步驟。

實例20 — 2-溴-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮之製備

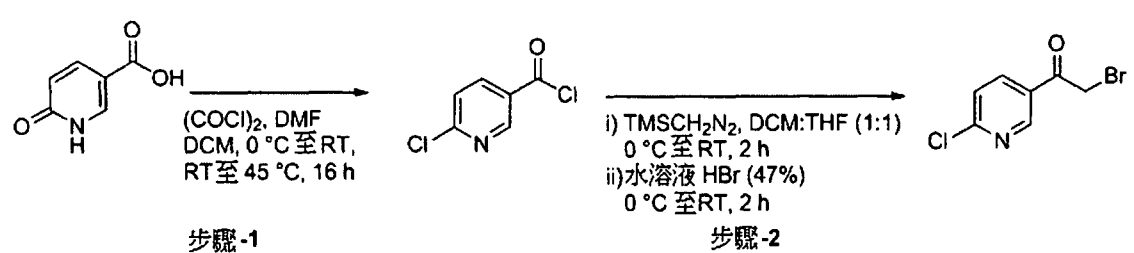
方案20



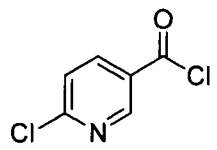
在0℃下向1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮(2.0 g, 12.98 mmol)於含33%氫溴酸之乙酸(200 mL)中之懸浮液中添加溴(0.53 mL, 10.389 mmol)於20 mL含33%氫溴酸之乙酸中之溶液且在相同溫度下攪拌3 h。以冰水(100 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之3%乙酸乙酯來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物2-溴-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮(1.5 g，產率49.66%)。計算值M+H：232.95；實驗值M+H：233.0。

實例21 — 2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮之製備

方案21

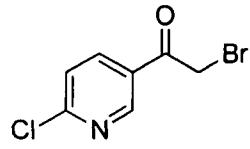


步驟-1：6-氯菸鹼醯氯之製備



在0℃下向6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(1.0 g, 7.18 mmol)於二氯甲烷(150 mL)及催化量之DMF (0.5 mL)中之懸浮液中緩慢添加草醯氯(1.25 mL, 14.37 mmol)，使所得懸浮液升溫至室溫且回流16 h。使混合物冷卻至室溫且藉由真空去除揮發物以提供6-氯菸鹼醯氯(粗物)，其未經純化即用於下一步驟。

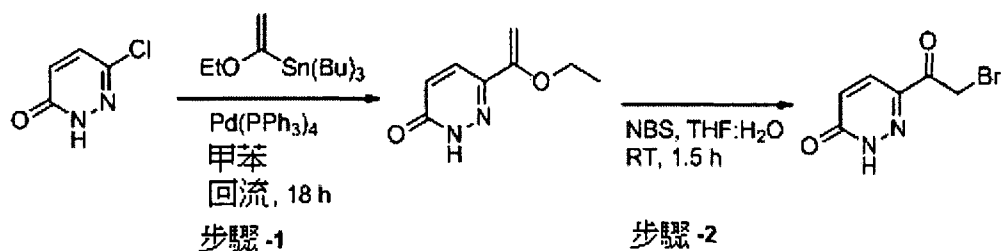
步驟-2：2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮之製備



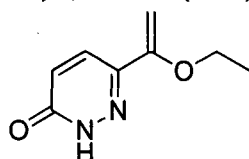
在0℃下向6-氯菸鹼醯氯(1.0 g，粗物)於二氯甲烷:四氫呋喃混合物(30 mL, 1:1)中之懸浮液中緩慢添加三甲基矽基重氮甲烷(2 M於己烷中，9.5 mL, 25.38 mmol)。使混合物緩慢升溫至室溫且攪拌2 h。將該溶液冷卻至0℃且緩慢添加氫溴酸水溶液(47%於水中，3 mL, 19.04 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。以二氯甲烷(50 mL)稀釋混合物，以20%碳酸氫鈉溶液(30 mL)、水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之15%乙酸乙酯來純化粗產物以獲得白色固體狀標題化合物2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮(0.98 g，產率 65%)。計算值 M+H：233.92；實驗值 M+H：234.1。

實例22 — 6-(2-溴乙醯基)吡啶-3(2H)-酮之製備

方案22

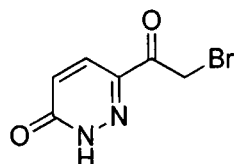


步驟-1：6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-3(2H)-酮之製備



向6-氯嗒嗪-3(2H)-酮(0.5 g, 3.83 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.42 mL, 4.21 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中吹掃氬氣5分鐘。添加四(三苯基膦)鈀(0) (0.22 g, 0.19 mmol)且將反應混合物在100℃下加熱18 h。經由矽藻土過濾溶液且濃縮濾液以提供淺褐色膠狀標題化合物6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-3(2H)-酮(0.63 g, 粗物)。計算值(M+H): 167.07; 實驗值(M+1): 167.3。

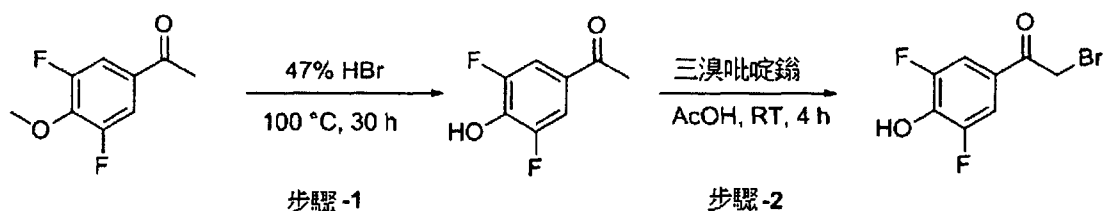
步驟-2：6-(2-溴乙醯基)嗒嗪-3(2H)-酮之製備



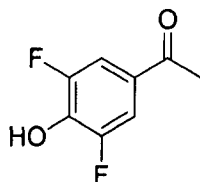
向6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-3(2H)-酮(0.63 g, 3.79 mmol)於四氫呋喃:水混合物(20 mL : 4 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(1.0 g, 5.69 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。以水(20 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(30%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺褐色固體狀標題化合物6-(2-溴乙醯基)嗒嗪-3(2H)-酮(0.41 g, 產率50%)。計算值(M+H): 216.95; 實驗值(M+1): 217.1。

實例23 — 2-溴-1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮之製備

方案23

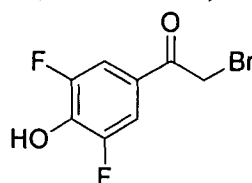


步驟1：1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮之製備



將1-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酮(0.1 g, 0.53 mmol)於47%氫溴酸(3 mL)中之溶液在100℃下加熱30 h。將反應混合物冷卻至室溫，以水(30 mL)稀釋且以二氯甲烷(50 mL× 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之20%乙酸乙酯來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮(0.08 g，產率86%)。計算值M-H：171.03；實驗值M-H：171.1。

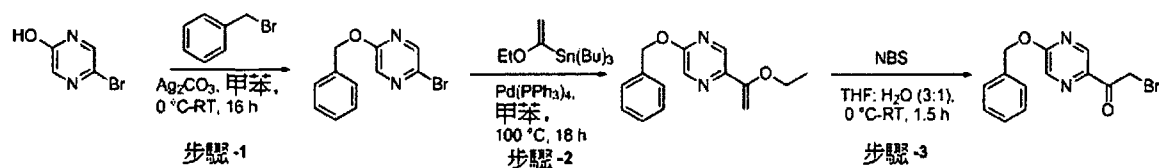
步驟2：2-溴-1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮之製備



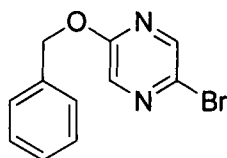
向1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮(0.08 g, 0.465 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中添加三溴吡啶鎢(0.163 g, 0.511 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。濃縮溶液，以水(20 mL)稀釋且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之80%二氯甲烷來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物2-溴-1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮(0.07 g, 產率60%)。計算值M+H: 250.94; 實驗值M+H: 251.0。

實例24 — 1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-溴乙酮之製備

方案24

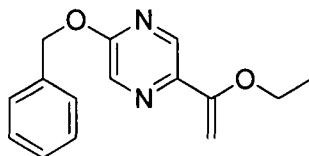


步驟1：2-(苄氧基)-5-溴吡嗪之製備



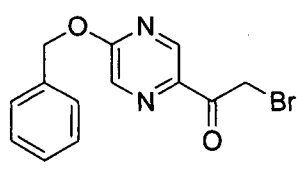
向5-溴吡嗪-2-醇(0.5 g, 2.857 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加碳酸銀(1.574 g, 5.714 mmol)且在室溫下攪拌5分鐘。然後逐滴添加苄基溴(0.47 ml, 3.428 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。經由矽藻土過濾懸浮液，以乙酸乙酯(200 mL)稀釋濾液且以水(50 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之3%乙酸乙酯來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物2-(苄氧基)-5-溴吡嗪(0.3 g，產率40%)。計算值M+H：264.99；實驗值M+H：265.0。

步驟2：2-(苄氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)吡嗪之製備



向2-(苄氧基)-5-溴吡嗪(0.3 g, 1.13 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.382 g, 1.131 mmol)且以氬氣吹掃20分鐘。然後添加四(三苯基膦)鈀(0) (0.065 g, 0.056 mmol)且將反應混合物在100°C下攪拌18 h。經由矽藻土過濾懸浮液且濃縮濾液以提供淺褐色膠狀標題化合物2-(苄氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)吡嗪(0.3 g，粗物)。粗物未經純化按原樣用於下一步驟。計算值M+H：257.12；實驗值M+H：257.1。

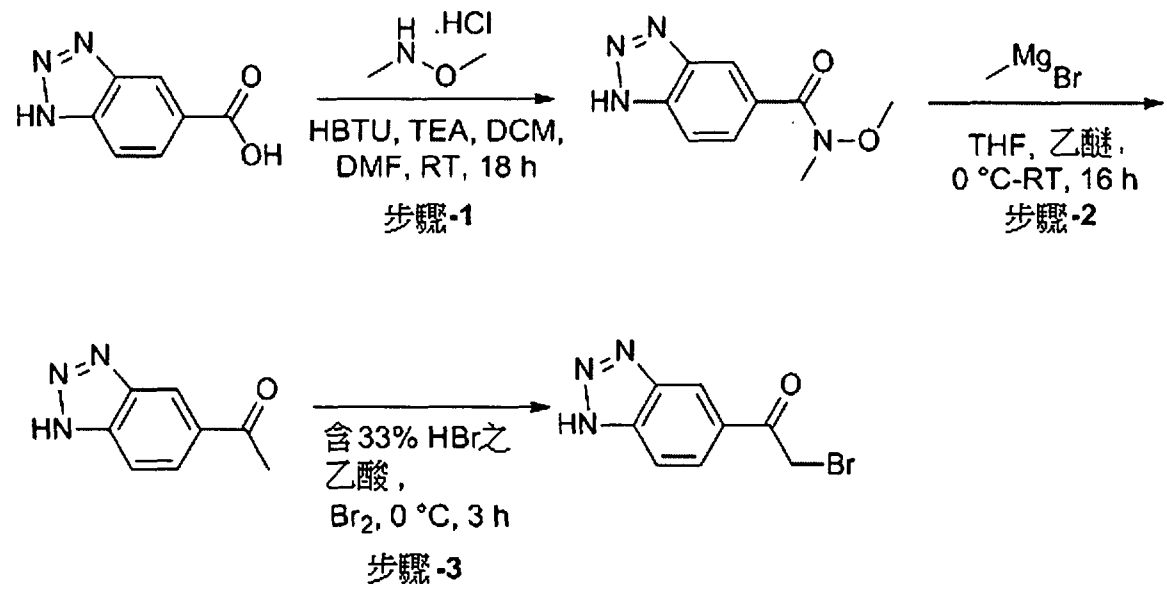
步驟3：1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-溴乙酮之製備



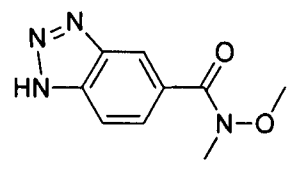
在0℃下向2-(苄氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)吡嗪(0.3 g, 1.17 mmol)於四氫呋喃:水混合物(7.5 mL: 2.5 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(0.312 g, 1.755 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。以水(30 mL)稀釋溶液且以乙醚(80 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之2.7%乙酸乙酯來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-溴乙酮(0.12 g，產率33%)。計算值M+H：307；實驗值M+H：307.0。

實例25 — 1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-溴乙酮之製備

方案25



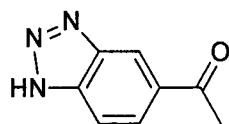
步驟-1：N-甲氧基-N-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺之製備



向1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸(0.5 g, 3.1 mmol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.3 g, 3.1 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之混合物中添加

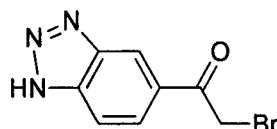
HBTU (1.4 g, 3.7 mmol)、三乙胺(0.94 g, 9.3 mmol)及N,N-二甲基甲醛(5 mL)且將反應混合物在室溫及氮氣氣氛下攪拌18 h。以二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物且以冰冷水(25 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用二氯甲烷中之5%甲醇將其純化以提供淺黃色膠狀標題化合物N-甲氧基-N-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(0.61 g, 95%)。計算值(M+H): 207.2; 實驗值(M+1): 207.1。

步驟-2: 1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)乙酮之製備



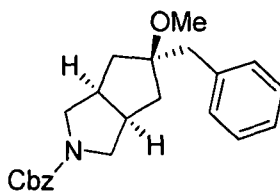
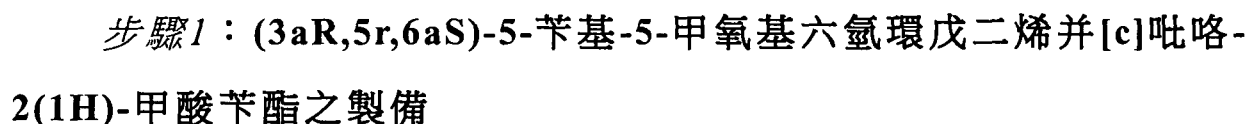
在0°C下向N-甲氧基-N-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(0.6 g, 2.91 mmol)於四氫呋喃(5 mL):乙醚(20 mL)之混合物中之溶液中添加乙醚(1.45 mL, 4.36 mmol)中之3 M甲基溴化鎂且將反應混合物在室溫及氮氣氣氛下攪拌16 h。以飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。然後經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用二氯甲烷中之5%甲醇將其純化以提供灰白色固體狀標題化合物1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)乙酮(0.251 g, 53.5%)。計算值(M+H): 162.16; 實驗值(M+1): 162.1。

步驟-3: 1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-溴乙酮之製備



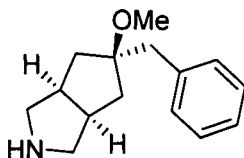
將1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)乙酮(0.15 g, 0.93 mmol)及含33%溴化氫之乙酸(10 mL)之混合物冷卻至0°C。在0°C下添加溴(0.05 mL, 0.93 mmol)於5 mL含33%溴化氫之乙酸中之溶液且將反應混合物在0°C下攪拌3 h。以冰冷水(30 mL)淬滅溶液且以乙酸乙酯(100 mL ×

方案26



5

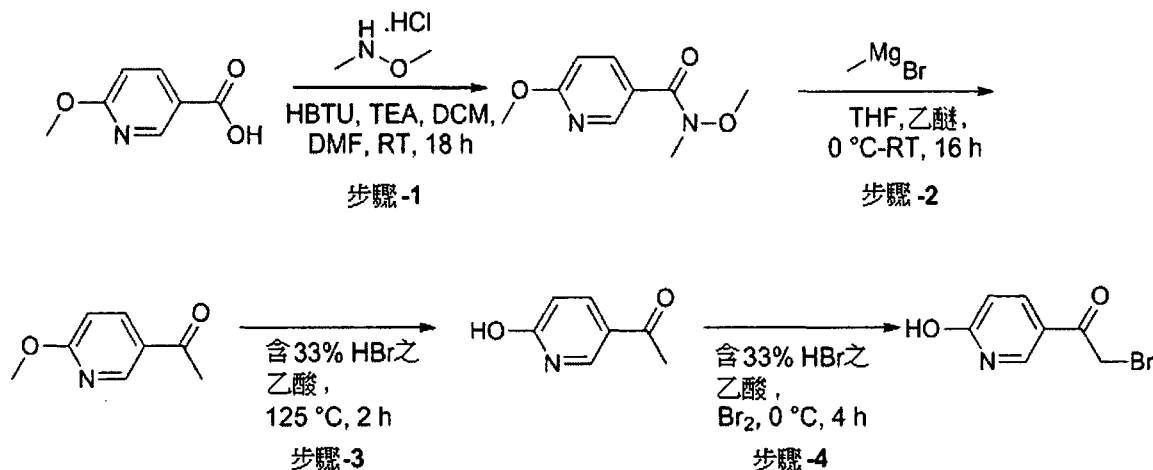
步驟2：(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基八氫環戊二烯并[c]吡咯之製備



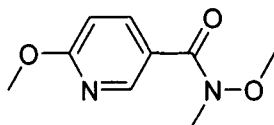
向(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(1.0 g, 2.73 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.1 g, 濕度50%)。使反應混合物脫氣且在氫氣氣囊壓力下氫化2 h。經由矽藻土過濾反應混合物且蒸發濾液以提供黃色膠狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.6 g, 粗物)。計算值M+H：232.16；實驗值M+H：232.2。

實例27 — 2-溴-1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮之製備

方案27



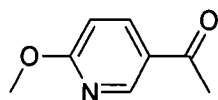
步驟-1：N,6-二甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺之製備



向6-甲氧基菸鹼酸(2.0 g, 13.06 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.42 g, 14.58 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加HBTU (6.6 g, 17.5 mmol)、三乙胺(6 mL, 43.7 mmol)及N,N-二甲基甲脞(5 mL)且將反應混合物在室溫及氫氣氣氛下攪拌18 h。以二氯甲烷(50 mL)稀釋

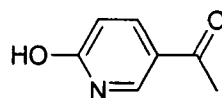
反應混合物且以冰冷水(25 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用二氯甲烷中之5%甲醇將其純化以提供灰白色固體狀標題化合物N,6-二甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(1.2 g, 42%)。計算值(M+H)：197.2；實驗值(M+1)：197.1。

步驟-2：1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮之製備



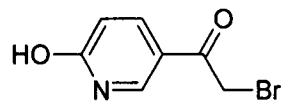
在0°C下向N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(1.4 g, 7.14 mmol)於四氫呋喃(5 mL):乙醚(100 mL)之混合物中之溶液中添加乙醚(4.75 mL, 4.27 mmol)中之3 M甲基溴化鎂且將反應混合物在室溫及氮氣氣氛下攪拌16 h。以飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅溶液且以乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用己烷中之12%乙酸乙酯將其純化以提供灰白色固體狀標題化合物1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮(0.825 g, 77.1%)。計算值(M+H)：152.16；實驗值(M+1)：152.1。

步驟-3：1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮之製備



將1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮(0.65 g, 4.30 mmol)於含33%溴化氫之乙酸(20 mL)中之溶液在125°C下加熱2 h。以冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在真空下蒸發以得到灰白色固體狀標題化合物1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮(0.66 g, 77.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.078 (s, 1H), 8.172 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7.817 (dd, 1H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 2.8 Hz), 6.335 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2.368 (s, 3H)。

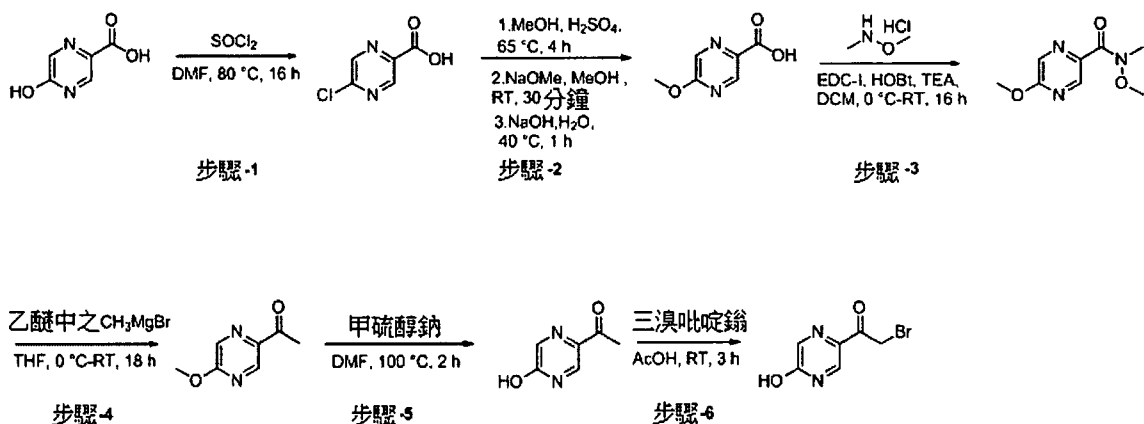
步驟-4：2-溴-1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮之製備



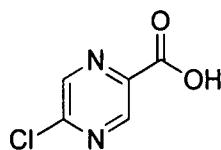
將1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮(0.2 g, 1.46 mmol)於含33%溴化氫之乙酸(15 mL)中之溶液在0℃下冷卻，逐滴添加溴(0.075 mL, 1.46 mmol)於5 mL含33%溴化氫之乙酸中之溶液且在0℃下攪拌4 h。以冰冷水(30 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。以飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用二氯甲烷中之3%甲醇將其純化以提供灰白色固體狀標題化合物2-溴-1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮(0.175 g, 55.6%)。計算值(M+H)：217.03；實驗值(M+1)：217.9。

實例28 — 2-溴-1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮之製備

方案28



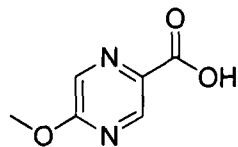
步驟1：5-氯吡嗪-2-甲酸之製備



向5-羥基吡嗪-2-甲酸(10 g, 71.42 mmol)於亞硫醯氯(100 mL)中之溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)且將反應混合物在80℃下攪拌16 h。蒸餾出亞硫醯氯，以冰水稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(600 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。以乙醚研磨粗物

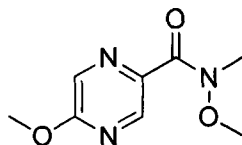
以提供褐色固體狀標題化合物5-氯吡嗪-2-甲酸(10.53 g, 產率93%)。計算值M+H: 158.99; 實驗值M+H: 159.0。

步驟2: 5-甲氧基吡嗪-2-甲酸之製備



向5-氯吡嗪-2-甲酸(7 g, 44.15 mmol)於甲醇(55 mL)中之溶液中添加濃硫酸(0.4 mL)且在65°C下加熱4 h。將反應混合物冷卻至室溫且以甲醇(15 mL)稀釋。然後添加甲醇鈉於甲醇中之溶液(8.58 g, 158.94 mmol, 35 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將30 mL水中之氫氧化鈉(2.825 g, 70.643 mmol)添加至反應混合物中, 接著添加40 mL水。然後將反應混合物在40°C下加熱1 h且濃縮以去除甲醇。以水稀釋殘餘物, 以38%鹽酸水溶液(pH 2-3)酸化且以乙酸乙酯(600 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層, 過濾且濃縮以提供橙色固體狀標題化合物5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(6.43 g, 產率94%)。計算值M+H: 155.04; 實驗值M+H: 155.1。

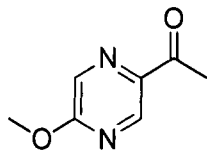
步驟3: N,5-二甲氧基-N-甲基吡嗪-2-甲醯胺之製備



在0°C下向5-甲氧基吡嗪-2-甲酸(7.1 g, 46.09 mmol)及三乙胺(19.27, 138.28 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(13.48 g, 69.141 mmol)及1-羥基苯并三唑(7.472 g, 55.312 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。然後添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(13.488 g, 138.284 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。以二氯甲烷(200 mL)稀釋溶液, 以水(200 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用己烷中之16%乙酸乙酯來純化粗物以提供白色固體狀標題化合物N,5-二甲氧

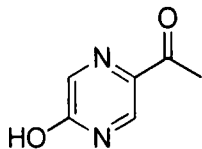
基-N-甲基吡嗪-2-甲醯胺(4.93 g, 54%)。計算值M+H：198.08；實驗值M+H：198.1

步驟4：1-(5-甲氧基吡嗪-2-基)乙酮之製備：



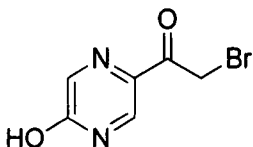
在0℃下向N,5-二甲氧基-N-甲基吡嗪-2-甲醯胺(4.93 g, 25.01 mmol)於四氫呋喃(25 mL)及乙醚(100 mL)中之溶液逐滴添加乙醚中之3 M甲基溴化鎂(12.49 mL, 37.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18 h，以飽和氯化銨溶液淬滅且以乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供黃色固體狀標題化合物1-(5-甲氧基吡嗪-2-基)乙酮(3.61 g，產率94%)。計算值M+H：153.06；實驗值M+H：153.1

步驟5：1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮之製備



將1-(5-甲氧基吡嗪-2-基)乙酮(0.1 g, 0.65 mmol)及甲硫醇鈉(0.184 g, 2.628 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物在100℃下加熱2 h。將反應混合物冷卻至室溫，以水(15 mL)稀釋，以1.5 M鹽酸水溶液(pH 2-3)酸化且以乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供淺褐色固體狀1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮(0.085 g, 94%)。計算值M+H：139.04；實驗值M+H：139.1。

步驟6：2-溴-1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮之製備

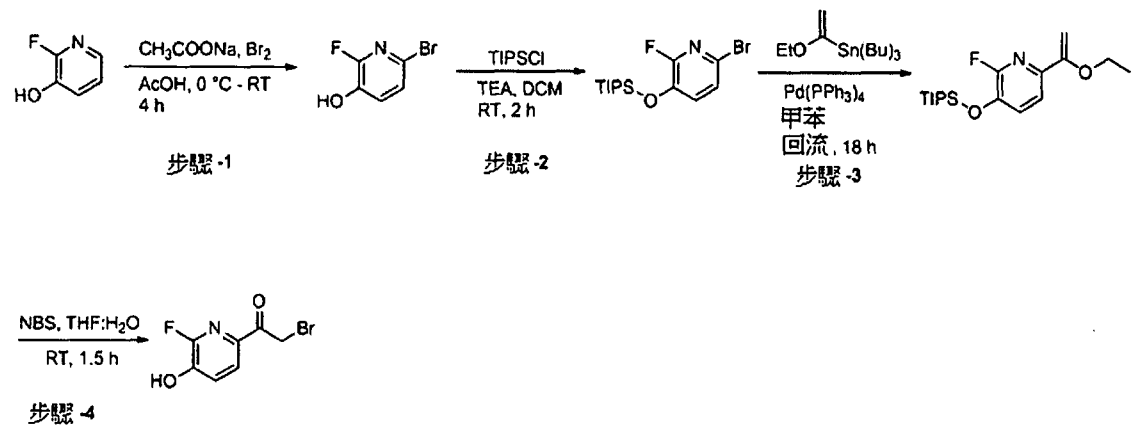


向1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮(0.7 g, 5.06 mmol)於乙酸(30 mL)中之溶液中添加三溴吡啶鎢(1.782 g, 5.574 mmol)。將反應混合物在室溫

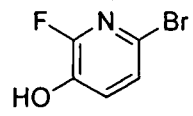
下攪拌3 h且濃縮。以水(50 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析使用二氯甲烷中之2%甲醇來純化粗物以提供黃色固體狀標題化合物2-溴-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮(0.25 g，產率22%)。計算值M+H：216.95；實驗值M+H：216.9。

實例29 — 2-溴-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮之製備：

方案29

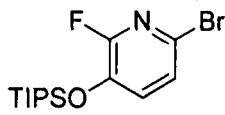


步驟-1：6-溴-2-氟吡啶-3-醇之製備



在0°C下向2-氟吡啶-3-醇(1 g, 8.842 mmol)及乙酸鈉(0.72 g, 8.842 mmol)於乙酸(10 mL)中之溶液中添加溴(0.23 mL, 8.842 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌4 h。將該溶液傾倒至冰中，使用2N氫氧化鈉溶液將pH調整至6且以乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(10%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色液體狀標題化合物6-溴-2-氟吡啶-3-醇(0.5 g，產率30%)。計算值(M+H)：193；實驗值(M+1)：193.9

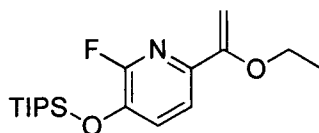
步驟-2：6-溴-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶之製備



向6-溴-2-氟吡啶-3-醇(0.5 g, 2.604 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之

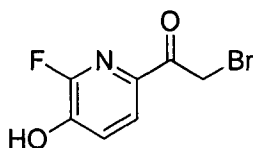
溶液中添加三乙胺(0.54 mL, 3.906 mmol)且將反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加氯三異丙基矽烷(0.73 mL, 3.385 mmol)且將該溶液在室溫下攪拌2 h。以水(30 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(5%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色液體狀標題化合物6-溴-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(0.8 g，產率87%)。計算值(M+H)：348.07；實驗值(M+1)：348.1。

步驟-3：6-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶之製備



向6-溴-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(0.4 g, 1.148 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.43 mL, 1.263 mmol)於甲苯中之溶液中吹掃氫氣10分鐘。添加四(三苯基膦)鈰(0)且將反應混合物在100℃下加熱18 h。經由矽藻土過濾溶液且濃縮濾液以提供淺褐色膠狀標題化合物6-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(0.36 g，粗物)。計算值(M+H)：340.5；實驗值(M+1)：340.2。

步驟-4：2-溴-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮之製備

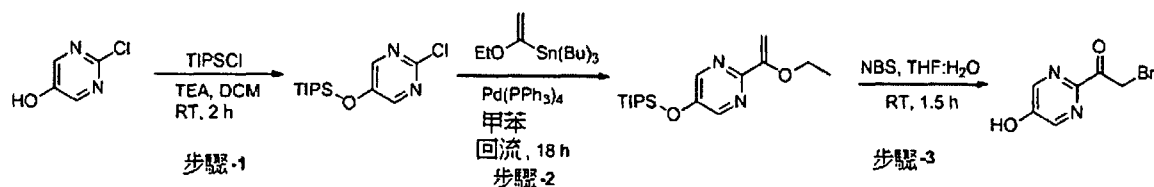


向6-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟-3-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(8.46 g, 24.93 mmol)於四氫呋喃:水(280 mL, 3:1)混合物中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺且將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。以水(150 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(40%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺褐色膠狀標題化合物2-溴-1-(6-氟-5-羥基吡啶

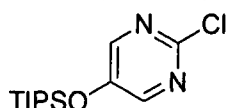
-2-基)乙酮(5.5 g, 產率 95%)。計算值(M+H): 235.02; 實驗值(M+1): 235.9。

實例30 — 2-溴-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮之製備

方案30

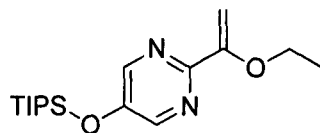


步驟-1: 2-氯-5-((三異丙基矽基)氧基)吡啶之製備



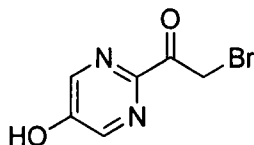
向2-氯吡啶-5-醇(1.0 g, 7.67 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.15 mL, 15.34 mmol)且將反應混合物冷卻至0°C。逐滴添加氯三異丙基矽烷(2.46 mL, 11.50 mmol)且將該溶液在室溫下攪拌2 h。以水(50 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層, 過濾且濃縮以提供粗產物, 藉由矽膠管柱層析使用己烷中之5%乙酸乙酯將其純化以獲得無色液體狀標題化合物2-氯-5-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(1.9 g, 產率 86%)。計算值(M+H): 287.13; 實驗值(M+1): 287.1。

步驟-2: 2-(1-乙氧基乙烯基)-5-((三異丙基矽基)氧基)吡啶之製備



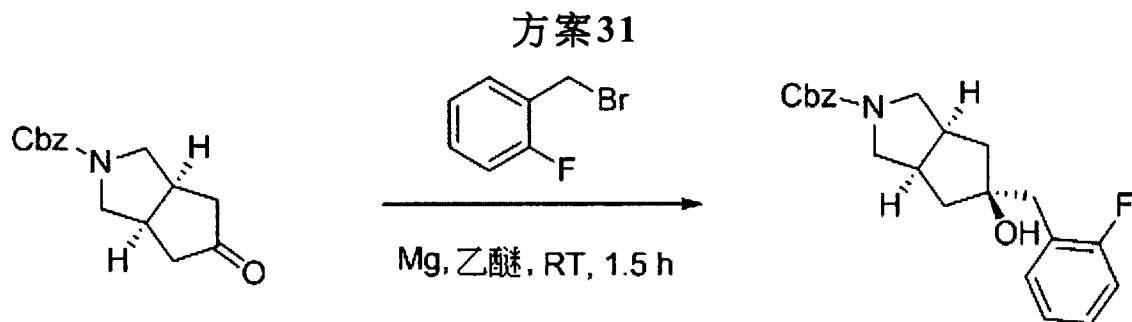
向2-氯-5-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(0.45 g, 1.56 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.62 mL, 1.72 mmol)於甲苯中之溶液中吹掃氬氣10分鐘。添加四(三苯基膦)鈀(0) (0.09 g, 0.078 mmol)且將反應混合物在100°C下加熱18 h。經由矽藻土過濾溶液且濃縮濾液以提供淺褐色膠狀標題化合物2-(1-乙氧基乙烯基)-5-((三異丙基矽基)氧基)吡啶(0.36 g, 粗物)。計算值(M+H): 323.21; 實驗值(M+1): 323.3

步驟-3：2-溴-1-(5-羥基嘧啶-2-基)乙酮之製備



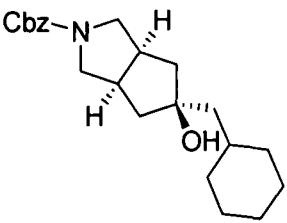
向2-(1-乙氧基乙烯基)-5-((三異丙基矽基)氧基)嘧啶(0.5 g, 1.55 mmol)於四氫呋喃:水(10 ml, 3:1)混合物中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(0.41 g, 2.32 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌1.5 h。以水(15 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(30 ml × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析使用二氯甲烷中之6%甲醇將其純化以獲得淺褐色固體狀標題化合物2-溴-1-(5-羥基嘧啶-2-基)乙酮(0.18 g)。計算值(M+H)：216.95；實驗值(M+1)：217.1。

實例31 — (3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



向活化鎂屑(0.598 g, 24.7 mmol)於無水乙醚(25 mL)中之懸浮液中添加2-氟苄基溴(4.3 g, 23.0 mmol)及1,2-二溴乙烷(4滴)。將所得混合物在室溫下攪拌直至所有鎂屑進入溶液中。在0℃下向上述混合物中添加(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(1.0 g, 3.8 mmol)於乙醚(5 mL)中之溶液且將所得懸浮液在室溫下攪拌20分鐘。完成反應後(如藉由TLC監測)，以飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物，以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，以鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在真空下濃縮以得到粗物質，藉由管柱層析使用

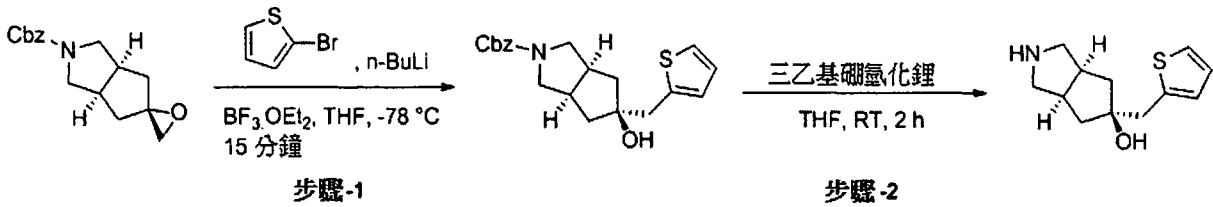
吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



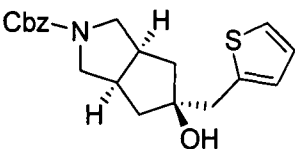
在-10℃下向碘化亞銅(0.695 g, 3.6 mmol)於四氫呋喃(35 mL)中之懸浮液中添加環己基溴化鎂(4.5 mL, 2 M於四氫呋喃中)且將所得懸浮液在相同溫度下攪拌10 min。然後經由注射器向混合物中添加四氫呋喃(10 mL)中之(2's,3aR,6aS)-四氫-1H-螺[環戊二烯并[c]吡咯-5,2'-環氧乙烷]-2(3H)-甲酸苄酯(1 g, 3.6 mmol)且將所得溶液在0℃下攪拌1 h。完成反應後(如藉由TLC監測)，以飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。以鹽水(100 mL)洗滌合併之乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥且在真空下蒸發以獲得粗產物，藉由矽膠管柱層析使用己烷中之25%乙酸乙酯作為洗提液將其純化以獲得淺黃色油狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.900 g, 69%)。計算值M+H：358.23；實驗值M+H：358.0。

實例33 — (3aR,5r,6aS)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案33

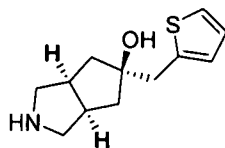


步驟-1：(3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(噻吩-2-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在 -78°C 下向2-溴噻吩(0.567 g, 3.5 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中, 1.4 mL, 3.5 mmol) (緩慢逐滴)且將所得溶液在 -78°C 下攪拌20分鐘。然後添加三氟化硼合乙醚(0.30 mL, 2.9 mmol)。5分鐘後, 添加(3aR,5S,6aS)-四氫-1H-螺[環戊二烯并[c]吡咯-5,2'-環氧乙烷]-2(3H)-甲酸苄酯(0.800 g, 2.9 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之溶液且在 -78°C 下攪拌15分鐘。然後以飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應混合物, 以乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取, 以鹽水(100 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥且濃縮以得到粗物質, 藉由管柱層析使用100-200目二氧化矽以己烷中之20%乙酸乙酯作為洗提液將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(噻吩-2-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.125 g, 12%)。計算值M+H: 358.14; 實驗值M+H: 358.24。

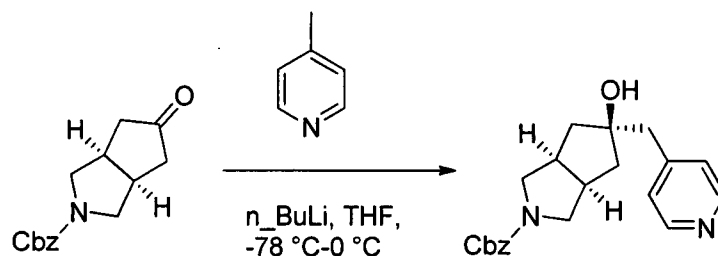
步驟2: 5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在 0°C 下向5-羥基-5-(噻吩-2-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.34 g, 0.952 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加三乙基硼氫化鋰(4.7 mL, 4.76 mmol)且使反應混合物在室溫下攪拌2 h。以飽和氯化銨溶液淬滅溶液且以乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層, 過濾且濃縮以提供無色液體狀標題化合物5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.18 g, 產率85.71%)。計算值M+H: 224.1; 實驗值M+H: 224.2。

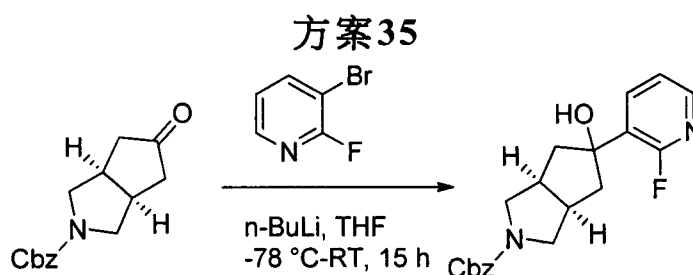
實例34 — (3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(吡啶-4-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備

方案34



在-78℃下將正丁基鋰(3.86 mL, 5.79 mmol, 1.5 M於己烷中)逐滴添加至4-甲基吡啶(0.27 g, 2.89 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中且將反應混合物在0℃下攪拌1 h。然後將反應混合物冷卻至-78℃且添加(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.5 g, 1.93 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。將該溶液在相同溫度下攪拌1小時，升溫至室溫，以飽和氯化銨溶液淬滅且以乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。以水(35 mL)、鹽水(35 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由combiflash純化器使用二氯甲烷中之3%甲醇來純化粗物質以提供無色膠狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(吡啶-4-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.3 g, 產率44%)。計算值M+H: 353.23; 實驗值M+H: 353.2。

實例35 — (3aR,5r,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備

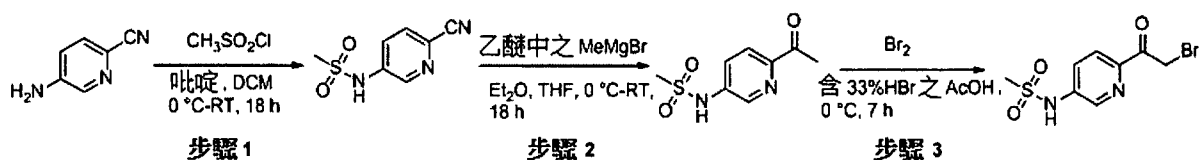


在-78℃下將正丁基鋰(2.57 mL, 3.86 mmol, 1.5 M於己烷中)逐滴添加至3-溴-2-氟吡啶(0.5 g, 2.89 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中且將反應混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。然後添加(3aR,6aS)-5-側氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.5 g, 1.93 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液，在相同溫度下攪拌1小時，升溫至室溫且攪拌

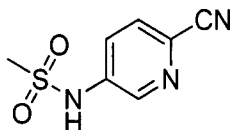
15 h。然後以飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由combiflash純化器使用己烷中之60%乙酸乙酯來純化粗物質以提供黃色膠狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.2 g，產率30%)。計算值M+H：357.39；實驗值M+H：357.2。

實例36 — N-(6-(2-溴乙醯基)吡啶-3-基)甲磺醯胺之製備

方案36

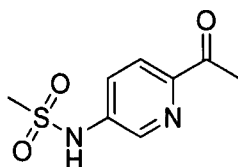


步驟1：N-(6-氰基吡啶-3-基)甲磺醯胺之製備



向5-氨基吡啶甲腈(0.5 g, 4.19 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加吡啶(1.0 mL, 12.57 mmol)且將該溶液冷卻至0°C。逐滴添加甲磺醯氯(0.32 mL, 4.19 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌18 h。以二氯甲烷(100 mL)稀釋溶液，依次以1.5 M鹽酸溶液(30 mL)及鹽水溶液(40 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由combiflash管柱層析使用己烷中之30%乙酸乙酯來純化粗物以提供淺褐色固體狀標題化合物N-(6-氰基吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.18 g，產率21%)。計算值M+H：198.03；實驗值M+H：198

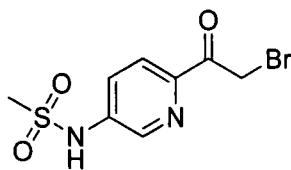
步驟2：N-(6-乙醯基吡啶-3-基)甲磺醯胺之製備



向於0°C下冷卻之N-(6-氰基吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.5 g, 2.537

mmol)於四氫呋喃:乙醚混合物(20 ml, 1:3)中之溶液中添加含3 M甲基
溴化鎂之乙醚(4.22 ml, 12.688 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌18
h。以飽和氯化銨溶液淬滅溶液且以乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無
水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由管柱層析使用己烷中
之40%乙酸乙酯來純化粗物以提供黃色固體狀標題化合物N-(6-乙醯基
吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.4 g，產率73%)。計算值M+H：215.04；實驗值
M+H：215.0

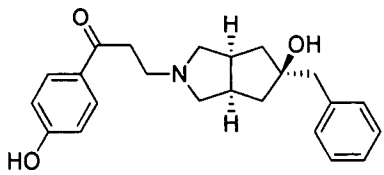
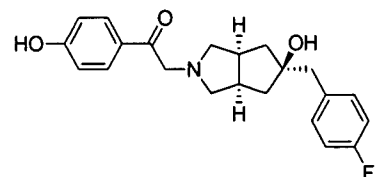
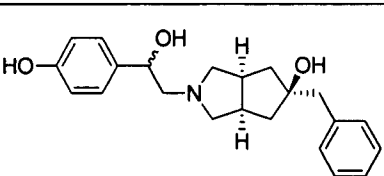
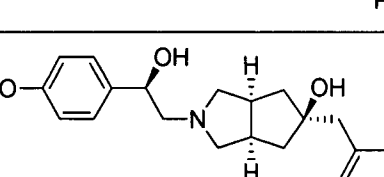
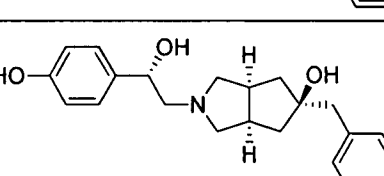
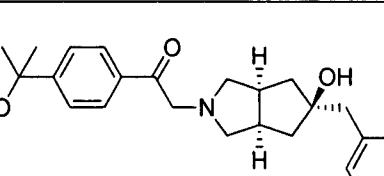
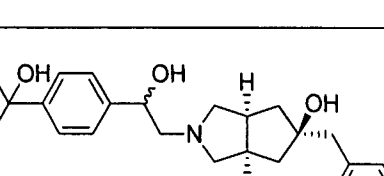
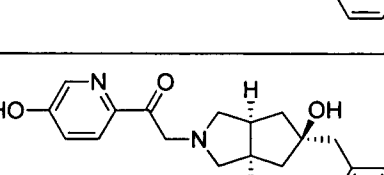
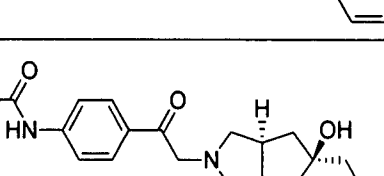
步驟3：N-(6-(2-溴乙醯基)吡啶-3-基)甲磺醯胺之製備

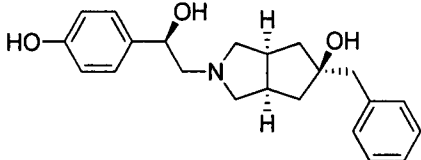
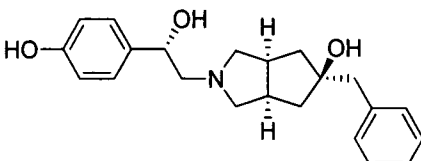
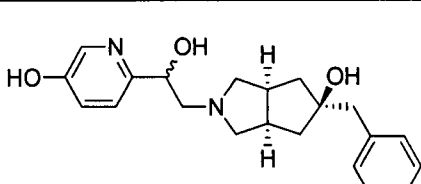
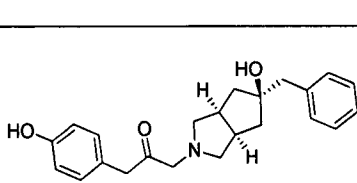
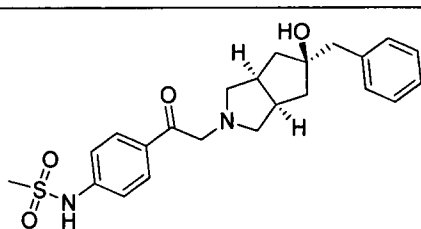
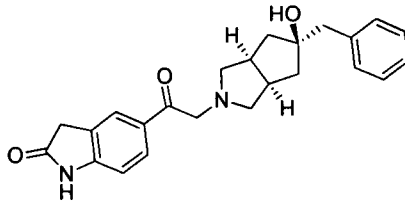
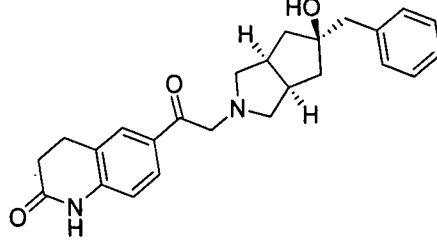
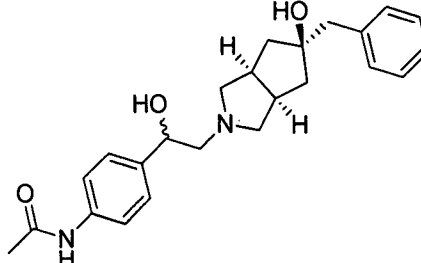


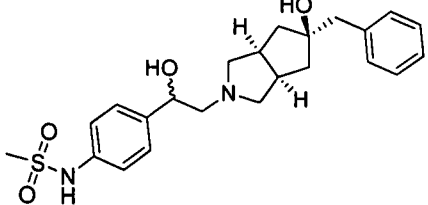
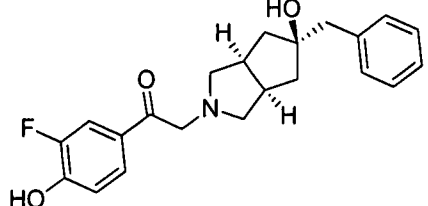
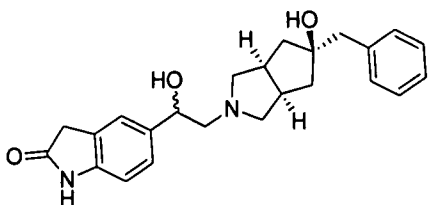
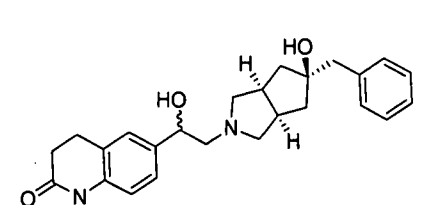
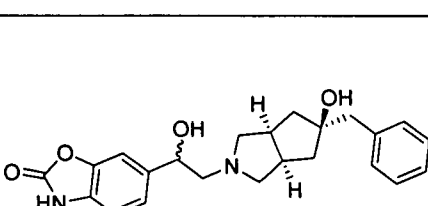
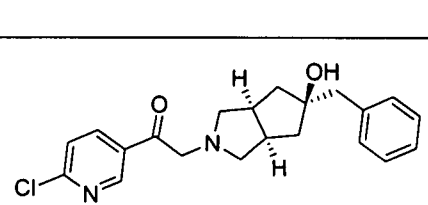
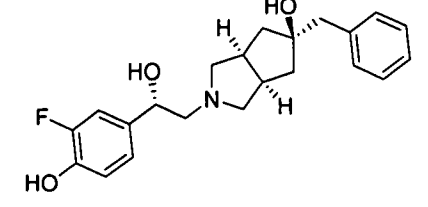
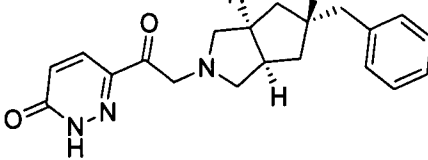
在0℃下向N-(6-乙醯基吡啶-3-基)甲磺醯胺(1.5 g, 7.008 mmol)於
含33%氫溴酸之乙酸(50 mL)中之溶液中逐滴添加溶於含33%氫溴酸之
乙酸(20 mL)中之溴(0.35 mL,7.008 mmol)且將反應混合物在室溫下攪
拌7 h。以乙醚稀釋反應混合物，分離所形成固體，溶解於二氯甲烷
中且以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃
縮。藉由管柱層析使用己烷中之30%乙酸乙酯來純化粗物以提供黃色
固體狀標題化合物N-(6-(2-溴乙醯基)吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.51 g，產
率25%)。計算值M+H：292.95；實驗值M+H：292.9。

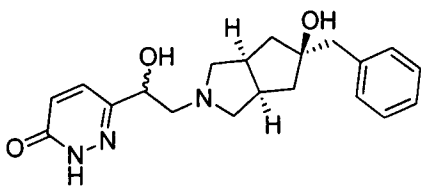
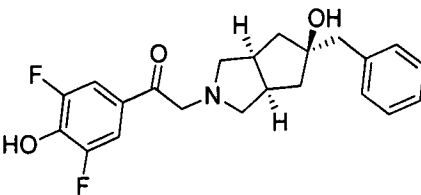
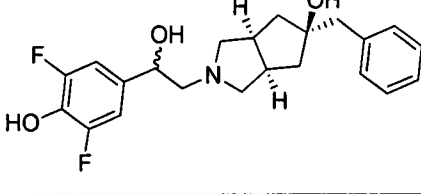
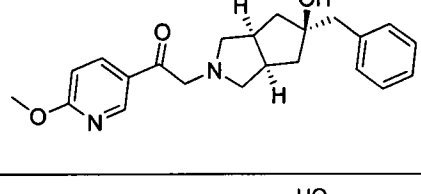
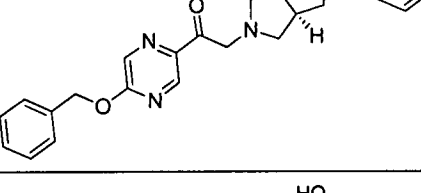
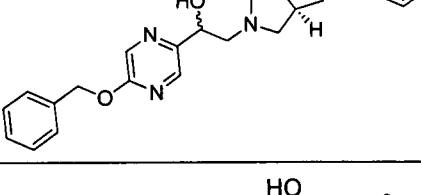
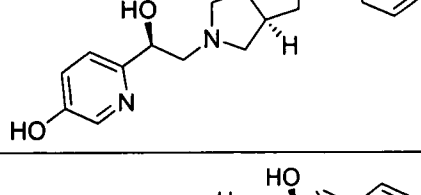
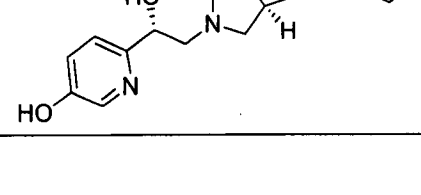
表-11：藉由上文所述方法使用由上文所述方法製備之中間體製
得以下化合物。

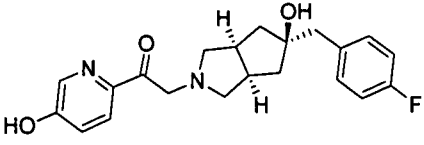
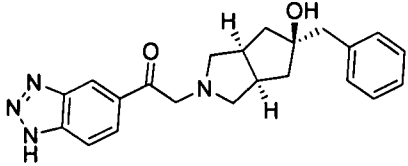
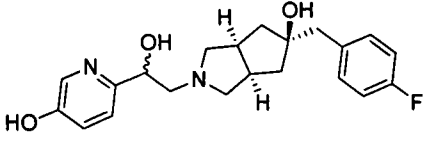
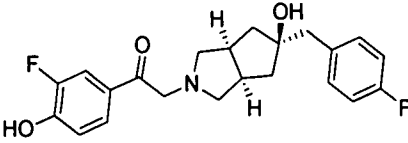
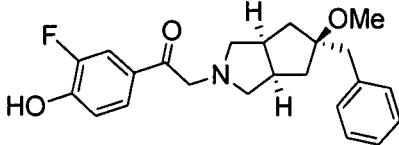
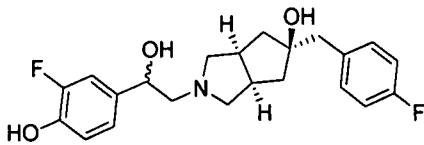
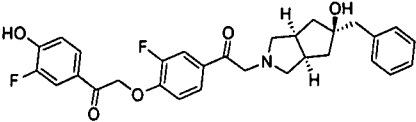
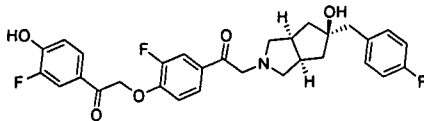
結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	366.20	366.3

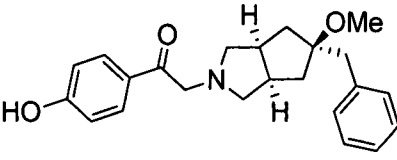
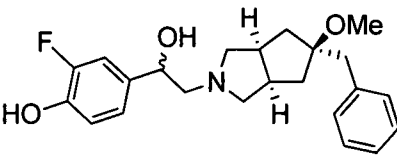
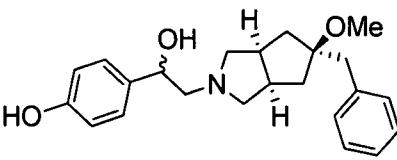
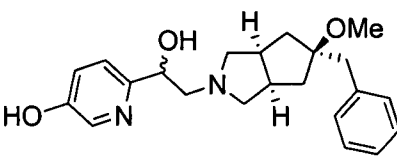
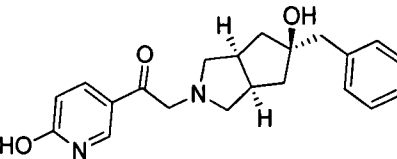
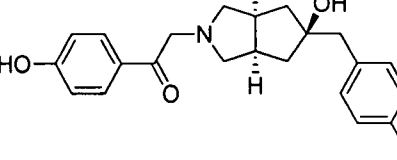
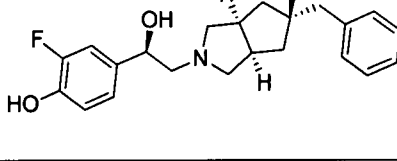
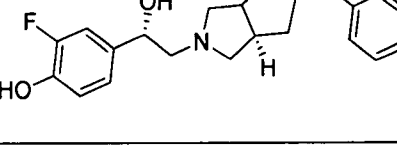
	3-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	366.20	366.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	370.17	370.4
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	372.19	372.5
	(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.2	354.5
	(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.2	354.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙酮	394.23	394.3
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	396.25	396.6
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	353.18	353.2
	N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)苯基)乙酰胺	393.21	393.5

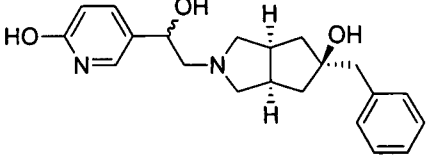
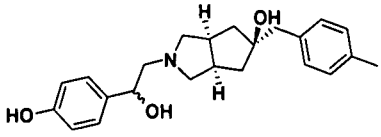
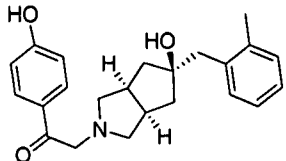
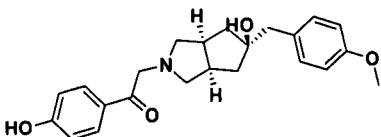
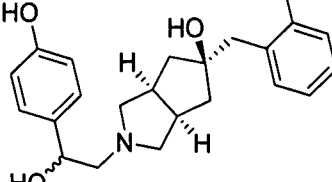
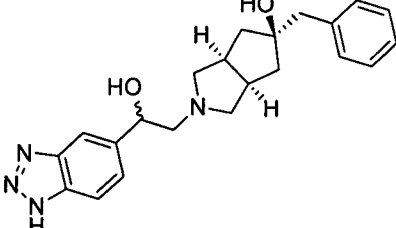
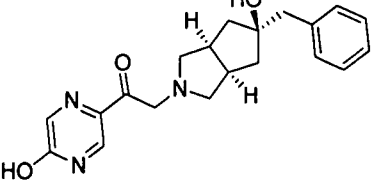
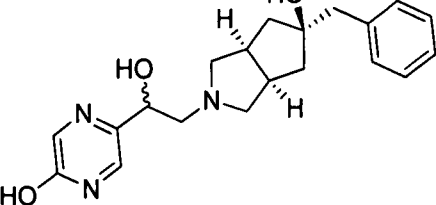
	(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.20	354.5
	(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.20	354.5
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	355.19	355.2
	1-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-酮	366.47	366.5
	N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯基)甲磺酰胺	429.54	429.5
	5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)二氢吲哚-2-酮	391.42	391.5
	6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	405.5	405.2
	外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯基)乙酰胺	395.23	395.6

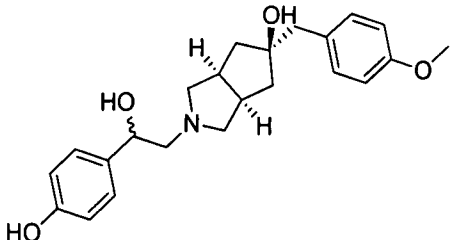
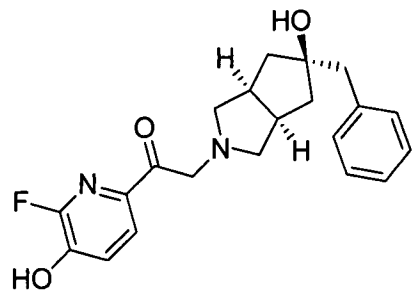
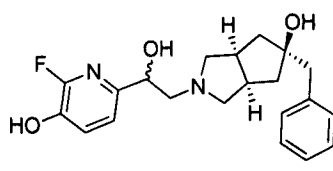
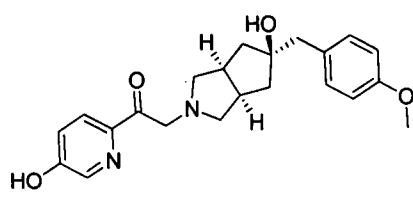
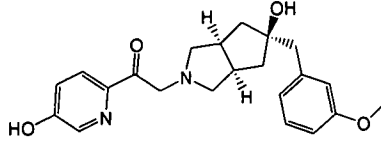
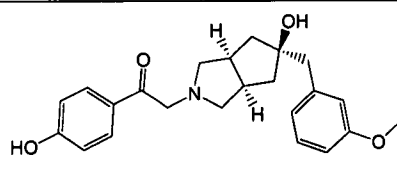
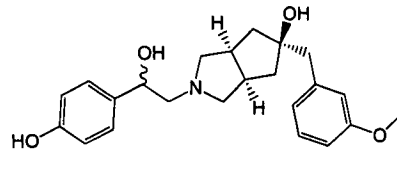
	外消旋-N-(4-(2- ((3aR,5r,6aS)-5-苄基- 5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- 羟基乙基)苯基)甲磺醯 胺	431.56	431.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基 -5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- (3-氟-4-羟基苯基)乙酮	370.43	370.5
	外消旋-5-(2- ((3aR,5r,6aS)-5-苄基- 5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- 羟基乙基)二氢吗啉-2- 酮	393.49	393.3
	外消旋-6-(2- ((3aR,5r,6aS)-5-苄基- 5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- 羟基乙基)-3,4-二氢喹 啉-2(1H)-酮	407.52	407.5
	外消旋-6-(2- ((3aR,5r,6aS)-5-苄基- 5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- 羟基乙基)苯并[d]噁唑 -2(3H)-酮	395.19	395.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基 -5-羟基六氢环戊二烯 并[c]吡咯-2(1H)-基)-1- (6-氯吡啶-3-基)乙酮	369.4 (M-H)	369.4 (M-H)
	外消旋-(3aR,5S,6aS)- 5-苄基-2-((S)-2-(3-氟- 4-羟基苯基)-2-羟基乙 基)八氢环戊二烯并[c] 吡咯-5-醇	372.45	372.5
	6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄 基-5-羟基六氢环戊二 烯并[c]吡咯-2(1H)-基) 乙醯基)噻嗪-3(2H)-酮	354.17	354.5

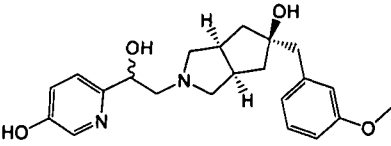
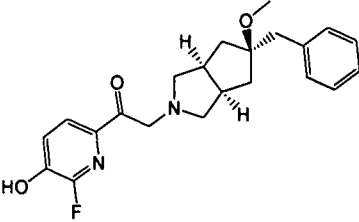
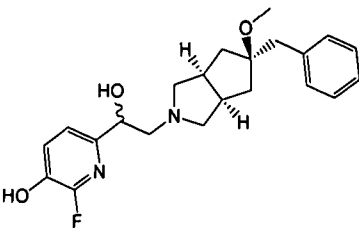
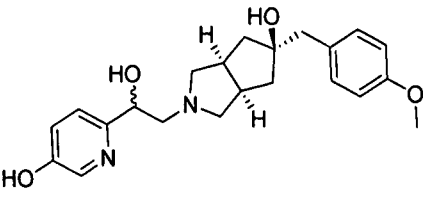
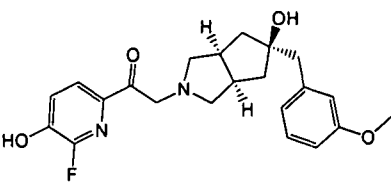
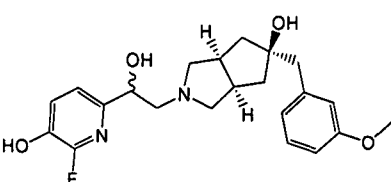
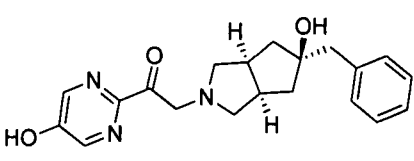
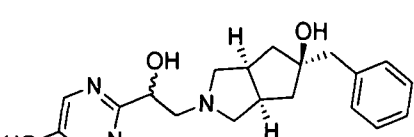
	外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡嗪-3(2H)-酮	356.19	356.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)乙酮	388.42	388.4
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	390.44	390.44
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮	367.19	367.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)乙酮	444.54	444.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	446.55	446
	(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	355.19	355.2
	(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	355.19	355.2

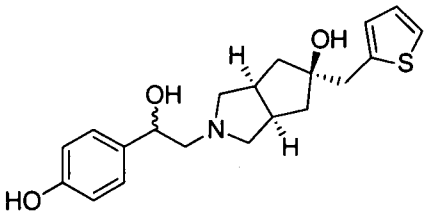
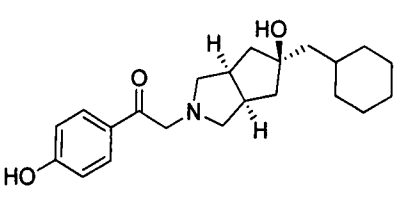
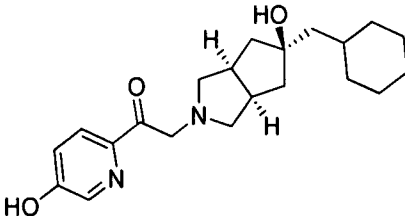
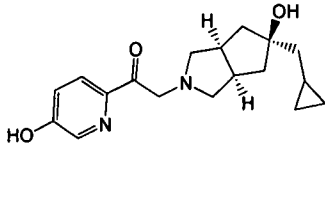
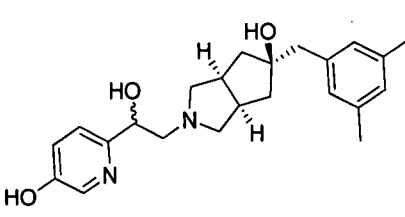
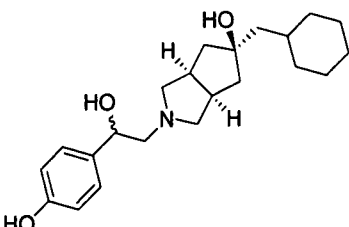
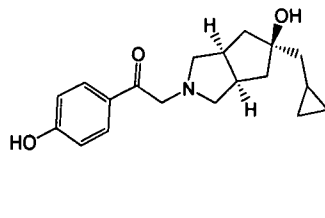
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	371.41	371.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙-1-酮	377.45	377.5
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	373.43	373.2
	1-(3-氟-4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	388.42	388.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	384.46	384.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(4-氟苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	390.44	390.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)乙酮	522.55	522.5
	2-(2-氟-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)苯氧基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	540.54	540.2

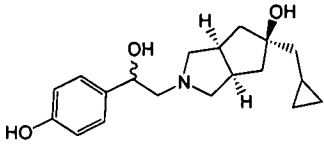
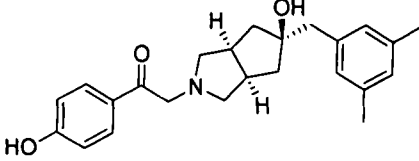
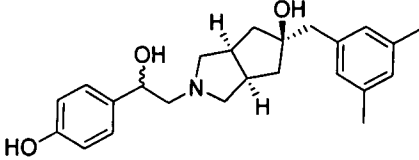
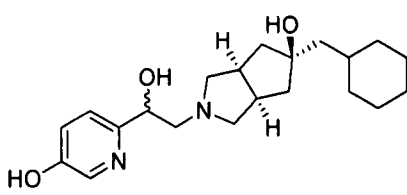
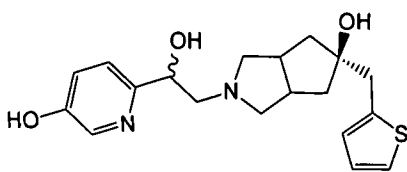
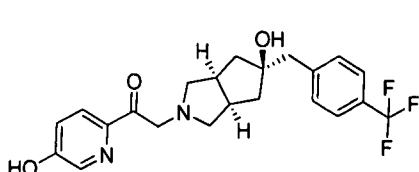
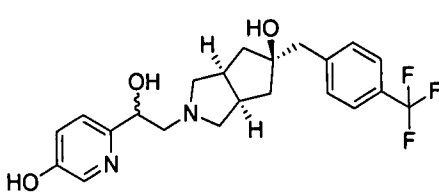
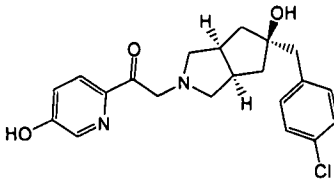
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	366.47	366.3
	外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚	386.47	386.2
	外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	368.48	368.2
	外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-醇	369.47	369.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(6-羟基吡啶-3-基)乙-1-酮	351.43 (M-H)	351.4 (M-1)
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(4-甲基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	366.47	366.23
	(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	372.45	372.5
	(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	372.45	372.5

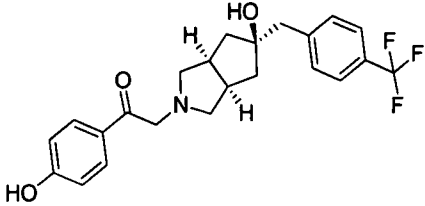
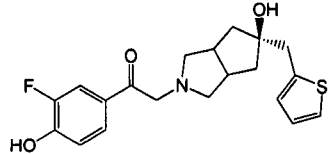
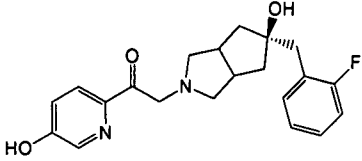
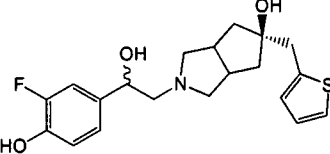
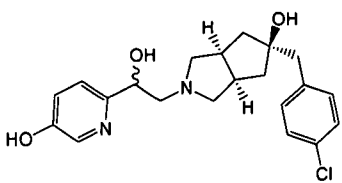
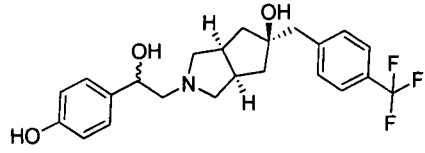
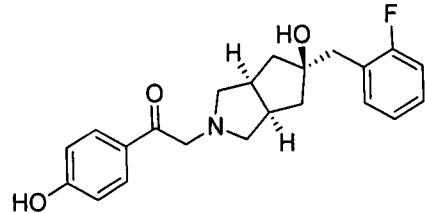
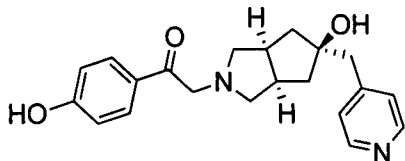
	外消旋-5-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-2-醇	355.44	355.2
	外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-[(4-甲基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	368.48	368.22
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(2-甲基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	366.47	366.21
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	382.19	382.10
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(2-甲基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	368.48	368.25
	外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-2-羟基乙基]-5-苄基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	379.47	379.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡嗪-2-基)乙酮	354.41	354.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡嗪-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	356.43	356.2

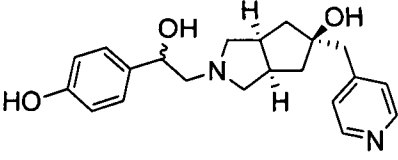
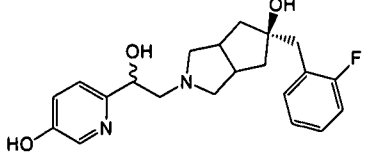
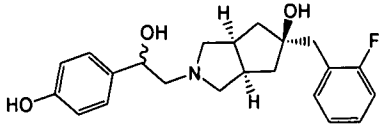
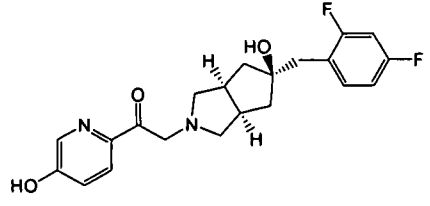
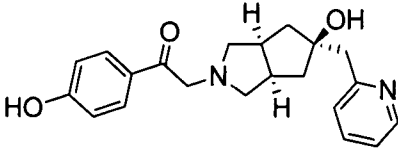
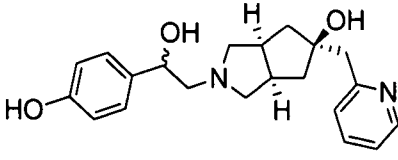
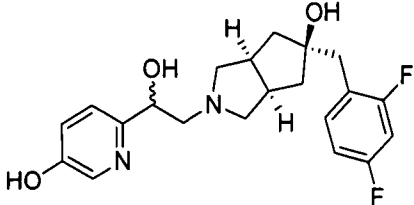
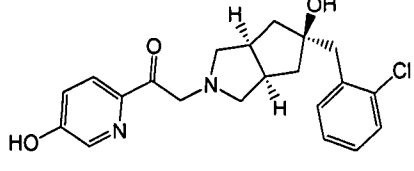
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(4-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	384.48	384.37
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)乙酮	371.42	371.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	373.43	373.3
	2-[(3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	383.45	383.4
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	383.19	383.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	382.19	382.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	384.21	384.4

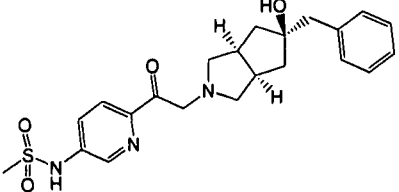
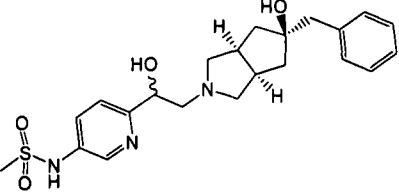
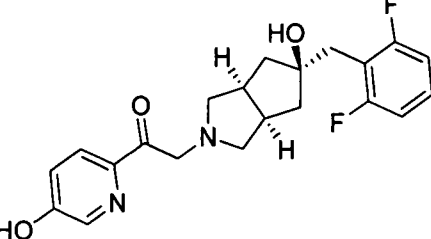
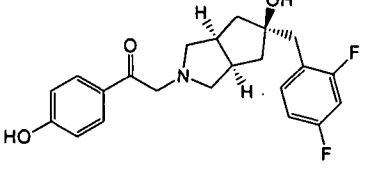
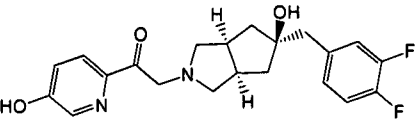
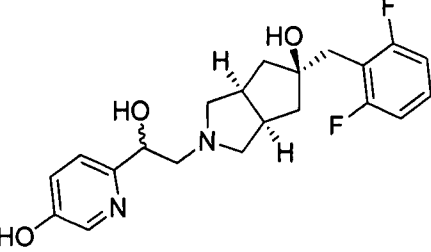
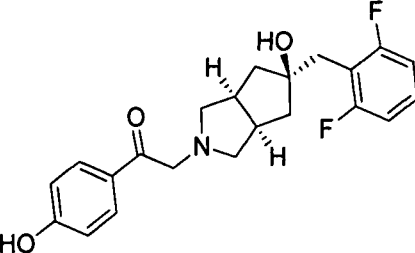
	外消旋-((3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	385.2	385.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)乙酮	385.44	385.2
	外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟吡啶-3-醇	387.46	387.2
	外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	385.47	385.5
	1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	401.18	401.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-羟基乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	403.2	403.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基嘧啶-2-基)乙-1-酮	354.17	354.2
	外消旋-2-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}嘧啶-5-醇	356.19	356.5

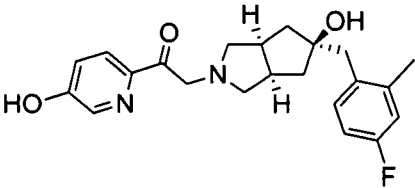
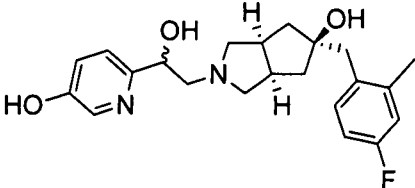
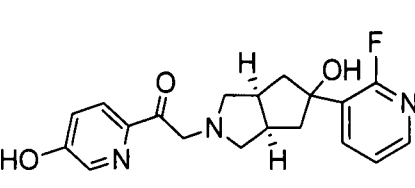
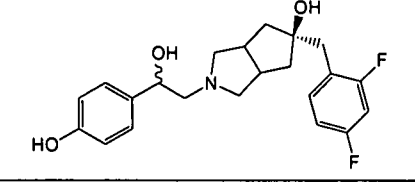
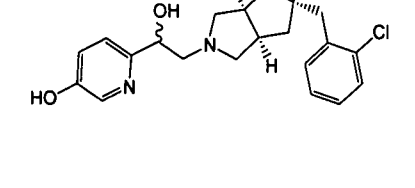
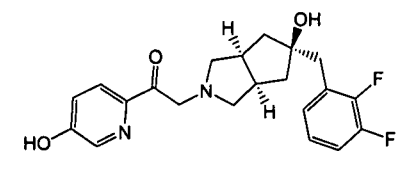
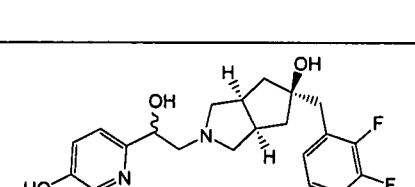
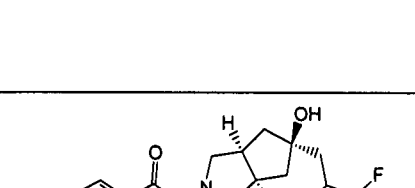
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	360.48	360.3
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	358.49	358.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	359.47	359.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(环丙基甲基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	317.18	317.2
	外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇-3-醇	383.5	383.5
	外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	360.5	360.5
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(环丙基甲基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	316.18	316.2

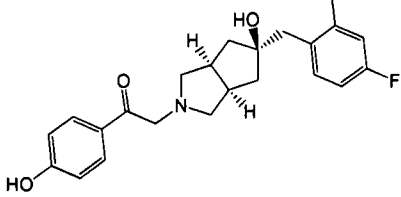
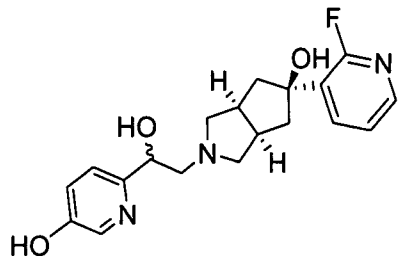
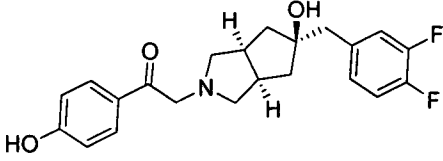
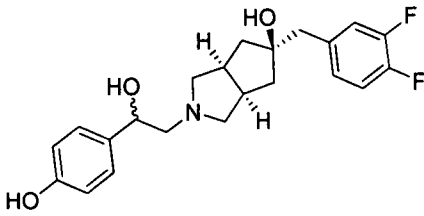
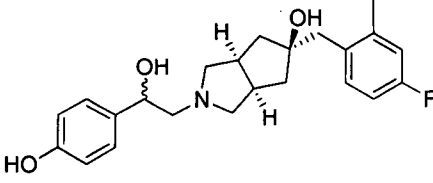
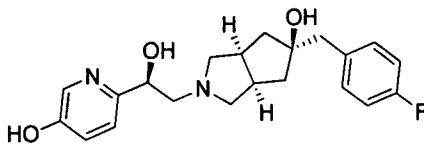
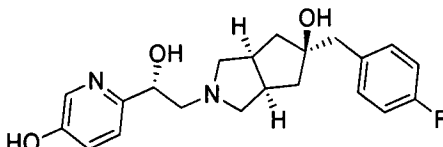
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-2-(2-羥 基-2-(4-羥基苯基)乙 基)八氫環戊二烯并[c] 吡咯-5-醇	318.2	318.3
	2-[(3aR,5R,6aS)-5- [(3,5-二甲基苯基)甲 基]-5-羥基-八氫環戊 二烯并[c]吡咯-2-基]- 1-(4-羥基苯基)乙-1-酮	380.49	380.2
	外消旋-(3aR,5R,6aS)- 5-[(3,5-二甲基苯基)甲 基]-2-[2-羥基-2-(4-羥 基苯基)乙基]-八氫環 戊二烯并[c]吡咯-5-醇	382.51	382.2
	外消旋-6-{2- [(3aR,5R,6aS)-5-(環己 基甲基)-5-羥基-八氫 環戊二烯并[c]吡咯-2- 基]-1-羥基乙基}吡啶- 3-醇	361.49	361.2
	外消旋-2-(2-羥基-2-(5- 羥基吡啶-2-基)乙基)- 5-(噻吩-2-基甲基)八氫 環戊二烯并[c]吡咯-5- 醇	361.15	361.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥 基-5-{[4-(三氟甲基)苯 基]甲基}-八氫環戊二 烯并[c]吡咯-2-基]-1- (5-羥基吡啶-2-基)乙- 1-酮	421.42	421.3
	外消旋-6-{2- [(3aR,5R,6aS)-5-羥基- 5-{[4-(三氟甲基)苯基] 甲基}-八氫環戊二烯 并[c]吡咯-2-基]-1-羥 基乙基}吡啶-3-醇	423.44	423.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氯 苄基)-5-羥基六氫環戊 二烯并[c]吡咯-2(1H)- 基)-1-(5-羥基吡啶-2-	387.14	387.1

	基)乙酮		
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-{{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	420.44	420.2
	1-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(5-羟基-5-(噻吩-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	376.13	376.3
	2-(5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	371.17	371.5
	外消旋-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	378.15	378.3
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	389.16	389.2
	外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-{{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	422.45	422.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	370.43	370.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-4-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	353.43	353.5

	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-4-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	354.44	355.5
	外消旋-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	373.18	373.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	372.45	372.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	389.41	389.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	353.43	353.5
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	355.44	355.4
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	391.42	391.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	387.14	387.1

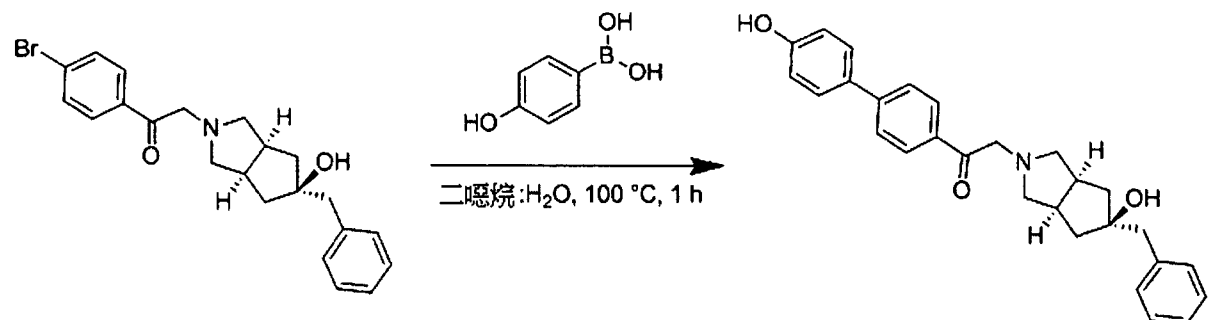
	N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	430.53	430.2
	外消旋-N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	432.55	432.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	389.41	389.2
	2-(5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	388.16	388.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	389.41	389.1
	外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	391.42	391.2
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	388.42	388.1

	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	385.44	385.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	387.46	387.2
	2-((3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	358.38	358.2
	外消旋-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苄基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	390.18	390.5
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	389.16	389.1
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	389.16	389.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	391.18	391.2
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	388.16	388.1

	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	384.46	384.2
	外消旋-(3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	360.39	360.3
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	388.42	388.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	390.44	390.2
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	386.47	386.2
	(3aR,5S,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((S)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	373.43	373.2
	(3aR,5R,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((R)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	373.43	373.2

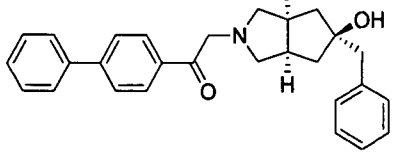
實例37 — 2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮之製備

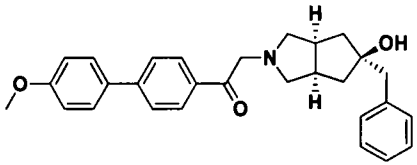
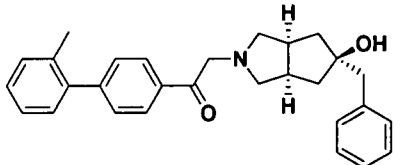
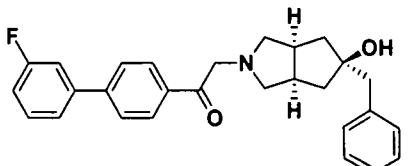
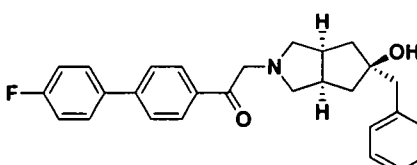
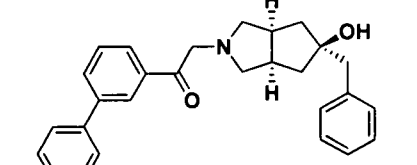
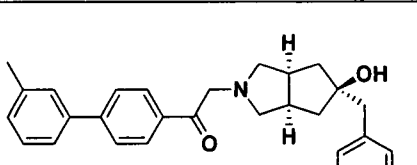
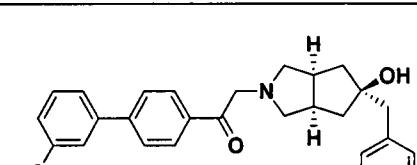
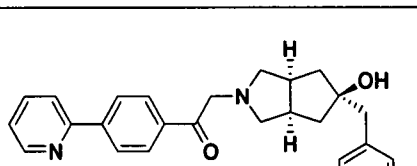
方案37

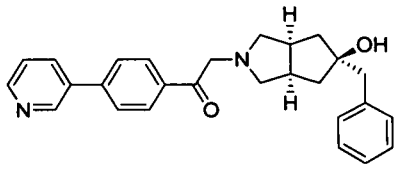
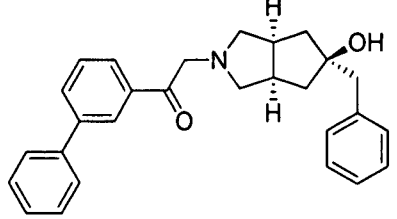
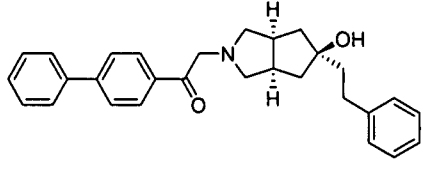
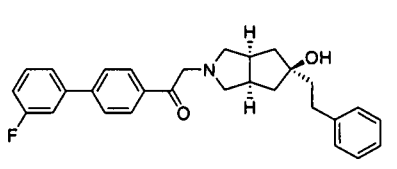
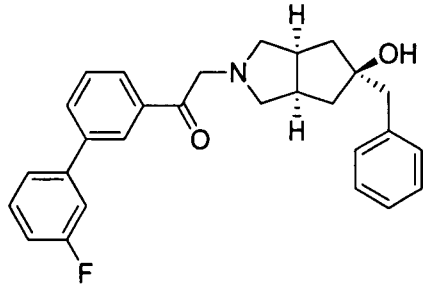
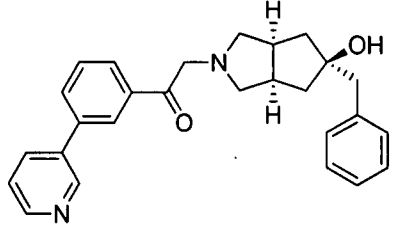
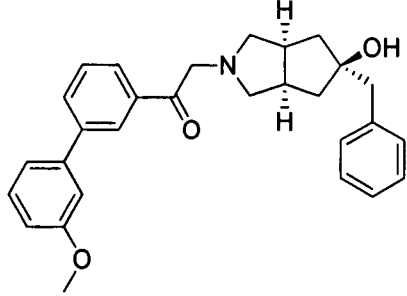


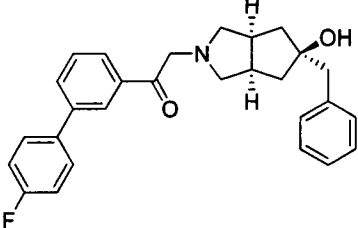
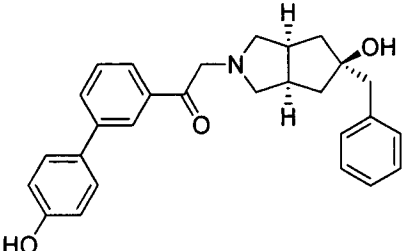
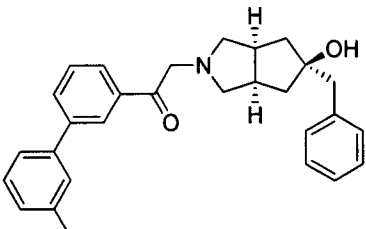
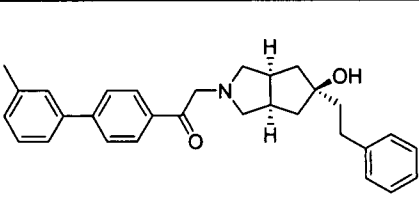
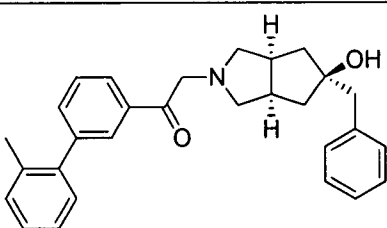
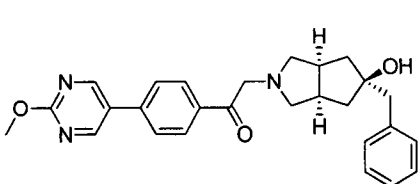
向2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-溴苯基)乙酮(0.100 g, 0.24 mmol)及(4-羟基苯基)硼酸(0.040 g, 0.029 mmol)於二噁烷:水(3:1, 8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.099 g, 0.72 mmol)且以氮氣使所得混合物脫氣5分鐘。向上述混合物中添加與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II) (0.008 g, 0.012 mmol)且所得懸浮液在100℃及微波輻照下加熱30分鐘。完成反應後(如藉由TLC監測)，將反應混合物冷卻至室溫且以水(10 mL)稀釋。以乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取溶液，以水(50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以獲得粗物質，藉由製備型HPLC將其純化，提供灰白色固體狀標題化合物2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮(5) (0.008 g, 8%)。計算值M+H：428.21；實驗值M+H：428.12。

表-12：藉由上文所述方法使用由上文所述方法製備之中間體製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	1-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	412.54	412.36

	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	442.2 ₃	442.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	426.2 ₄	426.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	430.2 ₁	430.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	430.2 ₁	430.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	442.2 ₃	442.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	426.2 ₄	426.11
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	442.2 ₃	442.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酮	413.2 ₂	413.11

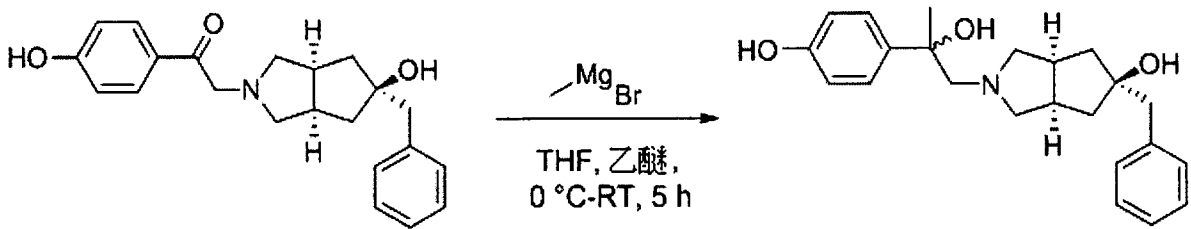
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酮	413.2 2	413.10
	1-([1,1'-联苯]-3-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	412.2 2	412.11
	2-[5-羟基-5-(2-苯基乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-苯基苯基)乙-1-酮	426.2 4	426.10
	1-[4-(3-氟苯基)苯基]-2-[5-羟基-5-(2-苯基乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮	444.2 3	444.12
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	430.2 1	430.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酮	413.2 2	413.14
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	442.2 3	442.0

	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮	430.2 1	430.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮	428.2 1	428.10
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮	426.2 4	426.12
	2-[5-羥基-5-(2-苄基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-[4-(3-甲基苄基)苄基]乙-1-酮	440.2 5	44.0
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮	426.2 4	426.11
	2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苄基)乙酮	444.2 2	444.21

實例38 —外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)

丙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

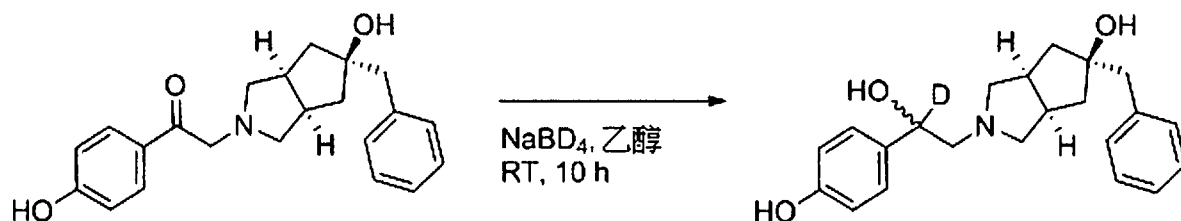
方案38



在0℃下向2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.2 g, 0.57 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加含3 M甲基溴化鎂之乙醚(0.94 mL, 2.84 mmol)且將反應混合物在室溫及氮氣氣氛下攪拌5 h。以飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅溶液且以乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在真空下蒸發以得到粗物，藉由矽膠急驟管柱層析使用二氯甲烷中之15%甲醇將其純化以提供淺褐色固體狀標題化合物(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)丙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.025 g, 11.9%)。計算值(M+H): 368.48; 實驗值(M+1): 368.3。

實例39 — 氘化外消旋-(3aR,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案39

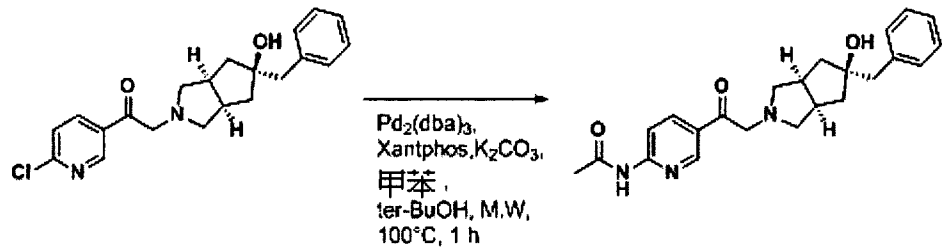


在室溫下向2-((3aR,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.05 g, 0.142 mmol)於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氘化鈉(0.059 g, 1.42 mmol)且攪拌10 h。完成反應後(如藉由TLC監測)，在真空下濃縮反應混合物。以水(10 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。以水(10 mL × 2)、鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗化合物，以乙醚:戊烷(1:1)混合物將其研磨以獲得灰白色固體狀標題化合物氘化(3aR,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.010 g, 產率20%)。計算值M+H: 355.21; 實驗值M+H: 355.5

實例40 — N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙基)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇

[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)乙醯胺之製備

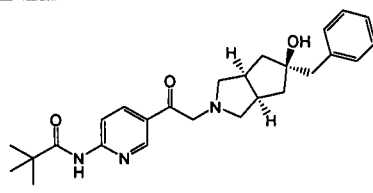
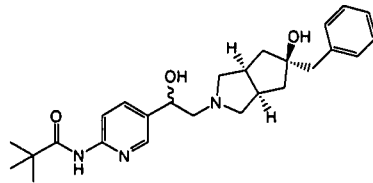
方案40



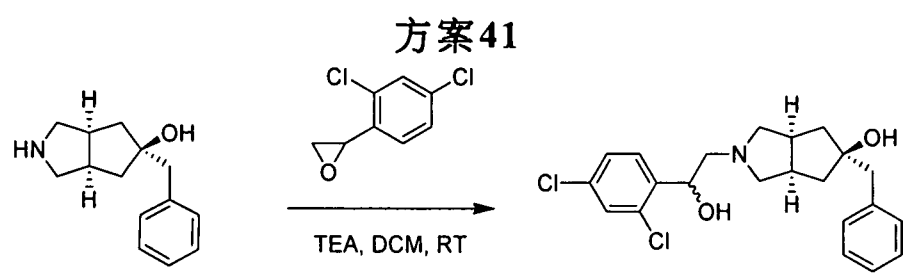
向2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮(0.1 g, 0.268 mmol)於甲苯(2 mL)與第三丁醇(2 mL)混合物中之溶液中依次添加碳酸鉀(0.11 g, 0.806 mmol)及乙醯胺(0.024 g, 0.403 mmol)。以氮氣吹掃反應混合物10分鐘。最後添加4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉(0.031 g, 0.053 mmol)及三(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (0.025 g, 0.026)。將反應混合物在CEM微波儀中在 100°C 下加熱1 h。以水(100 mL)稀釋溶液且以二氯甲烷(100 mL $\times$ 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析使用己烷中之80%乙酸乙酯來純化粗物以提供淺黃色固體狀標題化合物N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)乙醯胺(0.045 g，產率21.43%)。計算值M+H：394.48；實驗值M+H：394.2

表-13：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	外消旋-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-2-基)乙醯胺	396.49	396.2
	(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯	452.25	452.3

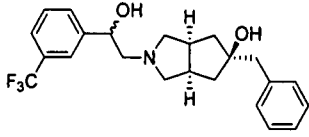
	N-(5-(2-(5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)吡啶-2-基)三甲基乙酯胺	461.08	461.12
	外消旋-N-(5-(2-(5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-2-基)三甲基乙酯胺	438.27	438.6

實例41 — 外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



向(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.040 g, 0.12 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2-(2,4-二氯苯基)環氧乙烷(0.044 g, 0.21 mmol)及三乙胺(0.041 mL, 0.29 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌18 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(2 mL)稀釋反應混合物。以二氯甲烷(5 mL × 2)萃取有機層，以鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇，藉由製備型HPLC(管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A- 5 mM乙酸銨，B- 乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，梯度T/%B：0/30、0.5/30、15/90、21/90、21.5/30、26/30)將其純化。

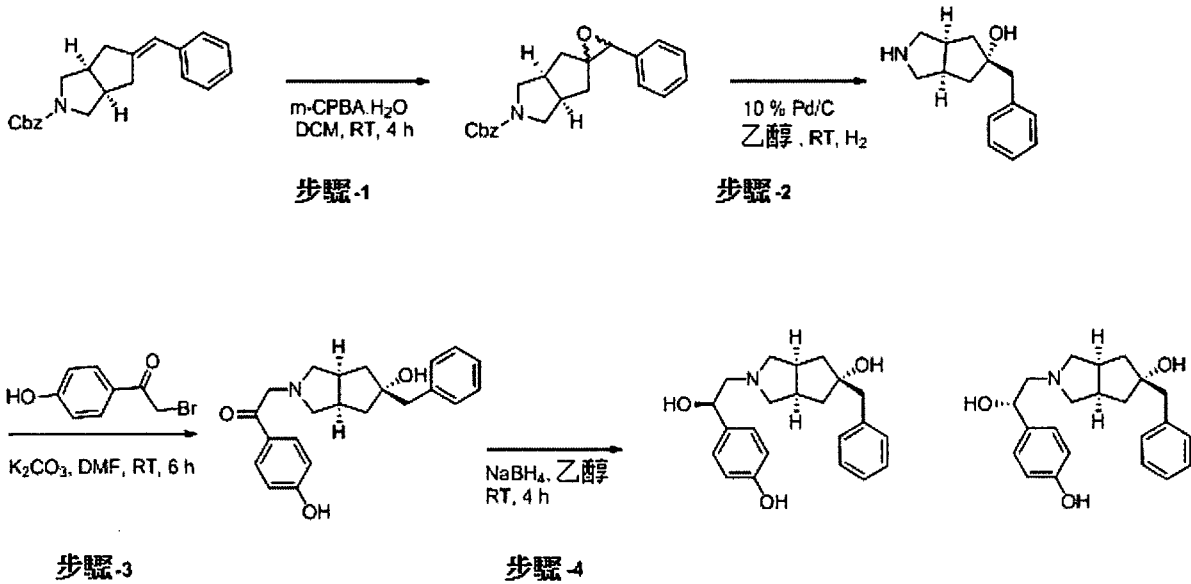
表-14：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值(M+H)	實驗值(M+H)
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]	406.19	406.4

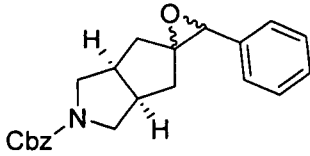
	吡咯-5-醇		
	外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(4-氟苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	356.19	356.39

實例42 —5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案42



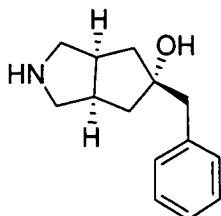
步驟1：(3aR,6aS)-3'-苄基四氫-1H-螺[環戊二烯并[c]吡咯-5,2'-環氧乙烷]-2(3H)-甲酸苄酯之製備



在室溫下向(3aR,6aS,Z)-5-亞苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.2 g, 0.60 mmol) (藉由下文所述方法製得)於二氯甲烷中之經攪拌溶液中添加間-氯過氧苯甲酸(mCPBA) (0.41 g, 2.40 mmol)且攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以乙酸乙酯(50 mL)稀釋混合物。以50%碳酸氫鈉溶液(15 mL × 2)、水(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌乙酸乙酯層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由製備型HPLC (管柱：CHIRALPAK IA (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)，流動相：正己烷:乙醇(80:20)，流速：1.0mL/min)將其純化，分

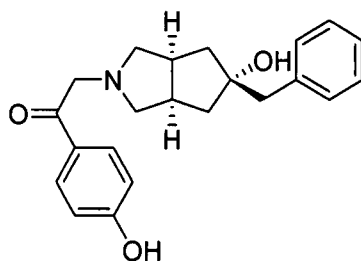
離兩種異構物以獲得標題化合物(3aR,6aS)-3'-苯基四氫-1H-螺[環戊二烯并[c]吡咯-5,2'-環氧乙烷]-2(3H)-甲酸苄酯(0.1 g, 主要異構物, 滯留時間6.93, 灰白色半固體)及0.065 g次要異構物(滯留時間10.29, 灰白色半固體)。計算值M+H: 350.17; 實驗值M+H: 350.2。

步驟-2: (3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在室溫下向(3aR,6aS)-3'-苯基四氫-1H-螺[環戊二烯并[c]吡咯-5,2'-環氧乙烷]-2(3H)-甲酸苄酯(來自先前步驟之主要異構物, 滯留時間6.93) (0.2 g, 0.57 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.05 g)。在氣球中對反應混合物實施氫化且攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測), 經由矽藻土過濾混合物且以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得灰白色液體狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.12 g (粗物), 產率97%)。計算值M+H: 218.15; 實驗值M+H: 218.2。

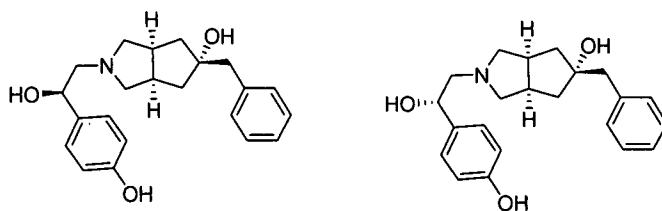
步驟-3: 2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備



在室溫下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.11 g, 0.51 mmol)於二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.14 g, 1.01 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.087 g, 0.40 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測), 以冷水淬滅反應混合物且以乙

酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以冷水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由製備型HPLC (管柱：CHIRALPAK IA (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)，流動相：正己烷:乙醇(50:50)，流速：1.0 mL/min)將其純化以獲得淺黃色固體狀標題化合物2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.065 g，產率36%)。計算值M+H：352.18；實驗值M+H：352.5。

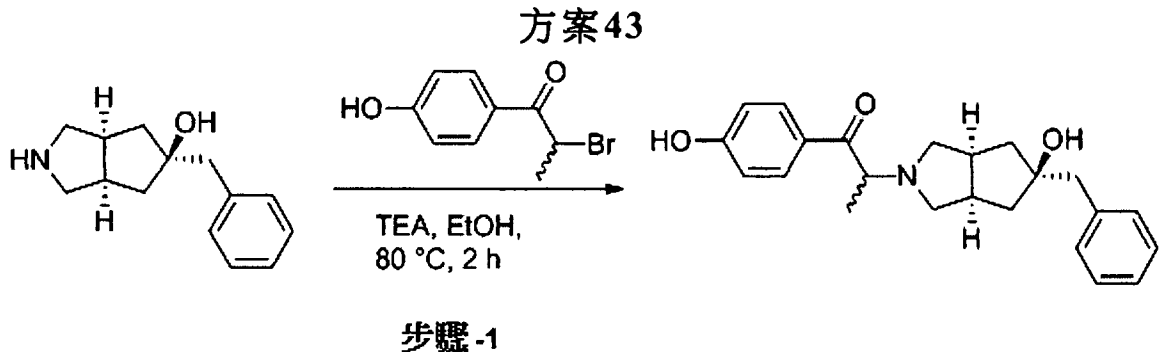
步驟4：(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇及(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備



在室溫下向2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.04 g, 0.11 mmol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.043 g, 1.14 mmol)且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮反應混合物且以水(15 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。以鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由製備型HPLC (管柱：CHIRALPAK IA (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)，流動相：正己烷:乙醇(50:50)，流速：1.0 mL/min)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.0052 g，產率13%)。計算值M+H：354.20；實驗值M+H：354.2，以及灰白色固體狀(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇

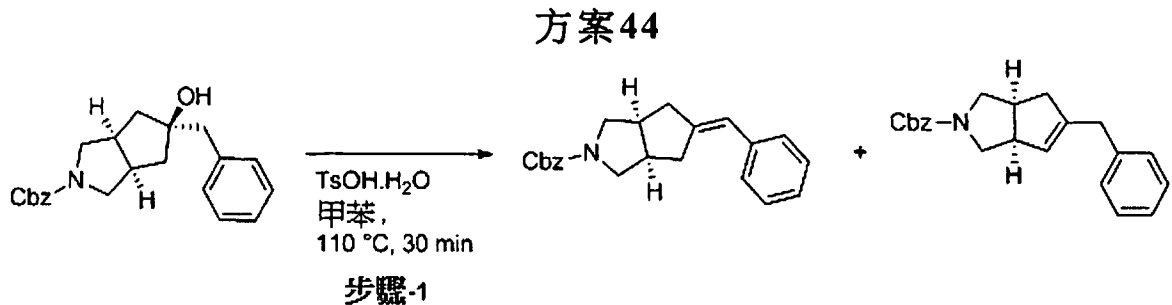
(0.0044 g, 產率11%)。計算值M+H：354.20；實驗值M+H：354.3。

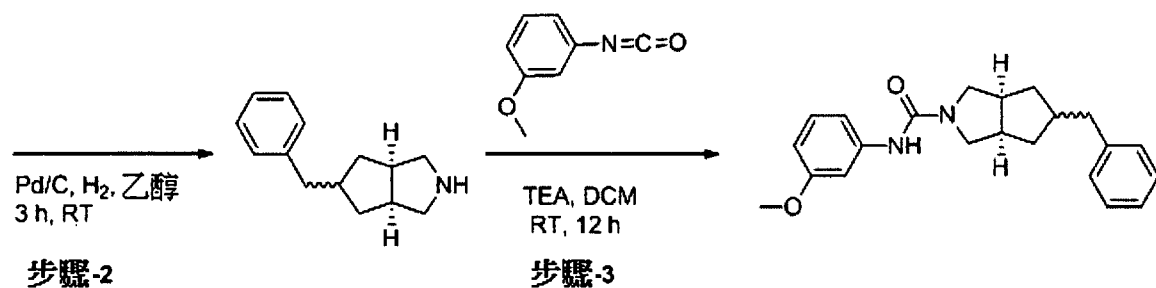
實例43 — 外消旋-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備



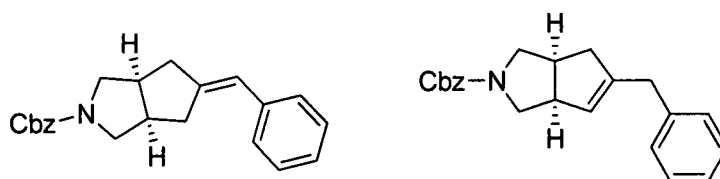
在室溫下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.15 g, 0.69 mmol)於乙醇(10 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.21 g, 2.07 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.174 g, 0.76 mmol)。將反應混合物加熱至80℃且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮混合物以提供粗化合物，藉由製備型TLC使用10%甲醇/二氯甲烷將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.09 g, 產率35.6%)。計算值M+H：366.20；實驗值M+H：366.3。

實例44 — (3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備



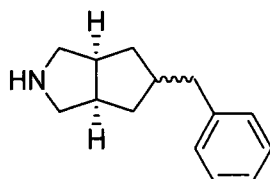


步驟1：(3aR,6aS,Z)-5-亞苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯及(3aR,6aS)-5-苄基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯之製備



在室溫下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(4.48 g, 12.78 mmol)於甲苯中之經攪拌溶液中添加對-甲苯磺酸(2.67 g, 14.06 mmol)。將反應混合物加熱至110℃且攪拌1.5 h。完成反應後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且以乙酸乙酯(250 mL)稀釋。以50%碳酸氫鈉溶液(50 ml × 3)、水(50 mL)、鹽水(25 mL)洗滌乙酸乙酯層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(20%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得淺褐色液體狀標題化合物(3aR,6aS,Z)-5-亞苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯及(3aR,6aS)-5-苄基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2.87 g，產率66%) (下一步驟採用該兩種化合物之混合物)。計算值M+H：334.17；實驗值M+H：334.2。

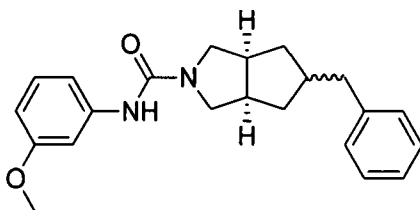
步驟2：(3aR,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯之製備



在室溫下向(3aR,6aS,Z)-5-亞苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯及(3aR,6aS)-5-苄基-3,3a,6,6a-四氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-

甲酸苄酯(0.6 g, 1.8 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.3 g)。在氣球中對反應混合物實施氫化且攪拌3 h。完成反應後(藉由TLC監測)，經由矽藻土床過濾混合物，以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得無色液體狀標題化合物(3aR,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.336 g，產率92.8%)。計算值M+H：202.15；實驗值M+H：202.2。

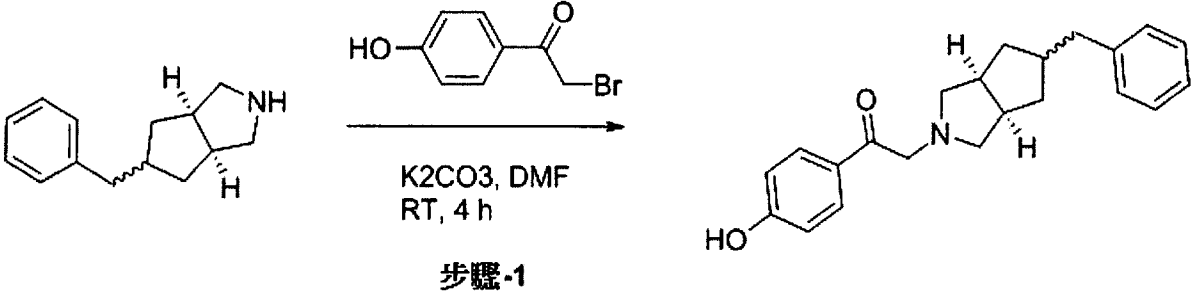
步驟3：(3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備



在0°C下向5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.1 g, 0.49 mmol)及三乙胺(0.151 g, 1.49 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加1-異氰氧基-3-甲氧基苯(0.071 g, 0.59 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌12 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)淬滅反應混合物且以二氯甲烷(25 mL × 3)萃取。以水(10 mL × 3)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由二氧化矽管柱層析(3%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物(3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺(0.11 g，產率64.9%)。計算值M+H：351.20；實驗值M+H：351.3。

實例45 —外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備

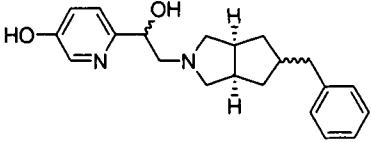
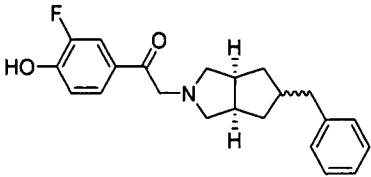
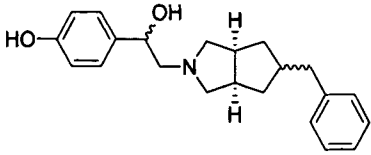
方案45



在室溫下向(3aR,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.1 g, 0.49 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.20 g, 1.49 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.13 g, 0.59 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(30 ml × 3)萃取。以冷水(25 mL × 2)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮，藉由製備型HPLC (方法：Zorbax Eclipse Plus C18 RHD (50 mm × 2.1 mm × 1.8 μm)，流動相(A)：水中之0.01% TFA，流動相(B)：ACN，流速：0.3 mL/min，T/%B：0/10、2/90、3.8/90、4.2/10、5/10)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮(為TFA鹽) (0.013 g，產率7.8%)。計算值M+H：336.19；實驗值M+H：336.5。

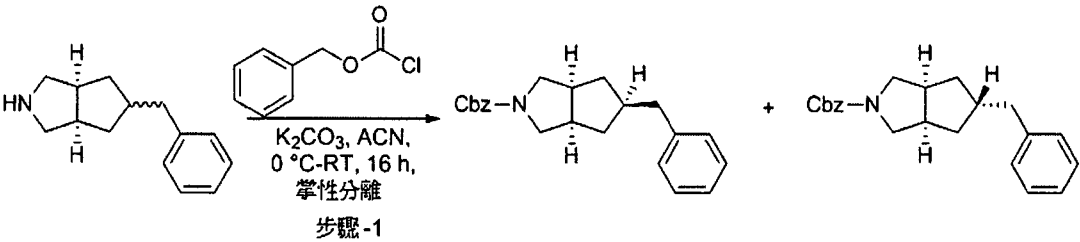
表-15：藉由上文所述方法製得以下化合物

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮	350.20	350.3
	2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮	337.43	337.0

	外消旋-6-(2-{5-苄基-八 氫環戊二烯并[c]吡咯-2- 基}-1-羥基乙基)吡啶-3- 醇	339.44	339.2
	2-{5-苄基-八氫環戊二 烯并[c]吡咯-2-基}-1-(3- 氟-4-羥基苯基)乙-1-酮	354.43	354.5
	外消旋-4-(2-((3aR,6aS)- 5-苄基六氫環戊二烯并 [c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥 基乙基)苯酚	338.2	338.2

實例46 — (3aR,5r,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲
酸苄酯及(3aR,5s,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯
之製備

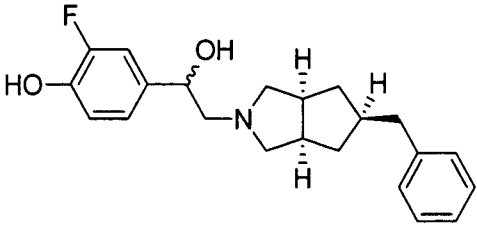
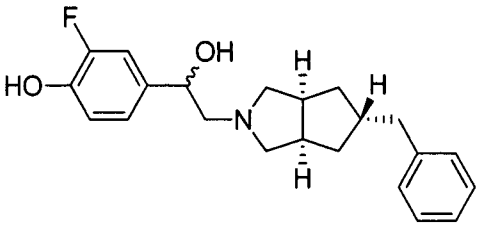
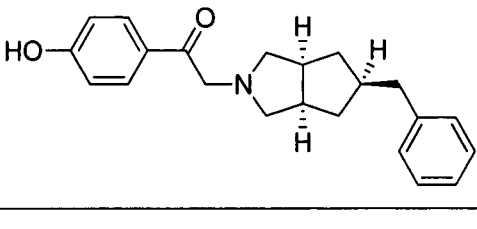
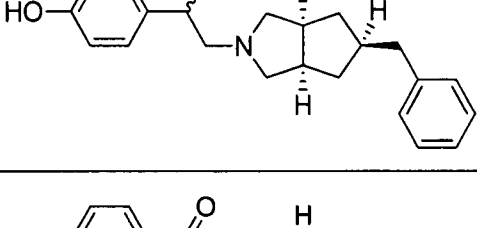
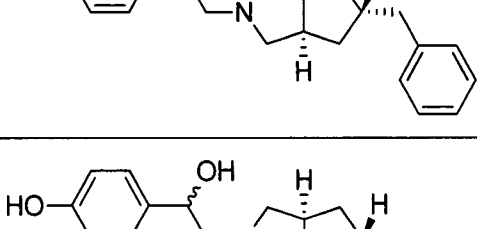
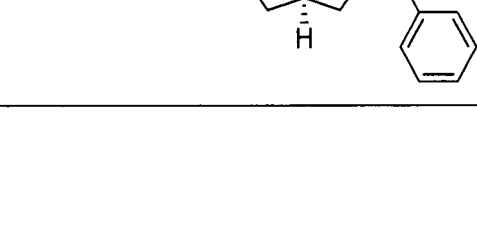
方案46

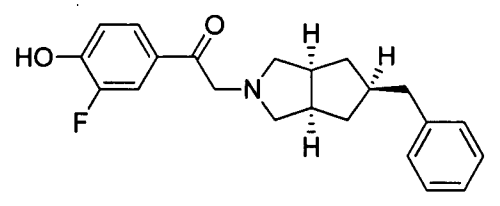
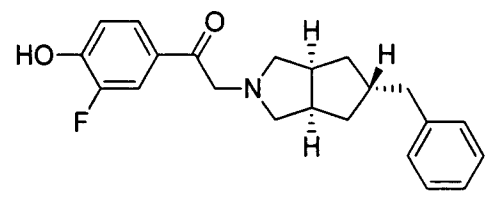


在0℃下向(3aR,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯(1.5 g, 7.46 mmol)於乙腈(20 ml)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.1 g, 22.38 mmol)及氯甲酸苄酯(1.6 mL, 11.19 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。以乙酸乙酯(25 mL)稀釋懸浮液，過濾且以25 mL乙酸乙酯洗滌。經無水硫酸鈉乾燥合併之濾液，過濾且在真空中蒸發以提供粗物，藉由掌性HPLC (分析條件：管柱：CHIRALPAK IA (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)，流動相：IPA中之0.01% DEA，流速：0.5 mL/min)將其純化以提供無色液體狀標題化合物(3aR,5r,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2) (0.26 g, 10.4%) [計算值(M+H)：336.44；實驗值(M+1)：336.22]及無色液體狀(3aR,5s,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2A) (0.19 g, 7.6%) [計算值(M+H)：336.44；

實驗值(M+1)：336.2]。2及2A中所給出之立體化學係暫定的且其並非為絕對的。

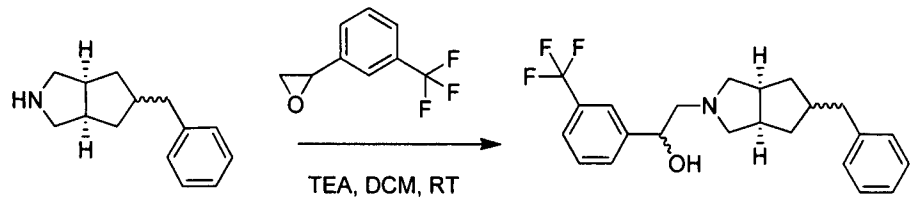
表-16：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值M+H	實驗值M+H
	外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚	356.45	356.3
	外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚	356.45	356.5
	2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮 2-氟苯酚	336.44	336.5
	外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}苯酚	338.46	338.5
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮 苯酚	336.44	336.2
	外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}苯酚	338.46	338.3

	2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮	354.43	354.5
	2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮	354.43	354.5

實例47 —外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇之製備

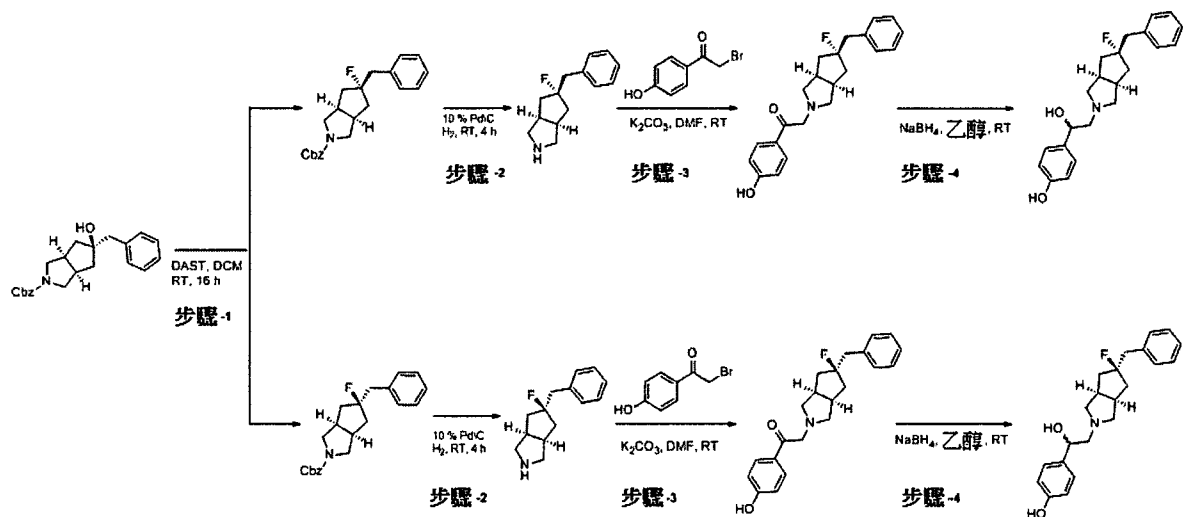
方案47



向(3aR,6aS)-5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.1 g, 0.49 mmol)於含二甲基甲醯胺(0.040 g, 0.19 mmol)之二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2-(3-(三氟甲氧基)苯基)環氧乙烷(0.044 g, 0.22 mmol)及三乙胺(0.041 mL, 0.29 mmol)且將所得溶液在室溫下攪拌18 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(2 mL)稀釋反應混合物且以二氯甲烷(5 mL × 2)萃取，以鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以得到粗2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇，藉由製備型HPLC (管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 μm)，流動相：A- 5 mM乙酸銨，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，梯度T/%B：0/30、0.5/30、15/90、21/90、21.5/30、26/30)將其純化。

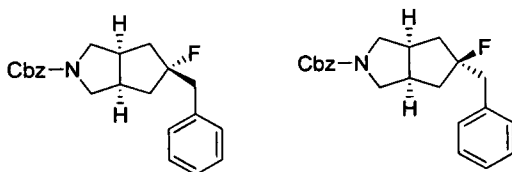
實例48— 5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺之製備

方案48



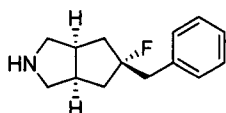
步驟-1：(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-

2(1H)-甲酸苄酯(2A)及(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2B)之製備



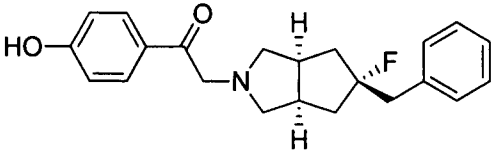
在室溫下向(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(4.0 g, 11.3 mmol)於二氯甲烷中之經攪拌溶液中添加二乙胺基三氟化硫(3.3 mL, 25.0 mmol)且攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以水(100 mL)稀釋反應混合物，以二氯甲烷(100 mL × 3)萃取。以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以提供粗產物，藉由矽膠管柱層析(0-25%乙酸乙酯/己烷)將其純化以獲得無色半固體狀標題化合物(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2A) (2.8 g，產率70%)。計算值(M+H)：354.43；實驗值(M+1)：354.18以及無色半固體狀(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(2B) (0.38 g，產率9.5%)。計算值(M+H)：354.18；實驗值(M+1)：354.2。

步驟-2：(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟八氫環戊二烯并[c]吡咯之製備



在N₂氣氛下向(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酸苄酯(0.92 g, 2.6 mol)於乙醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.25 g)。在氣球中對反應混合物實施氫化且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，經由矽藻土床過濾混合物，以甲醇洗滌。在真空下濃縮濾液以獲得無色半固體狀標題化合物(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟八氫環戊二烯并[c]吡咯[0.62 g (粗物)]。計算值(M+H)：220.14；實驗值(M+H)：220.2:

步驟-3：2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備

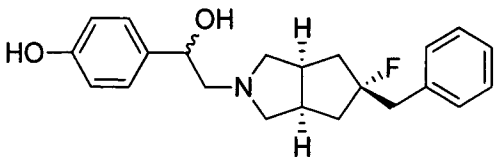


在室溫下向(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.1 g, 0.46 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.12 g, 0.91 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.078 g, 0.36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(10 mL)稀釋混合物且以乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。以冷水(15 mL × 2)、鹽水(15 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(6%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得淺黃色固體狀標題化合物2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.035 g，產率22%)。計算值(M+H)：354.18；實驗值(M+H)：354.2。

表-17：藉由上文所述方法製得以下化合物

結構	IUPAC名稱	計算值(M+H)	實驗值(M+H)
	4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚	354.18	354.4

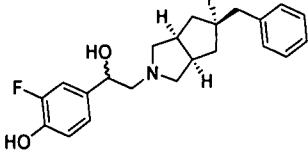
步驟-4：外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚之製備



在室溫下向2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.14 g, 0.3961 mmol)於乙醇中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(0.14 g, 3.96 mmol)且攪拌6 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下去除溶劑且以水(20 mL)稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。以水(25 mL)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由管柱層析使用製備型TLC (8%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚(0.055 g，產率39%)。計算值(M+H)：356.19；實驗值(M+H)：356.5。

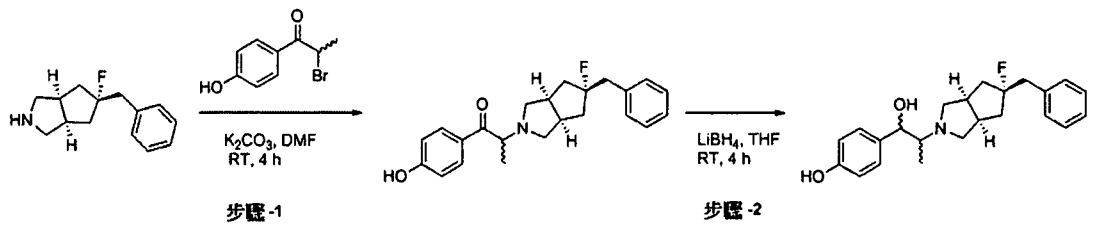
表-18：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 (M+H)	實驗值 (M+H)
	外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚	356.19	356.5
	外消旋-4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚	356.19	356.2
	外消旋-4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚	356.19	356.2

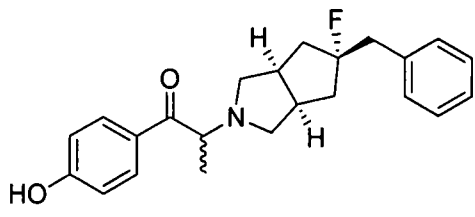
	外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)-2-氟苯酚	374.19	374.5
---	--	--------	-------

實例49 — 外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)苯酚之製備

方案49

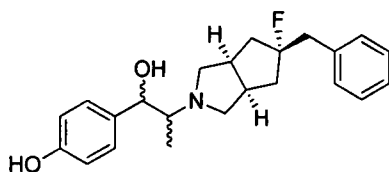


步驟-1：外消旋-2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮之製備



在室溫下向(3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.31 g, 1.41 mmol)於二甲基甲醯胺(20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.39 g, 2.82 mmol)及2-溴-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮(0.32 g, 1.41 mmol)且攪拌4 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冷水(30 mL)稀釋混合物且以乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取。以冷水(25 mL)、鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(4%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得灰白色固體狀標題化合物2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮(0.18 g，產率36%)。計算值(M+H)：368.19；實驗值(M+H)：368.5。

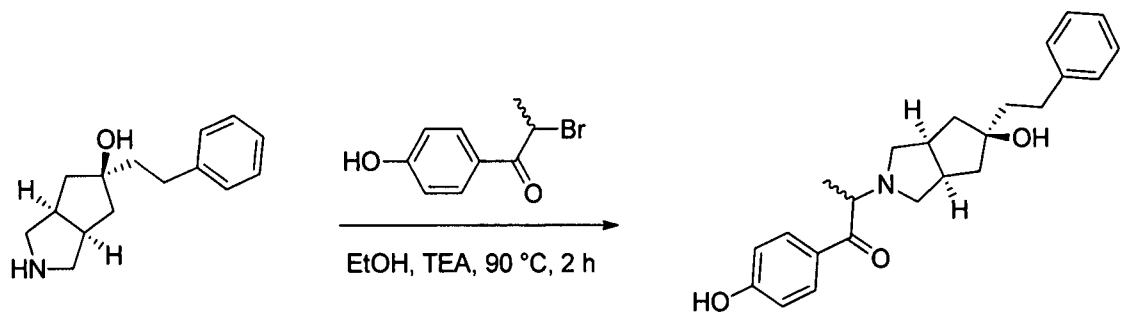
步驟-2：外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)苯酚之製備



在室溫下向硼氫化鋰(0.044g, 2.04 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌懸浮液中添加2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.075 g, 0.204 mmol)且攪拌12 h。完成反應後(藉由TLC監測)，以冰水(10 mL)淬滅反應混合物且以乙酸乙酯(30 ml × 3)萃取。以水(10 mL × 3)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以提供粗化合物，藉由矽膠管柱層析(6%甲醇/二氯甲烷)將其純化以獲得白色固體狀標題化合物4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基丙基)苯酚(0.035 g，產率46%)。計算值(M+H)：370.21；實驗值(M+H)：370.5。

實例50 — 外消旋-2-(5-羥基-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮之製備

方案50

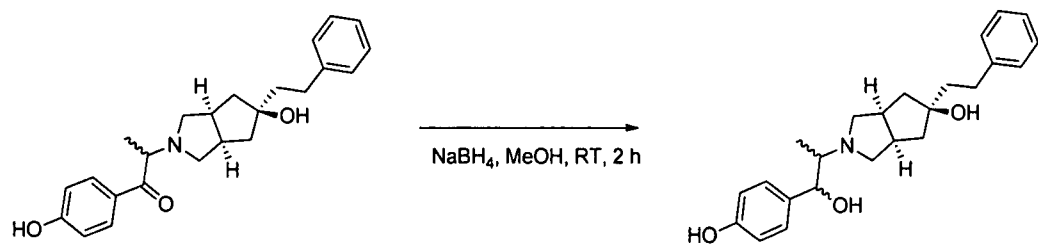


向5-苄基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇(0.10 g, 0.43 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.12 g, 0.51 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.14 mL, 1.02 mmol)且將所得懸浮液加熱至90℃且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，使反應物冷卻至室溫，以乙酸乙酯(5 mL)稀釋，以水(15 mL × 2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮以提供粗2-(5-羥基-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-

酮，藉由製備型HPLC將其純化；(方法：管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A-5 mM乙酸鉍，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，T/%B：0.0/30、0.5/30、15.0/90、21.0/90、21.5/30、26.0/30)。

實例51 —外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇之製備

方案51

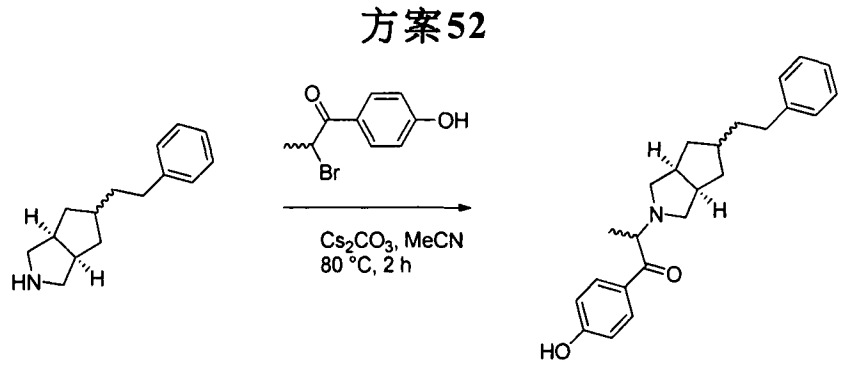


向2-(5-羥基-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.070 g, 0.19 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (0.02 g, 0.47 mmol)且將所得懸浮液在室溫下攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，在真空下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。以鹽水(15 mL × 2)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以獲得粗2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇，藉由製備型HPLC將其純化；(方法：管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A-5 mM乙酸鉍，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，T/%B：0.0/30、0.5/30、15.0/90、21.0/90、21.5/30、26.0/30)。

表-19：藉由上文所述方法製得以下化合物。

結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	外消旋-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	368.21	368.22

實例52 — 1-(4-羥基苯基)-2-[(5R)-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]丙-1-酮之製備



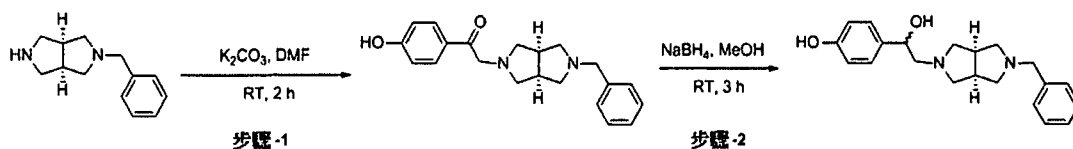
向5-苯乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯(0.035 g, 0.16 mmol)及2-溴-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮(0.036 g, 0.16 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (0.16 g, 0.49 mmol)且將所得懸浮液加熱至80℃且攪拌2 h。完成反應後(藉由TLC監測)，使反應混合物冷卻至室溫且以乙酸乙酯(5 mL)稀釋。以水(15 mL × 2)洗滌所得混合物，經硫酸鈉乾燥且濃縮以提供粗1-(4-羥基苯基)-2-[(5R)-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]丙-1-酮，藉由製備型HPLC將其純化；(方法：管柱：XSelect CSH C-18 Prep (19 × 250 mm, 5 um)，流動相：A-5 mM乙酸銨，B-乙腈，流動模式：梯度，流速：15 ml/min，T/%B：0.0/30、0.5/30、15.0/90、21.0/90、21.5/30、26.0/30)。

表-20 藉由上文所述方法製得以下化合物

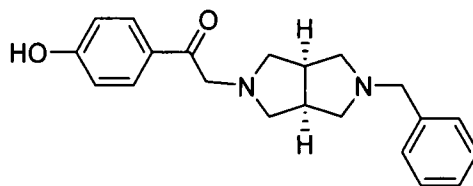
結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	350.20	350.09
	1-(4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	350.20	350.09
	1-(4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苯乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮	364.22	364.18

實例53 — 4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚之製備

方案53

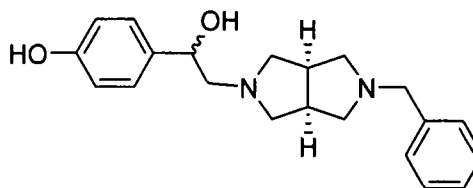


步驟1：2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備



在0℃下將2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.107 g, 0.494 mmol)添加至市售2-苄基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯(0.1 g, 0.494 mmol)及碳酸鉀(0.2 g, 1.48 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。過濾懸浮液且蒸發濾液。藉由combi flash純化器使用二氯甲烷中之8%甲醇來純化粗物質以提供白色固體狀標題化合物2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.12 g, 產率72%)。計算值M+H：337.43；實驗值M+H：337.2。

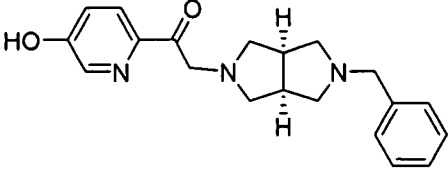
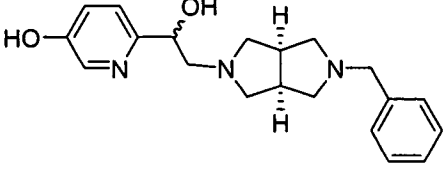
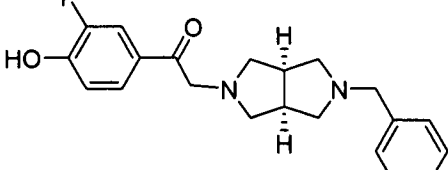
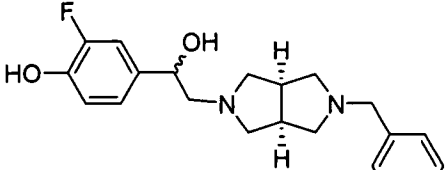
步驟2：4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚之製備



在0℃下將硼氫化鈉(0.112 g, 2.97 mmol)添加至2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.1 g, 0.297 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。然後蒸發反應混合物且以水稀釋殘餘物且以二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。經無水硫

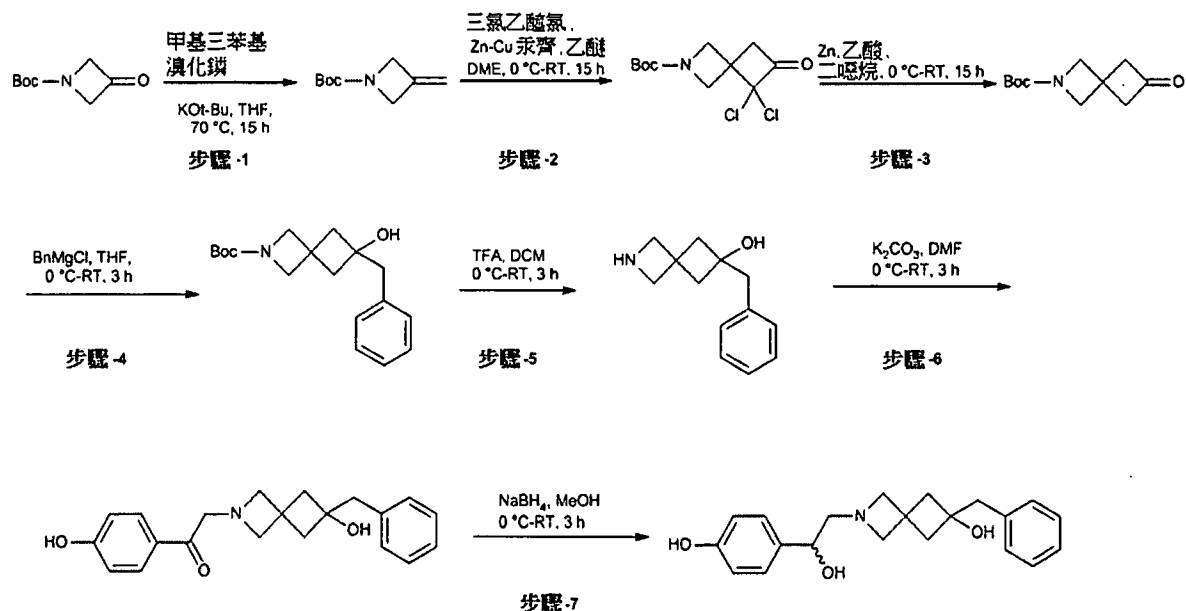
酸鈉乾燥合併之有機萃取物且蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC (分析條件：管柱：zorbax XDB C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)，流動相(A)：0.01%氨水，流動相(B)：乙腈，流速：1.0 mL/min，T/%B：0/20、10/70、25/70、27/20、30/20)來純化粗物質以提供白色固體狀4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚(0.03 g，產率30.0%)。計算值M+H：339.44；實驗值M+H：339.5。

表-21：藉由上文所述方法製得以下化合物。

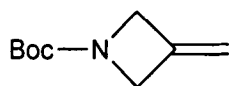
結構	IUPAC名稱	計算值 M+H	實驗值 M+H
	2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮	338.42	338.5
	外消旋-6-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-3-醇	340.43	340.4
	2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮	355.42	355.4
	外消旋-4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟苯酚	357.43	357.5

實例54 — 6-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇之製備

方案54

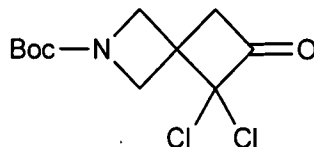


步驟1：3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之製備



將第三丁醇鉀(4.27 g, 37.96 mmol)添加至甲基三苯基溴化磷(13.56 g, 37.96 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之懸浮液中且將反應混合物在70°C下加熱4 h。然後將反應混合物冷卻至50°C且添加3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5 g, 29.2 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液且在70°C下加熱15 h。將反應混合物冷卻至室溫且蒸發至乾燥。藉由combiflash純化器使用己烷中之4%乙酸乙酯來純化粗物質以提供無色液體狀標題化合物3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4 g, 產率80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (s, 2H), 4.47 (s, 4H), 1.45 (s, 9H)。

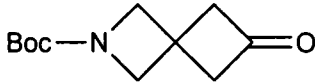
步驟2：5,5-二氯-6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯之製備



在0°C下將三氯乙醯氯(3.32 mL, 29.56 mmol)於1,2-二甲氧乙烷(10 mL)中之溶液逐滴添加至3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1

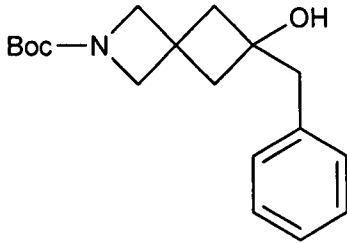
g, 5.91 mmol)及鋅銅偶粉末(2.32 g, 35.47 mmol)於乙醚(20 mL)中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌15 h。將該溶液傾倒至碳酸鈉溶液(100 mL)中，經由矽藻土過濾且以乙酸乙酯(100 ml × 2)萃取濾液。以鹽水洗滌合併之有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發以提供黑色膠狀標題化合物5,5-二氯-6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(1 g，粗物)。粗物質直接用於下一步驟。

步驟3：6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯之製備



在0°C下將5,5-二氯-6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(1 g, 3.5 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液逐滴添加至鋅粉(0.7 g, 10.71 mmol)於乙酸(20 mL)中之懸浮液中且將反應混合物在室溫下攪拌15 h。然後經由矽藻土過濾反應混合物，以33%氫氧化鈉溶液鹼化濾液且以乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。以鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由combiflash純化器使用己烷中之30%乙酸乙酯來純化粗物質以提供淺黃色固體狀標題化合物6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.42 g，產率58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 1.45 (s, 9H)。

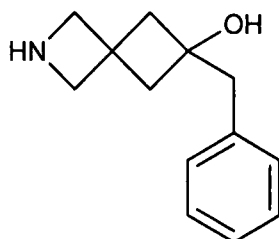
步驟4：6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯之製備



在0°C下將苄基氯化鎂溶液(8.75 mL, 8.75 mmol，1 M於乙醚中)逐滴添加至6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.37 g, 1.75 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。冷卻反應混合物，以飽和氯化銨溶液淬滅且以乙酸乙酯(50 mL ×

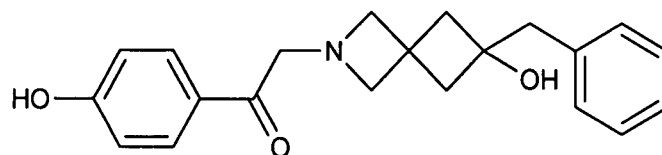
2)萃取。以鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且蒸發。藉由combiflash 純化器使用己烷中之30%乙酸乙酯來純化粗物質以提供白色固體狀標題化合物6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.35 g，產率69%)。計算值M+H：304.40；實驗值M+H：204.1 (M-boc)。

步驟5：6-苄基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇之製備



在0°C下將三氟乙酸(1.0 mL)逐滴添加至6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(0.2 g, 0.66 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將該溶液蒸發至乾燥且以己烷中之50%乙醚洗滌粗物質且乾燥以提供黃色膠狀標題化合物6-苄基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇(0.19 g，粗物)。計算值M+H：204.28；實驗值M+H：204.2。

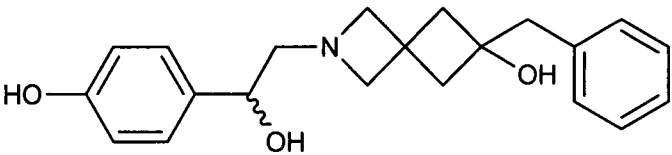
步驟6：2-(6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮之製備



在0°C下將2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.129 g, 0.599 mmol)添加至6-苄基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇(0.19 g, 0.599 mmol)及碳酸鉀(0.33 g, 2.39 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物蒸發至乾燥。以水稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物且蒸發。藉由combiflash純化器使用二氯甲烷中之8-10%甲醇來純化粗物

質以提供白色固體狀標題化合物2-(6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.04 g，產率20%)。計算值M+H：338.41；實驗值M+H：338.3。

步驟7：6-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇之製備



在0℃下將硼氫化鈉(0.033 g, 0.89 mmol)添加至2-(6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮(0.03 g, 0.089 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌3 h。然後蒸發溶液，以水稀釋殘餘物且以二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物且蒸發至乾燥。以戊烷洗滌粗物質且乾燥以提供白色固體狀標題化合物6-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇(0.02 g，產率65%)。計算值M+H：340.43；實驗值M+H：340.2。

實例55 —細胞分析

細胞培養及平鋪：按照供應商說明書使表現NR1/NR2B之HEK293細胞(Chantest, Cleveland, OH)在37℃、5% CO₂下在標準組織培養燒瓶中以附著單層生長至70-80%匯合。藉由在相同生長條件下在4 mM ARL-15896存在下與0.3-0.4 μg/ml四環素一起培育18-24小時來誘導NR2B表現，然後轉移至30℃再培育3-5小時。

誘導後，棄除細胞培養基且以不含Ca²⁺及Mg²⁺之達爾伯克氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline)沖洗細胞一次。然後按照製造商說明書使用TrypLE™ Express (Life Technologies)將細胞自燒瓶取出且收集至50 ml離心管中。在具有20 mM HEPES (HHnoCa)之

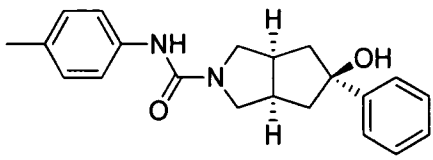
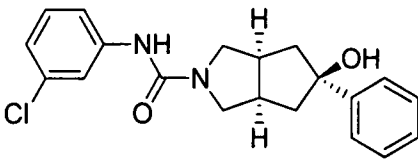
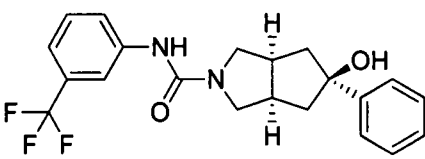
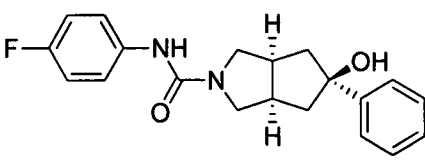
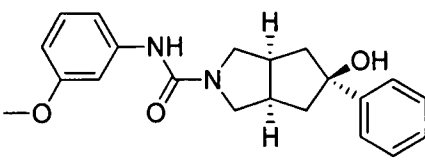
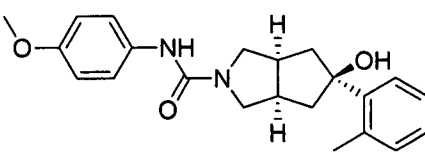
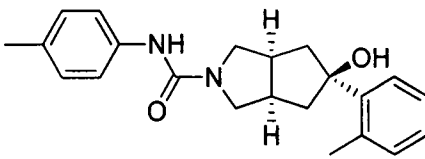
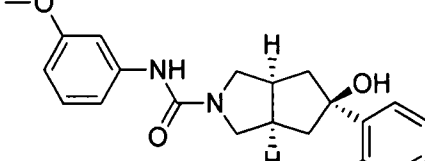
不含Ca²⁺/Mg²⁺之HBSS中洗滌兩次後，對細胞進行計數且使用台盼藍來評估活力。為使細胞負載Ca²⁺敏感染料，將其重新懸浮於在HHnoCa中稀釋之加fluo-8之組份B (AAT Bioquest Products)中且在37℃下培育15分鐘，接著在室溫下(在黑暗中)培育30分鐘。然後洗滌細胞且重新懸浮於HHnoCa中以去除胞外染料，並以20,000-30,000個細胞/孔塗鋪於384孔板(Falcon, 未經塗佈)中，最終體積為25 μl/孔。

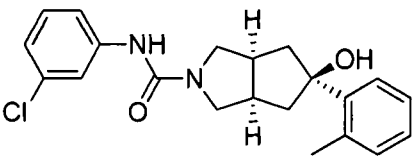
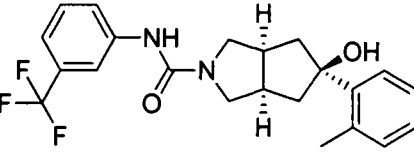
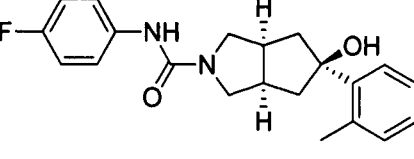
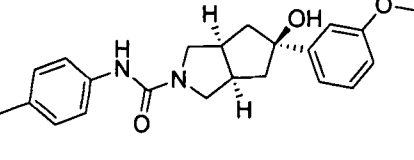
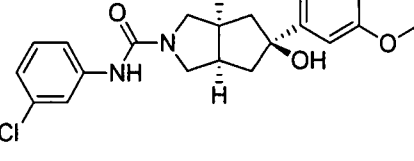
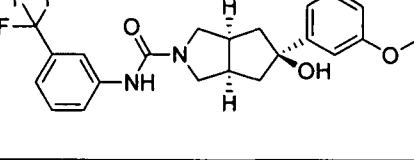
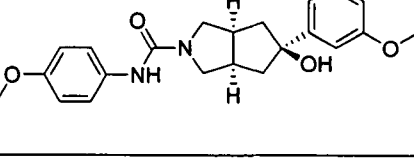
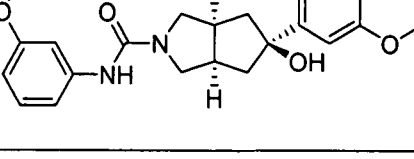
FDSS分析：向板各孔中添加10 μL測試化合物、對照物(MK801)或HHnoCa緩衝液至最終濃度為10 μM且DMSO最終濃度為0.1%。在黑暗中預培育10分鐘後，將板裝載至Hamamatsu FDSS 6000上。在收集基線螢光影像後，將含3 μM麩胺酸鹽、3 μM甘胺酸及1 mM Ca²⁺之HHnoCa緩衝液添加至各孔中，且記錄Ca²⁺ 3分鐘。藉由計算資料收集結束時之螢光與基線螢光之比率來處理資料以評估相對於在MK801中所觀察到之Ca²⁺流入抑制之程度。

下文表30提供各化合物之活性，其依照以下說明：「++++」指示濃度< 100 nM時之抑制；「+++」指示所揭示化合物濃度介於100 nM與1 μM之間時之抑制；「++」指示濃度為1 μM至10 μM時之抑制；且「+」指示濃度> 10 μM時之抑制。

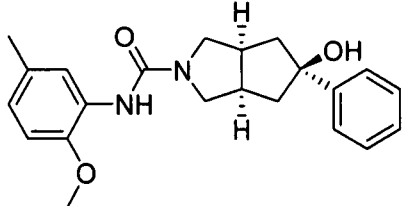
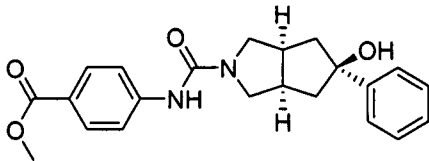
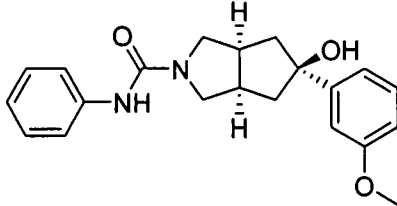
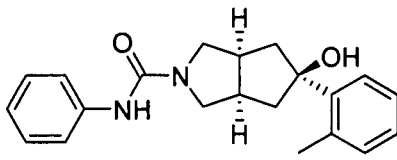
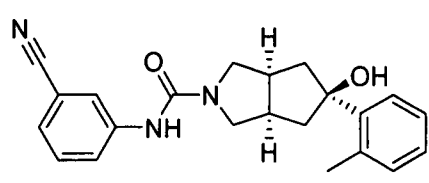
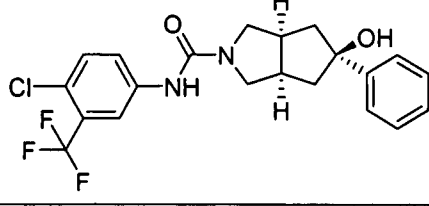
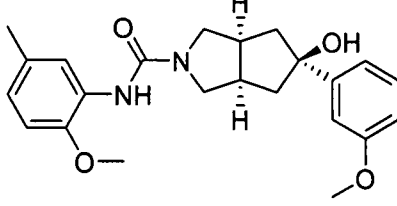
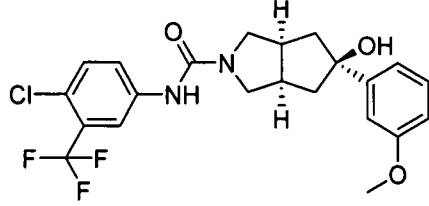
表22說明式I化合物之NR2B生物活性。

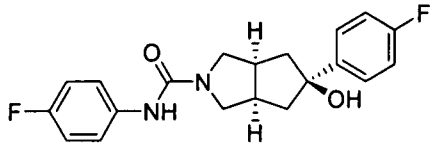
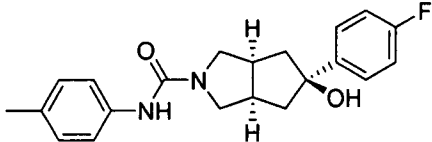
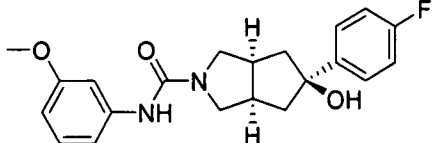
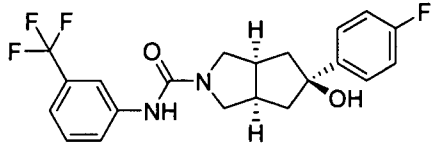
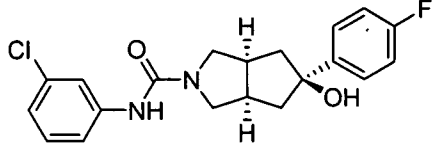
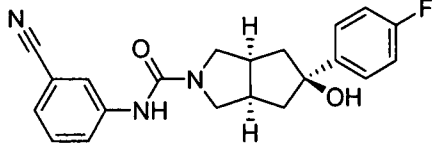
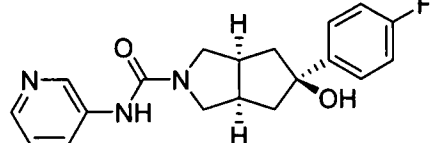
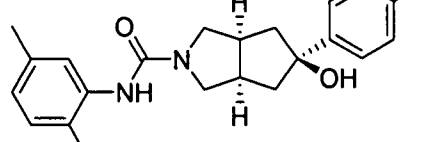
化合物編號	結構	IUPAC名稱	NR2B NAM IC50	劃分之 活性
1		5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基 六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)- 甲醯胺	1.00E-05	+
2		5-(4-氰基苯基)-5-羥基-N-(4-甲 氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡 咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+

3		5-羟基-N-(4-甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
4		N-(3-氯苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
5		5-羟基-5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
6		N-(4-氟苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
7		5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
8		5-羟基-N-(4-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
9		5-羟基-5-(2-甲基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
10		5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

11		N-(3-氯苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
12		5-羟基-5-(2-甲基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
13		N-(4-氟苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
14		5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
15		N-(3-氯苯基)-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
16		5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
17		5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
18		5-羟基-N,5-雙(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

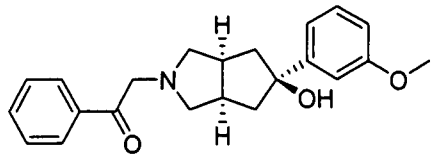
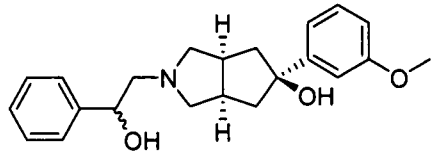
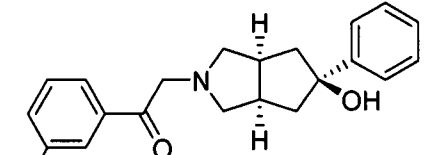
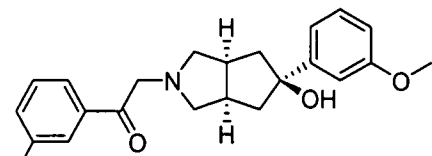
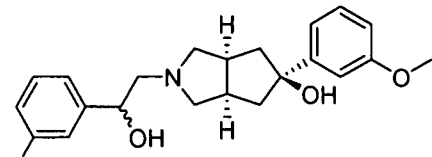
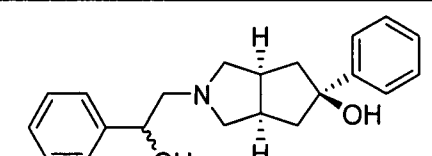
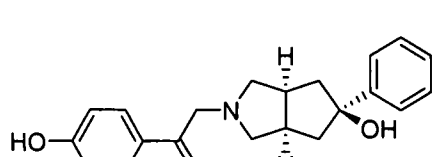
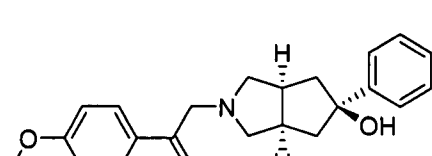
19		N-(2,4-二氟苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
20		N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
21		5-羟基-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
22		4-(5-羟基-5-(邻-甲苯基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺基)苯甲酸甲酯	1.00E-05	+
23		5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
24		N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
25		5-羟基-N,5-二苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
26		N-(3-氰基苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

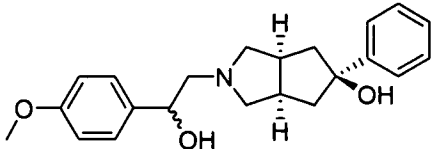
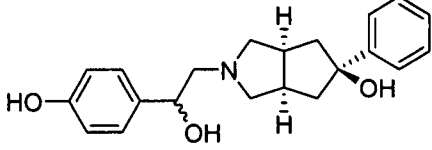
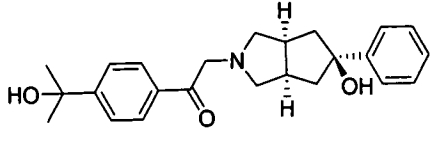
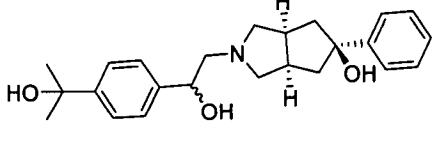
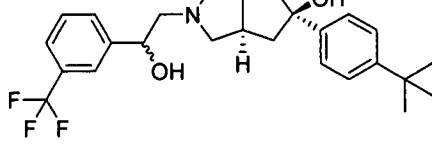
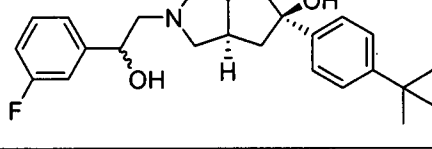
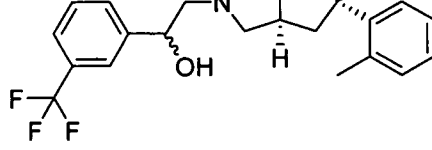
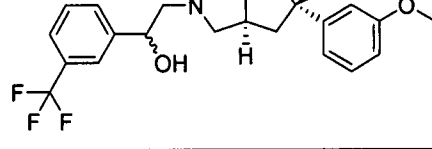
27		5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
28		4-[(5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]苯甲酸甲酯	1.00E-05	+
29		5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
30		5-羟基-5-(2-甲基苯基)-N-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
31		N-(3-氰基苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
32		N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
33		5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
34		N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

35		N,5-雙(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
36		5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
37		5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
38		5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
39		N-(3-氯苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
40		N-(3-氰基苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
41		5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+
42		5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺	1.00E-05	+

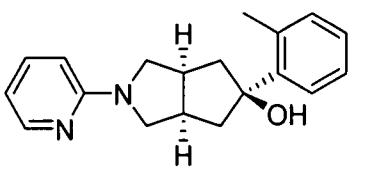
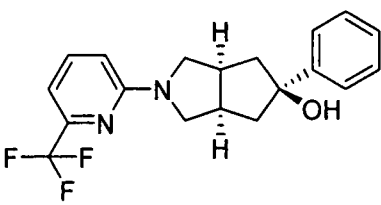
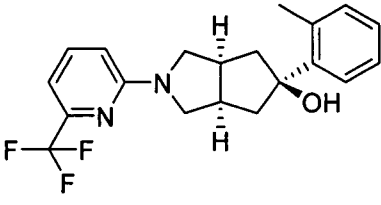
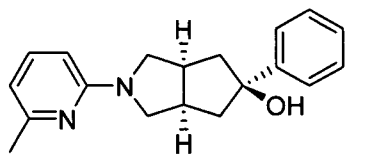
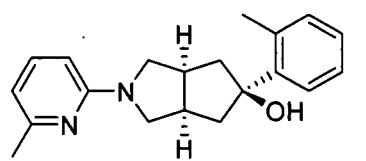
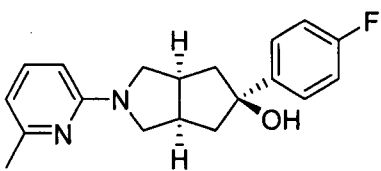
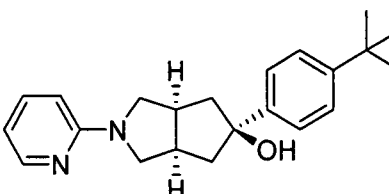
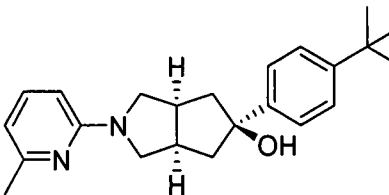
43		N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
44		5-羟基-5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
45		4-({[5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯	1.00E-05	+
46		5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
47		N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
48		N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
49		N-(2,4-二甲基苯基)-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
50		4-({[5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯	1.00E-05	+

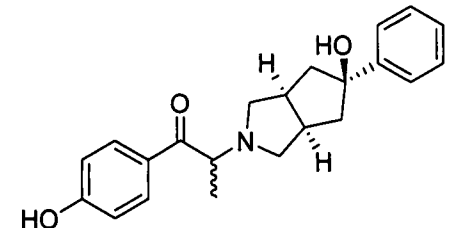
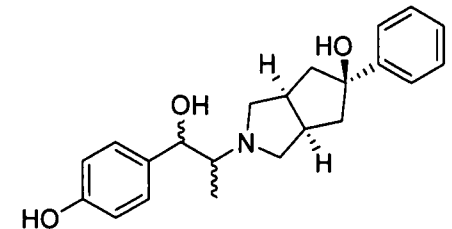
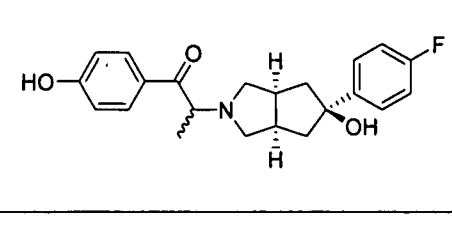
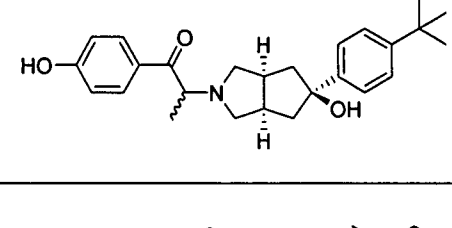
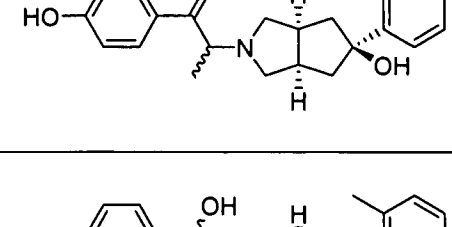
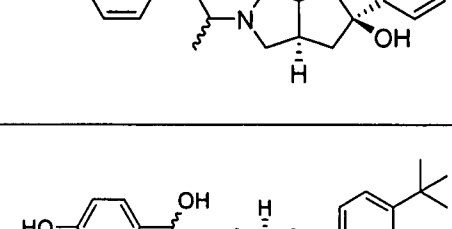
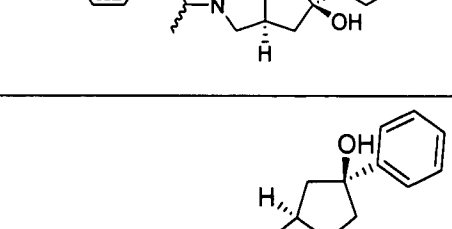
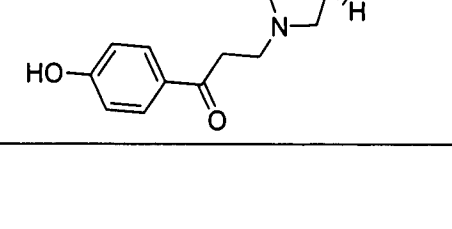
51		5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
52		5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氰基苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
53		5-(4-第三丁基苯基)-N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
54		5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-N-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
55		5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
56		5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氯苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
57		2-(5-羟基-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮	1.00E-05	+
58		外消旋-2-(2-羟基-2-苯基乙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+

59		2-[5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-苯基乙-1-酮	1.00E-05	+
60		外消旋-2-(2-羟基-2-苯基乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
61		1-(3-氟苯基)-2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-酮	1.00E-05	+
62		1-(3-氟苯基)-2-[5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮	1.00E-05	+
63		外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
64		外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
65		2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	1.00E-05	+
65		2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮	1.00E-05	+

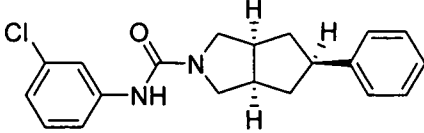
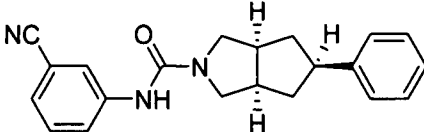
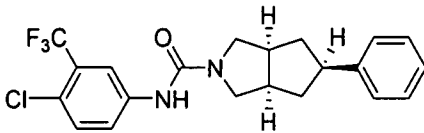
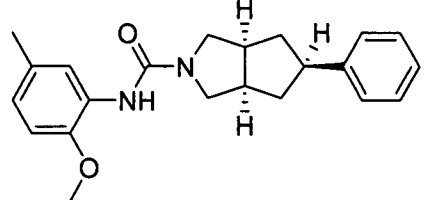
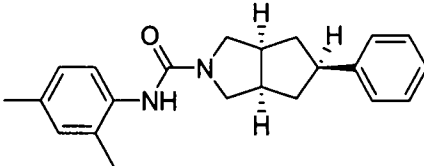
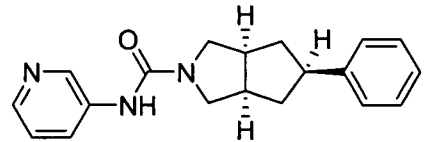
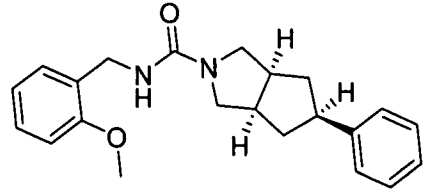
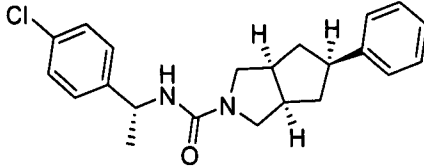
66		外消旋-2-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
67		外消旋-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
68		2-(5-羟基-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
69		外消旋-2-(2-羟基-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
70		外消旋-5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
71		外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
72		外消旋-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
73		外消旋-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+

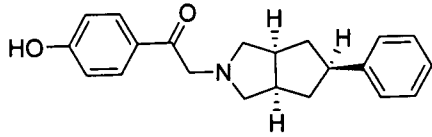
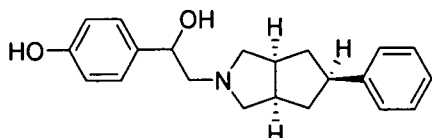
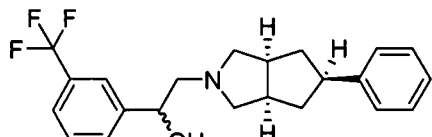
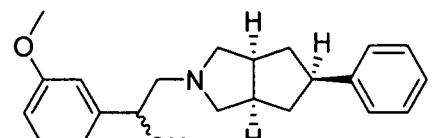
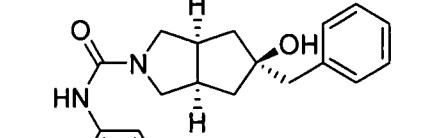
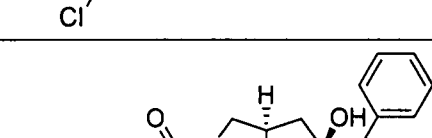
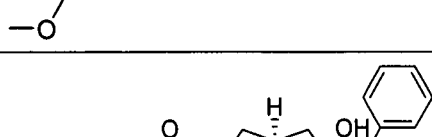
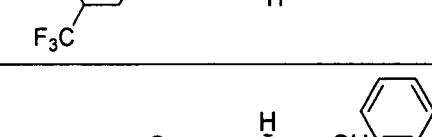
74		外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
75		外消旋-5-(4-氟苯基)-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
76		外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]-5-(4-氟苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
77		外消旋-2-[2-羟基-2-(3-甲氧基苯基)乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
78		外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
79		2-(4-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
80		5-(4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
81		5-(4-氟苯基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+

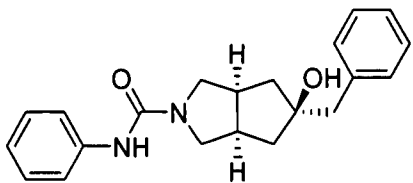
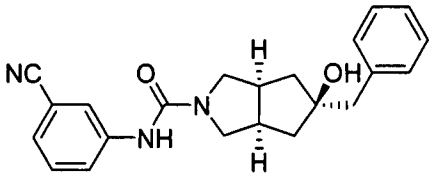
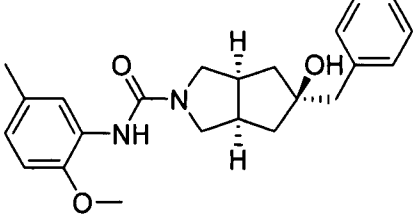
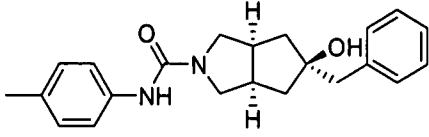
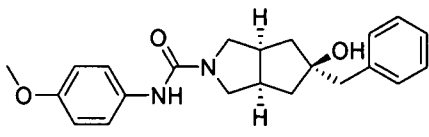
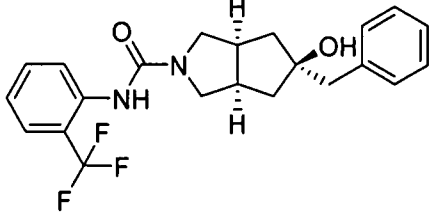
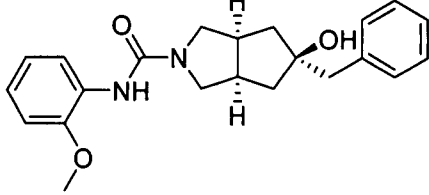
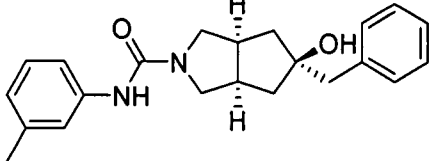
82		5-(2-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)-八 氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
83		5-苯基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2- 基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5- 醇	1.00E-05	+
84		5-(2-甲基苯基)-2-[6-(三氟甲基) 吡啶-2-基]-八氢环戊二烯并[c] 吡咯-5-醇	1.00E-05	+
85		2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-八 氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
86		5-(2-甲基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2- 基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5- 醇	1.00E-05	+
87		5-(4-氟苯基)-2-(6-甲基吡啶-2- 基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5- 醇	1.00E-05	+
88		5-(4-第三丁基苯基)-2-(吡啶-2- 基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5- 醇	1.00E-05	+
89		5-(4-第三丁基苯基)-2-(6-甲基吡 啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡 咯-5-醇	1.00E-05	+

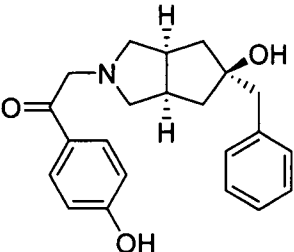
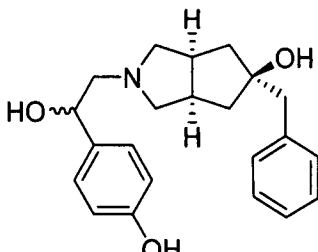
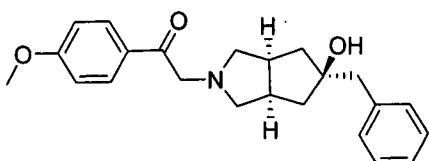
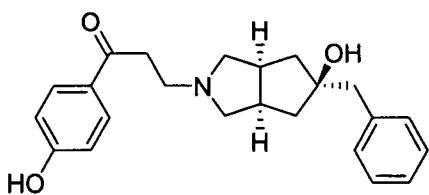
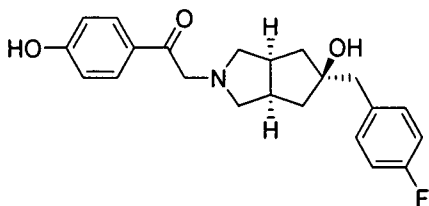
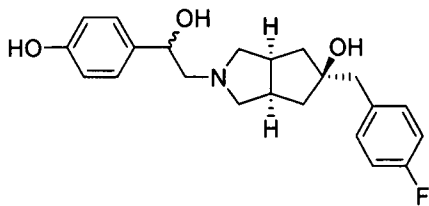
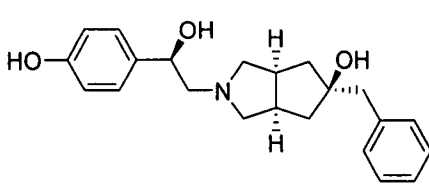
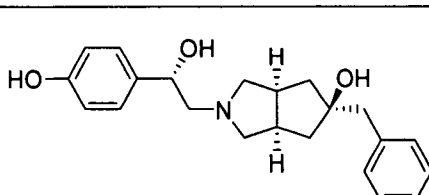
90		外消旋-2-(5-羟基-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-05	+
91		外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
92		外消旋-2-[5-(4-氟苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-05	+
93		外消旋-2-[5-(4-第三丁基苯基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-05	+
94		外消旋-2-[5-羟基-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-05	+
95		外消旋-2-[1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基]-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
96		外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.05E-05	+
97		3-(5-羟基-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-05	+

98		2-(3-羟基-3-(4-羟基苯基)丙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
99		2 N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
100		N-(4-羟基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
101		N-(4-氟苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
102		N,5-二苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
103		4-[(5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]胺基苯甲酸甲酯	1.00E-05	+
104		N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
105		5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

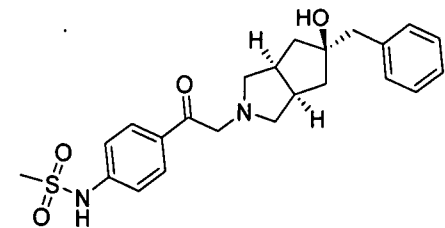
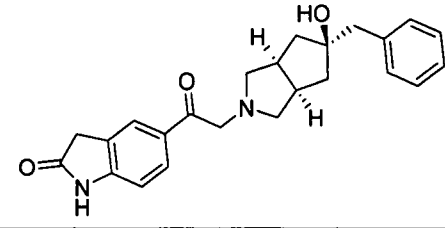
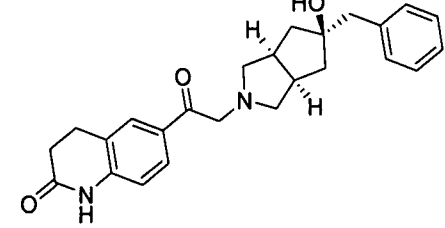
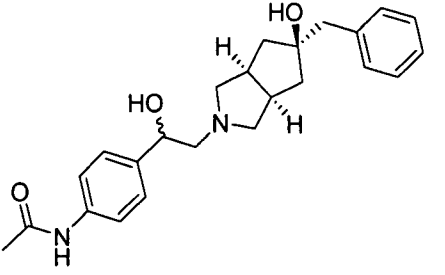
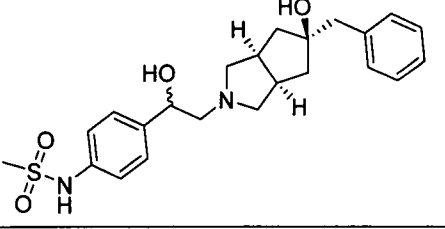
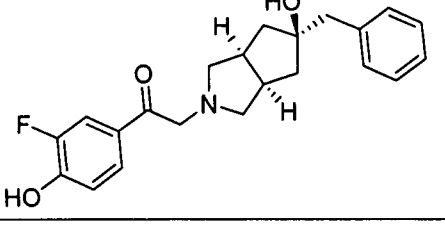
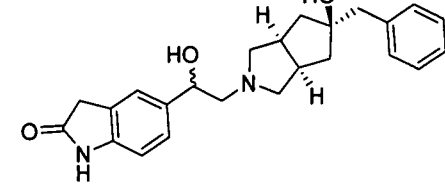
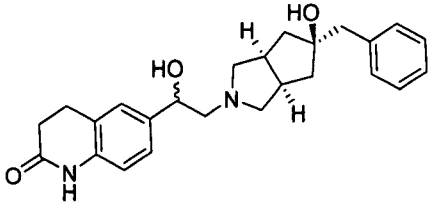
106		N-(3-氯苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
107		N-(3-氰基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
108		N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
109		N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
110		N-(2,4-二甲基苯基)-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
111		5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
112		N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+
113		N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-甲酰胺	1.00E-05	+

114		1-(4-羟基苯基)-2-(5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	2.32E-07	+++
115		4-(1-羟基-2-(5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚	1.00E-05	+
116		外消旋-2-(5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇	1.00E-05	+
117		外消旋-1-(3-甲氧基苯基)-2-{5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基}乙-1-醇	1.00E-05	+
118		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氯苯基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
119		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(3-甲氧基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
120		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
121		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(2,4-二甲苯基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+

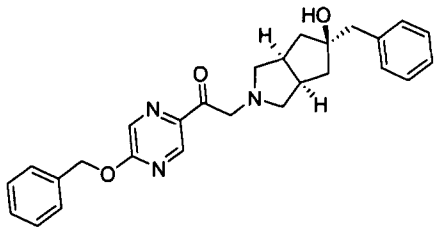
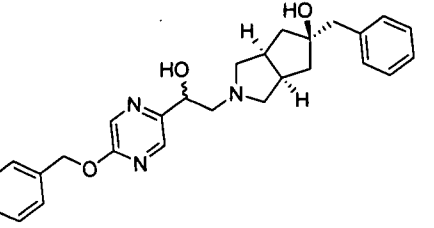
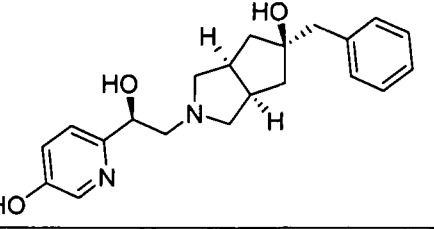
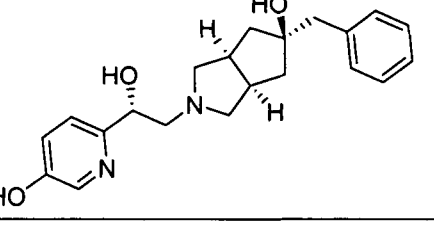
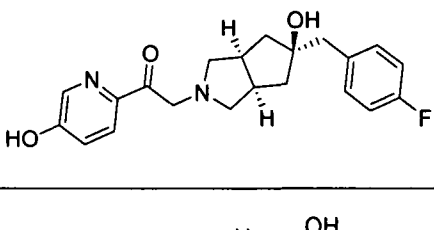
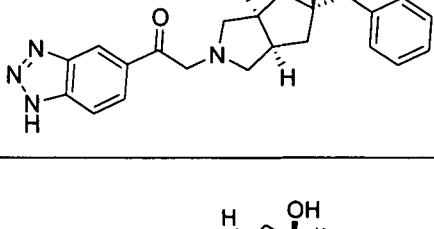
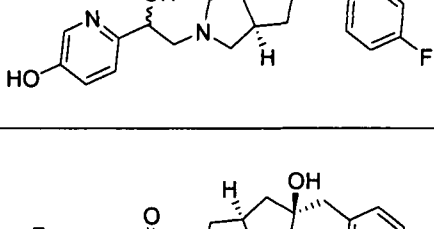
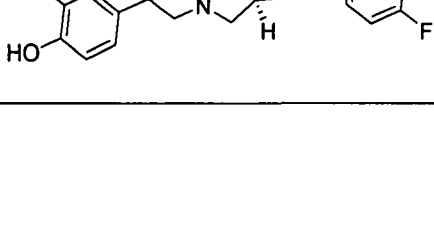
122		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
123		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氰基苯基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
124		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
125		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(p-甲苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
126		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(4-甲氧基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
127		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(2-(三氟甲基)苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
128		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(2-甲氧基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+
129		(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基-N-(间-甲苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲酰胺	1.00E-05	+

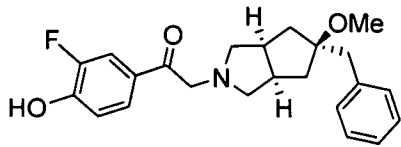
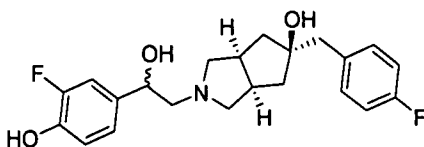
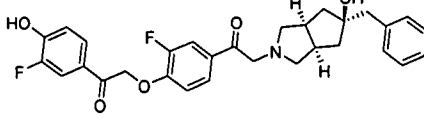
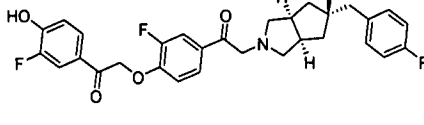
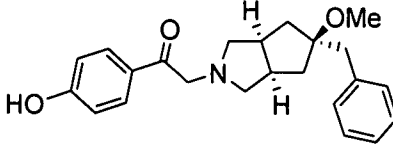
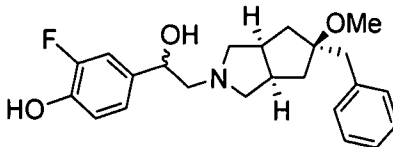
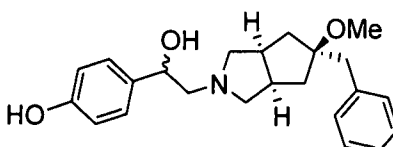
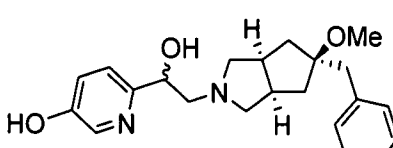
130		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	4.41E-08	++++
131		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.55E-08	++++
132		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	1.00E-05	+
133		3-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	7.05E-06	++
134		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	4.32E-08	++++
135		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.71E-08	++++
136		(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.37E-08	++++
137		(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.04E-08	++++

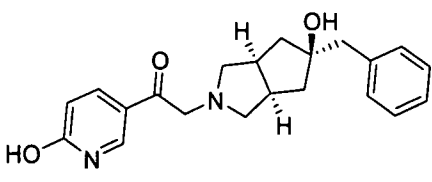
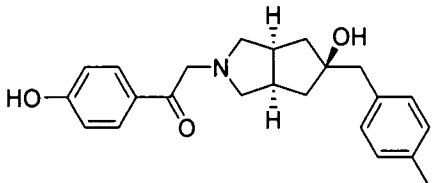
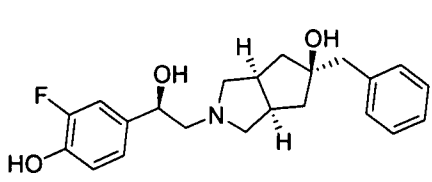
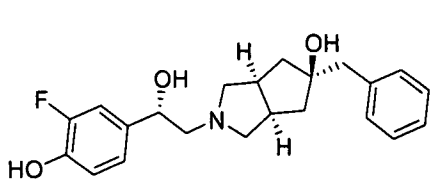
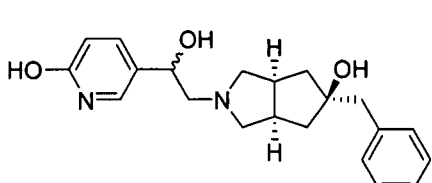
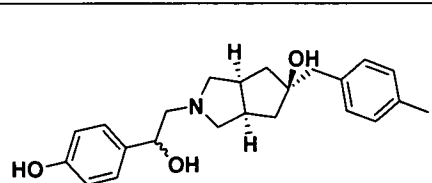
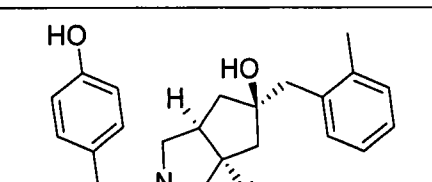
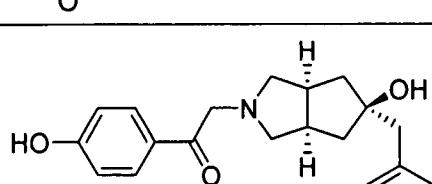
138		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
139		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
140		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	6.94E-06	++
141		N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯基)乙酰胺	1.00E-05	+
142		(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.37E-08	++++
143		(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.04E-08	++++
144		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.68E-08	++++
145		1-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-酮	1.00E-05	+

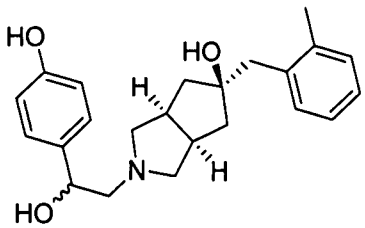
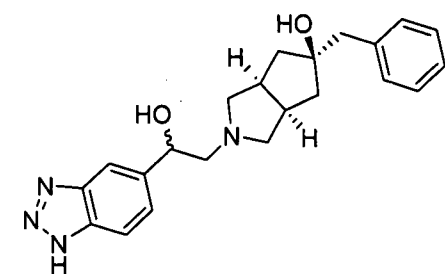
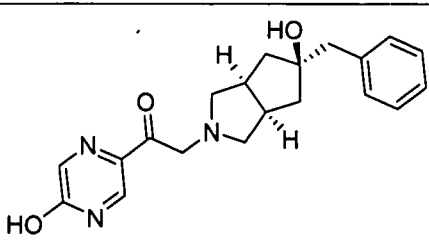
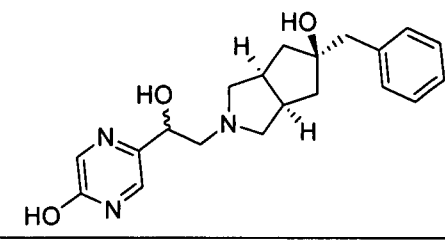
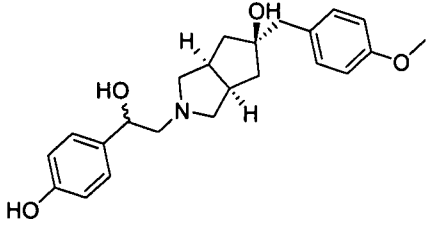
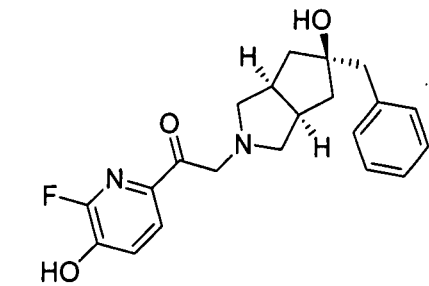
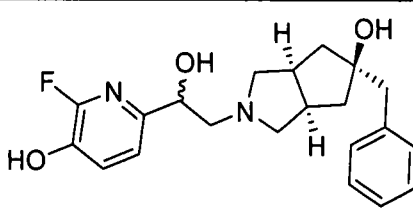
146		N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)苄基)甲磺酰胺	3.26E-07	+++
147		5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)二氢吲哚-2-酮	3.52E-07	+++
148		6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	1.37E-07	+++
149		外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苄基)乙酰胺	2.31E-06	++
150		外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苄基)甲磺酰胺	4.70E-08	++++
151		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	3.72E-07	+++
152		外消旋-5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)二氢吲哚-2-酮	1.43E-07	+++
153		外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	4.02E-08	++++

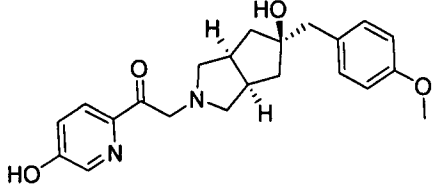
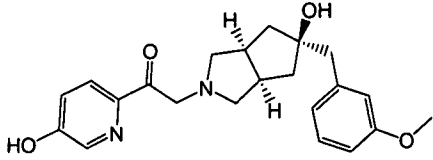
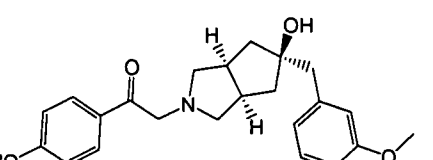
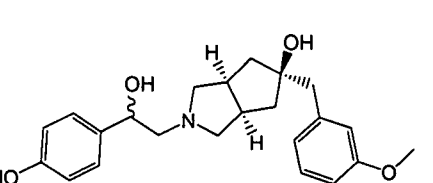
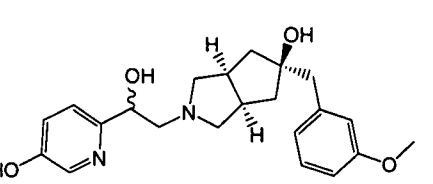
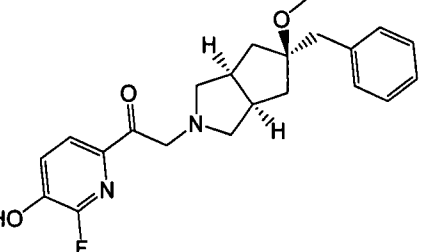
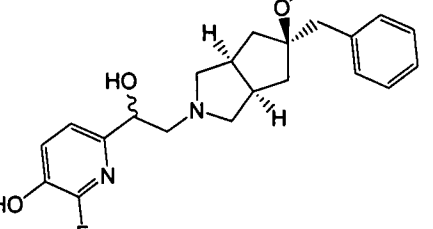
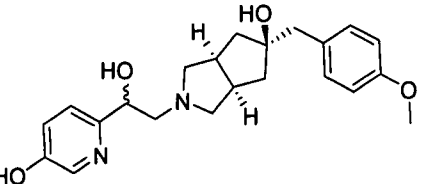
•

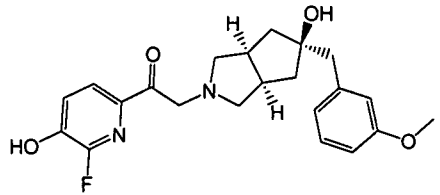
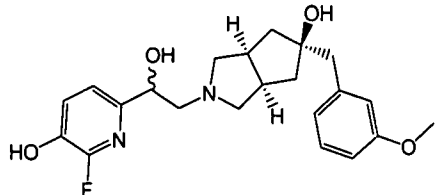
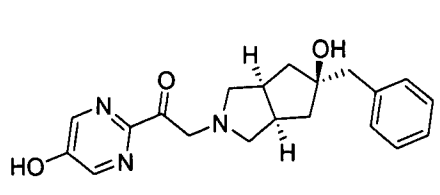
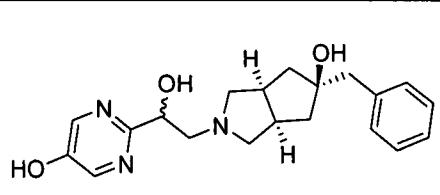
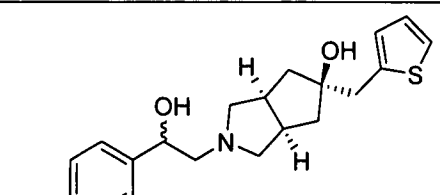
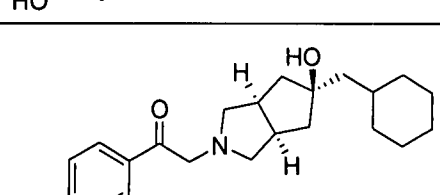
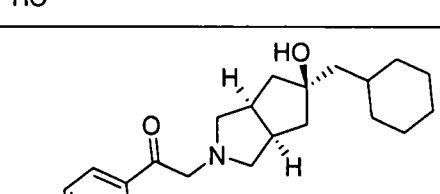
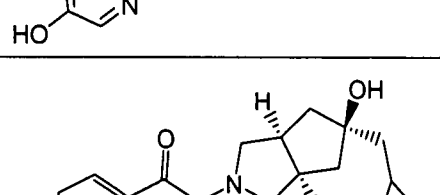
162		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)乙酮	1.00E-05	+
163		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
1646		(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.81E-08	++++
165		(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.37E-08	++++
166		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	6.40E-06	++
167		2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙-1-酮	1.00E-05	+
168		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.78E-08	++++
169		1-(3-氟-4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	1.17E-07	+++

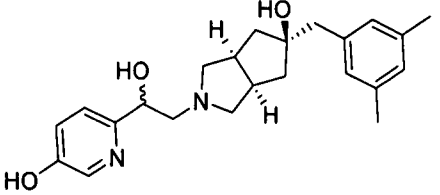
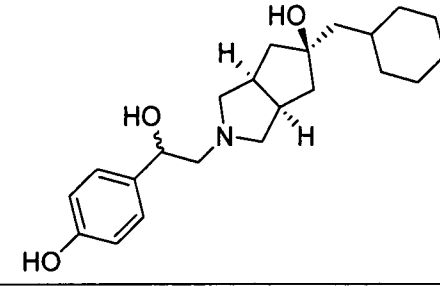
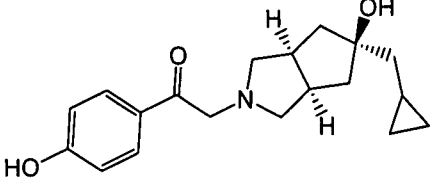
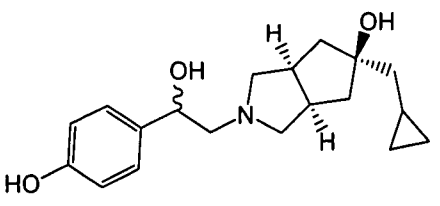
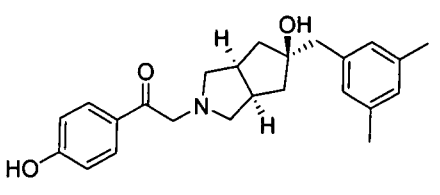
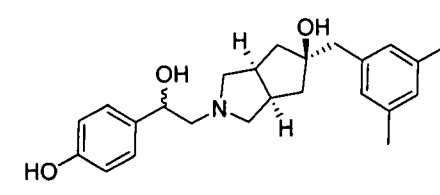
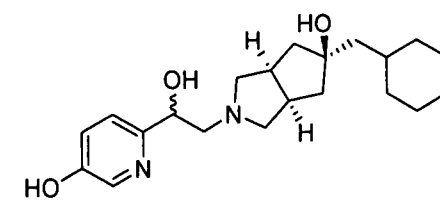
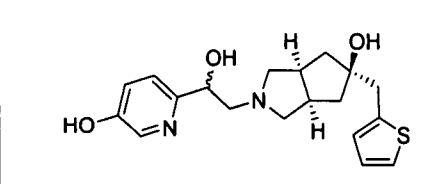
170		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	1.32E-07	+++
171		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(4-氟苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.21E-08	++++
172		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(侧氧基乙氧基)苄基)乙酮	1.00E-05	+
173		2-(2-氟-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)苄氧基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	1.00E-05	+
174		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	5.72E-08	++++
175		外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚	3.24E-08	++++
176		外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	3.24E-08	++++
177		外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-醇	3.16E-08	++++

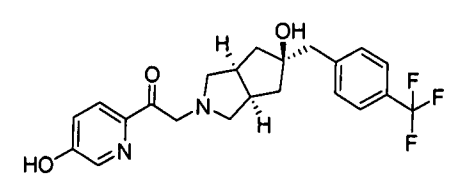
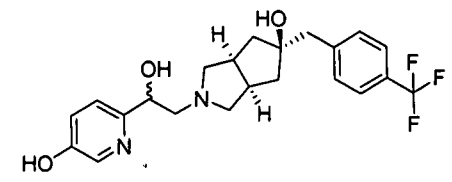
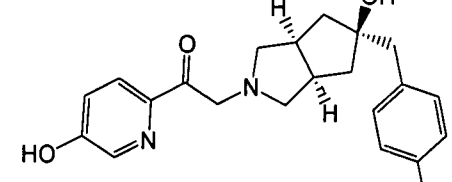
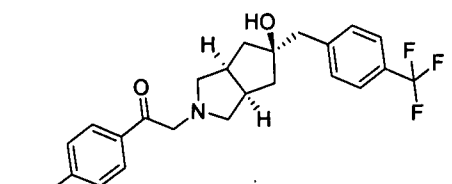
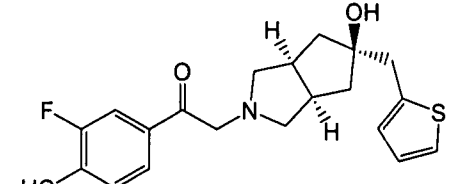
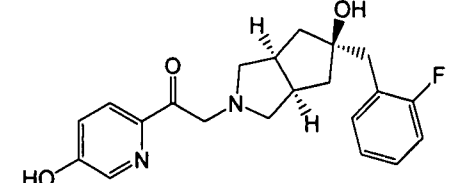
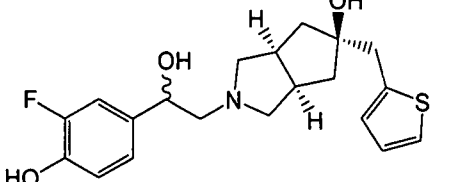
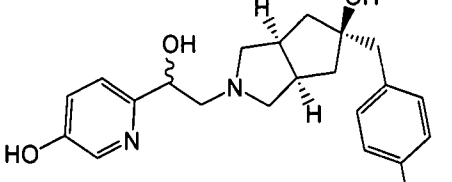
178		2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(6-羟基吡啶-3-基)乙-1-酮	1.00E-05	+
179		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(4-甲基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	7.98E-08	++++
180		(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.23E-08	++++
		(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.28E-08	++++
181		外消旋-5-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-2-醇	1.00E-05	+
182		外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-[(4-甲基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.15E-08	++++
183		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(2-甲基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	1.45E-07	+++
184		2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	4.33E-08	++++

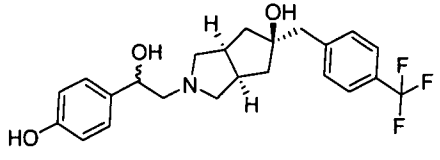
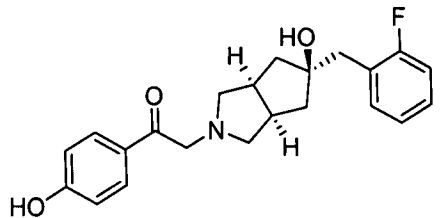
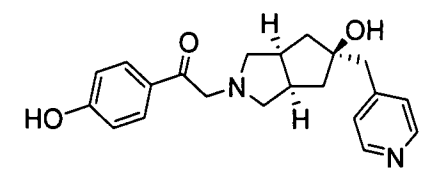
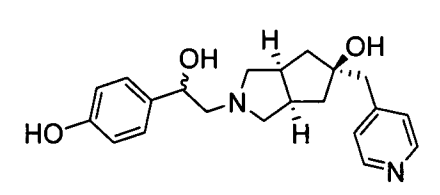
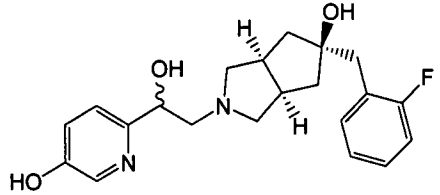
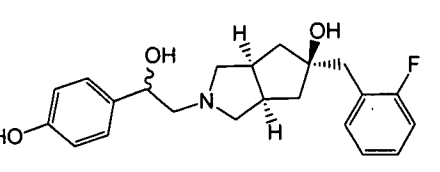
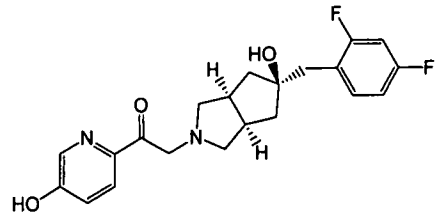
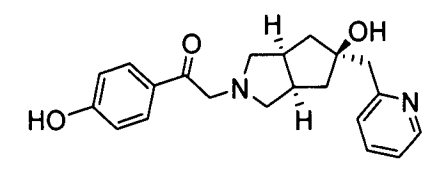
185		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(2-甲基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.49E-08	++++
186		外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-2-羟基乙基]-5-苄基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	7.48E-07	+++
187		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡嗪-2-基)乙酮	1.00E-05	+
188		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡嗪-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
189		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(4-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.74E-08	++++
190		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+
191		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.71E-07	+++

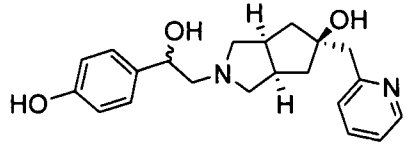
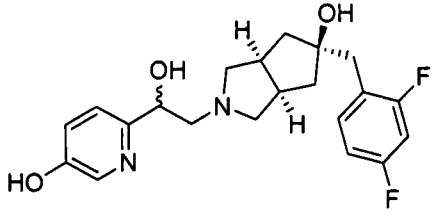
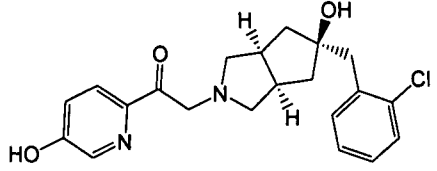
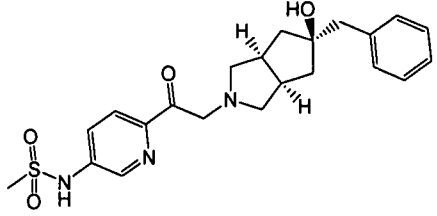
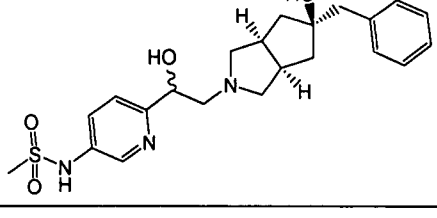
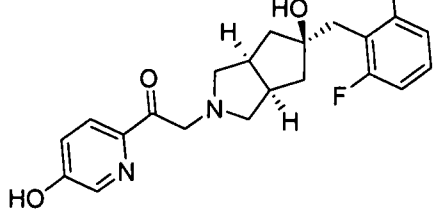
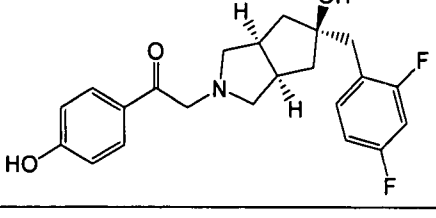
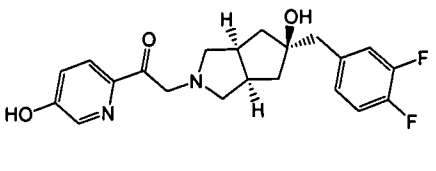
192		2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	7.61E-06	++
193		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+
194		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苯基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	9.81E-08	++++
195		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(3-甲氧基苯基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.87E-08	++++
196		外消旋-((3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)-5-(3-甲氧基苯基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	6.60E-08	++++
197		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+
198		外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟吡啶-3-醇	4.76E-07	+++
199		外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	3.63E-08	++++

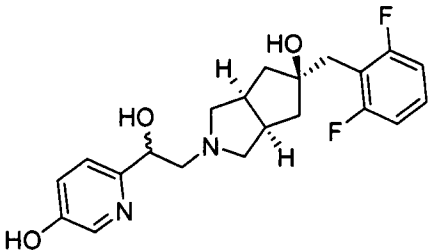
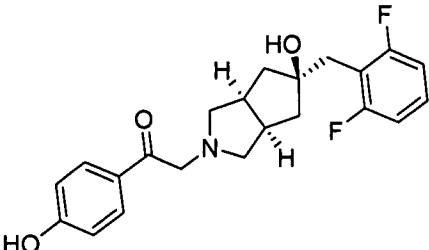
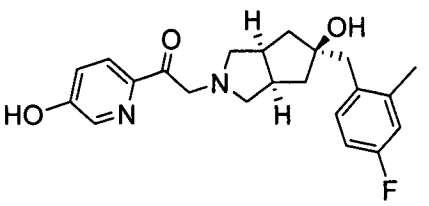
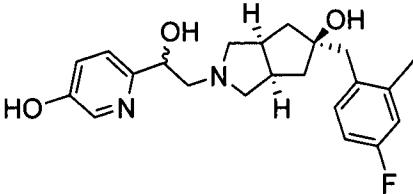
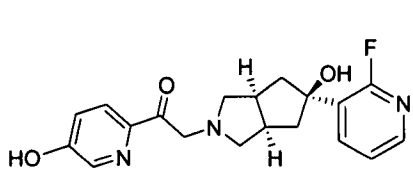
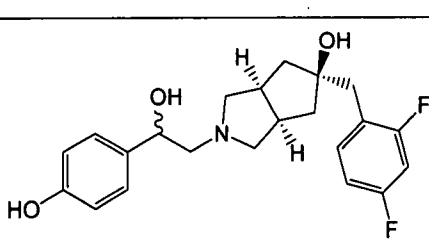
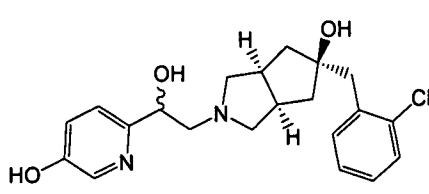
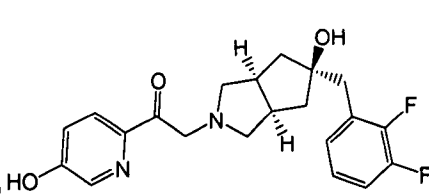
200		1-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(3-甲氧基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	1.00E-05	+
201		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(6-氟-5-羟基吡啶-2-基)-2-羟基乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.82E-07	+++
202		2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基嘧啶-2-基)乙-1-酮	1.00E-05	+
203		外消旋-2-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}嘧啶-5-醇	3.40E-06	++
204		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.26E-08	++++
205		2-[(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	3.46E-07	+++
206		2-[(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	1.00E-05	+
207		2-((3aR,5r,6aS)-5-(环丙基甲基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+

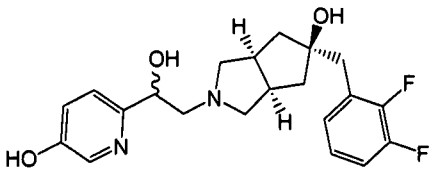
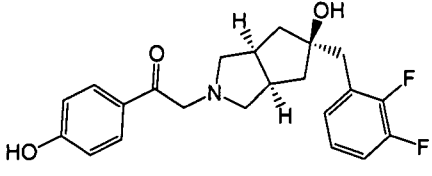
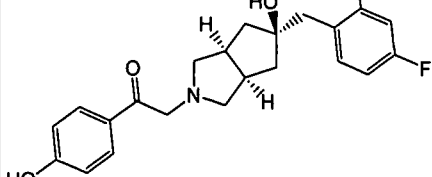
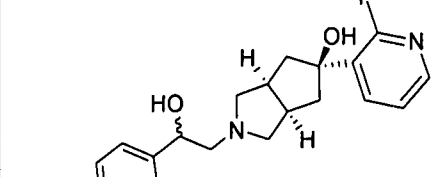
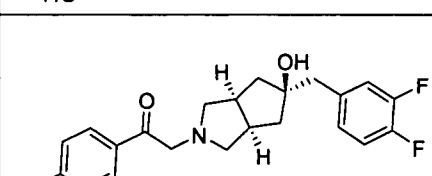
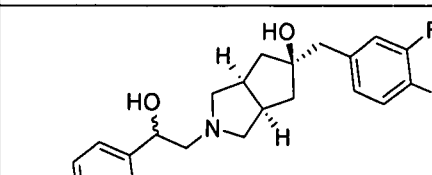
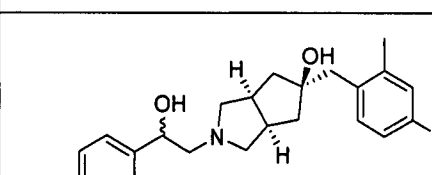
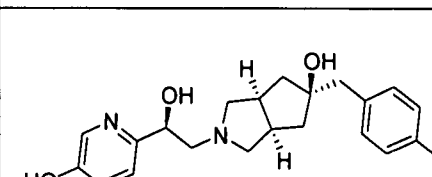
208		外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇-3-醇	6.66E-07	+++
209		外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.10E-07	+++
210		2-((3aR,5r,6aS)-5-(环丙基甲基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	1.00E-05	+
211		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(环丙基甲基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
212		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	1.00E-05	+
213		外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	5.66E-07	+++
214		外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-(环己基甲基)-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	2.63E-06	++
215		外消旋-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.57E-08	++++

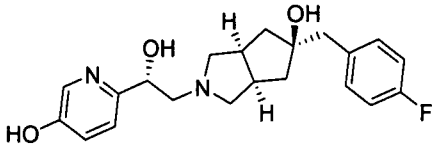
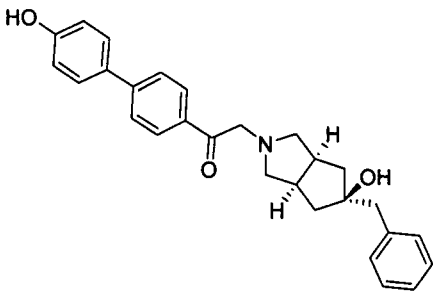
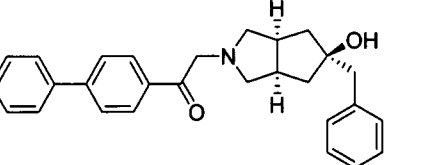
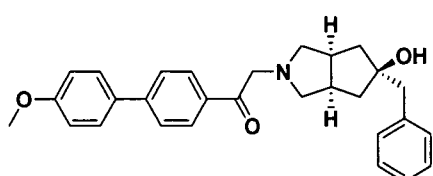
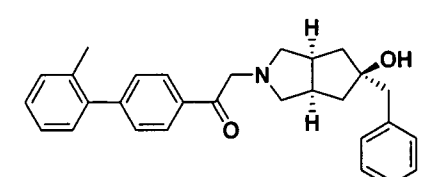
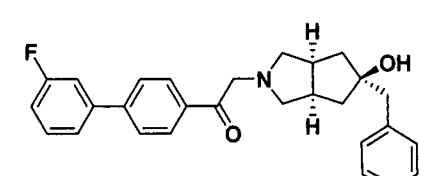
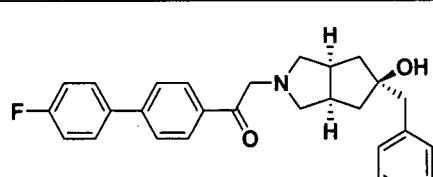
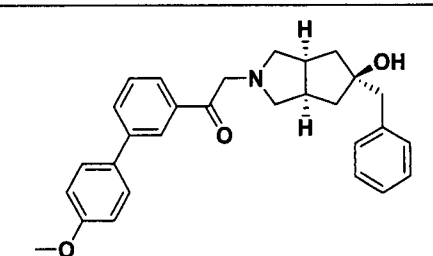
216		2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	8.03E-07	+++
217		外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	3.60E-08	++++
218		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	3.74E-07	+++
219		2-[(3aR,5R,6aS)-5-羟基-5-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	1.25E-07	+++
220		1-(3-氟-4-羟基苯基)-2-(5-羟基-5-(噻吩-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	1.11E-07	+++
221		2-(5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	9.98E-07	+++
222		外消旋-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.93E-08	++++
223		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.15E-08	++++

224		外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-{{4-(三氟甲基)苯基}甲基}]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	8.48E-08	++++
225		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	2.73E-08	++++
226		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-4-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	3.89E-06	++
227		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-4-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.15E-06	++
228		外消旋-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇基)乙酮	4.09E-08	++++
229		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.55E-08	++++
230		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	2.16E-06	++
231		2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	9.65E-07	+++

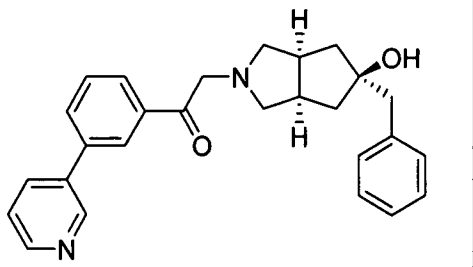
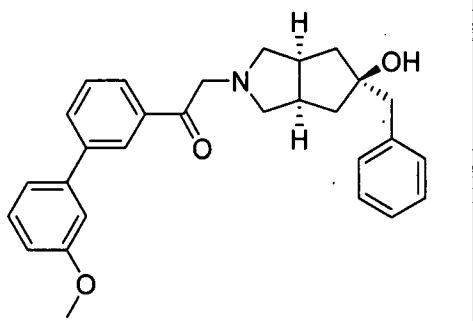
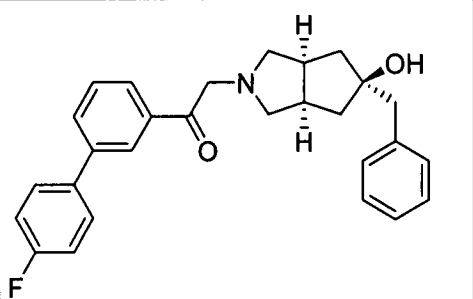
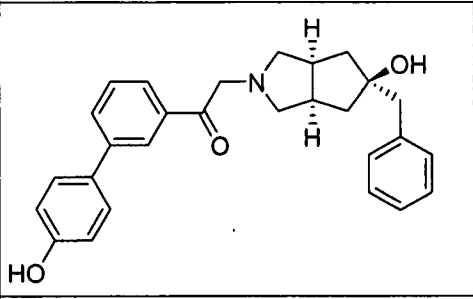
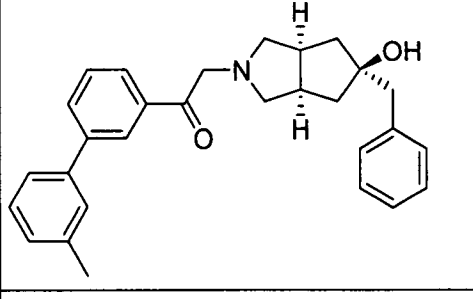
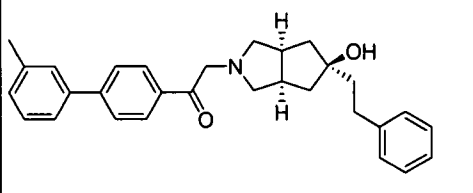
232		外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	6.69E-07	+++
233		外消旋(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.99E-08	++++
234		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.99E-06	++
235		N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	1.00E-05	+
236		外消旋N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	1.14E-07	+++
237		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮	1.91E-06	++
238		2-(5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	5.16E-08	++++
239		2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+

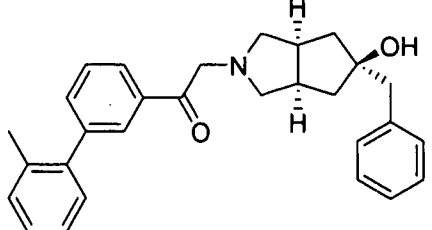
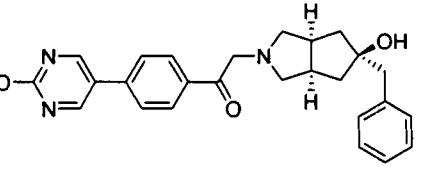
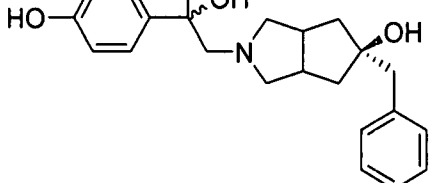
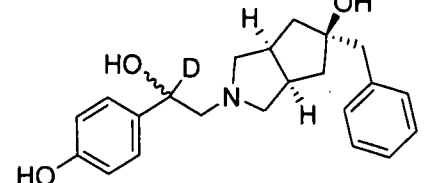
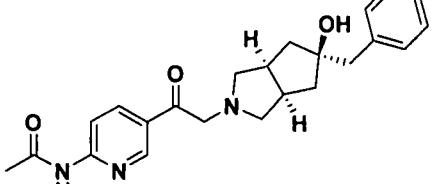
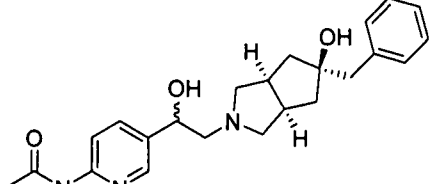
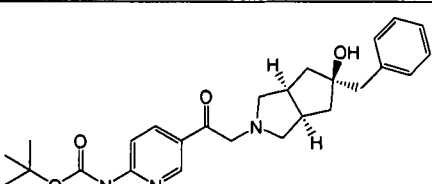
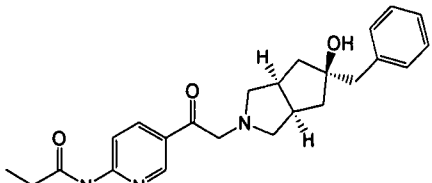
240		外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-3-醇	6.96E-08	++++
241		2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	1.18E-07	+++
242		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	2.71E-06	++
243		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	7.57E-08	++++
244		2-((3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+
245		外消旋-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苄基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.38E-08	++++
246		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	5.03E-08	++++
247		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	3.06E-06	++

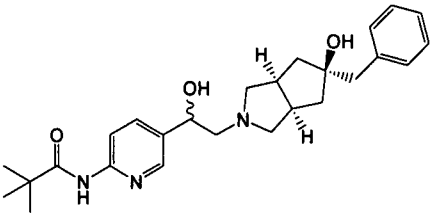
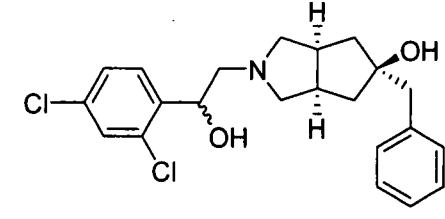
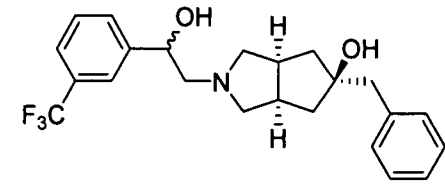
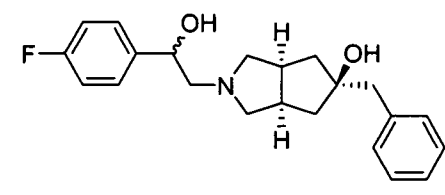
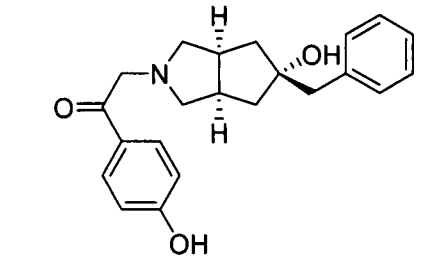
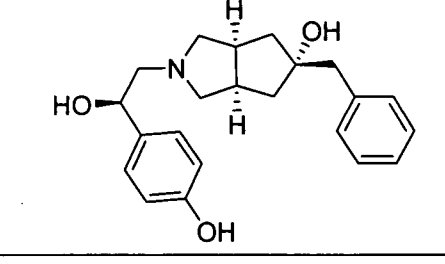
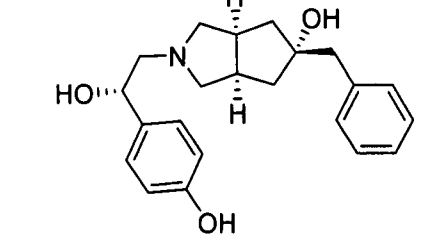
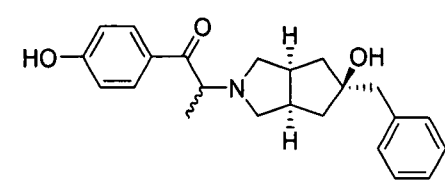
248		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.76E-08	++++
249		2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	1.10E-07	+++
250		2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	1.37E-07	+++
251		外消旋-(3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
252		2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	8.53E-08	++++
253		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.15E-08	++++
254		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.25E-08	++++
255		(3aR,5S,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((S)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.40E-08	++++

256		(3aR,5R,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((R)-2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.17E-08	++++
257		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
258		1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	1.00E-05	+
259		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
260		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
261		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
262		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
263		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+

264		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)- 1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酮	1.00E-05	+
265		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)- 1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙 酮	1.00E-05	+
266		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)- 1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
267		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)- 1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
268		1-([1,1'-联苯]-3-基)-2- ((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙 酮	1.00E-05	+
269		2-[5-羟基-5-(2-苯基乙基)-八 氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4- 苯基苯基)乙-1-酮	1.00E-05	+
270		1-[4-(3-氟苯基)苯基]-2-[5-羟基- 5-(2-苯基乙基)-八氢环戊二烯并 [c]吡咯-2-基]乙-1-酮	1.00E-05	+
271		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六 氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)- 1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+

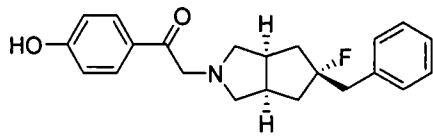
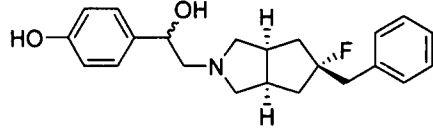
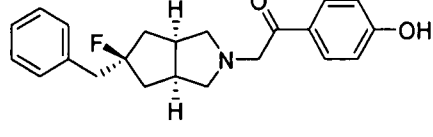
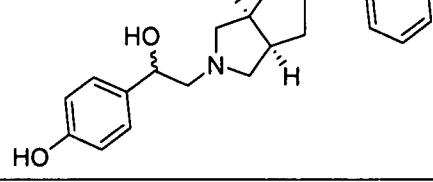
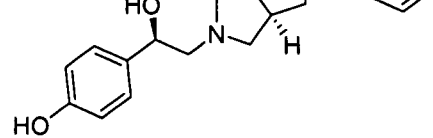
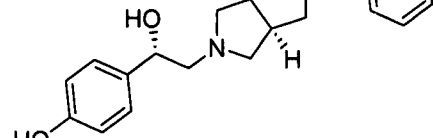
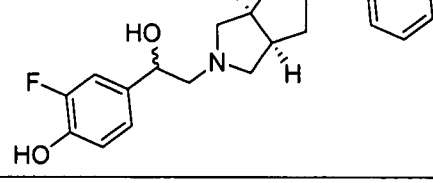
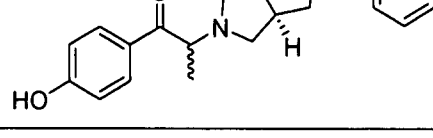
272		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
273		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+
274		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+
275		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+
276		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+
277		2-[5-羟基-5-(2-苯基乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-[4-(3-甲基苯基)苯基]乙-1-酮	1.00E-05	+

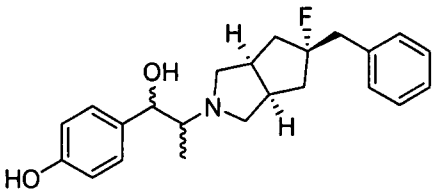
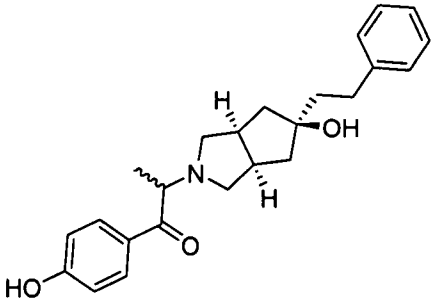
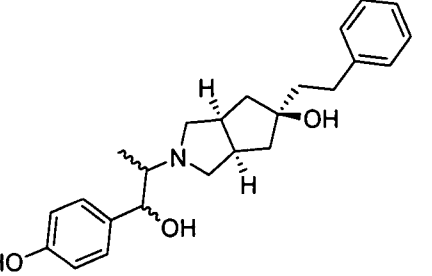
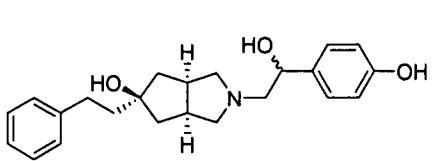
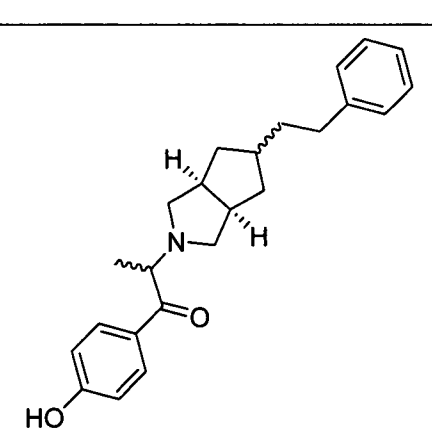
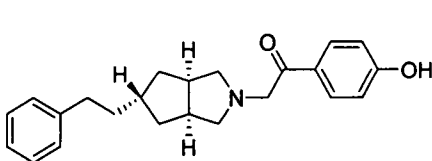
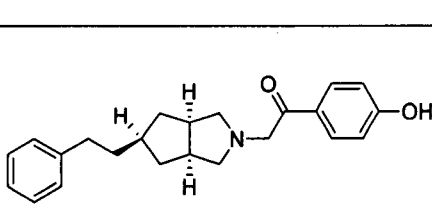
278		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酮	1.00E-05	+
279		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙酮	1.00E-05	+
280		外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)丙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.30E-08	++++
281		氘化外消旋-(3aR,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.74E-08	++++
282		N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)吡啶-2-基)乙酯胺	1.00E-05	+
283		外消旋-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-2-基)乙酯胺	1.00E-05	+
284		(5-(2-(5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯	1.00E-05	+
285		N-(5-(2-(5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酯基)吡啶-2-基)三甲基乙酯胺	1.00E-05	+

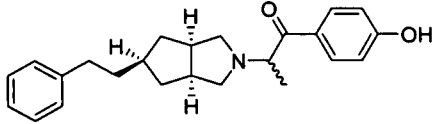
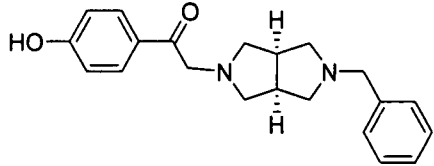
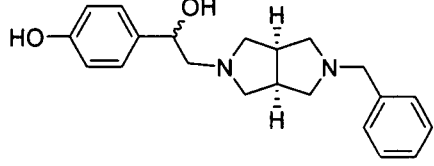
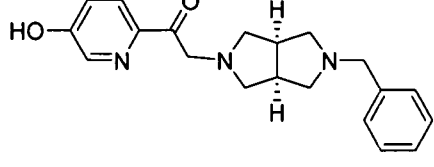
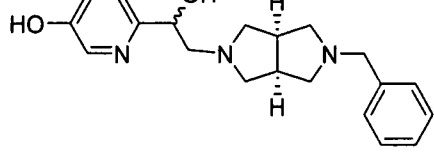
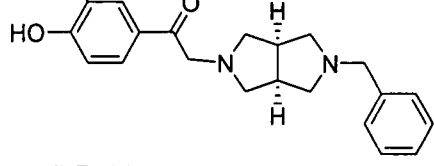
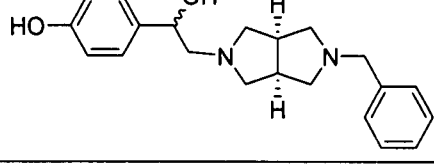
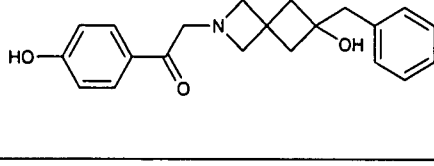
286		外消旋-N-(5-(2-(5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基吡啶-2-基)三甲基乙酰胺	1.00E-05	+
287		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
288		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
289		外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(4-氟苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
290		2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	7.66E-08	++++
2291		(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	3.32E-07	+++
292		(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇	4.71E-06	++
293		外消旋-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	1.00E-07	+++

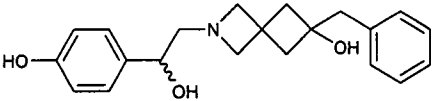
294		(3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	1.00E-05	+
295		2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮	5.17E-08	++++
296		外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮	1.25E-07	+++
297		2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮	7.92E-07	+++
298		外消旋-6-(2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-羥基乙基)吡啶-3-醇	2.24E-08	++++
299		2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮	7.81E-08	++++
300		外消旋-4-(2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚	1.39E-08	++++
301		外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚	1.22E-08	++++

302		外消旋4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}-2-氟苯酚	2.01E-08	++++
303		2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮氟苯酚	3.88E-08	++++
304		外消旋4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}苯酚	1.68E-08	++++
305		2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮	5.35E-08	++++
306		外消旋4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}苯酚	1.17E-08	++++
307		2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙-1-酮	4.12E-08	++++
308		2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙-1-酮	5.22E-08	++++
309		外消旋2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇	1.00E-05	+

310		2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	1.75E-07	+++
311		外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	4.48E-07	+++
312		4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	9.30E-08	++++
313		外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	2.69E-08	++++
314		4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	4.14E-07	+++
315		4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	3.24E-07	+++
316		外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚	3.64E-08	++++
317		外消旋-2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	2.84E-07	+++

318		外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)苯酚	1.28E-05	+
319		外消旋-2-(5-羟基-5-苄乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮	4.97E-07	+++
320		外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)-5-苄乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	2.05E-06	++
321		外消旋-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-苄乙基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇	1.00E-05	+
322		外消旋-1-(4-羟基苯基)-2-[(5R)-5-(2-苄基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]丙-1-酮	5.33E-07	+++
323		1-(4-羟基苯基)-2-(5-苄乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	4.26E-07	+++
324		1-(4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄乙基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	2.15E-07	+++

325		1-(4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮	1.92E-07	+++
326		2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	6.82E-07	+++
327		外消旋-4-(2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚	1.39E-07	+++
328		2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮	1.00E-05	+
329		外消旋-6-(2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-醇	3.80E-07	+++
340		2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮	1.00E-05	+
341		外消旋-4-(2-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚	7.43E-08	++++
342		2-(6-苄基-6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮	2.67E-06	++

343		外消旋-6-苄基-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-醇	5.06E-07	+++
-----	---	--	----------	-----

等效物

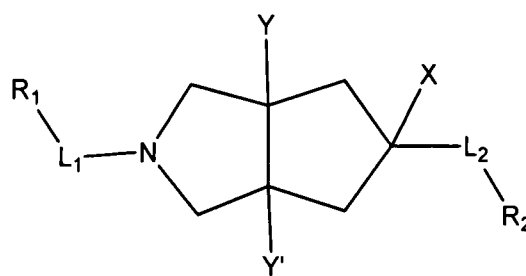
熟習此項技術者僅使用常規實驗便可識別或能夠確定本文特別描述之特定實施例之許多等效物。該等等效物意欲涵蓋於以下申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L_1 係視情況經一或多個選自由OH、D、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈 C_2 - C_4 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；

或

L_1 係選自由 $-CO-C_1-C_2$ 伸烷基-、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-C_1-C_3$ 伸烷基- $-C(O)-C_1-C_3$ 伸烷基-及鍵組成之群，其中該 C_1-C_2 伸烷基及 C_1-C_3 伸烷基視情況經 C_1-C_4 烷基取代；

各 R_{10} 及 $R_{10'}$ 獨立地選自由以下組成之群：H；O- C_1-C_5 烷基；視情況經一或多個選自由OH、O- C_1-C_5 烷基、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)O_2^{-2}M_2$ 、 $-OC(O)$ 烷基、 $-OC(O)O$ 烷基、芳基及雜芳基組成之群之取代基取代之 C_1-C_6 烷基；及視情況經一或多個選自由OH及O- C_1-C_5 烷基組成之群之取代基取代之環烷基；

前提條件為至多一個氧連接至 R_{10} 及 $R_{10'}$ 之任何碳；

M係單價金屬陽離子；

或 R_{10} 及 $R_{10'}$ 與其所連接之氮一起可形成雜環；

R_1 係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、 $-O-R_{10}$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)O_2^{-2}M_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-R_{10}$ 、 C_1-C_5 烷基、支鏈烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵代烷基、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $-C_1-C_6$ 羥基烷基、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 、 $-NHS(O)_2R_{10}$ 、 $-O$ -烷基芳基、 $-O-(CH_2)_n-C(O)$ -芳基及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代； M 係單價金屬陽離子；或

R_1 係環烷基；

X 係選自由H、鹵素、OH、 $O-C_1-C_6$ 烷基、 O -支鏈烷基、 C_1-C_5 直鏈烷基及 C_1-C_5 支鏈烷基組成之群；

Y 及 Y' 獨立地係H、F或甲基；

L_2 係 $-(CH_2)_n$ -或 $-(CHR_{11})_n$ -、或鍵；

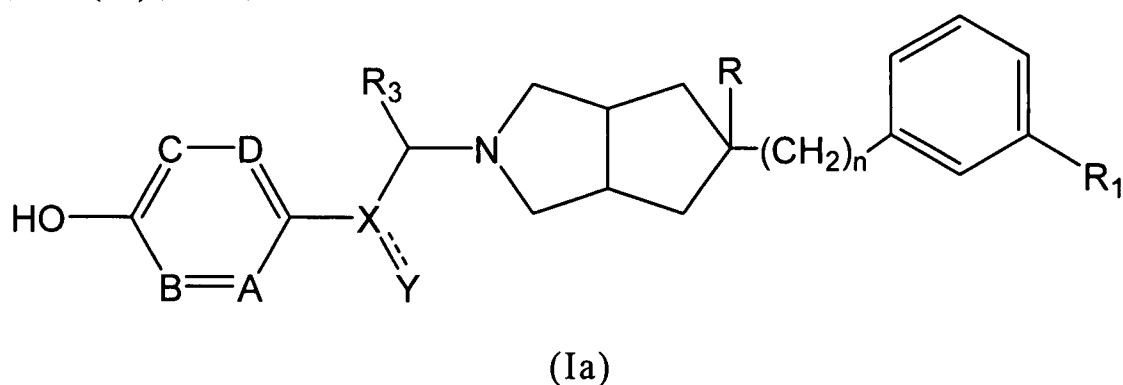
各 R_{11} 獨立地選自由H、 $-C_1-C_5$ 伸烷基-、 $-C(O)-C_1-C_5$ 伸烷基-及伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R_2 係 C_3-C_8 環烷基； C_3-C_8 雜環基、苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、 C_1-C_6 烷基、 OR_{10} 、CN、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(R_{10'})$ 、SH、 SR_{10} 、 SOR_{10} 、 SO_2R_{10} 、 SO_2NHR_{10} 、 $SO_2N(R_{10})(R_{10'})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONR_{10}$ 及 $CON(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代；且

n 為1、2或3。

2. 如請求項1之式I化合物，其中 R_1 係芳基或雜芳基，其各自經一或多個選自由OH、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代。
3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R_1 係經一個選自由OH、 OR_{10} 、SH、 SR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代之芳基。

4. 如請求項1之式I化合物，其中Y及Y'係氫。
5. 如請求項1之式I化合物，其中L₂係鍵。
6. 如請求項1之式I化合物，其中n為1。
7. 如請求項1之式I化合物，其中n為2。
8. 如請求項1之式I化合物，其中R₂係視情況經一或多個鹵素、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、SOR₁₀、SO₂R₁₀、SO₂NHR₁₀、SO₂N(R₁₀)(R_{10'})、CONH₂、CONR₁₀、CON(R₁₀)(R_{10'})取代之苯基。
9. 如請求項1之式I化合物，其中R₂係經一或多個鹵素取代之苯基。
10. 如請求項1之式I化合物，其中L₁係經一或多個選自由OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀及N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代之支鏈C₂-C₄烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至L₁之任何碳。
11. 如請求項1之式I化合物，其中L₁係經一或多個選自由OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀及N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代之直鏈C₁-C₅烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至L₁之任何碳。
12. 一種式(Ia)化合物：



其中：

A、B、C及D獨立地係N或CH；

X係CH或C；

Y係OH或O；

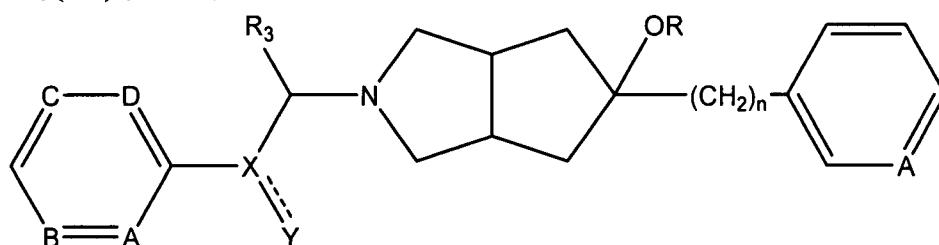
R₃係H或CH₃

n 為0、1或2；

R 係H、OH或F；且

R_1 係H或F。

13. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中A、B、C及D係CH。
14. 如請求項12或13之式(Ia)化合物，其中X與Y形成羰基。
15. 如請求項12或13之式(Ia)化合物，其中X係CH且Y係OH。
16. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 R_3 係H。
17. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 R 係H。
18. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 R 係OH。
19. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 n 為0。
20. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 n 為1。
21. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 n 為2。
22. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 R_1 係H。
23. 如請求項12之式(Ia)化合物，其中 R_1 係F。
24. 一種式(Ib)化合物：



(Ib)

其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

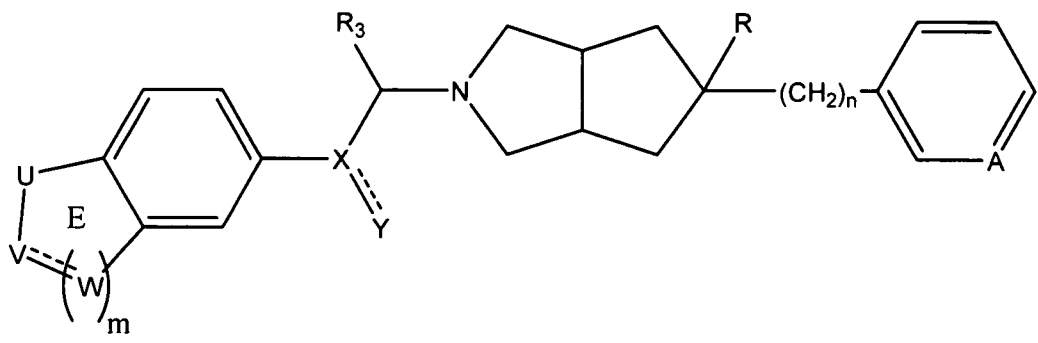
R_3 係H

n 為0、1或2；

R係H或CH₃；且

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基，

25. 一種式(Ic)化合物：



(Ic)

其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自O、S、C=O、N、NR_y或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

n為0、1或2；

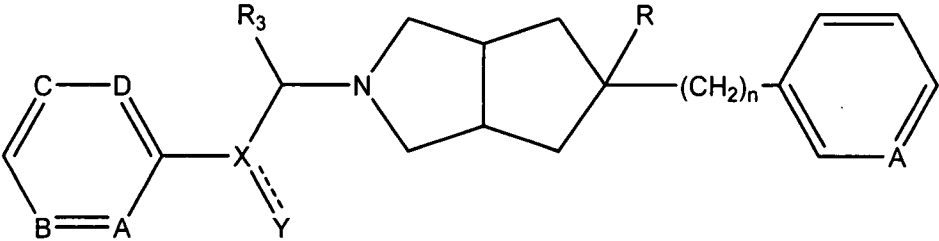
各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

26. 一種式(Id)化合物：



(Id)

其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

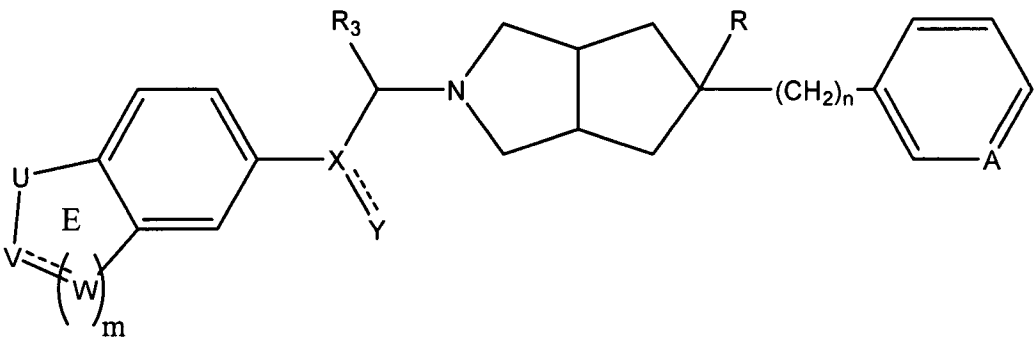
R₃係H；

n為0、1或2；

R係F；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基，

27. 一種式(Ie)化合物：



(Ie)

其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自O、S、C=O、N、NR_y或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

n為0、1或2；

各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

28. 如請求項1之式I化合物，其選自由以下組成之群

5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

5-(4-氟基苯基)-5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(4-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N,5-雙(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-(5-羥基-5-(鄰-甲苯基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺基)苯甲酸甲酯；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N,5-二苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基)胺基]苯甲酸甲酯；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-(2-甲基苯基)-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N,5-雙(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(4-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-羥基-5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-([5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯；

5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-([5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]羰基)胺基)苯甲酸甲酯；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氰基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-(4-第三丁基苯基)-N-(3-氯苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-苯基乙酮；

外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-苯基乙-1-酮；

外消旋-2-(2-羥基-2-苯基乙基)-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-(3-氟苯基)-2-{5-羥基-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-酮；

1-(3-氟苯基)-2-[5-羥基-5-(3-甲氧基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮；

外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-羟基苯基)乙-1-酮；

2-{5-羟基-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮；

外消旋-2-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-苯基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(5-羟基-5-苯基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙酮；

外消旋-2-(2-羟基-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)-5-苯基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-(第三丁基)苯基)-2-(2-羟基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[2-(3-氟苯基)-2-羟基乙基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(2-甲基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基]-5-(3-甲氧基苯基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-氟苄基)-2-{2-羟基-2-[3-(三氟甲基)苄基]乙基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-(2,4-二氯苄基)-2-羟基乙基]-5-(4-氟苄基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[2-羟基-2-(3-甲氧基苄基)乙基]-5-(3-甲氧基苄基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苄基)丙-2-基)-5-(3-甲氧基苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(4-氟苄基)-5-(4-氟苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苄基)-2-(吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苄基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苄基)-2-(吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-苄基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苄基)-2-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-(6-甲基吡啶-2-基)-5-苄基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(2-甲基苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-氟苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-第三丁基苄基)-2-(吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

5-(4-第三丁基苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-(1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-[5-(4-氟苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[5-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[5-羥基-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-[1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基]-5-(2-甲基苯基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(4-第三丁基苯基)-2-[1-羥基-1-(4-羥基苯基)丙-2-基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)(4-羥基苯基)甲酮；

3-(5-羥基-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

2-(3-羥基-3-(4-羥基苯基)丙基)-5-苯基八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2 N-(4-甲氧基苯基)-5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

N-(4-羥基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N,5-二苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

4-[(5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基)羰基]胺基]苯甲酸甲

酯；

N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氯苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(3-氰基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-(2,4-二甲基苯基)-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

5-苯基-N-(吡啶-3-基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

N-[(1R)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-甲醯胺；

1-(4-羥基苯基)-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

4-(1-羥基-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙基)苯酚；

外消旋-2-(5-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇；

外消旋-1-(3-甲氧基苯基)-2-{5-苯基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}乙-1-醇；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氯苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡

咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(2,4-二甲基苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-苯基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-N-(3-氰基苯基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(p-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(4-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-(三氟甲基)苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(2-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

(3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基-N-(間-甲苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八

氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮；

3-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)苯基)乙醯胺；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙

基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-羥基苯基)丙-2-酮；

N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)苯基)甲磺醯胺；

5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)二氫吲哚-2-酮；

6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯基)乙醯胺；

外消旋-N-(4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯基)甲磺醯胺；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)二氫吲哚-2-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-

2(1H)-基)乙醯基)嗒嗒-3(2H)-酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)嗒嗒-3(2H)-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(5-(苄氧基)吡嗪-2-基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-

2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(4-氟苄基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)乙酮；

2-(2-氟-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醚基)苯氧基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)吡啶-3-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(6-羟基吡啶-3-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(4-甲基苄基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羟基-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羟基乙基}吡啶-2-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-[(4-甲

基苯基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(2-甲基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(2-甲基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)-2-羥基乙基]-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡嗪-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡嗪-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(4-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-5-(3-甲氧

基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-((3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-甲氧基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟吡啶-3-醇；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-[(4-甲氧基苄基)甲基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

1-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-羥基-5-(3-甲氧基苄基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-(6-氟-5-羥基吡啶-2-基)-2-羥基乙基)-5-(3-甲氧基苄基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基嘧啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-2-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}嘧啶-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苄基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苄基)乙-1-酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苄基)甲基]-5-羥基-

八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇-3-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(環丙基甲基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-[(3,5-二甲基苯基)甲基]-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-(環己基甲基)-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

外消旋-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氯苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-羥基-5-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-(5-羥基-5-(噻吩-2-基甲基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-(5-(2-氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-

羟基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-2-(2-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基乙基)-5-(噻吩-2-基甲基)
八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-2-[2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-5-{{4-(三氟甲基)苯基}甲基}-八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-4-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-4-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羟基吡啶-2-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-羟基-5-(吡啶-2-基甲基)六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羟基-2-(5-羟基吡啶-2-基)乙基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-氟苄基)-5-羟基六氢环戊二烯并[c]吡咯-

2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-3-基)甲磺醯胺

外消旋-N-(6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-3-基)甲磺醯胺；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

2-(5-(2,4-二氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}吡啶-3-醇

2-[(3aR,5R,6aS)-5-[(2,6-二氟苄基)甲基]-5-羥基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-5-(2,4-二氟苄基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2-氯苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡

咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇

2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-二氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,6aS)-5-(2-氟吡啶-3-基)-2-(2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(3,4-二氟苄基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-(4-氟-2-甲基苄基)-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((S)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5R,6aS)-5-(4-氟苄基)-2-((R)-2-羥基-2-(5-羥基吡啶-2-基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

1-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-

基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酮；

1-([1,1'-聯苯]-3-基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-苯基苯基)乙-1-酮；

1-[4-(3-氟苯基)苯基]-2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-

基)-1-(3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4'-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-[5-羥基-5-(2-苯基乙基)-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-[4-(3-甲基苯基)苯基]乙-1-酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酮；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基)乙酮；

外消旋-(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-[2-羥基-2-(4-羥基苯基)丙基]-八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

氘化外消旋-(3aR,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

外消旋-N-(5-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-2-基)乙醯胺；

(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯；

N-(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙醯基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺；

外消旋-N-(5-(2-(5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-

基)-1-羥基乙基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-羥基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-(3aR,5r,6aS)-5-苄基-2-(2-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

(3aR,5R,6aS)-5-苄基-2-((R)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

(3aR,5S,6aS)-5-苄基-2-((S)-2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)八氫環戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-羥基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

(3aR,6aS)-5-苄基-N-(3-甲氧基苯基)六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺；

2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)丙-1-酮；

2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙-1-酮；

外消旋-6-(2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-羥基乙基)吡啶-3-醇；

2-{5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基}-1-(3-氟-4-羥基苯基)

乙-1-酮；

外消旋-4-(2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}-2-氟苯酚；

2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮氟苯酚；

外消旋-4-{2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}苯酚；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-4-{2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-羥基乙基}苯酚；

2-[(3aR,5S,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮；

2-[(3aR,5R,6aS)-5-苄基-八氫環戊二烯并[c]吡咯-2-基]-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙-1-酮；

外消旋-2-((3aR,6aS)-5-苄基六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇；

2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氫環戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-

基)-1-羟基乙基)苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

4-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

4-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)苯酚；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基乙基)-2-氟苯酚；

外消旋-2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮；

外消旋-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-苄基-5-氟六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-羟基丙基)苯酚；

外消旋-2-(5-羟基-5-苄乙基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮；

外消旋-2-(1-羟基-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)-5-苄乙基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-2-(2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-5-苄乙基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-醇；

外消旋-1-(4-羟基苯基)-2-[(5R)-5-(2-苄基乙基)-八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基]丙-1-酮；

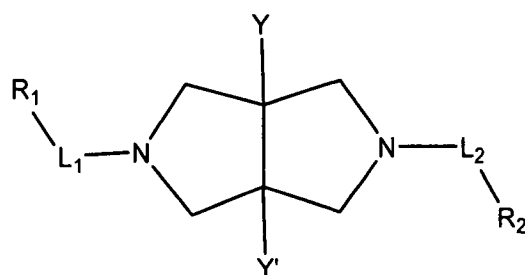
1-(4-羟基苯基)-2-(5-苄乙基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；

1-(4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄乙基六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮；及

1-(4-羟基苯基)-2-((3aR,5r,6aS)-5-苄乙基六氢环戊二烯并[c]吡

咯-2(1H)-基)丙-1-酮。

29. 一種式II化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L_1 係視情況經一或多個選自由H、OH、 OR_{10} 、 NH_2 、 NHR_{10} 及 $N(R_{10})(R_{10'})$ 組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈 C_1 - C_5 烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；或

L_1 係選自由-C(O)-、-C(O)- C_1 - C_3 伸烷基-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R_{10})-及鍵組成之群；

各 R_{10} 及 $R_{10'}$ 獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由OH、O- C_1 - C_5 烷基、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、OCO烷基及OC(O)O烷基組成之群之取代基取代之 C_1 - C_6 烷基，其中M係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由OH及O- C_1 - C_5 烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或 R_{10} 及 $R_{10'}$ 與其所連接之氮一起可形成雜環；

R_1 係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、O- R_{10} 、 $OPO_3^{-2}M_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、SH、S- R_{10} 、 C_1 - C_5 烷基、支鏈烷基、 NH_2 、 NHR_{10} 、 $N(R_{10})(NR_{10'})$ 及 $NHCOR_{10}$ 組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R_1 係環烷基；

Y及Y'獨立地係H、F或甲基；

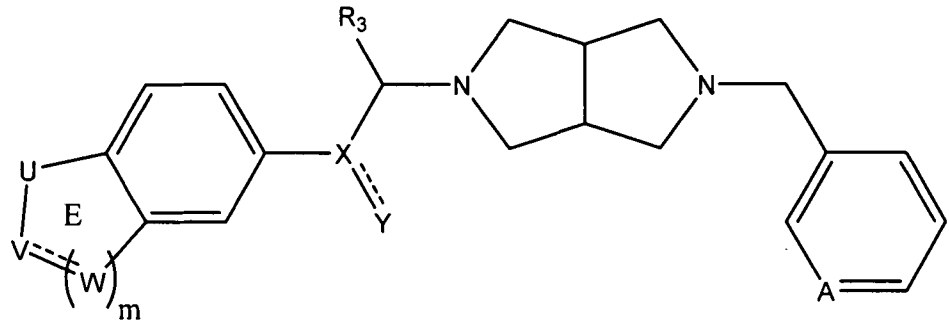
L₂係鍵、(CH₂)_n或(CHR₁₁)_n；

各R₁₁獨立地選自由H、-C₁-C₅伸烷基-、-CO-C₁-C₅伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R₂係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂NHR₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)(R_{10'})、-C(O)NH₂、-C(O)NR₁₀及-C(O)N(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代；且

n為1、2或3。

30. 一種式(IIa)化合物：



(IIa)

其中：

A獨立地係N或CR_x；

U係O、S、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

V係O、S、N、NR_y、C=O或C(R_x)_m；

各W獨立地選自由O、S、C=O、N、NR_y或C(R_x)_m；

-----係允許E環為部分或完全飽和之可選雙鍵；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；

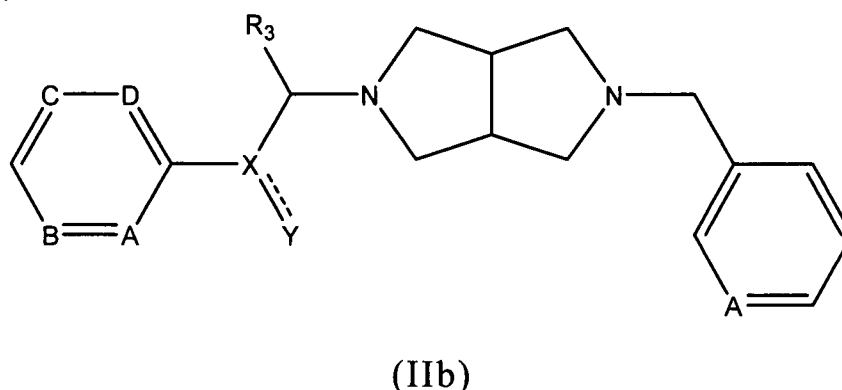
各m獨立地係1或2；

R係H、OH或CH₃；

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基；且

R_y係H或C₁₋₆烷基。

31. 一種式(IIb)化合物：



其中：

A、B、C及D獨立地係N或CR_x；

X係CH或C；

Y係OH或O；

R₃係H；且

R_x係H、C₁₋₆烷基、鹵素、-OH或-OC₁₋₆烷基，其中兩個R_x取代基可組合以形成5-6員雜環或雜芳基環系統。

32. 如請求項30之式(IIa)化合物，其中L₁係-C(O)-、-C(O)-C₁₋₃伸烷基-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-CONH-、-CON(R₁₀)-或鍵。

33. 如請求項29之式II化合物，其中L₁係經OH取代之C₁₋₂烷基或C₁₋₂支鏈烷基。

34. 如請求項29之式II化合物，其中L₁係-C(O)-C₁₋₃伸烷基-。

35. 如請求項29之式II化合物，其中L₂係鍵、(CH₂)_n或(CHR₁₁)_n且n為1。

36. 如請求項29之式II化合物，其中Y及Y'係H。

37. 如請求項29之式II化合物，其中Y及Y'係甲基。

38. 如請求項29之式II化合物，其選自由以下組成之群：

2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

外消旋-4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)苯酚；

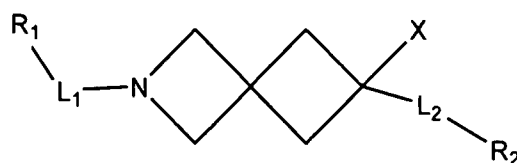
2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(5-羥基吡啶-2-基)乙酮；

外消旋-6-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)吡啶-3-醇；

2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-(3-氟-4-羥基苯基)乙酮；及

外消旋-4-(2-(5-苄基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-1-羥基乙基)-2-氟苯酚。

39. 一種式III化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑化物、水合物、互變異構物或立體異構物

其中：

L₁係視情況經一或多個選自由H、OH、OR₁₀、NH₂、NHR₁₀及N(R₁₀)(R₁₀')組成之群之取代基取代之直鏈或支鏈C₁-C₅烷基，前提條件為至多一個氧或氮連接至任何碳；或

L₁係選自由-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)-C₁-C₃伸烷基-、-S(O)₂-、

-S(O)₂NH-、-C(O)NH-、-C(O)NR₁₀-及鍵組成之群；

各R₁₀及R_{10'}獨立地選自由以下組成之群：H；視情況經一或多個選自由OH、O-C₁-C₅烷基、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、OC(O)烷基及OC(O)O烷基組成之群之取代基取代之C₁-C₆烷基，其中M係單價金屬陽離子；及視情況經一或多個選自由OH及O-C₁-C₅烷基組成之群之取代基取代之環烷基，前提條件為至多一個氧連接至任何碳；或R₁₀及R_{10'}與其所連接之氮一起可形成雜環；

R₁係芳基或雜芳基，其二者均視情況經一或多個選自由OH、CN、鹵素、O-R₁₀、OPO₃⁻²M₂、OP(O)(OH)₂、SH、S-R₁₀、C₁-C₅烷基、支鏈烷基、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(NR_{10'})及NHCOR₁₀組成之群之取代基取代，其中M係單價金屬陽離子；或

R₁係直鏈或支鏈C₁-C₆烷基或環烷基；

X係選自由H、鹵素、OH、O-C₁-C₆烷基、O-支鏈烷基、C₁-C₅直鏈烷基及C₁-C₅支鏈烷基組成之群；

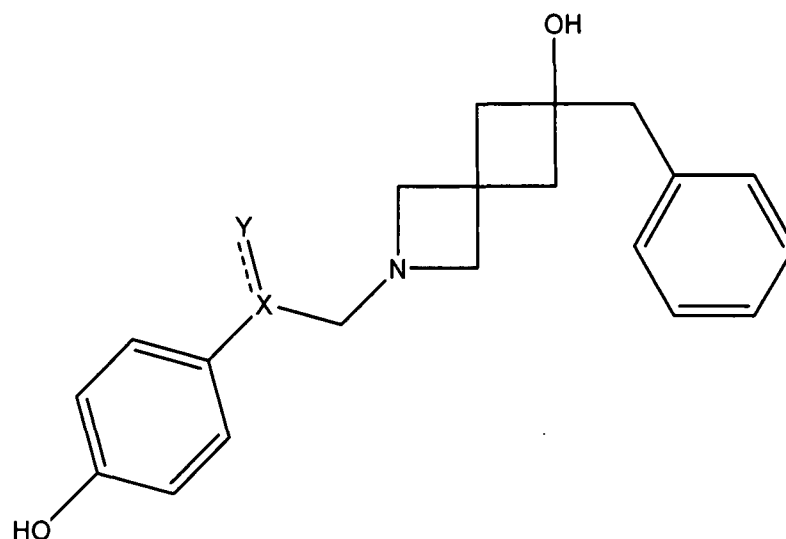
L₂係-(CH₂)_n-或-(CHR₁₁)_n-、或鍵；

各R₁₁獨立地選自由H、-C₁-C₅伸烷基-、-CO-C₁-C₅伸烷基-及-伸烷基-CO-伸烷基-組成之群；

R₂係苯基、萘基、雜芳基或雙環雜芳基，其各自視情況經一或多個選自由鹵素、OH、OR₁₀、CN、NH₂、NHR₁₀、N(R₁₀)(R_{10'})、SH、SR₁₀、-S(O)R₁₀、-S(O)₂R₁₀、-S(O)₂NHR₁₀、-S(O)₂N(R₁₀)(R_{10'})、-C(O)NH₂、-C(O)NHR₁₀及CON(R₁₀)(R_{10'})組成之群之取代基取代；且

n為1、2或3。

40. 一種式(IIIa)化合物：



(IIIa)

其中：

X係CH或C；且

Y係OH或O；

41. 如請求項39之式III化合物，其中 L_1 係經OH取代之直鏈或支鏈 C_1 - C_5 烷基。
42. 如請求項39之式III化合物，其中 L_1 係-C(O)- C_1 - C_3 伸烷基-。
43. 如請求項39之式III化合物，其中 L_1 係-C(O)O-。
44. 如請求項39之式III化合物，其中 L_2 係鍵。
45. 如請求項39之式III化合物，其中 L_2 係 $(CH_2)_n$ 或 $(CHR_{11})_n$ 且 n 為1。
46. 如請求項39之式III化合物，其中 L_2 係 $(CH_2)_n$ 或 $(CHR_{11})_n$ 且 n 為2。
47. 如請求項39之式III化合物，其中 R_2 係苯基。
48. 如請求項39之式III化合物，其中 R_2 係經OH、 OR_{10} 或CN取代之苯基。
49. 如請求項39之式III化合物，其中 R_1 係 C_1 - C_6 烷基或環烷基。
50. 如請求項39之式III化合物，其中 R_1 係 C_1 - C_6 烷基。
51. 如請求項39之式III化合物，其中 R_1 係經OH取代之芳基。
52. 如請求項39之式III化合物，其中 R_1 係經OH取代之苯基。
53. 如請求項39之式III化合物，其中 R_1 係經OH取代之雜芳基。

54. 如請求項39之式III化合物，其選自由以下組成之群：

2-(6-苄基-6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-1-(4-羥基苯基)乙酮；

及

外消旋-6-苄基-2-(2-羥基-2-(4-羥基苯基)乙基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-醇。

55. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至54中任一項之化合物。

56. 一種如請求項1至54中任一項之化合物或如請求項55之醫藥組合物在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療由NR1/NR2B受體介導之疾病。

57. 如請求項1至13及16至54中任一項之化合物，其用於製造用於治療由NR1/NR2B受體介導之疾病之藥劑。

58. 如請求項1至13及16至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療由NR1/NR2B受體介導之疾病。