



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102010298 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 201010527570. 8 *A61P 1/00* (2006. 01)
 (22) 申请日 2004. 04. 15 *A61P 9/10* (2006. 01)
 (30) 优先权数据 *A61P 7/00* (2006. 01)
 60/463, 216 2003. 04. 15 US *A61P 17/06* (2006. 01)
 (62) 分案原申请数据 *A61P 37/06* (2006. 01)
 200480016607. 3 2004. 04. 15 *A61P 3/10* (2006. 01)
 (71) 申请人 阿奎诺克斯药物公司 *A61P 9/00* (2006. 01)
 地址 加拿大不列颠哥伦比亚省 *A61P 17/00* (2006. 01)
 (72) 发明人 J·R·雷蒙德 韩康 周园林 *A61P 11/06* (2006. 01)
 何月华 B·诺伦 J·G·K·伊 *A61P 37/08* (2006. 01)
 (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专 *A61P 11/02* (2006. 01)
 利商标事务所 11038
 代理人 李华英

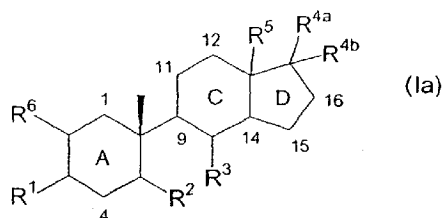
(51) Int. Cl.
C07C 35/21 (2006. 01)
C07C 215/42 (2006. 01)
A61K 31/047 (2006. 01)
A61K 31/133 (2006. 01)
A61P 29/00 (2006. 01)
A61P 19/02 (2006. 01)

权利要求书 9 页 说明书 115 页

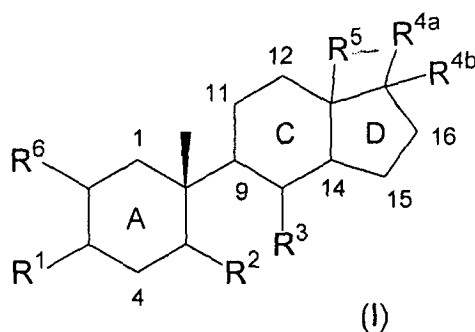
(54) 发明名称
 作为药物活性剂的茛衍生物

(57) 摘要

本文公开了通式 (Ia) 的化合物及其它茛衍生物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 和 R^6 如本文所定义。还公开了含有所述化合物的药物组合物和这些化合物的使用方法。



1. 作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的通式 (I) 的化合物或分离或混合物形式的其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体药物：



其中：

A、C 或 D 环独立地为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的；

C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被如下取代基中的两个取代，所述的取代基独立地选自：氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ，条件是 C4 不被两个甲基取代；

C9 和 C14 各自独立地被氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ 取代；

R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$ ；

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键； R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

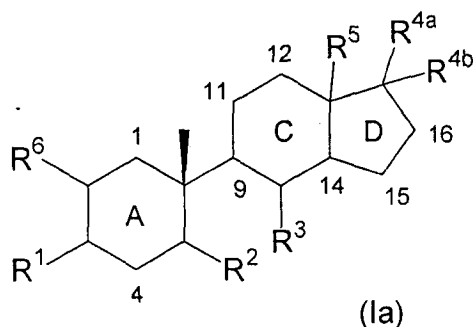
R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

2. 权利要求 1 所述的化合物，具有如下通式 (Ia)：



其中：

A、C 或 D 环独立为完全饱和或部分饱和的；

C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被两个氢取代；

C9 和 C14 各自独立地被氢取代；

R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$ ；

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

4. 权利要求 3 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^8-OR^7$ ；

R^3 选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任取代的芳烷基、任取代的芳烯基、任取代的杂环基烷基、任取代的杂芳基烷基=和任取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任取代的环烷基、任取代的环烷基烷基、任取代的芳基、任取代的芳烷基、任取代的杂环基烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

5. 权利要求 4 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^8-OR^7$ ；

R^3 为 $-R^8-OR^7$ ；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基；

R^6 为氢；

R^7 各自独立地选自氢、烷基、取代的芳基或任取代的芳烷基组成的组；且

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组。

6. 权利要求 5 所述的化合物，其为：

5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-茚。

7. 权利要求 4 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^8-OR^7$ ；

R^3 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键； R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任取代的环烷基、任取代的环烷基烷基、任取代的芳基、任取代的芳烷基、任取代

的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

8. 权利要求 7 所述的化合物，选自下列化合物组成的组：

5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茚，氯化铵盐；

5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1 β -(丙烯-2-基)八氢茚；

5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1 β -(丙烯-2-基)八氢茚，乙酸铵盐。

9. 权利要求 3 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

R^3 选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

10. 权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

R^3 为 $-R^8-OR^7$ ；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取

代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

11. 权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$ ；

R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

R^3 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C 14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

12. 权利要求 2 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-N(R^7)_2$ ；

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

13. 权利要求 4 所述的化合物，其中：

R^1 为 $-OR^7$;

R^2 为 $-R^8-OR^7$;

R^3 为 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组;

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组; 且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

14. 权利要求 3 所述的化合物, 其中:

R^1 为 $-OR^7$;

R^2 选自下列基团组成的组: $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基;

R^3 为 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-OC(O)R^9$;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组;

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组; 且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

15. 权利要求 4 所述的化合物, 其中:

R^1 为 $-OR^7$;

R^2 为 $-R^8-OR^7$;

R^3 为杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的杂芳基链烯基;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

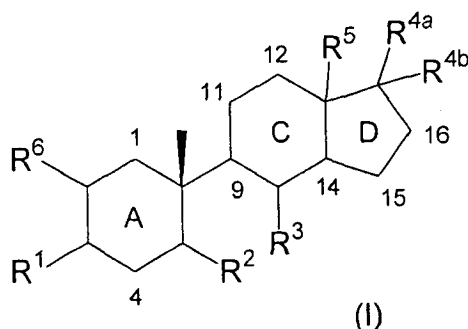
R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

16. 药物组合物，包括药物可接受的赋形剂和作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的权利要求 (I) 的化合物或分离或混合物形式的其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体药物：



其中：

A、C 或 D 环独立地为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的；

C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被如下取代基中的两个取代，所述的取代基独立地选自：氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ，条件是 C4 不被两个甲基取代；

C9 和 C14 各自独立地被氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ 取代；

R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$ ；

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

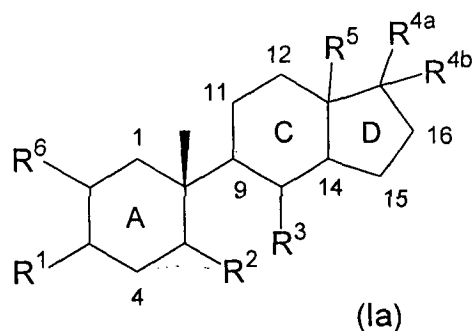
R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

17. 权利要求 16 所述的药物组合物, 其中通式 (I) 的化合物为通式 (Ia) 的化合物:



其中:

A、C 或 D 环独立地为完全饱和或部分饱和的;

C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被两个氢取代;

C9 和 C14 各自独立地被氢取代;

R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$;

R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组: $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基烷基和任选取代的杂芳基链烯基;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组;

R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组; 且

R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

18. 用于治疗哺乳动物炎症病症或疾病的作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的根据权利要求 1-15 任意一项的通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

19. 权利要求 18 所述的化合物, 其中所述的炎症病症或疾病选自下列疾病组成的组: 关节炎、大脑炎症、炎症肠病、肠易激综合征、缺血-再灌注损伤、结节病、牛皮癣、组织/器官移植、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、I 型青少年糖尿病、脉管炎、动脉粥样硬化、心肌病、自身免疫性心肌炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病。

20. 作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的根据权利要求 1-15 任意一项的通式 (I) 的化合物或其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体

药物用于制备治疗哺乳动物炎症病症或疾病的药物的用途。

21. 权利要求 20 所述的用途，其中所述的炎症病症或疾病选自下列疾病组成的组：关节炎、大脑炎症、炎性肠病、肠易激综合征、缺血－再灌注损伤、结节病、牛皮癣、组织 / 器官移植、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、I 型青少年糖尿病、脉管炎、动脉粥样硬化、心肌病、自身免疫性心肌炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病。

作为药物活性剂的茛衍生物

[0001] 本申请是申请号为 200480016607.3 (PCT/CA2004000566)、申请日为 2004 年 4 月 15 日、发明名称为“作为药物活性剂的茛衍生物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及茛衍生物、使用所述衍生物的方法和含有它们的药物组合物。

背景技术

[0003] 正常的炎症反应是对侵入的微生物或包括免疫系统细胞的组织损伤的必要局部宿主反应。炎症反应使得身体可以特异性识别和消除侵入的生物体和 / 或修复组织损伤。炎症的典型体征包括发红（红斑）、肿胀（水肿）、疼痛和损伤部位上产热增加（血碳（质）正常（pyrema））。炎症部位上的许多急性改变直接或间接归因于对这种反应而言固有的白细胞（例如中性白细胞、嗜酸性细胞、淋巴细胞、单核细胞）大量流入。组织中的白细胞浸润和蓄积导致其活化且随后释放炎症介体，诸如：例如 LTB_4 、前列腺素、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-8 、 IL-5 、 IL-6 、组胺、蛋白酶和活性氧簇。

[0004] 正常的炎症对反应中涉及各细胞类型而言是在几种水平上受到紧密控制的高度调节的过程。例如，促炎细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 的表达在基因表达、翻译、翻译后修饰和来自细胞膜的成熟形式释放水平上受到控制。促炎反应一般受到内源性抗炎机制的抵抗，诸如产生 IL-10 或 IL-4 。正常炎症反应的特征在于它实际上是暂时的且随后是使组织返回其先前情况的状态的消退期（resolution phase）。认为消退期涉及抗炎机制例如 IL-10 的增量调节以及促炎过程的减量调节。

[0005] 炎性疾病在炎症应以适宜和 / 或不以正常方式消退的形式启动时发生，并持续进行且导致慢性炎症状态。疾病还可能涉及干扰导致将宿主蛋白（抗原）识别为外来物的细胞免疫反应。此时，炎症反应在具有效应细胞靶向特异性器官或组织的宿主组织处受到误导，通常导致不可逆的损害。自身免疫病的自身识别方面通常反映为特征在于疾病状态中的特定 T-细胞受体（TCR）亚型的 T-细胞亚群克隆扩充。炎性疾病的特征通常还在于 T-辅助细胞（Th）亚群（即 Th1 细胞与 Th2 细胞）水平失衡。炎性疾病可以为系统性的（例如狼疮）或局限至特定组织或器官（例如哮喘）且可以影响庞大人群并对社会造成经济负担。最常见和最成问题的炎性疾病的实例为哮喘、多发性硬化、类风湿性关节炎、炎性肠病、牛皮癣和特应性皮炎。

[0006] 目的在于炎性疾病的治疗策略通常属于两类之一：(a) 疾病状态中增量调节的过程的减量调节；或 (b) 受侵害细胞或组织中抗炎途径的增量调节。目前临床上使用的大部分方案属于第一类。其中的某些实例为皮质甾类和非类固醇类消炎药（NSAIDs）。

[0007] 已经阐明了干扰炎性疾病的许多组织、细胞和生化过程且这使得研发模拟疾病状态的实验模型或试验成为可能。这些试验和模型能够筛选和选择在相关炎性疾病中具有合理治疗功效可能性的化合物。尽管使用了这些模型，但是尚未发现针对许多炎性疾病的有效药物。对有效阻止或逆转疾病状态或病理情况的疾病发展的治疗剂存在显著需

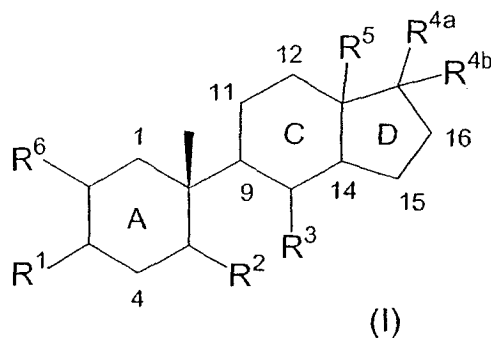
求, 所述的疾病状态或病理情况诸如哮喘、慢性阻塞性肺病、多发性硬化、牛皮癣和炎性肠病。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的化合物用作抗炎药。

[0010] 因此, 本发明在第一个方面中提供了作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的通式 (I) 的化合物或分离或混合物形式的其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体药物:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] A、C 或 D 环独立地为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的;

[0014] C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被如下取代基中的两个取代, 所述的取代基独立地选自: 氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$, 条件是 C4 不被两个甲基取代;

[0015] C9 和 C14 各自独立地被氢、烷基、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ 取代;

[0016] R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$;

[0017] R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组: $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基;

[0018] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

[0019] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

[0020] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉;

[0021] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

[0022] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

[0023] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

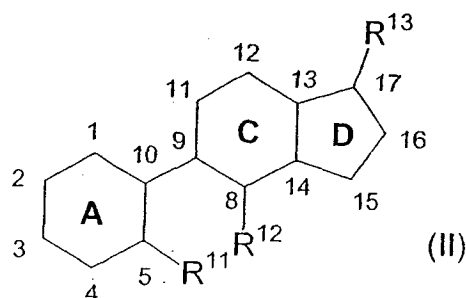
[0024] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组;

[0025] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组; 且

[0026] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0027] 本发明在另一个方面中提供了作为单一立体异构体、立体异构体混合物或作为立体异构体的外消旋混合物的通式 (II) 的化合物或分离或混合物形式的其药物上可接受的盐、溶剂合物或前体药物：

[0028]



[0029] 其中：

[0030] A、C 或 D 环独立地为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的；

[0031] C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被如下基团取代：

[0032] (a) 下列基团之一： $=O$ 、 $=C(R^{14})_2$ 、 $=C=C(R^{14})_2$ 、 $-[C(R^{14})_2]_n-$ (其中 n 为 2-6) 和 $-O-[C(R^{14})_2]_m-O-$ (其中 m 为 1-6)；或

[0033] (b) 下列基团中的两个，它们独立地选自： $-R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 和 $-N(R^{16})_2$ ；

[0034] C3 被下列基团中的两个取代，所述的基团独立地选自： $-R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 和 $-N(R^{16})_2$ ；

[0035] C5、C8、C9、C10、C13、C14 和 C17 各自独立地任选被下列基团之一取代： $-R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 和 $-N(R^{16})_2$ ；

[0036] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $=O$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 和 C_{1-30} 有机部分组成的组；

[0037] R^{13} 为 $-R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $=C(R^{14})_2$ 、 $=C=C(R^{14})_2$ 、 $-[C(R^{14})_2]_n-$ (其中 n 为 2-5) 或 $-O-[C(R^{14})_2]_m-O-$ (其中 m 为 1-5)；

[0038] R^{14} 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-30} 有机部分，其中两个成对的 R^{14} 基团可以一起形成含有它们所连接的碳的环；

[0039] R^{15} 各自独立地选自下列基团组成的组：氢；氧保护基，使得 $-OR^{15}$ 为被保护的羟基；离去基团引发剂，使得 $-OR^{15}$ 为离去基团；和可以任选含有至少一个选自硼、卤素、氮、氧、磷、硅和硫组成的组的杂原子的 C_{1-30} 有机部分，其中邻位 $-OR^{15}$ 基团与它们所连接的碳一起可以形成保护邻位羟基的环状结构，且其中成对的 $-OR^{15}$ 基团与它们所连接的碳一起可以形成保护羰基的环状结构；

[0040] R^{16} 各自独立地选自氢、 $-OR^{17}$ 、氧 (以便形成硝基或肟基) 和可以任选含有至少一个选自硼、卤素、氮、氧、磷、硅和硫组成的组的杂原子的 C_{1-30} 有机部分；或

[0041] 两个 R^{16} 基团与它们所连接的氮一起形成杂环；且

[0042] R^{17} 各自独立地选自氢和 C_{1-30} 烷基；

[0043] 但条件是：

[0044] (1) C4 不能被两个甲基取代；

[0045] (2) R^{13} 不能为 $=O$ 或 6-甲基庚-2-基；

[0046] (3) 当 C17 被氢取代时， R^{13} 不能为 $-OH$ 或 $-OC(O)R$ ，其中 R 为甲基、乙基、

苯基或环己基；

[0047] (4) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 是 $=O$ ，且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)H$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$ ；

[0048] (5) 当 C1、C2、C4、C11、C12 和 C15 各自被两个氢取代，C16 被氢和羟基取代，C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代，C3 被氢和羟基取代， R^{11} 是 $=O$ ，且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)OH$ 或 $-CH_2C(O)OCH_3$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HNHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$ 或 $-C(CH_3)H-R$ （其中 R 为 5-甲基哌啶-2-基）；

[0049] (6) 当 C1、C2、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C4 被两个氢取代或 C4 为与 C3 结合的双键、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 是 $=O$ ，且 R^{12} 为 $-CH_2CN$ 时， R^{13} 不能为 $-C(O)OCH_3$ ；

[0050] (7) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 是 $=O$ ，且 $R^{12} = CHC(O)H$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCHCHC(CH_3)HC(CH_3)_2H$ ；

[0051] (8) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 是 $=O$ ，且 R^{12} 为 $-CH_2CH_3$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HOC(O)CH_3$ ；

[0052] (9) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C5、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为羟基，且 R^{12} 为 $=CHCH_2OH$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$ 或 $-C(CH_3)HCHCHC(CH_3)HC(CH_3)_2H$ ， $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2)C(CH_3)_2H$ 或 $-C(CH_3)HCHC[CH_2C(CH_3)_2H]H$ ；

[0053] (10) 当 C1、C2、C4、C11、C12 和 C15 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代，C16 被两个氢取代或被一个氢和羟基取代， R^{11} 为羟基，且 R^{12} 为 $-CH_2CH_2OH$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$ 、 $-C(CH_3)HCH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 或 $-C(CH_3)H-R$ （其中 R 为 5-甲基哌啶-2-基）；

[0054] (11) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为羟基，且 R^{12} 为 $-CH_2CH_3$ 时， R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$ 或 $-C(OH)HCH_3$ ；

[0055] (12) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和羟基取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为羟基，且 R^{12} 为 $-CHCH_2$ 时， R^{13} 不能为 $-C(OH)HCH_3$ ；

[0056] (13) 当 C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C2 被氢和羟基取代，C3 被氢和羟基取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为 $-C(O)OH$ ，且 R^{13} 为 $-C(CH_3)HC(OH)HC(OH)HC(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$

时, R^{12} 不能为 $-CH_2SH$ 或 $-CH_2SSCH_2R$ (其中 R 为氢或 C_{1-30} 有机部分);

[0057] (14) 当 $C1$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C2$ 被两个氢或被氢和羟基取代, $C3$ 被氢和羟基取代, $C5$ 、 $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-C(O)OH$ 或 $-CH_2OH$, 且 R^{12} 为 $-CH_2OH$ 时, R^{13} 不能为 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)HC(OH)HC(OH)HC(CH_3)HC(CH_3)_2H$ 或 $-C(CH_3)HC(OH)HC(OH)HC(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0058] (15) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C11$ 、 $C12$ 和 $C15$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被氢和羟基取代, $C4$ 被氢和甲基或被两个氢取代, $C5$ 和 $C9$ 各自被氢取代, $C8$ 和 $C14$ 各自被氢或各自被甲基取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, $C16$ 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, R^{11} 为 $-C(O)H$, 且 R^{12} 为 $-C(O)H$ 时, R^{13} 不能为 $=C[C(O)OH]CH_2CH_2CHC(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$;

[0059] (16) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被氢和羟基取代, $C5$ 、 $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, $C12$ 被氢和羟基取代, R^{11} 为 $-CH_2C(O)OH$ 或 $-CH_2C(O)OCH_3$, 且 R^{12} 为 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_3$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OH$;

[0060] (17) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被氢和羟基取代, $C5$ 、 $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$, 且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)OH$ 或 $-CH_2C(O)OCH_3$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OH$;

[0061] (18) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被氢和羟基取代, $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, $R^{11} = NNHC(NH)NH_2$, 且 R^{12} 为 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)NNHC(NH)NH_2$;

[0062] (19a) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 和 $C12$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被 $=O$ 取代, $C8$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C9$ 被氢或羟基取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, $C15$ 被两个氢取代或 $C15$ 被氢取代且与 $C16$ 双键结合, $C16$ 被氢或羟基取代且与 $C15$ 双键结合或 $C16$ 被 $=CH_2OH$ 取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $=CHC(O)OH$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HC(O)CH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0063] (19b) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 和 $C12$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被 $=O$ 取代, $C8$ 和 $C14$ 一起双键结合, $C9$ 被羟基取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, $C15$ 被氢取代且与 $C16$ 双键结合, $C16$ 被甲氧基取代且与 $C15$ 双键结合, $C17$ 被氢取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)OCH_3$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HC(O)CH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0064] (20) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被 $=O$ 取代, $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 和 $C13$ 各自被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2CN$ 时, R^{13} 不能为 $-C(O)NHR$ (其中 R 为 5-三氟甲基-2-叔丁基苯基) 或 $-C(O)OCH_3$;

[0065] (21) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被 $=O$ 取代, $C8$ 、 $C9$ 、 $C14$ 和 $C17$ 各自被氢取代, $C10$ 被甲基或 $-CH_2OC(O)H$ 取代, $C13$ 被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2I$ 时, R^{13} 不能为 $-C(O)CH_3$;

[0066] (22) 当 $C1$ 、 $C2$ 、 $C4$ 、 $C11$ 、 $C12$ 、 $C15$ 和 $C16$ 各自被两个氢取代, $C3$ 被 $=$

O 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-C(O)OH$, 且 R^{12} 为 $-C(O)OH$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OH$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2CH_3$;

[0067] (23) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被 $=O$ 取代, C5、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-CN$, 且 R^{12} 为 $=O$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCHCHC(CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0068] (24) 当 C1、C2、C4、C12 和 C15 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9 和 C14 各自被氢取代, C11 被两个氢、氢和羟基或氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C16 被两个氢或 $=CH_2$ 取代, C17 被氢、羟基或 $-OC(O)CH_3$ 取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)OH$ 时, R^{13} 不能为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、环戊酮、 $-C(CH_3)HOC(O)R$ (其中 R 为苯基)、 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$ 或 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0069] (25) 当 C1、C2、C4、C11、C12 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8 和 C9 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, C14 被甲基或 $-OC(O)CH_3$ 取代, C15 被两个氢或 $=O$ 取代, C17 被氢或 $-OC(O)CH_3$ 取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2C(O)H$ 时, R^{13} 不能为 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 或 $-CH_3$;

[0070] (26) 当 C1、C2、C4、C11、C12 和 C15 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9 和 C14 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, C16 被两个氢取代或与 C17 形成双键, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2CN$ 时, R^{13} 不能为 $-C(O)CH_3$;

[0071] (27) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 被氢或 $-CH_2C(O)OH$ 取代, C13 被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2I$ 或 $-CH_2C(O)OCH_3$ 时, R^{13} 不能为 $-C(O)CH_3$;

[0072] (28) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 被氢或 $-CH_2C(O)OH$ 取代, C13 被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2I$ 、 $-CHCH_2$ 、 $-CCH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HOC(O)CH_3$;

[0073] (29) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2NCO$ 、 $-CH_2C(O)N_3$ 或 $-C(O)OH$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$;

[0074] (30) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C8、C9 和 C14 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, C17 被 $-OC(O)CH_3$ 取代, R^{11} 为 $=O$, 且 R^{12} 为 $-CH_2CHNHR$ (其中 R 为 2, 4-二硝基苯基) 时, R^{13} 不能为 $-CH_3$;

[0075] (31) 当 C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C2 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C3 被氢和 $-OC(O)CH_3$ 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-C(O)OH$, 且 R^{12} 为 $-C(O)H$ 时, R^{13} 不能为 $-C(CH_3)HCH_2CH_2CH_2CH_3$;

[0076] (32) 当 C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C2 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, 且 R^{12} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{R}$ (其中 R 为氢或 C_{1-30} 有机部分)、 $-\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

[0077] (33) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 且 R^{12} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

[0078] (34) 当 C1、C2、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C4 被氢和甲基取代, C5、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, 且 R^{12} 为 $=\text{O}$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

[0079] (35) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, 且 R^{11} 和 R^{12} 均为 $-\text{CHNOCH}_3$ 或 $-\text{CHNOCH}_2\text{CH}_3$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

[0080] (36) 当 C1、C2、C4、C11、C12 和 C15 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, C16 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 取代, R^{11} 为 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, 且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HR}$ (其中 R 为 5-甲基-1-乙酰基哌啶-2-基);

[0081] (37) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和三异丙基甲硅烷氧基取代, C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $=\text{O}$, 且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}_3$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

[0082] (38) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和三异丙基甲硅烷氧基取代, C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $=\text{O}$, 且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

[0083] (39) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和三异丙基甲硅烷氧基取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 和 R^{12} 均为 $-\text{CHNOCH}_3$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

[0084] (40) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ (其中 R 为 4-硝基苯基或 3, 5-二硝基苯基) 取代, C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-\text{OH}$, 且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$ (其中 R 为 4-硝基苯基或 3, 5-二硝基苯基) 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$ (其中 R 为 4-硝基苯基或 3, 5-二硝基苯基) 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

[0085] (41) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代, C3 被氢和 $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 取代, C5、C9、C14 和 C17 各自被氢取代, C10 和 C13 各自被甲基取代, R^{11} 为 $-\text{CN}$, 且 R^{12} 为 $-\text{OH}$ 或 $=\text{O}$ 时, R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCHCHC}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

[0086] (42) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 取代，C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为 $=\text{O}$ ，且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 时， R^{13} 不能为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0087] (43) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被 $=\text{NNHR}$ （其中 R 为 2, 4-二硝基苯基）取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代，且 R^{11} 和 R^{12} 均为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 时， R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；

[0088] (44) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和 $-\text{OCH}_2\text{R}$ （其中 R 为苯基）取代，C5、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ，且 R^{12} 为 $=\text{O}$ 时， R^{13} 不能为 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ ；

[0089] (45) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和 $-\text{CH}_3$ 取代，C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为 $=\text{O}$ ，且 R^{12} 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 时， R^{13} 不能为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；和

[0090] (46) 当 C1、C2、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自被两个氢取代，C3 被氢和 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 取代，C5、C8、C9、C14 和 C17 各自被氢取代，C10 和 C13 各自被甲基取代， R^{11} 为羟基，且 R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 时， R^{13} 不能为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0091] 本发明的另一个方面中提供了药物组合物，它包括药物上可接受的赋形剂和如上所述的通式 (I) 的化合物或 (II) 的化合物。

[0092] 本发明的另一个方面中提供了治疗哺乳动物炎症病症或疾病的方法，该方法包括对需要的哺乳动物给予治疗有效量的如上所述的通式 (I) 的化合物或 (II) 的化合物。

[0093] 发明详述

[0094] 本发明提供了用于治疗 and / 或预防各种疾病情况的药物组合物和方法。例如，本发明在一个方面中提供了治疗哺乳动物、优选人的炎症的方法。该方法包括对需要的哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物或其药物上可接受的盐或有效量的药物组合物，该药物组合物含有本发明的化合物或其药物上可接受的盐。

[0095] 在进一步详细描述本发明前，提供具有如下定义的本文使用的某些定义且还列出了本文所用的某些约定。

[0096] 术语的定义

[0097] 除非上下文中另有说明，本文所用的单数形式“一种 (a)”、“一种 (an) (and)”和“所述的 (the)”包括复数的涉及对象。例如，“一种化合物”指的是一种或多种这类化合物，而“所述的酶”包括本领域技术人员公知的特定酶以及其它族成员及其等效物。除非有相反的说明，本说明书和待批权利要求中所用的下列术语具有指定的含义。

[0098] “烷基”指的是仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，它们不含不饱和性，带有 1-7 个碳原子且通过单键与分子的剩余部分连接；例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基（异-丙基）、正-丁基、正-戊基、1, 1-二甲基乙基（叔丁基）等。

[0099] “链烯基”指的是仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，它们含有至少一个双键，带有 2-7 个碳原子且通过单键与分子的剩余部分连接；例如乙烯基、丙-1-烯

基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1, 4-二烯基等。

[0100] “炔基”指的是仅由碳和氢原子组成的直链或支链炔链基团，它们含有至少一个三键，带有 2-7 个碳原子且通过单键与分子的剩余部分连接；例如乙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、戊-2-炔基、戊-1, 4-二炔基等。

[0101] “芳基”仅由氢和碳组成且含有 6-19 个碳原子的芳族单环或多环烃环系，其中所述的环系可以为部分或完全饱和的。芳基包括，但不限于诸如茚基、苯基和萘基 这类基团。除非本说明书中另有说明，术语“芳基”或前缀“芳-”（诸如在“芳烷基”中）指的是包括任选被一个或多个取代基取代的芳基，所述的取代基选自下列基团组成的组：烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ （其中 t 为 1-2）、 $-R^8-S(O)_pOR^9$ （其中 p 为 1-2）、 $-R^8-S(O)_tR^9$ （其中 t 为 0-2）和 $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ （其中 p 为 1-2），其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自如上述发明概述中所定义。

[0102] “芳烷基”指的是通式 $-R_aR_b$ 的基团，其中 R_a 为如上述所定义的烷基且 R_b 为一个或多个如上述所定义的芳基，例如苄基、二苯基甲基等。芳基可以任选如上所述被取代。

[0103] “芳链烯基”指的是通式 $-R_cR_b$ 的基团，其中 R_c 为如上述所定义的链烯基且 R_b 为一个或多个如上述所定义的芳基，它们可以任选如上所述被取代。

[0104] “亚烷基 (Alkylene)”和“亚烷基链”指的是仅由碳和氢原子组成的连接分子剩余部分与基团的直链或支链二价烃链，它们不含不饱和性且带有 1-7 个碳原子；例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正-亚丁基等。亚烷基链可以与分子的剩余部分连接且通过链内的任意两个碳与基团连接。

[0105] “亚链烯基”和“亚链烯基链”指的是连接分子的剩余部分与基团、仅由碳和氢组成、含有至少一个双键且带有 2-7 个碳原子的直链或支链二价烃链，例如亚乙烯基、亚丙烯基、正-亚丁烯基等。亚链烯基链通过单键与分子的剩余部分连接且通过双键或单键与基团连接。亚链烯基链与分子剩余部分和基团的连接点可以通过链内的任意两个碳。

[0106] “烷叉 (Alkylidene)”指的是仅由碳和氢组成、含有至少一个双键、带有 1-7 个碳原子且通过双键与分子的剩余部分连接的直链或支链烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正-亚丁基等。

[0107] “环烷基”指的是仅由碳和氢原子组成、带有 3-10 个碳原子且为饱和的并通过单键与分子的剩余部分连接的稳定单环或双环烃基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘基等。除非本说明书中另有具体说明，术语“环烷基”指的是包括任选被一个或多个取代基取代的环烷基，所述的取代基独立地选自下列基团组成的组：烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ （其中 t 为 1-2）、 $-R^8-S(O)_pOR^9$ （其中 p 为 1-2）、 $-R^8-S(O)_tR^9$ （其中 t 为 0-2）和 $-R^8-S(O)$

$pN(R^9)_2$ (其中 p 为 1-2), 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自如上述发明概述中所定义。

[0108] “环烷基烷基”指的是通式 $-R_aR_d$ 的基团, 其中 R_a 为如上述所定义的烷基且 R_d 为如上述所定义的环烷基。所述的烷基和环烷基可以任选如上所述被取代。

[0109] “卤素”指的是溴、氯、氟或碘。

[0110] “卤代烷基”指的是如上述所定义的被一个或多个卤素基团取代的烷基, 例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。

[0111] “卤代链烯基”指的是如上述所定义的被一个或多个卤素基团取代的链烯基, 例如 2-溴乙烯基、3-溴丙-1-烯基等。

[0112] “卤代亚烷基”指的是如上述所定义的被一个或多个卤素基团取代的亚烷基, 例如二氟亚甲基、二氯亚甲基等。

[0113] “杂环基”由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫组成的组的杂原子组成的稳定 3- 至 18- 元非芳族环基团。就本发明的目的而言, 所述的杂环基可以为单环、双环、三环或四环环系, 可以包括稠合或桥连环系; 且所述杂环基上的氮、碳或硫原子可以任选被氧化; 氮原子可以任选季铵化; 且所述的杂环基可以为部分或完全饱和的。这类杂环基的实例包括, 但不限于二氧戊环基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砷和硫杂吗啉基砷。除非本说明书中另有具体说明, 术语“杂环基”指的是包括如上所定义的任选被一个或多个取代基取代的杂环基, 所述的取代基选自下列基团组成的组: 烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (其中 t 为 1-2)、 $-R^8-S(O)_pOR^9$ (其中 p 为 1-2)、 $-R^8-S(O)_tR^9$ (其中 t 为 0-2) 和 $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (其中 p 为 1-2), 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自如上述发明概述中所定义。

[0114] “杂环基烷基”指的是通式 $-R_aR_c$ 的基团, 其中 R_a 为如上述所定义的烷基且 R_c 为如上述所定义的杂环基, 且如果所述的杂环基为含氮的杂环基, 那么该杂环基与氮原子上的烷基连接。所述的杂环基可以任选如上所述被取代。

[0115] “杂芳基”指的是由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫组成的组的杂原子组成的 3- 至 18- 元芳族环基团。就本发明的目的而言, 所述的杂环基可以为单环、双环、三环或四环环系, 可以包括稠合或桥连环系; 且所述杂环基上的氮、碳或硫原子可以任选被氧化; 氮原子可以任选季铵化; 且所述的杂环基可以为部分或完全饱和的。实例包括, 但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基 (thienyl) (苯并噻吩基 (thiophenyl))、苯并三唑基、苯并 [4, 6] 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、中氮茛基、异噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萘基、

噁唑基、环氧乙烷基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和苯硫基 (thiophenyl)。除非本说明书中另有具体说明，术语“杂芳基”指的是包括如上所定义的任选被一个或多个取代基取代的杂芳基，所述的取代基选自下列基团组成的组：烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (其中 t 为 1-2)、 $-R^8-S(O)_pOR^9$ (其中 p 为 1-2)、 $-R^8-S(O)_tR^9$ (其中 t 为 0-2) 和 $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (其中 p 为 1-2)，其中 R^7 、 R^8 和 R^9 各自如上述发明概述中所定义。

[0116] “杂芳基烷基”指的是通式 $-R_aR_f$ 的基团，其中 R_a 为如上述所定义的烷基且 R_f 为如上述所定义的杂芳基。所述的杂芳基可以任选如上所述被取代。

[0117] “杂芳基链烯基”指的是通式 $-R_bR_f$ 的基团，其中 R_b 为如上述所定义的链烯基且 R_f 为如上述所定义的杂芳基。所述的杂芳基可以任选如上所述被取代。

[0118] 本文所用的为“商购”的化合物可以获自标准商品来源，包括：Acros Organics (Pittsburgh PA)；Aldrich Chemical (Milwaukee WI)；包括 Sigma Chemical 和 Fluka)；美国组织培养物保藏所 (American Tissue Culture Collection) (ATCC, Rockville, MD)；Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK)；Avocado Research (Lancashire U.K.)，BDH Inc. (Toronto, Canada)；Bionet (Cornwall, U.K.)；Chemservice Inc. (West Chester PA)；Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY)；Eastman Organic Chemicals；Eastman Kodak Company (Rochester NY)；EM Industries, Inc. (Hawthorne, NY；World Wide Web)；Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA)，Fisher Scientific Co. (Hampton, NH)；Fisons Chemicals (Leicestershire UK)；Frontier Scientific (Logan UT)；ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA)；Key Organics (Cornwall U.K.)；Lancaster Synthesis (Windham NH；www.lancaster.co.uk)；Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.)；Parish Chemical Co. (Orem UT)，Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN)；Polyorganix (Houston TX)；Pierce Chemical Co. (Rockford IL)；Praxair (Vancouver, B.C.)；Riedel de Haen AG (Hannover, Germany)，Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)；Steraloids Inc. (Newport, RI)；TCI America (Portland OR)；Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD)；和 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA)。

[0119] 本文中明确提供了本文所用的用于进行合成步骤的“合适的条件”或可以参照涉及用于合成有机化学的方法的公开文献中得到。详细描述用于制备本发明化合物的反应剂合成的上述参考书和论文中也提供了用于进行本发明合成步骤的合适的条件。

[0120] 本文所用的“本领域技术人员公知的方法”可以提供各种参考书和数据库得到确定。详细描述用于制备本发明化合物的反应剂合成或提供描述制备所涉及的文章的合适的参考书和论文包括：例如《合成有机化学》(“Synthetic Organic Chemistry”)，John Wiley & Sons, Inc., New York；S.R. Sandler 等《有机官能基制备》(“Organic Functional Group Preparations”)第2版，Academic Press, New York, 1983；H.O. House《现代合成反应》(“Modern Synthetic Reactions”)第2版，W.A. Benjamin,

Inc.Menlo.Park, Calif.1972; T.L.Gilchrist 《杂环化学》(" Heterocyclic Chemistry ") 第 2 版, JohnWiley&Sons, New York, 1992; J.March 《高级有机化学反应、机理和结构》(" Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms 和 Structure ") 第 4 版, Wiley-Interscience, New York, 1992。 还可以通过美国化学协会化学文摘服务器制作的可以在大部分公共和大学图书馆中得到的已知化学物质索引和通过联机数据库(更详细内容可以与美国化学协会(American Chemical Society) 接触, Washington, D.C.) 确定具体和类似的反应剂。 可以通过委托化学合成室制备已知, 但在目录上无法商购的化学物质, 其中许多标准化学供应室(例如上述所列的那些) 提供定制合成服务。 用于制备和选择本发明药用盐的参考书为 P.H.Stahl&C.G.Wermuth 的《药用盐手册》(" Handbook ofPharmaceutical Salts "), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0121] 本文所用的 C_{1-30} 有机部分指的是由至少 1 个、但不超过所述范围中所列的最大碳原子数、一般不超过约 30 个碳原子和任意数量的非碳原子组成的稳定原子排列。

[0122] C_{1-30} 有机部分可以为饱和或不饱和的烃基。 本发明将饱和的烃基定义为仅由碳和氢组成的任意基团, 其中仅单键用于一起连接碳原子。 因此, 含有至少一个碳原子的碳和氢原子的任意稳定排列包括在本发明饱和烃基的范围内。 下文讨论用以指具体碳原子排列的某些具体术语。

[0123] 碳原子可以形成如本文所定义的烷基。 碳原子可以形成如本文定义的环境基。 如本文定义的 " 环境基 " 范围内的其它基团为如下所述的多环境基。

[0124] 多环境基为至少一个碳原子为至少两个可分别确定的环的组成部分的碳原子排列。 多环境基可以在两个碳原子之间含有桥连部分, 其中双环 [1.1.0] 丁基、双环 [3.2.1] 辛基、双环 [5.2.0] 壬基、三环 [2.2.1.01] 庚基、降冰片基和蒎烷基是有代表性的实例。 多环境基可以含有一个或多个稠合环系, 其中十氢萘基(来自十氢萘的基团) 和全氢蒎基为有代表性的实例。 多环境基可以含有一个螺接 (spirounion), 其中单原子为两个环中唯一的共同的原子。 螺 [3.4] 辛基、螺 [3.3] 庚基和螺 [4.5] 癸基为有代表性的实例。

[0125] 此外, 饱和烃基可以由任意两个或多个上述的组合, 即烷基和环境基的任意组合组成。 因此, C_{1-30} 有机部分可以为带有环境基(例如环己基) 取代基的烷基(例如甲基), 使得 C_{1-30} 有机部分为环己基甲基。 作为另一个实例, C_{1-30} 有机部分可以为带有两个烷基取代基(例如甲基和乙基取代基) 的环境基(例如环辛基), 使得 C_{1-30} 有机部分为甲基乙基环辛基。 作为最终的实例, C_{1-30} 有机部分可以为带有烷基取代基的环境基, 其中烷基取代基被多环境基取代基取代。

[0126] 如上所述, C_{1-30} 有机部分可以为不饱和的烃基。 将这类 C_{1-30} 有机部分定义为具有上述对饱和烃基所述的碳排列, 其它特征在于任意两个碳原子之间的至少一个键不是单键。 含有至少一个单一双键的烷基在本文中称作链烯基。 含有至少一个三键的烷基在本文中称作炔基。

[0127] 同样, 环境基可以带有一个或多个双键或三键且包括在本发明不饱和烃基范围内。 环烯基和环炔基为指定为带有单一基于碳的环的基团的一般名称, 其中在环上分别带有单键和三键。 环烷二烯基为带有在环结构上含有的两个双键的环境基。 双键可以在环外, 例如环的碳原子可以带有 $=CH_2$ 基团(即亚甲基) 或与之结合的高级同系物。

[0128] 环可以不饱和至芳族程度且仍然包括在不饱和烃基范围内。 因此, 本文定义的

芳基包括在这类烃基范围内。作为也包括在不饱和烃基范围内的上述任意组合，芳烷基 (C_{1-30} 有机部分为含有至少一个芳基取代基，例如苄基的烷基) 和烷基芳基 (C_{1-30} 有机部分为含有至少一个烷基取代基的芳基环，例如甲基苯基) 包括在 C_{1-30} 有机部分的范围内。 C_6 芳基为本发明有机部分中的优选成员。

[0129] C_{1-30} 有机部分范围内还包括含有一个或多个杂原子的那些有机部分。本发明的杂原子为非碳和氢的任意原子。优选类的杂原子为天然存在的原子 (非碳和氢)。另一优选类为非金属 (非碳和氢)。另一优选类由硼、氮、氧、磷、硫、硒和卤素 (即氟、氯、溴和碘，优选氟和氯) 组成。另一优选类由氮、氧、硫和卤素组成。另一优选类由氮、氧和硫组成。氧是优选的杂原子。氮是优选的杂原子。

[0130] 例如， C_{1-30} 有机部分可以为如上述所定义的烃基，其中至少一个取代基含有至少一个杂原子。换句话说， C_{1-30} 有机部分可以为如上述所定义的烃基，其中至少一个氢原子被杂原子取代。例如，如果杂原子为氧，那么取代基可以为羰基，即单一碳原子上的两个氢被氧取代而形成酮或醛基。另一方面，一个氢可以被羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基芳氧基 (其中烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷基芳氧基可以共同称作烃氧基)、杂芳氧基、 $-OC(O)R$ 、酮缩醇、缩醛、半缩酮、半缩醛、环氧和 $-OSO_3M$ 形式的一个氧原子取代。杂原子可以为卤素。杂原子可以为氮，其中氮形成氨基 ($-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$)、烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳基烷基酰氨基、烷基芳基酰氨基、硝基、 $-N(R)SO_3M$ 或氨基羰基酰胺基的组成部分。杂原子可以为硫，其中硫形成巯基、硫代羰基、 $-SO_3M$ 、磺酰基、磺酰胺或磺酰肼基的组成部分。杂原子可以为含碳取代基的组成部分，诸如甲酰基、氰基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)OM$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、氨基甲酸酯、碳酰肼和碳异羟肟酸。

[0131] 在上述含有典型杂原子的取代基中， R 表示 C_{1-30} 有机部分的剩余部分且 M 表示质子或金属离子。优选的金属离子与抗衡离子形成生理上耐受的盐。可以形成金属离子的优选金属包括碱金属 [例如，锂 (Li)、钠 (Na)、钾 (K)、铷 (Rb) 和铯 (Cs)]、碱土金属 (例如，镁 (Mg)、钙 (Ca) 和锶 (Sr)) 或锰 (Mn)、铁 (Fe)、锌 (Zn) 或银 (Ag)。碱金属或碱土金属为优选的 M 组。钠、钾、镁和钙为优选的 M 组。钠和钾为优选的 M 组。

[0132] 本发明另一类 C_{1-30} 有机部分为如上述所定义的烃基，其中至少一个杂原子取代了烃基上的碳原子。这类有机部分的一个实例为本文定义的杂环基。这类有机部分的另一个实例带有与 (a) 该有机部分所连接的基团和 (b) 该有机部分的剩余部分桥连的杂原子。实例包括烷氧基、芳氧基、芳烷氧基和烷基芳氧基，它们可以共同在本文中称作烃氧基基团或部分。因此， $-OR$ 为本发明典型的 C_{1-30} 有机部分 (其中 R 为 C_{1-30} 有机部分的剩余部分)。另一个实例为 $-NHR$ (其中 R 为 C_{1-30} 有机部分的剩余部分)。其它实例包括 $-R^8-OR^7$ 和 $-R^8-N(R^7)_2$ ，其中 R^7 和 R^8 如上文发明概述中所定义，且 R^{10} 为键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链。

[0133] 尽管 C_{1-30} 有机部分可以至多带有约 30 个碳原子，但是本发明的优选有机部分带有 30 个以下的碳原子，例如至多约 25 个碳原子，更优选至多约 20 个碳原子。该有机部分可以带有至多约 15 个碳原子或至多约 12 或 10 个碳原子。优选类的有机部分带有至多约 8 或 6 个碳原子。

[0134] “前体药物”用以表示可以在生理条件下或通过溶剂解转化成本发明的生物活

性化合物的化合物。因此，术语“前体药物”指的是药物上可接受的本发明化合物的代谢前体。前体药物在对需要的受试者给药时可能无活性，但在体内可以转化成本发明的活性化合物。前体药物一般在体内，例如通过在血液中水解快速转化成本发明的母体化合物解。前体药物化合物通常在哺乳动物生物体内提供了溶解性、组织相容性或延缓释放的优点（参见 Bundgard, H. 《前体药物设计》(Design of Prodrugs) (1985), 7-9, 21-24 页 (Elsevier, Amsterdam)）。

[0135] 下列文献中提供了有关前体药物的讨论：Higuchi, T. 等《作为新递送系统的前体药物》(“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”) A.C.S. 学术讨论会丛刊第 14 卷；和《药物设计中的生物可逆性载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design), ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press, 1987, 将这两篇文献全文引入本文作为参考。

[0136] 术语“前体药物”还用以包括在对哺乳动物受试者给予这类前体药物时在体内释放本发明活性化合物的任意共价结合的载体。可以通过修饰本发明化合物上存在的官能基制备本发明化合物的前体药物，按照这类方式使得通过常规操作或在体内将修饰物裂解成本发明的母体化合物。前体药物包括本发明的化合物，其中在将本发明化合物的前体药物对哺乳动物受试者给药时，羟基、氨基或巯基与任意基团分别结合成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前体药物的实例包括，但不限于本发明化合物上的醇和胺官能基的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物等。

[0137] “稳定的化合物”和“稳定的结构”用以表示足以持续从反应混合物中分离至有用纯度并配制成有效治疗剂的化合物。

[0138] “哺乳动物”包括人和家畜，诸如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、家兔等。

[0139] “任选 (Optional)”或“任选 (optionally)”指的是随后所述的情况可以发生，也可以不发生，且描述包括所述结果或情况的例子和其不发生的例子。例如，“任选取代的芳基”指的是可以被取代或可以不被取代的芳基且描述包括取代的芳基和不含取代的芳基。

[0140] “氧保护基”指的是在随后的化学反应中保护和维持羟基的基团。这类基团包括，但不限于三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲代甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基等。可以按照本领域技术人员众所周知的标准技术和如本文所述添加或除去保护基。保护基，特别是氧保护基的应用详细描述在 Green, T.W. 和 P.G.M. Wutz 的《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis) (1991) 第 2 版, Wiley-Interscience 中。

[0141] “离去基团引发剂”指的是与连接的氧一起形成在适宜亲核体攻击时易于从分子剩余部分上除去的离去基。羟基并非良好的离去基且由此必须转化成确实离去的基团。一种方式在于使羟基质子化（形成更具酸性的离去基）。另一种方式在于将羟基转化成活性酯，最常见的是转化成磺酸酯。通常使用磺酸酯基甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯和甲磺酸酯。其它离去基包括氧鎓离子、高氯酸烷基酯类、铵烷磺酸酯类、氟磺酸烷基酯类和氟化的化合物三氟甲磺酸酯类和 nonaflates。

[0142] “药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括，但不限于美国食品与药品监

督管理局批准作为可接受用于人或家畜的任意佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0143] “药物上可接受的盐”包括酸和碱加成的盐。

[0144] “药物上可接受的酸加成的盐”指的是那些保持游离碱的生物有效性和特性、不是生物上或其它不需要的作用且与无机酸和有机酸形成的盐，所述的无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述的有机酸诸如乙酸、2, 2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、，环己氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙-1, 2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1, 5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、油酸、乳酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0145] “药物上可接受的碱加成的盐”指的是那些保持游离酸的生物有效性和特性的盐，无生物上或其它不需要的作用。通过使无机碱或有机碱与游离酸加成制备这些盐。来源于无机碱的盐包括，但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。来源于有机碱的盐包括，但不限于伯、仲和叔胺类的盐，包括天然存在的取代胺类、环状胺类和碱性离子交换树脂，诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0146] “治疗有效量”指的是在如下所述对哺乳动物，优选人给药时足以进行治疗哺乳动物炎性疾病的本发明化合物用量。构成“治疗有效量”的本发明化合物用量可以随化合物、病情及其严重程度和所治疗哺乳动物的年龄的不同而改变，但通常可以由本领域技术人员根据其自身拥有的知识和本文公开的内容确定。

[0147] 本文所用的“治疗 (Treating)”或“治疗 (treatment)”包括治疗患有所关注疾病或病症的哺乳动物，优选人的疾病或病症且包括：

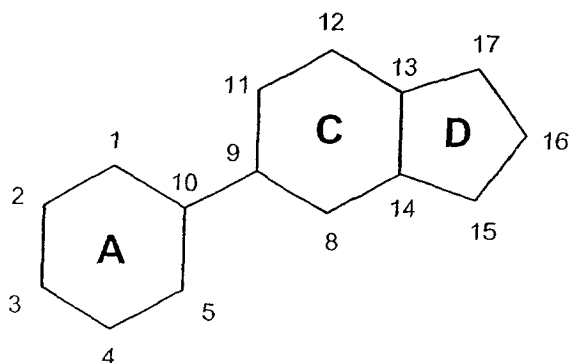
[0148] (i) 特别在这类哺乳动物易感疾病但尚未诊断为具有它时，预防哺乳动物发生所述疾病或病症；

[0149] (ii) 抑制疾病或病症，即阻止其发展；或

[0150] (iii) 缓解疾病或病症，即使所述疾病或病症退化。

[0151] 本发明的化合物含有如下所示本文命名为 A、C 和 D 三环中心核：

[0152]



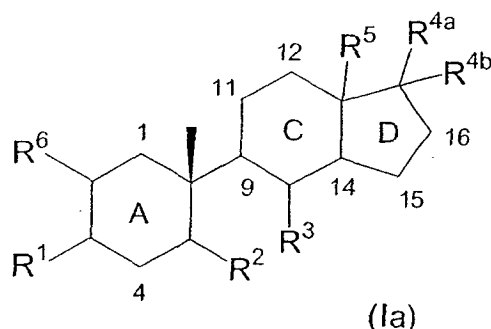
[0153] 将中心核的碳如上所述编号。就本文的目的而言，本文将中心核的 1 位上的碳表示为 C1 等。

[0154] 在本发明的化合物中，除非另有说明，环 A、C 和 D 各自独立为完全饱和、部分饱和或完全不饱和的。即氢与 1-5 位上的任意碳连接且 8-17 位可以除去，以使 A、C 和 / 或 D 环内不饱和。例如，当 5、8、9、10、13 和 14 位上的碳表示为被一个氢取代且还表示环 A、C 和 D 各自独立为完全饱和、部分饱和或完全不饱和时，则与 5、8、9、10、13 和 14 位上的碳连接的任意一个或多个氢可以除去以使碳原子不饱和。

[0155] 本发明的化合物或其药物上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心且由此可以产生对映体、非对映体和可以根据绝对立体化学定义为对氨基酸所述的 (R)- 或 (S)- 或 (D)- 或 (L)- 的其它立体异构体形式。本发明用以包括所有这类可能的异构体及其外消旋和旋光纯形式。可以使用手性合成子或手性试剂制备旋光 (+) 和 (-)、(R)- 和 (S)- 或 (D)- 和 (L)- 异构体或使用常规技术，诸如反相 HPLC 拆分它们。当本文所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心且除非另有说明时，预计化合物包括 E 和 Z 型几何异构体。同样，还包括所有互变体形式。

[0156] 用于本发明化合物的本文所用的命名法为 I.U.P.A.C. 命名系统的改变形式，其中将化合物在本文中命名为茛部分的衍生物。本发明化合物名称中的茛环外的不同取代基的位标编号基于用于茛环的标准位标编号系统。此外，将化合物名称中的取代基构型表示为 " α "，条件是取代基位于茛环平面下，并将化合物名称中的取代基构型表示为 " β "，条件是取代基在茛环平面上。例如，通式 (Ia) 的化合物（表示碳的编号：

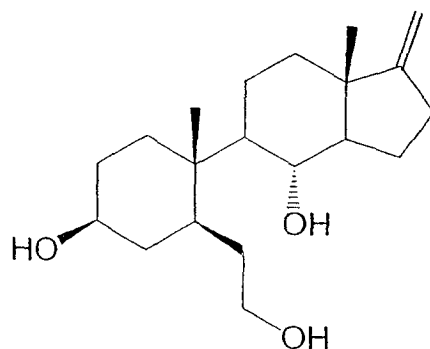
[0157]



[0158] 其中 C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被两个氢取代；C9 和 C14 各自独立地被氢取代； R^1 为 β -羟基； R^2 为 β -(2-羟乙基)； R^3 为 α -羟基； R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚甲基； R^5 为 β -甲基；且 R^6 为氢，即在本文中命名为 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟乙基)环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛的如下通式的化

合物：

[0159]



[0160] 本发明的化合物可以且一般作为固体存在，包括可以从常用溶剂，诸如乙醇、N，N-二甲基甲酰胺等或其混合物中结晶的结晶固体。随结晶条件的不同，结晶过程可以产生各种多晶型结构。一般来说，更具热力学稳定性的多晶型物对商业化规模生产本发明类固醇化合物而言是有利的且为优选的化合物形式。

[0161] 结晶通常产生本发明化合物的溶剂合物。本文所用的术语“溶剂合物”指的是包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种分子溶剂的聚集物。所述的溶剂可以为水，在这种情况下，溶剂合物可以为水合物。另一方面，所述的溶剂可以为有机溶剂。因此，本发明的化合物可以作为水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等以及相应的溶剂合物形式。本发明的化合物可以为真的溶剂合物，而在其它情况中，本发明的化合物可以仅保留外加的水或溶剂或水与溶剂的混合物。

[0162] 本文所用的“药物上可接受的溶剂合物”指的是保留本发明生物活性化合物的生物有效性和特性的溶剂合物。药物上可接受的溶剂合物的实例包括，但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、EtOAc、乙酸和乙醇胺。本领域技术人员应理解溶剂合物形式与非溶剂合物形式等效且用以包括在本发明范围内。Sykes, P.A. 的《有机化学机理指南》(Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry) 第6版(1986, John Wiley & Sons, N.Y.) 是描述溶剂合物的典型参考书。

[0163] B. 药物组合物

[0164] 本发明提供了含有如上所述的本发明化合物与药物上可接受的载体的混合物的药物或兽药组合物(下文共同称作药物组合物)。本发明进一步提供了含有如上所述的有效量的化合物与药物上可接受的载体的组合物，优选药物组合物。

[0165] 本发明的药物组合物可以为预先对患者给予该组合物的任意形式。例如，该组合物可以为供体、液体或气体(气溶胶)形式。典型给药途径包括，但不限于口服、局部、非肠道、舌下、直肠、阴道、眼部和鼻内。本文所用的术语非肠道包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。可以将本发明的药物组合物配制成活性组分包含在其中以便在对患者给予该组合物时成为生物可利用的。对患者给予的组合物采取一个或多个剂量单位的形式，其中，例如片剂可以为单一剂量单位，且气溶胶形式的本发明化合物的容器可以保存多个剂量单位。

[0166] 用于制备药物组合物的物质应为药物纯的且在使用量上无毒性。药物组合物中活性组分的最佳剂量取决于各种因素，这对本领域技术人员而言显而易见。相关因素包

括，但不限于受试者的类型（例如人）、活性组分的具体形式、给药方式和所用的组合物。

[0167] 一般来说，药物组合物包括如上所述的本发明一种（其中“一种(a)”和“一种(an)”在此处和本说明书全文中指的是一种或多种）活性化合物与一种或多种载体的混合物。载体可以为颗粒，使得组合物例如为片剂或粉剂形式。载体可以为液体，例如，该组合物为口服糖浆剂或可注射液体。此外，载体可以为气体，以便制成例如用于吸入器给药的气溶胶组合物。

[0168] 当用于口服给药时，组合物优选为固体或液体形式，其中半固体、半液体、混悬液和凝胶形式包括在本文考虑为固体或液体的形式范围内。

[0169] 作为用于口服给药的固体组合物，可以将组合物配制成粉剂、颗粒、压制片、丸剂、胶囊、口香糖、糯米纸囊剂等形式。这类固体组合物一般含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。此外，可以存在下列佐剂中的一种或多种：粘合剂，诸如羧甲基纤维素纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素或明胶；赋形剂，诸如淀粉、乳糖或糊精；崩解剂，诸如藻酸、藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂，诸如硬脂酸镁或氢化植物油；助流剂，诸如胶态二氧化硅；增甜剂，诸如蔗糖或糖精；矫味剂，诸如薄荷，水杨酸甲酯或橙矫味剂；和着色剂。

[0170] 当组合物为胶囊形式时，例如明胶胶囊，它除含有上述类型的物质外，还可以含有液体载体，诸如聚乙二醇、环糊精或脂肪油。

[0171] 组合物可以为液体形式，例如酏剂、糖浆剂、溶液、乳剂或混悬液。作为两个实例，该液体可以用于口服给药或用于通过注射递送。当用于口服给药时，优选的组合物除含有本发明的化合物外还含有一种或多种增甜剂、防腐剂、染料/着色剂和香味增强剂。在通过注射给予的组合物中，可以包括一种或多种表面活性剂、悬浮剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂。

[0172] 本发明的液体药物组合物，无论是溶液、混悬液，还是其它类似形式，可以包括一种或多种下列佐剂：无菌稀释剂，诸如注射用水、盐水溶液，优选生理盐水、林格溶液、等渗氯化钠；固定油，诸如可以用作溶剂或悬浮介质的合成的单酸甘油酯或二脂酰甘油酯、聚乙二醇类、甘油、环糊精、丙二醇或其它溶剂；抗菌剂，诸如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，诸如乙二胺四乙酸；缓冲剂，诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐；和用于调节张力的试剂，诸如氯化钠或葡萄糖。可以将非肠道制剂包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。生理盐水为优选的佐剂。可注射的药物组合物优选为无菌的。

[0173] 用于非肠道或口服给药的液体组合物应含有一定量的本发明化合物，使得能够获得合适的剂量。一般来说，该用量在组合物中至少为0.01%的本发明化合物。当用于口服给药时，该用量可以在组合物重量的0.1% - 约80%之间改变。优选的口服组合物含有约4% - 约50%的本发明活性化合物。可以制备本发明优选的组合物和制剂，使得非肠道剂量单位含有0.01% - 2%重量的活性化合物。

[0174] 药物组合物可以用于局部给药，在这种情况下，载体可以适当包括溶液、乳剂、软膏或凝胶基质。例如，该基质可以包括下列组分中的一种或多种：凡士林；羊毛脂；聚乙二醇类；蜂蜡；矿物油；稀释剂，诸如水和醇；以及乳化剂和稳定剂。局部给

药用组合物中可以含有增稠剂。如果用于透皮给药，那么组合物可以包括透皮贴剂或离子导入装置。局部用制剂可以含有约 0.01% - 约 10% w/v (重量 / 单位体积) 浓度的本发明的通式化合物。

[0175] 所述的组合物例如以栓剂形式用于直肠给药，栓剂在直肠中融化并释放药物。直肠给药用组合物可以含有油性基质作为合适的非刺激性赋形剂。这类基质包括，但不限于羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。

[0176] 组合物可以包括各种改变固体或液体剂量单位的物理形式的物质。例如，组合物可以包括在活性组分周围形成包衣外壳的物质。形成包衣外壳的物质一般为惰性的且可以选自：例如糖、虫胶和其它肠溶包衣剂。另一方面，可以将活性组分包装在胶囊中。

[0177] 固体或液体形式的组合物可以包括与活性组分结合的试剂且由此有助于活性成分的递送。可以在这种能力上起作用的合适的试剂包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

[0178] 本发明的药物组合物可以由气体剂量单位组成，例如，它可以为气溶胶形式。术语气溶胶用于表示从胶体性质的系统到由加压包装组成的系统范围内的各种系统。递送可以通过液化或加压气体进行或通过调配活性组分的合适的泵系统进行。可以使用单相、二相或三相系统递送本发明化合物的气溶胶以便递送活性组分。气溶胶的递送包括包括必要的容器、激活剂、阀、辅助容器、间隔物等，它们一起可以形成试剂盒。优选的气溶胶可以由本领域技术人员不经过度实验确定。

[0179] 无论是固体、液体还是气体形式，本发明的药物组合物均可以含有一种或多种已知的药物活性剂，它们用于治疗炎症（包括哮喘、变态反应、类风湿性关节炎、多发性硬化等）、自身免疫病（包括糖尿病和红斑狼疮）和增殖性疾病（癌症）。

[0180] 可以通过制药领域中众所周知的方法制备药物组合物。

[0181] 可以通过将本发明的化合物与水合并成溶液制备通过注射给药的组合物。加入表面活性剂以有利于形成均匀溶液或混悬液。表面活性剂为与本发明化合物发生非共价相互作用的化合物以有利于活性化合物在含水递送系统中溶解或均匀混悬。

[0182] C. 使用方法

[0183] 本发明的化合物或包括这些化合物中的一种或多种和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物可以用于治疗或预防患者的炎性病症或疾病的方法中，其中该方法包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的炎性病症或疾病。

[0184] 所述的炎性病症或疾病可以包括骨和 / 或关节软骨的急性或慢性炎症；所述的炎性病症或疾病可以为选自类风湿性关节炎、痛风性关节炎或青少年类风湿性关节炎的关节炎；所述的炎性病症或疾病可以为自身免疫病症或疾病；所述的炎性病症或疾病可以包括中枢神经系统炎症（例如，其中所述的中枢神经系统疾病为多发性硬化或其中所述的中枢神经系统疾病为阿尔茨海默病）；所述的炎性病症或疾病可以为红斑狼疮疾病；所述的炎性病症或疾病可以为炎性肠病（例如克罗恩病或溃疡性结肠炎）；所述的炎性病症或疾病可以为炎性皮肤病（例如银屑病或皮炎）；所述的炎性病症或疾病可以为移植物抗宿主病；所述的炎性病症或疾病可以为血管性的（例如脉管炎）；所述的

炎性病症或疾病可以为动脉粥样硬化疾病；所述的炎性病症或疾病可以包括呼吸系统炎症（例如，其中所述的呼吸系统疾病为哮喘或其中所述的呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病或其中所述的呼吸系统疾病为肺气肿）；所述的炎性病症或疾病可以为肺结节病（sarcoidosis）；所述的炎性病症或疾病可以为眼部炎症或变态反应；所述的炎性病症或疾病可以为过敏性鼻炎；所述的病症或疾病可能与白细胞浸润相关；所述的病症或疾病可能与水肿相关；所述的病症或疾病可能与缺血性再灌注损伤相关；所述的病症或疾病可能与炎性细胞因子水平升高相关（例如，其中所述的炎性细胞因子为 IL-1；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-2；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-3；或其中所述的炎性细胞因子为白细胞介素 (IL)-4；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-5；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-6；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-8；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-9；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-10；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-12；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-13；或其中所述的炎性细胞因子为 IL-18；或其中所述的炎性细胞因子为 TNF- α ；或其中所述的炎性细胞因子为 TGF- β ；或其中所述的炎性细胞因子为 GM-CSF；或其中所述的炎性细胞因子为 IFN- γ ；或其中所述的炎性细胞因子为 LTB₄；或其中所述的炎性细胞因子为半胱氨酰白细胞三烯族的成员；或其中所述的炎性细胞因子在表达和分泌的活化正常 T 细胞上得到调节 (RANTES)；或其中所述的炎性细胞因子为嗜酸细胞活化趋化因子 -1、2 或 3；或其中所述的炎性细胞因子为巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-1 α ；或其中所述的炎性细胞因子为单核细胞趋化蛋白 -1、2、3 或 4；或其中所述的炎性细胞因子可能与改变的炎性粘着分子水平相关（例如其中所述的粘着分子为免疫球蛋白，诸如血管细胞粘着分子 (VCAM-1 或 2) 或胞间粘着分子 (ICAM-1 或 2)；其中所述的粘着分子为整联蛋白，诸如极迟抗原 -4 (VLA-4) 或 Mac-1；其中所述的粘着分子为选择蛋白，诸如 e- 选择蛋白）。

[0185] 此外，本发明提供了治疗或预防患者疾病或病症的方法，其中所述的疾病或病症与涉及白细胞浸润的病理情况相关，该方法包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防与涉及白细胞浸润的病理情况相关的疾病或病症。

[0186] 此外，本发明提供了治疗或预防患者关节炎的方法，包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的关节炎。

[0187] 此外，本发明提供了治疗或预防患者炎性肠病的方法，包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的炎性肠病。

[0188] 此外，本发明提供了治疗或预防患者炎性肠病的方法，包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的银屑病。

[0189] 此外，本发明提供了治疗或预防患者动脉粥样硬化的方法，包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的动脉粥样硬化。

[0190] 在本发明的方法中，尽管不一定需要，但是本发明的化合物或包括本发明的一种或多种化合物和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物在给予了如上所述的本发明化合物或含有这些化合物之一和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物的受试者中获得了下列所需效果中的一种或多种：

- [0191] 1. 抑制白细胞浸润（例如中性白细胞、巨噬细胞等）；
- [0192] 2. 抑制白细胞活化；
- [0193] 3. 改变白细胞比例（例如 TH1 与 TH2 细胞）；
- [0194] 4. 抑制白细胞趋化性；
- [0195] 5. 抑制 TNF- α 产生和 / 或释放；
- [0196] 6. 抑制趋化因子产生和 / 或释放（例如嗜酸细胞活化趋化因子等）；
- [0197] 7. 抑制粘着分子产生、释放和 / 或功能（例如 VCAM、VLA-4 等）；
- [0198] 8. 抑制水肿；
- [0199] 9. 抑制白细胞介素细胞因子产生和 / 或释放（例如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL6、IL-8、IL-9、IL10、IL-12、IL-13、IL-18）；
- [0200] 10. 抑制炎性介体释放（例如白三烯类、类胰蛋白酶、腺苷等）；
- [0201] 11. 抑制关节炎参数；
- [0202] 12. 抑制炎性肠病参数；
- [0203] 13. 抑制牛皮癣参数；
- [0204] 14. 抑制动脉粥样硬化参数。

[0205] 本文公开的本发明的化合物或包括这些化合物中的一种或多种和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物可以用于治疗或预防患者的增殖性疾病的方法中，其中该方法包括对需要的患者给予一定量的本发明化合物或组合物，其中所述的用量有效治疗或预防患者的增殖性疾病。本文所用的增殖性疾病包括，但不限于所有在细胞周期中断时易于发生分化或编程性细胞死亡的白血病和实体瘤。

[0206] 因此，本发明的方法可以用于这类炎症，包括急性和慢性炎症以及某些增殖性疾病（癌症）。本文所用的炎症包括，但不限于：关节炎（其中该术语包括 100 种以上的疾病，包括类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风和滑膜炎）；大脑炎症（包括多发性硬化、阿尔茨海默病、AIDS 痴呆、中风、脑炎、创伤和克 - 雅病）；炎性肠病（包括克罗恩病和溃疡性结肠炎）；过敏性肠综合征；缺血 - 再灌注损伤，包括心肌梗死；结节病；牛皮癣；组织 / 器官移植；移植物抗宿主病；系统性红斑狼疮；I 型青少年糖尿病；脉管炎；动脉粥样硬化；心肌病；自身免疫性心肌炎；特应性皮炎；哮喘；变态反应；过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病（包括肺气肿和支气管炎）。

[0207] 本发明的方法提供了给予治疗有效量的本发明化合物，包括其盐、组合物等。本文所用的术语“治疗有效量”包括的实际用量取决于给药途径、所治疗的温血动物类型和考虑中的温血动物身体特征。用于测定该用量的这些因素及其相关性是医药领域的普通技术人员众所周知的。这一用量和给药方法可以适合于获得最佳功效，但取决于诸如体重、膳食、同时使用的药物这类因素和其它医药领域普通技术人员能够认识到的因素。

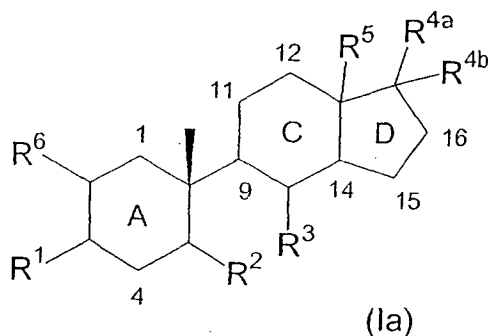
[0208] 本发明化合物或药物组合物的治疗有效量足以治疗温血动物，诸如人的炎性或增殖性疾病。治疗有效量的抗炎药的给药方法在本领域中众所周知且包括吸入、口服或非肠道形式的给药。这类剂型包括，但不限于非肠道用溶液、片剂、胶囊、缓释植入物和透皮递药系统或使用干粉吸入器或加压多剂量吸入装置的吸入剂量系统。

[0209] 选择产生活性剂的治疗有效水平但没有有害作用的剂量和频率。一般的剂量范围在约 0.001-100mg/Kg/天, 且如果通过口服或静脉内给药, 那么一般在 0.01-10mg/Kg/天。此外, 如果通过鼻内或通过吸入给药, 那么剂量范围一般在约 0.0001-10mg/Kg/天。

[0210] D. 本发明的优选实施方案

[0211] 在发明概述中所述的通式 (I) 的化合物中, 优选的一组化合物为通式 (Ia) 的那些化合物:

[0212]



[0213] 其中:

[0214] A、C 或 D 环独立地为完全饱和或部分饱和的;

[0215] C1、C4、C11、C12、C15 和 C16 各自独立地被两个氢取代;

[0216] C9 和 C14 各自独立地被氢取代;

[0217] R^1 为 $-OR^7$ 或 $-N(R^7)_2$;

[0218] R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组: $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基;

[0219] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

[0220] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接键;

[0221] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉;

[0222] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接直接的键;

[0223] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

[0224] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

[0225] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组;

[0226] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组; 且

[0227] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0228] 在该组化合物中, 优选的亚组化合物为这类亚组, 其中:

[0229] R^1 为 $-OR^7$;

[0230] R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基；

[0231] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

[0232] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

[0233] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉；

[0234] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

[0235] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

[0236] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

[0237] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

[0238] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

[0239] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0240] 在该组化合物中，优选的一类化合物为这类化合物，其中：

[0241] R^1 为 $-OR^7$ ；

[0242] R^2 为 $-R^8-OR^7$ ；

[0243] R^3 选自下列基团组成的组： $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基；

[0244] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

[0245] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

[0246] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉；

[0247] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

[0248] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

[0249] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基；

[0250] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

[0251] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

[0252] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0253] 在该亚类化合物中，优选的一亚类化合物为这类亚类，其中：

[0254] R^1 为 $-OR^7$ ；

- [0255] R^2 为 $-R^8-OR^7$;
- [0256] R^3 为 R^8-OR^7 ;
- [0257] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基 ;
- [0258] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键 ;
- [0259] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉 ;
- [0260] R^5 为烷基 ;
- [0261] R^6 为氢 ;
- [0262] R^7 各自独立地选自氢、烷基、取代的芳基或任选取代的芳烷基组成的组 ; 且
- [0263] R^8 各自独立地选自直接键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组。
- [0264] 在该类化合物中, 另一亚类优选的化合物为这类亚类, 其中 :
- [0265] R^1 为 $-OR^7$;
- [0266] R^2 为 $-R^8-OR^7$;
- [0267] R^3 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$;
- [0268] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基 ;
- [0269] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键 ;
- [0270] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚烷基或卤代亚烷基 ;
- [0271] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键 ;
- [0272] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;
- [0273] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组 : 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基 ;
- [0274] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组 ;
- [0275] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组 ; 且
- [0276] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。
- [0277] 在上述优选亚组的化合物中, 另一类优选的化合物为这类亚类, 其中 :
- [0278] R^1 为 $-OR^7$;
- [0279] R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$;
- [0280] R^3 选自下列基团组成的组 : $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基 ;
- [0281] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基 ;
- [0282] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键 ;
- [0283] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉 ;
- [0284] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键 ;
- [0285] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

[0286] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任取代的环烷基、任取代的环烷基烷基、任取代的芳基、任取代的芳烷基、任取代的杂环基烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基烷基；

[0287] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

[0288] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

[0289] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0290] 在这类优选的化合物中，一亚类优选的化合物为这类亚类，其中：

[0291] R^1 为 $-OR^7$ ；

[0292] R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

[0293] R^3 为 $-R^8-OR^7$ ；

[0294] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

[0295] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

[0296] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉；

[0297] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

[0298] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

[0299] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任取代的环烷基、任取代的环烷基烷基、任取代的芳基、任取代的芳烷基、任取代的杂环基烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基烷基；

[0300] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

[0301] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

[0302] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0303] 在这类优选的化合物中，另一亚类优选的化合物为这类亚类，其中：

[0304] R^1 为 $-OR^7$ ；

[0305] R^2 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

[0306] R^3 为 $-R^{10}-N(R^7)_2$ ；

[0307] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基；

[0308] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键；

[0309] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉；

[0310] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键；

[0311] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

[0312] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组：氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任取代的环烷基、任取代的环烷基烷基、任取代的芳基、任取代的芳烷基、任取代的杂环基烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基烷基；

[0313] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组；

[0314] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组；且

[0315] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0316] 在上文首先描述的化合物组中, 另一亚组优选的化合物为这类亚组, 其中:

[0317] R^1 为 $-N(R^7)_2$;

[0318] R^2 和 R^3 各自独立地选自下列基团组成的组: $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基;

[0319] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

[0320] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

[0321] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉;

[0322] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

[0323] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

[0324] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

[0325] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组; 且

[0326] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组;

[0327] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0328] 在上文首先描述的优选类化合物中, 另一亚类优选的化合物为这类亚类, 其中:

[0329] R^1 为 $-OR^7$;

[0330] R^2 为 $-R^8-OR^7$;

[0331] R^3 为 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$;

[0332] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基;

[0333] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键;

[0334] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉;

[0335] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键;

[0336] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;

[0337] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组: 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基;

[0338] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组; 且

[0339] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组;

[0340] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。

[0341] 在上文首先描述的优选亚组化合物中, 另一优选类的化合物为这类化合物, 其中:

- [0342] R^1 为 $-OR^7$;
- [0343] R^2 选自下列基团组成的组 : $-R^8-OC(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$ 、烷基、链烯基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基和任选取代的杂芳基链烯基 ;
- [0344] R^3 为 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-OC(O)R^9$;
- [0345] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基 ;
- [0346] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键 ;
- [0347] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉 ;
- [0348] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键 ;
- [0349] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;
- [0350] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组 : 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基 ;
- [0351] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组 ; 且
- [0352] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组 ;
- [0353] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。
- [0354] 在上文首先描述的优选类化合物中, 另一亚类化合物为这类亚类, 其中 :
- [0355] R^1 为 $-OR^7$;
- [0356] R^2 为 $-R^8-OR^7$;
- [0357] R^3 为杂环基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂芳基链烯基或任选取代的杂芳基链烯基 ;
- [0358] R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地选自氢、烷基、链烯基或炔基 ;
- [0359] 或 R^{4a} 为氢、烷基、链烯基或炔基且 R^{4b} 为与 C16 上的碳连接的直接的键 ;
- [0360] 或 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成烷叉或卤代烷叉 ;
- [0361] R^5 为烷基或 R^5 为与 C14 上的碳连接的直接的键 ;
- [0362] R^6 为氢、 $-R^8-OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)_2$;
- [0363] R^7 各自独立地选自下列基团组成的组 : 氢、 $-R^{10}-OR^9$ 、 $-R^{10}-N(R^9)_2$ 、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基烷基 ;
- [0364] R^8 各自独立地选自直接的键、直链或支链亚烷基链和直链或支链亚链烯基链组成的组 ; 且
- [0365] R^9 各自独立地选自氢、烷基、芳基和芳烷基组成的组 ;
- [0366] R^{10} 各自独立地选自直链或支链亚烷基和直链或支链亚链烯基链组成的组。
- [0367] 在上述优选组的化合物中, 本发明最优选的化合物为公开在下文“合成实施例”中的那些化合物。在上述优选组的化合物中, 可以从下文公开的“合成实施例”中辨别出最优选的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 的选择。例如, 在 R^{4a} 和 R^{4b} 一起形成亚甲基或乙叉基团 (ethyldiene) 时是 R^{4a} 和 R^{4b} 的最优选择。例如, 优

选的 R^1 为 $-R^8-OR^7$ ，其中 R^8 为直接的键且 R^7 为氢。例如，优选的 R^5 为甲基。例如，优选的 R^6 为氢。类似的优选实施方案易于通过下列公开内容和附加的权利要求中辨别。

[0368] 在如上文发明概述中所述的通过给予本发明化合物治疗哺乳动物炎症病症或疾病的方法中，优选的方法给予通式 (Ia) 的化合物。此外，优选方法为这样一种方法，其中所述的优选病症或疾病选自下列疾病组成的组：

[0369] 关节炎（包括类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风和滑膜炎）、大脑炎症（包括多发性硬化、阿尔茨海默病、AIDS 痴呆、中风、脑炎、创伤和克-雅病）、炎症肠病（包括克罗恩病和溃疡性结肠炎）、肠易激综合征、缺血-再灌注损伤（包括心肌梗死）、结节病、牛皮癣、组织/器官移植、移植抗宿主病、系统性红斑狼疮、I 型青少年糖尿病、脉管炎、动脉粥样硬化、心肌病、自身免疫性心肌炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病（包括肺气肿和支气管炎）。

[0370] E. 本发明化合物的制备

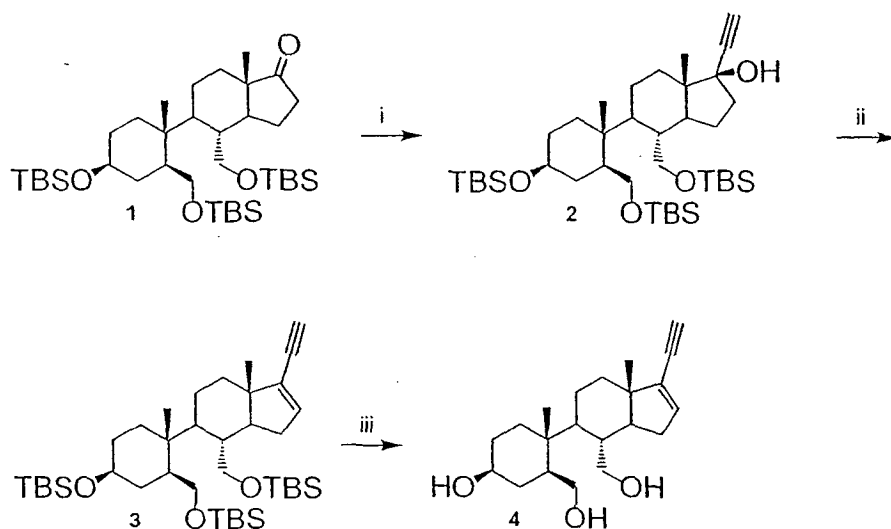
[0371] 可以通过使用本领域技术人员公知步骤或与这些步骤类似的步骤的方法制备本发明的化合物。用于使类固醇反应的一般方法可以在《类固醇反应》（"Steroid Reactions"），C.Djerassi, Ed. Holden Day, San Francisco, Calif., 1963 及其中引述的参考文献中找到。一般合成方法可以在《综合有机转化》（"Comprehensive Organic Transformations"），R.C.Larock, VCH Publishers, New York, N.Y., 1989 及其中引述的参考文献中找到。用于合成本发明化合物的其它参考文献如下：T.Reichstein；C.H.Meystre, Helv.Chim.Acta, 1932, 22, 728；H.Westmijze；H.Kleyn；P.Vermeer；L.A.van Dijck 《四面体通讯》(Tet.Lett.)1980, 21, 2665；K.Prezewowsky；R.Wiechert 美国专利 US 3,682,983；P.Kaspar；H.Witzel 《类固醇生物化学杂志》(J.Steroid Biochem.)1985, 23, 259；W.G.Dauben；T.Brookhart 《美国化学协会杂志》(J.Am.Chem.Soc.)1981, 103, 237；A.J.Manso 等 《药物化学杂志》(J.Med.Chem.)1963, 6, 1；R.O.Clinton 等 《美国化学协会杂志》(J.Am.Chem.Soc.)1961, 83, 1478；M.S.Ahmad；L.A.Khan 《匈牙利化学科学院学报》(Acta.Chim.Acad.Sci.Hung.)1981, 106, 111。

[0372] 特别地，可以通过下列方案或通过下列合成实施例中公开的反应方案制备本发明的化合物。应理解可以按照与如下所述类似的方式或通过本领域技术人员公知的方法制备本发明的其它化合物。还应理解尽管下列合成实施例涉及所述化合物上特定碳上具体取代基的制备，但是本领域技术人员能够基于本文提供的教导并根据本领域的通常公知的内容在所述化合物的其它碳上制备类似的取代基。

[0373] 就如下方案 A 而言，可以使用各种烷基化基团使化合物 1 的酮类或与之类似的化合物烷基化而得到带有但不限于烷基、环烷基、芳基和杂芳基取代的本发明化合物。用乙炔的阴离子使 17-酮 1 烷基化产生 17 α -乙炔基-17 β -羟基中间体 2。使 C17 取代基的立体化学反转可以通过下列步骤进行：首先形成磺酸甲酯，随后用硝酸银 (I) 在四氢呋喃 (THF) 和水中处理。使用在 2, 4-卢剔啶中的 POCl₃ 使化合物 2 脱水得到化合物 3。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 4。

[0374] 方案 A

[0375]

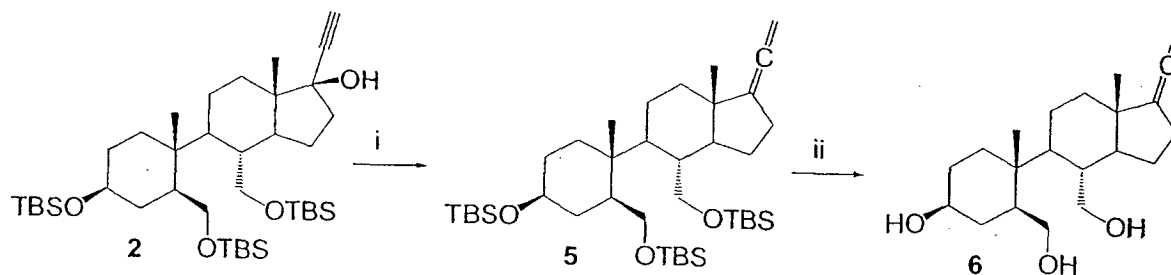


[0376] i) KCCH ; ii) POCl_3 , 2, 4- 卢剔啶; iii) Bu_4NF .

[0377] 就下列方案 B 而言, 可以由与化合物 2 类似的中间体制备带有丙二烯官能度的本发明化合物。典型的是化合物 2 与 LiAlH_4 和 AlCl_3 在 THF 中反应得到丙二烯 5。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 6。

[0378] 方案 B

[0379]

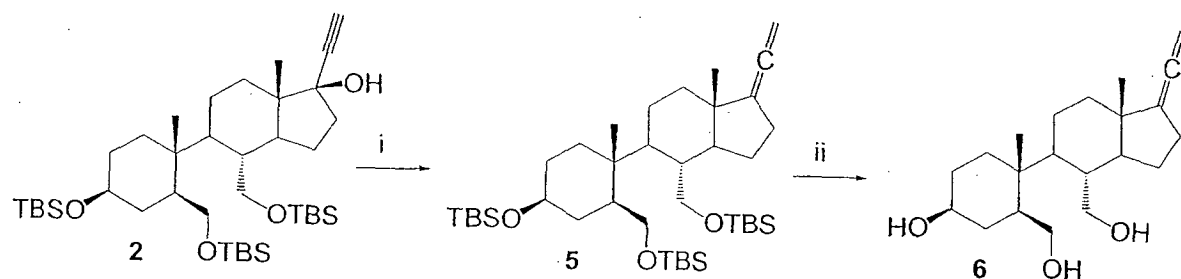


[0380] i) LiAlH_4 , AlCl_3 , THF; ii) Bu_4NF .

[0381] 就下列方案 C 而言, 由丙二烯中间体制备带有炔基官能度的本发明化合物。典型的是用在 THF 中的 $n\text{-BuLi}$ 处理化合物 5 而得到 17 β - 乙炔基化合物 7。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 8。

[0382] 方案 C

[0383]

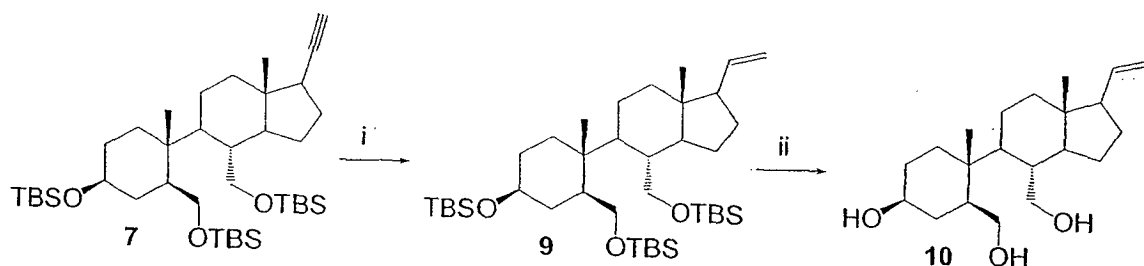


[0384] i) $n\text{-BuLi}$, THF; ii) Bu_4NF .

[0385] 就下列方案 D 而言, 由炔中间体制备带有链烯基官能度的本发明化合物。典型的是使用 Pd-CaCO_3 作为催化剂对化合物 7 进行受控氢化而得到烯烃 9。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 10。

[0386] 方案 D

[0387]

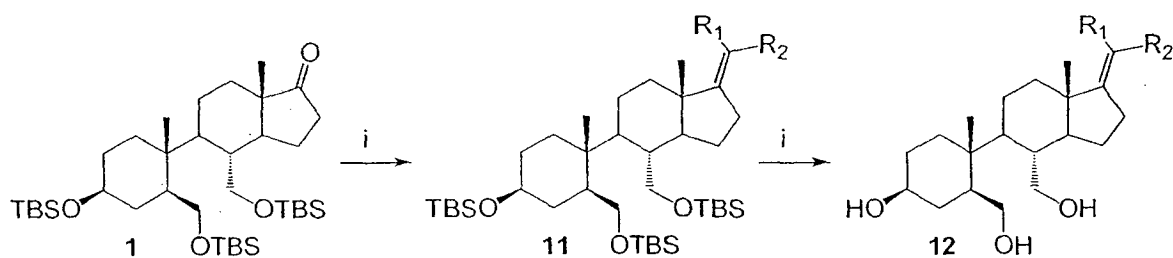
[0388] i) H_2 , $\text{Pd}-\text{CaCO}_3$; ii) Bu_4NF .

[0389] 化合物 1 可以用于众多烯化反应, 包括维悌希型反应而得到带有环外烯烃的本发明化合物。例如, 正如下列方案 E 中解释的, 用溴化乙基三苯基磷和叔丁醇钾处理化合物 1 而得到带有 $\text{R}_1 = \text{甲基}$ 且 $\text{R}_2 = \text{氢}$ 的化合物 11。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 12。

[0390] 按照与下列方案 E 中所示的合成, 使诸如化合物 1 这类酮类与其它维悌希类试剂反应, 诸如但不限于溴化甲基-、丙基-、丁基-、戊基-或己基三苯基-磷而得到与化合物 12 类似的带有 $\text{R}_2 = \text{氢}$ 且 $\text{R}_1 = \text{氢}$ 、乙基、丙基、丁基或戊基的本发明化合物。

[0391] 方案 E

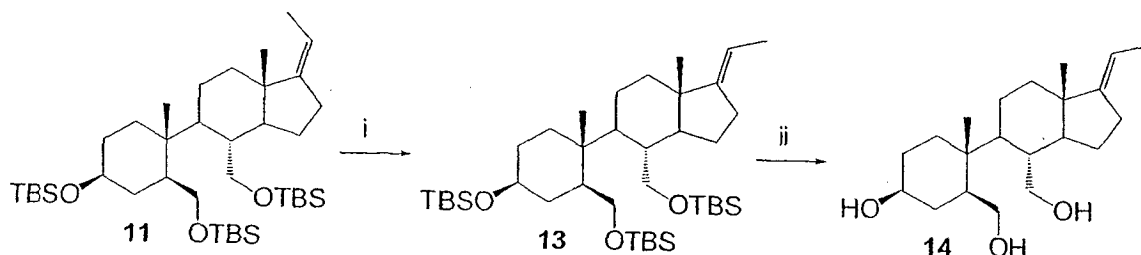
[0392]

[0393] i) EtPPh_3Br , KO^tBu , 甲苯; ii) Bu_4NF .

[0394] 本发明的化合物可以含有 E 和 / 或 Z 几何构型的环外双键。例如, 例如, 正如下列方案 F 中解释的, 可以在有二苯基二硫化物存在下用 UV 光处理环己烷中的 Z- 烯烃 11 而使其异构化为 E- 烯烃 13。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 14。

[0395] 方案 F

[0396]

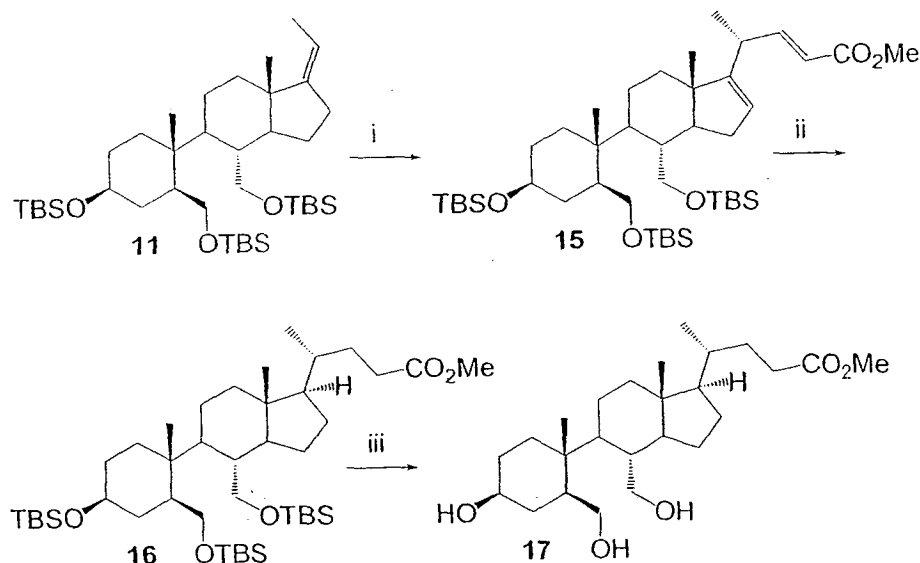
[0397] i) $(\text{PhS})_2$, $h\nu$, 环己烷; ii) Bu_4NF .

[0398] 可以使用诸如路易斯酸促进的与醛类和 Michael 受体的偶联这类方法制备带有官能化侧链的众多本发明化合物。例如, 正如下列方案 G 中解释的, 可以在有氯化二乙基铝存在下使化合物 11 与丙炔酸甲酯反应而得到化合物 15。使用诸如铂这类催化剂使双

键氢化而得到化合物 16。用氟化四丁基铵处理除去叔丁基二甲基甲硅烷基而得到化合物 17。

[0399] 方案 G

[0400]



[0401] i) HCCCO_2Me , Et_2AlCl ; ii) H_2 , Pt; iii) Bu_4NF .

[0402] 提供下列具体实施例作为有助于实施本发明的指导且它们在本发明范围内并不起限定作用。

[0403] 除非另有说明, 可以使用 Merck 硅胶 60 (230-400 目) 进行下列实施例中的快速色谱法和柱色谱法。可以按照下列文献中所述的步骤进行快速色谱法: 《实验室化学物质的纯化》(“Purification of Laboratory Chemicals”) 第 3 版, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford (1988), Eds. D.D. Perrin 和 W.L.F. Armarego, 23 页。柱色谱法指的是通过填充物质的洗脱剂流速通过重力测定的方法。在所有情况中, 快速色谱法和径向色谱法可以互换使用。使用硅胶在 Chromatotron Model#7924T (Harrison Research, Palo Alto, California) 上进行径向色谱法。除非另有说明, 通过使用硅胶 60F254 (Merck KGaA, 64271, Darmstadt, Germany) 的薄层色谱法获得标出的 R_f 值。盐水指的是氯化钠饱和溶液。

[0404] 此外, 除非另有说明, 化学反应剂和试剂获自标准化学供应室, 诸如 Aldrich (Milwaukee, WI; www.aldrich.sial.com); EM Industries, Inc. (Hawthorne, NY); Fisher Scientific Co. (Hampton, NH); 和 Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH)。气体获自 Praxair (Vancouver, B.C.)。除非另有说明, 细胞系获自公共来源或商品来源, 例如 American Tissue Culture Collection (ATCC, Rockville, MD)。

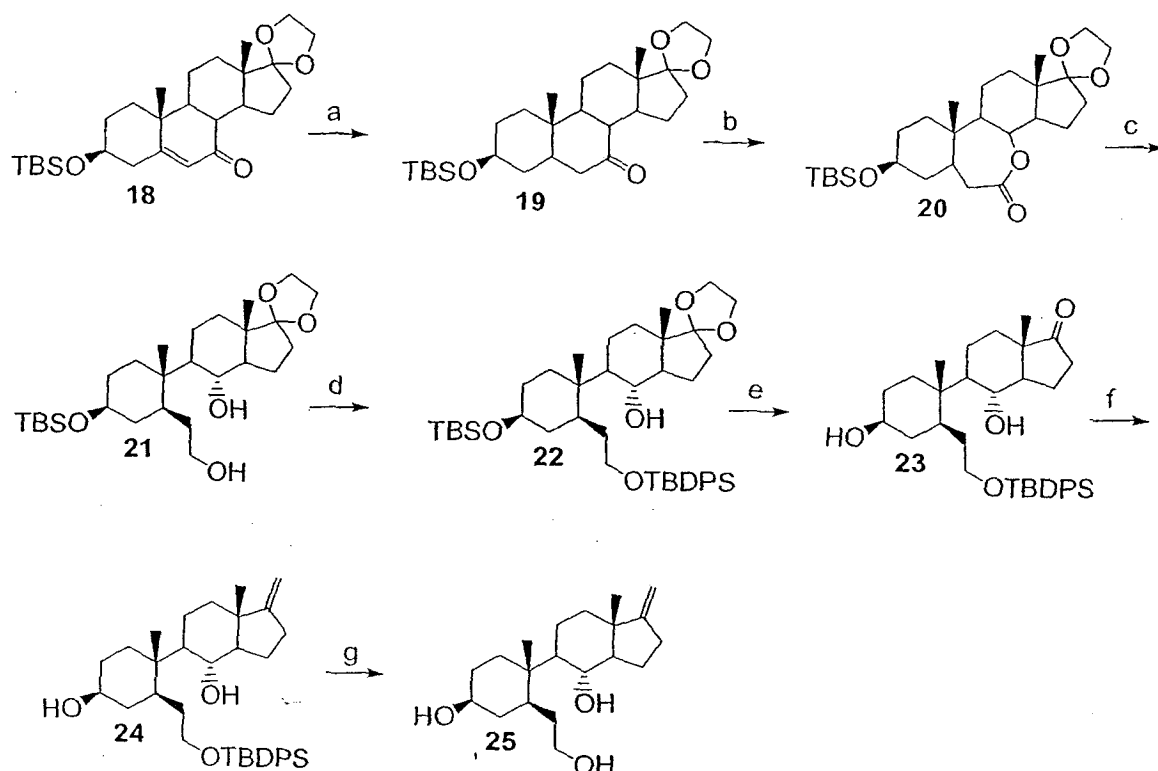
[0405] 合成实施例

[0406] 实施例 1

[0407] 可以按照反应方案 1 制备化合物 25, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 25 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US 6,046,185 中概括的步骤制备起始化合物 18。

[0408] 反应方案 1

[0409]



[0410] a) H_2 , Pd/C, EtOAc; b) MCPBA, $CHCl_3$; c) $LiAlH_4$, THF; d) TBDPSCl, 咪唑, DMF; e) 80% AcOH; f) $MePPh_3Br$, KO^tBu , THF; g) Bu_4NF , THF, 回流。

[0411] 一般来说, 使用 Pd/ 碳作为催化剂氢化化合物 18 而得到化合物 19。使用在 $CHCl_3$ 中的 3- 氯过苯甲酸 (MCPBA) 进行 Baeyer-Villiger 氧化得到内酯化合物 20。对在 THF 中的内酯进行氢化铝锂还原得到二醇化合物 21。使化合物 21 与叔丁基二苯基甲硅烷基氯 (TBDPSCl) 和咪唑在 DMF 中反应来保护化合物 22 上的伯羟基。用 80% 乙酸处理除去酮缩醇和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 而得到化合物 23。在 THF 中使用溴化甲基三苯基-磷和 KO^tBu 使化合物 23 烯化而得到亚甲基化合物 24。用 Bu_4NF 在 THF 中的回流溶液处理除去 TBDPS 基团而得到化合物 25。

[0412] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0413] 化合物 19 的合成

[0414] 在有催化量的 Pd/ 碳存在下用氢 (气囊压力) 将化合物 18 (2.03g, 4.41mmol) 在 EtOAc (135mL) 中的溶液处理过夜。通过过滤除去催化剂并将该溶液浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 , 8 : 1 : 1) 而得到化合物 19 (1.79g, 88%), 为白色固体。

[0415] 化合物 20 的合成

[0416] 将化合物 19 (2.38g, 5.14mmol) 和 MCPBA (3.11g, 10.3mmol) 在氯仿 (26mL) 中的混合物回流 4 小时。在冷却至环境温度后, 用 EtOAc (25mL) 稀释该反应混合物, 用饱和 Na_2SO_3 (2x20mL)、饱和 $NaHCO_3$ (2x20mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩至干。将化合物 20 粗品 (2.43g, 白色固体) 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0417] 化合物 21 的合成

[0418] 在 0℃下向化合物 20 (1.00g, 2.09mmol) 在 THF 中的溶液中加入 LiAlH₄ (21mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 2.09mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后缓慢加入盐水 (5mL)。用 CH₂Cl₂ (2x15mL) 提取该溶液, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc) 而得到化合物 21 (0.786g, 78%), 为白色固体。

[0419] 化合物 22 的合成

[0420] 将化合物 21 (0.93g, 1.93mmol)、TBDPSCl (1.1mL, 4.4mmol) 和咪唑 (0.57g, 8.5mmol) 在干燥 DMF (10mL) 中的溶液搅拌过夜。用 EtOAc (50mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 3 : 1) 而得到化合物 22 (1.22g, 66%), 为白色固体。

[0421] 化合物 23 的合成

[0422] 将化合物 22 (1.00g, 1.39mmol) 和 80% 乙酸 (20mL) 的混合物在 50℃下搅拌 2 小时, 然后用甲苯 (30mL) 稀释并浓缩。将化合物 23 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0423] 化合物 24 的合成

[0424] 在氩气环境中将 KO^tBu (0.487g, 4.12mmol) 和 MePPh₃Br (1.47g, 4.12mmol) 在 THF (6mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在 THF (6mL) 中的化合物 23 (0.773g, 1.37mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用 EtOAc (40mL) 稀释并用盐水 (2x30mL) 洗涤, 然后用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 1 : 1) 而得到化合物 24 (0.606g, 79%), 为白色固体。

[0425] 化合物 25 的合成

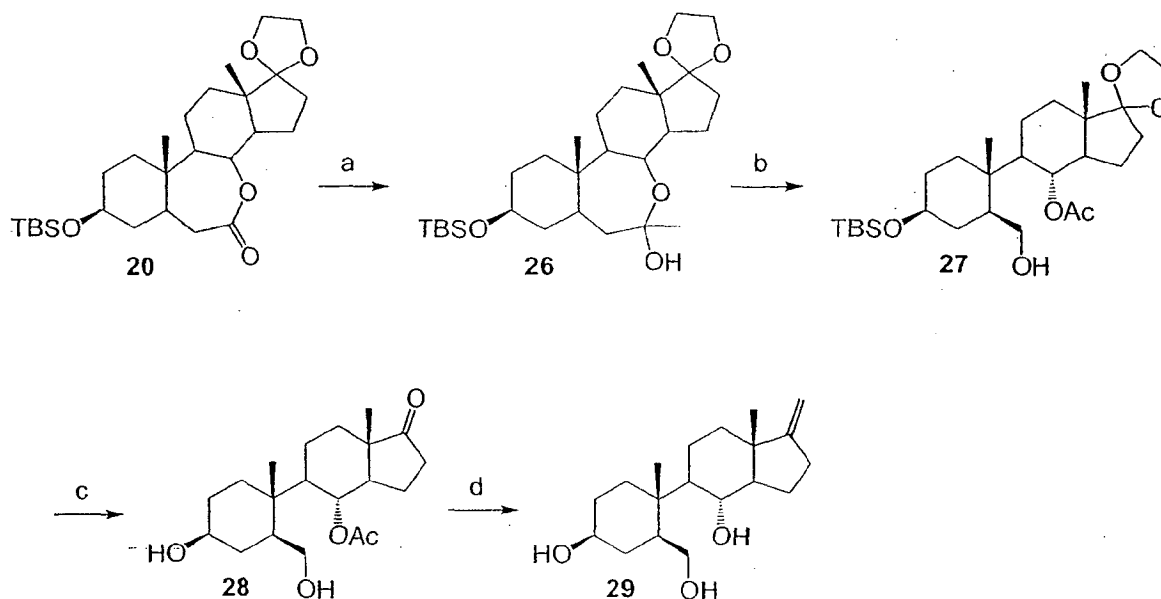
[0426] 将化合物 24 (0.15g, 0.267mmol) 和 Bu₄NF (0.4mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 在 THF (5mL) 中的溶液在氩气环境中回流 2 小时。在减压下蒸发溶剂并通过硅胶色谱法纯化残余物 (MeOH/EtOAc, 2 : 98) 而得到化合物 25 (0.073g, 82%), 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 287.10; C₂₀H₃₁O。

[0427] 实施例 2

[0428] 可以按照下列反应方案 2 制备化合物 29, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 29 相关的任意数目的化合物。可以按照上文实施例 1 中所述的步骤制备起始化合物 20。

[0429] 反应方案 2

[0430]



[0431] a) MeLi, THF; b) MCPBA, CHCl₃; c) 80 % AcOH; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF, 回流。

[0432] 一般来说, 用在 THF 中的 MeLi 处理内酯化合物 20 而得到乳醇化合物 26。使用在 CHCl₃ 中 MCPBA 进行 Baeyer-Villager 氧化得到化合物 27。用 80% 乙酸处理除去酮缩醇和 TBS 基团而得到化合物 28。使化合物 28 与溴化甲基三苯基-磷和 KO^tBu 在 THF 中反应引入亚甲基基团并除去酰基基团而得到化合物 29。

[0433] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0434] 化合物 26 的合成

[0435] 向在 0℃ 下化合物 20 (2.0g, 4.18mmol) 在干燥 THF (12mL) 中的溶液中滴加 MeLi (8.95mL 的 1.4M 在乙醚中的溶液)。将该反应混合物搅拌 2 小时, 然后倾倒在冰上并用 EtOAc (3x100mL) 提取。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 8 : 2) 而得到化合物 26 (1.49g, 72%), 为白色固体。

[0436] 化合物 27 的合成

[0437] 向化合物 26 (1.49g, 3.00mmol) 在氯仿中的溶液中加入 MCPBA (1.8g, 6.00mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 20 小时, 然后用 EtOAc (200mL) 稀释。将该溶液依次用 5% NaHSO₃ 溶液 (2x100mL)、饱和 K₂CO₃ 溶液 (2x50mL) 和盐水 (2x50mL) 洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 27 (1.3g, 85%), 为白色固体。

[0438] 化合物 28 的合成

[0439] 将化合物 27 (400mg, 0.783mmol) 和 80% 乙酸 (5mL) 的混合物在 50℃ 下搅拌 5 小时, 然后用甲苯 (50mL) 稀释并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 / 丙酮, 1 : 1) 而得到化合物 28 (322mg, 86%), 为白色固体。

[0440] 化合物 29 的合成

[0441] 在氩气环境中将 KO^tBu (286mg, 2.55mmol) 和 MePPh₃Br (911mg, 2.55mmol) 在 THF (2mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在 THF (2mL) 中的化合物

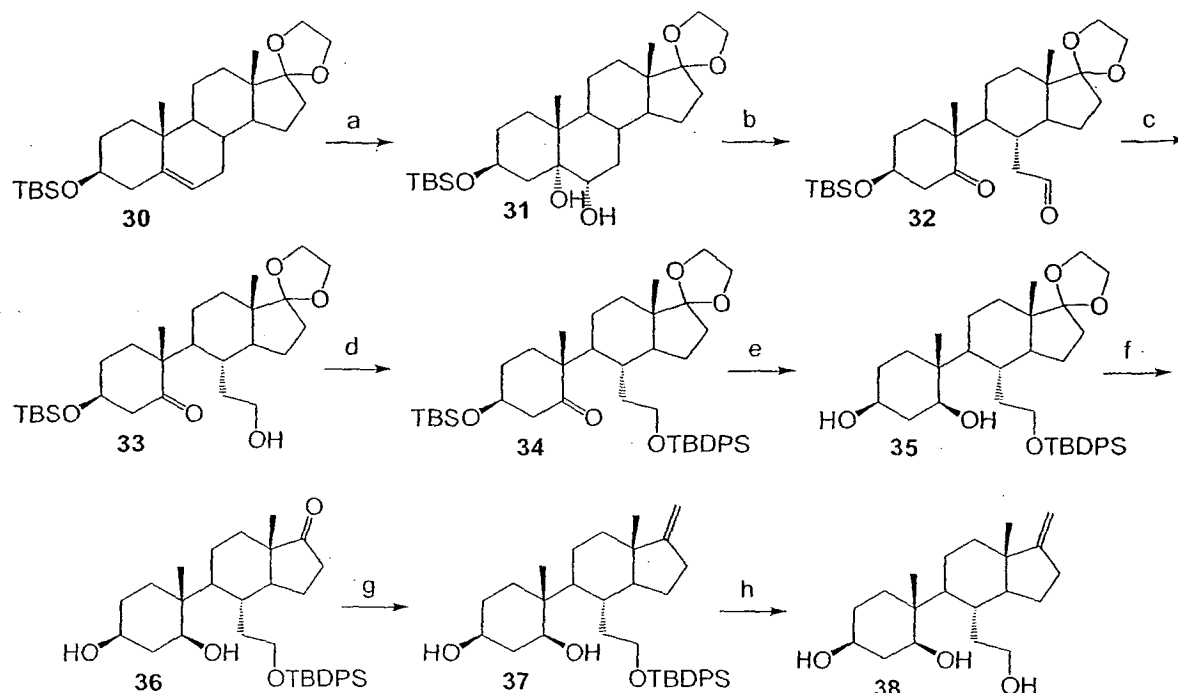
28 (300mg, 0.85mmol)。将该反应混合物回流 4 小时, 然后冷却至环境温度并用水 (5mL) 稀释。用 EtOAc (3x50mL) 提取该溶液并用盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 2 : 8) 而得到化合物 29 (144mg, 55%), 为白色固体: LC/MS。 (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 273.01; $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}$ 。

[0442] 实施例 3

[0443] 可以按照下列反应方案 3 制备化合物 38, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 38 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US6,046,185 中概括的步骤制备起始化合物 30。

[0444] 反应方案 3

[0445]



[0446] a) OsO_4 , 吡啶; b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; c) LiEt_3BH , THF; d) TBDPSCl , 咪唑, DMF; e) LiAlH_4 , THF; f) 80% HOAc ; g) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF;

[0447] h) Bu_4NF , THF, 回流。

[0448] 一般来说, 在吡啶中使用四氧化锇使化合物 30 二羟基化而得到化合物 31。使用在 CH_2Cl_2 中的四乙酸铅对二醇进行氧化裂解而得到化合物 32。使用在 THF 中的 LiEt_3BH 对醛基进行选择还原而得到化合物 33。使化合物 33 与 TBDPSCl 和咪唑在 DMF 中反应来保护游离羟基而得到化合物 34。对酮基进行氢化铝锂还原得到化合物 35。用 80% 乙酸处理除去酮缩醇而得到化合物 36。在 THF 中使用溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 进行烯化而得到亚甲基化合物 37。用 Bu_4NF 在 THF 中的回流溶液处理除去 TBDPS 基团而得到化合物 38。

[0449] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0450] 化合物 31 的合成

[0451] 向化合物 30 (0.45g, 0.89mmol) 在吡啶 (2.5mL) 中的溶液中加入 OsO_4 (0.25g,

0.98mmol)。将该反应混合物在 90℃下搅拌过夜，然后加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5g) 在水 (8mL) 和吡啶混合物中的溶液。将该反应混合物搅拌 20 分钟，然后用 CH_2Cl_2 (2x20mL) 提取并用盐水 (30mL) 洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 4 : 1) 而得到化合物 31 (0.249g, 58%), 为白色固体。

[0452] 化合物 32 的合成

[0453] 向化合物 31 (0.52g, 1.08mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.527g, 1.19mmol)。在氩气环境中将该反应混合物在环境温度下搅拌 10 分钟。通过过滤除去沉淀并在减压下蒸发溶剂。通过硅胶垫过滤残余物 (己烷/EtOAc, 1 : 1) 而得到化合物 32 (0.482g, 58%), 为白色固体。

[0454] 化合物 33 的合成

[0455] 在 0℃下向化合物 32 (0.562g, 1.17mmol) 在 THF 中的溶液中加入 LiBEt_3H (1.29mL 的 1M 在 THF 中的溶液)。在氩气环境中将该反应混合物在环境温度下搅拌 40 分钟，用冰浴冷却并缓慢加入 NaOH (1.29mL, 1M) 和 H_2O_2 (0.2mL, 30%)。将所得溶液在 0℃下再搅拌 5 分钟。用 CH_2Cl_2 (2x15mL) 提取该溶液并用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 75 : 25-40 : 60) 而得到化合物 33 (256mg, 46%), 为白色固体。

[0456] 化合物 34 的合成

[0457] 将化合物 33 (0.185g, 0.385mmol)、 TBDPSCl (0.175mL, 0.673mmol) 和咪唑 (0.09g, 1.161mmol) 在干燥 DMF (4mL) 中的溶液搅拌过夜。用甲苯 (30mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (2x15mL) 洗涤，然后用无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。将化合物 34 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0458] 化合物 35 的合成

[0459] 在氩气环境中向化合物 34 (粗品, 0.104mmol) 在 THF 中的溶液中加入 LiAlH_4 (0.1mL 的 1M 在 THF 中的溶液)。将该反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时，然后缓慢加入盐水 (5mL)。用 CH_2Cl_2 (2x15mL) 提取该溶液并用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 2 : 3) 而得到化合物 35 (39mg, 两步内 51%), 为白色固体。

[0460] 化合物 36 的合成

[0461] 将化合物 35 (120mg, 0.197mmol) 和 80% 乙酸 (1.5mL) 的混合物在环境温度下搅拌过夜，然后用甲苯 (10mL) 稀释并浓缩。将化合物 36 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0462] 化合物 37 的合成

[0463] 在氩气环境中将 KO^tBu (60mg, 0.54mmol) 和 MePPh_3Br (194mg, 0.54mmol) 在 THF (0.9mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后加入化合物 36 (97mg, 0.17mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时，然后用 EtOAc (80mL) 稀释并用盐水 (2x30mL) 洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 2 : 3) 而得到化合物 37 (63mg, 65%), 为白色固体。

[0464] 化合物 38 的合成

[0465] 将化合物 37 (59mg, 0.105mmol) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (0.16mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液)

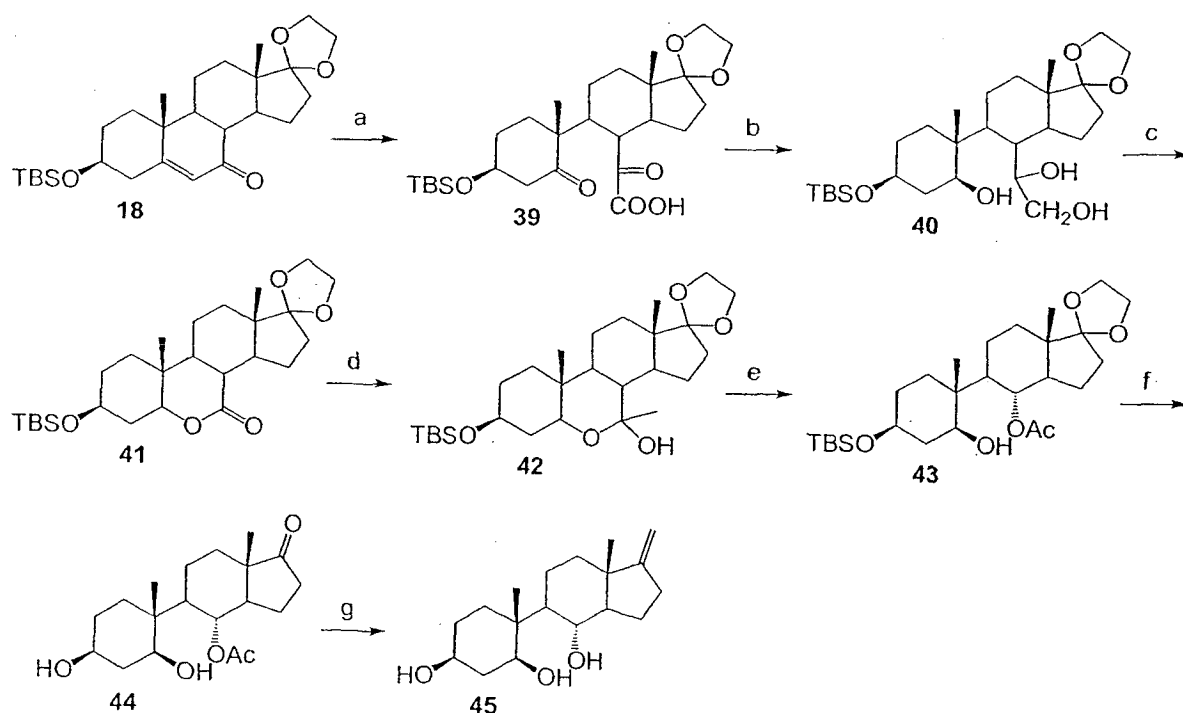
在 THF (0.35mL) 中的溶液在氩气环境中回流 2 小时。在减压下蒸发溶剂并通过硅胶色谱法纯化残余物 (MeOH/EtOAc, 2 : 98) 而得到化合物 38 (38mg) 为白色固体 : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 286.93 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}$ 。

[0466] 实施例 4

[0467] 可以按照下列反应方案 4 制备化合物 45, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 45 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US 6,046,185 中概括的步骤制备起始化合物 18。

[0468] 反应方案 4

[0469]



[0470] a) NaIO_4 , $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CCl_4 , 丙酮, H_2O ; b) LiAlH_4 , THF; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; d) MeLi , THF; e) MCPBA, CHCl_3 ; f) 80 % AcOH, 50 °C; g) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF; K_2CO_3 , MeOH, 回流。

[0471] 一般来说, 使用高碘酸钠和催化量的氧化钌对化合物 18 进行氧化开环而得到化合物 39。与氢化铝锂在 THF 中反应得到化合物 40。使用在 CH_2Cl_2 中的四乙酸铅对二醇进行氧化裂解而得到内酯化合物 41。用在 THF 中的 MeLi 处理得到乳醇化合物 42。使用在 CHCl_3 中的 MCPBA 进行 Baeyer-Villager 氧化得到化合物 43。用 80 % 乙酸处理除去酮缩醇和 TBS 而得到化合物 44。使化合物 44 与溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 在 THF 中反应引入亚甲基基团且随后在回流的甲醇中用 K_2CO_3 处理除去酰基基团而得到化合物 45。

[0472] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0473] 化合物 39 的合成

[0474] 向 NaIO_4 (13.96g, 65.2mmol) 和 $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (87mg, 0.66mmol) 在水 (120mL) 中的溶液中加入 CCl_4 (80mL) 和丙酮 (100mL)。然后缓慢加入在 CCl_4 (40mL) 和丙酮 (60mL) 中的化合物 18 (粗品, 0.81mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时。

用 CH_2Cl_2 (2x200mL) 提取该溶液并用盐水 (200mL) 洗涤合并的有机层, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc/MeOH, 70 : 25 : 5) 而得到化合物 39 (3.41g, 37%), 为白色固体。

[0475] 化合物 40 的合成

[0476] 向化合物 39 (0.509g, 1.00mmol) 在 THF 中的溶液中缓慢加入 LiAlH_4 (3mL 的 1M 在 THF 中的溶液)。将该反应混合物搅拌 2 小时, 然后缓慢加入饱和 NaHCO_3 (5mL)。用 CH_2Cl_2 (2x20mL) 提取该溶液并用 MgSO_4 干燥提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (MeOH/EtOAc, 5 : 95) 而得到化合物 40 (0.16g, 32%), 为白色玻璃状固体。

[0477] 化合物 41 的合成

[0478] 向化合物 40 (0.16g, 0.32mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.156g, 0.35mmol)。将该反应混合物在环境温度下和氩气环境中搅拌 10 分钟。通过过滤除去沉淀并在减压下蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 41 (0.113g, 87%), 为白色玻璃状固体。

[0479] 化合物 42 的合成

[0480] 在氩气环境中 0°C 下向化合物 41 (0.20g, 0.43mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液中加入 MeLi (1.5mL 的 1.4M 在乙醚中的溶液)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后用饱和 NH_4Cl (15mL) 使反应猝灭并用 EtOAc (2x15mL) 提取, 然后用 MgSO_4 干燥提取物, 过滤并浓缩。将化合物 42 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0481] 化合物 43 的合成

[0482] 将化合物 42 (粗品, 0.43mmol) 和 MCPBA (0.26g, 57-86%, 1.51mmol) 在氯仿 (3mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 天。用 EtOAc (15mL) 稀释该反应混合物并依次用饱和 Na_2SO_3 (20mL)、饱和 NaHCO_3 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 4 : 1) 而得到化合物 43 (66mg, 两步内 31%), 为白色固体。

[0483] 化合物 44 的合成

[0484] 将化合物 43 (0.40g, 0.81mmol) 和 80% 乙酸 (5mL) 的混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 然后用甲苯 (20mL) 稀释并浓缩。将化合物 44 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0485] 化合物 45 的合成

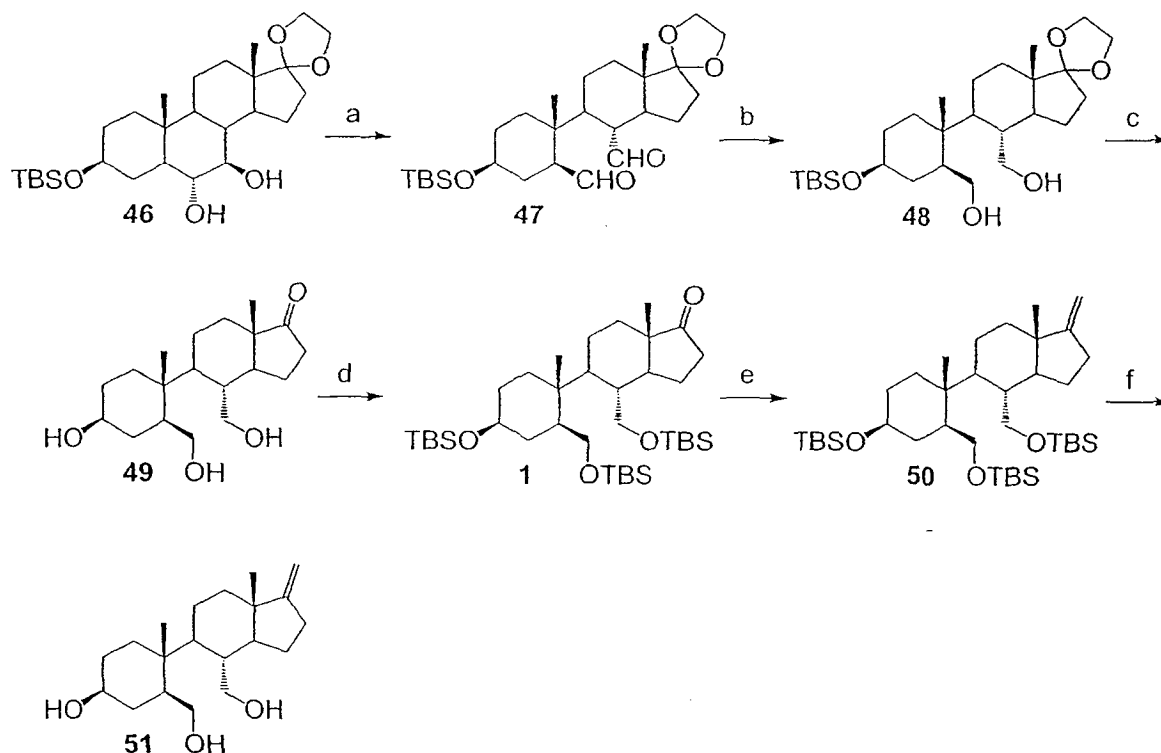
[0486] 在氩气环境中将 KO^tBu (0.45g, 4.05mmol) 和 MePPh_3Br (1.45g, 4.05mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在 THF (5mL) 中的化合物 44 (粗品, 0.81mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释并用盐水 (2x30mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物与 K_2CO_3 (0.34g, 2.42mmol) 在 THF (5mL) 中回流 3 小时。除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc/MeOH, 5 : 5 : 0.5) 而得到化合物 45 (0.13g, 两步内 55%), 为白色固体: LC/MS。 (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 317.00 ; $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ONaO}_3$ 。

[0487] 实施例 5

[0488] 可以按照下列反应方案 5 制备化合物 51, 即本发明有代表性的化合物。可以按照美国专利 US6,046,185 中概括的步骤制备起始化合物 46。可以使用类似方法生产与化合物 51 相关的任意数目的化合物。

[0489] 反应方案 5

[0490]



[0491] a) NaIO_4 , THF; b) NaBH_4 , MeOH, CH_2Cl_2 ; c) 80% AcOH; d) TBSCl, 咪唑; DMF; e) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF; f) 80% AcOH, Bu_4NF , THF。

[0492] 一般来说, 使化合物 46 与高碘酸钠在 THF 中反应以氧化裂解二醇而得到化合物 47。对醛基进行硼氢化钠还原而得到化合物 48。用 80% 乙酸处理除去酮缩醇和 TBS 基团而得到化合物 49。与 TBSCl 和咪唑在 DMF 中反应来保护羟基而得到化合物 1。使用溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 在 THF 中烯化而得到化合物 50。用 80% 乙酸处理, 随后回流 Bu_4NF 在 THF 中的溶液以除去 TBS 基团而得到化合物 51。

[0493] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0494] 化合物 47 的合成

[0495] 将化合物 46 (450mg, 0.94mmol)、 NaIO_4 (240mg, 1.12mmol)、水 (2mL) 和 THF (4mL) 的溶液在环境温度下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷, 15 : 85) 而得到化合物 47 (140mg, 31%), 为白色固体。

[0496] 化合物 48 的合成

[0497] 将化合物 47 (1.32g, 2.76mmol)、 NaBH_4 (229mg, 6.06mmol)、MeOH (17mL) 和 CH_2Cl_2 (3mL) 的溶液在 0℃ 下搅拌 4 小时, 然后在环境温度下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂并用 EtOAc 稀释残余物且用盐水洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷, 2 : 3) 而得到化合物 48 (0.35g, 26%), 为

白色固体。

[0498] 化合物 49 的合成

[0499] 将化合物 48 (350mg, 0.72mmol) 和 80% 乙酸 (20mL) 的混合物在环境温度下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂并通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂而得到化合物 49 (250mg, 100%), 为黄色固体。

[0500] 化合物 1 的合成

[0501] 将化合物 49 (不纯, 0.72mmol)、TBSCl (382mg, 2.54mmol)、咪唑 (346mg, 5.08mmol) 在干 DMF (15mL) 中的溶液在环境温度下搅拌过夜。用 EtOAc (100mL) 稀释该反应混合物, 用水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷, 5 : 95) 而得到化合物 1 (374mg, 78%)。

[0502] 化合物 50 的合成

[0503] 在氩气环境中将 KO^tBu (191mg, 1.7mmol) 和 MePPh₃Br (600mg, 1.7mmol) 在 THF (1.5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在 THF (1.5mL) 中的化合物 1 (374mg, 0.56mmol)。将该反应混合物在回流状态下加热 3 小时, 然后用水 (3mL) 稀释并用 EtOAc (30mL) 提取。用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤 EtOAc 层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶洗脱 (EtOAc/ 己烷, 1 : 99) 而得到化合物 50 (354mg, 95%), 为黄色油状物。

[0504] 化合物 51 的合成

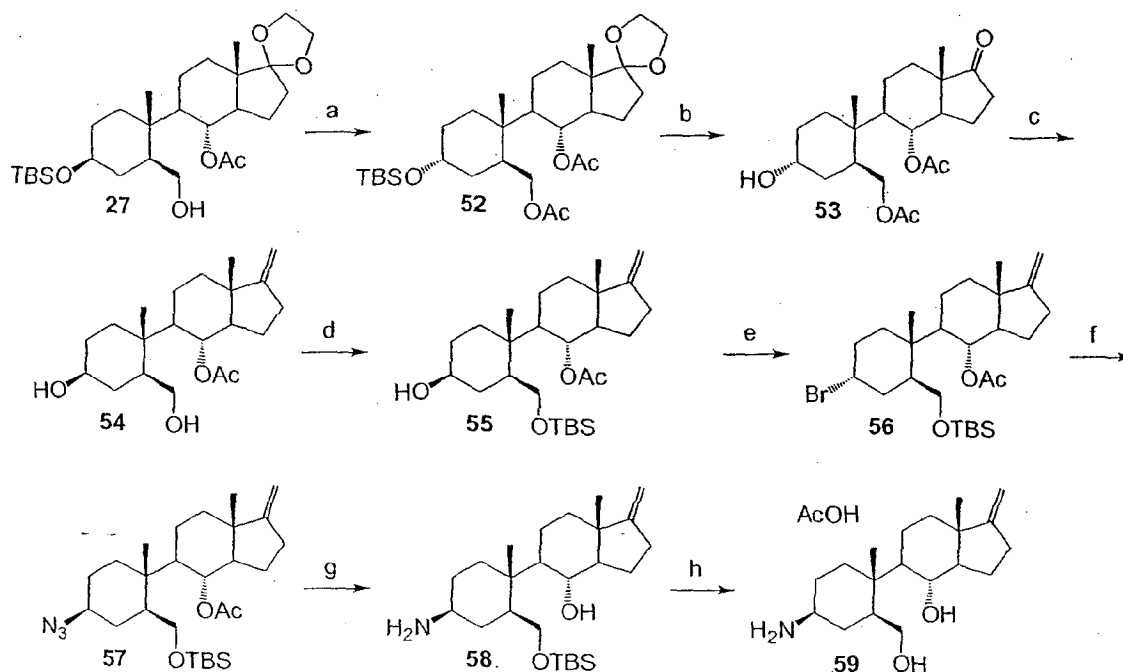
[0505] 将化合物 50 (350mg, 0.53mmol) 和 80% 乙酸 (10mL) 的混合物在 50℃ 下加热 6 小时。在减压下蒸发溶剂并通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂。残余物中仍然含有一定量的 TBS 保护的物质, 由此将残余物溶于 THF (1mL) 和 Bu₄NF (2.5mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 并将所得溶液在回流状态下加热 3.5 小时。用 EtOAc 稀释该反应混合物并用水和盐水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (EtOAc) 而得到化合物 51 (119mg, 70%), 为淡黄色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 305.16 ; C₂₀H₃₂O₂, 287.19 ; C₂₀H₃₀O。

[0506] 实施例 6

[0507] 可以按照下列反应方案 6 制备化合物 59, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 59 相关的任意数目的化合物。可以按照上文实施例 2 中所述的步骤制备起始化合物 27。

[0508] 反应方案 6

[0509]



[0510] a) Ac_2O , DMAP, 吡啶; b) 80 % AcOH ; c) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , 甲苯; d) TBSCl, DMAP, Et_3N , DMF; e) Br_2 , Ph_3P , Et_3N , THF; f) NaN_3 , NMP; g) LiAlH_4 , THF h) 80 % AcOH , 50°C

[0511] 一般来说, 使化合物 27 与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应得到化合物 52。用 80 % 乙酸处理除去酮缩醇和 TBS 基团而得到化合物 53。与溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 在甲苯中反应引入亚甲基基团并从伯羟基上除去乙酰基基团而得到化合物 54。用 TBSCl、DMAP 和 Et_3N 在 DMF 中处理选择性保护伯羟基而得到化合物 55。使用在 THF 中的溴、三苯基磷和 Et_3N 将化合物 55 上的游离羟基转化成溴化物化合物 56。使用在 NMP 中的叠氮化钠对溴进行叠氮化物取代而得到化合物 57。与氢化铝锂在 THF 中反应还原叠氮化物并除去乙酰基基团而得到化合物 58。用 80 % 乙酸处理除去 TBS 基团并形成乙酸铵盐而得到化合物 59。

[0512] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0513] 化合物 52 的合成

[0514] 将化合物 27 (3.08g, 5.87mmol)、乙酸酐 (1.12mL, 11.7mmol) 和 DMAP (50mg, 0.41mmol) 在吡啶 (25mL) 中的溶液搅拌过夜。然后用盐水 (80mL) 使该反应混合物猝灭并用 EtOAc (200mL) 提取。用盐水 (2x60mL) 洗涤 EtOAc 层, 然后干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩。将化合物 52 粗品直接用于下一步。

[0515] 化合物 53 的合成

[0516] 将化合物 52 (粗品, 5.87mmol) 和 80 % 乙酸 (40mL) 的混合物在 50°C 下搅拌 1 小时, 然后与甲苯 (3x50mL) 共蒸馏并浓缩。将化合物 53 粗品直接用于下一步。

[0517] 化合物 54 的合成

[0518] 在氩气环境中将 KO^tBu (2.02g, 18.0mmol) 和 MePPh_3Br (6.43g, 18.0mmol) 在甲苯 (45mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在甲苯 (10mL) 中的化合物 53 (粗品, 5.87mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用饱和 NH_4Cl 溶

液 (100mL) 稀释并用 EtOAc (100mL) 提取。用盐水 (80mL) 洗涤 EtOAc 层, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶洗脱 (己烷 / 丙酮, 7 : 3) 而得到不纯化合物 54。

[0519] 化合物 55 的合成

[0520] 将化合物 54 (不纯, 2.85mmol)、TBSCl (490mg, 3.25mmol)、DMAP (58mg, 0.47mmol) 和 Et_3N (600 μL , 4.3mmol) 在干 DMF (6mL) 中的溶液搅拌 5 小时。用甲苯 (80mL) 稀释该反应混合物, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物而得到化合物 55 (480mg, 45%)。

[0521] 化合物 56 的合成

[0522] 在环境温度下将溴 (80 μL , 1.6mmol) 加入到 Ph_3P (407mg, 1.6mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中。5 分钟后, 加入 Et_3N (290 μL , 2.1mmol), 随后加入化合物 55 (480mg, 1.03mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。1.5 小时后, 用 EtOAc (100mL) 稀释该反应混合物并用水和盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 95 : 5) 而得到化合物 56 (510mg, 94%)。

[0523] 化合物 57 的合成

[0524] 将化合物 56 (510mg, 0.97mmol)、 NaN_3 (200mg, 3.1mmol) 和 NMP (8mL) 的溶液在 55°C 下加热 4 小时。用甲苯 (100mL) 和 EtOAc (30mL) 稀释该反应混合物并用水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 98 : 2) 而得到化合物 57 (197mg, 41%)。

[0525] 化合物 58 的合成

[0526] 在环境温度下向化合物 57 (197mg, 0.40mmol) 在 THF 中的溶液中加入 LiAlH_4 (1mL 的 1.0M 在乙醚中的溶液)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 2.5 小时, 然后加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 。过滤该溶液并用 MeOH 和 CH_2Cl_2 洗涤固体。浓缩滤液并通过硅胶色谱法纯化残余物 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 90 : 8 : 2) 而得到化合物 58 (144mg, 78%)。

[0527] 化合物 59 的合成

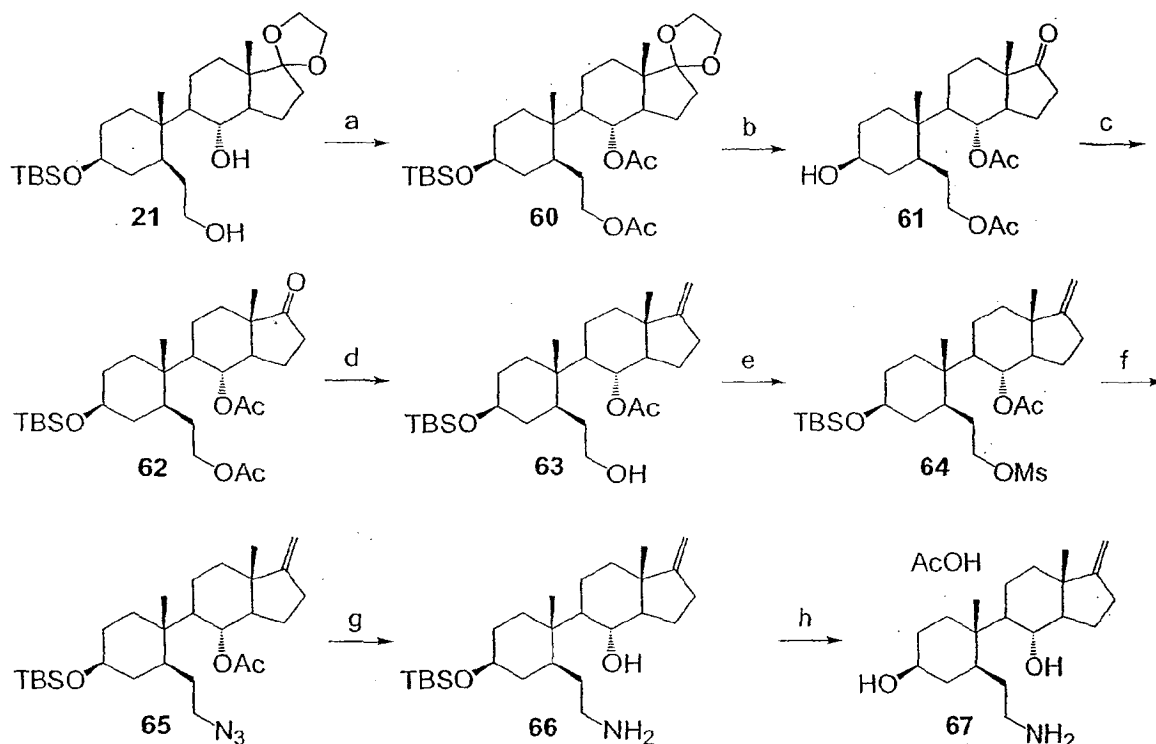
[0528] 将化合物 58 (114mg, 0.27mmol) 和 80% 乙酸 (7mL) 的混合物在环境温度下搅拌过夜。用甲苯 (3x50mL) 稀释该溶液并浓缩而得到化合物 59 (58mg, 59%), 为黄色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中 NH_4OAc) 307.92; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ 。

[0529] 实施例 7

[0530] 可以按照下列反应方案 7 制备化合物 67 和 68, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 67 和 68 相关的任意数目的化合物。可以按照上文实施例 1 中所述的步骤制备起始化合物 21。

[0531] 反应方案 7

[0532]



[0533] a) Ac_2O , 吡啶; b) 80% AcOH , 50°C ; c) TBSCl , 咪唑, DMF ; d) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , 甲苯; K_2CO_3 , MeOH , 回流; e) MsCl , 吡啶; f) NaN_3 , DMF , 60°C ; g) LiAlH_4 , THF ; h) 80% AcOH , 50°C

[0534] 一般来说, 用乙酸酐在吡啶中处理化合物 21 (保护游离羟基) 而得到化合物 60。用 80% 乙酸处理除去酮缩醇和 TBS 基团而得到化合物 61。用 TBSCl 和咪唑在 DMF 中处理来保护化合物 62 上的游离羟基。用溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 在甲苯中使化合物 62 烯化而引入亚甲基基团。在某些情况中, 烯化条件导致从伯羟基上除去乙酸酯, 得到化合物, 诸如 63。通过与 K_2CO_3 在回流甲醇中反应选择性水解伯乙酸酯。使用 MsCl 和吡啶将化合物 63 上的游离羟基转化成甲磺酸酯化合物 64。使用在 DMF 中的叠氮化钠进行叠氮化而得到叠氮基化合物 65。对在 THF 中的叠氮化物进行氢化铝锂还原而得到胺化合物 66。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团并具体形成乙酸铵盐而得到化合物 67。

[0535] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0536] 化合物 60 的合成

[0537] 向化合物 21 (0.686g, 1.42mmol) 在吡啶 (5mL) 的溶液中加入乙酸酐 (0.94mL, 9.94mmol) 并将该反应混合物在 50°C 下搅拌过夜。用 EtOAc (25mL) 稀释该溶液并用盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 60 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0538] 化合物 61 的合成

[0539] 将化合物 60 (粗品, 1.42mmol) 和 80% 乙酸 (15mL) 的混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 然后用甲苯 (2x20mL) 稀释并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/ EtOAc , 1 : 2) 而得到化合物 61 (0.479g, 87%), 为白色固体。

[0540] 化合物 62 的合成

[0541] 将化合物 61 (0.971g, 2.38mmol)、 TBSCl (0.716g, 4.75mmol) 和咪唑 (0.647g,

9.51mmol) 在干燥 DMF (10mL) 中的溶液搅拌 3 小时。用甲苯 (50mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 4 : 1) 而得到化合物 62 (1.218g, 98%), 为粘性灰黄色油状物。

[0542] 化合物 63 的合成

[0543] 在氩气环境中将 KO^tBu (5.00g, 42.3mmol) 和 MePPh_3Br (15.1g, 42.3mmol) 在甲苯 (100mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 62 (粗品, 14.1mmol) 在 100mL 甲苯中的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液 (75mL) 和水 (75mL) 猝灭。用 100mL 水进一步稀释该溶液并用 EtOAc (4x100mL) 提取。用盐水 (2x100mL) 洗涤合并的提取物溶液, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc; 100 : 0, 然后 9 : 1, 然后 4 : 1) 得到二乙酸盐化合物 (4.5g, 62%), 为黄色油状物; 和化合物 63 (1.8g, 27%), 为黄色油状物。将二乙酸盐化合物 (4.5g, 8.6mmol)、 K_2CO_3 (4.78g, 34.6mmol) 和甲醇 (100mL) 的溶液在氩气环境中回流状态下加热。75 分钟后, 将该反应混合物冷却至环境温度并通过 C 盐过滤, 用 CH_2Cl_2 洗脱。浓缩滤液并溶于 EtOAc (250mL), 然后用水洗涤并用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 100 : 0, 然后 19 : 1, 然后 9 : 1) 得到化合物 63 (3.2g, 47%), 为黄色泡沫。

[0544] 化合物 64 的合成

[0545] 向化合物 63 (3.17g, 6.62mmol) 在吡啶 (50mL) 和 CH_2Cl_2 (0.5mL) 的溶液中加入甲磺酰氯 (1.02mL, 13.2mmol) 并将该反应混合物在氩气环境中和环境温度下搅拌 3 小时。用饱和 NaHCO_3 溶液 (60mL) 使反应猝灭并用 EtOAc (3x80mL) 提取。用水和盐水洗涤合并的提取物溶液, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。从甲苯中浓缩残余物而得到化合物 64 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0546] 化合物 65 的合成

[0547] 将化合物 64 (粗品, 6.62mmol) 和 NaN_3 (646mg, 9.93mmol) 在 DMF (40mL) 中的溶液在氩气环境中 60°C 下加热过夜。冷却后, 用水 (100mL) 稀释该反应混合物并用乙醚 (4x100mL) 提取。用水和盐水洗涤合并的提取物溶液, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 100 : 0, 然后 98 : 2, 然后 95 : 5) 而得到化合物 65 (2.56g, 两步 77%), 为黄色油状物。

[0548] 化合物 66 的合成

[0549] 在氩气环境中将 LiAlH_4 (3.85mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 的溶液加入到化合物 65 (647mg, 1.28mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中。3 小时后, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 使该混合物猝灭并用 THF (10mL) 稀释。30 分钟后, 过滤该溶液并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 100 : 0 : 0, 然后 95 : 5 : 0, 然后 90 : 10 : 0, 然后 95 : 5 : 2) 而得到化合物 66 (324mg, 58%), 为无色油状物。

[0550] 化合物 67 的合成

[0551] 将化合物 66 (320mg, 0.734mmol) 和 80% 乙酸 (25mL) 的溶液在 50°C 下加热 3 小时。通过反相硅胶色谱法纯化残余物 (H_2O , 然后 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 50 : 50 : 2)。从 MeOH/MeCN 中浓缩得到化合物 67 (244mg, 87%) 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 322.12; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 。

[0552] 化合物 68 的合成

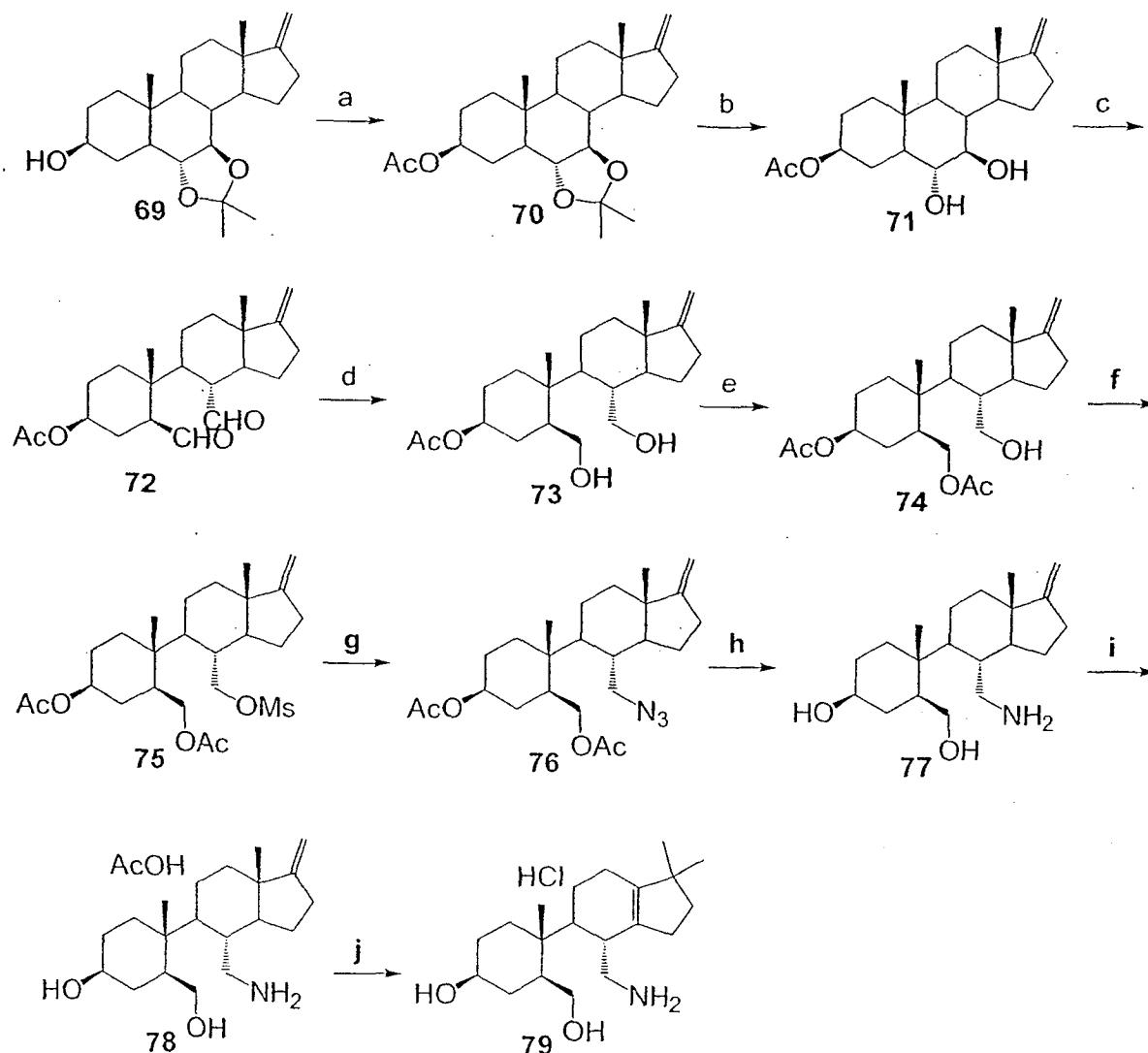
[0553] 使用对化合物 67 的合成中所述的步骤，但使用 EtPPh_3Br 进行烯化，由化合物 62 为原料制备化合物 68 (75mg)，为白色固体，产率 22%。LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 336.16 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 。

[0554] 实施例 8

[0555] 可以按照下列反应方案 8 制备化合物 77-81，即本发明有代表性的化合物。可以按照美国专利 US6,046,185 中概括的步骤制备起始化合物，诸如 69。可以使用类似方法生产与化合物 77-81 相关的任意数目的化合物。

[0556] 反应方案 8

[0557]



[0558] a) Ac_2O , DMAP, 吡啶 ; b) 80% AcOH ; c) NaIO_4 , THF ; d) NaBH_4 , MeOH, THF ; e) Ac_2O , DMAP, 吡啶 ; f) MsCl , 吡啶 ; g) NaN_3 , DMF ; h) LiAlH_4 , THF ; i) 80% AcOH ; j) HCl , 水, MeOH, 65°C 。

[0559] 一般来说，用乙酸酐在吡啶中处理化合物 69 而得到化合物 70。用 80% 乙酸处理除去丙酮化合物而得到化合物 71。与高碘酸钠在 THF 中反应氧化裂解二醇而得到化合物 72。对醛基进行硼氢化钠还原而得到化合物 73。与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应选

择性保护一个伯羟基而得到化合物 74。使用 MsCl 和吡啶将化合物 63 上的游离羟基转化成甲磺酸酯化合物 75。与在 DMF 中的叠氮化钠反应而得到叠氮基化合物 76。与在 THF 中的氢化铝锂反应还原叠氮化物并除去酰基而得到化合物 77。用 80% 乙酸处理形成化合物 78, 为乙酸铵盐。使诸如 78 这类化合物与在水和甲醇中的 HCl 反应以有利于 18- 甲基迁移到 C17 上而得到化合物, 诸如 79。用在 MeCN 和水中的 HCl 谨慎处理化合物 77 形成化合物 77 的氯化铵盐 (即化合物 80)。

[0560] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0561] 化合物 70 的合成

[0562] 将化合物 69 (6.9g, 19.1mmol)、乙酸酐 (3.62mL, 38.3mmol) 和 DMAP (0.23g, 1.9mmol) 在吡啶 (50mL) 中的溶液搅拌 4.5 小时。用冷水 (150mL) 稀释该反应混合物并用 EtOAc (600mL) 提取且用盐水 (2x200mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 70 粗品直接用于下一步。

[0563] 化合物 71 的合成

[0564] 将化合物 70 (粗品, 19.1mmol) 和 80% 乙酸 (50mL) 的混合物在 40℃ 下搅拌 2 小时。浓缩该溶液而得到化合物 71 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0565] 化合物 72 的合成

[0566] 将化合物 71 (粗品, 19.1mmol)、 NaIO_4 (8.19g, 38.3mmol)、水 (53mL) 和 THF (106mL) 的溶液在环境温度下搅拌 3.5 小时。用 CH_2Cl_2 稀释该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 72 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0567] 化合物 73 的合成

[0568] 将化合物 72 (粗品, 19.1mmol)、 NaBH_4 (1.45g, 38.3mmol)、THF (120mL) 和 MeOH (40, mL) 的溶液在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 1 小时。用冰冷却该混合物并缓慢加入 80% 乙酸 (62mL)。将该溶液在环境温度下搅拌 10 分钟, 然后用 EtOAc (400mL) 稀释且然后用盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩而得到化合物 73 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0569] 化合物 74 的合成

[0570] 将化合物 73 (粗品, 19.1mmol)、乙酸酐 (2.1mL, 22.0mmol) 和 DMAP (230mg, 1.9mmol) 在吡啶 (65mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 1.5 小时。用 EtOAc (400mL) 小时该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 5 : 1, 然后 4 : 1, 然后 7 : 3) 而得到化合物 74 (4.9g, 63%)。

[0571] 化合物 75 的合成

[0572] 向化合物 74 (4.9g, 12.1mmol) 在吡啶 (40mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (1.68mL, 21.7mmol) 并将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用 EtOAc (400mL) 稀释该溶液并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 75 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0573] 化合物 76 的合成

[0574] 将化合物 75 (粗品, 12.1mmol) 和 NaN_3 (1.57g, 24.1mmol) 在 DMF (100mL) 中的混合物在氩气环境中 60℃ 下加热过夜。冷却后, 用甲苯 (400mL) 稀释该混合物并用盐

水洗涤，然后用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物（己烷/EtOAc，8 : 2）而得到化合物 76 (4.8g，两步 92%)。

[0575] 化合物 77 的合成

[0576] 将 LiAlH_4 (44.5mL 的 1.0M 在 Et_2O 中的溶液) 加入到冰冷的化合物 76 (4.8g, 11.1mmol) 在 THF (111mL) 中的溶液中。10 分钟后，将该溶液在环境温度下再持续保持 4 小时。用冰冷却该反应混合物并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭。15 分钟后，用 EtOAc (100mL) 稀释该溶液，在环境温度下再搅拌 20 分钟，然后过滤。用盐水洗涤滤液，然后用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩而得到化合物 77 (3.8g，定量)，为白色固体。

[0577] 化合物 78 的合成

[0578] 将化合物 77 (1.00g, 2.93mmol) 和 80% 乙酸 (15mL) 的溶液在 40°C 下加热 1 小时，然后浓缩。通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂。将残余物与乙醚一起研磨并过滤而得到化合物 78 (923mg, 83%)，为白色固体 LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 321.95 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 。

[0579] 化合物 79 的合成

[0580] 将化合物 78 (600mg, 1.57mmol)、浓 HCl (5 滴)、水 (1mL) 和 MeOH (9mL) 的溶液在 65°C 下加热 5 天，然后浓缩。将残余物与 MeCN 一起研磨并过滤而得到化合物 79 (504mg, 90%)，为白色固体 LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 322.2 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 。

[0581] 化合物 80 的合成

[0582] 向化合物 77 (0.1g, 0.3mmol) 在 MeCN (2mL) 中的混悬液中加入 HCl (337 μL 的 1.0M 在 Et_2O 中的溶液)。15 分钟后，过滤该溶液而得到化合物 77 的氯化铵盐，即化合物 80 (76mg, 72%)，为白色粉末。

[0583] 化合物 81 的合成

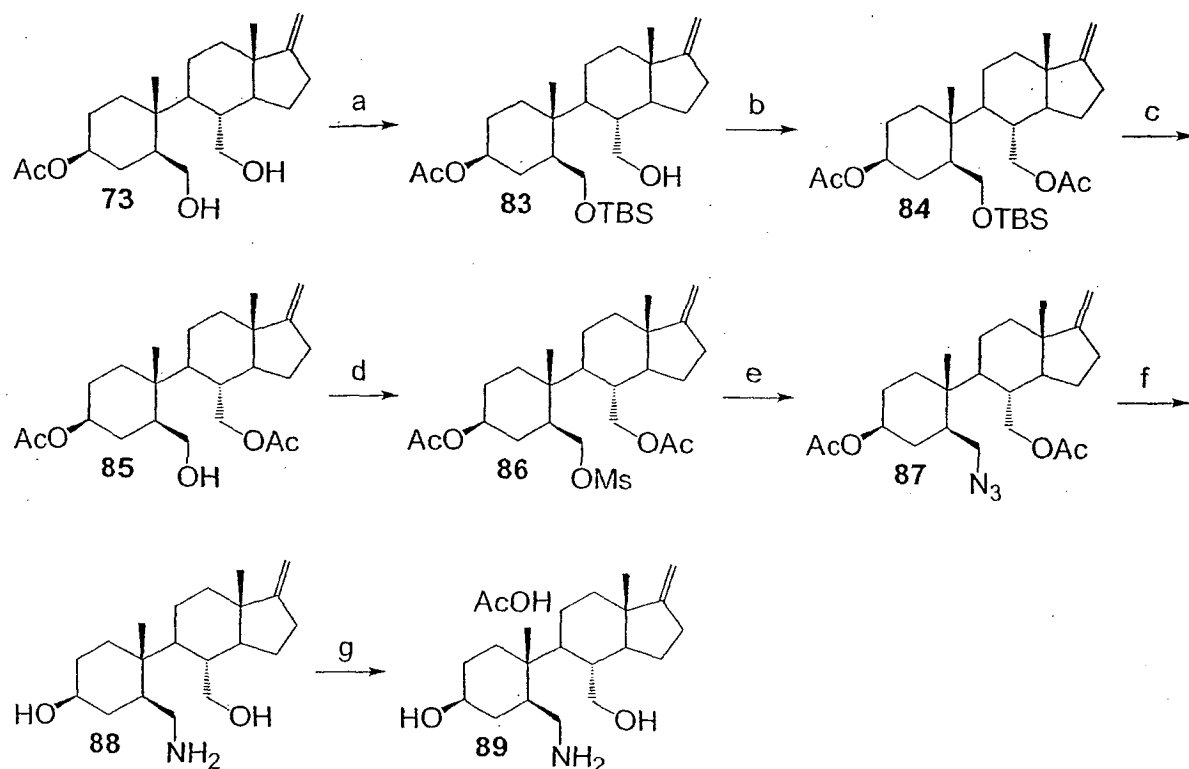
[0584] 使用对化合物 80 的合成所述的步骤，以与化合物 69 类似的亚乙基化合物为原料制备化合物 81 (0.646g)，为白色粉末，产率 37%。成盐步骤的不同点在于通过使用 MeOH 共蒸馏残余酸溶液分离该化合物：LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 335.89 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 。

[0585] 实施例 9

[0586] 可以按照下列反应方案 9 制备化合物 88 和 89，即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 88-89 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 8 中所述的步骤制备起始化合物 73。

[0587] 反应方案 9

[0588]



[0589] a) TBSCl, 咪唑, DMF; b) Ac_2O , DMAP, 吡啶; c) Bu_4NF , THF; d) MsCl , 吡啶; e) NaN_3 , DMF; f) LiAlH_4 , THF; g) 80% AcOH 。

[0590] 一般来说, 使化合物 73 与 TBSCl 和咪唑在 DMF 中反应而得到化合物 83。与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应来保护剩余的游离羟基而得到化合物 84。与氟化四丁基铵反应除去 TBS 基团而得到化合物 85。使用 MsCl 和吡啶将游离羟基转化成甲磺酸酯化合物 86。与叠氮化钠在 DMF 中反应而得到叠氮基化合物 87。与氢化铝锂在 THF 中反应还原叠氮化物并除去酰基基团而得到化合物 88。用 80% 乙酸处理形成乙酸铵盐而得到化合物 89。

[0591] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0592] 化合物 83 的合成

[0593] 将化合物 73 (2.9g, 7.92mmol)、TBSCl (1.32g, 8.76mmol)、咪唑 (813mg, 11.9mmol) 和 DMF (20mL) 的溶液在环境温度下搅拌 1.5 小时。用水 (50mL) 稀释该溶液并用甲苯 (100mL) 提取。用盐水 (40mL) 洗涤甲苯层, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 83 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0594] 化合物 84 的合成

[0595] 将化合物 83 (粗品, 7.96mmol)、乙酸酐 (2.25mL, 23.9mmol) 和 DMAP (100mg, 0.82mmol) 在吡啶 (25mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 1 小时。用 EtOAc 稀释该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 84 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0596] 化合物 85 的合成

[0597] 将化合物 84 (粗品 g, 7.96mmol)、 Bu_4NF (12mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 和 THF 的溶液在环境温度下搅拌 2 小时并在 40℃ 下搅拌 30 分钟。将该反应混合物通过硅胶过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc / 己烷 3 : 7) 而得到化合物 85 (2.06g,

64%)。

[0598] 化合物 86 的合成

[0599] 向化合物 85(1.06g, 2.61mmol) 在吡啶 (12mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (400 μ L, 5.16mmol) 并将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用水使反应猝灭并用 EtOAc 提取。用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 86 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0600] 化合物 87 的合成

[0601] 将化合物 86(粗品, 2.61mmol) 和 NaN_3 (1.0g, 15mmol) 在 DMF(15mL) 中的混合物在氩气环境中于 95 $^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。冷却后, 用甲苯稀释该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物而得到化合物 87(575mg, 89%)。

[0602] 化合物 88 的合成

[0603] 将 LiAlH_4 (3.2mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 的溶液加到冰冷却的化合物 87(274mg, 0.635mmol) 在 THF(3mL) 中的溶液中。10 分钟后, 将该溶液在环境温度下再持续保持 3 小时。用冰冷却该反应混合物并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭。15 分钟后, 过滤该溶液并用盐水洗涤滤液, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc/MeOH/ H_2O / NH_4OH 7 : 2 : 1 : 0.15, 然后 7 : 2 : 1 : 0.2, 然后 7 : 2 : 1 : 0.3) 而得到化合物 88(135mg, 66%)。

[0604] 化合物 89 的合成

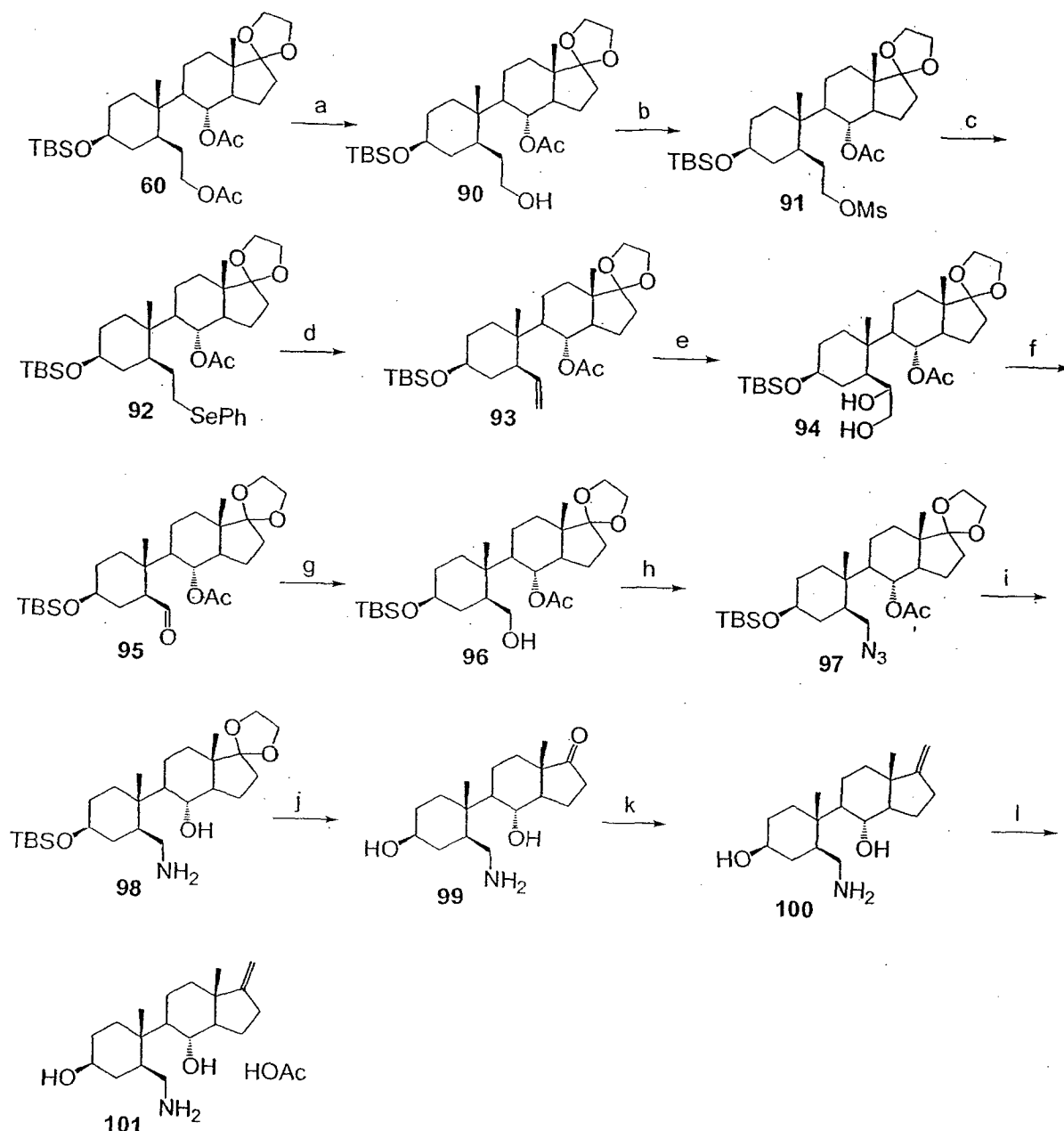
[0605] 将化合物 88(135mg, 0.42mmol) 和 80% 乙酸 (3mL) 的溶液在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 30 分钟, 然后浓缩。通过与甲醇共蒸馏除去残余溶剂而得到化合物 89(158mg, 99%), 为淡黄色泡沫。LC/MS(直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 322.11 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 。

[0606] 实施例 10

[0607] 可以按照下列反应方案 10 制备化合物 100 和 101, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 100 和 101 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 7 中所述的步骤制备起始化合物 60。

[0608] 反应方案 10

[0609]



[0610] a) K_2CO_3 , H_2O , MeOH, $55^\circ C$; b) MsCl, 吡啶; c) $(SePh)_2$, $NaBH_4$, EtOH, $50^\circ C$; d) 30% H_2O_2 , THF, $65^\circ C$; e) NMO, OsO_4 , H_2O , tBuOH, THF; f) $Pb(OAc)_4$, CH_2Cl_2 ; g) $NaBH_4$, MeOH/THF; h) DIAD, DPPA, Ph_3P THF; i) LAH, THF; j) 2N HCl, THF; k) Ph_3PMeBr , KO^tBu , THF; l) HOAc

[0611] 一般来说, 使用 K_2CO_3 选择性水解化合物 60 上的伯乙酸酯得到化合物 90。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应而得到甲磺酸酯化合物 91。

[0612] 使用苯基硒化物取代甲磺酸酯得到化合物 92。使用过氧化氢进行氧化消除而得到烯烃化合物 93。Osmolation 得到二羟基化合物 94, 然后用四乙酸铅对其进行氧化裂解而得到化合物 95。进行硼氢化钠还原得到醇化合物 96。使用偶氮基二羧酸二异丙酯 (DIAD)、二苯基膦酰基叠氮化物 (DPPA) 和 PPh_3 在 THF 中叠氮化而得到叠氮基化合物 97。与氢化铝锂在 THF 中反应还原叠氮化物并除去酰基基团而得到化合物 98。用 HCl 处理除去 TBS 基团和环状酮缩醇而得到化合物 99。使用溴化甲基三苯基磷和 KO^tBu 在

THF 中烯化而得到化合物 100。用乙酸处理形成乙酸铵盐而得到化合物 101。

[0613] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0614] 化合物 90 的合成

[0615] 将化合物 60 (12.7g, 22.4mmol)、 K_2CO_3 (9.38g, 67.2mmol)、MeOH (250mL) 和水 (94mL) 的混合物在 55℃ 下搅拌 2 小时, 冷却至环境温度, 然后浓缩。将残余物溶于 EtOAc, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤两次, 然后用盐水洗涤两次, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc) 而得到化合物 90 (10.16g, 86%), 为白色泡沫状。

[0616] 化合物 91 的合成

[0617] 向在 0℃ 下化合物 90 (10.14g, 19.3mmol) 在吡啶 (50mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (2.69mL, 34.8mmol)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 2 小时。用 EtOAc (200mL) 稀释该混合物并用水 (2x50mL) 洗涤。用 EtOAc (50mL) 反萃取合并的含水部分。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。将残余物溶于甲苯并浓缩而得到化合物 91 (11.3g, 97%), 为白色泡沫, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0618] 化合物 92 的合成

[0619] 在 7 分钟内向在 0℃ 下搅拌的二苯基二硒化物 (7.04g, 22.1mmol) 和 EtOH (100mL) 的混合物中逐步加入 $NaBH_4$ (1.69g, 44.2mmol), 然后在 5 分钟后, 将该混合物温至环境温度并再搅拌 1 小时。通过导管将所得溶液加入到化合物 91 在 EtOH (175mL) 中的淤浆中, 用 EtOH (25mL) 冲洗。将该混合物在 50℃ 下搅拌 35 分钟。冷却该混合物, 加入水 (70mL) 并浓缩该混合物。将残余物溶于 EtOAc (400mL) 并用水 (100mL), 然后用盐水 (100mL) 洗涤。用 EtOAc (3x75mL) 反萃取合并的含水洗涤物。用盐水 (2x100mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc) 而得到化合物 92 (10.6g, 87%), 为黄色泡沫状。

[0620] 化合物 93 的合成

[0621] 将化合物 92 (10.2g, 15.4mmol) 和 30% H_2O_2 在 THF (4500mL) 中的溶液的混合物在环境温度下搅拌 50 分钟, 然后在 65℃ 下搅拌 40 分钟。冷却后, 用 EtOAc (500mL) 稀释该混合物并用盐水 (200mL), 然后用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (200mL) 洗涤。用 EtOAc (2x100mL) 反萃取合并的含水部分。用盐水 (2x200mL) 洗涤合并的有机部分, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 3 : 1; EtOAc) 而得到化合物 93 (5.86g, 75%), 为白色泡沫状。

[0622] 化合物 94 的合成

[0623] 向化合物 93 (4.81g, 9.49mmol) 在 THF (90mL)、 t -BuOH (30mL) 和水 (9mL) 中的溶液中加入 NMO (1.72g, 14.2mmol) 和 OsO_4 (3.0mL 的 4% 在水中的溶液, 0.47mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后加入 $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (1.75g) 在水 (30mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后用盐水 (350mL) 稀释并用 CH_2Cl_2 (200mL, 2x125mL, 75mL) 提取。用盐水 (2x150mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩而得到化合物 94 (5.70g), 为淡棕色泡沫状, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0624] 化合物 95 的合成

[0625] 向化合物 94 (5.70g) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (4.43g, 9.49mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 35 分钟, 通过硅胶垫过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1, 4 : 1) 而得到化合物 95 (4.21g, 85% 来自 INT1660), 为白色泡沫状。

[0626] 化合物 96 的合成

[0627] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 95 (300mg, 0.59mmol) 在 MeOH/THF (2mL/7mL) 的混合物中的溶液中加入 NaBH_4 (45mg, 1.2mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 在环境温度下搅拌该混合物并在 4 小时内再分部分加入 NaBH_4 (89mg, 2.4mmol)。将该混合物冷却至 0℃ 并用水 (1mL) 使反应猝灭。用 EtOAc (200mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤两次, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 6 : 4) 而得到化合物 96, 产率 82%。

[0628] 化合物 97 的合成

[0629] 使用下文实施例 12 中方法 B 的步骤中对化合物 116 的合成所述的方法, 由化合物 96 制备化合物 97。使化合物 97 粗品进行柱色谱 (己烷/EtOAc, 8 : 2) 且不经进一步纯化用于下一步。

[0630] 化合物 98 的合成

[0631] 在 0℃ 下向搅拌的不纯化合物 97 (0.59mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (5.8mL, 5.8mmol)。在 0℃ 下 25 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将该混合物再次冷却至 0℃ 并逐步加入固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1.86g, 5.8mmol)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟且然后在环境温度下再搅拌 20 分钟, 此后通过 C 盐过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9 : 1 : 0.5) 而得到化合物 98 (150mg, 59% 来自化合物 96), 为澄清树胶状。

[0632] 化合物 99 的合成

[0633] 将化合物 98 (150mg, 0.32mmol) 和 80% HOAc (5mL) 的混合物在 40℃ 下搅拌 7 小时。通过旋转蒸发除去溶剂并在真空中干燥。将化合物 99 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0634] 化合物 100 的合成

[0635] 将 MePPh_3Br (1.26g, 3.5mmol) 和 KO^tBu (395mg, 3.5mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 2 小时且然后加入到上述获得的化合物 99 在 THF (5mL) 和 DMF (1mL) 中的混合物中。将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 天且然后用饱和 NH_4Cl (0.25mL) 猝灭。用 EtOAc (20mL) 和 MeOH (5mL) 稀释该混合物并通过 C 盐过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/水/ Et_3N , 6 : 3 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 100 (47mg, 47% 来自化合物 98)。

[0636] 化合物 101 的合成

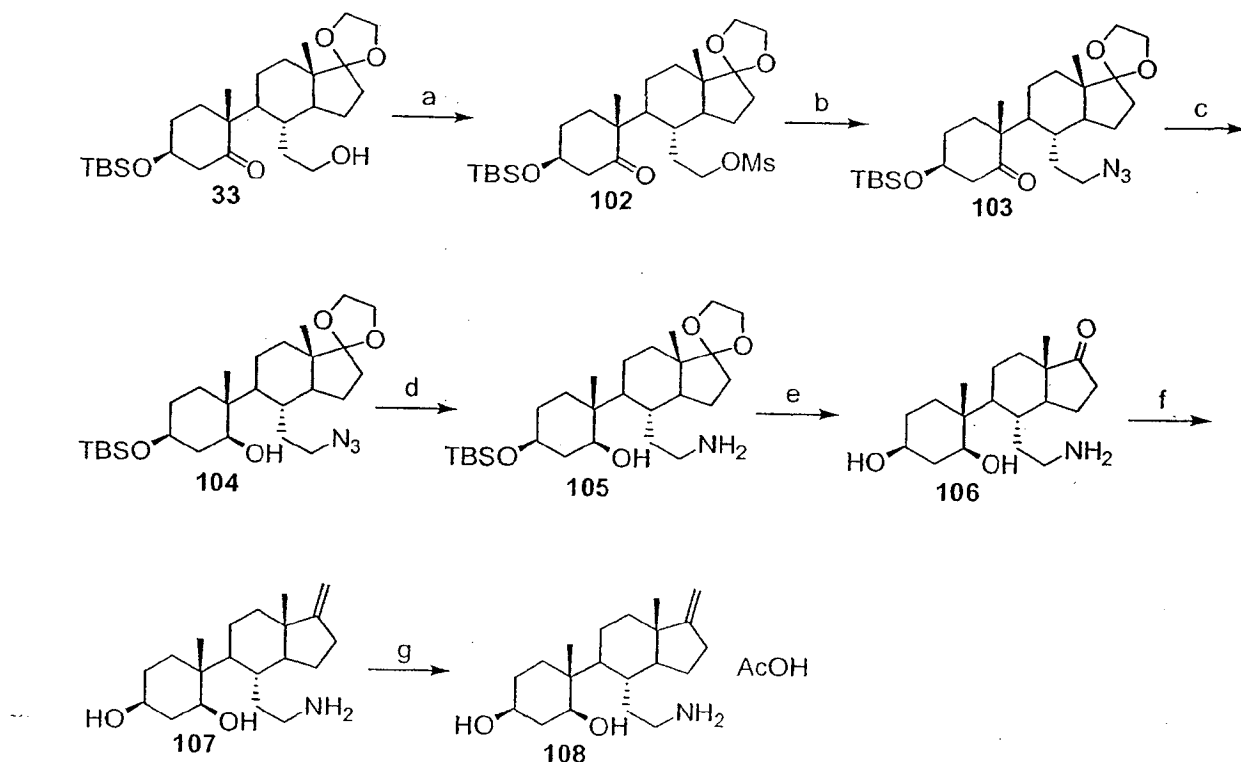
[0637] 将化合物 100 (47mg, 0.15mmol) 在 80% HOAc 中的溶液在环境温度下搅拌几分钟且然后通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物与 MeOH 一起共蒸发几次。将残余物溶于少量 MeOH 并用少量乙腈处理。沉淀出产物并用移液管除去上清液。在真空中干燥获得的固体而得到化合物 101 (35mg, 62%), 为淡黄色粉末; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 308.06; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ 。

[0638] 实施例 11

[0639] 可以按照下列反应方案 11 制备化合物 107-108, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 107-108 相关的任意数量的化合物。 可以按照上述实施例 3 中所述的步骤制备起始化合物 33。

[0640] 反应方案 11

[0641]



[0642] a) MsCl, 吡啶; b) NaN₃, DMF, 40 °C; c) NaBH₄, MeOH, THF; d) PPh₃, H₂O, THF, 40 °C; e) 2N HCl, THF; f) MePPh₃Br, KO^tBu, THF, DMF; g) 80% AcOH.

[0643] 一般来说, 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0644] 一般来说, 使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应而得到甲磺酸酯化合物 102。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化取代而得到化合物 103。硼氢化钠选择性还原羰基而得到化合物 104。使用在 THF 中的 PPh₃ 和水还原叠氮化物而得到化合物 105。用 HCl 处理以除去 TBS 基团和环酮缩醇而得到化合物 106。使用在 THF 中的 MePPh₃Br 和 KO^tBu 进行烯化而得到化合物 107。用乙酸处理形成乙酸铵盐而得到化合物 108。

[0645] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0646] 化合物 102 的合成

[0647] 向在 0 °C 下化合物 33 (15.0g, 31.2mmol) 在吡啶 (100mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (4.35mL, 56.2mmol)。将该反应混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 4 小时。用 EtOAc (400mL) 稀释该混合物, 用水 (2x100mL) 且然后用盐水 (2x100mL) 洗涤, 然后用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 3 : 1, 1 : 1) 而得到化合物 102 (12.8g, 78%), 为白色泡沫。

[0648] 化合物 103 的合成

[0649] 将化合物 102 (0.800g, 1.43mmol) 和 NaN₃ (0.190g, 2.89mmol) 在干 DMF (15mL)

中的混合物在 50℃下搅拌 3 小时，然后在 40℃下搅拌过夜。在冷却至环境温度后，用水 (80mL) 稀释该混合物并用 Et₂O (3x30mL) 提取。用盐水 (2x20mL) 洗涤有机部分，然后用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷；己烷/EtOAc, 19 : 1, 9 : 1, 4 : 1) 而得到化合物 103 (0.476g, 66%), 为黄色油状物。

[0650] 化合物 104 的合成

[0651] 在 5 分钟内向在 0℃下搅拌的化合物 103 (0.473g, 0.935mmol) 在 THF (15mL) 和 MeOH (5mL) 中的溶液中分部分加入 NaBH₄ (0.286g, 7.48mmol)。将所得混合物在 0℃下搅拌 10 分钟，然后在环境温度下搅拌过夜。用水 (50mL) 使反应猝灭，然后用 EtOAc (30mL, 2x20mL) 提取。用盐水 (2x20mL) 洗涤有机提取物，然后用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1, 4 : 1) 而得到化合物 104 (0.349g, 73%), 为白色泡沫。

[0652] 化合物 105 的合成

[0653] 将化合物 104 (0.346g, 0.681mmol)、PPh₃ (0.542g, 2.04mmol)、水 (1mL) 和 THF (20mL) 的混合物在 40℃下搅拌过夜且然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (CH₂Cl₂/MeOH, 19 : 1; CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 9 : 1 : 0.2) 而得到化合物 105 (0.336g, 定量), 为无色玻璃状物。

[0654] 化合物 106 的合成

[0655] 将化合物 105 (0.050g, 0.10mmol) 和 2N HCl (1mL, 2mmol) 在 THF (3mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 2 小时，然后浓缩。向残余物在 CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1, 8mL) 中的溶液中加入大孔聚苯乙烯结合的碳酸酯 (0.105g, 0.300mmol) 并将该混合物在环境温度下搅拌 3 小时。过滤该混合物，用 CH₂Cl₂/MeOH (1 : 1, 3x5mL) 冲洗并浓缩滤液至得到化合物 106 (0.032g, 94%), 为无色油状物。

[0656] 化合物 107 的合成

[0657] 将 KO^tBu (0.339g, 2.87mmol) 和 MePPh₃Br (1.02g, 2.87mmol) 在 THF (12mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 2.5 小时，然后加入化合物 106 (0.116g, 0.359mmol) 在 THF (6mL) 和 DMF (2mL) 中的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜，然后用饱和 NH₄Cl 溶液 (4mL) 猝灭，用 MeOH (10mL) 稀释，过滤并浓缩滤液。用 EtOAc (3x10mL) 和 MeOH (2x10mL) 洗涤残余物。浓缩合并的洗涤物。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH; EtOAc/MeOH/H₂O/Et₃N) 而得到化合物 107 (0.024g, 21%), 为无色玻璃状物。

[0658] 化合物 108 的合成

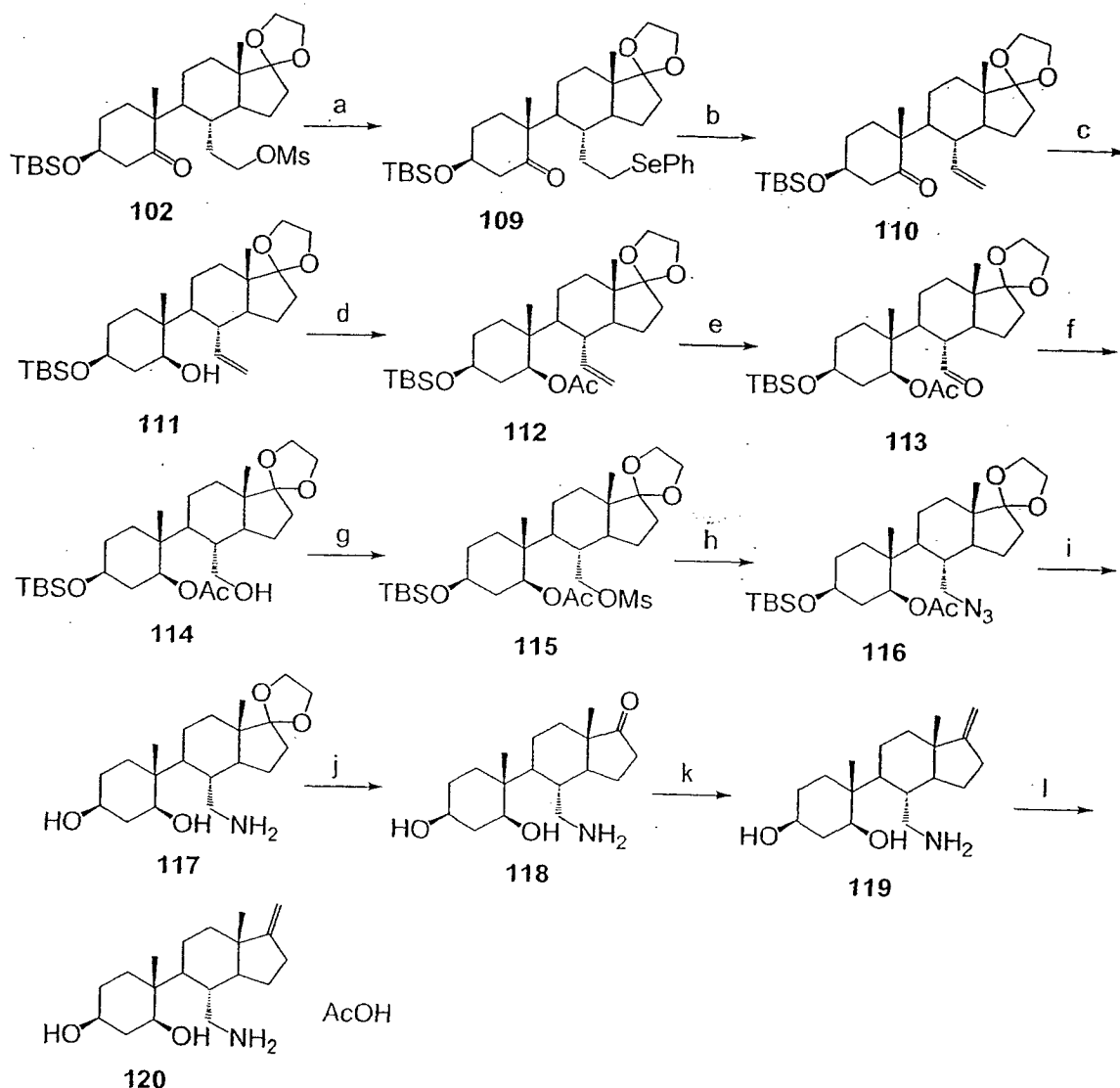
[0659] 将化合物 107 (0.035g, 0.11mmol) 和 80% 乙酸 (5mL) 的混合物在环境温度下搅拌 45 分钟，然后浓缩。将残余物溶于 MeOH 并浓缩三次。从 ACN/MeOH 中沉淀得到化合物 108 (0.036g, 86%), 为黄色固体：LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 322.24 ; C₂₀H₃₆NO₂。

[0660] 实施例 12

[0661] 可以按照下列反应方案 12 制备化合物 119-120，即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 119-120 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 11 中所述的步骤制备起始化合物 102。

[0662] 反应方案 12

[0663]



[0664] a) (SePh)₂, NaBH₄, EtOH, 50 °C ; b) 30 % H₂O₂, THF, 65 °C ; c) NaBH₄, MeOH, THF ; d) Ac₂O, DMAP, 吡啶 ; e) O₃, MeOH, CH₂Cl₂, -78 °C ; Me₂S ; f) NaBH₄, MeOH/THF ; g) MsCl, 吡啶 ; h) NaN₃, DMF, 60 °C ; i) LAH, THF ; j) 2N HCl, THF ; k) MePPh₃Br, KO^tBu, THF ; l) AcOH

[0665] 一般来说, 通过苯基硒化物进行甲磺酸酯取代得到化合物 109。使用过氧化氢进行氧化消除得到烯烃化合物 110。进行硼氢化钠还原得到醇化合物 111。与乙酰和 DMAP 在吡啶中反应得到化合物 112。进行臭氧化得到醛化合物 113。进行硼氢化钠还原得到化合物 114。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应得到甲磺酸酯化合物 115。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化取代得到化合物 116。与氢化铝锂在 THF 中反应得到叠氮化物并除去酰基和 TBS 基团而得到化合物 117。用 HCl 处理以除去环酮缩醇而得到化合物 118。使用 MePPh₃Br 和 KO^tBu 在 THF 烯化得到化合物 119。用乙酸处理形成乙酸铵盐而得到化合物 120。

[0666] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0667] 化合物 109 的合成

[0668] 向在 0℃ 下搅拌的二苯基二硒化物 (7.25g, 22.8mmol) 和 EtOH (100mL) 的混合物中滴加 NaBH₄ (1.74g, 45.5mmol), 5 分钟后, 将该混合物温至环境温度并再搅拌 1 小时。通过导管将所得溶液加入到化合物 102 在 EtOH (175mL) 中的淤浆中, 用 EtOH (25mL) 冲洗。将该混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 然后在 50℃ 下搅拌 45 分钟。冷却该混合物, 加入水 (80mL) 并浓缩该混合物。将残余物溶于 EtOAc (500mL) 并用盐水 (2x100mL) 洗涤。用 EtOAc (200mL) 反萃取合并的含水洗涤物并用盐水 (2x50mL) 洗涤 EtOAc 部分。用无水 MgSO₄ 干燥合并的有机提取物并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 109 (8.9g, 75%), 为淡黄色固体。

[0669] 化合物 110 的合成

[0670] 将化合物 109 (0.907g, 1.46mmol) 和 30% H₂O₂ 在 THF (60mL) 中的溶液的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后在 65℃ 下搅拌 1 小时。冷却后, 用 EtOAc (60mL) 稀释该混合物并用盐水 (30mL), 然后饱和 NaHCO₃ 溶液 (40mL) 洗涤。用 EtOAc (2x20mL) 反萃取合并的含水部分。用盐水 (2x40mL) 洗涤合并的有机部分, 用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 7 : 1) 而得到化合物 110 (0.447g, 66%), 为白色固体。

[0671] 化合物 111 的合成

[0672] 在 20 分钟内向在 0℃ 下搅拌的化合物 110 (3.82g, 8.26mmol) 在 THF (75mL) 和 MeOH (25mL) 中的混合物中分部分加入 NaBH₄ (1.06g, 27.7mmol)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌过夜。将该反应体系冷却至 0℃ 并用水 (200mL) 猝灭, 然后用 EtOAc (3x100mL) 提取。用盐水 (2x100mL) 洗涤有机提取物, 用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩而得到化合物 111 (3.76g, 98%), 为白色泡沫。

[0673] 化合物 112 的合成

[0674] 向化合物 111 (5.36g, 11.5mmol) 和 DMAP (0.282g, 2.31mmol) 在吡啶 (85mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (10.9mL, 115mmol)。将所得混合物在 50℃ 下搅拌过夜, 然后冷却至环境温度, 用 EtOAc (350mL) 稀释并用水 (120mL) 洗涤。用 EtOAc (2x50mL) 反萃取合并的含水部分。用盐水 (2x125mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 112 (5.37g, 92%), 为白色泡沫。

[0675] 化合物 113 的合成

[0676] 在 -78℃ 下用臭氧将化合物 112 (4.84g, 9.55mmol) 在 CH₂Cl₂ (75mL) 和 MeOH (25mL) 中的溶液处理 3.5 小时。在 -78℃ 下使氮气发泡 10 分钟, 然后加入二甲基硫化物 (12mL, 164mmol) 并将该混合物在 -78℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 2 小时。浓缩该混合物, 然后将残余物溶于 EtOAc (200mL), 用水 (2x50mL) 且然后用盐水 (2x50mL) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩而得到化合物 113 (4.59g 94%), 为白色泡沫。

[0677] 化合物的合成 114

[0678] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 113 (300mg, 0.59mmol) 在 MeOH/THF (2mL/7mL) 混合物中的溶液中加入 NaBH₄ (64mg, 1.7mmol)。在 0℃ 下 15 分钟后, 将该混合物在环境温度搅拌 1 小时且然后再加入 NaBH₄ (20mg, 0.53mmol)。将该混合物再搅拌 50 分钟,

此后冷却至 0℃并用水 (5mL) 使反应猝灭。用 EtOAc (200mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤两次, 干燥并浓缩而得到化合物 114 粗品 (299mg, 99%)。不经纯化将产物用于下一步。

[0679] 化合物 115 的合成

[0680] 在 0℃下向搅拌的化合物 114 (103mg, 0.2mmol) 在吡啶中的溶液中逐步加入 MsCl (0.1mL, 0.9mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌 8 小时, 然后用 EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩至得到化合物 115 粗品, 不经纯化将其用于下一步。

[0681] 化合物 116 的合成

[0682] 方法 A

[0683] 将上述获得的化合物 115 和 NaN₃ (46mg, 0.7mmol) 在 DMF (1.6mL) 中的混合物在 60℃下搅拌过夜。用甲苯 (150mL) 稀释该反应混合物并用盐水洗涤。合并含水洗涤物并用甲苯提取。合并有机提取物并用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 116 (45mg, 43% 来自 INT1861), 为淡棕色树胶状。

[0684] 方法 B

[0685] 向在 0℃下搅拌的化合物 114 (293mg, 0.57mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液中加入 Ph₃P (329mg, 1.25mmol)、DIAD (0.25mL, 1.27mmol) 和 DPPA (0.27mL, 1.25mmol)。在 0℃下 10 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用水 (20mL) 使反应猝灭并用 EtOAc 提取。合并 EtOAc 提取物并用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 116 (275mg, 89%), 为淡棕色树胶状。

[0686] 化合物 117 的合成

[0687] 向在 0℃下搅拌的化合物 116 (128mg, 0.24mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (0.95mL, 0.95mmol)。在 0℃下 10 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 4.5 小时。将该混合物再次冷却至 0℃并逐步加入固体 Na₂SO₄ · 10H₂O (308mg, 0.95mmol)。将该混合物在 0℃下搅拌 10 分钟且然后在环境温度下再搅拌 20 分钟, 此后通过 C 盐过滤。用 EtOAc (200mL) 稀释滤液, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/水/Et₃N, 7 : 2 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 117 (45mg, 53%)。

[0688] 化合物 118 的合成

[0689] 将化合物 117 (45mg, 0.13mmol) 和 2N HCl (1mL) 在 THF (3mL) 中的混合物在环境温度下搅拌过夜。通过显著蒸发除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/水/Et₃N, 7 : 2 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 118 (50mg, 与微量的 Et₃N)。

[0690] 化合物 119 的合成

[0691] 将 MePPh₃Br (457mg, 1.28mmol) 和 KO^tBu (144mg, 1.28mmol) 在 THF (6mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时 40 分钟且然后加入到化合物 118 (50mg, 0.16mmol) 在 THF (3mL) 和 DMF (1mL) 中的混合物中。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜且然后用饱和 NH₄Cl (2mL) 猝灭。在搅拌几分钟后, 通过旋转蒸发浓缩该混合物。用 EtOAc 反

复提取残余糊状物并过滤。合并滤液并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/水/Et₃N, 7 : 2 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 119 (24mg, 63%, 从化合物 117 计)。

[0692] 化合物 120 的合成

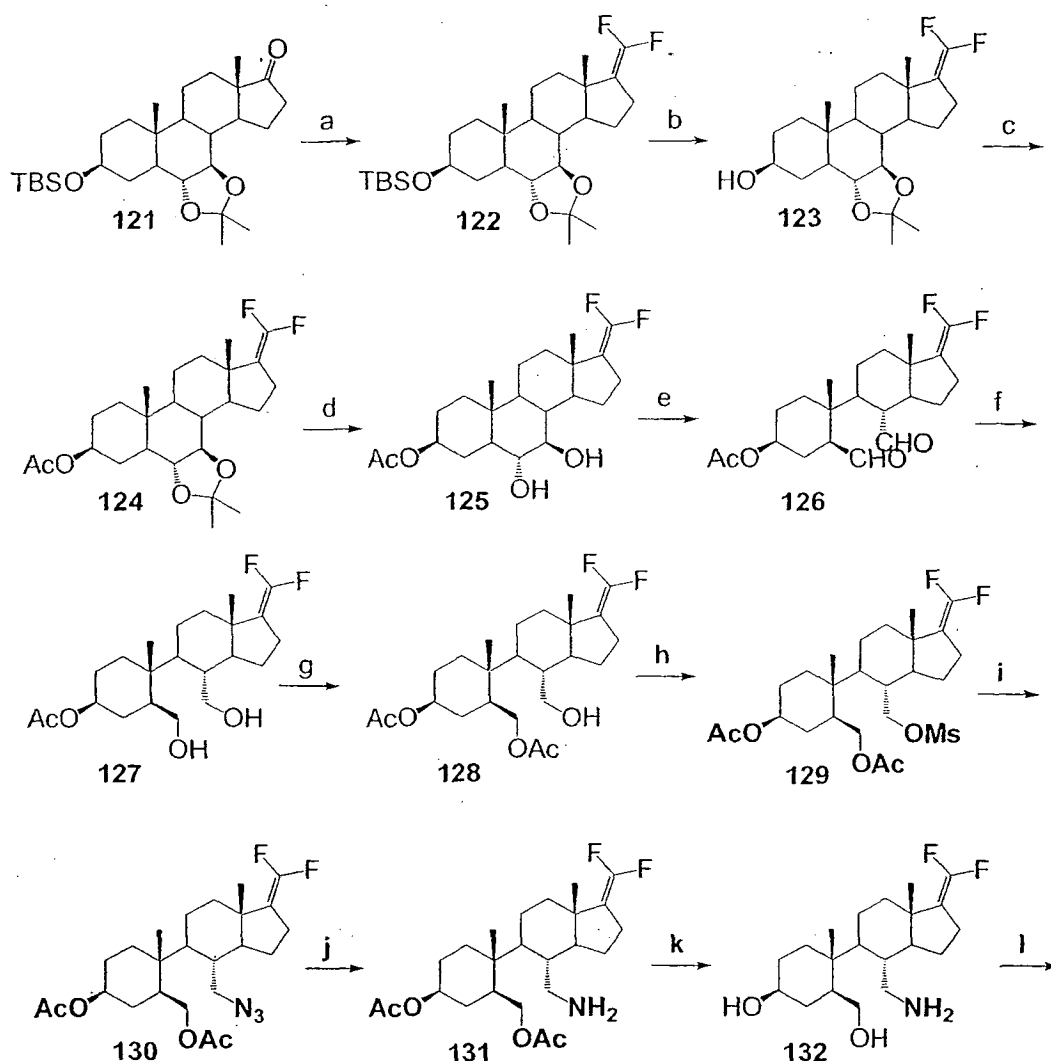
[0693] 向搅拌的化合物 119 (43mg) 在 MeOH (~2mL) 中的溶液中加入 80 % HOAc (0.5mL) 且然后将该混合物浓缩至干。将残余物重新溶于少量 MeOH 并用少量乙腈处理。再次浓缩该混合物并在真空中干燥所得沉淀而得到化合物 120 (53mg, 100%), 为淡棕色粉末: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 308.11; C₁₉H₃₄NO₂。

[0694] 实施例 13

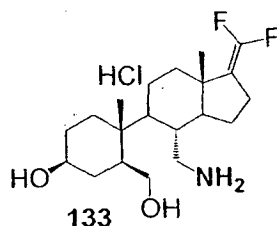
[0695] 可以按照下列反应方案 13 制备化合物 132-133, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 132-133 相关的任意数量的化合物。可以按照美国专利 US 6,045,185 中所述的步骤制备起始化合物 121。

[0696] 反应方案 13

[0697]



[0698]



[0699] a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHF}_2$, LDA, THF; b) Bu_4NF , THF; c) Ac_2O , 吡啶; d) 80 % AcOH ; e) NaIO_4 , THF; f) NaBH_4 , MeOH, THF; g) AC_2O , 吡啶; h) MsCl , 吡啶; i) NaN_3 , DMF; j) PPh_3 , THF, H_2O ; k) NaOMe , MeOH; l) HCl , MeCN, MeOH.

[0700] 一般来说, 使用 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHF}_2$ 和二异丙基氨基锂 (LDA) 在 THF 中烯化得到化合物 122。在 THF 中用氟化四丁基铵除去 TBS 基团而得到化合物 123。与乙酸酐在吡啶中反应得到化合物 124。用 80% 乙酸处理得到丙酮化合物部分而得到化合物 125。进行 NaIO_4 氧化得到二醛化合物 126。进行硼氢化钠还原得到化合物 127。与乙酐在吡啶中反应得到化合物 128。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应而得到甲磺酸酯化合物 129。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化取代而得到化合物 130。使用在 THF 中的 PPh_3 和水对叠氮化物进行还原而得到化合物 131。对乙酸酯进行甲醇分解得到化合物 132。用 HCl 处理得到盐化合物 133。

[0701] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0702] 化合物 122 的合成

[0703] 在氩气环境中将新鲜制备的 LDA (3.4mL, 2.4mmol) 加入到 -78°C 的 $\text{F}_2\text{CHPO}(\text{OEt})_2$ (0.40mL, 2.5mmol) 在干燥 THF (3mL) 中的溶液中。20 分钟后, 加入化合物 121 (0.30g, 0.63mmol) 在干燥 THF 中的溶液。将该反应持续 1 小时, 然后在 2 小时内缓慢升温至环境温度且最终在 60°C 下加热 3 小时。将该反应体系冷却至环境温度, 然后用 0.5mL 水猝灭。用 EtOAc 稀释该溶液并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (4% EtOAc / 己烷) 而得到化合物 122 (0.145g, 45%), 为白色固体。

[0704] 化合物 123 的合成

[0705] 将化合物 122 (0.65g, 1.3mmol)、 Bu_4NF (2.7ml 的 1M 在 THF 中的溶液) 和 THF (10ml) 的溶液在 50°C 下加热 3 小时。浓缩该反应混合物并通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (30% EtOAc / 己烷) 而得到化合物 123 (0.54g, 定量)。

[0706] 化合物 124 的合成

[0707] 将化合物 123 (0.54g, 1.3mmol)、乙酸酐 (0.24mL, 2.5mmol) 和吡啶 (5mL) 的溶液在环境温度下搅拌 3 天。用 EtOAc 稀释该溶液, 用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 124 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0708] 化合物 125 的合成

[0709] 将化合物 124 (粗品, 1.3mmol) 和 80% 乙酸 (10mL) 的溶液在 50°C 下加热 2 小时。在减压下浓缩该反应混合物并通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂。将化合物 125 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0710] 化合物 126 的合成

[0711] 将 NaIO_4 (0.54g, 2.5mmol) 和水 (4mL) 的溶液加入到化合物 125 (粗品,

1.3mmol) 和 THF(10mL) 的溶液中。3 小时后, 用 CH_2Cl_2 稀释该溶液并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 126 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0712] 化合物 127 的合成

[0713] 将硼氢化钠 (48mg, 1.3mmol) 加入到化合物 126 (粗品, 1.3mmol)、THF (6mL) 和 MeOH (2mL) 的溶液中。3 小时后, 用水 (15mL) 使反应猝灭并使用 2x15mL EtOAc 提取该溶液。用 MgSO_4 干燥合并的提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (30% EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 127 (0.38g, 75%), 为白色固体。

[0714] 化合物 128 的合成

[0715] 将化合物 127 (0.38g, 0.95mmol)、乙酸酐 (0.09mL, 1mmol) 和吡啶 (5mL) 的溶液在环境温度下搅拌过夜。用水稀释该反应混合物并用 2x15mL EtOAc 提取。用 MgSO_4 干燥合并的提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到化合物 128 (0.32g, 76%), 为白色固体。

[0716] 化合物 129 的合成

[0717] 将化合物 128 (0.32g, 0.72mmol)、MsCl (0.11mL, 1.4mmol) 和吡啶 (5mL) 的溶液在环境温度下搅拌 3 小时。用水使该反应混合物猝灭并用 EtOAc (2x25mL) 提取。用盐水洗涤合并的提取物, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 129 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0718] 化合物 130 的合成

[0719] 将化合物 129 (粗品, 0.72mmol)、 NaN_3 (0.83g, 3.6mmol) 和 DMF (5mL) 的溶液在 55°C 下加热过夜。将该反应混合物冷却至环境温度并用水 (10mL) 洗涤, 然后用甲苯提取。用 MgSO_4 干燥甲苯溶液, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (20% EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 130 (0.30g, 89%), 为白色泡沫。

[0720] 化合物 131 的合成

[0721] 将化合物 130 (0.13g, 0.28mmol)、 PPh_3 (0.15g, 0.56mmol)、THF (3mL) 和水 (0.3mL) 的溶液在氩气环境中搅拌 3 天。浓缩该反应混合物并通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ Et_3N 9 : 1 : 0.5) 而得到化合物 131 (98mg, 79%), 为白色固体。

[0722] 化合物 132 的合成

[0723] 将化合物 131 (0.28g, 0.65mmol)、NaOMe (0.5mL 的 25% 在 MeOH 中的溶液) 和 MeOH (5mL) 的溶液在环境温度下搅拌 3 小时。浓缩该反应混合物并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ NH_4OH 9 : 1 : 0.6) 而得到化合物 132 (0.21g, 89%), 为白色固体。

[0724] 化合物 133 的合成

[0725] 将化合物 132 (0.24g, 0.68mmol)、HCl (1.36mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液) 和 MeOH (3mL) 的溶液在环境温度下搅拌 30 分钟。浓缩该反应混合物并将残余物在 EtOAc (5mL) 中研磨。过滤所得白色固体并在 56°C 2 下的高度真空中干燥过夜而得到化合物 133 (0.21g, 78%); LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 358.14; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{NO}_2$ 。

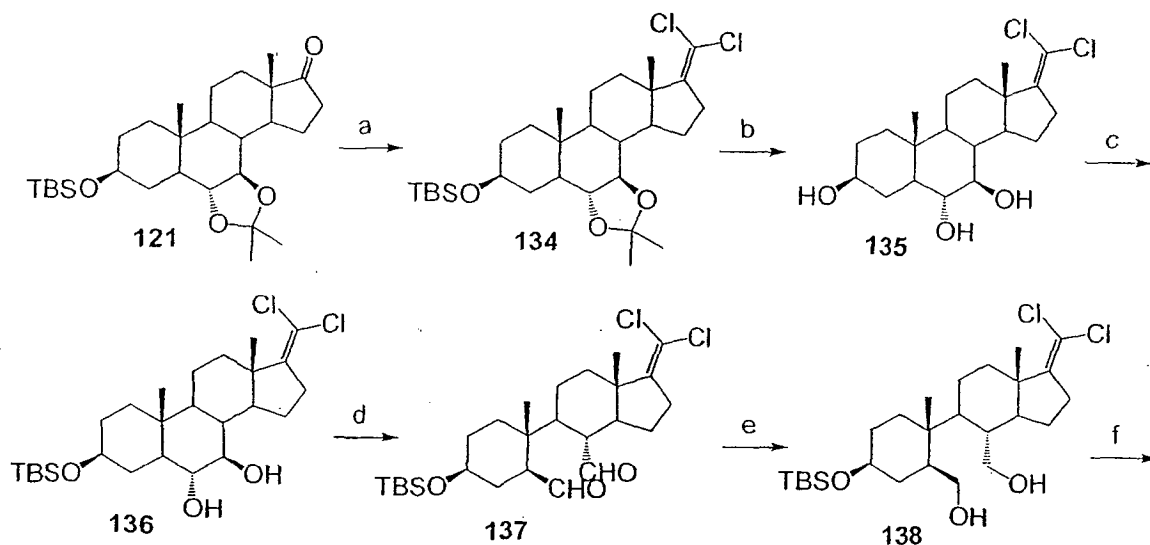
[0726] 实施例 14

[0727] 可以按照下列反应方案 14 制备化合物 143, 即本发明有代表性的化合物。可

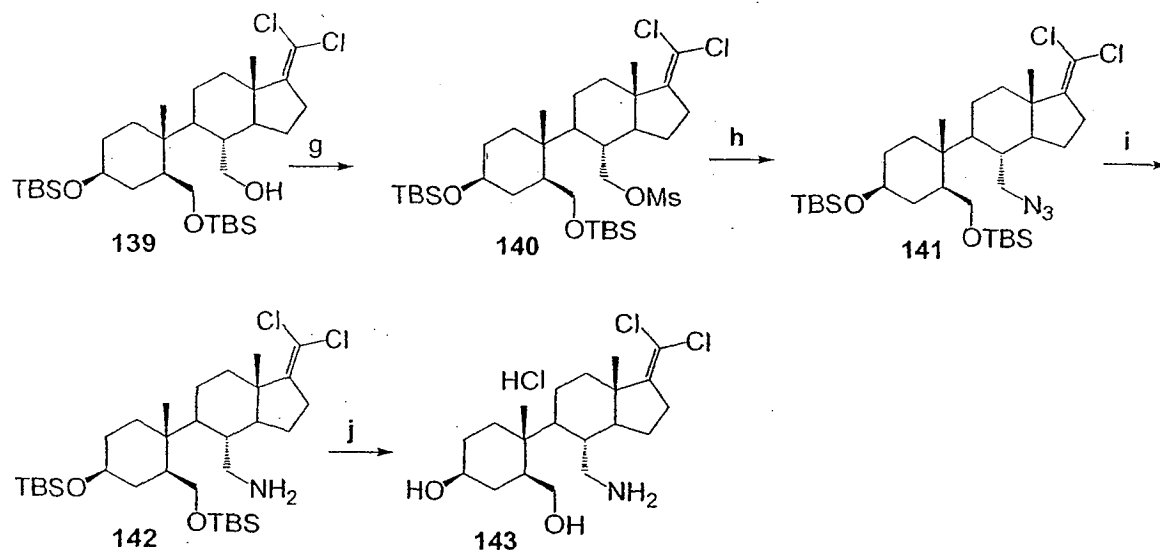
以使用类似方法生产与化合物 143 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US 6,045,185 中所述的步骤制备起始化合物 121。

[0728] 反应方案 14

[0729]



[0730]



[0731] a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CCl}_3$, LDA, THF ; b) 80% AcOH ; c) TBSCl, 咪唑, DMF ; d) NaIO_4 , THF ; e) NaBH_4 , MeOH, THF ; f) TBSCl, 咪唑, DMF ; g) MsCl, 吡啶 ; h) NaN_3 , DMF ; i) PPh_3 , THF, H_2O ; j) HCl, THF, H_2O 。

[0732] 一般来说, 使用 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CCl}_3$ 和 LDA 在 THF 中烯化得到化合物 134。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团和丙酮化合物部分而得化合物 135。用 TBSCl 和咪唑在 DMF 中处理选择性保护一个羟基而得到化合物 136。进行 NaIO_4 氧化得到二醛化合物 137。进行硼氢化钠还原得到化合物 138。用 TBSCl 和咪唑在 DMF 中处理选择性保护一个羟基而得到化合物 139。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应而得到甲磺酸酯化合物 140。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化物取代而得到化合物 141。使用在 THF 中的

PPh_3 和水对叠氮化物进行还原而得到化合物 142。用 HCl 处理除去 TBS 基团并形成盐化合物 143。

[0733] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0734] 化合物 134 的合成

[0735] 在氩气环境中将 $\text{CCl}_3\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (1.12mL, 6mmol) 加入到 -78°C 的新鲜制备的 LDA (6mmol) 在干燥 THF (20mL) 中的溶液中。5 分钟后, 加入化合物 121 (954mg, 2mmol)。使反应持续保持 1 小时, 然后在 2 小时内缓慢升温至环境温度且最终在环境温度下搅拌过夜。用 0.5mL 水使反应猝灭。用 EtOAc 稀释该反应溶液并用水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (3% EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 134 (109mg, 10%), 为淡黄色泡沫。

[0736] 化合物 135 的合成

[0737] 将化合物 134 (288mg, 0.53mmol) 在 2mL THF 和 80% 乙酸 (8mL) 中的溶液在 50°C 下加热 2 小时。在减压下浓缩该反应混合物并通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂。将化合物 135 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0738] 化合物 136 的合成

[0739] 将化合物 135 (粗品, 0.53mmol) 在 DMF (3mL)、咪唑 (108mg, 1.6mmol) 和 TBSCl (160mg, 1.1mmol) 中的溶液在环境温度下搅拌 2 小时。用 50mL 水稀释该反应混合物并用 100mL EtOAc 提取。用 MgSO_4 干燥提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到化合物 136 (243mg, 91%), 为淡黄色泡沫。

[0740] 化合物 137 的合成

[0741] 将 NaIO_4 (205mg, 0.96mmol) 和水 (2mL) 加入到化合物 136 (243mg, 0.48mmol) 和 THF (6mL) 的溶液中。3 小时后, 用 CH_2Cl_2 稀释该溶液并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥提取物, 过滤并浓缩。将化合物 137 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0742] 化合物 138 的合成

[0743] 将硼氢化钠 (36mg, 0.96mmol) 加入到化合物 137 (粗品, 0.48mmol)、THF (3mL) 和 MeOH (1mL) 的溶液中。3 小时后, 用水 (30mL) 使反应猝灭并使用 2x50mL EtOAc 提取该溶液。用 MgSO_4 干燥合并的提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (30% EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 138 (201mg, 83%), 为淡黄色油状物。

[0744] 化合物 139 的合成

[0745] 将化合物 138 (201mg, 0.4mmol)、咪唑 (136mg, 2mmol)、TBSCl (110mg, 0.73mmol) 和 DMF (3mL) 的溶液在环境温度下搅拌 1 小时。用 30mL 水稀释该反应混合物并用 2x40mL EtOAc 提取。用 MgSO_4 干燥合并的提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到化合物 139 (230mg, 93%), 为淡黄色油状物。

[0746] 化合物 140 的合成

[0747] 将化合物 139 (216mg, 0.35mmol)、MsCl (0.14mL, 1.8mmol) 和吡啶 (3.5mL) 的溶液在环境温度下搅拌 2 小时。用 30mL 水使反应混合物猝灭并用 EtOAc (2x40mL) 提取。用盐水洗涤合并的提取物, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 140 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0748] 化合物 141 的合成

[0749] 将化合物 140 (粗品, 0.35mmol)、 NaN_3 (178mg, 2.7mmol) 和 DMF (3mL) 的溶液在 55°C 下加热过夜。将该反应混合物冷却至环境温度并用水 (30mL) 稀释, 然后用甲苯提取。用 MgSO_4 干燥甲苯溶液, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (5% EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 141 (202mg, 89%), 为淡黄色油状物。

[0750] 化合物 142 的合成

[0751] 将化合物 141 (202mg, 0.31mmol)、 PPh_3 (320mg, 1.2mmol)、THF (4mL) 和水 (0.3mL) 的溶液在氩气环境中搅拌过夜, 然后在 50°C 下加热 4 小时。浓缩该反应混合物并通过 2g SCX 离子-交换 (6 个体积 MeOH, 3 个体积 5% 氨 / MeOH) 纯化残余物而得到化合物 142, 为灰黄色泡沫 (在该过程中部分失去了 TBS 基团)。

[0752] 化合物 143 的合成

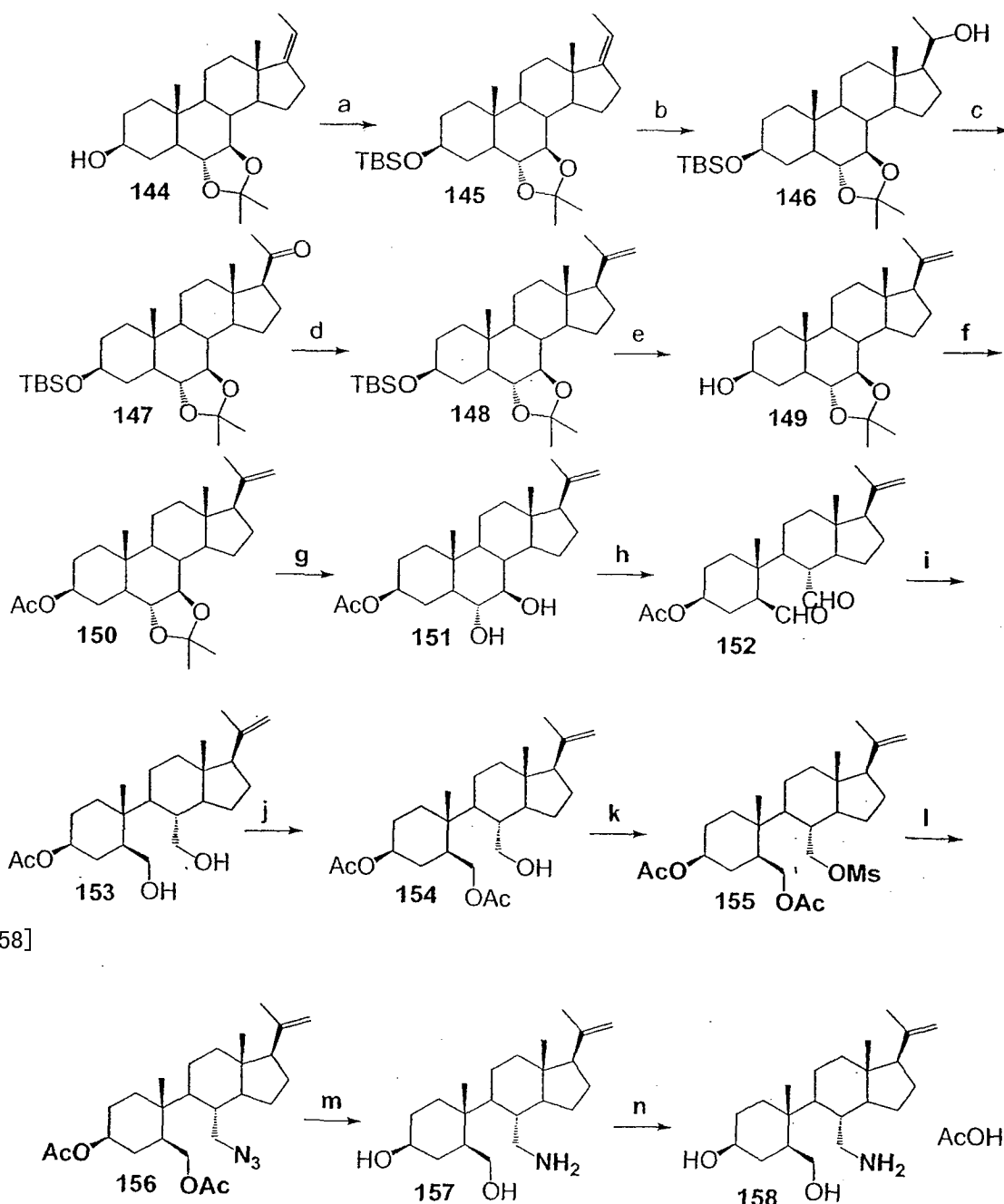
[0753] 将化合物 142 (粗品, 0.31mmol)、HCl (1mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液)、THF (3mL) 和水 (0.5mL) 的溶液在环境温度下搅拌 2 小时。将该反应混合物在 4°C 下保持 1 小时。过滤所得白色固体并用 EtOAc 洗涤, 然后在 56°C 下的高度真空中干燥而得到化合物 143 (122mg, 92%): LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 390.06; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 。

[0754] 实施例 15

[0755] 可以按照下列反应方案 15 制备化合物 157-158, 即本发明有代表性的化合物。可以按照美国专利 US6,045,185 中所述的步骤制备起始化合物 144。可以使用类似方法生产与化合物 157-158 相关的任意数目的化合物。

[0756] 反应方案 15

[0757]



[0758]

[0759] a) TBSCl, 咪唑, DMF; b) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, H_2O_2 , THF; c) $n\text{-Pr}_4\text{N}(\text{RuO}_4)$, NMO, 4 Å 分子筛, CH_2Cl_2 ; d) MePPh_3Br , KO^tBu , THF; e) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF; f) Ac_2O , DMAP, 吡啶; g) 80 % AcOH ; h) NaIO_4 , THF, H_2O ; i) NaBH_4 , MeOH, THF; j) Ac_2O , DMAP, 吡啶; k) MsCl , 吡啶; l) NaN_3 , DMF; m) LiAlH_4 , THF; n) 80 % AcOH .

[0760] 一般来说, 使化合物 144 与 TBSCl 和咪唑在 DMF 中反应得到化合物 145。用在 THF 中的硼烷-四氢呋喃复合物硼氢化, 随后使用 NaOH 和 H_2O_2 进行氧化操作将化合物 145 转化成仲醇化合物 146。用催化量的过钌酸四-正-丙基铵 (TPAP) 和 NMO 在 CH_2Cl_2 中进行氧化得到化合物 147。用 MePPh_3Br 和 KO^tBu 在 THF 中进行烯化得到烯烃 148。使用氟四丁基铵除去 TBS 基团而得到化合物 149。与乙酸酐在吡啶中反应得到化合物 150。用 80 % 乙酸处理除去丙酮化合物部分而得到化合物 151。进行 NaIO_4 氧化得

到二醛化合物 152。进行硼氢化钠还原得到化合物 153。与乙酰在吡啶中反应选择性保护一个羟基而得到化合物 154。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应得到甲磺酸酯化合物 155。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化取代得到化合物 156。与氢化铝锂在 THF 中反应还原叠氮化物并除去乙酸酯而得到化合物 157。用 80% 乙酸处理形成乙酸铵盐化合物 158。

[0761] 化合物 145 的合成

[0762] 将化合物 144(10.0g, 26.7mol)、TBSCl(6.22g, 40.1mmol) 和咪唑 (3.67g, 53.4mmol) 在干燥 DMF(178mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 2.5 小时。用水 (250mL) 稀释该反应混合物并用甲苯 (3x250mL) 提取。用盐水 (250mL) 洗涤合并的甲苯提取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将化合物 145 粗品 (12.5g, 96%) 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0763] 化合物 146 的合成

[0764] 将化合物 145(12.5g, 25.6mmol) 在干燥 THF(150mL) 中的溶液加入到硼烷-四氢呋喃复合物 (46mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 中, 反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时。缓慢加入 10% NaOH 水溶液 (180mL)。用冰冷却该化合物并缓慢加入 30% H_2O_2 水溶液 (120mL)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后用 EtOAc(3x250mL) 提取。用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (200mL)、盐水 (200mL) 提取合并的 EtOAc 提取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95 : 5 然后 85 : 15 和己烷 /EtOAc, 90 : 10 然后 85 : 15) 而得到化合物 146(10.7g, 83%), 为白色固体。

[0765] 化合物 147 的合成

[0766] 向化合物 146(8.50g, 16.8mmol)、NMO(2.23g, 18.5mmol)、4Å 分子筛 (5.3g) 在 CH_2Cl_2 (85mL) 中的溶液加入 TPAP(152mg, 0.42mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后通过烧在烧结玻璃漏斗中填充的硅胶过滤 (用己烷 /EtOAc, 1 : 1 洗脱) 并浓缩至干。将化合物 147 粗品不经进一步纯化用于下一步反应。

[0767] 化合物 148 的合成

[0768] 在氩气环境中将 KO^tBu (5.69g, 48.1mmol) 和 MePPh_3Br (17.2g, 48.1mmol) 在 THF(160mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 147(8.10g, 16.1mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时, 用盐水 (150mL) 稀释, 用 EtOAc(3x200mL) 提取。用盐水 (200mL) 洗涤合并的 EtOAc 提取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 96 : 4, 然后 10 : 1, 然后 4 : 1) 而得到化合物 148(6.3g, 79%), 为白色泡沫。

[0769] 化合物 149 的合成

[0770] 将化合物 148(6.3g, 12.5mmol) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (18.8mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 在 THF(125mL) 中的溶液在氩气环境中回流 1 小时。在减压下蒸发溶剂并通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 2 : 1, 然后 1 : 1) 而得到化合物 149(4.8g, 99%), 为白色固体。

[0771] 化合物 150 的合成

[0772] 将化合物 149(4.8g, 12.4mmol)、乙酸酐 (2.3mL, 24.7mmol) 和 DMAP(151mg,

1.24mmol) 在吡啶 (60mL) 中的溶液在环境温度下搅拌过夜。用 EtOAc (300mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (2x100mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩。将化合物 150 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0773] 化合物 151 的合成

[0774] 将化合物 150 (粗品, 12.4mmol) 和 80% 乙酸 (90mL) 的混合物在 40℃ 下搅拌 1 小时。浓缩该溶液而得到化合物 151, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0775] 化合物 152 的合成

[0776] 将化合物 151 (2.20g, 5.63mmol)、 NaIO_4 (2.43g, 11.3mmol), 水 (23mL) 和 THF (46mL) 的溶液在环境温度下搅拌 3 小时。用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (3x75mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥 CH_2Cl_2 层, 过滤并浓缩。将化合物 152 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0777] 化合物 153 的合成

[0778] 将化合物 152 (粗品, 5.63mmol)、 NaBH_4 (538mg, 14.1mmol)、THF (36mL) 和 MeOH (12mL) 在 20℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 2 小时。用冰冷却该混合物并缓慢加入 80% 乙酸 (23mL)。将该溶液在环境温度下搅拌 10 分钟, 然后用 EtOAc (200mL) 稀释并用盐水 (3x75mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩而得到化合物 153 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0779] 化合物 154 的合成

[0780] 将化合物 153 (粗品, 5.63mmol)、乙酸酐 (0.58mL, 6.20mmol) 和 DMAP (69mg, 0.56mmol) 在吡啶 (22mL) 中的溶液在环境温度下搅拌 1.5 小时。用 EtOAc (200mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (3x75mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥 EtOAc 层, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 5 : 1, 然后 4 : 1, 然后 7 : 3) 而得到化合物 154 (1.6g, 5 步 65%)。

[0781] 化合物 155 的合成

[0782] 向化合物 154 (1.60g, 3.68mmol) 在吡啶 (15mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.600mL, 7.37mmol) 并将该反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。用 EtOAc (200mL) 稀释该溶液并用盐水 (3x70mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 155 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0783] 化合物 156 的合成

[0784] 将化合物 155 (粗品, 3.68mmol) 和 NaN_3 (479mg, 7.36mmol) 在 DMF (25mL) 中的混合物在 60℃ 下和氩气环境中加热过夜。冷却后, 用甲苯 (300mL) 稀释该反应混合物并用盐水 (3x75mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1, 然后 8 : 2) 而得到化合物 156 (1.6g, 2 步 95%), 为白色泡沫。

[0785] 化合物 157 的合成

[0786] 将 LiAlH_4 (13.9mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 加入到冰冷却的化合物 156 (1.60g, 13.9mmol) 在 THF (35mL) 中的溶液中并搅拌 15 分钟。在环境温度下持续搅拌 3 小时。用并冷却该反应混合物, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭并搅拌 10 分钟并搅拌 10 分钟。然后将该混合物在环境温度下再搅拌 30 分钟, 用 EtOAc 稀释且然后过滤。用盐水洗涤滤液,

用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$, 70 : 20 : 10 : 0, 然后 70 : 20 : 10 : 3) 而得到化合物 157 (0.8g, 66%), 为白色固体。

[0787] 化合物 158 的合成

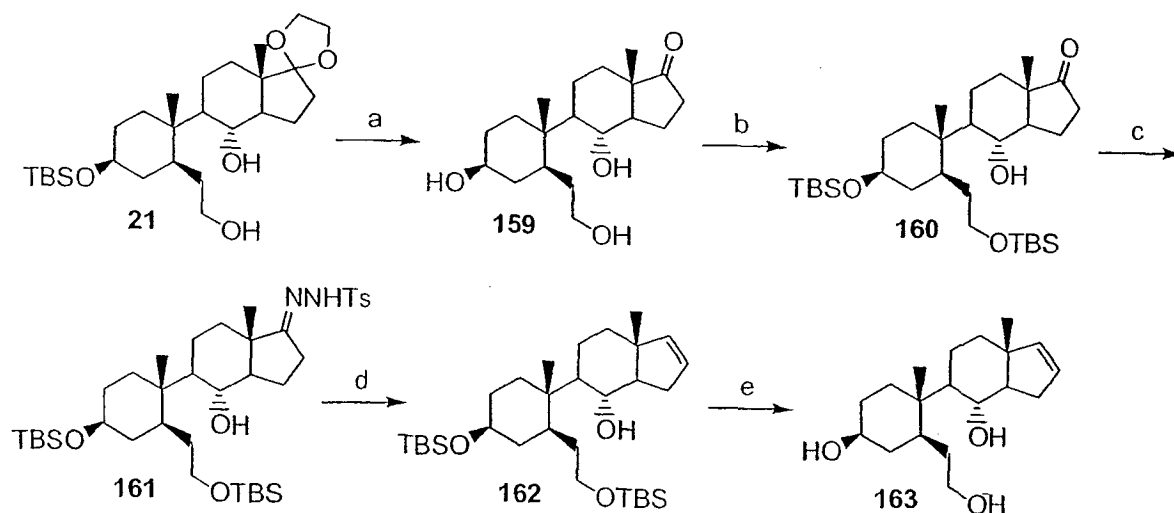
[0788] 将化合物 157 (0.800g, 2.29mmol) 和 80% 乙酸 (20mL) 中的溶液在 40℃ 下加热 1 小时且然后浓缩。通过与乙腈共蒸馏除去残余溶剂。将残余物在乙醚中研磨并过滤而得到化合物 158 (700mg, 75%), 为白色固体 LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 350.12 ; $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 。

[0789] 实施例 16

[0790] 可以按照下列反应方案 16 制备化合物 163, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 163 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 1 中所述的步骤制备起始化合物 21。

[0791] 反应方案 16

[0792]



[0793] a) 80% AcOH , 55℃ ; b) TBSCl , 咪唑, DMF ; c) TsNHNH_2 , 甲苯, 回流 ; d) LDA , THF ; e) 80% AcOH

[0794] 一般来说, 用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团而得到化合物 159。与 TBSCl 和咪唑在 DMF 中反应而得到化合物 160。与甲苯磺酰基肼在甲苯中反应得到化合物 161。与 LDA 反应得到消除产物化合物 162。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团而得到化合物 163。

[0795] 化合物 159 的合成

[0796] 将化合物 21 (1.19g, 2.46mmol) 和 80% 乙酸 (20mL) 的混合物在 55℃ 下搅拌 3 小时, 然后浓缩。将残余物溶于甲苯并浓缩三次。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH , 49 : 1) 而得到化合物 159 (0.747g, 93%), 为白色泡沫状。

[0797] 化合物 160 的合成

[0798] 将化合物 159 (0.747g, 2.30mmol)、 TBSCl (2.08g, 13.8mmol) 和咪唑 (1.88g, 27.6mmol) 在干燥 DMF (12mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 然后用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (3x50mL) 提取。用盐水 (2x30mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/ EtOAc , 7 : 3) 而得到化合物

160 (1.11g, 93%), 为白色泡沫状。

[0799] 化合物 161 的合成

[0800] 将化合物 160 (0.500g, 0.904mmol) 和 TsNHNH₂ (0.236g, 1.27mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物在回流状态下加热 1 小时, 然后在环境温度下搅拌过夜, 然后在回流状态下再加热 1 小时。冷却后, 浓缩该混合物。向残余物中加入 CH₂Cl₂ 并用冰冷却该混合物。过滤出沉淀, 用冷 CH₂Cl₂ 洗涤, 然后干燥而得到化合物 161 (0.588g, 90%), 为白色固体。

[0801] 化合物 162 的合成

[0802] 通过下列步骤制备 LDA 溶液: 在 0°C 下将 " BuLi (2mL 的 2.5M 在己烷中的溶液, 5.0mmol) 加入到 ^tPr₂NH (0.77mL, 5.5mmol) 在 THF (4.23mL) 中的溶液中, 然后在 0°C 下搅拌 30 分钟。向在环境温度下化合物 161 (0.550g, 0.763mol) 在 THF (4mL) 中的溶液中加入 LDA 溶液 (6.4mL 的 0.71M 溶液, 4.6mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。用盐水 (50mL) 稀释该反应混合物并用 EtOAc (3x50mL) 提取。用盐水 (2x30mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 19 : 1, 9 : 1) 而得到化合物 162 (0.062g, 15%), 为黄色凝胶状。

[0803] 化合物 163 的合成

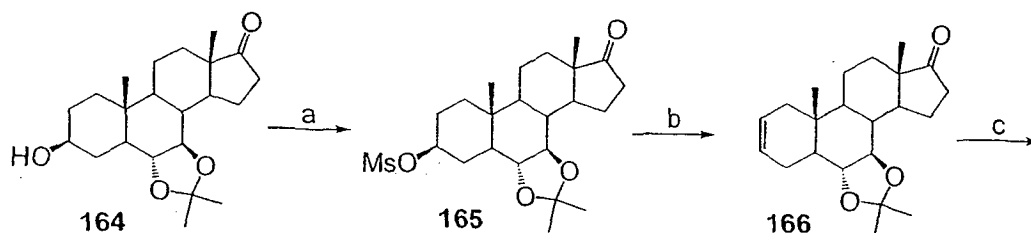
[0804] 将化合物 162 (0.062g, 0.11mmol) 和 80% 乙酸 (2mL) 的混合物在环境温度下搅拌 3 小时且然后浓缩。将残余物溶于甲苯并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 19 : 1) 而得到化合物 163 (0.022g, 65%), 为淡黄色固体。

[0805] 实施例 17

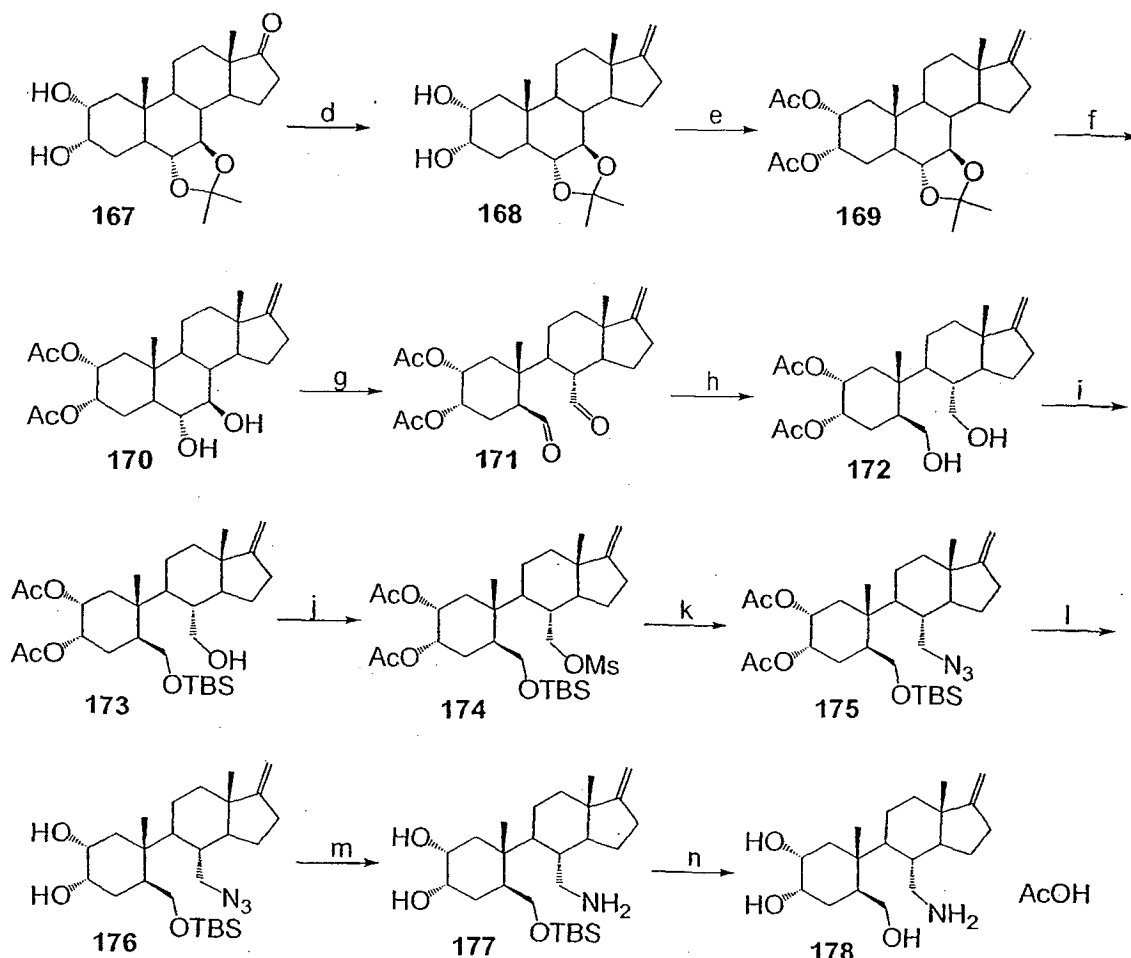
[0806] 可以按照下列反应方案 17 制备化合物 178, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 178 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US6,046,185 中所述的步骤制备起始化合物 164。

[0807] 反应方案 17

[0808]



[0809]



[0810] a) MsCl, 吡啶; b) LiBr, DBU, DMF, 150°C; c) NMO, OsO₄, H₂O, ^tBuOH, THF; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; e) Ac₂O, DMAP, 吡啶; f) 80% AcOH; g) NaIO₄, H₂O, THF; h) NaBH₄, MeOH, THF; i) TBSCl, 咪唑, DMF; j) MsCl, 吡啶; k) NaN₃, DMF, 40°C; l) K₂CO₃, H₂O, MeOH; m) PPh₃, H₂O, THF, 40°C; n) 80% AcOH.

[0811] 一般来说, 使用 MsCl 和吡啶使原料羟基反应而得到甲磺酸酯化合物 165。用 LiBr 和 DBU 在 DMF 中处理得到消除产物化合物 166。Osmolation 得到化合物 167。使用 MePPh₃Br 和 KO^tBu 在 THF 中烯化得到化合物 168。与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应得到化合物 169。用 80% 乙酸处理除去丙酮化合物部分而得到化合物 170。进行 NaIO₄ 氧化得到二醛化合物 171。进行硼氢化钠还原得到化合物 172。用 TBSCl 和咪唑在 DMF 中处理选择性保护一个羟基而得到化合物 173。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应得到甲磺酸酯化合物 174。使用在 DMF 中的叠氮化钠对甲磺酸酯进行叠氮化取代得到化合物 175。对乙酸酯进行碱水解得到化合物 176。使用 PPh₃ 和水还原叠氮化物得到化合物 177。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团并形成盐化合物 178。

[0812] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0813] 化合物 165 的合成

[0814] 向化合物 164 (4.00g, 11.03mmol) 在吡啶 (20mL) 中的溶液中加入 MsCl (1.28mL, 16.55mmol)。将该反应混合物在环境温度下和氩气环境中搅拌 1 小时, 然后用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水 (2x50mL) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩

至干。将粗产物化合物 165 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0815] 化合物 166 的合成

[0816] 将化合物 165 粗品 (2.00g, 4.54mmol)、溴化锂 (0.59g, 6.81mmol) 和 DBU (2mL, 13.62mmol) 在干燥 DMF (50mL) 中的混合物在 150℃ 下加热 1.5 小时。冷却后, 将甲苯 (120mL) 和水 (60mL) 加热到反应混合物中。分离各层并用甲苯 (80mL) 提取水相。用盐水 (100mL) 洗涤合并的甲苯溶液, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9/1) 而得到不纯化合物 166 (1.09g, 70%), 为白色固体。

[0817] 化合物 167 的合成

[0818] 向化合物 166 (1.00g, 2.90mmol) 在 THF (15mL) 和 *t*-BuOH (5mL) 混合物中的溶液中加入水 (2.5mL), 随后加入 NMO (0.60mL, 在 H_2O 中 50%) 和 OsO_4 (0.89mL, 在 H_2O 中 4%)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 然后加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5g) 在水 (15mL) 中的溶液。将该反应混合物搅拌 20 分钟, 然后用 CH_2Cl_2 (2x30mL) 提取, 用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 1 : 1) 而得到化合物 167 (0.65g, 60%), 为白色固体。

[0819] 化合物 168 的合成

[0820] 将 KO^tBu (2.88g, 32.9mmol) 和 MePPh_3Br (11.8g, 32.9mmol) 在 THF (40mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入在 THF (10mL) 中的化合物 167 (4.15g, 11.0mmol) 并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL) 并将该混合物搅拌 15 分钟, 然后用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (4x50mL) 提取。用盐水 (2x60mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc/MeOH, 1 : 1 : 0.02) 而得到含有化合物 168 (6.29g) 的混合物, 为淡棕色泡沫。

[0821] 化合物 169 的合成

[0822] 向含有化合物 168 (6.29g, 11.0mmol) 和 DMAP (0.128g, 1.05mmol) 的混合物在吡啶 (40mL) 中的溶液加入乙酸酐 (4.15mL, 44.0mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用 EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (2x50mL) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 1 : 3) 而得到化合物 169 (4.12g, 81% 来自 INT395), 为白色泡沫。

[0823] 化合物 170 的合成

[0824] 将化合物 169 (1.97g, 4.28mmol) 和 80% 乙酸 (15mL) 的混合物在环境温度下搅拌 3 小时且然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物而得到化合物 170 (1.35g, 75%), 为黄色泡沫。

[0825] 化合物 171 的合成

[0826] 在环境温度下搅拌化合物 170 (1.29g, 3.07mmol) 和 NaIO_4 (1.32g, 6.13mmol) 在 THF (20mL) 和水 (10mL) 中的混合物。1.5 小时后, 再加入 0.20g (0.92mmol) NaIO_4 。总计 3 小时反应时间后, 用水 (20mL) 稀释该混合物并用 CH_2Cl_2 (60mL) 提取。用盐水 (30mL) 洗涤有机部分, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 171 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0827] 化合物 172 的合成

[0828] 向在 0℃ 下化合物 171 (3.07mmol) 在 THF (15mL) 和 MeOH (5mL) 中的溶液中加入 NaBH₄ (0.232g, 6.14mmol)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟, 然后在环境温度下搅拌 1.5 小时。将该混合物冷却至 0℃ 并缓慢加入 80% 乙酸 (10mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 然后用 EtOAc (80mL) 稀释并用盐水 (2x30mL) 洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥有机部分, 过滤并浓缩而得到化合物 172 (1.23g, 95% 来自化合物 170), 为淡黄色泡沫状。

[0829] 化合物 173 的合成

[0830] 将化合物 172 (1.23g, 2.91mmol)、咪唑 (0.600g, 8.73mmol) 和 TBSCl (0.585g, 3.76mmol) 在 DMF (15mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 35 分钟, 然后用水 (140mL) 稀释并用 Et₂O (4x50mL) 提取。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO₄ 干燥有机部分, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷; 己烷/EtOAc, 9 : 1, 4 : 1, 3 : 1) 而得到化合物 173 (0.992g, 64%), 为白色泡沫。

[0831] 化合物 174 的合成

[0832] 向化合物 173 (0.990g, 1.84mmol) 在吡啶 (10mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.257mL, 3.32mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时, 然后用 EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (20mL), 然后用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥有机部分并浓缩而得到化合物 174 粗品 (1.17g, 白色泡沫), 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0833] 化合物 175 的合成

[0834] 将化合物 174 粗品 (1.84mmol) 和 NaN₃ (0.242g, 3.68mmol) 在干燥 DMF (15mL) 中的混合物在 40℃ 下搅拌过夜。在冷却至环境温度后, 用水 (150mL) 稀释该混合物并用 Et₂O (4x50mL) 提取。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO₄ 干燥有机部分并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷; 己烷/EtOAc, 9 : 1, 4 : 1) 而得到化合物 175 (0.708g, 69% 来自化合物 173), 为白色泡沫。

[0835] 化合物 176 的合成

[0836] 将化合物 175 (0.397g, 0.645mmol)、K₂CO₃ (0.446g, 3.23mmol)、水 (5mL) 和 MeOH (15mL) 的混合物在环境温度下搅拌 4 小时, 然后用水 (100mL) 稀释并用 CH₂Cl₂ (3x50mL) 提取。用盐水 (2x50mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO₄ 干燥有机部分并浓缩而得到化合物 176 (0.284g, 92%) 为白色固体, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0837] 化合物 177 的合成

[0838] 将化合物 176 (0.284g, 0.594mmol)、三苯基膦 (0.472g, 1.78mmol)、水 (1mL) 和 THF (15mL) 的混合物在 40℃ 下搅拌过夜且然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (CH₂Cl₂; CH₂Cl₂/MeOH, 19 : 1, 12 : 1; CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 9 : 1 : 0.3) 而得到化合物 177 (0.241g, 90%), 为白色固体。

[0839] 化合物 178 的合成

[0840] 将化合物 177 (0.234g, 0.518mmol) 和 80% 乙酸 (20mL) 的混合物在环境温度下搅拌过夜且然后浓缩。将残余物溶于 MeOH 三次并浓缩。从 ACN/MeOH (20mL) 中沉

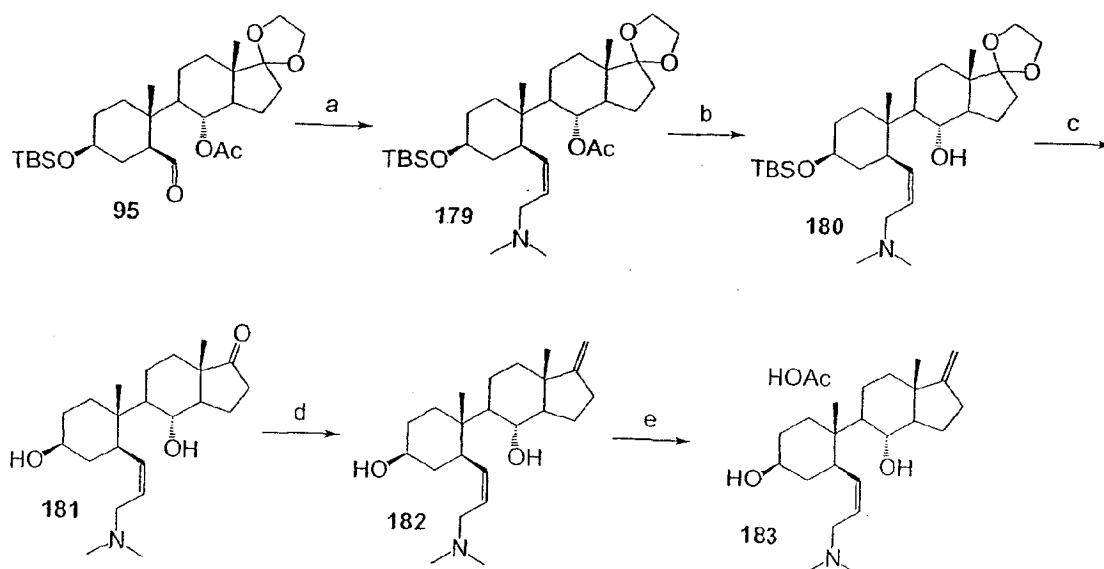
淀得到化合物 178 (0.223g, 定量), 为白色固体 LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 338.26 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ 。

[0841] 实施例 18

[0842] 可以按照下列反应方案 18 制备化合物 182-185, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 182-185 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 10 中所述的步骤制备起始化合物 95。

[0843] 反应方案 18

[0844]



[0845] a) KO^tBu , $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$, THF ; b) LAH, THF ; c) 80 % AcOH ; d) MePPh_3Br , KO^tBu , THF ; e) 80% AcOH

[0846] 一般来说, 使用 $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ 和 KO^tBu 在 THF 中进行烯化得到化合物 179。使用氢化铝锂还原除去酰基而得到化合物 180。用 80% 乙酸处理除去环酮缩醇基而得到化合物 181。使用 MePPh_3Br 和 KO^tBu 在 THF 烯化得到化合物 182。用 80% 乙酸处理形成盐化合物 183。

[0847] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0848] 化合物 179 的合成

[0849] 将 KO^tBu (101mg, 0.9mmol) 和 (2-二甲氨基乙基) 三苯基磷溴化物 (373mg, 0.9mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时 20 分钟。加入化合物 95 (154mg, 0.3mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。加入饱和 NH_4Cl (1mL) 并用 EtOAc (100mL) 稀释该混合物, 用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物 (EtOAc/MeOH, 9 : 1) 而得到化合物 179 (118mg, 69%)。

[0850] 化合物 180 的合成

[0851] 在 0°C 下向搅拌的化合物 179 (118mg, 0.21mmol) 在 THF (10.5mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (0.63mL, 0.63mmol)。在 0°C 下 30 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将该混合物再次冷却至 0°C 并逐步加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 固体 (203mg, 0.63mmol)。在 0°C 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 45 分钟且然后通过 C 盐

过滤并用 EtOAc 洗涤。浓缩滤液并将由此获得的化合物 180 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[0852] 化合物 181 的合成

[0853] 将上述获得的化合物粗品在 80% HOAc (5mL) 中的溶液在 40℃ 下搅拌 7 小时 20 分钟。通过旋转蒸发除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ 水 /Et₃N, 7 : 2 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 181 (73mg, 96% 来自化合物 179)。

[0854] 化合物 182 的合成

[0855] 将 Ph₃PMeBr (357mg, 1.0mmol) 和 KO^tBu (112mg, 1.0mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时 20 分钟。加入化合物 181 (73mg, 0.2mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用饱和 NH₄Cl (0.5mL) 使反应猝灭并用 EtOAc (150mL) 稀释该混合物, 用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物 (EtOAc/MeOH/ 水 /Et₃N, 7 : 2 : 0.5 : 0.5, 然后 EtOAc/MeOH/Et₃N, 7.5 : 2 : 0.5) 而得到化合物 182 (57mg, 79%)。

[0856] 化合物 183 的合成

[0857] 将化合物 182 (57mg, 0.16mmol) 在 80% HOAc (1mL) 中的溶液在 40℃ 下搅拌几分钟且然后通过旋转蒸发除去溶剂并在真空中干燥残余物。将产物溶于少量 MeOH 并用少量乙醚处理。沉淀出盐且在真空中干燥而得到化合物 183 (68mg, 定量), 为淡棕色粉末。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 362.09 ; C₂₃H₄₀NO₂。

[0858] 化合物 184 的合成

[0859] 使用对化合物 183 的合成所述的步骤, 但使用 (4- 氯苄基) 三苯基 - 磷氯化物进行烯化, 由化合物 95 制备化合物 184 (34mg), 产率 51%。其它显著的例外为使用在 MeOH 中的 HC 1 进行脱甲硅烷基化 / 脱酮缩醇化步骤 (以制备与化合物 181 类似的中间体) 和包含下列双键氢化步骤。同时在 H₂ 氢气环境中用催化量的 10% Pd/ 碳在 THF 和 MeOH 中处理该中间体。过滤出催化剂并浓缩滤液。用 80% HOAc 处理中间体粗品而形成化合物 184 的乙酸盐: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 434.68 ; C₂₆H₄₁ClNO₂。

[0860] 化合物 185 的合成

[0861] 步骤 1 : (3- 吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物的合成

[0862] 向搅拌的 3- (氯甲基) 吡啶盐酸盐 (5.17g, 31.5mmol) 在水 (8mL) 中的溶液中逐步加入 K₂CO₃ (4.34g, 31.5mmol)。用乙醚将所得混合物提取三次。合并提取物并用盐水洗涤两次, 干燥并浓缩。将残余物 (3.25g, 25.5mmol) 溶于二甲苯 (30mL) 并加入 Ph₃P (6.70g, 25.5mmol)。将该混合物在 133-134℃ 下加热过夜且然后冷却至环境温度。过滤固体产物, 用甲苯洗涤并在真空中干燥而得到 (3- 吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物 (5.86g, 48%), 为浅桃色固体。

[0863] 步骤 2 : 化合物 185 的合成

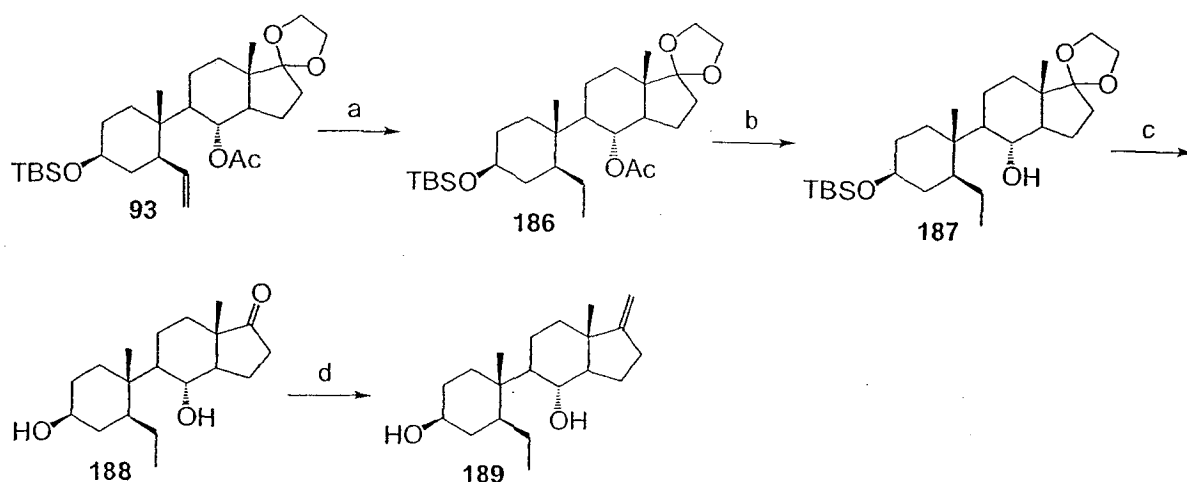
[0864] 使用对化合物 184 的合成所述的步骤, 但使用 (3- 吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物进行取代, 由化合物 95 制备化合物 185 (19mg), 产率 20% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 384.15 ; C₂₅H₃₈NO₂。

[0865] 实施例 19

[0866] 可以按照下列反应方案 19 制备化合物 189, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 189 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 10 中所述的步骤制备起始化合物 93。

[0867] 反应方案 19

[0868]



[0869] a) H_2 , 10% Pd/C; b) LAH, THF; c) 80% AcOH; d) $MePPh_3Br$, KO^tBu , THF

[0870] 一般来说, 对双键进行催化氢化得到化合物 186。进行氢化铝锂还原除去酰基而得到化合物 187。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团和环酮缩醇基而得到化合物 188。使用 $MePPh_3Br$ 和 KO^tBu 在 THF 中烯化得到化合物 189。

[0871] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0872] 化合物 186 的合成

[0873] 将化合物 93 (98mg, 0.19mmol)、10% Pd/C (10mg) 在 EtOH (4mL) 中的混合物在 H_2 (1atm) 环境中搅拌过夜。通过过滤除去催化剂并浓缩滤液。将化合物 186 粗品 (98mg) 并经进一步纯化用于下一步。

[0874] 化合物 187 的合成

[0875] 在 $0^\circ C$ 下向搅拌的化合物 186 (98mg, 0.19mmol) 在 THF (9mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (0.86mL, 0.86mmol)。在 $0^\circ C$ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 6 小时。将该混合物再次冷却至 $0^\circ C$ 并逐步加入固体 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (275mg, 0.86mmol)。在 $0^\circ C$ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤。浓缩滤液并通过柱色谱法纯化粗产物 (己烷/EtOAc, 1 : 1) 而得到化合物 187。

[0876] 化合物 188 的合成

[0877] 将上述获得的在 80% HOAc (5mL) 中的化合物 187 在 $40^\circ C$ 下搅拌 7.5 小时。通过旋转蒸发除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/己烷, 8 : 2, 然后 9 : 1) 而得到化合物 188 (35mg, 59%, 从化合物 186 计)。

[0878] 化合物 189 的合成

[0879] 将 $MePPh_3Br$ (196mg, 0.55mmol) 和 KO^tBu (62mg, 0.54mmol) 在 THF (5mL) 中

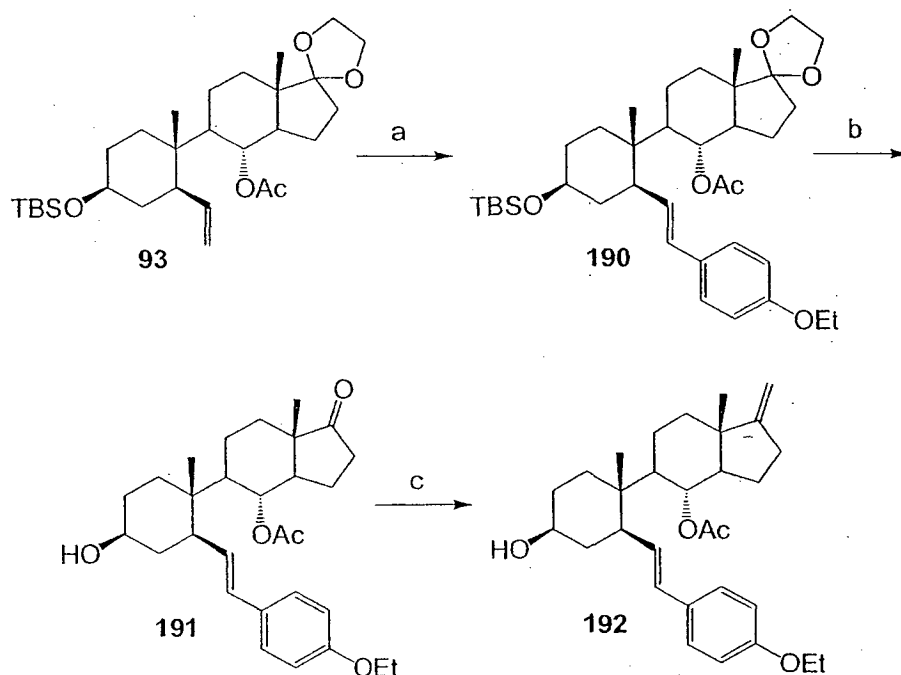
的混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。加入化合物 188 (35mg, 0.11mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用饱和 NH_3Cl (1mL) 使反应猝灭并用 EtOAc (150mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷, 7 : 3) 而得到化合物 189 (37mg, 定量)。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 324.74 ; $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 。

[0880] 实施例 20

[0881] 可以按照下列反应方案 20 制备化合物 192, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 192 相关的任意数目的化合物。

[0882] 反应方案 20

[0883]



[0884] a) $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{OEt}$, $\text{P}(\text{邻-甲基})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N ; b) 80 % AcOH; c) MePPh_3Br , KO^tBu , THF

[0885] 一般来说, 使烯烃 93 与芳基卤 $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{OEt}$ 进行钯催化的偶联得到化合物 190。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团和环酮缩醇而得到化合物 191。使用 MePPh_3Br 和 KO^tBu 在 THF 中进行烯化得到化合物 192。

[0886] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0887] 化合物 190 的合成

[0888] 将化合物 93 (100mg, 0.2mmol)、4-溴苯乙醚 (0.04mL, 0.28mmol)、三(邻甲基)膦 (12mg, 0.04mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.3mg, 0.01mmol)、 Et_3N (0.06mL) 在乙腈 (2mL) 中的混合物在 80°C 下加热过夜。除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 9 : 1, 然后 85 : 15) 而得到化合物 190 (61mg, 49%)。

[0889] 化合物 191 的合成

[0890] 将化合物 190 在 80% HOAc (5mL) 中的溶液在 40°C 下搅拌 7.5 小时。通过旋转蒸发除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷, 8 : 2) 而得到化合物 191 (27mg, 60%)。

[0891] 化合物 192 的合成

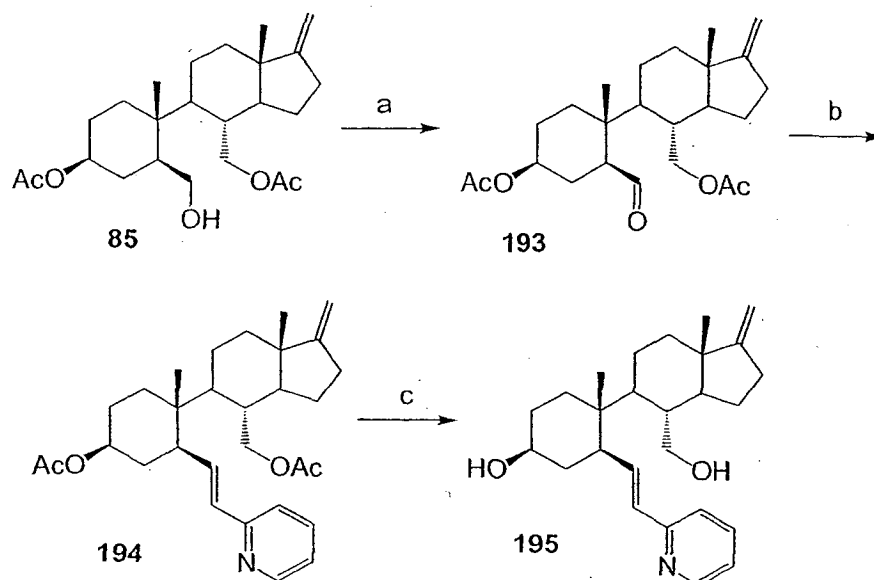
[0892] 将 MePPh_3Br (114mg, 0.32mmol) 和 KO^tBu (36mg, 0.32mmol) 在 THF (3mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。加入化合物 191 (27mg, 0.064mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用饱和 NH_4Cl (1mL) 使反应猝灭并用 EtOAc (150mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 ($\text{EtOAc}/$ 己烷, 1 : 1) 而得到化合物 192 (13mg, 43%)。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 484.69 ; $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_4$ 。

[0893] 实施例 21

[0894] 可以按照下列反应方案 21 制备化合物 195-201, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 195-201 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 9 中所述的步骤制备起始化合物 85。

[0895] 反应方案 21

[0896]



[0897] a) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 ; b) KO^tBu , (2-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物, THF; c) LAH, THF。

[0898] 一般来说, 对游离醇进行 TPAP 催化的氧化而得到化合物 193。使用 (2-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物和 KO^tBu 在 THF 中进行烯化得到化合物 194。进行氢化铝锂还原以除去酰基而得到化合物 195。

[0899] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0900] 化合物 193 的合成

[0901] 在 0°C 下向化合物 85 (11.6g, 28.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入 TPAP (1.50g, 4.26mmol) 和 NMO (9.98g, 85.2mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后在环境温度下搅拌 3 小时。将该混合物浓缩至干并通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/ EtOAc , 3 : 2, 1 : 1; EtOAc) 而得到化合物 193 (8.61g, 75%), 为白色固体。

[0902] 化合物 194 的合成

[0903] 步骤 1 : (2-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物的合成

[0904] 向搅拌的 2-(氯甲基) 吡啶盐酸盐 (8.0g, 48.8mmol) 在水 (20mL) 中的溶液中

分批加入 K_2CO_3 (6.74g, 48.7mmol)。用乙醚将所得混合物提取四次。合并提取物并用盐水许多两次, 干燥并浓缩。将残余物 (5.78g, 45.3mmol) 溶于 1, 4-二噁烷 (19mL) 并加入 Ph_3P (11.89g, 45.3mmol)。将该混合物在 110℃ 下加热过夜且然后冷却至环境温度。过滤固体产物, 用乙醚洗涤并在真空中干燥而得到 (2-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物 (15.78g, 83%), 为淡棕色固体。

[0905] 步骤 2:

[0906] 化合物 194 的合成

[0907] 将 $KOtBu$ (132mg, 1.2mmol) 和 (2-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物 (460mg, 1.2mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。加入化合物 193 (195mg, 0.48mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。加入饱和 NH_4Cl (1mL) 并用 EtOAc (150mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物 (EtOAc/己烷, 1 : 1) 而得到化合物 194 (207mg, 90%)。

[0908] 化合物 195 的合成

[0909] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 194 (207mg, 0.43mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (1.9mL, 1.9mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 6 小时。将该反应体系再次冷却至 0℃ 并分批加入固体 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (623mg, 1.9mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 95 : 5) 而得到化合物 195 (135mg, 79%) : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 396.43 ; $C_{26}H_{38}NO_2$ 。

[0910] 化合物 196 的合成

[0911] 使用对化合物 195 的合成所述的步骤, 但使用 (3-吡啶基甲基) 三苯基磷氯化物进行烯化, 由化合物 193 制备化合物 196 (90mg), 产率 61% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 396.17 ; $C_{26}H_{38}NO_2$ 。

[0912] 化合物 197 的合成

[0913] 使用对化合物 195 的合成所述的步骤, 但使用己基三苯基磷溴化物进行烯化, 由化合物 193 制备化合物 197 (Z-异构体, 124mg), 产率 85% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 405.86 ; $C_{26}H_{48}NO_2$ 。

[0914] 化合物 198 和 201 的合成

[0915] 使用对化合物 195 的合成所述的步骤, 但使用 (3-苄氧基丙基) 三苯基磷溴化物进行烯化, 由化合物 193 制备化合物 198 (Z-异构体, 114mg) 和脱苄化产物化合物 201 (Z-异构体, 10mg, 7%)。化合物 198 : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 452.57 ; $C_{30}H_{44}O_3$ 。化合物 201 : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 363.15 ; $C_{23}H_{39}O_3$ 。

[0916] 化合物 199 的合成

[0917] 使用对化合物 195 的合成所述的步骤, 但使用 (2-二甲氨基乙基) 三苯基磷溴化物进行烯化和与乙酸成盐, 由化合物 193 制备化合物 199 (Z-异构体, 93mg), 产率 57%。化合物 193 : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 376.06 ; $C_{24}H_{42}NO_2$ 。

[0918] 化合物 200 的合成

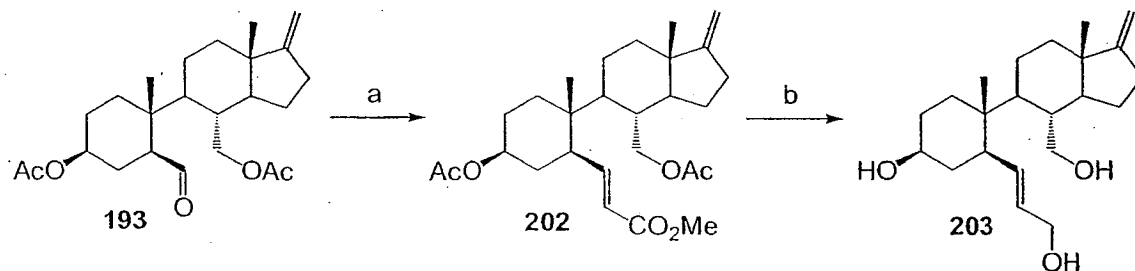
[0919] 使用对化合物 195 的合成所述的步骤, 但使用 (4-氯苄基) 三苯基磷氯化物进行烯化, 由化合物 193 制备化合物 200 (118mg), 产率 74%。

[0920] 实施例 22

[0921] 可以按照下列反应方案 22 制备化合物 203, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 203 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 21 中所述的步骤制备起始化合物 193。

[0922] 反应方案 22

[0923]



[0924] a) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, THF ; b) LAH, THF

[0925] 一般来说, 甲基 (三苯基亚正膦基 (phosphoranylidene)) 乙酸酯在 THF 中进行烯化而得到化合物 202。进行氢化铝锂还原以还原酯基而得到化合物 203。

[0926] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0927] 化合物 202 的合成

[0928] 将化合物 193 (300mg, 0.74mmol) 和甲基 (三苯基亚正膦基) 乙酸酯 (742mg, 2.2mmol) 在 THF (30mL) 中的混合物在 67℃ 下搅拌过夜且然后在 80℃ 下搅拌 1 天。除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 8 : 2) 而得到化合物 202 (328mg, 96%)。

[0929] 化合物 203 的合成

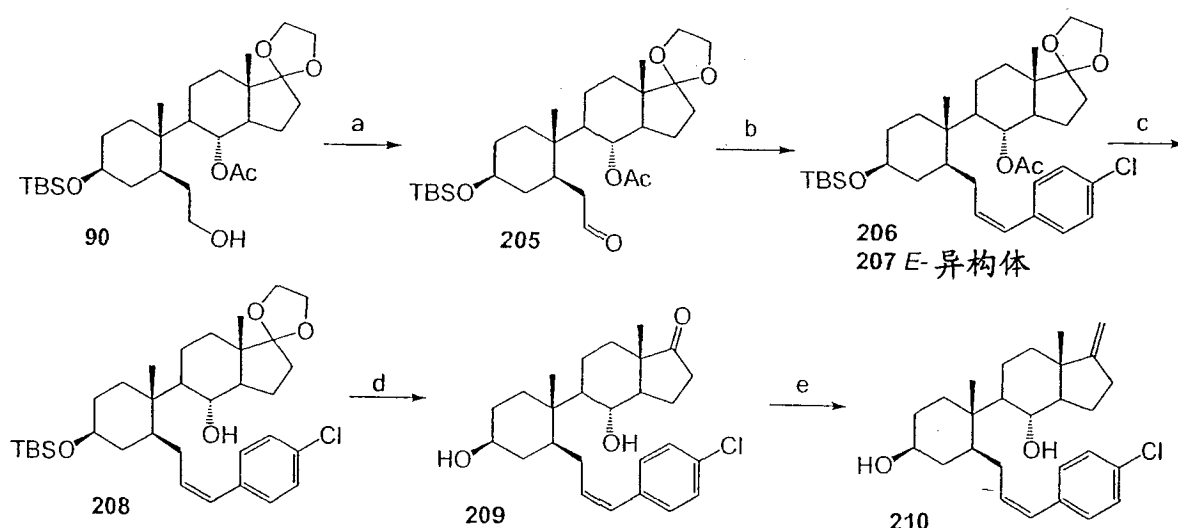
[0930] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 202 (179mg, 0.39mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (2.2mL, 2.2mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 6 小时 10 分钟。将该反应体系再次冷却至 0℃ 并分批加入固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (715mg, 2.2mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 95 : 5) 而得到化合物 203 (66mg, 49%) : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 331.06 ; $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2$ 。

[0931] 实施例 23

[0932] 可以按照下列反应方案 23 制备化合物 210-212, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 210-212 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 10 中所述的步骤制备起始化合物 90。

[0933] 反应方案 23

[0934]



[0935] a) NMO, TPAP, CH₂Cl₂; b) (4-氯苄基)三苯基磷氯化物, KO^tBu, THF; c) LiAlH₄, THF; d) 80% AcOH, MeOH, THF, 40℃; e) MePPh₃Br, KO^tBu, THF。

[0936] 一般来说,对游离醇进行TPAP催化的氧化而得到化合物205。使用(4-氯苄基)三苯基磷氯化物和KO^tBu在THF中烯化得到化合物206和E-异构体化合物207。进行氢化铝锂还原除去酰基而得到化合物208。用80%乙酸处理以除去TBS基团和环酮缩醇基而得到化合物209。使用MePPh₃Br和KO^tBu在THF中进行烯化而得到化合物210。

[0937] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0938] 化合物205的合成

[0939] 在0℃下向化合物204(8.60g, 16.4mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的溶液中加入TPAP(0.86g, 2.5mmol)和NMO(5.76g, 49.2mmol)。将该混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在环境温度下搅拌。3小时后,再加入TPAP(0.29g, 0.83mmol)和NMO(1.92g, 16.4mmol)并持续搅拌。在总计5.5小时反应时间后,将该混合物浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物(己烷/EtOAc, 49:1, 19:1, 9:1, 4:1)而得到化合物205(5.13g, 60%),为白色固体。

[0940] 化合物206和207的合成

[0941] 将KO^tBu(0.136, 1.15mmol)和(4-氯苄基)三苯基磷氯化物(0.496g, 1.15mmol)在THF(10mL)中的混合物在环境温度下搅拌1小时,然后加入化合物205(0.20g, 0.38mmol)在THF(5mL)中的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜,然后用饱和NH₄Cl溶液(1mL)猝灭,用EtOAc(150mL)稀释,用盐水(2x25mL)洗涤,用无水MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物(己烷/EtOAc)而得到:化合物206(0.093, 39%),为无色玻璃状物;和化合物207(0.126g, 53%),为无色玻璃状物。

[0942] 化合物208的合成

[0943] 向化合物206(0.15mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入LiAlH₄(0.59mL的1M在THF中的溶液, 0.59mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜,然后用Na₂SO₄·10H₂O猝灭并搅拌30分钟。过滤该混合物,用EtOAc冲洗并浓缩至干而得到化合物208粗品(0.089g, 无色玻璃状物),将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0944] 化合物 209 的合成

[0945] 将化合物 208 粗品 (0.15mmol) 溶于 80 % 乙酸 (10mL) 与 THF (1mL) 和 MeOH (1mL) 并在 40℃ 下搅拌 4.5 小时, 然后在环境温度下搅拌过夜。浓缩该混合物而得到化合物 209 粗品 (0.074g) 而得到无色玻璃状物, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0946] 化合物 210 的合成

[0947] 将 KO^tBu (0.122, 1.03mmol) 和 MePPh₃Br (0.368g, 1.03mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入化合物 209 (0.074g, 0.17mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用饱和 NH₄Cl 溶液 (1mL) 猝灭, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水 (2x20mL) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc, 3 : 1, 1 : 1) 以便在从 CH₂Cl₂ 浓缩后得到化合物 210 (0.035g, 21%, 从化合物 205 计), 为白色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 411.14 ; C₂₇H₃₆ClO。

[0948] 化合物 211 的合成

[0949] 使用对化合物 208 的合成所述的步骤, 使化合物 207 (0.126g, 0.200mmol) 与 LiAlH₄ (0.80mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.80mmol) 反应而得到醇中间体 (0.121g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 209 的合成所述的步骤, 将醇中间体 (0.20mmol) 转化成酮中间体 (0.104g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 210 的合成所述的步骤, 但将不同溶剂系统用于硅胶色谱法 (己烷/EtOAc, 4 : 1, 7 : 3, 3 : 2, 1 : 1), 将酮中间体 (0.20mmol) 转化成烯烃。从 CH₂Cl₂ 浓缩得到化合物 211 (0.058g, 36% 来自化合物 205), 为淡黄色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 411.09 ; C₂₇H₃₆ClO。

[0950] 化合物 212 的合成

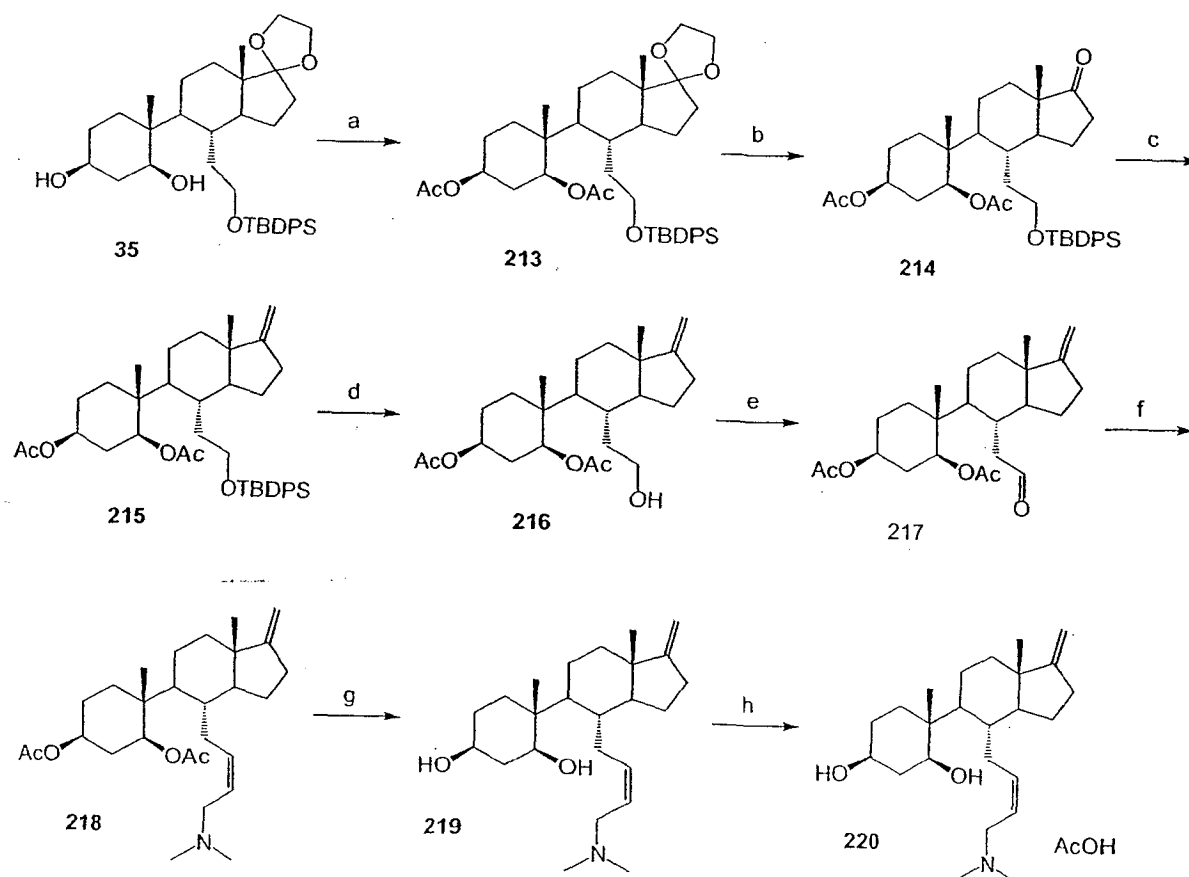
[0951] 使用对化合物 206 的合成所述的步骤, 但将不同溶剂系统用于硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH, 9 : 1 ; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9 : 0.75 : 0.25), 使化合物 205 (0.20g, 0.38mmol) 与 (2-二甲氨基乙基) 三苯基磷溴化物 (0.485g, 1.15mmol) 反应而得到胺中间体 (0.204g, 93%, 黄色油状物)。使用对化合物 208 的合成所述的步骤, 但在 2.5 小时后再加入 0.76mL LiAlH₄ 溶液 (在 THF 中 1M, 0.76mmol) 且总反应时间为 5.5 小时, 使胺中间体 (0.35mmol) 与 LiAlH₄ (0.76mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.76mmol) 反应而得到醇中间体 (0.203g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 209 的合成所述的步骤, 但不加入 THF 和 MeOH 且不加热反应混合物, 将醇中间体 (0.35mmol) 转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.189g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 210 的合成所述的步骤, 但加入 0.331g (2.80mmol) KO^tBu、1.00g (2.80mmol) MePPh₃Br 和 15mL THF 且在猝灭后浓缩反应混合物, 然后通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc/MeOH, 9 : 1 ; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9 : 0.9 : 0.1, 9 : 0.75 : 0.25), 将酮中间体 (0.35mmol) 转化成烯烃。通过旋转蒸发浓缩烯烃、80 % AcOH (1mL) 和 MeOH (5mL) 的混合物。从 Et₃O 中沉淀得到化合物 212 (0.072g, 43% 来自化合物 205), 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 375.98 ; C₂₄H₄₂NO₂。

[0952] 实施例 24

[0953] 可以按照下列反应方案 24 制备化合物 219-222, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 219-222 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 3 中所述的步骤制备起始化合物 35。

[0954] 反应方案 24

[0955]



[0956] a) Ac_2O , DMAP, 吡啶; b) HCl , H_2O , THF, 60-65 $^{\circ}\text{C}$; c) MePPh_3Br , KO^tBu , THF; d) TBAF, THF, 70 $^{\circ}\text{C}$; e) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 ; f) (2-二甲氨基乙基)三苯基磷溴化物, KO^tBu , THF; g) LiAlH_4 , THF; h) 80% AcOH , MeOH。

[0957] 一般来说, 与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应得到化合物 213。用 HCl 和水在 THF 中处理以除去环酮缩醇基而得到化合物 214。使用 MePPh_3Br 和 KO^tBu 在 THF 中进行烯化而得到化合物 215。用氟化四丁基铵除去叔丁基二苯基甲硅烷基而得到化合物 216。对游离醇进行 TPAP 催化的氧化得到化合物 217。使用 (2-二甲氨基乙基)三苯基磷溴化物和 KO^tBu 在 THF 中烯化得到化合物 218。进行氢化铝锂还原以除去酰基而得到化合物 219。用 80% 乙酸处理形成盐化合物 220。

[0958] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0959] 化合物 213 的合成

[0960] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下向化合物 35 (67mmol) 在吡啶 (150mL) 中的溶液中加入 DMAP (1.0g, 8.2mmol) 和乙酸酐 (12.7mL, 134mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用水使反应猝灭并用 EtOAc 稀释, 然后浓缩至干而得到化合物 213 粗品, 将其不经进一步纯

化用于下一步反应。

[0961] 化合物 214 的合成

[0962] 将化合物 213 (67mmol)、HCl (20mL)、水 (50mL) 和 THF (150mL) 的混合物在 60–65 °C 下搅拌 2 小时，然后冷却至环境温度。用 K_2CO_3 将该混合物调节至 pH = 7.0–8.0，然后加入水和 CH_2Cl_2 。用无水 $MgSO_4$ 干燥该混合物并浓缩。从 EtOAc 中沉淀得到含有化合物 214 (白色固体) 的粗混合物且将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0963] 化合物 215 的合成

[0964] 在环境温度下搅拌 KO^tBu (9.43g, 83.9mmol) 和 MePPh₃Br (30.0g, 83.9mmol) 在 THF (200mL) 中的混合物，然后加入化合物 214 粗品 (67mmol) 并将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用冷水使反应猝灭并用 EtOAc 提取。将有机浓缩至干，然后用己烷 / EtOAc (4 : 1) 处理残余物，过滤并将滤液浓缩至干。将残余物溶于吡啶并加入乙酸酐。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时，然后用水猝灭并用 EtOAc 提取。将有机包封浓缩至干而得到化合物 215 粗品，将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[0965] 化合物 216 的合成

[0966] 将化合物 215 粗品 (67mmol) 和 TBAF (30mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 30mmol) 在 THF (80mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 2 小时，然后在 70 °C 下搅拌 1 小时。浓缩该混合物并通过硅胶色谱法纯化残余物而得到化合物 216 (6.12g, 22%，从化合物 35 计)，为白色固体。

[0967] 化合物 217 的合成

[0968] 向化合物 216 (6.0g, 15mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中加入 TPAP (0.052g, 0.15mmol) 和 NMO (4.4g, 38mmol)。在环境温度下搅拌该混合物。2 小时后，再加入 TPAP (0.052g, 0.15mmol) 并持续搅拌。在总计 3 小时反应时间后，浓缩该混合物。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 217 (2.9g, 48%)，为白色固体。

[0969] 化合物 218 的合成

[0970] 将 KO^tBu (0.157, 1.33mmol) 和 (2-二甲氨基乙基) 三苯基磷溴化物 (0.563g, 1.33mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后加入在 THF (5mL) 中的化合物 217 (0.20g, 0.49mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜，然后用饱和 NH_4Cl 溶液 (1mL) 猝灭，用 EtOAc (150mL) 稀释，用盐水 (2x25mL) 洗涤，用无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 9 : 1 ; EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9 : 0.75 : 0.25) 而得到化合物 218 (0.197 ; 88%)，为白色泡沫状。

[0971] 化合物 219 的合成

[0972] 向化合物 218 (0.197g, 0.428mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 $LiAlH_4$ (0.98mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.98mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 4 小时，然后用 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 猝灭并搅拌 30 分钟。过滤该混合物，用 EtOAc 冲洗并浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 9 : 1 ; EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9 : 0.75 : 0.25, 9 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 219，为白色固体，将其用于下一步反应。

[0973] 化合物 220 的合成

[0974] 通过旋转蒸发浓缩化合物 219、80 % AcOH (1mL) 和 MeOH (5mL) 的混合物。

从 CH_2Cl_2 中浓缩得到化合物 220 (0.154g, 72%, 从化合物 217 计), 为白色泡沫: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 375.96; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[0975] 化合物 221 和 222 的合成

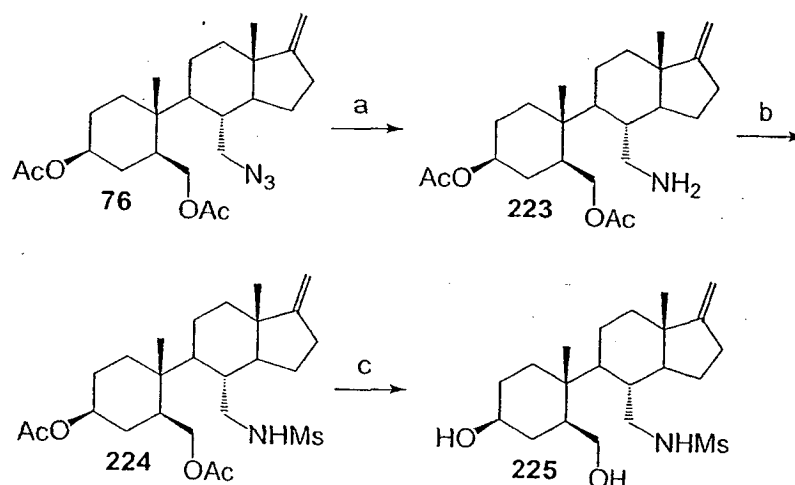
[0976] 使用对化合物 218 的合成所述的步骤, 但将不同溶剂系统用于硅胶色谱法 (己烷/EtOAc, 3 : 1, 3 : 2), 使化合物 217 (0.20g, 0.49mmol) 与 (3-吡啶基甲基) 三苯基磷溴化物 (0.519g, 1.33mmol) 反应而得到烯烃中间体 (0.195g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 219 的合成所述的步骤, 但反应时间为 3 小时且将不同溶剂系统用于硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH 和 CH_2Cl_2 /丙酮), 使烯烃中间体混合物 (0.41mmol) 与 LiAlH_4 (0.81mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.81mmol) 反应而在从 CH_2Cl_2 中浓缩后得到化合物 221 (Z-异构体) (0.037g, 19% 来自化合物 217), 为白色泡沫; 且在从 Et_2O 中浓缩后得到化合物 222 (E-异构体), 为白色固体。化合物 221: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 359.98; $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 。化合物 222: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 395.96; $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 。

[0977] 实施例 25

[0978] 可以按照下列反应方案 25 制备化合物 225, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 225 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 8 中所述的步骤制备起始化合物 76。

[0979] 反应方案 25

[0980]



[0981] 一般来说, 使化合物 76 与三苯基磷和水在 THF 中反应得到化合物 223。使用 CH_2Cl_2 中的 MsCl 和三乙胺将胺基基团转化成磺酰胺化合物 224。用在甲醇和水中的碳酸钾处理得到化合物 225。

[0982] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0983] 化合物 223 的合成

[0984] 将化合物 76 (6.00g, 13.9mmol)、 PPh_3 (5.85g, 22.3mmol)、水 (3.72mL, 206mmol) 和 THF (100mL) 的溶液在 40°C 下加热过夜。浓缩该反应混合物并通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ Et_3N 90 : 10 then 90 : 10 : 3) 而得到化合物 223 (4.59g, 81%), 为白色泡沫。

[0985] 化合物 224 的合成

[0986] 将化合物 223 (250mg, 0.616mmol)、MsCl (72 μ L, 0.92mmol)、Et₃N (258 μ L, 1.84mmol) 和 CH₂Cl₂ 的溶液在环境温度下和氩气环境中搅拌 1.5 小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液 (3mL) 和水 (2mL) 使反应猝灭。用水 (5mL) 进一步稀释该溶液并用 100mL EtOAc 提取。用水和盐水洗涤 EtOAc 溶液, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/EtOAc 3 : 1, 然后 1 : 1) 而得到化合物 224 (310mg, 定量), 为白色泡沫状。

[0987] 化合物 225 的合成

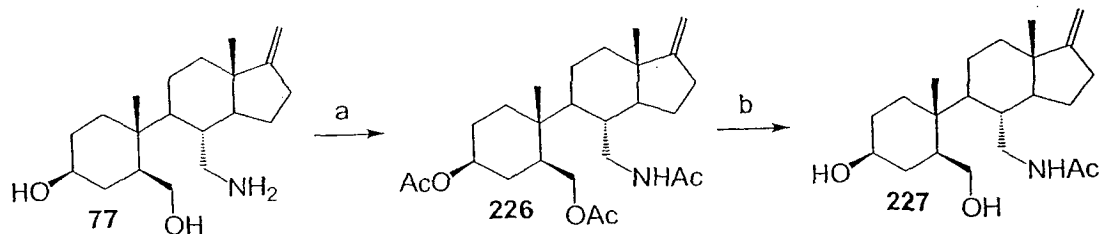
[0988] 将化合物 224 (223mg, 0.46mmol)、K₂CO₃ (255mg, 1.84mmol)、水 (3mL) 和甲醇 (6mL) 的溶液在回流状态下加热 2 小时。浓缩该反应混合物, 然后溶于水和 CH₂Cl₂ 并用 CH₂Cl₂ (240mL) 提取。用水和盐水洗涤 CH₂Cl₂ 溶液, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (CH₂Cl₂/MeOH 100 : 0, 然后 19 : 1, 然后 9 : 1)。从最少量 MeOH 和乙腈 (5mL) 中浓缩来自纯级分的残余物而得到化合物 225 (132mg, 72%), 为白色粉末: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 381.90; C₂₁H₃₅NO₃S; 363.85; C₂₁H₃₃NO₂S。

[0989] 实施例 26

[0990] 可以按照下列反应方案 26 制备化合物 227, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 227 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 8 中所述的步骤制备起始化合物 77。

[0991] 反应方案 26

[0992]



[0993] a) Ac₂O, DMAP, 吡啶; b) LiAlH₄, THF。

[0994] 一般来说, 使化合物 77 与乙酸酐和 DMAP 在吡啶中反应以酰化羟基和氨基而得到化合物 226。对乙酸酯类进行选择性氢化铝锂还原而得到化合物 227。

[0995] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[0996] 化合物 226 的合成

[0997] 将化合物 77 (208mg, 0.647mmol)、乙酸酐 (214 μ L, 2.27mmol)、DMAP (17mg) 和吡啶 (5mL) 的溶液在环境温度下搅拌过夜。用盐水使反应猝灭并用 EtOAc 提取。用盐水洗涤 EtOAc 溶液, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过与甲苯共蒸馏除去残余溶剂。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc) 而得到化合物 226 (235mg, 81%)。

[0998] 化合物 227 的合成

[0999] 将 LiAlH₄ 溶液 (1.57mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 加入到冰冷却的化合物 226 (235mg, 0.525mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中。10 分钟后, 将该溶液在环境温度

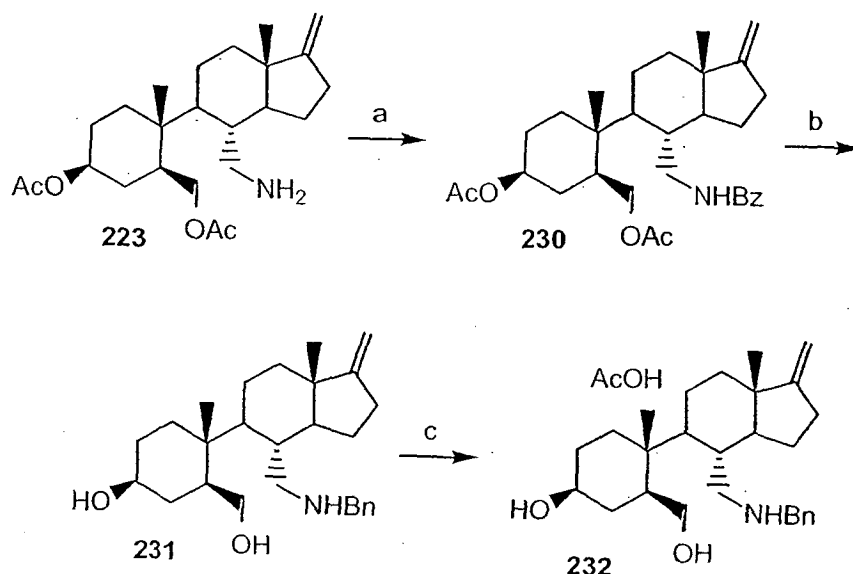
下再持续保持 2 小时。用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 使反应猝灭。1 小时后, 加入 MgSO_4 并过滤该溶液且浓缩。将所得结晶依次与 Et_2O 、 CH_2Cl_2 、 EtOAc 和 MeOH 一起研制而得到化合物 227 (128mg, 67%), 为白色粉末。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 386.48 ; $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3$ 。

[1000] 实施例 27

[1001] 可以按照下列反应方案 27 制备化合物 229 和 231-233, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 229 和 231-233 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 25 中所述的步骤制备起始化合物 223。

[1002] 反应方案 27

[1003]



[1004]

[1005] a) BzCl , DMAP, 吡啶, CH_2Cl_2 , 吡啶; b) LiAlH_4 , THF; c) 80% AcOH 。

[1006] 一般来说, 使诸如化合物 223 这类氨基化合物与苯甲酰氯反应而得到酰胺化合物 230。用氢化铝锂还原酰胺和乙酸酯类而得到化合物 231。用 80% 乙酸处理形成盐化合物 232。

[1007] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1008] 化合物 230 的合成

[1009] 将化合物 223 (405mg, 1.00mmol)、苯甲酰氯 (0.17mL, 1.46mmol)、DMAP (15mg)、吡啶 (4mL) 和 CH_2Cl_2 (6mL) 的溶液在环境温度下搅拌 2 小时。用 EtOAc (250mL) 稀释该反应体系并用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 然后用 NaSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc /己烷 45 : 55) 而得到化合物 230 (490mg, 96%), 为无色糖浆状物。

[1010] 化合物 231 的合成

[1011] 在氩气环境中中和回流状态下于 3 天内将 LiAlH_4 (6x4.8mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 的溶液加入到化合物 230 (490mg, 0.96mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中。用冰冷却该反应体系并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭。20 分钟后, 过滤该溶液并浓缩。提供色谱法纯化残余物 (EtOAc /MeOH 95 : 5) 而得到化合物 231 (395mg, 39%), 为结晶固体。

[1012] 化合物 232 的合成

[1013] 将化合物 231 (150mg, 0.36mmol) 和 80% AcOH 的溶液在 40℃ 下加热 10 分钟。浓缩该溶液而得到化合物 232 (162mg, 94%), 为白色泡沫。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 412.16 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1014] 化合物 233 的合成

[1015] 使用对化合物 232 的合成所述的步骤, 但用环丙烷羰基氯进行取代, 由化合物 223 制备化合物 233 (231mg), 为白色固体, 产率 67% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 376.35 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1016] 化合物 229 的合成

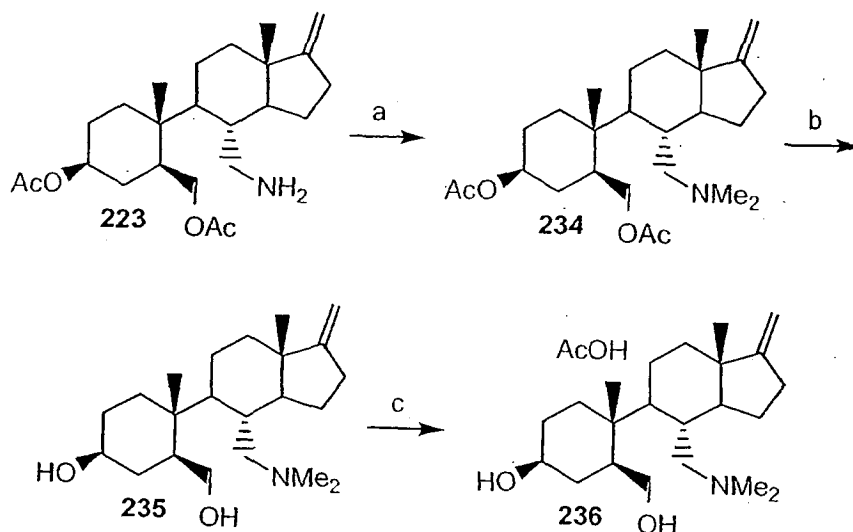
[1017] 使用对化合物 232 的合成所述的步骤, 但用环丙烷羰基氯进行取代, 由化合物 226 制备化合物 229 (549mg), 为玻璃样固体, 产率 36% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 350.63 ; $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 。

[1018] 实施例 28

[1019] 可以按照下列反应方案 28 制备化合物 235-236, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 235-236 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 25 中所述的步骤制备起始化合物 223。

[1020] 反应方案 28

[1021]



[1022]

[1023] 一般来说, 使诸如化合物 223 这类氨基化合物与诸如甲醛这类醛和诸如 NaBH_3CN 这类还原剂反应得到叔氨基化合物, 诸如化合物 234。将诸如氢化铝锂这类还原剂用于还原酯-保护的羟基而得到化合物 235。用 80% 乙酸处理形成乙酸铵盐化合物 236。

[1024] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1025] 化合物 234 的合成

[1026] 在 25 分钟内将 NaBH_3CN (2x25mg, 0.8mmol) 加入到环境温度下的化合物 223 (99mg, 0.24mmol)、37% 在水 (0.1mL) 和乙腈 (2mL) 中的 CH_2O 中的溶液中。15 分钟后, 通过滴加 80% 乙酸将该溶液的 pH 调节至 pH 7。1 小时后, 用 EtOAc (150mL) 稀释该反应混合物并用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 然后用 Mg SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH 95 : 5) 而得到化合物 234 (104mg, 98%)。

[1027] 化合物 235 的合成

[1028] 在氩气环境中将 LiAlH_4 (5.5mL 的 1.0M 在 THF 中的溶液) 加入到冰冷却的化合物 234 (492mg, 1.1mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中。25 分钟后, 除去冰浴并使反应在环境温度下持续 4 小时。用冰冷却反应体系并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭。在环境温度下 10 分钟后, 过滤该溶液, 用 EtOAc 冲洗并用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ H_2O 16 : 3 : 1) 而得到化合物 235 (294mg, 74%), 为结晶固体。

[1029] 化合物 236 的合成

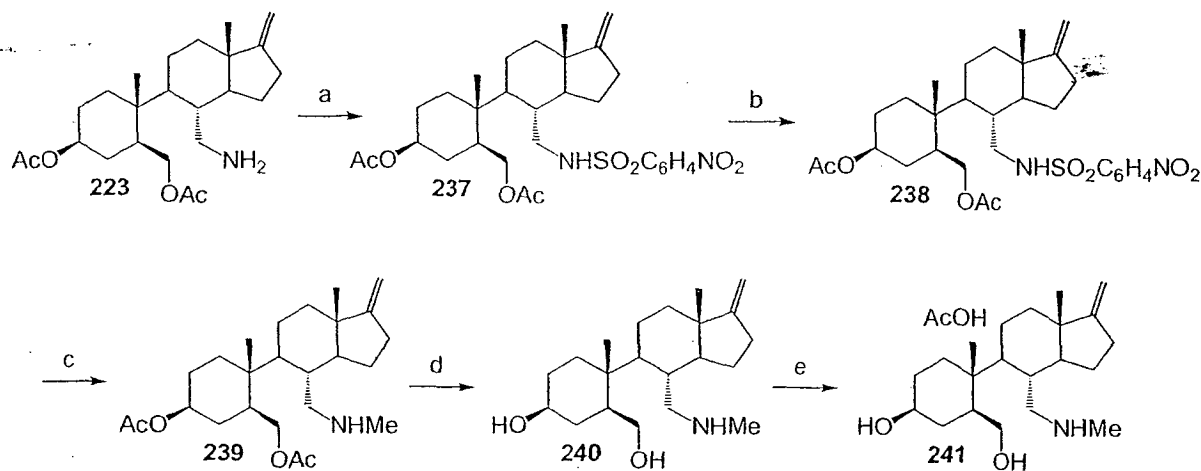
[1030] 将化合物 235 (287mg, 0.82mmol) 和 80% AcOH (10mL) 的溶液在 40 °C 下搅拌 10 分钟, 然后浓缩。从少量在乙腈中的甲醇中反复浓缩得到化合物 236 (287mg, 85%) 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 350.69; $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 。

[1031] 实施例 29

[1032] 可以按照下列反应方案 29 制备化合物 240-241, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 240-241 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 25 中所述的步骤制备起始化合物 223。

[1033] 反应方案 29

[1034]



[1035] a) 2-硝基苯磺酰氯, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) MeI, K_2CO_3 , DMF; c) PhSH, Cs_2CO_3 , MeCN; d) KOH, H_2O , MeOH; e) 80% AcOH。

[1036] 一般来说, 诸如使化合物 223 与磺酰氯、诸如 2-硝基苯磺酰氯反应而将氨基化合物转化成磺酰胺, 从而得到化合物 237。然后用亲电子试剂、诸如甲基碘使化合物、诸如 237 中的磺酰胺的氮烷基化而得到胺化合物, 诸如 238。通过与亲电试剂、诸如硫代酚盐阴离子反应可使磺酰胺断裂得到化合物 239。通过碱水解可以除去乙酸酯得到化合物 240。用 80% 乙酸处理, 形成乙酸铵盐化合物 241。

[1037] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1038] 化合物 237 的合成

[1039] 在氩气环境中将 2-硝基苯磺酰氯 (194mg, 0.88mmol) 加入到冰冷却的化合物

223(296mg, 0.73mmol)、Et₃N(180 μL, 1.3mmol) 和 CH₂Cl₂(5mL) 中。30 分钟后, 除去冰浴并使反应在环境温度下持续 1 小时。用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 237(433mg, 100%), 为淡黄色固体。

[1040] 化合物 238 的合成

[1041] 在氩气环境中 7 小时内将 MeI(60 μL 和 2x30 μL, 1.9mmol) 加入到化合物 237(431mg, 0.73mmol)、K₂CO₃(232mg, 1.7mmol) 和 DMF(3mL) 的溶液中。在环境温度下搅拌过夜后, 用 EtOAc 稀释该反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩而得到化合物 238 粗品, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[1042] 化合物 239 的合成

[1043] 将化合物 238(粗品, 0.73mmol)、PhSH(225 μL, 2.19mmol)、CsCO₃(714mg, 2.19mmol) 和乙腈(6mL) 的溶液在 55℃ 下和氩气环境中搅拌 1.5 小时。用 EtOAc 稀释该环境温度下的反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物(EtOAc/己烷 1:1, 然后 EtOAc/MeOH/Et₃N 90:10:2) 而得到化合物 239(268mg, 88%), 为淡黄色油状物。

[1044] 化合物 240 的合成

[1045] 将化合物 239(268mg, 0.639mmol)、10% KOH 在水(1mL) 和 MeOH(5mL) 中的溶液在 55℃ 下加热 4 小时。用 EtOAc(80mL) 稀释该环境温度下的反应混合物并用盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物(EtOAc/MeOH/H₂O/NH₄OH 80:15:5:1.5, 然后 70:20:10:2) 而得到化合物 240(182mg, 85%), 为白色泡沫。

[1046] 化合物 241 的合成

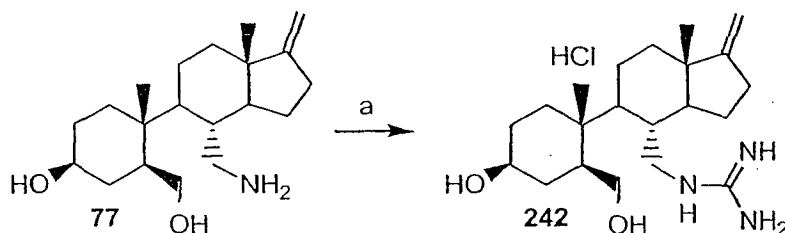
[1047] 将化合物 240(182mg, 0.542mmol) 和 80% AcOH 的溶液在 40℃ 下加热 15 分钟, 然后浓缩。通过与甲醇共蒸馏除去残余溶剂而得到化合物 241(210mg, 98%), 为淡黄色泡沫。LC/MS(直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3:7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 336.08; C₂₁H₃₈NO₂。

[1048] 实施例 30

[1049] 可以按照下列反应方案 30 制备化合物 242, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 242 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 8 中所述的步骤制备起始化合物 77。

[1050] 反应方案 30

[1051]



[1052] a) 吡唑-1-甲脒盐酸盐, DIEA, MeOH。

[1053] 一般来说, 使氨基化合物, 诸如 77 与吡唑-1-甲脒盐酸盐和二异丙基乙胺

(DIEA) 在甲醇中反应得到化合物 242。

[1054] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1055] 化合物 242 的合成

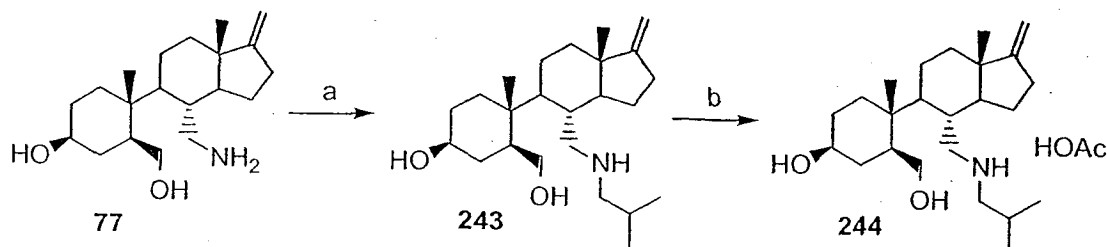
[1056] 将化合物 77 (106mg, 0.33mmol)、吡啶-1-甲脒盐酸盐 (51mg, 0.35mmol)、DIEA (61μl, 0.35mmol) 和 MeOH (165 μl) 的溶液在环境温度下和氩气环境中搅拌 3 天。将该淤浆在 Et₂O 中研制。倾析出溶剂二得到白色粉末。使该固体从 3ml EtOAc/MeOH/Et₂O 中重结晶而得到化合物 242 (64mg, 48%) 为白色固体：LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 364.06 ; C₂₁H₃₈N₃O₂。

[1057] 实施例 31

[1058] 可以按照下列反应方案 31 制备化合物 243-250, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 243-250 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 8 中所述的步骤制备起始化合物 77。

[1059] 反应方案 31

[1060]



[1061] a) Me₂CHCHO, NaB(OAc)₃H, 4 Å 分子筛, 1, 2-二氯乙烷 ; b) 80% AcOH

[1062] 一般来说, 用酮或醛, 诸如异丁醛使氨基化合物、诸如 77 进行还原氨基化而得到胺、诸如化合物 243。用 80% 乙酸处理得到盐化合物 244。

[1063] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1064] 化合物 243 的合成

[1065] 向搅拌的化合物 77 (100mg, 0.31mmol) 在 1, 2-二氯乙烷 (5mL) 和 EtOH (1mL) 中的混合物中加入异丁醛 (0.14mL, 1.5mmol)、4 Å 分子筛 (100mg) 和 NaB(OAc)₃H (197mg, 0.93mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 3 天且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 9 : 1, 然后 8 : 2) 而得到化合物 243 (79mg, 67%)。

[1066] 化合物 244 的合成

[1067] 将化合物 243 (79mg) 在 80% HOAc (2mL) 中的溶液在 40 °C 下搅拌几分钟且然后通过旋转蒸发浓缩。将残余物与 MeOH 一起共蒸馏几次并在真空中干燥。将产物溶于少量 MeOH 并用少量乙腈处理。除去溶剂并在真空中干燥产物而得到化合物 244 (91mg, 99%) : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH₄OAc) 378.21 ; C₂₄H₄₄NO₂。

[1068] 化合物 245 的合成

[1069] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用 1-甲基-4-哌啶酮取代, 由化合物 77 制备定量产率的化合物 245 (183mg) : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7

的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 419.21 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1070] 化合物 246 的合成

[1071] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用 3- 硝基苯甲醛取代, 由化合物 77 制备化合物 246 (58mg), 产率 35% ; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 457.22 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ 。

[1072] 化合物 247 的合成

[1073] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用胡椒醛取代, 由化合物 77 制备化合物 247 (161mg), 产率 99% ; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 456.12 ; $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ 。

[1074] 化合物 248 的合成

[1075] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用吡咯 -2- 甲醛取代, 由化合物 77 制备化合物 248 (131mg), 产率 91% ; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 401.15 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1076] 化合物 249 的合成

[1077] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用 2- 糠醛取代, 由化合物 77 制备化合物 249 (88mg), 产率 61% ; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 402.23 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ 。

[1078] 化合物 250 的合成

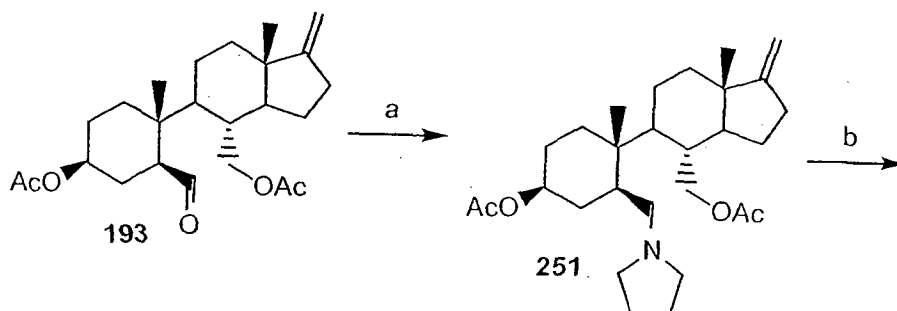
[1079] 使用对化合物 244 的合成所述的步骤, 但用 3- 吡啶甲醛取代, 由化合物 77 制备化合物 250 (59mg), 产率 40% ; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 413.22 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1080] 实施例 32

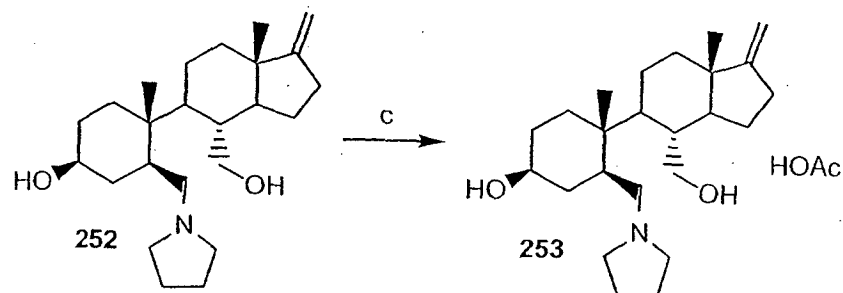
[1081] 可以按照下列反应方案 32 制备化合物 252-261, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 252-261 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 9 中所述的步骤制备起始化合物 193。

[1082] 反应方案 32

[1083]



[1084]



[1085] a) 吡咯烷, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, $4\text{\AA}$ 分子筛, 1, 2-二氯乙烷; b) LAH, THF;

[1086] c) 80% AcOH。

[1087] 一般来说, 用胺、诸如吡咯烷使酮或醛化合物、诸如化合物 193 进行还原氨基化而得到胺、诸如化合物 251。用氢化铝锂还原除去酰基基团, 得到化合物 252。用 80% 乙酸处理得到盐化合物 253。

[1088] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1089] 化合物 251 的合成

[1090] 向搅拌的化合物 193 (150mg, 0.37mmol) 在 1, 2-二氯乙烷 (7.5mL) 的溶液中加入吡咯烷 (0.18mL, 2.2mmol)、 $4\text{\AA}$ 分子筛 (150mg) 和 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (314mg, 1.5mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 3 天且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ Et_3N , 8 : 2 : 0.5) 而得到化合物 251 (155mg, 91%)。

[1091] 化合物 252 的合成

[1092] 在 0°C 下向搅拌的化合物 251 (155mg, 0.34mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (1.7mL, 1.7mmol)。将 0°C 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 5 小时 40 分钟。将该反应体系再次冷却至 0°C 并分批加入固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (536mg, 1.7mmol)。在 0°C 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/水/ Et_3N , 8 : 1 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 252 (121mg, 92%)。

[1093] 化合物 253 的合成

[1094] 将化合物 252 (121mg) 在 80% HOAc (2mL) 中的溶液在 40°C 下搅拌几分钟且然后通过旋转蒸发浓缩。将残余物与 MeOH 一起共蒸馏几次并在真空中干燥。将产物溶于少量 MeOH 并用少量乙腈处理。除去溶剂并在真空中干燥产物而得到化合物 253 (147mg, 定量); LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 376.24; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1095] 化合物 254 的合成

[1096] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用乙醇胺取代, 由化合物 193 制备化合物 254 (84mg), 产率 51%; LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 366.13; $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ 。

[1097] 化合物 255 的合成

[1098] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用 N, N-二甲基乙二胺取代, 由化合

物 193 制备化合物 255 (38mg), 产率 20% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 393.11 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4$ 。

[1099] 化合物 256 的合成

[1100] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用环己胺取代, 由化合物 193 制备化合物 256 (154mg), 产率 87% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 404.28 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ 。

[1101] 化合物 257 的合成

[1102] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用 3-(氨基甲基)吡啶取代, 由化合物 193 制备化合物 257 (122mg), 产率 65% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 413.15 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1103] 化合物 258 的合成

[1104] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用糠基胺取代, 由化合物 193 制备化合物 258 (83mg), 产率 47% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 402.20 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ 。

[1105] 化合物 259 的合成

[1106] 使用对化合物 253 的合成所述的步骤, 但用 3-氟苯胺取代且没有盐形成步骤, 由化合物 193 制备化合物 259 (86mg), 产率 57% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 416.08 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FNO}_2$ 。

[1107] 化合物 260 的合成

[1108] 使用对化合物 259 的合成所述的步骤, 但用 3-氨基吡啶取代, 由化合物 193 制备化合物 260 (42mg), 产率 28% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 399.20 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1109] 化合物 261 的合成

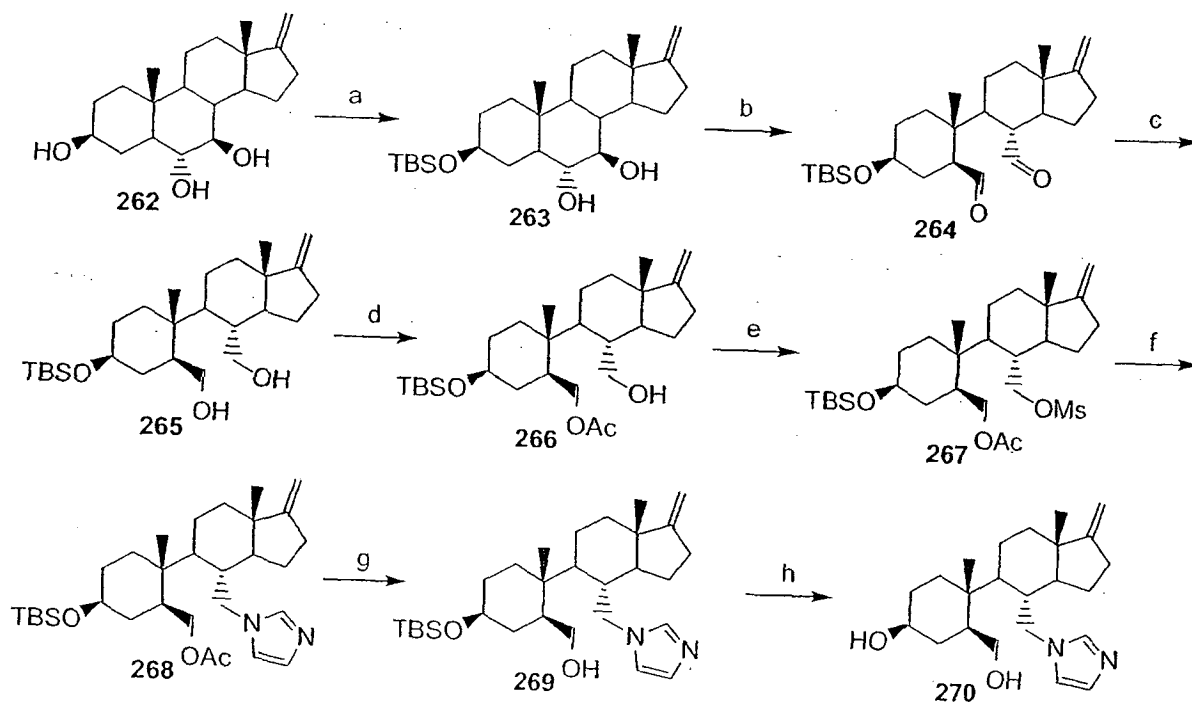
[1110] 使用对化合物 259 的合成所述的步骤, 但用间-甲苯胺取代, 由化合物 193 制备化合物 261 (91mg), 产率 60% : LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 412.20 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1111] 实施例 33

[1112] 可以按照下列反应方案 33 制备化合物 270, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 270 相关的任意数目的化合物。可以按照美国专利 US6,046,185 中所述的步骤制备起始化合物 262。

[1113] 反应方案 33

[1114]



[1115] a) TBSCl, 咪唑, DMAP, DMF, THF ; b) NaIO_4 , H_2O , THF ; c) NaBH_4 , MeOH, THF ; d) Ac_2O , DMAP, 吡啶 ; e) MsCl , 吡啶 ; f) NaH , 咪唑, DMF ; g) LAH, THF ; h) HOAc 。

[1116] 一般来说, 用 TBSCl 和咪唑在 DMF 中处理选择性保护一个羟基而得到化合物 263。进行 NaIO_4 氧化得到二醛化合物 264。进行硼氢化钠还原得到化合物 265。与乙酸酐和 DMAP 在吡啶反应选择性保护一个羟基而得到化合物 266。使用 MsCl 和吡啶使游离羟基反应得到甲磺酸酯化合物 267。用在 DMF 中的咪唑的阴离子取代甲磺酸酯得到化合物 268。用氢化铝锂除去酰基而得到化合物 269。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团而得到化合物 270。

[1117] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1118] 化合物 263 的合成

[1119] 向在冷水浴中冷却的化合物 262 粗品 (86.3mmol) 在 DMF(90mL) 和 THF(150mL) 中的溶液中加入 DMAP(0.50g, 4.1mmol)、咪唑 (11.8g, 173mmol) 和 TBSCl(15.6g, 104mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 2.5 小时；然后用冷水浴冷却。加入水 (100mL) 和 EtOAc(100mL)。分离各层并用 EtOAc(50mL) 反萃取含水部分。用盐水 (2x250mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩至干而得到化合物 263(38.0g, 定量), 为白色泡沫状。

[1120] 化合物 264 的合成

[1121] 向在冷水浴中冷却的化合物 263(38.0g, 86.3mmol) 在 THF(250mL) 中的溶液中加入 NaIO_4 (36.9g, 173mmol) 在水 (120mL) 中的淤浆。将该反应混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时, 然后加入水 (150mL) 和 EtOAc(150mL)。分离各层并用 EtOAc(100mL) 反萃取含水部分。用盐水 (200mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩至干而得到化合物 264, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[1122] 化合物 265 的合成

[1123] 向在 0℃ 下化合物 264 粗品 (86.3mmol) 在 THF (125mL) 和 MeOH (125mL) 中的溶液中分部分加入 NaBH_4 (6.53g, 173mmol)。将该混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟, 然后在环境温度下搅拌 1 小时。用冷水浴冷却该混合物并用 80% 乙酸猝灭至 $\text{pH} = 7.0$ 。加入水 (100mL) 和 EtOAc (150mL)。分离各层并用 EtOAc (100mL) 反萃取含水部分。用盐水 (200mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩至干。将残余物与己烷 (150mL) 一起搅拌 2 小时, 然后沉淀出沉淀, 用己烷 (2x25mL) 冲洗。干燥固体而得到化合物 265 (19.8g, 52%, 从化合物 263 计), 为白色固体。

[1124] 化合物 266 的合成

[1125] 向在冷水浴中冷却的化合物 265 (17.0g, 38.9mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 和吡啶 (50mL) 中的溶液中加入 DMAP (0.50g, 4.1mmol), 然后滴加乙酰 (4.0mL, 43mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。加入盐水 (120mL) 和 EtOAc (250mL)。分离各层并用 EtOAc (100mL) 反萃取含水部分。用盐水 (2x150mL) 洗涤合并的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 / EtOAc, 49 : 1, 19 : 1, 9 : 1, 4 : 1) 而得到化合物 266 (11.0g, 59%), 为白色固体。

[1126] 化合物 267 的合成

[1127] 向搅拌的化合物 266 (2.4g, 5.0mmol) 在吡啶 (20mL) 中的溶液中滴加 MsCl (0.39mL, 5.0mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 5 小时。用 EtOAc (300mL) 稀释, 用盐水洗涤并合并含水洗涤液且用 EtOAc 提取。合并有机提取物并用盐水洗涤, 干燥并浓缩而得到化合物 267 (2.8g, 100%), 为淡棕色固体。

[1128] 化合物 268 的合成

[1129] 向在环境温度下搅拌的咪唑 (66mg, 0.97mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中加入 NaH (39mg, 在矿物油中 60%, 0.97mmol)。在环境温度下搅拌 1 小时后, 该混合物变澄清且加入作为固体的化合物 267 (200mg, 0.36mmol)。将该混合物在 60℃ 下搅拌 3 小时 45 分钟且然后在环境温度下保持过夜。用甲苯 (200mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。将化合物 268 粗品并不经进一步纯化用于下一步。

[1130] 化合物 269 的合成

[1131] 在 0℃ 下向搅拌的化合物 268 (0.36mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH (0.57mL, 0.57mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 5 小时。将该反应体系再次冷却至 0℃ 并分批加入固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (184mg, 0.57mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。将化合物 269 粗品并不经进一步纯化用于下一步。

[1132] 化合物 270 的合成

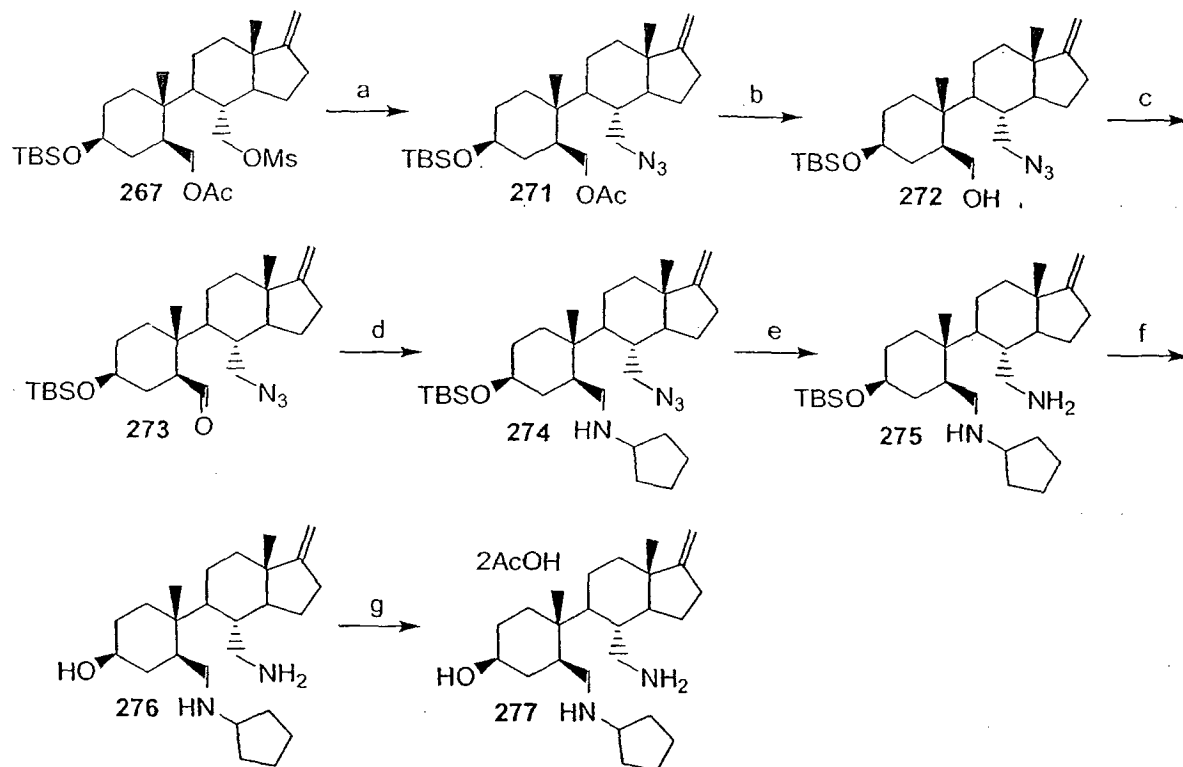
[1133] 将化合物 269 粗品 (0.36mmol) 在 80% HOAc (4mL) 中的溶液在 40℃ 下搅拌 6.5 小时。除去溶剂并用柱色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH/ Et_3N , 8 : 1.5 : 0.5) 而得到化合物 270 (110mg, 82%, 从化合物 267 计)。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 372.87; $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1134] 实施例 34

[1135] 可以按照下列反应方案 34 制备化合物 276-277, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 276-277 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 33 中所述的步骤制备起始化合物 267。

[1136] 反应方案 34

[1137]



[1138] a) NaN_3 , DMF; b) K_2CO_3 , MeOH, H_2O ; c) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 ; d) 环戊胺, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 4 Å 分子筛, 1, 2-二氯乙烷; e) LAH, THF; f) 80% AcOH; g) 80% AcOH。

[1139] 一般来说, 用在 DMF 中的 NaN_3 对甲磺酸酯进行叠氮化取代而得到化合物 271。对乙酸酯进行碱水解得到化合物 272。对羟基进行 TPAP 催化的氧化而得到化合物 273。对环己胺进行还原氨基化而得到化合物 274。用氢化铝锂还原叠氮化物得到化合物 275。用 80% 乙酸处理除去 TBS 基团而得到化合物 276。在进行柱纯化后, 进一步用 80% 乙酸处理得到盐化合物 277。

[1140] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1141] 化合物 271 的合成

[1142] 将化合物 267 (1.8g, 3.2mmol) 和 NaN_3 (420mg, 6.5mmol) 在 DMF (26mL) 中的混合物在 60°C 下搅拌过夜。将该混合物冷却至环境温度并用甲苯 (300mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩至得到化合物 271 (1.56g, 95%)。

[1143] 化合物 272 的合成

[1144] 将化合物 271 (1.35g, 2.68mmol)、 K_2CO_3 (2.9g, 21mmol) 在 MeOH/THF/水 (50mL/50mL/39mL) 中的混合物在环境温度下搅拌过夜。通过旋转蒸发除去大部分溶剂并用水 (250mL) 稀释残余物且用 EtOAc 提取。合并 EtOAc 提取物并用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物 (己烷/EtOAc, 85 : 15) 而得到化合物 272 (856mg),

产率 69%。

[1145] 化合物 273 的合成

[1146] 向搅拌的化合物 272(892mg, 1.93mmol) 在 CH_2Cl_2 (35mL) 中的溶液中加入 NMO(333mg, 2.84mmol) 和 TPAP(57mg, 0.16mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时 15 分钟且然后通过旋转蒸发除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物(己烷/EtOAc, 9 : 1) 而得到化合物 273(769mg), 产率 87%。

[1147] 化合物 274 的合成

[1148] 向搅拌的化合物 273(170mg, 0.37mmol) 在 1, 2- 二氯乙烷 (8mL) 中的溶液中加入环戊胺 (0.18mL, 1.8mmol)、4 Å 分子筛 (170mg) 和 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (331mg, 1.56mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌 28 小时且然后通过 C 盐过滤并用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。将残余物通过使用 EtOAc/MeOH(9 : 1) 的硅胶柱过滤并将化合物 274 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[1149] 化合物 275 的合成

[1150] 向在 0℃ 下搅拌的化合物 274(0.37mmol) 在 THF(15mL) 中的溶液中滴加 1M 在 THF 中的 LAH(1.9mL, 1.9mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 5.5 小时。将该反应体系再次冷却至 0℃ 并逐步加入固体 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (596mg, 1.9mmol)。在 0℃ 下 5 分钟后, 将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时且然后通过 C 盐过滤且用 EtOAc 洗涤。合并滤液与洗涤液并浓缩。将化合物 275 粗品不经进一步纯化用于下一步。

[1151] 化合物 276 的合成

[1152] 将化合物 275 粗品 (0.37mmol) 在 80 % HOAc(5mL) 中的溶液在 40 °C 下搅拌 7.5 小时。除去溶剂并通过柱色谱法纯化残余物(EtOAc/MeOH/ 水 /Et₃N, 6.5 : 2.5 : 0.5 : 0.5) 而得到化合物 276(74mg, 52%, 从化合物 273 计)。

[1153] 化合物 277 的合成

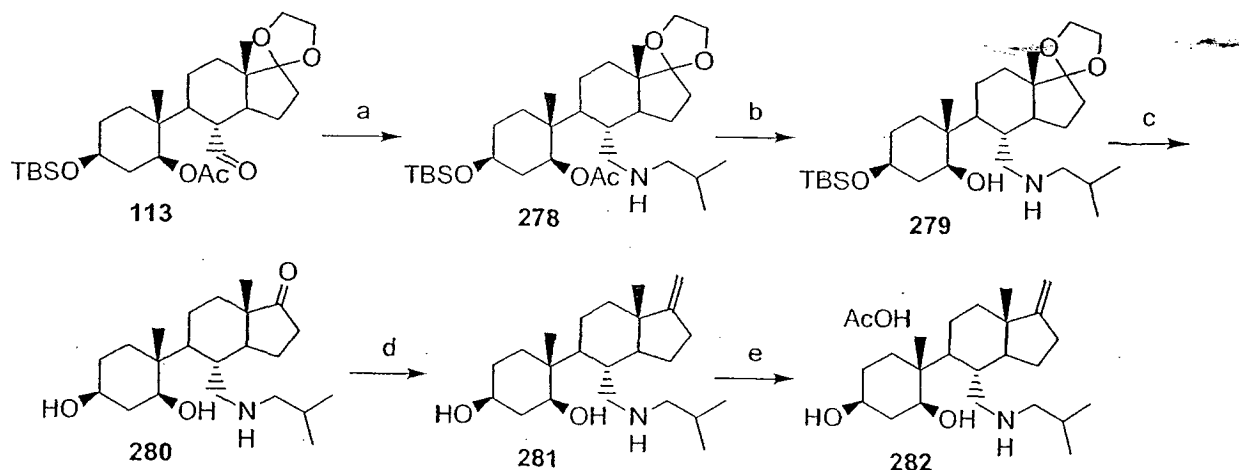
[1154] 将化合物 276(74mg) 在 80 % HOAc (0.5mL) 中的溶液在环境温度下搅拌几分钟且然后通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物与 MeOH 一起共蒸发几次并在真空中干燥。将产物溶于少量 MeOH 并用少量乙腈处理。除去溶剂并在真空中干燥产物而得到化合物 277(90mg, 93%), 为灰白色粉末: LC/MS(直接注入, 电雾化+ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 388.98 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ 。

[1155] 实施例 35

[1156] 可以按照下列反应方案 35 制备化合物 282-306, 即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 282-306 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 12 中所述的步骤制备起始化合物 113。

[1157] 反应方案 35

[1158]



[1159] a) 异丁胺, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 4Å MS , DCE ; b) LiAlH_4 , THF ; c) 80% AcOH , 40°C ; d) MePPh_3Br , KO^tBu , THF ; e) 80% AcOH .

[1160] 一般来说, 使用胺、诸如异丁胺使酮或醛化合物、诸如化合物 113 进行还原氨基化而得到胺、诸如化合物 278。进行氢化铝锂还原以除去酰基而得到化合物 279。用 80% 乙酸除去 TBS 基团和环状酮缩醇而得到化合物 280。使用 MePPh_3Br 和 KO^tBu 在 THF 中烯化得到化合物 281。用 80% 乙酸处理得到盐化合物 282。

[1161] 下面是上述制备的化合物的具体实例。

[1162] 将化合物 113 (0.18g, 0.35mmol)、异丁胺 (0.18mL, 1.8mmol) 和 4Å 分子筛 (0.15g) 在 DCE (5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1 小时。加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0.395g, 1.77mmol) 并将该混合物在环境温度下搅拌 5 天。用 MeOH 稀释该反应混合物并通过 C 盐床过滤, 用 EtOAc 冲洗。用饱和 NaHCO_3 溶液, 然后用盐水将滤液洗涤两次, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物而得到化合物 278 与化合物 278 的亚胺的混合物 (0.240g), 为淡黄色油状物, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[1163] 化合物 279 的合成

[1164] 向化合物 278 和及其亚胺的混合物 (0.33mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 LiAlH_4 (0.99mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.99mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭并搅拌 30 分钟。过滤该混合物, 用 EtOAc 冲洗并浓缩至干而得到化合物粗品 279 (0.137g), 为无色玻璃状物, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[1165] 化合物 280 的合成

[1166] 将化合物 279 粗品 (0.33mmol) 溶于 80% 乙酸 (7mL) 并在 40°C 下搅拌过夜, 然后浓缩。通过硅胶色谱法部分纯化残余物而得到化合物 280 (0.083g), 为无色玻璃状物。

[1167] 化合物 281 的合成

[1168] 将 KO^tBu (0.184g, 1.56mmol) 和 MePPh_3Br (0.557g, 1.56mmol) 在 THF (6mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时, 然后加入化合物 281 (0.083g, 0.20mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用饱和 NH_4Cl 溶液猝灭并浓缩。通过硅胶色谱法部分纯化残余物而得到化合物 281, 将其用于下一步反应。

[1169] 化合物 282 的合成

[1170] 通过旋转蒸发浓缩化合物 281 (0.2mmol)、80 % AcOH 和 MeOH 中的混合物。将残余物溶于水并用 CH_2Cl_2 (5x5mL) 洗涤, 然后浓缩。从己烷中沉淀得到化合物 282 (0.042g, 28%, 从化合物 113 计), 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 364.22 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1171] 化合物 283 的合成

[1172] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.329g (1.47mmol) $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 且反应时间为 4 天, 使化合物 113 (0.25g, 0.49mmol) 与 3-(氨基甲基) 吡啶 (0.25mL, 2.5mmol) 反应得到亚胺中间体 (0.225g, 77%, 白色泡沫)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但反应时间为 5 小时, 使亚胺中间体 (0.376mmol) 与 LiAlH_4 (1.50mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 1.50mmol) 反应而得到 TBS 被裂解的醇中间体粗品 (0.162g, 黄色泡沫)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 20mL 80 % AcOH 且在环境温度下进行反应, 将醇中间体混合物粗品 (0.376mmol) 转化成酮中间体 (0.095g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但使用 0.163g (1.38mmol) KO^tBu 和 0.492g (1.38mmol) MePPh_3Br 且在猝灭后通过 C 盐过滤反应混合物, 将酮中间体 (0.23mmol) 转化成烯烃。从 Et_2O 沉淀得到化合物 283 (0.014g, 7%, 从化合物 113 计), 为白色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 397.75 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1173] 化合物 284 的合成

[1174] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 使化合物 113 (0.18g, 0.35mmol) 与乙醇胺 (0.11mL, 1.8mmol) 反应而得到胺中间体 (0.053g, 27%, 黄色油状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 使胺中间体 (0.096mmol) 与 LiAlH_4 (0.19mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.19mmol) 反应而得到 TBS 被裂解的醇中间体粗品 (0.040g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 6mL 80 % 乙酸且不纯化残余物, 将醇中间体混合物粗品转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.041g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但使用酮中间体 (0.096mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但不用 CH_2Cl_2 洗涤残余物, 将烯烃粗品中转化成乙酸盐。从己烷 / CH_2Cl_2 沉淀得到化合物 284 (0.015g, 10%, 从化合物 113 计), 为黄色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 352.12 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ 。

[1175] 化合物 285 的合成

[1176] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.20g 4 Å 分子筛, 开始与 0.395g (1.77mmol) $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 反应, 然后在 2 天后再加入 0.263g (1.18mmol) $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 且总反应时间为 6 天, 使化合物 113 (0.30g, 0.59mmol) 与糠基胺 (0.27mL, 3.0mmol) 反应而得到胺与亚胺中间体的混合物 (0.283g, 白色泡沫)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但反应时间为 5 小时, 使胺 / 亚胺中间体混合物 (0.48mmol) 与 LiAlH_4 (1.44mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 1.44mmol) 而得到大部分 TBS 被裂解的醇中间体粗品 (0.248g, 黄色油状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 20mL 80 % AcOH, 反应在环境温度下进行且在纯化后将残余物溶于 THF (6mL) 并在环境温度下用 2N HCl (2mL) 处理过夜, 然后浓缩, 将醇中间体混合物粗品 (0.481mmol) 转化成酮中间体, 为 HCl 盐 (0.146g, 黄色油状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但使用

0.236g (2.00mmol) KO^tBu 和 0.715g (2.00mmol) MePPh_3Br , 加入 DMF (0.5mL) 且在猝灭后通过 C 盐过滤反应混合物, 将酮中间体 (0.33mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 将烯烃粗品转化成乙酸盐。从 Et_2O 中沉淀得到化合物 285 (0.013g, 14%, 从化合物 113 计), 为浅棕色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 388.16 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ 。

[1177] 化合物 286 的合成

[1178] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但不纯化残余物, 使化合物 113 (0.18g, 0.35mmol) 与 N, N- 二甲基乙二胺 (0.20mL, 1.8mmol) 反应而得到胺与亚胺中间体的混合物 (0.192g, 无色油状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 使胺 / 亚胺中间体混合物 (0.33mmol) 与 LiAlH_4 (0.99mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.99mmol) 反应而得到醇中间体粗品 (0.137g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但不纯化醇粗品, 将醇中间体混合物粗品转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.147g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 将酮中间体 (0.33mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但不用 CH_2Cl_2 洗涤残余物, 将烯烃粗品转化成乙酸盐。从 CH_2Cl_2 中沉淀得到化合物 286 (0.072g, 47%, 从化合物 113 计), 为淡黄色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 379.03 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1179] 化合物 287 的合成

[1180] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 使化合物 113 (0.18g, 0.35mmol) 与 2-(1-环己烯基) 乙胺 (0.25mL, 1.8mmol) 反应而得到胺中间体 (0.165g, 77%, 黄色油状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 使胺中间体 (0.27mmol) 与 LiAlH_4 (0.53mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.53mmol) 而得到醇中间体粗品 (0.132g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 8mL 80% 乙酸, 将醇中间体混合物粗品转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.108g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 将酮中间体 (0.23mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但用 Et_2O (4×5mL) 而不是 CH_2Cl_2 洗涤残余物, 将烯烃粗品转化成乙酸盐。从己烷 / CH_2Cl_2 中沉淀得到化合物 287 (0.051g, 31%, 从化合物 113 计), 为白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 416.26 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ 。

[1181] 化合物 288 的合成

[1182] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但不纯化残余物, 使化合物 113 (0.18g, 0.35mmol) 与 4-(2-氨基乙基) 吗啉 (0.23mL, 1.8mmol) 反应而得到胺中间体 (0.205g, 无色油状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 使胺中间体 (0.33mmol) 与 LiAlH_4 (0.66mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.66mmol) 而得到醇中间体粗品 (0.150g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 8mL 80% 乙酸且不纯化残余物, 将醇中间体混合物粗品转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.203g, 棕色油状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 将酮中间体 (0.33mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但通过在洗涤后进行硅胶色谱纯化残余物, 将烯烃粗品转化成乙酸盐。从 Et_2O 中沉淀得到化合物 288 (0.108g, 64%, 从化合物 113 计), 为灰白色固体: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 421.16 ;

$C_{25}H_{45}N_2O_3$ 。

[1183] 化合物 289 的合成

[1184] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤，但使用 0.125g 4Å 分子筛，开始与 0.329g (1.47mmol) $NaB(OAc)_3H$ 反应，然后在 2 天后再加入 0.219g (0.982mmol) $NaB(OAc)_3H$ 且总反应时间为 6 天，使化合物 113 (0.25g, 0.49mmol) 与间-甲苯胺 (0.27mL, 2.5mmol) 反应而得到胺中间体 (0.240g, 黄色油状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤，但反应时间为 5 小时，使胺中间体 (0.400mmol) 与 $LiAlH_4$ (0.80mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 0.80mmol) 而得到大部分 TBS 被裂解的醇中间体粗品 (0.224g, 黄色油状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤，但使用 20mL 80% $AcOH$ 且反应在环境温度下进行，将醇中间体混合物粗品 (0.400mmol) 转化成酮中间体 (0.135g, 淡棕色固体)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤，但使用 0.238g (2.01mmol) $KOtBu$ 和 0.719g (2.01mmol) $MePPh_3Br$ 且在猝灭后通过 C 盐过滤反应混合物，将酮中间体 (0.34mmol) 转化成烯烃。从 CH_2Cl_2 中浓缩得到化合物 289 (0.095g, 49%，从化合物 113 计)，为黄色泡沫。

[1185] 化合物 290 的合成

[1186] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤，但使用 0.10g 4Å 分子筛和 6mL DCE，开始与 0.165g (0.740mmol) $NaB(OAc)_3H$ 反应，然后在 8 小时后再加入 0.083g (0.37mmol) $NaB(OAc)_3H$ 且总反应时间为 2 天，使化合物 113 (0.197g, 0.387mmol) 与苄胺 (0.21mL, 1.9mmol) 反应而得到胺中间体 (0.171g, 73%，无色树胶状)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤，但使用 6mL THF 且反应时间为 5 小时，使胺中间体 (0.28mmol) 与 $LiAlH_4$ (0.56mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.56mmol) 而得到 TBS 被裂解的醇中间体粗品 (0.132g, 无色树胶)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤，但使用在 THF (6mL) 中的 2N HCl (2mL) 而不是 80% $AcOH$ 处理醇且反应在环境温度下进行，将醇中间体混合物粗品 (0.281mmol) 转化成酮中间体 (0.095g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤，但使用 0.162g (1.44mmol) $KOtBu$ 、0.514g (1.44mmol) $MePPh_3Br$ 和 13mL THF 且在猝灭后用 $EtOAc$ (20mL) 和 $MeOH$ (10mL) 稀释反应混合物并通过 C 盐过滤，将酮中间体 (0.24mmol) 转化成烯烃。从 ACN 中沉淀得到化合物 290 (0.063g, 41%，从化合物 113 计)，为白色固体。LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 $MeCN$ 中的 NH_4OAc) 382.06 ; $C_{25}H_{36}NO_2$ 。

[1187] 化合物 291 的合成

[1188] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但使用 3-氟苄胺进行取代，由化合物 95 制备化合物 291 (0.039g)，为黄色固体，产率为 23% : LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 $MeCN$ 中的 NH_4OAc) 416.21 ; $C_{26}H_{39}FNO_2$ 。

[1189] 化合物 292 的合成

[1190] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但使用吗啉进行取代，由化合物 95 制备化合物 292 (0.089g)，为淡粉红色固体，产率为 58%。LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 $MeCN$ 中的 NH_4OAc) 378.12 ; $C_{23}H_{40}NO_3$ 。

[1191] 化合物 293 的合成

[1192] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但使用 3, 4-(亚甲二氧基) 苄胺进行取

代, 由化合物 95 制备化合物 293 (0.068g), 为白色固体, 产率为 45%。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 428.37 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ 。

[1193] 化合物 294 的合成

[1194] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但使用异丁胺进行取代, 由化合物 95 开始制备化合物 294 (0.111g), 为橙色固体, 产率为 75%。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 364.12 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1195] 化合物 295 的合成

[1196] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但使用环己胺进行取代, 由化合物 95 开始制备化合物 295 (0.029g), 为橙色固体, 产率为 18%。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 390.12 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1197] 化合物 296 的合成

[1198] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但使用 N- 甲基苯胺进行取代, 由化合物 95 开始制备化合物 296 (0.040g), 为橙色固体, 产率为 28%。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 397.86 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 。

[1199] 化合物 297 的合成

[1200] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.20g 4Å 分子筛和 7mL DCE, 将该混合物搅拌 1 小时, 此后加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 反应时间为 3 天且通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 1 : 1 ; EtOAc/MeOH, 9 : 1), 使化合物 95 (0.25g, 0.49mmol) 与 3-(氨基乙基) 吡啶 (0.25mL, 2.5mmol) 反应而得到胺中间体 (0.266g, 90%, 无色玻璃状物)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但反应时间过夜, 使胺中间体 (0.44mmol) 与 LiAlH_4 (0.98mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 0.98mmol) 反应而得到醇中间体 (0.255g, 黄色泡沫)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 20mL 80% AcOH, 反应在环境温度下进行 4 天且通过硅胶色谱法纯化产物残余物 (EtOAc/MeOH/ H_2O /Et₃N, 9 : 1 : 0.25 : 0.25), 将醇中间体 (0.46mmol) 转化成酮中间体, 为游离胺 (0.039g, 浅棕色固体)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但使用 0.069g (0.58mmol) KO^tBu 、0.209g (0.585mmol) MePPh_3Br 和 7mL THF, 将该反应体系搅拌 1 小时, 此后加入酮中间体溶液且反应时间为 2 天, 将酮中间体 (0.097mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但不通过色谱法纯化残余物, 将烯烃粗品转化成化合物 297 (0.011g, 5% 来自 INT1703), 为黄色玻璃状物。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 399.16 ; $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1201] 化合物 298 的合成

[1202] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.20g 4Å 分子筛和 7mL DCE, 将该混合物搅拌 1 小时, 此后加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 反应时间为 3 天且通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷 /EtOAc, 3 : 2 ; 1 : 1), 使化合物 95 (0.25g, 0.49mmol) 与糠基胺 (0.23mL, 2.5mmol) 反应而得到胺中间体 (0.269g, 93%, 黄色泡沫)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但反应时间过夜, 使胺中间体 (0.46mmol) 与 LiAlH_4 (0.98mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 0.98mmol) 反应过夜, 然后再加入 1.96mL LiAlH_4 溶液 (在 Et_2O 中 1M, 1.96mmol), 此后进一步反应过夜而得到醇中间体 (0.228g, 白色泡沫)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 20mL 80% AcOH 且反应在环境温度下进行 3 天, 将醇中

间体 (0.46mmol) 转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.229g, 黄色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但加入 0.2mL DMF, 将酮中间体 (0.42mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 将烯烃粗品转化成化合物 298 (0.088g, 40% 来自化合物 95), 为橙色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 388.05 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ 。

[1203] 化合物 299 的合成

[1204] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.20g $4\text{\AA}$ 分子筛和 7mL DCE, 将该混合物搅拌 1 小时, 此后加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 反应时间为 3 天且通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc ; $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 9 : 1 : 0.3), 使化合物 95 (0.25g, 0.49mmol) 与乙醇胺 (0.15mL, 2.5mmol) 反应而得到胺中间体 (0.274g, 定量, 黄色泡沫)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 使胺中间体 (0.49mmol) 与 LiAlH_4 (0.98mL 的 1M 在 Et_2O 中的溶液, 0.98mmol) 反应过夜, 然后再加入 0.98mL LiAlH_4 溶液 (在 Et_2O 中 1M, 1.96mmol), 此后进一步反应过夜而得到醇中间体 (0.224g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 20mL 80% AcOH 且反应在环境温度下进行 3 天, 将醇中间体 (0.44mmol) 转化成酮中间体, 为乙酸盐 (0.216g, 无色玻璃状物)。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但加入 0.5mL DMF, 将酮中间体 (0.44mmol) 转化成烯烃粗品。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但不通过色谱法纯化残余物, 将烯烃粗品转化成乙酸盐。从 CH_2Cl_2 中浓缩得到化合物 299 (0.041g, 20% 来自化合物 95), 为黄色固体。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 352.06 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ 。

[1205] 化合物 300 的合成

[1206] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.10g $4\text{\AA}$ 分子筛, 反应时间为 2.5 天且通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/ EtOAc , 8 : 2), 使化合物 95 (0.10g, 0.20mmol) 与间-甲苯胺 (0.10mL, 0.93mmol) 反应而得到胺中间体 (0.091g, 77%, 淡黄色树胶)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但使用 8mL THF, 在 0°C 下加入 LiAlH_4 溶液并将该混合物在 0°C 下搅拌 20 分钟, 此后在环境温度下搅拌, 且反应时间为 3.5 小时, 使胺中间体 (0.15mmol) 与 LiAlH_4 (0.45mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.45mmol) 反应而得到醇中间体。使用对化合物 280 的合成所述的步骤, 但使用 4mL 80% AcOH 且反应时间为 5 小时, 将醇中间体 (0.15mmol) 转化成酮中间体粗品。使用对化合物 281 的合成所述的步骤, 但使用 7mL THF 和 0.5mL DMF 且在猝灭后用 EtOAc (20mL) 和 MeOH (5mL) 稀释该混合物, 然后通过 C 盐过滤, 将酮中间体 (0.15mmol) 转化成烯烃 (0.021g, 淡棕色树胶)。使用对化合物 282 的合成所述的步骤, 但不通过色谱法纯化残余物, 将烯烃转化成乙酸盐。从 ACN/MeOH 中沉淀得到化合物 300 (0.020g, 21%, 从化合物 95 计), 为黄色泡沫状。

[1207] 化合物 301 的合成

[1208] 使用对化合物 278 的合成所述的步骤, 但使用 0.10g $4\text{\AA}$ 分子筛, 反应时间为 2.5 天且通过硅胶色谱法纯化残余物 (己烷/ EtOAc , 9 : 1), 使化合物 95 (0.10g, 0.20mmol) 与吡咯烷 (0.10mL, 1.2mmol) 反应而得到胺中间体 (0.090g, 82%, 澄清树胶)。使用对化合物 279 的合成所述的步骤, 但使用 8mL THF, 在 0°C 下加入 LiAlH_4 溶液并将该混合

物在 0℃ 下搅拌 20 分钟，此后在环境温度下搅拌，且反应时间为 3.5 小时，使胺中间体 (0.16mmol) 与 LiAlH_4 (0.45mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.45mmol) 反应而得到醇中间体粗品。使用对化合物 280 的合成所述的步骤，但使用 4mL 80% AcOH 且反应时间为 5 小时，将醇中间体 (0.16mmol) 转化成酮中间体粗品。使用对化合物 281 的合成所述的步骤，但使用 7mL THF 和 0.5mL DMF 且在猝灭后用 EtOAc (20mL) 和 MeOH (5mL) 稀释该混合物，然后通过 C 盐过滤，将酮中间体 (0.16mmol) 转化成烯烃 (0.029g, 树胶)。使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但不通过色谱法纯化残余物，将烯烃转化成乙酸盐。从 ACN/MeOH 中沉淀得到化合物 301 (0.038g, 42% 来自 INT1703)，为黄白色泡沫。LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 362.18 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 。

[1209] 化合物 302 的合成

[1210] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但用 N, N-二甲基乙二胺进行取代，由化合物 205 开始制备化合物 302 (0.067g)，为橙色固体，产率为 39% ; LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 393.03 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

[1211] 化合物 303 的合成

[1212] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但用 3, 4-(亚甲二氧基) 苯胺进行取代，由化合物 205 开始制备化合物 303 (0.055g)，为橙色固体，产率为 33% ; LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 441.95 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_4$ 。

[1213] 化合物的合成 304

[1214] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但用环己胺进行取代，由化合物 205 开始制备化合物 304 (0.022g)，为淡黄色固体，产率为 12% ; LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 404.05 ; $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ 。

[1215] 化合物 305 的合成

[1216] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但用 3-三氟甲基苯胺进行取代，由化合物 205 开始制备化合物 305 (0.096g)，为淡黄色固体，产率为 54% ; LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 465.45 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_2$ 。

[1217] 化合物 306 的合成

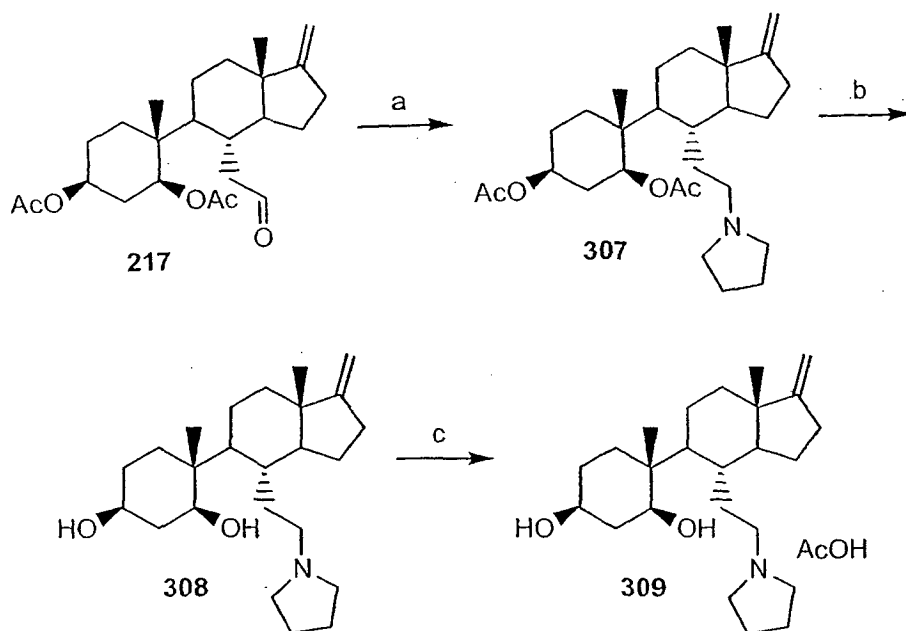
[1218] 使用对化合物 282 的合成所述的步骤，但用异丁胺进行取代，由化合物 205 开始制备化合物化合物 306 (0.035g)，为白色固体，产率为 21% ; LC/MS (直接注入，电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 378.08 ; $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ 。

[1219] 实施例 36

[1220] 可以按照下列反应方案 36 制备化合物 308-310，即本发明有代表性的化合物。可以使用类似方法生产与化合物 308-310 相关的任意数目的化合物。可以按照上述实施例 24 中所述的步骤制备起始化合物 217。

[1221] 反应方案 36

[1222]



[1223]

[1224] a) 吡咯烷, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, $4\text{ \AA}$ MS, DCE; b) LiAlH_4 , THF; c) 80% AcOH, MeOH.

[1225] 一般来说, 对化合物 217 进行还原氨基化得到化合物 307。将还原剂、诸如氢化铝锂用于还原酯保护的羟基而得到化合物 305。用 80% 乙酸处理形成化合物 309 的乙酸胺盐。

[1226] 化合物 307 的合成

[1227] 将化合物 217 (0.20g, 0.49mmol)、吡咯烷 (0.18mL, 2.2mmol) 和 $4\text{ \AA}$ 分子筛 (0.20g) 在 DCE (5mL) 中的混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0.297g, 1.33mmol), 用 DCE (2mL) 冲洗并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用 MeOH (3mL) 稀释该反应混合物并通过 C 盐床过滤, 用 EtOAc (25mL) 冲洗。用饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL), 然后用盐水 (2x5mL) 洗涤滤液。用无水 MgSO_4 干燥并浓缩至得到化合物 307 (0.235g, 定量) 为无色玻璃状物, 将其不经进一步纯化用于下一步反应。

[1228] 化合物 308 的合成

[1229] 向化合物 307 (0.49mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 LiAlH_4 (0.88mL 的 1M 在 THF 中的溶液, 0.88mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 猝灭并搅拌 1 小时。过滤该混合物, 用 EtOAc 冲洗并浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/MeOH, 9 : 1; EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9 : 0.75 : 0.25) 而得到化合物 308 为白色固体, 将其用于下一步反应。

[1230] 化合物 309 的合成

[1231] 通过旋转蒸发浓缩化合物 308、80% AcOH (1mL) 和 MeOH (5mL) 的混合物。从 CH_2Cl_2 中浓缩得到化合物 309 (0.168g, 79% 来自 INT5), 为白色泡沫: LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve, 10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 375.95; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1232] 化合物 310 的合成

[1233] 使用对化合物 309 的合成所述的步骤, 但用间-甲苯胺进行取代, 由化合物 217 开始制备化合物 310 (0.20g), 为黄色泡沫, 产率 69%。LC/MS (直接注入, 电雾化 +ve,

10mM 在 3 : 7 的水和 MeCN 中的 NH_4OAc) 412.01 ; $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ 。

[1234] 可以按照上述实施例制备本发明的下列化合物：

[1235] 化合物 25 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟乙基)环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1236] 化合物 29 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1237] 化合物 38 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-羟乙基)-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1238] 化合物 45 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1239] 化合物 51 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -羟甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1240] 化合物 59 ; 5-(1 β -甲基-4 β -氨基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸盐；

[1241] 化合物 67 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸盐；

[1242] 化合物 68 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚乙基八氢茛, 乙酸盐；

[1243] 化合物 77 ; 5-(1 β -甲基)-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1244] 化合物 78 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸盐；

[1245] 化合物 79 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛, 氯化铵盐；

[1246] 化合物 80 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 氯化铵盐；

[1247] 化合物 81 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7 α β -甲基-1-亚乙基八氢茛, 氯化铵盐；

[1248] 化合物 88 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1249] 化合物 89 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -氨基甲基环己基)-4 α -羟甲基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸盐；

[1250] 化合物 100 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1251] 化合物 101 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸盐；

[1252] 化合物 107 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-氨基乙基)-7 α β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1253] 化合物 108 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-氨基乙

基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1254] 化合物 119; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1255] 化合物 120; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1256] 化合物 132; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-二氟亚甲基八氢茛;

[1257] 化合物 133; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-二氟亚甲基八氢茛氯化铵盐;

[1258] 化合物 143; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-二氯亚甲基八氢茛, 氯化铵盐;

[1259] 化合物 157; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1 β -(丙烯-2-基)八氢茛;

[1260] 化合物 158; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1 β -(丙烯-2-基)八氢茛乙酸铵盐;

[1261] 化合物 163; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-茛;

[1262] 化合物 178; 5-(1 β -甲基-4 α , 5 α -二羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1263] 化合物 182; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-二甲氨基丙-1-烯基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1264] 化合物 183; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-二甲氨基丙-1-烯基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1265] 化合物 184; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(4-氯苯基)乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1266] 化合物 185; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-吡啶-3-基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛, 乙酸铵盐;

[1267] 化合物 189; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -乙基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1268] 化合物 192; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(4-乙氧基苯基)乙-1-烯-1-基)环己基)-4 α -乙酰氧基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1269] 化合物 195; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(吡啶-2-基)乙-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1270] 化合物 196; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(吡啶-3-基)乙-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1271] 化合物 197; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(庚-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1272] 化合物 198; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(4-苄氧基丁-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛;

[1273] 化合物 199 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-(二甲氨基丙-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚)乙酸铵盐 ;

[1274] 化合物 200 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(4-氯苯基)乙烯基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1275] 化合物 201 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(4-羟基丁-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1276] 化合物 203 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-羟基丙-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1277] 化合物 210 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-(4-氯苯基)丙-2Z-烯-1-基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1278] 化合物 211 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-(4-氯苯基)丙-2E-烯-1-基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1279] 化合物 212 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(4-二甲氨基丁-1-烯-1-基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1280] 化合物 219 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(4-二甲氨基丁-2Z-烯-1-基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1281] 化合物 220 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(4-二甲氨基丁-2Z-烯-1-基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸铵盐 ;

[1282] 化合物 221 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(3-吡啶-3-基丙-2Z-烯-1-基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1283] 化合物 222 ; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(3-吡啶-3-基丙-2E-烯-1-基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1284] 化合物 225 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(甲基磺酰基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1285] 化合物 227 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(乙酰基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1286] 化合物 229 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(乙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸铵盐 ;

[1287] 化合物 231 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(苄基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1288] 化合物 232 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(苄基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸铵盐 ;

[1289] 化合物 233 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(环丙基甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸铵盐 ;

[1290] 化合物 235 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(二甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚 ;

[1291] 化合物 236 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(二甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸铵盐 ;

[1292] 化合物 240 ; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(甲基)氨

基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1293] 化合物 241；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1294] 化合物 242；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(胍基)甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛氯化铵盐；

[1295] 化合物 243；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(2-甲基丙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1296] 化合物 244；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(2-甲基丙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1297] 化合物 245；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，二乙酸钠盐；

[1298] 化合物 246；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(3-硝基苄基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1299] 化合物 247；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(胡椒基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1300] 化合物 248；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(吡咯-2-基甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1301] 化合物 249；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(糠基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1302] 化合物 250；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟基甲基环己基)-4 α -(吡啶-3-基甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1303] 化合物 252；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡咯烷-1-基)甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1304] 化合物 253；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡咯烷-1-基)甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1305] 化合物 254；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟基乙基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1306] 化合物 255；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-二甲氨基乙基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1307] 化合物 256；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(环己基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1308] 化合物 257；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡啶-3-基甲基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1309] 化合物 258；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(糠基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸钠盐；

[1310] 化合物 259；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-氟苄基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1311] 化合物 260；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡啶-3-基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1312] 化合物 261；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-甲基苯基)氨基甲基环己基)-4 α -羟甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1313] 化合物 270；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -羟甲基环己基)-4 α -(咪唑-1-基)甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1314] 化合物 276；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(环戊基)氨基甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1315] 化合物 277；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(环戊基)氨基甲基环己基)-4 α -氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，二乙酸铵盐；

[1316] 化合物 282；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-甲基丙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1317] 化合物 283；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(吡啶-3-基甲基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1318] 化合物 284；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-羟乙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1319] 化合物 285；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(糠基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1320] 化合物 286；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-二甲氨基乙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1321] 化合物 287；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-环己-1-烯-1-基乙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1322] 化合物 288；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-吗啉-4-基乙基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛乙酸铵盐；

[1323] 化合物 289；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(3-甲基苯基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1324] 化合物 290；5-(1 β -甲基-2 β ，4 β -二羟基环己基)-4 α -(苄基)氨基甲基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1325] 化合物 291；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-氟苄基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1326] 化合物 292；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吗啉-4-基)甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1327] 化合物 293；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1328] 化合物 294；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-甲基丙基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1329] 化合物 295；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(环己基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛，乙酸铵盐；

[1330] 化合物 296；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(N-苯基-N-甲氨基)甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茛；

[1331] 化合物 297；5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡啶-3-基甲基)氨基甲基环己

基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1332] 化合物 298; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(糠基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1333] 化合物 299; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-羟乙基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1334] 化合物 300; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(3-甲基苯基)氨基甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1335] 化合物 301; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(吡咯烷-1-基)甲基环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1336] 化合物 302; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(2-二甲氨基乙基)氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1337] 化合物 303; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚;

[1338] 化合物 304; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(环己基)氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1339] 化合物 305; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(3-三氟甲基苯基)氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚;

[1340] 化合物 306; 5-(1 β -甲基-4 β -羟基-2 β -(2-(2-甲基丙基)氨基乙基)环己基)-4 α -羟基-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1341] 化合物 308; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-吡咯烷-1-基乙基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚;

[1342] 化合物 309; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-吡咯烷-1-基乙基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚, 乙酸钠盐;

[1343] 化合物 310; 5-(1 β -甲基-2 β , 4 β -二羟基环己基)-4 α -(2-(3-甲基苯基)氨基乙基)-7a β -甲基-1-亚甲基八氢茚。

[1344] 可以通过用合适的无机或有机碱或酸处理, 将如上述制备的以游离碱或酸形式存在的本发明所有化合物转化成其药物上可接受的盐。 可以通过标准技术将上述制备的化合物的盐转化成其游离碱或酸形式。

[1345] 应用实施例

[1346] 实施例 A

[1347] 化合物对化学半抗原迟发型超敏反应的 TH1 小鼠模型中耳水肿的作用

[1348] 迟发型超敏反应模型为 T 细胞依赖性反应。 所用的化学半抗原类型可以使 T 细胞反应主要偏向于 TH1 或 TH2 极化。 噁唑酮和二-硝基-氯-苯 (DNFB) 诱发 TH1 显性免疫反应。

[1349] 通过在剃刮腹部外表皮上施用 100 μ L 在 95%乙醇中 3%的噁唑酮溶液在第 0 天使小鼠致敏。 将第 1 天重复该步骤。 致敏后 6 天 (即在第 5 天), 通过在右耳双侧局部涂抹 25 μ L 溶于 95%乙醇中 0.8%的噁唑酮并在左耳侧局部涂抹 25 μ L 95%乙醇攻击小鼠。 在第 6 天 (攻击后 24 小时) 处死小鼠, 取下两侧耳并使用木塞打孔器立即从每侧耳上采集标准组织圆片。 从相同的耳区域谨慎取组织样品。 立即测定耳圆片组织重量。 以 5mg/

kg 的剂量口服给予测试化合物，每天一次，持续 7 天（第 0 天 - 第 6 天），在处死前 2 小时最后一次给药。

[1350] 另一方面，通过在剃刮腹部外表皮上施用 50 μ L 在 4 : 1 比例的丙酮 : 橄榄油中 1% 二 - 硝基氯苯 (DNCB) 溶液在第 0 天使小鼠致敏。在第 5 天重复该步骤。从开始致敏后 11 天开始，通过在右耳双侧涂抹 25 μ L 溶于 4 : 1 比例的丙酮 : 橄榄油中 0.5% 的 DNCB 并在左耳局部涂抹 25 μ L 载体将小鼠攻击 3 次（第 10, 11 和 12 天）。攻击后 24 小时，如上所述处死小鼠。以 10mg/kg 的剂量口服给予测试化合物，每天一次，持续 5 天（第 8 天 - 第 12 天），在攻击前 2 小时最后一次剂量给药。

[1351] 将耳水肿表示为耳重量增加且通过从右耳重量（用化学半抗原攻击）中扣除左耳重量（用载体攻击）进行计算。使用下列等式计算药物对耳水肿的抑制百分比： $100 - ((\text{药物水肿} / \text{平均对照水肿}) * 100)$ 。

[1352] 可以在本试验中测试本发明的化合物以证实其抑制噁唑酮和 DNCB 诱发的皮肤炎症的能力。

[1353] 实施例 B

[1354] 化合物对异硫氰酸荧光素的迟发型超敏反应的 TH 2 小鼠模型中耳水肿的作用

[1355] 通过在剃刮腹部外表皮上施用 50 μ L 在 1 : 1 丙酮和邻苯二甲酸二丁酯中 0.5% 的异硫氰酸荧光素 (FITC) 溶液在第 0 天使小鼠致敏。在第 7 天重复该步骤。致敏后 14 天（即在第 13 天），通过在右耳双侧涂抹 25 μ L 溶于 1 : 1 丙酮和邻苯二甲酸二丁酯中 0.5% FITC 并在左耳局部涂抹 25 μ L 1 : 1 丙酮和邻苯二甲酸二丁酯溶液攻击小鼠。在第 14 天（攻击后 24 小时），处死小鼠，取下两侧耳并使用木塞打孔器立即从每侧耳上采集标准组织圆片。从相同的耳区域谨慎取组织样品。立即测定耳圆片组织重量。在攻击前 2 小时口服给予测试化合物 (5-10mg/kg) 或载体，每天一次，持续 3 天（第 11 天 - 第 13 天）。

[1356] 将耳水肿表示为耳重量增加且通过从右耳重量（用 FITC 攻击）中扣除左耳重量（用载体攻击）进行计算。使用下列等式计算药物对耳水肿的抑制百分比： $100 - ((\text{药物水肿} / \text{平均对照水肿}) * 100)$ 。

[1357] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物在低于 20mg/kg 的剂量下抑制 FITC 诱发的皮肤炎症。

[1358] 实施例 C

[1359] 化合物对小鼠中 LPS- 诱发的腹膜炎

[1360] 每天四次对小鼠口服给予药物 (5mg/kg) 或载体，持续 4 天，攻击前 2 小时最后一次给药。在第 4 天时，通过腹膜内注射用盐水或溶于盐水 (4mg/kg) 的脂多糖 (LPS) 攻击小鼠。在攻击后 24 小时或 48 小时，麻醉动物并通过经胸腔进行心脏放血对动物实施安乐死。用含有磷酸缓冲盐水 (PBS) 的冰冷 EDTA 灌洗腹腔，腹膜灌洗液经离心并除去上清液。在 4°C 下将沉淀重新悬浮于 PBS 中。制备细胞离心涂片器并染色以便手工区分和计数细胞类型。此外，通过 CellDyn 3700SC 血液分析仪 (Abbott Laboratories Inc.) 分析重新悬浮的灌洗液中的绝对细胞数量和细胞分化。

[1361] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物在低于 20mg/kg 的剂量下抑制 LPS 诱发的腹膜炎症。

[1362] 实施例 D

[1363] 化合物对小鼠中软骨降解的作用

[1364] 将该模型用于研究新化合物对通过植入异物产生的自然炎症反应诱发的软骨降解的作用。在该模型中的活性可以为关节炎中活动性的指征。

[1365] 从 CO₂ 致死的大鼠中切下 Zypoid 胸骨软骨，用氯己定洗涤并用无菌磷酸缓冲盐水冲洗。用 #4 不锈钢皮革打孔器从胸骨中取下 4cm 直径圆片并切下一半。对每半片称重并用预先称重的湿润的无菌棉包裹，然后植入。将一块棉包裹的软骨通过沿背侧中线的 1cm 切口经皮下植入麻醉雌性 CD/1 小鼠（6-8 周龄）各自的背外侧表面（第 0 天）。通过在第 3-17 天口服给药对小鼠给予测试制品。在第 18 天时，处死小鼠，取出棉和软骨并从棉中分离出软骨。对软骨和棉称重并计算植入物前后重量之差。用 1mL 缓冲液冲洗棉并制备细胞离心涂片器并染色以便区分和计数细胞类型。此外，通过 CellDyn 3700SC 血液分析仪 (Abbott Laboratories Inc.) 分析重新悬浮的灌洗液中的绝对细胞数量和细胞分化。

[1366] 在 65°C 下用木瓜蛋白酶和盐酸半胱氨酸溶液将软骨消化过夜并通过分光光度法检测软骨中剩余的葡糖胺聚糖含量并计算为 % GAG/mg 降解软骨（相对预先植入软骨重量校准）。

[1367] 可以在本试验中测试本发明的化合物以证实其抑制软骨降解的能力。

[1368] 实施例 E

[1369] 化合物对刺激物诱发的小鼠耳水肿的作用

[1370] 仅通过在其尾部上放置带有持久性标记的标志唯一地鉴定大量小鼠。对小鼠口服给予在 100 μ L 45% 盐水中的 β -环糊精中 15mg/kg 的测试化合物。用 2% 氟烷简单麻醉小鼠并将在 25 μ L 丙酮中的 2 μ g 佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯 (PMA) 施用于小鼠左耳内侧和外侧。将丙酮以相同方式施用于小鼠右耳上作为载体对照。对照组动物接受相同处理，但不接受任何测试化合物。3 小时后，通过脱颈椎处死小鼠并从耳部切下标准大小的活检组织且称重至 1/10mg 的最接近值。通过取各左耳与右耳之差且然后通过 $((\text{平均 Rx} / \text{平均刺激})) \times 100 - 100$ 计算水肿抑制 % 分析数据。

[1371] 可以在本试验中测试本发明的化合物以证实其抑制 PMA 诱发的皮肤水肿的能力。

[1372] 实施例 F

[1373] 化合物对细胞因子诱发的白细胞跨内皮迁移的作用

[1374] 流式小室试验能够在体外分析测试化合物对白细胞与人内皮粘着的作用。使用平行的板式流式小室，以生理速率灌注人血液通过发炎的 HUVEC 单层。

[1375] 在 35mm 包被了 2% 明胶和 5 μ g/mL 纤连蛋白的组织培养皿中制备第 3 代 HUVEC 单层。3 天后，用 25 μ g 的 TNF- α 将融合单层处理 4 小时。根据适当保温时间的需要加入测试化合物（10 分钟或 4 小时）。从健康成年人中采集血液，抽入含有肝素钠的 Vacutainers 并维持在 37°C 下。在 37°C 下用不同浓度的测试化合物将血液处理 10 分钟。然后通过流式小室以 10 达因/cm² 的剪切力将全血灌注 2 分钟。随后在 37°C 下用 HBSS 以 10 达因/cm² 将单层洗涤约 6 分钟。在洗涤阶段开始时对单层录影。在最后 5 分钟的洗涤期过程中，每分钟在两个视野内以 20X 物镜手工计数滚动、粘着和迁移的白细胞。将粘着的白细胞定义为最少固定 10 秒。将来自每分钟的数据进行平均并定义为针

对载体处理的、TNF- α 刺激的样品的抑制百分比。将药物制品的功效与通过下列步骤制备的金标准对照样品进行比较：用抗-人 E-选择蛋白抗体 (10 μ g/mL) 处理 HUVEC 单层并用大鼠抗-人 CD18 抗体 (20 μ g/mL) 处理血液，两步骤均在 37°C 下进行 10 分钟。

[1376] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物以低于 20 μ M 的浓度抑制 TNF- α 诱发的跨内皮迁移。

[1377] 实施例 G

[1378] 化合物对过敏原-诱发的大鼠肺部炎症的作用

[1379] 化合物抑制获自致敏动物的灌洗液中的炎症细胞，诸如嗜酸性细胞和中性白细胞蓄积的能力表明了该化合物的抗-哮喘活性。特别地，该模型系统用于评价测试化合物在治疗晚期哮喘反应中的作用，此时肺部炎症和二期支气管狭窄明显且处于变态反应中，尤其是影响了呼吸系统。如下进行本试验。

[1380] 在第 1 天通过单一腹膜内注射在 1mL 无菌盐水（盐水对照组大鼠仅接受无菌盐水）中的与 100mg Al(OH)₃（铝）吸附的 1mg 卵清蛋白使雄性 Brown Norway 大鼠致敏并使致敏直至第 21 天。每天四次口服给予测试化合物，持续 3 天，此后进行攻击（第 19、20、21 天）并在攻击后的第 1 天（第 22 天），在攻击前 2 小时给予第三次剂量并在攻击后 24 小时给予第四天的剂量（体积 = 300 μ L/剂量）。在第 21 天用使用 Devillbis 喷雾器产生的在盐水中 5% 卵清蛋白攻击大鼠 5 分钟。

[1381] 攻击后 48 小时，用超剂量的腹膜内递送戊巴比妥钠处死动物并用冷的 2x7mL 磷酸缓冲盐水灌洗肺。将回收的洗出液放置在冰上。离心支气管肺泡灌洗液并除去上清液。在 4°C 下将沉淀重新悬浮于磷酸缓冲盐水中。制备细胞离心涂片器并染色以便区分和计数细胞类型。证实本发明的化合物在低于 20mg/kg 的剂量下抑制过敏原诱发的肺部炎症。

[1382] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物以低于 20mg/kg 的剂量抑制过敏原诱发的肺部炎症。

[1383] 实施例 H

[1384] 化合物对过敏原-诱发的小鼠支气管狭窄的作用

[1385] Buxco 鼠气道超反应性 (AHR) 模型已经由大量研究人员进行了表征且它们可模拟作为与未致敏动物的相比较而言致敏动物应答气溶胶攻击所表现的重度气道狭窄。Buxco 系统使用称作全身体积描记法的技术，其中使用增加的呼吸道阻力与增加的呼气时间/呼吸暂停之间的相关性对呼吸诱发的室压力改变进行定量以计算气道收缩的程度 (Penh)。在过敏原致敏和吸入剂气道攻击后，Penh 与假拟致敏的假拟攻击的动物相比增加。因此，可以通过对卵清蛋白诱发的 AHR 的影响确定潜在抗炎药的有效性。

[1386] 在第 1 天和第 14 天通过腹膜内注射含有 20 μ g 卵清蛋白和 2.25mg Al(OH)₃ 的 100 μ L 无菌盐水使雌性 Balb/c 小鼠致敏。假拟致敏小鼠接受单独 100 μ L 无菌盐水。通过连续 5 天、在攻击前 2 天（第 26 和 27 天）和在卵清蛋白攻击 3 天时（第 28、29 和 30 天，攻击前 2 小时）口腔管饲给予测试化合物 (5mg/kg)。在第 28、29 和 30 天时用雾化卵清蛋白（在盐水中 5%）将小鼠攻击 20 分钟。在第 31 天时，将小鼠置于 Buxco 系统的全身体积描记室内并将对雾化 PBS 和乙酰甲胆碱 (MCh；0.78、1.56、3.125、6.25、12.5、25、50mg/mL) 攻击的气道反应性测定为 Penh。

[1387] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物在低于 20mg/kg 的剂量下抑制过敏原诱发的气道超反应性。

[1388] 实施例 I

[1389] 化合物对 LPS- 诱发的大鼠急性肺部炎症的作用

[1390] 在攻击前 4 天，每天四次通过口服对大鼠给药 (1-20mg/kg) 或给予载体。在第 4 天时，用盐水或溶于盐水的 LPS (2mg/kg) 通过气管内装置攻击大鼠。在攻击后 3 小时通过腹膜内给予超剂量的戊巴比妥钠处死动物并用 14mL 磷酸缓冲盐水 (PBS) 灌洗肺。以 300g 将肺洗出液离心 3 分钟并除去上清液。在 4℃ 下，根据沉淀大小和白细胞总数的不同将沉淀重新悬浮于 1-3mL PBS 中。在 4℃ 下将含有约 240,000 个细胞的体积的最终细胞混悬液加入到适当体积的 PBS 中以得到 220 μ L 最终体积和 1×10^6 个细胞 / mL 的终浓度 (最终细胞离心涂片器混悬液)。将 100 μ L 样品 (100,000 个细胞) 上细胞离心涂片器离心机并以 55g 旋转 4 分钟。对每份灌洗液样品准备两个载玻片并固定且用 DifQuik 染色。此外，通过 CellDyn 3700SC 血液分析仪 (Abbott Laboratories Inc.) 分析重新悬浮的洗出液的绝对细胞数量和细胞分化。

[1391] 在本试验中测试时，证实本发明的化合物在低于 20mg/kg 的剂量下抑制 LPS 诱发的肺部炎症。

[1392] 实施例 J

[1393] 化合物对 LPS 诱发的小鼠急性肺部炎症的作用

[1394] 在攻击前 4 天，每天四次通过口服对小鼠给药 (1-20mg/kg) 或给予载体。在第 4 天时，用盐水或溶于盐水的 LPS (0.15mg/kg) 通过气管内装置攻击小鼠。在攻击后 6 小时通过腹膜内给予超剂量的戊巴比妥钠处死动物。在胸廓切开术后，用 3x0.75mL PBS 灌洗肺。离心支气管肺泡灌洗液并除去上清液。在 4℃ 下，将沉淀重新悬浮于 PBS 中。准备细胞离心涂片器并染色用于细胞类型的分化和计数。此外，通过 CellDyn 3700SC 血液分析仪 (Abbott Laboratories Inc.) 分析重新悬浮的洗出液的绝对细胞数量和细胞分化。

[1395] 可以在本试验中测试以证明本发明的化合物表现出其抑制 PLS 诱发的肺部炎症的能力。

[1396] 实施例 K

[1397] 化合物对前列腺素 E2 合成的作用

[1398] 前列腺素 E2 (PGE2) 是花生四烯酸 (AA) 代谢的主要产物。同大部分类二十烷酸一样，它不存在于预先形成的细胞储存器中。PGE2 合成受环加氧酶 -2 (COX-2) 催化，该酶是一种被炎性刺激物、细胞因子和促细胞分裂剂增量调节的可诱导酶。COX-2 增量调节导致 PGE 2 产生增加。已经在慢性炎症疾病，诸如类风湿性关节炎和哮喘中报导了 PGE2 浓度升高。抑制 COX-2 和 PGE2 合成可能是未来治疗炎性关节病的主要目标。

[1399] 使人脐静脉内皮细胞 (HUVEC-C) 在有内皮生长培养基 (EGM-2) 存在下在明胶包被的平板中生长至融合。用含有 2% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI-1640 培养基取代 EGM-2 用于本试验。将 HUVEC-Cs 与测试化合物一起保温 1 小时，此后用 IL-1 β 刺激 24 小时。加入外源性 AA 15 分钟并通过竞争性酶免疫测定法 (EIA) 测定细胞培养物上清液中 PGE2 的浓度。

[1400] 将化合物以 20mM 浓度溶于 DMSO 并在本试验中以 5 和 1 μ M 与 0.05% 终浓度

DMSO 进行测试。将样品一式三份进行测试。在每次实验中包括的对照组为：未处理的细胞；IL-1 β 处理的细胞；NS-398/IL-1 β 处理的细胞；和已知浓度的 PGE 2 的标准曲线。NS-398 为 COX-2 活性的选择性抑制剂。用 log-logit 曲线拟合软件计算 PGE 2 浓度并在标准曲线上对 PGE2 浓度绘图。

[1401] 如下计算抑制百分比： $\% I = 100 - [PGE2]_c / [PGE2]_{c_0} \times 100$ ，其中 $[PGE2]_c$ 为 PGE2 在化合物 / IL-1 β 处理的样品中的浓度且 $[PGE2]_{c_0}$ 为 PGE2 在 IL-1 β 处理的样品中的浓度。

[1402] 证实本发明的化合物在低于 10 μ M 的浓度下抑制 PGE 2 合成。

[1403] *****

[1404] 将本说明书中涉及和 / 或申请数据表中所列的所有上述美国专利、美国专利申请公开文献和非专利公开文献的全部内容引入本文作为参考。

[1405] 从上述描述中可以理解，尽管已经为解释目的描述了本发明的具体实施方案，但是可以在不脱离本发明实质和范围的情况下进行各种修改。因此，本发明并不限于此，而由待批权利要求限定。