

SP021926/6

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00806949.2

[51] Int. Cl.

C07C 35/42 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1275917C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4409 (2006.01)
C07C 49/675 (2006.01)
C07C 271/44 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)

[22] 申请日 2000.3.27 [21] 申请号 00806949.2

[30] 优先权

[32] 1999. 4.30 [33] US [31] 60/132,130

[86] 国际申请 PCT/IB2000/000366 2000.3.27

[87] 国际公布 WO2000/066522 英 2000.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.30

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 罗伯特·L·道 刘康志

布拉德利·P·摩根

安德鲁·G·斯威克

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 贾静环 宋 莉

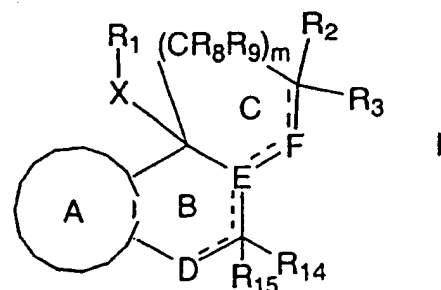
权利要求书 11 页 说明书 227 页

[54] 发明名称

糖皮质激素受体调制剂

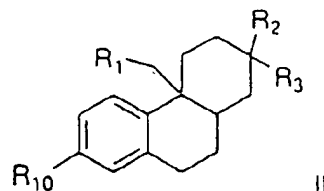
[57] 摘要

本发明提供式(I)的非甾族化合物, 它们是甾族受体、具体为糖皮质激素受体的选择性调制剂(即激动剂和拮抗剂)。本发明也提供含有这些化合物的药物组合物和使用这些化合物的方法, 以治疗需要糖皮质激素受体激动剂和/或拮抗剂疗法的动物。糖皮质激素受体调制剂可用于治疗诸如肥胖、糖尿病、炎症和其他下述疾病。本发明还提供用于制备这些化合物的中间体和方



1、式 II 的化合物、其异构体、或所述化合物或异构体的药学上可接受的盐；

5



其中

- R_1 是 a) -H、b) -Z-CF₃、c) -(C₁-C₆)烷基、d) -(C₂-C₆)烯基、e) -(C₂-C₆)炔基、f) -CHO、g) -CH=N-OR₁₂、h) -Z-C(O)OR₁₂、i) -Z-C(O)-NR₁₂R₁₃、j) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-het、k) -Z-NR₁₂R₁₃、l) -Z-NR₁₂het、m) -Z-het、n) -Z-O-het、o) -Z-芳基'、p) -Z-O-芳基'、q) -CHOH-芳基'或 r) -C(O)-芳基'，其中取代基 o)至 r)中的芳基'独立地被 0、1 或 2 个下列基团取代：-Z-OH、-Z-NR₁₂R₁₃、-Z-NR₁₂het、-C(O)NR₁₂R₁₃、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)OH、-C(O)-het、-NR₁₂-C(O)-(C₁-C₆)烷基、-NR₁₂-C(O)-(C₂-C₆)烯基、-NR₁₂-C(O)-(C₂-C₆)炔基、-NR₁₂-C(O)-Z-het、-CN、-Z-het、-O-(C₁-C₃)烷基、-C(O)-NR₁₂R₁₃、-O-(C₁-C₃)烷基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-NR₁₂-Z-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-N(Z-C(O)O(C₁-C₆)烷基)₂、-NR₁₂-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃、-Z-NR₁₂-SO₂-R₁₃、-NR₁₂-SO₂het、-C(O)H、-Z-NR₁₂-Z-O(C₁-C₆)烷基、-Z-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃、-Z-NR₁₂-(C₃-C₆)环烷基、-Z-N(Z-O(C₁-C₆)烷基)₂、-SO₂R₁₂、-SOR₁₂、-SR₁₂、-SO₂NR₁₂R₁₃、-O-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-O-SO₂-(C₁-C₄)烷基、-卤素或-CF₃；

每次出现的 Z 独立地是 a) -(C₀-C₆)烷基、b) -(C₂-C₆)烯基或 c) -(C₂-C₆)炔基；

25 R_2 是 a) -OH；

R_3 是 a) -(C₁-C₆)烷基，被 0 或 1 个下列基团取代：-CF₃、-CN、-(C₃-C₆)环烷基、-苯基或-N₃，b) -C≡C-，被 1 个下列基团取代：-(C₁-C₅)烷基、-Cl、-CF₃、-(C₃-C₆)环烷基、-苯基或-苄基，c) -CH₂OH，d) -CH₂O(C₁-C₅)

烷基, 其中 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替, e) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_5)$ 烯基, f) $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_5)$ 炔基, 其中 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替, g) $-\text{CH}_2\text{OR}_y$, h) $-\text{CN}$ 或 i) $-\text{CF}_3$;

R_y 是 a) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基- CF_3 、b) $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、c) -苯基或 d) -苄基;

- 5 R_{10} 是 a) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 被 0 至 3 个独立地选自-卤素、-OH 和 $-\text{N}_3$ 的取代基取代, b) $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基, 被 0 至 3 个独立地选自-卤素、-OH 和 $-\text{N}_3$ 的取代基取代, c) $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基, 被 0 至 3 个独立地选自-卤素、-OH 和 $-\text{N}_3$ 的取代基取代, d) -卤素、e) $-\text{Z-CN}$ 、f) $-\text{OH}$ 、g) $-\text{Z-het}$ 、h) $-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、i) $-\text{Z-C(O)-het}$ 、j) $-\text{Z-C(O)-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、k) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-CN}$ 、m) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、n) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-芳基}$ 、o) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、p) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、q) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基- C(O)OH 、r) $-\text{Z-C(O)O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s) $-\text{Z-O-}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基-het、t) $-\text{Z-O-}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基-芳基、u) 被 0 至 2 个 R_x 取代的 $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、v) $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- CH(O) 、w) $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- NR_{12} -het、x) $-\text{Z-O-Z-het-Z-het}$ 、y) $-\text{Z-O-Z-het-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、z) $-\text{Z-O-Z-het-C(O)-het}$ 、a1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het}$ 、b1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het-het}$ 、c1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、d1) $-\text{Z-O-Z-C(S)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、e1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、f1) $-\text{Z-O-Z-}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基- $\text{C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、h1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-OH}$ 、i1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、j1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{OH}$ 、k1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、m1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、n1) $-\text{Z-O-Z-C(=NR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、o1) $-\text{Z-O-Z-C(=NOR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、p1) $-\text{Z-NR}_{12}-\text{C(O)-O-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、q1) $-\text{Z-S-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、r1) $-\text{Z-O-SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s1) $-\text{Z-O-SO}_2$ -芳基、t1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、u1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{CF}_3$ 、v1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)OR}_{13}$ 或 w1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)R}_{13}$;
- 10 $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-CN}$ 、m) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、n) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-芳基}$ 、o) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、p) $-\text{Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、q) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基- C(O)OH 、r) $-\text{Z-C(O)O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s) $-\text{Z-O-}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基-het、t) $-\text{Z-O-}(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 烷基-芳基、u) 被 0 至 2 个 R_x 取代的 $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、v) $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- CH(O) 、w) $-\text{Z-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- NR_{12} -het、x) $-\text{Z-O-Z-het-Z-het}$ 、y) $-\text{Z-O-Z-het-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、z) $-\text{Z-O-Z-het-C(O)-het}$ 、a1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het}$ 、b1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het-het}$ 、c1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、d1) $-\text{Z-O-Z-C(S)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、e1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、f1) $-\text{Z-O-Z-}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基- $\text{C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、h1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-OH}$ 、i1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、j1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{OH}$ 、k1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、m1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、n1) $-\text{Z-O-Z-C(=NR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、o1) $-\text{Z-O-Z-C(=NOR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、p1) $-\text{Z-NR}_{12}-\text{C(O)-O-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、q1) $-\text{Z-S-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、r1) $-\text{Z-O-SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s1) $-\text{Z-O-SO}_2$ -芳基、t1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、u1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{CF}_3$ 、v1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)OR}_{13}$ 或 w1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)R}_{13}$;
- 15 $-\text{Z-O-Z-het-Z-het}$ 、y) $-\text{Z-O-Z-het-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、z) $-\text{Z-O-Z-het-C(O)-het}$ 、a1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het}$ 、b1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-het-het}$ 、c1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、d1) $-\text{Z-O-Z-C(S)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、e1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、f1) $-\text{Z-O-Z-}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基- $\text{C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、h1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-OH}$ 、i1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、j1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{OH}$ 、k1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、m1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、n1) $-\text{Z-O-Z-C(=NR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、o1) $-\text{Z-O-Z-C(=NOR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、p1) $-\text{Z-NR}_{12}-\text{C(O)-O-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、q1) $-\text{Z-S-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、r1) $-\text{Z-O-SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s1) $-\text{Z-O-SO}_2$ -芳基、t1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、u1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{CF}_3$ 、v1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)OR}_{13}$ 或 w1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)R}_{13}$;
- 20 $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{OH}$ 、k1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{Z-het}$ 、m1) $-\text{Z-O-Z-C(O)-NR}_{12}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、n1) $-\text{Z-O-Z-C(=NR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、o1) $-\text{Z-O-Z-C(=NOR}_{12})(\text{NR}_{12}\text{R}_{13})$ 、p1) $-\text{Z-NR}_{12}-\text{C(O)-O-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、q1) $-\text{Z-S-C(O)-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、r1) $-\text{Z-O-SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、s1) $-\text{Z-O-SO}_2$ -芳基、t1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、u1) $-\text{Z-O-SO}_2-\text{CF}_3$ 、v1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)OR}_{13}$ 或 w1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)R}_{13}$;
- 25 $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)OR}_{13}$ 或 w1) $-\text{Z-NR}_{12}\text{C(O)R}_{13}$;

- 每次出现的 R_{12} 和 R_{13} 独立地是 a) $-\text{H}$ 、b) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, 其中除连接碳原子以外的 1 或 2 个碳原子可以任选地被 1 或 2 个独立地选自 S、O 和 N 的杂原子代替, 并且其中每个碳原子被 0 至 6 个卤素取代, c) 被 0 至 6 个卤素取代的 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基, 或 d) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 炔基, 其中除连接碳原子以外的 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替, 并且其中每个碳原子被 0 至 6 个卤素取代;
- 30 被 0 至 6 个卤素取代;

或者 R_{12} 和 R_{13} 与 N 一起构成 het;

芳基是 a) 被 0 至 3 个 R_x 取代的苯基、b) 被 0 至 3 个 R_x 取代的萘基或 c) 被 0 至 3 个 R_x 取代的联苯;

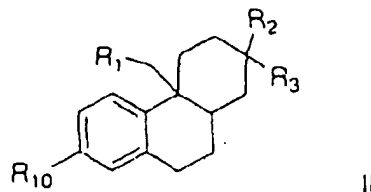
- 5 het 是含有一(1)至三(3)个杂原子的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不饱和环, 杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组; 并且包括任意的二环基团, 其中任意上述杂环是与苯环或另一个杂环稠合的; 氮可以是被氧化的状态, 得到 N-氧化物的形式; 并且被 0 至 3 个 R_x 取代;

- 每次出现的 R_x 独立地是 a) -卤素、b) -OH、c) $-(C_1-C_6)$ 烷基、d) $-(C_2-C_6)$ 烯基、e) $-(C_2-C_6)$ 炔基、f) $-O(C_1-C_6)$ 烷基、g) $-O(C_2-C_6)$ 烯基、h) $-O(C_2-C_6)$ 炔基、i) $-(C_0-C_6)$ 烷基- $NR_{12}R_{13}$ 、j) $-C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、k) $-Z-SO_2R_{12}$ 、l) $-Z-SOR_{12}$ 、m) $-Z-SR_{12}$ 、n) $-NR_{12}-SO_2R_{13}$ 、o) $-NR_{12}-C(O)-R_{13}$ 、p) $-NR_{12}-OR_{13}$ 、q) $-SO_2-NR_{12}R_{13}$ 、r) $-CN$ 、s) $-CF_3$ 、t) $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、u) $=O$ 、v) $-Z-SO_2$ -苯基或 w) $-Z-SO_2$ -het';

芳基'是苯基、萘基或联苯;

- 15 het'是含有一(1)至三(3)个杂原子的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不饱和环, 杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组; 包括任意的二环基团, 其中任意上述杂环是与苯环或另一个杂环稠合的。

2、权利要求 1 的式 II 化合物、其异构体、或所述化合物或异构体的药学上可接受的盐;



20

- 其中 R_1 是 a) $-(C_1-C_4)$ 烷基, b) $-(C_2-C_4)$ 烯基, c) -苯基, 被 0 或 1 个下列基团取代: -OH、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、-CN、-Z-het、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷基- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、 $-Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$ 、 $-NR_{12}-SO_2$ -het、 $-O-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-O-SO_2-(C_1-C_4)$ 烷基, d) -O-苯基, 被 0 或 1 个下列基团取代: $-Z-NR_{12}R_{13}$ 或 $-C(O)NR_{12}R_{13}$, 或 e) $-CH=CH$ -苯基, 其中苯基被 0 或 1 个下列基团取代: $-Z-NR_{12}R_{13}$ 或 $-C(O)NR_{12}R_{13}$;

每次出现的 Z 独立地是 $-(C_0-C_2)$ 烷基;

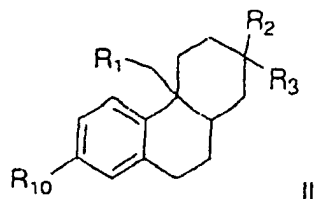
R_{10} 是 a) $-CH(OH)(C_1-C_5)$ 烷基、b) -CN、c) -OH、d) -het、e)

-C(O)-(C₁-C₄)烷基、f) -C(O)-NR₁₂R₁₃、g) -C(O)-NH-Z-het、h) -O-(C₀-C₂)烷基-het、i) -O-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃、j) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)烷基-het 或 k) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)烷基-NR₁₂R₁₃;

R₁₂ 和 R₁₃ 独立地是 a) -H 或 b) -(C₁-C₄)烷基;

5 或者 R₁₂ 和 R₁₃ 与 N 一起构成 het.

3、权利要求 2 的式 II 化合物、其异构体、或所述化合物或异构体的药学上可接受的盐;



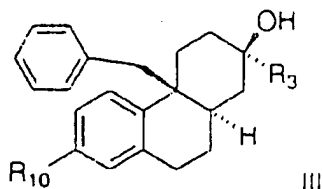
10 其中 R₁ 是 a) -(C₂-C₄)烷基、b) -CH₂-CH=CH₂ 或 c) -苯基;

R₂ 是 -OH;

R₃ 是 a) 被 0 或 1 个 CF₃ 取代的-(C₁-C₆)烷基、b) -C≡C-CH₃、c) -C≡C-Cl、d) -C≡C-CF₃、e) 被 0 或 1 个 CF₃ 取代的-CH₂O(C₁-C₃)烷基或 f) -CF₃;

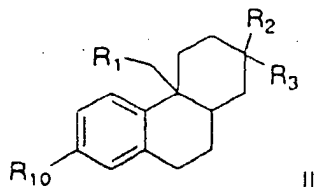
15 R₁₀ 是 -OH 或 -CN.

4、权利要求 3 的式 III 化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐;



其中 R₃ 和 R₁₀ 是如权利要求 3 所定义的。

5、权利要求 2 的式 II 化合物、其异构体、或所述化合物或异构体的药学上可接受的盐;



其中 R₁ 是 a) -(C₂-C₄)烷基、b) -CH₂-CH=CH₂ 或 c) -苯基;

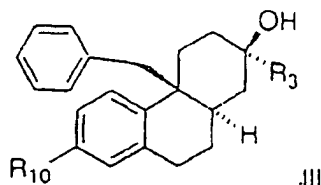
R_2 是 -OH;

R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、b) $-C\equiv C-CH_3$ 、c) $-C\equiv C-Cl$ 、d) $-C\equiv C-CF_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-CH_2O(C_1-C_3)$ 烷基或 f) $-CF_3$;

- 5 R_{10} 是 $-C(O)-NH-Z-het$, 其中 het 选自由 a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基组成的组;

Z 是 $-(C_0-C_2)$ 烷基。

6、权利要求 5 的式 III 化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐;



- 10 其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$;

R_{10} 是如权利要求 5 所定义的。

7、权利要求 6 的化合物, 选自下组:

- 15 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

- 20 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-2-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

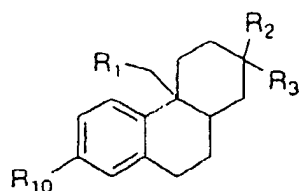
- 25 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-

- 吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-2-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-4-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-, (4bS,7S,8aR)-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-7-甲基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-;
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-7-甲基-4b-(苯甲基)-N-3-吡啶基-, (4bS,7R,8aR)-; 和
- 2-菲酰胺, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(三氟甲基)-, (4bS,7R,8aR)-;
- 或所述化合物的药学上可接受的盐。

8、权利要求2的式II化合物、其异构体、所述化合物或异构体的药学上可接受的盐;



其中 R₁ 是 a) -(C₂-C₄)烷基、b) -CH₂-CH=CH₂ 或 c) -苯基;

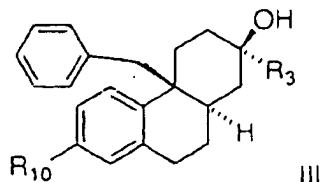
R₂ 是 -OH;

R₃ 是 a) 被 0 或 1 个 CF₃ 取代的 -(C₁-C₄)烷基、b) -C $\equiv$ C-CH₃、c)

-C≡C-Cl、d) -C≡C-CF₃、e)被 0 或 1 个 CF₃ 取代的-CH₂O(C₁-C₃)烷基或 f) -CF₃;

R₁₀ 是 -O-(C₁-C₂)烷基-het, 其中 het 选自由 a)被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b)嘧啶基、c)吡嗪基、d)吗啉基和 e)噁二唑基组成的组。

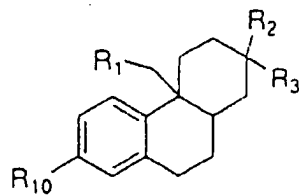
5 9、权利要求 8 的式 III 化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐;



其中 R₃ 是 a) -(CH₂)₂-CF₃、b) -(CH₂)₂-CH₃、c) -CH₃、d) -C≡C-CH₃、e) -C≡C-Cl 或 f) -CF₃;

R₁₀ 是 -O-(C₁-C₂)烷基-het, 其中 het 选自由 a) 2-吡啶基、b) 3-吡啶基、
10 c) 4-吡啶基、d) 2-甲基-3-吡啶基和 e) 吡嗪基组成的组。

10、权利要求 2 的式 II 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐;



其中 R₁ 是 a) -(C₂-C₄)烷基、b) -CH₂-CH=CH₂ 或 c) -苯基;

15 R₂ 是 -OH;

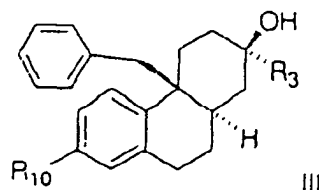
R₃ 是 a)被 0 或 1 个 CF₃ 取代的-(C₁-C₄)烷基、b) -C≡C-CH₃、c) -C≡C-Cl、d) -C≡C-CF₃、e)被 0 或 1 个 CF₃ 取代的-CH₂O(C₁-C₃)烷基或 f) -CF₃;

R₁₀ 是 a) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)烷基-N((C₁-C₂)烷基)₂、b)
20 -O-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃ 或 c) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)烷基-het, 其中 het 选自由
1)被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、2)嘧啶基、3)吡嗪基、4)吗啉基、5)吡咯烷基、6)咪唑基和 7)噁二唑基组成的组;

R₁₂ 和 R₁₃ 独立地是 a) -H 或 b) -(C₁-C₂)烷基; 或者 R₁₂ 和 R₁₃ 与 N 一起构成吡咯烷基;

25 Z 是 -(C₀-C₁)烷基。

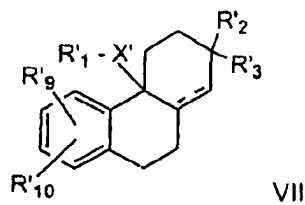
11、权利要求 10 的式 III 化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐；



其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、
5 e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$ ；

R_{10} 是 a) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基 $-N((C_1-C_2)$ 烷基) $_2$ 、b) $-O-C(O)-N(CH_3)_2$ 、c) $-O-C(O)-(1-吡咯烷基)$ 或 d) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基-het, 其中 het 选自由 1) 2-吡啶基、2) 3-吡啶基、3) 4-吡啶基、4) 2-甲基-3-吡啶基、5) 吡嗪基、6) 吗啉基、7) 吡咯烷基和 8) 咪唑基组成的组。

10 12. 式 VII 化合物、或其异构体；



其中 --- 是任选的键；

X' 是 $-CH_2-$ ；

R_1 是被 0、1 或 2 个 R'_x 取代的苯基；

15 R'_2 是 $-OH$ ；

R'_3 是 a) 被 0 或 1 个 R'_y 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 b) 被 0 或 1 个 R'_y 取代的 $-(C_2-C_6)$ 炔基；

R'_y 是 $-CF_3$ ；

或者 R'_2 和 R'_3 一起构成 $=O$ ；

20 R'_9 是 $-H$ ；

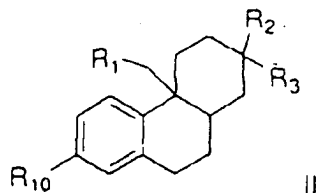
R'_{10} 是 a) 卤素、b) $-C(O)OH$ 、c) $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、d) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$ 、e) $-CN$ 、f) $-OH$ 或 g) $-O-(C_1-C_3)$ 烷基；

R'_x 是 a) 卤素、b) $-OH$ 、c) $-(C_1-C_6)$ 烷基、d) $-CN$ 、e) $-CF_3$ 、f) $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-NR'_2R'_{13}$ 、g) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$ 、h) $-NR'_{12}-SO_2R'_{13}$ 、i) $-NR'_{12}-C(O)-R'_{13}$ 、

25 j) $-SO_2R'_{12}$ 或 k) $-SO_2-NR'_{12}R'_{13}$ ；

每次出现的 R'_{12} 和 R'_{13} 各自独立地是 a) -H 或 b) $-(C_1-C_6)$ 烷基。

13、权利要求 1 的式 II 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐；



5

其中 R_1 是-苯基；

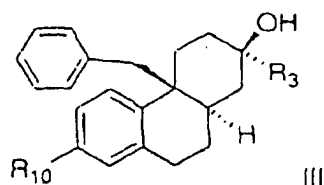
R_2 是-OH；

R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、b) $-C\equiv C-CH_3$ 、c) $-C\equiv C-Cl$ 、d) $-C\equiv C-CF_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-CH_2O(C_1-C_3)$ 烷基或 f)

10 $-CF_3$ ；

R_{10} 是-OH、-CN、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基。

14、权利要求 13 的式 III 化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐；



15 其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$ ；

R_{10} 是如权利要求 13 所定义的。

15、权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐用于制备治疗哺乳动物选自下组的疾病：肥胖、糖尿病、
20 焦虑、抑郁、神经变性或炎症疾病的药物。

16、权利要求 15 的化合物，其中该疾病是肥胖。

17、权利要求 16 的化合物，其中该药物进一步包括 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、饮食行为调节剂或 NPY 拮抗剂。

18、权利要求 17 的化合物，其中该第二种化合物是奥利司他或西
25 布曲明。

19、权利要求 15 的化合物，其中该疾病是糖尿病。

20、权利要求 19 的化合物，其中该药物进一步包括醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、曲格列酮、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲。

5 21、一种用于治疗哺乳动物肥胖、糖尿病、焦虑、抑郁、神经变性或炎症疾病的药物组合物，包含治疗有效量的权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

22、一种用于治疗哺乳动物肥胖、糖尿病、焦虑、抑郁、神经变性
10 或炎症疾病的药物联合组合物，包含：治疗有效量的组合物，它包含：

第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐；

第二种化合物，所述第二种化合物是 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、饮食行为调节剂或 NPY 拮抗剂；和

15 药物载体、赋形剂或稀释剂。

23、试剂盒，包含：

a)第一种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第一单元剂型，所述第一种化合物是权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐；

20 b)第二种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第二单元剂型，所述第二种化合物是 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、饮食行为调节剂或 NPY 拮抗剂；和

c)含有所述第一与第二剂型的容器；其中所述第一种与第二种化合物的量产生治疗作用。

25 24、权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐用于制备诱导哺乳动物重量减轻的药物。

25、一种用于治疗哺乳动物肥胖、糖尿病、焦虑、抑郁、神经变性或炎症疾病的药物联合组合物，包含：治疗有效量的组合物，它包含：

30 第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 1 化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐；

第二种化合物，所述第二种化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸

化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、曲格列酮、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲；和

药物载体、赋形剂或稀释剂。

- 26、用于治疗哺乳动物炎性疾病和减少所述治疗的副作用的药物组合物，包括糖皮质激素受体调制剂和糖皮质激素受体激动剂，所述的糖皮质激素受体调制剂是权利要求1化合物、其异构体、或所述化合物、异构体的药学上可接受的盐。
- 5 27、权利要求26的药物组合物，其中该炎性疾病选自由关节炎、

气喘、鼻炎和免疫调制组成的组。

- 10 28、权利要求26的药物组合物，其中该糖皮质激素受体激动剂是选自下组的化合物：泼尼松、泼尼立定、泼尼松龙、可的松、地塞米松和氢化可的松。

糖皮质激素受体调制剂

5

发明领域

本发明提供了非甾族化合物，它们是甾族受体、具体为糖皮质激素受体的选择性调制剂（即激动剂和拮抗剂）。本发明也提供含有这些化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗需要糖皮质激素受体激动剂和/或拮抗剂疗法的动物的方法。糖皮质激素受体调制剂可用于治疗诸如肥胖、糖尿病、炎症和其他下文所述疾病。本发明还提供了用于制备这些化合物的中间体和方

15

发明背景

核受体在分类上被定义为一类配体依赖性转录因子，响应于配体结合而被活化（R. M. Evans, 240《科学》889 (1988)）。这类成员包括下列受体：糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素、孕甾酮和雌激素。这些受体的天然存在的配体是小分子量的分子，它们在健康和很多疾病中扮演重要角色。这些配体的过量或缺乏都可能具有深刻的生理学后果。作为实例，糖皮质激素过量导致库兴氏综合征(Cushing's Syndrome)，而糖皮质激素缺乏导致阿狄森氏病(Addison's Disease)。

糖皮质激素受体(GR)存在于糖皮质激素应答性细胞内，其中它以不活动状态驻留在细胞溶胶中，直至受到激动剂的刺激。一旦受到刺激作用，糖皮质激素受体易位至细胞核，其中它与DNA和/或蛋白质发生特异性地相互作用，以糖皮质激素应答方式调节转录作用。与糖皮质激素受体发生相互作用的两种蛋白质实例是转录因子API和NFκ-B。这种相互作用导致API和NFκ-B介导的转录作用的抑制，据信构成一部分内源性给药的糖皮质激素的抗炎活性。另外，糖皮质激素还可以发挥与核转录无关的生理作用。生理学相关性糖皮质激素受体激动剂包括皮质醇和皮质甾酮。现有很多合成的糖皮质激素受体激动剂，包括地塞米松

(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisilone)。按照定义,糖皮质激素受体拮抗剂与受体结合,防止糖皮质激素受体激动剂结合,引发 GR 介导的事件,包括转录作用。RU486 是非选择性糖皮质激素受体拮抗剂的实例。

- 5 美国专利 No. 3,683,091 公开了菲化合物,具体为某些二-7-羟基或甲基-2,3,4,4a,9,10-六氢菲-2-酮与 4a-烷基衍生物、氢化衍生物、功能衍生物及其任选的旋光活性异构体,它们可用作特异性抗痤疮剂。

- 10 1970 年 5 月 20 日公布的日本专利申请公报 No. 45014056 公开了 1,2,3,4,9,10,11 α ,12-八氢-7-甲氧基-12 β -丁基菲-2 β -醇及其某些衍生物的制备,它们可用作抗雄激素和抗合成代谢药。

1994 年 9 月 20 日公布的日本专利申请公报 No. 6-263688 公开了某些菲衍生物,它们是白介素-1 (IL-1)抑制剂。而且还公开了它们的制备和某些中间体。1995 年 4 月 20 日公布的国际专利申请公报 No. WO 95/10266 公开了某些非衍生物的制备和制剂,它们是一氧化氮合成抑制剂。

- 15 1970 年 11 月 20 日公布的日本专利申请公报 No. 45-36500 公开了制备某些旋光活性菲衍生物的方法,它们可用作抗雄激素剂。

- 20 1986 年 7 月 23 日公布的欧洲专利申请公报 No. 0188396 公开了某些取代的甾族化合物、用于制备它们的某些方法和中间体、它们的用途和含有它们的药物组合物。这些化合物被公开具有抗糖皮质激素活性,有些具有糖皮质激素活性。

C. F. Bigge 等《医药化学杂志(J. Med. Chem.)》1993, 36, 1977-1995 公开了一系列八氢菲胺和某些它们的杂环类似物的合成和药理学评价,它们是 N-甲基-D-天冬氨酸受体复合体的潜在的非竞争性拮抗剂。

- 25 P. R. Kanjilal 等《有机化学杂志(J. Org. Chem.)》1985, 50, 857-863 公开了针对制备某些复杂双萜类的合成研究。

- 30 G. Sinha 等《英国化学会志柏尔金汇刊 I (J. Chem. Soc., Perkin Trans I)》(1983), (10), 2519-2528 公开了通过立体化学上所定义的顺式-与反式-2,2-亚乙二氧基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢菲-4a-基乙醛的高度区域选择性分子内羟醛缩合作用,合成异构的桥连二酮,即顺式-3,4,4a,9,10,10a-六氢-1,4a-桥亚乙基菲-2(1H),12-二酮和反式-3,4,4a,9,10,10a-六氢-3,4a-桥亚乙基菲-2(1H),12-二酮。

U. R. Ghatak、M. Sarkar 和 S. K. Patra 的《四面体快报(Tetrahedron Letters)》No. 32, pp. 2929-2931, 1978 公开了可用于制备有些复杂双萜的某些多环桥环中间体的简单立体有择合成途径。

- 5 P. N. Chakraborty 等的《印度化学杂志(Indian J. Chem.)》(1974), 12(9), 948-55 公开了 1α -甲基- $1\beta,4\alpha\beta$ -二羧基-1,2,3,4,4a,9,10,10a β -八氢菲的合成, 它是某些双萜和二萜生物碱的合成中间体, 还公开了 $1\beta,4\alpha\beta$ -二羧基-1,2,3,4,4a,9,10,10a α -八氢菲的合成。

- 10 E. Fujita 等《英国化学会志柏尔金汇刊 I》(1974), (1), 165-77 公开了从 5-甲氧基-2-四氢萘酮经由内-3- β ,2-环氧-3-甲氧基-17-norkaurane-6 α ,16 α -二醇制备 enmein。

H. Sdassi 等《合成通讯(Synthetic Communications)》25(17), 2569-2573 (1995)公开了(R)-(+)-4a-氟甲基-6-甲氧基-3,4,9,10-四氢菲-2-酮的对映选择性合成, 它是吗啡喃合成中的关键中间体。

- 15 T. Ibuka 等《药学杂志(Yakugaku Zasshi)》(1967), 87(8), 1014-17 公开了某些防己科植物的生物碱。

1997 年 2 月 25 日颁布的日本专利 09052899 公开了从雷公藤中提取的某些二萜或三萜衍生物, 它们是具有治疗用途的白三烯拮抗剂。

美国专利 No. 5,696,127 公开了某些非甾族化合物, 例如 5H-色烯并[3,4-f]喹啉, 它们是甾族受体的选择性调制剂。

- 20 美国专利 No. 5,767,113 公开了某些合成的甾族化合物, 它们可用于同时活化糖皮质激素诱发的应答和降低多药耐受性。

1995 年 11 月 11 日公布的欧洲专利申请 0683172 公开了某些具有抗糖皮质激素活性的 11,21-双苯基-19-降孕烷衍生物, 它们能够用于治疗或预防糖皮质激素依赖性疾病。

- 25 D. Bonnet-Delpon 等《四面体(Tetrahedron)》(1996), 52(1), 59-70 公开了某些 CF_3 -取代的烯烃在狄尔斯-阿德耳反应中与 Danishefsky 二烯、在 1,3-偶极环加成中与某些硝酮和不稳定的甲亚胺内盐是良好的伙伴。

- 30 1998 年 6 月 25 日公布的国际专利申请公报 No. WO 98/26783 公开了某些具有抗糖皮质激素活性的甾族化合物的用途, 除了米非司酮以外, 用于制备药物, 该药物用于精神病或成瘾行为的预防或治疗。

1998 年 7 月 2 日公布的国际专利申请公报 No. WO 98/27986 公开了

治疗非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)、或 II 型糖尿病的方法,是将表现糖皮质激素受体 I 型激动剂活性与糖皮质激素受体 II 型拮抗剂活性的治疗剂组合给药。也公开了治疗剂,例如某些既具有糖皮质激素受体 I 型激动剂活性、又具有糖皮质激素受体 II 型拮抗剂活性的甾族化合物。

- 5 1998 年 7 月 23 日公布的国际专利申请公报 No. WO 98/31702 公开了某些 16-羟基-11-(取代的苯基)雌-4,9-二烯衍生物,可用于糖皮质激素依赖性疾病或症状的治疗或预防。

- 1999 年 3 月 24 日公布的欧洲专利申请 0903146 公开了甾族 21-羟基-6,19-氧孕甾酮(21OH-6OP)已被发现是选择性抗糖皮质激素,用于治疗与体内糖皮质激素过量有关的疾病,例如库兴氏综合征或抑郁症。

所有上述所引用的专利和所公布的专利申请全文在此作为参照。

J. A. Findlay 等《四面体快报》No. 19, pp. 869-872, 1962 公开了二萜生物碱合成中的某些中间体。

- 15 尽管本领域存在糖皮质激素受体疗法,但是本技术领域仍继续需要并且在继续寻求选择性糖皮质激素受体疗法。因此,对一种或更多甾族受体具有特异性、但是对其他甾族或细胞内受体具有较少或没有交叉反应性的非甾族化合物的识别或证实在本领域中具有重要价值。

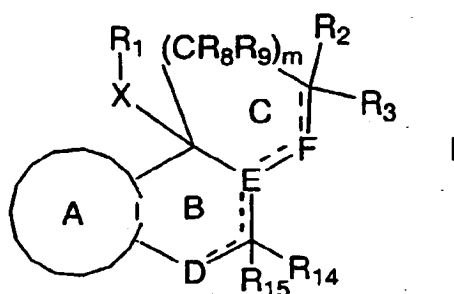
发明概述

20

具体地,本发明提供:

式 I 化合物、

25

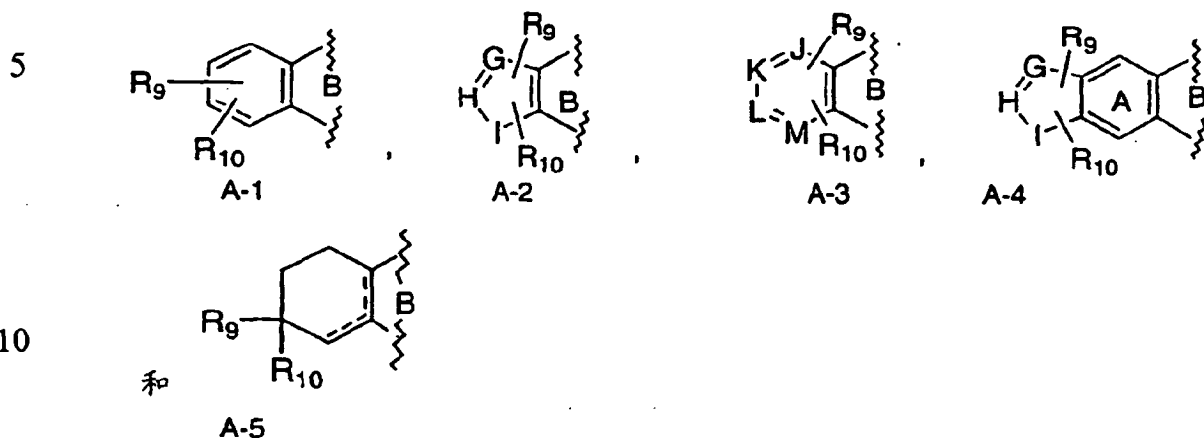


- 30 其异构体、所述化合物或异构体的前体药物,或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 m 是 1 或 2;

---代表任选的键;

A 选自下组:



D 是 CR_7 、 CR_7R_{16} 、N、 NR_7 或 O;

E 是 C、 CR_6 或 N;

15 F 是 CR_4 、 CR_4R_5 或 O;

G、H 和 I 以及来自 A 环中的 2 个碳原子或来自 B 环中的 2 个碳原子一起构成包含一个或更多 N、O 或 S 原子的 5 元杂环; 其条件是每个环至多有 O 和 S 之一;

20 J、K、L 和 M 以及来自 B 环中的 2 个碳原子一起构成包含一个或更多 N 原子的 6 元杂环;

X 是 a) 不存在的、b) $-\text{CH}_2-$ 、c) $-\text{CH}(\text{OH})-$ 或 d) $-\text{C}(\text{O})-$;

R_1 是 a) -H、b) $-\text{Z}-\text{CF}_3$ 、c) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、d) $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、e) $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、f) $-\text{CHO}$ 、g) $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_{12}$ 、h) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、i) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、j) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}-\text{Z}-\text{het}$ 、k) $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、l) $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{het}$ 、m) $-\text{Z}-\text{het}$ 、n) $-\text{Z}-\text{O}-\text{het}$ 、

25 o) $-\text{Z}-\text{芳基}'$ 、p) $-\text{Z}-\text{O}-\text{芳基}'$ 、q) $-\text{CHOH}-\text{芳基}'$ 或 r) $-\text{C}(\text{O})-\text{芳基}'$; 其中取代基 o) 至 r) 中的芳基' 独立地被 0、1 或 2 个下列基团取代: $-\text{Z}-\text{OH}$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}_{12}-\text{het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{het}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}-\text{het}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{het}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{O}-$

30 (C_1-C_3) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}_{12}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}(\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}_{12}-\text{SO}_2-\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-$

$\text{SO}_2\text{-het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{Z-NR}_{12}\text{-Z-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{Z-NR}_{12}\text{-Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{Z-NR}_{12}\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)环烷基}$ 、 $-\text{Z-N}(\text{Z-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SOR}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{O-C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ 、 $-\text{O-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)烷基}$ 、-卤素或 $-\text{CF}_3$;

每次出现的 Z 独立地是 a) $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、b) $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 或 c) $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$

5 炔基;

R_2 是 a) $-\text{H}$ 、b) -卤素、c) $-\text{OH}$ 、d) 被 0 或 1 个 $-\text{OH}$ 取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、e) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、f) $-\text{Z-C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、g) $-\text{Z-C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、h) $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、i) $-\text{Z-O-C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、j) $-\text{Z-O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基-C}(\text{O})\text{-NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、k) $-\text{Z-O}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基-C}(\text{O})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、l) $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 、m) $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{炔基}$ 、n) $-\text{O-Z-het}$ 、o) $-\text{COOH}$ 、p) $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ 或 q) $-\text{Z-CN}$;

10 基;

R_3 是 a) $-\text{H}$ 、b) $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{烷基}$ ，其中除连接碳原子以外的 1 或 2 个碳原子可以任选地被 1 或 2 个独立地选自 S、O 和 N 的杂原子代替，并且其中每个碳原子被 0、1 或 2 个 R_y 取代，c) 被 0、1 或 2 个 R_y 取代的 $-(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{烯基}$ 、d) $-(\text{C}_2\text{-C}_{10})\text{炔基}$ ，其中除连接碳原子以外的 1 个碳原子可以任选地

15 被 1 个氧原子代替，并且其中每个碳原子被 0、1 或 2 个 R_y 取代，e) $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ 、f) $-\text{CN}$ 、g) $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{环烷基}$ 、h) $-\text{Z-芳基}$ 、i) $-\text{Z-het}$ 、j) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、k) $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、l) $-\text{Z-S-R}_{12}$ 、m) $-\text{Z-S}(\text{O})\text{-R}_{12}$ 、n) $-\text{Z-S}(\text{O})_2\text{-R}_{12}$ 、o) $-\text{CF}_3$ 、p) $-\text{NR}_{12}\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 或 q) $-\text{CH}_2\text{OR}_y$;

其条件是若在 C 环的 CR_2R_3 (7 位) 与 F 部分 (8 位) 之间存在双键，

20 则 R_2 和 R_3 中的一个是不存在的;

每次出现的 R_y 独立地是 a) $-\text{OH}$ 、b) -卤素、c) $-\text{Z-CF}_3$ 、d) $-\text{Z-CF}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 、e) $-\text{CN}$ 、f) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g) $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{环烷基}$ 、h) $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{环烯基}$ 、i) $-(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{烷基-芳基}$ 、j) $-\text{het}$ 或 k) $-\text{N}_3$;

或者 R_2 和 R_3 一起构成 a) $=\text{CHR}_{11}$ 、b) $=\text{NOR}_{11}$ 、c) $=\text{O}$ 、d) $=\text{N-NR}_{12}$ 、

25 e) $=\text{N-NR}_{12}\text{-C}(\text{O})\text{-R}_{12}$ 、f) 环氧乙烷基或 g) 1,3-二氧杂环戊-4-基;

每次出现的 R_4 和 R_5 独立地是 a) $-\text{H}$ 、b) $-\text{CN}$ 、c) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、d) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 、e) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{炔基}$ 、f) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、g) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 、h) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)$

30 炔基、i) 卤素、j) $-\text{OH}$ 、k) $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{环烷基}$ 或 l) $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{环烯基}$;

或者 R_4 和 R_5 一起构成 $=\text{O}$;

R_6 是 a) -H、b) -CN、c) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、d) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 烯基、e) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 炔基或 f) -OH;

每次出现的 R_7 和 R_{16} 独立地是 a) -H、b) -卤素、c) -CN、d) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、e) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 烯基或 f) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 炔基; 其条件是若 D 是 NR_7 , 则 R_7 不是 -CN 或 -卤素;

或者 R_7 和 R_{16} 一起构成 $=O$;

每次出现的 R_8 、 R_9 、 R_{14} 和 R_{15} 独立地是 a) -H、b) -卤素、c) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、d) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 烯基、e) 被 0 至 3 个卤素取代的 $-(C_2-C_6)$ 炔基、f) -CN、g) $-(C_3-C_6)$ 环烷基、h) $-(C_3-C_6)$ 环烯基、i) -OH、j) -O- $-(C_1-C_6)$ 烷基、k) -O- $-(C_1-C_6)$ 烯基、l) -O- $-(C_1-C_6)$ 炔基、m) $-NR_{12}R_{13}$ 、n) $-C(O)OR_{12}$ 或 o) $-C(O)NR_{12}R_{13}$;

或者 R_8 和 R_9 一起在 C 环上构成 $=O$; 其条件是若 m 是 2, 则仅有一套 R_8 和 R_9 一起构成 $=O$;

或者 R_{14} 和 R_{15} 一起构成 $=O$; 其条件是若 R_{14} 和 R_{15} 一起构成 $=O$, 则 D 不是 CR_7 , E 不是 C;

R_{10} 是 a) $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 被 0 至 3 个独立地选自 -卤素、-OH 和 $-N_3$ 的取代基取代, b) $-(C_2-C_{10})$ 烯基, 被 0 至 3 个独立地选自 -卤素、-OH 和 $-N_3$ 的取代基取代, c) $-(C_2-C_{10})$ 炔基, 被 0 至 3 个独立地选自 -卤素、-OH 和 $-N_3$ 的取代基取代, d) -卤素、e) -Z-CN、f) -OH、g) -Z-het、h) $-Z-NR_{12}R_{13}$ 、i) $-Z-C(O)-het$ 、j) $-Z-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、k) $-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、l) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-CN$ 、m) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-het$ 、n) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-芳基$ 、o) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$ 、p) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-O(C_1-C_6)$ 烷基、q) $-(C_0-C_6)$ 烷基 $-C(O)OH$ 、r) $-Z-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、s) $-Z-O-(C_0-C_6)$ 烷基-het、t) $-Z-O-(C_0-C_6)$ 烷基-芳基、u) 被 0 至 2 个 R_x 取代的 $-Z-O-(C_1-C_6)$ 烷基、v) $-Z-O-(C_1-C_6)$ 烷基- $CH(O)$ 、w) $-Z-O-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR_{12}-het$ 、x) $-Z-O-Z-het-Z-het$ 、y) $-Z-O-Z-het-Z-NR_{12}R_{13}$ 、z) $-Z-O-Z-het-C(O)-het$ 、a1) $-Z-O-Z-C(O)-het$ 、b1) $-Z-O-Z-C(O)-het-het$ 、c1) $-Z-O-Z-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、d1) $-Z-O-Z-C(S)-NR_{12}R_{13}$ 、e1) $-Z-O-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、f1) $-Z-O-Z-(C_1-C_3)$ 烷基- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ 、g1) $-Z-O-Z-C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基、h1) $-Z-O-Z-C(O)-OH$ 、i1) $-Z-O-Z-C(O)-NR_{12}-$

O(C₁-C₆)烷基、j1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-OH、k1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃、l1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-het、m1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-SO₂-(C₁-C₆)烷基、n1) -Z-O-Z-C(=NR₁₂)(NR₁₂R₁₃)、o1) -Z-O-Z-C(=NOR₁₂)(NR₁₂R₁₃)、p1) -Z-NR₁₂-C(O)-O-Z-NR₁₂R₁₃、q1) -Z-S-C(O)-NR₁₂R₁₃、r1) -Z-O-SO₂-(C₁-C₆)烷基、s1) -Z-O-SO₂-芳基、t1) -Z-O-SO₂-NR₁₂R₁₃、u1) -Z-O-SO₂-CF₃、v1) -Z-NR₁₂C(O)OR₁₃或 w1) -Z-NR₁₂C(O)R₁₃;

或者 R₉ 和 R₁₀ 一起在式 A-5 部分上构成 a) =O 或 b) =NOR₁₂;

R₁₁ 是 a) -H、b) -(C₁-C₅)烷基、c) -(C₃-C₆)环烷基或 d) -(C₀-C₃)烷基-芳基;

- 10 每次出现的 R₁₂ 和 R₁₃ 独立地是 a) -H、b) -(C₁-C₆)烷基, 其中除连接碳原子以外的 1 或 2 个碳原子可以任选地被 1 或 2 个独立地选自 S、O 和 N 的杂原子代替, 并且其中每个碳原子被 0 至 6 个卤素取代, c) 被 0 至 6 个卤素取代的-(C₂-C₆)烯基, 或 d) -(C₁-C₆)炔基, 其中除连接碳原子以外的 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替, 并且其中每个碳原子被 0 至 6 个卤素取代;

或者 R₁₂ 和 R₁₃ 与 N 一起构成 het;

或者 R₆ 和 R₁₄ 或 R₁₅ 一起构成 1,3-二氧杂环戊基;

芳基是 a) 被 0 至 3 个 R_x 取代的苯基、b) 被 0 至 3 个 R_x 取代的萘基或 c) 被 0 至 3 个 R_x 取代的联苯;

- 20 het 是含有一(1)至三(3)个杂原子的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不饱和环, 杂原子独立地选自由氮、氧和硫组成的组; 并且包括任意的二环基团, 其中任意上述杂环是与苯环或另一个杂环稠合的; 氮可以是被氧化的状态, 得到 N-氧化物的形式; 被 0 至 3 个 R_x 取代;

- 25 每次出现的 R_x 独立地是 a) -卤素、b) -OH、c) -(C₁-C₆)烷基、d) -(C₂-C₆)烯基、e) -(C₂-C₆)炔基、f) -O(C₁-C₆)烷基、g) -O(C₂-C₆)烯基、h) -O(C₂-C₆)炔基、i) -(C₀-C₆)烷基-NR₁₂R₁₃、j) -C(O)-NR₁₂R₁₃、k) -Z-SO₂R₁₂、l) -Z-SOR₁₂、m) -Z-SR₁₂、n) -NR₁₂-SO₂R₁₃、o) -NR₁₂-C(O)-R₁₃、p) -NR₁₂-OR₁₃、q) -SO₂-NR₁₂R₁₃、r) -CN、s) -CF₃、t) -C(O)(C₁-C₆)烷基、u) =O、v) -Z-SO₂-苯基或 w) -Z-SO₂-het';

- 30 芳基'是苯基、萘基或联苯;

het'是含有一(1)至三(3)个杂原子的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不

饱和环, 杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组; 并且包括任意的二环基团, 其中任意上述杂环是与苯环或另一个杂环稠合的;

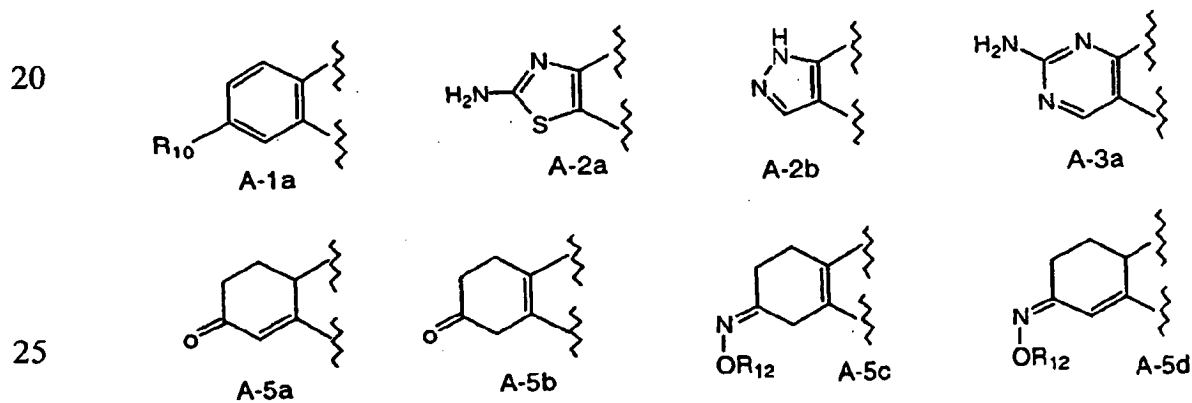
其条件是:

- 1) X-R₁ 不是氢或甲基;
- 5 2) 若 R₉ 和 R₁₀ 是 A 环上的取代基, 则它们不是一-或二-甲氧基;
- 3) 若 R₂ 和 R₃ 一起构成=CHR₁₁ 或=O, 其中 R₁₁ 是-O(C₁-C₆)烷基, 则-X-R₁ 不是(C₁-C₄)烷基;
- 4) 若 R₂ 和 R₃ 一起构成=O, 且 R₉ 是 A 环上的氢; 或者若 R₂ 是羟基, R₃ 是氢, 且 R₉ 是 A 环上的氢, 则 R₁₀ 不是 A 环 2-位上的-O-(C₁-C₆)烷基
- 10 或-O-CH₂-苯基;
- 5) 若 X-R₁ 是(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基或(C₂-C₄)炔基, 则 R₉ 和 R₁₀ 在一起时不是一-羟基或=O, 包括其二醇形式;
- 6) 若 X 不存在, 则 R₁ 不是含有直接与 B 环和 C 环接合处连接的、选自 N、O 或 S 的杂原子的部分。

15 更具体地, 本发明提供:

式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物, 或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 A 环选自下组:



D 是 CR₇、CR₇R₁₆ 或 O;

E 是 C、CR₆ 或 N;

F 是 CR₄、CR₄R₅ 或 O;

30 X 是-CH₂-。

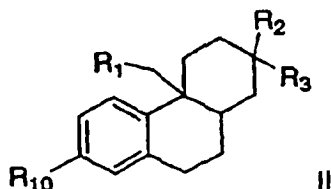
更具体地, 本发明提供:

式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物，或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 D 是 CH₂；E 是 CH；F 是 CH₂；R₈ 是 -H；R₉ 是 C 环上的 -H；m 是 2；R₁₄ 是 -H；R₁₅ 是 -H；A 环是式 A-1a 的部分。

5 更具体地，本发明提供：

式 II 化合物、



10

其异构体、所述化合物或异构体的前体药物，或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R₂ 是 a) -OH 或 b) -O-CH₂-het；

R₃ 是 a) -(C₁-C₆)烷基，被 0 或 1 个下列基团取代：-CF₃、-CN、-(C₃-C₆)
15 环烷基、-苯基或-N₃，b) -C≡C-，被 1 个下列基团取代：-(C₁-C₅)烷基、-Cl、-CF₃、-(C₃-C₆)环烷基、苯基或苄基，c) -CH₂OH，d) -CH₂O(C₁-C₅)烷基，其中 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替，e) -CH₂O(C₂-C₅)烯基，f) -CH₂O(C₂-C₅)炔基，其中 1 个碳原子可以任选地被 1 个氧原子代替，g) -CH₂OR_y，h) -CN 或 i) -CF₃；

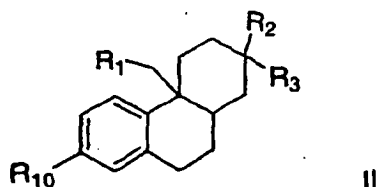
20 R_y 是 a) -(C₁-C₃)烷基-CF₃、b) -(C₃-C₆)环烷基、c) -苯基或 d) -苄基；或者 R₂ 和 R₃ 一起构成 a) -1,3-二氧杂环戊-4-基或 b) =NOR₁₁；

R₁₁ 是 a) -H、b) -(C₁-C₅)烷基、c) -(C₃-C₆)环烷基、d) -苯基或 e) -苄基。

另外，更具体地，本发明提供：

式 II 化合物、

25



30 其异构体、所述化合物或异构体的前体药物，或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R₁ 是 a) -(C₁-C₄)烷基，b) -(C₂-C₄)烯基，c) -苯基，被 0 或 1 个

下列基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z}-\text{het}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}_{12}-\text{SO}_2-\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{SO}_2-\text{het}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或 $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基, d) $-\text{O}-$ 苯基, 被 0 或 1 个下列基团取代: $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, 或 e) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 苯基, 其中苯基被 0 或 1 个下列基团取代: $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;
5 每次出现的 Z 独立地是 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基;

R_{10} 是 a) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_1-\text{C}_5)$ 烷基、b) $-\text{CN}$ 、c) $-\text{OH}$ 、d) $-\text{het}$ 、e) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、f) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}-\text{het}$ 、h) $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基- het 、i) $-\text{O}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、j) $-\text{O}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基- het 或 k) $-\text{O}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-$
10 $\text{NH}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基- $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

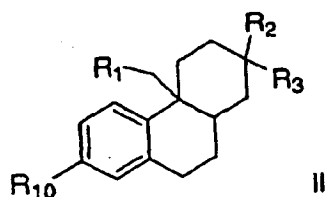
R_{12} 和 R_{13} 独立地是 a) $-\text{H}$ 或 b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基;

或者 R_{12} 和 R_{13} 与 N 一起构成 het.

进而更具体地, 本发明提供:

式 II 化合物、

15



其异构体、所述化合物或异构体的前体药物, 或者所述化合物、异
20 构体或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 R_1 是 a) $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 烷基、b) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 c) $-\text{苯基}$;

R_2 是 $-\text{OH}$;

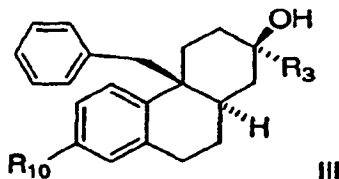
R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、b) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 、
d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基或 f) $-\text{CF}_3$;

25 R_{10} 是 $-\text{OH}$ 。

最具体地, 本发明提供:

式 III 化合物、

30



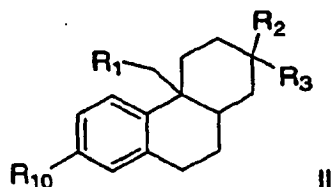
其前体药物或者所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R_3 和 R_{10} 是如刚才所定义的。

另外更具体地，本发明提供：

5

式 II 化合物、



10

其异构体、所述化合物或异构体的前体药物或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R_1 是 a) $-(C_2-C_4)$ 烷基、b) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 c) 苯基；

R_2 是 $-\text{OH}$ ；

R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_5)$ 烷基、b) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 、

15

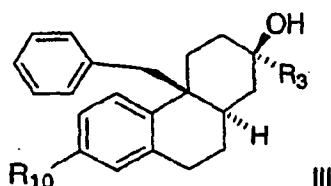
d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-\text{CH}_2\text{O}(C_1-C_3)$ 烷基或 f) $-\text{CF}_3$ ；

R_{10} 是 $-\text{CN}$ 。

最具体地，本发明提供：

式 III 化合物、

20



其前体药物、所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R_3 和 R_{10} 是如刚才所定义的。优选地，提供其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$

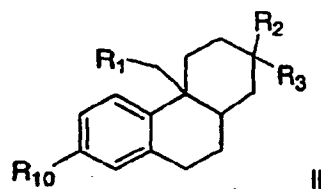
25

且 R_{10} 是 $-\text{CN}$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{CN}$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{CF}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{CN}$ 的式 III 化合物；和其中 R_3 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{CN}$ 的式 III 化合物；及其药学上可接受的盐。

另外，本发明更具体地提供：

式 II 化合物、

30



其异构体、所述化合物或异构体的前体药物或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

5 其中 R_1 是 a) $-(C_2-C_4)$ 烷基、b) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 c) $-\text{苯基}$ ；

R_2 是 $-\text{OH}$ ；

R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-\text{CH}_2\text{O}(C_1-C_3)$ 烷基或 f) $-\text{CF}_3$ ；

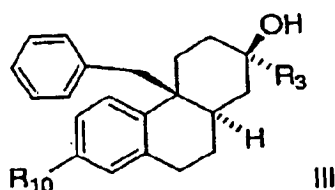
R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}-\text{het}$ ，其中 het 选自由 a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基组成的组；

Z 是 $-(C_0-C_2)$ 烷基。

最具体地，本发明提供：

式 III 化合物、

15



III

其前体药物或者所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐；

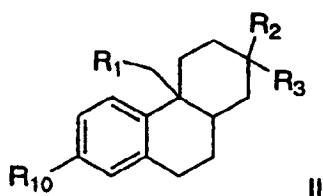
20 其中 R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、e) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 或 f) $-\text{CF}_3$ ；

R_{10} 是刚才所定义的。优选地，提供如下述的 III 化合物或其药学上可接受的盐：其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(4\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(3\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(2\text{-吡嗪基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-甲基-3-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-甲基-3-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-甲基-3-吡啶基})$ 的式 III 化合物；其中 R_3 是 $-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-$

甲基-3-吡啶基)的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(3\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物; 和其中 R_3 是 $-\text{CF}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-甲基-3-吡啶基})$ 的式 III 化合物。

另外, 本发明更具体地提供:

5 式 II 化合物、



10

其异构体、所述化合物或异构体的前体药物或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 R_1 是 a) $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 烷基、b) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 或 c) 苯基;

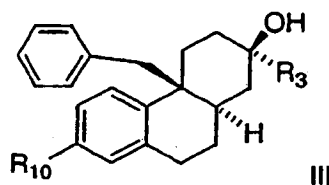
R_2 是 $-\text{OH}$;

15 R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、b) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基或 f) $-\text{CF}_3$;

R_{10} 是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基-het, 其中 het 选自由 a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基组成的组。

最具体地, 本发明提供:

20 式 III 化合物、



25 其前体药物或者所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、e) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 或 f) $-\text{CF}_3$;

R_{10} 是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基-het, 其中 het 选自由 a) 2-吡啶基、b) 3-吡啶基、c) 4-吡啶基、d) 2-甲基-3-吡啶基和 e) 吡嗪基组成的组。优选地, 提供如

30 下式 III 化合物及其药学上可接受的盐: 其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{O}-\text{CH}_2-(4\text{-吡啶基})$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{O}-\text{CH}_2-$

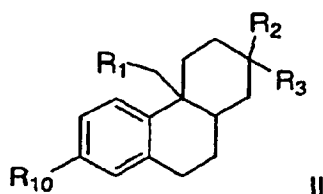
(2-吡啶基)的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-CH_2-(3-吡啶基)$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CF_3$ 且 R_{10} 是 $-O-CH_2-(2-甲基-3-吡啶基)$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CF_3$ 且 R_{10} 是 $-O-CH_2-(2-吡啶基)$ 的式 III 化合物; 和其中 R_3 是 $-CF_3$ 且 R_{10} 是 $-O-CH_2-(2-甲基-3-吡啶基)$ 的式

5 III 化合物。

另外, 本发明更具体地提供:

式 II 化合物、

10



其异构体、所述化合物或异构体的前体药物或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

15 其中 R_1 是 a) $-(C_2-C_4)$ 烷基、b) $-CH_2-CH=CH_2$ 或 c) 苯基;

R_2 是 $-OH$;

R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基、b) $-C\equiv C-CH_3$ 、c) $-C\equiv C-Cl$ 、d) $-C\equiv C-CF_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-CH_2O(C_1-C_3)$ 烷基或 f) $-CF_3$;

R_{10} 是 a) $-O-Z-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基- $N((C_1-C_2)$ 烷基) $_2$ 、b) $-O-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ 或 c) $-O-Z-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基-het, 其中 het 选自由 1) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、2) 嘧啶基、3) 吡嗪基、4) 吗啉基、5) 吡咯烷基、6) 咪唑基和 7) 噁二唑基组成的组;

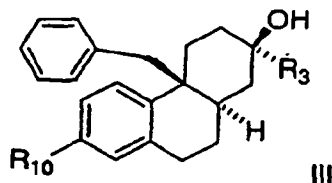
R_{12} 和 R_{13} 独立地是 a) $-H$ 或 b) $-(C_1-C_2)$ 烷基; 或者 R_{12} 和 R_{13} 与 N 一起构成吡咯烷基;

25 Z 是 $-(C_0-C_1)$ 烷基。

最具体地, 本发明提供:

式 III 化合物、

30



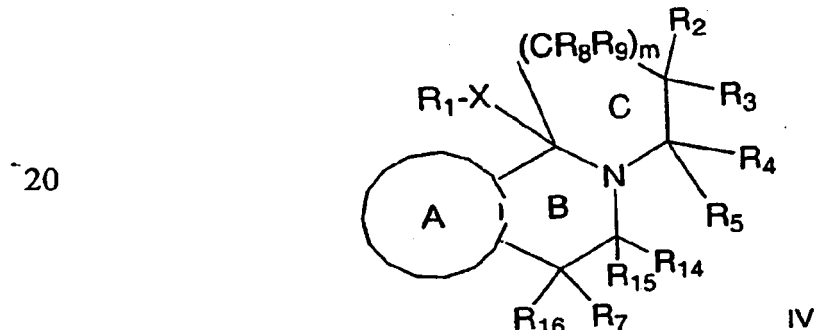
其前体药物或者所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$;

- 5 R_{10} 是 a) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基- $N((C_1-C_2)$ 烷基) $_2$ 、b) $-O-C(O)-N(CH_3)_2$ 、c) $-O-C(O)-(1-吡咯烷基)$ 或 d) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基-het, 其中 het 选自由 1) 2-吡啶基、2) 3-吡啶基、3) 4-吡啶基、4) 2-甲基-3-吡啶基、5) 吡嗪基、6) 吗啉基、7) 吡咯烷基和 8) 咪唑基组成的组。优选地, 提供其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-C(O)-NH-(CH_2)_2-(1-吡咯烷基)$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-C(O)-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-C(O)-NH-CH_2-2-吡啶基$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-C(O)-NH-CH_2-4-吡啶基$ 的式 III 化合物; 其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是 $-O-C(O)-NH-CH_2-3-吡啶基$ 的式 III 化合物; 和上述化合物的药学上可接受的盐。

15 本发明也提供:

式 IV 化合物、



其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

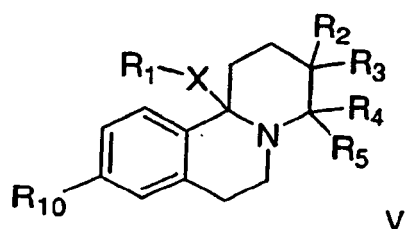
其中各变量是如上式 I 所定义的。

更具体地, 本发明提供式 V 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

其中 R_8 是-H; R_9 是 C 环上的-H; m 是 2; R_7 是-H; R_{14} 是-H; R_{15} 是-H; R_{16} 是-H; A 环是式 A-1a 的部分。

进而更具体地, 本发明提供式 V 化合物、

5



V

其异构体、所述化合物或异构体的前体药物或者所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 X 是 $-\text{CH}_2-$ ；

R_1 是 a) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基, b) $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 烯基, c) -苯基, 被 0 或 1 个下列基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Z-het}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{Z}-\text{NR}_{12}-\text{SO}_2-\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}-\text{SO}_2-\text{het}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或 $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基, d) -O-苯基, 被 0 或 1 个下列基团取代: $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, e) $-\text{CH}=\text{CH}$ -苯基, 其中苯基被 0 或 1 个下列基团取代: $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;

15 每次出现的 Z 独立地是 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基;

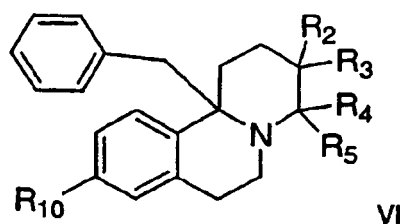
R_4 和 R_5 各自是氢或者一起构成 $=\text{O}$;

R_{10} 是 a) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_1-\text{C}_5)$ 烷基、b) $-\text{CN}$ 、c) $-\text{OH}$ 、d) -het、e) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、f) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z-het}$ 、h) $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基-het、i) $-\text{O}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 或 j) $-\text{O}-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ 烷基-het;

20 每次出现的 R_{12} 和 R_{13} 独立地是 a) $-\text{H}$ 或 b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基。

最具体地, 本发明提供式 VI 化合物、

25



VI

其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

30 其中 R_2 是 a) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、b) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 d) $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 或 d) $-\text{CF}_3$;

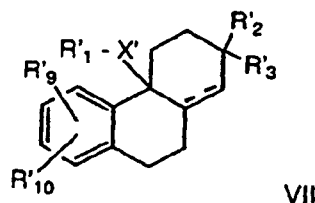
R_4 和 R_5 各自是氢或者一起构成=O;

R_{10} 是 a) -OH、b) -O-(C₀-C₃)烷基-苯基或 c) -O-(C₀-C₃)烷基-het, 其中 het 选自由 a) 2-吡啶基(2-pyridinyl)、b) 3-吡啶基、c) 4-吡啶基、d) 2-甲基-3-吡啶基和 e) 吡嗪基组成的组。

5 本发明也提供:

式 VII 化合物

10



及其异构体;

其中 - - - 是任选的键;

X' 是 -CH₂-;

15 R'_1 是被 0、1 或 2 个 R'_x 取代的苯基;

R'_2 是 -OH;

R'_3 是 a) 被 0 或 1 个 R'_y 取代的 -(C₁-C₆)烷基或 b) 被 0 或 1 个 R'_y 取代的 -(C₂-C₆)炔基;

R'_y 是 -CF₃;

20 或者 R'_2 和 R'_3 一起构成=O;

R'_9 是 -H;

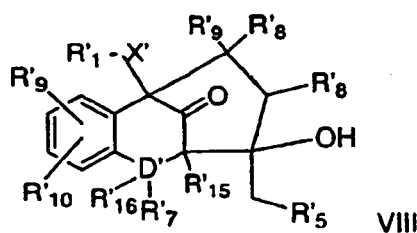
R'_{10} 是 a) -卤素、b) -C(O)OH、c) -C(O)O(C₁-C₆)烷基、d) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃、e) -CN、f) -OH 或 g) -O-(C₁-C₃)烷基;

25 R'_x 是 a) -卤素、b) -OH、c) -(C₁-C₆)烷基、d) -CN、e) -CF₃、f) -(C₀-C₆)烷基-NR'₂R'₁₃、g) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃、h) -NR'₁₂-SO₂R'₁₃、i) -NR'₁₂-C(O)-R'₁₃、j) -SO₂R'₁₂ 或 k) -SO₂-NR'₁₂R'₁₃;

每次出现的 R'_{12} 和 R'_{13} 各自独立地是 a) -H 或 b) -(C₁-C₆)烷基。更具体地, 本发明提供化合物 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-溴-4a-(苯甲基)-(S)-。

30 本发明也提供:

式 VIII 化合物



5

及其异构体;

其中 D'是 C;

X'是 -CH₂-;

R'₁ 是被 0 至 2 个 R'_x 取代的苯基;

- 10 每次出现的 R'₅、R'₇、R'₈、R'₉、R'₁₅ 和 R'₁₆ 独立地是 a) -H、b) -O-(C₁-C₆) 烷基、c) -(C₁-C₆) 烷基或 d) 卤素;

- R'₁₀ 是 a) -卤素、b) -CN、c) -OH、d) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃、e) -C(O)-NR'₁₂-Z'-het, 其中 het 被 0 或 1 个 R'_x 取代, f) -C(O)-NR'₁₂-Z'-芳基, 其中芳基被 0 或 1 个 R'_x 取代, g) -O-(C₀-C₆) 烷基-het, 其中 het 被 0 或 1 个 R'_x 取代, 或 h) -O-(C₀-C₆) 烷基-芳基, 其中芳基被 0 或 1 个 R'_x 取代;

- 15 Z'是 a) -(C₀-C₆) 烷基、b) -(C₂-C₆) 烯基或 c) -(C₂-C₆) 炔基;

- R'_x 是 a) -卤素、b) -OH、c) -(C₁-C₆) 烷基、d) -CN、e) -CF₃、f) -(C₀-C₆) 烷基-NR'₁₂R'₁₃、g) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃、h) -NR'₁₂-SO₂R'₁₃、i) -NR'₁₂-C(O)-R'₁₃、j) -SO₂R'₁₂ 或 k) -SO₂-NR'₁₂R'₁₃;

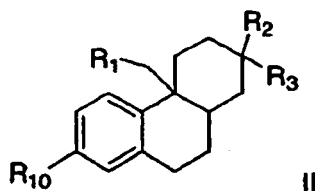
- 20 每次出现的 R'₁₂ 和 R'₁₃ 各自独立地是 a) -H 或 b) -(C₁-C₆) 烷基;

芳基是苯基;

- het 是含有一(1)至三(3)个杂原子的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不饱和环, 杂原子独立地选自由氮、氧和硫组成的组。更具体地, 本发明提供化合物 1(R)-苄基-6-甲氧基-1-(S)-(3-氧代-丁基)-3,4-二氢-1H-萘-2-酮。

25

另外, 本发明提供式 II 化合物



30

异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

其中 R_1 是-苯基；

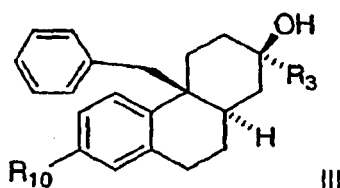
R_2 是-OH；

- 5 R_3 是 a) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、b) $-C\equiv C-CH_3$ 、c) $-C\equiv C-Cl$ 、d) $-C\equiv C-CF_3$ 、e) 被 0 或 1 个 CF_3 取代的 $-CH_2O(C_1-C_3)$ 烷基或 f) $-CF_3$ ；

R_{10} 是-OH、-CN、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基。

更具体地，本发明提供式 III 化合物

10



前体药物或者所述化合物或前体药物的药学上可接受的盐；

- 15 其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$ ；且

- R_{10} 是如刚才所定义的。最具体地，提供其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是-OH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是-CN 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-C\equiv C-CH_3$ 且 R_{10} 是-COOH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CH_3$ 且 R_{10} 是-OH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CH_3$ 且 R_{10} 是-CN 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CH_3$ 且 R_{10} 是-COOH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CF_3$ 且 R_{10} 是-OH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CF_3$ 且 R_{10} 是-CN 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-(CH_2)_2-CF_3$ 且 R_{10} 是-COOH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-CH_3$ 且 R_{10} 是-OH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-CH_3$ 且 R_{10} 是-CN 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-CH_3$ 且 R_{10} 是-COOH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-CF_3$ 且 R_{10} 是-OH 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；其中 R_3 是 $-CF_3$ 且 R_{10} 是-CN 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐；或其中 R_3
- 20
- 25
- 30

是 $-\text{CF}_3$ 且 R_{10} 是 $-\text{COOH}$ 的式 III 化合物或其药学上可接受的盐。

本发明提供治疗哺乳动物肥胖的方法，包括将治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。更具体地，

5 本发明提供这样的方法，其中该哺乳动物是女人或男人。

本发明也提供药物组合物，包含治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

10 本发明也提供用于肥胖治疗的药物组合物，包含肥胖治疗量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明也提供药物联合组合物，包含：治疗有效量的组合物，它包含：

15 第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

第二种化合物，所述第二种化合物是 β_3 激动剂、拟甲状腺剂(thromimetic agent)、饮食行为调节剂或 NPY 拮抗剂；和

20 药物载体、赋形剂或稀释剂。更具体地，提供这样的组合物，其中该第二种化合物是奥利司他(orlistat)或西布曲明(sibutramine)。

另外，本发明提供治疗肥胖的方法，包括将

25 一定量的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；

第二种化合物，所述第二种化合物是 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、饮食行为调节剂或 NPY 拮抗剂；

30 对需要接受治疗的哺乳动物给药；其中第一种与第二种化合物的量产生治疗作用。更具体地，提供这样的方法，其中该第二种化合物是奥利司他或西布曲明。

本发明也提供试剂盒，包含：

a)第一种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第一单元剂型,所述第一种化合物是式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

5 b)第二种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第二单元剂型,所述第二种化合物是 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、饮食行为调节剂或NPY拮抗剂;和

c)含有所述第一与第二剂型的容器;其中所述第一种与第二种化合物的量产生治疗作用。

10 另外,本发明提供诱导哺乳动物重量减轻的方法,包括将治疗有效量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。本发明也提供诱导重量减轻的药物组合物,包含重量减轻治疗量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体、赋形剂或

15 稀释剂。

本发明的另一方面提供治疗哺乳动物糖尿病的方法,包括将治疗有效量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。

20 本发明也提供用于糖尿病治疗的药物组合物,包含糖尿病治疗量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

另外,本发明也提供药物联合组合物,包含:治疗有效量的组合物,它包含:

25 第一种化合物,所述第一种化合物是式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

30 第二种化合物,所述第二种化合物是醛糖还原酶抑制剂(aldose reductase inhibitor)、糖原磷酸化酶抑制剂(glycogen phosphorylase inhibitor)、山梨醇脱氢酶抑制剂(sorbitol dehydrogenase inhibitor)、胰岛素(insulin)、曲格列酮(troglitazone)、磺酰脲(sulfonylureas)、格列吡嗪

(glipizide)、格列本脲(glyburide)或氯磺丙脲(chlorpropamide); 和

药物载体、赋形剂或稀释剂。更具体地, 本发明提供这样的药物联合组合物, 其中该醛糖还原酶抑制剂是 1-二氮杂萘乙酸(phthalazineacetic acid)、3,4-二氢-4-氧代-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噻唑基]甲基]-或其药学上可接受的盐。

5 本发明也提供治疗肥胖的方法, 包括将一定量的第一种化合物, 所述第一种化合物是式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

10 第二种化合物, 所述第二种化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、胰岛素、曲格列酮、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲;

对需要接受治疗的哺乳动物给药; 其中第一种与第二种化合物的量产生治疗作用。

15 另一方面, 本发明提供药物联合组合物, 包含:

治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

选自下组的化合物: 糖皮质激素受体激动剂、拟胆碱药、抗帕金森药、抗焦虑药、抗抑郁药和抗精神病药; 和

20 药物载体、赋形剂或稀释剂。更具体地, 提供这样的组合物, 其中该抗帕金森药选自由 L-多巴、溴隐亭(bromocriptine)和司来吉兰(selegiline)组成的组。更具体地, 提供这样的组合物, 其中该抗焦虑药选自由苯并二氮杂革、安定(valium)和利眠宁(librium)组成的组。更具体地, 提供这样的组合物, 其中该抗抑郁药选自由地昔帕明(desipramine)、盐酸舍曲林(sertraline hydrochloride)和盐酸氟西汀(flouxetine hydrochloride)组成的组。更具体地, 本发明提供这样的组合物, 其中该抗精神病药选自由氟哌啶醇(haloperidol)和氯氮平(clozapine)组成的组。

本发明也提供试剂盒, 包含:

30 a)第一种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第一单元剂型, 所述第一种化合物是式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;

b)第二种化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的第二单元剂型,所述第二种化合物选自由糖皮质激素受体激动剂、拟胆碱药、抗帕金森药、抗焦虑药、抗抑郁药和抗精神病药组成的组;和

5 c)用于含有所述第一和第二单元剂型的容器,其中所述第一种与第二种化合物的量产生治疗作用。更具体地提供这样的试剂盒,其中该抗帕金森药选自由L-多巴、溴隐亭和司来吉兰组成的组。更具体地提供这样的试剂盒,其中该抗焦虑药选自由苯并二氮杂革、安定和利眠宁组成的组。更具体地提供这样的试剂盒,其中该抗抑郁药选自由地昔帕明、盐酸舍曲林和盐酸氟西汀组成的组。更具体地提供这样的试剂盒,其中该
10 抗精神病药选自由氟哌啶醇和氯氮平组成的组。

另一方面,本发明提供治疗哺乳动物焦虑的方法,包括将治疗有效量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。本发明也提供用于焦虑治疗的药物组合物,包含焦虑治疗量的式I化合物、
15 其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

另一方面,本发明提供治疗哺乳动物抑郁的方法,包括将治疗有效量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。本发明也提供用于抑郁治疗的药物组合物,包含抑郁治疗量的式I化合物、
20 其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

另一方面,本发明提供治疗哺乳动物神经变性(neurodegeneration)的方法,包括将治疗有效量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。本发明也提供用于神经变性治疗的药物组合物,包含神经变性治疗量的式I化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体
25 药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。
30

在其他方面，本发明提供下列方法：影响糖皮质激素受体活性的方法，包括将治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对需要的哺乳动物给药；调制由糖皮质激素受体介导的过程的方法，包括将

5 治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对需要的哺乳动物给药；治疗需要糖皮质激素受体疗法的哺乳动物的方法，包括将治疗有效量的糖皮质激素受体调制剂式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的

10 盐对所述哺乳动物给药。

另一方面，本发明提供治疗哺乳动物炎性疾病的方法，包括将治疗有效量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐对所述哺乳动物给药。更具体地，提供这样的方法，其中该哺乳动物是女人或男人。

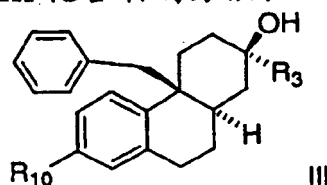
15 本发明也提供用于炎性疾病治疗的药物组合物，包含炎症治疗量的式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

另一方面，本发明提供哺乳动物炎性疾病的治疗方法，包括：将治疗有效量的糖皮质激素受体调制剂和糖皮质激素受体激动剂对所述哺乳

20 动物给药。更具体地，提供这样的方法，进一步包括减少所述治疗的不良副作用。本发明也提供这样的方法，其中该炎性疾病选自由关节炎、气喘、鼻炎和免疫调制组成的组。更具体地，提供这样的方法，其中该糖皮质激素受体调制剂是式 I 化合物、其异构体、所述化合物或异构体的前体药物、或所述化合物、异构体或前体药物的药学上可接受的盐。更

25 具体地，本发明也提供这样的方法，其中该糖皮质激素受体激动剂是选自下组的化合物：泼尼松、泼尼立定、泼尼松龙、可的松、地塞米松和氢化可的松。

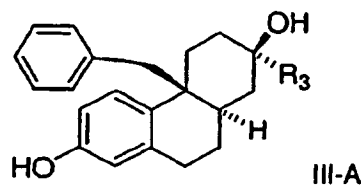
本发明也提供制备式 III 化合物的方法，



其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、
e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$; R_{10} 是 $-O-CH_2-het$, 其中 het 是被 0 或 1 个甲基取代
5 的吡啶基;

该方法包括在室温至 $200^\circ C$ 下、在非质子溶剂中, 使式 III-A 化合物

10

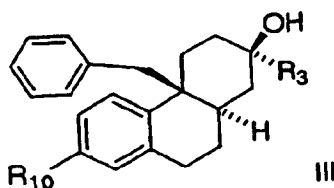


III-A

其中 R_3 是如上所定义的, 与碱反应; 然后与式 $R_{10}-X_1$ 化合物反应,
其中 R_{10} 是如上所定义的, $-X_1$ 是卤素、甲磺酸或甲苯磺酸。更具体地,
本发明提供这样的方法, 其中该碱是 NaH 、叔丁醇盐或 Et_3N ; 溶剂是 DMF
15 或 THF。

本发明还提供制备式 III 化合物的方法,

20

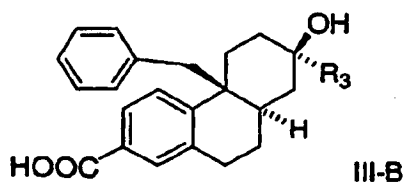


III

其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、
e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$; R_{10} 是 $-C(O)-NH-Z-het$, 其中 het 是选自下组的基团:
a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁
25 二唑基; Z 是 $-(C_0-C_1)$ 烷基;

该方法包括在 $0^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 、在非质子溶剂中, 使式 III-B 化合物

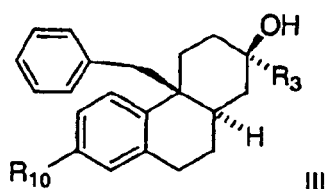
30



III-B

其中 R_3 是如上所定义的, 与偶联剂和式 $\text{NH}_2\text{-Z-het}$ 化合物或其盐反应, 其中 -Z 和 -het 是如上所定义的。更具体地, 本发明提供这样的方法, 其中该偶联剂选自由 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)和水合羟基苯并三唑(HOBt)组成的组。

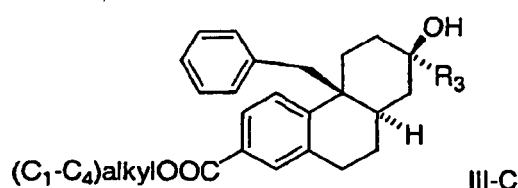
5 另外, 本发明还提供制备式 III 化合物的方法,



10

其中 R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2\text{-CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ 、e) $-\text{C}\equiv\text{C-Cl}$ 或 f) $-\text{CF}_3$; R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-Z-het}$, 其中 het 是选自下组的基团: a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基; Z 是 $-(\text{C}_0\text{-C}_1)$ 烷基;

15 该方法包括在 0°C 至 40°C 、在溶剂中, 使式 III-C 化合物

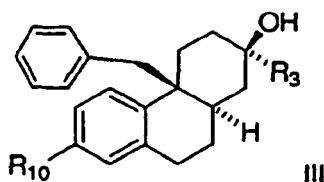


20

其中 R_3 是如上所定义的, 与三 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-铝化合物和式 $\text{NH}_2\text{-Z-het}$ 化合物反应, 其中 -Z 和 -het 是如上所定义的。更具体地, 本发明提供这样的方法, 其中该三 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-铝化合物是 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, 溶剂是二氯甲烷。

进而, 本发明还提供制备式 III 化合物的方法,

25



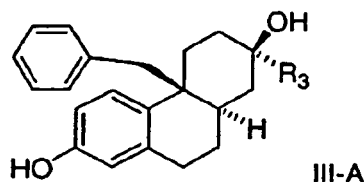
30

其中 R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2\text{-CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$ 、e) $-\text{C}\equiv\text{C-Cl}$ 或 f) $-\text{CF}_3$; R_{10} 是 a) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、b) $-\text{O-C}(\text{O})\text{-(1-吡咯烷基)}$

或 c) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)$ 烷基-het, 其中 het 选自 1) 2-吡啶基、2) 3-吡啶基、3) 4-吡啶基、4) 2-甲基-3-吡啶基、5) 吡嗪基、6) 吗啉基、7) 吡咯烷基和 8) 咪唑基组成的组;

该方法包括在非质子溶剂中, 使式 III-A 化合物

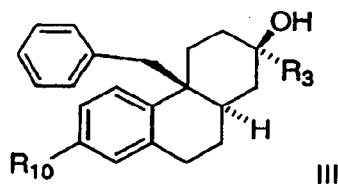
5



10 其中 R_3 是如上所定义的, 与光气或三光气反应, 然后在 0°C 至室温下, 与选自下组的化合物反应: $NH(CH_3)_2$ 、1-吡咯烷基和 $NH_2-(C_0-C_3)$ 烷基-het, 其中 het 是如上所定义的。更具体地, 本发明提供这样的方法, 其中该溶剂是甲苯。

另外, 本发明提供制备式 III 化合物的方法,

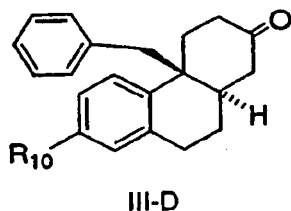
15



20 其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$; R_{10} 是 $-O-(C_1-C_2)$ 烷基-het, 其中 het 是被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基;

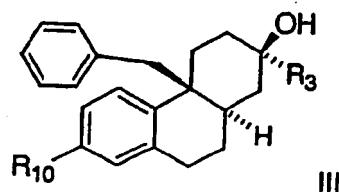
该方法包括在 -78°C 至室温下、在非质子溶剂中, 使式 III-D 化合物

25



30 其中 R_{10} 是如上所定义的, 与 R_3 -金属反应, 后者选自 R_3Li 、 R_3MgBr 和 R_3MgCl 组成的组, 其中 R_3 是如上所定义的。

进而, 本发明提供制备式 III 化合物的方法,

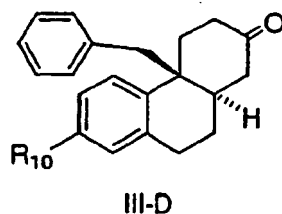


5

其中 R_3 是 $-\text{CF}_3$; R_{10} 是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基-het, 其中 het 是被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基;

该方法包括 a) 在质子溶剂中、在叔丁基氟化铵或氟化铯的存在下, 使式 III-D 化合物

10

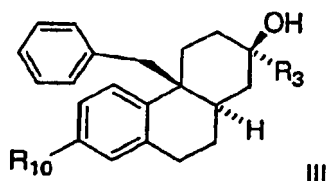


15

其中 R_{10} 是如上所定义的, 与三甲基甲硅烷基- CF_3 反应; 和 b) 用叔丁基氟化铵或盐酸水解所得中间体。

本发明也提供制备式 III 化合物的方法,

20

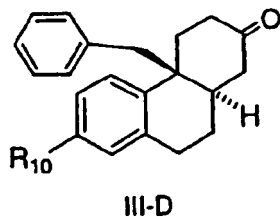


其中 R_3 是 a) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}_3$ 、b) $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ 、c) $-\text{CH}_3$ 、d) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、e) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ 或 f) $-\text{CF}_3$; R_{10} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Z}-\text{het}$, 其中 het 选自由 a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基组成的组; 每次出现的 Z 独立地是 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 烷基;

25

该方法包括在 -78°C 至室温下、在非质子溶剂中, 使式 III-D 化合物

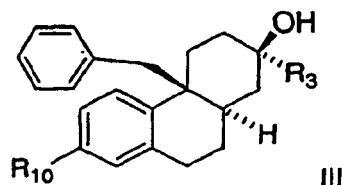
30



其中 R_{10} 是如上所定义的, 与 R_3 -金属反应, 后者选自由 R_3Li 、 R_3MgBr 和 R_3MgCl 组成的组, 其中 R_3 是如上所定义的。

最后, 本发明提供制备式 III 化合物的方法,

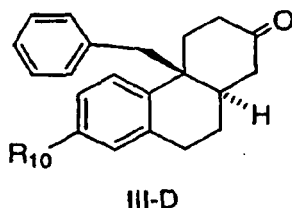
5



10 其中 R_3 是 a) $-(CH_2)_2-CF_3$ 、b) $-(CH_2)_2-CH_3$ 、c) $-CH_3$ 、d) $-C\equiv C-CH_3$ 、e) $-C\equiv C-Cl$ 或 f) $-CF_3$; R_{10} 是 $-C(O)-NH-Z-het$, 其中 het 选自由 a) 被 0 或 1 个甲基取代的吡啶基、b) 嘧啶基、c) 吡嗪基、d) 吗啉基和 e) 噁二唑基组成的组; 每次出现的 Z 独立地是 $-(C_0-C_2)$ 烷基;

该方法包括 a) 在质子溶剂中、在叔丁基氟化铵或氟化铯的存在下,

15 使式 III-D 化合物



20

其中 R_{10} 是如上所定义的, 与三甲基甲硅烷基- CF_3 反应; 和 b) 用叔丁基氟化铵或盐酸水解所得中间体。

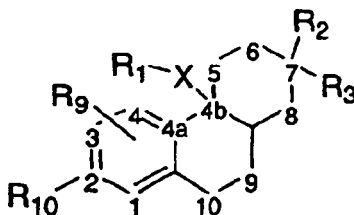
发明详述

25

本发明化合物是按照 IUPAC 或 CAS 命名系统命名的。

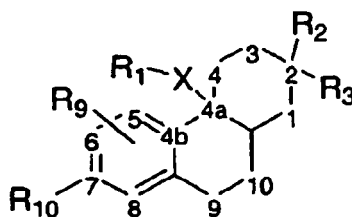
在一种命名本发明化合物的方式中, 环中的碳原子可以如下简化结构所示加以编号:

30



或者, 另一种命名本发明化合物的方式是, 环中的碳原子可以如下简化结构所示加以编号:

5



- 10 各种含烃部分的碳原子数以指明该部分中最小和最大碳原子数的前缀表示, 即前缀 C_i-C_j 表示整数 "i" 至整数 "j" 个 (含) 碳原子的部分。因此, 例如, C_1-C_3 烷基指的是一至三个 (含) 碳原子的烷基, 或甲基、乙基、丙基和异丙基, 及其所有异构形式和直链与支链形式。

一至九个 (含) 碳原子的烷基实例是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基, 及其所有异构形式和直链与支链形式。

二至五个 (含) 碳原子的烯基实例是乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基, 及其所有异构形式和直链与支链形式。

二至五个 (含) 碳原子的炔基实例是乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基, 及其所有异构形式和直链与支链形式。

- 20 术语环烷基、环烯基和环炔基分别指的是烷基、烯基和炔基的环状形式。示范性 (C_3-C_8) 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

术语卤素包括氟、溴、碘和氯。

25 术语芳基指的是任选被取代的六元芳环, 包括多芳环。芳基的实例包括苯基、萘基和联苯。

术语 het 指的是含有 1 至 3 个杂原子的任选被取代的 5-、6-或 7-元饱和、部分饱和或不饱和杂环, 杂原子选自氮、氧和硫组成的组; 包括任意的二环基团, 其中任意上述杂环是与苯环或另一个杂环稠合的; 氮原子可以是被氧化的状态, 得到 N-氧化物的形式; 被 0 至 3 个独立的取代基取代。

30 下列段落描述关于本文一般环说明的示范性环。

示范性五元环是呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2-二硫杂环戊二烯基(dithiolyl)、1,3-二硫杂环戊二烯基、3H-1,2-氧硫杂环戊二烯基(oxathiolyl)、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、3H-1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,3,4-二噁唑基、5H-1,2,5-噁噻唑基和 1,3-氧硫杂环戊二烯基(oxzthiolyl)。

10 示范性六元环是 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,2-二噁烯基(dioxinyl)、1,3-二噁烯基、1,4-二噁烯基、吗啉基、1,4-二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三噻烷基、4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、1,4-噁嗪基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,4-噁嗪基、邻异噁嗪基、对异噁嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,2,6-噁噻嗪基、1,4,2-噁二嗪基和 1,3,5,2-噁二嗪基。

示范性七元环是氮杂萘基、氧杂萘基、硫杂萘基和 1,2,4-二氮杂萘基。

示范性八元环是环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。

20 由独立地、任选地具有一至四个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的两个稠合的部分饱和、完全饱和或完全不饱和五或六元环的组合组成的示范性二环是中氮茛基(indoliziny)、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、二氢吲哚基、环戊并(b)吡啶基、吡喃并(3,4-b)吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并(c)噻吩基、1H-吲唑基、吲哚并噁嗪基(indoxazinyl)、苯并噁唑基、氨基蒽基(anthranilyl)、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基(naphthyridinyl)、蝶啶基、茛基、异茛基、萘基、四氢萘基、十氢萘基、2H-1-苯并吡喃基、吡啶并(3,4-b)吡啶基、吡啶并(3,2-b)吡啶基、吡啶并(4,3-b)吡啶基、2H-1,3-苯并噁嗪基、2H-1,4-苯并噁嗪基、1H-2,3-苯并噁嗪基、4H-3,1-苯并噁嗪基、2H-1,2-苯并噁嗪基和 4H-1,4-苯并噁嗪基。

本文所用的术语“哺乳动物”指的是所有哺乳动物，例如包括灵长目，例如人和猴。本文包括的其他动物实例是兔、狗、猫、牛、山羊、绵羊和马。

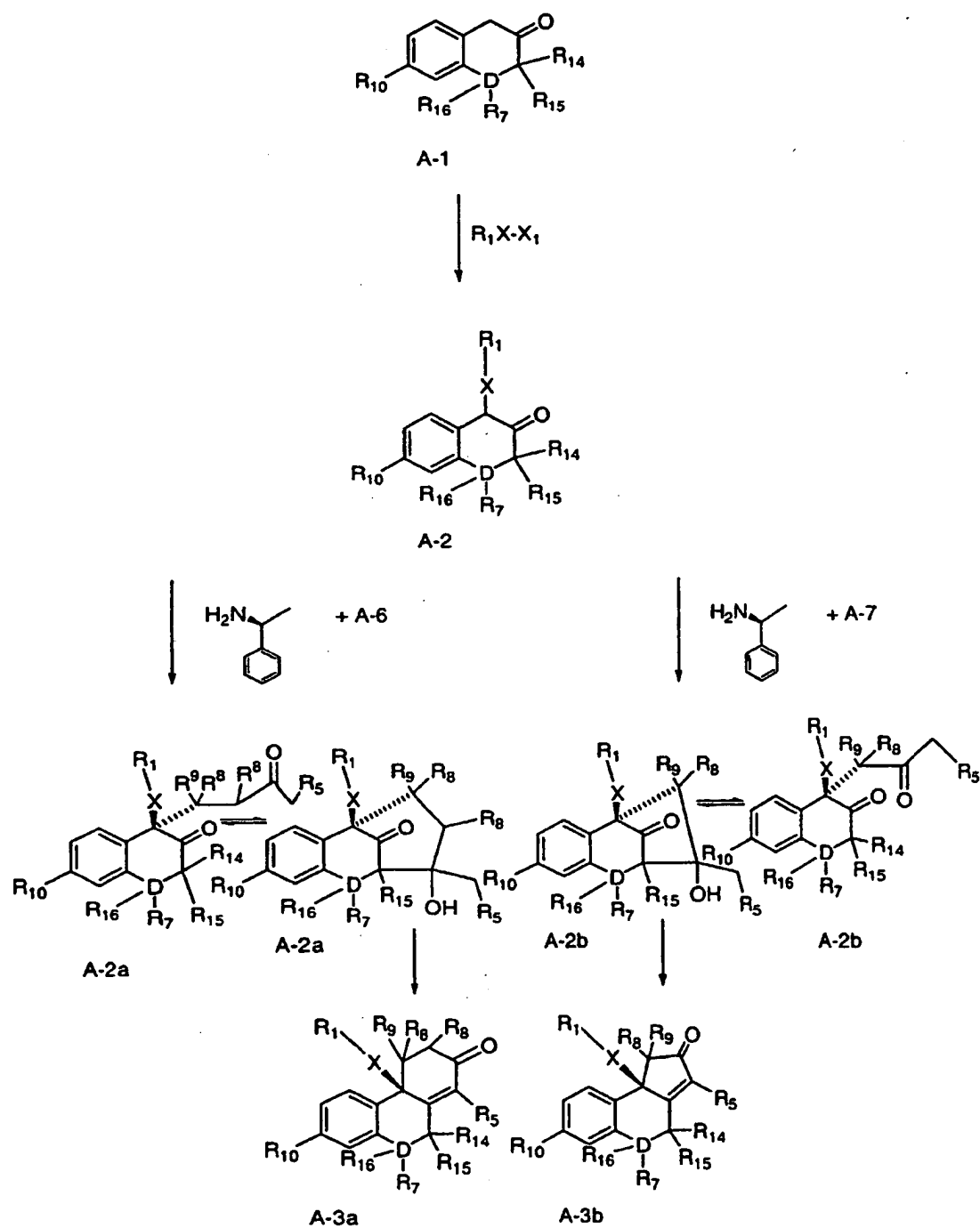
本文所用的术语“治疗”包括预防性和缓和性治疗。

- 5 “药学上可接受的”表示载体、赋形剂、稀释剂和/或盐与制剂的其他成分必须是相容的，并且对其接受者必须是无害的。

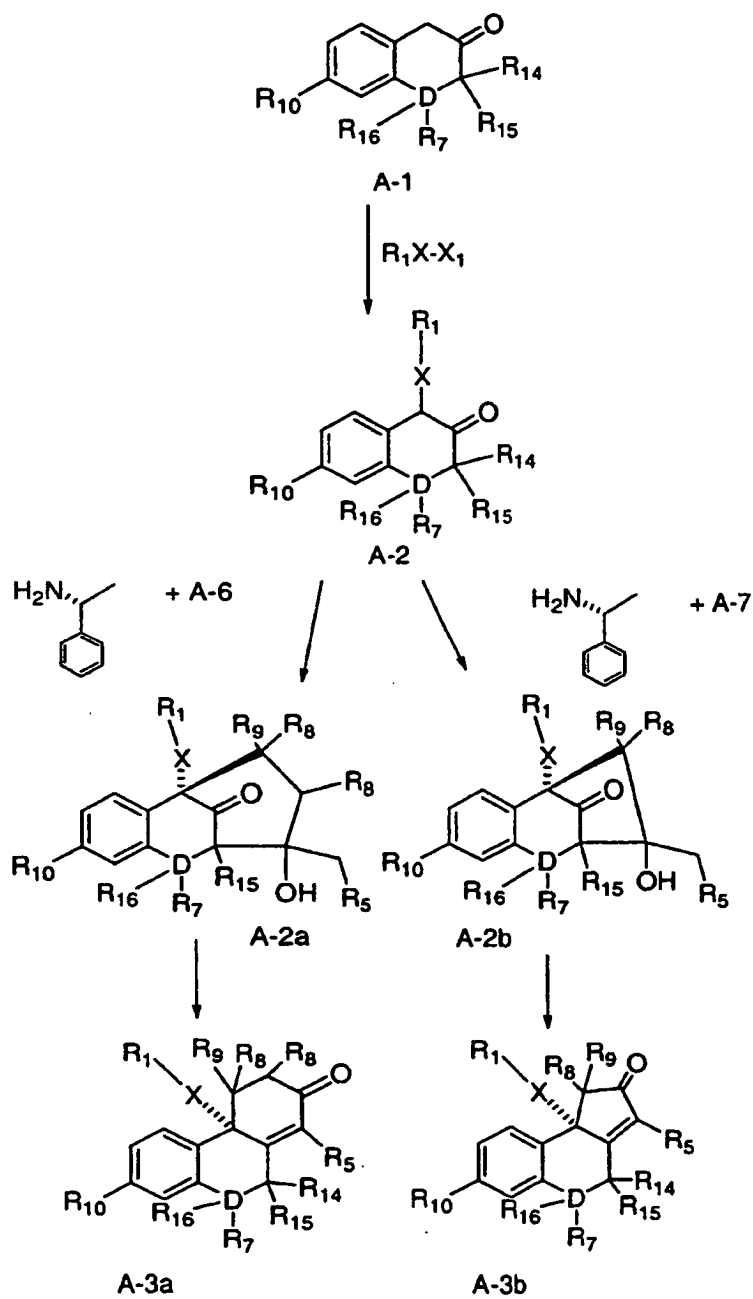
- 术语“前体药物”指的是为药物前体的化合物，它在给药后经由一些化学或生理学过程在体内释放药物（例如前体药物一旦达到生理 pH 或者通过酶反应被转化为所需的药物形式）。示范性前体药物一旦裂解即释放相应的游离酸，而且式 I 化合物的这些可水解的成酯残基包括但不限于具有羧基部分的那些，其中游离的氢被下列基团代替：(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₇)烷酰氧基甲基、具有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)乙基、具有 3 至 6 个碳原子的烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧羰基)氨基甲基、具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-苯并(c)呋喃酮基、4-巴豆内酯基(crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基（例如 β -二甲氨基乙基）、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二-(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、
10 吡咯烷基-或吗啉代-(C₂-C₃)烷基。
15 20

- 本发明的式 I 化合物是根据下述流程、制备例和实施例所述制备的，或者是按照与之类似的方法制备的，根据本文的公开，这些方法是普通技术人员所容易了解和利用的。在每个流程中，R 基团（例如 R₁、R₂等）与上述概述部分的注解相对应。另外，变量 n 被定义为 0 至 6。不过，将为
25 本领域技术人员所理解的是，本文公开的在式 I 化合物所示位置上的其他官能度也包含流程内结构上相似位置的潜在取代基。

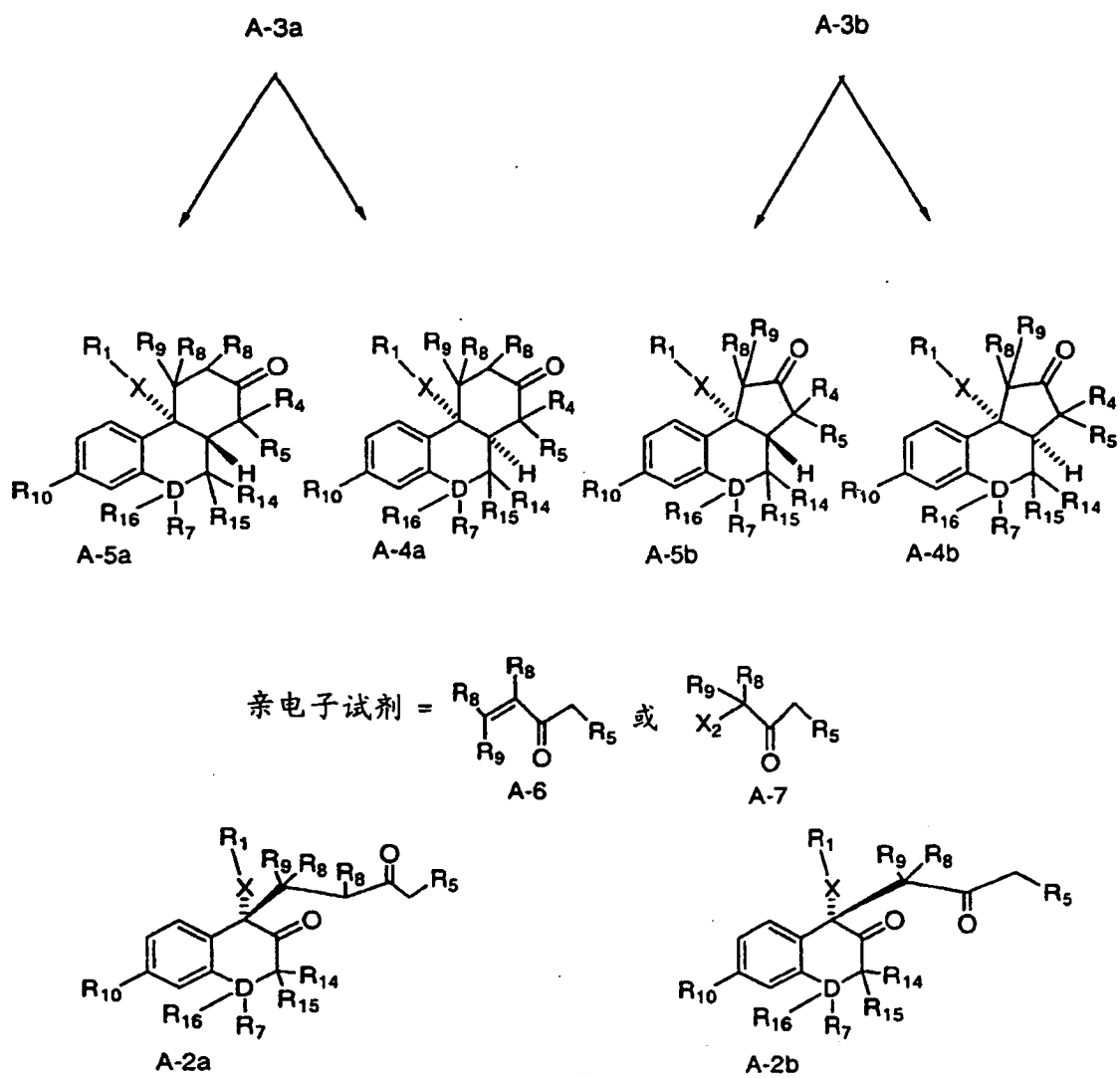
流程 A-1



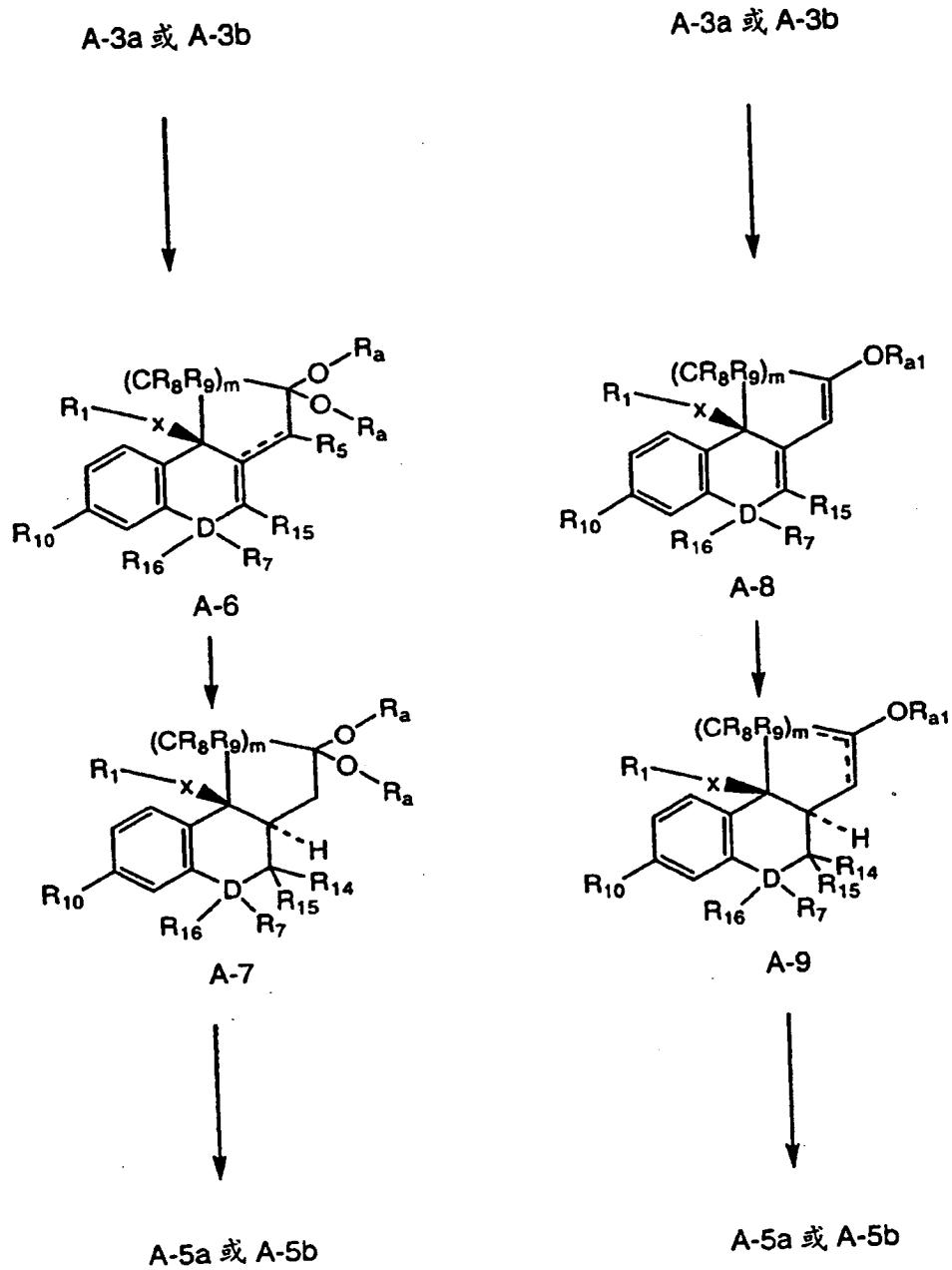
流程 A-2



流程 A-2 续



流程 A-3



流程 A-1、A-2 和 A-3

在非质子溶剂如甲苯、苯、二氯甲烷或二噁烷中，在回流温度下，式 A-1 化合物（如《有机合成(Org. Syn.)》1971, 51, 109-112 所述制备）（其中 D 是亚甲基、取代的碳、氧、硫或任选被保护的氮， R_{10} 是卤素、氢、甲基醚或苄基醚，或者如上文概述部分中所述，其他变量是如上文概述部分中所定义的）与含氮的碱如吡咯烷、哌啶或吗啉反应，然后在二噁烷、甲醇、乙醇、异丙醇、DMF、DMSO 或 THF 中，与式 R_1X-X_1 烷基化试剂反应，其中 R_1X -是(C_2 - C_4)直链烷基或异丙基、叔丁基或苄基，或者如上文概述部分中所述， X_1 是离去基团（参见 Francis A. Carey, Advanced Organic Chemistry, A 部分 5.6 章,实例），得到式 A-2 化合物。典型的烷基化剂是伯型、仲型、苄型或烯丙型卤化物，优选为烷基溴或烷基碘。

或者，在非质子溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)或四氢呋喃(THF)中，将式 A-1 化合物用强碱转化为它的阴离子，强碱如氢化钠、甲醇钠、二异丙基氨基化锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾、叔丁醇钾或其他。该反应在 -78°C 至室温下进行，视所用碱的性质而定。所得阴离子用适当的如前面所定义的式 R_1X-X_1 烷基化剂烷基化，得到式 A-2 化合物。

或者，在溶剂如甲苯、苯、甲醇或乙醇中，式 A-1 化合物与 R_1X-CHO 和一种碱、如吡咯烷或一种酸、如乙酸或盐酸反应。所得中间体然后用钨-碳催化剂或多种其他试剂如氧化铂或铑-氧化铝催化氢化（参见 P. N. Rylander, 《氢化方法(Hydrogenation Methods)》，Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House, 《现代合成反应(Mordern Synthetic Reactions)》，第 1 章, pp. 1-45; John Fried 和 John A. Edwards, 《类固醇化学中的有机反应(Organic Reactions in Steroid Chemistry)》，第 3 章, pp. 111-145），得到式 A-2 化合物。或者，在 -78°C 至室温下，在非质子溶剂如 THF 或二噁烷中，中间体与还原性金属试剂和一种胺反应，金属试剂例如为碱金属（周期表 IA 族）或碱土金属（周期表 IIA 族），包括 Li、Na 或 Ca，胺例如为 NH_3 或乙二胺，得到式 A-2 化合物。

在非质子溶剂如甲苯中，式 A-2 化合物与(R)-(+)- α -甲基苄胺（如流程 A-2 所示）或(S)-(-)- α -甲基苄胺（如流程 A-1 所示）和式 A-6 亲电子

试剂(生成6-元环)或式A-7亲电子试剂(生成5-元环)反应,其中 R_5 、 R_8 和 R_9 是如上文概述部分所定义的, X_2 是离去基团,通常为卤素如溴(参见 Francis A. Carey, Advanced Organic Chemistry, A 部分 5.6 章实例),得到式A-2a(它将生成六元环)和式A-2b(它将生成五元环)的C2-S或
5 C2-R取代的中间体,如流程A-1和A-2所示。这些式A-2a和A-2b的中间体可以是环闭合的或环打开的,如上述流程所述。

或者,在溶剂如甲醇中,式A-2化合物与式A-6亲电子试剂(生成6-元环)或式A-7亲电子试剂(生成5-元环)和一种碱如甲醇钠或KOH反应,得到流程A-1和A-2的式A-2a中间体外消旋混合物(它将生成六元环)或者得到流程A-1和A-2的式A-2b中间体外消旋混合物(它将生成五元环)。该反应也可以直接得到流程A-1和A-2的式A-3a产物外消旋混合物(它具有六元环)或者直接得到流程A-1和A-2的式A-3b产物外消旋混合物(它具有五元环),这些混合物可以通过手性HPLC或其他文献方法加以拆分。
10

在溶剂如甲醇中,所得式A-2a或A-2b中间体与一种碱如甲醇钠或KOH反应,或者在溶剂如甲苯中,与一种酸如对甲苯磺酸反应,分别得到式A-3a或A-3b化合物,其中各变量是如上文概述部分所定义的,其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚或苄基醚,或者是如上文概述部分所述的。
15

或者,式A-3a或A-3b化合物通过其他所报道的成环方法分别从式A-2a或A-2b化合物制备,其中一些方法描述在M. E. Jung, 《四面体》, 1976, 32, pp. 331 中。
20

在-78℃至室温下,在非质子溶剂如二氯甲烷或甲苯中,其中 R_{10} 例如是甲氧基的式A-3a或A-3b化合物与 BBr_3 或 BCl_3 和四丁基碘化铵或二甲基溴化硼反应,得到其中 R_{10} 例如是羟基的式A-3a或A-3b化合物。

或者,其中 R_{10} 例如是甲氧基的式A-3a或A-3b化合物在DMF中与乙硫醇钠反应或者在甲磺酸中与甲硫氨酸反应,得到其中 R_{10} 例如是羟基的式A-3a或A-3b化合物。
25

其中 R_{10} 例如是羟基的式A-3a或A-3b化合物也可以通过其他文献方法加以制备,例如描述在下列文献中的那些:《有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis)》,第二版,T. W. Greene和P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)或《综合有机转化(Comprehensive
30

Organic Transformation)》, R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 501-527.

在包括甲醇、乙醇和 THF 的多种溶剂中, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚或羟基、或者是如上文概述部分所述的式 A-3a 或 A-3b 化合物用
5 钨-碳催化剂或其他试剂、例如氧化铂或铑-氧化铝氢化 (参见 P. N. Rylander, 《氢化方法》, Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House, 《现代合成反应》, 第 1 章, pp. 1-45; John Fried 和 John A. Edwards, 《类固醇化学中的有机反应》, 第 3 章, pp. 111-145), 得到式 A-4a 或 A-4b 或 A-5a 或 A-5b 化合物, 其中各变量是如上文概述部分所述的, 而且
10 其中顺式化合物是主要产物。

在 -78°C 至室温下, 在非质子溶剂如 THF 或二噁烷中, 其中 R_{10} 是氢、甲基醚、羟基、或者是如上文概述部分所述的式 A-3a 或 A-3b 化合物与
还原性金属试剂和一种胺反应, 金属试剂例如为碱金属 (周期表 IA 族) 或碱土金属 (周期表 IIA 族), 包括 Li、Na 或 Ca, 胺例如为 NH_3 或乙二
15 胺, 得到式 A-5a 或 A-5b 或 A-4a 或 A-4b 化合物, 其中各变量是如上文概述部分所述的, 其中反式化合物是主要产物。

或者, 如流程 A-3 所示, 例如, 在非质子溶剂如甲苯或苯中, 其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚、羟基、羧基、或者是如上文概述部分所述的流
程 A-1 中的式 A-3a 或 A-3b 化合物与一种醇或二醇如甲醇或乙二醇和一
20 种强酸如对甲苯磺酸反应, 生成式 A-6 的酮缩醇中间体, 其中 m 是一或二, R_a 是低级烷基, 或者其中 R_a 与两个氧原子一起构成例如 1,3-二氧杂环戊烷, 其中其他变量如上文概述部分所定义。或者, 该酮缩醇中间体可以通过其他文献方法加以制备, 例如《有机合成中的保护基团》, 第二
版 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991) 所述的那
25 些。在室温至 100°C 下, 在 15-2000psi (为约 1 至约 133atm) H_2 下, 在溶剂如甲苯中, 将酮缩醇中间体用 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -碳或其他试剂如氧化铂或铑-氧化铝氢化 (参见 P. N. Rylander, 《氢化方法》, Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House, 《现代合成反应》, 第 1 章, pp. 1-45; John Fried 和 John A. Edwards, 《类固醇化学中的有机反应》, 第 3 章, pp. 111-145)。然
30 后在丙酮中将所得式 A-7 中间体与一种酸如对甲苯磺酸反应, 或者用各种文献方法反应, 例如《有机合成中的保护基团》, 第二版 T. W. Greene

和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)所述的那些, 得到流程 A-1 中的式 A-5a 化合物或流程 A-1 中的式 A-5b 化合物, 其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚、羟基、或者是如上文概述部分所述的, 其他变量如上文概述部分所定义。这些化合物的对应立体异构体通过类似于上述的操作加以制备。

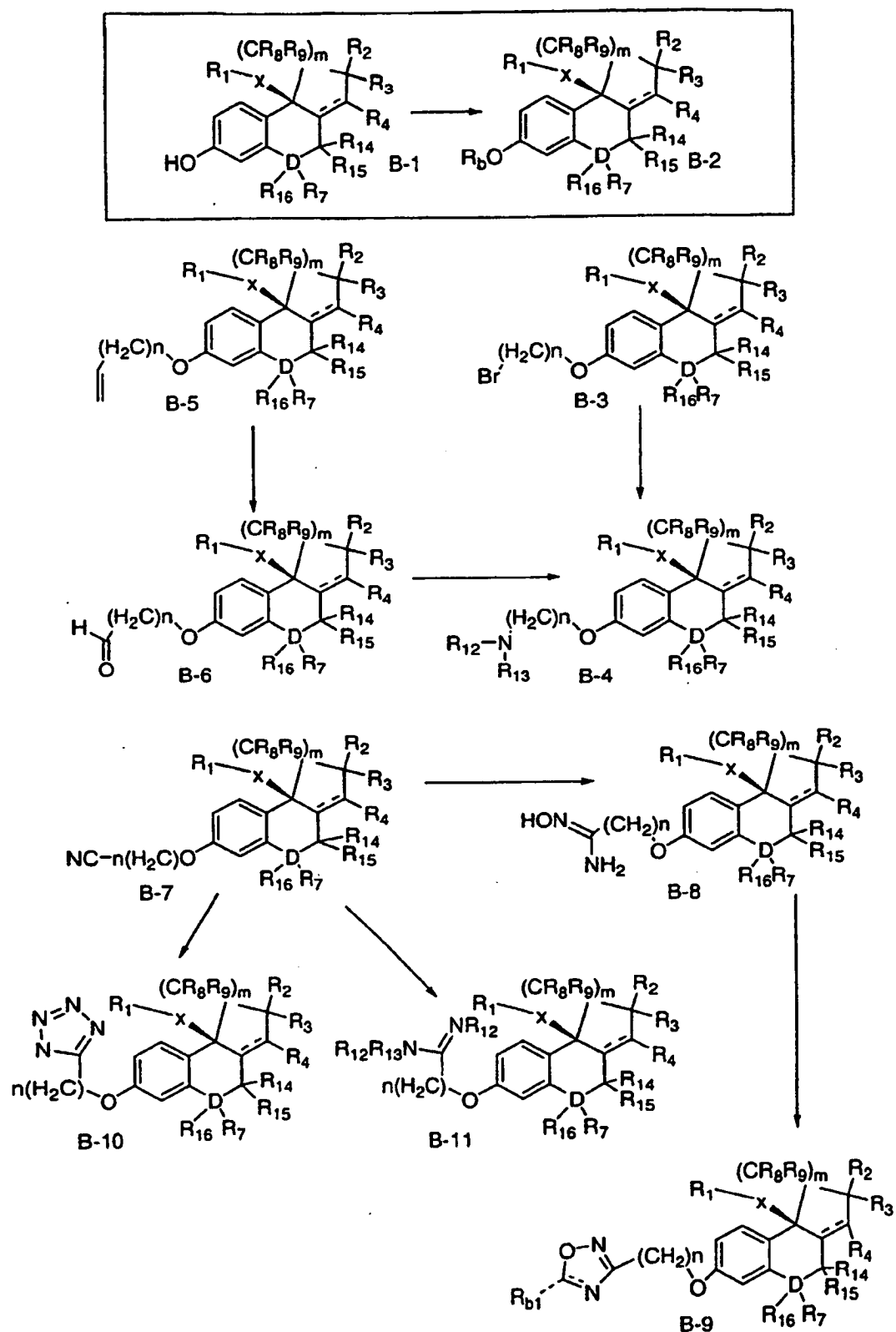
5 或者, 如流程 A-3 所示, 例如, 其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚、羟基、或者是如上文概述部分所述的流程 A-1 中的式 A-3a 或 A-3b 化合物在乙醇或甲苯中与原甲酸三乙酯和对甲苯磺酸反应, 生成式 A-8 的烯醇醚中间体, 其中 m 是一或二, R_{a1} 是乙基或其他非环状或环状低级烷基或酰基, 10 视所用试剂而定, 其他变量如上文概述部分所定义。或者, 该烯醇醚中间体可以通过其他文献方法加以制备, 例如《有机合成中的保护基团》, 第二版 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)所述的那些。然后在 15-60psi H_2 压力下, 在包括乙醇、甲醇和 THF 的多种溶剂中, 将烯醇醚中间体用 $Pd-CaCO_3$ 或其他试剂如氧化铂或铑-氧化铝氢化 15 化 (参见 P. N. Rylander, 《氢化方法》, Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House, 《现代合成反应》, 第 1 章, pp. 1-45; John Fried 和 John A. Edwards, 《类固醇化学中的有机反应》, 第 3 章, pp. 111-145)。然后在质子溶剂如乙醇中, 所得式 A-9 的中间体与一种酸如含水 HCl 反应, 或者在其他文献条件下反应, 例如《有机合成中的保护基团》, 第二版 T. W. 20 Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)所述的那些, 得到流程 A-1 中的式 A-5a 化合物 (它具有六元环) 或流程 A-1 的式 A-5b 化合物 (它具有五元环), 其中 R_{10} 是卤素、氢、甲基醚、羟基、或者是如上文概述部分所述的, 其他变量是如上文概述部分所定义的。这些化合物的对应立体异构体通过类似于上述的操作加以制备。

25 或者, 在 15 至 200psi H_2 压力下, 在溶剂如乙醇中, 将所得流程 A-1 中的式 A-3a 或 A-3b 中间体用 $Pd/BaSO_4$ 氢化, 得到流程 A-1 中的式 A-5a 化合物 (它具有六元环) 或流程 A-1 中的式 A-5b 化合物 (它具有五元环), 其中 R_5 是 $COOR_{a2}$, 其中 R_{a2} 例如是 C_1-C_6 烷基。其他可以用在上述氢化反应中的试剂描述在 P. N. Rylander, 《氢化方法》, Academic Press, New 30 York, 1985 中。

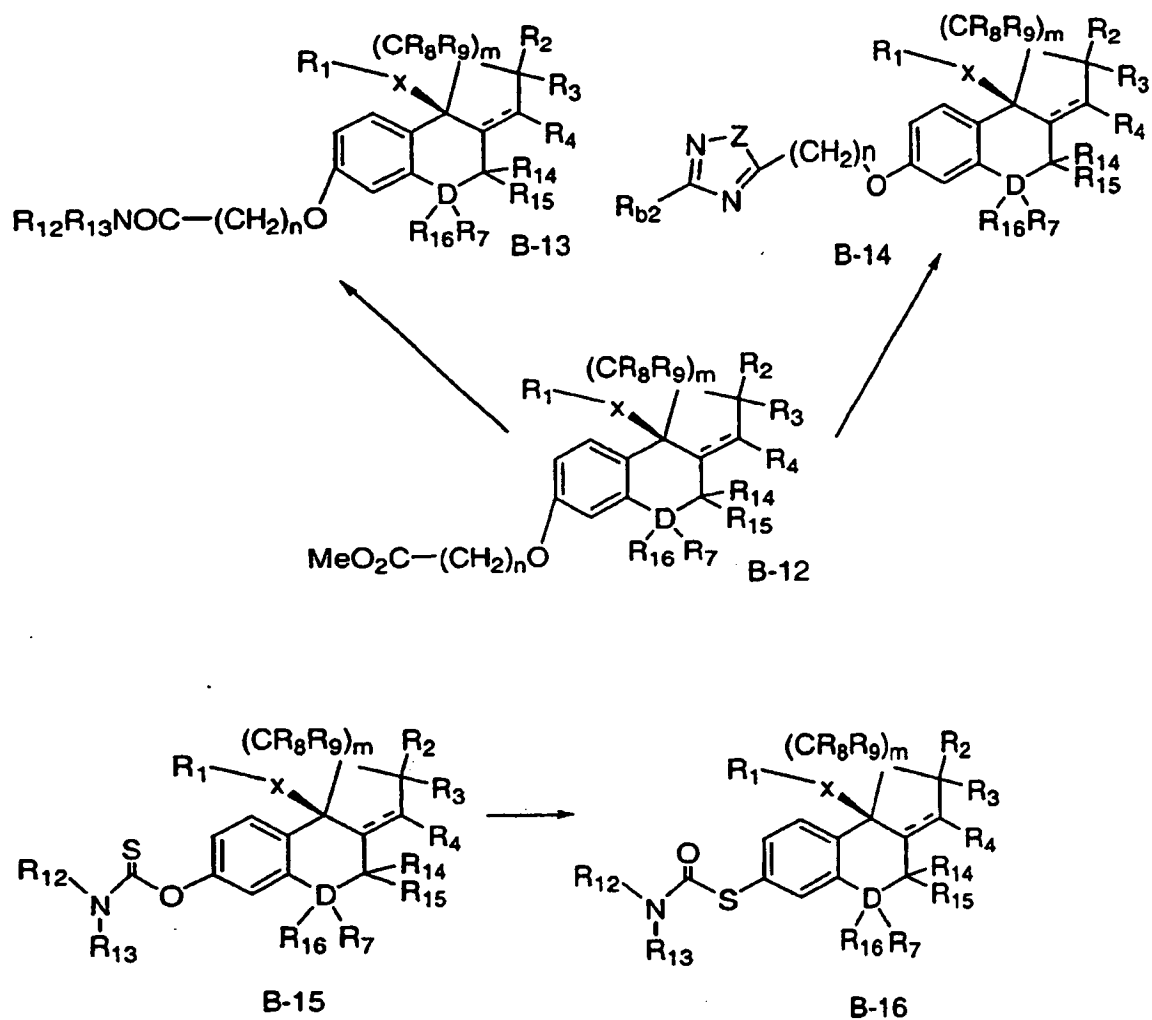
或者, 在流程 A-1 和 A-2 中, 式 A-5a 或 A-5b 化合物是通过其他所

报道的还原方法分别从式 A-3a 或 A-3b 化合物制备的, 其中一些还原方法描述在 P. Jankowski, S. Marczak, J. Wicha, 《四面体》, 1998, 12071-12150 中。

流程 B



流程 B - 续



流程 B

- 在非质子溶剂如 DMF 或 CH_3CN 中, 在室温与 200°C 之间的温度下, 视所用溶剂的性质而定, 将按照流程 A-1 和流程 H 所述得到的式 B-1 化合物与一种碱如 NaH、叔丁醇盐或 Et_3N 反应, 然后与式 $\text{R}_b\text{-X}_1$ 烷化剂反应, 其中 X_1 是离去基团, 得到式 B-2 化合物, 其中 R_b 例如是烷基或烷基杂环, 并且其进一步通过在上述概述部分中关于 R_{10} 的定义内的各种不同基团而阐明。为了得到其中 R_b 例如是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 而其中 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分中所定义的式 B-2 氨基甲酸酯化合物, 将式 B-1 化合物与式 $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NC}(\text{O})\text{Cl}$ 化合物反应。或者, 为了得到其中 R_b 例如是 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 的式 B-2 氨基甲酸酯化合物, 在非质子溶剂如甲苯中, 将式 B-1 化合物与光气或三光气反应, 然后与式 $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NH}$ 胺反应。为了得到其中 R_b 例如是 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 而其中 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分中所定义的式 B-2 硫代氨基甲酸酯化合物, 将式 B-1 化合物与式 $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NC}(\text{S})\text{Cl}$ 化合物反应。在整个该流程中的其他变量如上文概述部分所定义。
- 在非质子溶剂如 DMF 中, 在室温与 200°C 之间的温度下, 视所用溶剂的性质而定, 其中 n 例如是一至六的式 B-3 化合物 (通过制备式 B-2 化合物的操作制备) 与一种碱反应, 碱例如 Na_2CO_3 , 其中含有或不含碘化钠, 然后与式 $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NH}$ 胺反应, 得到式 B-4 化合物, 其中 n 例如是一至六, R_{12} 和 R_{13} 如上文概述部分所定义。
- 其中 n 例如是一至六的式 B-5 化合物 (通过制备式 B-2 化合物的操作制备) 与 OsO_4 、N-甲基吗啉-N-氧化物或 K_2MnO_4 反应, 得到对应的二醇。将该二醇用 NaIO_4 或 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化性裂解, 得到式 B-6 化合物, 其中 n 例如是一至六。或者, 式 B-5 化合物与臭氧反应, 用亚硫酸二甲酯、三苯膦或其他已知试剂淬灭反应, 得到式 B-6 化合物。或者, 式 B-6 化合物通过《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 595-596, pp. 615-616) 所述方法而从式 B-5 化合物得到。
- 或者, 其中 n 例如是一至六、 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分所定义的式 B-4 化合物通过还原性胺化作用而从其中 n 例如是一至六的式 B-6 化合物得到。还原性胺化作用通常利用一种还原剂, 例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠, 优选地在 6 与 8 之间的 pH 下进行。正常地, 反应是在质子溶剂如甲醇或乙醇或溶剂的混合物如二氯乙烷/甲醇中进行, 反

应温度为约-78℃至约40℃(参见 A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, 《四面体快报》 34 卷 31 期, 5595-98, 1990)。其他条件涉及异丙醇钛和氨基硼氢化钠的使用(R. J. Mattson 等, 《有机化学杂志》, 1990, 55, 2552-4), 或者涉及在脱水条件下生成亚胺然后还原(《综合有机转化》, R.

5 C. Larock, VCH Publisher, Inc (1989) pp. 421-425)。

在质子溶剂如乙醇或甲醇和碱如 K_2CO_3 中, 在室温至 150℃之间的温度下, 视所用溶剂的性质而定, 其中 n 例如是一至六的式 B-7 化合物(通过制备式 B-2 化合物的操作制备)与羟胺或其 HCl 盐反应, 得到式 B-8 化合物, 其中 n 例如是一至六。

10 为了得到其中例如 R_{b1} 是烷基、n 是一至六的式 B-9 化合物, 在非质子溶剂如 THF 中, 在室温至 140℃之间的温度下, 视所用溶剂的性质而定, 将其中 n 例如是一至六的式 B-8 化合物与一种碱如 NaH 和 $R_{b1}-CH_2CO_2Et$ 反应。为了得到其中 R_{b1} 是=O、n 例如是一至六的式 B-9 化合物, 在非质子溶剂如 DMF 中, 将其中 n 例如是一至六的式 B-8 化合物与
15 一种碱如吡啶和氯甲酸 2-乙基己基酯反应。将所得中间体在二甲苯或其他高沸点芳族溶剂中回流温度, 得到式 B-9 化合物, 其中 R_{b1} 是=O。为了得到其中 R_{b1} 是=S、n 例如是一至六的式 B-9 化合物, 在非质子溶剂如 CH_3CN 中, 将其中 n 例如是一至六的式 B-8 化合物与一种碱如 DBU 和 TCDI (1,1-硫代羰基二咪唑) 反应。

20 在非质子溶剂如甲苯中, 在 40℃至 200℃下, 视所用溶剂的性质而定, 其中 n 例如是一至六的式 B-7 化合物与 $TMSN_3$ 和 $AlMe_3$ 反应, 得到式 B-10 化合物, 其中 n 例如是一至六。或者, 在高温下, 在非质子溶剂如 DMF 中, 上述式 B-7 化合物与 NaN_3 和三乙胺或氯化铵反应, 得到式 B-10 化合物。

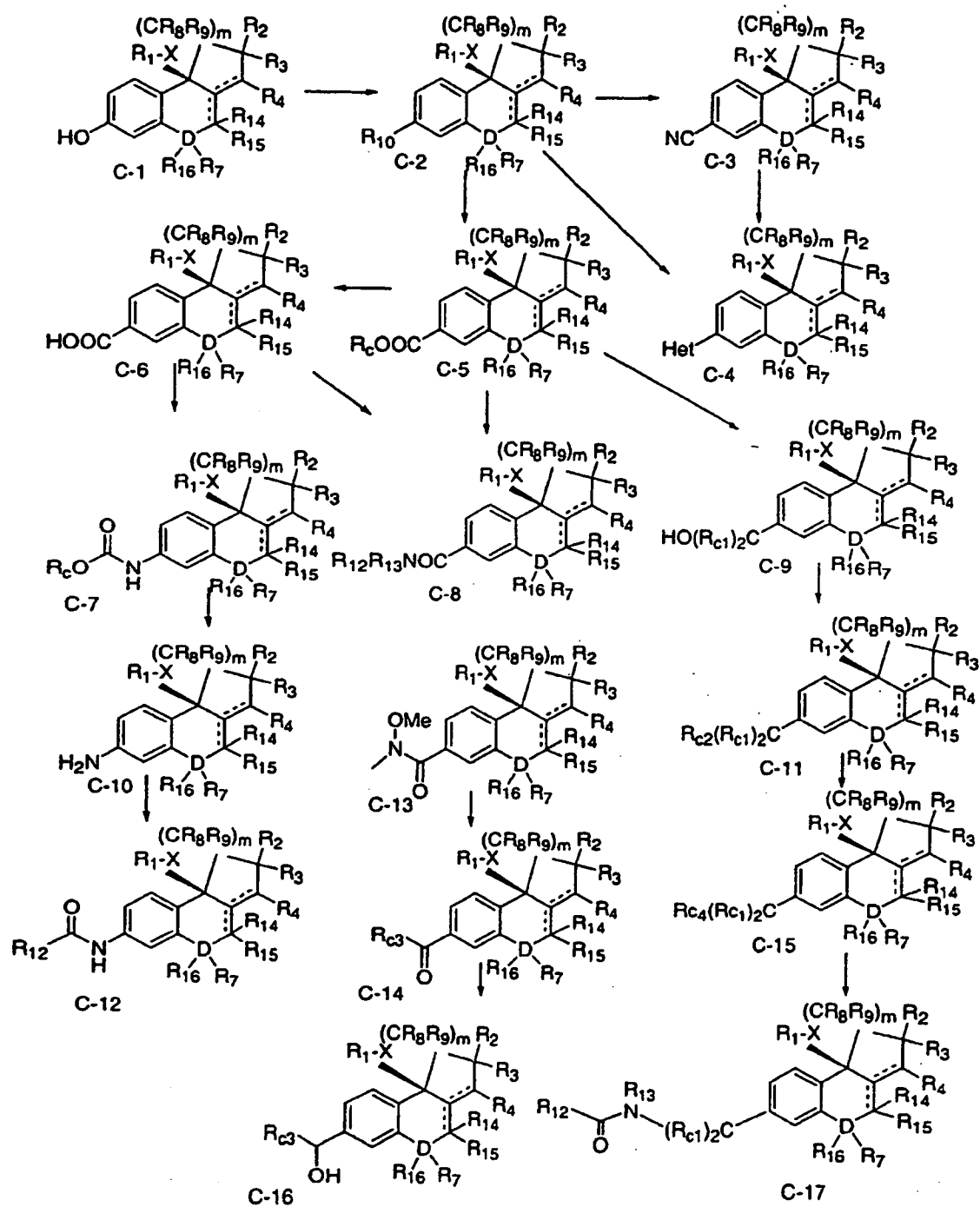
25 在非质子溶剂如甲苯中, 在室温与 180℃之间的温度下, 视所用溶剂的性质而定, 其中 n 例如是一至六的式 B-7 化合物与一种胺和 $Al(Me)_3$ 反应, 得到式 B-11 化合物, 其中 n 例如是一至六, R_{12} 和 R_{13} 如上文概述部分所定义。或者, 在 150℃至 200℃下, 在一种路易斯酸如 $AlCl_3$ 或 $ZnCl_2$ 的存在下或者在有机金属试剂如 $CuCl$ 、 $CuBr$ 或镧系元素(III)三氟甲磺酸
30 酯的存在下, 上述式 B-7 化合物与一种胺反应, 得到这种式 B-11 化合物(参见《四面体快报》, 1993, 34 卷 40 期, 6395-6398)。

在非质子溶剂如二氯甲烷中, 其中 n 例如是一至六的式 B-12 化合物 (通过关于式 B-2 化合物的操作制备) 与一种胺或其盐和 $\text{Al}(\text{Me})_3$ 反应, 得到式 B-13 化合物, 其中 n 例如是一至六, R_{12} 和 R_{13} 例如独立地是氢、烷基、羟基或甲氧基, 或者如上文概述部分所定义。或者, 式 B-12 化合物通过 Greene 和 Wuts, 《有机合成中的保护基团》, Wiley, New York (1981) 所述方法水解, 得到对应的游离酸。所得游离酸与一种胺或偶联剂如 DCC 或 EDCI 反应, 得到上述式 B-13 化合物(如《综合有机转化》, R. C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 972-976 所述)。

10 为了得到其中例如 n 是一至六、 Z 是 O、 R_{b2} 是烷基或卤素的式 B-14 化合物, 在回流温度下, 在非质子溶剂如 THF 中, 其中 n 例如是一至六的式 B-12 化合物与一种碱如 NaH 和其中 R_1 是烷基的 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}_{b2}$ 反应。为了得到其中例如 n 是一至六、 Z 是 N、 R_{b2} 是烷基或卤素的式 B-14 化合物, 在质子溶剂如 MeOH 中, 其中 n 例如是一至六的式 B-12 化合物与一种碱如 NaOMe 和硝酸氨基胍反应。

15 将其中 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分所定义的式 B-15 化合物 (通过制备式 B-2 化合物的操作制备) 溶于非质子溶剂如甲苯中, 回流温度, 得到其中 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分所定义的式 B-16 化合物。

流程 C



流程 C

在-78℃至室温下,在溶剂如二氯甲烷、DMF或甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中,将式 C-1 化合物(它与式 B-1 化合物相同,见流程 B)用酸清除剂如 2,6-二甲基吡啶、二异丙基乙胺或碳酸钾,三氟甲磺酰化剂如三氟甲磺酸酐、N-苯基三氟甲磺酰胺或 4-硝基苯基三氟甲磺酸酯处理,含有或不
5 含催化剂如 4-二甲氨基吡啶(DMAP),得到式 C-2 化合物,其中 R_{10} 是-OS(O)₂CF₃。遍及该流程的其他变量如上文概述部分所定义。或者,上述式 C-2 化合物通过其他所报道的氟代烷基磺酰化方法而从式 C-1 化合物制备,其中一些方法描述在 K. Ritter, *Synthesis*, 1993, pp. 735-762 中。

10 在室温至 120℃下,在溶剂如 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、DMF 或乙腈中,其中 R_{10} 位基团是-OS(O)₂CF₃或卤素的式 C-2 化合物与金属氟化物、优选为氟化锌(II) (Zn(CN)₂)和一种钯源如四(三苯膦)钯(O) (Pd(PPh₃)₄)、乙酸钯(II)或三(二亚苄基丙酮)二钯(O)反应,得到式 C-3 氟基取代的化合物。

为了得到其中例如 Het 是四唑基的式 C-4 化合物,在室温至回流温
15 度下,在甲苯中,式 C-3 化合物与二丁基氧化锡(Bu₂SnO)和三甲基叠氮化硅(TMSN₃)反应。或者,其中例如 Het 是四唑基的式 C-4 化合物通过其他所报道的方法从式 C-3 化合物制备,其中一些方法描述在 S J. Wittenberger, *Organic Preparations and Procedures Int.*, 1994, 26 (5), pp. 499-531 中。或者,在有机溶剂如 THF、DMF 或 NMP 中,在室温至 150
20 ℃下,视所用溶剂的性质而定,式 C-2 化合物与杂环金属如溴-2-吡啶基锌或二乙基-(3-吡啶基)硼烷和催化剂如 Pd(PPh₃)₂Cl₂、四(三苯膦)钯(O) (Pd(PPh₃)₄)或乙酸钯以及 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁反应,得到式 C-4 化合物,其中 Het 例如是 2-吡啶基或 3-吡啶基。

在溶剂如 DMF、NMP 或 DMSO 中,在室温至 150℃下,视所用溶
25 剂的性质而定,式 C-2 化合物在 CO 1-3atm 下与催化剂如乙酸钯(Pd(OAc)₂)和 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁(DPPF)或双(二苯膦基)丙烷(DPPP)、四(三苯膦)钯(O) (Pd(PPh₃)₄)或三(二亚苄基丙酮)二钯(O)、和一种碱如三乙胺或碳酸钾、与一种醇如甲醇、乙醇或苯甲醇反应,得到式 C-5 酯,其中 R_c 例如是烷基或芳基。

30 在溶剂如 THF 中,将含水的碱如 KOH 加入到式 C-5 化合物在溶剂如 THF 的溶液中。所得溶液在室温至回流温度下搅拌,得到式 C-6 酸。

式 C-6 化合物、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、三乙胺和式 R_cOH 醇如叔丁基的溶液在室温至回流温度下搅拌,得到式 C-7 氨基甲酸酯,其中例如 R_c 是叔丁基。

在 $0^{\circ}C$ 至室温下,在非质子溶剂如二氯甲烷或 DMF 中,将式 C-6 化合物用含有或不含催化剂如 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的偶联剂如 1,3-二甲氨基丙基-3-乙基碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC)和水合羧基苯并三唑(HOBT)、和胺 $R_{12}R_{13}NH$ 处理,得到式 C-8 酰胺,其中 R_{12} 和 R_{13} 是如上文概述部分所定义的。式 C-8 化合物也可以通过其他所报道的偶联方法从式 C-6 化合物加以制备,例如《综合有机转化》,R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), p 972-988 所述的那些。

或者,在 $0^{\circ}C$ 至室温下,在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷(DCE)或甲苯中,将式 C-5 酯加入到三甲基铝($Al(CH_3)_3$)与 $R_{12}R_{13}NH$ 如 1-(3-氨基丙基)咪唑的混合物中。所得混合物在室温至回流温度下搅拌,得到式 C-8 酰胺,其中例如 R_{12} 是氢, R_{13} 是丙基咪唑-1-基,是并且在上文概述部分中被进一步定义。

在 $-78^{\circ}C$ 至室温下,在有机溶剂如甲醇、THF 或己烷中,视所用还原剂的性质而定,式 C-5 酯与还原剂如硼氢化钠或二异丁基氢化铝反应,得到式 C-9 醇,其中 R_{c1} 是 H。为了得到其中例如 R_{c1} 是甲基的其他式 C-9 化合物,在 $-78^{\circ}C$ 至室温下,在有机溶剂如 THF 或甲苯中,式 C-5 化合物与 R_{c1} -金属如甲基溴化镁反应。

在 $-78^{\circ}C$ 至室温下,在溶剂如二氯甲烷中,其中 R_c 例如是叔丁基的式 C-7 氨基甲酸酯与一种酸如三氟乙酸(TFA)反应,得到式 C-10 胺。式 C-10 化合物也可以通过其他文献方法从其中 R_c 是叔丁基、苄基或其他保护基团的式 C-7 化合物加以制备,其中一些方法描述在《有机合成中的保护基团》中,第二版,T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)。

为了得到其中 R_{c2} 是 $-OSO_2$ -甲基的式 C-11 化合物,在 $-78^{\circ}C$ 至室温下,在有机溶剂如 THF 或甲苯中,其中 R_{c1} 是氢或烷基的式 C-9 化合物与甲磺酰化剂如甲磺酰氯($MsCl$)以及酸清除剂如二异丙基乙胺反应。为了得到其中 R_{c2} 是 Cl 的式 C-11 化合物,在 $-78^{\circ}C$ 至室温下,在有机溶剂如二氯甲烷中,其中 R_{c1} 是氢或烷基的式 C-9 化合物与氯化剂如亚硫酸酐以及

酸清除剂如吡啶反应。

在-78℃至室温下，在溶剂如二氯甲烷或 THF 中，式 C-10 胺与酰化剂如 CH_3COCl 和酸清除剂如三乙胺或吡啶反应，得到式 C-12 酰胺，其中 R_{12} 如上文概述部分所定义。

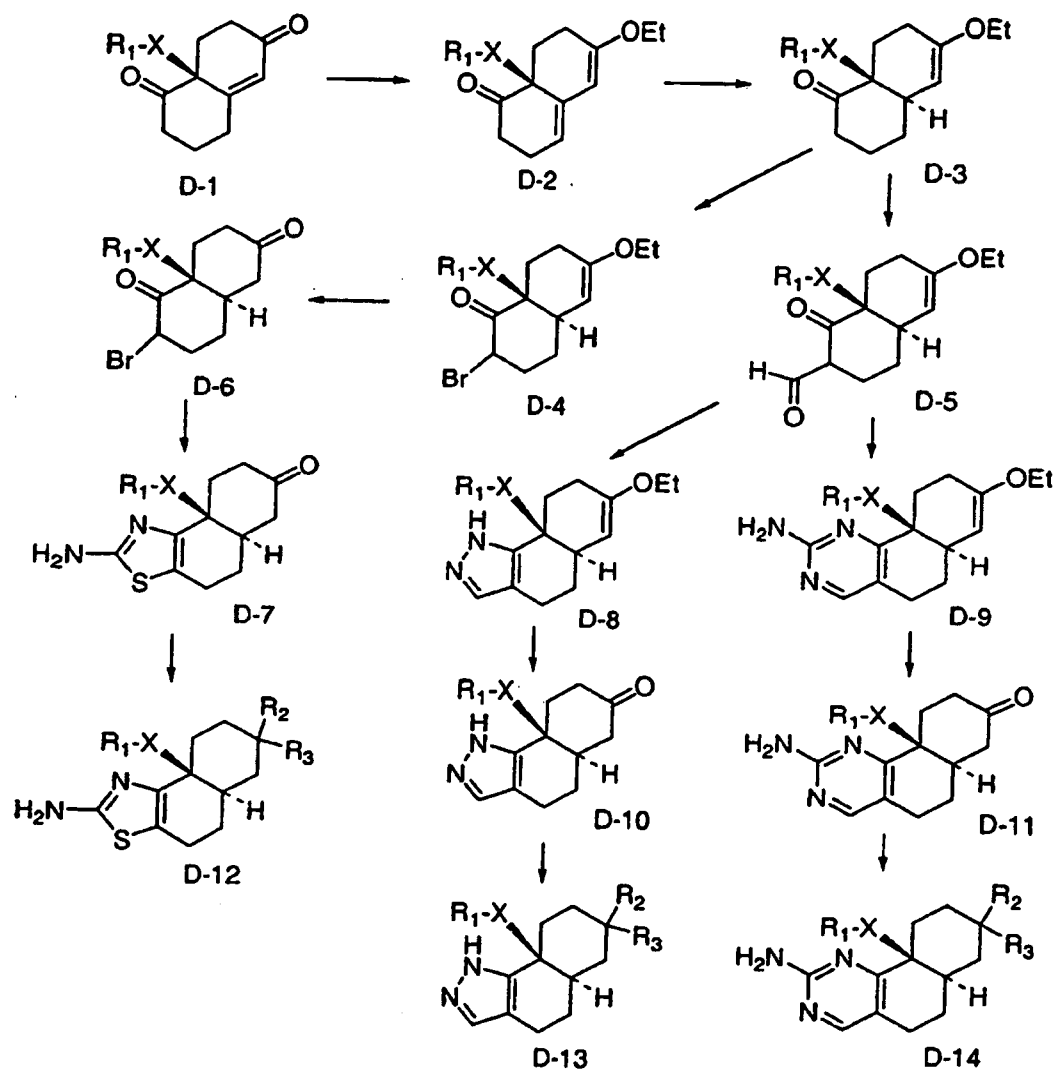
- 5 在-78℃至室温下，在溶剂如 THF 或甲苯中，式 C-13 化合物（它是通过式 C-6 化合物与盐酸 N,O -二甲基羟胺、盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、HOBt 和 DMAP 反应而得到的）与 R_{c3} -金属如乙基溴化镁反应，得到式 C-14 化合物，其中 R_{c3} 例如是乙基。

- 10 在溶剂如 DMF、NMP 或 DMSO 中，将式 C-11 化合物与胺化剂如叠氮化钠在室温至 150℃ 下搅拌，其中温度视所用溶剂的性质而定，得到式 C-15 化合物，其中 R_{c1} 是氢或烷基， R_{c4} 是 N_3 。在-20℃至回流温度下，在溶剂或溶剂混合物如 THF、甲醇和水中，将所得叠氮化物用还原剂如三苯膦(PPh_3)处理，得到式 C-15 化合物，其中 R_{c4} 是 NH_2 。

- 15 在-78℃至室温下，在有机溶剂如甲醇、THF 或己烷中，视所用还原剂的性质而定，将其中 R_{c3} 是氢的式 C-14 醛或其中 R_{c3} 是烷基的式 C-14 酮用还原剂如硼氢化钠或二异丁基氢化铝处理，得到式 C-16 醇，其中 R_{c3} 例如是乙基。

- 20 在-78℃至室温下，在溶剂如二氯甲烷或 THF 中，其中 R_{c1} 是氢或烷基、 R_{c4} 是 $-\text{NH}_2$ 的式 C-15 胺与酰化剂如 CH_3COCl 反应，得到式 C-17 酰胺，其中 R_{12} 和 R_{13} 如上文概述部分所定义。

流程 D



流程 D

式 D-1 化合物是通过文献 Chem. Ber. (85,1061 (1952)); Org. Syn. Coll. (第 V 卷, 486 页); 以及 S. Ramachandran 和 M. S. Newman 的《有机合成》(41, 38 (1961)) 中所述操作而从商业上可得到的环己烷-1,3-二酮制备的。

- 5 它与原甲酸三乙酯、对甲苯磺酸和乙醇在甲苯中反应, 得到式 D-2 二烯醇醚。遍及该流程的其他变量如上文概述部分所定义。

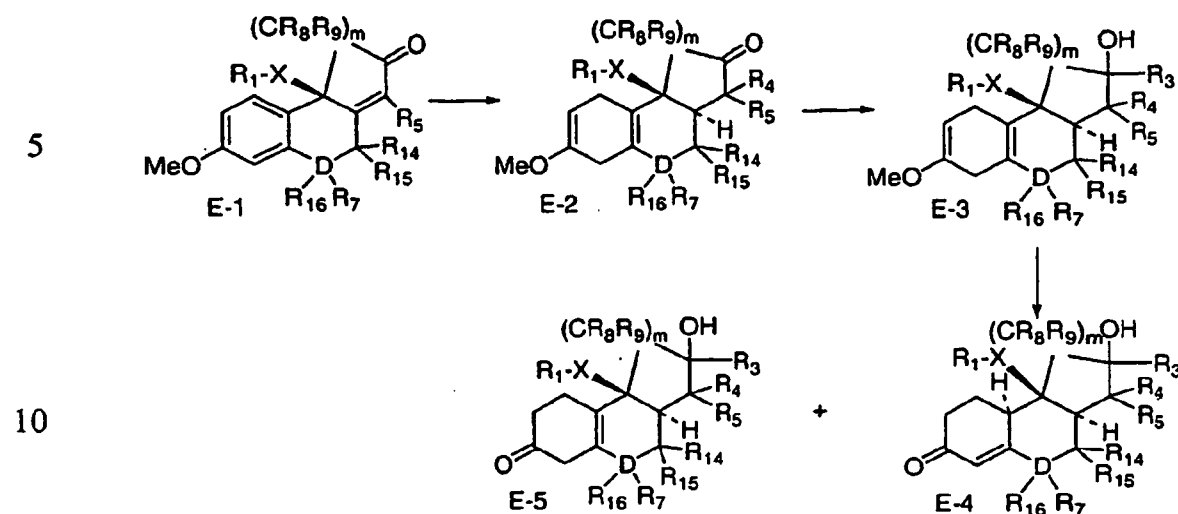
- 式 D-2 化合物在乙醇或甲醇中用 1atm H_2 经 Pd/ $CaCO_3$ 或碳酸铯氢化, 得到式 D-3 化合物。式 D-3 化合物与二异丙基氨基化锂 (从二异丙胺和正丁基锂制备) 和正-溴-琥珀酰亚胺在 THF 中反应, 得到式 D-4 溴化化合物。式 D-3 化合物与甲酸乙酯的 THF 溶液和叔丁醇钾反应, 得到式 D-5 羧醛。
- 10

式 D-4 化合物用含水酸如硫酸水解, 得到式 D-6 化合物。同样, 一旦如下所述得到式 D-8 和 D-9 化合物, 也用含水酸水解, 分别得到式 D-10 和 D-11 化合物。

- 15 式 D-6 化合物与硫脲在乙腈中反应, 然后加热至回流温度, 得到式 D-7 胺取代的噻唑化合物。式 D-5 羧醛与肼在乙醇/水中反应, 得到式 D-8 吡唑化合物。式 D-5 羧醛化合物与回流温度着的钠金属与硫酸脲的异丙醇溶液反应, 得到式 D-9 氨基取代的嘧啶化合物。

- 在 $-78^\circ C$ 至室温下, 在非质子溶剂如 THF 中, 式 D-7 化合物与有机金属化合物 R_3 -金属如 R_3Li 、 R_3MgBr 或 R_3MgCl (例如锂-2-氯乙炔) 反应, 得到式 D-12 化合物, 其中 R_2 和 R_3 例如分别是羟基和氯乙炔基, 并且其进一步定义在上文概述部分中。同样, 通过类似操作分别从式 D-10 和 D-11 化合物得到式 D-13 和 D-14 化合物。
- 20

流程 E



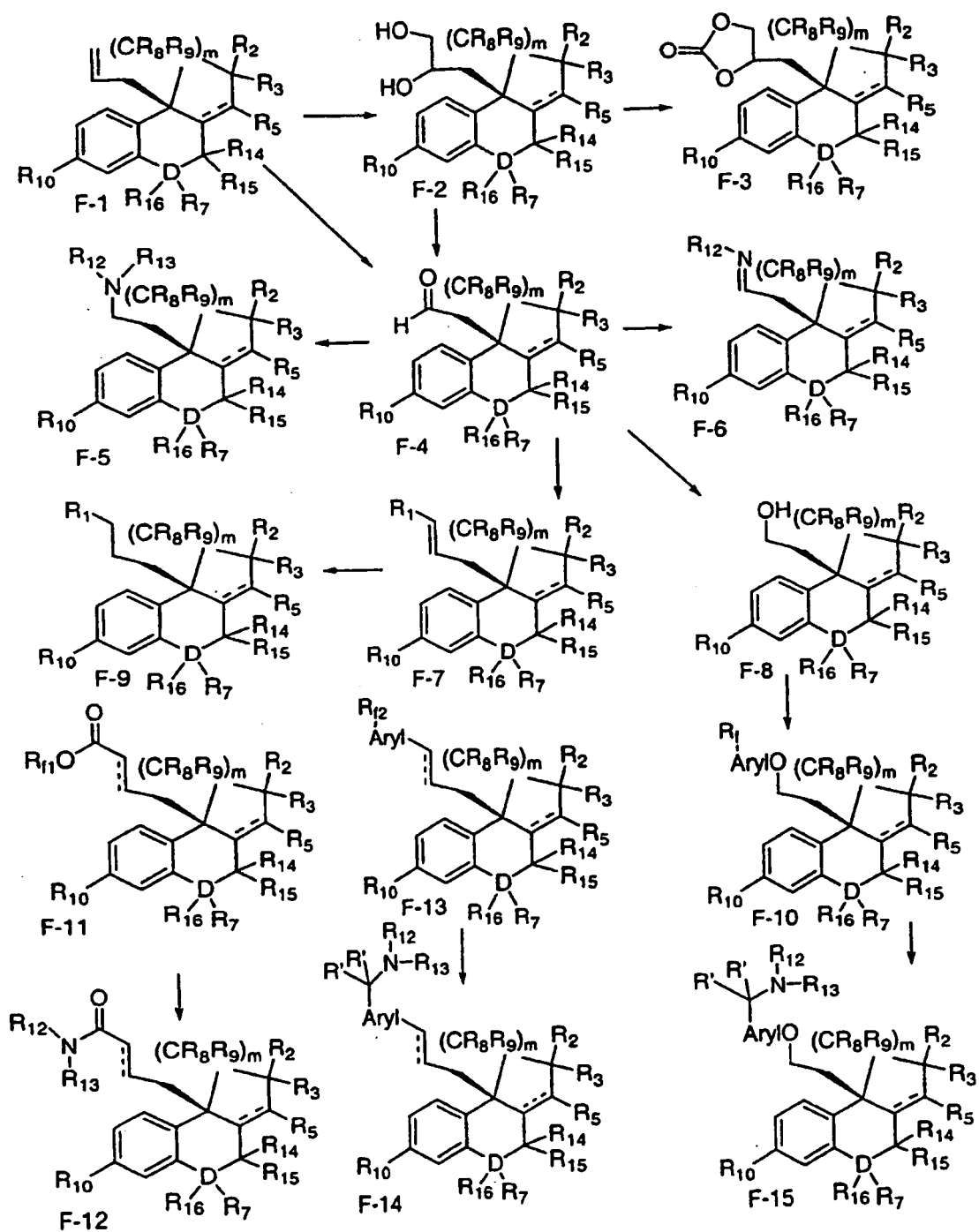
流程 E

- 15 在-78℃至室温下,在非质子溶剂如 THF 或二噁烷中,将式 E-1 化合物(它与式 A-3a 化合物相同(见流程 A),其中 R_{10} 是甲氧基,其他变量是如上文概述部分所定义的)用还原性金属试剂如碱金属(周期表 IA 族)或碱土金属(周期表 IIA 族),包括 Li、Na 或 Ca,胺如 NH_3 或乙二胺,和质子源如叔丁醇或乙醇处理,得到式 E-2 化合物,其中各变量如上文概述部分所述。
- 20

在低温下,在非质子溶剂如 THF 中,其中各变量如上文概述部分所述的式 E-2 化合物与其中 R_3 例如是炔基的 R_3 -金属如 R_3Li 、 R_3MgBr 或 R_3MgCl 反应,得到式 E-3 化合物,其中各变量如上文概述部分所述。

- 25 在-20℃至回流温度下,在溶剂如 THF 或二噁烷中,将式 E-3 化合物用含水酸如 HCl、乙酸或草酸处理,得到式 E-4 和 E-5 化合物,其中各变量是如上文概述部分所定义的,其中 E-4 和 E-5 的比例取决于所用含水酸和溶剂的性质。式 E-4 和 E-5 化合物也可以通过其他文献方法加以制备,所述方法描述在《有机合成中的保护基团》,第二版 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)中。

流程 F



流程 F

在 0℃至室温下,在溶剂如二氯甲烷中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-1 化合物(如流程 A、B、C 和 H 所述制备)用氧化剂如四氧化钼的叔丁醇溶液处理,其中含有或不含将氧化剂再生的试剂如 N-甲基吗啉-N-氧化物,含有或不含催化剂如吡啶,得到式 F-2 二醇化合物,其中各变量如上文概述部分所述。

在 0℃至回流温度下,在溶剂如 THF 或二氯甲烷中,其中各变量如上文概述部分所述的式 F-2 化合物与羰基化剂如羰基二咪唑、二光气或光气反应,得到式 F-3 (2-氧代-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基化合物,其中所有变量都如上文概述部分所述。

在 0℃至室温下,在溶剂如二氯甲烷中,其中各变量如上文概述部分所述的式 F-2 二醇化合物用氧化剂如高碘酸钠(NaIO_4)氧化性裂解,其中含有或不含酸清除剂如碳酸氢钠,得到其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛。

或者,在 0℃至室温下,在溶剂混合物如二噁烷与水中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-1 化合物同时用氧化剂如四氧化钼的叔丁醇溶液和氧化性裂解剂如高碘酸钠(NaIO_4)处理,含有或不含再生氧化剂的试剂如 N-甲基吗啉-N-氧化物,含有或不含催化剂如吡啶,得到其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛。

或者,在 -78℃至 0℃下,在溶剂如 THF 中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-1 化合物用臭氧处理,然后在 -78℃至室温下用还原剂如二甲基硫处理,得到其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛。

在 0℃至室温下,在溶剂或溶剂混合物如乙酸和/或二氯甲烷中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛用含有或不含干燥剂如分子筛或硫酸镁的一种胺($\text{NHR}_{12}\text{R}_{13}$,例如哌啶)和还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或氰基硼氢化钠(NaCNBH_3)处理,得到式 F-5 化合物,其中例如 R_{12} 和 R_{13} 一起是哌啶基,而其他变量如上文概述部分所述。

在 0℃至回流温度下,在溶剂如甲醇中、乙醇或吡啶中,其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 化合物与羟胺或烷氧基胺或 HCl 盐反应,含有或不含一种碱如 KHCO_3 或吡啶,制备式 F-6 含脎化合物,其中 R_{12} 是羟基或烷氧基,其中其他变量如上文概述部分所述。

将烯化剂如 $\text{PO}(\text{OR}_1)_2\text{CH}_2\text{R}_1$ 用一种碱如锂二异丙胺(LDA)或正丁基锂处理,再在 -78°C 至室温下,在溶剂如 THF 中,与其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛反应,得到式 F-7 烯基化合物,其中各变量如上文概述部分所述。

- 5 在 -78°C 至室温下,在溶剂如 THF 或甲醇中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-4 醛用还原剂如二异丁基氢化铝(DiBAL)的己烷溶液或硼氢化钠(NaBH_4)处理,得到式 F-8 醇,其中各变量如上文概述部分所述。

- 在包括甲醇、乙醇和 THF 的多种溶剂中,将其中各变量如上文概述部分所述的式 F-7 烯基化合物用氢氢化,利用钌-碳催化剂或其他试剂催化,其它试剂如氧化铂或铑-氧化铝(参见 P. N. Rylander,《氢化方法》,Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House,《现代合成反应》,第 1 章, pp. 1-45; John Fried 和 John A. Edwards,《类固醇化学中的有机反应》,第 3 章, pp. 111-145),得到式 F-9 化合物,其中各变量如上文概述部分所述。

- 15 在溶剂如二氯甲烷中,利用偶氮羧酸酯如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD),三烷基膦如三苯膦(PPh_3),将式 F-8 醇与 R_f 芳基 OH 偶联,得到式 F-10 化合物,其中 R_f 是甲酰基,其他芳族取代基如上文概述部分所述,其他变量是如上文概述部分所定义的。或者,通过式 F-8 化合物与对甲苯磺酰氯反应制备式 F-10 化合物。所得中间体的 DMF 溶液与 R_f 芳基 OH 的碱金属盐反应,得到式 F-10 化合物。

20 在溶剂如 THF 中,其中 R_f 例如是甲基、其他变量如上文概述部分所述的式 F-11 酯(从式 F-4 醛,通过上述烯化操作制备)与含水碱如 KOH 反应,然后将所得溶液在室温下加热并搅拌至回流温度,得到式 F-11 酸,其中 R_{f1} 是氢、所有其他变量如上文概述部分所述。

- 25 在 0°C 至室温下,在非质子溶剂如二氯甲烷或 DMF 中,将其中 R_{f1} 是氢、其他变量如上文概述部分所述的式 F-11 化合物用偶联剂如 1,3-二甲氨基丙基-3-乙基碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC)和水合羧基苯并三唑(HOBT)和胺($\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NH}$, 如吡咯烷)处理,使用或不使用催化剂如 4-二甲基氨基吡啶(DMAP),得到式 F-12 化合物,其中例如 R_{12} 和 R_{13} 一起是吡咯烷基、其他变量如上文概述部分所述。式 F-12 化合物也是通过其他所报道的偶联方法而从式 F-11 化合物制备的,其中一些方

法描述在《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 972-988) 中。

5 在溶剂如 THF 中, 将其中 R_{12} 是 COOR_3 、 R_3 例如是甲基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 F-13 化合物(从式 F-4 醛, 通过上述烯化操作制备)用含水碱如 KOH 水解, 然后将所得溶液在室温下搅拌至回流温度, 得到式 F-13 化合物, 其中 R_{12} 是 COOH 、其他变量如上文概述部分所述。

10 在 0°C 至室温下, 在非质子溶剂如二氯甲烷或 DMF 中, 将其中 R_{12} 是 COOH 的式 F-13 化合物用含有或不含催化剂如 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的偶联剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC)和水合羟基苯并三唑(HOBT)以及胺($R_{12}R_{13}\text{NH}$, 例如吡咯烷)处理, 得到式 F-14 化合物, 其中例如 R_{12} 和 R_{13} 一起是吡咯烷基、 R' 和 R' 一起构成 $=\text{O}$ 、其他变量如上文概述部分所述。式 F-14 化合物也是通过其他所报道的偶联方法而从式 F-13 化合物制备的, 其中一些方法描述在《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 972-988) 中。

15 在 0°C 至室温下, 在溶剂或溶剂混合物如乙酸和/或二氯甲烷中, 将其中 R_{12} 是 CHO 、其他变量如上文概述部分所述的式 F-13 化合物(它是类似于式 F-7 化合物制备的)用胺($\text{NHR}_{12}R_{13}$ 如哌啶)和还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或氰基硼氢化钠(NaCNBH_3)处理, 其中使用或不使用干燥剂如分子筛或硫酸镁, 得到式 F-14 化合物, 其中例如 R_{12} 和 R_{13} 与氮原子一起是哌啶基、每个 R' 是 H、其中其他变量如上文概述部分所述。

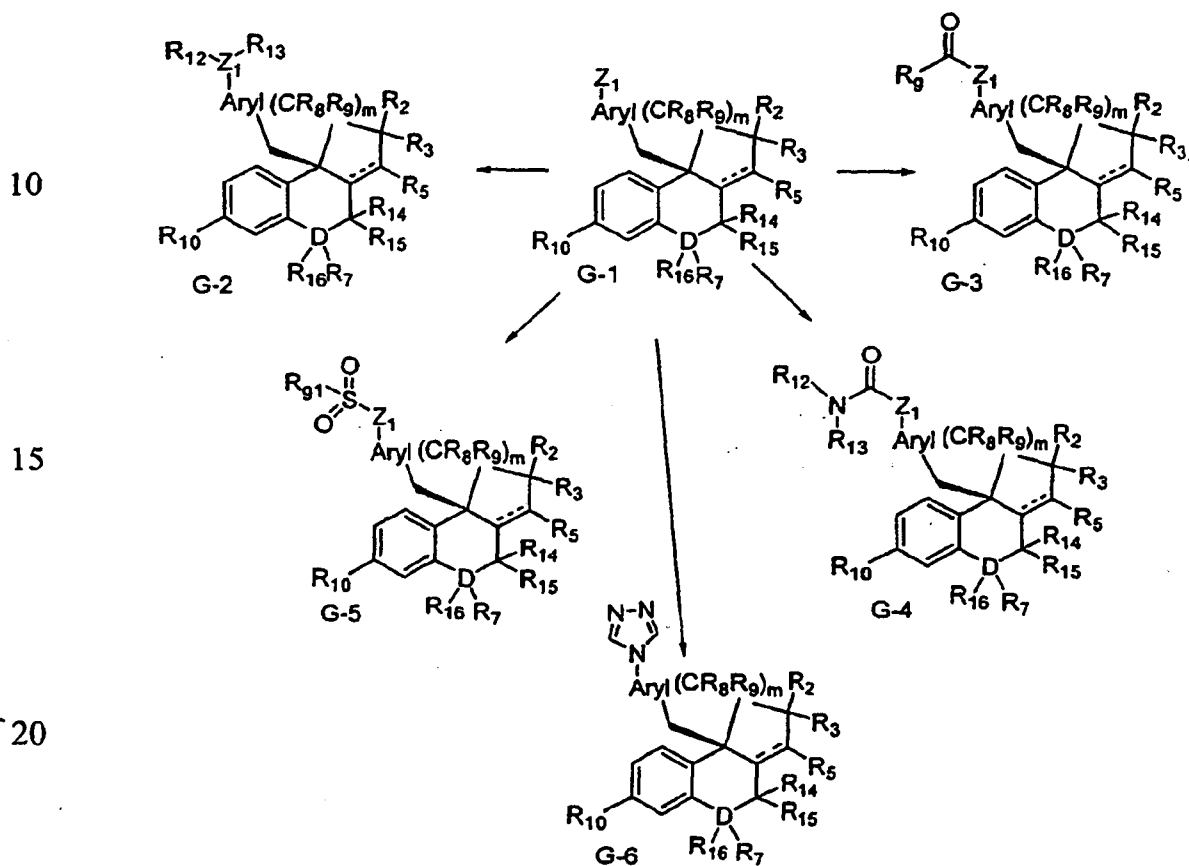
25 其中 R_{12} 例如是 $-\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ 的式 F-13 被保护的化合物是通过上述 Witting 偶联作用而从式 F-4 醛制备的。在溶剂如四氢呋喃, 利用四丁基氟化铵去保护这种化合物, 得到醇。其中 R_{12} 是 CH_2OH 的这种醇与甲磺酰氯、二异丙基乙胺和伯或仲胺如吗啉反应, 得到式 F-14 化合物, 其中 R_{12} 和 R_{13} 一起例如是吗啉基、每个 R' 是 H、其他变量如上文概述部分所述。

30 在 0°C 至室温下, 在溶剂或溶剂混合物如乙酸和/或二氯甲烷中, 将其中 R_f 是 CHO 、其他变量如上文概述部分所述的式 F-10 化合物(它是如上所述制备的)用胺($\text{NHR}_{12}R_{13}$, 例如哌啶)和还原剂如三乙酰氧基

硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或氰基硼氢化钠(NaCNBH_3)处理, 其中使用或不使用干燥剂如分子筛或硫酸镁, 得到式 F-15 化合物, 其中例如 R_{12} 和 R_{13} 与 N 一起是哌啶基、 R' 是 H、其他变量如上文概述部分所述。其中 R' 和 R' 一起构成 $=\text{O}$ 的式 F-15 化合物可以通过类似于上述操作加以制备。

5

流程 G



25

流程 G

其中 Z 是 NH_2 、其他变量是如上文概述部分所定义的式 G-1 化合物 (它是按照流程 A 和 H 操作制备的) 与醛或酮如 $\text{R}_{12}\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$, 以及还原剂三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或氰基硼氢化钠(NaCNBH_3)反应, 得到式 G-2 的还原性胺化产物, 其中 Z_1 是 N、其他变量是如上文概述部

分所定义的。或者，式 G-2 化合物是通过本领域已知的其他还原性胺化方法而从式 G-1 化合物制备的，所述方法为如上述流程 B 关于式 B-4 化合物的制备所公开的那些。

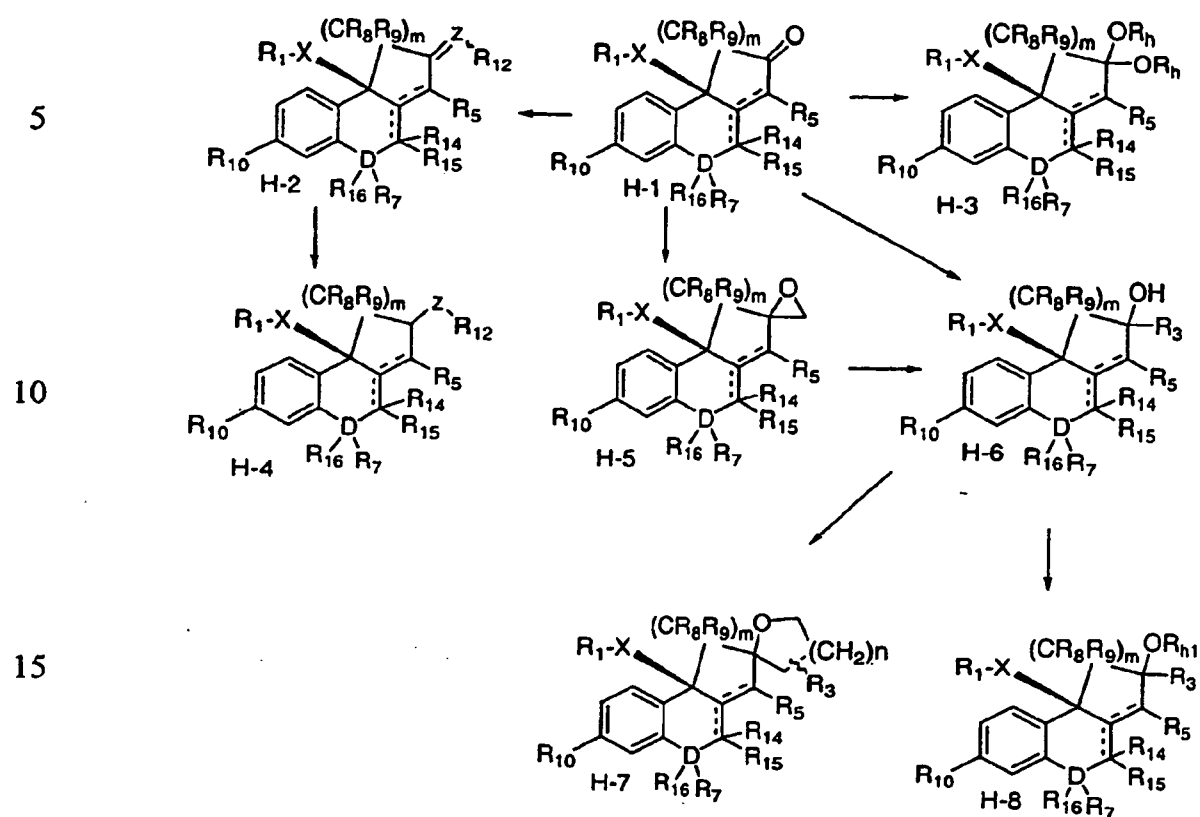
- 在非质子溶剂如二氯甲烷以及一种酸中，其中 Z_1 是 NH_2 或 OH 的式 G-1 化合物与偶联剂如 1,3-二甲氨基丙基-3-乙基碳二亚胺(EDC)或二环己基碳二亚胺(DCC)和水合羟基苯并三唑(HOBT)以及一种碱如 4-二甲氨基吡啶(DMAP)或三乙胺反应，得到式 G-3 化合物，其中 Z_1 是 O 或 NR_{12} 、 R_g 例如是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者，式 G-3 化合物通过标准酰化作用而从式 G-1 化合物得到的，例如在非质子溶剂中，将式 G-1 化合物用一种碱如吡啶以及酰卤或酸酐处理，得到式 G-3 化合物。

- 其中 Z_1 是 O 或 NR_{12} 、其他变量是如上文概述部分所定义的式 G-4 化合物是按照流程 B 所述操作而从式 G-1 化合物得到的，所述流程 B 操作例如是其中 R_b 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 的式 B-2 氨基甲酸酯的制备。或者，在非质子溶剂中，其中 Z_1 是 NHBoc 的式 G-4 化合物与一种碱如 $n\text{-BuLi}$ 以及一种胺反应，得到式 G-4 化合物，其中 Z_1 是 NH 。

在非质子溶剂如 THF 中，式 G-1 化合物与式 $\text{R}_{g1}\text{SO}_2\text{Cl}$ 化合物和一种碱如三乙胺反应，得到式 G-5 化合物，其中 Z_1 是 O 或 NR_{12} 、 R_{g1} 例如是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

- 在非质子溶剂如甲苯中，其中 Z_1 是 $-\text{NH}_2$ 、其他变量是如上文概述部分所定义的式 G-1 化合物与 $(\text{Me}_2\text{NCH}=\text{N})_2$ 以及一种酸如对甲苯磺酸反应，得到式 G-6 化合物，其中各变量是如上文概述部分所定义的。

流程 H



流程 H

在非质子溶剂如 THF 或 DMF 中，其中各变量如上文概述部分所述的式 H-1 化合物（它是按照上述流程 A 操作制备的）与试剂如 $P(R_{h2})_3CH_2R_{12}$ 或 $PO(OR_{h2})_2CH_2R_{12}$ （其中 R_{h2} 是低级烷基或芳基、其他变量是如上文概述部分所定义的）以及一种碱如二异丙基氨基化锂(LDA)或氢化钠(NaH)反应，得到式 H-2 化合物，其中 Z 是 CH、R₁₂ 和其他变量是如上文概述部分所定义的。

在乙醇或甲醇中，在室温或溶剂的回流温度下，式 H-1 化合物与式 H_2NOR_{12} 化合物或其盐酸盐反应，其中使用或不使用乙酸钠(NaOAc)，得到式 H-2 化合物，其中 Z 是 N、R₁₂ 和其他变量是如上文概述部分所定义的。

在迪安斯达克榻分水器(Dean-Stark trap)上,在回流温度下,在非质子溶剂如甲苯中,式 H-1 化合物与其中 R_h 例如是低级烷基或乙二醇的 R_hOH 以及一种酸如对甲苯磺酸反应,以除去水,得到式 H-3 化合物,其中 R_h 例如是低级烷基或者其中几个 R_h 与两个氧原子一起例如构成 1,3-二氧杂环戊烷、其他变量是如上文概述部分所定义的。

在溶剂如甲醇中,其中 Z 是 CH、 R_{12} 例如是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-2 化合物与 H_2 和 Pd/C 或其他试剂反应,如按照 P. N. Rylander,《氢化方法》,Academic Press, New York, 1985 所述,得到式 H-4 化合物,其中 Z 是 CH、 R_{12} 例如是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

其中 Z 是 N、 R_{12} 例如是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-2 化合物与盐酸的甲醇溶液和硼烷-三甲胺配合物(Me_3NBH_3)或其他还原剂反应,得到式 H-4 化合物,其中 Z 是 NH、 R_{12} 是烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

或者,通过本领域已知的和可利用的其他氢化操作,从式 H-2 化合物得到式 H-4 化合物。

在非质子溶剂如 DMF 中,式 H-1 化合物与三甲基碘化铯($(CH_3)_3S^+I^-$)或三甲基碘化氧化铯($(CH_3)_3S^+ \rightarrow OI^-$)和碱如叔丁醇钾反应,得到式 H-5 化合物,其中各变量是如上文概述部分所定义的。或者,通过类似方法,从式 H-1 化合物得到式 H-5 化合物,所述方法阐述在《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 468-470)中。

在低温下,在非质子溶剂如 THF 中,式 H-1 化合物与其中 R_3 例如是炔基或烷基的 R_3 -金属如 R_3Li 、 R_3MgBr 或 R_3MgCl 反应,得到式 H-6 化合物,其中 R_3 是炔基或烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

如 G. A. Olah 等, *J. Am. Chem. Soc.*, (1989) 111, 393 所述,式 H-1 化合物与 $TMSCF_3$ 和 TBAF 反应,得到式 H-6 化合物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者,将式 H-1 化合物用文献已知的和可利用的其他 $-CF_3$ 亲核试剂处理,所述文献包括但不限于 J. Russell, N. Roques,《四面体》,1998,54,13771-13782。

或者,在低温下,在非质子溶剂如 THF 中,其中各变量是如上文概述部分所定义的式 H-5 化合物与其中 R_3 例如是烷基的 R_3 -金属如 R_3Li 、

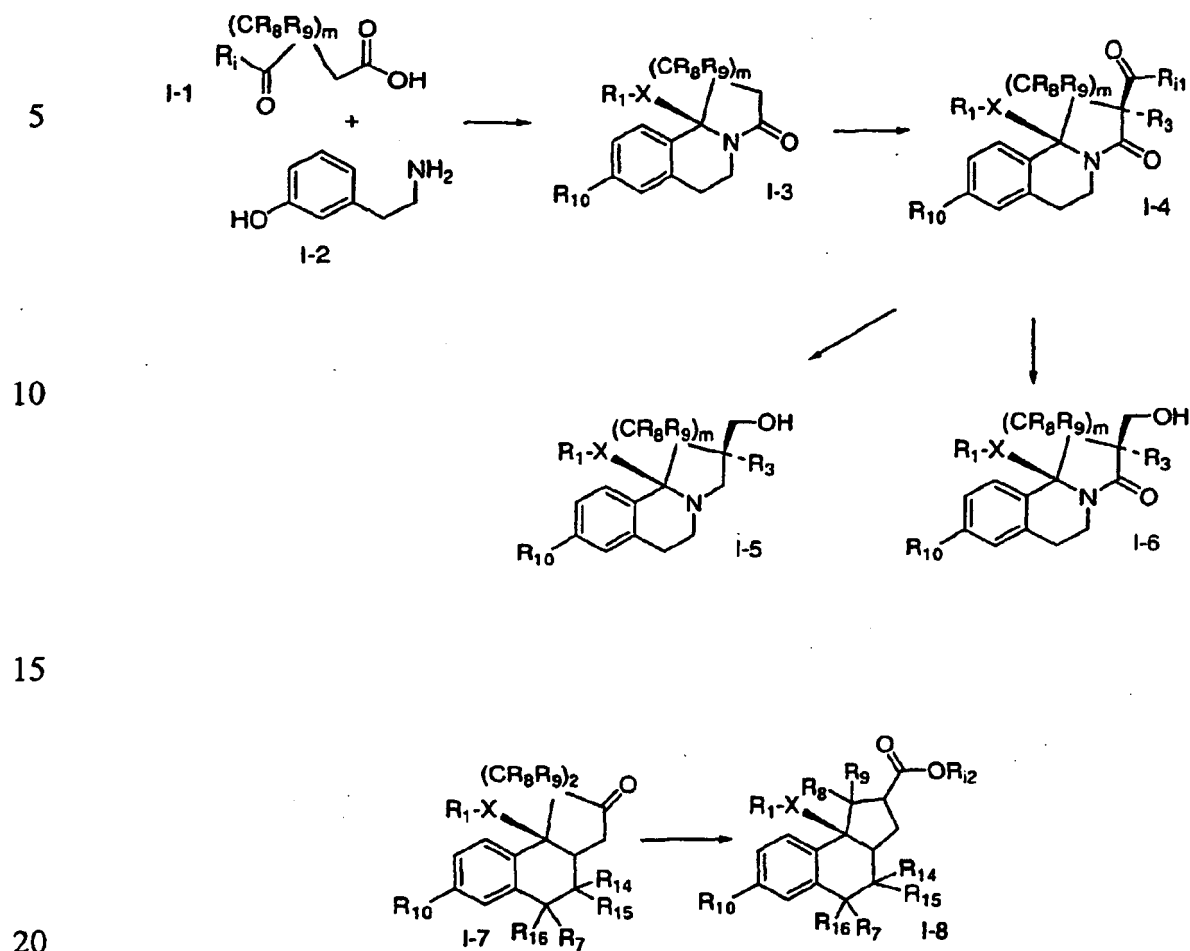
R_3MgBr 或 R_3MgCl 反应, 得到式 H-6 化合物, 其中 R_3 例如是 $-CH_2$ 烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者, 在非质子溶剂如 THF 中, 在室温至所用溶剂的回流温度下, 其中各变量是如上文概述部分所定义的式 H-5 化合物与 R_3-X -金属如 R_3ONa 、 R_3SNa 、 R_3OK 、 R_3OLi 或 R_3SLi (其中 R_3 例如是炔基, X 是 O 或 S) 反应, 得到式 H-6 化合物, 其中 R_3 例如是 $-O-CH_2$ -炔基或 $-S-CH_2$ -炔基、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者, 在非质子溶剂如 THF 中, 在室温至所用溶剂的回流温度下, 其中各变量是如上文概述部分所定义的式 H-5 化合物与一种胺反应, 得到式 H-6 化合物, 其中 R_3 是 $-CH_2-NR_{12}R_{13}$ 、其他变量是如上文概述部分所定义的。

10 其中 R_3 是炔基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与 H_2 、 Pd/C 或 PtO_2 反应, 得到对应的饱和烷基产物。在非质子溶剂如 THF 中, 其中 R_3 是炔基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与 $LiAlH_4$ 反应, 得到对应的反式-烯基产物。其中 R_3 是炔基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与 H_2 和林德乐(Lindlar)催化剂反应, 得到对应的顺式-烯基产物。或者, 这些化合物是利用其他条件得到的, 如《现代合成反应》(Herbert O. House 编, 第 1-2 章)所述。

在回流温度下, 在非质子溶剂如甲苯中, 其中 R_3 是羟基烷基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与一种酸对甲苯磺酸反应, 得到式 H-7 化合物, 其中 n 是 1 或 2、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者, 在非质子溶剂如 THF 中, 其中 R_3 含有离去基团如卤素、甲磺酸、甲苯磺酸或三氟甲磺酸、其他变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与一种碱如 NaH 反应, 得到式 H-7 化合物, 其中 n 是 1 或 2、其他变量是如上文概述部分所定义的。

在非质子溶剂如 THF 或二氯甲烷中, 其中各变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与一种碱如 Et_3N 或 NaH 以及其中例如 R_{h1} 是甲基且 X 是卤素或其他离去基团的 $R_{h1}X$ 反应, 得到式 H-8 化合物, 其中例如 R_{h1} 是甲基、其他变量是如上文概述部分所定义的。或者, 在非质子溶剂如二氯甲烷中, 其中各变量是如上文概述部分所定义的式 H-6 化合物与其中例如 R_{h1} 是甲基的 N_2CHR_{h1} 以及 $Rh(OAc)_3$ 反应, 得到式 H-8 化合物, 其中例如 R_{h1} 是甲基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

流程 I



流程 I

其中 R_i 例如是苄基、其中 m 是 1 的式 I-1 化合物是如 L. M. Fuentes,
 25 G. L. Larson, 《四面体快报》, 1982, 23 (3), pp. 271-274 所述制备的。其
 中 R_i 例如是苄基、其中 m 是 2 的式 I-1 化合物是如 A. Ijima, K. Takashi,
Chem Pharm. Bull, 1973, 21 (1), pp. 215-219 所述制备的。在 200℃ 与 300
 ℃ 之间的温度下, 在溶剂如异丙醇中, 式 I-1 化合物与式 I-2 化合物 (它
 是商业上可得到的) (或式 I-2 化合物的盐, 如氢溴酸盐或盐酸盐) 反应,
 30 得到式 I-3 化合物, 其中 R_{10} 是羟基、其他变量如上文概述部分所述。

在 0℃ 至 100℃ 下, 在溶剂如 DMF 中, 其中 R_{10} 是羟基、其他变量

如上文概述部分所述的式 I-3 化合物与一种碱如叔丁醇钾的叔丁醇溶液以及亲电子试剂如苄基溴反应, 得到式 I-3 化合物, 其中 R_{10} 例如是-O-苄基。

- 5 在-78℃至 0℃下, 在溶剂如 THF 中, 将其中 R_{10} 例如是-O-苄基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-3 化合物用 2 当量强碱如二异丙氨基化锂的 THF 溶液处理, 然后在-78℃至 0℃下, 用亲电子试剂氯甲酸甲酯(CICOOMe)处理。加入第二种亲电子试剂如丙基碘, 所得混合物加热至 0℃至 55℃, 得到式 I-4 化合物, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、 R_{11} 是甲氧基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

- 10 在回流温度下, 利用甲酸铵($\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)的甲醇溶液和钨-碳催化剂氢化其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、 R_{11} 是甲氧基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-4 化合物, 得到其中例如 R_{10} 是羟基、 R_3 是丙基、 R_{11} 是甲氧基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-4 化合物。其中例如 R_{10} 是-O-苄基或-O-甲基、 R_3 是丙基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-5 化合物如下制备的, 在-78℃至室温下, 在二氯甲烷中, 将其用三溴化硼(BBr_3)处理, 得到对应的化合物, 其中 R_{10} 是羟基。同样, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-6 化合物如下制备的, 将其在相似条件下裂解。各种其他氢化剂和条件是本领域已知的和可利用的, 如在甲醇中使用 H_2 和钨-碳催化剂。

- 15 20 在 0℃至回流温度下, 在溶剂如 THF 中, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、 R_{11} 是甲氧基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-4 化合物与还原剂如氢化锂铝(LiAlH_4)反应, 得到式 I-5 化合物, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、其他变量是如上文概述部分所定义的。

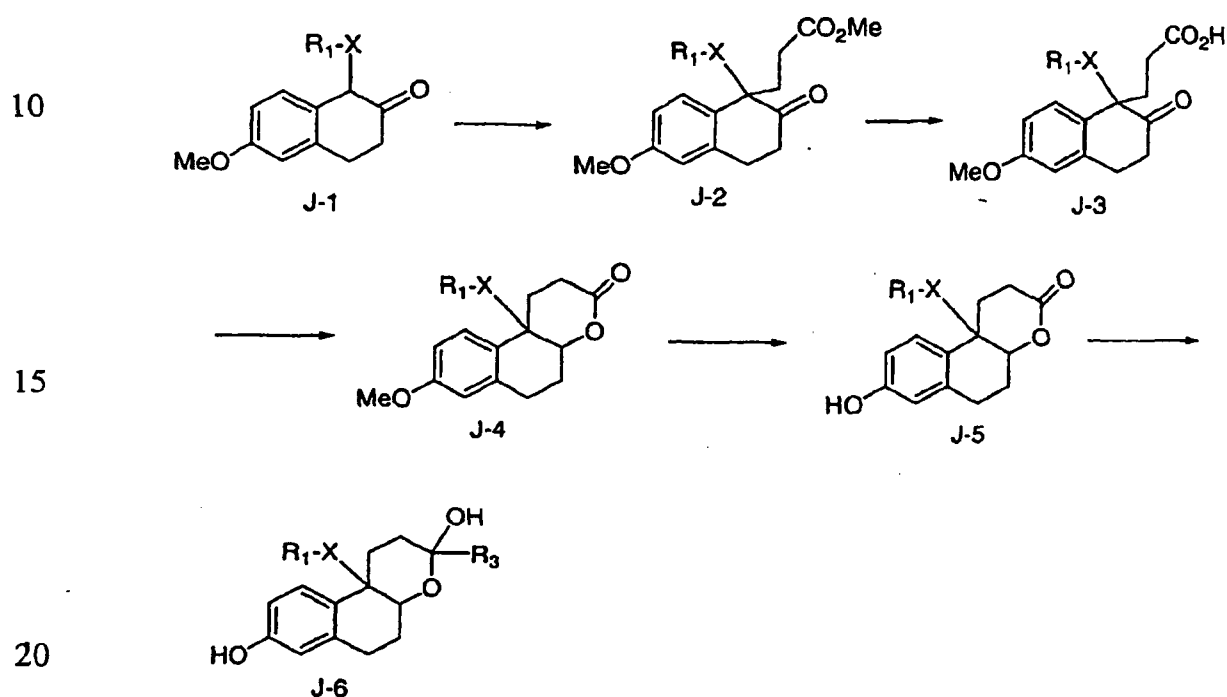
- 25 在 0℃至室温下, 在溶剂如 THF 中, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、 R_{11} 是甲氧基、其他变量是如上文概述部分所定义的式 I-4 化合物与还原剂如氢化锂铝(LiAlH_4)反应, 得到式 I-6 化合物, 其中例如 R_{10} 是-O-苄基、 R_3 是丙基、其他变量是如上文概述部分所定义的。各种其他酯化条件是本领域已知的和可利用的。

- 30 在溶剂如二氯甲烷中, 式 I-7 化合物(它是按照流程 A 所述操作制备的)与三亚硝酸铈· $3\text{H}_2\text{O}$ 反应, 得到式 I-8 酸, 其中 R_{12} 是 H、 R_1 -X-例如是苄基、 R_{10} 是 $\text{CH}_3\text{-C(O)-O-}$ 并且其中这些变量进一步定义在上文概

述部分中。

在 0℃ 至回流温度下，其中 R_{i2} 是 H、 R_1 -X-例如是苄基、 R_{10} 是 $\text{CH}_3\text{-C(O)-O-}$ 而且这些变量如上文概述部分中有进一步定义的式 I-8 酸与一种醇如甲醇以及催化性酸如硫酸反应，得到式 I-8 酯，其中 R_{i2} 是甲基、
5 例如 R_1 -X-是苄基、 R_{10} 是羟基而且其中这些变量进一步定义在如上文概述部分中。

流程 J



流程 J

在质子溶剂如甲醇中，其中各变量相当于上述概述部分所述的式 J-1
25 化合物（关于其制备参见流程 A）与一种碱如甲醇钠以及丙烯酸甲酯反应，得到式 J-2 化合物，其中各变量相当于上述概述部分所述。或者，式 J-1 化合物是利用有关式 A-2 化合物制备的流程 A 所述条件而从式 A-1 化合物制备的。

在 90℃ 下，在质子溶剂或混合溶剂如甲醇/水中，其中各变量相当于
30 上述概述部分所述的式 J-2 化合物与一种碱如碳酸钠反应，得到式 J-3 化合物，其中各变量相当于上述概述部分所述。或者，式 J-2 化合物通过《有

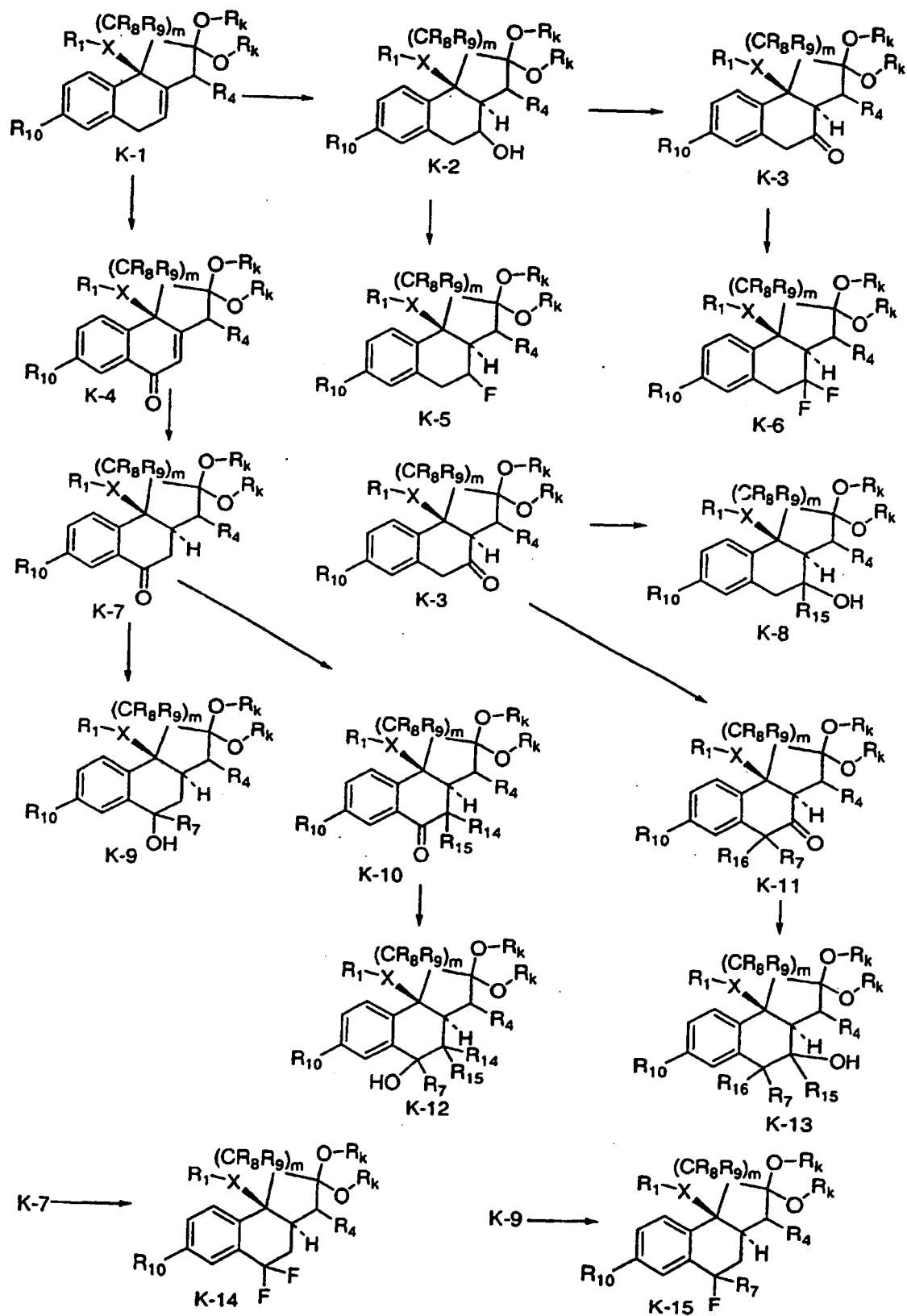
机合成中的保护基团》，第二版，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991)所述方法水解，得到对应的式 J-3 游离酸，其中各变量相当于上述概述部分所述。

- 5 在质子溶剂如乙醇中，其中各变量相当于上述概述部分所述的式 J-3 化合物与还原剂如硼氢化钠反应，得到式 J-4 化合物，其中各变量是如上文概述部分所定义的。或者，式 J-4 化合物是按照《现代合成反应》(第 2-3 章, pp. 45-227, Herbert O. House 编, Academic Press, New York (1985)) 所述其他还原方法，从式 J-3 化合物制备的。

- 10 在-78℃至室温下，在非质子溶剂如二氯甲烷或甲苯中，从式 J-4 化合物开始，利用 BBR_3 或 BCl_3 和四丁基碘化铵或二甲基溴化硼，制备式 J-5 化合物，其中各变量是如上文概述部分所定义的。

式 J-6 化合物是利用从式 H-1 化合物制备式 H-6 化合物的流程 H 所述条件而从式 J-5 化合物制备的。

流程 K



流程 K

该流程中的所有化合物都能够用作流程 A-3、B、C、F、G 或 H 的中间体。

- 5 在 0℃ 至 60℃ 下，在非质子溶剂如 THF 或二噁烷中，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚、或者如上文概述部分所述那些、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基、所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-1 化合物（按照流程 A-3 所述制备）用硼氢化剂如 BH_3 的 THF 溶液处理，然后在 0℃ 至 60℃ 下，用氧化剂如过氧化氢和含水氢氧化钠处理，得到式 K-2 化合物。或者，式 K-2 化合物是通过
- 10 本领域其他方法而从式 K-1 化合物制备的，其它方法如《综合有机转化》，R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 497-498 所述。

- 在非质子溶剂如二甘醇二甲醚(diglyme)中，在 0℃ 至 60℃ 下，视所用溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚、或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状
- 15 低级烷基、所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-2 化合物用氟化剂如二乙氨基三氟化硫(DAST)处理，得到式 K-5 化合物。或者，式 K-5 化合物是通过本领域其他卤化方法而从式 K-2 化合物制备的，所述卤化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363) 所述。

- 20 在溶剂如二氯甲烷中，在 0℃ 至 60℃ 下，视所用溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基、并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-2 化合物用氧化剂如 $(nPr)_3NRuO_4$ 和 N-甲基吗啉-N-氧化物处理，得到式 K-3 化合物。或者，式 K-3 化合物是通
- 25 过本领域其他氧化方法而从式 K-2 化合物制备的，所述氧化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 604-614) 中所述。

- 在非质子溶剂如二甘醇二甲醚中，在 0℃ 至 60℃ 下，视所用溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概
- 30 述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-3 化合物用氟化剂如二乙氨

基三氟化硫(DAST) 处理, 得到式 K-6 化合物。或者, 式 K-6 化合物是通过本领域其他卤化方法而从式 K-3 化合物制备的, 其它卤化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363) 所述。

- 5 在溶剂如二氯甲烷中, 在 0℃至 60℃下, 视所用溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-1 化合物用能够进行烯丙型氧化的氧化剂如二氧化硒(SeO_2)和/或叔丁基过氧化氢或三氧化铬处理, 得到式 K-4 化合物。或者, 式 K-4 化合物是通过本领域其他氧化方法而从式 K-2 化合物制备的, 其它氧化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 592-593) 中所述。

- 15 在溶剂如甲苯、叔丁基甲基醚或乙醇中, 在 0℃至 60℃下, 视所用溶剂的性质而定, 在 15 至 1000psi (为约 1 至约 133atm) H_2 压力下, 将其中 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且其他变量如上文概述部分所述的式 K-4 化合物用 $Pd(OH)_2$ -碳或其他试剂如氧化铂或铑-氧化铝还原(参见 P. N. Rylander 的《氢化方法》, Academic Press, New York, 1985; Herbert O. House, 《现代合成反应》, 第 1 章, pp. 1-45; 和 John Fried 和 John A. Edwards, 《类固醇化学中的有机反应》, 第 3 章, pp. 111-145), 得到式 K-7 化合物。

- 25 在溶剂如甲醇或 THF 中, 在 -78℃至 60℃下, 视所用溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-7 化合物用还原剂如硼氢化钠或氢化锂铝处理, 得到式 K-9 化合物, 其中 R_7 是氢。或者, 式 K-9 化合物是通过本领域其他还原方法而从式 K-4 化合物制备的, 其它还原方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547) 所述。或者, 在非质子溶剂如 THF 或二乙醚, 在 -78℃至 60℃下, 视所用 R_7 -金属和/或溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-7 化

合物用其中 R_7 例如是烷基的 R_7 -金属如 R_7Li 、 R_7MgBr 或 R_7MgCl 处理，得到式 K-9 化合物，其中 R_7 例如是烷基。

- 在溶剂如甲醇或 THF 中，在 $-78^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 下，视所用还原剂和/或溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-3 化合物用还原剂如硼氢化钠或氢化锂铝处理，得到式 K-8 化合物，其中 R_{15} 是氢。或者，式 K-8 化合物是通过本领域其他还原方法而从式 K-3 化合物制备的，其中其它还原方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547) 所述。或者，在非质子溶剂如 THF 或二乙醚中，在 $-78^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 下，视所用 R_{15} -金属和/或溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-3 化合物用其中 R_{15} 例如是烷基的 R_{15} -金属如 $R_{15}Li$ 、 $R_{15}MgBr$ 或 $R_{15}MgCl$ 处理，得到式 K-8 化合物，其中 R_{15} 例如是烷基。

- 在溶剂如 THF 或 DMF 中，在 $-78^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 下，视所用碱和溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基并且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-7 化合物用一种碱如氢氧化钠、甲醇钠或二异丙氨基化锂转化为它的阴离子。将反应混合物用式 $R_{14}-X$ 烷化剂处理，其中 R_{14} 例如是烷基而 X 是离去基团(参见 Francis A. Carey, Advanced Organic Chemistry, A 部分第 5.6 章实例)，得到式 K-10 化合物，其中 R_{14} 和 R_{15} 例如是烷基或氢或其混合物。

- 在溶剂如 THF 或 DMF 中，在 $-78^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 下，视所用碱和溶剂的性质而定，将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-3 化合物用一种碱如氢氧化钠、甲醇钠或二异丙氨基化锂转化为它的阴离子。将反应混合物用式 R_7-X 烷化剂处理，其中 R_7 例如是烷基而 X 是离去基团(参见 Francis A. Carey, Advanced Organic Chemistry, A 部分第 5.6 章实例)，得到式 K-11 化合物，其中 R_7 和 R_{16} 例如是烷基或氢或其混合物。

在溶剂如甲醇或 THF 中, 在 -78°C 至 60°C 下, 视所用还原剂和/或溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-10 化合物用还原剂如硼氢化钠或氢化锂铝处理, 得到式 K-12 化合物, 其中 R_7 是氢。或者, 式 K-12 化合物是通过本领域其他还原方法而从式 K-10 化合物制备的, 其它还原方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547) 所述。或者, 在非质子溶剂如 THF 或二乙醚中, 在 -78°C 至 60°C 下, 视所用 R_7 -金属和/或溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-10 化合物用其中 R_7 例如是烷基的 R_7 -金属如 R_7Li 、 R_7MgBr 或 R_7MgCl 处理, 得到式 K-12 化合物, 其中 R_7 例如是烷基。

在溶剂如甲醇或 THF 中, 在 -78°C 至 60°C 下, 视所用还原剂和/或溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-11 化合物用还原剂如硼氢化钠或氢化锂铝处理, 得到式 K-13 化合物, 其中 R_{15} 是氢。或者, 式 K-13 化合物是通过本领域其他还原方法而从式 K-11 化合物制备的, 其它还原方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547) 所述。或者, 在非质子溶剂如 THF 或二乙醚中, 在 -78°C 至 60°C 下, 视所用 R_{15} -金属和/或溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-11 化合物用其中 R_{15} 例如是烷基的 R_{15} -金属如 R_{15}Li 、 R_{15}MgBr 或 R_{15}MgCl 处理, 得到式 K-13 化合物, 其中 R_{15} 例如是烷基。

在非质子溶剂如二甘醇二甲醚中, 在 0°C 至 60°C 下, 视所用溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k' 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-7 化合物用氟化剂如二乙氨基三氟化硫(DAST)处理, 得到式 K-14 化合物。或者, 式 K-14 化合物是通

过本领域其他卤化方法而从式 K-7 化合物制备的, 其它卤化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363) 所述。

在非质子溶剂如二甘醇二甲醚中, 在 0℃至 60℃下, 视所用溶剂的性质而定, 将其中 R_{10} 是卤素、氢、羧酸、甲基醚或苄基醚或者如上文概述部分所述、 R_k 例如是低级烷基或者其中几个 R_k 一起是环状低级烷基且所有其他变量如上文概述部分所述的式 K-9 化合物用氟化剂如二乙氨基三氟化硫(DAST)处理, 得到式 K-15 化合物。或者, 式 K-15 化合物是通过本领域其他卤化方法而从式 K-9 化合物制备的, 其它卤化方法如《综合有机转化》(R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363) 所述。

有些可用于制备本文所述化合物制备的方法可能要求保护远端官能团(例如式 I 前体中的伯胺、仲胺、羧基)。对这种保护作用的需要将因远端官能团的性质和制备方法的条件而异。本领域技术人员容易确定对这种保护作用的需要。这些保护/去保护方法的使用也在本领域技术范围内。关于保护基团及其使用的一般说明, 参见 T. W. Greene, 《有机合成中的保护基团》(John Wiley & Sons, New York, 1991)。

本发明也包括同位素标记的化合物, 它们等同于式 I 中所述的那些, 但是事实上一个或更多原子被原子质量或质量数不同于自然存在的原子质量或质量数的原子代替。可以结合在本发明化合物中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素, 分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物与所述前体药物的药学上可接受的盐属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如其中结合有放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些可用于药物和/或底物组织分布测定中。氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素是特别优选的, 因为它们易于制备和检测。此外, 用较重的同位素取代, 如氘(即 ^2H), 由于代谢稳定性更高而能够赋予某些治疗上的优点, 例如体内半衰期延长或所需剂量减少, 因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式 I 化合物及其前体药物通常能够按照流程部分和/或下列实施例所公开的操作进行制备, 用易于得到的同位素标记试剂代替非同位素标记

试剂即可。

本发明的任何化合物和前体药物都能够合成为药学上可接受的盐，用于结合在各种药物组合物中。本文所用的药学上可接受的盐包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、磺酸、柠檬酸、樟脑酸、马来酸、乙酸、乳酸、烟酸、硝酸、琥珀酸、磷酸、丙二酸、苹果酸、水杨酸、苯乙酸、硬脂酸、棕榈酸、吡啶、铵、哌嗪、二乙胺、烟酰胺、甲酸、富马酸、尿素、钠、钾、钙、镁、锌、锂、肉桂酸、甲氨基、甲磺酸、苦味酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、酒石酸、三乙氨基、二甲氨基和三(羟甲基)氨基甲烷的盐。其他药学上可接受的盐对本领域普通技术人员来说将是清楚的。当存在一个以上碱性部分时，该表达方式包括多盐（例如二盐）。

有些本发明化合物是酸性的，它们与药学上可接受的阳离子形成盐。有些本发明化合物是碱性的，它们与药学上可接受的阴离子形成盐。所有这样的盐、包括二盐都属于本发明的范围，它们可以按照常规方法制备。它们可以这样制备，在含水的、不含水的或部分含水的介质中，简单地使酸性与碱性实体接触。例如，甲磺酸盐是通过游离碱形式的式 I 化合物与甲磺酸在标准条件下反应而制备的。同样，盐酸盐是通过游离碱形式的式 I 化合物与盐酸在标准条件下反应而制备的。盐的回收方法根据需要进行过滤、用非溶剂沉淀后过滤、溶剂蒸发、或者在含水溶液的情况下为冷冻干燥。

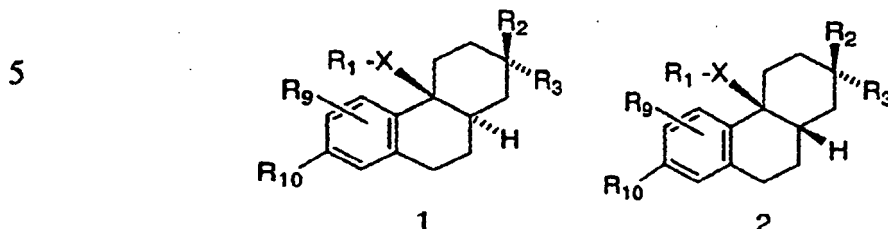
另外，当本发明的化合物和前体药物形成水合物或溶剂化物时，它们也属于本发明的范围。

本发明的化合物和前体药物也包括外消旋物、立体异构体和这些化合物的混合物，包括同位素标记的和放射性标记的化合物。这样的异构体可以通过标准拆分工艺加以分离，包括分步结晶和手性柱色谱。

例如，本发明化合物具有不对称碳原子，因此是对映体或非对映体。非对映体混合物可以根据它们的物理/化学差异分离为它们各自的非对映体，方法是本领域已知的，例如色谱和/或分步结晶。对映体可以这样分离，将对映体混合物通过与适当的旋光活性化合物（例如醇）反应转化为非对映体混合物，分离非对映体，再转化（例如水解）各自的非对映体为对应的纯对映体。所有这样的异构体、包括非对映体、对映体及其

混合物都视为本发明的一部分。

本发明化合物的下列构型（如简化结构所代表）是优选的，第一种构型是更优选的：



10 本发明的化合物和前体药物也能够以若干互变异构形式存在，包括烯醇型、酮型及其混合物。所有这样的互变异构形式都包括在本发明的范围内。

15 本发明的 GR(糖皮质激素受体)激动剂、部分激动剂和拮抗剂能够用于影响基本的机体生命供养系统，包括碳水化合物、蛋白质与脂质代谢、电解质与水平衡，以及心血管、肾、中枢神经、免疫、骨骼肌与其他器官及组织系统的功能。在这点上，GR 调制剂用于治疗机体与糖皮质激素过量或缺乏有关的疾病。据此，它们可以用于治疗：肥胖、糖尿病、心血管疾病、高血压、X 综合征、抑郁、焦虑、青光眼、人免疫缺陷病毒(HIV)或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、神经变性（例如阿耳茨海默氏病和帕金森氏病）、认知力增强、库兴氏综合征、阿狄森氏病、骨质疏松、虚弱、20 炎性疾病（例如骨关节炎、类风湿性关节炎、气喘和鼻炎）、肾上腺功能测试、病毒感染、免疫缺陷、免疫调制、自体免疫疾病、变态反应、伤口愈合、强迫行为、多药耐药性、成瘾、精神病、食欲缺乏、恶病质、创伤后应激反应综合征、术后骨折、药物分解代谢和肌肉虚弱的预防。

25 本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐可用于诱导需要或要求减轻体重的哺乳动物的体重减轻。本发明无意局限于特定的作用机理，不过本发明的化合物、异构体、前体药物及其盐能够通过多种机理诱导体重减轻，例如抑制食欲、减少食物摄取和刺激外周组织代谢速率，由此增加能量支出。另外，本发明的化合物、异构体、前体药物及其盐可用于诱导哺乳动物内的营养物更合理地从脂肪分配到肌肉组织中。因此，尽管并不必然导致体重减轻，这种肌肉质量的增加可以30 用于预防或治疗疾病，例如肥胖和虚弱。

另外，本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐也可用于增加瘦肉沉积、提高瘦肉与脂肪的比例和调整非人动物所不需要的脂肪，进一步描述如下。

- 5 将为本领域技术人员所理解的是，尽管本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐通常将用作选择性激动剂、部分激动剂或拮抗剂，不过也有可能是这种情况，具有混合的类固醇受体特征的化合物是优选的。

- 10 此外将为本领域技术人员所理解的是，本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐，包括含有这些化合物、异构体、前体药物和盐的药物组合物和制剂能够用在广泛的联合疗法中，以治疗上述病症和疾病。因此，本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐能够与用于本文所述疾病/病症治疗的其他药物试剂结合使用。例如它们可以与治疗肥胖、糖尿病、炎性疾病、免疫缺陷、高血压、心血管
15 疾病、病毒感染、HIV、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、焦虑、抑郁或精神病的药物试剂结合使用。在联合疗法治疗中，本发明的化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐与其他药物疗法都通过常规方法对哺乳动物（例如人，男性或女性）给药。

- 例如，糖皮质激素受体激动剂是用于各种炎性疾病治疗的有效试剂；不过，治疗常常伴有不良的副作用。这些副作用包括但不限于下列实例：
20 代谢作用、增重、肌肉消耗、骨骼脱钙、骨质疏松、皮肤变薄和骨骼变细。不过，按照本发明，糖皮质激素受体调制剂可以与糖皮质激素受体激动剂结合使用，以阻断一些副作用，而不会抑制治疗功效。因此，任何糖皮质激素受体激动剂都可以用作本发明组合方面的第二种化合物。这种组合包括各种炎性疾病的治疗，例如关节炎（骨关节炎和类风
25 湿性关节炎）、气喘、鼻炎或免疫调制。糖皮质激素受体调制剂的实例包括本领域已知的那些（其中的许多已在上文描述过）以及本发明的新颖的式 I 化合物。更具体地，本领域已知的糖皮质激素受体调制剂实例包括但不限于某些非类固醇化合物，例如 5H-色烯并[3,4-f]喹啉，它们是类固醇受体的选择性调制剂，公开在美国专利 No. 5,696,127 中；和某些 10 位被
30 取代的类固醇化合物，它们具有抗糖皮质激素活性，且其中的一些具有糖皮质激素活性，描述在 1986 年 7 月 23 日公开的欧洲专利申请 0188396

- 中。糖皮质激素受体激动剂的实例包括本领域已知的那些，例如泼尼松(prednisone) (17,21-二氢孕烷-1,4-二烯-3,11,20-三酮)、泼尼立定(prednylidene) ((11 β)-11,17,21-三羟基-16-亚甲基孕-1,4-二烯-3,20-二酮)、泼尼松龙(prednisolone) ((11 β)-11,17,21-三羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮)、
- 5 可的松(cortisone) (17 α ,21-二羟基-4-孕烯-3,11,20-三酮)、地塞米松(dexamethasone) ((11 β ,16 α)-9-氟-11,17,21-三羟基-16-甲基孕-1,4-二烯-3,20-二酮)和氢化可的松(11 β ,17 α ,21-三羟基孕-4-烯-3,20-二酮)。这些化合物是糖皮质激素受体激动剂，一般按治疗有效量以一定剂型给药。
- 例如，泼尼松或等价药物的给药量可以是约5至约80mg，视病症而定；
- 10 氢化可的松的给药量可以是约100至约400mg，视病症而定；地塞米松的给药量可以是约4至约16mg，视病症而定。这些剂量通常每日给药一到两次，出于维持目的，有时隔日给药。

关于阿耳茨海默氏病的治疗，任何拟胆碱药都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物，例如 donepezil。

- 15 关于帕金森氏病的治疗，任何抗帕金森药物都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物，例如L-多巴、溴隐亭(bromocriptine)或司来吉兰(selegiline)。

关于焦虑的治疗，任何抗焦虑药都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物，例如苯并二氮杂革、安定或利眠宁。

- 20 关于抑郁的治疗，任何三环的抗抑郁药或任何选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物，前者例如地昔帕明，后者例如盐酸舍曲林和盐酸氟西汀。

关于精神病的治疗，任何典型或非典型的抗精神病药都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物，例如氟哌啶醇或氯氮平。

- 25 任何醛糖还原酶抑制剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。术语醛糖还原酶抑制剂指的是抑制葡萄糖向山梨醇的生物转化的化合物，这种生物转化受到醛糖还原酶的催化作用。这种抑制作用按照标准测定法是易为本领域技术人员所测定的(J. Malone, *Diabetes*, 29: 861-864, 1980, “红细胞山梨醇：糖尿病控制的指示剂”)。各种醛糖还原酶抑制剂被描述并引用在下文中；不过，其他醛糖还原酶抑制剂也将是本领域技术人员已知的。可用在本发明组合物和方法中的醛糖还原酶抑制剂
- 30

实例例如包括唑泊司他(zopolrestat), 其他这样的化合物公开并描述在1999年2月5日提交的PCT/IB99/00206中(其公开内容结合在此作为参照), 已转让给受让人。

任何糖原磷酸化酶抑制剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。术语糖原磷酸化酶抑制剂指的是减少、阻碍或消除糖原磷酸化酶的酶作用的任何物质或试剂或物质和/或试剂的任意组合。糖原磷酸化酶目前已知的酶作用是受可逆反应催化的糖原降解作用, 该反应是糖原大分子与无机磷酸盐生成葡萄糖-1-磷酸和比原来的糖原大分子短一个葡萄糖基的糖原大分子(糖原分解的正方向)。这些作用按照标准测定法是易为本领域技术人员所测定的(例如如1999年2月5日提交的PCT/IB99/00206所述)。各种这些化合物描述在下列公开的国际专利申请中: 1996年12月12日公开的WO 96/39384和1996年12月12日公开的WO 96/39385; 和下列提交的国际专利申请: 1999年2月5日提交的PCT/IB99/00206; 所有这些申请的公开内容都结合在此作为参照。

任何山梨醇脱氢酶抑制剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。术语山梨醇脱氢酶抑制剂指的是抑制山梨醇脱氢酶的化合物, 该酶催化山梨醇氧化为果糖。这种抑制作用按照标准测定法是易为本领域技术人员所测定的(如美国专利No. 5,728,704所述, 引用在此作为参考文献)。各种这些化合物被描述并引用在下文中; 不过其他山梨醇脱氢酶抑制剂也将是本领域技术人员已知的。美国专利No. 5,728,704(其公开内容结合在此作为参照)公开了取代的嘧啶, 它们抑制山梨醇脱氢酶, 降低果糖水平, 和/或治疗或预防糖尿病并发症, 例如糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性微血管病和糖尿病性大血管病。

任何已知的市售抗糖尿病化合物都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。各种这样的化合物被描述并引用在下文中; 不过其他这样的化合物也将是本领域技术人员已知的。可用在本发明组合物和方法中的这些化合物实例例如包括胰岛素、甲福明(metformin)、曲格列酮(REZULIN®)和磺酰脲类, 例如格列吡嗪(GLUCOTROL®)、格列本脲(GLYNASE®, MICRONASE®)和氯磺丙脲(DIABINASE®)。

任何 β -肾上腺素能激动剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化

- 合物。 β -肾上腺素能剂分为 β_1 、 β_2 和 β_3 亚型。 β -受体的激动剂促进腺苷酸环化酶的活化。 β_1 受体的活化作用引起心率增加。 β_2 受体的活化作用诱导平滑肌组织松弛，产生血压下降和骨骼肌震颤发作。已知 β_3 受体的活化作用刺激脂肪分解，后者是脂肪组织甘油三酯分解为甘油和脂肪酸。
- 5 β_3 受体的活化作用也刺激代谢速率，由此增加能量支出。因此， β_3 受体的活化作用促进脂肪质量的损失。刺激 β 受体的化合物因此可用作抗肥胖剂。作为 β_3 受体激动剂的化合物具有降低血糖和/或抗糖尿病活性。这种活性按照标准测定法是易为本领域技术人员测定的（国际专利申请公报 No. WO 96/35671）。若干化合物被描述并引用在下文中；不过其他 β -肾上腺素能激动剂也将是本领域技术人员已知的。国际专利申请公报 No. WO 96/35671（其公开内容结合在此作为参照）公开了诸如取代的氨基吡啶等化合物，它们是 β -肾上腺素能激动剂。国际专利申请公报 No. WO 93/16189（其公开内容结合在此作为参照）公开了选择性 β_3 受体激动剂与调节饮食行为的化合物结合用于肥胖的治疗。
- 10 任何拟甲状腺性抗肥胖剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。这些化合物是组织选择性甲状腺激素激动剂。这些化合物能够诱导体重减轻，其机理不同于食欲抑制作用，例如通过刺激外周组织中的代谢速率，继而引起体重减轻。这种代谢作用按照标准测定法是易为本领域技术人员测量的。各种这些化合物描述并引用在下文中；不过其他拟甲状腺性抗肥胖剂也将是本领域技术人员已知的。对本领域普通技术人员来说熟知的是，产热作用的选择性例如在肥胖和相关病症的治疗中是有用治疗剂的重要要求。
- 15 任何饮食行为调节剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。调节饮食行为的化合物包括减食欲剂，它们是减少食欲的化合物。这类减食欲剂是本领域普通技术人员熟知的。各种这些化合物描述并引用在下文中；不过其他减食欲剂也将是本领域技术人员已知的。下列也是抗肥胖剂：苯丙醇胺、麻黄碱、假麻黄碱、苯丁胺(phentermine)、神经肽 Y（Neuropeptide Y，以下也称为"NPY"）拮抗剂、缩胆囊素-A（cholecystokinin-A，以下也称为 CCK-A）激动剂、一元胺再摄取抑制剂
- 20 （例如西布曲明(sibutramine)）、拟交感神经剂、血清素能剂（例如右芬氟拉明(dexfenfluramine)或芬氟拉明(fenfluramine)）、多巴胺激动剂（例如
- 25
- 30

- 溴隐亭)、促黑素细胞激素受体激动剂或模拟剂、促黑素细胞激素类似物、大麻素受体拮抗剂、黑素富集激素拮抗剂、OB(肥胖性)蛋白(以下称为"leptin")、leptin类似物、促生长激素神经肽(galanin)拮抗剂、或GI脂酶抑制剂或减少剂(例如奥利司他(orlistat))。其他抗肥胖剂包括磷酸酶1B抑制剂、铃蟾肽激动剂、脱氢表雄甾酮或其类似物、糖皮质激素受体调制剂、阿立新(orexin)受体拮抗剂、urocortin结合蛋白拮抗剂或胰高血糖素样肽-1(促胰导素(insulinotropin))激动剂。特别优选的一元胺再摄取抑制剂是西布曲明,它可以如美国专利No. 4,929,629所述加以制备,其公开内容结合在此作为参照。优选的血清素能剂包括芬氟拉明和右芬氟拉明,它们可以如美国专利No. 3,198,834所述加以制备,其公开内容结合在此作为参照。特别优选的多巴胺激动剂是溴隐亭,它可以如美国专利Nos. 3,752,814和3,752,888所述加以制备,其公开内容结合在此作为参照。另一种优选的减食欲剂是苯丁胺,它可以如美国专利No. 2,408,345所述加以制备,其公开内容结合在此作为参照。
- 15 任何 NPY 受体拮抗剂都可以用作本发明组合方面中的第二种化合物。术语 NPY 受体拮抗剂指的是相互作用于 NPY 受体并且抑制那些受体上的神经肽 Y 活性、从而可用于治疗与神经肽 Y 有关的机能紊乱,例如进食机能紊乱,包括肥胖的化合物。这种抑制作用按照标准测定法是易为本领域技术人员测定的(例如国际专利申请公报 No. WO 99/07703
- 20 所述的那些)。另外,下文描述和参照的化合物也是 NPY 受体拮抗剂;不过其他 NPY 受体拮抗剂也将是本领域技术人员已知的。国际专利申请公报 No. WO 99/07703(其公开内容结合在此作为参照)公开了某些 4-氨基吡咯(3,2-d)嘧啶可用作神经肽 Y 受体拮抗剂。1996 年 5 月 17 日公开的国际专利申请公报 No. WO 96/14307; 1996 年 12 月 19 日公开的国际
- 25 专利申请公报 No. WO 96/40660; 国际专利申请公报 No. WO 98/03492; 国际专利申请公报 No. WO 98/03494; 国际专利申请公报 No. WO 98/03493; 1996 年 5 月 17 日公开的国际专利申请公报 No. WO 96/14307; 1996 年 12 月 19 日公开的国际专利申请公报 No. WO 96/40660(其公开内容结合在此作为参照)公开了其他化合物,例如取代的苄胺衍生物,
- 30 它们可用作神经肽 Y 特异性配体。

在联合疗法治疗中,本发明化合物与其他药物治疗都通过常规方法

对哺乳动物（例如人，男性或女性）给药。正如本领域技术人员所认识到的，在联合疗法治疗中所要对患者给药的本发明化合物和其他药物疗法的治疗有效量将取决于多种因素，包括但不限于所需的生物学活性、患者的病症和药物的耐受性。

- 5 例如，本发明的第二种化合物在对哺乳动物给药时，剂量范围在约 0.01 至约 50mg/kg/天体重，优选为约 0.1mg/kg/天至约 10mg/kg/天体重，单次或分多次给药。确切地说，若本发明的第二种化合物是(1)西布曲明，则西布曲明的剂量为约 0.01mg/kg/天至约 30mg/kg/天体重，优选为约 0.1mg/kg/天至约 1mg/kg/天体重；(2)右芬氟拉明，则右芬氟拉明的剂量为
- 10 约 0.01mg/kg/天至约 30mg/kg/天体重，优选为约 0.1mg/kg/天至约 1mg/kg/天体重；(3)溴隐亭，则溴隐亭的剂量为约 0.01mg/kg/天至约 10mg/kg/天体重，优选为约 0.1mg/kg/天至约 10mg/kg/天体重；(4)苯丁胺，则苯丁胺的剂量为约 0.01mg/kg/天至约 10mg/kg/天体重，优选为约 0.1mg/kg/天至约 1mg/kg/天体重。而且，例如上述，关于本发明活性的有效量的醛糖还
- 15 原酶抑制剂也可以用作本发明的第二种化合物。通常，用于本发明的醛糖还原酶抑制剂的有效剂量为约 0.1mg/kg/天至约 100mg/kg/天，单次或分多次给药，优选为约 0.1mg/kg/天至约 20mg/kg/天，单次或分多次给药。

- 如上所述，本发明的化合物、异构体、前体药物和药学上可接受的盐可以与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂结合成为混合物，提供
- 20 药物组合物，可用于治疗哺乳动物、更优选为人患者的本文所述生物学病症或机能紊乱。用在这些药物组合物中的具体载体、赋形剂或稀释剂可以采取各种广泛的剂型，视所需的给药方式而定，例如静脉内、口服、局部、栓剂或肠胃外型。而且，本发明的化合物、异构体、前体药物及其盐也可以单独或一起给药，采取任何常规的剂型，例如口服、肠胃外、
- 25 直肠或透皮剂型。

- 关于口服给药，药物组合物可以采取溶液、悬液、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂等剂型。所采用的片剂含有各种赋形剂，例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙，以及各种崩解剂，例如淀粉，优选为马铃薯或木薯淀粉以及某些复合硅酸盐，以及粘合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶
- 30 和阿拉伯胶。另外，出于压片目的，润滑剂，例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石常常是非常有用的。还采用相似类型的固体组合物作为软胶

囊与硬胶囊中的填充剂；在这一点上优选的原料也包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当口服给药要求水悬液和/或酞剂时，本发明的化合物、前体药物及其药学上可接受的盐可以结合各种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂，以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合。

由于易于给药，片剂和胶囊剂代表了最有利于本发明药物组合物的口服剂型。

出于肠胃外给药的目的，可以采用在芝麻油或花生油或含水丙二醇中的溶液，以及相应水溶性盐的无菌水溶液。如果需要的话，这样的水溶液可以是适当缓冲的，首先将液体稀释剂用足量盐水或葡萄糖赋予等渗性。这些水溶液尤其适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射的目的。在这一点上，所用的无菌含水介质按照本领域技术人员熟知的标准工艺都是易于获得的。

出于透皮（例如局部）给药的目的，制备稀的、无菌、含水或部分含水溶液（浓度通常为0.1%至5%），或者类似于上述肠胃外溶液。

关于局部给药，本发明化合物可以利用温和的加湿性基质加以配制，例如软膏剂或霜剂。适合的软膏基质实例是矿脂、矿脂加挥发性有机硅氧聚合物、羊毛脂和油包水型乳剂。

对本领域技术人员来说，制备含有一定量活性成分的各种药物组合物的方法是已知的，或者根据本文的公开将是显而易见的。关于制备药物组合物的方法实例，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版(1975)。

本发明的药物组合物和化合物、异构体、前体药物及其药学上可接受的盐一般将以剂量单位的形式（例如片剂、胶囊剂等）给药，该化合物、前体药物或其盐的治疗有效量为约0.1 μ g/kg体重至约500mg/kg体重，更具体地为约1 μ g/kg至约250mg/kg，最具体地为约2 μ g/kg至约100mg/kg。更优选地，本发明化合物的给药量将为约0.1mg/kg至约500mg/kg体重，最优选为约0.1mg/kg至约50mg/kg体重。正如本领域技术人员所认识到的，根据本发明的药物组合物对患者给药的确切剂量将取决于多种因素，包括但不限于所需的生物学活性、患者的病症和药物的耐受性。

由于本发明具有涉及用可以独立给药的活性成分组合治疗本文所述疾病/病症的方面，因此本发明也涉及将单独的药物组合物结合成试剂盒的形式。试剂盒包含两种单独的药物组合物：式I化合物、其异构体、其前体药物或该化合物、异构体或前体药物的盐，和上述第二种化合物。

- 5 试剂盒包含容器，例如分开的瓶子或分开的箔包。通常，试剂盒包含关于如何将各独立组分给药的说明书。试剂盒形式在下列情况下是特别有利的：各组分优选地以不同剂型（例如口服和肠胃外）给药、按不同的用药间隔给药、或者处方医师要求进行组合中的单独组分滴定。

- 10 这种试剂盒的一种实例是所谓的塑料包装(blister pack)。塑料包装在包装工业中是熟知的，广泛用于药物单位剂型（片剂、胶囊剂等）的包装。塑料包装一般由相对坚硬的材料薄片组成，其上覆盖有一层箔，优选为透明的塑料材料。在包装过程期间，在塑料箔中形成凹陷。凹陷的大小和形状与所要包装的药片或胶囊一致。下一步，将药片或胶囊置于凹陷内，用塑料箔密封相对坚硬的材料薄片，箔面与形成凹陷的方向相反。
- 15 结果将药片或胶囊密封在塑料箔与薄片之间的凹陷内。优选地，薄片的强度是这样的，通过手工向凹陷施加压力，在凹陷处的薄片形成破口，可以从塑料包装中取出药片或胶囊。然后可以经由所述破口取出药片或胶囊。

- 可能还希望在试剂盒上提供帮助记忆装置，例如药片或胶囊旁边的
- 20 数字，对应于按照给药方案所指定药片或胶囊应当摄入的日期。这种帮助记忆装置的另一个实例是印在卡片上的日历，例如“第一周，星期一、星期二……等……第二周，星期一、星期二……”等。帮助记忆装置的其他变例将是容易明白的。“每日剂量”可以是单一药片或胶囊，或者是若干药丸或胶囊，在给定的一天内服用。式I化合物（或其异构体、前体
- 25 药物或药学上可接受的盐）的每日剂量也可以由一粒药片或胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量可以由若干药片或胶囊组成，反之亦然。帮助记忆装置应当反映这一点。

- 在本发明的另一种具体实施方式中，提供一种分配器，它设计用来按照预期用途的次序，每次分配一份每日剂量。优选地，分配器带有帮
- 30 助记忆装置，以便进一步有利于顺应给药方案。这种帮助记忆装置的一个实例是机械计数器，它指示已经分配的每日剂量数。这种帮助记忆装

置的另一个实例是电池带动的微型芯片存储器，与液晶读数器连接，或者是声音提示信号，例如读出已经服用的最后一次日剂量的日期和/或提示所要服用的下一次剂量。

下列段落描述可用于非人动物的示范性制剂、剂量等。本发明化合物的给药可以通过口服或非口服方式进行，例如注射。式I化合物、异构体、前体药物或其药学上可接受的盐按一定量给药，以便接受治疗有效剂量，当口服对动物给药时，每日剂量通常在0.01与500mg/kg体重之间，优选在0.1与50mg/kg体重之间。适宜的是，投药可以在饮水时进行，以便治疗剂量的药物随着每日饮水而被摄入。药物可以直接计量入饮用水中，优选为液体水溶性浓缩物的形式（例如水溶性盐的水溶液）。适宜的是，也可以直接向饲料中加入活性成分本身，或者作为动物饲料添加剂的形式加入，也称为预混合物或浓缩物。在饲料中药物更常采用治疗剂在载体中的预混合物或浓缩物的形式引入。适合的载体是液体或固体，根据需要，例如水，各种粗粉(meal)，例如苜蓿粗粉、大豆粗粉、棉籽油粗粉、亚麻子油粗粉、玉米芯粗粉与玉米粗粉、糖蜜、尿素、骨粉，和矿物质混合物，例如常用在家禽饲料中的那些。特别有效的载体是各种动物饲料本身；也就是少量的这种饲料。载体有利于活性物质均匀分布在预混合物与之掺合的最终饲料中。重要的是，化合物应当充分掺合在预混合物中，随后充分掺合在饲料中。在这方面，可以将药物分散或溶解在适合的油性赋形剂如大豆油、玉米油、棉籽油等，或挥发性有机溶剂中，然后与载体掺合。将被领会到的是，活性物质在浓缩物中的比例可以具有广泛差异，因为药物在最终饲料中的量可以通过将适当比例的预混合物与饲料掺合而加以调整，以得到所需水平的治疗剂。

可以由饲料制造商将高效浓缩物与蛋白质类载体如大豆油粗粉和其他粗粉(如上所述)掺合，得到适合于直接饲喂给动物的浓缩添加剂。在这种情况下，允许动物如常进行饮食。或者，可以向饲料中直接加入这些浓缩添加剂，得到营养均衡的最终饲料，含有治疗有效水平的本发明化合物。将混合物按照标准操作充分掺合，例如双壳掺合机，以确保同质性。

如果添加剂用作饲料的调味品(top dressing)，同样有助于活性物质在经过调味的饲料上面均匀分布。

本发明具有若干有利的兽医学特征。对希望增加宠物瘦肉和调整不需要的脂肪的宠物主人或兽医来说，本发明提供能够实现这一点的手段。对家禽和猪饲养者来说，利用本发明的方法产出瘦型动物，在肉类工业中卖出更高的价格。

- 5 有效增加瘦肉沉积和提高瘦肉脂肪比例的饮水和饲料一般是这样制备的，将本发明化合物与足量动物饲料混合，使化合物在饲料或水中的浓度达到约 10^{-3} 至 500ppm。

优选投药的猪、牛、绵羊和山羊饲料一般含有 1 至 400 克活性成分每吨饲料，对于这些动物，最优值通常为约 50 至 300 克每吨饲料。

- 10 优选的家养宠物、例如猫和狗的饲料通常含有约 1 至 400 克、优选为 10 至 400 克活性成分每吨饲料。

关于动物的肠胃外给药，本发明化合物可以制成糊剂或颗粒剂的形式，作为植入物给药，通常在动物头部或耳部的皮肤下面，目的是增加瘦肉沉积和提高瘦肉/脂肪比例。

- 15 一般地，肠胃外给药涉及注射足量的本发明化合物，为动物提供 0.01 至 500mg/kg/天体重的活性成分。家禽、猪、牛、绵羊、山羊和家养宠物的优选剂量为 0.1 至 50mg/kg/天体重的活性成分。

糊剂可以这样制备，将活性化合物分散在药学上可接受的油中，例如花生油、芝麻油、玉米油等。

- 20 含有有效量本发明化合物的颗粒剂可以这样制备，将本发明化合物与稀释剂混合，例如碳蜡、巴西棕榈蜡等，还可以加入润滑剂，例如硬脂酸镁或钙，以改善制粒过程。

- 当然，可以将一种以上颗粒剂对动物给药，以达到所需的剂量水平，该剂量水平将增加瘦肉沉积和提高瘦肉/脂肪比例。而且，已经发现也可以在动物治疗期间定期进行植入，目的是维持动物体内的适当药物水平。

- 25 本发明化合物的活性得到下述一种或更多测定法的证明：

- 下面是糖皮质激素受体拮抗剂/激动剂鉴别测定法说明：将含有内源性人糖皮质激素受体的 HeLa 细胞用通过标准操作生成的 3xGRE-荧光素酶(luciferase)质粒和赋予新霉素耐受性的质粒转染。生成新颖的糖皮质激素应答性细胞系，鉴定其特征。使用一种这样的细胞系 HeLa-GRE9 测定
- 30 化合物在糖皮质激素受体上的活性。将细胞保持在木炭汽提(charcoal-

stripped)过的血清中, 转移到 96 孔微量滴定板中, 一天后, 在有和没有已知的糖皮质激素受体激动剂(即地塞米松、氢化可的松)的存在下用各种浓度(10^{-12} 至 10^{-5})供试化合物处理长达 24 小时。处理进行一式三份。制备溶胞产物, 利用发光计测定荧光素酶活性。激动剂活性是这样评估的, 比较用供试化合物处理的细胞与用激动剂地塞米松处理的细胞的荧光素酶活性。拮抗剂活性是这样评估的, 比较在有和没有供试化合物的存在下 EC_{50} 浓度的地塞米松的荧光素酶活性。从剂量应答曲线上计算地塞米松的 EC_{50} (产生 50%最大应答的浓度)。

下面是测定对在 Sf9 细胞内表达的人体 II 型糖皮质激素受体的竞争性抑制结合的测定法说明:

结合方案: 使用在 Sf9 细胞内表达的人糖皮质激素受体以 3H -地塞米松作为配体, 在结合置换测定法中试验化合物。在 Sf9 细胞内表达人糖皮质激素受体描述在 *Mol. Endocrinology* 4: 209, 1990 中。从 1L 大桶内取含有表达人 GR 受体的 Sf9 细胞的颗粒状物(pellet), 用含有 50mg/ml 亮氨酸的 40 μ l 20mM AEBSF 原液(Calbiochem, LaJolla, CA)溶解, 加入 40ml 均化缓冲液。在适当体积的测定缓冲液中, 在供试化合物、供试化合物载体(以测定总数)或过量地塞米松(7 μ M 无放射活性, 以测定非特异性结合)的存在下, 在 96 孔聚丙烯板内进行测定, 最终体积为 130 μ l, 含有 200 μ g Sf9 溶胞产物蛋白、6.9nM 3H -地塞米松(Amersham, Arlington Heights, IL)。对所有化合物均试验了 6 种浓度, 一式二份(浓度范围为 0.1-30nM 或 3-1000nM)。将供试化合物在 100% DMSO 中的 25mM 原液用 70% EtOH 稀释, 并且加入体积为 2 μ l。一旦完成所有加入, 即摇动平板, 用密封条密封, 在 4 $^{\circ}C$ 下温育过夜。

温育过夜后, 如下用涂有葡聚糖的木炭除去未结合的细胞: 加入 75 μ l 涂有葡聚糖的木炭(5.0g 活性炭、0.5g 葡聚糖, 用测定用缓冲液调整体积至 100ml), 摇动板, 在 4 $^{\circ}C$ 下温育五分钟。然后将板在冷冻台式离心机内以最大速度离心 15 分钟。每孔取 100 μ l 上清液, 置入含有 200 μ l 闪烁鸡尾酒试剂(scintillation cocktail)的 96 孔 PET 板内, 在 β 计数器(1450 MicroBetaTrilux, Wallac, Turku, Finland)上计数。

数据分析: 减去非特异性结合后, 结合数以总数的%表示。将供试化合物的浓度响应绘成 S 形曲线, 测定 IC_{50} (置换 50%结合数的化合物浓

度)。

试剂：测定缓冲液：2.0 ml 1 M Tris、0.2 ml 0.5mM EDTA、77.1 mg DTT、0.243 g 钼酸钠的 100ml 水溶液；均化缓冲液：2.0 ml 0.5 M K_2HPO_4 (pH 7.6)、20 μ l 0.5 M EDTA (pH 8.0)、77.1 mg DTT、0.486 g 钼酸钠的 100ml 水溶液。

- 下面是测定受体选择性的测定法说明：使用 Lipofectamine Plus (GIBCO-DRL, Gaithersburg, MD)，将来自 ATCC 的、含有内源性人孕甾酮和盐皮质激素受体的 T47D 细胞用 3xGRE-荧光素酶瞬时转染。将转染后细胞保持在木炭汽提过的血清内，转移到 96 孔微量滴定板内，24 小时。
- 10 第二天，在有和没有已知的孕甾酮受体激动剂（孕甾酮）和已知的盐皮质激素受体激动剂（醛甾酮）的存在下，用各种浓度(10^{-12} 至 10^{-5})供试化合物处理细胞长达 24 小时。处理进行一式三份。制备溶胞产物，利用发光计测定荧光素酶活性。激动剂活性是这样评估的，将单用供试化合物处理的细胞与用激动剂孕甾酮或醛甾酮处理的细胞的荧光素酶活性进行
- 15 比较。拮抗剂活性是这样评估的，在有和没有化合物的存在下，比较 EC_{50} 浓度的孕甾酮或醛甾酮的荧光素酶活性。从剂量应答曲线上计算孕甾酮和醛甾酮的 EC_{50} （产生 50%最大应答的浓度）。

- 下面是测定抗糖尿病和抗肥胖活性的测定法说明：使用肥胖性糖尿病 ob/ob 小鼠评估化合物的抗糖尿病和抗肥胖活性。对 6 至 10 周龄的
- 20 ob/ob 雄性小鼠(Jackson Labs, Bar Harbor, Maine)给以供试化合物 2 至 10 天。通过眼眶放血取样，然后通过测量样品中葡萄糖而测定血浆葡萄糖水平。利用 Abbott 自动分析仪(Abbott, Inc., Abbott Park, IL)量化葡萄糖。凭借体重差监测每天的食物摄取量。

- 下面是测定化合物在抑制糖皮质激素激动剂诱导有意识大鼠肝酪氨酸转氨酶(TAT)活性的能力的测定法说明：
- 25

动物：使用体重 90g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(来自 Charles River, Wilimington MA)（肾上腺完整或者在筛选前至少一周切除肾上腺）。将大鼠圈养在标准条件下达 7-10 天，然后用于筛选。

- 实验方案：对大鼠（每治疗组通常为 3 只）给以供试化合物、载体
- 30 或阳性对照物(Ru486)，给药途径为 i.p.、p.o.、s.c.或 i.v.（尾静脉）。供试化合物的给药用载体通常为下列之一：100% PEG 400、0.25%甲基纤维素

水溶液、70%乙醇或 0.1N HCl, 化合物的测试剂量范围为 10 至 125mg/kg. 化合物的给药体积为 1.0ml/100g 体重 (对于 p.o.而言), 或者对于其他给药途径而言为 0.1ml/100g 体重。供试化合物给药十分钟后, 向大鼠注射地塞米松(0.03mg/kg i.p., 体积为 0.1ml/100g)或载体。为了制备地塞米松给药溶液, 将地塞米松(来自 Sigma, St. Louis, MO)溶于 100%乙醇中, 并用水稀释 (最终: 10%乙醇:90%水, 体积:体积)。在每次筛选中包括用载体-载体、载体-地塞米松和 Ru486-地塞米松处理的组。化合物仅对地塞米松进行试验。注射地塞米松三小时后, 通过断头术处死大鼠。切下肝脏样本(0.3g), 置入 2.7ml 冰冷却的缓冲液中, 用 polytron 均化。为了得到细胞溶胶, 将肝脏均浆在 105,000g 下离心 60 分钟, 将上清液贮存在-80℃下直至分析时。利用 Granner 和 Tomkins 的方法 (Methods in Enzymology, 17A: 633-637, 1970), 测定 100μl 105,000g 上清液的 1:20 稀释液的 TAT, 反应时间为 8-10 分钟。TAT 活性以微摩尔(μmol)产物/分钟/克肝脏表示。

15 解释说明: 利用方差分析(ANOVA)以及保护最小显著性差异(PLSD)post-hoc 分析法分析处理数据。如果在地塞米松给药前已预先用化合物处理组的 TAT 活性相对载体-地塞米松处理组的 TAT 活性而言显著($P<0.05$)减少, 则认为化合物在该试验中是活性的。

下面是测定化合物在两种在炎症响应期间被上调的典型基因上的作用的测定法说明。这种测定法, 即在人体软骨肉瘤细胞中, 糖皮质激素对 IL-1 (白介素-1) 诱导的 MMP-1 (基质金属蛋白酶-1) 和 IL-8 (白介素-8) 产生的抑制作用, 是如下进行的: 在 96 孔格式测定法中使用 12 代至 19 代 SW1353 人软骨肉瘤细胞 (从 ATCC 获得)。在 96 孔板内, 将细胞融合接种在含有 10%牛胎血清的 DMEM (Dulbecco 改性 Eagle 培养基) 中, 在 37℃、5% CO₂ 下温育。24 小时后, 除去含有血清的培养基, 用 200μl/孔 DMEM 代替, 其中含有 1ml/L 胰岛素、2g/L 乳白蛋白水解物 (hydrosylate) 和 0.5mg/L 抗坏血酸, 重新在 37℃、5% CO₂ 下温育。第二天早晨, 除去无血清培养基, 用 150μl/孔新鲜的无血清培养基代替, 其中含有 +/-20 ng/ml IL-1 β、+/-5 nM 地塞米松、+/-化合物。所有条件均仅用 96 孔平板的内 60 孔进行一式三份。平板的外周小孔含有 200μl 无血清 DMEM。将平皿在 37℃、5% CO₂ 下温育。加入 IL-1 24 小时后, 在无菌

条件下从每孔取 25 μ l 样本, 用于 IL-8 产生分析。将样本贮存在-20℃下, 直至分析时。按照制造商的方案, 利用 R & D Systems 的 Quantikine 人 IL-8 ELISA 试剂盒(D8050), 对在 RD5P 校准稀释剂中稀释 60 倍的样本评估 IL-8 的产生。未处理细胞减去平均信号之后, 测定平均 IL-1 对照物的百分率, 取三份样本各自的平均值。从对照物的百分率对抑制剂浓度的对数线性图测定 IC₅₀。IL-1 加入后 72 小时时, 除去剩余培养基, 贮存在-20℃下, 直至进行 MMP-1 产生分析时。按照制造商的方案, 利用 Amersham 的 Bio-Trak MMP-1 ELISA 试剂盒(RPN2610), 对 100 μ l 净样本评估 MMP-1 的产生。

- 10 未处理细胞减去平均信号之后, 测定平均 IL-1 对照百分率, 取三份样本各自的平均值。从对照百分率对抑制剂浓度的对数线性图测定 IC₅₀。证实地塞米松是 IL-8 和 MMP-1 表达的良好阳性对照抑制剂 (IC₅₀=5nM)。

下列本发明化合物是优选的:

- 15 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

- 20 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

- 25 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

- 30 2-菲(甲)腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-

4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-
4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(2-吡
5 啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-;

2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-2-
(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯
甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

10 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-
4b-(苯甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-, (4bS,7S,8aR)-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-N-[(2-甲基-3-吡啶
基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-;

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-4b-(苯甲基)-N-3-吡
15 啶基-, (4bS,7R,8aR)-;

2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯
甲基)-2-(三氟甲基)-, (2R,4aS,10aR)-; 和

2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-
4b-(苯甲基)-7-(三氟甲基)-, (4bS,7R,8aR)-.

20

实施例

制备例 1: 1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮

在迪安斯达克榻分水器上, 将 51g (0.289mol) 其中 D 是 C、R₁₀ 是甲
氧基、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是 H 的式 A-1 的 6-甲氧基-2-四氢萘酮与 24.2ml
(0.289mol) 吡咯烷的 1.5L 甲苯溶液加热至回流过夜。除去共沸的水后, 反
应混合物冷却至 RT, 浓缩至一种油, 溶于 725ml 二噁烷中。向该溶液
中加入 52ml (0.434mol) 苄基溴, 所得溶液加热至回流过夜。向该溶液
中加入水(100ml), 所得混合物加热至回流 2 小时。混合物冷却至室温, 倒在
1N HCl 溶液中, 用 EtOAc 萃取 3 次。有机层用 H₂O 和饱和 NaHCO₃ 洗涤,
然后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸发至干。粗产物经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,
用含有 10% EtOAc 至 15% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 65.2g 本
制备例标题产物, 为黄色的油(85%)。IR (净) 2937, 1712, 1500 cm⁻¹, ¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 2.41-2.59 (m, 3H), 2.76 (dt, 1H, $J = 5.4, 15.5$), 3.15-3.70 (m, 2H), 3.67 (t, 1H, $J = 6.3$), 3.77 (s, 3H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1$), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.44, 38.19, 39.19, 54.13, 55.14, 112.11, 112.96, 126.30, 128.07, 128.26, 129.35, 129.53, 138.05, 138.20, 158.30, 212.41; MS m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

制备例 2: 1(R)-苄基-6-甲氧基-1(S)-(3-氧代-丁基)-3,4-二氢-1H-萘-2-酮

在迪安斯达克榻分水器上, 将 62g (0.23mol) 制备例 1 标题产物与 28ml (0.23mol) 新鲜蒸馏的(S)-(-)- α -甲基苄胺的 100ml 甲苯溶液加热至回流过夜。除去共沸的水后, 亚胺溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 向该溶液中滴加 21ml (0.26mol) 新鲜蒸馏的甲基乙烯基酮。溶液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟, 然后加热至 40 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。反应溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入 17ml 乙酸和 14ml H_2O , 使所得溶液温热至 RT 达 2 小时。将溶液倒在 H_2O 中, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并后的有机层用 1N HCl、 H_2O 、饱和 NaHCO_3 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发至干。粗产物经过 SiO_2 色谱法纯化, 用含有 15% EtOAc 至 35% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 48g 本制备例标题产物, 为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, $J = 2.1, 4.5, 13$), 1.97 (宽 s 1H), 2.20 (dt, 1H, $J = 4.5, 13$), 2.59 (d, 1H, $J = 6.6$), 3.08 (d, 1H, $J = 18$), 3.16 (d, 1H, $J = 16$), 3.33 (dd, 1H, $J = 6.6, 18$), 3.62 (d, 1H, $J = 16$), 3.72 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, $J = 2.5$), 6.67 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.8$), 7.00-7.23 (m, 6H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55.12, 58.47, 79.06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63, 127.69, 130.27, 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49, MS m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 319 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$.

制备例 3: 1(S)-苄基-6-甲氧基-1(R)-(3-氧代-丁基)-3,4-二氢-1H-萘-2-酮

利用类似于制备例 2 的方法, 在最初的亚胺生成中使用(R)-(+)- α -甲基苄胺, 制备本制备例标题产物。从 4.64g 1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮得到 3.58g 本制备例标题产物, 为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, $J = 2.1, 4.5, 13$), 1.97 (宽 s 1H), 2.20 (dt, 1H, $J = 4.5, 13$), 2.59 (d, 1H, $J = 6.6$), 3.08 (d, 1H, $J = 18$), 3.16 (d, 1H, $J = 16$), 3.33 (dd, 1H, $J = 6.6, 18$), 3.62 (d, 1H, $J = 16$), 3.72 (s, 3H), 6.57

(d, 1H $J=2.5$), 6.67 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.8$), 7.00-7.23 (m, 6H), ^{13}C NMR (100 MHz CDCl_3) δ 27.90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55.12, 58.47, 79.06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63, 127.69, 130.27, 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49, MS m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 319 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$.

制备例 4: 2(3H)-菲酮, 4a-[(4-异丙氨基苯基)甲基]-4,4a,9,10-四氢-7-羟基-, (S)-

在 RT、 N_2 气氛下, 向搅拌着的 200mg 制备例 18 标题产物的 0.216ml AcOH、3ml 丙酮与 3ml 二氯乙烷溶液中加入 373mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时, 然后用 NaHCO_3 (饱和) 结束反应。混合物用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 30% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 108mg 本制备例标题产物, 为白色粉末(47%)。MS m/z 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

制备例 5: 2(1H)-菲酮, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-, (4aS-顺式)-

将 255mg 制备例 19 标题产物的 0.11ml 甲醛(37% w/w)溶液、255mg 5% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 和 10ml EtOH 在 50psi (约 3.3atm) H_2 压力下摇动 2 天。将混合物过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 2% EtOAc 的己烷至含有 40% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 133mg (48%) 本制备例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

制备例 6: 1-萆丙酸, 1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-2-氧代-1-(苯甲基)-, 甲基酯

在 -15°C 、氮气气氛下, 向 3.18g 制备例 1 标题化合物的 30ml 无水 MeOH 溶液中加入 31ml 0.5M NaOMe/MeOH 。将该溶液剧烈搅拌, 同时在 -15°C 下滴加 1.5ml 新鲜蒸馏的丙烯酸甲酯。混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后沉降 5 分钟。过滤收集沉淀, 滤饼用 MeOH 洗涤, 得到 2g (52%) 本制备例标题产物, 为白色固体。MS m/z 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

制备例 7: 1-萆丙酸, 1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-2-氧代-1-(苯甲基)-

将 200mg 制备例 6 标题产物与 92mg Na_2CO_3 的 8ml MeOH 与 10ml 水的溶液加热至回流 30 分钟。将混合物冷却, 用 1N HCl 溶液调节 pH 至 5 左右。加入 NaCl 至溶液饱和。溶液用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。得到本制备例标题产物, 收率 98%,

为白色固体。MS m/z 339 ($M+H$)⁺。

制备例 8: 3H-萘并[2,1-b]吡喃-3-酮, 1,2,4a,5,6,10b-六氢-8-甲氧基-10b-(苯甲基)-

在 0℃、N₂ 气氛下, 向 199mg 制备例 7 标题产物的 5ml 乙醇溶液中加入 67mg 硼氢化钠。混合物然后在室温下搅拌过夜。溶液然后用 1N HCl 溶液酸化至 pH 1, 用 EtOAc 萃取(×3), 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过制备型 TLC SiO₂ 纯化, 用含有 35% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 73mg (37%) 本制备例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 323 ($M+H$)⁺。

制备例 9: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基)苯基]-2-丙烯基]-, [2R-[2α,4α(E),10aβ]]-

按照类似于下述实施例 35 的操作制备本制备例标题化合物。

制备例 9a: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-乙醛基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

向 4a(2H)-菲乙醛, 2-(1-丙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-, [2R-(2α,4α,10aβ)]- (1.5g) 的 THF 溶液中按顺序加入 4-二甲氨基吡啶(0.12g)、三乙胺(1.8g)和二甲基氨基甲酰氯(1.6g)。18 小时后, 异质混合物用饱和氯化铵水溶液结束反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机层经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。所得油经过硅胶快速色谱法纯化(30-50%乙酸乙酯/己烷), 得到本制备例标题化合物, 为无色固体, 2.3g。

制备例 10: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-羟乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

向冷却(-78℃)的、搅拌着的制备例 9a 标题产物(2.3g)的四氢呋喃(60ml)溶液中加入 1M 二异丁基氢化铝的环己烷溶液(8ml)。2.5 小时后, 用 0.5M 酒石酸钾钠结束反应, 所得混合物在室温下搅拌过夜。两相混合物用乙酸乙酯萃取(3x), 合并后的萃取液用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到无色泡沫。硅胶快速色谱法(50-75%乙酸乙酯/己烷)得到本制备例标题产物, 为无色泡沫, 1.9g。

制备例 11: 8-R,Sa-苄基-6-乙氧基-3,7,8,8a-四氢-2H-萘-1-酮

将 8-R,Sa-苄基-3,4,8,8a-四氢-2H,7H-萘-1,6-二酮(5.0g)、原甲酸三乙酯(13ml)、对甲苯磺酸(200mg)、乙醇(1.5ml)的甲苯(100ml)溶液在 80℃ 下加热 1.5 小时。将反应溶液冷却，稀释在乙醚中，用 1N NaOH、水、盐水洗涤，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩，得到红色的油。通过 Florisil® 垫过滤(20%乙醚/己烷)，得到本制备例标题产物，为红色固体，5.7g。

制备例 12: (顺式/反式)-8-R,Sa-苄基-6-乙氧基-3,4,4a,5,8,8a-六氢-2H-萘-1-酮

将制备例 11 标题产物(2g)的乙醇(56ml)溶液在 1atm 氢压力下经过 2% 碳酸铈(0.2g)氢化 4.5 小时。过滤除去催化剂并在真空中浓缩滤液后，经过硅胶色谱法(0-2%乙酸乙酯/己烷)分离本制备例标题产物的反式与顺式异构体。首先洗脱顺式异构体(0.1g)，反式异构体(1.2g)占大多数。

制备例 13: (反式)-8-R,Sa-苄基-2-溴-6-乙氧基-3,4,4a,5,8,8a-六氢-2H-萘-1-酮

向冷却(0℃)的、搅拌着的二异丙氨基化锂(从二异丙胺(0.17ml)和正丁基锂(0.42ml, 2.5M 己烷溶液)制备)的四氢呋喃(9ml)溶液中加入(反式)-8-R,Sa-苄基-6-乙氧基-3,4,4a,5,8,8a-六氢-2H-萘-1-酮(0.25g)的四氢呋喃(4ml)溶液。30 分钟后，将溶液冷却至-78℃，加入正溴琥珀酰亚胺(0.2g)的四氢呋喃(9ml)溶液。1 小时后，用饱和碳酸氢钠水溶液结束反应，用乙醚萃取，合并有机层，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩。所得的油经过硅胶快速色谱法纯化(0-1%乙酸乙酯/己烷)，得到本制备例标题化合物，为一种油(200mg)。类似地可以进行制备例 12 标题产物的顺式异构体的反应。

制备例 14: (反式)-8a-苄基-2-溴-六氢-萘-1,6-二酮

将制备例 13 标题产物(0.15g)在含有 2.5%浓硫酸和 1%水的乙醇(8ml)溶液中搅拌 2 小时。反应用乙醚稀释，用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩，得到一种油。硅胶快速色谱法(15%乙酸乙酯/己烷)得到本制备例标题化合物，为无色固体，53mg。类似地可以进行顺式异构体的反应。

制备例 15: (反式)-8-R,Sa-苄基-6-乙氧基-1-氧代-1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢-萘-2-甲醛

向冷却(0℃)的、搅拌着的制备例 12 标题产物的反式异构体(2.1g)与

甲酸乙酯(2.2g)的四氢呋喃(8ml)溶液中加入叔丁醇钾(15.6ml, 1M THF 溶液)。反应溶液在 0℃ 下保持 0.5 小时, 在室温下保持 6 小时, 用饱和含水氯化铵结束反应, 用乙酸乙酯萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到本制备例标题化合物, 为红色的油, 2.3g。

制备例 16: 苯酚, 4-[4-(氯乙炔基)-4-羟基-1-(苯甲基)环己基]-

按照类似于下述实施例 8 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 342 (M+1)⁺。

制备例 17: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4aS-顺式)

按照类似于下述实施例 7 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 323 (M+1)⁺。

制备例 18: 2(3H)-菲酮, 4a-[(4-氨基苯基)甲基]-4,4a,9,10-四氢-7-羟基-, (S)-

按照类似于下述实施例 3 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 321 (M+1)⁺。

制备例 19: 2(1H)-菲酮, 4a-[(3-氨基苯基)甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-, (4aS-顺式)-

按照类似于下述制备例 5 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 322 (M+1)⁺。

制备例 20: 吡啶, 3-[[[(2R,4'aS,10'aR)-3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)螺[环氧乙烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-基]氧基]甲基]-

按照类似于下述实施例 76 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 413 (M+1)⁺。

制备例 21: 吡啶, 3-[[[(2R,4'aS,10'aR)-3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)螺[环氧乙烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-基]氧基]甲基]-2-甲基-

按照类似于下述实施例 76 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 427 (M+1)⁺。

制备例 22: 吡啶, 2-[[[(2R,4'aS,10'aR)-3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)螺[环氧乙烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-基]氧基]甲基]-

按照类似于下述实施例 76 的操作制备本制备例标题化合物。MS: 413 (M+1)⁺。

实施例 1: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-甲氧基-4a-(苯甲基)-, (S)-

将 48g (143mmol) 制备例 2 标题产物与 71ml 1M 甲醇钠的 100ml 甲醇溶液在室温下搅拌 15 分钟, 然后加热至 75℃ 达 3 小时。将溶液冷却至 0℃, 滴加 8.2ml 乙酸, 将溶液浓缩至一种油。将该油溶于 EtOAc, 用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸发至干。粗产物经过 SiO₂ 色谱法纯化, 用含有 15% EtOAc 至 35% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 44g 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-甲氧基-4a-(苯甲基)-, (S)-, 为不完全白色粉末(60%, 从 1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮计)。从 EtOAc/己烷中重结晶, 得到 35g 本实施例标题产物, 为白色结晶性固体。熔点 101-102℃; IR (neat) 1667, 1500 cm⁻¹, ¹H NMR (CDCl₃) 1.83-1.90 (m, 1H), 2.02 (d t, 1H, J=5.5, 14), 2.27 (dt, 1H, J=4.3, 14) 2.44-2.51 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 3H), 3.14 (d, 1H, J=13), 3.21 (d, 1H, J=13), 3.78 (s 3H), 5.96 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J=2.6), 6.71 (d, 2H, J=7.1), 6.77 (dd, 1H, J=2.6, 8.7), 7.06-7.23 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.71, 32.10, 34.62, 36.09, 43.62, 46.36, 55.20, 112.78, 112.84, 125.53, 126.68, 127.96, 128.12, 130.08, 133.01, 137.24, 137.28, 157.75, 169.16, 198.81; MS m/z 319 (M+H)⁺。C₂₂H₂₂O₂ 的分析计算值: C, 82.99; H, 6.96; N 0。实测值: C, 83.21; H, 7.08; N, <0.10。

实施例 2: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-甲氧基-4a-(苯甲基)-, (R)-

利用类似于实施例 1 的方法制备本制备例标题产物。从 3.53g 制备例 3 标题产物开始, 得到 2.78g 本实施例标题产物, 为不完全白色粉末(51%, 从 1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮计)。从 EtOAc/己烷中重结晶, 得到 2.15g 本实施例标题产物, 为白色结晶性固体。所有物理常数与实施例 1 标题产物所报告的相同。C₂₂H₂₂O₂ 的分析计算值: C, 82.99; H, 6.96; N, 0。实测值: C, 83.17; H, 7.13; N, <0.10。

实施例 3: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, (S)-
在 -78℃、N₂ 气氛下, 向搅拌着的 40g (0.126mol) 实施例 1 标题产物

(如实施例 1 所述操作制备)与 46.5g (0.126mol)四丁基碘化铵的 630ml 二氯甲烷溶液中加入 300ml 1M 三氯化硼的二氯甲烷溶液。所得溶液温热至 RT 达 1.5 小时, 然后倒在过量冰中, 迅速搅拌过夜。混合物用二氯甲烷萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 至 60% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 33.3g 本实施例标题产物, 为不完全白色粉末(87%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.81-2.00 (m, 2H), 2.26 (dt, 1H, $J=4.2, 13$), 2.40 (dd, 1H, $J=4.5, 18$), 2.53 (ddd, 1H, $J=1.7, 5.6, 14$), 2.58-2.80 (m, 3H), 3.20 (d, 1H, $J=13$), 3.26 (d, 1H, $J=13$), 5.92 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, $J=2.5$), 6.67 (dd, 1H, $J=2.5, 8.5$), 6.76 (d, 2H, $J=6.6$), 7.05-7.14 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz CD_3OD) δ 30.22, 32.03, 34.08, 36.04, 43.73, 45.97, 113.76, 113.91, 124.50, 126.25, 127.49, 127.94, 129.84, 131.86, 137.0, 137.71, 155.34, 171.73, 200.33; MS m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 4: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, (R)-

利用类似于实施例 3 的方法制备本实施例标题产物。从 1.8g 实施例 2 标题产物开始, 得到 1.3g 本实施例标题产物, 为白色固体(75%)。所有物理常数与实施例 3 标题产物所报告的相同。

实施例 5: 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, (2R-顺式)-和 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, (2S-反式)-

在 0℃下, 向搅拌着的用丙炔气饱和的 5ml THF 溶液中加入 4ml 0.5M 二异丙氨基化锂的 THF 溶液, 所得混合物在氮气氛下搅拌 20 分钟。滴加 50mg (0.16mmol) 实施例 3 标题产物的 2ml THF 溶液, 反应混合物温热至 RT, 搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 0.5% 三乙胺的、含有 2% 丙酮的二氯甲烷至含有 4% 丙酮的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 25mg (45%) 本实施例第一种标题产物(R_f 较高)和 5mg (9%) 本实施例第二种标题产物。

本实施例第一种标题产物的物理性质如下: ^1H NMR (400 MHz, d_6 丙酮) δ 1.67 (s, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H + d_6 丙酮), 2.26 (ddd, 1H, $J=2.9, 4.2, 7.0$), 2.60-2.78 (m, 3H), 3.01, (d, 1H, $J=13$), 3.05 (d, 1H, $J=13$), 4.30

(s, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.49, (d, 1H, J= 2.6), 6.55 (dd, 1H, J=2.6, 8.5), 6.67 (d, 1H, J=8.5), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 8.06, (s, 1H), ¹³C NMR (100 MHz, d₆ 丙酮) δ 2.5, 31.4, 33.3, 35.6, 41.8, 46.8, 54.8, 65.8, 77.8, 83.9, 113.1, 114.4, 126.0, 127.4, 127.7, 128.4, 130.6, 134.0, 137.2, 138.7, 141.1, 155.1; MS m/z 327 (M-OH)⁺.

本实施例第二种标题产物的物理性质如下: ¹H NMR (400 MHz, d₆ 丙酮) δ 1.77 (s, 3H), 1.77-2.30 (m, 5H + d₆ 丙酮), 2.58-2.78 (m, 3H), 2.96, (d, 1H, J=13), 3.02 (d, 1H, J=13), 4.06 (s 1H), 5.60 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J=2.3), 6.56 (dd, 1H, J=2.3, 8.3), 6.78-6.82 (m, 3H), 7.10-7.14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, d₆ 丙酮) δ 2.5, 30.9, 31.6, 35.3, 41.9, 46.3, 54.6, 63.1, 76.8, 84.7, 113.1, 114.3, 126.0, 126.7, 127.4, 128.4, 130.5, 134.0, 137.3, 138.7, 142.3, 155.1, MS m/z327 (M-OH)⁺.

实施例 6: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯基)-, (4aS-反式)-

在-78℃下, 将氨(1.5L)压缩到圆底烧瓶内, 烧瓶装有-78℃干冰回流冷凝器和机械搅拌器。向烧瓶内加入 0.7g (99mmol)锂金属丝, 溶液转为深蓝色。向该混合物中缓慢加入 10g (32.8mmol)实施例 3 标题产物的 400ml 1:1 的二噁烷:乙醚溶液, 目的是保持反应为深蓝色。随着蓝色褪去, 向混合物中加入少量锂金属丝, 使蓝色再生。向反应混合物中加入锂的总量不超过 3.5g (495mmol)。10g 实施例 3 标题产物加入完全后, 反应搅拌 30 分钟, 然后加入 14g 固体氯化铵, 观察到蓝色立即褪去。向混合物中加入 H₂O, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。粗产物经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 15% EtOAc 至 20% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 8.16g 本实施例标题产物, 为白色固体(81%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.52 (dt, 1H, J=4.5, 13), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 2H), 2.27 (ddd, 1H, J = 2.5, 3.7, 15), 2.39 (dm, 1H, J=15), 2.48 (ddd, 1H, J = 2.0, 6.5, 13), 2.72 (t, 1H, J=14), 2.84 (d, 1H, J=13), 2.89-3.01 (m, 3H), 3.22 (d, 1H, J = 13), 6.17 (d, 1H, J=8.5), 6.24 (dd, 1H, J=2.5, 8.5), 6.53 (d, 1H, J=2.5), 6.65-6.68 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz CD₃OD) δ, 27.9, 33.7, 34.8, 36.0, 37.6 39.4, 43.6, 44.0, 111.3, 114.6, 125.7, 127.0, 127.9, 130.5, 133.4, 136.8, 138.0, 155.1, 212.7, MS m/z 307 (M+H)⁺.

实施例 7: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS-顺式)-

向 1g (3.6mmol) 实施例 3 标题产物的 75ml 乙醇与 0.27ml 2M KOH 溶液中加入 0.15g 10% Pd/C。将反应混合物在 45psi (约 3atm) H₂ 气下摇动 4 小时。加入乙酸(0.035ml), 混合物然后通过 Celite® 过滤, 用乙醇洗涤 Celite®, 然后在减压下除去乙醇。使所得残余物在 EtOAc 与饱和 NaHCO₃ 之间分配, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。粗产物经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 25% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 947mg 本实施例标题产物, 为白色固体(86%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.52-1.60 (m, 1H), 1.87 (ddd, 1H, J= 4.8, 11, 14), 2.00-2.35 (m, 6H), 2.39 (dt, 1H, J=5.2, 14), 2.69-2.92 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, J=13), 3.00 (d, 1H, J=13), 6.56-6.58 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 23.7, 25.3, 34.7, 37.2, 39.6, 40.3, 42.8, 47.7, 113.1, 115.1, 127.3, 128.0, 130.5, 137.2, 137.8, 155.2, 213.9, MS m/z 307 (M+H)⁺。

实施例 8: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2α,4α,10αβ)]-和 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2α,4αβ,10α)]-

在 0℃ 下, 向搅拌着的 95mg 顺式-二氯乙烯(0.98mM)的 5ml THF 溶液中加入 2.5ml 0.5M 二异丙氨基化锂的 THF 溶液, 在氮气氛下所得混合物温热至 RT 达 30 分钟。滴加 30mg (0.098mmol) 实施例 6 标题产物的 0.65ml THF 溶液, 反应混合物搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。首先经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 30mg 浅棕色固体。进一步经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 2% 丙酮的二氯甲烷至含有 4% 丙酮的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 20mg (56%) 本实施例第一种标题产物 (R_f 较高) 和 7.0mg (19%) 本实施例第二种标题产物 (R_f 较低), 为白色固体。本实施例第一种标题产物的物理性质如下: 熔点: 230-232℃ (分解), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (mt, 1H, J= 14), 1.64-1.70(m, 1H), 1.80-2.13 (m, 7H), 2.59 (d, 1H, J=13), 2.93-2.97 (m, 3H), 6.13 (d, 1H, J= 8.5), 6.25 (dd, 1H, J=2.6, 8.5), 6.54-6.57 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 3H); ¹³C

NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 25.5, 28.7, 31.8, 37.2, 40.52, 41.71, 43.43, 63.1, 70.7, 74.1, 112.4, 116.1, 126.8, 128.3, 138.9, 132.1, 136.2, 138.3, 139.5, 156.3; MS m/z 366 (M+H)⁺, 349 (M-OH)⁺.

本实施例第二种标题产物的物理性质如下: 熔点: 216-219℃ (分解), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (mt, 1H, J=14), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.08 (mt, 1H, J=13), 2.23 (dt, 1H, J=3.8, 14), 2.59 (d, 1H, J = 13), 2.82-2.93 (m) 和 2.95 (d, 1H, J=13), 6.08 (d, 1H, J = 8.6), 6.20 (dd, 1H, J=2.2, 8.6), 6.50 (d, 1H, J = 2.2), 6.54-6.56 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 25.4, 28.8, 28.9, 36.0, 36.7, 40.4, 42.5, 65.1, 67.3, 75.9, 112.3, 116.1, 126.8, 128.2, 128.8, 132.2, 136.3, 138.3, 139.7, 156.2; MS m/z 366 (M+H)⁺, 349 (M-OH)⁺.

实施例 9: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]- 和 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

在 0℃ 下, 向搅拌着的用丙炔气饱和的 183ml THF 溶液中加入 143ml 1M 二异丙氨基化锂的 THF 溶液, 所得混合物在氮气氛下搅拌 20 分钟。滴加 7.3g (23.8mmol) 实施例 6 标题产物的 250ml THF 溶液, 反应混合物温热至 RT, 搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 2% 丙酮的二氯甲烷至 4% 丙酮作为洗脱剂, 得到 4.0g (49%) 本实施例第一种标题产物 (R_f 较高) 和 2.4g (29%) 本实施例第二种标题产物, 为白色固体。

本实施例第一种标题产物的物理性质如下: 熔点 227-229 °C (分解), ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (mt, 1H, J=14), 1.61 (ddd, 1H, J=3.4, 4.1, 8.8), 1.72 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.84-2.10 (m, 5H), 2.55 (d, 1H, J=13), 2.83-2.93 (m) 和 2.94 (d, 3H, J=13), 6.10 (d, 1H, J=8.3), 6.23 (dd, 1H, J=2.5, 8.4), 6.52-6.55 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 3H); ¹³C NMR (62 MHz, CD₃OD) δ 2.5, 24.1, 27.3, 30.5, 35.8, 36.1, 39.1, 40.2, 42.4, 68.9, 79.5, 82.3, 110.9, 114.7, 125.4, 126.8, 127.5, 130.7, 135.1, 136.9, 138.3, 154.8; MS m/z 346 (M+H)⁺, 329 (M-OH)⁺.

本实施例第二种标题产物的物理性质如下：熔点 222-223 °C (分解), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (mt, 1H, $J=14$), 1.54-1.60(m, 1H), 1.83 (s) 重合 1.75-1.94 (m, 5H), 2.08 (mt, 1H, $J=13$), 2.20 (dt, 1H, $J=4, 14$), 2.57 (d, 1H, $J=13$), 2.88 (t, 2H, $J=8.7$), 2.94 (d, 1H, $J=13$), 6.08 (d, 1H, $J=8.3$), 6.20 (dd, 1H, $J=2.4, 8.3$), 6.50 (d, 1H, $J=2.4$), 6.53-6.56 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 3H); ^{13}C NMR (62 MHz, CD_3OD) δ 1.7, 24.1, 27.4, 27.6, 35.0, 35.2, 36.4, 39.0, 41.6, 65.5, 76.9, 84.5, 110.8, 114.6, 125.3, 126.8, 127.4, 130.7, 135.0, 136.9, 138.4, 154.7, MS m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 329 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$.

实施例 10: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-[2R-(2 α ,4 α ,1 $\alpha\beta$)]-

将 975mg 实施例 9 第一种标题产物、195mg 10% Pd/C 与 100mg K_2CO_3 在 MeOH 中的混合物在 40psi (约 2.6atm) H_2 气下摇动 16 小时。混合物通过 Celite® 过滤, 浓缩, 得到 945mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 368 ($\text{M}+18$) $^+$ 。

实施例 11: 戊醛, 5-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的 157mg 下述实施例 314 标题化合物的 4.8ml 二噁烷与 1.2ml H_2O 溶液中加入 72mg 4-甲基吗啉-N-氧化物、0.003ml 吡啶和 0.18ml 2.5wt.% OsO_4 的叔丁醇溶液, 反应混合物搅拌 4 小时。向该混合物中加入 776mg NaIO_4 , 所得混合物搅拌过夜。将反应混合物倒在 H_2O 中, 用 EtOAc 萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 25% EtOAc 的己烷至含有 10% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 141mg 本实施例标题产物, 为无色的油。MS: 417 ($\text{M}-17$) $^+$ 。

实施例 12: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[[5-(4-吗啉基)戊基]氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

向搅拌着的 34.6mg 实施例 11 标题产物的 1ml AcOH 溶液中加入 0.014ml 吗啉和 109mg Na_2SO_4 , 所得混合物搅拌 15 分钟。向该混合物中加入 24mg $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, 所得混合物搅拌 1.5 小时。将混合物冷却至 0 °C, 加入饱和 NaHCO_3 , 直至混合物的 pH 大约为 8 至 9。反应混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至 MeOH 作为洗脱剂, 得到 26.6mg 本

实施例标题产物，为白色固体。MS: 506 (M+1)⁺。

实施例 13: 甲磺酸, 三氟, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在-40℃、氮下，向搅拌着的 4.14g 实施例 9 第一种标题产物（如实施例 9 所述操作制备）、1.95ml 2,6-二甲基吡啶与 292mg 4-二甲氨基吡啶的 150ml 二氯甲烷溶液中加入 2.6ml 三氟甲磺酸酐。所得混合物在-40℃下搅拌 0.5 小时、在 0℃下搅拌 0.5 小时、再在 RT 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倒在 1N HCl 中，用二氯甲烷萃取。有机层用水、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 15% EtOAc 的己烷至含有 20% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 4.4g (77%) 本实施例标题产物，为白色固体。¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 6.07 (d, 1H, J=8.4), 6.63 (d, 1H, J=2.5)。

实施例 14: 2-菲羧酸(菲甲酸), 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 70℃下，将 1.18g 实施例 13 标题产物、0.27g 1,3-双(二苯膦基)丙醇、2.54ml 三乙胺与 0.1g 乙酸钯在 40ml 1:1 DMF/MeOH 中的混合物在 60psi (约 4atm) 一氧化碳下摇动 4 小时。浓缩反应混合物以除去 MeOH。将混合物倒在 1:1 己烷/EtOAc 中，用 50% 盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 23% EtOAc 的己烷至含有 28% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 0.79g (82%) 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 371 (M-17)⁺。

实施例 15: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

将搅拌着的 1.0g 实施例 13 标题产物、0.4g 四(三苯膦)钯(0)与 0.17g 氯化锌(II)在 9.5ml 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的混合物在氮下加热至 90℃达 4 小时。将反应混合物倒在饱和 NaHCO₃ 中，通过 Celite® 过滤，用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 20% EtOAc 的己烷至含有 30% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 0.64g (86%) 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 338 (M-17)⁺。

实施例 16: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2- (1-丙

炔基)-7-(2-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

将氮气通入 300mg 实施例 13 标题产物、70mg 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁与 28mg 乙酸钨的 THF 溶液达 5 分钟。在氮气氛围下,将溶液冷却至 -78℃,加入 3.78ml 在 THF 中的 0.5M 溴-2-吡啶基锌。溶液温热至 RT,然后加热至 70℃ 过夜。冷却至 RT 后,加入饱和 NH₄Cl,所得混合物用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂,得到 173mg (67%) 本实施例标题产物,为白色固体。MS: 408 (M+1)⁺。

实施例 17: 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的 170mg 实施例 14 标题产物的 4ml THF 溶液中加入 0.26ml 2N KOH,所得溶液加热至回流 3 天。另加入 0.75ml 2N KOH,混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至 RT,用少量水稀释,用二乙醚洗涤。含水层用 2N HCl 酸化,用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩至干,得到 155mg 本实施例标题产物,为不完全白色固体。MS: 357 (M-17)⁺。

实施例 18: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下,向搅拌着的 1-(3-氨基丙基)咪唑的 1ml 二氯甲烷溶液中加入 0.1ml 2.0M 三甲基铝的己烷溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟,再在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 20mg 实施例 14 标题化合物的 1ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流 6 小时,然后除去热源,在 RT 下搅拌 3 天。向反应混合物中滴加 1N HCl,直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂,得到 22mg (88%) 本实施例标题产物,为白色固体。MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 19: 2-菲甲醇, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基- α,α -二甲基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下,向搅拌着的实施例 14 标题化合物的 2ml THF 溶液中

加入 0.77ml 1M 甲基溴化镁的丁醚溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时，温热至 RT，另搅拌 1 小时。向该反应混合物中加入 1.2ml 1M 甲基溴化镁的丁醚溶液，所得混合物在 RT 下搅拌 1 小时。加入饱和 NH_4Cl ，所得混合物用 EtOAc 萃取，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化，用含有 20% 乙酸乙酯的己烷至含有 30% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 80.5mg 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 371 ($\text{M}-17$)⁺。

实施例 20: 2-菲甲醇, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 -78℃、 N_2 下，向搅拌着的 50mg 实施例 14 标题化合物的 2ml 二氯甲烷溶液中加入 0.39ml 1M 二异丁基氢化铝的己烷溶液，所得混合物搅拌 35 分钟。向反应混合物中滴加甲醇(10 滴)，然后是 2ml 饱和罗谢尔(Rochelle)盐。混合物用二氯甲烷萃取。有机层用 H_2O 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩至干。所得固体用少量 EtOAc 洗涤，得到 18mg 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 343 ($\text{M}-17$)⁺。

实施例 21: 2-菲甲醇, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, α -甲磺酸酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、 N_2 下，向搅拌着的 20mg 实施例 20 标题产物（如实施例 20 所述操作制备）的 0.5ml THF 溶液中加入 0.017ml 甲磺酰氯和 0.02ml 二异丙基乙胺。3 小时后，将反应混合物用 EtOAc 稀释，用 H_2O 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩，得到 18mg 本实施例标题产物，为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.79 (s, 2H)。

实施例 22: 2-菲酚, 7-(叠氮甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

在 N_2 下，将实施例 21 标题产物(18mg)和 20mg 叠氮化钠在 0.5ml DMF 中加热至 100℃ 达 3 小时。将反应混合物冷却至 RT，用 EtOAc 稀释，用 H_2O 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化，用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂，得到 18mg 本实施例标题产物，为白色固体。IR (净) 2098 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.24 (s, 2H)。

实施例 23: 2-菲酚, 7-(氨基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯

甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

向搅拌着的 18mg 实施例 22 标题产物的 1ml 2:1:1 THF:MeOH:H₂O 溶液中加入 25mg 三苯膦, 所得混合物在 RT 下搅拌 1.5 小时。反应混合物浓缩至白色残余物。向该残余物中加入二乙醚, 所得混合物用 1N HCl 萃取。加入 15% NaOH, 使含水层的 pH 大于 10, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 1% 三乙胺的、含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 50% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 10mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 360 (M+1)⁺。

实施例 24: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(1H-四唑-5-基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

在 N₂ 下, 向搅拌着的 42mg 实施例 15 标题化合物的 1ml 甲苯溶液中加入 4.7g 二丁基氧化锡和 0.032ml 三甲基叠氮化硅。所得混合物在 90℃ 下搅拌 7 天, 然后在 RT 下搅拌 7 天。将反应混合物在真空中浓缩, 溶于 MeOH, 在真空中浓缩。将残余物溶于 EtOAc, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 4mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 399 (M+1)⁺。

实施例 25: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-甲氧基-N-甲基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α β)]-

在 RT、N₂ 下, 向搅拌着的 168mg 实施例 17 标题化合物 (如实施例 17 所述操作制备) 的二氯甲烷溶液中按顺序加入 53mg 盐酸 N,O-二甲氨基胺、172mg 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、121mg 水合羟基苯并三唑和 110mg 4-二甲氨基吡啶。所得混合物在 RT 下搅拌过夜, 倒在 2N HCl 中, 用 EtOAc 萃取。有机层按顺序用 2N HCl、H₂O 和饱和 NaHCO₃ 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 3% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 134mg (71%) 本实施例标题产物, 为无色的油。MS: 418 (M+1)⁺。

实施例 26: 1-丙酮, 1-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α β)]-

在 -78℃、N₂ 下, 向搅拌着的 119mg 实施例 25 标题产物的 1.5ml THF

溶液中加入 0.86ml 1M 乙基溴化镁的 THF 溶液。反应混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时、在 0℃ 下搅拌 2 小时、再在 RT 下搅拌 2 小时。将反应混合物倒在含有 5% HCl 的 EtOH 中，搅拌 5 分钟。将所得混合物倒在盐水中，用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 15% EtOAc 的己烷至含有 20% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 49.5mg (48%) 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 387 (M+1)⁺。

实施例 27: 2-菲甲醇, α -乙基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的 32.3mg 实施例 26 标题产物的 0.8ml MeOH 溶液中加入 3.2mg NaBH₄，所得混合物在 RT 下搅拌 2 天。另加入 2mg NaBH₄，反应混合物加热至回流 2 小时。冷却至 RT 后，加入 H₂O，在真空中浓缩混合物以除去 MeOH。所得混合物用 EtOAc 萃取，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 15% EtOAc 的己烷作为洗脱剂，得到 24mg 本实施例标题产物，为无色的油。MS: 371 (M-17)⁺。

实施例 28: 氨基甲酸, [4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]-, 1,1-二甲基乙基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

将 124mg 实施例 17 标题化合物、91mg 二苯基磷酰基叠氮化物与 0.046ml 三乙胺的 1ml 叔丁醇溶液加热至回流 16 小时。溶液在真空中浓缩，将所得残余物溶于 EtOAc。EtOAc 溶液用 5% 柠檬酸、H₂O、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 30% EtOAc 的己烷至含有 50% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 34.1mg 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 328 (M-17)⁺。

实施例 29: 2-菲酚, 7-氨基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

向搅拌着的 20mg 实施例 28 标题产物的 0.5ml 二氯甲烷溶液中加入 0.07ml 三氟乙酸。将溶液在 RT 下搅拌大约 1.5 小时。向溶液中加入饱和 NaHCO₃。所得混合物用 EtOAc 萃取，用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂，得到 7.5mg 本实施例标题产物，为白色固体。MS: 328 (M+1)⁺。

实施例 30: 2-菲酰胺, 4b-(2,3-二羟基丙基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的 303mg 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 13.5ml 二噁烷与 3.3ml H₂O 悬液中加入 186mg 4-甲基吗啉-N-氧化物、0.008ml 吡啶和 0.47ml 2.5wt.% OsO₄ 的叔丁醇溶液, 混合物在 RT 下搅拌过夜。向该混合物中加入 1:1 的饱和 NaHCO₃ 与饱和 NaHSO₃。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 292mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 358 (M+1)⁺。

实施例 31: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基]-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 90mg 实施例 30 标题产物的二氯甲烷溶液中加入 45mg 羰基二咪唑。反应混合物温热至 RT, 搅拌 3 小时。将混合物浓缩至干, 经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 3% MeOH 的二氯甲烷至含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 46mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 384 (M+1)⁺。

实施例 32: 4a(2H)-菲乙醛, 2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

向搅拌着的 1.77g 下述实施例 172 标题化合物的 100ml 二噁烷与 25ml H₂O 悬液中加入 1.11g 4-甲基吗啉-N-氧化物、0.045ml 吡啶和 2.8ml 2.5wt.% OsO₄ 的叔丁醇溶液, 反应混合物搅拌 6 小时。向该混合物中加入 12g NaIO₄, 所得混合物搅拌过夜。将反应混合物倒在 H₂O 中, 用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 30% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 1.04g 本实施例标题产物, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, D₆-丙酮) δ 4.8 (s, 2H)。

实施例 33: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-(1-哌啶基)乙基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

向搅拌着的 100mg 实施例 32 标题产物的 1.5ml AcOH 溶液中加入 0.062ml 哌啶和 446mg Na₂SO₄, 所得混合物搅拌 15 分钟。向该混合物中分两批加入 100mg NaHB(OAc)₃, 所得混合物搅拌 1.5 小时。混合物冷却

至 0℃, 加入饱和 Na₂CO₃, 直至混合物的 pH 大约为 8 至 9。反应混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至 MeOH 作为梯度洗脱剂, 得到 95mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 388 (M+1)⁺。

实施例 34: 4a(2H)-菲乙醛, 2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-, 肟, [2R-(2α,4α,10aβ)]-

向搅拌着的 150mg 实施例 32 标题产物的 6ml MeOH 溶液中加入 147mg KHCO₃ 和 141mg 盐酸羟胺。将反应混合物加热至回流达 3 小时, 然后冷却至 RT, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 8% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 64mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 316 (M-17)⁺。

实施例 35: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(3-苯基-2-丙烯基)-, [2R-[2α,4α(E),10aβ]]-

在 -78℃、N₂ 下, 向搅拌着的 410mg 苄基膦酸二乙酯的 5ml THF 溶液中加入 0.65ml 2.5M 丁基锂的己烷溶液。反应混合物温热至 0℃, 搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 104mg 实施例 32 标题产物的 2ml THF 溶液, 混合物搅拌 3.5 小时。将反应混合物倒在饱和 NH₄Cl 中, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 10% EtOAc 的己烷至含有 20% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 60mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 375 (M-17)⁺。

实施例 36: 2-丁烯酸, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-, [2R-[2α,4α(E),10aβ]]-

向搅拌着的 2.2g 下述实施例 183 标题化合物的 40ml THF 溶液中加入 11ml 2N KOH, 所得溶液加热至回流 4 小时。将反应混合物冷却至 RT, 用少量水稀释, 用二乙醚洗涤。含水层用 2N HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到 1.55g 本实施例标题产物, 为不完全白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.66 (d, 1H, J = 15), 6.67-6.80 (m, 1H)。

实施例 37: 吡咯烷, 1-[4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-氧代-2-丁烯基]-, [2R-[2α,4α(E),10aβ]]- (式 F-12: R₂ 是 OH, R₃ 是氯乙炔

基, R_5 是 H, R_8 是 H, R_9 是 H, R_{10} 是 OH, R_7 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 各自是 H, m 是 2, R_{12} 和 R_{13} 与 N 一起是吡咯烷基) 参照流程 F

在 RT、 N_2 下, 向搅拌着的 168mg 实施例 36 标题产物的二氯甲烷溶液中按顺序加入 0.67ml 吡咯烷、140mg 二环己基碳二亚胺、91mg 水合羟基苯并三唑和 10mg 4-二甲氨基吡啶。所得混合物在 RT 下搅拌过夜。混合物用 MeOH 稀释, 通过 Celite® 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 0.5% 至 1% H_2O 的 90% 乙腈与 10% 二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 90mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 414 ($M+1$)⁺。

实施例 38: 4H-苯并[a]喹啉-4-酮, 1,2,3,6,7,11b-六氢-9-羟基-11b-(苯甲基)-

在开放空气下, 将 973mg 氢溴酸 2-(3-羟基苯基)乙胺与 920mg 5-氧代-6-苯基-己酸的 3ml 异丙醇溶液加热至 210℃ 达 5 小时。所得残余物经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 20% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 774mg (56%) 本实施例标题产物, 为不完全白色固体。MS: 307 ($M+1$)⁺。

实施例 39: 4H-苯并[a]喹啉-4-酮, 1,2,3,6,7,11b-六氢-9-(苯基甲氧基)-11b-(苯甲基)-

向搅拌着的 770mg 实施例 38 标题产物的 DMF 溶液中按顺序加入 3ml 1M 叔丁醇钾的叔丁醇溶液和 0.35ml 苄基溴。反应混合物加热至 60℃ 达 2 小时。混合物冷却至室温, 加入 1N HCl。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 60% EtOAc 的己烷至含有 100% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 797mg (80%) 本实施例标题产物, 为不完全白色固体。MS: 398 ($M+1$)⁺。

实施例 40: 2H-苯并[a]喹啉-3-羧酸, 1,3,4,6,7,11b-六氢-4-氧代-9-(苯基甲氧基)-11b-(苯甲基)-3-丙基-, 甲基酯, (3-顺式)-

在 0℃、 N_2 下, 向搅拌着的 0.61ml 二异丙胺的 9ml THF 溶液中加入 1.75ml 2.5M 正丁基锂的己烷溶液。将所得溶液在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -78℃。在 30 分钟内向该溶液中滴加 790mg 实施例 39 标题产物的 10ml THF 溶液。所得溶液在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 温热至 0℃ 达 2 小

时,然后冷却至-78℃。向该溶液中加入 0.17ml 氯甲酸甲酯。所得混合物在-78℃下搅拌 30 分钟,然后温热至 RT,搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 0.42ml 丙基碘,所得混合物在 0℃下搅拌 1 小时,然后温热至 RT 达 14 小时。向反应混合物另加入 0.5ml 丙基碘,所得混合物加热至 55℃达 4 小时。将混合物倒在 EtOAc 中,用 1N HCl、H₂O、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。有机溶液经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,用含有 40% EtOAc 的己烷作为洗脱剂,得到 768mg (78%)本实施例标题产物,为不完全白色固体。MS: 498 (M+1)⁺。

实施例 41: 2H-苯并[a]喹啉-3-甲醇, 1,3,4,6,7,11b-六氢-9-(苯基甲氧基)-11b-(苯甲基)-3-丙基-, (3-顺式)-

向搅拌着的 50mg 实施例 40 标题产物的 1ml THF 溶液中加入 3ml 1.0M 氢化锂铝的 THF 溶液。反应混合物在 N₂ 下加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃,在搅拌下向反应混合物中缓慢地按顺序加入 0.12ml H₂O、0.12ml 15% NaOH 和 0.36ml H₂O。迅速搅拌 5 分钟后,混合物通过 Celite® 过滤,浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,用含有 3% MeOH 的二氯甲烷至含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂,得到 36mg (79%)本实施例标题产物,为白色固体。MS: 456 (M+1)⁺。

实施例 42: 2H-苯并[a]喹啉-3-甲醇, 1,3,4,6,7,11b-六氢-9-羟基-11b-(苯甲基)-3-丙基-, (3-顺式)-

在-78℃、N₂ 下,向搅拌着的 31mg 实施例 41 标题产物的二氯甲烷溶液中加入 0.05ml BBr₃,使反应混合物温热至 RT。反应混合物冷却至-78℃,滴加 MeOH 以结束反应。将混合物浓缩至干,溶于 MeOH,浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化,用含有 0.1%三乙胺与 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 0.1%三乙胺与 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂,得到白色固体。使该固体在 EtOAc 与饱和 NaHCO₃ 之间分配。EtOAc 层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,得到 10mg 本实施例标题产物,为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.45 (d, 1H, J = 12), 2.66 (d, 1H, J = 12)。

实施例 43: 2H-苯并[a]喹啉-3-羧酸, 1,3,4,6,7,11b-六氢-9-羟基-4-氧代-11b-(苯甲基)-3-丙基-, 甲基酯, (3-顺式)-

将 50mg 实施例 40 标题产物、63mg 甲酸铵与 20mg 20%氢氧化钡-碳在 5ml MeOH 中的混合物加热至回流达 3 小时。混合物冷却至 RT,通

过 Celite® 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 50% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 41mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 408 (M+1)⁺。

实施例 44: 4H-苯并[a]喹啉-4-酮, 1,2,3,6,7,11b-六氢-3-(羟甲基)-9-(苯基甲氧基)-11b-(苯甲基)-3-丙基-, (3-顺式)-

在 N₂ 下, 向搅拌着的 50mg 实施例 40 标题产物的 5ml THF 溶液中加入 10mg 硼氢化锂。所得混合物在 RT 下搅拌 2 小时, 然后温热至 40℃, 再搅拌 2 小时。冷却至 RT 后, 加入饱和氯化铵, 混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 溶液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40% EtOAc 的己烷至含有 80% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 17mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 470 (M+1)⁺。

实施例 45: 2(1H)-菲酮, 7-(乙酰氧基)-3,4,4a,9,10,10a-六氢-4a-(苯甲基)-, (4aS-反式)-

向搅拌着的 54mg 实施例 6 标题化合物的 2ml 二氯甲烷溶液中加入 0.037ml 三乙胺和 0.015ml 乙酰氯, 所得混合物搅拌过夜。将混合物倒在 1N HCl 中, 用二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 55mg 本实施例标题产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H)。

实施例 46: 1H-苯并[e]茛-2-羧酸, 7-(乙酰氧基)-2,3,3a,4,5,9b-六氢-9b-(苯甲基)-, [2R(2α,3α,9bβ)]-

在 N₂ 下, 向搅拌着的 50mg 实施例 45 标题产物的 1ml 二氯甲烷溶液中加入 75mg 三硝酸铈·3H₂O, 混合物搅拌过夜。向反应混合物中另加入 75mg 三硝酸铈·3H₂O, 混合物再次搅拌过夜。混合物通过 Celite® 过滤, 浓缩, 得到本实施例标题产物, 为不完全白色固体。MS: 363 (M-1)⁺。

实施例 47: 1H-苯并[e]茛-2-羧酸, 2,3,3a,4,5,9b-六氢-7-羟基-9b-(苯甲基)-, 甲基酯, [2R(2α,3α,9bβ)]-

继续实施例 46 的操作, 在填充有 3 埃分子筛的索克斯累特氏回流 (soxlet) 提取器下, 将实施例 46 标题产物的甲醇与催化性硫酸溶液加热至回流达 4 小时。冷却至 RT 后, 向溶液中加入少量固体 NaHCO₃, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 28mg 本实施例标题产物。MS: 335 (M-1)⁺。

实施例 48: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-, [2R(2 α ,4 α ,10 α)]-

将 50mg 下述实施例 79 标题化合物 (如实施例 79 所述操作制备)、54mg 1,2,4-三唑与 108mg 碳酸钾的 4ml DMF 溶液加热至 90℃ 达 2 小时。冷却至 RT 后, 加入饱和氯化铵, 所得混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 溶液经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 50mg 本实施例标题产物。MS: 391 (M+1)⁺。

实施例 49: 2(1H)-菲酮, 4a-(2-丁烯基)-3,4,4a,5,8,9,10,10a-八氢-7-甲氧基-, [4aS-[4 α (E),10 α]]-

在 -78℃ 下, 将氨(200ml)压缩到圆底烧瓶内, 烧瓶装有 -78℃ 干冰回流冷凝器和机械搅拌器。向该烧瓶内加入 80ml 叔丁醇, 然后加入锂金属丝直至溶液转为深蓝色。向该混合物中缓慢加入 5g 2(3H)-菲酮, 4a-(2-丁烯基)-4,4a,9,10-四氢-7-甲氧基-, [S-(E)]-的 80ml THF 溶液, 目的是保持反应为深蓝色。随着蓝色褪去, 向混合物中加入少量锂金属丝, 使蓝色再生。向反应混合物中加入锂的总量不超过 4g。起始化合物加入完全后, 反应搅拌 40 分钟, 然后加入 100ml 饱和氯化铵, 观察到蓝色立即褪去。向混合物中加入 H₂O, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。粗产物经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 10% EtOAc 至 25% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 2.0g 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 287 (M+1)⁺。

实施例 50: 2-菲酚, 4a-(2-丁烯基)-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-十氢-7-甲氧基-2-(1-丙炔基)-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α]]-

在 0℃ 下, 向搅拌着的用丙炔气饱和的 200ml THF 溶液中加入 16.4ml 2.5M 正丁基锂的己烷溶液, 所得混合物在氮气氛下搅拌 20 分钟。滴加 1.96g 实施例 49 标题产物的 50ml THF 溶液, 反应混合物温热至 RT, 搅拌 40 分钟。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 10% EtOAc 的己烷至含有 15% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 879mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 327 (M+1)⁺。

实施例 51: 2(3H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十

氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4aR-[4a α ,4b β (E),7 β ,8a α]]-
和 2(1H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十
氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS-[4b α (E),7 α ,8a β]]-

继续实施例 50 的操作, 向搅拌着的实施例 50 标题产物的 20ml THF 溶液中加入 1ml 2N HCl。在 RT 下 3 小时后, 加入饱和 NaHCO₃, 混合物用 EtOAc 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 的己烷至含有 35% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 154mg 本实施例第二种标题产物, 为白色固体。MS: 313 (M+1)⁺。Rf 较低部分进一步经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 3% 丙酮的二氯甲烷至含有 4% 丙酮的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 215mg 本实施例第一种标题产物, 为白色固体。MS: 313 (M+1)⁺。

实施例 52: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(甲磺酰)氧基]苯基]甲基]-2-丙基-, 7-甲磺酸酯, (4aS, 10aS)-和 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(甲磺酰)氧基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS, 10aS)-

在 0℃、N₂ 气氛下, 向搅拌着的 50mg 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-丙基-, (4aS,10aS)-的 0.039ml 三乙胺与 3ml 无水 THF 溶液中缓慢加入 0.011ml MeSO₂Cl。使反应温热至 RT 达 2 小时, 然后用水结束反应。混合物用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 25% EtOAc 的己烷至含有 45% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 18mg 本实施例第二种标题产物和 35mg 本实施例第一种标题产物, 为白色粉末。MS m/z 540 (M+ NH₄)⁺。

实施例 53: 1-哌嗪酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-4-甲基-, (4aS,10aR)-

在 N₂ 气氛下, 向搅拌着的 97mg 氨基甲酸, [4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, 1,1-二甲基乙基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-的 0.078ml 1-甲基哌嗪与 5ml 无水 THF 溶液中加入 0.56ml 2.5M n-BuLi, 混合物加热至 65℃。2 小时后, 用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓

缩至于。经过二氧化硅快速色谱法纯化，用含有 5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂，得到 40mg (40%) 本实施例标题产物，为白色绒毛状粉末。MS m/z 472 (M-Me)⁺。

实施例 54: 乙酸, [4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-7-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯氧基]-, 甲基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

将 50mg 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-的 5ml 无水 CH₃CN 溶液、109.5mg Cs₂CO₃ 和 0.067ml 溴乙酸甲酯在 RT 和 N₂ 气氛下搅拌过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 45% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 20mg (28%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 489 (M-17)⁺。

实施例 55: 乙酰胺, 2-[4-[[7-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

将 17mg 实施例 54 标题产物的 2ml NH₄OH (含水)、0.5ml 甲苯与 10 滴 MeOH 溶液在 60℃ 下加热过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 2% MeOH 的 CH₂Cl₂ 至含有 4% MeOH 的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂, 得到 5mg (30%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 478 (M+H)⁺。

实施例 56: 2(1H)-菲酮, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-, (4aS-顺式)-。参见上述制备例 5。

实施例 57: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-4a-[[4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]甲基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

将 50mg 下述实施例 776 标题产物、20mg 二甲基甲酰胺吡嗪与 3mg 对甲苯磺酸的 5ml 甲苯溶液回流过夜。用 NaHCO₃ (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过

SiO₂快速色谱法纯化，用含有1% MeOH的CH₂Cl₂至含有5% MeOH的CH₂Cl₂作为洗脱剂，得到18mg (31%)本实施例标题产物，为白色绒毛状粉末。MS m/z 398 (M-Me)⁺。

实施例 58: 4-吗啉羧酸, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-2-菲基酯, (4bS, 8aR)-

在 0℃、N₂气氛下，向 50mg 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2α,4α,10aβ)]-的 3ml 无水 THF 溶液中加入 0.019ml 三乙胺、1.7mg DMAP，然后缓慢加入 0.020ml 4-吗啉碳酰氯。反应温热至 RT 达 4 小时，然后用 NH₄Cl (饱和) 结束反应，用 EtOAc 萃取(×3)，用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用含有 2% EtOAc 的己烷至含有 30% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂，得到 57mg (85%)本实施例标题产物，为白色绒毛状粉末。MS m/z 480 (M)⁺。

实施例 59: 氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

将 68mg 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS,10aR)-的 64mg 三光气、0.03ml 三乙胺与 2ml 无水二氯甲烷溶液在 RT 和 N₂ 气氛下搅拌 1.5 小时。向该混合物中滴加 0.099ml N,N-二甲基乙二胺，在 N₂ 气氛下搅拌过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应，用 EtOAc 萃取(×3)，用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化，用 100% CHCl₃ 与 0.1% 三乙胺至含有 2% EtOH 的 CHCl₃ 与 0.1% 三乙胺作为梯度洗脱剂，得到 20mg (23%) 本实施例标题产物，为白色绒毛状粉末。MS m/z 504 (M+H)⁺。

实施例 60: 2-菲酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(2-羟基乙氧基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-

向 76mg 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS, 10aR)-的 3ml 无水 DMF 溶液中加入 1.4mg TBAI 和 17mg 碳酸亚乙酯，混合物加热至 100℃ 达 2 小时。用水结束反应，用 EtOAc 萃取(×3)，用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩至干。经过

SiO₂快速色谱法纯化,用含有5% EtOAc的己烷与0.1%三乙胺至含有40% EtOAc的己烷与0.1%三乙胺作为梯度洗脱剂,得到30mg (36%)本实施例标题产物,为白色绒毛状粉末。MS m/z 435 (M+H)⁺。

实施例 61: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[(3-吡嗪基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基]-, [2R-(2α,4α,10αβ)]-

向29mg 乙酸, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-与19.5mg 吡嗪-2-酰胺脒的3ml 无水 THF 溶液中加入24mg NaH (60%), 回流过夜。将反应冷却至RT, 过滤, 浓缩至干。经过SiO₂制备型TLC纯化, 用含有5% MeOH的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到7mg (20%)本实施例标题产物。MS m/z 507 (M+H)⁺。

实施例 62: 2-菲酚, 7-[(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, (4aS, 10aR)-

向冷却(0℃)的NaOMe溶液(从7mg钠和1ml 无水 MeOH 制备)中加入40mg 硝酸氨基胍。然后向所得混合物中滴加30mg 乙酸, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-的1ml 无水 MeOH 溶液, 在N₂气氛下回流过夜。混合物浓缩至干, 用制备型TLC纯化, 用含有10% MeOH的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到11mg (33%)本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 443 (M+H)⁺。

实施例 63: 乙酸, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

将20mg 乙酸, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-与5.36mg KOH 的3ml MeOH 与0.5ml H₂O 溶液在80℃下加热4小时。反应冷却至RT, 用EtOAc萃取(×3), 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩至干。经过SiO₂塞纯化, 用含有5% MeOH的CH₂Cl₂作为洗脱剂, 得到18mg (93%)本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 387 (M-17)⁺。

实施例 64: 乙腈, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-

(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 N₂ 气氛下, 向 54mg 实施例 8 第一种标题产物 (如实施例 8 所述操作制备) 与 8mg 60% NaH 的 5ml 无水 CH₃CN 溶液中加入 0.056ml 溴乙腈。反应加热至 85℃ 过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取 (×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 0.5% 丙酮的 CH₂Cl₂ 至含有 1% 丙酮的 CH₂Cl₂ 作为梯度洗脱剂, 得到 46mg (76%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z (M-17)⁺。

实施例 65: 2-菲酚, 7-(2-溴乙氧基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

在 N₂ 气氛下, 向 5mg 实施例 8 第一种标题产物与 7mg 60% NaH 的 5ml 无水 CH₃CN 溶液中加入 0.125ml 1,2-二溴乙烷。反应加热至 85℃ 过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取 (×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 2% EtOAc 的己烷至含有 20% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 29mg (44%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 453 (M+H)⁺。

实施例 66: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(1H-四唑-5-基甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-
(参照流程 B: B-7→B-10)

将 0.019ml TMSN₃ 与 0.067ml Me₃Al 的 5ml 无水甲苯溶液在 0℃ 和 N₂ 气氛下搅拌。向所得溶液中缓慢加入 43mg 实施例 64 标题产物的 1ml 甲苯溶液, 以保持温度低于 5℃。使反应温热至 RT, 加热至 80℃ 过夜。反应冷却至 0℃, 用 5ml 10% HCl 和 5ml EtOAc 结束反应。含水相用 1N HCl 酸化至 pH 为 3 左右, 用 EtOAc 萃取 (×3), 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 1% MeOH 的 CH₂Cl₂ 与数滴 AcOH 至含有 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 与数滴 AcOH 作为梯度洗脱剂, 得到 17mg (36%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 427 (M-H)⁺。

实施例 67: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

在 N₂ 气氛下, 向 30mg 实施例 65 标题产物 (如实施例 65 所述操作

制备)、8mg 无水 Na_2CO_3 与 12mg NaI 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 0.015ml 1-甲基哌嗪。反应加热至 60°C 过夜。用 NaHCO_3 (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 制备型 TLC 纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 19mg (60%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 68: 乙酰亚胺 (ethanimidamide), N-羟基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向 30mg 实施例 64 标题产物与 22mg K_2CO_3 的 2ml 无水 EtOH 溶液中加入 8mg $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 加热至回流 6 小时。反应物然后浓缩至干, 经过制备型 TLC 纯化, 用含有 5% MeOH 的 CH_2Cl_2 作为洗脱剂, 得到 11mg 本实施例标题产物, 为白色粉末(34%)。MS m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 69: 2-菲酚, 7-[[5-[(二甲氨基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

将 30mg 实施例 68 标题产物(如实施例 68 所述操作制备)与 3mg 60% NaH 的 3ml 无水 THF 溶液加热至 60°C 达 20 分钟。溶液冷却至 RT, 向溶液中加入 0.02ml N,N -二甲基甘氨酸乙酯。所得混合物加热至回流达 1 小时, 然后冷却至 RT, 过滤, 浓缩至干。经过制备型 TLC 纯化, 用含有 10% 丙酮的 CH_2Cl_2 与 0.05% NH_4OH 作为洗脱剂, 得到 4mg 本实施例标题产物(11%)。MS m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 70: 1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0°C 、 N_2 气氛下, 向 30mg 实施例 68 标题产物(如实施例 68 所述操作制备)、0.006ml 吡啶与 1ml 无水 DMF 的 2ml 二甲苯溶液中缓慢加入 0.014ml 氯甲酸 2-乙基己基酯。反应搅拌 30 分钟后, 用水稀释, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。将残余物溶于二甲苯, 回流 2 天。混合物然后浓缩至干, 经过 SiO_2 制备型 TLC 纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 6mg (19%) 本实施例标题产物。MS m/z 443 ($\text{M}-\text{H}$)⁺。

实施例 71: 1,2,4-噁二唑-5(2H)-硫酮, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 RT 下, 向 20mg 实施例 68 标题产物 (如实施例 68 所述操作制备) 与 0.029ml DBU 的 2ml 无水 CH₃CN 溶液中加入 14mg 1,1-硫代羰基二咪唑, 搅拌 1.5 小时。将溶液用水稀释, 用 10% HCl 调节 pH 为 4 左右, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 12mg (54%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 459 (M-H)⁺。

实施例 72: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[[5-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

向 30mg 实施例 68 标题产物 (如实施例 68 所述操作制备) 与 3mg 60% NaH 的 3ml 无水 THF 溶液中加入 0.023ml 4-吗啉丙酸甲酯, 加热至回流 2 小时。将溶液冷却, 过滤, 浓缩至干, 经过制备型 TLC 纯化, 用含有 20% 丙酮的 CH₂Cl₂ 与几滴 NH₄OH 作为洗脱剂, 得到 14mg (36%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 542 (M+H)⁺。

实施例 73: 硫代氨基甲酸, 二甲基-, S-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

将 55mg 硫代氨基甲酸, 二甲基-, O-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 2ml 苯酚醚溶液在 N₂ 气氛下回流过夜。溶液浓缩至干, 经过制备型 TLC 纯化, 用含有 2% MeOH 的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂, 得到 5mg 本实施例标题产物。MS m/z 434 (M+H)⁺。

实施例 74: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

在 0℃、N₂ 气氛下, 向 30mg 实施例 8 第一种标题产物 (如实施例 8 所述操作制备) 与 4mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 0.01ml 氯吡嗪。反应然后加热至 60℃ 达 2 小时。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过

SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 2% EtOAc 的己烷至含有 25% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 20mg (54%) 本实施例标题产物; 为白色绒毛状粉末。MS m/z 426 (M+2)⁺。

实施例 75: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[[2-(4-吗啉基)-4-嘧啶基]氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

将 12mg 2-菲酚, 7-[(4-氯-2-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-与 0.011ml 吗啉的 2ml 无水 THF 溶液在 65℃ 和 N₂ 气氛下加热过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 50% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 10mg (75%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 510 (M+H)⁺。

实施例 76: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 30mg 实施例 8 第一种标题产物 (如实施例 8 所述操作制备) 与 8mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 18mg 盐酸 3-甲基吡啶基氯过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 4% MeOH 的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂, 得到 32mg (80%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 438 (M+H)⁺。

实施例 77: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, O-乙基脞

向 150mg 实施例 8 第一种标题产物 (如实施例 8 所述操作制备) 与 80mg 乙酸钠的 5ml EtOH 溶液中加入 96mg 盐酸 O-乙基羟胺, 加热至 70℃ 达 30 分钟。将溶液浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 5% EtOAc 与 0.1% Et₃N 的己烷至含有 7% EtOAc 与 0.1% Et₃N 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 148mg (86%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 350 (M+H)⁺。

实施例 78: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-7-亚丙基-, [4bS-(4b α ,7Z,8 α)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 将 170mg 丙基三苯基溴化磷的 3ml 无水 DMSO

溶液滴加到 0.44ml 1M 双(三甲基硅烷)氨基化钠的乙醚溶液中达 10 分钟。向所得溶液中滴加 35mg 制备例 17 标题产物的 1.5ml DMSO 溶液, 混合物在 70℃ 下加热过夜。用 NH_4Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用含有 10% EtOAc 的己烷至含有 25% EtOAc 的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 34mg (89%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 79: 螺[环氧乙烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-酚, 3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)-, [2'R-(2' α ,4' α ,10'a β)]-

在 0℃、 N_2 气氛下, 向 91mg 三甲基碘化铯的 1ml 无水 DMF 溶液中加入 55mg t-BuOK, 混合物搅拌 5 分钟。向所得溶液中缓慢加入 20mg 实施例 6 标题产物的 1ml DMF 溶液, 另在 0℃ 下搅拌 1 小时。用 NH_4Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 快速色谱法纯化, 用 100% CH_2Cl_2 至含有 2% 丙酮的 CH_2Cl_2 作为梯度洗脱剂, 得到 13mg (70%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 303 ($\text{M}-17$) $^+$ 。

实施例 80: 2-菲乙腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,7-二羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, -2R-

将 9mg 实施例 79 标题产物与 22mg 氰化钾的 1ml 乙二醇溶液在 100℃ 下加热 2 小时。将反应冷却, 用水稀释, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 制备型 TLC 纯化, 用含有 35% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 5mg (51%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 330 ($\text{M}-17$) $^+$ 。

实施例 81: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(甲氧甲基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10a β)]-

将 20mg 实施例 79 标题产物(如实施例 79 所述操作制备)与 0.071ml 25% (w/w) 甲醇钠的 5ml 无水 MeOH 溶液加热至回流达 3 小时。反应冷却, 用 NH_4Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO_2 制备型 TLC 纯化, 用含有 30% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 15mg (69%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 335 ($\text{M}-17$) $^+$ 。

实施例 82: 2,7-菲二酚, 2-(叠氮甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

将 20mg 实施例 79 标题产物 (如实施例 79 所述操作制备)、20mg 叠氮化钠与 17mg NH₄Cl 的 0.8ml MeOH 与 0.1ml 水溶液加热至回流达 3 小时。反应冷却, 用 NH₄Cl (饱和) 稀释, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 27% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 15mg (66%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 348 (M-17)⁺。

实施例 83: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(4-吗啉甲基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

将 20mg 实施例 79 标题产物 (如实施例 79 所述操作制备) 与 0.055ml 吗啉的 1ml 无水 MeOH 溶液加热至回流达 2 小时。反应冷却, 用 NH₄Cl (饱和) 稀释, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 14mg (55%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 408 (M+H)⁺。

利用类似于上述实施例 8 所述的方法制备下列化合物。

实施例 84: 哌啶, 4-[[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]甲基]-1-(甲磺酰基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 熔点= 124-127°C

实施例 85: 哌啶, 4-[[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]甲基]-1-(乙磺酰基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 熔点= 174-176°C

实施例 86: 哌啶, 4-[[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]甲基]-1-(2-噻吩磺酰基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 熔点= 145-148°C

实施例 87-90

利用类似于上述实施例 35 所述的方法制备下列化合物。

实施例 87: 苯甲酸, 4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, 甲基酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α]]-, 熔点= 199-208°C (分解)

实施例 88: 苯甲酸, 3-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, 甲基酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, 熔点= 93-95°C

实施例 89: 4-噻唑羧酸, 2-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, 乙基酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 472

实施例 90: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(羟甲基)苯基]-2-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 405 (M-18)⁺

实施例 91: 苯甲酸, 4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-

向搅拌着的实施例 87 标题化合物的甲醇(9ml)溶液中加入氢氧化钾(250mg)的水(0.6ml)溶液, 所得溶液回流 3 小时。使反应冷却至室温, 加入饱和含水氯化铵, 混合物用乙酸乙酯萃取(3x)。合并后的有机层经硫酸镁干燥, 在真空中浓缩, 得到本实施例标题化合物, 为不完全白色固体, 381mg。熔点 145-146°C(分解)。

实施例 92: 吗啉, 4-[4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-

在 0°C 下, 向搅拌着的实施例 91 标题产物(100mg)与 N-羟基琥珀酰亚胺(26mg)的二噁烷(2.3ml)溶液中加入 1,3-二环己基碳二亚胺(47mg), 使所得溶液温热至室温, 搅拌 3 小时。加入乙腈(10ml), 所得悬液通过 Celite® 过滤。浓缩滤液, 得到一种油(170mg), 放置后缓慢结晶。将固体残余物和吗啉(0.08ml)悬浮在乙腈(3.5ml)中, 在 50°C 下加热 3 小时。加入饱和含水氯化铵, 用乙酸乙酯萃取(3x), 合并有机层, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到泡沫。硅胶快速色谱法(1:1 至 3:1 乙酸乙酯:己烷)得到本实施例标题化合物, 为不完全白色泡沫, 60mg。熔点 = 129-136°C, MS: 506。

实施例 93-100

利用类似于上述实施例 91 和 92 所述的操作制备下列苯乙烯酰胺化合物。

实施例 93: 哌嗪, 1-[4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二

- 羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-4-甲基-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 519
- 实施例 94: 4-哌啶醇 (piperidine), 1-[4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 520
- 实施例 95: 苯甲酰胺, 4-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 436
- 实施例 96: 苯甲酸, 3-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, 熔点= 101-105°C
- 实施例 97: 吗啉, 4-[3-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, 熔点= 135-141°C
- 实施例 98: 哌嗪, 1-[3-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-4-甲基-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 519
- 实施例 99: 4-哌啶醇, 1-[3-[3-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]苯甲酰基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 520
- 实施例 100: 吗啉, 4-[[2-[3-(2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基)-1-丙烯基)-4-噻唑基]羰基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 513
- 实施例 101: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(羟甲基)苯基]-2-丙烯基]-, 7-乙酸酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-

在 5°C 下, 向搅拌着的 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧甲基)苯基]-2-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]- (322mg)、四丁基氢氧化铵(0.7mg)与氢氧化钠(60mg)的二噁烷(1ml)溶液中滴加乙酰氯(57mg)的二噁烷(1ml)溶液。使反应温热至室温, 搅拌 2 小时。加入另一部分乙酰氯(57mg), 继续搅拌 2 小时。

用含水氯化铵结束反应，用乙酸乙酯萃取，有机相经硫酸钠干燥，滤液在真空中浓缩。硅胶快速色谱法(10 至 20%乙酸乙酯/己烷)得到一种油，91mg。向冷却(0℃)的该油的四氢呋喃(1.6ml)溶液中加入 1M 四丁基氯化铵的四氢呋喃溶液(0.23ml)。2 小时后，用饱和含水氯化铵结束反应，用乙酸乙酯萃取，有机层经硫酸钠干燥，浓缩，经过硅胶快速色谱(10-50%乙酸乙酯/己烷)，得到本实施例标题化合物，22mg。熔点 73-77℃。

实施例 102: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(4-吗啉甲基)苯基]-2-丙烯基]-, 7-乙酸酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-

向冷却(0℃)的、搅拌着的实施例 101 标题产物(40mg)(如实施例 101 所述操作制备)的四氢呋喃(0.9ml)溶液中按顺序加入甲磺酰氯(39mg)和二异丙基乙胺(33mg)。2 小时后，反应冷却至-78℃，加入吗啉(0.12ml)，使反应溶液温热至 0℃。4 小时后，用含水氯化铵结束反应，用乙醚萃取，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩，得到胶状物。硅胶快速色谱法(40-75%乙酸乙酯/己烷)得到本实施例标题化合物，为无色胶状物，35mg。MS: 534。

实施例 103: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-(4-吗啉甲基)苯基]-2-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-

向实施例 102 标题产物(25mg)的甲醇(0.5ml)与水(0.25ml)悬液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(0.25ml)，反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用饱和含水氯化铵结束反应，用乙酸乙酯萃取，有机相经硫酸钠干燥，在真空中浓缩，得到无色固体。硅胶快速色谱法(50-100%乙酸乙酯/己烷)得到本实施例标题化合物，为无色固体，15mg。MS: 492。

实施例 104-106

利用类似于上述实施例 101-103 所述的操作制备下列氨基甲基取代的苯乙烯化合物。

实施例 104: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-[(4-羟基-1-哌啶基)甲基]苯基]-2-丙烯基]-, 7-乙酸酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 548

实施例 105: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-[4-[(4-羟基-1-哌啶基)甲基]苯基]-2-丙烯基]-, [2R-

- [2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 506
- 实施例 106: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-4a-[3-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-2-丙烯基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α β]]-, MS: 450
- 实施例 107: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-(4-甲酰基苯氧基)乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的制备例 10 标题产物(1.9g)的吡啶(50ml)溶液中加入对甲苯磺酰氯(2.0g)。在室温下 18 小时后,使反应溶液在乙醚与 0.5N 含水硫酸氢钠之间分配,含水相用另外的乙醚萃取(2x),合并后的有机层经硫酸钠干燥,在真空中浓缩,经过硅胶快速色谱纯化(50-60%乙酸乙酯/己烷),得到无色泡沫,1.5g。向该油的二甲基甲酰胺(9ml)溶液中加入对羟基苯甲醛(0.44g)与叔丁醇钾(1M 四氢呋喃溶液, 3.3ml)的二甲基甲酰胺溶液(5ml, 在环境温度下搅拌 0.5 小时),所得溶液在 80℃下加热 4 小时。将反应冷却,稀释在乙醚中,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在真空中浓缩。所得的油经过快速色谱法纯化,得到本实施例标题化合物,为无色泡沫 1.3g。MS: 476 (M+1)⁺。

- 实施例 108: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-(4-吗啉甲基)苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐

将实施例 107 标题产物(50mg)、乙酸(7mg)、吗啉(18mg)与三乙酰氧基硼氢化钠(33mg)的 1,2-二氯乙烷(2ml)溶液在室温下搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液结束反应,用二氯甲烷萃取,有机相经硫酸钠干燥,在真空中浓缩,得到一种油。硅胶快速色谱法(乙酸乙酯)得到本实施例标题化合物,为无色泡沫,50mg。MS: 547。

实施例 109-129

利用类似于上述实施例 107 和 108 所述的操作制备下列实施例。

- 实施例 109: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 505
- 实施例 110: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[(乙基氨基)甲基]苯氧基]

- 基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 505
- 实施例 111: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-[(甲基氨基)甲基]苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 491
- 实施例 112: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-[[甲基(甲磺酰基)氨基]甲基]苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 熔点 82-85°C
- 实施例 113: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-4b-[2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯氧基]乙基]-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 531
- 实施例 114: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 560
- 实施例 115: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-[[甲基(1-甲基-4-哌啶基)氨基]甲基]苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 588
- 实施例 116: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-[[2-(甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基]乙基]-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 535
- 实施例 117: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 548
- 实施例 118: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[[[2-(二甲氨基)乙基]甲基氨基]甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-,

- HCl 盐, MS: 562
- 实施例 119: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[(二乙氨基)甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 533
- 实施例 120: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[(环丙氨基)甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 517
- 实施例 121: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[2-[4-[[双(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 593
- 实施例 122: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-[4-(4-吗啉甲基)苯氧基]乙基]-, [2 R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 496
- 实施例 123: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[2-[4-(4-吗啉甲基)苯氧基]乙基]-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 567
- 实施例 124: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-4a-[2-[4[(二甲氨基)甲基]苯氧基]乙基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 454
- 实施例 125: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b-[2-[4-[(二甲氨基)甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 525
- 实施例 126: 氨基磺酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b-[2-[4[(二甲氨基)甲基]苯氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐, MS: 561
- 实施例 127: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-[4-(羟基甲基)苯氧基]乙基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 熔点= 179-186°C
- 实施例 128: 苯甲醛, 4-[2-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]乙氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-,

MS: 407 (M-18)⁺

实施例 129: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-苯氧基乙基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 379 (M-18)⁺

实施例 130: 萘并[1,2-d]噻唑-7-醇, 2-氨基-7-(氯乙炔基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-9a-(苯甲基)-, [5aR,S-(5 α ,7 β ,9 α β)]-

将制备例 14 标题产物(46mg)与硫脲(22mg)的乙腈(2ml)溶液在回流下加热 8 小时。将反应在真空中浓缩, 在饱和含水碳酸氢钠与氯仿之间分配, 有机层经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 经过硅胶快速色谱法纯化(40% 乙酸乙酯/己烷), 得到无色固体, 25mg。利用上述实施例 8 所述的通用操作进行锂-2-氯乙炔的加成作用, 得到本实施例标题化合物, 为黄褐色固体, 7mg。MS: 373。

实施例 131: 甲酰胺, N-[7-(氯乙炔基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-7-羟基-9a-(苯甲基)萘并[1,2-d]噻唑-2-基]-, [5aR,S-(5 α ,7 β ,9 α β)]-

利用类似于上述制备例 11-14 和实施例 130 所述的操作, 但是在硫脲环化反应中取代二甲基甲酰胺, 得到对应的 N-甲酰基衍生物, 它是本实施例标题产物。MS: 401。

实施例 132: 2H-萘并[g]吡唑-7-醇, 7-(氯乙炔基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-9a-(苯甲基)-, [5aR,S-(5 α ,7 β ,9 α β)]-

将制备例 15 标题产物(244mg)与肼(75mg)的乙醇(7ml)/水(1ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。将反应稀释在乙酸乙酯中, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 经过快速色谱法纯化, 得到无色泡沫, 190mg。向该泡沫加入乙醇(10ml)、20%硫酸/水(v/v)的溶液, 所得溶液回流 5 小时。将反应稀释在乙醚中, 用饱和含水碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩, 得到金黄色油。利用上述实施例 8 所述的通用操作进行锂-2-氯乙炔的加成作用, 得到本实施例的标题化合物, 为黄褐色泡沫 129mg。MS: 341。

实施例 133: 2H-萘并[g]吡唑-7-醇, 7-(氯乙炔基)-4,5,5a,6,7,7,9,9a-八氢-9a-(苯甲基)-, [5aR,S-(5 α ,7 β ,9 α β)]-

按照类似于上述实施例 132 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 341.

实施例 134: 苯并[h]喹唑啉-8-酚, 2-氨基-8-(氯乙炔基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-10a-(苯甲基)-, [6aR,S-(6a α ,8 β ,10a β)]-

将钠金属(25mg)的异丙醇(1.5ml)溶液和硫酸奎尼丁(guanidine)(107mg)回流 1 小时, 然后加入制备例 15 标题产物(154mg), 继续回流 24 小时。按照类似于实施例 132 所述的操作进行操作和随后的加工, 得到本实施例标题化合物, 为无色泡沫 43mg。MS: 368。

实施例 135: 2-菲酚, 2-(氯乙炔基)-2,3,4,4a,9,10-六氢-7-甲氧基-4a-(苯甲基)-, (2R-顺式)-

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 361 (M-17)⁺。

实施例 136: 2-菲酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-7-甲氧基-2-苯基-4a-(苯甲基)-, (2R-顺式)-

向烤干的烧瓶内加入 5ml THF 和 1.3ml 苯基氯化镁。在 0℃下, 向该溶液(饱和)中滴加实施例 3 标题产物(200mg)的 5ml THF 溶液。反应在 0℃下搅拌 1 小时, 用 NH₄Cl 结束反应, 用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤。混合物经过硅胶快速色谱法纯化(含有 25% EtOAc 的己烷), 得到本实施例标题产物, 为浅黄色固体, 245mg, 收率 98%。MS: 379 (M-17)⁺。

实施例 137: 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-2,4a-双(苯甲基)-, (2S-顺式)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 379 (M-17)⁺。

实施例 138: 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-(苯甲基)-2-(吡啶基)-, (2R-顺式)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 383 (M+1)⁺。

实施例 139: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-(4-硝基苯氧基)-4a-(苯甲基)-, (R)-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:

426 (M+1)⁺。

实施例 140-143

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 140-143 标题化合物。

- 实施例 140: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1,2-丙二烯基)-, (4aS,10aR)-, MS: 329 (M-17)⁺
- 实施例 141: 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-2-(2-萘甲基)-4a-(苯甲基)-, (4aS)-, MS: 429 (M-17)⁺
- 实施例 142: 2,7-菲二酚, 2,3,4,4a,9,10-六氢-2-(2-萘甲基)-4a-(苯甲基)-, (4aS)-, MS: 429 (M-17)⁺
- 实施例 143: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,4a-双(苯甲基)-, (4aS)-, MS: 416 (M+18)⁺
- 实施例 144: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-(苯甲基)-, (2R-顺式)-

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 347 (M-17)⁺。

- 实施例 145: 2,7-菲二酚, 2-乙炔基-2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-(苯甲基)-, (2R-顺式)-

按照类似于上述实施例 5 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 313 (M-17)⁺。

实施例 146-147

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 146-147 标题化合物。

- 实施例 146: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-苯基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 367 (M-17)⁺
- 实施例 147: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-苯基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 367 (M-17)⁺
- 实施例 148: 2,7-菲二酚, 2-乙炔基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2α,4α,10αβ)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 350 (M+18)⁺。

实施例 149: 2,7-菲二酚, 2-环丙基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 331 (M-17)⁺。

实施例 150: 2,7-菲二酚, 2-(环丙基乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 355 (M-17)⁺。

实施例 151: 2,7-菲二酚, 2-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 382 (M+18)⁺。

实施例 152-153

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 152-153 标题化合物。

实施例 152: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(2-噻吩基)-, (4aS,10aR)-, MS: 373 (M-17)⁺

实施例 153: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(2-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 386 (M+1)⁺

实施例 154: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 309 (M+1)⁺。

实施例 155: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 349 (M-17)⁺。

实施例 156: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

在 5-L 三颈圆底烧瓶上安装干冰冷凝器和滴液漏斗。向烧瓶内装入 1000ml 无水 THF, 通入 3,3,3-三氟丙炔气体达 10 分钟。在此期间约 100g

(~15eqs)气体凝结。溶液然后冷却至-78℃, 经由滴液漏斗缓慢加入 200ml n-BuLi (2.5M 己烷溶液, ~8eqs)。所得混合物在-78℃下搅拌 1 小时。然后向反应烧瓶内加入 300ml 无水 THF。滴加 20g 起始化合物 2(1H)-菲酮, 4a-(苄基)-3,4,4a,5,8,9,10,10a-八氢-7-羟基-, [4aS-[4a α (E),10a β]]-的 200ml THF 溶液, 然后加入另 500ml 无水 THF, 反应混合物另在-78℃下搅拌 1 小时。加入饱和含水氯化铵, 混合物用 EtOAc 萃取三次, 干燥, 浓缩。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 2% 乙酸乙酯的二氯甲烷至含有 5% 乙酸乙酯的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 20.8g 本实施例标题产物, 为黄白色固体。MS: 399 (M-1)⁺。

实施例 157: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, (4aR-顺式)-

按照类似于上述实施例 7 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 307 (M+1)⁺。

实施例 158-159

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备实施例 158-159 标题化合物。

实施例 158: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a α)]-, MS: 349 (M-17)⁺

实施例 159: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a β ,10a β)]-, MS: 349 (M-17)⁺

实施例 160: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(2-噻唑基)-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 392 (M+1)⁺。

实施例 161: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a β ,10a α)]-

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 349 (M-17)⁺。

实施例 162: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2S-(2 α ,4a β ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:

349 (M-17)⁺。

实施例 163-164

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备实施例 163-164 标题化合物。

实施例 163: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 349 (M-17)⁺

实施例 164: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 349 (M-17)⁺

实施例 165: 2-菲甲腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,7-二羟基-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

在室温和氮气氛下, 向 75mg 实施例 6 标题产物的甲醇(4ml)溶液中加入 159mg KCN, 然后加入 0.070ml HOAc。混合物在室温下搅拌过夜, 用 NaHCO₃ (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。粗产物经过柱色谱法纯化, 用含有 0.5% 丙酮的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂, 得到 20.4mg 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 322 (M+1)⁺ ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ : 24.8, 27.8, 33.6, 36.0, 37.6, 39.3, 43.6, 44.0, 74.6, 113.3, 114.6, 125.6, 126.8, 127.0, 127.9, 130.7, 133.8, 136.8, 138.0, 155.1。

实施例 166: 2-菲甲腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,7-二羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS, 10aR)-

按照类似于上述实施例 165 所述的操作制备本实施例标题化合物。
¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) δ : 26.2, 29.3, 35.1, 37.4, 39.1, 41.6, 45.1, 45.5, 71.5, 112.7, 116.0, 127.1, 128.3, 128.4, 129.4, 132.1, 134.9, 138.6, 139.5, 156.5。

实施例 167: 2-菲甲腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[[4-(甲基苯基)磺酰]氧基]-4a-(苯甲基)-, (4aS, 10aR)-

在 0℃、氮气氛下, 向搅拌着的 106mg 对应苯酚的 0.1ml 三乙胺与 1ml 无水 CH₂Cl₂ 溶液中加入甲苯磺酰氯(0.13ml)。使反应温热至室温达 4 小时, 然后在 40℃ 下过夜。用水结束反应。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 20% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 63mg 纯的本实施例标

题产物，为白色结晶性固体。MS: 489 (M+18)⁺。

实施例 168: 2,7-菲二酚, 4a-(2,3-二羟基丙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备本实施例标题化合物。IR (净) 3380, 2929, 1612 cm⁻¹。

实施例 169: 乙酰胺, N-[5-[3-(3,4,9,10-四氢-7-甲氧基-2-氧代-4a(2H)-菲基)-1-丙烯基]-2-吡啶基]-, [S-(E)]-

按照类似于上述实施例 35 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 403 (M+1)⁺。

实施例 170: 2-菲甲腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-

将实施例 167 标题产物(20mg)与 KOH (38mg)在 EtOH (0.7ml)与水 (0.7ml)中混合。混合物回流过夜，然后用 HOAc 中和，用 EtOAc 萃取，干燥，浓缩至干。粗混合物经过柱色谱法纯化，用含有 5%异丙醇的己烷作为洗脱剂，得到 1.2mg 纯的本实施例标题产物，为白色固体。MS: 318 (M+1)⁺。

实施例 171-174 标题化合物是按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备的。

实施例 171: 乙酰胺, N-[5-[3-[2-(氯乙炔基)-3,4,9,10-四氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-丙烯基]-2-吡啶基]-, [2R,4a(E)]-, MS: 449 (M+1)⁺

实施例 172: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-丙烯基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.90-4.97 (m, 2H), 5.45-5.61 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J=9)

实施例 173: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-丙烯基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-, ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.90-4.96 (m, 2H), 5.53-5.60 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=9)

实施例 174: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-丙烯基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-, ¹H NMR (400MHz,

CD₃OD) δ 4.87-5.46 (m, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.50 (d, 1H, J=2.7), 6.57 (dd, 1H, J=2.7, 8.5), 7.04 (d, 1H, J=8.5)

实施例 175: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-(2-丙烯基)-, (S)-, ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.95-5.01 (m, 2H), 5.60-5.75 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J=2.6), 6.73 (dd, 1H, J=2.6, 8.5), 7.12 (d, 1H, J=8.5)

按照类似于上述实施例 3 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 176: 2 (1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(2-丙烯基)-, (4aS-反式)-

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 357 (M+1)⁺。

实施例 177: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-(4-吗啉基)乙基]-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 33 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 390 (M+1)⁺。

实施例 178: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-丙烯基)-, [2R-(2α,4aα,10aα)]-

按照类似于上述关于实施例 8 标题化合物制备所述的操作制备本实施例标题化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.95-4.99 (m, 2H), 5.60-5.80 (m, 2H), 6.50 (d, 1H, J=2.4), 6.57 (dd, 1H, J=2.4, 8.5), 7.03 (d, 1H, J=8.5)。

实施例 179-181

按照类似于上述实施例 33 所述的操作制备实施例 179-181 标题化合物。

实施例 179: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-(4-羟基-1-哌啶基)乙基]-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS: 404 (M+1)⁺

实施例 180: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS: 403 (M+1)⁺

实施例 181: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[2-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]乙基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 477 (M)

实施例 182: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-羟基-2-苯基乙基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 396 (M)。

实施例 183: 2-丁烯酸, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-, 乙基酯, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α]]-

按照类似于上述实施例 35 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 406 (M+18)⁺。

实施例 184: 4a(2H)-菲乙醛, 2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-, O-甲基肟, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 34 所述的操作制备本实施例标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.70 (s) 和 3.74 (s, 3H)。

实施例 185: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-丙基-, (4aR-顺式)-

按照类似于上述实施例 7 所述的操作制备本实施例标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.826 (t, 3H, J = 7). MS: 276 (M+18)⁺。

实施例 186: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-丙基-7-亚丙基-, [4bR-(4b α ,7Z,8 α)]-

按照类似于上述实施例 78 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 285 (M+1)⁺。

实施例 187: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(2-丙烯基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 279 (M-17)⁺。

实施例 188-189

按照类似于上述实施例 7 所述的操作制备实施例 188-189 标题化合物。

实施例 188: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-丙基-,

(4aR-反式)-, MS: 259 (M+1)⁺
 实施例 189: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,4a-二丙基-,
 [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 285 (M-17)⁺

实施例 190: 哌嗪, 1-[4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二
 羟基-4a(2H)-菲基]-1-氧代-2-丁烯基]-4-[2-(2-羟基乙
 氧基)乙基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10 α]]-

按照类似于上述实施例 37 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:
 517 (M)。

实施例 191: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-, [2S-
 (2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 7 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:
 243 (M-17)⁺。

实施例 192-193

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 192-193 标题化合
 物。

实施例 192: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,4a-二丙基-,
 [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 285 (M-17)⁺

实施例 193: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,4a-二丙基-,
 [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 285 (M-17)⁺

实施例 194: 哌嗪, 1-[4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二
 羟基-4a(2H)-菲基]-1-氧代-2-丁烯基]-4-甲基-, [2R-
 [2 α ,4 α (E),10 α]]-

按照类似于上述实施例 37 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:
 443 (M+1)⁺。

实施例 195: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-
 [3-(2-噻吩基)-2-丙烯基]-, [4aS(E)]-

按照类似于上述实施例 35 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:
 382 (M-18)⁺。

实施例 196: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b,7-二丙基-,
 (4bR,8aS)-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:

287 (M+1)⁺.

实施例 197-202

按照类似于上述实施例 37 所述的操作制备实施例 197-202 标题化合物。

- 实施例 197: 4-哌啶醇, 1-[4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-1-氧代-2-丁烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 426 (M-17)⁺
- 实施例 198: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-[3-(二甲氨基)丙基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 446 (M+1)⁺
- 实施例 199: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N,N-二乙基-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 416 (M+1)⁺
- 实施例 200: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-[3-(4-吗啉基)丙基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 487 (M)
- 实施例 201: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-(2-吡啶甲基)-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 452 (M+1)⁺
- 实施例 202: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-(4-吡啶甲基)-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-, MS: 451 (M+1)⁺
- 实施例 203: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-(2-吡啶基)-2-丙烯基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-

按照类似于上述实施例 35 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 394 (M+1)⁺.

- 实施例 204: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-[2-(4-吡啶基)乙基]-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-

按照类似于上述实施例 37 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 465 (M+1)⁺.

实施例 205: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[3-(5-异噁唑基)-2-丙烯基]-, [4aS(E),10aR]-

按照类似于上述实施例 35 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 366 (M-17)⁺。

实施例 206: 2-丁烯酰胺, 4-[2-(氯乙炔基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-4a(2H)-菲基]-N-乙基-, [2R-[2 α ,4 α (E),10a β]]-

按照类似于上述实施例 37 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 370 (M-17)⁺。

实施例 207: 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 116.6, 168.5

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 208-209

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备实施例 208-209 标题化合物。

实施例 208: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(3-苯基丙基)-, (4aR)-, MS: 377 (M-17)⁺

实施例 209: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(3-苯基丙基)-, [2S-(2 α ,4a β ,10a α)]-, MS: 377 (M-17)⁺

实施例 210-212

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备实施例 210-212 标题化合物。

实施例 210: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 324 (M+1)⁺

实施例 211: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N,N-二甲基-4b-(2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 353 (M+1)⁺

实施例 212: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 374

(M+1)⁺

实施例 213-214

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 213-214 标题化合物。

实施例 213: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 313 (M-17)⁺

实施例 214: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2S-(2 α ,4 α β ,10 α)]-, MS: 313 (M-17)⁺

实施例 215-216

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 215-216 标题化合物。

实施例 215: 2-菲酚, 7-氟-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, (4aS,10aS)-, MS: 352 (M)

实施例 216: 2-菲酚, 7-氟-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, (4aS,10aS)-, MS: 352 (M)

实施例 217: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-甲基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α β)]-

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 388 (M+1)⁺。

实施例 218-219

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 218-219 标题化合物。

实施例 218: 2-菲酚, 7-氟-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2S-(2 α ,4 α β ,10 α)]-, MS: 331 (M-17)⁺

实施例 219: 2-菲酚, 7-氟-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 331 (M-17)⁺

实施例 220: 2-菲酰胺, 4b-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α β)]-

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 398 (M+1)⁺。

实施例 221: 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 β ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 14 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 371 (M-17)⁺。

实施例 222: 2-菲甲醇, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-a,a-二甲基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 19 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 371 (M-17)⁺。

实施例 223: 氨基甲酸, [4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]-, 2-(二甲氨基)乙基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 28 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 461 (M+1)⁺。

实施例 224: 2-菲酚, 7-(氯甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 361 (M-17)⁺。

实施例 225-231

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备实施例 225-231 标题化合物。

实施例 225: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(3-苯基-2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 400 (M+1)⁺

实施例 226: 2-菲酰胺, N-[2-(二甲氨基)乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 445 (M+1)⁺

实施例 227: 2-菲酰胺, N-[6-(二甲氨基)己基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 501 (M+1)⁺

实施例 228: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-, [4bS-

- (4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 471 (M+1)⁺
- 实施例 229: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 514 (M+1)⁺
- 实施例 230: 2-菲酰胺, N-[3-(二甲氨基)丙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 459 (M+1)⁺
- 实施例 231: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 487 (M+1)⁺
- 实施例 232: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 231 标题化合物的 HCl 盐。MS: 487 (M+1)⁺。

实施例 233-237

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备实施例 233-237 标题化合物。

- 实施例 233: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 β ,8a β)]-, MS: 374 (M+1)⁺
- 实施例 234: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐, MS: 483 (M+1)⁺
- 实施例 235: 2-菲酰胺, N-[4-(二甲氨基)丁基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 473 (M+1)⁺
- 实施例 236: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(4-吗啉基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 501 (M+1)⁺
- 实施例 237: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(4-吗

啉基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐, MS: 501 (M+1)⁺.

实施例 238: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 281 (M-17)⁺.

实施例 239-240

按照类似于上述实施例 18 所述的操作制备实施例 239-240 标题化合物。

实施例 239: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(3-甲氧基丙基)-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 446 (M+1)⁺

实施例 240: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 490 (M+1)⁺

实施例 241: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 779mg 4-氨基甲基吡啶的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 3.6ml 2.0M 三甲基铝的甲苯溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 350mg 实施例 14 标题化合物的 5ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流过夜。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 362mg (87%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 465 (M+1)⁺.

实施例 242: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 241 标题化合物的 HCl 盐。MS: 465 (M+1)⁺.

实施例 243: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[2-(4-吡啶基)乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 241 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 479 (M+1)⁺。

实施例 244: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 6.2g 2-氨基甲基吡啶的 80ml 二氯甲烷溶液中加入 26ml 2.0M 三甲基铝的甲苯溶液。混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 2.2g 实施例 14 标题化合物 (如实施例 14 所述操作制备) 的 50ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流过夜。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 1.4g (53%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 465 (M+1)⁺。

实施例 245-247

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 245-247 标题化合物。

实施例 245: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 244 标题产物的 HCl 盐。MS: 465 (M+1)⁺。

实施例 246: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺

实施例 247: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[(四氢-2-呋喃基)甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 458 (M+1)⁺

实施例 248: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲

基)-7-(1-丙炔基)-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 0.21ml 3-氨基甲基吡啶的 1ml 二氯甲烷溶液中加入 0.1ml 2.0M 三甲基铝的己烷溶液。混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 20mg 实施例 14 标题化合物的 1ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流过夜。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 5% MeOH 的二氯甲烷至含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为梯度洗脱剂, 得到 18mg (75%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 465 (M+1)⁺。

实施例 249: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 248 标题产物的 HCl 盐。MS: 465 (M+1)⁺。

实施例 250: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 251: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 250 标题产物的 HCl 盐。MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 252-253

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 252-255 标题化合物。

实施例 252: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 309 (M-17)⁺

实施例 253: 2,7-菲二酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 295 (M-17)⁺

实施例 254: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲

基)-7-(1-丙炔基)-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 255: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 254 标题产物的 HCl 盐。MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 256: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 257: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 256 标题产物的 HCl 盐。MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 258: 2,7-菲二酚, 4a-(3-丁烯基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 293 (M-17)⁺。

实施例 259: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[5-(4-吗啉基)戊基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 529 (M+1)⁺。

实施例 260: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[5-(4-吗啉基)戊基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 259 标题产物的 HCl 盐。MS: 529 (M+1)⁺。

实施例 261: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-

(1-丙炔基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 463 (M+1)⁺。

实施例 262: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 261 标题产物的 HCl 盐。MS: 463 (M+1)⁺。

实施例 263-265

按照类似于上述关于实施例 59 标题化合物制备所述的操作制备实施例 263-265 标题化合物。

实施例 263: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-甲氧基-4b-(2-甲氧基乙基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 420 (M+1)⁺

实施例 264: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(2-甲氧基乙基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 406 (M+1)⁺

实施例 265: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b-[2-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙氧基]乙基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.94 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.34 (s, 2H)

实施例 266-267

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备实施例 266-267 标题化合物。

实施例 266: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-2-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 451 (M+1)⁺

实施例 267: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-2-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐, MS: 451 (M+1)⁺

实施例 268: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 452 (M+1)⁺。

实施例 269-270

实施例 269-270 标题产物分别是实施例 268 标题产物的 HCl 盐和对甲磺酸盐。

实施例 269: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐, MS: 452 (M+1)⁺

实施例 270: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-对甲磺酸盐, MS: 452 (M+1)⁺

实施例 271: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 450 (M)。

实施例 272: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 271 标题产物的 HCl 盐。MS: 451 (M+1)⁺。

实施例 273-274

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备实施例 273-274 标题化合物。

实施例 273: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-4-嘧啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 452 (M+1)⁺

实施例 274: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 417 (M+1)⁺

实施例 275: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-

(1-丙炔基)-N-(4-吡啶甲基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl
盐

本实施例标题化合物是实施例 274 标题化合物的 HCl 盐。MS: 417 (M+1)⁺。

实施例 276: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-1,3,4-噻二唑-2-基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 458 (M+1)⁺。

实施例 277: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-1,3,4-噻二唑-2-基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 276 标题化合物的 HCl 盐。MS: 458 (M+1)⁺。

实施例 278: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-2-嘧啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 452 (M+1)⁺。

实施例 279: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-2-嘧啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 278 标题化合物的 HCl 盐。MS: 452 (M+1)⁺。

实施例 280-283

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备实施例 280-283 标题化合物。

实施例 280: 2-菲酰胺, N-(氟甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 413 (M+1)⁺

实施例 281: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)-, [4bS-

- (4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 454 (M-1)⁺
- 实施例 282: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 453 (M+1)⁺
- 实施例 283: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-甲氧基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 466 (M+1)⁺
- 实施例 284: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-甲氧基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 283 标题产物的 HCl 盐。MS: 466 (M+1)⁺。

- 实施例 285: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-(2-噻唑基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 366 (M+1)⁺。

实施例 286-287

按照类似于上述实施例 248 所述的操作制备实施例 286-287 标题化合物。

- 实施例 286: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 454 (M+1)⁺。
- 实施例 287: 1H-吡唑-3-胺, 5-甲基-1-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]羰基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 454 (M+1)⁺。
- 实施例 288: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-(3-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 360 (M+1)⁺。

- 实施例 289: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-(3-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 288 标题产物的 HCl 盐。MS: 360 (M+1)⁺。

实施例 290: 氨基甲酸, [2-(4-吗啉基)乙基]-, 4b-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 291: 氨基甲酸, [2-(4-吗啉基)乙基]-, 4b-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 290 标题产物的 HCl 盐。MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 292: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 453 (M+1)⁺。

实施例 293: 2(3H)-菲酮, 7-氟-4,4a,9,10-四氢-4a-(苯甲基)-, (S)-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (s, 1 H), 6.88-6.93 (m, 1 H)

按照类似于上述实施例 1 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 294: 氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 427 (M+1)⁺。

实施例 295-296

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备实施例 295-296 标题化合物。

实施例 295: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-和 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 413 (M+2)⁺

实施例 296: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 290 (M-17)⁺.

实施例 297: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物. MS: 391 (M+1)⁺.

实施例 298-299

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备实施例 298-299 标题化合物。

实施例 298: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(2-噻唑基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 380 (M+1)⁺

实施例 299: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 3374 (M+1)⁺

实施例 300: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 299 标题产物的 HCl 盐. MS: 3374 (M+1)⁺.

实施例 301: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(2-嘧啶氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物. MS: 391 (M+1)⁺.

实施例 302: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-噻唑基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备本实施例标题化合物. MS: 414 (M+1)⁺.

实施例 303: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 16 标题产物的 HCl 盐. MS: 408 (M+1)⁺.

实施例 304: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙

炔基)-7-(3-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 16 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 408 (M+1)⁺。

实施例 305: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(3-吡啶基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 304 标题产物的 HCl 盐。MS: 408 (M+1)⁺。

实施例 306: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 405 (M+1)⁺。

实施例 307: 2-菲酚, 4a-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 306 标题产物的 HCl 盐。MS: 405 (M+1)⁺。

实施例 308: 4H-苯并[a]喹啉-4-酮, 1,2,3,6,7,11b-六氢-9-羟基-11b-(苯甲基)-3-丙基-

按照类似于上述实施例 40 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 350 (M+1)⁺。

实施例 309-311

按照类似于上述实施例 15 所述的操作制备实施例 309-311 标题化合物。

实施例 309: 2-菲甲腈, 4b-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8 α)]-, MS: 322 (M+1)⁺。

实施例 310: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-(2-丙烯氧基)-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8 α)]-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.88-5.97 (m, 1 H)。

实施例 311: 乙酸, [[7-氟基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 乙基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.25 (s, 1 H)。

实施例 312: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

如下实施例 627 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 4-甲基吡啶基氯

代替盐酸 2-甲基吡啶基氯。质量: 442 (M+1)⁺。

实施例 313: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.88 (t, 3H, J = 7.3), 6.43 (d, 1 H, J = 8.3)

按照类似于上述实施例 15 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 314: 2-菲酚, 7-(5-己烯氧基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 63 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 415 (M-17)⁺。

实施例 315: 2-菲酚, 7-[(4-乙基苯基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 39 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 449 (M-17)⁺。

实施例 316: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 317: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 316 标题产物的 HCl 盐。MS: 534 (M+1)⁺。

实施例 318: 2-菲酚, 7-[[5-(2,6-二甲基-4-吗啉基)戊基]氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 12 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 319-320

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 319-320 标题化合物。

实施例 319: 2,7-菲二酚, 2-(4-氟苯基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-

- (苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 385 (M-17)⁺.
- 实施例 320: 2,7-菲二酚, 2-(4-氟苯基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 385 (M-17)⁺.
- 实施例 321: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-苯基-4b-(苯甲基)-, (4bS,8aR)-, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58-6.63 (m 2H)

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 322-323

按照类似于上述实施例 12 所述的操作制备实施例 322-323 标题化合物。

- 实施例 322: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-[[5-(1-哌啶基)戊基]氧基]-2-丙基-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-, MS: 504 (M+1)⁺.
- 实施例 323: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-[[5-(1-吡咯烷基)戊基]氧基]-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-, MS: 490 (M+1)⁺.
- 实施例 324: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[[6-甲基-2-吡啶基]甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

按照类似于下述实施例 332 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 483 (M-17)⁺.

- 实施例 325: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[[6-甲基-2-吡啶基]甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 324 标题化合物的 HCl 盐。MS: 483 (M-17)⁺.

- 实施例 326: 2-菲酰胺, 7-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

按照类似于下述实施例 332 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 483 (M-17)⁺.

实施例 327: 2-菲酰胺, 7-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 盐

本实施例标题化合物是实施例 326 标题化合物的 HCl 盐。MS: 483 (M-17)⁺。

实施例 328-331

按照类似于下述实施例 332 所述的操作制备实施例 328-331 标题化合物。

实施例 328: 2-菲酰胺, 7-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺

实施例 329: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 465 (M+1)⁺

实施例 330: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺。

实施例 331: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺。

实施例 332: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 250mg 2-甲基-3-氨基甲基吡啶的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 1.02ml 2.0M 三甲基铝的甲苯溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 100mg 实施例 14 标题化合物的 5ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流过夜。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 90% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 99mg (80%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 479 (M+1)⁺。

实施例 333-336

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 328-331 标题化合物。

- 实施例 333: 2-菲酰胺, N-(4,6-二甲基-2-嘧啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 480 (M+1)⁺.
- 实施例 334: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-(4-甲基-2-嘧啶基)-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 466 (M+1)⁺.
- 实施例 335: 2-菲酰胺, N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 480 (M+1)⁺.
- 实施例 336: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙烯基)-, [2R-[2 α ,2(E),4a α ,10a β]]-, MS: 347 (M-1)⁺.
- 实施例 337: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 332 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 479 (M+1)⁺.

- 实施例 338: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 232mg 2-甲基-3-氨基甲基吡啶的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 0.95ml 2.0M 三甲基铝的甲苯溶液。混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 300mg 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 10ml 二氯甲烷溶液。混合物加热至回流过夜。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过二氧化硅快速色谱法纯化, 用含有 10% 异丙醇与 1% 丙酮的己烷至含有 30% 异丙醇与 5% 丙

酮的己烷作为梯度洗脱剂,得到 303mg (80%)本实施例标题产物,为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.56 (s, 2H), MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 339: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 338 标题产物的 HCl 盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.56 (s, 2H), MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 340-342

按照类似于上述实施例 338 所述的操作制备实施例 340-342 标题化合物。

实施例 340: 2-菲酰胺, N-[(2-氯-6-甲基-4-吡啶基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 517 (M)。

实施例 341: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-4-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 342: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 343: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-HCl 盐

本实施例标题产物是实施例 342 标题产物的 HCl 盐。MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 344-345

按照类似于上述实施例 338 所述的操作制备实施例 344-345 标题化合物。

实施例 344: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(4-吡啶甲基)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 469 (M+1)⁺。

实施例 345: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

MS: 469 (M+1)⁺.

实施例 346-347

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 346-347 标题化合物。

实施例 346: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(4-甲基-1-戊炔基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 371 (M-17)⁺.

实施例 347: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲基-1-丁炔基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 357 (M-17)⁺.

实施例 348: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 487 (M-17)⁺.

实施例 349-350

按照类似于上述实施例 338 所述的操作制备实施例 349-350 标题化合物。

实施例 349: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α)]-, MS: 456 (M+1)⁺.

实施例 350: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-2-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α)]-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, 1 H, J = 1)

实施例 351-353

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 351-353 标题化合物。

实施例 351: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(2-甲基丙基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 347 (M-17)⁺.

实施例 352: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(2-甲基丙基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 347 (M-17)⁺.

实施例 353: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲基丁基)-

4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 361 (M-17)⁺.

实施例 354-355

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 354-355 标题化合物。

实施例 354: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲基-1-丁炔基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 448 (M-17)⁺.

实施例 355: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 496 (M+1)⁺.

实施例 356: 4H-苯并[a]喹啉-4-酮, 1,2,3,6,7,11b-六氢-9-羟基-3-(羟甲基)-11b-(苯甲基)-3-丙基-, (3S-顺式)-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.53 (dm, 1 H, J = 13).

按照类似于上述实施例 42 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 357-358

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 357-358 标题化合物。

实施例 357: 2-菲乙腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,7-二羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 346 (M-1)⁺

实施例 358: 2-菲乙腈, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2,7-二羟基-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, MS: 346 (M-1)⁺

实施例 359-360

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 359-360 标题化合物。

实施例 359: 2,7-菲二酚, 2-环戊基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR), MS: 359 (M-17)⁺.

实施例 360: 2,7-菲二酚, 2-环己基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR), MS: 389 (M-1)⁺.

实施例 361-363

按照类似于上述实施例 332 所述的操作制备实施例 361-363 标题化合物。

实施例 361: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-4-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 455 (M+1)⁺.

实施例 362: 2-菲酰胺, N-(2,6-二氯-4-吡啶基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 523 (M).

实施例 363: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 455 (M+1)⁺.

实施例 364-365

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 364-365 标题化合物。

实施例 364: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(2-甲基丙基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 456 (M+1)⁺.

实施例 365: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲基丁基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 370 (M+1)⁺.

实施例 366-368

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 366-368 标题化合物。

实施例 366: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(4-甲基戊基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 391 (M-1)⁺.

实施例 367: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(4-甲基戊基)-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4a β ,10a α)]-, MS: 391 (M-1)⁺.

实施例 368: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 393 (M-1)⁺.

实施例 369-370

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 369-370 标题化合物。

实施例 369: 2-菲丙醇, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-羟基-a,a-二甲基-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 486 (M+1)⁺.

实施例 370: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(4-甲基戊基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 484 (M+1)⁺.

实施例 371-372

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 371-372 标题化合物。

实施例 371: 2,7-菲二酚, 2-(环丙甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 363 (M+1)⁺

实施例 372: 2,7-菲二酚, 2-(环丙甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a β ,10a α)]-, MS: 363 (M+1)⁺

实施例 373: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-羟基丙基)-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 365 (M-1)⁺.

实施例 374-375

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 374-375 标题化合物。

实施例 374: 2,7-菲二酚, 2-(3,3-二甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 387 (M-1)⁺

实施例 375: 2,7-菲二酚, 2-(3,3-二甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4a β ,10a α)]-, MS: 387 (M-1)⁺

实施例 376: 2-菲酚, 2-(环丙基乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 464 (M+1)⁺.

实施例 377: 2,7-菲二酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八

氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 361 (M-17)⁺。

实施例 378-379

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 378-379 标题化合物。

实施例 378: 2-菲酚, 2-(3,3-二甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H)

实施例 379: 2-菲丙醇, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-羟基-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 458 (M+1)⁺

实施例 380-381

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 380-381 标题化合物。

实施例 380: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(苯乙炔基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 407 (M-1)⁺

实施例 381: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(苯乙炔基)-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 407 (M-1)⁺

实施例 382: 2,7-菲二酚, 2-(3,3-二甲基丁基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 391 (M-1)⁺。

实施例 383: 2-菲酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 450 (M-17)⁺。

实施例 384: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (S)-

按照类似于上述实施例 3 所述的操作制备本实施例标题化合物。质

量: 321 (M+1)⁺。

实施例 385: (3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-, (S)-

按照类似于上述实施例 1 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 335 (M+1)⁺。

实施例 386-387

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备实施例 386-387 标题化合物。

实施例 386: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4aS)-, 质量: 321 (M-1)⁺

实施例 387: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-, (4aS)-, 质量: 335 (M-1)⁺

实施例 388: 2,7-菲二酚, 2-(氯乙炔基)-2,3,4,4a,9,10-六氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (2R-顺式)-

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 363 (M-17)⁺。

实施例 389: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4aS)-

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 325 (M+1)⁺。

实施例 390-391

按照类似于上述实施例 8 所述的操作制备实施例 390-391 标题化合物。

实施例 390: 2-菲酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-, 质量: 397 (M+1)⁺

实施例 391: 2-菲酚, 2-(氯乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-, 质量: 397 (M+1)⁺

实施例 392-393

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 392-393 标题化合物。

实施例 392: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)

甲基]-2-丙基-, (4aS)-, 质量: 366 (M), 384 (M+18)⁺.

实施例 393: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-丙基-, (4aS)-, 质量: 366 (M), 384 (M+18)⁺.

实施例 394-406

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备实施例 394-406 标题化合物。

实施例 394: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, 肟, (4aS)-, 质量: 322 (M+1)⁺.

实施例 395: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, O-(苯甲基)肟, (4aS)-, 质量: 412 (M+1)⁺.

实施例 396: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, O-[(4-硝基苯基)甲基]肟, (4aS)-, 质量: 457 (M+1)⁺.

实施例 397: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-乙基肟, (S)-, 质量: 364 (M+1)⁺.

实施例 398: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-1,7,10a-三羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-乙基肟, 质量: 398 (M+1)⁺.

实施例 399: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-1,7,10a-三羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-乙基肟, 质量: 398 (M+1)⁺.

实施例 400: 苯甲酸, [3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1H)-亚菲基]酰肼, (4aS-反式)-, 质量: 441 (M+1)⁺.

实施例 401: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-2-丙烯基肟, (4aS-反式)-, 质量: 378 (M+1)⁺.

实施例 402: 乙酸, [[[3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(1H)-亚菲基]氨基]氧基]-, (4aS-反式)-, 质量: 396 (M+1)⁺.

实施例 403: 肼羧酸, [3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(1H)-亚菲基]-, 乙基酯, (4aS-反式)-, 质量: 409 (M+1)⁺.

实施例 404: 乙酸, [[[3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(1H)-亚菲基]氨基]氧基]-, 甲基酯, (4aS-反式)-, 质量: 410 (M+1)⁺.

实施例 405: 2(3H)-菲酮, 4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-甲基肟, 质量: 350 (M+1)⁺.

实施例 406: 3-吡啶羧酸, [3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1H)-亚菲基]酰肼, (4aS-反式)-, 质量: 442 (M+1)⁺.

实施例 407: 乙酸, [4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(3H)-亚菲基]-, 乙基酯, [S-(E)]-

按照类似于上述实施例 78 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 391 (M+1)⁺.

实施例 408: 乙酸, 氰基-, [3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(1H)-亚菲基]酰肼, (4aS-反式)-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 404 (M+1)⁺.

实施例 409: 2,7-菲二酚, 4a-[(4-氨基苯基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 322 (M-1)⁺.

实施例 410-411

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备实施例 410-411 标题化合物。

实施例 410: 肼羧酸, [4,4a,9,10-四氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(3H)-亚菲基]-, 乙基酯, (S)-, 质量: 407 (M+1)⁺.

实施例 411: 2(1H)-菲酮, 4a-[(4-氨基苯基)甲基]-3,4,4a, 9,10,10a-六氢-7-羟基-, O-乙基肟, 质量: 365 (M+1)⁺.

实施例 412-413

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 412-413 标题化合物。

实施例 412: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(1-甲基乙

基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS, 10aR)-, 质量: 408 (M+1)⁺.

实施例 413: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS, 10aR)-, 质量: 408 (M+1)⁺.

实施例 414-415

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备实施例 414-415 标题化合物。

实施例 414: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-, O-乙基肟, (4aS-反式)-, 质量: 407 (M+1)⁺.

实施例 415: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-, O-甲基肟, (4aS-反式)-, 质量: 393 (M+1)⁺.

实施例 416-418

按照类似于上述实施例 78 所述的操作制备实施例 416-418 标题化合物。

实施例 416: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-7-亚丙基-, (4bS,7Z)-, 质量: 349 (M+1)⁺.

实施例 417: 2-菲酚, 7-亚丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4bS,7Z)-, 质量: 363 (M+1)⁺.

实施例 418: 乙腈, [3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2(1H)-亚菲基]-, [4aS-(2Z,4a α ,10a β)]-, 质量: 363 (M+18)⁺.

实施例 419-421

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 419-421 标题化合物。

实施例 419: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 450 (M+1)⁺.

实施例 420: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(四氢-

2H-吡喃-4-基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 450 (M+1)⁺.

实施例 421: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 409 (M+1)⁺.

实施例 422: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1-羟基丙基)-, (4aS)-

按照类似于上述实施例 30 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 400 (M+18)⁺.

实施例 423-426

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 423-426 标题化合物。

实施例 423: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 349 (M+17)⁺.

实施例 424: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 349 (M+17)⁺.

实施例 425: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 491 (M+1)⁺.

实施例 426: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 408 (M+1)⁺.

实施例 427: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1-羟基丙基)-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 30 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 382 (M).

实施例 428-429

按照类似于上述实施例 78 所述的操作制备实施例 428-429 标题化合物。

实施例 428: 2-菲酚, 7-亚丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-, [4bS-(4b α ,7Z,8a α)]-, 质量: 363 (M+1)⁺.

实施例 429: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-7-亚戊基-, [4bS-(4b α ,7Z,8a α)]-, 质量: 377 (M+1)⁺.

实施例 430-432

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备实施例 430-432 标题化合物。

实施例 430: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-(苯甲基)肟, (4aS-顺式)-, 质量: 428 (M+1)⁺.

实施例 431: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-2-丙烯基肟, (4aS-顺式)-, 质量: 378 (M+1)⁺.

实施例 432: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, O-乙基肟, (4aS-顺式)-, 质量: 366 (M+1)⁺.

实施例 433: 2,7-菲二酚, 4a-[(3-氨基苯基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。
质量: 366 (M+1)⁺.

实施例 434-435

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 434-435 标题化合物。

实施例 434: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-[3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-丙炔基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 481 (M+18)⁺.

实施例 435: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-[3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-丙炔基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 481 (M+18)⁺.

实施例 436-438

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 436-438 标题化合物。

实施例 436: 2,7-菲二酚, 2-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 380 (M).

实施例 437: 2,7-菲二酚, 2-丁基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 381 (M+1)⁺.

实施例 438: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基-4-吡啶基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 463 (M+1)⁺.

实施例 439: 2,7-菲二酚, 4a-[(3-氨基苯基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 362 (M+1)⁺.

实施例 440-442

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 440-442 标题化合物。

实施例 440: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-(甲氨基)苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aS)-, 质量: 380 (M+1)⁺.

实施例 441: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 408 (M+1)⁺.

实施例 442: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aR)-, 质量: 408 (M+1)⁺.

实施例 443-444

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 443-444 标题化合物。

实施例 443: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-(1-丙炔基)-, (4aS,10aS)-, 质量: 404 (M+1)⁺.

实施例 444: 2,7-菲二酚, 2-乙炔基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[3-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 390 (M+1)⁺.

实施例 445: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(甲磺酰)氧基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。

质量: 462 (M+14)⁺。

实施例 446-447

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备实施例 446-447 标题化合物。

实施例 446: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, O-乙基肟, (4aS-反式)-, 质量: 350 (M+1)⁺。

实施例 447: 2(1H)-菲酮, 3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-4a-(苯甲基)-, O-乙基肟, (4aS-反式)-, 质量: 350 (M+1)⁺。

实施例 448-449

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 448-449 标题化合物。

实施例 448: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(2-吡啶基乙炔基)-, (4aS,10aR)-, 质量: 410 (M+1)⁺。

实施例 449: 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS, 10aR)-, 质量: 390 (M+1)⁺。

实施例 450: 2-菲酚, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-7,7-二乙氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-, (4bS-反式)-

按照类似于上述制备例 5 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 424 (M+1)⁺。

实施例 451: 2-菲酚, 7,7-二乙氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-(苯甲基)-, (4bS-反式)-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 335 (M-45)⁺。

实施例 452: 2,7-菲二酚, 2-[3-(二甲氨基)-1-丙炔基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 390 (M+1)⁺。

实施例 453: 2(1H)-菲酮, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-, O-乙基肟, (4aS-反式)-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 393 (M+1)⁺。

实施例 454-456

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 454-456 标题化合物。

实施例 454: 2,7-菲二酚, 4a-[(4-氨基苯基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-, (4aS,10aS)-, 质量: 348 (M-17)⁺

实施例 455: 乙酰胺, N-[4-[(1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基)甲基]苯基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 407 (M)

实施例 456: 乙酰胺, N-[3-[[2-(乙酰氧基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-7-羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 450 (M+1)⁺

实施例 457: 2,7-菲二酚, 4a-[[4-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 390 (M+1)⁺。

实施例 458: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 408 (M+1)⁺。

实施例 459: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 438 (M+1)⁺。

实施例 460: 乙酰胺, N-[3-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 386 (M-17)⁺。

实施例 461: 1-吡咯烷羧酸, 7-(氯乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 464 (M)。

实施例 462-465

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 462-465 标题化合物。

实施例 462: 氮脒, [3-[(1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基)甲基]苯基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 389 (M-1)⁺

实施例 463: 氮脒, [3-[(1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基)甲基]苯基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 389 (M-1)⁺

实施例 464: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-4a-[[3-[(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基]苯基]甲基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 450 (M+1)⁺

实施例 465: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-4a-[[3-[(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基]苯基]甲基]-, (4aS,10aS)-, 质量: 450 (M+1)⁺

实施例 466: 氨基甲酸, 二甲基-, 4-[[7-[(二甲氨基)羰基]氧基]-1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基]甲基]苯基酯, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 526 (M+18)⁺。

实施例 467: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-2-丙基-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 408 (M+1)⁺。

实施例 468: 2(1H)-菲酮, 4a-[(3-氨基苯基)甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六

氢-7-羟基-, O-乙基肟, (4aS-反式)-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 365 (M+1)⁺。

实施例 469: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-[[4-[(1-甲基乙基)氨基]苯基]甲基]-7-丙基-2-菲基酯, (4bS,8aS)-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 479 (M+1)⁺。

实施例 470: 2-菲酚, 4b-[(3-氨基苯基)甲基]-7-(乙氧基氨基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 367 (M+1)⁺。

实施例 471-472

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备实施例 471-472 标题化合物。

实施例 471: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[(3-氨基苯基)甲基]-7-(乙氧基亚氨基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-2-菲基酯, (4aS-反式)-, 质量: 436 (M+1)⁺

实施例 472: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[[3-[(二甲氨基)羰基]氨基]苯基]甲基]-7-(乙氧基亚氨基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-2-菲基酯, (4aS-反式)-, 质量: 407 (M+1)⁺

实施例 473: 2,7-菲二酚, 4a-[[4-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 390 (M+1)⁺。

实施例 474: 氨基甲酸, 二甲基-, 4b-[[4-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 461 (M+1)⁺。

实施例 475: 2-菲酚, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-7-(乙氧基)-

4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-, (4bS,8aS)-

按照类似于上述制备例 4 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 379 (M+1)⁺。

实施例 476: 乙酰胺, N-[4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-羟基-3-菲基]-N-乙基-, (4aR,10aS)-

按照类似于上述实施例 47 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 421 (M+1)⁺。

实施例 477: 乙酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 404 (M+1)⁺。

实施例 478-479

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备实施例 478-479 标题化合物。

实施例 478: 1-哌嗪羧酸, 4-甲基-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-, 质量: 516 (M+1)⁺

实施例 479: 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, 7-氨基甲酸酯, (4aS,10aR)-, 质量: 433 (M+1)⁺

实施例 480: 4-吗啉酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 476 (M+2)⁺。

实施例 481: 氨基甲酸, [3-(二甲氨基)丙基]-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 518 (M+1)⁺。

实施例 482: 乙酰胺, N-[4-[[7-[(氨基羰基)氧基]-1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, (4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 55 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 447 (M+1)⁺。

实施例 483: 苄腈, 4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-丙基-4a(2H)-菲基]甲基]-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 375 (M)。

实施例 484-487

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 484-487 标题化合物。

实施例 484: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 530 (M+1)⁺

实施例 485: 1-哌啶羧酸, 4-(二甲氨基)-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 544 (M+1)⁺。

实施例 486: 1-哌嗪羧酸, 4-乙酰基-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 544 (M+1)⁺

实施例 487: 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, 7-(甲基氨基甲酸酯), [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 447 (M+1)⁺

实施例 488-489

按照类似于上述实施例 6 所述的操作制备实施例 488-489 标题化合物。

实施例 488: 2(1H)-菲酮, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-3,4,4a,9,10,10a-六氢-7-羟基-, (4aS-反式)-, 质量: 350 (M+1)⁺

实施例 489: 氨基甲酸, [4-[(1,3,4,9,10,10a-六氢-7-羟基-2-氧代-

4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, 1,1-二甲基乙基酯, (4aS-反式)-, 质量: 423 (M+2)⁺

实施例 490: 氨基甲酸, 1H-1,2,4-三唑-3-基-, 4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, (4bS,8aR)-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 500 (M+1)⁺。

实施例 491: 2,7-菲二酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 395 (M+2)⁺。

实施例 492-495

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 492-495 标题化合物。

实施例 492: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-[(4-羟基苯基)甲基]-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 362 (M)

实施例 493: 甘氨酸, N-[3-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-7-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-N-甲基-, 甲基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 521 (M+2)⁺

实施例 494: 甘氨酸, N-[3-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-7-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-N-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-, 甲基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 579 (M+2)⁺

实施例 495: 脲, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-N,N-二甲基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 435 (M+2)⁺

实施例 496: 乙酰胺, 2-[[3-[[7-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1,3,4,9,10,10a-六氢-2-羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 55 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 491 (M+2)⁺。

实施例 497-499

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 497-499 标题化合物。

- 实施例 497: 甲磺酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 442 (M+3)⁺
- 实施例 498: 乙酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 404 (M+1)⁺
- 实施例 499: 乙酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 404 (M+1)⁺
- 实施例 500: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 470 (M-16)⁺。

- 实施例 501: 2-吡啶酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 434 (M-32)⁺。

- 实施例 502: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, 一盐酸盐, [4bS-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 506 (M-17)⁺。

- 实施例 503: 5-异噁唑, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, [2R-

(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 459 (M+3)⁺。

实施例 504: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 55 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 404 (M+1)⁺。

实施例 505: 1(2H)-嘧啶乙酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-3,4-二氢-5-甲基-2,4-二氧化-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 546 (M+18)⁺。

实施例 506: 氨基甲酸, 二甲基-, 2-[[7-[[[(二甲氨基)羰基]氧基]-4b-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]乙基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 576 (M+1)⁺。

实施例 507: 乙酰胺, N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 476 (M+2)⁺。

实施例 508-511

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 508-511 标题化合物。

实施例 508: 氨基甲酸, [3-(二甲氨基)丙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 457 (M-17)⁺

实施例 509: 氨基甲酸, 二甲基-, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-2,7-菲二基酯, [2R-

- (2 α ,4 α ,10 α) β]-, 质量: 489 (M+1)⁺.
- 实施例 510: 氨基甲酸, [2-(4-吗啉基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 485 (M-17)⁺
- 实施例 511: 氨基甲酸, [3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 498 (M+1)⁺
- 实施例 512: 乙酸, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 54 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 418 (M)。

- 实施例 513: 1H-咪唑-4-磺酰胺, N-[4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-1-甲基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α) β]]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 523 (M+18)⁺。

- 实施例 514: 乙酰胺, N-[2-(4-吗啉基)乙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 517 (M+1)⁺。

- 实施例 515: 乙酰胺, 2,2'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-2,7-菲二基]双(氧基)]双-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α) β]]-

按照类似于上述实施例 55 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 459 (M-1)⁺。

- 实施例 516: 乙酰胺, N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。

质量: 512 (M+1)⁺。

实施例 517: 氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 461 (M+1)⁺。

实施例 518: 氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl

本实施例产物是实施例 517 产物的 HCl 盐。质量: 498 (M+1)⁺。

实施例 519-523

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 519-523 标题化合物。

实施例 519: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-[2-(3-吡啶基)乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 509 (M+1)⁺

实施例 520: 哌嗪, 1-甲基-4-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]乙酰基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 487 (M+1)⁺

实施例 521: 乙酰胺, N-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 544 (M+1)⁺

实施例 522: 哌啶, 1-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]乙酰基]-4-(1-吡咯烷基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 541 (M+1)⁺

实施例 523: 乙酰胺, N-甲氧基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 432 (M-1)⁺

实施例 524: 2-菲酚, 7-[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-,

[2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 429 (M+1)⁺。

实施例 525-526

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 525-526 标题化合物。

实施例 525: 氨基甲酸, [3-(1-吡咯烷基)丙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]- 质量: 501 (M+1)⁺

实施例 526: 乙酰胺, N-羟基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 418 (M-1)⁺

实施例 527-528

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备实施例 527-528 标题化合物。

实施例 527: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-, 质量: 444 (M+1)⁺.; 实施例 528 标题化合物的异构体。

实施例 528: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-, 质量: 444 (M+1)⁺.; 实施例 527 标题化合物的异构体。

实施例 529-535

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 529-535 标题化合物。

实施例 529: 乙酰胺, N-(甲磺酰基)-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 480 (M-1)⁺

实施例 530: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-(2-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 495 (M+1)⁺

实施例 531: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲

- 基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-(3-吡啶甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 495 (M+1)⁺
- 实施例 532: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+1)⁺
- 实施例 533: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-吡嗪基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 482 (M+1)⁺
- 实施例 534: 乙酰亚胺(ethanimidamide), 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 403 (M+1)⁺
- 实施例 535: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b-[[4-(乙酰氨基)苯基]甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 544 (M+1)⁺
- 实施例 536: 硫代氨基甲酸(carbamothioic acid), 二甲基-, O-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 434 (M+1)⁺。

实施例 537-538

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 537-538 标题化合物。

- 实施例 537: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-嘧啶氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 425 (M+1)⁺
- 实施例 538: 2-菲酚, 7-[(2-氨基-6-甲基-4-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 454 (M+1)⁺
- 实施例 539: 乙酰胺, N-[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。

质量: 515 (M+1)⁺。

实施例 540: 氨基甲酸, [2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 501 (M+1)⁺。

实施例 541: 3-吡啶酰胺, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 467 (M+1)⁺。

实施例 542: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(2-丙烯基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 437 (M+1)⁺。

实施例 543-544

按照类似于上述实施例 69 所述的操作制备实施例 543-544 标题化合物。

实施例 543: 2-菲酚, 7-[[5-[2-(二甲氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 500 (M+1)⁺

实施例 544: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-[[5-(1-哌啶甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 526 (M+1)⁺

实施例 545: 2-菲酚, 7-[(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 486 (M+1)⁺。

实施例 546-547

按照类似于上述实施例 72 所述的操作制备实施例 546-547 标题化合物。

实施例 546: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-[[3-(1-哌啶甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基]-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 526 (M+1)⁺

实施例 547: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[3-(2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 506 (M+1)⁺

实施例 548-550

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 548-550 标题化合物。

实施例 548: 氨基甲酸, [2-(3-吡啶基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 495 (M+1)⁺

实施例 549: 氨基甲酸, (2-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+1)⁺

实施例 550: 氨基甲酸, [2-(2-吡啶基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 495 (M+1)⁺

实施例 551: 2-菲酚, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-4b-戊基-7-丙基-, (4bR,8aR)-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 313 (M-1)⁺。

实施例 552-553

按照类似于上述 59 实施例所述的操作制备实施例 552-553 标题化合物。

实施例 552: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 439 (M+1)⁺

实施例 553: 氨基甲酸, [2-(二甲氨基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 413 (M+1)⁺

实施例 554: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 377 (M+1)⁺。

实施例 555: 氨基甲酸, (1H-四唑-5-基甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 470 (M-1)⁺。

实施例 556: 2-菲酚, 7-[(4-氯-2-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 460 (M+1)⁺。

实施例 557-558

按照类似于上述实施例 72 所述的操作制备实施例 557-558 标题化合物。

实施例 557: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[[3-(1-哌啶甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基]-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 478 (M+1)⁺

实施例 558: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-[[3-(2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 458 (M+1)⁺

实施例 559-561

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 559-561 标题化合物。

实施例 559: 氨基甲酸, (4-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+1)⁺

实施例 560: 氨基甲酸, (3-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+1)⁺

实施例 561: 氨基甲酸, (3-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 433 (M+1)⁺

实施例 562: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(5-甲氧基-2-嘧啶基)氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 455 (M+1)⁺。

实施例 563: 吗啉, 4-[[6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-3-吡啶基]羰基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。

实施例 564-565

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 564-565 标题化合物。

实施例 564: 氨基甲酸, (2-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 433 (M+1)⁺

实施例 565: 氨基甲酸, (4-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-丙基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 433 (M+1)⁺

实施例 566: 2-菲酚, 7-[(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 62 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 395 (M+1)⁺。

实施例 567-568

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 567-568 标题化合

物。

实施例 567: 吡啶, 3,3'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-2,7-菲二基]双(氧亚甲基)]双-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 529 (M+1)⁺

实施例 568: 吡啶, 4,4'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-2,7-菲二基]双(氧亚甲基)]双-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 529 (M+1)⁺

实施例 569: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 76 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 4-甲基吡啶基氯代替盐酸 3-甲基吡啶基氯。MS m/z 438 (M+H)⁺。

实施例 570: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 313 (M-17)⁺。

实施例 571: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 405 (M+1)⁺。

实施例 572: 氨基甲酸, [2-(1-吡咯烷基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 467 (M+1)⁺。

实施例 573: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-丙基-2-(1-丙炔基)-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 390 (M+1)⁺。

实施例 574: 氨基甲酸, [2-(4-吡啶基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 495 (M+1)⁺。

实施例 575: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 50mg 实施例 252 标题化合物与 9.2mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 30mg 盐酸 2-甲基吡啶基氯过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 4% MeOH 的 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂, 得到 40mg (65%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。质量: 419 (M+2)⁺。

实施例 576-577

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 576-577 标题化合物。

实施例 576: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-[2-(4-吡啶基)乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 509 (M+1)⁺。

实施例 577: 乙酰胺, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-N-[2-(2-吡啶基)乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 509 (M+1)⁺。

实施例 578: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

如实施例 76 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 2-甲基吡啶基氯代替盐酸 3-甲基吡啶基氯。MS m/z 438 (M+H)⁺。

实施例 579-580

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 579-580 标题化合物。

实施例 579: 氨基甲酸, [2-(2-吡啶基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 476 (M+2)⁺。

实施例 580: 氨基甲酸, [2-(4-吗啉基)乙基]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-

(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 483 (M+1)⁺.

实施例 581: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)-乙氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 460 (M+1)⁺.

实施例 582: 2-菲酚, 7-[(2,6-二甲氧基-4-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 485 (M+1)⁺.

实施例 583-584

按照类似于上述实施例 59 所述的操作制备实施例 583-584 标题化合物。

实施例 583: 氨基甲酸, (4-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 461 (M+1)⁺.

实施例 584: 氨基甲酸, (3-吡啶甲基)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-2-菲基酯, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 461 (M+1)⁺.

实施例 585-588

按照类似于上述实施例 75 所述的操作制备实施例 585-586 标题化合物。

实施例 585: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[3-(1-吡咯烷基)吡嗪基]氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 494 (M+1)⁺.

实施例 586: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[6-(1-吡咯烷基)-4-嘧啶基]氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 494 (M+1)⁺.

实施例 587: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[6-(1-吡咯烷基)-2-吡啶基]氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 493 (M+1)⁺.

实施例 588: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[6-(1-吡咯烷基)吡嗪基]氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 494 (M+1)⁺.

实施例 589: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 439 (M+1)⁺.

实施例 590-591

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备实施例 590-591 标题化合物。

实施例 590: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 459 (M+1)⁺.

实施例 591: 哌嗪, 1-乙酰基-4-[2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]乙基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-, 质量: 501 (M+1)⁺.

实施例 592: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(2-嘧啶氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 405 (M+1)⁺.

实施例 593: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(吡嗪甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 419 (M+1)⁺.

实施例 594: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 575 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 3-甲基吡啶基氯代替盐酸 2-甲基吡啶基氯。质量: 418 (M+1)⁺.

实施例 595: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 575 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 4-甲基吡啶基氯代

替盐酸 2-甲基吡啶基氯。质量: 418 (M+1)⁺。

实施例 596-599

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备实施例 596-599 标题化合物。

实施例 596: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[2-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]乙氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 537 (M+1)⁺。

实施例 597: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[2-(4-吡啶基氨基)乙氧基]-, 质量: 467 (M+1)⁺; 实施例 598 标题化合物的异构体。

实施例 598: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[2-(4-吡啶基氨基)乙氧基]-, 质量: 467 (M+1)⁺; 实施例 597 标题化合物的异构体。

实施例 599: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 441 (M+2)⁺。

实施例 600-601

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 600-601 标题化合物。

实施例 600: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-(5-嘧啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 419 (M+1)⁺。

实施例 601: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(4-嘧啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 439 (M+1)⁺。

实施例 602-603

按照类似于上述实施例 75 所述的操作制备实施例 602-603 标题化合物。

实施例 602: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[2-(1-吡咯烷基)-4-吡啶基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 507 (M+1)⁺。

实施例 603: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-(1-丙炔基)-7-[[6-(1-吡咯烷基)-3-吡啶基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 487 (M+1)⁺.

实施例 604: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8 α β)]-

按照类似于上述实施例 15 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 335 (M)。

实施例 605: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 464 (M+1)⁺。

实施例 606: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-HCl

本实施例标题产物是实施例 605 标题产物的 HCl 盐。质量: 464 (M+1-HCl)⁺。

实施例 607: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-2,4a-二丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 416 (M+1)⁺。

实施例 608-609

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 608-609 标题化合物。

实施例 608: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-7-(2-哌啶甲氧基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 428 (M+1)⁺.

实施例 609: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-[1-(4-吡啶基)乙氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 456 (M+1)⁺.

实施例 610: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4a-戊基-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备本实施例标题化合物。质

量: 444 (M+1)⁺。

实施例 611: 乙酰胺, N-[2-(4-吗啉基)乙基]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。

质量: 521 (M+1)⁺。

实施例 612: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-戊基-2-丙基-7-(4-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质

量: 422 (M+1)⁺。

实施例 613-614

按照类似于上述实施例 15 所述的操作制备实施例 613-614 标题化合物。

实施例 613: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-甲氧基-4b-戊基-7-(1-丙炔基)-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 367 (M+18)⁺。

实施例 614: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-甲氧基-4b-戊基-7-丙基-, [4bR-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 371 (M+18)⁺。

实施例 615-619

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 615-619 标题化合物。

实施例 615: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 429 (M+1)⁺。

实施例 616: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(2-嘧啶氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 429 (M+1)⁺。

实施例 617: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(3-甲基吡嗪基)氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 439 (M+1)⁺。

实施例 618: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(3-甲基-2-喹喔啉

基)氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 489 (M+1)⁺.

实施例 619: 2-菲酚, 7-[(3,6-二甲基吡嗪基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 453 (M+1)⁺.

实施例 620: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 452 (M+1)⁺.

实施例 621: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如下实施例 627 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 2-甲基-3-甲基吡啶基氯代替盐酸 2-甲基吡啶基氯。质量: 456 (M+1)⁺.

实施例 622: 2-菲酚, 7-[(2-氨基-6-甲基-4-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 458 (M+1)⁺.

实施例 623: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(6-甲基-2-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 456 (M+1)⁺.

实施例 624: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(6-甲基-2-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 76 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 3-甲基-2-甲基吡啶基氯代替盐酸 3-甲基吡啶基氯, 收率 90%。MS m/z 452 (M+H)⁺.

实施例 625-626

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 625-626 标题化合物。

实施例 625: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-[[4-(三氟甲基)-2 嘧啶基]氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 479 (M-17)⁺.

实施例 626: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[4-(三氟甲基)-2 嘧啶基]氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 493 (M+1)⁺.

实施例 627: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 30mg 实施例 10 标题化合物与 8mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 17mg 盐酸 2-甲基吡啶基氯过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times 3$), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 30% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 32mg (84%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。质量: 442 (M+1)⁺.

实施例 628: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 627 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 3-甲基吡啶基氯代替盐酸 2-甲基吡啶基氯。质量: 442 (M+1)⁺.

实施例 629-633

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 629-633 标题化合物。

实施例 629: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 456 (M+1)⁺.

实施例 630: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 452 (M+1)⁺.

实施例 631: 吡啶, 3,3'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-2,7-菲二基]双(氧亚甲基)]双[6-甲基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 557 (M+1)⁺.

实施例 632: 2-吡啶甲腈, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-

(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 467 (M+1)⁺.

实施例 633: 2-吡啶甲腈, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+18)⁺.

实施例 634-646

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 634-646 标题化合物。

实施例 634: 2-菲酚, 7-[(3-氨基-4-甲基-2-吡啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 457 (M+1)⁺.

实施例 635: 2-菲酚, 7-[(3-氨基-2-吡啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 443 (M+1)⁺.

实施例 636: 3-吡啶甲腈, 6-甲基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 463 (M+1)⁺.

实施例 637: 3-吡啶甲腈, 6-甲基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 467 (M+1)⁺.

实施例 638: 3-吡啶甲腈, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 453 (M+1)⁺.

实施例 639: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-[2-(三氟甲基)苯氧基]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 496 (M+1)⁺.

实施例 640: 2-吡啶甲腈, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, 质量: 449 (M+1)⁺.

实施例 641: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-[[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-, 质量: 492

(M+1)⁺.

- 实施例 642: 2-吡啶甲腈, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 471 (M+18)⁺.
- 实施例 643: 3-吡啶甲腈, 4,6-二甲基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 477 (M+1)⁺.
- 实施例 644: 3-吡啶甲腈, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 449 (M+1)⁺.
- 实施例 645: 3-吡啶甲腈, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 453 (M+1)⁺.
- 实施例 646: 3-吡啶甲腈, 4,6-二甲基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 481 (M+1)⁺.

实施例 647-649

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 647-649 标题化合物。

- 实施例 647: 2-菲酚, 7-[(2,6-二氯-4-嘧啶基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 511 (M).
- 实施例 648: 2-菲酚, 7-[(2,6-二甲氧基-4-嘧啶基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 503 (M+1)⁺.
- 实施例 649: 2-菲酚, 7-[(2-氯-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 490 (M).
- 实施例 650: 2-菲酚, 7-[(6-氯-2-吡啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质

量: 444 (M-18)⁺。

实施例 651: 2-吡啶甲腈, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(1-丙炔基)-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

如实施例 76 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 2-氟基-3-甲基吡啶基氟代替盐酸 3-甲基吡啶基氟, 收率 90%。MS m/z 463 (M+H)⁺。

实施例 652: 2-吡啶甲腈, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

如实施例 627 所述得到标题化合物, 但是用盐酸 2-氟基-3-甲基吡啶基氟代替盐酸 2-甲基吡啶基氟。质量: 449 (M-17)⁺。

实施例 653-660

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 653-660 标题化合物。

实施例 653: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 486 (M+1)⁺。

实施例 654: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-4-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 456 (M+1)⁺。

实施例 655: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-7-(2-喹啉基甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 488 (M+1)⁺。

实施例 656: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(2-喹啉基甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 492 (M+1)⁺。

实施例 657: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲氧基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 472 (M+1)⁺。

实施例 658: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(吡嗪甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 443

(M+1)⁺.

实施例 659: 2(1H)-吡啶酮, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, 质量: 458 (M+1)⁺.

实施例 660: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(4-嘧啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 443 (M+1)⁺.

实施例 661: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲氧基-1-丙炔基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 359 (M-17)⁺.

实施例 662: 3-吡啶酰胺, 6-甲基-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 485 (M+1)⁺.

实施例 663-665

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 663-665 标题化合物。

实施例 663: 2-菲酚, 7-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 471 (M+1)⁺.

实施例 664: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(3-喹啉基甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 492 (M+1)⁺.

实施例 665: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-7-(4-喹啉基甲氧基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, 质量: 492 (M+1)⁺.

实施例 666: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(3-甲基-2-喹喔啉基)氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。质

量: 493 (M+1)⁺.

实施例 667: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 428 (M-17)⁺.

实施例 668: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲氧基丙基)-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 363 (M-17)⁺.

实施例 669: 2,7-菲二酚, 2-(乙氧基乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 359 (M-17)⁺.

实施例 670-671

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备实施例 670-671 标题化合物。

实施例 670: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(3-苯基-2-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 405 (M-17)⁺.

实施例 671: 2,7-菲二酚, 2-(2-乙氧基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, 质量: 363 (M-17)⁺.

实施例 672: 3-吡啶甲腈, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-丙基-2-菲基]氧基]甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 α)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 467 (M+1)⁺.

实施例 673: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲氧基丙基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 28mg 实施例 668 标题化合物与 7mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 15mg 盐酸 3-甲基吡啶基氟过夜。用 NH₄Cl

(饱和)结束反应,用 EtOAc 萃取($\times 3$),用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干。经过 SiO_2 制备型 TLC 纯化,用含有 35% EtOAc 的己烷作为洗脱剂,得到 30mg (87%)本实施例标题产物,为白色绒毛状粉末。质量: 472 (M+1)⁺。

实施例 674: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(6-甲氧基-2-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 472 (M+1)⁺。

实施例 675-677

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备实施例 675-677 标题化合物。

实施例 675: 2,7-菲二酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 375 (M-17)⁺。

实施例 676: 2,7-菲二酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 349 (M-17)⁺。

实施例 677: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 403 (M-17)⁺。

实施例 678: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-哌啶甲基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 83 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 406 (M+1)⁺。

实施例 679-682

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备实施例 679-682 标题化合物。

实施例 679: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[[2-(1-甲基乙氧基)乙氧基]甲基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, 质量: 423 (M+1)⁺。

实施例 680: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(甲氧基甲基)-4a-

(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 444 (M+1)⁺.

实施例 681: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 458 (M+1)⁺.

实施例 682: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4a-(苯甲基)-, (4aS,10aR)-, 质量: 397 (M+1)⁺.

实施例 683: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-5-噻唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 462 (M+1)⁺.

实施例 684-685

按照类似于上述实施例 72 所述的操作制备实施例 684-685 标题化合物。

实施例 684: 2-菲酚, 7-[[5-(1,1-二甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 489 (M+1)⁺.

实施例 685: 2-菲酚, 7-[[5-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, 质量: 510 (M-17)⁺.

实施例 686: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲氧基-1-丙炔基)-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述关于实施例 76 标题化合物制备所述的操作制备本实施例标题化合物。质量: 468 (M+1)⁺.

实施例 687: 2-菲酚, 4b,5,6,10-四氢-7-苯基-4b-(苯甲基)-, (S)-

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 364 (M+1)⁺.

实施例 688-691

按照类似于上述实施例 51 所述的操作制备实施例 688-689 标题化合

物。

实施例 688: 2(1H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS-[4b α (E),7 α ,8a β]]-; 另见实施例 51。

实施例 689: 2(3H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS(E),7S,8aR]-, MS: 312 (M+1)⁺。

实施例 690: 2(3H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4aR-[4a α ,4b β (E),7 β ,8a α]]-; 另见实施例 51。

实施例 691: 2(1H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, [4bS-[4b α (E),7 β ,8a β]]-, MS: 313 (M+1)⁺。

实施例 692: 2(3H)-菲酮, 4b-(2-丁烯基)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-十氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, 肟, [4bS(E),7R,8aR]-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 328 (M+1)⁺。

实施例 693-695

按照类似于上述实施例 136 所述的操作制备实施例 693-695 标题化合物。

实施例 693: 2-菲酚, 4b,5,6,8a,9,10-六氢-4b-[(4-羟基苯基)甲基]-7-丙基-, (4bS-顺式), MS: 349 (M+1)⁺。

实施例 694: 2,7-菲二酚, 4a-[[4-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-, (4aS,10aS)-, MS: 370 (M+1)⁺; 实施例 695 标题产物的异构体。

实施例 695: 2,7-菲二酚, 4a-[[4-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-丙基-, (4aS,10aS)-, MS: 370 (M+1)⁺; 实施例 694 标题产物的异构体。

实施例 696: 2-菲酚, 4a-[[3-(二甲氨基)苯基]甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(2-羟基乙氧基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-; 另见实施例 60。

实施例 697-699

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 697-699 标题化合物。

实施例 697: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-1,1,4a-三甲基-2-(1-丙炔基)-, MS: 299 (M+1)⁺.

实施例 698: 2,7-菲二酚, 2-(3-氟-3-甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 394 (M+1)⁺.

实施例 699: 2,7-菲二酚, 2-(3-氟-3-甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2S-(2 α ,4 $\alpha\beta$,10 $\alpha\alpha$)]-, MS: 394 (M+1)⁺.

实施例 700: 2-菲酚, 2-(3,3-二甲基丁基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 485 (M+1)⁺.

实施例 701: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(2-苯基乙基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 414 (M+1)⁺.

实施例 702: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(甲硫基)甲基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 370 (M+1)⁺.

实施例 703-705

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 703-705 标题化合物。

实施例 703: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(2-苯基乙基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 505 (M+1)⁺.

实施例 704: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-5-噻唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-

- (2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 463 (M+1)⁺.
- 实施例 705: 2-菲酚, 7-[[5-(1,1-二甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 490 (M+1)⁺.
- 实施例 706: 2-菲酚, 7-[[5-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-丙基-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 69 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 529 (M+1)⁺.

- 实施例 707: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(3-甲氧基-1-丙炔基)-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 469 (M+1)⁺.

实施例 708-710

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备实施例 708-710 标题化合物。

- 实施例 708: 2-菲酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 485 (M+1)⁺.
- 实施例 709: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-2-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 513 (M+1)⁺.
- 实施例 710: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(1-甲基乙氧基)甲基]-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 458 (M+1)⁺.
- 实施例 711: 2-菲酚, 2-(叠氮甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 82 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 473 (M+1)⁺.

实施例 712-717

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备实施例 712-717 标题化合物。

实施例 712: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-2-[(2-吡啶甲氧基)甲基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 522 (M+1)⁺.

实施例 713: 丙腈, 3-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-羟基-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶基甲氧基)-2-菲基]甲氧基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 484 (M+1)⁺.

实施例 714: 2-菲酚, 2-[(环戊氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 499 (M+1)⁺.

实施例 715: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[[3-甲基-3-氧杂环丁烷基)甲氧基]甲基]-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 515 (M+1)⁺.

实施例 716: 2-菲酚, 2-[(1,1-二甲基乙氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 487 (M+1)⁺.

实施例 717: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(苯氧基甲基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 507 (M+1)⁺.

实施例 718: 1H-苯并[e]茚-2-羧酸, 2,3,3a,4,5,9b-六氢-9b-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, 甲基酯, [2R-(2 α ,3 α ,9 β β)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 429 (M+1)⁺.

实施例 719: 螺[1,3-二氧杂环戊烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-酚, 3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)-, (4'aS-反式)-

按照类似于上述实施例 7 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 351 (M+1)⁺.

实施例 720: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 48 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:

390 (M+1)⁺.

实施例 721: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-; 另见实施例 48.

实施例 722: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 415 (M+1)⁺.

实施例 723-724

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 723-724 标题化合物。

实施例 723: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-[2-(2-吡啶基)乙基]-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 506 (M+1)⁺.

实施例 724: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(甲硫基)甲基]-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 461 (M+1)⁺.

实施例 725: 2-[(环丁氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

在 85℃、N₂ 气氛下, 向 20mg 制备例 20 标题化合物与 6mg Na 的 1ml 无水 DMF 溶液中加入 0.019ml 环丁醇过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 8% 丙酮的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 18mg (76%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。质量: 484 (M+1)。

实施例 726-734

按照类似于上述实施例 725 所述的操作制备实施例 726-734 标题化合物。

实施例 726: 2-菲酚, 2-[(2-氟乙氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 477 (M+1)⁺.

实施例 727: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[[2-(甲硫基)乙氧

- 基]甲基]-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 505 (M+1)⁺.
- 实施例 728: 2-菲酚, 2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 501 (M+1)⁺.
- 实施例 729: 2-菲酚, 2-[(2-乙基丁氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 515 (M+1)⁺.
- 实施例 730: 2-菲酚, 2-[(2-丁炔氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 483 (M+1)⁺.
- 实施例 731: 2-菲酚, 2-[(环己基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 527 (M+1)⁺.
- 实施例 732: 2-菲酚, 2-[(环戊基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 513 (M+1)⁺.
- 实施例 733: 2-菲酚, 2-[(环丁基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 499 (M+1)⁺.
- 实施例 734: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-[[3-苯基-1-丙炔基)氧基]甲氧基]-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 545 (M+1)⁺.
- 实施例 735: 2-菲酚, 2-(3-氟-3-甲基-1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 485 (M+1)⁺.

实施例 736-738

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 736-738 标题化合物。

- 实施例 736: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 481 (M+1)⁺.
- 实施例 737: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(3-吡啶甲氧基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 482 (M+1)⁺
- 实施例 738: 吡啶, 3-[[[3',4',4'a,9',10',10'a-六氢-4'a-(苯甲基)螺[1,3-二氧杂环戊烷-2,2'(1'H)-菲]-7'-基]氧基]甲基]-, (4'aS-反式)-, MS: 443 (M+1)⁺
- 实施例 739: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 20mg 实施例 676 标题化合物与 5mg 60% NaH 的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 11mg 盐酸 2-甲基吡啶基氯过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 制备型 TLC 纯化, 用含有 45% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 24mg (96%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。质量: 458 (M+1)⁺。

- 实施例 740: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 463 (M+1)⁺。

- 实施例 741: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 67 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 481 (M+1)⁺。

实施例 742-744

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备实施例 742-744 标题化合物。

- 实施例 742: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(吡嗪氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS:

- 446 (M+1)⁺
- 实施例 743: 2-菲酚, 7-[[2-氨基-6-甲基-4-嘧啶基]氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 475 (M+1)⁺
- 实施例 744: 3-吡啶酰胺, 6-[[7-(乙氧基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-2-菲基]氧基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8 $\alpha\beta$)]-, MS: 488 (M+1)⁺.
- 实施例 745: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(甲磺酰)甲基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

在室温、氮下, 向实施例 702 标题产物(20mg)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入间氯过苯甲酸(58mg), 用 TLC 监测。当没有原料剩余时, 用 10%亚硫酸氢钠溶液结束反应, 用 CH₂Cl₂ 萃取(3X)。合并有机部分, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经过快速色谱法纯化, 用含有 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 15mg 白色固体。质量: 402 (M+1)⁺。

- 实施例 746: 2-菲酚, 2-(环丙基乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 764 所述得到标题化合物, 但是使用实施例 150 标题化合物作为原料。质量: 478 (M+1)⁺。

实施例 747-748

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备实施例 747-748 标题化合物。

- 实施例 747: 2-菲酚, 2-(环丙基乙炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 465 (M+1)⁺
- 实施例 748: 2-菲酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-, MS: 469 (M+1)⁺
- 实施例 749: 2-菲酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

如实施例 764 所述得到标题化合物, 但是使用实施例 377 标题化合物作为原料。质量: 482 (M+1)⁺。

实施例 749a: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(三氟甲基)-, (2R,4aS,10aR)-

如实施例 764 所述得到标题化合物, 但是使用实施例 799 标题化合物作为原料。质量: 482 (M+1)⁺。

实施例 749b: 2-吡啶甲腈, 3-[[[(4bS,7R,8aR)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-4b-(苯甲基)-2-菲基]氧基]甲基]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 222mg 实施例 750 标题化合物与 55mg 60% NaH 的 5ml 无水 DMF 溶液中加入 400mg 盐酸 2-氟基-3-甲基吡啶基氯过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取(×3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过柱色谱法纯化, 用含有 35% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 220mg (74%) 本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。质量: 439 (M+1)⁺。

实施例 750: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-甲基-4a-(苯甲基)-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 323 (M+1)⁺。

实施例 751: 2-菲酚, 2-[(环丁氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(1-环氧-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 503 (M+1)⁺。

实施例 752: 氨基甲酸, 二甲基-, 7-(乙氧基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-2-菲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

按照类似于上述实施例 58 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 439 (M+1)⁺。

实施例 753: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(1-甲基乙氧基)-4a-(苯甲基)-2-[(2-吡啶甲氧基)甲基]-, [2R-(2α,4α,10aβ)]-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 473 (M+1)⁺。

实施例 754: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-[[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]甲基]-7-(3-吡啶甲氧基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 725 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 525 (M+1)⁺。

实施例 755: 2-菲羧酸, 7-(环丙基乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 14 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 416 (M+1)⁺。

实施例 756: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

如实施例 764 所述得到标题化合物, 但是使用实施例 348 标题产物作为原料。MS: 510 (M+1)⁺。

实施例 757: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-2-(3,3,3-三氟丙基)-, [2S-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 497 (M+1)⁺。

实施例 758: 2-菲甲醇, 7-(环丙基乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基- α,α -二甲基-4b-(苯甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 19 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 415 (M+1)⁺。

实施例 759-760

按照类似于上述实施例 725 所述的操作制备实施例 759-760 标题化合物。

实施例 759: 2-菲酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-4-噻唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 505 (M+1)⁺

实施例 760: 2-菲酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

八氢-7-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-,
[2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-, MS: 489 (M+1)⁺

实施例 761: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-
[(2-甲基-4-噁唑基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-
(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:
479 (M+1)⁺。

实施例 762: 2-菲酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-
八氢-4a-(苯甲基)-7-(2-吡啶甲氧基)-, [2R-
(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 725 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 763: 2-菲酚, 2-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-
八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-
(2 α ,4 α ,10 α)]-

如实施例 764 所述得到标题化合物, 但是使用实施例 675 标题产物
作为原料。MS: 498 (M+1)⁺。

实施例 764: 2-菲酚, 2-(乙氧基甲基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-
[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-
(2 α ,4 α ,10 α)]-

在 RT、N₂ 气氛下, 向 20mg 实施例 676 标题化合物与 3mg 60% NaH
的 2ml 无水 DMF 溶液中加入 9mg 盐酸 2-甲基-3-甲基吡啶基氯, 搅拌过
夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经
硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过制备型 TLC (SiO₂) 纯化, 用含有 55%
EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 21mg (81%) 本实施例标题产物, 为白色
绒毛状粉末。质量: 472 (M+1)⁺。

实施例 765: 2-菲酰胺, 7-(乙氧基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-
羟基-4b-(苯甲基)-N-3-吡啶基-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。
MS: 472 (M+1)⁺。

实施例 766: 2-菲酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-

[(2-甲基苯基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 482 (M+1)⁺。

实施例 767: 2-菲酚, 2-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-(苯基甲氧基)-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 $\alpha\beta$)]-

按照类似于上述实施例 10 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 468 (M+1)⁺。

实施例 768: 2-菲甲腈, 7-(乙氧基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 377 (M+1)⁺。

实施例 769-770

按照类似于上述实施例 725 所述的操作制备实施例 769-770 标题化合物。

实施例 769: 2-菲甲腈, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 430 (M+1)⁺

实施例 770: 2-菲甲腈, 7-[(环丙基甲氧基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 403 (M+1)⁺

实施例 771: 2-菲酰胺, 7-(2-戊基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

向搅拌着的 150mg 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(戊基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 7ml 二氯甲烷溶液中加入 2ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流达 3 小时。另加入 1ml 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液, 混合物加热至回流达 2 小时。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用

含有 10% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 172mg (94%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 511 (M+1)⁺。

实施例 771A-1: 2 (2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(丁基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

按照类似于上述实施例 14 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 421 (M+1)⁺。

实施例 771A-2: 2-菲酰胺, 7-丁基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-

向搅拌着的 210mg 实施例 771A-1 标题化合物的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 3ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40% 丙酮的己烷至含有 50% 丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 163mg (63%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 497 (M+1)⁺。

实施例 771B: 2-菲酰胺, 7-(环丙基乙炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)- (参照流程 C: C-5→C-8)

向搅拌着的 200mg 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(环丙基-乙炔基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 3ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40% 丙酮的己烷至含有 50% 丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 196mg (81%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 505 (M+1)⁺。

实施例 771C-1: 甲磺酸, 三氟, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-2-菲基酯, [4bS,7S,8aR] -

按照类似于上述关于实施例 13 标题化合物制备所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 537 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, d₆-丙酮) δ 7.18 (d, 1 H, J = 2.9) 6.83 (dd, 1 H, J = 2.9, 8.7), 6.43 (d, 1 H, J = 8.7)。

实施例 771C-2: 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-, 甲基酯, [4bS,7S,8aR]-

按照类似于上述关于实施例 14 标题化合物制备所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 447 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ 7.75 (d, 1 H, J = 1.7), 7.40 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.2), 6.39 (d, 1 H, J = 8.2)。

实施例 771C-3: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-, (4bS,7S,8aR)-

向搅拌着的 286mg 实施例 771C-2 标题化合物的 12ml 二氯甲烷溶液中加入 4ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40% 丙酮的己烷至含有 50% 丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 272mg (79%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 537 (M+1)⁺。

实施例 771D: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(丙氧基甲基)-N-3-吡啶基-, (4bS,7R,8aR)-

向搅拌着的 50mg 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(丙氧基甲基)-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 4ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过制备型 TLC (SiO₂) 纯化, 用含有 3% MeOH 的二氯甲烷洗脱, 得到 9mg (16%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 485 (M+1)⁺。

实施例 771E-1: (2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(甲基)-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-)

按照类似于上述实施例 14 所述的操作制备本实施例标题化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 1.29 (s, 1 H); MS: 365 (M+1)⁺。

实施例 771E-2: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-N-

[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-

向搅拌着的 300mg 实施例 771E-1 标题化合物的 16ml 二氯甲烷溶液中加入 8.2ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40%丙酮的己烷至含有 50%丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 344mg (92%)本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 455 (M+1)⁺。

实施例 772: 2-菲酰胺, 7-(乙氧基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-8a-甲基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

在 0℃、N₂ 下, 向搅拌着的 31ml 2.0M 三甲基铝的甲苯与 24ml 二氯甲烷溶液中加入 8.25g 2-甲基-3-氨基甲基吡啶的 80ml 二氯甲烷溶液。混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后在 RT 下搅拌 1 小时, 得到 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。在单独的烧瓶内装入 1.68g 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(乙氧基甲基)-, 甲基酯, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-的 80ml 二氯甲烷溶液。向该溶液中加入 32ml 如上所述制备的 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40%丙酮的己烷至含有 50%丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 1.9g (96%)本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 499 (M+1)⁺。

实施例 773: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-[(1-甲基乙氧基)甲基]-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

在 85℃、N₂ 气氛下, 向 500mg 制备例 21 标题化合物与 135mg Na 的 5ml 无水 DMF 溶液中加入 10ml 异丙醇过夜。用 NH₄Cl (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取($\times$ 3), 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。经过柱色谱法纯化, 用含有 1.5%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 528mg (93%)本实施例标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS: 486 (M+1)⁺。

实施例 774: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-2-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 773 所述的操作制备本实施例标题化合物。

MS: 525.6 (M+1)⁺。

实施例 775: 2(3H)-菲酮, 4a-[(4-异丙氨基苯基)甲基]-4,4a,9,10-四氢-7-羟基-, (S)-; MS: 362 (M+1)⁺; 另见制备例 4。

实施例 776: 2,7-菲二酚, 4a-[(4-氨基苯基)甲基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 462 (M+1)⁺。

实施例 777: 2-菲酚, 7-[(2-氯-4-嘧啶基)氧基]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(1-丙炔基)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

按照类似于上述实施例 74 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 460 (M+1)⁺。

实施例 778: 3H-萘并[2,1-b]吡喃-3-酮, 1,2,4a,5,6,10b-六氢-8-羟基-10b-(苯甲基)-

按照类似于上述实施例 3 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 309 (M+1)⁺。

实施例 779: 1H-萘并[2,1-b]吡喃-3,8-二醇, 2,3,4a,5,6,10b-六氢-10b-(苯甲基)-3-(1-丙炔基)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 349 (M+1)⁺。

实施例 780: 1H-萘并[2,1-b]吡喃-8-醇, 2,3,4a,5,6,10b-六氢-10b-(苯甲基)-3-[(苯甲基)亚氨基]-, (4aS,10bR)-

按照类似于上述实施例 77 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 397 (M+1)⁺。

实施例 781: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-(甲氧基甲基)-4a-(苯甲基)-, (2S,4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS:

353 (M+1)⁺.

实施例 782: 苜腈, 4-[[[(2R,4aS)-3,4,9,10-四氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]-

按照类似于上述实施例 5 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 370 (M+1)⁺.

实施例 783: 2-菲甲腈, 4b-[(4-氟基苯基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(1-丙炔基)-, (4bS,7R,8aR)-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 381 (M+1)⁺.

实施例 784: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(丙氧基甲基)-, (4bS,7R,8aR)-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 514 (M+1)⁺.

实施例 785: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-2-(1-戊炔基)-4a-(苯甲基)-, (2R,4aS,10aR)-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 481 (M+1)⁺.

实施例 786-793

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备实施例 786-793 标题化合物。

实施例 786: 2-菲酰胺, 7-(1-丁炔基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 494 (M+1)⁺

实施例 787: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 554 (M+1)⁺

实施例 788: 2-菲酰胺, 7-[(环丙基甲氧基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 526 (M+1)⁺

实施例 789: 2-菲酰胺, 7-[(环丙基甲氧基)甲基]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-

- 八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-N-3-吡啶基-,
(4bS,7R,8aR)-; MS: 498 (M+1)⁺
- 实施例 790: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-[(1-甲基乙氧基)甲基]-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 514 (M+1)⁺
- 实施例 791: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-4b-(苯甲基)-N-3-吡啶基-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 428 (M+1)⁺
- 实施例 792: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(3-甲基丁基)-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 512 (M+1)⁺
- 实施例 793: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-(3-甲基-1-丁炔基)-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-; MS: 508 (M+1)⁺
- 实施例 794: 2-菲酚, 2-(1-丁炔基)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, (2R,4aS,10aR)-
按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 467 (M+1)⁺。
- 实施例 795: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-[(2-甲基丙氧基)甲基]-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7R,8aR)-
按照类似于上述实施例 81 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 528 (M+1)⁺。
- 实施例 796-798
按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备实施例 796-798 标题化合物。
- 实施例 796: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-甲基-4a-(苯甲基)-, (2R,4aS,10aS)-; MS: 323 (M+1)⁺
- 实施例 797: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-甲基-4a-(苯甲基)-, (2S,4aS,10aS)-; MS: 323 (M+1)⁺
- 实施例 798: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-甲基-4a-丙基-,

(2R,4aR,10aS)-; MS: 275 (M+1)⁺

实施例 799: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(三氟甲基)-, (2R,4aS,10aR)-

在 0℃、氮气氛围下, 向 455mg 实施例 6 标题产物的 20ml 无水 THF 与 15ml 1M 三氟甲基三甲基硅烷溶液中加入 194mg TBAF 达 10 分钟。混合物然后在 RT 下搅拌 3 小时。加入两当量 TBAF, 在 RT 下搅拌 1 小时。混合物浓缩, 经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用 100% 己烷至含有 20% 乙酸乙酯的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 518mg (93%) 标题产物, 为白色绒毛状粉末。MS m/z 375 (M-1)⁺。

实施例 800: 2,7-菲二酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-4a-(苯甲基)-2-(三氟甲基)-, (4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 799 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 377 (M+1)⁺。

实施例 801: 2-菲酚, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氢-2-甲基-7-[(2-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-4a-(苯甲基)-, (2R,4aS,10aS)-

按照类似于上述实施例 76 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 429 (M+1)⁺。

实施例 802: 2-菲酰胺, 7-(乙氧基亚氨基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-, (4bS,7Z,8aR)-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 483 (M+1)⁺。

实施例 803A: 甲磺酸, 三氟, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(三氟甲基)-2-菲基酯, [(4bα,7α,8aβ)]

将 50mg 实施例 799 标题化合物、55mg K₂CO₃、43mg 4-硝基苯基三氟甲磺酸酯的 5ml 无水 DMF 溶液在室温、N₂ 下搅拌过夜。用 NaHCO₃ (饱和) 结束反应, 用 EtOAc 萃取, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过制备型 TLC 纯化, 用含有 25% EtOAc 的己烷作为洗脱剂, 得到 45mg (66%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 509 (M+1)⁺。

实施例 803B: 2-菲羧酸, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-4b-(苯甲基)-7-(三氟甲基)-, 甲基酯, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

从实施例 803A 标题产物开始, 利用类似于实施例 14 所述的操作, 得到本实施例标题产物。MS: 419 (M+1)⁺。

实施例 803C: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-(苯甲基)-7-(三氟甲基)-, (4bS,7R,8aR)-

向搅拌着的 300mg 实施例 803B 标题化合物的 12ml 二氯甲烷溶液中加入 4ml 如实施例 772 所述制备的 0.5M 2-甲基-3-氨基甲基吡啶氨基化铝溶液。混合物加热至回流过夜。混合物冷却至 0℃。向反应混合物中滴加 1N HCl, 直至含水层的 pH 大约为 4。所得混合物用 EtOAc 萃取, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干。经过 SiO₂ 快速色谱法纯化, 用含有 40% 丙酮的己烷至含有 50% 丙酮的己烷作为梯度洗脱剂, 得到 290mg (80%) 本实施例标题产物, 为白色固体。MS: 509 (M+1)⁺。

实施例 804: 2-菲酰胺, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢-7-羟基-7-甲基-N-[(2-甲基-3-吡啶基)甲基]-4b-丙基-, (4bR,7R,8aS)-

按照类似于上述实施例 244 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 408 (M+1)⁺。

实施例 805: 2(3H)-菲酮, 4a-(2-丁烯基)-4,4a,9,10-四氢-7-甲氧基-, [S-(E)]-

按照类似于上述实施例 1 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 283 (M+1)⁺。

实施例 806: 氨基甲酸, [4-[[1,3,4,9,10,10a-六氢-2,7-二羟基-2-(1-丙炔基)-4a(2H)-菲基]甲基]苯基]-, 1,1-二甲基乙基酯, [2R-(2 α ,4 α ,10 α)]-

按照类似于上述实施例 9 所述的操作制备本实施例标题化合物。MS: 463 (M+1)⁺。

本发明化合物单独或者与彼此或其他化合物结合, 一般将以常规制剂形式给药。下列制剂实施例仅是例证性的, 无意限制本发明的范围。

在下列制剂实施例中, “活性成分” 表示本发明的化合物。

制剂 1: 胶囊剂

利用下列成分制备硬胶囊剂:

成分	量 (mg/粒)
----	----------

活性成分	0.25-100
淀粉, NF	0-650
淀粉可流动性粉末	0-50
聚硅氧烷流体, 350 厘施	0-15

利用下列成分制备片剂:

制剂 2: 片剂

成分	量 (mg/片)
活性成分	0.25-100
微晶纤维素	200-650
发烟二氧化硅	10-650
硬脂酸	5-15

将各组分掺合, 压制成片。

或者, 如下制备每片含有 0.25-100mg 活性成分的片剂:

制剂 3: 片剂

成分	量 (mg/片)
活性成分	0.25-100
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮 (10%水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

使活性成分、淀粉和纤维素通过 No. 45 目 U. S. 筛, 均匀混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合, 然后通过 No. 14 目 U. S. 筛。所得颗粒在 50-60℃ 下干燥, 通过 No. 18 目 U. S. 筛。预先使羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石通过 No. 60 目 U. S. 筛, 然后加入到颗粒中, 混合后, 在压片机上压制成片。

如下制备每 5ml 剂量含有 0.25-100mg 活性成分的混悬液:

制剂 4: 混悬液

成分	量 (mg/5ml)
活性成分	0.25-100mg

羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
矫味剂	适量
色素	适量
纯净水，至	5ml

使活性成分通过 No. 45 目 U. S. 筛，与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成平滑的糊状物。将苯甲酸溶液、矫味剂和色素用一些水稀释，加入，搅拌。然后加入足量的水至所要求的体积。

制备含有下列成分的气雾剂溶液：

制剂 5：气雾剂

成分	量（重量%）
活性成分	0.25
乙醇	25.75
推进剂 22（氯二氟甲烷）	70.00

将活性成分与乙醇混合，将混合物加入到一部分推进剂 22 中，冷却至 30℃，转移到灌装设备中。然后向不锈钢容器内加入所要求的量，用剩余的推进剂稀释。然后根据容器调整体积单位。

如下制备栓剂：

制剂 6：栓剂

成分	量（mg/粒）
活性成分	250
饱和脂肪酸甘油酯	2000

使活性成分通过 No. 60 目 U. S. 筛，悬浮在饱和脂肪酸甘油酯中，后者预先用最小必要的加热融化。

如下制备静脉内制剂：

制剂 7：静脉内溶液

成分	量
活性成分	20mg
等渗盐水	1000ml

将上述成分的溶液对患者静脉内给药，速率为约 1ml 每分钟。

上述任何制剂中的活性成分也可以是各试剂的组合。