



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104877001 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201510182454.X

(22)申请日 2009.08.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104877001 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据
61/136,101 2008.08.12 US

(62)分案原申请数据
200980140485.1 2009.08.07

(73)专利权人 西尼克斯公司
地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 M·L·格林李 R·威尔克宁
J·阿普加 D·斯珀尔贝克
K·J·维尔登格 孟东方
小D·L·帕克 G·J·珀考弗斯基
B·H·希斯利 A·玛麦
K·纳尔逊

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C07J 71/00(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61P 31/10(2006.01)

(56)对比文件
US 2008009504 A1,2008.01.10,说明书第
[0005]至[0118]段,.
US 2004198790 A1,2004.10.07,第9栏1-40
行.
US 2004192922 A1,2004.09.30,摘要.
王思裘等.唑类抗真菌药物结构修饰的研发
进展.《中国医药工业杂志》.2007,第38卷(第1
期),49-57.

审查员 何奕秋

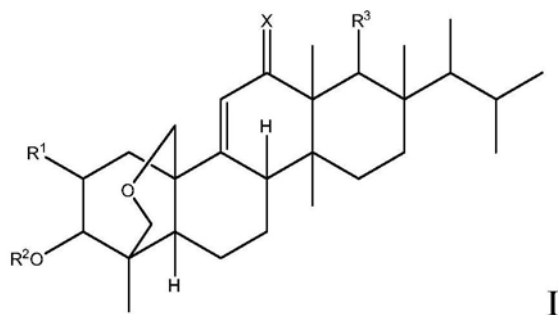
权利要求书5页 说明书282页

(54)发明名称
抗真菌制剂

(57)摘要

本发明公开了安麻吩金(enfumafungin)的新的衍生物,以及它们的药学上可接受的盐,水合物以及前体药物。同样公开了包括这样的化合物的组合物,制备这样的化合物的方法以及将这样的化合物作为抗真菌制剂使用和/或(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制剂来使用的方法。上述被公开的化合物、它们的药学上可接受的盐、水合物以及前体药物,以及包括这样的化合物、盐、水合物以及前体药物的组合物,能够有效的用于治疗 and/或预防真菌感染以及相关的疾病以及病症。

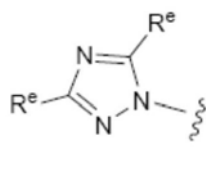
1. 一种结构式I所示的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中，

R¹是



；

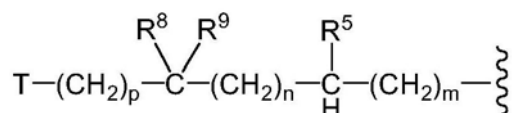
R^e独立的选自下列基团所组成的组中：

a) H；

u) 芳基，其中，芳基是苯基，并且所述芳基是未被取代的或者被1个取代基取代的，所述取代基选自由杂环基和C₁-C₆烷基中，其中所述烷基被1个N(R⁰)₂取代，且所述杂环基是4-到6-元不饱和的非芳香族环，其具有1个N杂原子；

v) 杂芳基，其中，所述杂芳基是6-元单环芳香环，具有1或者2个N杂原子，通过环碳原子附着，并在不是附着位点的环碳原子上任选的被1个取代基所取代，其中，所述取代基独立的选自卤素和OR⁰；

R²是具有如下结构的基团：



m是0；

n是0；

p是0；

T是NR⁶R⁷；

R⁵是H；

R⁶是H；

R⁷是H；

R⁸是未被取代的C₁-C₆烷基；

R⁹是未被取代的C₁-C₆烷基；

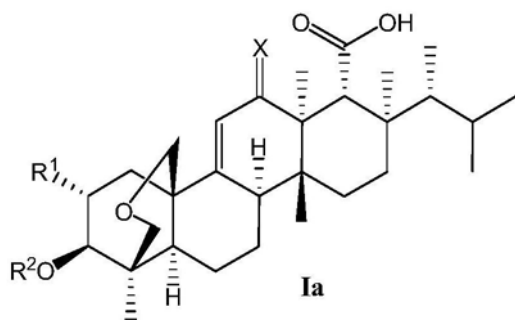
R³是C(O)R¹⁴；

R¹⁴是OH；

X是H，H；

每个R⁰独立的是H或者C₁-C₆烷基。

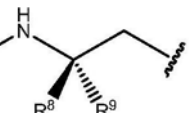
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, 所述化合物是式Ia所示化合物或其药学上可接受的盐:



3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

R^8 是 C_1 - C_5 烷基;

R_9 是 C_1 - C_3 烷基。

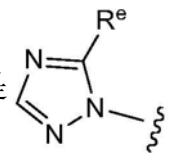
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是  , 其中,

R^8 是乙基、异丙基或者叔丁基;

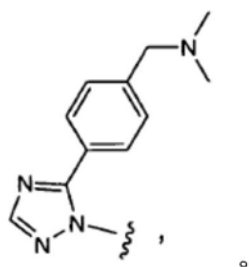
R_9 是甲基或者乙基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 选自有下列基团所组成的组中:

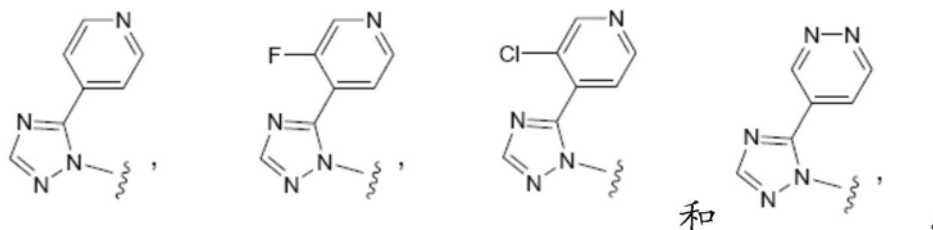


6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^1 是  。

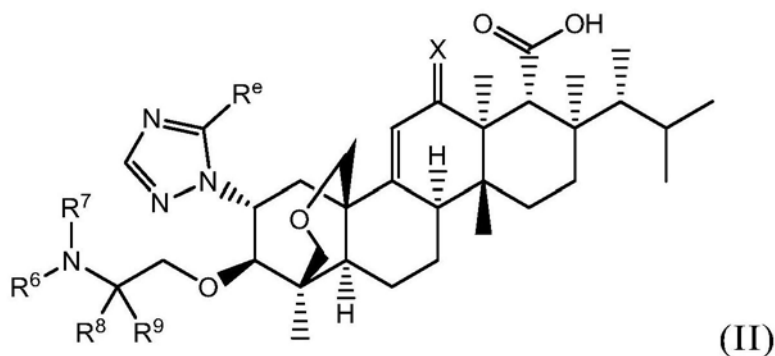
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^1 是:



8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^1 选自由以下基团所组成的组中:



9. 根据权利要求1所述的化合物, 具有式(II):



或其药学上可接受的盐，

其中，

R^e 是6元环杂芳基基团，所述6元环杂芳基基团含有1或2个氮原子，其中，所述杂芳基基团任选的在环碳原子上用氟或者氯进行单取代；

R^8 是 C_1 - C_4 -烷基；

R_9 是甲基或者乙基。

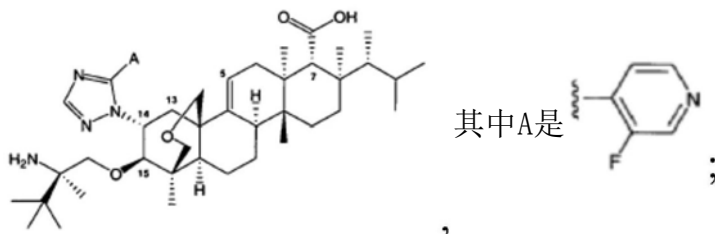
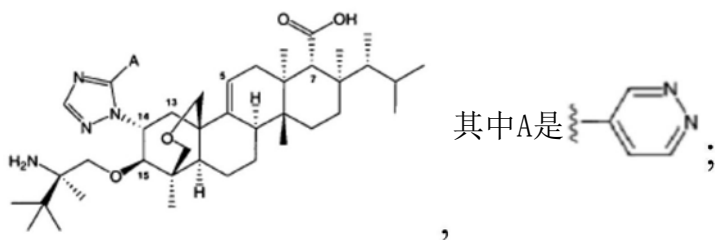
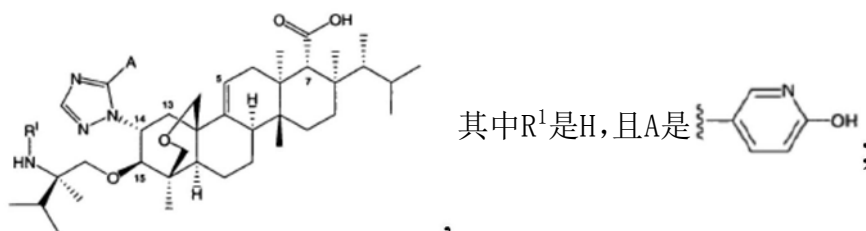
10. 根据权利要求9所述的化合物，其中 R^e 是吡啶，所述吡啶任选的在环碳原子上用氟或者氯进行单取代。

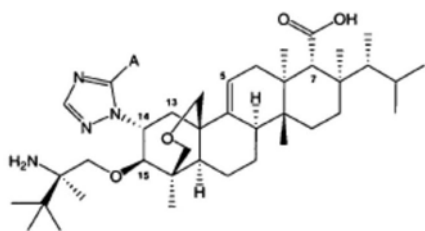
11. 根据权利要求9所述的化合物，其中 R^e 是4-吡啶基。

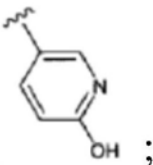
12. 根据权利要求9所述的化合物，其中， R^8 是 C_1 - C_4 烷基并且 R^9 是甲基。

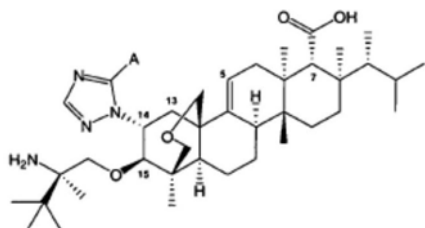
13. 根据权利要求9所述的化合物，其中， R^8 是异丙基或者叔丁基，并且 R^9 是甲基。

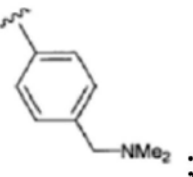
14. 根据权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物选自以下基团所组成的组中：

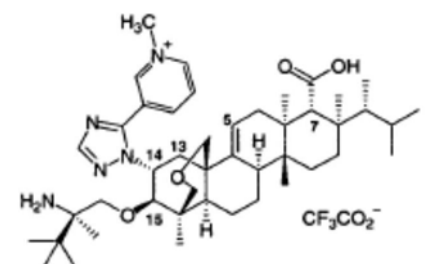




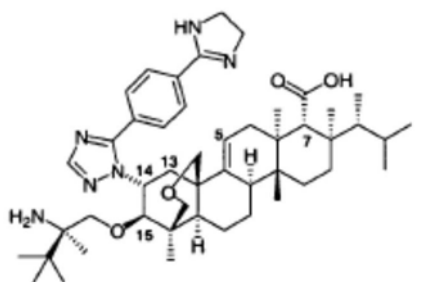
其中A是  ;



其中A是  ;



;



;

或其药学上可接受的盐。

15. 一种组合物, 包括权利要求1到14中任一权利要求所述的化合物, 和药学上可接受的载体, 佐剂, 或者媒介物。

16. 根据权利要求15所述的组合物, 进一步包括第二治疗剂。

17. 根据权利要求16所述的组合物, 其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂, 纽莫康定或者棘球康定衍生物, 蛋白质延长因子抑制剂, 几丁质抑制剂, 甘露聚糖抑制剂, 杀菌/渗透诱导 (BPI) 蛋白质产物, 或者是免疫调节剂。

18. 根据权利要求17所述的组合物, 其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑, 酮康唑, 咪康唑, 氟康唑, 伏立康唑, 泊沙康唑, 两性霉素B, 氟胞嘧啶, 阿尼芬净, 米卡芬净, 或者卡泊芬净。

19. 一种药物的组合, 包括权利要求1到14中任一权利要求所述的化合物以及第二种治疗制剂, 其中所述的化合物以及所述的第二种治疗试剂分别以能够为真菌/细菌感染的治疗或者预防呈现出结合效应的剂量进行使用。

20. 根据权利要求19所述的组合, 其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者

嘧啶核苷抑制剂, 纽莫康定或者棘球康定衍生物, 蛋白质延长因子抑制剂, 几丁质抑制剂, 甘露聚糖抑制剂, 杀菌/渗透诱导 (BPI) 蛋白质产物, 或者是免疫调节剂。

21. 根据权利要求20所述的组合, 其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑, 酮康唑, 咪康唑, 氟康唑, 伏立康唑, 泊沙康唑, 两性霉素B, 氟胞嘧啶, 阿尼芬净, 米卡芬净, 或者卡泊芬净。

22. 权利要求1到14中任一权利要求所述的化合物在制备用于为有此需要的宿主抑制 (1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的药物中的用途。

23. 权利要求1到14中任一权利要求所述的化合物在制备用于为有此需要的宿主治疗或者预防真菌性感染的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途, 其中所述的化合物依次或者同时与第二种治疗制剂进行结合给药, 其中所述的第二种治疗制剂能够有效的作用于真菌/细菌感染。

25. 根据权利要求24所述的用途, 其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂, 纽莫康定或者棘球康定衍生物, 蛋白质延长因子抑制剂, 几丁质抑制剂, 甘露聚糖抑制剂, 杀菌/渗透诱导 (BPI) 蛋白质产物, 或者是免疫调节剂。

26. 根据权利要求25所述的用途, 其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑, 酮康唑, 咪康唑, 氟康唑, 伏立康唑, 泊沙康唑, 两性霉素B, 氟胞嘧啶, 阿尼芬净, 米卡芬净, 或者卡泊芬净。

27. 权利要求15到18中任一权利要求所述的药物组合物或者权利要求19到21中任一权利要求所述的组合在制备用于为有此需要的宿主抑制 (1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的药物中的用途。

28. 权利要求15到18中任一权利要求所述的药物组合物或者权利要求19到21中任一权利要求所述的组合在制备用于为有此需要的宿主治疗或者预防真菌性感染的药物中的用途。

29. 权利要求1-14中任一权利要求所述的化合物在制备用于治疗需要的病人体内真菌感染的药物中的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途, 其中, 所述真菌感染是由隐球菌、念珠菌、或者曲霉菌真菌引起的。

31. 用于治疗真菌感染的药物的制备, 包括使用有效量的权利要求1-14中任一权利要求所述的化合物。

抗真菌制剂

[0001] 本申请是2009年8月7日递交的申请号为200980140485.1,发明名称为“抗真菌制剂”的分案申请。

[0002] 联合研究协议

[0003] 请求保护的主题是作为在Merck&Co., Inc. 与Scynexis, Inc. 的联合研究协议的范围内从事的活动的结果而被提出的。

[0004] 发明的领域

[0005] 请求保护的主题涉及新的化合物及其药学上可接受的盐,水合物以及前体药物,含有这样的化合物的组合物,这样的化合物的合成方法,以及这样的化合物作为抗真菌制剂和/或(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制剂的应用。本发明中描述的所述化合物是安麻吩金(enfumafungin)的衍生物。本发明公开中所述的新的化合物,它们的药学上可接受的盐,水合物以及前体药物,以及包括这样的化合物、盐、水合物和/或前体药物的组合物,能够有效的用于治疗 and/或预防真菌感染以及相关的疾病以及病症。

[0006] 发明的背景技术

[0007] 真菌感染是重要的医疗健康问题,并且医院获得性真菌疾病的发病率持续上升。通常可以在下述患者中观察到几种医院内的系统性真菌感染(例如念珠菌病,曲霉病,组织胞浆菌病,芽生菌病以及球孢子菌病):经过化学治疗后的神经母细胞瘤患者以及具有免疫抑制的其他肿瘤患者,由于获得性免疫缺陷综合症(AIDS)而妥协免疫的患者,以及重病特别护理的患者,其中所述的获得性免疫缺陷综合症(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染而引发的。系统性真菌感染在白血病细胞中引发了大约25%的感染相关性死亡。由念珠菌感染菌株而引起的感染是医院血流感染的第四重要的原因。在经历肺脏移植、胰腺移植或者肝脏移植的患者中,严重的真菌感染可能导致5-10%的患者死亡。在所有的系统性真菌病中,治疗失效仍然非常常见。同样会出现继发耐受性。因此,对能够抵抗真菌性感染的有效的新的治疗仍然存在日益增强的需求。

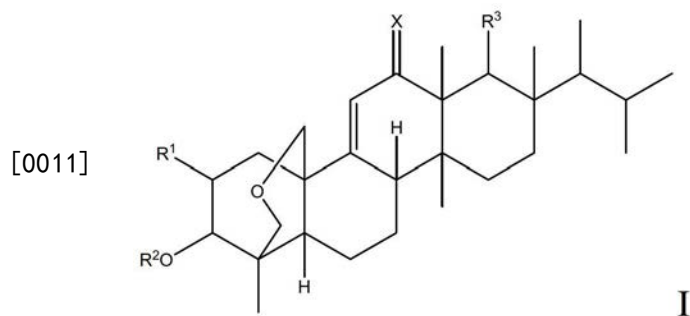
[0008] 安麻吩金(enfumafungin)是半缩醛三萜皂苷,是在植物内生真菌Hormonema spp. 与欧洲杜松(Juniperus communis)的存活叶片的共同发酵中生成的(参见美国专利第5756472号;Pelaez et al., Systematic and Applied Microbiology, 23:333-343, 2000 (Pelaez等人2000年在“系统性和应用微生物学”23:333-343页发表的文献);Schwartz et al., JACS, 122:4882-4886, 2000 (Schwartz等人于2000年在JACS:122:4882-4886所发表的文献);Schwartz, R.E., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 11(11):1761-1772, 2001 (Schwartz, R.E. 于2001在“专家观点和治疗学专利”11(11):1761-1772中发表的文献)))。安麻吩金(enfumafungin)是具有体外抗真菌活性的几个三萜皂苷中的一个。所述的安麻吩金(enfumafungin)以及其他的抗真菌三萜皂苷的抗真菌作用的方式被认为是通过它们对(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的特异性作用而引发了对真菌细胞壁葡聚糖的合成的抑制作用(参见Onishi et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44:368-377, 2000 (Onishi等人于2000年在Antimicrobial Agents and Chemotherapy《抗微生物制剂以及化学疗法》44:368-377中发表的文章);Pelaez et al., Systematic and Applied

Microbiology, 23:333-343, 2000 (Pelaez等人于2000年在Systematic and Applied Microbiology《系统微生物学以及应用微生物学》23:333-343中发表的文章))。对于抗真菌药物的作用而言, 1,3- β -D-葡聚糖合成酶仍然是有吸引力的靶点, 因为它存在于许多致病性真菌中, 其中所述的致病性真菌能够提供广谱的抗真菌性并且没有哺乳动物能与之配对, 并且这样一来, 这些化合物具有很低的基于机理的毒性或者不具有基于机理的毒性。

[0009] 已经公开了各种各样的安麻吩金(enfumafungin)衍生物, 例如, 在国际专利申请第W02007/126900和W0 2007/127012中。

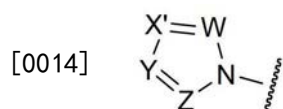
发明内容

[0010] 本发明涉及安麻吩金(enfumafungin)衍生物。这些化合物或者其药学上可接受的盐能够有效的用于(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制剂的抑制作用中, 并且因此能够有效的用于真菌性感染的预防或者治疗中, 其中所述的真菌性感染是由一种或者一种以上不同的病原体引发的, 所述的病原体包括, 但不局限于, 曲霉菌(*Aspergillus*), 隐球菌(*Cryptococcus*), 念珠菌(*Candida*), 毛霉菌(*Mucor*), 放线菌(*Actinomyces*), 组织胞浆菌(*Histoplasma*), 皮肤真菌(*Dermatophyte*), 马拉色菌(*Malassezia*), 镰刀菌(*Fusarium*), 卡氏肺孢子虫(*Pneumocystis carinii*)。特别的, 本发明包括结构式I所示的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐, 其中,

[0013] R^1 是具有下列结构的基团:



[0015] 其中, W、X'、Y和Z分别独立的选自N和CR^e, 前提是W、X'、Y和Z中两个或者三个是CR^e;

[0016] R^e独立的选自:

[0017] a) H;

[0018] b) 卤素;

[0019] c) NR^fR^g;

[0020] d) NHC(O)R⁰;

[0021] e) NHC(O)NR^fR^g;

[0022] f) NHC(O)OR⁰;

[0023] g) NO₂;

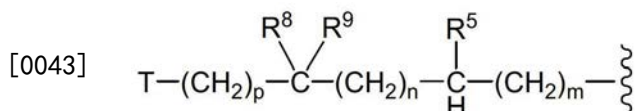
[0024] h) OR⁰;

[0025] i) SR⁰;

- [0026] j) SO_2R^0 ;
- [0027] k) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;
- [0028] l) CN ;
- [0029] m) $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$;
- [0030] n) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$;
- [0031] o) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$;
- [0032] p) $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$;
- [0033] q) 任选地被1到3个取代基取代的 C_1 - C_6 -烷基,所述取代基独立的选自苯基、吡啶基、 OR^0 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 或者卤素所组成的组中;
- [0034] r) 任选地被1到3个取代基取代的 C_2 - C_6 -烯基,所述取代基独立的选自苯基、 OR^0 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 或者卤素所组成的组中;
- [0035] s) 任选地被氧、 OR^0 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CO_2R^0 或 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 所取代的 C_3 - C_6 -环烷基;
- [0036] t) 杂环基,其中所述杂环基是4-到6-元饱和的或者不饱和的非芳香族环,其中具有1、2或者3个杂原子,选自N、O、S,这些杂原子通过环上的碳原子或者氮原子相连,或者用1到2个取代基任选的在环碳原子上进行取代,所述取代基独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、亚氨基、氧、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 和 C_1 - C_6 烷基所组成的组中,所述 C_1 - C_6 -烷基是未被取代的或者被1到3个独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 和卤素所组成的组中的取代基取代的 C_1 - C_6 -烷基;所述杂环基还可以在氮原子上被任选的取代,其中,所述氮原子不是 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 和 C_1 - C_6 烷基的附着位点,其中所述 C_1 - C_6 -烷基是未被取代的或者被1到3个独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 和卤素所组成的组中的取代基取代的 C_1 - C_6 -烷基;所述杂环基还可以被携带1到2个氧基团的硫原子任选的取代;
- [0037] u) 芳基,其中,芳基是苯基或者萘基,并且所述芳基是未被取代的或者被1到2个取代基取代的,所述取代基选自由卤素、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、如上所定义的杂环基、苯基、吡啶基、和 C_1 - C_6 烷基所组成的组中,其中所述烷基被1到3个独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、或者卤素的取代基取代;
- [0038] v) 杂芳基,其中,所述杂芳基是5-元或者6-元单环芳香环或者9-元或者10-元双环芳香环,具有1、2或者3个选自N、O、或者S的杂原子,通过环碳原子或者环氮原子附着,并在不是附着位点的环碳原子上任选的被1个或者2个取代基所取代,其中,所述取代基独立的选自卤素、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 CN 、如上所定义的杂环基、苯基、吡啶基、和未被取代的或者被1到两个独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 和 OR^0 的取代基所取代的 C_1 - C_6 烷基;所述杂芳基还可以在环氮原子上被任选的取代,所述环氮原子不是O或者 C_1 - C_6 烷基的附着位点;
- [0039] R^f 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或者苯基;
- [0040] R^g 是H、 C_1 - C_6 烷基,所述 C_1 - C_6 烷基任选地被1到3个取代基所取代,所述取代基独立的选自苯基、 OR^0 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、或者卤素所组成的组中;
- [0041] R^f 和 R^g 任选地与他们附着的氮原子一起形成3-到7-元环,其中具有0-1个额外的杂原子,独立地选自N、O、和S所组成的组中,其中,所述环可以任选的在环氮原子上发生取代,所述环氮原子不是 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 SO_2R^0 或者和 C_1 - C_6 烷基的附着位点,其中所述 C_1 - C_6 -烷基是未被取代的或者被1到2个独立的选自 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 或者卤素

所组成的组中的取代基取代的C₁-C₆-烷基;所述环还可以被携带1到2个氧基团的硫原子任选的取代;

[0042] R²是具有如下结构的基团:



[0044] m是0或者1;

[0045] n是0或者1;

[0046] p是0或者1;

[0047] T是NR⁶R⁷或者OR¹⁰;

[0048] R⁵是H或者未被取代的或用一个或两个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基选自N(R⁰)₂和OR⁰;

[0049] R⁶是H、C₁-C₆-烷基、或者C₃-C₆-环烷基;

[0050] R⁷选自由下列基团所组成的组中:

[0051] a) H;

[0052] b) 未被取代的或用一个或两个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基选自N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、OC(O)R⁰、NHC(O)R⁰、C(O)N(R⁰)₂、苯基、杂芳基和杂环基,其中所述杂芳基和所述杂环基如上在R^e中的定义;

[0053] c) C₃-C₆-环烷基;

[0054] d) C(O)R⁰;

[0055] e) C(O)OC₁-C₆-烷基;

[0056] f) C(O)NHR⁰;

[0057] g) C(=NH)R⁰;

[0058] h) C(=NR⁰)NH R⁰;

[0059] R⁶和R⁷任选的与所附着的氮原子一起形成4-元到7-元的饱和的、不饱和的芳香环,所述4-元到7-元的饱和的、不饱和的芳香环上具有0-1个附加杂原子,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中,所述环任选地在环碳原子上被1到2个取代基所取代,所述取代基选自卤素、CF₃、N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、CON(R⁰)₂、和未被取代的或1或2个独立地选自OR⁰和N(R⁰)₂的取代基所取代的C₁-C₆烷基所组成的组中;所述环可以任选的在环氮原子上发生取代,所述环氮原子不是C(O)R⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂、SO₂R⁰或者和C₁-C₆烷基的附着位点,其中所述C₁-C₆-烷基是未被取代的或者被1到3个独立的选自N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、C(O)N(R⁰)₂和卤素所组成的组中的取代基取代的C₁-C₆-烷基;所述环还可以被携带1到2个氧基团的硫原子任选的取代;

[0060] R⁶和R⁸任选的与中间原子一起形成4-元到7-元的饱和环,具有0到1个额外的杂原子独立的选自N、O、S做组成的组中,其中,如R⁶和R⁷一起形成环时的定义,所述的环被任选取代;

[0061] R⁶和R⁵任选的与中间原子一起形成4-元到7-元的饱和环,具有0到1个额外的杂原子独立的选自N、O、S做组成的组中,其中,如R⁶和R⁷一起形成环时的定义,所述的环被任选取代;

[0062] R⁸选自由下列基团所组成的组中:

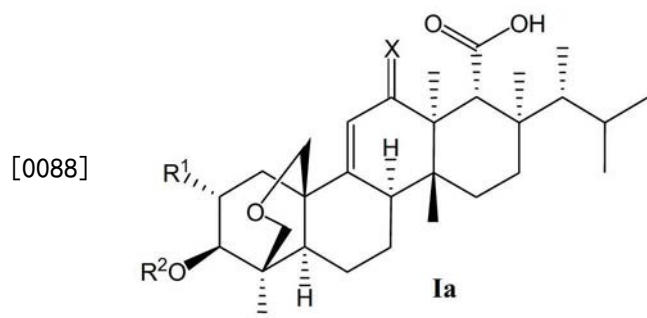
- [0063] a) H;
- [0064] b) 未被取代的或被F、OR⁰、N(R⁰)₂、或者SO₂R⁰取代的C₁-C₆烷基;
- [0065] c) C₃-C₆-环烷基;
- [0066] d) C₄-C₇-环烷基-烷基;
- [0067] e) 芳基,其中,芳基是苯基或者萘基,并且所述芳基是未被取代的或者被1到3个取代基取代的,所述取代基选自由C₁-C₆烷基、卤素、OCF₃、CF₃、N(R⁰)₂、和OR⁰所组成的组中,并且;
- [0068] f) 杂芳基,其中所述杂芳基如上面关于R^e的定义;
- [0069] R⁹是未被取代的或被OR⁰或者SO₂R⁰取代的C₁-C₆烷基;
- [0070] R⁸和R⁹任选的与中间原子一起形成3-元到7-元的饱和环,具有0到1个额外的杂原子独立的选自N、O、S做组成的组中,其中,如R⁶和R⁷一起形成环时的定义,所述的环被任选取代;
- [0071] R¹⁰选自由下列基团所组成的组中:
- [0072] a) H;
- [0073] b) 未被取代的或用一个或两个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基选自N(R⁰)₂、OR⁰、CO₂R⁰、OC(O)R⁰、NHC(O)R⁰、C(O)N(R⁰)₂、苯基、杂芳基和杂环基,其中所述杂芳基和所述杂环基如上在R^e中的定义;
- [0074] c) C₃-C₆-环烷基;
- [0075] d) C(O)R⁰;
- [0076] e) C(O)NHR⁰;
- [0077] R³是C(O)R¹⁴;
- [0078] R¹⁴是OH、OR¹⁵或者N(R⁰)₂;
- [0079] R¹⁵是未被取代的或者被独立的选自由苯基和OC(O)R⁰所组成的组的取代基所取代的C₁-C₆烷基,其中,所述苯基任选的被1到3个OR⁰基团所取代;
- [0080] X是O或者H,H;
- [0081] 每个R⁰独立的是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或者苯甲基。
- [0082] 这些化合物是有效的抗真菌制剂,可以被用来抵抗与人类真菌感染以及农业真菌感染相关的病原体。
- [0083] 本发明的另外的方面涉及包括本发明所述化合物的组合物,任选的存在第二种治疗制剂。除此之外,本发明中的方面涉及制备本发明中所述化合物的方法,制备本发明中所述组合物的方法,使用本发明中所述的化合物对患者的真菌感染进行治疗或者预防的方法,以及使用本发明中所述的化合物对患者的真菌感染进行控制的方法。
- [0084] 本发明中的其他实施方案、方面以及特征将在下面的说明书、实施例以及后附的权利要求中有进一步的描述,或者可以通过下面的说明书、实施例以及后附的权利要求而变得显而易见。

具体实施方案

[0085] 本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐。不同的实施方案进一步描述了式(I)的变量,如下所述。

[0086] 在本发明的第一个实施方案中, R^3 是 $C(O)R^{14}$, 其中, R^{14} 是 OH, 并且其他的变量如上面关于式 (I) 中所提供的定义。

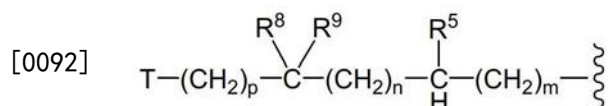
[0087] 在该实施方案的第一个方面, 所述化合物是式 (Ia) 化合物, 其中, 所有的变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义。



[0089] 在本发明第二个实施方案中, X 是 H, H, 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个实施方案中提供的定义。

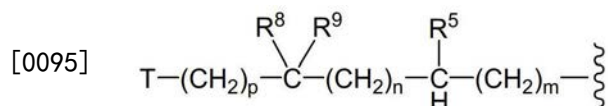
[0090] 在本发明第三个实施方案中, X 是 O, 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个实施方案中提供的定义。

[0091] 在本发明第四个实施方案中, R^2 是具有如下结构的基团:



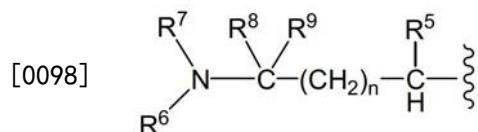
[0093] 其中, T 是 OR^{10} , 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0094] 在本发明第五个实施方案中, R^2 是具有如下结构的基团:



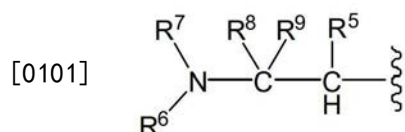
[0096] 其中, T 是 NR^6R^7 , 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0097] 在本实施方案的第一个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



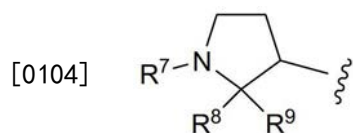
[0099] 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0100] 在本实施方案的第二个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



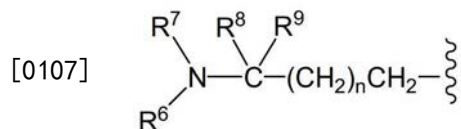
[0102] 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0103] 在进一步的方面, R^5 和 R^6 可以连接在一起形成环,从而使 R^2 具有如下结构:



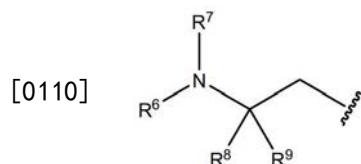
[0105] 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0106] 在本实施方案的第三个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



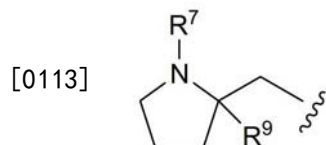
[0108] 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0109] 在本实施方案的第四个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



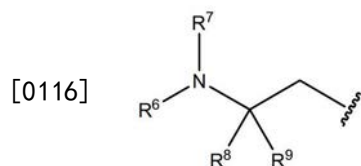
[0111] 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0112] 在进一步的方面, R^6 和 R^8 可以连接在一起形成环,从而使 R^2 具有如下结构:



[0114] 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0115] 在本实施方案的第五个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



[0117] 其中,

[0118] R^6 是H或者 C_1 - C_3 -烷基;

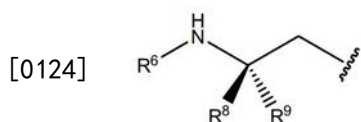
[0119] R^7 是H或者甲基;

[0120] R^8 是 C_1 - C_5 -烷基、 C_3 - C_5 环烷基或者 C_4 - C_6 环烷基-烷基;

[0121] R_9 是H或者 C_1 - C_3 烷基;

[0122] 或者 R^8 和 R^9 任选的与中间原子一起形成5-元到6-元的饱和环,其具有0到1个选自O或S的杂原子;并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0123] 在本实施方案的第六个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



[0125] 其中,

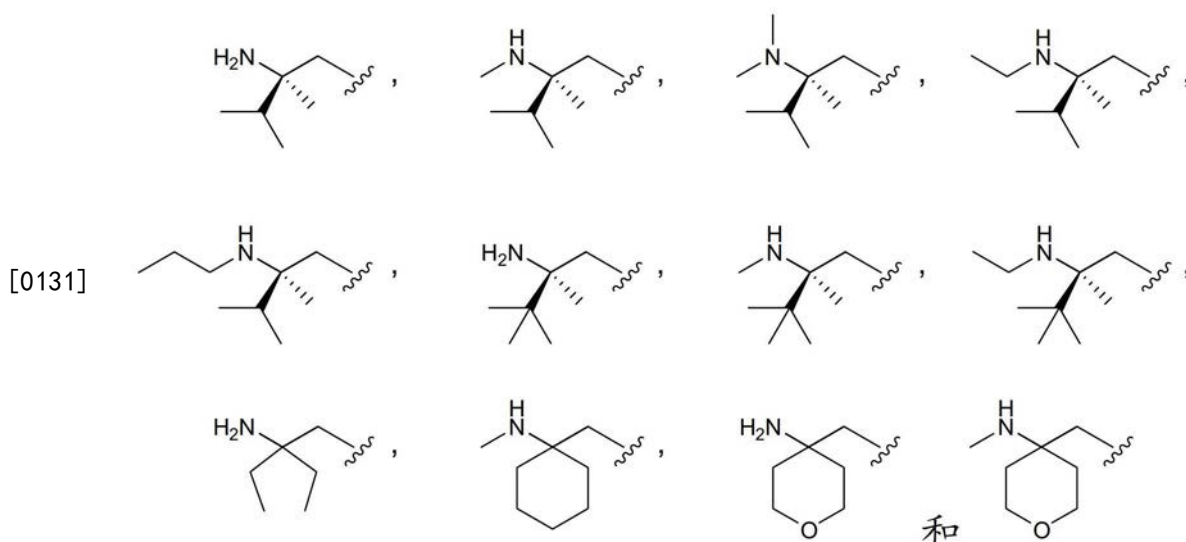
[0126] R^6 是H、甲基、乙基或者正丙基;

[0127] R^8 是乙基、异丙基、叔丁基或者1-甲基环丙基;

[0128] R_9 是甲基或者乙基;

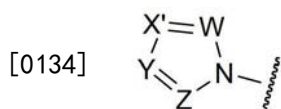
[0129] 或者 R^8 和 R^9 任选的与中间原子一起形成具有0或1个氧原子的6-元的饱和环,,并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0130] 在本实施方案的第七个方面, R^2 是具有如下结构的基团:



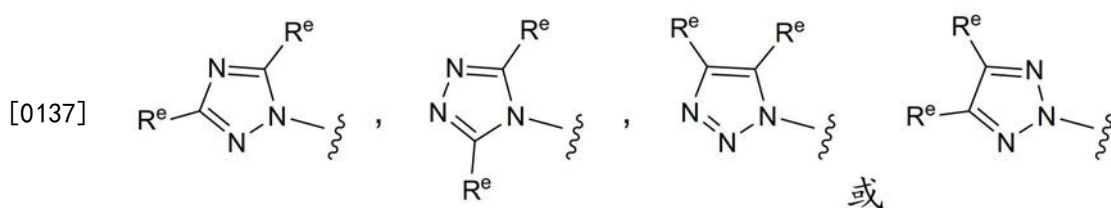
[0132] 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第三个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0133] 在本发明的第六个实施方案中, R^1 是具有如下结构的基团:



[0135] 其中, W 、 X' 、 Y 和 Z 分别独立的选自N和 CR^e ,前提是 W 、 X' 、 Y 和 Z 中的两个是 CR^e ,并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

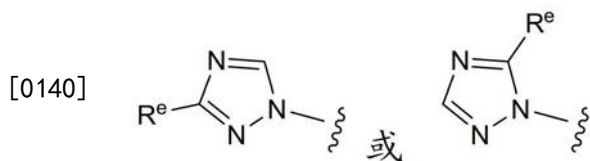
[0136] 在本实施方案的第一个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



[0138] 其中, 每个 R^e 独立的选自如上的定义, 并且, 其他变量如之前关于式(I)中所提供

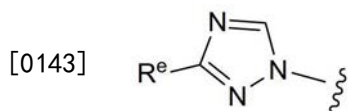
的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0139] 在本实施方案的第二个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



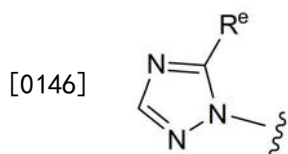
[0141] 其中,每个 R^e 独立的选自如上的定义,并且,其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0142] 在本实施方案的第三个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



[0144] 其中, R^e 是 NR^fR^g , 并且 R^f 和 R^g 以及其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义;

[0145] 在本实施方案的第四个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



[0147] 其中, R^e 选自如下所述的基团并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义:

[0148] a) H;

[0149] b) 卤素;

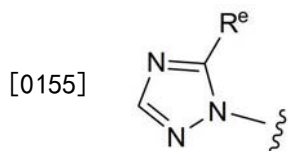
[0150] c) $C(O)NR^fR^g$;

[0151] d) 杂环基, 其中所述杂环基是4-到6-元饱和的或者不饱和的非芳香族环, 其中具有1、2个选自N、O、S的杂原子, 这些杂原子通过环上的碳原子或者氮原子相连, 或者用 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、亚氨基、或者氧取代基任选的在环碳原子上进行取代; 所述杂环基还可以在环氮原子上被任选的取代, 其中, 所述环氮原子不是 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 或 C_1-C_4 烷基的附着位点;

[0152] e) 芳基, 其中, 芳基是苯基或者萘基, 并且所述芳基是未被取代的或者被1到2个取代基取代的, 所述取代基独立选自由卤素、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、和 C_1-C_3 烷基中, 其中所述烷基被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 任意取代; 和

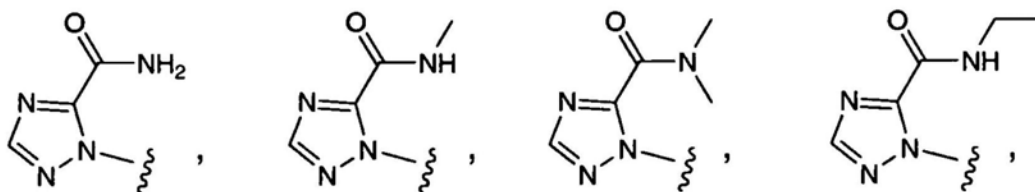
[0153] f) 杂芳基, 其中, 所述杂芳基是5-元或者6-元芳香族环, 具有1、2或3个选自N、O、或者S的杂原子, 通过环碳原子或者环氮原子附着, 并在不是附着位点的环碳原子上任选的被1个或者2个取代基所取代, 其中, 所述取代基独立的选自卤素、 CF_3 、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、 CN 、和被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 任选取代的 C_1-C_3 烷基; 所述杂芳基还可以在氮原子上被任选的取代, 所述氮原子不是O或者 C_1-C_3 烷基的附着位点。

[0154] 在本实施方案的第五个方面, R^1 是具有如下结构的基团:

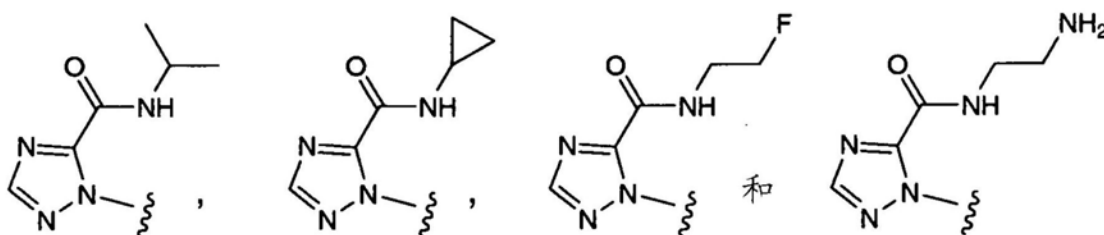


[0156] 其中 R^e 是 $C(O)NR^fR^g$ 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

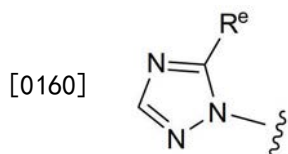
[0157] 本方面示例性的 R^1 基团包括但是不局限于如下结构:



[0158]

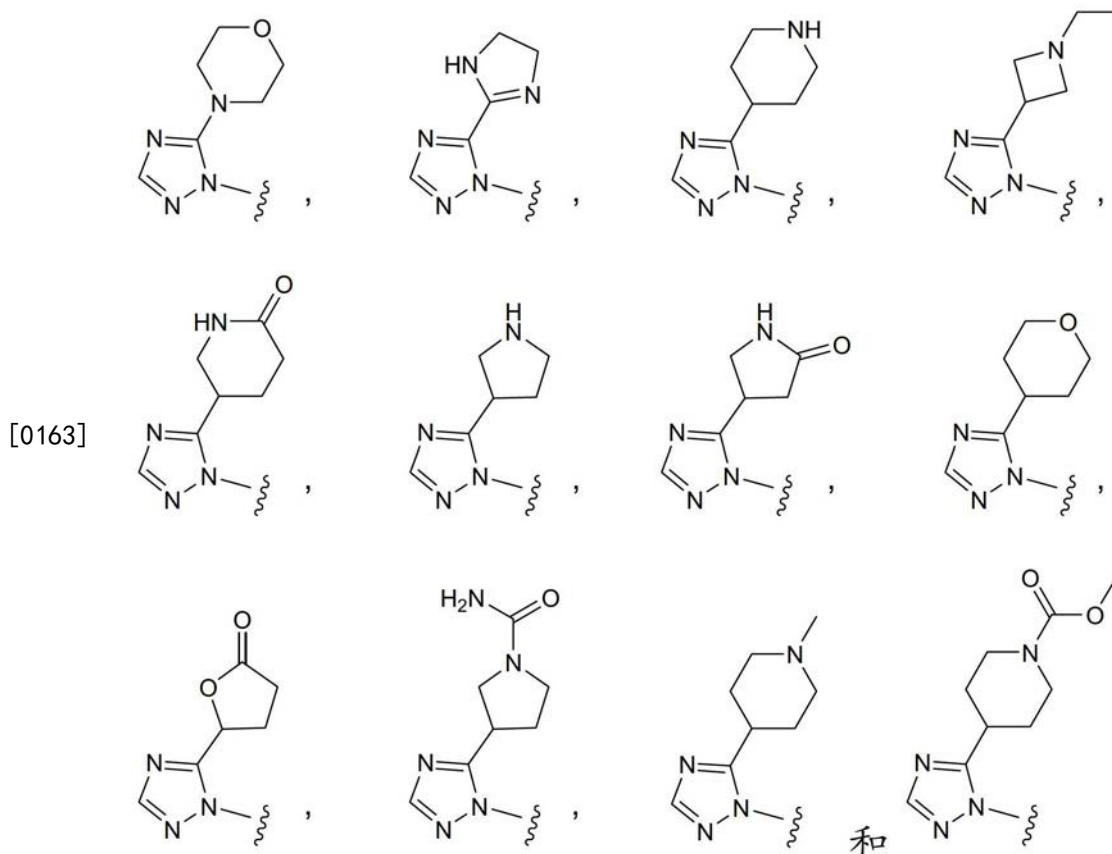


[0159] 在本实施方案的第六个方面, R^1 是具有如下结构的基团:

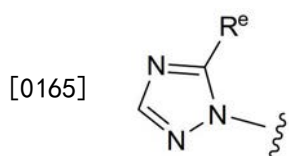


[0161] 其中, R^e 是杂环基,其中所述杂环基是4-到6-元饱和的或者不饱和的非芳香族环,其中具有1、2个选自N、O或S的杂原子,这些杂原子通过环上的碳原子或者氮原子相连,并且用 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、亚氨基、或者氧取代基任选的在环碳原子上进行取代;所述杂环基还可以在氮原子上被任选的取代,其中,所述环氮原子不是 $C(O)R^0$ 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 和 C_1-C_4 烷基的附着位点;并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0162] 本方面示例性的 R^1 基团包括但是不局限于如下结构:

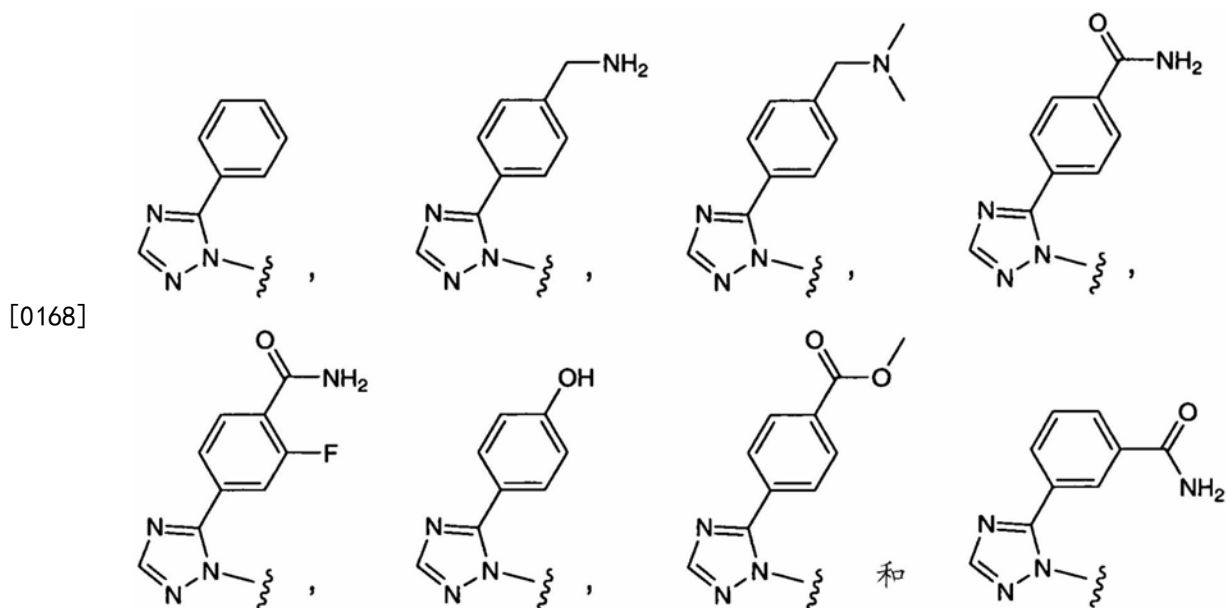


[0164] 在本实施方案的第七个方面, R^1 是具有如下结构的基团:

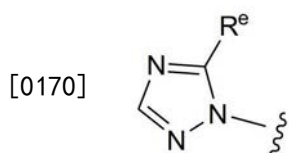


[0166] 其中, R^e 是芳基, 其中, 芳基是苯基或者萘基, 并且所述芳基是未被取代的或者被1到2个取代基取代的, 所述取代基选自由卤素、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 CN 、 $C(=O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、和 C_1 - C_3 烷基或者所组成的组中, 其中所述烷基被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 的取代基任选的取代; 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0167] 本方面示例性的 R^1 基团包括但是不局限于如下结构:

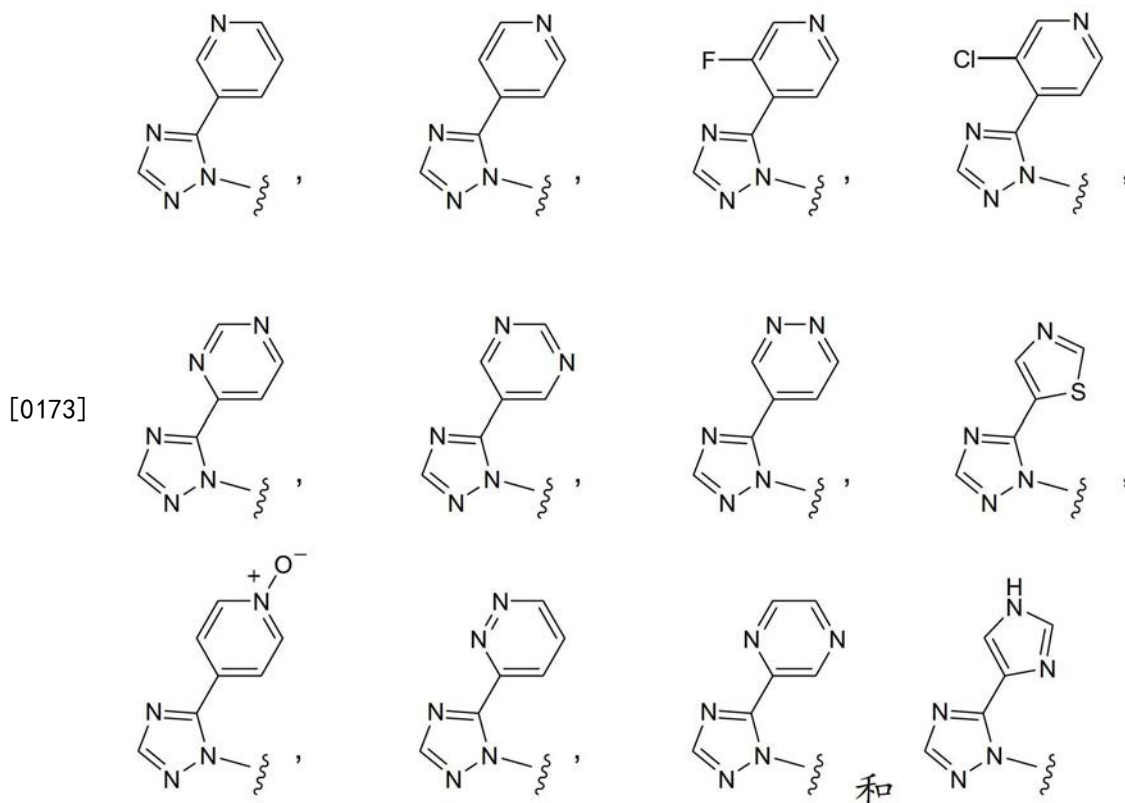


[0169] 在本实施方案的第八个方面, R^1 是具有如下结构的基团:

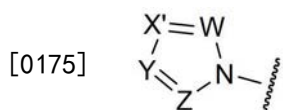


[0171] 其中, R^e 是杂芳基, 其中, 所述杂芳基是5-元或者6-元单环芳香环, 具有1、2或3个选自N、O、或者S的杂原子, 通过环碳原子或者环氮原子附着, 并在不是附着位点的环碳原子上任选的被卤素、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、CN、或被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 任选取代的 C_1 - C_3 烷基的取代基所取代; 所述杂芳基还可以在氮原子上被任选的取代, 所述氮原子不是O或者 C_1 - C_3 烷基的附着位点; 并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0172] 本方面示例性的 R^1 基团包括但是不局限于如下结构:

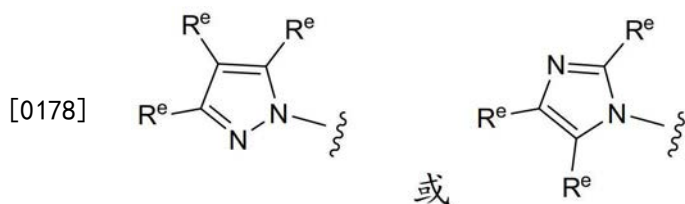


[0174] 在本发明的第七个实施方案中, R^1 是具有如下结构的基团:



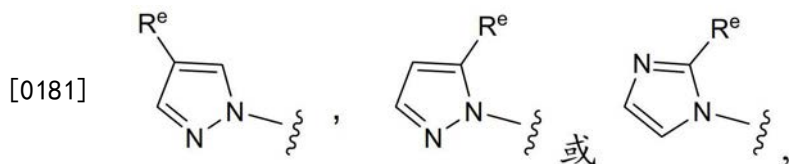
[0176] 其中, W 、 X' 、 Y 和 Z 分别独立的选自 N 和 CR^e , 前提是 W 、 X' 、 Y 和 Z 的三个是 CR^e , 并且其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0177] 在本实施方案的第一个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



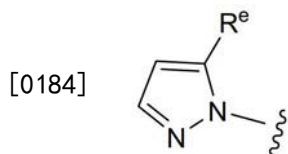
[0179] 其中, 每个 R^e 独立的选自如上的定义, 并且, 其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0180] 在本实施方案的第二个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



[0182] 其中, R^e 选自如上的定义, 并且, 其他变量如之前关于式 (I) 中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义。

[0183] 在本实施方案的第三个方面, R^1 是具有如下结构的基团:



[0185] 并且, R^e 选自如下所述定义并且其他变量如之前关于式(I)中所提供的定义或者在第一个到第五个实施方案中任一权利要求所提供的定义:

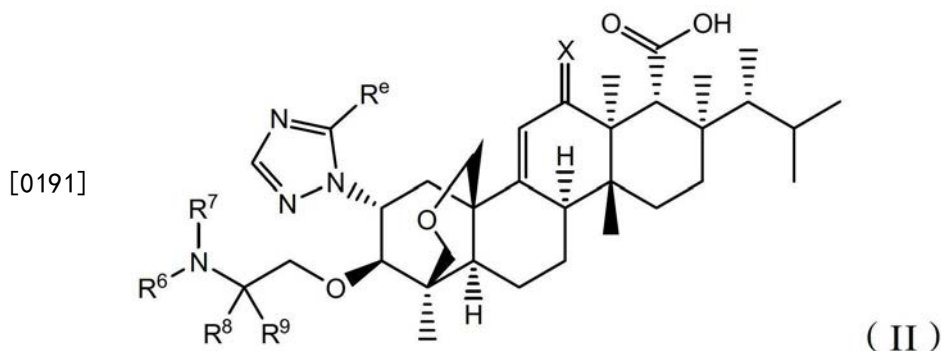
[0186] a) H;

[0187] b) $C(O)NR^fR^g$;

[0188] c) 芳基, 其中, 芳基是苯基或者萘基, 并且所述芳基是未被取代的或者被1或2个取代基取代的, 所述取代基独立的选自由卤素、 CF_3 、 $N(R^0)_2$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、CN、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、和 C_1 - C_3 烷基, 其中所述烷基被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 任选的取代; 和

[0189] d) 杂芳基, 其中, 所述杂芳基是5-元或者6-元单环芳香环, 具有1、2或者3个选自N、O、或者S的杂原子, 通过环碳原子或者环氮原子附着, 并在不是附着位点的环碳原子上任选的被卤素、 NR^fR^g 、 $NHC(O)R^0$ 、 OR^0 、 CO_2R^0 、 $C(O)N(R^0)_2$ 、 $C(=NR^0)N(R^0)_2$ 、CN或被 $N(R^0)_2$ 或 OR^0 任选取代的 C_1 - C_3 烷基所取代; 所述杂芳基还可以在氮原子上被任选的取代, 所述氮原子不是O或者 C_1 - C_3 烷基的附着位点。

[0190] 在本发明的一个实施方案中, 提供了式II化合物或其药学上可接受的盐:



[0192] 其中,

[0193] X是O或者H;

[0194] R^e 是 $C(O)NR^fR^g$ 或者6元环杂芳基基团, 所述6元环杂芳基基团含有1或2个氮原子, 其中, 所述杂芳基基团任选的在环碳原子上用氟或者氯进行单取代, 或者在环氮原子上用氧进行单取代;

[0195] R^f 、 R^g 、 R^6 和 R^7 每个独立的是氢或者 C_1 - C_3 -烷基;

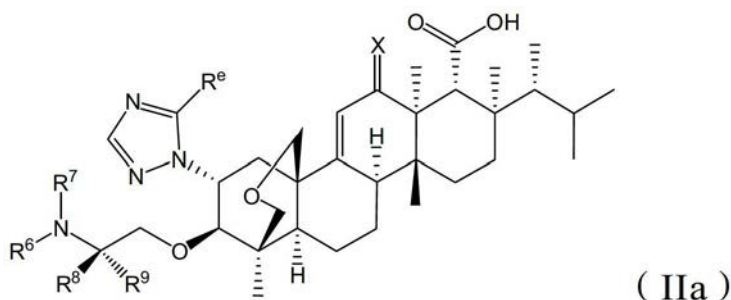
[0196] R^8 是 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_4 环烷基或者 C_4 - C_5 环烷基-烷基;

[0197] R_9 是甲基或者乙基;

[0198] R^8 和 R^9 任选的一起形成具有1个氧原子的6-元的饱和环。

[0199] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了式IIa化合物或其药学上可接受的盐:

[0200]



[0201] 其中,这些取代基如通式II中提供的定义。

[0202] 在这些实施方案(关于式II和IIa)的第一个方面,X是H,H;并且其他取代基如通式II中提供的定义。

[0203] 在这些实施方案的第二个方面, R^e 是吡啶或者嘧啶,所述吡啶或者嘧啶任选的在环碳原子上用氟或者氯进行单取代,或者在环氮原子上用氧进行单取代;并且其他取代基如在第一个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0204] 在这些实施方案的第三个方面, R^e 是4-吡啶并且其他取代基如在第一个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0205] 在这些实施方案的第四个方面, R^e 是C(0)NH₂或者C(0)NH(C₁-C₃烷基),并且其他取代基如在第一个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0206] 在这些实施方案的第五个方面, R^8 是C₁-C₄烷基并且 R^9 是甲基;并且其他取代基如在第一个到第四个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0207] 在这些实施方案的第六个方面, R^8 是叔丁基, R^9 是甲基;并且其他取代基如在第一个到第四个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0208] 在这些实施方案的第七个方面, R^6 和 R^7 独立地选自氢和甲基;并且其他取代基如在第一个到第六个方面中提供的定义或者如通式II中提供的定义。

[0209] 在本发明的另一实施方案中,本发明化合物选自如下所示实施例1到318所描述的示例性种类中(作为自由碱或者其药学上可接受的盐)。

[0210] 本发明其他的实施方案包括如下所示(其中,关于式I化合物包括如上所述的多种实施方案和方面,以及他们药学上可接受的盐):

[0211] (a) 一种组合物,所述的组合物包括式(I)所示的化合物以及载体,佐剂,或者溶媒;

[0212] (b) 一种药物组合物,所述的药物组合物包括式(I)所示的化合物以及药物可接受性载体,佐剂,或者溶媒;

[0213] (c) 上述(b)中所述的药物组合物,其中进一步包括第二种治疗制剂;

[0214] (d) 上述(c)中所述的药物组合物,其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂,纽莫康定(pneumocandin)或者棘球康定(echinocandin)衍生物,蛋白质延长因子抑制剂,几丁质抑制剂,甘露聚糖抑制剂,杀菌/渗透诱导(BPI)蛋白质产物,或者是免疫调节剂;

[0215] (e) 上述(d)中所述的药物组合物,其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑(itraconazole),酮康唑(ketoconazole),咪康唑(miconazole),氟康唑(fluconazole),伏立康唑(voriconazole),泊沙康唑(posaconazole),两性霉素B(amphotericin B),氟胞嘧

啉(flucytosine),阿尼芬净(anidulafungin),米卡芬净(micafungin),或者卡泊芬净(caspofungin);

[0216] (f) 一种药物的结合,其中所述的药物的结合是(1)式(I)所示的化合物以及(2)第二种治疗制剂,其中所述的式(I)所示的化合物以及所述的第二种治疗试剂分别以能够为真菌/细菌感染的治疗或者预防呈现出结合效应的剂量进行使用;

[0217] (g) 上述(f)中所述的结合物,其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂,纽莫康定(pneumocandin)或者棘球康定(echinocandin)衍生物,蛋白质延长因子抑制剂,几丁质抑制剂,甘露聚糖抑制剂,杀菌/渗透诱导(BPI)蛋白质产物,或者是免疫调节剂;

[0218] (h) 上述(g)中所述的结合物,其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑(itraconazole),酮康唑(ketoconazole),咪康唑(miconazole),氟康唑(fluconazole),伏立康唑(voriconazole),泊沙康唑(posaconazole),两性霉素B(amphotericin B),氟胞嘧啶(flucytosine),阿尼芬净(anidulafungin),米卡芬净(micafungin),或者卡泊芬净(caspofungin);

[0219] (i) 一种为有此需要的宿主抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的方法,所述的方法包括向所述的宿主给药有效剂量的结构式(I)所示的化合物;

[0220] (j) 一种为有此需要的宿主治疗或者预防真菌性感染的方法,所述的方法包括向所述的宿主给药有效剂量的结构式(I)所示的化合物;

[0221] (k) 上述(j)中所述的方法,其中所述的结构式(I)所示的化合物依次或者同时与第二种治疗制剂进行结合给药,其中所述的第二种治疗制剂能够有效的作用于真菌/细菌感染;

[0222] (l) 上述(k)中所述的方法,其中所述的第二种治疗制剂是唑类、多烯、嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂,纽莫康定(pneumocandin)或者棘球康定(echinocandin)衍生物,蛋白质延长因子抑制剂,几丁质抑制剂,甘露聚糖抑制剂,杀菌/渗透诱导(BPI)蛋白质产物,或者是免疫调节剂;

[0223] (m) 上述(l)中所述的方法,其中所述的第二种治疗制剂是伊曲康唑(itraconazole),酮康唑(ketoconazole),咪康唑(miconazole),氟康唑(fluconazole),伏立康唑(voriconazole),泊沙康唑(posaconazole),两性霉素B(amphotericin B),氟胞嘧啶(flucytosine),阿尼芬净(anidulafungin),米卡芬净(micafungin),或者卡泊芬净(caspofungin);

[0224] (n) 一种为有此需要的宿主抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的方法,所述的方法包括向所述的宿主给药(b)、(c)、(d)、或者(e)所述的药物组合物,或者向所述的宿主给药(f)、(g)或者(h)所述的结合物;以及

[0225] (o) 一种为有此需要的宿主治疗或者预防真菌性感染的方法,所述的方法包括向所述的宿主给药(b)、(c)、(d)、或者(e)所述的药物组合物,或者向所述的宿主给药(f)、(g)或者(h)所述的结合物。

[0226] 本发明同样包括本发明所述的化合物(i) (a) 在为有此需要的宿主抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶中的用途,或者(b) 在治疗或者预防真菌性感染中的用途;(ii) (a) 作为药剂在为有此需要的宿主抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶中的用途,或者(b) 作为药剂在治疗

或者预防真菌性感染中的用途;或者 (iii) (a) 在制备用于为有此需要的宿主抑制 (1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的药剂中的用途;或者 (b) 在制备用于治疗或者预防真菌性感染的药剂中的用途。在这些用途中,本发明中所述的化合物可以任选的与一种或者多种治疗制剂依次或者同时进行结合给药,其中所述的一种或者多种治疗制剂能够有效的作用于真菌和/或细菌感染。

[0227] 在上述提供的所述化合物的实施方案中,可以理解的是,每一种实施方案可以与一种或者一种以上其他实施方案进行一定程度上的结合,使得这样的结合提供稳定的化合物并且与所述实施方案中的描述相一致。可以进一步理解的是,上文中所提供的从 (a) 至 (o) 的所述组合物以及方法的实施方案被理解为包括所述化合物的全部实施方案,包括那些由所述化合物的实施方案的结合而形成的这样的实施方案。

[0228] 除此之外,可以理解的是,在上文中所列出的所述化合物的实施方案的描述中,只有当所述的取代基能够提供与所述的定义相一致的稳定化合物时,这样的取代才是被包括在内的。

[0229] 本发明中其他的实施方案包括在上文 (a) - (o) 中所列出的所述药物组合物,药物的结合物以及方法,以及在前述段落中列出的用途,其中在那里所使用的本发明所述的化合物指的是在上文中所描述的实施方案之一中的化合物或者是所述化合物的某些方面。在所有这些实施方案、方面以及将在下文中描述的那些实施方案中,在适宜时,所述的化合物可以任选的以药学上可接受的盐或者水合物的形式进行使用。

[0230] 所述的化合物(包括药学上可接受的盐和/或水合物的形式)具有作用于酵母以及真菌的抗微生物(例如,抗真菌)活性,其中所述的酵母以及真菌包括选自下列中的一种或者一种以上:支顶孢属(*Acremonium*),犁头霉属(*Absidia*) (例如,伞枝犁头霉(*Absidia corymbifera*)),交联孢霉属(*Alternaria*),曲霉属(*Aspergillus*) (例如,棒曲霉(*Aspergillus clavatus*),黄曲霉(*Aspergillus flavus*),烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*),构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*),黑曲霉(*Aspergillus niger*),土曲霉(*Aspergillus terreus*),以及杂色曲霉(*Aspergillus versicolor*)),平脐囊胞属(*Bipolaris*),芽生菌属(*Blastomyces*) (例如,皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)),芽裂菌属(*Blastoschizomyces*) (例如,头状芽裂菌(*Blastoschizomyces capitatus*)),念珠菌属(*Candida*) (例如,白色念珠菌(*Candida albicans*),光滑念珠菌(*Candida glabrata*) (光滑球拟酵母 *Torulopsis glabrata*),季也蒙念珠菌(*Candida guilliermondii*),乳酒念珠菌(*Candida kefyr*),克柔念珠菌(*Candida krusei*),葡萄牙假丝酵母(*Candida lusitanae*),近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*),伪热带念珠菌(*Candida pseudotropicalis*),类星形念珠菌(*Candida stellatoidea*),热带念珠菌(*Candida tropicalis*),产朊假丝酵母(*Candida utilis*),解脂假丝酵母(*Candida lipolytica*),无名假丝酵母(*Candida famata*)以及皱褶假丝酵母(*Candida rugosa*),枝孢属(*Cladosporium*) (例如,卡氏枝孢属(*Cladosporium carrionii*)以及毛样枝孢属(*Cladosporium trichoides*)),球孢子菌属(*Coccidioides*) (例如,粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)),隐球菌属(*Cryptococcus*) (例如,新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)),弯孢菌属(*Curvularia*),小克银汉霉(*Cunninghamella*) (例如,刺孢小克银汉霉(*Cunninghamella elegans*)),皮霉藓菌(*Dermatophyte*),外瓶霉(*Exophiala*) (例如,

皮炎外瓶霉 (*Exophiala dermatitidis*) 以及棘状外瓶霉 (*Exophiala spinifera*)), 表皮藓菌 (*Epidermophyton*) (例如, 絮状表皮藓菌 (*Epidermophyton floccosum*)), 着色霉 (*Fonsecaea*) (例如, 皮氏着色霉 (*Fonsecaea pedrosoi*)), 镰刀菌属 (*Fusarium*) (例如, 腐皮镰刀菌 (*Fusarium solani*)), 地霉属 (*Geotrichum*) (例如, 白地霉 (*Geotrichum candidum*) 以及棒地霉 (*Geotrichum clavatum*)), 组织胞浆菌属 (*Histoplasma*) (例如, 荚膜组织胞浆菌荚膜亚种 (*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*)), 马拉色菌 (*Malassezia*) (例如, 糠秕马拉色菌 (*Malassezia furfur*)), 孢子菌属 (*Microsporum*) (例如, 犬小孢子菌 (*Microsporum canis*) 以及石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*)), 毛霉属 (*Mucor*), 副球孢子菌属 (*Paracoccidioides*) (例如, 巴西副球孢子菌属 (*Paracoccidioides brasiliensis*)), 青霉菌 (*Penicillium*) (例如, 马尼尔菲青霉菌 (*Penicillium marneffei*)), 瓶霉属 (*Phialophora*), 卵圆皮屑芽胞菌 (*Pityrosporum ovale*), 肺孢子菌 (*Pneumocystis*) (例如, 卡氏肺孢子菌 (*Pneumocystis carinii*)), 假埃希氏菌属 (*Pseudallescheria*) (例如, 波氏假埃希氏菌 (*Pseudallescheria carinii*)), 根霉菌属 (*Rhizopus*) (例如, 小孢根霉跟足状亚种 (*Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*) 以及米根霉 (*Rhizopus oryzae*)), 酵母菌属 (*Saccharomyces*) (例如, 酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)), 赛多孢子菌属 (*Scedosporium*) (例如, 尖端赛多孢子菌 (*Scedosporium apiospermum*)), 帚霉属 (*Scopulariopsis*), 簇孢霉属 (*Sporothrix*) (例如, 申克簇孢霉菌 (*Sporothrix schenckii*)), 木霉菌属 (*Trichoderma*), 毛藓菌属 (*Trichophyton*) (例如, 须藓毛藓菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 以及红色毛藓菌 (*Trichophyton rubrum*)), 以及丝孢酵母 (*Trichosporon*) (例如, 阿氏丝孢酵母 (*Trichosporon asahii*), 白吉利丝孢酵母 (*Trichosporon beigeli*) 以及皮状丝孢酵母 (*Trichosporon cutaneum*)). 本发明所述的化合物不仅能够有效的作用于引发系统性人类致病性真菌性感染的生物体, 还能够有效的作用于引发浅表性真菌感染的生物体, 其中所述的生物体是例如木霉菌种类 (*Trichoderma* sp.) 以及其他的念珠菌种类 (*Candida* spp.). 本发明中所述的化合物能够格外有效的作用于黄曲霉 (*Aspergillus flavus*), 烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*), 白色念珠菌 (*Candida albicans*), 近平滑念珠菌 (*Candida parapsilosis*), 新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*), 酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*), 以及须藓毛藓菌 (*Trichophyton mentagrophytes*).

[0231] 考虑到它们的抗真菌活性, 结构式 (I) 所示的化合物能够有效的用于对一种或多种各种浅表性真菌性感染、皮肤真菌性感染、皮下真菌性感染以及系统性真菌性感染的治疗和/或预防之中, 其中所述的真菌性感染发生在皮肤, 眼睛, 毛发, 指甲, 口腔黏膜, 胃肠道, 支气管, 肺脏, 心内膜, 大脑, 脑膜, 泌尿器官, 阴道部分, 口腔, 眼, 身体组织, 肾脏, 支气管, 心脏, 外耳道, 骨头, 鼻腔, 鼻窦, 脾脏, 肝脏, 皮下组织, 淋巴管, 胃肠, 关节, 肌肉, 肌腱, 肺脏间质性浆细胞, 血液, 等等之中。

[0232] 因此, 本发明中所述的化合物能够有效的预防以及治疗一种或多种各种不同的感染性疾病, 例如皮肤藓菌病 (例如, 毛藓菌病, 金钱藓或者藓感染), 脚藓, 甲沟炎, 花斑藓, 红藓, 擦疹, 真菌性尿疹, 念珠菌外阴炎, 念珠菌龟头炎, 外耳炎, 念珠菌病 (皮肤性以及皮肤黏膜性), 慢性黏膜性念珠菌病 (例如, 鹅口疮以及阴道念珠菌病), 隐球菌病, 地霉菌病, 丝孢酵母菌病, 曲霉菌病, 青霉菌病, 镰刀菌病, 接合菌病, 孢子丝菌病, 着色芽生菌病, 球孢子菌

病,组织胞浆菌病,酵母菌病,副球孢子菌病,假霉样真菌病,足菌肿,真菌性角膜炎,耳霉菌病,肺囊虫病,以及菌血症。本发明中所述的化合物同样可以被用来作为预防制剂,用以预防系统性真菌感染以及局部真菌感染。作为预防制剂的用途例如可以适宜作为选择性内脏净化方案的一个部分,用于预防免疫妥协患者(例如,获得性免疫缺乏综合症患者,接受了癌症治疗的患者或者移植的患者)发生感染。在一些疾病综合症或者医源性状态下,在抗生素治疗的过程中对真菌的过度生长进行阻止同样是所期望的。

[0233] 可以与本发明所述的化合物进行结合使用的唑类的例子包括,但不局限于,氟康唑(fluconazole),伏立康唑(voriconazole),伊曲康唑(itraconazole),酮康唑(ketoconazole),咪康唑(miconazole),拉夫康唑(ravuconazole),detoconazole,克霉唑(clotrimazole),以及泊沙康唑(posaconazole)。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的多烯的例子包括,但不局限于,两性霉素B(amphotericin B),制霉菌素(nystatin),它们的脂质体形式以及油脂形式例如两性霉素B油脂复合体注射液(ABELCET),两性霉素B脂质体注射液(AMBISOME),以及两性霉素B胶体分散液(AMPHOCIL)。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的嘌呤或者嘧啶核苷抑制剂的例子包括,但不局限于,氟胞嘧啶(flucytosine)或者多氧霉素(polyxins)例如尼可霉素(nikkomycins),特别是尼可霉素Z或者尼可霉素X。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的另外一类治疗制剂包括几丁质抑制剂。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的延长因子抑制剂的例子包括,但不局限于,粪壳菌素(sordarin)及其类似物。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的纽莫康定或者棘球康定的衍生物的例子包括,但不局限于,西洛芬净(cilofungin),阿尼芬净(anidulafungin),米卡芬净(micafungin),以及卡泊芬净(caspofungin)。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的甘露聚糖抑制剂的例子包括但不局限于predamycin。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的杀菌/渗透诱导(BPI)蛋白质产物的例子包括但不局限于XMP.97以及XMP.127。可以与本发明所述的化合物进行结合使用的免疫调节剂的例子包括,但不局限于,干扰素,(例如,白细胞介素-1,白细胞介素-2,白细胞介素-3以及白细胞介素-8),德芬金(defensins),他克莫司(tacrolimus)以及G-CSF(粒细胞-集落刺激因子)。

[0234] 在本发明中所使用到的所述术语“烷基”指的是具有特定范围内的碳原子数量的任何的直链的或者支链的烷基基团。因此,例如,“C₁₋₆烷基”(或者“C₁-C₆烷基”)指的是所有的己基烷基异构体以及戊基烷基异构体,以及正丁基,异丁基,仲丁基以及叔丁基,正丙基以及异丙基,乙基以及甲基。作为另外一个例子,“C₁₋₄烷基”指的是正丁基,异丁基,仲丁基以及叔丁基,正丙基以及异丙基,乙基以及甲基。

[0235] 所述的术语“环烷基”指的是具有特定范围内的碳原子数量的任何的烷烃环。因此,例如,“C₃₋₆环烷基”(或者“C₃-C₆环烷基”)指的是环丙基,环丁基,环戊基,以及环己基。

[0236] 这里使用的所述术语“环烷基-烷基”(或者相同的“烷基-环烷基”)是指一种系统,该系统包括如上定义的烷基部分还包括如上定义的环境基部分。与“环烷基-烷基”(或者相同的“烷基-环烷基”)相附着既可以通过环境基部分也可以通过烷基部分。“环烷基-烷基”系统的具体碳原子数指的是在烷基部分和环境基部分所含有的碳原子数目的总和。C₄-C₇环烷基-烷基的例子包括,但不局限于,甲基环丙基、二甲基环丙基、甲基环丁基、三甲基环丁基、乙基环戊基、甲基环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环丁基丙基、环戊基乙基和环己基甲基。

[0237] 这里使用的术语“烯基”是指直链的或者支链的无环不饱和碳氢化合物,具有的碳原子数目在特定的范围内并且包括至少一个双键。因此,例如,“C₂-C₃烯基”是指乙烯基、(1Z)-1-丙烯基、(1E)-1-丙烯基、2-丙烯基或者异丙烯基。

[0238] 所述的术语“卤素”(或者“卤化”)指的是氟,氯,溴以及碘(或者被称为氟原子,氯原子,溴原子,以及碘原子)。

[0239] 这里使用的术语“氧”是指=O,术语“亚氨基”是指=NR⁰,其中R⁰如之前的定义。

[0240] 在本发明中所使用到的所述术语“或者”在这里代表的是在适宜的情况下,可供选择的选项可以进行组合。

[0241] 除非明确的进行相反的说明,在本发明中所举出的范围值是被包括在内的。例如,将一个杂环描述为含有“1至4个杂原子”,指的是所述的环可以含有1个、2个、3个或者4个杂原子。同样可以被理解的是,在本发明中所举出的任何范围均包括在该范围之内的所有的子范围。因此,例如,将一个杂环描述为含有“1至4个杂原子”,是意在将下述内容作为其中的方面被包括在内:含有2至4个杂原子的杂环,含有3或者4个杂原子的杂环,含有1至3个杂原子的杂环,含有2或者3个杂原子的杂环,含有1或者2个杂原子的杂环,含有1个杂原子的杂环,含有2个杂原子的杂环,等等。

[0242] 在本发明中所定义的各种不同的环烷基以及杂环/杂芳基环以及环体系中的任何一个可以在任意的环原子(即,任意的碳原子或者任意的杂原子)处与所述化合物的其余部分进行附着,只要能够得到一个稳定的化合物即可。适当的5元杂芳香环或者6元杂芳香环包括,但不局限于,吡啶基,吡咯基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,三唑基,噻吩基,呋喃基,咪唑基,吡唑基,三唑基,四唑基,恶唑基,异恶唑基,恶二唑基,恶三唑基,噻唑基,异噻唑基,以及噻二唑基。适当的9元杂芳香环或者10元杂芳香环包括,但不局限于,喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑吡啶基、三唑吡啶基和咪唑嘧啶基。适当的4元到6元杂环基包括,但是不局限于,氮杂环丁烷基(azetidiny),哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,噻唑烷基,异噻唑烷基,恶唑烷基,异恶唑烷基,吡咯烷基,咪唑烷基,哌嗪基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡唑烷基,六氢嘧啶基,噻嗪烷基,噻二嗪基(thiadiazinanyl),四氢吡喃基,四氢硫代吡喃基和二氧杂环己基(dioxanyl)。

[0243] “稳定的”化合物是能够被制备并且被分离的化合物,并且在一段时间之内,所述化合物的结构以及性质能够保持本质上不改变,或者可以使所述化合物的结构以及性质保持本质上不改变,其中所述的这段时间足以使得为达到本发明中所描述的目的(例如,对宿主进行的治疗性给药或者预防性给药)。涉及到化合物,还包括该化合物稳定的复合物,例如稳定的水合物。

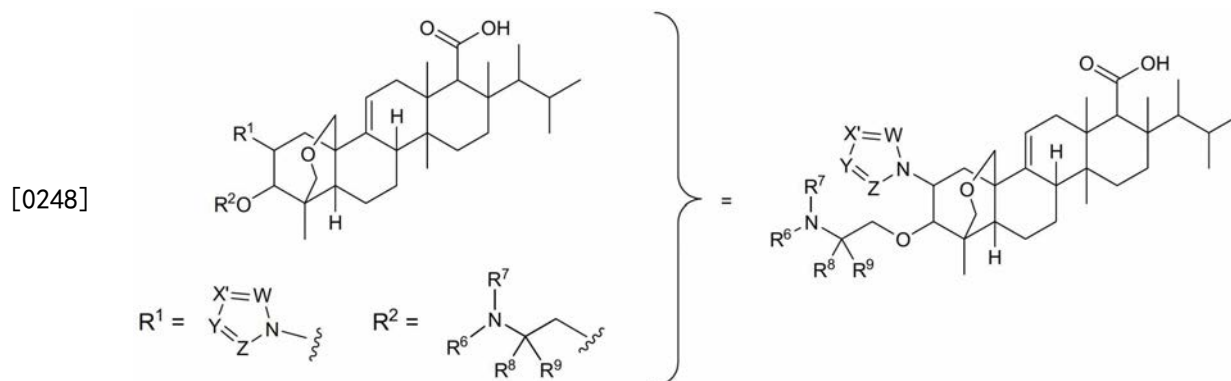
[0244] 由于对所述的取代基以及取代方式所进行的选择,本发明中所述的某些化合物可能具有对称中心并且可能以立体异构体混合物的形式存在,或者以单独的非对映异构体或者对映异构体的形式存在。除非另外指明,这些化合物的所有的异构体形式,无论是分离的还是混合的,均存在于本发明所述的范围之内。同样被包括在本发明所述的范围内的,是如上所述的本发明所述化合物的互变异构体形式。

[0245] 当某一种可选变量在某一种组成中或者在结构式(I)中或者在用于说明并且描述本发明所述化合物的任何其他结构式中不止一次的出现时,对于每一个可选变量的发生率的定义与对于其他各个可选变量的发生率的定义是无关的。同样的,取代基和/或可选变量

之间的结合是可以允许的,只要这样的结合能够产生稳定的化合物即可。

[0246] 所述的术语“被取代的”包括利用一个指定的取代基在一定程度上进行的单取代以及多取代,只要这样的单一取代以及多重取代(包括在同样的位点上进行的多个取代)在化学上是能够被允许的。除非明确的进行相反的说明,一个指定的取代基可以在一个环(例如,一个芳基,一个环烷基,一个异芳基,或者一个杂环烷基)的任意原子上进行取代,只要这样的取代在化学上是能够被允许的并且产生稳定的化合物即可。

[0247] 在这里,以波浪线作为结尾的键被用来表示取代基团或者部分结构的附着位点。通过一下例子来说明这种使用方法:



[0249] 本发明中所述的化合物同样可以有效的用于准备以及执行抗真菌化合物的筛选检测。例如,本发明所述的化合物可以被有效的用来分离突变体,这对于更加强有效的抗真菌化合物而言是一种优秀的筛选工具。

[0250] 在适宜的情况下,本发明中所述的全部化合物均可以以所述的“药学上可接受的盐”或者水合物的形式进行给药。但是,其他的盐也可以用于制备本发明所述化合物或者他们药学上可接受的盐。例如,当本发明化合物包括碱性胺基基团时,他们可以作为三氟乙酸盐被方便的分离(例如,进行高效液相色谱纯化作用)。所述三氟乙酸盐向其他盐的转化,包括向药学上可接受的盐的转化可以通过本领域已知的多种标准方法完成。例如,可以使用适当的离子交换树脂来产生需要的盐。作为选择,三氟乙酸盐向母体自由胺基的转化可以通过本领域内已知的标准方法来完成(例如,使用适当的无机碱,例如 NaHCO_3 ,进行中和作用)。通过将所述游离碱与适当的有机酸或者无机酸发生反应,其他所需要的胺盐可以以常规方式被制备。代表性的药学上可接受的季铵盐包括如下所述:盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、碳酸盐、醋酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、硬脂酸盐、延胡索酸盐、苯甲酰氨基乙酸盐、顺丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、葡庚糖酸盐、谷氨酸盐、glucuronate、丙酸盐、安息香酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、油酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐、苯磺酸盐、辛酸盐、羟乙磺酸盐、龙胆酸盐、丙二酸盐、萘磺酸盐、乙二磺酸盐、双羟萘酸盐、萘甲酸盐、萘二磺酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、草酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、十一碳烯酸盐、和右旋樟脑磺酸盐。许多本发明化合物具有酸性的羧酸部分,在这种情况下,适当的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐、例如,钠盐或者钾盐;碱土金属盐,例如,钙盐或者镁盐;和与适当的有机配合基形成的盐,例如,季铵盐。

[0251] 在本发明的范围内,本发明还包括本发明所述化合物的前体药物。通常,这种前体药物是本发明化合物的功能性衍生物,这种功能性衍生物可以在人体内较为容易的转变所需要的化合物。因此,在本发明所述的治疗方法中,术语“给药”应该包括使用这里具体公

开的化合物治疗这里描述的各种各样的病况,或者使用这里没有具体公开的但在对病人给药后能够在病人体内转化为指定化合物的化合物来治疗这里描述的各种各样的病况。用于筛选并制备适当的前体药物衍生物的常用过程公开在,例如,“药物设计”,H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985中,该现有技术通过引证在此全部并入本文。这些化合物的代谢产物包括由于向生物环境中引入本发明化合物而产生的活性种类。

[0252] 当用于对本发明所述的化合物进行说明时,所述的术语“给药”以及上述术语的改变形式(例如,“给药”化合物)指的是向所述的需要接受治疗的宿主提供所述的化合物或者所述化合物的前体药物。当本发明所述的化合物或者是所述化合物的前体药物是与一种或者多种其他的活性制剂(例如,能够有效的治疗真菌/细菌感染的其他抗真菌/抗细菌制剂)一同进行提供时,“给药”以及上述术语的改变形式均被理解为包括所述化合物或其前体药物与其他制剂的同时提供以及依次提供。

[0253] 在本发明中所使用到的所述术语“组合物”意在涵盖一种包括所述的指定组分的产品,以及直接的或者间接的混合所述的指定组分而获得的任何产品。

[0254] “药学上可接受的”指的是所述的药物组合物中的所述组分之间必须是能够相容的并且并且对其接受者没有有害性。

[0255] 在本发明中所使用到的所述术语“宿主”(或者在本发明中被称为“患者”)指的是动物,优选的为哺乳动物,最优选为人类,是进行所述的治疗、观察或者试验的客体。

[0256] 在本发明中所使用到的所述术语“有效剂量”指的是活性化合物或者药物制剂的剂量,其中所述的剂量能够在组织、系统、动物或者人类中引发研究者、兽医、内科医生或者其他治疗者所寻找的生物学应答或者医学应答。在一种实施方案中,所述的有效剂量是“治疗有效剂量”,用于对接受治疗的所述疾病或者病症的症状进行缓解。在另外一种实施方案中,所述的有效剂量是“预防有效剂量”,用于对接受预防的所述疾病或者病症的症状进行预防,或者用于降低所述发病率的可能性。所述的术语在本发明中同样包括足以抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶并且从而引发所寻找的应答的所述活性化合物的剂量(即,“抑制有效剂量”)。当所述的活性化合物(即,活性组分)以所述盐的形式进行给药时,所说的活性组分的剂量指的是所述化合物的游离酸形式或者游离碱形式。

[0257] 为了达到抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶的目的或者为了达到预防或者治疗真菌感染的目的,可以通过任何的方式对本发明所述的化合物进行给药,从而将所述的活性制剂与所述制剂的作用位点进行接触,其中所述的化合物任选的以其盐或者水合物的形式存在。可以通过任意的常规方式以单独的治疗制剂的形式或者以治疗制剂的结合的形式对它们进行给药,其中所述的这些常规方式可以被用在药物的联合使用中。它们可以进行单独的给药,但是通常是与药学载体一同进行给药的,其中所述的药学载体是依据所选择的给药路径以及标准药学实践来选取的。本发明中所述的化合物可以,例如,通过口服进行给药,肠胃外给药(包括皮下注射给药,静脉内给药,肌肉内给药,胸骨内注射给药或者融合技术给药),通过吸入方式进行给药(例如,鼻内或者口腔内吸入式喷雾,通过计量剂量式吸入剂方式供给的气雾剂,以及干粉吸入剂),通过喷雾器进行给药,眼部给药,局部给药,透皮给药,或者直肠内给药,以单一剂量的药物组合物的形式进行给药,其中所述的药物组合物中含有有效剂量的所述化合物以及常规的非毒性药物可接受性载体,佐剂以及溶媒。可以根据本领域已知的技术制备适合进行口服给药的液体制剂(例如,悬浮液,糖浆,酏剂以及

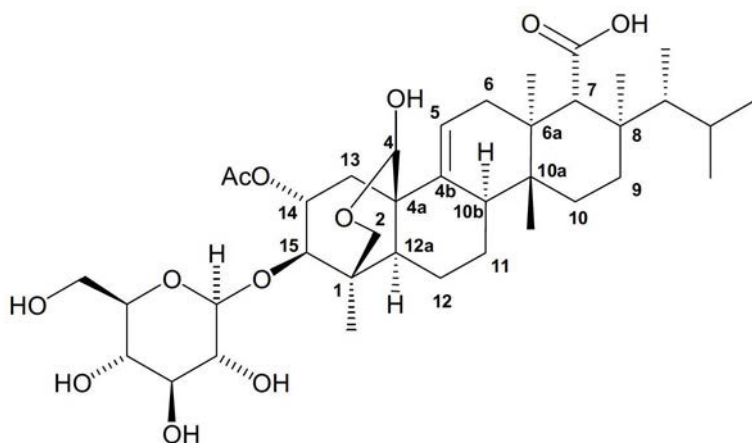
类似的液体制剂),并且可以使用任何下述的常规介质,例如水,乙二醇,油,酒精以及类似的介质。可以根据本领域已知的技术制备适合进行口服给药的固体制剂(例如,粉末,丸剂,胶囊以及片剂),并且可以使用这样的固体赋形剂,例如淀粉,糖,高岭土,润滑剂,粘合剂,崩解剂以及类似的固体赋形剂。可以根据本领域已知的技术制备母体组合物并且通常使用无菌水作为载体并且任选的使用其他的组分,例如溶解助剂。可以根据本领域已知的方法制备注射溶液,其中所述的载体包括盐溶液,葡萄糖溶液或者含有盐与葡萄糖的混合物的溶液。对于适合用来制备本发明所述的药物组合物的方法以及对于适合于所述的组合物之中的组分的进一步的描述在Remington's Pharmaceutical Sciences《雷明顿药物科学》第20版中有所提供,该书由A.R.Gennaro编辑,Mack出版公司出版,2000年。

[0258] 本发明中所述的化合物可以以一定的剂量范围以单一的剂量形式或者以分开的剂量形式进行,例如,口服给药或者静脉内给药,所述的剂量范围为每天0.001至1000毫克/千克哺乳动物(例如,人类)体重。所述剂量范围的一个例子是每天0.01至500毫克/千克体重,以单一的剂量形式或者以分开的剂量形式进行口服给药或者静脉内给药。所述剂量范围的另一个例子是每天0.1至100毫克/千克体重,以单一的剂量形式或者以分开的剂量形式进行口服给药或者静脉内给药。在进行口服给药时,可以以片剂或者胶囊剂的形式提供所述的组合物,在所述的片剂或者胶囊剂中含有1.0至500毫克所述的活性组分,特别是含有1,5,10,15,20,25,50,75,100,150,200,250,300,400,以及500毫克所述的活性组分,用于对给接受治疗的患者所给药的剂量依据症状进行调整。对于任意特定的患者而言,具体的剂量水平以及剂量频次可能存在变化并且将取决于各种不同的因素,所述的因素包括所使用的具体化合物的活性,所述化合物的代谢稳定性以及作用时间的长短,所述的年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,给药的方式以及时间,排泄速率,药物的结合,所述的特定病症的严重程度,以及接受治疗的所述宿主的情况。

[0259] 本发明同样包括制备结构式(I)所示的化合物的方法。本发明中所述的化合物可以依照下述的反应方案以及实施例,或者是所述的反应方案以及实施例的修改方式,通过起始原料安麻吩金(enfumafungin)来进行制备。安麻吩金(enfumafungin)是天然产物,是由植物内生菌(Hormonema sp.)的真菌菌株(依照布达佩斯条约(Budapest Treaty),其被保藏于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)并且具有ATCC 74360的保藏编号)制备而成的,上述的真菌菌株是从未经识别的灌木丛的存活树叶中分离得到的,所述的灌木丛来自于西班牙马德里省Navalquejigo,正如美国专利第5,756,472中所描述的,上述文献中的内容作为一个整体在此通过引证全部并入本申请。

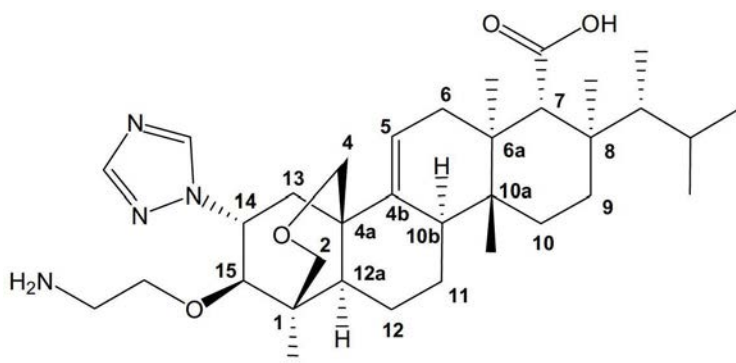
[0260] 下面两个结构显示了本发明化合物使用的分类名称和编号规定。

[0261]



[0262] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(乙酰氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-4-羟基-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸(通用名称:安麻吩金(enfumafungin)).

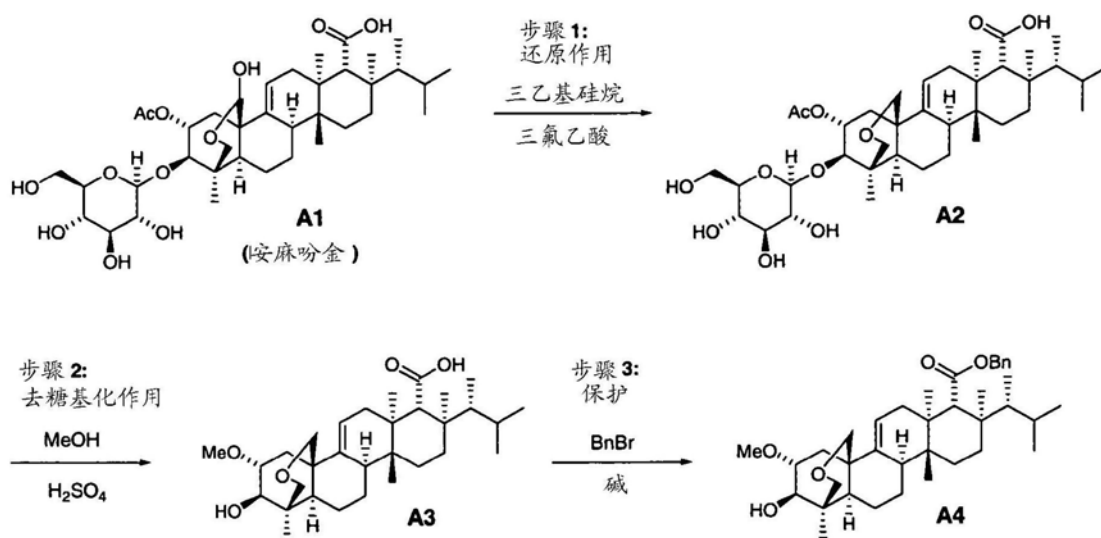
[0263]



[0264] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-(氨基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-(2H-四唑-2-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[0265] 方案A

[0266]

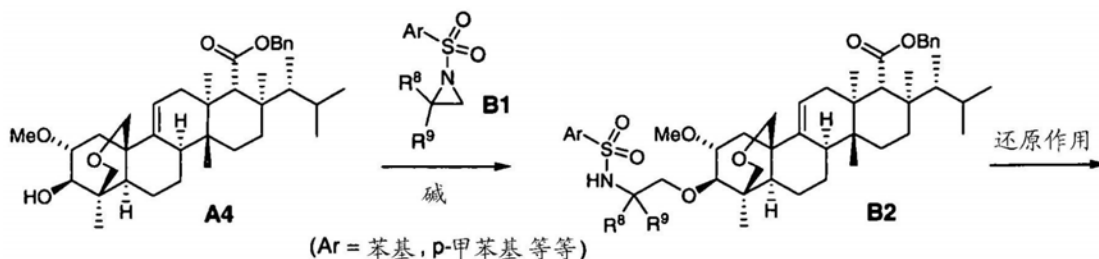


[0267] 方案A说明了对天然产物安麻吩金(enfumafungin)进行去糖基化作用的方法和其他的制备该分子用于进一步加工的修饰方法。在第一步骤中,通过用适当的还原剂,例如三

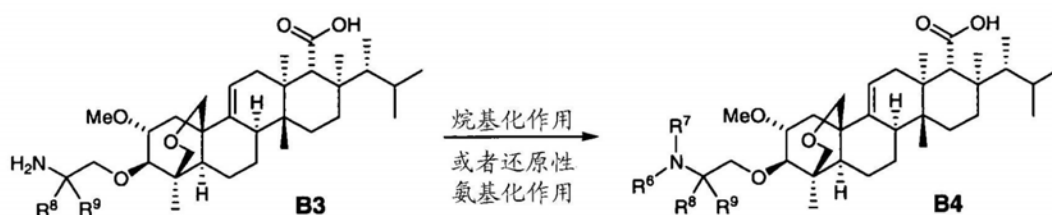
乙基硅烷,在酸性条件下(例如,三氟乙酸)进行处理,来减少安麻吩金(enfumafungin)中的乳醇基团,从而产生化合物A2。通过在甲醇中,在有强酸存在的条件下,例如,有硫酸存在的条件下加热A2可以完成葡萄糖基团的除去。在这些条件下,C14位的乙酰氧基基团也被甲氧基所取代,从而产生甲醚化合物A3。其他的用于对A2及其相关化合物进行去糖基化作用的方法也是已知的(国际专利公开号W0 2007/127012;和Shafiee et al.,J.Molecular Catalysis B:Enzymatic,2001(16),pp.27-32(Shafiee等人于2001年在“分子催化杂志B:酶催化”第16期第27-32页发表的文献))。其次,选择性的保护A3的羧酸基团可以在适当的碱参与的情况下,例如,在碳酸氢钠或者碳酸钾参与的情况下,通过用溴化苄进行处理来完成,从而产生A4。本领域内已知的其他适当的保护基团也可以被使用。

[0268] 方案B到方案E显示了在C15氢氧基基团上引入R²取代基的方法。国际专利公开号W0 2007/127012中描述了其他的方法。在这些方案中,变量R⁶、R⁷、R⁸和R⁹如之前的定义,或者是其前体基团。其他的变量如其在每个方案中的定义。

[0269] 方案B

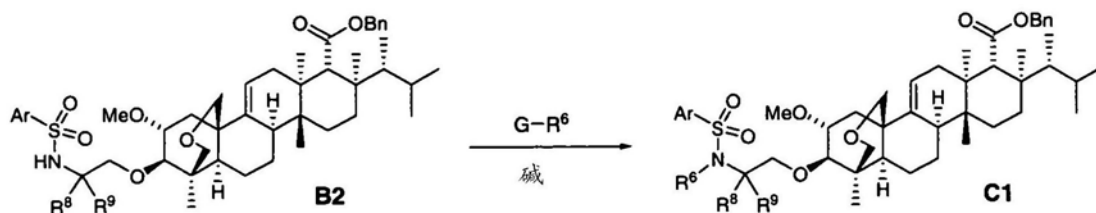


[0270]

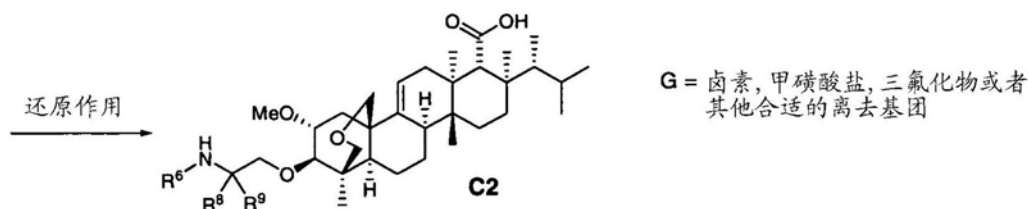


[0271] 如方案B所示,A4与N-磺酰氮丙啶(B1)在有适当的碱存在的条件下,例如在氢化钾、氢化钠或者叔戊醇钾存在的条件下,并且任选地在适当的阳离子复合剂,例如18-冠-6或者15-冠-5存在的条件下进行反应,生成中间体B2。通过本发明所属领域公知的方法制备氮丙啶B1(参见,例如,Acc.Chem.Res.2006,39,194-206;Tetrahedron 2004,60,2701-2743;J.Am.Chem.Soc.1998,120,6844;Org.Lett.1999,5,783-786;Chem.Soc.Rev.2002,31,247;Synthesis 2000,1347;ARKIVOC 2007,4,304-311;Tetrahedron:Asymmetry 1997,8,1693;Chem.Commun.2006,1833-1835),以及如下面的举例。通过用钠或者锂在液氨中使用适当的共溶剂,例如,二甲氧基乙烷或者四氢呋喃,进行溶解金属还原作用来完成B2中N-磺酰基团的除去。当羧酸作为苯甲基酯被保护时,这一步骤通常也能方便的对羧酸进行去保护作用,生成中间体B3。本领域普通技术人员可以理解,还可以使用其他的保护基团策略。B3上氨基基团进一步的取代作用可以通过本领域内已知的标准方法原位进行,从而产生化合物B4,其中本领域内已知的标准方法例如,烷基化作用或者还原氨基化作用。

[0272] 方案C

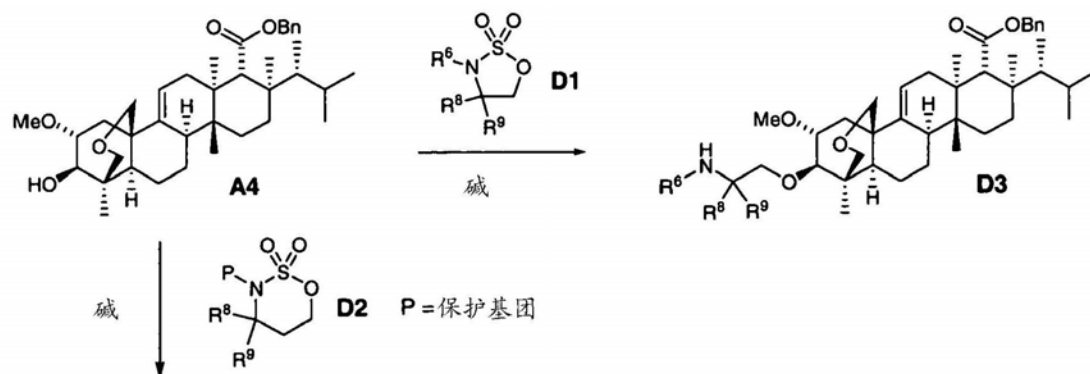


[0273]

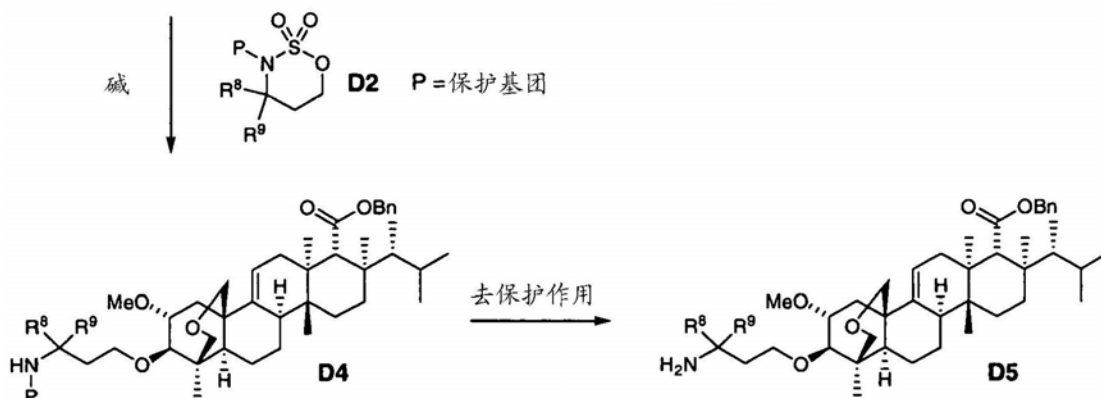


[0274] 方案C解释了取代氨基基团的替代方法,通过使用合适的烷基化剂,例如甲基碘、乙基碘或者烯丙基溴,在适当的碱,例如氢化钠存在的情况下对N-磺酰基中间体B2进行烷基化作用,从而产生C1。如之前对B2的描述那样溶解金属还原物,然后产生C2。方案C的合成方法对于在氨基乙醚氮原子上引入单一取代作用尤其有用。在方案C中介绍了R⁶基团的引入,但是本发明所属领域普通技术人员应该理解所述合成对于引入R⁷基团同样有效。

[0275] 方案D:



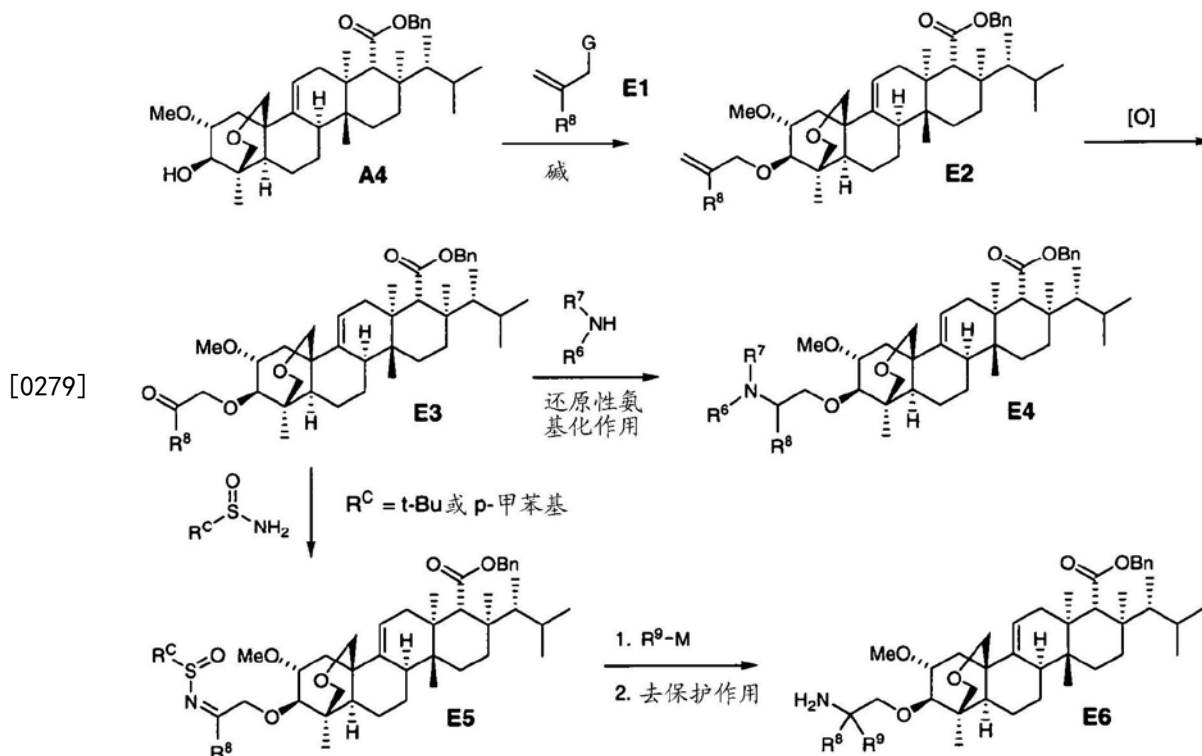
[0276]



[0277] 方案D描述了其他用于引入R²基团的方法。将A4与5元环磺酰胺试剂D1发生反应,生产中间体D3。该反应在类似于方案B中用于耦合氮丙啶B1所描述的条件下进行。进行酸性水溶液检查从而裂解最初的N-磺酸盐产物,产生胺D3。相似的,A4与6元环磺酰胺试剂D2发生反应产生D4,之后,除去胺保护基团,得到氨基丙基醚中间体D5。对于D2和D4来讲,适当的保护基团包括t-丁氧基羰基(Boc)和苯甲基氧基羰基(Cbz)。使用本领域内已知的方法制备环磺酰胺试剂D1和D2(例如,Tetrahedron 2003,59,2581-2616;J.Org.Chem.2004,69,3610-3619;Angew.Chem.Int.Ed.2005,44,3518-3520),以及如下面的进一步例证。尽管在方案D中解释了在氨基乙醚的氮原子上发生R⁶取代作用的D3的合成方法,本发明所属领域普通技术人员应当理解,通过使用适当取代的D1化合物,所述合成方法对于向D3氨基乙醚

的氮原子上发生 R^7 基团取代作用同样有效。

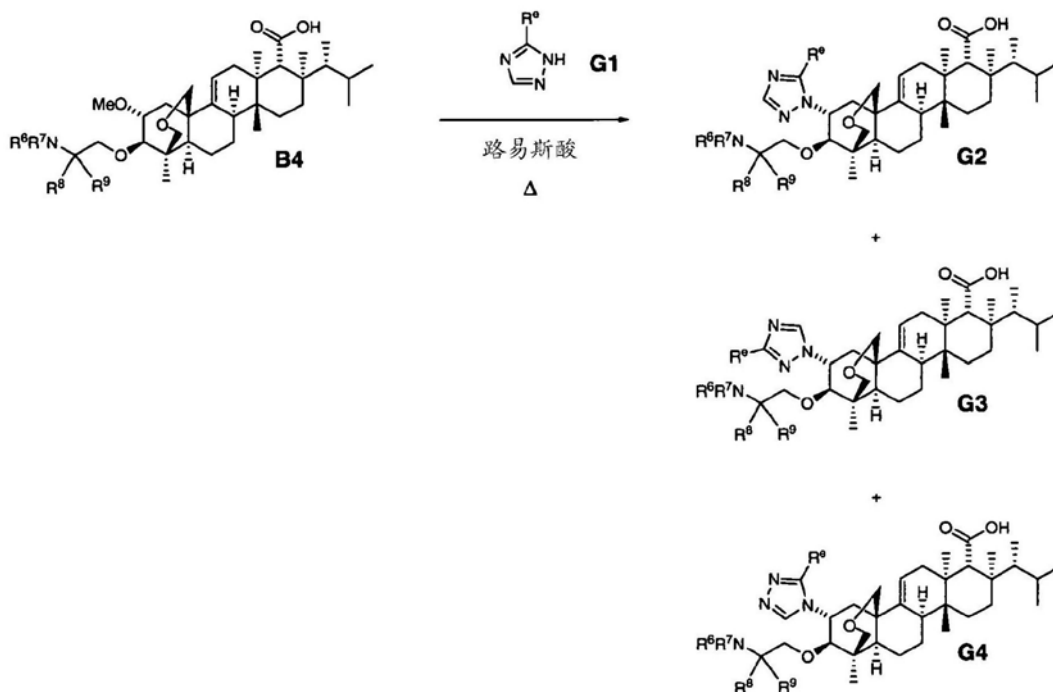
[0278] 方案E



[0280] 方案E介绍了用于在C15氢氧基基团上引入 R^2 取代作用的其他方法。使用烯丙基的卤化物或者其他的适当活化的烯丙基类物质 (E1) 对A4进行烷基化作用,产生烯丙基醚E2。用于该反应的适当的碱式氢化钠或者氢化钾等等。在标准条件下 (例如 $0sO_4/NaIO_4$) 烯基基团的氧化裂解产生相应的酮 (或者醛) E3。通过标准方法进行E3的还原氨基化作用 (例如, R^6R^7NH 、 $NaBH_3CN$ 、 $AcOH$ 、 $MeOH$ 、 THF) ,然后产生所述氨基醚E4。作为选择,通过与烷基或者芳基亚硫酰基酰胺在有脱水剂,例如,硫酸铜或者乙醇钛存在的情况下发生反应,E3可以被转变为亚硫酰基亚胺E5。将E5与烷基锂试剂 (例如, R^9Li/Me_3Al)、烷基格利雅试剂 (例如, R^9MgBr) 或者 (对于 $R^9=H$ 的情况) 金属氢化物还原剂 (例如, 三乙基硼氢化锂) 发生反应,随后用酸进行处理 (例如, $HCl/MeOH$) 从而裂解所述N-亚硫酰基基团,产生E6。在本合成方案的一个有效的变体中,使用光学纯的烷基-或者芳基亚硫酰基酰胺试剂进行这一顺序,能够控制所述取代作用的立体化学接近R6的胺 (参见,例如, *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 984-995)。在该方案的另一个有效的变体中,方案E中表示的 R^8 和 R^9 的作用可以是相反的。在方案E的另一个有效的变体中,本发明所属领域普通技术人员应该理解,在中间体E3阶段,通过使用常规情况和试剂 (例如, R^5I 、 $LiN(i-Pr)_2$) 在接近羰基的位置进行烷基化作用可以引入 R^5 取代基。

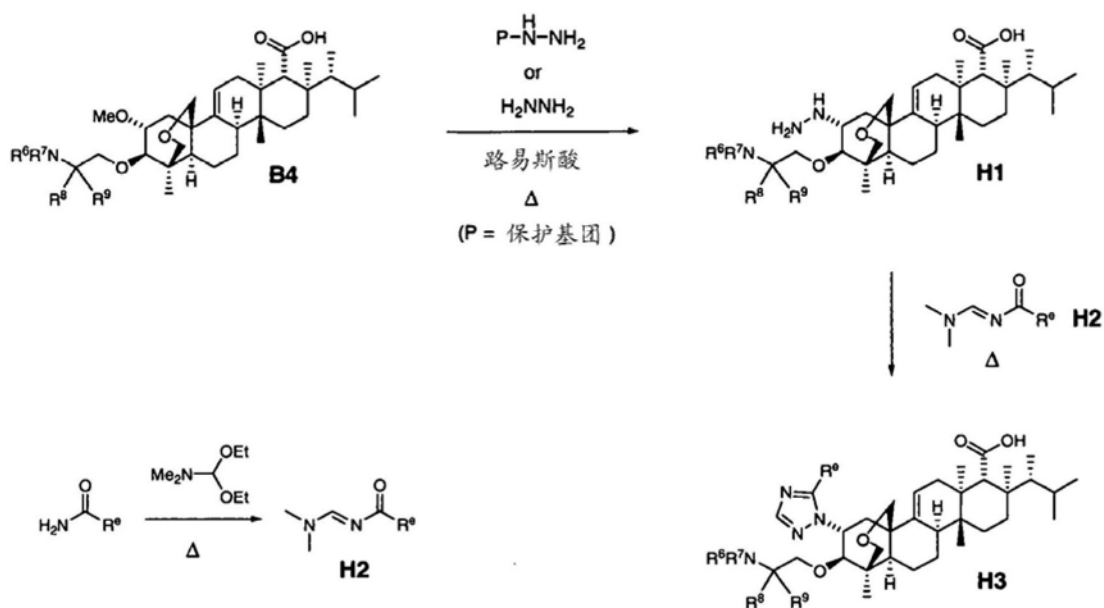
[0281] 方案G-N说明了用于 R^1 杂环基团的方法。在这些方案中,以中间化合物B4作为起始例证了多种不同的方法,但是应当理解,相同的方法对以其他中间化合物作为起始也同样起作用,这里所述的其他中间化合物包括,但不局限于, B3、C2、D3、D5、E4和E6。另外,国际专利公开号W02007/127012中描述的许多中间化合物和最终化合物也可以作为起始材料用于方案G-N中描述的引入 R^1 杂环基团中。在这些方案中,变量 R^e 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如之前的定义或者是其前体基团。

[0282] 方案G



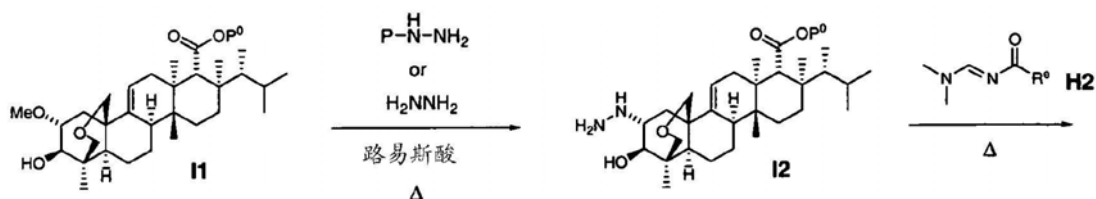
[0284] 方案G介绍了在C14位点1,2,4-三唑杂环的引入。通过路易斯酸试剂促进B4和三唑衍生物G1之间的置换反应。适当的路易斯酸试剂包括三氟化硼二乙基醚合物、三氟甲烷磺酸铜、三氟甲烷磺酸锌等等。所述反应在非配位性质子惰性溶剂中进行,所述质子惰性溶剂例如1,2-二氯乙烷,反应温度在大约20℃到大约100℃之间。通常在发生该置换反应时,C14的构象能够被保持,或者是由于最接近的桥联醚氧的参与。当三唑起始材料被不对称的取代(即, R^e 不是氢)时,在该置换反应中能够形成三种同质异构产物G2、G3和G4。当两种或者三种异构体形成时,通常可以并需要进行色谱分离或者其他方式的分离。根据取代基 R^e 的不同,这些异构体的比例是变化的。根据需要的 R^e 取代基,所述起始三唑衍生物G1通常可以方便从商业来源获得或者通过文献记载的方法制备。在方案G显示的实施例中,使用了单取代的三唑。以相似的方式还可以引入双取代的三唑杂环。

[0285] 方案H



[0287] 方案H解释了用于装配取代的1,2,4-三唑基团的作为替换的方法。通过路易斯酸试剂促进中间化合物B4和无水联胺之间的反应,其中路易斯酸试剂例如三氟化硼二乙基醚合物,从而产生联胺中间化合物H1。所述反应在非配位性质子惰性溶剂中进行,所述质子惰性溶剂例如1,2-二氯乙烷,反应温度在大约20℃到大约100℃之间。作为选择,在这一反应中可以使用被保护的联胺,例如,苯甲基胍基甲酸盐(P=苯甲基氧基羰基)或者t-丁基胍基甲酸盐(P=t-丁氧基羰基)。在这些保护基团中,在发生置换反应的条件下发生去保护作用,直接产生H1且不要求进行单独的去保护步骤。还可以使用其他需要进行单独的去保护步骤的适当的保护基团(例如,苯二甲酰亚氨基)。在温度为大约20℃到大约120℃的条件下,在乙酸或者另一种适当的溶剂中,通过加热使酰基脒衍生物H2和H1进行环化缩合反应,产生三唑产物H3。这种三唑合成方法是本领域内已知的(例如,J.Org.Chem.1979,44,4160-4164;Science of Synthesis,2004,13,603-639)。通过这种方法可以产生单一的三唑同质异构体H3。尽管这一合成方法不适用于所有要求的R^e基团,但是他对R^e是芳基、杂芳基、杂环基和某些烷基集团的化合物尤其有用。按照方案H所示的方法,通过用二甲基甲酰胺二乙基缩醛或者等效试剂在大约20℃到大约120℃的条件下处理必须的一元酰胺化合物可以方便的合成酰基脒化合物H2(cf..J.Org.Chem.1979,44,4160-4164;J.Am.Chem.Soc.2006,128,16406-16409)。

[0288] 方案I



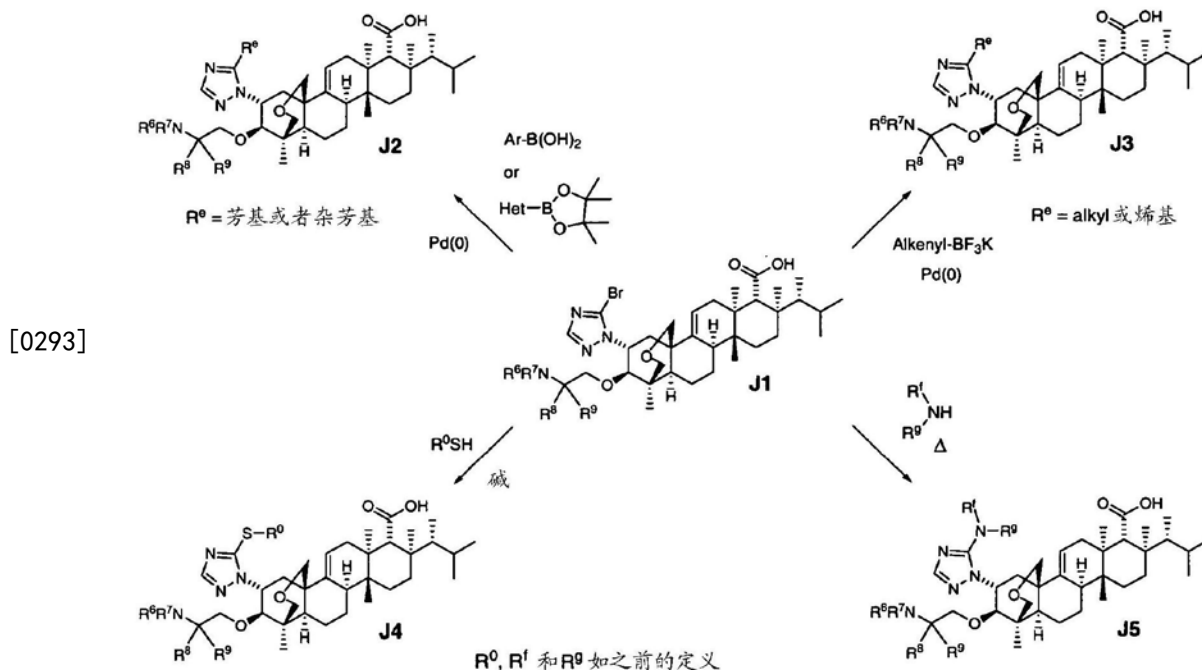
[0289]



[0290] 方案I描述了方案H所述合成方法的变体,这种方法在某些情况下有效。在这一情况下,在装配R²醚取代基之前引入R¹杂环基团。该合成方式的起始点是中间化合物I1,I1可以根据方案A所述方法合成。在方案I中,步骤1和步骤2类似于方案H中的步骤1和步骤2。因此,通过路易斯酸,例如三氟化硼二乙基醚合物,促进I1与联胺或者联胺保护形式的反应,能够生成联胺基中间化合物I2。如之前的描述,在具有某些联胺保护基团(例如,苯二甲酰亚氨基)时,在本合成方案的这一阶段,可能要求去保护步骤。方案H步骤2中描述的I2与酰基脒衍生物H2的反应能够产生三唑中间化合物I3。根据方案B、C、D和E中描述的方法进一步加工I3,获得终产物,例如I4。在方案I中,羧酸基团的保护作用是必须的。该保护步骤可以再I1或者I3阶段方便的进行。许多本领域内已知的羧基保护基团都是适当的,包括,苯甲基、4-甲氧苯甲基、烯丙基等等。取决于合成的具体细节,可能需要进行最终的去保护步骤来产生化合物I4。

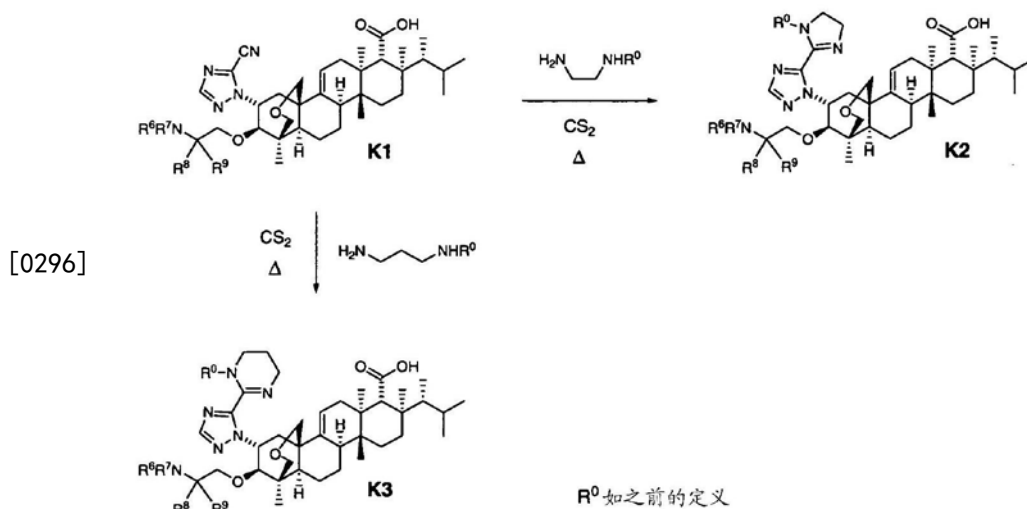
[0291] 一旦被引入C14位点,通过进一步的加工R¹杂环基团可以制备本发明的其他化合物。合成方法的实施例如方案J和K所示。

[0292] 方案J



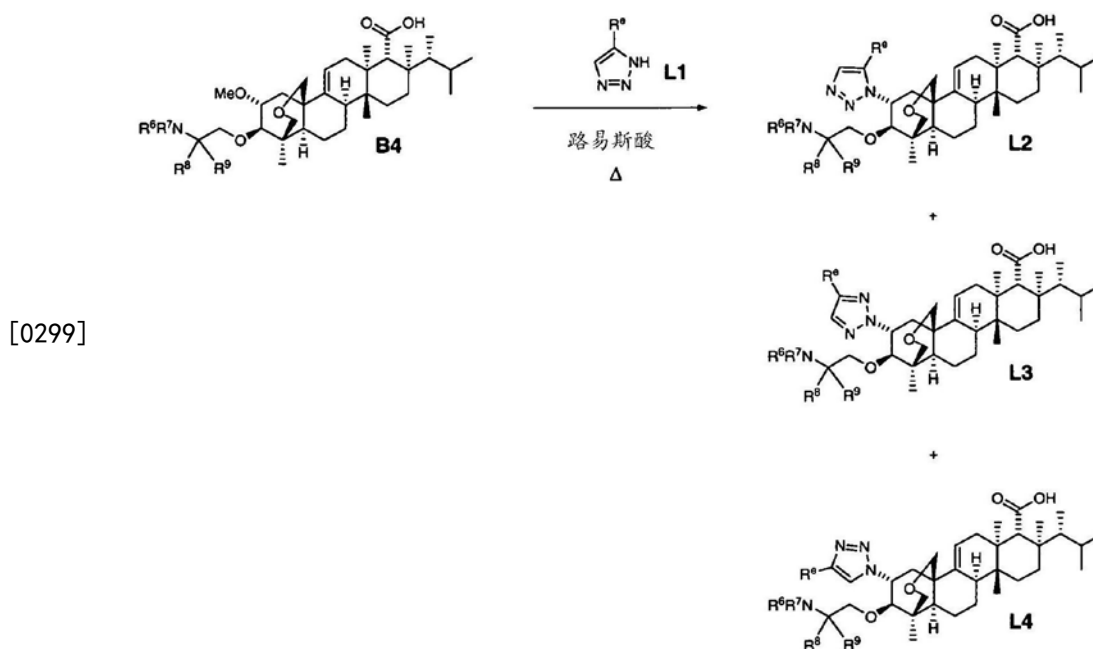
[0294] 在方案J中,溴代三唑化合物J1被用作通用的中间化合物。根据方案G中的方法可以合成化合物J1。在J1和各种芳基-和杂芳基-硼酸和硼酸酯衍生物之间进行的钯催化的相互耦合反应可以产生产品化合物J2。这些反应通常在碱(例如,碳酸铯)、钯催化剂(例如钯(II)醋酸盐)和三氢化磷配位体(例如,2-二环己基三氢化磷-2',4',6'-三异丙基二苯基)存在的条件下,在提高的温度条件下(例如,50℃到120℃)进行。这种相互耦合反应在本领域内是已知的,并且通常被认为是Suzuki耦合。从商业来源可以方便的获得许多适当的芳基-和杂芳基-硼酸和硼酸酯衍生物,或者,也可以通过已知的方法制备。也可以使用其他能够产生产品化合物J2的有关的相互耦合反应,例如,在J1和芳基或者杂芳基氢化锡衍生物之间进行Stille相互耦合反应。通过在钯催化剂存在的条件下,将J1与烯基三氟化硼酸盐(例如,烯基三氟化硼酸钾)进行反应可以实现向J3中引入烯基基团。也可以进行烯基产物J3进一步的反应(例如,进行氢化反应产生烷基取代作用)。也可以将J1直接与烷基三氟硼酸盐直接进行反应。可以进行的其它J1的转化作用包括将J1与硫醇衍生物在碱存在的条件下进行反应,从而产生产物J4,或者将J1与氨基衍生物在加热的影响下进行反应,并选择性的存在额外的碱,从而产生氨基三唑衍生物J5。产品化合物J4还可以进一步被衍生(例如,氧化为砜)。

[0295] 方案K



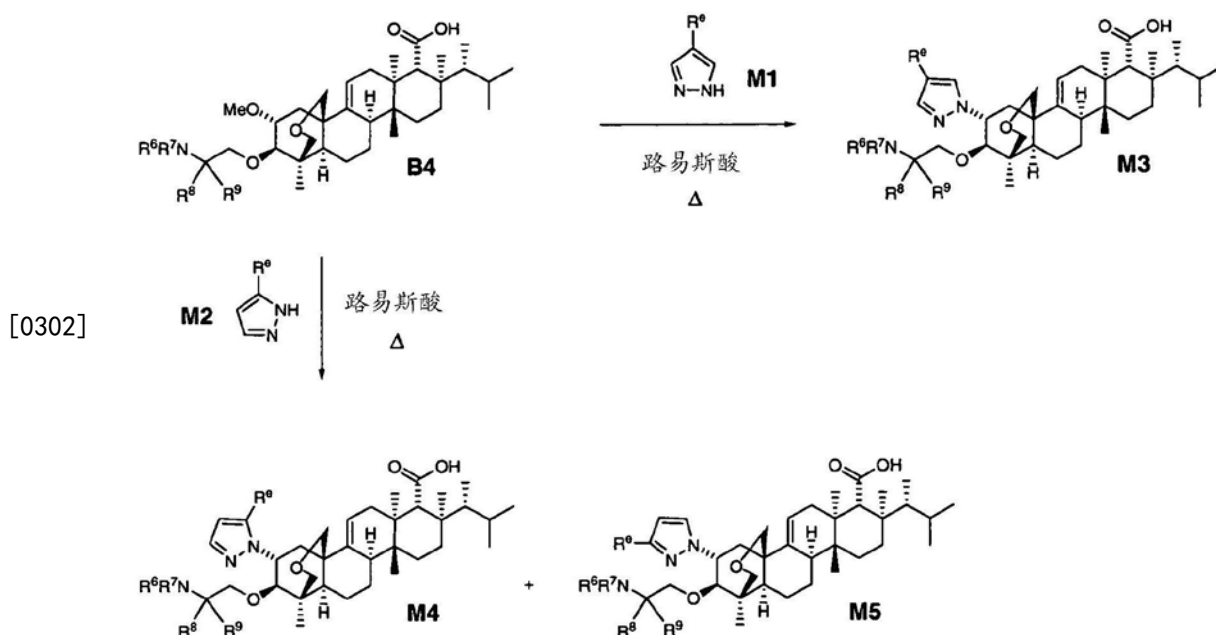
[0297] 方案K解释了本发明化合物另一个亚类的合成方法。通过方案G中的方法可以合成起始氰三唑化合物K1。在有二硫化碳参与的情况下,将K1与2-乙二胺或者取代的2-乙二胺衍生物发生反应,从而产生环状的脒衍生物K2。该反应通常在大约20℃到大约100℃的温度条件下进行。相似的,K1与二氨基丙烷或者取代的二氨基丙烷衍生物之间发生反应,产生6-元环环化脒衍生物K3。

[0298] 方案L



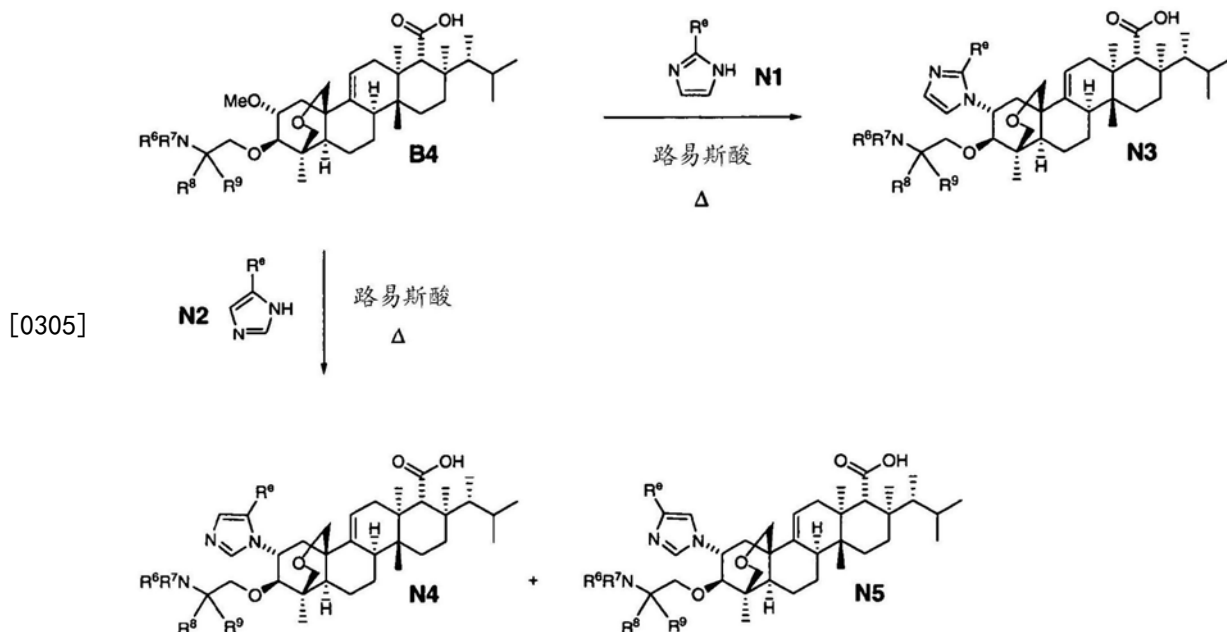
[0300] 方案L到N解释了其他杂环基团的引入。方案L描述了单取代的1,2,3-三唑杂环的引入。这一合成方法类似于方案G中描述的用于引入1,2,4-三唑的方法。当三唑起始材料L1是不对称的取代时(即, R^e 不是氢)时,在该置换反应中能够形成三种同质异构产物L2、L3和L4。当两种或者三种异构体形成时,通常可以并需要进行色谱分离或者其他方式的分离。根据取代基 R^e 的不同,这些异构体的比例是变化的。根据需要的 R^e 取代基,所述起始三唑衍生物L1通常可以方便从商业来源获得或者通过文献记载的方法制备。在方案L显示的实施例中,使用了单取代的三唑。以相似的方式还可以引入双取代的三唑杂环。

[0301] 方案M



[0303] 方案M解释了单一取代的吡唑杂环的引入。这一合成方法类似于实施例G中描述的1,2,4-三唑的方法。当所述吡唑起始材料被对称取代时,属于M1的情况,然后获得单一产物M3。当吡唑起始材料是不对称的取代时(例如,M2中的 R^e 不是氢)时,在该置换反应中能够形成两种同质异构产物M4和M5。当两种异构体形成时,通常可以并需要进行色谱分离或者其他方式的分离。根据取代基团 R^e 的不同,这些异构体的比例是变化的。根据需要的 R^e 取代基,所述起始吡唑化合物M1和M2通常可以方便从商业来源获得或者通过文献记载的方法制备。在方案M显示的实施例中,使用了单取代的吡唑。以相似的方式还可以引入双取代的和三取代的吡唑。当具体需要均质异构体M4时,可以使用类似于方案H或者方案I中描述的方法(参见,例如,J.Heterocyclic Chem.1977,14,345-347;Bioorg.Med.Chem.Lett.2003,13,1183-1186)。

[0304] 方案N



[0306] 方案N解释了单一取代的咪唑杂环的引入。这一合成方法类似于实施例M中描述的单取代吡唑的方法。当所述咪唑起始材料被对称取代时,属于N1的情况,然后获得单一产物N3。当咪唑起始材料是不对称的取代时(例如,N2中的R^e不是氢)时,在该置换反应中能够形成两种同质异构产物N4和N5。当两种异构体形成时,通常可以并需要进行色谱分离或者其他方式的分离。根据取代基团R^e的不同,这些异构体的比例是变化的。根据需要的R^e取代基,所述起始咪唑化合物N1和N2通常可以方便从商业来源获得或者通过文献记载的方法制备。尽管在方案N显示的实施例中,使用了单取代的吡唑,但是以相似的方式还可以引入双取代的和三取代的咪唑。

[0307] 可以使用本领域已知的各种检测方法对本发明所述的化合物的抗真菌活性进行证明,例如,通过它们的葡聚糖合成酶抑制活性(IC₅₀),在肉汤微量稀释检测法中针对酵母的最小抑制浓度(MIC-100)或者最小明显抑制(MIC-50),以及针对丝状霉菌以及皮肤真菌的最小有效浓度(MEC),或者在小鼠(TOKA)中的体内抗念珠菌活性。已经发现本发明所述的化合物在<0.03-32微克/毫升的范围内抑制所述的念珠菌种类(*Candida* spp.)的生长,或者在<0.03-32微克/毫升的范围内具有抵抗烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)的最小有效浓度(MEC)。

[0308] 葡聚糖合成酶的抑制作用

[0309] 在一项聚合检测中,在96孔培养板内对化合物所具有的葡聚糖合成酶抑制活性的体外评价进行测定。每个孔中含有100微升0.5毫摩(6000至8000dpm/nmol)的³H-尿苷二磷酸葡萄糖(³H-UDPG)(6000到8000dpm/nmol),50毫摩pH为7.5的羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)(Sigma),10%重量/体积的丙三醇(Sigma),1.5毫克/毫升的牛血清白蛋白(Sigma A 9647.Lot 44H0190),25毫摩的氯化钾(Fisher),1毫摩的乙二胺四乙酸(EDTA)(Gibco ULTRAPURE),25微摩的三磷酸鸟苷-γ-S(GTP-γ-S)(Gibco Ultrapure),足以在22℃下的60分钟的培养过程中提供3至6纳摩的导入量的酶,并且向孔中加入受试化合物(1微升/孔),其中所述的受试化合物在100%的二甲基亚砜(DMSO)中经过了三倍的连续稀释。通过加入100微升20%的三氯乙酸对所述的反应进行终止。对培养板进行最少10分钟的冷冻,并且通过GF/C过滤板(Packard **UNIFILTER®**-96)过滤收集沉淀的葡聚糖,使用Packard FILTERMATE HARVESTER进行5个循环的水洗(每个循环大约1毫升/孔)。加入40微升/孔的闪烁流体(Packard ULTIMA GOLD TM-XR)并且利用WALLAC BETA计数器对所述的密闭培养板进行计数,其中所述的计数采用顶端计数(top-counting)的模式并且具有大约40%的效率。

[0310] 在-20℃下,以10毫克/毫升的水平将储备溶液存储在二甲基亚砜(DMSO)之中。对于每一种新的酶制品而言,所进行的最初的滴定是从1毫克/毫升开始的,这是通过在二甲基亚砜(DMSO)(5微升至50微升)中进行10倍的稀释而制备得到的。将40微升的这种储备溶液放置于一个圆底的96孔微滴定板的第12列内。将40微升的二甲基亚砜(DMSO)放置于同一行内的第1列至第11列内,并且通过从第12列内转移20微升至第11列内的方式,以此类推,完成十次的三倍连续稀释,在每一次转移之前都进行4次混合。没有受试化合物被从第2列内转移至第1列内。之后,将两等份1微升的全部12个稀释液转移至一个96孔Bioblock 1.1毫升培养板(Fisher牌)的侧边内,从而形成两行。

[0311] 使用PRISM曲线拟合程序(S形剂量应答非线性衰退)在PRISM软件中生成原始数据

的图表(使用两个结果的平均值)。计算在此实验中抑制葡聚糖合成酶活性50%所需的化合物的量(IC₅₀-ng/mL)。

[0312] 对葡聚糖合成酶(GS)进行常规分析,其中所述的葡聚糖合成酶是使用白色念珠菌(*Candida albicans*) MY 1055通过下述步骤来制备得到的:在30℃下,使MY 1055在10升的YPD培养基(每升含有10克酵母提取物,20克胰蛋白胨,20克葡萄糖)中进行生长,并且伴随着剧烈的振荡,直至生长静止期初期。通过离心方式收集细胞,对所述的小球进行洗涤并且在-70℃下进行冷冻直至其发生破裂。使用相同体积的破裂缓冲液(50毫摩pH为7.4的羟乙基哌嗪乙磺酸,10%的丙三醇,1毫摩的乙二胺四乙酸,1毫摩的苯甲基磺酰基氟,1毫摩的二硫苏糖醇)以及四倍于它们重量的0.5毫米的玻璃珠在4℃下对融化的小球进行2小时的振荡,其中所述的玻璃珠利用酸进行了洗涤。在40倍放大的条件下通过视觉对破裂的程度进行评价。在进行低速离心以除去细胞碎片之后,在100000x g的条件下对所述的上清液进行60分钟的离心,从而从细胞质成分中分离出膜结合核糖体。使用破裂缓冲液进一步的对膜进行了两次额外的洗涤,其中使用了相同的离心条件并且最终以25至30毫克/毫升蛋白(Biorad)的水平悬浮在破裂缓冲液中,用于在-70℃下进行储存。按照下述方式从膜中提取葡聚糖合成酶(GS)活性:在蛋白质浓度为5毫克/毫升的提取缓冲液(50毫摩pH为7.5的偏磷酸钠,0.1摩的氯化钾,0.1摩的柠檬酸钠,20%的丙三醇,5微摩的三磷酸鸟苷-γ-S,1毫摩的二硫苏糖醇,1毫摩的苯甲基磺酰基氟,3微克/毫升的抑肽素)中,通过在4℃下轻柔混合60分钟的方式加入0.25%的W1,之后在100000x g的条件下进行60分钟的离心。离心之后,从小球中除去透明的上清液,其中所述的小球是由坚硬的外层构成的,通常在所述的外层之上带有少量的凝胶状的未被提取的膜。

[0313] 通过在诱捕缓冲液(50毫摩pH为7.5的羟乙基哌嗪乙磺酸,10毫摩的氟化钾,1毫摩的乙二胺四乙酸,2毫克/毫升的牛血清白蛋白)中进行5倍的稀释,从而立即开始进行诱捕。在25℃下经过60至90分钟的培养之后,通过低速离心(3000x g,10分钟)收集葡聚糖。使用加有2.5毫摩尿苷二磷酸葡萄糖(UDPG)以及5微摩三磷酸鸟苷-γ-S的洗涤缓冲液(50毫摩羟乙基哌嗪乙磺酸,20%的丙三醇,1毫摩的乙二胺四乙酸)对所述的柔软的小球进行三次洗涤,其中一次不使用尿苷二磷酸葡萄糖,并且通过使用DOUNCE均质器将其悬浮在大约5体积的PE提取缓冲液(50毫摩的羟乙基哌嗪乙磺酸,30%的丙三醇,1毫摩的乙二胺四乙酸,20微摩的三磷酸鸟苷-γ-S,0.4%的(胆胺丙基)二甲氨基丙磺酸(CHAPS),0.08%的胆固醇半丁二酸酯)中。在-70℃下将所述的悬浮液冷冻过夜,并且之后在100000x g的条件下离心10分钟。在-70℃下将离心后的上清液等分冷冻用于随后的检测。

[0314] 易感性测试

[0315] 向一个96孔培养板中的每个孔中加入100微升适宜的受试培养基(实施例:含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)的RPMI-1640+3克/升不含有(w/o)碳酸氢钠的谷氨酸盐或者含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)的RPMI-1640+含有3.2%的二甲基亚砜的3克/升的不含有(w/o)碳酸氢钠的谷氨酸盐或者二倍的含有0.33摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)的RPMI-1640+含有6.4%的二甲基亚砜的6克/升的不含有(w/o)碳酸氢钠的谷氨酸盐,使得所述的培养板内具有最终浓度为50%的血清)。

[0316] 将所述的受试化合物以10毫克/毫升的浓度溶解于二甲基亚砜(DMSO)之中并且利用适宜的受试培养基以1:78的比例对其进行稀释,其中所述的受试培养基中不含有二甲基

亚砷或者含有1.92%的二甲基亚砷或者含有5.12%的二甲基亚砷。实施例：将25微升10毫克/毫升的化合物储备溶液加入到1925微升含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) 的RPMI-1640+含有1.92%的二甲基亚砷的3克/升的不含有(w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐中。所述的受试化合物的浓度达到128微克/毫升并且二甲基亚砷的浓度达到3.2%。向适宜的受试培养基培养板的每一行的第一个孔中加入100微升所述的化合物储备溶液(128微克/毫升)。沿所述的培养板对化合物进行连续的两倍稀释,直至第11列(第12列为所述的生长对照孔),并且将最终的100微升丢弃,得到64至0.06微克/毫升的化合物浓度。对于含有皮肤真菌的培养板而言,将上述最终的100微升放置于另外一个培养板的第一行内并且连续稀释两倍,从而得到64-0.00004微克/毫升的化合物浓度。对对照化合物两性霉素B以及卡泊芬净进行制备,将其制备成存在于二甲基亚砷之中的10毫克/毫升的储备溶液,并且按照上文中规定的方法在微滴定板内进行制备,用以测试化合物。

[0317] 酵母

[0318] 在对酵母进行的微量肉汤稀释检测中,通过将酵母培养物在沙氏葡萄糖琼脂(SDA)上划线并且在35-37℃下培养24-48小时的方法筛选出念珠菌种类(*Candida* spp.), 新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*) (MY2062) 以及酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) (MY2255), 在此之后筛选出一个典型的菌落并且将其转移到一个干净的培养板中并且在相同的条件下进行培养。从上述继续生长的菌落中筛选出3个至5个菌落并且将其悬浮于5毫升的无菌标准盐水(BBL)中,并且对其进行调整,使其符合0.5的马克法兰氏(McFarland)标准浊度,其中所述的浊度是使用DADE/BEHRING浊度计(优选的具有0.06至0.12的吸光度(OD))测量得到的。这样得到了大约为 $1-5 \times 10^6$ CFU/毫升的浓度。将上述的接种体以1:1000的比例进一步的在RPMI-1640中进行稀释,其中在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)+含有3.2%的二甲基亚砷的3克/升的不含有(w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。之后,以100微升/孔的水平利用这种培养物的稀释液对先前经过滴定处理的检测培养板进行培养,其中所述的滴定处理使用的是存在于RPMI-1640之中的受试化合物,其中在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)+含有3.2%的二甲基亚砷的3克/升的不含有(w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。这样得到了 5×10^2 至 2.5×10^3 CFU/毫升的最终生物体浓度以及32至0.03微克/毫升的最终化合物浓度。除此之外,同样使用加热灭活的(55℃下1小时)小鼠血清对白色念珠菌(*C. albicans*) (MY1055)进行测试,其中所述的小鼠血清利用0.22微米的GP EXPRESS PLUS MILLIPORE过滤系统进行了两次的过滤。以1:1000的比例将这种标准化的悬浮液在小鼠血清内进行稀释。之后,以100微升/孔的水平利用这种培养物的稀释液对先前经过滴定处理的检测培养板进行培养,其中所述的滴定处理使用的是存在于二倍的RPMI-1640之中的药物,其中在所述的RPMI-1640中含有0.33摩的3-吗啉丙磺酸(MOPS)+含有6.4%的二甲基亚砷的6克/升的不含有(w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。这样得到了 5×10^2 至 2.5×10^3 CFU/毫升的最终生物体浓度以及32至0.03微克/毫升的最终化合物浓度以及50%的小鼠血清。在35-37℃下对培养板进行培养并且在24小时时读取念珠菌(*Candida*)的最小抑制浓度(MIC),而在48小时时读取新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)的最小抑制浓度(MIC)。

[0319] 丝状真菌

[0320] 在对丝状真菌烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*) (MF5668) 以及皮肤真菌须癣毛霉

菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) (MF7004) 进行的微量肉汤稀释检测中,在对这些微生物进行使用之前,让这些微生物在沙氏葡萄糖琼脂 (SDA) 斜面上进行7天的生长,其中让烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 在35-37℃下进行生长,并且让须癣毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 在30℃下进行生长。通过下述方式制备丝状真菌的接种体:向接种体中加入5毫升的无菌标准盐水,在此之后使用一根无菌的DACRON棉棒在所述的储备斜面生长物的表面上进行轻柔的刮擦,使所述的孢子(分生孢子)悬浮在盐水之中。之后将每一种孢子悬浮液转移至另外一个试管内并且对其进行调整,使所述的烟曲霉 (*A.fumigatus*) 以及皮肤真菌须癣毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 符合0.5的马克法兰氏 (McFarland) 标准浊度,其中所述的浊度是使用DADE/BEHRING浊度计测量得到的,对于烟曲霉 (*A.fumigatus*) 而言,所述的浊度计优选的具有0.06至0.09的吸光度 (OD),而对于须癣毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 而言,所述的浊度计优选的具有0.13至0.17的吸光度 (OD)。这样得到了大约为 $1-5 \times 10^6$ CFU/毫升的浓度。使用血球计对每一个培养物悬浮液进行孢子计数,从而确保具有正确的接种体。将上述烟曲霉 (*A.fumigatus*) 的标准化悬浮液以1:500的比例在RPMI-1640中进行稀释,其中在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) + 含有3.2%的二甲基亚砜的3克/升的不含有 (w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。将上述须癣毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 的标准化悬浮液以1:500的比例在RPMI-1640中进行稀释,其中在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) + 3克/升的不含有 (w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。之后,以100微升/孔的水平利用这种稀释液对先前经过滴定处理的检测培养板进行培养,其中所述的滴定处理使用的是存在于RPMI-1640之中的受试化合物中的任何一个,其中在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) + 含有3.2%的二甲基亚砜的3克/升的不含有 (w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐,或者在所述的RPMI-1640中含有0.165摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) + 3克/升的不含有 (w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。除此之外,同样使用加热灭活的人类血清对烟曲霉 (*A.fumigatus*) (MF5668) 进行测试,其中所述的人类血清利用0.22微米的GP EXPRESS PLUS MILLIPORE过滤系统进行了一次的过滤。以1:500的比例将这种标准化的悬浮液在人类血清内进行稀释。之后,以100微升/孔的水平利用这种培养物的稀释液对先前经过滴定处理的检测培养板进行培养,其中所述的滴定处理使用的是存在于二倍的RPMI-1640之中的受试化合物,其中在所述的RPMI-1640中含有0.33摩的3-吗啉丙磺酸 (MOPS) + 6克/升的不含有 (w/o) 碳酸氢钠的谷氨酸盐。对于烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 而言,在35℃下对培养板进行培养并且在48小时时读取它的最小抑制浓度 (MIC),而对于皮肤真菌须癣毛癣菌 (*T.mentagrophytes*) 而言,在30℃下对培养板进行培养并且在96小时时读取它的最小抑制浓度 (MIC)。

[0321] 在上述的试验中,对0.5马克法兰氏浊度的样本进行存活细胞计数,用以验证所述的CFU/毫升。在盐水中对所述的0.5马克法兰氏浊度进行连续的稀释 (1:10)。将一百微升的每一种稀释液 (10^4 , 10^5 , 10^6) 摊涂在沙氏葡萄糖琼脂 (SDA) 培养板之上,之后在35℃下或者在30℃下对所述的培养板进行24至48或者96 (皮肤真菌) 小时的培养。在经过培养之后,对菌落进行计数以及记录。同样针对每种生物体制备生长物对照以及无菌对照。第12列为所述的生长物对照并且不含有受试化合物。不使用生物体或者受试化合物对第H行进行接种,对于每一个培养板而言,将所述的第H行作为无菌对照来进行使用。

[0322] 所有的受试化合物的最小抑制浓度 (MIC-100) 被确定为所述化合物的最低浓度,

在这种最低浓度下,与不使用受试化合物的生长物对照相比,看不到生长物的显现。所述的对于生长物的最小明显抑制(MIC-80)指示的是对于生长物产生的80%的抑制,这种程度的抑制是相较于不使用受试化合物的生长物对照而言的。对于曲霉(*Aspergillus*)以及皮肤真菌须癣毛癣菌(*T. mentagrophytes*)而言,最小有效浓度(MEC)是通过菌丝的形态学来确定的,其中所述的形态学包括肉眼可见的以及显微镜下可见的。

[0323] 体内抗念珠菌活性

[0324] 通过以静脉内接种的方式,向DBA/2小鼠的尾部侧静脉内接种0.2毫升的酵母细胞悬浮液,从而在所述的小鼠体内引发弥散性的念珠菌(*Candida*)感染,其中在所述的酵母细胞悬浮液中含有 3.0×10^4 CFU的白色念珠菌(*C. albicans*) MY1055。在完成上述攻击(challenge)的15至30分钟之内开始进行治疗。使用受试化合物以下述任意一种方式对小鼠进行治疗:1)腹膜内给药(I.P.),每日两次(b.i.d.),共计2天或者2)口服(P.O.),每日两次(b.i.d.),共计2天。对于每一种给药途径以及稀释剂而言,一个适宜的假性治疗对照组是被包括在内的。

[0325] 在完成上述攻击的四天之后,使用防感染技术将经过安乐死的小鼠(4-5个/组)的肾脏去除,对其进行称重并且将其放置于含有5毫升的无菌盐水的无菌WHIRL PAK袋内。在上述袋内对肾脏进行均质,在盐水中进行连续的稀释并且将其分成等份放置于沙氏葡萄糖琼脂(SDA)之上。在35℃下对培养板进行培养并且在30至48小时之后对白色念珠菌(*C. albicans*)的CFU进行计数。将来自于治疗组的成对肾脏的CFU/克的平均值与来自于所述的假性治疗对照组的平均值进行比较。无菌百分数指示的是所述的未检测到酵母的小鼠的数量,其中所述的检测的极限(limit)为每对肾脏50个酵母细胞,所述的极限是由于稀释方案的原因而导致的。对于那些在成对的肾脏中没有检测到酵母的每只小鼠的数据而言,在所述的MICROSOFT EXCEL棋盘式计算表公式(spread sheets formula) $[\text{Log}_{10}((5 \times \text{原始计数}) / \text{成对肾脏的重量})]$ 中引入9.8,这样一来所述的计数应当小于所述的检测极限(每对肾脏为49个细胞)。

[0326] 在MICROSOFT EXCEL中使用学生t检验(双尾,非配对)将成对肾脏所具有的 log_{10} 酵母CFU/克的平均值与所述的假性治疗对照组进行比较。在 $p=0.05$ 的水平下,所述的比较关系被认为是显著的。在完成上述攻击的四天之后,对治疗组中的成对肾脏CFU/克的减少百分比的平均值进行计算机计算,其中所述的百分比是相对于对照组而言的。当剂量以及CFU均以 log_{10} 图尺的形式被进行表达时,得到非常明显的线性趋势。随后使用逆回归(2)对ED₉₀(有效剂量)值以及ED₉₉(有效剂量)值进行评估,所述的ED₉₀值以及ED₉₉值被定义为能够使每个器官的CFU数量分别减少90%以及99%的剂量(毫克/千克)。

[0327] 本发明中所述的化合物一般而言具有小于500纳克/毫升的葡聚糖合成酶(GS)半数抑制浓度(IC₅₀)并且针对一种或者多种生物体而言具有小于0.03-32微克/毫升的最小抑制浓度(MIC-100);然而,一些化合物可能具有存在于下述范围之内的半数抑制浓度:从大约500至超过10000纳克/毫升。本发明中所述的化合物一般而言具有存在于小于0.03-32微克/毫升的范围之内的最小明显抑制(MIC-50)以及存在于小于0.03-32微克/毫升的范围之内的最小有效浓度(MEC)。就活性方面而言,在上述的弥散性念珠菌(*Candida*)感染中,与所述的假性治疗对照组相比,有效的化合物应当以超过1 log_{10} 单元的程度降低所述肾脏中的CFU/克,并且能够以2 log_{10} 单元的程度降低CFU/克的化合物是特别有效的。

[0328] 如下所示,实施例编号对应于实施例部分的实施例所描述的中间化合物:

实施例编号	白色念珠菌GS IC ₅₀ (ng/mL)
1B	28
3	17
5	8
6C	34
8A	4
9B	26
9C	53
11	3
14	5
16	22
18	8
22	5
24	11
27	11
29B	62
31	10
32A	3
34	33
36	10
37B	44
38	13
40	18
43	11
44	3
46	6
50	9
53	31
64	10
77	6

[0329]

[0330]

80	8
83	9
86	53
89	8
93	15
97	8
101	13
105	21
107	14
112	7
116	15
119	9
123C	4
126	26
128	6
136	9
138	6
140	5
144	6
148	13
150	2
158	16
163	5
168	3
169	3
173	0.6
174	2
178	0.8
181	8
182	4
190	3
193	3

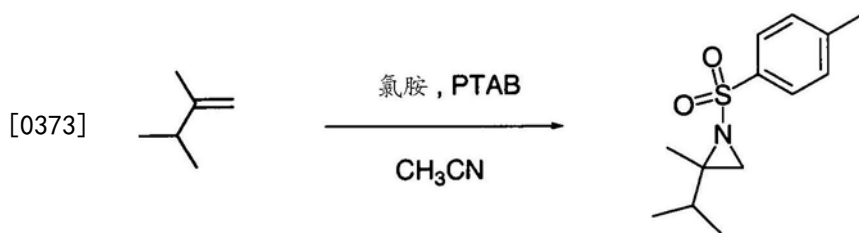
[0331]

199	0.4
200	6
202	0.2
208	0.7
214	1
218	0.8
221	3
228	6
231	10
235	5
239	0.1
241	1
245	6
256	5
261	2
264	0.3
268	0.3
272	8
276	2
285	3
288B	11
289B	88
291	35
293B	3
295	41
298	27
300	479
303A	22
307	4
312	13

[0332] 下述实施例的作用仅仅在于对所述的发明及其实践进行描述。所述的实施例并不能被解释成对于本发明的范围或者精神的限制

[0333] 缩略语

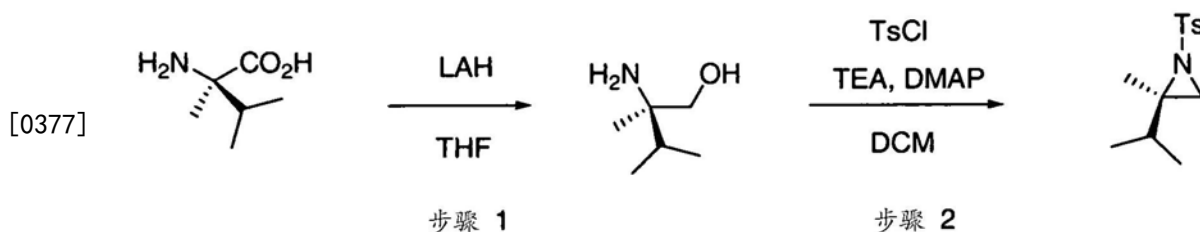
- [0334] Boc:叔丁氧基羰基
[0335] Cbz:苯甲基氧基羰基(也被叫作CBz)
[0336] CDCl_3 :氘代-三氯甲烷
[0337] CH_2CN :乙腈
[0338] DCE:二氯乙烷
[0339] DCM:二氯甲烷
[0340] DMAC:二甲基乙酰胺
[0341] DMAP:4-二甲基氨基吡啶
[0342] DMF:二甲基甲酰胺
[0343] DMSO:二甲基亚砷
[0344] Et:乙基
[0345] EtOAc或者EA:乙酸乙酯
[0346] Et_3SiH :三乙基硅烷
[0347] H_2 :氢气或者氢气环境
[0348] H_2O :水
[0349] HOAc:乙酸
[0350] H_2SO_4 :硫酸
[0351] HCl:盐酸
[0352] K_2CO_3 :碳酸钾
[0353] LAH: LiAlH_4
[0354] MCPBA:间氯过氧苯甲酸
[0355] Me:甲基
[0356] MeOH:甲醇
[0357] MOPS:3-(N-吗啉基) 丙基磺酸盐
[0358] NaCl:氯化钠
[0359] NaHCO_3 :碳酸氢钠
[0360] NH_4Cl :氯化铵
[0361] Na_2SO_4 :硫酸钠
[0362] NMO:4-甲基吗啉基N-氧化物
[0363] PMSF:苯甲基磺酰氟
[0364] PTAB:苯基三甲铵三溴化物
[0365] RT或者r.t.:室温,大约25℃
[0366] SiO_2 :硅石
[0367] TEA:三乙胺
[0368] TFA:三氟乙酸
[0369] THF:四氢呋喃
[0370] TLC:薄层层析
[0371] UDPG:尿嘧啶二磷酸葡萄糖
[0372] 制备例1



[0374] 2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷

[0375] 向2,3-二甲基丁烯(300毫升,2.42摩尔)在7.8升干燥乙腈的溶液中,在90分钟内逐滴加入氯胺-T(749.9克,1.1eq)。温度维持在大约20℃。在90分钟内,以10克为一份,向该反应混合物中加入苯基三甲基铵三溴化物(91.4克,0.1eq),在加入过程中将反应温度升高到26℃。在室温条件下,将反应混合物搅拌两天。将反应混合物浓缩到初始体积的大约15%,然后过滤,用1升乙腈洗涤固体。浓缩有机液体相,然后将残余物溶解在2.5升的乙酸乙酯中。剩余的溶液用水洗涤两次,使用MgSO₄干燥,浓缩,从而产生固体。使用5%到25%乙酸乙酯/庚烷的逐级稀释液在大体积的硅藻土上纯化粗产品,从而产生317克固体状的2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氮杂环丙烷。

[0376] 制备例2



[0378] (2R)-2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷

[0379] 步骤1

[0380] 向LiAlH₄在THF (1M, 123毫升, 123毫摩尔) 的冷却溶液中加入小部分的(R)-α-甲基缬氨酸 (8.05克, 61.4毫摩尔), 维持反应温度低于15℃。在0℃条件下搅拌反应物几分钟, 然后加热回流4小时。将反应混合物冷却至室温, 然后通过加入硫酸钠十二水合物/硅藻土 (质量比为1:1) 来淬灭, 直到气体产生停止。过滤反应混合物, 用THF和甲醇洗涤。在减少的压力下浓缩滤出液, 从而产生4.7克无色油状物的氨基醇。

[0381] 步骤2

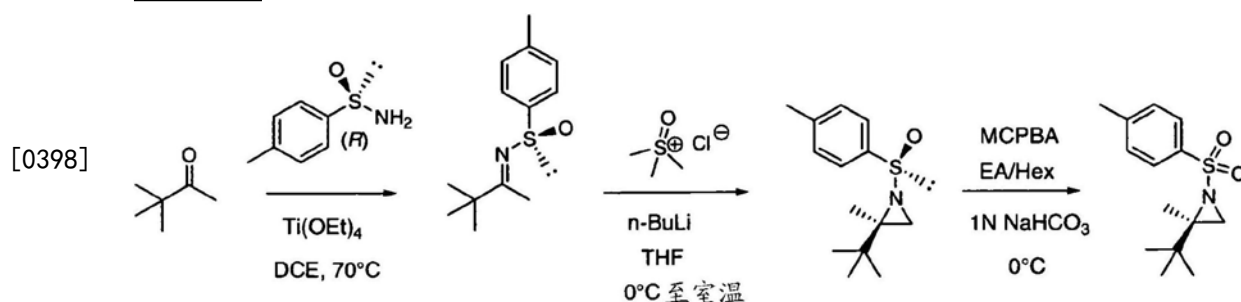
[0382] 在0℃条件下,向步骤1的氨基醇产物(4.70克,40.1毫摩尔)、Et₃N(22.36毫升,160毫摩尔)和4-二甲基氨基吡啶(0.490克,4.01毫摩尔)在无水的CH₂Cl₂(200毫升)的溶液中,在10分钟的时间内,分部分加入对甲苯磺酰氯(22.94克,120毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物整夜。通过在旋转蒸发器中真空蒸发挥发性物质,残余物分部分放入CH₂Cl₂和1N HCl中。用1N HCl洗涤有机层并用Na₂SO₄干燥。蒸发溶剂,所得残余物在硅胶上进行色谱分离,使用1:1的CH₂Cl₂/乙烷作为洗脱液,从而去掉过量的TsCl,然后使用100%的CH₂Cl₂洗脱产物。获得灰白色固体状的标题化合物(5.40克)。

[0383] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (d, $J=6.88\text{Hz}$, 3H) , 0.98 (d, $J=6.88\text{Hz}$, 3H) , 1.49 (quint, $J=6.88\text{Hz}$, 1H) , 1.59 (s, 3H) , 2.20 (s, 1H) , 2.43 (s, 3H) , 2.60 (s, 1H) , 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 。

(8.3克)在氮气条件下室温悬浮于乙腈(121毫升)中。往悬浮液中加入2,2,3-三甲基丁-1-烯(50.6毫升,362毫摩尔)随后以两个大致相等的等份加入苯基三甲基铵三溴化物(13.6克36.2毫摩尔)。二十小时后反应混合物浓缩到一半体积然后用一个烧结玻璃漏斗滤过。滤出液由浓缩到一半体积,这引起了进一步地沉淀。用乙腈洗涤过滤悬浮液并浓缩滤出液。产生的材料溶解/悬浮在二氯甲烷中,过滤并将所产生的滤出液浓缩到一种橙色的油。这种油用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。其有机相用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。通过柱色谱法使用Biotage 65i柱用(0-100%EtOAc/正己烷)洗脱来纯化粗材料得到2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷无色固体(5.2克)。

[0396] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.92 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.1Hz, 2H)。

[0397] 制备例5A



[0399] (2R)-2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷

[0400] 步骤1

[0401] 向包括(R)-p-甲苯亚磺酰胺(2.00克,12.89毫摩尔)的250毫升烧瓶中在氩气条件下加入二氯乙烷(50毫升),t-丁基甲基酮(8.1毫升,64.4毫摩尔)和Ti(OEt)₄(13.5毫升64.4毫摩尔)。在70°C条件下加热搅拌反应溶液过夜。21小时后,将黄色溶液冷却至室温然后加入到含有15克硅藻土的100毫升己烷的强力搅拌的悬浮液中,其烧瓶用二氯甲烷漂洗。向搅拌的悬浮液中逐滴加入15毫升的H₂O。几分钟后,混合物变得很浑浊。继续搅拌5分钟。产生的稠泥用350毫升大块烧结过滤漏斗滤过。用药勺搅拌再悬浮该固体然后过滤将该固体用50毫升的10%二氯甲烷/己烷清洗两次。两相的滤过液转移到一个分液漏斗中然后有机相用水和盐水洗涤以及用Na₂SO₄干燥。过滤并且通过旋转蒸发浓缩得到3.07克黄色的油。采用ISCO CombiFlash系统层析(40克硅胶柱,10:90到50:50乙酸乙酯/正己烷,20分钟梯度,40毫升/min,254nm检测)得到2.49克浅黄色的油,它在-20°C固化储存。

[0402] ¹H NMR (CD₂Cl₂, 500MHz, ppm) δ 1.16 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.35 (d, J=8.1Hz), 7.63 (d, J=8.1Hz)。

[0403] 步骤2

[0404] 简短地超声处理包括三甲基氯化亚砷(2.37克,18.6毫摩尔)的四氢呋喃(35毫升)的混合物使结块破裂然后冷却到0°C然后逐滴地加入BuLi/hex(2.5M)。该搅拌的反应混合物是非均质的。25分钟后,在15分钟内向该搅拌的悬浮液中逐滴地加入来自步骤1的亚胺产品(1.45克,6.11毫摩尔)的四氢呋喃(5+1毫升)溶液。在0°C条件下搅拌所产生的白色悬浮液3小时然后室温保温过夜。用饱和的NH₄Cl淬灭反应混合物然后在饱和的NH₄Cl和乙酸乙酯之间分配。用水和盐水洗涤有机相,用Na₂SO₄干燥然后蒸干得到1.539克浅黄色的油。

[0405] ¹H NMR (CD₂Cl₂, 500MHz, ppm) δ 0.97 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 2.28 (s, 1H),

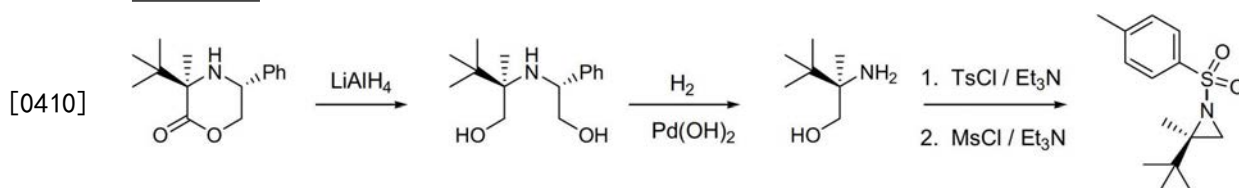
2.43 (s, 3H), 7.33 (d, J=8.1Hz), 7.61, (d, J=8.1Hz)。

[0406] 步骤3

[0407] 来自步骤2的产品 (1.539克, 6.2毫摩尔) 溶于EA (20毫升) 和己烷 (40毫升) 中。在加入1M NaHCO₃溶液 (30毫升) 后有力地搅拌该二相反应混合物然后冷却到0℃。在5分钟内分几部分加入商品级MCPBA (2.11克, ~9毫摩尔)。通过薄层色谱法 (30:70乙酸乙酯/正己烷) 监测该反应。在T=45分钟时, 通过加入5% Na₂S₂O₃ (30毫升) 淬灭该反应然后搅拌该混合物几分钟直到获得阴性的淀粉-碘化物试验。该反应混合物用乙酸乙酯稀释然后有机相用饱和的NaHCO₃, H₂O和盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥然后蒸干得到1.56克标题化合物的灰白色结晶固体。

[0408] ¹H NMR (CD₂Cl₂, 500MHz, ppm) δ 0.94 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz), 7.82, (d, J=8.1Hz)。

[0409] 制备例5B



[0411] (2R)-2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷

[0412] 步骤1

[0413] 在0℃条件下向 (3R,5R)-3-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-5-苯基吗啉基-2-酮 (Harwood, L.M. et al. Synlett 1996, 1051; 17.3克, 70毫摩尔) 的四氢呋喃溶液中逐滴地加入LiAlH₄ (2M的70毫升的四氢呋喃溶液, 140毫摩尔)。该混合物在45℃条件下加热3小时。将该反应混合物冷却到0℃然后通过连续的加入6毫升的水, 6毫升的15% NaOH水溶液, 和18毫升的水小心地淬灭。有力地搅拌料液。其固体通过抽滤除去, 然后用醚和CH₂Cl₂彻底地洗涤该滤饼。滤出液减压浓缩得到粘性油状的产品 (17.0克, 100%)。

[0414] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .0.96 (s, 3H) 1.02 (s, 9H) 3.09 (d, J=11.32Hz, 1H) 3.39-3.46 (m, 1H) 3.46 (d, J=11.32Hz, 1H) 3.62 (dd, J=10.52, 4.71Hz, 1H) 4.02 (dd, J=9.22, 4.69Hz, 1H) 7.08-7.44 (m, 5H)。

[0415] 步骤2:

[0416] 向来自步骤1的产品 (17.0克, 70毫摩尔) 的甲醇溶液中加入HOAc (5毫升) 和氢氧化钡 (碳质量分数为20%, 5克)。抽空烧瓶并用氢气充满几次。在室温条件下于H₂ (球形瓶, 1atm) 中搅拌该悬浮液3小时。反应混合物通过硅藻土填料过滤, 滤饼用另外的甲醇洗涤, 然后减压浓缩滤出液。通过快速色谱法纯化残余物, 用带有1% HOAc的0-10% 甲醇的CH₂Cl₂溶液洗脱, 用带有1% HOAc的100% 甲醇洗脱, 以提供了8.84克该产品的乙酸盐。加入无水的K₂CO₃ (50克) 到该醋酸盐 (7.03克, 38.0毫摩尔) 的CH₂Cl₂ (500毫升) 溶液中。所产生的悬浮液除去后在氮气下搅拌过夜, 之后通过抽滤除去无机盐。减压浓缩滤出液然后使用PhCH₃共沸干燥残余物直到恒重得到该氨基醇产品 (4.98克, 总的66%)。

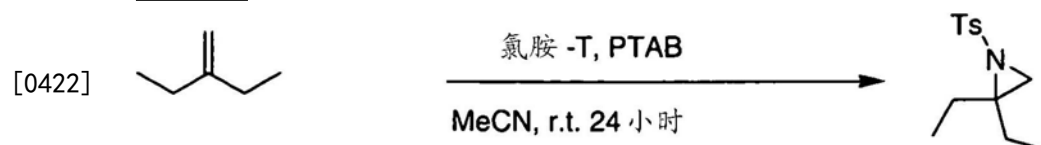
[0417] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .0.93 (s, 9H) 1.05 (s, 3H) 3.34 (d, J=10.05Hz, 1H) 3.45 (d, J=10.05Hz, 1H)。

[0418] 步骤3:

[0419] 在0℃用Et₃N(26毫升,190毫摩尔)处理来自步骤2的氨基醇(4.98克,38.0毫摩尔)的CH₂Cl₂溶液(200毫升),随后用对甲苯磺酰氯(8.7克,45.6毫摩尔)的CH₂Cl₂溶液(50毫升)来处理40分钟以上。反应混合物在室温条件下搅拌4天。在加入Et₃N(8.50毫升,60.8毫摩尔)和甲烷磺酰基氯化物(5.88毫升,76.0毫摩尔)后将混合物冷却到0℃。在0℃条件下搅拌混合物4小时。向反应混合物中注入饱和NaCl水溶液和水的1:1混合物然后用CH₂Cl₂来萃取。用饱和的NaCl水溶液洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩。快速色谱法纯化残余物,用0-50%EtOAc的庚烷溶液洗脱,以提供了标题化合物(5.88克,58%)的白色固体。

[0420] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) .0.93(s,9H) 1.73(s,3H) 2.34(s,1H) 2.44(s,3H) 2.52(s,1H) 7.31(d,J=7.96Hz,2H) 7.84(d,J=8.35Hz,2H)。

[0421] 制备例6

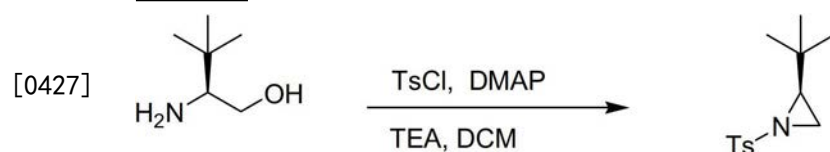


[0423] 2,2-二乙基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷

[0424] 在氮气和室温条件下将氯胺-T(10克,43.9毫摩尔)悬浮于乙腈(146毫升)中。往这个悬浮液中加入2-乙基丁-1-烯(5.55克,65.9毫摩尔)接着以大致相等的两份加入苯基三甲基铵三溴化物(1.65克,4.39毫摩尔)。3天后浓缩反应混合物到一半体积然后用烧结玻璃漏斗过滤。滤出液用浓缩到一半体积,这引起了进一步地沉淀。过滤混合物然后滤出液在乙酸乙酯和水之间分配。其有机相用MgSO₄干燥,过滤并且浓缩。真通过柱色谱法使用Biotage 65i柱用(0-100%EtOAc/己烷)洗脱来纯化粗材料得到2,2-二乙基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷无色固体(4.5克)。

[0425] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz,ppm) 1.00(t,J=7.5Hz,6H), 1.75(dddd,J=14.6Hz,7.5Hz,7.5Hz,7.5Hz,2H), 1.90(dddd,J=14.6Hz,7.5Hz,7.5Hz,7.5Hz,2H), 2.41(s,2H), 2.43(s,3H), 7.38(d,J=8.0Hz,2H), 7.78(d,J=8.4Hz,2H)。

[0426] 制备例7

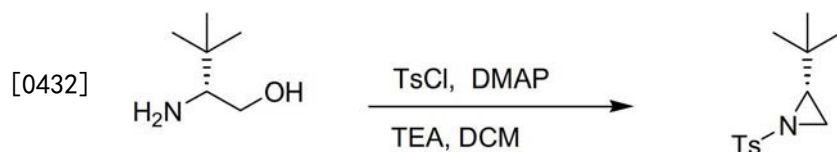


[0428] (2S)-2-(1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷

[0429] 往S-(+)-叔-亮氨酸(4.0克,34毫摩尔)的二氯甲烷(170毫升)溶液中加入三乙胺(16.7毫升,120毫摩尔),对甲苯磺酰氯(26克,140毫摩尔,分步加入)和DMAP(420毫克,3.4毫摩尔)。30分钟后移去冷却槽然后在室温下搅拌反应并在反应过程中加入另外的试剂:TsCl(在16小时加入5.3克,在40小时加入3克),三乙胺(在24小时时,3毫升)和DMAP(在20小时时,200毫克以及在40小时时150毫克)。室温条件下40小时加热反应到40℃。在该反应总计44小时后冷却至室温然后过滤。真空浓缩滤出液然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤,MgSO₄干燥然后过滤和浓缩。柱色谱法(Biotage 65i柱,10-100%EtOAc/己烷)得到(2S)-2-(1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷油(6.3克),它在-20℃固化储存。

[0430] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .0.79 (s, 9H) , 2.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) , 2.44 (s, 3H) , 2.52 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 2.55 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.83 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) .

[0431] 制备例8

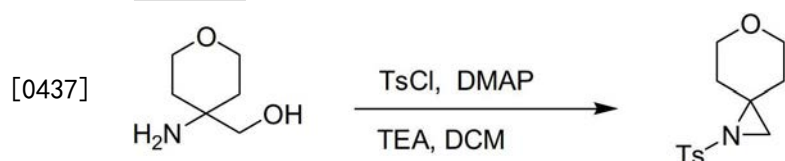


[0433] (2R)-2-(1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷

[0434] 用三乙胺(19毫升, 140毫摩尔), 对甲苯磺酰氯(26克, 140毫摩尔)和DMAP(834毫克, 6.83毫摩尔)处理R-(-)-叔-亮氨酸(4.0克, 34毫摩尔)的二氯甲烷(170毫升)溶液, 并在氮气条件下加热到40℃。大约18小时后将反应冷却至室温并过滤。真空浓缩滤出液然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤, MgSO_4 干燥然后过滤和浓缩。柱色谱法(Biotage 65i柱, 10-100%EtOAc/己烷)得到(2R)-2-(1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷(3.7克), 它在-20℃固化储存。

[0435] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .0.78 (s, 9H) , 2.17 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) , 2.44 (s, 3H) , 2.52 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 2.55 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.83 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) .

[0436] 制备例9

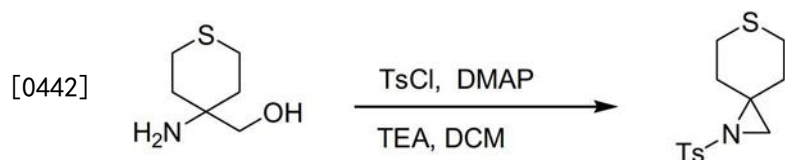


[0438] 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-6-氧杂-1-氮杂螺[2.5]辛烷

[0439] 用三乙胺(85毫升, 610毫摩尔), 对甲苯磺酰氯(69.8克, 366毫摩尔)和DMAP(1490毫克, 12.2毫摩尔)在氮气条件下处理4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲醇(16克, 122毫摩尔)的二氯甲烷(700毫升)溶液。在室温条件下大约18小时后, 通过硅胶填料过滤该反应。真空浓缩滤出液然后在硅胶上层析纯化(5-20%EtOAc/己烷)得到标题化合物的中间化合物(12.5克)的白色固体。

[0440] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .1.92 (m, 2H) , 2.08 (m, 2H) , 2.47 (s, 3H) , 2.52 (s, 2H) , 3.76 (m, 2H) , 3.99 (m, 2H) , 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H)

[0441] 制备例10

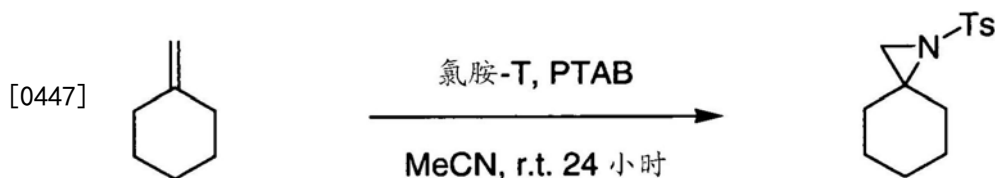


[0443] 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-6-硫杂-1-氮杂螺[2.5]辛烷

[0444] 与制备例9的制备类似, 起始用4-氨基四氢-2H-硫代吡喃-4-甲醇。

[0445] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .2.15 (m, 2H) , 2.22 (m, 2H) , 2.24 (s, 3H) , 2.42 (s, 2H) , 2.70 (m, 2H) , 3.00 (m, 2H) , 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.86 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)

[0446] 制备例11

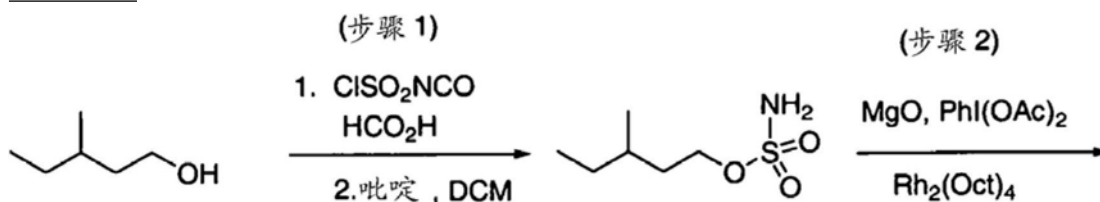


[0448] 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-氮杂螺[2.5]辛烷

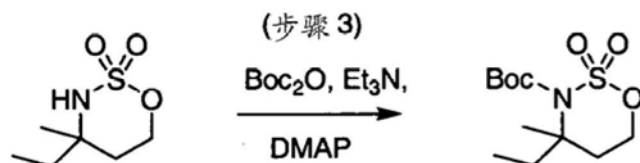
[0449] 在氮气条件下向搅拌的干燥的氯胺-T (5.10克, 20.76毫摩尔) 的CH₃CN (100毫升) 悬浮液中加入甲基烯环己烷 (9.98克, 104毫摩尔)。在10分钟以上分三份加入苯基三甲铵三溴化物 (7.80克, 20.76毫摩尔)。在室温条件下搅拌混合物16小时。蒸干溶剂然后将残余物在二氯甲烷和水之间分配。有机层用Na₂SO₄干燥然后蒸干溶剂。残余物在硅胶上用ISCO Combiflash色谱使用EtOAc/己烷 (5-30%梯度) 层析得到标题化合物的白色固体 (2.66克)。

[0450] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) δ 1.4-1.5 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.4 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 7.3 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)。

[0451] 制备例12



[0452]



[0453] [cf. J. Du Bois et al., JACS, 2001, 123, 6935]

[0454] 1,1-二甲基乙基-4-乙基-4-甲基二氢-1,2,3-恶嗪-3(4H)-羧酸盐 2,2-二氧化物

[0455] 步骤1:

[0456] 在0℃急速搅拌的条件下逐滴地加入甲酸 (65毫升, 17.2毫摩尔) 到纯的异氰基磺酰氯 (1.5毫升, 17.2毫摩尔)。在滴加过程中观察到猛烈的气体逸出。所产生的粘的悬浮液在0℃下搅拌5分钟, 在这个过程中混合物会固化。加入二氯甲烷 (9毫升) 并且在0℃下搅拌该溶液1小时然后在25℃下搅拌8小时。冷却反应混合物到0℃然后逐滴地加入3-甲基戊醛-1-醇 (11.5毫摩尔) 和吡啶 (1.4毫升, 17.2毫摩尔) 的8毫升二氯甲烷溶液。内容物保温到25℃并且搅拌3小时。用EtOAc (80毫升) 和水 (50毫升) 处理反应混合物, 然后用EtOAc (2x 20mL) 萃取水层。结合的有机相用盐水洗涤, 在MgSO₄上干燥, 过滤然后浓缩。通过多次快速色谱法 (7% 乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化粗品得到3-甲基戊基氨基磺酸盐。

[0457] 步骤2:

[0458] 向来自步骤1的3-甲基戊基氨基磺酸盐 (1.25毫摩尔) 的8毫升二氯甲烷溶液中顺次加入MgO (116毫克, 30毫摩尔), PhI(OAc)₂ (443毫克, 1.4毫摩尔), 和Rh₂(oct)₄ (20毫克, 0.025毫摩尔)。有力的搅拌悬浮液并在40℃加热3小时。冷却反应混合物到室温, 用20毫升二氯甲烷稀释, 然后通过硅藻土填料过滤, 然后浓缩。通过多次快速色谱 (5% 乙酸乙酯/二

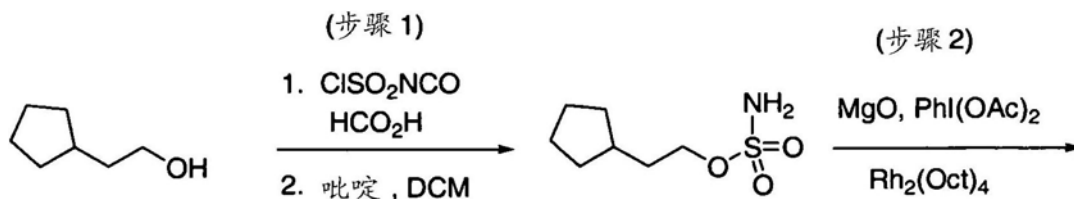
氯甲烷)纯化粗品得到4-乙基-4-甲基四氢-1,2,3-恶嗪啉2,2-二氧化物。

[0459] 步骤3:

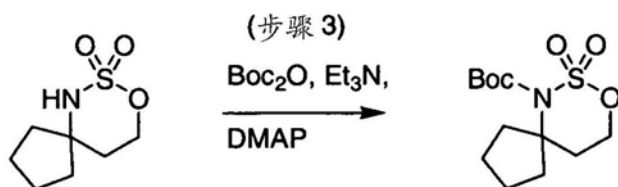
[0460] 向来自步骤2的4-乙基-4-甲基四氢-1,2,3-恶嗪2,2-二氧化物(5克)的100毫升二氯甲烷溶液中顺次加入Et₃N(7.5毫升), DMAP(1克), 和Boc酸酐(8克)。有力地搅拌该混合物5分钟, 并用硅藻土填料过滤然后浓缩。通过多次快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗品得到标题化合物(3克)。

[0461] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .0.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) , 1.55 (s, 9H) , 1.64 (s, 3H) , 1.86 (m, 1H) , 2.00 (m, 1H) , 2.28 (m, 1H) , 2.62 (m, 1H) , 4.64 (m, 2H) .

[0462] 制备例13



[0463]

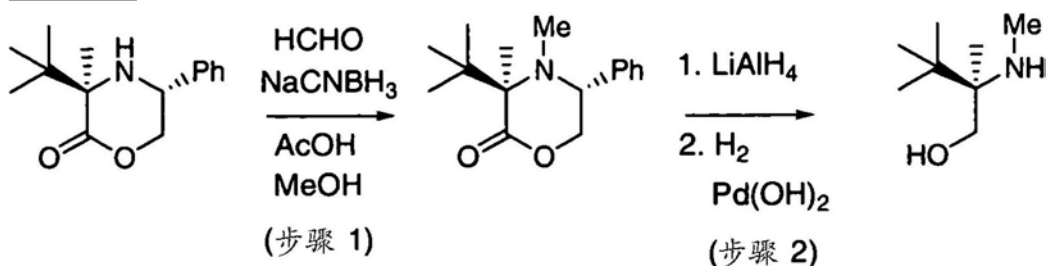


[0464] 1,1-二甲基乙基8-氧杂-7-硫杂-6-氮杂螺[4.5]癸烷-6-羧酸盐7,7-二氧化物

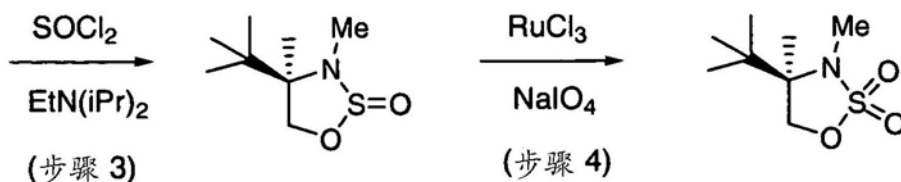
[0465] 按照制备例11类似的方式,标题化合物的制备从2-环戊基乙醇开始。

[0466] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) .1.55 (s, 9H) ,1.62 (m, 2H) ,1.88-1.96 (m, 4H) ,2.25 (t, J=6.4Hz, 2H) ,2.31 (m, 2H) ,4.64 (t, J=6.4Hz, 2H) .

[0467] 制备例14



[0468]



[0469] (4R)-4-(1,1-二甲基乙基)-3,4-二甲基-1,2,3-氧杂噻唑啉2,2-二氧化物

[0470] 骤1:

[0471] 向化合物 (3R,5R)-3-(1,1-二甲基乙基)-3-甲基-5-苯基吗啉基-2-酮 (100毫克, 0.40毫摩尔) 的甲醇溶液中加入甲醛 (1.40毫升, 在水中质量分数为37%, 16.2毫摩尔),

H₂OAc (0.14毫升, 2.4毫摩尔, 和氰基硼氢化钠 (100毫克, 1.60毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物整夜, 然后减压除去溶剂。残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配, 并且层得到分离。有机层用饱和的NaHCO₃水溶液, 饱和NaCl水溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 然后减压浓缩得到粘性油状的产品 (99.7毫克, 95%)。

[0472] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .1.08 (s, 9H) 1.30 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 3.97 (d, J=2.54Hz, 1H) 4.45 (dd, J=10.91, 2.37Hz, 1H) 4.89 (dd, J=10.88, 3.66Hz, 1H) 7.13-7.41 (m, 5H)。

[0473] 步骤2:

[0474] 使用制备例5B的步骤1和步骤2类似的程序, 从来自步骤1的产品制备期望的氨基乙醇。

[0475] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .1.08 (s, 9H) 1.17 (s, 3H) 1.99 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.53 (d, J=12.35Hz, 1H) 3.84 (d, J=12.30Hz, 1H) 5.32 (br. s., 4H)

[0476] 步骤3:

[0477] 在0℃条件下向来自步骤2的产品氨基乙醇 (59.4毫克, 0.29毫摩尔) 的CH₂Cl₂ (3毫升) 溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺 (0.15毫升, 0.87毫摩尔) 和亚硫酰氯化物 (21.0毫升, 0.29毫摩尔), 并在0℃下搅拌所产生的溶液45分钟。用CH₂Cl₂稀释反应混合物然后用饱和的NaCl水溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 然后减压浓缩。通过快速色谱法纯化残余物得到白色固体的两种非对映异构物 (22.1毫克, 40%)。

[0478] 异构体A: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 1.05 (s, 9H) 1.24 (d, J=0.63Hz, 3H) 2.87 (s, 3H) 4.12 (d, J=8.88Hz, 1H) 4.87 (dd, J=8.88, 0.68Hz, 1H) ;

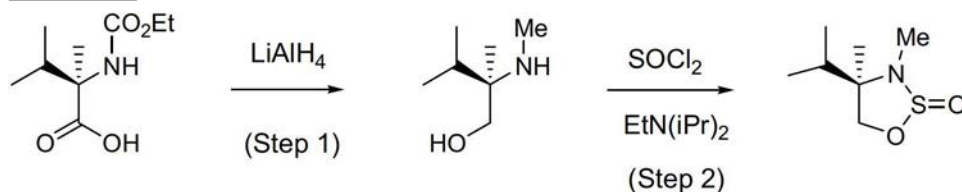
[0479] 异构体B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 0.92 (s, 9H) 1.38 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 4.42 (d, J=9.27Hz, 1H) 4.59 (d, J=9.23Hz, 1H)

[0480] 步骤4:

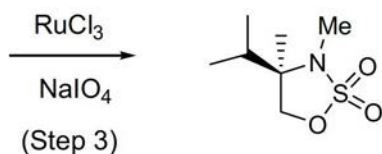
[0481] 加入来自步骤3的两种非对映异构物 (15.2毫克, 0.08毫摩尔) 的CH₃CN (0.5毫升) 溶液到三氯化钨 (1毫克, 0.0008毫摩尔) 和高碘酸钠 (19毫克, 0.09毫摩尔) 的水 (1毫升) 和CH₃CN (1毫升) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时, 用EtOAc稀释并用水洗涤。水层用EtOAc萃取。用Na₂SO₄干燥有机层, 减压浓缩直接得到白色固体状的标题化合物 (13.9毫克, 84%)。

[0482] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .00 (s, 9H) 1.31 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 4.03 (d, J=9.32Hz, 1H) 4.55 (d, J=9.32Hz, 1H)。

[0483] 制备例15



[0484]

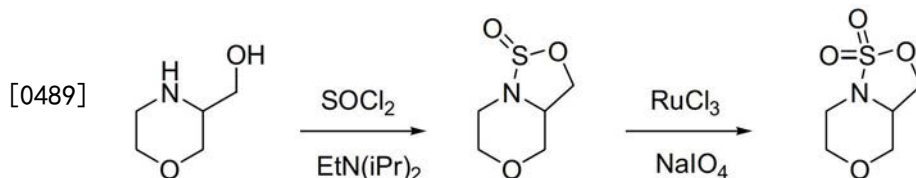


[0485] (4R)-3,4-二甲基-4-(1-甲基乙基)-1,2,3-氧杂噻唑啉2,2-二氧化物

[0486] 从(2R)-2-[[(乙基氧基) 羰基] 氨基]-2,3-二甲基丁酸(按照J.Org.Chem.2007, 72,7469-7472中描述的制备但是为了溶解步骤使用D-酒石酸)并使用制备例5B步骤1和制备例14步骤3和步骤4中描述的类似的程序,制备和分离标题化合物,标题化合物是蜡状固体。

[0487] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.38 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ppm。

[0488] 制备例16

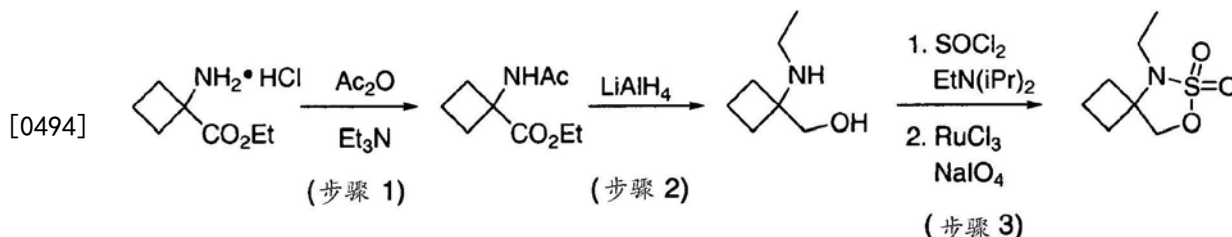


[0490] 四氢-3H-[1,2,3]氧杂噻唑并[4,3-c][1,4]恶嗪-1,1-二氧化物

[0491] 按照制备例14步骤3和步骤4描述的类似的程序将3-氢氧基甲基吗啉转化为标题化合物。

[0492] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.17 (ddd, $J=12.10, 8.86, 3.34\text{Hz}$, 1H) 3.38 (dt, $J=12.08, 3.60\text{Hz}$, 1H) 3.62 (dd, $J=11.57, 7.76\text{Hz}$, 1H) 3.76 (ddd, $J=11.87, 8.85, 3.15\text{Hz}$, 1H) 3.80-3.93 (m, $J=15.62, 12.17, 3.36, 3.36\text{Hz}$, 2H) 4.03 (dd, $J=11.59, 3.39\text{Hz}$, 1H) 4.32 (d, $J=9.08\text{Hz}$, 1H) 4.59 (dd, $J=8.00, 6.44\text{Hz}$, 1H) .

[0493] 制备例17



[0495] 5-乙基-7-氧杂-6-硫杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷6,6-二氧化物

[0496] 步骤1:

[0497] 在0℃向1-氨基-环丁烷基羧酸乙酯盐酸化物(6.0克,33.4毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (40毫升)溶液中加入 Et_3N (14.0毫升,100毫摩尔)。加入乙酸酐(3.8毫升,40毫摩尔),然后在0℃搅拌反应混合物3小时。反应混合物用 EtOAc (大约250毫升)稀释并用水(大约100毫升)洗涤。水层用 EtOAc 萃取。结合有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤然后减压浓缩得到产品(7.0克,100%)。

[0498] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.30 (t, $J=7.13\text{Hz}$, 3H) 2.01 (s, 3H) 2.02-2.13 (m, 2H) 2.33-2.52 (m, 2H) 2.52-2.74 (m, 2H) 4.24 (q, $J=7.13\text{Hz}$, 2H) 6.15 (br s, 1H) .

[0499] 步骤2:

[0500] 在室温条件下向来自步骤1的产品化合物(7.0克,33.4毫摩尔)的四氢呋喃(60毫升)溶液中逐滴地加入 LiAlH_4 (2.0M的四氢呋喃溶液50毫升,100毫摩尔)的四氢呋喃(40毫升)溶液。该反应在50℃保温过夜。将反应混合物冷却到0℃并通过小心的连续加入水(3.8毫升),15% NaOH 水溶液(3.8毫升),和水(12毫升)来淬灭。有力地搅拌混合物过夜然后通过抽滤除去盐。滤饼用四氢呋喃(2x 200毫升)洗涤,然后减压浓缩得到希望的氨基乙醇(4.3

克,100%)。

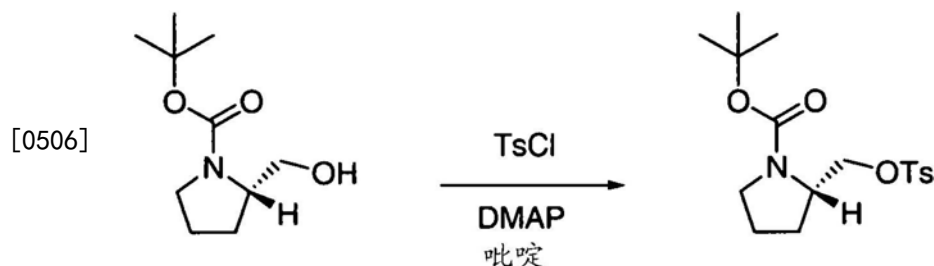
[0501] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.10 (t, $J=7.13\text{Hz}$, 3H) 1.64–1.84 (m, 2H) 1.84–1.97 (m, 4H) 2.50 (q, $J=7.14\text{Hz}$, 2H) 3.51 (s, 2H)

[0502] 步骤3:

[0503] 按照制备例14的步骤3和步骤4所描述的那些类似的程序,将来自步骤2的氨基乙醇产品转化为标题化合物。

[0504] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.38 (t, $J=7.30\text{Hz}$, 3H) 1.63–1.94 (m, 2H) 2.09 (ddd, $J=8.21, 5.50, 3.07\text{Hz}$, 2H) 2.50 (dd, $J=10.35, 3.03\text{Hz}$, 2H) 3.26 (q, $J=7.27\text{Hz}$, 2H) 4.53 (s, 2H)

[0505] 制备例18

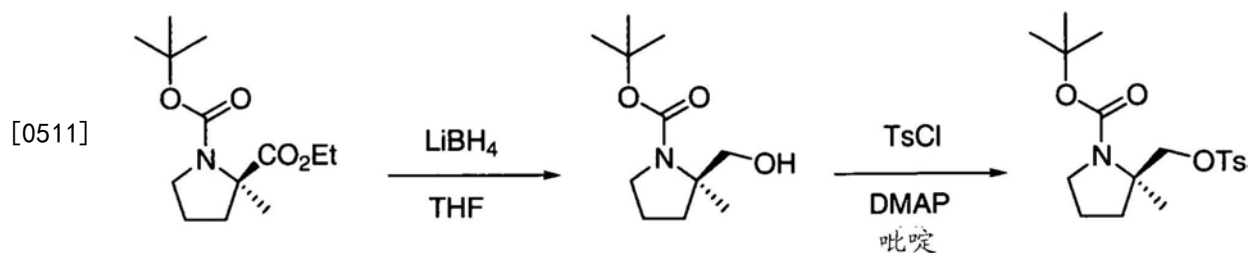


[0507] 1,1-二甲基乙基 (2R)-2-([(4-甲基苯基) 磺酰基] 氧) 甲基) 环戊烷羧酸盐

[0508] 向N-Boc-L-脯氨酸 (520毫克, 2.6毫摩尔) 和吡啶 (0.63毫升, 7.8毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (40毫升) 溶液中加入一份对甲苯磺酰氯 (542毫克, 2.86毫摩尔) 接着加入DMAP (130毫克, 1.1毫摩尔)。搅拌该反应24小时, 在24小时加入饱和的 NH_4Cl 水溶液并且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。干燥 (Na_2SO_4) 结合的有机萃取物, 并减压浓缩。通过快速色谱法纯化残余物, 用0–100% EtOAc的庚烷溶液洗脱, 以得到澄清油状的标题化合物 (720毫克, 78%)。

[0509] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.12–1.43 (旋转异构d, 9H) 1.54–1.83 (m, 3H) 1.90 (br s, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.98–3.27 (m, 2H) 3.83 (br s, 1H) 3.90–4.21 (m, 2H) 7.48 (d, $J=8.10\text{Hz}$, 2H) 7.77 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H)

[0510] 制备例19



[0512] 1,1-二甲基乙基 (2R)-2-甲基-2-([(4-甲基苯基) 磺酰基] 氧) 甲基) 吡咯烷-1-羧酸盐

[0513] 步骤1:

[0514] 保持1-(1,1-二甲基乙基)-2-乙基 (2R)-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸盐 (Kawabata, T. et al., JACS 2003, 125, 13012; 2.33克, 9.0毫摩尔) 的四氢呋喃 (40毫升) 溶液在0°C条件下在10分钟以上向其溶液中加入 LiBH_4 (2M的四氢呋喃溶液22.7毫升, 45毫摩尔)。搅拌该反应15分钟, 在15分钟时移去冰浴并且继续搅拌48小时。冷却该反应到0°C并且小心地加入饱和 NH_4Cl 水溶液。在气体停止逸出后, 用水和EtOAc稀释混合物然后分层。水相是用EtOAc的萃取物。结合的有机萃取物用半饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 然后减压浓缩。快速

色谱法纯化残余物,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱,以得到澄清的油状产品(1.88克,96.5%)。

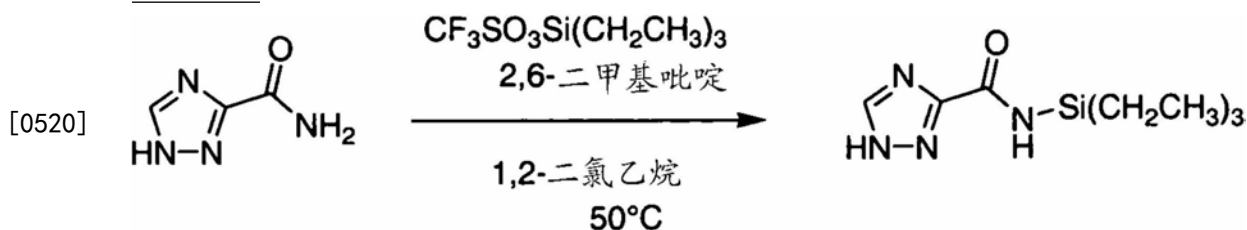
[0515] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.36 (s, 3H) 1.46 (s, 9H) 1.55-2.02 (m, 4H) 3.21-3.76 (m, 4H) 5.28 (d, $J=9.42\text{Hz}$, 1H)

[0516] 步骤2:

[0517] 按照制备例18所描述的类似的程序,将步骤1的产品转化成标题化合物。

[0518] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.29 (d, $J=9.81\text{Hz}$, 3H) 1.38 (d, $J=15.42\text{Hz}$, 9H) 1.60-1.90 (m, 3H) 2.01-2.24 (m, 1H) 2.45 (d, $J=2.83\text{Hz}$, 3H) 3.29-3.54 (m, 2H) 3.99-4.49 (m, 2H) 7.34 (dd, $J=12.67, 8.03\text{Hz}$, 2H) 7.78 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 2H)。

[0519] 制备例20



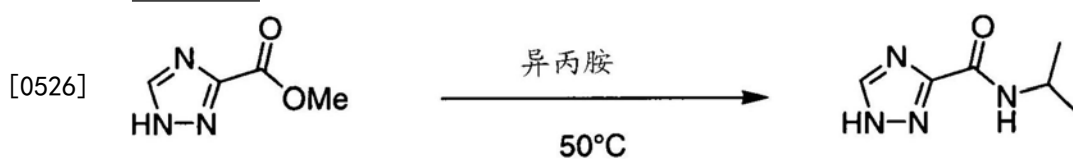
[0521] N-(三乙基硅基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[0522] 在室温条件下,用2,6-二甲基吡啶(2.08毫升,17.84毫摩尔)和三乙基硅基三氟甲烷磺酸盐(3.03毫升,13.38毫摩尔)处理1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(500毫克,4.46毫摩尔)在1,2-二氯乙烷(4.46毫升)中的搅拌后的混合物,然后在50°C中,在氮气条件下加热。在加热所述反应溶液4小时之后,将其冷却到室温,并用二氯甲烷(25毫升)稀释,用水(25毫升)、0.5M盐酸(25毫升)、水(25毫升)洗涤,用 MgSO_4 进行干燥,过滤,并蒸发产生固体。所述固体进行快速色谱纯化(硅胶,10-65%乙酸乙酯:正己烷),产生白色固体状的产物(683毫克)。

[0523] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) 0.89 (q, $J=8\text{Hz}$, 6H, CH_2), 1.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 9H, CH_3), 6.77 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 1H, 三唑H-5)。

[0524] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=227.20$ 。

[0525] 制备例21



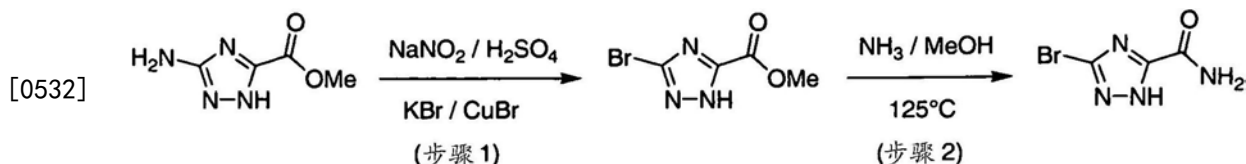
[0527] N-(1-甲基乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[0528] 在20毫升的小瓶中,将甲基1H-1,2,4-三唑-3-羧酸盐(3.53克,27.8毫摩尔)和异丙基胺(11毫升,128毫摩尔)相结合,产生白色悬浮液。密封该小瓶并加热到50°C。6天之后,该反应混合物会变成半透明的固体。将小瓶冷却到室温,并开封。将所述固体溶解与甲醇中然后转到200毫升烧瓶中。在减少的压力条件下蒸发溶剂,用乙醇对所得残余物脱模几次,去掉过量的异丙基胺。用甲苯对所得残余物脱模,并在高度真空条件下放置整夜,从而产生白色固体状的标题化合物(4.07克)。

[0529] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 1.25 (d, 6H, 2Me), 4.15-4.22 (m, 1H, CONCH), 8.38 (s, 1H, 三唑)。

[0530] 质谱: (ESI) $m/z=155.14$ ($M+H$)。

[0531] 制备例22



[0533] 3-溴代-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0534] 步骤1:

[0535] 在冰浴温度下,用亚硝酸钠(1.46克,21.1毫摩尔)在水(5毫升)中的水溶液处理甲基3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸盐(2.00克,14.1毫摩尔)在1M硫酸水溶液中(28.1毫升,28.1毫摩尔)的搅拌混合物,然后加入额外的水(10毫升)。25分钟之后,用溴化钾(3.35克,28.1毫摩尔)和溴化铜(I)(0.61克,4.22毫摩尔)在水中的溶液处理所述反应物。在室温条件下搅拌所得反应混合物。三小时之后,用乙酸乙酯(3x 25毫升)提取反应物并将结合的提取物用盐水(20毫升)洗涤,用硫酸镁进行干燥,过滤并蒸发,产生一种固体,使用乙酸乙酯使该固体结晶,得到一种白色固体(592毫克)。用快速色谱法纯化母液(硅胶,0-14%乙酸乙酯:正己烷),从而产生白色固体状的副产物(1.12克)。

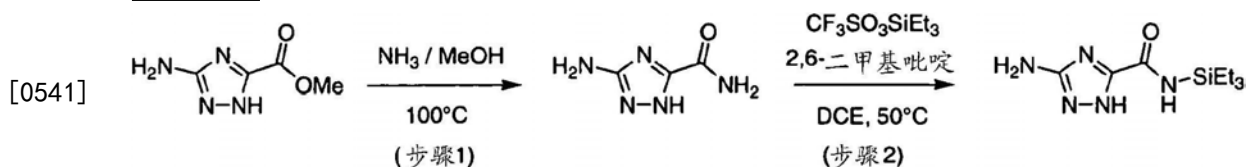
[0536] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=206.07$ (和208.11)。

[0537] 步骤2:

[0538] 在125°C下微波加热步骤1所得的甲基3-溴代-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸盐(250毫克,1.21毫摩尔)在7M氨在甲醇(4毫升,28毫摩尔)中的溶液,加热40分钟。在真空条件下浓缩反应溶液,从而产生固体状的标题化合物。

[0539] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=191$ (和193.02)。

[0540] 制备例23



[0542] 3-氨基-N-(三乙基硅基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[0543] 步骤1:

[0544] 在100°C下微波加热甲基3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-羧酸盐(500毫克,3.52毫摩尔)在7M氨在甲醇(5.0毫升,35毫摩尔)中的溶液,加热30分钟。过滤所得混合物,并用乙酸乙酯进行洗涤,从而产生浅灰色固体状的所需化合物(346毫克)。

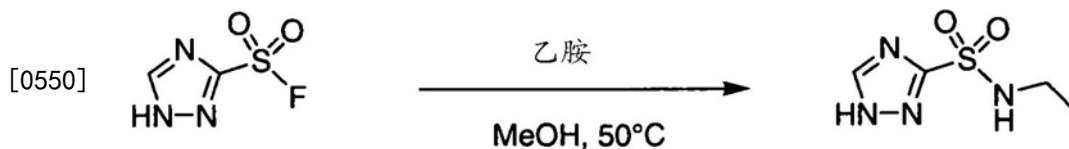
[0545] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz, ppm) 6.01 (br s), 7.34 (br s)。

[0546] 步骤2:

[0547] 在室温条件下,用2,6-二甲基吡啶(283微升,2.43毫摩尔)和三乙基硅基三氟甲烷磺酸盐(458微升,2.03毫摩尔)处理3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(103毫克,0.810毫摩尔)在1,2-二氯乙烷(1.62毫升)中的搅拌混合物。在22小时之后,将反应加热到50°C,然后在1.5小时的加热之后,将反应物冷却到室温。用乙酸乙酯(20毫升)稀释反应混合物,并用水(25毫升)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发生成油状物,对此油状物进行快速色谱(silica gel, 0-10%乙酸乙酯:正己烷),从而产生白色固体状的标题化合物(130毫克)。

[0548] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=242.23$ 。

[0549] 制备例24

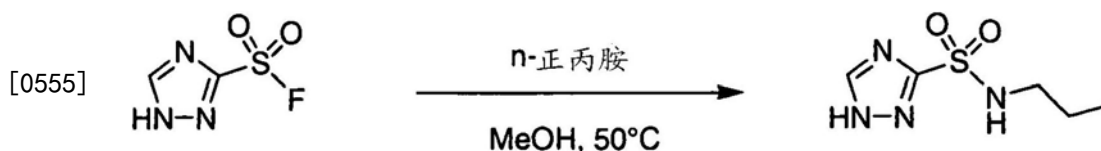


[0551] N-乙基-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺

[0552] 向乙胺在甲醇的溶液 (2M, 2.4毫摩尔, 4.8毫摩尔) 中加入1H-1,2,4-三唑-3-氟代磺酰 (200毫克, 1.18毫摩尔, J.Heterocycl.Chem.1988,25,1857)。十分钟之后,在真空条件下浓缩反应物,从而产生黄色油状物。加入冷冻水 (2-3毫升) 并对所得溶液进行超声处理大约1分钟。加入几滴乙酸,随后立即产生标题化合物的沉淀,二次过滤之后,获得白色固体状的标题化合物 (57毫克)。

[0553] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) .1.11 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) , 3.12 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) , 8.58 (s, 1H) .

[0554] 制备例25

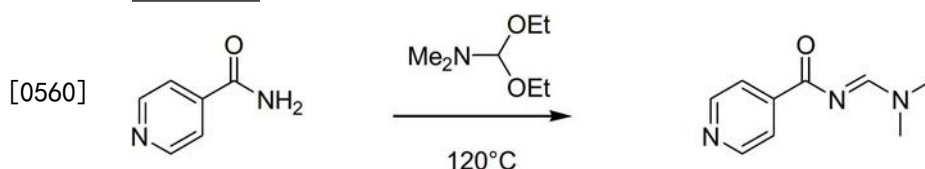


[0556] N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰胺

[0557] 按照制备例24所描述的相似的方法,合成标题化合物。

[0558] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) .0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) , 1.51 (tq, $J=7.3\text{Hz}$, 7.1Hz, 2H) , 3.03 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 8.58 (s, 1H) .

[0559] 制备例26



[0561] [cf.Y.Lin, et al.J.Org.Chem.1979,44,4160]

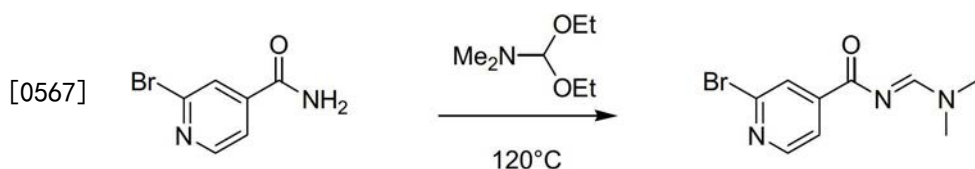
[0562] N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]吡啶-4-甲酰胺

[0563] 将异烟酰胺 (2.00克, 16.38毫摩尔) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (2.8毫升, 16.38毫摩尔) 相结合并被加热到120°C。使用短颈蒸馏器来收集反应期间释放的乙醇。所得反应混合物是橙黄色的溶液。在15分钟之后,向反应混合物中加入其它的N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (1.0毫升, 5.83毫摩尔)。在1.5小时之后,将反应混合物冷却至室温。在冷却的同时固化反应混合物,并在高度真空条件下放置整夜,从而产生黄色固体状的标题化合物 (2.92克, 16.48毫摩尔)。

[0564] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 3.28 (s, 3H, NMe) , 3.29 (s, 3H, NMe) , 8.10-8.12 (m, 2H, ArH) , 8.66-8.68 (m, 2H, ArH) , 8.70 (s, 1H) .

[0565] 质谱: (ESI) $m/z=178.19$ (M+H) .

[0566] 制备例27



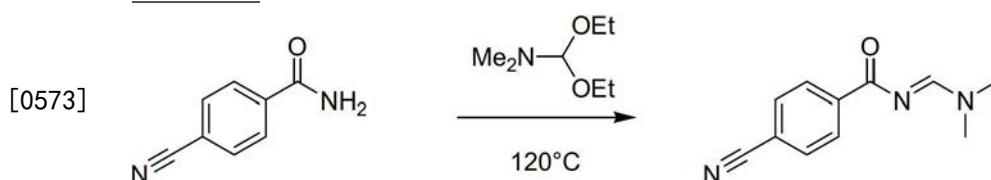
[0568] 2-溴代-N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]吡啶-4-甲酰胺

[0569] 将2-溴代-异烟酰胺 (406.2毫克, 2.021毫摩尔) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (0.48毫升, 2.80毫摩尔) 相结合并被加热到120℃。使用短颈蒸馏器来收集反应期间释放的乙醇。所得反应混合物是亮橙色溶液, 然后慢慢的变成黑色, 最后变为深琥珀色的溶液。在1.5小时之后, 所述反应混合物被冷却至室温。在冷却的同时固化反应混合物, 并在高度真空条件下放置整夜, 从而产生灰白色固体状的标题化合物 (507.4毫克)。

[0570] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 3.27 (s, 3H, NMe), 3.29 (s, 3H, NMe), 8.05 (dd, 1H, ArH), 8.23 (d, 1H, ArH), 8.46 (d, 1H, ArH), 8.69 (s, 1H)。

[0571] 质谱: (ESI) m/z = 256.01 (258.01) (M+H)。

[0572] 制备例28



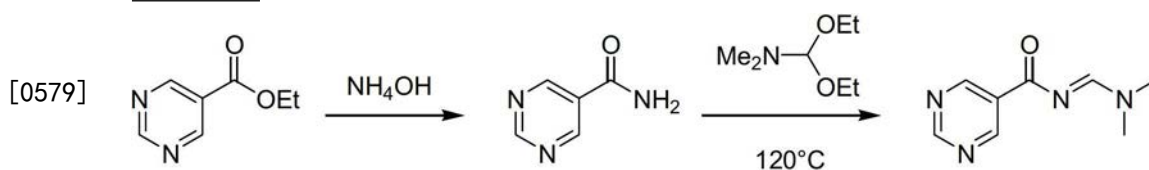
[0574] 4-氰-N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]苯甲酰胺

[0575] 将4-氰苯甲酰胺 (327.0毫克, 2.237毫摩尔) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (0.53毫升, 3.09毫摩尔) 相结合并被加热到120℃。使用短颈蒸馏器来收集反应期间释放的乙醇。所得反应混合物是暗紫色的溶液, 该溶液慢慢的变浅, 直到最终变成琥珀色的溶液。在70分钟之后, 所述反应混合物被固化。将反应混合物冷却至室温并在高度真空条件下放置整夜, 从而产生黄色固体状的标题化合物 (432.7毫克, 2.150毫摩尔)。

[0576] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 3.24 (s, 3H, NMe), 3.26 (s, 3H, NMe), 7.78 (d, 2H, ArH), 8.32 (d, 2H, ArH), 8.65 (s, 1H)。

[0577] 质谱: (ESI) m/z = 202.09 (M+H)。

[0578] 制备例29



[0580] N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]嘧啶碱基-5-甲酰胺

[0581] 步骤1:

[0582] 在25毫升烧瓶中将5-嘧啶碱基乙酸乙酯 (0.26毫升, 1.982毫摩尔) 和氢氧化铵 (2.8毫升, 20.13毫摩尔) 相结合, 从而产生浑浊溶液。在室温条件下搅拌所得反应混合物。15分钟之后, 形成白色沉淀, 这种白色沉淀会将反应混合物变成白色悬浮液。在2.5小时之后, LMCS和 ^1H NMR显示起始材料转化完全。过滤所得反应混合物, 用水 (3x 1毫升) 冲洗。风干过滤所得固体整夜, 从而产生白色固体状的产物 (199.8毫克)。

[0583] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 9.21 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

[0584] 质谱: (ESI) $m/z = 124.12$ (M+H) .

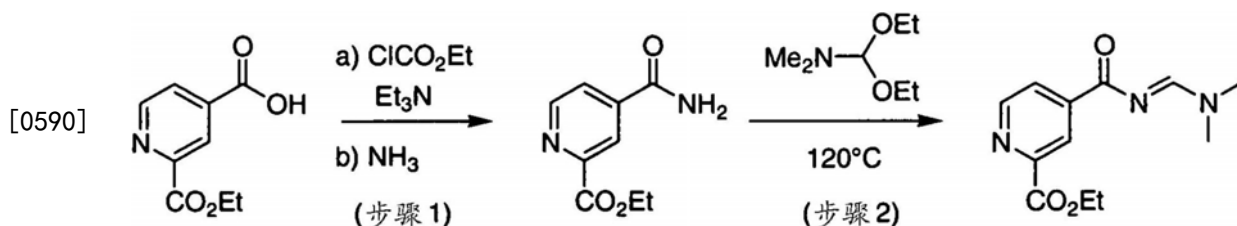
[0585] 步骤2:

[0586] 将从步骤1所得的产物化合物 (199.8毫克, 1.623毫摩尔) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (0.39毫升, 2.276毫摩尔) 相结合, 并被加热到120℃。使用短颈蒸馏器来收集反应期间释放的乙醇。所得反应混合物慢慢地从黄色悬浮液变成琥珀色溶液。形成黄色沉淀。在1.5小时之后, 将所得反应混合物冷却至室温。在冷却的同时固化反应混合物, 并在高度真空条件下放置大约1小时, 从而产生黄色固体状的标题化合物 (284.9毫克)。

[0587] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 3.26 (s, 3H, NMe), 3.27 (s, 3H, NMe), 8.70 (s, 1H), 9.23 (s, 1H, ArH), 9.41 (s, 2H, ArH) .

[0588] 质谱: (ESI) $m/z = 179.20$ (M+H) .

[0589] 制备例30



[0591] 乙基4-([[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]氨基]羰基)吡啶-2-羧酸盐

[0592] 步骤1:

[0593] 在冰浴中, 将2-(乙氧基羰基)异烟酸 (0.507克, 2.60毫摩尔) 和三乙胺 (0.4毫升, 2.87毫摩尔) 在1,2-二甲氧基乙烷 (5.2毫升) 中的搅拌溶液冷却到0℃。在几分钟的时间内, 向反应混合物中逐滴加入乙基氯代甲酸盐 (0.28毫升, 2.92毫摩尔), 产生粘稠的白色悬浮液。额外搅拌反应混合物40分钟, 随后向悬浮液中鼓泡通入氨水10分钟。使反应混合物回暖至室温, 然后在减压条件下蒸发, 从而产生淡黄色固体。将所得固体悬浮在冰浴冷却的浓缩的氢氧化铵 (5毫升) 中并在冰浴条件下搅拌几分钟。过滤所得悬浮液, 用冰冷的水 (2x2毫升) 冲洗。风干过滤后的固体整夜, 从而产生白色固体状的酰胺产物 (313.1毫克)。

[0594] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 1.45 (t, 3H), 4.48 (q, 2H, COOCH_2), 8.02 (dd, 1H, ArH), 8.54 (d, 1H, ArH), 8.83 (d, 1H, ArH) .

[0595] 质谱: (ESI) $m/z = 195.42$ (M+H) .

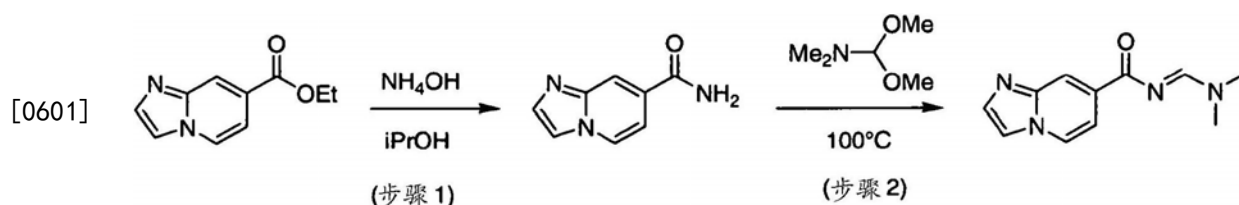
[0596] 步骤2:

[0597] 将从步骤1中获得的产物化合物 (313.1毫克, 1.612毫摩尔) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基乙酰 (0.38毫升, 2.217毫摩尔) 相结合并加热到120℃。所得反应混合物是浅紫色溶液, 该浅紫色溶液慢慢的变浅, 知道变成橙黄色溶液。25分钟后, 缓慢的将所述反应混合物放置于真空条件下。在实现完全真空后大约5分钟后, 将反应混合物冷却至室温。冷却反应混合物, 之后释放真空度。在高度真空条件下放置反应混合物并固化, 几个小时之后产生黄褐色固体状的标题化合物 (390.3毫克)。

[0598] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 1.45 (t, 3H), 3.30 (s, 3H, NMe), 3.31 (s, 3H, NMe), 4.48 (q, 2H, COOCH_2), 8.30 (dd, 1H, ArH), 8.72 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, ArH), 8.80 (d, 1H, ArH) .

[0599] 质谱: (ESI) $m/z = 250.40$ (M+H) .

[0600] 制备例31



[0602] N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]咪唑[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺

[0603] 步骤1:

[0604] 向乙基咪唑[1,2-a]吡啶-7-羧酸盐(cf.Chezal,J.M.et al.Tetrahedron 2002, 58,295-307;J.Org.Chem.2001,66,6576-6584;835mg,4.4mmol)在i-PrOH(10毫升)中的溶液中加入35%的NH₄OH水溶液(90毫升),并在室温条件下搅拌反应物72小时。在减少的压力下浓缩反应物从而产生固体状的产物。

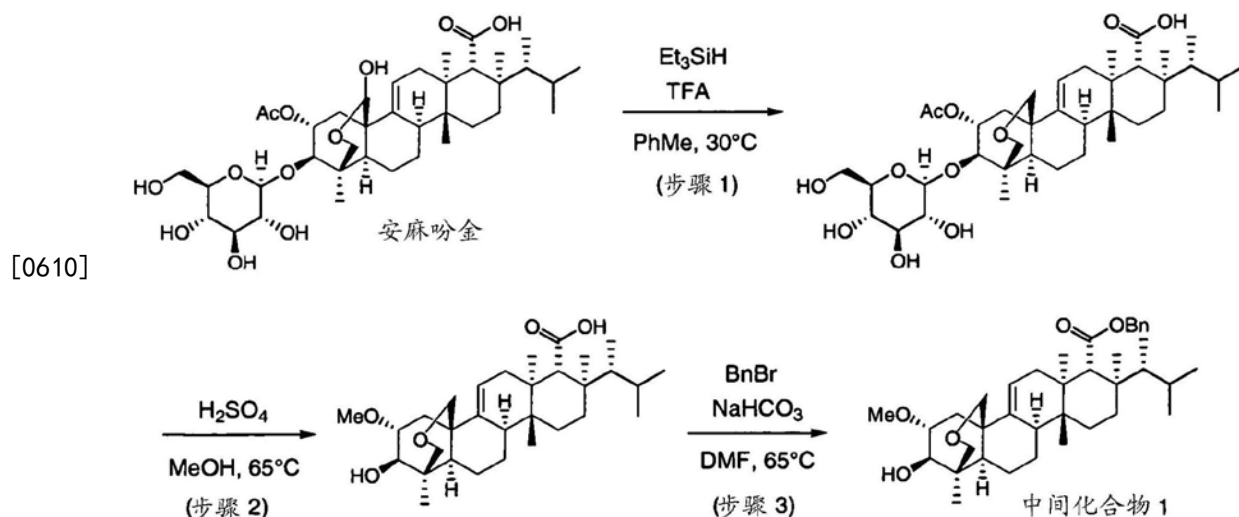
[0605] 步骤2:

[0606] 将步骤1所得的产物化合物溶解于二甲基甲酰胺(25毫升)中,加入二甲基甲酰胺二甲基乙酰(50毫升)并将所得混合物加热到100℃4小时。将反应混合物冷却至室温,然后在减少的压力下浓缩。通过快速色谱法纯化所得残余物,用1-10%的在CH₂Cl₂中的甲醇洗提,得到橙棕色固体状的标题化合物(680毫克,72%)。

[0607] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.22(s,3H) 3.24(s,3H) 7.62(dd,J=7.03,1.42Hz,1H) 7.65(s,1H) 7.75(d,J=0.88Hz,1H) 8.13(dd,J=7.05,0.85Hz,1H) 8.68(d,J=14.15Hz,2H)。

[0608] 中间化合物1

[0609] 苯甲基(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-羟基-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐



[0611] 步骤1:

[0612] 在在室温下机械搅拌的条件下向安麻吩金(enfumafungin)(90.0克,126.9毫摩尔)的846毫升甲苯料液中加入一份Et₃SiH(202.2毫升,1269.5毫摩尔)。然后快速地逐滴加入三氟乙酸(202.4毫升,2627.8毫摩尔)。完全加入三氟乙酸,立刻在室温下搅拌所产生的琥珀色的溶液2.5小时。然后浓缩三氟乙酸/甲苯溶液至干燥。加入新鲜的甲苯(300-500毫升)再一次将混合物浓缩到干燥。再重复两次甲苯解吸操作。然后将在高真空度下干燥粗固

体过夜得到120克的紫褐色固体。这个材料将直接用于下一步骤而不用额外的提纯。

[0613] 步骤2:

[0614] 向来自上述的固体 (120克原料, ~126.9毫摩尔) 的甲醇溶液中在机械搅拌的条件下快速逐滴加入H₂SO₄ (31.2毫升, 585.3毫摩尔)。加入完成后立刻保温到65℃并搅拌4.5小时。在反应过程中有白色固体沉淀。冷却该反应到室温然后通过过滤分离白色固体。然后用甲醇 (2x200毫升) 和CH₃CN (2x200毫升) 洗涤该固体。干燥后, 收获47.91克白色固体。

[0615] 从最初的滤出液中分离到的另外的原料然后按如下方法洗涤。通过真空蒸发总液体体积减少到1/3。加入过量的水然后又紫白色的固体物沉淀。过滤该固体, 用3:7MeOH:水 (2x100毫升) 和CH₃CN (2x100毫升) 洗涤然后干燥以得到带褐色的白色固体状额外的7.30克产品。产品结合的产率是55.21克 (86.5%)。

[0616] 步骤3:

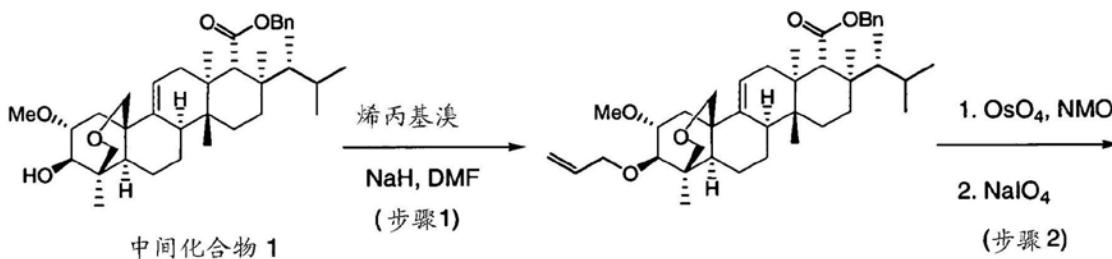
[0617] 来自步骤2的产品 (55.21克, 109.8毫摩尔), NaHCO₃ (147.5克, 1756.8毫摩尔) 和苯甲基溴化物 (65.29毫升, 549.0毫摩尔) 用机械搅拌在550毫升二甲基甲酰胺中结合。混合物保温到65℃并搅拌4.5小时。在真空中移去二甲基甲酰胺然后将所产生的原料溶于1L的3:2水/甲醇溶液中。有力地搅拌该混合物2-3小时。在这段时间内形成了带褐色的白色固体。过滤沉淀物然后用另外的3:2水/甲醇 (2x250毫升) 洗涤。然后用庚烷漂洗该固体并且抽出空气到最初的干燥状态。然后将重新获得的白色固体转移到一个再结晶皿并在30℃条件下置于真空干燥炉中4小时得到52.2克的白色固体。

[0618] 另外的原料随后从水:MeOH和庚烷滤出液中分离。结合的溶液用EtOAc萃取。结合的EtOAc洗涤液在Na₂SO₄上干燥并浓缩到干燥状态。用SiO₂层析 (3:7EtOAc:DCM) 纯化所产生的原料得到额外的白色固体状的5.42克产品。中间化合物1的总结合产率是57.6克 (88.5%)。

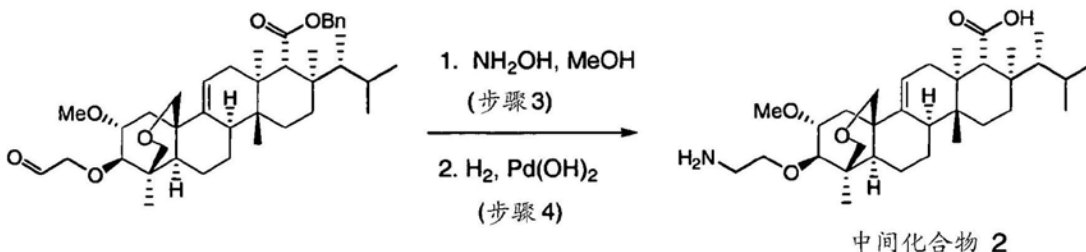
[0619] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 0.71-0.74 (m, 6H), 0.78 (d, J=6.83Hz, 3H), 0.80-0.83 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.16-1.21 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.29 (m, 2H), 1.32-1.53 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.30 (d, J=2.25Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 3.18 (d, J=8.88Hz, 1H), 3.31 (d, J=11.76Hz, 1H), 3.40-3.42 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.77 (d, J=11.81Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 和7.32-7.39 (m, 5H)。

[0620] 中间化合物2

[0621] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- (2-氨基乙氧基) -8- [(1R) -1, 2-二甲基丙基] -14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[0622]



[0623] 步骤1:

[0624] 向冷却的中间化合物1 (611毫克;1.025毫摩尔) 的二甲基甲酰胺 (9毫升) 溶液中加入氢化钠 (328毫克;8.2毫摩尔) 和烯丙基溴 (355 μ L)。在室温下搅拌该反应16小时。通过TLC分析判断反应完成。浓缩反应内容物并且用快速色谱法 (硅胶;80:20庚烷:乙酸乙酯) 残余物得到529毫克的纯化原料。

[0625] 步骤2:

[0626] 上述的原料 (529毫克) 溶于丙酮 (6.8毫升) 和水 (0.8毫升) 中。加入四氧化锇 (4% 溶液;531微升;0.08毫摩尔) 和4-甲基吗啉基氮-氧化物 (196毫克) 然后在室温下搅拌该反应16小时。通过TLC分析判断反应完全。加入弗洛里西 (550毫克) 和亚硫酸氢钠 (550毫克) 并且在室温下搅拌该反应溶液1小时。在硅藻土填料上过滤反应内容物然后浓缩。残余物溶于四氢呋喃 (12毫升) 中并加入水 (3毫升) 和高碘酸钠 (490毫克)。在室温下搅拌该反应溶液2小时并且通过TLC分析判断反应完全。加入水 (5毫升) 然后用乙酸乙酯. 洗涤水相三次。有机相在硫酸镁上干燥和浓缩。快速色谱法 (硅胶;70:30庚烷:乙酸乙酯) 残余物得到醛类中间化合物 (550毫克)。

[0627] 步骤3:

[0628] 如步骤2描述制备的醛类中间化合物 (1克,1.58毫摩尔), 羟基胺盐酸化物 (1.1克,15.8毫摩尔) 和碳酸氢钠 (5.3克,63.2毫摩尔) 的混合物悬浮在甲醇 (50毫升) 中然后在室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯 (200毫升) 和水 (200毫升), 乙酸乙酯层用盐水 (1x50毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤然后蒸干得到泡沫状的产品 (1.1克)。通过¹H核磁共振对固体的鉴定表明是大约1:1的E和Z-肟立体异构体的混合物。

[0629] 步骤4:

[0630] 来自步骤3的肟混合物 (1.1克,1.58毫摩尔), 三氟乙酸 (608微升,7.9毫摩尔) 和20%Pd(OH)₂/C在甲醇 (50毫升) 中在充满氢气的条件下搅拌3小时。过滤悬浮液, 蒸干然后从乙醇和苯的混合物冻干得到白色固体状的中间化合物2。

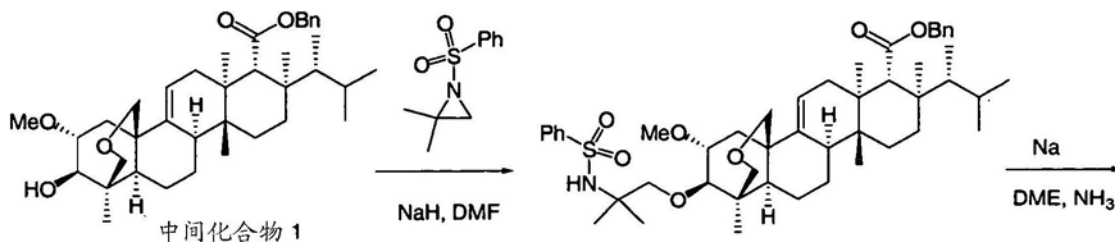
[0631] ¹H NMR CD₃OD (PPM) 5.54 (dd, 1H, H5); 4.23 (m, 1H, H14); 3.87 (m, 1H); 3.68 (m); 3.62 (d, 1H); 3.40-3.43 (m); 3.39 (s, 3H, OMe); 3.32 (dd, 1H); 3.02-3.08 (m); 2.93 (d, 1H); 2.85

(s, 1H, H7) ; 2.54 (dd, 1H, H13) ; 2.19 (m, 1H) ; 2.08 (m, 1H) ; 1.96 (m, 1H) ; 1.70–1.84 (m) ; 1.46–1.64 (m) ; 1.22–1.28 (m) ; 1.21 (s, 3H, Me) ; 1.16 (s, 3H, Me) ; 0.90 (d, 3H, Me) ; 0.85 (s, 3H, Me) ; 0.78 (d, 3H, Me) ; 0.75 (d, 3H, Me) 和 0.75 (s, 3H, Me) .

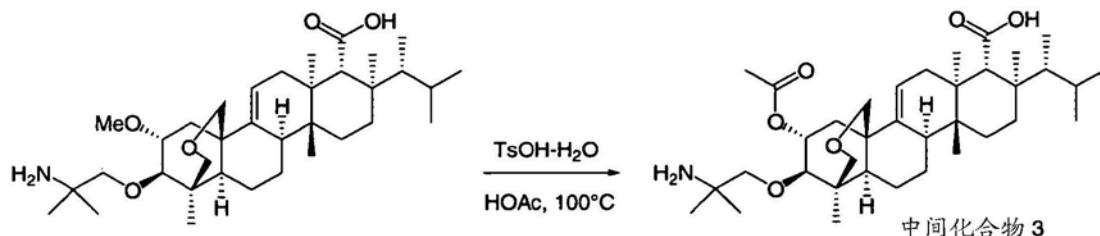
[0632] LC/MS m/z (正离子扫描) M+1=546.98

[0633] 中间化合物3

[0634] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0635]



[0636] 步骤1

[0637] 向中间化合物1 (1.5克; 2.5毫摩尔) 的二甲基甲酰胺 (30毫升) 溶液中加入氢化钠 (1.0克; 60%分散, 25.3毫摩尔) 和1-苯磺酰基-2,2-二甲基-氮杂环丙烷 (2.67克; 12.5毫摩尔)。加热该反应混合物到70℃并且搅拌1小时; 通过TLC分析判断反应完全。冷却该反应到室温并且加入乙酸乙酯 (100毫升), 甲醇 (10毫升) 和水 (50毫升)。用乙酸乙酯两次洗涤水相。有机相是结合的, 在硫酸镁上干燥, 并且浓缩。用快速色谱法 (硅胶; 90:10庚烷: 乙酸乙酯) 残余物产生白色固体 (1.75克)。

[0638] 步骤2

[0639] 一份来自步骤1的纯化的原料(800毫克)溶于二甲氧基乙烷(20毫升)并且将溶液冷却到-70℃。加入氨(20克)到反应溶液中并且在1.5小时的过程中加入金属钠(足够持续保持蓝色)。在-60℃搅拌该反应溶液2小时然后保温30分钟分馏氨。判断反应完成并慢慢地加入甲醇(15毫升)。然后保温该反应在0℃并加入水(50毫升)。水相用乙酸乙酯(75毫升)洗涤三次;有机相是结合的,在硫酸镁上干燥,并且浓缩得到白色固体产品。

[0640] 步骤3

[0641] 向搅拌的来自步骤2的白色固体的乙酸(100毫升)溶液中加入p-TsOH-H₂O(0.93克)然后在113℃加热该反应混合物1.5小时。然后冷却该反应混合物到室温并且减压浓缩蒸干乙酸。残余物溶于EtOAc(200毫升)并且用饱和NaHCO₃溶液(100毫升)小心地洗涤。水相用EtOAc(2x100毫升)重新萃取。结合的有机溶液在无水的MgSO₄上干燥。过滤后蒸发溶剂分离到白色固体状的中间化合物3(0.87克)。

[0642] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.22-1.44 (m), 1.45-1.52 (m), 1.53-1.69 (m), 1.72-1.87 (m), 1.92-1.97 (m), 2.04 (s, 3H, Me), 2.06-2.11 (m), 2.15-2.22 (m), 2.42 (dd, 1H, H1), 2.84 (s, 1H, H18), 3.22 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H11), 5.77-5.82 (m, 1H, H2)。

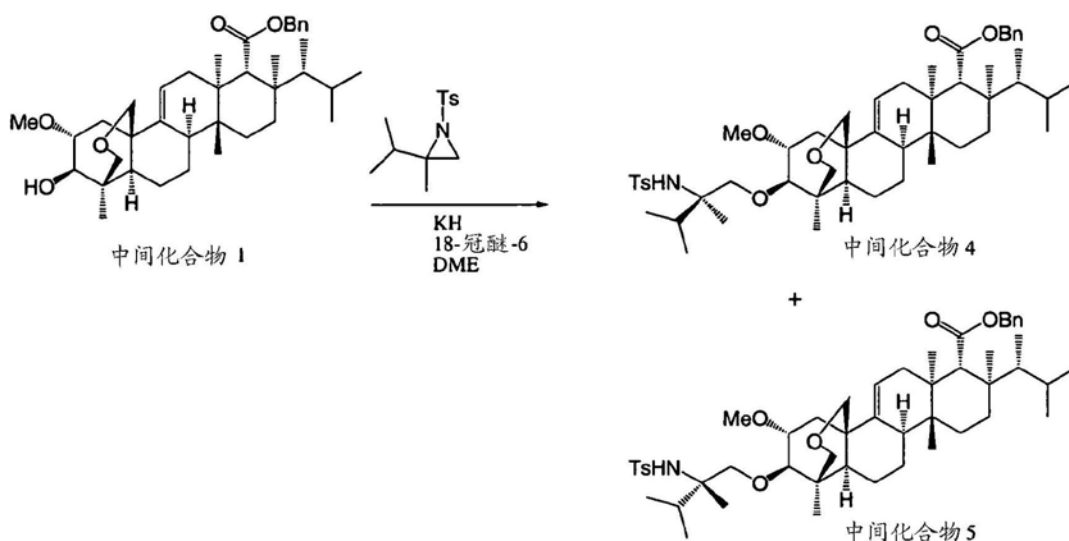
[0643] 质谱: (ESI) $m/z = 603.02$ (M+H)。

[0644] 中间化合物4和5

[0645] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基]-8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸盐 (中间化合物4)

[0646] 和

[0647] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2, 3-二甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基]-8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸盐 (中间化合物5)



[0649] 向搅拌的溶于无水的二甲氧基乙 (400毫升) 烷的中间化合物1溶液中加入18-冠醚-6 (33.7克, 127.5毫摩尔) 和2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氮杂环丙烷 (21.4克, 84.6毫摩尔, 1.66当量)。在氮气下搅拌该混合物10分钟直到所有固体都溶解。在30分钟内分部分 (每份大约1克) 加入氢化钾 (油中30%, 17.0克, 127.5毫摩尔, 2.5当量)。添加完后, 所产生的悬浮液在室温下搅拌大约3小时。通过逐滴地加入甲醇 (40毫升) 小心地淬灭该反应。然后用水稀释 (300毫升) 反应混合物并且用EtOAc (300毫升) 萃取。有机溶液用水 (2x200毫升) 洗涤然后在无水的 MgSO_4 上干燥。通过过滤除去干燥剂然后减压浓缩除去有机溶剂得到希望的化合物 (67.4克), 这个希望的化合物是非对应异构体的混合物。通过在硅胶 (0-15% EtOAc/庚烷) 上层析完成该非对应异构体的分离得到较快洗脱的异构体, 即中间化合物4, 和较慢洗脱的异构体, 中间化合物5。

[0650] 中间化合物4:

[0651] ^1H NMR CDCl_3 (PPM) 7.81 (d, 1H, ArH); 7.38 (m, ArH); 7.34 (m, ArH); 7.26 (m, ArH); 6.65 (s, NH); 5.44 (m, 1H, H5); 5.12 (d, 2H, CH_2Ar); 4.99 (d, 2H, CH_2Ar); 4.23 (m, 1H, H14); 3.69 (d, 1H); 3.65 (d, 1H); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.38 (m); 3.26 (d, 1H); 3.21 (d, 1H); 2.89 (s, 1H, H7); 2.83 (d, 1H); 2.49 (dd, 1H, H13); 2.42 (s, ArMe); 2.12 (m, 1H); 2.02–2.08 (m); 1.90–1.94 (m); 1.66–1.78 (m); 1.44–1.51 (m); 1.35–1.39 (m); 1.14–1.30 (m); 1.25 (s, 3H, Me); 1.18 (s, 3H, Me); 0.95 (d, 3H, Me); 0.93 (s, 3H, Me); 0.88 (d, 3H, Me); 0.82 (d, 3H, Me); 0.78 (d, 3H, Me); 0.73 (d, 3H, Me); 0.72 (s, 3H, Me) 和 0.67 (s, 3H, Me)。

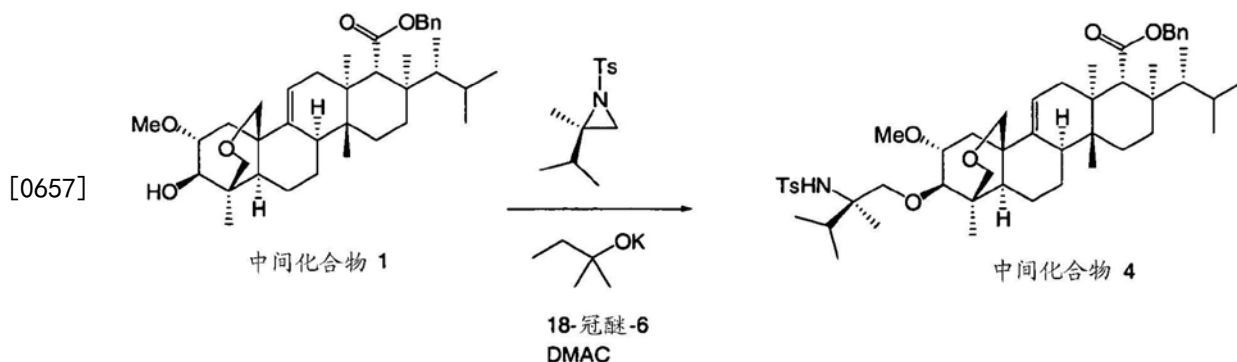
[0652] 中间化合物5:

[0653] ^1H NMR CDCl_3 (PPM) 7.77 (d, 1H, ArH); 7.37 (m, ArH); 7.33 (m, ArH); 7.27 (s, ArH); 7.26 (d, ArH); 5.41 (m, 1H, H5); 5.19 (s, NH); 5.11 (d, 2H, CH_2Ar); 4.98 (d, 2H, CH_2Ar); 4.22 (m, 1H, H14); 3.72 (d, 1H); 3.68 (d, 1H); 3.50 (d, 1H); 3.39 (m); 3.37 (s, 3H, OMe); 3.30 (d, 1H); 2.89 (s, 1H, H7); 2.82 (d, 1H); 2.42–2.45 (m); 2.41 (s, ArMe); 2.11 (m, 1H); 2.00–2.04 (m); 1.89–1.94 (m); 1.70–1.79 (m); 1.44–1.58 (m); 1.35–1.39 (m); 1.14–1.27 (m); 1.23 (s, 3H, Me); 1.15 (s, 3H, Me); 1.00 (s, 3H, Me); 0.88 (d, 3H, Me); 0.86 (d, 3H, Me); 0.82 (s, 3H, Me); 0.81 (d, 3H, Me); 0.78 (d, 3H, Me); 0.73 (d, 3H, Me) 和 0.72 (s, 3H, Me)。

[0654] 中间化合物4

[0655] (替代合成方法)

[0656] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基]-8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉 [1, 2-c] 吡喃-7-羧酸盐



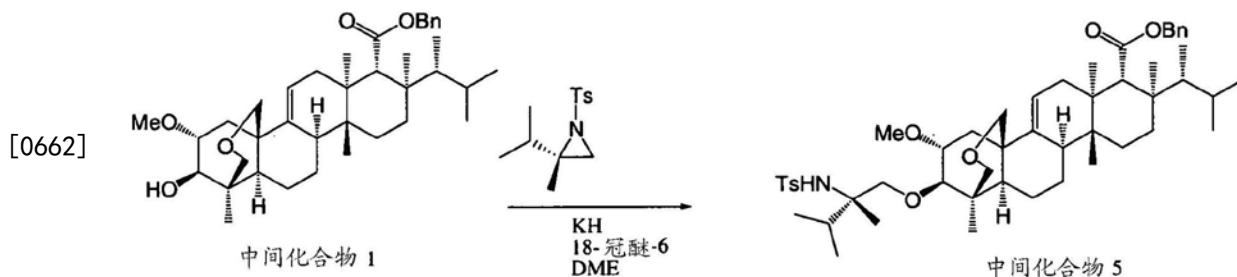
[0658] 在氮气条件下向中间化合物1 (8.0克, 13.49毫摩尔) 的DMAC (50毫升) 溶液中加入 (2R) -2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氮杂环丙烷 (6.15克, 24.29毫摩尔) 和 18-冠醚-6 (3.57克, 13.49毫摩尔)。加入一份钾叔五氧化物的甲苯 (~1.7M, 9.53毫升, 16.19毫摩尔) 溶液。在室温条件下搅拌混合物16小时然后再EtOAc和1N HCl之间分配。用盐水洗涤有机层并在 Na_2SO_4 上干燥。蒸干溶剂然后用ISCO Combiflash色谱使用15–30% EtOAc/己烷梯度洗脱层析残余物得到浅黄色固体状的中间化合物4 (7.50克)。

[0659] 中间化合物5

[0660] (替代合成方法)

[0661] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2, 3-二甲基-

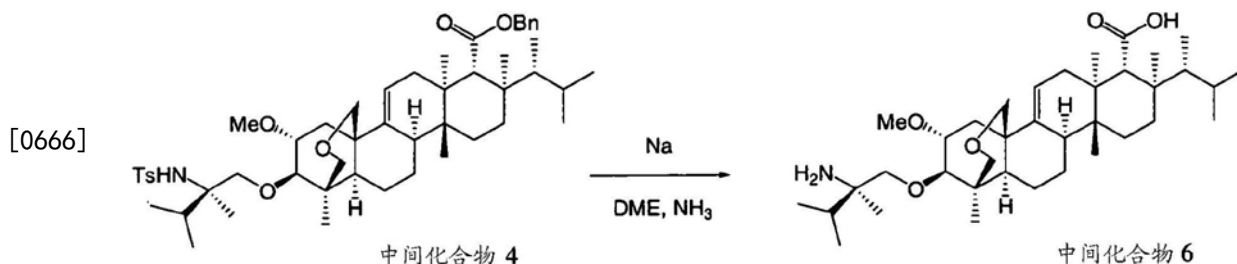
2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基]氨基]丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐



[0663] 向搅拌的中间化合物1 (60克, 101毫摩尔) 的无水的二甲氧基乙烷 (800毫升) 溶液中加入18-冠醚-6 (67.4克, 255毫摩尔) 和 (2S)-2-异丙基-2-甲基-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]氮杂环丙烷 (42.8克, 169.2毫摩尔)。在氮气条件下搅拌混合物30分钟直到所有固体都溶解。在大约1小时的期间内分部分 (每份大约5克) 加入氢化钾 (油中30%, 34.0克, 255毫摩尔)。反应温度从18℃增加到27℃。在完成添加后所产生的悬浮液在室温下搅拌大约3小时。通过逐滴加入甲醇 (80毫升) 小心地淬灭该反应。在产生气泡的开始期间之后, 甲醇加入的速率可以增加并获得澄清的溶液。然后用水 (600毫升) 稀释反应混合物然后用EtOAc (900毫升) 萃取。有机溶液用CH₂Cl₂ (1L) 稀释然后在无水的MgSO₄上干燥。通过过滤除去干燥剂并且减压浓缩除去有机溶剂得到粗化合物 (143.4克)。这些原料在硅胶上使用乙酸乙酯/庚烷纯化得到希望的化合物 (75.4克)。

[0664] 中间化合物6

[0665] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0667] 将一个500毫升圆底烧瓶在干的冰丙酮中冷却并且大约100毫升的氨蒸馏进该烧瓶。给烧瓶除去冰丙酮浴并允许加热回流。加入钠 (5.7克) 以提供深蓝色溶液。加入DME (15毫升) 随后在6分钟内逐滴加入中间化合物4 (5克) 的DME溶液 (20毫升)。在添加完后深蓝色继续持续1.5小时。在1.5小时时, 样品的LC/MS分析显示完全转化成产品。按如下方式检查: 逐滴加入甲醇 (130毫升) (用氮气流在表面上吹) 产生浓的白色悬浮液。继续通氮气流30分钟。加入乙酸乙酯 (800毫升) 和水 (400毫升) 然后水层用更多乙酸乙酯 (200毫升) 重新萃取。结合的乙酸乙酯用硫酸镁干燥, 过滤然后蒸干得到白色固体状的中间化合物6 (3.18克)。不需要进行纯化。

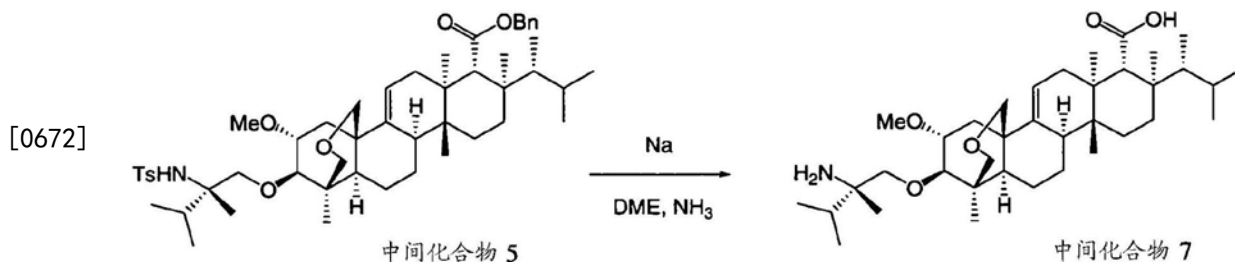
[0668] ¹H NMR CD₃OD (PPM) 5.52 (dd, 1H, H5); 4.23 (m, 1H, H14); 3.70 (m); 3.38 (s, 3H, OMe); 3.28-3.34 (m); 2.71 (s, 1H, H7); 2.54 (dd, 1H, H13); 2.29 (m); 1.98-2.08 (m); 1.54-1.84 (m);

1.44-1.50 (m) ; 1.34-1.41 (m) ; 1.27 (s, 3H, Me) ; 1.19 (s, 3H, Me) ; 1.15-1.24 (m) ; 1.10 (s, 3H, Me) ; 0.99 (d, 3H, Me) ; 0.96 (d, 3H, Me) ; 0.89 (d, 3H, Me) ; 0.83 (d, 3H, Me) ; 0.79 (s, 3H, Me) ; 0.77 (d, 3H, Me) 和 0.76 (s, 3H, Me) .

[0669] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=602.62$.

[0670] 中间化合物7

[0671] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



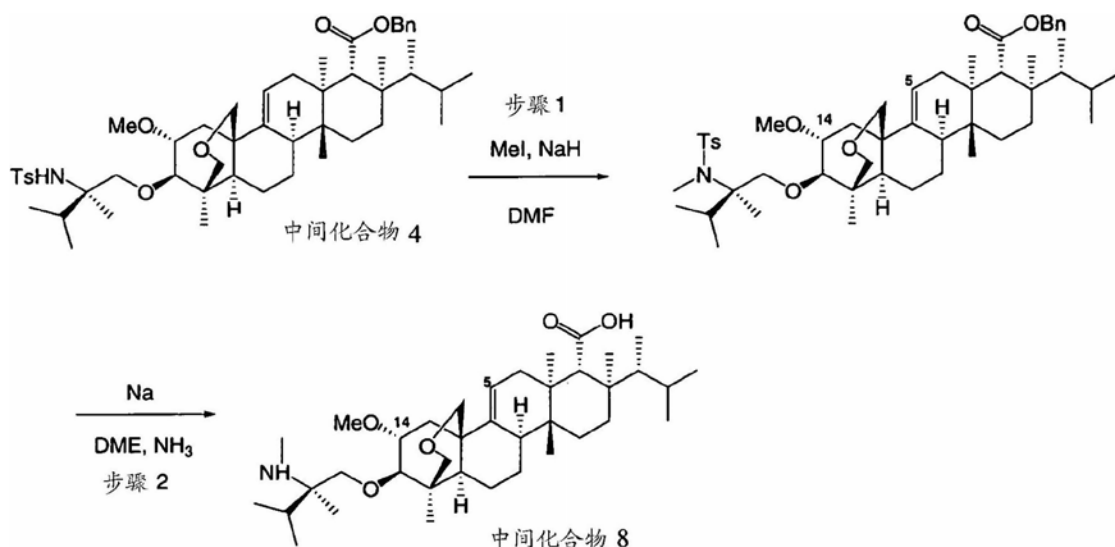
[0673] 将中间化合物5 (18.21克, 21.60毫摩尔) 的二甲氧基乙烷 (300毫升) 溶液中加入到液氨 (近似地400毫升) 中保持-35到-50℃ (恒温浴温度) 超过20分钟。加入金属钠 (4.0克, 每份0.2克, 在加入前用庚烷快速地洗涤它) 到氨溶液超过30分钟保证该反应温度维持在35℃ (恒温浴温度)。搅拌深蓝色的反应混合物3小时。通过TLC (50% EtOAc 的庚烷溶液和10% 甲醇的DCM溶液) 分析表明反应不完全所以在如上所述的过程中加入另外的金属钠 (1.0克, 被分成0.5克一份)。再搅拌该反应2小时, 然后通过TLC和LC-MS分析判断反应的完成。通过小心地加入异丙醇 (10毫升, 大约15分钟内逐滴加入), 接着加入1:1异丙醇-甲醇 (30分钟内加入80毫升) 和甲醇 (30分钟内加入40毫升) 淬灭该反应。搅拌反应混合物1小时然后15分钟内加入水 (15毫升)。蒸干氨 (几个小时或者整夜) 然后加入水 (300毫升) 到该反应。混合物用 EtOAc (3x350毫升) 萃取。有机溶液在无水的MgSO₄上干燥。除去干燥剂并且蒸发溶剂得到白色固体 (7.96克)。水溶液用盐水 (400毫升) 处理, 然后用二氯甲烷 (3x300毫升) 重新萃取。用MgSO₄干燥, 过滤然后蒸干结合的二氯甲烷萃取物得到另外的白色固体 (4.53克)。中间化合物7结合的产率是12.49克, 它可以直接用于下一个步骤。

[0674] ¹H NMR CD₃OD (PPM) 5.52 (dd, 1H, H5) ; 4.21 (m, 1H, H14) ; 3.83 (d, 1H) ; 3.69 (d, 1H) ; 3.51 (d, 1H) ; 3.40 (s, 3H, OMe) ; 3.32 (d, 1H) ; 2.99 (d, 1H) ; 2.73 (s, 1H, H7) , 2.53 (dd, 1H, H13) , 2.30 (m) ; 1.98-2.078 (m) ; 1.94 (m) ; 1.66-1.84 (m) ; 1.54-1.61 (m) ; 1.44-1.49 (m) ; 1.40 (m) ; 1.33-1.37 (m) ; 1.26 (s, 3H, Me) ; 1.16-1.28 (m) ; 1.21 (s, 3H, Me) ; 1.10 (s, 3H, Me) ; 0.97 (d, 3H, Me) ; 0.96 (d, 3H, Me) ; 0.89 (d, 3H, Me) ; 0.84 (d, 3H, Me) ; 0.79 (s, 3H, Me) ; 0.76 (d, 3H, Me) 和 0.75 (s, 3H, Me) .

[0675] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=602.62$

[0676] 中间化合物8

[0677] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2,3-二甲基-2-(甲基氨基) 丁基]氧基]-8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0678]

[0679] 步骤1

[0680] 将在矿物油 (52毫克, 1.3毫摩尔) 中60%分散的氢化钠加入中间化合物4 (1.1克, 1.3毫摩尔) 和甲基碘化物 (0.81毫升, 13毫摩尔) 的无水二甲基甲酰胺 (2.6毫升) 悬浮液中。50℃油浴加热悬浮液1.5小时, 在此时加入另外的氢化钠 (47毫克, 1.2毫摩尔)。在另外的1.5小时后, 冷却该混合物到室温, 加入乙酸乙酯 (50毫升), 水 (50毫升) 和2N盐酸 (7毫升) 然后有机层用水 (4x50毫升), 盐水 (1x20毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤然后蒸干得到泡沫状的产品 (1.1克)。

[0681] 选择的¹H NMR (CDCl₃, 600MHz, ppm) 2.42 (s, 3H, PhMe), 3.06 (s, 3H, NMe); 3.28 (s, 3H, OMe); 4.14 (m, 1H, H14); 5.00和5.14 (2d, 2H, CH₂Ph), 5.22 (dd, 1H, H5), 7.25 (d, 2H, ArH), 7.75 (d, 2H, ArH)。

[0682] 步骤2

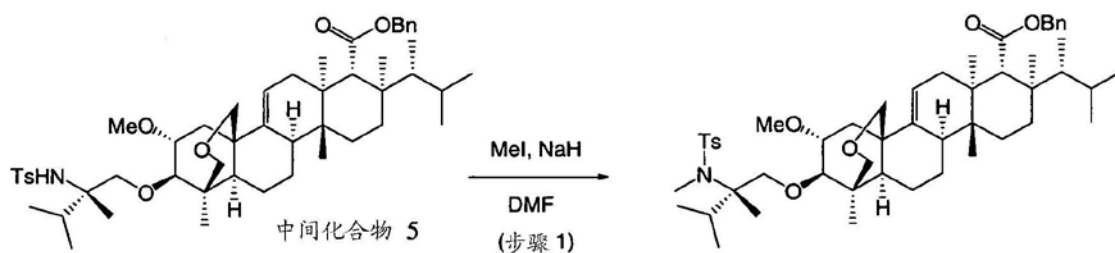
[0683] 将来自步骤1的产品 (1.1克, 1.28毫摩尔) 的无水二甲氧基乙烷 (6毫升) 溶液在5分钟内逐滴加入到包含二甲氧基乙烷 (4毫升) 和钠 (1.68克, 73.4毫摩尔) 的回流的氨 (大约20毫升) 中。加入另外的氨 (大约10毫升) 然后再搅拌该深蓝色混合物80分钟。逐滴地加入甲醇 (30毫升) 产生浓的白色悬浮液, 在悬浮液的上方通过氮气流大约20分钟。加入乙酸乙酯 (200毫升) 和水 (100毫升), 水层用更多乙酸乙酯 (1x50毫升) 重新萃取并且结合的乙酸乙酯层用硫酸镁干燥, 过滤然后蒸干得到泡沫状的中间化合物8 (0.8克)。

[0684] 选择的¹H NMR (CDCl₃, 600MHz, ppm) 2.64 (s, 3H, NMe); 3.32 (s, 3H, OMe); 4.22 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5)。

[0685] LC/MS m/z (正离子扫描) M+1=616.60。

[0686] 中间化合物9

[0687] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2S)-2, 3-二甲基-2-(甲基氨基) 丁基]氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲啶[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[0688]

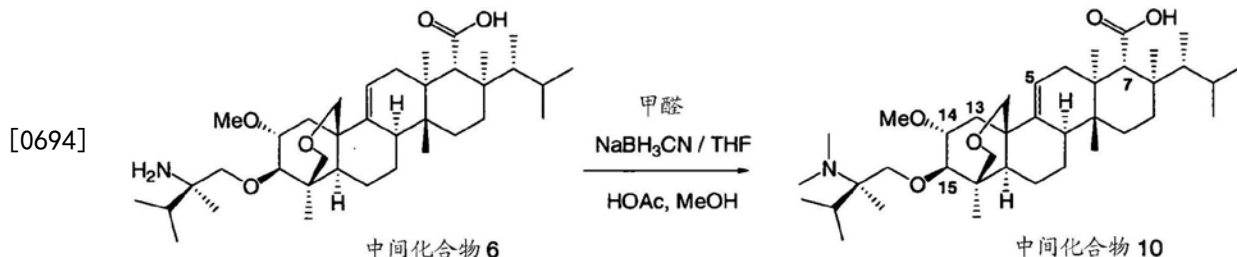
[0689] 采用像中间化合物8合成所描述的类似的程序,由中间化合物5起始合成中间化合物9。

[0690] ^1H NMR CD_3OD (PPM) 5.54 (dd, 1H, H5); 4.24 (m, 1H, H14); 3.96 (d, 1H); 3.71 (d, 1H); 3.61 (m); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.35 (m); 3.29 (m); 2.97 (d, 1H); 2.85 (s, 1H, H7); 2.66 (s, 3H, NMe); 2.57 (dd, 1H, H13); 2.19 (m); 2.14 (m); 2.06–2.11 (m); 1.94–1.98 (m); 1.70–1.96 (m); 1.58–1.65 (m); 1.46–1.52 (m); 1.38–1.42 (m); 1.22–1.30 (m); 1.22 (s, 3H, Me); 1.21 (s, 3H, Me); 1.17 (s, 3H, Me); 1.10 (d, 3H, Me); 0.99 (d, 3H, Me); 0.90 (d, 3H, Me); 0.85 (d, 3H, Me); 0.79 (s, 3H, Me); 0.77 (d, 3H, Me) 和 0.76 (s, 3H, Me)。

[0691] LC/MS m/z (正离子扫描) $M+1=616.60$ 。

[0692] 中间化合物10

[0693] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)–15–[[(2R)–2–(二甲基氨基)–2, 3–二甲基丁基]氧基]–8–[(1R)–1, 2–二甲基丙基]–14–甲氧基–1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a–十二氢–1, 6a, 8, 10a–四甲基–4H–1, 4a–丙醇–2H–菲啰啉[1, 2–c]吡喃–7–羧酸



[0695] 将乙酸 (0.25毫升, 4.37毫摩尔), 甲醛37%水溶液 (0.66毫升, 8.86毫摩尔), 和氰基硼氢化钠1.0M的四氢呋喃 (8.8毫升, 8.80毫摩尔) 溶液加入到搅拌的中间化合物6 (1.31克, 2.18毫摩尔) 的甲醇 (22.0毫升) 溶液中。反应混合物是无色的溶液。大约16.5小时后, LC-MS显示中间化合物6全消耗了。反应混合物在乙酸乙酯 (200毫升) 和水 (200毫升) 之间分配。水层用乙酸乙酯 (1x100毫升) extracted。有机层是结合的, 在硫酸镁上干燥, 然后过滤。减压浓缩蒸干溶剂。从乙醇和苯冻干残余物得到白色固体状的中间化合物10 (1.29克)。

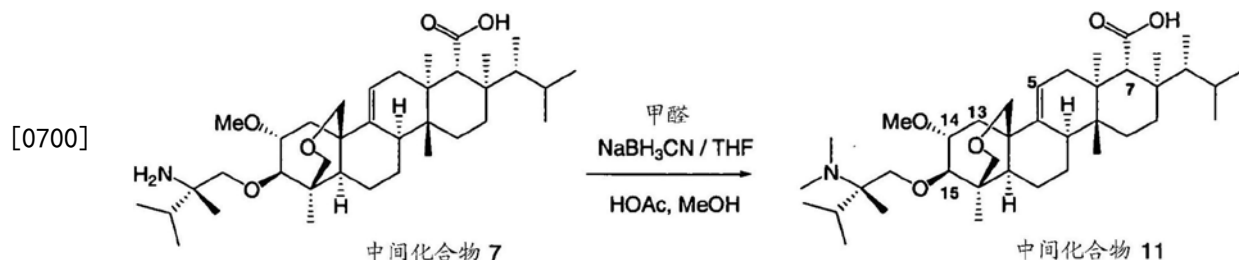
[0696] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.10 (d, 3H, Me), 1.15 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.19 (s,

3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.21–1.36 (m), 1.40–1.45 (m), 1.48–1.55 (m), 1.58–1.68 (m), 1.72–1.88 (m), 1.95–2.02 (m), 2.08–2.13 (m), 2.18–2.25 (m), 2.41–2.48 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 2.99 (s, 6H, 2Me), 3.39 (d, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.25–4.31 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5).

[0697] 质谱: (ESI) $m/z = 630.62$ (M+H).

[0698] 中间化合物11

[0699] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2- (二甲基氨基) -2, 3-二甲基丁基] 氧基] -8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基] -14-甲氧基-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[0701] 采用像中间化合物10合成所描述的类似的方序制备中间化合物11, 但是由中间化合物7起始合成。

[0702] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.05 (d, 3H, Me), 1.06 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.21–1.40 (m), 1.45–1.51 (m), 1.54–1.65 (m), 1.69–1.85 (m), 1.96–2.01 (m), 2.05–2.10 (m), 2.20–2.30 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.79 (s, 1H, H7), 2.84 (s, 6H, 2Me), 2.92 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.19–4.25 (m, 1H, H14), 5.53 (dd, 1H, H5).

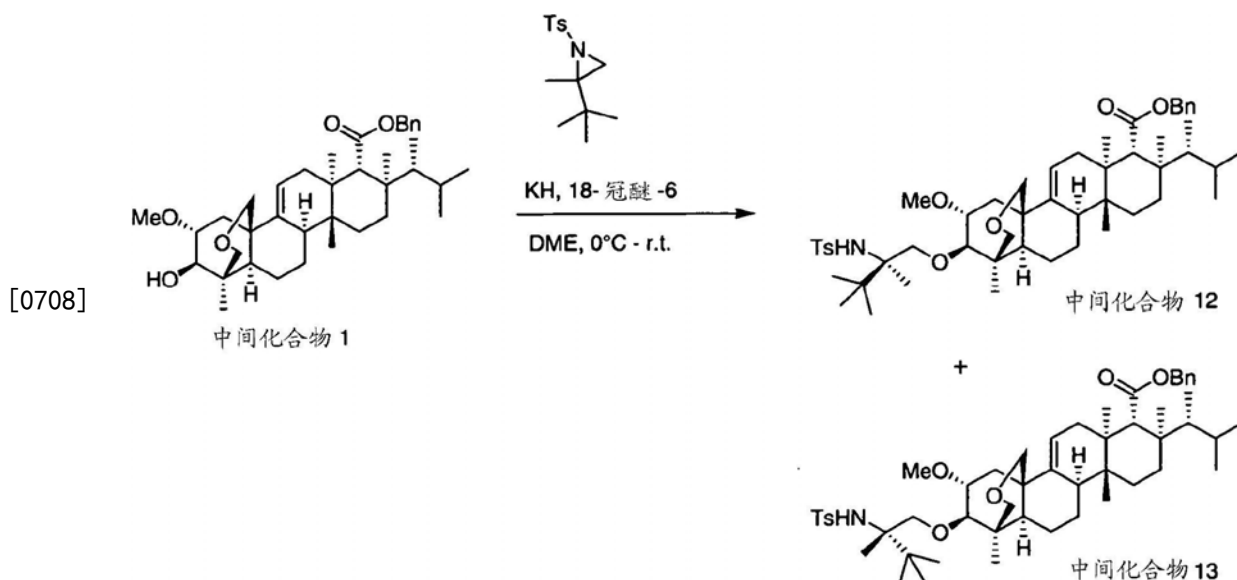
[0703] 质谱: (ESI) $m/z = 630.62$ (M+H).

[0704] 中间化合物12和13

[0705] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基] -14-甲氧基-15-[[(2R) -2, 3, 3-三甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸盐 (中间化合物12)

[0706] 和

[0707] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲基丙基] -14-甲氧基-15-[[(2S) -2, 3, 3-三甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基] -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲罗啉[1, 2-c]吡喃-7-羧酸盐 (中间化合物13)



[0709] 将中间化合物1 (5.00克, 8.43毫摩尔), 18-冠醚-6 (11.15克, 42.2毫摩尔), 和2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷 (4.51克, 8.67毫摩尔) 溶于甲苯中并浓缩然后置于高真空下1小时。所产生的混合物在氮气保护下溶于二甲氧基乙烷 (84毫升) 并且冷却到0°C。加入氢化钾 (矿物油中30%分散液, 3.38克, 25毫摩尔) 并且反应抽空和充满氮气 (重复抽空/充气三次)。将该反应慢慢地加热到室温并且在两小时后加入另外的2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]氮杂环丙烷 (0.43克, 0.83毫摩尔)。再1小时后通过加入甲醇接着加入1N HCl水溶液淬灭该反应。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配然后根据需要用乙酸乙酯提取水相。结合的有机相在MgSO₄上干燥, 过滤然后浓缩。经过在Biotage 65i柱 (0-100%乙酸乙酯/己烷) 上多次快速色谱法纯化粗品, 这样粗品分解为两个非对映体的产品; 较快洗脱的中间化合物12 (1.3克) 和较慢洗脱的中间化合物13 (3.0克)。

[0710] 中间化合物12

[0711] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.63 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.72 (d, 3H, 部分模糊的), 0.78 (d, J=5.8Hz, 3H), 0.81 (d, J=5.7Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.14-1.3 (m), 1.2 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.32-1.8 (m), 1.92 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.98 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.25 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.63 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.85 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.12 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分模糊的), 7.32-7.4 (m, 5H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 2H)。

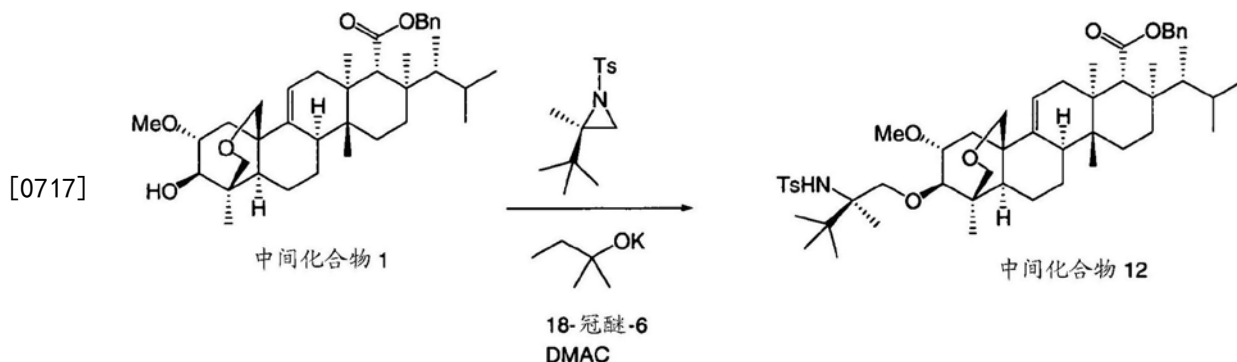
[0712] 中间化合物13

[0713] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.71 (s, 3H), 0.72 (d, 3H, 部分模糊的), 0.77 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.12-1.28 (m), 1.14 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.34-1.6 (m), 1.68-1.8 (m), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (m, 1H, 部分模糊的), 2.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.96 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.29 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.34-3.41 (3d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.6 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (d, J=12.3Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.10 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分模糊的), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.78 (d, J=5.8Hz, 2H)。

[0714] 中间化合物12

[0715] (替代合成方法)

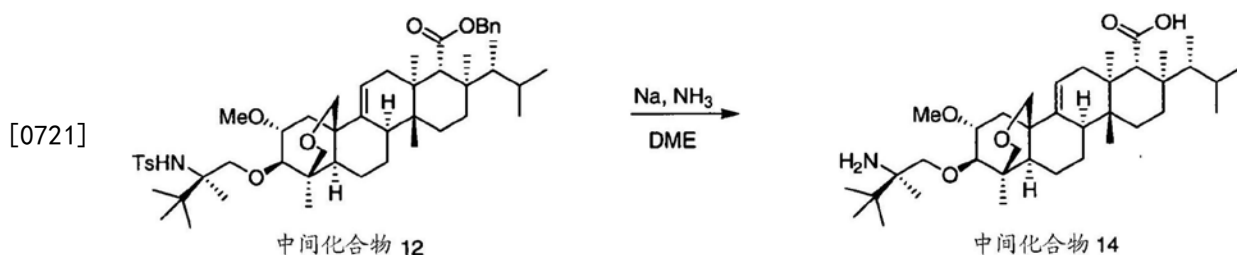
[0716] 苯甲基 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-15-[[(2R)-2,3,3-三甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲罗啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐



[0718] 将中间化合物1 (21.26克, 35.9毫摩尔), 18-冠醚-6 (11.37克, 43.0毫摩尔), 和 (2R)-2-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氮杂环丙烷 (9.59克, 35.9毫摩尔) 的甲苯 (25毫升) 溶液在真空中蒸发以共沸干燥该试剂。所产生的油溶于N,N-二甲基乙酰胺并且在冰浴中氮气保护下冷却该溶液。在2分钟时间向冰冷的搅拌的溶液中加入2-甲基-2-丁氧基钾的甲苯 (1.7M, 25.3毫升, 43.0毫摩尔) 溶液。慢慢地加热该反应到室温然后通过TLC监测。在判断反应完成后, 用2N盐酸 (22毫升) 淬灭该反应, 用二氯甲烷 (500毫升) 稀释, 然后用水 (3x300毫升) 洗涤混合物。有机相在硫酸镁上干燥, 过滤, 然后蒸干到一种油, 对这种油快速色谱法 (硅胶, 5-60% 乙酸乙酯: 己烷) 得到白色固体状的中间化合物12 (24.04克)。

[0719] 中间化合物14

[0720] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基] 氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲罗啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0722] 将氨 (近似地150毫升) 冷凝到装有指形冷凝器的三颈烧瓶中并加入钠 (近似地5克, 220毫摩尔) 提供深蓝色溶液。往这个溶液中加入中间化合物12 (13.3克, 15.5毫摩尔) 的二甲氧基甲烷 (130毫升) 溶液然后该反应在-33℃回流加热1.5小时。通过小心的加入甲醇淬灭该反应接着加入水直到该反应为白色料液。整夜通过氮气流蒸干溶剂。大约18小时后加入甲醇 (大约50毫升) 并且搅拌所产生的白色料液/部分溶液大约10分钟以保证所有固体处于悬浮状态 (与固定在烧瓶壁上相反)。这些混合物在乙酸乙酯和水之间分配然后用乙酸乙酯提取水相。结合的有机相在MgSO₄上干燥, 过滤然后浓缩得到灰白色固体状的中间化

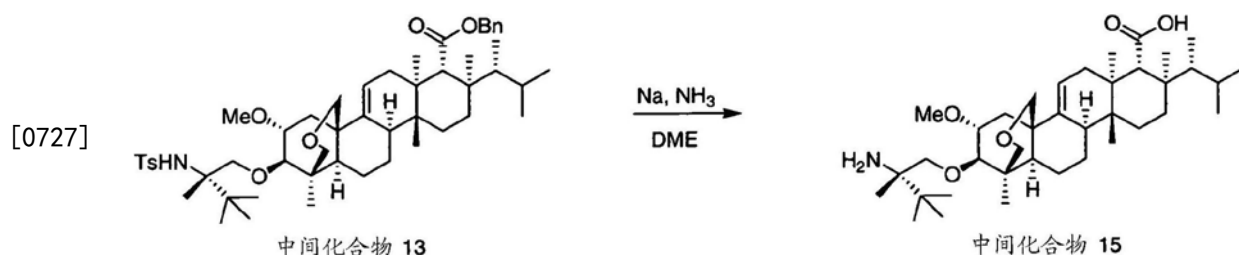
合物14 (9.8克)。

[0723] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.85 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18–1.36 (m), 1.4 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.56–1.86 (m), 2.05 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=13.3\text{Hz}$, 6.7Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (m, 1H, 部分模糊的), 3.4 (AB, 2H, 部分模糊的), 3.4 (s, 3H), 3.67 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)。

[0724] $m/z=616.34$ (M+H)。

[0725] 中间化合物15

[0726] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸

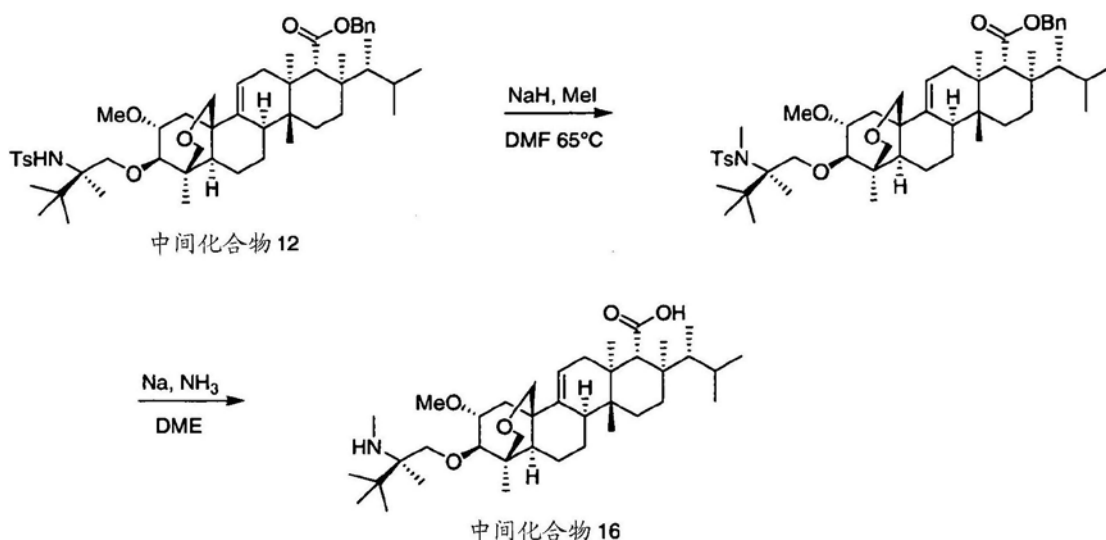


[0728] 采用中间化合物14所描述的类似的方式制备中间化合物15,但是从中间化合物13起始合成。

[0729] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) .0.75 (d, 3H, 部分模糊的), 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.14–1.3 (m), 1.28 (s, 3H), 1.34–1.5 (m), 1.55–1.84 (m), 2.02 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=13.3\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 3.17 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.3 (m, 模糊的), 3.4 (m, 模糊的), 3.42 (s, 3H), 3.68 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)。

[0730] 中间化合物16

[0731] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-15-[[(2R) -2,3,3-三甲基-2-(甲基氨基)丁基]氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0733] 步骤1

[0734] 用己烷洗涤氢化钠(60%分散在矿物油中,930毫克,23毫摩尔),然后将己烷倒出。重复该操作,然后在真空中除去残留的己烷。将预先洗涤过的氢化钠悬浮在二甲基甲酰胺中(10毫升),然后,加入中间化合物12(2.0克,2.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(13毫升)中的溶液。加入甲基碘化物(1.45毫升,23毫摩尔),然后,在温度为65℃的氮气条件下加热反应混合物90分钟。在冷却至室温后,反应物在乙酸乙酯和饱和重碳酸盐水溶液中分层。用盐水洗涤有机相,用MgSO₄干燥,过滤,然后在真空中浓缩。柱状色谱分离法(Biotage 40+M柱,5-100%乙酸乙酯/正己烷)产生产品化合物(1.95克)。

[0735] 步骤2

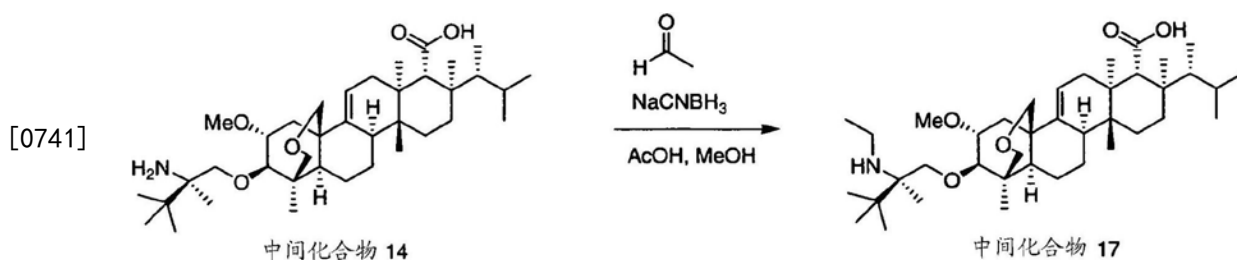
[0736] 通过中间化合物14的制备例中描述的相似的过程,使步骤1所得产品化合物经历钠/铵还原作用。使用甲醇/苯冻干所得产品,得到灰白色固体状的中间化合物16(1.4克)。

[0737] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分模糊的), 0.82 (s, 3H), 0.84 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.16-1.3 (m), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.3-1.5 (m), 1.6 (m), 1.64-1.84 (m), 1.96-2.1 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.57 (m, 1H, 部分模糊的), 2.57 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.35 (m, 1H, 部分模糊的), 3.36 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H), 3.62 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.8 (AB, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.53 (m, 1H)。

[0738] m/z=630.59 (M+H)。

[0739] 中间化合物17

[0740] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-[[(2R)-2-(乙基氨基)-2,3,3-三甲基丁基]氧基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



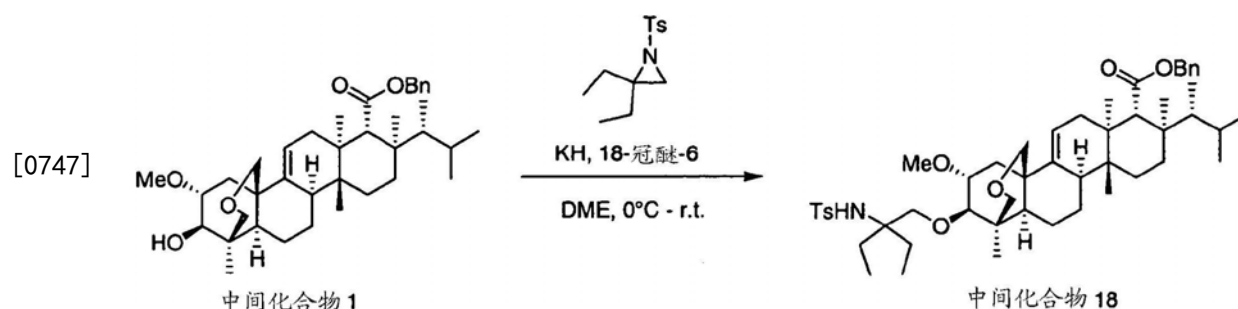
[0742] 在0℃下,使用乙酸(0.013毫升,0.23毫摩尔)和乙醛(0.32毫升,5.7毫摩尔)处理中间化合物14(140毫克,0.23毫摩尔)在甲醇中的溶液。20分钟之后,加入氰基硼氢化钠(在四氢呋喃中的浓度为1M,0.57毫升,0.57毫摩尔),然后允许反应缓慢的回暖至室温。24小时之后,该反应在乙酸乙酯和水中分层,然后,用乙酸乙酯萃取水相多次。用MgSO₄干燥结合的有机相,过滤,然后浓缩产生中间化合物17(165毫克)。

[0743] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.78 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22-1.64 (m), 1.40 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.7-1.86 (m), 1.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.61 (dd, J=13.2Hz, 6.6Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.01 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.36 (m, 部分模糊的), 3.37 (s, 3H), 3.43 (br s, 2H), 3.61 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.81 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.99 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.56 (m, 1H)。

[0744] m/z=644.27 (M+H)。

[0745] 中间化合物18

[0746] 苯甲基(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-[2-乙基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁氧基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐

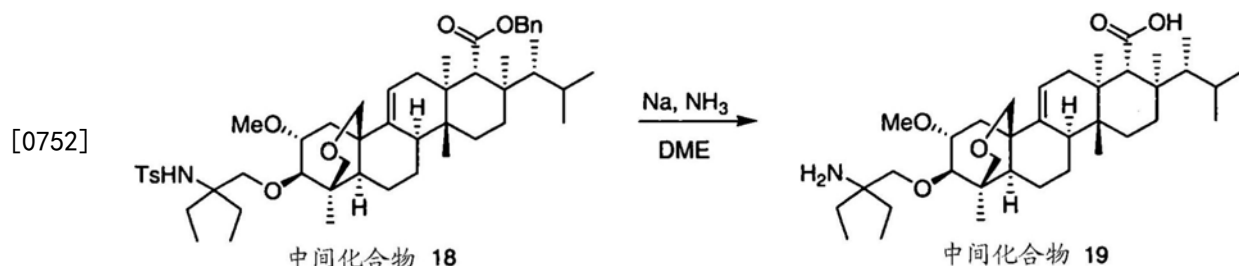


[0748] 将中间化合物1(5.00克,8.43毫摩尔)、18-冠醚-6(11.15克,42.2毫摩尔)和2,2-二乙基-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷(4.27克,16.87毫摩尔)溶解于甲苯中,并浓缩,然后偶放置于高度真空中1小时。所得混合物被溶于二甲氧基乙烷(84毫升)中,放置于氮气条件下,然后冷却至0℃。加入氢化钾(30%分散在矿物油中,3.38克,25毫摩尔),排空反应并冲入氮气(重复三次)。在1小时的时间里,允许所得反应物慢慢的回暖至室温。通过加入水,随后加入1N盐酸水溶液淬灭反应。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分层,用乙酸乙酯提取水相。用MgSO₄干燥结合的有机相,过滤,然后浓缩。使用快速色谱法,在Biotage 65i柱(0-100%乙酸乙酯/己烷)上纯化所得粗产品,产生无色泡沫状的中间化合物18(6.9克)。

[0749] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.70-0.78 (m, 18H), 0.80 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.14-1.28 (m), 1.15 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.32-1.78 (m), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.46 (dd, J=13.5Hz, 6.8Hz, 1H), 2.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.27 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.50 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.61 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.97 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.11 (d, J=12.4Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分模糊的), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 2H)。

[0750] 中间化合物19

[0751] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-(2-氨基-2-乙基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



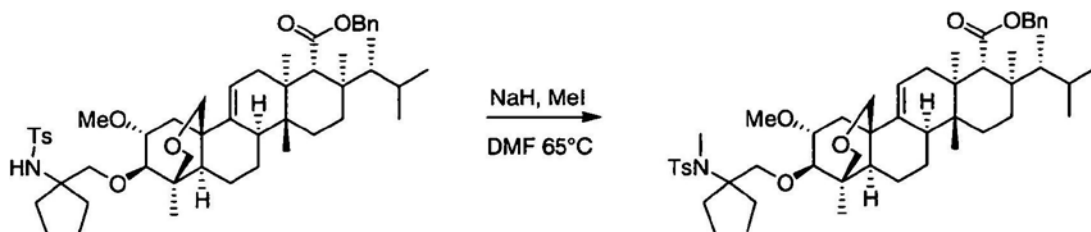
[0753] 将氨(大约30毫升)冷凝入装有指形冷冻冷凝器的三颈烧瓶中,然后加入钠(大约500毫克,22毫摩尔),产生深蓝色的溶液。向该溶液中加入中间化合物18(2.0克,2.4毫摩尔)在二甲氧基甲烷(20毫升)中的溶液,然后在大约-33℃的条件下回流1.5小时。通过小心的加入甲醇淬灭反应,随后加入水直到反应物称为白色的浆液。通入氮气流整夜来蒸发溶剂。此时,加入甲醇(大约10毫升),搅拌所得白色浆液/部分溶液10分钟,确保所有的固体都处于悬浮状态(而不是固定在烧瓶壁上)。用乙酸乙酯和水使所得混合物分层并用乙酸乙酯提取水相两次。用MgSO₄干燥结合的有机相,过滤,然后浓缩,随后从苯中冷冻干燥,产生无色固体状的中间化合物19。

[0754] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J=3H, 部分模糊的), 0.80 (s, 3H), 0.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.17-1.84 (m), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.98-2.08 (m), 2.31 (m, 1H), 2.54 (dd, J=13.3Hz, 6.9Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 3.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.34 (d, 1H, 部分模糊的), 3.39 (s, 3H), 3.40 (br s, 2H), 3.56 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.67 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.73 (d, H=10.2Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.52 (m, 1H) .

[0755] m/z=602.64 (M+H) .

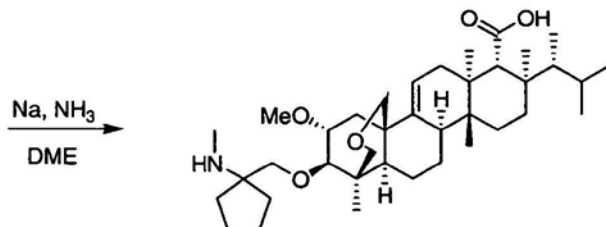
[0756] 中间化合物20

[0757] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-[2-乙基-2-(甲基氨基)丁氧基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



中间化合物 18

[0758]



中间化合物 20

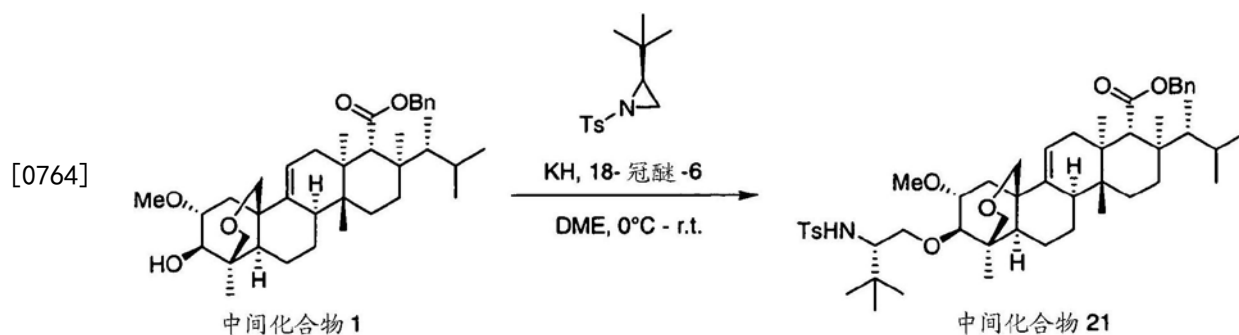
[0759] 从中间化合物18开始,按照中间化合物16的制备例所描述的相似的方式制备灰白色固体状的中间化合物20。

[0760] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分模糊的), 0.80 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.18–1.85 (m), 1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.99–2.1 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.56 (dd, $J=13.4\text{Hz}$, 6.9Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H), 3.54 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 3.68 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.53 (m, 1H)。

[0761] $m/z=616.55$ ($M+H$)。

[0762] 中间化合物21

[0763] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -3,3-二甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] 丁基] 氧基]-8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉 [1,2-c] 吡喃-7-羧酸盐



中间化合物 1

中间化合物 21

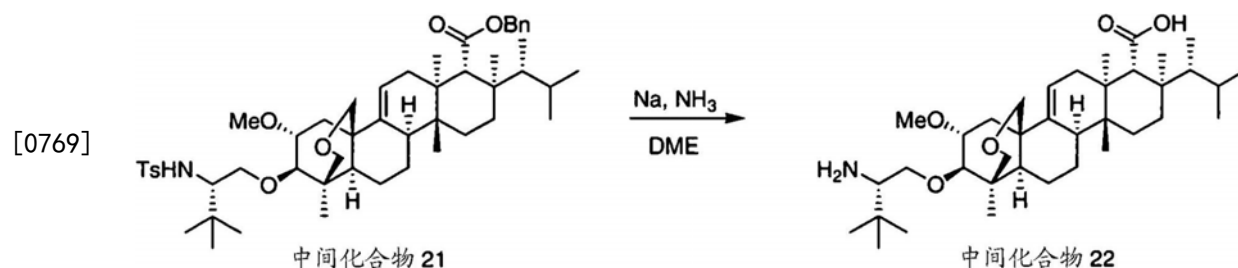
[0765] 将中间化合物1 (7.5克, 13毫摩尔)、18-冠醚-6 (16.7克, 63.3毫摩尔) 和 (2S) -2-(1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-氮杂环丙烷 (5.27克, 20.8毫摩尔) 溶解于甲苯中并浓缩,然后放置于高度真空条件下1小时。将所得反应混合物溶解于二甲氧基乙烷 (63毫升) 中,并放置于氮气条件下,冷却至0°C。加入氢化钾 (30%分散在矿物油中, 3.7克, 28毫摩尔), 排空反应并冲入氮气 (重复三次)。一小时后,通过加入1N盐酸水溶液淬灭反应。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分层,用乙酸乙酯提取水相。用 MgSO_4 干燥结合的有机相,

过滤,然后浓缩。在Biotage 65i柱(0-100%乙酸乙酯/己烷)上色谱纯化,产生无色固体状的中间化合物21(7.4克)。

[0766] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) 0.61 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.71 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.12-1.28 (m), 1.21 (s, 3H), 1.3-1.48 (m), 1.5-1.6 (m, 1H, 部分模糊的), 1.64-1.77 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.4 (m, 1H, 部分模糊的), 2.41 (s, 3H), 2.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=9.7\text{Hz}$, 4.0Hz, 1H), 3.22 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (AB, 2H, 部分模糊的), 3.50 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=9.9\text{Hz}$, 2.6Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.96 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分模糊的), 7.3-7.38 (m, 5H), 7.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。

[0767] 中间化合物22

[0768] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲罗啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



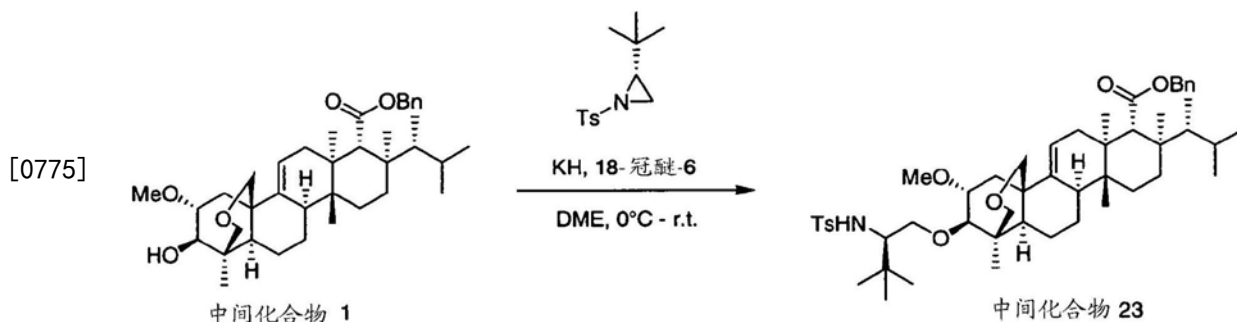
[0770] 按照针对中间化合物14中所描述的相似的方法,从中间化合物21开始制备中间化合物22。

[0771] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) .0.75 (d, 3H, 部分模糊的), 0.76 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.18-1.24 (m) 1.19 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.36-1.85 (m), 2.0-2.06 (m), 2.29 (m, 1H), 2.54 (dd, $J=13.1\text{Hz}$, 6.7Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.25 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, 1H, 部分模糊的), 3.4 (br s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.64 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)。

[0772] $m/z=602.41$ ($\text{M}+\text{H}$)。

[0773] 中间化合物23

[0774] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -3,3-二甲基-2-[[(4-甲基苯基) 磺酰基]氨基]丁基]氧基]-8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲罗啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐

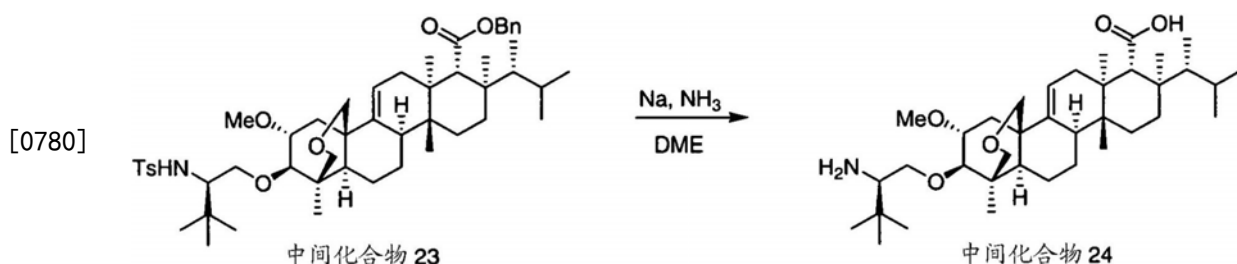


[0776] 将中间化合物1 (4.5克, 7.6毫摩尔)、18-冠醚-6 (10克, 38毫摩尔) 和 (2R)-2-((1,1-二甲基乙基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-氮杂环丙烷 (3.7克, 15毫摩尔) 溶解于甲苯中并浓缩, 然后放置于高度真空条件下1小时。将所得反应混合物溶解于二甲氧基乙烷 (38毫升) 中, 并放置于氮气条件下, 冷却至0℃。加入氢化钾 (30%分散在矿物油中, 2.7克, 20毫摩尔), 排空反应并冲入氮气 (重复三次)。一小时后, 通过加入甲醇和随后加入1N盐酸水溶液淬灭反应。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分层, 根据需要, 用乙酸乙酯提取水相。用MgSO₄干燥结合的有机相, 过滤, 然后浓缩。在Biotage 65i柱 (0-100%乙酸乙酯/己烷) 上色谱纯化, 产生无色泡沫状的中间化合物23 (6.1克)。

[0777] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.49 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.73 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.78 (d, J=7.7Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.81 (d, J=7.7Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.1-1.3 (m), 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.34-1.77 (m), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.29 (d, J=8.9Hz, 1H), 2.44 (m, 1H, 部分模糊的), 2.43 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.18 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.33 (AB, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.56 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.98 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.99 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.12 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, 部分模糊的), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H)。

[0778] 中间化合物24

[0779] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0781] 按照针对中间化合物14中所描述的相似的方法, 从中间化合物23开始制备中间化合物24。

[0782] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.2-1.32 (m), 1.22 (s, 3H), 1.38-1.66 (m), 1.69-1.87 (m), 1.98 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.56 (dd, J=13.2Hz, 6.8Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.86 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.18 (dd, J=8.2Hz, 3.7Hz, 1H), 3.34 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.42 (AB, 2H, 部分模糊的), 3.69 (d, J=12.3Hz, 1H),

3.83 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.55 (m, 1H).

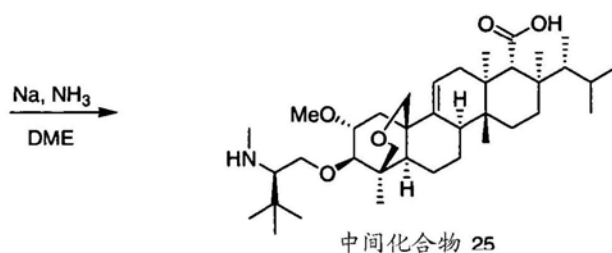
[0783] $m/z = 602.45$ (M+H).

[0784] 中间化合物25

[0785] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -3,3-二甲基-2-(甲基氨基) 丁基] 氧基] -8-[(1R) -1,2-二甲基丙基] -14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0786]

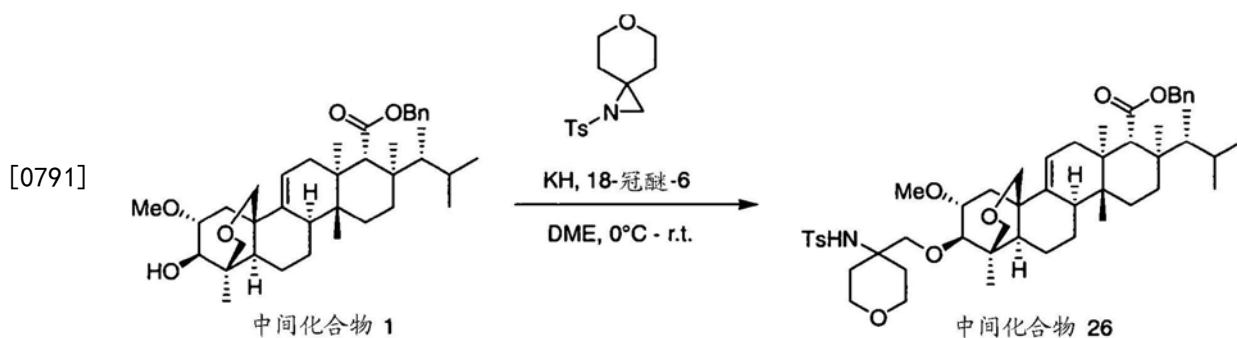


[0787] 按照中间化合物16的制备例中所描述的相似的方法,从中间化合物23开始制备中间化合物25。

[0788] $m/z = 616.54$ (M+H)

[0789] 中间化合物26

[0790] 苯甲基 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1,2-二甲基丙基] -14-甲氧基-15-[[四氢-4-[(4-甲基苯基) 磺酰基] 氨基] -2H-吡喃-4-基] 甲氧基] -1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸盐



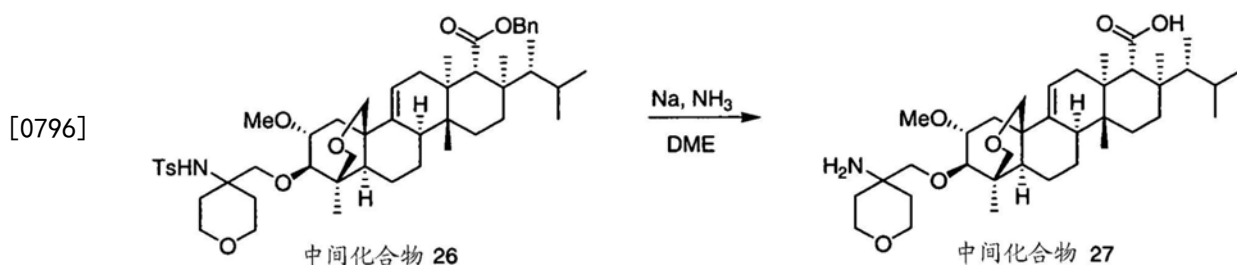
[0792] 将中间化合物1 (0.38克, 0.641毫摩尔)、18-冠醚-6 (0.508克, 1.92毫摩尔) 和1-[(4-甲基苯基) 磺酰基] -6-氧杂-1-氮杂螺[2.5]辛烷 (0.257克, 0.961毫摩尔) 溶解于甲苯中并浓缩,然后放置于高度真空条件下1小时。将所得反应混合物溶解于二甲氧基乙烷 (10毫升) 中,并放置于氮气条件下,冷却至0℃。加入氢化钾 (30%分散在矿物油中, 0.171克, 1.28毫摩尔), 排空反应并冲入氮气 (重复三次)。一小时后,小心的用氯化铵水溶液处理反应混合物,用二氯甲烷 (2x20毫升) 萃取混合物。用MgSO₄干燥结合的有机相,过滤,然后浓

缩。通过快速色谱法(10-50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗产品,产生白色泡沫状的中间化合物26(0.5克)。

[0793] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz, ppm) 0.74 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.80 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.14-1.3 (m), 1.19 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.32-1.8 (m), 1.84-1.98 (m), 2-2.18 (m), 2.45 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.89 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.29 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.45 (m, 5H=C2MeO+2H?), 3.54 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.79 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.0 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.30 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.32-7.4 (m, 5H), 7.81 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。

[0794] 中间化合物27

[0795] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸

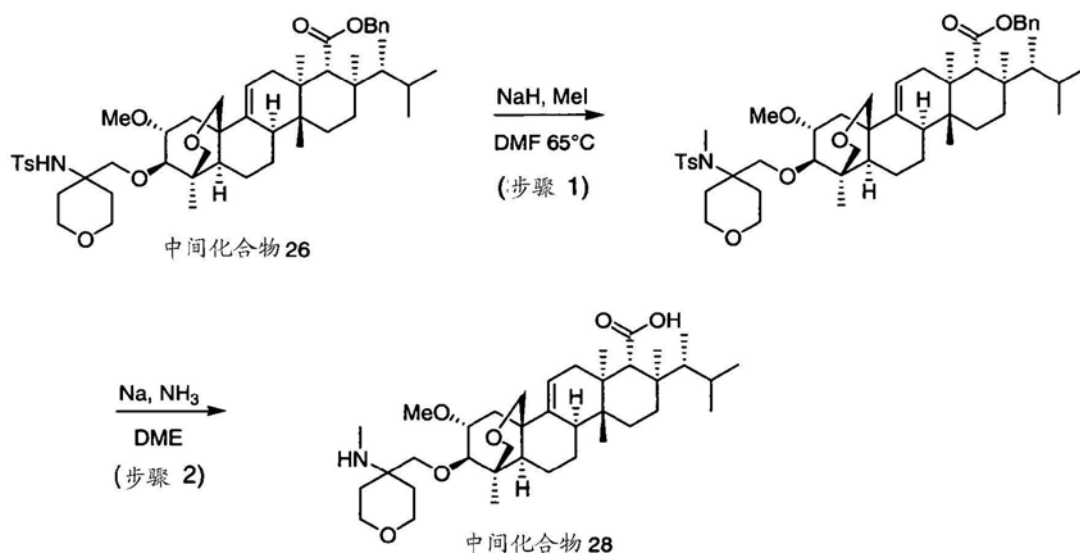


[0797] 在干冰-丙酮恒温浴槽中,将氨(大约5毫升)冷凝入装有指形冷冻冷凝器的三颈烧瓶中,然后加入钠(大约0.211克,9.11毫摩尔),产生深蓝色的溶液。向该溶液中加入中间化合物26(0.28克,0.326毫摩尔)在二甲氧基甲烷(8毫升)中的溶液,然后在大约33℃的条件下回流1.5小时。通过小心的加入甲醇淬灭反应,随后加入水直到反应物称为白色的浆液。通入氮气流整夜来蒸发溶剂。大约18小时之后,加入甲醇(大约5毫升),搅拌所得白色浆液/部分溶液10分钟,确保所有的固体都处于悬浮状态(而不是固定在烧瓶壁上)。用乙酸乙酯和水使所得混合物分层并用乙酸乙酯提取水相两次。用 MgSO_4 干燥结合的有机相,过滤,然后浓缩,产生灰白色固体状的中间化合物27(0.16克)。

[0798] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.42 (m), 1.46-1.88 (m), 1.98 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=13.5\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.03 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.3-3.36 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.6-3.84 (m, 3H), 3.90 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.54 (m, 1H)

[0799] 中间化合物28

[0800] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-15-[[四氢-4-(甲基氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0801]

[0802] 步骤1

[0803] 用己烷洗涤氢化钠 (60% 分散在矿物油中, 84 毫克, 2.1 毫摩尔), 然后将己烷倒出。重复该操作, 然后在真空中除去残留的己烷。将预先洗涤过的氢化钠悬浮在二甲基甲酰胺中 (1 毫升), 然后, 加入中间化合物 26 (0.18 克, 0.21 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (1 毫升) 中的溶液。加入甲基碘化物 (0.131 毫升, 2.1 毫摩尔), 然后, 在温度为 60°C 的氮气条件下加热反应混合物 60 分钟。在冷却至室温后, 反应物在乙酸乙酯和饱和重碳酸盐水溶液中分层。用盐水洗涤有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩产生产品化合物 (0.18 克, 98%)。

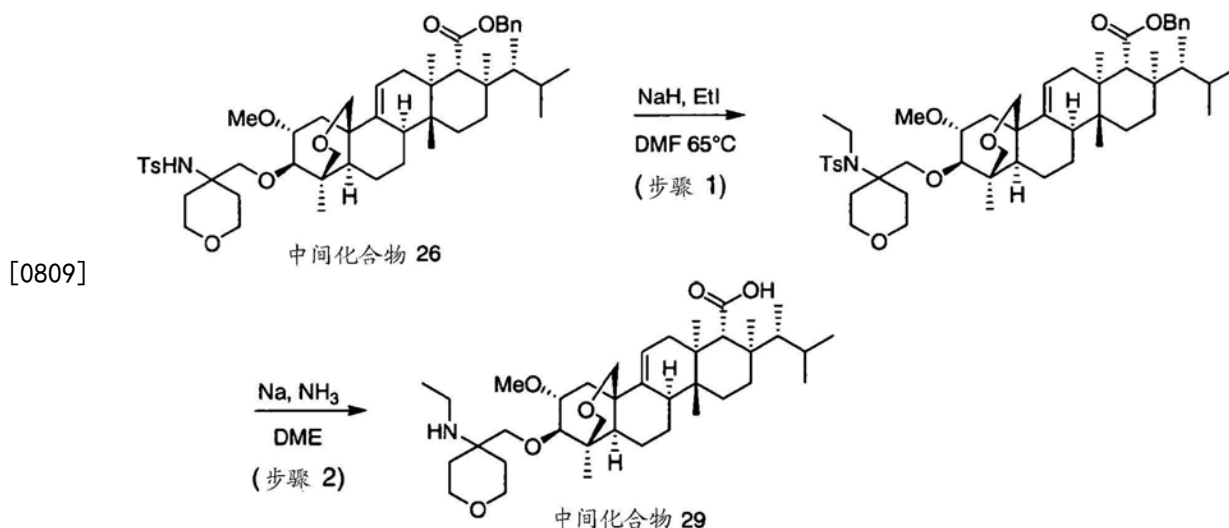
[0804] 步骤2

[0805] 通过中间化合物 27 的制备例中描述的相似的过程, 使步骤 1 所得产品化合物经历钠/铵还原作用。使用甲醇/苯冻干所得产品, 得到灰白色固体状的中间化合物 28 (0.16 克)。

[0806] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分模糊的), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18-1.42 (m), 1.50 (m, 1H), 1.56-1.96 (m), 1.98 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.57 (m, 1H, 部分模糊的), 2.80 (s, 1H), 2.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.68 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.82 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.84-3.9 (m, 2H), 4.02 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.55 (m, 1H)。

[0807] 中间化合物29

[0808] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-[[4-(乙基氨基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0810] 步骤1

[0811] 用己烷洗涤氢化钠(60%分散在矿物油中,84毫克,2.1毫摩尔),然后将己烷倒出。重复该操作,然后在真空中除去残留的己烷。将预先洗涤过的氢化钠悬浮在二甲基甲酰胺中(1毫升),然后,加入中间化合物26(0.18克,0.21毫摩尔)在二甲基甲酰胺(1毫升)中的溶液。加入甲基碘化物(0.169毫升,2.1毫摩尔),然后,在温度为60°C的氮气条件下加热反应混合物60分钟。在冷却至室温后,反应物在乙酸乙酯和饱和重碳酸盐水中分层。用盐水洗涤有机相,用MgSO₄干燥,过滤,然后在真空中浓缩产生产品化合物(0.18克)。

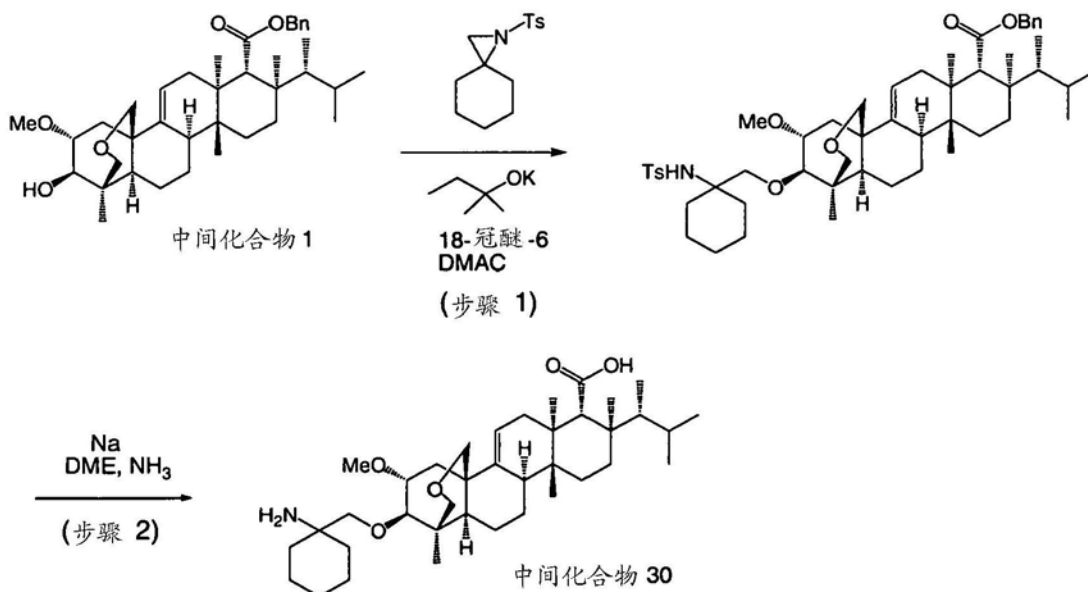
[0812] 步骤2

[0813] 通过中间化合物27的制备例中描述的相似的过程,使所得产品化合物经历钠/铵还原作用。从甲醇/苯中冻干所得产品,得到灰白色固体状的中间化合物29(0.16克)。

[0814] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分模糊的), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.88 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18-1.42 (m), 1.50 (m, 1H), 1.56-1.88 (m), 1.92 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.68 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.84-3.92 (m, 3H), 4.04 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.55 (m, 1H)。

[0815] 中间化合物30

[0816] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[(1-氨基环己基)甲氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0818] 步骤1:

[0819] 在氮气条件下,向中间化合物1 (5.0克,8.43毫摩尔)、1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-氮杂螺[2.5]辛烷(4.03克,15.18毫摩尔)和18-冠醚-6 (2.23克,8.43毫摩尔)在二甲替乙酰胺(16毫升)中搅拌后的溶液中加入叔戊酸钾在甲苯中的溶液(大约1.7M,5.95毫升,10.12毫摩尔)。在室温条件下搅拌混合物16小时,在后在乙酸乙酯和1N的HCl中分层。用Na₂SO₄干燥有机层。蒸干溶剂,在带有ISCO Combiflash的硅胶上,使用乙酸乙酯/己烷15-30%,色谱分离残余物,从而产生淡黄色固体(5.62克)。

[0820] MS ESI m/z = 881 (M+Na) .

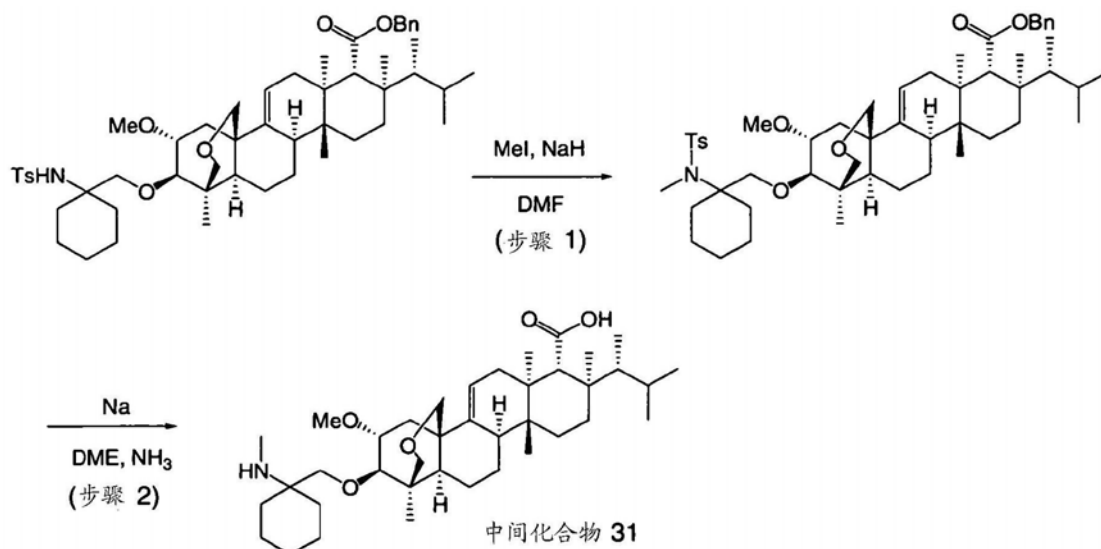
[0821] 步骤2:

[0822] 在-33℃下,向液氨溶液(20毫升)中加入金属钠(248毫克,10.8毫摩尔)。用干燥的DME(20毫升)稀释所得混合物。在5分钟的时间内逐滴加入步骤1所得的产品化合物(928毫克,1.08毫摩尔)在DME(2毫升)中的溶液。将混合物加热回流2小时,通过小心的加入过量的甲醇淬灭反应。蒸发氨,然后在乙酸乙酯和水中使混合物分层。用Na₂SO₄干燥有机层。蒸干溶剂,产生白色固体状的标题化合物(550毫克)。

[0823] MS (ESI) m/z = 614 (M+H) .

[0824] 中间化合物31

[0825] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-甲氧基-15-[[1-(甲基氨基)环己基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0827] 步骤1:

[0828] 在氮气条件下,向合成中间化合物30的步骤1所得产品化合物(155毫克,0.181毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3毫升)中的溶液中加入30%NaH(14毫克,0.361毫摩尔)的悬浮液。在室温条件下搅拌混合物5分钟,加入碘化甲烷(64毫克,0.451毫摩尔)。搅拌混合物16小时,在乙酸乙酯和1N HCl中分层。用Na₂SO₄干燥有机层。蒸干溶剂,产生琥珀油(158毫克)。

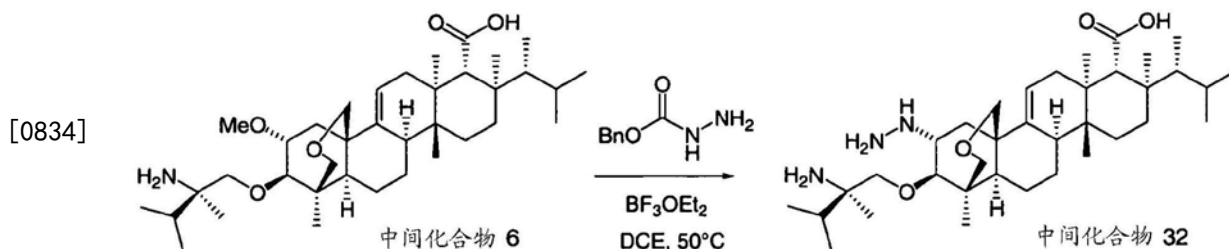
[0829] 步骤2:

[0830] 在-33℃下,向液氨溶液(10毫升)中加入金属钠(40毫克,1.81毫摩尔)。用干燥的DME(5毫升)稀释所得混合物。在5分钟的时间内逐滴加入步骤1所得的产品化合物(158毫克,0.181毫摩尔)在DME(2毫升)中的溶液。将混合物加热回流2小时,通过小心的加入过量的甲醇淬灭反应。蒸发氨,然后在乙酸乙酯和水中使混合物分层。用Na₂SO₄干燥有机层。蒸干溶剂,产生白色固体状的标题化合物(100毫克)。

[0831] MS (ESI) m/z = 628 (M+H) .

[0832] 中间化合物32

[0833] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0835] 向中间化合物6(251.7毫克,0.418毫摩尔)在1,2-二氯乙烷(4.2毫升)的浑浊溶液中加入联氨羧酸苯甲酯(208.9毫克,1.257毫摩尔)和BF₃O(CH₂CH₃)₂(0.53毫升,4.18毫摩尔)。所得反应混合物是浑浊溶液,将此溶液加热到50℃。2.5小时之后,LCMS和¹H NMR显示中间化合物6消耗完全。将反应混合物冷却至室温,然后在乙酸乙酯(75毫升)和水(40毫升)中分成两份。用乙酸乙酯(2x40毫升)提取水层。结合所得有机层,用硫酸钠进行干燥,之后

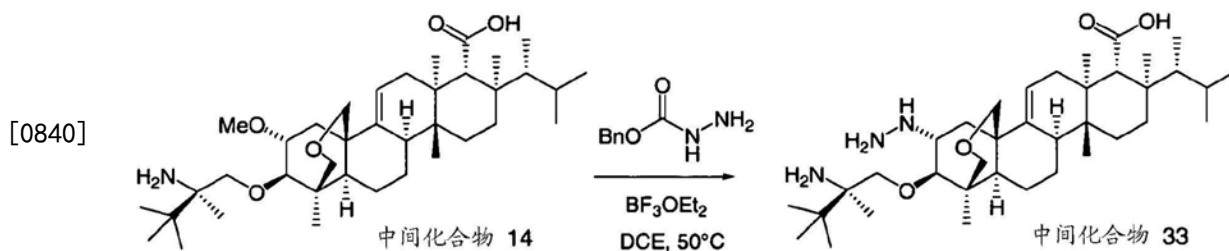
过滤。在减少的压力下蒸发所得溶剂,从而产生淡黄色残余物。将所得残余物溶解于甲醇中,并在30x150毫米Sunfire Prep C180BD 10微米柱上进行4次高效液相色谱法纯化(大约63毫克/次),用乙腈/水+0.1%TFA洗提。总流体速率是20毫升/分,并且所述高效液相色谱法使用17分钟的20%-100%乙腈/水梯度,随后是2分钟的乙腈冲洗。结合产物馏分,在减少的压力下蒸发溶剂,从乙醇和苯中冷冻干燥所得残余物,从而产生白色固体状的中间化合物32(146.4毫克)(三氟乙酸盐)。

[0836] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.01 (d, 3H, Me), 1.04 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 6H, 2Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.36 (m), 1.41-1.55 (m), 1.59-1.68 (m), 1.74-1.91 (m), 1.96-2.03 (m), 2.09-2.15 (m), 2.18-2.28 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 3.17 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.49 (abq, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.81 (dd, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H, H14), 5.58 (dd, 1H, H5).

[0837] 质谱: (ESI) m/z = 602.73 (M+H).

[0838] 中间化合物33

[0839] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸

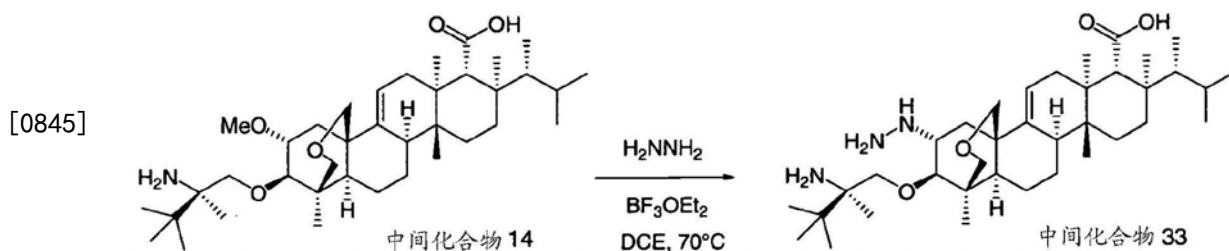


[0841] 向中间化合物14(2.98克,0.048摩尔)、联氨羧酸苯甲酯(2.55克,0.015摩尔)和醚合三氟化硼(6.15毫升,0.048摩尔)在1,2-二氯乙烷(50毫升)中的悬浮液中冲入氮气,然后在50℃的油浴中加热4.5小时。将反应混合物冷却至室温,然后在乙酸乙酯(400毫升)和水(200毫升)中分成两份。用乙酸乙酯(4x50毫升)提取水层。用硫酸钠干燥结合的乙酸乙酯层,之后过滤。蒸发得打固体(6.0克)。使用19x150毫米Sunfire Preparative C180BD柱进行反向高效液相色谱法对所得固体进行纯化,结合包含产物的馏分,蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥,从而产生作为三氟乙酸盐的标题化合物(2.0克)。

[0842] 中间化合物33

[0843] (替代方法)

[0844] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



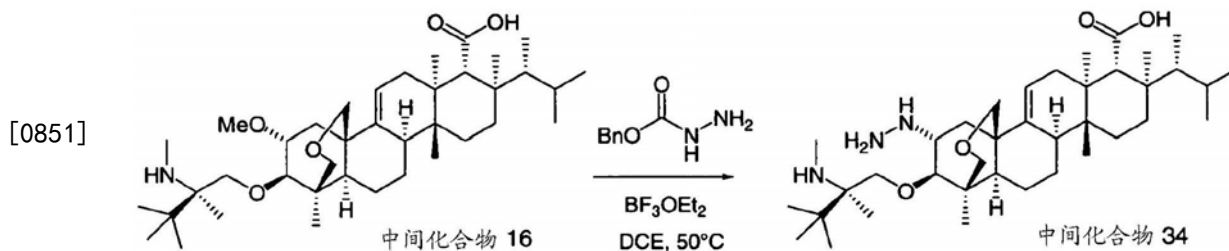
[0846] 向中间化合物14 (3.0克, 0.048摩尔)、无水联氨 (0.762毫升, 0.024摩尔) 和醚合三氟化硼 (12.36毫升, 0.098摩尔) 在1,2-二氯乙烷 (24.4毫升) 中的悬浮液中冲入氮气, 然后在70℃的油浴中加热2小时。将所得混合物冷却至室温, 加入甲醇 (30毫升) 和水 (20毫升), 将混合物蒸发至大约20毫升。加入乙酸乙酯 (125毫升) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (180毫升), 用乙酸乙酯 (3x40毫升) 对水层进行再提取, 然后用硫酸镁干燥结合的乙酸乙酯层, 过滤并蒸发, 产生固体 (3.0克)。

[0847] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.05 (s, 9H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70-1.90 (m), 1.90-2.00 (m), 2.06-2.11 (m), 2.16-2.24 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.40-3.60 (m), 3.49 (br d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.89 (br m, 1H, H14), 4.07 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5)。

[0848] 质谱: (ESI) $m/z = 616.40$ (M+H)。

[0849] 中间化合物34

[0850] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-15-[[(2R)-2,3,3-三甲基-2-(甲基氨基)丁基]氧]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0852] 将中间化合物16 (700毫克, 1.11毫摩尔) 和联氨羧酸苯甲酯 (554毫克, 3.33毫摩尔) 相结合, 然后用二氯乙烷 (11毫升) 稀释, 然后用 BF_3OEt_2 (1.4毫升, 11毫摩尔) 处理, 在氮气条件下将此混合物加热到50℃。在1.5小时之后, 加入更多的 BF_3OEt_2 (1.4毫升, 11毫摩尔)。4.5小时之后, 将反应冷却到室温, 然后在真空条件下浓缩, 从而产生棕色浆液。将粗品反应混合物悬浮在甲醇 (8毫升) 中, 然后过滤。在预备LCMS (30x100毫米Waters Sunfire柱, 5毫米, 电喷射阳性检测, 在12分钟内使用含有0.05%三氟乙酸的0-100%乙腈 (MeCN) /水, 使用Masslynx软件) 上运行多次来纯化滤出液。将所得产物馏分结合, 并通过旋转蒸发部分浓缩, 然后冷冻并冷冻干燥, 从而产生白色无定形固体状的中间化合物34 (310毫克) (三氟乙酸盐)。

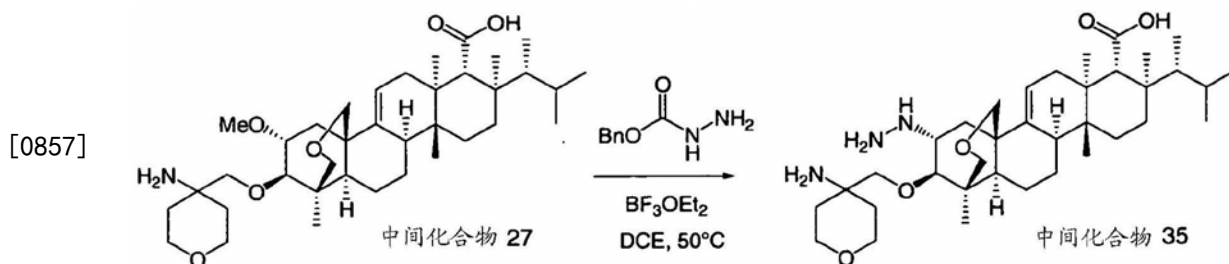
[0853] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.85 (s, 3H),

0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.73-1.90 (m), 1.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=13.4\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.44 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.71 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.57 (m, 1H).

[0854] 质谱: (ESI) $m/z=630.35$ (M+H).

[0855] 中间化合物35

[0856] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



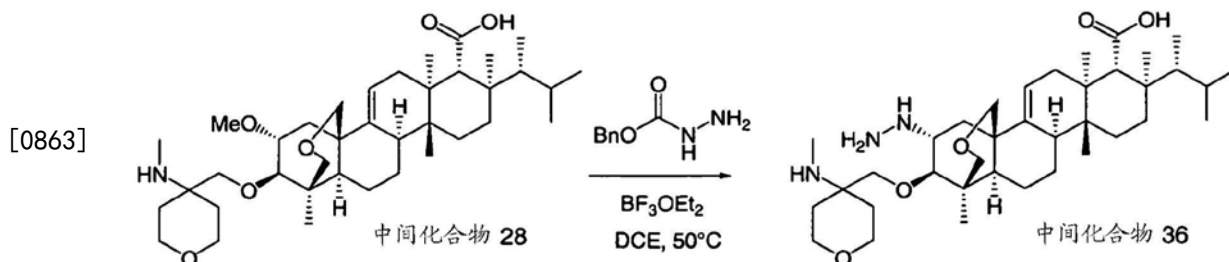
[0858] 使用联氨羧酸苯甲酯(469毫克, 2.83毫摩尔), 随后使用 BF_3OEt_2 (1.19毫升, 9.42毫摩尔) 处理中间化合物27 (580毫克, 0.942毫摩尔) 在二氯乙烷 (9毫升) 中的溶液, 然后在氮气条件下将该混合物加热到 55°C 。两小时之后, 将该反应冷却至室温, 然后在真空条件下浓缩。将粗产物混合物悬浮在甲醇 (5毫升) 中, 使用烧结的玻璃漏斗过滤。用预备高效液相色谱 (19x100毫米Waters Sunfire柱, 5毫米, UV-检测, 在20分钟内使用含有0.05% 三氟乙酸的30-100% 乙腈 (MeCN) / 水) 纯化所得滤液。结合所得产物馏分并通过旋转蒸发部分浓缩, 然后冷冻并冷冻干燥, 从而产生白色无定形固体状 (三氟乙酸盐) 的中间化合物35 (580毫克)。

[0859] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.84 (s, 3H), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-2.03 (m), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.56 (dd, $J=13.2, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.41 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 3H), 4.02 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.58 (m, 1H).

[0860] 质谱: (ESI) $m/z=616.78$ (M+H).

[0861] 中间化合物36

[0862] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-15-[[四氢-4-(甲基氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



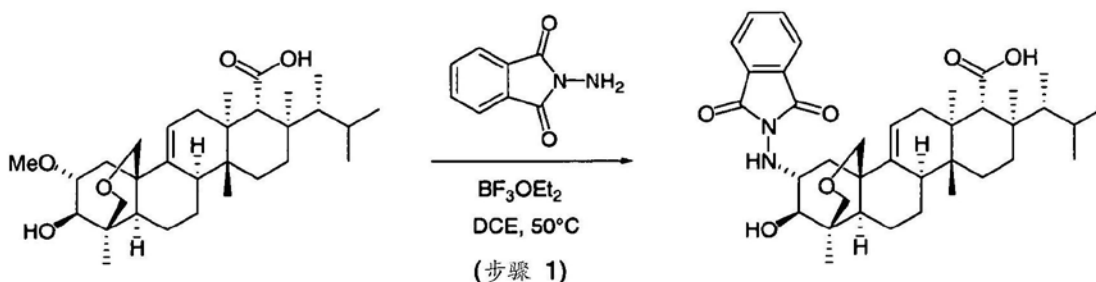
[0864] 使用联氨羧酸苯甲酯(1.28克,7.7毫摩尔),随后使用 BF_3OEt_2 (3.25毫升,25.7毫摩尔)处理中间化合物28(1.58克,2.57毫摩尔)在二氯乙烷(25.8毫升)中的溶液,然后在氮气条件下将该混合物加热到55℃。两小时之后,将该反应冷却至室温,然后在真空条件下浓缩。将粗产物混合物悬浮在甲醇(5毫升)中,使用烧结的玻璃漏斗过滤。用预备高效液相色谱(19x 100毫米Waters Sunfire柱,5毫米,UV-检测,在20分钟内使用含有0.05%三氟乙酸的30-100%乙腈(MeCN)/水)纯化所得滤液。结合所得产物馏分并通过旋转蒸发部分浓缩,然后冷冻并冷冻干燥,从而产生白色无定形固体状(三氟乙酸盐)的中间化合物36(800毫克)。

[0865] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.79 (s, 3H), 0.80 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.83 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-2.16 (m), 2.21 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.42 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.67 (m, 4H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 2H), 5.60 (m, 1H)。

[0866] 质谱: (ESI) $m/z=630.54$ (M+H)。

[0867] 中间化合物37

[0868] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-联氨基-15-氢氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0869]

[0870] 步骤1:

[0871] 在室温下,将三氟化硼乙醚(12.3毫升,97.9毫摩尔)缓慢的加入到(1S,4aR,6aS,

7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-氢氧基-14-甲氧基-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸(在合成中间化合物1的步骤2中得到的产物化合物;5克,9.96毫摩尔)和N-氨基邻苯二甲酰亚胺(1.94克,1.20毫摩尔)在1,2-二氯乙烷(112毫升)中的溶液中。在50℃下将所述反应混合物加热整夜并允许其冷却至室温。所述反应混合物在乙酸乙酯和水之间分层,分离不同的层。用乙酸乙酯提取水层。用Na₂SO₄干燥结合的有机层,然后在减少的压力下浓缩。使用快速色谱法纯化所得残余物,用0-50%乙酸乙酯在正庚烷中的溶液洗提,从而产生浅黄色固体状的产物(4.16克,66%)。

[0872] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.71-0.82 (m, 9H) 0.86 (d, J=6.69Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.78Hz, 3H) 1.20 (d, J=15.72Hz, 20H) 1.94 (d, J=17.67Hz, 1H) 2.10 (d, J=12.89Hz, 1H) 2.20 (dt, J=13.61, 6.84Hz, 1H) 2.29 (dd, J=13.57, 6.49Hz, 1H) 2.85 (s, 1H) 3.26 (d, J=9.52Hz, 1H) 3.35 (s, 2H) 3.42 (s, 2H) 3.69 (d, J=11.67Hz, 1H) 4.05 (ddd, J=11.69, 9.49, 6.49Hz, 1H) 5.47 (d, J=5.86Hz, 1H) 7.58-8.08 (m, 4H) .

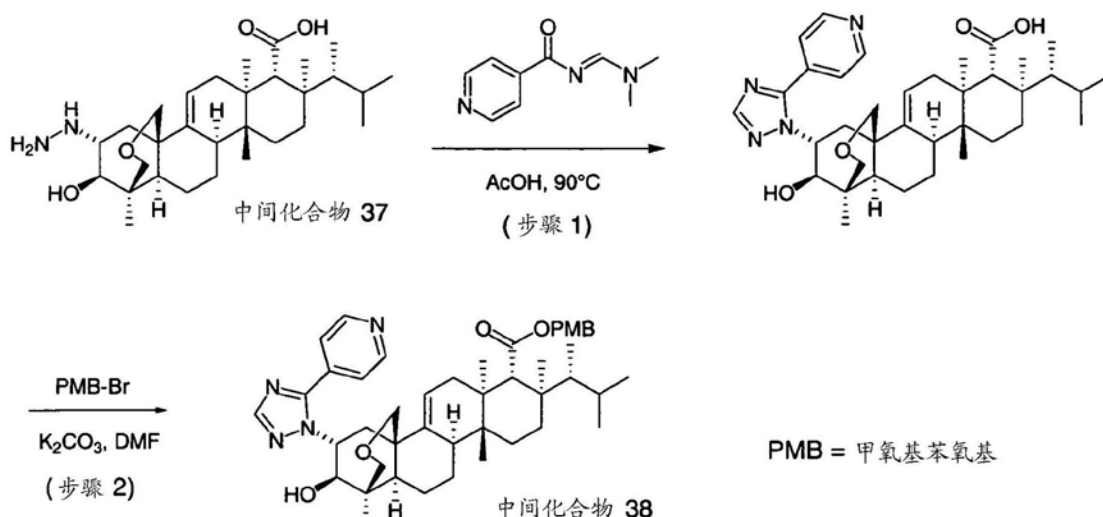
[0873] 步骤2:

[0874] 在室温条件下,向步骤1所得产物(4.16克,6.58毫摩尔)在乙醇(140毫升)中的溶液中加入一水合联氨(13毫升,267毫摩尔),搅拌所得反应混合物整夜。将反应混合物注入水(大约200毫升)和乙酸乙酯(250毫升)的混合物中,然后加入饱和NaCl水溶液(100毫升),从而产生白色沉淀。通过抽滤收集固体,用水洗涤,然后在漏斗中干燥。在减压条件下使用甲醇在蒸发过程中除去残留的水。在真空中去掉过量的溶剂,从而提供白色固体状的中间化合物37(3.24克,100%)。

[0875] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.70-0.81 (m, 12H) 0.84 (d, J=6.64Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.78Hz, 3H) 1.24 (d, J=13.76Hz, 19H) 1.98-2.13 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 1H) 2.38 (dd, J=13.40, 6.37Hz, 1H) 2.73 (s, 1H) 3.14 (d, J=9.47Hz, 1H) 3.35 (d, J=11.67Hz, 1H) 3.46 (s, 2H) 3.62 (ddd, J=11.62, 9.54, 6.32Hz, 1H) 3.70 (d, J=11.71Hz, 1H) 5.55 (d, J=5.71Hz, 1H) 。

[0876] 中间化合物38

[0877] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-氢氧基-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸,(4-甲氧基苯基)甲酯



[0878]

[0879] 步骤1:

[0880] 将中间化合物37 (3.24克, 6.45毫摩尔) 和N-[(1E)-(二甲基氨基)甲基亚基]吡啶-4-甲酰胺 (1.26克, 7.10毫摩尔) 在乙酸 (100毫升) 中的溶液抽成真空并冲入氮气。在氮气条件下, 将溶液加热到90℃并维持1小时。允许所得溶液冷却至室温, 在减少的压力下去掉乙酸。所述残余物在乙酸乙酯和水之间分层, 分离不同的层。用乙酸乙酯提取水层。用饱和NaCl水溶液洗涤结合的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 然后在减少的压力下浓缩。使用快速色谱法纯化所得残余物, 用0-10%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液洗提, 从而产生白色固体状的产物 (2.71克, 68%)。

[0881] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 0.74-0.83 (m, 9H) 0.87 (d, J=6.69Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.78Hz, 3H) 1.08-1.72 (m, 15H) 1.71-2.00 (m, 5H) 2.06-2.26 (m, 3H) 2.26-2.42 (m, 1H) 2.85 (s, 1H) 3.41 (d, J=11.81Hz, 1H) 3.45-3.57 (m, 2H) 3.72-3.93 (m, 2H) 5.48 (d, J=5.66Hz, 1H) 5.62 (ddd, J=11.68, 9.82, 6.47Hz, 1H) 7.90-7.93 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.74 (dd, J=4.61, 1.49Hz, 2H)。

[0882] 步骤2:

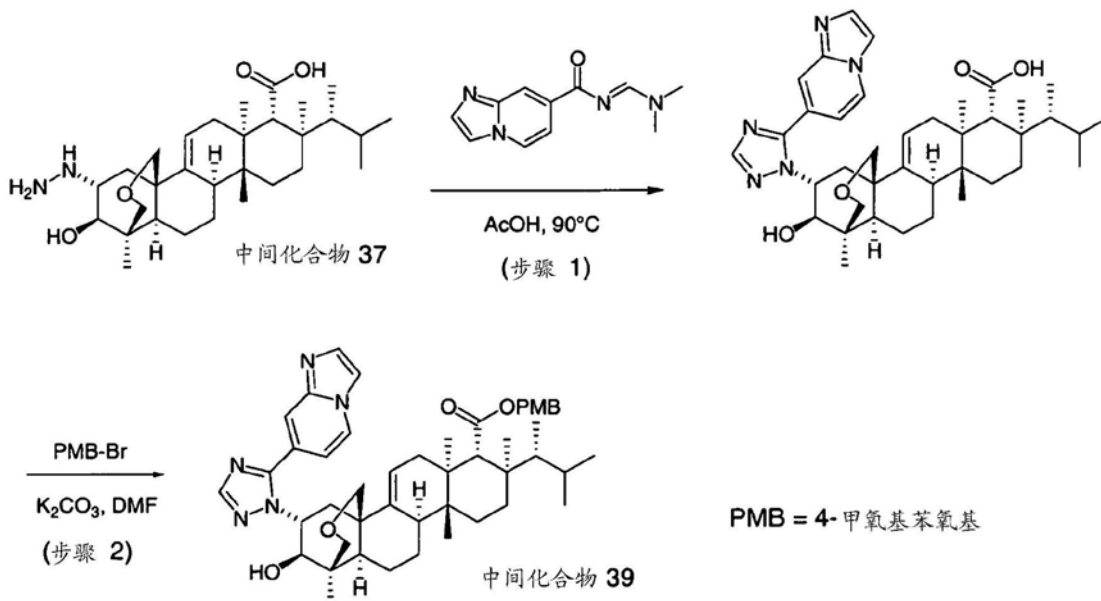
[0883] 向步骤1的产物 (2.71克, 4.40毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (30毫升) 中的溶液中加入碳酸钾 (12.0克, 88.0毫摩尔) 和4-甲氧基苯甲基溴化物 (0.64毫升, 4.40毫摩尔)。在室温条件下搅拌混合物整夜。将所得反应混合物注入水 (大约300毫升) 中并用乙酸乙酯提取, 用饱和NaCl水溶液洗涤结合的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 在减少的压力下浓缩。使用快速色谱法纯化所得残余物, 用0-10%甲醇在CH₂Cl₂中的溶液洗提, 从而产生白色固体状的中间化合物38 (2.60克, 80%)。

[0884] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.71 (d, J=7.17Hz, 6H) 0.78 (d, J=6.78Hz, 3H) 0.81 (d, J=6.69Hz, 3H) 0.87 (s, 3H) 1.04-1.57 (m, 11H) 1.68-1.92 (m, 4H) 1.97-2.28 (m, 3H) 2.59 (d, J=5.27Hz, 1H) 2.81 (s, 1H) 3.41 (d, J=12.15Hz, 1H) 3.44 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.89 (d, J=12.01Hz, 1H) 4.04 (dd, J=9.37, 5.27Hz, 1H) 4.86 (d, J=11.96Hz, 1H) 5.03 (d, J=11.96Hz, 1H) 5.28 (d, J=5.66Hz, 1H) 5.73 (td, J=10.30, 7.17Hz, 1H) 6.85 (q, J=4.82Hz, 2H) 7.25 (d, J=8.74Hz, 2H) 7.75 (dd, J=4.54, 1.46Hz, 2H) 7.98 (s, 1H) 8.74 (d, J=5.86Hz, 2H)。

[0885] 中间化合物39

[0886] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-

氢氧基-14-(5-咪唑[1,2-a]吡啶-7-基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸, (4-甲氧基苯基) 甲酯



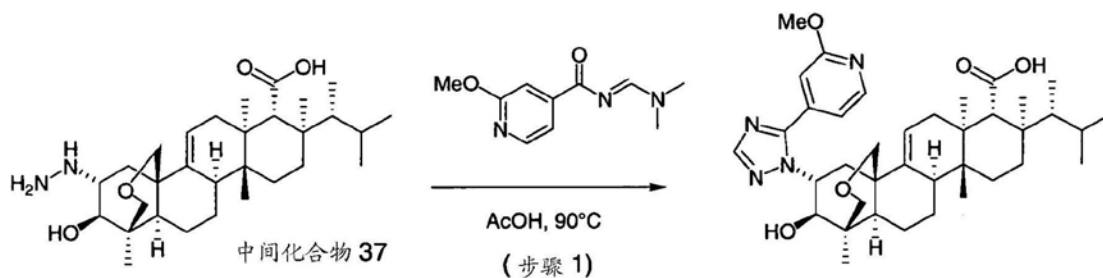
[0887]

[0888] 使用对于中间化合物38所描述的相似的方法,以中间化合物37作为起始材料制备标题化合物。

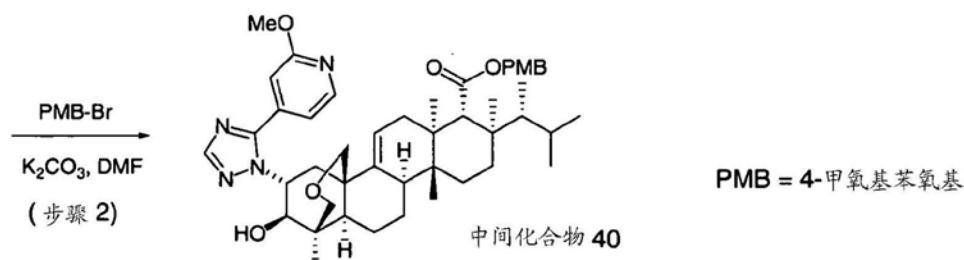
[0889] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) .ppm 0.72 (d, J=15.67Hz, 8H) 0.77-0.87 (m, 5H) 1.06-1.14 (m, 2H) 1.17 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.25-1.69 (m, 5H) 1.81 (d, J=13.37Hz, 5H) 2.11 (dd, J=14.23, 7.79Hz, 3H) 2.25-2.42 (m, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.34-3.56 (m, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.79-3.96 (m, 2H) 4.87-5.10 (m, 2H) 5.40 (d, J=6.64Hz, 1H) 5.56-5.82 (m, 1H) 6.87 (d, J=8.64Hz, 2H) 7.28 (d, J=8.64Hz, 2H) 7.36 (d, J=7.08Hz, 1H) 7.71 (d, J=1.17Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.60 (s, 1H)。

[0890] 中间化合物40

[0891] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -8-[(1R) -1,2-二甲基丙基]-15-氢氧基-14-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸, (4-甲氧基苯基) 甲酯



[0892]

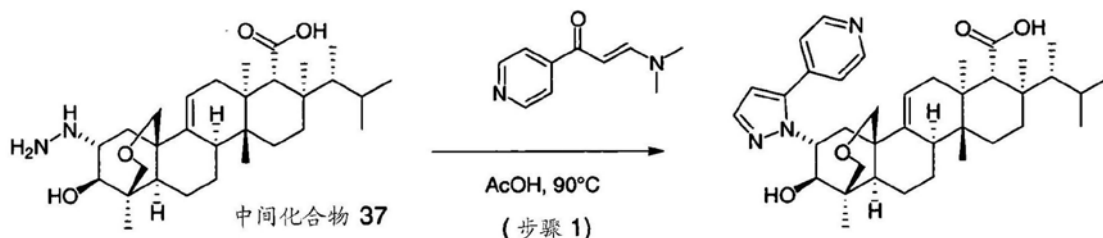


[0893] 使用对于中间化合物38所描述的相似的方法,以中间化合物37作为起始材料制备标题化合物。

[0894] 质谱: (ESI) $m/z = 768.0$ (M+H) .

[0895] 中间化合物41

[0896] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-氢氧基-14-[5-(4-吡啶基)-1H-吡唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲罗啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸,(4-甲氧基苯基)甲酯



[0897]



[0898] 步骤1:

[0899] 通过中间化合物38步骤1所描述的相似的过程,使用3-(二甲基氨基)-1-(4-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(cf.J.Heterocyclic Chem.1977,14,345-347),以中间化合物37为起始化合物,制备需要的吡唑化合物。

[0900] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 0.77 (d, J=7.17Hz, 6H) 0.80-0.97 (m, 9H) 1.12 (s, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.21-1.67 (m, 8H) 1.71-1.97 (m, 6H) 2.00-2.23 (m, 4H) 2.87 (s, 1H) 3.38 (d, J=

10.98Hz, 3H) 3.83 (d, J=11.91Hz, 1H) 4.14 (d, J=9.18Hz, 1H) 5.33 (d, J=6.05Hz, 1H) 5.61 (dd, J=10.01, 4.34Hz, 1H) 6.37 (d, J=1.85Hz, 1H) 7.50 (d, J=6.10Hz, 2H) 7.63 (d, J=1.85Hz, 1H) 8.70 (d, J=6.10Hz, 2H) .LCMS:616 (M+H) .

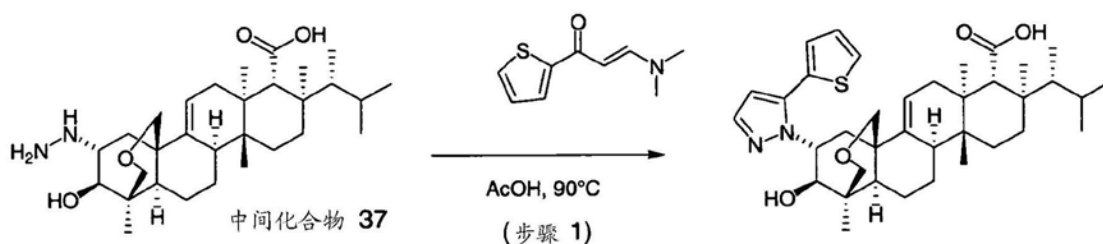
[0901] 步骤2:

[0902] 通过中间化合物38步骤2所描述的相似的过程,以步骤1所得的产物化合物为起始材料制备中间化合物41。

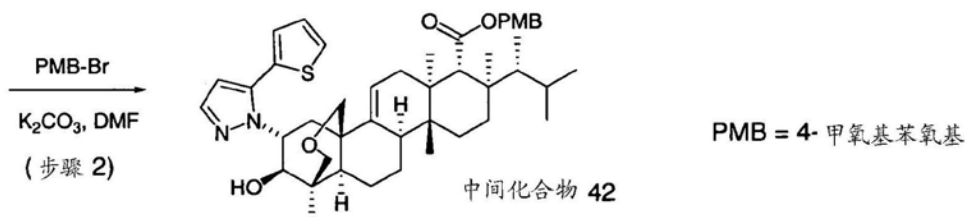
[0903] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 0.70 (d, J=12.54Hz, 6H) 0.79 (dd, J=10.47, 6.76Hz, 6H) 0.84 (s, 3H) 1.09 (s, 3H) 1.14 (t, J=6.61Hz, 2H) 1.21 (s, 3H) 1.23-1.63 (m, 7H) 1.69-1.88 (m, 5H) 1.97-2.20 (m, 4H) 2.82 (d, J=1.17Hz, 1H) 2.95 (s, 1H) 3.33-3.46 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.82-3.88 (m, 1H) 4.11 (d, J=9.57Hz, 1H) 4.48 (d, J=0.59Hz, 1H) 4.81-5.06 (m, 2H) 5.27 (d, J=5.76Hz, 1H) 5.60 (t, J=10.15Hz, 1H) 6.35 (d, J=1.85Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.69Hz, 2H) 7.22-7.28 (m, 2H) 7.60 (d, J=1.85Hz, 1H) .

[0904] 中间化合物42

[0905] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-15-氢氧基-14-[5-(2-噻吩基)-1H-吡唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲啰啉[1,2-c]吡喃-7-羧酸,(4-甲氧基苯基)甲酯



[0906]



[0907] 通过中间化合物41所描述的相似的过程,以中间化合物37为起始材料制备中间化合物42。

[0908] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 0.66-0.94 (m, 15H) 1.10 (s, 3H) 1.14 (dd, J=9.81, 2.34Hz, 2H) 1.18-1.24 (m, 3H) 1.24-1.63 (m, 7H) 1.82 (d, J=14.30Hz, 4H) 2.06 (t, J=13.50Hz, 3H) 2.18 (s, 1H) 2.27 (dd, J=13.62, 6.25Hz, 1H) 2.81 (s, 1H) 3.34-3.55 (m, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.86 (d, J=11.96Hz, 1H) 4.14 (d, J=7.61Hz, 1H) 4.81-5.07 (m, 2H) 5.31 (dd, J=3.76, 1.90Hz, 1H) 5.78 (ddd, J=11.95, 9.70, 6.17Hz, 1H) 6.38 (d, J=1.81Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.69Hz, 2H) 7.13 (dd, J=5.12, 3.61Hz, 1H) 7.22-7.26 (m, 1H) 7.32 (dd, J=3.61, 1.12Hz, 1H) 7.41 (dd, J=5.13, 1.02Hz, 1H) 7.57 (d, J=1.56Hz, 1H) .

[0909] 实施例

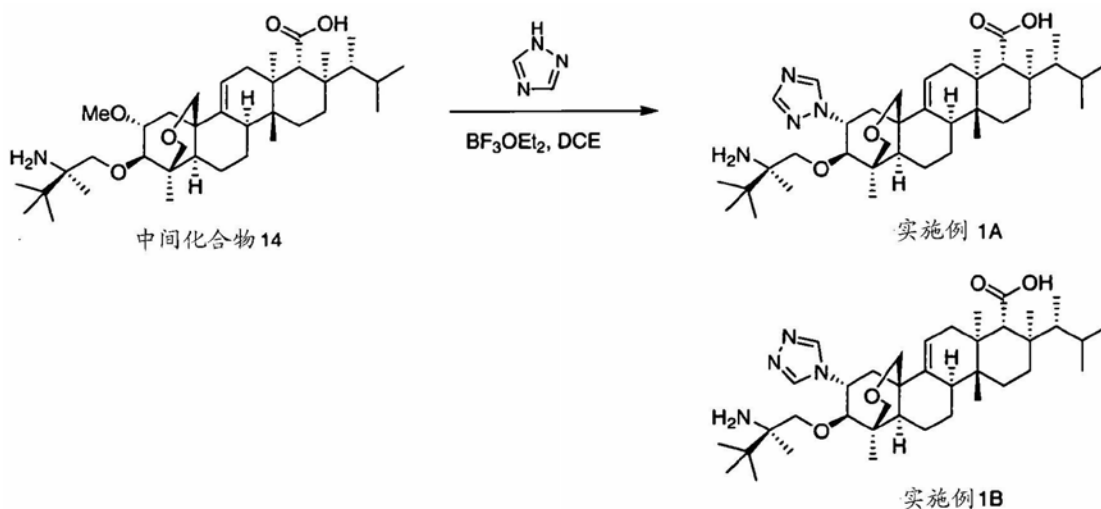
[0910] 除非另有说明,下面实施例中所描述的化合物均含有一个碱性胺基,作为三氟醋酸盐被分离。这样,在适用情况下,参照反应“得到标题化合物”或者“提供标题化合物”,“得到”某一特定实施例数字,“标题化合物被制备”,以及类似的表述,是指作为三氟醋酸盐形式的标题化合物。转变成母体游离胺可通过在已知文献中记载的普通方法完成(例如:用适量的无机碱中和,如 NaHCO_3)。其它所需的铵盐可由游离碱和适合的有机酸或无机酸通过常规方法反应制得。或者,所需的铵盐可直接由三氟醋酸盐使用适当的离子交换树脂制备。

[0911] 实施例1

[0912] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例1A)

[0913] 和

[0914] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-14-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例1B)



[0916] 将中间化合物14(100mg,0.16mmol)的二氯乙烷溶液(1.6mL)依次用1H-1,2,4-三唑(56mg,0.8mmol)和 BF_3OEt_2 (0.21mL,1.6mmol)处理,然后将混合物在氮气条件下加热到50℃。1.5小时后,将反应冷却至室温,接着浓缩,溶解于甲醇中。将反应混合物通过制备型液质联用(30x 100mm Waters Sunfire柱,5m,电喷雾正离子检测,0-100%含0.05%三氟乙酸的乙腈/水体系,时间12分钟,使用Masslynx软件)分离;将含主要位置异构体的产物级分合并,通过旋转蒸发仪部分浓缩,再经冻结和低压冻干得到白色无定形体的实施例1A(84mg);将含次要位置异构体的产物级分合并,通过旋转蒸发仪部分浓缩,再经冻结和低压冻干得到白色无定形体的实施例1B(2mg)。

[0917] 实施例1A:

[0918] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.91 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.66 (m), 1.79-2.02 (m), 2.15 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (dd, $J=13.6\text{Hz}$, 6.5Hz,

1H), 2.63 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.49 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.54 (dd, J=11.7Hz, 1.9Hz, 1H), 3.61 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.63 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.79 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H) .

[0919] 质谱: (ESI) m/z=653.66 (M+H) .

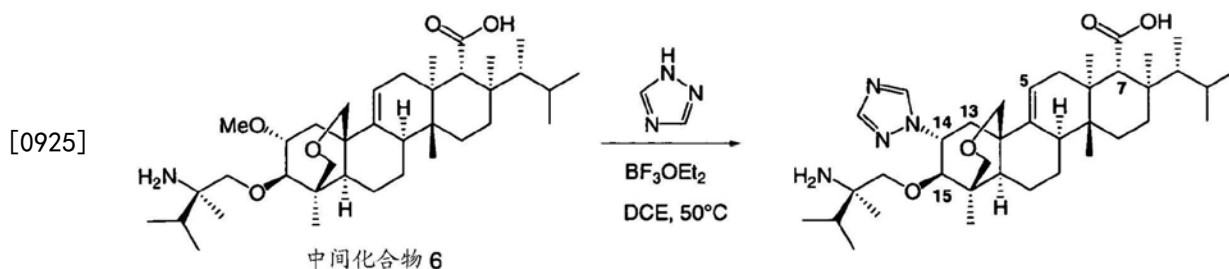
[0920] 实施例1B:

[0921] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.77 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22-1.66 (m), 1.8-2.05 (m), 2.15 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (dd, J=13.5Hz, 6.4Hz, 1H), 2.64 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.27 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.50 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.54 (dd, J=11.7Hz, 1.8Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.8Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H) .

[0922] 质谱: (ESI) m/z=653.66 (M+H) .

[0923] 实施例2

[0924] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0926] 将1H-1,2,4-三唑 (43.7mg, 0.633mmol) 和BF₃O(CH₂CH₃)₂ (150μl, 1.184mmol) 加入到中间化合物6 (69.3mg, 0.115mmol) 在1,2-二氯乙烷 (1.2ml) 的搅拌后的溶液中。将反应混合物加热到50℃, 得到含有1,2,4-三唑不溶性块状物的混浊的琥珀色溶液。1.5小时后, 液质联用和¹H核磁共振显示中间化合物6被完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 挥发溶剂, 合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解于甲醇, 分两次用高效液相层析柱 (19x 150mm Sunfire Prep C180BD 10μm column) 纯化, 每次约35mg, 用含0.1% 三氟乙酸的乙腈/水体系进行洗脱。将产物高效液相色谱级分合并, 减压蒸发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物 (52.1mg) .

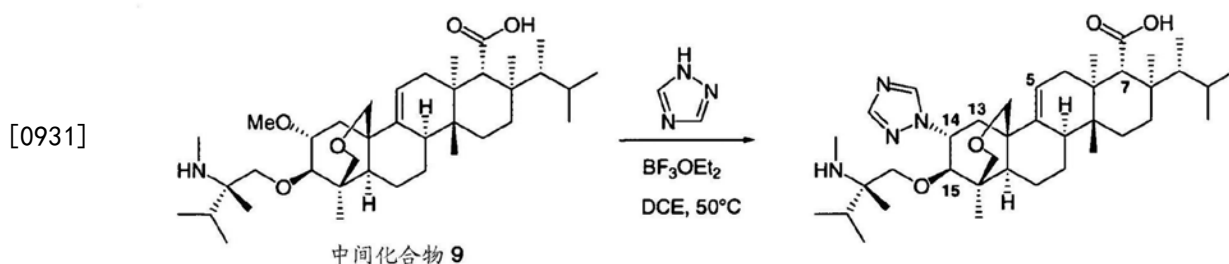
[0927] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.78-2.04 (m), 2.12-2.25 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.62 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.58-5.66 (m, 1H, H14), 8.16 (宽s, 1H, 三唑), 8.73 (宽s, 1H, 三唑) .

[0928] 质谱: (ESI) m/z=639.65 (M+H) .

[0929] 实施例3

[0930] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2,3-二甲基-2-(甲

氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



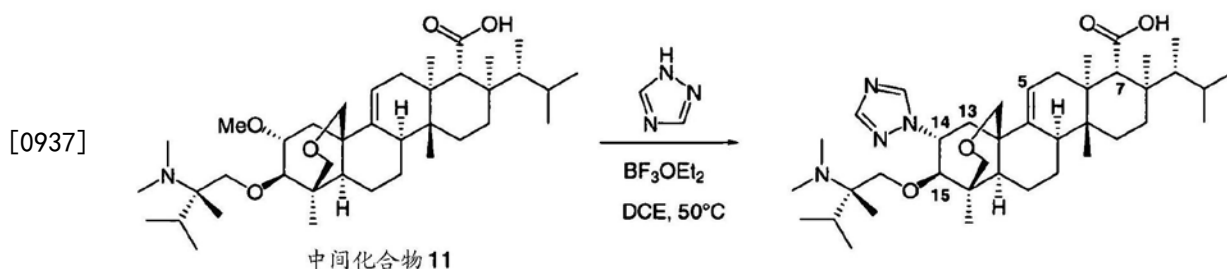
[0932] 采用类似实施例2中描述的操作,以中间化合物9为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[0933] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.44 (m), 1.47–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.71–1.76 (m), 1.81–1.95 (m), 2.10–2.22 (m), 2.32 (s, 3H, NMe), 2.38 (dd, 1H, H 13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.55–5.62 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, 三唑), 8.57 (s, 1H, 三唑)。

[0934] 质谱: (ESI) m/z = 653.65 (M+H)。

[0935] 实施例4

[0936] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2S)-2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



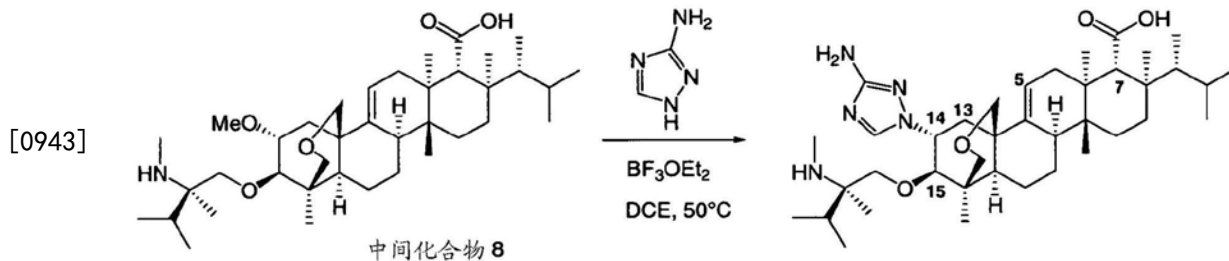
[0938] 采用类似实施例2中描述的操作,以中间化合物11为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[0939] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.56 (m), 1.58–1.65 (m), 1.79–2.02 (m), 2.09–2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, 3H, NMe), 2.75 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.08 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.57–5.64 (m, 1H, H14), 8.08 (s, 1H, 三唑), 8.67 (s, 1H, 三唑)。

[0940] 质谱: (ESI) m/z = 667.68 (M+H)。

[0941] 实施例5

[0942] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[[(2R)-2,3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[0944] 将3-氨基-1,2,4-三唑(13.8mg,0.164mmol)和 $\text{BF}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (41 μl ,0.324mmol)加入到中间化合物8(20.2mg,0.033mmol)在1,2-二氯乙烷(0.33ml)的搅拌后的溶液中。加热到50℃,反应混合物为黄色混悬液。3小时后,液质联用和 ^1H 核磁共振显示中间化合物8完全消耗。将反应混合物冷却至室温,挥发溶剂,将得到的合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相层析柱(19x 150mm Sunfire Prep C180BD 10 μm column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱。将产物高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(16.3mg)。

[0945] ^1H NMR(CD_3OD ,600MHz,ppm) δ 0.76(s,3H,Me),0.77(d,3H,Me),0.85(d,3H,Me),0.86(d,3H,Me),0.87(s,3H,Me),0.90(d,3H,Me),0.90(d,3H,Me),0.94(s,3H,Me),1.15(s,3H,Me),1.20(s,3H,Me),1.22-1.34(m),1.39-1.44(m),1.47-1.65(m),1.73-1.96(m),2.00-2.07(m),2.09-2.14(m),2.15-2.22(m),2.34(dd,1H,H13),2.46(s,3H,NMe),2.84(s,1H,H7),3.01(d,1H),3.47(d,1H),3.51(dd,1H),3.57(d,1H),3.63(d,1H),3.74(d,1H),3.85(d,1H),5.29-5.35(m,1H,H 14),5.48(dd,1H,H5),8.22(s,1H,三唑)。

[0946] 质谱: (ESI) m/z = 668.65 (M+H)。

[0947] 实施例6

[0948] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3-溴-4H-1,2,4-三唑-4-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6A)

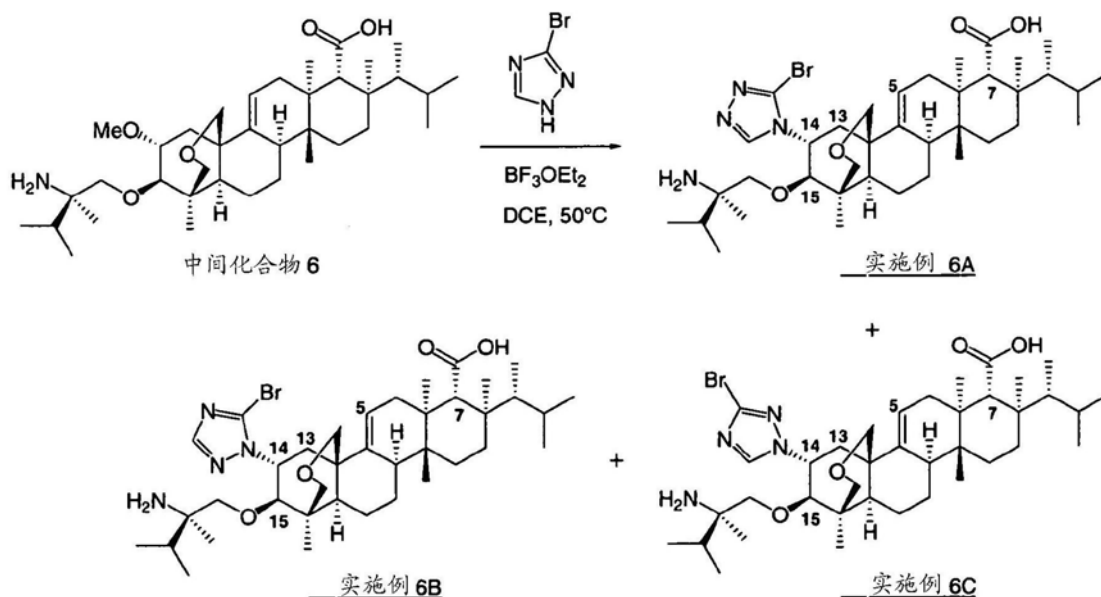
[0949] 和

[0950] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B)

[0951] 和

[0952] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-

羧酸(实施例6C)



[0953]

[0954] 将3-溴-1H-1,2,4-三唑(32.1mg, 0.217mmol)和BF₃O(CH₂CH₃)₂(54μl, 0.426mmol)加入到中间化合物6(26.0mg, 0.043mmol)在1,2-二氯乙烷(0.43ml)的搅拌后的溶液中。加热到50℃,反应混合物为淡黄色溶液。1.75小时后,液质联用和¹H核磁共振显示中间化合物6被完全消耗。将反应混合物冷却至室温,蒸发溶剂,合成残留物至于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相层析柱(19x 150mm Sunfire Prep C180BD 10μm column)进行分离,洗脱体系为乙腈/水+0.1%三氟乙酸;合并含有最快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例6A(3.6mg);合并含有第二洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例6B(13.1mg);合并含有最慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例6C(5.8mg)。

[0955] 实施例6A:

[0956] ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz, ppm) δ0.76(s, 3H, Me), 0.76(d, 3H, Me), 0.81(d, 3H, Me), 0.84(d, 3H, Me), 0.85(d, 3H, Me), 0.88(s, 3H, Me), 0.89(d, 3H, Me), 0.94(s, 3H, Me), 1.16(s, 3H, Me), 1.20(s, 3H, Me), 1.22-1.35(m), 1.40-1.44(m), 1.46-1.65(m), 1.73-1.96(m), 2.11-2.22(m), 2.43(宽dd, 1H, H13), 2.79(宽d, 1H), 2.84(s, 1H, H7), 3.49(d, 1H), 3.53(d, 2H), 3.60(d, 1H), 3.73(宽d, 1H), 3.94(d, 1H), 5.50(dd, 1H, H5), 5.72-5.80(宽m, 1H, H14), 9.29(宽s, 1H, 三唑)。

[0957] 质谱: (ESI) m/z=717.32(719.32) (M+H)。

[0958] 实施例6B:

[0959] ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz, ppm) δ0.75(s, 3H, Me), 0.76(d, 3H, Me), 0.79(d, 3H, Me), 0.83(d, 3H, Me), 0.84(d, 3H, Me), 0.88(s, 3H, Me), 0.89(d, 3H, Me), 0.91(s, 3H, Me), 1.13(s, 3H, Me), 1.19(s, 3H, Me), 1.22-1.34(m), 1.39-1.43(m), 1.46-1.56(m), 1.58-1.64(m), 1.72-1.95(m), 2.09-2.21(m), 2.30(dd, 1H, H13), 2.83(s, 1H, H7), 2.85(d, 1H), 3.48(d, 1H), 3.48(d, 1H), 3.54(dd, 1H), 3.60(d, 1H), 3.88(d, 1H), 3.95(d, 1H), 5.47(dd, 1H, H5),

5.71-5.77 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, 三唑) .

[0960] 质谱: (ESI) $m/z = 717.32$ (719.32) (M+H) .

[0961] 实施例6C:

[0962] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.76-1.96 (m), 2.11-2.22 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.72 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.51-5.57 (m, 1H, H14), 8.52 (s, 1H, 三唑) .

[0963] 质谱: (ESI) $m/z = 717.32$ (719.32) (M+H) .

[0964] 实施例7

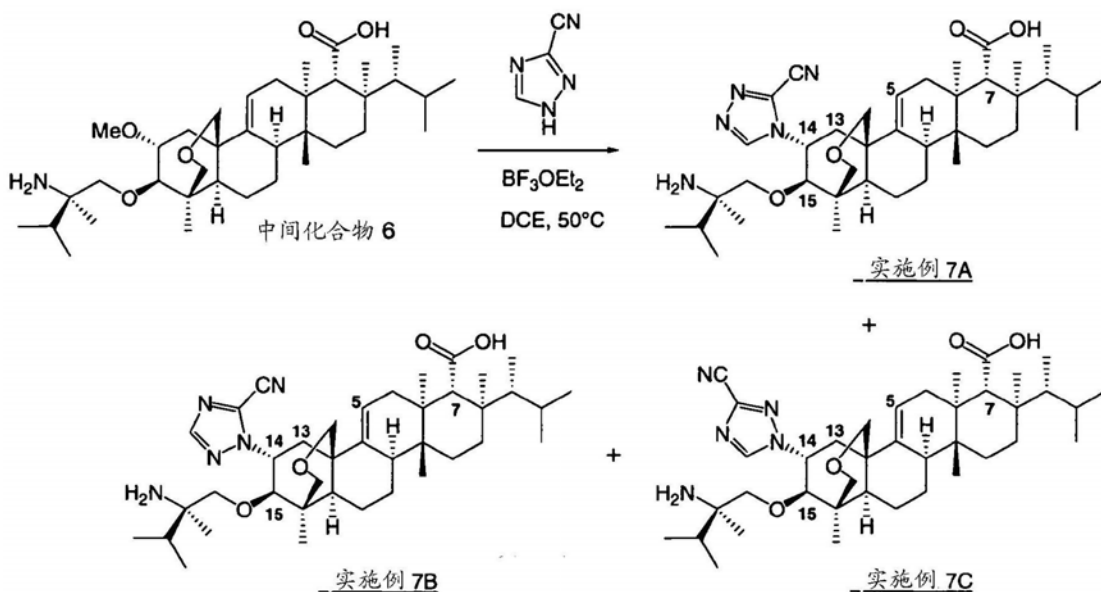
[0965] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]14-(3-氰基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例7A)

[0966] 和

[0967] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]14-(5-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例7B)

[0968] 和

[0969] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]14-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例7C)



[0970]

[0971] 将中间化合物6 (28mg, 0.041mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-腈 (24mg, 0.255mmol) 和三

氟化硼二乙基乙醚络合物 (50L, 0.388mmol) 在二氯乙烷 (0.7mL) 中的混悬液用氮气保护, 置于 50℃ 油浴 2 小时。将混合物冷却至室温, 脱水, 将残留油用反相高效液相色谱 (19x 150mm Sunfire Preparative C180BD column) 分离。将含有最早洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例 7A (3.2mg)。将含第二个洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例 7B (3.9mg)。将含最后洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例 7C (15.5mg)。

[0972] 实施例7A:

[0973] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.00 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.36 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.75–1.98 (m), 2.13–2.21 (m), 2.58 (d, 1H), 2.63 (dd, 1H, H 13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.51 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.73 (m, 1H, H14), 9.21 (s, 1H, 三唑)。

[0974] 质谱: (ESI) $m/z = 664.35$ (M+H)。

[0975] 实施例7B:

[0976] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.57 (m), 1.59–1.65 (m), 1.75–2.01 (m), 1.98–2.05 (m), 2.11–2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.60 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 8.27 (s, 1H, 三唑)。

[0977] 质谱: (ESI) $m/z = 664.35$ (M+H)。

[0978] 实施例7C:

[0979] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.58 (m), 1.59–1.65 (m), 1.80–1.96 (m), 2.11–2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H 13), 2.65 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.69 (m, 1H, H14), 8.76 (s, 1H, 三唑)。

[0980] 质谱: (ESI) $m/z = 664.35$ (M+H)。

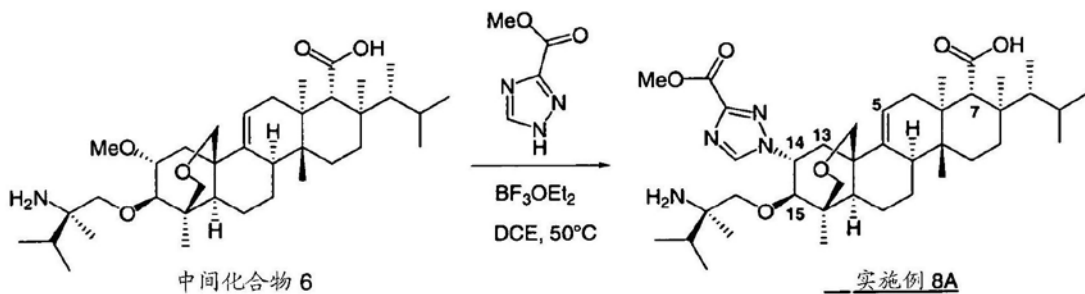
[0981] 实施例8

[0982] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[3-(甲氧羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例8A)

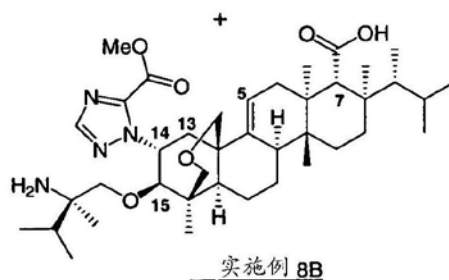
[0983] 和

[0984] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基

丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(甲氧羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例8B)



[0985]



[0986] 将1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯(27.1mg,0.213mmol)和BF₃·OEt₂(54μl,0.426mmol)加入到中间化合物6(25.9mg,0.043mmol)在1,2-二氯乙烷(0.43ml)的搅拌后的溶液中。在50℃下加热7.5小时,并在室温下搅拌64小时,得到淡黄色混悬液反应混合物。将溶剂挥发,将残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相色谱(19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm column)分离,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将先洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例8A(8.9mg,10.97μmol)。将后洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例8B(1.5mg,1.85μmol)。

[0987] 实施例8A:

[0988] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.78-2.02 (m), 2.10-2.22 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.66 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.95 (s, 3H, COOMe), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.61-5.68 (m, 1H, H14), 8.77 (宽s, 1H, 三唑)。

[0989] 质谱: (ESI) m/z = 697.42 (M+H)。

[0990] 实施例8B:

[0991] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.59-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.99 (s, 3H, COOMe),

5.47 (dd, 1H, H5), 6.53–6.59 (m, 1H, H14), 8.14 (s, 1H, 三唑).

[0992] 质谱: (ESI) $m/z = 697.42$ (M+H).

[0993] 实施例9

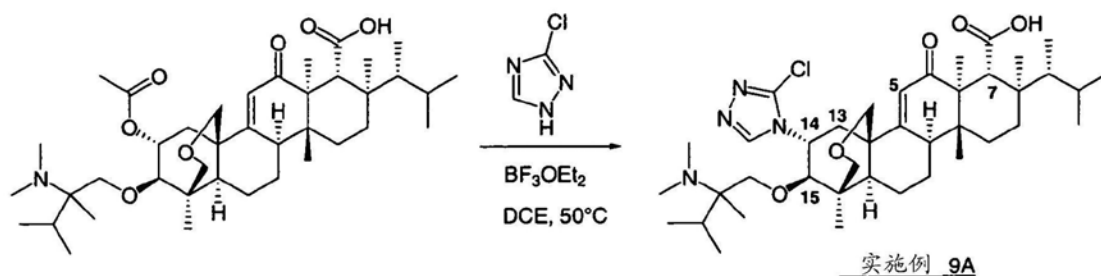
[0994] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(3-氯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-15-[2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-羧基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例9A)

[0995] 和

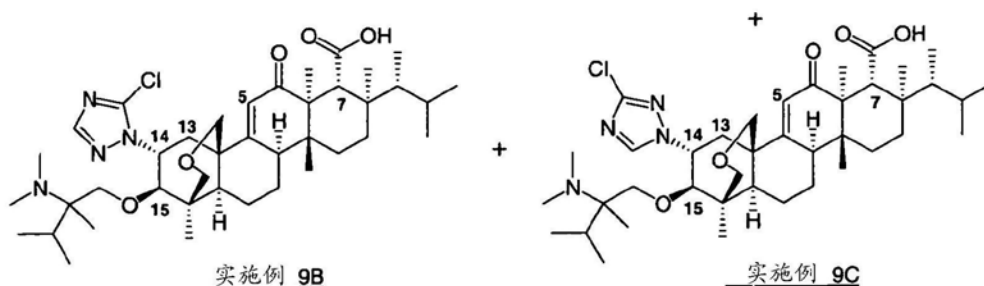
[0996] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(5-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-羧基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例9B)

[0997] 和

[0998] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(3-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-羧基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例9C)



[0999]



[1000] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(二乙酰氧基)-15-[2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-羧基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(专利W0 2007/127012中实施例130的化合物,该专利全文以引用的方式并入本文中,20mg, 0.03mmol)、3-氯-1H-1,2,4-三唑(26.8mg, 0.259mmol)和三氟化硼乙醚络合物(75L, 0.592mmol)在二氯乙烷(0.7mL)中的混悬液用氮气保护,并置于50℃油浴24小时。将混合物冷却至室温,挥发,残留油相用反相高效液相色谱(19x 150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)分离。将产物级分蒸发,从乙醇和苯混合物中冷冻干燥得到白色固体状的实施例9A(3.4mg)、实施例9B(2.0mg)和实施例9C(2.0mg)。

[1001] 实施例9A:

[1002] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.70 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.86-0.98 (multiple Me signals), 1.09 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.29-1.48 (m), 1.52-1.57 (m), 1.70 (s, 3H, Me), 1.67-1.86 (m), 1.94-1.99 (m), 2.20-2.26 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, NMe₂), 2.80 (s, NMe₂), 2.82 (s, NMe₂), 2.85 (s, NMe₂), 3.09 (s, 1H, H7), 3.58 (d, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 5.60 (br m, 1H, H14), 5.79 (dd, 1H, H5), 5.80 (dd, 1H, H5), 9.04 (br s, 1H, 三唑).

[1003] 质谱: (ESI) $m/z = 715.38$ (M+H).

[1004] 实施例9B:

[1005] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (d, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 0.96 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.29-1.48 (m), 1.52-1.57 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.68-1.86 (m), 1.90-1.99 (m), 2.04-2.09 (m), 2.19-2.26 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.66-2.72 (m), 2.71 (s, NMe₂), 2.79 (s, NMe₂), 2.81 (d, 1H), 3.09 (s, 1H, H7), 3.17 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.60-3.64 (m), 3.68 (dd, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 5.72 (m, 1H, H14), 5.77 (dd, 1H, H5), 8.07 (s, 1H, 三唑).

[1006] 质谱: (ESI) $m/z = 715.38$ (M+H).

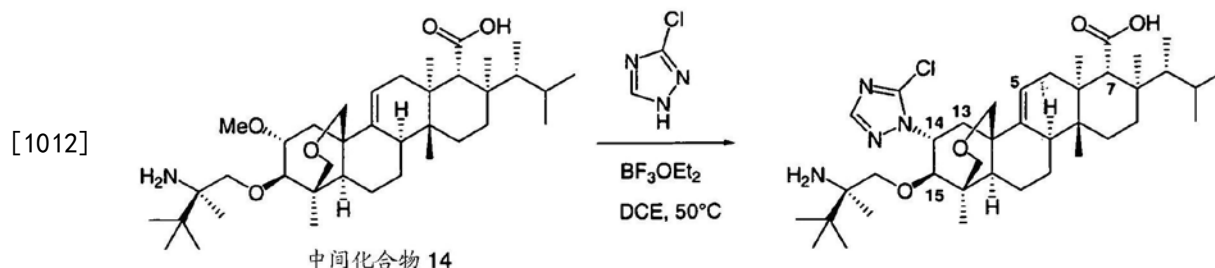
[1007] 实施例9C:

[1008] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (d, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.86-0.96 (多个甲基信号), (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.05 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.28-1.48 (m), 1.50 (s, 3H, Me), 1.52-1.54 (m), 1.69 (s, 3H, Me), 1.60-1.81 (m), 1.90-1.98 (m), 2.20-2.26 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.76 (s, NMe₂), 2.80 (s, NMe₂), 2.81 (d, 1H), 3.09 (s, 1H, H7), 3.10 (s, 1H, H7), 3.52-3.68 (m), 3.71-3.90 (m), 5.60 (m, 1H, H14), 5.76 (dd, 1H, H5), 8.63 (s, 1H, 三唑).

[1009] 质谱: (ESI) $m/z = 715.38$ (M+H).

[1010] 实施例10

[1011] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-(5-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1013] 采用类似实施例9所描述的操作制备,以中间化合物14为起始原料,制备和分离白色固体状的标题化合物。

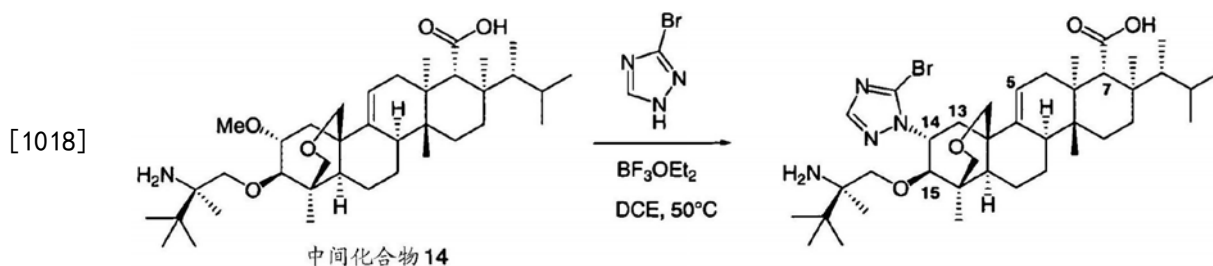
[1014] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分

遮蔽), 0.87 (s, 9H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.47 (m), 1.47-1.68 (m), 1.78-1.96 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.34 (dd, J=13.5Hz, 6.4Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.89 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.56 (dd, J=11.6Hz, 2.0Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.67 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.89 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.98 (d, J=12.1Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 8.04 (s, 1H) .

[1015] 质谱: (ESI) m/z = 687.65 (M+H) .

[1016] 实施例11

[1017] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



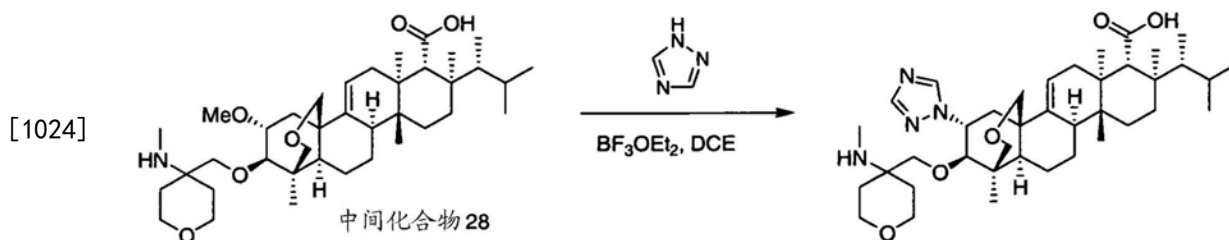
[1019] 采用类似实施例6所描述的操作制备,以中间化合物14为起始原料,制备和分离白色固体状的标题化合物。

[1020] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.77 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.90 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.67 (m), 1.78-1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (dd, J=13.5Hz, 6.4Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.56 (dd, J=11.7Hz, 1.9Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.65 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.99 (d, J=11.9Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 8.08 (s, 1H) .

[1021] 质谱: (ESI) m/z = 733.58, 735.57 (M+H) .

[1022] 实施例12

[1023] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-15-[[四氢化-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1025] 将中间化合物28 (120mg, 0.191mmol) 在二氯乙烷 (1.3mL) 中的溶液依次用1H-1,2,4-三唑 (65.8mg, 0.953mmol) 和 BF_3OEt_2 (0.241mL, 1.91mmol) 处理,将混合物在氮气保护下加

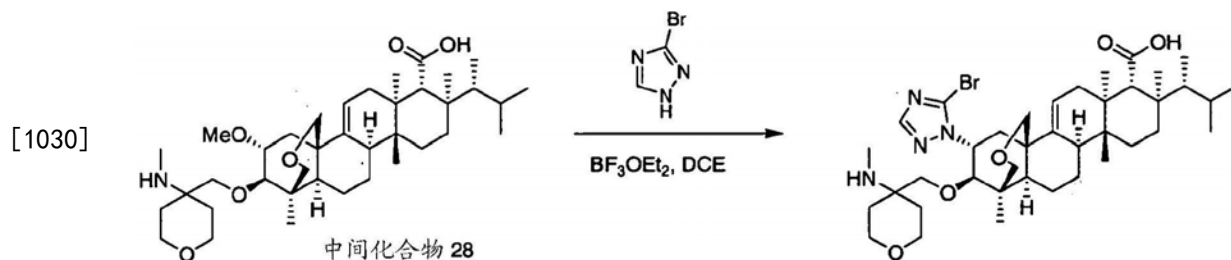
热到55℃。反应1小时后冷却至室温,然后在真空中浓缩。将粗产物混合物混悬于甲醇(3mL)中,通过垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱(19x 100mm Waters Sunfire column,5m,UV-检测,含0.05%三氟乙酸的30-100%乙腈/水梯度洗脱,时间20分钟)纯化。将含有所需产物(主要位置异构体)的级分合并,通过旋转蒸发器部分浓缩,接着冻结,低压冻干得到白色无定形固体状的标题化合物(65mg)。

[1026] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.98 (m), 2.15 (m, 1H, 部分遮蔽), 2.20 (m, 1H, 部分遮蔽), 2.38 (s, 3H), 2.40 (dd, 1H, 部分遮蔽), 2.85 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.34 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.51 (d, 部分遮蔽, 1H), 3.54 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.61 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.65 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.78-3.88 (m, 3H), 3.83 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.98 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H) ..

[1027] 质谱: (ESI) $m/z=667.54$ (M+H) .

[1028] 实施例13

[1029] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[四氢化-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



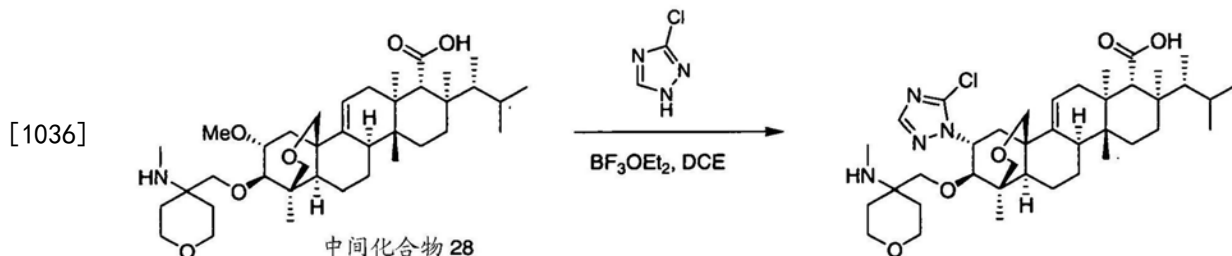
[1031] 将中间化合物28(250mg,0.397mmol)在二氯乙烷(4mL)中的溶液依次用3-溴1H-1,2,4-三唑(294mg,1.98mmol)和 BF_3OEt_2 (0.503mL,3.97mmol)处理,将混合物在氮气保护下加热到55℃。1小时后,将反应物冷却至室温并在真空下浓缩。将粗产物混合物混悬于甲醇(3mL)中,用垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱(19x 100mm Waters Sunfire column,5m,UV-检测,含0.05%三氟乙酸的30-100%乙腈/水梯度洗脱,时间20分钟)纯化。将含有所需产物(主要位置异构体)的级分合并,通过旋转蒸发器部分浓缩,冻结,低压冻干得到白色无定形固体状的标题化合物(80mg)。

[1032] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (dd, $J=13.5, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.37 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.53 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.56 (dd, 1H, 部分遮蔽), 3.60 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.67 (m, 1H), 3.80 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.82 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.90 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 8.14 (s, 1H) .

[1033] 质谱: (ESI) $m/z=747.48$ (M+H) .

[1034] 实施例14

[1035] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(5-氯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



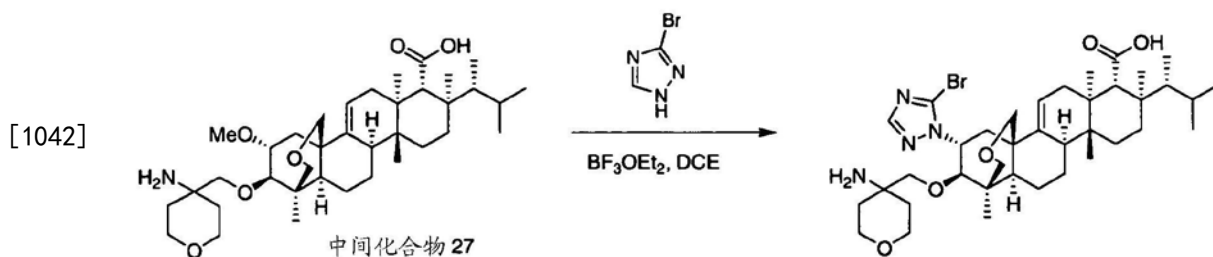
[1037] 采用类似实施例13所描述的操作,使用3-氯-1H-1,2,4-三唑,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1038] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=13.5, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.37 (d, 部分遮蔽, 1H), 3.53 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.56 (dd, 1H, 部分遮蔽), 3.61 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.67 (m, 1H), 3.80 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.83 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.90 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)。

[1039] 质谱: (ESI) $m/z=701.74$ (M+H)。

[1040] 实施例15

[1041] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



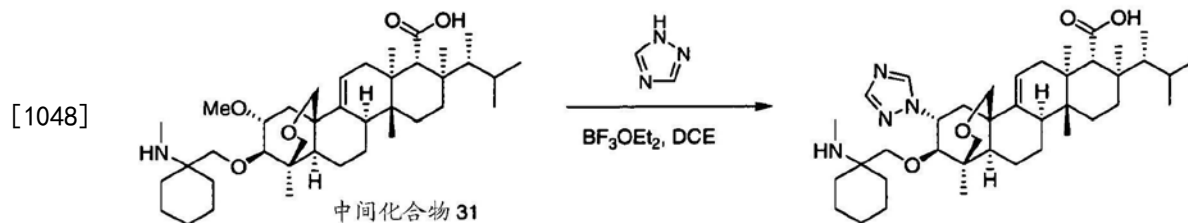
[1043] 采用类似实施例13所描述的操作,以中间化合物27为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1044] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (dd, $J=13.8, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 4H, 部分遮蔽), 3.47-3.65 (m, 5H, 部分遮蔽), 3.73 (m, 1H), 3.95 (m, 2H, 部分遮蔽), 5.50 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 8.14 (s, 1H)。

[1045] 质谱: (ESI) $m/z = 733.78$ (M+H) .

[1046] 实施例16

[1047] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[1-(甲氨基)环己基]甲氧基]-14-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



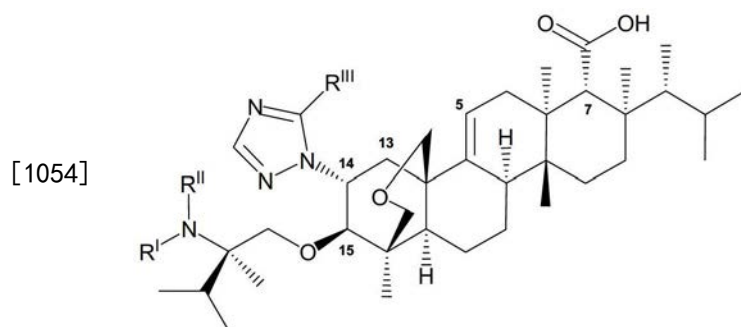
[1049] 采用类似实施例12所描述的操作,以中间化合物31为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1050] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H) , 0.85 (d, 3H) , 0.92 (m, 6H) , 1.18 (s, 3H) , 1.22 (s, 3H) , 1.22-1.70 (m, 15H) , 1.80-2.00 (m, 7H) , 2.18 (m, 2H) , 2.35 (s, 3H) , 2.40 (m, 1H) , 2.83 (s, 1H) , 3.05 (d, 1H) , 3.50-3.70 (m, 4H) , 3.90 (m, 2H) , 5.48 (m, 1H) , 5.60 (m, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 8.60 (s, 1H) .

[1051] 质谱: (ESI) $m/z = 665$ (M+H) .

[1052] 实施例17-23

[1053] 下述化合物采用类似在前的实施例描述的方法制备:



[1055]

17	$\text{R}^{\text{I}} = \text{Me}$ $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$ $\text{R}^{\text{III}} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.60 (m), 1.60-1.68 (m), 1.82-1.99 (m), 1.99-2.08 (m), 2.12-2.24 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.43 (s, 3H, NMe), 2.79 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.52 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.59-5.66 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, 三唑), 8.63 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 653.57$ (M+H).		

18	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} =$ Me $\text{RIII} =$ H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2- (二甲氨基) -2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.59 (m), 1.60-1.68 (m), 1.82-1.98 (m), 2.12-2.24 (m), 2.24-2.32 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 3H, NMe), 2.76 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.61-5.68 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, 三唑), 8.70 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 667.67$ (M+H).

[1056]

19	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} =$ Cl	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-14- (5-氯-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	--

^1H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.57 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.67-5.73 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 673.42$ (M+H).

20	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} =$ Cl	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (5-氯-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.77-1.99 (m), 1.99-2.06 (m), 2.12-2.24 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.47 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.69-5.76 (m, 1H, H14), 8.08 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 687.64$ (M+H).		

[1057]

21	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} =$ Br	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14- (5-溴-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.57 (m), 1.59-1.64 (m), 1.73-2.03 (m), 2.10-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 731.32$ (733.30) (M+H).		

22	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = I$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14- (5-碘-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.57 (m), 1.58-1.65 (m), 1.71-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.74-5.80 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 765.23 (M+H).		

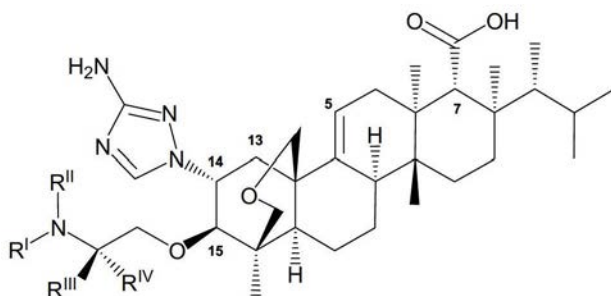
[1058]

23	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CO_2Bn$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(苯甲氧基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
Selected 1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) 0.71 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.41 (dd, J=6.5, 13.4 Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 5.37 (ABq, J=12.1 Hz, 1H, OCH _a H _b), 5.52 (ABq, J=12.1 Hz, 1H, OCH _a H _b), 6.53 (ddd, J=6.5, 10.0, 11.8 Hz, 1H, H-14), 7.3-7.5 (m, 5H, ArH), 8.15 (s, 1, H-5 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 773.9 (M+H).		

[1059] 实施例24-28

[1060] 下述化合物采用类似在前的实施例描述的方法制备:

[1061]



[1062]	24 R ^I = H R ^{II} = H R ^{III} = t-Bu R ^{IV} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R) -2-氨基-3, 3-二甲基丁基]氧]-14-(3-氨基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.73 – 2.07 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (dd, J=13.6 Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.49 (dd, J=10.3 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.12 (dd, J=10.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.7 Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.63 (m, 3H), 3.88 (d, J=11.9 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 654.55 (M + H).
[1063]	25 R ^I = Me R ^{II} = H R ^{III} = H R ^{IV} = t-Bu	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(3-氨基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -15-[(2S) -3, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1064]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.74 – 2.02 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, J=13.5 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (dd, J=7.1 Hz, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=11.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J=11.9 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.31 (s, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 668.55 (M + H).

[1065]

26	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} =$ Me $\text{RIV} =$ i-Pr	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-(3-氨基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-15-[[(2S)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 6H, 2Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.08-2.13 (m), 2.15-2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.27-5.33 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 8.17 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 668.65$ (M+H).

[1066]

27	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} =$ Me $\text{RIII} =$ Me $\text{RIV} =$ i-Pr	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-(3-氨基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-15-[[(2S)-2-(二甲氨基)-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.02-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.80 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 3.32 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 8.38 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 682.69$ (M+H).

[1067]	28	R ^I	=	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-(3-氨基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-15-[[(2R)
		Me		
		R ^{II}	=	-2-(二甲氨基)-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,
		Me		2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11,
		R ^{III}	=	12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇
		i-Pr		-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		R ^{IV}	=	
		Me		

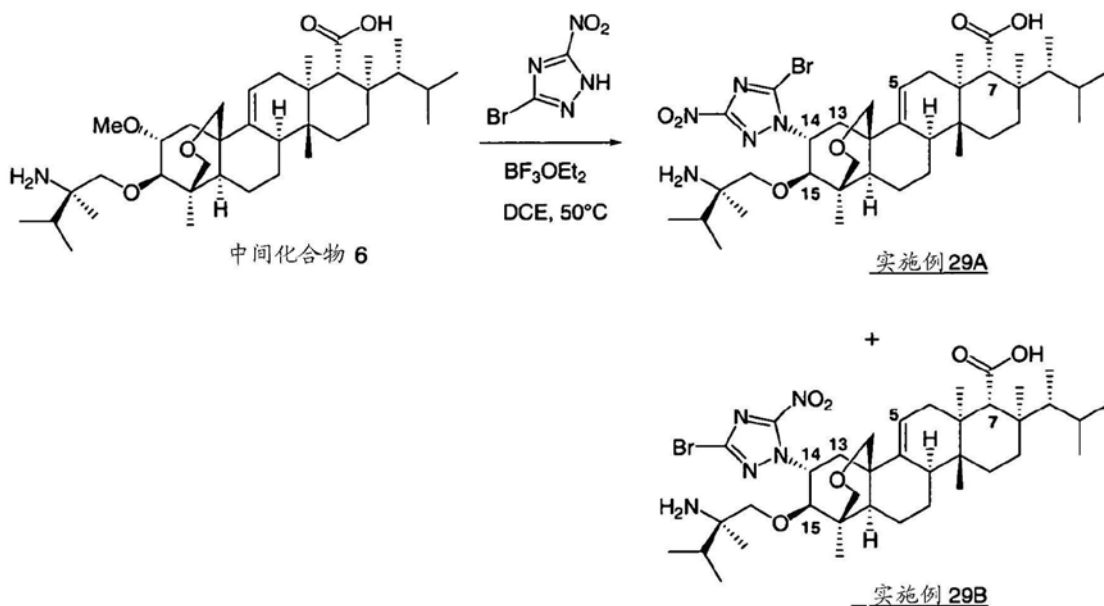
[1068]	¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 0.98 (d, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.02 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.36 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.76-1.99 (m), 2.10-2.16 (m), 2.17-2.24 (m), 2.26-2.33 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.76 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 3.26 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 5.33-5.41 (m, 1H, H14), 5.50 (dd, 1H, H5), 8.32 (s, 1H, 三唑).			
	质谱: (ESI) m/z = 682.67 (M+H).			

[1069] 实施例29

[1070] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例29A)

[1071] 和

[1072] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3-溴-5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例29B)



[1073]

[1074] 将中间化合物6 (27mg, 0.039mmol)、3-溴-5-硝基-1H-1,2,4-三唑 (27mg, 0.141mmol) 和三氟化硼-乙醚络合物 (100L, 0.775mmol) 的混合物溶解在二氯乙烷 (0.7mL) 中, 在50℃油浴中加热45分钟。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油相用反相高效液相色谱 (19x 150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 分离。将含有较快洗脱的位置异构体的级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥, 得到白色固体状的实施例29A (8.4mg)。将含有较慢洗脱的位置异构体的级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥, 得到作为白色固体盐的实施例29B (10.2mg)。

[1075] 实施例29A:

[1076] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.79-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.97 (m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14)。

[1077] 质谱: (ESI) m/z (M+H) . = 762.36 (764.36)。

[1078] 实施例29B:

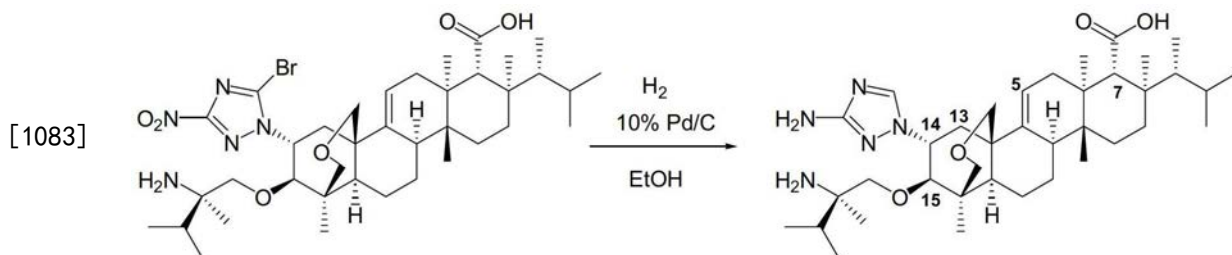
[1079] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.58 (m), 1.59-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 6.43 (m, 1H, H14)。

[1080] 质谱: (ESI) m/z (M+H) . = 762.35 (764.35)。

[1081] 实施例30

[1082] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡

喃-7-羧酸



[1084] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例29A,9.0mg,0.012mmol)、10%Pd/C(18mg)和几滴醋酸在乙醇(2.0mL)中的混合物在氢气保护下搅拌2小时。将混合物过滤、蒸发;将残留油相用反相高效液相色谱(19x 150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐形式的标题化合物(1.5mg)。

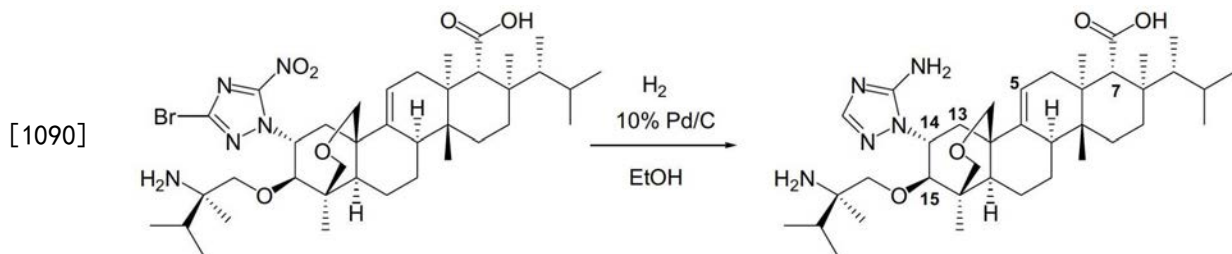
[1085] 在¹H NMR谱中,前面用高效液相色谱纯化得到的原始还原产物在8.07ppm处出现一个三唑质子。该质子表现出与H14质子的NOE相关性,这与确认的结构一致。高效液相色谱纯化之后,由于峰的扩展三氟乙酸盐在¹H NMR检测中基本没有三唑质子出现。

[1086] ¹H NMR (CD₃OD,600MHz,ppm) 0.75 (s,3H,Me),0.76 (d,3H,Me),0.84 (br s,3H,Me),0.85 (br d,3H,Me),0.89 (d,3H,Me),0.92 (br d,3H,Me),1.02 (br d,3H,Me),1.13 (s,3H,Me),1.19 (s,3H,Me),1.22-1.32 (m),1.39-1.42 (m),1.46-1.56 (m),1.58-1.64 (m),1.68-1.96 (br m),2.06-2.11 (br m),2.15-2.20 (m),2.24 (br m),2.78 (br m),2.83 (br s,1H,H7),3.40-3.50 (br m),3.52 (br m),3.77 (br m),3.88 (d,1H),5.15 (br m,1H,H14),5.43 (br dd,1H,H5)。

[1087] 质谱:(ESI) m/z (M+H)⁺ =654.38。

[1088] 实施例31

[1089] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1091] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3-溴-5-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例29B,6.7mg,0.009mmol)和10%Pd/C(9.35mg)的混合物在氢气保护

下在乙醇(1.0mL)中搅拌18小时。将混合物过滤,蒸发,将残留油相用反相高效液相色谱(19x 150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐形式的标题化合物(1.6mg)。

[1092] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.02 (br d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22–1.33 (m), 1.39–1.42 (m), 1.48–1.56 (m), 1.58–1.64 (m), 1.70–1.96 (m), 2.06–2.11 (m), 2.15–2.20 (br m), 2.25 (br m), 2.83 (s, 1H, H7), 2.94 (br d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (br dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.81 (br d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.12 (br m, 1H, H14), 5.45 (dd, 1H, H5)。

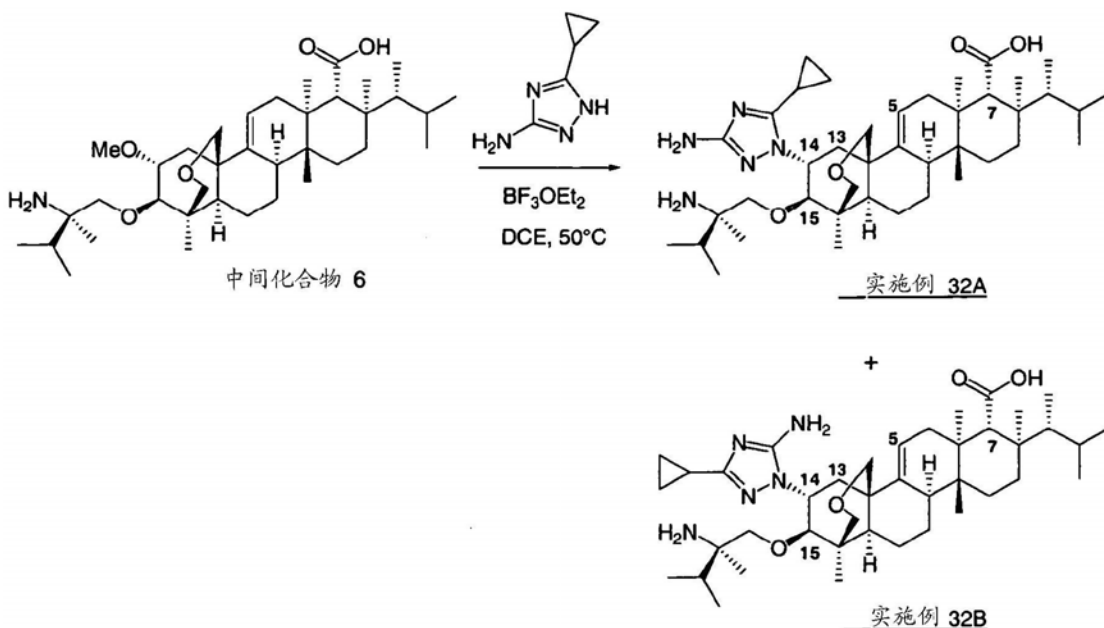
[1093] 质谱: (ESI) m/z ($M+H$) = 654.38。

[1094] 实施例32

[1095] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(3-氨基-5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例32A)

[1096] 和

[1097] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-(5-氨基-3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例32B)



[1098]

[1099] 将5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺(27.3mg, 0.220mmol)和BF₃OEt₂(53μl, 0.418mmol)加入到中间化合物6(25.2mg, 0.042mmol)在1,2-二氯乙烷(0.42ml)中的搅拌后的溶液。在50℃加热5.5小时,然后在室温下搅拌64小时,反应混合物变成浅黄色的混悬液。将溶剂挥发,将合成残留物至于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相层析柱(19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm)分离,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水进行洗脱。

将较快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例32A (9.1mg)。将较慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例32B (7.8mg)。两个同分异构体的区域选择性化学是根据¹H NMR NOE确定的,发现实施例32A是从H14到次甲基质子,但实施例32B不是。

[1100] 实施例32A

[1101] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.08–1.19 (m), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.73–1.97 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.19 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.57–5.63 (m, 1H, H14) .

[1102] 质谱: (ESI) m/z = 694.55 (M+H) .

[1103] 实施例32B:

[1104] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95–1.01 (m), 1.06 (s, 3H, Me), 1.09–1.12 (m), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.71–2.00 (m), 2.09–2.14 (m), 2.15–2.22 (m), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.08 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.19–5.25 (m, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5) .

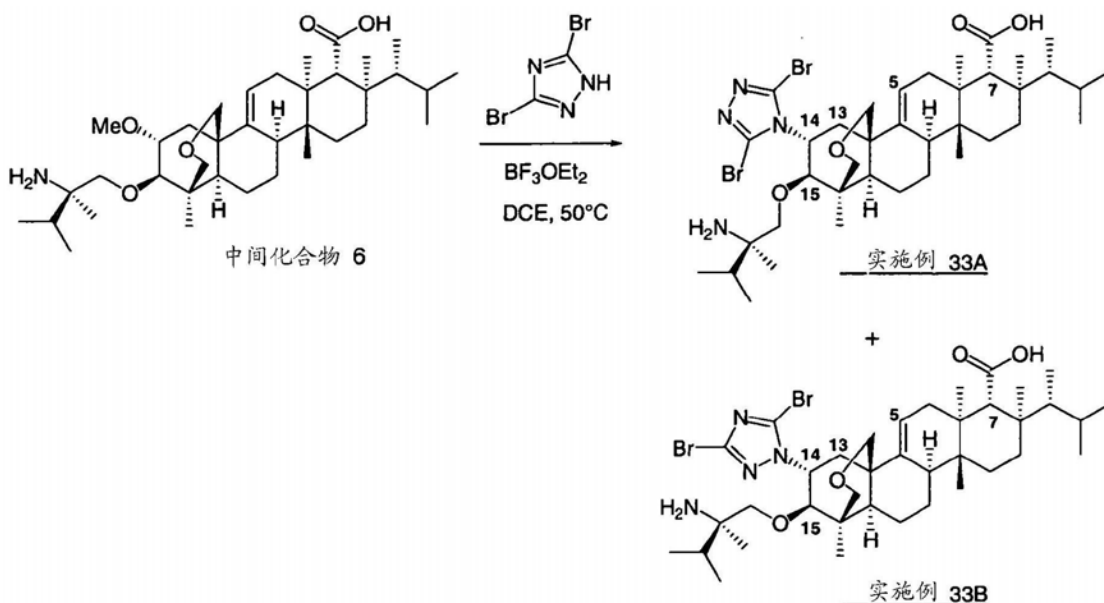
[1105] 质谱: (ESI) m/z = 694.56 (M+H) .

[1106] 实施例33

[1107] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3,5-二溴-4H-1,2,4-三唑-4-基)-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例33A)

[1108] 和

[1109] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(3,5-二溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例33B)



[1110]

[1111] 将3,5-二溴-1H-1,2,4-三唑 (48.1mg, 0.212mmol) 和BF₃OEt₂ (53μl, 0.418mmol) 加入到中间化合物6 (25.4mg, 0.042mmol) 在1,2-二氯乙烷 (0.42ml) 的搅拌后的溶液中。加热到50℃, 反应混合物为黄色溶液。1.5小时后, 反应混合物变成橙色混悬液。液质联用和¹H核磁共振显示中间化合物6完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 蒸发溶剂, 将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中, 用高效液相色谱柱 (19x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将较快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例33A (2.1mg)。将较慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例33B (25.9mg)。

[1112] 实施例33A:

[1113] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.46-1.52 (m), 1.55-1.65 (m), 1.75-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.25-2.31 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.92-5.98 (m, 1H, H14)。

[1114] 质谱: (ESI) m/z = 795.22 (797.22) (M+H)。

[1115] 实施例33B:

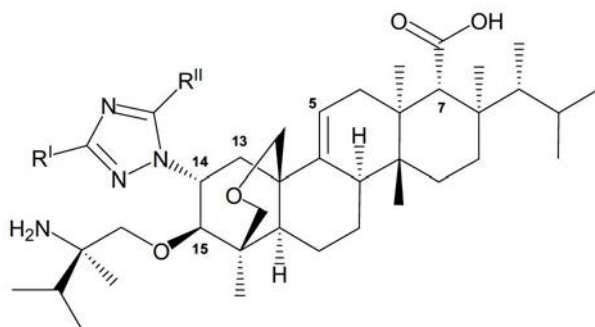
[1116] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.39-1.43 (m), 1.47-1.65 (m), 1.75-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.71-5.77 (m, 1H, H14)。

[1117] 质谱: (ESI) m/z = 795.21 (797.19) (M+H)。

[1118] 实施例34-36

[1119] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:

[1120]



34	$R^I = Cl$ $R^{II} = Cl$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-(3, 5-二氯-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	-----------------------------	---

[1121] 1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.76-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5) 和 5.68 (m, 1H, H14) .
 质谱: (ESI) m/z ($M+H$) . = 707.38.

35	$R^I = NH_2$ $R^{II} = CH_2OH$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[3-氨基-5-(羟甲基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	-----------------------------------	--

[1122] 1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.73-1.96 (m), 2.08-2.22 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 5.44 (m, 1H, H14) 和 5.47 (dd, 1H, H5) .
 质谱: (ESI) m/z ($M+H$) . = 684.37.

[1123]	36	R ^I	=	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-
		NH ₂		
		R ^{II}	=	(3-氨基-5-苯基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		Ph		
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.66 (m), 1.72-1.90 (br m), 1.94-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.25-2.22 (m), 2.47 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.16 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (m), 3.76 (br m), 3.87 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.66 (m, 1H, H14), 7.54 (m) 和 7.70 (m, ArH). 质谱: (ESI) m/z (M+H) . = 730.50.				

[1124] 实施例37

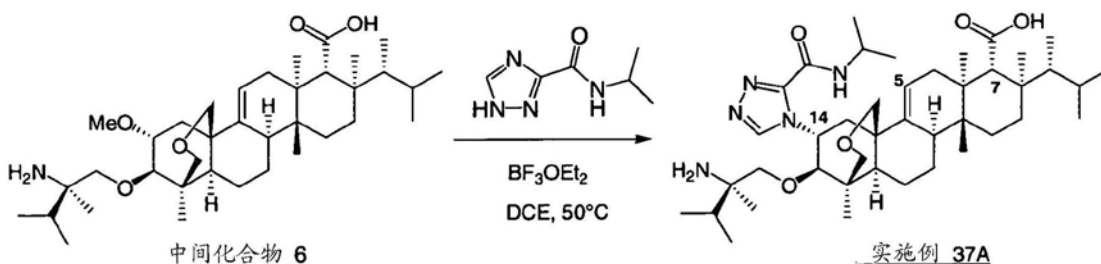
[1125] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[3-[[(1-甲基)氨基]羰基]-4H-1,2,4-三唑-4-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例37A)

[1126] 和

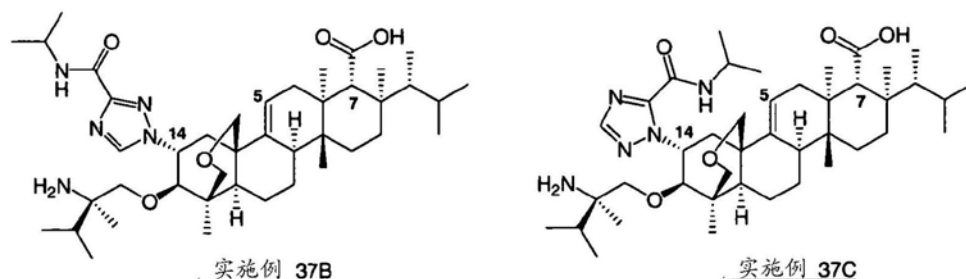
[1127] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[3-[[(1-甲基)氨基]羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例37B)

[1128] 和

[1129] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-[[(1-甲基)氨基]羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例37C)



[1130]



[1131] 将N-(1-甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺(42.0mg, 0.272mmol)和BF₃OEt₂(68μl, 0.537mmol)加入到中间化合物6(32.6mg, 0.054mmol)在1,2-二氯乙烷(1.0ml)的搅拌后的溶液中。加热到50℃,反应混合物为浅黄色溶液。4.5小时后,液质联用和¹H核磁共振显示中间化合物6大约有75%转变为三种三唑在C14位置异构体的混合物。4.75小时后,向反应混合物中再加入BF₃OEt₂(30μl, 0.237mmol)。6小时后,将反应混合物冷却至室温,挥发溶剂,将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相色谱柱(19x 150mm Sunfire Prep C180BD 10μm)分离,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速为20ml/min,高效液相色谱条件:12分钟乙腈/水梯度从20%到100%,接着用纯乙腈冲洗6分钟。将最快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例37A(4.3mg)。将第二洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例37B(2.5mg);将最慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例37C(10.5mg)。

[1132] 实施例37A:

[1133] ¹H NMR(CD₃OD, 500MHz, ppm) δ0.78(s, 3H, Me), 0.79(d, 3H, Me), 0.83(d, 3H, Me), 0.87(s, 3H, Me), 0.88(d, 3H, Me), 0.89(d, 3H, Me), 0.90(s, 3H, Me), 0.92(d, 3H, Me), 1.18(s, 3H, Me), 1.22(s, 3H, Me), 1.24-1.37(m), 1.26(d, 3H, Me), 1.29(d, 3H, Me), 1.42-1.47(m), 1.49-1.68(m), 1.77-1.99(m), 2.13-2.24(m), 2.53(宽dd, 1H, H13), 2.76(d, 1H), 2.86(s, 1H, H7), 3.48(d, 1H), 3.54(dd, 1H), 3.60(宽d, 1H), 3.61(d, 1H), 3.72(宽d, 1H), 3.94(d, 1H), 4.17-4.25(m, 1H, CONCH), 5.50(dd, 1H, H5), 6.43-6.56(宽m, 1H, H14), 8.70(d, 1H, CONH), 9.11(宽s, 1H, 三唑)。

[1134] 质谱: (ESI) m/z = 724.35 (M+H)。

[1135] 实施例37B:

[1136] ¹H NMR(CD₃OD, 500MHz, ppm) δ0.79(s, 3H, Me), 0.79(d, 3H, Me), 0.83(d, 3H, Me), 0.87(s, 3H, Me), 0.89(d, 6H, 2Me), 0.91(s, 3H, Me), 0.92(d, 3H, Me), 1.19(s, 3H, Me), 1.23(s, 3H, Me), 1.24-1.39(m), 1.26(d, 6H, 2Me), 1.42-1.47(m), 1.49-1.68(m), 1.79-1.99(m),

2.02-2.08 (m), 2.13-2.24 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H, CONCH), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.59-5.66 (m, 1H, H14), 8.60 (s, 1H, 三唑).

[1137] 质谱: (ESI) $m/z = 724.35$ (M+H).

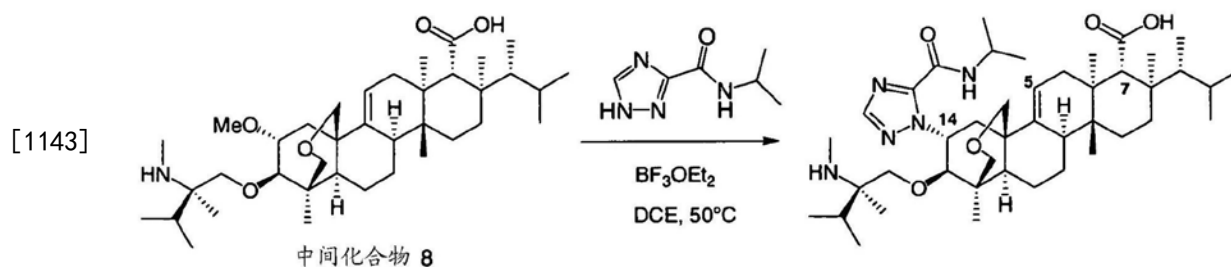
[1138] 实施例37C:

[1139] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.25 (d, 3H, Me), 1.28 (d, 3H, Me), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.58 (m), 1.60-1.68 (m), 1.76-1.98 (m), 2.12-2.25 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H, CONCH), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.61-6.69 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑), 8.56 (d, 1H, CONH).

[1140] 质谱: (ESI) $m/z = 724.35$ (M+H).

[1141] 实施例38

[1142] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2,3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-[[(1-甲乙基) 氨基] 羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1144] 将N-(1-甲乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺(753.1mg, 4.88mmol)和 BF_3OEt_2 (1.3ml, 10.26mmol) 加入到中间化合物8 (602.2mg, 0.978mmol) 在1,2-二氯乙烷(14.0ml) 的搅拌后的溶液中。加热到50℃, 反应混和物为白色混悬液。6小时后, 液质联用和 ^1H 核磁共振显示中间化合物8被完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(100ml) 和饱和的 NaHCO_3 (50ml) 分层。将水层用乙酸乙酯(1x 50ml) 提取; 将有机层合并, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。将溶剂减压挥发, 得到淡黄色的残留物。将残留物溶解在甲醇中, 分15次高效液相色谱柱(19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱, 每次~40mg; 总流速为15ml/min, 高效液相色谱条件: 12分钟乙腈/水梯度从20%到100%, 接着用纯乙腈冲洗7分钟。将含有预期产物的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂得到无色的标题化合物(450mg)。

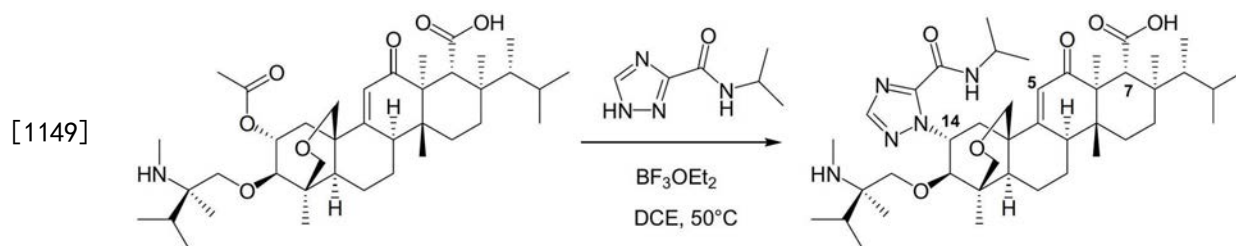
[1145] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.78-1.95 (m), 1.98-2.03 (m), 2.09-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d,

1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.58-6.65 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.56 (d, 1H, CONH) .

[1146] 质谱: (ESI) $m/z = 738.78$ (M+H) .

[1147] 实施例39

[1148] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2,3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基) 氨基] 羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-oxo-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



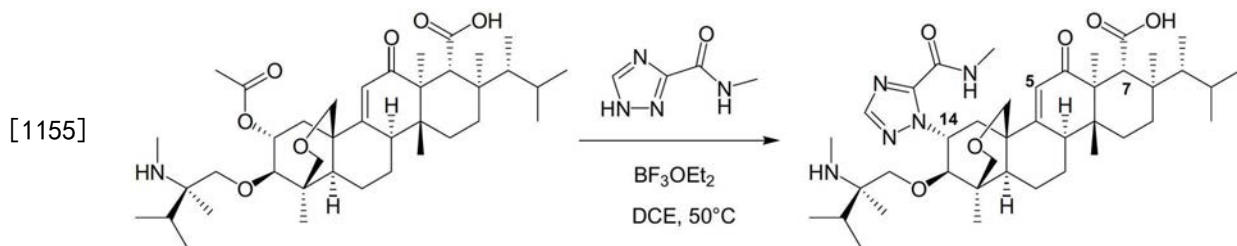
[1150] 将N-(1-甲乙基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺(82.3mg, 0.534mmol)和 BF_3OEt_2 (200 μl , 1.578mmol) 加入到(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(acetyloxy)-15-[[(2R)-2,3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-oxo-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(W02007127012实施例152的游离碱形式,该专利全文以引用的方式并入本文中,70.2mg, 0.107mmol)在1,2-二氯乙烷(1.5ml)的搅拌后的溶液。加热到50 $^{\circ}\text{C}$,反应混和物为浅琥珀色溶液。50小时后,将反应混和物冷却至室温,减压挥发溶剂,将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇,分两次用高效液相色谱柱(19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm)用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱,每次~35mg;总流速为15ml/min,高效液相色谱条件:12分钟乙腈/水梯度从20%到100%,接着用纯乙腈冲洗7分钟。将产物高效液相色谱级分产品合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(24.2mg, 0.028mmol)。

[1151] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.28-1.33 (m), 1.36-1.48 (m), 1.52-1.56 (m), 1.66-1.72 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.74-1.81 (m), 1.87-2.04 (m), 2.18-2.25 (m), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.68-2.73 (m), 2.92 (d, 1H), 3.09 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H, CONCH), 5.74 (d, 1H, H5), 6.64-6.72 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑), 8.58 (d, 1H, CONH) .

[1152] 质谱: (ESI) $m/z = 752.73$ (M+H) .

[1153] 实施例40

[1154] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2,3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基) 羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-6-oxo-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



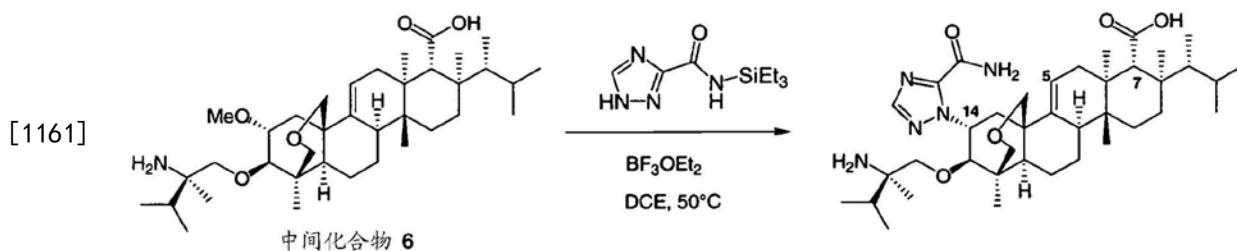
[1156] 采用类似实施例39描述的操作,使用N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺,标题化合物作为白色固体被制备和分离。

[1157] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me), 1.30 (m), 1.40 (m), 1.46 (m), 1.52–1.56 (m), 1.67 (s, 3H, Me), 1.68–1.80 (m), 1.84–2.03 (m), 2.22 (m), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.54 (d, 1H), 2.70 (m), 2.90 (s, 3H, CONMe), 2.95 (d, 1H), 3.08 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.74 (d, 1H, H5), 6.74 (m, 1H, H14), 8.02 (d, 1H, 三唑H)。

[1158] 质谱: (ESI) $m/z = 724.70$ (M+H)。

[1159] 实施例41

[1160] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1162] 将N-(三乙基硅)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺 (78.6mg, 0.347mmol) 和 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (130 μl , 1.026mmol) 加入到中间化合物6 (41.6mg, 0.069mmol) 在1,2-二氯乙烷 (1.15ml) 的搅拌后的溶液。加热到 50°C , 反应混和物为黄褐色的混悬液。2小时后, 液质联用和 ^1H 核磁共振显示中间化合物6被完全消耗。将反应混和物冷却至室温, 挥发溶剂, 将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中, 用高效液相色谱柱 (19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm) 纯化, 用含0.1% 三氟乙酸的乙腈/水洗脱; 总流速为15ml/min, 高效液相色谱条件: 12分钟乙腈/水梯度从20%到100%, 接着用纯乙腈冲洗7分钟。将含有所需产物的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物 (9.0mg)。

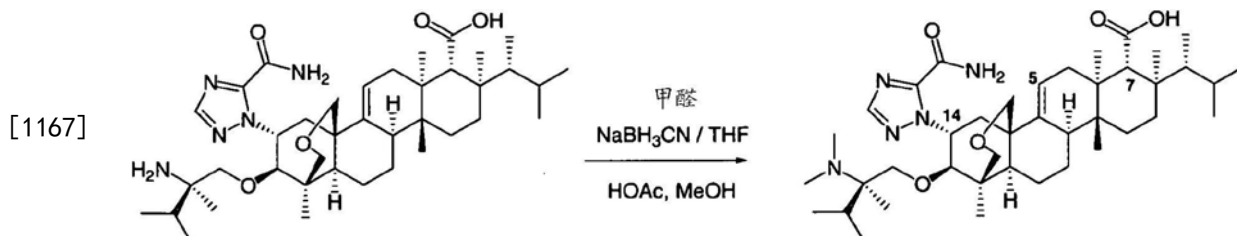
[1163] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.35 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.55 (m), 1.58–1.65 (m), 1.73–1.95 (m), 2.09–2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.80 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5),

6.64-6.71 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑) .

[1164] 质谱: (ESI) $m/z = 682.71$ (M+H) .

[1165] 实施例42

[1166] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-(二甲氨基)-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



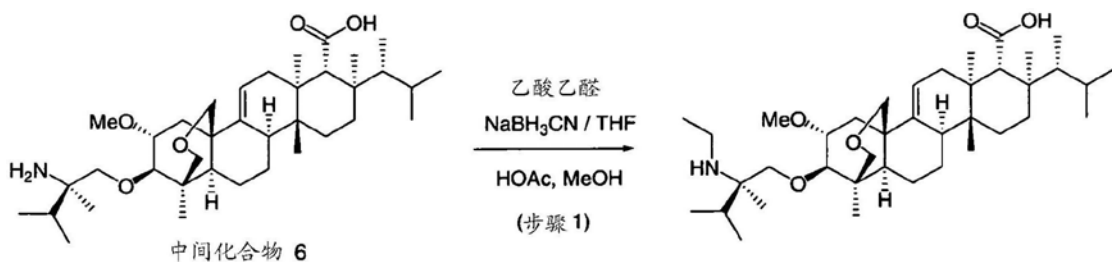
[1168] 将乙酸 (2 μ l, 0.035mmol)、37%的甲醛水溶液 (5.4 μ l, 0.073mmol) 和1.0M氰基硼氢化钠的THF (67 μ l, 0.067mmol) 溶液加入到 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-amino-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例41, 13.3mg, 0.017mmol) 在甲醇 (0.33ml) 的搅拌搅拌后混浊溶液。6小时后, 液质联用显示起始材料被完全消耗。将反应混合物用甲醇稀释, 减压挥发溶剂, 将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中, 用高效液相色谱柱 (19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱; 总流速为15ml/min, 高效液相色谱条件: 12分钟乙腈/水梯度从20%到100%, 接着用纯乙腈冲洗7分钟。将产物高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 得到无色的标题化合物。

[1169] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, , 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.21-1.34 (m), 1.39-1.43 (m), 1.46-1.54 (m), 1.58-1.64 (m), 1.71-1.94 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.21 (m), 2.24-2.31 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.64 (s, 3H, NMe), 2.71 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.14 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.63-6.70 (m, 1H, H14), 8.05 (s, 1H, 三唑) .

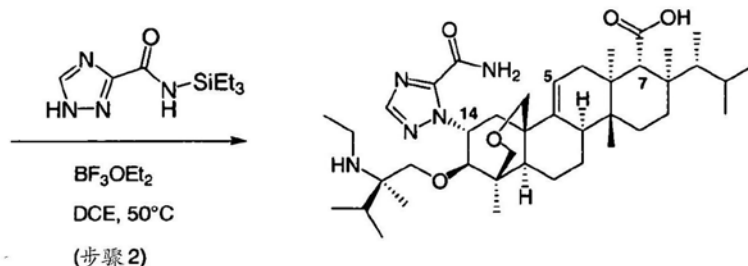
[1170] 质谱: (ESI) $m/z = 710.66$ (M+H) .

[1171] 实施例43

[1172] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2-(乙氨基)-2,3-二甲基丁基]氧]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1173]



[1174] 步骤1:

[1175] 将乙酸(65 μ l, 1.135mmol)、乙醛(0.41ml, 7.26mmol)和1.0M氰基硼氢化钠的THF(2.3ml, 2.30mmol)溶液加入到中间化合物6(338.0mg, 0.562mmol)在甲醇(5.6ml)的搅拌后的溶液。反应混和物为无色溶液。4小时后,液质联用显示中间化合物6被完全消耗。将反应混合物用乙酸乙酯(100ml)和水(100ml)分层;将水层用乙酸乙酯(1x 50ml)提取。将有机层合并,硫酸镁干燥,过滤。减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状产品(337.5mg)。

[1176] ¹H NMR(CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.02 (d, 3H, Me), 1.04 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24–1.35 (m), 1.38 (t, 3H), 1.40–1.46 (m), 1.48–1.55 (m), 1.58–1.68 (m), 1.72–1.88 (m), 1.95–2.02 (m), 2.08–2.14 (m), 2.18–2.25 (m), 2.27–2.35 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.07–3.15 (m, 1H, NCH₂), 3.28–3.35 (遮蔽m, 1H, NCH₂), 3.37 (d, 1H), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.22–4.29 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H14)。

[1177] 质谱: (ESI) m/z = 630.58 (M+H)。

[1178] 步骤2:

[1179] 将N-(三乙基硅)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺(220.0mg, 0.972mmol)和BF₃OEt₂(0.37ml, 2.92mmol)加入到步骤1的产品化合物(122.8mg, 0.195mmol)在1,2-二氯乙烷(3.2ml)的搅拌后溶液。加热到50°C,反应混和物为浅棕色混悬液。2.5小时后,液质联用和¹H核磁共振显示起始材料被完全消耗。将反应混和物冷却至室温,挥发溶剂,将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解在甲醇中,将白色混悬液过滤(0.45 μ m注射器式滤器),分三次用高效液相色谱柱(19x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱,每次~41mg;总流速为15ml/min,高效液相色谱条件:12分钟乙腈/水梯度从20%到100%,接着用纯乙腈冲洗7分钟。将产物高效液相色谱级分合并,减压挥发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(21.6mg)。

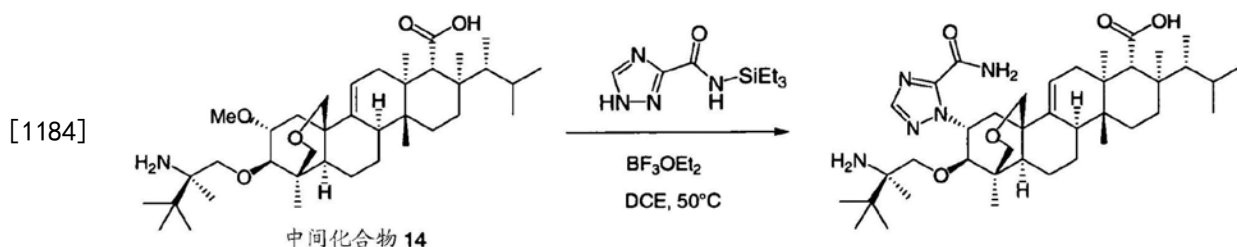
[1180] ¹H NMR(CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s,

3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21-1.35 (m), 1.26 (t, 3H), 1.39-1.44 (m), 1.46-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.01-2.07 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.66-2.73 (m, 1H, NCH₂), 2.80-2.87 (m, 1H, NCH₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.64-6.72 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑).

[1181] 质谱: (ESI) $m/z = 710.66$ (M+H).

[1182] 实施例44

[1183] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1185] 将中间化合物14 (520mg, 0.844mmol) 在二氯乙烷 (5.7mL) 的溶液依次用N-(三乙基硅)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺 (669mg, 2.95mmol) 和BF₃OEt₂ (1.07mL, 8.44mmol) 处理, 将混合物在氮气保护下加热到50℃. 2小时后, 将反应冷却至室温, 然后用饱和碳酸氢钠盐淬灭。将混合物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠分层, 有机相用水洗 (加入少量甲醇帮助溶解沉淀)。有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到白色固体。用制备型高效液相色谱 (30x 100mm Waters Sunfire column, 5μm, UV-检测, 含0.05% 三氟乙酸的10-100% 甲腈/水, 时间12分钟, 5次) 纯化。将产物级分 (预期的产品是在这些条件下洗脱下来的第三种位置异构体) 合并, 旋蒸部分浓缩, 冷冻和低压冻干得到白色无定形体 (三氟乙酸盐) 的标题化合物 (255mg)。

[1186] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.67 (m), 1.78-1.97 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (dd, J=13.3Hz, 6.4Hz, 1H), 2.84 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.46 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.52 (d, J=11.4Hz, 1.8Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.70 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.94-4.0 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[1187] 质谱: $m/z = 696.50$ (M+H)。

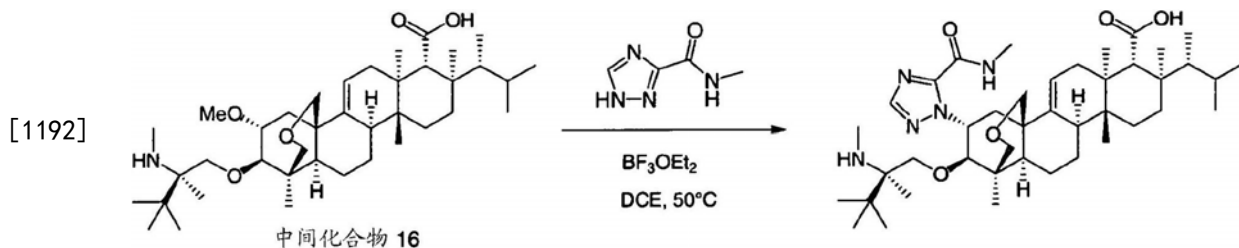
[1188] 实施例44到盐酸盐的转换

[1189] 将实施例44的三氟乙酸盐 (255mg, 0.315mmol) 溶解在甲醇 (1.5mL), 再用3毫升1:1 乙腈/水稀释。将溶液导入一根Dowex® 1X8氯化物型离子交换层析柱 (10g, 约1.8当量/g), 用1:1 乙腈/水 (约1.5柱体积) 洗脱。洗脱物在真空中浓缩, 去除大部分乙腈, 然后冷冻、冻干得到226mg的盐酸盐白色固体。

[1190] 实施例45

[1191] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-

[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2,3,3-三甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



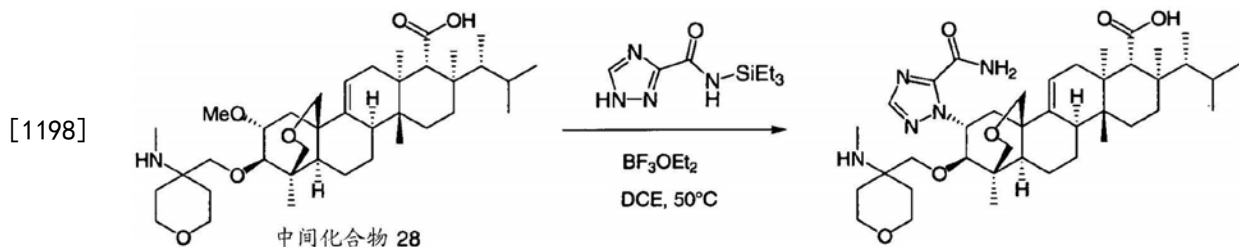
[1193] 将中间化合物16 (75mg, 0.11mmol) 在二氯乙烷 (1.1mL) 的溶液依次用N-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺 (75mg, 0.65mmol) 和BF₃OEt₂ (0.15mL, 1.1mmol) 处理, 然后将混合物在氮气保护下加热到50°C. 1.5小时后, 将反应冷却到室温, 在真空中进行浓缩。将粗产品混合物混悬于甲醇 (3mL), 通过垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱柱 (19x 100mm Waters Sunfire column, 5μm, UV-检测, 含0.05%三氟乙酸的30-100%乙腈/水梯度洗脱, 时间20分钟) 纯化。将产物级分 (预期的产品是在这些条件下洗脱下来的第三种异构体) 合并, 通过旋蒸进行部分浓缩, 然后冷冻和低压冻干得到白色无定形固体的标题化合物 (38mg)。

[1194] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.80 (s, 3H), 0.85 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.90 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.75-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, J=13.5Hz, 6.5Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (d, J=4.3Hz, 3H), 3.12 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.4Hz, 2.1Hz, 1H), 3.62 (d, 11.4Hz, 1H), 3.78 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.84 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.03 (d, J=9.9Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.79 (m, 1H)。

[1195] 质谱: m/z = 724.79 (M+H)。

[1196] 实施例46

[1197] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-[5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1199] 将中间化合物28 (180mg, 0.286mmol) 在二氯乙烷 (1.3mL) 溶液依次用N-(三乙基硅)-1H-1,2,4-三唑-3-羧胺 (323mg, 1.43mmol) 和BF₃OEt₂ (0.36mL, 2.86mmol) 处理, 将混合物在氮气保护下加热到55°C. 1小时后, 将反应冷却至室温, 在真空中进行浓缩。将粗产物混合物混悬于甲醇 (3mL) 中, 通过垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱柱 (19x 100mm Waters Sunfire column, 5μm, UV-检测, 含0.05%三氟乙酸的30-100%乙腈/水梯度

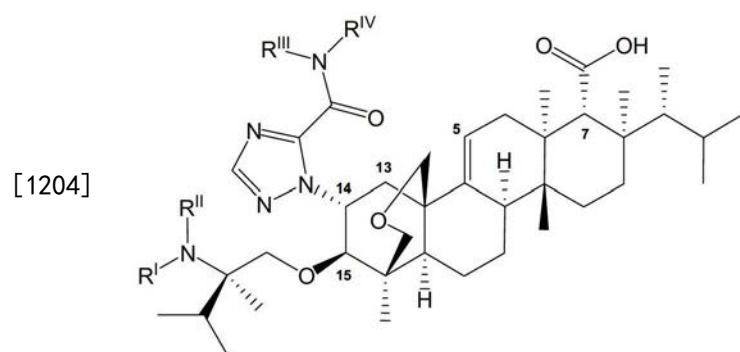
洗脱,时间20分钟)纯化。将含预期的产品的级分(预期的产品是在这些条件下洗脱下来的第三种异构体)合并,通过旋蒸进行部分浓缩,然后冷冻和低压冻干得到白色无定形固体的标题化合物(80mg)。

[1200] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.58 (m), 1.64 (m, 2H), 1.74-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, 部分遮蔽, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.35 (t, 2H, 部分遮蔽), 3.49 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.52 (dd, 1H, 部分遮蔽), 3.61 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.62 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.80 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.85 (m, 2H, 部分遮蔽), 4.15 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[1201] 质谱 $m/z=710.67$ ($\text{M}+\text{H}$)。

[1202] 实施例47-83

[1203] 下述化合物采用类似在前实施例描述的似方法制备:



[1205]

47	R^{I} Me $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$ $\text{R}^{\text{III}} = \text{H}$ $\text{R}^{\text{IV}} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

[1206]

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.75-1.95 (m), 1.98-2.05 (m), 2.09-2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.63-6.70 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑)。
质谱: (ESI) $m/z = 696.64$ ($\text{M}+\text{H}$)。

[1207]

48	$R^I = n\text{-Pr}$ $R^{II} = H$ $R^{III} = H$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[(2R)-2, 3-二甲基-2-(丙氨基)丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 6H, 2Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.02 (t, 3H), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.57 (m), 1.60-1.73 (m), 1.78-1.98 (m), 2.00-2.08 (m), 2.11-2.24 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.70-2.81 (m, 2H, NCH_2), 2.86 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.66-6.74 (m, 1H, H14), 8.06 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 724.61$ (M+H).

[1208]

49	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = \text{Me}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R)-2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

[1209]

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.80 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 2.90 (s, 3H, NMe), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.68 (m, 1H, H14), 7.99 (s, 1H, 三唑).		
质谱: (ESI) $m/z = 696.33$ (M+H).		

[1210]

50	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = Me$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[(二甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.64 (m), 1.78-2.04 (m), 2.10-2.21 (m), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.73 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.98 (s, 3H, NMe), 3.16 (s, 3H, NMe), 3.46 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.61 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 710.48 (M+H).
----	--	--

[1211]

51	$R^I = Me$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

[1212]

		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.38 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.57 (m), 1.60-1.68 (m), 1.77-1.98 (m), 1.99-2.07 (m), 2.11-2.24 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 3H, CONMe), 2.98 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.66-6.73 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑), 8.80 (q, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 710.32 (M+H).
--	--	---

[1213]

52	R ^I = Me R ^{II} = Me R ^{III} = Me R ^{IV} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2- (二甲氨基) -2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.21-1.36 (m), 1.39-1.43 (m), 1.46-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.70-1.77 (m), 1.77-1.94 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.21 (m), 2.23-2.30 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.64 (s, 3H, NMe), 2.70 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 3H, CONMe), 3.13 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.64-6.71 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑), 8.77 (q, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 724.47 (M+H).		

[1214]

53	R ^I = n-Pr R ^{II} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (丙氨基) 丁基]氧]-14-[5-[(甲氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

[1215]

	R ^{III} = Me R ^{IV} = H	基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.70 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (t, 3H), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.69 (m), 1.75-1.95 (m), 1.98-2.05 (m), 2.08-2.03 (m), 2.14-2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.67-2.77 (m, 2H, NCH ₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 3H, CONMe), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.66-6.73 (m, 1H, H14), 8.01 (s, 1H, 三唑), 8.79 (q, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 738.50 (M+H).		

[1216]

54	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[(二甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-1.96 (m), 2.03-2.10 (m), 2.09-2.14 (m), 2.15-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.33 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 3.11 (s, 3H, CONMe), 3.16 (s, 3H, CONMe), 3.17 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.64-5.70 (m, 1H, H14), 8.10 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 724.55$ (M+H).		

[1217]

55	$\text{RI} = \text{Et}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[(二甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2- (乙氨基) -2, 3-二甲基丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.54 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.34 (t, 3H), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-2.05 (m), 2.10-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.82-2.89 (m, 1H, NCH), 2.83 (s, 1H, H7), 2.91-2.97 (m, 1H, NCH), 3.12 (s, 3H, CONMe), 3.16 (s, 3H, CONMe), 3.20 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.69-5.75 (m, 1H, H14), 8.09 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 738.65$ (M+H).		

[1218]

56	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(乙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (t, 3H), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.34-3.45 (m), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.67 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 710.48 (M+H).		

[1219]

57	$R^I = Me$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(乙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 6H, 2Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (t, 3H), 1.21-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.77-1.95 (m), 1.97-2.04 (m), 2.09-2.14 (m), 2.15-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H, CONCH ₂), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.63-6.70 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.83 (t, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 724.84 (M+H).		

[1220]

58	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = Et$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[(二乙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

[1221]

^1H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.95 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.80-1.99 (m), 2.01-2.10 (m), 2.12-2.24 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.20-3.28 (m, 1H, CONCH₂), 3.42-3.59 (m, 2H, CONCH₂), 3.48 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H, CONCH₂), 3.85 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.55-5.63 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) m/z = 738.79 (M+H).

[1222]

59	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{n-Pr}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(丙氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (t, 3H), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.26-3.37 (m), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.66 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, 三唑), 8.79 (t, 1H, NH).

质谱: (ESI) m/z = 724.48 (M+H).

[1223]

60	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = \text{i-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2- (二甲氨基) -2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[(1-甲乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 0.94 (s, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 0.96 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.27 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.40-1.46 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.67 (m), 1.75-1.97 (m), 2.10-2.15 (m), 2.16-2.24 (m), 2.25-2.33 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.67 (s, 3H, NMe), 2.74 (s, 3H, NMe), 2.85 (s, 1H, H7), 3.13 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.59-6.67 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, 三唑), 8.58 (d, 1H, CONH) .

质谱: (ESI) $m/z = 752.66$ (M+H) .

[1224]

61	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{i-Pr}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2- (乙氨基) -2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[[(1-甲乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

[1225]

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.25 (t, 3H), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.76-1.95 (m), 1.99-2.06 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.65-2.72 (m, 1H, NCH ₂), 2.80-2.87 (m, 1H, NCH ₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H, CONCH), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.62-6.69 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.55 (d, 1H, CONH) .		
质谱: (ESI) $m/z = 752.66$ (M+H) .		

[1226]

62	$R^I = n\text{-Pr}$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(丙氨基) 丁基]氧]-14-[5-[[(1-甲基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.99 (t, 3H), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.24 (d, 3H, Me), 1.26 (d, 3H, Me), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.70 (m), 1.78-1.95 (m), 1.96-2.03 (m), 2.09-2.14 (m), 2.15-2.22 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.68-2.78 (m, 2H, NCH_2), 2.83 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H, CONCH), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.61-6.68 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.56 (d, 1H, CONH). 质谱: (ESI) $m/z = 766.56$ (M+H).		

[1227]

63	$R^I = H$ $R^{II} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]
	$R^{III} = c\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	氧]-14-[5-[(环丙氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.60-0.70 (m), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (m, 遮蔽), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.73-1.96 (m), 2.09-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H, CONCH), 3.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.63-6.69 (m, 1H, H14), 7.99 (s, 1H, 三唑), 8.84 (d, 1H, CONH). 质谱: (ESI) $m/z = 722.55$ (M+H).		

[1228]

[1229]

64	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{c-Pr}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14-[5-[(环丙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.63-0.73 (m), 0.75 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (m, 遮蔽), 0.87 (d, 6H, 2Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.67 (m), 1.60-1.68 (m), 1.78-1.98 (m), 1.99-2.07 (m), 2.11-2.25 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.84-2.90 (m, 1H, CONCH), 2.86 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.63-6.71 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑), 8.89 (d, 1H, CONH). 质谱: (ESI) $m/z = 736.75$ (M+H).		

[1230]

65	$\text{RI} = \text{Et}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{c-Pr}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14-[5-[(环丙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2-(乙氨基)-2, 3-二甲基丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.63-0.74 (m), 0.74 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (m, 遮蔽), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.38 (m), 1.27 (t, 3H), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.57 (m), 1.60-1.68 (m), 1.75-1.98 (m), 2.01-2.10 (m), 2.10-2.17 (m), 2.17-2.25 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.67-2.75 (m, 1H, NCH_2), 2.82-2.92 (m, 2H, NCH_2 和 CONCH), 2.86 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.66-6.74 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑), 8.90 (d, 1H, CONH). 质谱: (ESI) $m/z = 750.85$ (M+H).		

[1231]

66	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = n\text{-Bu}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-14-[5-[(丁氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

[1232]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (t, 3H), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21-1.35 (m), 1.36-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.72-1.95 (m), 2.09-2.15 (m), 2.15-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.30-3.41 (m, 2H, NCH₂), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.62-6.69 (m, 1H, H14), 8.01 (s, 1H, 三唑), 8.78 (t, 1H, CONH) .

质谱: (ESI) m/z = 738.64 (M+H) .

[1233]

67	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i\text{-Bu}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2-甲基丙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (d, 6H, 2Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.15 (m), 2.05-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.80 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7) 3.18 (dq, 2H, CONCH₂), 3.45 (d, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.61-6.68 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 738.69 (M+H) .

[1234]

68	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = (R)$ $-2-Bu$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[[(1R) -1-甲基丙基]氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (t, 3H), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21 (d, 3H), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.57-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.55-6.61 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 738.68 (M+H).		

[1235]

69	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = (S)$ $-2-Bu$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[[(1S) -1-甲基丙基]氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.94 (t, 3H), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.23 (d, 3H), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H, CONCH), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.60-6.67 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 738.71 (M+H).		

[1236]

70	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = t\text{-Bu}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[[(1, 1-二甲基乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.45 (s, 9H, t-bu), 1.47-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.71 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.53-6.60 (m, 1H, H14), 8.00 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 738.63 (M+H).		

[1237]

71	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = c\text{-Bu}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[(环丁基氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.64 (m), 1.73-1.95 (m), 2.07-2.21 (m), 2.28-2.36 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H, CONCH), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.60-6.66 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.90 (d, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 736.80 (M+H).		

[1238]

72	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} =$ neopentyl $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2, 2-二甲丙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

1H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.99 (s, 9H, t-bu), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.57 (m), 1.60-1.68 (m), 1.75-1.98 (m), 2.12-2.24 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.86 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.22 (dq, 2H, CONCH₂), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.60-6.67 (m, 1H, H14), 8.05 (s, 1H, 三唑), 8.63 (t, 1H, CONH) .

质谱: (ESI) m/z = 752.86 (M+H) .

[1239]

73	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} =$ phenyl $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(苯基氨) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.74-1.95 (m), 2.11-2.21 (m), 2.46 (dd, 1H, H13), 2.83 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.75 (m, 1H, H14), 7.18 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.09 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 758.50 (M+H) .

	74 R ^I = H R ^{II} = H R ^{III} = benzyl R ^{IV} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(苯甲基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1240]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 6H, 2Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.69-1.95 (m), 2.09-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.53 (abq, 2H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.64-6.70 (m, 1H, H14), 7.25 (t, 1H, ArH), 7.31 (t, 2H, ArH), 7.35 (d, 2H, ArH), 8.02 (s, 1H, 三唑), 9.31 (t, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 772.50 (M+H).
[1241]	75 R ^I = H R ^{II} = H R ^{III} = phenethyl R ^{IV} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2-苯乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1242]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.59-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (m), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.57-3.62 (m), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.67 (m, 1H, H14), 7.19 (dd, 1H), 7.24-7.30 (m), 7.99 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 786.38 (M+H).

	76 $R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CH_2F$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[(2-氟乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1243]		1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.72-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H, CONCH ₂), 3.61 (d, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H, CONCH ₂), 3.93 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.51 (t, 1H, CH ₂ F), 4.59 (t, 1H, CH ₂ F), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.68 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.98 (t, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 728.35 (M+H).
[1244]	77 $R^I = Me$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CH_2F$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2- (甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[(2-氟乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a,
[1245]		10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 6H, 2Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.78-1.95 (m), 1.97-2.24 (m), 2.09-2.20 (m), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H, CONCH ₂), 3.61 (d, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H, CONCH ₂), 3.89 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.51 (t, 1H, CH ₂ F), 4.59 (t, 1H, CH ₂ F), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.64-6.71 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑), 9.00 (t, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 742.76 (M+H).

[1246]

78	$R^I = Et$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CH_2F$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 8 - [(1R) - 1, 2 - 二甲丙基] - 15 - [(2R) - 2 - (乙氨基) - 2, 3 - 二甲基丁基]氧] - 14 - [5 - [(2 - 氟乙基)氨基]羰基] - 1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - 十二氢 - 1, 6a, 8, 10a - 四甲基 - 4H - 1, 4a - 丙醇 - 2H - 菲并[1, 2-c]吡喃 - 7 - 羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (t, 3H), 1.22-1.36 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.75-1.96 (m), 2.00-2.06 (m), 2.08-2.13 (m), 2.14-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.63-2.70 (m, 1H, NCH ₂), 2.79-2.86 (m, 1H, NCH ₂), 2.83 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H, CONCH ₂), 3.61 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H, CONCH ₂), 3.88 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.52 (t, 1H, CH ₂ F), 4.60 (t, 1H, CH ₂ F), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.66-6.73 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑), 9.01 (t, 1H, CONH). 质谱: (ESI) m/z = 756.77 (M+H).		

[1247]

79	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CHF_2$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(2R) - 2 - 氨基 - 2, 3 - 二甲基丁基]氧] - 14 - [5 - [(2, 2 - 二氟乙基)氨基]羰基] - 1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基] - 8 - [(1R) - 1, 2 - 二甲丙基] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a - 十二氢 - 1, 6a, 8, 10a - 四甲基 - 4H - 1, 4a - 丙醇 - 2H - 菲并[1, 2-c]吡喃 - 7 - 羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 2.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.70-1.77 (m), 1.78-1.95 (m), 2.10-2.22 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.65 (dq, 1H, CONCH ₂), 3.82 (dq, 1H, CONCH ₂), 3.94 (d, 2H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.00 (2dt, 1H, CHF ₂), 6.67-6.73 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 746.70 (M+H).		

[1248]

80	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CF_3$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2, 2-三氟乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.58 (m), 1.60-1.68 (m), 1.71-1.79 (m), 1.79-1.96 (m), 2.12-2.25 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H, CONCH ₂ CF ₃), 3.96 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H, CONCH ₂ CF ₃), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.70-6.77 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 764.79 (M+H).		

[1249]

81	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = CH_2CH_2OMe$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2-甲氧乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.73-1.95 (m), 2.09-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.76 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.45 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H) 3.53-3.56 (m, 4H), 3.60 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.64-6.70 (m, 1H, H14), 8.01 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 740.38 (M+H).		

[1250]

82	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} =$ CH_2CH_2OEt $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[(2-乙氧基乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
----	---	---

[1251]

1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.18 (t, 3H), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.73-1.95 (m), 2.09-2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.48-3.62 (m, 9H), 3.93 (d, 2H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.65-6.71 (m, 1H, H14), 8.01 (s, 1H, 三唑), 8.68 (t, 1H, CONH) .
 质谱: (ESI) m/z = 754.83 (M+H) .

[1252]

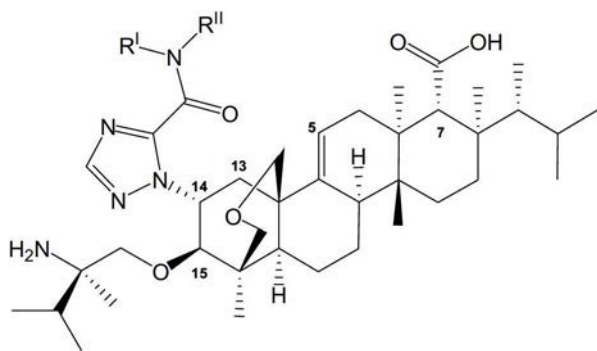
83	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} =$ $CH_2CH_2NMe_2$ $R^{IV} = H$	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
----	---	---

1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.72-1.965 (m), 2.11-2.22 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 2.94-3.00 (br s), 3.35-3.42 (m), 3.46-3.60 (m), 3.93 (d, 1H), 3.90-3.96 (m), 3.99 (d, 2H), 5.43 (dd, 1H, H5), 6.69 (m, 1H, H14), 8.06 (s, 1H, 三唑) .
 质谱: (ESI) m/z = 753.34 (M+H) .

[1253] 实施例84-87

[1254] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:

[1255]



[1256]

84	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5- (1-氮杂环丁基羰基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.59-1.64 (m), 1.77-1.95 (m), 2.10-2.20 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.84 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.08 (m), 4.15 (m), 4.23 (m), 4.58 (m), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.54 (m, 1H, H14), 8.04 (s, 1H, 三唑).
 质谱: (ESI) $m/z = 722.48$ (M+H).

[1257]

85	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (1-吡咯烷基羰基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

[1258]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.55 (m), 1.590-1.64 (m), 1.78-2.02 (m), 2.10-2.21 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.79 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.60-3.76 (m), 3.74-3.89 (m), 3.89 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) m/z = 736.52 (M+H).

[1259]

86	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吗啉基羰基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	--

^1H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.94 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.37 (m), 1.41-1.47 (m), 1.49-1.59 (m), 1.60-1.68 (m), 1.81-2.04 (m), 2.12-2.24 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.79 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.56-3.61 (m), 3.65 (d, 1H), 3.66-3.71 (m), 3.74-3.89 (m), 3.88 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.67-5.74 (m, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) m/z = 752.41 (M+H).

[1260]

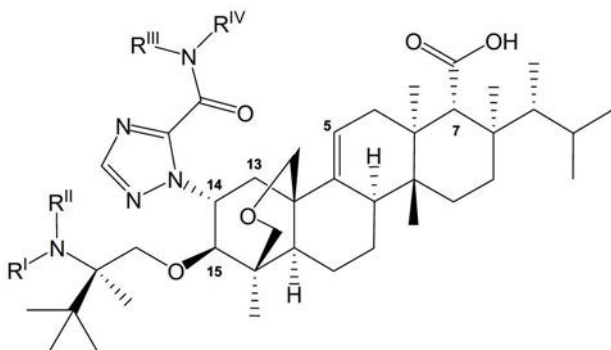
87	$\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-甲基-1-哌嗪基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-
----	---	---

		菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1261]		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.98 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 0.99 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.33 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.59-1.64 (m), 1.78-1.95 (m), 2.10-2.21 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.40 (br m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 2.97 (s, NMe), 3.47 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.74-3.89 (m), 3.90 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.92 (br m, 1H, H14), 8.12 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 765.53$ (M+H).

[1262] 实施例88-96

[1263] 下述化合物采用类似在前实施例所述方法制备:

[1264]



[1265]

88	R^{I} = Me R^{II} = H R^{III} = H R^{IV} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R)-2, 3, 3-三甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	--

[1266]

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 – 1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.74 – 1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, J=13.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.12 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J=10.1 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 8.04 (s, 1H).

质谱: (ESI) m/z = 710.77 (M + H).

[1267]

89	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	--

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 – 1.67 (m), 1.77 – 1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (dd, J=13.3 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.83 (d, 1H, 部分遮蔽), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, J=4.3 Hz, 3H), 3.47 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=11.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.94 – 3.97 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.77 (m, 1H).

质谱: (ESI) m/z = 710.62 (M+H).

[1268]

90	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-[(二甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

[1269]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20–1.57 (m), 1.63 (m, 1H), 1.80–1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.4$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.98 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.48 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=11.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 8.09 (s, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 724.69$ (M+H).

[1270]

91	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Et}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(乙氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	--

质谱: (ESI) $m/z = 724.48$ (M+H).

[1271]

92	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[[(2-氟乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

[1272]

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.77-1.95 (m), 2.10-2.22 (m), 2.40 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H, CONCH_2), 3.61 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H, CONCH_2), 3.95 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.50 (t, 1H, CH_2F), 4.58 (t, 1H, CH_2F), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.70-6.77 (m, 1H, H14), 8.02 (s, 1H, 三唑), 8.98 (t, 1H, CONH).

质谱: (ESI) $m/z = 742.90$ (M+H).

[1273]

93	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H) 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.80 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.23 – 1.63 (m), 1.78 – 1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=13.2$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.79 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=11.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.94 – 3.97 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.52 (d, 9.3 Hz, 1H) 质谱: (ESI) $m/z = 738.67$ (M+H) .		

[1274]

94	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = H$ $R^{III} = i\text{-Pr}$ $R^{IV} = H$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3, 3-三甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.83 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 – 1.56 (m), 1.25 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.77 – 1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.08 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=11.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) . 质谱: (ESI) $m/z = 752.82$ (M+H) .		

[1275]

95	$\text{RI} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{H}$	$(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R})$ -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R)-2-[(2-羟乙基)氨基]-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

[1276]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.84 (s, 3H), 0.85 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.92 (bs, 12H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22-1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.76-1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.91 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.04 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.49 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=11.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.76 (m, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 754.72$ (M+H).

[1277]

96	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\text{RIV} = \text{H}$	$(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R})$ -14-[5-[[(2-氨基乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R)-2, 3, 3-三甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	---

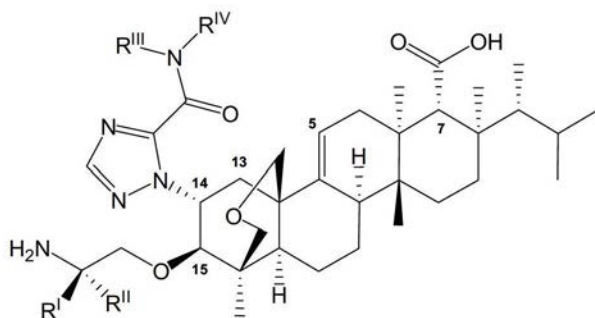
^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.80 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.94 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.56 (m), 1.62 (m, 1H), 1.74-1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 3.43-3.56 (m, 3H), 3.59 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.79-3.87 (m, 2H), 4.06 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.07 (s, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 753.35$ (M+H).

[1278] 实施例97-105

[1279] 下述化合物采用类似在前实施例所述方法制备:

[1280]



[1281]

97	$R^I =$ t-Bu $R^{II} =$ H $R^{III} =$ H $R^{IV} =$ H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-3, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.83 (s, 9H), 0.84 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 – 1.66 (m), 1.76 – 2.04 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (dd, $J=10.1$ Hz, 3.3Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=13.2$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.97 (dd, $J=10.5$ Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.5 – 3.63 (m, 3H), 3.80 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.04 (s, 1H).
 质谱: (ESI) $m/z = 682.55$ ($M+H$).

[1282]

98	$R^I =$ t-Bu $R^{II} =$ H $R^{III} =$ Me $R^{IV} =$ H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-3, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	---	---

[1283]

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.83 (s, 9H), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.76 – 2.0 (m), 2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (dd, J=10.1 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=13.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (d, J=4.2 Hz, 3H), 3.00 (dd, J=11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.50 – 3.59 (m, 3H), 3.61 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.9 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.4 (m, 1H) .

[1284]

99	$\text{RI} = \text{t-Bu}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{RIII} = \text{i-Pr}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R) -2-氨基-3, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
----	--	--

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.27 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.77 – 2.04 (m), 2.14 (m), 2.19 (m), 2.34 (dd, J=9.9 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=13.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.95 (dd, J=10.7 Hz, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.62 (m, 3H), 3.79 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 8.04 (s, 1H) .

质谱: (ESI) m/z = 724.63 (M+H) .

[1285]

100	$\text{RI} = \text{Et}$ $\text{RII} = \text{Et}$ $\text{RIII} = \text{H}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-(2-氨基-2-乙基丁氧基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1286]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.64 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 – 1.57 (m), 1.63 (m, 1H), 1.77 – 1.96 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.38 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.83 (d, 1H, 部分遮蔽), 2.84 (s, 1H), 3.45 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.46 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.51 (dd, $J=11.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H) .

质谱: (ESI) $m/z = 682.59$ (M+H) .

[1287]

101	$\text{RI} = \text{Et}$ $\text{RII} = \text{Et}$ $\text{RIII} = \text{Me}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- (2-氨基-2-乙基丁氧基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.62 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.78 (t, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19 – 1.56 (m), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.77 – 1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m), 2.37 (dd, $J=13.2$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.82 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 3.44 – 3.47 (m, 2H), 3.52 (dd, $J=11.5$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 3.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.90 – 3.96 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.78 (m, 1H)

质谱: (ESI) $m/z = 696.53$ (M+H) .

[1288]

102	$\text{RI} = \text{Et}$ $\text{RII} = \text{Et}$ $\text{RIII} = \text{i-Pr}$ $\text{RIV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15- (2-氨基-2-乙基丁氧基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基) 氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

[1289]

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) 0.64 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.78 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19 – 1.46 (m), 1.21 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.27 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.76 – 1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (dd, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.43 – 3.48 (m), 3.52 (dd, J=11.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.95 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.2 Hz, 1H) .

质谱: (ESI) m/z = 724.58 (M+H) .

[1290]

103	R ^I Me R ^{II} i-Pr R ^{III} H R ^{IV} H	= = = = = = = =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2S) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--------------------------------------	--

^1H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm, 选择性共振) 0.49 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.84 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.35 (dd, J=6.6, 13.3 Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, H-7), 3.01 (d, J=10.1 Hz, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.63 (ddd, J=6.6, 10.1, 12 Hz, 1H, H-14), 8.02 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 682.8 (M+H) .

[1291]

104	R ^I Me R ^{II} i-Pr R ^{III} Me R ^{IV} H	= = = = = = =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---------------------------------	---

[1292]

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm, 选择性共振) 0.47 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=6.6$, 13.3 Hz, 1H, H-13), 2.92 (br s, 3H, NCH_3), 3.98 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.63 (ddd, $J=6.6$, 9.9, 11.8 Hz, 1H, H-14), 8.00 (s, 1H, 三唑), 8.77 (m, 1H, NH).
质谱: (ESI) $m/z = 696.37$ ($\text{M}+\text{H}$).

[1293]

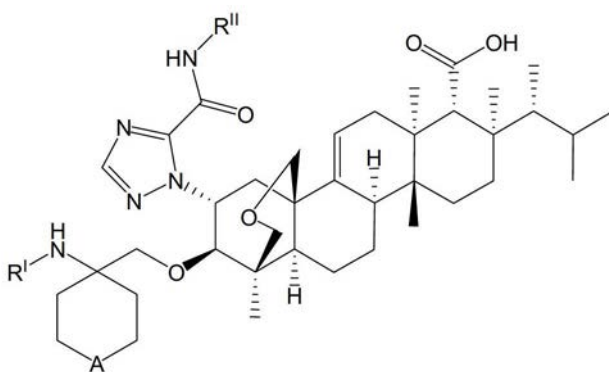
105	R ^I Me R ^{II} i-Pr R ^{III} n-Pr R ^{IV} H	= (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(丙氨基) 羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm, 选择性共振) 0.46 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 0.82 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.34 (dd, $J=6.6$, 13.4 Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.98 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, H-15), 5.44 (m, 1H, H-5), 6.61 (ddd, $J=6.6$, 9.9, 12.0 Hz, 1H, H-14), 8.01 (s, 1H, 三唑), 8.81 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, NH).
质谱: (ESI) $m/z = 724.47$ ($\text{M}+\text{H}$).

[1294] 实施例106-117

[1295] 下述化合物采用类似在前实施例所述方法制备:

[1296]



[1297]

106	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[(1-氨基环己基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.78 (m, 6H), 0.84 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.20-1.62 (m, 18H), 1.80-1.95 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.63 (m, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 694$ (M+H).

[1298]

107	$R^I = Me$ $R^{II} = H$ $A = CH_2$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[1-(甲氨基)环己基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.84 (d, 3H), 0.91 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22-1.70 (m, 15H), 1.80-2.00 (m, 8H), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.42-3.70 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 708$ (M+H).

[1299]

108	$R^I = H$ $R^{II} = i-Pr$ $A = CH_2$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(1-氨基环己基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.88 (m, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21-1.70 (m, 24H), 1.80-1.97 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 737$ (M+H).

	109 R ^I = Et R ^{II} = H A = CH ₂	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[1-(乙氨基)环己基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸(盐酸盐)
[1300]		¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.88 (m, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.20-1.92 (m, 28H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.20 (d, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 8.10 (s, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 723 (M+H).
[1301]	110 R ^I = n-Pr R ^{II} = H A = CH ₂	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[[1-(丙氨基)环己基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1302]		¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 6H), 0.84 (d, 3H), 0.90 (m, 6H), 1.02 (t, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.15-1.70 (m, 14H), 1.71-1.98 (m, 7H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 8.05 (s, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 737 (M+H).

[1303]

111	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{H}$ $\text{A} = \text{O}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(氨基羰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 – 1.36 (m), 1.40 – 1.57 (m), 1.58 – 1.72 (m), 1.78 – 1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, $J=13.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.21 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.31 (部分遮蔽), 3.47 (d, $J=12.2$, 1H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.08 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 696.61$ (M+H).		

[1304]

112	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{Me}$ $\text{A} = \text{O}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

[1305]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.15 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 – 1.72 (m), 1.80 – 1.98 (m), 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.37 (dd, $J=13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.86 (m, 部分遮蔽, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.22 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.30 (部分遮蔽), 3.47 (d, $J=12.1$, 1H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 8.06 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 710.75$ (M+H).		
--	--	--

[1306]

113	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{RII} = \text{Me}$ $\text{A} = \text{O}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.72 (m), 1.77 – 1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, 部分遮蔽, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 部分遮蔽, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H, 部分遮蔽), 3.50 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.53 (dd, 1H, 部分遮蔽), 3.60 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.62 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.80 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.85 (m, 2H, 部分遮蔽), 4.15 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H).

质谱: (ESI) $m/z = 724.69$ (M+H).

[1307]

114	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{i-Pr}$ $\text{A} = \text{O}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

[1308]

115		^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$, 3H, 部分遮蔽), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.16 – 1.70 (m), 1.80 – 1.98 (m), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.4$, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.18 (d, $J=10.3$, 1H, 部分遮蔽), 3.22 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.51-3.63 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.07 (s, 1H).
-----	--	---

质谱: (ESI) $m/z = 738.78$ (M+H).

[1309]

115	RI = Me RII = i-Pr A = O	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1-甲乙基)氨基]羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.90 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.13 – 1.70 (m), 1.76 – 1.96 (m), 2.11 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.36 (dd, 部分遮蔽, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 2H, 部分遮蔽), 3.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz 1H,), 3.59 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.60 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.78 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.81 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 8.05 (s, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 752.80 (M+H) .		

[1310]

116	RI = Me RII = Me A = S	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(甲氨基)羰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-噻喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8,
-----	------------------------------------	--

[1311]

		10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.38 (m), 1.43 (m, 1H), 1.47 – 1.58 (m, 2H), 1.60 – 1.73 (m, 3H), 1.74-1.98 (m), 2.07 – 2.24 (m), 2.38 (dd, 部分遮蔽, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.94 (m, 部分遮蔽, 1H), 3.23 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.53 (dd, 1H, 部分遮蔽), 3.62 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 740.76 (M+H) .		

[1312]

117	$\text{RI} =$ Me $\text{RII} =$ Me $\text{A} = \text{SO}_2$	$(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R}) - 8 - [(1\text{R}) - 1, 2 - \text{二甲丙基}] - 14 - [5 - [(\text{甲氨基}) \text{羰基}] - 1\text{H} - 1, 2, 4 - \text{三唑} - 1 - \text{基}] - 15 - [[\text{四氢} - 4 - (\text{甲氨基}) - 1, 1 - \text{二氧化} - 2\text{H} - \text{噻喃} - 4 - \text{基}] \text{甲氧基}] - 1, 6, 6\text{a}, 7, 8, 9, 10, 10\text{a}, 10\text{b}, 11, 12, 12\text{a} - \text{十二氢} - 1, 6\text{a}, 8, 10\text{a} - \text{四甲基} - 4\text{H} - 1, 4\text{a} - \text{丙醇} - 2\text{H} - \text{菲并}[1, 2 - \text{c}] \text{吡喃} - 7 - \text{羧酸}$
-----	---	---

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 – 1.38 (m), 1.43 (m, 1H), 1.49 – 1.56 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.82-1.98 (m), 2.06 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (m, 部分遮蔽, 1H), 2.35 (m, 部分遮蔽, 1H), 2.39 (dd, 部分遮蔽, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.88 (m, 部分遮蔽, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.08 (m, 部分遮蔽, 2H), 3.36 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.52 (m, 部分遮蔽, 2H), 3.63 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.88 (m, 部分遮蔽, 2H), 4.20 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 8.08 (s, 1H) .

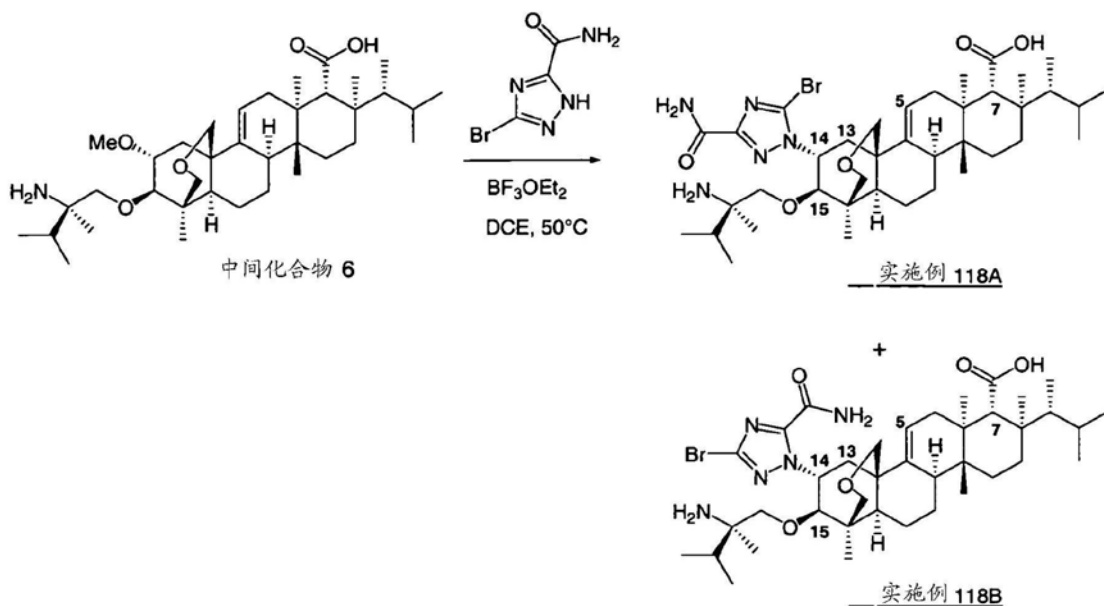
质谱: (ESI) $m/z = 772.78$ (M+H) .

[1313] 实施例118

[1314] $(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R}) - 14 - [3 - (\text{氨基羰基}) - 5 - \text{溴} - 1\text{H} - 1, 2, 4 - \text{三唑} - 1 - \text{基}] - 15 - [[(2\text{R}) - 2 - \text{氨基} - 2, 3 - \text{二甲基丁基}] \text{氧}] - 8 - [(1\text{R}) - 1, 2 - \text{二甲丙基}] - 1, 6, 6\text{a}, 7, 8, 9, 10, 10\text{a}, 10\text{b}, 11, 12, 12\text{a} - \text{十二氢} - 1, 6\text{a}, 8, 10\text{a} - \text{四甲基} - 4\text{H} - 1, 4\text{a} - \text{丙醇} - 2\text{H} - \text{菲并}[1, 2 - \text{c}] \text{吡喃} - 7 - \text{羧酸}$ (实施例118A)

[1315] 和

[1316] $(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R}) - 14 - [5 - (\text{氨基羰基}) - 3 - \text{溴} - 1\text{H} - 1, 2, 4 - \text{三唑} - 1 - \text{基}] - 15 - [[(2\text{R}) - 2 - \text{氨基} - 2, 3 - \text{二甲基丁基}] \text{氧}] - 8 - [(1\text{R}) - 1, 2 - \text{二甲丙基}] - 1, 6, 6\text{a}, 7, 8, 9, 10, 10\text{a}, 10\text{b}, 11, 12, 12\text{a} - \text{十二氢} - 1, 6\text{a}, 8, 10\text{a} - \text{四甲基} - 4\text{H} - 1, 4\text{a} - \text{丙醇} - 2\text{H} - \text{菲并}[1, 2 - \text{c}] \text{吡喃} - 7 - \text{羧酸}$ (实施例118B)



[1317]

[1318] 将中间化合物6 (50mg, 0.083mmol) 在1,2-二氯乙烷 (1.39mL) 的搅拌后的混合物用三氟化硼-乙醚络合物 (158μL, 1.25mmol) 和3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-羧胺 (64mg, 0.332mmol) 处理, 加热到50°C。2.5小时后, 将反应冷却到室温, 用反相高效液相色谱法 (C-18, 乙腈:0.1%三氟乙酸水溶液) 层析, 用质量控制收集方法 (m/z 760.4) 得到两种产品。将含第一洗脱异构体的级分合并, 低压冻干得到白色固体状的实施例118A (10.6mg); 将含后洗脱异构体的级分合并、低压冻干得到白色固体状的实施例118B (8.2mg)。

[1319] 实施例118A:

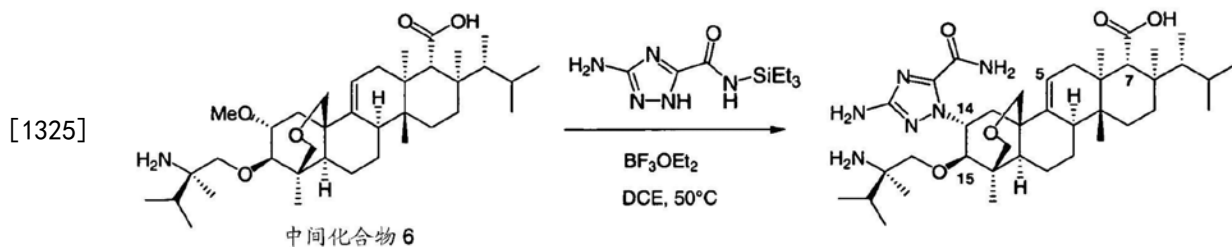
[1320] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm, 选择性共振) 0.76-0.91 (m), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.38 (dd, $J=6.3, 13.4$ Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 5.50 (m, 1H, H-5), 8.82 (ddd, $J=6.3, 9.9, 12.0$ Hz, 1H, H-14)。

[1321] 实施例118B:

[1322] ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm, 选择性共振) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.81-0.91 (m), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.44 (dd, $J=6.4, 13.2$ Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 5.48 (m, 1H, H-5), 6.70 (m, 1H, H-14)。

[1323] 实施例119

[1324] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[3-氨基-5-(氨基羰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1325]

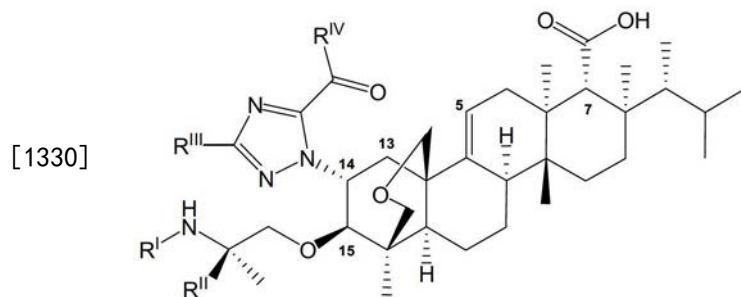
[1326] 将中间化合物6 (50mg, 0.083mmol) 在1,2-二氯乙烷 (1.39mL) 的搅拌后的混合物用

三氟化硼-乙醚络合物 (158 μ L, 1.25mmol) 和 3-氨基-N-(三乙基硅)-1H-1,2,4-三唑-5-羧胺 (80mg, 0.332mmol) 处理, 加热到 50 $^{\circ}$ C。2.5 小时后, 将反应冷却至室温, 用反相高效液相色谱 (C-18, 乙腈:0.1% 三氟乙酸水溶液) 层析, 用质量控制收集方法 (m/z 697.5) 得到白色固体状的标题化合物 (24.2mg)。

[1327] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm, 选择性共振) 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H), 0.84-0.92 (m), 1.15 (s), 1.21 (s), 2.33 (dd, $J=6.5, 13.4\text{Hz}$, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.83 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H, H-15), 5.47 (m, 1H, H-5), 6.47 (m, 1H, H-14)。

[1328] 实施例120-122

[1329] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:



[1331]	120	$\text{R}^{\text{I}} = \text{H}$ $\text{R}^{\text{II}} = \text{i-Pr}$ $\text{R}^{\text{III}} = \text{Br}$ $\text{R}^{\text{IV}} = \text{OMe}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-14-[3-溴-5- (甲氧羰基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
--------	-----	--	--

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm, 选择性共振) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.83-0.91 (m), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.51 (dd, 6.3, 13.2 Hz, 1H, H-13), 2.84 (s, 1H, H-7), 3.99 (s, 3H, CO_2Me), 5.49 (m, 1H, H-5), 6.56 (m, 1H, H-14)。

[1332]	121	$\text{R}^{\text{I}} = \text{H}$ $\text{R}^{\text{II}} = \text{t-Bu}$ $\text{R}^{\text{III}} = \text{Br}$ $\text{R}^{\text{IV}} = \text{NH}_2$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5- (氨基羰基) -3-溴-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
--------	-----	---	---

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm, 选择性共振) 0.77 (s, 3H), 0.77 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H, t-Bu), 0.90 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.46 (dd, 6.4, 13.3 Hz, 1H, H-13), 2.85 (s, 1H, H-7), 5.48 (m, 1H, H-5), 6.73 (m, 1H, H-14)。

122	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ R^{III} $= \text{NH}_2$ $R^{IV} =$ NHMe	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 15 - [(2R) - 2\text{-氨基-2, 3-二甲基丁基}]$ $\text{氧} - 14 - [3\text{-氨基-5-} (\text{甲氨基}) \text{羰基}] - 1H - 1, 2, 4\text{-}$ $\text{三唑-1-基}] - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-二甲丙基}] - 1, 6, 6a,$ $7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并} [1, 2\text{-c}]$ 吡喃-7-羧酸
[1333]		$^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}, 600\text{MHz}, \text{ppm})$ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.32 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.72-1.95 (m), 2.00-2.22 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.43 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86 (s, 3H, NMe), 3.18 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5) 和 6.46 (m, 1H, H14) . 质谱: (ESI) $m/z (M+H) . = 725.49$.

[1334] 实施例123

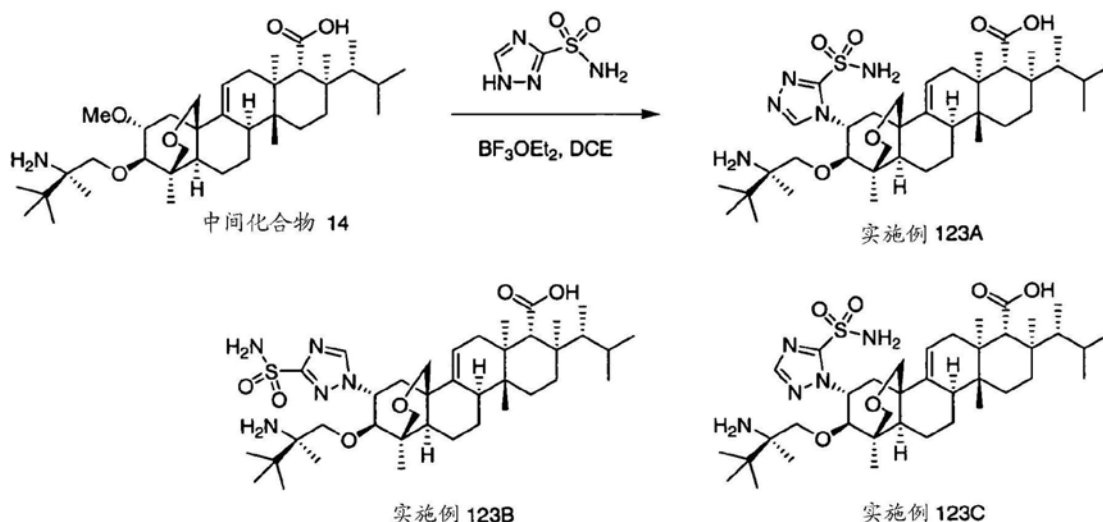
[1335] $(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [3 - (\text{氨磺酰基}) - 4H - 1, 2, 4\text{-三唑-4-基}] - 15 - [(2R) - 2\text{-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基}] \text{氧} - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-二甲丙基}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并} [1, 2\text{-c}] \text{吡喃-7-羧酸 (实施例123A)}$

[1336] 和

[1337] $(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [3 - (\text{氨磺酰基}) - 1H - 1, 2, 4\text{-三唑-1-基}] - 15 - [(2R) - 2\text{-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基}] \text{氧} - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-二甲丙基}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并} [1, 2\text{-c}] \text{吡喃-7-羧酸 (实施例123B)}$

[1338] 和

[1339] $(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) - 14 - [5 - (\text{氨磺酰基}) - 1H - 1, 2, 4\text{-三唑-1-基}] - 15 - [(2R) - 2\text{-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基}] \text{氧} - 8 - [(1R) - 1, 2\text{-二甲丙基}] - 1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a\text{-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并} [1, 2\text{-c}] \text{吡喃-7-羧酸 (实施例123C)}$



[1340]

[1341] 将中间化合物14 (50mg, 0.08mmol) 在二氯乙烷 (0.8mL) 的溶液依次用1H-1,2,4-三唑-5-氨苯磺胺 (J.Heterocycl.Chem.1988,25,1857,通过引证在此全部并入本文; 50mg, 0.39mmol) 和 BF_3OEt_2 (0.10mL, 0.80mmol) 处理, 将混合物在氮气下加热到 50°C 。1.5小时后, 将反应冷却至室温, 在真空中浓缩。将粗产物混合物悬浮于甲醇 (3mL), 用垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱柱 (19x 100mm Waters Sunfire column, 5m, UV-检测, 含 0.05% 三氟乙酸的30-100% 乙腈/水梯度洗脱, 时间20分钟) 分离。将每种位置异构体产物的级分合并, 通过旋转蒸发部分浓缩, 冷冻, 低压冻干得到白色无定形固体的实施例123A (5mg)、实施例123B (13mg)、实施例123C (6mg)。

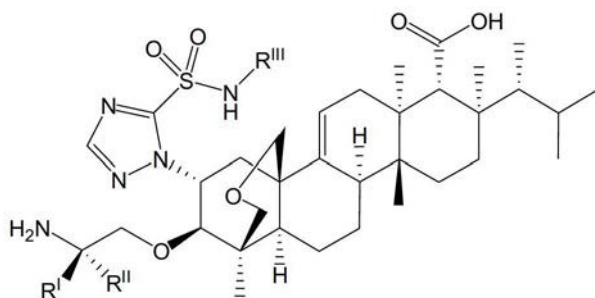
[1342] 实施例123A:[1343] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm, 选择性共振) 6.10 (m, 1H), 9.12 (s, 1H)。[1344] 质谱: (ESI) $m/z = 732.49$ (M+H)。[1345] 实施例123B:[1346] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm, 选择性共振) 5.68 (m, 1H), 8.67 (s, 1H)。[1347] 质谱: (ESI) $m/z = 732.49$ (M+H)。[1348] 实施例123C:

[1349] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.84 (s, 3H), 0.85 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13-1.98 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J = 13.3\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.98 (d, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[1350] 质谱: (ESI) $m/z = 732.49$ (M+H)。[1351] 实施例124-127

[1352] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:

[1353]



[1354]

124	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{Et}$ $R^{III} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-(2-氨基-2-乙基丁氧基)-14-[5-(氨磺酰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.61 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.80 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 – 1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.72 – 1.97 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=13.4$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.96 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.52 (dd, $J=11.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 8.07 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 718.50$ ($M+H$).		

[1355]

125	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{Et}$ $R^{III} = \text{Et}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-(2-氨基-2-乙基丁氧基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(乙氨基)磺酰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1356]

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.61 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.79 (t, J=7.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.13 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.22 – 1.36 (m), 1.40 – 1.56 (m), 1.63 (m, 1H), 1.74 – 1.97 (m), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (dd, J=13.3 Hz, 6.4 Hz, 1), 2.84 (s, 1h), 2.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.25 – 3.33 (m, 2H, 部分遮蔽), 3.47 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 8.08 (s, 1H) .
质谱: (ESI) m/z = 746.38 (M+H) .

[1357]

126	R ^I = Et R ^{II} = Et R ^{III} = n-Pr	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-(2-氨基-2-乙基丁氧基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(丙氨基)磺酰基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

^1H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.80 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.22 – 1.36 (m), 1.38 – 1.66 (m), 1.74 – 1.99 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (dd, J=13.5 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.97 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.44 – 3.62 (m, 4H), 3.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H) .
质谱: (ESI) m/z = 760.53 (M+H) .

[1358]

127	R ^I = i-Pr R ^{II} = Me R ^{III} = H	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[(2R)-2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(氨磺酰基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

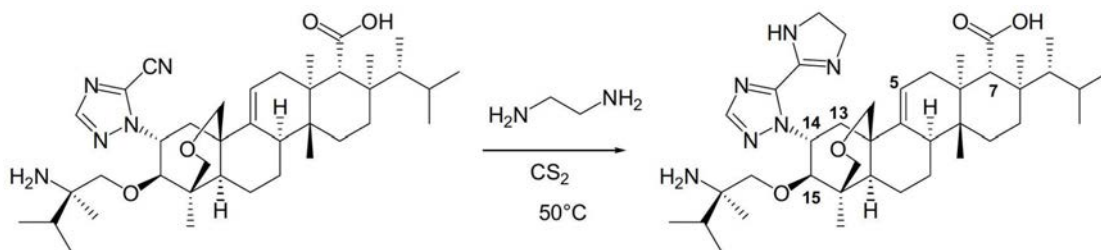
[1359]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.14 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10–1.56 (m), 1.74–1.96 (m), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.49 (dd, $J=13.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.95 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.50–3.56 (m, 2H), 3.60 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 8.07 (s, 1H).
 质谱: (ESI) $m/z = 718.53$ ($M+H$).

[1360] 实施例128

[1361] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1362]



[1363] 将 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例5B, 18mg, 0.027mmol)、1,2-乙二胺 (0.7mL, 17.0mmol) 和二硫化碳 (50L, 0.84mmol) 的溶液用氮气保护, 置于50℃油浴18小时。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油相用反相高效液相色谱柱 (19x 150mm Sunfire Preparative C 180BD) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到标题化合物的三氟乙酸盐 (8.2mg)。

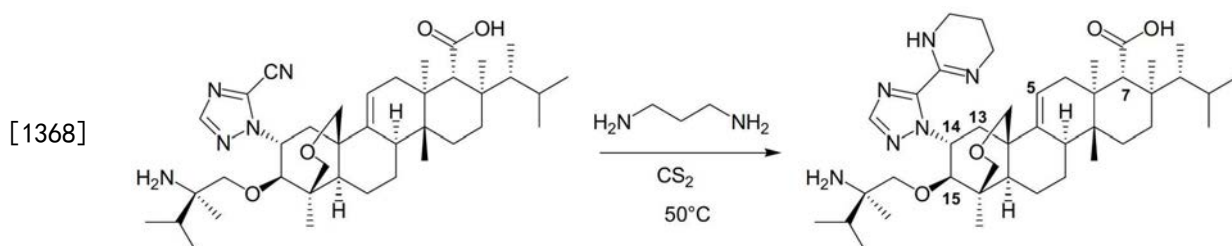
[1364] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.74–1.99 (m), 2.11–2.21 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.68 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.20 (m), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.78 (m, 1H, H14), 8.29 (s, 1H, 三唑)。

[1365] 质谱: (ESI) $m/z = 707.76$ ($M+H$)。

[1366] 实施例129

[1367] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1,4,5,6-四氢化-2-嘧啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙

醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

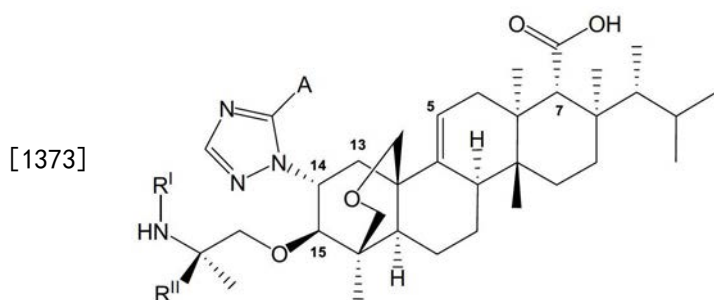


[1369] 采用类似实施例128描述的操作,使用1,3-丙二胺,标题化合物作为白色固体被制备和分离。

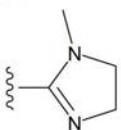
[1370] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 1.14 (br s, 3H, Me), 1.20 (br s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.59–1.65 (m), 1.76–2.06 (m), 2.11–2.21 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.58 (d, 1H), 2.84 (br s, 1H, H7), 3.00 (m), 3.46 (m), 3.53 (m), 3.60 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.85 (m, 1H, H14), 8.03 (s, 1H, 三唑)。

[1371] 实施例130-136

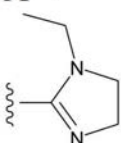
[1372] 下述化合物采用类似在前实施例描述的方法制备:



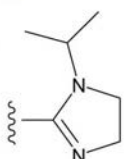
[1374]

130	$R^I = H$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5- (4, 5-二氢-1-甲基-1H-咪唑-2-基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.99 (m), 2.11-2.21 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (br s, 3H, NMe), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (m), 3.87 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 721.47$ (M+H).		

[1375]

131	$R^I = H$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (1-乙基-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.37 (t, 3H, CH_2CH_3), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.64 (m), 1.78-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.10 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (m), 3.62 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (m), 3.69 (m), 3.90 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.18-4.30 (m), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 8.36 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 735.49$ (M+H).		

[1376]

132	$R^I = H$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[4, 5-二氢-1- (1-甲乙基) -1H-咪唑-2-基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

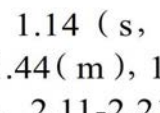
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.36 (dd, 3H, CH (CH₃)₂), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.64 (m), 1.78-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.23 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.22-4.39 (m), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 8.36 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) $m/z = 749.54$ (M+H) .

[1377]

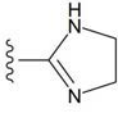
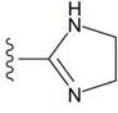
133	$R^I = H$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5- (4, 5-二氢-4, 4-二甲基-1H-咪唑-2-基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

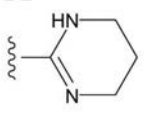
[1378]

134	$R^I = H$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5- (4, 5-二氢-4, 4-二甲基-1H-咪唑-2-基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.41 (br m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.11-2.21 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.72 (br d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.67 (br m), 3.89 (d, 1H), 3.91 (br d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.08 (br m, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, 三唑) .

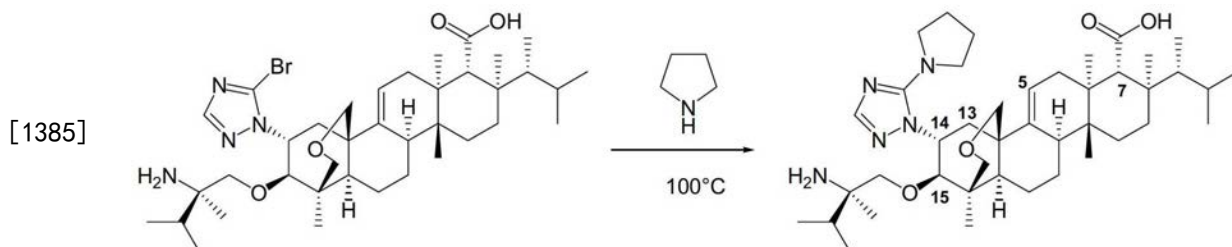
质谱: (ESI) $m/z = 735.52$ (M+H) .

[1379]	134 $R^I = \text{Me}$ $R^{II} = i\text{-Pr}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)$ -14-[5-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.82-1.99 (m), 2.11-2.21 (m), 2.46 (s, 3H, NMe), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.20 (m), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 8.31 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 721.47$ ($M+H$).
[1380]	135 $R^I = \text{H}$ $R^{II} = t\text{-Bu}$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)$ -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙
[1381]		醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.82 – 2.06 (m), 2.13 – 2.23 (m, 2H), 2.64 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=13.5$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.50 – 3.58 (m, 2H), 3.66 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.15 – 4.23 (m, 4H), 5.55 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 8.32 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 721.48$ ($M+H$).

136	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{t-Bu}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1, 4, 5, 6-四氢化-2-嘧啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3, 3-三甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1382]	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.81 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 – 1.67 (m), 1.83 – 1.98 (m), 2.12 – 2.23 (m), 2.65 (dd, 1H, 部分遮蔽), 2.66 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.23 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.54 – 3.59 (m, 2H), 3.65 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.68 – 3.77 (m, 5H), 3.90 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 8.26 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 749.63$ ($M+H$).	

[1383] 实施例137

[1384] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-吡咯烷基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[1386] 将(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B, 6mg, 0.0084mmol)和吡咯烷(200mg, 1.35mmol)的溶液用氮气保护, 置于100℃油浴中18小时。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油相用反相高效液相色谱柱(19x 150mm Sunfire Preparative C180BD column)纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(3.3mg)。

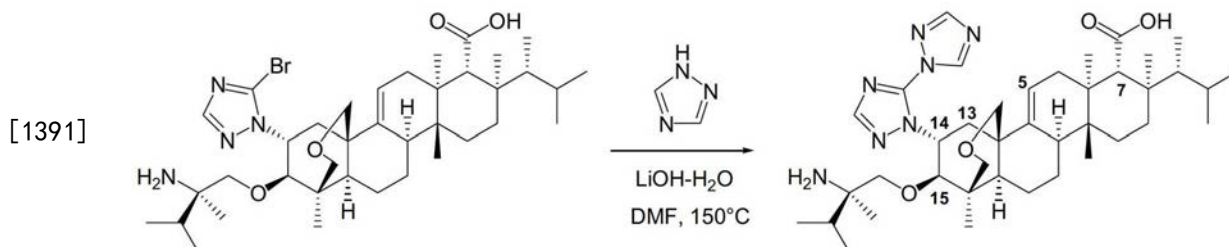
[1387] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22 – 1.34 (m), 1.40 – 1.44 (m), 1.48 – 1.65 (m), 1.75 – 1.98 (m), 2.03 – 2.15 (m), 2.16 – 2.21 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.63 (m), 3.72 (m), 3.80 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.86 (m, 1H, H14),

8.14 (s, 1H, 三唑) .

[1388] 质谱: (ESI) $m/z = 708.46$ (M+H) .

[1389] 实施例138

[1390] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-[1,5'-双-1H-1,2,4-三唑]-1'-基-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

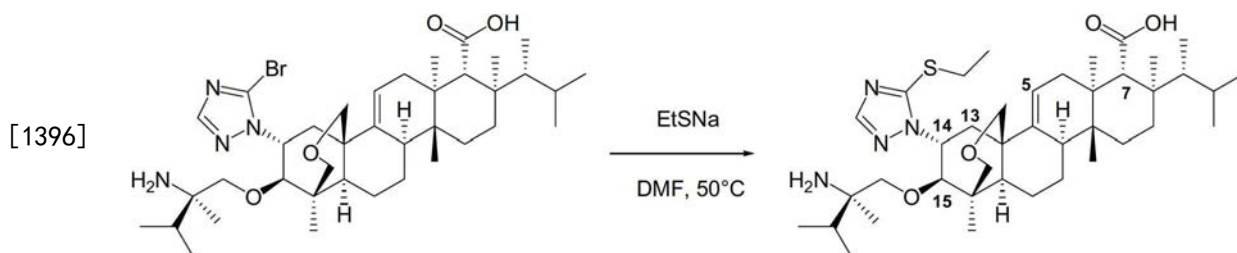


[1392] 将 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例6B, 9.4mg, 0.013mmol)、1H-1,2,4-三唑 (28mg, 0.41mmol) 和氢氧化锂水合物 (15.9mg, 0.38mmol) 在二甲基甲酰胺 (0.2mL) 的溶液用氮气保护, 置于150°C油浴保持12小时。将混合物冷却至室温, 用反相高效液相色谱柱 (19x 150mm Sunfire Preparative C180BD column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物 (1.5mg)。

[1393] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.77-1.95 (m), 2.11-2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.22 (m, 1H, H14), 8.07 (s, 1H, 三唑), 8.36 (s, 1H, 三唑) 和 9.19 (s, 1H, 三唑) .

[1394] 实施例139

[1395] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(乙硫基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1397] 将 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,

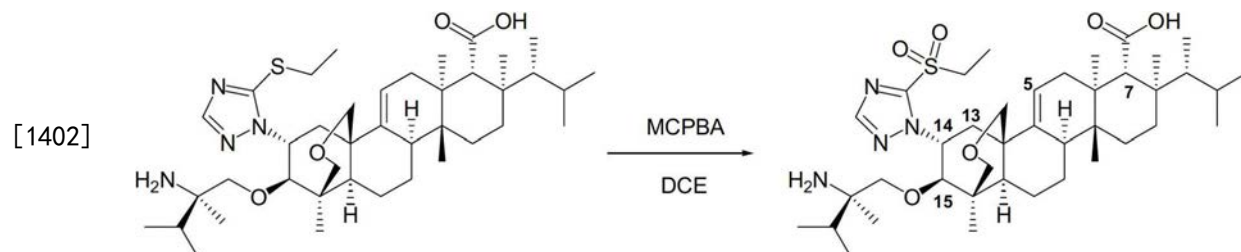
10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B,8.5mg,0.012mmol)和乙硫醇钠(18mg,0.214mmol)在二甲基甲酰胺(0.3mL)的溶液用氮气保护,置于50℃油浴中18小时。将混合物冷却至室温,蒸发,用反相高效液相色谱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(5.8mg)。

[1398] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.38 (t, SCH_2CH_3), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.72-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.24 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.19-3.27 (m), 3.45 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.99 (s, 1H, 三唑)。

[1399] 质谱: (ESI) $m/z = 699.50$ (M+H)。

[1400] 实施例140

[1401] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(乙磺酰基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



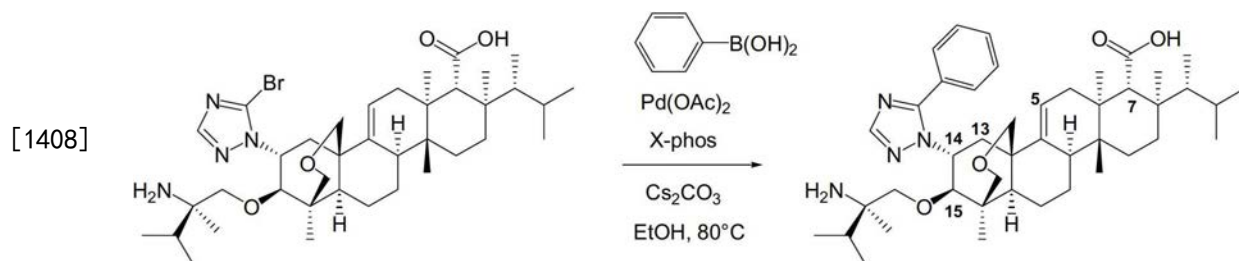
[1403] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(ethylthio)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例139,9.9mg,0.014mmol)和纯度约90%的间氯过氧苯甲酸(9.5mg,0.05mmol)的溶液用氮气保护,在室温下搅拌1.5小时。将混合物蒸发,用反相高效液相色谱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(6.4mg)。

[1404] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.41 (t, SCH_2CH_3), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.77-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.63 (m), 3.70 (m), 3.94 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.33 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, 三唑)。

[1405] 质谱: (ESI) $m/z = 731.41$ (M+H)。

[1406] 实施例141

[1407] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-苯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



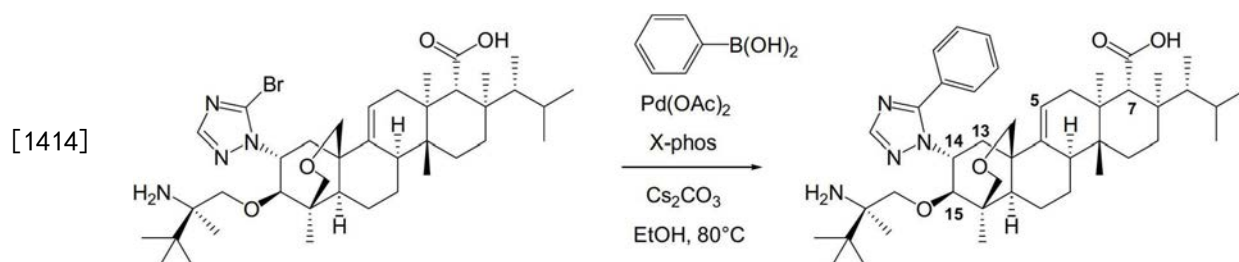
[1409] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B,64mg,0.089mmol)、碳酸铯(680mg,2.09mmol)、苯硼酸(139.7mg,1.15mmol)、醋酸钯(11mg,0.05mmol)和2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(11.3mg,0.024mmol)在乙醇(2.3mL)中的混悬液用氮气保护,置于80℃油浴2小时。将混合物冷却至室温,过滤,用反相高效液相色谱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(22.6mg)。

[1410] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.13-2.21 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 7.58 (br d, ArH), 7.74 (br d, ArH) 和 8.14 (br s, 1H, 三唑)。

[1411] 质谱: (ESI) m/z = 715.48 (M+H)。

[1412] 实施例142

[1413] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-苯-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1415] 采用类似实施例141所描述的操作,以(1S,4aR,6aR,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-

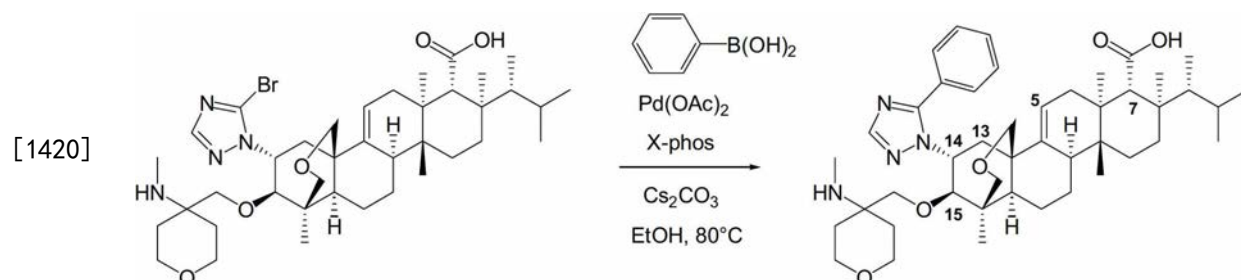
[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例11)为起始原料,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1416] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.78 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.67 (m), 1.82-2.0 (m), 2.09 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.8\text{Hz}$, 6.0Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.43 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J=11.6\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 3.63 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.64 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.81 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).

[1417] 质谱: (ESI) $m/z=729.66$ (M+H).

[1418] 实施例143

[1419] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-phenyl-1H-1,2,4-三唑-1-基)-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1421] 采用类似实施例141所描述的操作,以(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例13)为起始原料,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

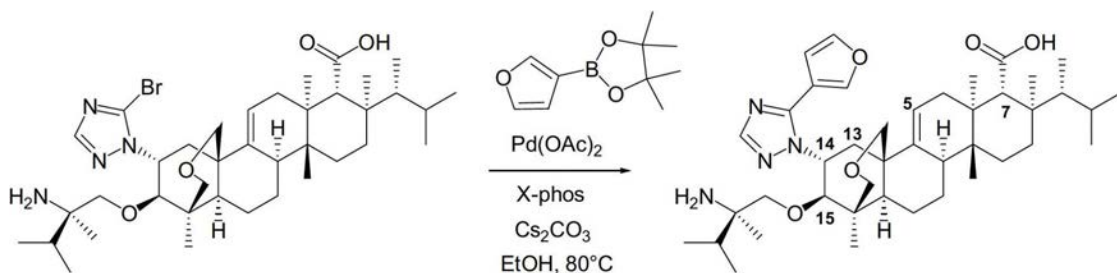
[1422] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.19 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.78 (m), 1.82-2.06 (m), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (dd, $J=13.5, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 部分遮蔽), 3.43 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.47 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.61 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 3H), 4.18 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H).

[1423] 质谱: (ESI) $m/z=743.62$ (M+H).

[1424] 实施例144

[1425] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(3-呋喃基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1426]



[1427] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B,7.8mg,0.011mmol)、碳酸铯(139mg,0.427mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)呋喃(24mg,0.124mmol)、醋酸钯(3.5mg,0.016mmol)和2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(2.2mg,0.005mmol)在乙醇(0.2mL)和水(0.1mL)中的混悬液用氮气保护,置于80℃油浴2.5小时;将混合物冷却至室温,过滤,用反相高效液相色谱柱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(2.0mg)。

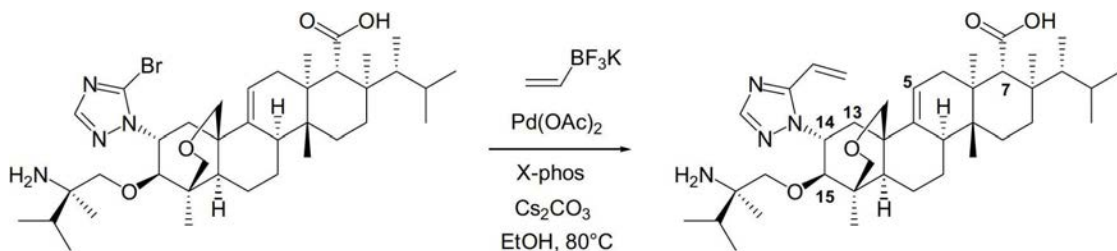
[1428] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.82-2.02 (m), 2.12-2.21 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.90 (m, 1H, H14), 6.91 (d, furan), 7.74 (dd, furan), 8.07 (br s) 和 8.13 (br s, 1H)。

[1429] 质谱: (ESI) $m/z = 705.42$ (M+H)。

[1430] 实施例145

[1431] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-乙烯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1432]



[1433] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例6B,9.4mg,0.013mmol)、碳酸铯(134mg,0.411mmol)、乙烯三氟硼酸钾(23.5mg,0.175mmol)、醋酸钯(3.0mg,0.013mmol)和2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(2.2mg,0.005mmol)在乙醇(0.2mL)和水(0.1mL)中的混悬液用氮气保护,置于80℃油浴6

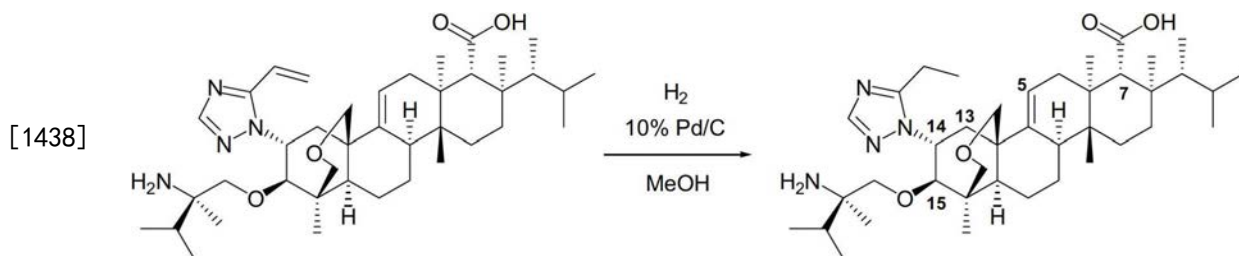
小时。将混合物冷却至室温,过滤,用反相高效液相色谱柱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(5.2mg)。

[1434] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.36 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.67 (m), 1.74 (m), 1.80-1.98 (m), 2.12-2.24 (m), 2.34 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.64 (m, 1H, H14), 5.80 (d, 1H, vinyl), 6.37 (d, 1H, vinyl), 6.90 (dd, 1H, vinyl) 和 8.03 (br s, 1H, 三唑)。

[1435] 质谱: (ESI) m/z = 665.61 (M+H)。

[1436] 实施例146

[1437] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-乙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1439] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-ethenyl-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例145, 5.0mg, 0.008mmol)和10%Pd/C (5mg)在甲醇(1.0mL)的混悬液在氢保护下快速搅拌5小时。将混合物过滤,用反相高效液相色谱柱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(4.6mg)。

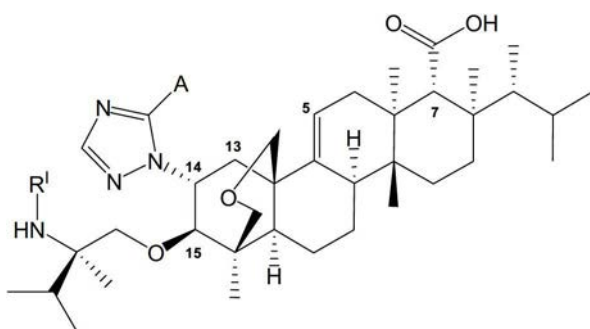
[1440] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.35 (t, 3H, Me), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.81 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 2.87 (m), 3.44 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.48 (m, 1H, H14) 和 7.92 (br s, 1H, 三唑)。

[1441] 质谱: (ESI) m/z = 667.42 (M+H)。

[1442] 实施例147-172

[1443] 下述化合物采用类似在前实施例所描述的方法制备:

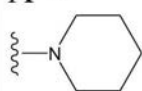
[1444]



147

 $R^I = H$

A =



(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-哌啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸

[1445]

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.83 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.13 (m), 3.24 (m), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.56 (m), 3.95 (d, 1H), 5.47 (m, 1H, H14), 5.51 (dd, 1H, H5), 7.82 (s, 1H, 三唑).

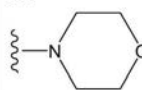
质谱: (ESI) m/z = 722.51 (M+H).

[1446]

148

 $R^I = H$

A =



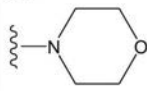
(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吗啉基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸

[1447]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.96 (m), 2.12-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.82 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.10 (m), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (m), 3.83 (m), 3.94 (d, 1H), 5.46 (m, 1H, H14), 5.53 (dd, 1H, H5), 7.76 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 724.55$ (M+H).

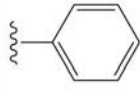
[1448]

149	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-哌啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.78-2.01 (m), 2.12-2.21 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.09 (m), 3.49 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.77 (m), 3.84 (m), 3.86 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.46 (m, 1H, H14), 5.52 (dd, 1H, H5), 7.78 (s, 1H, 三唑).

质谱: (ESI) $m/z = 738.48$ (M+H).


[1449]

150	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-(5-苯-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1450]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.02-2.08 (m), 2.14-2.22 (m), 2.34 (s, 3H, NMe), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.59 (br d, ArH), 7.74 (m, ArH) 和 8.12 (br s, 1H, 三唑)。

[1451]

151	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-氟苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.97 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.83 (m, 1H, H14), 7.34 (dd, ArH), 7.78 (dd, ArH) 和 8.11 (br s, 1H, 三唑)。

质谱: (ESI) $m/z = 733.50$ (M+H)。

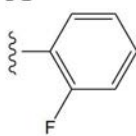
[1452]

152	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇
-----	---	---

[1453]

		-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.97 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.33 (m, ArH), 7.49 (m, ArH), 7.57 (m, ArH), 7.62 (m, ArH) 和 8.11 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 733.50 (M+H).		

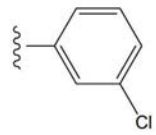
[1454]

153	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-氟苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.20-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.73 (m), 1.80-2.01 (m), 2.12-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.51 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.56 (m, 1H, H14), 7.37 (m, ArH), 7.41 (m, ArH), 7.64 (m, ArH) 和 8.18 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 733.50 (M+H).		


[1455]

154	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氯苯基)-1H-1, 2,
-----	--------------------	---

[1456]

		4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.21 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 7.59 (m, ArH), 7.68 (m, ArH), 7.75 (m, ArH) 和 8.12 (s, 1H, 三唑) .		

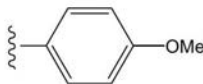
[1457]

155	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(4-溴苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.13-2.23 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 7.65 (d, ArH), 7.76 (d, ArH) 和 8.12 (br s, 1H, 三唑) . 质谱: (ESI) m/z = 793.39 (M+H) .		

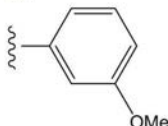
[1458]

156	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-
-----	--------------------	--

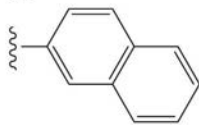
[1459]

		二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.66 (m), 1.71 (m), 1.82-1.98 (m), 2.03-2.08 (m), 2.13-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 7.13 (br d, ArH), 7.69 (br d, ArH) 和 8.15 (br s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 745.52 (M+H).		

[1460]

157	RI = H A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.68 (m), 1.82-1.98 (m), 2.05-2.10 (m), 2.13-2.21 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (m), 3.80 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 7.12 (dd, ArH), 7.25 (dd, ArH), 7.31 (dd, ArH), 7.48 (dd, ArH) 和 8.09 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 745.53 (M+H).		

[1461]

158	$RI = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-萘基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
-----	---	--

1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 1H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 1H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.44-1.48 (m), 1.48-1.67 (m), 1.73 (m), 1.84-1.93 (m), 1.98-2.03 (m), 2.14-2.24 (m), 2.69 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H, H5), 6.05 (m, 1H, H14), 7.64 (m, ArH), 7.84 (br d, ArH), 7.996 (br dd, ArH), 8.04 (br d, ArH), 8.10 (d, ArH), 8.22 (br d, ArH) 和 8.30 (br s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) $m/z = 765.44$ (M+H) .

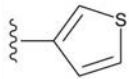
[1462]

159	$RI = H$ $A =$ 	$(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-萘基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸$
-----	---	--

[1463]

1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90-0.92 (m, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.30 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.78-1.94 (m), 2.04-2.09 (m), 2.09-2.23 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.05 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.27 (dd, 1H, H5), 5.58 (m, 1H, H14), 7.59 (br d, ArH), 7.63 (dd, ArH), 7.69 (dd, ArH), 7.76 (br d, ArH), 7.84 (br d, ArH), 8.04 (d, ArH), 8.15 (d, ArH) 和 8.32 (br s, 1H, 三唑) . 质谱: (ESI) $m/z = 765.44$ (M+H) .

[1464]

160	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-噻吩基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.82-2.06 (m), 2.13-2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.99 (m, 1H, H14), 7.52 (br d, ArH), 7.67 (br dd, ArH), 7.98 (br d, ArH) 和 8.07 (br s, 1H, 三唑) 质谱: (ESI) m/z = 721.45 (M+H) .		

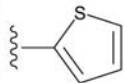
[1465]

161	$R^I = Me$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-噻吩基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-
-----	--	--

[1466]

		基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-2.03 (m), 2.13-2.21 (m), 2.33 (s, 3H, NMe), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.97 (m, 1H, H14), 7.52 (br d, ArH), 7.68 (br d, ArH), 7.99 (br d, ArH) 和 8.09 (br s, 1H, 三唑) . 质谱: (ESI) m/z = 735.47 (M+H) .		

[1467]

162	$RI = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-噻吩基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

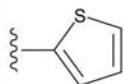
1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.82-2.03 (m), 2.13-2.21 (m), 2.47 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.10 (m, 1H, H14), 7.24 (dd, 噻吩), 7.67 (br dd, 噻吩), 7.72 (d, 噻吩) 和 8.06 (br s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 721.41 (M+H) .

[1468]

163	$RI = Me$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-
-----	--------------------	---

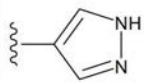
[1469]

		(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-噻吩基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
--	---	---

1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.83-1.98 (m), 2.13-2.21 (m), 2.32 (s, 3H, NMe), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.08 (m, 1H, H14), 7.26 (dd, 噻吩), 7.68 (br dd, 噻吩), 7.75 (d, 噻吩) 和 8.07 (br s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 735.47 (M+H) .

[1470]

164	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{A} =$ 	$(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R})$ -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1H-吡唑-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.84-2.01 (m), 2.15-2.24 (m), 2.35 (s, 3H, NMe), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 3.02 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 7.99 (d, 1H, 三唑 H) 和 8.16 (s, 1H, 吡唑 H).		

[1471]

165	$\text{RI} = \text{Me}$ $\text{A} = \text{vinyl}$	$(1\text{S}, 4\text{aR}, 6\text{aS}, 7\text{R}, 8\text{R}, 10\text{aR}, 10\text{bR}, 12\text{aR}, 14\text{R}, 15\text{R})$ -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-(5-乙烯基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.80-2.00 (m), 2.10-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.62 (m, 1H, H14), 5.79 (dd, 1H, 乙烯基), 6.35 (d, 1H, 乙烯基), 6.89 (dd, 1H, 乙烯基) 和 8.01 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 679.43$ (M+H).		

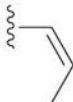
[1472]

166	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1E) -1-丙烯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

[1473]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.73 (m), 1.78-1.96 (m), 1.98 (dd, 3H, vinylMe), 2.10-2.22 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.57 (m, 1H, H14), 6.56 (dd, 1H, 乙烯基), 6.91 (m, 1H, 乙烯基) 和 7.98 (br s, 1H, 三唑) .
 质谱: (ESI) m/z = 679.45 (M+H) .

[1474]

167	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(1Z) -1-丙烯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0. (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10 (dd, 3H, vinylMe), 2.10-2.21 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.77 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.55 (m, 1H, H14), 6.30 (m, 1H, 乙烯基), 6.44 (m, 1H, 乙烯基) 和 8.01 (br s, 1H, 三唑)
 质谱: (ESI) m/z = 679.61 (M+H) .

[1475]

168	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基乙烯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12,
-----	---	---

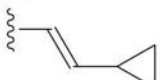
[1476]

		12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.73 (m), 1.80-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.21 (br s, 3H, vinylMe), 2.33 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.55 (m), 3.89 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.58 (d, 1H, 乙烯基), 5.68 (br d, 1H, 乙烯基), 5.87 (m, 1H, H14) 和 7.99 (br s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 679.40$ (M+H).		

[1477]

169	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{A} =$ n-Propyl	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-(5-丙基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
$^1\text{H NMR}$ (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.03 (t, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.70-1.95 (m), 2.12-2.22 (m), 2.27 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.78 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.49 (m, 1H, H14) 和 7.92 (br s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 681.46$ (M+H).		

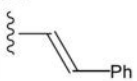
[1478]

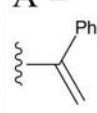
170	$RI = Me$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[(E)-2-cyclopropylethenyl]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]
-----	---	--

[1479]

		氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.65 (m), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.96 (m), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.64 (m), 1.71 (m), 1.80-2.00 (m), 2.10-2.21 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.39 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 5.56 (m, 1H, H14), 6.33 (d, 1H, 乙烯基), 6.60 (d, 1H, 乙烯基) 和 7.92 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 719.51 (M+H).		

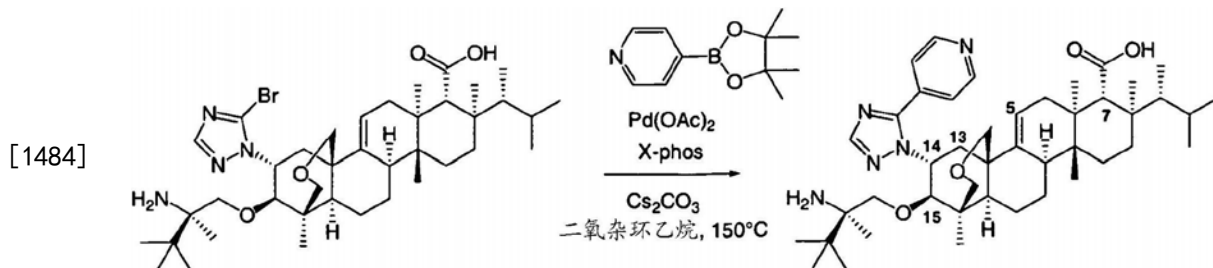
[1480]

171	$RI = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R)-2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(E)-2-苯基乙烯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.82-2.02 (m), 2.12-2.21 (m), 2.41 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.66 (m, 1H, H14), 5.79 (s, 1H, vinyl), 7.21 (d, 1H, 乙烯基), 7.38 (m, 1H, ArH), 7.42 (m, 1H, ArH), 7.66 (m, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, 乙烯基) 和 8.05 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 741.44 (M+H).		

172	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{A} =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-苯乙烯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1481]	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.70 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.11 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.20-1.31 (m), 1.36-1.41 (m), 1.44-1.82 (m), 2.03 (m), 2.21 (m), 2.72 (d, 1H), 2.82 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H, H5), 5.25 (m, 1H, H14), 5.79 (s, 1H, 乙烯基), 5.98 (s, 1H, 乙烯基), 7.30 (m, ArH), 7.47 (m, ArH) 和 8.11 (br s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) $m/z = 741.49$ (M+H).	

[1482] 实施例173

[1483] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1485] 将 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-(5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例11, 37.2mg, 0.044mmol)、碳酸铯 (255mg, 0.78mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶 (129mg, 0.63mmol)、醋酸钯 (14.4mg, 0.06mmol) 和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (24mg, 0.05mmol) 在二噁烷 (1.2mL) 中的混悬液用氮气保护, 微波 150°C 加热 45 分钟。将混合物冷却至室温, 过滤, 用反相高效液相色谱柱 (19x150mm Sunfire Preparative C 18 OBD column) 纯化, 用含 0.1% 三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为白色固体状三氟乙酸盐的标题化合物 (5.9mg)。

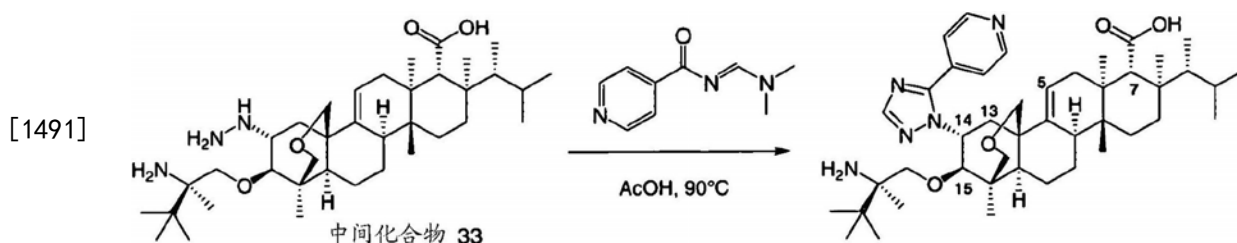
[1486] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.82–1.98 (m), 2.06–2.11 (m), 2.13–2.21 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.96 (br d, 2H, 吡啶基H), 8.21 (s, 1H, 三唑) 和 8.90 (br d, 2H, 吡啶基H)。

[1487] 质谱: (ESI) $m/z = 730.71$ (M+H)。

[1488] 实施例173

[1489] (替代合成法)

[1490] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1492] 将中间化合物33 (2.83g, 0.046mol) 和N-[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]吡啶-4-羧胺 (0.93g, 0.052mol) 在乙酸 (44.4mL) 中的混悬液用氮气保护, 在90℃油浴加热1小时。将混合物冷却至室温, 蒸发, 用反相高效液相色谱柱 (19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分合并, 真空浓缩, 冷冻干燥得到作为白色固体状三氟乙酸盐的标题化合物 (2.21g)。

[1493] 实施例173转为盐酸盐的转换

[1494] 将部分上述的三氟乙酸盐 (0.90g, 1.07mmol) 溶解于甲醇中, 将溶液用9毫升的乙腈/水 (1:1) 稀释。将溶液上柱于离子交换树脂 (48mL, ~34g, ~1.8meq/g) 柱, 用1:1的乙腈/水 (120mL) 洗脱。将洗脱液真空浓缩, 除去大部分乙腈, 冷冻干燥得到作为白色固体状的盐酸盐0.72g。

[1495] 实施例173转为游离碱的转换

[1496] 将部分上述的三氟乙酸盐 (35.2mg, 0.042mmol) 溶解于乙酸乙酯 (10mL) 中, 将溶液依次用饱和的碳酸氢钠盐 (3mL) 和盐水 (3mL) 洗涤; 将分离的有机相用饱和硫酸钠干燥, 真空蒸发得到玻璃状的固体。将固体溶解在苯和少量的甲醇中, 将溶液冷冻、低压冻干得到作为白色固体状的游离碱 (24.2mg)。

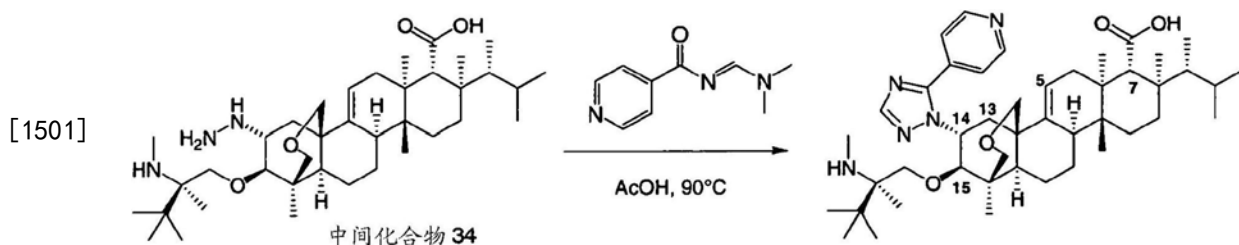
[1497] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 9H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me), 1.29–1.38 (m), 1.38–1.45 (m), 1.53 (t, 1H), 1.59–1.67 (m), 1.81–1.94 (m), 2.01 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.13–2.21 (m), 2.23–2.31 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.78 (s, 1H, H7), 2.79 (d, 1H), 3.44–3.49 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.63 (d, 1H, H5), 5.83–5.92 (m, 1H, H14), 7.81 (d, 2H, 吡啶基H), 8.18 (s, 1H, 三唑), 8.79 (d, 2H, 吡

啉基H)。

[1498] 质谱: (ESI) $m/z = 730.70$ (M+H)。

[1499] 实施例174

[1500] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2,3,3-三甲基-2-(氨基)丁基]氧]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



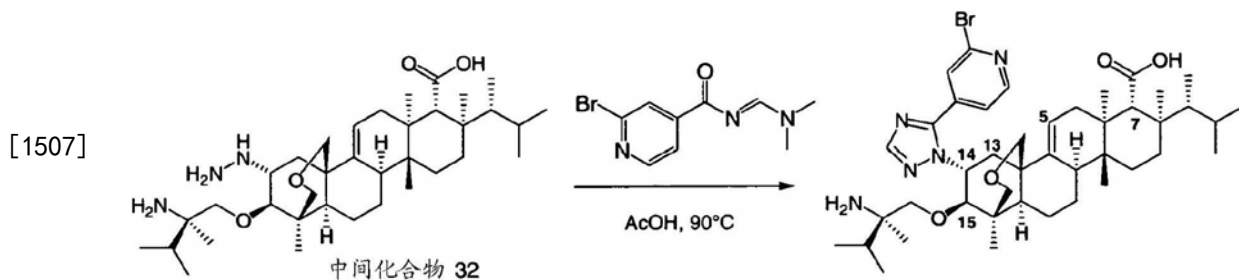
[1502] 将中间化合物34 (166mg, 0.22mmol) 在氮气保护下溶解在乙酸 (7.5mL) 中; 向溶液中加入N-[(1E)-(2,3,3-三甲基-2-氨基)丁基]吡啶-4-羧胺 (47mg, 0.27mmol), 将溶液加热到90℃。2小时后, 将反应冷却至室温, 真空浓缩。将粗反应混合物溶解在甲醇中, 用高效液相色谱 (30x100mm Waters Sunfire column, 5μm, UV检测, 含0.05%三氟乙酸的乙腈/水梯度从30%到100%, 时间20分钟) 纯化。将产物级分通过旋蒸部分浓缩, 冷冻, 低压冻干-整夜, 得到作为无定形白色固体状的标题化合物 (128mg)。

[1503] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.73 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.91 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24-1.68 (m), 1.83-2.08 (m), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (dd, 1H, 部分遮蔽), 2.85 (s, 1H), 3.15 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J = 12.1\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J = 11.7\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.82 (m, 2H)。

[1504] 质谱: (ESI) $m/z = 744.32$ (M+H)。

[1505] 实施例175

[1506] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(2-溴-4-吡啶)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1508] 将2-溴-N-[(1E)-(2,3,3-三甲基-2-氨基)丁基]吡啶-4-羧胺 (19.7mg, 0.077mmol) 加入到中间化合物32 (含量50.3mg, 0.070mmol) 在乙酸 (1.0mL, 17.47mmol) 的搅拌后的溶液。反应混合物是浅黄色溶液, 在加热到90℃之前先用氮气两倍脱气。30分钟后液质联用和 ^1H 核磁

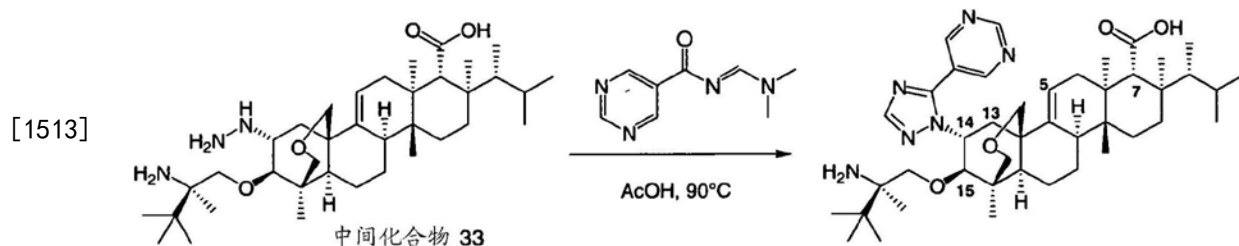
检测表明其完全转化为产物。反应混合物冷却到室温并减压蒸发得到浅黄色残留物。将残留物溶解在甲醇中,分两次用高效液相色谱(30x150mm Sunfire Prep C180BD 10 μ m column)纯化,每次约25mg,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速率为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(42.2mg,0.046mmol)。

[1509] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25–1.39 (m), 1.43–1.47 (m), 1.51–1.77 (m), 1.83–2.01 (m), 2.06–2.13 (m), 2.15–2.25 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85–5.93 (m, 1H, H14), 7.78 (dd, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, 三唑), 8.60 (d, 1H, ArH)。

[1510] 质谱: (ESI) m/z = 794.61 (796.61) (M+H)。

[1511] 实施例176

[1512] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(5-嘧啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



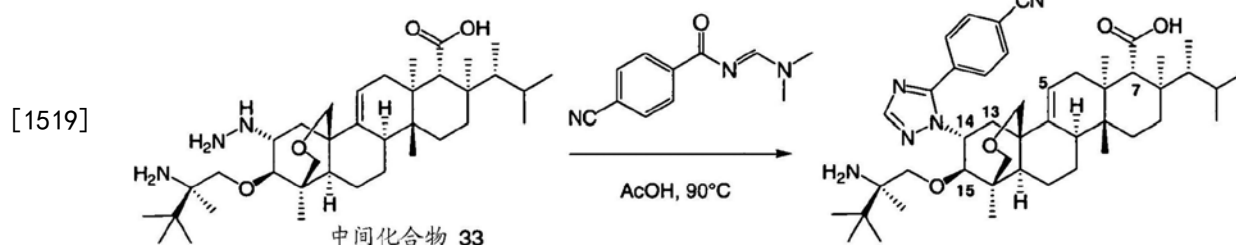
[1514] 将N-[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]嘧啶-5-羧胺(13.8mg,0.077mmol)加入到中间化合物33(50.7mg,0.069mmol)在乙酸(1.0ml,17.47mmol)的搅拌后溶液。反应混合物是浅黄色溶液,在加热到90 $^{\circ}\text{C}$ 之前先用氮气两倍脱气。30分钟后,液质联用和 ^1H 核磁检测表明其完全转化为产物。反应混合物冷却到室温,用甲醇稀释,并减压蒸发得到浅黄色残留物。将残留物溶解在甲醇中,分两次用高效液相色谱(30x150mm Sunfire Prep C18 0BD 10 μ m column)纯化,每次~25mg,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速率为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(29.0mg)。

[1515] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, t-bu), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24–1.38 (m), 1.42–1.47 (m), 1.50–1.68 (m), 1.83–2.01 (m), 2.07–2.14 (m), 2.15–2.25 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79–5.86 (m, 1H, H14), 8.24 (s, 1H, 三唑), 9.21 (s, 2H, ArH), 9.36 (s, 1H, ArH)。

[1516] 质谱: (ESI) $m/z = 731.71$ (M+H) .

[1517] 实施例177

[1518] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4-氰基苯)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



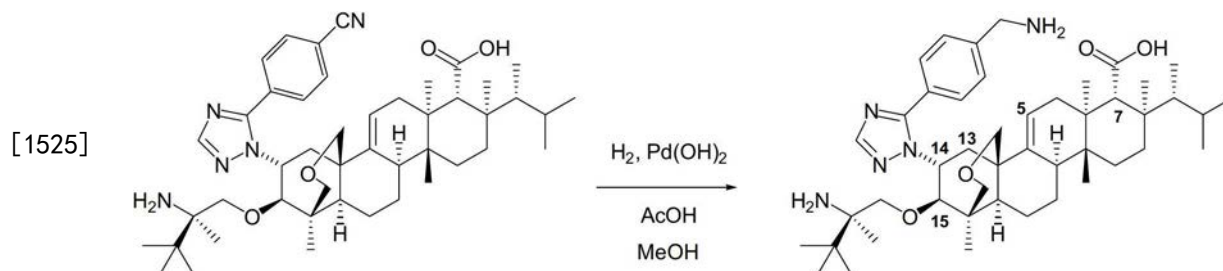
[1520] 将4-氰基-N-[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]苯酰胺(15.3mg,0.076mmol)加入到中间化合物33(50.5mg,0.069mmol)在乙酸(1.0ml,17.47mmol)的搅拌后的溶液。反应混合物是浅黄色溶液,在加热到90℃之前先用氮气两倍脱气。30分钟后液质联用和¹H核磁检测表明其完全转化为产物。反应混合物冷却到室温,用甲醇稀释,并减压蒸发得到浅黄色残留物。将残留物溶解在甲醇中,分两次用高效液相色谱(30x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm column)纯化,每次约25mg,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速率为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(33.8mg)。

[1521] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.05-2.11 (m), 2.14-2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79-5.85 (m, 1H, H14), 7.92 (d, 2H, ArH), 7.96 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, 三唑) .

[1522] 质谱: (ESI) $m/z = 754.55$ (M+H) .

[1523] 实施例178

[1524] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[5-[4-(氨基甲基)苯]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



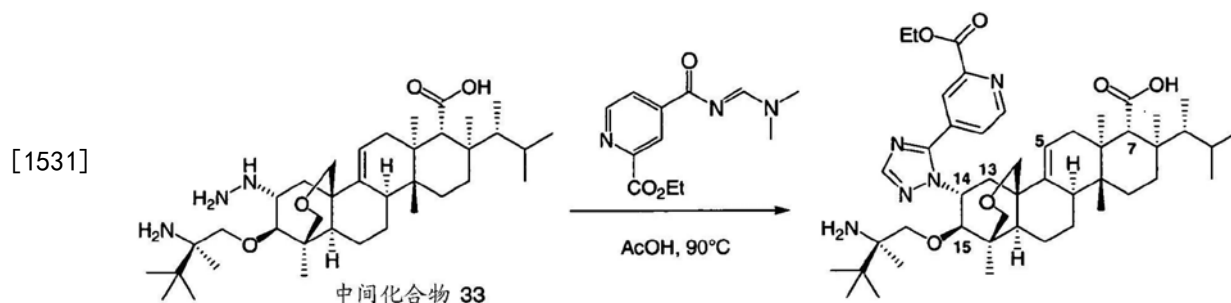
[1526] 将氢氧化钡碳(10.6mg, 0.015mmol)和乙酸(17 μ l, 0.297mmol)加入到(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4-氰基苯)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例168, 52.5mg, 0.060mmol)在甲醇(3.0ml)的搅拌后的溶液。在置于氢气保护之前,反应混合物用3倍氢气脱气和净化。6小时后,撤去氢气,将反应混合物2倍脱气,用甲醇稀释,通过硅藻土垫过滤。将滤液减压蒸发得到无色的残留物。将残留物溶解在甲醇中,用高效液相色谱(30x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱。总流速率为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(35.4mg)。

[1527] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.98 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.23 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.22 (s, 2H, CH_2NH_2), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.83-5.89 (m, 1H, H14), 7.68 (d, 2H, ArH), 7.83 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, 三唑)。

[1528] 质谱: (ESI) m/z = 758.60 (M+H)。

[1529] 实施例179

[1530] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-[2-(乙氧甲酰)-4-吡啶基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



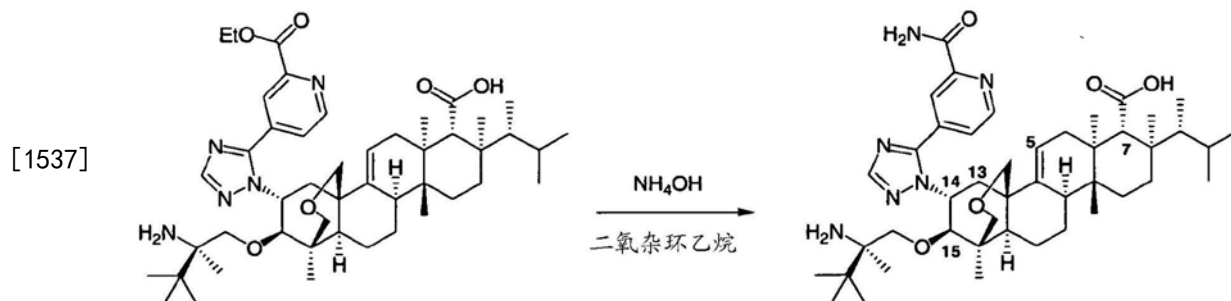
[1532] 将乙基4-({[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]氨基}羰基)吡啶-2-羧酸盐(40.6mg, 0.163mmol)加入到中间化合物33(91.1mg, 0.148mmol)在乙酸(1.8ml, 31.4mmol)的搅拌后的溶液。反应混合物是橙色溶液,在加热到90 $^{\circ}\text{C}$ 之前先用氮气两倍脱气。30分钟后,液质联用和 ^1H 核磁检测表明其完全转化为产物。反应混合物冷却到室温,用甲醇稀释,并减压蒸发得到琥珀色残留物。将残留物溶解在甲醇中,分两次用高效液相色谱(30x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m column)纯化,每次约45mg,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速率为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(41.0mg)。

[1533] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23–1.37 (m), 1.42–1.46 (m), 1.44 (t, 3H), 1.50–1.67 (m), 1.82–1.94 (m), 1.95–2.00 (m), 2.09–2.15 (m), 2.15–2.23 (m), 2.69 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.49 (q, 2H, COOCH_2), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.85–5.91 (m, 1H, H14), 7.99 (dd, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, 三唑), 8.49 (d, 1H, ArH), 8.91 (d, 1H, ArH).

[1534] 质谱: (ESI) $m/z = 802.70$ (M+H).

[1535] 实施例180

[1536] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[2-(氨甲酰基)-4-吡啶基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



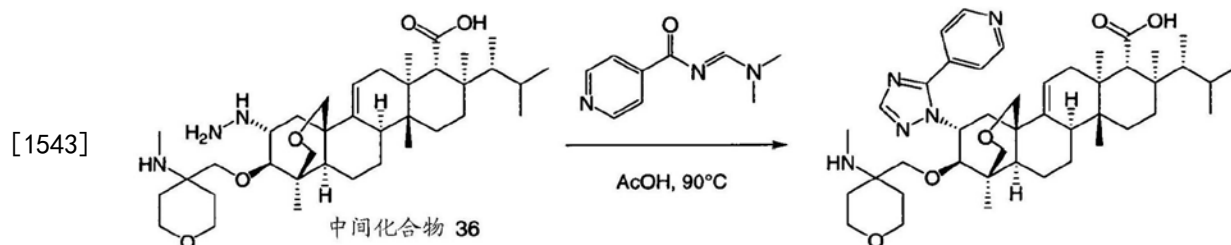
[1538] 将浓缩氨水 (0.15ml, 1.079mmol) 加入到 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-[2-(乙氧甲酰)-4-吡啶基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例 171, 38.1, 0.042mmol) 在 1,4-二噁烷 (0.42ml) 的搅拌后的溶液。加入氨水后的 1 到 2 分钟后形成白色沉淀物。将反应混合物在室温下搅拌。20 小时后, 向反应混合物中再加入 1,4-二噁烷 (0.15ml) 和浓缩氨水 (0.05ml, 0.360mmol)。26 小时后, 反应混合物变成无色溶液。44 小时后, 液质联用和 ^1H NMR 显示反应结束。反应混合物减压蒸发得到无色残留物。将残留物溶解在甲醇中, 用高效液相色谱 (30x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm column) 纯化, 用含 0.1% 三氟乙酸的乙腈/水洗脱; 总流速率为 20ml/min, 高效液相色谱的条件: 17 分钟内, 乙腈/水梯度从 20% 到 100%, 接着用乙腈冲洗 2 分钟。将产物级分合并, 减压蒸发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物 (29.9mg)。

[1539] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.36 (m), 1.41–1.45 (m), 1.49–1.66 (m), 1.81–1.99 (m), 2.07–2.13 (m), 2.14–2.23 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.89–5.95 (m, 1H, H14), 7.90 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑), 8.52 (d, 1H, ArH), 8.86 (d, 1H, ArH).

[1540] 质谱: (ESI) $m/z = 773.67$ (M+H).

[1541] 实施例181

[1542] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



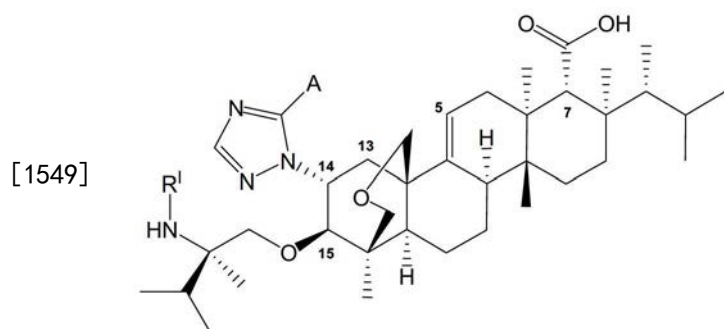
[1544] 将中间化合物36 (710mg, 0.95mmol) 在乙酸 (29mL) 的溶液用N-[(1E)-(2-二甲氨基)亚甲基]吡啶-4-羧胺 (186mg, 1.05mmol) 处理, 将混合物在氮气保护下加热到90°C。0.5小时后, 将反应冷却至室温, 真空浓缩。将粗产物混合物混悬于甲醇 (3mL), 用垂熔玻璃漏斗过滤。将滤液用制备型高效液相色谱柱 (19x 100mm Waters Sunfire column, 5μm, UV-检测, 30-100% 含0.05% 三氟乙酸乙腈/水体系, 时间20分钟) 纯化。将产物级分合并, 通过旋蒸部分浓缩, 冷冻, 低压冻干得到白色无定形固体状的标题化合物 (500mg)。

[1545] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23-1.78 (m), 1.84-2.05 (m), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=13.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.88 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.28-3.36 (m, 2H, 部分遮蔽), 3.43 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=11.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.63 (m, 1H, 部分遮蔽), 3.67 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.76-3.86 (m, 3H), 4.20 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.92 (br, 2H)。

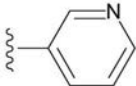
[1546] 质谱: (ESI) $m/z=744.66$ (M+H)。

[1547] 实施例182-200

[1548] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:



[1550]

182	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.98 (m), 2.05-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 7.67 (dd, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, 三唑), 8.22 (d, 1H, ArH), 8.74 (宽, 1H, ArH), 8.94 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 716.74$ (M+H).		

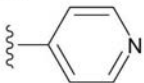
[1551]

183	$R^I = Me$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11,
-----	--	---

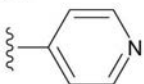
[1552]

		12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.98 (m), 2.02-2.08 (m), 2.13-2.22 (m), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.79-5.85 (m, 1H, H14), 7.72 (宽, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑), 8.27 (d, 1H, ArH), 8.79 (宽, 1H, ArH), 8.99 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 730.76$ (M+H).		

[1553]

184	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.98 (m), 2.05-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.88 (d, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, 三唑), 8.83 (宽 d, 2H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 716.74 (M+H).		

[1554]

185	$R^I = Me$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.84-1.98 (m), 2.03-2.08 (m), 2.16-2.21 (m), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.88 (m, 1H, H14), 7.90 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.21 (s, 1H, 三唑) 和 8.83 (br d, 1H, 吡啶基 H). 质谱: (ESI) m/z = 730.76 (M+H).		

[1555]

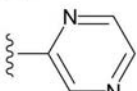
186	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1556]

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.80-1.94 (m), 2.01 (m), 2.12-2.21 (m), 2.29 (s, 3H, NMe), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.14 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.72 (m, 1H, H14), 8.21 (s, 1H, 三唑), 7.53 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.00 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.06 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.12 (br d, 1H, 吡啶基 H) 和 8.86 (br d, 1H, 吡啶基 H) .

质谱: (ESI) $m/z = 730.51$ (M+H) .

[1557]

187	$R^I = \text{H}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-(5-吡嗪基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

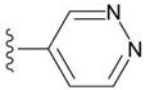
^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.69-1.76 (m), 1.81-1.95 (m), 2.12-2.22 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.68-6.74 (m, 1H, H14), 8.16 (s, 1H, 三唑), 8.72 (d, 1H, ArH), 8.78 (dd, 1H, ArH), 9.28 (d, 1H, ArH) .

质谱: (ESI) $m/z = 717.72$ (M+H) .

[1558]

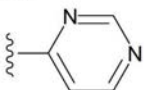
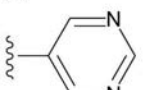
188	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-
-----	--------------------	--

[1559]

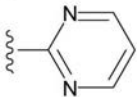
		(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.43-1.48 (m), 1.50-1.69 (m), 1.70-1.79 (m), 1.83-2.01 (m), 2.07-2.14 (m), 2.16-2.25 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.85-5.92 (m, 1H, H14), 8.11 (dd, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, 三唑), 9.47 (d, 1H, ArH), 9.62 (宽 d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 717.73 (M+H).		

[1560]

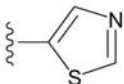
189	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.58-1.65 (m), 1.75-1.95 (m), 2.12-2.22 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.55-6.61 (m, 1H, H14), 7.94 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑), 8.30 (dd, 1H, ArH), 9.33 (dd, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 717.72 (M+H).		

[1561]	190 $R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-嘧啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.39 (m), 1.42-1.48 (m), 1.50-1.58 (m), 1.61-1.69 (m), 1.70-1.78 (m), 1.83-1.98 (m), 2.14-2.25 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 6.94-7.01 (m, 1H, H14), 8.17 (dd, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑), 9.01 (d, 1H, ArH), 9.36 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 717.74$ (M+H).
[1562]	191 $R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(5-嘧啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1563]		1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 6H, 2Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.69-1.76 (m), 1.81-1.97 (m), 2.04-2.11 (m), 2.13-2.22 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.77-5.83 (m, 1H, H14), 8.21 (s, 1H, 三唑), 9.19 (s, 2H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 717.79$ (M+H).

[1564]

192	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-嘧啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.68-1.75 (m), 1.81-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.68-6.74 (m, 1H, H14), 7.58 (t, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, 三唑), 9.00 (d, 2H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 717.76 (M+H).		

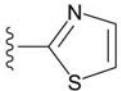
[1565]

193	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(5-噻唑基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十
-----	--	--

[1566]

		二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.66-1.73 (m), 1.82-1.97 (m), 1.97-2.04 (m), 2.13-2.22 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 6.00-6.06 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, 三唑), 8.42 (s, 1H, 噻唑), 9.24 (s, 1H, 噻唑). 质谱: (ESI) m/z = 722.74 (M+H).		

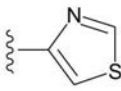
[1567]

194	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-噻唑基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.68 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.39 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.57 (m), 1.61-1.68 (m), 1.69-1.77 (m), 1.83-1.97 (m), 2.14-2.25 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.93-7.00 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 1H, 噻唑), 8.06 (d, 1H, 噻唑), 8.10 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 722.74 (M+H).		

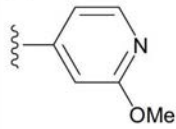
[1568]

195	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-
-----	--------------------	--

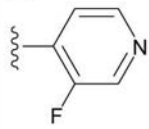
[1569]

		(4-噻唑基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.58 (m), 1.60-1.68 (m), 1.70-1.79 (m), 1.82-1.98 (m), 2.13-2.25 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.65-6.72 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, 三唑), 8.29 (s, 1H, 噻唑), 9.20 (s, 1H, 噻唑). 质谱: (ESI) m/z = 722.59 (M+H).		

[1570]

196	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.67-1.73 (m), 1.80-1.98 (m), 2.03-2.09 (m), 2.13-2.22 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.98 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.11 (d, 1H, ArH), 7.28 (dd, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, 三唑), 8.34 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 746.90$ ($M+H$).		

[1571]

197	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD_3OD , 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.69-1.76 (m), 1.79-1.91 (m), 1.93-1.98 (m), 2.00-2.06 (m), 2.13-2.22 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H, H5), 5.53-5.59 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, 三唑), 8.65 (宽, 1H, ArH), 8.78 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) $m/z = 734.61$ ($M+H$).		

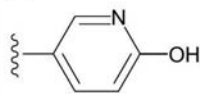
[1572]

198	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-羟基-4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1573]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.68 (m), 1.72-1.80 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.10 (m), 2.14-2.25 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 6.70 (dd, 1H, ArH), 6.92 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, 三唑).
 质谱: (ESI) $m/z = 732.51$ (M+H).

[1574]

199	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(6-羟基-3-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.50-1.68 (m), 1.72-1.80 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.10 (m), 2.14-2.25 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 6.70 (dd, 1H, ArH), 6.92 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, 三唑).
 质谱: (ESI) $m/z = 732.51$ (M+H).

[1575]

200	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14-[5- (4-氨基苯基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1,
-----	--	--

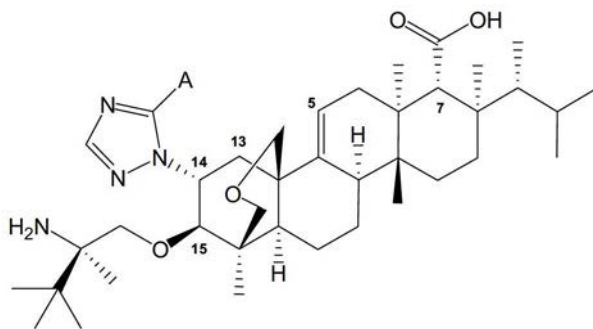
[1576]

		6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
	1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 选择性共振) δ 2.83 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.02 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 731$ (M+H).	

[1577] 实施例201-239

[1578] 下述化合物采用类似在前实施例所描述的方法制备:

[1579]



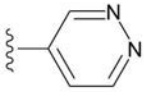
[1580]

201	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (3-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

[1581]

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.11 (m), 2.14-2.21 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.82 (m, 1H, H14), 7.74 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.18 (s, 1H, 三唑), 8.28 (d, 1H, 吡啶基 H), 8.82 (br d, 1H, 吡啶基 H) 和 9.02 (br d, 1H, 吡啶基 H).
质谱: (ESI) m/z = 730.71 (M+H).

[1582]

202	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡嗪基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.11 (m), 2.14-2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85 (m, 1H, H14), 8.08 (dd, 1H, 吡嗪基 H), 8.24 (s, 1H, 三唑), 9.46 (br d, 1H, 吡嗪基 H) 和 9.60 (br d, 1H, 吡嗪基 H).
质谱: (ESI) m/z = 731.50 (M+H).

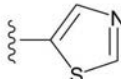
[1583]

203	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-嘧啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11,
-----	--	--

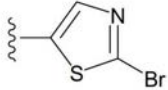
[1584]

		12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.64 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.81-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.93-6.99 (m, 1H, H14), 8.15 (dd, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, 三唑), 8.99 (d, 1H, ArH), 9.34 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 731.59 (M+H).

[1585]

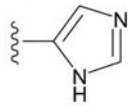
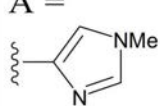
204	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (5-噻唑基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.73 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.84-2.03 (m), 2.14-2.21 (m), 2.51 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.95 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5), 6.03 (m, 1H, H14), 8.11 (s, 1H, 三唑), 8.42 (br d, 1H, 噻唑基 H) 和 9.23 (br d, 1H, 噻唑基 H). 质谱: (ESI) m/z = 736.64 (M+H).

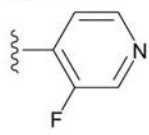
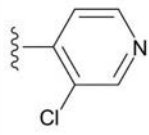
[1586]

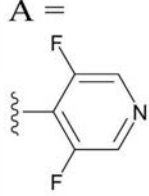
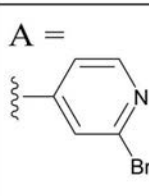
205	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5- (2-溴-5-噻唑基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙
-----	---	--

[1587]

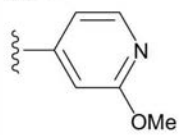
		基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		质谱: (ESI) m/z = 815 (M+H).

206		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1H-咪唑-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1588]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.82-1.97 (m), 2.12-2.24 (m), 2.39 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.51 (m, 1H, H14), 7.74 (d, 1H, 咪唑基 H), 8.03 (d, 1H, 咪唑基 H) 和 8.06 (br d, 1H, 三唑 H). 质谱: (ESI) m/z = 719.51 (M+H).
207		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1589]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.71 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.82-1.97 (m), 2.12-2.24 (m), 2.35 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.84 (s, 3H, NMe), 3.98 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.56 (m, 1H, H14), 7.67 (dd, 1H, 咪唑基 H), 7.85 (d, 1H, 咪唑基 H) 和 8.03 (br d, 1H, 三唑 H). 质谱: (ESI) m/z = 733.54 (M+H).
[1590]		

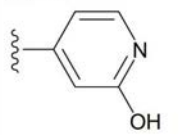
[1591]	208 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.25-1.36 (m), 1.41-1.45 (m), 1.50-1.66 (m), 1.82-2.00 (m), 2.02-2.07 (m), 2.16-2.22 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.56 (dd, 1H, H5), 5.57 (m, 1H, H14), 7.72 (dd, 1H, 吡啶基 H), 8.25 (s, 1H, 三唑), 8.66 (d, 1H, 吡啶基 H) 和 8.76 (d, 1H, 吡啶基 H). 质谱: (ESI) m/z = 748.55 (M+H).
[1592]	209 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氯-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11,
[1593]		12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.31 (m), 1.39-1.44 (m), 1.50-1.64 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.50 (m, 1H, H14), 7.62 (dd, 1H, 吡啶基 H), 8.23 (s, 1H, 三唑), 8.71 (d, 1H, 吡啶基 H) 和 8.86 (s, 1H, 吡啶基 H).

210		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5- (3, 5-二氟-4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1594]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.80-1.98 (m), 2.14-2.21 (m), 2.49 (dd, 1H, H13), 2.84 (d, 1H), 2.99 (s, 1H, H7), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.43 (m, 1H, H14), 5.45 (dd, 1H, H5), 8.31 (s, 1H, 三唑) 和 8.71 (br d, 2H, 吡啶基 H). 质谱: (ESI) m/z = 766.43 (M+H).
211		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5- (2-溴-4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1,
[1595]		4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1596]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 9H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.31 (m), 1.39-1.44 (m), 1.50-1.64 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.48 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.50 (m, 1H, H14), 7.62 (dd, 1H, 吡啶基 H), 8.23 (s, 1H, 三唑), 8.71 (d, 1H, 吡啶基 H) 和 8.86 (s, 1H, 吡啶基 H).

[1597]

212		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p> <p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.10 (m), 2.14-2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.87 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 7.10 (d, 1H, 吡啶基 H), 7.28 (dd, 1H, 吡啶基 H), 8.15 (s, 1H, 三唑) 和 8.34 (d, 1H, 吡啶基 H) .</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 760.53 (M+H) .</p>
-----	---	--

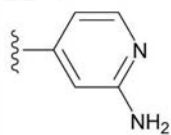
[1598]

213		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-羟基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b,</p>
-----	---	---

[1599]

		<p>11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p> <p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.42-1.46 (m), 1.48-1.68 (m), 1.84-2.00 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.24 (m), 2.53 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.91 (m, 1H, H14), 6.70 (d, 1H, 吡啶基 H), 6.91 (d, 1H, 吡啶基 H), 7.65 (dd, 1H, 吡啶基 H) 和 8.17 (s, 1H, 三唑) .</p>
--	--	---

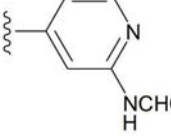
[1600]

214		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-(2-氨基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.03-2.10 (m), 2.15-2.24 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 7.18 (d, 1H, 吡啶基 H), 8.16 (s, 1H, 三唑), 8.18 (dd, 1H, 吡啶基 H) 和 8.31 (d, 1H, 吡啶基 H). 质谱: (ESI) m/z = 745.55 (M+H).		

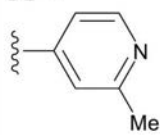
[1601]

215	A =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[2-(甲酰氨基)-4-吡啶基]-1H-1, 2,
-----	-----	---

[1602]

		4-三唑-1-基]1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.07-2.13 (m), 2.15-2.24 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.83 (m, 1H, H14), 7.12 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.16 (s, 1H, 三唑), 8.36 (br d, 1H, 吡啶基 H), 8.68 (br d, 1H, 吡啶基 H) 和 9.48 (br s, 1H, 甲酰基 H). 质谱: (ESI) m/z = 773.55 (M+H).		

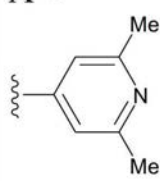
[1603]

216		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.36 (m), 1.44-1.48 (m), 1.50-1.69 (m), 1.84-2.02 (m), 2.08-2.14 (m), 2.16-2.24 (m), 2.65 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 3H, Me), 2.88 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H, H5), 5.92 (m, 1H, H14), 7.71 (dd, 1H, 吡啶基 H), 7.76 (br s, 1H, 吡啶基 H), 8.22 (s, 1H, 三唑) 和 8.71 (d, 1H, 吡啶基 H) .

质谱: (ESI) m/z = 744.51 (M+H) .

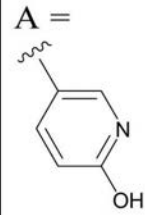
[1604]

217		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2, 6-二甲基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.34 (m), 1.44-1.46 (m), 1.50-1.69 (m), 1.84-2.02 (m), 2.08-2.14 (m), 2.16-2.24 (m), 2.66 (dd, 1H, H13), 2.74 (s, 6H, Me), 2.88 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.67 (dd, 1H, H5), 5.93 (m, 1H, H14), 7.74 (s, 2H, 吡啶基 H) 和 8.24 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 758.57 (M+H) .

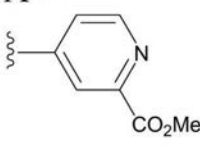
[1605]

218		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(6-羟基-3-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.43-1.48 (m), 1.48-1.69 (m), 1.84-2.01 (m), 2.03-2.10 (m), 2.15-2.24 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.75 (m, 1H, H14), 6.71 (d, 1H, 吡啶基 H), 7.85 (d, 1H, 吡啶基 H), 7.90 (dd, 1H, 吡啶基 H) 和 8.10 (s, 1H, 三唑)

质谱: (ESI) m/z = 746.60 (M+H) .

[1606]

219		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[2-(甲氧羰基)-4-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.82-1.93 (m), 1.95-2.01 (m), 2.08-2.14 (m), 2.15-2.23 (m), 2.68 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.02 (s, 3H, COOMe), 4.04 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.85-5.92 (m, 1H, H14), 8.00 (dd, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, 三唑), 8.50 (d, 1H, ArH), 8.91 (d, 1H, ArH) .

质谱: (ESI) m/z = 788.65 (M+H) .

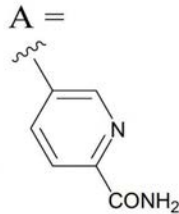
[1607]

220		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[6-(甲氧羰基)-3-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

[1608]

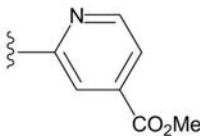
¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.07-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.02 (s, 3H, COOMe), 4.03 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79-5.85 (m, 1H, H14), 8.21 (s, 1H, 三唑), 8.35 (d, 1H, ArH), 8.38 (dd, 1H, ArH), 9.05 (d, 1H, ArH).
质谱: (ESI) m/z = 788.68 (M+H).

[1609]

221		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[6-(氨甲酰基)-3-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.07-2.23 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 8.20 (s, 1H, 三唑), 8.31 (d, 1H, ArH), 8.34 (dd, 1H, ArH), 9.00 (d, 1H, ArH).
质谱: (ESI) m/z = 773.60 (M+H).

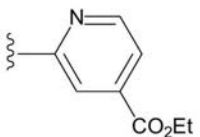
[1610]

222	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(甲氧羰基)-2-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a,
-----	---	--

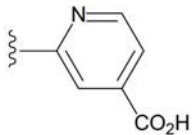
[1611]

		10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.65 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.44 (m), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.11-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.99 (s, 3H, COOMe), 4.09 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.79-6.85 (m, 1H, H14), 8.00 (宽, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, 三唑), 8.57 (宽, 1H, ArH), 8.92 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 788.67 (M+H).		

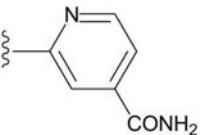
[1612]

223	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(乙氧甲酰)-2-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.66 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.21-1.36 (m), 1.39-1.44 (m), 1.42 (t, 3H), 1.47-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.11-2.22 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.04 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.45 (q, 2H, COOCH ₂), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.79-6.85 (m, 1H, H14), 8.00 (宽, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, 三唑), 8.58 (宽, 1H, ArH), 8.92 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 802.70 (M+H).		

[1613]

224	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5- (4-羧基-2-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.66 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.00 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 6.56-6.64 (m, 1H, H14), 7.89 (宽, 1H, ArH), 8.07 (broad s, 1H, 三唑), 8.46 (宽, 1H, ArH), 8.75 (宽, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 774.65 (M+H).		

[1614]

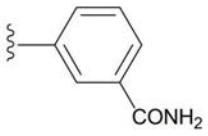
225	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[4- (氨甲酰基) -2-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

[1615]

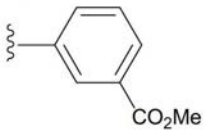
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.67 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.83 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.36 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.22 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 3.03 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.74-6.80 (m, 1H, H14), 7.87 (dd, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, 三唑), 8.45 (d, 1H, ArH), 8.87 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 773.66 (M+H).		
--	--	--

[1616]	226 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[5-(氨基甲酰基)-2-吡啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.65 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.22-1.37 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.67 (m), 1.59-1.66 (m), 1.80-1.97 (m), 2.12-2.23 (m), 2.63 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 3.01 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.81-6.87 (m, 1H, H14), 8.13 (s, 1H, 三唑), 8.16 (d, 1H, ArH), 8.40 (dd, 1H, ArH), 9.19 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 773.60 (M+H).
[1617]	227 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氰基苯)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十
[1618]		二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.04-2.11 (m), 2.14-2.23 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80-5.86 (m, 1H, H14), 7.79 (t, 1H, ArH), 7.95 (dt, 1H, ArH), 8.05 (dt, 1H, ArH), 8.09 (t, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 754.57 (M+H).

[1619]

228		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[3-(氨甲酰基)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 6H, 2Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.98 (m), 2.06-2.12 (m), 2.13-2.22 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.94 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.89-5.95 (m, 1H, H14), 7.69 (t, 1H, ArH), 7.92 (dt, 1H, ArH), 8.05 (dt, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, 三唑), 8.34 (t, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 772.77 (M+H).		

[1620]

229		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[3-(甲氧羰基)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.50-1.56 (m), 1.57-1.67 (m), 1.80-1.94 (m), 1.95-2.01 (m), 2.08-2.14 (m), 2.15-2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (s, 3H, COOMe), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85-5.91 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 7.98 (dt, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, 三唑), 8.20 (dt, 1H, ArH), 8.42 (t, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 787.62 (M+H).		

[1621]

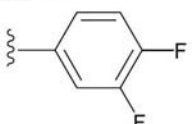
230		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[3-(氨基)苯]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

[1622]

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, ppm) δ 0.80 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, t-bu), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.43-1.48 (m), 1.51-1.69 (m), 1.82-2.01 (m), 2.06-2.13 (m), 2.16-2.25 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.25 (s, 2H, CH₂NH₂), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 7.70-7.72 (m, ArH), 7.78 (宽 t, 1H, ArH), 7.83-7.87 (m, ArH), 8.18 (s, 1H, 三唑) .

质谱: (ESI) m/z = 758.67 (M+H) .

[1623]

231		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(3, 4-二氟苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.37 (m), 1.41-1.46 (m), 1.50-1.56 (m), 1.57-1.67 (m), 1.80-1.94 (m), 1.95-2.01 (m), 2.08-2.14 (m), 2.15-2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.93 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (s, 3H, COOMe), 4.02 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.85-5.91 (m, 1H, H14), 7.72 (t, 1H, ArH), 7.98 (dt, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, 三唑), 8.20 (dt, 1H, ArH), 8.42 (t, 1H, ArH) .

质谱: (ESI) m/z = 787.62 (M+H) .

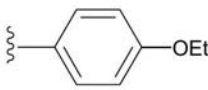
[1624]

232	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (4-羟苯基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-
-----	---	--

[1625]

		基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.02-2.09 (m), 2.13-2.23 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 6.95 (d, 2H, ArH), 7.56 (d, 2H, ArH), 8.10 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 745.55 (M+H).


[1626]

233	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (4-乙氧苯基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41 (t, 3H), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.03-2.10 (m), 2.14-2.23 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.11 (q, 2H, OCH ₂), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.83-5.90 (m, 1H, H14), 7.09 (d, 2H, ArH), 7.65 (d, 2H, ArH), 8.08 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 773.68 (M+H).

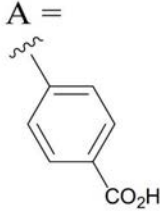
[1627]

234	A =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3,
-----	-----	--

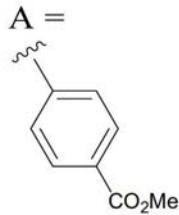
[1628]

		3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.07-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.62 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.82-5.88 (m, 1H, H14), 7.91 (d, 2H, ArH), 7.94 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 797.59 (M+H).

[1629]

235	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4-羧苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.40-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 5.84-5.91 (m, 1H, H14), 7.85 (d, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, 三唑), 8.21 (d, 2H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 773.53 (M+H).

[1630]

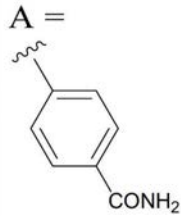
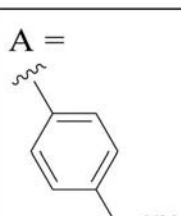
236		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(甲氧羰基)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p> <p>¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.45 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.93 (m), 1.93-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.95 (s, 3H, COOMe), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.83-5.90 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, 三唑), 8.21 (d, 2H, ArH).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 787.62 (M+H).</p>
-----	---	---

[1631]

237		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(乙氧甲酰)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	--

[1632]

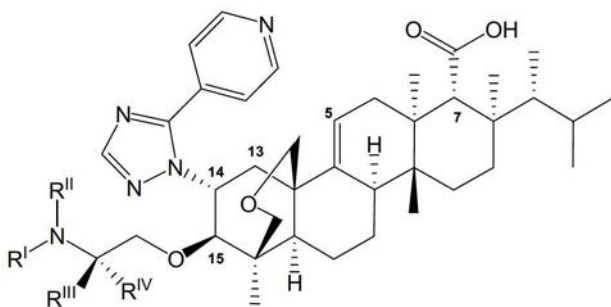
		<p>¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.38 (m), 1.40 (t, 3H), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.93 (m), 1.94-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.88 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.41 (dq, 2H, COOCH₂), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 7.86 (d, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, 三唑), 8.21 (d, 2H, ArH).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 801.60 (M+H).</p>
--	--	--

238		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[4-(氨基酰基)苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
[1633]		<p>¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 6H, 2Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.80-1.99 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.23 (m), 2.60 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.85-5.91 (m, 1H, H14), 7.84 (d, 2H, ArH), 8.07 (d, 2H, ArH), 8.14 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 772.78 (M+H).</p>
239		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-[4-[(二甲氨基)甲基]苯基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲</p>
[1634]		<p>基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
[1635]		<p>¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.98 (m), 2.05-2.11 (m), 2.14-2.23 (m), 2.55 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.90 (宽 s, 6H, 2NMe), 2.93 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.41 (abq, 2H, CH₂N), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.83-5.89 (m, 1H, H14), 7.73 (d, 2H, ArH), 7.87 (d, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 786.67 (M+H).</p>

[1636] 实施例240-249

[1637] 下述化合物采用类似在前实施例描述的方法制备:

[1638]



[1639]

240	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = Me$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1640]

1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25-1.39 (m), 1.42-1.48 (m), 1.50-1.68 (m), 1.83-2.00 (m), 2.07-2.14 (m), 2.15-2.25 (m), 2.57 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.87 (s, 1H, H7), 3.49 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.88-5.95 (m, 1H, H14), 7.98 (d, 2H, ArH), 8.22 (s, 1H, 三唑), 8.88 (d, 2H, ArH).
 质谱: (ESI) $m/z = 688.65$ (M+H).

[1641]

241	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Et$ $R^{IV} = Et$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-(2-氨基-2-乙基丁氧基)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.74 – 0.80 (m, 9H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.14 – 1.67 (m), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.80 – 2.0 (m), 2.06 (m, 1H), 2.13 – 2.23 (m, 2H), 2.53 (dd, $J=13.7$ Hz, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.43 – 3.49 (m, 2H), 3.54 (dd, $J=11.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.64 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.81 (m, 1H).
 质谱: (ESI) $m/z = 716.64$ (M+H).

[1642]

242	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{Et}$ $R^{IV} = \text{Et}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-15-[2-乙基-2-(甲氨基)丁氧基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

[1643]

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.63 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.76 – 0.81 (m, 9H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.15 – 1.67 (m), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.82 – 2.06 (m), 2.13 – 2.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=13.7$ Hz, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.01 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=11.7$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.83 (m, 2H).
 质谱: (ESI) $m/z = 730.71$ (M+H).

[1644]

243	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{t-Bu}$ $R^{IV} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-3, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	--

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.86 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.68 (m), 1.80 – 1.98 (m), 2.15 – 2.24 (m), 2.41 (dd, $J=10.2$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=13.6$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.91 (dd, $J=10.6$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.50 (m, 2H), 3.53 (dd, $J=11.9$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.62 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, 1H, 部分遮蔽), 3.84 (d, 1H, 部分遮蔽), 5.58 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.81 (m, 2H).
 质谱: (ESI) $m/z = 716.64$ (M+H).

[1645]

244	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Me$ $R^{IV} = i-Pr$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2S) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1646]

质谱: (ESI) $m/z = 717 (M+H)$.

[1647]

245	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = Ph$ $R^{IV} = Me$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2-苯丙基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23-1.40 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.43-1.70 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 10H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.78 (d, 2H)

质谱: (ESI) $m/z = 751 (M+H)$.

[1648]

246	$R^I = H$ $R^{II} = H$ $R^{III} = 1-Me-cPr$ $R^{IV} = Me$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2-(1-甲基环丙基) 丙基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基) -1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 选择性共振) δ 0.30 (m, 2H), 0.42 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.84 (m, 2H)

质谱: (ESI) $m/z = 729 (M+H)$.

[1649]

247	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{Me}$ $R^{III} = \text{t-Bu}$ $R^{IV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2- (二甲氨基) -2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

[1650]

^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 选择性共振) δ 0.80 (m, 9H), 0.90 (m, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.82 (d, 2H).
 质谱: (ESI) $m/z = 759$ (M+H).

[1651]

248	$R^I = \text{Et}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{t-Bu}$ $R^{IV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-15-[[(2R) -2- (乙氨基) -2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 选择性共振) δ 0.72 (s, 3H), 0.75 (m, 6H), 0.90 (m, 18H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.80 (d, 2H).
 质谱: (ESI) $m/z = 759$ (M+H).

[1652]

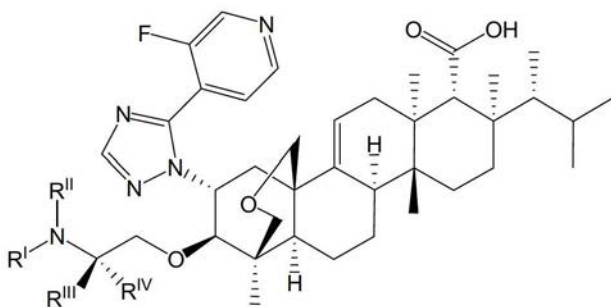
249	$R^I = \text{n-Pr}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{t-Bu}$ $R^{IV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2, 3, 3-三甲基-2- (丙氨基) 丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---

^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm, 选择性共振) ^1H NMR (MeOH- d_4 , 500MHz, ppm) δ 0.80 (m, 9H), 0.90 (m, 21H), 1.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.83 (d, 2H).
 质谱: (ESI) $m/z = 773$ (M+H).

[1653] 实施例250-251

[1654] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:

[1655]



[1656]

250	$R^I = \text{Me}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{t-Bu}$ $R^{IV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2, 3, 3-三甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.91 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23- 1.67 (m), 1.82 – 2.0 (m), 2.13- 2.23 (m, 2H), 2.50 (dd, J=13.6 Hz, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.22 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.48 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.53 (AB, 2H), 3.61 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.79 (m, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 762.96 (M+H).
-----	---	--

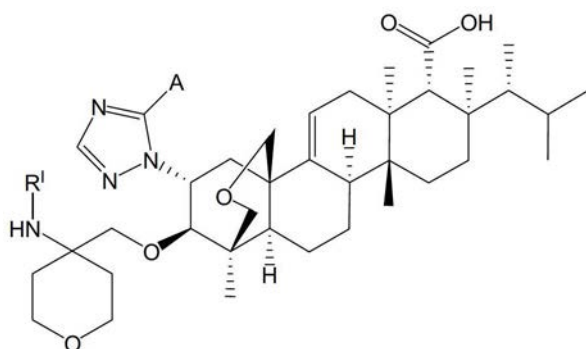
[1657]

251	$R^I = \text{H}$ $R^{II} = \text{H}$ $R^{III} = \text{c-Pr}$ $R^{IV} = \text{Me}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R)-2-氨基-2-环丙基丙基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (MeOH-d ₄ , 500MHz, ppm, 选择性共振) δ 0.28 (m, 1H), 0.50 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.79 (m, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 732 (M+H).
-----	--	---

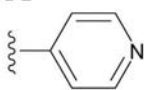
[1658] 实施例252-259

[1659] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:

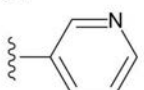
[1660]



[1661]

252	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
1H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.79 (s, 3H), 0.80 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23–1.68 (m), 1.82–2.00 (m), 2.07 (m, 1H), 2.14–2.23 (m, 2H), 2.55 (dd, J=13.8, 6.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.30–3.36 (m), 3.49 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.53–3.61 (m, 3H), 3.65 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.83 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.83 (d, J=6.1 Hz, 2H). 质谱: (ESI) m/z = 730.81 (M+H).		

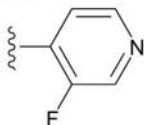
[1662]

253	$R^I = Me$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1,
-----	---	--

[1663]

		4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24 –1.78 (m), 1.82 –2.06 (m), 2.12 –2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.54 (dd, J=13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 部分遮蔽), 3.46 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.59 - 3.67 (m, 2H), 3.76 –3.85 (m, 3H), 4.20 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.83 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.90 (br, 2H). 质谱: (ESI) m/z = 744.87 (M+H).		

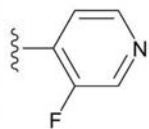
[1664]

254	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.88 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 –1.68 (m), 1.82 –2.04 (m), 2.12 –2.23 (m, 2H), 2.50 (dd, J=13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 3.00 (m), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.45 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.58 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.70 –3.78 (m, 2H), 4.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.50 –5.60 (m, 2H), 7.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H). 质谱: (ESI) m/z = 748.75 (M+H).		

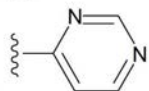
[1665]

255	$R^I = Me$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]
-----	---------------------	---

[1666]

		基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 -2.00 (m), 2.12 - 2.23 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.50 (dd, J=13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.92 (m, 1H,), 3.30 - 3.38 (m, 部分遮蔽), 3.47 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.50 (d, 1H, 部分遮蔽), , 3.54 (s, 1H, 部分遮蔽), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 3.77 - 3.86 (m, 2H), 4.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.72 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 762.81 (M+H) .		

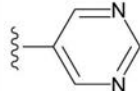
[1667]

256	$R^I = H$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-嘧啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.79 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.92 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 -1.68 (m), 1.83 - 1.97 (m), 2.13 - 2.23 (m, 2H), 2.57 (dd, J=13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.89 (m, 2H), 3.27 - 3.35 (m), 3.38 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.52 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 2H), 3.91 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.19 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.17 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.01 (d, J=5.3 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 731.82 (M+H) .		

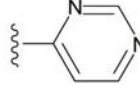
[1668]

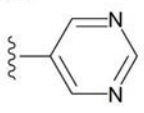
257	$R^I = H$ $A =$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-
-----	--------------------	---

[1669]

		基) 甲氧基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(5-嘧啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, 部分遮蔽), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 -1.68 (m), 1.83 - 1.98 (m), 2.07 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 2H), 2.55 (dd, J=13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m), 3.50 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.63 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.36 (s, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 731.84 (M+H) .

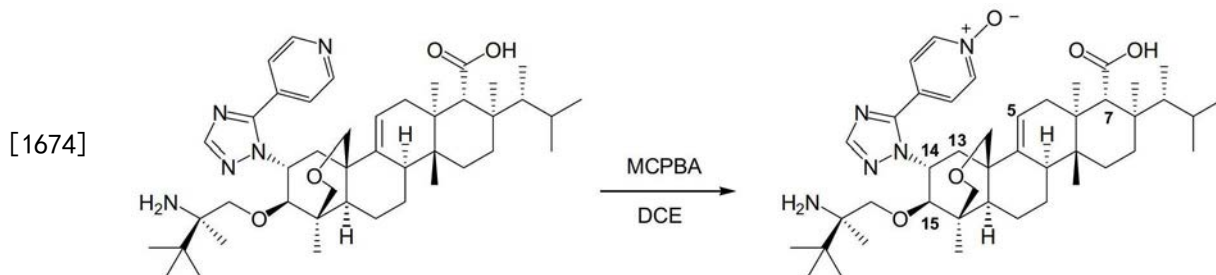
[1670]

258	RI = Me A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-嘧啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.91 d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 -1.68 (m), 1.77 - 1.97 (m), 2.02 - 2.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.57 (dd, J=13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.30 - 3.35 (m), 3.50 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 3H), 3.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 2H), 4.31 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.17 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.01 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.35 (d, J=1.2 Hz, 1H) . 质谱: (ESI) m/z = 745.87 (M+H) .

259	$R^I = \text{Me}$ $A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(5-嘧啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[四氢-4-(甲氨基)-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1671]	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz, ppm) 0.78 (s, 3H), 0.79 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.93 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 – 1.37 (m), 1.44 (m, 1H), 1.50 – 1.71 (m), 1.77 (m, 1H), 1.82 – 2.05 (m), 2.13 – 2.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (dd, $J=13.8$, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.32 – 3.37 (m), 3.47 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.60 – 3.67 (m, 2H), 3.76 – 3.83 (m, 2H), 3.86 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.37 (s, 1H). 质谱: (ESI) $m/z = 745.87$ ($M+H$).	

[1672] 实施例260

[1673] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-oxido-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1675] 将(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例173, 42.2mg, 0.05mmol)和90%间氯过苯甲酸(42.2mg, 0.22mmol)在二氯乙烷(2.0mL)的溶液用氮气保护,在室温下搅拌5小时。将混合物蒸发,用反相高效液相色谱(19x 150mm Sunfire Preparative C180BD column)纯化,用含0.05%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(21mg)。

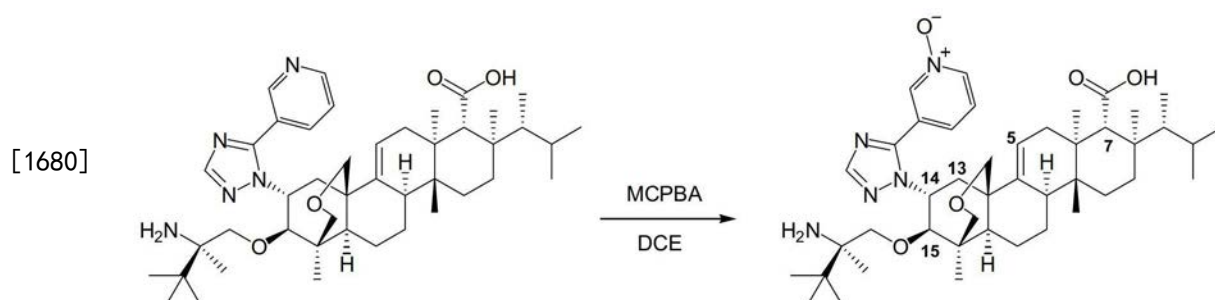
[1676] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.74 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s,

3H,Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.06-2.10 (m), 2.14-2.21 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 5.80 (m, 1H, H14), 7.87 (br d, 2H, 吡啶基H), 8.17 (s, 1H, 三唑) 和 8.49 (d, 2H, 吡啶基H)。

[1677] 质谱: (ESI) $m/z = 746.46$ (M+H)。

[1678] 实施例261

[1679] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-oxido-3-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1681] 采用类似实施例260描述的操作,以 (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例201)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

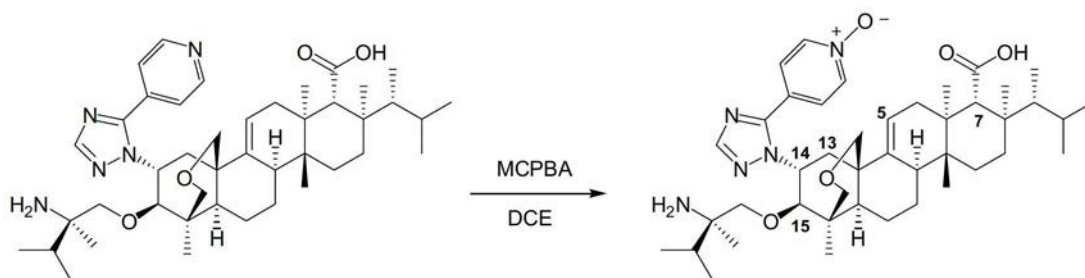
[1682] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.04-2.09 (m), 2.14-2.21 (m), 2.58 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.79 (m, 1H, H14), 7.76 (dd, 1H, 吡啶基H), 7.92 (dd, 1H, 吡啶基H), 8.18 (s, 1H, 三唑), 8.49 (br dd, 1H, 吡啶基H) 和 8.66 (br dd, 1H, 吡啶基H)。

[1683] 质谱: (ESI) $m/z = 746.46$ (M+H)。

[1684] 实施例262

[1685] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-oxido-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1686]



[1687] 采用类似实施例260描述的操作,以(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例184)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

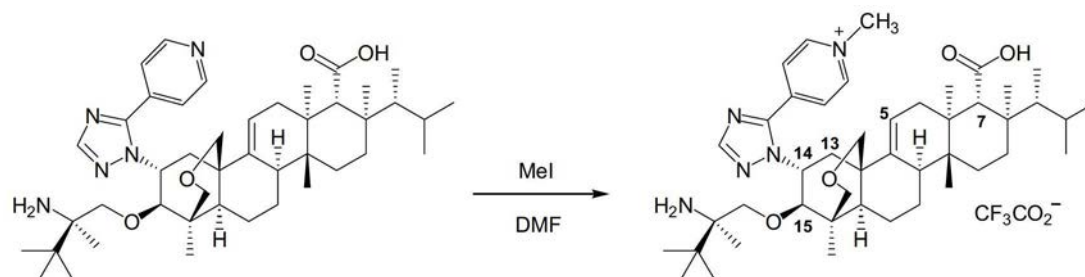
[1688] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 60.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.25-1.39 (m), 1.43-1.48 (m), 1.51-1.69 (m), 1.70-1.78 (m), 1.83-2.01 (m), 2.05-2.12 (m), 2.15-2.25 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.86 (d, 1H), 2.87 (s, 1H, H7), 3.50 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.81-5.88 (m, 1H, H14), 7.90 (d, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑), 8.51 (d, 2H, ArH) .

[1689] 质谱: (ESI) m/z = 732.61 (M+H) .

[1690] 实施例263

[1691] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸三氟乙酸盐

[1692]



[1693] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸-三氟乙酸盐(实施例173, 50mg, 0.059mmol)和碘代甲烷(0.1mL, 1.6mmol)在二甲基酰胺(0.2mL)的溶液用氮气保护,在室温下搅拌2.5小时。将混合物蒸发,用反相高效液相色谱(19x 150 mm Sunfire Preparative C 18 OBD column)纯化,用含0.05%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将级分蒸发,从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物(40.9mg)。

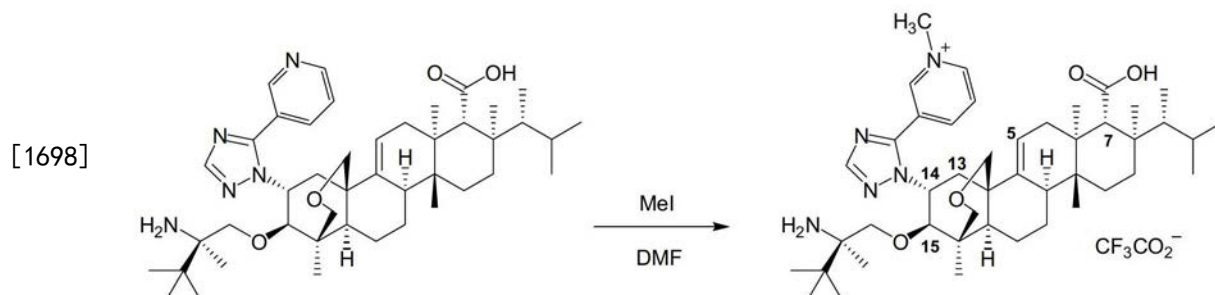
[1694] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me),

0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.84-1.98 (m), 2.06-2.12 (m), 2.14-2.21 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.89 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.51 (s, 3H, quaternary NMe), 5.60 (dd, 1H, H5), 5.89 (m, 1H, H14), 8.31 (s, 1H, 三唑), 8.44 (br d, 2H, 吡啶基H) 和 9.14 (d, 2H, 吡啶基H)。

[1695] 质谱: (ESI) $m/z = 744.48$ (M⁺)。

[1696] 实施例264

[1697] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基-3-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸三氟乙酸盐



[1699] 采用类似实施例263描述的操作,以 (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-(3-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例201)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

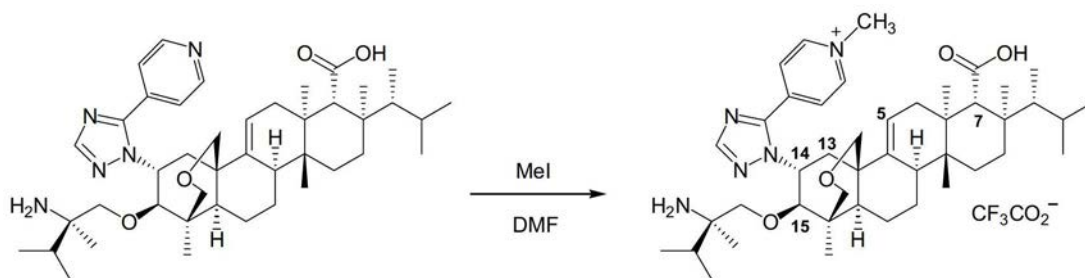
[1700] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.82-1.98 (m), 2.01-2.06 (m), 2.14-2.21 (m), 2.56 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.98 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.58 (s, 3H, quaternary NMe), 5.57 (dd, 1H, H5), 5.80 (m, 1H, H14), 8.26 (s, 1H, 三唑), 8.35 (dd, 1H, 吡啶基H), 8.92 (d, 1H, 吡啶基H), 9.13 (br dd, 1H, 吡啶基H) 和 9.37 (br d, 1H, 吡啶基H)。

[1701] 质谱: (ESI) $m/z = 744.47$ (M⁺)。

[1702] 实施例265

[1703] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸三氟乙酸盐

[1704]



[1705] 采用类似实施例263描述的操作,以(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例184)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

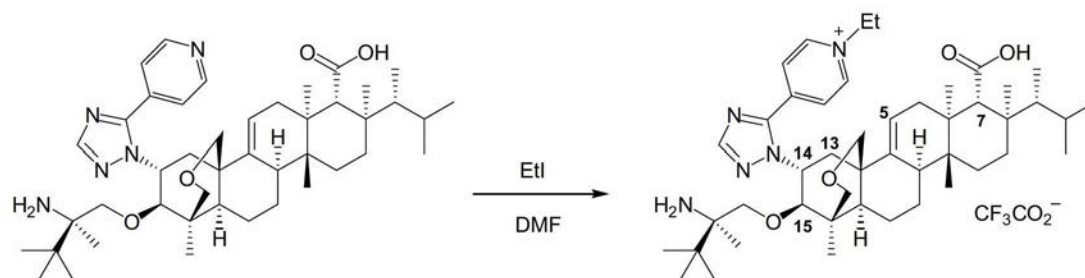
[1706] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 6H, 2Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.43-1.48 (m), 1.50-1.69 (m), 1.71-1.79 (m), 1.84-2.00 (m), 2.06-2.13 (m), 2.16-2.25 (m), 2.61 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.53 (s, 3H, ArNMe), 5.59 (dd, 1H, H5), 5.90-5.97 (m, 1H, H14), 8.33 (s, 1H, 三唑), 8.46 (d, 2H, ArH), 9.16 (d, 2H, ArH) .

[1707] 质谱: (ESI) $m/z = 730.64$ (M $^+$) .

[1708] 实施例266

[1709] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(1-乙基-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸三氟乙酸盐

[1710]



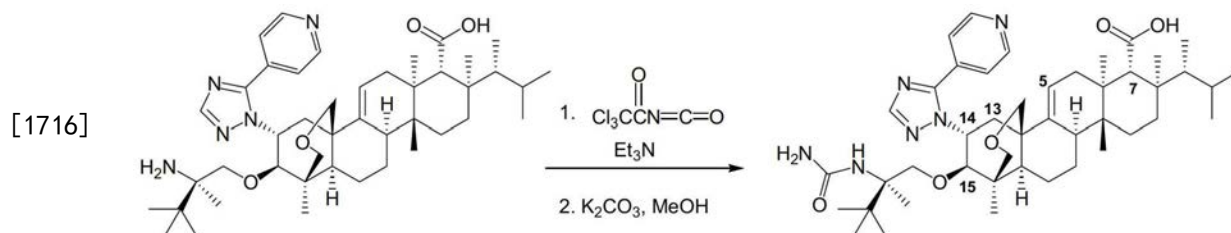
[1711] 采用类似实施例263描述的操作,以碘乙烷为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1712] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.23-1.36 (m), 1.44-1.48 (m), 1.51-1.68 (m), 1.74 (t, 3H, quaternary NCH_2CH_3), 1.84-1.99 (m), 2.08-2.14 (m), 2.08-2.24 (m), 2.64 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.92 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.60 (q, 2H, quaternary NCH_2CH_3), 5.62 (dd, 1H, H5), 5.94 (m, 1H, H14), 8.33 (s, 1H, 三唑), 8.49 (br d, 2H, 吡啶基H) 和 9.26 (d, 2H, 吡啶基H) .

[1713] 质谱: (ESI) $m/z = 758.49$ (M+).

[1714] 实施例267

[1715] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-[(氨甲酰基)氨基]-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1717] 向(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例173,20mg,0.027mmol)和三乙胺(0.015mL,0.11mmol)在二氯乙烷(0.27mL)的溶液加入三氯乙酰异氰酸酯(0.004mL,0.032mmol)。将溶液在室温下搅拌70min,然后蒸发至干。向残留物中加入甲醇(0.5mL),接着加入固体碳酸钾(14.6mg,0.11mmol),将混合物在室温下搅半。55分钟后,澄清溶液中加入水(0.1mL);将溶液在室温下搅拌1小时,然后在5℃下放置64小时。将溶液蒸发,将残留物用反相高效液相色谱柱(19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column)纯化,洗脱液为含0.05%三氟乙酸的乙腈/水体系。将产物级分蒸发,从乙醇和苯混合物中冷冻干燥得到白色固体状的标题化合物(非盐形式)。

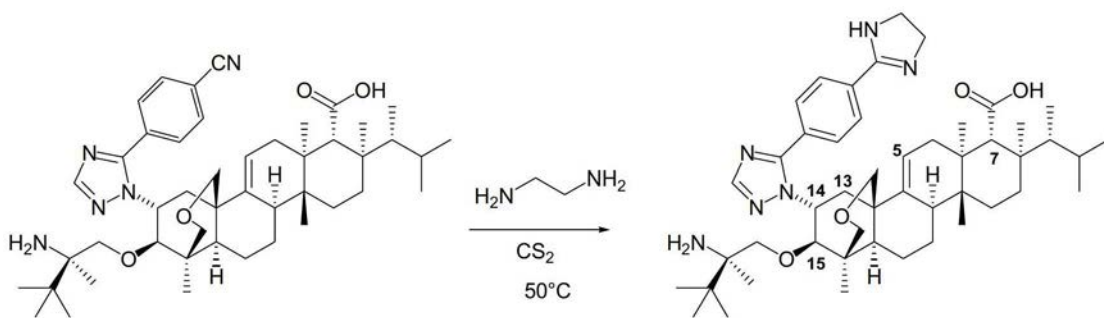
[1718] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.75 (s, 9H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.91 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.80-1.95 (m), 2.16-2.21 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.81 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.87 (m, 1H, H14), 8.20 (s, 1H, 三唑), 8.24 (br d, 2H, 吡啶基H) 和 8.99 (br d, 2H, 吡啶基H)。

[1719] 质谱: (ESI) $m/z = 773.55$ (M+H)。

[1720] 实施例268

[1721] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1722]



[1723] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(4-氰基苯)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例177,32.2mg,0.037mmol)、氨茶碱(0.5ml,7.40mmol)和二硫化碳(3μl,0.050mmol)混合搅拌,加热到50℃得到无色溶液。27.5小时后,再向反应混合物中添加二硫化碳(3μl,0.050mmol)。50小时后,液质联用显示反应结束。将反应混合物冷却至室温,加入甲醇稀释,减压蒸发,得到浅黄色的残留物。将残留物溶于甲醇,过滤(0.45μm注射器式滤器),用高效液相色谱(30x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱;总流速为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物高效液相色谱级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(28.5mg)。

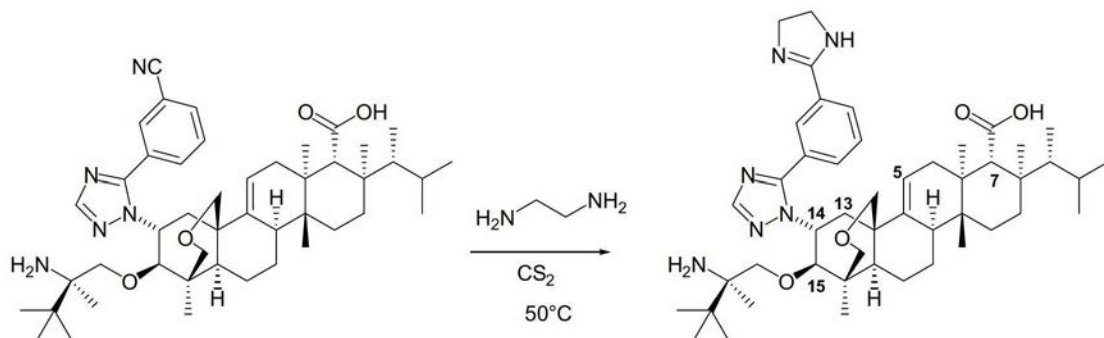
[1724] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.78 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.81-1.98 (m), 2.06-2.13 (m), 2.14-2.23 (m), 2.59 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.79 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.14 (s, 4H, 二氢咪唑), 5.61 (dd, 1H, H5), 5.84-5.90 (m, 1H, H14), 8.01 (d, 2H, ArH), 8.06 (d, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, 三唑)。

[1725] 质谱: (ESI) m/z = 797.63 (M+H)。

[1726] 实施例269

[1727] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-[3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1728]



[1729] 采用类似实施例268描述的操作,以(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,

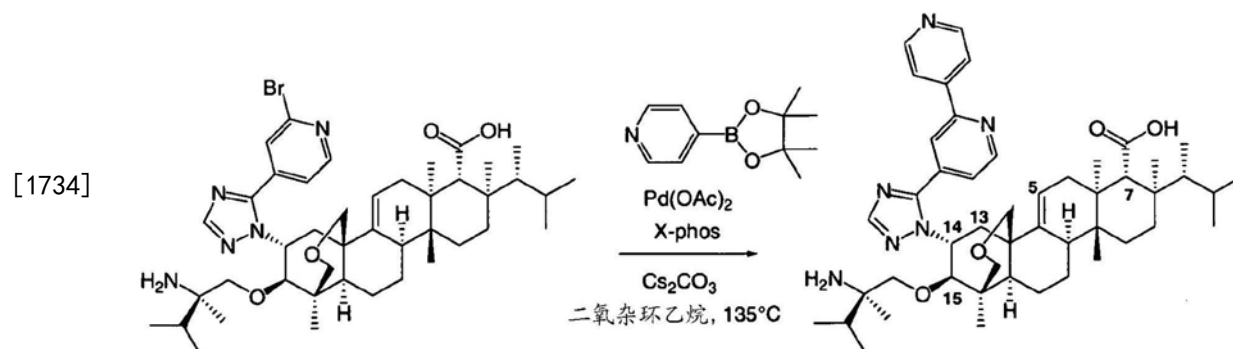
15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氰基苯)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例227)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1730] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, t-bu), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.35 (m), 1.41-1.46 (m), 1.49-1.66 (m), 1.82-1.99 (m), 2.04-2.10 (m), 2.14-2.22 (m), 2.52 (dd, 1H, H13), 2.85 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.57 (abq, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.16 (s, 4H, 二氢咪唑), 5.58 (dd, 1H, H5), 5.86-5.92 (m, 1H, H14), 7.89 (t, 1H, ArH), 8.04 (dt, 1H, ArH), 8.14 (t, 1H, ArH), 8.18 (dt, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, 三唑)。

[1731] 质谱: (ESI) m/z = 797.61 (M+H)。

[1732] 实施例270

[1733] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-[5-[2,4'-联吡啶]-4-基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1735] 将(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-14-[5-(2-溴-4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例175, 10.1mg, 0.011mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(29.2mg, 0.142mmol)、醋酸钯(1.8mg, 8.02 μ mol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'联苯(4.3mg, 9.02 μ mol)、碳酸铯(46.1mg, 0.141mmol)、和1,4-二噁烷(0.5ml)置于0.5-2ml微波管形瓶中混合。在管形瓶密封前,将反应混合物用氮气净化。将反应混合物在微波仪中135°C加热30分钟。将反应混合物过滤(0.45 μ m注射器式滤器),甲醇稀释,减压蒸发得到浅棕色残留物;将残留物溶于甲醇,用高效液相色谱柱(30x 150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱,总流速为20ml/min,高效液相色谱的条件:17分钟内,乙腈/水梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗2分钟。将产物级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物(7.2mg)。

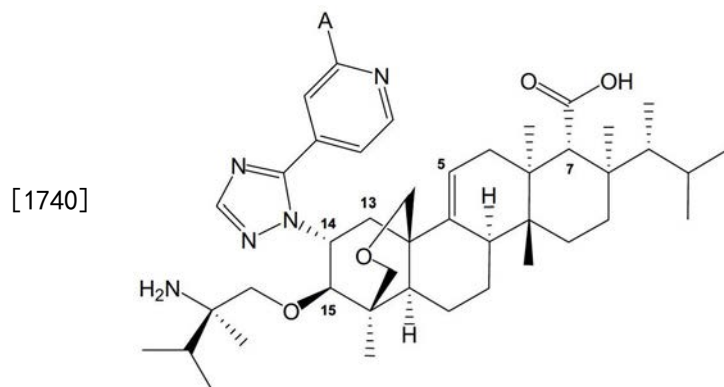
[1736] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me),

0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25–1.39 (m), 1.43–1.49 (m), 1.52–1.78 (m), 1.85–2.01 (m), 2.12–2.25 (m), 2.69 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.64 (dd, 1H, H5), 6.03–6.11 (m, 1H, H14), 8.01 (dd, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, 三唑), 8.53 (d, 1H, ArH), 8.68 (d, 2H, ArH), 8.99 (d, 2H, ArH), 9.08 (d, 1H, ArH) .

[1737] 质谱: (ESI) $m/z = 793.73$ (M+H) .

[1738] 实施例271–273

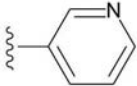
[1739] 下述化合物采用类似在前实施例描述的方法制备:



[1741]	271 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-苯基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
--------	--	---

[1742] ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25–1.40 (m), 1.43–1.49 (m), 1.51–1.76 (m), 1.84–2.01 (m), 2.11–2.26 (m), 2.70 (dd, 1H, H13), 2.88 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.63 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H, H5), 6.05–6.13 (m, 1H, H14), 7.50–7.58 (m, 3H, ArH), 7.78 (dd, 1H, ArH), 8.06 (d, 2H, ArH), 8.17 (d, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, 三唑), 8.87 (d, 1H, ArH) .
 质谱: (ESI) $m/z = 792.70$ (M+H) .

[1743]

272	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14- (5-[2, 3'-联吡啶]-4-基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.79 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.80 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.88 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23 (s, 3H, Me), 1.24-1.40 (m), 1.43-1.49 (m), 1.51-1.77 (m), 1.85-2.01 (m), 2.12-2.25 (m), 2.70 (dd, 1H, H13), 2.87 (s, 1H, H7), 2.90 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H, H5), 6.07-6.15 (m, 1H, H14), 7.89 (d, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, 三唑), 8.33 (d, 1H, ArH), 8.80 (dd, 1H, ArH), 8.86 (dt, 1H, ArH), 8.98 (d, 1H, ArH), 9.38 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 793.76 (M+H).		

[1744]

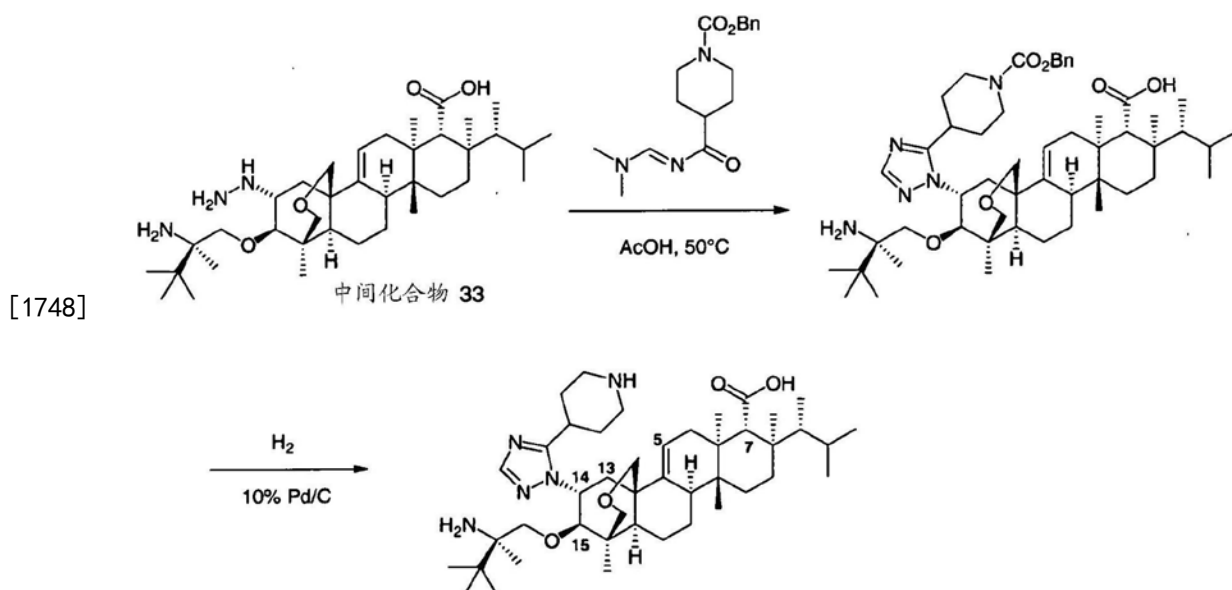
273	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-14- (5-[2, 2'-联吡啶]-4-基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基) -8-[(1R) -1, 2-二甲
-----	---	--

[1745]

		丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.80 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.93 (d, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.40 (m), 1.43-1.49 (m), 1.51-2.26 (m), 2.72 (dd, 1H, H13), 2.89 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H, H5), 5.97-6.05 (m, 1H, H14), 7.58 (dd, 1H, ArH), 7.84 (dd, 1H, ArH), 8.10 (dt, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, 三唑), 8.53 (d, 1H, ArH), 8.74 (dd, 1H, ArH), 8.87 (d, 1H, ArH), 8.93 (d, 1H, ArH). 质谱: (ESI) m/z = 793.61 (M+H).		

[1746] 实施例274

[1747] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3,3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-哌啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



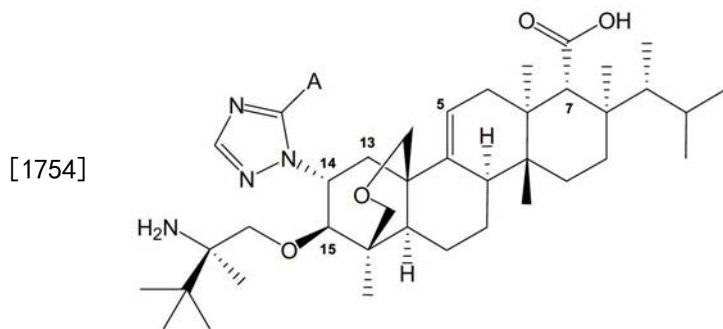
[1749] 将中间化合物33 (60.0mg, 0.097mol) 和苯甲基4-([(1E)-(二甲氨基)亚甲基]氨基)羧基)哌啶-1-羧酸盐 (31mg, 0.098mol) 在乙酸 (1.5mL) 的混悬液用氮气保护, 在50°C 油浴中加热0.5小时。冷却至室温, 加入10%Pd/C, 将混合物置于氢气(球)中, 室温下快速搅拌一整夜。将深色混悬液过滤, 蒸发, 用反相高效液相色谱 (19x 150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 纯化, 用含0.1% 三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱。将含产物的级分合并, 蒸发, 冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物 (32.3mg)。

[1750] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.81-2.01 (m), 2.09-2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.99 (d, 1H), 3.12-3.38 (m), 3.48 (m), 3.55 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.62 (m), 3.63 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.47 (m, 1H, H14), 5.51 (dd, 1H, H5) 和 7.98 (s, 1H, 三唑)。

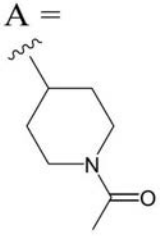
[1751] 质谱: (ESI) m/z = 736.56 (M+H)。

[1752] 实施例275-287

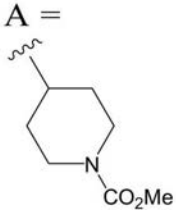
[1753] 下述化合物采用类似在前实施例所述的方法制备:



[1755]

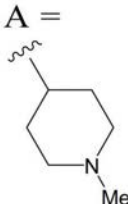
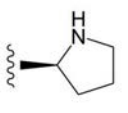
275		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-14-[5-(1-乙酰基-4-哌啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
<p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) (频谱显示的旋转异构体) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 和 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 和 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.74-2.01 (m), 2.12 和 2.13 (s, 3H, NAc), 2.13 和 2.29 (m), 2.29 和 2.30 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.78-2.90 (m), 2.94 和 3.00 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.88 和 4.00 (d, 1H), 4.02 和 4.08 (br m), 4.58 和 4.62 (br m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.54 (m, 1H, H14), 7.93 和 7.94 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 778.78 (M+H).</p>		

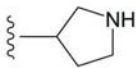
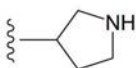
[1756]

276		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[1-(甲氧羰基)-4-哌啶基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
-----	---	---

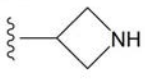
[1757]

<p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.80-1.96 (m), 2.12-2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.97 (d, 1H), 3.00-3.22 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.94 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.02 和 4.08 (br m), 4.18-4.27 (br m), 5.52 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.93 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 794.53 (M+H).</p>		
---	--	--

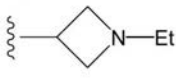
277		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p>
[1758]		<p>¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, t-bu), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-1.96 (m), 1.99-2.28 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (s, 3H, NMe), 3.01 (d, 1H), 3.14-3.26 (m), 3.47-3.57 (m), 3.53 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.60-3.70 (m), 3.64 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.44-5.53 (m, 2H, H5 和 H14), 7.97 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 750.64 (M+H).</p>
278		<p>(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(2S)-2-吡咯烷基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a,</p>
[1759]		<p>10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸</p> <p>¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.54 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.27 (m), 2.29-2.36 (m), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.54 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.11 (d, 1H), 3.46-3.58 (m), 3.68 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 和 8.06 (s, 1H, 三唑).</p> <p>质谱: (ESI) m/z = 722.53 (M+H).</p>
[1760]		

279	 (异 构 体 A)	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14--[5-[(3R or S) -3-吡咯烷基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
[1761]		¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 9H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.32 (dd, 1H, H13), 2.36 (m), 2.49 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 3.06 (d, 1H), 3.47 (m), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.62 (m), 3.64 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.98 (m), 4.20 (d, 1H), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 和 7.97 (s, 1H, 三唑) . 质谱: (ESI) m/z = 722.53 (M+H) .
280	A =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3,
[1762]		
[1763]	 (异 构 体 B)	3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(3R or S) -3-吡咯烷基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 ¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.06-2.22 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.57 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.85 (d, 1H), 3.47 (t), 3.52 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.99 (m), 5.50 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 和 7.96 (s, 1H, 三唑) . 质谱: (ESI) m/z = 722.53 (M+H) .

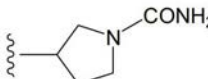
[1764]

281	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-14-[5-(3-氮杂环丁基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD和K ₂ CO ₃ , 600MHz, ppm) 0.75 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.75 (s, 9H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.26-1.40 (m), 1.45-1.51 (m), 1.55-1.63 (m), 1.74-1.92 (m), 1.98 (m), 2.10 (m), 2.19 (dd, 1H, H13), 2.29 (m), 2.65 (d, 1H), 2.72 (br s, 1H, H7), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.71 (br d, 1H), 3.81 (br m), 3.84 (d, 1H), 3.91 (br d, 1H), 4.00 (m), 4.28 (m), 5.31 (m, 1H, H14), 5.46 (dd, 1H, H5) 和 7.95 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 708.45 (M+H).		

[1765]

282	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.48-1.55 (m), 1.58-1.65 (m), 1.76-1.96 (m), 2.10-2.20 (m), 2.28 (dd, 1H, H13), 2.84 (br s, 1H, H7), 2.90 (br d, 1H), 3.39 (m), 3.50 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.60-3.70 (br m), 3.94 (d, 1H), 3.95 (br d, 1H), 4.40-4.51 (m), 4.63-4.75 (m), 5.37 (br m, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5) 和 8.06 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 736.56 (M+H).		

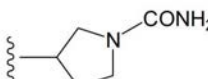
[1766]

283	A =  (异构体 A)	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[(3R or S) -1- (氨甲酰基) -3-吡咯烷基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1767]

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.48 和 2.32 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.91 (d, 1H), 3.45 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.79 和 3.89 (m), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.54 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5) 和 7.96 (s, 1H, 三唑) .
 质谱: (ESI) m/z = 765.49 (M+H) .

[1768]

284	A =  (异构体 B)	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[(3R or S) -1- (氨甲酰基) -3-吡咯烷基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.77 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.80-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.31 (dd, 1H, H13), 2.44 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.96 (br d, 1H), 3.49 (m), 3.53 (d, 1H), 3.58 (m), 3.58 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.70-3.82 (m), 3.96 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.51 (m, 1H, H14), 5.57 (dd, 1H, H5) 和 7.94 (s, 1H, 三唑) .
 质谱: (ESI) m/z = 765.49 (M+H) .

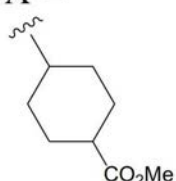
[1769]

285	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(四氢化-2H-吡喃-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四
-----	---	--

[1770]

		甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 9H, t-bu), 0.88 (d, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.24-1.38 (m), 1.42-1.47 (m), 1.49-1.68 (m), 1.79-1.99 (m), 2.08-2.25 (m), 2.29 (dd, 1H, H13), 2.86 (s, 1H, H7), 2.96 (d, 1H), 3.21-3.29 (m), 3.54-3.65 (m), 3.55 (d, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.02-4.11 (m), 5.51 (dd, 1H, H5), 5.52-5.60 (m, 1H, H14), 7.98 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 737.60 (M+H).		

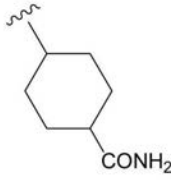
[1771]

286	A = 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(甲氧羰基)环己基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.76 (m), 1.80-2.04 (m), 2.10-2.22 (m), 2.25 (dd, 1H, H13), 2.29-2.34 (m), 2.40-2.46 (m), 2.67 (d, 1H), 2.74 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.93 (m), 3.53 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m), 3.67 和 3.70 (s, 3H, OMe), 3.94 和 3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.52 (m, 1H, H14), 7.88 和 7.92 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 793.51 (M+H).		

[1772]

287	A =	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[5-[4-(氨基酰基)环己基]-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2, 3, 3-三甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲
-----	-----	---

[1773]

		丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.78 (m), 1.80-2.04 (m), 2.08-2.22 (m), 2.26 (dd, 1H, H13), 2.52 (m), 2.84 (s, 1H, H7), 2.86 和 2.92 (d, 1H), 3.10 (m), 3.53 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m), 3.92 (d, 1H), 3.94 和 3.95 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.53 (m, 1H, H14), 7.89 和 7.92 (s, 1H, 三唑). 质谱: (ESI) m/z = 778.53 (M+H).	

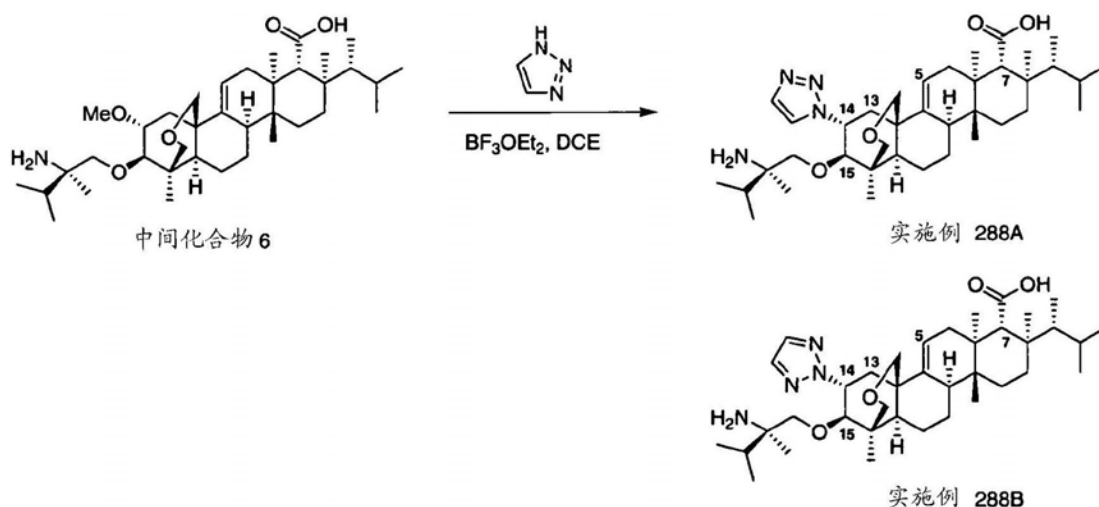
[1774] 实施例288

[1775] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例288A)

[1776] 和

[1777] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例288B)

[1778]



[1779] 将1H-1,2,3-三唑(12.5 μ l, 0.216mmol)和BF₃O(CH₂CH₃)₂(54 μ l, 0.426mmol)加入到中间化合物6(25.5mg, 0.042mmol)在1,2-二氯乙烷(0.42ml)的搅拌后的溶液。加热到50℃, 反应混合物变为淡黄色溶液。1.6小时后, 液质联用和¹H核磁共振显示反应结束。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂, 将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解于甲醇中, 用高效液相色谱(19x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μ m column)分离, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱; 总流速为20ml/min, 高效液相色谱条件: 12分钟内, 乙腈/水体系梯度从20到100%, 接着用纯乙腈冲洗6分钟。将较快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压蒸发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例288A(15.3mg, 0.020mmol)。将较慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压蒸发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例288B化合物(8.4mg, 0.011mmol)。两个同分异构体的区域选择性化学是根据¹H NMR NOE确定的, 发现实施例288A是从H14到三唑质子, 但实施例288B不是。

[1780] 实施例288A:

[1781] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) [游离碱是通过碳酸钾中和三氟乙酸制备的, 用于调解三唑的宽信号] δ 0.69 (d, 3H, Me), 0.71 (d, 3H, Me), 0.73 (s, 3H, Me), 0.75 (d, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15-1.20 (m), 1.21 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me), 1.25-1.38 (m), 1.40-1.44 (m), 1.45-1.53 (m), 1.55-1.65 (m), 1.78-1.92 (m), 1.96-2.03 (m), 2.11-2.16 (m), 2.28-2.34 (m), 2.34 (d, 1H), 2.44 (dd, 1H, H13), 2.70 (s, 1H, H7), 3.15 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H, H5), 5.69-5.75 (m, 1H, H14), 7.72 (d, 1H, 三唑), 8.14 (d, 1H, 三唑)。

[1782] 质谱: (ESI) m/z=639.35 (M+H)。

[1783] 实施例288B:

[1784] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.40-1.45 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.76-1.98 (m), 2.11-2.22 (m), 2.42 (dd, 1H, H13), 2.48 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.38 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 5.78-5.84 (m, 1H, H14), 7.72 (s, 2H, 三唑)。

[1785] 质谱: (ESI) m/z=639.35 (M+H)。

[1786] 实施例289

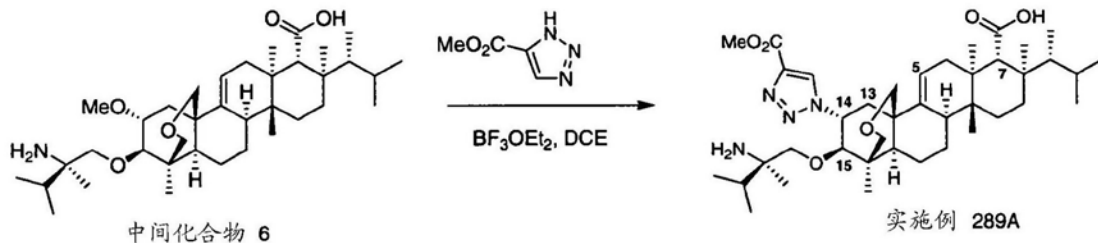
[1787] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[4-(甲氧羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例289A)

[1788] 和

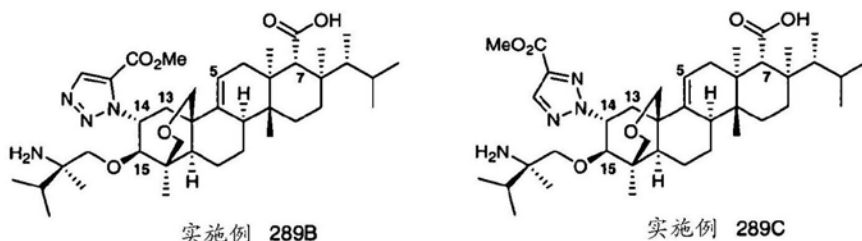
[1789] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(甲氧羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例289B)

[1790] 和

[1791] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[4-(甲氧羰基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例289C)



[1792]



[1793] 将甲基1H-1,2,3-三唑-4-羧酸盐(25.1mg,0.197mmol)和 BF_3OEt_2 (51 μl ,0.402mmol)加入到中间化合物6((24.4mg,0.041mmol))在1,2-二氯乙烷(0.5ml)的搅拌后的溶液。加热到50℃,反应混合物变为浅黄色溶液。1.75小时后,液质联用和 ^1H 核磁共振显示反应结束。将反应混合物冷却至室温,蒸发溶剂,将残留物置于高度真空中。将残留物溶解于甲醇,用高效液相色谱(19x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm column)纯化,用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱;总流速为20ml/min,高效液相色谱条件:12分钟内,乙腈/水体系梯度从20%到100%,接着用乙腈冲洗6分钟。将最快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例289A(1.5mg,1.85 μmol)。将第二洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例289B(17.6mg,0.022mmol)。将最慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并,减压蒸发溶剂,将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例289C(2.6mg,3.21 μmol)。实施例289A的区域选择性化学是根据 ^1H NMR NOE确定的,发现是从H14到三唑质子。实施例289B的区域选择性化学是根据H14质子在低磁场 ^1H NMR中的特征性迁移来确定的。

[1794] 实施例289A:

[1795] ^1H NMR (CD_3OD ,600MHz,ppm) δ 0.76 (s,3H,Me),0.77 (d,3H,Me),0.78 (d,3H,Me),0.82 (d,3H,Me),0.85 (d,3H,Me),0.86 (s,3H,Me),0.89 (s,3H,Me),0.90 (d,3H,Me),1.16 (s,3H,Me),1.20 (s,3H,Me),1.22-1.36 (m),1.40-1.45 (m),1.48-1.57 (m),1.59-1.65 (m),1.77-2.01 (m),2.12-2.22 (m),2.54 (dd,1H,H13),2.60 (d,1H),2.84 (s,1H,H7),3.50 (d,2H),3.54 (dd,1H),3.62 (d,1H),3.85 (d,1H),3.90 (s,3H,COOMe),3.94 (d,1H),5.50 (dd,1H,H5),5.81-5.87 (m,1H,H14),8.78 (s,1H,三唑)。

[1796] 质谱:(ESI) m/z =697.35 (M+H)。

[1797] 实施例289B:

[1798] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.72 (s, 3H, Me), 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.55 (m), 1.58–1.65 (m), 1.71–1.79 (m), 1.81–1.96 (m), 2.11–2.22 (m), 2.54 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.86 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.94 (s, 3H, COOMe), 3.95 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.56–6.63 (m, 1H, H14), 8.24 (s, 1H, 三唑).

[1799] 质谱: (ESI) m/z = 697.40 (M+H).

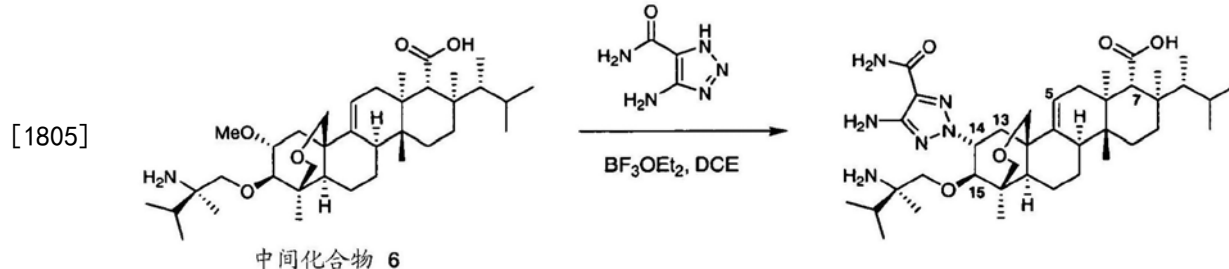
[1800] 实施例289C:

[1801] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.36 (m), 1.40–1.44 (m), 1.48–1.56 (m), 1.58–1.65 (m), 1.79–2.02 (m), 2.12–2.22 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.60 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.91 (s, 3H, COOMe), 3.94 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.83–5.89 (m, 1H, H14), 8.17 (s, 1H, 三唑).

[1802] 质谱: (ESI) m/z = 697.40 (M+H).

[1803] 实施例290

[1804] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -14-[4-氨基-5-(氨甲酰基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]-15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1806] 将4-氨基-1H-1,2,3-三唑-5-羧胺 (26.0mg, 0.205mmol) 和 BF_3OEt_2 (53 μl , 0.418mmol) 加入到中间化合物6 (25.0mg, 0.042mmol) 在1,2-二氯乙烷 (0.6ml) 的搅拌后的溶液。加热到50 $^{\circ}\text{C}$, 反应混合物变为浅黄色混悬液。1.75小时后, 液质联用和 ^1H 核磁共振显示反应结束。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂, 将残留物置于高度真空中。将残留物溶解于甲醇, 用高效液相色谱 (19x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10 μm column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱; 总流速为20ml/min, 高效液相色谱条件: 12分钟内, 乙腈/水体系梯度从20%到100%, 接着用乙腈冲洗6分钟。将产物高效液相色谱级分合并, 减压蒸发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的标题化合物 (20.0mg, 0.025mmol)。三唑的区域选择性化学是根据前面化合物来推断的。

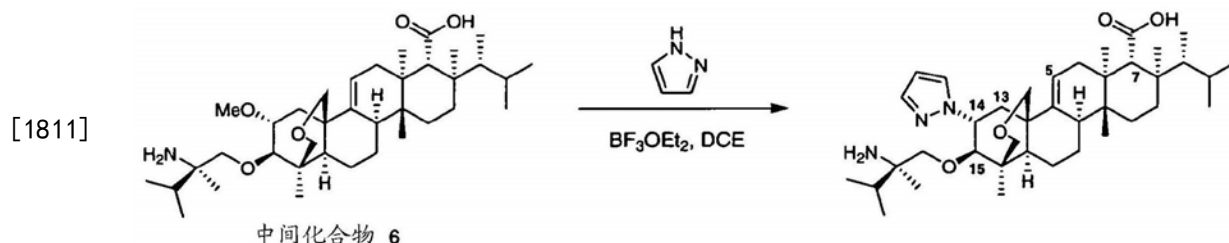
[1807] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.82 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22–1.34 (m), 1.39–1.44 (m), 1.47–1.65 (m), 1.74–1.96 (m), 2.08–2.22 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.74 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.45 (d, 1H), 3.46 (d, 1H),

3.52 (dd, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 5.52–5.58 (m, 1H, H14).

[1808] 质谱: (ESI) $m/z = 697.77$ (M+H).

[1809] 实施例291

[1810] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(1H-吡唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1812] 将中间化合物6 (40mg, 0.052mmol)、1H-吡唑 (50mg, 0.74mmol) 和三氟化硼乙醚络合物 (134L, 1.04mmol) 在二氯乙烷 (0.5mL) 的混悬液用氮气保护, 置于80℃油浴保持30min。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油相用反相高效液相色谱柱 (19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将产物级分蒸发, 从乙醇和苯混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物 (18.5mg)。

[1813] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.75–1.85 (m), 1.89–2.02 (m), 2.12–2.21 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.40 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.46 (d, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 5.39 (m, 1H, H14), 5.47 (dd, 1H, H5), 6.31 (dd, 1H, 吡唑), 7.54 (d, 1H, 吡唑) 和 7.74 (d, 1H, 吡唑)。

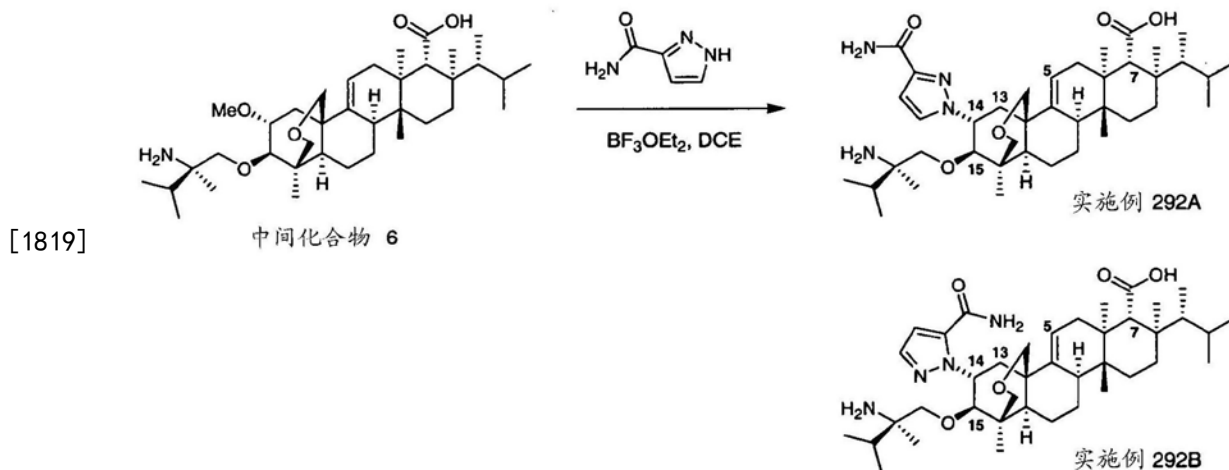
[1814] 质谱: (ESI) $m/z = 638.63$ (M+H)。

[1815] 实施例292

[1816] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[3-(氨甲酰基)-1H-吡唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例292A)

[1817] 和

[1818] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[5-(氨甲酰基)-1H-吡唑-1-基]-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例292B)



[1820] 将中间化合物6 (45mg, 0.075mmol)、1H-吡唑-3-羧胺 (30mg, 0.27mmol) 和三氟化硼乙醚络合物 (100L, 0.79mmol) 在二氯乙烷 (1.0mL) 的混悬液用氮气保护, 置于50℃油浴90分钟。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油相用反相高效液相色谱 (19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 分离, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水洗脱。将含较慢洗脱的位置异构体的级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的实施例292A (7.2mg)。将含较快洗脱的位置异构体的级分蒸发, 从乙醇和苯的混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的实施例292B (26mg)。

[1821] 实施例292A:

[1822] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.45 (m), 1.48–1.65 (m), 1.78–2.02 (m), 2.12–2.22 (m), 2.43 (dd, 1H, H13), 2.56 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.40 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.45 (m, 1H, H14), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.75 (d, 1H, 吡唑) 和 7.80 (d, 1H, 吡唑)。

[1823] 质谱: (ESI) m/z = 681.41 (M+H)。

[1824] 实施例292B:

[1825] ^1H NMR (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.78 (s, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.87 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.92 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.22 (s, 3H, Me), 1.23–1.34 (m), 1.41–1.46 (m), 1.48–1.68 (m), 1.78–1.98 (m), 2.12–2.22 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.86 (s, 1H, H7), 3.45 (m), 3.52 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 5.46 (dd, 1H, H5), 6.42 (m, 1H, H14), 6.77 (d, 1H, 吡唑) 和 7.58 (d, 1H, 吡唑)。

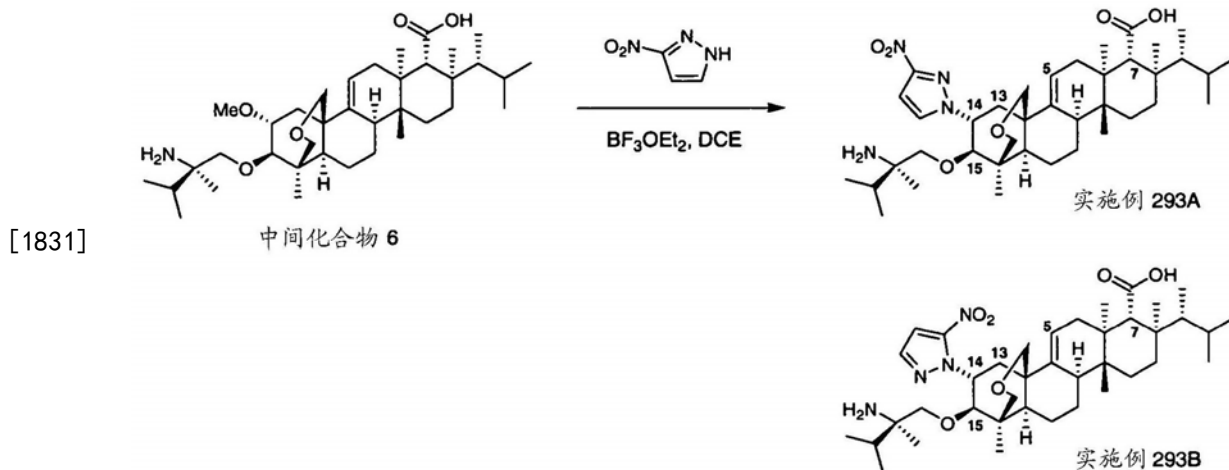
[1826] 质谱: (ESI) m/z = 681.35 (M+H)。

[1827] 实施例293

[1828] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-(3-硝基-1H-吡唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例293A)

[1829] 和

[1830] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-硝基-1H-吡唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸 (实施例293B)



[1832] 将3-硝基-1H-吡唑 (23.3mg, 0.206mmol) 和BF₃O (CH₂CH₃)₂ (52μl, 0.410mmol) 加入到中间化合物6 (24.8mg, 0.041mmol) 在1,2-二氯乙烷 (0.41ml) 的搅拌后的溶液。加热到50℃, 反应混合物变为淡黄色溶液。2小时后, 液质联用和¹H核磁共振显示反应结束。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂, 将合成残留物置于高度真空中。将残留物溶解于甲醇中, 用高效液相色谱柱 (19x150mm Sunfire Prep C18 OBD 10μm) 分离, 用含0.1% 三氟乙酸的乙腈/水洗脱。总流速20ml/min, 12分钟内, 乙腈/水体系梯度从20%到100%, 接着用纯乙腈冲刷6分钟。将较快洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物从乙醇和苯中低压冻干得到白色固体状的实施例293A (14.8mg, 0.019mmol)。将较慢洗脱的位置异构体的高效液相色谱级分合并, 减压挥发溶剂, 将残留物用乙醇和苯低压冻干得到白色固体状的实施例293B (4.8mg, 6.02μmol)。两个同分异构体的区域选择性化学是根据¹H NMR NOE确定的, 发现实施例293A是从H14到三唑质子, 但实施例293B不是。

[1833] 实施例293A:

[1834] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.57 (m), 1.58-1.65 (m), 1.79-1.97 (m), 2.11-2.22 (m), 2.45 (dd, 1H, H13), 2.70 (d, 1H), 2.83 (s, 1H, H7), 3.47 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.46-5.54 (m, 2H, H5和H14), 6.96 (d, 1H, 吡唑), 7.96 (d, 1H, 吡唑)。

[1835] 质谱: (ESI) m/z = 683.54 (M+H)。

[1836] 实施例293B:

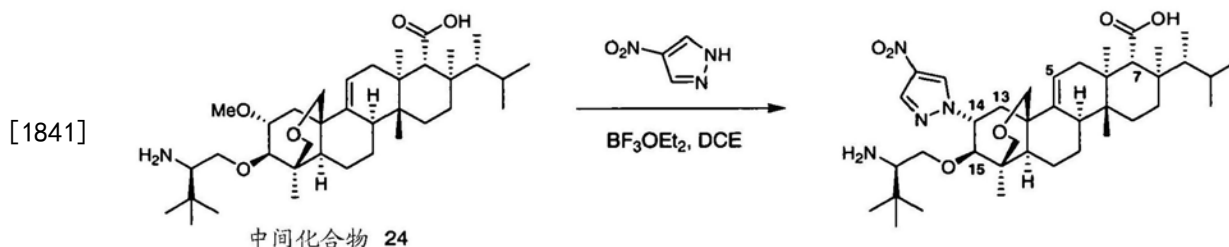
[1837] ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.83 (s, 3H, Me), 0.84 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.59-1.65 (m), 1.74-1.96 (m), 2.10-2.22 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.78 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.47 (d,

1H), 3.47 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H, H5), 6.42-6.48 (m, 1H, H14), 7.14 (d, 1H, 吡唑), 7.67 (d, 1H, 吡唑)。

[1838] 质谱: (ESI) $m/z = 683.56$ (M+H)。

[1839] 实施例294

[1840] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-3,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



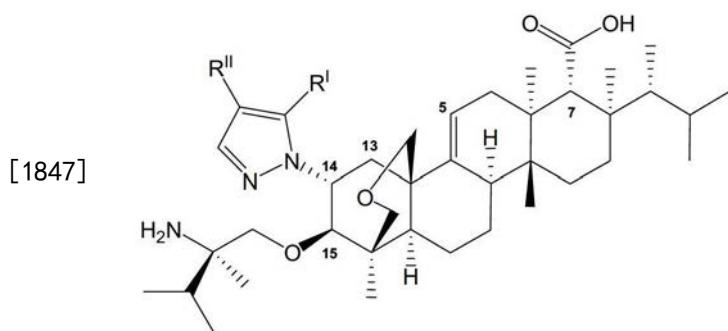
[1842] 采用类似实施例190描述的操作,以中间化合物24和4-硝基-1H-吡唑为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1843] ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz, ppm) 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.86 (d, 3H, 部分遮蔽), 0.87 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23-1.66 (m), 1.78-1.96 (m), 2.06-2.23 (m), 2.44 (dd, $J = 13.5\text{Hz}$, 6.4Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 10.1\text{Hz}$, 3.0Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.87 (dd, $J = 10.5\text{Hz}$, 3.2Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.62 (m, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J = 11.8\text{Hz}$, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。

[1844] 质谱: (ESI) $m/z = 683.47$ (M+H)。

[1845] 实施例295-299

[1846] 下述化合物采用类似在前实施例描述的方法制备:



[1848]

295	$\text{RI} = \text{H}$ $\text{RII} = \text{Cl}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-14- (4-氯-1H-吡唑-1-基) -8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
^1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.98 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.76-1.98 (m), 2.10-2.21 (m), 2.37 (dd, 1H, H13), 2.50 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.35 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.33 (m, 1H, H14), 5.48 (dd, 1H, H5), 7.51 (d, 1H, 吡唑) 和 7.87 (s, 1H, 吡唑). 质谱: (ESI) m/z = 672.37 (M+H)		

[1849]

296	$\text{RI} = \text{CF}_3$ $\text{RII} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5- (三氟甲基) -1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1850]

^1H NMR (CD ₃ OD, 600 MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.80 (d, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.13 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.22-1.35 (m), 1.39-1.44 (m), 1.47-1.56 (m), 1.58-1.65 (m), 1.70-1.96 (m), 2.09-2.22 (m), 2.30 (dd, 1H, H13), 2.83 (s, 1H, H7), 2.84 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.94 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.41 (dd, 1H, H5), 5.63-5.69 (m, 1H, H14), 6.75 (d, 1H, 吡唑), 7.65 (d, 1H, 吡唑). 质谱: (ESI) m/z = 706.47 (M+H).		
--	--	--

[1851]

297	R^{I} CO_2Et $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$	=	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(乙氧甲酰) -1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---	---

^1H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.74 (d, 3H, Me), 0.75 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.36 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.71 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.38 (dd, 1H, H13), 2.61 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.35 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.32 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5.45 (dd, 1H, H5), 6.53 (br m, 1H, H14), 6.89 (d, 1H, 吡唑) 和 7.59 (s, 1H, 吡唑) .

质谱: (ESI) m/z = 710.32 (M+H) .

[1852]

298	R^{I} CONHEt $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$	=	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[(乙氨基)羰基]-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	---	---	---

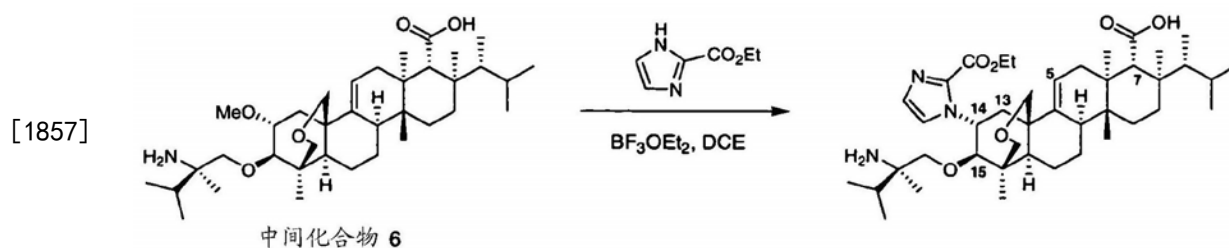
[1853]

^1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.76 (d, 3H, Me), 0.79 (d, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me), 0.85 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.40-1.44 (m), 1.48-1.65 (m), 1.78-1.96 (m), 2.10-2.21 (m), 2.36 (dd, 1H, H13), 2.64 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.36 (q, 2H, CONCH ₂ CH ₃), 3.43 (m), 3.50 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.44 (dd, 1H, H5), 6.28 (m, 1H, H14), 6.66 (d, 1H, 吡唑) 和 7.54 (d, 1H, 吡唑) .			
质谱: (ESI) m/z = 709.48 (M+H) .			

299	$\text{RI} = \text{Ph}$ $\text{RII} = \text{H}$	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14- (5-苯基-1H-吡唑-1-基) -1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸 (free base)
[1854]		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.76 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.78 (d, 3H, Me), 0.83 (d, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.89 (d, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.41-1.44 (m), 1.48-1.72 (m), 1.80-1.98 (m), 2.10-2.21 (m), 2.20 (dd, 1H, H13), 2.75 (d, 1H), 2.84 (d, 1H), 2.85 (s, 1H, H7), 3.39 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H, H5), 5.74 (m, 1H, H14), 6.40 (d, 1H, 吡唑), 7.40 (1H, dd, ArH), 7.49 (dd, 2H, ArH), 7.52 (d, 2H, ArH) 和 7.59 (d, 1H, 吡唑).

[1855] 实施例300

[1856] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2-氨基-2, 3-二甲基丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[2-(乙氧甲酰)-1H-咪唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[1858] 将中间化合物6 (40mg, 0.052mmol)、乙基1H-咪唑-2-羧酸盐 (50mg, 0.74mmol) 和三氟化硼乙醚络合物 (1341, 1.04mmol) 在二氯乙烷 (0.5mL) 的混悬液用氮气保护, 置于80℃油浴30分钟。将混合物冷却至室温, 蒸发, 将残留油用反相高效液相色谱 (19x150mm Sunfire Preparative C18 OBD column) 纯化, 用含0.1%三氟乙酸的乙腈/水体系洗脱。将含产物的级分蒸发, 从乙醇和苯混合物中冷冻干燥得到作为三氟乙酸盐的标题化合物 (18.5mg)。

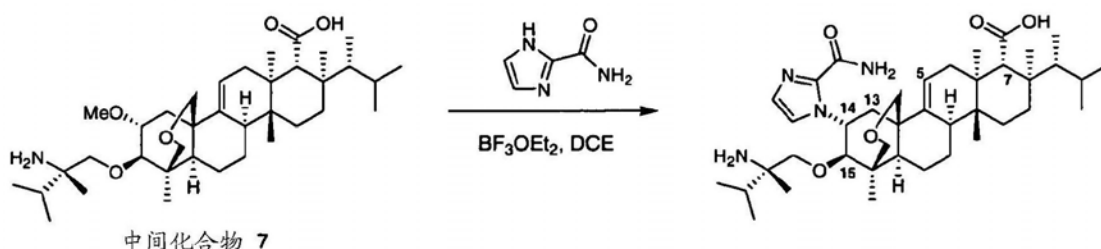
[1859] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 600MHz, ppm) δ 0.77 (s, 3H, Me), 0.77 (d, 3H, Me), 0.81 (d, 3H, Me), 0.86 (d, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me), 1.23-1.34 (m), 1.39 (t, OCH_2CH_3), 1.41-1.45 (m), 1.48-1.65 (m), 1.69-1.98 (m), 2.12-2.21 (m), 2.50 (dd, 1H, H13), 2.62 (d, 1H), 2.84 (s, 1H, H7), 3.42 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.40 (q, OCH_2CH_3), 5.49 (dd, 1H, H5), 6.66 (m, 1H, H14), 7.21 (d, 1H, 咪唑) 和 7.85 (d, 1H, 咪唑)。

[1860] 质谱: (ESI) $m/z = 710.35$ (M+H) .

[1861] 实施例301

[1862] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-14-[2-(氨甲酰基)-1H-咪唑-1-基]-15-[[(2S)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

[1863]



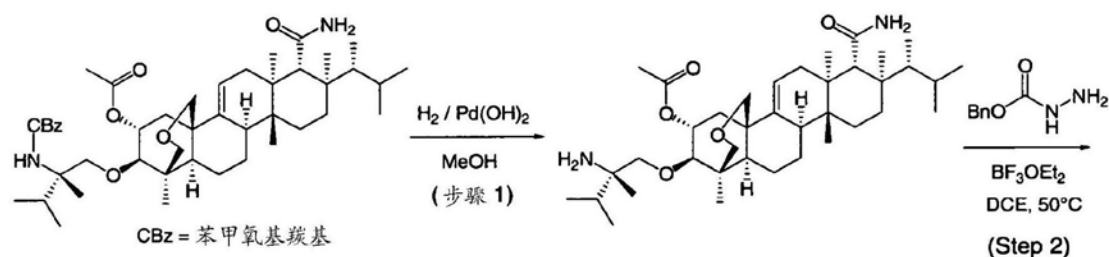
[1864] 向氮气保护下的中间化合物7 (80mg, 0.133mmol) 在DCE (2mL) 的溶液中加入1H-咪唑-2-羧胺 (59mg, 0.532mmol)。加入三氟化硼乙醚络合物溶液, 将混合物加热到50℃, 保持16小时。将挥发物蒸发, 将残留物溶解于CH₃CN (2mL)。将混合物过滤, 用反相高效液相色谱纯化, 用30-100% CH₃CN/H₂O梯度洗脱。将合并的产物级分冷冻干燥得到白色固体 (32mg)。

[1865] ¹H NMR (MeOH-d₄, 500MHz, ppm) δ 0.50 (d, 3H), 0.80 (m, 6H), 0.90 (m, 12H), 1.03 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.80 (m, 10H), 1.80-2.00 (m, 7H), 2.20 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 3.00 (d, 1H), 3.40-3.70 (m, 5H), 3.92 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H) .

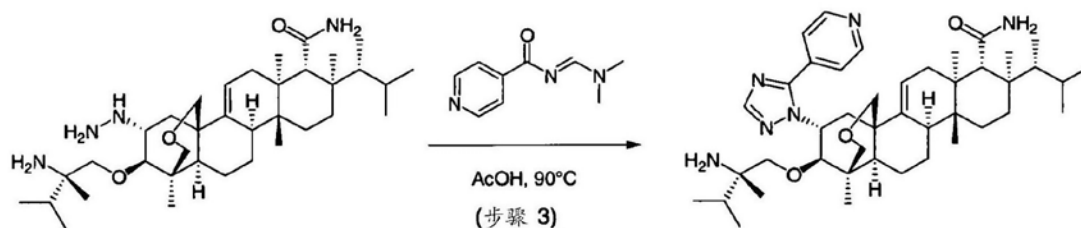
[1866] 质谱: (ESI) $m/z = 681$ (M+H) .

[1867] 实施例302

[1868] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2S)-2-氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧胺



[1869]



[1870] 步骤1:

[1871] 向(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙酰氧基-2-[[(2S)-2-[(苯甲氧基)羰基]氨基-2,3-二甲基丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氢化-2H-1,4a-(methanooxymethano) 屈-7-羧胺[实施例148的产物化合物,步骤6,国际专利公开号W0 2007/127012,该专利全文以引用的方式并入本文中](236mg,0.31mmol)在MeOH/CH₂Cl₂(8ml,1/1)的溶液加入Pd(OH)₂(20%weight%,160mg)。将混合物用氢气净化,接着在氢气(1atm,balloon)保护下搅拌1小时。将反应混合物用硅藻土垫过滤,用甲醇冲洗滤饼。将滤液减压浓缩得到白色固体状产物(190mg,97%产率)。

[1872] 步骤2和3:

[1873] 以步骤1的产物作为起始物,步骤2采用类似中间化合物32合成描述的操作和步骤3采用类似实施例173描述的操作(别种合成法),制得标题化合物(作为醋酸盐)。

[1874] ¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) ppm 0.44(d,J=7.03Hz,3H)0.76(s,3H)0.79(br.s.,3H)0.80(d,J=7.03Hz,3H)0.86(d,J=6.44Hz,3H)0.90(s,3H)0.91(br.s.,3H)0.92(d,J=7.03Hz,3H)1.20(s,3H)1.24(s,3H)1.26-1.30(m,2H)1.30-1.36(m,2H)1.38-1.45(m,1H)1.46-1.52(m,1H)1.54-1.65(m,2H)1.66-1.76(m,2H)1.81-1.89(m,3H)2.00(d,J=11.32Hz,1H)2.18(dd,J=14.45,6.44Hz,1H)2.45(dd,J=13.86,6.25Hz,1H)2.67(s,1H)3.06(d,J=9.96Hz,1H)3.41(d,J=10.15Hz,1H)3.46(d,J=11.91Hz,1H)3.51-3.55(m,1H)3.58(s,1H)3.61-3.64(m,1H)3.81(d,J=12.11Hz,1H)4.02(d,J=9.57Hz,1H)5.55(d,J=5.66Hz,1H)5.87(td,J=10.93,6.25Hz,1H)7.79(d,J=5.38Hz,2H)8.17(s,1H)8.79(d,J=5.38Hz,2H)。

[1875] 质谱:(ESI)m/z=715(M+H)。

[1876] 实施例303-312的一般程序

[1877] 一般操作A(烷基化)

[1878] 向大约0.1M的醇起始材料(例如,中间化合物38,1.0eq)和亲电子试剂[(例如,制备18的化合物),1.2eq]在二甲基甲酰胺的溶液加入NaH(60wt%分散于矿物油,20eq)。将反应混合物在50℃加热,直到薄层色谱指示所有的起始醇消耗完。将反应混合物用水冷却,用乙酸乙酯和水分层,分离。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物用快速色谱纯化,用0%-10%甲醇的二氯甲烷洗脱,得到所需产物。

[1879] 一般程序B(烷基化)

[1880] 向大约0.1M的醇起始原料[例如中间化合物,1.0eq]和18-冠醚-6(1.8eq)在二甲氧基乙烷(DME)的溶液0℃下加入KH(30wt%分散于矿物油,ca.20eq)。将反应混合物搅拌10分钟,加入(added heated)亲电子试剂(e.g.制备17的化合物)的最少量二甲氧基乙烷(DME)溶液,将反应混合物搅拌(0℃to RT)超过2小时。将反应混合物减压浓缩,用EtOAc稀释,冷却到0℃,用5N盐酸和水处理,搅拌20分钟。将混合物接着用5N水状的氢氧化钠处理,直到pH值约为11,用EtOAc分层。将水层用EtOAc提取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物用快速色谱纯化,用含0%-10%甲醇的CH₂Cl₂洗脱,得到所需的产物。

[1881] 一般程序C(脱保护)

[1882] 室温下,向大约0.1M的4-甲氧苯甲基酯(来自常规烷基化程序A或B,1.0eq)的CH₂Cl₂溶液加入苯甲醚(6.0eq),接着加入三氟乙酸(与CH₂Cl₂体积相同)。将反应混合物搅

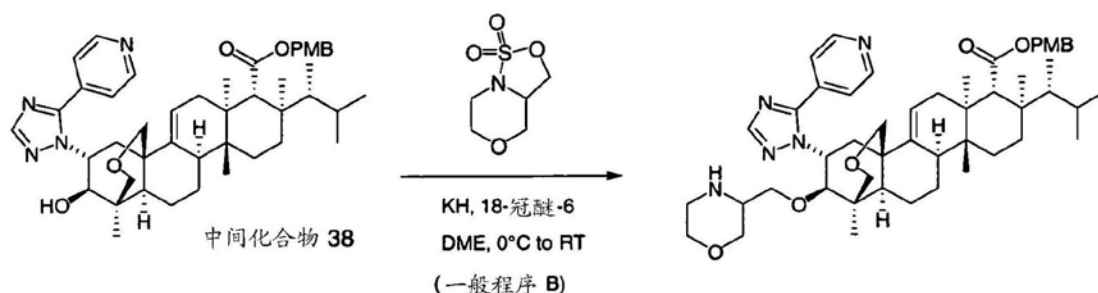
拌1h,减压浓缩。将残留物用快速色谱纯化,用含0%–10%甲醇的CH₂Cl₂洗脱,得到所需的产物。

[1883] 一般程序D(脱保护)

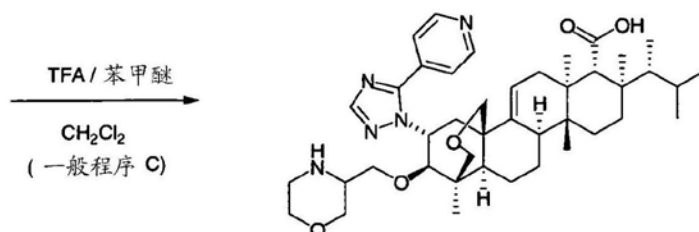
[1884] 室温下,向大约0.1M的4-甲氧苯甲基酯(来自常规烷基化程序A或B,1.0eq)的CH₂Cl₂溶液加入三乙基硅烷苯甲醚(triethylsilane anisole) (3.0eq),接着加入三氟乙酸(与CH₂Cl₂体积相同)。将反应混合物搅拌一整夜,减压浓缩。将残留物用反相高效液相色谱纯化,用反相高效液相色谱法(RP HPLC)洗脱,得到所需的产物。

[1885] 实施例303

[1886] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-(3-吗啉基甲氧基)-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1887]



[1888] 依照一般程序B和C,以中间化合物38为起始物制备标题化合物。色谱分离两种非对映体得到实施例303A (21mg) 和实施例303B (19mg)。

[1889] 实施例303A:

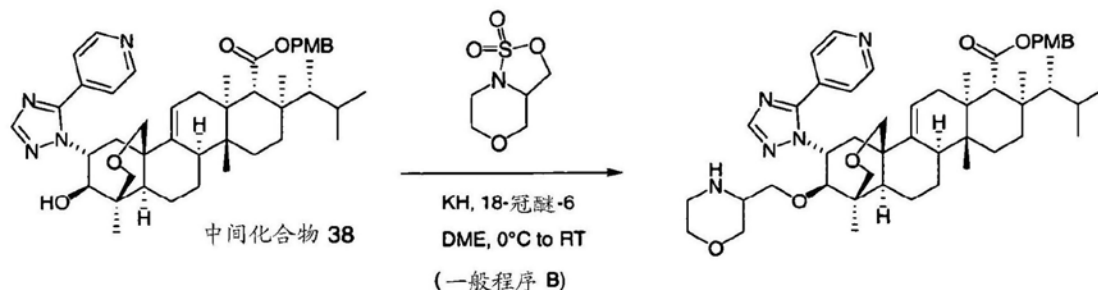
[1890] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 0.78 (s, 6H) 0.81 (d, J=9.22Hz, 3H) 0.86 (d, J=0.93Hz, 3H) 0.86 (s, 3H) 0.91 (d, J=6.78Hz, 3H) 1.21 (d, J=15.62Hz, 14H) 1.18 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 2.55 (td, J=13.57, 5.27Hz, 1H) 2.81 (dd, J=10.30, 5.32Hz, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.04 (d, J=3.37Hz, 1H) 3.09–3.24 (m, 4H) 3.37–4.03 (m, 8H) 5.60 (d, J=5.42Hz, 1H) 5.83 (dd, J=11.91, 9.27Hz, 1H) 7.76–7.92 (m, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.66–9.01 (m, 2H). LC/MS 716 (M+H).

[1891] 实施例303B:

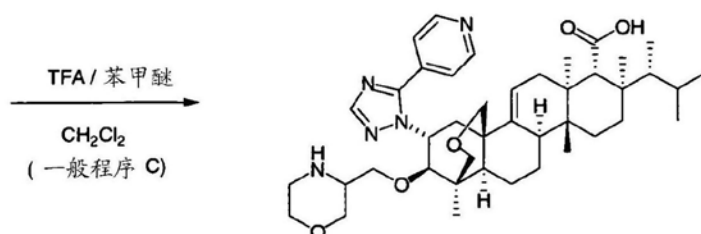
[1892] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 0.78 (d, J=10.49Hz, 3H) 0.78 (s, 3H) 0.81 (d, 3H) 0.86 (s, 3H) 0.87 (d, J=6.64Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.74Hz, 3H) 1.21 (d, J=15.52Hz, 4H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.76–2.05 (m, 5H) 2.06–2.33 (m, 3H) 2.53 (dd, J=13.64, 6.56Hz, 1H) 2.81 (dd, J=10.27, 5.25Hz, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.05–3.23 (m, 4H) 3.36–4.11 (m, 11H) 5.58 (d, J=6.05Hz, 1H) 5.82 (dd, J=5.13, 1.32Hz, 1H) 7.84–7.90 (m, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.83 (d, J=6.05Hz, 2H) LC/MS 716 (M+H).

[1893] 实施例304

[1894] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[1-(乙氨基)环丁基]甲氧基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1895]

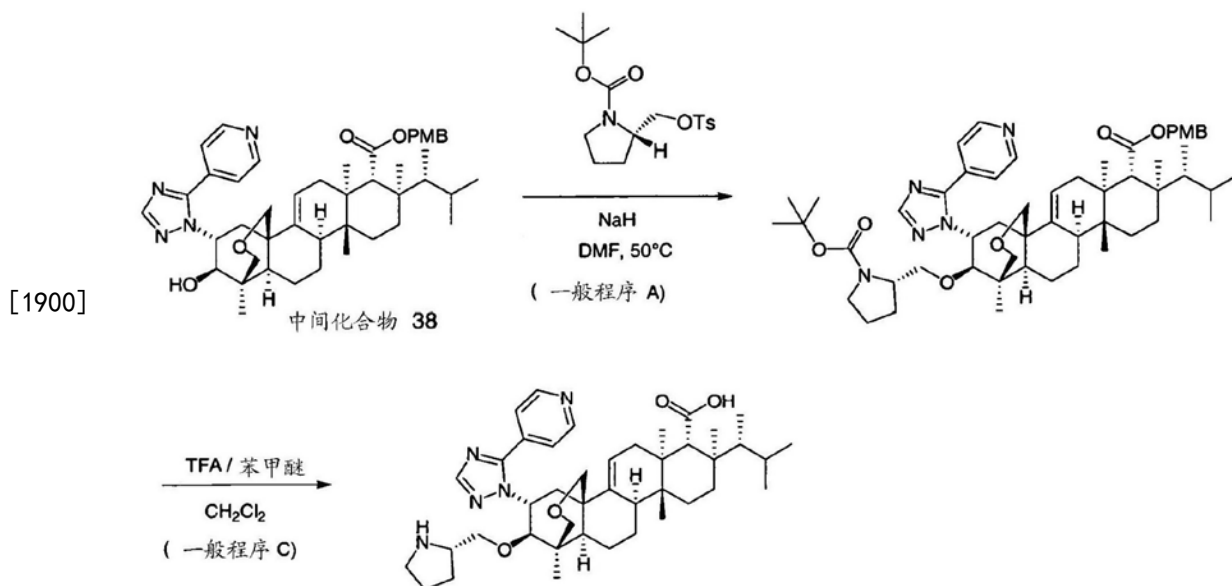


[1896] 依照一般程序B和C,以中间化合物38为起始原料,制备和分离得到标题化合物。

[1897] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 0.77 (t, J=3.51Hz, 6H) 0.85 (d, J=6.64Hz, 3H) 0.88-0.92 (m, 6H) 1.10 (t, J=7.32Hz, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.29 (d, J=5.86Hz, 3H) 1.39 (br. s., 2H) 1.59 (br. s., 4H) 1.76-2.01 (m, 8H) 2.07 (s, 3H) 2.20 (br. s., 2H) 2.53 (dd, J=6.74, 3.81Hz, 1H) 2.65 (dd, J=12.01, 7.32Hz, 1H) 2.82 (s, 1H) 3.08 (d, J=10.74Hz, 1H) 3.47 (d, J=11.71Hz, 1H) 3.55 (t, J=12.30Hz, 1H) 3.60-3.66 (m, 1H) 3.72 (dd, J=14.74, 11.42Hz, 2H) 4.05 (d, J=9.57Hz, 1H) 5.58 (d, J=5.66Hz, 1H) 5.90 (br. s., 1H) 7.66-7.83 (m, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.71-8.83 (m, 2H); MS: 728, MH⁺.

[1898] 实施例305

[1899] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[(2S)-2-吡咯烷基甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

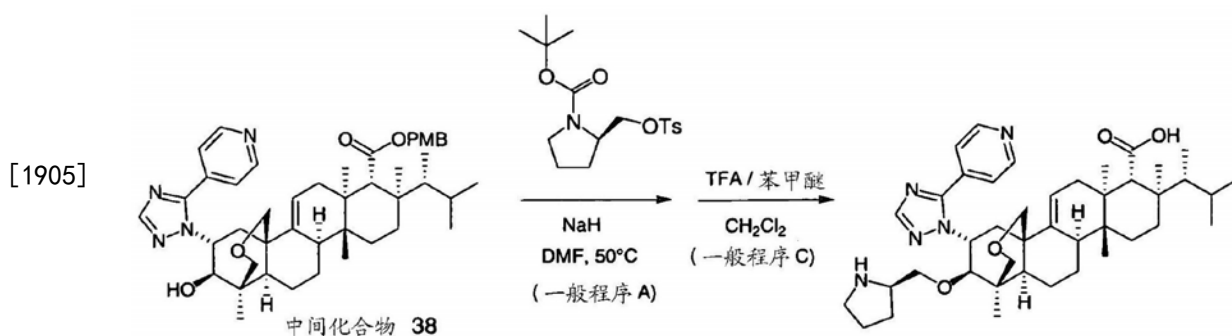


[1901] 依照一般程序A和C,以中间化合物38为起始物,制备和分离白色固体状标题化合物。

[1902] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 0.70-0.82 (m, 6H) 0.89 (dd, J=17.25, 6.76Hz, 10H) 1.18 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.24-1.40 (m, 5H) 1.40-1.75 (m, 4H) 1.76-2.01 (m, 8H) 2.03-2.30 (m, 3H) 2.47 (dd, J=13.59, 6.22Hz, 1H) 2.85 (s, 1H) 3.09 (dd, J=10.62, 5.83Hz, 1H) 3.18 (t, J=6.61Hz, 2H) 3.41-3.66 (m, 4H) 3.77 (d, J=12.01Hz, 1H) 3.94 (d, J=9.62Hz, 1H) 5.55 (d, J=5.76Hz, 1H) 5.85 (dd, J=15.74, 6.03Hz, 1H) 7.78-7.92 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.80 (d, J=5.91Hz, 2H) MS (ESI) m/z 700.4 [M+H⁺].

[1903] 实施例306

[1904] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R) -1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[(2R) -2-吡咯烷基甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



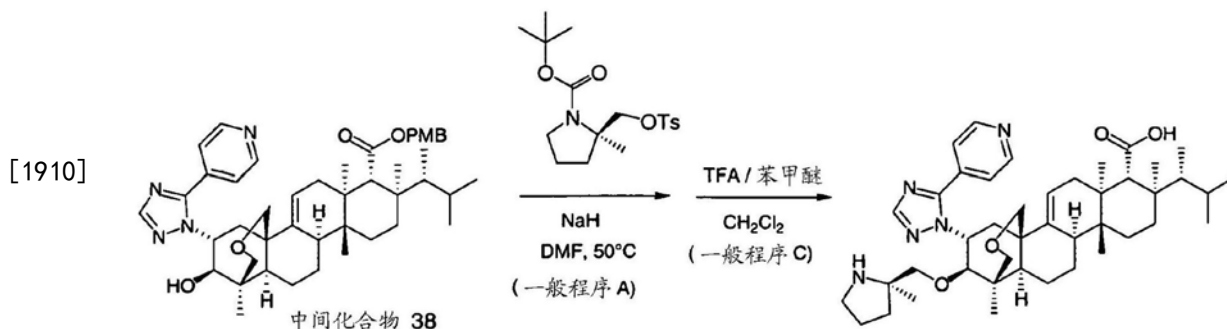
[1906] 依照一般程序A和C,以中间化合物38为起始物制备和分离得到白色固体状的作为游离碱的标题化合物(142mg)。

[1907] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) ppm 0.67-0.80 (m, 3H) 0.87 (dd, J=17.96, 6.74Hz, 11H) 1.17 (s, 3H) 1.21 (s, 3H) 1.23-1.73 (m, 13H) 1.85 (br. s., 4H) 1.94 (d, J=11.13Hz, 4H) 2.15 (t, J=12.57Hz, 3H) 2.33-2.53 (m, 1H) 2.87 (d, J=4.59Hz, 2H) 3.06-3.27 (m, 3H) 3.39-3.64 (m, 4H) 3.75 (d, J=12.01Hz, 1H) 3.85 (d, J=9.47Hz, 1H) 5.51 (d, J=3.95Hz, 1H) 5.73-

6.02 (m, 1H) 7.79 (d, $J=4.88\text{Hz}$, 2H) 8.15 (s, 1H) 8.78 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 2H) MS (ESI) m/z 700.4 $[M+H]^+$.

[1908] 实施例307

[1909] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[(2R)-2-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a, 7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

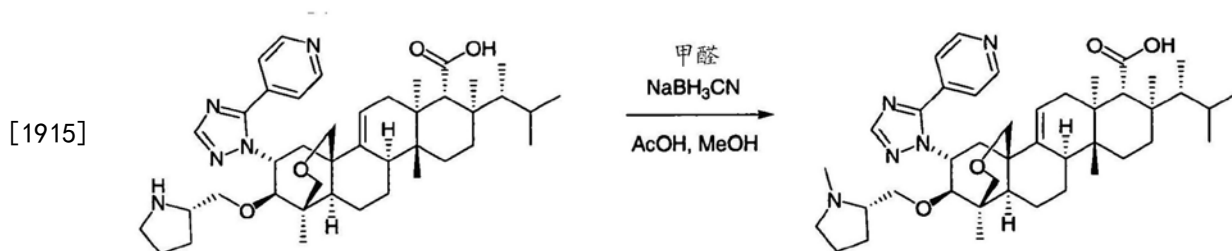


[1911] 依照一般程序A和C,以中间化合物38为起始物制备和分离得到白色固体状的标题化合物(38mg)。

[1912] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 0.78 (t, $J=3.49\text{Hz}$, 5H) 0.89 (dd, $J=17.57, 6.88\text{Hz}$, 10H) 0.95 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.26-1.35 (m, 4H) 1.38-1.72 (m, 7H) 1.77-1.97 (m, 6H) 1.97-2.31 (m, 4H) 2.54 (dd, $J=13.67, 6.20\text{Hz}$, 1H) 2.84 (s, 1H) 2.91 (d, $J=9.91\text{Hz}$, 1H) 3.23 (t, $J=7.54\text{Hz}$, 2H) 3.41-3.69 (m, 4H) 3.75 (d, $J=12.10\text{Hz}$, 1H) 4.00 (d, $J=9.76\text{Hz}$, 1H) 5.60 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H) 5.91 (dd, $J=11.79, 5.98\text{Hz}$, 1H) 7.70-7.90 (m, 2H) 8.18 (s, 1H) 8.80 (dd, $J=4.64, 1.46\text{Hz}$, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 $[M+H]^+$.

[1913] 实施例308

[1914] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a, 7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



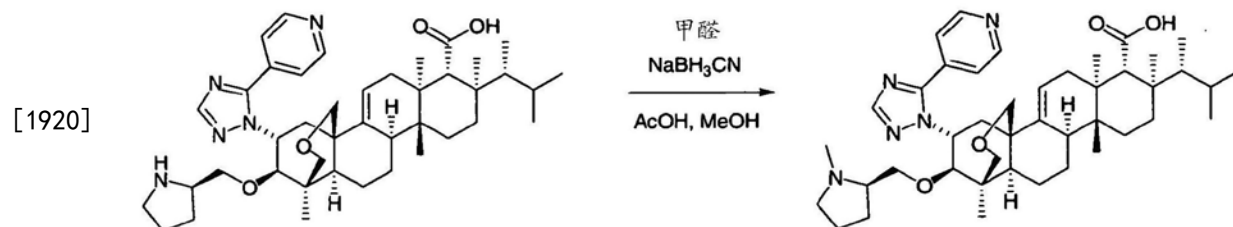
[1916] 向(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[(2S)-2-吡咯烷基甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10, 10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例304;98mg,0.14mmol)在甲醇的溶液(6.0mL)连续加入30% (wt/wt) 甲醛水溶液(126mg,4.21mmol)、HOAc (200L) 和氰基硼氢化钠(448L在THF中浓度为1.0M的溶液, 0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时,接着减压浓缩。将残留物用CH₂Cl₂和水分层,

混合物用10% i-PrOH的CH₂Cl₂提取。将合并的有机提取物接着用硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物用反相高效液相色谱纯化(0.1%三氟乙酸的水/甲醇梯度),得到白色粉状标题化合物(38mg,38%)。

[1917] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) ppm 0.70-0.81 (m, 3H) 0.88 (dd, J=17.91, 6.69Hz, 9H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.37 (d, J=6.83Hz, 10H) 1.41-1.75 (m, 8H) 1.73-2.04 (m, 4H) 2.19 (d, J=2.93Hz, 9H) 2.48 (d, J=7.42Hz, 1H) 2.73-2.92 (m, 3H) 2.98 (br. s., 1H) 3.41-3.66 (m, 3H) 3.69-3.88 (m, 2H) 5.53 (d, J=4.83Hz, 1H) 5.74-6.00 (m, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.29 (d, J=6.78Hz, 2H) 8.91 (d, J=6.74Hz, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 [M+H⁺].

[1918] 实施例309

[1919] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-15-[[(2R)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸

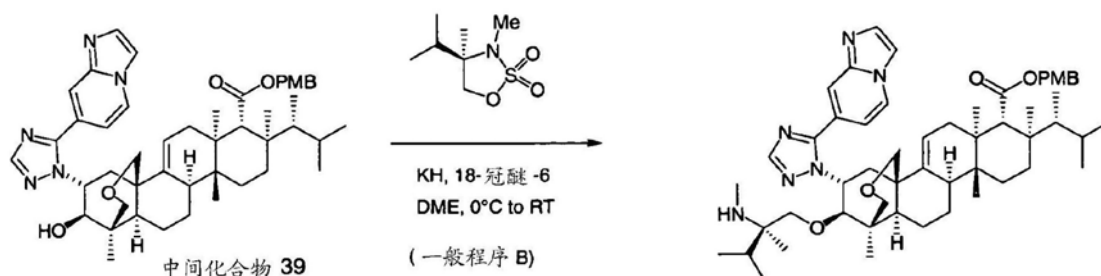


[1921] 采用类似实施例308的操作,以(1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-15-[(2R)-2-吡咯烷基甲氧基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸(实施例306)为起始物,制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

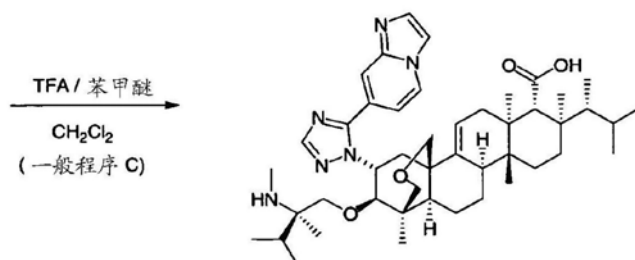
[1922] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) ppm 0.78 (d, J=1.61Hz, 6H) 0.89 (dd, J=17.03, 6.83Hz, 10H) 1.19 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.37-1.77 (m, 6H) 1.78-2.02 (m, 7H) 2.00-2.32 (m, 5H) 2.52 (d, J=6.15Hz, 1H) 2.71 (s, 3H) 2.86 (s, 1H) 2.95-3.24 (m, 4H) 3.42-3.83 (m, 7H) 3.94 (d, J=9.81Hz, 1H) 5.58 (d, J=5.71Hz, 1H) 5.85 (d, J=15.72Hz, 1H) 7.89 (d, J=6.15Hz, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.84 (d, J=5.61Hz, 2H) MS (ESI) m/z 714.4 [M+H⁺].

[1923] 实施例310

[1924] (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[(2R)-2,3-二甲基-2-(氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1,2-二甲丙基]-14-(5-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十二氢-1,6a,8,10a-四甲基-4H-1,4a-丙醇-2H-菲并[1,2-c]吡喃-7-羧酸



[1925]

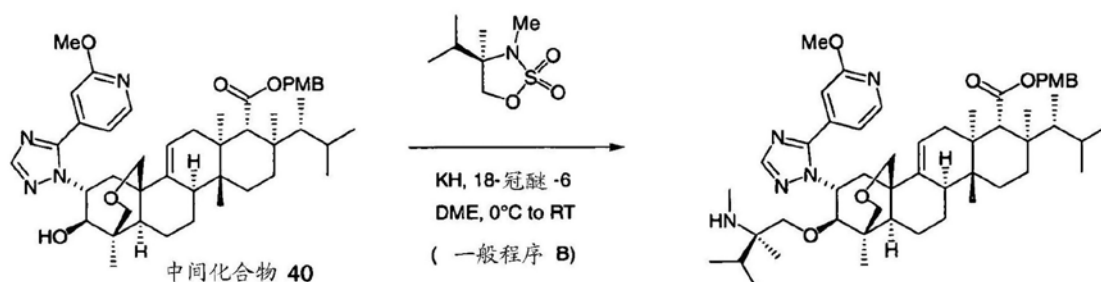


[1926] 依照一般程序B和C,以中间化合物39为起始材料制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

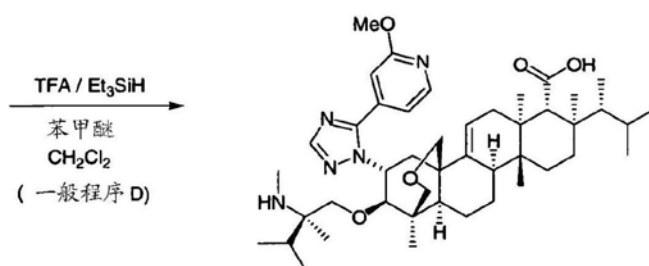
[1927] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) ppm 0.67-1.00 (m, 25H) 1.14 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.25 (d, J=11.67Hz, 4H) 1.35-1.70 (m, 4H) 1.76-2.05 (m, 7H) 2.12 (d, J=17.96Hz, 2H) 2.31 (dd, J=13.45, 5.93Hz, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.81 (s, 1H) 3.11 (d, J=10.64Hz, 1H) 3.48 (d, J=10.88Hz, 3H) 3.73 (d, J=10.59Hz, 1H) 3.94 (d, J=12.15Hz, 1H) 4.09 (d, J=10.01Hz, 1H) 5.42 (d, J=5.52Hz, 1H) 6.02-6.29 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.40Hz, 1H) 8.11 (d, J=1.86Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.96 (d, J=7.13Hz, 1H) MS (ESI) m/z 770.4 [M+H]⁺.

[1928] 实施例311

[1929] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸



[1930]

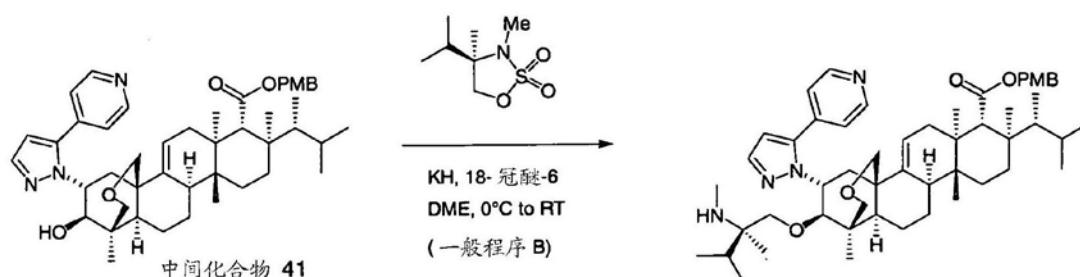


[1931] 依照一般程序B和D,以中间化合物40为起始材料制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

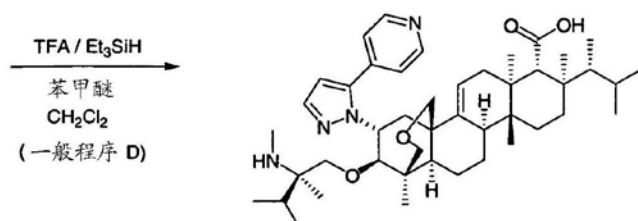
[1932] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.60 (s, 3H) 0.65-0.75 (m, 12H) 0.77 (s, 3H) 0.81 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 3H) 0.85 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H) 1.09 (s, 3H) 1.14 (s, 3H) 1.18 (d, $J=7.61\text{Hz}$, 3H) 1.30-1.59 (m, 3H) 1.65-1.96 (m, 6H) 1.97-2.19 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.61 (dd, $J=13.64, 6.08\text{Hz}$, 1H) 2.68 (d, $J=10.40\text{Hz}$, 2H) 3.32 (d, $J=11.57\text{Hz}$, 1H) 3.38-3.52 (m, 2H) 3.55 (d, $J=11.37\text{Hz}$, 1H) 3.77 (d, $J=11.86\text{Hz}$, 1H) 3.89 (d, $J=9.66\text{Hz}$, 1H) 3.94 (s, 3H) 5.66 (d, $J=5.95\text{Hz}$, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.35 (dd, $J=5.32, 1.27\text{Hz}$, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.40 (d, $J=5.32\text{Hz}$, 1H) MS (ESI) m/z 761.5 $[\text{M}+\text{H}^+]$

[1933] 实施例312

[1934] (1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基] 氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(4-吡啶基)-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c] 吡喃-7-羧酸



[1935]



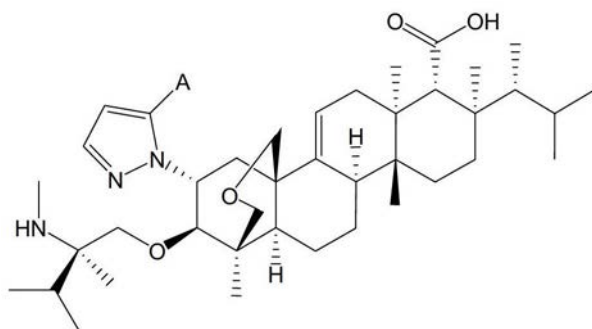
[1936] 依照一般程序B和D,以中间化合物41为起始材料制备和分离得到白色固体状的标题化合物。

[1937] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 0.74-0.97 (m, 25H) 1.18 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.23-1.39 (m, 3H) 1.40-1.73 (m, 4H) 1.79-2.04 (m, 6H) 2.04-2.28 (m, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.54 (dd, $J=13.76, 6.10\text{Hz}$, 1H) 2.83 (d, $J=10.74\text{Hz}$, 2H) 3.46 (d, $J=11.86\text{Hz}$, 1H) 3.55 (d, $J=10.74\text{Hz}$, 2H) 3.62-3.69 (m, 1H) 3.80 (d, $J=12.10\text{Hz}$, 1H) 4.08 (d, $J=9.66\text{Hz}$, 1H) 5.59 (d, $J=5.81\text{Hz}$, 1H) 5.75 (dd, $J=9.74, 6.13\text{Hz}$, 1H) 6.83 (d, $J=1.95\text{Hz}$, 1H) 7.76 (d, $J=1.95\text{Hz}$, 1H) 8.02 (d, $J=6.54\text{Hz}$, 2H) 8.88 (d, $J=6.15\text{Hz}$, 2H) .

[1938] 实施例313-318

[1939] 下述化合物用类似在前实施例描述的方法制备:

[1940]



[1941]

313		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-甲氧基苯基) -1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

[1942]

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) 0.74 - 0.96 (m, 26 H) 1.19 (s, 4 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 - 1.70 (m, 5 H) 1.79 - 2.03 (m, 5 H) 2.03 - 2.29 (m, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.46 - 2.58 (m, 1 H) 2.86 (d, J=2.83 Hz, 2 H) 3.13 (t, J=2.17 Hz, 1 H) 3.35 - 3.52 (m, 2 H) 3.55 (s, 2 H) 3.76 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.03 (d, J=9.22 Hz, 1 H) 5.55 (d, J=4.25 Hz, 1 H) 5.80 (ddd, J=11.67, 10.27, 6.27 Hz, 1 H) 6.45 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.96 - 7.17 (m, 3 H) 7.42 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=1.81 Hz, 1 H) .

[1943]

314		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基) 丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-噻吩基) -1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	--

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) 0.71 - 0.97 (m, 26 H) 1.17 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H) 1.23 - 1.73 (m, 7 H) 1.78 - 2.06 (m, 7 H) 2.18 (dd, J=19.52, 13.28 Hz, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.45 (dd, J=13.72, 6.35 Hz, 1 H) 2.86 (s, 1 H) 2.97 (d, J=10.74 Hz, 1 H) 3.39 - 3.68 (m, 4 H) 3.83 (d, J=12.15 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 5.52 (dd, J=3.98, 1.83 Hz, 1 H) 5.94 (ddd, J=11.99, 9.80, 6.32 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=5.15, 3.64 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=3.64, 1.05 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=5.17, 1.07 Hz, 2 H) .

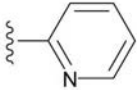
[1944]

315	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-噻唑基)-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1945]

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) 0.75 (d, $J=18.24$ Hz, 8 H) 0.81 - 0.95 (m, 16 H) 1.15 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 - 1.35 (m, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 1 H) 1.47 - 1.57 (m, 2 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 6 H) 2.03 (quin, $J=6.80$ Hz, 1 H) 2.09 - 2.23 (m, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.44 (dd, $J=13.73, 6.53$ Hz, 1 H) 2.84 (s, 1 H) 3.08 (d, $J=10.80$ Hz, 1 H) 3.45 - 3.63 (m, 4 H) 3.75 (d, $J=6.89$ Hz, 1 H) 3.87 (d, $J=11.90$ Hz, 1 H) 4.17 (d, $J=9.94$ Hz, 1 H) 5.42 (dd, $J=4.00, 1.80$ Hz, 1 H) 6.49 (dd, $J=11.96, 7.14$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=3.29$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=3.29$ Hz, 1 H) .

[1946]

316	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(2-吡啶基)-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 0.74 - 0.96 (m, 21 H) 1.16 - 1.20 (m, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 - 1.72 (m, 8 H) 1.77 - 2.28 (m, 10 H) 2.38 (s, 3 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.39 - 3.63 (m, 4 H) 3.76 (d, $J=12.06$ Hz, 1 H) 4.06 (d, $J=0.63$ Hz, 1 H) 5.57 (dd, $J=2.10, 0.39$ Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 6.59 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.70 (d, $J=1.90$ Hz, 1 H) 8.09 (dt, 1 H) 8.66 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H) 8.73 - 8.80 (m, 1 H) .

[1947]

317	$A =$ 	(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R)-15-[[(2R)-2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R)-1, 2-二甲丙基]-14-[5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
-----	--	---

[1948]

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) ppm 0.75 - 0.95 (m, 23 H) 1.17 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 1.23 (s, 3 H) 1.24 - 1.72 (m, 7 H) 1.78 - 2.11 (m, 7 H) 2.11 - 2.29 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 3.38 - 3.60 (m, 4 H) 3.76 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=9.52 Hz, 1 H) 5.52 - 5.60 (m, 1 H) 5.68 - 5.81 (m, 1 H) 6.48 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 (d, J=7.76 Hz, 1 H) 7.55 (td, J=8.05, 5.95 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.85 Hz, 1 H) .

[1949]

318		(1S, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR, 14R, 15R) -15-[[(2R) -2, 3-二甲基-2-(甲氨基)丁基]氧]-8-[(1R) -1, 2-二甲丙基]-14-[5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-1-基]-1, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二氢-1, 6a, 8, 10a-四甲基-4H-1, 4a-丙醇-2H-菲并[1, 2-c]吡喃-7-羧酸
¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm 0.74 - 0.94 (m, 24 H) 1.16 - 1.19 (m, 3 H) 1.19 - 1.23 (m, 3 H) 1.23 - 1.38 (m, 3 H) 1.38 - 1.71 (m, 4 H) 1.75 - 2.27 (m, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 2.45 - 2.59 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 3.36 - 3.66 (m, 5 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 3.98 - 4.08 (m, 1 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 5.64 - 5.79 (m, 1 H) 6.54 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 1 H) 7.70 - 7.88 (m, 4 H) .		

[1950] 这样是有利的,上述的种种和其他特征和功能、或者其替代,可以结合许多其他不同的系统或者应用。同样本领域技术人员可以进行目前未预见的种种或者未预期的替代、其修饰、变化或者改进,这些同样包括在本申请的权利要求中。