



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105102468 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201480010426. 3

(22) 申请日 2014. 02. 21

(30) 优先权数据

61/768, 630 2013. 02. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/017688 2014. 02. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/130810 EN 2014. 08. 28

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·斯威多尔斯基 Y·陈

S-Y·西特 N·A·米恩韦尔

A·雷盖罗-雷恩 J·陈 Z·刘

R·A·哈茨 L·许

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07J 63/00(2006. 01)

A61K 31/56(2006. 01)

A61P 31/18(2006. 01)

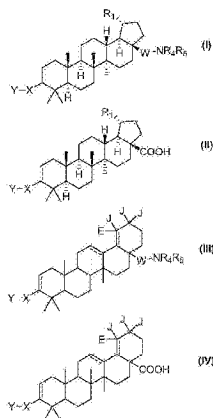
权利要求书8页 说明书95页

(54) 发明名称

用于治疗 HIV 的 C-3 烷基和烯基修饰的桦木酸衍生物

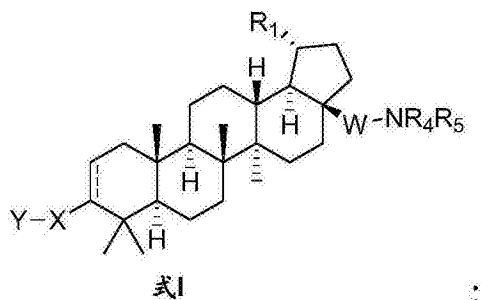
(57) 摘要

本发明描述具有药物和生物影响性质的化合物、它们的药物组合物和使用方法。具体提供了具有独特抗病毒活性的烷基和烯基 C-3 修饰的桦木酸衍生物作为 HIV 成熟抑制剂, 如式 I、式 II、式 III 和式 IV 的化合物所表示: 式 I 化合物; 式 II 化合物; 式 III 化合物和式 IV 化合物。这些化合物用于治疗 HIV 和 AIDS。

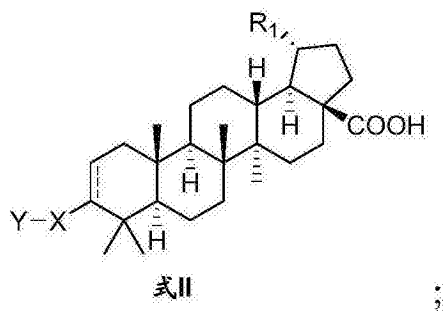


1. 化合物, 包括其药用盐, 所述化合物选自:

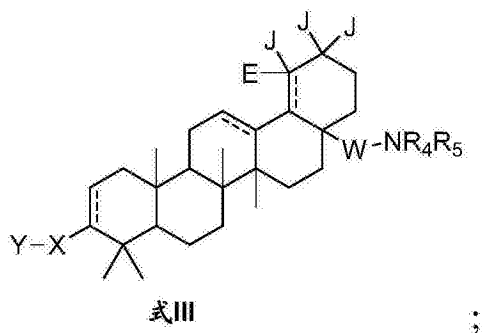
式 I 化合物



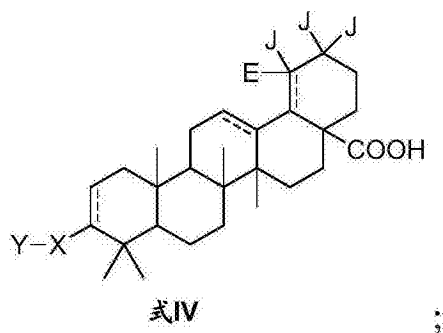
式 II 化合物



式 III 化合物



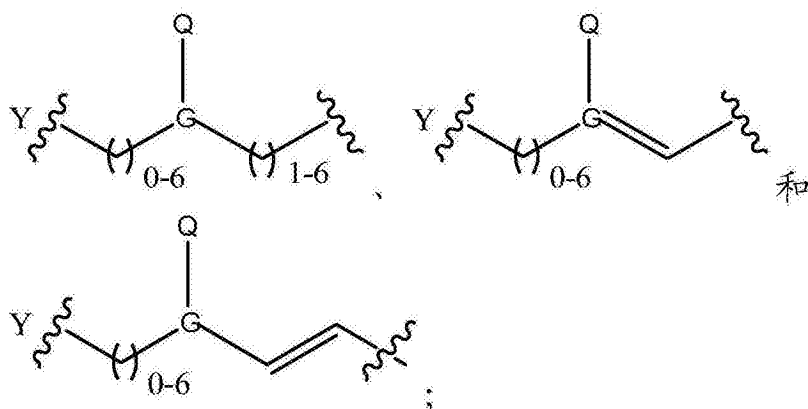
和式 IV 化合物



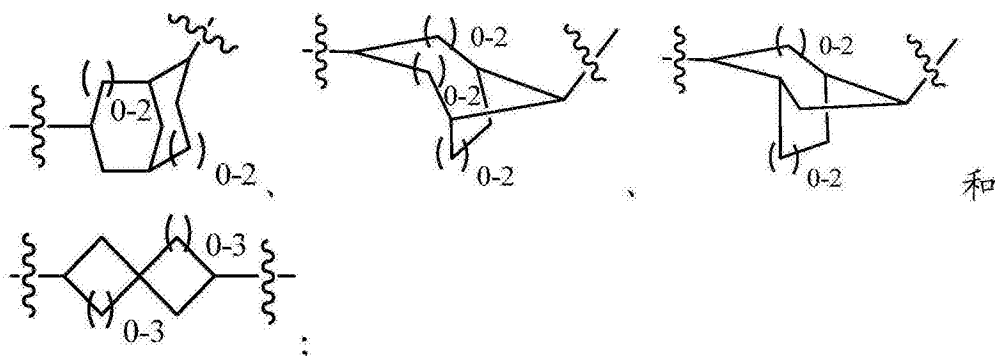
其中 R_1 为异丙烯基或异丙基;

J 和 E 独立地为 $-H$ 或 $-CH_3$, 且当双键存在时, E 不存在;

X 选自 $-C_{0-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{4-10}$ 二烯基、



其中 G 选自 C_{3-9} 环烷基、芳基、杂芳基、稠合双环和



其中 X 可进一步取代有 A, 其中 A 为至少一个选自以下的成员: - 卤素、 $-OR_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基取代的烷基、 $-C_{3-9}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_0$ 、 $-NR_2R_2$ 、 $-NHCOOR_3$ 、 $-COOR_2$ 和 $-CONR_2R_2$;

Q 和 Q_0 选自 - 卤素、 $-OR_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基取代的烷基、 $-C_{3-9}$ 环烷基、 $-NR_2R_2$ 、 $-NHCOOR_3$ 、 $-COOR_2$ 和 $-CONR_2R_2$;

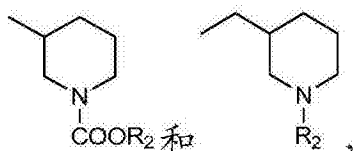
R_2 为 -H、 $-C_{1-6}$ 烷基、- 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或 - 芳基取代的 C_{1-6} 烷基;

Y 选自 $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 $-NR_2SO_2R_3$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_3$ 、- 四唑、 $-C(O)NHCN$ 和 $-C(O)NHOR_2$;

W 为不存在、 $-CH_2$ 或 $-CO$;

R_3 为 $-C_{1-6}$ 烷基、- 烷基取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-6} 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基;

R_4 选自 -H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(OR_3)_2$ 、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_1$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基 $-Q_1$ 、芳基、杂芳基、取代的杂芳基、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、



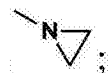
条件是当 W 为 CO 时, R_4 或 R_5 不能为 $-COR_6$ 或 $-COCOR_6$;

其中 Q_1 选自杂芳基、取代的杂芳基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 和 $-SO_2R_7$;

R_5 选自 -H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_8R_9$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 和 $-SO_2NR_2R_2$;

条件是仅 R_4 或 R_5 中的一个可选自 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 和 $-SO_2NR_2R_2$;

或当 W 不存在或为 CH_2 时, 则 R_4 和 R_5 可与相邻 N 一起形成 .



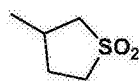
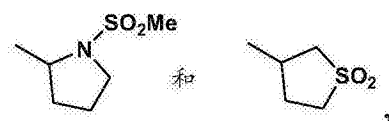
R₆选自 -H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₃₋₆取代的环烷基、-Q₂、-C₁₋₆烷基、-Q₂、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-Q₂、-C₃₋₆环烷基、-Q₂、芳基、-Q₂、-NR₁₃R₁₄和 -OR₁₅;

其中 Q₂选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、SO₂R₇、-CONHSO₂R₃和 -CONHSO₂NR₅R₆;

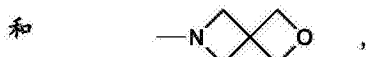
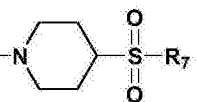
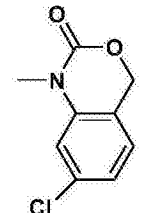
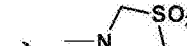
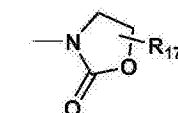
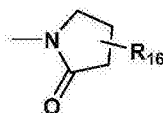
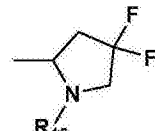
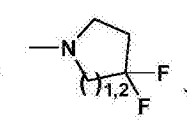
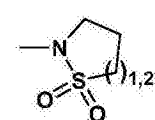
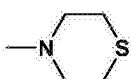
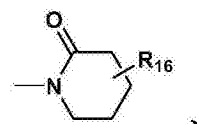
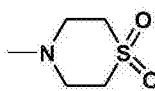
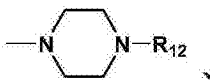
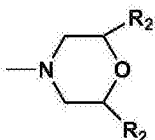
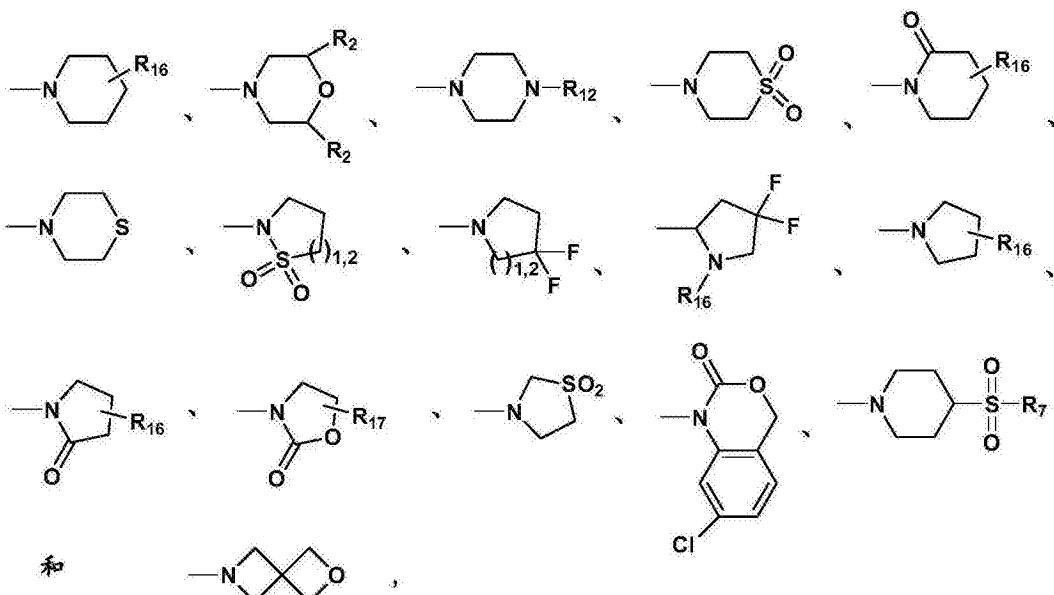
R₇选自-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、芳基和杂芳基；

R₈和R₉独立地选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆取代的烷基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取代的杂芳基、-C₁₋₆烷基-Q₂和-COOR₃,

R_8 和 R_9 也可独立地选自：



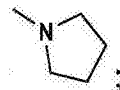
或 R_8 和 R_9 与相邻 N 一起形成选自以下的环：



条件是仅 R_8 或 R_9 中的一个可为 $-COOR_3$;

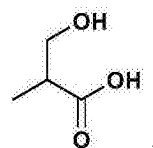
R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基,

或 R_{10} 和 R_{11} 与相邻 N 一起形成环, 诸如 

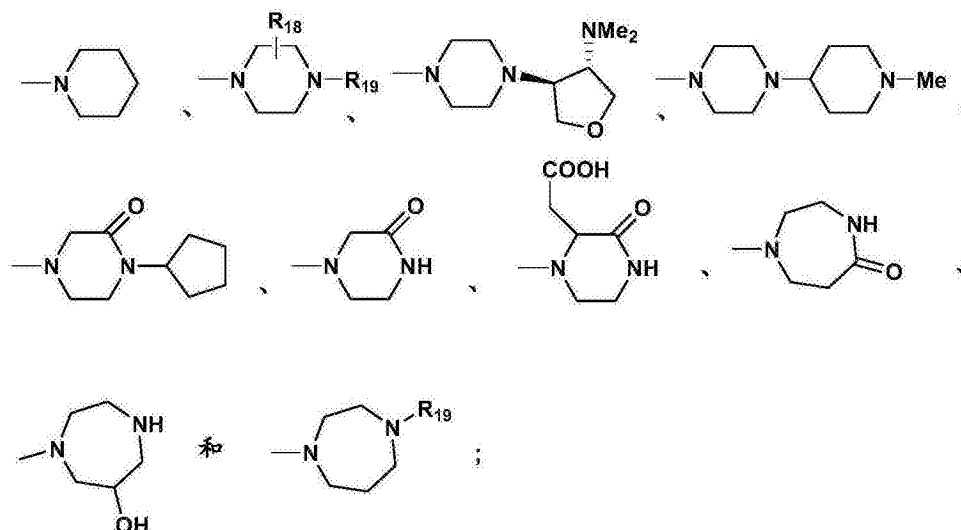


R₁₂选自-C₁₆烷基、-C₁₆烷基-OH、-C₁₆烷基、-C₁₆取代的烷基、-C₃₆环烷基、-COR₇、-COONR₂₂R₂₃、-SOR₇和-SONR₂₄R₂₅;

R₁₃和R₁₄独立地选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₁₋₆烷基-Q₃、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基-Q₃、C₁₋₆取代的烷基-Q₃和



或 R_{13} 和 R_{14} 与相邻 N 一起形成选自以下的环：



Q_3 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 和 $-SO_2R_3$;

R_{15} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基 $-Q_3$ 和 $-C_{1-6}$ 取代的烷基 $-Q_3$;

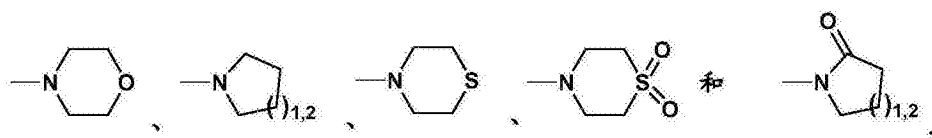
R_{16} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 和 $-COOR_3$;

R_{17} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 和 芳基;

R_{18} 选自 $-COOR_2$ 和 $-C_{1-6}$ 烷基 $-COOR_2$;

R_{19} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_4$ 、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$, 其中 Q_4 选自 $-NR_2R_2$ 和 $-OR_2$;

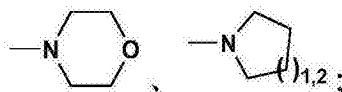
R_{20} 和 R_{21} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基 $-OR_2$ 和 $-COR_3$, 或 R_{20} 和 R_{21} 与相邻 N 一起形成选自以下的环:



条件是仅 R_{20} 或 R_{21} 中的一个可为 $-COR_3$;

R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{1-6}$ 环烷基,

或 R_{22} 和 R_{23} 与相邻 N 一起形成选自以下的环:



R_{24} 和 R_{25} 独立地选自 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_5$ 、 $-C_{1-6}$ 环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基, 且

Q_5 选自卤素和 SO_2R_3 。

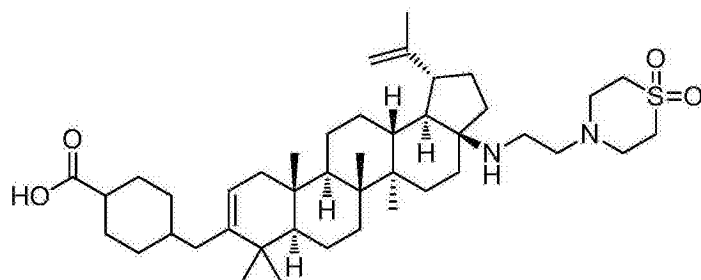
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为 $-COOR_2$ 。

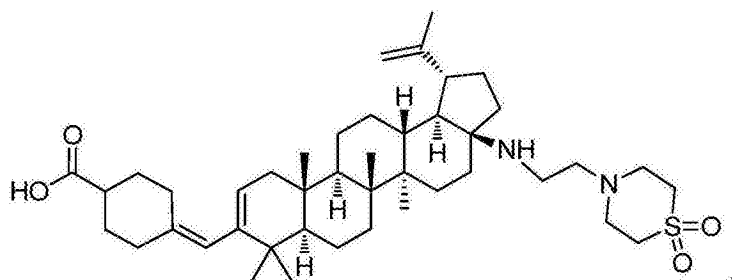
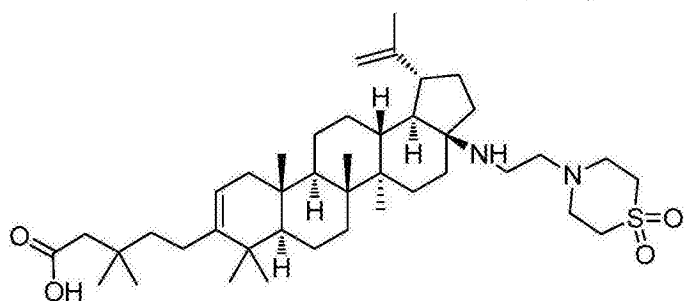
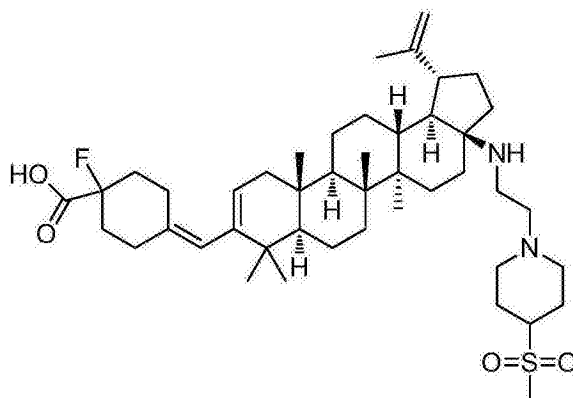
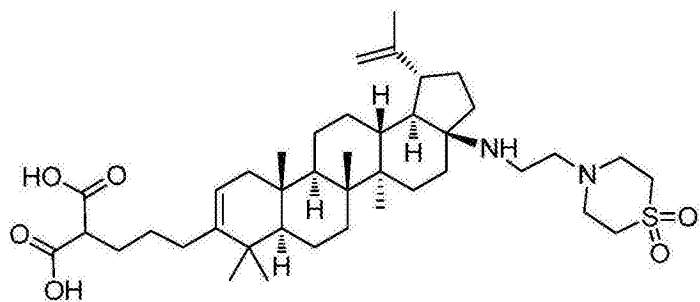
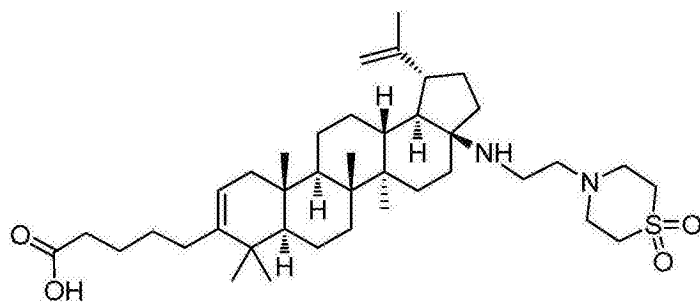
3. 权利要求 2 的化合物, 其中 Y 为 $-COOH$ 。

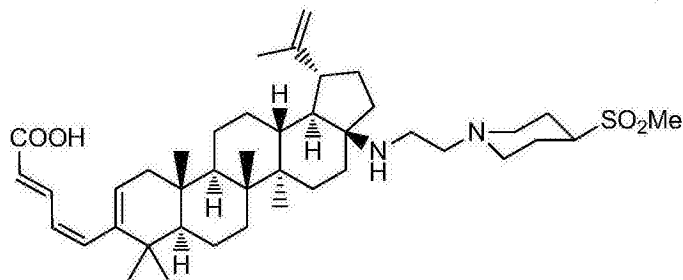
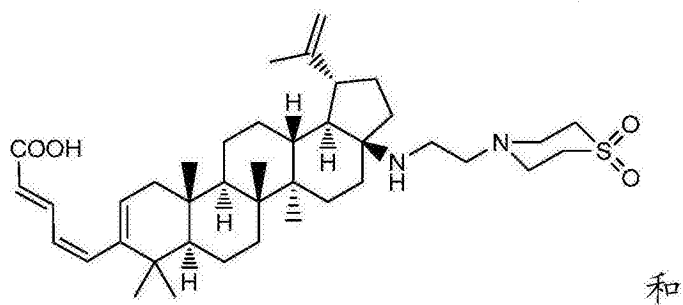
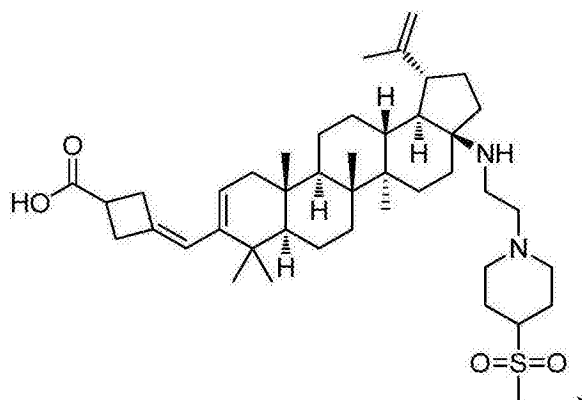
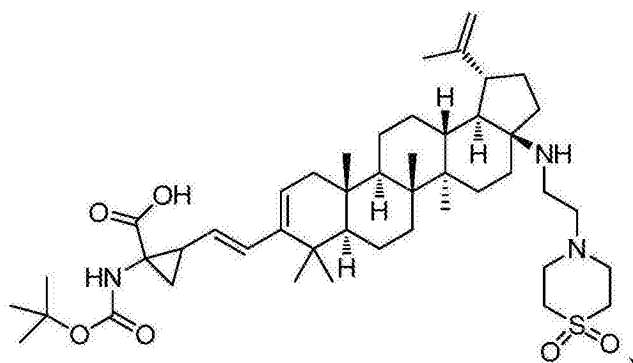
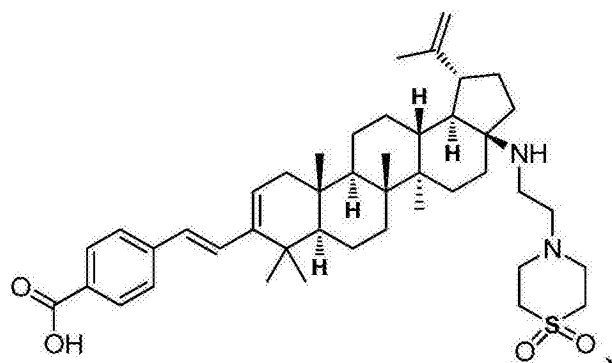
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 为异丙烯基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 W 不存在。

6. 化合物, 包括其药用盐, 所述化合物选自:







7. 药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物以及一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。

8. 权利要求 7 的药物组合物,其用于治疗 HIV 感染,所述药物组合物另外包含抗病毒

有效量的选自以下的AIDS治疗剂：(a)AIDS抗病毒剂；(b) 抗感染剂；(c) 免疫调节剂；以及(d) 另一种HIV进入抑制剂。

9. 治疗感染HIV病毒的哺乳动物的方法，其包括向所述哺乳动物给予抗病毒有效量的权利要求1的化合物以及一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。

10. 药物组合物，其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求6的化合物以及一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。

11. 权利要求10的药物组合物，其用于治疗HIV感染，所述药物组合物另外包含抗病毒有效量的选自以下的AIDS治疗剂：(a)AIDS抗病毒剂；(b) 抗感染剂；(c) 免疫调节剂；以及(d) 另一种HIV进入抑制剂。

12. 治疗感染HIV病毒的哺乳动物的方法，其包括向所述哺乳动物给予抗病毒有效量的权利要求6的化合物以及一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。

13. 权利要求1的化合物，其中所述化合物为式I化合物。

用于治疗 HIV 的 C-3 烷基和烯基修饰的桦木酸衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 2 月 25 日提交的美国临时申请序列号 61/768,630 的优先权,通过引用的方式将其并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于对抗 HIV 的新颖化合物,且更具体地,涉及用作 HIV 成熟抑制剂的衍生自桦木酸 (betulinic acid) 的化合物和其他结构上相关的化合物,并且涉及含有它们的药物组合物以及其制备方法。

背景技术

[0004] 人类免疫缺陷病毒 1 (HIV-1) 感染仍然是一个主要的医学问题,2010 年底全世界估计有 4500 万至 5000 万人感染。HIV 和 AIDS (获得性免疫缺陷综合征) 的病例数目快速上升。2005 年,报道约 500 万例新感染,并且 310 万人死于 AIDS。当前用于治疗 HIV 的药物包括核苷逆转录酶 (RT) 抑制剂或已批准的单一丸剂组合:齐多夫定 (zidovudine) (或 AZT 或 **RETROVIR**[®])、去羟肌苷 (didanosine) (或 **VIDEX**[®])、司他夫定 (stavudine) (或 **ZERIT**[®])、拉米夫定 (lamivudine) (或 3TC 或 **EPIVIR**[®])、扎西他滨 (zalcitabine) (或 DDC 或 **HIVID**[®])、琥珀酸阿巴卡韦 (abacavir succinate) (或 **ZIAGEN**[®])、泰诺福韦酯富马酸盐 (Tenofovir disoproxil fumarate salt) (或 **VIREAD**[®])、恩曲他滨 (emtricitabine) (或 FTC- **EMTRIVA**[®])、**COMBIVIR**[®] (含有 -3TC 加 AZT)、**TRIZIVIR**[®] (含有阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)、**EPZICOM**[®] (含有阿巴卡韦和拉米夫定)、**TRUVADA**[®] (含有 **VIREAD**[®] 和 **EMTRIVA**[®]) ; 非核苷逆转录酶抑制剂:奈韦拉平 (nevirapine) (或 **VIRAMUNE**[®])、地拉夫定 (delavirdine) (或 **RESCRIPTOR**[®]) 和 依法韦仑 (efavirenz) (或 **SUSTIVA**[®])、**ATRIPLA**[®] (**TRUVADA**[®] + **SUSTIVA**[®]) 和 依曲韦林 (etravirine) ; 以及 类蛋白酶抑制剂或已批准制剂:沙奎那韦 (saquinavir)、茚地那韦 (indinavir)、利托那韦 (ritonavir)、奈非那韦 (nelfinavir)、安普那韦 (amprenavir)、洛匹那韦 (lopinavir)、**KALETRA**[®] (洛匹那韦和利托那韦)、地瑞那韦 (darunavir)、阿扎那韦 (atazanavir) (**REYATAZ**[®]) 和 替拉那韦 (tipranavir) (**APTIVUS**[®]) 和 科比思特 (cobicistat) ; 以及 整合酶抑制剂,诸如 雷特格韦 (raltegravir) (**ISENTRESS**[®]) ;

以及进入抑制剂,诸如恩夫韦地(enfuvirtide)(T-20)(FUZEON[®])和马拉韦罗(maraviroc)(SELZENTRY[®])。

[0005] 这些药物中的每一种在单独使用时仅能够短暂地限制病毒复制。然而,当组合使用时,这些药物对病毒血症和疾病进展具有深远影响。实际上,最近已记录 AIDS 患者的死亡率由于组合疗法的广泛应用而显著降低。然而,尽管这些结果令人印象深刻,但组合药物疗法最终可能对 30%至 50%患者无效。某些细胞类型内的药物效力不足、不顺应性、组织渗透受限制和药物特异性限制(例如大部分核苷类似物在静止细胞中不能磷酸化)可说明敏感病毒未被完全抑制。此外,当存在次优药物浓度时,HIV-1 的高复制速率和快速转换与频繁并入的突变的组合导致出现抗药性变异体和治疗失败。因此,需要展现独特抗性模式和有利药物动力学以及安全性的新颖抗 HIV 剂以提供更多治疗选择。改良型 HIV 融合抑制剂和 HIV 进入辅助受体拮抗剂为许多研究人员正在进一步研究的新类别抗 HIV 剂的两个实例。

[0006] HIV 附着抑制剂为结合至 HIV 表面糖蛋白 gp120 并干扰表面蛋白 gp120 与宿主细胞受体 CD4 之间相互作用的另一亚类抗病毒化合物。因而,其在 HIV 生命周期的第一阶段防止 HIV 附着于人类 CD4T 细胞并阻断 HIV 复制。已改善 HIV 附着抑制剂的性质以努力获得具有最大效用和效力的化合物作为抗病毒剂。具体地,US 7,354,924 和 US 7,745,625 示例说明 HIV 附着抑制剂。

[0007] 另一类用于治疗 HIV 的新兴化合物称为 HIV 成熟抑制剂。成熟是 HIV 复制或 HIV 生命周期中多达 10 个或 10 个以上步骤的最后一个,在该步骤中 HIV 因 gag 蛋白中最终导致衣壳(CA)蛋白释放的由若干 HIV 蛋白酶介导的裂解事件而变得具有感染性。成熟抑制剂防止 HIV 衣壳适当组装和成熟、防止形成保护性外被或防止出现于人类细胞中。相反,产生无感染性病毒,从而防止随后的 HIV 感染周期。

[0008] 现已显示桦木酸的某些衍生物展现作为 HIV 成熟抑制剂的有效抗 HIV 活性。例如,US 7,365,221 披露了单酰化桦木醇(betulin)和二氢桦木醇衍生物及其作为抗 HIV 剂的用途。如'221 参考文献中所论述,用某些取代的酰基(诸如 3',3'-二甲基戊二酰基和 3',3'-二甲基琥珀酰基)使桦木酸(1)发生酯化可产生具有增强活性的衍生物(Kashiwada, Y. et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017(1996))。美国专利第 5,679,828 号中也描述作为有效抗 HIV 剂的酰化桦木酸和二氢桦木酸衍生物。用琥珀酸使桦木醇的 3 位碳上的羟基发生酯化也产生能够抑制 HIV-1 活性的化合物(Pokrovskii, A. G. et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491(2001)(英文摘要))。

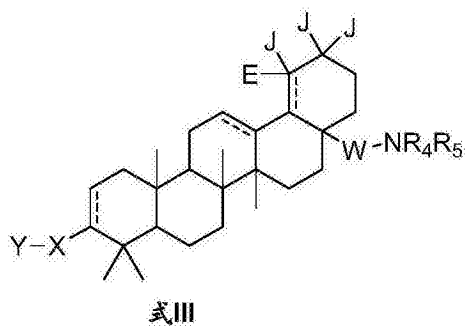
[0009] 提及用衍生自桦木酸的化合物治疗 HIV 感染的用途的其他参考文献包括 US 2005/0239748 和 US 2008/0207573 以及 W02006/053255、W02009/100532 和 W02011/007230。

[0010] 已在开发中的一种 HIV 成熟化合物已作为贝韦立马(Bevirimat)或 PA-457 得到鉴定,其化学式为 $C_{36}H_{56}O_6$ 且 IUPAC 名为 3 β -(3-羧基-3-甲基-丁酰氧基)羽扇-20(29)-烯-28-酸(3 β -(3-carboxy-3-methyl-butanoyloxy)lup-20(29)-en-28-oic

acid) .

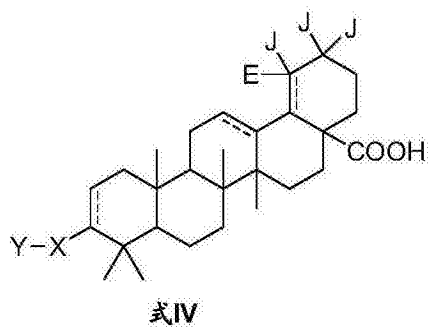
[0019] 式 III 化合物

[0020]



[0021] 和式 IV 化合物

[0022]

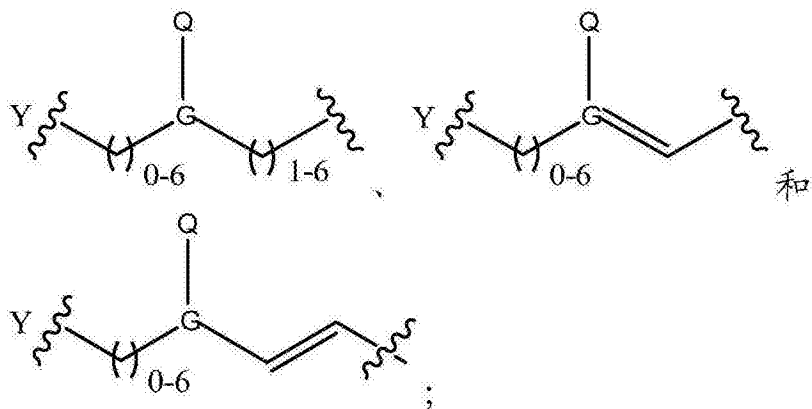


[0023] 其中 R_1 为异丙烯基或异丙基；

[0024] J 和 E 独立地为 -H 或 -CH₃, 且当存在双键时, E 不存在；

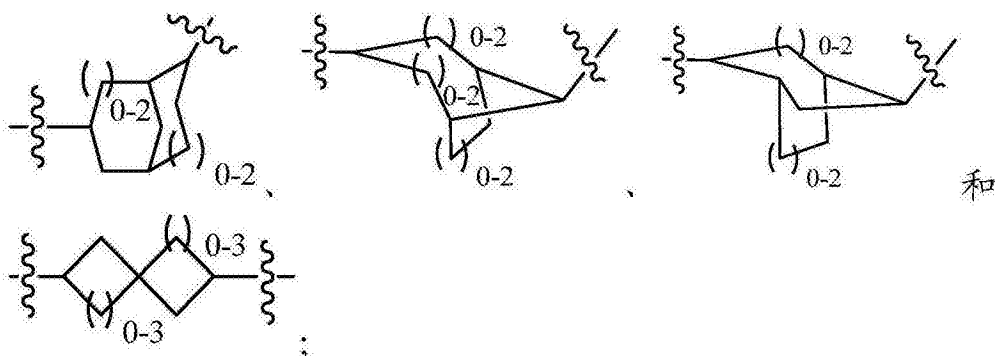
[0025] X 选自 -C₀₋₁₀烷基、-C₂₋₁₀烯基、-C₄₋₁₀二烯基、

[0026]



[0027] 其中 G 选自 C₃₋₉环烷基、芳基、杂芳基、稠合双环和

[0028]



[0029] 其中 X 可进一步取代有 A, 其中 A 为至少一个选自以下的成员: - 卤素、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基取代的烷基 ($-\text{C}_{16}\text{alkylsubstituted alkyl}$)、 $-\text{C}_{39}$ 环烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{Q}_0$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NHCOOR}_3$ 、 $-\text{COOR}_2$ 和 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$;

[0030] Q 和 Q_0 选自 - 卤素、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基取代的烷基、 $-\text{C}_{39}$ 环烷基、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NHCOOR}_3$ 、 $-\text{COOR}_2$ 和 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$;

[0031] R_2 为 -H、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、- 烷基取代的 C_{16} 烷基 ($-\text{alkylsubstituted C}_{16}\text{alkyl}$) 或 - 芳基取代的 C_{16} 烷基 ($-\text{arylsubstituted C}_{16}\text{alkyl}$);

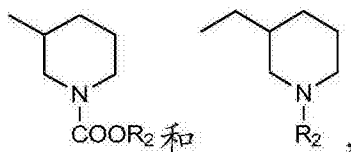
[0032] Y 选自 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、- 四唑、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCN}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_2$;

[0033] W 为不存在、 $-\text{CH}_2$ 或 $-\text{CO}$;

[0034] R_3 为 $-\text{C}_{16}$ 烷基、- 烷基取代的 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基或 C_{16} 烷基 $-\text{C}_{36}$ 环烷基;

[0035] R_4 选自 -H、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{C}(\text{OR}_3)_2$ 、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基、 $-\text{C}_{16}$ 取代的烷基 ($-\text{C}_{16}\text{substituted alkyl}$)、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{C}_{36}$ 环烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{Q}_1$ 、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{C}_{36}$ 环烷基 $-\text{Q}_1$ 、芳基、杂芳基、取代的杂芳基、 $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、

[0036]



[0037] 条件是当 W 为 CO 时, R_4 或 R_5 不能为 $-\text{COR}_6$ 或 $-\text{COCOR}_6$;

[0038] 其中 Q_1 选自杂芳基、取代的杂芳基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_7$;

[0039] R_5 选自 -H、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基取代的烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

[0040] 条件是仅 R_4 或 R_5 中的一个可选自 $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

[0041] 或当 W 不存在或为 CH_2 时, 则 R_4 和 R_5 可与相邻 N 一起形成 ;

[0042] R_6 选自 -H、 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{16}$ 烷基取代的烷基、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基、 $-\text{C}_{36}$ 取代的环烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{16}$ 烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{16}$ 烷基取代的烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基 $-\text{Q}_2$ 、芳基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 和 $-\text{OR}_{15}$;

[0043] 其中 Q_2 选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_7 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ 和 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$;

[0044] R_7 选自 $-\text{C}_{16}$ 烷基、 $-\text{C}_{16}$ 取代的烷基、 $-\text{C}_{36}$ 环烷基、芳基和杂芳基;

[0045] R_8 和 R_9 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取代的杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_2 和 $-COOR_3$ ，

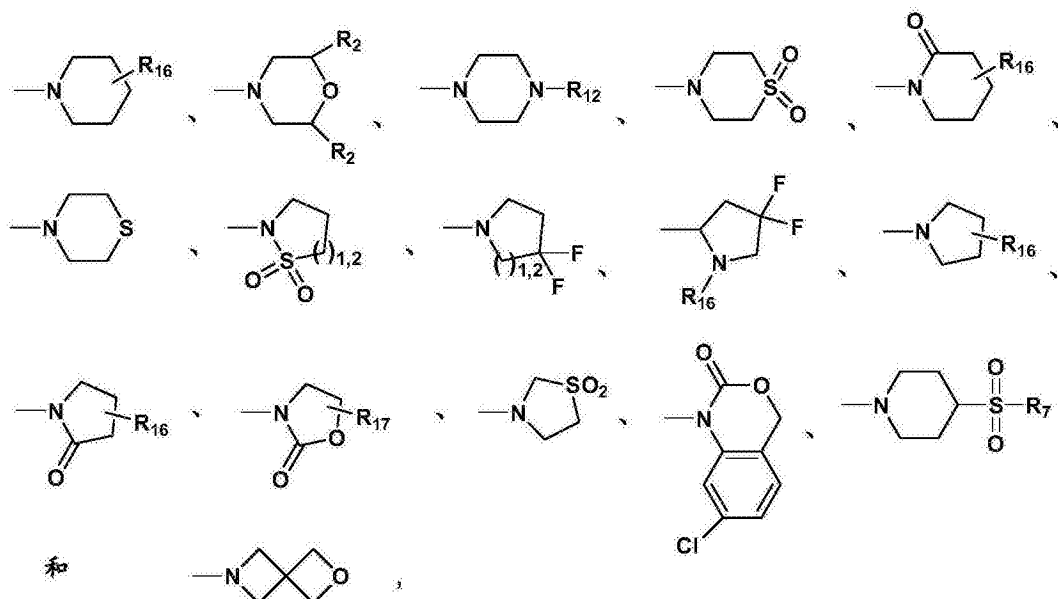
[0046] 且 R_8 和 R_9 也可独立地选自：

[0047]



[0048] 或 R_8 和 R_9 与相邻N一起形成选自以下的环：

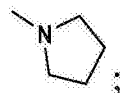
[0049]



[0050] 条件是仅 R_8 或 R_9 中的一个可为 $-COOR_3$ ；

[0051] R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基，

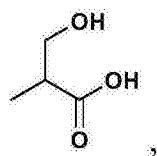
[0052] 或 R_{10} 和 R_{11} 与相邻N一起形成环，诸如



[0053] R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-COR_7$ 、 $-COONR_{22}R_{23}$ 、 $-SOR_7$ 和 $-SONR_{24}R_{25}$ ；

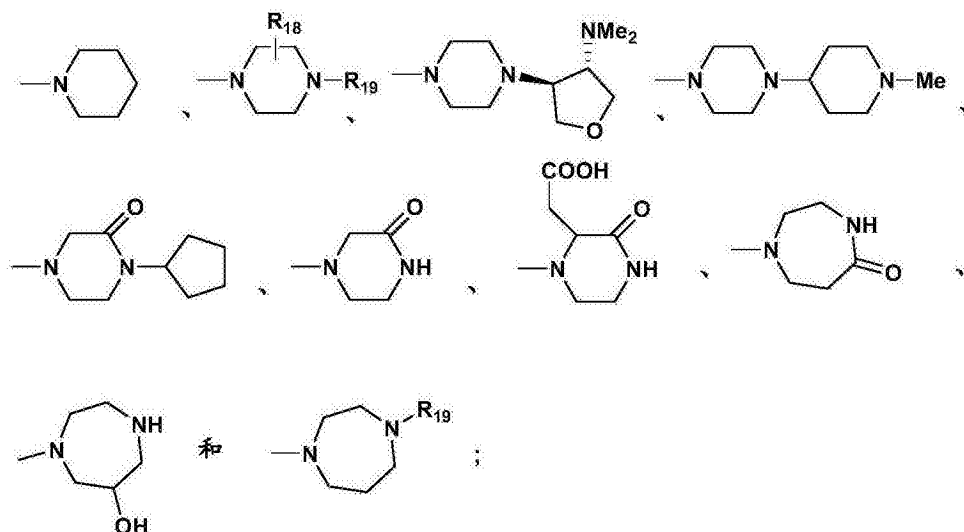
[0054] R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C_{3-6}$ 环烷基- Q_3 、取代的 C_{1-6} 烷基- Q_3 和

[0055]



[0056] 或 R_{13} 和 R_{14} 与相邻N一起形成选自以下的环：

[0057]



[0058] Q_3 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 和 $-SO_2R_3$;

[0059] R_{15} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_3$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 环烷基 $-Q_3$ 和 $-C_{1-6}$ 取代的烷基 $-Q_3$;

[0060] R_{16} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 和 $-COOR_3$;

[0061] R_{17} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 和芳基;

[0062] R_{18} 选自 $-COOR_2$ 和 $-C_{1-6}$ 烷基 $-COOR_2$;

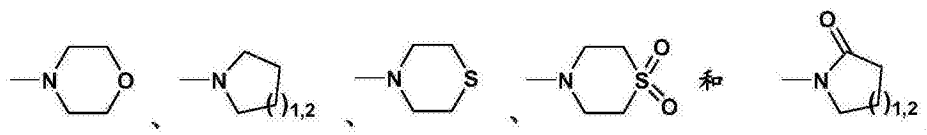
[0063] R_{19} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_4$ 、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$,

[0064] 其中 Q_4 选自 $-NR_2R_2$ 和 $-OR_2$;

[0065] R_{20} 和 R_{21} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基 $-OR_2$ 和 $-COR_3$,

[0066] 或 R_{20} 和 R_{21} 与相邻 N 一起形成选自以下的环:

[0067]

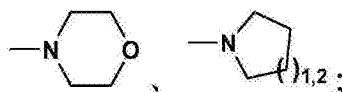


[0068] 条件是仅 R_{20} 或 R_{21} 中的一个可为 $-COR_3$;

[0069] R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{1-6}$ 环烷基,

[0070] 或 R_{22} 和 R_{23} 与相邻 N 一起形成选自以下的环:

[0071]



[0072] R_{24} 和 R_{25} 独立地选自 H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_5$ 、 $-C_{1-6}$ 环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基,且

[0073] Q_5 选自卤素和 SO_2R_3 。

[0074] 在另一实施方案中,提供治疗感染病毒的哺乳动物的方法,尤其是其中所述病毒为 HIV,所述方法包括向所述哺乳动物给予抗病毒有效量的选自上式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物和式 IV 化合物的化合物和一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。式 I 化

合物、式 II 化合物、式 III 化合物和 / 或式 IV 化合物可任选地与抗病毒有效量的选自以下的另一 AIDS 治疗剂组合给予 : (a) AIDS 抗病毒剂 ; (b) 抗感染剂 ; (c) 免疫调节剂 ; 以及 (d) 其他 HIV 进入抑制剂。

[0075] 本发明的另一实施方案为药物组合物, 其包含抗病毒有效量的选自式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物和式 IV 化合物的化合物和一种或多种药用载体、赋形剂和稀释剂 ; 且任选地与抗病毒有效量的选自以下的另一 AIDS 治疗剂组合 : (a) AIDS 抗病毒剂 ; (b) 抗感染剂 ; (c) 免疫调节剂 ; 以及 (d) 其他 HIV 进入抑制剂。

[0076] 在本发明的另一实施方案中, 提供一种或多种制造本文的式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物和式 IV 化合物的方法。

[0077] 本文还提供用于制造本文的式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物和式 IV 化合物的中间化合物。

[0078] 本发明目的在于这些以及下文所述的其他重要目标。

具体实施方式

[0079] 由于本发明化合物可能具有不对称中心且因此以非对映异构体与对映异构体的混合物形式存在, 因此除其混合物以外, 本发明还包括式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物和式 IV 化合物的个别非对映异构形式和对映异构形式。

[0080] 定义

[0081] 除非在本申请别处另外特定阐述, 否则一个或多个以下术语可用于本文中且应具有以下含义 :

[0082] “H” 是指氢, 包括其同位素, 诸如氘。

[0083] 本文和权利要求书中使用的术语“C₁₋₆烷基”(除非另外规定) 意指直链或支链烷基, 诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0084] “C₁₋₄氟烷基”是指 F 取代的 C₁₋₄烷基, 其中至少一个 H 原子被 F 原子取代, 且各 H 原子可独立地被 F 原子取代 ;

[0085] “卤素”是指氯、溴、碘或氟。

[0086] “芳基”或“Ar”基团是指具有完全共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠环多环 (即共享一对相邻碳原子的环) 基团。芳基的实例为但不限于苯基、萘基和蒽基。芳基可为取代或未取代的。当被取代时, 取代基优选为一个或多个选自以下的基团 : 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、硫羟基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、C- 酰氨基、N- 酰氨基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基 (sulfonamido)、三卤甲基、脲基、氨基和 -NR^xR^y (其中 R^x 和 R^y 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、C- 羧基、磺酰基、三卤甲基), 以及组合而成的五员或六员杂脂环。

[0087] 本文使用的“杂芳基”是指环中具有一个或多个选自氮、氧和硫的原子且另外具有完全共轭的 π 电子体系的单环或稠环 (即共享一对相邻原子的环) 基团。除非另外指示, 否则杂芳基可连接于杂芳基内的碳或氮原子处。应当注意的是, 如本领域中已知, 若母体杂芳基的 N- 氧化物在化学上可行, 则术语杂芳基意欲涵盖所述母体杂芳基的 N- 氧化物。杂芳基的实例为但不限于呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、

噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、异噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基、异咪唑基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基、四嗪基和四唑基。当被取代时，取代基优选为一个或个选自以下的基团：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂脂环氧基、硫代烷氧基、硫羟基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、C- 酰氨基、N- 酰氨基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、三卤甲基、脒基、氨基和 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 和 R^y 如上文所定义。

[0088] 本文使用的“杂脂环”基团是指环中具有一个或多个选自氮、氧和硫的原子的单环或稠环基团。各环选自提供稳定键排列的环且不意欲涵盖不存在的系统。所述环还可具有一个或多个双键。然而，所述环不具有完全共轭的 π 电子体系。杂脂环基的实例为但不限于氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑烷基、3- 吡咯烷-1- 基、吗啉基、硫吗啉基和四氢吡喃基。当被取代时，取代基优选为一个或多个选自以下的基团：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂脂环氧基、硫羟基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰氨基、C- 硫代酰氨基、N- 酰氨基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、三卤甲磺酰氨基、三卤甲磺酰基、甲硅烷基、脒基、胍基、脒基、膦酰基、氨基和 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 和 R^y 如上文所定义。

[0089] “烷基”是指饱和脂族烃，包括直链和支链基团。烷基优选具有 1 至 20 个碳原子（每当本文陈述数值范围（例如“1 至 20”）时，其意指所述基团（在此情况下为烷基）可含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等，至多且包括 20 个碳原子）。更优选地，其为具有 1 至 10 个碳原子的中等大小烷基。最优选地，其为具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基。烷基可为取代或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个个别地选自以下的基团：三卤烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂脂环氧基、硫羟基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰氨基、C- 硫代酰氨基、N- 酰氨基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、三卤甲磺酰氨基、三卤甲磺酰基，以及组合而成的五员或六员杂脂环。

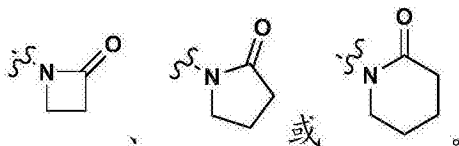
[0090] “环烷基”是指其中一个或多个环不具有完全共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠环（即共享一对相邻碳原子的环）基团。环烷基的实例为但不限于环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环庚烷、环庚烯和金刚烷。环烷基可为取代或未取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个个别地选自以下的基团：烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂脂环氧基、硫羟基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰氨基、C- 硫代酰氨基、N- 酰氨基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、三卤甲磺酰氨基、三卤甲磺酰基、甲硅烷基、脒基、胍基、脒基、膦酰基、氨基和 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 和 R^y 如上文所定义。

[0091] 本文定义的“烯基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳碳双键的烷基。

[0092] 本文定义的“炔基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳碳三键的烷基。

- [0093] “羟基”是指 $-OH$ 基团。
- [0094] 本文定义的“烷氧基”是指 $-O-$ 烷基和 $-O-$ 环烷基。
- [0095] 本文定义的“芳基氧基”是指 $-O-$ 芳基和 $-O-$ 杂芳基。
- [0096] “杂芳基氧基”是指杂芳基 $-O-$ 基团, 其中杂芳基如本文所定义。
- [0097] “杂脂环氧基”是指杂脂环基 $-O-$ 基团, 其中杂脂环基如本文所定义。
- [0098] “硫羟基”是指 $-SH$ 基团。
- [0099] 本文定义的“硫代烷氧基”是指 $-S-$ 烷基和 $-S-$ 环烷基。
- [0100] 本文定义的“硫代芳基氧基”是指 $-S-$ 芳基和 $-S-$ 杂芳基。
- [0101] “硫代杂芳基氧基”是指杂芳基 $-S-$ 基团, 其中杂芳基如本文所定义。
- [0102] “硫代杂脂环氧基”是指杂脂环基 $-S-$ 基团, 其中杂脂环基如本文所定义。
- [0103] “羰基”是指 $-C(=O)-R''$ 基团, 其中 R'' 选自各如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基 (经由环碳键结) 和杂脂环基 (经由环碳键结)。
- [0104] “醛”基团是指 R'' 为氢的羰基。
- [0105] “硫代羰基”是指 $-C(=S)-R''$ 基团, 其中 R'' 如本文所定义。
- [0106] “酮基”是指 $-CC(=O)C-$ 基团, 其中处于 $C=O$ 任一侧或两侧的碳可能为烷基、环烷基、芳基或者杂芳基或杂脂环基的碳。
- [0107] “三卤甲烷羰基”是指 $Z_3CC(=O)-$ 基团, 其中所述 Z 为卤素。
- [0108] “C- 羧基”是指 $-C(=O)O-R''$ 基团, 其中 R'' 如本文所定义。
- [0109] “O- 羧基”是指 $R''C(=O)O-$ 基团, 其中 R'' 如本文所定义。
- [0110] “羧酸”基团是指 C- 羧基, 其中 R'' 为氢。
- [0111] “三卤甲基”是指 $-CZ_3$ 基团, 其中 Z 为如本文所定义的卤素基团。
- [0112] “三卤甲磺酰基”是指 $Z_3CS(=O)_2-$ 基团, 其中 Z 如上文所定义。
- [0113] “三卤甲磺酰氨基”是指 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基团, 其中 Z 如上文所定义, 且 R^x 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0114] “亚磺酰基”是指 $-S(=O)-R''$ 基团, 其中 R'' 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0115] “磺酰基”是指 $-S(=O)_2R''$ 基团, 其中 R'' 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0116] “S- 磺酰氨基”是指 $-S(=O)_2NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0117] “N- 磺酰氨基”是指 $R''S(=O)_2NR^x-$ 基团, 其中 R^x 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0118] “O- 氨甲酰基”是指 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0119] “N- 氨甲酰基”是指 $R^xOC(=O)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0120] “O- 硫代氨甲酰基”是指 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0121] “N- 硫代氨甲酰基”是指 $R^xOC(=S)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0122] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。
- [0123] “C- 酰氨基”是指 $-C(=O)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0124] “C- 硫代酰氨基”是指 $-C(=S)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0125] “N- 酰氨基”是指 $R^xC(=O)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0126] “脲基”是指 $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

- [0127] “胍基”是指 $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0128] “脒基”是指 $R^xR^yNC(=N)-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0129] “氰基”是指 $-CN$ 基团。
- [0130] “甲硅烷基”是指 $-Si(R'')_3$, 其中 R'' 为 (C_{1-6}) 烷基或苯基。
- [0131] “膦酰基”是指 $P(=O)(OR^x)_2$, 其中 R^x 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0132] “胼基”是指 $-NR^xNR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立地为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0133] “4 员、5 员或 6 员环环状 N-内酰胺”基团是指
- [0134]



[0135] 任何两个相邻 R 基团可组合形成稠合于最初带有所述 R 基团的环的另一芳基、环烷基、杂芳基或杂环。

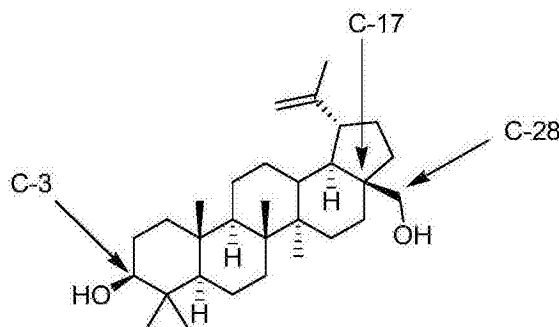
[0136] 本领域中已知杂芳基系统中的氮原子可“参与杂芳基环双键”, 且此是指包含五员环杂芳基的两个互变异构结构中的双键形式。由此指示氮是否如本领域中的化学工作者所充分了解可被取代。本发明的公开内容和权利要求书基于已知的一般化学成键原理。应当理解的是, 权利要求书不涵盖基于文献已知不稳定或不能存在的结构。

[0137] 本文所披露的化合物的药用盐和前药在本发明的范围内。本文和权利要求书使用的术语“药用盐”意欲包括无毒碱加成盐。合适的盐包括衍生自有机酸和无机酸的盐, 诸如(但不限于)盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、枸橼酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、酞酸等。本文使用的术语“药用盐”还意欲包括酸性基团(诸如羧酸根)与抗衡离子形成的盐, 诸如铵盐、碱金属(具体为钠或钾)盐、碱土金属(具体为钙或镁)盐; 以及与诸如低级烷基胺(甲胺、乙胺、环己胺等)的合适有机碱形成的盐; 或与取代的低级烷基胺(例如羟基取代的烷基胺, 诸如二乙醇胺、三乙醇胺或三(羟甲基)-氨基甲烷)形成的盐; 或与诸如哌啶或吗啉的碱形成的盐。

[0138] 如上所述, 本发明化合物还包括“前药”。本文使用的术语“前药”涵盖术语“前药酯”和术语“前药醚”。

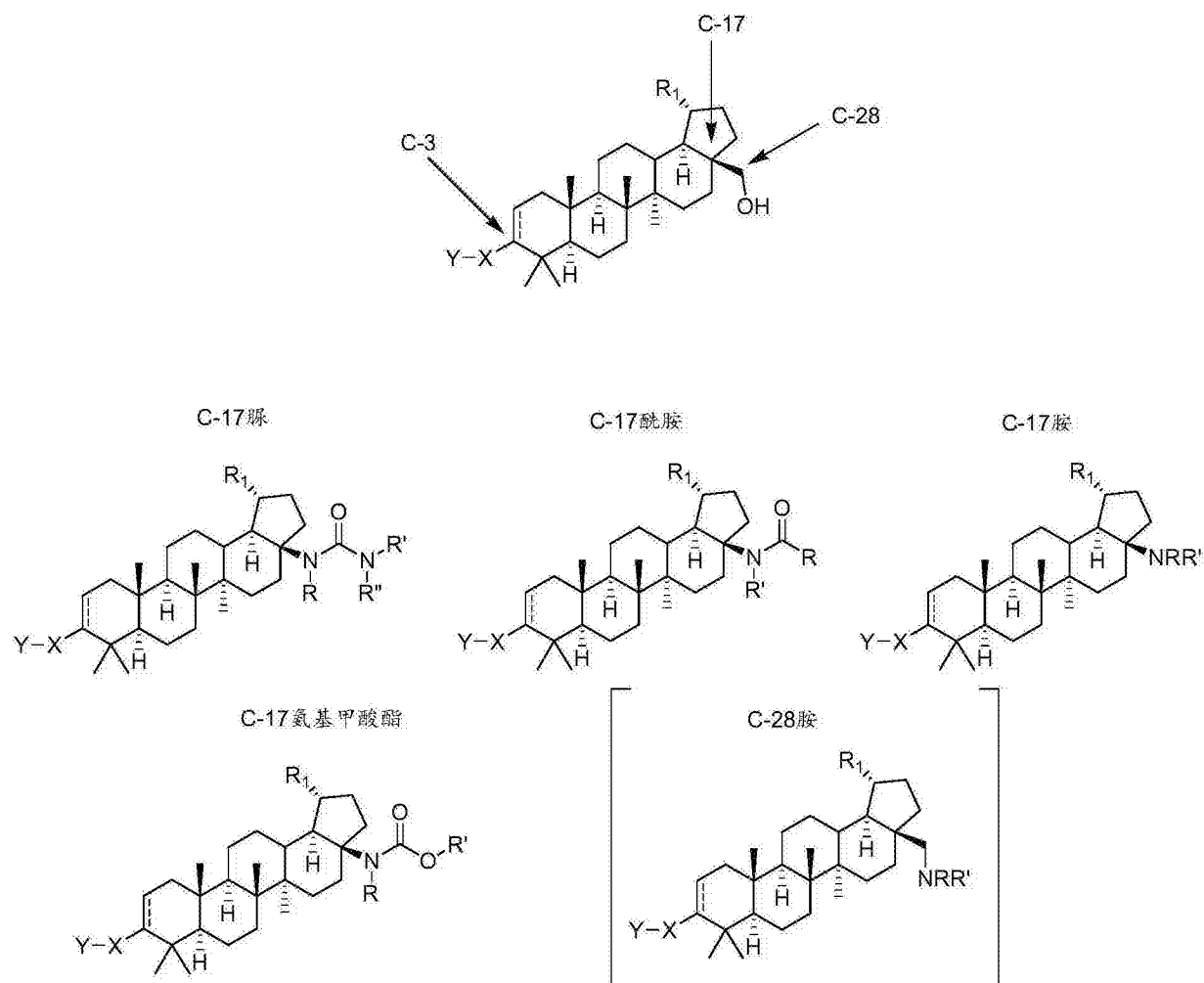
[0139] 术语“C-3”和“C-28”是指根据 IUPAC 规则编号的三萜核心的某些位置(下文相对于说明性三萜梓木醇来描述位置):

[0140]



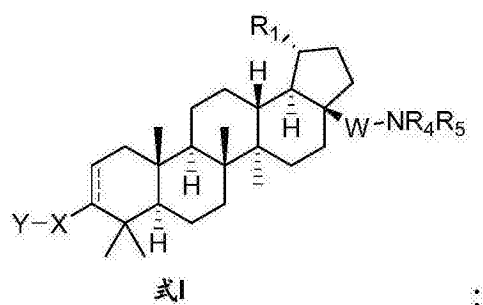
[0141] 当方案和一般方法描述中提及化合物系列时, 维持相同编号。

[0142]



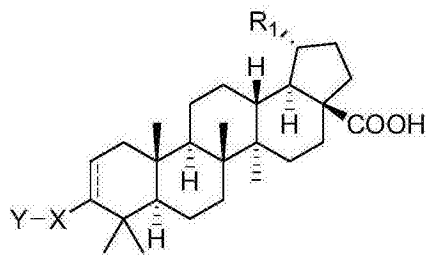
[0143] 如上文所述,本发明目的在于化合物,包括其药用盐,所述化合物选自:式 I 化合物

[0144]



[0145] 式 II 化合物

[0146]

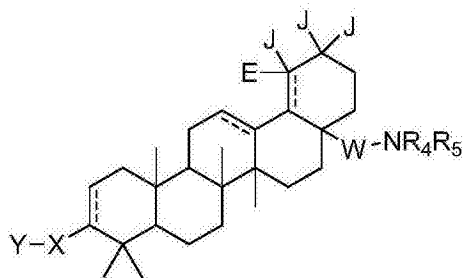


式II

;

[0147] 式 III 化合物

[0148]

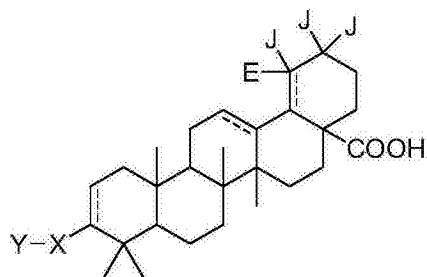


式III

;

[0149] 和式 IV 化合物

[0150]

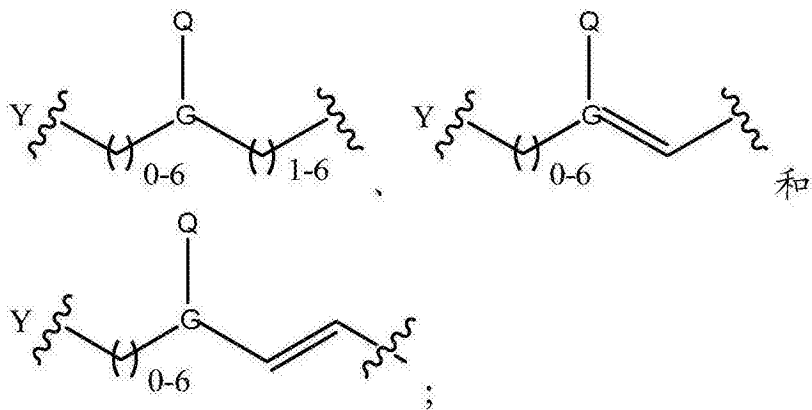


式IV

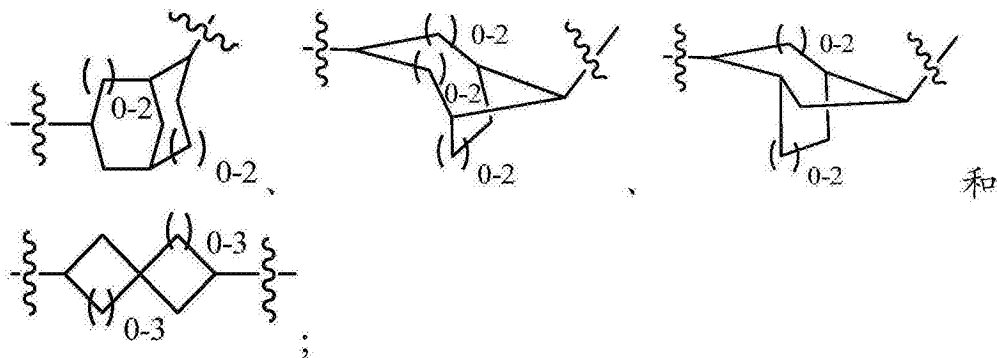
;

[0151] 其中 R_1 为异丙烯基或异丙基；[0152] J 和 E 独立地为 $-H$ 或 $-CH_3$ ，且当存在双键时，E 不存在；[0153] X 选自 $-C_{0-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{4-10}$ 二烯基、

[0154]

[0155] 其中 G 选自 C_{3-9} 环烷基、芳基、杂芳基、稠合双环和

[0156]



[0157] 其中X可进一步取代有A,其中A为至少一个选自以下的成员: -卤素、-OR₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-C₃₋₉环烷基、-C₁₋₆烷基-Q₀、-NR₂R₂、-NHCOOR₃、-COOR₂和-CONR₂R₂;

[0158] Q和Q₀选自-卤素、-OR₂、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-C₃₋₉环烷基、-NR₂R₂、-NHCOOR₃、-COOR₂和-CONR₂R₂;

[0159] R₂为-H、-C₁₋₆烷基、-烷基取代的C₁₋₆烷基或-芳基取代的C₁₋₆烷基;

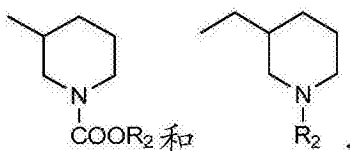
[0160] Y选自-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₃、-SO₂NR₂R₂、-SO₂NR₂C(O)R₃、-四唑、-C(O)NHCN和-C(O)NHOR₂;

[0161] W为不存在、-CH₂或-CO;

[0162] R₃为-C₁₋₆烷基、-烷基取代的-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆环烷基或C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基;

[0163] R₄选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(OR₃)₂-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆烷基-Q₁、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基-Q₁、芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂;

[0164]



[0165] 条件是当W为CO时,R₄或R₅不能为-COR₆或-COCOR₆;

[0166] 其中Q₁选自杂芳基、取代的杂芳基、卤素、-CF₃、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、-CONR₁₀R₁₁和-SO₂R₇;

[0167] R₅选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-C₁₋₆烷基-NR₈R₉、-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂;

[0168] 条件是仅R₄或R₅中的一个可选自-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂;

[0169] 或当W不存在或为CH₂时,则R₄和R₅可与相邻N一起形成



[0170] R₆选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₃₋₆取代的环烷基-Q₂、-C₁₋₆烷基-Q₂、-C₁₋₆烷基取代的烷基-Q₂、-C₃₋₆环烷基-Q₂、芳基-Q₂、-NR₁₃R₁₄和-OR₁₅;

[0171] 其中Q₂选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、SO₂R₇、-CONHSO₂R₃和-CONHSO₂NR₂R₂;

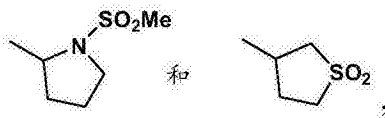
[0172] R₇选自-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、芳基和杂芳基;

[0173] R₈和R₉独立地选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆取代的烷基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取

代的杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-Q_2$ 和 $-COOR_3$,

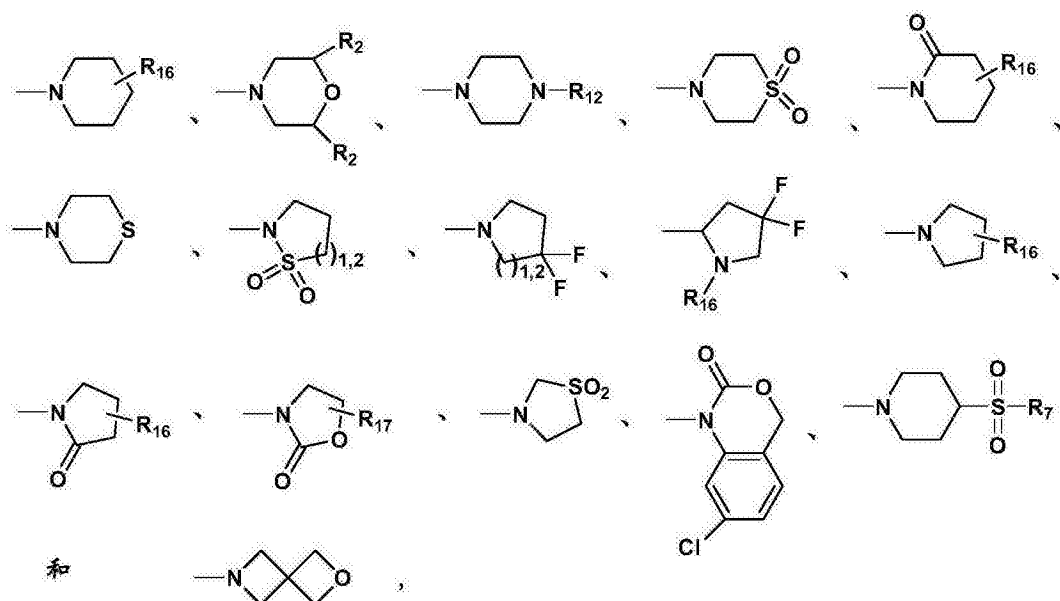
[0174] 且 R_8 和 R_9 也可独立地选自:

[0175]



[0176] 或 R_8 和 R_9 与相邻 N 一起形成选自以下的环:

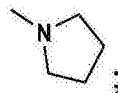
[0177]



[0178] 条件是仅 R_8 或 R_9 中的一个可为 $-COOR_3$;

[0179] R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基,

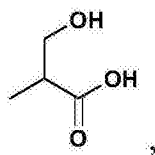
[0180] 或 R_{10} 和 R_{11} 与相邻 N 一起形成环,诸如



[0181] R_{12} 选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-COR_7$ 、 $-COONR_{22}R_{23}$ 、 $-SOR_7$ 和 $-SONR_{24}R_{25}$;

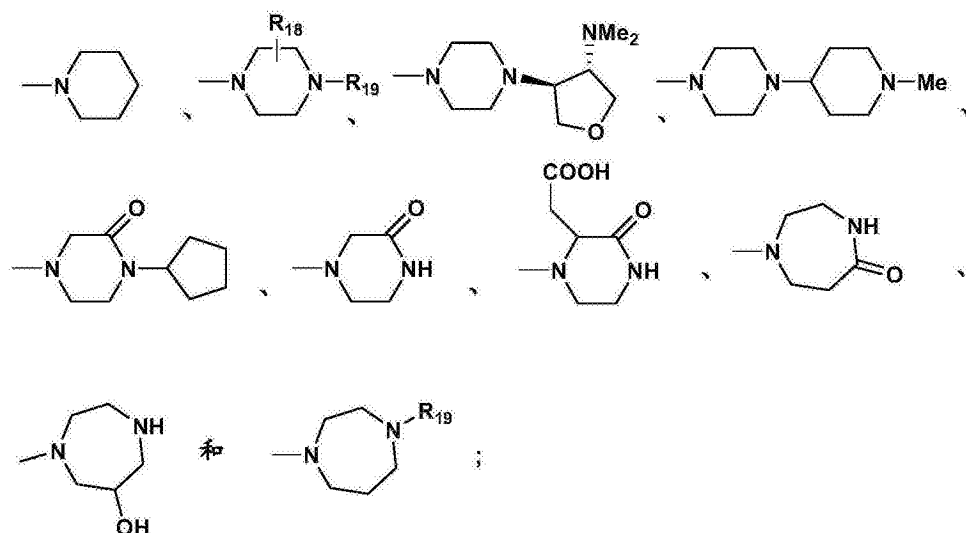
[0182] R_{13} 和 R_{14} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C_{3-6}$ 环烷基- Q_3 、 C_{1-6} 取代的烷基- Q_3 和

[0183]



[0184] 或 R_{13} 和 R_{14} 与相邻 N 一起形成选自以下的环:

[0185]



[0186] Q₂选自杂芳基、取代的杂芳基、-NR₉₀R₉₁、-CONR₉R₉、-COOR₉、-OR₉和-SO₉R₉;

[0187] R₁₅选自 -C₁₋₆烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₁₋₆烷基-Q₃、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基-Q₃和 -C₁₋₆取代的烷基-Q₃;

[0188] R_{16} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 和 $-COOR_3$;

[0189] R_{17} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 和芳基；

[0190] R_{18} 选自 $-COOR_2$ 和 $-C_{1-6}$ 烷基 $-COOR_2$;

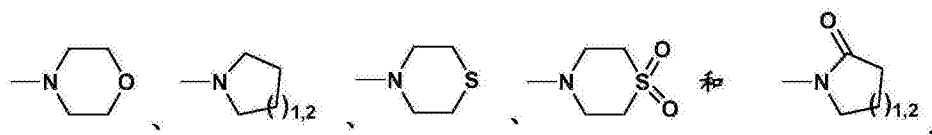
[0191] R₁₉选自 -H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-Q₄、-COR₃、-COOR₃,

[0192] 其中 Q_4 选自 $-NR_2R_2$ 和 $-OR_2$;

[0193] R_{20} 和 R_{21} 独立地选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₁₋₆取代的烷基-OR₂和-COR₃,

[0194] 或 R_{20} 和 R_{21} 与相邻 N 一起形成选自以下的环：

[0195]



[0196] 条件是仅 R_{20} 或 R_{21} 中的一个可为 $-\text{COR}_3$;

[0197] R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{1-6}$ 环烷基,

[0198] 或 R_{22} 和 R_{23} 与相邻 N 一起形成选自以下的环：

[0199]



[0200] R_{24} 和 R_{25} 独立地选自H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-Q₅、 $-C_{1-6}$ 环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基,且

[0201] Q₅选自卤素和SO₂R₃。

[0202] 优选式 I 化合物。

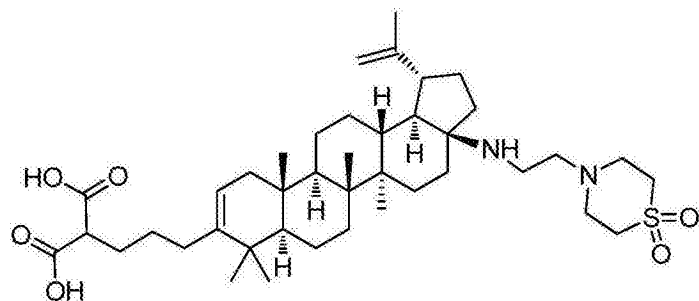
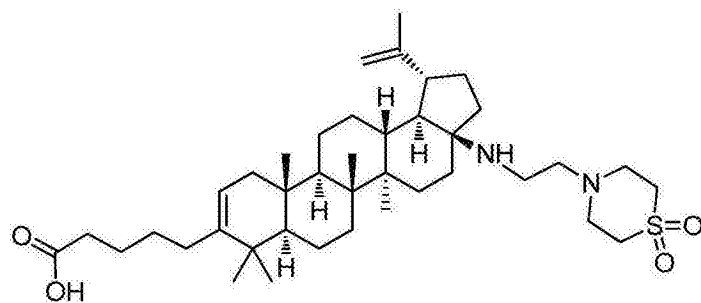
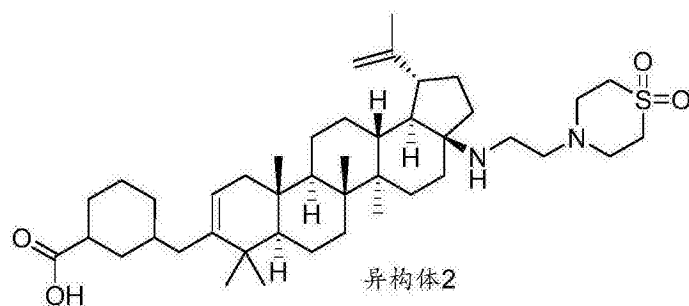
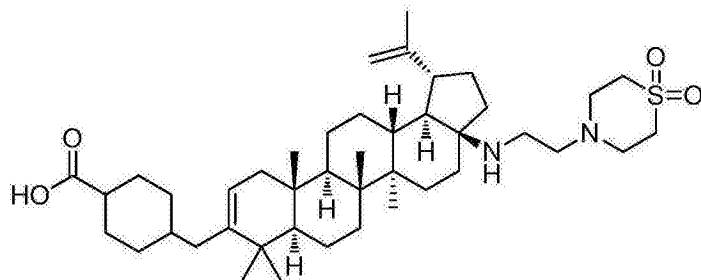
[0203] 更优选其中 Y 为 COOR₃ 的化合物。还优选 R₃ 为 -H。

[0204] 还优选 R₁为异丙烯基。

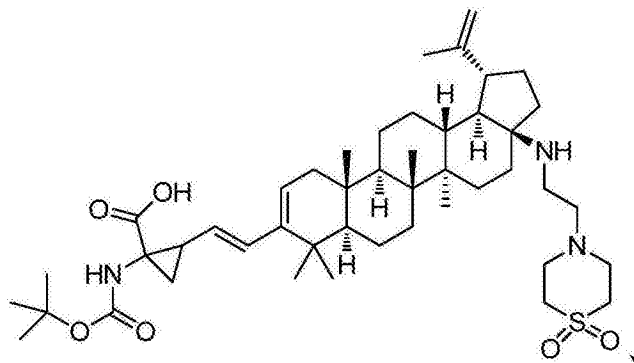
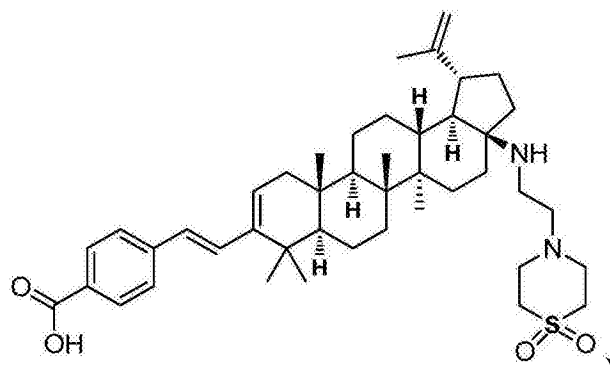
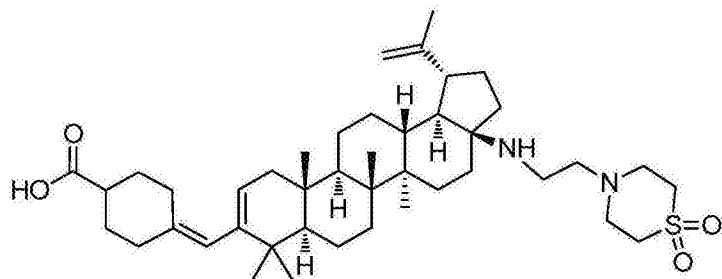
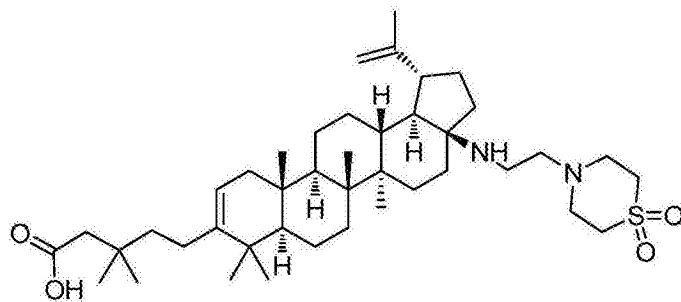
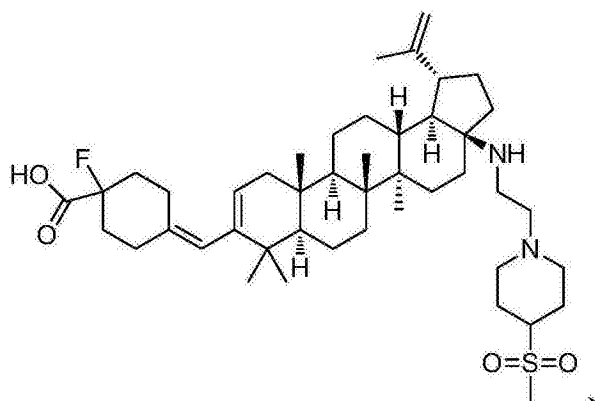
[0205] 还优选在大部分实施方案中 W 不存在。

[0206] 还优选选自以下的化合物, 包括其药用盐:

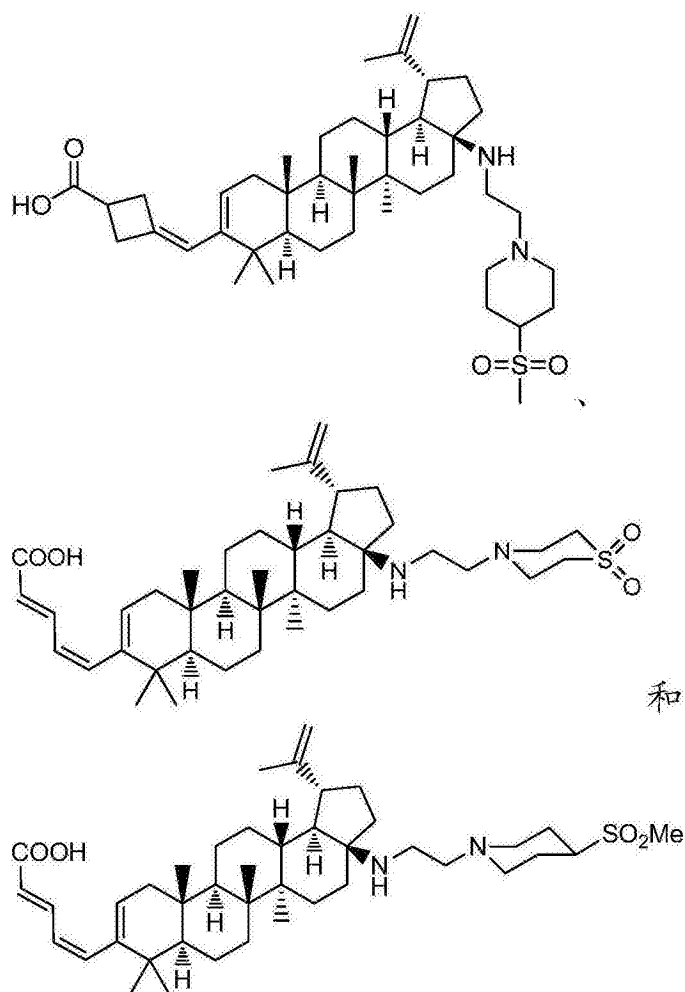
[0207]



[0208]



[0209]



[0210] 根据所有上述各种实施方案,本发明化合物可以含有本领域技术人员可得的无毒药用载体、赋形剂和稀释剂的剂量单位制剂口服、胃肠外(包括皮下注射,静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输注技术)、通过吸入喷雾或经直肠及其他方式给药。还可包含一种或多种佐剂。

[0211] 因此,根据本发明,另外提供一种用于治疗病毒感染(诸如 HIV 感染和 AIDS)的治疗方法和药物组合物。所述治疗包括向需要上述治疗的患者给予药物组合物,所述药物组合物含有抗病毒有效量的一种或多种式 I、式 II、式 III 和式 IV 的化合物以及一种或多种药用载体、赋形剂或稀释剂。本文使用的术语“抗病毒有效量”意指组合物和方法的各活性组分的总量足以显示特征在于抑制 HIV 感染的有意义的患者益处,即抑制、改善或治愈急性病状。当应用于单独给药的个别活性成分时,该术语是指所述单独成分。当应用于组合时,该术语是指产生治疗效应的活性成分的组合量,无论是组合给药、连续给药或是同时给药。本文和权利要求书中使用的术语“治疗(treat、treating、treatment)”意指预防、改善或治愈与 HIV 感染相关的疾病。

[0212] 本发明的药物组合物可呈可口服给药的悬浮液或片剂形式;以及经鼻喷雾、无菌注射制剂形式,例如呈无菌注射水性或油质悬浮液或栓剂形式。药用载体、赋形剂或稀释剂可用于药物组合物中,且为药物制剂领域中使用的那些。

[0213] 当以悬浮液形式口服给药时,这些组合物根据药物制剂领域中通常已知的技术来制备,且可含有本领域中已知的用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻

酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素和增甜剂 / 矫味剂。作为立即释放片剂,这些组合物可含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和 / 或本领域中已知的其他赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0214] 可使用合适的胃肠外可接受的无毒稀释剂或溶剂,诸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液 (Ringer's solution)、等张氯化钠溶液或合适的分散剂或湿润剂和助悬剂,诸如无菌无刺激性不挥发性油 (包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯) 和脂肪酸 (包括油酸),根据已知技术来调配可注射溶液或悬浮液。

[0215] 本文所述的化合物可以约 1 至 100mg/kg 体重的剂量范围以分次剂量口服给予人类,通常持续较长时段,诸如数天、数周、数月或甚至数年。一个优选的剂量范围为约 1 至 10mg/kg 体重,口服分次给药。另一优选剂量范围为约 1 至 20mg/kg 体重,分次给药。然而,应当理解的是,用于任何具体患者的特定剂量和给药频率均可改变,且将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药模式和时间、排泄速率、药物组合、具体病状的严重程度和经受治疗的主体。

[0216] 本文还涵盖本文所述的化合物与一种或多种用于治疗 AIDS 的其他药物的组合。举例而言,不论是在暴露前和 / 或暴露后的时段,本发明化合物均可与有效量的诸如以下非限制性表格中的 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗组合而有效地给药:

[0217] 抗病毒剂

[0218]

药物名称	制造商	适应症
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷逆转录酶(RT)抑制剂)
安普那韦	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC

[0219]

141 W94		(蛋白酶抑制剂)
GW 141		
阿巴卡韦(1592U89)	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC
GW 1592		(RT 抑制剂)
醋孟南(Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韦(Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
阿德福韦酯	Gilead Sciences	HIV 感染
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC、PGL HIV 阳性、AIDS
α 干扰素	Glaxo Wellcome	卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma), HIV, 与 Retrovir 组合
安沙霉素(Ansamycin)	Adria Laboratories (Dublin, OH)	ARC
LM 427	Erbamont (Stamford, CT)	
中和 pH 不稳定	Advanced Biotherapy	AIDS、ARC
α 异常干扰素 的抗体	Concepts (Rockville, MD)	
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染、AIDS、ARC
β -氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS 相关疾病
BMS-234475	Bristol-Myers	HIV 感染、AIDS、ARC
(CGP-61755)	Squibb/Novartis	(蛋白酶抑制剂)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
西多福韦(Cidofovir)	Gilead Science	CMV 视网膜炎、角膜炎、乳头瘤 病毒
硫酸卡德兰 (Curdlan sulfate)	AJI Pharma USA	HIV 感染
巨细胞病毒	MedImmune	CMV 视网膜炎

[0220]

免疫球蛋白

赛美维(Cytovene)

Syntex

视力威胁

更昔洛韦(Ganciclovir)

CMV

周围 CMV 视网膜炎

地瑞那韦

Tibotec- J & J

HIV 感染、AIDS、ARC

(蛋白酶抑制剂)

地拉韦丁(Delaviridine)

Pharmacia-Upjohn

HIV 感染、AIDS、ARC

(RT 抑制剂)

硫酸葡聚糖

Ueno Fine Chem. Ind.

AIDS、ARC、HIV

Ltd. (Osaka, Japan)

阳性

无症状

ddC

Hoffman-La Roche

HIV 感染、AIDS、ARC

双脱氧胞苷

ddI

Bristol-Myers Squibb

HIV 感染、AIDS、ARC; 与 AZT/d4T

双脱氧肉苷

组合

DMP-450

AVID

HIV 感染、AIDS、ARC

(Camden, NJ)

(蛋白酶抑制剂)

依法韦仑

Bristol Myers Squibb

HIV 感染、AIDS、ARC

(DMP 266, SUSTIVA®)

(非核苷 RT 抑制剂)

(-)-6-氯-4-(S)-环丙基乙炔

基-4(S)-三氟-甲基-1,4-二

氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-

酮, STOCRINE

EL10

Elan Corp, PLC

HIV 感染

(Gainesville, GA)

依曲韦林

Tibotec/ J & J

HIV 感染、AIDS、ARC

(非核苷逆转录酶抑制剂)

泛昔洛韦(Famciclovir)

Smith Kline

带状疱疹、单纯疱疹

GS 840

Gilcad

HIV 感染、AIDS、ARC

(逆转录酶抑制剂)

HBV097

Hoechst Marion

HIV 感染、AIDS、ARC

[0221]

	Roussel	(非核苷逆转录酶抑制剂)
金丝桃素(Hypericin)	VIMRx Pharm.	HIV 感染、AIDS、ARC
重组人类干扰素 β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS
茚地那韦	Merck	HIV 感染、AIDS、ARC、无症状 HIV 阳性, 也与 AZT/ddI/ddC 组合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 视网膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV 相关疾病
拉米夫定, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (逆转录酶抑制剂); 也与 AZT 一起
洛布卡韦(Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
奈非那韦	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
奈韦拉平	Boehringer Ingleheim	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
诺伐普伦(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂
肽 T 八肽序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
磷酰甲酸三钠	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 视网膜炎、HIV 感染、其他 CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
普罗布可(Probucol)	Vyrex	HIV 感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染、AIDS、ARC
利托那韦	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
沙奎那韦	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)

[0222]

司他夫定; d4T	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC
双脱氢脱氧胸苷		
替拉那韦	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
缬昔洛韦(Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖器 HSV 和 CMV 感染
病毒唑(Virazole)	Viratek/ICN	无症状 HIV 阳性、LAS、ARC
利巴韦林(Ribavirin)	(Costa Mesa, CA)	
VX-478	Vertex	HIV 感染、AIDS、ARC
扎西他滨	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC, 与 AZT 一起
齐多夫定; AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC、卡波氏 肉瘤, 与其他疗法组合
泰诺福韦酯富马酸盐 (VIREAD®)	Gilead	HIV 感染、AIDS (逆转录酶抑制剂)
EMTRIA®	Gilead	HIV 感染、AIDS
(恩曲他滨)(FTC)		(逆转录酶抑制剂)
COMBIVIR®	GSK	HIV 感染、AIDS (逆转录酶抑制剂)
琥珀酸阿巴卡韦 (或 ZIAGEN®)	GSK	HIV 感染、AIDS (逆转录酶抑制剂)
REYATAZ®	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS
(或阿扎那韦)		蛋白酶抑制剂
Fuzeon®	Roche / Trimeris	HIV 感染、AIDS
(恩夫韦地或 T-20)		病毒融合抑制剂
LEXIVA®	GSK/Vertex	HIV 感染、AIDS
(或福萨那韦钙 (Fosamprenavir calcium))		病毒蛋白酶抑制剂
Selzentry		
马拉韦罗; (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染、AIDS (CCR5 拮抗剂, 正在开发中)
TRIZIVIR®	GSK	HIV 感染、AIDS

[0223]

		(三种药物组合)
Sch-417690 (维利维洛克)	Schering-Plough	HIV 感染、AIDs (CCR5 拮抗剂, 正在开发中)
TAK-652	Takeda	HIV 感染、AIDs (CCR5 拮抗剂, 正在开发中)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 感染、AIDs (CCR5 拮抗剂, 正在开发中)
整合酶抑制剂 MK-0518 雷特格韦	Merck	HIV 感染 AIDs
TRUVADA [®]	Gilead	泰诺福韦酯富马酸盐 (VIREAD [®])与 EMTRIVA [®] (恩曲他滨)的组合
整合酶抑制剂 GS917/JTK-303 艾特格韦(Elvitegravir)	Gilead/Japan Tobacco	HIV 感染 AIDs 正在开发中
三合一药物组合 ATRIPLA [®]	Gilead/Bristol-Myers Squibb	泰诺福韦酯富马酸盐(VIREAD [®]), EMTRIVA [®] (恩曲他滨)与 SUSTIVA [®] (依法韦仑)的组合
FESTINAVIR [®] 4'-乙炔基-d4T	Oncolys BioPharma BMS	HIV 感染、AIDs 正在开发中
CMX-157 核苷酸泰诺福韦的 脂质结合物	Chimerix	HIV 感染 AIDs
GSK1349572 整合酶抑制剂	GSK	HIV 感染 AIDs

免疫调节剂

药物名称	制造商	适应症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明(Bropiramine)	Pharmacia Upjohn	晚期 AIDS

[0224]

醋孟南	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、卡波氏肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+细胞融合
γ 干扰素	Genentech	ARC, 与 TNF (肿瘤坏死因子)组合
粒细胞巨噬细胞集落 刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落 刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落 刺激因子	Schering-Plough	AIDS, 与 AZT 组合
HIV 核心粒子 免疫刺激剂	Rorer	血清阳性 HIV
IL-2 介白素-2	Cetus	AIDS, 与 AZT 组合
IL-2 介白素-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV, 与 AZT 组合
IL-2 介白素-2	Chiron	AIDS、CD4 细胞计数增加
(阿地白介素(aldeslukin)) 静脉内免疫球蛋白 (人类)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小儿 AIDS, 与 AZT 组合
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、 PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、 PGL
依木琉(Imuthiol) 二乙基二硫氨基甲酸盐	Merieux Institute	AIDS、ARC
α -2 干扰素	Schering Plough	卡波氏肉瘤

[0225]

		与 AZT、AIDS
甲硫氨酸-脑啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE 胞壁酰三肽	Ciba-Geigy Corp.	卡波氏肉瘤
粒细胞集落刺激因子	Amgen	AIDS、与 AZT 组合
Remune	Immune Response Corp.	免疫治疗剂
rCD4 重组可溶性人类 CD4	Genentech	AIDS、ARC
rCD4-IgG 杂交物		AIDS、ARC
重组可溶性人类 CD4	Biogen	AIDS、ARC
干扰素 α 2a	Hoffman-La Roche	卡波氏肉瘤、AIDS、ARC、 与 AZT 组合
SK&F106528	Smith Kline	HIV 感染
可溶性 T4		
胸腺喷丁 (Thymopentin)	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染
肿瘤坏死因子;TNF	Genentech	ARC 与 γ 干扰素组合
[0226] 抗感染剂		
[0227]		
<i>药物名称</i>	<i>制造商</i>	<i>适应症</i>
克林达霉素(Clindamycin)	Pharmacia Upjohn	PCP
与伯胺喹啉(Primaquine)		
氟康唑(Fluconazole)	Pfizer	隐球菌脑膜炎、念珠菌症
锭剂	Squibb Corp.	预防口腔念珠菌症
制霉菌素锭剂 (Nystatin Pastille)		
欧尼迪尔(Ornidyl)	Merrell Dow	PCP
依氟鸟氨酸(Eflornithine)		
羟乙磺酸喷他脒 (Pentamidine Isethionate)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗

[0228]

(IM & IV)

甲氧苄啶(Trimethoprim)		抗细菌剂
甲氧苄啶/硫酸盐		抗细菌剂
吡曲克辛(Piritrexim)	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
吸入型羟乙基磺酸喷他脒	Fisons Corporation	PCP 预防
螺旋霉素(Spiramycin)	Rhone-Poulenc	隐球菌性腹泻
(Cryptosporidial)		
伊曲康唑 (Intraconazole)-	Janssen-Pharm.	组织浆菌症;
R51211		隐球菌性脑膜炎
三甲曲沙(Trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP
道诺霉素(Daunorubicin)	NeXstar, Sequus	卡波氏肉瘤
重组人类促红细胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	与 AZT 疗法相关的严重贫血
重组人类生长激素	Serono	AIDS 相关的消耗症、恶病质
乙酸甲地孕酮	Bristol-Myers Squibb	治疗与 AIDS 相关的消耗症
睾酮	Alza, Smith Kline	AIDS 相关的消耗症
完全肠内营养	Norwich Eaton	与 AIDS 相关的腹泻和吸收障碍

Pharmaceuticals

[0229] 此外,本文所述的本发明化合物可与 HIV 进入抑制剂组合使用。上述 HIV 进入抑制剂的实例论述于以下文献中:DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; 和 DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 and Inhibitors of the entry of HIV into host cells, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461。具体地,所述化合物可与吸附抑制剂、融合抑制剂和以 CCR5 或 CXCR4 辅助受体为目标的趋化因子受体拮抗剂组合利用。US 7,354,924 和 US 2005/0209246 中也阐述 HIV 吸附抑制剂。

[0230] 应当理解的是,本申请的化合物与 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂、HIV 进入抑制剂或疫苗的组分的范围不限于上表中的清单,而是原则上包括与用于治疗 AIDS 的任何药物组合物的任何组合。

[0231] 优选的组合为用本发明化合物和 HIV 蛋白酶抑制剂和 / 或非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂同时或交替治疗。所述组合中任选的第四组分为核苷 HIV 逆转录酶抑制剂,诸如 AZT、3TC、ddC 或 ddI。优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为 REYATAZ[®] (活性成分阿扎那韦)。通常给药 300 至 600mg 的剂量,每天一次。该抑制剂可与低剂量利托那韦 (50 至 500mg) 一起共同给药。另一优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为 KALETRA[®]。另一有用的 HIV 蛋白酶抑制剂为茚地

那韦, 其为 N-(2(R)-羟基-1-(S)-茚满基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(叔丁基甲酰氨基)-哌嗪基))-戊烷酰胺乙醇酯的硫酸盐, 且根据 U. S. 5, 413, 999 来合成。茚地那韦通常以 800mg 的剂量给药, 每天三次。其他优选的蛋白酶抑制剂为奈非那韦和利托那韦。另一优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为沙奎那韦, 其以 600 或 1200mg 的剂量给药, 每天三次。优选的非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂包括依法韦仑。这些组合可能对限制 HIV 传播和感染程度具有出乎意料的作用。优选的组合包括含有以下成分的组合: (1) 茚地那韦与依法韦仑, 以及任选的 AZT 和 / 或 3TC 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC; (2) 茚地那韦, 以及 AZT 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC 和 / 或 3TC 中的任一种, 尤其茚地那韦和 AZT 和 3TC; (3) 司他夫定和 3TC 和 / 或齐多夫定; (4) 泰诺福韦酯富马酸盐和恩曲他滨。

[0232] 在上述组合中, 本发明化合物及其他活性剂可分别或联合给药。此外, 给予一种成分可在给予其他药剂之前、同时或之后进行。

[0233] 缩写:

[0234] TBDMS = 叔丁基二甲基硅烷

[0235] PTFE = 聚四氟乙烯

[0236] NMO = 4-甲基吗啉-N-氧化物

[0237] THF = 四氢呋喃

[0238] TLC = 薄层色谱

[0239] DCM = 二氯甲烷

[0240] DCE = 二氯乙烷

[0241] TFA = 三氟乙酸

[0242] LCMS = 液相色谱质谱

[0243] Prep = 制备型

[0244] HPLC = 高效液相色谱

[0245] DAST = (二乙基氨基)三氟化硫

[0246] TEA = 三乙胺

[0247] DIPEA = N, N-二异丙基乙基胺

[0248] HATU = [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脒六氟磷酸盐]

[0249] DMAP = 二甲基氨基吡啶

[0250] TMS = 三甲基甲硅烷基

[0251] NMR = 核磁共振

[0252] DPPA = 二苯基磷酰基叠氮化物

[0253] AIBN = 偶氮二异丁腈

[0254] TBAF = 四丁基氟化铵

[0255] DMF = 二甲基甲酰胺

[0256] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脒四氟硼酸盐

[0257] min = 分钟

[0258] h = 小时

[0259] sat. = 饱和

[0260] TEA = 三乙胺

- [0261] EtOAc = 乙酸乙酯
[0262] TFA = 三氟乙酸
[0263] PCC = 氯铬酸吡啶鎓
[0264] TLC = 薄层色谱
[0265] Tf₂NPh = (三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺
[0266] 二噁烷 = 1,4-二噁烷
[0267] PG = 保护基
[0268] atm = 大气压
[0269] mol = 摩尔
[0270] mmol = 毫摩尔
[0271] mg = 毫克
[0272] μg = 微克
[0273] μl = 微升
[0274] μm = 微米
[0275] mm = 毫米
[0276] 实施例

[0277] 以下实施例说明如上文大体上描述的式 I、式 II 和式 III 化合物的典型合成。这些实施例仅为说明性的且不意欲以任何方式限制本发明。本领域普通技术人员容易获得试剂和起始物质。

[0278] 化学反应 (Chemistry)

[0279] 所选实施例的典型程序和表征：

[0280] 除非另外说明，否则获自商业来源的溶剂和试剂直接依原样使用，且反应在氮气气氛下进行。在硅胶 60 (0.040 至 0.063 粒径 ;EM Science 供应) 上进行快速色谱。在 Bruker DRX-500f 上在 500MHz (或 Bruker AV 400MHz、Bruker DPX-300B 或 Varian Gemini 300, 300MHz, 如所述) 记录 ¹H NMR 谱。化学位移以相对于 δ TMS = 0 的 δ 标度以 ppm 为单位进行报道。对于以下溶剂中的残余质子，使用以下内部参考 (internal reference)：CDCl₃ (δ_H 7.26)、CD₃OD (δ_H 3.30)、乙酸-d₄ (乙酸 d₄) (δ_H 11.6、2.07)、DMSO 混合物或 DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_H 2.50 和 8.25) (比率为 75% : 25%) 和 DMSO-D₆ (δ_H 2.50)。采用标准缩写来描述多重性模式：s (单峰)、br. s (宽单峰)、d (双峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、b (宽)、app (明显)。偶合常数 (J) 以赫兹为单位。所有液相色谱 (LC) 数据均在使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录，其中质谱 (MS) 数据使用 LC 的 Micromass Platform 以电喷雾模式测定。

[0281] 缩写

[0282] 在整个实施例描述中可使用一个或多个以下缩写，其中大部分为本领域技术人员公知的常用缩写：

- [0283] Bz₂O = 苯甲酸酐
[0284] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
[0285] HATU = 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓甲胺鎓六氟磷酸盐
[0286] DCE = 二氯乙烷

- [0287] DCM = 二氯甲烷
- [0288] CDI = 羰基二咪唑
- [0289] prep. HPLC = 制备型高效液相色谱
- [0290] rt = 室温
- [0291] LDA = 二异丙氨基锂
- [0292] DIPEA = 二异丙基乙基胺
- [0293] DMAP = 4- 二甲基氨基吡啶
- [0294] DMSO = 二甲基亚砷
- [0295] THF = 四氢呋喃
- [0296] KHMDS = 双（三甲基甲硅烷基）氨基钾；
- [0297] min = 分钟
- [0298] h = 小时
- [0299] sat. = 饱和
- [0300] TEA = 三乙胺
- [0301] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0302] TFA = 三氟乙酸
- [0303] PCC = 氯铬酸吡啶鎓
- [0304] TLC = 薄层色谱
- [0305] Tf₂NPh = （三氟甲基磺酰基）甲磺酰胺
- [0306] 二噁烷 = 1, 4- 二噁烷
- [0307] PG = 保护基
- [0308] atm = 大气压
- [0309] mol = 摩尔
- [0310] mmol = 毫摩尔
- [0311] mg = 毫克
- [0312] μg = 微克
- [0313] μl = 微升
- [0314] μm = 微米
- [0315] mm = 毫米
- [0316] HOAc = 乙酸
- [0317] MeOH = 甲醇
- [0318] TBDMSCl = 叔丁基二甲基甲硅烷基氯
- [0319] DMF = N, N- 二甲基甲酰胺
- [0320] TBAF = 四丁基氟化铵
- [0321] LC/MS 方法：
- [0322] 方法 1
- [0323] 开始 % B = 0, 最终 % B = 100, 历时 2 分钟梯度, 保持在 100 % B
- [0324] 流速 = 1mL/min
- [0325] 波长 = 220nm

- [0326] 溶剂 A = 90% 水, 10% 乙腈, 0.1% TFA
- [0327] 溶剂 B = 10% 水, 90% 乙腈, 0.1% TFA
- [0328] 柱 = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30mm
- [0329] 方法 2
- [0330] 开始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0331] 流速 = 1mL/min
- [0332] 波长 = 220nm
- [0333] 溶剂 A = 95% 水, 5% 甲醇 / 10mM 乙酸铵
- [0334] 溶剂 B = 5% 水, 95% 甲醇 / 10mM 乙酸铵
- [0335] 柱 = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30mm
- [0336] 方法 3
- [0337] 开始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0338] 流速 = 1mL/min
- [0339] 检测器波长 = 220nm
- [0340] 溶剂 A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA
- [0341] 溶剂 B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA
- [0342] 柱 = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30mm
- [0343] 方法 4
- [0344] 开始% B = 20 ; 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0345] 流速 = 0.8mL/min
- [0346] 检测器波长 = 220nm
- [0347] 溶剂 A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA
- [0348] 溶剂 B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA
- [0349] 柱 = Xbridge Phenyl, 2.5 μ m, 2.1 $\times$ 50mm
- [0350] 方法 5 :
- [0351] 开始% B = 30, 最终% B = 100, 2 分钟梯度
- [0352] 流速 = 0.8ml/min
- [0353] 波长 = 220
- [0354] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA
- [0355] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA
- [0356] 柱 = Xbridge Phenyl 2.1 $\times$ 50mm 2.5 μ m
- [0357] 方法 6
- [0358] 开始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0359] 流速 = 4mL/min
- [0360] 波长 = 220nm
- [0361] 溶剂 A = 95% 水, 5% 乙腈 / 10mM 乙酸铵
- [0362] 溶剂 B = 5% 水, 95% 乙腈 / 10mM 乙酸铵
- [0363] 柱 = Phenomenex Luna, 3.0 $\times$ 50mm, S10
- [0364] 制备型 HPLC

[0365] 方法 1

[0366] 开始% B = 20, 最终% B = 100, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100% B

[0367] 流速 = 40mL/min

[0368] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O, 0.1% TFA

[0369] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O, 0.1% TFA

[0370] 柱 = Waters Sunfire 30×100mm 5 μm

[0371] 方法 2

[0372] 开始% B = 15, 最终% B = 90, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100%

[0373] 流速 = 40mL/min

[0374] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O, 0.1% TFA

[0375] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O, 0.1% TFA

[0376] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm

[0377] 方法 3

[0378] 开始% B = 10, 最终% B = 85, 历时 20 分钟梯度, 保持在 100%

[0379] 流速 = 40mL/min

[0380] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O, 0.1% TFA

[0381] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O, 0.1% TFA

[0382] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm

[0383] 方法 4

[0384] 开始% B = 10 ; 最终% B = 100, 历时 10 分钟梯度, 保持在 100% B

[0385] 流速 = 25mL/min

[0386] 溶剂 A = 5% 乙腈, 95% H₂O-10mM 乙酸铵

[0387] 溶剂 B = 95% 乙腈, 5% H₂O-10mM 乙酸铵

[0388] 柱 = X-bridge OBD 制备型 shield RP1819×100mm 5 μm

[0389] 方法 5

[0390] 开始% B = 15 ; 最终% B = 95, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100%

[0391] 流速 = 40mL/min

[0392] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O-0.1% TFA

[0393] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O-0.1% TFA

[0394] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm

[0395] 方法 6

[0396] 开始% B = 25, 最终% B = 90, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100%

[0397] 流速 = 40mL/min

[0398] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O-0.1% TFA

[0399] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O-0.1% TFA

[0400] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm

[0401] 方法 7

[0402] 开始% B = 20, 最终% B = 85, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100%

[0403] 流速 = 40mL/min

- [0404] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O-0.1% TFA
- [0405] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O-0.1% TFA
- [0406] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm
- [0407] 方法 8
- [0408] 开始% B = 25, 最终% B = 100, 历时 20 分钟梯度, 保持在 100%
- [0409] 流速 = 40mL/min
- [0410] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O-0.1% TFA
- [0411] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O-0.1% TFA
- [0412] 柱 = Waters-Sunfire 30×100mm 5 μm
- [0413] 方法 9
- [0414] 开始% B = 30, 最终% B = 100, 历时 12 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0415] 流速 = 40mL/min
- [0416] 溶剂 A = 10% 乙腈, 90% H₂O, 0.1% TFA
- [0417] 溶剂 B = 90% 乙腈, 10% H₂O, 0.1% TFA
- [0418] 柱 = Waters Sunfire 30×100mm, 5 μm
- [0419] 方法 10
- [0420] 开始% B = 50, 最终% B = 100, 历时 20 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0421] 流速 = 20mL/min
- [0422] 溶剂 A = 5% 乙腈, 95% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0423] 溶剂 B = 95% 乙腈, 5% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0424] 柱 = XBridge C18 19×200mm, 5 μm
- [0425] 方法 11
- [0426] 开始% B = 60, 最终% B = 100, 历时 20 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0427] 流速 = 20mL/min
- [0428] 溶剂 A = 5% 乙腈, 95% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0429] 溶剂 B = 95% 乙腈, 5% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0430] 柱 = XBridge C18 19×200mm, 5 μm
- [0431] 方法 12
- [0432] 开始% B = 50, 最终% B = 90, 历时 20 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0433] 流速 = 20mL/min
- [0434] 溶剂 A = 5% 乙腈, 95% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0435] 溶剂 B = 95% 乙腈, 5% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0436] 柱 = XBridge C18 19×200mm, 5 μm
- [0437] 方法 13
- [0438] 开始% B = 60, 最终% B = 100, 历时 15 分钟梯度, 保持在 100% B
- [0439] 流速 = 20mL/min
- [0440] 溶剂 A = 5% 乙腈, 95% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0441] 溶剂 B = 95% 乙腈, 5% H₂O, 10mM 乙酸铵
- [0442] 柱 = XBridge C18 19×200mm, 5 μm

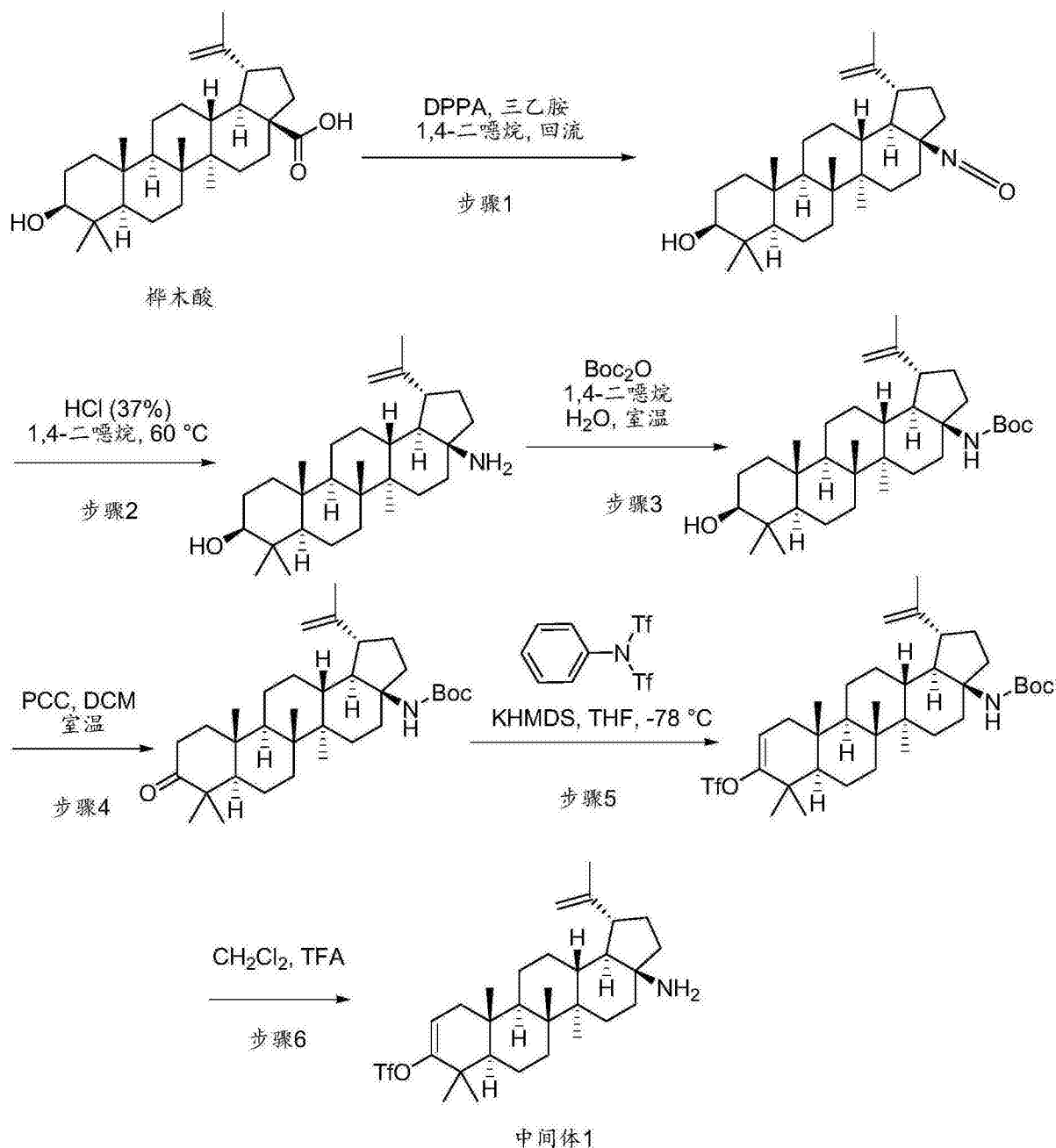
[0443] 合成关键中间体：

[0444] 通过以下方法制备关键中间体 1：

[0445] 方法 1：中间体 1

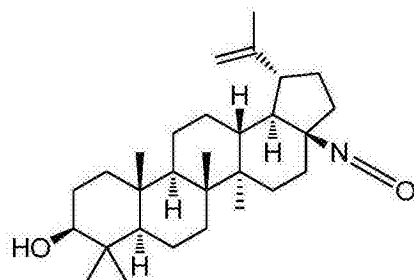
[0446] 三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯的制备

[0447]



[0448] 步骤 1. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-9-酚的制备

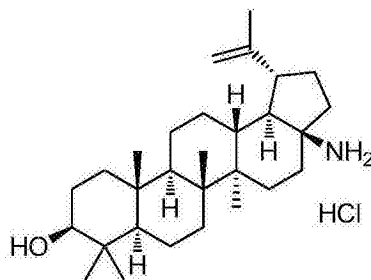
[0449]



[0450] 向桦木酸 (10g, 21.90mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (100mL) 中的悬浮液中添加三乙胺 (9.16mL, 65.7mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (7.08mL, 32.8mmol)。将混合物加热至回流。加热后, 所有固体均溶解。加热混合物 26 小时后, 使混合物冷却至室温 (rt) 并在减压下浓缩。用 100mL 水稀释残余物并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。用硫酸钠干燥所合并的有机层。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。通过使用 0 至 15% EtOAc/ 己烷梯度和 Thomson 240g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩。浓缩纯度较低的第二批产物, 然后使用 Thomson 240g 柱和相同梯度再纯化。合并含有预期产物的级分与第一批产物, 获得标题化合物 (7.76g, 17.10mmol, 78% 产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 4.75 (s, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.20 (dt, J = 11.3, 5.6Hz, 1H), 2.55 (td, J = 10.9, 5.9Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.74-0.66 (m, 19H)。

[0451] 步骤 2. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-9-酚盐酸盐的制备

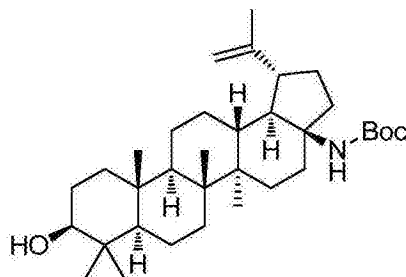
[0452]



[0453] 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-9-酚 (7.76g, 17.10mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加 HCl (37%) (21.07mL, 257mmol)。将混合物加热至 60℃ 并维持 15 小时, 接着冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷和甲醇中并再浓缩两次, 获得 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-9-酚盐酸盐 (7.75g, 16.7mmol, 98% 产率), 其为灰白色泡沫状物。粗产物不经纯化即用于下一步骤。

[0454] 步骤 3. ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-羟基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

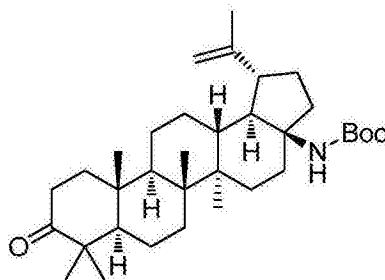
[0455]



[0456] 向 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-9-酚) 盐酸盐 (7.75g, 16.7mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加水 (25mL)、碳酸氢钠 (4.21g, 50.2mmol) 和 Boc 酸酐 (5.82mL, 25.08mmol)。在室温搅拌混合物 16 小时,接着用 100mL 水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取 (3×100mL)。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,获得 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-羟基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基) 氨基甲酸叔丁酯,其为灰白色泡沫状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 4.74(d, J = 1.6Hz, 1H), 4.64-4.62(m, 1H), 4.34(br. s., 1H), 3.24-3.18(m, 1H), 2.63-2.35(m, 3H), 2.06-1.93(m, 1H), 1.71(s, 3H), 1.46(s, 9H), 1.04(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.86(s, 3H), 0.79(s, 3H), 1.77-0.68(m, 22H)。

[0457] 步骤 4. ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基) 氨基甲酸叔丁酯的制备

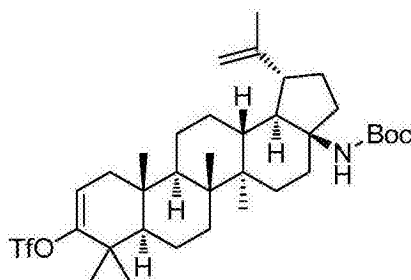
[0458]



[0459] 向所得 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-羟基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基) 氨基甲酸叔丁酯在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中添加氯铬酸吡啶鎓 (4.69g, 21.74mmol)。在室温搅拌混合物 5 小时,接着再添加 1.0g PCC 并在室温搅拌混合物 1 小时。经硅胶和硅藻土塞过滤混合物,用 25% 乙酸乙酯/己烷溶液洗涤。在减压下浓缩滤液,获得 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基) 氨基甲酸叔丁酯,其为淡黄色泡沫状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 4.74(d, J = 1.7Hz, 1H), 4.63(t, J = 1.7Hz, 1H), 4.34(br. s., 1H), 2.65-2.34(m, 5H), 2.05-1.88(m, 2H), 1.71(s, 3H), 1.47(s, 9H), 1.10(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.96(s, 3H), 1.76-0.93(m, 18H)。

[0460] 步骤 5. 三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((叔丁氧基羰基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯的制备

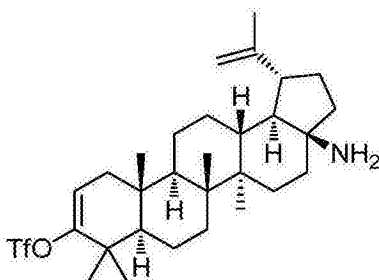
[0461]



[0462] 将所得 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-基)氨基甲酸叔丁酯在 THF (100mL) 中的溶液冷却至 -78°C 。向溶液中添加 KHMDS (0.91M, 在 THF 中的溶液) (40.4mL, 36.8mmol)。在 -78°C 搅拌混合物 20 分钟,接着经由套管添加 1, 1, 1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺 (7.47g, 20.90mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液。在 -78°C 搅拌混合物 5 小时,接着用 100mL 水淬灭并用乙酸乙酯 ($3 \times 75\text{mL}$) 萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。将残余物吸收在少量 DCM 和甲醇中,经由过滤除去形成的黄色固体。再浓缩滤液并用甲醇处理,并且再经由过滤除去形成的固体。浓缩滤液并使其吸附于硅胶,接着通过使用 0 至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度和 Thomson 240g 硅胶柱的快速色谱进行纯化。合并含有脱除保护的产物的级分并在减压下浓缩,获得产物混合物。通过使用 0 至 10% EtOAc/己烷梯度和 Thomson 240g 硅胶柱的快速色谱再纯化该混合物。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩,获得三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((叔丁氧基羰基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯 (1.31g, 1.99mmol, 历经 3 个步骤产率为 11.9%)。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 5.57 (dd, J = 6.7, 1.8Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64-2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J = 17.0, 6.8Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82-0.86 (m, 18H)。

[0463] 步骤 6. 三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯的制备

[0464]

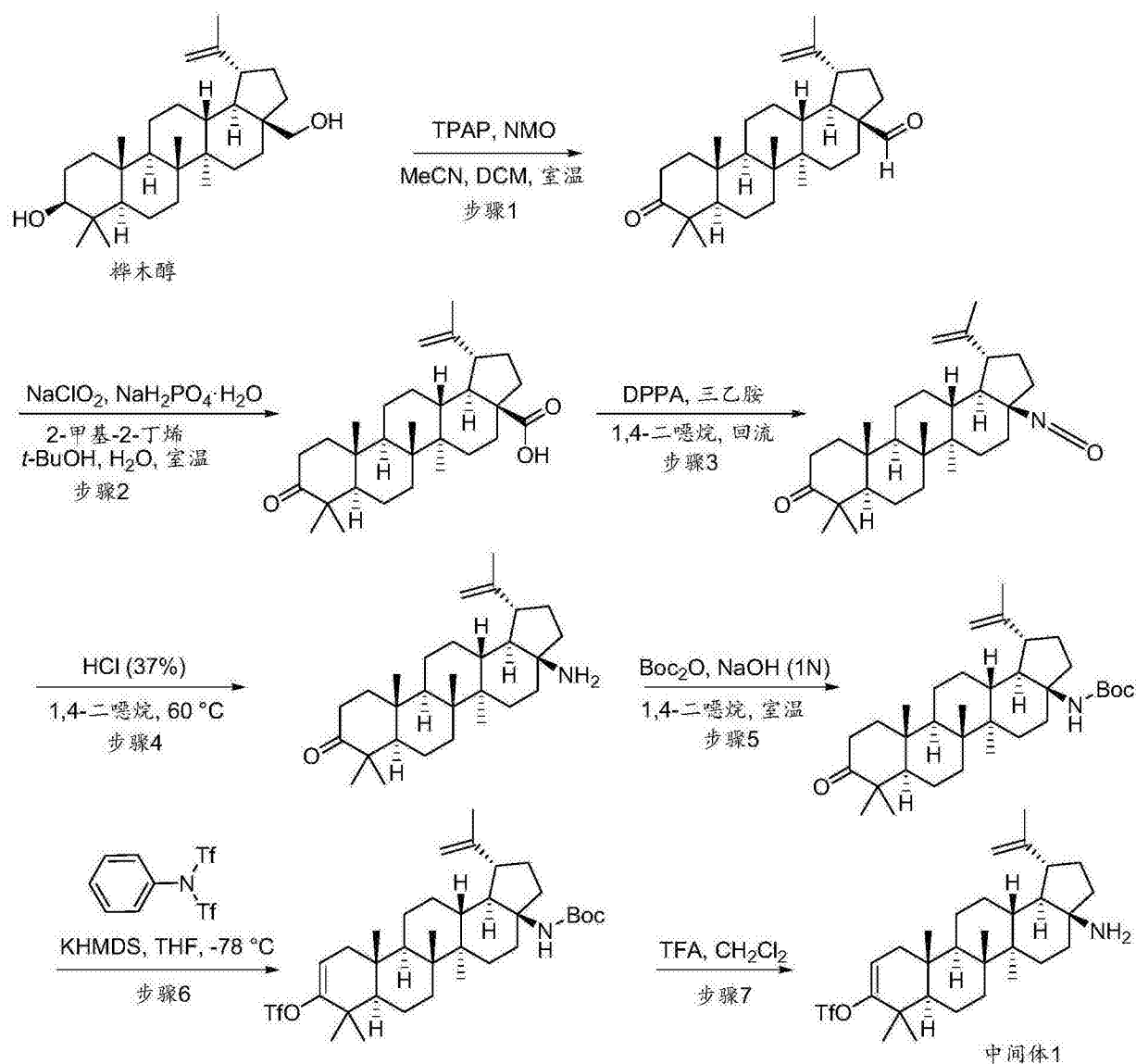


[0465] 向三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((叔丁氧基羰基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯 (0.2g, 0.304mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.5mL, 6.49mmol)。在室温搅拌混合物 1.5 小时, 接着在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 稀释残余物并用二氯甲烷 (3×20mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层。经由过滤除去干燥剂。浓缩滤液, 将其吸附于硅胶, 并且使用 12% 至 100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 12g Thomson 硅胶柱进行纯化。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩, 获得三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯 (0.109g, 0.195mmol, 64.3% 产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 5.57 (dd, J = 6.8, 1.9Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.6Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.54 (td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 17.1, 6.9Hz, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82-0.91 (m, 20H)。

[0466] 方法 2: 中间体 1

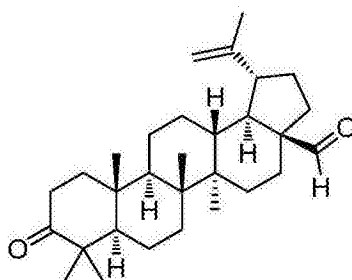
[0467] 三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯的制备

[0468]



[0469] 步骤 1. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五 甲基 -9- 氧代 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基) 二十氢 -1H- 环戊并 [a] 蒎 -3a- 甲醛的制备

[0470]

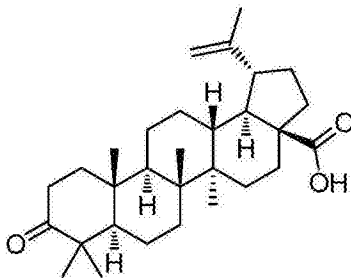


[0471] 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(羟 甲 基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基) 二十氢 -1H- 环戊并 [a] 蒎 -9- 酚 (20g, 45.2mmol) 在乙腈 (200mL) 和 DCM(300mL) 中的悬浮液中添加 4 Å 分子筛 (5g) 并在室温搅拌混合物 10 分钟。接着向混合物中添加 NMO(15.88g, 136mmol) 和 TPAP(0.794g, 2.259mmol)。在氮气下将暗绿色混合物搅拌过夜。再添加 NMO(2.0g) 和 TPAP(0.08g) 并在室

温搅拌混合物 7 小时。经硅胶和硅藻土垫过滤混合物, 依序用二氯甲烷和 25% EtOAc/ 己烷溶液洗涤。在减压下浓缩滤液并使用 Thomson 240g 硅胶柱和 15% 至 20% 乙酸乙酯/ 己烷梯度进行纯化。将标题产物分离为白色泡沫状物 (17.6g, 40.1mmol, 89%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.68 (d, J = 1.5Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 2.89 (td, J = 11.2, 5.8Hz, 1H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.83-0.87 (m, 18H)。

[0472] 步骤 2. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲酸的制备

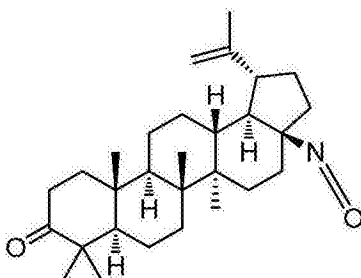
[0473]



[0474] 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲醛 (17.6g, 36.1mmol) 在 t-BuOH (100mL) 中的溶液中添加 2-甲基-2-丁烯 (40mL, 476mmol)。历时 1.25 小时滴加亚氯酸钠 (15g, 133mmol) 和一水合磷酸二氢钠 (25g, 181mmol) 于水 (200mL) 中的溶液, 然后在室温再搅拌混合物 45 分钟。用饱和氯化铵水溶液 (100mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 (3×125mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层并经硫酸钠干燥。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。通过使用 300g Thomson 硅胶柱和 10% 至 50% 乙酸乙酯/ 己烷梯度来纯化残余物。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩, 获得 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲酸, 其为白色泡沫状物 (16.4g, 36.1mmol, 100%)。LCMS: m/e 453.2 (M-H), 2.61min (方法 3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 10.02 (br. s., 1H), 4.75 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.02 (td, J = 10.8, 4.8Hz, 1H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82-0.90 (m, 15H)。

[0475] 步骤 3. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮的制备

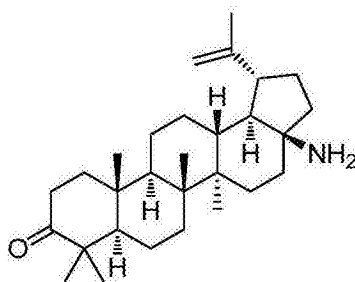
[0476]



[0477] 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒽-3a-甲酸 (16.41g, 36.1mmol) 在 1,4-二噁烷 (200mL) 中的溶液中添加三乙胺 (15.09mL, 108mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (11.67mL, 54.2mmol)。将混合物加热至回流并维持 18.5 小时,接着冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物分成两部分并使用 0 至 15% 乙酸乙酯/己烷梯度和 Thomson 240g 硅胶柱进行纯化以纯化各部分。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩,获得 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9(5bH)-酮 (10.3g, 22.80mmol, 63.2% 产率), 其为灰白色泡沫状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 4.75 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 2.60-2.36 (m, 4H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 2.01-0.71 (m, 20H)。

[0478] 步骤 4. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9(5bH)-酮盐酸盐的制备

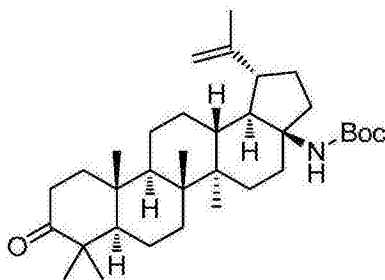
[0479]



[0480] 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9(5bH)-酮 (10.3g, 22.80mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加 HCl (37%) (28.1mL, 342mmol)。将混合物加热至 60℃ 并维持 15.5 小时,接着冷却至室温并在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 稀释残余物并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在减压下浓缩。通过使用 20% 至 60% 乙酸乙酯/己烷梯度 (该混合物中添加有 0.1% 三乙胺) 的快速色谱纯化残余物。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩,获得 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9(5bH)-酮盐酸盐 (5.4g, 11.68mmol, 51.2% 产率), 其为黄色泡沫状物。LCMS: m/e 426.5 (M+H)⁺, 1.59min (方法 1)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 4.73 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 2.4, 1.4Hz, 1H), 2.58-2.37 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.69 (d, J = 0.5Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.79-0.91 (m, 20H)。

[0481] 步骤 5. ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒽-3a-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

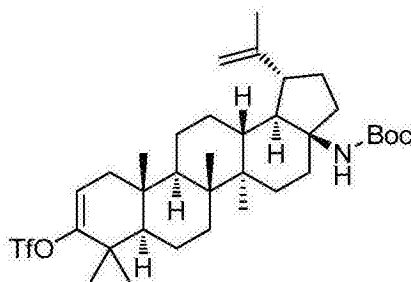
[0482]



[0483] 向 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9(5bH)-酮 (5.25g, 12.33mmol) 在 1,4-二噁烷 (50mL) 中的溶液中依序添加氢氧化钠 (1N) (24.67mL, 24.67mmol) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (3.15mL, 13.57mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时,接着添加 30mL 甲醇、50mL 二氯甲烷和 20mL 水以帮助溶解混合物。在室温搅拌 1.5 小时后,反应未完成,故添加一缩二碳酸二叔丁酯 (0.3g) 并在室温搅拌混合物 3 小时。再添加一缩二碳酸二叔丁酯 (0.3g) 并在室温搅拌混合物 16 小时。因为仍存在痕量起始物质,因此向混合物中添加一缩二碳酸二叔丁酯 (1g) 并继续搅拌 6 小时,此时 TLC 显示无起始物质剩余。用水 (75mL) 稀释混合物并用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取。用水 (100mL) 洗涤合并的有机层,然后用硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。使用 0 至 10% 乙酸乙酯/己烷梯度和 240g 硅胶柱纯化残余物。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩,获得 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.85g, 11.13mmol, 90% 产率),其为白色泡沫状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 2.64-2.32 (m, 5H), 2.06-1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.74-0.86 (m, 18H)。

[0484] 步骤 6. 三氟甲磺酸 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((叔丁氧基羰基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基酯的制备

[0485]



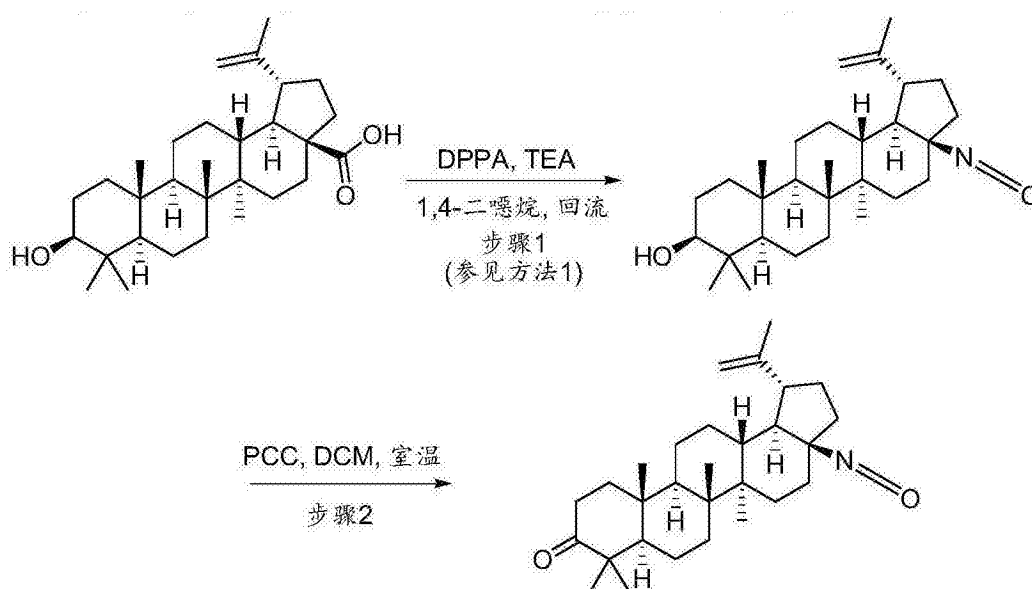
[0486] 将含有 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-9-氧代-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 2.282mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺 (1.019g, 2.85mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液的烧瓶冷却至 -78°C。向溶液中添加 KHMDS (0.91M, 在 THF 中的溶液) (5.52mL, 5.02mmol)。在 -78°C 搅拌混合物 1 小时,然后升温至室温并搅拌 1 小时。然后用饱和氯化铵水溶液 (30mL) 淬灭反应物并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。经硫酸

镁干燥合并的有机层。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。使用 0 至 12% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 Thomson 80g 硅胶柱纯化粗物质。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩, 获得三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((叔丁氧基羰基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯 (0.9g, 1.368mmol, 59.9% 产率), 其为白色泡沫状物。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ = 5.57(dd, J = 6.7, 1.8Hz, 1H), 4.73(s, 1H), 4.62(s, 1H), 4.32(br. s., 1H), 2.64-2.31(m, 3H), 2.16(dd, J = 17.0, 6.8Hz, 1H), 2.04-1.94(m, 1H), 1.70(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.13(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.93(s, 3H), 1.82-0.86(m, 18H)。

[0487] 步骤 7. 与上述方法 1 中关于步骤 6 所描述相同的实验程序。

[0488] 或者, 可按照下文所示的方案由桦木酸制备中间体 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮:

[0489]



[0490] 步骤 1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-9-酚的制备。

[0491] 使用与方法 1 步骤 1 中所描述相同的条件, 使用桦木酸作为起始物质制备标题化合物。

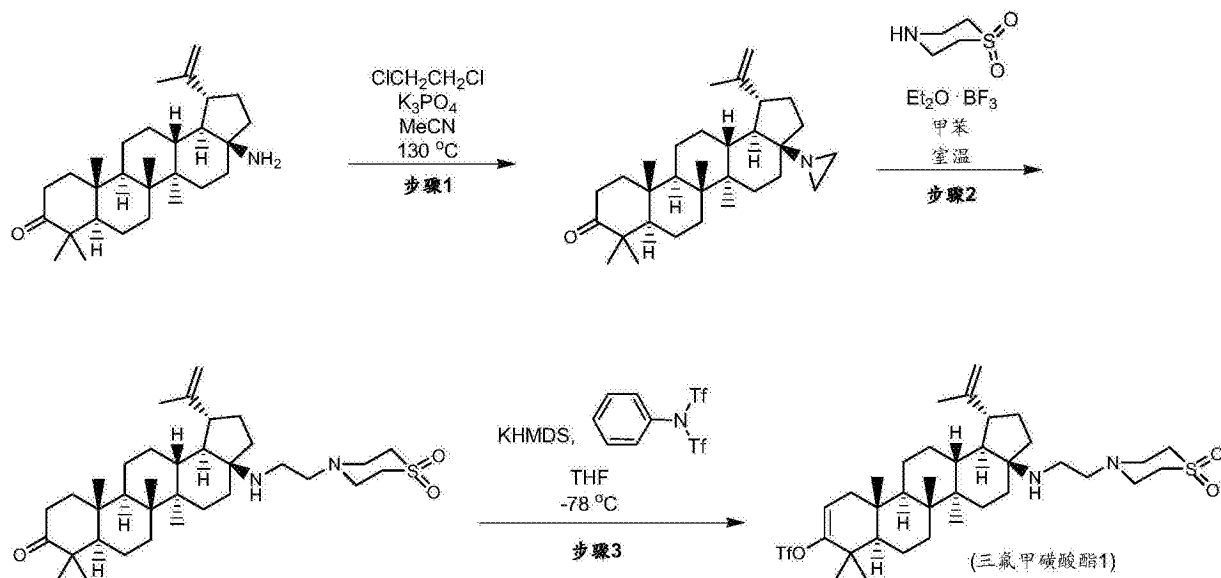
[0492] 步骤 2: 历时 45 分钟, 分三份向 24g 粗制的 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-异氰酸根合-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氢-1H-环戊并[a]蒎-9-酚在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中添加 PCC (11.80g, 54.8mmol)。在室温搅拌混合物 4 小时, 然后再添加 1g PCC 并在室温再搅拌混合物 2 小时。经硅胶和硅藻土塞过滤混合物, 并用 1:1 乙酸乙酯: 己烷溶液洗涤塞子。在减压下浓缩滤液, 获得粗产物, 该粗产物不经额外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ = 4.76-4.74(m, 1H), 4.65-4.63(m, 1H), 2.62-2.36(m, 3H), 2.16-2.03(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.08(s, 3H)

, 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 1.95–0.91 (m, 21H)。

[0493] 关键中间体三氟甲磺酸酯 1

[0494] 三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯的制备:

[0495]



[0496] 步骤 1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(氮杂环丙-1-基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮的制备

[0497] 在压力容器, 将 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮 (4.0g, 9.4mmol) 和 K_3PO_4 (9.97g, 47.0mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (300mL) 和乙腈 (30mL) 中的悬浮液用氮气冲洗, 密封, 然后在 130℃ 搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温 (RT), 经硅胶床过滤并用 EtOAc 冲洗。在真空中浓缩滤液, 获得粗制的氮杂环丙烷 (4.0g, 94%), 其为固体, 不经纯化即用于下一步骤。MS: m/e 452.5 (M+H)⁺, 2.63min (方法 4)。

[0498] 步骤 2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮的制备

[0499] 在室温向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(氮杂环丙-1-基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9(5bH)-酮 (4.0g, 8.85mmol) 和硫吗啉 1,1-二氧化物 (4.79g, 35.4mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加三氟化硼乙醚化物 (1mL, 在 100mL 甲苯中的溶液, 10mL), 从而形成黄色悬浮液。对混合物进行超声处理 2 分钟, 然后在室温搅拌 5 天。用 EtOAc (200mL) 稀释反应混合物, 用 $NaHCO_3$ (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过用 20% 至 50% EtOAc/己烷洗脱的硅胶柱 (160g) 纯化粗产物, 获得期望酮 (2.95g, 57%), 其为固体。MS: m/e 587.5 (M+H)⁺, 2.39min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.74–4.70 (m, 1H), 4.62–4.

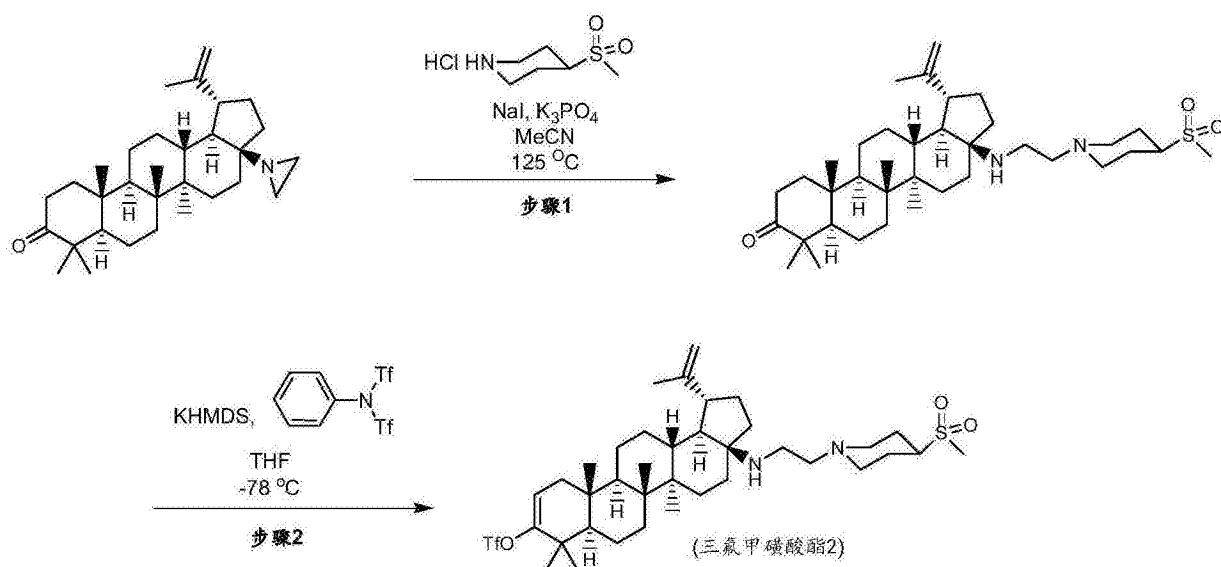
59(m, 1H), 3.11-2.99(m, 7H), 2.72-2.36(m, H), 1.98-0.82(m, 23H), 1.69(s, 3H), 1.08(s, 6H), 1.04(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.95(s, 3H)。

[0500] 步骤3: 在-78℃向(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9(5bH)-酮(2.95g, 5.03mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加KHMDS(1M THF溶液, 7.54mL, 7.54mmol)。在-78℃搅拌黄色溶液30分钟。添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(1.89g, 5.28mmol)在THF(10mL)中的溶液。在-78℃搅拌所得微红色反应混合物2小时,然后升温至室温并在室温搅拌过夜(20小时)。用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭反应物。用EtOAc(2×100mL)萃取所分离的水层。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过用20%至80% EtOAc/己烷洗脱的硅胶柱(160g)纯化粗产物,获得三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯(三氟甲磺酸酯1)(2.78g, 77%),其为固体。MS:m/e 719.5(M+H)⁺, 2.60min(方法4)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.57(dd, J = 6.8, 2.0Hz, 1H), 4.76-4.71(m, 1H), 4.64-4.61(m, 1H), 3.13-3.02(m, 7H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.73-2.64(m, 2H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.17(dd, J = 17.1, 6.8Hz, 1H), 2.00-0.86(m, 22H), 1.70(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.93(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -74.84(s, 3F)。

[0501] 关键中间体:三氟甲磺酸酯2

[0502] 三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯的制备:

[0503]



[0504] 步骤1:(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环

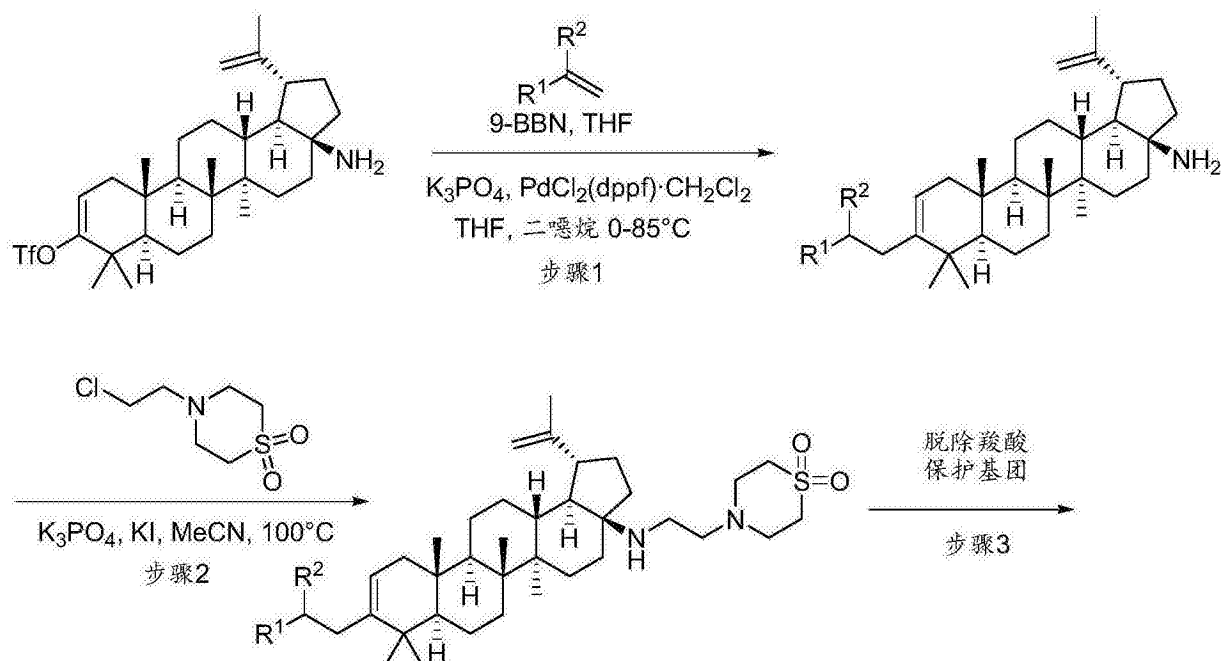
戊并 [a] 蒽-9(5bH)-酮的制备

[0505] 在压力容器中, 将 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(氮杂环丙-1-基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9(5bH)-酮 (5.0g, 11.07mmol)、4-(甲磺酰基)哌啶盐酸盐 (4.42g, 22.14mmol)、NaI (1.659g, 11.07mmol) 和 K_3PO_4 (4.70g, 22.14mmol) 在甲苯 (50mL) 和 CH_3CN (50mL) 中的悬浮液用氮气冲洗, 密封, 然后在 125℃ 搅拌 24 小时。在真空中浓缩反应混合物, 然后使残余物在 EtOAc (100mL) 与 H_2O (100mL) 之间进行分配。用 EtOAc (2×100mL) 萃取分离的水层。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过用 40% 至 80% EtOAc/己烷洗脱的硅胶柱 (240g) 纯化粗产物, 获得期望的酮 (4.26g, 63%), 其为固体。MS:m/e 615.6 (M+H)⁺, 2.40min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.67 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 2.3, 1.5Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 16.7, 11.7Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.61-2.30 (m, 7H), 2.14-2.02 (m, 3H), 1.98-1.70 (m, 9H), 1.69-0.94 (m, 16H), 1.65 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

[0506] 步骤 2: 在 -78℃ 向 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9(5bH)-酮 (4.26g, 6.93mmol) 在 THF (80mL) 中的溶液中添加 KHMDS (1M THF 溶液) (10.39mL, 10.39mmol)。在 -78℃ 搅拌所得橙色浆液 20 分钟。添加 1, 1, 1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (2.72g, 7.62mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液。在 -78℃ 搅拌所得橙色反应混合物 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 淬灭反应物。用 EtOAc (3×100mL) 萃取分离的水层。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过用 40% 至 100% EtOAc/己烷洗脱的硅胶柱 (240g) 纯化粗产物, 获得三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9-基酯 (三氟甲磺酸酯 2) (3.5g, 68%), 其为固体。MS:m/e 747.4 (M+H)⁺, 2.82min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.56 (dd, J = 6.7, 1.9Hz, 1H), 4.73 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 2.1, 1.4Hz, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 2.03-0.88 (m, 24H), 1.69 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -74.85 (s, 3F)。

[0507] 用于制备实施例 1-6 的通用方案 1

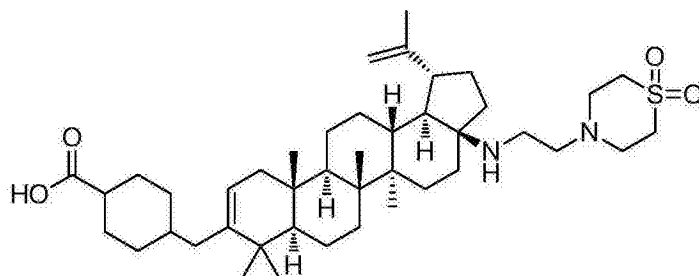
[0508]



[0509] 实施例 1

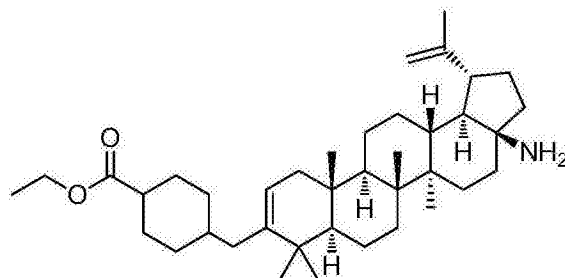
[0510] 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9- 基) 甲基) 环己烷甲酸三氟乙酸盐的制备

[0511]



[0512] 步骤 1. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a- 氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9- 基) 甲基) 环己烷甲酸乙酯的制备

[0513]

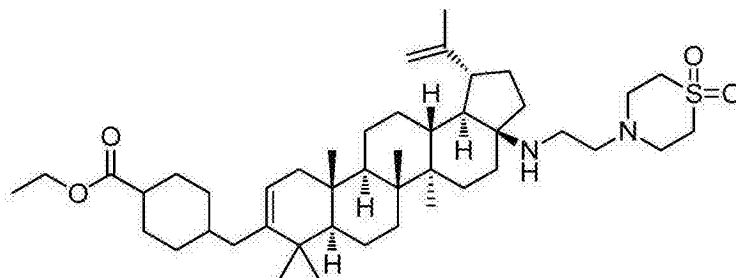


[0514] 将 4- 亚 甲 基 环 己 烷 甲 酸 乙 酯 (0.045g, 0.269mmol) (如 Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5719-5725 中所述而制备) 在 THF (1.5mL) 中的溶液冷却至 0℃ 并滴加

9-BBN(0.5M THF 溶液)(0.574mL, 0.287mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌 2 小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液(1M)(0.448mL, 0.448mmol), 接着添加三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯(0.1g, 0.179mmol)在 1, 4-二噁烷(1.5mL)中的溶液, 最后添加 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)/甲苯(7.38mg, 8.96 μ mol)。将混合物加热至 85℃并维持 18.5 小时, 然后将其冷却至室温, 用水(7mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。使有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。通过使用 10%至 60%乙酸乙酯/己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物(78.5mg, 76%产率), 其为白色固体。LCMS:m/e 578.3(M+H)⁺, 2.74min(方法 2)。

[0515] 步骤 2. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0516]



[0517] 向含有 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯(0.078g, 0.135mmol)的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐(0.143g, 0.675mmol)、碘化钾(0.067g, 0.405mmol)和 4-(2-氯乙基)硫吗啉 1, 1-二氧化物盐酸盐(0.095g, 0.405mmol)(如 W02002045652 中所述而制备)。用乙腈(1.25mL)稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封, 然后加热至 100℃并维持 18.5 小时。用水(10mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。通过使用 5%至 55%乙酸乙酯/己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物(77mg, 77%产率), 其为透明薄膜状物。LCMS:m/e 739.5(M+H)⁺, 2.17min(方法 1)。

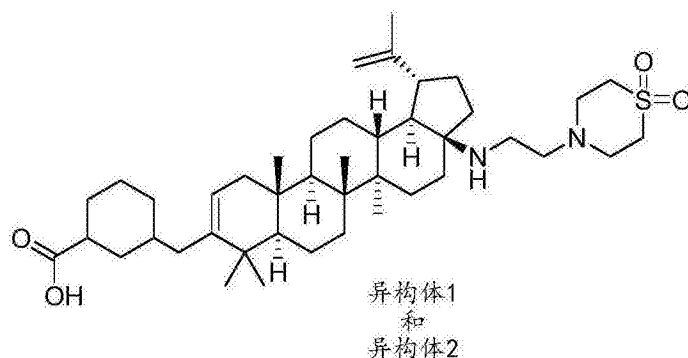
[0518] 步骤 3. 向 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯(0.077g, 0.104mmol)在 1, 4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加 NaOH(1N)(0.521mL, 0.521mmol)。将混合物加热至 75℃。加热 3 小时后, 将混合物冷却至室温, 用甲醇和二噁烷稀释, 然后通过制备型 HPLC(方法 1, 保留时间: 10.3 分钟)进行纯化, 获得 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 1

1, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸三氟乙酸盐(0.026g, 30%产率), 其为白色固体。LCMS:m/e 711.6(M+H)⁺, 1.89min(方法1)。¹H NMR(400MHz, 乙酸 d₄) δ = 5.28(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.70(s, 1H), 3.46(d, J = 12.5Hz, 1H), 3.31-3.01(m, 11H), 2.91-2.82(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.91(s, 6H), 2.35-0.85(m, 34H)。

[0519] 实施例2和实施例3

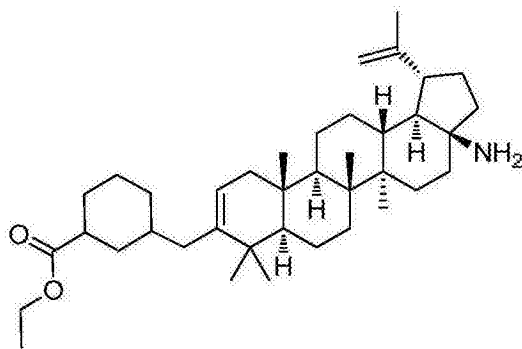
[0520] 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸三氟乙酸盐的制备

[0521]



[0522] 步骤 1. 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0523]

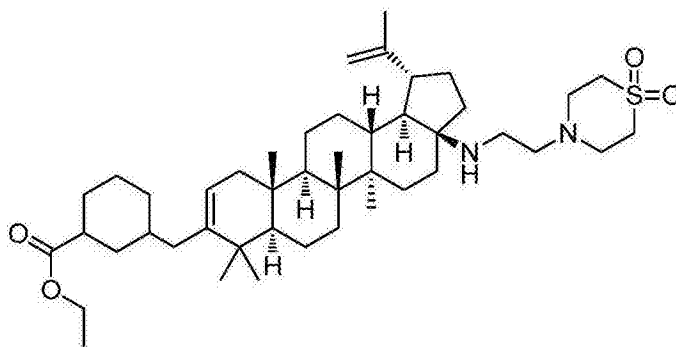


[0524] 将3-亚甲基环己烷甲酸乙酯(0.045g, 0.269mmol)(如J. Org. Chem. 1995, 60, 3518-3522中所述而制备)在THF(1.5mL)中的溶液冷却至0℃并滴加9-BBN(0.5M THF溶液)(0.574mL, 0.287mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌2小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液(1M)(0.448mL, 0.448mmol), 随后添加三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯(0.1g, 0.179mmol)在1, 4-二噁烷(1.5mL)中的溶液, 最后添加1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II)/甲苯(7.38mg, 8.96 μmol)。将混合物加热至85℃并维持19小时, 冷却至室温, 用水(15mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤有

机层,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过使用 5%至 50% EtOAc/ 己烷梯度和 12g Thomson 硅胶柱的快速色谱纯化残余物。合并含有产物的级分并在减压下浓缩,获得标题化合物 (0.089g,86%产率),其为灰白色泡沫状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ = 5.23(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.73(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.61(dd, J = 2.1, 1.4Hz, 1H), 4.16-4.08(m, 2H), 2.55(td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 1.70(s, 3H), 1.08(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.86(s, 3H), 0.84(s, 3H), 2.37-0.73(m, 39H)。

[0525] 步骤 2. 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0526]



[0527] 向含有 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯 (0.078g, 0.135mmol) 的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.143g, 0.675mmol)、碘化钾 (0.067g, 0.405mmol) 和 4-(2-氯乙基)硫吗啉 1,1-二氧化物盐酸盐 (0.095g, 0.405mmol)。用乙腈 (1.25mL) 稀释混合物,用氮气冲洗,密封并加热至 100℃。加热混合物 16 小时后,将其冷却至室温,用水 (5mL) 稀释,并用二氯甲烷 (3×5mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩。通过使用 0%至 50% EtOAc/ 己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物。合并含有产物的级分并在减压下浓缩,获得标题化合物 (0.078g, 0.106mmol, 78%产率),其为白色泡沫状物。LCMS:m/e 739.8(M+H)⁺, 2.25min(方法 1)。

[0528] 步骤 3. 向 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯 (0.078g, 0.106mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 NaOH(1N) (0.528mL, 0.528mmol)。将混合物加热至 75℃并维持 8 小时,冷却至室温并通过制备型 HPLC(方法 2)进行纯化,得到 2 种异构体:异构体 1 保留时间= 11.4 分钟和异构体 2 = 12.5 分钟。通过制备型 HPLC(方法 3, 保留时间= 16.9 分钟)再纯化异构体 2。(异构体 1, 白色固体, 16.4mg, 19%产率;异构体 2, 白色固体, 17.6mg, 20%产率)。

[0529] 实施例 2: 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5

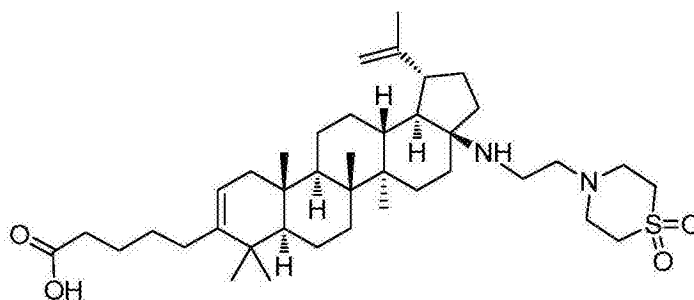
a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯(异构体1):LCMS:m/e:711.6(M+H)⁺, 1.87min(方法1)。¹H NMR(500MHz, 乙酸 d₄) δ = 5.31(d, J = 5.7Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 4.71(s, 1H), 3.48(d, J = 12.1Hz, 1H), 3.34-3.01(m, 11H), 2.91-2.83(m, 1H), 2.41-2.32(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.93(s, 6H), 2.30-0.77(m, 33H)。

[0530] 实施例3:3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)甲基)环己烷甲酸乙酯(异构体2):LCMS:m/e:711.6(M+H)⁺, 1.96min(方法1)。¹H NMR与异构体1非常相似,仅异构体2显示2.32-2.41ppm处的多重峰分裂成分别在2.31-2.40和2.70-2.76ppm处的两个峰(约0.7:0.3比率)。

[0531] 实施例4

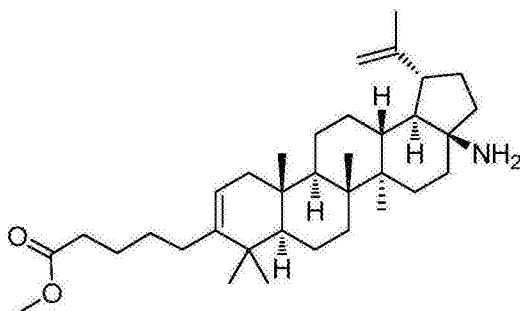
[0532] 5-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊酸三氟乙酸盐的制备

[0533]



[0534] 步骤1.5-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊酸甲酯的制备

[0535]

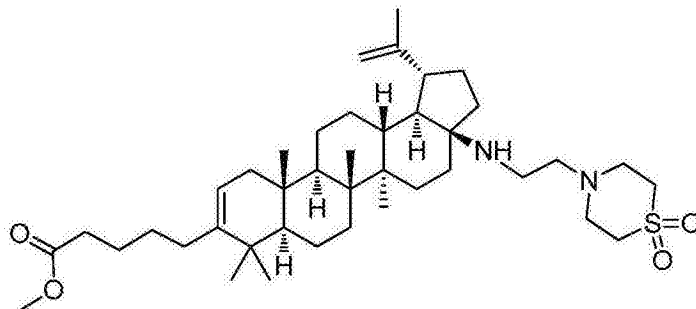


[0536] 将4-戊酸甲酯(0.031g, 0.269mmol)在THF(1.5mL)中的溶液冷却至0℃并滴加9-BBN(0.5M THF溶液)(0.574mL, 0.287mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌2小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液(1M)(0.448mL, 0.448mmol),随后添加三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-

1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯(0.1g, 0.179mmol)在1, 4-二噁烷(1.5mL)中的溶液, 最后添加1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)/甲苯(7.38mg, 8.96 μ mol)。将混合物加热至85℃并维持16小时, 冷却至室温, 用水(15mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3 $\times$ 15mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用5%至50% EtOAc/己烷梯度和12g硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物(0.072g, 77%产率), 其为灰白色泡沫状物。LCMS:m/e:524.5(M+H)⁺, 2.04min(方法1)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ = 5.23(d, J = 5.3Hz, 1H), 4.73(d, J = 2.0Hz, 1H), 4.62-4.59(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.55(td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 2.33(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.09-1.92(m, 4H), 1.70(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.97(s, 6H), 0.89(s, 3H), 0.83(s, 3H), 1.78-0.80(m, 26H)。

[0537] 步骤2. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)戊酸甲酯的制备

[0538]



[0539] 向含有5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)戊酸甲酯(0.07g, 0.134mmol)的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐(0.142g, 0.668mmol)、碘化钾(0.067g, 0.401mmol)和4-(2-氯乙基)硫吗啉1, 1-二氧化物盐酸盐(0.094g, 0.401mmol)。用乙腈(1.25mL)稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封并加热至100℃。加热混合物24小时后, 将混合物冷却至室温, 用水(7mL)稀释并用二氯甲烷(3 $\times$ 7mL)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用0%至50% EtOAc/己烷梯度和12g硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物(0.072g, 0.105mmol, 79%产率), 其为白色泡沫状物。LCMS:m/e:685.7(M+H)⁺, 1.98min(方法1)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ = 5.22(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.71(d, J = 1.9Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 3.67(s, 3H), 3.14-2.98(m, 9H), 2.73-2.53(m, 4H), 2.50-2.43(m, 1H), 2.33(t, J = 7.5Hz, 2H), 1.69(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.96(s, 6H), 0.89(s, 3H), 0.82(s, 3H), 2.01-0.79(m, 28H)。

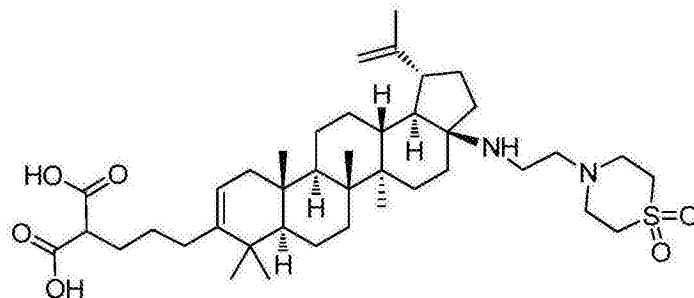
[0540] 步骤3. 向5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)戊酸甲酯(0.072g, 0.105mmol)在1, 4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加NaOH(1N)(0.526mL,

0.526mmol)。将混合物加热至 75℃并维持 15 小时,冷却至室温,用甲醇稀释,并通过制备型 HPLC(方法 2,保留时间=10.4 分钟)进行纯化,获得 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基) 戊酸三氟乙酸盐 (0.055g, 66% 产率), 其为白色固体。LCMS:m/e:671.7 (M+H)⁺, 1.69min(方法 1)。¹H NMR(400MHz, 乙酸 d₄) δ = 5.30(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 4.71(s, 1H), 3.51-3.43(m, 1H), 3.34-3.01(m, 11H), 2.92-2.81(m, 1H), 2.39(t, J = 7.4Hz, 2H), 1.73(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.91(s, 3H), 2.28-0.88(m, 28H)。

[0541] 实施例 5

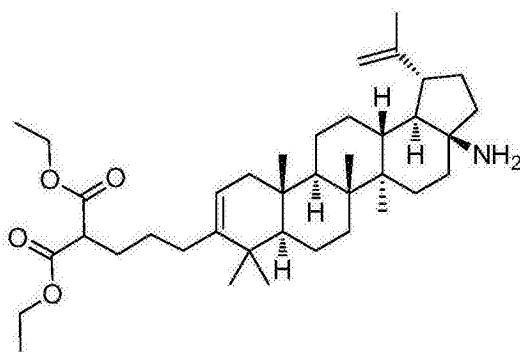
[0542] 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基) 丙基) 丙二酸三氟乙酸盐的制备

[0543]



[0544] 步骤 1. 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a- 氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基) 丙基) 丙二酸二乙酯的制备

[0545]

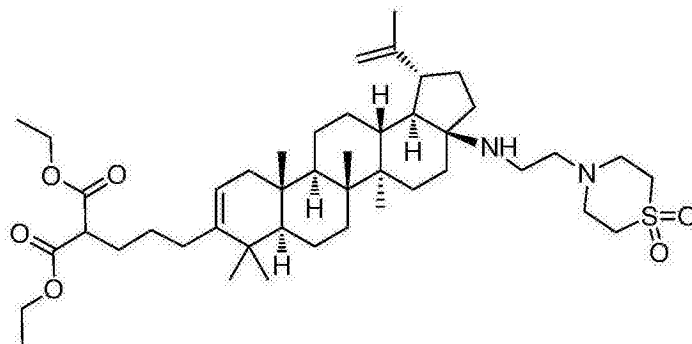


[0546] 将烯丙基丙二酸二乙酯 (0.053mL, 0.269mmol) 在 THF(1.5mL) 中的溶液冷却至 0℃并滴加 9-BBN(0.5M THF 溶液) (0.574mL, 0.287mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌 2 小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液 (1M) (0.448mL, 0.448mmol), 随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a- 氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基酯 (0.1g, 0.179mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (1.5mL) 中的溶液, 最后

添加 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)/甲苯(7.38mg,8.96 μmol)。将混合物加热至 85℃并维持 16 小时,然后冷却至室温,用水(15mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过使用 5%至 50% EtOAc/己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物,获得标题化合物(0.077g,70.4%产率),其为灰白色泡沫状物。LCMS:m/e:610.6(M+H)⁺,2.09min(方法 1)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ = 5.22(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.73(d, J = 2.0Hz, 1H), 4.60(dd, J = 2.3, 1.3Hz, 1H), 4.24-4.16(m, 4H), 3.34(t, J = 7.5Hz, 1H), 2.54(td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 2.10-1.88(m, 6H), 1.70(s, 3H), 1.27(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.07(s, 3H), 0.96(s, 6H), 0.88(s, 3H), 1.79-0.80(m, 24H), 0.82(s, 3H)。

[0547] 步骤 2. 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)丙基)丙二酸二乙酯的制备

[0548]



[0549] 向含有 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)丙基)丙二酸二乙酯(0.075g, 0.123mmol)的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐(0.131g,0.615mmol)、碘化钾(0.061g, 0.369mmol)和 4-(2-氯乙基)硫吗啉 1,1-二氧化物盐酸盐(0.086g,0.369mmol)。用乙腈(1.25mL)稀释混合物,用氮气冲洗,密封并加热至 100℃。加热混合物 24 小时后,将其冷却至室温,用水(7mL)稀释并用二氯甲烷(3×7mL)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩。通过使用 0%至 50% EtOAc/己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物。合并含有产物的级分并在减压下浓缩,获得标题化合物(0.025g,0.032mmol,26.4%产率),其为灰白色泡沫状物。LCMS:m/e:771.8(M+H)⁺,2.03min(方法 1)。

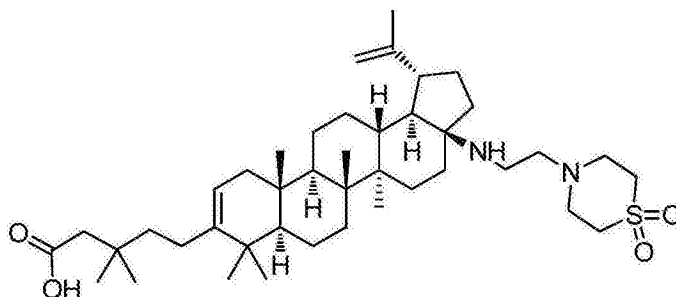
[0550] 步骤 3. 向 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)丙基)丙二酸二乙酯(0.025g,0.032mmol)在 1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加 NaOH(1N)(0.162mL, 0.162mmol)。将混合物加热至 75℃并维持 15 小时,冷却至室温,用甲醇稀释,并通过制备型 HPLC(方法 2,保留时间=8.96 分钟)进行纯化,获得 2-(3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-

(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)丙基)丙二酸三氟乙酸盐(8.8mg, 33%产率), 其为白色固体。LCMS:m/e:715.7(M+H)⁺, 1.64min(方法1)。¹H NMR(400MHz, 乙酸 d₄) δ = 5.29(d, J = 5.8Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.70(s, 1H), 3.53-3.41(m, 2H), 3.34-3.00(m, 11H), 2.90-2.80(m, 1H), 1.72(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.00(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.90(s, 3H), 2.27-0.86(m, 28H)。

[0551] 实施例 6

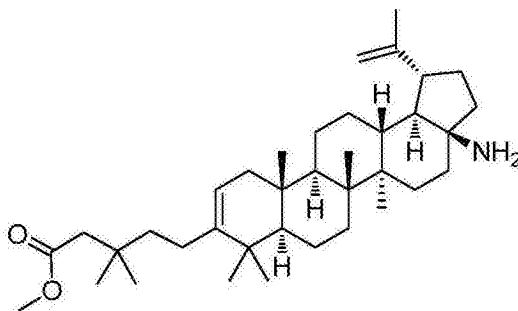
[0552] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)-3, 3-二甲基戊酸三氟乙酸盐的制备

[0553]



[0554] 步骤 1. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)-3, 3-二甲基戊酸甲酯的制备

[0555]

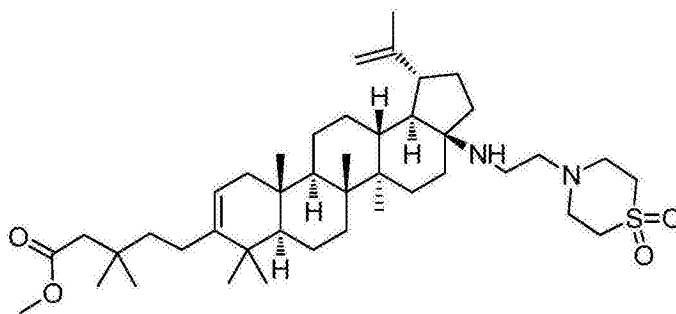


[0556] 将4-戊烯酸3, 3-二甲基-甲酯(0.042mL, 0.269mmol)在THF(1.5mL)中的溶液冷却至0℃并滴加9-BBN(0.5M THF溶液)(0.574mL, 0.287mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌2小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液(1M)(0.448mL, 0.448mmol), 随后添加三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯(0.1g, 0.179mmol)在1, 4-二噁烷(1.5mL)中的溶液, 最后添加1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II)/甲苯(7.38mg, 8.96 μmol)。将混合物加热至85℃并维持16小时, 然后冷却至室温, 用水(15mL)稀释, 并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用5%至50%乙酸乙酯/己烷梯度和12g硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物(0.072g,

0.130mmol, 72.8% 产率), 其为灰白色泡沫状物。LCMS: m/e : 552 ($M+H$)⁺, 2.13min (方法 1)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 5.24 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.73 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.55 (td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.10-1.88 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.81-0.80 (m, 24H)。

[0557] 步骤 2. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸甲酯的制备

[0558]



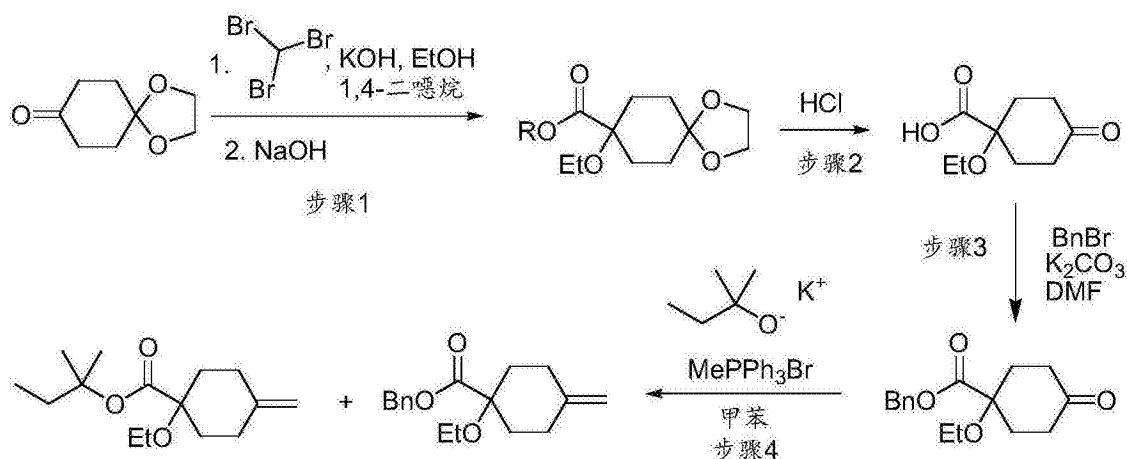
[0559] 向 含 有 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a- 氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸甲酯 (0.07g, 0.127mmol) 的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.135g, 0.634mmol)、碘化钾 (0.063g, 0.381mmol) 和 4-(2- 氯乙基) 硫吗啉 1, 1- 二氧化物盐酸盐 (0.089g, 0.381mmol)。用乙腈 (1.25mL) 稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封并加热至 100℃。加热 15 小时后, 将混合物冷却至室温, 用水 (7mL) 稀释并用二氯甲烷 (3×7mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩。通过使用 0% 至 50% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物 (52.4mg, 58% 产率), 其为淡黄色薄膜状物。LCMS: m/e : 713.7 ($M+H$)⁺, 2.10min (方法 1)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 5.24 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.71 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-2.98 (m, 8H), 2.73-2.53 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.01-0.80 (m, 27H)。

[0560] 步骤 3. 向 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸甲酯 (0.052g, 0.073mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (1N) (0.365mL, 0.365mmol)。将混合物加热至 75℃ 并维持 21 小时, 接着冷却至室温。反应尚未完成, 故再添加 0.2mL 1N NaOH 且再将混合物加热至 75℃ 并维持 16 小时。将混合物冷却至室温, 用甲醇稀释, 并通过制备型 HPLC (方法 2, 保留时间 = 11.6 分钟) 进行纯化, 获得 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11,

11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)-3,3-二甲基戊酸三氟乙酸盐 (0.0346g, 0.0425mmol, 58%产率), 其为白色固体。LCMS:m/e:699.7 (M+H)⁺, 1.84min (方法1)。¹H NMR(400MHz, 乙酸 d₄) δ = 5.29(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 4.71(s, 1H), 3.52-3.44(m, 1H), 3.34-3.01(m, 11H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.29(s, 2H), 1.73(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.06(s, 6H), 1.02(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.91(s, 3H), 2.26-0.88(m, 26H)。

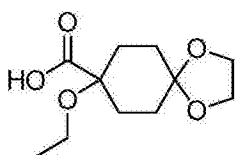
[0561] 1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸苄酯和1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯的制备

[0562]



[0563] 步骤1. 8-乙氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸的制备

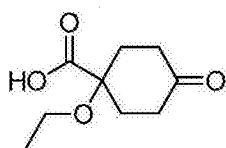
[0564]



[0565] 将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (1.0g, 6.40mmol) 在溴仿 (6.15mL, 64.0mmol) 中的溶液冷却至0℃。历时1小时向所述溶液中滴加氢氧化钾 (2.87g, 51.2mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液。再搅拌混合物22小时后,在减压下浓缩混合物,然后通过缓慢添加6N HCl 使其呈酸性。用水 (20mL) 稀释混合物并用二氯甲烷 (3×20mL) 萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解在1,4-二噁烷 (30mL) 中并添加NaOH (20重量%) (12.80g, 64.0mmol)。将混合物加热至75℃并维持4小时,然后冷却至室温并在减压下浓缩。用30mL水稀释混合物并用二氯甲烷 (20mL) 洗涤。通过添加1N HCl 使分离的水层呈酸性,然后用乙酸乙酯 (4×30mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。产物不再经纯化即用于下一步骤。LCMS:m/e:229.2 (M-H), 0.94min (方法2)。

[0566] 步骤2. 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸的制备

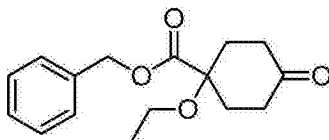
[0567]



[0568] 向 8-乙氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加 HCl (6N) (7.53mL, 45.2mmol) 并在室温搅拌混合物 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 获得 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸 (0.777g, 4.17mmol, 历经 2 个步骤的产率为 65%), 其为红色油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 3.59 (q, J = 7.0Hz, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0569] 步骤 3. 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸苄酯的制备

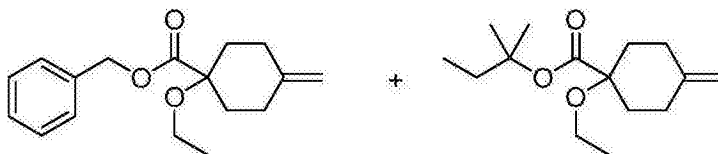
[0570]



[0571] 向 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸 (0.777g, 4.17mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.153g, 8.35mmol), 随后添加苄基溴 (0.546mL, 4.59mmol)。在 60℃ 加热混合物 18 小时, 然后冷却至室温。用水 (30mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。先后用水 (3×30mL) 和盐水洗涤有机层并经硫酸镁干燥。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。通过使用 0 至 25% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸苄酯 (0.9g, 3.26mmol, 78% 产率), 其为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.40-7.32 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.9Hz, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0572] 步骤 4. 1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸苄酯和 1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯的制备

[0573]

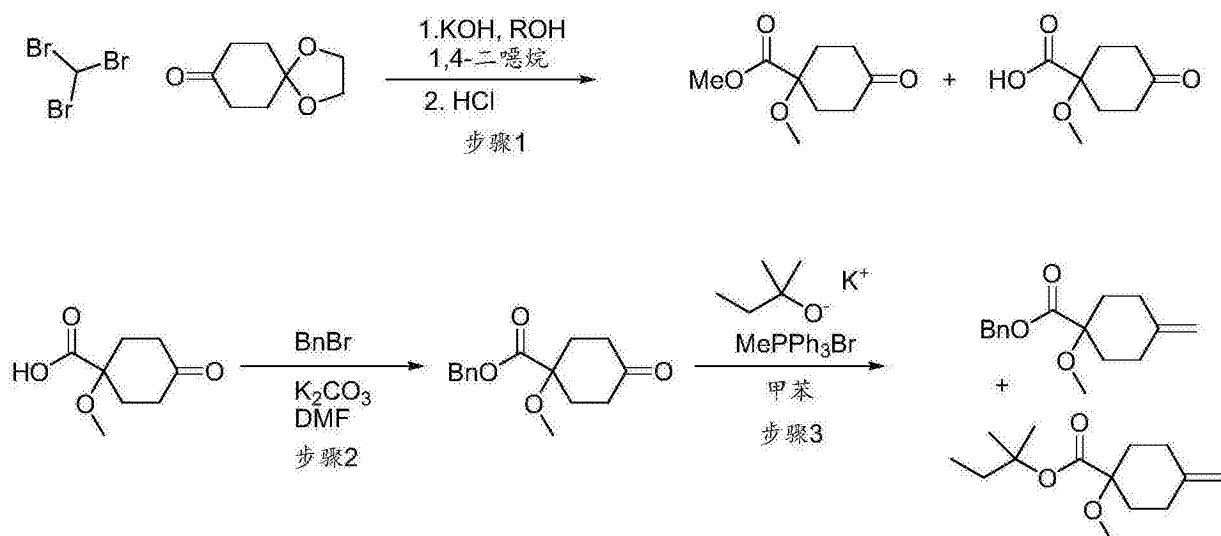


[0574] 向甲基三苯基溴化磷 (0.517g, 1.448mmol) 在甲苯 (2mL) 中的悬浮液中添加 2-甲基丁-2-酸钾 (0.882mL, 1.520mmol) (参考 J. Org. Chem. 1982, 47, 1845-1855)。在室温搅拌黄色悬浮液 30 分钟并添加 1-乙氧基-4-氧代环己烷甲酸苄酯 (0.2g, 0.724mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液。在 50℃ 加热黄色悬浮液 2 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 0 至 20% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得 84mg 两种标题化合物的混合物 (苄酯: 叔戊酯的比率为 0.4:0.6), 其为透明油状物。¹H NMR (苄酯) (500MHz, 氯仿-d) δ = 7.39-7.30 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.41 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.9Hz, 3H)。¹H NMR (叔戊酯) (500MHz, 氯仿-d) δ = 4.65 (s, 2H), 3.45 (q, J = 6.9Hz, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.0Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0575] 1-甲氧基-4-亚甲基环己烷甲酸苄酯和 1-甲氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯

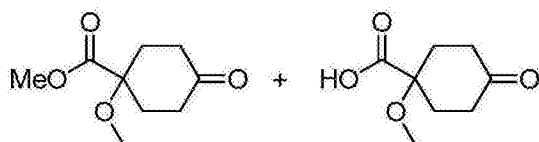
的制备

[0576]



[0577] 步骤 1. 1- 甲氧基 -4- 氧代环己烷甲酸甲酯和 1- 甲氧基 -4- 氧代环己烷甲酸的溶液的制备

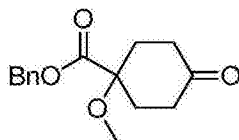
[0578]



[0579] 将 1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸 -8- 酮 (1.0g, 6.40mmol) 杂溴仿 (6.15mL, 64.0mmol) 中的溶液冷却至 0℃。历时 2.5 小时向该溶液中滴加氢氧化钾 (2.87g, 51.2mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液。搅拌混合物 23 小时后, 用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取混合物并用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 获得 1.2g 粗制的黄色油状物, 其在静置后部分凝固。向所述粗产物在 1,4- 二噁烷 (25mL) 中的溶液中添加 HCl (6M) (9.25mL, 55.5mmol) 并在室温搅拌混合物 23 小时。接着用水 (25mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 25% 至 75% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 40g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得两种分离物。分离物 1 ($R_f = 0.54$, 1:1 乙酸乙酯 : 己烷 +0.5% 乙酸, 用哈尼森染色剂 (Hanessian's stain) 染色) 为淡红色油状物, 与甲酯产物 (0.463g, 2.49mmol, 历经 2 个步骤的产率为 39%) 一致。分离物 2 ($R_f = 0.13$, 1:1 乙酸乙酯 : 己烷 +0.5% 乙酸, 用哈尼森染色剂染色) 为淡红色油状物, 与甲酸 (0.253g, 1.47mmol, 历经 2 个步骤的产率为 23%) 一致, 其在室温静置后凝固。 ^1H NMR (分离物 1) (500MHz, 氯仿 -d) $\delta = 3.80$ (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 2H)。 ^1H NMR (分离物 2) (500MHz, 氯仿 -d) $\delta = 11.00$ (br. s., 1H), 3.41 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 2H)。

[0580] 步骤 2. 1- 甲氧基 -4- 氧代环己烷甲酸苄酯的制备

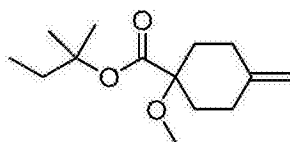
[0581]



[0582] 向含有 1-甲氧基-4-氧代环己烷甲酸 (0.253g, 1.469mmol) 的烧瓶中添加碳酸钾 (0.406g, 2.94mmol)。用 DMF (5mL) 稀释混合物且添加苄基溴 (0.192mL, 1.616mmol)。将混合物加热至 60℃ 并维持 15.5 小时, 然后冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。用水洗涤有机层三次, 然后用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 最终经硫酸镁干燥。经由过滤除去干燥剂并在减压下浓缩滤液。通过使用 0% 至 50% EtOAc/ 己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题产物 (0.294g, 1.12mmol, 76% 产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 7.41-7.31 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H)。

[0583] 步骤 3. 1-甲氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯的制备

[0584]

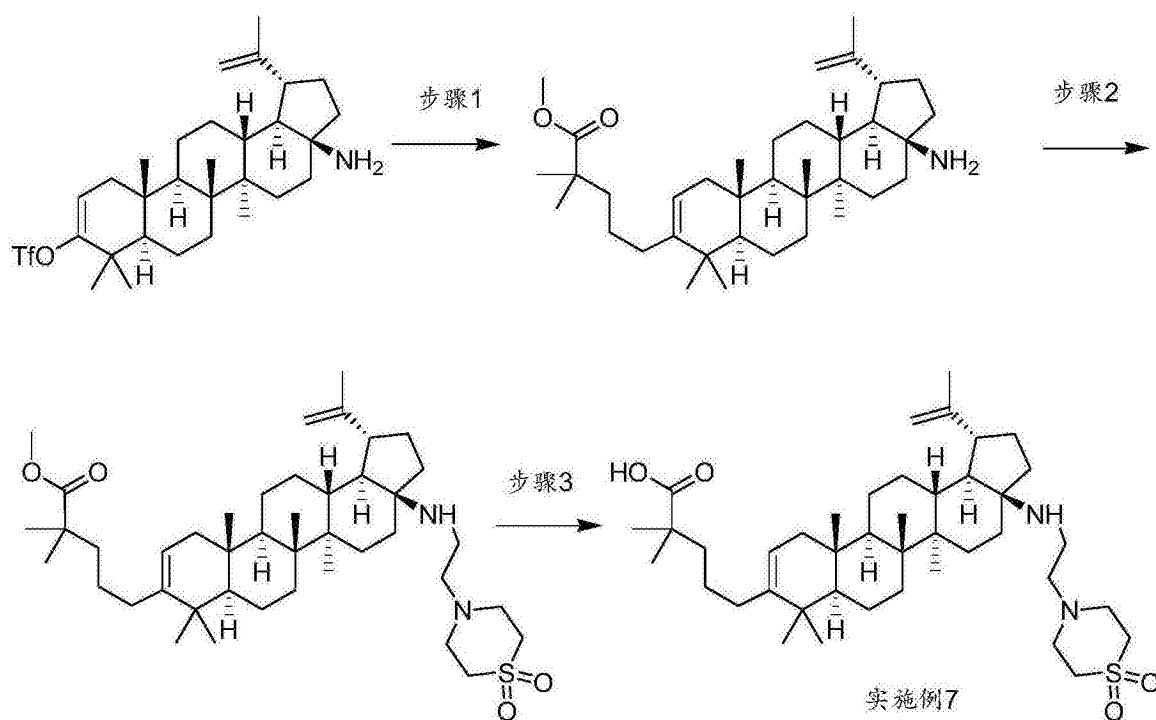


[0585] 向甲基三苯基溴化磷 (0.425g, 1.189mmol) 在甲苯 (2mL) 中的悬浮液中添加 2-甲基丁-2-酸钾 (0.725mL, 1.249mmol) (参考 J. Org. Chem. 1982, 47, 1845-1855)。在室温搅拌黄色悬浮液 30 分钟并添加 1-甲氧基-4-氧代环己烷甲酸苄酯 (0.156g, 0.595mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液。在 50℃ 加热黄色悬浮液 2 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 0% 至 20% EtOAc/ 己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题产物 (0.085g, 0.354mmol, 60% 产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 4.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 0.93 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0586] 实施例 7

[0587] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)-2, 2-二甲基戊酸三氟乙酸盐的制备

[0588]



[0589] 步骤 1. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)-2, 2-二甲基戊酸甲酯的制备

[0590] 向 2, 2-二甲基戊-4-烯酸甲酯 (0.036g, 0.251mmol) 在 THF (1.5mL) 中的溶液中滴加 9-BBN (0.574mL, 0.287mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时。向所述混合物中添加磷酸钾盐溶液 (1M) (0.448mL, 0.448mmol)，随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基酯 (0.1g, 0.179mmol) 在 1, 4-二噁烷 (1.5mL) 中的溶液，最后添加 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II)/ 甲苯 (7.38mg, 8.96 μmol)。将混合物加热至 85℃ 并维持 17 小时，然后冷却至室温且用水 (15mL) 稀释。用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过使用 5% 至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物，获得标题化合物 (99mg, 0.179mmol, 100% 产率)，其为透明无色薄膜状物。LCMS:m/e: 552.7 (M+H)⁺, 2.14min (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ = 5.20 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.72 (d, J = 1.9Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 2.1, 1.3Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.54 (td, J = 10.9, 5.3Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.11-0.78 (m, 30H)。

[0591] 步骤 2. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)-2, 2-二甲基戊酸甲酯的制备

[0592] 向含有 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)-2, 2-二甲基戊酸甲酯 (99mg,

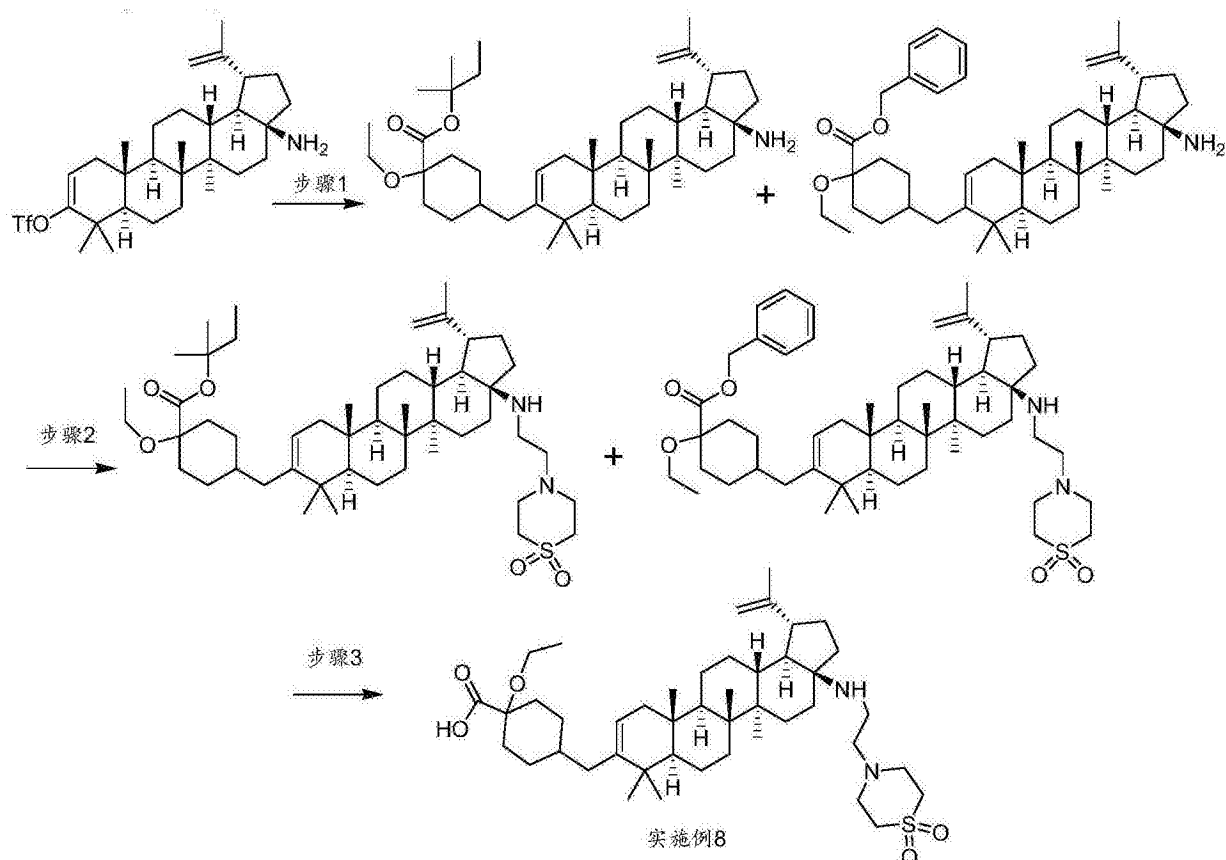
0.179mmol) 的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (190mg, 0.897mmol)、碘化钾 (89mg, 0.538mmol) 和 4-(2-氯乙基) 硫吗啉 1,1-二氧化物盐酸盐 (126mg, 0.538mmol)。用乙腈 (2mL) 稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封并加热至 100℃ 并维持 16 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (10mL) 稀释, 然后经由过滤收集形成的固体并用水洗涤, 获得 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9-基)-2, 2-二甲基戊酸甲酯 (0.093g, 0.130mmol, 72.7% 产率), 其为褐色固体。LCMS:m/e:713.6 (M+H)⁺, 2.08min (方法 1)。

[0593] 步骤 3 向 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9-基)-2, 2-二甲基戊酸甲酯 (0.093g, 0.130mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 NaOH (1N) (0.652mL, 0.652mmol) 并将混合物加热至 75℃。加热混合物 42 小时后, 再向混合物中添加 0.5mL NaOH 且再将其加热至 75℃。再加热 23 小时后, 将混合物冷却至室温并通过制备型 HPLC (方法 6, 保留时间 = 8.6 分钟) 进行纯化。合并含有产物的级分并在减压下浓缩, 获得标题化合物 (0.032g, 0.039mmol, 30% 产率), 其为白色固体。LCMS:m/e:699.6 (M+H)⁺, 1.86min (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.28 (d, J = 5.8Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.49 (dt, J = 12.7, 3.3Hz, 1H), 3.33-3.00 (m, 11H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.27-0.87 (m, 28H)。

[0594] 实施例 8

[0595] 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并 [a] 蒽-9-基) 甲基)-1-乙氧基环己烷甲酸的制备。

[0596]



[0597] 步骤 1. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)-1-乙氧基环己烷甲酸叔戊酯和 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)甲基)-1-乙氧基环己烷甲酸苄酯的制备

[0598] 将 1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸苄酯与 1-乙氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯的混合物 (84mg) (苄酯: 叔戊酯的比率为 0.4:0.6) 在 THF (2mL) 中的溶液冷却至 0℃ 并滴加 9-BBN (0.5M THF 溶液) (0.67mL, 0.335mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌 2 小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液 (1M) (0.224mL, 0.448mmol), 随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯 (0.1g, 0.179mmol) 在 1, 4-二噁烷 (2mL) 中的溶液, 最后添加 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡 (II)/甲苯 (11mg, 0.013mmol)。将混合物加热至 85℃ 并维持 18 小时, 然后冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 0 至 60% EtOAc/己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得 83mg 标题化合物, 其直接用于该反应的下一步骤。LCMS: m/e: 664.8 (M+H)⁺, 2.52min; 684.7 (M+H)⁺, 2.43 分钟 (方法 1)。

[0599] 步骤 2. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5

b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基) 甲基) -1- 乙氧基环己烷甲酸叔戊酯和 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基) 甲基) -1- 乙氧基环己烷甲酸苄酯的制备

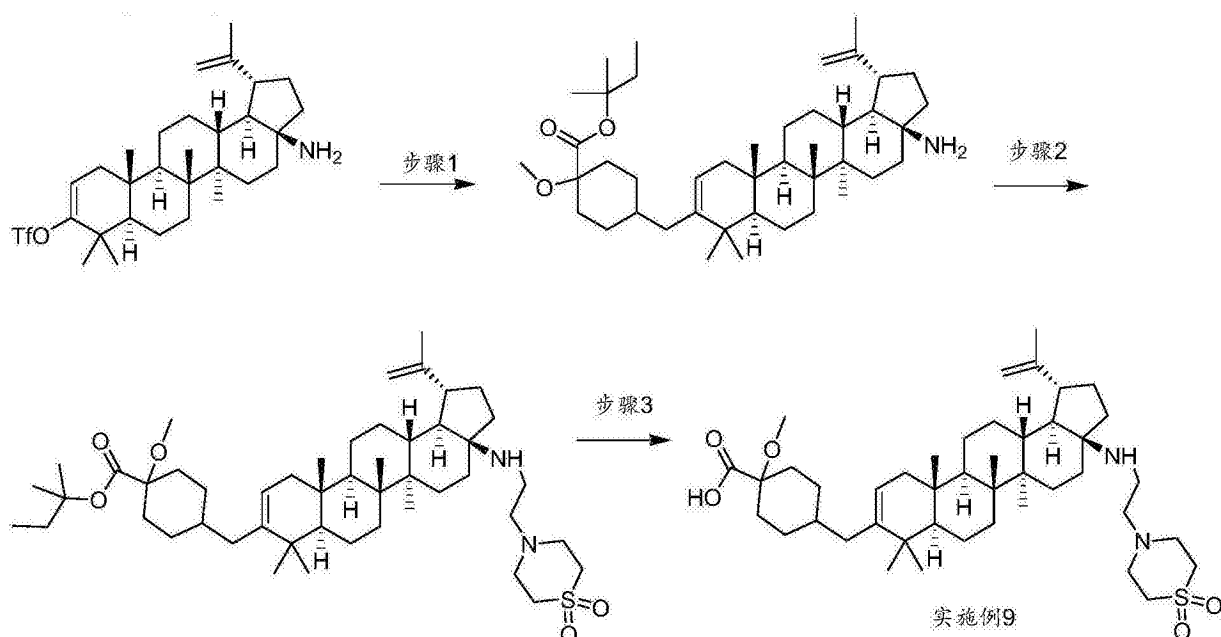
[0600] 向含有步骤 1 中形成的 83mg 酯混合物的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.133g, 0.625mmol)、碘化钾 (0.033g, 0.200mmol) 和 4-(2- 氯乙基) 硫吗啉 1, 1- 二氧化物盐酸盐 (0.088g, 0.375mmol)。用乙腈 (2mL) 稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封, 加热至 100℃ 并维持 17 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 0 至 50% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得 93mg 标题化合物的混合物。LCMS:m/e: 845.9 (M+H)⁺, 2.31min; 825.9 (M+H)⁺, 2.41 分钟 (方法 1)。

[0601] 步骤 3. 向得自步骤 2 的产物的混合物 (93mg) 在 1, 4- 二噁烷 (3mL) 和甲醇 (1mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (1N) (0.563mL, 0.563mmol) 以及额外的固体氢氧化钠 (0.045g, 1.127mmol)。将混合物加热至回流并维持 5 天, 然后冷却至室温, 用水 (15mL) 稀释并使用 1N HCl 进行酸化。经由过滤收集形成的固体, 然后溶解在二噁烷和甲醇中并通过制备型 HPLC 进行纯化, 获得标题化合物三氟乙酸盐 (12mg, 0.014mmol), 其为白色固体。LCMS:m/e: 755.7 (M+H)⁺, 1.95min (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.33-5.28 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.53-3.41 (m, 3H), 3.33-3.11 (m, 9H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.87 (td, J = 10.6, 5.0Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.35-0.87 (m, 45H)。

[0602] 实施例 9

[0603] 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基) 甲基) -1- 甲氧基环己烷甲酸的制备。

[0604]



[0605] 步骤 1. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)-1-甲氧基环己烷甲酸叔戊酯的制备

[0606] 将 1-甲氧基-4-亚甲基环己烷甲酸叔戊酯 (0.075g, 0.312mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液冷却至 0℃ 并滴加 9-BBN (0.5M THF 溶液) (0.672mL, 0.336mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌 2 小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液 (1M) (0.336mL, 0.672mmol)，随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基酯 (0.15g, 0.269mmol) 在 1, 4-二噁烷 (2mL) 中的溶液，最后添加 1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (II)/ 甲苯 (0.011g, 0.013mmol)。将混合物加热至 85℃ 并维持 4 小时，接着冷却至室温并搅拌过夜。用水 (20mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过使用 0 至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物，获得标题化合物 (117mg, 0.18mmol, 67%)，其为灰白色固体。LCMS:m/e: 650.8 (M+H)⁺, 2.35min (方法 1)。

[0607] 步骤 2. 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)-1-甲氧基环己烷甲酸叔戊酯的制备

[0608] 向含有 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)甲基)-1-甲氧基环己烷甲酸叔戊酯 (0.117g, 0.180mmol) 的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.191g, 0.900mmol)、碘化钾 (0.05g, 0.301mmol) 和 4-(2-氯乙基)硫吗啉 1, 1-二氧化物盐酸盐 (0.126g, 0.540mmol)。用乙腈

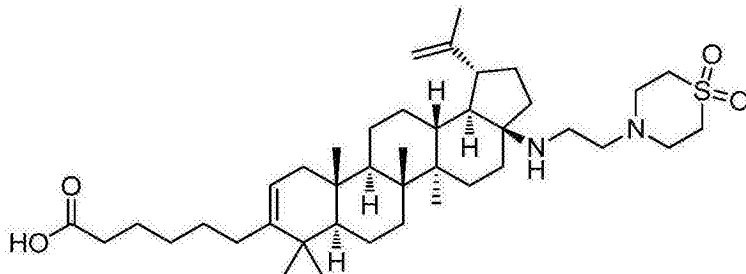
(2mL) 稀释混合物,用氮气冲洗,密封并加热至 100℃并维持 16 小时。将混合物冷却至室温,用水 (15mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过使用 0 至 50% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 24g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物,获得 174mg 物质。LCMS:m/e:811.7 (M+H)⁺, 2.31min (方法 1)。

[0609] 步骤 3. 向 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基) 甲基)-1-甲氧基环己烷甲酸叔戊酯 (0.138g, 0.170mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中添加 TFA (1.5mL, 19.47mmol)。在室温搅拌混合物 30 分钟,然后在减压下浓缩并通过制备型 HPLC (方法 6, 保留时间 = 10.2 分钟) 进行纯化。合并含有产物的级分并在减压下浓缩。通过制备型 HPLC (方法 7, 保留时间 11.2 分钟) 对所获得的物质进行第二次纯化,获得标题产物三氟乙酸盐 (0.016g, 0.017mmol, 11%), 其为白色固体。LCMS:m/e:741.8 (M+H)⁺, 1.83min (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 乙酸) δ = 5.34-5.28 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.32-3.02 (m, 11H), 2.91-2.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.35-0.86 (m, 42H)。

[0610] 实施例 10

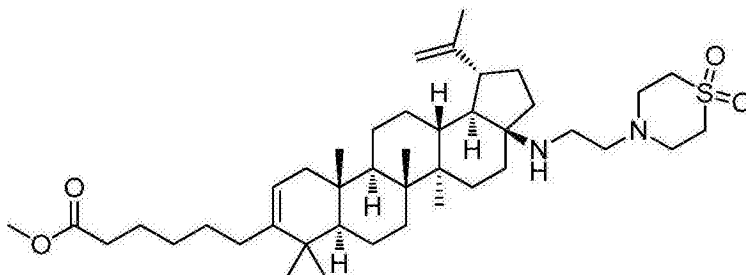
[0611] 6-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基) 己酸的制备

[0612]



[0613] 步骤 1. 6-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基) 己酸甲酯的制备

[0614]



[0615] 在氩气下将己-5-烯酸甲酯 (21.4mg, 0.167mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液冷却至 0℃并滴加 9-BBN (0.5M THF 溶液) (0.356mL, 0.178mmol)。将反应混合物升温至室温并搅

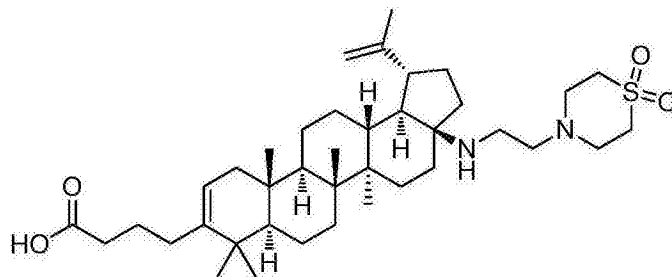
拌 2 小时。向反应混合物中添加磷酸三钾溶液 (1M) (0.278mL, 0.278mmol), 随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基酯 (80mg, 0.111mmol) 在二噁烷 (3.00mL) 中的溶液。随后添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (4.5mg, 5.6 μmol) 并在 85°C 搅拌反应混合物 16 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 (10mL) 稀释。用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取水层。干燥 (硫酸钠) 合并的有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱 (0% → 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化产物, 得到 6-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基) 己酸甲酯 (48.2mg, 62% 产率)。LC/MS: m/e 699.5 (M+H)⁺, 2.45min (方法 3)。

[0616] 步骤 2. 向 6-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基) 己酸甲酯 (48.2mg, 0.069mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (2mL) 和乙醇 (1mL) 中的溶液中添加 NaOH (5N) (1mL)。在 100°C 加热反应混合物 16 小时。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在甲醇和二噁烷中, 并通过制备型 HPLC (方法 9, t_R = 7.32 分钟) 进行纯化, 获得 6-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基) 己酸三氟乙酸盐 (20.2mg, 35% 产率), 其为白色固体。LC/MS m/e 685.5 (M+H)⁺, 2.33min (电离峰, 无 UV) (方法 3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.22 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.42 (d, J = 11.5Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 7H), 3.07 (br. s., 2H), 2.94-2.85 (m, J = 10.3Hz, 3H), 2.37 (td, J = 7.6, 3.1Hz, 2H), 2.27-0.83 (m, 30H), 1.71 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

[0617] 实施例 11

[0618] 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基) 丁酸

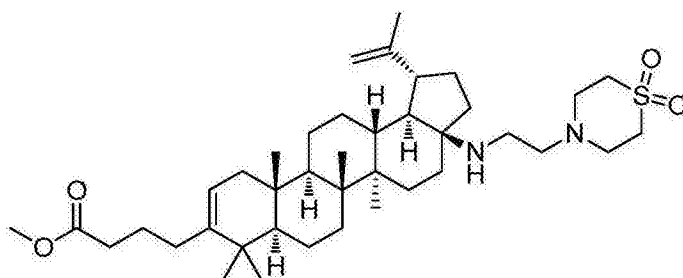
[0619]



[0620] 步骤 1. 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9- 基) 丁酸甲酯的制

备

[0621]



[0622] 在氩气下将丁-3-烯酸甲酯 (16.7mg, 0.167mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液冷却至 0℃ 并滴加 9-BBN (0.5M THF 溶液) (0.356mL, 0.178mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。向反应混合物中添加磷酸三钾溶液 (1M) (59.0mg, 0.278mmol), 随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯 (80mg, 0.111mmol) 在二噁烷 (3.00mL) 中的溶液。随后添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (4.5mg, 5.6 μmol) 并在 85℃ 搅拌反应混合物 16 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 (10mL) 稀释。用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取水层。干燥 (硫酸钠) 合并的有机层并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱 (0% → 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化产物, 得到 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)丁酸甲酯 (53mg, 0.079mmol, 71% 产率)。LC/MS: m/e 671.5 (M+H)⁺, 2.36min (方法 3)。

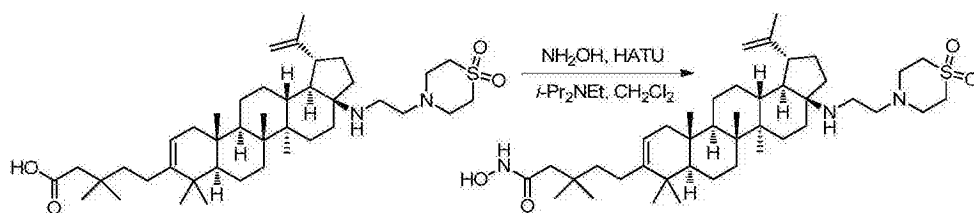
[0623] 步骤 2. 向 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)丁酸甲酯 (53mg, 0.079mmol) 在 1,4-二噁烷 (2mL) 和乙醇 (1mL) 中的溶液中添加 NaOH (1N) (0.395mL, 0.395mmol)。在 100℃ 加热反应混合物 16 小时。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸收在甲醇和二噁烷中, 并通过制备型 HPLC (方法 9, $t_R = 6.14$) 进行纯化, 获得 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)丁酸三氟乙酸盐 (18.7mg, 25% 产率), 其为白色固体。LC/MS m/e 657.4 (M+H)⁺, 2.22min (电离峰, 无 UV) (方法 3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.24 (d, J = 5.3Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.47-3.39 (m, J = 12.0Hz, 1H), 3.25-3.01 (m, 9H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.28-0.81 (m, 26H), 1.71 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

[0624] 实施例 12

[0625] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)-N-羟基-3,3-二甲基

戊酰胺

[0626]

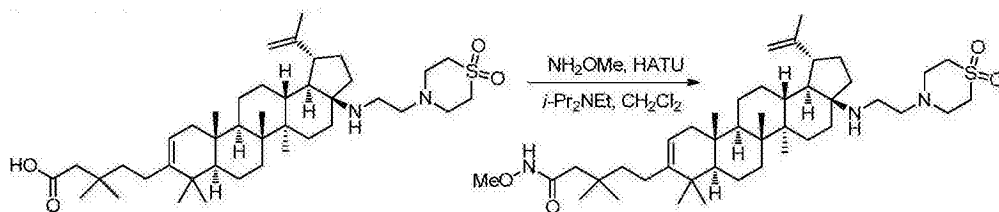


[0627] 将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸 (35mg, 0.050mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液用 HATU(28.6mg, 0.075mmol)、N, N- 二异丙基乙基胺 (0.026mL, 0.150mmol) 和羟胺 (1.8mg, 0.055mmol) 进行处理。在室温搅拌反应混合物 16 小时。浓缩混合物并通过制备型 HPLC(方法 10) 纯化粗产物, 得到 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基)-N- 羟基-3, 3- 二甲基戊酰胺 (1.9mg, 5% 产率)。LC/MS m/e 714.5 (M+H)⁺, 2.23min(电离峰, 无 UV)(方法 3)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29(2, 1H), 5.20(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 4.55(s, 1H), 3.14-3.01(m, 4H), 2.98-2.84(m, 4H), 2.65-2.55(m, 3H), 2.50-2.44(m, J = 5.9Hz, 1H), 2.40-2.31(m, J = 5.1Hz, 1H), 1.97-0.76(m, 28H), 1.65(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.94(s, 9H), 0.87(s, 3H), 0.79(s, 3H)。

[0628] 实施例 13

[0629] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基)-N- 甲氧基-3, 3- 二甲基戊酰胺

[0630]



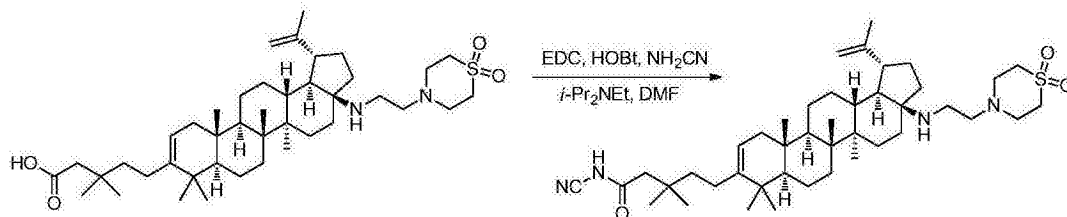
[0631] 将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒎-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸 (30mg, 0.043mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液用 HATU(24.5mg, 0.064mmol)、N, N- 二异丙基乙基胺 (0.022mL, 0.129mmol) 和 O- 甲基羟胺盐酸盐 (3.9mg, 0.047mmol) 进行处理。在室温搅拌反应混合物 16 小时。浓缩混合物并通过制备型 HPLC(方法 11) 纯化粗产物, 得到 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11

, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基) -N- 甲氧基 -3, 3- 二甲基戊酰胺 (5.4mg, 17% 产率)。LC/MS m/e 728.5 (M+H)⁺, 2.26min (电离峰, 无 UV) (方法 3)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 5.20 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.99-2.87 (m, 4H), 2.64-2.55 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.96-0.76 (m, 28H), 1.65 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

[0632] 实施例 14

[0633] N- 氰基 -5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基)-3, 3- 二甲基戊酰胺

[0634]

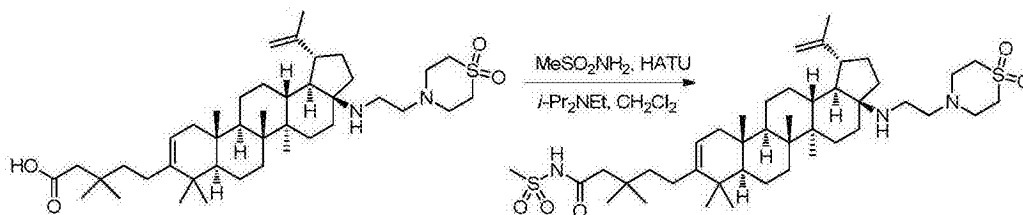


[0635] 将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基)-3, 3- 二甲基戊酸 (30mg, 0.043mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液用 EDC (11.7mg, 0.061mmol) 和 HOBT (8.2mg, 0.053mmol) 进行处理。在室温搅拌反应混合物 1 小时。向反应混合物中添加 N, N- 二异丙基乙基胺 (0.013mL, 0.073mmol), 然后在搅拌 10 分钟后, 添加氰胺 (1.0mg, 0.024mmol)。在室温搅拌反应混合物 16 小时。浓缩混合物并通过制备型 HPLC (方法 12) 纯化粗产物, 得到 N- 氰基 -5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基)-3, 3- 二甲基戊酰胺 (4.9mg, 28% 产率)。LC/MS m/e 723.5 (M+H)⁺, 2.29min (方法 3)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 5.19 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.49 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.5Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 4H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 3H), 1.96-0.76 (m, 28H), 1.66 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

[0636] 实施例 15

[0637] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢 -1H- 环戊并 [a] 蒽 -9- 基)-3, 3- 二甲基-N-(甲磺酰基) 戊酰胺

[0638]

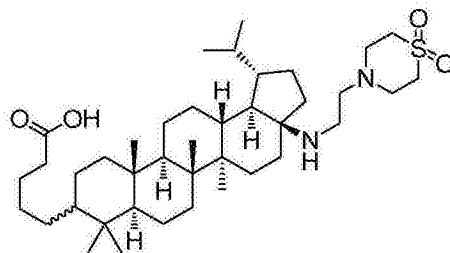


[0639] 将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并[a] 蒾-9-基)-3, 3- 二甲基戊酸 (30mg, 0.043mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液用 HATU(28.6mg, 0.075mmol)、N, N- 二异丙基乙基胺 (0.026mL, 0.150mmol) 和甲磺酰胺 (5.3mg, 0.055mmol) 进行处理。在室温搅拌反应混合物 16 小时。浓缩混合物并通过制备型 HPLC(方法 13) 纯化粗产物, 得到 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并[a] 蒾-9-基)-3, 3- 二甲基-N-(甲磺酰基) 戊酰胺 (9.1mg, 23% 产率)。LC/MS m/e 776.5 (M+H)⁺, 2.34min(电离峰, 无 UV)(方法 3)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 5.20(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 4.55(br. s., 1H), 3.08(br. s., 1H), 3.00-2.91(m, 3H), 2.81(d, J = 2.6Hz, 3H), 2.74(s, 3H), 2.64-2.56(m, 3H), 2.48(d, J = 5.5Hz, 1H), 2.40-2.32(m, 1H), 1.95-0.76(m, 29H), 1.91(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.94(s, 6H), 0.93(s, 3H), 0.87(s, 3H), 0.78(s, 3H)。

[0640] 实施例 16

[0641] 5-((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aS, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-1- 异丙基-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基二十氢-1H- 环戊并[a] 蒾-9-基) 戊酸的制备

[0642]



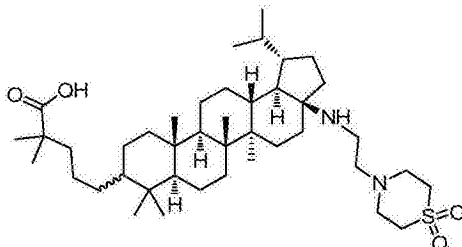
[0643] 使用设定在 50 巴氢气和 50℃ 的 H-Cube 系统将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并[a] 蒾-9-基) 戊酸 (0.031g, 0.046mmol) 在乙醇 (3mL) 和 1, 4- 二噁烷 (2mL) 中的溶液进行氢化。建立呈连续环路形式的反应并通过 LC/MS 进行监测。7 小时后, 移出样品并在减压下浓缩。再用乙醇和 1, 4- 二噁烷对其进行稀释并在 H-Cube 上的连续环路上在 50 巴和 50℃ 再运行 4 小时。移出混合物并在减压下浓缩, 然后溶解在 1, 4- 二噁烷和乙醇中并通过制备型 HPLC(方法 8, 保留时间 = 10.6 分钟) 进行纯化, 获得标题产物三氟乙酸盐 (11.8mg, 0.0149mmol, 32%), 其为白色固体。LCMS:m/e:675.4 (M+H)⁺, 1.81min(电离峰, 无

UV) (方法 3)。 ^1H NMR(500MHz, 乙酸) δ = 3.45-3.38(m, 1H), 3.32-3.01(m, 11H), 2.44-2.32(m, 2H), 1.21(s, 3H), 1.07(s, 3H), 2.19-0.73(m, 45H), 0.70(s, 3H)。

[0644] 实施例 17

[0645] 5-((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aS, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-1-异丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)-2,2-二甲基戊酸的制备

[0646]

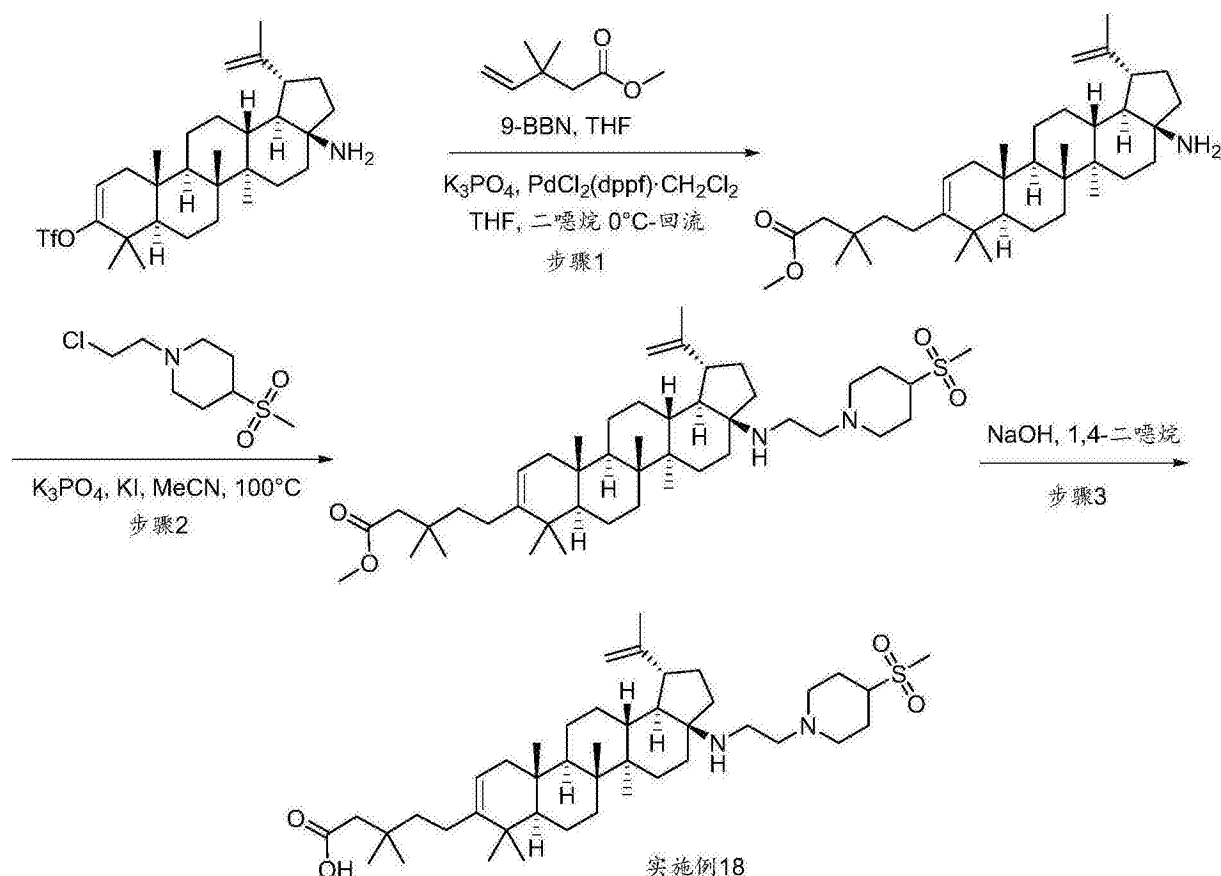


[0647] 使用设定在 50 巴氢气和 50℃的 H-Cube 系统将 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)-2,2-二甲基戊酸 (0.021g, 0.030mmol) 在乙醇 (3mL) 和 1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液进行氢化。建立呈连续环路形式的反应并通过 LC/MS 进行监测。7 小时后, 移出样品。LC/MS 显示反应不完全, 故在 H-Cube 系统上使用连续环路、50 巴氢气和 50℃再运行混合物。6 小时后, 自 H-Cube 中移出混合物, 在减压下浓缩, 然后溶解在 1,4-二噁烷和甲醇中并通过制备型 HPLC (方法 8, 保留时间 = 12.4 分钟) 进行纯化, 获得标题产物三氟乙酸盐 (0.008g, 0.0097mmol, 32%), 其为白色固体。LCMS:m/e:703.7(M+H)⁺, 1.95min (电离峰, 无 UV) (方法 3)。 ^1H NMR(500MHz, 乙酸-d₄) δ = 3.45-3.39(m, 1H), 3.33-3.04(m, 11H), 1.07(s, 3H), 2.20-0.72(m, 54H), 0.69(s, 3H)。

[0648] 实施例 18

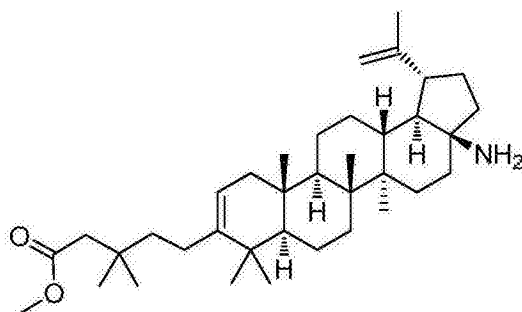
[0649] 3,3-二甲基-5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊酸的制备。

[0650]



[0651] 步骤 1. 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)-3, 3-二甲基戊酸甲酯的制备

[0652]

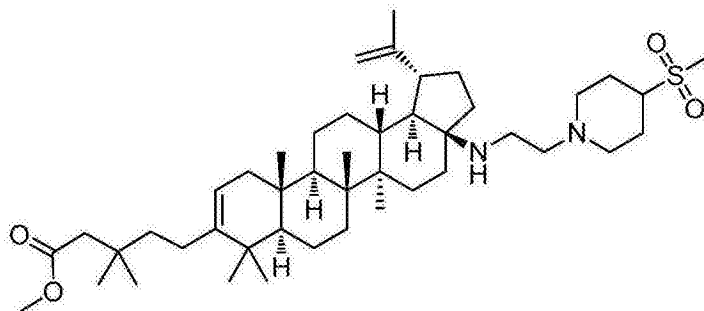


[0653] 将 4-戊烯酸 3, 3-二甲基-甲酯 (1.275mL, 8.07mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 0℃ 并滴加 9-BBN (0.5M THF 溶液) (17.21mL, 8.61mmol)。将混合物从冰浴中移出并在室温搅拌 2 小时。向所述溶液中添加磷酸钾盐溶液 (1M) (6.72mL, 13.45mmol)，随后添加三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯 (3g, 5.38mmol) 在 1, 4-二噁烷 (20mL) 中的溶液，最后添加 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II)/ 甲苯 (0.221g, 0.269mmol)。将混合物加热至回流并维持 15 小时，然后在室温冷却，用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过使用 5% 至 65% 乙酸乙酯/己烷梯度和 120g 硅胶柱的快速色谱纯化滤液。合并含有产物的级分并在减压下浓

缩, 获得标题化合物 (2.33g, 4.22mmol, 78% 产率), 其为黄色泡沫状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 5.24(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.73(d, J = 1.8Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 3.65(s, 3H), 2.55(td, J = 10.9, 5.1Hz, 1H), 2.23(s, 2H), 1.70(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.02(s, 6H), 0.98(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.89(s, 3H), 0.83(s, 3H), 2.12-0.79(m, 28H)。

[0654] 步骤 2. 3, 3-二甲基-5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊酸甲酯的制备

[0655]



[0656] 向含有 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)-3, 3-二甲基戊酸甲酯 (0.06g, 0.109mmol) 的烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.115g, 0.544mmol)、碘化钾 (0.020g, 0.120mmol) 和 1-(2-氯乙基)-4-(甲磺酰基)哌啶盐酸盐 (如 W02012106190 中所述而制备) (0.057g, 0.217mmol)。用乙腈 (3mL) 稀释混合物, 用氮气冲洗, 并加热至回流并维持 3 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (15mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 5% 至 85% 乙酸乙酯/己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题产物 (0.043g, 0.058mmol, 53.4% 产率), 其为淡黄色泡沫状物。LCMS:m/e:741.6 (M+H)⁺, 2.04min (方法 3)。

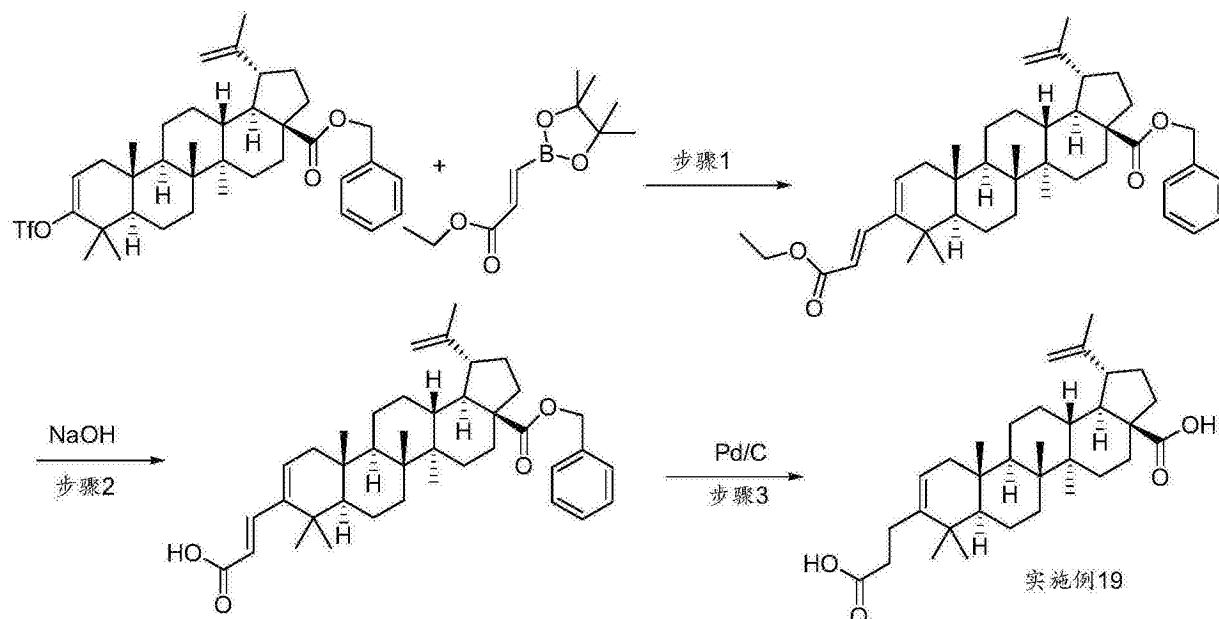
[0657] 步骤 3. 向 3, 3-二甲基-5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊酸甲酯 (0.04g, 0.054mmol) 在 1, 4-二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (20 重量%) (0.216g, 1.079mmol)。将混合物加热至 85°C 并维持 63 小时, 然后冷却至室温并通过制备型 HPLC 进行纯化。合并含有预期产物的级分并在减压下浓缩, 获得标题产物三氟乙酸盐 (19.4mg, 0.023mmol, 43% 产率), 其为白色固体。LCMS:m/e:727.7 (M+H)⁺, 1.85min (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.28(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.83(s, 1H), 4.72(s, 1H), 3.89-3.66(m, 6H), 3.45-3.37(m, 1H), 3.30-3.19(m, 2H), 2.99(s, 3H), 2.82-2.74(m, 1H), 2.46-2.37(m, 2H), 2.29(s, 2H), 1.73(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.06(s, 6H), 1.02(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.88(s, 3H), 2.24-0.84(m, 28H)。

[0658] 实施例 19

[0659] (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 13aR, 13bR)-9-(2-羧乙基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲

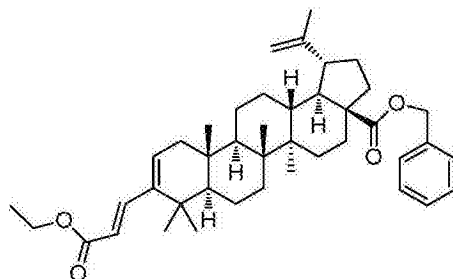
基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲酸的制备

[0660]



[0661] 步骤 1. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 13aR, 13bR)-9-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲酸苄酯的制备

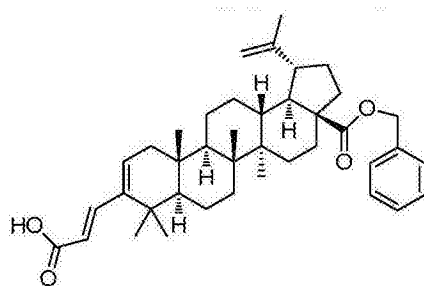
[0662]



[0663] 将 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺酰氧基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-3a-甲酸苄酯 (如 W02011153315 中所述而制备) (50mg, 0.074mmol)、(E)-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼-2-基) 丙烯酸乙酯 (66.8mg, 0.295mmol)、四(三苯基磷)钯 (8.54mg, 0.0074mmol) 和碳酸钠 (39mg, 0.369mmol) 在 DME (1mL) 和水 (1mL) 中的混合物加热至 100℃ 并维持 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取。合并萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过用 80% 至 100% 乙酸乙酯/己烷梯度的快速色谱纯化粗产物残余物, 获得标题化合物 (20mg, 43%)。LCMS: m/e 627.55 (M+H)⁺, 3.60min (方法 6)。

[0664] 步骤 2. (E)-3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 13aR, 13bR)-3a-(苯甲氧基羰基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基) 丙烯酸的制备

[0665]



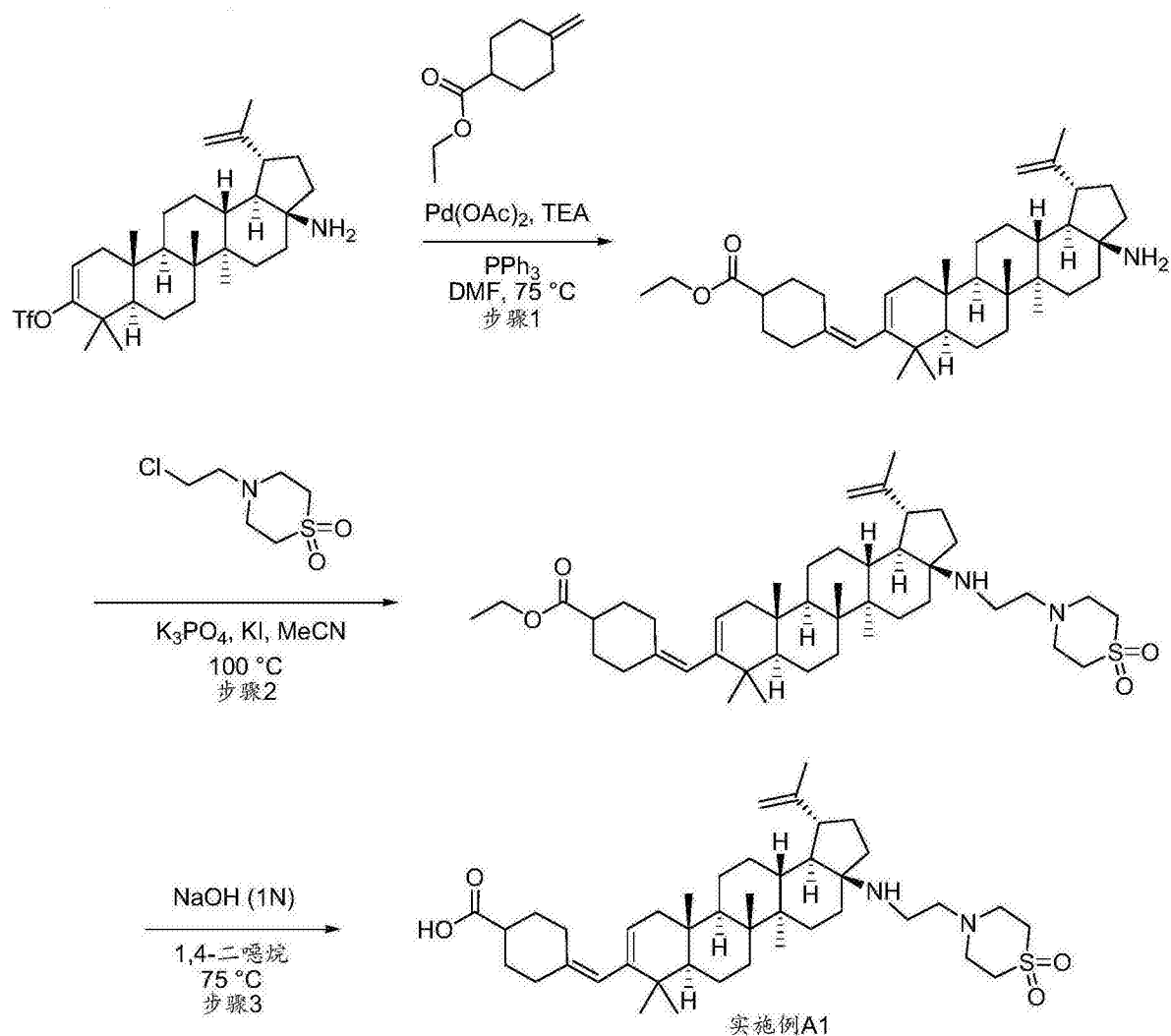
[0666] 在 100℃ 将 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 13aR, 13bR)-9-((E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-3a-甲酸苄酯 (20mg, 0.032mmol) 和 10N 氢氧化钠 (0.032mL, 0.319mmol) 在二噁烷 (0.5mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物加热 3 小时。用 1N HCl 将反应混合物中和至 pH = 6 并用乙酸乙酯 (3×4mL) 萃取。合并萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 获得标题化合物 (20mg, 105%)。该物质不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:m/e 597.68 (M-H), 2.50min (方法 6)。

[0667] 步骤 3. 将 (E)-3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 13aR, 13bR)-3a-(苯甲氧基羰基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)丙烯酸 (20mg, 0.033mmol) 和 10% Pd/C (25mg, 0.023mmol) 在 MeOH (0.5mL) 和乙酸乙酯 (1mL) 中的混合物连接至氢气球并在室温搅拌 5 小时。过滤反应混合物以除去 Pd/C 并在减压下浓缩滤液。将残余物溶解在 DMF 中并通过制备型 HPLC 进行纯化, 获得期望产物 (1.59mg, 9%)。LCMS:m/e 509.6 (M-H), 2.36min (方法 6)。¹H NMR (400MHz, <DMSO 混合物>) δ 5.21 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.05-0.98 (m, 27H), 1.67 (s., 3H), 0.96 (s., 6H), 0.93 (s., 3H), 0.89 (s., 3H), 0.79 (s., 3H)。

[0668] 实施例 A1

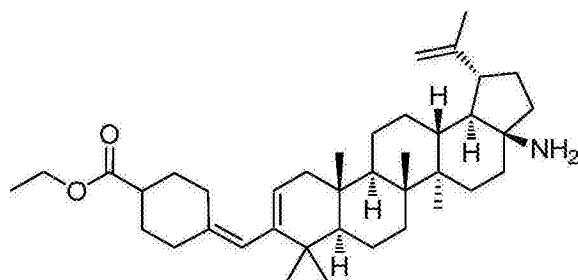
[0669] 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)亚甲基)环己烷甲酸三氟乙酸盐的制备

[0670]



[0671] 步骤 1 : 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0672]

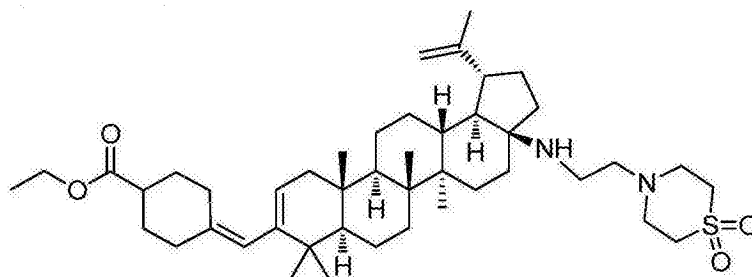


[0673] 向含有 4-亚甲基环己烷甲酸乙酯 (0.030g, 0.179mmol) 的小瓶中添加三氟甲磺酸 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯 (0.05g, 0.090mmol)、三苯基膦 (2.351mg, 8.96 μmol) 和乙酸钯 (II) (1.006mg, 4.48 μmol)。用 DMF (1mL) 稀释混合物并添加 TEA (0.037mL, 0.269mmol)。用氮气冲洗小瓶, 然后密封, 加热至 75°C 并维持 21 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (3mL) 稀释并

用二氯甲烷 (4×3mL) 萃取。经硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并在减压下浓缩。通过使用 0% 至 75% 乙酸乙酯 / 己烷梯度和 12g 硅胶柱的快速色谱纯化残余物, 获得标题化合物 (0.015g, 0.026mmol, 29.1% 产率), 其为透明薄膜状物。LCMS: m/e: 576 (M+H)⁺, 2.26min (方法 1)。

[0674] 步骤 2: 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0675]



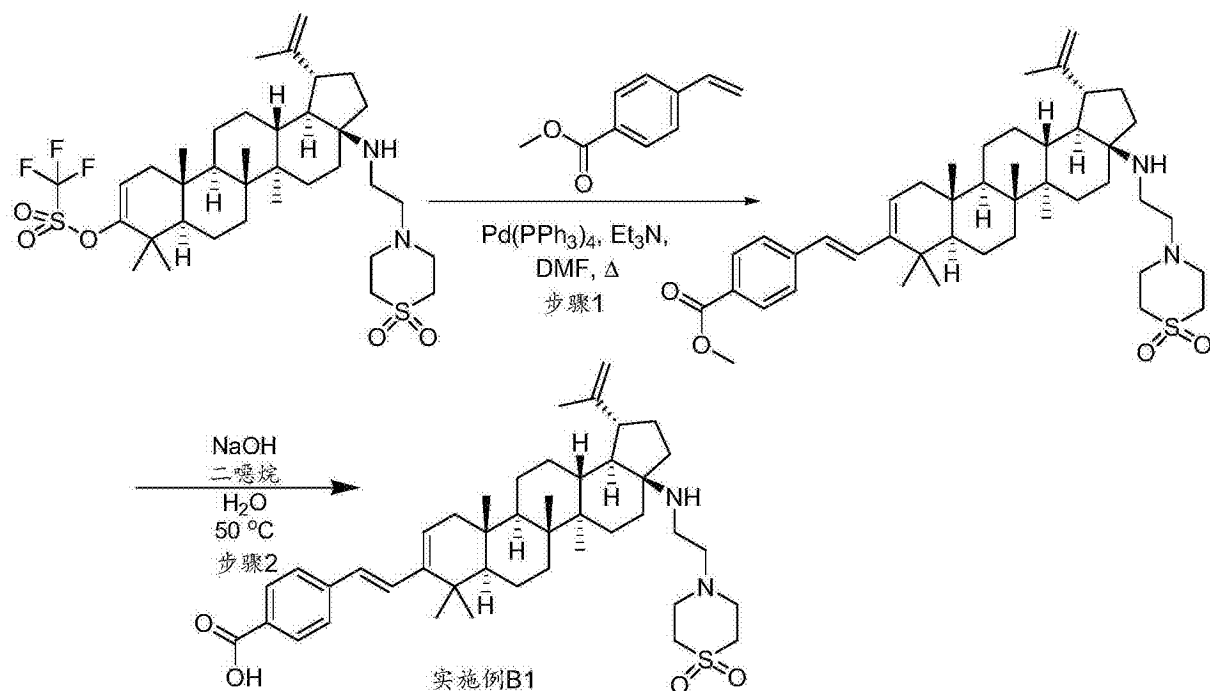
[0676] 向含有 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-氨基-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯 (0.015g, 0.026mmol) 的可密封烧瓶中添加磷酸钾盐 (0.028g, 0.130mmol)、碘化钾 (0.013g, 0.078mmol) 和 4-(2-氯乙基)硫吗啉 1, 1-二氧化物 (0.015g, 0.078mmol)。用乙腈 (1mL) 稀释混合物, 用氮气冲洗, 密封并加热至 100℃。加热混合物 22 小时后, 将其冷却至室温, 用水 (5mL) 稀释并用二氯甲烷 (3×5mL) 萃取。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并在减压下浓缩。粗产物不再经纯化即用于下一步骤。LCMS: m/e: 737.7 (M+H)⁺, 2.22min (方法 1)。

[0677] 步骤 3: 向 4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯 (19.2mg, 0.026mmol) 在 1, 4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 NaOH (1N) (0.130mL, 0.130mmol)。将混合物升温至 75℃ 并维持 15 小时, 接着冷却至室温。LC/MS 显示反应正在进行中, 但仍剩余一些起始物质。再添加 0.05mL 1N NaOH 并将混合物加热至 75℃, 然后冷却至室温, 用甲醇和二噁烷稀释, 并通过制备型 HPLC (方法 5) 进行纯化, 获得标题化合物 (1.0mg, 0.0012mmol, 4.6% 产率)。¹H NMR (400MHz, 乙酸-d₄) δ = 5.85 (br. s., 1H), 5.20 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.38-3.05 (m, 11H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 2.39-0.85 (m, 29H)。

[0678] 实施例 B1

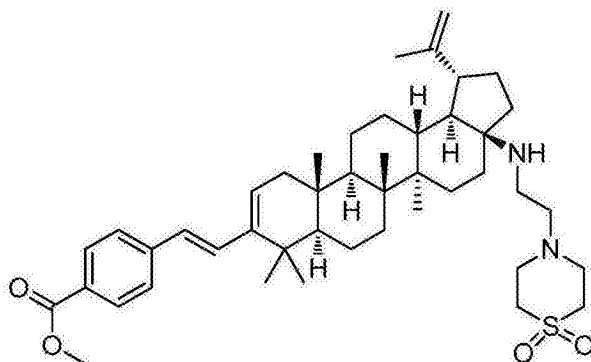
[0679] 4-((E)-2-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)乙烯基)苯甲酸的制备

[0680]



[0681] 步骤 1. 4-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)乙烯基)苯甲酸甲酯的制备

[0682]



[0683] 向三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基酯(60mg, 0.083mmol)、4-乙烯基苯甲酸甲酯(27.1mg, 0.167mmol)和Pd(PPh₃)₄(1.929mg, 1.669 μmol)在DMF(0.5mL)中的悬浮液中添加三乙胺(0.035mL, 0.250mmol)。将混合物冷冻至-78℃,将抽真空/吹扫循环进行三次,随后进行N₂吹扫。将烧瓶浸入75℃油浴中。加热后,反应混合物变成黑色。加热混合物2小时后,将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(10mL)洗涤。收集有机层并经硫酸钠干燥。除去溶剂后,通过使用0至45% EtOAc/己烷梯度和12g硅胶柱的快速色谱纯化棕色油状残余物,获得标题化合物(35mg, 57.4%产率),其为白色固体。LCMS:m/e 731.6(M+H)⁺, 3.057min(方法4)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.98(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.57-7.53(m, 2H), 6.93(d, J = 15.8Hz, 1H), 6.73(d, J

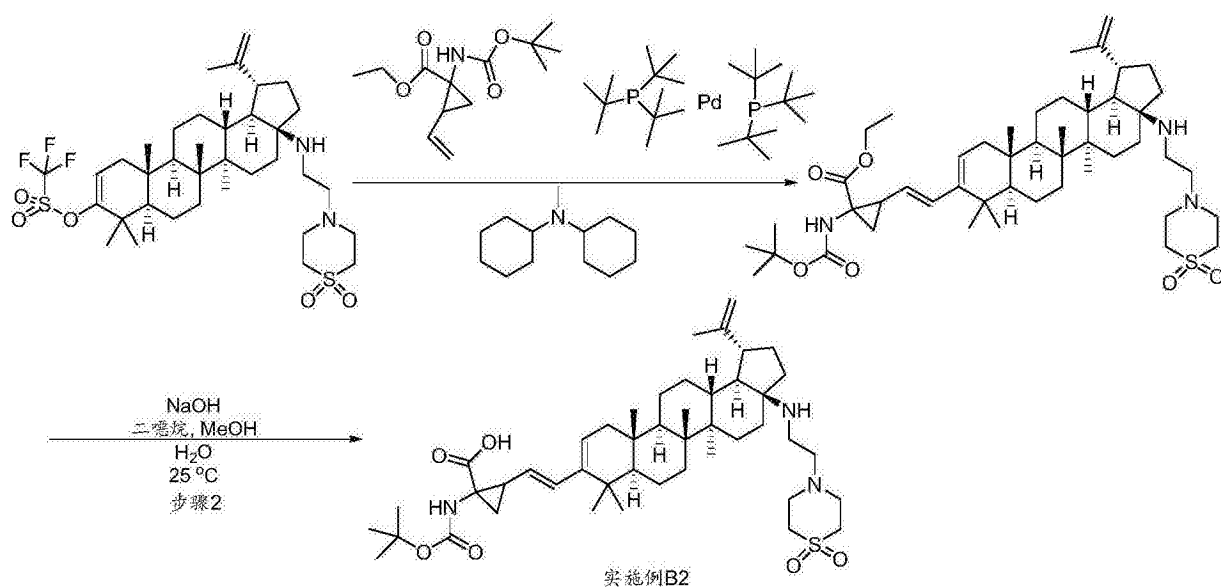
= 15.8Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.93-3.90 (m, 3H), 3.15-3.02 (m, 8H), 2.84-2.50 (m, 5H), 2.15 (dd, $J = 17.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.02-1.73 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.21 (m, 16H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (br. s., 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90-0.87 (m, 3H)。

[0684] 步骤2. 向4-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)乙烯基)苯甲酸甲酯(35mg, 0.048mmol)在二噁烷(2mL)和MeOH(1mL)中的溶液中添加1N NaOH(1mL, 1mmol)。在50℃搅拌混合物2小时。个制备型HPLC(方法4)纯化粗产物, 获得4-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)乙烯基)苯甲酸(12mg, 35.0%), 其为白色固体。MS: m/e 717.5(M+H)⁺, 2.798min(方法4)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.08-7.95 (m, 2H), 7.47 (br. s., 2H), 6.98-6.83 (m, 1H), 6.77-6.64 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 3.27-3.06 (m, 8H), 2.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86-2.62 (m, 3H), 2.23-2.00 (m, 3H), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.73 (br. s., 3H), 1.66-1.50 (m, 5H), 1.48-1.18 (m, 10H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.03-0.96 (m, 6H), 0.76 (s, 3H)。

[0685] 实施例B2

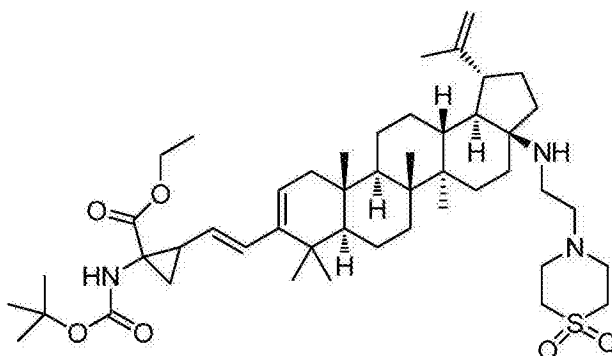
[0686] 1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)乙烯基)环丙烷甲酸的制备

[0687]



[0688] 步骤1. 1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环

戊并 [a] 蒽-9-基) 乙烯基) 环丙烷甲酸乙酯的制备
[0689]



[0690] 将三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9-基酯 (50mg, 0.070mmol)、1-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2- 乙烯基环丙烷甲酸乙酯 (17.76mg, 0.070mmol) 和 N- 环己基-N- 甲基环己胺 (0.018mL, 0.083mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物置于可密封压力管中并使 N₂ 经由该溶液鼓泡 10 分钟。向反应混合物中添加双 (三叔丁基膦) 钯 (0) (0.355mg, 0.695 μmol), 然后将管密封, 加热至 110℃ 并维持 4 小时。冷却至室温后, 用乙醚稀释粗产物反应混合物且过滤。浓缩滤液并使用快速硅胶柱 (4g; 用 0 至 45% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 进行纯化, 获得标题化合物 (13mg, 22.7%), 其为黄色薄膜状物。MS:m/e 824.55 (M+H)⁺, 2.625min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.23-5.36 (m, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.26 (m, 2H), 3.24-2.92 (m, 8H), 2.72-2.45 (m, 5H), 2.32-1.76 (m, 11H), 1.68 (br. s., 3H), 1.53-0.74 (m, 42H)。

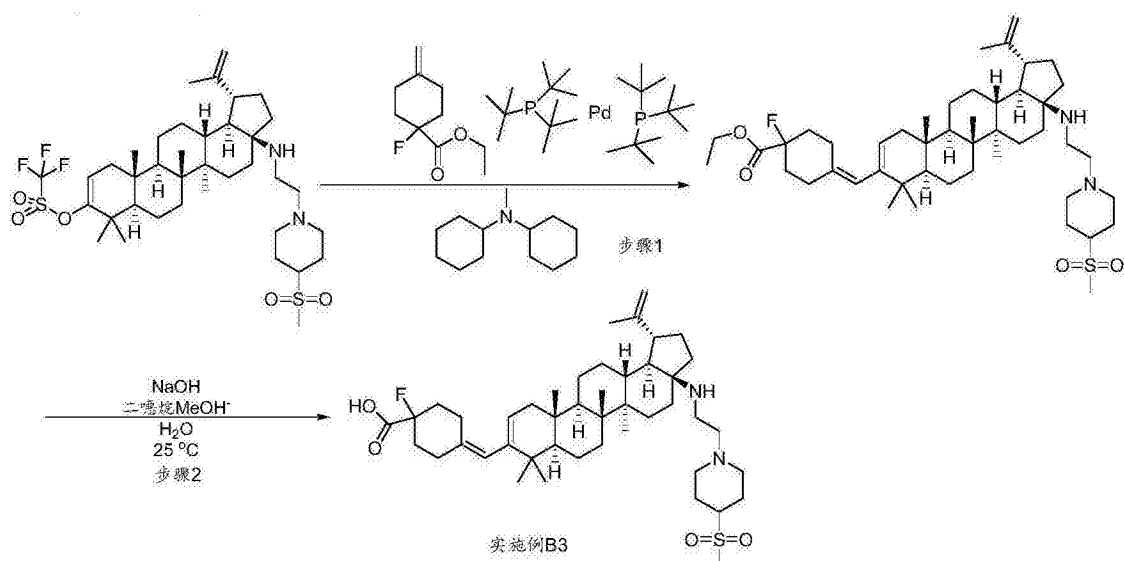
[0691] 步骤 2. 向 1-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9-基) 乙烯基) 环丙烷甲酸乙酯 (12mg, 0.015mmol) 在二噁烷 (2mL) 和 MeOH (1mL) 中的溶液中添加 1N NaOH (1mL, 1mmol)。在 25℃ 搅拌混合物 2 小时。通过制备型 HPLC (方法 4) 纯化粗产物, 获得 1-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9-基) 乙烯基) 环丙烷甲酸 (1mg, 8.63%), 其为白色固体。MS:m/e 796.55 (M+H)⁺, 2.57min (方法 2)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.37-5.41 (m, 2H), 5.36-5.10 (m, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.19-2.97 (m, 8H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.36-1.78 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.69-1.21 (m, 25H), 1.16 (m, 6H), 1.09-1.00 (m, 6H), 0.98-0.82 (m, 6H)。

[0692] 实施例 B3

[0693] 1- 氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基) 哌啶-1-基) 乙基) 氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒽-9-基) 亚甲基)

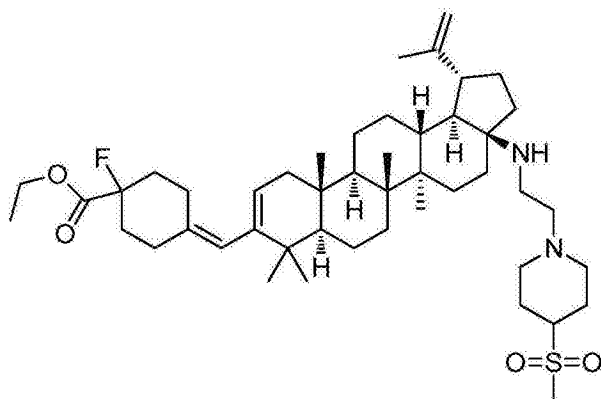
环己烷甲酸的制备

[0694]



[0695] 步骤1. 1-氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

[0696]



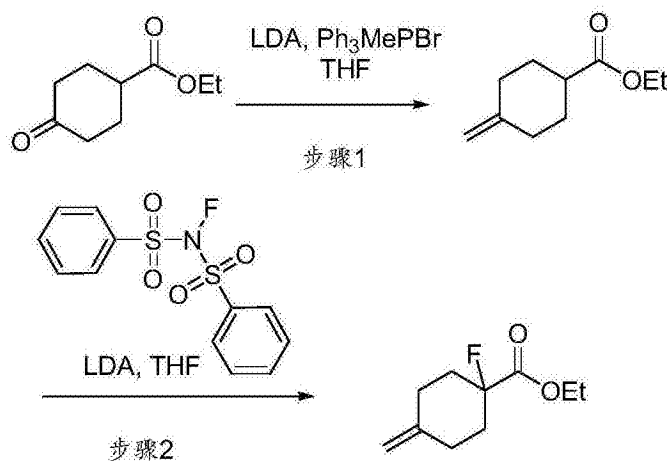
[0697] 将三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒾-9-基酯(106mg, 0.142mmol)、1-氟-4-亚甲基环己烷甲酸乙酯(26.4mg, 0.142mmol)(如下文所述而制备)和N-环己基-N-甲基环己胺(0.036mL, 0.170mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物置于可密封压力管中并使N₂经由该溶液鼓泡10分钟。向反应混合物中添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.725mg, 1.419 μmol),然后将管加热至120℃并维持12小时。冷却至室温后,用乙醚稀释反应混合物并过滤。浓缩滤液并将其分配在硅胶快速柱(12g;用0至50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)上,获得标题化合物,其为白色固体。(93mg, 84.0%)。MS:m/e 783.6(M+H)⁺, 3.088min(方法2)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.70-5.34(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.59(s, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 3.21-3.03(m, 1H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.77

-2.39 (m, 9H), 2.20-1.73 (m, 17H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.16 (m, 20H), 1.10-1.04 (m, 6H), 1.01-0.93 (m, 6H), 0.91-0.81 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -162.60--166.81 (m, 1F)。

[0698] 步骤2. 遵循上文关于制备1-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((E)-2-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)乙烯基)环丙烷甲酸所述的方法, 使用1-氟-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)亚甲基)环己烷甲酸乙酯作为步骤2中的反应物来制备1-氟-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)亚甲基)环己烷甲酸。通过制备型HPLC(方法4)纯化反应粗品, 得到标题化合物, 其为异构体的混合物, 产率为20.7%。MS:m/e 755.5 (M+H)⁺, 2.610min(方法4)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 5.95-5.35 (m, 1H), 5.32-5.12 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 3.25-3.04 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.90-1.81 (m, 24H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.27 (m, 15H), 1.22 (br. s., 3H), 1.13-1.08 (m, 3H), 1.07-0.91 (m, 6H), 0.90-0.83 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -154.27--167.89 (m, 1F)。

[0699] 1-氟-4-亚甲基环己烷甲酸乙酯的制备

[0700]



[0701] 步骤1. 4-亚甲基环己烷甲酸乙酯的制备。

[0702] 在-78℃历时10分钟向二异丙胺(7.54mL, 52.9mmol)在THF(40mL)中的溶液中滴加N-丁基锂(21mL, 52.5mmol)。在冰浴中搅拌所得溶液20分钟。将上述LDA溶液用导管通入处于冰浴中的甲基三苯基溴化磷(19g, 53.2mmol)在THF(100mL)中的悬浮液中, 然后在冰浴中搅拌所得混合物40分钟。向该混合物中滴加4-氧代环己烷甲酸乙酯(7.5g, 44.1mmol)在THF(20mL)中的溶液。搅拌反应混合物18小时并用己烷稀释。滤出固体并浓缩滤液, 得到液体。使该粗产物通过硅胶垫(约2", EtOAc/己烷:0至10%), 得到标题化合物(5.0g, 68.8%产率), 其为透明液体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.76-4.60 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 2.45 (tt, J = 11.1, 3.6Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 13.5, 3.5Hz, 2H), 2.14-1.96

(m, 4H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H)。

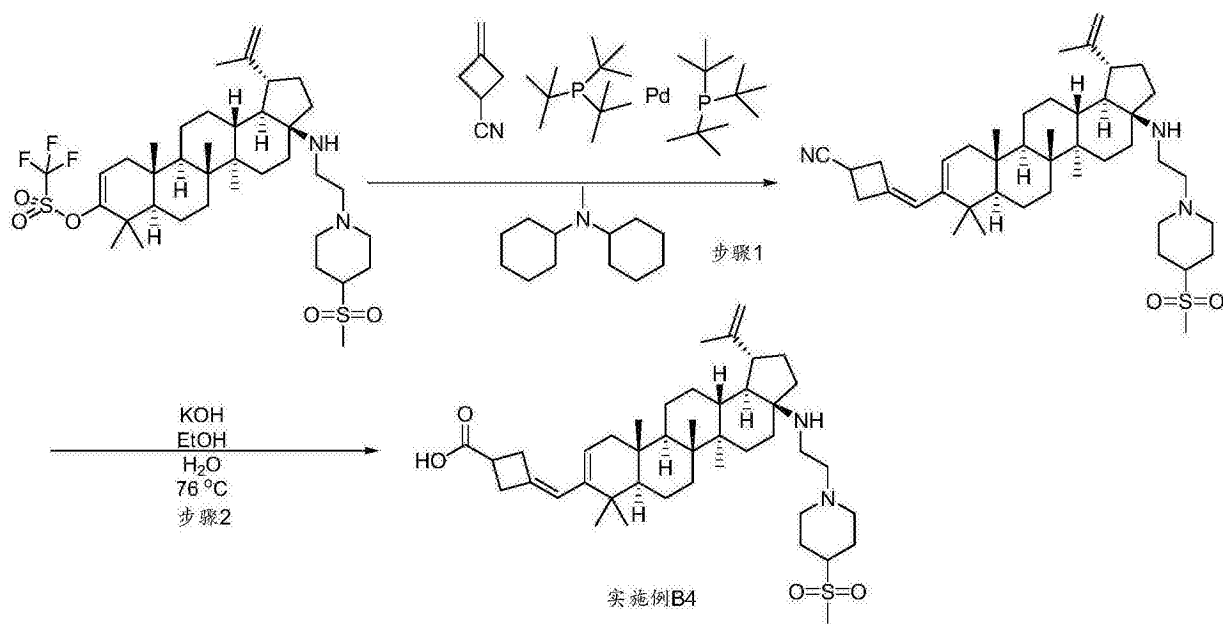
[0703] 步骤 2. 在 -78°C 历时 10 分钟向二异丙胺 (2.1mL, 14.73mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中滴加 N-丁基锂 (8.2mL, 13.12mmol)。在冰浴中搅拌所得溶液 20 分钟。将所得 LDA 溶液冷却至 -78°C 。

[0704] 在 -78°C 冷却 4-亚甲基环己烷甲酸乙酯 (2g, 11.89mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液, 接着历时 5 分钟添加至 LDA 溶液中。在 -78°C 搅拌所得反应混合物 0.5 小时。接着历经 5 分钟滴加 N-氟苯磺酰胺 (4.2g, 13.32mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液。在冷浴中搅拌反应混合物并使其缓慢达到室温。18 小时后, 用 EtOAc 稀释, 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (2 $\times$)、水和盐水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层, 浓缩并在 25g 硅胶筒上纯化, 得到产物 (1.97g, 81% 产率), 其为液体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.74 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 3H)。

[0705] 实施例 B4

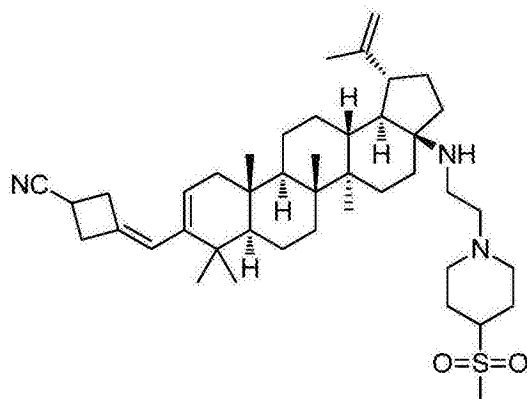
[0706] 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)亚甲基)环丁烷甲酸的制备

[0707]



[0708] 步骤 1. 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)亚甲基)环丁烷甲腈的制备

[0709]



[0710] 将三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯 (60mg, 0.080mmol)、3-亚甲基环丁烷甲腈 (7.48mg, 0.080mmol) 和 N-环己基-N-甲基环己胺 (0.021mL, 0.096mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物置于可密封管中并使 N_2 经由该溶液鼓泡 10 分钟。向反应混合物中添加双(三叔丁基膦)钯 (0) (1.231mg, 2.410 μ mol), 然后将管加热至 120℃ 并维持 12 小时。冷却至室温后, 用乙醚稀释反应物并过滤。浓缩滤液并使用硅胶快速柱 (12g; 用 0 至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱) 进行纯化, 获得标题化合物, 其为白色固体。 (30mg, 54.1%)。MS:m/e 690.5 (M+H)⁺, 2.618min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.81 (br. s., 1H), 5.27 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.72 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.59 (d, J = 0.8Hz, 1H), 3.28-2.98 (m, 5H), 2.91-2.76 (m, 4H), 2.72-2.52 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.32-1.74 (m, 13H), 1.70 (s, 3H), 1.68-1.12 (m, 16H), 1.09 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.92-0.79 (m, 6H)。

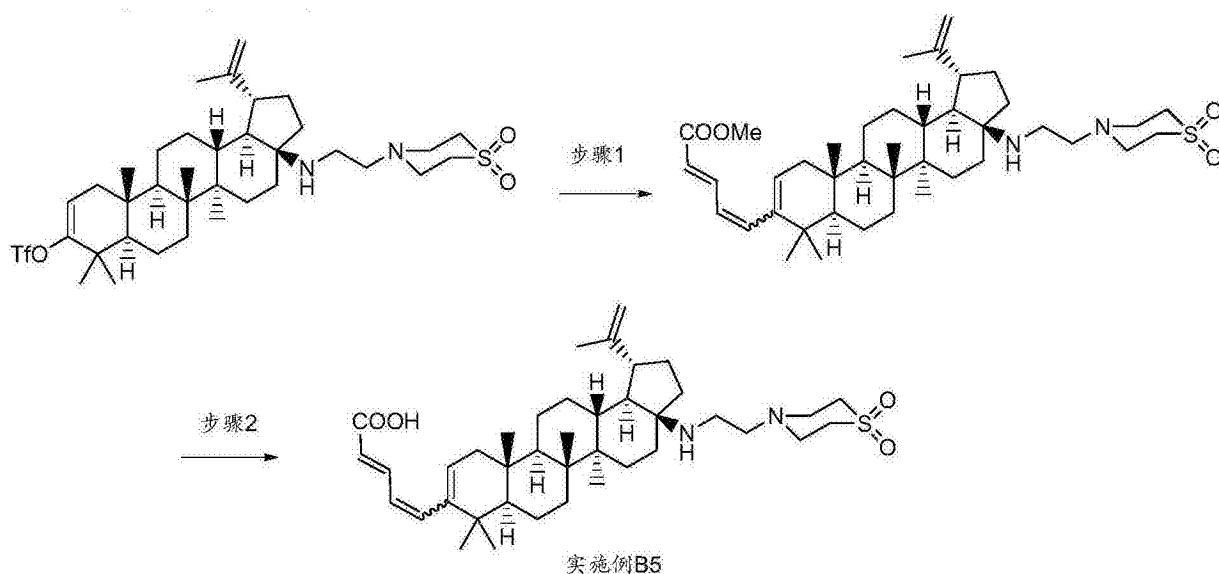
[0711] 步骤 2. 向 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)亚甲基)环丁烷甲腈 (30mg, 0.043mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液中添加氢氧化钾 (1mL, 0.043mmol)。形成白色沉淀物。在升温至 76℃ 后, 混合物变得透明。在 76℃ 搅拌反应溶液 7 小时。通过制备型 HPLC (方法 4) 纯化粗产物, 在不进行进一步后处理的情况下获得 3-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)亚甲基)环丁烷甲酸 (9mg, 29.2%), 其为白色固体。MS:m/e 709.55 (M+H)⁺, 2.54min (方法 4)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 5.72 (br. s., 1H), 5.38 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.28-2.75 (m, 14H), 2.96 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.23-1.80 (m, 11H), 1.75 (s, 3H), 1.69-1.27 (m, 14H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (br. s., 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.96-0.93 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 3H)。

[0712] 实施例 B5

[0713] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1-二氧化硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)戊-2, 4-二烯酸的制

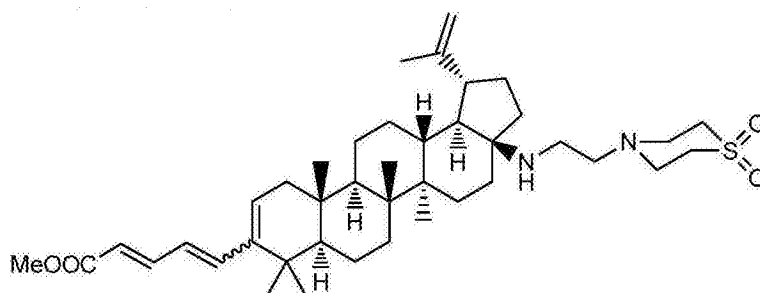
备

[0714]



[0715] 步骤1: 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化 硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基) 戊-2, 4- 二烯 酸甲酯的制备

[0716]



[0717] 遵循制备 1- 氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基) 哌啶-1-基) 乙基) 氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基) 亚 甲基) 环己烷甲酸的步骤1中所述的程序, 使用三氟甲磺酸 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化 硫吗啉代) 乙基) 氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基酯和 (E)- 戊-2, 4- 二烯酸甲酯作为反应物来制备标题化合物。粗物质 不经进一步纯化即用于下一步骤。MS: m/e 681.5 (M+H)⁺, 2.52min (方法5)。

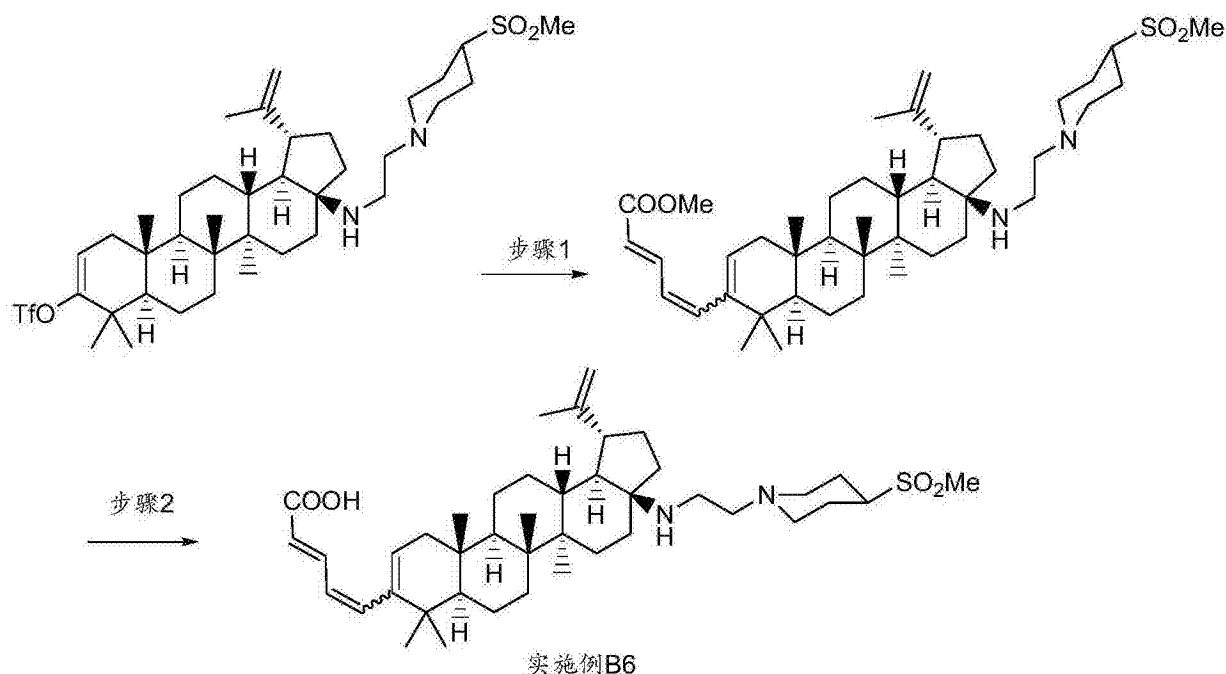
[0718] 步骤2: 遵循制备 1- 氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a- 五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基) 哌啶-1-基) 乙基) 氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b- 十八氢-1H- 环戊并 [a] 蒾-9-基) 亚 甲基) 环己烷甲酸的步骤2中所述的程序, 使用得自步骤1的相应粗产物作为 反应物来制备 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1, 1- 二氧化

硫吗啉代)乙基)氨基)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊-2, 4-二烯酸。获得标题化合物(固体, 11%), 其为 2E, 4E-与 2E, 4Z-2, 4-二烯酸异构体的混合物。MS:m/e 667.5(M+H)⁺, 2.41min(方法5)。对于 2E, 4E 异构体, ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.40-7.26(m, 1H), 6.54(d, J = 15.1Hz, 1H), 6.18(dd, J = 15.3, 11.0Hz, 1H), 5.88(d, J = 15.1Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.66(s, 1H), 3.22-2.63(m, 12H), 2.21-0.81(m, 23H), 1.71(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.71(s, 3H)。

[0719] 实施例 B6

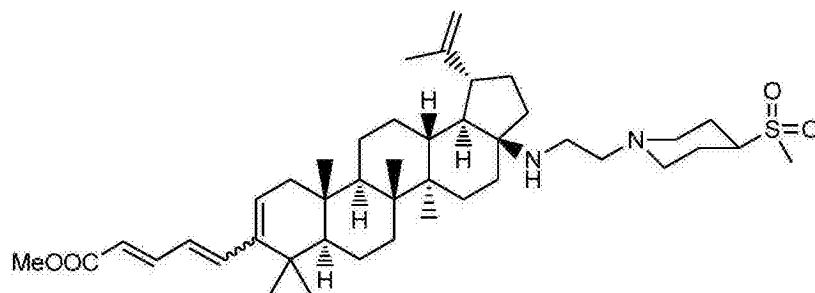
[0720] 5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊-2, 4-二烯酸的制备

[0721]



[0722] 步骤 1 :5-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒎-9-基)戊-2, 4-二烯酸甲酯的制备

[0723]



[0724] 遵循制备 1-氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)亚甲基)环己烷甲酸的步骤 1 中所述的程序, 使用三氟甲磺酸(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基酯和(E)-戊-2, 4-二烯酸甲酯作为反应物来制备标题化合物。粗物质不经纯化即用于下一步骤。MS:m/e 709.5(M+H)⁺, 2.55min(方法 5)。

[0725] 步骤 2: 制备制备 1-氟-4-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)亚甲基)环己烷甲酸的步骤 2 中所述的程序, 使用得自步骤 1 的相应粗产物作为反应物来制备 5-(((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-十八氢-1H-环戊并[a]蒽-9-基)戊-2, 4-二烯酸。获得标题化合物(固体, 39%), 其为 2E, 4E-与 2E, 4Z-2, 4-二烯酸异构体的混合物。MS:m/e 695.5(M+H)⁺, 2.38min(方法 5)。对于 2E, 4E 异构体, ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.24(m, 1H), 6.50(d, J = 15.3Hz, 1H), 6.16(dd, J = 15.2, 11.2Hz, 1H), 5.89(d, J = 15.1Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 4.82(s, 1H), 4.66(s, 1H), 3.38-2.52(m, 12H), 2.87(s, 3H), 2.33-0.83(m, 24H), 1.71(s, 3H), 1.13(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.89(s, 3H), 0.68(s, 3H)。

[0726] 实施例的生物学数据

[0727] ● “μM”意指微摩尔浓度;

[0728] ● “mL”意指毫升;

[0729] ● “μl”意指微升;

[0730] ● “mg”意指毫克;

[0731] ● “μg”意指微克;

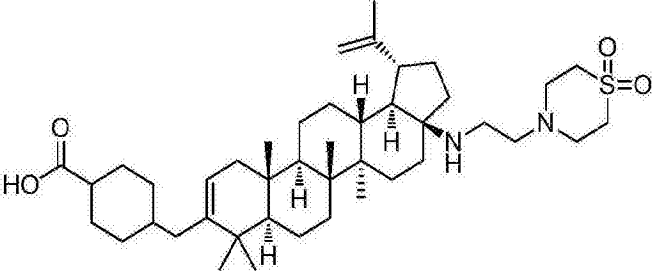
[0732] 用于获得表 1 中所报道的结果的物质和实验程序描述如下。

[0733] HIV 细胞培养分析法: MT-2 细胞和 293T 细胞获自 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program。使 MT-2 细胞在补充有 10% 热灭活胎牛血清、100 μg/ml 青霉素 G 和至多 100 个单位/ml 链霉素的 RPMI 1640 培养基中繁殖。使 293T 细胞在补充有 10% 热灭活胎牛血清(FBS)、100 个单位/ml 青霉素 G 和 100 μg/ml 链霉素的 DMEM 培养基中繁殖。NL₄₃的原病毒 DNA 克隆获自 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program。使用重组 NL₄₃病毒(其中来自 NL₄₃的 nef 基因区段被海肾荧光素酶(Renilla luciferase)基因替代)作为参考病毒。另外, 将残基 Gag P373 转化成 P373S。简言之, 重组病毒通过已改变的 NL₄₃原病毒克隆转染来制备。转染是根据制造商说明书, 使用得自 Invitrogen(Carlsbad, CA) 的 LipofectAMINE PLUS 在 293T 细胞中进行。使用荧光素酶活性作为标志物来滴定 MT-2 细胞中的病毒。通过修改制造商的实验方案, 使用得自 Promega(Madison, WI) 的双荧光素酶试剂盒(Dual Luciferase kit)来定量荧光素酶。将

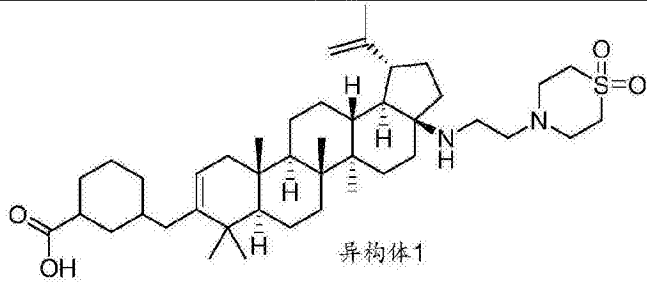
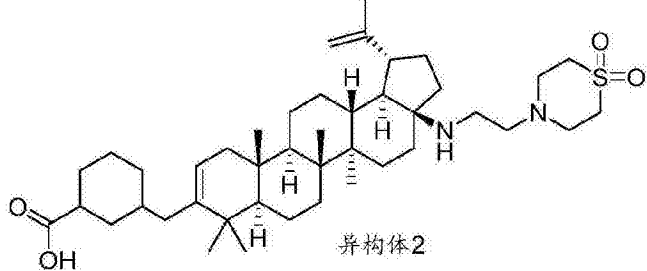
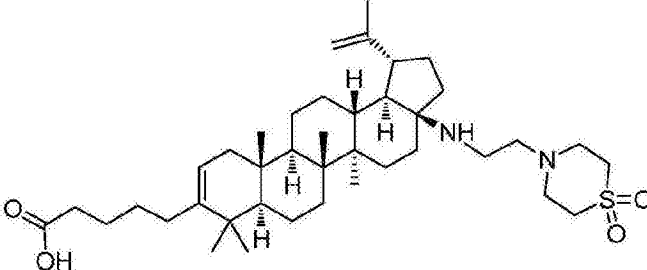
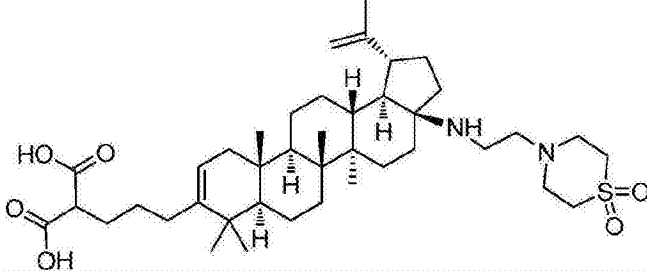
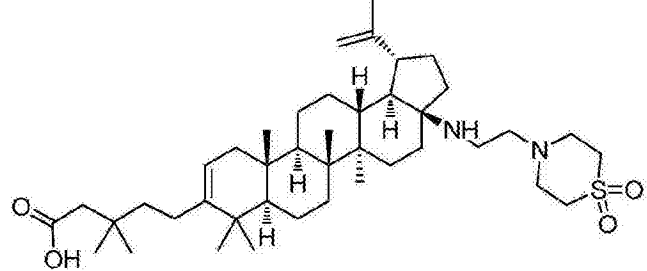
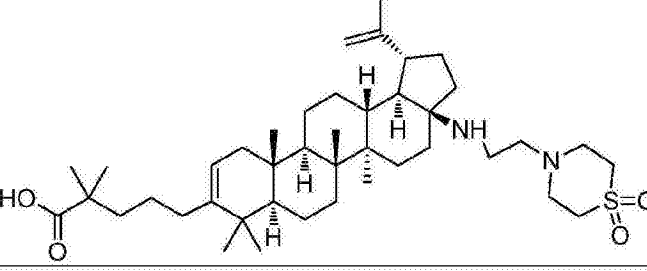
经稀释的被动溶胞溶液与再悬浮的荧光素酶测定试剂和再悬浮的 Stop&Glo 底物预混合（比率为 2:1:1）。将五十（50） μL 混合物添加至测定板上的每个抽吸孔中，立即在 Wallac TriLux (Perkin-Elmer) 上测量荧光素酶活性。通过在抑制剂的连续稀释液存在下测量经 NLRLuc 重组体感染 4 至 5 天的细胞中的荧光素酶活性来定量抑制剂对重组病毒的抗病毒活性。化合物的 EC_{50} 数据示于表 1 中。

[0734] 表 1

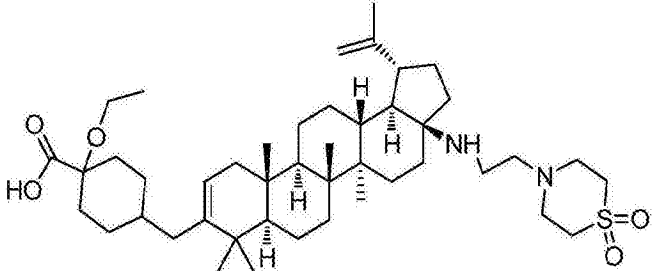
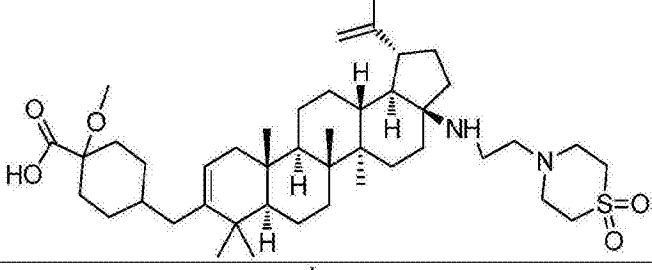
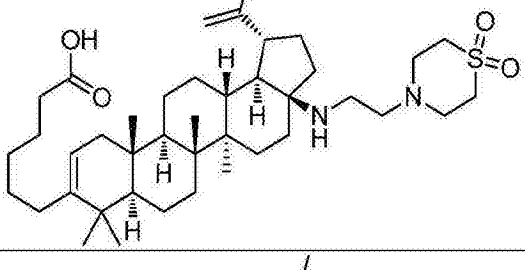
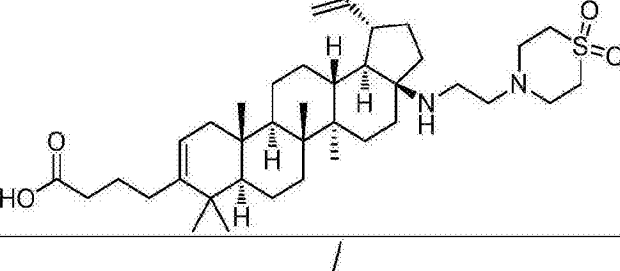
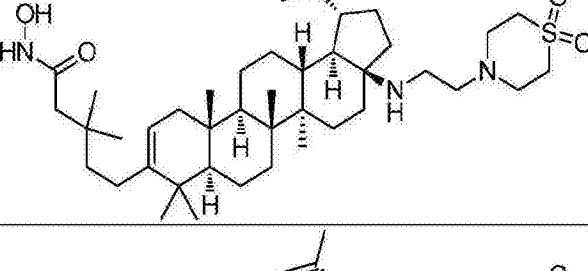
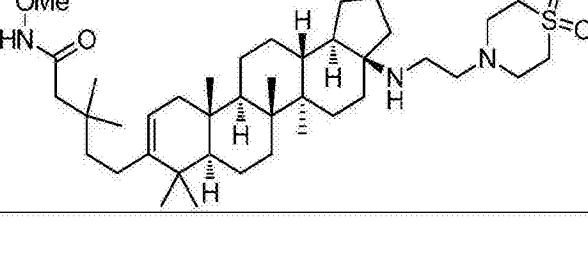
[0735]

实施例编号	结构	$\text{EC}_{50} \mu\text{M}$
1		2.96E-03

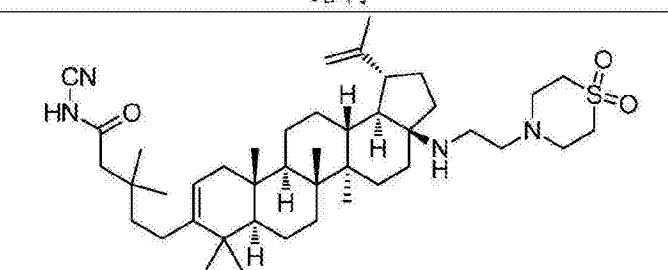
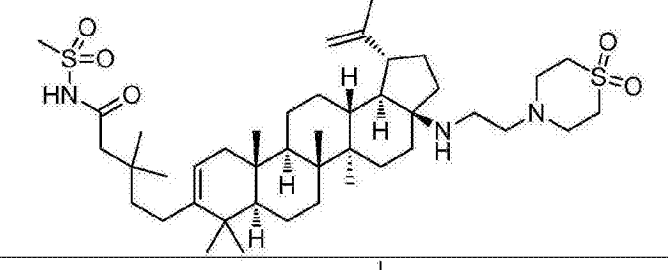
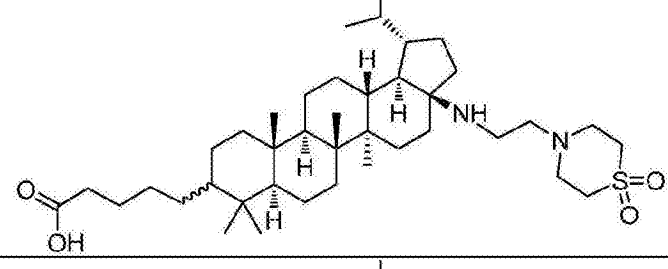
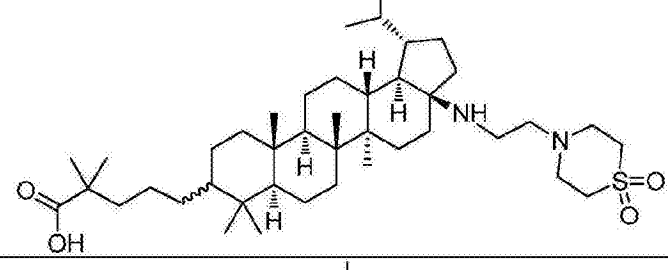
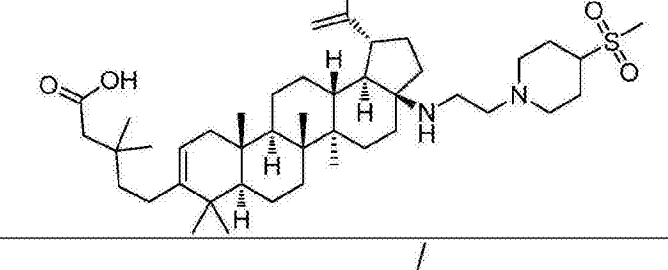
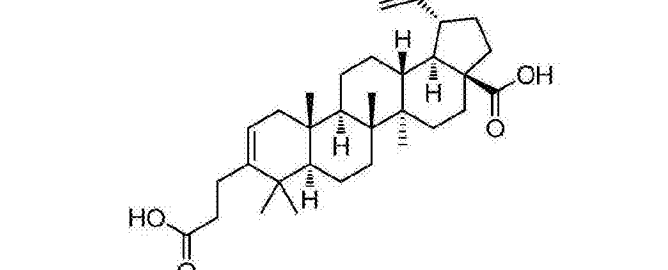
[0736]

实施例编号	结构	EC ₅₀ μM
2	 异构体1	2.00E-03
3	 异构体2	1.72E-03
4		2.27E-03
5		0.31
6		1.38E-03
7		5.3E-03

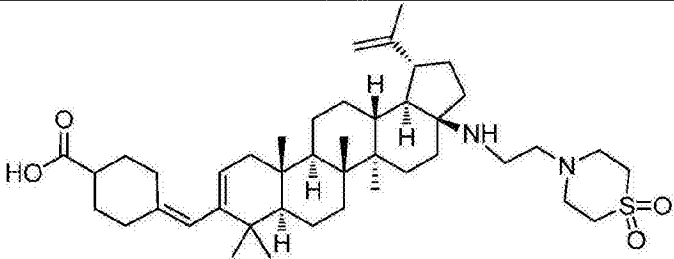
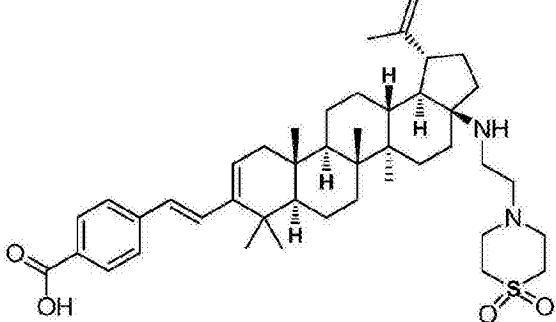
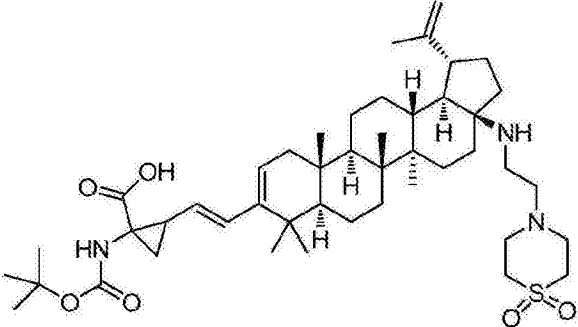
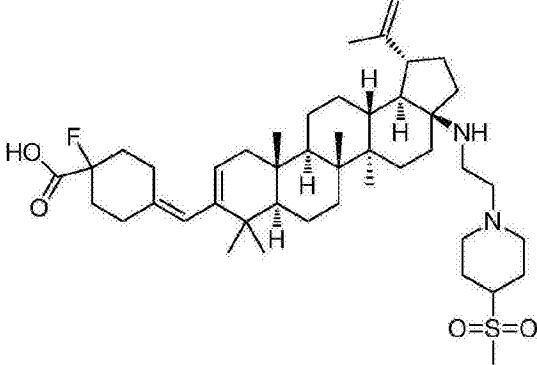
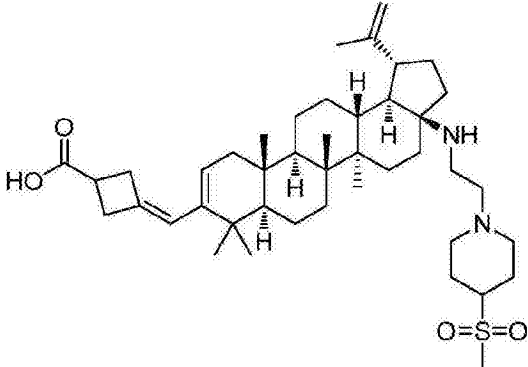
[0737]

实施例编号	结构	EC ₅₀ μM
8		4.2E-03
9		3.7E-03
10		3.1E-03
11		0.01
12		2.0E-03
13		0.03

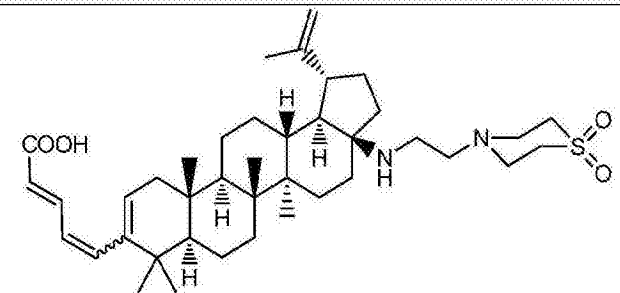
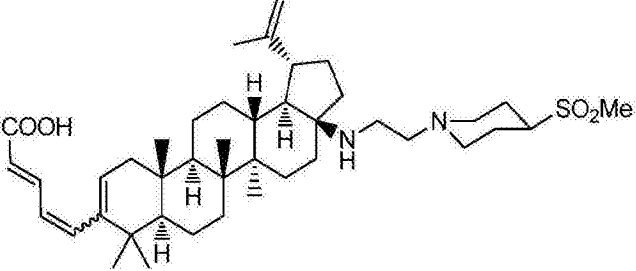
[0738]

实施例编号	结构	EC ₅₀ μ M
14		4.7E-03
15		1.6E-03
16		1.0E-03
17		7.3E-03
18		1.1E-03
19		0.47

[0739]

实施例编号	结构	EC ₅₀ μ M
A1		3.55E-03
B1		0.01
B2		0.04
B3		4.49E-03
B4		6.00E-04

[0740]

实施例编号	结构	EC ₅₀ μ M
B5		
B6		

[0741] 上述描述仅具有说明性而不应理解为以任何方式限制本发明的范围或基本原理。实际上,除本文中所示和所述的内容外,根据以下实施例和上述描述,本发明的各种修改对于本领域技术人员将会是显而易见的。希望上述修改也意欲落入所附权利要求书的范围内。