



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109153700 B

(45) 授权公告日 2021.03.09

(21) 申请号 201780018790.8

(22) 申请日 2017.02.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109153700 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据
62/291,298 2016.02.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2017/050568 2017.02.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/134596 EN 2017.08.10

(73) 专利权人 VIIIV保健英国第五有限公司
地址 英国米德尔塞克斯郡

(72) 发明人 陈洁 陈燕 I.B.迪克
R.A.哈特兹 N.A.米安维尔
B.诺维克-斯安斯 A.利古艾罗-伦

薛成源 N.辛 J.斯维多尔斯基
B.L.温拿布勒斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李波 周齐宏

(51) Int.Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
C12N 9/50 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105121454 A, 2015.12.02
CN 104540844 A, 2015.04.22
CN 103429607 A, 2013.12.04
W0 2015157483 A1, 2015.10.15
CN 104220451 A, 2014.12.17

审查员 刘海清

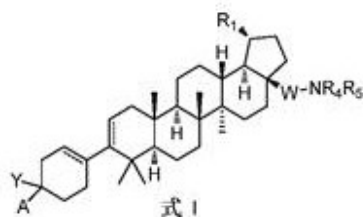
权利要求书1页 说明书224页

(54) 发明名称

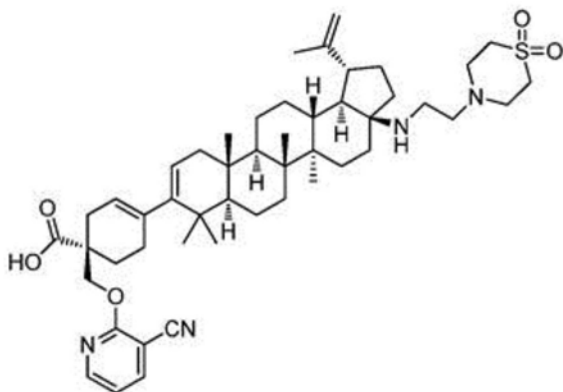
作为HIV-1抑制剂的C-3和C-17修饰的三萜类化合物

(57) 摘要

本发明描述了具有药物和生物-影响性质的化合物,其药物组合物和使用方法。特别是,提供了具有独特抗病毒活性的桦木酸衍生物作为HIV成熟抑制剂,如式I化合物所示。这些化合物可用于治疗HIV和AIDS。



1. 具有下述结构的化合物, 包括其药学上可接受的盐:



2. 组合物, 其包含HIV改善量的权利要求1中要求保护的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

3. 如权利要求1中要求保护的化合物在制备用于治疗感染HIV病毒的哺乳动物的药物中的用途。

4. 如权利要求2中要求保护的组合物在制备用于治疗感染HIV病毒的哺乳动物的药物中的用途。

5. 组合产品, 其包含HIV改善量的权利要求1中要求保护的化合物和有效量的一种或多种可用于治疗AIDS的其它药物, 其中所述可用于治疗AIDS的其它药物选自AIDS抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗的一种或多种。

6. 如权利要求5中要求保护的组合产品在制备用于治疗感染HIV病毒的哺乳动物的药物中的用途。

作为HIV-1抑制剂的C-3和C-17修饰的三核苷类化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及可用于抗HIV的新化合物和,更具体地说,涉及衍生自桦木酸及其它可用作HIV成熟抑制剂的化合物的化合物,和含有它们的药物组合物,以及它们的制备方法。

[0002] 发明背景

[0003] HIV-1(人类免疫缺陷病毒-1)感染仍然是一个主要的医学问题,至2010年底,全世界估计有4500万至5000万人受到感染。HIV和AIDS(获得性免疫缺陷综合症)病例数迅速上升。2005年,报告了约500万新感染病例,且310万人死于AIDS。目前可用于治疗HIV的药物包括核苷逆转录酶(RT)抑制剂或批准的单片复方制剂(single pill combinations):齐多夫定(或AZT或RETROVIR®),地达诺新(或VIDEX®),司他夫定(或ZERIT®),拉米夫定(或3TC或EPIVIR®),扎西他滨(或DDC或HIVID®),阿巴卡韦琥珀酸盐(或ZIAGEN®),富马酸替诺福韦二吡呋酯(或VIREAD®),恩曲他滨(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(或VIRAMUNE®),地拉夫定(或RESCRIPTOR®)和依法韦仑(或SUSTIVA®),ATRIPLA®(TRUVADA® + SUSTIVA®),和依曲韦林(etravirine),以及拟肽蛋白酶抑制剂或批准的制剂:沙奎那韦,茚地那韦,利托那韦,奈非那韦,安普那韦,洛匹那韦,KALETRA®(洛匹那韦和利托那韦),地瑞那韦,阿扎那韦(REYATAZ®)和替拉那韦(APTIVUS®)和可比司他(cobicistat),以及整合酶抑制剂如雷特格韦(ISENTRESS®)和进入抑制剂如恩夫韦地(T-20)(FUZEON®)和马拉维若(SELZENTRY®)。

[0004] 如果单独使用,这些药物中的每一种都只能瞬时抑制病毒复制。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的影响。事实上,最近记录了AIDS患者死亡率的显著降低,这是组合疗法广泛应用的结果。然而,尽管有这些令人印象深刻的结果,30%至50%的患者可能最终在组合药物治疗中失败。在某些细胞类型中药物效力不足、不依从性(non-compliance)、组织穿透受限和药物特异性限制(例如,大多数核苷类似物不能在静息细胞中磷酸化)可能导致敏感病毒的不完全抑制。此外,当存在次优药物浓度时,HIV-1的高复制率和快速更新结合频繁掺入的突变导致出现耐药变体和治疗失败。因此,需要展现不同抗性模式、和有利的药代动力学以及安全性的新抗HIV药剂以提供更多的治疗选择。改进的HIV融合抑制剂和HIV进入辅助受体拮抗剂是许多研究者进一步研究的新型类别的抗HIV药剂的两个例子。

[0005] HIV附着抑制剂是抗病毒化合物的另一亚类,其与HIV表面糖蛋白gp120结合,并干扰表面蛋白gp120和宿主细胞受体CD4之间的相互作用。因此,它们防止HIV附着在人CD4 T-细胞上,并在HIV生命周期的第一阶段阻止HIV复制。已经改进了HIV附着抑制剂的性质,以努力获得作为抗病毒剂具有最大效用和效力的化合物。特别地,美国专利No.7,354,924和美国专利No.7,745,625说明了HIV附着抑制剂。

[0006] 用于治疗HIV的另一类新兴的化合物被称为HIV成熟抑制剂。成熟是HIV复制或HIV生命周期中多达10个或更多步骤的最后一步,其中HIV由于gag蛋白中的几种HIV蛋白酶介导的裂解事件而变得具有感染性,最终导致衣壳(CA)蛋白质的释放。成熟抑制剂防止HIV

衣壳正确组装和成熟、形成保护性外层或从人类细胞显现。相反,产生非感染性病毒,以防止随后的HIV感染周期。

[0007] 现已表明某些桦木酸衍生物作为HIV成熟抑制剂表现出有效的抗HIV活性。例如,US 7,365,221公开了单酰化的桦木醇和二氢桦木醇(dihydrobetuline)衍生物,以及它们作为抗HIV剂的用途。如‘221参考文献中所讨论的,桦木酸(1)与某些取代的酰基(例如3’,3’-二甲基戊二酰基和3’,3’-二甲基琥珀酰基)的酯化产生具有增强的活性的衍生物(Kashiwada, Y.等人, J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996))。作为有效抗HIV剂的酰化桦木酸和二氢桦木酸衍生物也描述于美国专利No.5,679,828中。用琥珀酸酯化桦木醇的3位碳中的羟基也产生能够抑制HIV-1活性的化合物(Pokrovskii, A. G.等人, “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)。

[0008] 其它提及用衍生自桦木酸的化合物治疗HIV感染的用途的参考文献包括US 2005/0239748和US 2008/0207573,以及W02006/053255、W02009/100532和W02011/007230。

[0009] 已开发的一种HIV成熟化合物已被鉴定为Bevirimat或PA-457,其化学式为 $C_{36}H_{56}O_6$,且其IUPAC名称为3 β -(3-羧基-3-甲基-丁酰氧基)羽扇-20(29)-烯-28-酸。

[0010] 本文还参考Bristol-Myers Squibb于2011年6月2日提交的标题为“MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS” USSN 13/151,706(现为U.S. 8,754,068)和2011年6月2日提交的标题为“C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS” USSN 13/151,722(现为U.S. 8,802,661)的申请。还参考了2012年1月27日提交的标题为“C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS” USSN 13/359,680(现为U.S. 8,748,415)的申请。另外,参考了2012年1月27日提交的标题为“C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY” USSN 13/359,727(现为U.S. 8,846,647)的申请。还进一步参考了2013年2月6日提交的申请“C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY” USSN 13/760,726(现为U.S. 8,906,889),和2015年4月9日提交的题为“TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY” USSN 14/682,179的申请。

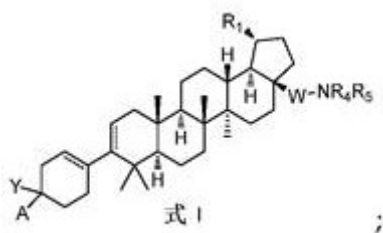
[0011] 本领域现在需要的是可用作HIV成熟抑制剂的新化合物,以及含有这些化合物的新药物组合物。特别地,需要新的化合物来有效对抗新出现的基因型HIV突变体。

[0012] 发明概述

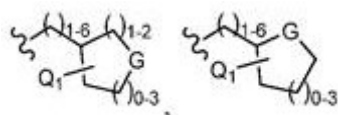
[0013] 本发明提供下面的式I化合物,包括其药学上可接受的盐,它们的药物制剂,以及它们在患有或易患病毒如HIV的患者中的用途。式I化合物是有效的抗病毒剂,特别是作为HIV的抑制剂。它们可用于治疗HIV和AIDS。

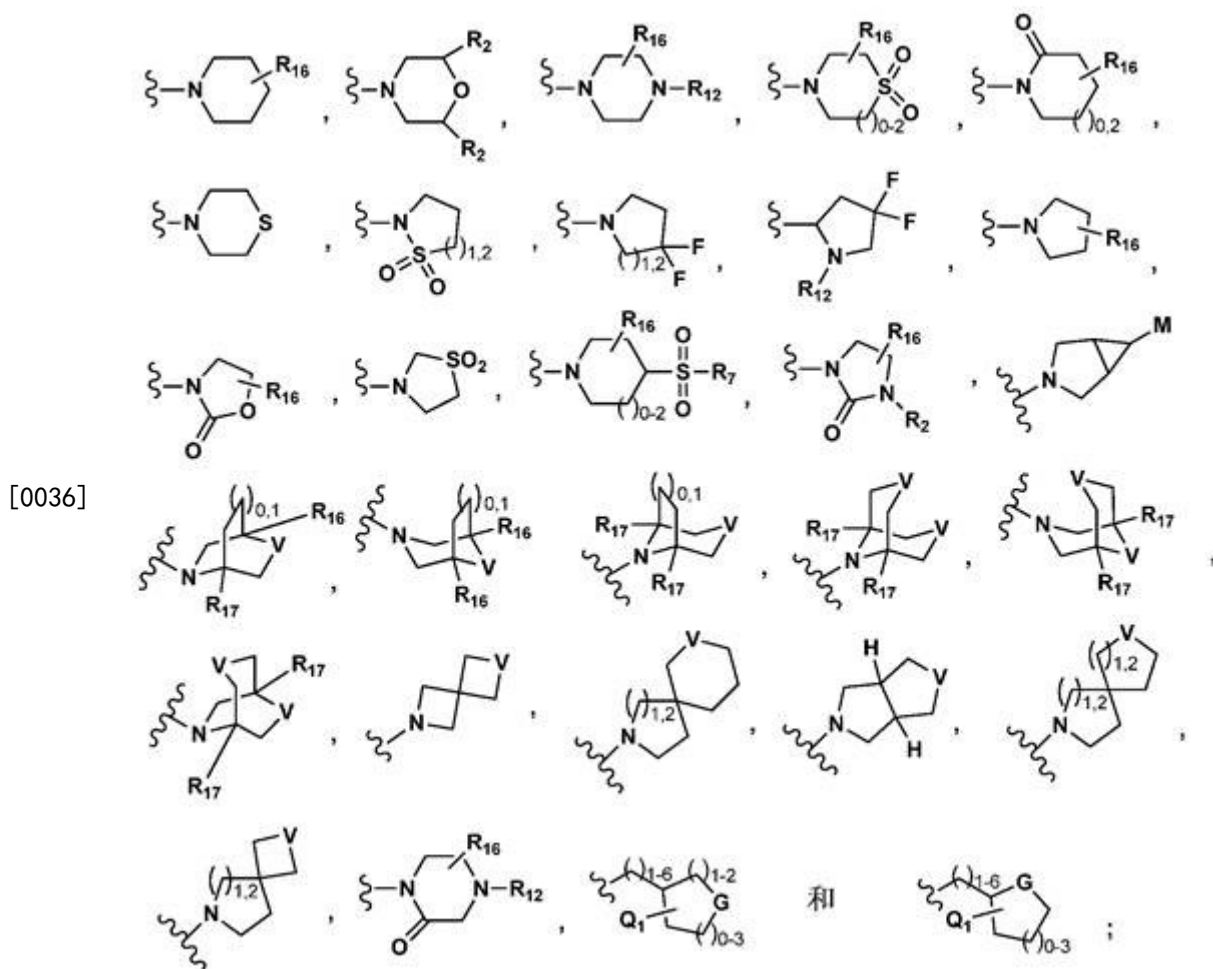
[0014] 本发明的一个实施方案涉及式I的化合物,包括其药学上可接受的盐:

[0015]

[0016] 其中R₁是异丙烯基或异丙基；[0017] A是-C₁₋₆烷基-OR₀；[0018] 其中R₀是杂芳基-Q₀；[0019] Q₀选自-H、-CN、-C₁₋₆ 烷基、-COOH、-Ph、-OC₁₋₆烷基、-卤代、-CF₃，[0020] Y选自-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑和-CONHOH；[0021] R₂是-H、-C₁₋₆ 烷基、-烷基取代的 C₁₋₆烷基或-芳基取代的C₁₋₆烷基；[0022] W不存在，或是-CH₂-或-CO-；[0023] R₃是-H、-C₁₋₆烷基或-烷基取代的C₁₋₆烷基；[0024] R₄选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆取代的-C₁₋₆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、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂、和

[0025]

[0026] 其中G选自-O-、-SO₂-和-NR₁₂-；[0027] 其中Q₁选自-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆氟烷基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、-CF₃、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、-CONR₈R₉和-SO₂R₇；[0028] 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、-COR₃、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂；[0029] 条件是当W是-CO-时，R₄或R₅不是-COR₆；[0030] 进一步的条件是R₄或R₅中仅一个选自-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂；[0031] 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；[0032] 其中Q₂选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、SO₂R₇、-CONHSO₂R₃和-CONHSO₂NR₂R₂；[0033] R₇选自-H、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、-CF₃、芳基和杂芳基；[0034] 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，[0035] 或R₈和R₉与相邻的N一起形成选自以下的环：



[0037] M选自 $-R_{15}$ 、 $-SO_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-OH$ 和 $-NR_2R_{12}$;

[0038] V选自 $-CR_{10}R_{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 和 $-NR_{12}-$;

[0039] 条件是 R_8 或 R_9 中仅一个可以是 $-COOR_3$;

[0040] 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;

[0041] R_{12} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基、 $-CONR_2R_2$ 、 $-SO_2R_3$ 和 $-SO_2NR_2R_2$;

[0042] 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 和 C_{1-6} 取代的烷基- Q_3 ;

[0043] Q_3 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-NR_2R_{12}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 和 $-SO_2R_3$;

[0044] 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 ;

[0045] R_{16} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 和 $-COOR_2$;

[0046] 条件是当V是 $-NR_{12}-$ 时, R_{16} 不是 $-NR_2R_2$; 且

[0047] R_{17} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 和芳基。

[0048] 在另一个实施方案中,提供了治疗感染病毒(特别是其中所述病毒是HIV)的哺乳动物的方法,包括向所述哺乳动物给予抗病毒有效量的选自式I化合物的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。任选地,式I化合物可以与抗病毒有效量的另一种AIDS治疗剂组合给药,所述AIDS治疗剂选自:(a) AIDS抗病毒剂;(b) 抗感染剂;(c) 免疫调节剂;和(d) 其它HIV进入抑制剂。

[0049] 本发明的另一个实施方案是一种药物组合物,其包含一种或多种式I化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂;且任选与另一种AIDS治疗剂组合,所述AIDS治疗剂选自:(a)AIDS抗病毒剂;(b)抗感染剂;(c)免疫调节剂;和(d)其它HIV进入抑制剂。

[0050] 在本发明的另一个实施方案中,提供了一种或多种制备本文的式I化合物的方法。

[0051] 本文还提供了可用于制备本文的式I化合物的中间体化合物。

[0052] 本发明涉及这些以及下文描述的其它重要目的。

[0053] 发明详述

[0054] 如本文所用,单数形式“一(a)”,“一个(an)”和“该(the)”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。

[0055] 由于本发明的化合物可具有不对称中心并因此作为非对映异构体的混合物存在,本公开内容除了其混合物外还包括式I化合物的各个非对映异构形式。

[0056] 定义

[0057] 除非本申请中的其它地方另有明确说明,否则本文中可使用以下术语中的一个或多个,并且具有以下含义:

[0058] “H”是指氢,包括其同位素,例如氘。

[0059] 本文和权利要求中使用的术语“C₁₋₆ 烷基”(除非另有说明)是指直链或支链烷基基团,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0060] “C₁-C₄ 氟烷基”是指F-取代的C₁-C₄ 烷基,其中至少一个H原子被F原子替代,并且每个H原子可以独立地被F原子替代;

[0061] “卤素”或“卤代”是指氯、溴、碘或氟。

[0062] “芳基”或“Ar”基团是指具有完全共轭的 π 电子系统的全碳单环或稠环多环(即,共享相邻碳原子对的环)基团。芳基的实例是但不限于苯基、萘基和蒽基。芳基可以是取代的或未取代的。当取代时,取代基优选为选自以下的一种或多种: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-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、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、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,和合起来为五元或六元杂脂环。

[0063] “杂芳基”是指单环或稠环(即,共享相邻原子对的环)基团,其在环中具有一个或多个选自氮、氧和硫的原子,并且此外,具有完全共轭的 π 电子系统。除非另有说明,杂芳基基团可以连接在杂芳基基团内的碳或氮原子上。应当注意,术语杂芳基旨在包括母体杂芳基的N-氧化物,如果这种N-氧化物在本领域中已知是化学上可行的话。杂芳基基团的实例是但不限于呋喃基、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、异噁唑基、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、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基、四嗪基和四唑基。当被取代时,取代基优选为选自以下的一种或多种: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、硫代羟基、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-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、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如上所定义。

[0064] “杂脂环族(heteroalicyclic)”基团是指在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。环选自提供稳定的键排列的环, 并且不意图包括不存在的系统。环也可具有一个或多个双键。然而, 环没有完全共轭的 π 电子系统。杂脂环族基团的实例是但不限于氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑烷基、3-吡咯烷-1-基、吗啉基、硫代吗啉基及其S氧化物和四氢吡喃基。当被取代时, 取代基优选为选自以下的一种或多种: 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-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、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、三卤甲磺酰胺基、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如上所定义。

[0065] “烷基”是指包括直链和支链基团的饱和脂族烃。优选地, 烷基具有1至20个碳原子(无论何时数值范围例如“1-20”在本文中陈述, 其意指该基团, 在这种情况下, 烷基可包含1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等, 直至并包括20个碳原子)。更优选地, 其是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。最优选地, 其是具有1至4个碳原子的低级烷基。烷基可以是取代的或未取代的。当被取代时, 取代基优选为独立地选自以下的一种或多种: 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、硫代羟基、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、卤代、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、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、三卤甲磺酰胺基、三卤甲磺酰基, 和组合的五元或六元杂脂环。

[0066] “环烷基”是指全碳单环或稠环(即, 共用相邻碳原子对的环)基团, 其中一个或多个环不具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基基团的实例是但不限于环丙烷、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。环烷基基团可以是取代的或未取代的。当被取代时, 取代基优选为独立地选自以下的一种或多种: 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、卤代、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、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、三卤甲磺酰胺基、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如上所定义。

[0067] “烯基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的如本文所定义的烷基。

[0068] “炔基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的如本文所定义的烷基。

[0069] “羟基”是指-OH基团。

[0070] “烷氧基”是指如本文所定义的-O-烷基和-O-环烷基。

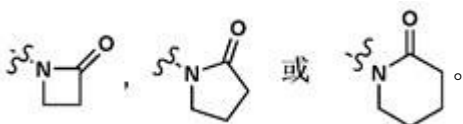
[0071] “芳氧基”是指如本文所定义的-O-芳基和-O-杂芳基。

[0072] “杂芳氧基”是指具有如本文所定义的杂芳基的杂芳基-O-基团。

[0073] “杂脂环氧基”是指具有如本文所定义的杂脂环基的杂脂环基-O-基团。

[0074] “硫代羟基”是指-SH基团。

- [0075] “硫代烷氧基”是指如本文所定义的S-烷基和-S-环烷基。
- [0076] “硫代芳氧基”是指如本文所定义的-S-芳基和-S-杂芳基。
- [0077] “硫代杂芳氧基”是指具有如本文所定义的杂芳基的杂芳基-S-基团。
- [0078] “硫代杂脂环氧基”是指具有如本文所定义的杂脂环基的杂脂环基-S-基团。
- [0079] “羰基”是指-C(=O)-R”基团,其中R”选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环基(通过环碳键合),各自如本文中所定义。
- [0080] “醛”基团是指其中R”是氢的羰基。
- [0081] “硫代羰基”是指-C(=S)-R”基团,其中R”如本文所定义。
- [0082] “酮基”是指-CC(=O)C-基团,其中C=O一侧或两侧的碳可以是烷基、环烷基、芳基或杂芳基或杂脂环基的碳。
- [0083] “三卤甲烷羰基”是指 $Z_3CC(=O)-$ 基团,其中所述Z是卤素。
- [0084] “C-羧基”是指-C(=O)O-R”基团,其中R”如本文所定义。
- [0085] “O-羧基”是指R”C(=O)O-基团,其中R”如本文所定义。
- [0086] “羧酸”基团是指C-羧基,其中R”是氢。
- [0087] “三卤甲基”是指-CZ₃基团,其中Z是如本文所定义的卤素基团。
- [0088] “三卤甲磺酰基”是指 $Z_3CS(=O)_2-$ 基团,其中Z如上定义。
- [0089] “三卤甲磺酰胺基”是指 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基团,其中Z如上定义且R^x为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0090] “亚磺酰基”是指-S(=O)-R”基团,其中R”是(C₁₋₆)烷基。
- [0091] “磺酰基”是指-S(=O)₂R”基团,其中R”是(C₁₋₆)烷基。
- [0092] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0093] “N-磺酰氨基”是指R”S(=O)₂NR_x-基团,其中R_x是H或(C₁₋₆)烷基。
- [0094] “O-氨基甲酰基”是指-OC(=O)NR^xR^y基团,其中R^x和R^y独立地为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0095] “N-氨基甲酰基”是指R^xOC(=O)NR^y基团,其中R^x和R^y独立地为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0096] “O-硫代氨基甲酰基”是指-OC(=S)NR^xR^y基团,其中R^x和R^y独立地为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0097] “N-硫代氨基甲酰基”是指R^xOC(=S)NR^y-基团,其中R^x和R^y独立地为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0098] “氨基”是指-NH₂基团。
- [0099] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0100] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0101] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0102] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0103] “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(C₁₋₆)烷基。
- [0104] “脒基”是指R^xR^yNC(=N)-基团,其中R^x和R^y独立地为H或(C₁₋₆)烷基。
- [0105] “氰基”是指-CN基团。
- [0106] “甲硅烷基”是指-Si(R”)₃,其中R”是(C₁₋₆)烷基或苯基。
- [0107] “膦酰基”是指P(=O)(OR^x)₂,其中R^x是(C₁₋₆)烷基。
- [0108] “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(C₁₋₆)烷基。

[0109] “4、5或6元环环状N-内酰胺”基团是指 。

[0110] “螺”基团是双环有机基团，其环仅通过一个原子连接。环可以是本质上不同的或相同的。连接原子也称为螺原子，最常见的是季碳（“螺碳”）。

[0111] “氧代螺”或“氧杂螺”基团是在双环结构中含有氧的螺基团。“二氧代螺”或“二氧杂螺”基团在双环结构中含有两个氧。

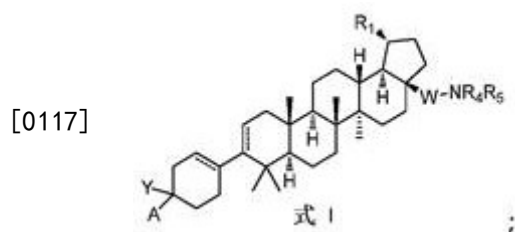
[0112] 任何两个相邻的R基团可以结合形成与最初带有那些R基团的环耦合的另外的芳基、环烷基、杂芳基或杂环。

[0113] 本领域已知杂芳基系统中的氮原子可以“参与杂芳基环双键”，且这是指包含五元环杂芳基的两个互变异构结构中的双键形式。这决定了氮是否可被取代，如本领域化学家所充分理解的。本公开的公开内容和权利要求基于已知的化学键合的一般原则。应理解，权利要求不包括基于文献已知不稳定或不能存在的结构。

[0114] 本文公开的化合物的药学上可接受的盐和前药在本发明的范围内。本文和权利要求中使用的术语“药学上可接受的盐”旨在包括无毒碱加成盐。合适的盐包括衍生自有机酸和无机酸的盐，所述酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、邻苯二甲酸等。本文所用的术语“药学上可接受的盐”还旨在包括酸性基团的盐（例如羧酸盐），与如铵的抗衡离子的盐，碱金属盐（特别是钠或钾盐），碱土金属盐（特别是钙或镁盐），和与合适的有机碱如低级烷基胺（甲胺、乙胺、环己胺等）或与取代的低级烷基胺（如羟基取代的烷基胺如二乙醇胺、三乙醇胺或三（羟甲基）氨基甲烷）或与碱如哌啶或者吗啉的盐。

[0115] 如上所述，本发明化合物还包括“前药”。本文所用的术语“前药”包括术语“前药酯”和术语“前药醚”。

[0116] 如上所述，本发明涉及一种化合物，包括其药学上可接受的盐，其选自式I化合物：



[0118] 其中R₁是异丙烯基或异丙基；

[0119] A是-C₁₋₆烷基-OR₀；

[0120] 其中R₀是杂芳基-Q₀；

[0121] Q₀选自-H、-CN、-C₁₋₆烷基、-COOH、-Ph、-OC₁₋₆烷基、-卤素、-CF₃，

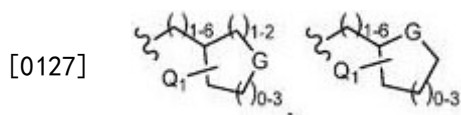
[0122] Y选自-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑和-CONHOH；

[0123] R₂是-H、-C₁₋₆烷基、-烷基取代的C₁₋₆烷基或-芳基取代的C₁₋₆烷基；

[0124] W不存在，或是-CH₂-或-CO-；

[0125] R₃是-H、-C₁₋₆烷基或-烷基取代的C₁₋₆烷基；

[0126] R₄选自-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₆取代的-C₁₋₆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、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂和



[0128] 其中G选自-O-、-SO₂-和-NR₁₂-;

[0129] 其中Q₁选自-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆氟烷基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、-CF₃、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、-CONR₈R₉和-SO₂R₇;

[0130] 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、-COR₃、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂;

[0131] 条件是当W是-CO-时,R₄或R₅不是-COR₆;

[0132] 进一步的条件是R₄或R₅中仅一个选自-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇和-SO₂NR₂R₂;

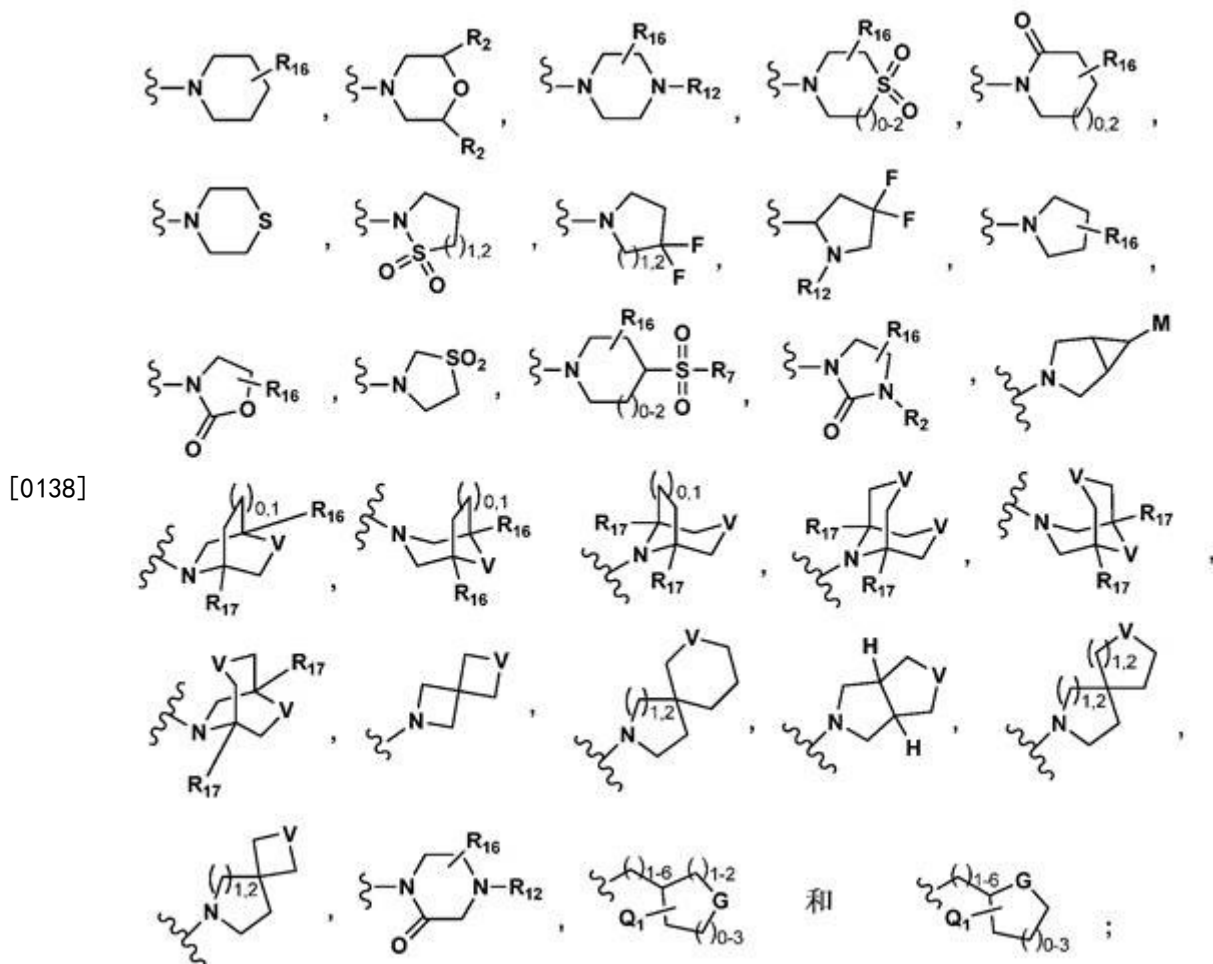
[0133] R₆选自-H、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、-C₃₋₆取代的环烷基-Q₂、-C₁₋₆ 烷基-Q₂、-C₁₋₆ 烷基-取代的烷基-Q₂、-C₃₋₆ 环烷基-Q₂、芳基-Q₂、-NR₁₃R₁₄和-OR₁₅;

[0134] 其中Q₂选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR₂、-COOR₂、-NR₈R₉、SO₂R₇、-CONHSO₂R₃和-CONHSO₂NR₂R₂;

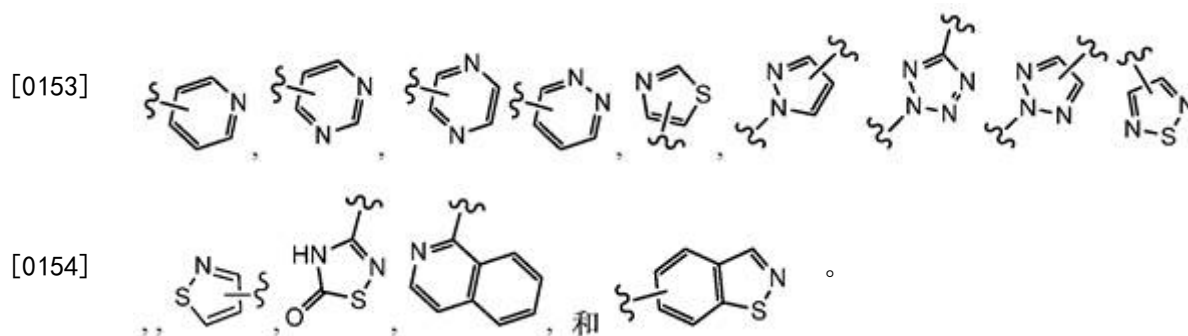
[0135] R₇选自-H、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆取代的烷基、-C₃₋₆环烷基、-CF₃、芳基和杂芳基;

[0136] 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,

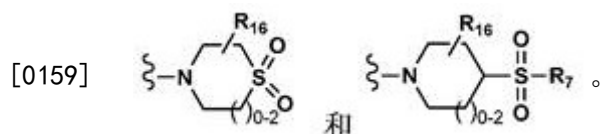
[0137] 或R₈和R₉与相邻的N一起形成选自以下的环:



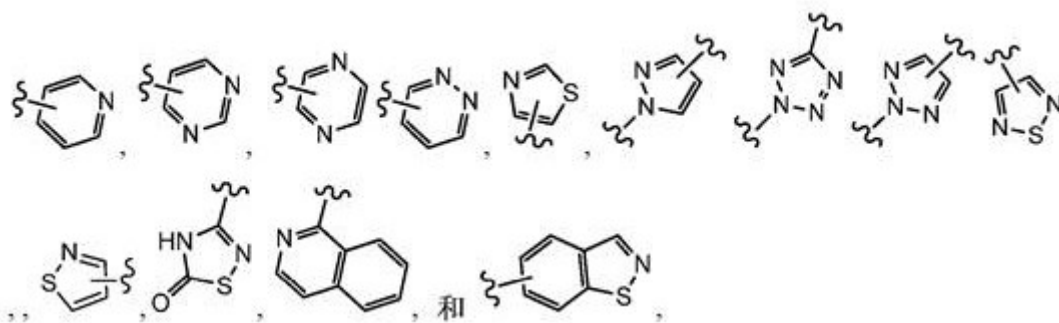
- [0139] M选自 $-R_{15}$ 、 $-SO_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-OH$ 和 $-NR_2R_{12}$ ；
- [0140] V选自 $-CR_{10}R_{11}-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 和 $-NR_{12}-$ ；
- [0141] 条件是 R_8 或 R_9 中仅一个可以是 $-COOR_3$ ；
- [0142] R_{10} 和 R_{11} 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基；
- [0143] R_{12} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 取代的 烷基、 $-CONR_2R_2$ 、 $-SO_2R_3$ 和 $-SO_2NR_2R_2$ ；
- [0144] 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 和 $-C_{1-6}$ 取代的烷基- Q_3 ；
- [0145] Q_3 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-NR_2R_{12}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 和 $-SO_2R_3$ ；
- [0146] 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 ；
- [0147] R_{16} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 和 $-COOR_2$ ；
- [0148] 条件是当V是 $-NR_{12}-$ 时， R_{16} 不是 $-NR_2R_2$ ；且
- [0149] R_{17} 选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 和芳基。
- [0150] 在本发明的一个优选实施方案中， R_1 是异丙烯基。
- [0151] 还优选Y是 $-COOR_2$ 。更优选地，该实施方案中的 R_2 是 $-H$ 。
- [0152] 在本发明的另一个优选实施方案中，在 R_0 基团中，“杂芳基”部分优选选自：



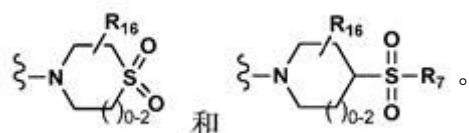
- [0155] 还优选在取代基A中 $-O$ 部分和 R_0 基团之间不存在介入的烷基或其它取代基。
- [0156] 进一步优选 R_4 是 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_1 。
- [0157] 还优选的是其中 Q_1 是 $-NR_8R_9$ 的实施方案。
- [0158] 另外，当 R_8 和 R_9 与相邻的 $-N$ 一起形成环时，优选的环选自：



- [0160] 在一些实施方案中，还优选 Q_0 是 $-CN$ 。
- [0161] 在另一个优选的实施方案中， R_1 是异丙烯基，在 R_0 基团中“杂芳基”部分选自：



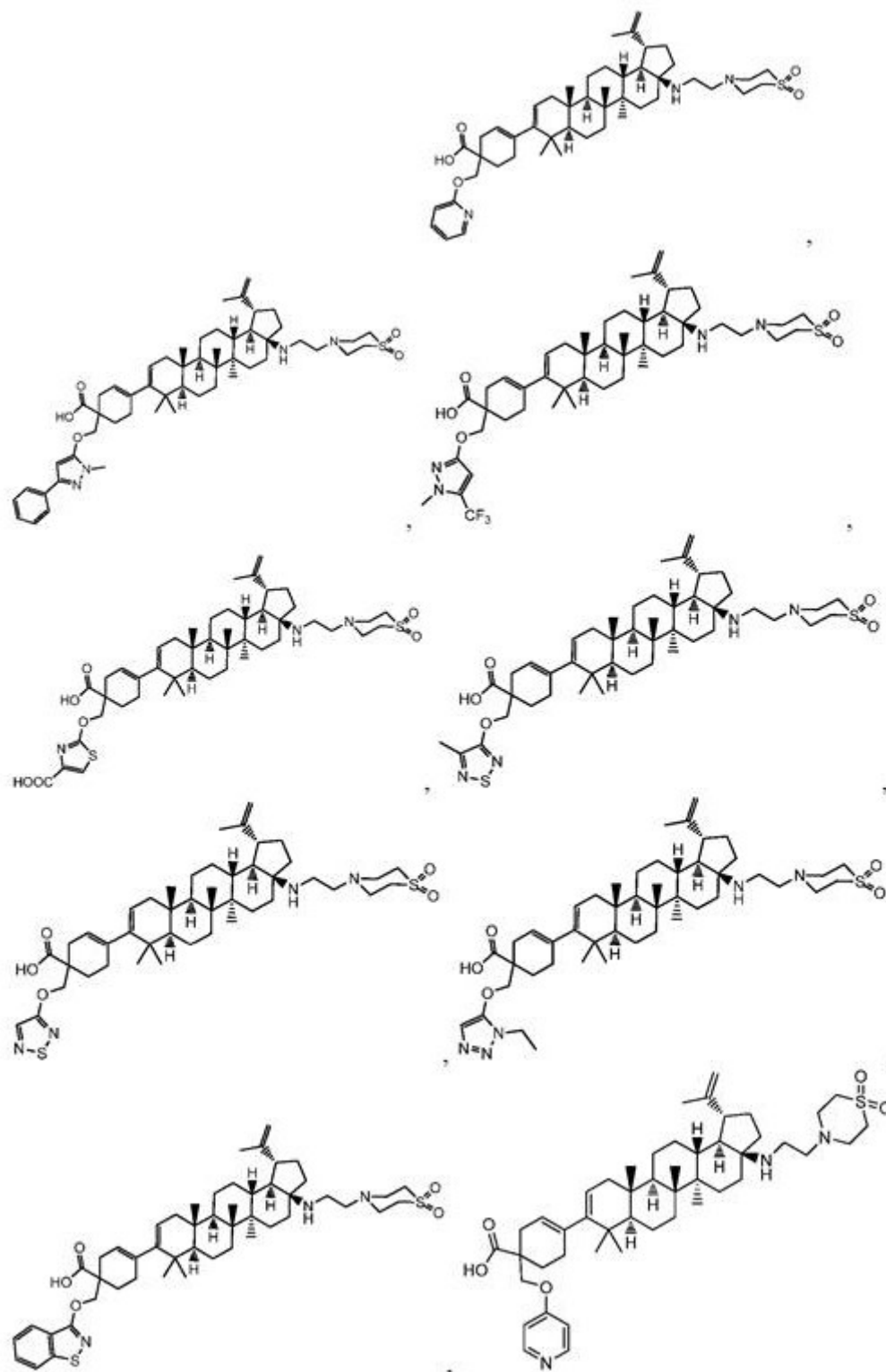
[0163] Y是-COOH, R₄是 -C₁₋₆ 烷基-Q₁, Q₁是 -NR₈R₉, 且R₈和R₉ 与相邻的 -N一起形成选自以下的环：



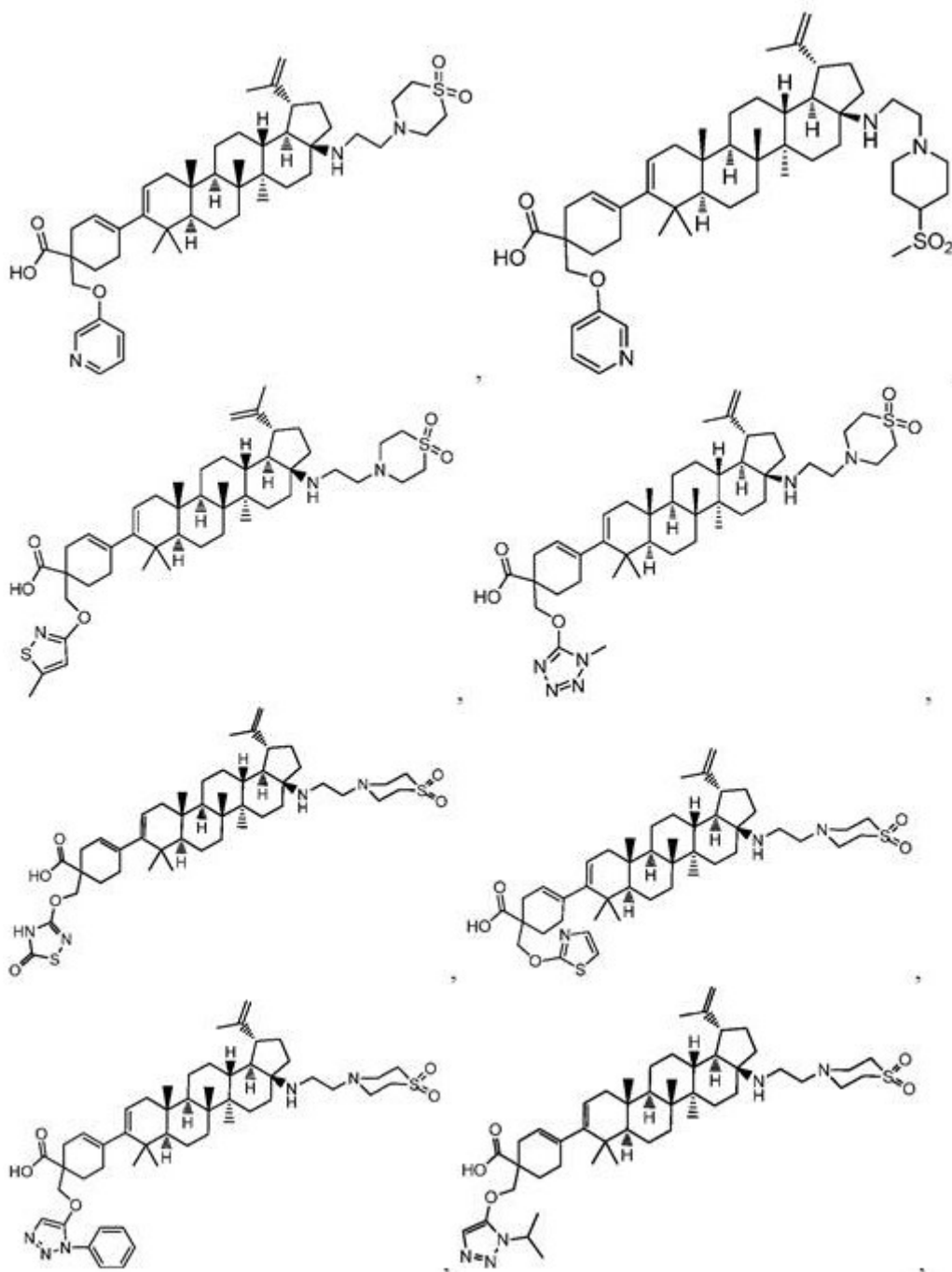
[0165] 在该实施方案中,还优选R₇和R₁₆各自是 -H或 -C₁₋₆ 烷基。

[0166] 作为本发明部分的优选的化合物,包括其药学上可接受的盐,包括以下化合物:

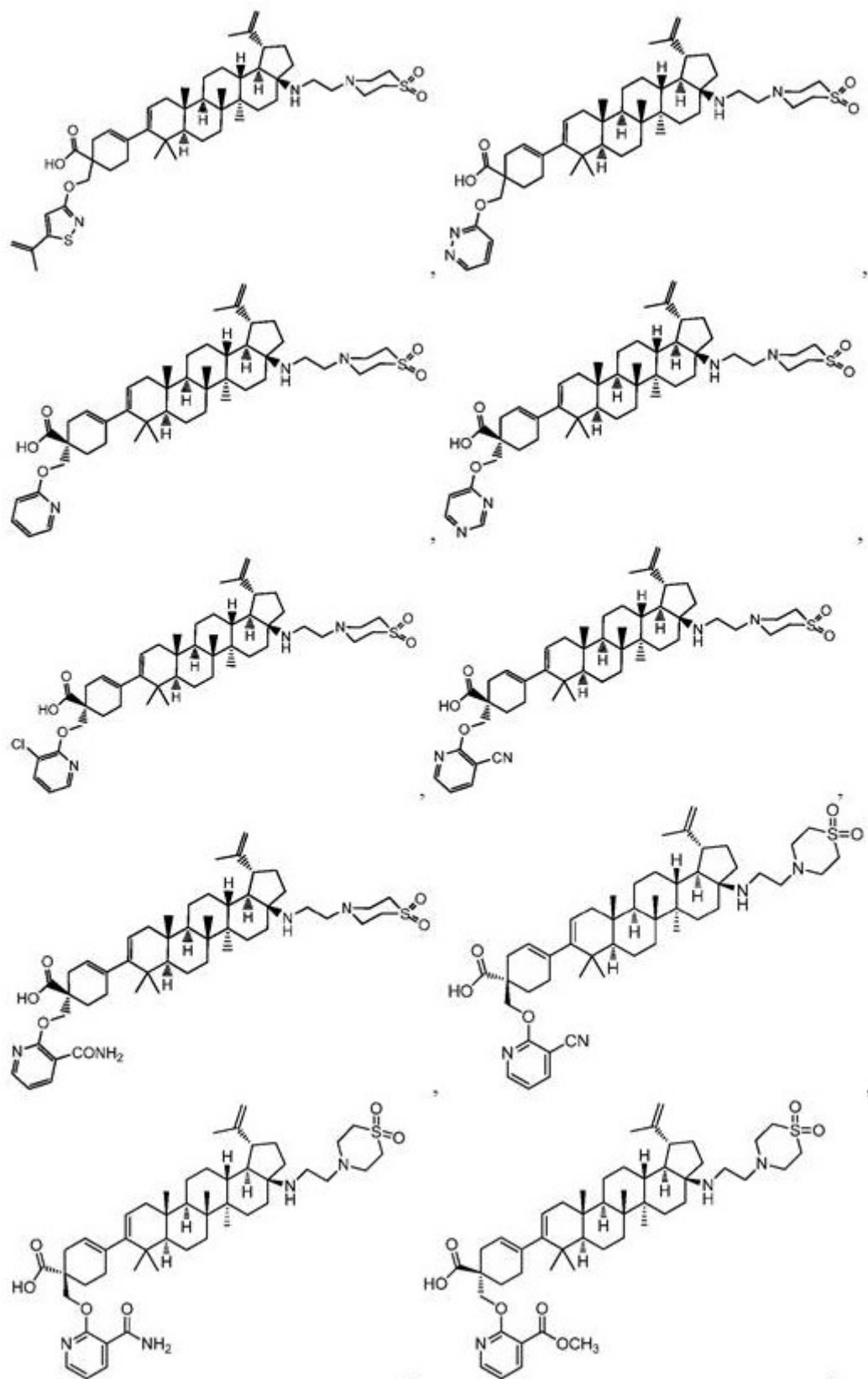
[0167]



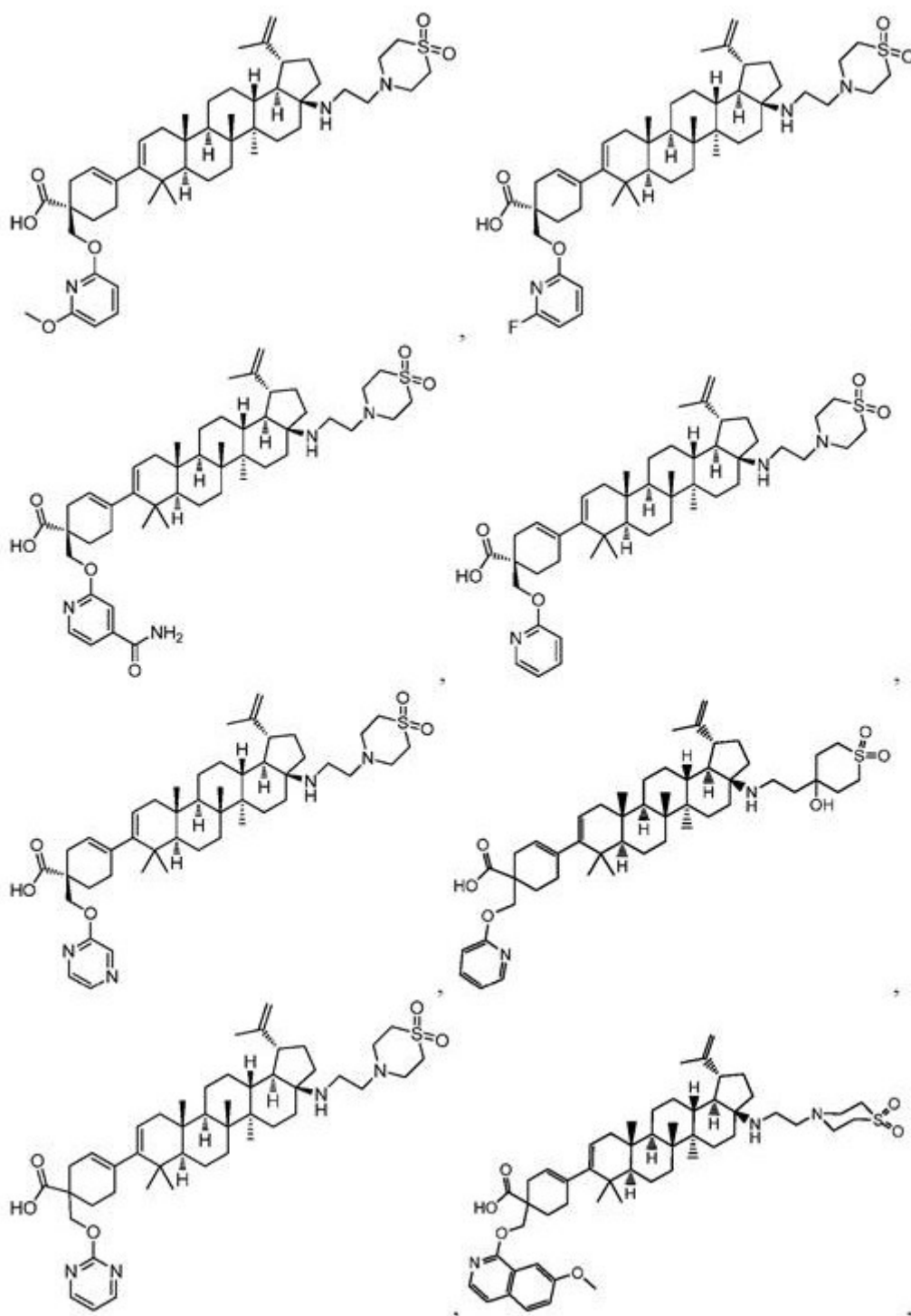
[0168]



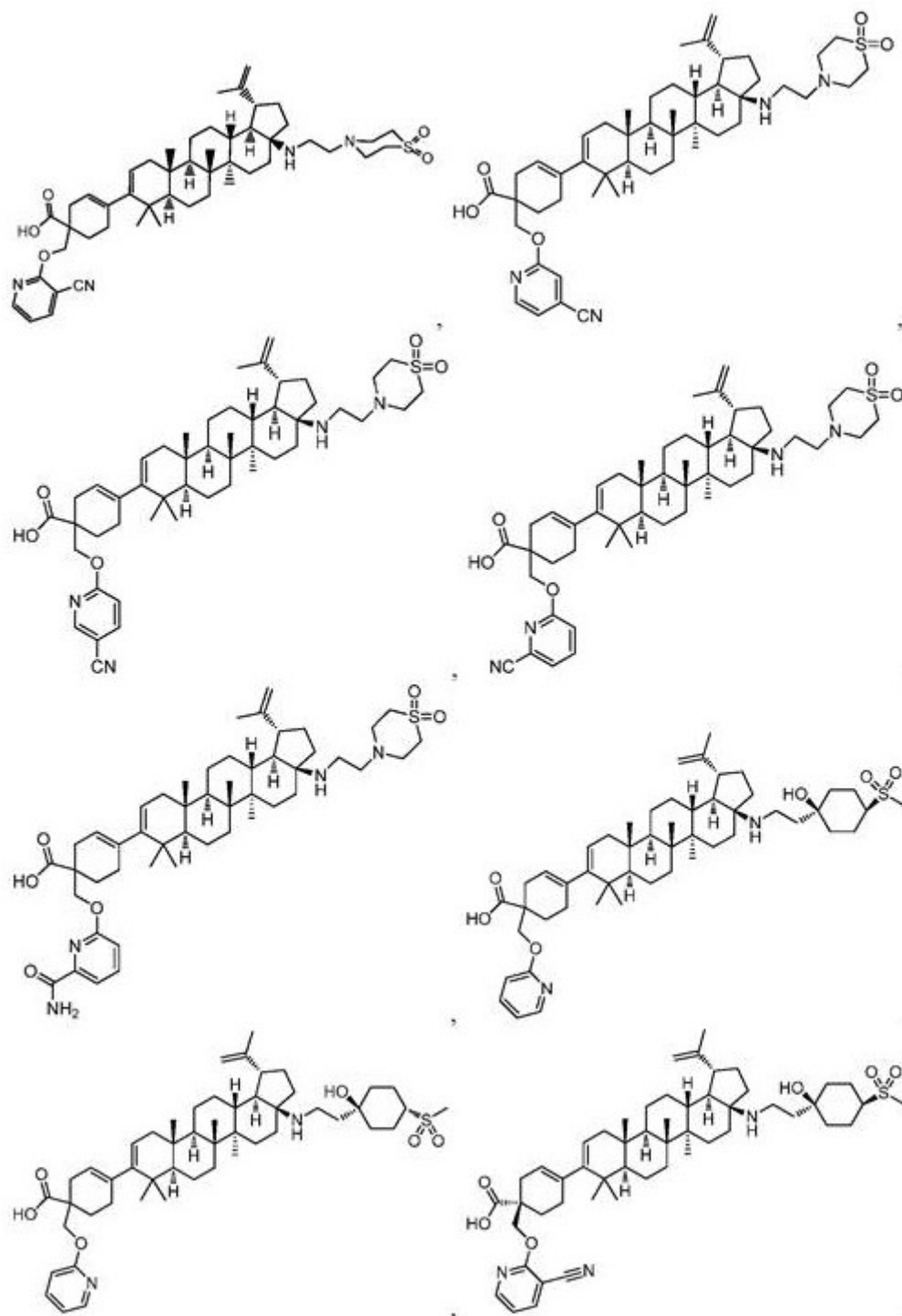
[0169]



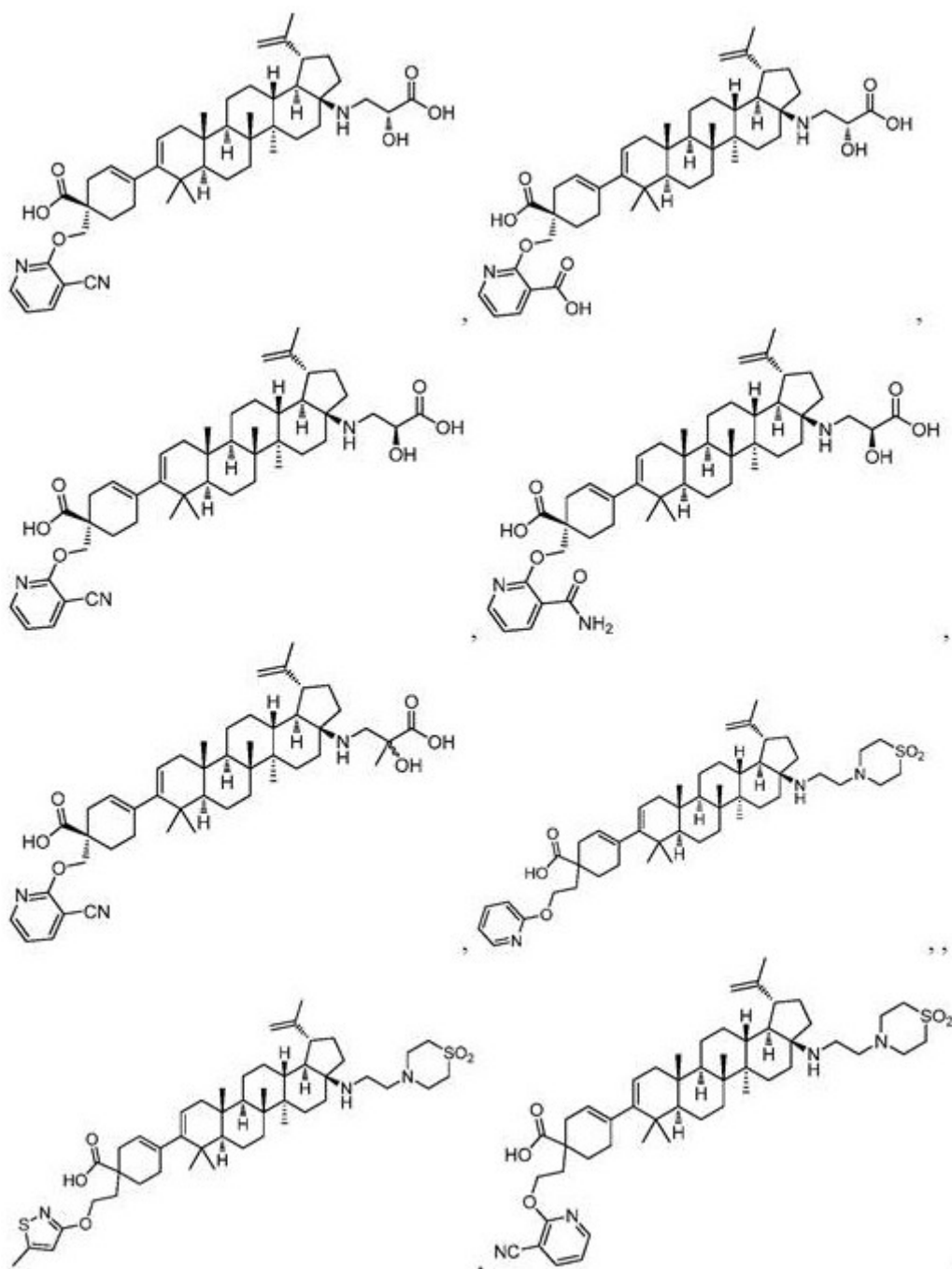
[0170]



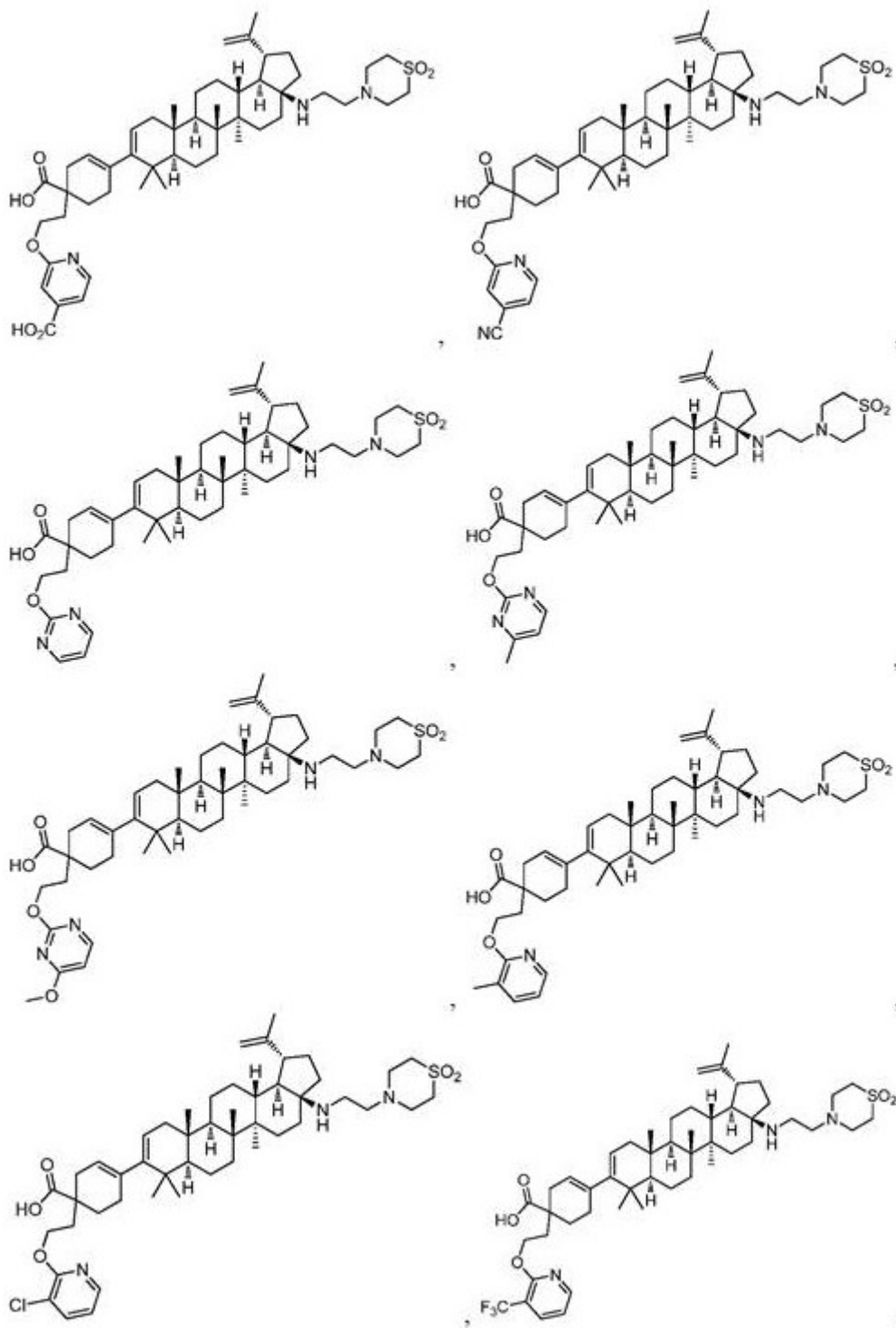
[0171]



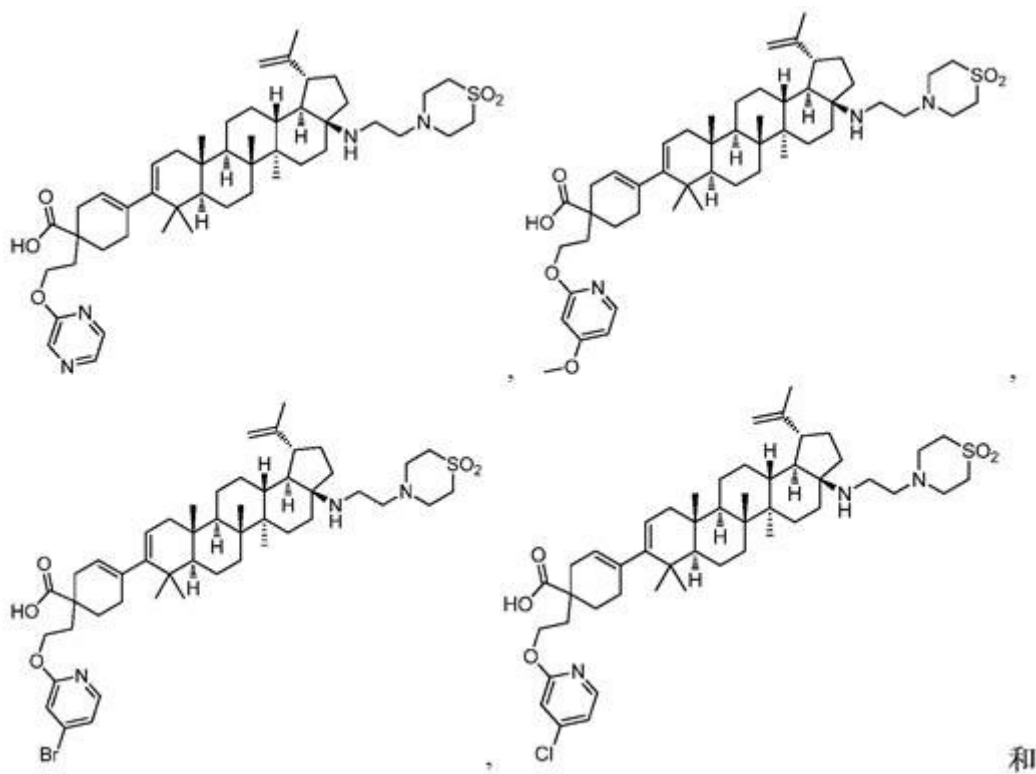
[0173]



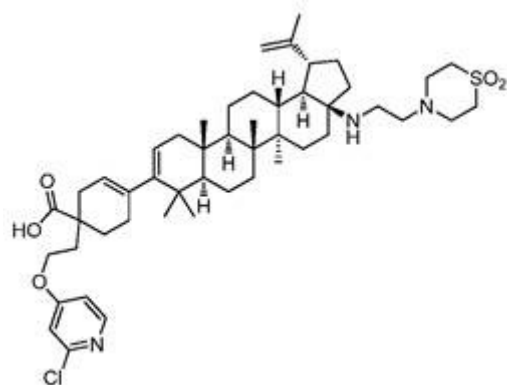
[0174]



[0175]

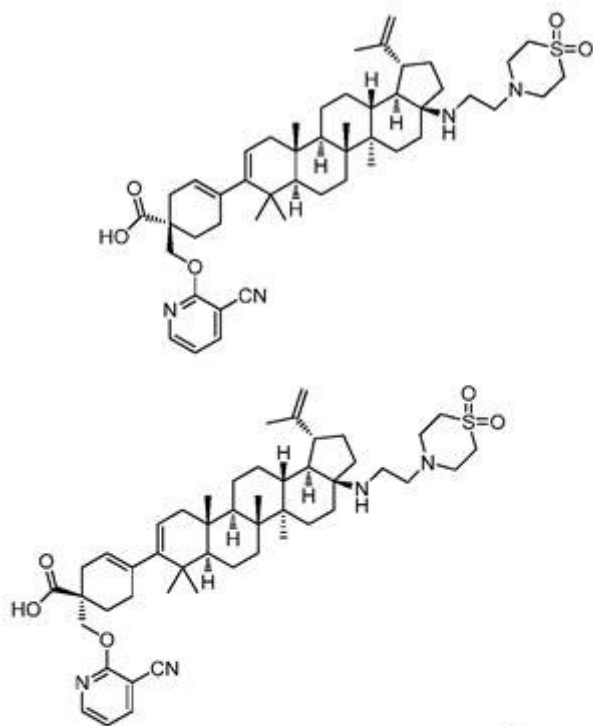


[0176]

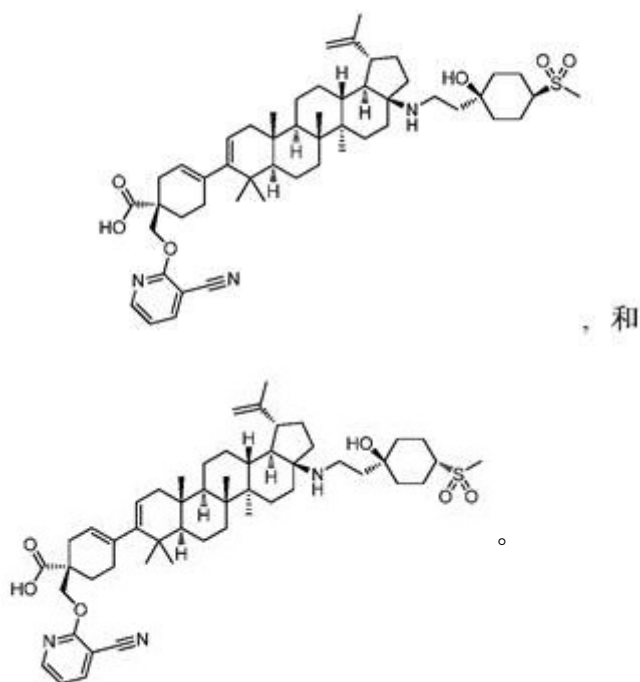


[0177] 在另一个实施方案中,优选的化合物,包括其药学上可接受的盐,如下:

[0178]



[0179]



[0180] 上述化合物代表非对映异构体的混合物和两种单独的非对映异构体。在某些实施方案中,特定的非对映异构体之一可能是特别优选的。

[0181] 根据上述所有各种实施方案,本发明化合物可以以剂量单位制剂口服、肠胃外(包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术)给药,通过吸入喷雾或直肠给药,以及通过其它方式给药,所述剂量单位制剂中含有技术人员可获得的无毒的药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。还可包括一种或多种辅助剂。

[0182] 因此,根据本发明,还提供了治疗病毒感染如HIV感染和AIDS的治疗方法和药物组

合物。该治疗包括向需要这种治疗的患者给予药物组合物，该药物组合物含有抗病毒有效量的一种或多种式I化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。如本文所用，术语“抗病毒有效量”是指组合物和方法的每种活性成分的总量足以显示有意义的患者益处，即抑制、改善或治愈以抑制HIV感染为特征的急性病症。当应用于单独给药的单个活性成分时，该术语仅指该成分。当应用于组合产品(combination)时，该术语是指导致治疗效果的活性成分的结合量，无论是组合、连续或同时给药。本文和权利要求中使用的术语“治疗(treat, treating, treatment)”是指预防、抑制、改善和/或治愈与HIV感染相关的疾病和病症。

[0183] 本发明的药物组合物可以是可口服给药的混悬剂或片剂的形式；以及鼻腔喷雾剂、无菌可注射制剂，例如，作为无菌可注射水性或油性混悬剂或栓剂。药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂可用于药物组合物中，并且是药物制剂领域中使用的那些。

[0184] 当作为混悬剂口服给药时，这些组合物根据药物制剂领域中通常已知的技术制备，并且可含有用于赋予容量的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素，和本领域已知的甜味剂/调味剂。作为速释片剂，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/或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0185] 可注射溶液或混悬剂可根据已知技术配制，使用合适的无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂，例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液，或适当的分散剂或润湿剂和助悬剂，例如无菌、温和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯，和脂肪酸，包括油酸。

[0186] 本文所述化合物可以以约1至100mg/kg体重的剂量范围以分剂量通常经一段时间，例如数天、数周、数月或甚至数年口服给予人。一个优选的剂量范围是分剂量口服约1至10mg/kg体重。另一个优选的剂量范围是分剂量约1至20mg/kg体重。然而，应该理解，任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可以变化，并且取决于多种因素，包括所用特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式、时间、排泄率、药物组合、具体病症的严重程度以及接受治疗的宿主。

[0187] 本文还考虑了本文所述的式I化合物与一种或多种用于治疗AIDS的其它药剂的组合产品(combination)。例如，无论是在暴露前和/或暴露后的期间，与有效量的AIDS抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗(例如下列非限制性表格中的那些)组合，可以有效地给予本公开的化合物：

[0188] 抗病毒剂

[0189]	药物名称	制造商	适应症
[0190]	097	Hoechst/Bayer	HIV感染，
[0191]			AIDS, ARC
[0192]			(非核苷类逆转录酶(RT)抑制剂)
[0193]	安普那韦	Glaxo Wellcome	HIV感染，
[0194]	141 W94		AIDS, ARC
[0195]	GW 141		(蛋白酶抑制剂)
[0196]	阿巴卡韦(1592U89)	Glaxo Wellcome	HIV感染，

[0197]	GW 1592	AIDS, ARC	
[0198]		(RT抑制剂)	
[0199]	乙酰吗喃	Carrington Labs	ARC
[0200]		(Irving, TX)	
[0201]	阿昔洛韦	Burroughs Wellcome	HIV感染, AIDS,
[0202]			ARC
[0203]	AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染, AIDS,
[0204]			ARC
[0205]	AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染, AIDS,
[0206]			ARC
[0207]	阿德福韦酯	Gilead Sciences	HIV感染
[0208]	AL-721	Ethigen	ARC, PGL
[0209]		(Los Angeles, CA)	HIV阳性, AIDS
[0210]	α 干扰素	Glaxo Wellcome	卡波西肉瘤,
[0211]			HIV, 与齐多夫定组合
[0212]	衎霉素	Adria Laboratories	ARC
[0213]	LM 427	(Dublin, OH)	
[0214]		Erbamont	
[0215]		(Stamford, CT)	
[0216]	中和pH的抗体	Advanced Biotherapy	AIDS, ARC
[0217]		Concepts	
[0218]	不稳定 α 异常干扰素	(Rockville, MD)	
[0219]	AR177	Aronex Pharm	HIV感染, AIDS,
[0220]			ARC
[0221]	β -氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS相关疾病
[0222]	BMS-234475	Bristol-Myers Squibb/	HIV感染,
[0223]	(CGP-61755)	Novartis	AIDS, ARC
[0224]			(蛋白酶抑制剂)
[0225]	CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1感染
[0226]	西多福韦	Gilead Science	CMV视网膜炎,
[0227]			疱疹, 乳头瘤病毒
[0228]	硫酸化可德兰多糖	AJI Pharma USA	HIV感染
[0229]	(Curdlan sulfate)		
[0230]	巨细胞病毒	MedImmune	CMV视网膜炎
[0231]	免疫球蛋白		
[0232]	赛美维	Syntex	视力风险
[0233]	更昔洛韦		CMV
[0234]			外周CMV
[0235]			视网膜炎

[0236]	地瑞那韦	Tibotec- J & J	HIV感染, AIDS, ARC
[0237]			(蛋白酶抑制剂)
[0238]	地拉夫定	Pharmacia-Upjohn	HIV感染,
[0239]			AIDS, ARC
[0240]			(RT抑制剂)
[0241]	硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem.	AIDS, ARC, HIV阳性
[0242]			Ind. Ltd. (Osaka,
[0243]		Japan)	无症状型
[0244]	ddC	Hoffman-La Roche	HIV感染, AIDS,
[0245]	双脱氧胞苷		ARC
[0246]	ddI	Bristol-Myers Squibb	HIV感染, AIDS,
[0247]	双脱氧肌苷		ARC; 与AZT/d4T组合
[0248]	DMP-450	AVID	HIV感染,
[0249]		(Camden, NJ)	AIDS, ARC
[0250]			(蛋白酶抑制剂)
[0251]	依法韦仑	Bristol Myers Squibb	HIV感染,
[0252]	(DMP 266, SUSTIVA®)		AIDS, ARC
[0253]	(-)-6-氯-4-(S)-		(非核苷类RT抑制剂)
[0254]	环丙基乙炔基-		
[0255]	4(S)-三氟甲基-1,4-二氢-		
[0256]	2H-3,1-苯并噁嗪-		
[0257]	2-酮, STOCRINE		
[0258]	EL10	Elan Corp, PLC	HIV感染
[0259]		(Gainesville, GA)	
[0260]	依曲韦林	Tibotec/ J & J	HIV感染, AIDS, ARC
[0261]			(非核苷类逆转录酶抑制剂)
[0262]	泛昔洛韦	Smith Kline	带状疱疹,
[0263]			单纯疱疹
[0264]	GS 840	Gilead	HIV感染,
[0265]			AIDS, ARC
[0266]			(逆转录酶抑制剂)
[0267]	HBY097	Hoechst Marion	HIV感染,
[0268]		Roussel	AIDS, ARC
[0269]			(非核苷类逆转录酶抑制剂)
[0270]	金丝桃素	VIMRx Pharm.	HIV感染, AIDS,
[0271]			ARC
[0272]	重组人干扰素 β	Triton Biosciences	AIDS, 卡波西肉瘤,
[0273]		(Alameda, CA)	ARC
[0274]	干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS

[0275]	茚地那韦	Merck	HIV感染, AIDS,
[0276]			ARC, 无症状型
[0277]			HIV阳性, 也与AZT/ddI/ddC组合
[0278]	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV视网膜炎
[0279]	KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV相关疾病
[0280]	拉米夫定, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染,
[0281]			AIDS, ARC
[0282]			(逆转录酶抑制剂);
[0283]			也与AZT一起
[0284]	洛布卡韦	Bristol-Myers Squibb	CMV感染
[0285]	奈非那韦	Agouron	HIV感染,
[0286]		Pharmaceuticals	AIDS, ARC
[0287]			(蛋白酶抑制剂)
[0288]	奈韦拉平	Boeheringer	HIV感染,
[0289]		Ingleheim	AIDS, ARC
[0290]			(RT抑制剂)
[0291]	Novapren	Novaferon Labs, Inc.	HIV抑制剂
[0292]		(Akron, OH)	
[0293]	肽T	Peninsula Labs	AIDS
[0294]	八肽序列	(Belmont, CA)	
[0295]	膦甲酸三钠	Astra Pharm.	CMV视网膜炎, HIV
[0296]		Products, Inc.	感染, 其它CMV感染
[0297]	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV感染,
[0298]			AIDS, ARC
[0299]			(蛋白酶抑制剂)
[0300]	普罗布考	Vyrex	HIV感染, AIDS
[0301]	RBC-CD4	Sheffield Med.	HIV感染,
[0302]		Tech (Houston, TX)	AIDS, ARC
[0303]	利托那韦	Abbott	HIV感染,
[0304]			AIDS, ARC
[0305]			(蛋白酶抑制剂)
[0306]	沙奎那韦	Hoffmann-	HIV感染,
[0307]		LaRoche	AIDS, ARC
[0308]			(蛋白酶抑制剂)
[0309]	司他夫定; d4T	Bristol-Myers Squibb	HIV感染, AIDS,
[0310]	二脱氢脱氧胸苷	ARC	
[0311]	替拉那韦	Boehringer Ingelheim	HIV感染, AIDS, ARC
[0312]			(蛋白酶抑制剂)
[0313]	伐昔洛韦	Glaxo Wellcome	生殖器HSV&CMV

[0314]			感染
[0315]	病毒唑	Viratek/ICN	无症状型HIV
[0316]	利巴韦林	(Costa Mesa, CA)	阳性, LAS, ARC
[0317]	VX-478	Vertex	HIV感染, AIDS,
[0318]			ARC
[0319]	扎西他滨	Hoffmann-LaRoche	HIV感染, AIDS,
[0320]			ARC, 与AZT一起
[0321]	齐多夫定; AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS,
[0322]			ARC, 卡波西肉瘤,
[0323]			与其它疗法组合
[0324]	富马酸替诺福韦二吡呋酯, Gilead		HIV感染,
[0325]	(VIREAD®)		AIDS,
[0326]			(逆转录酶抑制剂)
[0327]	EMTRIVA®	Gilead	HIV感染,
[0328]	(恩曲他滨) (FTC)		AIDS,
[0329]			(逆转录酶抑制剂)
[0330]	COMBIVIR®	GSK	HIV感染,
[0331]			AIDS,
[0332]			(逆转录酶抑制剂)
[0333]	阿巴卡韦琥珀酸盐	GSK	HIV感染,
[0334]	(或ZIAGEN®)		AIDS,
[0335]			(逆转录酶抑制剂)
[0336]	REYATAZ®	Bristol-Myers Squibb	HIV感染
[0337]	(或阿扎那韦)	AIDs, 蛋白酶抑制剂	
[0338]	FUZEON®	Roche / Trimeris	HIV感染
[0339]	(恩夫韦地或T-20)	AIDs, 病毒融合抑制剂	
[0340]	LEXIVA®	GSK/Vertex	HIV感染
[0341]	(或福沙那韦钙)		AIDs, 病毒蛋白酶抑制剂
[0342]	马拉韦罗		
[0343]	马拉韦罗; (UK 427857)	Pfizer	HIV感染
[0344]			AIDs, (CCR5拮抗剂, 研发中)
[0345]	Trizivir®	GSK	HIV感染
[0346]			AIDs, (三药组合)
[0347]	Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	HIV感染
[0348]			AIDs, (CCR5拮抗剂, 研发中)
[0349]	TAK-652	Takeda	HIV感染
[0350]			AIDs, (CCR5拮抗剂, 研发中)
[0351]	GSK 873140	GSK/ONO	HIV感染
[0352]	(ONO-4128)		AIDs, (CCR5拮抗剂, 研发中)

[0353]	整合酶抑制剂	Merck	HIV感染
[0354]	MK-0518		AIDs
[0355]	雷特格韦		
[0356]	TRUVADA®	Gilead	富马酸替诺福韦二吡呋酯
[0357]			(VIREAD®) 和EMTRIVA®
[0358]			(恩曲他滨) 的组合
[0359]	整合酶抑制剂	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染
[0360]	GS917/JTK-303		AIDs
[0361]	埃替格韦		研发中
[0362]	三药组合	Gilead/Bristol-Myers Squibb	富马酸替诺福韦二吡呋酯
[0363]	ATRIPLA®		(VIREAD®)、EMTRIVA®
[0364]			(恩曲他滨)、和
[0365]			SUSTIVA® (依法韦仑) 的组合
[0366]	FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	HIV感染
[0367]	4'-乙炔基-d4T	BMS	AIDs
[0368]			研发中
[0369]	CMX-157	Chimerix	HIV感染
[0370]	核苷替诺福韦的脂质缀合物		AIDs
[0371]	GSK1349572	GSK	HIV感染
[0372]	整合酶抑制剂		AIDs
[0373]	度鲁特韦		
[0374]	S/GSK1265744	GSK	HIV感染
[0375]	整合酶抑制剂		AIDs
[0376]		免疫调节剂	
[0377]	药物名称	制造商	适应症
[0378]	AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
[0379]	溴匹立明	Pharmacia Upjohn	晚期AIDS
[0380]	乙酰吗喃	Carrington Labs, Inc.	AIDS, ARC
[0381]			(Irving, TX)
[0382]	CL246,738	Wyeth	AIDS, 卡波西肉瘤
[0383]			Lederle Labs
[0384]	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断HIV与
[0385]			CD4+细胞的融合
[0386]	γ 干扰素	Genentech	ARC, 与TNF
[0387]			(肿瘤坏死因子) 组合
[0388]	粒细胞	Genetics Institute	AIDS
[0389]	巨噬细胞集落刺激因子	Sandoz	
[0390]	粒细胞	Hoechst-Roussel	AIDS
[0391]	巨噬细胞集落刺激因子	Immunex	

[0392]	粒细胞	Schering-Plough	AIDS,
[0393]	巨噬细胞集落刺激因子		与AZT组合
[0394]	HIV核心颗粒	Rorer	血清反应阳性HIV
[0395]	免疫刺激剂		
[0396]	IL-2	Cetus	AIDS, 与AZT组合
[0397]	白介素-2		
[0398]	IL-2	Hoffman-LaRoche	AIDS, ARC, HIV,
[0399]	白介素-2	Immunex	与AZT组合
[0400]	IL-2	Chiron	AIDS,
[0401]	白介素-2		CD4细胞计数增加
[0402]	(aldeslakin)		
[0403]	免疫球蛋白	Cutter Biological	儿童AIDS,
[0404]	静脉内	(Berkeley, CA)	与AZT组合
[0405]	(人)		
[0406]	IMREG-1	Imreg	AIDS, 卡波西肉瘤,
[0407]		(New Orleans, LA)	ARC, PGL
[0408]	IMREG-2	Imreg	AIDS, 卡波西肉瘤,
[0409]		(New Orleans, LA)	ARC, PGL
[0410]	Imuthiol	Merieux Institute	AIDS, ARC
[0411]	二乙基二硫代氨基甲酸盐		
[0412]	α -2	Schering Plough	卡波西肉瘤,
[0413]	干扰素		与AZT一起, AIDS
[0414]	甲硫氨酸-	TNI Pharmaceutical	AIDS, ARC
[0415]	脑啡肽	(Chicago, IL)	
[0416]	MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	卡波西肉瘤
[0417]	胞壁三肽		
[0418]	粒细胞	Amgen	AIDS, 与AZT组合
[0419]	集落刺激因子		
[0420]	Remune	Immune Response	免疫治疗
[0421]		Corp.	
[0422]	rCD4	Genentech	AIDS, ARC
[0423]	重组可溶性人CD4		
[0424]	rCD4-IgG		AIDS, ARC
[0425]	混合体		
[0426]	重组可溶性人CD4	Biogen	AIDS, ARC
[0427]	干扰素	Hoffman-La Roche	卡波西肉瘤
[0428]	α 2a		AIDS, ARC,
[0429]			与AZT组合
[0430]	SK&F106528	Smith Kline	HIV感染

[0431]	可溶性T4		
[0432]	胸腺五肽	Immunobiology	HIV感染
[0433]		Research Institute	
[0434]		(Annandale, NJ)	
[0435]	肿瘤坏死因子;	Genentech	ARC, 与 γ 干扰素组合
[0436]	TNF		
[0437]		抗感染剂	
[0438]	药物名称	制造商	适应症
[0439]	克林霉素和	Pharmacia Upjohn	PCP
[0440]	伯氨喹		
[0441]	氟康唑	Pfizer	隐球菌性脑膜炎,
[0442]			念珠菌病
[0443]	锭剂	Squibb Corp.	预防口腔念珠菌病
[0444]	制霉菌素锭剂		
[0445]	Ornidyl	Merrell Dow	PCP
[0446]	依氟鸟氨酸		
[0447]	羟乙基磺酸戊	LyphoMed	PCP治疗
[0448]	烷脘 (IM & IV)	(Rosemont, IL)	
[0449]	甲氧苄氨嘧啶	抗菌	
[0450]	甲氧苄氨嘧啶/磺胺	抗菌	
[0451]	吡曲克辛	Burroughs Wellcome	PCP治疗
[0452]	吸入用羟乙基磺酸	Fisons Corporation	PCP预防
[0453]	戊烷脘		
[0454]	螺旋霉素	Rhone-Poulenc	隐孢子虫 腹泻
[0455]	伊曲康唑-	Janssen-Pharm.	组织胞浆菌病;
[0456]	R51211	隐球菌性脑膜炎	
[0457]	三甲曲沙	Warner-Lambert	PCP
[0458]	道诺霉素	NeXstar, Sequus	卡波西肉瘤
[0459]	重组人红细胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	严重贫血
[0460]			与AZT疗法相关
[0461]	重组人生长激素	Serono	AIDS相关的消瘦,
[0462]			恶病质
[0463]	醋酸甲地孕酮	Bristol-Myers Squibb	治疗与AIDS相关的厌食
[0464]	睾酮	Alza, Smith Kline	AIDS相关的消瘦
[0465]	总肠内营养	Norwich Eaton	
[0466]	(Total Enteral Nutrition) Pharmaceuticals		AIDS相关的腹泻和吸收不良。
[0467]	另外,本文所述公开内容的化合物可以与HIV进入抑制剂组合使用。这种HIV进入抑制剂的实例在DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24 (12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, 1999年10月29日; 和DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, 2000年5		

月, pp. 183-194和*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中论述。具体地,所述化合物可以与针对CCR5或CXCR4共同受体的附着抑制剂、融合抑制剂和趋化因子受体拮抗剂组合使用。HIV附着抑制剂也在US 7,354,924和US 7,745,625中描述。

[0468] 应当理解,本申请化合物与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合范围不限于上表中的列举,但原则上包括与任何用于治疗AIDS的药物组合物的任何组合产品。

[0469] 优选的组合产品是用本公开化合物和HIV蛋白酶抑制剂和/或HIV逆转录酶的非核苷类抑制剂同时或交替治疗。组合产品中任选的第四种组分是HIV逆转录酶的核苷类抑制剂,例如AZT、3TC、ddC或ddI。优选的HIV蛋白酶抑制剂是REYATAZ®(活性成分阿扎那韦)。通常,每天一次给药300至600mg的剂量。这可以与低剂量的利托那韦(50至500mg)共同给药。另一种优选的HIV蛋白酶抑制剂是KALETRA®。另一种有用的HIV蛋白酶抑制剂是茚地那韦,它是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))-戊酰胺乙醇化物的硫酸盐,并根据U.S. 5,413,999合成。茚地那韦通常以每日三次800mg的剂量给药。其它优选的蛋白酶抑制剂是奈非那韦和利托那韦。另一种优选的HIV蛋白酶抑制剂是沙奎那韦,其以每日三次(tid)600或1200mg的剂量给药。优选的HIV逆转录酶的非核苷类抑制剂包括依法韦仑。这些组合产品可能对限制HIV的传播和感染程度具有意想不到的效果。优选的组合产品包括含有以下的那些:(1)茚地那韦与依法韦仑,和任选地,AZT和/或3TC和/或ddI和/或ddC;(2)茚地那韦,和任何的AZT和/或ddI和/或ddC和/或3TC,特别是茚地那韦和AZT和3TC;(3)司他夫定和3TC和/或齐多夫定;(4)富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨。

[0470] 在这样的组合产品中,本发明的化合物和其它活性剂可以分开给药或联合给药。另外,一种成分的给药可以在其它药剂的给药之前、同时或之后进行。

[0471] 通用化学(合成方法)

[0472] 本发明包括式I化合物、它们的药物制剂,以及它们在患有或易患HIV感染的患者中的用途。式I化合物还包括其药学上可接受的盐。在缩写之后描述了构建式I化合物和可用于其合成的中间体的程序。

[0473] 缩写

[0474] 在本公开内容和实施例的整个描述中,可以使用以下缩写中的一个或多个,其中大多数是本领域技术人员公知的常规缩写:

[0475] RT = 室温

[0476] BHT = 2,6-二叔丁基-4-羟基甲苯

[0477] CSA = 樟脑磺酸

[0478] LDA = 二异丙基氨基锂

[0479] KHMDS = 双(三甲基硅烷基)氨基钾

[0480] SFC = 超临界流体色谱

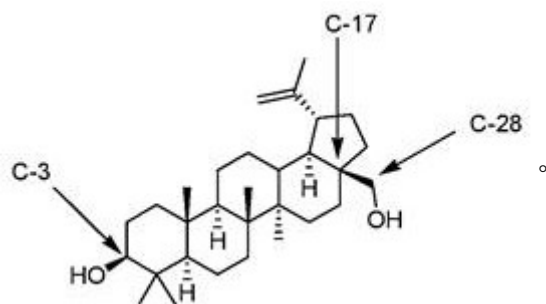
[0481] Quant = 定量

[0482] TBDMS = 叔丁基二甲基甲硅烷

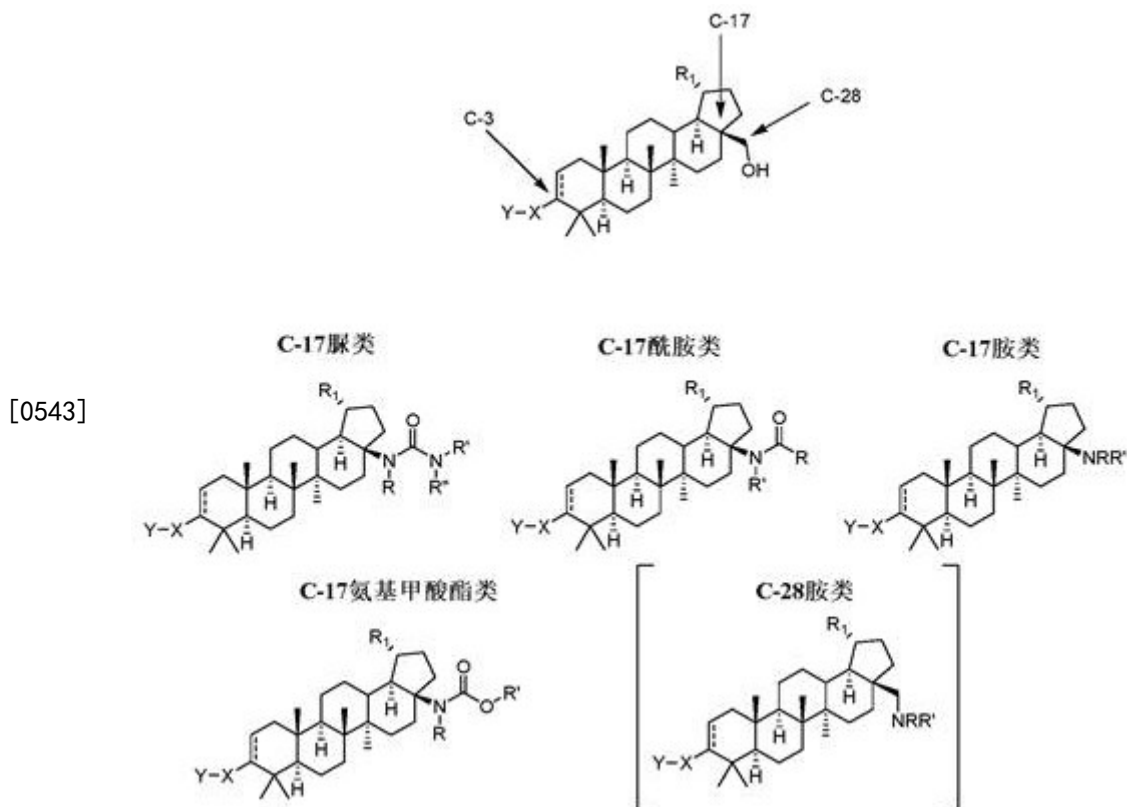
- [0483] PTFE = 聚四氟乙烯
[0484] NMO = 4-甲基吗啉-N-氧化物
[0485] THF = 四氢呋喃
[0486] TLC = 薄层色谱
[0487] DCM = 二氯甲烷
[0488] DCE = 二氯乙烷
[0489] TFA = 三氟乙酸
[0490] LCMS = 液相色谱-质谱
[0491] Prep = 制备型
[0492] HPLC = 高效液相色谱
[0493] DAST = (二乙基氨基)三氟化硫
[0494] TEA = 三乙胺
[0495] DIPEA = N,N-二异丙基乙胺
[0496] HATU = [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐]
[0497] DCC = N,N'-二环己基碳二亚胺
[0498] DMAP = 二甲基氨基吡啶
[0499] TMS = 三甲基硅烷基
[0500] NMR = 核磁共振
[0501] DPPA = 二苯基磷酰基叠氮化物
[0502] AIBN = 偶氮二异丁腈
[0503] TBAF = 四丁基氟化铵
[0504] DMF = 二甲基甲酰胺
[0505] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
[0506] Min(s) = 分钟
[0507] h = 小时
[0508] sat. = 饱和的
[0509] TEA = 三乙胺
[0510] EtOAc = 乙酸乙酯
[0511] TFA = 三氟乙酸
[0512] PCC = 氯铬酸吡啶鎓
[0513] TLC = 薄层色谱
[0514] Tf₂NPh = (三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺
[0515] 二氧杂环己烷 = 1,4-二氧杂环己烷
[0516] PG = 保护基
[0517] atm = 大气
[0518] mol = 摩尔
[0519] mmol = 毫摩尔
[0520] mg = 毫克
[0521] μg = 微克

- [0522] μl = 微升
[0523] μm = 微米
[0524] mm = 毫米
[0525] Rpm = 每分钟转动次数
[0526] SM = 起始物料
[0527] TLC = 薄层色谱
[0528] AP = 面积百分比
[0529] Equiv. = 当量
[0530] DMP = 戴斯-马丁氧化剂
[0531] TMSCl = 三甲基氯硅烷
[0532] TBSCl = 叔丁基二甲基氯硅烷
[0533] TBSOTf = 三氟甲磺酸三甲基硅酯
[0534] PhMe = 甲苯
[0535] PhNTf_2 = N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)
[0536] S-Phos = 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
[0537] TFDO = 甲基(三氟甲基)二氧杂环丙烷
[0538] TEMPO = 2,2,6,6-四甲基哌啶基氧基
[0539] DI = 去离子水。
[0540] 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(以下描述的关于说明性三萜:桦木醇的位置):

[0541]



- [0542] 当引用方案中的化合物系列和方法的一般描述时,保持相同的编号。



实施例

[0544] 以下实施例说明如上概述的式I化合物的典型合成。这些实施例仅是说明性的，并非旨在以任何方式限制本公开。所述试剂和起始物料是本领域普通技术人员容易获得的。

[0545] 化学

[0546] 所选实施例的典型程序和特征：

[0547] 除非另有说明，否则直接使用从商业来源获得的溶剂和试剂，并且反应在氮气氛围下进行。在硅胶60 (0.040-0.063粒度；EM Science supply) 上进行快速色谱。在Bruker DRX-500f 上在500MHz (或如所述的Bruker AV 400 MHz、Bruker DPX-300B或Varian Gemini 300在300MHz) 记录¹H NMR谱。相对于 $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ，在 δ 标度上以ppm报告化学位移。以下内部参考用于下列溶剂中的残留质子：CDCl₃ (δ_{H} 7.26)，CD₃OD (δ_{H} 3.30)，乙酸-d₄ (乙酸d₄) (δ_{H} 11.6, 2.07)，DMSOmix或DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_{H} 2.50和8.25) (比率75%:25%)，和DMSO-D₆ (δ_{H} 2.50)。标准首字母缩略词用于描述多重性模式：s (单峰)，br. s (宽单峰)，d (双重峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，b (宽的)，app (明显的)。耦合常数(J)以赫兹为单位。所有液相色谱(LC)数据在Shimadzu LC-10AS液相色谱仪上记录，使用SPD-10AV UV-Vis检测器，质谱(MS)数据使用用于LC的Micromass Platform以电喷雾模式测定。

[0548] LCMS方法

[0549] LCMS方法1：

[0550] 起始% B = 0

[0551] 最终% B = 100

[0552] 梯度时间 = 2 min

[0553] 流速 = 1 ml/min

[0554] 波长 = 220 nm
[0555] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0556] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0557] 柱= Phenomenex C18 2.0 x 30mm 3μm
[0558] LCMS方法2:
[0559] 起始% B = 20
[0560] 最终% B = 100
[0561] 梯度时间 = 3 min
[0562] 流速= 0.6 ml/min
[0563] 波长 = 220 nm
[0564] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0565] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0566] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
[0567] LCMS方法3:
[0568] 起始% B = 20
[0569] 最终% B = 100
[0570] 梯度时间 = 2 min
[0571] 流速= 0.6 ml/min
[0572] 波长 = 220 nm
[0573] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0574] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0575] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
[0576] LCMS方法4:
[0577] 起始% B = 0
[0578] 最终% B = 100
[0579] 梯度时间 = 4 min
[0580] 流速= 0.8 ml/min
[0581] 波长 = 220 nm
[0582] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0583] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0584] 柱= Phenomenex C18 2.0 x 50mm 3 μm
[0585] LCMS方法5:
[0586] 起始% B = 20
[0587] 最终% B = 100
[0588] 梯度时间 = 3 min
[0589] 流速= 0.8 ml/min
[0590] 波长 = 220 nm
[0591] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0592] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA

- [0593] 柱= Phenomenex C18 2.0 x 50mm 3 μ m
- [0594] LCMS方法6:
- [0595] 起始% B = 20
- [0596] 最终% B = 100
- [0597] 梯度时间 = 2 min
- [0598] 流速= 0.8 ml/min
- [0599] 波长 = 220 nm
- [0600] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0601] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0602] 柱= Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μ m
- [0603] LCMS方法7:
- [0604] 起始% B = 20
- [0605] 最终% B = 100
- [0606] 梯度时间 = 2 min
- [0607] 流速= 0.5 ml/min
- [0608] 波长 = 220 nm
- [0609] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0610] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0611] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μ m
- [0612] LCMS方法8:
- [0613] 起始% B = 20
- [0614] 最终% B = 100
- [0615] 梯度时间 = 2 min
- [0616] 流速= 0.8 ml/min
- [0617] 波长 = 220 nm
- [0618] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0619] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0620] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μ m
- [0621] LCMS方法9:
- [0622] 起始% B = 0
- [0623] 最终% B = 100
- [0624] 梯度时间 = 2 min
- [0625] 流速= 1.0 ml/min
- [0626] 波长 = 220 nm
- [0627] 溶剂A = 5% MeCN - 95% H₂O - 10 mM乙酸铵
- [0628] 溶剂B = 95% MeCN - 5% H₂O - 10 mM乙酸铵
- [0629] 柱= PHENOMENEX-LUNA C18 2.0 X 30mm 3 μ m
- [0630] LCMS方法10:
- [0631] 起始% B = 0

- [0632] 最终% B = 100
[0633] 梯度时间 = 4 min
[0634] 流速= 0.6 ml/min
[0635] 波长 = 220 nm
[0636] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0637] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0638] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
[0639] LCMS方法11:
[0640] 起始% B = 0
[0641] 最终% B = 100
[0642] 梯度时间 = 4 min
[0643] 流速= 0.8 ml/min
[0644] 波长 = 220 nm
[0645] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0646] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0647] 柱= Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μm
[0648] LCMS方法12:
[0649] 起始% B = 40
[0650] 最终% B = 60
[0651] 梯度时间 = 4 min
[0652] 流速= 0.8 ml/min
[0653] 波长 = 254 nm
[0654] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0655] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0656] 柱= Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
[0657] LCMS方法13:
[0658] 起始% B = 35
[0659] 最终% B = 100
[0660] 梯度时间 = 4 min
[0661] 流速= 0.8 ml/min
[0662] 波长 = 220 nm
[0663] 溶剂A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
[0664] 溶剂B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
[0665] 柱= Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μm
[0666] LCMS方法14
[0667] 条件: 0% B → 100% B,经4分钟梯度; 在100% B保持1 min
[0668] 溶剂A: 90%水, 10%甲醇, 0.1% TFA
[0669] 溶剂B: 10%水, 90%甲醇, 0.1% TFA
[0670] 柱: Phenomenex Luna C18, 3 mm, 2.0 x 50 mm

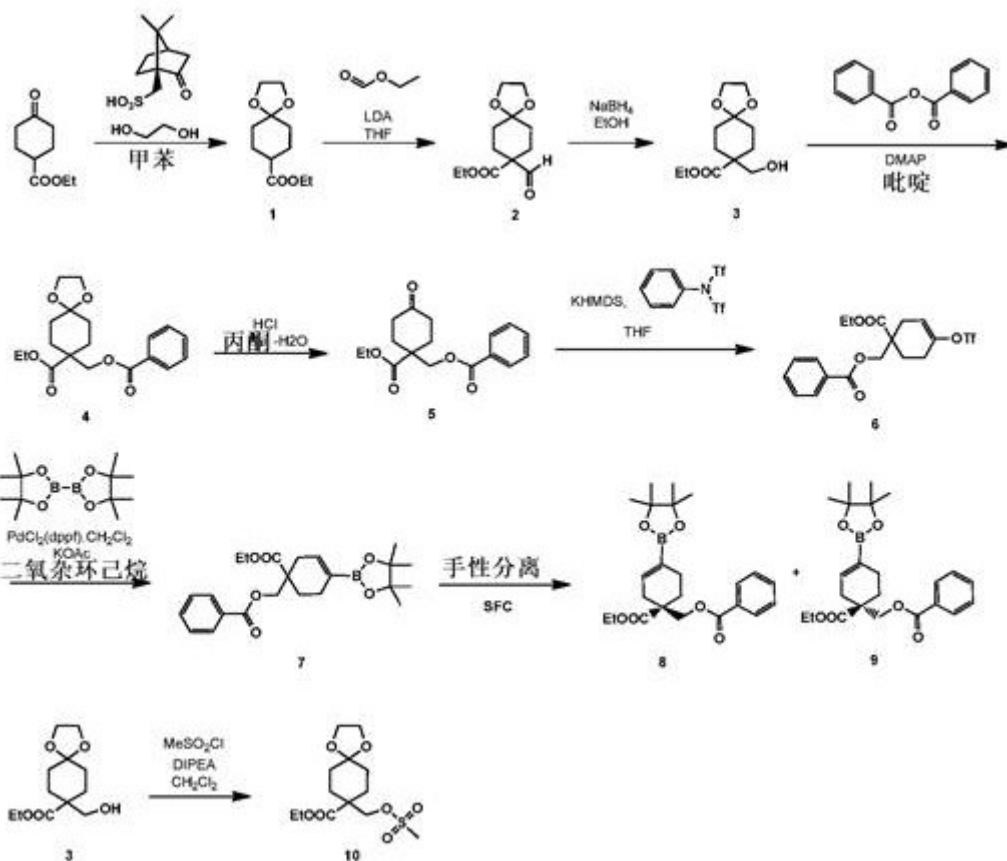
- [0671] 流速: 1 ml / min
[0672] 检测器波长: 220 nm
[0673] LCMS方法15
[0674] 条件: 0% B → 100% B,经2分钟梯度; 在100% B保持1 min
[0675] 溶剂A: 90%水, 10%甲醇, 0.1% TFA
[0676] 溶剂B: 10%水, 90%甲醇, 0.1% TFA
[0677] 柱: Phenomenex Luna C18, 2.0 x 50 mm, 3 μm
[0678] 流速: 1 ml / min
[0679] 检测器波长: 220 nm
[0680] LCMS方法16
[0681] 起始%B = 2, 最终%B = 98, 经1.5分钟梯度; 在98%B保持0.5 min
[0682] 流速= 0.8 ml / min
[0683] 检测器波长 = 220 nm
[0684] 溶剂A = 100%水, 0.05% TFA
[0685] 溶剂B = 100%乙腈, 0.05% TFA
[0686] 柱= Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm
[0687] 柱温 = 40℃
[0688] LCMS方法17
[0689] 起始%B = 2, 最终%B = 98,经3分钟梯度; 在98%B保持1 min
[0690] 流速= 0.8 ml / min
[0691] 检测器波长 = 220 nm
[0692] 溶剂A = 100%水, 0.05% TFA
[0693] 溶剂B = 100%乙腈, 0.05% TFA
[0694] 柱= Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm
[0695] 柱温 = 40 °C
[0696] LCMS方法18
[0697] 起始%B = 0, 最终%B = 100,经4分钟梯度; 在100%B保持1 min
[0698] 流速= 0.8 ml / min
[0699] 检测器波长 = 220 nm
[0700] 溶剂A = 95%水, 5%乙腈, 10 mM乙酸铵
[0701] 溶剂B = 5%水, 95%乙腈, 10 mM乙酸铵
[0702] 柱= Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 μm
[0703] 柱温 = 40℃
[0704] LCMS方法19
[0705] 起始%B = 2, 最终%B = 98,经4分钟梯度; 在98%B保持1 min
[0706] 流速= 0.8 ml / min
[0707] 检测器波长 = 220 nm
[0708] 溶剂A = 100%水, 0.05% TFA
[0709] 溶剂B = 100%乙腈, 0.05% TFA

- [0710] 柱= Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
[0711] 柱温 = 40 $^{\circ}$ C
[0712] LCMS方法20
[0713] 起始%B = 2, 最终%B = 98,经2分钟梯度; 在98%B保持1 min
[0714] 流速= 0.8 ml / min
[0715] 检测器波长 = 220 nm
[0716] 溶剂A = 100%水, 0.05% TFA
[0717] 溶剂B = 100%乙腈, 0.05% TFA
[0718] 柱= Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
[0719] 柱温 = 40 $^{\circ}$ C
[0720] LCMS方法21
[0721] 起始%B = 0, 最终%B = 100,经2分钟梯度; 在100%B保持3 min
[0722] 流速= 0.8 ml / min
[0723] 检测器波长 = 220 nm
[0724] 溶剂A = 95%水, 5%乙腈, 10 mM乙酸铵
[0725] 溶剂B = 5%水, 95%乙腈, 10 mM乙酸铵
[0726] 柱= Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 μ m
[0727] 柱温 = 40 $^{\circ}$ C
[0728] 制备型HPLC方法
[0729] 制备型HPLC方法1
[0730] 条件: 30% B $\rightarrow$ 100% B经 20分钟梯度; 在100% B保持4 min
[0731] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
[0732] 溶剂B: 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
[0733] 柱: Waters Xbridge 30 x 100 mm, 5 μ m
[0734] 流速: 40 ml/min
[0735] 检测器波长: 220 nm
[0736] 制备型HPLC方法2
[0737] 条件: 10% B $\rightarrow$ 100% B经25分钟梯度
[0738] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
[0739] 溶剂B: 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
[0740] 柱: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 μ m
[0741] 流速: 40 ml/min
[0742] 检测器波长: 220 nm
[0743] 制备型HPLC方法3
[0744] 条件: 10% B $\rightarrow$ 100% B经 20分钟梯度; 在100% B保持5 min
[0745] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
[0746] 溶剂B: 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
[0747] 柱: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 μ m
[0748] 流速: 40 ml/min

- [0749] 检测器波长: 220 nm
- [0750] 制备型HPLC方法4
- [0751] 条件: 30% B → 100% B经20分钟梯度; 在100% B保持5 min
- [0752] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
- [0753] 溶剂B: 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
- [0754] 柱: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 μm
- [0755] 流速: 40 ml/min
- [0756] 检测器波长: 220 nm
- [0757] 制备型HPLC方法5:
- [0758] 起始% B = 20, 最终% B = 100经10 min梯度, 在100% B保持4 min
- [0759] 流速= 50 ml/min
- [0760] 波长 = 220
- [0761] 溶剂对 = 水 -乙腈- TFA
- [0762] 溶剂A = 90% 水 -10%乙腈-0.1% TFA
- [0763] 溶剂B = 10%水 -90%乙腈-0.1% TFA
- [0764] 柱= Waters Sunfire C18, 5μm, 30 x 150 mm
- [0765] 制备型HPLC方法6
- [0766] 条件: 0% B → 100% B经20分钟梯度
- [0767] 溶剂A: 10%乙腈, 90%水, 0.1% TFA
- [0768] 溶剂B: 90%乙腈, 10%水, 0.1% TFA
- [0769] 柱: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5μm
- [0770] 流速: 50 ml/min
- [0771] 检测器波长: 220 nm
- [0772] 制备型HPLC方法7
- [0773] 条件: 30% B → 100% B经20分钟梯度
- [0774] 溶剂A: 10%乙腈, 90%水, 0.1% TFA
- [0775] 溶剂B: 90%乙腈, 10%水, 0.1% TFA
- [0776] Column: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5μm
- [0777] 流速: 50 ml/min
- [0778] 检测器波长: 220 nm
- [0779] 制备型HPLC方法8
- [0780] 条件: 20% B → 100% B经15分钟梯度
- [0781] 溶剂A: 10%乙腈, 90%水, 0.1% TFA
- [0782] 溶剂B: 90%乙腈, 10%水, 0.1% TFA
- [0783] 柱: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5μm
- [0784] 流速: 50 ml/min
- [0785] 检测器波长: 220 nm
- [0786] 制备型MPLC方法
- [0787] 制备型MPLC方法1

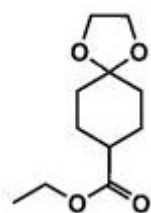
- [0788] 条件:30% B经1个柱体积, 30%B至80%B梯度经过7个柱体积, 80%B至100%B梯度经过0.5个柱体积, 100%B经2个柱体积
- [0789] 溶剂A = 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
- [0790] 溶剂B = 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
- [0791] 柱= Redi Sep Gold (150 g)
- [0792] 流速= 60 ml/min
- [0793] 检测器波长 = 220 nm
- [0794] 制备型MPLC方法2
- [0795] 条件: 30% B经1个柱体积, 30%B至80%B梯度经过10个柱体积, 100%B经2个柱体积
- [0796] 溶剂A = 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
- [0797] 溶剂B = 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
- [0798] 柱= Redi Sep Gold (150 g)
- [0799] 流速= 60 ml/min
- [0800] 检测器波长 = 220 nm
- [0801] 分析型HPLC方法
- [0802] 分析性HPLC方法1
- [0803] 条件: 10% B → 100% B经15 min梯度; 在100% B保持10 min
- [0804] 溶剂A: 10%甲醇, 90%水, 0.1% TFA
- [0805] 溶剂B: 90%甲醇, 10%水, 0.1% TFA
- [0806] 柱: Waters Sunfire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm
- [0807] 流速: 1 ml/min
- [0808] 检测器波长: 220 nm
- [0809] 分析型HPLC方法2
- [0810] 条件: 10% B → 100% B经15 min梯度; 在100% B保持10 min
- [0811] 溶剂A: 10%甲醇, 90%水, 0.1% TFA
- [0812] 溶剂B: 90%甲醇, 10%水, 0.1% TFA
- [0813] 柱: Waters Xbridge phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm
- [0814] 流速: 1 ml/min
- [0815] 检测器波长: 220 nm
- [0816] 分析型HPLC方法3
- [0817] 条件: 10% B → 100% B经15 min梯度; 在100% B保持10 min
- [0818] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
- [0819] 溶剂B: 95%乙腈, 5%水, 0.1% TFA
- [0820] 柱: Waters Sunfire C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 um
- [0821] 流速: 0.5 ml / min
- [0822] 检测器波长: 220 nm
- [0823] 分析型HPLC方法4
- [0824] 条件: 10% B → 100% B经15 min梯度; 在100% B保持10 min

- [0825] 溶剂A: 5%乙腈, 95%水, 0.1% TFA
 [0826] 溶剂B: 95%乙腈, 5% 水, 0.1% TFA
 [0827] 柱: Waters Xbridge phenyl, 3.0 x 150 mm, 3.5 μ m
 [0828] 流速: 0.5 ml / min
 [0829] 检测器波长: 220 nm。
 [0830] 中间体的制备



- [0831] 二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

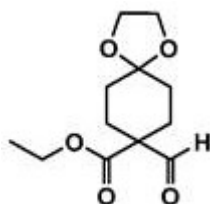
[0833]



- [0834] 4-氧代环己烷甲酸乙酯 (12.7 g, 75 mmol)、乙二醇 (21ml, 373 mmol)、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸 (0.175 g, 0.75 mmol) 和无水甲苯 (300 ml) 的混合物用Dean-Stark分水器回流8小时。混合物用100 ml饱和碳酸氢钠溶液淬灭并剧烈搅拌。分离的有机相用水 (100 ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物, 用0-15% 乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物, 为油状物 (15.9 g, 99 %)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.13 (q, J =7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.34 (tt, J =10.4, 4.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.25 (t, J =7.2 Hz, 3H)。

- [0835] 中间体2.8-甲酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

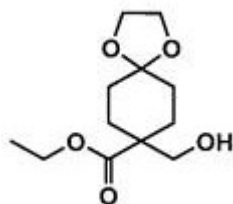
[0836]



[0837] 在 -78°C 下,向1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(21 g, 98 mmol)的THF(150 ml)溶液中逐滴加入2M LDA (64 ml, 127 mmol)。将所得溶液在 -78°C 下搅拌1小时,然后在冰浴中搅拌1.5小时。将反应混合物冷却回至 -78°C 并加入分子筛。经1小时缓慢滴加干燥的甲酸乙酯(12 ml, 147 mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌1小时。移去冷浴并逐滴用 NH_4Cl 在0.5 N HCl 中的饱和溶液(250 ml)淬灭反应。用EtOAc (3 x 200 ml)萃取混合物。合并的有机层用 NH_4Cl 在0.5 N HCl中的饱和溶液(200 ml)、盐水(200 ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物,为油状物(9.3 g, 39 %)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.54 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0838] 中间体3.8-(羟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

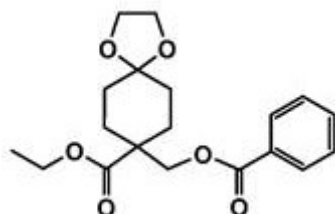
[0839]



[0840] 在 0°C 下,向8-甲酰基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(1.0 g, 4.13 mmol)在EtOH(10 ml)中的溶液中加入 NaBH_4 (0.187 g, 4.95 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌1小时。用饱和 NH_4Cl (10 ml)淬灭反应,然后用 H_2O 稀释直至溶解。混合物用EtOAc (3 x 50 ml)萃取,用盐水(50 ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-25%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物,为油状物(0.86 g, 85 %)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 4H), 3.65 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.68 (dd, $J=6.8, 5.5$ Hz, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0841] 中间体4. 8-((苯甲酰氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

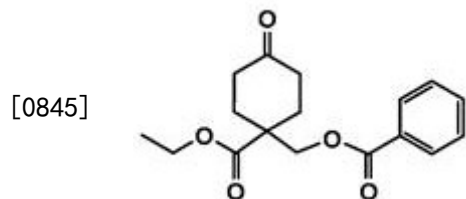
[0842]



[0843] 向8-(羟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(3.0 g, 12.3 mmol)在吡啶(60 ml)中的溶液中加入DMAP (0.3 g, 2.5 mmol)。将混合物加热至 50°C 并加入苯甲酸酐(3.1 g, 13.5 mmol)。将反应混合物在 50°C 下搅拌3小时。将反应混合物真空浓缩。残余物溶于EtOAc (50 ml)中,用盐水(50 ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗

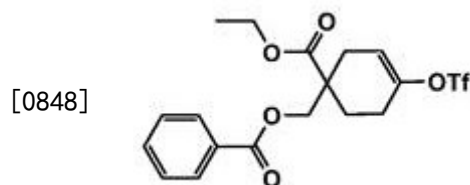
产物,用0-20%己烷/EtOAc洗脱以得到目标产物,为油状物 (4.3 g, 100 %)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.01 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0844] 中间体5. 苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-氧代环己基)甲酯的制备



[0846] 8-((苯甲酰氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (4.3 g, 12.4 mmol) 在丙酮 (120 ml) 和 0.5N HCl (24.8 ml, 12.4 mmol) 中的溶液在 50℃ 下搅拌过夜。将反应混合物用饱和的 Na₂CO₃ 水溶液中和,并在真空中部分浓缩以除去丙酮。残余物用 H₂O (50 ml) 稀释,并用 EtOAc (3 x 100 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (50 ml) 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用 0-30% 己烷/EtOAc 洗脱以得到目标产物,为油状物 (3.8 g, 100 %)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

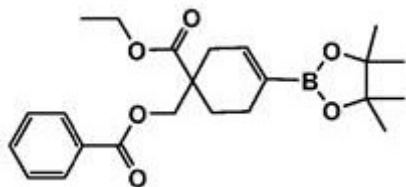
[0847] 中间体6. 苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备



[0849] 将苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-氧代环己基)甲酯 (3.8 g, 12.4 mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺) (4.95 g, 13.8 mmol) 在 THF (120 ml) 中的溶液冷却至 -78℃。向该溶液中加入 KHMDS (1 M 于 THF 中) (16.4 ml, 16.4 mmol)。将所得溶液在 -78℃ 下搅拌 2 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液 (50 ml) 淬灭反应,用 EtOAc (3 x 100 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (50 ml) 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用 0-20% 乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物 (3.8 g, 69 %),为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (dd, $J=8.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.80 (td, $J=3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.21 (qd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.27 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0850] 中间体7. 苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

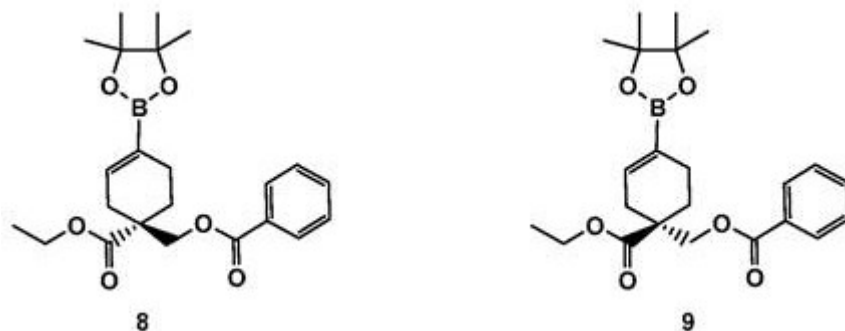
[0851]



[0852] 将苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲酯(3.8 g, 8.7 mmol)、双(频哪醇合)二硼(2.4 g, 9.5 mmol)、乙酸钾(2.6 g, 26.0 mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.2 g, 0.260 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(80 ml)中的混合物冷却至-78℃。进行三个循环的抽空烧瓶和用氮气吹扫。将混合物在70℃下搅拌3小时。混合物用水(50 ml)稀释,并用乙酸乙酯(3 x 100 ml)萃取。合并的有机层用盐水(50 ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物(5.8 g, 67%),为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.54 (dt, *J*=3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 4.17 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

[0853] 中间体8和9. 苯甲酸(S)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯和苯甲酸(R)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯的手性分离

[0854]



[0855] 通过超临界流体色谱(SFC)分离外消旋混合物以得到苯甲酸(S)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯和苯甲酸(R)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯。

[0856] SFC实验细节:

[0857] 柱: ChiralCel OJ-H, 30 x 250mm, 5μm

[0858] 流动相: 5% MeOH / 95% CO₂

[0859] 压力: 100巴

[0860] 温度: 40℃

[0861] 流速: 70 ml/min

[0862] UV: 225 nm

[0863] 进样: 0.50 ml (~100 mg/ml于IPA:ACN:MeOH中, 2:2:1)

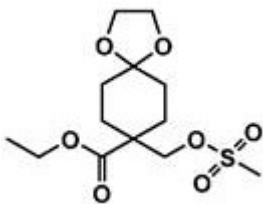
[0864] 级分收集: Slope & Level (用6 ml/min MeOH补充):

[0865] 峰1窗口: 3.00' - 4.50'

[0866] 峰2窗口: 3.80' - 7.00'。

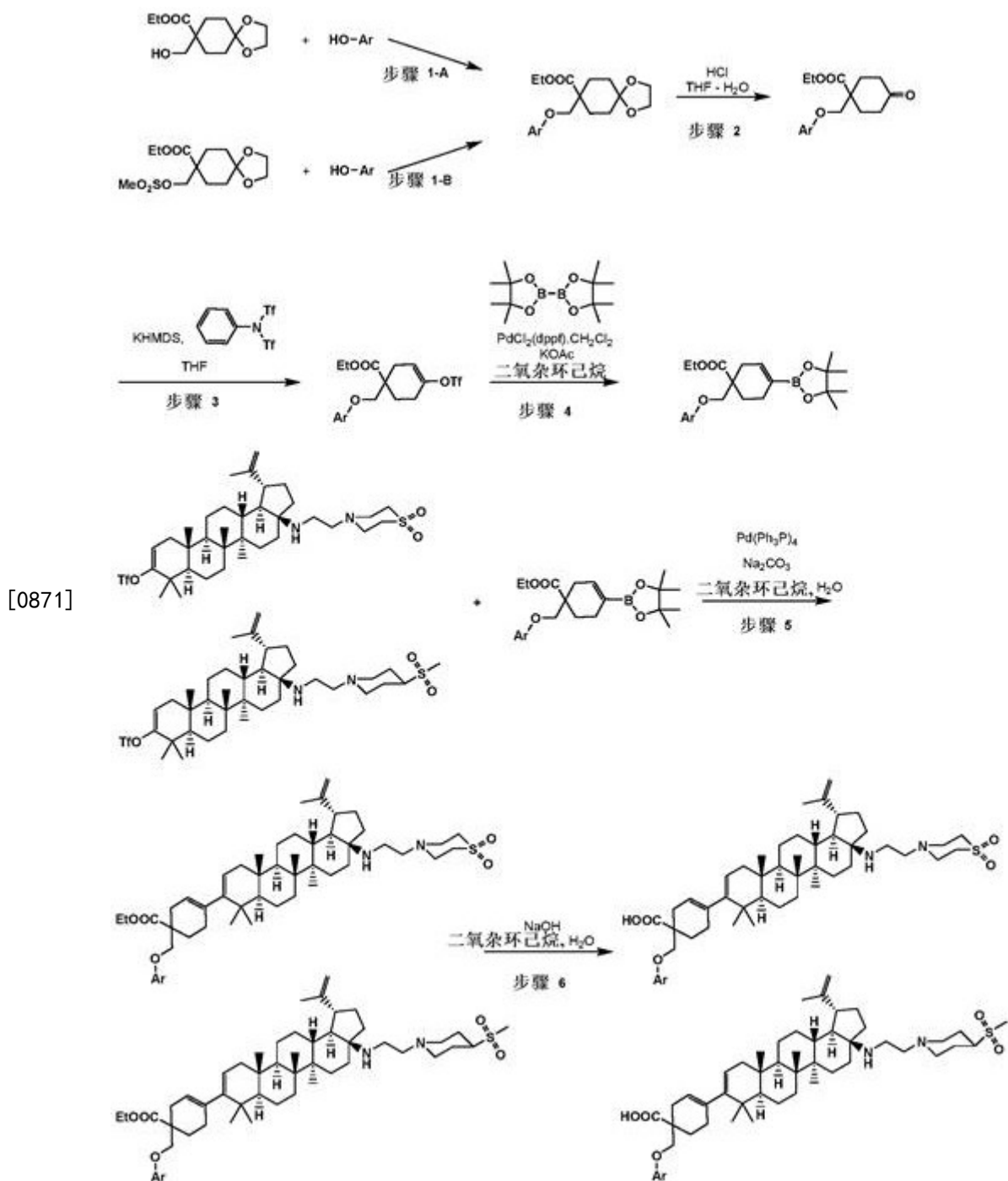
[0867] 中间体10.8-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

[0868]



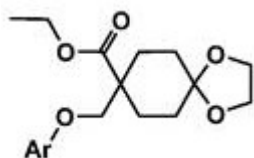
[0869] 在氮气下向真空干燥的在DCM(2 ml)中的 8-(羟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (280 mg, 1.146 mmol) 中加入N,N-二异丙基乙胺(0.299 ml, 1.719 mmol)。将澄清的溶液在冰浴中冷却至冷。向其中滴加纯净的甲磺酰氯(0.106 ml, 1.375 mmol)，并将所得溶液在冰浴中搅拌并使其达到室温过夜。粗反应混合物在硅胶柱上纯化，用50%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物 (304 mg, 82 %)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.97 - 3.93 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 6H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0870] 一般程序A:C-3 α -取代的环己烯甲酸衍生物的制备



[0872] 步骤1: 醚的制备

[0873]

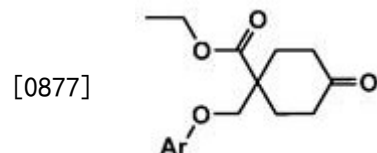


[0874] 步骤1-A: 在氮气下, 向8-(羟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (中间体3) (1 eq)、反应物Ar-OH (1 eq) 和三苯基膦 (1.2 eq) 在THF中的溶液中滴加二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯 (1.2 eq)。将得到的溶液在室温下搅拌1小时, 然后在50℃下搅拌3天。反应混合物用饱和NH₄Cl稀释, 用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。通过硅

胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物。

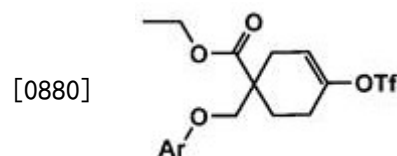
[0875] 步骤1-B:将8-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (1 eq)、碳酸铯 (2.15 eq) 和Ar-OH (3.5 eq) 在乙腈中的混合物在85℃下搅拌48小时。过滤除去无机盐,滤液用水洗涤,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物。

[0876] 步骤2:酮的制备



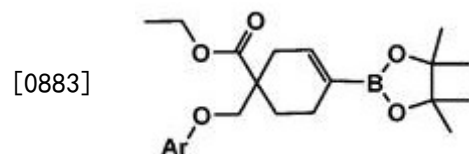
[0878] 将得自步骤1的产物 (1 eq) 和0.5N HCl (1 eq) 在丙酮中的溶液在50℃下搅拌1-2天。用饱和Na₂CO₃水溶液中和反应混合物,在真空中部分浓缩以除去丙酮。残余物用H₂O稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标酮。

[0879] 步骤3:三氟甲磺酸酯的制备



[0881] 在-78℃下,向步骤2的酮 (1 eq) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)-甲磺酰胺 (1.1 eq) 在THF中的溶液中加入KHMDS (1 M于THF中) (1.3 eq)。将得到的黄色至橙色溶液在-78℃下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标三氟甲磺酸酯。

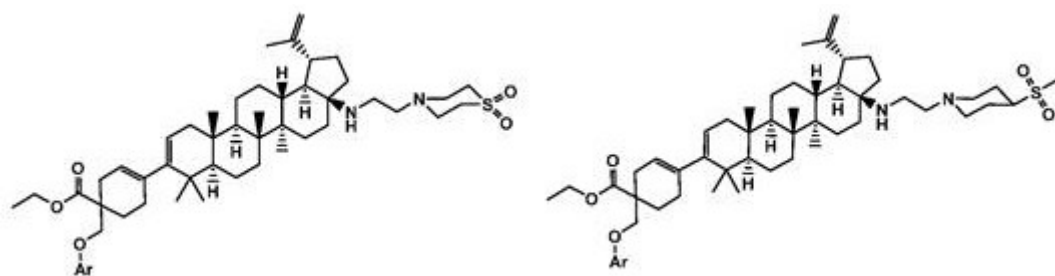
[0882] 步骤4:硼酸酯的制备



[0884] 在压力容器中,得自步骤3的三氟甲磺酸酯 (1 eq)、双(频哪醇合)二硼 (1.1 eq)、KOAc (2.5 eq) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (0.03 eq) 在1,4-二氧杂环己烷中的混合物用氮气冲洗,密封并在70℃下加热2小时。混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标硼酸酯。

[0885] 步骤5:C-3 α-取代的环己烯甲酸酯的制备

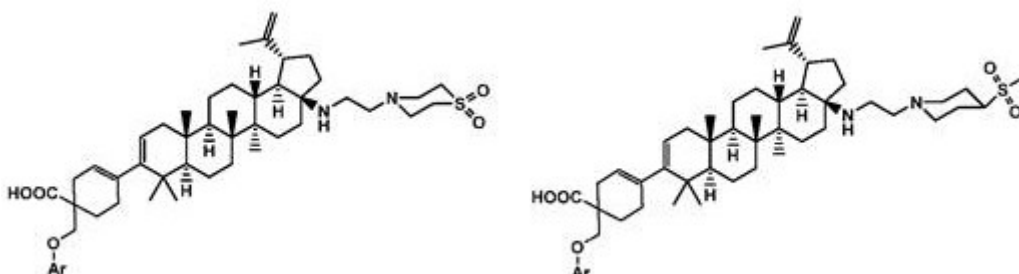
[0886]



[0887] 用氮气冲洗C3-三氟甲磺酸酯 (1 eq)、步骤4的硼酸酯(1eq)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 eq) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06 eq) 在二氧杂环己烷和 H_2O (4 : 1) 中的混合物,密封并在70℃下加热2小时。将反应混合物真空浓缩,并将残余物在EtOAc和 H_2O 之间分配。分离的水层用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标C-3 α -取代的环己烯甲酸酯。

[0888] 步骤6:甲酸的制备

[0889]

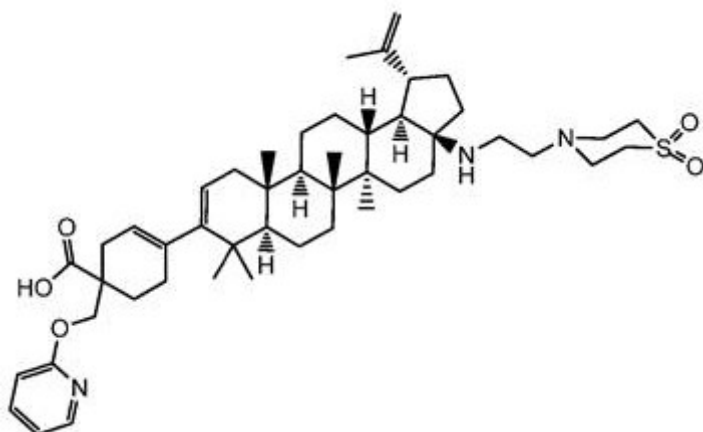


[0890] 将步骤5的酯在1,4-二氧杂环己烷、MeOH和1N NaOH (2 : 1 : 1) 中的溶液在60-70℃下搅拌1-2小时。通过反相制备型HPLC纯化反应混合物以得到最终产物。

[0891] 实施例1

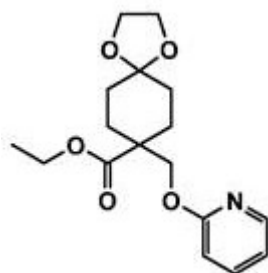
[0892] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0893]



[0894] 步骤1.8-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

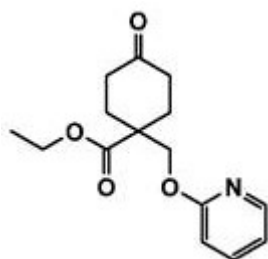
[0895]



[0896] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用吡啶-2-醇作为反应物,以83%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 6.87 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 322.10 (M+H)⁺, 1.93 min (LCMS方法1)。

[0897] 步骤2.4-氧代-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备

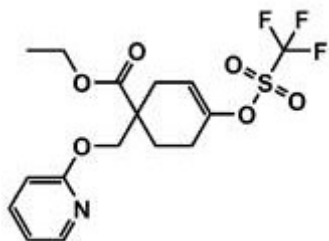
[0898]



[0899] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((吡啶-2-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以99%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.1, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.74 (dt, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.59 – 2.48 (m, 4H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 278.05 (M+H)⁺, 1.74 min (LCMS方法1)。

[0900] 步骤3.1-((吡啶-2-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

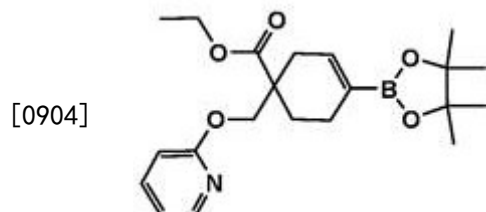
[0901]



[0902] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以110%的收率(含有PhNHTf)制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.80 – 5.76 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J=$

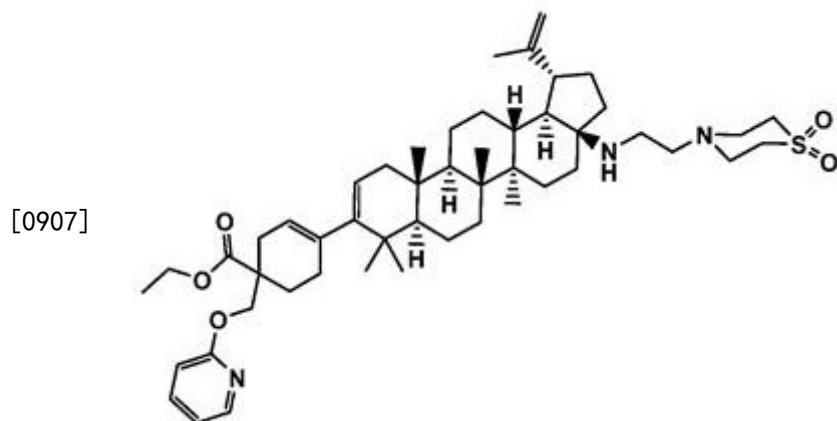
7.1, 1.3 Hz, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.56 – 2.25 (m, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.87 (s, 3F)。/LC/MS m/z 410.00 (M+H) $^{+}$, 2.24 min (LCMS方法1)。

[0903] 步骤4.1-((吡啶-2-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[0905] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((吡啶-2-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以75%的收率制备标题化合物,为油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.0, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.71 (dt, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 1H), 4.42 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.14 (qd, $J=6.7, 1.4$ Hz, 2H), 2.73 (dq, $J=18.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 388.20 (M+H) $^{+}$, 2.22 min (LCMS方法1)。

[0906] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]茈-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[0908] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-((吡啶-2-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以71%的收率制备标题化合物,为固体。

[0909] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (dd, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.6, 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=7.0, 5.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.18 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.14 ((qd, $J=6.7, 1.4$ Hz, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 8H), 2.73

- 2.39 (m, 6H), 2.23 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 9H), 0.89 (s, 3H)。LC/MS m/z 830.00 ($M+H$)⁺, 3.74 min (LCMS方法2)。

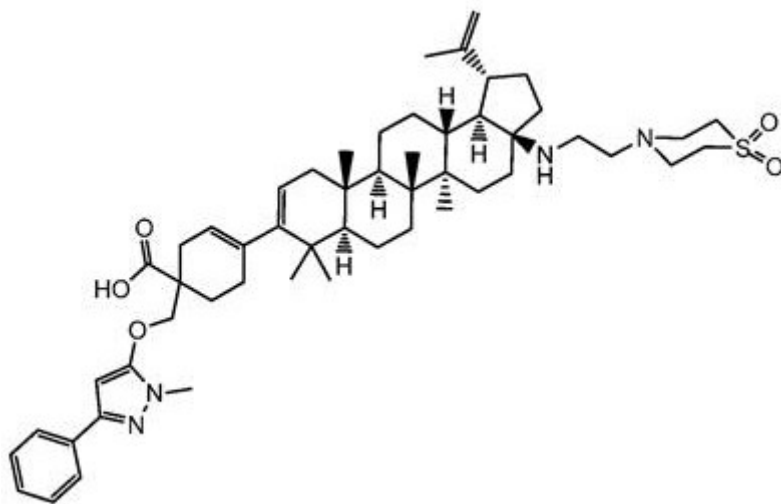
[0910] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以32%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。

[0911] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.86 - 2.57 (m, 6H), 2.29 - 0.89 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 802.50 ($M+H$)⁺, 3.56 min (LCMS方法2)。

[0912] 实施例2

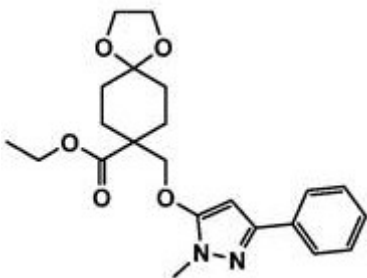
[0913] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0914]



[0915] 步骤1.8-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

[0916]

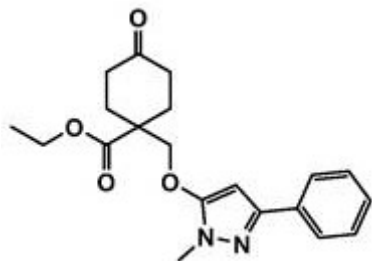


[0917] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-醇作为反应物,以99%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 6H), 1.31 - 1.26 (m, 3H)。

[0918] LC/MS m/z 401.10 (M+H)⁺, 2.17 min (LCMS方法1)。

[0919] 步骤2.1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

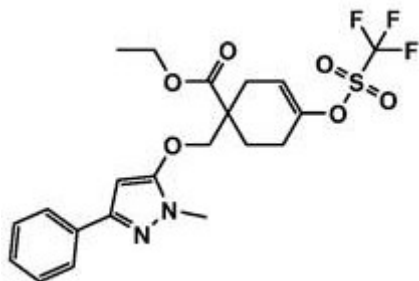
[0920]



[0921] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以81%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 357.15 (M+H)⁺, 1.99 min (LCMS方法1)。

[0922] 步骤3.1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[0923]

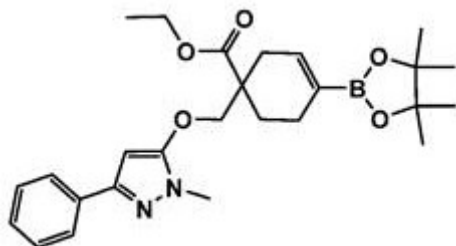


[0924] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以68%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 -

7.29 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.83 – 5.79 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.59 – 2.25 (m, 4H), 2.00 (ddd, $J=13.7$, 7.8, 6.4 Hz, 1H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.83 (s, 3F)。LC/MS m/z 489.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.30 min (LCMS方法1)。

[0925] 步骤4.1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

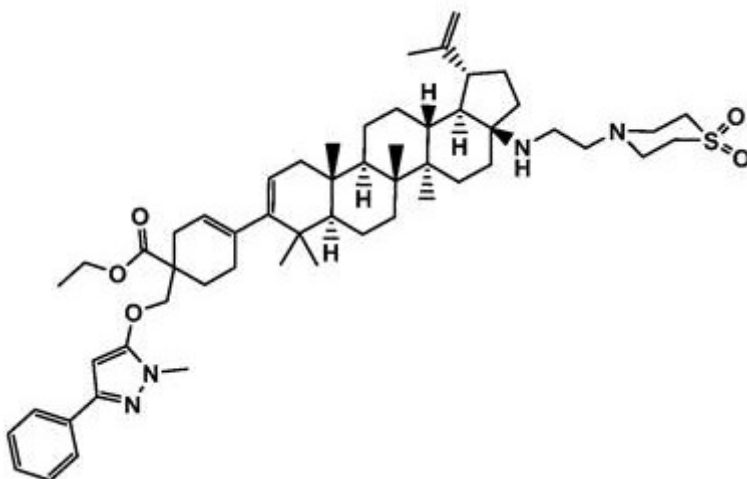
[0926]



[0927] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以68%的收率制备标题化合物,为蜡状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz 3H)。LC/MS m/z 467.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 3.58 min (LCMS方法2)。

[0928] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[0929]



[0930] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以59%的收率制备标题化合物,为固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H),

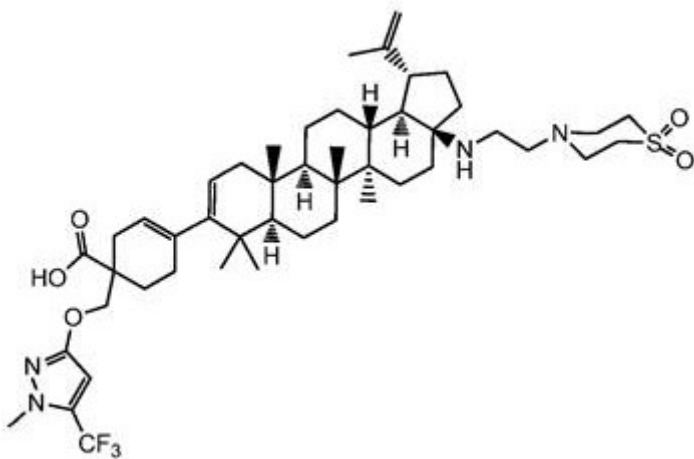
4.24 - 4.15 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 8H), 2.74 - 2.43 (m, 6H), 2.32 - 1.02 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 9H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 909.60 (M+H)⁺, 3.89 min (LCMS方法2)。

[0931] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以81%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 8H), 2.92 - 2.61 (m, 6H), 2.24 - 1.10 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。LC/MS m/z 881.55 (M+H)⁺, 3.77 min (LCMS方法2)。

[0932] 实施例3

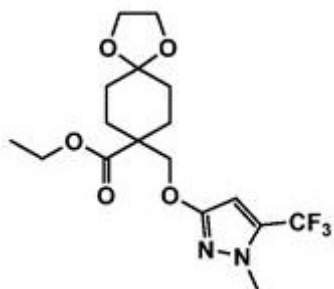
[0933] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0934]



[0935] 步骤1.8-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

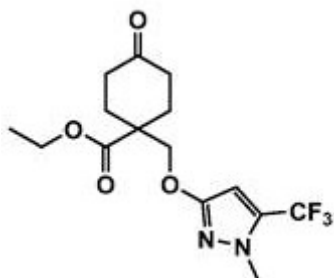
[0936]



[0937] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-醇作为反应物,以86%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (t, $J=3.0$ Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 6H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 393.05 (M+H)⁺, 2.18 min (LCMS方法1)。

[0938] 步骤2.1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

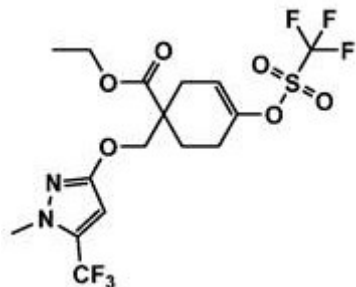
[0939]



[0940] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以98%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.59 - 2.34 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -60.88 (s, 3F)。LC/MS m/z 349.15 (M+H)⁺, 2.08 min (LCMS方法1)。

[0941] 步骤3.1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

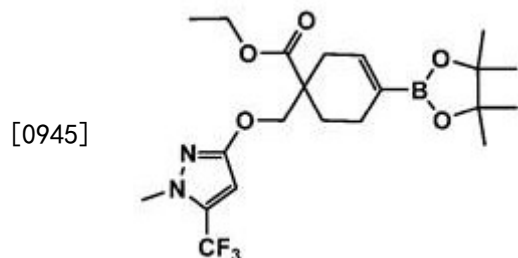
[0942]



[0943] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以70%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.99 (s, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 4H), 3.81 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 - 2.19 (m,

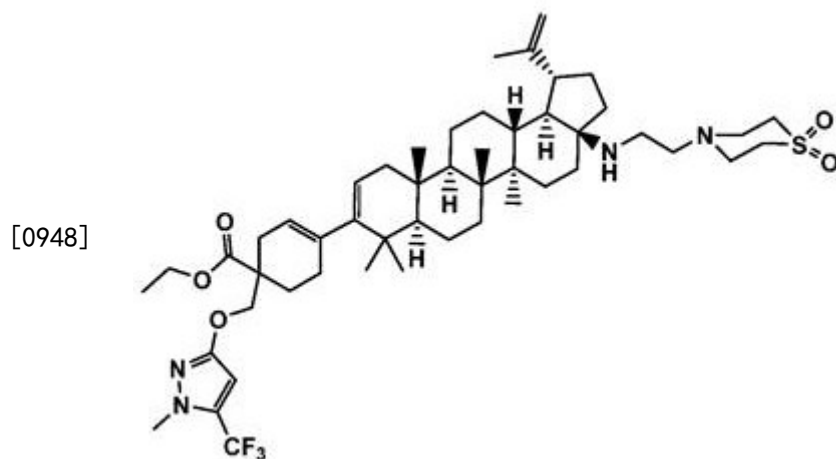
4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -60.89 (s, 3F), -73.88 (s, 3F)。LC/MS m/z 481.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.32 min (LCMS方法1)。

[0944] 步骤4.1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[0946] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以79%的收率制备标题化合物,为蜡状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.55 - 6.51 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.25 (d, $J=9.3$ Hz 1H), 4.19 - 4.13 (m, 3H), 3.81 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.69 (dq, $J=19.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -60.84 (s, 3F)。LC/MS m/z 481.13 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 2.41min (LCMS方法1)。

[0947] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



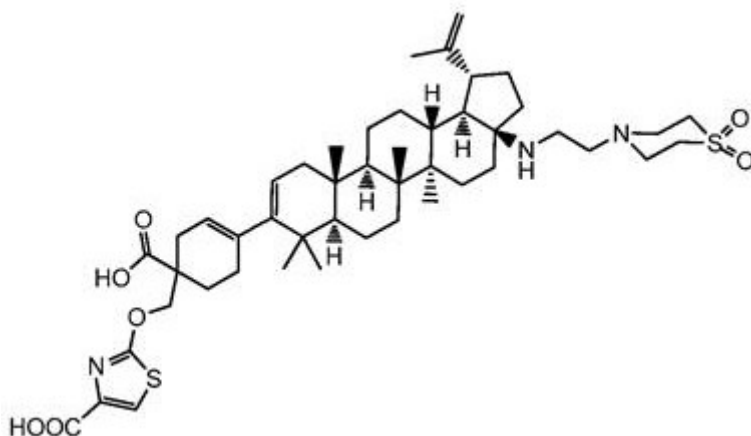
[0949] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以88%的收率制备标题化合物,为固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.98 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 8H), 2.79 - 2.46 (m, 6H), 2.24 - 0.88 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -60.83 (s, 3F)。LC/MS m/z 901.50 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 3.89 min (LCMS方法2)。

[0950] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以56%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.00 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.76 - 2.54 (m, 6H), 2.23 - 1.04 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -60.81 (s, 3F)。LC/MS m/z 873.45 (M+H)⁺, 3.73 min (LCMS方法2)。

[0951] 实施例4

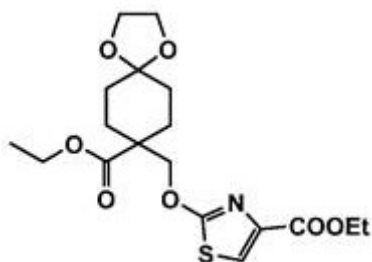
[0952] 2-((1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸的制备

[0953]



[0954] 步骤1.2-((8-(乙氧羰基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备

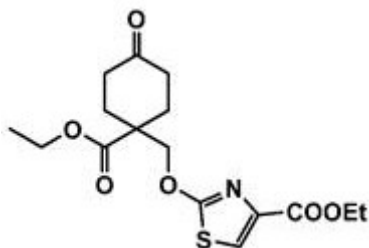
[0955]



[0956] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用2-羟基噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,制备标题化合物,为油状物。LC/MS m/z 400.30 (M+H)⁺, 2.18 min (LCMS方法1)。

[0957] 步骤2.2-((1-(乙氧羰基)-4-氧代环己基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备

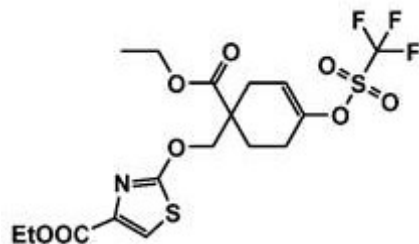
[0958]



[0959] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用粗品2-((8-(乙氧羰基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,以26%的收率(经2个步骤计算的收率)制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.61 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0960] 步骤3.2-((1-(乙氧羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备

[0961]

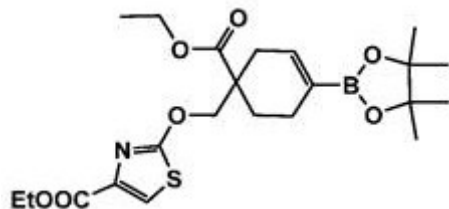


[0962] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用2-((1-(乙氧羰基)-4-氧代环己基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,以40%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.60 (s, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.19 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0963] ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.84 (s, 3F)。LC/MS m/z 488.15 (M+H)⁺, 2.41 min (LCMS方法1)。

[0964] 步骤4.2-((1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备

[0965]

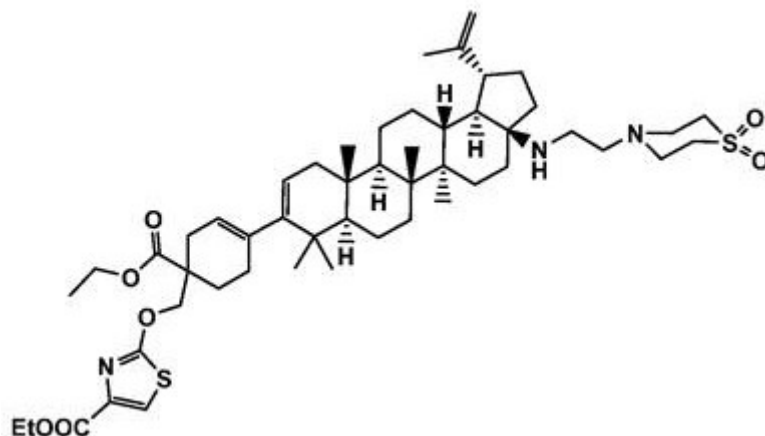


[0966] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用2-((1-(乙氧羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,以57%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (s, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H),

4.64 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.68 (dq, $J=19.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 466.30 (M+H)⁺, 2.42 min (LCMS方法1)。

[0967] 步骤5.2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备

[0968]



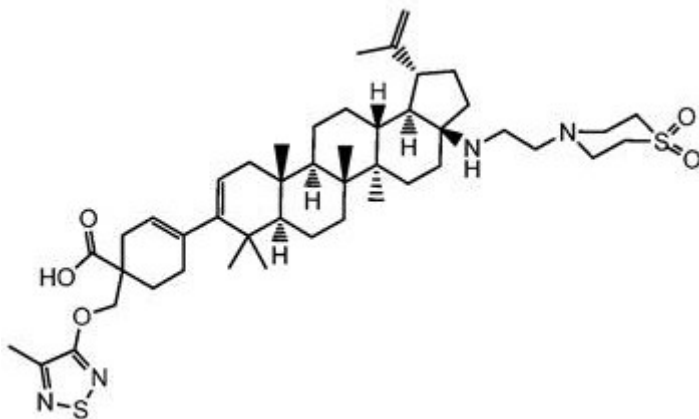
[0969] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用2-((1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,以79%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 8H), 2.74 - 2.41 (m, 6H), 2.21 - 0.86 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 908.60 (M+H)⁺, 3.05 min (LCMS方法3)。

[0970] 步骤6. 按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸乙酯作为反应物,以85%的收率制备2-((1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)噻唑-4-甲酸,为固体。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.49 (s, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 11H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 1.04 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 6H), 0.92 (s, 3H)。LC/MS m/z 852.50 (M+H)⁺, 2.86 min (LCMS方法3)。

[0971] 实施例5

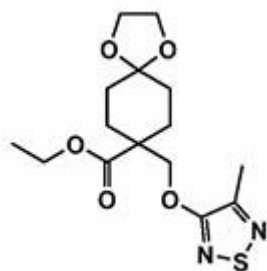
[0972] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒾-9-基)-1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0973]



[0974] 步骤1.8-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

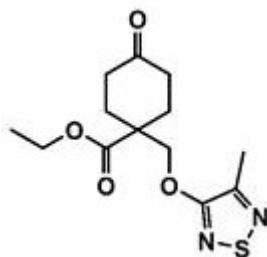
[0975]



[0976] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-醇作为反应物,以64%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.43 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 343.20 (M+H)⁺, 2.17 min (LCMS方法1)。

[0977] 步骤2.1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

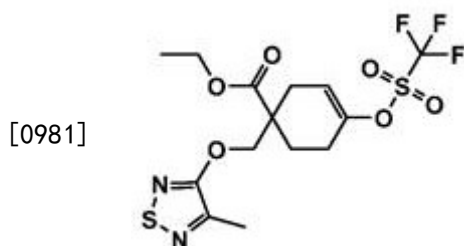
[0978]



[0979] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以81%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.51 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H),

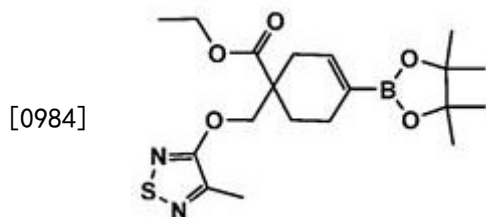
2.61 – 2.38 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 299.20 (M+H)⁺, 1.94 min (LCMS方法1)。

[0980] 步骤3.1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[0982] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以60%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.82 – 5.78 (m, 1H), 4.52 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.59 – 2.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.83 (s, 3F)。LC/MS m/z 431.15 (M+H)⁺, 2.41 min (LCMS方法1)。

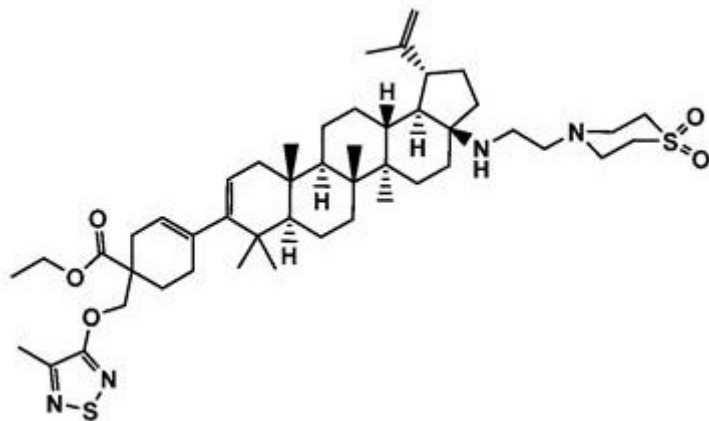
[0983] 步骤4.1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[0985] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以74%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.56 – 6.52 (m, 1H), 4.51 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1, 1.1$ Hz, 2H), 2.71 (dq, $J=19.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 3H), 2.04 – 1.85 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 409.25 (M+H)⁺, 2.45 min (LCMS方法1)。

[0986] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[0987]



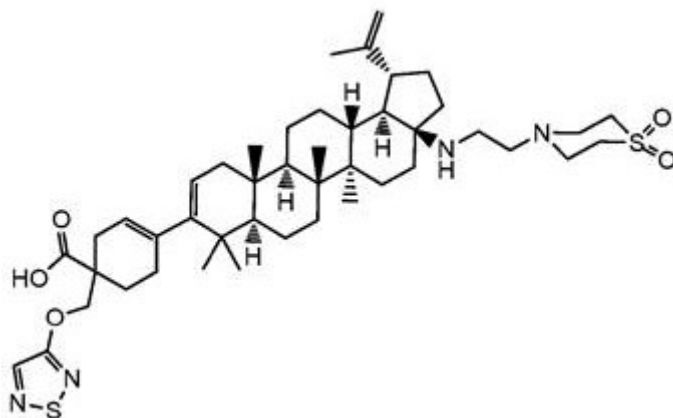
[0988] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以73%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J =5.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 8H), 2.98 - 2.59 (m, 6H), 2.23 - 0.82 (m, 27H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.22 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 851.55 (M+H)⁺, 3.07 min (LCMS方法3)。

[0989] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以53%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((4-甲基-1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 9H), 2.89 - 2.51 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.22 - 0.97 (m, 27H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 823.55 (M+H)⁺, 2.85 min (LCMS方法3)。

[0990] 实施例6

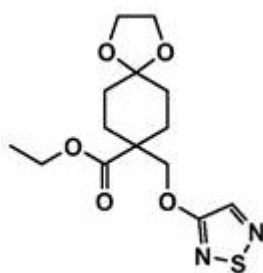
[0991] 1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[0992]



[0993] 步骤1.8-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

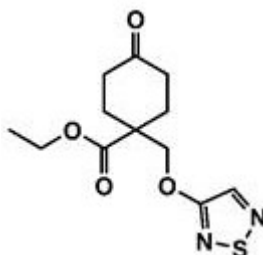
[0994]



[0995] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用1,2,5-噻二唑-3-醇作为反应物,以92%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 4H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 329.20 (M+H)⁺, 2.07 min (LCMS方法1)。

[0996] 步骤2.1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

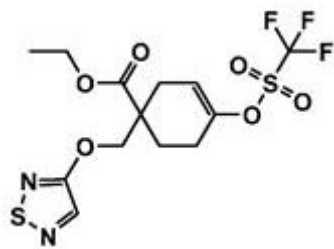
[0997]



[0998] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用 8-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以80%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 285.15 (M+H)⁺, 1.85 min (LCMS方法1)。

[0999] 步骤3.1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

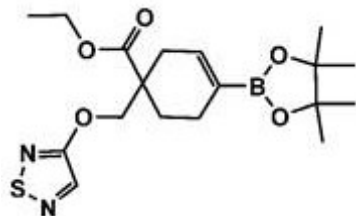
[1000]



[1001] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用 1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以34%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.99 (s, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 4.55 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J =7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.57 - 2.25 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.24 (t, J =7.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.83 (s, 3F)。LC/MS m/z 417.10 (M+H)⁺, 2.37 min (LCMS方法1)。

[1002] 步骤4.1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

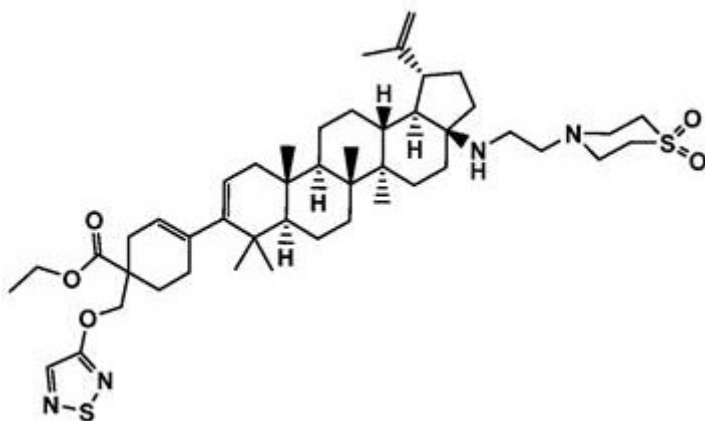
[1003]



[1004] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用 1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以69%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.54 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J =7.0 Hz, 2H), 2.71 (dq, J =18.9, 3.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J =7.2 Hz, 3H)。LC/MS m/z 395.30 (M+H)⁺, 2.40 min (LCMS方法1)。

[1005] 步骤5.1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1006]



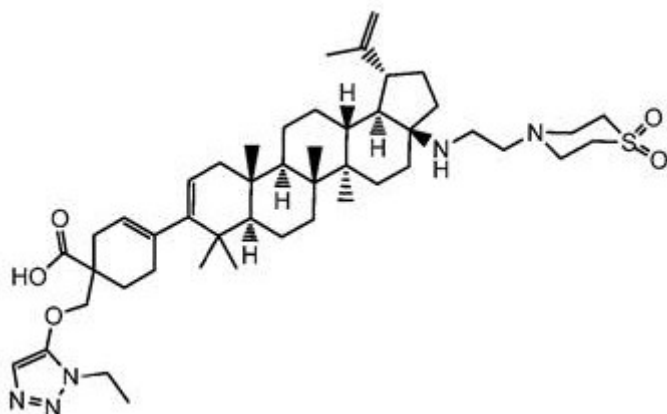
[1007] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用 1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以76%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 8H), 2.76 - 2.43 (m, 6H), 2.22 - 0.82 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 837.55 (M+H)⁺, 3.08 min (LCMS方法3)。

[1008] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用 1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以56%的收率制备1-(((1,2,5-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.98 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 3.23 - 3.00 (m, 8H), 2.90 - 2.53 (m, 6H), 2.28 - 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 809.50 (M+H)⁺, 2.90 min (LCMS方法3)。

[1009] 实施例7

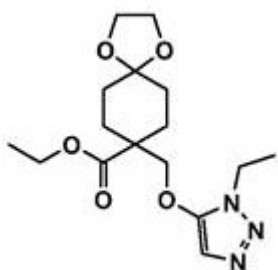
[1010] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1011]



[1012] 步骤1.8-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

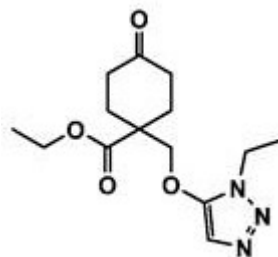
[1013]



[1014] 按照通用程序A步骤1-B中描述的程序,使用 1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-醇作为反应物,以56%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.07 (s, 1H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.17 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 6H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 340.25 (M+Na)⁺, 1.91 min (LCMS方法1)。

[1015] 步骤2.1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

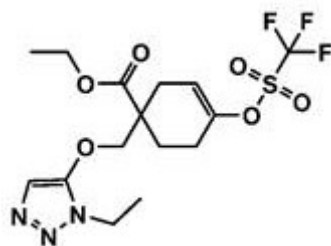
[1016]



[1017] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用 8-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以86%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.09 (s, 1H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 296.25 (M+H)⁺, 1.62 min (LCMS方法1)。

[1018] 步骤3.1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

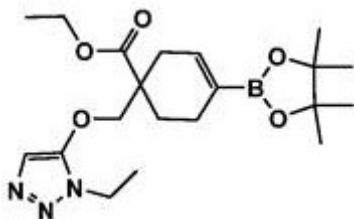
[1019]



[1020] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用 1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以35%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.09 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.24 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.82 (s, 3F)。LC/MS m/z 428.20 (M+H)⁺, 2.15 min (LCMS方法1)。

[1021] 步骤4.1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

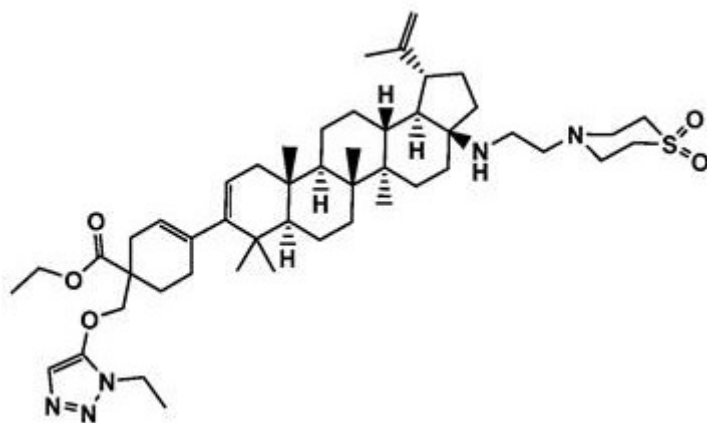
[1022]



[1023] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用 1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以57%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.07 (s, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 6H), 2.69 (dq, $J=19.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 406.20 (M+H)⁺, 2.22 min (LCMS方法1)。

[1024] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒾-9-基)-1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1025]



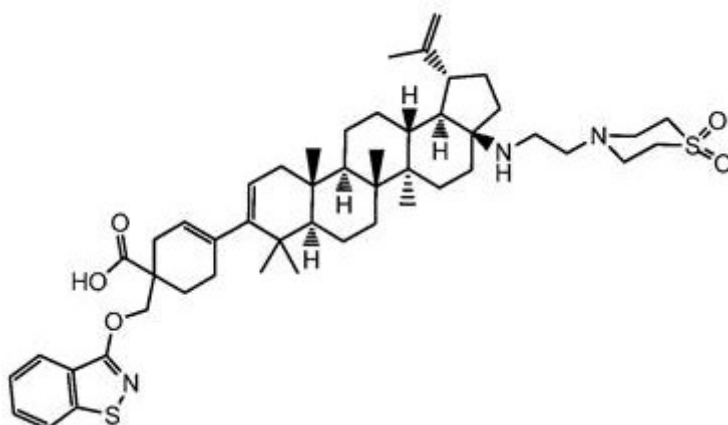
[1026] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用 1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以90%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 6H), 3.11 - 2.97 (m, 8H), 2.71 - 2.42 (m, 6H), 2.24 - 0.86 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 848.60 (M+H)⁺, 2.74 min (LCMS方法3)。

[1027] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以61%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.10 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 8H), 2.82 - 2.55 (m, 6H), 2.24 - 1.00 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 820.55 (M+H)⁺, 2.86 min (LCMS方法3)。

[1028] 实施例8

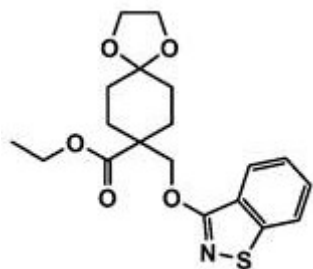
[1029] 1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1030]



[1031] 步骤1.8-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

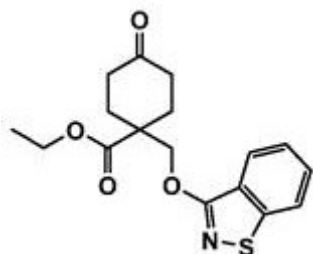
[1032]



[1033] 按照通用程序A步骤1-B中描述的程序,使用苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮作为反应物,以26%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (dd, J =8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J =8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (td, J =7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.63 – 4.59 (m, 2H), 4.20 (q, J =7.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J =2.6 Hz, 4H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 6H), 1.23 (t, J =7.1 Hz, 3H)。LC/MS m/z 378.25 (M+H)⁺, 4.17 min (LCMS方法4)。

[1034] 步骤2.1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

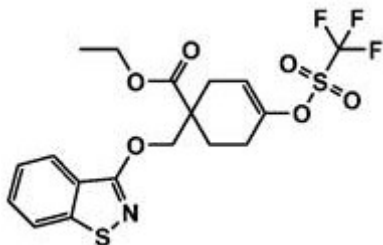
[1035]



[1036] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以88%的收率制备标题化合物,为蜡状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.87 (dt, J =8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J =8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J =8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J =8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, J =7.3 Hz, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.26 (t, J =7.2 Hz, 3H)。LC/MS m/z 334.20 (M+H)⁺, 2.31 min (LCMS方法1)。

[1037] 步骤3.1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1038]

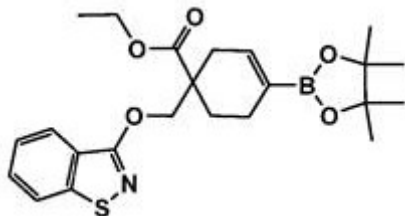


[1039] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以64%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (dt, J =8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J =8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J =8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 5.83 – 5.79 (m, 1H), 4.68 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J =7.2, 2.1 Hz,

2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.32 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -73.83 (s, 3F)。LC/MS m/z 466.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.51 min (LCMS方法1)。

[1040] 步骤4.1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

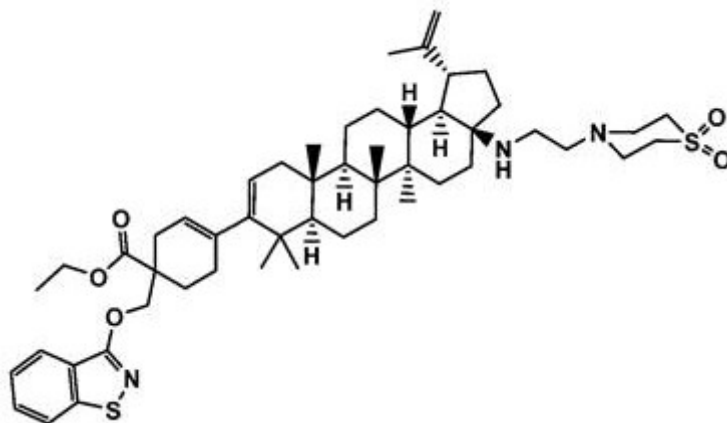
[1041]



[1042] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以61%的收率制备标题化合物,为油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.85 (dt, $J=7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dt, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 2H), 2.76 (dq, $J=18.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 12H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 444.25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.58 min (LCMS方法1)。

[1043] 步骤5.1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒈-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1044]



[1045] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以47%的收率制备标题化合物,为固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 8H), 2.79 - 2.36 (m, 6H), 2.28 - 0.83 (27H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H),

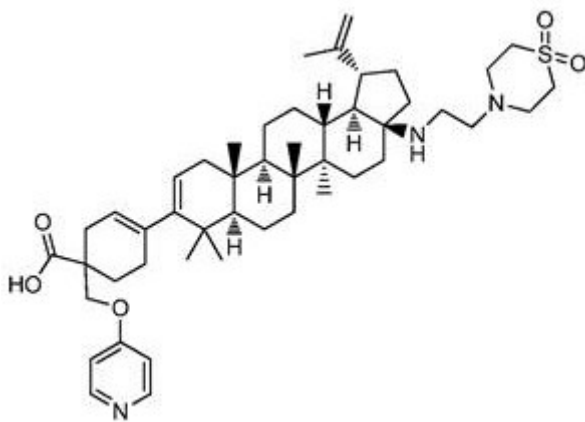
1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS m/z 886.55 (M+H)⁺, 3.07 min (LCMS方法3)。

[1046] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以21%的收率制备1-((苯并[d]异噻唑-3-基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 3.34 - 2.52 (m, 14H), 2.33 - 1.00 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 858.50 (M+H)⁺, 2.88 min (LCMS方法3)。

[1047] 实施例9

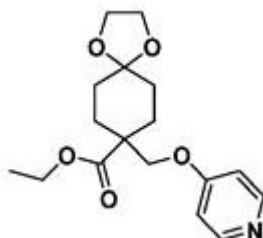
[1048] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1049]



[1050] 步骤1.8-((吡啶-4-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

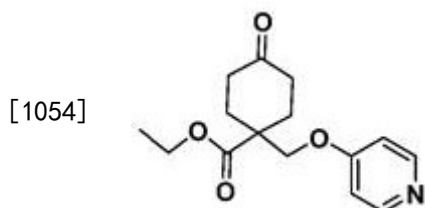
[1051]



[1052] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用4-羟基吡啶作为反应物,以77%的收率制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.46 - 8.41 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 2.37 - 2.25

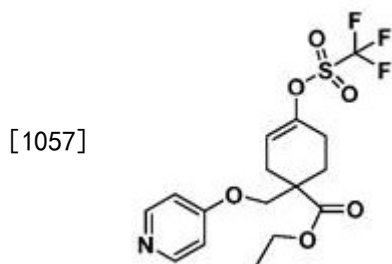
(m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 322.05 ($M+H$)⁺, 2.26 min (LCMS方法11)。

[1053] 步骤2.4-氧代-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备



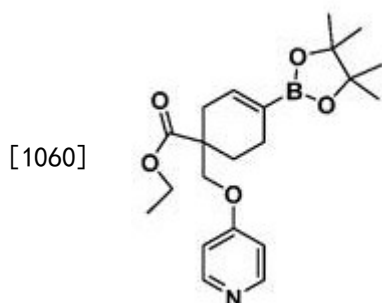
[1055] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((吡啶-4-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以64%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 278.05 ($M+H$)⁺, 0.81 min (LCMS方法8)。

[1056] 步骤3.1-((吡啶-4-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[1058] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯作为反应物,以66%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.47 - 8.44 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.82 (t, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 410.00 ($M+H$)⁺, 1.92 min (LCMS方法8)。

[1059] 步骤4.1-((吡啶-4-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

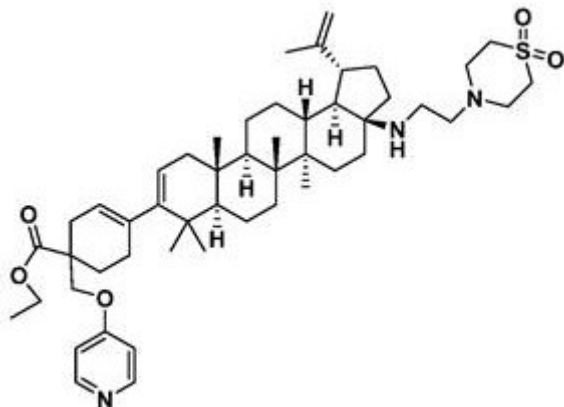


[1061] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((吡啶-4-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以59%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.33 - 8.30 (m, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 2H), 6.46 (br. s.,

1H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 2.63 (dd, $J=19.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 388.10 (M+H)⁺, 1.90 min (LCMS方法8)。

[1062] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1063]



[1064] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-((吡啶-4-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以34%的收率制备标题化合物。LC/MS: m/e 831.45 (M+H)⁺, 2.54 min (LCMS方法3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 4H), 3.12 – 2.97 (m, 8H), 2.74 – 2.51 (m, 4H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 5H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 – 1.37 (m, 10H), 1.37 – 1.17 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16 – 0.99 (m, 3H), 0.99 – 0.93 (m, 6H), 0.93 – 0.87 (m, 3H), 0.87 – 0.81 (m, 3H)。

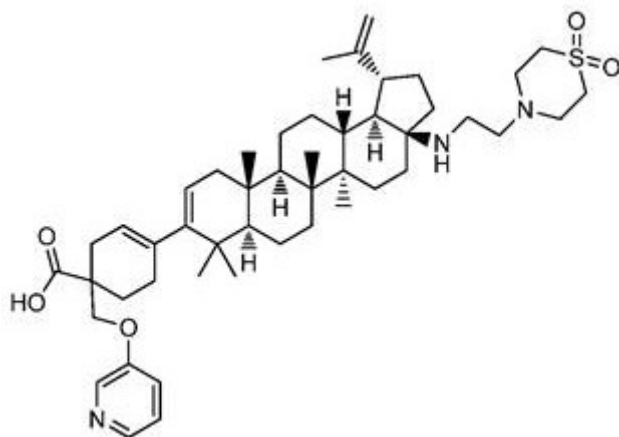
[1065] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以47%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-4-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.33 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 2H), 3.24 – 3.00 (m, 8H), 2.94 – 2.72 (m, 5H), 2.66 (d, $J=18.1$ Hz, 1H), 2.37 – 1.97 (m, 8H), 1.97 – 1.78 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 3H), 1.66 – 1.21 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91

(s, 3H)。LC/MS: m/e 802.45 ($M+H$)⁺, 2.50 min (LCMS方法3)。

[1066] 实施例10

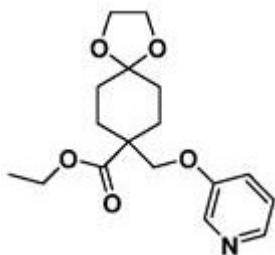
[1067] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸的制备

[1068]



[1069] 步骤1.8-((吡啶-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

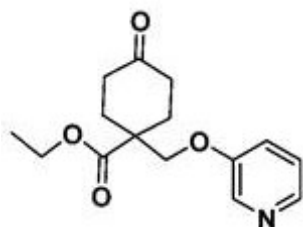
[1070]



[1071] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用3-羟基吡啶作为反应物,以84%的收率制备标题化合物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.32 - 1.22 (m, 3H)。LC/MS: m/e 322.10 ($M+H$)⁺, 2.534 min (LCMS方法11)。

[1072] 步骤2.4-氧代-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备

[1073]

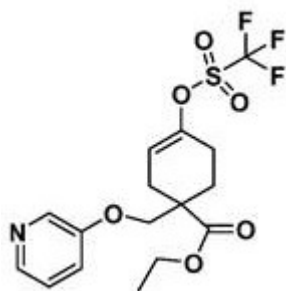


[1074] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((吡啶-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以47.8%的收率制备标题化合物。LCMS: m/e 279.00 ($M+H$)⁺, 2.079 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.22 (dd, $J=2.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=4.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.88

- 1.75 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1075] 步骤3.1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

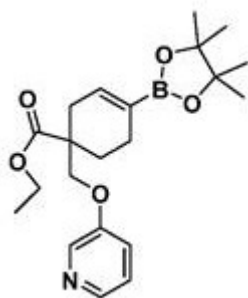
[1076]



[1077] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯作为反应物,以51.9%的收率制备标题化合物。LCMS: m/e 410.00 ($M+H$)⁺, 1.983 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 3H)。

[1078] 步骤4.1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

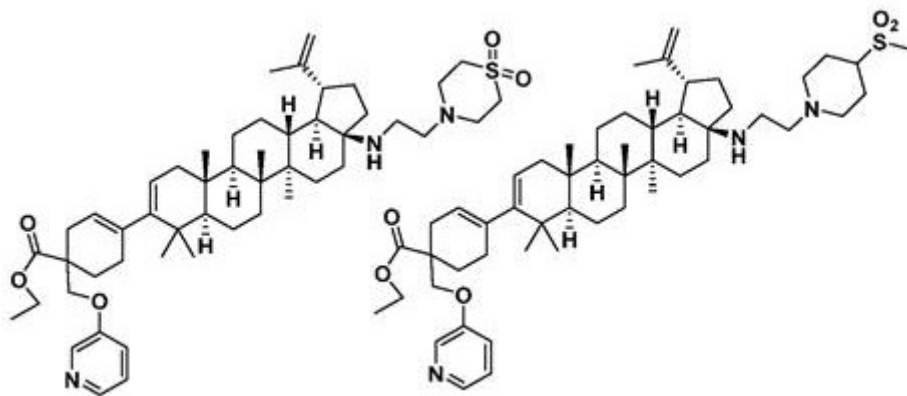
[1079]



[1080] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以88%的收率制备标题化合物。LCMS: m/e 388.10 ($M+H$)⁺, 1.986 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.20 (dd, $J=2.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=4.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.20 - 1.18 (m, 12H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1081] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯和4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺酰基)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1082]



[1083] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,分别以26.4%和28.4%的收率制备标题化合物。

[1084] 对于4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯:LCMS: m/e 830.50 ($M+H$)⁺, 2.363 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 4H), 3.14 - 2.96 (m, 8H), 2.91 - 2.48 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.29 - 1.00 (m, 30H), 0.97 - 0.89 (m, 9H), 0.86 - 0.81 (m, 3H)。

[1085] 对于4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺酰基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯:LCMS: m/e 858.55 ($M+H$)⁺, 2.454 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 4H), 3.11 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.2.74 - 2.38 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.27 - 0.78 (m, 47H)。

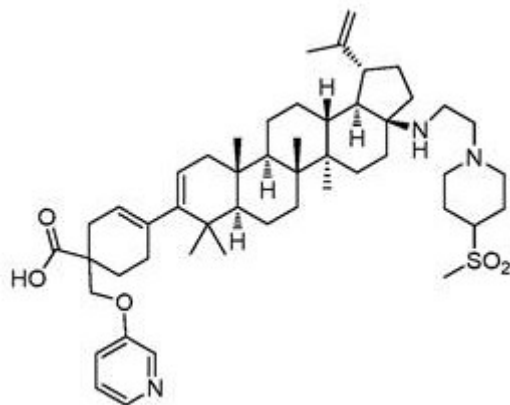
[1086] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以68.1%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H),

4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 8H), 2.89 - 2.57 (m, 6H), 2.33 - 1.79 (m, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.75 - 0.81 (m, 18H)。
LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.346 min (LCMS方法8)。

[1087] 实施例11

[1088] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺酰基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸的制备

[1089]

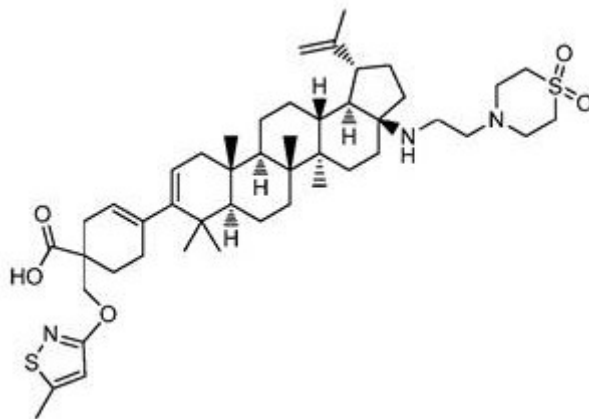


[1090] 按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以4.02%的收率制备标题化合物。LCMS: m/e 830.50 (M+H)⁺, 2.367 min (LCMS方法8)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.3 Hz, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.13 (t, J=10.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.59 (m, 9H), 2.48 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.78 (m, 15H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.71 - 0.77 (m, 18H)。

[1091] 实施例12

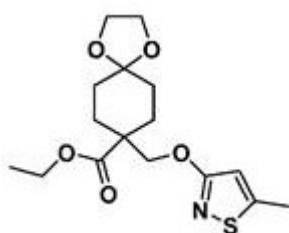
[1092] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1093]



[1094] 步骤1.8-((异噻唑-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

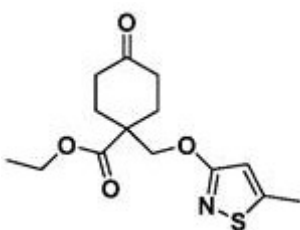
[1095]



[1096] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用5-甲基异噻唑-3-醇作为反应物,以69%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.32 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.47 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 342.10 (M+H)⁺, 3.67 min (LCMS方法11)。

[1097] 步骤2.1-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

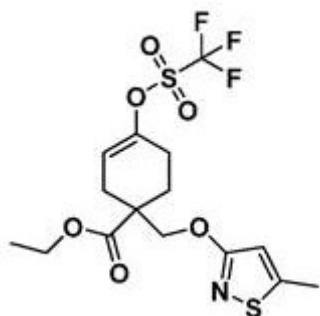
[1098]



[1099] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以87%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.34 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 298.05 (M+H)⁺, 2.20 min (LCMS方法8)。

[1100] 步骤3.1-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

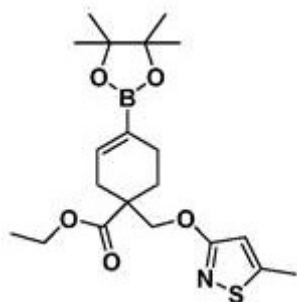
[1101]



[1102] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯作为反应物,以87%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.31 (s, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.43 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.79 (dd, J =17.8, 2.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.17 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.22 (t, J =7.3 Hz, 3H)。LC/MS: m/e 430.2 (M+H)⁺, 2.20 min。

[1103] 步骤4.1-((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

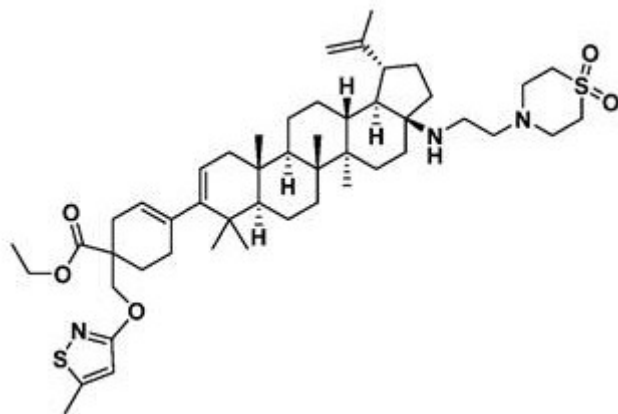
[1104]



[1105] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以32%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, J =1.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (q, J =7.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (d, J =1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.22 (d, J =2.0 Hz, 12H), 1.16 (t, J =7.2 Hz, 3H)。

[1106] 步骤5. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1107]



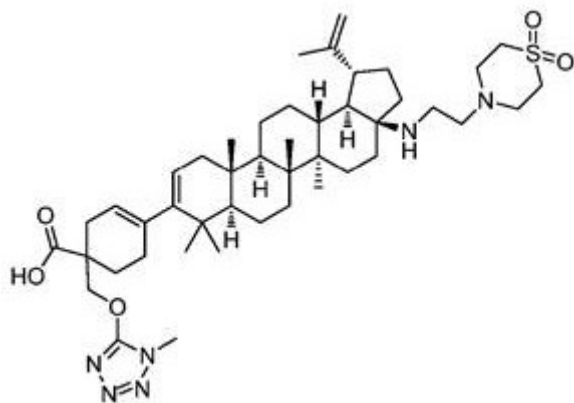
[1108] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以43%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.30 (d, J =1.0 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J =5.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (d, J =1.5 Hz, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 8H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.46 (d, J =1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 8H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.65 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64 - 1.37 (m, 7H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 1.20 (t, J =7.1 Hz, 3H), 1.16 - 0.98 (m, 5H), 0.98 - 0.81 (m, 9H)。LC/MS: m/e 850.55 (M+H)⁺, 2.99 min (LCMS方法3)。

[1109] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以36%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-甲基异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.36 (d, J =0.8 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J =10.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J =10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J =12.3 Hz, 1H), 3.28 - 2.87 (m, 11H), 2.86 - 2.57 (m, 2H), 2.49 (d, J =0.8 Hz, 3H), 2.31 - 1.83 (m, 12H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.23 (m, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。LC/MS: m/e 822.60 (M+H)⁺, 2.83 min (LCMS方法3)。

[1110] 实施例13

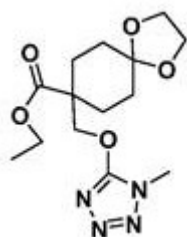
[1111] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1112]



[1113] 步骤1.8-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

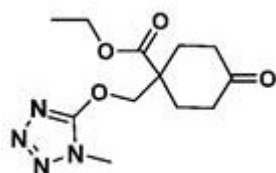
[1114]



[1115] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用1-甲基-1H-四唑-5-醇作为反应物,以82%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.57 (s, 2H), 4.18 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, J =7.2 Hz, 3H)。LC/MS: m/e 327.20 ($M+H$)⁺, 2.15 min (LCMS方法3)。

[1116] 步骤2.1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

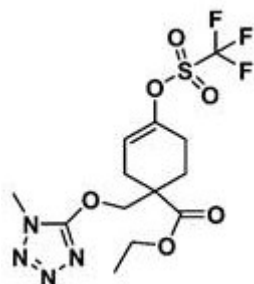
[1117]



[1118] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用 8-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以91%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.67 (s, 2H), 4.27 (q, J =7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61 – 2.36 (m, 6H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.28 (t, J =7.3 Hz, 3H)。LC/MS: m/e 283.15 ($M+H$)⁺, 3.01 min (LCMS方法10)。

[1119] 步骤3.1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

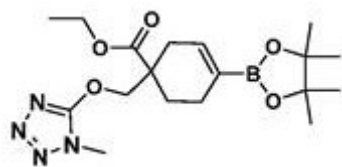
[1120]



[1121] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用 1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯作为反应物,以29%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.80 – 5.72 (m, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.50 – 2.23 (m, 4H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 415.25 (M+H)⁺, 2.51 min (LCMS方法3)。

[1122] 步骤4.1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

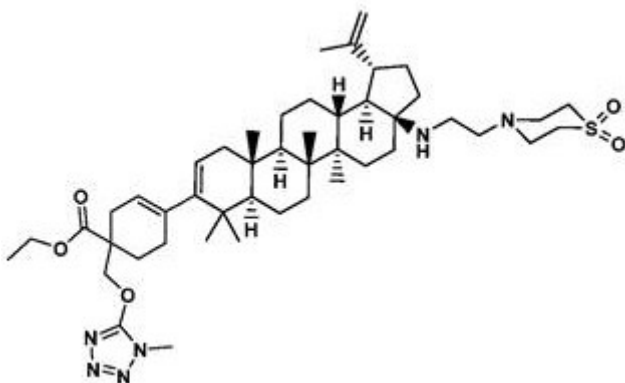
[1123]



[1124] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用 1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以90%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.54 – 6.40 (m, 1H), 4.64 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.34 – 2.11 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 393.35 (M+H)⁺, 4.06 min (LCMS方法10)。

[1125] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1126]



[1127] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用 1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以56%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.17

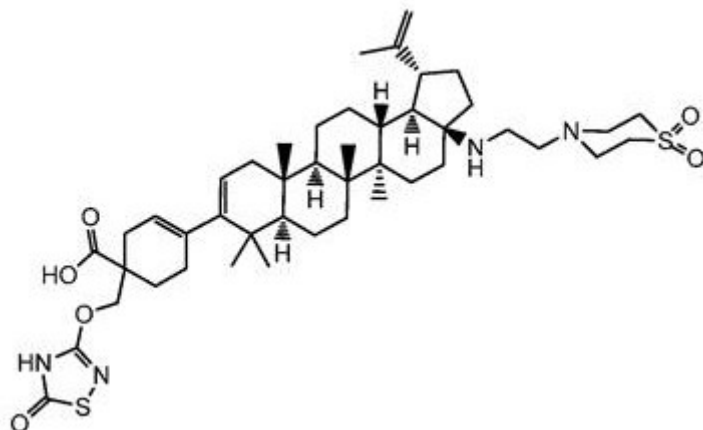
(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.76 - 2.40 (m, 6H), 2.26 - 0.87 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 6H), 0.84 (s, 3H)。LC/MS: m/e 835.60 ($M+H$)⁺, 2.82 min (LCMS方法3)。

[1128] 步骤6. 按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以74%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-甲基-1H-四唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 10H), 2.82 (d, $J=9.3$ Hz, 4H), 2.76 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 1.82 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 10H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS: m/e 807.60 ($M+H$)⁺, 2.90 min (LCMS方法3)。

[1129] 实施例14

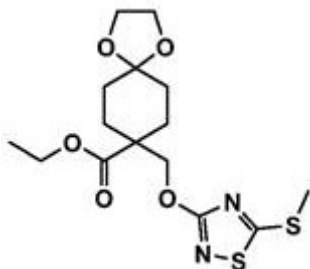
[1130] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1131]



[1132] 步骤1.8-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

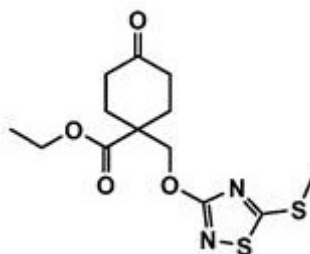
[1133]



[1134] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-醇作为反应物,以90%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.45 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 375.10 (M+H)⁺, 2.50 min (LCMS方法3)。

[1135] 步骤2.1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯的制备

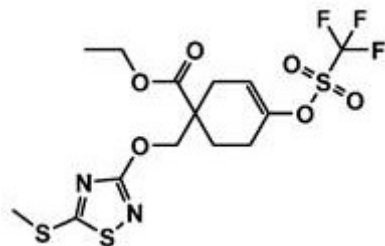
[1136]



[1137] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以100%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.53 (s, 2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 331.05 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS方法3)。

[1138] 步骤3.1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

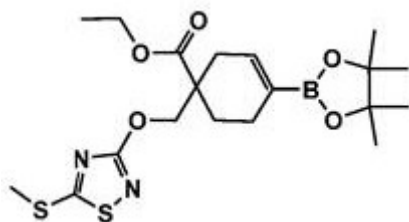
[1139]



[1140] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯作为反应物,以55%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.74 (td, $J=3.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1141] 步骤4.1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

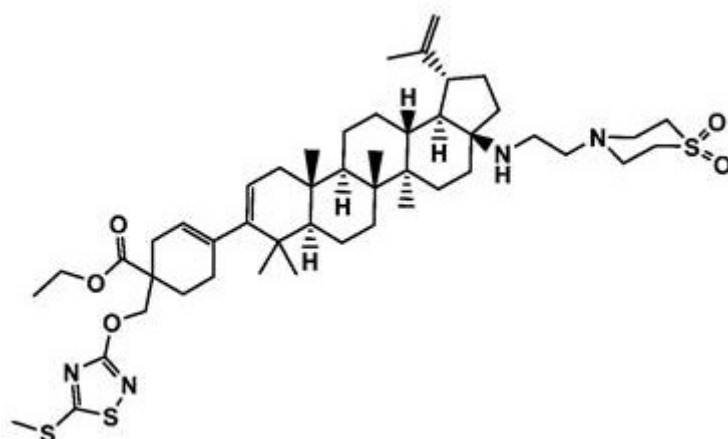
[1142]



[1143] 按照通用程序A步骤4中描述的程序经7 h,使用1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以39%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.50 (dt, $J=3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 441.25 ($M+H$)⁺, 2.92 min (LCMS方法3)。

[1144] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1145]



[1146] 按照通用程序A步骤5中描述的程序在90℃下经4 h,使用1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,制备标题化合物。LC/MS: m/e 883.55 ($M+H$)⁺, 3.11 min (LCMS方法3)。

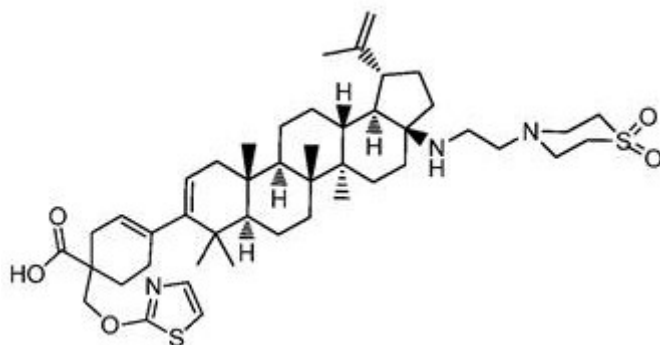
[1147] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以10%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.80 (s, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.50

(m, 2H), 3.35 - 3.01 (m, 10H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 5H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.34 (m, 11H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 4H), 0.94 (s, 3H)。LC/MS: m/e 825.50 ($M+H$)⁺, 2.78 min (LCMS方法3)。

[1148] 实施例15

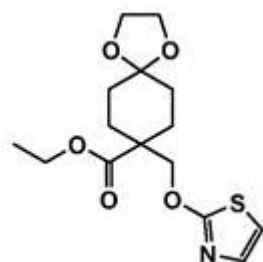
[1149] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1150]



[1151] 步骤1:8-((噻唑-2-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

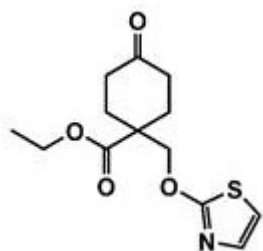
[1152]



[1153] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用噻唑-2-醇作为反应物,以35%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 6H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS m/z 328.10 ($M+H$)⁺, 2.09 min (LCMS方法3)。

[1154] 步骤2:4-氧代-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯的制备

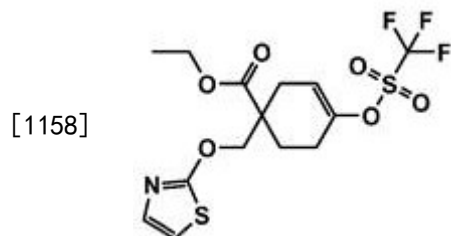
[1155]



[1156] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((噻唑-2-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以80%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯

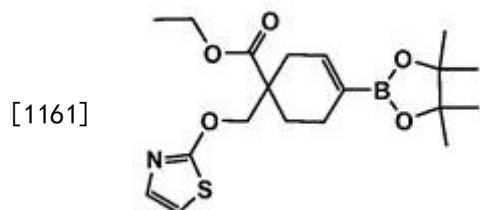
仿-d) δ 6.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.55 – 2.35 (m, 6H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS m/z 284.20 (M+H)⁺, 1.72 min (LCMS方法3)。

[1157] 步骤3.1-((噻唑-2-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[1159] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己烷-1-甲酸乙酯作为反应物,以22%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.73 (td, $J=3.4$, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (qd, $J=7.2$, 2.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS m/z 416.20 (M+H)⁺, 2.75 min (LCMS方法3)。

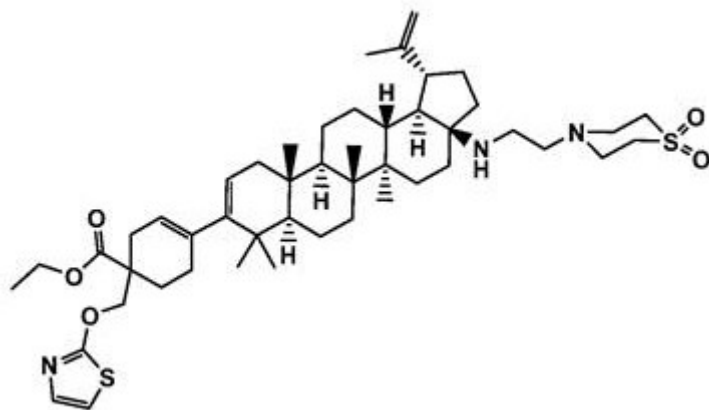
[1160] 步骤4.4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[1162] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((噻唑-2-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以71%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.49 – 6.46 (m, 1H), 6.45 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.12 (qd, $J=7.2$, 2.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.31 – 1.99 (m, 4H), 1.60 (ddd, $J=13.0$, 9.0, 5.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS m/z 394.30 (M+H)⁺, 2.65 min (LCMS方法3)。

[1163] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1164]



[1165] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以30%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.46 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.42 (m, 6H), 2.22 - 0.85 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.83 (s, 3H)。MS *m/z* 836.65 (M+H)⁺, 2.98 min (LCMS方法3)。

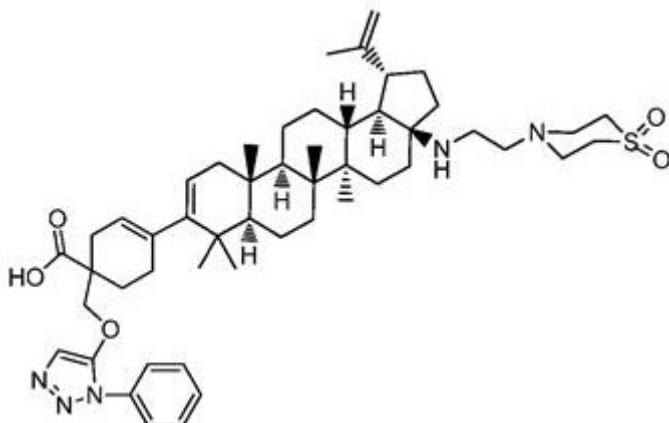
[1166] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以68%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((噻唑-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.70 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 5.20 (dd, *J*=16.2, 4.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 3.29 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.24 - 2.95 (m, 7H), 2.85 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.61 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2.43 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 8H), 2.12 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 12H), 1.17 (s, 3H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS: *m/e* 808.55 (M+H)⁺, 1.832 min (LCMS方法3)。

[1167] 实施例16

[1168] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((1-苯基-1H-

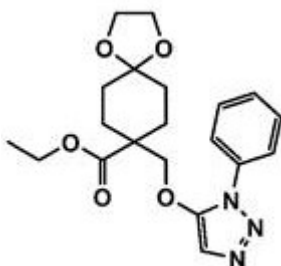
1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1169]



[1170] 步骤1.8-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

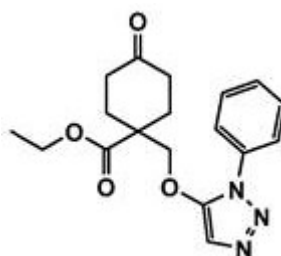
[1171]



[1172] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-醇作为反应物,制备标题化合物。该物质不经纯化继续用于下一步骤。LC/MS: m/e 388.20 ($M+H$)⁺, 2.32 min (LCMS方法3)。

[1173] 步骤2.4-氧代-1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

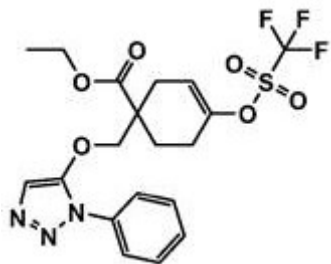
[1174]



[1175] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以9%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 388.20 ($M+H$)⁺, 2.32 min (LCMS方法3)。

[1176] 步骤3.1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

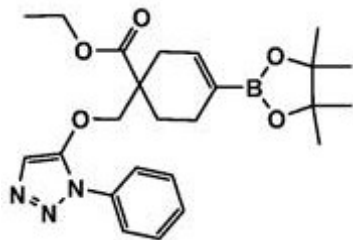
[1177]



[1178] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯作为反应物,以144%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 4.29 (d, J =9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.42 – 2.22 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.17 (t, J =7.2 Hz, 3H)。LC/MS: m/e 476.25 (M+H)⁺, 2.65 min (LCMS方法3)。

[1179] 步骤4.1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

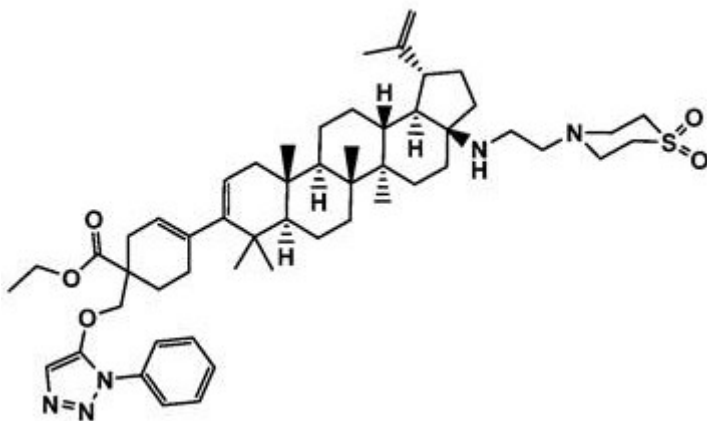
[1180]



[1181] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以91%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.49 (dt, J =3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.08 (qd, J =7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.12 (t, J =7.2 Hz, 3H)。LC/MS: m/e 454.35 (M+H)⁺, 2.63 min (LCMS方法3)。

[1182] 步骤4.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1183]



[1184] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以58%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.15 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 8H), 2.71 - 2.38 (m, 6H), 2.25 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H)。

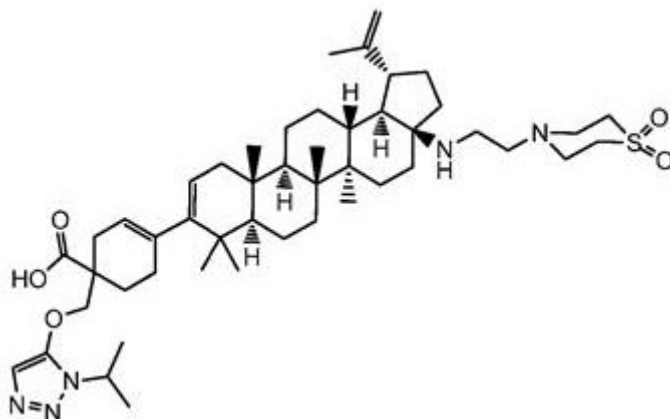
[1185] 步骤6.按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以20%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 8H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.80 (m, 6H), 1.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54 (d, $J=17.8$ Hz, 3H), 1.49 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.15 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 - 0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS: m/e 868.65 ($M+H$)⁺, 2.83 min (LCMS方法3)。

[1186] 实施例17

[1187] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-异丙基-

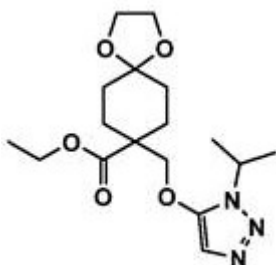
1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1188]



[1189] 步骤1.8-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

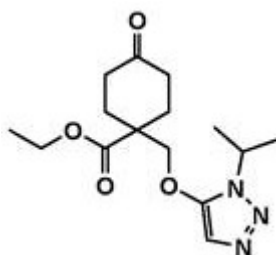
[1190]



[1191] 在105℃下按照通用程序A步骤1-B中描述的程序,使用1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-醇作为反应物,以43%的收率制备标题化合物,为半固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.06 (s, 1H), 4.59 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 354.30 ($M+H$)⁺, 3.33 min (LCMS方法11)。

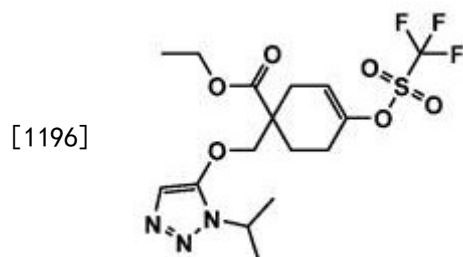
[1192] 步骤2.1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯的制备

[1193]



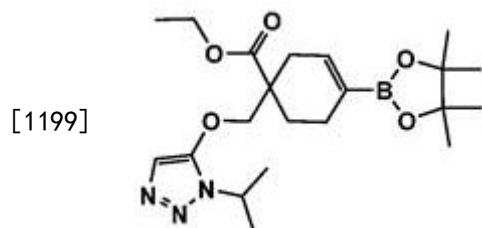
[1194] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以91%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.02 (s, 1H), 4.50 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 354.30 ($M+H$)⁺, 1.96 min (LCMS方法3)。

[1195] 步骤3.1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备



[1197] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯作为反应物,以97%的收率制备标题化合物,为油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.04 (s, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.53 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.55 - 2.21 (m, 4H), 1.92 (ddd, $J=13.7, 7.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -73.94 (s, 3F)。LC/MS: m/e 442.20 (M+H)⁺, 2.64 min (LCMS方法3)。

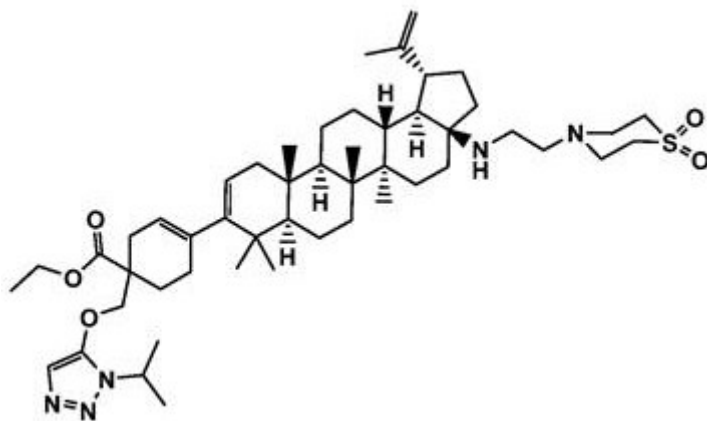
[1198] 步骤4.1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备



[1200] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以100%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.02 (s, 1H), 6.48 (dt, $J=3.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.53 (spt, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.46 (dd, $J=6.8, 2.3$ Hz, 6H), 1.22 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 420.30 (M+H)⁺, 2.65 min (LCMS方法3)。

[1201] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1202]



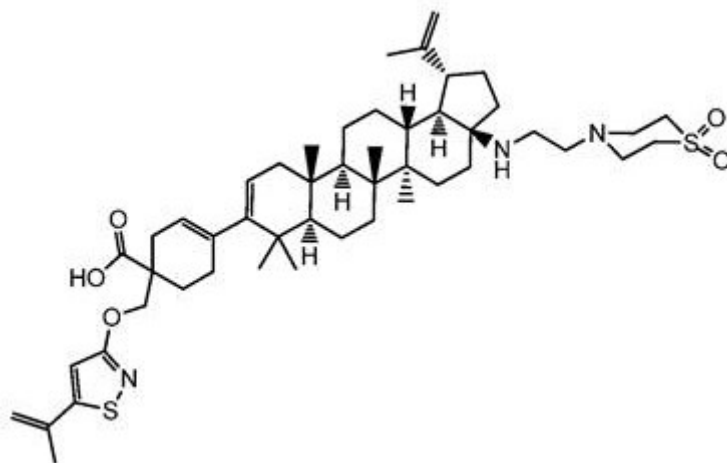
[1203] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以100%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.05 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.16 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.56 (spt, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 4H), 3.11 - 2.93 (m, 8H), 2.71 - 2.36 (m, 6H), 2.30 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H)。LC/MS: m/e 862.73 ($M+H$)⁺, 2.35 min (LCMS方法1)。

[1204] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以45%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.12 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (h, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 3.20 - 2.89 (m, 8H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.85 (m, 11H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.64 - 1.36 (m, 9H), 1.36 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (br. s., 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 - 0.96 (m, 4H), 0.94 - 0.89 (m, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS: m/e 834.69 ($M+H$)⁺, 2.32 min (LCMS方法1)。

[1205] 实施例18

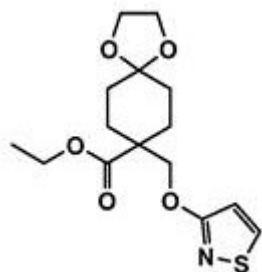
[1206] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1207]



[1208] 步骤1.8-((异噻唑-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

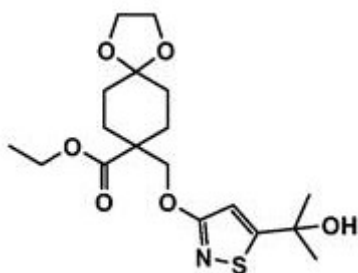
[1209]



[1210] 按照通用程序A步骤1-A中描述的程序,使用异噻唑-3(2H)-酮作为反应物,以36%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 4H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 328.20 (M+H)⁺, 3.59 min (LCMS方法12)。

[1211] 步骤2. 8-(((5-(2-羟基丙-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

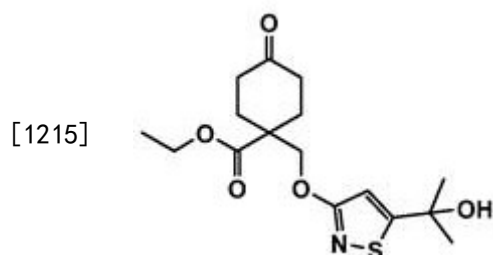
[1212]



[1213] 在氮气下,在-78℃下,向8-((异噻唑-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (100 mg, 0.305 mmol)于THF (2 ml)中的溶液中加入2M LDA溶液 (0.305 ml, 0.611 mmol)。将其在-78℃下搅拌20分钟,然后加入纯的丙-2-酮 (0.045 ml, 0.611 mmol)。在-78℃下继续再搅拌30分钟。用在0.5M HCl中的半饱和氯化铵淬灭反应,用乙酸乙酯萃取并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗混合物,用0-45% EtOAc/己烷洗脱以得到目标产物,为油状物 (83 mg, 70%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 2.84 (s, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.72

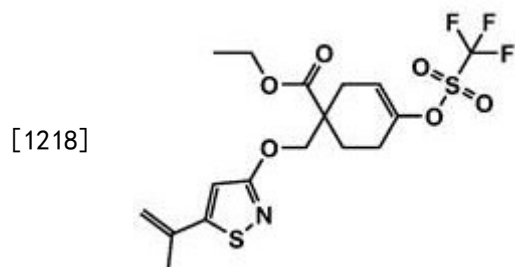
- 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 386.20 ($M+H$)⁺, 2.75 min (LCMS方法13)。

[1214] 步骤3.1-(((5-(2-羟基丙-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯的制备



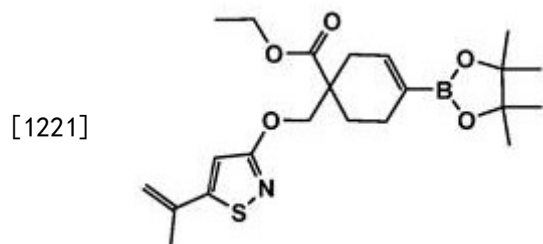
[1216] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-(((5-(2-羟基丙-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以100%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.36 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 342.15 ($M+H$)⁺, 2.03 min (LCMS方法3)。

[1217] 步骤4.1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



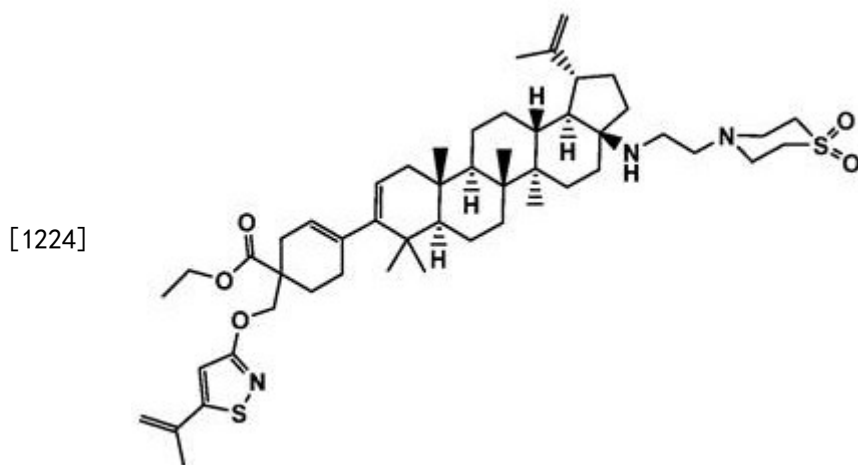
[1219] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用1-(((5-(2-羟基丙-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-氧代环己烷甲酸乙酯作为反应物,以22%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.50 (s, 1H), 5.76 (td, $J=3.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.19 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 - 2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 456.10 ($M+H$)⁺, 2.76 min (LCMS方法3)。

[1220] 步骤5.1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备



[1222] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以78%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.55 – 6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 – 1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 434.20 (M+H)⁺, 2.79 min (LCMS方法3)。

[1223] 步骤6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备



[1225] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以42%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.51 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 5.17 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.41 – 2.92 (m, 11H), 2.78 – 2.54 (m, 3H), 2.22 – 0.89 (m, 27H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 – 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS: m/e 876.60 (M+H)⁺, 3.01 min (LCMS方法3)。

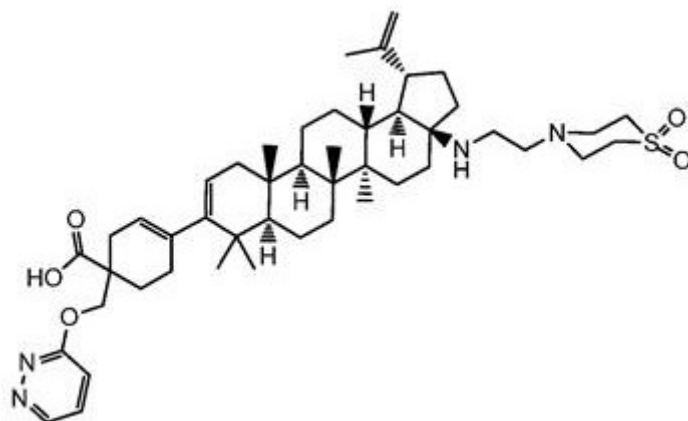
[1226] 步骤7.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以56%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((5-(丙-1-烯-2-基)异噻唑-3-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.55 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 – 4.50 (m,

1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.40 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.29 - 2.91 (m, 10H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 12H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.93 (m, 3H), 0.89 (s, 3H)。LC/MS: m/e 848.50 (M+H)⁺, 3.05 min (LCMS方法3)。

[1227] 实施例19

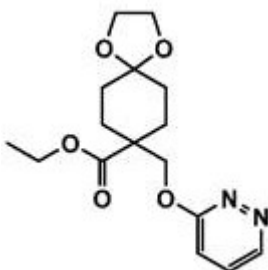
[1228] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1229]



[1230] 步骤1.8-((吡嗪-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯的制备

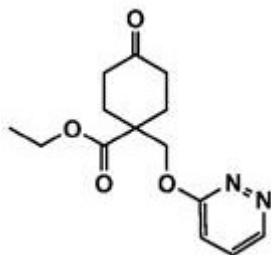
[1231]



[1232] 在0℃下,向8-(羟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (300 mg, 1.23 mmol) 于DMF (6 ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾(1.84 ml, 1.84 mmol), 然后加入3-氯吡嗪 (211 mg, 1.84 mmol)。将得到的悬浮液在0℃下搅拌, 然后温热至室温过夜。反应混合物用乙酸乙酯(10 ml) 稀释, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩以得到粗产物。LC/MS: m/e 323.20 (M+H)⁺, 2.09 min (LCMS方法7)。

[1233] 步骤2.4-氧代-1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯的制备

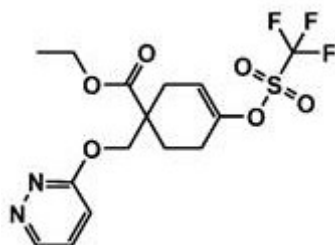
[1234]



[1235] 按照通用程序A步骤2中描述的程序,使用8-((吡啶-3-基氧基)甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯作为反应物,以70%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (dd, $J=4.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=8.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.57 - 2.28 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 279.15 (M+H)⁺, 1.71 min (LCMS方法7)。

[1236] 步骤3.1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

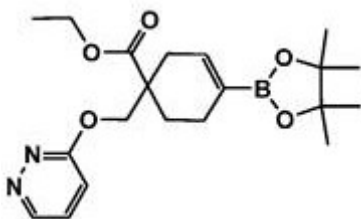
[1237]



[1238] 按照通用程序A步骤3中描述的程序,使用4-氧代-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)环己烷甲酸乙酯作为反应物,以39%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (dd, $J=4.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=9.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.75 (td, $J=3.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.53 - 2.23 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 411.15 (M+H)⁺, 2.66 min (LCMS方法7)。

[1239] 步骤4.1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

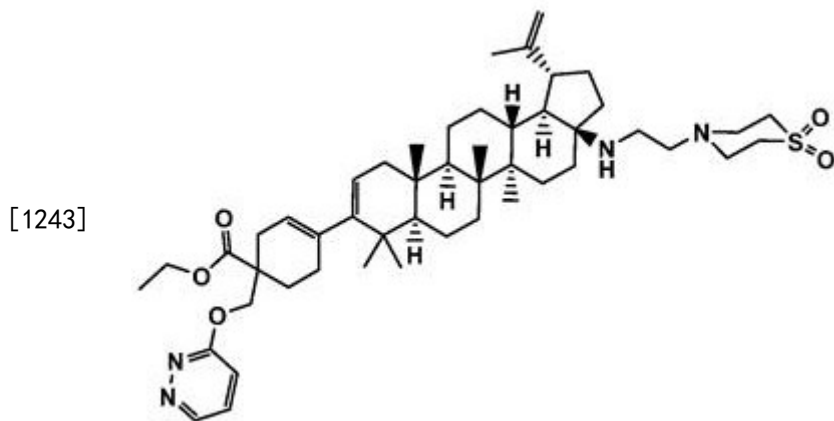
[1240]



[1241] 按照通用程序A步骤4中描述的程序,使用1-((吡啶-3-基氧基)甲基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以43%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (dd, $J=4.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.9, 4.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J=3.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m,

1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。LC/MS: m/e 389.25 ($M+H$)⁺, 2.74 min (LCMS方法7)。

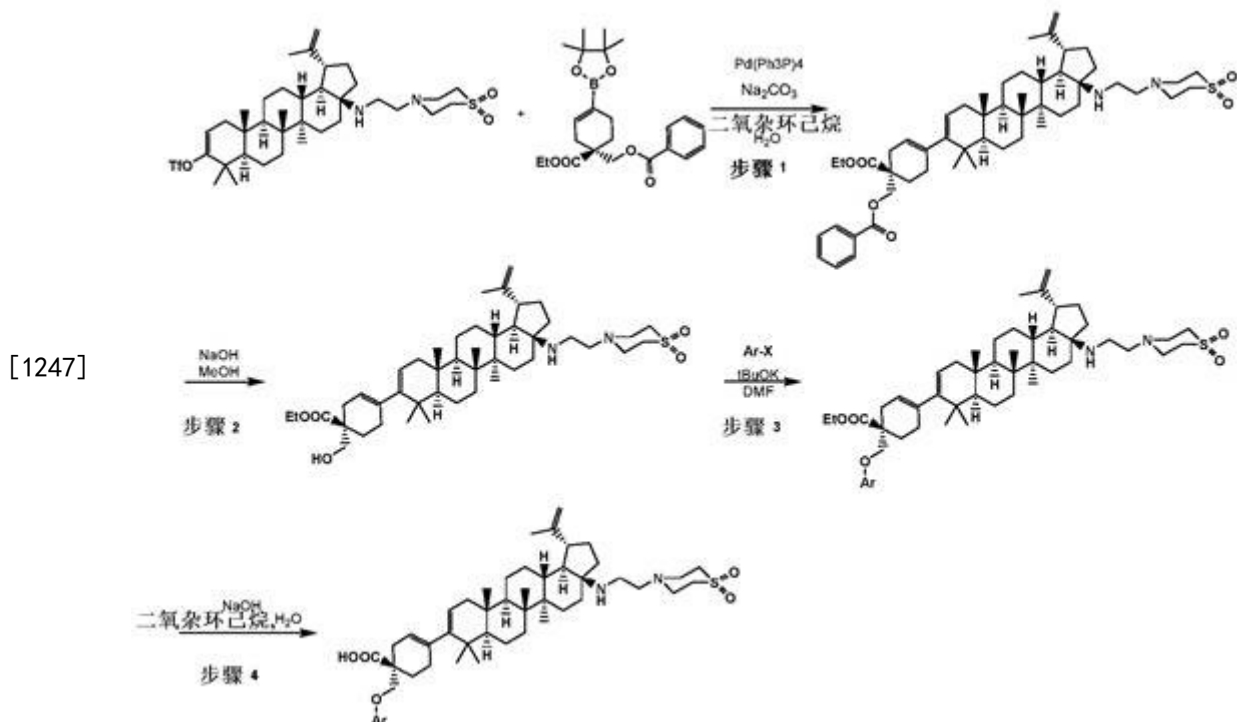
[1242] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备



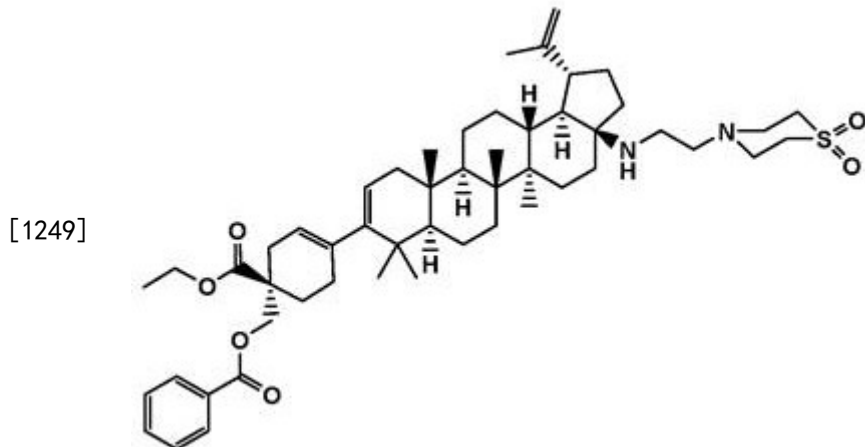
[1244] 按照通用程序A步骤5中描述的程序,使用1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物制备标题化合物。粗产物不经纯化直接用于下一步骤。

[1245] 步骤6.按照通用程序A步骤6中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以22%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡嗪-3-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.09 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 3.39 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 9H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.35 (m, 10H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 - 0.95 (m, 3H), 0.92 - 0.91 (m, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS: m/e 803.48 ($M+H$)⁺, 2.27 min (LCMS方法1)。

[1246] 通用程序B: (R) α -取代的环己烯甲酸衍生物的制备



[1248] 步骤1. 苯甲酸((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

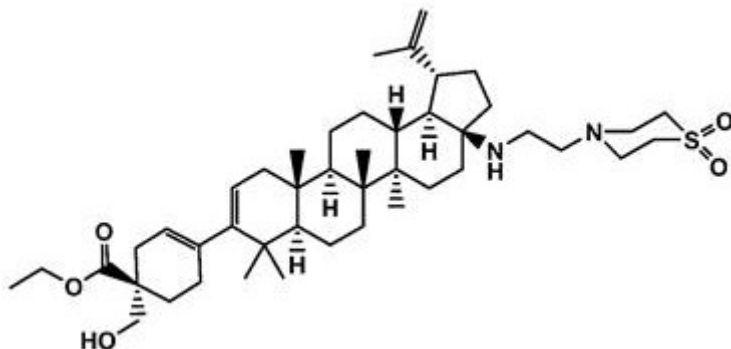


[1250] 将三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯(1 eq)、苯甲酸(R)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1.2 eq)、 Na_2CO_3 (3 eq)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06 eq)于1,4-二氧杂环己烷和 H_2O (4 : 1)中的混合物用氮气冲洗,密封并在70℃下加热2小时。反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-35%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物(68%收率),为固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.01 (dd, J =8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H),

5.20 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 2H), 4.18 (qd, $J=7.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 8H), 2.73 – 2.43 (m, 6H), 2.27 – 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 857.65 ($M+H$)⁺, 2.43 min (LCMS方法1)。

[1251] 步骤2. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

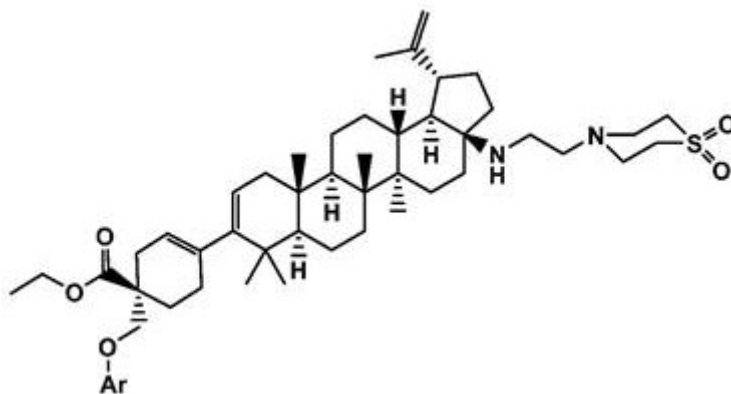
[1252]



[1253] 将苯甲酸((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1 eq)和1N NaOH (1 eq)于MeOH和THF中的悬浮液在室温下搅拌2天。混合物用1N HCl中和,并真空除去溶剂。将残余物加入CH₂Cl₂中,用H₂O洗涤,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。粗产物在硅胶上纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物(85%收率),为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 3.12 – 2.98 (m, 8H), 2.72 – 2.43 (m, 6H), 2.28 – 0.89 (m, 27H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 753.65 ($M+H$)⁺, 3.79 min (LCMS方法2)。

[1254] 步骤3. (R)- α -甲基醚的制备

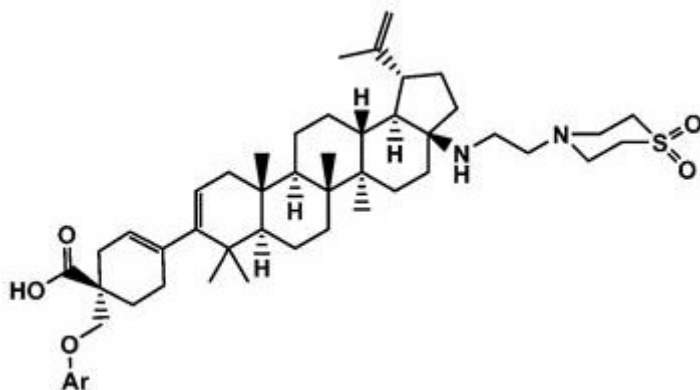
[1255]



[1256] 在0℃下,向(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯(1 eq)和Ar-X(2 eq)于DMF中的溶液中加入KOtBu(2 eq)。将得到的混合物温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用EtAc稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到粗产物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[1257] 步骤4: (R) α-取代的环己烯甲酸的制备

[1258]

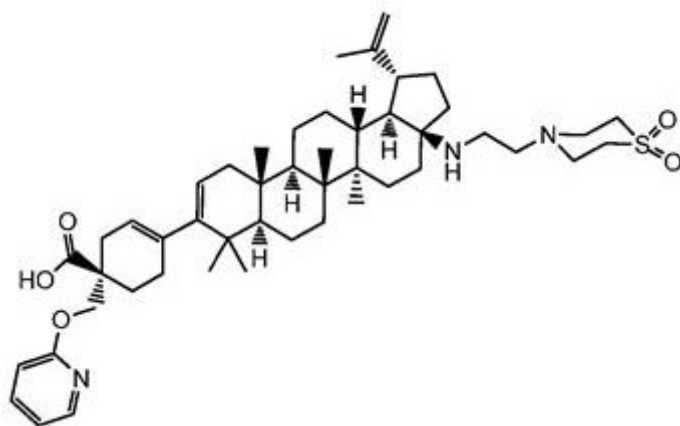


[1259] 将来自步骤3的(R) α-甲基醚在1,4-二氧杂环己烷、MeOH和1N NaOH(2:1:1)中的溶液在50℃下搅拌。通过反相制备型HPLC纯化反应混合物以得到最终产物。

[1260] 实施例20

[1261] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

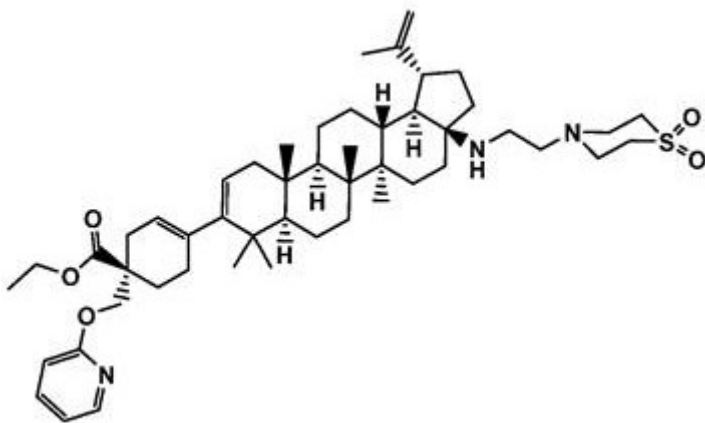
[1262]



[1263] 步骤1 - 2:通用程序B

[1264] 步骤3. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1265]



[1266] 按照通用程序B步骤3中描述的程序,使用2-氯吡啶作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 830.55 ($M+H$)⁺, 3.56 min (LCMS方法5)。

[1267] 步骤4.按照通用程序B步骤4中描述的程序经6 h,使用(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以41%的收率(2步)制备(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (dd, $J=5.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.6, 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J=7.1, 5.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 9H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (dt, $J=10.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.28 - 1.86 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 802.45 ($M+H$)⁺, 3.34 min (LCMS方法5)。

[1268] 实施例21

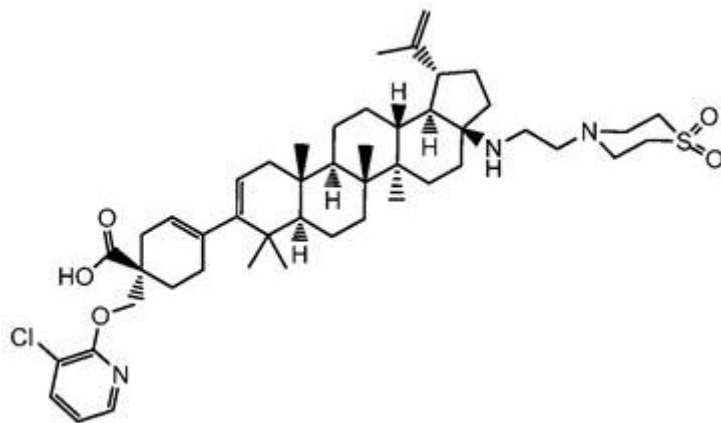
[1269] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((噻啶-4-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

(s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 725.50 (M+H)⁺, 3.23 min (LCMS方法5)。

[1276] 实施例22

[1277] (R)-1-(((3-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

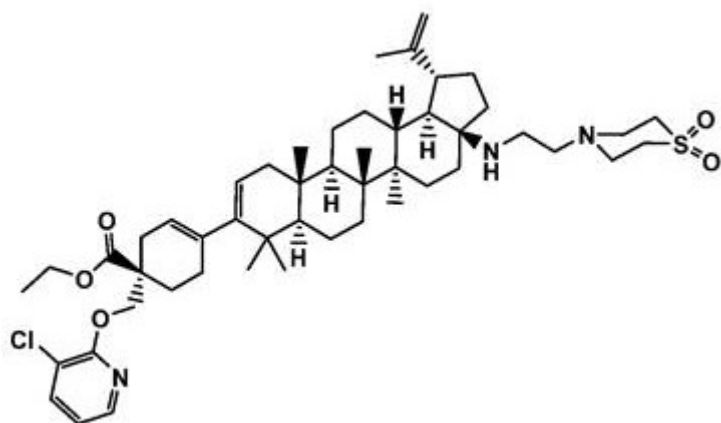
[1278]



[1279] 步骤1 - 2:通用程序B

[1280] 步骤3. (R)-1-(((3-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1281]



[1282] 按照通用程序B步骤3中描述的程序,使用2,3-二氯吡啶作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 864.45 (M+H)⁺, 3.83 min (LCMS方法5)。

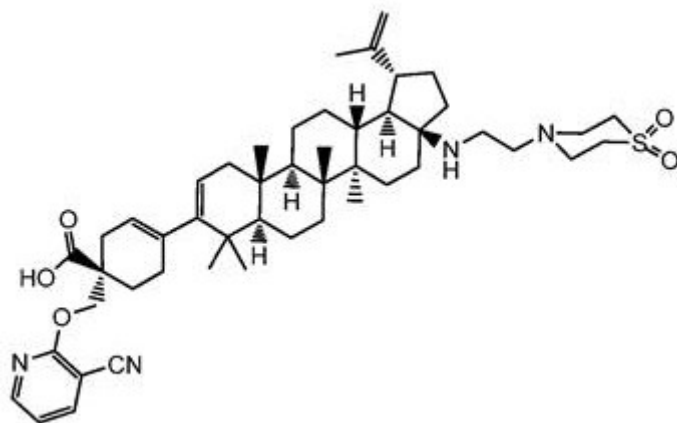
[1283] 步骤4.按照通用程序B步骤4中描述的程序经6 h,使用(R)-1-(((3-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以69 %的收率(2步)制备(R)-1-(((3-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.04 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=7.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 9H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (td, $J=10.9, 5.7$ Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 1.85 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 836.45 (M+H)⁺, 3.48 min (LCMS方法5)。

[1284] 实施例23

[1285] (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

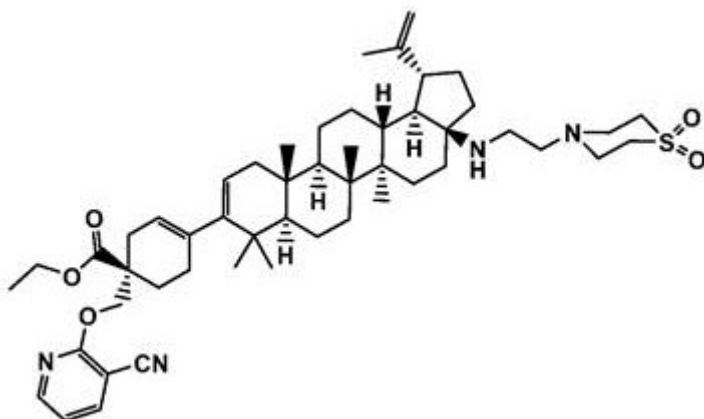
[1286]



[1287] 步骤1 - 2:通用程序B

[1288] 步骤3. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1289]



[1290] 按照通用程序B步骤3中描述的程序,使用2-氟烟腈作为反应物,以97%的收率制备

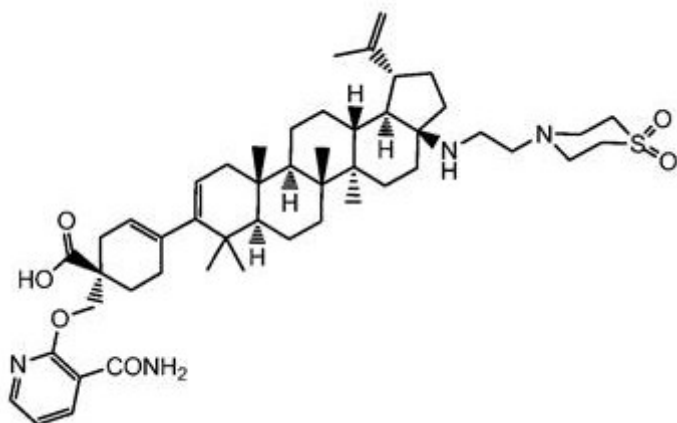
标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57 – 4.53 (m, 2H), 4.18 (qd, $J=7.2, 2.6$ Hz, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 8H), 2.76 – 2.41 (m, 6H), 2.28 – 0.90 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 855.60 (M+H)⁺, 4.03 min (LCMS方法2)。

[1291] 步骤4.按照通用程序B步骤3中描述的程序在室温下经2天,使用(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以67%的收率制备(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.37 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (dd, $J=6.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 2H), 3.27 – 3.07 (m, 11 H), 2.91 (ddd, $J=14.4, 10.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 2.32 – 1.09 (m, 27H), 1.77 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。LC/MS m/z 827.60 (M+H)⁺, 3.70 min (LCMS方法2)。

[1292] 实施例24

[1293] (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

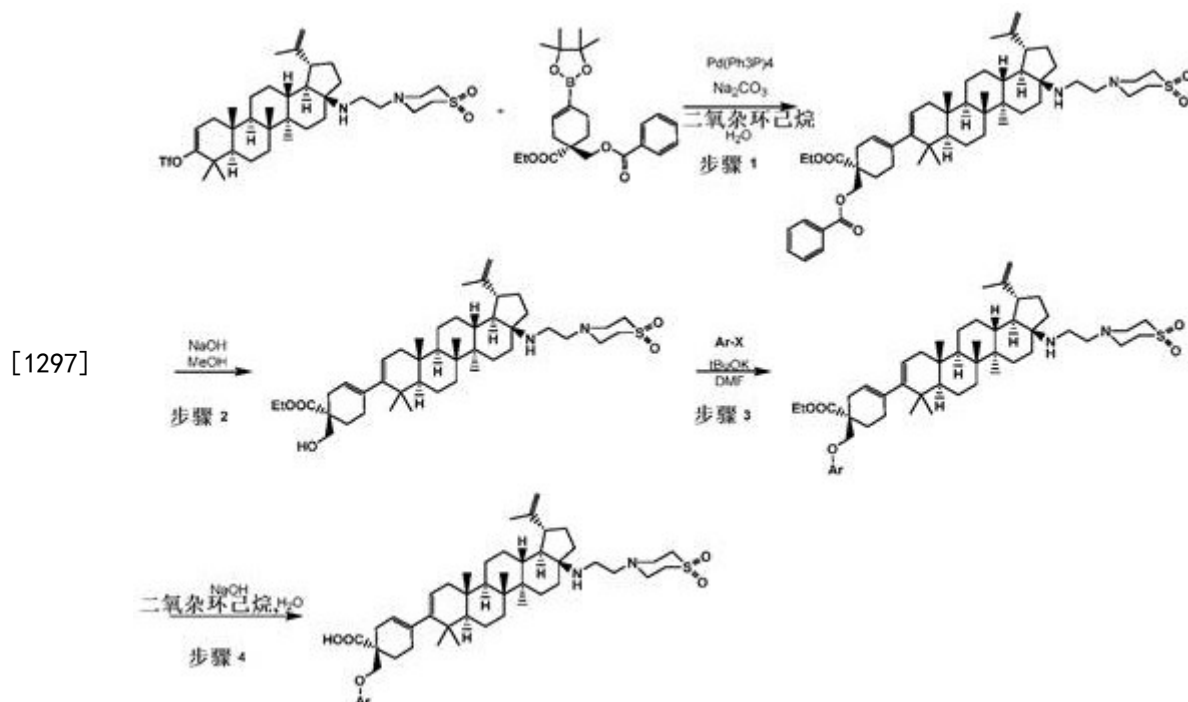
[1294]



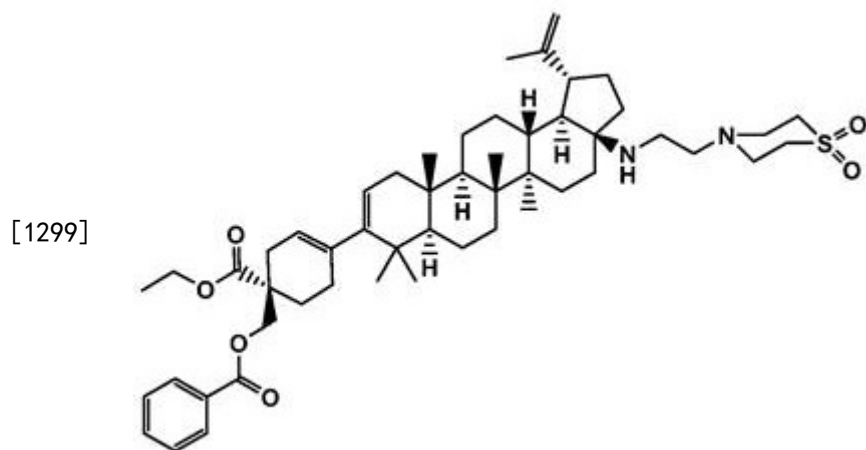
[1295] 标题化合物是步骤4 制备 (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,

12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的过程中形成的副产物。以14%的收率分离该物质,为固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.40 (dd, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.7, 4.9 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.03 (m, 11H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.37 – 1.06 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。LC/MS *m/z* 845.60 (M+H)⁺, 3.66 min (LCMS方法2)。

[1296] 通用程序C: (S) α-取代的环己烯甲酸衍生物的制备



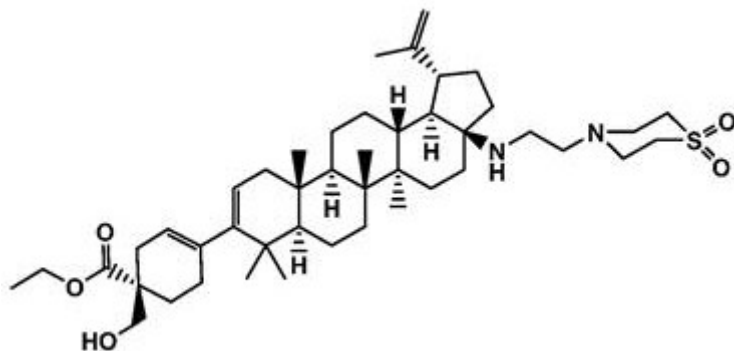
[1298] 步骤1. 苯甲酸((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备



[1300] 按照通用程序B步骤1中描述的程序,使用苯甲酸(S)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯代替苯甲酸(R)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯作为反应物,以86%的收率制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 857.50 ($M+H$)⁺, 3.055 min (LCMS方法3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 8H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 2.22 - 0.80 (m, 29H)。

[1301] 步骤2. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

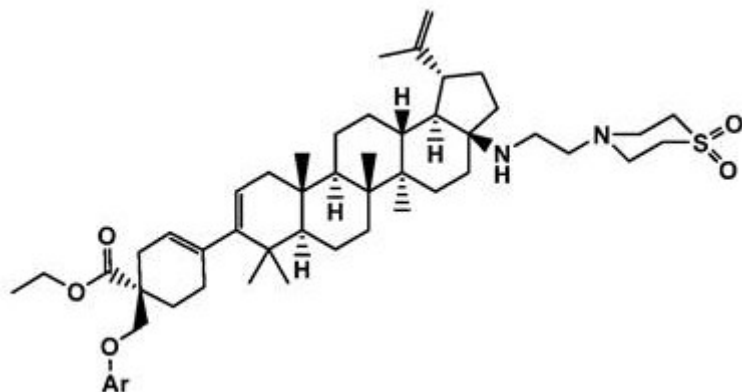
[1302]



[1303] 按照通用程序B步骤2中描述的程序,使用苯甲酸((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯代替苯甲酸(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯作为反应物,以94%的收率制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 753.55 ($M+H$)⁺, 2.754 min (LCMS方法3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.30 (s, 1H), 5.16 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.28 - 2.65 (m, 13H), 2.54 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.23 - 0.78 (m, 30H)。

[1304] 步骤3. (S)-1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

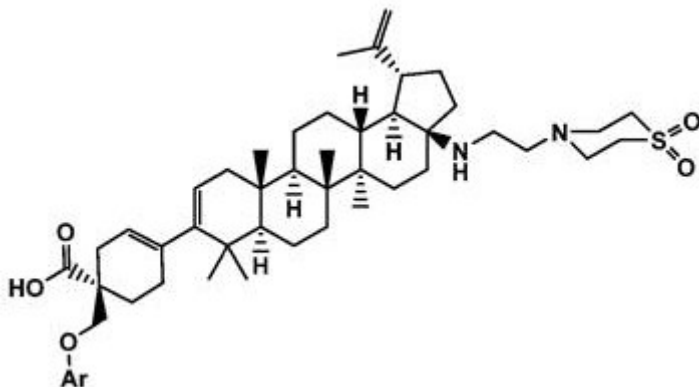
[1305]



[1306] 在-78℃下向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯(1 eq)于DMF中的溶液中加入KOtBu(2 eq)。将所得混合物搅拌20分钟,然后加入Ar-X(2 eq)。然后将反应温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用EtAc稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到粗产物,将其不经进一步纯化用于下一步骤,或使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,通过硅胶色谱法纯化。

[1307] 步骤4. (S)-1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1308]



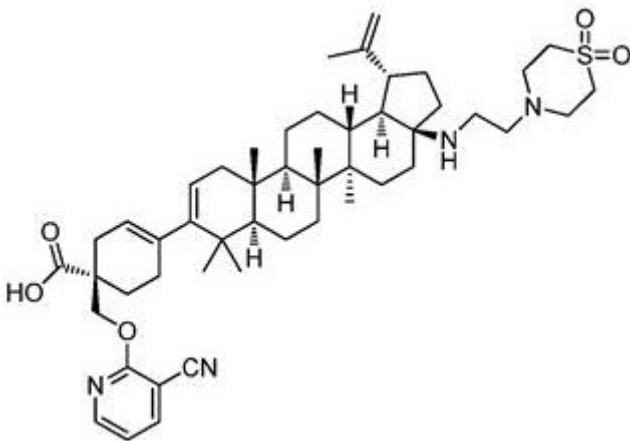
[1309] 将来自步骤3的(S)-1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯于1,4-二氧杂环己烷、MeOH和1N NaOH(2:1:1)中的溶液在50℃下搅拌2-18小时。然后通过反相制备型HPLC纯化反应混合物以得到最终产物。

[1310] 实施例25

[1311] (S)-1-(((3-羟基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-

环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

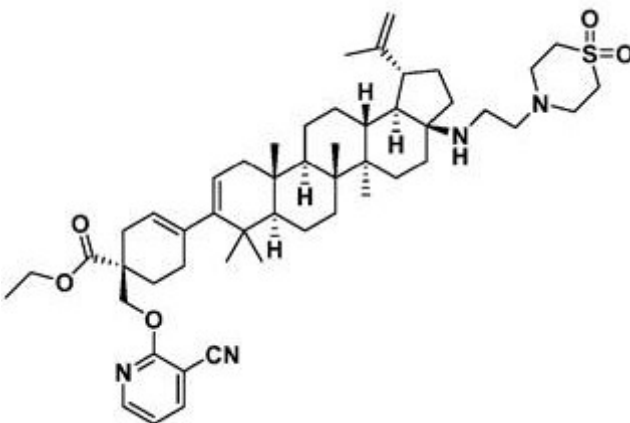
[1312]



[1313] 步骤1 - 2:通用程序C 步骤1-2

[1314] 步骤3. (S)-1-(((3-羟基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1315]

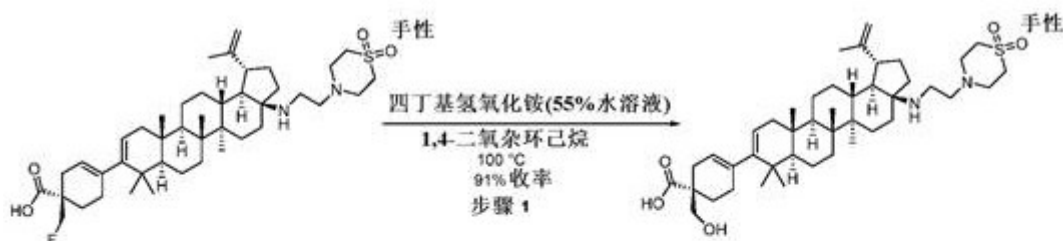


[1316] 按照通用程序C步骤3中描述的程序,使用2-氯烟腈作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 855.50 ($M+H$)⁺, 3.004 min (LCMS方法3)。

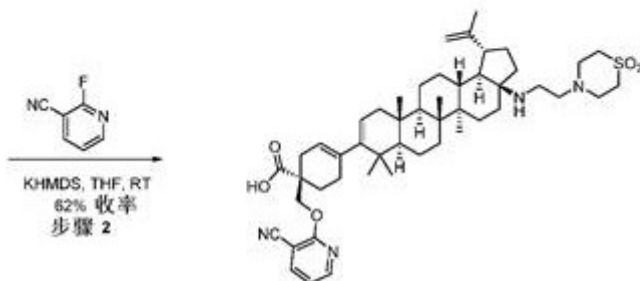
[1317] 步骤4.按照通用程序C步骤4中描述的程序经7 h,使用(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以29%的收率(经2步)制备(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 827.50 ($M+H$)⁺, 3.393 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.40 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s,

1H), 4.62 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 8H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (td, $J=11.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 8H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72 - 1.44 (m, 10H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1318] 或者, 实施例28 可使用以下程序制备:



[1319]



[1320] 步骤1: (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸, HCl 的制备。向含有如WO 2015157483中所述制备的(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(氟甲基)环己-3-烯甲酸 (4.08 g, 5.61 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (50.0 ml) 中的悬浮液的烧瓶中加入四丁基氢氧化铵 (55%于水中) (26.5 g, 56.1 mmol)。将烧瓶连接到回流冷凝器上并在100℃的油浴中加热。加热8.5天后, LC/MS显示反应完成。将混合物冷却至室温并转移至刻度加料漏斗中。在加料漏斗中静置后, 形成两个不同的层。基于漏斗的刻度将含有产物的底层分成两半。通过加入1N HCl将一半材料制成酸性。通过过滤收集形成的固体并用水洗涤。然后将固体用乙醚研磨并过滤收集。用乙醚洗涤固体, 然后在滤纸上干燥。分离标题产物, 为白色固体 (1.95g, 2.56 mmol, 45.6%收率, 如果以混合物的一半计算, 则为91%)。LCMS: m/e 725.4 (M+H)⁺, 1.15 min (方法16)。

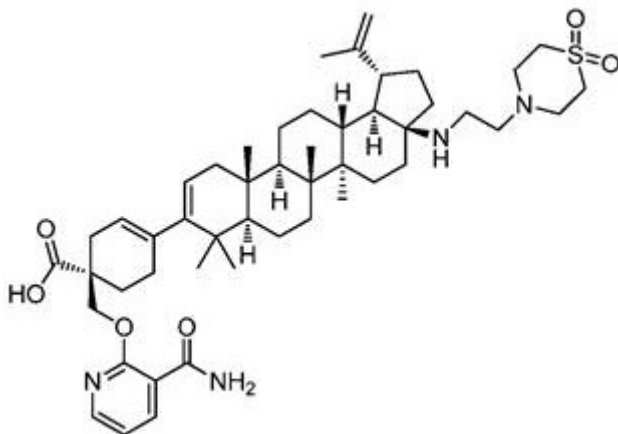
[1321] 步骤2. 向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸, HCl (1.95 g, 2.56 mmol) 于THF (30 ml) 中的悬浮液中加入KHMDS (0.91M于THF中) (9.0 ml, 8.19 mmol)。将混合物搅拌5分钟, 然后加入2-氟烟腈 (1.0 g,

8.19 mmol)。2.5小时后,取出等分试样。LC/MS显示反应完成。反应混合物用1N HCl (30 ml) 稀释,然后用乙酸乙酯(3 x 75 ml) 萃取。用饱和NaCl水溶液洗涤有机层,经硫酸镁干燥。通过过滤除去干燥剂。干燥剂不能很好地过滤,因此很可能在室温下静置时沉淀出固体,因此将固体滤饼与乙酸乙酯一起搅拌,然后与二氯甲烷一起搅拌,然后再次过滤。将合并的滤液减压浓缩。残余物用乙醚研磨,过滤收集形成的固体并用乙醚洗涤。将残余物溶解在甲醇中,并使用275g Isco Redisep gold C18柱和20%B-80%A至100%B梯度(其中A为90%水、10%乙腈和0.1%TFA缓冲液,B为10%水、90%乙腈和0.1%TFA缓冲液)通过反相色谱法纯化。合并含有产物的级分并减压浓缩以得到(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,TFA (1.50g, 1.59 mmol, 62%),为白色固体。LCMS: m/e 827.4 (M+H)⁺, 1.32 min (方法16)。

[1322] 实施例26

[1323] (S)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1324]



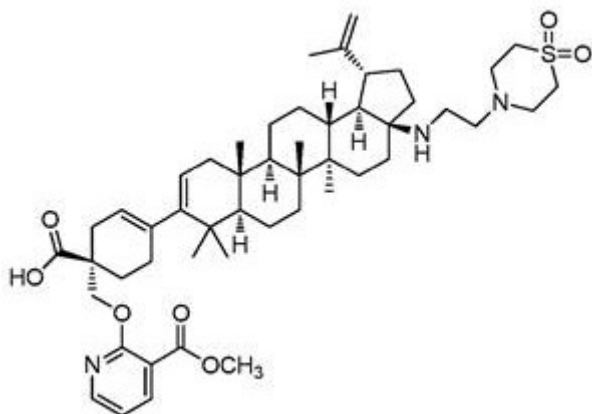
[1325] 按照通用程序C步骤4中描述的程序经7 h,使用(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以7%的收率(经2步)作为副产物制备标题化合物,为固体。LC/MS: m/e 845.55 (M+H-H₂O)⁺, 3.349 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.42 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 - 4.62 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 7H), 3.12 (d, J=17.3 Hz, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 5H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.67 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 10H), 1.26 - 1.06 (m, 3H), 1.20

(s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1326] 实施例27

[1327] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-(甲氧羰基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1328]

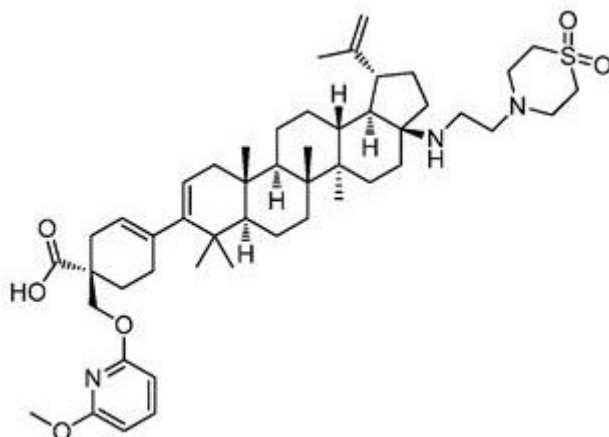


[1329] 按照通用程序B步骤4中描述的程序经15 h,使用(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以0.6%的收率(经2步)作为副产物制备标题化合物,为固体。LC/MS: m/e 860.65 ($M+H$)⁺, 2.93 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.30 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (td, $J=11.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.00 (m, 9H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75 - 1.34 (m, 12H), 1.26 - 1.09 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1330] 实施例28

[1331] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

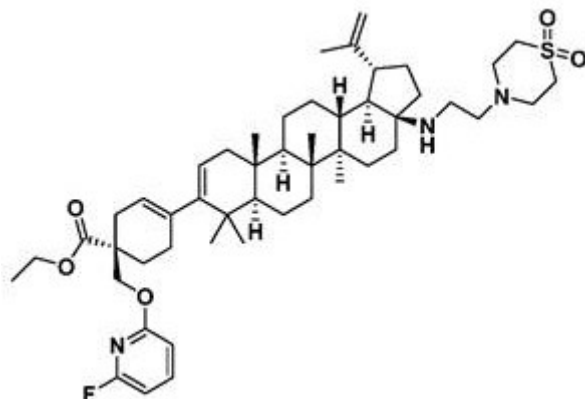
[1332]



[1333] 步骤1 - 2:通用程序C 步骤1-2

[1334] 步骤3. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1335]



[1336] 按照通用程序C步骤3中描述的程序,使用2,6-二氟吡啶作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 848.50 ($M+H$)⁺, 3.031 min (LCMS方法3)。

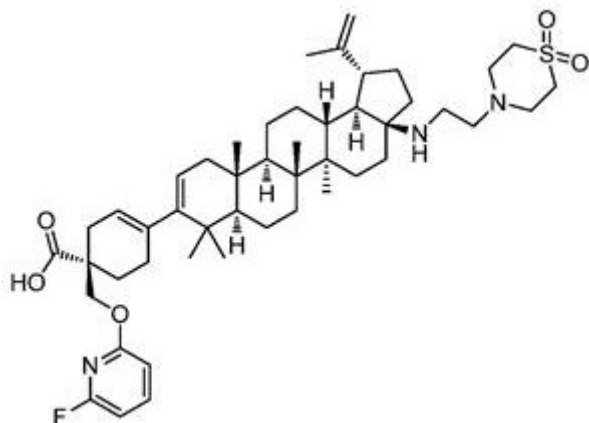
[1337] 步骤4.按照通用程序C步骤4中描述的程序经15 h,使用(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以3.7%的收率(经2步)制备(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 832.50 ($M+H$)⁺, 3.267 min (LCMS方法7)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.54 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.485 - 4.345 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.94 (ddd, $J=14.5, 10.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.78 (td, $J=11.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.67 - 2.60

(m, 1H), 2.30 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.66 (m, 8H), 1.78 (s, 3H), 1.66 – 1.43 (m, 10H), 1.43 – 1.29 (m, 2H), 1.29 – 1.09 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1338] 实施例29

[1339] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1340]

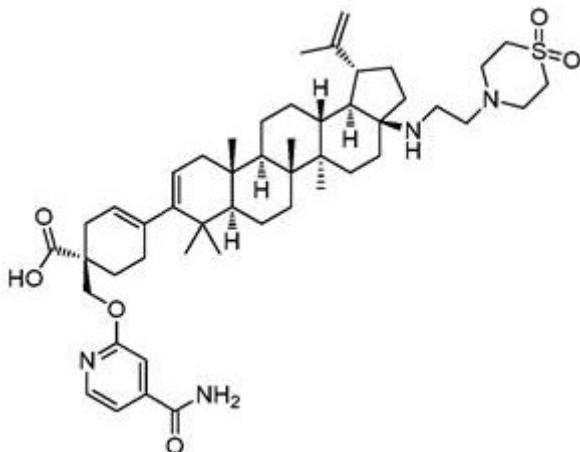


[1341] 按照通用程序C步骤4中描述的程序经7 h,使用(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以69.8%的收率(2步)制备标题化合物,为固体。LC/MS: m/e 820.45 ($M+H$)⁺, 3.136 min (LCMS方法7)。¹H NMR (500MHz, 丙酮- d_6) δ 7.85 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=7.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.42 – 5.35 (m, 1H), 5.23 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.43 – 3.24 (m, 8H), 3.23 – 3.12 (m, 5H), 3.12 – 3.05 (m, 3H), 3.02 (td, $J=10.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.38 – 2.16 (m, 4H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.61 – 1.42 (m, 8H), 1.40 – 1.22 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 – 1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

[1342] 实施例30

[1343] (S)-1-(((4-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

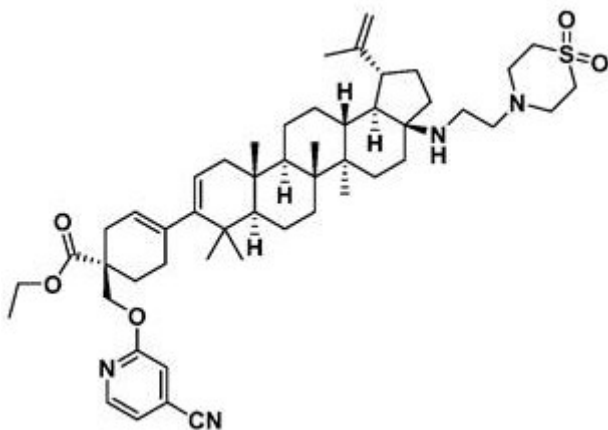
[1344]



[1345] 步骤1 - 2:通用程序C 步骤1-2

[1346] 步骤3. (S)-1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1347]



[1348] 按照通用程序C步骤3中描述的程序,使用2-氟异烟腈作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z 855.50 ($M+H$)⁺, 3.048 min (LCMS方法3)。

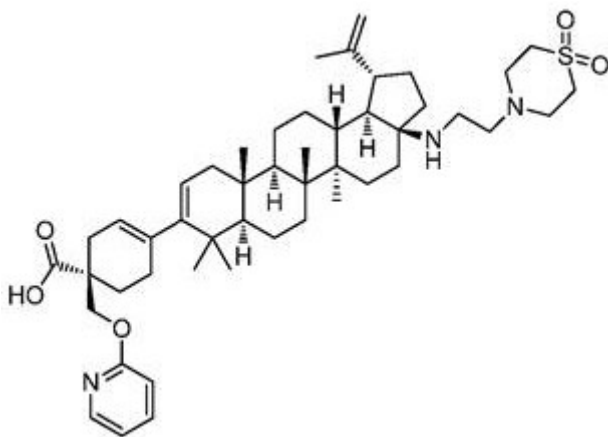
[1349] 步骤4.按照通用程序C步骤4中描述的程序经7 h,使用(S)-1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以30.5%的收率(经2步)制备(S)-1-(((4-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 845.55 ($M+H$)⁺, 3.048 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 5.00 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.25 - 2.65 (m, 18H), 2.47 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.14 -

1.64 (m, 10H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 - 1.03 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[1350] 实施例31

[1351] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫酸代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

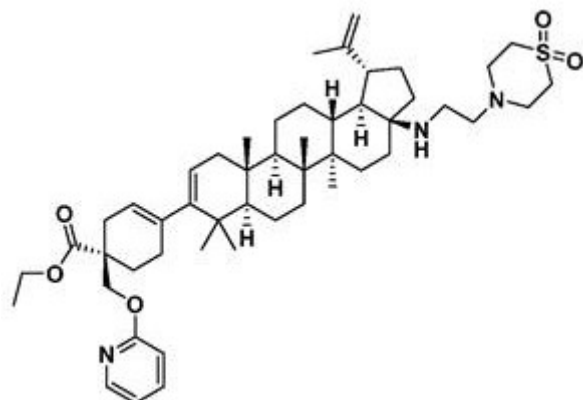
[1352]



[1353] 步骤1 - 2:通用程序C 步骤1-2

[1354] 步骤3. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫酸代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1355]



[1356] 按照通用程序C步骤3中描述的程序,使用2-溴吡啶作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=830.55$. 2.822 min (LCMS方法3)。

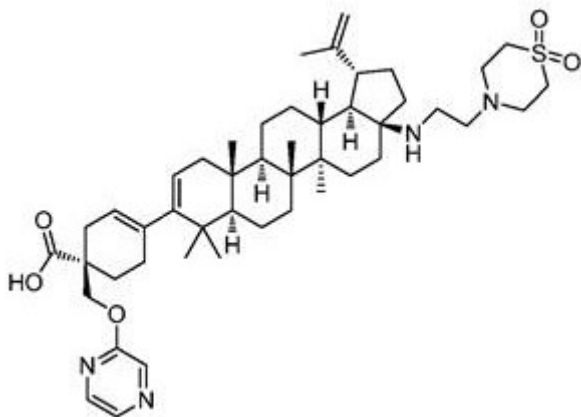
[1357] 步骤4.按照通用程序C步骤4中描述的程序经7 h,使用(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫酸代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以22.9%的收率(经2步)制备(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,

13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.824 min (LCMS方法3)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (dd, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J=8.6, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=6.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 7H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.82 (dt, $J=10.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.88 (m, 7H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.26 (m, 13H), 1.18 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

[1358] 实施例32

[1359] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

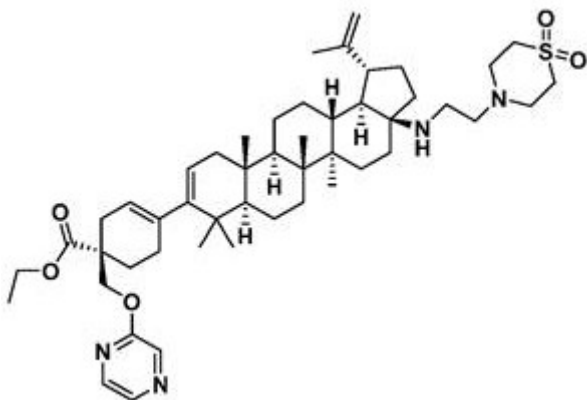
[1360]



[1361] 步骤1 - 2:通用程序C 步骤1-2

[1362] 步骤3. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

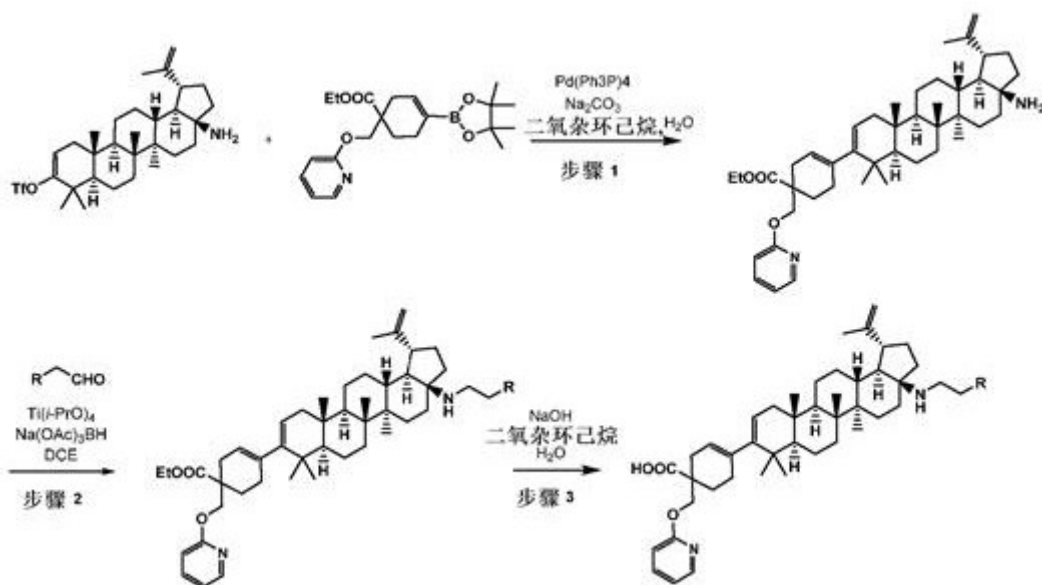
[1363]



[1364] 按照通用程序C步骤3中描述的程序,使用2-氟吡嗪作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=831.55$, 2.922 min (LCMS方法3)。

[1365] 步骤4.按照通用程序C步骤4中描述的程序经9 h,使用(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡嗪-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以77.0%的收率(经2步)制备(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡嗪-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 803.42 ($M+H$)⁺, 2.38 min (LCMS方法1)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (br. s., 2H), 8.17 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.22 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (dd, $J=10.5, 17.3$ Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 2.89 (m, 11H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 1.83 (m, 11H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.37 (m, 10H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

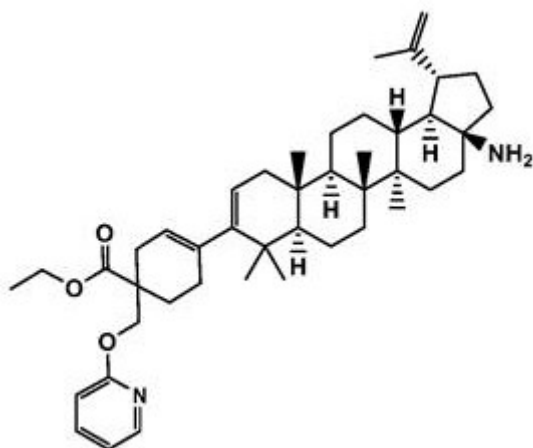
[1366] 通用程序D: α -吡啶-2-基氧基环己烯甲酸衍生物的制备



[1367]

[1368] 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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1369]

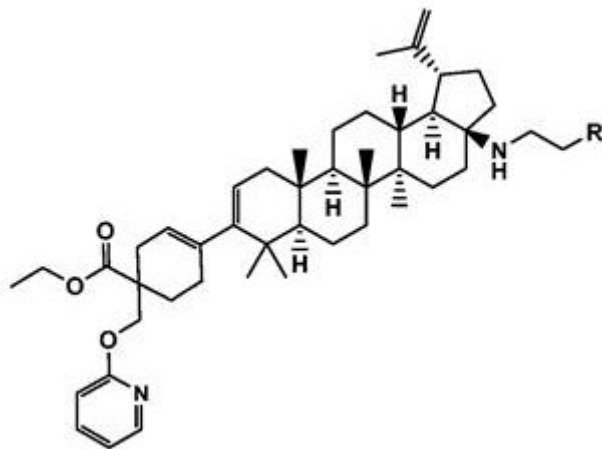


[1370] 三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯 (1 eq)、1-((吡啶-2-基氧基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯 (1eq)、 Na_2CO_3 (3 eq) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06 eq) 于1,4-二氧杂环己烷和 H_2O (4 : 1) 中的混合物用氮气冲洗,密封并在70℃下加热2小时。反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-55%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物(57%收率),为固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.2, 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=2.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (td, $J=10.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.29 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz,

3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS m/z 669.60 (M+H)⁺, 2.82 min (LCMS方法3)。

[1371] 步骤2:C-17胺衍生物的制备

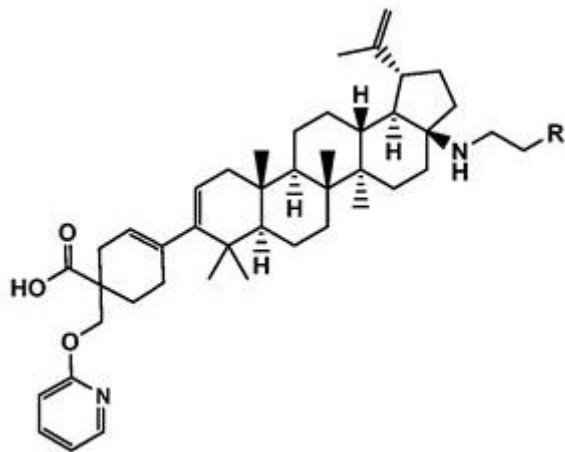
[1372]



[1373] 向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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯 (1 eq) 和乙醛 (2 eq) 于DCE中的溶液中加入异丙醇钛(IV) (2 eq)。混合物在室温搅拌1 h。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2 eq), 并将混合物在室温下搅拌过夜。用饱和Na₂CO₃水溶液淬灭反应。所得浆液用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物, 用乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物。

[1374] 步骤3:羧酸的制备

[1375]

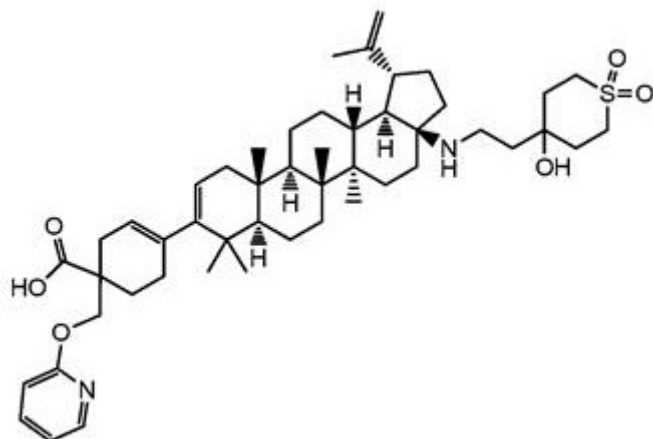


[1376] 将步骤2的酯在1,4-二氧杂环己烷、MeOH和1N NaOH (2 : 1 : 1) 中的溶液在60-70 °C下搅拌。通过反相制备型HPLC纯化反应混合物以得到最终产物。

[1377] 实施例33

[1378] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

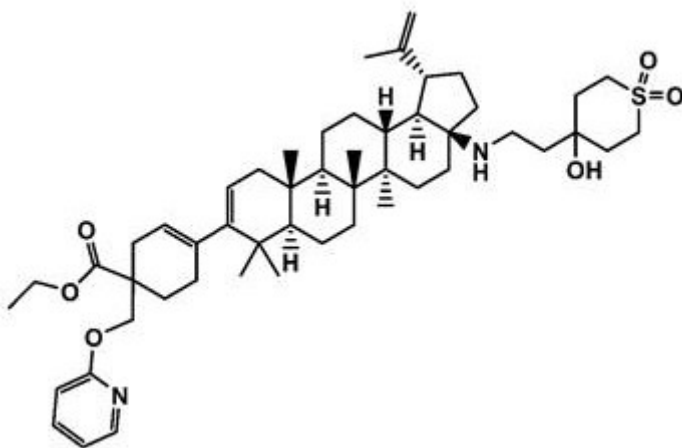
[1379]



[1380] 步骤1:通用程序D 步骤1

[1381] 步骤2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1382]

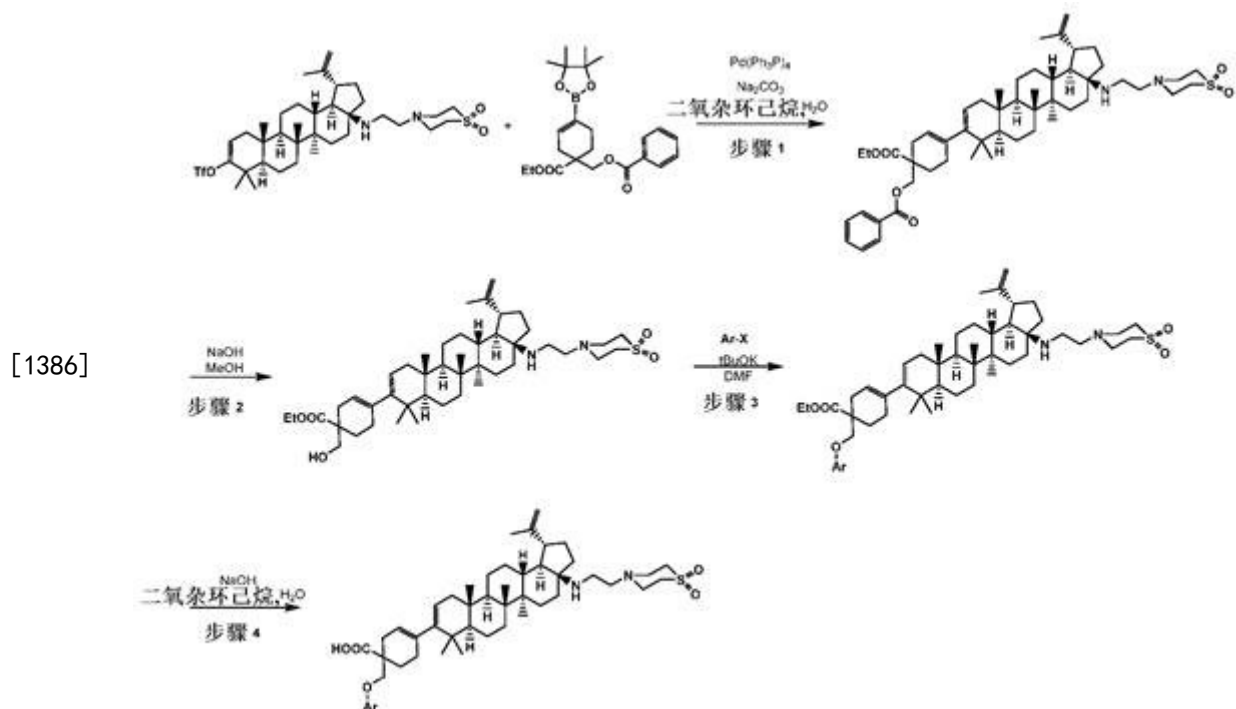


[1383] 按照通用程序D步骤2中描述的程序,使用2-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙醛作为反应物,以78%的收率制备标题化合物,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.12 (dd, *J*=5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.85 (ddd, *J*=7.0, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.50 (td, *J*=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.24 - 0.88 (31H), 1.68 (s, 3H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H)。LC/MS *m/z* 845.60 (M+H)⁺, 3.59 min (LCMS方法4)。

[1384] 步骤3. 按照通用程序D步骤3中描述的程序在60℃下经12 h,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯作为反应物,以76%的收率制备 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,

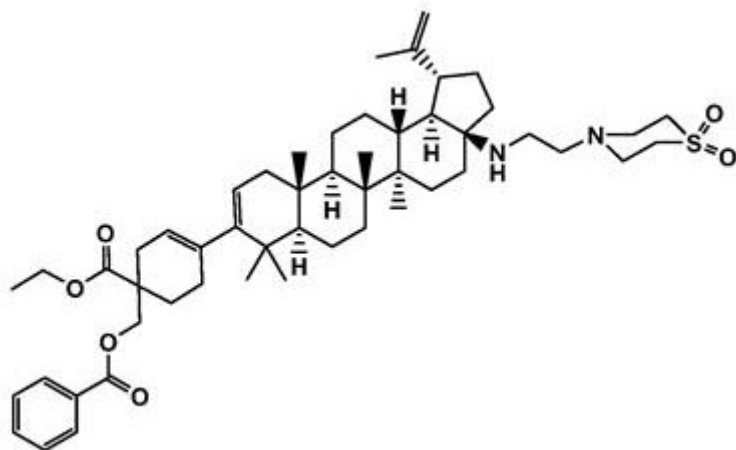
11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.96 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 1.04 (m, 32H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H)。LC/MS m/z 817.55 (M+H)⁺, 5.51 min (LCMS方法4)。

[1385] 通用程序E.经由 α -甲基醇的烷基化制备 α -取代的环己烯甲酸衍生物



[1387] 步骤1. 苯甲酸(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

[1388]

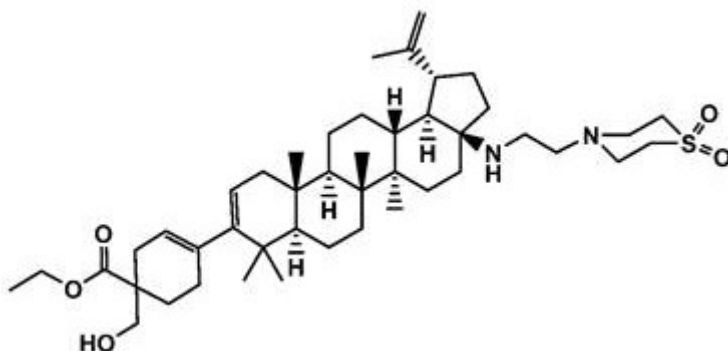


[1389] 将三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基酯(1 eq)、苯甲酸(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1.05 eq)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 eq)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06 eq)于1,4-二氧杂环己烷和 H_2O (4:1)中的混合物用氮气冲洗,密封并在70℃下加热2小时。将反应混合物真空浓缩,并将残余物在EtOAc和 H_2O 之间分配。分离的水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-60%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物,为固体(67%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.01 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.53 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 1H),

[1390] 2.31 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H)。LC/MS: m/e 857.50 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.91 min (LCMS方法3)。

[1391] 步骤2:.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1392]

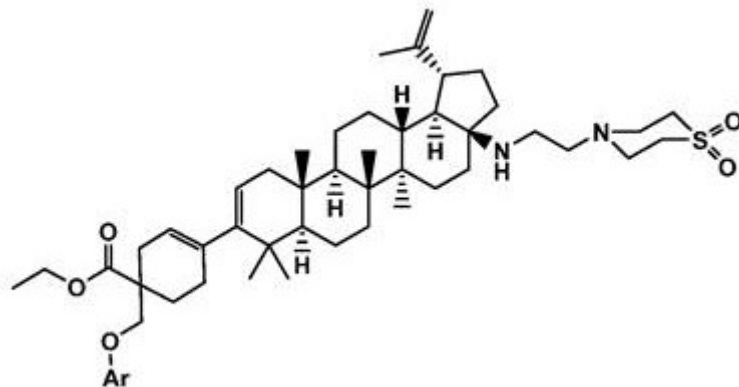


[1393] 将苯甲酸4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧

化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (1 eq) 和1N NaOH (1 eq) 于MeOH和THF中的悬浮液在室温下搅拌1天。混合物用饱和柠檬酸水溶液中和,并真空除去溶剂。将残余物加入EtOAc中,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到目标产物(99%收率),为固体,无需进一步纯化。LC/MS *m/z* 753.70 (M+H)⁺, 2.85 min (LCMS方法3)。

[1394] 步骤3. α -取代的环己烯甲酸酯的制备

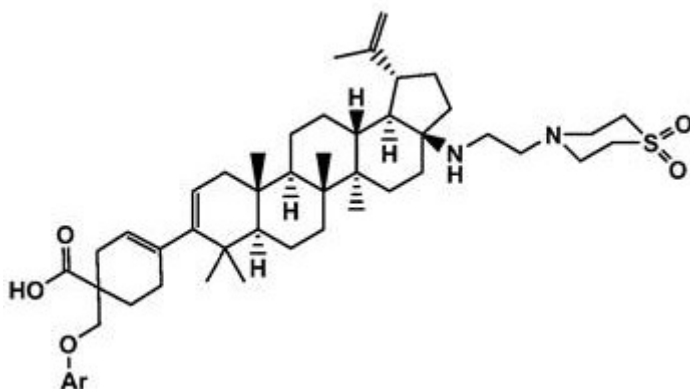
[1395]



[1396] 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯 (1 eq) 和Ar-X (2 eq) 于DMF中的溶液中加入KOtBu (2 eq)。将得到的混合物温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到粗产物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[1397] 步骤4. α -取代的环己烯甲酸的制备

[1398]

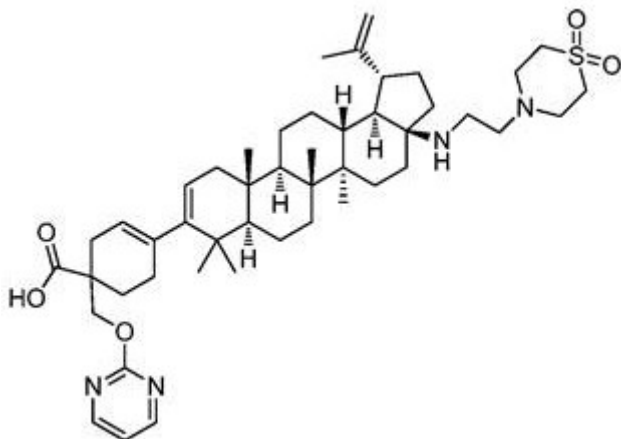


[1399] 将步骤4的 α -甲基醚在1,4-二氧杂环己烷、MeOH和1N NaOH (2 : 1 : 1) 中的溶液在50℃下搅拌。通过反相制备型HPLC纯化反应混合物以得到最终产物。

[1400] 实施例34

[1401] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((嘧啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

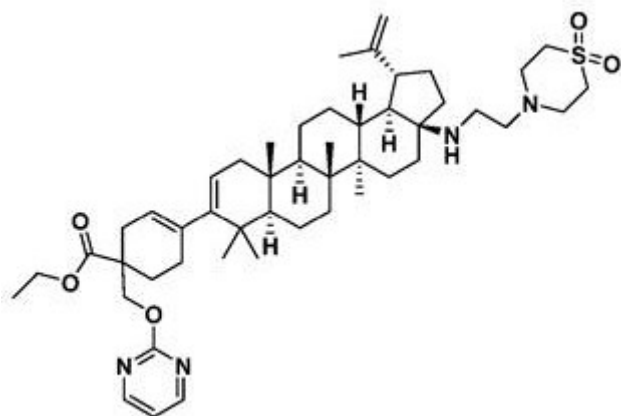
[1402]



[1403] 步骤1-2:通用程序E.

[1404] 步骤3.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((嘧啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸乙酯的制备

[1405]



[1406] 按照通用程序E步骤3中描述的程序,使用2-溴嘧啶作为反应物,制备标题化合物,为粗产物。LC/MS m/z 831.60 ($M+H$)⁺, 2.76 min (LCMS方法3)。

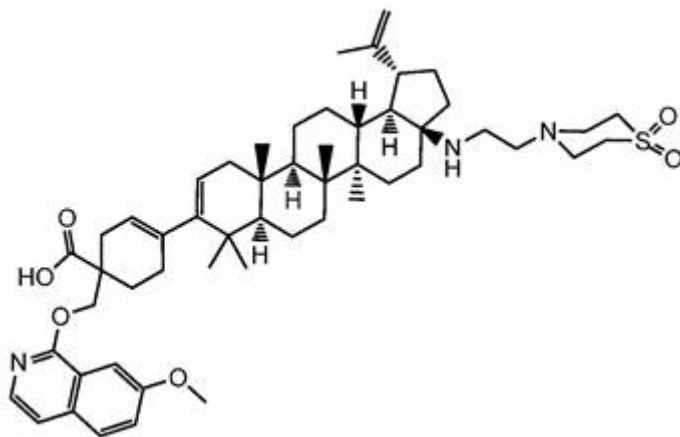
[1407] 步骤4.按照通用程序E步骤4中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((嘧啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以11%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((嘧啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.39 (br. d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.27 - 3.03 (m, 9H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 2.02 (m, 6H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71

(s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 3H)。LC/MS: m/e 803.50 (M+H)⁺, 2.80 min (LCMS方法3)。

[1408] 实施例35

[1409] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((7-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

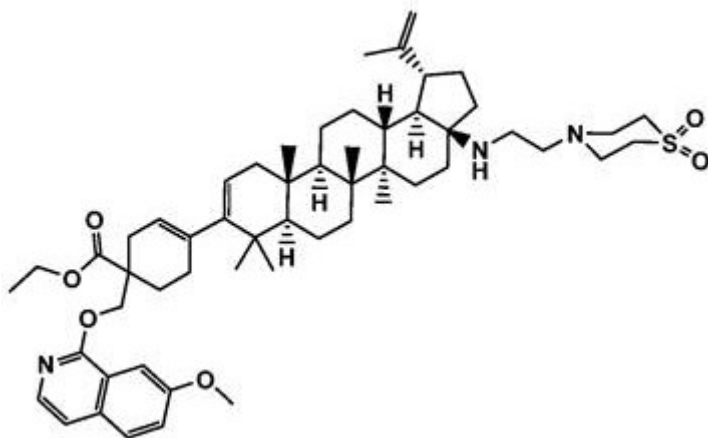
[1410]



[1411] 步骤1-2:通用程序E

[1412] 步骤3.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((7-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1413]



[1414] 按照通用程序E步骤3中描述的程序,使用1-氯-7-甲氧基异喹啉作为反应物,制备标题化合物,为粗产物。LC/MS: m/e 910.65 (M+H)⁺, 2.98 min (LCMS方法3)。

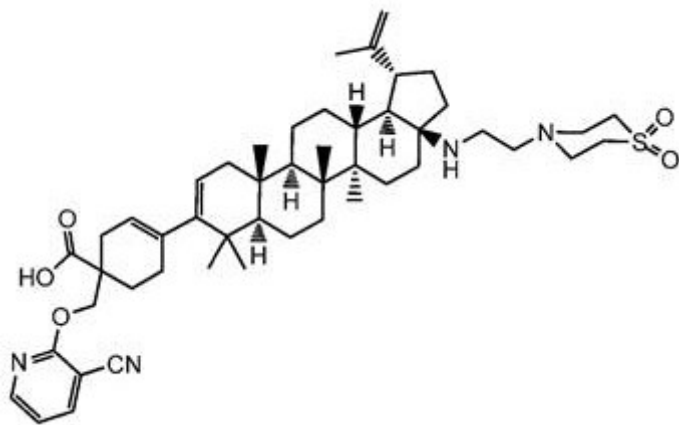
[1415] 步骤4:按照通用程序E步骤4中描述的程序,使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((7-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯

作为反应物,以39%的收率制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((7-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)甲基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 882.60 (M+H)⁺, 2.83 min (LCMS方法3)。

[1416] 实施例36

[1417] 1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

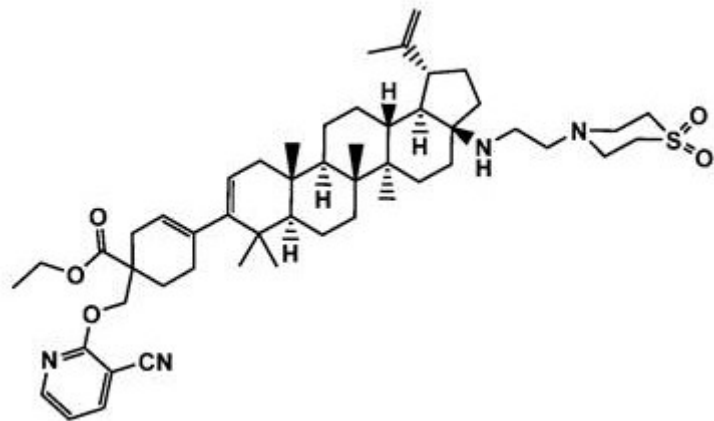
[1418]



[1419] 步骤1-2:通用程序E

[1420] 步骤3.1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1421]

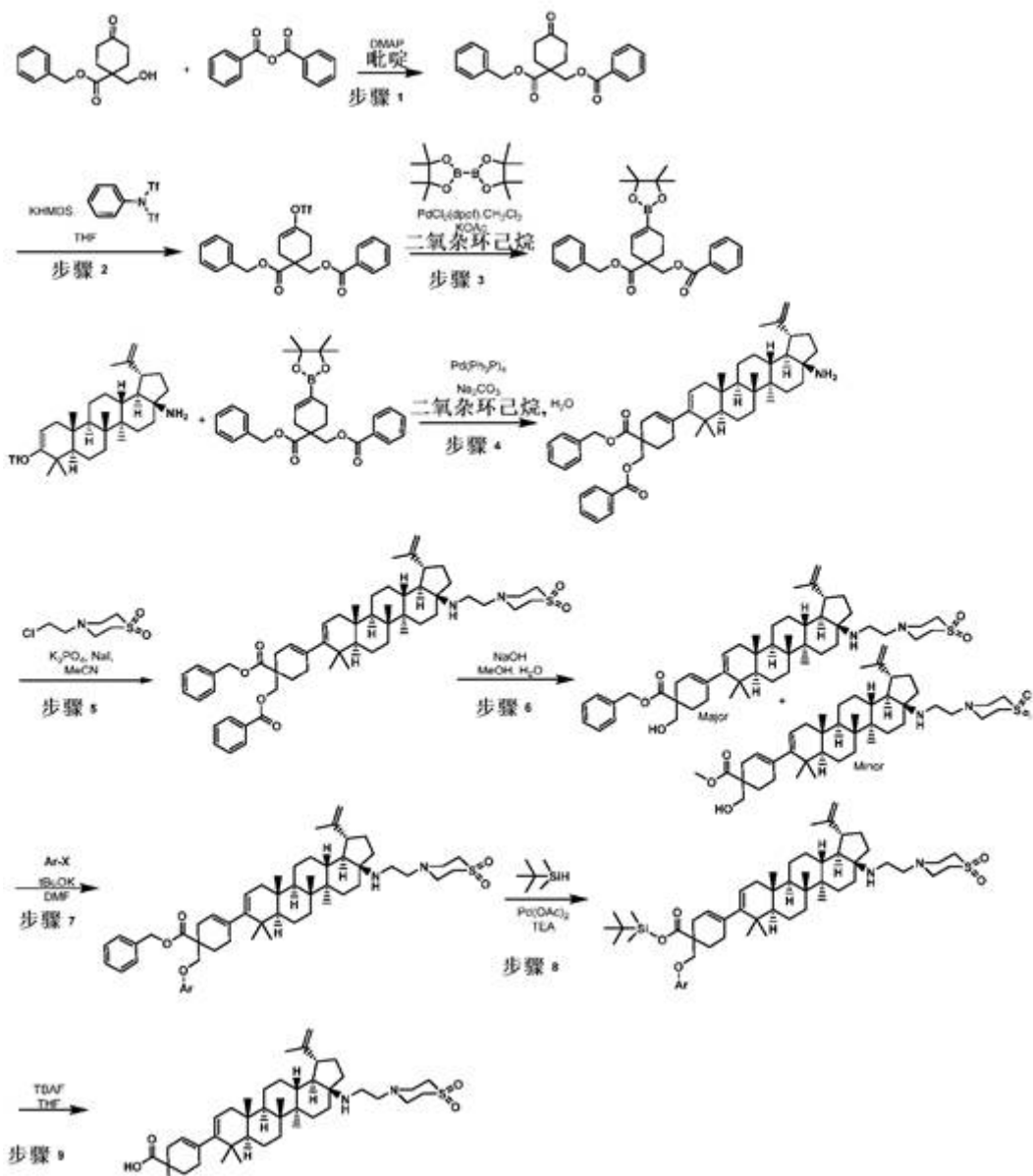


[1422] 按照通用程序E步骤3中描述的程序,使用 2-氯烟腈作为反应物,以41%的收率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.31 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.53 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.40 (m, 6H), 2.28 - 0.82 (m,

27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 – 0.88 (m, 6H), 0.84 (s, 3H)。LC/MS: m/e 855.60 (M+H)⁺, 3.08 min (LCMS方法7)。

[1423] 步骤4.按照通用程序E步骤3中描述的程序在室温下,使用 1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯作为反应物,以33%的收率制备1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.41 – 8.38 (m, 1H), 8.08 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=3.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 8H), 3.17 – 3.07 (m, 3H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.80 (td, $J=11.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 7H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.41 (m, 9H), 1.41 – 1.29 (m, 1H), 1.24 – 1.18 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.025 – 1.015 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。LC/MS: m/e 827.65 (M+H)⁺, 3.12 min (LCMS方法7)。

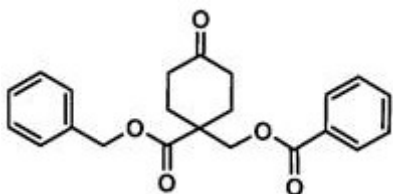
[1424] 通用程序F.经由甲酸甲硅烷酯制备 α -取代的环己烯甲酸衍生物



[1425]

[1426] 步骤1. 苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-氧代环己基)甲酯的制备

[1427]

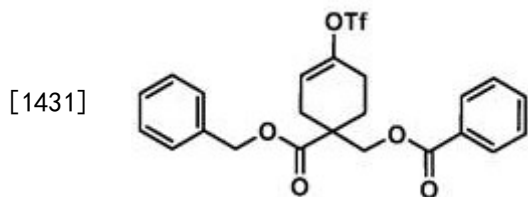


[1428] 向1-(苄氧基)-4-氧代环己基甲酸苄酯 (4.3 g, 16.4 mmol) 于吡啶 (20 ml) 中的溶液中加入苯甲酰酐 (4.45 g, 19.7 mmol), 然后加入DMAP (2.00 g, 16.4 mmol)。将所得溶液在55℃下搅拌2小时。反应混合物用50ml乙酸乙酯稀释, 并用0.5N HCl洗涤至pH = 4。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物, 用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标产物, 为油状物 (3.3 g, 49%)。

[1429] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.63 -

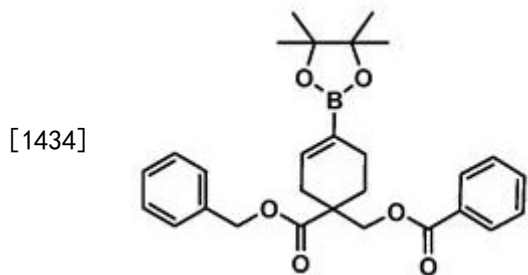
2.35 (m, 6H), 1.86 (td, $J=12.4$, 5.0 Hz, 2H)。

[1430] 步骤2. 苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备



[1432] 在 -78°C 下,向苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-氧代环己基)甲酯 (4.2 g, 11.5 mmol) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)-甲磺酰胺 (4.5 g, 12.6 mmol) 于THF (50 ml) 中的溶液中加入KHMS (1 M于THF中) (14.9 ml, 14.9 mmol)。将得到的黄色溶液在 -78°C 下搅拌2小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应。混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-15%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标三氟甲磺酸酯,为油状物 (3.6 g, 63%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.80 (br. s., 1H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 2.90 (dd, $J=17.9$, 2.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.28 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 1H)。

[1433] 步骤3. 苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

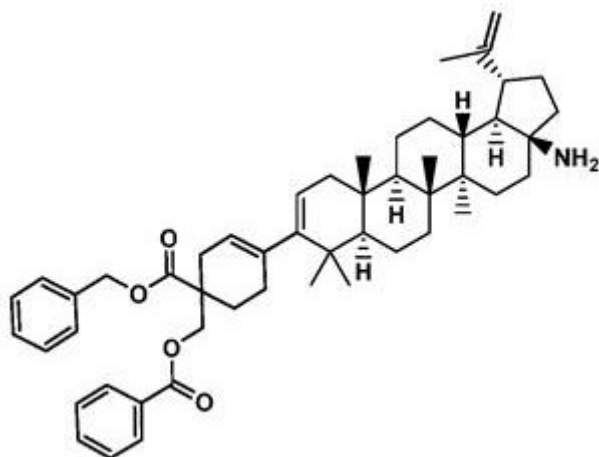


[1435] 苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (3.32 g, 6.66 mmol)、双(频哪醇合)二硼 (1.71 g, 6.73 mmol)、KOAc (1.64 g, 16.7 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.16 g, 0.2mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (30 ml) 中的混合物用氮气冲洗,密封并在 70°C 下加热20小时。混合物用水 (150 ml) 稀释,并用EtOAc (3 x 125 ml) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到目标硼酸酯,为油状物 (2.2 g, 69%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.75 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。LC/MS: m/e 499.20 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 3.10 min (LCMS方法7)。

[1436] 步骤4. 苯甲酸(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-1-(丁-2,3-二烯-2-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((苄氧基)羰基)环己-3-烯-1-基)

甲酯的制备

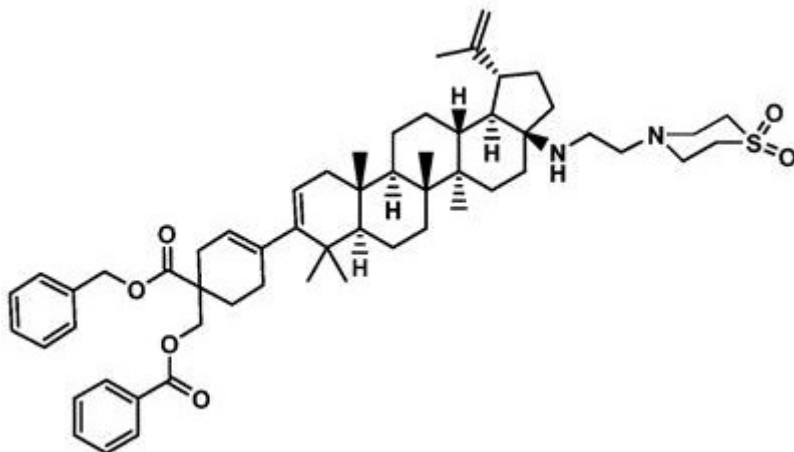
[1437]



[1438] 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-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯 (2.4 g, 4.3 mmol)、苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (2.05 g, 4.3 mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.60 g, 12.9 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.3 g, 0.26 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (100 ml) 和 H_2O (25 ml) 中的混合物用氮气冲洗,密封并在70℃下加热2小时。反应混合物用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱纯化粗产物,用0-55%乙酸乙酯/己烷洗脱以得到所需的C-3 α -取代的环己烯甲酸酯 (1.8 g, 55 %). ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.91 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 - 5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 2.71 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.54 (td, $J=10.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.25 - 0.92 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.13 - 0.85 (m, 15H)。LC/MS: m/e 758.70 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3.24 min (LCMS方法7)。

[1439] 步骤5. 苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

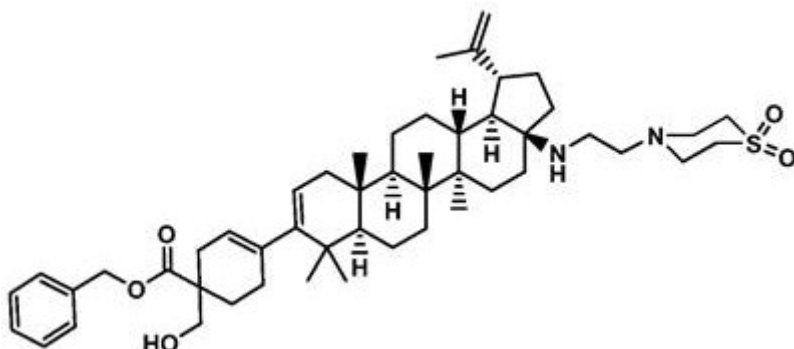
[1440]



[1441] 将苯甲酸(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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((苄氧基)羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1.6 g, 2.11 mmol)、4-(2-氯乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物盐酸盐(1.5 g, 6.33 mmol)、碘化钠(0.35 g, 2.32 mmol)和 K_3PO_4 (2.24 g, 10.55 mmol)于乙腈(20 ml)中的悬浮液用 N_2 冲洗,密封并在100℃下加热15小时。反应混合物用EtOAc(100 ml)稀释,用水(100 ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。粗产物在硅胶柱上纯化,用25-60%EtOAc/己烷洗脱以得到目标产物(1.3 g, 67%收率)。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 5.35 (br. s., 1H), 5.22 - 5.12 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.45 (q, $J=10.7$ Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 8H), 2.78 - 2.42 (m, 6H), 2.23 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.07 - 0.79 (m, 15H)。LC/MS: m/e 919.60 ($M+H$)⁺, 3.27 min (LCMS方法7)。

[1442] 步骤6.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯的制备

[1443]

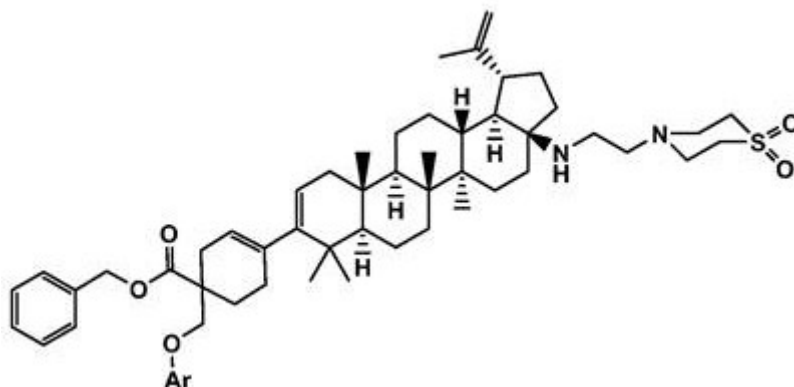


[1444] 向苯甲酸(1-((苄氧基)羰基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1.0 g, 1.09 mmol)于MeOH(15 ml)中的溶液中

加入1N NaOH (1.09 ml, 1.09 mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时,用饱和柠檬酸水溶液中和,并真空除去溶剂。将残余物溶解在EtOAc中,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到目标产物(56%收率,含痕量甲酯副产物),无需进一步纯化。LC/MS: m/e 815 (M+H)⁺, 4.803 min (LCMS方法7)。对于甲酯: LC/MS: m/e 739.55 (M+H)⁺, 4.615 min (LCMS方法7)。

[1445] 步骤7.1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯的制备

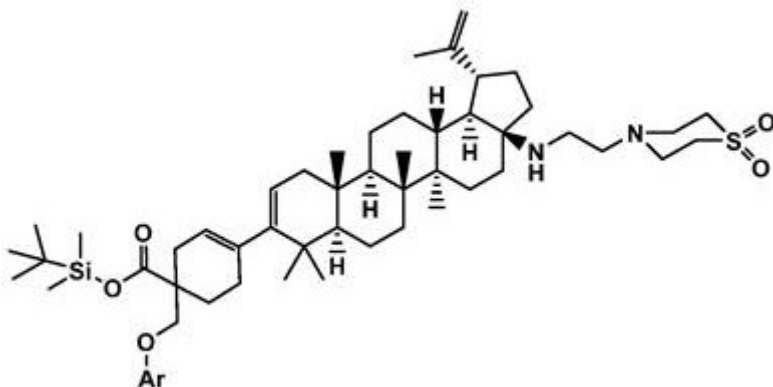
[1446]



[1447] 在-78℃下,向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯 (1 eq) 于DMF中的溶液中加入KOtBu (2 eq)。将所得混合物搅拌20分钟,然后加入Ar-X (2 eq)。然后将反应温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩以得到粗产物,将其不经进一步纯化用于下一步骤,或通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液。

[1448] 步骤8.1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯的制备

[1449]

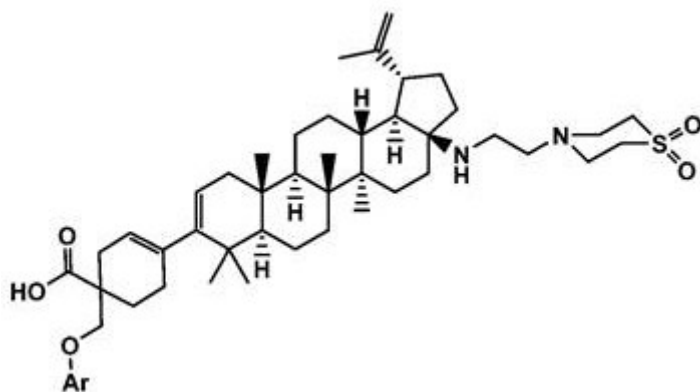


[1450] 向来自通用程序F步骤7的粗产物 (1 eq) 于DCE (3 ml) 中的溶液中加入TEA (1.6

eq)、叔丁基二甲基甲硅烷(2.0 eq)和乙酸铯(0.25 eq)。混合物用N₂冲洗5分钟,然后在60℃下加热2-6小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫和硅胶过滤,用50%EtOAc/己烷洗涤,然后用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液,得到的粗产物无需另外纯化即可用于下一步骤。

[1451] 步骤9.1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1452]

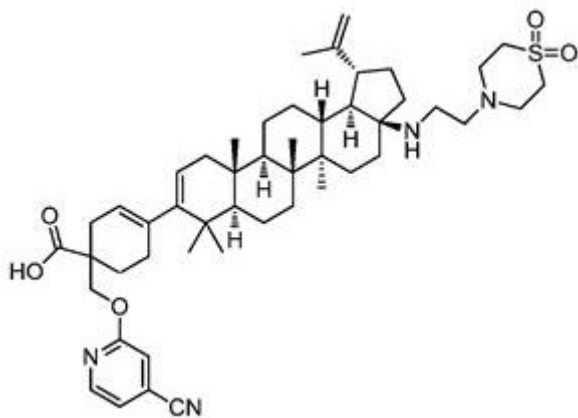


[1453] 向来自通用程序F步骤8的粗产物(1 eq)于THF (3 ml)中的溶液中加入THF中的TBAF (1.6 eq)。将所得混合物搅拌2小时。通过反相制备型HPLC纯化该溶液。收集含有目标产物的级分并干燥以得到所需的1-((芳基氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸。

[1454] 实施例37

[1455] 1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1456]

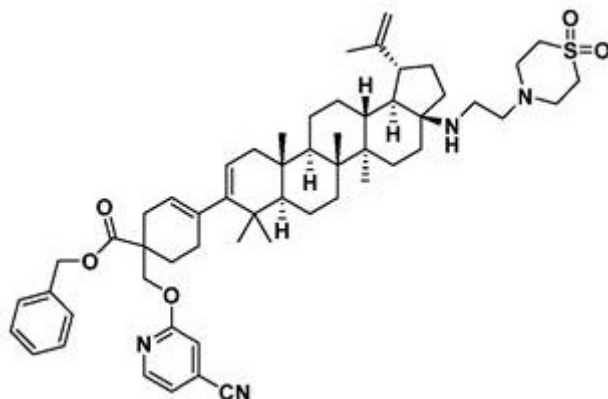


[1457] 步骤1-6:通用程序F 步骤1-6

[1458] 步骤7.1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,

11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯的制备

[1459]

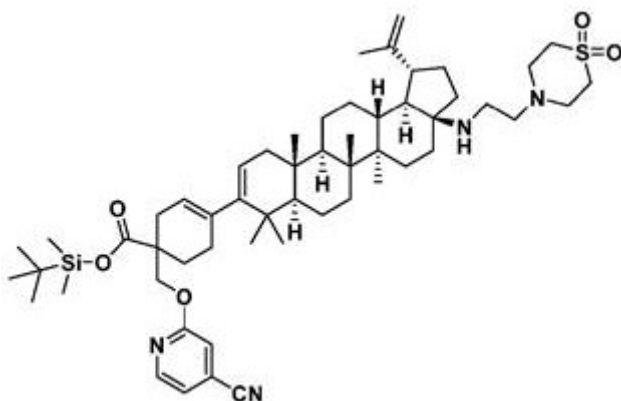


[1460] 按照通用程序F步骤7中描述的程序,使用2-氟异烟腈作为反应物,以22%的收率制备标题化合物,为固体。

[1461] LC/MS m/z $M+1=917.65$, 4.765 min (LCMS方法7)。

[1462] 步骤8.1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯的制备

[1463]



[1464] 按照通用程序F步骤8中描述的程序,使用1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=941.75$, 3.467 min (LCMS方法7)。

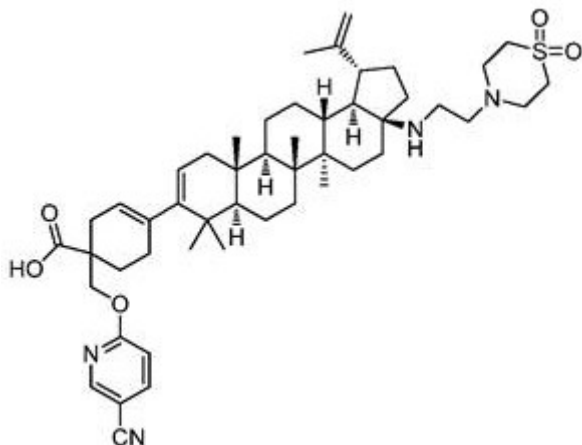
[1465] 步骤9.按照通用程序F步骤9中描述的程序,使用1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯作为反应物,以10.7%的收率制备1-(((4-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯。

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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。
LC/MS: m/e 827.60 ($M+H$)⁺, 3.00 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.31 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (dd, $J=4.3, 10.3$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=1.8, 10.3$ Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (td, $J=11.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 8H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 - 1.41 (m, 11H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.08 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

[1466] 实施例38

[1467] 1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

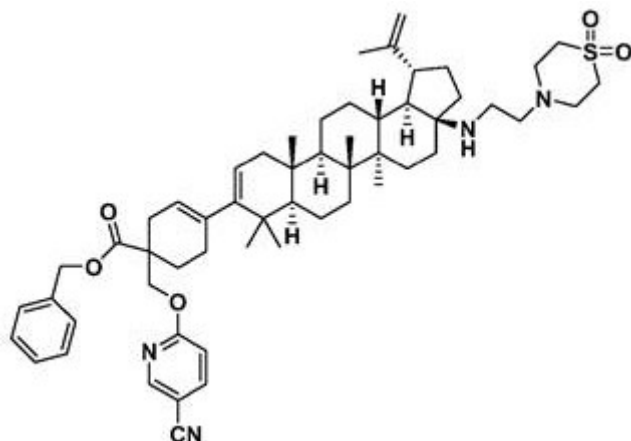
[1468]



[1469] 步骤1-6:通用程序F步骤1-6

[1470] 步骤7.1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯的制备

[1471]

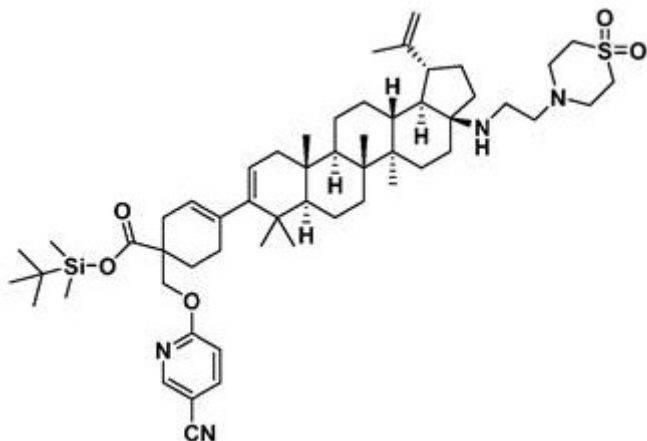


[1472] 按照通用程序F步骤7中描述的程序,使用6-氟烟腈作为反应物,以35.5%的收率制备标题化合物,为固体。

[1473] LC/MS m/z $M+1=917.65$, 3.136 min (LCMS方法7)。

[1474] 步骤8: 1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯的制备

[1475]



[1476] 按照通用程序F步骤8中描述的程序,使用1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=941.70$, 3.311 min (LCMS方法7)。

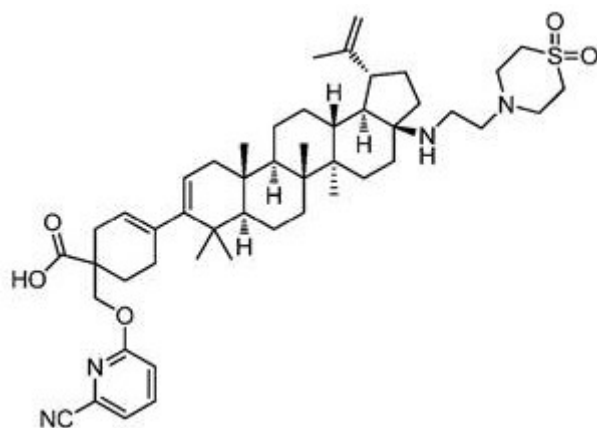
[1477] 步骤9.按照通用程序F步骤9中描述的程序,使用1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯作为反应物,以10.5%的收率制备1-(((5-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。
LC/MS: m/e 827.55 ($M+H$)⁺, 3.049 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (dd, $J=2.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (dt, $J=14.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 10H), 1.92 - 1.72 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.72 - 1.39 (m, 11H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

[1478] 实施例39

[1479] 1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

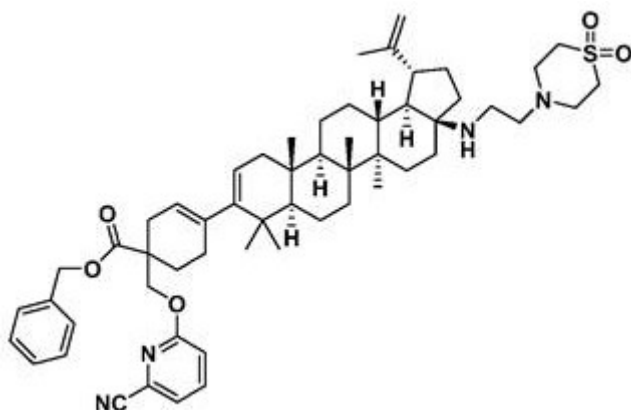
[1480]



[1481] 步骤1-6:通用程序F步骤1-6

[1482] 步骤7.1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯的制备

[1483]

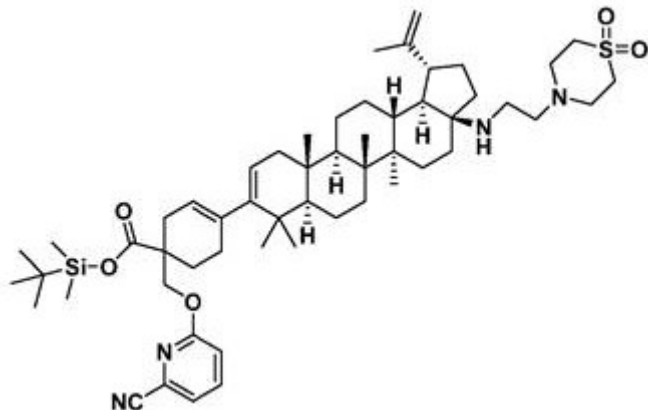


[1484] 按照通用程序F步骤7中描述的程序,使用6-氯吡啶甲腈作为反应物,制备标题化

合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=917.65$, 3.083 min (LCMS方法7)。

[1485] 步骤8.1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯的制备

[1486]



[1487] 按照通用程序F步骤8中描述的程序,使用1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=941.70$, 3.516 min (LCMS方法7)。

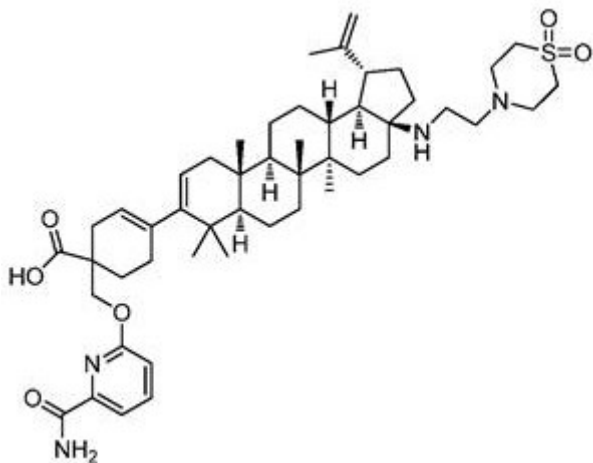
[1488] 步骤9.按照通用程序F步骤9中描述的程序,使用1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸叔丁基二甲基甲硅烷酯作为反应物,以17.6%的收率制备1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 827.55 ($M+H$)⁺, 3.003 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84 (dd, $J=8.5$, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.09 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (td, $J=10.9$, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (br. d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.37 - 2.00 (m, 9H), 1.94 - 1.74 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.74 - 1.44 (m, 11H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 1.02 (m, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1489] 实施例40

[1490] 1-(((6-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-

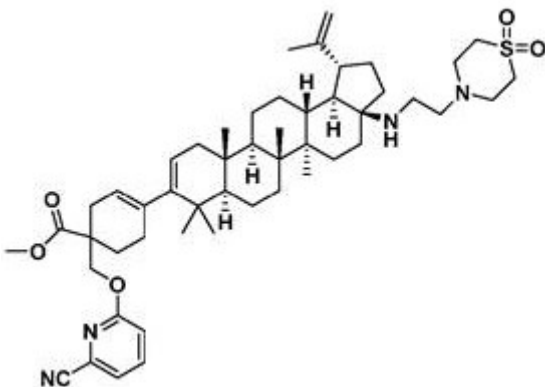
1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1491]



[1492] 步骤1.1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯的制备

[1493]

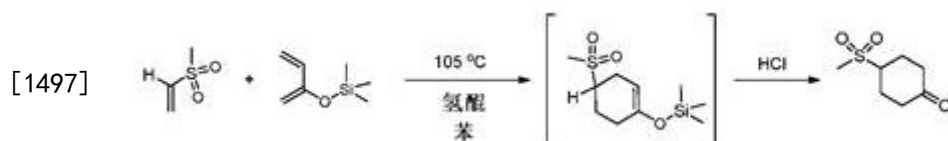


[1494] 按照通用程序F步骤7中描述的程序,使用 6-氯吡啶甲腈和4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯代替4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯-1-甲酸苄酯作为反应物,制备标题化合物,为固体。LC/MS m/z $M+1=841.60$, 3.164 min (LCMS方法7)。

[1495] 步骤2.按照通用程序E步骤4中描述的程序,使用 1-(((6-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸甲酯作为反应物,以19.9%的收率制备1-(((6-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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,

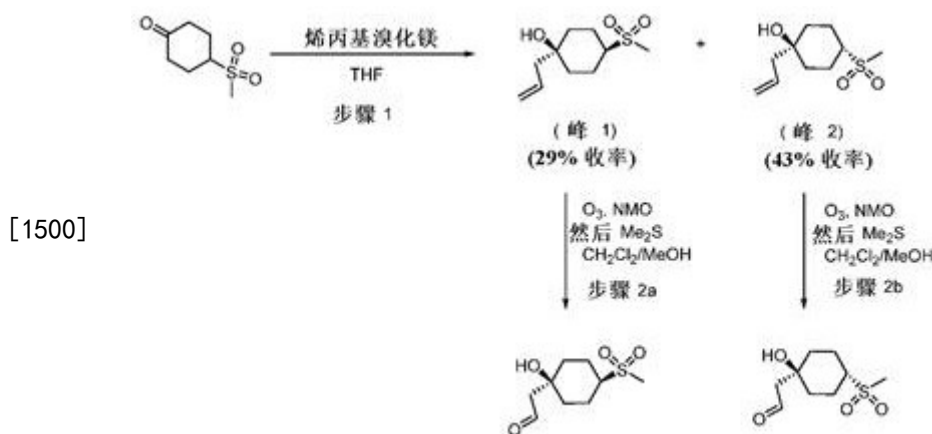
12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸,为固体。LC/MS: m/e 845.60 (M+H)⁺, 2.931 min (LCMS方法7)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84 (dd, $J=8.3$, 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.3$, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.25 (d, $J=8.8$ Hz, 5H), 3.20 (br. s., 2H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.77 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.41 - 1.99 (m, 9H), 1.94 - 1.68 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 9H), 1.43 - 1.30 (m, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

[1496] 4-(甲基磺酰基)环己酮的制备

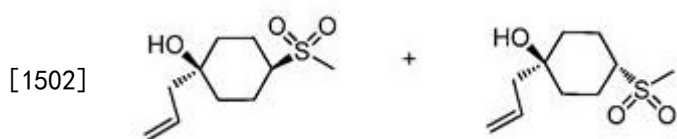


[1498] 向(甲基磺酰基)乙烯(10.0 g, 94 mmol)于苯(50 ml)中的溶液中加入(丁-1,3-二烯-2-基氧基)三甲基硅烷(14.07 g, 99 mmol)和氢醌(20 mg, 0.182 mmol)。将混合物在-78℃下脱气数次,然后加热。将内容物密封并在105℃下加热48小时。通过在CDCl₃中的NMR分析反应,其显示约10%的乙烯磺残余物。加入另外的(丁-1,3-二烯-2-基氧基)三甲基硅烷(4 ml)并再继续加热48小时。在72小时时间点再次进行的NMR分析显示乙烯磺的量进一步减少(~3%)。将来自NMR管的样品与反应混合物合并,并在室温(-19℃)下在真空下蒸发成浓稠的胶状物。混合物用丙酮(250 ml)重新稀释,结果形成澄清溶液。将混合物在冰浴中冷却至冷。加入4ml的0.25N HCl(在相同的冰浴中预冷),形成混浊的混合物,在0℃搅拌15分钟后变为澄清,然后在另外10分钟内恢复到混浊状态,在剩余的搅拌期它仍然浑浊。取出50μl等分试样,快速干燥成膜,并通过CDCl₃中的NMR分析。NMR显示相对于目标产物~7%的乙烯磺。在约1小时的总反应时间后,将丙酮溶液通过H型硅胶短床过滤,然后用更多的丙酮洗涤。将滤液在旋转蒸发仪上在19℃浴温下浓缩。将粗产物细分为两部分,每份7.75 gm,用于纯化。产物通过硅胶柱色谱纯化(己烷中的30%乙酸乙酯→100%乙酸乙酯;两个330g柱)以得到4-(甲基磺酰基)环己酮(16.7 g, 100%收率),为白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.29 (tt, $J=11.0$, 3.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 4H), 2.15 (qd, $J=11.9$, 4.5 Hz, 2H)。

[1499] 2-(顺式-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛和2-(反式-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛的制备



[1501] 步骤1. (顺式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇和(反式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇的制备



[1503] 在0℃下,通过套管向4-(甲基磺酰基)环己酮 (1.03 g, 5.84 mmol) 于THF (40 ml) 中的溶液中加入烯丙基溴化镁 (7.60 ml, 7.60 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。通过加入饱和NH₄Cl溶液 (25 ml) 淬灭反应。将混合物转移到分液漏斗中,水层用乙酸乙酯 (5 x 50 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤,经MgSO₄干燥、过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化 (含1%甲醇的70%乙酸乙酯/30%己烷→含1%甲醇的100%乙酸乙酯; 40g柱) 以得到 (顺式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇 (374 mg, 1.713 mmol, 29%收率), 为白色固体,和 (反式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇 (551 mg, 2.52 mmol, 43%收率), 为无色油状物。

[1504] (顺式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇:

[1505] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.96 - 5.79 (m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 5.18 (ddt, *J*=17.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (tt, *J*=12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.97 (qd, *J*=13.0, 3.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ132.50, 120.02, 69.06, 62.26, 47.86, 36.85, 35.67, 21.13。

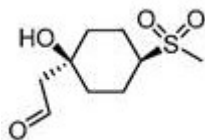
[1506] (顺式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇的结构通过X-射线晶体学确认。

[1507] (反式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇:

[1508] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.88 (ddt, *J*=17.2, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.35 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ132.62, 120.19, 69.20, 62.41, 48.00, 36.98, 35.83, 21.29。

[1509] 步骤2a. 2-((顺式)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛的制备

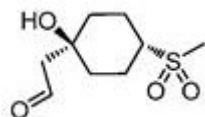
[1510]



[1511] 将(反式)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇 (3.4 g, 15.57 mmol) 溶于500ml圆底烧瓶中的CH₂Cl₂ (160 ml) 和MeOH (32.0 ml) 中。加入N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO) (2.189 g, 18.69 mmol), 将混合物冷却至-78℃ [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199-3201]。将臭氧鼓泡通过反应混合物直至溶液用臭氧饱和(变成蓝色)并在此后几分钟(总时间25分钟)。然后将氮气鼓泡通过反应混合物直至蓝色消失。然后加入二甲基硫醚 (11.52 ml, 156 mmol), 将反应混合物在0℃下搅拌16小时。将混合物真空浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含1%甲醇的50%乙酸乙酯/50%己烷→含1%甲醇的95%乙酸乙酯/5%己烷; 330g柱)以得到2-((1s,4s)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛 (3.31 g, 15.03 mmol, 96%收率), 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.87 (t, J=1.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.67 (d, J=1.3 Hz, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 6H), 1.50 - 1.38 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ202.5, 68.9, 61.9, 54.9, 36.8, 35.9, 20.8。

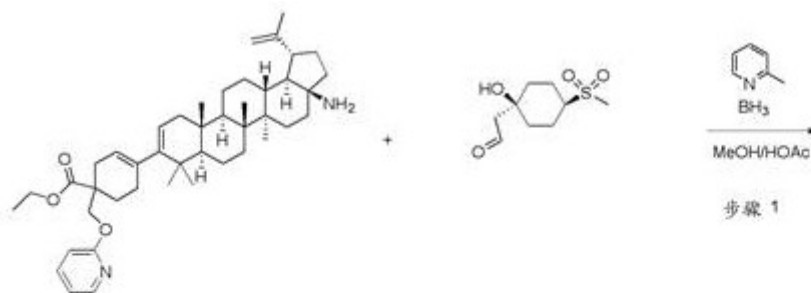
[1512] 步骤2b. 2-((反式)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛的制备

[1513]

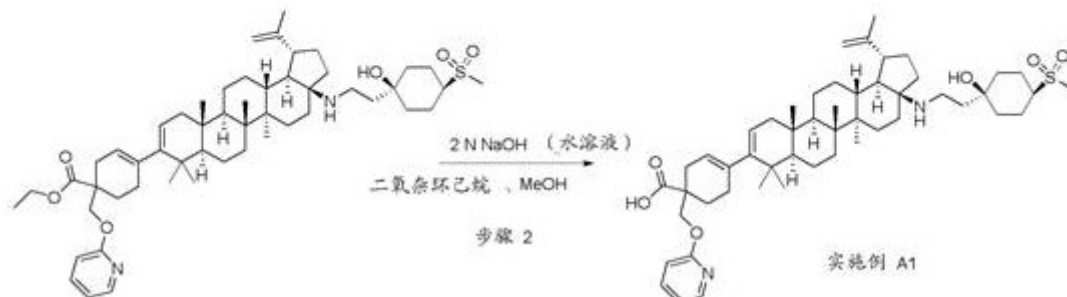


[1514] 将(1r,4r)-1-烯丙基-4-(甲基磺酰基)环己醇 (2g, 9.16 mmol) 溶于500ml圆底烧瓶中的CH₂Cl₂ (80 ml) 和MeOH (16.00 ml) 中。加入N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO) (1.288 g, 10.99 mmol), 并将混合物冷却至-78℃ [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 -3201]。将臭氧(过量)鼓泡通过反应混合物直至溶液用臭氧饱和(变成蓝色)并在此后几分钟(总时间25分钟)。然后将氮气鼓泡通过反应混合物直至蓝色消失。然后加入二甲基硫醚 (6.78 ml, 92 mmol), 并将反应混合物在0℃下搅拌16小时。将混合物真空浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含5%甲醇的70%乙酸乙酯/30%己烷→含5%甲醇的100%乙酸乙酯; 220g柱)以得到2-((1r,4r)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛 (1.58 g, 7.17 mmol, 78%收率), 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.82 (t, J=1.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (d, J=1.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.74 (dtd, J=14.0, 10.6, 3.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, 氯仿-d) δ202.4, 70.0, 59.3, 50.3, 38.2, 34.9, 21.1。

[1515] 实施例A1.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸的制备

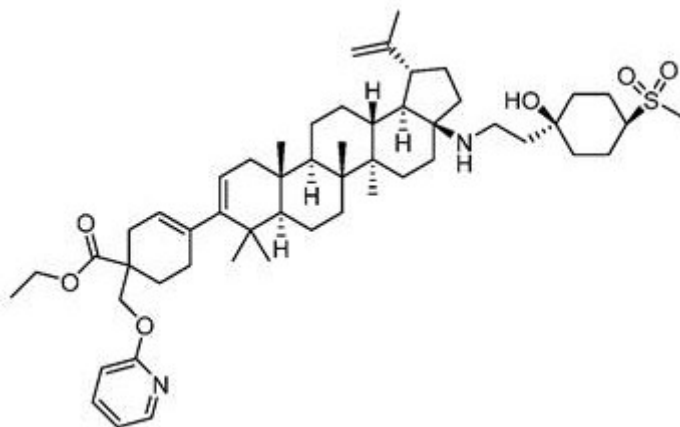


[1516]



[1517] 步骤1.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1518]

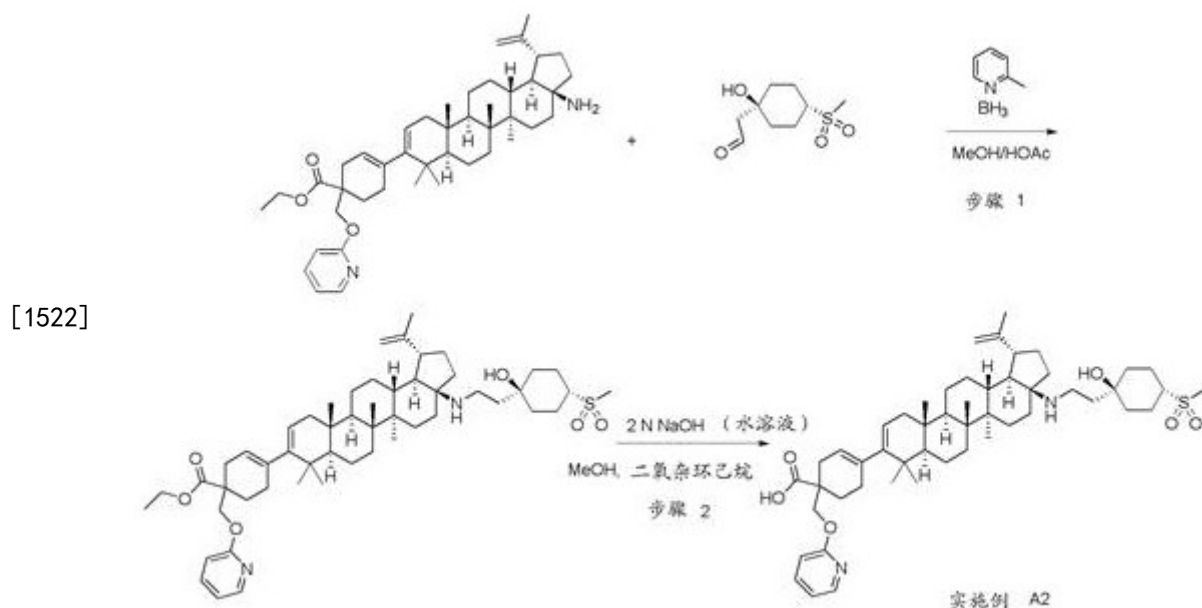


[1519] 将 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (65 mg, 0.097 mmol)、2-((1s,4s)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛 (47.1 mg, 0.214 mmol) 和硼烷-2-甲基吡啶复合物 (22.86 mg, 0.214 mmol) 于 MeOH (1 ml) 和乙酸 (0.2 ml) 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml) 和饱和碳酸钠水溶液 (2 ml) 的分液漏斗中。用二氯甲烷 (4 x 20 ml) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (10 ml) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化 (10% 9:1 丙酮: 甲醇/90% 己烷 $\rightarrow$ 65% 9:1 丙酮: 甲醇/35% 己烷; 24 g 柱, $\lambda = 220 \text{ nm}$) 以得到 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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,

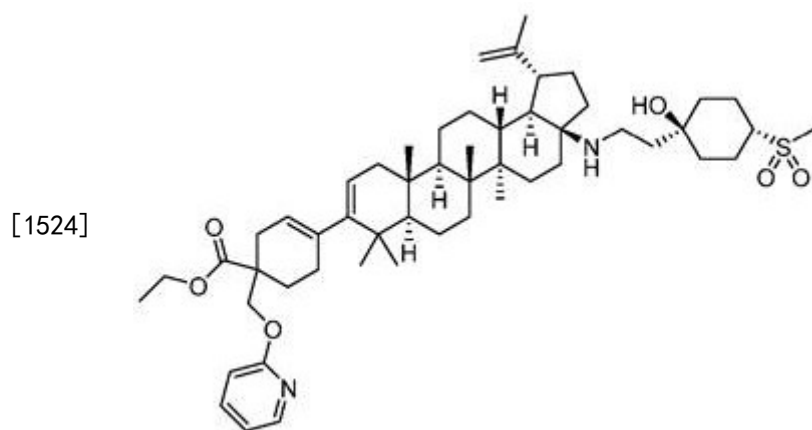
11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (69 mg, 81%收率),为无色固体:¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.5, 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J=6.1, 0.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, $J=10.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.22 - 0.88 (m, 43H), 1.70 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H)⁺, C₅₃H₈₁N₂O₆S的计算值 873.6], $t_R = 4.67$ min (LCMS方法14)。

[1520] 步骤2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (65 mg, 0.074 mmol)于二氧杂环己烷 (1 ml) 和MeOH (0.5 ml)中的溶液用氢氧化钠(0.372 ml, 0.744 mmol, 2M 水溶液(aq))处理。将反应混合物在50℃下加热3小时,然后在60℃下加热6小时。将混合物冷却至室温,并通过加入2 N HCl (200 μ L)部分中和。将混合物通过针筒过滤器过滤,并通过反相HPLC(制备型HPLC方法1)纯化。产物(61.7 mg)含有杂质(约6%)。通过反相HPLC(制备型HPLC方法2)再纯化产物。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冷冻干燥以得到4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸,TFA (48.4 mg, 67%收率),为白色无定形固体:¹H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ 8.29 (dd, $J=5.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H)⁺, C₅₁H₇₇N₂O₆S的计算值845.6], $t_R = 4.36$ min (LCMS方法14); HPLC (分析型HPLC方法1): $t_R = 18.86$ min; HPLC (分析型HPLC方法2): $t_R = 20.24$ min。

[1521] 实施例A2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸的制备



[1523] 步骤1.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

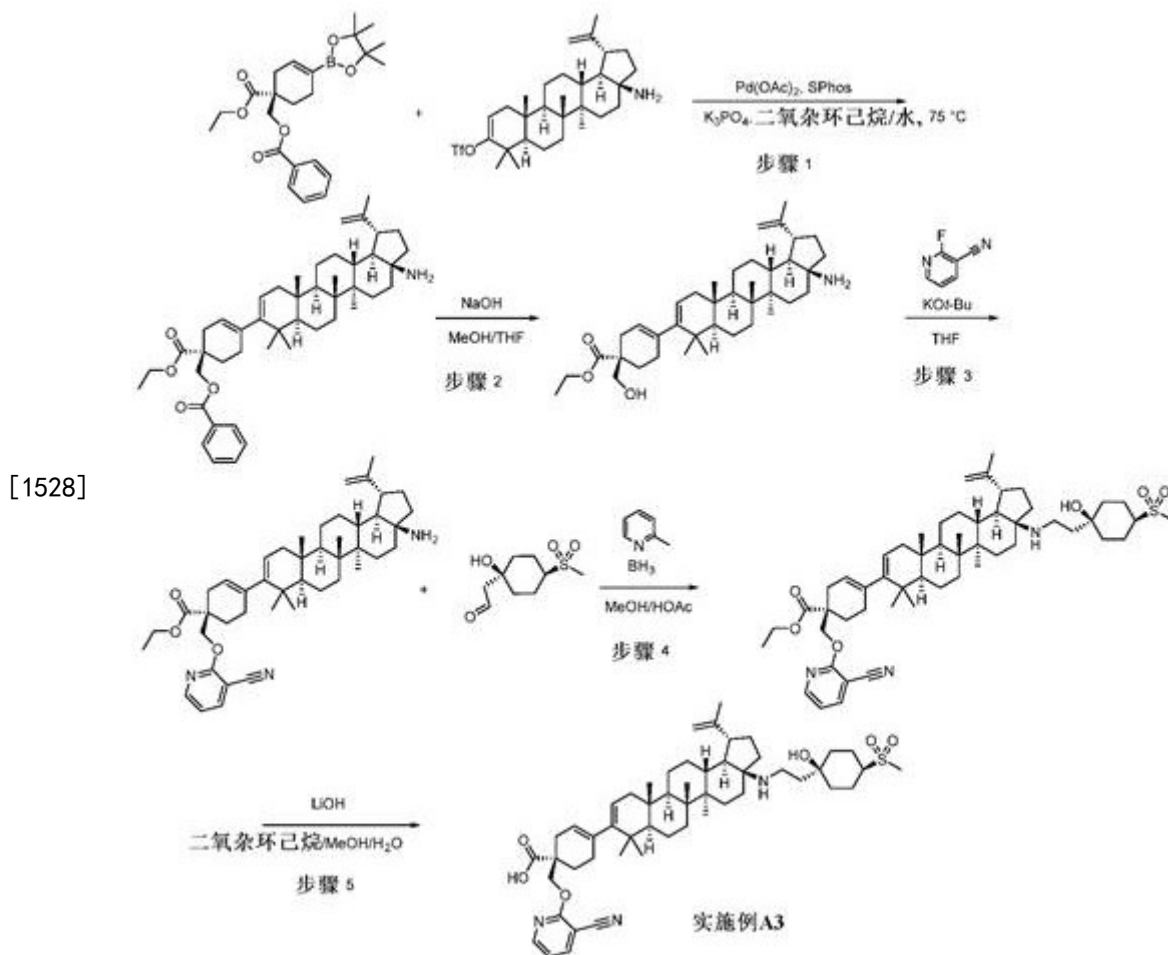


[1525] 将4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (65 mg, 0.097 mmol)、2-((1r,4r)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛 (47.1 mg, 0.214 mmol) 和硼烷-2-甲基吡啶复合物 (22.86 mg, 0.214 mmol) 于MeOH (1 ml) 和乙酸 (0.2 ml) 中的混合物在室温下搅拌16小时。反应未完成。然后加入另外的2-((1r,4r)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛 (21 mg, 0.097 mmol, 1 eq), 1小时后将硼烷-2-甲基吡啶复合物 (10 mg, 0.097 mmol, 1 eq) 加入到反应混合物中, 并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液 (10 ml) 和饱和碳酸钠水溶液 (2 ml) 的分液漏斗中。用二氯甲烷 (4 x 20 ml) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (10 ml) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化 (10% 9:1 丙酮: 甲醇/90% 己烷 → 65% 9:1 丙酮: 甲醇/35% 己烷; 24 g 柱, λ = 220 nm) 以得到4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,

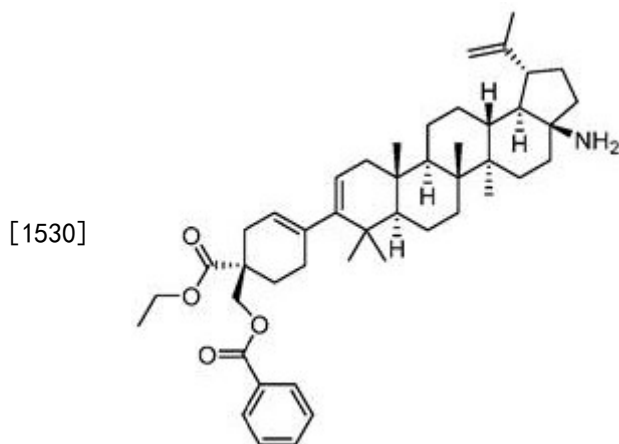
13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (42.4 mg, 50%收率), 为无色泡沫: ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.87 (ddd, $J=7.0, 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.21 - 0.88 (m, 43H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 的计算值873.6], $t_R = 4.62$ min (LCMS方法14)。

[1526] 步骤2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (42 mg, 0.048 mmol) 于二氧杂环己烷 (1 ml) 和 MeOH (0.5 ml) 中的溶液用氢氧化钠 (0.361 ml, 0.721 mmol, 2 M 水溶液) 处理。将反应混合物在 60°C 下加热 24 小时。加入另外的氢氧化钠 (0.120 ml, 0.240 mmol, 5 eq, 2 M 水溶液) 并将反应混合物在 70°C 下加热 8 小时。反应完成。将混合物冷却至室温, 并通过加入 2 N HCl (400 μL) 部分中和。混合物通过针筒过滤器过滤, 并通过反相 HPLC (制备型 HPLC 方法 3) 纯化。在旋转蒸发器上蒸发有机溶剂, 将含水混合物冻干以得到 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己-3-烯甲酸, TFA (31.3 mg, 67%收率), 为白色无定形固体。 ^1H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 0.6$ Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, $J=3.7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 的计算值845.6], $t_R = 4.33$ min (LCMS方法14); HPLC (分析型 HPLC 方法1): $t_R = 18.86$ min; HPLC (分析型 HPLC 方法2): $t_R = 20.48$ min。

[1527] 实施例 A3. (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸的制备



[1529] 步骤1. 苯甲酸((S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

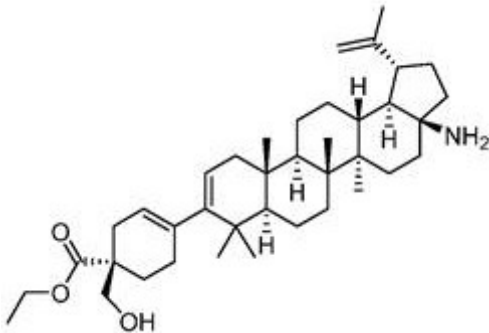


[1531] 向含有三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯(1.00 g, 1.79 mmol)的烧瓶中加入苯甲酸(R)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-

1-基)甲酯 (1.337 g, 3.23 mmol)、磷酸三钾 (1.52 g, 7.17 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (S-Phos) (0.055 g, 0.134 mmol) 和乙酸钼(II) (0.020 g, 0.090 mmol)。将混合物用1,4-二氧杂环己烷(25 ml)和水(6.25 ml)稀释,然后用N₂冲洗并在75℃下加热16小时。将混合物冷却至室温。混合物用水(100 ml)稀释,并用乙酸乙酯(3 x 75 ml)萃取。有机层用盐水(150 ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(含4% MeOH和0.8% 氢氧化铵的50% 乙酸乙酯/50%己烷 → 含4% MeOH和0.8%氢氧化铵的70% 乙酸乙酯/30%己烷, 120 g柱)以得到苯甲酸((S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (1.15 g, 92%收率),为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.20 (qd, J=7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.35 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄的计算值696.5], t_R = 2.60 min (LCMS方法15)。

[1532] 步骤2. (S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1533]

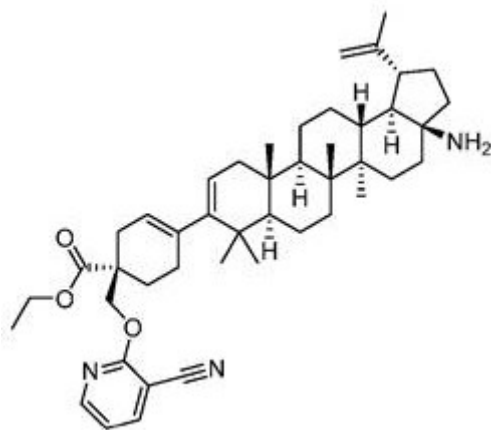


[1534] 向苯甲酸((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (1.07 g, 1.537 mmol) 于THF (10 ml)和MeOH (1 ml)中的溶液中加入氢氧化钠 (1.691 ml, 1.691 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。过滤除去固体。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(10 ml)/水(10 ml)的分液漏斗中。用5%甲醇/乙酸乙酯(5 x 25 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(10 ml)洗涤。用5%甲醇/乙酸乙酯再次萃取盐水洗涤液。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以得到(S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环

己-3-烯甲酸乙酯 (0.535 g, 59%收率), 为白色固体。粗产物直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.34 (t, J =3.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J =6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J =2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J =1.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.12 (m, 21H), 1.72 (s, 3H), 1.30 (t, J =7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁N₃Na 计算值614.5], t_R = 4.28 min (LCMS方法14)。

[1535] 步骤3. (S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1536]

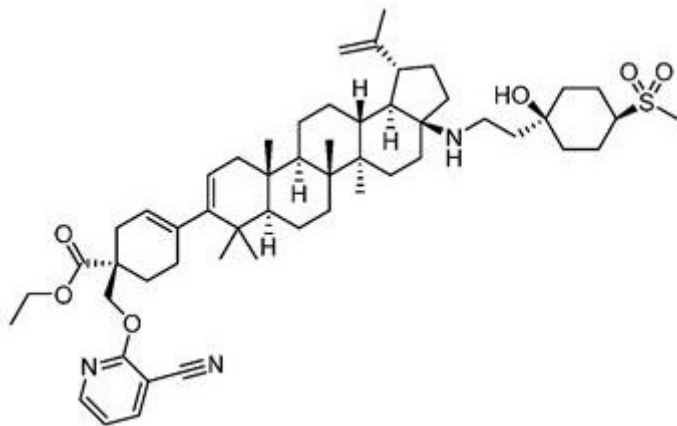


[1537] 在0℃下,向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (495 mg, 0.836 mmol) 和2-氟烟腈 (204 mg, 1.673 mmol) 于THF (7 ml) 和DMF (1 ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾(1.004 ml, 1.004 mmol)。移去冷却浴,将反应混合物在20℃下搅拌1.5小时。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(15 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(4 x 25 ml)萃取水层。将合并的有机层用盐水(15 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(50%的5%甲醇/乙酸乙酯溶液/50% 己烷 → 100%的5%甲醇/乙酸乙酯溶液; 40 g柱)以得到(S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (344 mg, 59%收率), 为灰白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (dd, J =5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J =6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J =2.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J =2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.56 (td, J =10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.35 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.11 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t, J =6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃

的计算值694.5], $t_R = 4.52$ min (LCMS方法14)。

[1538] 步骤4. (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1539]



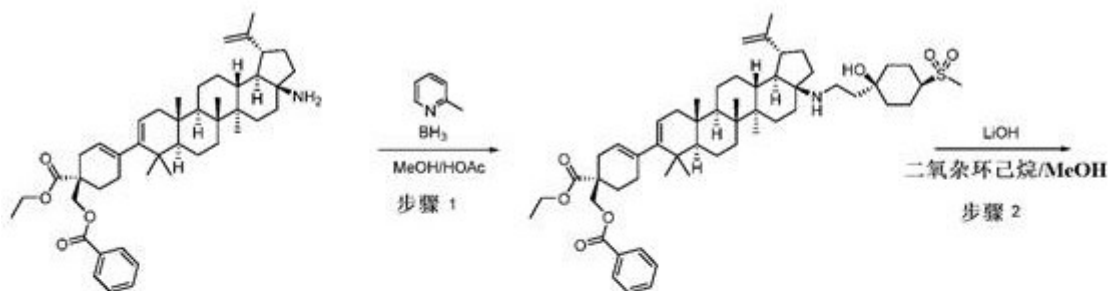
[1540] 将(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯(150 mg, 0.216 mmol)和2-((1s,4s)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛(76 mg, 0.346 mmol)溶于MeOH (1.6 ml)和乙酸(0.32 ml)中。加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(37.0 mg, 0.346 mmol),将混合物在室温下搅拌14小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(3 ml)和碳酸钠溶液(2 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(5 x 10 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(5 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含有5% 甲醇的30% 乙酸乙酯/70%己烷 → 含有5% 甲醇的100%乙酸乙酯; 24 g柱, 25 min梯度)以得到(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(134.6 mg, 69%收率),为白色泡沫:¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, $J=10.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.31 - 0.88 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆S的计算值898.6], $t_R = 4.44$ min (LCMS方法14)。

[1541] 步骤5.向(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(123 mg, 0.137

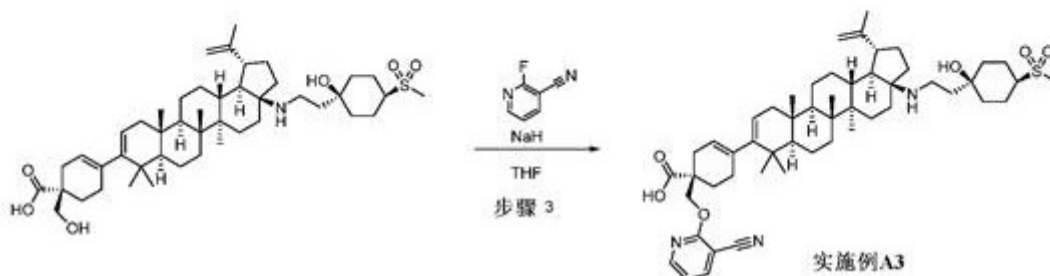
mmol) 于二氧杂环己烷 (4 ml) 和 MeOH (2 ml) 中的溶液中加入氢氧化锂 (2 ml, 2.00 mmol, 1 M 水溶液)。将混合物在 60℃ 下加热 12.5 小时。通过 LC/MS (LCMS 方法 16) 仅检测到少量起始物料。此时由于腈基团竞争水解成相应的酰胺而停止反应。将混合物冷却至室温并通过加入 6 N HCl (250 μ L) 部分中和。然后将混合物通过针筒过滤器过滤, 并通过反相 HPLC (5 次注射) (制备型 HPLC 方法 4) 纯化。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂, 将含水混合物冻干以得到 (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基) 氧基) 甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基) 环己基) 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-环戊二烯并[a]蒎-9-基) 环己-3-烯甲酸, TFA (51.6 mg, 38% 收率), 为白色无定形固体: ^1H NMR (500 MHz, 乙酸- d_4) δ 8.42 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.6, 5.1$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.6 [$(M+H)^+$, $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 的计算值 870.5], $t_R = 1.31$ min (LCMS 方法 16); HPLC (分析型 HPLC 方法 3): $t_R = 12.19$ min; HPLC (分析型 HPLC 方法 4): $t_R = 11.64$ min。

[1542] 制备实施例 A3 的替代路线

[1543] (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基) 氧基) 甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基) 环己基) 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-环戊二烯并[a]蒎-9-基) 环己-3-烯甲酸的制备

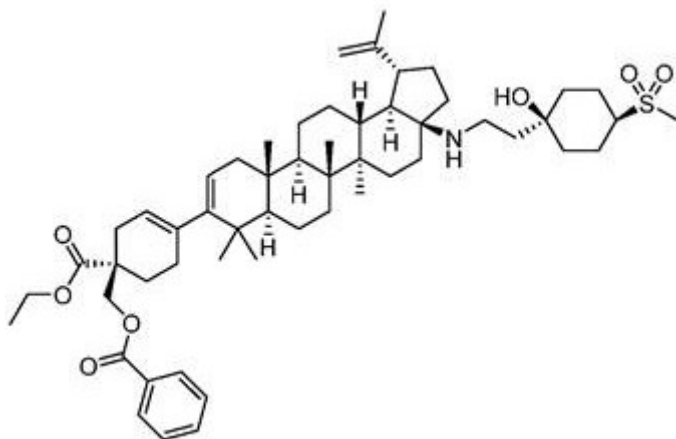


[1544]



[1545] 步骤 1. 苯甲酸 ((S)-1-(乙氧羰基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基) 环己基) 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-环戊二烯并[a]蒎-9-基) 环己-3-烯-1-基) 甲酯的制备

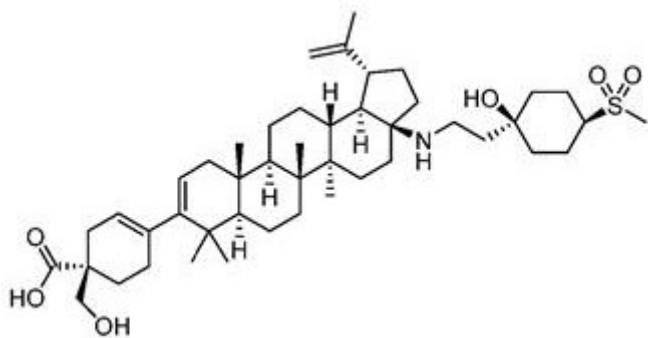
[1546]



[1547] 将苯甲酸((S)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯(7.63 g, 10.96 mmol)和2-((1s,4s)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛(3.86 g, 17.54 mmol)溶于MeOH(30 ml)和乙酸(6 ml)中。加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(1.876 g, 17.54 mmol),并将混合物在室温下搅拌14小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)和碳酸钠溶液(50 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(7 x 100 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(25 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含5%甲醇的30% 乙酸乙酯/70%己烷→含5%甲醇的100% 乙酸乙酯; 330 g柱, 30 min梯度)以得到苯甲酸((S)-1-(乙氧羰基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(8.81 g, 89%收率),为白色固体:¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.65 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 1.03 (m, 36H), 1.70 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 - 0.87 (m, 12H); LC/MS (ESI) m/e 900.4 [(M+H)⁺, C₅₅H₈₂N₇O₇S的计算值900.6], t_R = 4.55 min (LCMS方法14)。

[1548] 步骤2. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸的制备

[1549]



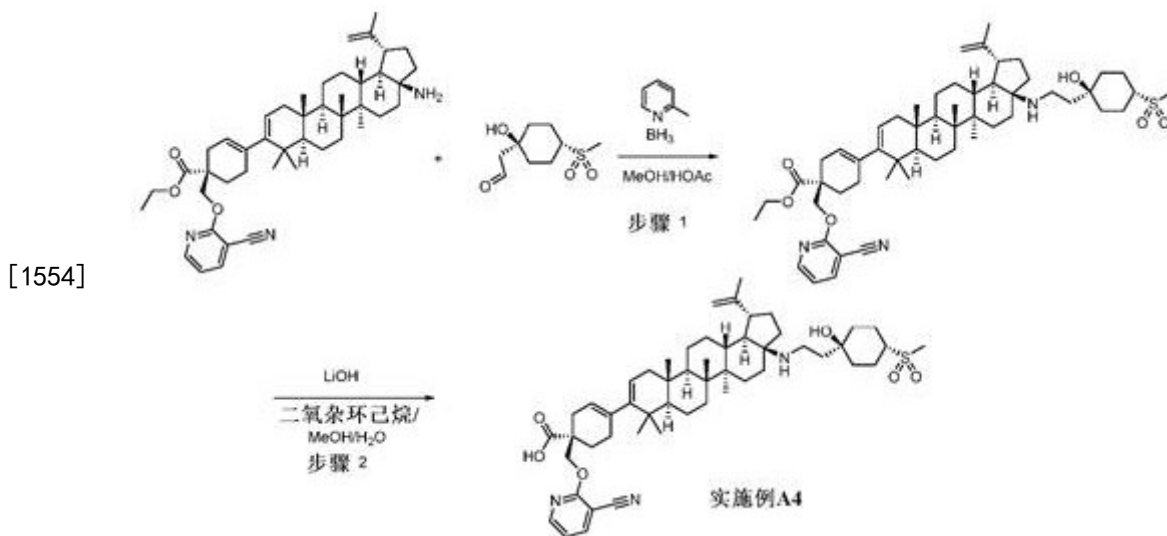
[1550] 向苯甲酸((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(8.00 g, 8.89 mmol)于压力容器中的1,4-二氧杂环己烷(160 ml)和甲醇(80 ml)中的溶液中加入氢氧化锂(89 ml, 89 mmol)。将容器密封,将混合物在65℃(内部温度)加热16小时。将反应混合物冷却至室温并通过加入4 N HCl(15.5 ml, 7 eq)部分中和。然后浓缩混合物。将粗产物溶于二氧杂环己烷(40 ml)/甲醇(20 ml)/水(5 ml)中,并通过加入TFA使其呈酸性(逐滴加入直至酸性)。悬浮液变为溶液。该溶液含有一些悬浮固体物质。将其通过短的沙子塞,然后通过针筒过滤器过滤。然后产物通过反相MPLC在biotage上的C18 Redi Sep Gold 柱(150 g)上纯化(制备型MPLC方法1,6次进样)。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冷冻干燥以得到(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸,TFA(6.57 g, 84%收率),为白色无定形固体。然后将产物在带有dryrite的真空干燥器中在真空中进一步干燥。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ8.54(br. s., 1H), 8.02(br. s., 1H), 5.34(br. s., 1H), 5.23 - 5.16(m, 1H), 4.78(s, 1H), 4.70(s, 1H), 3.76(s, 2H), 3.22(d, J=3.1 Hz, 2H), 2.86(s, 3H), 2.83 - 2.68(m, 2H), 2.59(d, J=15.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.34(m, 1H), 2.26 - 1.06(m, 36H), 1.71(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.88(s, 3H); LC/MS(ESI) m/e 768.4 [(M+H)⁺, C₄₆H₇₄N₂O₆S的计算值768.5], t_R = 3.85 min. (LCMS方法14)。

[1551] 步骤3.在0℃下,向(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸,TFA(5.92 g, 6.71 mmol)于THF(80 ml)中的溶液中加入氢化钠(2.147 g, 53.7 mmol)。移去冷却浴,将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将混合物冷却至0℃并通过套管加入THF(10 ml)中的2-氟烟腈(3.28 g, 26.8 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时。通过加入乙酸(3.84 ml, 67.1 mmol, 10 eq)淬灭反应。将溶液直接注入柱中,并通过硅胶柱色谱法纯化(5%甲醇/CH₂Cl₂洗脱高R_f物质,然后用12%甲醇/CH₂Cl₂洗脱产物)。获得6.70 g产物。然后通过反相MPLC在biotage

上的C18 Redi Sep Gold 柱(150 g)上进一步纯化产物(制备型MPLC方法2,5次进样)。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冷冻干燥以得到(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (5.06 g, 5.14 mmol),为白色无定形固体。

[1552] 然后将产物(TFA盐)溶解在MeCN/H₂O (60/40)中并缓慢通过AG 1-x2离子交换树脂氯化物形式(Bio-Rad 100-200目,cat # 140-1241,用90%乙腈/10%水预冲洗)。使用140克树脂。合并含有产物的级分,并在旋转蒸发仪上除去有机溶剂,将水冷冻并置于冷冻干燥器上以得到(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,HCl (4.26 g, 66%收率),为白色无定形固体:¹H NMR (500MHz, 乙酸-d₄) δ8.42 (dd, *J*=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.13 (td, *J*=10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 36H), 1.76 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/e* 870.3 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆S的计算值870.5], *t_R* = 4.56 min (LCMS方法14); HPLC (HPLC方法3): *t_R* = 13.13 min; HPLC (HPLC方法4): *t_R* = 12.46 min。

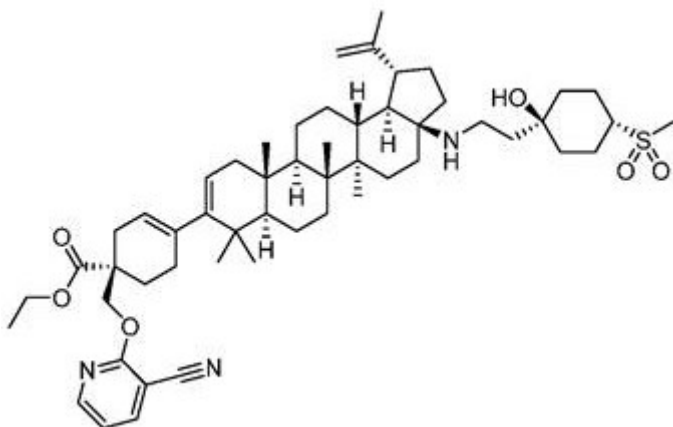
[1553] 实施例A4. (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸的制备



[1555] 步骤1. (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,

11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1556]

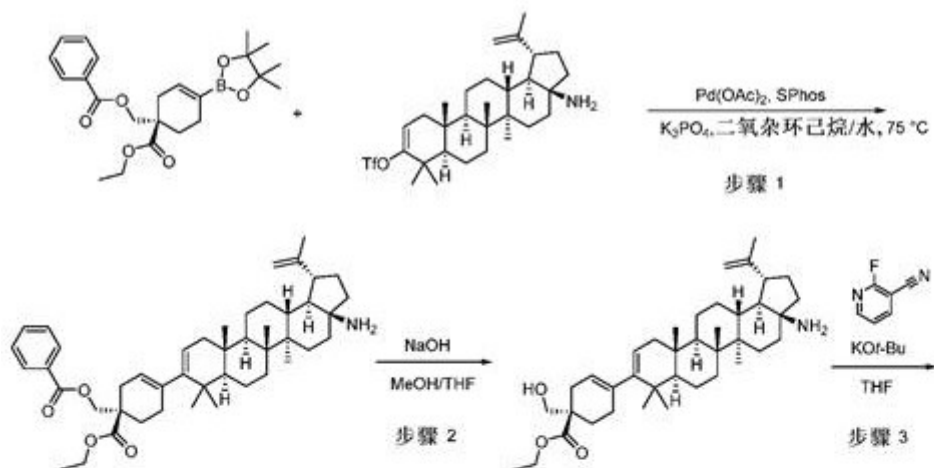


[1557] 将(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯(150 mg, 0.216 mmol)和2-((1r,4r)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛(76 mg, 0.346 mmol)溶解在MeOH (1.6 ml)和乙酸(0.32 ml)中。加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(37.0 mg, 0.346 mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(5 x 20 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(50 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含5%甲醇的30%乙酸乙酯/70%己烷→含5%甲醇的100%乙酸乙酯;24 g柱)以得到(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(131 mg, 68%收率),为白色泡沫:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.33 (dd, *J*=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 - 2.61 (m, 3H), 2.55 (td, *J*=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.02 (m, 37H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (q, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS *m/e* 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆S的计算值898.6], *t_R* = 4.44 min (LCMS方法14)。

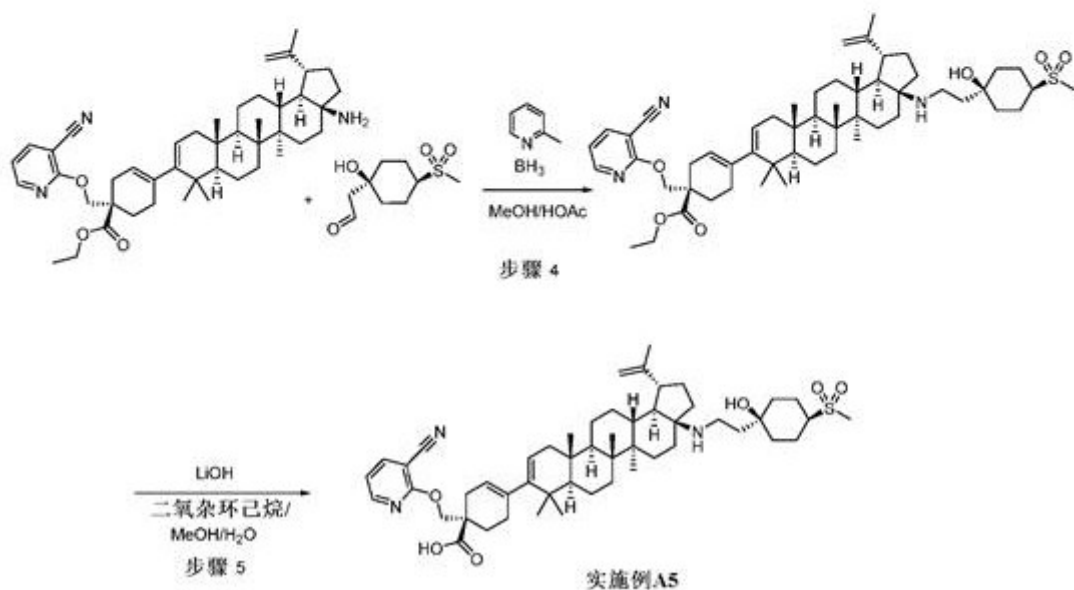
[1558] 步骤2.向(S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(131 mg, 0.146 mmol)于二氧杂环己烷(4 ml)和MeOH(2 ml)中的溶液中添加氢氧化锂(2 ml, 2.00 mmol, 1 M水溶液)。将混合物在60℃下加热10.5 h。通过LC/MS (LCMS方法16)仅检测到少

量起始物料(LCMS方法16)。此时停止反应。将混合物冷却至室温并通过加入6 N HCl (250 μ L) 部分中和。然后将混合物通过针筒过滤器过滤,并通过反相HPLC(5次进样)纯化(制备型HPLC方法4)。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冻干以得到 (S)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (69 mg, 48%收率),为白色无定形固体: ^1H NMR (400MHz, 乙酸- d_4) δ 8.43 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.40 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [$(M+H)^+$, $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 的计算值870.5], $t_R = 2.37$ min (LCMS方法15); HPLC (分析型HPLC方法3): $t_R = 16.00$ min; HPLC (分析型HPLC方法4): $t_R = 13.90$ min。

[1559] 实施例A5. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸的制备

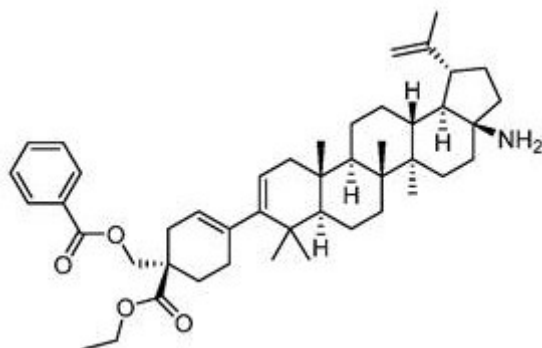


[1560]



[1561] 步骤1. 苯甲酸((R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

[1562]

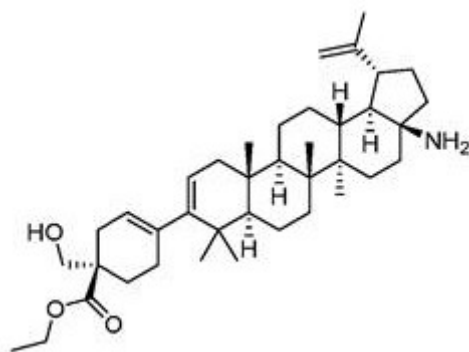


[1563] 向含有三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯 (2.2 g, 3.94 mmol) 的烧瓶中加入苯

甲酸(S)-(1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯(2.94 g, 7.10 mmol)、磷酸三钾(3.35 g, 15.78 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(S-Phos)(0.121 g, 0.296 mmol)和乙酸钪(II)(0.044 g, 0.197 mmol)。混合物用1,4-二氧杂环己烷(60 ml)和水(15 ml)稀释,用N₂冲洗并在75℃下加热16小时。将混合物冷却至室温。混合物用水(150 ml)稀释,并用乙酸乙酯(3 x 100 ml)萃取。有机层用盐水(200 ml)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化。残余物通过硅胶柱色谱纯化(含4% MeOH和0.8%氢氧化铵的50% 乙酸乙酯 /50%己烷 → 含4% MeOH和0.8%氢氧化铵的70% 乙酸乙酯 /30%己烷, 220 g柱)以得到苯甲酸((R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯(2.47 g, 90%收率),为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (q, J=10.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.29 - 1.96 (m, 6H), 1.87 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.11 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄的计算值696.5], t_R = 2.55 min (LCMS方法15)。

[1564] 步骤2. (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

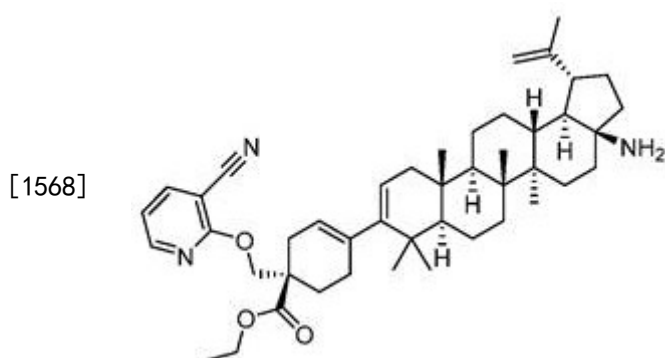
[1565]



[1566] 向苯甲酸((R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯(1.20 g, 1.724 mmol)于THF(10 ml)和MeOH(1 ml)中的溶液中加入氢氧化钠(1.897 ml, 1.897 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。过滤除去固体。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(10 ml)/水(10 ml)的分液漏斗中。用5%甲醇/乙酸乙酯(5 x 25 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(10 ml)洗涤。用5%甲醇/乙酸乙酯再次萃取盐水洗涤液。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以得到(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (450 mg, 44%收率), 为白色固体。粗产物直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 4H), 1.82 - 1.12 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁NO₃Na的计算值614.5], $t_R = 4.27$ min (LCMS方法14)。

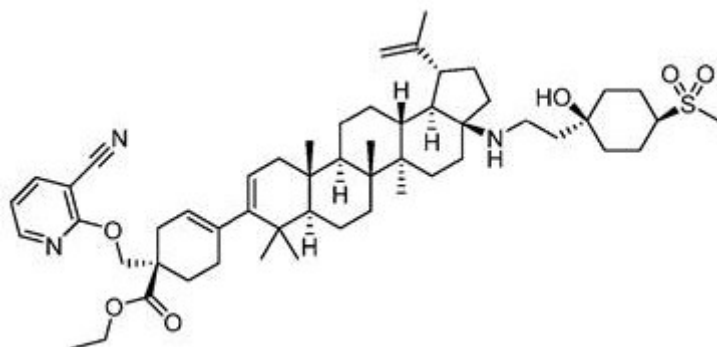
[1567] 步骤3. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备



[1569] 在0℃下,向(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (412 mg, 0.696 mmol) 和2-氟烟腈 (170 mg, 1.392 mmol) 于THF (7 ml) 和DMF (1 ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾(0.835 ml, 0.835 mmol)。移去冷却浴,将反应混合物在20℃下搅拌1.5小时。将混合物转移至含有饱和NaHCO₃水溶液(15 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(4 x 25 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(15 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(50%的5%甲醇/乙酸乙酯溶液/50%己烷 → 100%的5%甲醇/乙酸乙酯溶液; 40 g柱) 以得到(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (365 mg, 0.526 mmol, 76%收率), 为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=2.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (qd, $J=7.1, 2.5$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.56 (td, $J=10.9, 5.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 21H), 2.27 - 1.87 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃的计算值694.5], $t_R = 4.51$ min (LCMS方法14)。

[1570] 步骤4. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1571]

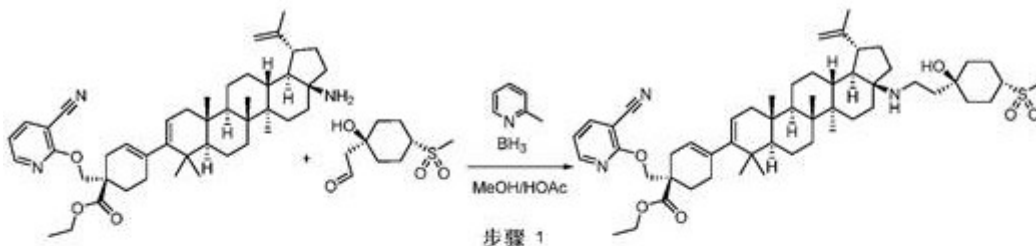


[1572] 将(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯(150 mg, 0.216 mmol)和2-((1s,4s)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛(76 mg, 0.346 mmol)溶解在MeOH (1.4 ml)和乙酸(0.28 ml)中。加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(37.0 mg, 0.346 mmol),并将混合物在室温下搅拌14小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(3 ml)和碳酸钠溶液(2 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(5 x 10 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(5 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含5%甲醇的30%乙酸乙酯/70%己烷→含5%甲醇的100%乙酸乙酯; 24g柱, 25分钟梯度)以得到(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(130 mg, 67%收率),为白色泡沫: ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.23 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (dt, J=10.8, 7.2, 3.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.28 - 0.89 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆S的计算值898.6], t_R = 4.43 min (LCMS方法14)。

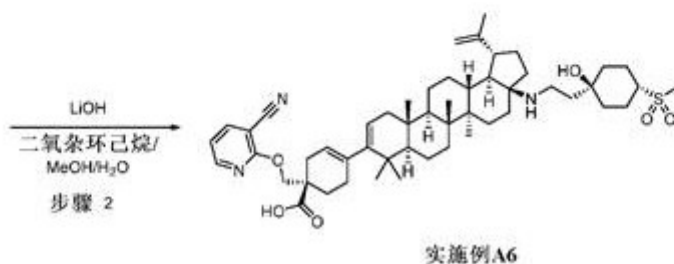
[1573] 步骤5. 向(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(124 mg, 0.138 mmol)于二氧杂环己烷(4 ml)和MeOH(2 ml)中的溶液中加入氢氧化锂(2 ml, 2.00 mmol, 1 M水溶液)。将混合物在60℃下加热10 h。通过LC/MS (LCMS方法16)检测到一些起

始物料以及由于腓的水解形成的酰胺副产物。此时停止反应。将混合物冷却至室温并通过加入6 N HCl (250 μ L) 部分中和。然后将混合物通过针筒过滤器过滤,并通过反相HPLC(5次进样)(制备型HPLC方法4)纯化。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冷冻干燥以得到(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (48.1 mg, 34%收率),为白色无定形固体: ^1H NMR (500MHz, 乙酸- d_4) δ 8.42 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 2H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.34 – 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [$(M+H)^+$, $C_{52}H_{76}N_3O_6S$ 的计算值870.5], $t_R = 1.24$ min (LCMS方法16); HPLC (分析型HPLC方法3): $t_R = 12.24$ min; HPLC (分析型 HPLC方法4): $t_R = 11.77$ min。

[1574] 实施例A6. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸的制备

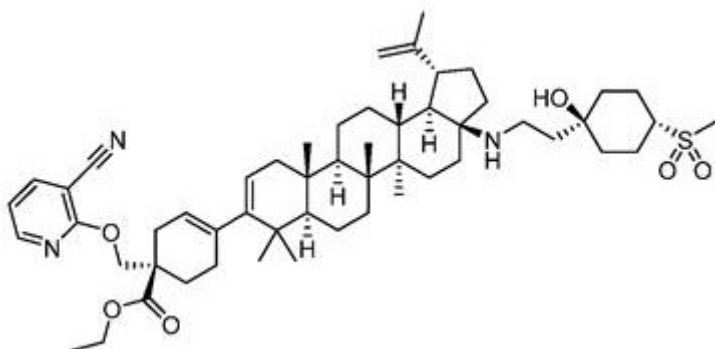


[1575]



[1576] 步骤1. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1577]

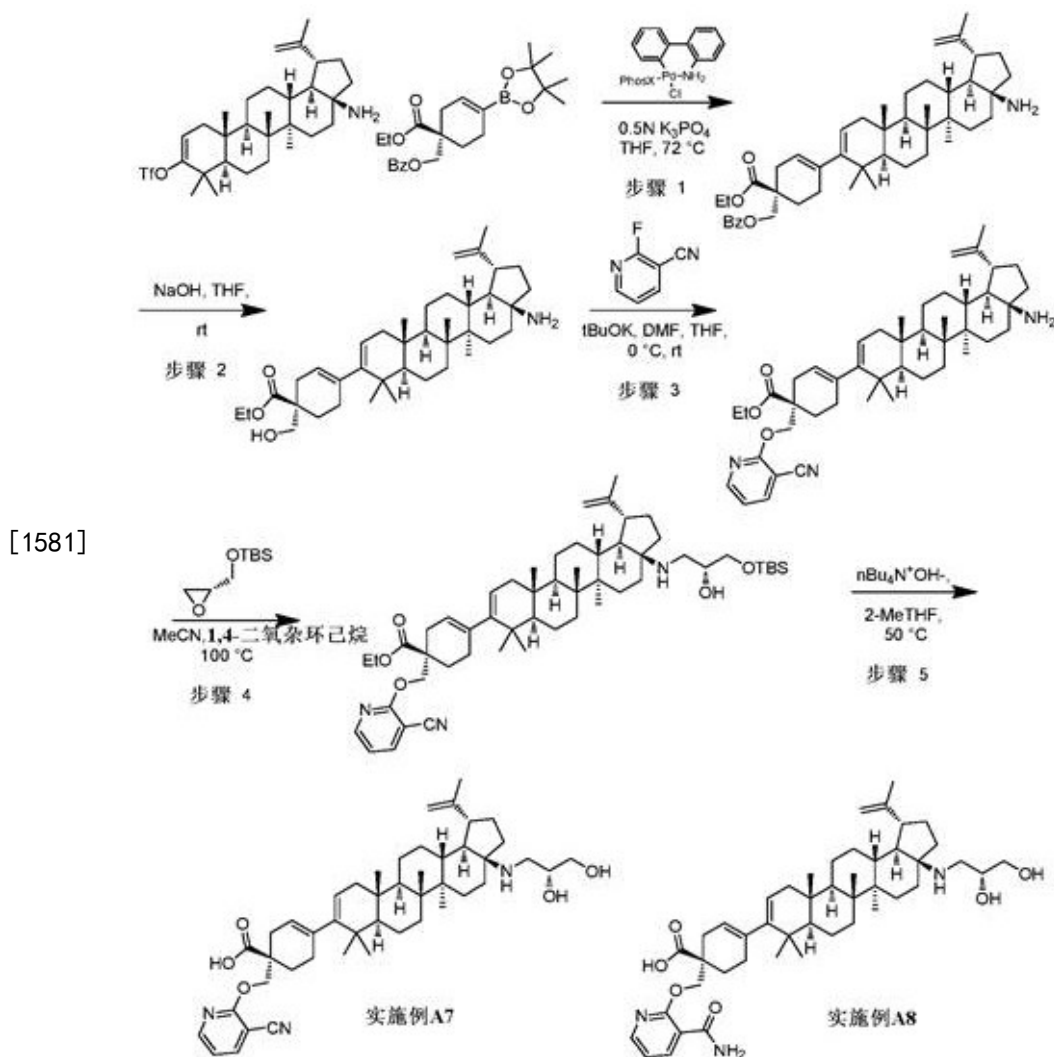


[1578] 将(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯(150 mg, 0.216 mmol)和2-((1r,4r)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙醛(76 mg, 0.346 mmol)溶解在MeOH(1.6 ml)和乙酸(0.32 ml)中。加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(37.0 mg, 0.346 mmol),将混合物在室温下搅拌14小时。将混合物转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)的分液漏斗中。用乙酸乙酯(5 x 20 ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(50 ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(含5%甲醇的30%乙酸乙酯/70%己烷→含5%甲醇的100%乙酸乙酯; 24g柱)以得到(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(131 mg, 68%收率),为白色泡沫: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.33(dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.87(dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.98(dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37(br. s., 1H), 5.22 - 5.17(m, 1H), 4.71(d, J=1.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.51(m, 3H), 4.23 - 4.14(m, 2H), 2.99 - 2.90(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.82 - 2.61(m, 3H), 2.54(td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.23 - 1.02(m, 37H), 1.68(s, 3H), 1.26(q, J=7.3 Hz, 3H), 1.06(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.95(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.86(s, 3H); LC/MS m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆S的计算值898.6], t_R = 4.43 min(LCMS方法14)。

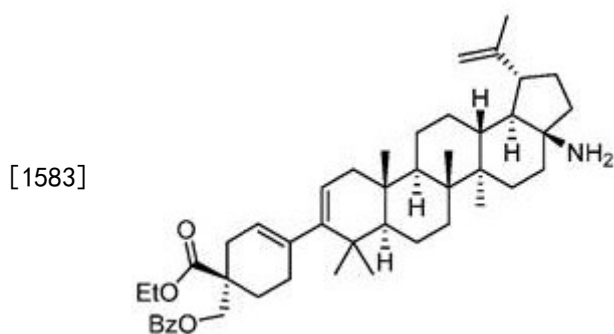
[1579] 步骤2.向(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸乙酯(107 mg, 0.119 mmol)于二氧杂环己烷(4 ml)和MeOH(2 ml)中的溶液中加入氢氧化锂(2 ml, 2.00 mmol, 1 M水溶液)。将混合物在60℃下加热10.5 h。通过LC/MS(LCMS方法16)仅检测到少量起始物料。此时停止反应。将混合物冷却至室温并通过加入6 N HCl(250 μL)部分中和。然后将混合物通过针筒过滤器过滤,并通过反相HPLC(5次进样)(制备型HPLC方法4)纯化。在旋转蒸发仪上蒸发有机溶剂,将含水混合物冻干以得到(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-羟基-4-(甲基磺酰基)环己基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (58 mg, 49%收率),为白色无定形固体:¹H NMR (400MHz, 乙酸-d₄) δ8.43 (dd, *J*=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.75 (d, *J*=15.3 Hz, 1H), 2.32 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) *m/e* 870.6 [(*M*+H)⁺, C₅₂H₇₅N₃O₆S的计算值870.5], *t_R* = 2.30 min (LCMS方法15); HPLC (分析型HPLC方法3): *t_R* = 14.96 min; HPLC (分析型HPLC方法4): *t_R* = 14.64 min。

[1580] 实施例A7和实施例A8. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (实施例A7)和(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸 (实施例A8)的制备



[1582] 步骤1. 苯甲酸((R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯的制备

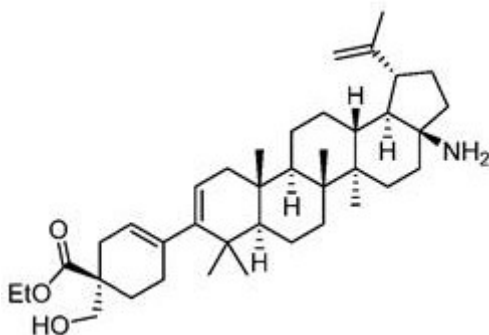


[1584] 在150 ml中压烧瓶中于THF (25 ml)中合并三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯(1.5 g, 2.69 mmol)、苯甲酸(R)-1-(乙氧羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂

环戊-2-基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (1.259 g, 3.04 mmol) 和Buchwald预催化剂 (0.127 g, 0.161 mmol)。向反应混合物中加入0.5 M K_3PO_4 水溶液 (13.45 ml, 6.72 mmol)。将得到的棕色溶液用 N_2 (气体)喷洗,在72℃下搅拌过夜。16小时后,使反应冷却至室温,用EtOAc (50 ml)稀释并用1.5M K_3PO_4 (50 ml)洗涤。用2 x 50 ml EtOAc萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩至灰色泡沫。将粗物质溶解在DCM中并加载到硅胶柱上(SiO_2 , 80g Isco 柱,经过4个柱体积用0%B至50%B洗脱,并在50%B保持直至所有产物洗脱,溶剂A= DCM, 溶剂B = 90:10 DCM:MeOH),真空干燥以得到苯甲酸((R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (1.8 g, 2.59 mmol, 96 %收率),为棕色固体。LCMS: m/z 696.6 ($M+H^+$), 保留时间1.589 min (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (q, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.18 (qd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.55 (td, $J=10.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.08 (td, $J=12.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.00 (dd, $J=17.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.85 (dt, $J=13.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.49 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1585] 步骤2. (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

[1586]

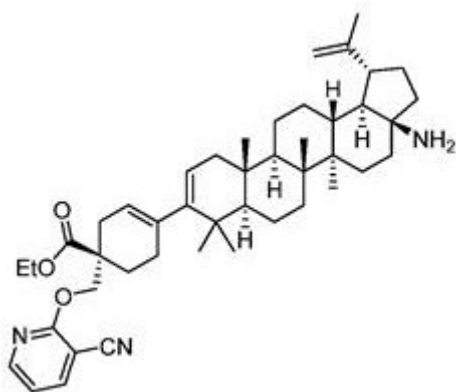


[1587] 向苯甲酸((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(乙氧羰基)环己-3-烯-1-基)甲酯 (0.692 g, 0.994 mmol) 于THF (10 ml) 和MeOH (1 ml) 中的溶液中加入氢氧化钠 (0.994 ml, 0.994 mmol) 并将得到的混合物在室温下搅拌。3小时后,将反应浓缩至干燥,将物质溶于DCM:MeOH中,并通过快速柱色谱法纯化(SiO_2 , 40g Isco柱,用95:5 DCM:MeOH洗脱)并真空干燥以得到 (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (427

mg, 0.721 mmol, 72.6 %收率), 为浅黄色固体。LCMS: m/z 592.5 ($M+H^+$), 保留时间 1.705 min (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:甲醇- d_4) δ 5.30 (br. s., 1H), 5.14 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.22 – 4.00 (m, 2H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 2.60 – 2.42 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.06 – 1.87 (m, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 5H), 1.63 – 1.51 (m, 6H), 1.43 (br. s., 7H), 1.32 (br. s., 1H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.06 (br. s., 4H), 0.97 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (br. s., 3H), 0.85 (br. s., 3H)。

[1588] 步骤3. (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯的制备

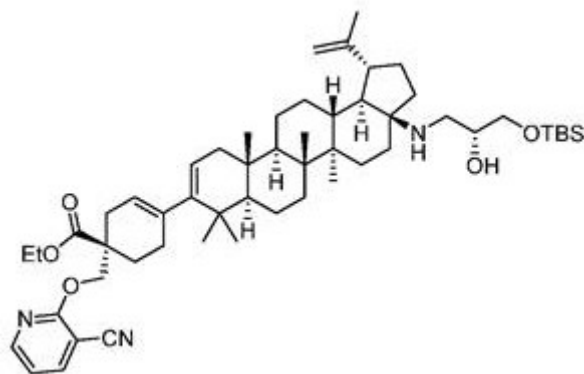
[1589]



[1590] 将(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(羟甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (420 mg, 0.710 mmol) 和3-氰基-2-氟吡啶 (130 mg, 1.064 mmol) 在冷却至0℃的DMF (3 ml) 和THF (3 ml) 中合并。用叔丁醇钾(0.781 ml, 0.781 mmol) 于THF中的溶液处理黄色浆液。反应变得几乎完全均匀;移去冷浴并将反应搅拌至室温。3.5 h后,仍剩下少量起始物料;因此向反应中加入更多的3-氰基-2-氟吡啶 (43.3 mg, 0.355 mmol) 和叔丁醇钾(0.142 ml, 0.142 mmol) 并在室温下再搅拌1小时。反应用EtOAc稀释,并用 0.5N HCl 25 ml洗涤。用2 x 50 ml EtOAc萃取水层。合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩至棕色糊状物。通过快速柱色谱 (SiO_2 , 40 g Isco柱, 用95:5 DCM:MeOH洗脱) 纯化粗物质,并在真空下干燥以得到 (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯 (426 mg, 0.614 mmol, 87 %收率), 为浅棕色固体。LCMS: m/z 694.9 ($M+H^+$), 保留时间1.517 min (LCMS方法16)。

[1591] 步骤4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯,TFA的制备

[1592]



[1593] 向(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯(48.5 mg, 0.070 mmol)于乙腈(0.5 ml)和1,4-二氧杂环己烷(0.5 ml)中的溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基(R)-(-)-缩水甘油醚(0.094 ml, 0.489 mmol)并将混合物在100℃下搅拌过夜。19小时后,使反应冷却至室温,并通过反相制备型HPLC使用制备型HPLC方法8纯化,并在真空下干燥以得到(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯,TFA(22.8 mg, 0.023 mmol, 32.7 %收率, 基于回收的起始物料53.5%的收率)和回收的起始物料(21.9 mg),均为透明玻璃状固体。LCMS: m/z 882.4 ($M+H^+$), 保留时间1.849 min (LCMS方法16)。

[1594] 步骤5.向(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯,TFA(22.8 mg, 0.023 mmol)于2-Me-THF(1 ml)和H₂O(0.3 ml)中的溶液中加入四丁基氢氧化铵(0.105 ml, 0.160 mmol)溶液,将混合物在室温下搅拌4小时,但LC/MS显示无反应。然后将反应在50℃下搅拌。14小时后,LC/MS显示剩余约60%的起始物料;因此将混合物在50℃下搅拌另外一夜。40小时后,反应混合物通过反相制备型HPLC使用制备型HPLC方法8纯化,并将产物级分真空干燥以得到两种产物,均为玻璃固体。

[1595] 实施例A8是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种:(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA(4.0 mg, 4.36 μ mol, 19.04 %收率)。LCMS: m/z 758.7 ($M+H^+$), 保留时间1.219 min (LCMS方法16)。

[1596] ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-*d*₄) δ 8.47 – 8.36 (m, 1H), 8.25 (d, J =3.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J =7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, J =4.9

Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.06 – 3.90 (m, 1H), 3.66 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 2H), 2.48 – 1.90 (m, 10H), 1.84 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.69 – 1.21 (m, 15H), 1.15 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

[1597] 实施例A7是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种: (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA (6.5 mg, 7.46 μmol , 32.6 %收率)。LCMS: m/z 740.6 ($M+H^+$), 保留时间1.289 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6, 5.1$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J=12.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J=11.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.78 – 2.56 (m, 2H), 2.35 – 2.08 (m, 4H), 2.08 – 1.87 (m, 6H), 1.75 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 – 1.53 (m, 6H), 1.51 – 1.22 (m, 8H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

[1598] 实施例A9和实施例A10. (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸 (实施例A9) 和 (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸 (实施例A10)的制备



[1600] 按照对于制备 (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA和 (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)

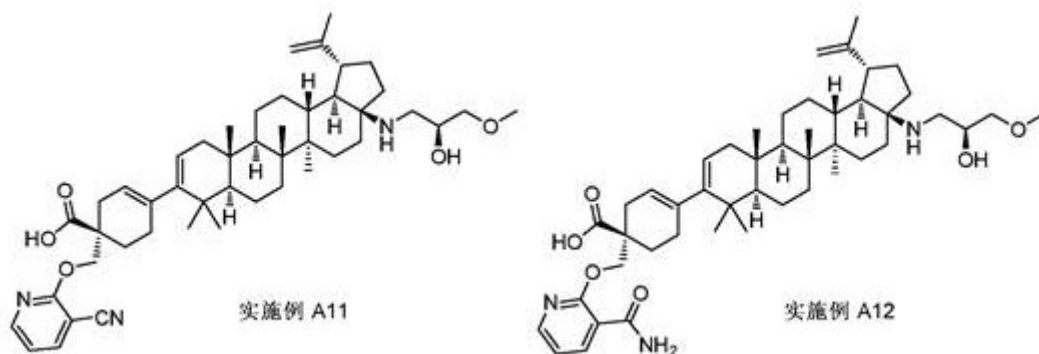
氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序,除了在步骤4中使用(R)-(-)-甲基缩水甘油醚代替叔丁基二甲基甲硅烷基(R)-(-)-缩水甘油醚,由(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯分别以7.1%和16.1%的收率制备标题化合物。

[1601] 实施例A10是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种:(R)-1-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸(5.6 mg, 7.25 μmol , 16.13 %收率)。LCMS: m/e 772.6 ($M+H^+$), 1.284 min (LCMS方法16)。

[1602] 实施例A9是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种:(R)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (2.9 mg, 3.17 μmol , 7.06 %收率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保留时间 1.345 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.07 (dd, $J=9.9$, 4.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=11.9$, 3.3 Hz, 1H), 2.93 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 6H), 1.37 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

[1603] 实施例A11和实施例A12. (R)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (实施例A11) 和(R)-1-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (实施例A12)的制备

[1604]



[1605] 按照对于制备(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA和(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序,除了在步骤4中使用(S)-(+)-甲基缩水甘油醚代替叔丁基二甲基甲硅烷基(R)-(-)-缩水甘油醚,由(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯分别以26.9%和6.1%的收率制备标题化合物。

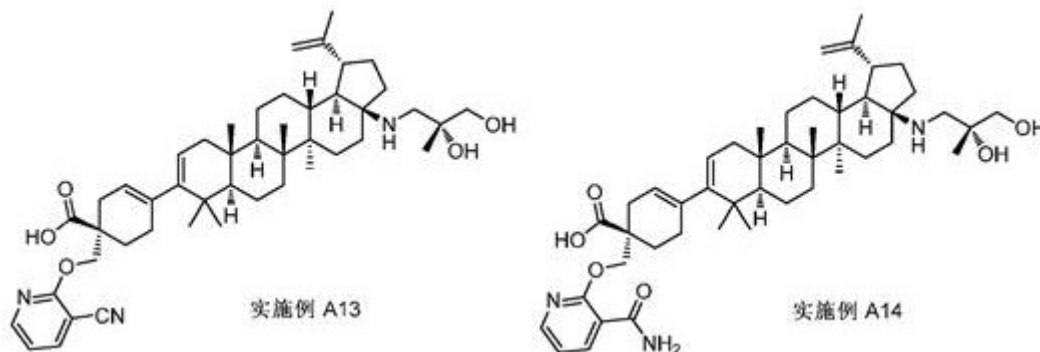
[1606] 实施例A12是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种:(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (2.2 mg, 2.359 μmol , 6.11 %收率)。LCMS: m/z 772.6 ($M+H^+$), 保留时间1.279 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 : $\text{甲醇}-d_4$) δ 8.41 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.72 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 8H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1607] 实施例A11是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种:(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-羟基-3-甲氧基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA (9.5 mg, 10.40 μmol , 26.9 %收率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保留时间

1.347 min (LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-d₄) δ 8.33 (dd, *J*=5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.64 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, *J*=16.6 Hz, 3H), 2.11 – 1.89 (m, 7H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.22 (m, 12H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-d₄) δ 178.3, 164.5, 152.27 – 152.01, 148.9, 147.7, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.5, 97.5, 78.5, 76.6, 72.6, 71.5, 65.1, 60.2, 53.8, 50.0, 46.8, 46.6, 45.3, 42.8, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.6, 31.1, 30.2, 30.1, 28.1, 27.4, 26.8, 25.9, 22.0, 21.7, 20.3, 19.2, 17.0, 16.0, 15.0。

[1608] 实施例A13和实施例A14 (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA (实施例A13) 和 (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA (实施例A14) 的制备

[1609]



[1610] 按照对于制备 (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA 和 (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序, 除了在步骤4中使用4-硝基苯甲酸 (2R)-(-)-2-甲基缩水甘油酯代替叔丁基二甲基甲硅烷基 (R)-(-)-缩水甘油醚, 由 (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)

甲基)环己-3-烯甲酸乙酯分别以26.0%和13.6%的收率制备标题化合物。

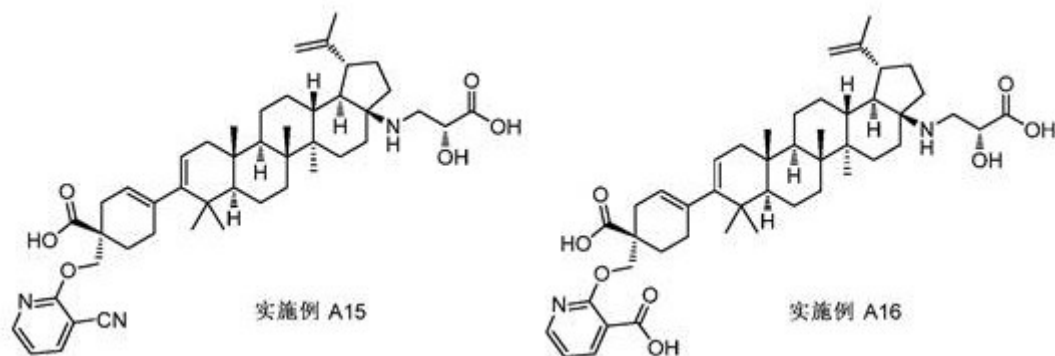
[1611] 实施例A14是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种: (R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA (4.8 mg, 5.91 μmol , 13.57 %收率)。LCMS: m/z 772.6 ($M+H^+$), 保留时间1.242 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.41 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9$, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.6$, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.33 (m, 6H), 1.30 (br. s., 2H), 1.23 (s, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

[1612] 实施例A13是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种: (R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA (8.7 mg, 0.011 mmol, 26.0 %收率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保留时间1.309 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6$, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.33 (m, 7H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 178.3, 164.5, 152.2, 148.9, 147.8, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.4, 97.5, 78.6, 72.2, 71.6, 71.5, 69.6, 53.8, 50.0, 46.3, 45.3, 42.9, 42.6, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.1, 31.1, 30.2, 30.08 - 30.04, 28.5, 28.1, 27.7, 26.9, 26.0, 23.5, 22.0, 21.7, 20.3, 19.4, 17.0, 16.0, 15.0。

[1613] 实施例A15和实施例A16. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸, TFA (实施例A15)和2-(((R)-1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)烟酸,

TFA (实施例A16)的制备

[1614]



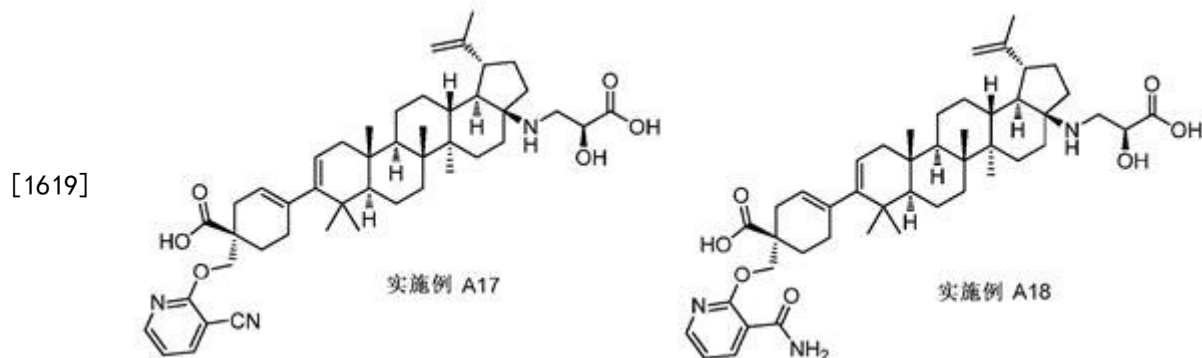
[1615] 按照对于制备(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA和(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序,除了在步骤4中使用(R)-缩水甘油酸甲酯代替叔丁基二甲基甲硅烷基(R)-(-)-缩水甘油醚,由(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯分别以19.5%和17.9%的收率制备标题化合物。

[1616] 实施例A16是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种:2-(((R)-1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)甲氧基)烟酸(6.0 mg, 7.37 μmol , 17.94 %收率)。LCMS: m/z 773.5 ($M+H^+$), 保留时间1.224 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.41 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.6, 4.9$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.44 (dd, $J=10.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.06 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.05 (m, 5H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.40 (m, 5H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1617] 实施例A15是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种:(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸(6.3 mg, 8.02 μmol , 19.52 %收率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保留时间1.289

min (LCMS方法16)。¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:甲醇-d₄) δ 8.33 (dd, *J*=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.06 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J*=19.1 Hz, 2H), 2.20 (d, *J*=15.9 Hz, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 5H), 1.82 - 1.69 (m, 5H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.41 (m, 5H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1618] 实施例A17和实施例A18. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸, TFA (实施例A17) 和 (R)-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-(乙氧羰基)环己-1-烯-1-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-环戊二烯并[a]蒎-3a-基)氨基)-2-羟基丙酸, TFA (实施例A18) 的制备



[1620] 按照对于制备 (R)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸, TFA 和 (R)-1-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序, 除了在步骤4中使用 (S)-缩水甘油酸甲酯代替叔丁基二甲基甲硅烷基 (R)-(-)-缩水甘油醚, 由 (R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯分别以19.5%和16.0%的收率制备标题化合物。

[1621] 实施例A18是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第一种: (R)-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-(乙氧羰基)环己-1-烯-1-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-环戊二烯并[a]蒎-3a-

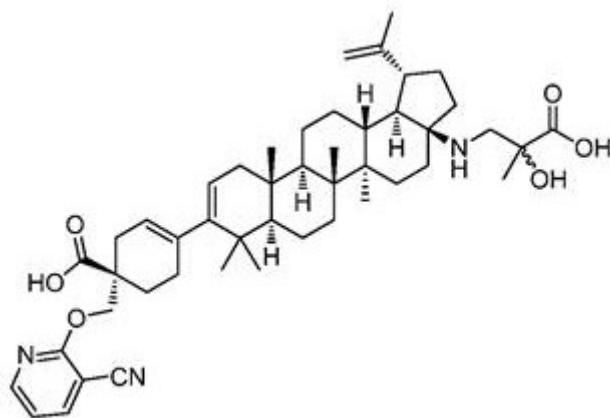
基)氨基)-2-羟基丙酸,TFA (5.7 mg, 6.11 μmol , 15.98 %收率)。LCMS: m/z 772.7 ($M+H^+$), 保留时间1.222 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.41 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=4.9$, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.6$, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (d, $J=14.9$ Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1622] 实施例A17是从制备型HPLC柱洗脱的两种分离产物中的第二种:(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-羧基-2-羟乙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸,TFA (6.8 mg, 7.44 μmol , 19.46 %收率)。LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 保留时间1.284 min (LCMS方法16)。 ^1H NMR (400MHz, 1:1 CDCl_3 :甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6$, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.20 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.64 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J=16.1$ Hz, 3H), 2.12 - 1.89 (m, 7H), 1.75 (br. s., 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.38 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

[1623] 实施例A19

[1624] (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羧基-2-羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸的制备

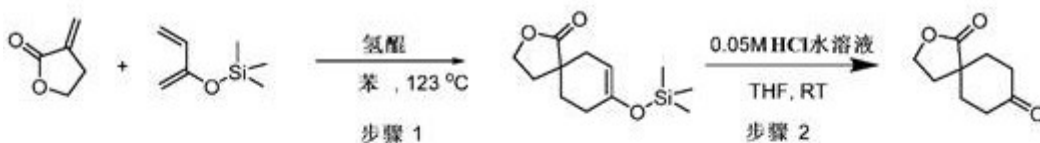
[1625]



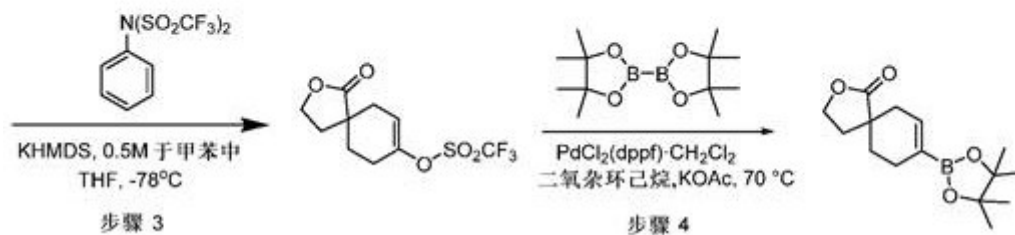
[1626] 按照对于制备(R)-1-(((3-氰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-二羟基丙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-

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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸,TFA和(R)-1-(((3-氨基甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-二羟基丙基)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯甲酸所述的相同程序,除了在步骤4中使用2-甲基缩水甘油酸甲酯代替叔丁基二甲基甲硅烷基(R)-(-)-缩水甘油醚,由(R)-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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(((3-氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)环己-3-烯甲酸乙酯以19.4%的收率制备标题化合物。LCMS: m/z 768.5 ($M+H^+$), 保留时间1.295 min (LCMS方法16)。 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.09 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (br. s., 1.5H), 1.07 (br. s., 1.5H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (br. s., 3H)。

[1627] 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮的制备

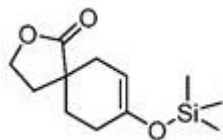


[1628]



[1629] 步骤1:8-((三甲基硅烷基)氧基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮的制备

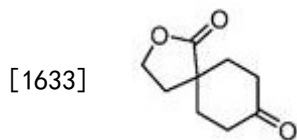
[1630]



[1631] 向带有螺纹塞的350ml Chemglass压力容器中加入3-亚甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(4.31 g, 43.9 mmol)和(丁-1,3-二烯-2-基氧基)三甲基硅烷(7.50 g, 52.7 mmol)和苯(100 ml)。加入氢醌(0.726 g, 6.59 mmol),然后将溶液用氮气冲洗,密封并加热至123 °C保持20 h。然后将另外2.4当量的(丁-1,3-二烯-2-基氧基)三甲基硅烷(15.0 g, 105.4 mmol)加入容器中,并将混合物加热至123 °C再保持60小时。将混合物真空浓缩,得到约19g

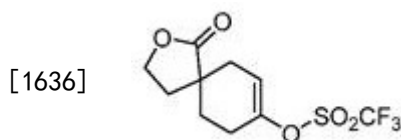
黄色油状物。将粗混合物用最少量的DCM和己烷加载到己烷预平衡的Isco 330 g硅胶柱上。洗脱梯度100%己烷至11:1己烷:EtOAc经过2个柱体积,然后保持11:1己烷:EtOAc 3个柱体积,然后梯度至5:1己烷:EtAc经过2个柱体积,然后保持5:1 hex :EtOAc 6个柱体积。浓缩含有目标物质的合并级分,得到产物,为白色固体:7.50 g (71.0 %收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.85 (d, J =5.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 2.47 (dd, J =16.6, 2.2 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 4H), 2.06 (d, J =3.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 0.22 (s, 9H)。

[1632] 步骤2.2-氧杂螺[4.5]癸烷-1,8-二酮的制备



[1634] 将8-((三甲基硅烷基)氧基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮 (7.50 g, 31.2 mmol) 与THF (100 ml) 和0.05M盐酸水溶液 (3.12 ml, 0.156 mmol) 合并。将混合物在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物真空浓缩成残余物。将残余物加入EtOAc (200 ml) 中并用饱和NaHCO₃ (50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将粗混合物于最少的DCM中加载到己烷预平衡的Isco 330 g硅胶柱上。洗脱梯度100%己烷至1:1己烷:EtOAc经过10个柱体积,保持1:1己烷:EtOAc 6个柱体积。实现了两种物质的部分分离。将相似的级分合并并放在一边,并以类似的方式将混合的级分再次层析。目标物质是反应的主要产物,是从二氧化硅柱中洗脱的两种物质中的第二种。回收目标物质,为白色固体:4.14 g (79.0 %收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.40 (t, J =7.1 Hz, 2H), 2.87 – 2.70 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.24 (ddd, J =13.6, 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.96 (dt, J =13.6, 6.5 Hz, 2H)。

[1635] 步骤3.三氟甲磺酸1-氧代-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯的制备

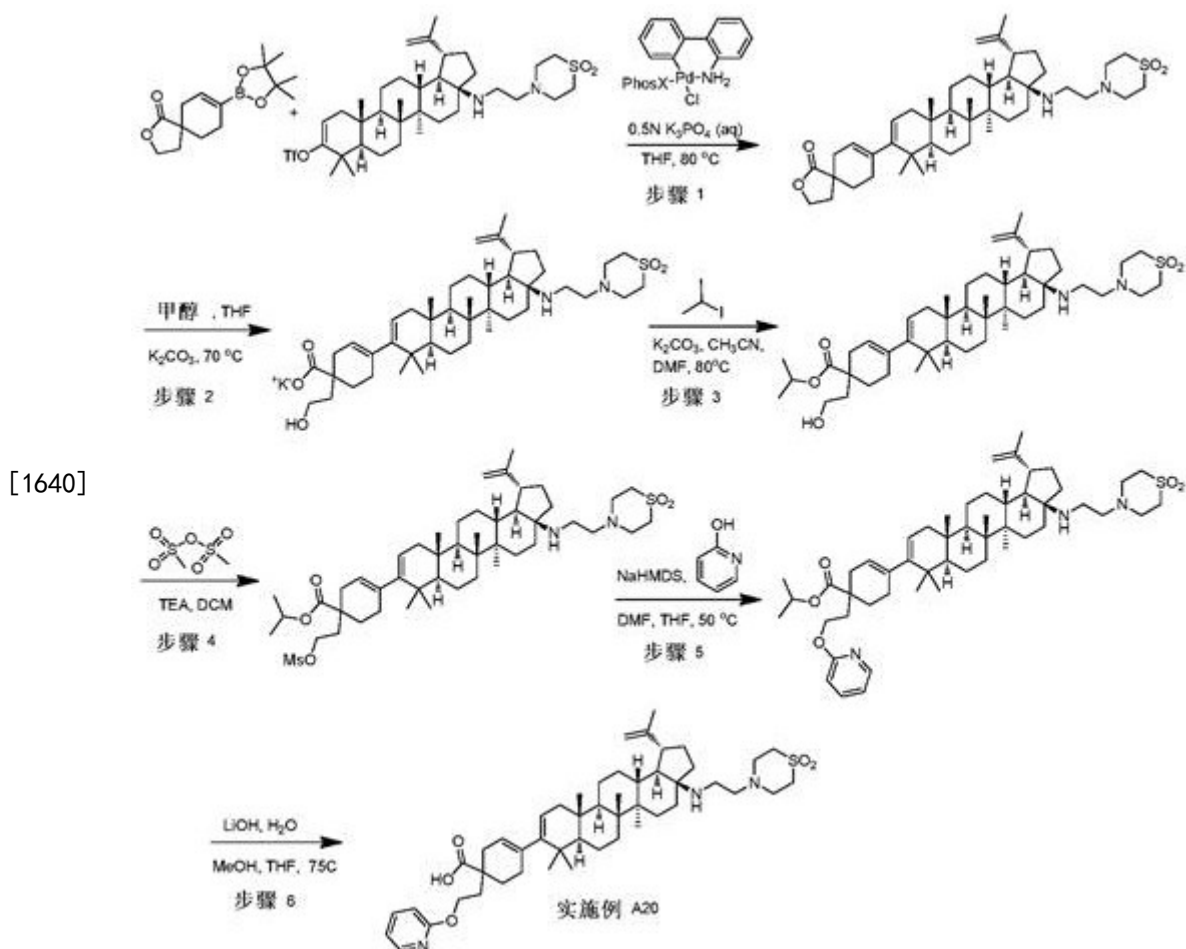


[1637] 在装有磁力搅拌器和橡胶隔片的250ml圆底烧瓶中,于无水四氢呋喃 (100 ml) 中合并2-氧杂螺[4.5]癸烷-1,8-二酮 (4.13 g, 24.6 mmol) 和N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺 (10.1 g, 28.2 mmol)。将溶液在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃。经15分钟向冷溶液中滴加0.5M在甲苯中的六甲基二硅氮烷钾盐 (56.5 ml, 28.2 mmol)。将混合物在-78℃下搅拌总共4小时,此时将其用100ml饱和氯化铵水溶液缓慢处理。将混合物在室温下搅拌15分钟,真空浓缩除去大部分THF,然后向残余物中加入乙酸乙酯 (300 ml)。摇动所得混合物并分离各相。有机物用水 (2 x 100 ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩以得到粗黄色油状物。将粗残余物以油状物加载到己烷预平衡的Isco 220 g硅胶柱上,并用最少的DCM冲洗烧瓶,并将其也加入到柱中。洗脱梯度100%己烷至3:1己烷:EtOAc经过3个柱体积,然后保持3:1己烷:EtOAc 3个柱体积,然后2:1己烷:EtOAc 3个柱体积。合并相似产物级分,并真空浓缩以得到目标物质,为浅黄色油状物:6.44 g (87.0 %收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.86 – 5.76 (m, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 2.63 (dd, J =

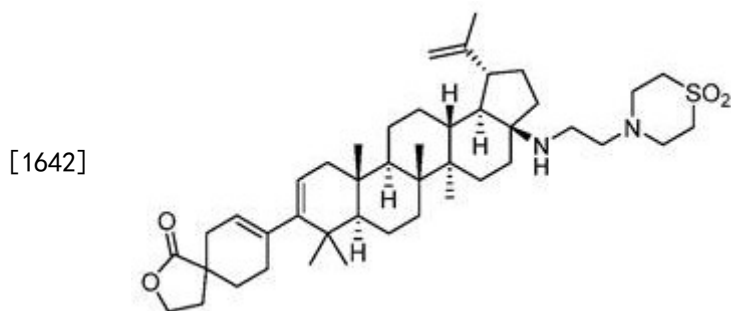
17.7, 2.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.38 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.86 (dt, $J=13.7$, 2.9 Hz, 1H)。

[1638] 步骤4. 在装有回流冷凝器的250ml圆底烧瓶中, 于无水1,4-二氧杂环己烷 (100 ml) 中合并三氟甲磺酸1-氧代-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯 (6.43 g, 21.4 mmol)、乙酸钾 (5.25 g, 53.5 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (5.71 g, 22.5 mmol) 和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.529 g, 0.642 mmol)。混合物用氮气冲洗并加热至70℃保持5小时。将反应混合物真空浓缩至约25ml总体积, 用乙酸乙酯 (300ml) 和水 (150ml) 稀释。摇动混合物并分离各相。有机物再次用水 (100ml) 洗涤, 然后用盐水 (100ml) 洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩为深红色残余物。将粗混合物溶于最少量的DCM中, 并加载到己烷预平衡的Isco 220 g硅胶柱上。洗脱梯度100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷经过10个柱体积, 然后在20%乙酸乙酯/己烷保持6个柱体积, 然后梯度至15%乙酸乙酯/己烷经过2个柱体积, 然后在25%乙酸乙酯/己烷保持6个柱体积。合并产物级分并真空浓缩以得到目标物质, 为白色泡沫状固体= 4.94 g (83.0%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.60 – 6.49 (m, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 2H), 2.50 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=18.1$, 3.9 Hz, 1H), 2.21 – 2.01 (m, 4H), 1.85 (td, $J=12.3$, 5.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.29 (s, 12H)。

[1639] 实施例A20.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二硫化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备



[1641] 步骤1.8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮的制备

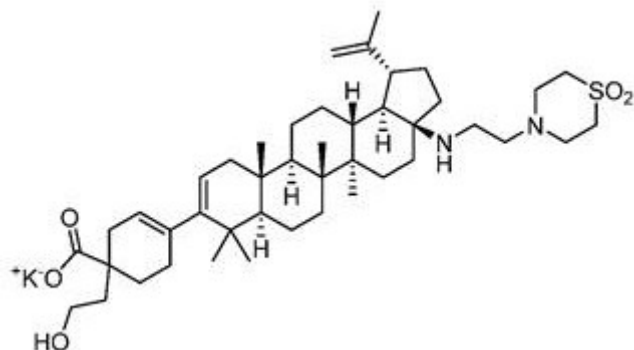


[1643] 在带有磁力搅拌棒的150 ml Chemglass压力容器中合并三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基酯(2.00 g, 2.78 mmol)和8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮(0.851 g, 3.06 mmol)及Buchwald预催化剂13(0.131 g, 0.167 mmol)。用橡胶隔膜密封容器。将针插入隔膜中并反复抽空容器,然后在15分钟内在室温下在真空烘箱中用氮气吹扫四次。向氮气

吹扫的反应烧瓶中加入无水THF (40 ml) 并加入新鲜制备、氮气喷洗的0.5 M K_3PO_4 水溶液 (13.9 ml, 6.95 mmol)。将容器密封, 将得到的黄色溶液在80℃下搅拌20.5小时。加热30分钟后混合物变暗至非常深的绿色, 并且在加热20.5小时后, 呈现为几乎无色的两相混合物。混合物用EtOAc (150 ml) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml x 2) 洗涤, 然后用盐水 (50 ml) 洗涤。合并的水层用2 x 100 ml氯仿萃取, 和合并有机相, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到浅黄色泡沫状固体。将该粗制黄色物质于最少的DCM中加载到己烷预平衡的Isco 80 g硅胶柱上。洗脱梯度100%己烷至1:1己烷:EtOAc经过2个柱体积, 保持1:1己烷:EtOAc 3个柱体积, 然后梯度1:1己烷:EtOAc至1:4己烷:EtOAc经过8个柱体积, 然后保持1:4己烷:EtOAc 10个柱体积。合并产物级分并真空浓缩以得到灰白色玻璃状固体:1.63 g (81.0%收率)。LCMS m/z = 721.6 ($M+H^+$), 保留时间2.404 min (LCMS方法17)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 5.41 – 5.30 (m, 1H), 5.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 8H), 2.78 – 2.53 (m, 4H), 2.52 – 2.32 (m, 2H), 2.29 – 2.10 (m, 4H), 2.04 – 1.75 (m, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.66 – 1.54 (m, 4H), 1.53 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 4H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 5H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (br. s., 1H), 0.99 (br. s., 5H), 0.95 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[1644] 步骤2.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯-1-甲酸钾的制备

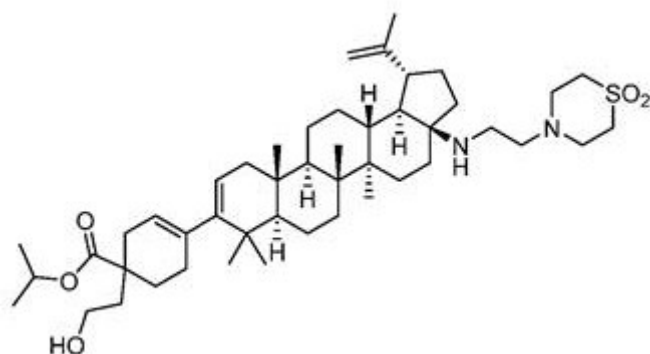
[1645]



[1646] 在装有回流冷凝器的250ml圆底烧瓶中于MeOH (20 ml) 和THF (20 ml) 的混合物中合并8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮 (1.61 g, 2.23 mmol) 和碳酸钾 (1.54 g, 11.2 mmol)。将所得物在油浴中加热至70℃, 持续2.5小时。真空除去溶剂, 得到固体棕色残余物, 将其不经进一步操作即进行下一步。LCMS m/z = 739.5 ($M+H^+$), 保留时间1.852 min (LCMS方法18)。

[1647] 步骤3.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯-1-甲酸异丙酯的制备

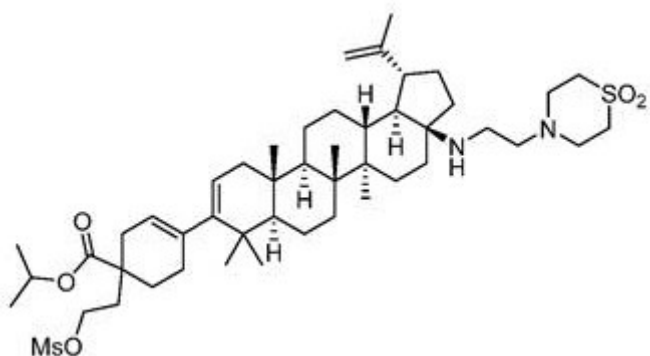
[1648]



[1649] 在装有回流冷凝器的250ml圆底烧瓶中于乙腈 (20 ml) 和DMF (20 ml) 的混合物中合并来自步骤2的含有4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯甲酸钾 (1.73 g, 2.23 mmol) 的粗反应混合物和碳酸钾 (1.543 g, 11.17 mmol)。向混合物中加入2-碘丙烷(4.46 ml, 44.7 mmol)。将所得悬浮液在80℃下搅拌2.5小时。将混合物真空浓缩得到残余物。加入乙酸乙酯(120 ml) 和水(100 ml), 摇动混合物并分离各相。有机相用水(2 x 50 ml)再洗涤两次, 然后用盐水(20 ml)洗涤。浅黄色有机物经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到残余物。将该物质于DCM中加载到Isco 120 g 硅胶柱上, 该柱用DCM预平衡。洗脱梯度100%DCM至19:1 DCM:MeOH经过6个柱体积, 保持19:1 DCM:MeOH 8个柱体积。将合并的产物级分真空浓缩为米色泡沫:1.55 g (89% 收率, 经2步)。LCMS m/z = 781.5 ($M+H^+$), 保留时间2.873 min (LCMS方法19)。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J=12.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.73 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.16 – 2.97 (m, 7H), 2.75 – 2.54 (m, 4H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.13 (dd, $J=12.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 4H), 1.89 – 1.75 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 5H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.39 – 1.29 (m, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 7H), 1.22 – 1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.01 – 0.95 (m, 6H), 0.94 – 0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[1650] 步骤4.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(甲基磺酰基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸异丙酯的制备

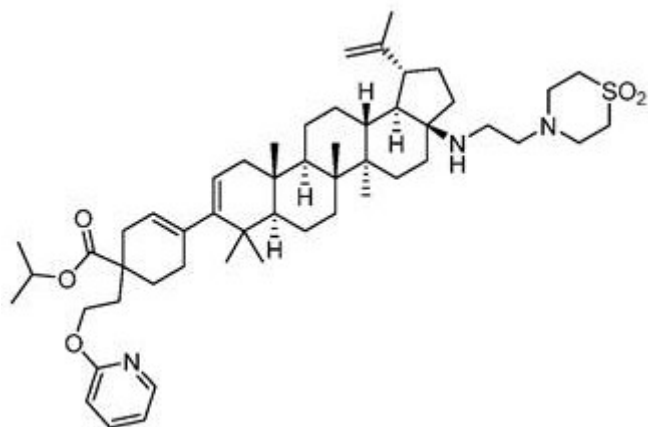
[1651]



[1652] 将4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯甲酸异丙酯 (0.800 g, 1.02 mmol) 溶于三乙胺 (5 ml) 和DCM (5 ml) 的混合物中。将澄清的混合物在冰浴中冷却,并向其中缓慢加入甲磺酸酐 (0.446 g, 2.56 mmol) 于DCM (3 ml) 中的溶液。无色溶液在反应过程中呈现为由浅黄色变为深橙色,且最后呈棕色。将棕色混合物在0℃下搅拌4小时,然后真空浓缩,得到残余物,不加热。将粗残余物用EtOAc (100 ml) 稀释,并用5%NaHCO₃水溶液 (2 x 20 ml)、水 (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩得到略带红色/棕色泡沫。将粗物质于最小量的DCM中加载到80g Isco硅胶柱上,该柱用己烷预平衡。洗脱梯度100%己烷至3:2己烷:丙酮经过3个柱体积,保持3:2己烷:丙酮10个柱体积。合并目标产物级分并真空浓缩以得到黄色泡沫:667 mg (76.0%收率)。LCMS m/z = 859.6 ($M+H^+$), 保留时间3.160 min (LCMS方法19)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J=12.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.29 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (br. s., 6H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 4H), 2.49 (br. s., 1H), 2.30 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (br. s., 3H), 1.66 (dd, $J=14.3, 7.2$ Hz, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.38 (m, 5H), 1.33 (t, $J=13.1$ Hz, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 7H), 1.18 - 1.03 (m, 6H), 1.00 (br. s., 3H), 0.97 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[1653] 步骤5.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸异丙酯的制备

[1654]

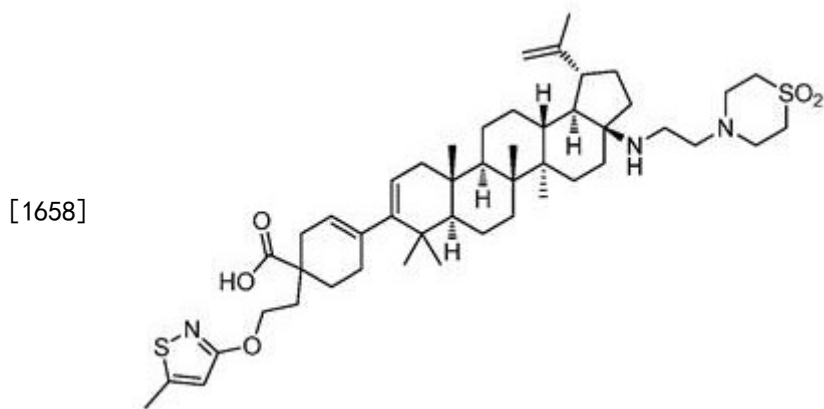


[1655] 在具有PTFE螺旋盖的1打兰(dram)小瓶中于无水DMF (0.5 ml) 中合并吡啶-2-醇 (0.0190 g, 0.204 mmol) 和4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)环己-3-烯甲酸异丙酯 (0.0250 g, 0.0290 mmol)。

在搅拌下,向混合物中加入在THF中的1.0M NaHMDS(0.175 ml, 0.175 mmol)。将得到的淡黄色混合物加热至50℃并搅拌3天。通过反相制备型HPLC(制备型HPLC方法6)纯化粗混合物。由此分离出目标物质的TFA盐,为白色固体(0.00940 g, 29.7 %收率)。LCMS m/z = 858.6 ($M+H^+$), 保留时间1.627 min (LCMS方法16)。

[1656] 步骤6.在具有PTFE螺旋盖的1打兰小瓶中合并4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己-3-烯甲酸异丙酯,TFA盐(0.00940 g, 8.65 μmol)和1.0M氢氧化锂水溶液(0.087 ml, 0.087 mmol)及THF(0.3 ml)和MeOH(0.3 ml)的混合物。将所得混合物在75℃下搅拌48小时。通过反相制备型HPLC(制备型HPLC方法6)纯化粗混合物。将含有目标物质的级分真空浓缩以得到标题化合物,为白色玻璃状固体(0.0035 g 33%收率)。LCMS m/z = 816.5 ($M+H^+$), 保留时间2.182 min (LCMS方法17)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 8.07 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 6.90 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.24 (br. s., 3H), 3.21 – 3.13 (m, 3H), 3.12 – 2.96 (m, 4H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.60 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.26 – 1.96 (m, 10H), 1.87 – 1.70 (m, 6H), 1.69 – 1.59 (m, 3H), 1.57 (br. s., 2H), 1.53 – 1.43 (m, 5H), 1.40 (br. s., 1H), 1.39 – 1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 – 0.99 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

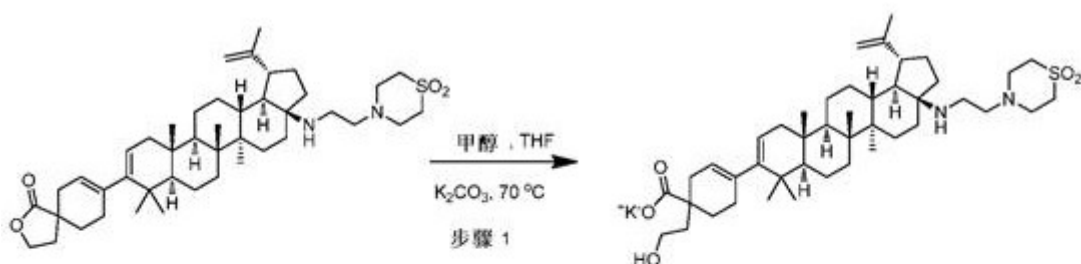
[1657] 实施例A21.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(5-甲基异噻唑-3-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备



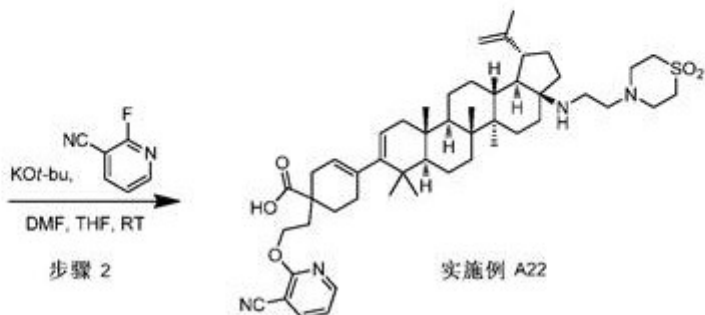
[1659] 通过与制备4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸中所用的相同的程序获得标题化合物,除了在步骤5中用5-甲基异噻唑-3-醇(0.023 g, 0.204 mmol)代替吡啶-2-醇。由此得到标题化合

物,为白色玻璃状固体 (0.0027 g, 步骤5和6的合并收率8.3 %)。LCMS m/z = 836.5 (M+H⁺), 保留时间2.394 min (LCMS方法17)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃和CD₃OD的1:1混合物, CD₃OD锁场) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, J =5.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.36 (t, J =6.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J =6.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 8H), 3.12 - 2.94 (m, 5H), 2.78 (td, J =10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J =16.1 Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 11H), 1.92 - 1.70 (m, 8H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 9H), 1.39 - 1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 7H), 0.97 (d, J =2.7 Hz, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (s, 3H)。

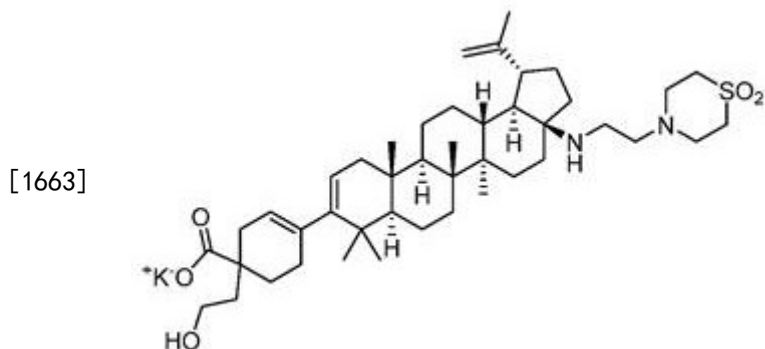
[1660] 实施例A22.1-(2-((3-氰基吡啶-2-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备



[1661]



[1662] 步骤1.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯-1-甲酸钾的制备



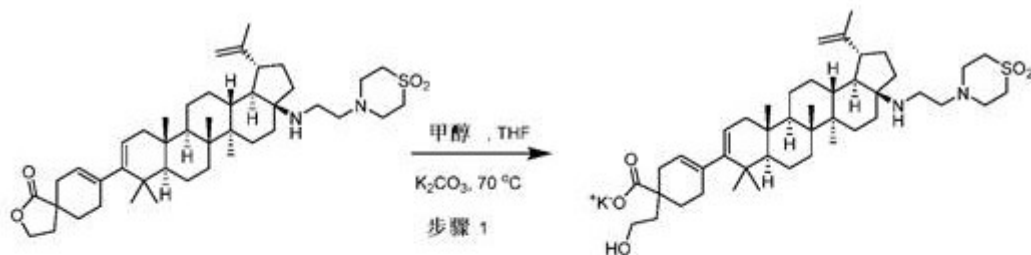
[1663]

[1664] 在装有回流冷凝器的50ml圆底烧瓶中于MeOH (10 ml)和THF (15 ml)的混合物中

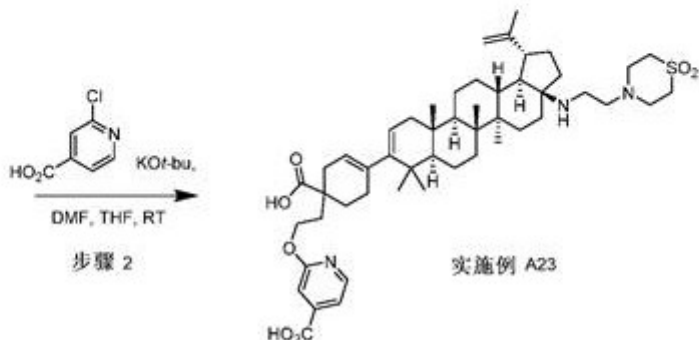
合并 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮 (0.700 g, 0.971 mmol) 和碳酸钾 (1.34 g, 9.71 mmol)。将所得物在85℃油浴中加热回流24小时。将混合物冷却至室温,然后加入DCM,并过滤所得物以除去白色固体。真空除去溶剂,将残余物在真空烘箱中在50℃下干燥过夜,得到目标物质,为白色粉末(0.940 g, 125%收率)。质量回收表明该物质纯度约为80%,其余为过量的钾盐。该物质不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS m/z = 739.5 ($M+H^+$), 保留时间1.852 min (LCMS方法17)。

[1665] 步骤2.向来自步骤1的含有约80重量%4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯甲酸钾 (0.025 g, 0.026 mmol)的粗粉末产品中加入2-氟烟腈 (0.016 g, 0.129 mmol)、无水DMF (0.4 ml)和无水THF (0.3 ml)以得到轻微混浊的黄色混合物。向混合物中加入在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.103 ml, 0.103 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后加入另外的6-氟吡啶甲腈(0.032 g, 0.258 mmol)和在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.206 ml, 0.206 mmol)和更多的DMF(0.2 ml),并将混合物再搅拌1小时。通过反相制备型HPLC(制备型HPLC方法7)纯化粗混合物。由此得到标题化合物的TFA盐,为浅黄色粉末 (0.0086 g, 25%收率)。LCMS m/z = 841.6 ($M+H^+$), 保留时间2.289 min (LCMS方法17)。 1H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 8.34 (dd, $J=4.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.1, 5.1$ Hz, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 7H), 3.09 (br. s., 2H), 3.01 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.61 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.86 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.38 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 1.19 - 1.03 (m, 8H), 1.03 - 0.82 (m, 9H)。

[1666] 实施例A23.2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒽-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸的制备

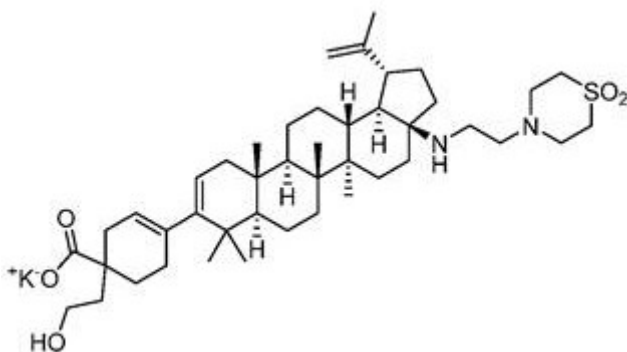


[1667]



[1668] 步骤1.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯-1-甲酸钾的制备

[1669]

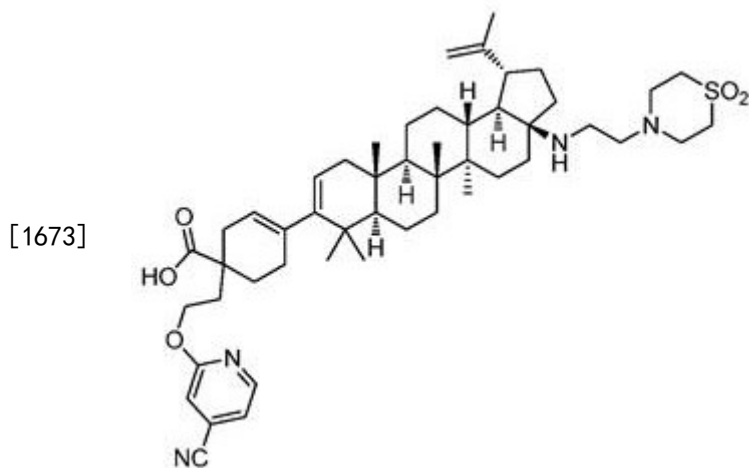


[1670] 在装有回流冷凝器的50ml圆底烧瓶中于MeOH (10 ml) 和THF (15 ml) 的混合物中合并8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-2-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮 (0.700 g, 0.971 mmol) 和碳酸钾 (1.34 g, 9.71 mmol)。将所得物在85℃油浴中加热回流24小时。将混合物冷却至室温, 然后加入DCM, 过滤所得物以除去白色固体。真空除去溶剂, 将残余物在真空烘箱中在50℃下干燥过夜, 得到目标物质, 为白色粉末 (0.940 g, 125%收率)。将0.9155 g该物质在搅拌下溶于10ml 9:1 DCM:MeOH中, 并将该悬浮液(盐不溶解)加载到60ml玻璃料抽吸漏斗中的短40ml硅胶塞上。用400ml 9:1 DCM:MeOH洗脱该物质。与不纯产物相关的大量橙色留在二氧化硅上。真空浓缩得到略带粉色/白色固体, 将其置于45℃的真空烘箱中数小时。由此获得目标物质, 为白色粉末 (0.5082 g, 69.4%收率)。LCMS $m/z = 739.6$ ($M+H^+$), 保留时间1.978 min (LCMS方法21)。

[1671] 步骤2. 向纯化的步骤1产物4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-羟乙基)环己-3-烯甲酸钾 (0.025 g, 0.032 mmol) 中加入2-氯异烟酸 (0.025 g, 0.161 mmol), 然后加入无水DMF (0.35 ml)。向混合物中加入在THF中的1.0M叔丁醇钾 (0.322 ml, 0.322 mmol)。加入碱后, 混合物变成略带黄色和混浊, 含有悬浮固体。将混合物在室温下搅拌70小时。加入3滴乙酸淬灭反应混合物。然后加入0.5 ml MeOH并过滤混合物。通过反相制备型HPLC以单次进样纯化粗混合物(制备型HPLC方法8)。由此得到标题化合物TFA盐, 为白色固体 (0.0069 g, 18%收率)。LCMS m/z = 860.6 ($M+H^+$), 保留时间1.559 min (LCMS方法20)。

[1672] 实施例A24.1-2-((4-氰基吡啶-2-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

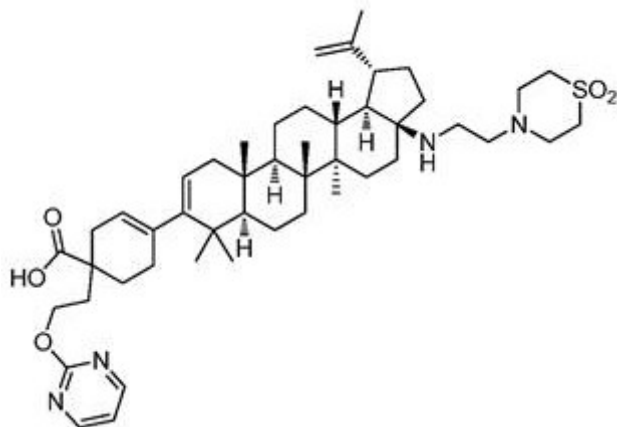


[1674] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物, 除了在本例中使用2-氟异烟腈 (0.020 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸, 并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾 (0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐, 为浅黄色固体 (0.0133 g, 36.0 %收率)。LCMS m/z = 841.6 ($M+H^+$), 保留时间1.689 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 8.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 3.28 - 3.04 (m, 9H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.24 - 1.95 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.42 - 1.29 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 4H), 0.96 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H)。

[1675] 实施例A25.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

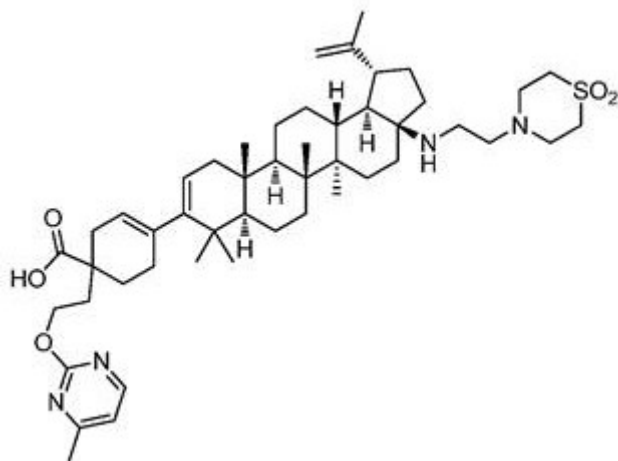
[1676]



[1677] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-溴嘧啶 (0.026 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体(0.0056 g, 14.2 %收率)。LCMS $m/z = 817.6$ ($M+H^+$), 保留时间1.547 min (LCMS方法20)。¹H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 8.50 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J=14.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.27 - 2.98 (m, 10H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.25 (m, 8H), 1.15 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 9H)。

[1678] 实施例A26.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

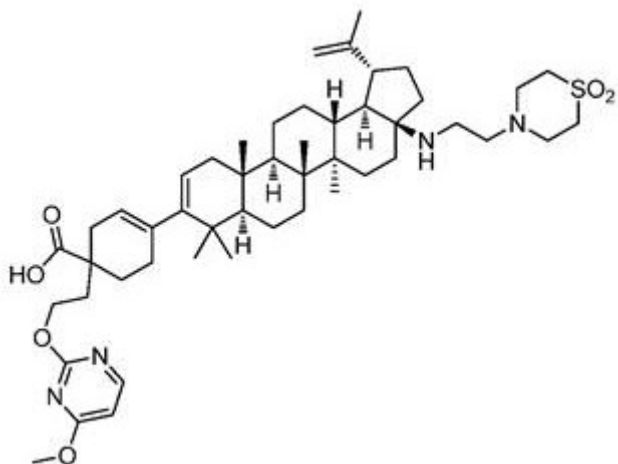
[1679]



[1680] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-氯-4-甲基嘧啶(0.021 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体(0.0056 g, 14.2 %收率)。LCMS m/z = 831.7 ($M+H^+$), 保留时间1.550 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 8.21 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 3.30 – 3.05 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 2.81 (td, $J=11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 2.27 – 1.98 (m, 10H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.69 – 1.40 (m, 12H), 1.38 – 1.34 (m, 1H), 1.21 – 1.03 (m, 9H), 1.02 – 0.86 (m, 8H)。

[1681] 实施例A27.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((4-甲氧基嘧啶-2-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1682]

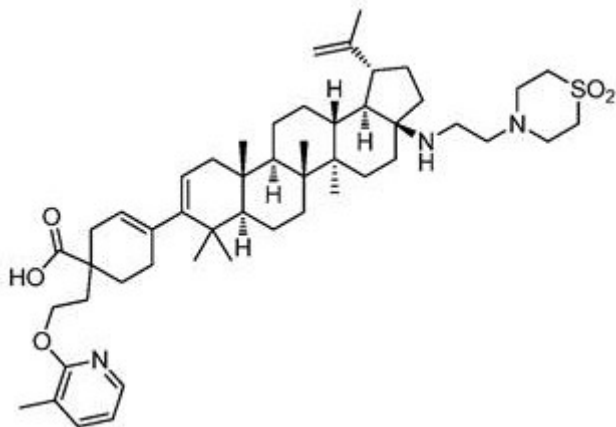


[1683] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的制备标题化合物,除了在本例中使用2-氯-4-甲氧基嘧啶(0.023 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体(0.0116 g, 28.8 %收率)。LCMS m/z = 847.7 ($M+H^+$), 保留时间1.525 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.97 (m, 12H), 2.81 (td, $J=11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 1.98 (m, 10H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H)。

[1684] 实施例A28.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1685]

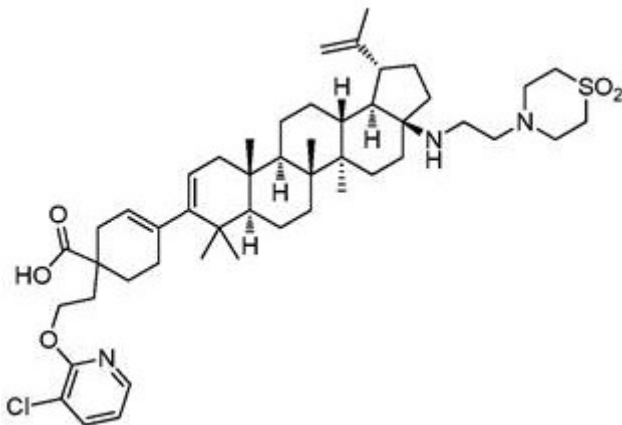


[1686] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的制备标题化合物,除了在本例中使用2-氟-3-甲基吡啶(0.018 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体(0.0262 g, 74.7 %收率)。LCMS m/z = 830.7 ($M+H^+$), 保留时间1.707 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 7.89 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 0.35H), 7.44 (dd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 0.35H), 7.42 - 7.37 (m, 0.65H), 7.22 (dd, $J=6.5, 1.3$ Hz, 0.65H), 6.81 (dd, $J=7.0, 5.3$ Hz, 0.35H), 6.29 (t, $J=6.7$ Hz, 0.65H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Hz, 0.65H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 0.35H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.98 (m,

12H), 2.81 (td, $J=11.1$, 4.6 Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 10H), 2.07 – 1.94 (m, 4H), 1.92 – 1.73 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.69 – 1.40 (m, 12H), 1.38 – 1.34 (m, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 9H), 1.02 – 0.86 (m, 9H)。

[1687] 实施例A29.1-(2-((3-氯吡啶-2-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

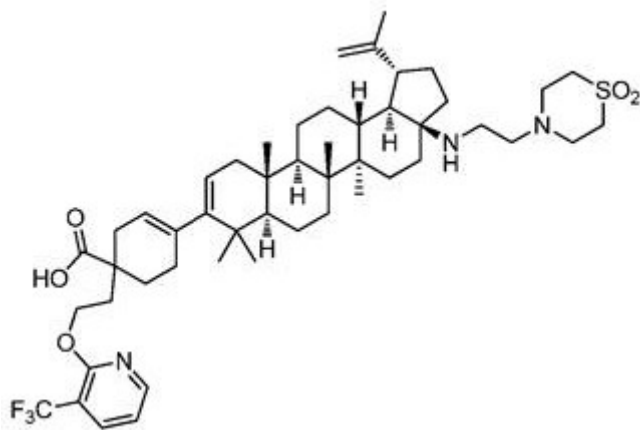
[1688]



[1689] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用3-氯-2-氟吡啶(0.021 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体(0.0156 g, 42.7 %收率)。LCMS $m/z = 850.6$ ($M+H^+$), 保留时间1.770 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 7.99 (dd, $J=4.9$, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=7.6$, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.45 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 – 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.1$, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 2.25 – 1.95 (m, 10H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 – 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99 – 0.84 (m, 9H)。

[1690] 实施例A30.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

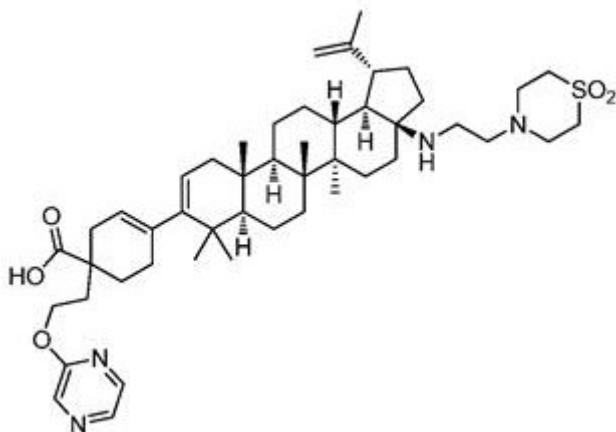
[1691]



[1692] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-氯-3-(三氟甲基)吡啶 (0.029 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体 (0.0020 g, 4.9 %收率)。LCMS m/z = 884.6 ($M+H^+$), 保留时间1.810 min (LCMS方法20)。

[1693] 实施例A31.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1694]

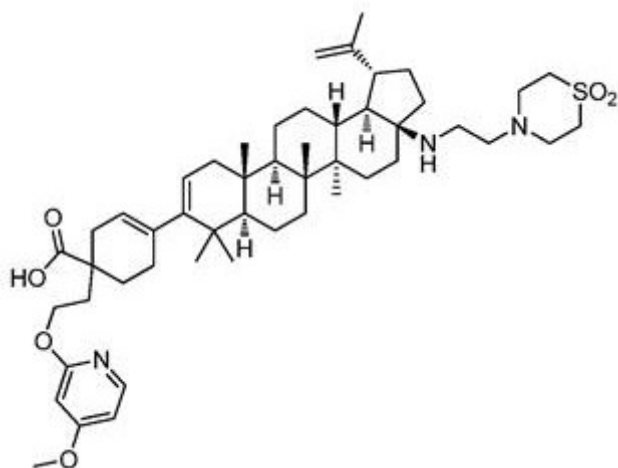


[1695] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-氯吡嗪(0.018 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。分离标题化合物的TFA盐,为白色固体 (0.0102 g, 28.2 %收率)。LCMS m/z = 817.6 ($M+H^+$), 保留时间1.592 min (LCMS方法20)。¹H NMR (400MHz, CDC13和CD3OD的1:1混合物, CD3OD锁场) δ 8.16 - 8.08 (m, 2H),

8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.44 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 7H), 3.13 – 3.05 (m, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.60 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.25 – 1.96 (m, 10H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.65 – 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 – 1.24 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 9H)。

[1696] 实施例A32.4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)-1-(2-((4-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1697]

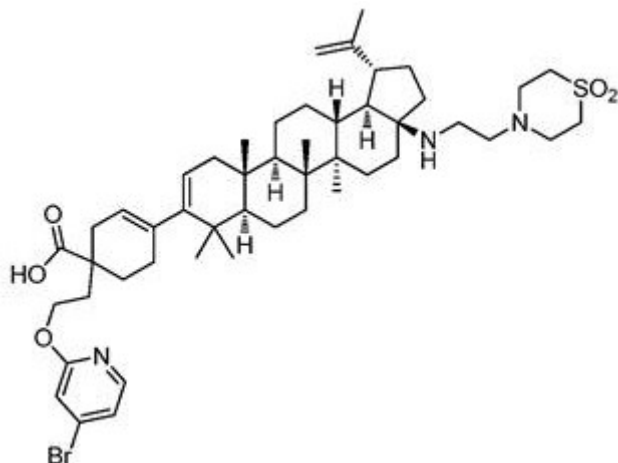


[1698] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氢-1H-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-溴-4-甲氧基吡啶 (0.030 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾 (0.129 ml, 0.129 mmol)。标题化合物为从该反应分离的两种化合物之一。以白色固体获得该物质 (0.0068 g, 18.3 %收率), 为TFA盐。LCMS m/z = 846.7 ($M+H^+$), 保留时间1.335 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 7.97 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=6.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.42 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.27 – 3.04 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 8H), 1.85 (td, $J=12.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.66 – 1.38 (m, 10H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (br. s., 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01 – 0.85 (m, 9H)。

[1699] 实施例A33.1-(2-((4-溴吡啶-2-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

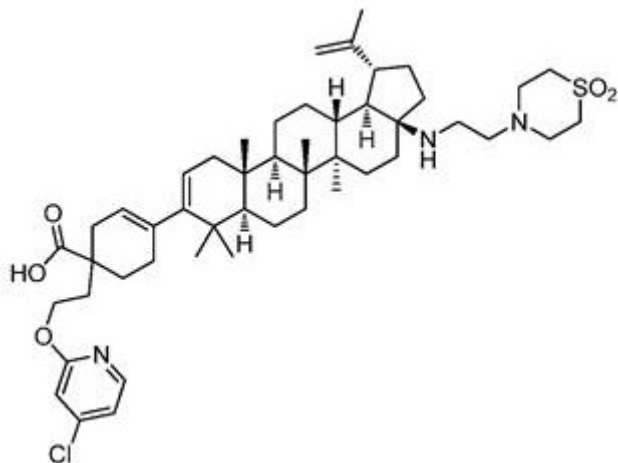
[1700]



[1701] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2-溴-4-甲氧基吡啶 (0.030 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾 (0.129 ml, 0.129 mmol)。标题化合物为从该反应分离的两种化合物之一。以白色固体获得该物质 (0.0045 g, 12.2 %收率), 为TFA盐。LCMS m/z = 894.5 ($M+H^+$), 保留时间1.672 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 8.09 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=18.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 11H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 7H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 3H), 0.90 (s, 3H)。

[1702] 实施例A34.1-(2-((4-氯吡啶-2-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

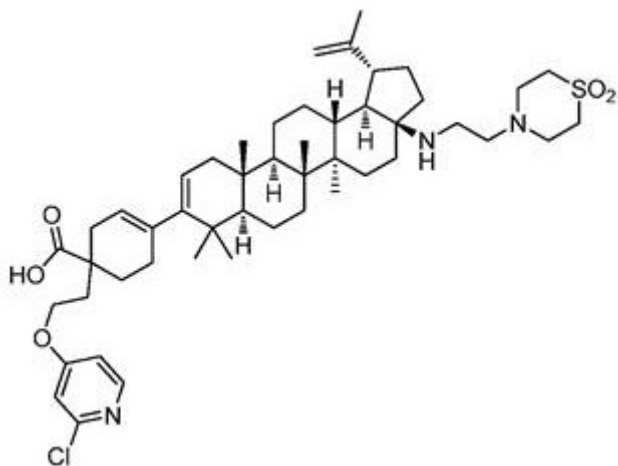
[1703]



[1704] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2,4-二氯吡啶 (0.024 g, 0.161 mmol) 代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。标题化合物为从该反应分离的两种化合物之一。以浅黄色固体获得该物质(0.0143 g, 38.7 %收率),为TFA盐。LCMS m/z = 850.6 ($M+H^+$), 保留时间1.637 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 8.11 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.26 - 1.97 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 9H)。

[1705] 实施例A35.1-(2-((2-氯吡啶-4-基)氧基)乙基)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-甲酸的制备

[1706]



[1707] 按照对于制备2-(2-(1-羧基-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)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-环戊二烯并[a]蒎-9-基)环己-3-烯-1-基)乙氧基)异烟酸描述的程序制备标题化合物,除了在本例中使用2,4-二氯吡啶(0.024 g, 0.161 mmol)代替2-氯异烟酸,并且还在本例中使用较少的在THF中的1.0M叔丁醇钾(0.129 ml, 0.129 mmol)。标题化合物为从该反应分离的两种化合物之一。以浅黄色固体获得该物质(0.0168 g, 41.2 %收率),为TFA盐。LCMS m/z = 850.6 ($M+H^+$), 保留时间1.809 min (LCMS方法20)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 和 CD_3OD 的1:1混合物, CD_3OD 锁场) δ 8.00 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.28 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 11H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 8H), 1.01 - 0.86 (m, 9H)。

[1708] HIV细胞培养试验

[1709] 细胞。MT-2细胞和293T细胞获自NIH AIDS Research and Reference Reagent Program。将细胞系每周两次在补充有10%热灭活的胎牛血清(FBS)、100单位/ml青霉素G和100 μ g/ml链霉素的RPMI 1640 (MT-2)或DMEM (293T, HeLa)培养基中进行传代培养。DMEM培养基另外补充有10mM HEPES缓冲液,pH 7.55,2mM L-谷氨酰胺和0.25 μ g/ml两性霉素B。

[1710] 病毒。NLRepRluc病毒含有海肾荧光素酶标记物代替病毒 nef 基因。前病毒质粒pNLRepRluc在Bristol-Myers Squibb构建,起源于从NIH AIDS Research and Reference Reagent Program获得的前病毒NL₄₋₃克隆(B亚型)。亲本重组野生型(WT)病毒(NLRepRlucP373S)来源于NLRepRluc并含有额外的P373对Gag(在SP1间隔区内)中的丝氨酸的置换,该置换是B亚型中最常见的373变异。其它重组病毒(A364V, V370A/ Δ T371和“T332S三倍体”(T332S/V362I + HIV-1蛋白酶R41G))通过质粒pNLRepRlucP373S的定点诱变以在Gag和蛋白酶中引入那些氨基酸置换而产生。然后使用重组病毒DNA以通过转染293T细胞(Lipofectamine PLUS试剂盒, Invitrogen)生成病毒原液。使用荧光素酶试验(Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega, Milwaukee, WI, USA)终点测定病毒原液的滴度。

[1711] 多循环药物敏感性试验。用NLRepRlucP373S Gag定点病毒感染MT-2细胞的粒状沉淀,其中报道基因菌株的初始接种物使用等效终点荧光素酶活性信号进行标准化。将此类细胞-病毒混合物重悬于培养基中,在37 $^{\circ}$ C/ CO_2 下孵育1小时,并以每孔10,000个细胞的最终细胞密度加入含化合物的96孔板中。将测试化合物在100%DMSO中连续稀释3倍,并在最终DMSO浓度为1%下进行测定。在37 $^{\circ}$ C/ CO_2 下孵育4-5天后,通过海肾荧光素酶活性(Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega)测定病毒产量。在Wallac Trilux (PerkinElmer)上检测终点发光。

[1712] 通过使用指数形式的中值效应方程计算50%抑制浓度(EC_{50}),其中抑制百分比= $1/[1+(EC_{50}/\text{药物浓度})^m]$,其中m是反映浓度-响应曲线斜率的参数。将背景视为在最高浓

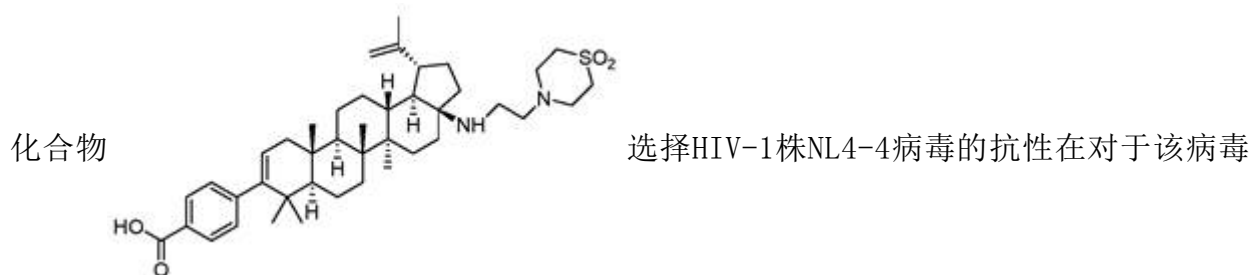
度的对照蛋白酶抑制剂NFV (3 μ M) 下抑制时观察到的残留信号。

[1713] 通过使用指数形式的中值效应方程计算90%抑制浓度 (EC_{90}), 其中 $EC_F = [(F/(100-F))^{1/H} \cdot EC_{50}]$, 其中H是反映浓度-响应曲线斜率的参数。将背景视为在最高浓度的对照蛋白酶抑制剂NFV (3 μ M) 下抑制时观察到的残留信号。

[1714] HIV细胞培养检测

[1715] 通过定点诱变将表达海肾荧光素酶基因的HIV-1 NL4-3转化为gag V370A/ Δ T371病毒。A364V是定点突变体。

[1716] 如下获得T332s/V362I/Pr R41G (NL4.3, B Clade) 病毒: 用HIV成熟抑制剂 (MI)



的 EC_{50} (2 nM) 下开始, 每次传代时成熟抑制剂化合物浓度增加两倍。在第8代, 收获病毒并测序。所选病毒群包含Gag氨基酸置换T332S和V362I以及蛋白酶中的R41G置换。随后将这些置换引入NLRepRlucP373, 所述NLRepRlucP373是HIV-1克隆NL4-3的衍生物, 经修饰含有P373S (亚型B中在373位最常见的多态置换) 以及插入到 nef 基因座中的海肾荧光素酶基因。

[1717] 在此讨论wt基因型背景中所选择的置换的发生:

[1718] 从wt病毒开始, 在上述对MI化合物抗性的三种体外选择之一中检测到HIV蛋白酶R41G置换以及Gag V362I和Gag T332S。R41G不是主要的PI抗性置换ⁱ, 并且不存在于LANL数据库 (2010) 中。有一篇关于R41G的报告与体外选择对研究性PIⁱⁱ的抗性相关。然而, 在这种情况下, R41G本身并不传达PI抗性。相关变化R41K是常见的亚型B多态性 (LANL数据库的27%), 并且R41K可能参与对研究性蛋白酶抑制剂的蛋白酶抗性的产生。ⁱⁱⁱ R41位于HIV-1蛋白酶底物结合位点附近的环中, 并且这种变化可以变构地起作用以促进在底物上封闭蛋白酶活性位点袋, 从而允许催化。可能是R41G改变了环路运动的动力学和环路的最终定位, 这可能导致活性位点更好地识别主要的MI化合物 (如上)-选定的变化 (V362I/T332S)。V362I/T332S/Pr R41G置换的分析及其对MI化合物敏感性和病毒生长的影响描述于下表1中:

[1719] 表1: 定点突变体的抗病毒敏感性

组	基因型	病毒滴度, TCID ₅₀ (x10 ⁵ /mL)			倍数 wt		
		CPE	Rluc	RT	MI 化合物	BVM (Bevirimat)	
关键置换							
T332S和Pr R41G对V362I的交叉影响							
[1720]	6	V362I	2.6	1.6	2.6	2.2	0.6
		T332S	2.6	6.6	0.4	1.9	23
		HIV 蛋白酶 R41G	2.6	2.6	1.0	1.5	1.9
		T332S/V362I/	4.1	6.6	4.1	5.7	3.1
		T332S/prR41G	0.6	1.0	0.4	6.1	4.2
		V362I/prR41G	0.6	1.6	0.6	9.3	3.9
		T332S/V362I/Pr41G	0.3	1.6	0.1	217	10

[1721] 构建含有T332S和HIV蛋白酶R41G组合(含有和不含V362I)的病毒。仅具有单一变化的病毒对MI化合物敏感性仅降低约2(~2)倍,而这3种置换的双重组合使敏感性降低5.7至9.3倍。具有三重变化的病毒对MI化合物的敏感性低得多,这表明蛋白酶中的R41G变化可能与Gag变化“串扰”以进一步降低对MI化合物的敏感性,这是一个意外的发现。因此, T332S/V362I定点突变(SDM)病毒表现出仅5.7的倍数变化,但增加R41G蛋白酶变化使FC显著增加至217。

ⁱ Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. Top HIV Med. 2009 Dec; 17(5):138-45.

ⁱⁱ Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared

[1722]

ⁱⁱⁱ Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Müller B, Kräusslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63

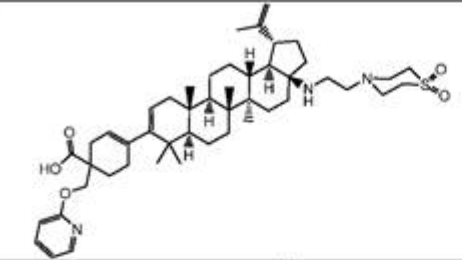
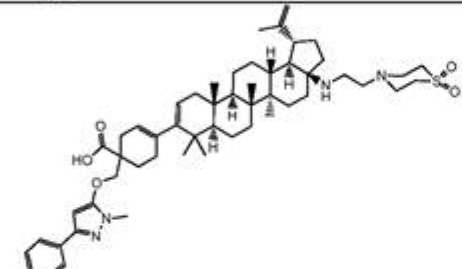
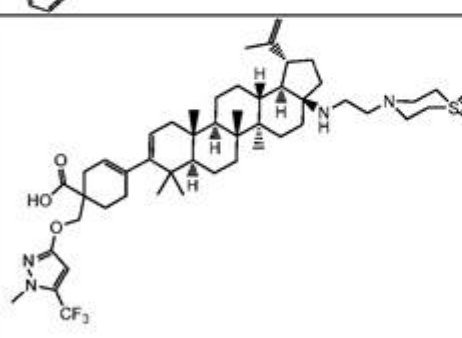
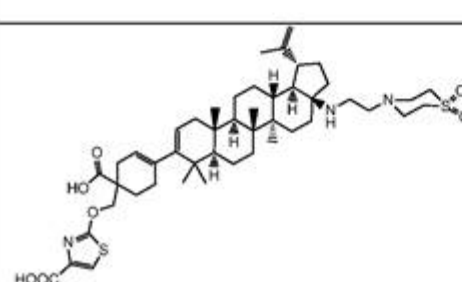
[1723] 如上所述,在NL₄₋₃病毒的HIV细胞培养试验中使用所有三种重组病毒。表2中显示了化合物的EC₅₀ WT、EC₅₀ V370A/△T371、EC₅₀ A364V和EC₅₀ T332s/V362I/Pr R41G数据。

[1724] EC₅₀的生物学数据密钥

[1725]

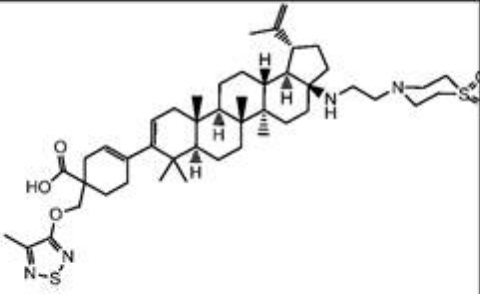
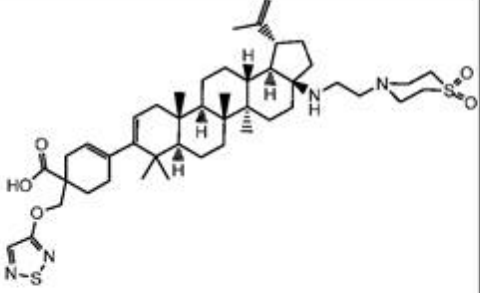
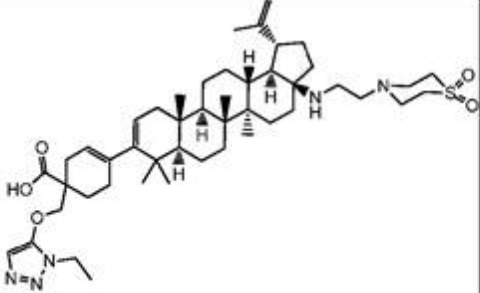
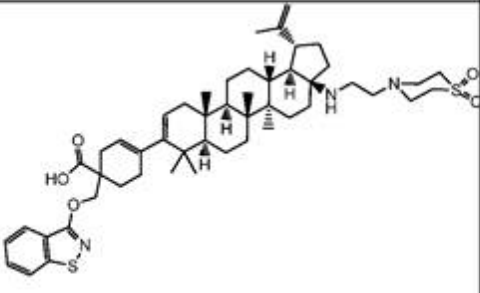
EC ₅₀ >0.05 μM 的化合物	EC ₅₀ <0.05 μM 的化合物
组 “B”	组 “A”

[1726] 表2.

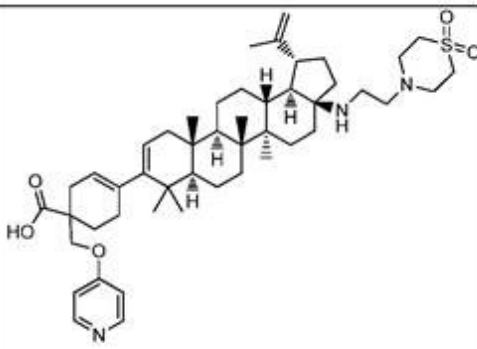
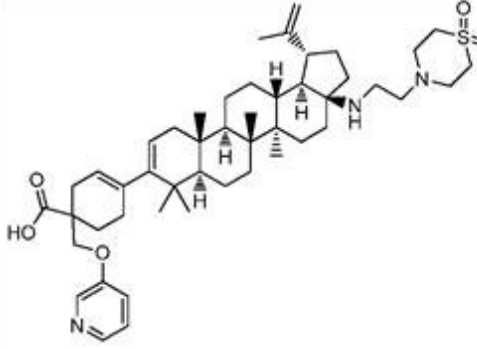
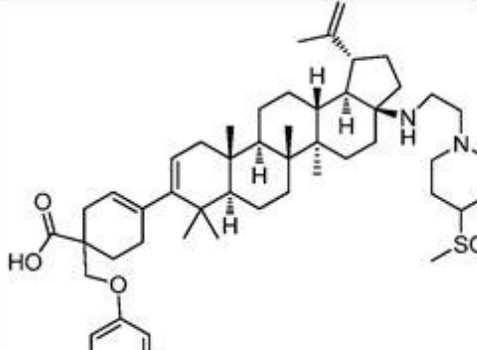
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
1		0.003	0.017	0.011	0.014
2		3.000	-	1.941	3.000
3		0.009	-	2.218	2.167
4		B	B	B	B

[1727]

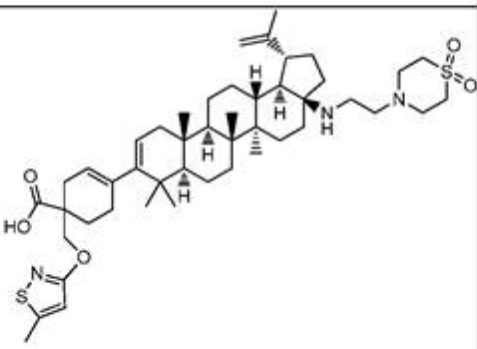
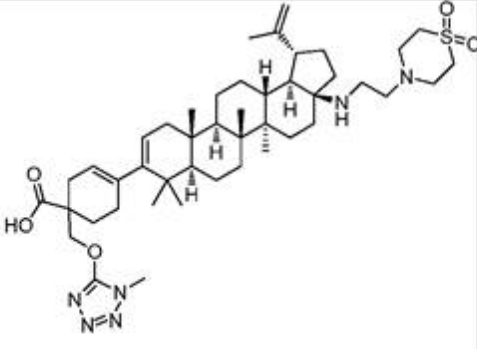
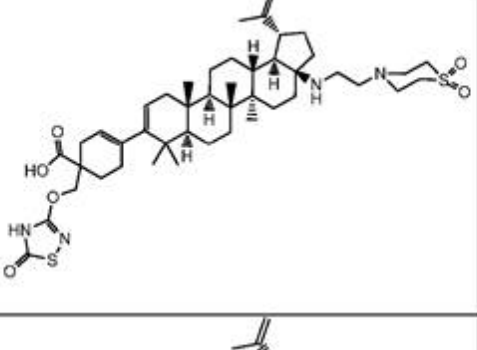
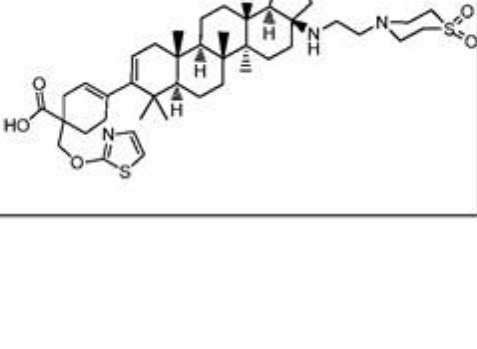
[1728]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
5		0.003	0.015	0.015	0.015
6		A	A	B	A
7		0.002	0.192	0.095	0.192
8		A	A	A	A

[1729]

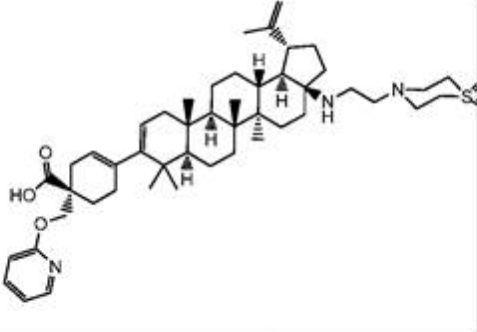
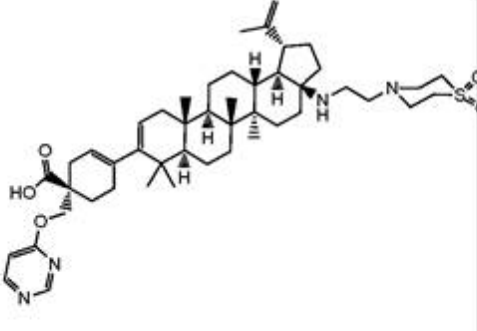
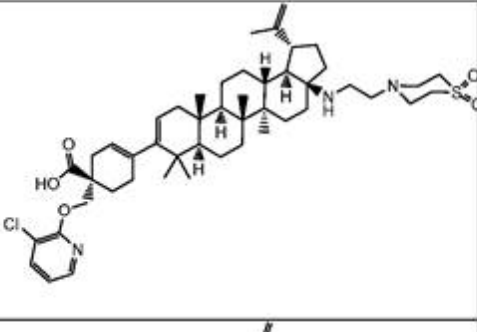
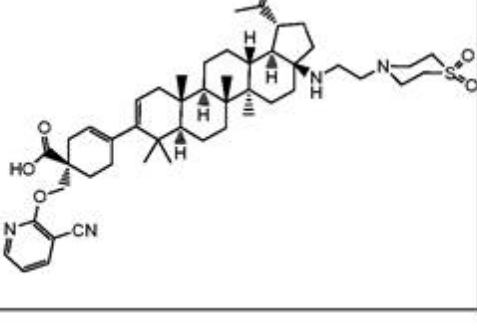
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
9		0.002	-	0.035	0.014
10		0.002	-	0.027	0.006
11		0.002	-	0.018	0.008

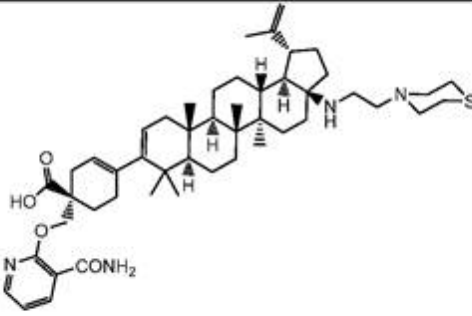
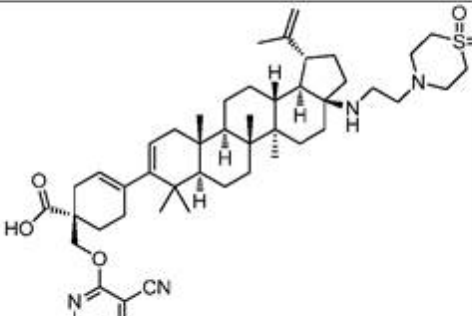
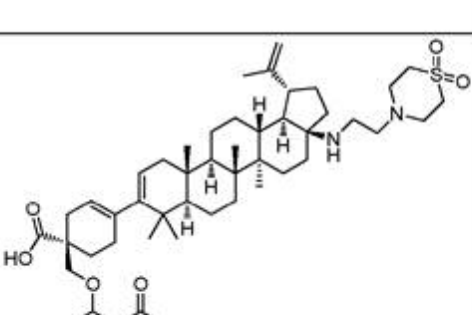
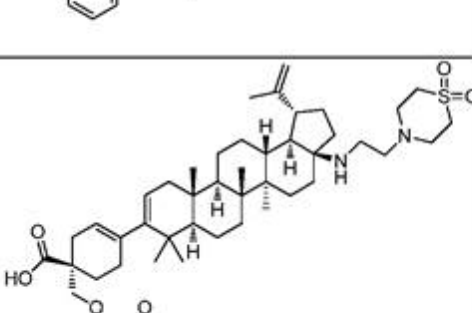
[1730]

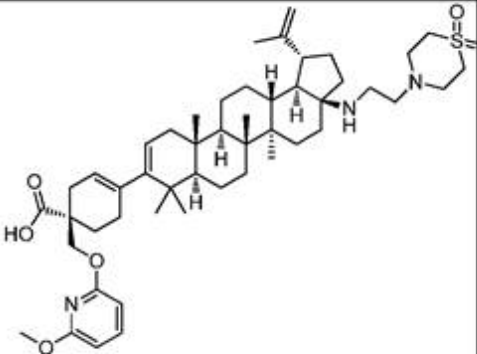
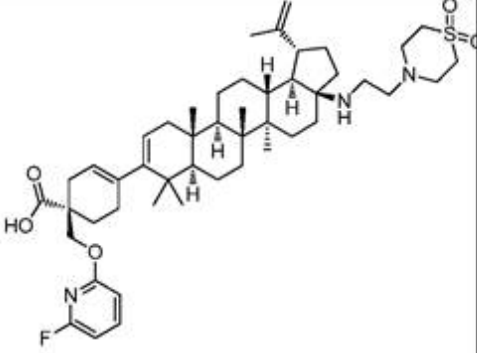
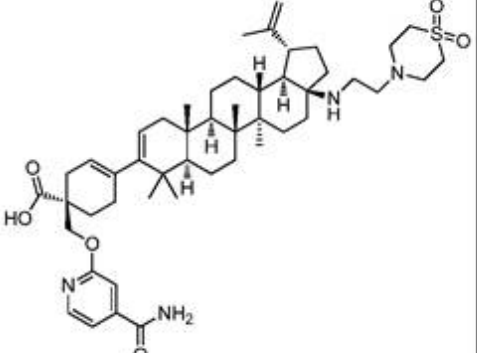
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
12		A	A	A	A
13		0.002	0.007	0.024	0.007
14		0.027	B	B	B
15		0.004	0.390	2.376	0.390

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
16		0.005	0.030	0.032	0.030
17		0.003	0.015	B	0.015
18		0.002	A	0.011	0.014
19		0.003	0.047	0.036	0.047

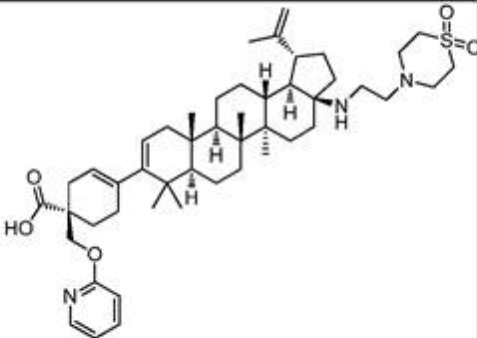
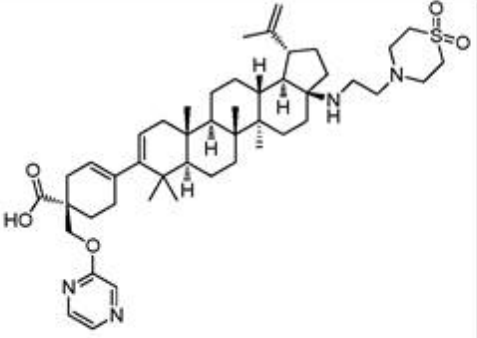
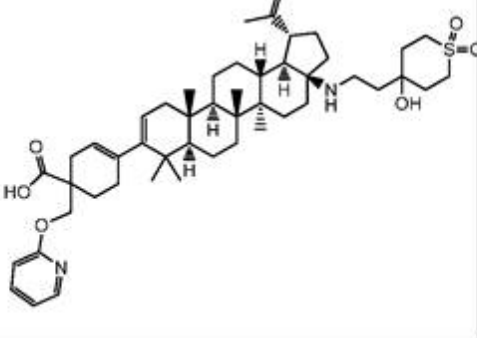
[1732]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B
22		0.005	0.015	0.008	0.015
23		0.002	A	B	0.006

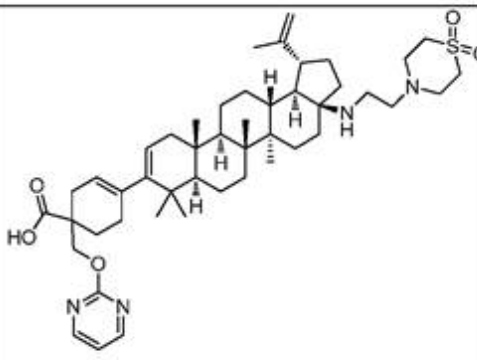
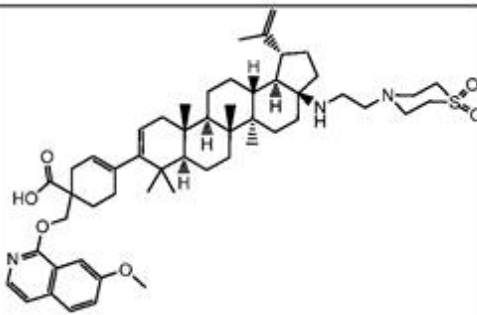
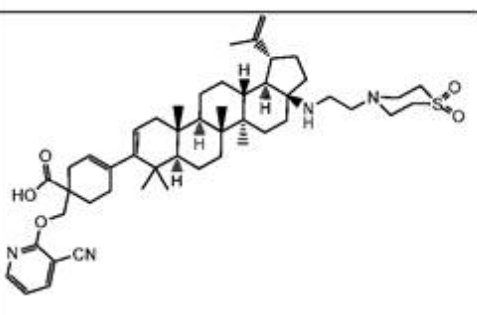
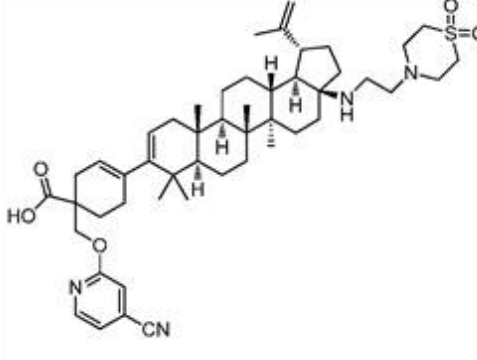
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT37I EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
24		0.002	0.012	0.008	0.012
25		0.002	0.010	0.018	0.010
26		0.005	0.041	0.028	0.041
27		A	A	A	A

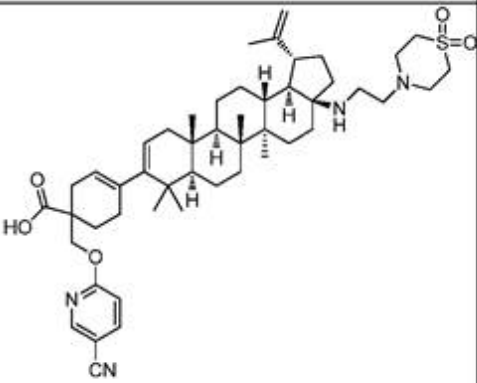
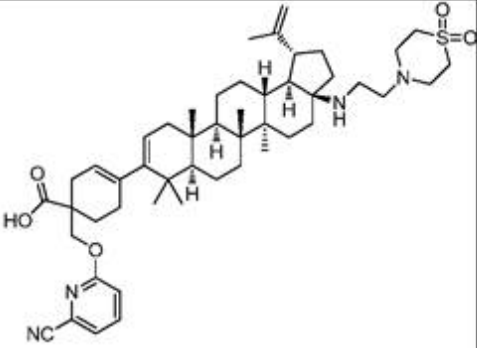
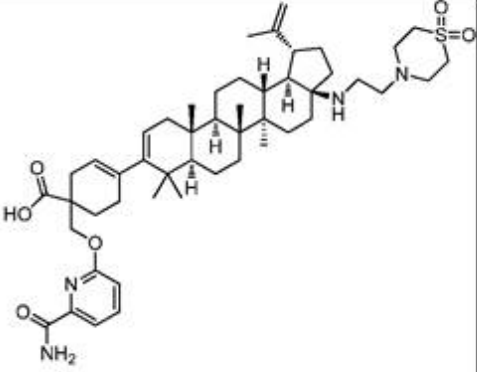
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
28		0.003	0.021	0.021	0.021
29		0.005	0.021	0.005	0.021
30		A	A	A	A

[1735]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
31		0.002	0.009	0.006	0.009
32		A	A	A	A
33		0.005	A	0.016	A

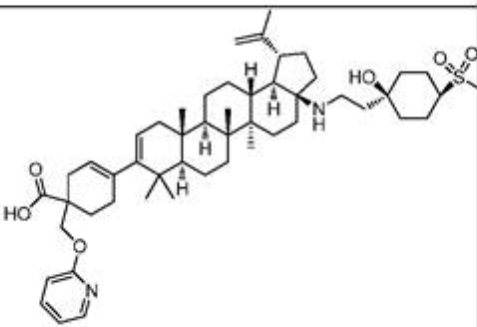
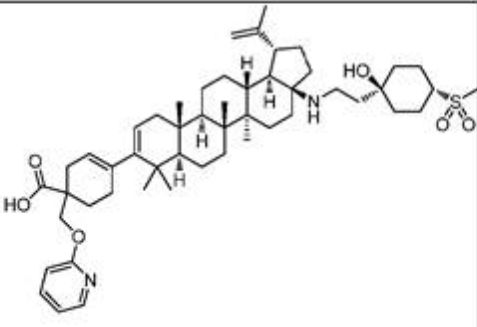
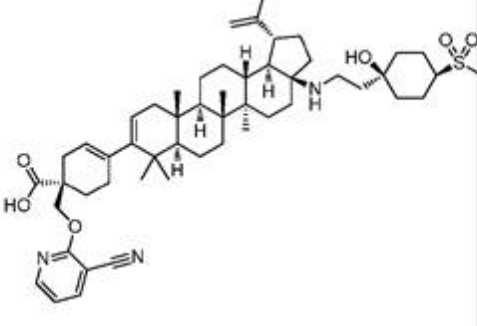
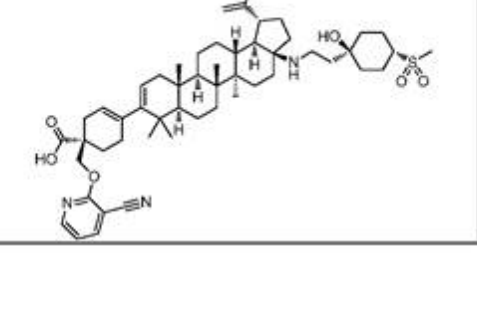
[1736]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
34		0.002	0.013	A	0.013
35		0.007	B	0.024	B
36		0.003	0.011	0.005	0.011
37		A	B	B	B

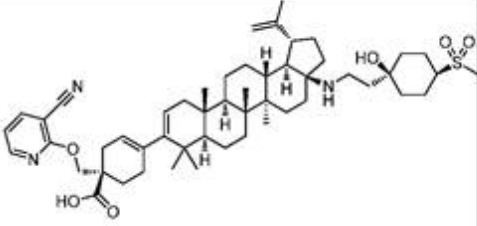
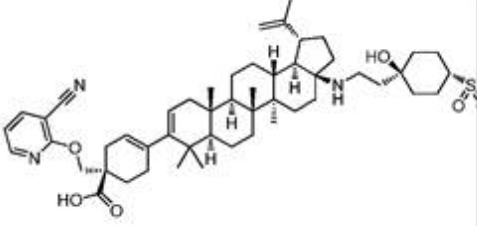
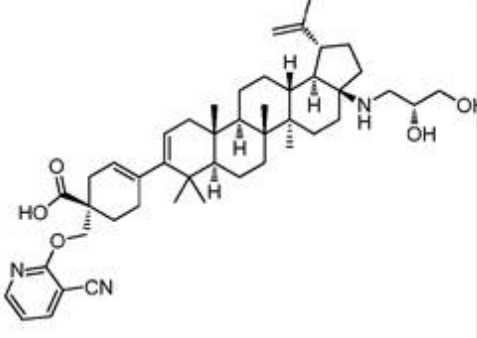
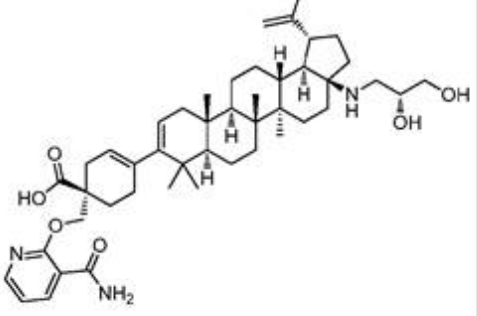
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
38		0.002	0.232	0.029	0.232
39		0.014	B	A	B
40		0.004	0.233	0.271	0.233

[1737]

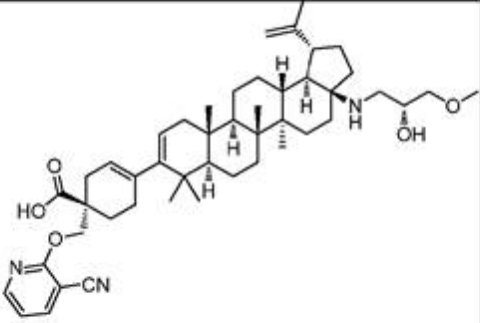
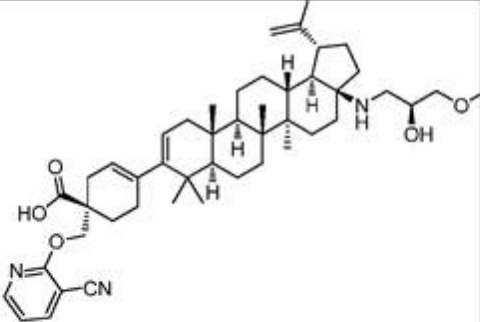
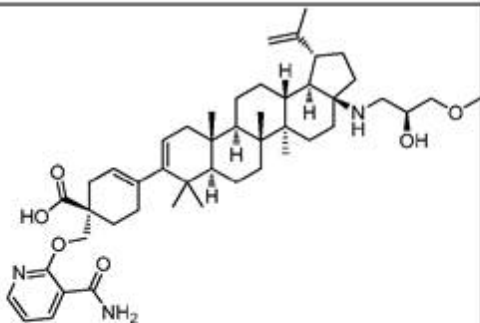
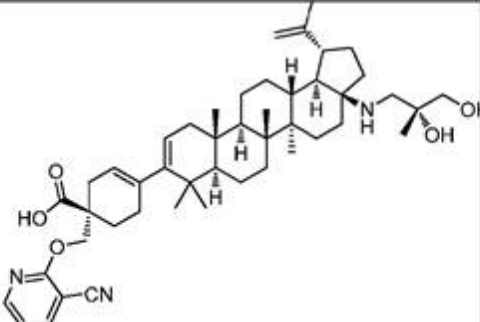
[1738]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A1		0.005	0.026	0.009	0.026
A2		0.001	0.008	0.014	0.008
A3		0.004	0.005	0.011	0.005
A4		0.004	0.006	0.026	0.006

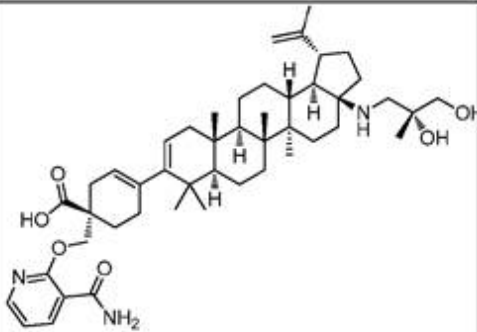
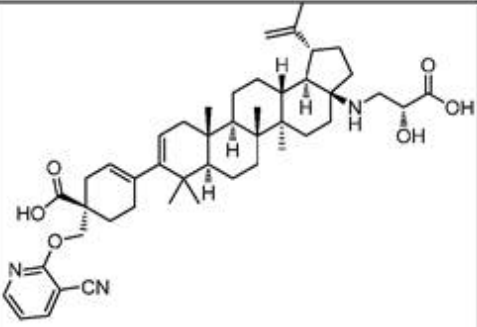
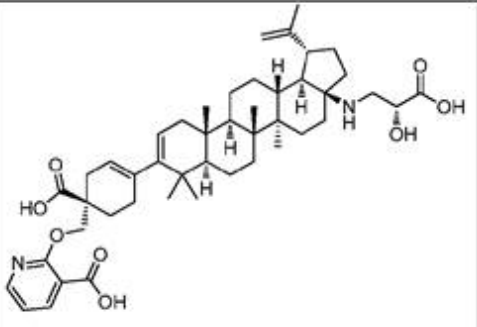
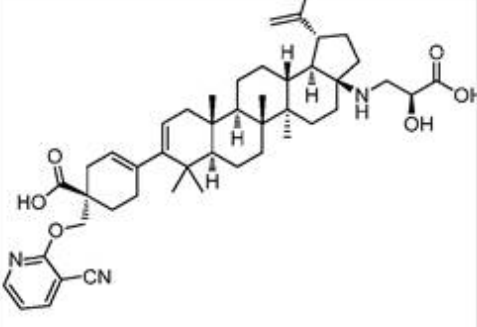
[1739]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A5		0.002	0.003	0.006	0.003
A6		0.002	0.008	0.005	0.008
A7		0.003	0.005	0.477	0.005
A8		0.004	0.023	0.176	0.023

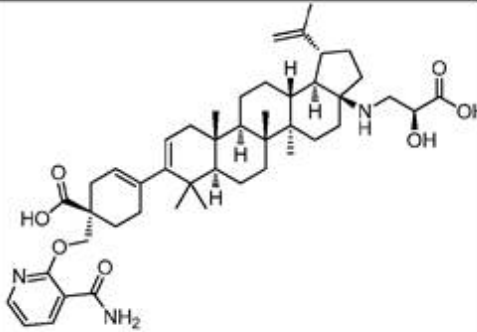
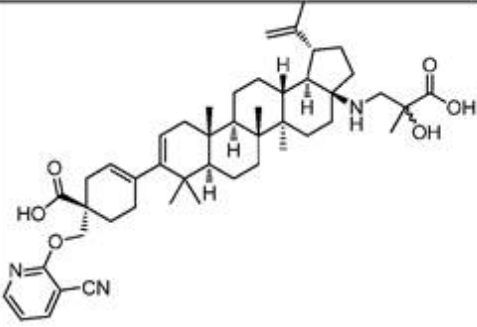
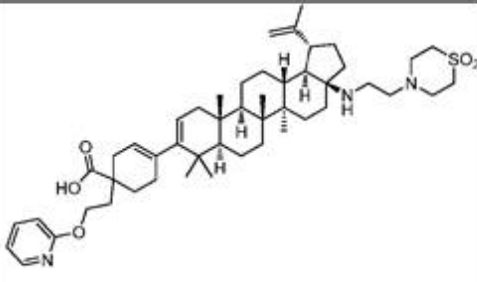
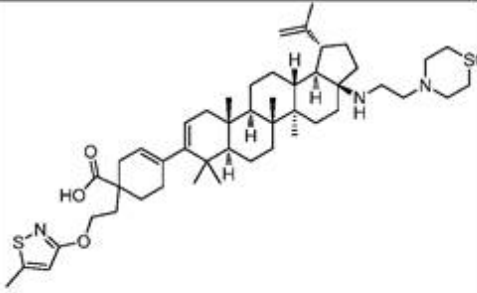
[1740]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A9		0.003	0.012	0.300	0.012
A11		0.011	0.017	0.281	0.017
A12		0.002	0.059	0.069	0.059
A13		0.002	0.027	0.831	0.027

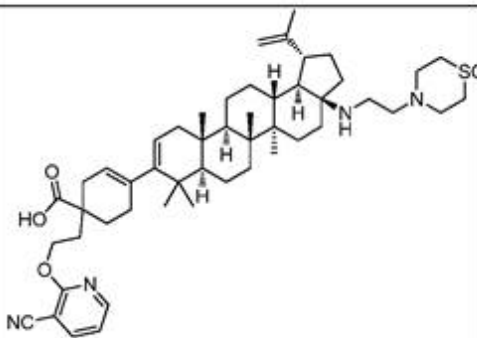
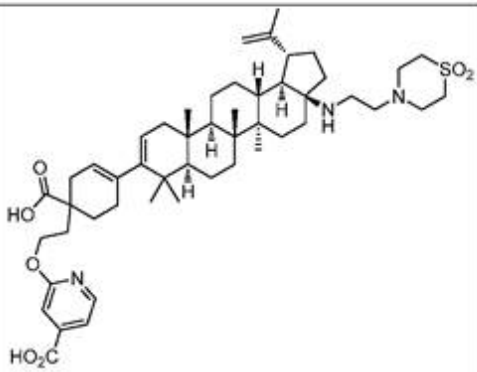
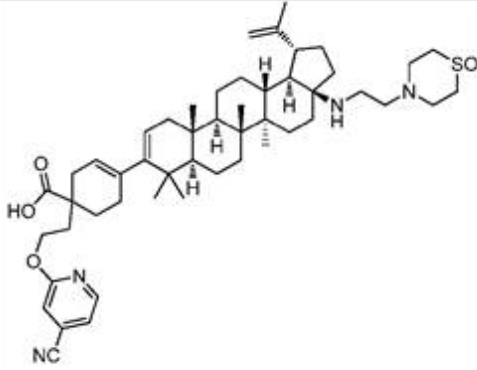
[1741]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A14		0.005	0.110	0.114	0.110
A15		0.003	0.010	0.794	0.010
A16		0.010	0.068	0.139	0.068
A17		0.003	0.015	3.000	0.015

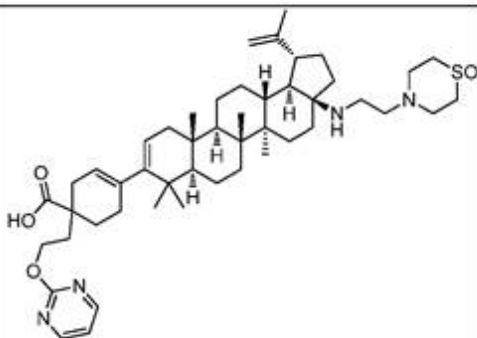
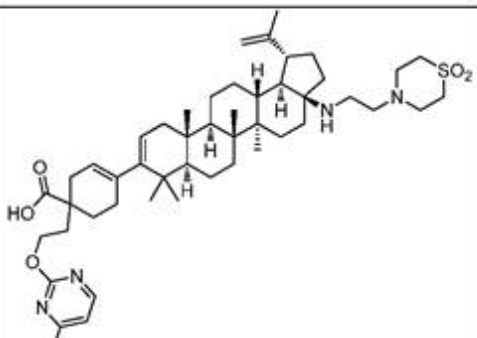
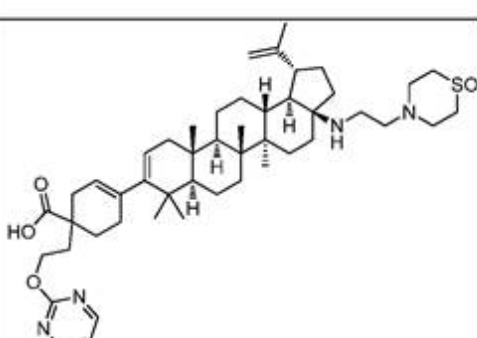
[1742]

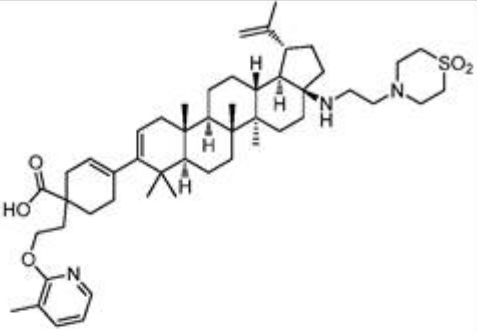
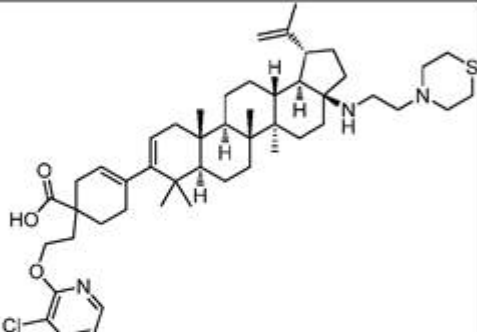
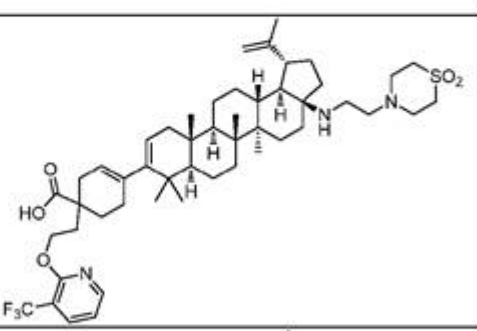
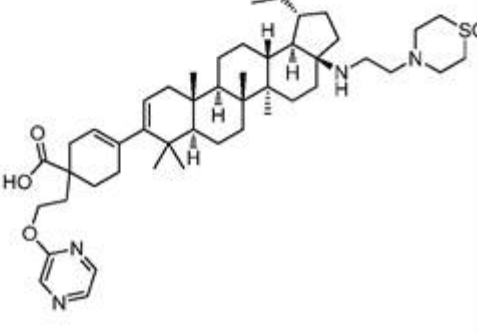
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μM)	V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM)	A364V EC ₅₀ (μM)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM)
A18		0.008	0.027	0.192	0.027
A19		0.003	0.020	B	0.020
A20		A	A	A	A
A21		0.003	0.018	0.017	0.018

[1743]

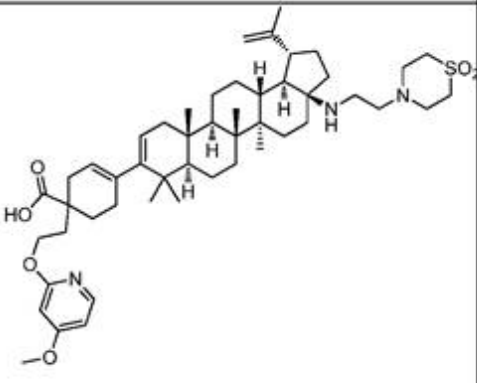
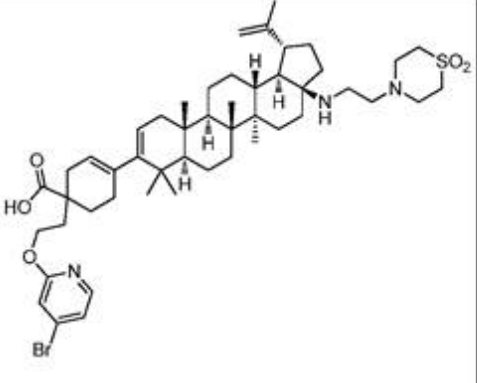
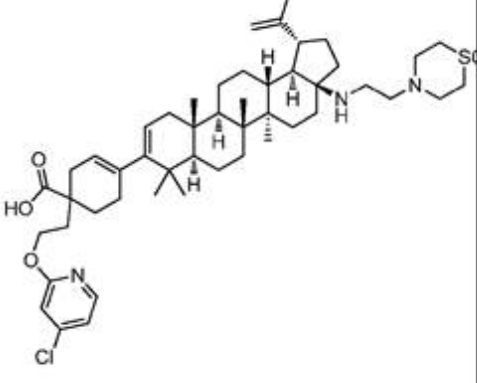
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A22		0.004	0.013	0.027	0.013
A23		0.007	B	0.333	0.193
A24		0.001	3.000	0.007	3.000

[1744]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A25		A	A	A	A
A26		0.005	B	B	B
A27		0.022	B	B	3.000

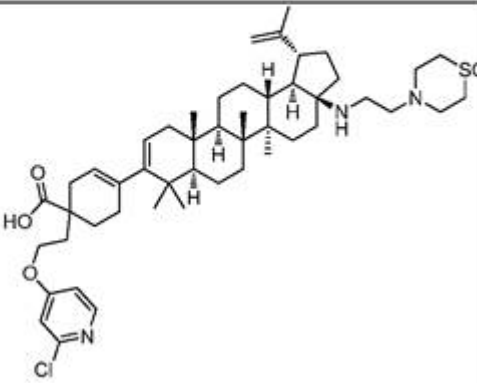
实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A28		A	0.068	B	0.068
A29		0.005	0.003	0.004	0.003
A30		0.013	0.223	3.000	0.223
A31		0.003	B	3.000	B

[1745]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A32		0.006	B	B	0.419
A33		0.006	B	1.787	0.419
A34		0.002	B	0.064	0.096

[1746]

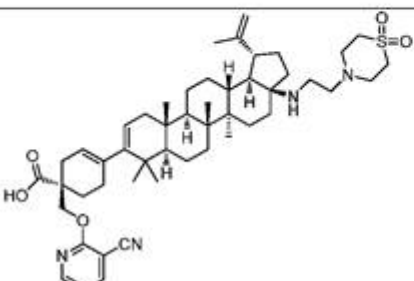
[1747]

实施例 编号	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M)	A364V EC ₅₀ (μ M)	T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M)
A35		A	3.000	0.233	B

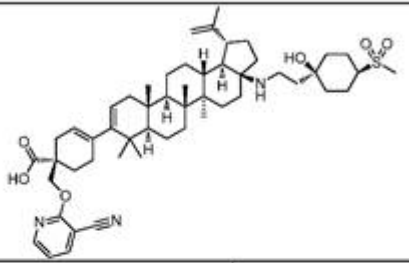
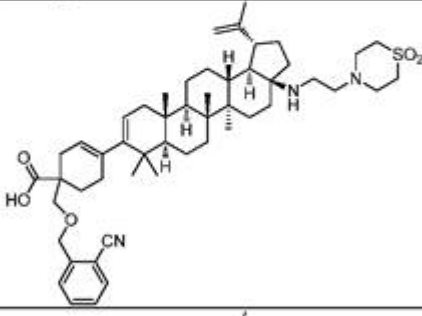
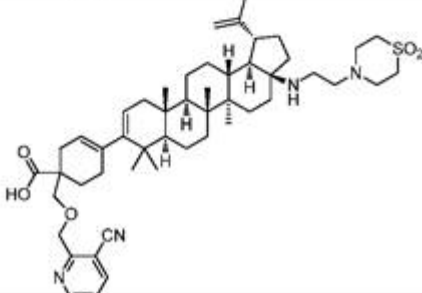
[1748] 在下表3中,测试了对应于本发明的两个实施方案的两种化合物(实施例25和A3),并与其范围之外的两种其它(对比)化合物进行了比较。评估每种化合物的EC₅₀ (WT) 或EC₉₀ 值(参见下文鉴定的菌株,包括T332S/V362I/pr R41G三重突变体):

[1749] 表3

[1750]

实施 例	结构	WT EC ₅₀ (μ M)	delV370/ T371A EC ₉₀ (μ M)	A364V EC ₉₀ (μ M)	T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (μ M)
25		0.002	0.002	0.041	0.021

[1751]

实施 例		WT EC ₅₀ (uM)	delV370/ T371A EC ₉₀ (uM)	A364V EC ₉₀ (uM)	T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (uM)
A3		0.004	0.015	0.166	0.017
对比		0.003	2.418	0.228	2.418
对比		0.002	1.464	0.340	1.464

[1752] 从表3可以推断,当针对上述鉴定的特定突变菌株进行测试时,根据本发明的两种鉴定的化合物相对于对比化合物具有更好的EC₉₀值。

[1753] 前面的描述仅仅是说明性的,不应该被理解为以任何方式限制本发明的范围或基本原理。实际上,除了本文所示和所述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将从以下实施例和前述描述中变得显而易见。这些修改也旨在落入所附权利要求的范围内。