



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209429 B

(45)授权公告日 2018.05.29

(21)申请号 201480026640.8

(22)申请日 2014.02.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105209429 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据

61/785,860 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/019125 2014.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/143561 EN 2014.09.18

(73)专利权人 阿奎诺克斯药物(加拿大)公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 洛艾德·F·麦肯齐

柯蒂斯·哈维格 大卫·博古奇

杰夫·R·雷蒙德

杰里米·D·佩蒂格鲁

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.

C07C 215/42(2006.01)

C07C 215/50(2006.01)

C07C 215/52(2006.01)

C07C 261/04(2006.01)

A61K 31/133(2006.01)

C07C 35/17(2006.01)

C07C 35/32(2006.01)

C07C 275/10(2006.01)

C07C 275/24(2006.01)

C07C 275/34(2006.01)

C07C 39/11(2006.01)

C07C 279/08(2006.01)

C07C 291/04(2006.01)

C07C 311/04(2006.01)

C07C 335/10(2006.01)

C07C 233/18(2006.01)

审查员 刘彦明

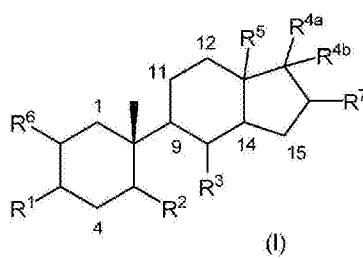
权利要求书6页 说明书145页

(54)发明名称

SHIP1调节剂和与其相关的方法

(57)摘要

在本文中描述了通式(I)化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。这样的化合物具有作为SHIP1调节剂的活性,并且因此可用于治疗多种将受益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状态中的任一种。也公开了包含通式(I)化合物与药学上可接受的载体或稀释剂的组合的组合物,以及还公开了通过将这样的化合物给予有需要的动物而实施的SHIP1调节的方法。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如在本文中定义。

1. 选自以下的化合物:

(1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 6S, 7R, 7aS) -7-(氨基甲基) -3, 3a-二甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-6-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇;

N-(((3aR, 6S, 7R, 7aS) -6-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -3a-甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茛-7-基) 甲基) 戊酰胺;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡唑-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡咯-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) -2-萘甲酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 三甲基乙酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 异丁酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 丙酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 丁酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 戊酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 烟酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 异烟酰胺;

N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 吡嗪-2-甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡啶酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺;

4-氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲基苯甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基苯甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环丙酰胺;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环己酰胺;

2,2,2-三氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺;

N-(2-((3aS,4S,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-2,4-二羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;

(4-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基氨基)甲基)苯基(苯基)甲酮;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(吡啶-4-基甲基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((4-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((3-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((2-甲基苄基氨基

基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-(三氟甲基)苄基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-硝基苄基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(4-甲氧基苄基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇;

1-乙基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脒;

1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基硫脒;

1-苄基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脒;

1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-苯基脒;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢吡啶-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)胍盐酸盐;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((环丙基甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((二甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)甲磺酰胺;

N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

(2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-醇;

(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4S,5S,7aR)-4-(氨基甲基)-1-乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己醇;

(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)环己

基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇;

(2S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-2-醇;

((1S,2R,5S)-5-氨基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙腈;

(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((甲氧基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)氰胺;

2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙酰胺;

(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸;

(1S,3S,4R)-3-(氨基甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙腈;

3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酰胺;

N-(((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;以及

3-((1R,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酸;

或其药学上可接受的盐。

2. 组合物,其包含权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的

赋形剂。

3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,或权利要求2所述的组合物制备用于调节SHIP1的药物中的用途。

SHIP1调节剂和与其相关的方法

发明领域

[0001] 本发明大体上涉及SHIP1调节剂,以及涉及与其相关的组合物和方法。

[0002] 发明背景

[0003] 响应于细胞外信号,磷酸肌醇3-激酶(PI3K)变得活化并且磷酸化质膜内的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸酯(PI-4,5-P₂)以生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP₃)。PIP₃然后通过含有普列克底物蛋白同源性(PH)结构域的蛋白质、例如蛋白激酶B(PKB,也称为Akt)相互作用而引发下游信号传导路径的级联,其调节细胞活化、功能、增殖和/或存活,这取决于细胞类型和刺激(Deane等人,Annu Rev Immunol 22,563-598,2004)。PIP₃的细胞水平通常被PI3K、5'肌醇磷酸酶SHIP1(含有SH2结构域的肌醇磷酸酶)、SHIP2以及被3'肌醇磷酸酶PTEN紧密地调节。SHIP1和SHIP2使PIP₃去磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸酯(PI-3,4-P₂),而PTEN使PIP₃去磷酸化为PI-4,5-P₂(Sly等人,Exp Hematol/31,1170-1181,2003;Vivanco等人,Nat Rev Cancer 2,489-501,2002)。在这三个中,SHIP1是独特的,因为它的表达主要限制于免疫细胞和造血细胞(Sly等人,Exp Hematol/31,1170-1181,2003;Damen等人,Proc Natl Acad Sci USA 93,1689-1693,1996)。

[0004] SHIP1在免疫细胞体内平衡中的作用由在SHIP1^{-/-}小鼠中观察到的骨髓增生综合征以及SHIP1^{-/-}小鼠和待免疫刺激的细胞的超敏性二者所显示出(Helgason等人,Genes Dev 12,1610-1620,1998;Sly等人,Immunity 21,227-239,2004)。SHIP1已经显示出介导来自抑制性FcγRIIB受体的信号传导(Coggeshall等人,Mol Immunol 39,521-529,2002),并且在终止来自活化免疫/造血细胞受体系统的信号转导中是重要的(Kalesnikoff等人,Rev Physiol Biochem Pharmacol/149,87-103,2003)。

[0005] 在人的炎性疾病(Vonakis等人,J Allergy Clin Immunol 108,822-831,2001)和血液系统恶性肿瘤中已经观察到减弱的SHIP1活性或表达(Liang等人,Proteomics 6,4554-4564,2006;Fukuda等人,Proc Natl Acad Sci USA 102,15213-15218,2005;Luo等人,Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 12,420-426,2004;Vanderwinden等人,Cell Signal 18,661-669,2006;Ong,C.J.等人,Blood(2007),第110卷,第6期,第1942-1949页)。

[0006] 因为PI3K路径的失调活化有助于炎性的/免疫的病症和癌症,所以已经投入巨大的努力以开发PI3K本身以及下游蛋白激酶的抑制剂(Workman等人,Nat Biotechnol 24,794-796,2006;Simon,Cell 125,647-649,2006;Hennessy等人,Nat Rev Drug Discov 4,988-1004,2005;Knight等人,Cell 125,733-747,2006;Ong,C.J.等人,Blood(2007),第110卷,第6期,第1942-1949页)。已良好确立了关于激酶抑制剂的发现和生物效力的先例,并且最近已经开发出许多有前景的新的PI3K同工型特异性抑制剂并且以最小的毒性在炎性疾病(Camps等人,Nat Med 11,936-943,2005;Barber等人,Nat Med 11,933-935,2005)和神经胶质瘤(Fan等人,Cancer Cell 9,341-349,2006)的小鼠模型中使用。然而,由于在调节生物过程中磷酸酶和激酶之间的动态相互作用,肌醇磷酸酶激活剂代表了用于减少细胞PIP₃水平的补充的可选择的途径。在降解PIP₃的磷酸肌醇磷酸酶类中,SHIP1是特别理想的用于开发治疗免疫病症和造血障碍的疗法的靶标,因为其局限于造血细胞的表达(Hazen

AL, 等人113,2924-33,2009; Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins (SHIP蛋白的结构、功能和生物学). Genes Dev. 14:505-20, 2000) 将特异性SHIP1激动剂的作用局限于靶标细胞。

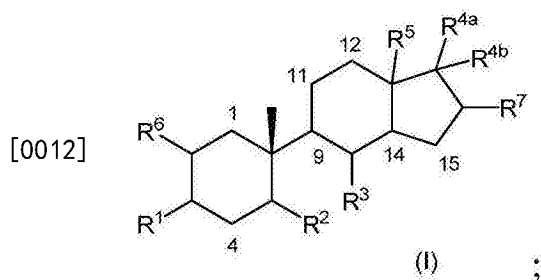
[0007] 迄今为止, 已经公开了多种小分子SHIP1调节剂, 包括倍半萜化合物, 例如 pelorol. Pelorol 是从热带海洋海绵 *Dactylospongia elegans* 中分离的天然产物 (Kwak 等人, J Nat Prod 63, 1153-1156, 2000; Goclik 等人, J Nat Prod 63, 1150-1152, 2000)。其它报道的SHIP1调节剂包括在PCT公布专利申请第W0 2003/033517号、第W0 2004/035601号、第W0 2004/092100号 (或美国专利第7,601,874号)、第W0 2007/147251号、第W0 2007/147252号和第W0 2011/069118号中提出的化合物。

[0008] 虽然已经在这个领域中作出显著的进步, 但是仍然需要有效的小分子SHIP1调节剂。还需要含有这样的化合物的药物组合物以及使用其治疗受益于SHIP1调节的病症或疾病状态的相关方法。本发明实现了这些需要, 并且提供其他相关优点。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明大体上涉及为SHIP1调节剂的化合物以及包含该化合物的药物组合物以及使用本发明的化合物和药物组合物治疗受益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状态的的方法。如本文使用的, SHIP1调节剂可以作为对SHIP1的激动剂或拮抗剂而起作用。

[0011] 据此, 在一个方面中, 本发明涉及通式 (I) 化合物:



[0013] 其中:

[0014] C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;

[0015] C9被一个氢取代;

[0016] 当R⁵不是连接至C14的键时, C14被一个氢取代;

[0017] 当R⁷不是连接至C15的键时, C15被两个氢取代, 并且当R⁷是连接至C15的键时, C15被一个氢取代;

[0018] R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;

[0019] R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基;

[0020] R^{4a}是氢或烷基, R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键, 并且R³是-CH₂NH₂或-CH₂N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃;

[0021] 或R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢和烷基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂;

[0022] 或R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-OH、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-O-(3,5-二甲氧基)苯基、-CH₂-O-苄基、-CH₂-O-CH₂-吡啶基、-C(O)OH、-CH₂-CN、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-NH₂、-

CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-N(H)-CN、-CH₂-N(H)-OCH₃、-CH₂-N(H)-C(O)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-2-吡啶基、-CH₂-N(H)-C(O)-2-吡咯基、-CH₂-N(H)-C(O)-3-吡啶基、-CH₂-N(H)-C(O)-4-吡啶基、-CH₂-N(H)-C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)-C(O)-丁基、-CH₂-N(H)-C(O)-CF₃、-CH₂-N(H)-C(O)-环己基、-CH₂-N(H)-C(O)-环丙基、-CH₂-N(H)-C(O)-乙基、-CH₂-N(H)-C(O)-呋喃基、-CH₂-N(H)-C(O)-异丙基、-CH₂-N(H)-C(O)-萘基、-CH₂-N(H)-C(O)-苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-丙基、-CH₂-N(H)-C(O)-吡嗪基、-CH₂-N(H)-C(O)-叔丁基、-CH₂-CH₂-N(H)-C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)-CH₂-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)、-CH₂-CH₂-N(4-甲氧基苄基)₂、-CH₂-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲氧基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-硝基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-苯甲酰基)苄基、-CH₂-N(H)-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-CH₂-N(H)-CH₂-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)-CH₂CH₂-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-CH₂-吡啶基、-CH₂-N(H)-C(O)-N(H)-苄基、-CH₂-N(H)-C(O)-N(H)-乙基、-CH₂-N(H)-C(O)-N(H)-苄基、-CH₂-N(H)-C(S)-N(H)-CH₃、-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-二氢吲哚基、-CH₂-吲哚基、-CH₂-嘌呤基、-CH₂-吡唑基、或-CH₂-三唑基；

[0023] R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键；

[0024] R⁶是氢；

[0025] R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键，条件是当R⁷是连接至C15的键时，R^{4b}不是至与R⁷连接的碳的直接键；

[0026] 每个R⁸独立地是直接键或直链的或支链的亚烷基链；以及

[0027] 每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0028] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；

[0029] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0030] 在另一个方面中，本发明涉及包含药学上可接受的赋形剂、载体和/或稀释剂和通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物。

[0031] 在另一个方面中，本发明涉及用于调节哺乳动物的SHIP1活性的方法，包括将有效量的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或包含通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物对有需要的哺乳动物给药。

[0032] 在另一个方面中，本发明涉及用于治疗哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法，包括将有效量的如上文所述的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药学上可接受的盐或溶剂化物对有需要的哺乳动物给药，其中该疾病、病症或疾病状态是自身免疫性疾病、病症或疾病状态、炎性疾病、病症或疾病状态或肿瘤性或

细胞增殖性疾病、病症或疾病状态。

[0033] 在另一个方面中,本发明涉及治疗哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法,包括将有效量的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物;或其药学上可接受的盐或溶剂化物,通常以组合物的形式对有需要的哺乳动物给药。本发明的方法包括将有效量的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物;或其药学上可接受的盐或溶剂化物对有需要的哺乳动物(例如人)给药。

[0034] 在另一个方面中,本发明涉及制备通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物;或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0035] 本发明的这些方面和实施方案在下文中更详细地描述。为此,在本文中提出的各种指代更详细地描述了某些背景信息、程序、化合物和/或组合物,并且由此每个指代以其整体通过引用并入。

[0036] 发明的详细描述

[0037] 定义

[0038] 如在说明书和所附的权利要求书中使用的,除非被相反地指定,否则以下术语具有所指示的意思:

[0039] “氧代”是指=O。

[0040] “氰基”是指-CN。

[0041] “硝基”是指-NO₂。

[0042] “羟基”是指-OH。

[0043] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的不含有不饱和的直链或支链的烃链基团,其具有一至十二个碳原子,优选地一至八个碳原子,更优选地一至六个碳原子,并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等等。当在说明书中具体表明时,烷基基团可以任选地被以下基团中的一个取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²²(其中p是1至2)、-S(O)_pOR²²(其中p是1至2)、-S(O)_tR²²(其中t是0至2)、和-S(O)_pN(R²⁰)₂(其中p是1至2),其中每个R²⁰独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每个R²²是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0044] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的含有至少一个双键的直链或支链的烃链基团,其具有二至十二个碳原子,优选地一至八个碳原子并且通过单键连接至分子的其余部分,例如,乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等等。当在说明书中具体表明时,烯基基团可以任选地被以下基团中的一个取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²²(其中p是1至2)、-S(O)_pOR²²(其中p是1至2)、-S(O)_tR²²(其中t是0至2)、和-S(O)_pN(R²⁰)₂(其中p是1至2),其中每个R²⁰独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每个R²²是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、

芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0045] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是含有一至十二个碳原子的如上文定义的烷基基团。烷氧基基团的烷基部分可以任选地被取代,如上文对于烷基基团定义的。

[0046] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分与基团连接或将分子的两个部分连接的直链或支链的二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含有不饱和并且具有一至十二个碳原子,例如,-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-等等。亚烷基链通过单键连接至分子的其余部分并且通过单键连接至该基团或在每个连接点通过单键连接至该分子的两个部分。当在说明书中具体表明时,亚烷基链可以任选地被以下基团中的一个取代:烷基、烯基、卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、和-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中每个R²⁰独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每个R²²是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0047] “次烷基”是指仅由碳和氢组成的含有至少一个双键的具有一至七个碳原子的直链或支链的烃基团,其通过双键连接于分子的其余部分,例如,次甲基、次乙基、次丙基等。当在说明书中具体表明时,次烷基基团可以任选地被以下基团中的一个取代:烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、-OR²⁰、-OC(O)-R²⁰、-N(R²⁰)₂、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-N(R²⁰)C(O)OR²²、-N(R²⁰)C(O)R²²、-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、和-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中每个R²⁰独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每个R²²是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0048] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳环的烃环体系基团。为了本发明的目的,芳基基团可以是单环的、双环的、三环的或四环的环体系,其可以包括稠合的或桥接的环体系。芳基基团包括但不限于衍生自以下化合物的芳基基团:醋蒎烯、茚、醋菲烯、蒽、萘、苯、蒾、荧蒽、茈、不对称引达省、对称引达省、茚满、茈、蔡、非那烯、菲、七曜烯、芘、和三亚苯。当在说明书中具体表明时,芳基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R²¹-OR²⁰、-R²¹-OC(O)-R²⁰、-R²¹-N(R²⁰)₂、-R²¹-C(O)R²⁰、-R²¹-C(O)OR²⁰、-R²¹-C(O)N(R²⁰)₂、-R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²²、-R²¹-N(R²⁰)C(O)R²²、-R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (其中p是1至2)、-R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰、-R²¹-S(O)_pOR²² (其中p是1至2)、-R²¹-S(O)_tR²² (其中t是0至2)、和-R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (其中p是1至2),其中每个R²⁰独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每个R²¹独立地是化学键或者直链或支链的亚烷基链;并且每个R²²是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0049] “芳烷基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b是如上文定义的亚烷基链并且R_c是一个或多个如上文定义的芳基基团,例如,苄基、二苯基甲基等。当在说明书中具体表明时,芳烷基基团的亚烷基链部分可以任选地被取代,如上文对于任选取代的亚烷基链所描述的那样。

当在说明书中具体表明时,芳烷基基团的芳基部分可以任选地被取代,如上文对于任选取代的芳基基团所描述的那样。

[0050] “环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族的单环或多环烷基团,其可以包括稠合的或桥接的环体系,具有三至十五个碳原子,优选地具有三至十个碳原子,并且其是饱和的或不饱和的并且通过单键连接于分子的其余部分。单环基团包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括,例如,金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。当在说明书中具体表明时,环烷基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、和 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中每个 R^{20} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每个 R^{21} 独立地是化学键或者直链或支链的亚烷基链;并且每个 R^{22} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0051] “环烷基烷基”是指式 $-R_bR_g$ 的基团,其中 R_b 是如上文定义的亚烷基链并且 R_g 是如上文定义的环境基基团。当在说明书中具体表明时,亚烷基链和/或环境基基团可以任选地被取代,如上文对于任选取代的亚烷基链和任选取代的环境基所定义的。

[0052] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0053] “卤代烷基”是指被一个或多个如上文定义的卤素基团取代的如上文定义的烷基基团,例如,三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基基团的烷基部分可以任选地被取代,如上文对于烷基基团定义的。

[0054] “卤代次烷基”是指被一个或多个如上文定义的卤素基团取代的如上文定义的次烷基基团。当在说明书中具体地表明时,次烷基基团可以任选地被以下基团中的一个取代:烷基、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、和 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2),其中每个 R^{20} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每个 R^{22} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0055] “杂环基”是指由二至十二个碳原子和一至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元非芳香环基团。除非在说明书中特别地另有指示,否则杂环基基团可以是单环的、双环的、三环的或四环的环体系,其可以包括稠合的或桥接的环体系;并且杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;并且杂环基基团可以是部分或完全饱和的。这样的杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环烷基、二氧苊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-噻二唑-5

(4H)-亚基、四氢呋喃基、三噁烷基、三噻烷基、三嗪烷基(triazinanyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。当在说明书中具体表明时,杂环基基团可以任选地被一个或多个取代基取代,该取代基选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、和 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2), 其中每个 R^{20} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;每个 R^{21} 独立地是化学键或者直链或支链的亚烷基链;并且每个 R^{22} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0056] “N-杂环基”是指含有至少一个氮的如上文定义的杂环基基团。N-杂环基的与分子的其余部分连接的点可以是通过N-杂环基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体表明时，N-杂环基基团可以任选地被取代，如上文对于任选取代的杂环基基团所描述的那样。

[0057] “杂环基烷基”是指式-R_bR_h的基团,其中R_b是如上文定义的亚烷基链并且R_h是如上文定义的杂环基基团,并且如果杂环基是含氮的杂环基,那么杂环基可以在氮原子与烷基基团连接。当在说明书中具体表明时,杂环基烷基基团的亚烷基链可以任选地被取代,如上文对于任选取代的亚烷基链定义的。当在说明书中具体表明时,杂环基烷基基团的杂环基部分可以任选地被取代,如上文对于任选取代的杂环基基团定义的。

[0058] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳香环的5至14元环体系基团。为了本发明的目的，杂芳基基团可以是单环的、双环的、三环的或四环的环体系，其可以包括稠合的或桥接的环体系；并且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚-5-烯基、1,4-苯并二氧六环基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑基亚硫酸基、咪唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,5-a]吡嗪基、咪唑基、呋喃基、呋喃基、异呋喃基、二氢呋喃基、异二氢呋喃基、异喹啉基、中氮茛基、异噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-氧代吡啶基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基(oxidopyridinyl)、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基、哒嗪基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、喹啉基、喹啉酮基、喹喔啉基、喹喔啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基、和苯硫基(即噻吩基)。当在说明书中具体表明时，杂芳基基团可以任选地被一个或多个取代基取代，该取代基选自烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、硝基、硫代、芳基、

芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-N=C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (其中p是1至2)、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (其中t是0至2)、和 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (其中p是1至2), 其中每个 R^{20} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 每个 R^{21} 独立地是化学键或者直链或支链的亚烷基链; 并且每个 R^{22} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0059] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上文定义的杂芳基基团。N-杂芳基的与分子的其余部分连接的点可以通过N-杂芳基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体表明时, N-杂芳基基团可以任选地被取代, 如上文对于任选取代的杂芳基基团所描述的那样。

[0060] “杂芳基烷基”是指式 $-R_bR_i$ 的基团, 其中 R_b 是如上文定义的亚烷基链并且 R_i 是如上文定义的杂芳基基团。当在说明书中具体表明时, 杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以任选地被取代, 如上文对于任选取代的杂芳基基团定义的。当在说明书中具体表明时, 杂芳基烷基基团的亚烷基链部分可以任选地被取代, 如上文对于任选取代的亚烷基链定义的。

[0061] “前药”意指可以在生理条件下或通过溶剂解被转化为本发明的生物活性化合物的化合物。因此, 术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。前药当向有需要的个体给药时可以是无活性的, 但是在体内被转化为本发明的活性化合物。前药通常在体内被快速转化以获得本发明的母体化合物, 例如在血液中通过水解。前药化合物经常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点 (见, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 第7-9页, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。前药的讨论提供于Higuchi, T., 等人, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Vol.14以及Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 二者都以其整体通过引用并入本文。

[0062] 术语“前药”也意指包括任何共价键合的载体, 当将这样的前药向哺乳动物个体给药时其在体内释放本发明的活性化合物。本发明的化合物的前药可以以如下方式通过修改本发明的化合物中存在的官能团来制备, 该方式使得该修改或者在常规操作中或者在体内被裂解为本发明的母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基基团键合于任何这样的基团的本发明的化合物, 当本发明的化合物的前药向哺乳动物个体给药时所述这样的基团裂解以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基基团。前药的实例包括但不限于本发明的化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。此外, 在羧酸 $(-C(O)OH)$ 的情况下, 可以采用酯, 例如甲酯、乙酯等。

[0063] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意指足够稳健的以有用的纯度从反应混合物中分离并配制有效治疗剂的化合物。

[0064] “哺乳动物”包括人和家畜例如实验室动物和家庭宠物 (例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、家兔) 和非家畜例如野生动物等。

[0065] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或状况可以发生或不发生, 并且说明书包括所述事件或状况发生的情况及未发生的情况。例如, “任选取代的芳基”意指芳基

基团可以被取代或可以不被取代,并且说明书包括被取代的芳基基团和不具有取代基的(“不被取代的”)芳基基团二者。当官能团被描述为“任选取代的”并且进而该官能团上的取代基也是“任选取代的”等等时,为了本发明的目的,这样的迭代被限于五,优选地这样的迭代被限于二。

[0066] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品药品监督管理局批准为可接受用于人或家畜的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

[0067] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0068] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的盐,其在生物学上或在其它方面不会是不期望的,并且其用无机酸和有机酸来形成,该无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,该有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0069] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或在其它方面不会是不期望的。这些盐由向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐是铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺包括天然存在的被取代的胺、环状胺类和碱性离子交换树脂、例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、腺嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0070] 通常,结晶化作用产生本发明化合物的溶剂化物。如本文使用的,术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在这种情况下溶剂化物可以是水合物。可选择地,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以水合物形式存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及以相应的溶剂化形式存在。本发明的化合物可以是真正的溶剂化物,而在其它情况中,本发明的化合物可以仅保留偶然的水或是水加上一部分偶然溶剂的混合物。此外,通式(I)化合物的某些晶型可以多晶型物形式存在,其包括在本发明的范围内。

[0071] “药物组合物”是指本发明化合物和本领域中通常接受的用于将生物活性化合物向哺乳动物例如人递送的介质的制剂。这样的介质包括所有供其使用的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0072] “治疗有效量”是指本发明化合物的量,当其被给予哺乳动物、优选为人时,足以如下文定义地在哺乳动物、优选为人中实现通过SHIP1的调节而缓解的疾病或疾病状态的有效治疗。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重性、给药方式和待治疗的哺乳动物的年龄而改变,但是可以常规地由本领域技术人员根据其自有的知识及本公开内容而确定。

[0073] 本文中使用的“进行治疗”或“治疗”涵盖对患有所关注的疾病或疾病状态的哺乳动物,优选为人中的所关注的疾病或疾病状态的治疗,并且包括:

[0074] (a) 防止疾病或疾病状态在哺乳动物中发生,特别是当这些哺乳动物易患该疾病状态,但是尚未被诊断为患有该疾病状态时;

[0075] (b) 抑制疾病或疾病状态,即,阻止其发展;

[0076] (c) 减轻(或缓解)疾病或疾病状态,即,导致疾病或疾病状态的消退;或

[0077] (d) 减轻(或缓解)起因于疾病或疾病状态的症状,即,减轻炎症而不是处理根本的疾病或疾病状态。

[0078] 本文中使用的术语“疾病”和“疾病状态”可以互换使用或者可以是不同的,因为特定的疾病或疾病状态可能不具有已知的病原体(使得尚未研究出病因学),并且其因此尚未被认为是疾病而是仅为不期望的疾病状态或综合征,其中或多或少的特定症状组合已被临床医师确认。

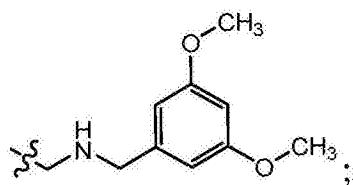
[0079] 本发明化合物或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体及其他立体异构形式,其按照绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸被定义为(D)-或(L)-。通式(I)化合物还可以拥有可导致阻转异构体的轴向手性。本发明旨在包括所有这些可能的异构体,以及它们的外消旋形式和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如,色谱法和分步结晶。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)对外消旋体(或者盐或衍生物的外消旋体)的拆分。当本文描述的化合物含有烯双键或其他几何不对称性中心时,除非另有指定,这些化合物旨在包括E和Z几何异构体二者。同样地,也旨在包括所有的互变异构形式。

[0080] “立体异构体”是指由相同的键键合的相同的原子组成但具有不可互换的不同的三维结构的化合物。本发明预期各种立体异构体和其混合物并且包括对映异构体,其是指分子是彼此不可重叠的镜像的两个立体异构体。参见,例如,Smith, M.B. 和 J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007), 详细描述对映异构体和立体异构体的结构和性质。

[0081] “互变异构体”是指从分子的一个原子至同一个分子的另一个原子的质子移动。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0082] 在取代基中使用括号和方括号在本文中用于节省空间。因此,在取代基中使用括号表示被包围在括号内的基团直接地连接于该括号之前的原子。例如,以下取代基:

[0083]



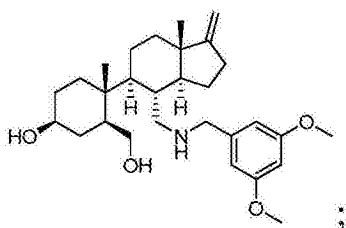
[0084] 在本文中表示为-CH₂-N(H)CH₂-(3,5-二甲氧基)苯基。

[0085] 在本文使用的化学命名方案和结构图是I.U.P.A.C.命名系统的修正形式,使用ChemBioDraw Ultra Version 12.0软件程序,其中本发明的化合物在本文被称为中心核结构的衍生物。对于本文采用的复杂化学名称,取代基被命名在其所连接的基团前面。例如,环丙基乙基包含具有环丙基取代基的乙基骨架。在化学结构图中,确认了所有键,除了某些被假定为键合有足够氢原子以完成化合价的碳原子。

[0086] 在本发明的通式(I)化合物中某些碳被数字所识别。为了本文的目的,在通式(I)中在数字1位的碳在本文中被指示为C1,依此类推。这些数字可以与或不与本文中给出的化合物名称中的位次相同。

[0087] 因此,例如,通式(I)化合物,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代,C9被一个氢取代,C14被一个氢取代,C15被两个氢取代,R¹是-OH,R²是-CH₂OH,R³是-CH₂-N(H)CH₂-(3,5-二甲氧基)苯基,R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基,R⁵是甲基,并且R⁶和R⁷各自是氢,即,以下结构的化合物:

[0088]



[0089] 在本文中被命名为(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇。

[0090] 本发明的实施方案

[0091] 在上文的发明概述中提出的本发明的各方面中,某些实施方案是优选的。

[0092] 一个优选的实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}是氢或烷基,R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键,并且R³是-CH₂NH₂或-CH₂N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢或-R⁸-OR⁹;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0093] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}是氢或烷基,R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键,并且R³是-

CH₂NH₂或-CH₂N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0094] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-OH;R²是-CH₂-OH;R^{4a}是氢或甲基,R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键,并且R³是-CH₂NH₂或-CH₂N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃;R⁵是甲基;R⁶是氢;并且R⁷是氢。

[0095] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0096] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;以及N-(((3aR,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲基)戊酰胺。

[0097] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢和烷基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0098] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢和烷基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0099] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C15被两个氢取代;R²是-CH₂-OH;R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、甲基或乙基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S

(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂;R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;并且R⁷是氢、-OH或连接至C15的键。

[0100] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0101] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)胍盐酸盐;

[0102] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((环丙基甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0103] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((二甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0104] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺;

[0105] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0106] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0107] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)甲磺酰胺;

[0108] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺;

[0109] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;以及

[0110] (2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-醇。

[0111] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢和烷基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0112] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-OH;R²是-CH₂-OH;R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢、甲基或乙基并且R³是-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃或-CH₂N(CH₃)₂;R⁵是甲基;R⁶是氢;并且R⁷是氢。

[0113] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其是(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4S,5S,7aR)-4-(氨基甲基)-1-乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯。

[0114] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-OH、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-O-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-O-苄基、-CH₂-O-CH₂-吡啶基、-C(O)OH、-CH₂-CN、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-N(H)-CN、-CH₂-N(H)-OCH₃、-CH₂-N(H)C(O)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡咯基、-CH₂-N(H)C(O)-3-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-4-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)C(O)-丁基、-CH₂-N(H)C(O)CF₃、-CH₂-N(H)C(O)-环己基、-CH₂-N(H)C(O)-环丙基、-CH₂-N(H)C(O)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)-呋喃基、-CH₂-N(H)C(O)-异丙基、-CH₂-N(H)C(O)-萘基、-CH₂-N(H)C(O)-苄基、-CH₂-N(H)C(O)-丙基、-CH₂-N(H)C(O)-吡嗪基、-CH₂-N(H)C(O)-叔丁基、-CH₂-CH₂-N(H)C(O)苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)CH₂-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)、-CH₂-CH₂-N(4-甲氧基苄基)₂、-CH₂-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲氧基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-硝基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-苯甲酰基)苄基、-CH₂-N(H)CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-CH₂-N(H)CH₂-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)CH₂CH₂-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)CH₂-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苄基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苄基、-CH₂-N(H)C(S)N(H)CH₃、-CH₂-苯并咪唑基、-CH₂-二氢吡啶基、-CH₂-吡啶基、-CH₂-嘌呤基、-CH₂-吡唑基、或-CH₂-三唑基;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0115] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-OH、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-O-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-O-苄基、-CH₂-O-CH₂-吡啶基、-C(O)OH、-CH₂-CN、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-N(H)-CN或-CH₂-N(H)-OCH₃;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基

烷基。

[0116] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-OH、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-O-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-O-苄基、-CH₂-O-CH₂-吡啶基、-C(O)OH、-CH₂-CN、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-N(H)-CN或-CH₂-N(H)-OCH₃;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0117] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-OH或NH₂;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-OH、-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-O-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-O-苄基、-CH₂-O-CH₂-吡啶基、-C(O)OH、-CH₂-CN、-CH₂-C(O)NH₂、-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-N(H)-CN、或-CH₂-N(H)-OCH₃;R⁵是甲基;R⁶是氢;R⁷是氢、-OH或连接至C15的键;R⁸是键、-CH₂-或-CH₂-CH₂-;并且R⁹是氢、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、或任选取代的吡嗪基。

[0118] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0119] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0120] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)环己醇;

[0121] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己醇;

[0122] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇;

[0123] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇;

[0124] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇;

[0125] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0126] (2S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-2-醇;

[0127] ((1S,2R,5S)-5-氨基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲醇;

[0128] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-

3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

[0129] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0130] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0131] 2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙腈;

[0132] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((甲氧基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

[0133] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)氰胺;

[0134] 2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙酰胺;以及

[0135] (3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸。

[0136] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$; R^2 是 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 或 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-OH$ 或 $-CH_2-NH_2$; R^5 是烷基; R^6 是氢; R^7 是氢;每个 R^8 独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个 R^9 独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0137] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-OH$; R^2 是 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-C(O)OH$ 、 $-R^8-C(O)NH_2$ 、 $-R^8-NH_2$ 或 $-R^8-N(H)C(O)R^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-OH$ 或 $-CH_2-NH_2$; R^5 是烷基; R^6 是氢; R^7 是氢;并且 R^9 是苯并间二氧杂环戊烯基。

[0138] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0139] (1S,3S,4R)-3-(氨基甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;

[0140] 3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙腈;

[0141] 3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酰胺;

[0142] N-(((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;以及

[0143] 3-((1R,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酸。

[0144] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、

C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$; R^2 是任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-OH$; R^5 是烷基; R^6 是氢; R^7 是氢; R^8 是键或直链的或支链的亚烷基链;并且 R^9 是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0145] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-OH$; R^2 是任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-OH$; R^5 是甲基; R^6 是氢;并且 R^7 是氢。

[0146] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0147] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

[0148] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

[0149] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

[0150] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

[0151] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;

[0152] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇;以及

[0153] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇。

[0154] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当 R^5 不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当 R^7 不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当 R^7 是连接至C15的键时,C15被一个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^2 是 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-N(H)C(O)-(2-甲基)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-(3-甲基)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-(4-氟)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-(4-甲氧基)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-(4-甲基)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-(4-三氟甲基)苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-2-吡啶基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-2-吡咯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-3-吡啶基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-4-吡啶基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-丁基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)CF_3$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-环己基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-环丙基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-乙基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-呋喃基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-异丙基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-萘基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-苯基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-丙基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-吡嗪基$ 、 $-CH_2-N(H)C(O)-叔丁基$ 或 $-CH_2-CH_2-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基$; R^5 是烷基或 R^5 是连接至C14的键; R^6 是氢; R^7 是氢、 $-R^8-OR^9$ 或连接至C15的键;每个 R^8 独立地是键或直链的或支链的亚烷

基链；并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0155] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)C(O)-(2-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(3-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-氟)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲氧基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-三氟甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡咯基、-CH₂-N(H)C(O)-3-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-4-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)C(O)-丁基、-CH₂-N(H)C(O)CF₃、-CH₂-N(H)C(O)-环己基、-CH₂-N(H)C(O)-环丙基、-CH₂-N(H)C(O)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)-呋喃基、-CH₂-N(H)C(O)-异丙基、-CH₂-N(H)C(O)-萘基、-CH₂-N(H)C(O)-苯基、-CH₂-N(H)C(O)-丙基、-CH₂-N(H)C(O)-吡嗪基、-CH₂-N(H)C(O)-叔丁基或-CH₂-CH₂-N(H)C(O)苯并间二氧杂环戊烯基;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0156] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-OH;R²是-OH或-CH₂OH;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)C(O)-(2-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(3-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-氟)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲氧基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-(4-三氟甲基)苯基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-2-吡咯基、-CH₂-N(H)C(O)-3-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-4-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)C(O)-丁基、-CH₂-N(H)C(O)CF₃、-CH₂-N(H)C(O)-环己基、-CH₂-N(H)C(O)-环丙基、-CH₂-N(H)C(O)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)-呋喃基、-CH₂-N(H)C(O)-异丙基、-CH₂-N(H)C(O)-萘基、-CH₂-N(H)C(O)-苯基、-CH₂-N(H)C(O)-丙基、-CH₂-N(H)C(O)-吡嗪基、-CH₂-N(H)C(O)-叔丁基或-CH₂-CH₂-N(H)C(O)苯并间二氧杂环戊烯基;R⁵是甲基;R⁶是氢;并且R⁷是氢。

[0157] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0158] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-2-萘甲酰胺;

[0159] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)苯甲酰胺;

[0160] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)三甲基乙酰胺;

[0161] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)异丁酰胺;

[0162] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)丙酰胺;

- [0163] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)丁酰胺;
- [0164] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)戊酰胺;
- [0165] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)烟酰胺;
- [0166] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)异烟酰胺;
- [0167] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0168] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡啶酰胺;
- [0169] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺;
- [0170] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺;
- [0171] 4-氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0172] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0173] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲基苯甲酰胺;
- [0174] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺;
- [0175] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;
- [0176] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基苯甲酰胺;
- [0177] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0178] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环丙酰胺;
- [0179] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环己酰胺;
- [0180] 2,2,2-三氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺;以及
- [0181] N-(2-((3aS,4S,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-2,4-二羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺。
- [0182] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、

C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)、-CH₂-CH₂-N(4-甲氧基苄基)₂、-CH₂-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲氧基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-硝基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-苯甲酰基)苄基、-CH₂-N(H)CH₂-苄并咪唑基、-CH₂-CH₂-N(H)CH₂-苄并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)CH₂CH₂-(4-甲氧基)苄基、或-CH₂-N(H)CH₂-吡啶基;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0183] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)、-CH₂-CH₂-N(4-甲氧基苄基)₂、-CH₂-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲氧基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-硝基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-苯甲酰基)苄基、-CH₂-N(H)CH₂-苄并咪唑基、-CH₂-CH₂-N(H)CH₂-苄并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)CH₂CH₂-(4-甲氧基)苄基、或-CH₂-N(H)CH₂-吡啶基;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0184] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-OH;R²是-OH或-CH₂OH;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-(2,2-二氟苯并间二氧杂环戊烯基)、-CH₂-CH₂-N(4-甲氧基苄基)₂、-CH₂-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-氟-4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲氧基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(2-甲基-4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(3,5-二甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(3-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-氟)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲氧基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-硝基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-三氟甲基)苄基、-CH₂-N(H)-(4-苯甲酰基)苄基、-CH₂-N(H)CH₂-苄并咪唑基、-CH₂-CH₂-N(H)CH₂-苄并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)CH₂CH₂-(4-甲氧基)苄基、或-CH₂-N(H)CH₂-吡啶基;R⁵是甲基;R⁶是氢;

并且R⁷是氢。

[0185] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0186] (4-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基氨基)甲基)苯基)(苯基)甲酮;

[0187] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0188] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((吡啶-4-基甲基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0189] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((4-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0190] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((3-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0191] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((2-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0192] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇;

[0193] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-(三氟甲基)苄基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0194] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0195] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0196] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-硝基苄基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇;

[0197] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0198] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0199] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0200] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0201] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0202] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇;

[0203] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(4-甲氧基苄基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇;

[0204] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苯乙基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇;以及

[0205] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇。

[0206] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一个氢取代;当R⁷不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当R⁷是连接至C15的键时,C15被一个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂;R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基烷基;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苄基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苯基或-CH₂-N(H)C(S)N(H)CH₃;R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键;R⁶是氢;R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0207] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-R⁸-OR⁹;R²是-R⁸-OR⁹;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苄基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苯基或-CH₂-N(H)C(S)N(H)CH₃;R⁵是烷基;R⁶是氢;R⁷是氢;每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0208] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代;R¹是-OH;R²是-CH₂OH;R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苄基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)N(H)-苯基或-CH₂-N(H)C(S)N(H)CH₃;R⁵是甲基;R⁶是氢;并且R⁷是氢。

[0209] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0210] 1-乙基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲;

[0211] 1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基硫脲;

[0212] 1-苄基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲;以及

[0213] 1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-苯基脲。

[0214] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;当R⁵不是连接至C14的键时,C14被一

个氢取代;当 R^7 不是连接至C15的键时,C15被两个氢取代,并且当 R^7 是连接至C15的键时,C15被一个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$ 或 $-R^8-N(R^9)_2$; R^2 是 $-R^8-OR^9$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-C(O)OR^9$ 、 $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)_2$ 、 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-$ 苯并咪唑基、 $-CH_2-$ 二氢吡啶基、 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH_2-$ 嘌呤基、 $-CH_2-$ 吡唑基或 $-CH_2-$ 三唑基; R^5 是烷基或 R^5 是连接至C14的键; R^6 是氢; R^7 是氢、 $-R^8-OR^9$ 或连接至C15的键;每个 R^8 独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个 R^9 独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0215] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$; R^2 是 $-R^8-OR^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-$ 苯并咪唑基、 $-CH_2-$ 二氢吡啶基、 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH_2-$ 嘌呤基、 $-CH_2-$ 吡唑基或 $-CH_2-$ 三唑基; R^5 是烷基; R^6 是氢; R^7 是氢;每个 R^8 独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个 R^9 独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0216] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-OH$; R^2 是 $-CH_2OH$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-$ 苯并咪唑基、 $-CH_2-$ 二氢吡啶基、 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH_2-$ 嘌呤基、 $-CH_2-$ 吡唑基或 $-CH_2-$ 三唑基; R^5 是甲基; R^6 是氢;并且 R^7 是氢。

[0217] 另一个实施方案是通式(I)化合物,如在上文的发明概述中描述的,其选自:

[0218] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0219] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

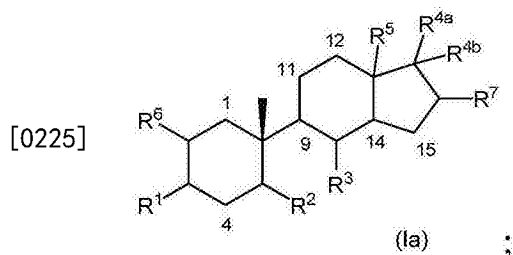
[0220] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0221] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;

[0222] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇;以及

[0223] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢吡啶-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇。

[0224] 本发明的另一个实施方案是通式(Ia)化合物:



[0226] 其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代；C9被一个氢取代；当R⁵不是连接至C14的键时，C14被一个氢取代；当R⁷不是连接至C15的键时，C15被两个氢取代，并且当R⁷是连接至C15的键时，C15被一个氢取代；R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂；R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基；R^{4a}是氢或烷基、R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键，并且R³是-CH₂NH₂或-CH₂N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃；或R^{4a}和R^{4b}各自独立地选自氢和烷基并且R³是-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(H)CH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)CH₂-环丙基、-CH₂N(H)CH₂-吡咯基、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)C(O)-苯基、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃或-CH₂N(H)C(=NH)NH₂；或R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-苯并间二氧杂环戊烯基；R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键；R⁶是氢；R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键，条件是当R⁷是连接至C15的键时，R^{4b}不是连接至与R⁷相连的碳的键；每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链；并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

[0227] 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体或其混合物；或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0228] 在本实施方案中、一个实施方案是通式(Ia)化合物，其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代；C9被一个氢取代；当R⁵不是连接至C14的键时，C14被一个氢取代；当R⁷不是连接至C15的键时，C15被两个氢取代，并且当R⁷是连接至C15的键时，C15被一个氢取代；R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂；R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基；R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-苯并间二氧杂环戊烯基；R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键；R⁶是氢；R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键；每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链；并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0229] 在本实施方案中、另一个实施方案是通式(Ia)化合物，其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代；C9被一个氢取代；当R⁵不是连接至C14的键时，C14被一个氢取代；当R⁷不是连接至C15的键时，C15被两个氢取代，并且当R⁷是连接至C15的键时，C15被一个氢取代；R¹是-R⁸-OR⁹或-R⁸-N(R⁹)₂；R²是-R⁸-OR⁹、-R⁸-CN、-R⁸-C(O)OR⁹、-R⁸-C(O)N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)₂、-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹、任选取代的杂环基烷基或任选取代的杂芳基烷基；R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R³是-CH₂-N(H)CH₂-苯并间二氧杂环戊烯基；R⁵是烷基或R⁵是连接至C14的键；R⁶是氢；R⁷是氢、-R⁸-OR⁹或连接至C15的键；每个R⁸独立地是键或直链的或支链的亚烷基链；并且每个R⁹独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0230] 在本实施方案中,另一个实施方案是通式(Ia)化合物,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-R^8-OR^9$; R^2 是 $-R^8-OR^9$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-N(H)CH_2-$ 苯并间二氧杂环戊烯基; R^5 是烷基; R^6 是氢; R^7 是氢;每个 R^8 独立地是键或直链的或支链的亚烷基链;并且每个 R^9 独立地是氢、烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。

[0231] 在本实施方案中,另一个实施方案是通式(Ia)化合物,其中C1、C4、C11和C12各自独立地被两个氢取代;C9被一个氢取代;C14被一个氢取代;C15被两个氢取代; R^1 是 $-OH$; R^2 是 $-OH$ 或 $-CH_2OH$; R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-N(H)CH_2-$ 苯并间二氧杂环戊烯基; R^5 是甲基; R^6 是氢;并且 R^7 是氢。

[0232] 在本实施方案中,另一个实施方案是通式(Ia)化合物,其是(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇。

[0233] 应理解,如上文所提出的本发明的化合物的任何实施方案以及如上文所提出的在本文中对本发明的化合物中具体的R基团提出的任何具体的取代基可以独立地与本发明的化合物的其他的实施方案和/或取代基组合以形成未在上文具体提出的本发明的实施方案。此外,在对于在具体实施方案和/或权利要求中的任何具体R基团列举出一系列取代基的情况下,应理解每个单独的取代基可以从该具体实施方案和/或权利要求中删除,以及所列举的剩余取代基将被认为在本发明的范围内。

[0234] 本发明的多种方面的另一个优选实施方案是用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的实施方案,其中该疾病、病症或疾病状态是自体免疫性疾病、病症或疾病状态、炎症性疾病、病症或疾病状态或肿瘤性或细胞增殖性疾病、病症或疾病状态。

[0235] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是自体免疫性疾病、病症或疾病状态,其选自特发性肺纤维化、炎症肠病、风湿性关节炎、斯提耳氏病、肖格伦综合征、全身性红斑狼疮、多发性硬化、牛皮癣和系统性硬化。

[0236] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是选自克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的炎症肠病。

[0237] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是炎症性疾病、病症或疾病状态,其选自急性呼吸窘迫综合征、过敏性鼻炎、阿尔茨海默氏病、哮喘、眼部炎症性疾病、异位性皮炎、膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)包括肺气肿的、支气管炎的、和与 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏相关的COPD;皮肤接触过敏、湿疹、嗜酸性粒细胞性肠胃失调、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激综合征、缺血再灌注病、肾纤维化、胰腺炎、帕金森病、术后炎症、血清阴性脊柱关节病、和脉管炎。

[0238] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是

其中该疾病、病症或疾病状态是选自变应性结膜炎、干眼症和葡萄膜炎的眼部炎性疾病。

[0239] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是选自强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和莱特尔氏综合征的血清阴性脊柱关节病。

[0240] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是选自韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、白细胞破碎性血管炎、Churg-Strauss综合征、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎的脉管炎。

[0241] 用于治疗有需要的哺乳动物的疾病、病症或疾病状态的方法的另一个实施方案是其中该疾病、病症或疾病状态是肿瘤性或细胞增殖性疾病、病症或疾病状态,其选自急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、嗜碱粒细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤、Sezary综合征、霍奇金氏病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸性粒细胞综合征、肥大细胞增多症和血小板增多症。

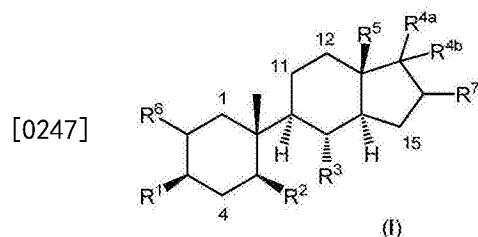
[0242] 本发明的另一个实施方案是在测定测试化合物在调节SHIP1活性方面的有效性的体外或体内测定中,使用通式(I)化合物作为标准物或对照。

[0243] 在本发明的另一个实施方案中,通式(I)化合物通过用不同的原子质量或质量数的原子替换该化合物中的一个或多个原子而被同位素标记。认为这样的同位素标记的(即放射性同位素标记的)通式(I)化合物在本发明的范围内。可以结合入通式(I)化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,分别例如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、和 ^{125}I 。这些同位素标记的化合物用于帮助确定或测量化合物的有效性,通过表征例如对SHIP1调节的作用位点或作用模式或表征与对SHIP1调节的药理学上重要的作用位点的结合亲和力来实现。某些同位素标记的通式(I)化合物,例如,那些结合有放射性同位素的化合物,用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氘即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 特别用于此目的,因为它们易于被结合且检测手段容易。

[0244] 使用较重的同位素例如氘即 ^2H 的代替可以提供某些来源于更大的代谢稳定性的治疗优势,例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求,并且因此在某些情况下可以是优选的。

[0245] 使用发射正电子的同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 的代替可用在用于检查底物受体占据的正电子发射断层成像(PET)研究中。同位素标记的通式(I)化合物可以通常通过本领域技术人员已知的常规技术制备或通常使用合适的同位素标记的试剂代替先前使用的未标记的试剂,通过与下文提出的实施例中描述的方法相类似的方法制备。

[0246] 在其他的实施方案中,通式(I)化合物的优选的立体化学如下所示:



[0248] 在下文的本发明化合物的制备和实施例中更详细地描述本发明化合物的具体实施方案。

[0249] 本发明化合物的实用性和测试

[0250] 上文的通式(I)化合物具有作为SHIP1调节剂的活性和在广泛的治疗应用中具有实用性,并且可以用于治疗多种受益于SHIP1调节的疾病、病症或疾病状态中的任何一种。例如,这类疾病、病症或疾病状态包括(但不限于)自体免疫性疾病,例如特发性肺纤维化、炎性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、风湿性关节炎、斯提耳氏病、肖格伦综合征、全身性红斑狼疮、多发性硬化、牛皮癣和系统性硬化;炎性疾病,例如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性鼻炎、阿尔茨海默氏病、哮喘、眼部炎性疾病(包括变应性结膜炎、干眼症、和葡萄膜炎)、慢性阻塞性肺疾病(COPD),包括肺气肿的、支气管炎的、和与 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏导致的COPD、异位性皮炎、皮肤接触过敏、湿疹、嗜酸性粒细胞性肠胃失调、纤维肌痛、痛风、肝纤维化、肠易激综合征、膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎、术后炎症、缺血再灌注病、肾纤维化、胰腺炎、帕金森病、血清阴性脊柱关节病(包括强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和莱特尔氏综合征)、和脉管炎(包括韦格纳氏肉芽肿、结节性多动脉炎、白细胞破碎性血管炎、Churg-Strauss综合征、冷球蛋白血症性血管炎和巨细胞动脉炎);和肿瘤性疾病或其他细胞增殖性病症,例如急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、嗜碱粒细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤、Sezary综合征、霍奇金氏病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、高嗜酸性粒细胞综合征、肥大细胞增多症和血小板增多症。

[0251] 化合物作为SHIP1调节剂的有效性可以通过任何数量的已知技术来测定,包括下文在实施例98-101中提出的测定。

[0252] 本发明的药物组合物和给药

[0253] 为了给药的目的,本发明化合物可以被配制为药物组合物。药物组合物包含本发明的一个或多个化合物与药学上可接受的载体和/或稀释剂的组合。该化合物以有效治疗特定病症的量存在于该组合中,即,该量足以实现SHIP1调节活性,并且优选地具有对于患者而言可接受的毒性。通常,本发明的药物组合物可以包含0.1mg至250mg每剂量的量的化合物,这取决于给药途径,并且更通常为1mg至60mg。合适的浓度和剂量可以由本领域技术人员容易地确定。

[0254] 药学上可接受的载体和/或稀释剂对于本领域技术人员而言是熟悉的。对于被配制为液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水,并且可以任选地包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其他普通的添加剂。组合物也可以被配制为丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂,除了本发明的化合物之外,其还含有稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘合剂和润滑剂。本领域技术人员还可以以合适的方式并且根据习惯作法配制化合物,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub.Co., 新泽西州,现行版本)中公开的那些惯例。

[0255] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于调节SHIP1的方法,一般地并且更具体地提供了治疗如上文讨论的疾病、病症和疾病状态的方法。这样的方法包括将本发明的化合物以足以治疗该疾病状态的量给予哺乳动物,优选为人。在本文本中,“治疗”包括预防性给药。这样的方法包括本发明化合物的全身给药,优选地以上文讨论的药物组合物的形式给药。如本文使用的,全身给药包括口服给药方法和肠胃外给药方法。对于口服给药,合适的药物组合物包括粉末剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体剂、糖浆剂、混悬剂和乳剂。

这些组合物还可以包含矫味剂、防腐剂、助悬剂、增稠剂和乳化剂和其他药学上可接受的添加剂。对于肠胃外给药,本发明的化合物可以被配制在水性注射溶液中,其可以含有缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂和其他的普遍用于这类溶液中的添加剂。

[0256] 本发明的化合物的制备

[0257] 以下的反应方案例示了制备如上文的发明概述中提出的本发明的化合物(即,通式(I)化合物)的方法。

[0258] 本发明的化合物可以通过已知的有机合成技术制备,包括在实施例中更详细描述的方法。通常,通式(I)化合物可以通过以下反应方案制备,其中所有的取代基如上文所定义,除非另有指示。虽然未在以下的方案中一般性地描述,但是本领域技术人员会理解合适的保护基策略可以用于制备通式(I)化合物。保护基方法学是本领域技术人员所熟知的(参见,例如,Greene, T.W.和Wuts, P.G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 第4版. Wiley)。

[0259] 还应理解:本领域的技术人员能够通过相似的方法、通过本领域的技术人员已知的方法、或通过与美国专利第6,635,629号和第7,601,874号中公开的方法相似的方法制备本发明的化合物。还应理解,本领域的技术人员能够通过使用合适的起始组分以及根据需要修改合成的参数以与下文描述的相似方式制备未在下文具体例示的本发明的其它化合物。通常,起始组分可以从诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等来源中获得或根据本领域技术人员已知的来源合成(参见,例如,Smith, M.B.和J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第6版 (Wiley, 2007)) 或如本文描述的制备。某些起始材料或它们的盐可以根据美国专利第6,635,629号和第7,601,874号中公开的方法制备,其中的有关公开内容通过引用并入本文,或通过本领域的技术人员已知的方法制备。

[0260] 还应理解,在以下的描述中,所描绘的化学式中的取代基和/或变体的组合只有当这样的组合导致稳定的化合物时才是可允许的。

[0261] 本领域的技术人员还将意识到,尽管本发明的化合物的被保护的衍生物可能本身不具有药理学活性,但是它们可以被给予哺乳动物,然后在体内被代谢以形成在药学上具有活性的本发明的化合物。这样的衍生物可以因此被描述为“前药”。本发明的化合物的所有前药包括在本发明的范围内。

[0262] 虽然被描述时不具有立体化学,但是本领域的技术人员将意识到,在下列通用性反应方案中描述的化合物也可以通过利用本领域技术人员已知的方法以光学纯的形式制备,例如使用立体选择性试剂、手性起始材料和相转移催化剂。

[0263] 缩写

[0264] 以下缩写在本文中可以用于以下通用性反应方案和实施例:

[0265] Ac₂O用于乙酸酐;

[0266] AcOH用于乙酸;

[0267] AlMe₃用于三甲基铝;

[0268] Boc用于叔丁氧基羰基;

[0269] BH₃ • THF用于硼烷四氢呋喃络合物;

[0270] BnBr用于苄基溴;

- [0271] Bu₃SnH用于三丁基氢化锡；
[0272] n-BuLi用于正丁基锂；
[0273] t-BuOOH用于叔丁基过氧化氢；
[0274] CDI用于1,1'-羰基二咪唑；
[0275] d用于天；
[0276] DABCO用于1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷；
[0277] DBU用于1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯；
[0278] DCC用于N,N'-二环己基碳二亚胺；
[0279] DCE用于二氯乙烷；
[0280] DIAD用于偶氮二甲酸二异丙酯；
[0281] Diglyme用于二乙二醇二甲醚；
[0282] DIPEA/DIEA用于N,N-二异丙基乙胺；
[0283] DMAP用于4-二甲基氨基吡啶；
[0284] DMF用于N,N-二甲基甲酰胺；
[0285] DMSO用于二甲基亚砷；
[0286] DPPA用于叠氮磷酸二苯酯；
[0287] Et₂O用于乙醚；
[0288] Et₃N用于三乙胺；
[0289] EtNCO用于异氰酸乙酯；
[0290] EtOAc用于乙酸乙酯；
[0291] EtOH用于乙醇；
[0292] h用于小时；
[0293] H₂/Pd/C用于氢气在钯碳上；
[0294] H₂NMe • HCl用于甲胺盐酸盐；
[0295] HBTU用于O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；
[0296] IBX用于2-碘酰基苯甲酸；
[0297] Imid用于咪唑；
[0298] i-PrOH用于异丙醇；
[0299] Imid.用于咪唑；
[0300] KO^tBu用于叔丁醇钾；
[0301] LiAlH₄/LAH用于氢化铝锂；
[0302] LiEt₃BH用于三乙基硼氢化锂(超氢化物)；
[0303] m-CPBA/MCPBA用于间氯过氧苯甲酸；
[0304] m用于分钟；
[0305] MeCN用于乙腈；
[0306] MeI用于碘甲烷；
[0307] MeNCS用于异氰酸甲酯；
[0308] 2-MePhCO₂H用于邻甲基苯甲酸；
[0309] 3-MePhCO₂H用于间甲基苯甲酸；

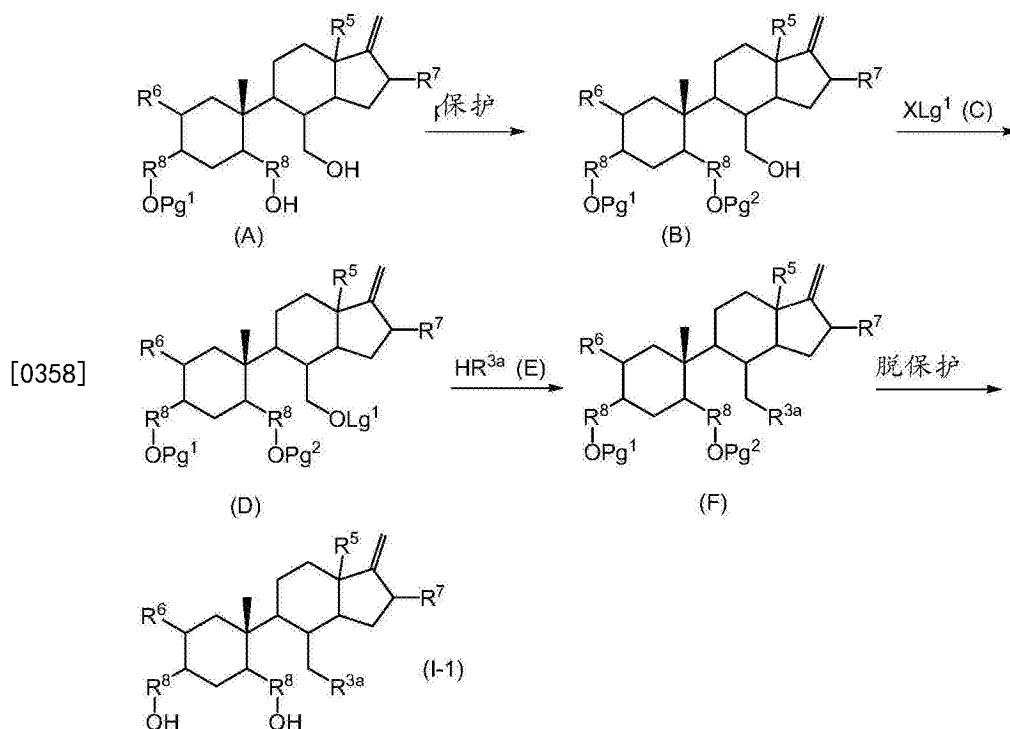
- [0310] 4-MePhCO₂H用于对甲基苯甲酸;
- [0311] Me₄Phen用于3,4,7,8-四甲基-[1,10]-菲咯啉;
- [0312] MeOCH₂PPh₃Cl用于甲氧基甲基三苯基氯化磷;
- [0313] MeOH用于甲醇;
- [0314] MePPh₃Br用于甲基三苯基溴化磷;
- [0315] MeSO₃SiMe₃用于三甲基甲硅烷基甲磺酸酯;
- [0316] MsCl用于甲磺酰氯;
- [0317] MW用于微波;
- [0318] NaOMe用于乙酸钠;
- [0319] NaSEt用于乙硫醇钠;
- [0320] NaBH(OAc)₃用于三乙酰氧基硼氢化钠;
- [0321] n-BuLi用于正丁基锂;
- [0322] NMO用于N-甲基吗啉N-氧化物;
- [0323] NMP用于N-甲基-2-吡咯烷酮;
- [0324] NMR用于核磁共振;
- [0325] pTsNHNH₂用于对甲苯磺酰肼;
- [0326] PCC用于氯铬酸吡啶鎓;
- [0327] Pd/C用于在木炭上的钯金属;
- [0328] PhCO₂H用于苯甲酸;
- [0329] PPh₃用于三苯基磷;
- [0330] Ph₃PMeBr用于甲基三苯基溴化磷;
- [0331] PhMe用于甲苯;
- [0332] PivCl用于三甲基乙酰氯;
- [0333] POCl₃用于磷酰氯;
- [0334] PTSA/PTSA.H₂O用于对甲苯磺酸/对甲苯磺酸一水合物;
- [0335] PyBOP用于苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐;
- [0336] Pyr用于吡啶;
- [0337] SEMCl用于2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯;
- [0338] SEM用于2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基;
- [0339] TBAF用于四丁基氟化铵;
- [0340] TBDPS用于叔丁基二苯基甲硅烷基;
- [0341] TBDPS用于叔丁基二苯基甲硅烷基;
- [0342] TBDPSCl用于叔丁基二苯基氯硅烷;
- [0343] TBS/TBDMS用于叔丁基二甲基甲硅烷基;
- [0344] TBSCl用于叔丁基二甲基氯硅烷;
- [0345] TBTU用于O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐;
- [0346] TEA用于三乙胺;
- [0347] TFA用于三氟乙酸;
- [0348] TFAA用于三氟乙酸酐;

- [0349] THF用于四氢呋喃；
 [0350] TLC用于薄层色谱法；
 [0351] TMSOTf用于三氟甲磺酸三甲基硅酯；
 [0352] TPAP用于四丙基过钨酸铵；
 [0353] TPSH用于2,4,6-三异丙基苯磺酰肼；以及
 [0354] **VAZO®**用于1,1'-偶氮双(环己腈)。

[0355] A. 通式 (I-1) 化合物的制备

[0356] 通式 (I-1) 化合物是如上文在发明概述中定义通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 均为 R^8-OH , R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-$ 苯并咪唑基、 $-CH_2-$ 二氢吡啶基、 $-CH_2-$ 吡啶基、 $-CH_2-$ 嘌呤基、 $-CH_2-$ 吡唑基、 $-CH_2-$ 三唑基, 并且如下文在反应方案 1 中所描述的制备, 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的那样, R^{3a} 是苯并咪唑、咪唑、二氢吡啶、吡啶、嘌呤、吡唑或三唑, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地选自氧保护基, 例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基, Lg^1 是与和其相连的氧形成离去基团的官能团, 例如甲磺酰基或甲苯磺酰基, 并且 X 是溴或氯。

[0357] 反应方案 1



[0359] 通式 (A) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过美国专利第 7,601,874 号中公开的方法制备。通式 (C) 和 (E) 化合物是可商购获得的, 或可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0360] 一般而言, 如上文在反应方案 1 中描述的, 通过以下步骤制备通式 (I-1) 化合物: 首先在标准的氧保护条件下保护通式 (A) 化合物, 例如使用合适的氧-保护基在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式 (A) 化合物。然后, 使用通式 (C) 化合物在标准的离去基团形成条件下处理所得到的通式 (B) 的氧被保护的化合物, 例如使用合适的氧-活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中进行处理, 以获得通式 (D) 化合物。然后, 使用通式 (E) 化合物在标准的亲核

取代条件下处理通式 (D) 化合物, 例如使用合适的亲核试剂在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式 (D) 化合物, 以获得通式 (F) 化合物。通式 (F) 化合物中的氧在标准条件下进行脱保护, 例如使用合适的氧-脱保护试剂在质子溶剂中进行处理, 获得通式 (I-1) 化合物。

[0361] 可以使用合适的氰化剂例如氰化钾, 在标准条件下例如在非质子溶剂如DMSO的存在下处理通式 (D) 化合物, 以获得其中 R^{3a} 是-CN的通式 (F) 化合物, 其可以脱保护以获得其中 R^{3a} 是-CN的通式 (I-1) 化合物, 或者其然后可以在标准条件下被还原以获得其中 R^{3a} 是-CH₂NH₂的通式 (I-1) 化合物。

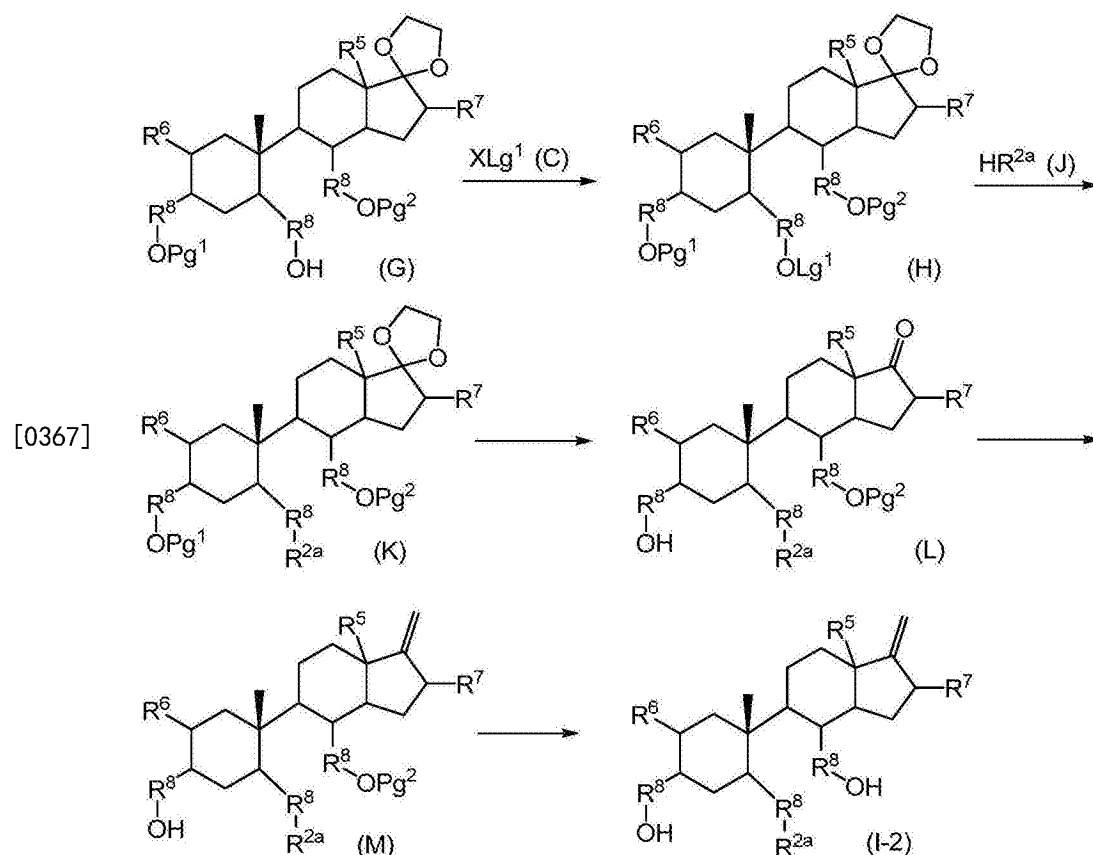
[0362] 其中 R^{3a} 是-CN的通式 (I-1) 化合物可以在过氧化氢的存在下进行水解以获得其中 R^{3a} 是-C(O)NH₂的通式 (I-1) 化合物。

[0363] 通式 (B) 化合物可以在标准的氧化条件下进行处理以形成相应的醛, 其然后可以进一步被氧化以形成相应的羧基, 然后脱保护以形成其中 R^3 是-C(O)OH的通式 (I) 化合物。

[0364] B. 通式 (I-2) 化合物的制备

[0365] 通式 (I-2) 化合物是如上文在发明概述中定义的通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^3 均为- R^8 -OH, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^2 是杂芳基烷基, 并且如下文在反应方案2A中所描述的制备, 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 是如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的, R^{2a} 是杂芳基, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地选自氧-保护基, 例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基, Lg^1 是与和其相连的氧形成离去基团的官能团, 例如甲磺酰基或甲苯磺酰基, 并且X是溴或氯。

[0366] 反应方案2A



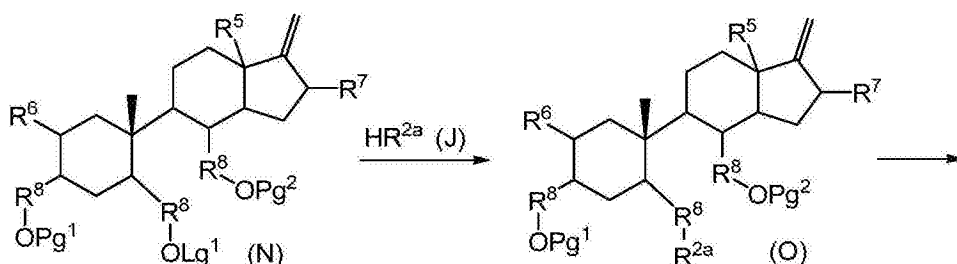
[0368] 通式 (G) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过在美国专利第7,601,874号中公开的方法制备。通式 (C) 和通式 (J) 化合物是可商购获得的, 或可以根据本领域技

术人员已知的方法制备。

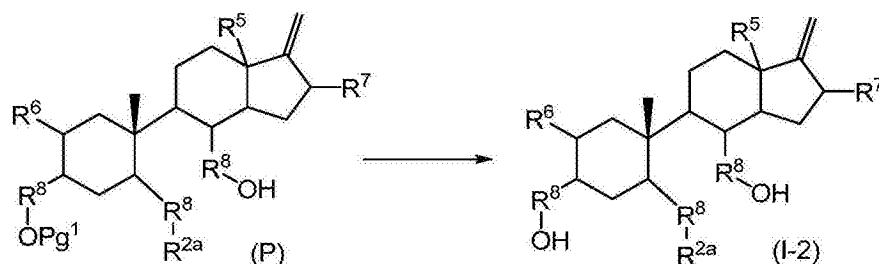
[0369] 一般而言,如上文在反应方案2A中描述的,通式(I-2)化合物通过以下步骤来制备:首先使用通式(C)化合物在标准的离去基团形成条件下处理通式(G)化合物,例如使用合适的氧-活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式(G)化合物,以获得通式(H)化合物。然后使用通式(J)化合物在标准的亲核取代条件、例如碱性条件下在非质子溶剂中处理通式(H)化合物,以形成通式(K)化合物。使用乙酸在标准条件下处理通式(K)化合物以除去缩酮和Pg¹,形成通式(L)化合物。使用合适的试剂如甲基三苯基溴化磷在碱如KO^tBu的存在下使通式(L)化合物烯化,提供通式(M)化合物。在标准的脱保护条件下处理通式(M)化合物,例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中进行处理,获得通式(I-2)化合物。

[0370] 可选择地,可以根据下文在反应方案2B中描述的方法制备通式(I-2)化合物,其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^{2a}、Pg¹、Pg²、Lg¹和X如上文对于反应方案2A所描述的。

[0371] 反应方案2B



[0372]



[0373] 通式(N)化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过在美国专利第7,601,874号中公开的方法制备。通式(J)化合物是可商购获得的,或可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0374] 一般而言,如上文在反应方案2B中描述的,通式(I-2)化合物通过以下步骤制备:首先使用通式(J)化合物在标准的亲核取代条件例如碱性条件下在非质子溶剂中处理通式(N)化合物,以形成通式(O)化合物。在标准的脱保护条件下处理通式(O)化合物,例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中进行处理,获得通式(P)化合物,其被进一步脱保护以获得通式(I-2)化合物。

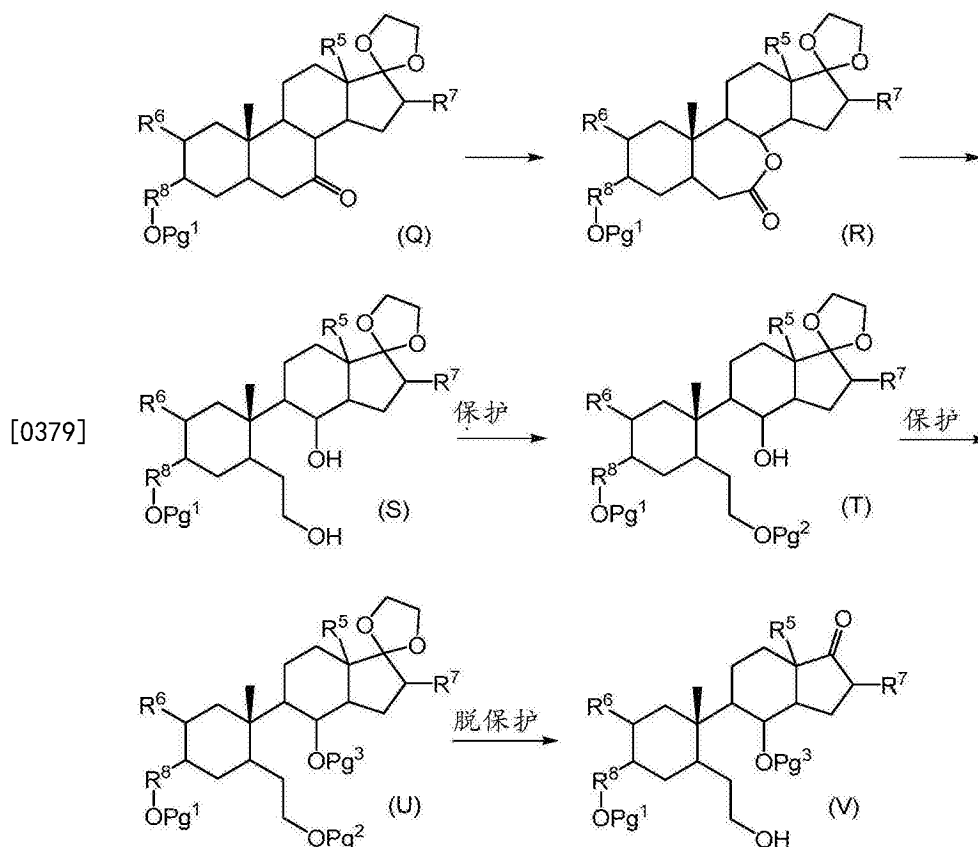
[0375] 可选择地,如上文在反应方案2B中描述的,通式(I-2)化合物可以通过如下步骤制备:使用通式(J)化合物在标准条件下例如在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式(N)化合物,获得通式(I-2)化合物,如上文所描述的。

[0376] 可选择地,通式(I-2)化合物可以由通式(V)化合物制备,其可以通过下文在反应方案2C中描述的方法制备,其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、Pg¹和Pg²如上文对于反应方案2A和2C中描述的,并且Pg³是乙酰基。

[0377] 通式(N)化合物可以用氰化剂例如氰化钾处理,并且然后脱保护以形成其中R^{2a}是

氰基的通式 (I-2) 化合物。这样的化合物可以通过本领域技术人员已知的程序进一步水解为相应的酰胺或羧酸。

[0378] 反应方案2C



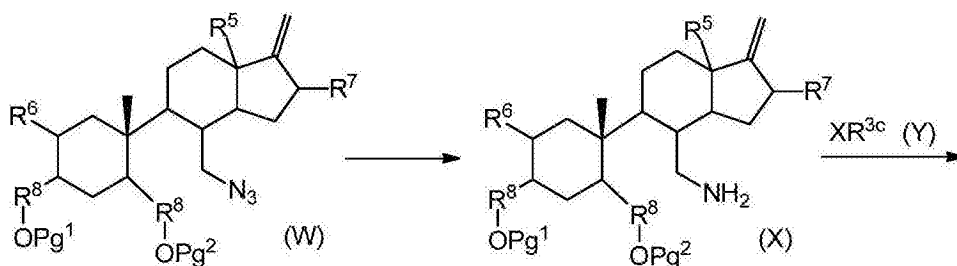
[0380] 通式 (Q) 化合物通过本领域技术人员已知的方法或通过在美国专利第6,635,629号中公开的方法或通过本文公开的方法制备。

[0381] 一般地,通式 (V) 化合物通过在反应方案3中公开的方法制备,通过首先在标准的Baeyer-Villiger氧化条件下处理通式 (Q) 化合物,例如在 CHCl_3 中使用3-氯过氧苯甲酸(MCPBA)以获得通式 (R) 的内酯化合物。内酯在标准程序下进行还原,例如使用合适的还原剂在非质子溶剂中处理通式 (R) 化合物,获得通式 (S) 的二醇化合物。通式 (S) 化合物中伯羟基基团在标准程序下的相继保护分别获得通式 (T) 和通式 (U) 化合物。在标准条件下使用乙酸处理通式 (U) 化合物以除去缩酮和 Pg^2 ,获得通式 (V) 化合物。然后,通式 (V) 化合物可以用合适的试剂在标准的亲核取代条件下进行处理以形成通式 (I-2) 化合物。

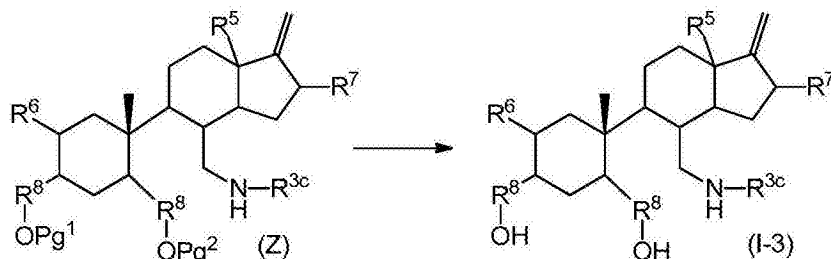
[0382] C. 通式 (I-3) 化合物的制备

[0383] 通式 (I-3) 化合物是如上文在发明概述中定义通式 (I) 化合物,其中 R^1 和 R^2 二者都是 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-苯甲酰基})$ 苄基,和 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(3,5\text{-二甲氧基})$ 苄基,并且如下文在反应方案3中描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物描述的, R^{3b} 是氰基、甲基二苯甲酮或二甲氧基苄基, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地选自氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基,并且X是溴或氯。

[0384] 反应方案3



[0385]



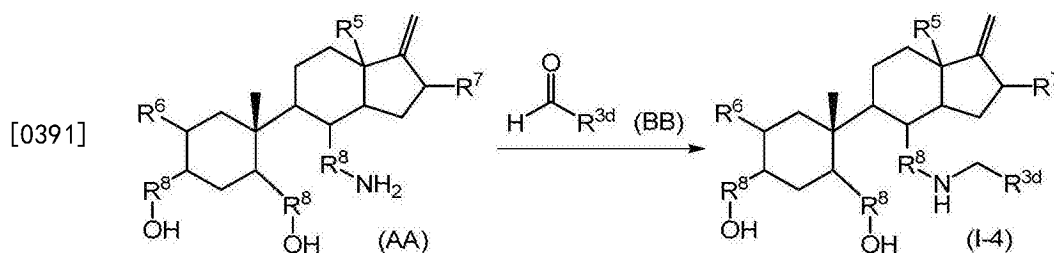
[0386] 通式 (W) 化合物通过本领域技术人员已知的方法或通过类似于在美国专利第7,601,874号中描述的那些方法或通过本文公开的方法制备。通式 (Y) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0387] 一般地,如上文在反应方案3中描述的,通式 (I-3) 化合物通过以下步骤制备:首先在标准的还原条件例如Staudinger反应条件下处理通式 (W) 化合物,获得通式 (X) 化合物。然后用通式 (Y) 化合物在标准的烷基化条件下例如在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式 (X) 化合物,获得通式 (Z) 化合物,其然后在标准的脱保护条件下脱保护,例如使用合适的氧-脱保护试剂在质子溶剂中处理通式 (Z) 化合物,以获得通式 (I-3) 化合物。

[0388] D. 通式 (I-4) 化合物的制备

[0389] 通式 (I-4) 化合物是如上文在发明概述中定义的通式 (I) 化合物或如上文在实施方案中定义的通式 (Ia) 化合物,其中 R^1 和 R^2 二者都是 $-R^8-OH$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-氟})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2$ -吡啶基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(3\text{-甲基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(2\text{-甲基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲氧基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲氧基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-三氟甲基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2$ -苯并咪唑基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2$ -苯并间二氧杂环戊烯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2$ -苯并间二氧杂环戊烯基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-硝基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-(2,2\text{-二氟苯并间二氧杂环戊烯基})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(2\text{-甲基-4-氟})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(2\text{-氟-4-甲基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(2\text{-甲氧基-4-氟})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(2\text{-氟-4-甲氧基})$ 苄基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-(4\text{-甲氧基苄基})_2$ 、或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-甲氧基})$ 苄基,并且如下文在反应方案4中描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如在上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物描述的, R^{3d} 是 $-(4\text{-氟})$ 苄基、吡啶基、 $-(4\text{-甲基})$ 苄基、 $-(3\text{-甲基})$ 苄基、 $-(2\text{-甲基})$ 苄基、 $-(4\text{-甲氧基})$ 苄基、 $-(4\text{-三氟甲基})$ 苄基、 $-\text{苯并咪唑基}$ 、 $-\text{苯并间二氧杂环戊烯基}$ 、 $-(4\text{-硝基})$ 苄基、 $-(2,2\text{-二氟苯并间二氧杂环戊烯基})$ 、 $-(2\text{-甲基-4-氟})$ 苄基、 $-(2\text{-氟-4-甲基})$ 苄基、 $-(2\text{-甲氧基-4-氟})$ 苄基、 $-(2\text{-氟-4-甲氧基})$ 苄基、 $-(4\text{-甲氧基苄基})_2$ 、或 $-\text{CH}_2-(4\text{-甲氧基})$ 苄基。

[0390] 反应方案4



[0392] 通式 (AA) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法、通过与美国专利第7,601,874号中公开的方法类似的方法或通过本文公开的方法制备。通式 (BB) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

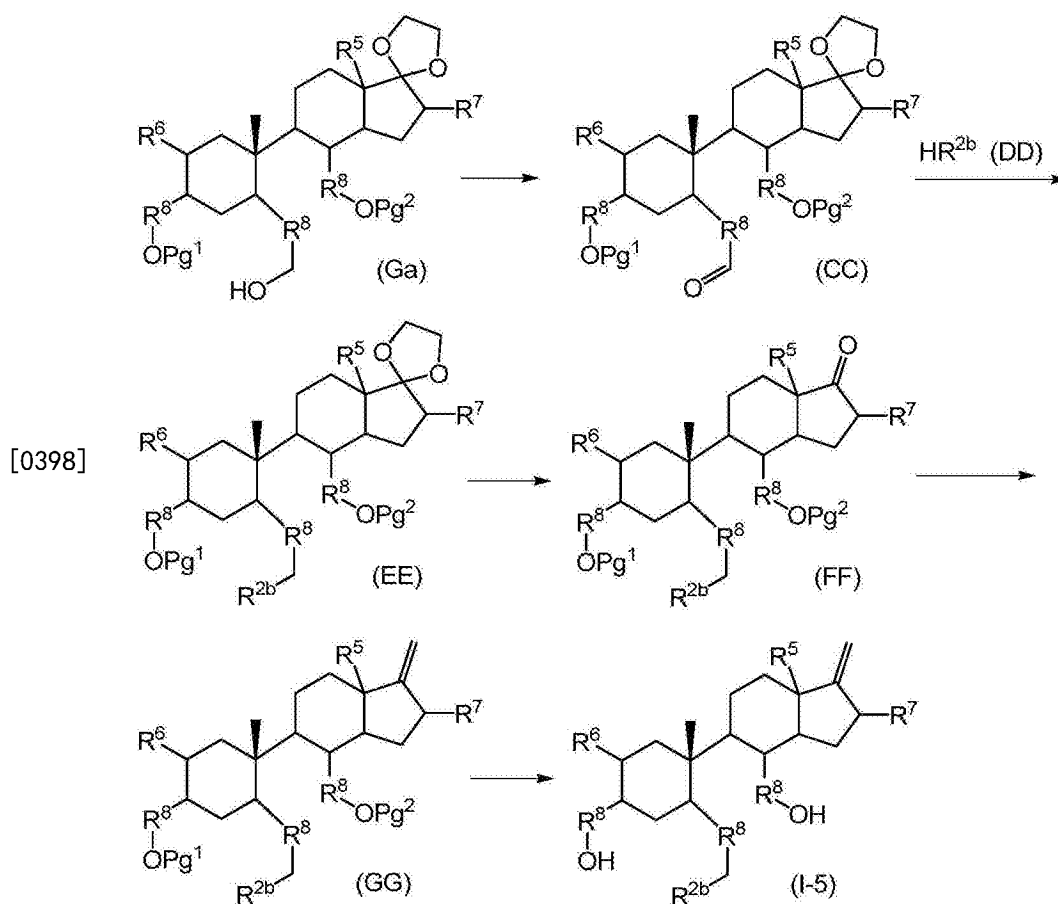
[0393] 一般地,如上文在反应方案4中描述的,通式 (I-4) 化合物通过以下步骤制备:使用通式 (BB) 化合物在标准的还原胺化条件下例如在溶剂混合物中使用合适的还原剂处理通式 (AA) 化合物。在通式 (AA) 化合物与通式 (BB) 化合物反应之前,化合物 (AA) 的羟基可以任选地通过本领域技术人员已知的标准的氧-保护程序被保护,并且所得到的化合物然后可以根据本领域技术人员已知的方法脱保护以获得通式 (I-4) 化合物。

[0394] 可选择地,通式 (AA) 化合物可以用异氰酸乙酯、异氰酸苯酯、异氰酸苄酯或异硫氰酸甲酯在本领域技术人员已知的条件下进行处理以获得其中 R^3 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{苄基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{乙基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{苯基}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 的通式 (I) 化合物。

[0395] E. 通式 (I-5) 化合物的制备

[0396] 通式 (I-5) 化合物是如上文在发明概述中定义通式 (I) 化合物,其中 R^1 和 R^3 二者都是 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基且 R^2 是杂环基烷基,并且如下文在反应方案5中描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物描述的, R^{2b} 是杂环基并且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地选自氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0397] 反应方案5



[0399] 通式 (Ga) 化合物是如上文在反应方案2A中描述的通式 (G) 化合物。通式 (DD) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过本文公开的方法制备。

[0400] 一般地, 如上文在反应方案5中描述的, 通式 (I-5) 化合物通过以下步骤制备: 使用氧化剂例如TPAP和NMO处理通式 (Ga) 化合物, 以形成通式 (CC) 的酮化合物。然后使用通式 (DD) 化合物在标准的还原胺化条件下处理通式 (CC) 化合物, 例如使用合适的还原剂组合在非质子溶剂中进行处理, 以形成通式 (EE) 化合物。使用乙酸在标准条件下处理通式 (EE) 化合物以除去缩酮和 Pg^1 , 形成通式 (FF) 化合物。使用合适的试剂例如甲基三苯基溴化磷在碱例如 KO^tBu 的存在下烯化通式 (FF) 化合物, 提供通式 (GG) 化合物。在标准的脱保护条件下处理通式 (GG) 化合物, 例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中进行处理, 获得通式 (I-5) 化合物。

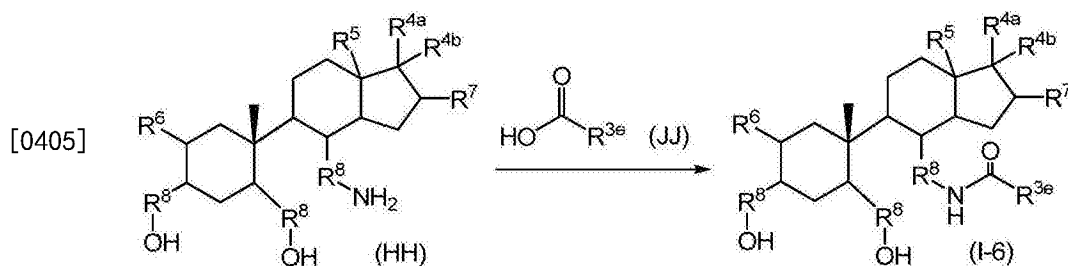
[0401] 可选择地, 通式 (Ga) 化合物中的羟基基团可以首先任选地在标准的氧-保护程序下被保护并且经保护的化合物然后可以在与通式 (EE) 和通式 (FF) 化合物的处理相似的条件下进行处理, 形成其中 R^{4a} 和 R^{4b} 形成亚甲基的相应化合物, 然后其可以经脱保护、氧化和使用通式 (DD) 化合物处理产生通式 (GG) 化合物, 其然后在脱保护条件下被处理以形成通式 (I-5) 化合物。

[0402] F. 通式 (I-6) 化合物的制备

[0403] 通式 (I-6) 化合物是如上文在发明概述中定义通式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 二者都是 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(2\text{-甲基})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(3\text{-甲基})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(4\text{-氟})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(4\text{-甲氧基})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(4\text{-甲基})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(4\text{-三氟甲基})\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-2\text{-吡啶基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$

(O)-2-吡咯基、-CH₂-N(H)C(O)-3-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-4-吡啶基、-CH₂-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基、-CH₂-N(H)C(O)-丁基、-CH₂-N(H)C(O)CF₃、-CH₂-N(H)C(O)-环己基、-CH₂-N(H)C(O)-环丙基、-CH₂-N(H)C(O)-乙基、-CH₂-N(H)C(O)-呋喃基、-CH₂-N(H)C(O)-异丙基、-CH₂-N(H)C(O)-萘基、-CH₂-N(H)C(O)-苯基、-CH₂-N(H)C(O)-丙基、-CH₂-N(H)C(O)-吡嗪基、-CH₂-N(H)C(O)-叔丁基或-CH₂-CH₂-N(H)C(O)-苯并间二氧杂环戊烯基,并且如下文在反应方案6中描述的制备,其中R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁶、R⁷和每个R⁸如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的并且R^{3e}是-CH₃、-(2-甲基)苯基、-(3-甲基)苯基、-(4-氟)苯基、-(4-甲氧基)苯基、-(4-甲基)苯基、-(4-三氟甲基)苯基、-2-吡啶基、-2-吡咯基、-3-吡啶基、-4-吡啶基、-苯并间二氧杂环戊烯基、-丁基、-CF₃、-环己基、-环丙基、-乙基、-呋喃基、-异丙基、-萘基、-苯基、-丙基、-吡嗪基、-叔丁基或-苯并间二氧杂环戊烯基。

[0404] 反应方案6



[0406] (HH) 化合物可以根据本领域技术人员已知的方法或通过美国专利第7,601,874号中公开的方法相似的方法或通过本文公开的方法制备。通式(JJ)化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0407] 一般地,如上文在反应方案6中描述的,通式(I-6)化合物通过以下步骤制备:使用通式(JJ)化合物在合适的条件下处理通式(HH)化合物,例如使用偶联试剂在非质子溶剂中进行处理,以形成通式(I-6)化合物。通式(HH)化合物的羟基可以首先任选地通过在合适的氧-保护条件下处理通式(HH)化合物而被保护。所得到的经保护的通式(HH)化合物然后可以使用通式(JJ)化合物在合适的条件下进行处理以形成经保护的通式(I-6)化合物,其然后可以在标准的脱保护条件下脱保护以形成通式(I-6)化合物。

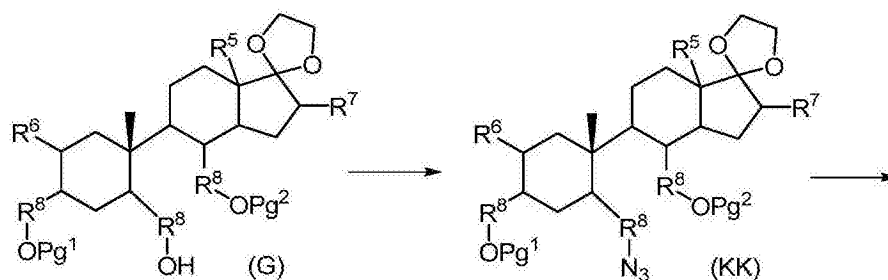
[0408] 其中R^{4a}和R^{4b}共同形成亚乙基的通式(HH)化合物通过在美国专利第7,601,874号中公开的方法制备并且可以在标准的还原条件下处理以形成其中R^{4a}是乙基并且R^{4b}是氢的通式(HH)化合物。

[0409] 可选择地,其中R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基的通式(HH)化合物可以使用合适的酸例如对甲苯磺酸进行处理,以获得其中R^{4a}是烷基并且R^{4b}是连接至与R⁷相连的碳的键的通式(I)化合物。

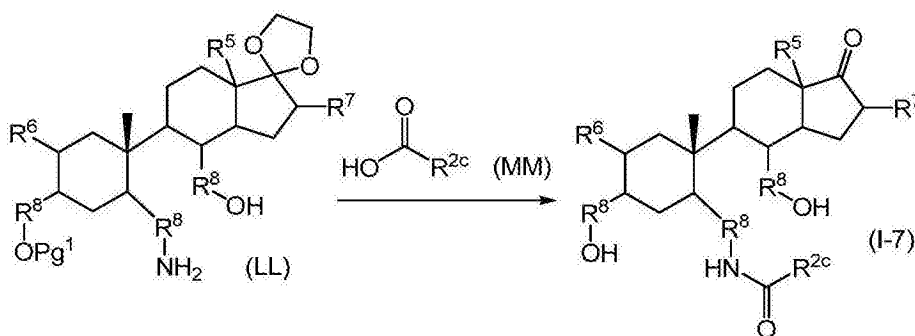
[0410] G. 通式(I-7)化合物的制备

[0411] 通式(I-7)化合物是如上文在发明概述中定义的通式(I)化合物,其中R¹和R³二者都是-R⁸-OH, R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基并且R²是-R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹,其中R⁹是如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所定义的,并且如下文在反应方案7中描述的制备,其中R⁵、R⁶、R⁷和每个R⁸如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的, R^{2c}是如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所定义的R⁹,并且Pg¹和Pg²各自独立地选自氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0412] 反应方案7



[0413]



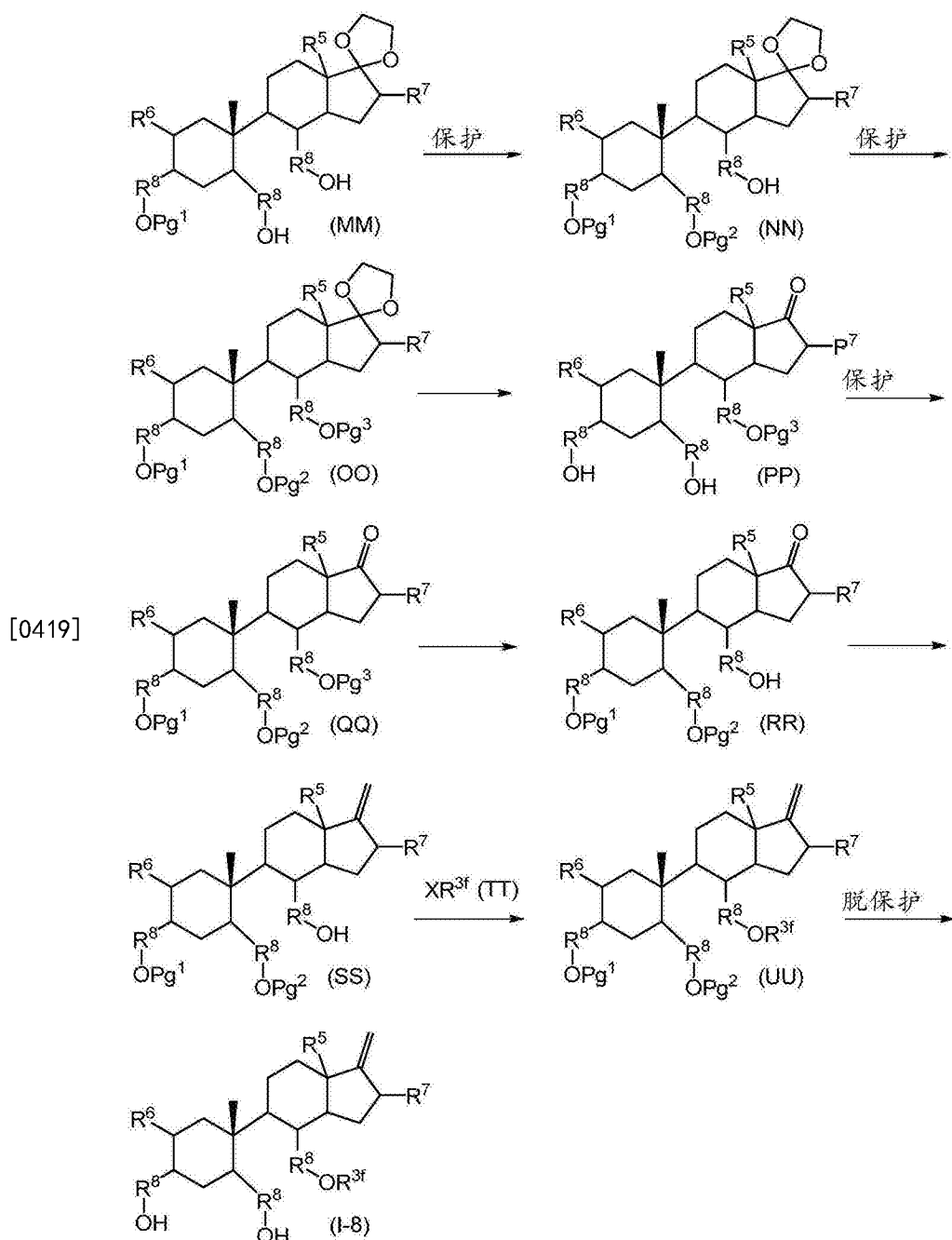
[0414] 通式 (G) 化合物是上文在反应方案2A中所描述的。通式 (MM) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0415] 一般地,如上文在反应方案7中所描述的,通式 (I-7) 化合物通过以下步骤制备:首先使用合适的叠氮化物例如叠氮磷酸二苯酯在标准的Mitsunobu反应条件下在非质子溶剂中处理通式 (G) 化合物,以形成通式 (KK) 的叠氮化物化合物。通式 (KK) 化合物的 Pg^2 基团然后通过标准程序被除去,例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中进行处理,以形成通式 (LL) 化合物,其然后在标准的酰胺化条件下与通式 (MM) 化合物反应,例如使用偶联试剂在非质子溶剂中进行处理,以形成通式 (I-7) 化合物。

[0416] H. 通式 (I-8) 化合物的制备

[0417] 通式 (I-8) 化合物是如上文在发明概述中定义的通式 (I) 化合物,其中 R^1 和 R^2 二者都是 $-R^8-OH$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^3 是 $-CH_2-O-(3,5-二甲氧基)$ 苄基、 $-CH_2-O-$ 苄基、或 $-CH_2-O-CH_2-$ 吡啶基,并且如下文在反应方案8中描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的, R^{3f} 是 $-(3,5-二甲氧基)$ 苄基、 $-$ 苄基、或 $-CH_2-$ 吡啶基,并且 Pg^1 、 Pg^2 和 Pg^3 各自独立地选自氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0418] 反应方案8



[0420] 通式 (MM) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过在美国专利第7,601,874号中公开的方法制备。通式 (TT) 化合物是可商购获得的,或可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

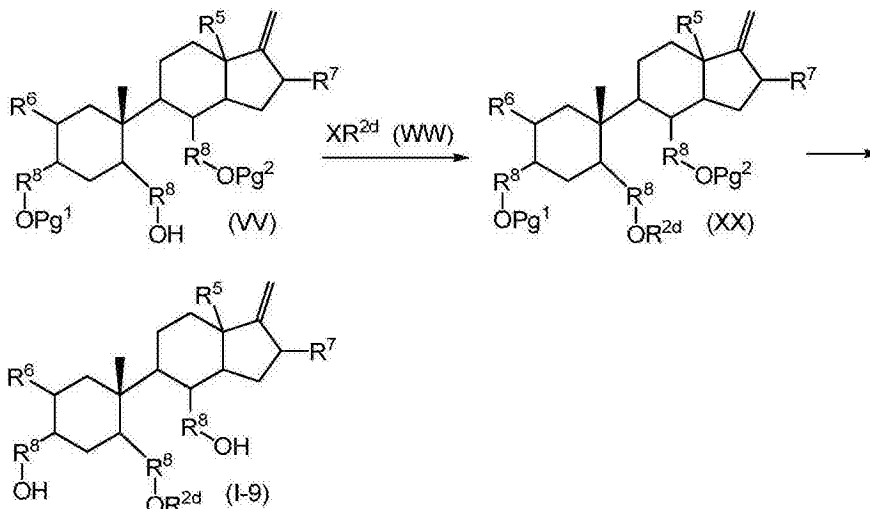
[0421] 一般地,如上文在反应方案8中描述的,通式 (I-8) 化合物通过以下步骤制备:首先在合适的氧-保护条件下处理通式 (MM) 化合物,例如使用合适的氧-保护基在碱性条件下在非质子溶剂中进行处理,以形成通式 (NN) 化合物,其进一步在合适的氧-保护条件下进行处理,在碱性条件下在非质子溶剂中,以形成通式 (OO) 化合物。使用乙酸在标准条件下处理通式 (OO) 化合物以除去缩酮和 Pg^1 和 Pg^2 ,形成通式 (PP) 化合物,其然后使用合适的氧-保护条件处理以形成通式 (QQ) 化合物。 Pg^3 通过标准程序从通式 (QQ) 化合物中除去,例如使用合适的氧-脱保护试剂在碱性条件下在非质子溶剂中进行处理,以形成通式 (RR) 化合物。使用合

适的试剂例如甲基三苯基溴化磷在碱例如 KO^tBu 的存在下烯化通式(RR)化合物,提供通式(SS)化合物,然后使用通式(TT)化合物在合适的Williamson醚合成条件下处理通式(SS)化合物,例如使用合适的烷基化剂在碱性条件下在非质子溶剂中进行处理,以形成通式(UU)化合物。在通式(UU)化合物上的保护基然后通过标准程序被除去以形成通式(I-8)化合物。

[0422] I. 通式(I-9)化合物的制备

[0423] 通式(I-9)化合物是如上文在发明概述中定义通式(I)化合物,其中 R^1 和 R^3 二者都是 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^2 是 $-\text{R}^8-\text{OR}^9$,其中 R^9 是烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基,并且如下文在反应方案8中描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的, R^{2d} 是烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基,并且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地选自氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0424] 反应方案9



[0425]

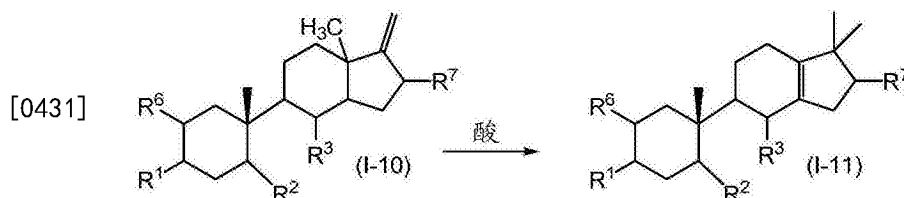
[0426] 通式(VV)化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过在美国专利第7,601,874号中公开的方法制备。通式(WW)化合物是可商购获得的,或可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0427] 一般地,如上文在反应方案9中描述的,通式(I-9)化合物通过以下步骤制备:首先使用通式(WW)化合物在标准的Williamson醚合成条件下处理通式(VV)化合物,例如在碱性条件下在非质子溶剂中,以形成通式(XX)化合物。在通式(XX)化合物上的氧-保护基通过标准程序被除去,例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中处理通式(XX)化合物,以形成通式(I-9)化合物。

[0428] J. 通式(I-11)化合物的制备

[0429] 通式(I-11)化合物是如上文在发明概述中定义通式(I)化合物,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 二者都是甲基并且 R^5 是连接至C14的键的,并且如下文在反应方案10中描述的制备,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的。

[0430] 反应方案10



[0432] 通式 (I-10) 化合物是如上文在发明概述中定义的通式 (I) 化合物, 其中 R⁵ 是甲基并且 R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基, 并且如本文所描述的制备。

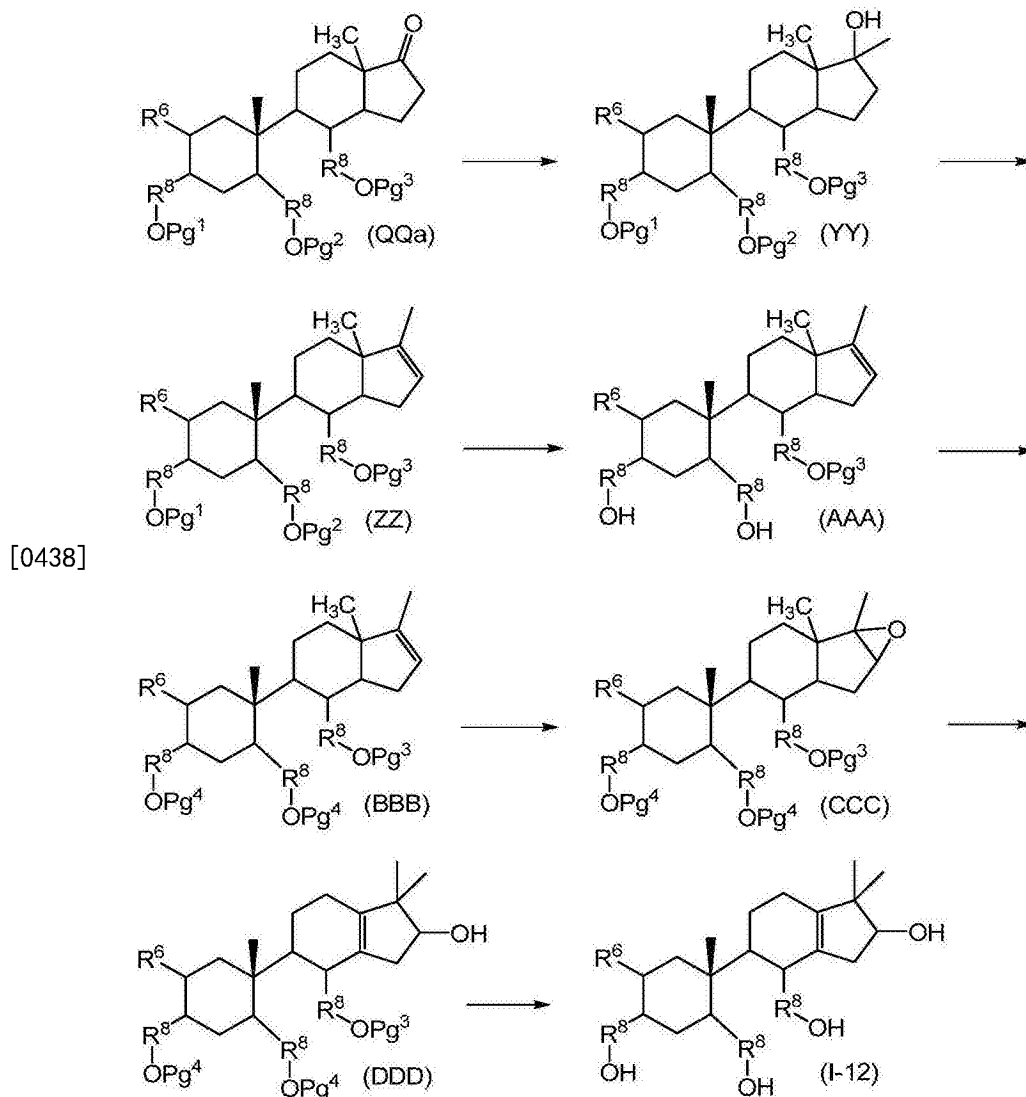
[0433] 一般地, 如上文在反应方案10中描述的, 通式 (I-11) 化合物通过以下步骤制备: 使用酸、优选 HCl, 处理通式 (I-10) 化合物, 以形成通式 (I-11) 化合物。

[0434] 可以使用磺化剂例如甲磺酰氯在标准条件下进一步处理其中 R³ 是 -CH₂NH₂ 的通式 (I-11) 化合物, 以形成其中 R³ 是 -CH₂N(H)S(O)₂CH₃ 的通式 (I-11) 化合物。

[0435] K. 通式 (I-12) 化合物的制备

[0436] 通式 (I-12) 化合物是如上文在发明概述中定义的通式 (I) 化合物, 其中 R^{4a} 和 R^{4b} 二者都是甲基, R⁵ 是连接至 C14 的键并且 R⁷ 是 -OH, 并且如下文在反应方案11中描述的制备, 其中 R⁶ 和每个 R⁸ 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的, 并且 Pg¹、Pg² 和 Pg³ 各自独立地选自氧-保护基, 例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基, 并且 Pg⁴ 是乙酰基。

[0437] 反应方案11



[0439] 通式 (QQa) 化合物是如上文在反应方案8中描述的其中R⁵是甲基并且R⁷是氢的通式 (QQ) 化合物,并且如本文描述的制备。

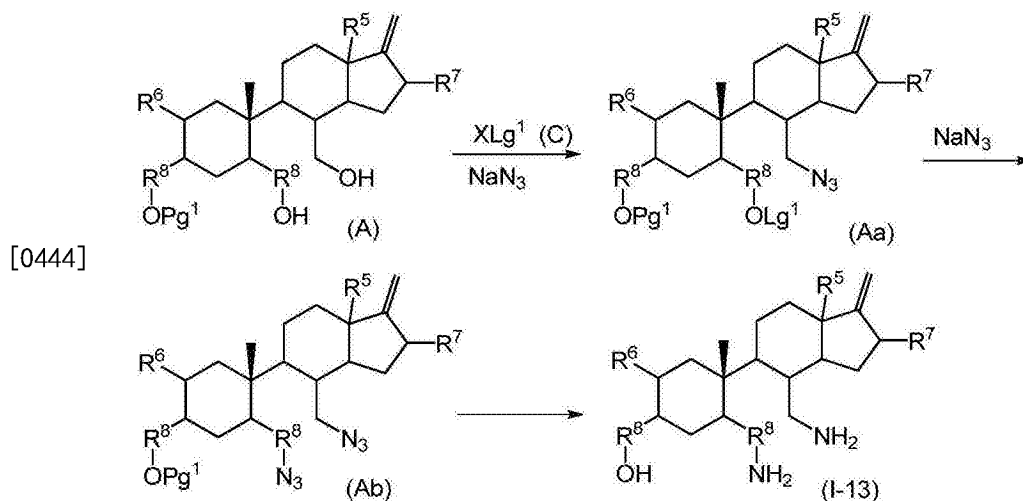
[0440] 一般地,如上文在反应方案11中描述的,通式 (I-12) 化合物通过以下步骤制备:使用甲基锂在标准条件下处理通式 (QQa) 化合物,例如使用合适的烷基锂在非质子溶剂中处理通式 (QQa) 化合物,以形成通式 (YY) 化合物,其然后经历脱水条件,例如使用磷酰氯在碱的存在下进行处理,以形成通式 (ZZ) 化合物。通式 (ZZ) 化合物中的Pg¹和Pg²然后通过标准程序被除去,例如使用合适的氧-脱保护试剂在质子溶剂中处理通式 (ZZ) 化合物,以获得通式 (AAA) 化合物。使用乙酸酐在标准条件下处理通式 (AAA) 化合物,例如使用乙酰化试剂在非质子溶剂中处理通式 (ZZ) 化合物,获得通式 (BBB) 化合物。使用合适的氧化剂例如MCPBA、在标准条件下例如在非质子溶剂中处理通式 (BBB) 化合物,获得通式 (CCC) 化合物。在酸性条件下处理通式 (CCC) 化合物,获得通式 (DDD) 化合物,然后其经历脱保护条件,例如使用脱保护剂在质子溶剂中处理通式 (CCC) 化合物,以除去每个Pg⁴和Pg³,获得通式 (I-12) 化合物

[0441] L. 通式 (I-13) 化合物的制备

[0442] 通式 (I-13) 化合物是如上文在发明概述中描述的通式 (I) 化合物,其中R¹是-R⁸-OH, R²是-R⁸-NH₂, R³是-CH₂-NH₂, 并且R^{4a}和R^{4b}共同形成亚甲基, 并且如下文在反应方案12中

描述的制备,其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的, Pg^1 是氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基, Lg^1 是与和其相连的氧形成离去基团的官能团,例如甲磺酰基或甲苯磺酰基,并且X是溴或氯。

[0443] 反应方案12



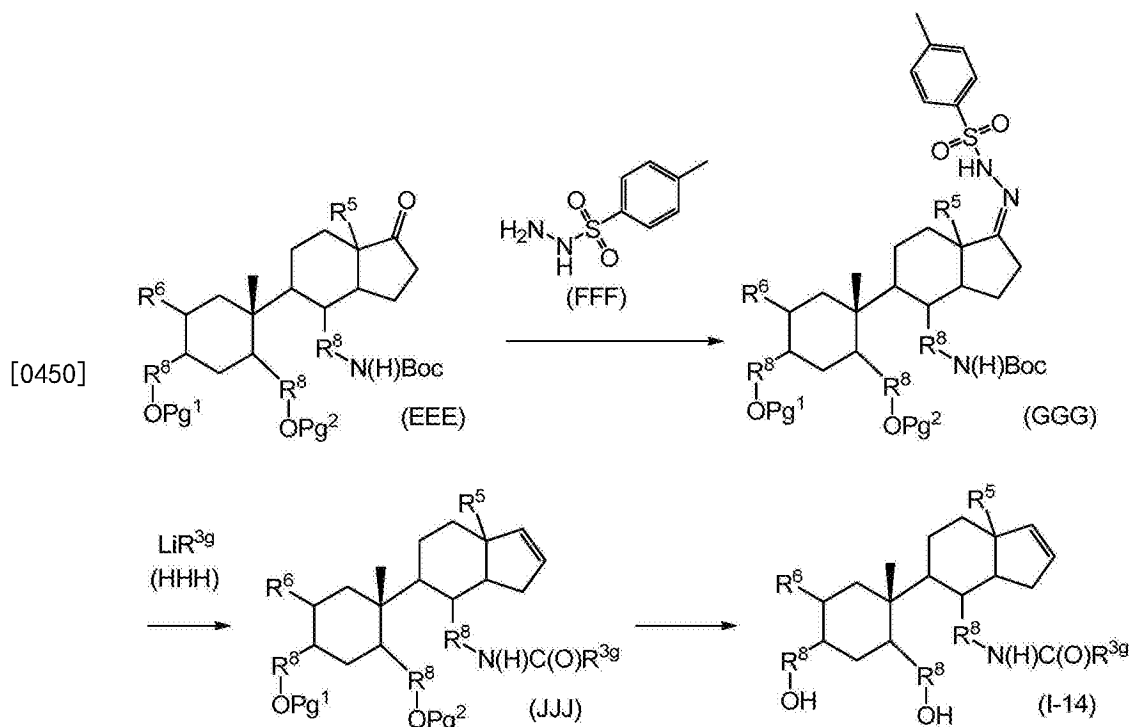
[0445] 通式(A)化合物如上文在反应方案1中所描述的。通式(C)化合物和 NaN_3 是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0446] 一般地,如上文在反应方案12中描述的,通式(I-13)化合物通过以下步骤制备:首先使用通式(C)化合物在标准的离去基团形成条件下例如在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式(A)化合物,然后使用叠氮化钠在标准条件下处理所得到的混合物,例如使用合适的亲核性叠氮化物在非质子溶剂中进行处理,以获得通式(Aa)化合物。使用叠氮化钠在标准条件下处理通式(Aa)化合物,例如上文在较高的温度,获得通式(Ab)化合物,其然后在标准条件下脱保护以获得通式(I-13)化合物。

[0447] M. 通式(I-14)化合物的制备

[0448] 通式(I-14)化合物是如上文在发明概述中描述的通式(I)化合物,其中 R^1 和 R^2 各自是 $-R^8-OH$, R^3 是 $-CH_2N(H)C(O)(CH_2)_3CH_3$,并且 R^7 是氢,并且如下文在反应方案13中所描述的制备,其中 R^5 、 R^6 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式(I)化合物所描述的, Pg^1 和 Pg^2 各自独立地是氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基,并且 R^{3g} 是正丁基。

[0449] 反应方案13



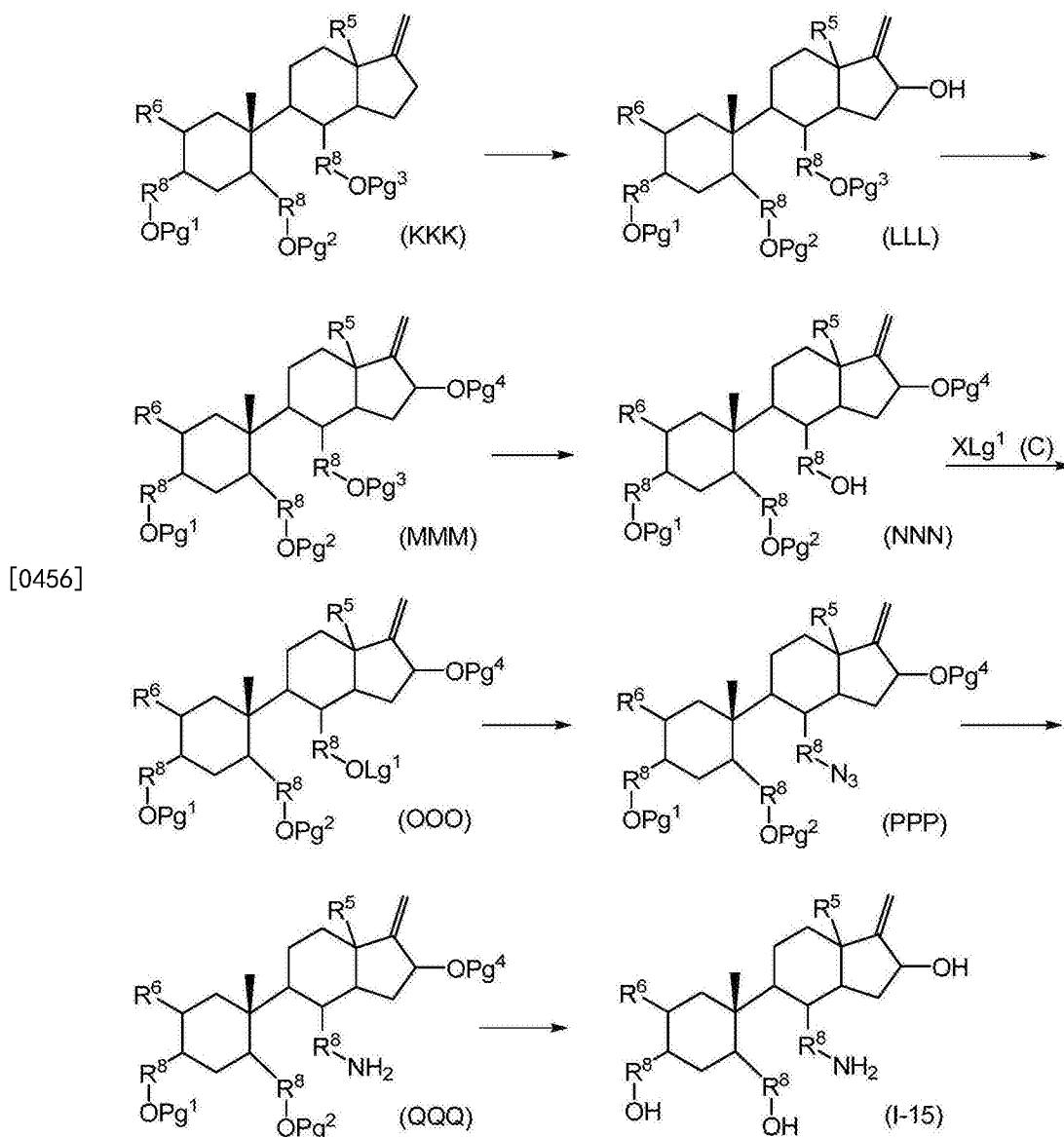
[0451] 通式 (EEE) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法由本文公开的化合物制备或通过与美国专利第7,601,874号中公开的方法类似的方法制备。通式 (FFF) 和通式 (HHH) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0452] 一般地,如上文在反应方案13中描述的,通式 (I-14) 化合物通过以下步骤制备:首先使用通式 (FFF) 化合物在标准条件下例如在干燥剂的存在下在非质子溶剂中处理通式 (EEE) 化合物,以获得通式 (GGG) 化合物。使用通式 (HHH) 化合物在标准条件下在非质子溶剂中处理通式 (GGG) 化合物,获得通式 (JJJ) 化合物,其然后在标准条件下脱保护以获得通式 (I-14) 化合物。

[0453] N. 通式 (I-15) 化合物的制备

[0454] 通式 (I-15) 化合物是如上文在发明概述中描述的通式 (I) 化合物,其中 R^1 和 R^2 各自是 $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^3 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^7 是 $-\text{R}^8-\text{OR}^9$,其中 R^8 是键并且 R^9 是氢,并且如下文在反应方案14中所描述的制备,其中 R^5 、 R^6 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的, Pg^1 、 Pg^2 、 Pg^3 和 Pg^4 各自独立地是氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基, Lg^1 是与和其相连的氧形成离去基团的官能团,例如甲磺酰基或甲苯磺酰基,并且X是溴或氯。

[0455] 反应方案14



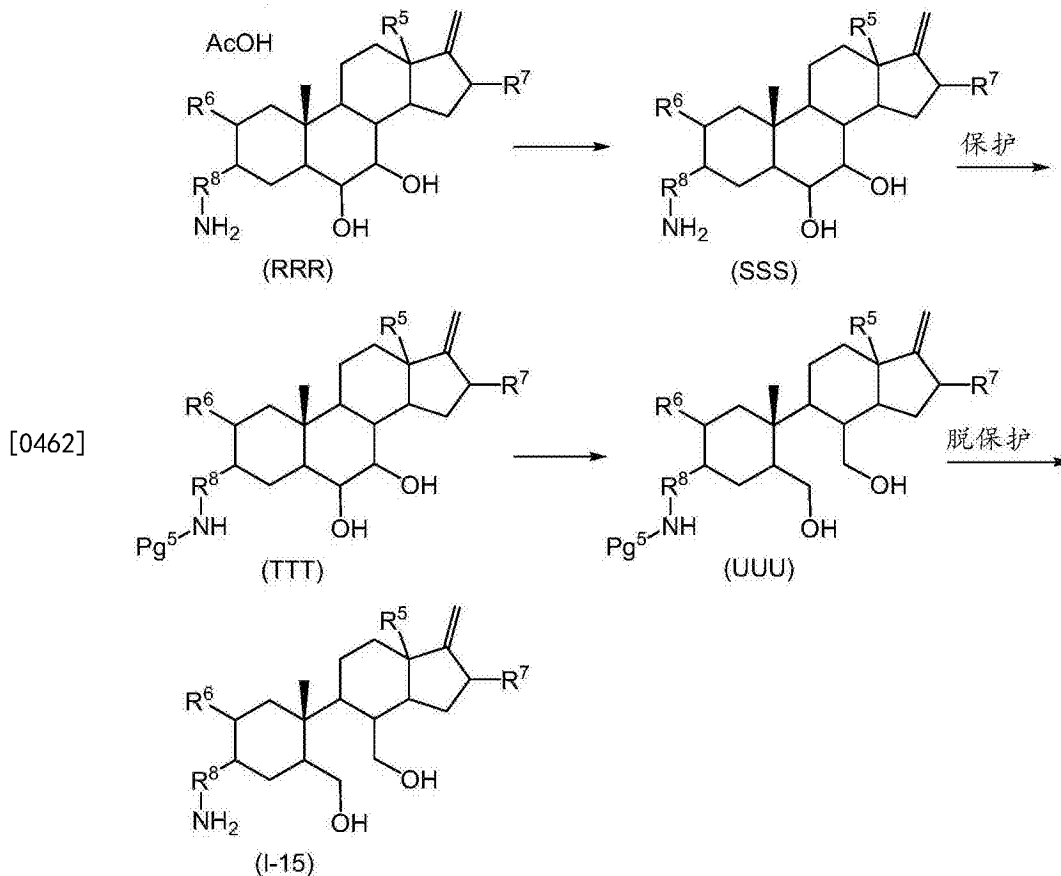
[0457] 通式 (KKK) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法由本文公开的化合物制备或通过与美国专利第7,601,874号中公开的方法相似的方法制备。通式 (C) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0458] 一般地,如上文在反应方案14中描述的,通式 (I-15) 化合物通过以下步骤制备:首先使用合适的氧化剂在标准条件下例如在非质子溶剂中处理通式 (KKK) 化合物,获得通式 (LLL) 化合物。通式 (LLL) 化合物上的羟基在标准条件下被保护,例如在吡啶中使用乙酸酐进行处理,获得通式 (MMM) 化合物。在标准条件下除去 Pg^3 保护基,获得通式 (NNN) 化合物。使用通式 (C) 化合物在标准条件下处理通式 (NNN) 化合物,例如使用合适的氧-活化基团在碱性条件下在非质子溶剂中进行处理,获得通式 (OOO) 化合物。在DMF中使用叠氮化钠进行甲磺酸盐的叠氮化物置换,获得通式 (PPP) 化合物。叠氮化物在标准条件下例如在Staudinger反应条件下被还原,获得通式 (QQQ) 化合物。通过标准技术从通式 (QQQ) 化合物中除去 Pg^1 和 Pg^2 ,例如使用合适的氧-脱保护试剂在质子溶剂中处理通式 (QQQ) 化合物,以获得通式 (I-15) 化合物。

[0459] 0. 通式 (I-16) 化合物的制备

[0460] 通式 (I-16) 化合物是如上文在发明概述中描述的通式 (I) 化合物, 其中 R^1 是 $-R^8-N(R^9)_2$, 其中 R^8 是键并且每个 R^9 是氢, R^2 和 R^3 各自是 $-CH_2-OH$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基, 并且如下文在反应方案 15 中描述的制备, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的并且 Pg^5 是氮-保护基, 例如三氟甲基羰基。

[0461] 反应方案15



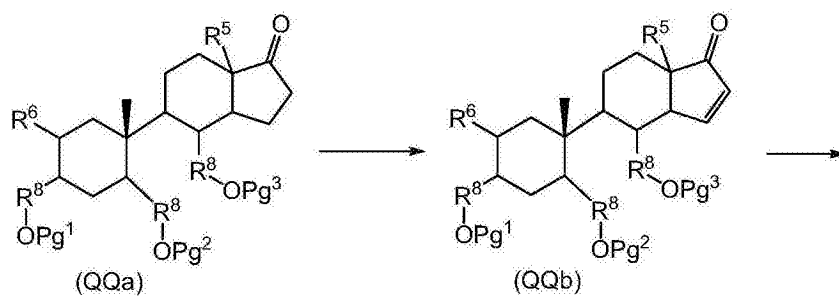
[0463] 通式 (RRR) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过美国专利第6,635,629号中公开的方法相似的方法制备。

[0464] 一般地,如上文在反应方案15中描述的,通式(I-16)化合物通过以下步骤制备:首先使用合适的碱例如氢氧化钠在质子溶剂中处理通式(RRR)化合物,以形成通式(SSS)的游离碱化合物。然后,通式(SSS)化合物中的游离氨基基团通过标准的氮-保护程序进行保护,例如使用三氟乙酸酐在碱性条件下在质子溶剂中进行处理,以获得通式(TTT)化合物。在THF中使用高碘酸钠处理通式(TTT)化合物以氧化性地裂解二醇,获得二醛中间体,然后在THF中使用硼氢化钠还原该二醛中间体,以获得通式(UUU)化合物,然后将其在标准条件下脱保护,例如使用碱在质子溶剂中进行处理,以获得通式(I-16)化合物。

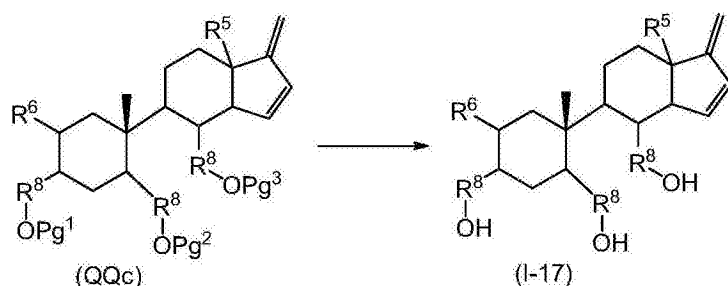
[0465] P.通式(I-17)化合物的制备

[0466] 通式 (I-17) 化合物是如上文在发明概述中描述的通式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自是 $-R^8-OH$, R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基并且 R^7 是连接至 C15 的键, 并且如下文在反应方案 16 中所描述的制备, 其中 R^5 、 R^6 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的, 并且 Pg^1 、 Pg^2 和 Pg^3 各自独立地是氧-保护基, 例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0467] 反应方案16



[0468]



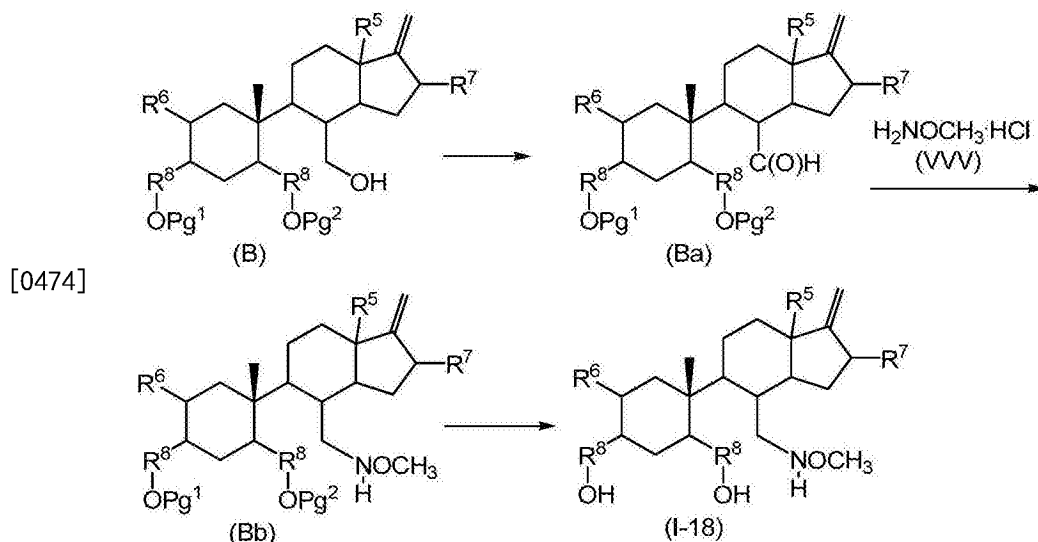
[0469] 通式 (QQa) 化合物是 R^7 为氢的如上文在反应方案8中描述的通式 (QQ) 化合物。

[0470] 一般地,如上文在反应方案16中描述的,通式 (I-17) 化合物通过以下步骤制备:首先使用合适的甲硅烷基化试剂在碱性条件下在非质子溶剂中处理通式 (QQa) 化合物,随后在Saegusa-Ito氧化条件下进行氧化,以获得通式 (QQb) 化合物。使用合适的试剂例如甲基三苯基溴化磷在碱例如 KO^tBu 的存在下烯化通式 (QQb) 化合物,提供通式 (QQc) 化合物,然后将其在标准脱保护条件下脱保护,例如使用合适的氧-脱保护试剂在非质子溶剂中进行处理,以获得通式 (I-17) 化合物。

[0471] Q. 通式 (I-18) 化合物的制备

[0472] 通式 (I-18) 化合物是如上文在发明概述中描述的通式 (I) 化合物,其中 R^1 和 R^2 各自是 $-R^8-OH$, R^3 是 $-CH_2N(H)OCH_3$,并且 R^{4a} 和 R^{4b} 共同形成亚甲基,并且如下文在反应方案17中所描述的制备,其中 R^5 、 R^6 和每个 R^8 如上文在发明概述中对于通式 (I) 化合物所描述的,并且 Pg^1 和 Pg^2 各自独立地是氧-保护基,例如但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或乙酰基。

[0473] 反应方案17



[0475] 通式 (B) 化合物是上文在反应方案1中描述的。通式 (VVV) 化合物是可商购获得的或可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0476] 一般地,如上文在反应方案17中描述的,通式 (I-18) 化合物通过以下步骤制备:首先在标准条件下例如在Swern氧化条件下氧化通式 (B) 化合物,以获得通式 (Ba) 化合物。然后,使用通式 (VVV) 化合物在标准的还原胺化条件下处理通式 (Ba) 化合物,例如在溶剂混合物中使用合适的还原剂,以获得通式 (Bb) 化合物,然后将其在本领域技术人员已知的标准条件下脱保护以获得通式 (I-18) 化合物。

[0477] 所有的在本文中被描述为制备的可以以游离碱或游离酸形式存在的化合物可以通过使用合适的无机或有机的碱或酸进行处理而转化为它们的药学上可接受的盐。在下文制备的化合物的盐可以通过标准技术而转化为它们的游离碱或游离酸形式。此外,所有的含有酸或酯基团的本发明化合物可以通过本领域技术人员已知的方法或通过本文描述的方法而分别转化为相应的酯或酸。

[0478] 通过本文公开的方法制备的本发明的代表性化合物包括(但不限于)在下面表1中列出的化合物。在该表中的化合物(化合物)No.对应于下文实施例98-99中的化合物No.(但是不对应于下文实施例1-97中的化合物No.)。

[0479] 表格1

[0480]

化合物 No.	化合物名称
化合物 No.1	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)胍盐酸盐
化合物 No.2	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((环丙基甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.3	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((二甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.4	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)乙酰胺
化合物 No.5	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.6	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.7	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)甲磺酰胺
化合物 No.8	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)苯甲酰胺
化合物 No.9	4-((((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基氨基)甲基)苯基)(苯基)甲酮
化合物 No.10	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.11	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.12	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((吡啶-4-基甲基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇
化合物 No.13	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((4-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇

[0481]

化合物 No.14	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((3-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇
化合物 No.15	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((2-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)环己醇
化合物 No.16	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-2-萘甲酰胺
化合物 No.17	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)苯甲酰胺
化合物 No.18	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.19	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-(三氟甲基)苄基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇
化合物 No.20	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)三甲基乙酰胺
化合物 No.21	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)异丁酰胺
化合物 No.22	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)丙酰胺
化合物 No.23	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)丁酰胺
化合物 No.24	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)戊酰胺
化合物 No.26	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.27	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.28	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.29	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.30	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.31	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢咪唑-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.32	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.33	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.34	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.35	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.36	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-硝基苄基氨基)甲基)八氢-1H-茚-5-基)环己醇

[0482]

化合物 No.37	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.38	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.39	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.40	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.41	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.42	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.43	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(二(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇
化合物 No.44	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(4-甲氧基苄基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇
化合物 No.45	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇
化合物 No.46	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.47	(1S,3S,4R)-3-(氨基甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.48	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.49	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.50	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.51	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.52	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.53	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)环己醇
化合物 No.54	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)甲基)环己醇
化合物 No.55	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.56	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡嗪-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物 No.57	(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-醇
化合物	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢

[0483]

No.58	-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.59	N-(((3aR,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲基)戊酰胺
化合物 No.60	(1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4S,5S,7aR)-4-(氨基甲基)-1-乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯
化合物 No.61	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(吡啶-2-基甲氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇
化合物 No.62	(2S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-2-醇
化合物 No.63	((1S,2R,5S)-5-氨基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇
化合物 No.64	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.65	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.66	(2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-醇
化合物 No.67	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.68	(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇
化合物 No.69	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)烟酰胺
化合物 No.70	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)异烟酰胺
化合物 No.71	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺
化合物 No.72	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡啶酰胺
化合物 No.73	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺
化合物 No.74	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺
化合物 No.75	4-氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺
化合物 No.76	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
化合物 No.77	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-甲基苯甲酰胺
化合物 No.78	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺
化合物 No.79	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺
化合物	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲

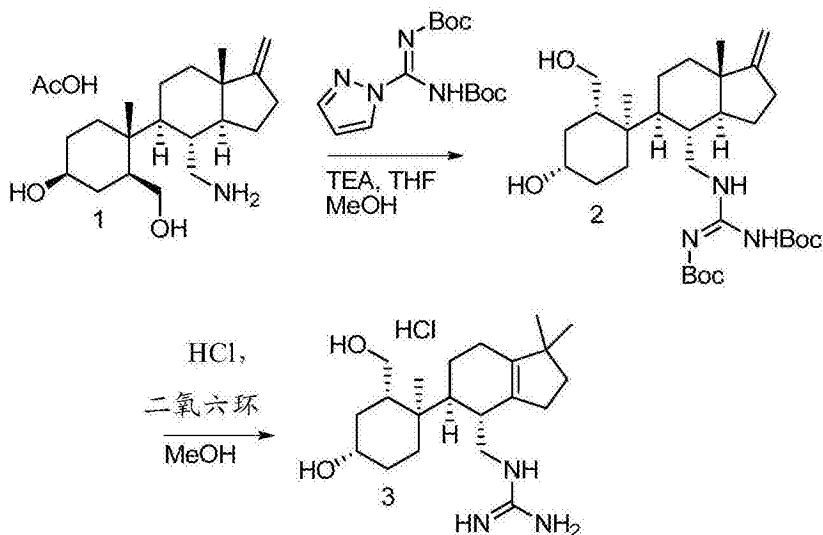
[0484]

No.80	基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基苯甲酰胺
化合物 No.81	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)咪喃-2-甲酰胺
化合物 No.82	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环丙酰胺
化合物 No.83	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环己酰胺
化合物 No.84	1-乙基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲
化合物 No.85	1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基硫脲
化合物 No.86	2,2,2-三氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺
化合物 No.87	2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙腈
化合物 No.88	(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((甲氧基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇
化合物 No.89	N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲
化合物 No.90	2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙酰胺
化合物 No.91	1-苄基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲
化合物 No.92	1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-苯基脲
化合物 No.93	N-(2-((3aS,4S,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-2,4-二羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺
化合物 No.94	3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙腈
化合物 No.95	3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酰胺
化合物 No.96	N-(((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺
化合物 No.97	3-((1R,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酸
化合物 No.98	(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸

[0485] 为了例示而非限制的目的提供以下实施例。总而言之，以下实施例公开了本发明的代表性化合物的合成以及在制备本发明的化合物中所使用的化合物，以及对于这些化合物的代表性测定。

[0486] 实施例1

[0487] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)胍盐酸盐(化合物No.3)的合成



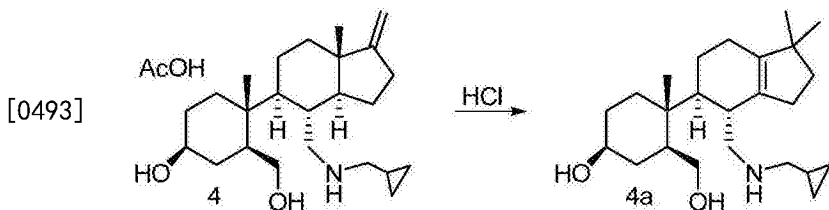
[0488]

[0489] A. 将 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物No.1,105mg,0.28mmol)、N,N'-双(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒 (94mg,0.30mmol) 和三乙胺 (80μL,0.57mmol) 的在MeOH (1mL) 和THF (5mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物用CH₂Cl₂ (35mL) 稀释,用饱和NaHCO₃ 溶液 (2×10mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (4% 然后6% MeOH/CH₂Cl₂), 获得为白色固体的 (Z)-(叔丁氧基羰基氨基) (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基氨基) 亚甲基氨基甲酸叔丁酯 (化合物No.2,142mg,90%)。

[0490] B. 将 (Z)-(叔丁氧基羰基氨基) (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基氨基) 亚甲基氨基甲酸叔丁酯 (化合物No.2,142mg) 的在4N HCl/二氧六环 (2mL) 和MeOH (1mL) 中的溶液在室温搅拌3天。将混合物浓缩,用MeOH (10mL) 提取三次并且浓缩,并且用Et₂O (20mL) 磨碎三次,获得为米色固体的1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基) 甲基) 胍盐酸盐 (化合物No.3,103mg) 作。¹H NMR (CDCl₃): δ7.20 (1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25-1.55 (12H), 1.2 (4H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ES-MS m/z 364 ([M+1]⁺)

[0491] 实施例2

[0492] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-((环丙基甲基氨基) 甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.4a) 的合成



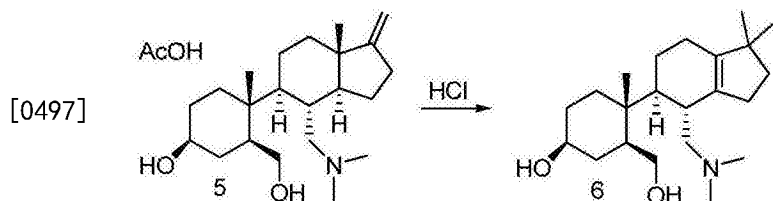
[0493]

[0494] 将 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((环丙基甲基) 氨基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物No.4,95mg,

0.22mmol) 的 1N HCl (水溶液) (5.5mL) 溶液在 60℃ 搅拌过夜。将溶液冷却至 0℃, 用 10N NaOH (水溶液) 调节至 pH 12, 并且用 EtOAc (30mL, 然后 2×10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并且浓缩以提供为黄色泡沫的 (1S, 3S, 4R) -4-((4R, 5S) -4-((环丙基甲基氨基) 甲基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物 No. 4a, 55mg, 67%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 3.83 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.20-2.22 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.54 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 144.5, 135.3, 71.4, 63.4, 55.6, 53.8, 46.7, 43.6, 42.5, 40.2, 38.8, 37.3, 35.7, 34.2, 33.1, 32.2, 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 20.1, 11.2, 4.1, 4.0. ES-MS m/z 376 ([M+1]⁺)。

[0495] 实施例3

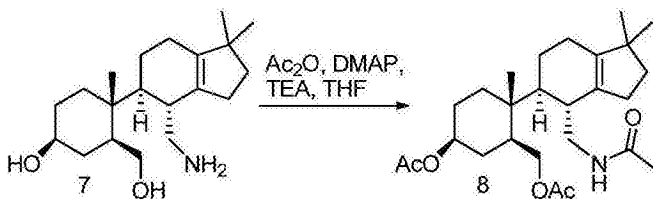
[0496] (1S, 3S, 4R) -4-((4R, 5S) -4-((二甲基氨基) 甲基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物 No. 6) 的合成



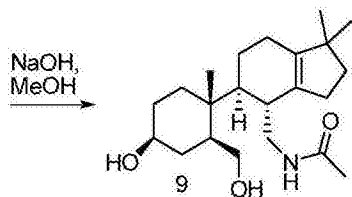
[0498] 将 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-((二甲基氨基) 甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物 No. 5, 172mg, 0.420mmol) 的 1N HCl (水溶液) (7.5mL) 溶液在 60℃ 搅拌过夜。将溶液冷却至 0℃, 用 10N NaOH (水溶液) 调节至 pH 12, 并且用 EtOAc (20mL, 然后 2×10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并且浓缩以提供为无色泡沫的 (1S, 3S, 4R) -4-((4R, 5S) -4-((二甲基氨基) 甲基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物 No. 6, 114mg, 78%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 3.82 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.16-2.25 (m, 23H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 143.5, 136.1, 71.4, 64.9, 63.4, 46.7, 46.3 (2C), 43.6, 41.7, 40.2, 38.7, 35.7, 35.6, 34.6, 33.1, 32.2, 27.4, 25.6, 20.8, 20.4, 20.1. ES-MS m/z 350 ([M+1]⁺)。

[0499] 实施例4

[0500] N-(((4R, 5S) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基) -1-甲基环己基) -1, 1-二甲基-2, 3, 4, 5, 6, 7-六氢-1H-茛-4-基) 甲基) 乙酰胺 (化合物 No. 9) 的合成



[0501]

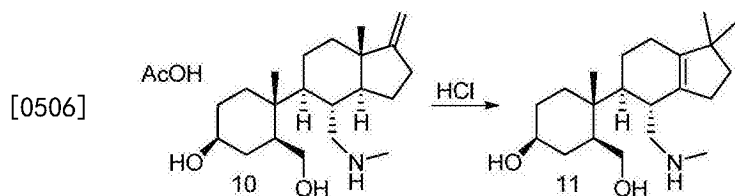


[0502] A. 在0℃下在氩气中,向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.7,153mg,0.476mmol)、Et₃N(0.20mL,1.4mmol)和DMAP(5mg,0.04mmol)的THF(4.8mL)溶液中加入Ac₂O(0.14mL,1.5mmol),并且将溶液在0℃搅拌5min然后在室温搅拌1h。将溶液浓缩,并且将残留物溶解在EtOAc(50mL)中。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(4×20mL)和盐水(2×20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得为无色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(乙酰胺基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(乙酰氧基甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.8,186mg)。

[0503] B. 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(乙酰胺基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(乙酰氧基甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.8,186mg)的MeOH(4.2mL)溶液中加入10N NaOH(水溶液)(0.42mL,4.2mmol),然后在室温剧烈搅拌1h。将溶液浓缩,并且将残留物在EtOAc(40mL)和H₂O(20mL)之间分配。将水层用EtOAc(2×20mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得为无色泡沫的N-((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)乙酰胺(化合物No.9,103mg,2个步骤共60%)。¹H NMR(CD₃OD):δ3.79(dd,J=11,2.3Hz,1H),3.42(m,1H),3.18(m,1H),2.94(dd,J=13,10Hz,1H),2.44(m,1H),1.12-2.21(m,20H),0.99(s,3H),0.92(s,3H),0.81(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD):δ173.0,144.5,135.1,71.3,63.3,46.6,43.6,43.5,41.5,40.2,38.5,38.1,35.6,33.9,32.9,32.2,27.2,25.8,22.7,20.8,20.5,19.7。ES-MS m/z 364([M+1]⁺)。

[0504] 实施例5

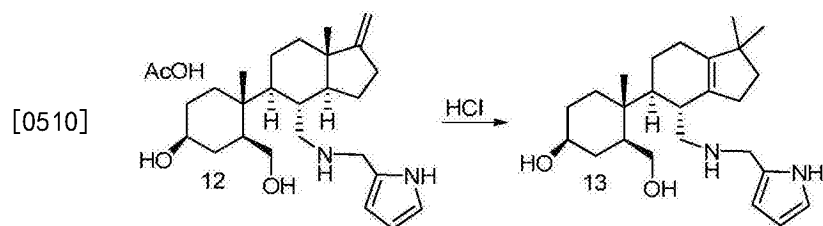
[0505] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.11)的合成



[0507] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.10,112mg,0.283mmol)的1N HCl(水溶液)(7.0mL)溶液在60℃搅拌过夜。将溶液冷却至0℃,用10N NaOH(水溶液)调节至pH 12,并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得为黄色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-((甲基氨基)甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.11,75mg,79%)。¹H NMR(CD₃OD):δ3.82(m,1H),3.43(m,1H),3.21(m,1H),2.67(dd,J=12,3.1Hz,1H),2.51(m,1H),2.42(s,3H),1.15-2.21(m,17H),0.99(s,3H),0.92(s,3H),0.90(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD):δ144.3,135.3,71.4,63.4,56.2,46.7,43.6,42.2,40.2,38.7,37.3,36.3,35.7,34.3,33.0,32.2,27.3,25.6,20.8,20.7,20.0。ES-MS m/z 336([M+1]⁺)。

[0508] 实施例6

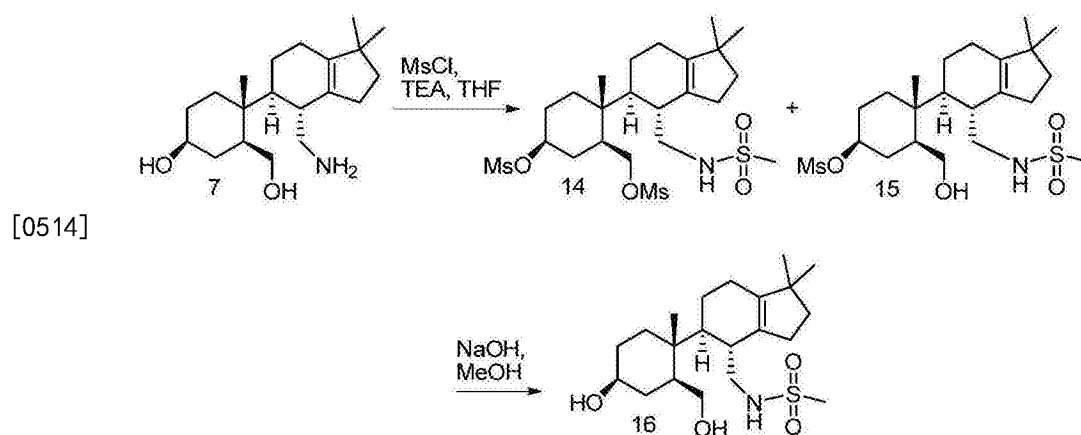
[0509] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.13)的合成



[0511] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.12, 49mg, 0.11mmol)的在1N HCl(水溶液)(5.0mL)中的悬浮液在60℃搅拌过夜。将溶液冷却至0℃,用10N NaOH(水溶液)调节至pH 12,并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得为褐色泡沫的(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(((1H-吡咯-2-基)甲基氨基)甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.13, 41mg, 95%)。¹H NMR(CD₃OD): δ6.69(m, 1H), 6.03(m, 2H), 3.78(m, 3H), 3.43(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.70(dd, J=12, 3.2Hz, 1H), 2.51(dd, J=12, 9.2Hz, 1H), 1.13-2.32(m, 17H), 0.98(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.89(s, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD): δ144.6, 135.1, 129.0, 118.8, 108.7, 108.6, 71.4, 63.4, 52.5, 46.7, 46.6, 43.6, 42.3, 40.2, 38.8, 37.2, 35.7, 34.2, 32.9, 32.2, 27.3, 25.6, 20.8, 20.7, 20.0. ES-MS m/z 401([M+1]⁺)。

[0512] 实施例7

[0513] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)甲基)甲磺酰胺(化合物No.16)的合成



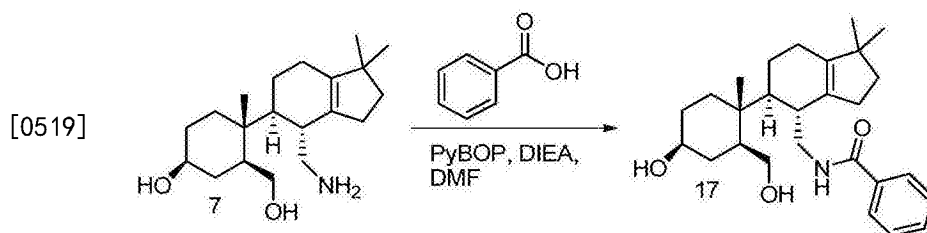
[0515] A. 在0℃下在氩气中向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.7, 101mg, 0.314mmol)和Et₃N(0.15mL, 1.1mmol)的THF(3.2mL)溶液中加入MsCl(0.07mL, 0.9mmol),并且将溶液在室温搅拌18h。将混合物浓缩,并且将残留物在EtOAc(30mL)和H₂O(10mL)之间分配。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(5×15mL)和盐水(2×15mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90-50:50 EtOAc/CH₂Cl₂),获得为无色油的((1S,2R,5S)-2-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-(甲磺酰氨基甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-5-基)-2-甲基-5-(甲磺酰基)氧基)环己基)甲基甲磺酸酯(化合物No.14, 24mg, 14%)和副产物,可能是为

褐色油的 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-二甲基-4-(甲磺酰氨基甲基)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己基甲磺酸酯(化合物No.15,37mg,25%)。将化合物No.14(24mg)和化合物No.15(37mg)合并以用于下一步。

[0516] B.将10N NaOH(水溶液)(0.11mL,1.1mmol)加入至上述混合物(61mg,0.12mmol)的MeOH(2.2mL)溶液中,然后加热至60℃并持续22h。将溶液浓缩,并且将残留物在EtOAc(30mL)和H₂O(10mL)之间分配。将水层用EtOAc(3×15mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(20:80 EtOAc/CH₂Cl₂),获得为无色泡沫的N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)甲磺酰胺(化合物No.16,21mg,44%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.24(m,1H),4.05(d,J=8.1Hz,1H),3.70(dd,J=4.7,8.3Hz,1H),3.19(dd,J=3.5,13Hz,1H),2.93(s,3H),2.87(dd,J=9.9,13Hz,1H),1.29-2.49(m,17H),1.00(s,3H),0.93(s,3H),0.74(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 145.3,134.3,76.3,70.6,47.1,46.8,45.8,40.2,39.7,39.6,38.4,35.2,34.1,33.0,30.3,30.0,27.3,25.7,23.7,20.4(2C).ES-MS m/z 400([M+1]⁺).

[0517] 实施例8

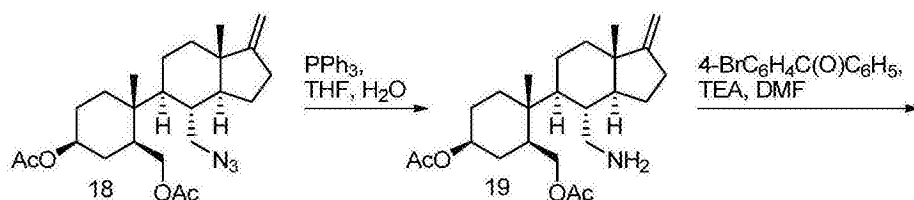
[0518] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物No.17)的合成



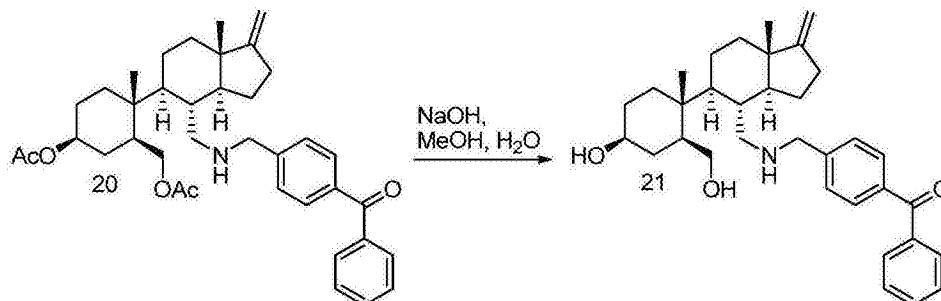
[0520] 向(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(氨基甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.7,57mg,0.18mmol)、(苯并三唑-1-基-氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(112mg,0.22mmol)和苯甲酸(27mg,0.22mmol)的在DMF(1.8mL)中的溶液中加入DIEA(0.075mL,0.43mmol),并且将溶液在氩气下搅拌20h。将混合物浓缩,并且将残留物溶解在EtOAc(40mL)中。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(5×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得为无色泡沫的N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物No.17,42mg,56%)。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.63(m,1H),7.79(d,J=7.2Hz,2H),7.49(m,3H),3.78(m,1H),3.53(m,1H),3.43(m,1H),3.08-3.24(m,2H),2.52(m,1H),2.38(m,1H),1.13-2.20(m,15H),1.02(s,3H),0.94(s,3H),0.76(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD): δ 170.3,144.6,136.0,135.2,132.5,129.6(2C),128.1(2C),71.4,63.3,46.7,44.0,43.5,41.5,40.3,38.6,38.2,35.6,34.0,33.0,32.2,27.3,25.7,20.9,20.6,19.9.ES-MS m/z 426([M+1]⁺).

[0521] 实施例9

[0522] (4-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基氨基)甲基)苯基(苯基)甲酮(化合物No.21)的合成



[0523]



[0524] A. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.18,283mg,0.65mmol)、PPh₃(516mg,1.95mmol)和水(0.12mL,6.5mmol)的在THF(10mL)中的混合物在室温搅拌20h然后在50℃搅拌5h。将混合物冷却至室温,用饱和NaHCO₃溶液(20mL)稀释,用EtOAc(3×15mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1EtOAc:MeOH),获得为白色泡沫的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.19,129mg)。

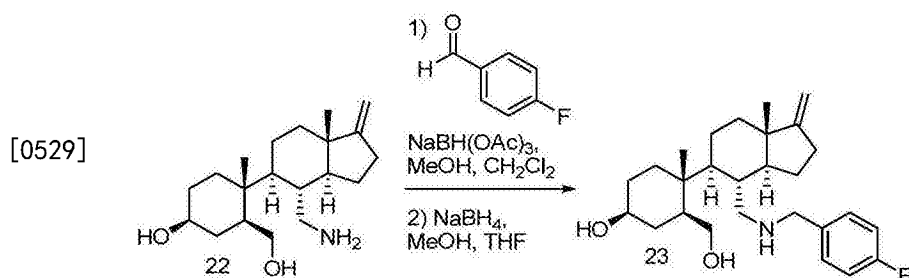
[0525] B. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.19,129mg)、TEA(0.27mL,1.9mmol)和4-溴甲基二苯甲酮(160mg,0.59mmol)的在DMF中的混合物在氩气下在室温搅拌过夜。将所得到的混合物用Et₂O(25mL)稀释,用水(3×5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(4:1至2:1己烷:EtOAc),获得为无色油的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((4-苯甲酰基苄基)氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.20,140mg)。

[0526] C. 使((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((4-苯甲酰基苄基)氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.20,140mg)和1N NaOH(2.4mL,2.4mmol)的在MeOH(3mL)中的混合物在室温搅拌2天。将所得到的混合物浓缩,然后悬浮在水(15mL)中。用1M HCl水溶液将pH调节至~7。将混合物相继地用CH₂Cl₂(3×20mL)和EtOAc(20mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(1:1CH₂Cl₂:MeOH用于加载,EtOAc用于洗脱),获得(4-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基氨基)甲基)苯基(苯基)甲酮(化合物No.21,20mg,3个步骤共6%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.74(t,J=7.5,4H),7.64(m,1H),7.52(dd,J=7.9,13.6,4H),4.61(s,2H),3.78(m,2H),3.74-3.61(m,1H),3.54-3.36(m,1H),3.13(m,1H),2.82(d,J=12.4,1H),2.62(d,J=12.1,1H),2.53-2.37(m,1H),2.34-2.18(m,1H),2.18-2.03(m,1H),1.93-1.11(m,15H),1.00(s,3H),0.78(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ198.5,162.9,147.0,139.0,137.5,133.7,131.1,130.9,129.7,129.5,101.5,71.1,62.9,55.0,52.4,50.8,46.4,44.7,

41.1, 39.3, 38.2, 37.2, 35.2, 32.1, 30.0, 25.8, 21.1, 18.6; MS m/z : 516.5 $[M+H]^+$.

[0527] 实施例10

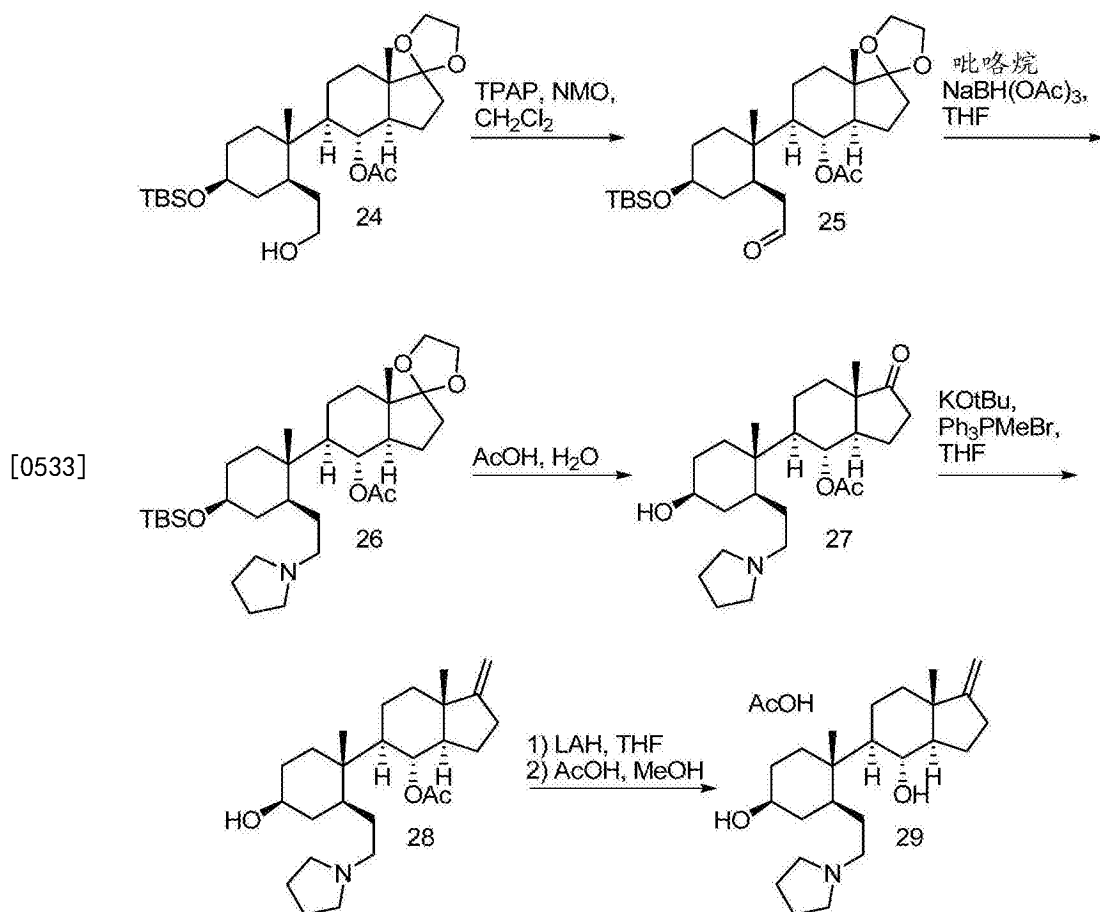
[0528] (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-((4-氟苄基氨基) 甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 23) 的合成



[0530] 将 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(氨基甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 22, 100mg, 0.310mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (197mg, 0.93mmol)、 $4\text{\AA}$ 分子筛 (100mg) 和 4-氟苯甲醛 (0.17mL, 1.55mmol) 的在 CH_2Cl_2 :MeOH (5:1, 6mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌 72h。将混合物用 EtOAc 经过硅藻土过滤并且浓缩为白色固体。使残留物和 NaBH_4 (15mg, 0.40mmol) 的在 MeOH:EtOAc (5:1, 6mL) 中的溶液在室温搅拌 48h。将溶液用 NH_4Cl 溶液 (10mL) 淬灭, 用 EtOAc (2 $\times$ 20mL) 萃取, 用 NaHCO_3 (2 $\times$ 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩, 获得白色固体。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%, 10% 然后 100% MeOH/EtOAc), 获得 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-((4-氟苄基氨基) 甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 23, 98mg, 74%)。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.32 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 5H), 1.24 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) δ 162.8, 137.1, 131.6, 131.5, 115.9, 115.7, 101.5, 71.1, 62.8, 54.4, 52.3, 50.5, 46.4, 44.7, 39.2, 38.1, 37.2, 35.1, 31.9, 29.9, 25.8, 24.4, 21.1, 18.6; MS m/z : 430.5 $[M+H]^+$.

[0531] 实施例11

[0532] (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No. 29) 的合成



[0534] A. 使 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5' - ((1S, 2S, 4S) -4 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -1 - 甲基 - 2 - (2 - 羟乙基) -1 - 甲基环己基) -7a' - 甲基八氢螺[[1, 3] 二氧戊环 -2, 1' - 茛] -4' - 基乙酸酯 (化合物 No. 24, 2.00g, 3.8mmol)、TPAP (200mg, 0.57mmol) 和 NMO (1.33g, 11.4mmol) 的在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的混合物在氩气下在 1h 内从 0℃ 升温至室温。将混合物经过二氧化硅垫过滤然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (在己烷中 2% 至 5% 至 10% 至 20% EtOAc), 获得 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5' - ((1S, 2R, 4S) -4 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -1 - 甲基 - 2 - (2 - 氧代乙基) 环己基) -7a' - 甲基八氢螺[[1, 3] 二氧戊环 -2, 1' - 茛] -4' - 基, 为乙酸盐 (化合物 No. 25, 0.66g, 33%), 白色泡沫。

[0535] B. 使 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5' - ((1S, 2R, 4S) -4 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -1 - 甲基 - 2 - (2 - 氧代乙基) 环己基) -7a' - 甲基八氢螺[[1, 3] 二氧戊环 -2, 1' - 茛] -4' - 基乙酸酯 (化合物 No. 25, 0.66g, 1.3mmol) 和 吡咯烷 (0.13mL, 1.6mmol) 的在 THF (10mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌 5min。将 NaBH(OAc)₃ (0.40g, 1.9mmol) 加入至所得到的混合物并且将溶液搅拌 19h。将吡咯烷 (0.13mL, 1.6mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (0.40g, 1.9mmol) 加入至混合物并且将溶液搅拌 3 天。将反应用饱和 NaHCO₃ 溶液 (20mL) 淬灭, 用 EtOAc (3 × 20mL) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (9:1 EtOAc:MeOH + 1% NH₄Cl), 获得 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5' - ((1S, 2S, 4S) -4 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -1 - 甲基 - 2 - (2 - (吡咯烷 -1 - 基) 乙基) 环己基) -7a' - 甲基八氢螺[[1, 3] 二氧戊环 -2, 1' - 茛] -4' - 基乙酸酯 (化合物 No. 26, 0.67g, 89%), 无色油状。

[0536] B. 将 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5' - ((1S, 2S, 4S) -4 - ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基

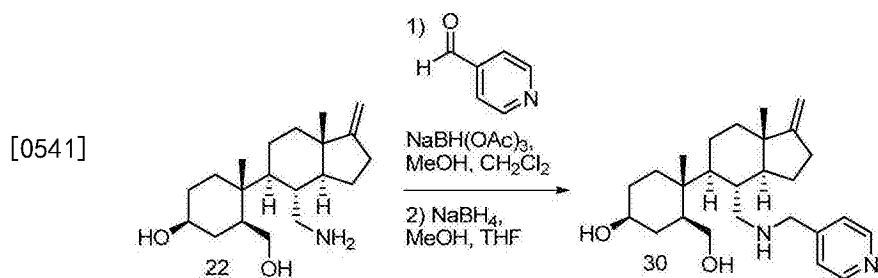
基)-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.26,0.65g,1.1mmol)和水(8mL)的在AcOH(32mL)中的混合物在50℃下加热2天。将混合物浓缩并且从甲苯(2×20mL)中共沸。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1 EtOAc:MeOH+2%NH₄Cl),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.27,0.36g,78%),白色泡沫。

[0537] C.在氩气中在0℃下向Ph₃PMeBr(768mg,2.15mmol)的THF(30mL)悬浮液中加入KOtBu(241mg,2.15mmol)。在20min之后,通过套管加入(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.27,0.36g,0.86mmol)的THF(10mL)溶液,并且将混合物在室温搅拌60h。将反应用盐水(40mL)淬灭,用EtOAc(3×40mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1 EtOAc:MeOH+1%NH₄Cl),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.28,0.35g,97%),白色泡沫。

[0538] D.将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.28,0.35g,0.8mmol)和LiAlH₄(1mL的2M THF溶液,2mmol)的在THF(8mL)中的混合物在氩气下在90min内从0℃升温至室温。将混合物冷却至0℃,然后缓慢加入水(76μL)、NaOH(2M,76μL),然后加入水(228μL)。将混合物搅拌90min,过滤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1EtOAc:MeOH+1%NH₄Cl),获得为澄清的膜的游离碱(143mg,50%)。将游离碱(143mg,0.39mmol)和AcOH(114μL,2mmol)的在MeOH(8mL)中的混合物在室温搅拌10min。将混合物浓缩并且从MeOH:甲苯(1:3,2×10mL)中共沸。将残留物溶解在CH₂Cl₂(5mL)中并且加入己烷(10mL)。将混合物浓缩。将材料溶解在CH₂Cl₂(5mL)中并且加入己烷(10mL)。将混合物浓缩,获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.29,167mg,97%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ4.62(s,2H),3.62(m,1H),3.43(m,1H),3.15(m,2H),2.51(m,1H),2.24(m,1H),2.04(m,4H),1.93(s,6H),1.79-1.23(s,18H),1.18(s,3H),0.79(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ177.7,161.1,161.0,101.1,71.6,69.7,69.7,56.2,54.2,54.1,53.0,51.9,51.8,45.4,38.3,37.5,35.5,35.3,35.3,31.0,30.9,29.2,25.7,24.0,23.5,23.4,23.2,23.1,22.9,20.8,20.7,18.4;MS m/z:376.4[M+H]⁺游离碱。

[0539] 实施例12

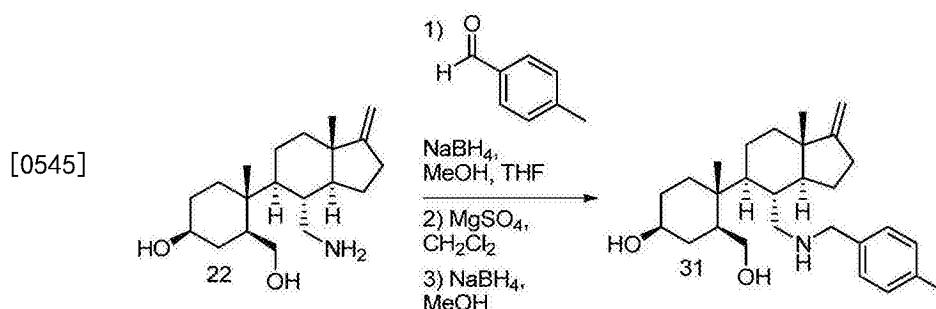
[0540] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((吡啶-4-基甲基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.30)的合成



[0542] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、NaBH(OAc)₃(197mg,0.93mmol)、4Å分子筛(100mg)和4-吡啶甲醛(0.15mL,1.6mmol)的在CH₂Cl₂:MeOH(5:1,6mL)中的混合物在氩气下在室温搅拌72h。将混合物用EtOAc经过硅藻土过滤并且浓缩为白色固体。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至10%MeOH/EtOAc),获得灰白色固体。将该固体(70mg,0.17mmol)和NaBH₄(10mg,0.26mmol)的在MeOH:THF(2:1,9mL)中的溶液室温搅拌24h。加入另外的NaBH₄(3当量)并且将混合物加热回流24h。将反应用NH₄Cl溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(2×10mL)萃取,相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至100%MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((吡啶-4-基甲基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.30,39mg,30%)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.44(d,J=5.6Hz,2H),7.42(d,J=6.4Hz,2H),4.61(s,2H),3.42(m,1H),3.31(m,1H),3.13(m,1H),2.83(d,J=11.7Hz,1H),2.58(m,1H),2.45(m,1H),2.19(m,2H),1.77(m,5H),1.62(m,1H),1.44(m,5H),1.27(m,4H),1.02(s,3H),0.78(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ162.9,152.5,149.8,125.2,101.6,71.1,62.9,54.1,52.3,50.9,46.4,44.7,39.3,38.2,37.2,35.2,32.1,30.0,25.8,24.4,21.0,18.6;MS m/z:413.4[M+H]⁺。

[0543] 实施例13

[0544] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((4-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.31)的合成

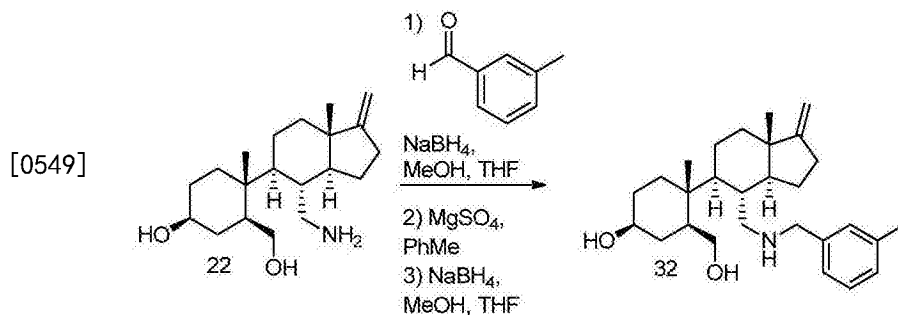


[0546] A. 使(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、对甲基苯甲醛(0.18mL,1.55mmol)和NaBH₄(41mg,1.1mmol)的在MeOH:THF(2:1,9mL)中的混合物在氩气下室温搅拌48h。将溶液浓缩,然后溶解在CH₂Cl₂(4mL)中。加入对甲基苯甲醛(0.4mL,0.34mmol)和无水Mg₂SO₄(1.1g,9.3mmol)并且将溶液在氩气下室温搅拌24h,然后用EtOAc经过硅藻土过滤,并且浓缩。将该残留物和NaBH₄(18mg,0.46mmol)的MeOH溶液在室温搅拌20h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(2×10mL)萃取,相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至100%MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((4-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.31,69mg,63%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.18(d,J=7.7Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,2H),4.61(s,2H),3.69(m,1H),3.63(m,2H),3.39(m,1H),3.11(m,1H),2.78(m,1H),2.55(m,1H),2.44(m,1H),2.31(s,3H),2.18(m,2H),1.81(m,5H),1.60(m,1H),1.41(m,5H),1.25(m,

4H), 0.96 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) δ 162.8, 137.9, 137.8, 129.9, 129.7, 101.5, 71.0, 62.9, 55.0, 52.5, 50.6, 46.5, 44.7, 39.3, 38.5, 37.2, 35.2, 32.0, 30.0, 25.8, 21.1, 18.6; MS m/z : 426.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0547] 实施例14

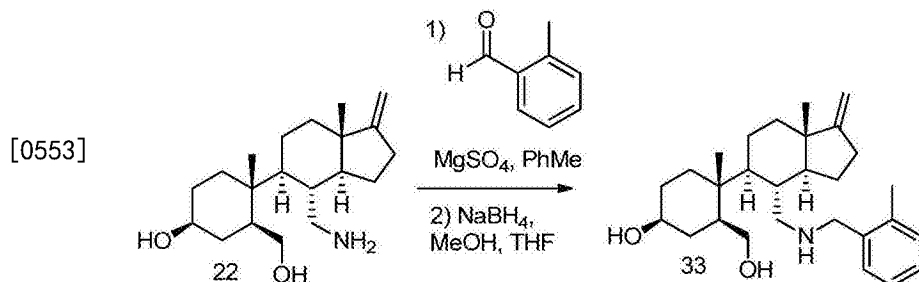
[0548] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-4-((3-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.32)的合成



[0550] 使(1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22, 100mg, 0.310mmol)、间甲基苯甲醛(0.18mL, 1.55mmol)和 NaBH_4 (41mg, 1.1mmol)的在MeOH:THF (2:1, 9mL)中的混合物在氩气下室温搅拌48h。将溶液浓缩,然后溶解在甲苯(4mL)中。加入间甲基苯甲醛(0.4mL, 0.34mmol)和无水 Mg_2SO_4 (1.1g, 9.3mmol)并且将溶液在氩气下室温搅拌24h。将溶液用EtOAc经过硅藻土过滤,并且浓缩。将该残留物和 NaBH_4 (18mg, 0.46mmol)的MeOH溶液在室温搅拌20h。将溶液用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)淬灭,用EtOAc (2×10mL)萃取,相继地用饱和 NaHCO_3 溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至100%MeOH/EtOAc),获得(1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-4-((3-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.32, 83mg, 63%),白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.13 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.72 (m, 5H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 5H), 1.23 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) δ 161.6, 139.9, 137.7, 129.3, 128.1, 127.6, 125.7, 100.5, 69.9, 61.8, 54.2, 51.3, 49.6, 45.3, 43.6, 38.1, 36.9, 36.0, 34.1, 30.9, 28.9, 24.7, 20.5, 19.9, 17.6; MS m/z : 426.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0551] 实施例15

[0552] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-4-((2-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.33)的合成

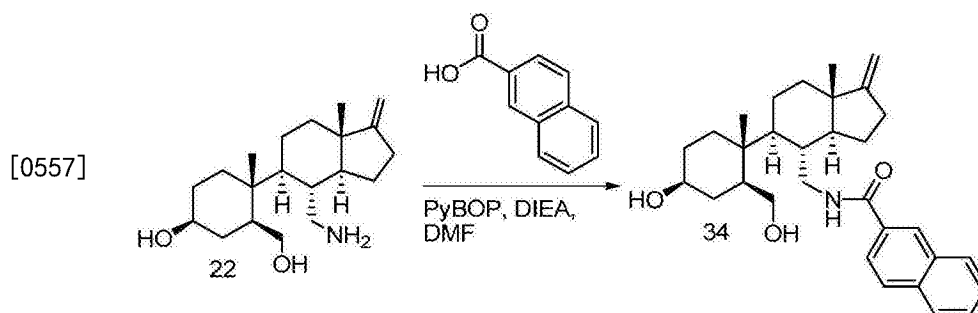


[0554] 将(1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-

茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、邻甲基苯甲醛(0.04mL,0.34mmol)和无水Mg₂SO₄(1.1g,9.3mmol)的在CH₂Cl₂(4mL)中的混合物在氩气下室温搅拌24h。将溶液用EtOAc经过硅藻土过滤并且浓缩。将残留物和NaBH₄(11mg,0.29mmol)的MeOH溶液在氩气下室温搅拌20h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(2×10mL)萃取,用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%-100%MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-4-((2-甲基苄基氨基)甲基)-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.33,56mg,42%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.20(m,1H),7.13(s,3H),4.60(s,2H),3.67(m,3H),3.40(m,1H),3.10(m,1H),2.87(m,1H),2.62(m,1H),2.45(m,1H),2.35(s,3H),2.17(m,2H),1.74(m,5H),1.60(m,1H),1.39(m,5H),1.23(m,4H),0.98(s,3H),0.78(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ161.7,137.9,136.6,130.0,129.3,127.0,125.6,100.4,69.9,61.8,51.9,51.3,49.8,46.9,45.3,43.5,38.1,36.9,36.0,34.0,30.9,28.9,24.6,19.8,18.0,17.5.

[0555] 实施例16

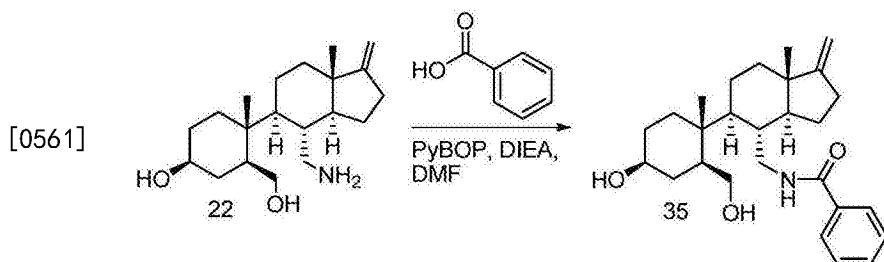
[0556] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-2-萘甲酰胺(化合物No.34)的合成



[0558] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBOP(210mg,0.400mmol)、2-萘甲酸(69mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,0.81mmol)和DMF(3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc(20mL)稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至10%MeOH/EtOAc),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-2-萘甲酰胺(化合物No.34,123mg,84%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.30(s,1H),7.91(m,3H),6.81(m,1H),7.57(m,2H),4.65(s,2H),3.76(m,1H),3.67(m,2H),3.48(m,1H),3.14(m,1H),2.51(m,1H),2.23(m,2H),1.87(m,5H),1.74(m,1H),1.50(m,5H),1.29(m,4H),1.08(s,3H),0.86(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ171.1,162.6,136.2,134.0,133.3,129.9,129.2,128.8,127.8,125.1,101.8,71.1,62.9,52.9,47.5,45.0,44.8,43.9,38.2,36.9,35.2,32.1,30.2,26.2,24.4,21.7,18.8;MS m/z:474.1[M-H]⁻.

[0559] 实施例17

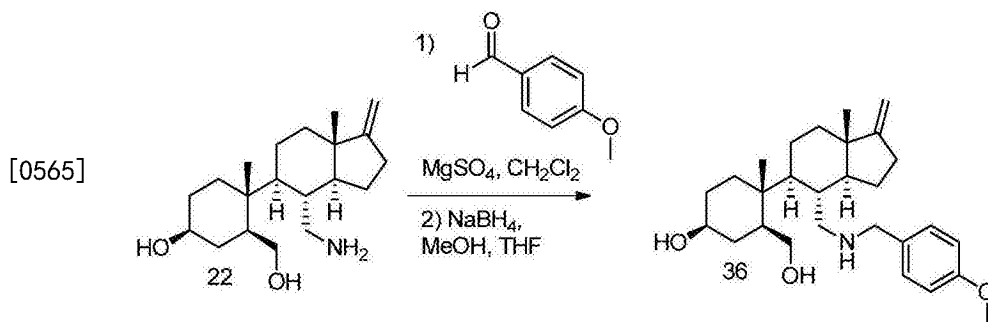
[0560] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物No.35)的合成



[0562] 在氩气下向 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBOP (210mg,0.400mmol)、苯甲酸 (49mg,0.40mmol) 的混合物中加入DIEA (0.81mL,0.81mmol) 和DMF (3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc (20mL) 稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液 (2×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至10%MeOH/EtOAc),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯甲酰胺 (化合物No.35,89mg,68%),白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.74 (d, J=6.93Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 5H), 1.30 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ170.0, 161.3, 134.9, 131.3, 128.3, 127.2, 100.6, 69.9, 61.7, 51.7, 46.9, 46.4, 43.9, 43.7, 42.6, 39.9, 35.8, 34.0, 30.9, 29.0, 24.9, 23.2, 20.5, 17.6; MS m/z: 423.9 [M-H]⁻。

[0563] 实施例18

[0564] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇 (化合物No.36) 的合成

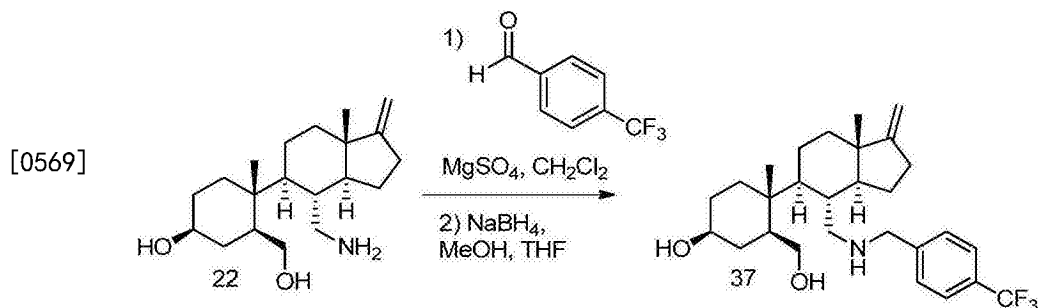


[0566] 将 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22,100mg,0.310mmol)、4-甲氧基苯甲醛 (0.04mL,0.34mmol) 和无水Mg₂SO₄ (1.1g,9.3mmol) 的在CH₂Cl₂ (4mL) 中的混合物在氩气下室温搅拌18h。将溶液用EtOAc经过硅藻土过滤并且浓缩。将残留物和NaBH₄ (35mg,0.92mmol) 的MeOH (5mL) 溶液在氩气下室温搅拌48h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭,用EtOAc (2×10mL) 萃取,相继地用饱和NaHCO₃溶液 (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至100%MeOH/EtOAc),获得 (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇 (化合物No.36,83mg,61%),白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.22 (d, J=8.5, 2H), 6.86 (d, J=8.5, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (d, J=10.3, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (t, J=10.0, 1H), 2.78 (d, J=11.1, 1H), 2.58 (d, J=11.1,

1H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.87–1.04 (m, 15H), 0.96 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ 164.5, 162.9, 160.4, 131.0, 131.0, 114.7, 101.5, 71.1, 62.9, 55.7, 54.6, 52.5, 50.5, 46.5, 46.4, 44.7, 39.2, 38.1, 37.2, 35.2, 32.0, 30.0, 25.8, 21.1, 18.6.

[0567] 实施例19

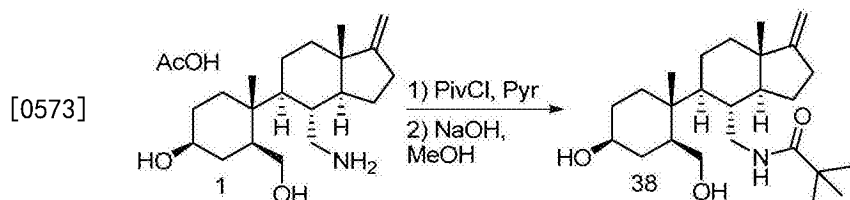
[0568] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-(三氟甲基) 苄基氨基) 甲基) 八氢-1H-茛-5-基) 环己醇 (化合物No.37) 的合成



[0570] 将 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22, 100mg, 0.310mmol)、4-三氟甲基苯甲醛 (63mg, 0.36mmol) 和无水Mg₂SO₄ (1.1g, 9.3mmol) 的在CH₂Cl₂ (3mL) 中的混合物在氩气下室温搅拌24h。将溶液用EtOAc经过硅藻土过滤并且浓缩。将残留物和NaBH₄ (5.3mg, 0.14mmol) 的MeOH (5mL) 溶液在氩气下室温搅拌24h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭, 用EtOAc (2×10mL) 萃取, 相继地用饱和NaHCO₃溶液 (2×10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (EtOAc), 获得 (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-(三氟甲基) 苄基氨基) 甲基) 八氢-1H-茛-5-基) 环己醇 (化合物No.37, 20mg, 13%), 白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=7.7, 2H), 7.42 (d, J=7.5, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.86 (d, J=12.3, 1H), 2.61 (d, J=12.3, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.81–1.19 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 161.5, 144.9, 128.6, 125.4, 101.3, 63.2, 63.1, 63.1, 54.3, 51.1, 50.2, 43.8, 38.2, 37.2, 36.1, 34.5, 31.3, 29.2, 24.8, 23.5, 20.6, 18.3.

[0571] 实施例20

[0572] N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS) -5-((1R, 2S, 4S) -4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 三甲基乙酰胺 (化合物No.38) 的合成

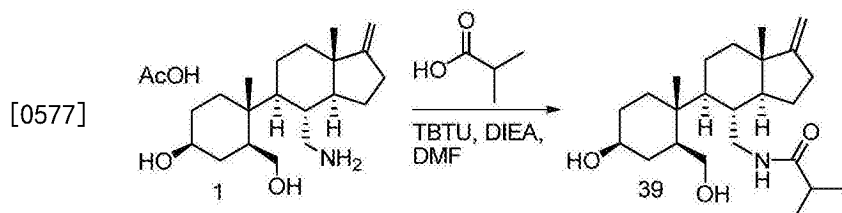


[0574] 向 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物No.1, 116mg, 0.304mmol) 的吡啶 (3.0mL) 悬浮液中加入三甲基乙酰氯 (0.11mL, 0.89mmol), 并且将混合物在氩气下室温搅拌24h, 然后浓缩。用甲苯 (2×4mL) 实施剩余吡啶的共沸除去。将残留物溶解在MeOH (3mL) 中,

并且加入10N NaOH(水溶液) (0.3mL, 3mmol), 然后加热回流2.3h。将混合物浓缩, 并且将残留物在EtOAc (35mL) 和H₂O (10mL) 之间分配。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (4:96-6:94 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 三甲基乙酰胺 (化合物No. 38, 82mg, 2个步骤共67%), 无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ6.50 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 2H), 1.18-1.87 (m, 24H), 1.00 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 406 ([M+1]⁺).

[0575] 实施例21

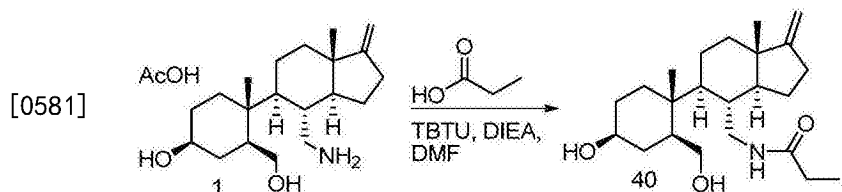
[0576] N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 异丁酰胺 (化合物No. 39) 的合成



[0578] 向(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物No. 1, 104mg, 0.273mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (96mg, 0.30mmol) 和异丁酸 (0.028mL, 0.30mmol) 的DMF (1.4mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.11mL, 0.63mmol), 并且将溶液室温搅拌24h。将混合物浓缩, 并且将残留物在EtOAc (35mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 之间分配。将有机层用盐水 (5×10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (7:93 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 异丁酰胺 (化合物No. 39, 41mg, 38%), 无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ4.64 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 1.20-1.89 (m, 15H), 1.07 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 392 ([M+1]⁺).

[0579] 实施例22

[0580] N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 丙酰胺 (化合物No. 40) 的合成

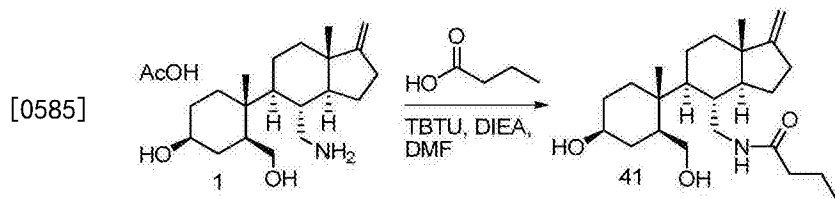


[0582] 向(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯 (化合物No. 1, 97mg, 0.25mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (90mg, 0.28mmol) 和丙酸 (0.021mL, 0.28mmol) 的DMF (1.3mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.11mL, 0.63mmol), 并且将溶液室温搅拌18h。将混合物浓缩, 并且将残留物在EtOAc (35mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 之间分配。将有机

层用盐水 (5×10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (5:95-7:93 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)丙酰胺(化合物No.40, 38mg, 40%), 无色晶体。¹H NMR (CD₃OD): δ7.53 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 4H), 1.20-1.86 (m, 15H), 1.10 (t, J=7.7Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 378 ([M+1]⁺).

[0583] 实施例23

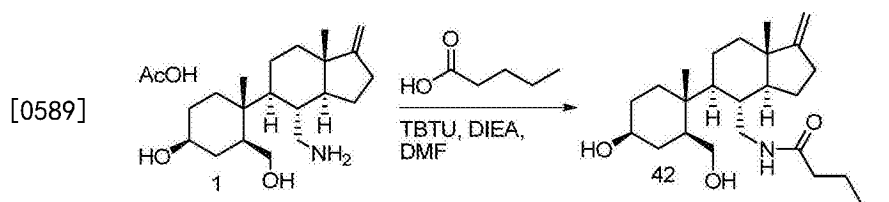
[0584] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)丁酰胺(化合物No.41)的合成



[0586] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1, 96mg, 0.25mmol)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(89mg, 0.28mmol)和丁酸(0.025mL, 0.27mmol)的DMF(1.3mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.11mL, 0.63mmol), 并且将溶液室温搅拌18h。将混合物浓缩, 并且将残留物在EtOAc(35mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)之间分配。将有机层用盐水(5×10mL)洗涤, 然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(7:93 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)丁酰胺(化合物No.41, 39mg, 39%), 无色晶体。¹H NMR (CD₃OD): δ7.55 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.31-3.48 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 4H), 1.20-1.89 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 392 ([M+1]⁺).

[0587] 实施例24

[0588] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)戊酰胺(化合物No.42)的合成

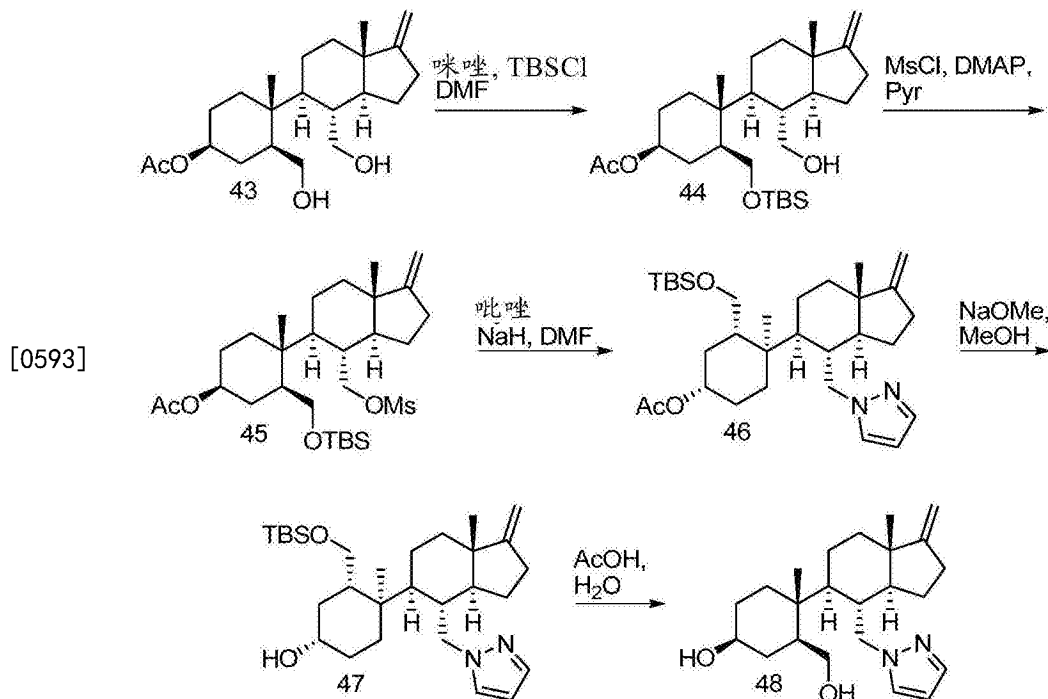


[0590] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1, 94mg, 0.25mmol)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(87mg, 0.27mmol)和戊酸(0.054mL, 0.50mmol)的DMF(1.2mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.10mL, 0.57mmol), 并且将溶液室温搅拌21h。将混合物浓缩, 并且将残留物在EtOAc(35mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)之间分配。将有机层用盐水(5×10mL)洗涤, 然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(7:93 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基

环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)戊酰胺(化合物No.42,41mg,41%),无色固体。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 7.55(br s,1H),4.64(s,2H),3.72(m,1H),3.31-3.48(m,3H),3.13(m,1H),2.49(m,1H),2.13-2.27(m,4H),1.20-1.86(m,19H),0.99(s,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.82(s,3H).ES-MS m/z 406($[\text{M}+1]^+$).

[0591] 实施例25

[0592] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.48)的合成



[0594] A. 将(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.43,3.60g,9.90mmol)、TBSCl(1.64g,10.9mmol)、咪唑(1.48g,21.8mmol)的DMF(50mL)溶液在氮气下室温搅拌5h。将溶液倾倒入水(90mL)中,用 Et_2O (2 $\times$ 100mL)萃取,干燥(MgSO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(15% EtOAc /己烷),获得(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.44,3.61g,76%),白色泡沫。

[0595] B. 在 0°C 下在氮气中向(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.44,1.00g,2.09mmol)和DMAP(24mg,0.2mmol)的吡啶(10mL)溶液中加入MsCl(0.50mL,6.3mmol)。在2.5h之后,加入饱和 NaHCO_3 溶液(10mL)并且将溶液室温搅拌20min。将溶液用 EtOAc (200mL)稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并且浓缩,获得(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己基乙酸酯(化合物No.45,1.15g,99%),白色固体。

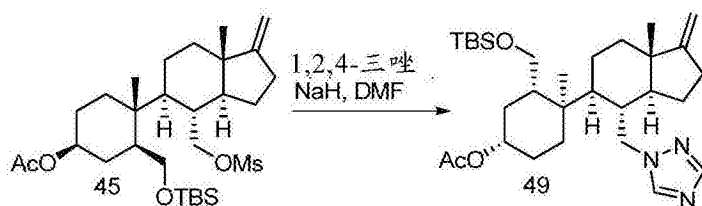
[0596] C. 将NaH(43mg,60%的矿物油溶液,1.1mmol)在 0°C 下在氮气中加入至吡唑(73mg,1.1mmol)的DMF(5mL)溶液中。在45min之后,加入(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基

基) 氧基) 甲基) -4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((甲基磺酰基) 氧基) 甲基) 八氢-1H-茚-5-基) 环己基乙酸酯(化合物No.45,200mg,0.36mmol) 并且将反应在室温搅拌22h。将溶液在冰中冷却,然后加入饱和NaHCO₃溶液(3mL)。将溶液用Et₂O(100mL) 稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化所得到的无色油(10%, 30%和40%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物46,124mg,65%),无色的膜以及(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.5,65mg,37%),无色的膜。

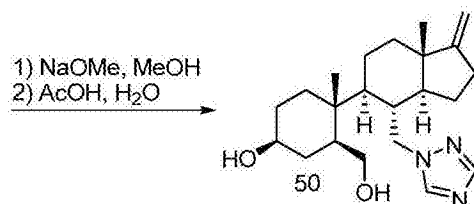
[0597] D. 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.46,124mg,0.23mmol) 和甲醇钠(0.4mL的5.4M甲醇溶液,2.3mmol) 的甲醇(5mL) 溶液在室温搅拌23h。将溶液在冰中冷却,然后加入在乙酸(16mL) 和水(4mL) 中的(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.47,65mg,0.13mmol)。将溶液在室温搅拌20小时,然后浓缩并且通过色谱法在硅胶上纯化(40%然后80%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-吡唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.48,77mg,56%),白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ7.42(s,1H),7.35(s,1H),6.20(s,1H),4.58(s,2H),4.50(s,1H),3.98(m,1H),3.70(m,1H),3.48(m,1H),3.19(m,1H),2.28(m,2H),2.05(m,2H),1.80(m,4H),1.1-1.4(9H),1.02(s,3H),0.85(m,1H),0.70(s,3H).ES-MS m/z 373([M+1]⁺)。

[0598] 实施例26

[0599] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.50)的合成



[0600]



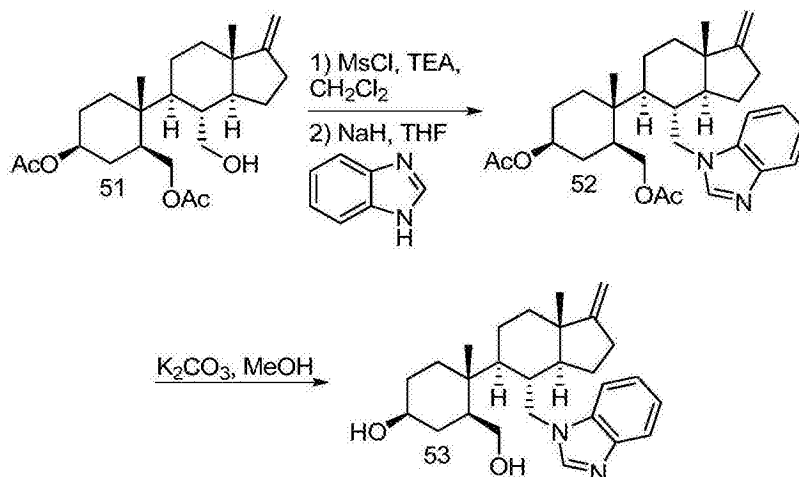
[0601] A. 将NaH(144mg的60%矿物油溶液,3.60mmol) 在0℃下在氮气中加入至1,2,4-三唑(253mg,3.60mmol) 的DMF(5mL) 溶液中。在70min之后,加入(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((甲基磺酰基) 氧基) 甲基) 八氢-1H-茚-5-基) 环己基乙酸酯(化合物No.45,200mg,0.36mmol) 并且将反应在室温搅拌25h,然后在50℃加热18h,然后在80℃加热4h。将溶液在冰中冷却,然后加

入饱和NaHCO₃溶液(3mL)。将溶液用Et₂O(100mL)稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化所得到的无色膜(30%,40%和50%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物49,0.17g,89%),无色的膜。

[0602] B.将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.49,0.17g,0.32mmol)和甲醇钠(0.66mL的5.4M甲醇溶液,3.6mmol)的甲醇(23mL)溶液在室温搅拌4h。将乙酸(32mL)和水(8mL)加入至溶液中。将溶液在40℃搅拌3天,然后浓缩并且通过色谱法在硅胶上纯化(5%然后10%MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.50,110mg,92%),白色泡沫。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.04(s,1H),7.92(s,1H),4.62(s,2H),4.45(m,1H),4.25(m,1H),3.78(m,1H),3.60(m,1H),3.32(m,1H),2.40(m,1H),2.20(m,3H),1.0-2.0(15H),1.18(s,3H),0.85(m,1H),0.80(s,3H).ES-MS m/z 374([M+1]⁺)。

[0603] 实施例27

[0604] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.53)的合成



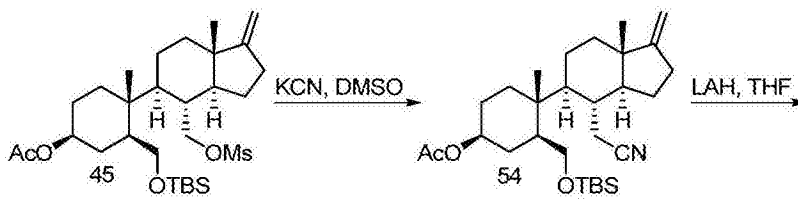
[0606] A.在0℃下在氩气中向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.51,222mg,0.546mmol)和Et₃N(0.099mL,0.71mmol)的CH₂Cl₂(5.5mL)溶液中加入MsCl(0.047mL,0.61mmol),并且将溶液在室温搅拌1h。将溶液用CH₂Cl₂(15mL)稀释并且用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤,并且将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。用甲苯(3×10mL)实施杂质的共沸除去,并且将甲磺酸酯(盐)残留物溶解在THF(1.1mL)中。将苯并咪唑(52mg,0.44mmol)的THF(1.1mL)溶液在氩气下冷却至0℃并且加入NaH(35mg的60%溶液,0.88mmol),然后在室温搅拌0.5h。加入来自上文的甲磺酸酯(盐)溶液(1.1mL)并且加热至65℃并持续17h。将混合物用H₂O(10mL)稀释,随后用EtOAc(30mL),并且将有机层用H₂O(10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上部分纯

化残留物(3:97MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(乙酰氧基甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.52,74mg),无色油。

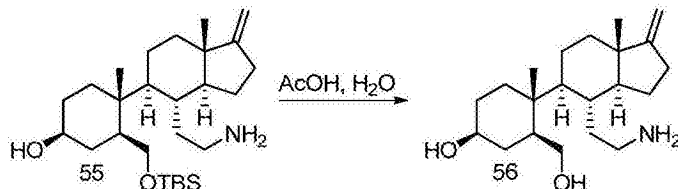
[0607] B.向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(乙酰氧基甲基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.52,74mg)的MeOH(3mL)溶液中加入碳酸钾(81mg,0.59mmol)并且加热至40℃且持续1h。将混合物浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90 MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.53,16mg,3个步骤共9%),无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ8.29 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.19 (dd, J=14, 9.8Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.23-2.01 (m, 13H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.73 (m, 4H). ES-MS m/z 423 ([M+1]⁺).

[0608] 实施例28

[0609] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.56)的合成



[0610]



[0611] A.将(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己基乙酸酯(化合物No.45,1.14g,2.05mmol)和KCN(0.42g,6.14mmol)的DMSO(10mL)溶液在60℃下在氮气中搅拌16h。加入THF(10mL),然后在1h之后,将溶液冷却至室温,倾倒入水(40mL)中,用Et₂O(2×100mL)萃取,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化固体残留物(10%然后20%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氰基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.54,0.92g,92%),白色固体。

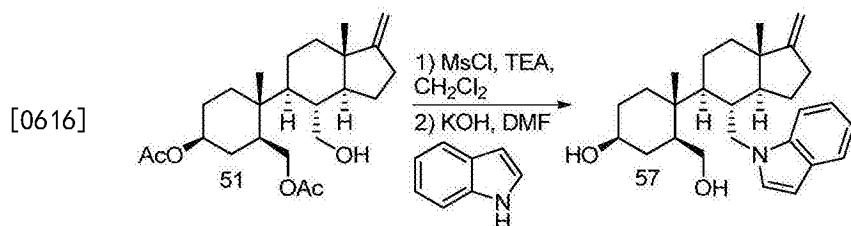
[0612] B.在0℃下在氮气中向(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氰基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.54,0.92g,1.9mmol)的THF(10mL)溶液中加入LAH(1.9mL的2M THF溶液,3.8mmol)。在22h之后,将溶液在冰中冷却,然后加入Na₂SO₄·10H₂O(1.22g)并且将溶液在室温搅拌40min。将溶液经过硅藻土过滤并且用EtOAc洗脱。使用色谱法在硅胶上纯化残留物

(20% MeOH/EtOAc, 然后含5% Et₃N的20% MeOH/EtOAc), 获得 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(2-氨基乙基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 55, 0.48g, 56%), 白色膜。

[0613] C. 将 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(2-氨基乙基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 55, 0.48g, 1.1mmol) 的在乙酸 (32mL) 和水 (8mL) 中的溶液在室温搅拌24h, 然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (20% MeOH/EtOAc, 然后含5% Et₃N的20% MeOH/EtOAc), 获得 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(2-氨基乙基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 56, 364mg, 100%), 白色泡沫。

[0614] 实施例29

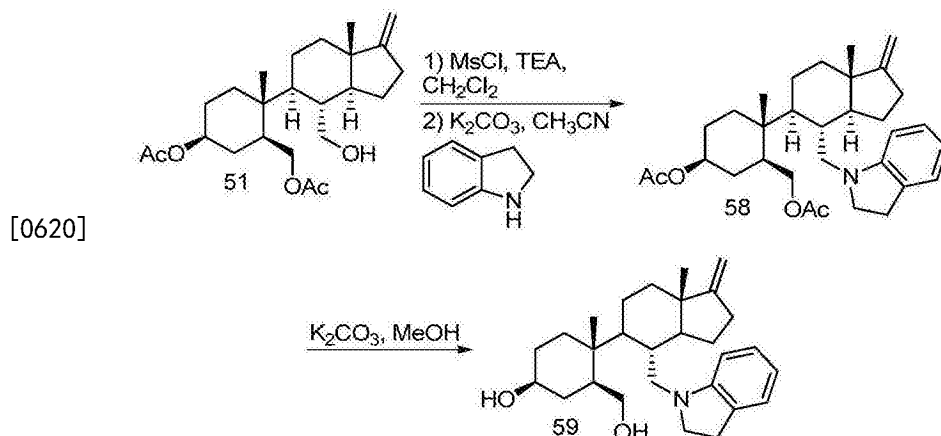
[0615] (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-((1H-吡啶-1-基) 甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 57) 的合成



[0617] 0℃下氩气中向 ((1S, 2R, 5S) -5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(羟甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -2-甲基环己基) 甲基乙酸酯 (化合物No. 51, 243mg, 0.598mmol) 和 Et₃N (0.11mL, 0.79mmol) 的 CH₂Cl₂ (6.0mL) 溶液中加入 MsCl (0.051mL, 0.66mmol), 并且将溶液在室温搅拌1h。将溶液用 CH₂Cl₂ (15mL) 稀释并且用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (15mL) 洗涤, 并且将水层用 CH₂Cl₂ (2×10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。用甲苯 (3×10mL) 实施杂质的共沸除去, 并且将甲磺酸酯 (盐) 残留物溶解在 DMF (0.9mL) 中。将吡啶 (140mg, 1.20mmol) 加入至 KOH (168mg, 2.99mmol) 的 DMF (0.3mL) 悬浮液中, 并且将混合物在氩气下在室温搅拌15min。滴加来自上文的甲磺酸酯 (盐) 溶液 (0.9mL), 并且将混合物在室温搅拌1h, 然后加热至50℃并持续20h。将混合物用 EtOAc (35mL) 稀释, 并且将有机层用盐水 (6×15mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (90:10 EtOAc/己烷), 获得 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-((1H-吡啶-1-基) 甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -3-(羟甲基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 57, 43mg, 17%), 无色固体 (¹H NMR (CDCl₃): δ7.62 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.52 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.52 (dd, J=14, 3.0Hz, 1H), 3.93 (dd, J=14, 9.0Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.25-1.99 (m, 13H), 1.03 (m, 4H), 0.83 (m, 4H). ES-MS m/z 480 ([M+60]⁻).

[0618] 实施例30

[0619] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(二氢吡啶-1-基甲基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基) -4-甲基环己醇 (化合物No. 59) 的合成

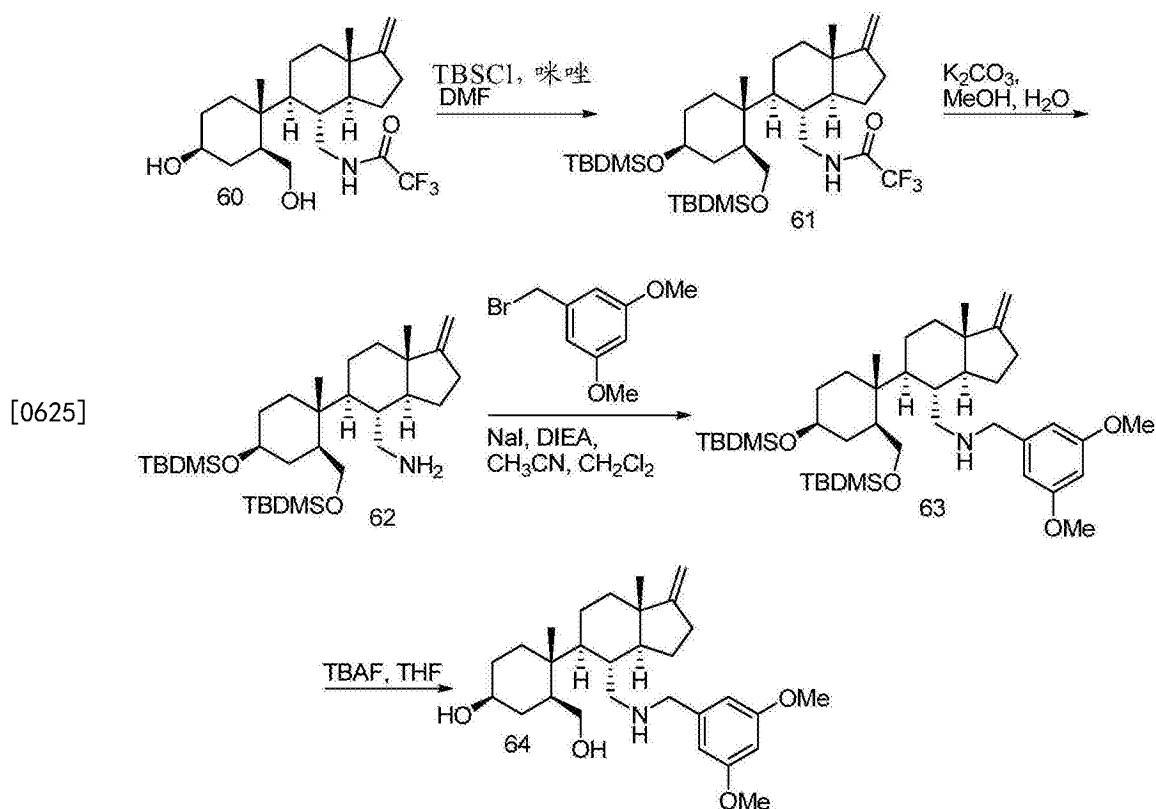


[0621] A. 在0℃下在氩气中向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.51, 244mg, 0.600mmol)和Et₃N(0.11mL, 0.79mmol)的CH₂Cl₂(6.0mL)溶液中加入MsCl(0.051mL, 0.66mmol),并且将溶液在室温搅拌1.5h。将溶液用CH₂Cl₂(15mL)稀释并且用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤,并且将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,并且用甲苯(3×10mL)实施杂质的共沸除去。将二氢吲哚(143mg, 1.20mmol)、碳酸钾(415mg, 3.00mmol)和CH₃CN(2.0mL)加入至甲磺酸酯(盐)残留物,并且将混合物在氩气下加热回流19h。将混合物在CH₂Cl₂(15mL)和H₂O(10mL)之间分配,并且用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(12:88 EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢吲哚-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.58, 81mg, 2个步骤共27%),无色的膜。

[0622] B. 向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢吲哚-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.58, 81mg, 0.16mmol)的MeOH(3.2mL)溶液中加入碳酸钾(88mg, 0.64mmol)并且加热至40℃并持续1h,然后浓缩。加入丙酮(20mL),并且将混合物过滤并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(85:15EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(二氢吲哚-1-基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.59, 31mg, 46%),无色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ7.06(m, 2H), 6.64(m, 1H), 6.41(d, J=7.8Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.74(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.27-3.39(m, 4H), 2.92(m, 3H), 2.44(m, 1H), 2.16(m, 2H), 1.25-1.92(m, 15H), 1.07(s, 3H), 0.83(s, 3H). ES-MS m/z 424([M+1]⁺).

[0623] 实施例31

[0624] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.64)的合成



[0626] A. 在0℃下向2,2,2-三氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)乙酰胺(化合物No.60, 3.21g, 7.69mmol)和咪唑(1.20g, 17.6mmol)的DMF(15mL)溶液中加入TBSCl(2.43g, 16.1mmol),并且将溶液在氩气下室温搅拌3天。将混合物用EtOAc(70mL)稀释并且用H₂O(2×20mL)和盐水(6×20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90EtOAc/己烷),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(化合物No.61, 4.60g, 93%),无色泡沫。

[0627] B. 向N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(化合物No.61, 4.59g, 7.10mmol)的9:1 MeOH/H₂O(71mL)溶液中加入碳酸钾(2.95g, 21.3mmol)并且加热至60℃并持续18h。将混合物浓缩并且加入H₂O(10mL)。将混合物用CH₂Cl₂(40mL, 然后2×15mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(5:95MeOH/CH₂Cl₂),获得((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲胺(化合物No.62, 3.68g, 94%),无色泡沫。

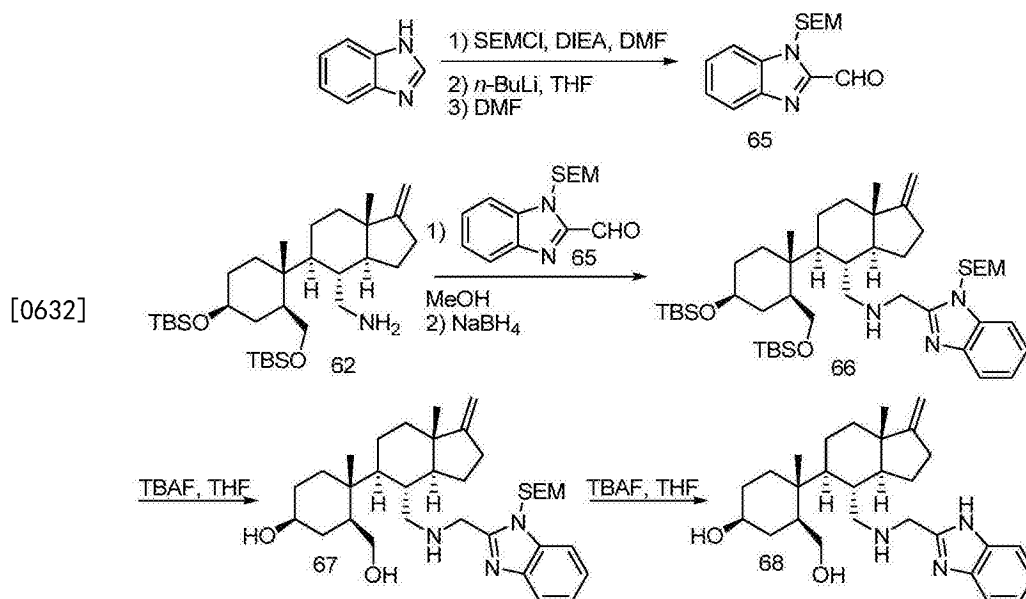
[0628] C. 向((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲胺(化合物No.62, 167mg, 0.304mmol)、NaI(6mg, 0.04mmol)和DIEA(0.063mL, 0.36mmol)的在CH₃CN(3.0mL)中的混合物中加入3,5-二甲氧基苄基溴(95%, 74mg, 0.30mmol)随后加入CH₂Cl₂(1mL)。将混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残留物在EtOAc

(40mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 之间分配。将有机层用盐水洗涤 (4×15mL), 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得1-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)-N-(3,5-二甲氧基苄基)甲胺 (化合物No.63, 216mg), 无色泡沫。

[0629] D. 向1-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)-N-(3,5-二甲氧基苄基)甲胺 (化合物No.63, 216mg) 的THF (6.0mL) 溶液中加入TBAF (1.2mL的1M THF溶液, 1.2mmol) 并且在室温搅拌18h。将溶液浓缩, 并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (6:94MeOH/EtOAc), 获得 (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.64 127mg, 2个步骤共89%), 无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ6.48 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.55-3.76 (m, 9H), 3.40 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 2H), 1.18-1.82 (m, 15H), 1.00 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ES-MS m/z 472 ([M+1]⁺).

[0630] 实施例32

[0631] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.68) 的合成



[0633] A. 将2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (531mg, 3.18mmol) 的DMF (2.0mL) 溶液加入至苯并咪唑 (314mg, 2.66mmol) 和DIEA (0.69mL, 4.0mmol) 的DMF (3.3mL) 溶液中, 然后加热至80℃并持续1.5h。将混合物用EtOAc (40mL) 稀释并且用盐水 (6×18mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。用MeOH (10mL) 然后用CH₂Cl₂ (3×10mL) 实施杂质的共沸除去。将残留物溶解在THF (13mL) 中并且在氩气下冷却至-40℃。加入正丁基锂 (1.7mL的1.9M己烷溶液, 3.2mmol) 并且在-40℃下搅拌20min, 然后在-40℃下加入DMF (0.51mL, 6.6mmol)。使混合物在4h内升温至室温, 然后在室温搅拌3天。将混合物用EtOAc稀释 (30mL) 并且用H₂O (10mL) 和盐水 (3×10mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 通过色谱法在硅胶上部分纯化残留

物(1:99 MeOH/CH₂Cl₂),获得1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(化合物No.65,579mg),黄色油。

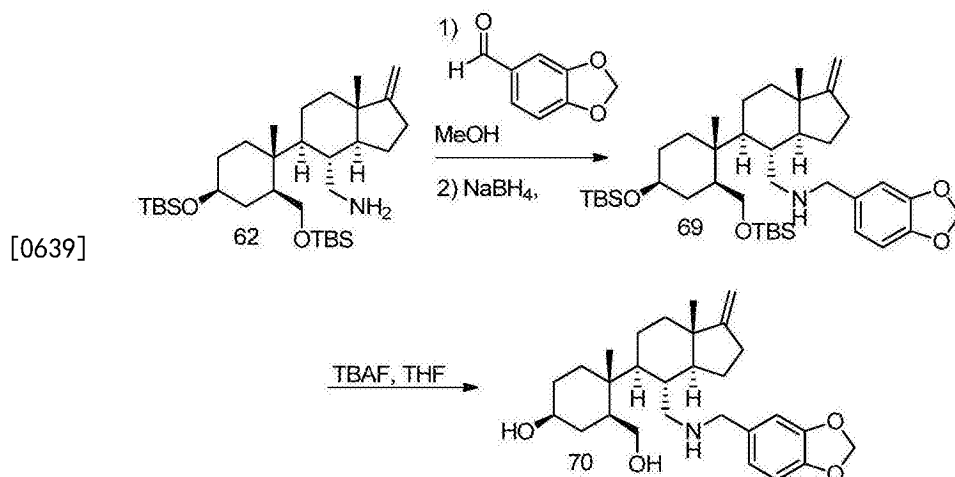
[0634] B.将((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲胺(化合物No.62,164mg,0.298mmol)和1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(化合物No.65,99mg)的MeOH(4.3mL)溶液在氩气下加热回流0.5h,然后冷却至室温。加入NaBH₄(14mg,0.37mmol)并且在室温搅拌17h。加入更多的NaBH₄(14mg,0.37mmol)并且加热至60℃且持续1h。将混合物用H₂O(0.5mL)稀释并且浓缩,然后将1N NaOH(水溶液)(10mL)加入至残留物中。将混合物用CH₂Cl₂(15mL,然后2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(20:80 EtOAc/己烷),获得1-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)-N-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)甲胺(化合物No.66,170mg,70%),黄色油。

[0635] C.向1-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)-N-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)甲胺(化合物No.66,170mg,0.210mmol)的THF(4.2mL)溶液中加入TBAF(1.0mL的1M THF溶液,1.0mmol)并且加热至50℃且持续16h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(5:95 MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.67,85mg,70%),无色的膜。

[0636] D.向(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.67,85mg,0.15mmol)的THF(2.9mL)溶液中加入TBAF(0.44mL的1M THF溶液,0.44mmol)并且加热至70℃且持续26.5h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:5:1 EtOAc/MeOH/NH₄OH),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.68,57mg,86%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.52(m,2H),7.21(m,2H),4.60(s,2H),3.95(d,J=15Hz,1H),3.88(d,J=15Hz,1H),3.70(m,1H),3.40(m,1H),3.12(m,1H),2.92(m,1H),2.62(m,1H),2.43(m,1H),2.09-2.28(m,2H),1.20-1.82(m,15H),0.99(s,3H),0.77(s,3H).ES-MS m/z452([M+1]⁺)。

[0637] 实施例33

[0638] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.70)的合成

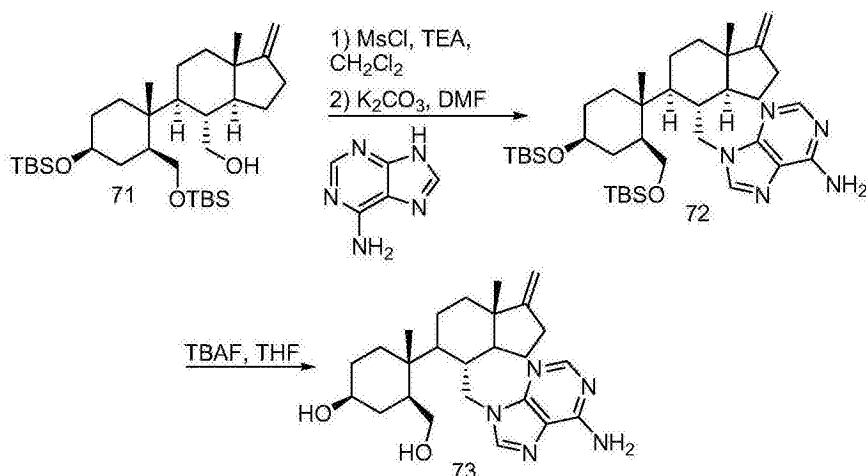


[0640] A. 将((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲胺(化合物No.62,125mg,0.227mmol)和胡椒醛(41mg,0.27mmol)的MeOH(4.5mL)溶液在氩气下加热回流25min,然后冷却至室温。加入NaBH₄(17mg,0.44mmol)并且在室温搅拌1.5h。将混合物用H₂O稀释(0.5mL)并且浓缩,并且将残留物在1N NaOH(水溶液)(10mL)和CH₂Cl₂(15mL)之间分配。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(20:80 EtOAc/己烷),获得1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)甲胺(化合物No.69,137mg,88%),无色的油。

[0641] B. 向1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)甲胺(化合物No.69,137mg,0.200mmol)的THF(4.0mL)溶液中加入TBAF(0.80mL的1M THF溶液,0.80mmol)并且在室温搅拌16h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(4:96 MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.70,56mg,62%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ6.82(s,1H),6.74(s,2H),5.91(s,2H),4.61(s,2H),3.69(m,1H),3.59(m,2H),3.40(m,1H),3.12(m,1H),2.77(m,1H),2.42-2.57(m,2H),2.10-2.29(m,2H),1.22-1.82(m,15H),0.98(s,3H),0.78(s,3H).ES-MS m/z 456([M+1]⁺).

[0642] 实施例34

[0643] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.73)的合成



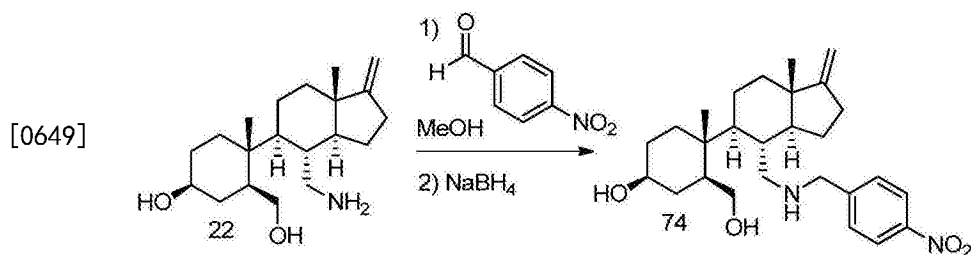
[0644]

[0645] A. 在0℃下在氩气中向((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲醇(化合物No.71,311mg,0.56mmol)和Et₃N(0.10mL,0.72mmol)的CH₂Cl₂(5.6mL)溶液中加入MsCl(0.048mL,0.62mmol),并且将溶液在室温搅拌3h。将溶液用CH₂Cl₂(15mL)稀释并且用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取水层,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。用甲苯(3×10mL)实施杂质的共沸除去,并且将残留物溶解在DMF(1.9mL)中。加入腺嘌呤(84mg,0.62mmol)和碳酸钾(234mg,1.69mmol),并且将混合物在氩气下加热至80℃并持续17.5h。将混合物在EtOAc(40mL)和H₂O(15mL)之间分配,并且将有机层用盐水洗涤(3×10mL),然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(3:97MeOH/CH₂Cl₂),获得9-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(化合物No.72,187mg,50%),灰白的泡沫。

[0646] B. 向9-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-9H-嘌呤-6-胺(化合物No.72,187mg,0.280mmol)的THF(5.6mL)溶液中加入TBAF(1.1mL的1M THF溶液,1.1mmol)并且加热至40℃其持续3天。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.73,104mg,85%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ8.21(s,2H),4.62(m,3H),4.17(dd,J=14,9.6Hz,1H),3.75(m,1H),3.51(m,1H),3.18(m,1H),2.62(m,1H),2.17-2.29(m,2H),1.23-2.08(m,13H),1.07(m,4H),0.72(m,4H)。ES-MS m/z 440([M+1]⁺)。

[0647] 实施例35

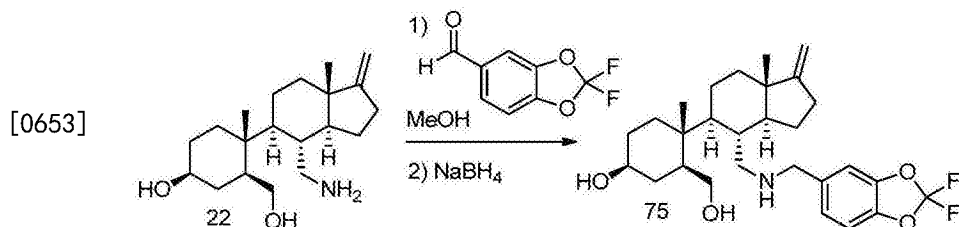
[0648] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-硝基苄基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.74)的合成



[0650] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,109mg,0.339mmol)和4-硝基苯甲醛(61mg,0.40mmol)的MeOH(6.7mL)溶液在氩气下加热回流35min,然后冷却至室温。加入NaBH₄(26mg,0.69mmol)和THF(2.5mL)并且在室温搅拌3天。将混合物加热至60℃并持续19h并且加入更多的NaBH₄(29mg,0.77mmol)。将混合物加热至60℃并持续1h然后浓缩。将残留物溶解在CH₂Cl₂(20mL)中并且用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(0.5:99.5 MeOH/EtOAc),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((4-硝基苄基氨基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.74,66mg,43%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.18(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),4.61(s,2H),3.83(d,J=14Hz,1H),3.76(d,J=14Hz,1H),3.70(m,1H),3.41(m,1H),3.13(m,1H),2.83(m,1H),2.57(m,1H),2.46(m,1H),2.11-2.29(m,2H),1.18-1.83(m,15H),1.01(s,3H),0.78(s,3H).ES-MS m/z457([M+1]⁺).

[0651] 实施例36

[0652] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.75)的合成

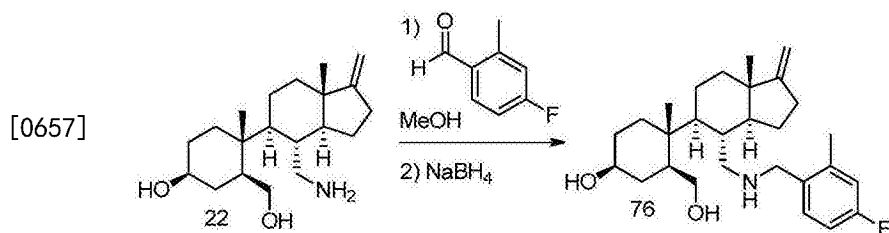


[0654] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,68mg,0.21mmol)和2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲醛(47mg,0.25mmol)的MeOH(4.2mL)溶液在氩气下加热回流0.5h,然后冷却至室温。加入NaBH₄(16mg,0.42mmol)并且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,并且将残留物溶解在1:9 MeOH/CH₂Cl₂(15mL)中,然后用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(6:94MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.75,84mg,81%),无色固体(¹H NMR(CD₃OD): δ 7.21(s,1H),7.11(s,2H),4.61(s,2H),3.69(m,3H),3.42(m,1H),3.13(m,1H),2.80(m,1H),2.42-2.57(m,2H),2.11-2.29(m,2H),1.18-1.83(m,15H),0.99(s,3H),0.78(s,3H).ES-MS

m/z 492 ($[M+1]^+$).

[0655] 实施例37

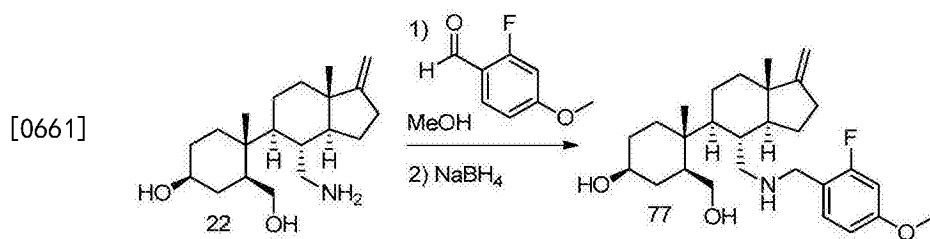
[0656] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.76)的合成



[0658] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,93mg,0.29mmol)和4-氟-2-甲基苯甲醛(48mg,0.35mmol)的MeOH(5.8mL)溶液在氩气下加热回流0.5h,然后冷却至室温。加入NaBH₄(22mg,0.58mmol)并且在室温搅拌1.75h。将混合物浓缩,并且将残留物溶解在CH₂Cl₂(15mL)中,然后用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(6:94 MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((4-氟-2-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.76,113mg,88%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.24(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),6.87(m,2H),4.61(s,2H),3.67(m,3H),3.41(m,1H),3.11(m,1H),2.89(m,1H),2.64(m,1H),2.37-2.51(m,4H),2.10-2.28(m,2H),1.21-1.82(m,15H),0.97(s,3H),0.79(s,3H).ES-MS m/z 444 ($[M+1]^+$).

[0659] 实施例38

[0660] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.77)的合成

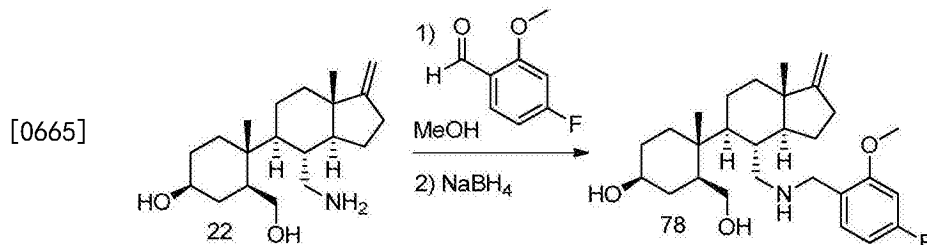


[0662] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,60mg,0.19mmol)和2-氟-4-甲氧基苯甲醛(35mg,0.23mmol)的MeOH(3.7mL)溶液在氩气下加热回流0.5h,然后冷却至室温。加入NaBH₄(14mg,0.37mmol)并且在室温搅拌3h,然后加入THF(1.2mL)。将混合物在室温搅拌1.25h,然后浓缩。将残留物溶解在1:9 MeOH/CH₂Cl₂(15mL)中并且用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(8:92MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((2-氟-4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.77,71mg,83%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.27(m,1H),6.71(m,2H),4.62(s,2H),3.67-3.79(m,6H),3.31(m,1H),3.11(m,1H),2.87(m,1H),2.64

(m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.10–2.30 (m, 2H), 1.17–1.83 (m, 15H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ES-MS m/z 460 ($[M+1]^+$).

[0663] 实施例39

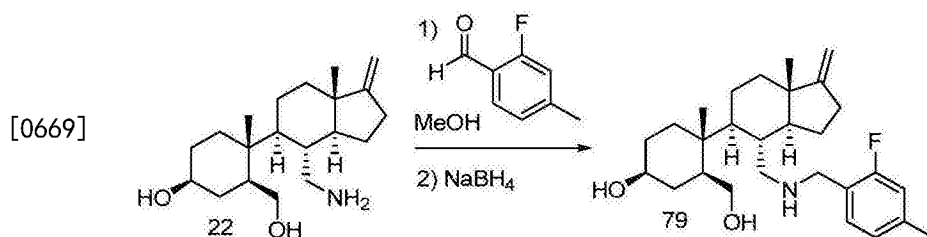
[0664] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((4-氟-2-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.78)的合成



[0666] 将(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22, 61mg, 0.19mmol)和4-氟-2-甲氧基苯甲醛(35mg, 0.23mmol)的MeOH(3.8mL)溶液在氩气下加热回流0.5h, 然后冷却至室温。加入NaBH₄(14mg, 0.37mmol)并且在室温搅拌5h。将混合物浓缩, 并且将残留物溶解在1:9MeOH/CH₂Cl₂(15mL)中, 然后用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取, 并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90 MeOH/CH₂Cl₂), 获得(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((4-氟-2-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.78, 80mg, 92%), 无色泡沫。¹H NMR(CD₃OD): δ7.23 (m, 1H), 6.80 (dd, J=11, 2.1Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.10–2.31 (m, 2H), 1.18–1.83 (m, 15H), 0.96 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ES-MS m/z 460 ($[M+1]^+$).

[0667] 实施例40

[0668] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((2-氟-4-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.79)的合成

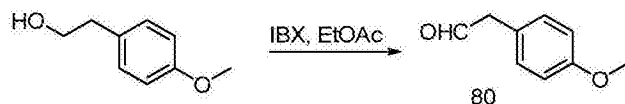


[0670] 将(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22, 60mg, 0.19mmol)和2-氟-4-甲基苯甲醛(31mg, 0.22mmol)的MeOH(3.7mL)溶液在氩气下加热回流0.5h, 然后冷却至室温。加入NaBH₄(14mg, 0.37mmol)并且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩, 并且将残留物溶解在1:9MeOH/CH₂Cl₂(15mL)中, 然后用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取, 并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(6:94 MeOH/CH₂Cl₂), 获得(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((2-氟-4-甲基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.79, 64mg,

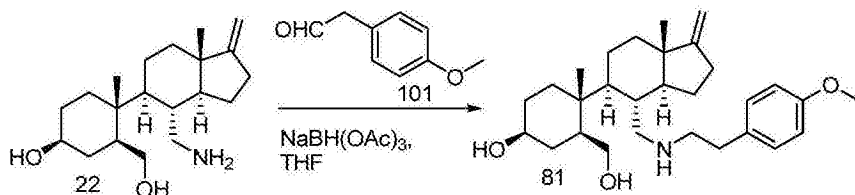
77%), 无色固体。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.23 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.67–3.79 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.10–2.33 (m, 5H), 1.16–1.82 (m, 15H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。ES-MS m/z 444 ($[\text{M}+1]^+$)。

[0671] 实施例41

[0672] (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.81)的合成



[0673]



[0674] A. 将2-碘酰基苯甲酸(1.02g, 3.64mmol)加入至4-甲氧基苯乙醇(184mg, 1.21mmol)的EtOAc(24mL)溶液中, 并且将混合物加热至80℃且向空气敞开, 持续3h。将混合物10min内冷却至0℃, 然后经过硅藻土过滤并且浓缩, 获得化合物No.80(185mg), 黄色的油。

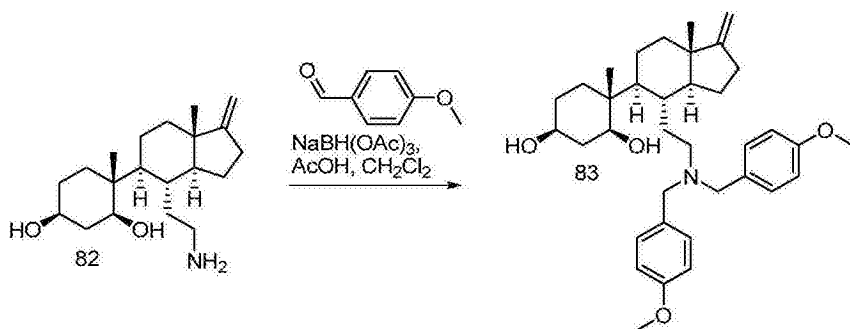
[0675] B. 向化合物No.80(33mg)和(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22, 59mg, 0.18mmol)的在THF(1.8mL)中的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(78mg, 0.37mmol), 并且将混合物在室温搅拌25h。将混合物用1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 (15mL)稀释并且用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。将水层用 CH_2Cl_2 (2×10mL)萃取, 并且将合并的有机层干燥(MgSO_4)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:5:1 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 获得(1S, 3S, 4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.81, 49mg, 58%), 无色泡沫。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.61–2.75 (m, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.09–2.24 (m, 2H), 1.12–1.80 (m, 15H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。ES-MS m/z 456 ($[\text{M}+1]^+$)。

[0676] -4-((4-甲氧基苄基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.81, 49mg, 58%), 无色泡沫。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.61–2.75 (m, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.09–2.24 (m, 2H), 1.12–1.80 (m, 15H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)。ES-MS m/z 456 ($[\text{M}+1]^+$)。

[0677] 实施例42

[0678] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4S, 5S, 7aS)-4-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.83)的合成

[0679]

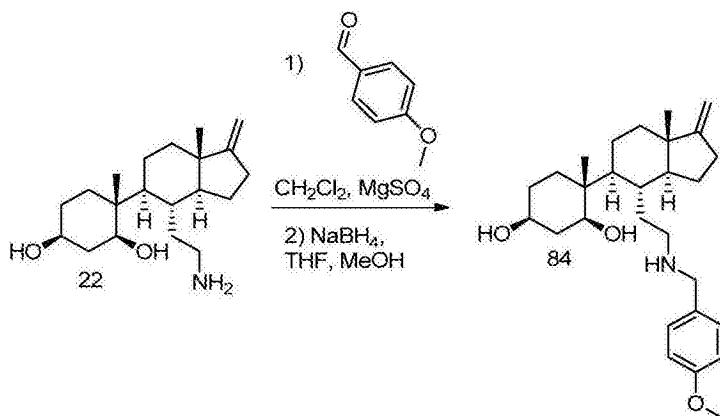


[0680] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.82,68mg,0.21mmol)、对甲氧基苯甲醛(51 μ L,0.42mmol)、AcOH(24 μ L,0.42mmol)和NaBH(OAc)₃(133mg,0.63mmol)的在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物在氩气下室温搅拌24h。加入1M的NaOH水溶液(10mL)并且将混合物用CH₂Cl₂(3 $\times$ 10mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(1:1 EtOAc:己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.83,46mg,39%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.25(d,J=7.9,4H),6.84(d,J=7.9,4H),4.60(s,1H),4.58(s,1H),3.77(s,6H),3.71(m,1H),3.43(s,4H和m,1H),2.36(m,3H),2.11(m,1H),1.86-1.09(m,17H),0.91(s,3H),0.72(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ 161.9,158.8,132.4,130.1,113.8,101.1,72.2,68.4,58.2,55.5,52.4,48.6,43.8,40.7,36.2,36.1,30.4,29.9,29.7,29.2,25.1,24.0,19.1,18.3;MS m/z:562.6[M+H]⁺。

[0681] 实施例43

[0682] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(4-甲氧基苄基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.84)的合成

[0683]

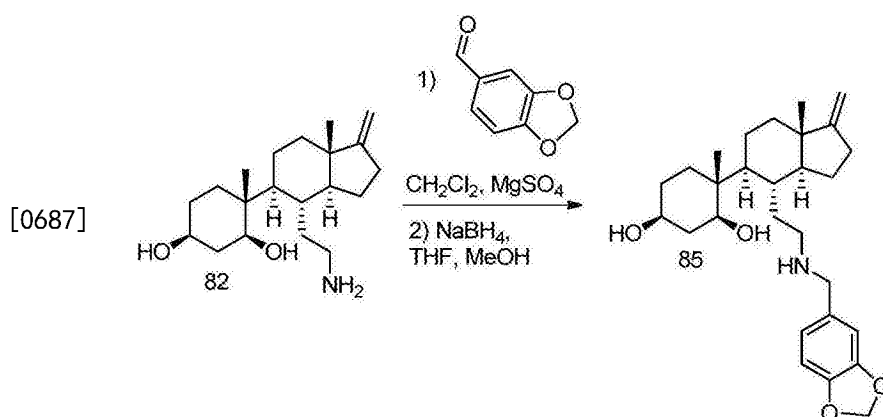


[0684] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.22,40mg,0.12mmol)、对甲氧基苯甲醛(21 μ L,0.19mmol)和无水MgSO₄(0.5g)的在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物在室温搅拌24h。将混合物过滤并且浓缩。将残留物和NaBH₄(23mg,0.61mmol)在THF(3mL)和MeOH(1mL)中在氩气下室温搅拌18h。加入80%AcOH(1mL)并且将混合物搅拌10min,然后浓缩。将残留物溶解在EtOAc(20mL)中,相继地用饱和NaHCO₃溶液(3 $\times$ 5mL)和盐水(2 $\times$ 5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(1:1 EtOAc:MeOH),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(4-甲氧基苄基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲

基环己烷-1,3-二醇(化合物No.84,26mg,2个步骤共49%),白色固体。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ7.26(d, J=8.4, 2H), 6.89(d, J=8.4, 2H), 4.60(s, 2H), 3.93-3.63(m, 6H), 3.50(m, 1H), 2.71-2.42(s, 3H), 2.21(s, 1H), 1.96-1.12(m, 19H), 1.06(s, 3H), 0.77(s, 3H); ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ162.8, 160.6, 130.9, 114.9, 101.6, 72.1, 69.5, 55.7, 53.6, 46.5, 44.8, 44.2, 41.3, 40.2, 37.2, 37.0, 31.5, 31.4, 30.0, 29.0, 25.9, 24.6, 19.4, 18.5; MS m/z: 442.4 [M+H]⁺.

[0685] 实施例44

[0686] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.85)的合成

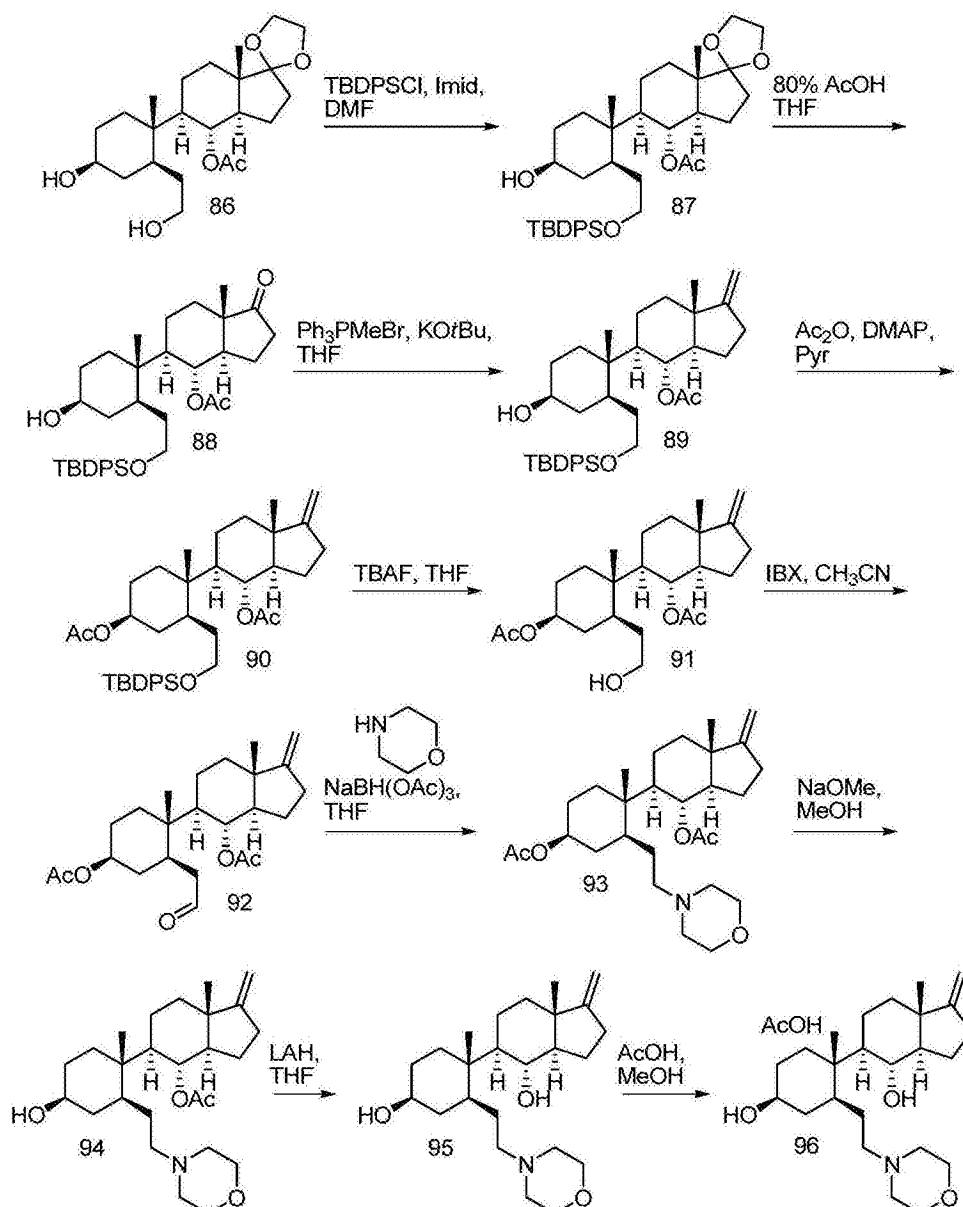


[0688] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.82,38mg,0.12mmol)、胡椒醛(27mg, 0.18mmol)和无水MgSO₄(0.5g)的在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物在室温搅拌20h。将混合物过滤并且浓缩。将残留物和NaBH₄(23mg,0.61mmol)在THF(3mL)和MeOH(1mL)中在氩气下室温搅拌22h。加入80%AcOH(1mL)并且将混合物搅拌10min,然后浓缩。将残留物溶解在EtOAc(25mL)中,用饱和NaHCO₃溶液(3×5mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至25%至50%MeOH:EtOAc),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基氨基)乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.85,23mg,2个步骤共42%),白色固体。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ6.85(s, 1H), 6.76(m, 2H), 5.91(s, 2H), 4.59(s, 2H), 3.66(m, 3H), 3.50(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.87-1.16(m, 18H), 1.06(s, 3H), 0.77(s, 3H). ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) δ162.8, 149.2, 148.2, 134.4, 122.9, 109.8, 109.0, 102.3, 101.6, 72.1, 69.5, 54.2, 53.6, 46.5, 44.8, 44.0, 41.3, 40.2, 37.2, 37.0, 31.8, 31.4, 30.0, 29.0, 25.9, 24.7, 19.3, 18.5; MS m/z: 456.2 [M+H]⁺.

[0689] 实施例45

[0690] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.96)的合成

[0691]



[0692] A. 将 (3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-羟基-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯 (化合物No.86, 2.01g, 3.8mmol)、TBDPSCl (1.2mL, 4.6mmol) 和咪唑 (388mg, 5.7mmol) 的在DMF (8mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌2h。将反应用水 (50mL) 淬灭, 用Et₂O (3×75mL) 萃取, 相继地用水 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (5%至10%EtOAc/己烷), 获得不纯的 (3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯 (化合物No.87, 2.93g), 白色泡沫。

[0693] B. 将 (3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯 (化合物No.87, 2.91g) 的在80%AcOH (150mL) 和THF (50mL) 中的混合物在40℃搅拌3.75h。将反应浓缩并且从甲苯 (2×75mL) 中共沸。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (3:2己烷:EtOAc), 获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯 (化合物No.88, 2.91g), 白色泡沫。

基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.88, 1.87g, 2个步骤共81%), 白色泡沫。

[0694] C. 将 KO^tBu (870mg, 7.75mmol) 在氩气下在 0°C 加入至 Ph_3PMeBr (2.77g, 7.75mmol) 的 THF (50mL) 悬浮液中。在30min之后, 经由套管加入 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.88, 1.89g, 3.1mmol) 的 THF (25mL) 溶液, 并将混合物室温搅拌 24h。将反应用盐水 (80mL) 淬灭, 用 EtOAc ($3 \times 75\text{mL}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (2:1 己烷:EtOAc), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.89, 1.60g, 85%), 白色泡沫。

[0695] D. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.89, 1.60g, 2.65mmol)、 Ac_2O (0.5mL, 5.3mmol) 和 DMAP (32mg, 0.26mmol) 的在吡啶 (50mL) 中的混合物在氩气下在 0°C 搅拌并且在 2.5h 内升温至室温。加入水 (50mL) 和 EtOAc (250mL) 并且分层。将有机层用盐水 ($3 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。将材料从甲苯 ($2 \times 50\text{mL}$) 中共沸, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-乙酰氧基-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.90, 1.84g), 固体白色泡沫。

[0696] E. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-乙酰氧基-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物 No.90, 1.84g) 和 TBAF (4mL 的 1M THF 溶液, 4mmol) 的在 THF (60mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌 2.5h。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL) 并且将混合物用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取, 用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (2:1 己烷:EtOAc), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-乙酰氧基-2-(2-羟基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.91, 0.99g, 2个步骤共92%), 白色泡沫。

[0697] F. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-乙酰氧基-2-(2-羟基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.91, 100mg, 0.25mmol) 和 IBX (210mg, 0.75mmol) 的在 MeCN (5mL) 中的混合物在氩气下在 65°C 搅拌 75min。将混合物冷却至室温, 经过硅藻土过滤并且浓缩, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2R, 4S) -4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-氧代乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.92, 125mg), 白色泡沫。

[0698] G. 使 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2R, 4S) -4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-氧代乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.92, 58mg, 0.14mmol) 和吗啉 ($33\mu\text{L}$, 0.35mmol) 的在 THF (5mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌 5min。将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (75mg, 0.35mmol) 加入至所得混合物中并且将混合物搅拌 21h。将反应用饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 淬灭, 用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过径向色谱法纯化残留物 (2:1 EtOAc:己烷), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.93, 25mg, 40%), 无色油状。

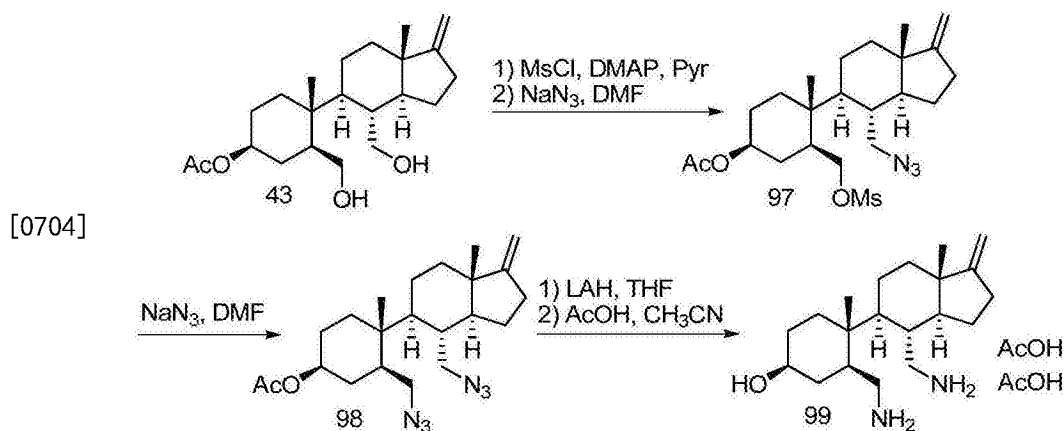
[0699] H. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.93,25mg,0.05mmol) 和 NaOMe (0.1mL的5.4M MeOH溶液,54mmol) 的在MeOH (2mL) 中的混合物在氩气下在室温搅拌17h。将反应用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 淬灭,相继地用CH₂Cl₂ (2×15mL) 和EtOAc (2×15mL) 萃取,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩,获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.94,23mg),白色泡沫。

[0700] I. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.94,23mg) 和LiAlH₄ (0.2mL的2M THF溶液,0.4mmol) 的在THF (8mL) 中的混合物在氩气下在0℃搅拌并且在17h内升温至室温。将混合物冷却至0℃并且分多份地加入粉末状的Na₂SO₄·10H₂O (过量)。移除冷却浴并且将混合物搅拌20min,然后过滤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至2%至4%至6%至8%至10% MeOH/EtOAc), 获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.95,14mg,2个步骤共70%), 无色的油。

[0701] J. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.95,14mg,0.04mmol) 和AcOH (20μL) 的在MeOH (5mL) 中的混合物在室温搅拌10min,然后浓缩。将残留物溶解在CH₂Cl₂:己烷 (1:1, 10mL) 中并且浓缩,获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-吗啉基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.96,16mg,93%), 白色固体。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ4.64 (s,1H), 4.61 (s,1H), 3.75 (m,4H), 3.68 (m,1H), 3.49 (m,1H), 2.58 (m,4H), 2.49-2.21 (m,3H), 2.02 (s,3H), 1.86-1.16 (m,18H), 1.12 (s,3H), 0.77 (s,3H); ¹³C NMR (75MHz,CDCl₃) δ160.9,101.5,72.5,70.7,66.4,57.5,56.6,53.5,52.4,45.7,38.5,37.7,36.1,35.4,31.3,31.0,29.5,25.1,23.9,22.9,21.3,18.7; MS m/z:392.4 [M+H]⁺游离的碱。

[0702] 实施例46

[0703] (1S,3S,4R)-3-(氨基甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇 (化合物No.99) 的合成



[0705] A. 氩气中0℃下向 (1S,3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯 (化合物No.43,519mg,

1.43mmol) 和 DMAP (催化量) 的吡啶 (2.8mL) 溶液中加入 MsCl (0.66mL, 8.5mmol)。将混合物在室温搅拌 17.5h, 然后冷却至 0℃。将反应用饱和 NaHCO₃ 溶液 (15mL) 淬灭, 用 EtOAc (3×15mL) 萃取, 用盐水 (3×15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得褐色的油。在氩气下向该油的 DMF (10mL) 溶液中加入 NaN₃ (557mg, 8.57mmol) 并且将混合物加热至 60℃ 并持续 19h。将混合物冷却至室温并且用水 (50mL) 和 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (2×50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (己烷:EtOAc, 4:1), 获得 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环己基乙酸酯 (化合物 No. 97, 393mg, 63%), 无色的油。

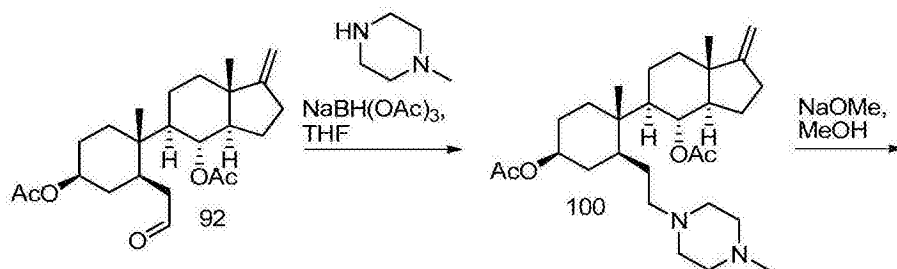
[0706] B. 在氩气下向 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环己基乙酸酯 (化合物 No. 97, 133mg, 0.284mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中加入 NaN₃ (232mg, 3.57mmol) 并且将混合物加热至 100℃ 并持续 24h。将黄色的悬浮液冷却至室温, 用水 (50mL) 和 EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (2×50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (己烷:EtOAc, 19:1 至 9:1), 获得 (1S, 3S, 4R) -3-(叠氮基甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯 (化合物 No. 98, 110mg, 94%), 无色的油。

[0707] C. 氩气中 0℃ 下向 (1S, 3S, 4R) -3-(叠氮基甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)

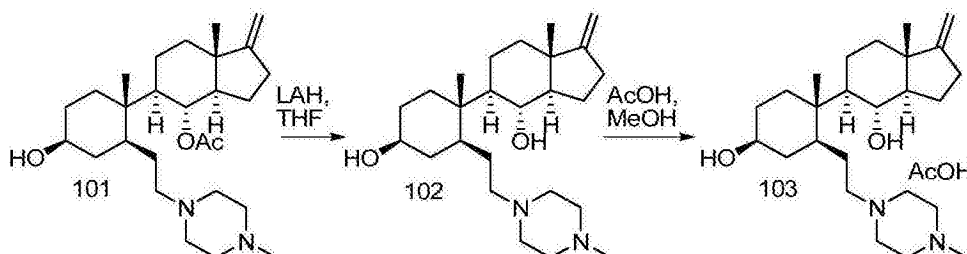
[0708] -4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯 (化合物 No. 98, 650mg, 1.57mmol) 的 THF (30mL) 溶液中加入 LiAlH₄ (2M THF, 5.4mL, 11mmol) 并且将混合物在室温搅拌 23h。将反应混合物冷却至 0℃ 并且用水 (0.42mL)、2M NaOH (0.42mL, 0.84mmol) 随后用水 (1.23mL) 淬灭。将悬浮液搅拌 5min, 过滤, 并且用 THF (120mL) 洗涤。将滤液浓缩, 获得白色固体。将固体溶解在 MeOH (25mL) 中并且经过硅藻土过滤以除去过量的铝盐。将滤液浓缩并且将残留物溶解在乙酸 (1mL) 中, 搅拌 20min 并且浓缩。将残留物溶解在 MeOH (4mL) 中并且加入 MeCN (25mL)。搅拌混合物, 然后加入 MeCN (75mL)。将混合物冷却至 0℃ 并且搅拌直到产物从溶液中析出。将悬浮液过滤, 获得 (1S, 3S, 4R) -3-(氨基甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS) -4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇 (化合物 No. 99, 353mg, 51%)。 ¹H NMR (CD₃OD): δ 4.59 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.97 (d, J = 13.8Hz, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.96-1.20 (m, 23H), 1.06 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。 ¹³C NMR (CD₃OD): δ 179.0, 160.5, 101.1, 68.9, 49.8, 43.8, 43.6, 41.2, 39.4, 39.3, 37.5, 36.3, 35.4, 33.3, 30.4, 28.8, 24.3, 23.1, 22.8, 20.3, 17.3, 12.9。 MS m/z: 321.3。

[0709] 实施例 47

[0710] (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物 No. 103) 的合成



[0711]



[0712] A. 使 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2R,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-氧代乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.92,60mg,0.15mmol) 和1-甲基-哌嗪 (42μL,0.37mmol) 的在THF (5mL) 中的混合物在氩气下室温搅拌5min。向所得混合物中加入NaBH(OAc)₃ (75mg,0.35mmol) 并且将混合物搅拌21h。将反应用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 淬灭,用EtOAc (3×10mL) 萃取,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (4:1 EtOAc:MeOH), 获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.100,28mg,40%), 无色的油。

[0713] B. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.100,28mg,0.05mmol) 和NaOMe (0.1mL的5.4M MeOH溶液,54mmol) 的在MeOH (2mL) 中的混合物在氩气下室温搅拌17h。将反应用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 淬灭,相继地用CH₂Cl₂ (2×15mL) 和EtOAc (2×15mL) 萃取,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩,获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.101,22mg), 白色泡沫。

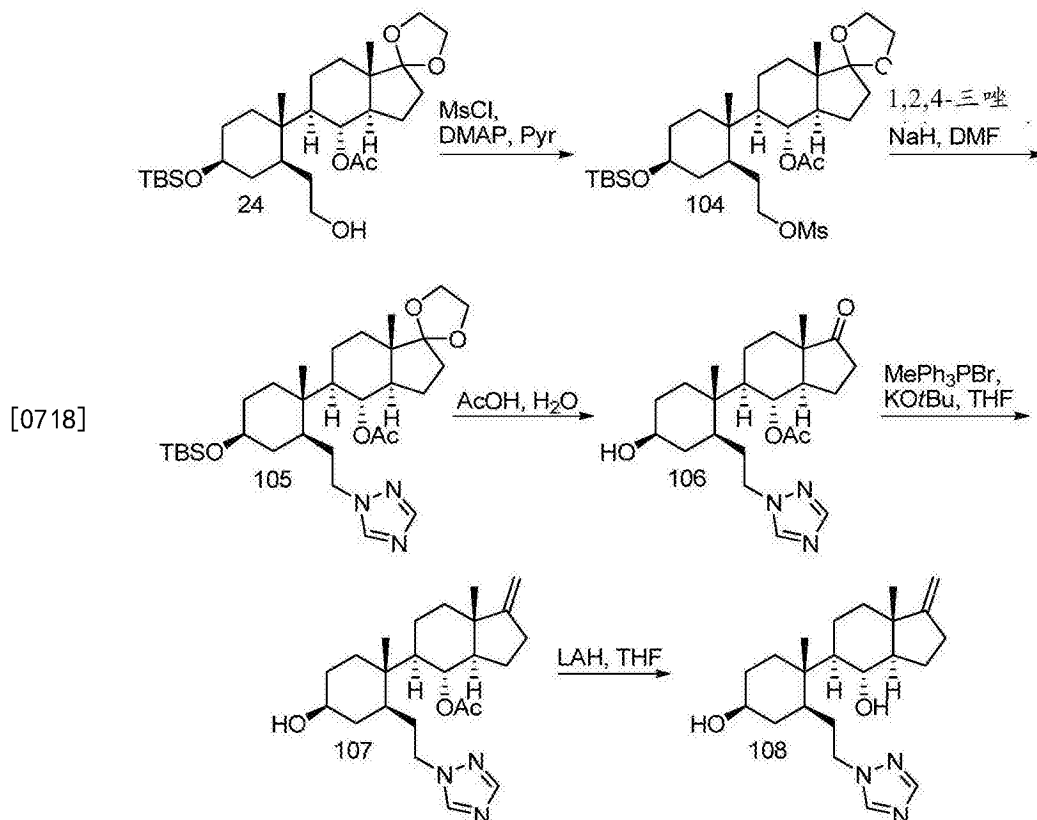
[0714] C. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.101,22mg) 和LAH (0.2mL的2M THF溶液,0.4mmol) 的在THF (4mL) 中的混合物在氩气下在0℃搅拌并且在17h内升温至室温。将混合物冷却至0℃并且分多份地加入粉末状的Na₂SO₄·10H₂O (过量)。移除冷却浴并且将混合物搅拌20min,然后过滤并浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至25%至50%至50%+1%NH₄OH MeOH:EtOAc), 获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.102,18mg,2个步骤共91%), 无色的油。

[0715] D. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.102,18mg,0.04mmol) 和AcOH (40μL) 的在MeOH (5mL) 中的混合物在室温搅拌10min,然后浓缩。将残留物溶解在CH₂Cl₂:己烷 (1:1,10mL) 中并且浓缩,获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲

基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.103,20mg,95%),灰白色固体。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ6.01(br s,1H),4.63(s,1H),4.60(s,1H),3.66(m,1H),3.44(m,1H),2.70(m,8H),2.48(m,3H),2.38(s,2H),2.23(m,1H),2.00(s,3H),1.95-1.16(m,18H),1.11(s,3H),0.76(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ160.9,101.4,72.4,70.6,57.0,56.6,54.3,52.6,52.4,45.6,45.4,38.4,37.6,36.1,35.4,31.3,31.0,29.4,25.7,23.9,22.8,21.3,18.7;MS m/z:405.4[M+H]⁺游离的碱。

[0716] 实施例48

[0717] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.108)的合成



[0719] A. 将(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.24,389mg,0.74mmol)、MsCl(0.18mL,2.2mmol)和DMAP(催化量)的吡啶(4mL)溶液在室温在氮气下搅拌30min。将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(5mL)淬灭20min,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(2×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(30%EtOAc/己烷),获得(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.104,423mg,95%),白色泡沫。

[0720] B. 在0℃下在氮气中将NaH(264mg,6.60mmol)加入到1,2,4-三唑(465mg,6.60mmol)的DMF(5mL)溶液中。在1h之后,加入(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)环己基)-7a'-

甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.104,359mg,0.60mmol)。在18h之后,将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(5mL)淬灭,用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后65% EtOAc/己烷),获得(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.105,0.31g,91%),白色固体。

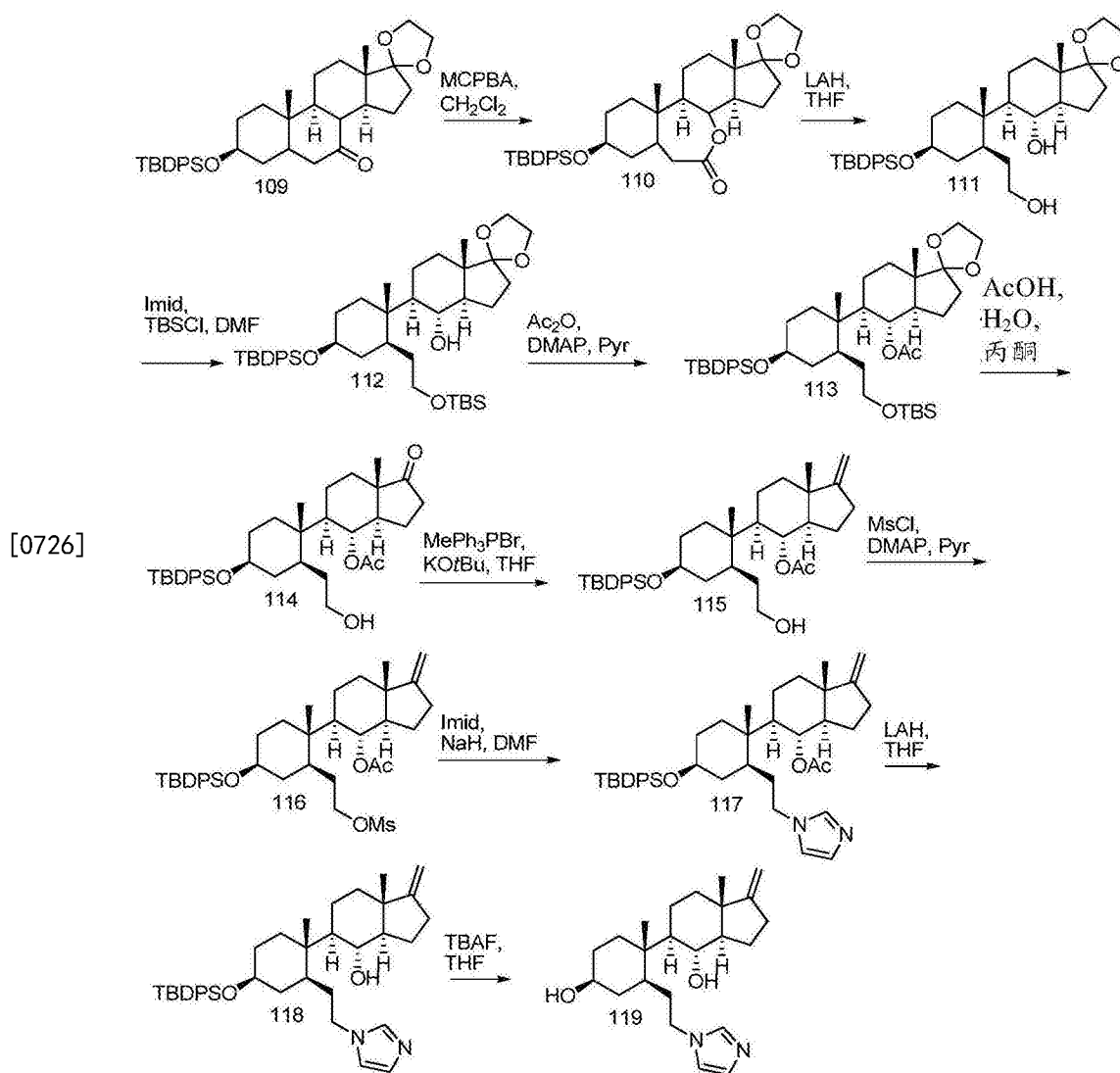
[0721] C.将(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基乙酸酯(化合物No.105,0.31g,0.54mmol)的在乙酸(40mL)和水(10mL)中的溶液在室温搅拌3天,然后浓缩。将残留物从甲苯(20mL)中浓缩3次,然后从CH₂Cl₂/己烷中浓缩,获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.106,0.25g,100%),白色泡沫。

[0722] D.将甲基三苯基溴化磷(970mg,2.7mmol)和KO^tBu(310mg,2.7mmol)的THF(4mL)溶液在室温在氮气下搅拌1.5h,然后加入(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.106,0.22g,0.54mmol)的在THF(7mL)和CH₂Cl₂(1mL)中的悬浮液。在45min之后,将反应烧瓶装配有回流冷凝器并且将溶液在50℃加热18h。将溶液冷却至室温,用饱和NaHCO₃溶液(5mL)然后用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(5%然后10%MeOH/EtOAc),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.107,373mg),不纯的白色固体。

[0723] E.0℃下氮气中向(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.107,220mg,0.54mmol)的THF(5mL)溶液中加入LiAlH(0.54mL的2M THF溶液,1.1mmol)。在18h之后,将溶液在冰中冷却,用Et₂O(10mL)稀释,然后加入Na₂SO₄·10H₂O(354mg)。在1h之后,将溶液经过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(EtOAc然后5%MeOH/EtOAc),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.108,70mg,35%),白色固体。¹H NMR(CDCl₃):δ8.05(s,1H),7.95(s,1H),4.62(m,2H),4.28(m,1H),4.15(m,1H),3.62(m,1H),3.55(m,1H),2.55(m,1H),2.25(m,1H),2.00(m,2H),1.85(m,2H),0.95-1.70(13H),1.15(s,3H),0.75(s,3H)。ES-MS m/z 374([M+1]⁺)。

[0724] 实施例49

[0725] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.119)的合成



[0727] A. 将(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-10,13-二甲基十四氢螺[环戊二烯并[a]菲-17,2'-[1,3]二氧戊环]-7(2H)-酮(化合物No.109, 5.00g, 8.52mmol)和MCPBA(3.82g, 17.0mmol)的 CH_2Cl_2 (40mL)溶液在氮气下加热回流3h。将溶液冷却至室温,然后与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的在水(20mL)中的溶液一起搅拌1h。将溶液用 CH_2Cl_2 (200mL)稀释,相继地用40% K_2CO_3 溶液(2×20mL)和盐水(2×50mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并且浓缩,获得(3aR,5S,7aS,7bR,9aS,12aR,12bR)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7a,9a-二甲基十四氢螺[苯并[d]茚并[4,5-b]噁庚英-10,2'-[1,3]二氧戊环]-2(3H)-酮(化合物No.110, 5.37g, 100%),白色泡沫。

[0728] B. 将(3aR,5S,7aS,7bR,9aS,12aR,12bR)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7a,9a-二甲基十四氢螺[苯并[d]茚并[4,5-b]噁庚英-10,2'-[1,3]二氧戊环]-2(3H)-酮(化合物No.110, 5.14g, 8.52mmol)、LAH(4.3mL的2M THF溶液, 8.6mmol)的THF溶液在0℃下在氮气中搅拌6h。将溶液在冰中冷却,然后加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 并且搅拌16h。将溶液经过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%EtOAc/己烷),获得(3a'R,4'R,5'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-醇(化合物No.111, 4.10g,

79%), 白色固体。

[0729] C. 将 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5'-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a'-甲基八氢螺[[1, 3]二氧戊环-2, 1'-茛]-4'-醇 (化合物No. 111, 3.80g, 6.26mmol) 和咪唑 (1.27g, 18.8mmol) 和TBSCl (1.04g, 6.89mmol) 的DMF (30mL) 溶液在0℃在氮气下搅拌1h。将溶液用Et₂O (150mL) 稀释, 用盐水 (3×30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5'-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a'-甲基八氢螺[[1, 3]二氧戊环-2, 1'-茛]-4'-醇 (化合物No. 112, 4.54g, 100%), 白色泡沫。

[0730] D. 将 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5'-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a'-甲基八氢螺[[1, 3]二氧戊环-2, 1'-茛]-4'-醇 (化合物No. 112, 4.51g, 6.26mmol) 、乙酸酐 (1.8mL, 18.8mmol) 和DMAP (73mg, 0.6mmol) 的吡啶 (30mL) 溶液在室温在氮气下搅拌3h, 然后在50℃搅拌1h。将溶液在冰中冷却, 然后加入饱和NaHCO₃溶液 (25mL) 并且在室温搅拌30min。将溶液用EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水 (3×30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (10%然后15%EtOAc/己烷), 获得 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5'-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a'-甲基八氢螺[[1, 3]二氧戊环-2, 1'-茛]-4'-基乙酸酯 (化合物No. 113, 4.19g, 88%), 白色泡沫。

[0731] E. 将 (3a'R, 4'R, 5'R, 7a'S) -5'-((1S, 2S, 4S) -2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a'-甲基八氢螺[[1, 3]二氧戊环-2, 1'-茛]-4'-基乙酸酯 (化合物No. 113, 4.19g, 5.49mmol) 的在乙酸 (24mL) 、水 (6mL) 和丙酮 (40mL) 中的溶液在室温搅拌4天, 然后在80℃搅拌5h。将溶液冷却至室温, 浓缩, 然后从甲苯 (30mL) 中浓缩3次。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (35%然后40%EtOAc/己烷), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 114, 3.06g, 92%), 白色泡沫。

[0732] F. 将甲基三苯基溴化磷 (6.03g, 16.9mmol) 和K^tBu (1.93g, 16.9mmol) 的THF (40mL) 溶液在室温在氮气下搅拌1h, 然后加入在THF (10mL) 中的 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 114, 3.06g, 5.06mmol) 。在18h之后, 加入饱和NaHCO₃溶液 (15mL) , 用EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水 (3×30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (含1%CH₂Cl₂的20%EtOAc/己烷), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-

(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 115, 2.78g), 白色泡沫。

[0734] G. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 115, 1.00g, 1.66mmol) 和MsCl (0.39mL, 4.98mmol) 的吡啶 (8.5mL) 溶液在氮气下在0℃搅拌10min, 然后在室温搅拌80min。将溶液在冰中冷却, 用饱和NaHCO₃溶液 (6mL) 淬灭20min, 用

EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水 (3×30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。将残留物从甲苯 (30mL) 中浓缩3次, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基) 氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.116, 1.14g, 100%), 白色泡沫。

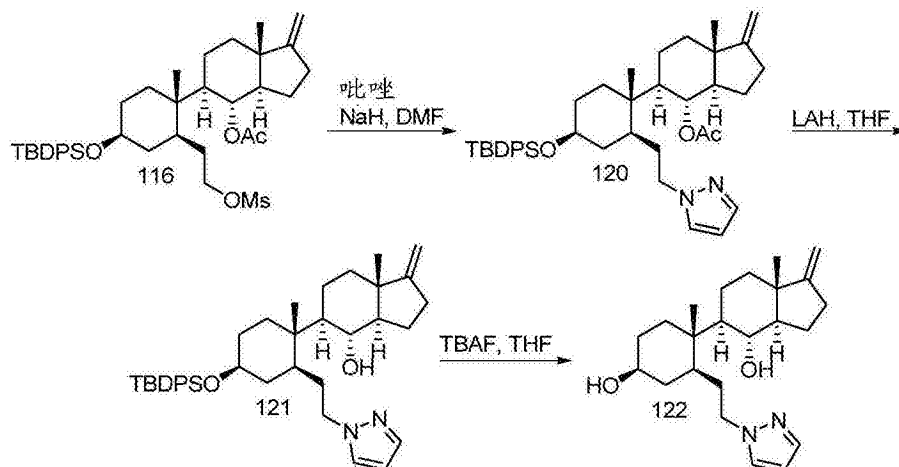
[0735] H. 将NaH (176mg, 4.4mmol) 在0℃在氮气下加入至咪唑 (306mg, 4.4mmol) 的DMF (5mL) 溶液中。在45min之后, 加入 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基) 氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.116, 300mg, 0.44mmol)。在3天之后, 将溶液在冰中冷却, 用饱和NaHCO₃溶液 (5mL) 淬灭, 用Et₂O稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。粗制的白色泡沫 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.117, 0.36g) 直接地用于下一步中。

[0736] I. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.117, 288mg, 0.44mmol) 和LAH (0.66mL的在THF中2M溶液, 1.32mmol) 的THF (5mL) 溶液在60℃在氮气下搅拌2h。将溶液在冰中冷却, 用Et₂O (15mL) 稀释, 用Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭1.5h, 然后经过硅藻土过滤, 用EtOAc洗脱并且浓缩。粗制的白色固体 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.118, 318mg) 直接地用于下一步中。

[0737] J. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.118, 269mg, 0.44mmol) 和TBAF (0.85mL的1M THF溶液, 0.88mmol) 的THF溶液在室温在氮气下搅拌16h。将溶液浓缩并使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (5%然后10%MeOH/EtOAc), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-咪唑-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.119, 142mg, 3个步骤共86%), 白色固体。¹H NMR (CDCl₃): δ7.45 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.62 (2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.0-2.0 (16H), 1.15 (s, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H). ES-MS m/z 373 ([M+1]⁺) .

[0738] 实施例50

[0739] (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡唑-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.122) 的合成



[0740]

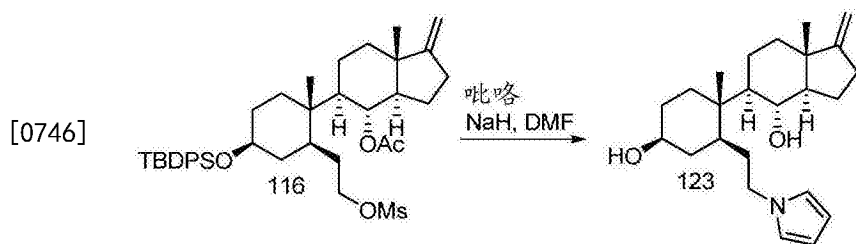
[0741] A. 将NaH (176mg, 4.4mmol) 在0℃在氮气下加入至吡啶 (300mg, 4.4mmol) 的DMF (5mL) 溶液中。在45min之后, 加入 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基) 氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 116, 300mg, 0.44mmol)。在1天之后, 将溶液在冰中冷却, 用饱和NaHCO₃溶液 (5mL) 淬灭, 用EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡啶-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 120)。

[0742] B. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡啶-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No. 120, 288mg, 0.44mmol) 和LAH (0.66mL的2M THF溶液, 1.32mmol) 的THF (5mL) 溶液在60℃在氮气下搅拌1h。将溶液在冰中冷却, 用Et₂O (15mL) 稀释, 用Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭1h, 然后经过硅藻土过滤, 用EtOAc (200mL) 洗脱并且浓缩, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡啶-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No. 121)。

[0743] C. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡啶-1-基) 乙基) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No. 121, 269mg, 0.44mmol) 和TBAF (0.88mL的1M THF溶液, 0.88mmol) 的THF溶液在6℃在氮气下搅拌3h。将溶液浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (80% EtOAc/己烷), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡啶-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No. 122, 144mg, 3个步骤共88%), 白色泡沫。¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.62 (2H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (2H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (2H), 1.82 (2H), 1.0-1.7 (12H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.75 (s, 3H)。ES-MS m/z 373 ([M+1]⁺)。

[0744] 实施例51

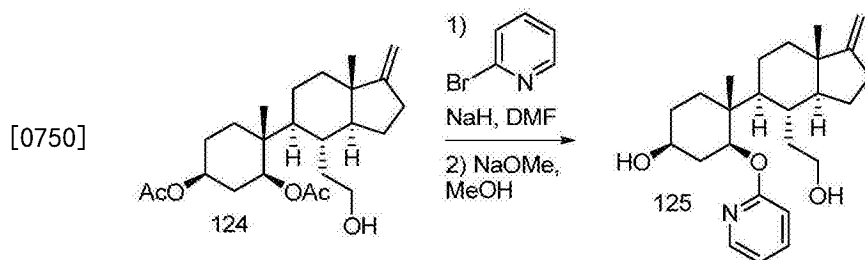
[0745] (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -2-(2-(1H-吡咯-1-基) 乙基) -4-羟基-1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No. 123) 的合成



[0747] 将NaH(176mg, 4.4mmol)在0℃在氮气下加入至吡咯(0.31mL, 4.4mmol)的DMF(5mL)溶液中。在45min之后,加入(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-2-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.116, 300mg, 0.44mmol)。在3天之后,将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(5mL)淬灭,用Et₂O(100mL)稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后60%EtOAc/己烷),获得(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.123, 116mg, 71%),灰白色泡沫。¹H NMR(CDCl₃): δ6.62(m, 2H), 6.15(m, 2H), 4.62(2H), 4.00(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.58(2H), 2.54(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.90(4H), 0.9-1.6(17H), 1.15(s, 3H), 0.75(s, 3H). ES-MS m/z 430 ([M+OAc]⁺).

[0748] 实施例52

[0749] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4S, 5S, 7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)环己醇(化合物No.125)的合成

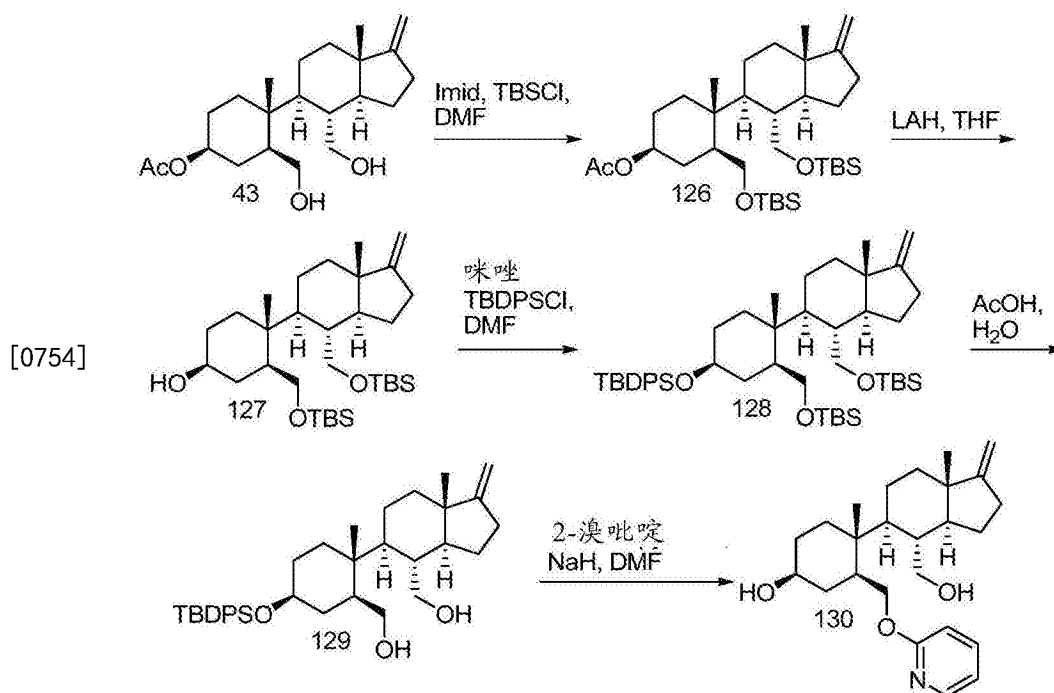


[0751] 将(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4S, 5S, 7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二基二乙酸酯(化合物No.124, 200mg, 0.5mmol)、2-溴-吡啶(0.14mL, 1.5mmol)和NaH(60mg的60%溶液, 1.5mmol)的在DMF(5mL)中的混合物在氩气下在40℃搅拌过夜。将所得到的混合物冷却至室温并且在饱和NaHCO₃溶液(5mL)和Et₂O(100mL)之间分配。将有机层相继地用水(5×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。将残留物和NaOMe(1mL的5.4M MeOH溶液, 5.4mmol)的MeOH(5mL)溶液在室温搅拌3天。加入水(10mL)并且将MeOH通过蒸馏除去。将所得到的混合物用EtOAc(3×15mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(EtOAc),获得(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4S, 5S, 7aS)-4-(2-羟乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-(吡啶-2-基氧基)环己醇(化合物No.125, 21mg, 10%),白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.10(m, 1H), 7.57(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.72(d, J=8.3, 1H), 5.69(br s, 1H), 4.59(d, J=11.5, 2H), 3.90(m, 1H), 3.84-3.59(m, 2H), 2.51-2.24(m, 3H), 1.96(m, 2H), 1.89-1.18(m, 15H), 1.18(s, 3H), 0.70(s, 3H); ¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ163.1, 161.5, 146.8, 139.2, 117.0, 112.0, 101.2, 74.5, 67.6, 59.6, 53.1, 43.9, 40.0, 36.1, 35.9, 34.9, 30.1, 29.2, 25.2, 23.8, 19.8, 18.1; MS m/z:

400.4 [M+H]⁺.

[0752] 实施例53

[0753] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己醇(化合物No.130)的合成



[0755] A. 将(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.43,1.00g,2.74mmol)、咪唑(1.12g,16.4mmol)和TBSCl(1.24g,8.23mmol)的在DMF(14mL)中的溶液在氩气下在室温搅拌18h。将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(5mL)淬灭,用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.126)。

[0756] B. 在0℃下在氩气中向(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基乙酸酯(化合物No.126,1.63g,2.74mmol)的THF(12mL)溶液中加入LAH(2.7mL的2M THF溶液,5.4mmol)。在1h之后,加入Et₂O(20mL)和Na₂SO₄·10H₂O(1.74g),然后搅拌45min。将溶液经过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩,获得(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.127)。

[0757] C. 将(1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.127,1.51g,2.74mmol)、咪唑(560mg,8.22mmol)和TBDPSCl(1.10mL,4.11mmol)的在DMF(14mL)中的溶液在氩气下在室温搅拌4天。将溶液在Et₂O(150mL)中稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液(10mL)和盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得叔

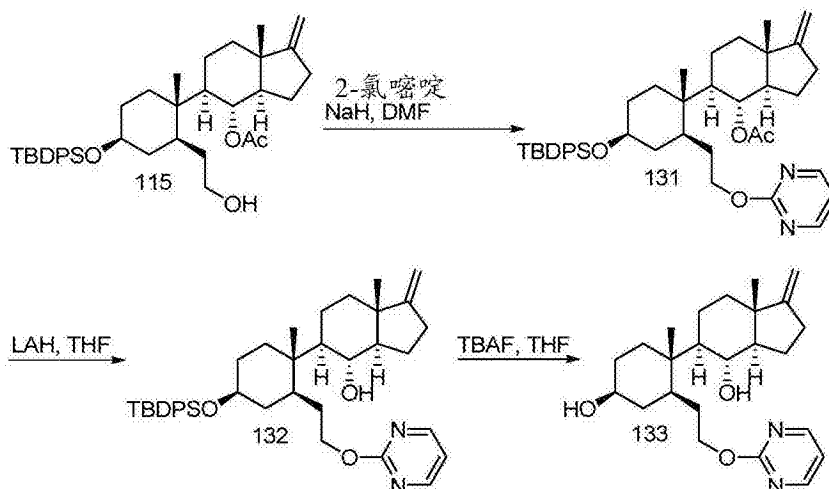
丁基(((1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基)氧基)二苯基硅烷(化合物No.128)。

[0758] D. 将叔丁基(((1S,3S,4R)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基)氧基)二苯基硅烷(化合物No.128, 2.16g, 2.74mmol)的在乙酸(80mL)、水(20mL)、THF(50mL)和丙酮(50mL)中的溶液在40℃加热1天,然后在50℃加热1天,然后在60℃加热1天。将溶液浓缩并且将残留物3次在甲苯(30mL)中溶解并浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(含5%EtOAc和5%CH₂Cl₂的己烷),获得((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物No.129, 664mg, 36%),白色泡沫。

[0759] E. 在室温下在氮气中向((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物No.129, 100mg, 0.18mmol)和2-溴吡啶(0.085mL, 0.89mmol)的在DMF(2mL)中的溶液中加入NaH(36mg的60%矿物油溶液, 0.89mmol)。将溶液在40℃加热3h,在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(3mL)淬灭,用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(10%然后20%然后30%EtOAc/己烷),获得17mg的2组分混合物。将材料溶解在THF(2mL)和TBAF(0.5mL的1M THF溶液, 0.5mmol)中并且在室温搅拌3天,然后在55℃搅拌3天。将溶液浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基-3-((吡啶-2-基氧基)甲基)环己醇(化合物No.130, 9mg, 12%),白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.15(m, 1H), 7.57(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.72(m, 1H), 4.62(2H), 4.38(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.20(2H), 1.2-2.0(13H), 1.30(s, 3H), 0.85(m, 1H), 0.80(s, 3H). ES-MS m/z 400 ([M+1]⁺)

[0760] 实施例54

[0761] (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.133)的合成



[0763] A. 在室温下在氮气中向(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二苯基甲

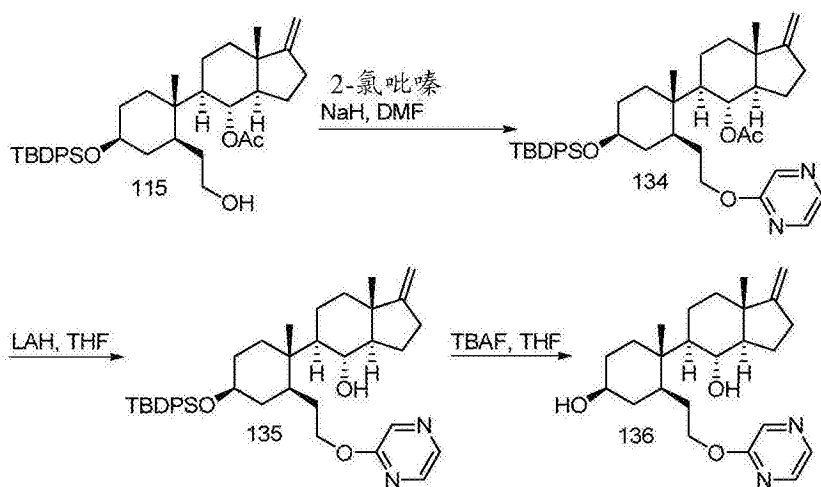
硅烷基) 氧基)-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.115, 300mg, 0.50mmol) 和2-氯嘧啶(170mg, 1.5mmol) 的在DMF (5mL) 中的溶液中加入NaH (60mg的60%矿物油溶液, 1.5mmol)。将溶液在40℃加热5h, 在冰中冷却, 用饱和NaHCO₃溶液(3mL) 淬灭, 用Et₂O (100mL) 稀释, 用盐水(3×15mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄) 并且浓缩, 获得(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基)-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.131)。

[0764] B. 将(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基)-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.131, 339mg, 0.50mmol) 和LAH (0.50mL的2M THF溶液, 1.0mmol) 的在THF (5mL) 中的溶液在60℃在氮气下搅拌1h。将溶液在冰中冷却, 用Na₂SO₄ · 10H₂O (0.32g) 淬灭1h, 然后经过纸过滤, 用EtOAc洗脱并且浓缩, 获得(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基)-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.132)。

[0765] C. 将(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基)-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.132, 318mg, 0.50mmol) 和TBAF (1.5mL的1M THF溶液, 1.5mmol) 的在THF (5mL) 中的溶液在室温在氮气下搅拌3天。将溶液浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后65%然后80%EtOAc/己烷), 获得(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(嘧啶-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.133, 41mg, 20%), 白色固体。¹H NMR (CDCl₃): δ8.50 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.62 (2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 0.85-2.05 (17H), 1.20 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ES-MS m/z 401 ([M+1]⁺)。

[0766] 实施例55

[0767] (3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡嗪-2-基氧基) 乙基) 环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.136)的合成



[0768]

[0769] A. 在室温下在氮气中向(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基)-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯

(化合物No.115, 300mg, 0.50mmol) 和2-氯吡啶 (0.13mL, 1.5mmol) 的在DMF (5mL) 中的溶液中加入NaH (60mg的60%矿物油溶液, 1.5mmol)。将溶液在40℃加热5h, 在冰中冷却, 用饱和NaHCO₃溶液 (3mL) 淬灭, 用Et₂O (100mL) 稀释, 用盐水 (3×15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-

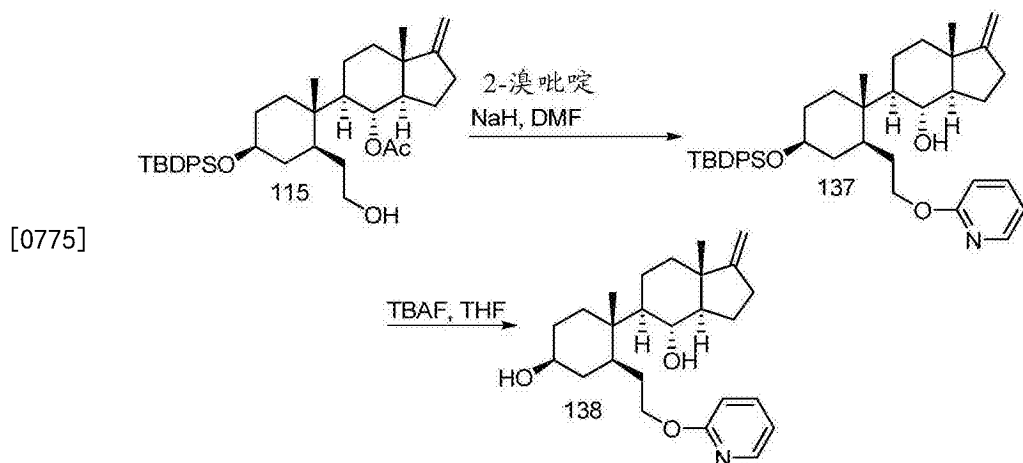
[0770] ((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.134)。

[0771] B. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.134, 339mg, 0.50mmol) 和LAH (0.50mL的2M THF溶液, 1.0mmol) 的在THF (5mL) 中的溶液在60℃在氮气下搅拌1h。将溶液在冰中冷却, 用Na₂SO₄ · 10H₂O (0.32g) 淬灭1h, 然后经过纸过滤, 用EtOAc洗脱并且浓缩, 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.135)。

[0772] C. 将 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.135, 318mg, 0.50mmol) 和TBAF (1.5mL的1M THF溶液, 1.5mmol) 的在THF (5mL) 中的溶液在室温在氮气下搅拌3天, 然后在55℃加热4h。将溶液浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (50%然后70%EtOAc/己烷), 获得 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.136, 81mg, 40%), 白色固体。¹H NMR (CDCl₃): δ8.20 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 4.62 (2H), 4.40 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.82 (2H), 0.95-2.00 (15H), 1.20 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ES-MS m/z 401 ([M+1]⁺) .

[0773] 实施例56

[0774] (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基) 乙基) 环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇 (化合物No.138) 的合成



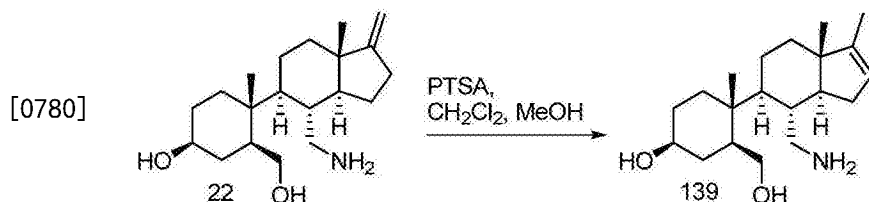
[0776] A. 在室温下在氮气中向 (3aR, 4R, 5R, 7aS) -5-((1S, 2S, 4S) -4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) -2-(2-羟乙基) -1-甲基环己基) -7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.115, 300mg, 0.50mmol) 和2-溴吡啶 (0.14mL, 1.5mmol) 的在DMF (5mL) 中的溶液中加入NaH (60mg的60%矿物油溶液, 1.5mmol)。将溶液在40℃加热16h, 在冰中冷却, 用饱和

NaHCO₃溶液(5mL)淬灭,用Et₂O(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(10%EtOAc/己烷),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.137,64mg,20%),白色泡沫。

[0777] B.将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.137,61mg,0.10mmol)和TBAF(0.30mL的1M THF溶液,0.30mmol)的在THF中的溶液在室温在氮气下搅拌16h,然后在60℃加热2h。加入更多的TBAF(0.30mL,0.30mmol)并且将溶液在60℃加热7h。将溶液浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%EtOAc/己烷),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-1-甲基-2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.138,37mg,97%),白色固体。¹H NMR(CDCl₃):δ8.18(m,1H),7.59(m,1H),6.85(m,1H),6.70(m,1H),4.62(2H),4.39(m,1H),4.27(m,1H),3.72(m,1H),3.54(m,1H),2.55(m,1H),2.25(m,1H),1.82(2H),0.95-2.05(15H),1.20(s,3H),0.80(s,3H).ES-MS m/z 400([M+1]⁺).

[0778] 实施例57

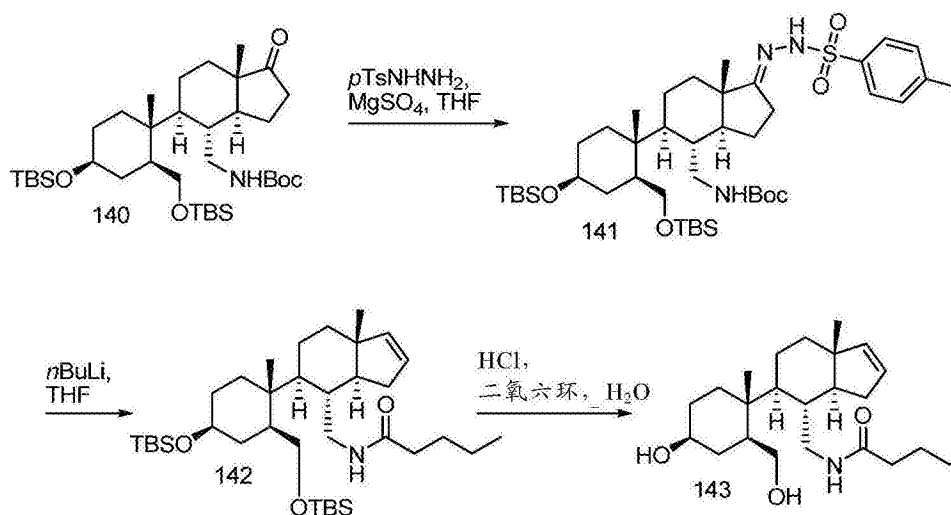
[0779] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.139)的合成



[0781] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,523mg,1.63mmol)的在5%MeOH/CH₂Cl₂(16mL)中的溶液中加入PTSA·H₂O(371mg,1.95mmol),然后在室温搅拌8天。将溶液用5%MeOH/CH₂Cl₂(10mL)稀释并且用1N NaOH(水溶液)(10mL)洗涤。用5%MeOH/CH₂Cl₂(4×10mL)萃取水相,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:1CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(氨基甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.139,40mg,8%),无色的泡沫。¹H NMR(CD₃OD):δ5.29(m,1H),3.74(dd,J=11,2.4Hz,1H),3.45(m,1H),3.14(m,1H),3.07(dd,J=14,2.7Hz,1H),2.74(m,1H),2.14(m,1H),1.21-1.93(m,18H),1.09(s,3H),0.78(s,3H);¹³C NMR(CD₃OD):δ152.4,123.3,71.1,62.9,54.3,47.0,45.5,44.4,43.5,38.7,38.3,35.9,35.2,32.4,32.1,24.2,21.6,15.3,12.5.ES-MS m/z 322([M+1]⁺).

[0782] 实施例58

[0783] N-(((3aR,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲基)戊酰胺(化合物No.143)的合成



[0784]

[0785] A. 将 MgSO_4 (326mg, 2.71mmol) 和对甲苯磺酰肼 (302mg, 1.62mmol) 加入至(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茚-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(化合物No.140, 706mg, 1.08mmol)的THF (4.3mL) 溶液中, 并且将混合物在室温在氩气下搅拌。在21h之后, 将混合物加热回流4h, 然后过滤并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(15:85-40:60 EtOAc/己烷), 获得(((3aS, 4R, 5S, 7aS, E)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(2-甲苯磺酰肼基)八氢-1H-茚-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(化合物No.141, 715mg, 81%), 无色的泡沫。

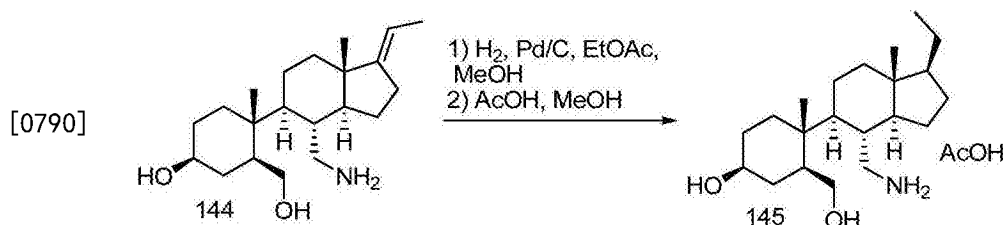
[0786] B. 在室温下在氩气中向(((3aS, 4R, 5S, 7aS, E)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-(2-甲苯磺酰肼基)八氢-1H-茚-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(化合物No.141, 710mg, 0.865mmol)的THF (8.7mL) 溶液中加入正丁基锂(4.80mL的1.8M己烷溶液, 8.64mmol)。在搅拌15min之后, 将混合物冷却至 0°C 并且加入饱和 NH_4Cl 水溶液(15mL), 随后加入EtOAc (15mL)。将有机层用盐水洗涤(10mL), 然后干燥(MgSO_4)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(5:95 EtOAc/ CH_2Cl_2), 获得N-(((3aR, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茚-7-基)甲基戊酰胺(化合物No.142, 164mg, 31%), 淡黄色泡沫。

[0787] C. 向N-(((3aR, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茚-7-基)甲基戊酰胺(化合物No.142, 164mg, 0.264mmol)的1, 4-二氧六环(2mL)溶液中加入4M的HCl二氧六环溶液(2mL), 随后加入 H_2O (0.5mL)。将混合物在室温搅拌2h, 然后冷却至 0°C 并且加入1N NaOH (水溶液) (10mL)。将混合物用10%MeOH/ CH_2Cl_2 (2×10mL) 和 CH_2Cl_2 (3×10mL) 萃取, 并且将合并的萃取物干燥(MgSO_4)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90MeOH/ CH_2Cl_2), 获得N-(((3aR, 6S, 7R, 7aS)-6-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-3a-甲基-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-茚-7-基)甲基)戊酰胺(化合物No.143, 91mg, 88%), 无色的泡沫。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.85 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.36 (m, 1H),

3.74 (dd, $J=11, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.26–2.21 (m, 25H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.6, 143.6, 129.1, 69.9, 62.6, 53.7, 46.5, 45.3, 43.0, 42.0, 37.3, 36.6, 36.4, 35.2, 34.3, 32.9, 31.1, 29.8, 28.0, 23.5, 22.5, 21.2, 16.8, 13.9. ES-MS m/z 392 ($[\text{M}+1]^+$).

[0788] 实施例59

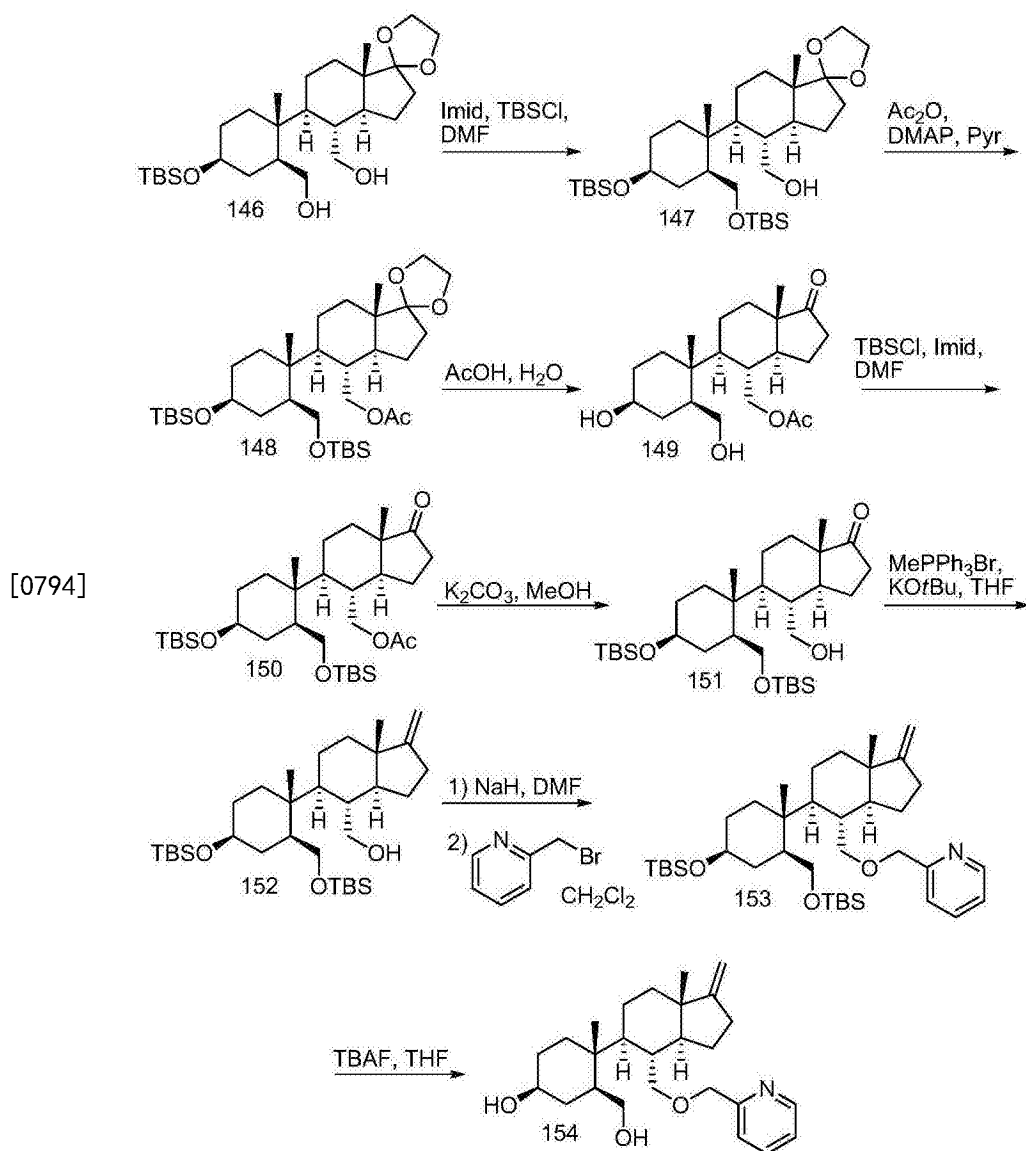
[0789] (1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4S, 5S, 7aR)-4-(氨基甲基)-1-乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.145)的合成



[0791] 将(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS, E)-4-(氨基甲基)-1-亚乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.144, 0.86g, 2.6mmol)和10%Pd/C(86mg)的在EtOAc(55mL)和MeOH(3mL)中的悬浮液在 H_2 (气球)下在室温搅拌3天。将所得混合物经过硅藻土过滤并且浓缩。将残留物溶解在MeOH(20mL)中并且加入AcOH(0.8mL, 13mmol)。在搅拌15min之后,将混合物浓缩,再溶于MeCN(15mL)中并且再浓缩。将残留物溶解在MeOH(2mL)中并且一次性加入MeCN(50mL)。将混合物在室温搅拌20min并且通过过滤收集固体,获得(1S, 3S, 4R)-4-((1S, 3aS, 4S, 5S, 7aR)-4-(氨基甲基)-1-乙基-7a-甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇,为乙酸盐形式(化合物No.145, 434mg, 42%),白色固体。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 3.70 (d, $J=8.3$, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.13 (t, $J=10.2$, 1H), 2.97 (d, $J=11.8$, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87–1.74 (m, 11H), 1.64–1.15 (m, 14H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (t, $J=7.3$, 3H), 0.64 (s, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 70.9, 62.6, 54.4, 52.2, 45.5, 44.6, 43.0, 42.6, 38.9, 38.1, 37.4, 35.1, 31.9, 31.8, 28.8, 25.8, 24.2, 24.1, 23.8, 21.8, 13.6, 12.5; MS m/z : 338.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 游离的碱。

[0792] 实施例60

[0793] (1S, 3S, 4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((吡啶-2-基甲氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.154)的合成



[0795] A. 在0℃下向((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-4'-(羟甲基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-5'-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物No.146,4.75g,9.84mmol)和咪唑(804mg,11.8mmol)的在DMF(20mL)中的溶液中加入TBSCl(1.56g,10.4mmol),并且将溶液在室温在氩气下搅拌19h.将混合物用EtOAc(100mL)稀释并且用H₂O(2×25mL)和盐水(6×20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩.通过色谱法在硅胶上纯化残留物(20:80 EtOAc/己烷),获得((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-5'-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基)甲醇(化合物No.147,5.41g,92%),无色的泡沫。

[0796] B. 在0℃下在氩气中向((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-5'-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基)甲醇(化合物No.147,5.41g,9.06mmol)和DMAP(110mg,0.900mmol)的在吡啶(45mL)中的溶液中加入Ac₂O(2.53g,24.8mmol),然后在室温搅拌24h.将混合物浓缩,并且用甲苯(3×50mL)实施残余吡啶的共沸除去.所获得的灰白的

泡沫((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-5'-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基)甲基乙酸酯(化合物No.148,5.92g)未经进一步纯化用于下一步中。

[0797] C.将((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-5'-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茛]-4'-基)甲基乙酸酯(化合物No.148,5.92g)的在80%乙酸(水溶液)(90mL)中的悬浮液在室温搅拌19h,然后加热至40℃并持续2h。将混合物浓缩,并且用甲苯(3×50mL)实施残余乙酸和H₂O的共沸除去。通过色谱法在硅胶上部分纯化残留物(3:97 MeOH/EtOAc),获得无色泡沫(3.28g)。将泡沫(3.28g)溶解在EtOAc(75mL)中并且用H₂O(20mL)和盐水(5×20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基乙酸酯(化合物No.149,3.08g,在2个步骤内93%),无色的泡沫。

[0798] D.在0℃下向((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基乙酸酯(化合物No.149,3.06g,8.35mmol)和咪唑(1.31g,19.2mmol)的在DMF(34mL)中的溶液中加入TBSCl(2.64g,17.5mmol),并且将混合物在室温搅拌3天。将混合物用EtOAc(150mL)稀释并且用H₂O(2×40mL)和盐水(6×30mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。所获得的无色固体((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基乙酸酯(化合物No.150,4.50g)未经进一步纯化用于下一步中。

[0799] E.将((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-4-基)甲基乙酸酯(化合物No.150,4.50g)和碳酸钾(2.1g,15mmol)的在MeOH(76mL)中的悬浮液加热至50℃并持续18h。将混合物浓缩,并且将残留物在CH₂Cl₂(100mL)、H₂O(100mL)和盐水(50mL)之间分配。将水相用CH₂Cl₂(2×50mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.151,4.21g),灰白色的泡沫。

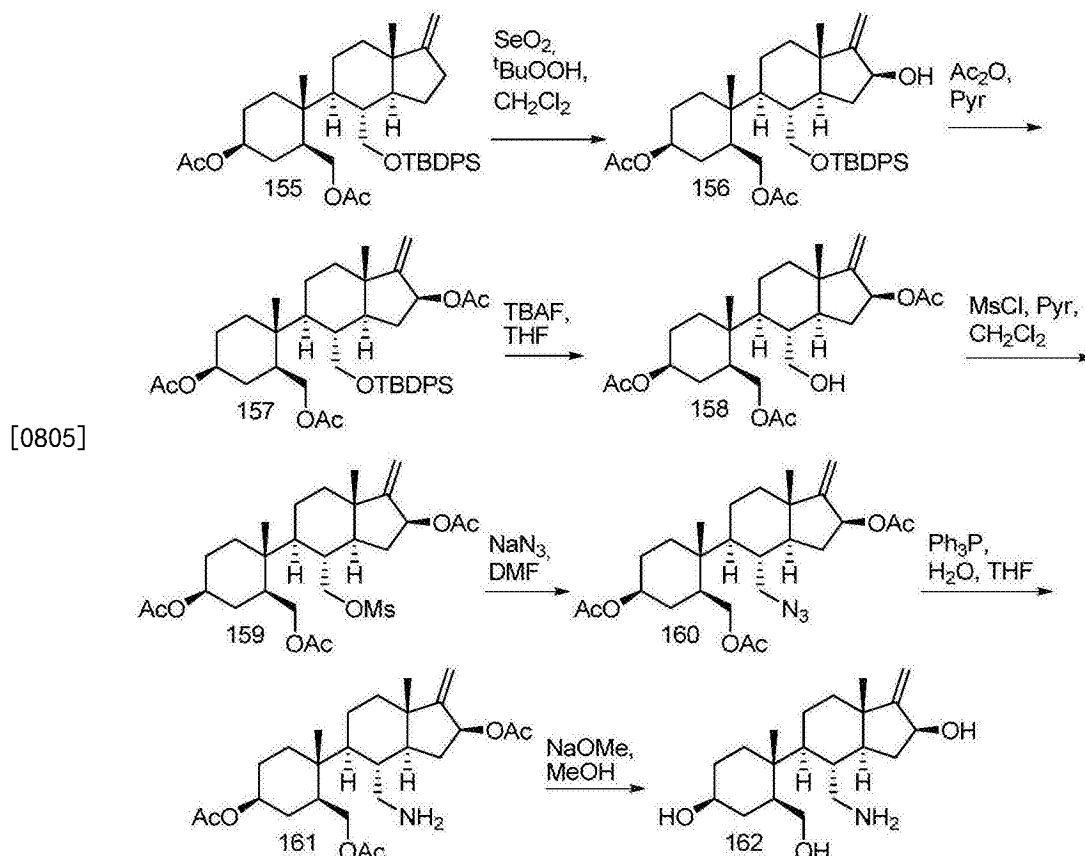
[0800] F.将叔丁醇钾(2.54g,22.6mmol)在0℃下在氩气中加入至甲基三苯基溴化磷(8.10g,22.7mmol)的THF(38mL)悬浮液中并且在0℃搅拌1h。加入(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.151,4.21g)的THF(20mL)溶液,然后加热回流1.5h。将混合物在室温搅拌过夜,然后冷却至0℃并且加入盐水(20mL),随后加入EtOAc(30mL)。将水相用EtOAc(2×20mL)萃取,将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。将残留物在20:80 EtOAc/己烷(160mL)中搅拌2.25h,然后过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90 EtOAc/己烷),获得((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲醇(化合物No.152,3.85g,3个步骤共84%),无色的泡沫。

[0801] G. 按照如下步骤新鲜制备2-(溴甲基)吡啶的CH₂Cl₂溶液。将2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(452mg, 1.79mmol)在CH₂Cl₂(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(15mL)之间分配。将水相用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩至约0.3mL。将((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲醇(化合物No.152, 101mg, 0.183mmol)在0℃下在氩气中加入至NaH(18mg的60%溶液, 0.45mmol)的DMF(0.9mL)悬浮液中并且在室温搅拌0.5h。将新鲜制备的2-(溴甲基)吡啶溶液(0.1mL, 经计算为0.6mmol)加入至上述混合物中并且在室温搅拌18h。将混合物用EtOAc(40mL)稀释并且用盐水(6×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(10:90 EtOAc/己烷),获得2-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲氧基)甲基)吡啶(化合物No.153, 64mg, 54%),无色的膜。

[0802] H. 向2-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲氧基)甲基)吡啶(化合物No.153, 64mg, 0.10mmol)的THF(2.0mL)溶液中加入TBAF(0.40mL的1M THF溶液, 0.40mmol)并且加热至50℃并持续21h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(2:98-5:95 MeOH/EtOAc),获得(1S, 3S, 4R)-3-(羟甲基)-4-甲基-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-((吡啶-2-基甲氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)环己醇(化合物No.154, 38mg, 93%),无色晶体。¹H NMR(CDCl₃): δ8.52(d, J=4.5Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.42(d, J=7.5Hz, 1H), 7.18(m, 1H), 4.63(br s, 2H), 4.55(d, J=13Hz, 1H), 4.47(d, J=13Hz, 1H), 3.77(m, 2H), 3.58(br s, 1H), 3.49(m, 1H), 3.30(br s, 1H), 2.47(m, 1H), 2.13-2.29(m, 2H), 1.21-1.82(m, 15H), 1.03(s, 3H), 0.77(s, 3H). ES-MS m/z 414 ([M+1]⁺).

[0803] 实施例61

[0804] (2S, 3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-2-醇(化合物No.162)的合成



[0806] A. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.155,800mg,1.2mmol)的 CH_2Cl_2 (4mL)溶液加入至 SeO_2 (70mg,0.62mmol)和叔丁基过氧化氢(0.34mL的70%水溶液,2.5mmol)的在 CH_2Cl_2 (3mL)中的溶液中。在5小时之后,将溶液用 EtOAc (75mL)稀释,相继地用10% NaOH 溶液($2 \times 20\text{mL}$)和盐水($3 \times 15\text{mL}$)洗涤,干燥(MgSO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(25% EtOAc /己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.156,452mg,55%),白色泡沫。

[0807] B. 0°C 下氩气中向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-

[0808] -4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.156,146mg,0.22mmol)的吡啶(5mL)溶液中加入 Ac_2O (0.06mL,0.66mmol)。在2小时之后,加入 DMAP (催化量),然后在另一2小时之后,通过加入饱和 NaHCO_3 溶液(3mL)将反应淬灭。在15分钟之后,将溶液用 EtOAc (75mL)稀释,用盐水($3 \times 15\text{mL}$)洗涤,干燥(MgSO_4)并且浓缩,获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.157,160mg,100%),白色泡沫。

[0809] C. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.157,155mg,0.22mmol)和 TBAF (0.70mL的1M THF 溶液,0.70mmol)的在 THF (10mL)中的溶液在氩气下加热回流2小时。将混合物浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化

残留物(30%然后50%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.158,66mg,66%),白色泡沫。

[0810] D.在0℃氩气下向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)

[0811] -2-乙酰氧基-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.158,66mg,0.14mmol)的在吡啶(3mL)和CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中加入MsCl(0.03mL,0.43mmol)。在2.5小时之后,将溶液在冰中冷却,然后加入饱和NaHCO₃溶液(3mL)并且搅拌1小时。将混合物用EtOAc(40mL)稀释,用盐水(3×8mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.159,79mg,100%),膜形式。

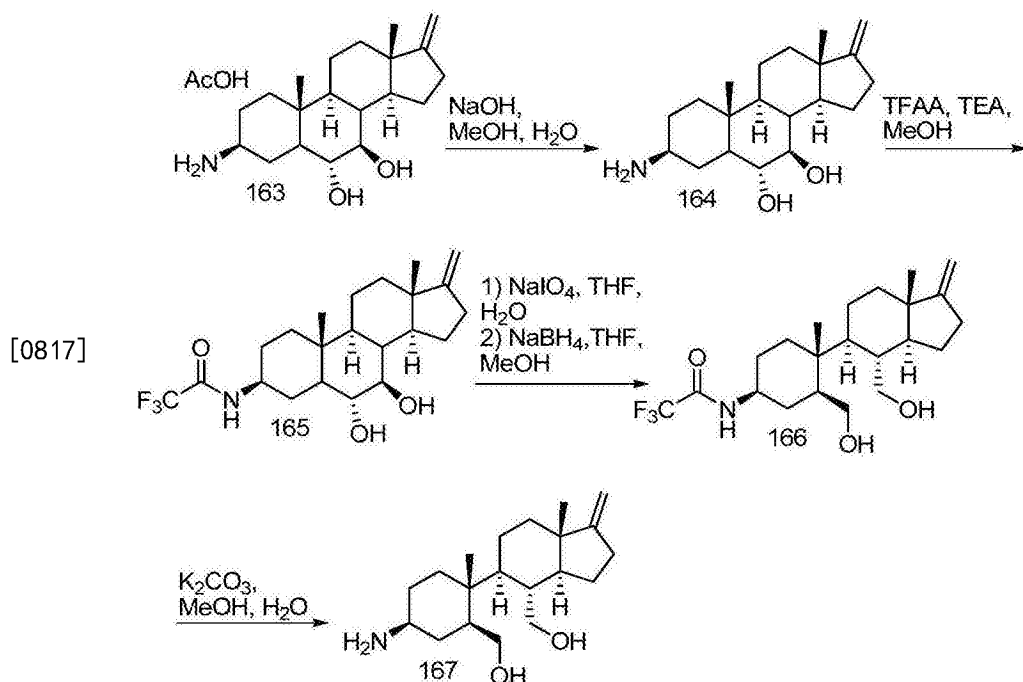
[0812] E.将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-7a-甲基-1-亚甲基-4-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.159,77mg,0.14mmol)和NaN₃(27mg,0.42mmol)的在DMF(5mL)中的溶液在60℃在氩气下搅拌16小时。将混合物用Et₂O(40mL)稀释,用盐水(3×8mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.160,70mg,100%),膜形式。

[0813] F.将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(叠氮基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.160,69mg,0.14mmol)、三苯基膦(185mg,0.70mmol)和水(0.01mL,0.7mmol)的在THF(5mL)中的溶液在室温搅拌2天。将混合物浓缩并且使用色谱法在硅胶上纯化残留物(5%MeOH/CH₂Cl₂然后含2%NH₄OH的10%MeOH/CH₂Cl₂),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.161,35mg,54%),膜形式。

[0814] G.将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2S,3aS,4R,5S,7aS)-2-乙酰氧基-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.161,35mg,0.075mmol)和NaOMe(0.21mL的25%MeOH溶液)的在MeOH(5mL)中的溶液在室温搅拌18小时。使用色谱法在硅胶上纯化混合物(5%MeOH/EtOAc然后10%MeOH/EtOAc与2%NH₄OH然后20%MeOH/EtOAc与4%NH₄OH),获得(2S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-2-醇(化合物No.162,24mg,99%),膜。¹H NMR(CD₃OD): δ 5.05(1H),4.85(1H),4.62(m,1H),3.72(m,1H),3.45(m,1H),3.12(2H),2.75(m,1H),2.15(m,1H),1.9-1.2(15H),1.10(s,3H),0.82(s,3H).ES-MS m/z 338([M+1]⁺)

[0815] 实施例62

[0816] ((1S,2R,5S)-5-氨基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物No.167)的合成



[0818] A. 向 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-6,7-二醇乙酸酯 (化合物No.163, 3.86g, 10.2mmol) 的在1:1 MeOH/H₂O (16mL) 中的溶液中加入1N NaOH (水溶液) (20mL, 20mmol), 获得无色沉淀物, 将无色沉淀物通过过滤收集并且用H₂O洗涤。将沉淀物溶解在MeOH中并浓缩, 随后用甲苯 (30mL) 共沸除去残余的H₂O。所获得的无色固体 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-6,7-二醇 (化合物No.164, 3.30g) 未经进一步纯化用于下一步中。

[0819] B. 0℃下氩气中向 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-氨基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-6,7-二醇 (化合物No.164, 3.30g) 和Et₃N (3.55mL, 25.5mmol) 的在MeOH (10mL) 中的溶液中滴加三氟乙酸酐 (1.98mL, 14.2mmol), 并且将溶液在室温搅拌15h。加入更多的Et₃N (1.8mL, 13mmol) 并且将混合物冷却至0℃。滴加三氟乙酸酐 (1.98mL, 14.2mmol) 并且在室温搅拌2.5h, 然后浓缩。将残留物溶解在EtOAc (100mL) 中并且用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL, 然后3×20mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩, 获得N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (化合物No.165, 3.09g), 灰白的泡沫。

[0820] C. 将高碘酸钠 (3.18g, 14.9mmol) 的H₂O (7.4mL) 悬浮液加入至N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-二羟基-10,13-二甲基-17-亚甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (化合物No.165, 3.09g) 的THF (74mL) 溶液中, 并且将混合物在室温搅拌1.5h。将混合物浓缩, 并且将残留物在CH₂Cl₂ (40mL) 和H₂O (30mL) 之间分配。用CH₂Cl₂ (15mL) 萃取水相, 并且将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。将所得到的无色泡沫 (3.09g) 溶解在1:1 THF/MeOH (74mL) 中并且在氩气下冷却至0℃。加入NaBH₄ (0.56g, 15mmol), 并且将混合物在0℃搅拌30min, 然后在室温搅拌3h。加入丙酮 (5mL) 并且将混合物浓缩。将残留物溶解在EtOAc (100mL) 中并且用盐水 (2×25mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (60:40 EtOAc/己烷), 获得2,2,2-三氟代-N-((1S,

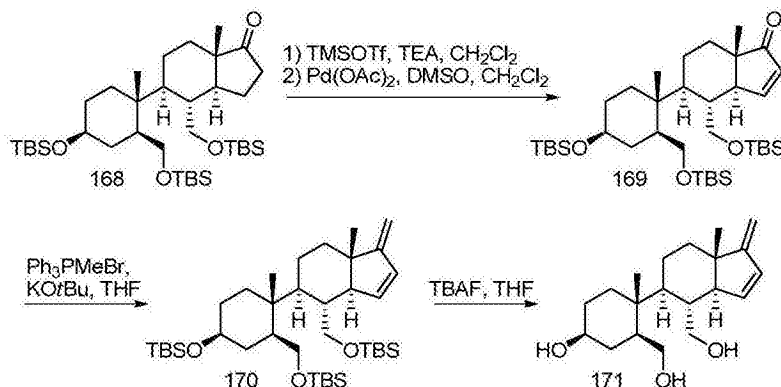
3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基)乙酰胺(化合物No.166,2.40g,4个步骤共56%),无色固体。

[0821] D.向2,2,2-三氟代-N-((1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-

[0822] 4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己基)乙酰胺(化合物No.166,654mg,1.57mmol)的在9:1 MeOH/H₂O (31mL)中的溶液中加入碳酸钾(4.3g,31mmol)并且加热至65℃并持续22h。将混合物过滤并且浓缩,并且向残留物中加入1N NaOH(水溶液)(3mL)和H₂O (10mL)。将混合物搅拌,并通过过滤收集无色固体并用H₂O洗涤。将固体溶解在MeOH中并且浓缩,获得((1S,2R,5S)-5-氨基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲醇(化合物No.167,405mg,80%),无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ4.62 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.10-1.94 (m, 18H), 0.80 (s, 3H). ES-MS m/z 322 ([M+1]⁺)。

[0823] 实施例63

[0824] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.171)的合成



[0825] A.将(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.168,1.28g,1.9mmol)、TMSOTf (1.4mL, 7.7mmol)和TEA (1.6mL, 11.5mmol)的在CH₂Cl₂ (50mL)中的混合物在氩气下在0℃搅拌90min。将反应用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭,用CH₂Cl₂ (2×25mL)萃取,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。将残留物在室温下在氩气中溶解在DMSO (30mL)和CH₂Cl₂ (20mL)中。向该混合物中加入Pd(OAc)₂ (426mg, 1.9mmol)并将所得混合物搅拌18h。用Et₂O (200mL)稀释,随后用水(3×50mL)洗涤。将水性洗涤液用Et₂O (3×75mL)反萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1己烷:EtOAc),获得(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-1-酮(化合物No.169,1.09g,2个步骤共86%)。

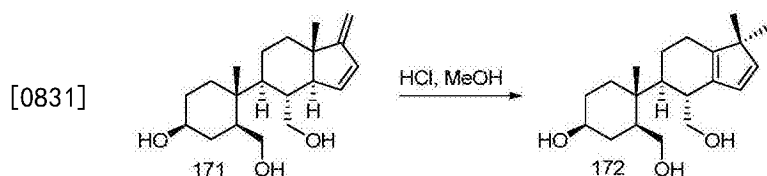
[0827] B.将KOtBu (1.14g, 10.2mmol)在氩气下在0℃加入至Ph₃PMeBr (3.64g, 1.02mmol)的THF (60mL)悬浮液中。在30min之后,经过套管加入(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己

基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-1-酮(化合物No.169,0.68g,1.0mmol)的THF(30mL)溶液并且将混合物在室温搅拌2.5h。将反应用EtOAc(200mL)稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至5%至10%EtOAc/己烷),获得叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-4-基)甲氧基)二甲基硅烷(化合物No.170,119mg,18%),无色的油。

[0828] C.将叔丁基(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-4-基)甲氧基)二甲基硅烷(化合物No.170,119mg,0.18mmol)和TBAF(1.8mL的1M THF溶液,1.8mmol)的在THF(10mL)中的混合物在氩气下在室温搅拌24h。加入TBAF(0.9mL,0.9mmol)并且将混合物搅拌5h。将溶液用EtOAc稀释(100mL),相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至2%至5%至10%MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.171,36mg,63%),稠的无色油。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ6.28(d,J=5.8,1H),6.10(m,1H),4.74(s,1H),4.60(s,1H),3.97(d,J=9.4,1H),3.86(d,J=11.1,1H),3.73(d,J=8.8,1H),3.45(m,1H),3.13(m,1H),2.51(m,1H),2.15(m,1H),1.83(m,7H),1.58-1.20(m,7H),1.12(s,3H),0.98(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ164.5,138.2,133.5,100.8,71.2,63.2,62.9,58.1,46.4,44.6,38.3,35.2,34.7,32.1,24.3,22.6,21.7;MS m/z:379.1[M+乙酸酯]⁻。

[0829] 实施例64

[0830] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.172)的合成

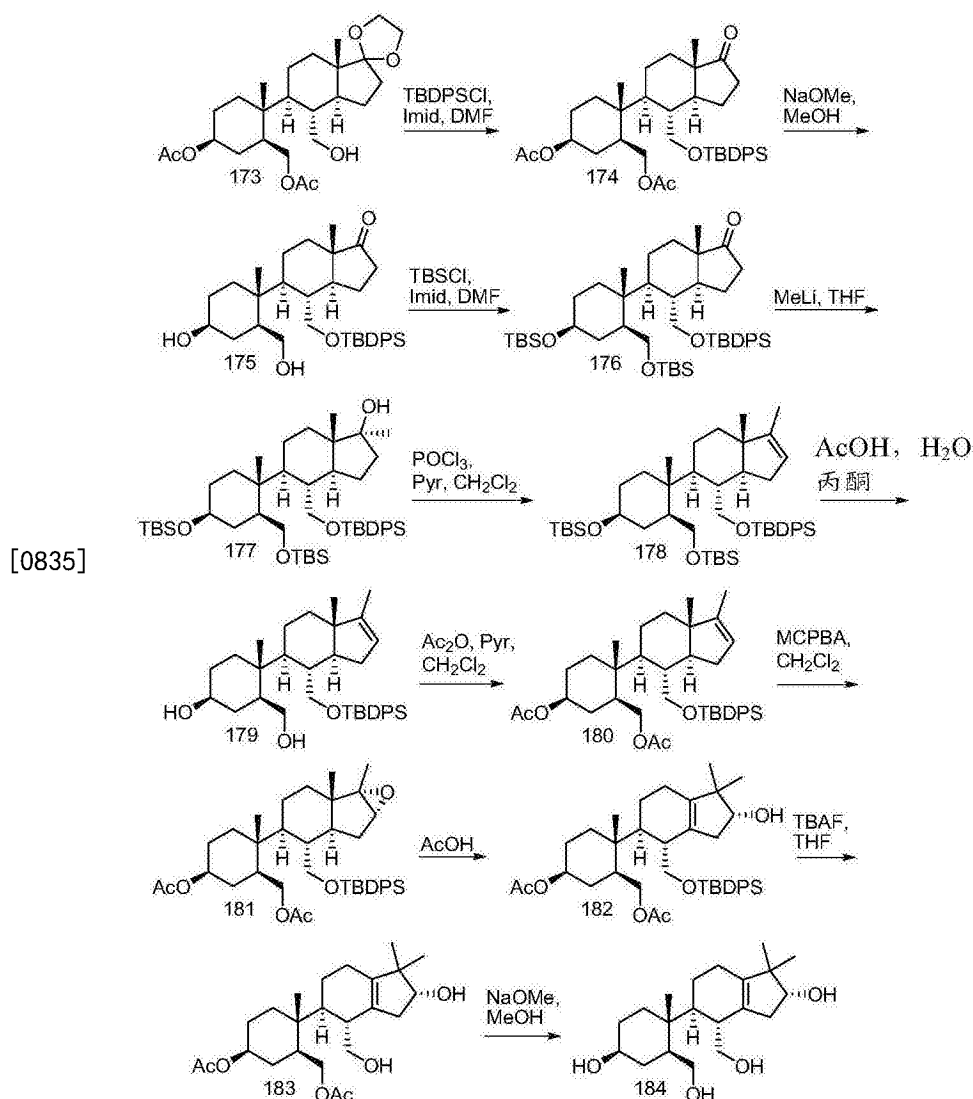


[0832] 将(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.171,17mg,0.05mmol)和浓HCl(2mL)的在MeOH(4mL)中的混合物在40℃搅拌20h。将所得混合物冷却至室温,浓缩并且溶解在EtOAc(25mL)中。将该混合物相继地用饱和NaHCO₃溶液(3×5mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至5%至10%MeOH/CH₂Cl₂),获得(1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((4R,5S)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.172,14mg,82%),稠的无色油。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ5.15(s,1H),5.10(d,J=6.7,1H),3.71(d,J=10.6,1H),3.64(t,J=7.7,1H),3.49(m,1H),3.17(t,J=10.0,1H),3.04(m,1H),2.18(m,3H),1.88-1.14(m,10H),1.67(s,3H),1.08(s,3H),0.87(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ156.1,122.3,89.5,73.4,71.4,62.8,50.9,48.3,43.1,41.3,41.1,38.7,35.3,34.2,31.8,30.9,27.8,19.3,18.5,12.2;MS m/z:

379.3[M+乙酸酯]⁻.

[0833] 实施例65

[0834] (2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茚-2-醇(化合物No.184)的合成



[0836] A. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3a'S,4'R,5'S,7a'S)-4'-(羟甲基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-5'-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.173, 5.51g, 12.2mmol)、TBDPSCl(4.7mL, 18.6mmol)和咪唑(2.5g, 36.6mmol)的在DMF(40mL)中的溶液在室温在氮气下搅拌21小时。将混合物倾倒入冷水(80mL)中,用Et₂O(350mL)萃取,用盐水(40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。将残留物溶解在AcOH(80mL)和水(20mL)中并且在40℃加热2小时,在室温静置过夜,然后在40℃加热2小时。将混合物浓缩并且将残留物溶解在EtOAc(350mL)中,相继地用饱和NaHCO₃溶液(3×50mL)和盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(20%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.174, 4.86g, 61%),白色泡沫。

[0837] B. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.174,3.47g,5.36mmol)和NaOMe(7.9mL的5.4M MeOH溶液)的在MeOH(30mL)中的溶液在室温搅拌2天。将溶液在冰中冷却,然后加入AcOH(2.5mL)。将混合物浓缩并且将残留物溶解在EtOAc(200mL)和水(20mL)中。将EtOAc层用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得(3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.175,3.55g),白色固体。

[0838] C. 将(3aS,4R,5S,7aS)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.175,3.02g,5.36mmol)、TBSCl(1.94g,12.9mmol)和咪唑(1.75g,25.7mmol)的在DMF中的溶液在室温在氮气下搅拌1.5小时。将混合物用Et₂O(300mL)稀释,相继地用水(40mL)和盐水(2×40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(5%然后10%EtOAc/己烷),获得(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-

[0839] ((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.176,3.75g,88%),白色泡沫。

[0840] D. 在-78℃下在氮气中向(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.176,3.65g,4.61mmol)的THF(20mL)溶液中加入MeLi(12.6mL的1.1M Et₂O溶液,13.8mmol)。在1小时之后,将反应温度升至0℃并持续4小时,然后加入饱和NaHCO₃溶液(10mL)。将混合物用EtOAc(350mL)稀释,用盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(5%然后15%EtOAc/己烷),获得(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-醇(化合物No.177,2.54g,68%),白色泡沫。

[0841] E. 在0℃在氮气下向(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1,7a-二甲基八氢-1H-茛-1-醇(化合物No.177,2.54g,3.14mmol)的在吡啶(5mL)和CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中加入POCl₃(0.88mL,9.4mmol)。在24小时之后,将溶液在冰中冷却,然后加入饱和NaHCO₃溶液(15mL)和EtOAc(350mL)。将EtOAc层用盐水(2×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得叔丁基((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲氧基)二苯基硅烷(化合物No.178,2.49g),白色泡沫。

[0842] F. 将叔丁基((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-7-基)甲氧基)二苯基硅烷(化合物No.178,2.48g,3.14mmol)的在AcOH(80mL)、水(20mL)和丙酮(200mL)中的溶液在室温搅拌3天。将混合物浓缩并且使用色谱法

在硅胶上纯化残留物(50%然后70%EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.179,1.52g),白色固体。

[0843] G. 0℃下在氮气中向(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.179,1.52g,2.71mmol)的在吡啶(5mL)和CH₂Cl₂(25mL)中的溶液中加入Ac₂O(1.5mL,16.3mmol)。在16小时之后,将反应装配有回流冷凝器并且在50℃油浴中加热7小时,然后在室温继续过夜。将溶液在冰中冷却,然后加入饱和NaHCO₃溶液(5mL)。在10分钟之后,将溶液用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(10%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.180,1.52g),白色泡沫。

[0844] H. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3a-二甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-茛-6-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.180,1.52g,2.36mmol)和MCPBA(1.53g,7.09mmol)的在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液在0℃在氮气下搅拌1.5小时,然后用10%Na₂SO₃溶液(20mL)淬灭。在10分钟之后,将溶液用EtOAc(200mL)稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液(3×30mL)和盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(15%然后20%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1aS,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1a,1b-二甲基八氢-1aH-茛并[1,2-b]环氧乙烯-4-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.181,1.14g),白色泡沫。

[0845] I. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((1aS,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-1a,1b-二甲基八氢-1aH-茛并[1,2-b]环氧乙烯-4-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.181,616mg,0.932mmol)和AcOH(20mL)的溶液在室温搅拌24小时,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(25%然后30%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2R,4R,5S)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-羟基-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.182,171mg),白色泡沫。

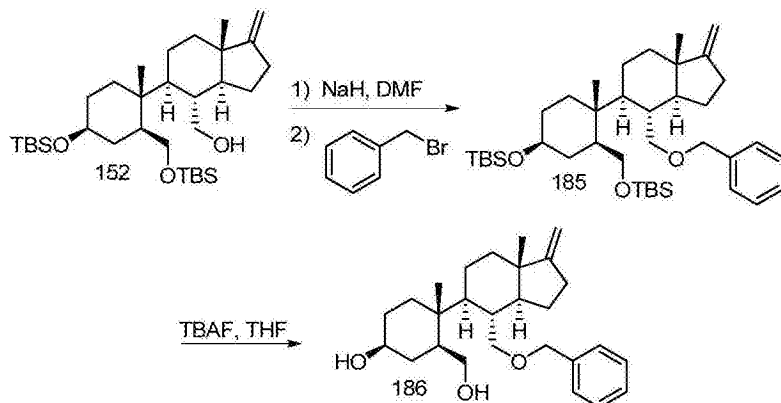
[0846] J. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2R,4R,5S)-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-羟基-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.182,117mg,0.18mmol)和TBAF(1mL的1M THF溶液,1mmol)的在THF(5mL)中的溶液在室温在氮气下搅拌16小时,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(70%然后80%EtOAc/己烷),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2R,4R,5S)-2-羟基-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.183,83mg),白色泡沫。

[0847] K. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((2R,4R,5S)-2-羟基-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.183,83mg,0.20mmol)和NaOMe(0.4mL的5.4M MeOH溶液,2mmol)的在MeOH(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时,然后加入AcOH(1mL)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(5%MeOH/EtOAc),获

得(2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-4-(羟甲基)-1,1-二甲基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-茛-2-醇(化合物No.184,64mg,97%),膜形式。¹H NMR(CD₃OD): δ3.80(2H),3.60(m,1H),3.45(m,1H),3.30(m,1H),3.20(m,1H),2.35(2H),2.25-1.75(7H),1.65(2H),1.25(4H),0.90(6H),0.85(s,3H).ES-MS m/z 339([M+1]⁺)

[0848] 实施例66

[0849] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.186)的合成



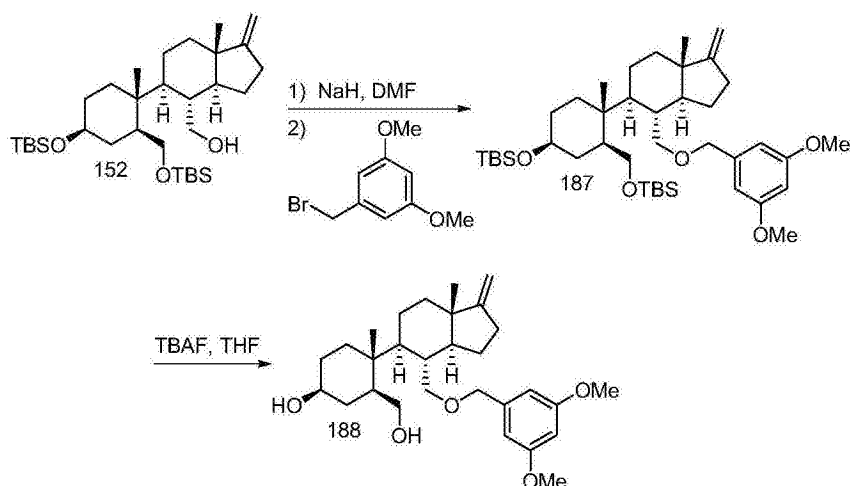
[0850]

[0851] A.将((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲醇(化合物No.152,133mg,0.241mmol)在0℃在氩气下加入至NaH(24mg的60%溶液,0.60mmol)的DMF(1.2mL)悬浮液中并且在室温搅拌0.5h。加入苄基溴(103mg,0.602mmol)的DMF(1.2mL)溶液并且在室温搅拌4h。将混合物用EtOAc(40mL)稀释并且用H₂O(10mL)和盐水(6×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(2:98 EtOAc/己烷),获得(((1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基环己基)氧基(叔丁基)二甲基硅烷(化合物No.185,142mg,92%),无色的油。

[0852] B.向(((1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基环己基)氧基(叔丁基)二甲基硅烷(化合物No.185,142mg,0.221mmol)的THF(4.4mL)溶液中加入TBAF(0.89mL的1M THF溶液,0.89mmol)并且加热至50℃并持续17.5h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(80:20 EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.186,74mg,81%),无色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ7.31(m,5H),4.62(m,2H),4.43(d,J=11Hz,1H),4.34(d,J=12Hz,1H),3.71(m,2H),3.58(br s,1H),3.38(m,1H),3.30(br s,1H),2.46(m,1H),2.13-2.29(m,2H),1.25-1.80(m,15H),1.03(s,3H),0.76(s,3H).ES-MS m/z 395([M-17]⁺).

[0853] 实施例67

[0854] (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.188)的合成



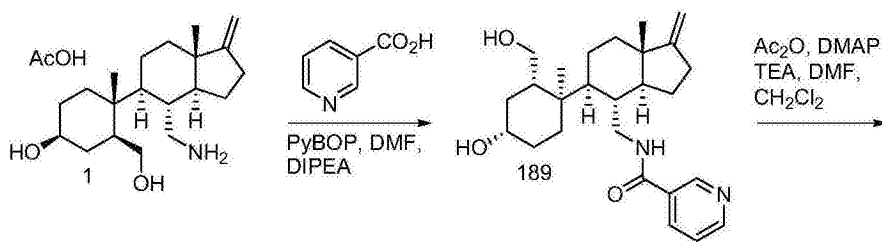
[0855]

[0856] A. 将 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲醇 (化合物No.152,99mg,0.18mmol) 在0℃在氩气下加入至NaH(18mg的60%溶液,0.45mmol)的DMF(0.9mL)悬浮液中并且在室温搅拌0.5h。加入3,5-二甲氧基苄基溴(104mg,0.450mmol)的DMF(0.9mL)溶液并且在室温搅拌16.5h。将混合物用EtOAc(40mL)稀释并且用盐水(6×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(2:98 EtOAc/己烷),获得叔丁基((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲氧基)二甲基硅烷(化合物No.187,87mg,69%),无色的油。

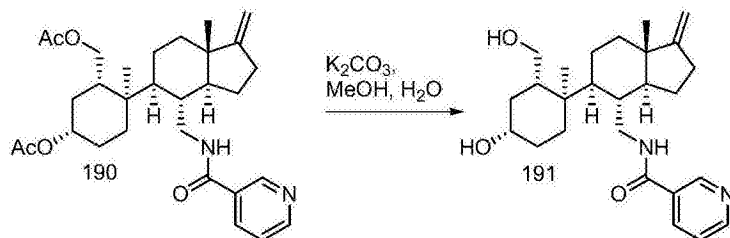
[0857] B. 将TBAF(0.50mL的1M THF溶液,0.50mmol)加入至叔丁基((1S,2R,5S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲氧基)二甲基硅烷(化合物No.187,87mg,0.12mmol)的THF(2.5mL)溶液中并且加热至50℃并持续16h。将溶液浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物(90:10 EtOAc/己烷),获得(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((3,5-二甲氧基苄基)氧基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.188,50mg,85%),无色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ6.47(s,2H),6.38(s,1H),4.62(m,2H),4.39(d,J=12Hz,1H),4.27(d,J=12Hz,1H),3.66-3.78(m,8H),3.58(br s,1H),3.39(m,1H),3.30(br s,1H),2.46(m,1H),2.13-2.27(m,2H),1.20-1.80(m,15H),1.04(s,3H),0.76(s,3H)。ES-MS m/z 473([M+1]⁺)。

[0858] 实施例68

[0859] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)烟酰胺(化合物No.191)的合成



[0860]



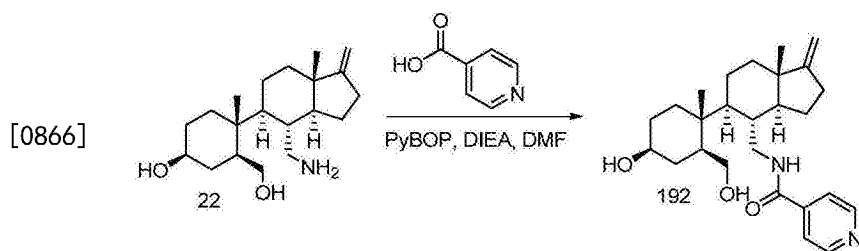
[0861] A. 将PyBOP (158mg, 0.30mmol) 加入至烟酸 (34mg, 0.28mmol) 的DMF (2mL) 溶液中。在10min之后, 加入(1S, 3S, 4R)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No. 1, 101mg, 0.26mmol) 和DIPEA (0.16mL, 0.92mmol)。在一整夜之后, 将混合物用EtOAc (50mL) 和盐水 (15mL) 稀释并且搅拌1h。将EtOAc层分离并相继地用盐水 (3×10mL) 和水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na₂S₂O₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (4% 然后10% 然后15% MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 烟酰胺(化合物No. 189, 105mg), 不纯的灰白色固体。

[0862] B. 将N-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 烟酰胺(化合物No. 189, 105mg)、三乙胺 (150μL, 1.08mmol)、乙酸酐 (70μL, 0.74mmol) 和DMAP (2mg) 的在DMF (1mL) 和CH₂Cl₂ (4mL) 中的溶液在室温搅拌5h。将混合物用EtOAc (25mL) 稀释, 相继地用盐水 (4×10mL) 和水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (3% 然后5% MeOH/CH₂Cl₂), 获得((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(烟酰胺基甲基) 八氢-1H-茛-5-基) 环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 190, 90mg), 油状。

[0863] C. 将((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-甲基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-7a-甲基-1-亚甲基-4-(烟酰胺基甲基) 八氢-1H-茛-5-基) 环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 190, 70mg, 0.14mmol) 和K₂CO₃ (375mg) 的在MeOH (4.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液在室温搅拌2天。将混合物浓缩并且将残留物溶解在10% MeOH/CH₂Cl₂ (40mL) 和水 (20mL) 中。分层并且将水层用CH₂Cl₂ (2×15mL) 萃取。将有机层合并, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (4% 然后10% MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 烟酰胺(化合物No. 191, 61mg), 白色固体。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.90 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.62 (2H), 3.70 (3H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.2-2.0 (15H), 1.03 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 427 ([M+1]⁺)

[0864] 实施例69

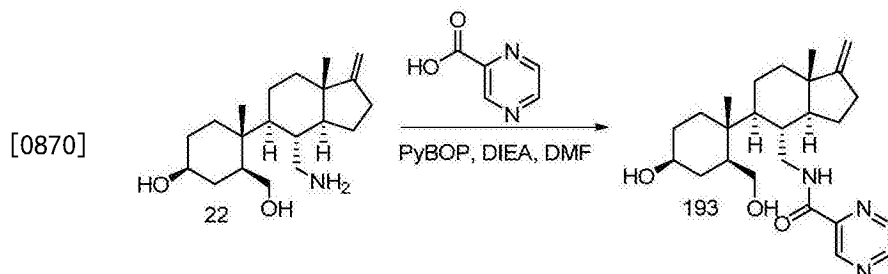
[0865] N-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 异烟酰胺(化合物No. 192) 的合成



[0867] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、异烟酸(50mg,0.40mmol)和DIEA(0.81mL,0.81mmol)的在DMF(3.0mL)中的混合物在室温在氩气下搅拌24h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用NaHCO₃溶液(2×10mL)和饱和NaCl溶液(2×10mL)洗涤并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(9%MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)异烟酰胺(化合物No.192,83mg,62%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ8.65(d,J=6Hz,2H),7.67(d,J=6Hz,2H),4.64(s,2H),3.7(m,1H),3.63(s,2H),3.47(m,1H),2.48(m,1H),2.15(m,2H),1.85(m,9H),1.69(m,3H),1.48(m,6H),1.28(m,3H),1.04(s,3H),0.83(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD):δ168.8,162.4,150.7,144.4,123.1,101.9,71.1,62.9,52.7,47.5,45.0,44.8,44.0,41.0,38.1,38.0,36.9,35.2,32.1,30.1,26.1,24.4,21.7,18.7;MS m/z:427.2[M+H]⁺。

[0868] 实施例70

[0869] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物No.193)的合成

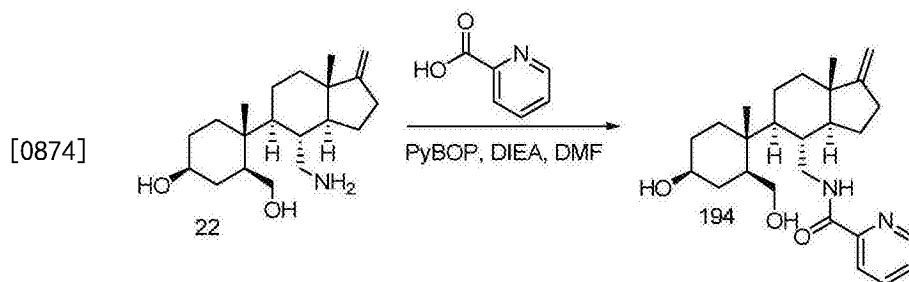


[0871] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、2-吡嗪羧酸(50mg,0.40mmol)和DIEA(0.81mL,0.81mmol)的在DMF(3.0mL)中的混合物在室温在氩气下搅拌24h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用NaHCO₃溶液(2×10mL)和饱和NaCl溶液(2×10mL)洗涤并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(9%MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物No.193,118mg,89%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ9.23(s,1H),8.80(m,1H),8.68(m,1H),4.62(s,2H),3.71(m,2H),3.60(m,1H),3.46(m,1H),3.12(m,1H),2.48(m,1H),2.18(m,2H),1.87(m,5H),1.68(m,1H),1.45(m,5H),1.26(m,4H),1.06(s,3H),0.85(s,3H);MS m/z:425.9[M+H]⁺。

[0872] 实施例71

[0873] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-

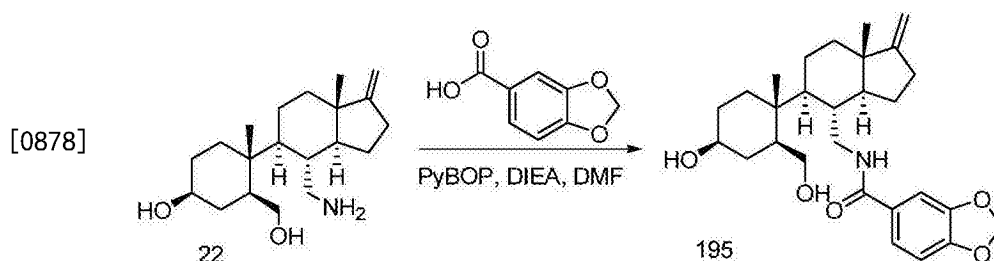
甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 吡啶酰胺 (化合物No.194) 的合成



[0875] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(130mg,0.400mmol)、吡啶甲酸(50mg,0.40mmol)和DIEA(0.81mL,0.81mmol)的在DMF(3.0mL)中的混合物在室温在氩气下搅拌24h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用NaHCO₃溶液(2×10mL)和饱和NaCl溶液(2×10mL)洗涤并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(9%MeOH/CH₂Cl₂),获得N-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)吡啶酰胺(化合物No.194,121mg,84%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.63(m,1H),8.10(m,1H),7.97(m,1H),7.56(m,1H),4.62(s,2H),3.71(m,2H),3.66(m,1H),3.46(m,1H),3.13(m,1H),2.48(m,1H),2.17(m,2H),1.87(m,5H),1.67(m,1H),1.45(m,5H),1.28(m,4H),1.06(s,3H),0.85(m,3H);MS m/z:426.9[M+H]⁺。

[0876] 实施例72

[0877] N-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No.195)的合成

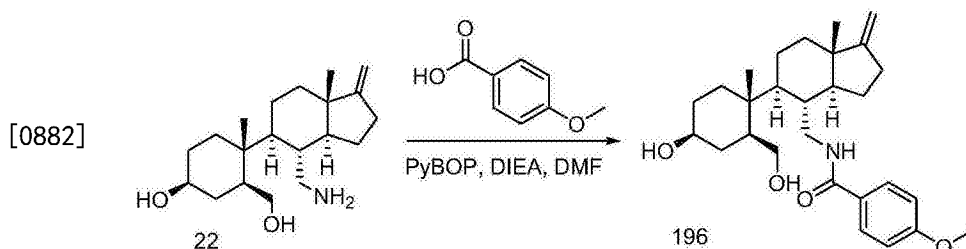


[0879] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、胡椒酸(67mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,0.81mmol)和DMF(3.0mL)。在24h之后,向溶液中加入EtOAc(20mL),并且将所得混合物相继地用NaHCO₃(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0至10%MeOH/CH₂Cl₂),获得N-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No.195,156mg,68%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.33(m,1H),7.24(m,1H),6.87(m,1H),6.01(s,2H),4.64(s,2H),3.73(m,1H),3.58(m,2H),3.47(m,1H),2.48(m,1H),2.20(m,2H),1.85(m,5H),1.68(m,1H),1.50(m,5H),1.37(m,2H),1.29(m,2H),1.03(s,3H),0.84(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ170.1,162.5,151.8,149.2,129.9,123.3,108.8,103.1,101.8,71.0,62.8,52.9,45.0,44.8,43.9,38.1,36.9,35.2,32.1,30.2,27.4,27.3,26.1,

24.4, 21.7, 18.8; MS m/z : 468.1 $[M+H]^+$.

[0880] 实施例73

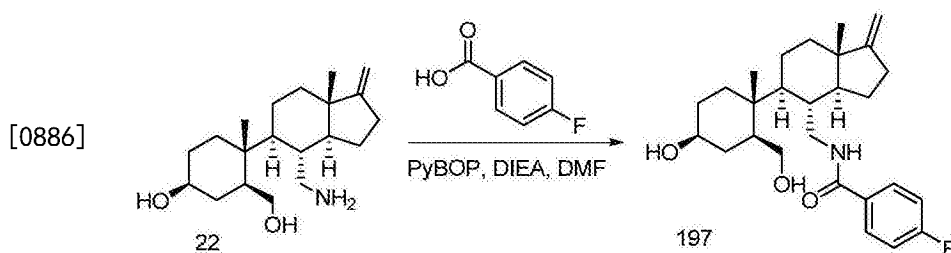
[0881] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺(化合物No.196)的合成



[0883] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、4-甲氧基苯甲酸(61mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,0.81mmol)和DMF(3.0mL)并且将溶液搅拌24h。将溶液用EtOAc(20mL)稀释,用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至10% MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酰胺(化合物No.196,125mg,65%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.73(d,J=9.3Hz,2H),6.97(d,J=8.7Hz,2H),4.63(s,2H),3.74(m,1H),3.58(m,2H),3.46(m,1H),3.13(m,1H),2.48(m,1H),2.19(m,2H),1.85(m,5H),1.68(m,1H),1.47(m,5H),1.29(m,5H),1.04(s,3H),0.84(m,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ170.6,163.9,162.6,130.2,128.1,114.7,101.8,71.1,62.9,55.9,52.9,47.6,45.0,44.8,43.7,38.2,38.1,37.0,35.2,32.1,30.2,26.1,24.4,21.7,18.7; MS m/z : 454.1 $[M-H]^-$.

[0884] 实施例74

[0885] 4-氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物No.197)的合成

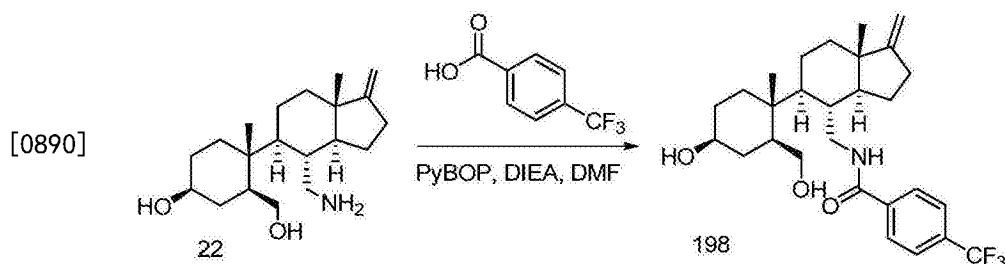


[0887] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、4-氟苯甲酸(56mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,0.81mmol)和DMF(3.0mL)并且将溶液搅拌24h。将溶液用EtOAc(20mL)稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液(2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至10% MeOH/CH₂Cl₂),获得4-氟-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物No.197,91mg,66%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.80(m,2H),7.18(m,2H),4.64(s,

2H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 5H), 1.28 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) δ 170.0, 167.7, 102.5, 132.4, 131.0, 116.4, 101.8, 71.1, 62.8, 55.9, 52.8, 47.5, 45.0, 43.9, 38.1, 36.9, 35.2, 32.1, 30.1, 27.4, 27.3, 26.1, 24.4, 21.7, 18.7; MS m/z : 442.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0888] 实施例75

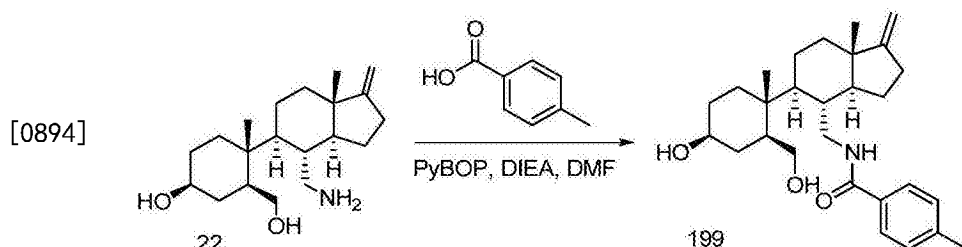
[0889] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物No198)的合成



[0891] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、4-三氟甲基苯甲酸(77mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,0.81mmol)和DMF(3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc(20mL)稀释,相继地用饱和 NaHCO_3 溶液($2 \times 10\text{mL}$)和盐水($2 \times 10\text{mL}$)洗涤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(0%至10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物No.198,105mg,68%),白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 5H), 1.28 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD) δ 169.9, 162.5, 139.9, 134.0, 129.2, 126.4, 119.0, 101.8, 71.1, 62.8, 52.8, 47.4, 45.0, 44.8, 43.9, 38.1, 38.9, 35.2, 30.2, 26.1, 24.4, 21.7, 18.7; MS m/z : 492.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0892] 实施例76

[0893] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-甲基苯甲酰胺(化合物No.199)的合成

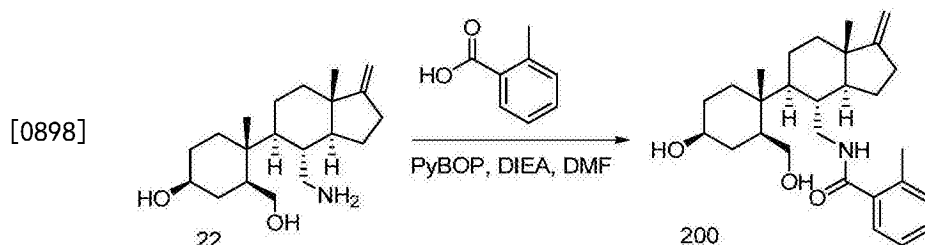


[0895] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop(210mg,0.400mmol)、对甲基苯甲酸(55mg,0.40mmol)的混合物中加入DIEA(0.81mL,

0.81mmol) 和DMF (3.0mL)。将溶液搅拌24,然后用EtOAc (20mL) 稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液 (2×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至10% MeOH/EtOAc), 获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基)-4-甲基苯甲酰胺 (化合物No.199, 115mg,85%), 白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.65 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.49 (m, 5H), 1.29 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ171.1, 162.5, 143.1, 133.2, 130.1, 128.4, 101.9, 71.1, 62.9, 52.9, 47.6, 47.4, 45.0, 44.8, 43.7, 38.1, 37.0, 35.2, 32.1, 30.2, 27.3, 26.1, 24.4, 21.7, 21.4, 18.8; MS m/z: 438.2 [M+H]⁺.

[0896] 实施例77

[0897] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (化合物No.200) 的合成

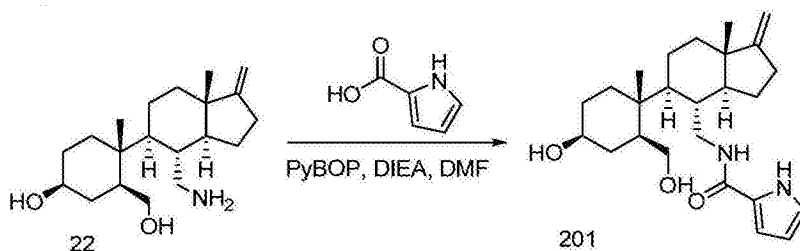


[0899] 在氩气下向 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop (210mg,0.400mmol)、邻甲基苯甲酸 (55mg,0.40mmol) 的混合物中加入DIEA (0.81mL, 0.81mmol) 和DMF (3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc (20mL) 稀释,相继地用饱和NaHCO₃溶液 (2×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至10% MeOH/EtOAc), 获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (化合物No.200, 111mg,81%), 白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 5H), 1.29 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 173.8, 162.5, 138.4, 136.3, 131.5, 130.6, 128.0, 126.6, 101.9, 71.1, 62.8, 52.1, 46.5, 44.9, 44.7, 43.2, 38.1, 37.6, 36.9, 35.1, 32.1, 31.8, 30.1, 25.9, 24.3, 21.3, 21.4, 19.7, 18.7; MS m/z: 438.2 [M-H]⁻.

[0900] 实施例78

[0901] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (化合物No201) 的合成

[0902]

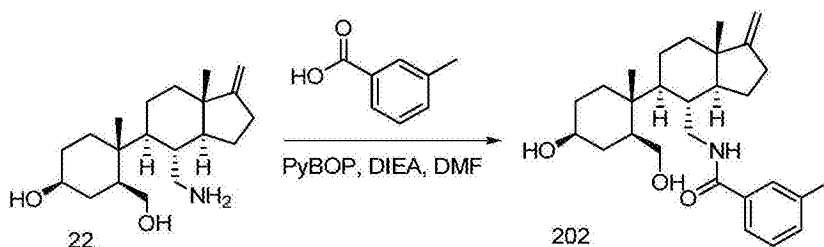


[0903] 在氩气下向 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBOP (210mg,0.400mmol)、2-吡咯羧酸 (45mg,0.40mmol) 的混合物中加入DIEA (0.81mL, 0.81mmol) 和DMF (3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc (20mL) 稀释,相继地用饱和NaHCO₃ 溶液 (2×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至10%MeOH/EtOAc),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (化合物No.201,69mg,54%),白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ6.88 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.86 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.47 (m, 5H), 1.31 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ162.9, 161.4, 125.6, 121.8, 111.2, 109.0, 100.6, 69.9, 61.7, 51.6, 46.3, 43.8, 43.6, 41.8, 36.9, 36.9, 35.8, 34.0, 30.9, 28.9, 24.8, 23.2, 20.5, 17.5; MS m/z: 412.9 [M-H]⁻.

[0904] 实施例79

[0905] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基苯甲酰胺 (化合物No.202) 的合成

[0906]

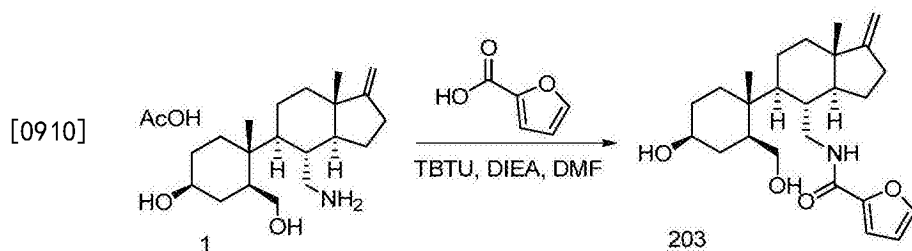


[0907] 在氩气下向 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22,100mg,0.310mmol)、PyBop (210mg,0.400mmol)、间甲基苯甲酸 (55mg,0.40mmol) 的混合物中加入DIEA (0.81mL, 0.81mmol) 和DMF (3.0mL)。将溶液搅拌24h,然后用EtOAc (20mL) 稀释,相继地用饱和NaHCO₃ 溶液 (2×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (0%至10%MeOH/EtOAc),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-甲基苯甲酰胺 (化合物No.202, 99mg,73%),白色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.67 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.87 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 5H), 1.30 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD) δ108.2, 161.0, 138.7, 134.8, 132.4, 128.6, 127.7, 123.7, 101.6, 69.9, 62.6, 51.8, 50.6, 46.6, 43.9, 43.3, 41.7, 37.1, 36.9, 35.9, 34.2, 31.1, 29.1, 24.9, 23.5, 21.5, 21.3,

18.4; MS m/z : 438.1 $[M-H]^-$.

[0908] 实施例80

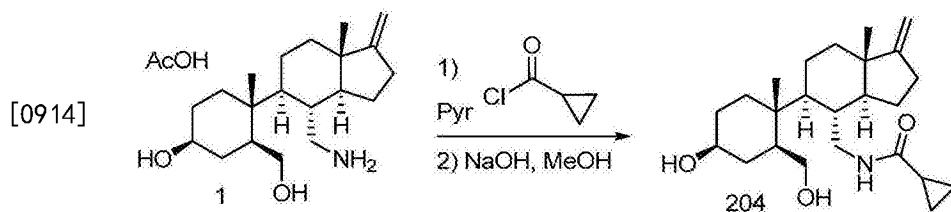
[0909] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺(化合物No.203)的合成



[0911] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1,111mg,0.291mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(103mg,0.321mmol)和2-糠酸(36mg,0.32mmol)的在DMF(1.5mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.12mL,0.69mmol),并且将溶液在室温搅拌28h。将混合物浓缩,并且将残留物在EtOAc(35mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)之间分配。将有机层用盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(7:93 MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺(化合物No.203,39mg,32%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.66(s,1H),7.39(br s,1H),7.12(d,J=3.3Hz,1H),6.58(m,1H),4.63(s,2H),3.70(m,2H),3.43-3.56(m,2H),3.13(m,1H),2.49(m,1H),2.13-2.29(m,2H),1.20-1.88(m,15H),1.05(s,3H),0.84(s,3H)。ES-MS m/z 416 ($[M+1]^+$)。

[0912] 实施例81

[0913] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环丙酰胺(化合物No.204)的合成

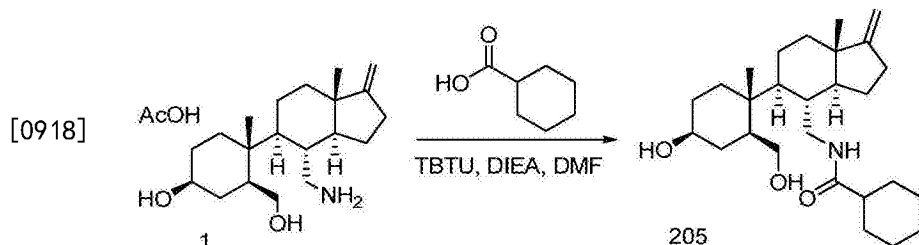


[0915] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1,98mg,0.26mmol)的吡啶(2.6mL)悬浮液中加入环丙基甲酰氯(0.071mL,0.78mmol),并且将混合物在室温在氩气下搅拌17h,然后浓缩。用甲苯(2×4mL)实施残余吡啶的共沸除去。将残留物溶解在MeOH(2.6mL)中,并且加入10N NaOH(水溶液)(0.26mL,2.6mmol),然后加热回流45min。将混合物浓缩,并且将残留物在EtOAc(25mL)和H₂O(10mL)之间分配。将有机层用盐水(10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(7:93 MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环丙酰胺(化合物No.204,72mg,72%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.72(br s,1H),4.64(s,2H),3.73(m,1H),3.47(m,2H),3.33(m,1H),3.14(m,1H),2.50(m,

1H), 2.13-2.30 (m, 2H), 1.20-1.90 (m, 16H), 0.99 (s, 3H), 0.70-0.83 (m, 7H). ES-MS m/z 390 ($[M+1]^+$).

[0916] 实施例82

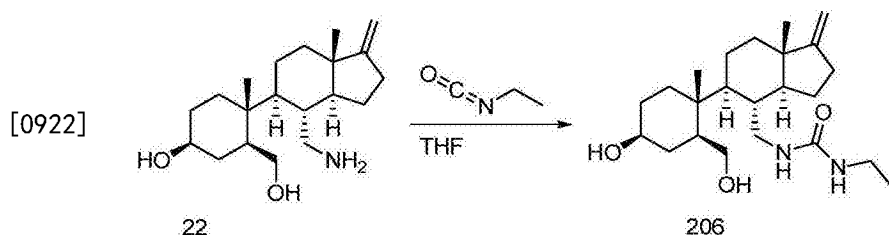
[0917] N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环己酰胺(化合物No.205)的合成



[0919] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1,103mg,0.270mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(95mg,0.30mmol)和环己烷羧酸(0.067mL,0.54mmol)的在DMF(1.3mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.63mmol),并且将溶液在室温搅拌3天。将混合物浓缩,并且将残留物在EtOAc(35mL)、H₂O(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)之间分配。将有机层用盐水(5×10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(6:94MeOH/CH₂Cl₂),获得N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)环己酰胺(化合物No.205,44mg,38%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.41(br s,1H),4.64(s,2H),3.72(m,1H),3.31-3.45(m,3H),3.13(m,1H),2.49(m,1H),2.13-2.39(m,3H),1.20-1.86(m,25H),0.98(s,3H),0.82(s,3H). ES-MS m/z 432 ($[M+1]^+$).

[0920] 实施例83

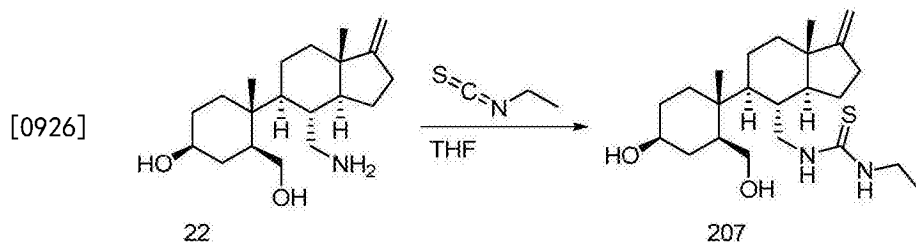
[0921] 1-乙基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲(化合物No.206)的合成



[0923] 在0℃下氩气中向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,49mg,0.15mmol)的THF(3.0mL)溶液中加入异氰酸乙酯(0.024mL,0.31mmol),并且将溶液在室温搅拌17h,然后浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得1-乙基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲(化合物No.206,52mg,87%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 5.93(br s,1H),5.67(br s,1H),4.63(s,2H),3.70(m,1H),3.25-3.45(m,3H),3.13(m,3H),2.50(m,1H),2.13-2.26(m,2H),1.21-1.87(m,15H),1.08(t,J=7.2Hz,3H),1.02(s,3H),0.82(s,3H). ES-MS m/z 393 ($[M+1]^+$).

[0924] 实施例84

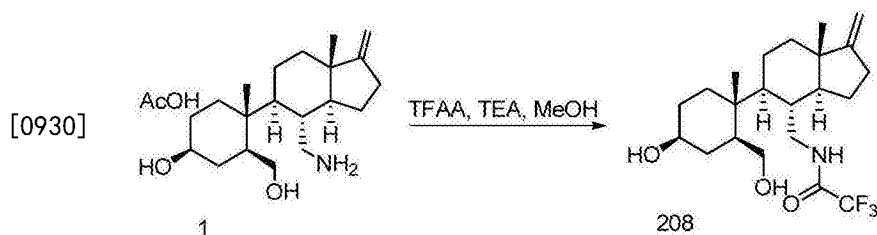
[0925] 1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基硫脲(化合物No.207)的合成



[0927] 在0℃下氩气中向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,50mg,0.16mmol)的THF(3.1mL)溶液中加入异硫氰酸甲酯(23mg,0.31mmol),并且将溶液在室温搅拌17h,然后浓缩.通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:10:2CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)-3-甲基硫脲(化合物No.207,50mg,82%),无色固体.¹H NMR(CD₃OD):δ 6.82(br s,1H),4.64(s,2H),3.46-3.72(m,4H),3.13(m,1H),2.98(s,3H),2.50(m,1H),2.13-2.29(m,2H),1.20-1.88(m,15H),0.97(s,3H),0.83(s,3H).ES-MS m/z 395([M+1]⁺).

[0928] 实施例85

[0929] 2,2,2-三氟代-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)乙酰胺(化合物No.208)的合成

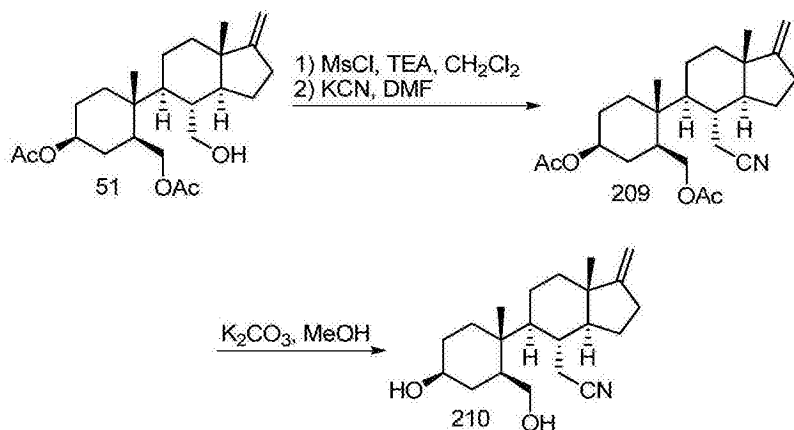


[0931] 向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇乙酸酯(化合物No.1,2.31g,6.05mmol)的MeOH(6.1mL)悬浮液中加入Et₃N(2.53mL,18.2mmol),并且将混合物在氩气下冷却至0℃.滴加三氟乙酸酐(1.18mL,8.49mmol),并且将溶液在室温搅拌2.2h,然后浓缩.将残留物溶解在EtOAc(60mL)中并且用H₂O洗涤(20mL),随后用饱和NaHCO₃水溶液(5×20mL)和盐水(15mL)洗涤.将有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩,并且通过色谱法在硅胶上纯化一部分的残留物(2.47g中的306mg)(5:95 MeOH/CH₂Cl₂),获得2,2,2-三氟代-N-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-

[0932] ((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)甲基)乙酰胺(化合物No.208,303mg,97%),无色晶体.¹H NMR(CD₃OD):δ 4.65(s,2H),3.71(m,1H),3.57(m,1H),3.46(m,2H),3.12(m,1H),2.51(m,1H),2.13-2.30(m,2H),1.20-1.90(m,15H),1.00(s,3H),0.82(s,3H).ES-MS m/z 416([M-1]⁻).

[0933] 实施例86

[0934] 2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)乙腈(化合物No.210)的合成



[0935]

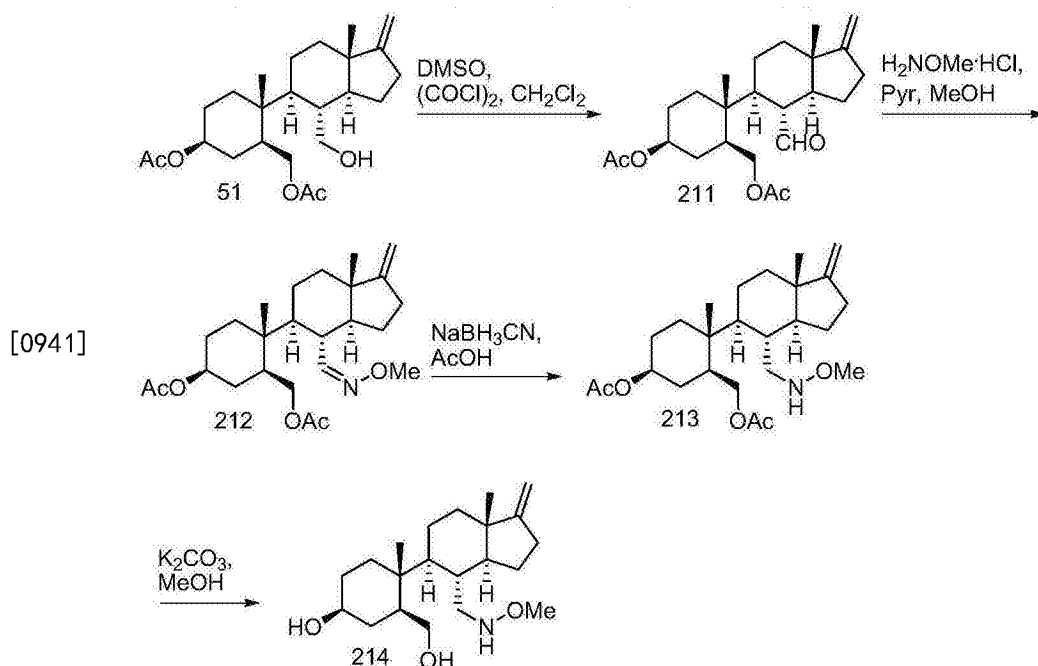
[0936] A. 0℃下氩气中向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-

[0937] (羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.51,660mg,1.62mmol)和Et₃N(0.29mL,2.1mmol)的在CH₂Cl₂(16mL)中的溶液中加入MsCl(0.14mL,1.8mmol),并且将溶液在室温搅拌1h。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤,并用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且浓缩。用甲苯(3×30mL)实施杂质的共沸除去,并且将所得黄色固体(1.08g)溶解在DMF(5.4mL)中。加入KCN(317mg,4.87mmol),并将混合物在氩气下加热至80℃并持续18h。在EtOAc(60mL)和H₂O(10mL)之间分配混合物,并用盐水(5×20mL)洗涤有机层,然后干燥(MgSO₄)并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物(1:99-5:95 EtOAc/CH₂Cl₂),获得((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氰基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.209,534mg,2个步骤共79%),无色固体。

[0938] B. 向((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氰基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.209,534mg,1.28mmol)的MeOH(25mL)悬浮液中加入碳酸钾(710mg,5.14mmol)并且加热至40℃并持续1h。将混合物浓缩,并且通过色谱法在硅胶上部分地纯化残留物(5:95 MeOH/CH₂Cl₂),获得无色固体(458mg)。将该固体(458mg)在1:9 MeOH/CH₂Cl₂(40mL)和H₂O(10mL)之间分配,并且用1:9 MeOH/CH₂Cl₂(10mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并浓缩,获得2-((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)乙腈(化合物No.210,448mg),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ4.67(s,2H),3.69(m,1H),3.46(m,1H),3.14(m,1H),2.88(dd,J=18,3.5Hz,1H),2.55(m,2H),2.31(m,1H),2.16(m,1H),1.86(m,6H),1.21-1.58(m,9H),1.12(s,3H),0.83(s,3H)。ES-MS m/z 390([M-1+60]⁻)。

[0939] 实施例87

[0940] (1S,3S,4R)-3-(羟甲基)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((甲氧基氨基)甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇(化合物No.214)的合成



[0942] A. 将DMSO (0.078mL, 1.1mmol) 在-78℃下氩气中滴加至草酰氯 (0.048mL, 0.55mmol) 的CH₂Cl₂ (1.6mL) 溶液中, 然后在-78℃搅拌15min。滴加((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 51, 149mg, 0.366mmol) 的CH₂Cl₂ (0.8mL) 溶液并在-78℃搅拌1.25h, 然后加入Et₃N (0.26mL, 1.9mmol)。将混合物在-78℃搅拌0.5h, 然后在室温搅拌1.25h, 并加入H₂O (10mL), 随后加入EtOAc (40mL)。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 和盐水 (5×20mL) 洗涤, 然后干燥(MgSO₄) 并且浓缩, 获得((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 211, 191mg), 黄色的油。

[0943] B. 向((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 211, 191mg) 的在10:1 MeOH/吡啶 (7.7mL) 中的溶液中加入甲氧胺盐酸盐 (153mg, 1.83mmol), 并且将混合物在室温在氩气下搅拌3天。将混合物浓缩, 随后用甲苯 (2×20mL) 共沸除去残余吡啶。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (20:80 EtOAc/己烷), 获得((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((Z)-(甲氧基亚胺基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 212, 85mg, 2个步骤共53%), 无色的膜。

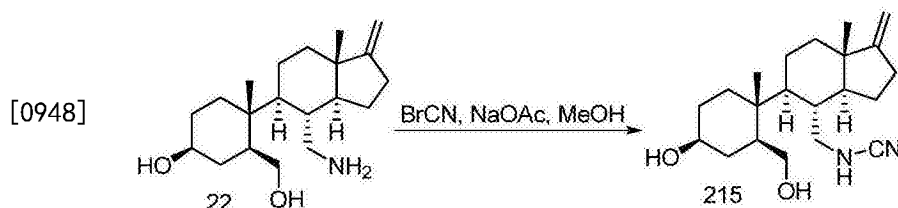
[0944] C. 向((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((Z)-(甲氧基亚胺基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 212, 85mg, 0.20mmol) 的乙酸 (3.9mL) 溶液中加入氰基硼氢化钠 (49mg, 0.78mmol) 并且在室温搅拌18h。在20min内分多份加入更多的氰基硼氢化钠 (70mg, 1.1mmol) 并且在室温搅拌5h。将混合物浓缩, 随后用甲苯 (20mL) 共沸除去残余乙酸。将混合物经过硅胶过滤 (30:70 EtOAc/己烷), 并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (15:85 EtOAc/己烷), 获得((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((甲氧基氨基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯(化合物No. 213, 18mg, 21%), 无色的膜。

[0945] D. 向((1S, 2R, 5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((甲氧基氨基) 甲基)-

7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基) 甲基乙酸酯 (化合物No.213, 18mg, 0.041mmol) 的MeOH (2.1mL) 溶液中加入碳酸钾 (23mg, 0.17mmol) 并且加热至40℃并持续1.5h。将混合物浓缩, 并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂), 获得 (1S, 3S, 4R) -3-(羟甲基)-4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-((甲氧基氨基) 甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-4-甲基环己醇 (化合物No.214, 13mg, 87%), 无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ 4.62 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.02-3.20 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.14-1.92 (m, 18H), 0.79 (s, 3H). ES-MS m/z 352 ([M+1]⁺).

[0946] 实施例88

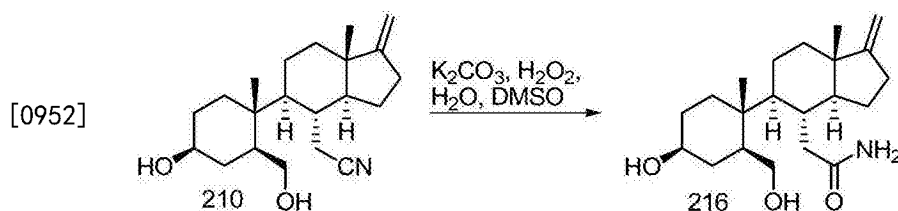
[0947] N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 氰胺 (化合物No.215) 的合成



[0949] 将 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.22, 96mg, 0.30mmol) 的MeOH (3.0mL) 溶液在氩气下冷却至0℃并且加入乙酸钠 (73mg, 0.89mmol), 随后加入溴化氰 (41mg, 0.39mmol)。将混合物在0℃搅拌20min, 然后在室温搅拌18h。将混合物浓缩, 并且通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (8:92 MeOH/CH₂Cl₂), 获得N-(((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 甲基) 氰胺 (化合物No.215, 102mg, 99%), 无色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ 4.65 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.14-2.35 (m, 2H), 1.21-1.86 (m, 15H), 1.09 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ES-MS m/z 345 ([M-1]⁻).

[0950] 实施例89

[0951] 2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 乙酰胺 (化合物No.216) 的合成

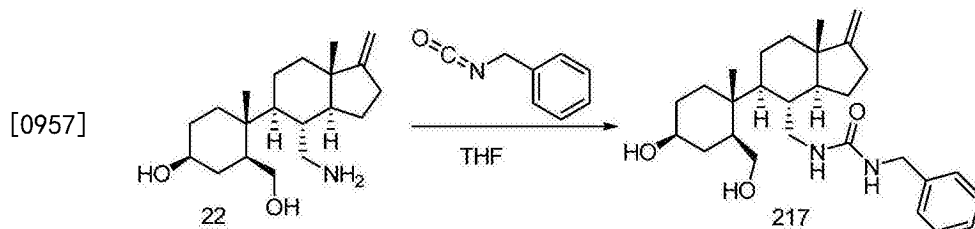


[0953] 向 (1S, 3S, 4R) -4-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇 (化合物No.210, 255mg, 0.769mmol) 的DMSO (7.7mL) 溶液中加入碳酸钾 (53mg, 0.38mmol) 并在室温搅拌, 同时滴加过氧化氢 (0.67mL的50%水溶液, 12mmol)。将混合物在室温搅拌19.5h, 然后冷却至0℃并且加入冰水 (10mL)。将混合物用EtOAc (2×25mL) 萃取, 并且将合并的有机层用盐水 (5×10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残留物 (100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH), 获得2-((3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2S, 4S)-

[0954] 4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基) 乙酰胺(化合物No.216,183mg,68%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 4.61(s,2H),3.69(m,1H),3.45(m,1H),3.10(m,1H),2.65(m,1H),2.46(m,1H),2.05-2.34(m,4H),1.19-1.85(m,14H),1.05(s,3H),0.81(s,3H).ES-MS m/z350([M+1]⁺).

[0955] 实施例90

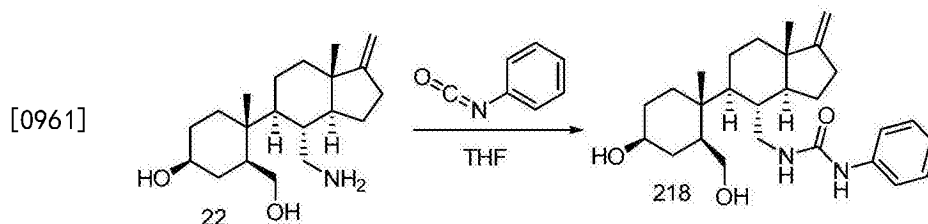
[0956] 1-苄基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲(化合物No.217)的合成



[0958] 在氩气下向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,56mg,0.17mmol)的THF(3.5mL)悬浮液中加入异氰酸苄酯(0.043mL,0.35mmol),并且将溶液在室温搅拌22h,然后浓缩.通过色谱法在硅胶上纯化残留物(8:92 MeOH/CH₂Cl₂),获得1-苄基-3-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)脲(化合物No.217,50mg,63%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.27(m,5H),6.40(br s,1H),5.77(br s,1H),4.63(s,2H),4.30(m,2H),3.69(m,1H),3.31-3.46(m,3H),3.12(m,1H),2.49(m,1H),2.13-2.25(m,2H),1.20-1.86(m,15H),1.02(s,3H),0.82(s,3H).ES-MS m/z 455([M+1]⁺).

[0959] 实施例91

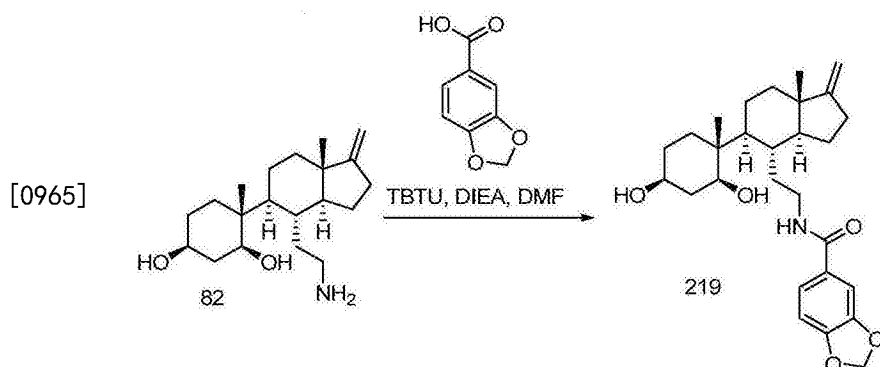
[0960] 1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-苯基脲(化合物No.218)的合成



[0962] 在0℃下在氩气中向(1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(氨基甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-3-(羟甲基)-4-甲基环己醇(化合物No.22,59mg,0.18mmol)的THF(3.7mL)悬浮液中加入异氰酸苄酯(0.040mL,0.37mmol),并且将溶液在室温搅拌22h,然后浓缩.通过色谱法在硅胶上纯化残留物(100:8:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH),获得1-(((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基)甲基)-3-苯基脲(化合物No.218,19mg,23%),无色固体。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.24(s,1H),7.33(d,J=7.8Hz,2H),7.23(m,2H),6.95(t,J=7.4Hz,1H),5.97(br s,1H),4.64(s,2H),3.72(m,1H),3.31-3.53(m,3H),3.15(m,1H),2.51(m,1H),2.14-2.28(m,2H),1.22-1.89(m,15H),1.07(s,3H),0.84(s,3H).ES-MS m/z 441([M+1]⁺).

[0963] 实施例92

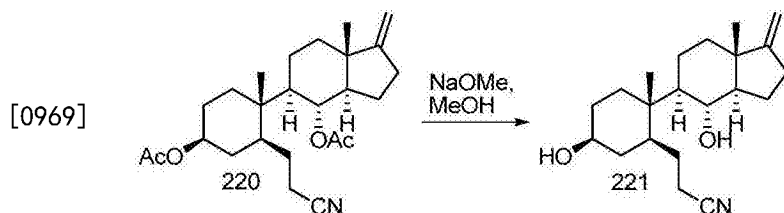
[0964] N-(2-((3aS,4S,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-2,4-二羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No.219)的合成



[0966] 将(1S,3S,4R)-4-((3aS,4S,5S,7aS)-4-(2-氨基乙基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-4-甲基环己烷-1,3-二醇(化合物No.82,40mg,0.12mmol)、TBTU(55mg,0.17mmol)、DIEA(49μL,0.27mmol)和胡椒酸(25mg,0.15mmol)的在DMF(3mL)中的混合物在氩气下在室温搅拌2天。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,相继地用水(5×3mL)和盐水(2×3mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(EtOAc),获得N-(2-((3aS,4S,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-2,4-二羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No.219,41mg,73%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ7.38(d,J=8.1,1H),7.29(s,1H),6.86(d,J=8.2,1H),6.02(s,2H),4.62(s,2H),3.81(m,1H),3.51(s,1H),3.42(s,2H),2.81(s,1H),2.49(m,1H),2.29(m,1H),2.12-1.23(m,18H),1.20(s,3H),0.80(s,3H);¹³C NMR(75MHz,CD₃OD) δ169.4,162.9,151.8,149.3,129.8,123.2,108.8,108.4,103.1,101.6,72.2,69.6,53.9,46.7,44.8,41.4,40.3,37.3,37.0,32.0,31.4,30.1,29.1,26.1,24.7,19.7,18.6;MS m/z:470.3 [M+H]⁺.

[0967] 实施例93

[0968] 3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)丙腈(化合物No.221)的合成

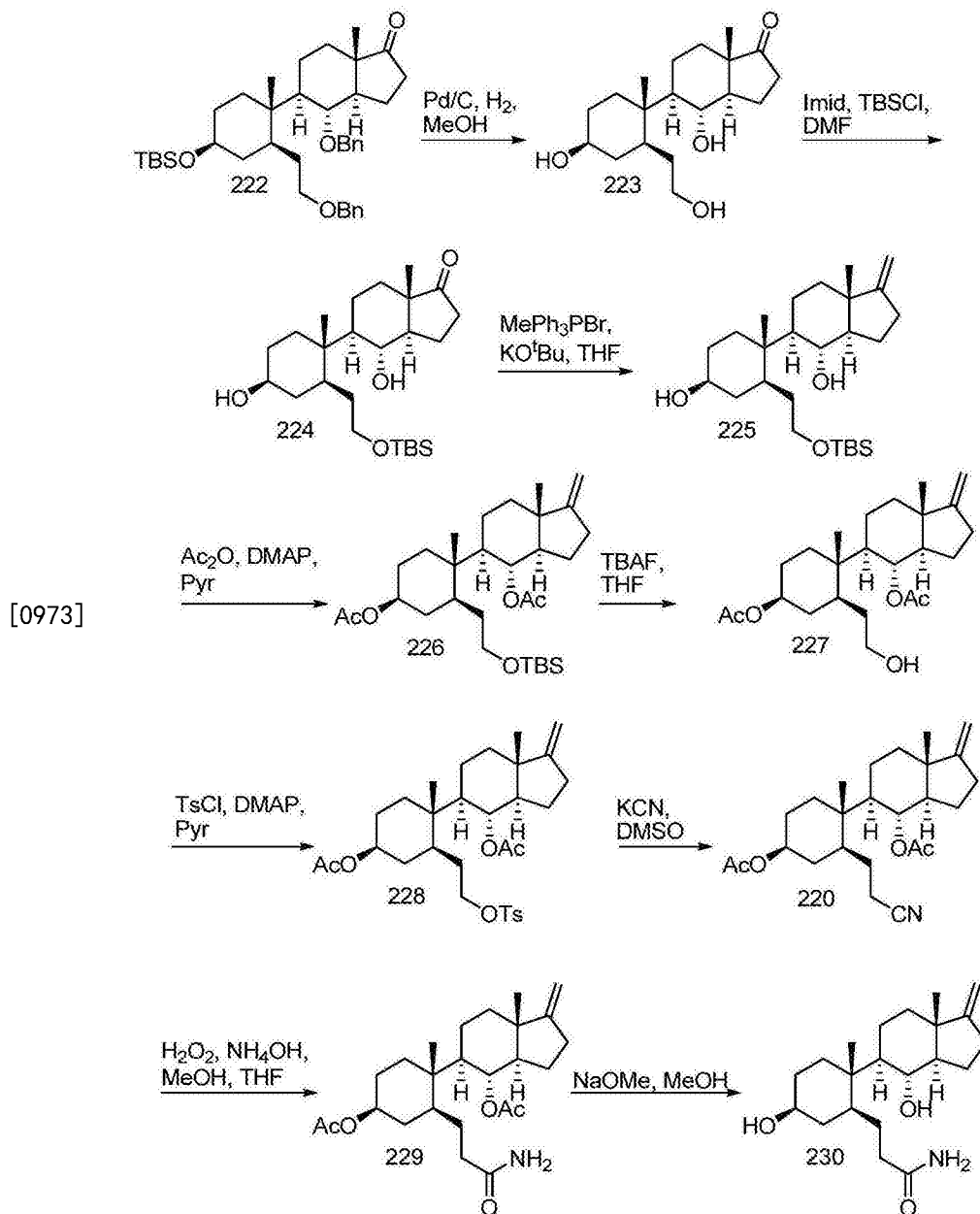


[0970] 将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-氰基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基乙酸酯(化合物No.220,49mg,0.12mmol)和NaOMe(0.22mL的5.4M MeOH溶液,1.2mmol)的在MeOH(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后用AcOH(0.5mL)淬灭并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%EtOAc/己烷),获得42mg的白色泡沫,对此¹H NMR表明仅1个乙酸酯已被水解。将白色泡沫(42mg)和NaOMe(0.20mL,1.1mmol)的在MeOH中的溶液在60℃在氮气下搅拌6天,然后用AcOH(1mL)淬灭并且浓缩。使

用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后80%EtOAc/己烷),获得3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙腈(化合物No.221,36mg,92%),白色固体。¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ4.62(2H),3.75(m,1H),3.55(m,1H),2.55(m,1H),2.42(m,1H),2.30(2H),1.95-1.20(16H),1.15(s,3H),0.88(m,1H),0.80(s,3H).MS m/z:390[M+AcO]⁺.

[0971] 实施例94

[0972] 3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酰胺(化合物No.230)的合成



[0974] A. 将(3aR,4R,5R,7aS)-4-(苄氧基)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-(苄氧基)乙基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.222,3.00g,4.85mmol)和Pd(52mg的在碳上的10%溶液,0.05mmol)的在MeOH(90mL)中的溶液在35psi氢气下搅拌18h。将溶液经过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩,获得(3aR,

4R,5R,7aS)-4-羟基-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.223,1.88g,>100%),白色泡沫。

[0975] B.将(3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-5-((1S,2S,4S)-4-羟基-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.223,1.6g,4.9mmol)、咪唑(0.74g,11mmol)和TBSCl(0.82g,5.4mmol)的在DMF(25mL)中的溶液在氮气下在0℃搅拌40min,然后在室温搅拌4h。将溶液倾倒入水(75mL)中,用Et₂O(200mL)萃取,用盐水(40mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后70%EtOAc/己烷),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-4-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.224,1.33g,61%),白色泡沫。

[0976] C.将甲基三苯基溴化磷(7.33g,20.5mmol)和KO^tBu(2.33g,20.2mmol)的在THF(20mL)中的溶液在室温在氮气下搅拌2h,然后加入(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-4-羟基-7a-甲基八氢-1H-茛-1-酮(化合物No.224,1.45g,3.31mmol)的THF(10mL)溶液。将反应烧瓶装配冷凝器并且将溶液加热回流2h。将溶液用饱和NaHCO₃溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%EtOAc/己烷与1%CH₂Cl₂),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.225,1.25g,87%),白色固体。

[0977] D.将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-醇(化合物No.225,1.25g,2.87mmol)、乙酸酐(1.10mL,11.5mmol)和DMAP(35mg,0.29mmol)的在吡啶(15mL)中的溶液最初在0℃在氮气下搅拌1天。将溶液在冰中冷却,用饱和NaHCO₃溶液(10mL)淬灭15min,用EtOAc(200mL)稀释,用盐水(3×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.226)。

[0978] E.将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.226,1.49g,2.87mmol)和TBAF(5.7mL的1M THF溶液,5.7mmol)的在THF(14mL)中的溶液在50℃在氮气下搅拌1.5h,然后浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(30%EtOAc/己烷与1%CH₂Cl₂),获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.227,1.137g,97%),白色泡沫。

[0979] F.将(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-羟乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.227,200mg,0.492mmol)、DMAP(6mg,0.05mmol)和TsCl(281mg,1.48mmol)的在吡啶(2.5mL)中的溶液在0℃下在氮气中保持3.5h。将溶液用饱和NaHCO₃溶液(10mL)淬灭25min,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,获得(3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-(甲苯磺酰基氧基)乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯(化合物No.228)。

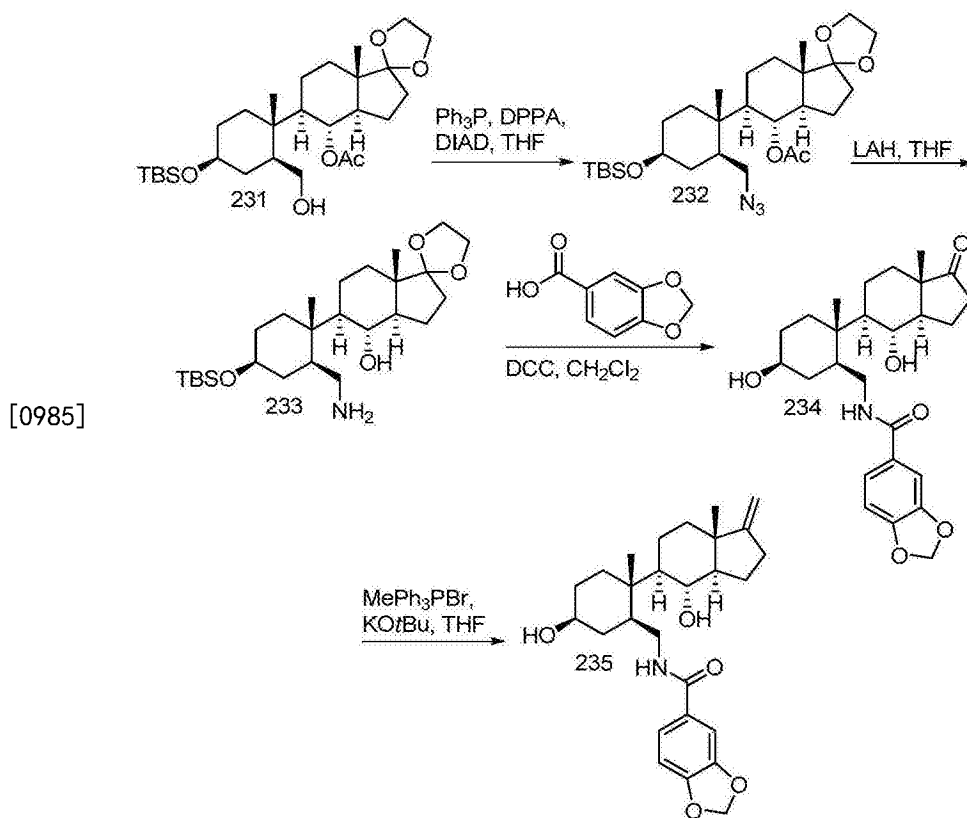
[0980] G. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-1-甲基-2-(2-(甲磺酰基乙基)环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.228,276mg,0.492mmol) 和 KCN (100mg,1.48mmol) 的在 DMSO (2.5mL) 中的溶液在氮气下在 60℃ 加热 2h,然后在 80℃ 加热 3.5h。在室温下将溶液倾倒入水 (20mL) 中,用 Et₂O (75mL) 萃取,用盐水 (20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (25% EtOAc/己烷),获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-氰基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.220,161mg,78%),白色泡沫。

[0981] H. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(2-氰基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.220,161mg,0.39mmol) 和 H₂O₂ (0.20mL 的 50% 水溶液,3.9mmol) 的在 NH₄OH (2mL)、MeOH (2mL) 和 THF (1mL) 中的溶液在室温搅拌 1 天。将溶液浓缩,获得 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.229),白色固体。

[0982] I. 将 (3aR,4R,5R,7aS)-5-((1S,2S,4S)-4-乙酰氧基-2-(3-氨基-3-氧代丙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-基乙酸酯 (化合物No.229,168mg,0.39mmol) 和 NaOMe (0.7mL 的 5.4M MeOH 溶液,3.9mmol) 的在 MeOH (10mL) 中的溶液在 60℃ 在氮气下搅拌 4 天。将溶液在冰中冷却,用乙酸 (1mL) 淬灭并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物 (5% MeOH/EtOAc),获得 3-((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)丙酰胺 (化合物No.230,58mg,43%),白色固体。¹H NMR (CD₃OD): δ 4.62 (2H), 3.62 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.2-2.0 (16H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.78 (s, 3H). ES-MS m/z 350 ([M+1]⁺) .

[0983] 实施例 95

[0984] N-(((1S,2S,5S)-5-羟基-2-((3aR,4R,5R,7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺 (化合物No235) 的合成



[0986] A. 将(4'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯(化合物No.231,300mg,0.587mmol)、三苯基膦(339mg,1.29mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.28mL,1.29mmol)和DIAD(0.25mL,1.29mmol)的在THF(6mL)中的溶液最初在0℃在氮气下搅拌18h。用饱和 NaHCO_3 溶液(3mL)使溶液成为碱性,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水($3 \times 15\text{mL}$)洗涤,干燥(MgSO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(10%然后20%然后40%EtOAc/己烷),获得(4'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯(化合物No.232,220mg,70%),白色泡沫。

[0987] B. 将(4'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(叠氮基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-基乙酸酯(化合物No.232,220mg,0.41mmol)和LAH(0.62mL的2M THF溶液,1.2mmol)的在THF(6mL)中的溶液在60℃在氮气下搅拌1h。将溶液在冰中冷却,用Et₂O(20mL)稀释,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (0.4g)淬灭2h,经过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩,获得(4'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(氨基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-醇(化合物No.233,170mg),白色泡沫。

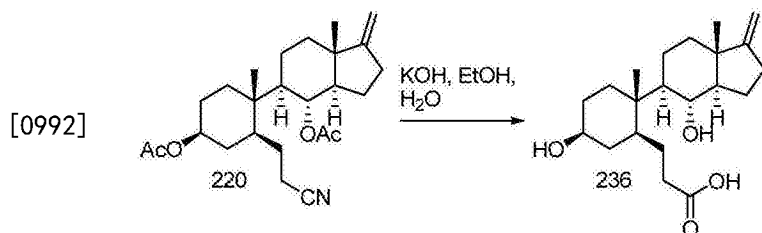
[0988] C. 将(4'R,7a'S)-5'-((1S,2S,4S)-2-(氨基甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基环己基)-7a'-甲基八氢螺[[1,3]二氧戊环-2,1'-茚]-4'-醇(化合物No.233,170mg,0.36mmol)、胡椒酸(72mg,0.44mmol)和DCC(90mg,0.44mmol)的在 CH_2Cl_2 中的溶液在室温下在氮气中搅拌18h。加入更多的DCC(45mg,0.22mmol)并且继续反应24h。将溶液通过一小段硅胶过滤,用EtOAc洗脱并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(20%然后50%

EtOAc/己烷), 获得76mg的白色固体。将该材料溶解在乙酸(16mL)和水(4mL)中并且在室温搅拌4天, 然后浓缩。将残留物3次在甲苯(20mL)中溶解并浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化所得白色固体(80%然后100%EtOAc/己烷), 获得N-(((1S, 2S, 5S)-5-羟基-2-((4R, 7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No. 234, 40mg, 24%), 白色固体。

[0989] D. 将甲基三苯基溴化磷(312mg, 0.87mmol)和 KO^tBu (100mg, 0.87mmol)的在THF(3mL)中的溶液在室温在氮气下搅拌1h, 然后加入N-(((1S, 2S, 5S)-5-羟基-2-((4R, 7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-氧代八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No. 234, 40mg, 0.087mmol)的THF(3mL)溶液。在25h之后, 将溶液用饱和 NaHCO_3 溶液(3mL)淬灭, 用EtOAc(100mL)稀释, 用盐水($3 \times 15\text{mL}$)洗涤, 干燥(MgSO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(50%然后80%EtOAc/己烷), 获得N-(((1S, 2S, 5S)-5-羟基-2-((3aR, 4R, 5R, 7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)甲基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(化合物No. 235, 26mg, 65%), 白色固体。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.30(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.05(m, 1H), 6.02(s, 2H), 4.65(2H), 3.75(m, 1H), 3.63(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.25-2.15(13H), 1.22(s, 3H), 1.15(m, 1H), 0.80(s, 3H). ES-MS m/z 456 ($[\text{M}+1]^+$)

[0990] 实施例96

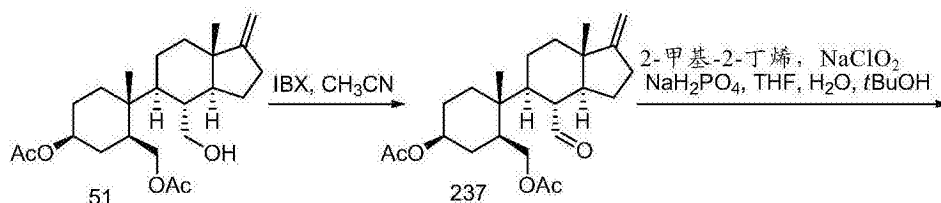
[0991] 3-((1R, 2S, 5S)-5-羟基-2-((3aR, 4R, 5R, 7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)丙酸(化合物No. 236)的合成



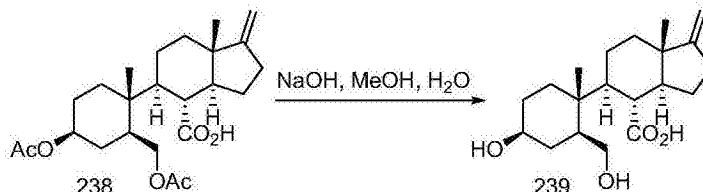
[0993] 将(3aR, 4R, 5R, 7aS)-5-((1S, 2S, 4S)-4-乙酰氧基-2-(2-氰基乙基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-基乙酸酯(化合物No. 220, 100mg, 0.24mmol)和KOH(95mg, 1.7mmol)的在EtOH(5mL)中的溶液在80℃的油浴中加热。分别在18小时和32小时之后加入水(1mL和4mL)。在总共6天之后, 将溶液在冰中冷却, 然后加入AcOH(1mL)并且浓缩。将残留物溶解在水(40mL)中, 用 CH_2Cl_2 ($5 \times 15\text{mL}$)萃取, 干燥(MgSO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(1%, 然后2%, 然后5%然后100%MeOH/EtOAc), 获得3-((1R, 2S, 5S)-5-羟基-2-((3aR, 4R, 5R, 7aS)-4-羟基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-5-基)-2-甲基环己基)丙酸(化合物No. 236, 44mg, 52%), 白色固体。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 4.62(2H), 3.60(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.25(2H), 2.03(m, 1H), 1.90(2H), 2.85-1.60(5H), 1.55-1.20(9H), 1.18(s, 3H), 0.90(1H), 0.78(s, 3H). ES-MS m/z 349 ($[\text{M}-1]^-$)

[0994] 实施例97

[0995] (3aS, 4R, 5S, 7aS)-5-((1R, 2R, 4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茚-4-羧酸(化合物No. 239)的合成



[0996]



[0997] A. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(羟甲基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.51,305mg,0.75mmol)和IBX(540mg,1.93mmol)的在MeCN(7.5mL)中的混合物在氩气下在65℃搅拌22h。将所得混合物冷却至室温,经过硅藻土过滤并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(3:7 EtOAc:己烷),获得不纯的((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.237,85mg),其未经进一步纯化而继续使用。

[0998] B. 将((1S,2R,5S)-5-乙酰氧基-2-((3aS,4R,5S,7aS)-4-甲酰基-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-5-基)-2-甲基环己基)甲基乙酸酯(化合物No.237,85mg)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (174mg,1.26mmol)、 NaClO_2 (57mg,0.63mmol)、2-甲基-2-丁烯(2mL)的在THF(2mL)、tBuOH(2mL)和 H_2O (0.5mL)中的混合物在室温搅拌24h。加入另外的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (87mg,0.63mmol)、 NaClO_2 (29mg,0.32mmol)和2-甲基-2-丁烯(1mL)并且将混合物搅拌另外的24h。将混合物用EtOAc稀释(30mL),相继地用水(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(4:1至3:2己烷:EtOAc然后MeOH),获得不纯的(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-乙酰氧基-2-(乙酰氧基甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸(化合物No.238,50mg),其未经进一步纯化而继续使用。

[0999] C. 将(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-乙酰氧基-2-(乙酰氧基甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸(化合物No.238,50mg)和2M NaOH(1mL,1mmol)的在MeOH(3mL)中的混合物在室温搅拌19h。将混合物浓缩并且在水(10mL)和AcOH(0.5mL)中重组。将该混合物相继地用EtOAc(2×20mL)和 CH_2Cl_2 (20mL)萃取,干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。使用色谱法在硅胶上纯化残留物(9:1 CH_2Cl_2 :MeOH然后MeOH),获得(3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2R,4S)-4-羟基-2-(羟甲基)-1-甲基环己基)-7a-甲基-1-亚甲基八氢-1H-茛-4-羧酸(化合物No.239,33mg,3个步骤共13%),白色固体。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 4.64(s,2H),3.76(d,J=10.9,1H),3.44(m,1H),3.11(m,1H),2.44(m,1H),2.29(m,3H),2.02-1.07(m,14H),0.99(s,3H),0.79(s,3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD) δ 186.1,162.3,102.0,71.4,62.7,53.2,48.3,47.0,44.1,43.7,38.8,36.7,35.0,31.9,31.4,30.0,26.2,22.4,19.7,18.4;MS m/z :335.1[M-H] $^-$ 。

[1000] 实施例98

[1001] 代表性化合物的His-hSHIP1活性

[1002] 将测试化合物溶解在95%乙醇中以形成储备溶液。在筛选之前,将储备溶液用磷酸酶测定缓冲液(20mM Tris-HCL、10mM MgCl₂ pH 7.5、0.02%Tween 20)稀释以形成含有10%乙醇的工作测定溶液。在96孔微量滴定板上实施所述测定,采用由Ong等人,Blood 110,1942-1949,2007和Yang等人,Org Lett 7,1073-1076,2005报道的程序的修正程序,该两篇参考文献都以其整体内容通过引用并入本文。

[1003] 通过两个不同方法中的一个方法产生数据。通过描述如下的两个途径中的一个筛选测试化合物。在第一个途径中,每个反应含有5μL的His-hSHIP1酶(5-20ng)、10μL的底物、1,3,4,5-肌醇四磷酸酯(IP₄;最终50μM)、5μL的磷酸酶测定缓冲液和5L的在10%乙醇中的各种浓度的测试化合物(最终0-300μM)。空白对照也通过用磷酸酶测定缓冲液替换His-hSHIP1酶、IP₄、或测试化合物来制备。在将反应组分加入到在冰上的96孔微量滴定板中之后,将反应通过剧烈地简单摇晃该板来混合。然后将反应在37℃孵育15min,同时温和地摇晃,随后加入100μL的Biomol Green Reagent (BIOMOL,宾夕法尼亚州,美国)以终止反应。通过His-hSHIP1自IP₄释放的游离磷酸盐与Biomol Green Reagent结合,这将染料转化为绿色。在将混合物在室温下孵育20min以显色之后,用SpectraMax Plus 96孔板读取器(Molecular Devices,Sunnyvale,加利福尼亚州,美国)在650nm的波长下读取吸光度。

[1004] 在第二个途径中,制备主混合物(master mix),其含有50μL的His-hSHIP1酶(最终0.4-1.6ng/μL)、25μL的底物、IP₄(最终25或250μM)、和50μL的在3.3%乙醇中的测试化合物(最终100μL)。空白对照也通过用磷酸盐测定缓冲液替换His-hSHIP1酶、IP₄、或测试化合物来制备。还包括已经显示出活化SHIP1的参照化合物。将每个反应组分在37℃预孵育30min,然后加入至96孔微量滴定板中。然后将主混合物在37℃进行孵育。在时间0、20、25和30min,移除25μL的主混合物并且转移至新的96孔微量滴定板,向其中加入100μL的Biomol Green Reagent以停止反应。在将混合物在室温下孵育20min以显色之后,用SpectraMax Plus 96孔板读取器在650nm的波长下读取吸光度。将释放的磷酸盐相对于时间作图以计算在每个IP₄浓度下的初始速度(即图的斜率)。将初始速度基线校正并且计算初始速度的比率(IP₄25/IP₄250)并且用于评价测试化合物。

[1005] 根据上文的测定,发现在下文的表2中列出的代表性化合物在≤300μM的浓度下调节His-hSHIP1酶。表2中的化合物No.对应于上文表1中的化合物No.。化合物的评分表达如下:

[1006]	评分	途径1 (相对于背景的%增加)	途径2 (初始速度比率)
	+++	$x \geq 65$	高于参照或参照-15%
	++	50 $x < 65$	参照-16%至参照-30%
	+	$0 < x < 50$	参照-31%或更低
	-	N/A	抑制剂

[1007] 由第一个方法产生的数据由星号区分。

[1008] 表格2

[1009]

化合物No.	评分
1	++

2	+
4	+
5	+++
6	++

[1010]

7	+
8	+
10	—
11	+
15	++
18	+
26	++
27	+
29	+
30	++
31	—
32	+++
34	+
35	++
37	++
38	++
43	++
44	++
45	—
46	++
47	+
48	+
50	+
52	—
56	—
57	—
59	++
61	++
63	+++*
65	++
66	+
67	++
69	+
91	+

93	++
----	----

[1011] 实施例99

[1012] 代表性化合物对淋巴细胞中的Akt磷酸化的活性

[1013] AKT的磷酸化已经显示出受SHIP1调节 (Helgason等人, J Exp Med 191, 781-794, 2000)。将Molt-4 (PTEN-/SHIP1+) 细胞在不含血清的RPMI中饥饿过夜。在15mL圆锥管中, 将2-3百万经血清饥饿的细胞 (1百万细胞每mL) 用各种浓度的测试化合物 (最终0.1、1、或10 μ M, 在0.1% DMSO中) 在37 $^{\circ}$ C处理30min, 随后用100ng/mL的IGF-1在37 $^{\circ}$ C刺激1小时。在刺激之后, 将细胞用冰冷的DPBS洗涤一次并且用裂解缓冲液 (20mM Tris-HCl, pH 7.5, 140mM NaCl, 1% NP-40, Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail (完全的迷你蛋白酶抑制剂混合物)、10mM NaF, 1mM Na₃VO₄, 1mM β -甘油磷酸) 在冰上裂解30min且每10min涡旋一次。然后将样品以13,000rpm离心20min, 并且收集上清液作为总细胞裂解物样品。用联喹啉二甲酸测定 (bicinchonic acid assay) 确定蛋白质浓度, 并且将来自每个样品的约15 μ g的总蛋白在4-12% Tris-甘氨酸凝胶上加载并且分离。在SDS-PAGE之后, 将蛋白从该凝胶转移至硝基纤维素膜。将膜在含有0.1% Tween-20的PBS (PBS-T) 中的5% BSA中在室温下封阻1小时, 然后用第一抗体在4 $^{\circ}$ C下进行探针探测过夜。使用以下抗体: 小鼠抗-SHIP1 (1:500稀释; Santa Cruz, 加利福尼亚州, 美国)、家兔抗-磷酸-Akt (Ser473) (1:1000稀释; Cell Signaling Technologies, 马萨诸塞州, 美国)、家兔抗-Akt (1:1000; Cell Signaling Technologies, 马萨诸塞州, 美国)、和家兔抗-肌动蛋白 (1:2000; Cell Signaling Technologies, 马萨诸塞州, 美国)。然后将膜用山羊抗兔或抗小鼠第二抗体 (1:3000) 在室温下孵育1小时。在膜上的靶蛋白用ECL溶液检测并且暴露于膜上。

[1014] 根据上述测定, 发现在下表3中列出的代表性化合物在Molt-4 (SHIP1+) 中在 $\leq 30\mu$ M下抑制Akt磷酸化。表3中的化合物No. 对应于表1中的化合物No.。表3中的评分表达如下: + (在30 μ M时抑制Akt磷酸化); - (在30 μ M时对Akt磷酸化没有影响)。

[1015] 表3

[1016]

化合物No.	Molt-4 (SHIP+)
1	+
3	+
11	+
18	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
27	-
29	+
32	+

34	+
[1017]	
46	+
48	+
50	+
57	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
94	+
95	+
97	+
98	+

[1018] 实施例100

[1019] 代表性化合物对小鼠的被动皮肤过敏反应的活性

[1020] 代表性化合物对小鼠的被动皮肤过敏反应的活性可以根据Ovary, J Immunol 81, 355-357, 1958和Halpern等人, Br J Pharmacol Chemother 20, 389-398, 1963公开的程序进行评价, 二者都以其整体通过引用并入本文。

[1021] 为了诱导被动皮肤过敏反应, 在小鼠的右耳上用在20 μ L的抗DNP-IgE中的25ng对小鼠进行皮内耳朵接种。左耳不进行处理并且用作阴性对照。在接种后二十四小时, 向所有的小鼠通过灌胃 (PO) 给予测试化合物。在口服给药后六十分钟, 向小鼠给予2% Evan's Blue (0.2 μ m已过滤的, 在200 μ L盐水中) 的尾静脉内注射, 随后是100 μ g DNP-HSA (在200 μ L中) 的第二尾静脉内注射。在DNP-HAS注射后六十分钟, 使用CO₂吸入将小鼠安乐死。随后, 通过从两个耳朵取得四毫米穿孔来实施耳朵活组织检查, 然后将穿孔在96孔板中使用甲酰胺孵育进行Evan's Blue提取。将80 μ L的洗脱液转移至平底96孔板中并且用SpectraMax M5分光光度计 (Molecular Devices, Sunnyvale, 加利福尼亚州, 美国) 在620nm读取吸光度。在740nm取得来自所有样品的背景读数并且从620nm读数中减去背景读数。以OD形式报告数据。

[1022] 实施例101

[1023] 代表性化合物对小鼠的角叉菜胶爪肿胀的活性

[1024] 代表性化合物对小鼠的角叉菜胶爪肿胀的活性可以根据Winter等人, Proc Soc Exp Biol Med 111, 544-547, 1962公开的程序来评价, 以其整体通过引用并入本文。为了在

爪中诱导肿胀,在用角叉菜胶(50 μ L的1%悬浮液)对右后爪进行足底注射前一个小时,将测试化合物口服给药。在给予 λ -角叉菜胶之后4小时,用足趾容积测量仪(Ugo Basile,意大利)记录作为炎症的测量度的后爪肿胀。

[1025] *****

[1026] 在本说明书中提到的所有的美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物,包括于2013年3月14日提交的美国临时专利申请61/785,860,以其整体通过引用并入本文。

[1027] 虽然已经相当详细地描述了前面的发明以帮助理解,但是显而易见的是可在所附的权利要求书的范围内实施某些改变和修饰。因此,所描述的实施方案应被认为是示例性的而不是限制性的,并且本发明不限于在本文中提供的细节,而是可以在所附的权利要求书的范围和等同范围内进行修改。