



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113527400 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 28

(21) 申请号 202110717941.7

(22) 申请日 2014.04.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113527400 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2013/074323 2013.04.17 CN

(62) 分案原申请数据
201480031476.X 2014.04.17

(73) 专利权人 萨奇治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 G.M.博特拉 B.L.哈里森
A.J.罗比肖 F.G.萨里图罗
R.T.贝雷西斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.
C07J 43/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 5939545 A, 1999.08.17

审查员 王婷婷

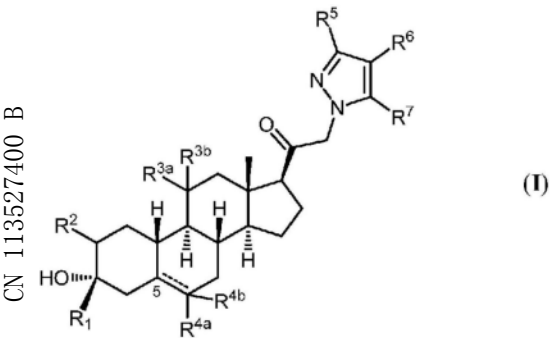
权利要求书3页 说明书124页 附图40页

(54) 发明名称

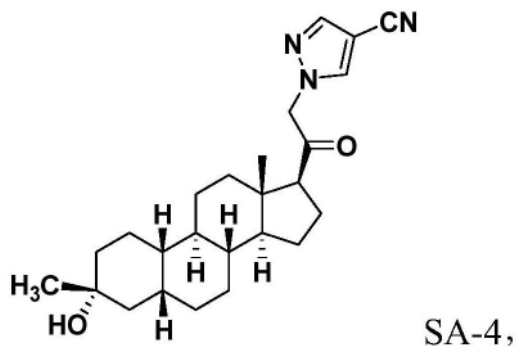
19-去甲C3,3-二取代的C21-N-吡唑基类固醇及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基类固醇,及其可药用盐;其中,====、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义。该化合物可用于预防和治疗各种CNS相关的病症,例如,治疗睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征和耳鸣。

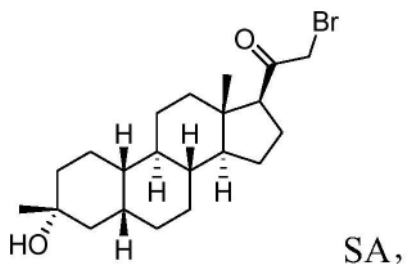


1. 制备式SA-4化合物的方法:

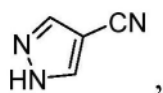


所述方法包括:

在碳酸钾和四氢呋喃的存在下,使式SA化合物:



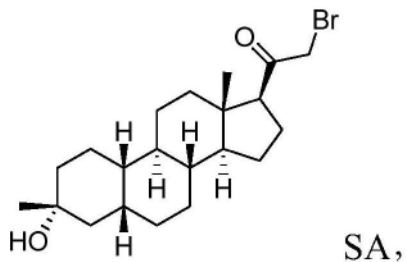
与下式表示的化合物反应:



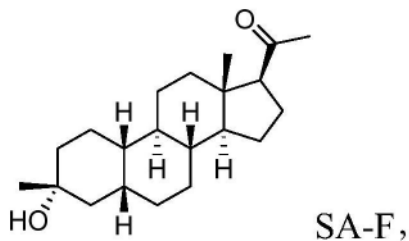
得到式SA-4的化合物。

2. 权利要求1所述的方法,其中反应温度为室温。

3. 权利要求1或2所述的方法,进一步包括制备式SA的化合物:



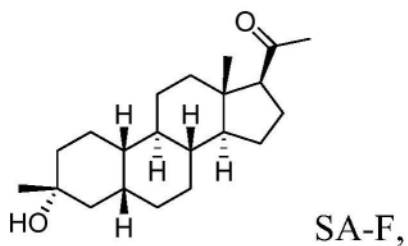
通过使式SA-F的化合物:



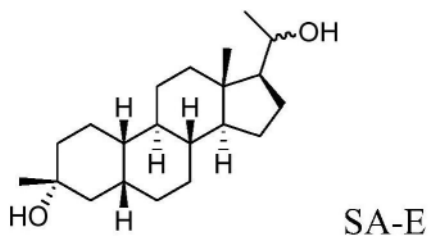
在溴化氢水溶液和甲醇的存在下与溴反应,得到式SA的化合物。

4. 权利要求3所述的方法,其中反应温度为17℃。

5. 权利要求3所述的方法,还包括制备式SA-F的化合物:



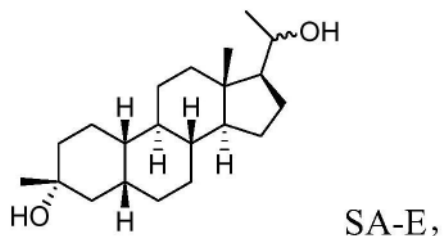
通过使式SA-E的化合物:



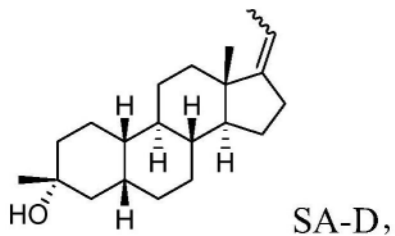
在二氯甲烷存在下与氯铬酸吡啶反应,得到式SA-F的化合物。

6. 权利要求5所述的方法,其中反应温度为室温。

7. 权利要求5所述的方法,还包括制备式SA-E的化合物:



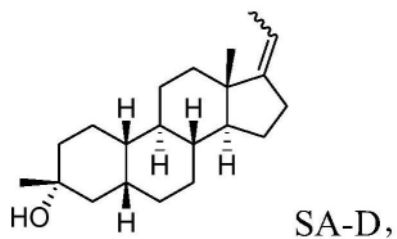
通过使式SA-D的化合物:



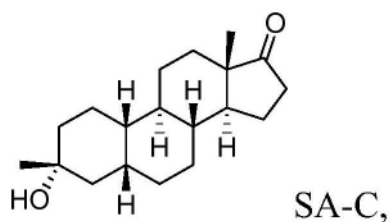
与:

- 1) 9-硼二环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃存在下反应;然后
- 2) 与10%的氢氧化钠水溶液和过氧化氢在水存在下反应,提供式SA-E的化合物。

8. 权利要求7所述的方法,还包括制备式SA-D的化合物:



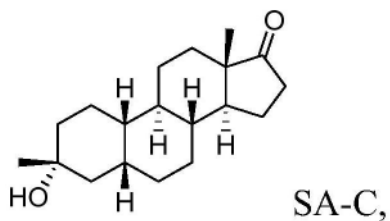
通过使式SA-C的化合物:



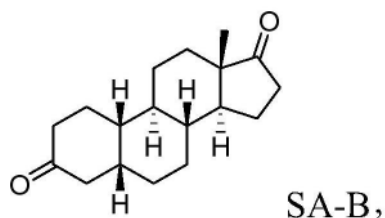
在叔丁醇钾和四氢呋喃的存在下与 EtPPh_3Br 反应,得到式SA-D的化合物。

9. 权利要求8所述的方法,其中反应温度为 60°C 。

10. 权利要求8所述的方法,还包括制备式SA-C的化合物:



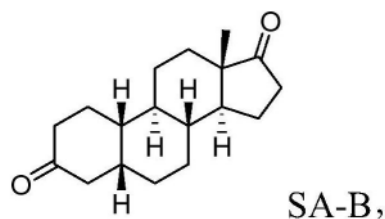
通过使式SA-B的化合物:



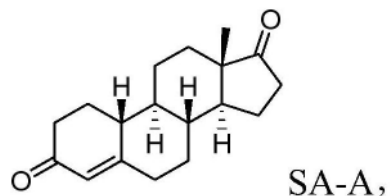
在甲基铝二(2,6-二-叔丁基-4-苯甲醚)和四氢呋喃的存在下与甲基溴化镁反应,得到式SA-C的化合物。

11. 权利要求10所述的方法,其中反应温度为 -78°C 。

12. 权利要求10所述的方法,还包括制备式SA-B的化合物:



通过氢化以下表示的化合物:



其中氢化包括使式SA-A化合物与 H_2 、钨黑和氢溴酸在四氢呋喃存在下接触以提供式SA-B的化合物。

13. 权利要求12所述的方法,其中反应温度为室温。

14. 权利要求12所述的方法,其中所述 H_2 包括约10个大气压的 H_2 。

19-去甲C3,3-二取代的C21-N-吡唑基类固醇及其使用方法

[0001] 本发明是中国发明申请(发明名称为19-去甲C3,3-二取代的C21-N-吡唑基类固醇及其使用方法;申请号为201810263557.2;申请日为2014年4月17日)的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 脑兴奋性(excitability)被定义为动物的唤醒水平,是范围从昏迷到惊厥的连续体,并通过各种神经递质调节。通常,神经递质负责调节离子跨越神经元膜的传导性。在静止时,神经元膜具有约-70mV的电势(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是负的。电势(电压)是跨越神经元半透膜的离子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有机阴离子)平衡的结果。神经递质存储在突触前泡囊中,并且在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质(例如,乙酰胆碱)将导致膜去极化(电势从-70mV到-50mV的变化)。该作用通过突触后的烟碱受体介导,所述突触后的烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加 Na^+ 离子的膜渗透性。降低的膜电势以突触后动作电位的形式刺激神经元兴奋性。

[0004] 在GABA受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的作用通过GABA神经递质介导。GABA对总的脑兴奋性具有深度的影响,这是因为脑中的高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯离子跨越神经元膜的传导来调节单独的神经元的兴奋性。GABA与其在GRC上的识别位点相互作用,促进氯离子沿着GRC的电化学梯度流入到细胞中。该阴离子水平的细胞内增加导致跨膜电位的超极化,使神经元对于兴奋性输入不太敏感(即,神经元兴奋性的降低)。换句话说,神经元中的氯离子浓度越高,脑兴奋性(唤醒水平)越低。

[0005] 有许多文献证明,GRC负责焦虑、发作行为和镇静的介导。因此,GABA和像GABA一样起作用或促进GABA的作用的药物(例如,治疗上使用的巴比妥酸盐和苯并二氮_䓬(BZ),例如Valium[®]),通过与GRC上的特异性调节位点相互作用,产生其治疗上有用的效果。积累的证据现已表明,除苯并二氮_䓬和巴比妥酸盐结合位点之外,GRC还包含对于神经活性类固醇的独特的位点(Lan,N.C.等人,Neurochem.Res.16:347-356(1991))。

[0006] 神经活性类固醇可内源性地出现。最有效的内源性神经活性类固醇为3 α -羟基-5-还原孕甾烷-20-酮和3 α -21-二羟基-5-还原孕甾烷-20-酮,其分别为激素类固醇孕酮和脱氧皮质酮的代谢物。这些类固醇代谢物的改变脑兴奋性的能力在1986年被认识到(Majewska,M.D.等,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.等,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。

[0007] 卵巢激素孕酮及其代谢物已被证明对脑兴奋性有深度的影响(Backstrom,T.等,Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.130:19-24(1985);Pfaff,D.W and McEwen,B.S.,Science 219:808-814(1983);Gyermek等,J Med Chem.11:117(1968);Lambert,J.等,Trends Pharmacol.Sci.8:224-227(1987))。孕酮及其代谢物的水平随着月经周期的阶段而改变。已有许多文献证明,孕酮及其代谢物的水平在月经开始之前降低。每月一次重现的在月经开始之前的一些身体症状也已被许多文献证明。已变成与经前综合征(PMS)有关的这些症状包括应激(紧张)、焦虑和偏头痛(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。具有PMS的受试者具有每月一次重现的在经期前存在且在经期后不存在的症状。

[0008] 以类似的方式,孕酮的减少也已与女性癫痫患者即月经性癫痫的发作频率的增加在时间上有关(Laidlaw,J.,Lancet,1235-1237(1956))。对于孕酮代谢物的减少,已观察到更直接的关联(Rosciszewska等,J.Neurol.Neurosurg.Psych..49:47-51(1986))。另外,对于具有原发性全身性小发作癫痫的受试者,发作的时间发生率已与经前综合征的症状的发生率有关(Backstrom,T.等,J.Psychosom.Obstet.Gynaecol..2:8-20(1983))。已发现类固醇脱氧皮质酮在治疗具有与其月经周期有关的癫痫发作的受试者方面是有效的(Aird,R.B.and Gordan,G.,J.Amer.Med.Soc.145:715-719(1951))。

[0009] 还与低的孕酮水平有关的综合征是产后抑郁症(PND)。在分娩之后,孕酮水平立即急剧降低,导致PND的发作。PND的症状范围从轻度抑郁症到需要住院治疗的精神病。PND也与重度焦虑和应激性(irritability)有关。PND有关的抑郁症不能通过经典的抗抑郁药治疗,且经历PND的女性显示PMS的增加的发生率(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。

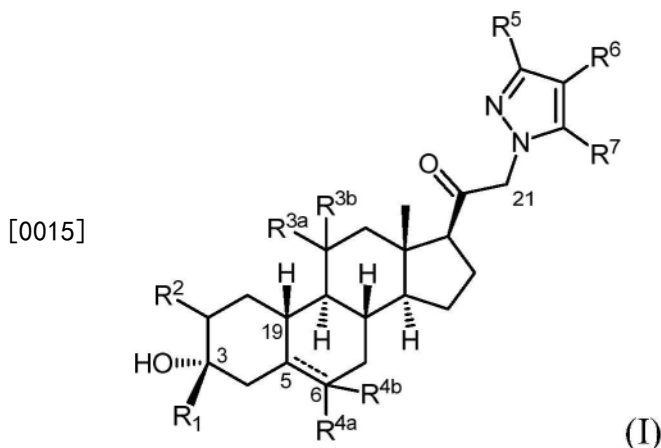
[0010] 共同地,这些观察结果暗示孕酮和脱氧皮质酮且更特别是它们的代谢物在脑兴奋性的稳态调节中的关键作用,其显示为与月经性癫痫、PMS和PND有关的发作行为或症状的增加。降低的孕酮水平和与PMS、PND和月经性癫痫有关的症状之间的相关性(Backstrom,T.等,J.Psychosom.Obstet.Gynaecol.2:8-20(1983));Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))已促使将孕酮用在其治疗中(Mattson等,“Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy,”Advances in Epileptology:XVth Epilepsy International Symposium,Raven Press,New York(1984),pp.279-282和Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。然而,孕酮在上述综合征的治疗中不是一贯地有效的。例如,对于在PMS的治疗中的孕酮,剂量-响应关系不存在(Maddocks等,Obstet.Gynecol.154:573-581(1986);Dennerstein等,Brit.Med J 290:16-17(1986))。

[0011] 需要用作脑兴奋性的调节剂的新的和改善的神经活性类固醇,以及用于CNS相关疾病的预防和治疗的药物。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明部分地基于提供具有良好的效力、药代动力学(PK)性能、口服生物利用度、可配制性(formulatability)、稳定性、安全性、清除率和/或代谢的新的19-去甲(即,C19去甲基)化合物的期望。本文描述的化合物的一个关键特征是在C3位的二取代(例如,一个取代基是3 α 羟基部分)。本发明人发现,在C-3处的二取代可消除羟基部分氧化为酮的可能性,防止进一步的代谢,并降低次级消除途径的可能性,例如,葡萄糖苷酸化。本发明人进一步发现,C3二取代的总效果应该改善总的PK参数,以及降低潜在的毒性和副作用,在一些实施方案中,这可以容许口服和/或长期给药。本文描述的化合物的另一关键特征是在C19位存在氢(“19-去甲”),而不是甲基。本发明人发现,19-去甲化合物与其C19-甲基对应物相比,具有改善的物理性质,例如,改善的溶解度。本发明人发现溶解度的进一步增加,例如,当AB环体系处于顺式构型时。

[0014] 由此,在一方面,本文提供的是式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基类固醇:



[0016] 及其可药用盐；

[0017] 其中：

[0018] \equiv 代表单键或双键；

[0019] R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基；

[0020] R^2 是氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或 $-R^{A2}$ ，其中， R^{A2} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基；

[0021] R^{3a} 是氢或 $-OR^{A3}$ ，其中， R^{A3} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基， R^{3b} 是氢；或 R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代(=O)基团；

[0022] R^{4a} 和 R^{4b} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素，条件是，如果C5和C6之间的 \equiv 是单键，则C5和 R^{4a} 处的氢各自独立地以 α 或 β 构型存在，并且 R^{4b} 不存在。

[0023] R^5 、 R^6 和 R^7 的每个独立地是氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ ，例如， $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或取代或未取代的3至6元杂环基；

[0024] R^{GA} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的3至6元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氧连接时的氧保护基、与氮连接时的氮保护基，或两个 R^{GA} 基团与间隔原子结合，形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环。

[0025] 本文中，式(I)的类固醇、其子集及其可药用盐一起指的是“本发明化合物”。

[0026] 在另一个方面，提供了含有本发明化合物和药用赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中，本发明化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在一些实施方案中，本发明化合物以治疗有效量提供。在一些实施方案中，本发明化合物以预防有效量提供。

[0027] 在一些实施方案中，本文描述的化合物充当GABA调节剂，例如，以正的或负的方式影响GABA_A受体。作为中枢神经系统(CNS)的兴奋性的调节剂，当通过其调节GABA_A受体的能

力介导时,预期这样的化合物具有CNS活性。

[0028] 因此,在另一个方面,提供了治疗需要其的受试者中的CNS相关病症的方法,所述方法包括:给予受试者有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,所述CNS相关病症选自:睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征,以及耳鸣。在一些实施方案中,口服、皮下、静脉内或肌肉内给药所述化合物。在一些实施方案中,长期给药所述化合物。

[0029] 由随后的详细说明、实施例和权利要求,其它目的和优点将对于本领域技术人员变得明晰。

[0030] 定义

[0031] 化学定义

[0032] 下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics第75版的封面内页的CAS版本的元素周期表确定,且具体官能团通常如其中所描述的那样定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体官能部分和反应性描述于如下中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0033] 本文描述的化合物可包括一个或多个不对称中心,且因此可以存在多种异构体形式,例如,对映异构体和/或非对映异构体形式。例如,本文描述的化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体,或者可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括:手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。参见,例如,Jacques等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等,Tetrahedron 33:2725 (1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN1972)。本发明另外包括作为基本上不含其它异构体的单独异构体、或者作为多种异构体的混合物的本文描述的化合物。

[0034] 当列出数值范围时,它包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆烷基”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0035] 下列术语意图具有下面随其提供的含义,并且在理解本发明的说明书和预期范围中是有用的。当描述本发明时,可以包括化合物、含有该化合物的药物组合物,以及该化合物和组合物的试验方法,下列术语,如果存在的话,具有下列含义,除非另有陈述。还应该理解,当本文描述时,任何下面所定义的部分可以被许多取代基取代,而且相应的定义在下面列出的它们的范围内,包括这种取代部分。除非另作说明,否则,术语“取代”如下面所定义。应该进一步理解,当本文使用时,术语“基团”和“原子团”可以互换使用。冠词“一个(种) (a,

an)”可在本文中用来指该冠词的语法对象的一个(种)或超过一个(种)(即,至少一个(种))。作为例子,“类似物”意指一个(种)类似物或超过一个(种)类似物。

[0036] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”,本文还指的是“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的例子包括:甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的其它例子包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈),等等。除非另作说明,否则,烷基的每个独立地任选被取代,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,所述烷基是未取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在一些实施方案中,烷基是取代的C₁₋₁₀烷基。常规烷基缩写包括:Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

[0037] 本文使用的“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别指的是烷基、烯基和炔基的二价基。当具体“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”提供了碳的范围或数目时,应当理解,所述范围或数目是指碳在直链二价碳链中的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”可以被一个或多个本文所描述的取代基取代,或是未取代的。

[0038] “亚烷基”是指除去烷基的两个氢而形成二价基的烷基,并且可以是取代或未取代的亚烷基。未取代的亚烷基包括但不限于:亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-),等等。示例性的取代的亚烷基,例如,被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烷基,包括但不限于:取代的亚甲基(-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-),等等。

[0039] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)以及任选一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2、3或4个碳-碳叁键)的直链或支链烃基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基不含有任何叁键。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案

中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如,在2-丁烯基中)或端部(例如,在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的例子包括:乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)、等等。C₂₋₆烯基的例子包括:上述的C₂₋₄烯基,以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)、等等。烯基的其它例子包括:庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)、等等。除非另作说明,否则,烯基的每个独立地任选被取代,即,未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烯基是未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。

[0040] “亚烯基”是指除去烯基的两个氢而形成二价基的烯基,并且可以是取代或未取代的亚烯基。示例性的未取代的二价亚烯基包括但不限于:亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如,-CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)。示例性的取代的亚烯基,例如,被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基,包括但不限于:取代的亚乙基(-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-)、取代的亚丙烯基(-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-),等等。

[0041] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2、3或4个碳-碳叁键)以及任选一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基不含有任何双键。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或多个碳叁键可以在内部(例如,在2-丁炔基中)或端部(例如,在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的例子包括但不限于:乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)、等等。C₂₋₆炔基的例子包括:上述C₂₋₄炔基,以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)、等等。炔基的其它例子包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)、等等。除非另作说明,否则,炔基的每个独立地任选被取代,即,未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0042] “亚炔基”是指除去炔基的两个氢而形成二价基的直链炔基,并且可以是取代或未取代的亚炔基。示例性的二价亚炔基包括但不限于:取代或未取代的亚乙炔基、取代或未取代的亚丙炔基,等等。

[0043] 本文使用的术语“杂烷基”是指本文所定义的烷基,在母体链内,它进一步含有一或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中,一个或多个杂原子在所述母体碳链内的相邻碳原子之间,和/或,一个或多个杂原子在碳原子和母体分子之间,即,在连接点之间。在一些实施方案中,杂烷基是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至7个碳

原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另作说明,否则,杂烷基的每个独立地是未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基是未取代的杂C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,杂烷基是取代的杂C₁₋₁₀烷基。

[0044] 本文使用的术语“杂烯基”是指本文所定义的烯基,它进一步含有一或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中,一个或多个杂原子在所述母体碳链内的相邻碳原子之间,和/或,一个或多个杂原子在碳原子和母体分子之间,即,在连接点之间。在一些实施方案中,杂烯基是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至9个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至8个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至7个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1、2或3个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。除非另作说明,否则,杂烯基的每个独立地是未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基是未取代的杂C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,杂烯基是取代的杂C₂₋₁₀烯基。

[0045] 本文使用的术语“杂炔基”是指本文所定义的炔基,它进一步含有一或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中,一个或多个杂原子在所述母体碳链内的相邻碳原子之间,和/或,一个或多个杂原子在碳原子和母体分子之间,即,在连接点之间。在一些实施方案中,杂炔基是指具有2至10个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至9个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至8个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至7个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1、2或3个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至5个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至4个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基具有2至3个碳原子、至少一个叁键和1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,

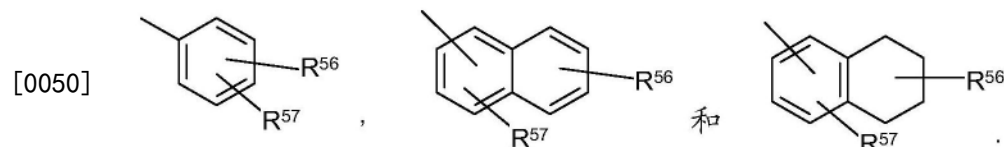
杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另作说明,否则,杂炔基的每个独立地是未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基是未取代的杂C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,杂炔基是取代的杂C₂₋₁₀炔基。

[0046] 本文使用的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别指的是烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基的二价基。当具体“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”或“杂亚炔基”提供了碳的范围或数目时,应当理解,所述范围或数目是指碳在直链二价碳链中的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”可以被一个或多个本文所描述的取代基取代,或是未取代的。

[0047] “芳基”是指具有提供在芳族环系中的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如,双环或三环)4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6、10或14个 π 电子)的基团(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如,1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括这样的环系统,在这种环系统中,上述芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中,原子团或连接点在所述芳基环上,在这种情况下,碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。典型的芳基包括但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯、茕烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、萹、苯、屈、晕苯、荧蒽、茛、并六苯、己芬、己搭烯、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、并八苯、辛芬、辛搭烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、花、非那烯、菲、苈、七曜烯、苈、皮蒽、玉红省、苯并菲和联三萘。具体地说,芳基包括苯基、萘基、茛基和四氢萘基。除非另作说明,否则,芳基的每个独立地任选被取代,即,未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

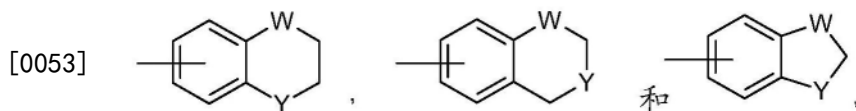
[0048] 在一些实施方案中,芳基被一个或多个选自卤素、C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、氰基、羟基、C₁-C₈烷氧基和氨基的基团取代。

[0049] 取代的芳基的代表性的例子包括下列:



[0051] 其中,R⁵⁶和R⁵⁷中的一个可以是氢,R⁵⁶和R⁵⁷中的至少一个各自独立地选自:C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、4-10元杂环基、烷酰基、C₁-C₈烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳氨基、杂芳基氨基、NR⁵⁸COR⁵⁹、NR⁵⁸SOR⁵⁹、NR⁵⁸SO₂R⁵⁹、COO烷基、COO芳基、CONR⁵⁸R⁵⁹、CONR⁵⁸OR⁵⁹、NR⁵⁸R⁵⁹、SO₂NR⁵⁸R⁵⁹、S-烷基、SO烷基、SO₂烷基、S芳基、SO芳基、SO₂芳基;或R⁵⁶和R⁵⁷可以结合形成5至8个原子的环(饱和或不饱和),其任选含有一个或多个选自N、O或S的杂原子。R⁶⁰和R⁶¹独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、取代的C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基或取代的5-10元杂芳基。

[0052] 具有稠合的杂环基的其它代表性的芳基包括下列:



[0054] 其中,每个W选自 $C(R^{66})_2$ 、 NR^{66} 、O和S;每个Y选自羰基、 NR^{66} 、O和S; R^{66} 独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基和5-10元杂芳基。

[0055] “稠合的芳基”是指两个环碳与第二个芳基或杂芳基环共用或与碳环基或杂环基环共用的芳基。

[0056] “芳烷基”是本文所定义的烷基和芳基的子集,是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。

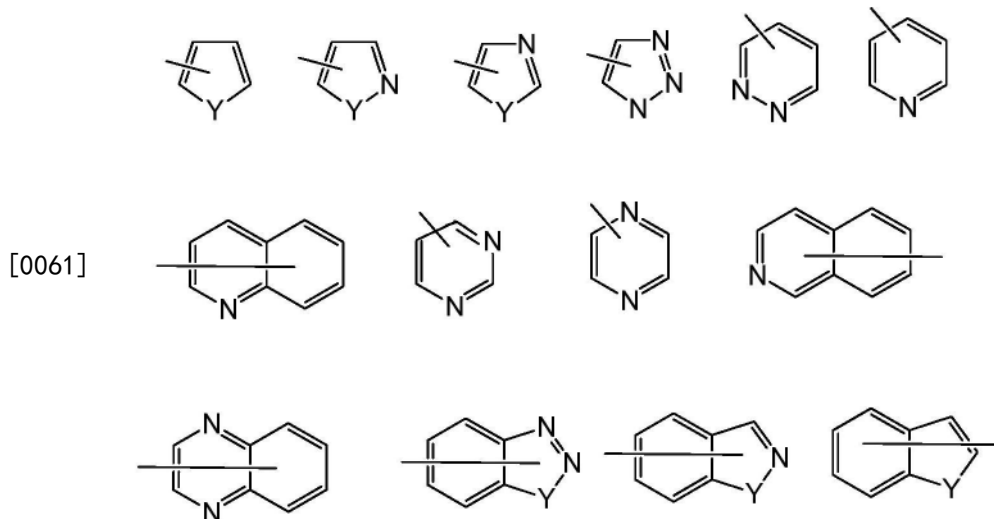
[0057] “杂芳基”是指具有提供在芳族环系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中上述杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中,连接点在杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数目继续表示杂芳基环系中环成员的数目。“杂芳基”还包括其中上述杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系,其中,连接点在芳基或杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系中环成员的数目。其中一个环不包含杂原子的双环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可在任一环上,即,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不包含杂原子的环(例如,5-吡啶基)上。

[0058] 在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个环杂原子(存在于芳香环系中)的5-10元芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个环杂原子(存在于芳香环系中)的5-8元芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有环碳原子和1-4个环杂原子(存在于芳香环系中)的5-6元芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另作说明,否则,杂芳基的每个独立地任选被取代的,即,未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0059] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于:三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于:氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不

限于：吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茛嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0060] 代表性的杂芳基的例子包括下列：



[0062] 其中,每个Y选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S;R⁶⁵独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0063] “杂芳烷基”为本文所定义的烷基和杂芳基的子集,且是指被任选取代的杂芳基取代的任选取代的烷基。

[0064] “碳环基”或“碳环”是指在非芳香环系中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于:环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于:上述C₃₋₆碳环基,以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于:上述C₃₋₈碳环基,以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等等。正如前述实例所说明的那样,在一些实施方案中,碳环基为单环(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系的碳环基,例如双环体系(“双环碳环基”),且可为饱和的或者可为部分不饱和的碳环基。“碳环基”还包括其中上述碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中,连接点在碳环基环上,且在这样的情况中,碳的数目继续表示碳环体系中的碳的数目。除非另作说明,否则,碳环基的每个独立地为任选取代的,即,未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中,碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0065] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环的饱和碳环基

(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的例子包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的例子包括上述C₅₋₆环烷基,以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的例子包括上述C₃₋₆环烷基,以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另作说明,否则,环烷基的每种情况独立地是未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中,环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

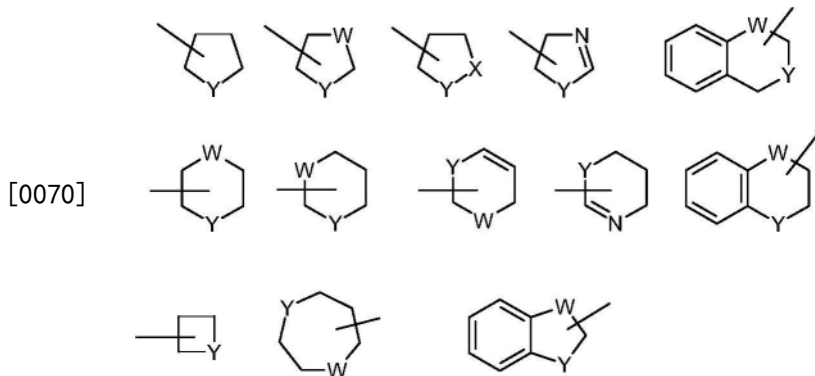
[0066] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系的原子团,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,只要化合价允许,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠环体系、桥环体系或螺环体系,例如双环体系(“双环杂环基”),且可为饱和的或者可为部分不饱和的杂环基。杂环基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中上述杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中,连接点在碳环基或杂环基环上,或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中,连接点在杂环基环上,且在这样的情况下,环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。除非另作说明,否则,杂环基的每个独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是未取代的3-10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0067] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0068] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基包括但不限于:氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于:四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基包括但不限于:二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranylyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranylyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基包括但不限于:三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基包括但不限于:六氢三嗪基(triazinanylyl)。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于:氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基包括但不限于:氮杂环

辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与 C_6 芳基环稠合的5元杂环基(在本文中称作5,6-双环杂环)包括但不限于:二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基,等等。示例性的与芳基环稠合的6元杂环基(本文还指的是6,6-双环杂环)包括但不限于:四氢喹啉基、四氢异喹啉基,等等。

[0069] 杂环基的具体实例示于以下说明性的实例中:



[0071] 其中,每个W选自 CR^{67} 、 $C(R^{67})_2$ 、 NR^{67} 、O和S;每个Y选自 NR^{67} 、O和S; R^{67} 独立地是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5-10元杂芳基。这些杂环基环可以任选被一个或多个选自下列的基团取代:酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基(氨基甲酰基或酰胺基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基和-S(O)₂-芳基。取代基包括羰基或硫代羰基,例如,提供内酰胺和脲衍生物。

[0072] “杂”当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时,是指所述化合物或基团中的一个或多个碳原子已被氮、氧或硫杂原子替代。杂可应用于上述任何烃基:例如,烷基,例如,杂烷基;环烷基,例如,杂环基;芳基,例如,杂芳基;环烯基,例如,环杂烯基等等;其具有1至5个杂原子,尤其是1至3个杂原子。

[0073] “酰基”是指基团 $-C(O)R^{20}$,其中, R^{20} 为氢、本文所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。“烷酰基”是其中的 R^{20} 是非氢基团的酰基。代表性的酰基包括但不限于:甲酰基($-CHO$)、乙酰基($-C(=O)CH_3$)、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基($-C(=O)Ph$)、苄基羰基($-C(=O)CH_2Ph$)、 $-C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_t$ (C_6-C_{10} 芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t$ (5-10元杂芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t$ (C_3-C_{10} 环烷基)和 $-C(O)-(CH_2)_t$ (4-10元杂环基),其中t为0至4的整数。在一些实施方案中, R^{21} 为被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基;或 C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基取代,所述取代基各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0074] “酰氨基”是指基团 $-NR^{22}C(O)R^{23}$,其中 R^{22} 和 R^{23} 的每个独立地为氢、本文所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基,或者 R^{22} 为氨基保护基团。示例性的“酰氨基”包括但不限于:甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基羰基氨基、苯甲酰氨基和苄基羰基氨基。具体的示例性的“酰氨基”为 $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$

烷基、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{芳基})$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{元杂芳基})$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{环烷基})$ 和 $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{元杂环基})$,其中 t 为0至4的整数,且每个 R^{24} 独立地代表H或 C_1-C_8 烷基。在一些实施方案中, R^{25} 为H、被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代; R^{26} 为H、被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代;条件是 R^{25} 和 R^{26} 中的至少一个不是H。

[0075] “酰氧基”是指基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$,其中, R^{27} 为氢、本文所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。代表性的实例包括但不限于:甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在一些实施方案中, R^{28} 为被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0076] “烷氧基”是指基团 $-\text{OR}^{29}$,其中, R^{29} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。具体烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。具体烷氧基是低级烷氧基,即,具有1至6个碳原子。进一步的具体烷氧基具有1-4个碳原子。

[0077] 在一些实施方案中, R^{29} 为具有选自如下的1个或多个取代基的基团,例如,1至5个取代基,尤其是1至3个取代基,特别是1个取代基:氨基、取代的氨基、 C_6-C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇基、烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 和芳基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。示例性的“取代的烷氧基”包括但不限于: $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{芳基})$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{元杂芳基})$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{环烷基})$ 和 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{元杂环基})$,其中 t 为0至4的整数,且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基本身可被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基、或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。具体的示例性的“取代的烷氧基”为 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 。

[0078] “氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

[0079] “取代的氨基”是指式 $-\text{N}(\text{R}^{38})_2$ 的氨基,其中, R^{38} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或氨基保护基团,其中,至少一个 R^{38} 不是氢。在一些实施方案中,每个 R^{38} 独立地选自:氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 烯基、 C_3-C_8 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基;或被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基;被卤素或羟基取代的 C_3-C_8 烯基;被卤素或羟基取代的 C_3-C_8 炔基,或 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{元杂芳基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{环烷基})$ 或 $-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{元杂环基})$,其中, t 为0-8的整数,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟

基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代;或者两个R³⁸基团结合形成亚烷基。

[0080] 示例性的“取代的氨基”包括但不限于:-NR³⁹-C₁-C₈烷基、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-NR³⁹-(CH₂)_t(4-10元杂环基),其中,t为0至4的整数,例如,1或2,每个R³⁹独立地代表H或C₁-C₈烷基;存在的任何烷基本身可被卤素、取代或未取代的氨基或羟基取代;存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基本身可被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑惑,术语“取代的氨基”包括基团烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基和取代的二烷基氨基,如下面所定义。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基。

[0081] “叠氮基”是指基团-N₃。

[0082] “氨基甲酰基”或“酰胺基”是指基团-C(O)NH₂。

[0083] “取代的氨基甲酰基”或“取代的酰氨基”是指基团-C(O)N(R⁶²)₂,其中,每个R⁶²独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或氨基保护基团,其中,至少一个R⁶²不是氢。在一些实施方案中,R⁶²选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5-10元杂芳基和杂芳烷基;或被卤素或羟基取代的C₁-C₈烷基;或C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5-10元杂芳基、或杂芳烷基,其各自被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代;条件是,至少一个R⁶²不是H。

[0084] 示例性的“取代的氨基甲酰基”包括但不限于:-C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈烷基、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-C(O)N⁶⁴-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(4-10元杂环基),其中,t为0-4的整数,每个R⁶⁴独立地代表H或C₁-C₈烷基,且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基本身可被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。

[0085] “羧基”是指基团-C(O)OH。

[0086] “氰基”是指基团-CN。

[0087] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中,卤素基团是氟或氯。

[0088] “羟基”是指基团-OH。

[0089] “硝基”是指基团-NO₂。

[0090] “环烷基烷基”是指其中烷基被环烷基取代的烷基。典型的环烷基烷基包括但不限于:环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环庚基乙基和环辛基乙基,等等。

[0091] “杂环烷基”是指其中烷基被杂环基取代的烷基。典型的杂环基烷基包括但不限于:吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、哌嗪基乙基、吗啉基乙基,等等。

[0092] “环烯基”是指具有3至10个碳原子并具有单环或多个稠合环(包括稠环体系和桥

环体系)且具有至少一个(特别是1至2个)烯属不饱和位点的取代或未取代的碳环基。这种环烯基包括,例如,单环结构,例如,环己烯基、环戊烯基、环丙烯基,等等。

[0093] “稠合环烯基”是指其两个环碳原子与第二个脂族或芳族环共用且使其烯属不饱和和定位成赋予环烯基环以芳香性的环烯基。

[0094] “亚乙基”是指取代或未取代的 $-(C-C)-$ 。

[0095] “乙烯基”是指取代或未取代的 $-(C=C)-$ 。

[0096] “乙炔基”是指 $-(C\equiv C)-$ 。

[0097] “含氮杂环基”是指包含至少一个氮原子的4至7元非芳香环基团,例如但不限于:吗啉、哌啶(例如,2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如,2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪,例如,N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0098] “硫酮基”是指基团 $=S$ 。

[0099] 本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选取代的基团(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或者“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”,不论前面是否有术语“任选”,是指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基取代,例如,在取代时产生稳定的化合物的取代基,例如,不自发地进行转变(例如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另外说明,否则,“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,且当在任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,在每个位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”包括用有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定化合物的本文描述的任何取代基)进行的取代。对于本发明,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价且导致形成稳定的部分。

[0100] 示例性的碳原子取代基包括但不限于:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,例如, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0101] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 或 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 取代;

[0102] R^{aa} 的每个独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 R^{aa} 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0103] R^{bb} 的每个独立地选自:氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 R^{bb} 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0104] R^{cc} 的每个独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 R^{cc} 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0105] R^{dd} 的每个独立地选自:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(O)R^{ee},例如,-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成=O或=S;

[0106] R^{ee} 的每个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0107] R^{ff} 的每个独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0108] R^{gg} 的每个独立地是:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C

(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或者两个偕R^{sg}取代基可结合形成=O或=S；其中，X⁻为反离子。

[0109] “反离子”或“阴离子型反离子”为带负电的基团，其与阳离子季氨基结合以保持电中性。示例性的反离子包括：卤根离子（例如，F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、SO₄⁻²、磺酸根离子（例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等），以及羧酸根离子（例如，醋酸根（acetate）、乙酸根（ethanoate）、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根，等等）。

[0110] 只要化合价允许，氮原子可为取代或未取代的，且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或者连接至氮原子的两个R^{cc}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所述。

[0111] 在详细说明、实施例和权利要求中，更详细地描述这些及其它示例性的取代基。本发明不想以任何方式受到上面示例性的取代基限制。

[0112] 其它定义

[0113] 术语“可药用盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。可药用盐在本领域是众所周知的。例如，Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述的可药用盐。本发明化合物的可药用盐包括衍生自合适无机和有机酸和碱的盐。可药用无毒酸加成盐的例子是氨基与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸，或使用本领域使用的方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它可药用盐包括：己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐，等等。衍生自合适的碱的可

药用盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐,等等。如果合适的话,进一步的可药用盐包括使用反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子,反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0114] 给药的“受试者”包括但不限于:人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如,哺乳动物,例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

[0115] 疾病、障碍和病症在本文中可互换地使用。

[0116] 除非另作说明,否则,本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用,它降低疾病、障碍或病症的严重程度,或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”),还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

[0117] 通常,化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样,本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变:例如,生物学目标、化合物的药物动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗和预防性治疗有效量。

[0118] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“治疗有效量”是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足以提供治疗益处的数量,或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化。化合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用的治疗剂的数量,它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效能的数量。

[0119] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的数量,或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的数量,或防止疾病、障碍或病症复发的数量。化合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用的治疗剂的数量,它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的数量,或增强其它预防药剂的预防效能的数量。

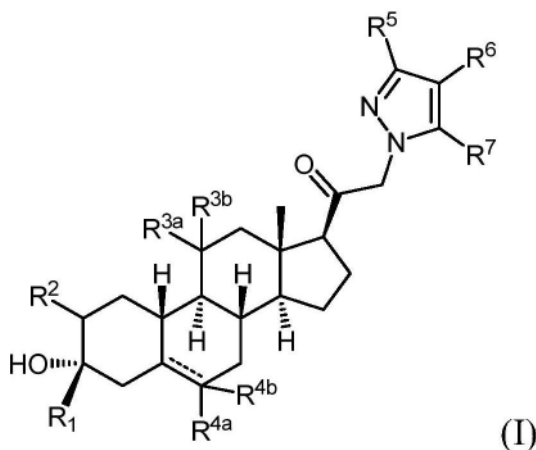
[0120] 附图的简要说明

[0121] 图1-52描述了本文所描述的示例性化合物的代表性的 ^1H NMR谱。

[0122] 本发明的一些实施方案的详细说明

[0123] 如本文所述,本发明提供了式(I)的19-去甲C3,3-二取代的C21-吡唑基神经活性类固醇:

[0124]



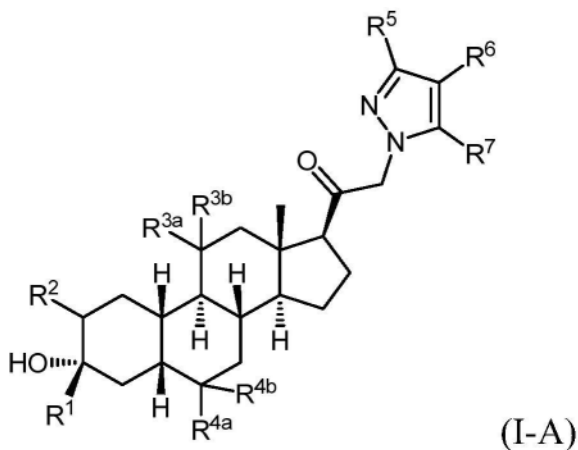
[0125] 及其可药用盐；

[0126] 其中：

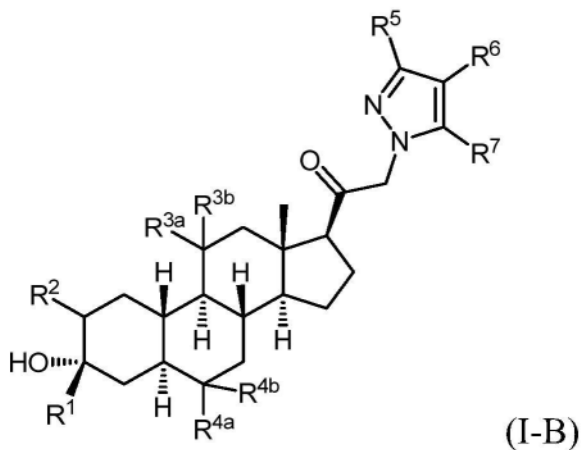
[0127] \equiv 代表单键或双键；[0128] R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基；[0129] R^2 是氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或 $-R^{A2}$ ，其中， R^{A2} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基；[0130] R^{3a} 是氢或 $-OR^{A3}$ ，其中， R^{A3} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基， R^{3b} 是氢；或 R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代(=O)基团；[0131] R^{4a} 和 R^{4b} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素，条件是，如果C5和C6之间的 \equiv 是单键，则C5和 R^{4a} 处的氢各自独立地以 α 或 β 构型存在，并且 R^{4b} 不存在；[0132] R^5 、 R^6 和 R^7 的每个独立地是氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ ，例如， $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或取代或未取代的3至6元杂环基；[0133] R^{GA} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的3至6元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氧连接时的氧保护基、与氮连接时的氮保护基，或两个 R^{GA} 基团与间隔原子结合，形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环。[0134] 在一些实施方案中， R^1 是任选被烷氧基或一个至两个卤素基团(例如，氟)取代的 C_{1-6} 烷基，或 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是卤素(例如， $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如， $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、卤代烷基，例如， $-\text{CF}_3$)，其中， R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。[0135] 在一些实施方案中， R^1 是任选被烷氧基或一个至两个卤素基团(例如，氟)取代的

C₁₋₆烷基,或R⁵、R⁶和R⁷中的至少一个是卤素(例如,-F、-Cl、-Br)、-NO₂、-CN、-OR^{GA}、-N(R^{GA})₂、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-SR^{GA}、-S(=O)R^{GA}、-S(=O)₂R^{GA}、-S(=O)₂OR^{GA}、-OS(=O)₂R^{GA}、-S(=O)₂N(R^{GA})₂、取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如,-CH₃、-CH₂CH₃、卤代烷基,例如,-CF₃),其中,R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基。

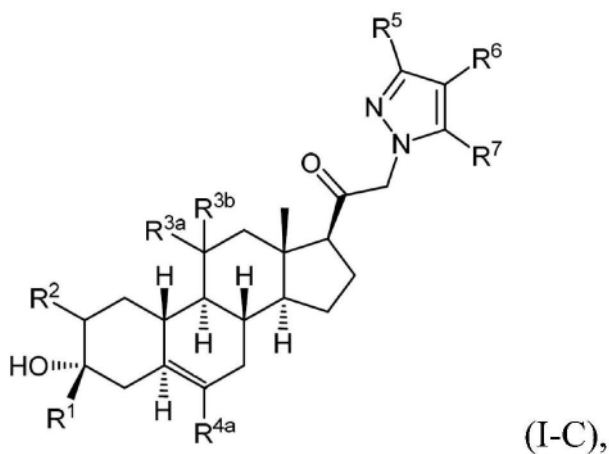
[0136] 基于上述说明,可以理解,式(I)的类固醇包括3,3-二取代的19-去甲神经活性类固醇,其中,所述化合物的A/B环系是顺式(提供于式(I-A)中),其中,所述化合物的A/B环系是反式(提供于式(I-B)中),其中,所述化合物的B环包含C5-C6双键(提供于式(I-C)中):



[0137]



[0138]



[0139] 及其可药用盐。

[0140] 基团R¹

[0141] 正如本文通常所定义的那样,R¹是取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₂₋₆

烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基。

[0142] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^1 的 C_{1-6} 烷基包括但不限于:取代或未取代的甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊烷基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)、正己基(C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10个或更多个氟基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、二氟乙基和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10个或更多个氯基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CH_2OCH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_3$)。在一些实施方案中, R^1 是取代的 C_{1-6} 烷基,例如, R^1 是卤代烷基、烷氧基烷基或氨基烷基。在一些实施方案中, R^1 是Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基。

[0143] 在一些实施方案中, R^1 是未取代的 C_{1-3} 烷基,例如, R^1 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

[0144] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基,例如, R^1 是 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^1 是被一或两个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基,例如, R^1 是 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$ 。

[0145] 在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 $-OR^{A1}$ 基团取代的 C_{1-6} 烷基,其中, R^{A1} 是氢或取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CH_2OR^{A1}$,例如,其中 R^{A1} 是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$,例如,提供式 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 的基团 R^1 。

[0146] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基,例如,取代或未取代的 C_{2-3} 烯基、取代或未取代的 C_{3-4} 烯基、取代或未取代的 C_{4-5} 烯基或取代或未取代的 C_{5-6} 烯基。在一些实施方案中, R^1 是乙烯基(C_2)、丙烯基(C_3)或丁烯基(C_4),其是未取代的或被一个或多个取代基选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基或羟基的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙烯基、丙烯基或丁烯基,其是未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基或羟基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙烯基。

[0147] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基,例如,取代或未取代的 C_{2-3} 炔基、取代或未取代的 C_{3-4} 炔基、取代或未取代的 C_{4-5} 炔基或取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基、丙炔基或丁炔基,其是未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基(例如, CF_3)、烷氧基烷基、环烷基(例如,环丙基或环丁基)或羟基取代。在一些实施方案中, R^1 选自三氟乙炔基、环丙基乙炔基、环丁基乙炔基、和丙炔基、氟丙炔基和氯乙炔基。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基(C_2)、丙炔基(C_3)或丁炔基(C_4),其是未取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的碳环基和取代或未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^1 是被取代的苯基取代的乙炔基(C_2)、丙炔基(C_3)或丁炔基(C_4)。在一些实施方案中,苯基取代基进一步被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、烷基、三氟烷基、烷氧基、酰基、氨基或酰胺基。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基(C_2)、丙炔基(C_3)或丁炔基(C_4),其被取代或未取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基取代。

[0148] 在一些实施方案中, R^1 是乙炔基、丙炔基或丁炔基,其是未取代的或被烷基、卤素、

卤代烷基、烷氧基烷基或羟基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的芳基取代。在一些实施方案中, R^1 是被苯基取代的乙炔基或丙炔基, 其中苯基是未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、三卤代烷基或酰基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的碳环基取代。在一些实施方案中, R^{3a} 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的杂芳基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的吡啶基或嘧啶基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的杂环基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基取代。在一些实施方案中, R^1 是丙炔基或丁炔基, 其被羟基或烷氧基取代。在一些实施方案中, R^1 是丙炔基或丁炔基, 其被甲氧基或乙氧基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被氯取代。在一些实施方案中, R^1 是乙炔基或丙炔基, 其被三氟甲基取代。

[0149] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的环丙基, 或取代或未取代的环丁基。

[0150] 基团 \equiv 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b}

[0151] 正如本文通常所定义的那样, R^2 是氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、或 $-OR^{A2}$, 其中, R^{A2} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基。

[0152] 在一些实施方案中, R^2 是氢。在一些实施方案中, R^2 是卤素, 例如, 氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中, R^2 是氟或氯。在一些实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。例如, 在一些实施方案中, R^2 是任选被卤素 (例如, 溴、氯、氟 (即, 提供式 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 的基团 R^2)) 或 $-OR^{A2}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$, 即, 提供式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 的基团 R^2 。在一些实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-3} 炔基、取代或未取代的 C_{3-4} 炔基、取代或未取代的 C_{4-5} 炔基或取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。在一些实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^2 是取代或未取代的环丙基, 或取代或未取代的环丁基。在一些实施方案中, R^2 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^2 是 $-OR^{A2}$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 是氢。在一些实施方案中, R^{A2} 是取代或未取代的烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$, 即, 提供式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 的基团 R^2 。在一些实施方案中, R^2 是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^2 是 β 构型的非氢取代基。

[0153] 正如本文通常所定义的那样, R^{3a} 是氢或 $-OR^{A3}$, 其中, R^{A3} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基, R^{3b} 是氢; 或 R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代 ($=O$) 基团。

[0154] 在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 两个都是氢。

[0155] 在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代 ($=O$) 基团。

[0156] 在一些实施方案中, R^{3a} 是 $-OR^{A3}$, R^{3b} 是氢。在一些实施方案中, 其中 R^{3a} 是 $-OR^{A3}$, R^{3a} 是 α 或 β 构型。在一些实施方案中, 其中 R^{3a} 是 $-OR^{A3}$, R^{3a} 是 α 构型。在一些实施方案中, 其中 R^{3a} 是 $-OR^{A3}$, R^{3a} 是 β 构型。在一些实施方案中, R^{A3} 是氢。在一些实施方案中, R^{A3} 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A3} 是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$, 即, 提供式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 的基团 R^{3a} 。

[0157] 正如本文通常所定义的那样, R^{4a} 和 R^{4b} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素, 条件是, 如果 C5 和 C6 之间的 \equiv 是单键, 则 C5 和 R^{4a} 处的氢各自独立地以 α 或 β 构型存在, 并且 R^{4b} 不存在。

[0158] 在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少一个是氢。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少一个是 C_1 烷基, 例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少一个是卤素, 例如, 氟。

[0159] 在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氢。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者独立地是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者独立地是 C_1 烷基, 例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, \equiv 是单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是卤素, 例如, 氟。

[0160] 在一些实施方案中, 其中, \equiv 代表单键, R^{4a} 是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, 其中, \equiv 代表单键, R^{4a} 是 β 构型的非氢取代基。

[0161] 在一些实施方案中, \equiv 是双键, R^{4a} 是氢。在一些实施方案中, \equiv 是双键, R^{4a} 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, \equiv 是双键, R^{4a} 是 C_1 烷基, 例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, \equiv 是双键, R^{4a} 是卤素, 例如, 氟。

[0162] 基团 R^5 、 R^6 和 R^7

[0163] 正如本文通常所定义的那样, R^5 、 R^6 和 R^7 的每个独立地是氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})_2$ 、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-OC(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-SR^{GA}$ 、 $-S(O)R^{GA}$, 例如, $-S(=O)R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或取代或未取代的 3 至 6 元杂环基。

[0164] 此外, 正如本文通常所定义的那样, R^{GA} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷

基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的3至6元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氧连接时的氧保护基、与氮连接时的氮保护基,或两个 R^{GA} 基团与间隔原子结合,形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环。在一些实施方案中, R^{GA} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基)、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{GA} 的每个是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或取代或未取代的苯基。

[0165] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是氢。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少两个是氢。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 都是氢,提供未取代的吡唑基。

[0166] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是非氢取代基。本文使用的 R^5 、 R^6 和 R^7 的“非氢取代基”是指 R^5 、 R^6 和 R^7 不是氢,而是下列取代基在的任何一个取代基:卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})_2$ 、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-OC(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)OR^{GA}$ 、 $-C(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$ 、 $-SR^{GA}$ 、 $-S(O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 或 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或取代或未取代的3至6元杂环基。

[0167] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是卤素,例如,氟、溴、碘或氯。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个卤素。在一些实施方案中, R^5 是卤素,例如,氟、溴、碘或氯。在一些实施方案中, R^6 是卤素,例如,氟、溴、碘或氯。在一些实施方案中, R^7 是卤素,例如,氟、溴、碘或氯。

[0168] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-NO_2$ 。

[0169] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-CN$ 。

[0170] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-OR^{GA}$,例如,其中, R^{GA} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-OR^{GA}$,例如, $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-OR^{GA}$,例如, $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-OR^{GA}$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-OR^{GA}$,例如, $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 。

[0171] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-N(R^{GA})_2$,例如,其中, R^{GA} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-N(R^{GA})_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-N(R^{GA})_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-N(R^{GA})_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-N(R^{GA})_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

[0172] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 或 $-C(=O)N(R^{GA})_2$,例如,其中, R^{GA} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-C(=O)R^{GA}$,例如, $-CHO$ 、 $-C(=O)CH_3$ 或 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(=O)R^{GA}$,例如, $-CHO$ 、 $-C(=O)CH_3$ 或 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^6

是 $-C(=O)R^{GA}$, 例如, $-CHO$ 、 $-C(=O)CH_3$ 或 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-C(=O)R^{GA}$, 例如, $-CHO$ 、 $-C(=O)CH_3$ 或 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 的一个是 $-C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 或 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 或 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 或 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 或 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案 中, R^5 是 $-C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方 案中, R^6 是 $-C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施 方案中, R^7 是 $-C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。

[0173] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-OC(=O)R^{GA}$ 、 $-OC(=O)OR^{GA}$ 或 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, 其中, R^{GA} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-OC(=O)R^{GA}$, 例如, $-OC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-OC(=O)R^{GA}$, 例如, $-OC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-OC(=O)R^{GA}$, 例如, $-OC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-OC(=O)R^{GA}$, 例如, $-OC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-OC(=O)OR^{GA}$, 例如, $-OC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-OC(=O)OR^{GA}$, 例如, $-OC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-OC(=O)OR^{GA}$, 例如, $-OC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案 中, R^7 是 $-OC(=O)OR^{GA}$, 例如, $-OC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-OC(=O)NHCH_3$ 或 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-OC(=O)NHCH_3$ 或 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-OC(=O)NHCH_3$ 或 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-OC(=O)NHCH_3$ 或 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 。

[0174] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$ 或 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, 其中, R^{GA} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, 例如, $-NHC(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-NHC(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-NHC(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-NHC(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^7 是 $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, 例如, $-NHC(=O)NH_2$ 或 $-NHC(=O)N(CH_3)_2$ 。

[0175] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-SR^{GA}$ 、 $-S(O)R^{GA}$, 例如, $-S(=O)R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 或 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, 例如, 其中, R^{GA} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-CH_3$ 或 $-CF_3$)、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 是 $-SR^{GA}$, 例如, $-SCH_3$ 或 $-S-Aryl$, 其中,

Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-S(O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)CF_3$ 或 $-S(=O)-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 或 $-S(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 是 $-SR^{GA}$,例如, $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$; $-S(O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)CF_3$; $-S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 或 $-S(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是 $-SR^{GA}$,例如, $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$; $-S(O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)CF_3$; $-S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 或 $-S(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^7 是 $-SR^{GA}$,例如, $-SCH_3$ 、 $-SCF_3$; $-S(O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)R^{GA}$,例如, $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)CF_3$; $-S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CF_3$ 或 $-S(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-S(=O)_2OR^{GA}$,例如, $-S(=O)_2OCH_3$ 、 $-S(=O)_2OCF_3$ 或 $-S(=O)_2OAry1$,其中,ARYL是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是 $-S(=O)_2OR^{GA}$,例如, $-S(=O)_2OCH_3$ 、 $-S(=O)_2OCF_3$ 或 $-S(=O)_2OAry1$,其中,ARYL是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^7 是 $-S(=O)_2OR^{GA}$,例如, $-S(=O)_2OCH_3$ 、 $-S(=O)_2OCF_3$ 或 $-S(=O)_2OAry1$,其中,ARYL是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-OS(=O)_2R^{GA}$,例如, $-OS(=O)_2CH_3$ 、 $-OS(=O)_2CF_3$ 或 $-OS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是 $-OS(=O)_2R^{GA}$,例如, $-OS(=O)_2CH_3$ 、 $-OS(=O)_2CF_3$ 或 $-OS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^7 是 $-OS(=O)_2R^{GA}$,例如, $-OS(=O)_2CH_3$ 、 $-OS(=O)_2CF_3$ 或 $-OS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$,例如, $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2NHCF_3$ 或 $-S(=O)_2-NH-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$,例如, $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2NHCF_3$ 或 $-S(=O)_2-NH-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^7 是 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$,例如, $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2NHCF_3$ 或 $-S(=O)_2-NH-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的一个 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CF_3$ 或 $-NHS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CF_3$ 或 $-NHS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^7 是 $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$,例如, $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2CF_3$ 或 $-NHS(=O)_2-Ary1$,其中,Ary1是取代或未取代的芳基或杂芳基。

[0176] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 C_{1-6} 烷基包括但不限于:取代或未取代的甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊烷基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)、正己基(C_6)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个氟基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-CF_3$ 、-

CH_2F 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟乙基和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10个或更多个氯基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$)和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代的 C_{1-6} 烷基,例如, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是卤代烷基、烷氧基烷基或氨基烷基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基。

[0177] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基,例如,取代或未取代的 C_{2-3} 烯基、取代或未取代的 C_{3-4} 烯基、取代或未取代的 C_{4-5} 烯基或取代或未取代的 C_{5-6} 烯基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是乙烯基(C_2)、丙烯基(C_3)或丁烯基(C_4),其是未取代的或被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基或羟基的取代基取代。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是乙烯基、丙烯基或丁烯基,其是未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基或羟基取代。

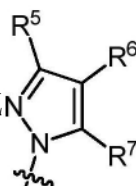
[0178] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基,例如,取代或未取代的 C_{2-3} 炔基、取代或未取代的 C_{3-4} 炔基、取代或未取代的 C_{4-5} 炔基或取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是乙炔基、丙炔基或丁炔基,其是未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基(例如, CF_3)、烷氧基烷基、环烷基(例如,环丙基或环丁基)或羟基取代。

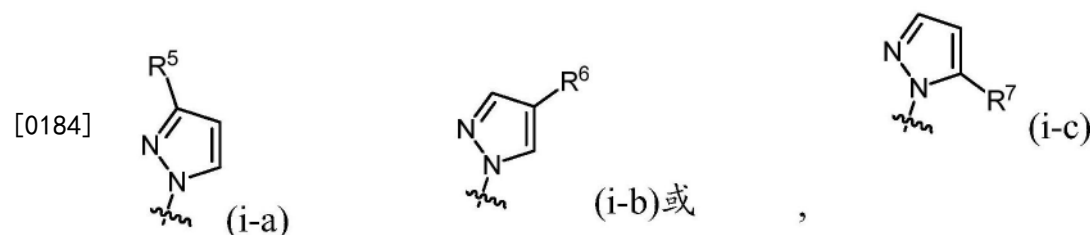
[0179] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基,例如,取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的环丙基或取代或未取代的环丁基。

[0180] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的3至6元杂环基,例如,取代或未取代的3-4元杂环基、取代或未取代的4-5元杂环基或取代或未取代的5-6元杂环基。

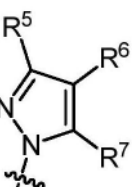
[0181] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或卤素,其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)。

[0182] 本文包括作为非氢取代基的 R^5 、 R^6 和 R^7 的示例性的组合形式。

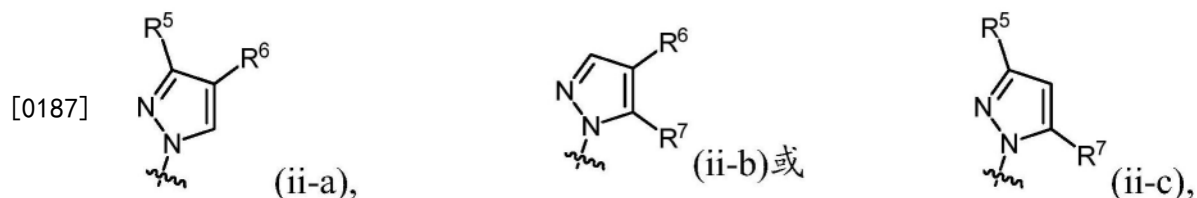
[0183] 例如,在一些实施方案中,式的C21-吡啶基是下式的单取代的吡啶基环:



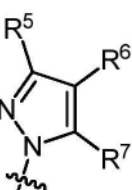
[0185] 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 各自是本文所定义的非氢取代基。

[0186] 例如, 在一些实施方案中, 式  的 C21-吡唑基是下式的二取代的吡唑基

环:



[0188] 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 各自是本文所定义的非氢取代基。

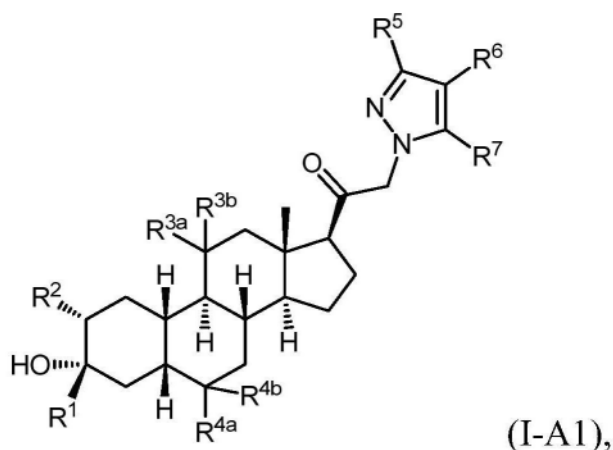
[0189] 例如, 在一些实施方案中, 式  的 C21-吡唑基是三取代的吡唑基环, 其中,

R^5 、 R^6 和 R^7 各自是本文所定义的非氢取代基。

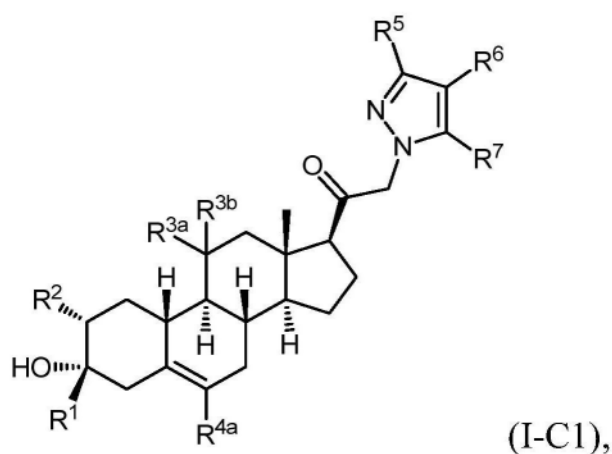
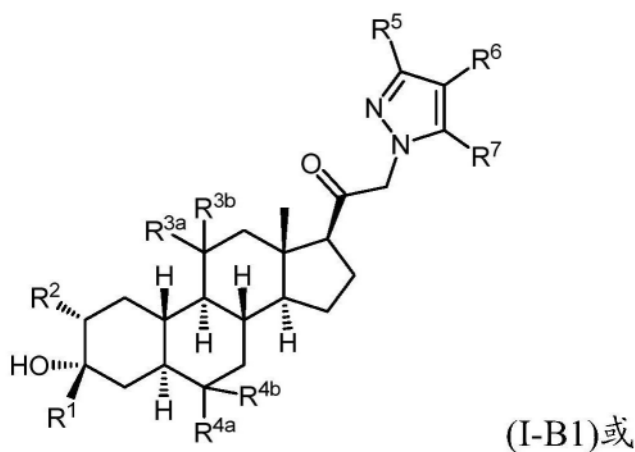
[0190] 一些实施方案的各种组合

[0191] 本文进一步包括一些实施方案的各种组合。

[0192] 例如, 在一些实施方案中, 其中, R^2 是氢或非氢 α 取代基, 提供式 (I-A1)、(I-B1) 或 (I-C1) 的类固醇:



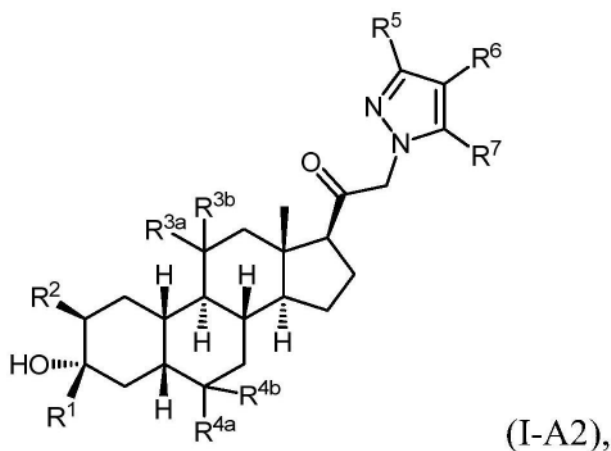
[0193]



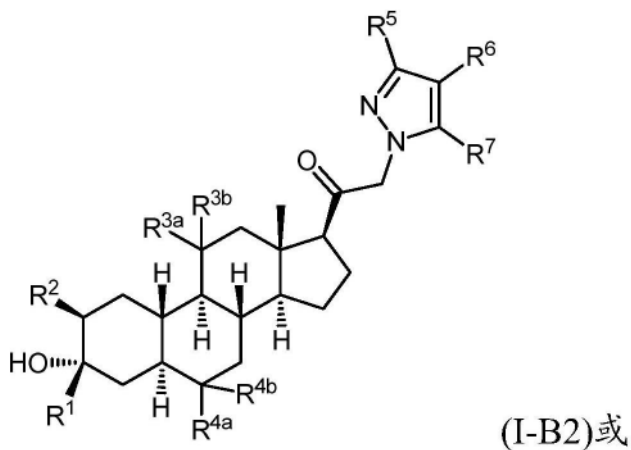
[0194] 或其可药用盐。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 两个都是氢。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成 $=\text{O}$ (氧代)。在一些实施方案中, 其中, 环B包含C5-C6双键, R^{4a} 是氢、氟、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氢。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氟。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 是非氢取代基, R^{4b} 是氢。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}$

(=O)R^{GA}、-CN、-NO₂或卤素,其中,R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如,-CH₃、-CF₃)。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是未取代的吡唑基,其中,R⁵、R⁶和R⁷的每个是氢。

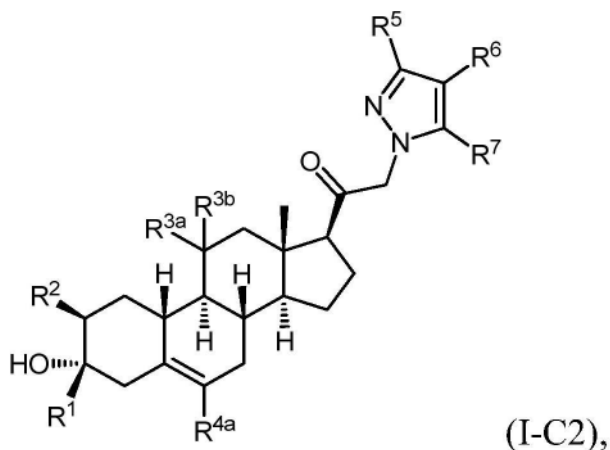
[0195] 在一些实施方案中,其中,R²是氢或非氢β取代基,提供式(I-A2)、(I-B2)或(I-C2)的类固醇:



[0196]



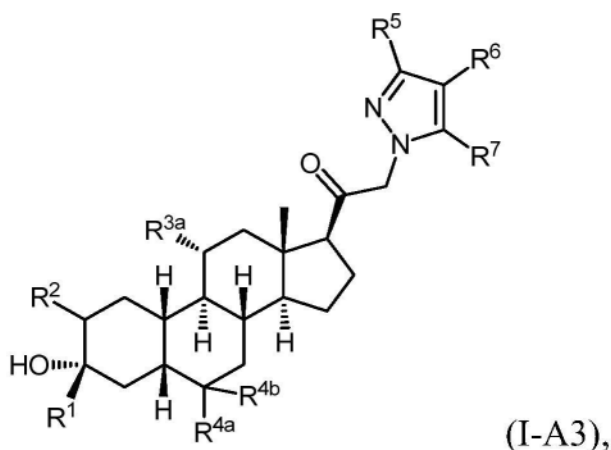
[0197]



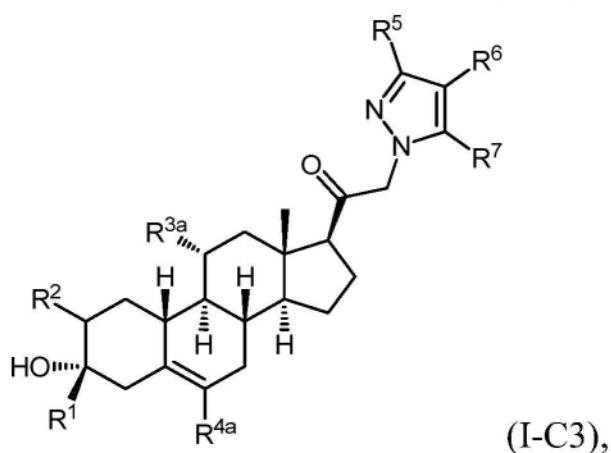
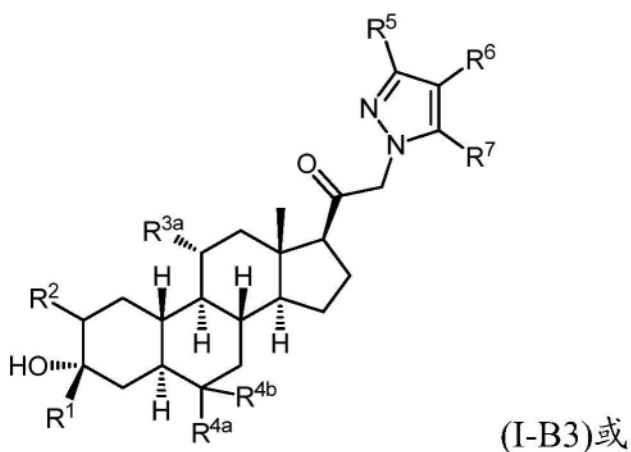
[0198] 或其可药用盐。在一些实施方案中,R¹是-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OCH₃或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中,R²是-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}两个都是氢。在一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}结合形成=O(氧代)。在一些实施方案中,其中,环B包含C5-C6双键,R^{4a}是氢、氟、-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中,其中,环B不包含C5-C6双键,R^{4a}和R^{4b}两者都是氢。在一些实施方案中,其中,环B不包含C5-C6双键,R^{4a}和R^{4b}两者都是-CH₃。

或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中,其中,环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氟。在一些实施方案中,其中,环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 是非氢取代基, R^{4b} 是氢。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或卤素,其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基(例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是未取代的吡唑基,其中, R^5 、 R^6 和 R^7 的每个是氢。

[0199] 在一些实施方案中,其中, R^{3a} 是氢或非氢 α 取代基, R^{3b} 是氢,提供式(I-A3)、(I-B3)或(I-C3)的类固醇:



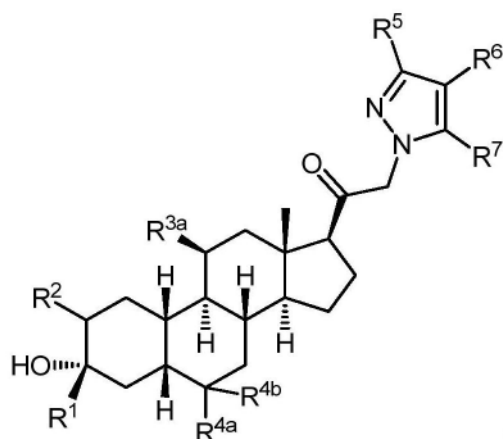
[0200]



[0201] 或其可药用盐。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-

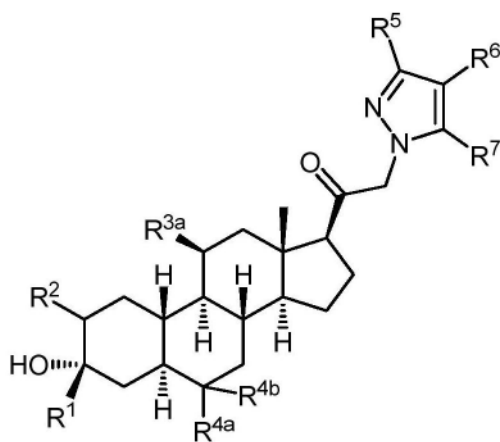
CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中, R²是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R²是 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, 其中, 环B包含C5-C6双键, R^{4a}是氢、氟、-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a}和R^{4b}两者都是氢。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a}和R^{4b}两者都是-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a}和R^{4b}两者都是氟。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a}是非氢取代基, R^{4b}是氢。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R⁵、R⁶和R⁷中的至少一个是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如, -CH₃、-CF₃)、-CO₂R^{GA}、-C(=O)R^{GA}、-CN、-NO₂或卤素, 其中, R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如, -CH₃、-CF₃)。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是未取代的吡唑基, 其中, R⁵、R⁶和R⁷的每个是氢。

[0202] 在一些实施方案中, 其中, R^{3a}是氢或非氢 β 取代基, R^{3b}是氢, 提供式(I-A4)、(I-B4)或(I-C4)的类固醇:



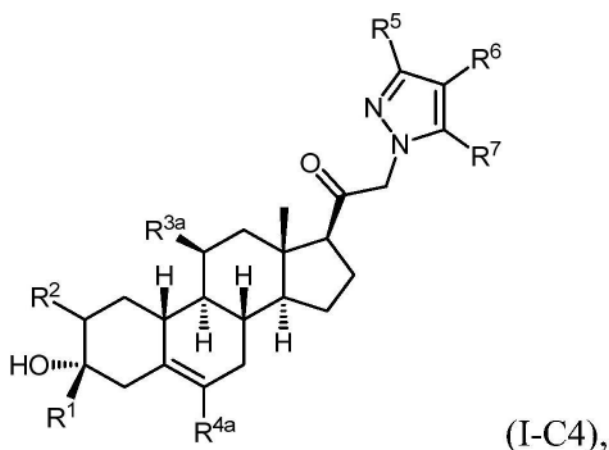
(I-A4),

[0203]



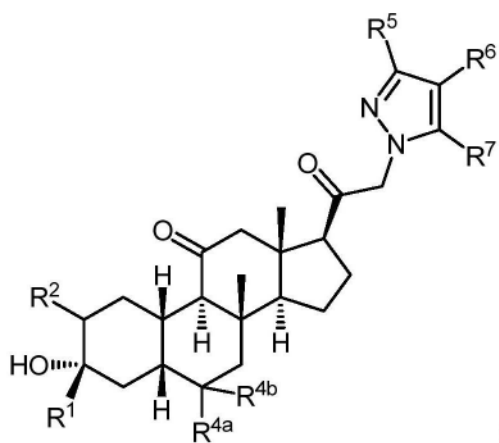
(I-B4)或

[0204]

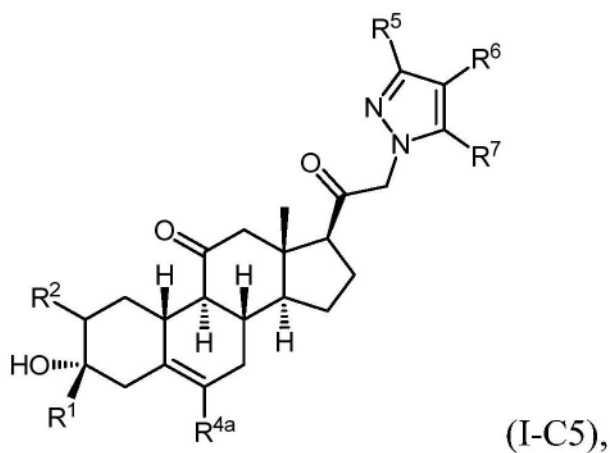
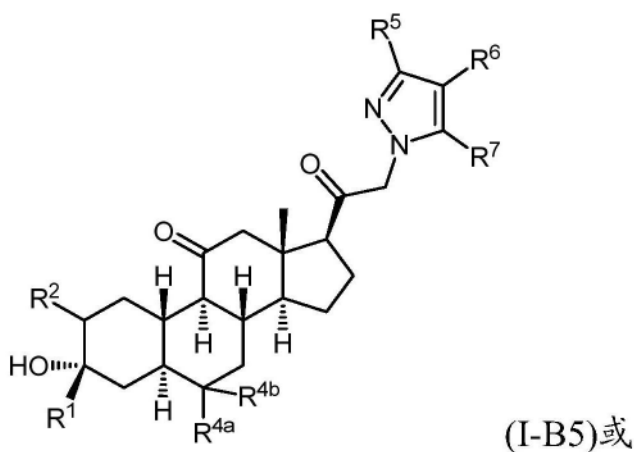


[0205] 或其可药用盐。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中, R^2 是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^2 是 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, 其中, 环B包含C5-C6双键, R^{4a} 是氢、氟、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氢。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氟。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 是非氢取代基, R^{4b} 是氢。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或卤素, 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是未取代的吡唑基, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 的每个是氢。

[0206] 在一些实施方案中, 其中, R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代, 提供式 (I-A5)、(I-B5) 或 (I-C5) 的类固醇:



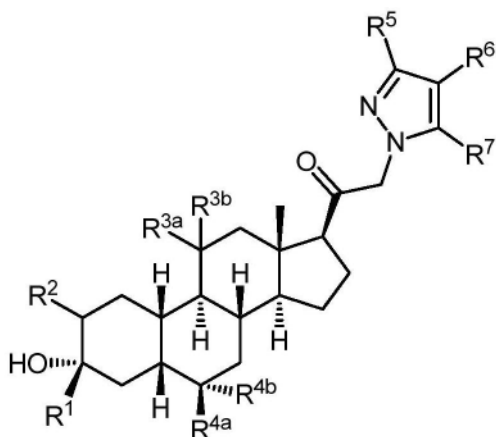
[0207]



[0208] 或其可药用盐。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中, R^2 是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^2 是 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, 其中, 环B包含C5-C6双键, R^{4a} 是氢、氟、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氢。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氟。在一些实施方案中, 其中, 环B不包含C5-C6双键, R^{4a} 是非氢取代基, R^{4b} 是氢。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}$

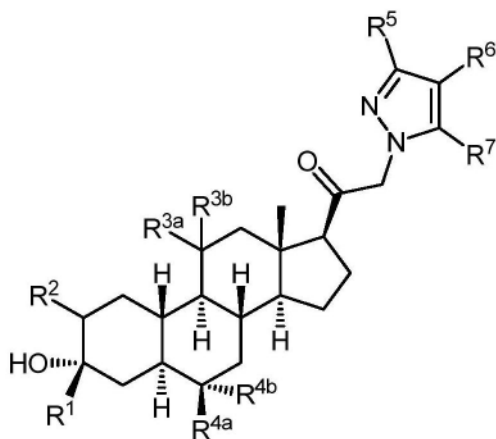
(=O)R^{GA}、-CN、-NO₂或卤素,其中,R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如,-CH₃、-CF₃)。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是未取代的吡唑基,其中,R⁵、R⁶和R⁷的每个是氢。

[0209] 在一些实施方案中,其中,R^{4a}是非氢取代基,提供式(I-A6)或(I-B6)的类固醇:



(I-A6)或

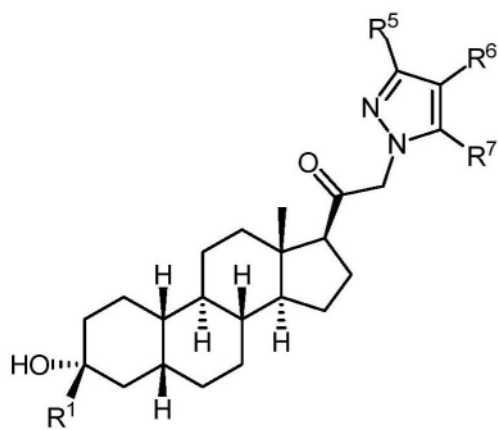
[0210]



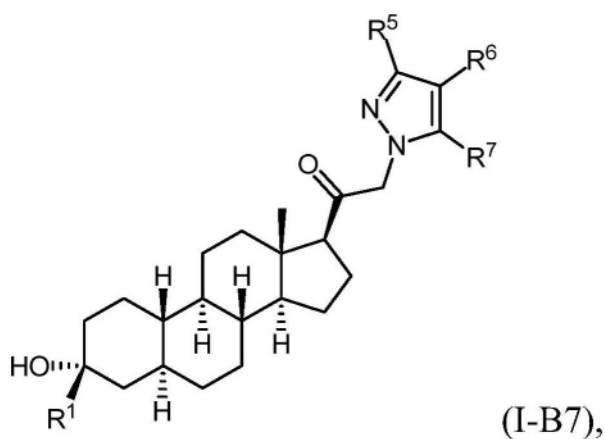
(I-B6),

[0211] 或其可药用盐。在一些实施方案中,R¹是-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OCH₃或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中,R²是-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、取代或未取代的环丙基、氟或氯。在一些实施方案中,R²是 α 构型的非氢取代基。在一些实施方案中,R²是 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}两个都是氢。在一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}结合形成=O(氧代)。在一些实施方案中,R^{4a}是氟、-CH₃或-CF₃,R^{4b}是氢。在一些实施方案中,R^{4b}是氟、-CH₃或-CF₃,R^{4a}是氢。在一些实施方案中,R^{4a}和R^{4b}两者都是-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中,R^{4a}和R^{4b}两者都是氟。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中,R⁵、R⁶和R⁷中的至少一个是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如,-CH₃、-CF₃)、-CO₂R^{GA}、-C(=O)R^{GA}、-CN、-NO₂或卤素,其中,R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如,-CH₃、-CF₃)。在一些实施方案中,C21-吡唑基环是未取代的吡唑基,其中,R⁵、R⁶和R⁷的每个是氢。

[0212] 在一些实施方案中,其中,R^{4a}是非氢取代基,提供式(I-A7)或(I-B7)的类固醇:



[0213]

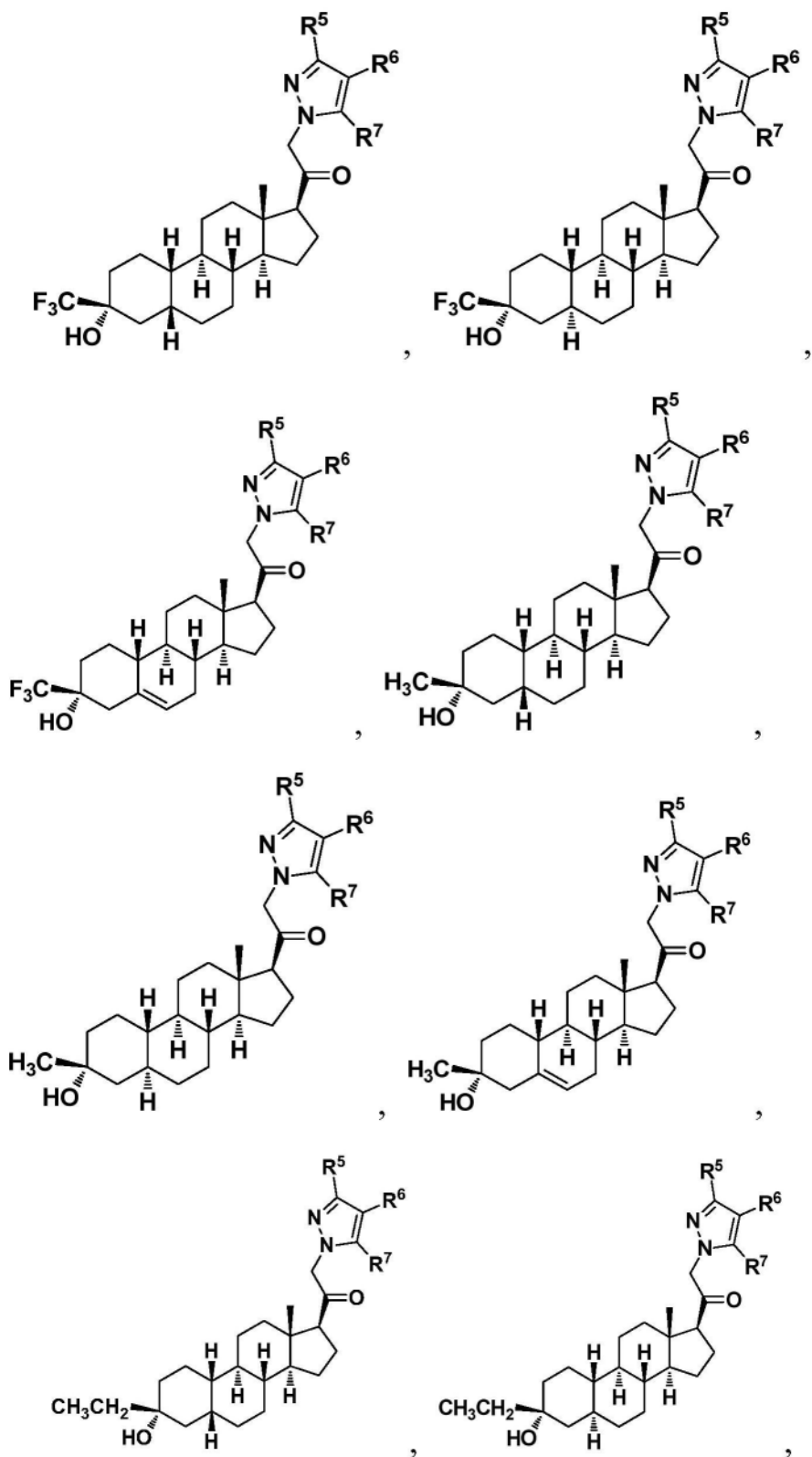


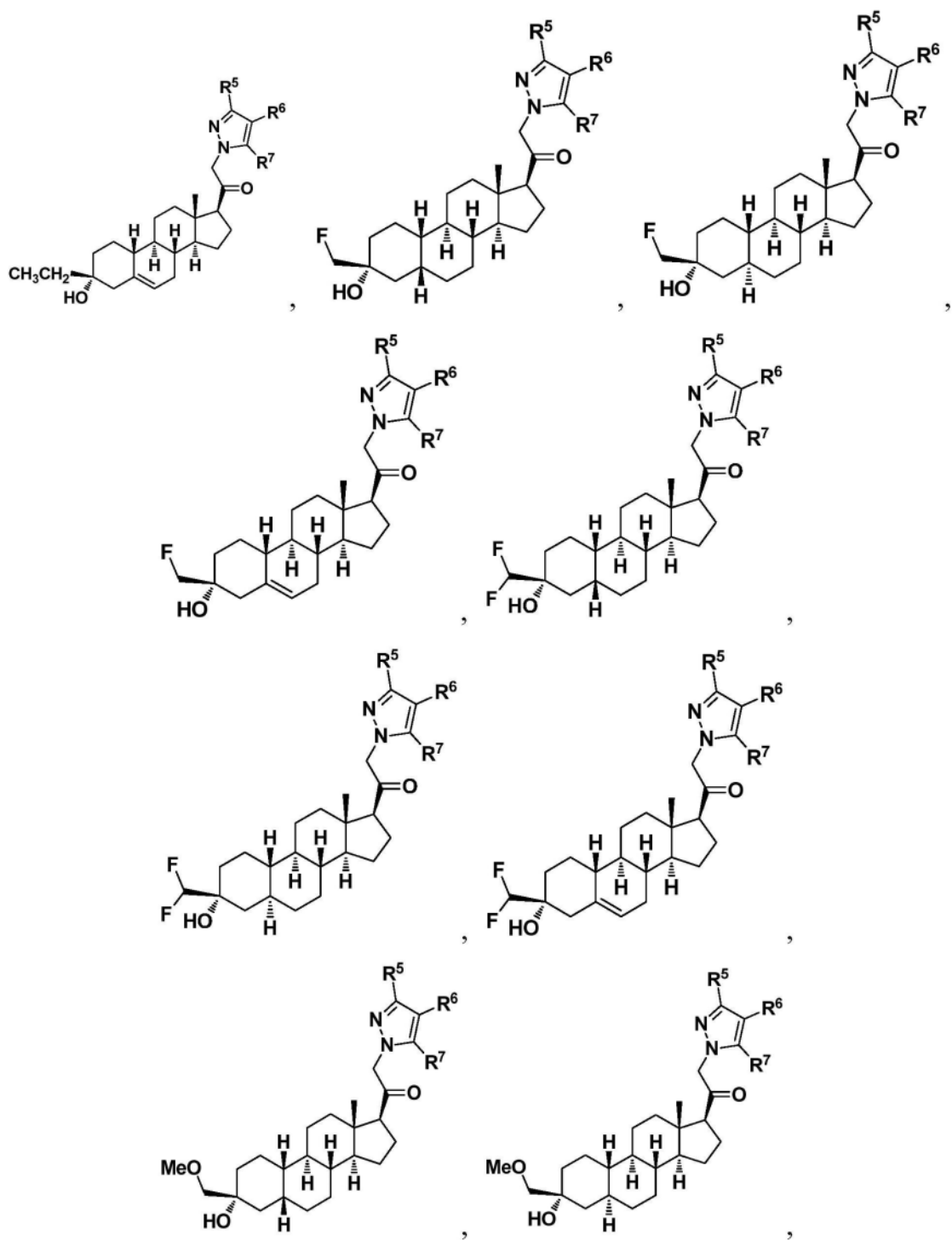
(I-B7),

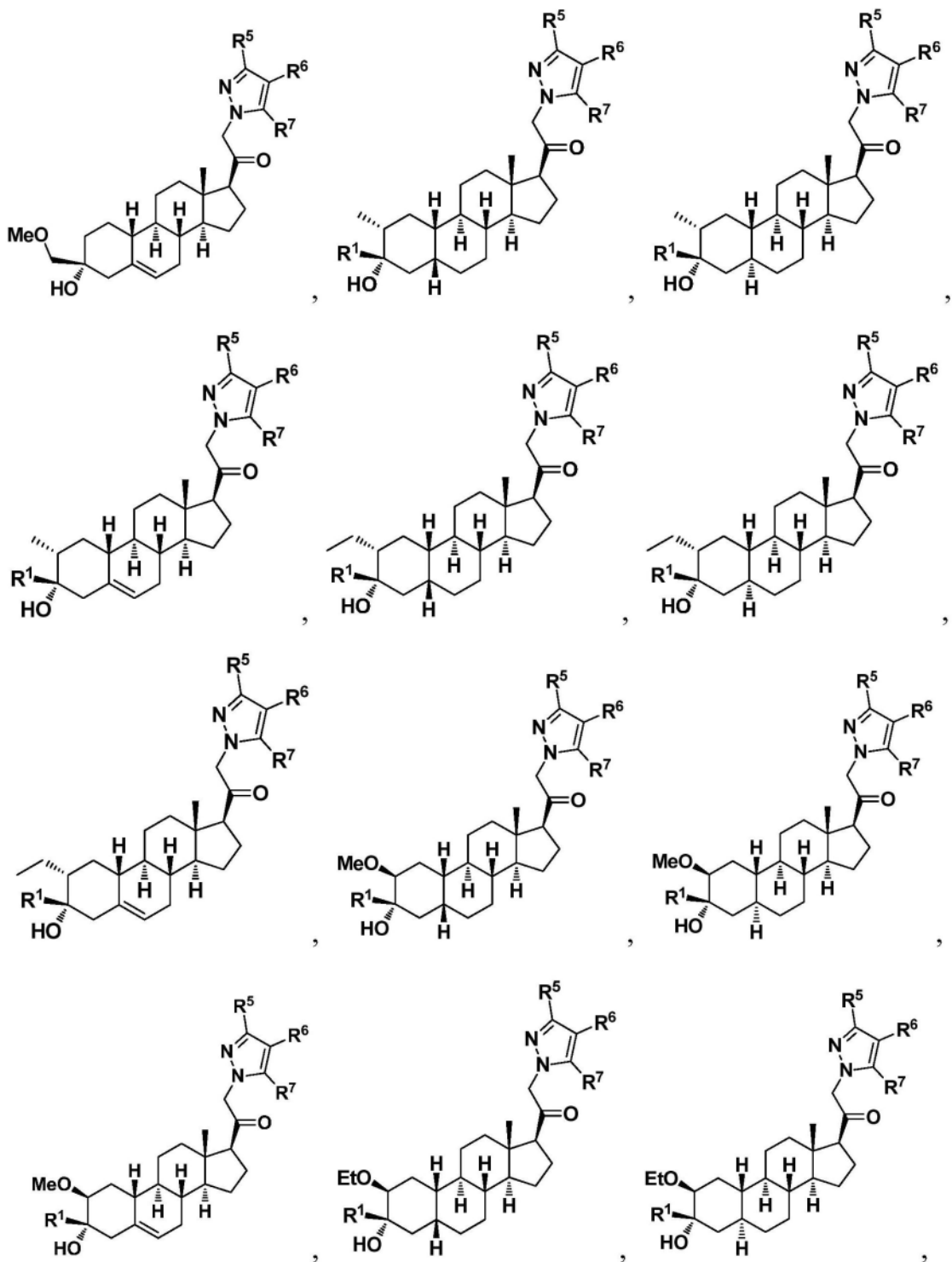
[0214] 或其可药用盐。在一些实施方案中, R¹是-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OCH₃或取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是单取代的吡唑基。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是二取代的吡唑基。在一些实施方案中, R⁵、R⁶和R⁷中的至少一个是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如, -CH₃、-CF₃)、-CO₂R^{GA}、-C(=O)R^{GA}、-CN、-NO₂或卤素, 其中, R^{GA}是取代或未取代的C₁₋₂烷基(例如, -CH₃、-CF₃)。在一些实施方案中, C21-吡唑基环是未取代的吡唑基, 其中, R⁵、R⁶和R⁷的每个是氢。

[0215] 在一些实施方案中, 式(I)的类固醇选自

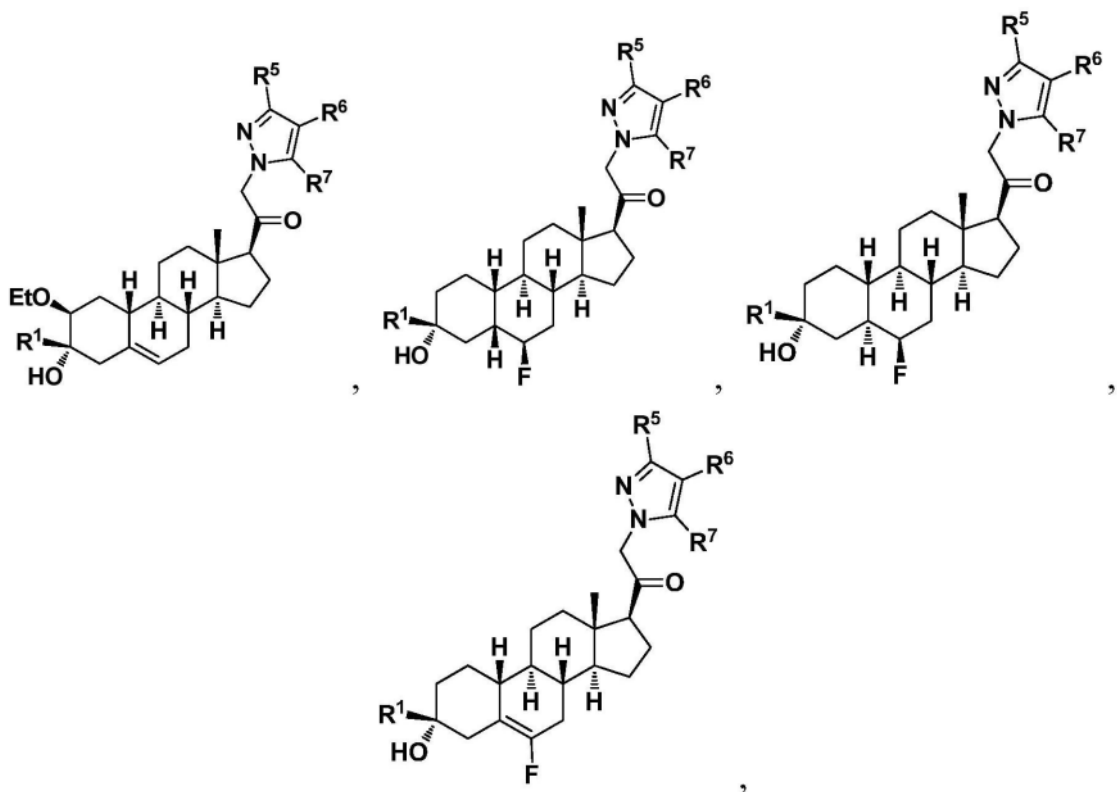
[0216]







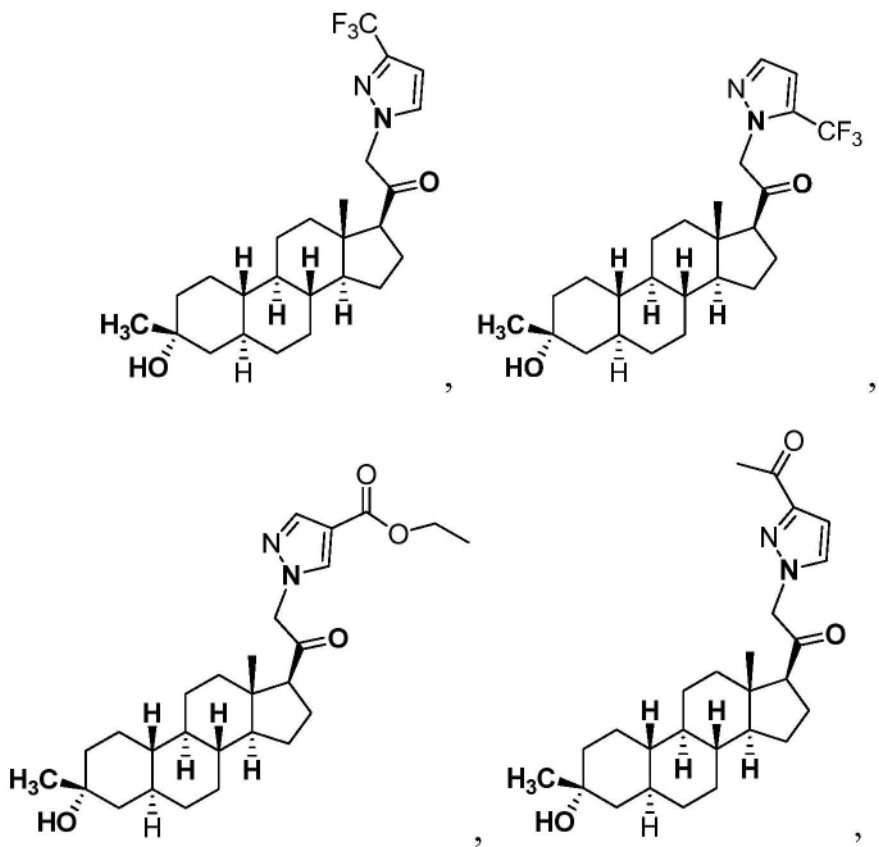
[0219]

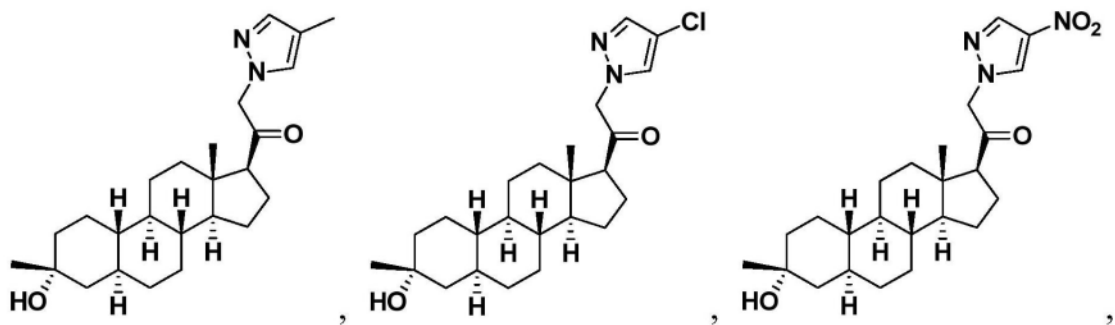


[0220] 及其可药用盐。

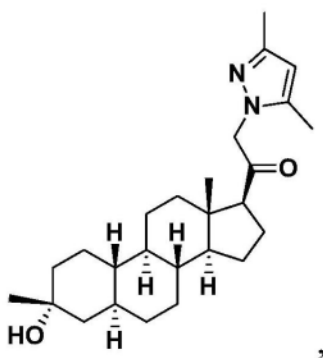
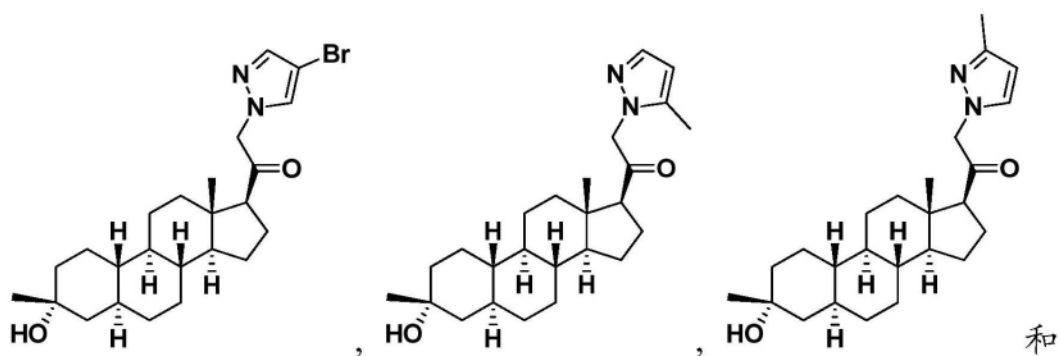
[0221] 在一些实施方案中,式(I)的类固醇选自

[0222]





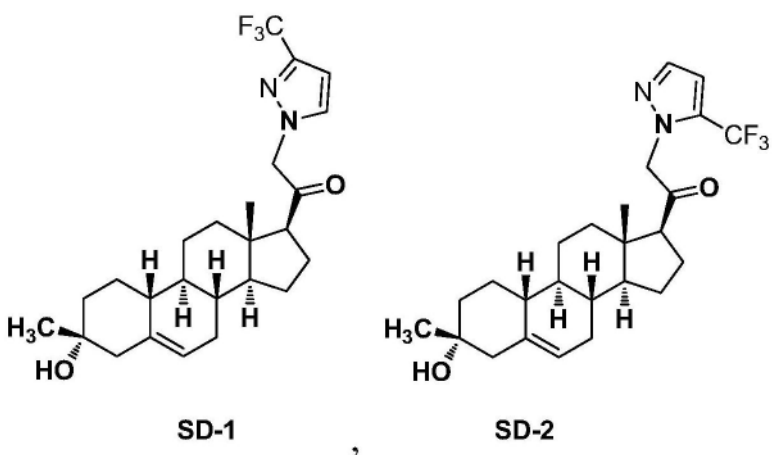
[0223]

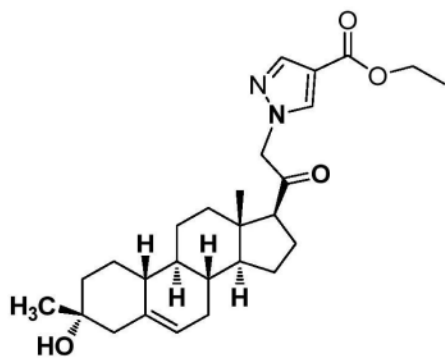


[0224] 及其可药用盐。

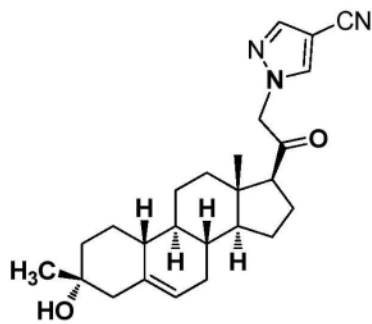
[0225] 在一些实施方案中,式(I)的类固醇选自

[0226]

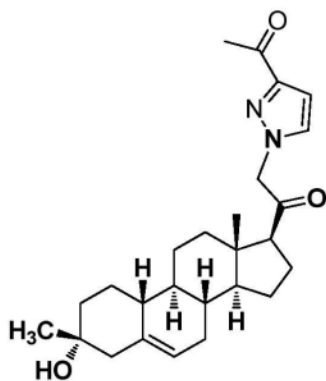




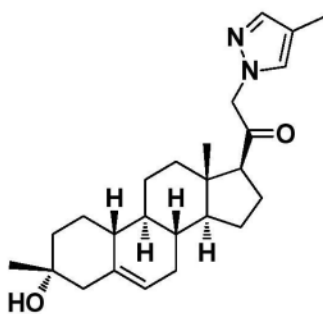
SD-3



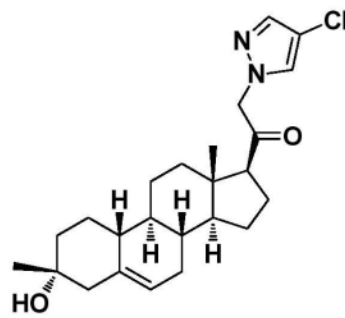
SD-4



SD-5

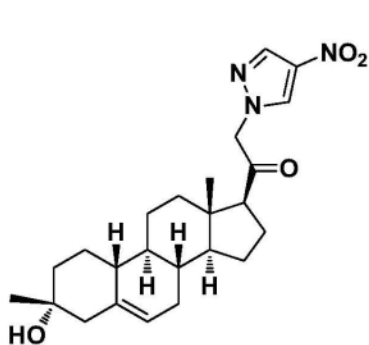


SD-6

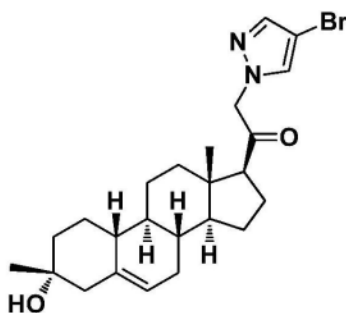


SD-7

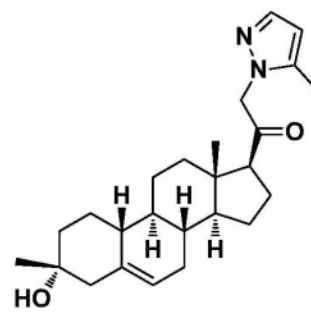
[0227]



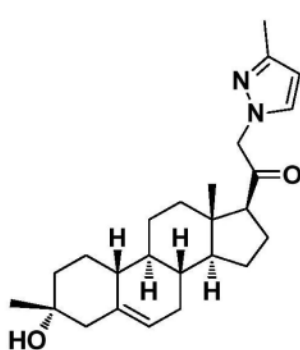
SD-8



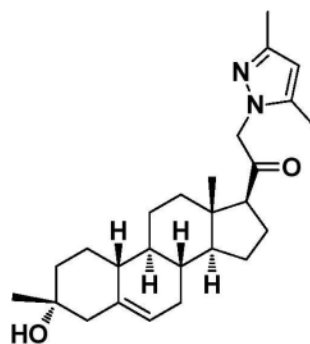
SD-9



SD-10



SD-11



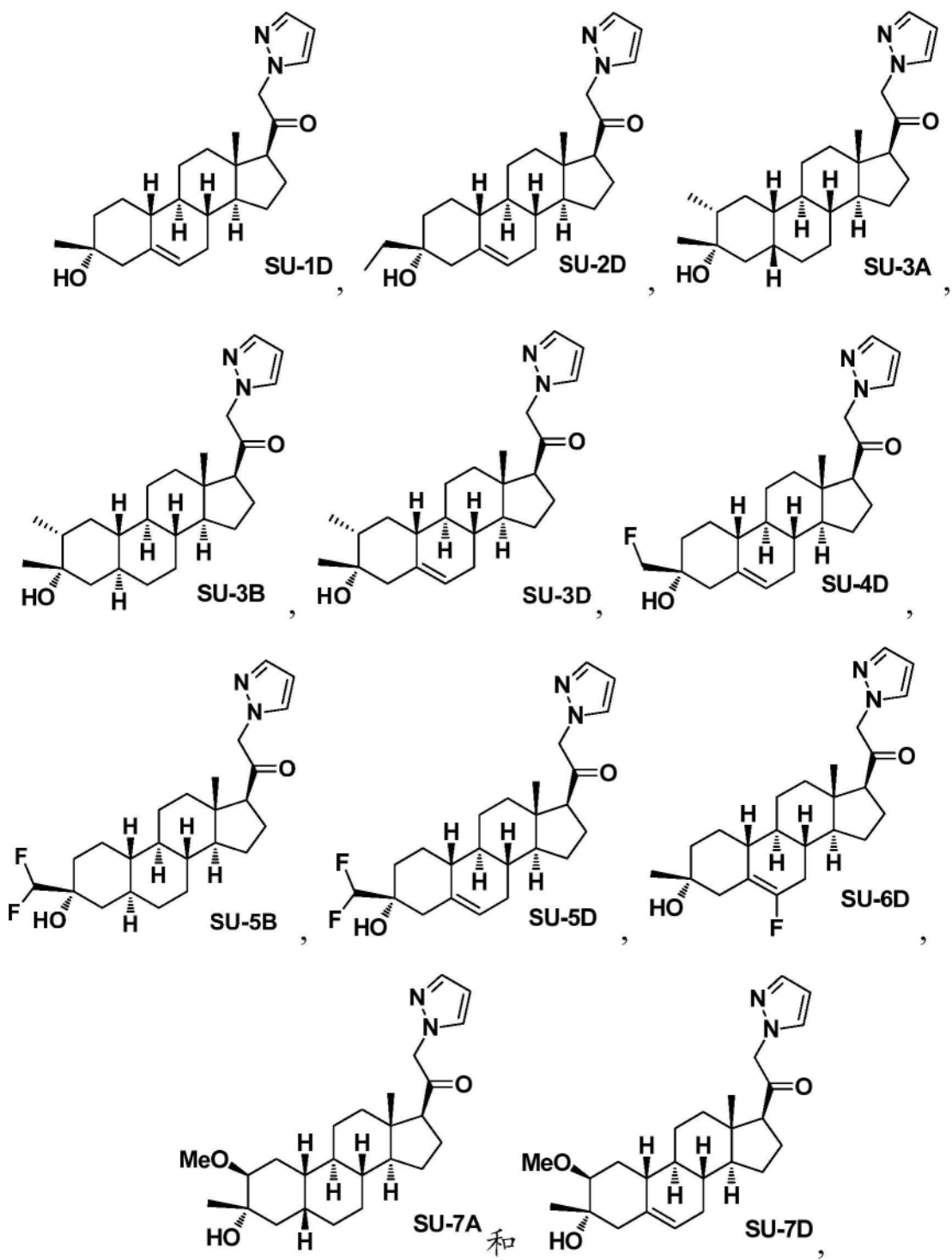
SD-12

, 和

[0228] 及其可药用盐。

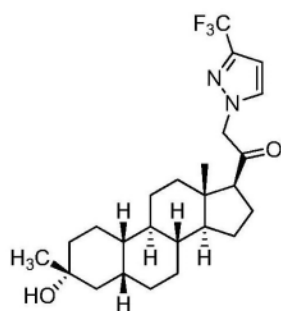
[0229] 在一些实施方案中,式(I)的类固醇选自

[0230]

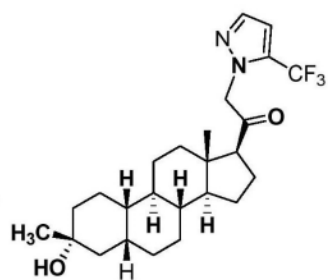


[0231] 及其可药用盐。

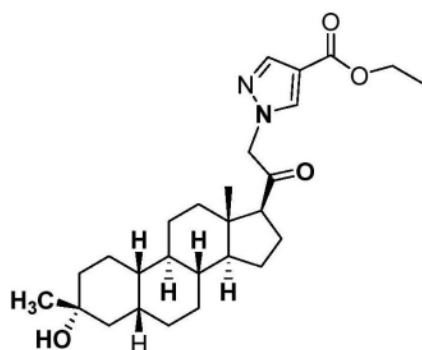
[0232] 在一些实施方案中,式(I)的类固醇选自



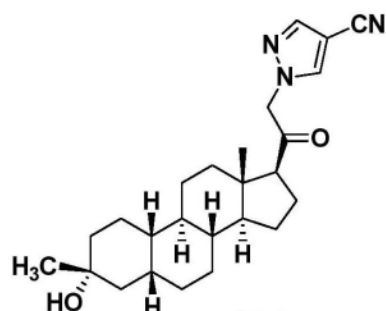
SA-1



SA-2

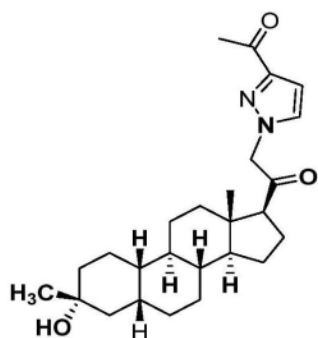


SA-3

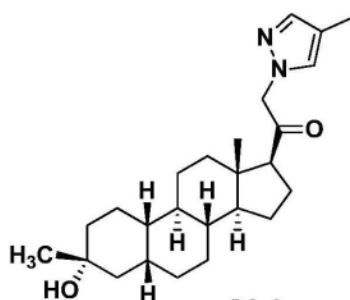


SA-4

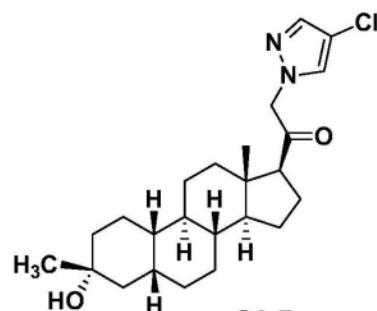
[0233]



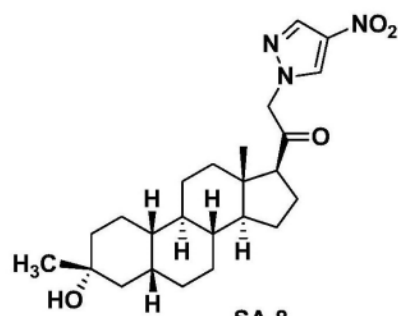
SA-5



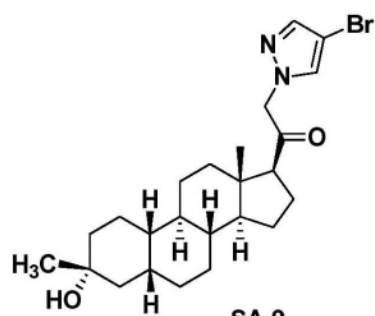
SA-6



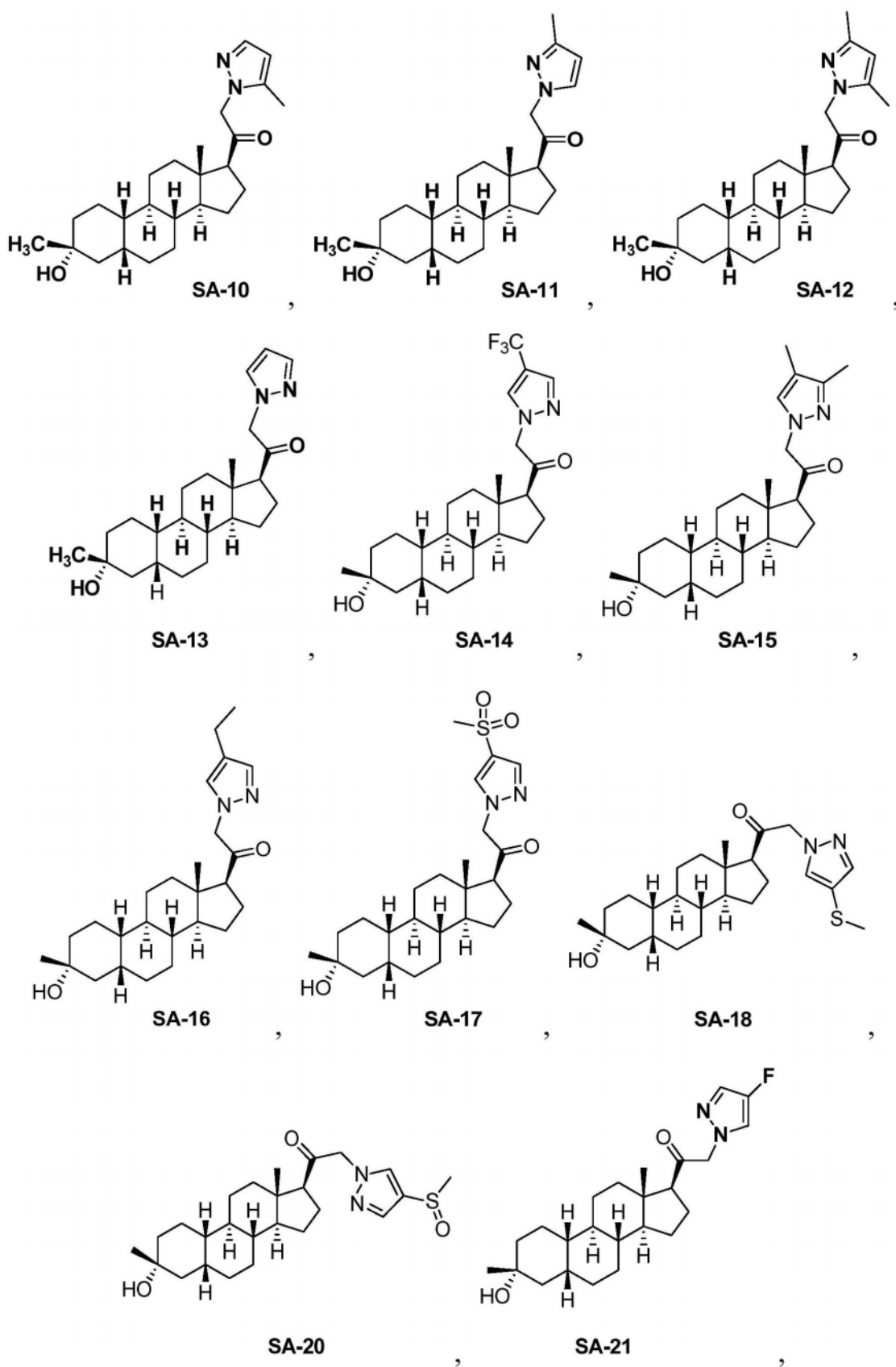
SA-7

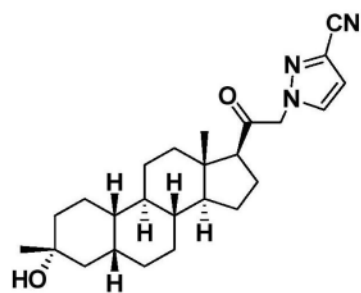


SA-8

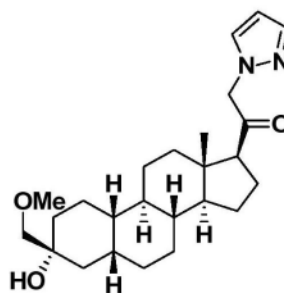


SA-9

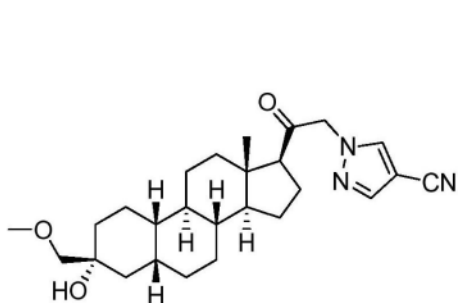




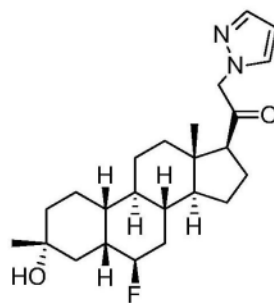
SA-22



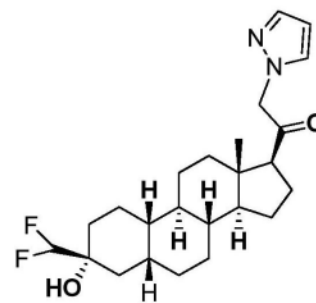
SA-23



SA-24

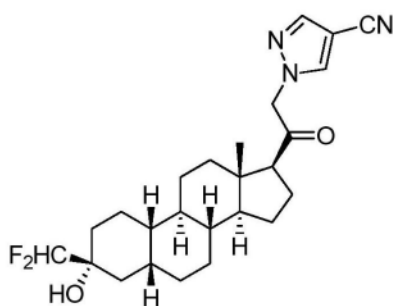


SA-25

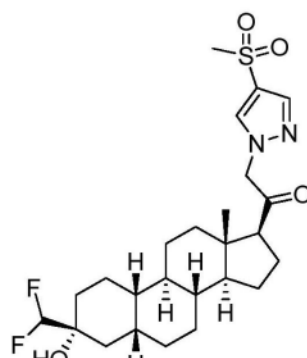


SA-27

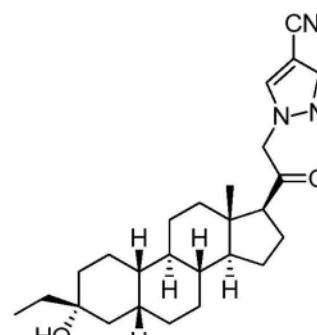
[0235]



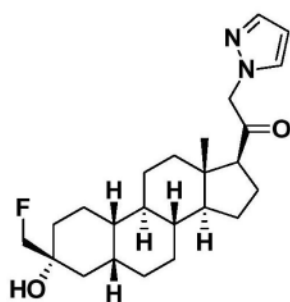
SA-28



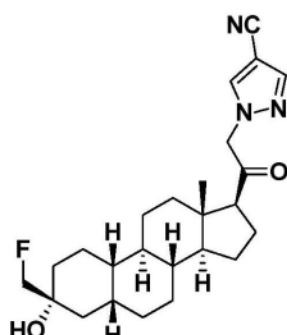
SA-29



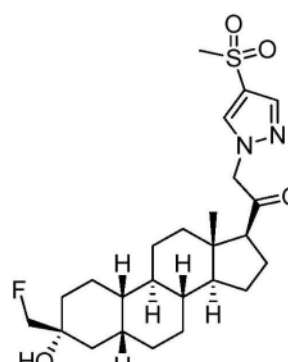
SA-30



SA-31

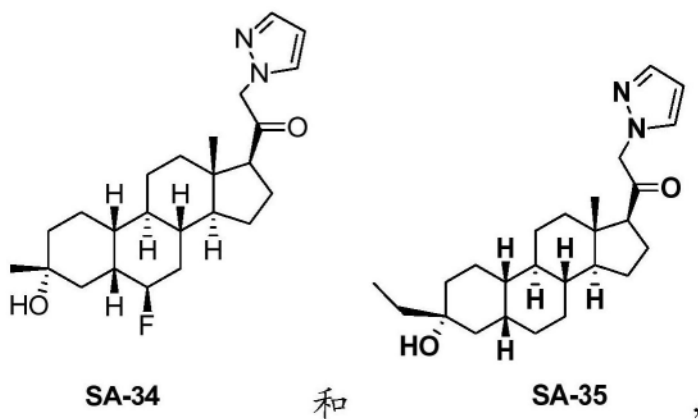


SA-32



SA-33

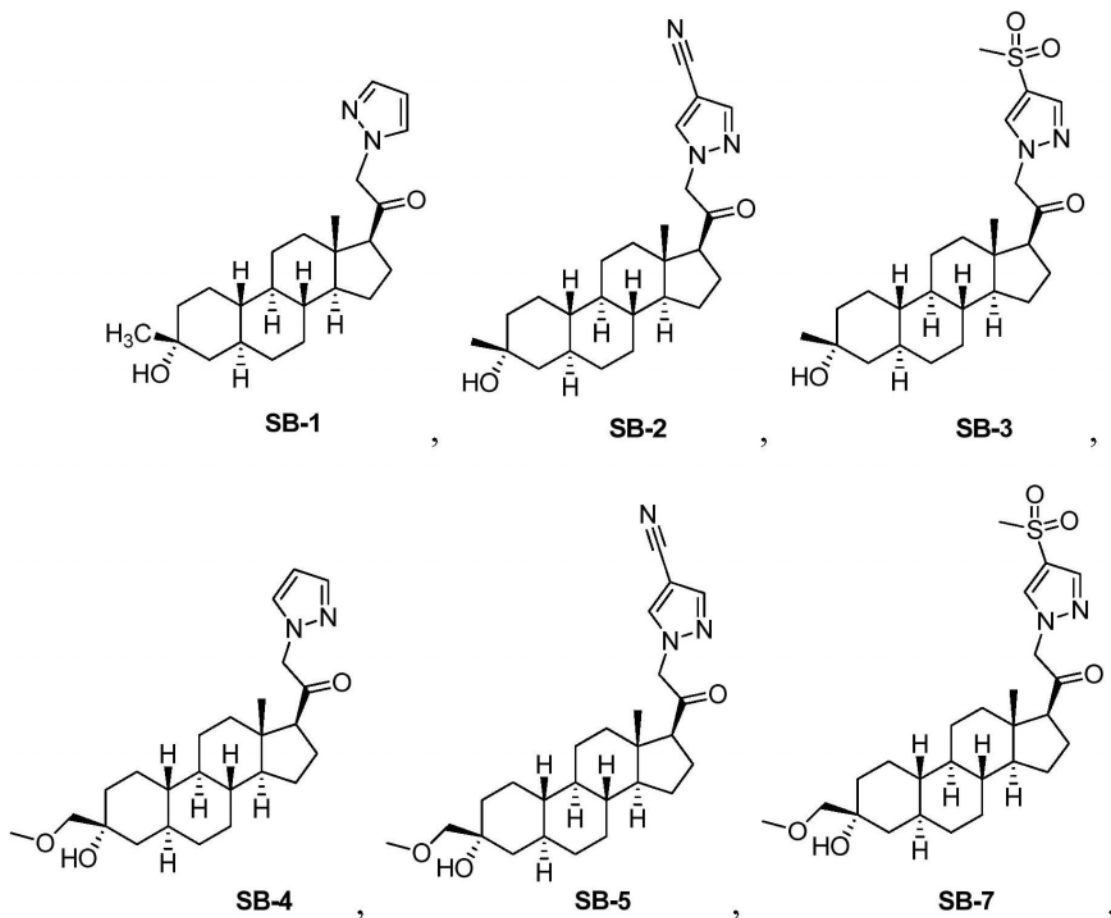
[0236]

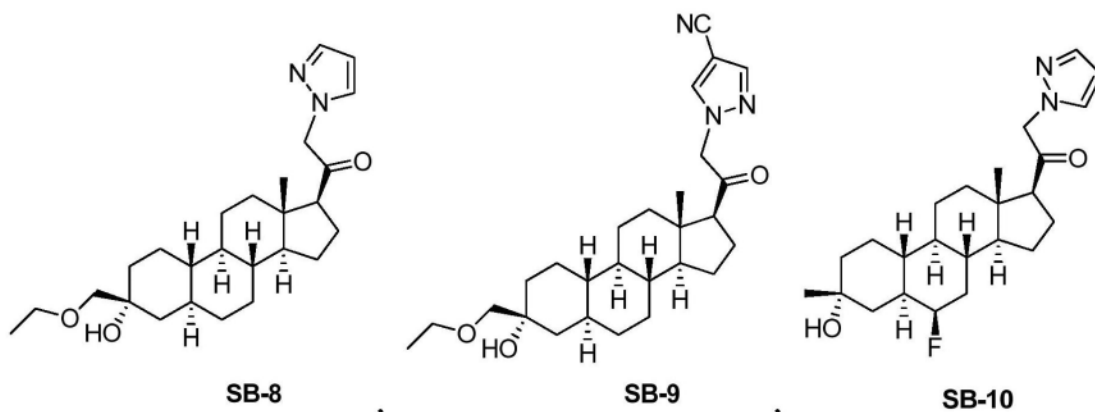


[0237] 及其可药用盐。

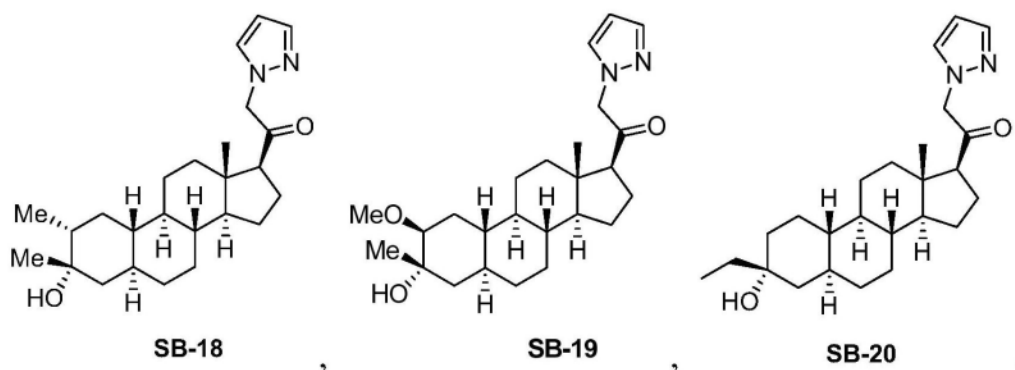
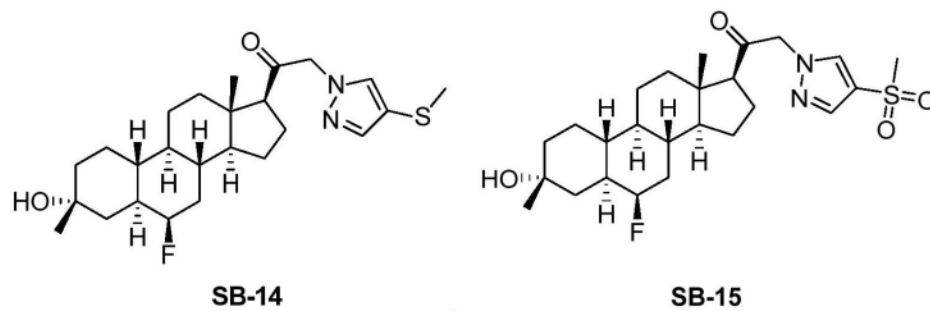
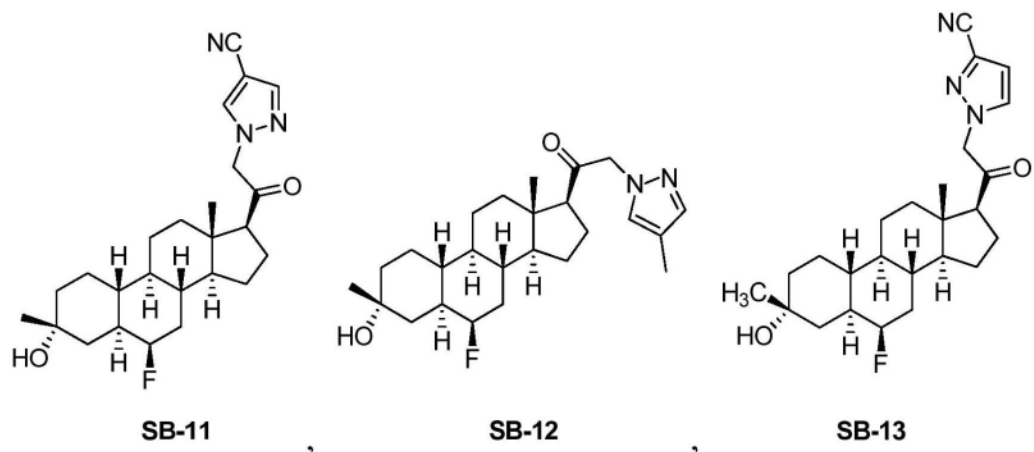
[0238] 在一些实施方案中,式(I)的类固醇选自

[0239]

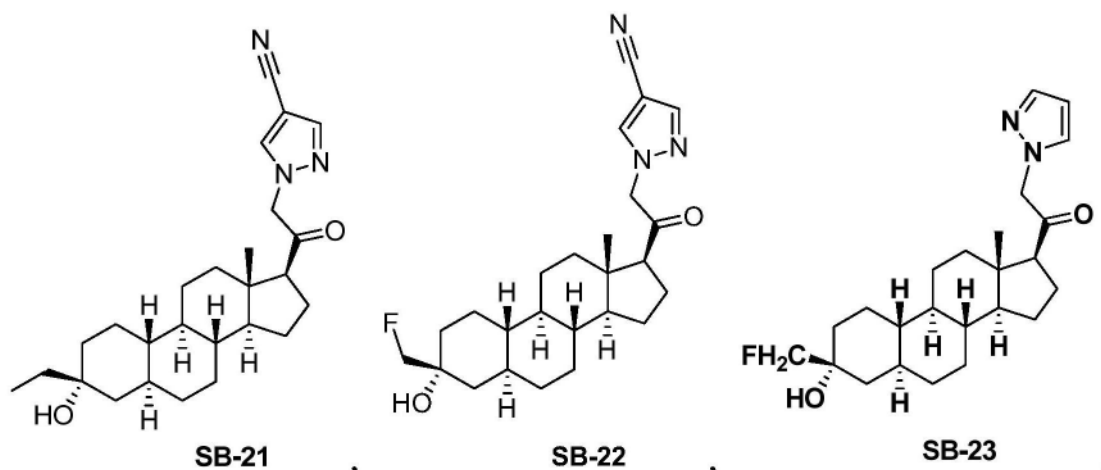




[0240]



[0241]



[0242] 及其可药用盐。

[0243] 药物组合物

[0244] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和可药用赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

[0245] 本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药,包括但不限于:口服(肠内)给药、肠胃外(注射)给药、直肠给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、静脉内(IV)给药、肌肉(IM)给药和鼻内给药。

[0246] 通常,给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

[0247] 当用于预防CNS病症发作时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

[0248] 还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

[0249] 可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平,例如,肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放,而直接递送至静脉的推注(例如,通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送,使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中,可以以持续输液形式给予药物组合物,例如,通过IV静脉滴注,从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

[0250] 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人

类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

[0251] 对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20mg/kg的本发明提供的化合物,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10mg/kg,尤其是大约1至大约5mg/kg。

[0252] 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,数量为大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,且更优选大约0.5至大约15%重量。

[0253] 从大约1至大约120小时,尤其是24至96小时,注射剂量水平在大约0.1mg/kg/小时至至少10mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平,还可以给予大约0.1mg/kg至大约10mg/kg或更多的预载推注。对于40至80kg的人类患者来说,最大总剂量不能超过大约2g/天。

[0254] 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂,等等。固体形式可包括,例如,任何下列组份,或具有类似性质的化合物:粘合剂,例如,微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如,淀粉或乳糖,崩解剂,例如,褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如,硬脂酸镁;助流剂,例如,胶体二氧化硅;甜味剂,例如,蔗糖或糖精;或调味剂,例如,薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0255] 可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水,或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述,在这种组合物中,活性化合物典型地为较少的组分,经常为约0.05至10%重量,剩余部分为可注射的赋形剂等。

[0256] 典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时,活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者,活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的,且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

[0257] 本发明提供的化合物还可通过经皮装置给予。因此,经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

[0258] 用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania的第8部分中,本文以引用的方式引入该文献。

[0259] 本发明化合物还可以以持续释放形式给予,或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0260] 本发明还涉及本发明化合物的可药用制剂。在一个实施方案中,所述制剂包含水。在另一个实施方案中,所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由6、7和8个 α -

1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精,其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基,其包括但不限于:甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中,所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精,例如,磺丁基醚 β -环糊精,也称作 **Captisol®**。参见,例如,U.S.5,376,645。在一些实施方案中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如,在水中,10-50%)。

[0261] 本发明还涉及本发明化合物的可药用酸加成盐。可用于制备可药用盐的酸为形成无毒的酸加成盐的酸,即,包含药理学上可接受的阴离子的盐,例如,盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0262] 下列制剂实施例说明可根据本发明制备的代表性的药物组合物。然而,本发明不限于下列药物组合物。

[0263] 示例性的制剂1-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为240-270mg片剂(每个片剂含有80-90mg活性化合物)。

[0264] 示例性的制剂2-胶囊剂:可以将干粉形式的本发明化合物与淀粉稀释剂以约1:1的重量比混合。将该混合物填充到250mg胶囊中(每个胶囊含有125mg活性化合物)。

[0265] 示例性的制剂3-液体:可以将本发明化合物(125mg)与蔗糖(1.75g)和黄原胶(4mg)混合,且可将得到的混合物共混,通过No.10筛目美国筛,然后与预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11:89,50mg)的水溶液混合。将苯甲酸钠(10mg)、调味剂和着色剂用水稀释,并在搅拌下加入。然后,可以加入充足的水,得到5mL的总体积。

[0266] 示例性的制剂4-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为450-900mg片剂(每个片剂含有150-300mg活性化合物)。

[0267] 示例性的制剂5-注射剂:可以将本发明化合物溶解或悬浮在缓冲无菌盐水可注射的水性介质中,达到约5mg/mL的浓度。

[0268] 示例性的制剂6-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为90-150mg片剂(每个片剂含有30-50mg活性化合物)。

[0269] 示例性的制剂7-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为30-90mg片剂(每个片剂含有10-30mg活性化合物)。

[0270] 示例性的制剂8-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为0.3-30mg片剂(每个片剂含有0.1-10mg活性化合物)。

[0271] 示例性的制剂9-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为150-240mg片剂(每个片剂含有50-80mg活性化合物)。

[0272] 示例性的制剂10-片剂:可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约1:2的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为

270-450mg片剂(每个片剂含有90-150mg活性化合物)。

[0273] 使用 and 治疗方法

[0274] 正如本文通常所描述的那样,本发明涉及C21-取代的神经活性类固醇,例如,充当GABA调节剂。在一些实施方案中,该化合物在受试者中用作诱导麻醉和/或镇静作用的治疗剂。在一些实施方案中,该化合物在需要的受试者(例如,患有Rett综合征、脆性X染色体综合征或Angelman综合征的受试者)中用作治疗CNS相关的病症(例如,睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。

[0275] 由此,在一方面,本发明提供了诱导受试者镇静和/或麻醉的方法,所述方法包括:给予受试者有效量的本发明化合物或其组合物。在一些实施方案中,通过静脉内给药方式给药所述化合物。

[0276] 早期研究(参见,例如,Gee等人,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))证明,一些3 α -羟基化的类固醇作为GABA受体复合物(GRC)的调节剂的效力,比已报道的其它物质高出更多数量级(参见,例如,Majewska等人,Science 232:1004-1007(1986);Harrison等人,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。Majewska等和Harrison等人认为,3 α -羟基化的-5-还原的类固醇仅能够实现低得多的功效水平。体外和体内实验数据现已证明,这些类固醇的高效能容许它们在经由GRC的脑兴奋性的调节中是治疗上有用的(参见,例如,Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987);Wieland等,Psychopharmacology 118(1):65-71(1995))。

[0277] 多种合成类固醇还已制备成神经活性类固醇。参见,例如,美国专利No.5,232,917,其公开了神经活性类固醇化合物,以治疗有益的方式治疗用于治疗:应激反应、焦虑症、失眠症、发作性疾病和心境障碍,它们是GRC的活性剂,例如,抑郁症。此外,先前已证明,这些类固醇在GRC上的独特位点处相互作用,所述独特位点不同于其它已知的相互作用位点(例如,巴比妥酸盐、苯并二氮杂~~革~~和GABA),在所述其它已知的相互作用位点中,先前已经得出对应激反应、焦虑症、睡眠、心境障碍和发作性疾病具有治疗有益效果(参见,例如,Gee,K.W.and Yamamura,H.I.,“Benzodiazepines and Barbiturates:Drugs for the Treatment of Anxiety,Insomnia and Seizure Disorders”,in Central Nervous System Disorders,Horvell,ed.,Marcel-Dekker,New York(1985),pp.123-147;Lloyd,K.G..and Morselli,P.L.,“Psychopharmacology of GABAergic Drugs”,in Psychopharmacology:The Third Generation of Progress,H.Y.Meltzer,ed.,Raven Press,N.Y.(1987),pp.183-195;和Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))。由于这些化合物的持续时间、效力和口服活性(以及其它给药形式),它们是合乎需要的。

[0278] 通常,本文所描述的本发明化合物的目的是调节GABA功能,并因此在受试者中用作治疗和预防CNS相关病症的神经活性类固醇。本文使用的调节是指抑制或增强GABA受体功能。相应地,本发明提供的化合物和药物组合物在哺乳动物(包括人和非人哺乳动物)中用于治疗,预防和/或治疗CNS病症。由此,如前所述,本发明在其范围内包括并延伸至所列举的治疗方法、用于这种方法的化合物,以及该化合物用于制备这种方法所使用的药物的

用途。

[0279] 与GABA调节相关的示例性的CNS病症包括但不限于:睡眠障碍[例如,失眠]、心境障碍[例如,抑郁症、精神抑郁病症(例如,轻度抑郁症)、双相性精神障碍(例如,I和/或II)、焦虑症(例如,广泛性焦虑症(GAD)、社会焦虑症)、应激反应、创伤后精神紧张性障碍(PTSD)、强迫性障碍(例如,强迫性的强迫性障碍(OCD))、精神分裂症谱系障碍[例如,精神分裂症、情感分裂性精神障碍]、痉挛性障碍[例如,癫痫(例如,癫痫持续状态(SE))、癫痫发作]、记忆障碍和/或认知障碍[例如,注意力障碍(例如,注意缺陷多动障碍(ADHD))、痴呆(例如,阿尔茨海默型痴呆、Lewis体型痴呆、血管型痴呆)、运动障碍[例如,亨廷顿舞蹈症、帕金森氏症]、人格障碍[例如,反社会的人格障碍、强迫性的强迫性人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如,自闭症、单病因的自闭症,例如突触机能障碍(synaptopathy),例如,Rett综合征、脆性X染色体综合征、Angelman综合征]、疼痛[例如,神经性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、长期疼痛]、外伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如,中风、缺血、血管畸形]、物质滥用障碍和/或戒断综合征[例如,对阿片剂、可卡因和/或酒精成瘾]]和耳鸣。

[0280] 在又一个方面,提供了本发明化合物与其它药理学活性剂的组合。本发明提供的化合物可以以单一活性剂形式给予,或它们可以与其它药剂一起组合给予。利用本领域技术人员显而易见的任何技术,包括,例如,单独、依次、同时和交替方式给药,可以进行组合给药。

[0281] 在另一方面,提供了治疗或预防对脑兴奋性有关的病症敏感或者被其折磨的受试者的脑兴奋性的方法,该方法包括:给予受试者有效量的本发明化合物。

[0282] 在又一个方面,提供了治疗或预防受试者的应激反应或焦虑症的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明化合物或其组合物。

[0283] 在又一个方面,提供了减轻或防止受试者的癫痫发作行为的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明化合物。

[0284] 在又一个方面,提供了减轻或防止受试者失眠的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明化合物或其组合物。

[0285] 在又一方面,提供了诱发睡眠和基本上保持在正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法,其中未诱发实质的反弹性失眠,所述方法包括:给予有效量的本发明化合物。

[0286] 在又一个方面,提供了减轻或预防受试者的PMS或PND的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明化合物。

[0287] 在又一个方面,提供了治疗或预防受试者的心境障碍的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,心境障碍是抑郁症。

[0288] 在又一方面,提供了诱导受试者麻醉的方法,所述方法包括:给予受试者有效量的本发明化合物。

[0289] 在又一个方面,提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明化合物来增强认知能力或治疗记忆障碍的方法。在一些实施方案中,所述障碍是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述障碍是Rett综合征。

[0290] 在又一个方面,提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明化合物来治疗注意力障碍的方法。在一些实施方案中,所述注意力障碍是ADHD。

[0291] 在一些实施方案中,长期给予受试者所述化合物。在一些实施方案中,口服、皮下、

肌肉内或静脉内给予受试者所述化合物。

[0292] 麻醉/镇静

[0293] 麻醉是药理学诱导的和可逆性的健忘、痛觉丧失、响应缺失、骨骼肌反射缺失、应激反应降低或所有这些同时存在的状态。这些效果可以从能够单独提供合适的组合效果的单一药物获得,或偶而使用组合药物(例如,安眠药、镇静剂、麻痹剂、镇痛药),获得非常特定的组合效果。麻醉允许患者进行手术及其它过程,使他们不会另外经受痛苦和疼痛。

[0294] 镇静是通过给予药理学药剂而使应激性或兴奋性降低,通常便于医学过程或诊断过程。

[0295] 镇静和镇痛包括连续的神智清醒的状态,范围从轻度镇静(焦虑症)至全身麻醉。

[0296] 轻度镇静亦称抗焦虑。轻度镇静是药物诱导的状态,在此期间,患者通常对语言命令有反应。认知功能和协调性可能受到削弱。换气和心血管功能典型地未受影响。

[0297] 中度镇静/镇痛(清醒性镇静)是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,患者对单独或伴有轻微触觉刺激的语言命令有目的地反应。通常不需要干预来保持呼吸道开放。自发性换气典型地可以满足要求。通常保持心血管功能。

[0298] 深度镇静/镇痛是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,不容易唤醒患者,但在重复或疼痛刺激之后,会有目的地反应(疼痛刺激没有产生反射性退缩)。独立的通气功能可能受到削弱,并且为了保持呼吸道开放,患者可能需要得到帮助。自发性换气可能不足。通常保持心血管功能。

[0299] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失,在此期间,不能唤醒患者,甚至对于疼痛刺激。保持独立通气功能的能力通常受到削弱,并且为了保持呼吸道开放,通常需要帮助。由于自发性换气受到抑制,或药物诱导的神经肌肉机能降低,所以,可能需要正压通气。心血管功能可能受到削弱。

[0300] 在重病监护室(ICU)中,镇静状态使得患者对环境的意识降低,并且降低他们对外部刺激的反应。它可以在护理病危患者中起作用,并且包括宽范围的症状控制,所述症状将在不同患者之间以及在个体中在其患病期间发生变化。在病危护理中,使用深度镇静状态,便于气管内导管耐受性和通气同步性,通常使用神经肌肉阻断剂。

[0301] 在一些实施方案中,在ICU中,诱导镇静状态(例如,长期镇静状态、持续镇静状态),并长时间保持(例如,1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长效镇静药剂可以作用长时间。在ICU中,镇静药剂可以具有短的消除半衰期。

[0302] 程序性镇静和镇痛还称为清醒性镇静,是给予镇静剂或分离麻醉剂且含有或不含有镇痛药的技术,诱导受试者忍受不愉快的过程的状态,同时保持心肺功能。

[0303] 焦虑症

[0304] 焦虑症是一总称,包括若干不同形式的异常和病态恐惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[0305] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[0306] 在恐慌病症中,遭受强烈恐怖和顾虑的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分

钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐慌病症的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,遭受恐慌病症的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的的心脏有毛病,或他们即将出现另一次恐慌发作。在某些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[0307] 强迫性的强制性障碍是焦虑症的一种类型,主要以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫名其妙,简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫观念感受,没有明显的强迫症;更少数的患者只有感受到强迫症。

[0308] 焦虑症的单一最大类型是恐惧症,它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始,典型地预测恐怖结果,所述目标可以是动物到位置到体液的任何东西。

[0309] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激反应可以起因于极端情况,例如,格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期接触严重的紧张性刺激,例如,能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括幻觉重现、逃避行为和压抑。

[0310] 神经变性疾病和障碍

[0311] 术语“神经变性疾病”包括与神经元的渐进性的结构或功能的丧失或神经元的死亡有关的疾病和障碍。神经变性疾病和障碍包括但不限于:阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度的认知损害的相关症状);肌萎缩性侧索硬化(ALS);缺氧性的和缺血性的损伤;运动失调和惊厥(包括:情感分裂性精神障碍或用于治疗精神分裂症谱系障碍的药物所引起的癫痫发作的治疗和预防所造成的);良性健忘;脑水肿;小脑性共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS);封闭性的颅脑损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和颅脑损伤);痴呆,包括多梗塞性痴呆和老年痴呆;意识障碍;唐氏综合征;药物诱导或药物治疗诱导的震颤性麻痹(例如,抗精神病药诱导的急性静坐不能、急性肌张力障碍、震颤性麻痹或迟发性运动障碍、神经阻滞剂恶性综合征或药物诱导的姿势性震颤);癫痫;脆性X染色体综合征;Gilles de la Tourette综合征;头部创伤;听力损伤和丧失;亨廷顿舞蹈症;Lennox综合征;左旋多巴诱导的运动障碍;智力迟钝;运动障碍,包括运动不能症和运动不能(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底核退化、多系统萎缩、震颤性麻痹-ALS痴呆复合体、帕金森氏症、脑炎后震颤麻痹和渐进性核上性麻痹);与肌原纤维僵直或无力相关的肌肉痉挛和病症,包括舞蹈病(例如,良性遗传性的舞蹈病、药物诱导的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿舞蹈症、神经棘红细胞增多症、Sydenham舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐,例如,复杂型抽搐、简单抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如,休息性震颤、姿势性震颤和意向震颤)和肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、张力障碍性指痉挛、偏瘫性肌张力障碍、突发性的肌张力障碍和局灶性肌张力障碍,

例如睑痉挛、口下颌肌张力障碍和间歇性的言语障碍和斜颈)；神经元损伤,包括眼睛的视觉损伤、视网膜病或黄斑变性；大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤；帕金森氏症；癫痫发作；癫痫持续状态；中风；耳鸣；小管硬化症和病毒感染诱导的神经变性(例如，爱滋病(AIDS)和脑病所引起的神经变性)。神经变性疾病还包括但不局限于：大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法还包括：治疗或预防神经变性病症特有的神经元功能丧失。

[0312] 癫痫

[0313] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。类型的癫痫可以包括但不局限于：普遍性癫痫，例如，儿童癫痫小发作、少年肌肉阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、West综合征、肌阵挛性起立不能小发作、部分性癫痫，例如，精神运动性癫痫、额叶癫痫、儿童期的良性局灶性癫痫。

[0314] 癫痫持续状态(SE)

[0315] 癫痫持续状态(SE)可以包括，例如，惊厥性癫痫持续状态，例如，早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态；非抽搐性癫痫持续状态，例如，全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态；全身性周期性癫痫样放电；以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于：存在惊厥性癫痫持续状态的癫痫发作，并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。完全的癫痫持续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法和二线疗法治疗，但还持续发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法和二线疗法治疗，但还持续发作，并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗，但还持续发作24小时或更长时间。

[0316] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括，例如，局灶性非惊厥性癫痫持续状态，例如，复杂的部分非惊厥性癫痫持续状态、简单的部分非惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态，例如，迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0317] 还可以在发作之前，给予患有下列病症的受试者本文所描述的组合物，作为预防剂：CNS病症，例如，外伤性脑损伤、癫痫持续状态，例如，惊厥性癫痫持续状态，例如，早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态；非惊厥性癫痫持续状态，例如，全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态；全身性周期性癫痫样放电；以及周期性一侧(性)癫痫样放电。

[0318] 癫痫发作

[0319] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时，是惊厥。在惊厥期间，人的肌肉反复地收缩和松弛。

[0320] 基于行为和大脑活动的类型，癫痫发作被分成两个大类：全身性和部分性(还称为

局部或局灶性) 癫痫发作。癫痫发作类型的分类, 能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[0321] 电脉冲遍及整个脑部, 引起全身性癫痫发作, 而电脉冲在脑的相对小部分中, 则引起部分性发作(至少在初始的时候)。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[0322] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的, 并因此是最众所周知的, 是全身性惊厥, 还称为大发作。在这类癫痫发作中, 患者丧失意识, 并且通常崩溃。意识丧失之后, 持续全身性身体变硬(称为癫痫发作的“强直”阶段) 30至60秒, 然后强烈痉挛(“阵挛”阶段) 30至60秒, 而后患者深度睡眠(“发作后”或癫痫发作之后的阶段)。在大发作期间, 可能出现损伤和意外, 例如, 咬舌和尿失禁。

[0323] 失神性发作导致短时意识丧失(只有几秒), 同时几乎没有症状。患者(通常大部分是儿童) 典型地中止活动, 并且发呆。这些发作突然地开始和结束, 并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们出现发作, 只不过他们可以意识到“失去时间”。

[0324] 肌肉阵挛性发作包括偶发性痉挛, 通常在身体的两侧。患者有时将痉挛描述为暂时性电震。当发作强烈时, 这些发作可以导致跌倒, 或无意地投掷物体。

[0325] 阵挛性发作是重复的、有节奏的痉挛, 它同时涉及身体的两侧。

[0326] 强直性发作的特点在于肌肉变硬。

[0327] 无张力性癫痫发作包括肌张力的突然和全身性丧失, 尤其是臂和腿, 通常导致跌倒。

[0328] 本文描述的发作可以包括: 癫痫性发作; 急性的重复发作; 集群性发作; 连续发作; 不间断的发作; 长期发作; 复发性发作; 癫痫持续状态, 例如, 难治疗的惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态; 难治疗的发作; 肌肉阵挛性发作; 强直性发作; 强直-阵挛性发作; 简单的部分性发作; 复杂的部分性发作; 继发性全身性癫痫发作; 非典型性的失神性发作; 失神性发作; 无张力性癫痫发作; 良性Rolandic发作; 热性发作; 情感性发作; 局灶性发作; 痴笑性发作; 全身性癫痫发作; 婴幼儿痉挛; 病灶性癫痫发作; 大规模的双向肌阵挛性发作; 多灶性发作; 初生儿癫痫发作; 夜间癫痫发作; 枕叶癫痫发作; 外伤后的癫痫发作; 微小发作; Sylvan发作; 视反射性发作; 或撤药痉挛。

实施例

[0329] 为了可以更充分地理解本文描述的发明, 列出下列实施例。提供本申请所描述的合成和生物学实施例, 用来说明本文提供的化合物、药物组合和方法, 且其不以任何方式解释为限制它们的范围。

[0330] 原料和方法

[0331] 使用下列一般方法和工艺, 由容易获得的起始原料可以制备本文提供的化合物。应理解, 在给予的典型的或优选的工艺条件下(即, 反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力, 等等), 还可以使用其它工艺条件, 除非另有说明。最佳反应条件可以随所使用的具体反应物或溶剂而变化, 但这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化来确定。

[0332] 另外, 对本领域技术人员显而易见的是, 可能需要常规保护基, 以防止某些官能团进行不希望的反应。对于具体官能团的合适保护基团以及对于保护和脱保护的合适条件的选择在本领域中是公知的。例如, 许多保护基团以及它们的引入和除去描述在T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New

York, 1991及其中引用的参考文献中。

[0333] 本文提供的化合物可通过已知的标准方法分离和纯化。这种方法包括(但不限于)重结晶、柱色谱法、HPLC或超临界流体色谱法(SFC)。关于本文列出的代表性的吡唑的制备细节,提供下列反应路线。本文提供的化合物,可通过有机合成领域的技术人员由已知的或商购的原料和试剂制备。在本文提供的对映异构体/非对映异构体的分离/纯化过程中,可以使用的示例性的手性柱包括但不限于: **ChiralPak® AD-10**、**CHIRALCEL® 0B**、**CHIRALCEL® 0B-H**、**CHIRALCEL® 0D**、**CHIRALCEL® 0D-H**、**CHIRALCEL® 0F**、**CHIRALCEL® 0G**、**CHIRALCEL® 0J**和**CHIRALCEL® 0K**。

[0334] 本文报道的¹H-NMR(例如,中间体的¹H-NMR)可以以化合物(例如,本文所描述的化合物)的全部NMR谱的部分表示。例如,报道的¹H NMR可以不包括大约1至大约2.5ppm的δ(ppm)之间的区域。代表性实施例的全部¹H-NMR谱的备份提供于附图中。

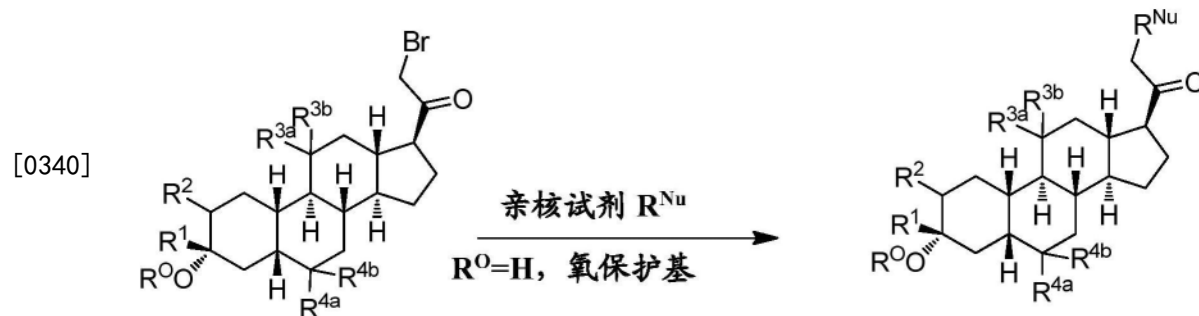
[0335] 制备型HPLC的示例性的一般方法:柱:Waters RBridge制备型10μmC18,19*250mm。移动相:乙腈、水(NH₄HCO₃) (30L水,24g NH₄HCO₃,30mL NH₃·H₂O)。流速:25mL/min

[0336] 分析型HPLC的示例性的一般方法:移动相:A:水(10mM NH₄HCO₃),B:乙腈。梯度:5%-95%B,1.6或2分钟。流速:1.8或2mL/min;柱:XBridge C18,4.6*50mm,3.5μm,45℃。

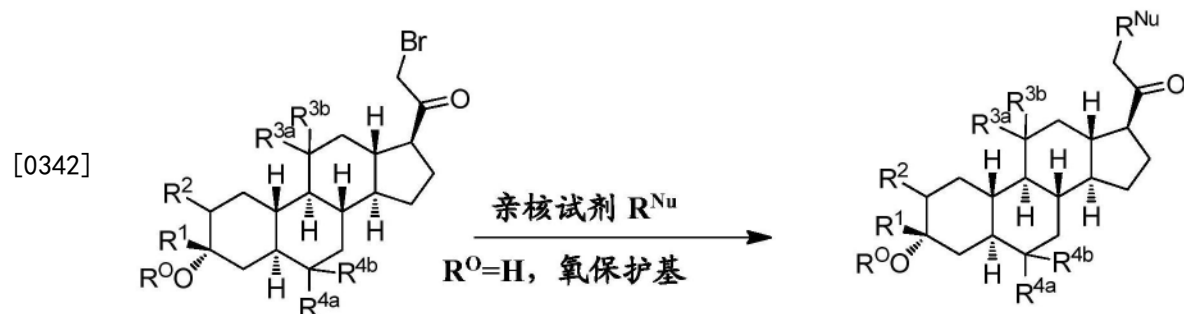
[0337] 合成方法

[0338] 本发明化合物可按照本领域描述的方法(Upasani等,J.Med.Chem.1997,40:73-84;和Hogenkamp等,J.Med.Chem.1997,40:61-72),并使用合适的试剂、原料和本领域技术人员已知的纯化方法制备。在一些实施方案中,可以使用常规反应路线1-4中所示的方法,包括用亲核试剂对19-去甲孕烷溴化物进行亲核取代,制备本文所描述的化合物。在一些实施方案中,在K₂CO₃的存在下,在THF中,亲核试剂与19-去甲孕烷溴化物反应。

[0339] 反应路线1

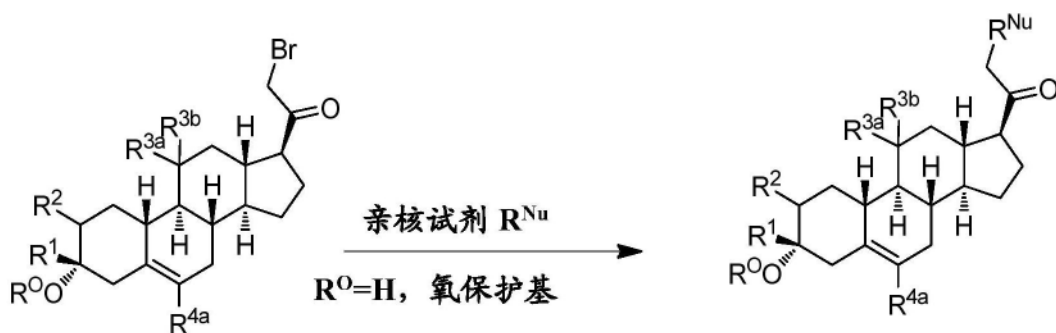


[0341] 反应路线2

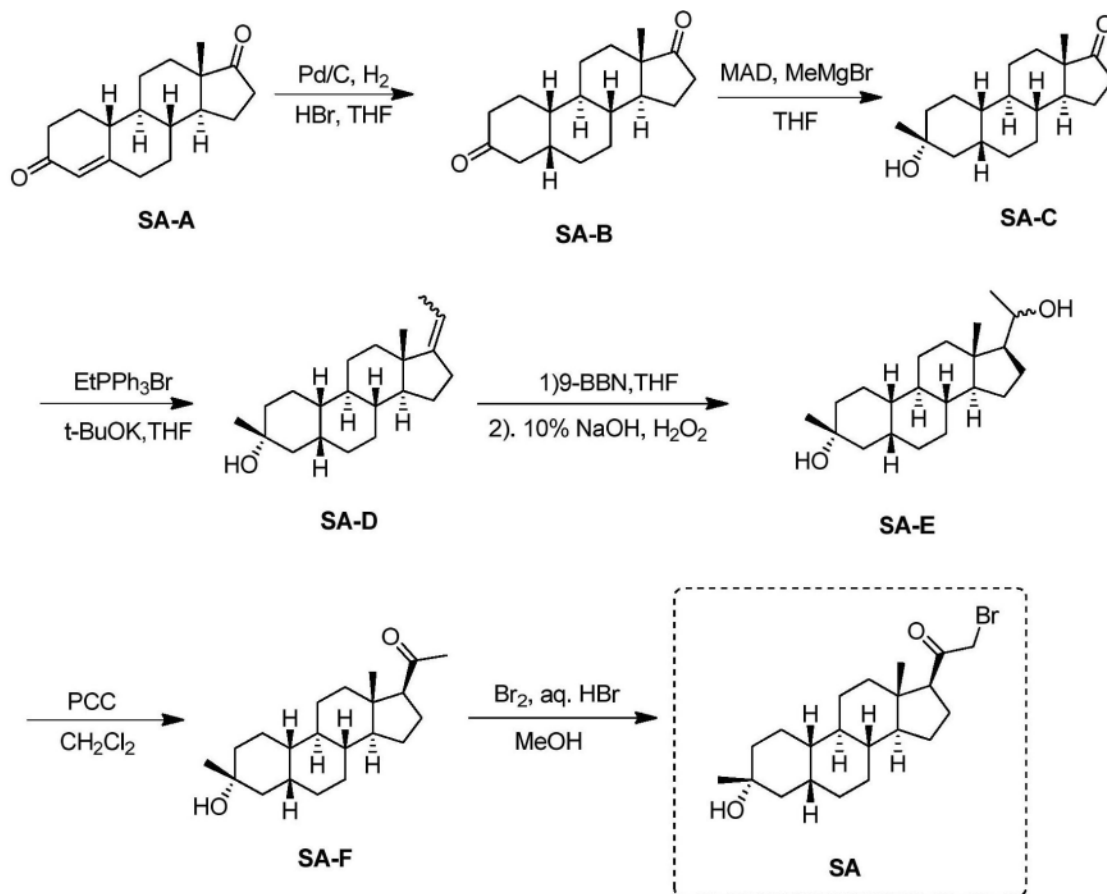


[0343] 反应路线3

[0344]



[0345] 实施例1.合成SA和SA中间体



[0347] 合成化合物SA-B.将化合物SA (50克, 184mmol) 和钯黑 (2.5克) (在四氢呋喃 (300mL) 中) 和浓氢溴酸 (1.0mL) 用10atm氢气氢化。在室温搅拌24小时之后,通过硅藻土垫过滤该混合物,并将滤液真空浓缩,提供粗品化合物。用丙酮重结晶,得到化合物SA-B (42.0克,产率:83.4%) 的白色粉末。

[0348] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 7H), 1.53-1.37 (m, 7H), 1.29-1.13 (m, 3H), 1.13-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H)。

[0349] 合成化合物SA-C.在氮气氛围中,在 -78°C ,将SA-B (42.0克, 153.06mmol) 的600mL无水甲苯溶液逐滴加入到甲基铝二 (2,6-二-叔丁基-4-苯甲醚) (MAD) (459.19mmol, 3.0eq, 新制备) 溶液中。加入完成之后,将该反应混合物在 -78°C 搅拌1小时。然后,在氮气氛围中,在 -78°C ,将3.0M MeMgBr (153.06mL, 459.19mmol) 慢慢地逐滴加入到上述混合物中。然后,将

该反应混合物在此温度搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。然后,在-78℃,将饱和NH₄Cl水溶液慢慢地逐滴加入到上述混合物中。加入完成之后,过滤该混合物,用EtOAc洗涤滤饼,用水和盐水洗涤有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,用硅胶快速色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯,20:1至3:1),提供化合物SA-C(40.2g,产率:90.4%)的白色粉末。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ2.47-2.41(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.96-1.74(m,6H),1.70-1.62(m,1H),1.54-1.47(m,3H),1.45-1.37(m,4H),1.35-1.23(m,8H),1.22-1.10(m,2H),1.10-1.01(m,1H),0.87(s,3H)。

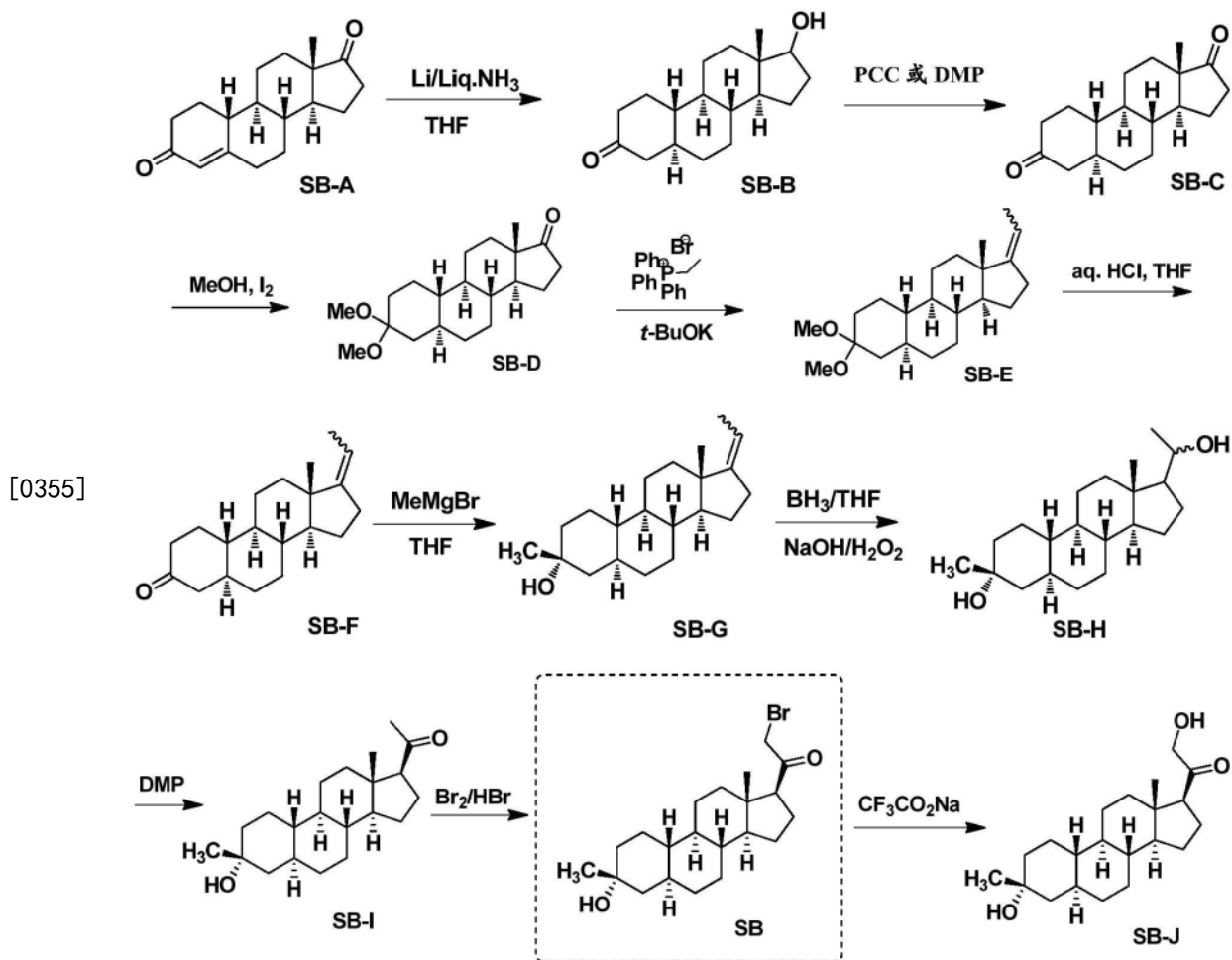
[0350] 合成化合物SA-D。在0℃,向PPh₃EtBr(204.52g,550.89mmol)的THF(500mL)溶液中加入t-BuOK(61.82g,550.89mmol)的THF(300mL)溶液。加入完成之后,将该反应混合物在60℃搅拌1小时,然后在60℃,逐滴加入溶于THF(300mL)中的SA-C(40.0g,137.72mmol)。将该反应混合物加热至60℃,保持18小时。将该反应混合物冷却至室温,用NH₄Cl淬灭,并用EtOAc(3*500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩,得到粗品,将其用快速柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯,50:1至10:1),提供化合物SA-D(38.4g,产率:92%)的白色粉末。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.17-5.06(m,1H),2.42-2.30(m,1H),2.27-2.13(m,2H),1.89-1.80(m,3H),1.76-1.61(m,6H),1.55-1.43(m,4H),1.42-1.34(m,3H),1.33-1.26(m,6H),1.22-1.05(m,5H),0.87(s,3H)。

[0351] 合成化合物SA-E。在冰浴中,向SA-D(38.0g,125.62mmol)的无水THF(800mL)溶液中逐滴加入BH₃·Me₂S溶液(126mL,1.26mol)。加入完成之后,将该反应混合物在室温(14-20℃)搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯,3:1)显示反应完成。将该混合物冷却至0℃,并加入3.0M的NaOH水溶液(400mL),而后加入30%的H₂O₂水溶液(30%,300mL)。将该混合物在室温(14-20℃)搅拌2小时,而后过滤,并用EtOAc(3*500mL)萃取。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃水溶液、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗品(43g,粗品)的无色油。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0352] 合成化合物SA-F。在0℃,向SA-E(43.0g,134.16mmol)的二氯甲烷(800mL)溶液中分为几份加入PCC(53.8g,268.32mmol)。然后,将该反应混合物在室温(16-22℃)搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯,3:1)显示反应完成,然后过滤该反应混合物,并用DCM洗涤。用饱和Na₂S₂O₃水溶液、盐水洗涤有机相,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到粗品。用快速柱色谱纯化粗品(石油醚/乙酸乙酯,50:1至8:1),提供化合物SA-F(25.0g,产率:62.5%,两步)的白色粉末。¹H NMR(SA-F):(400MHz,CDCl₃) δ2.57-2.50(m,1H),2.19-2.11(m,4H),2.03-1.97(m,1H),1.89-1.80(m,3H),1.76-1.58(m,5H),1.47-1.42(m,3H),1.35-1.19(m,10H),1.13-1.04(m,3H),0.88-0.84(m,1H),0.61(s,3H)。

[0353] 合成化合物SA。向SA-F(10g,31.4mmol)和HBr水溶液(5滴,48%,在水中)的200mL MeOH溶液中逐滴加入溴(5.52g,34.54mmol)。将该反应混合物在17℃搅拌1.5小时。在0℃,将得到的溶液用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并用EtOAc(150mLx2)萃取。将合并的有机层干燥,并浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物,用(PE:EA=15:1至6:1)洗脱,提供化合物SA(9.5g,产率:76.14%)的白色固体。LC/MS:rt 5.4min;m/z 379.0,381.1,396.1。

[0354] 实施例2.合成SB和SB中间体



[0356] 合成化合物SB-B和SB-C。在三颈烧瓶中,在-70℃,将小块的锂(7.63g,1.1mol)加入到2.7升凝缩氨中。一旦所有的锂溶解,将蓝色溶液加热至-50℃。逐滴加入19-去甲雄4-烯-3,17-二酮SB-A(1,30g,110mmol)和tert-BuOH(8.14g,110mmol)的800mL无水四氢呋喃溶液中,搅拌90分钟,直到该反应混合物变成浅黄色为止。加入氯化铵(70g),并蒸发过量的氨。将残余物用0.5N HCl(500mL)和二氯甲烷(500mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到SB-B和SB-C的混合物(21g,70%),它不用进一步纯化,在下一步直接使用。将SB-B和SB-C(21g,76mmol)的50mL无水二氯甲烷溶液加入到氯铬酸吡啶(PCC)(32.8g,152mmol)的450mL二氯甲烷悬浮液中。在室温搅拌2小时之后,将2N NaOH溶液(500mL)加入到暗褐色反应混合物中,并再搅拌10分钟。将得到的溶液用二氯甲烷萃取,并将合并的有机层用2N HCl、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1),提供化合物SB-C(16.8g,80%)的白色固体。SB-B的¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),3.65(t,1H,1H),0.77(s,3H)。SB-C的¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),0.88(s,3H)。

[0357] 合成化合物SB-D。向化合物SB-C(16.8g,61.3mmol)的甲醇(250mL)溶液中加入碘(1.54g,6.1mmol)。在60℃搅拌12小时之后,真空除去溶剂。将粗品溶于二氯甲烷(200mL)中,并用饱和NaHCO₃(150mL)、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用碱性氧化铝色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=100:1),得到化合物SB-D(14g,43.8mmol,71%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),3.18(s,3H),3.12(s,3H),0.85(s,3H)。

[0358] 合成化合物SB-E.在0℃,向t-BuOK(7.36g,65.7mmol)的THF(100mL)悬浮液中慢慢地加入乙基三苯基溴化磷(26g,70mmol)。在60℃搅拌3小时之后,加入化合物SB-D(7g,21.9mmol),并将该混合物在60℃再搅拌2小时。冷却至室温后,将该反应混合物倒入饱和氯化铵中,并用EtOAc(2×500mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,提供粗品化合物SB-E(7.36g,100%)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0359] 合成化合物SB-F.将粗品化合物SB-E(7.36g,21.9mmol)的THF(50mL)溶液用1N HCl水溶液酸化至pH=3。在室温搅拌12小时之后,将该反应混合物用乙酸乙酯(250mL x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用柱色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=30:1至20:1),提供化合物SB-F(4.8g,16.7mmol,76%,两步)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),5.12-5.10(m,1H),0.77(s,3H)。

[0360] 合成化合物SB-G..在0℃,通过注射泵,用30分钟向MeMgBr(28mmol,1M,在THF中)的THF(50mL)溶液中加入化合物SB-F(4.8g,16.8mmol)的无水THF(10mL)溶液中。在0℃搅拌5小时之后,加热该反应混合物,并在室温搅拌过夜。将该反应混合物用冰冻水淬灭,并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用快速柱色谱纯化白色残余物(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1),得到化合物SB-G(2.5g,8.28mmol,49%;Rf=0.35,石油醚/乙酸乙酯=10:1)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),5.05-5.03(m,1H),1.21(s,3H),0.90(s,3H)。

[0361] 合成化合物SB-H.向化合物SB-G(2g,6.62mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物(20mL;1.0M溶液,在THF中)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物在冰浴中冷却,然后慢慢地用10%NaOH水溶液(10mL)、而后30%H₂O₂水溶液(12mL)猝灭。在室温搅拌一个小时之后,将该混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,提供粗品化合物SB-H(2g,100%)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

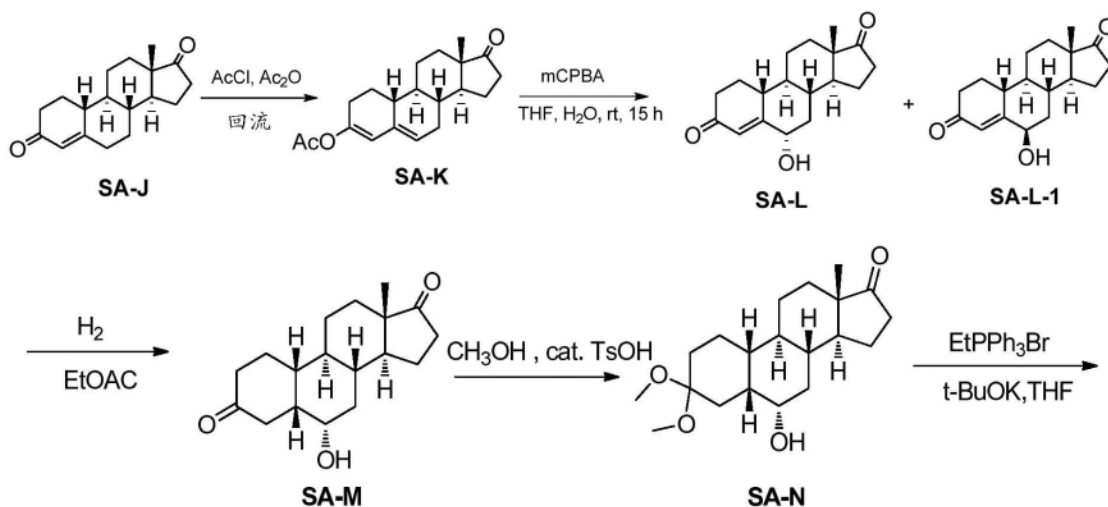
[0362] 合成化合物SB-I.向粗品化合物SB-H(2g,6.62mmol)的60mL湿润二氯甲烷(二氯甲烷与几毫升水一起摇动,然后与水层分离)溶液中加入Dess-Martin高碘化物(5.5g,13mmol)。在室温搅拌24小时之后,将该反应混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1),提供化合物SB-I(1g,3.14mmol,47%,两步)的白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),δ(ppm),2.56(t,1H),2.11(s和m,4H),2.0(dt,1H),1.8(dm,2H),1.54(m,6H),1.43(m,1H),1.34(m,2H),1.20(m,12H),0.7(m,2H),0.62(s,3H)。

[0363] 合成化合物SB.向化合物SB-I(600mg,1.89mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入5滴HBr(48%),而后加入溴(302mg,1.89mmol)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物倒入冰-水中,然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。用盐水(200mL)洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到粗品化合物SB(600mg)。

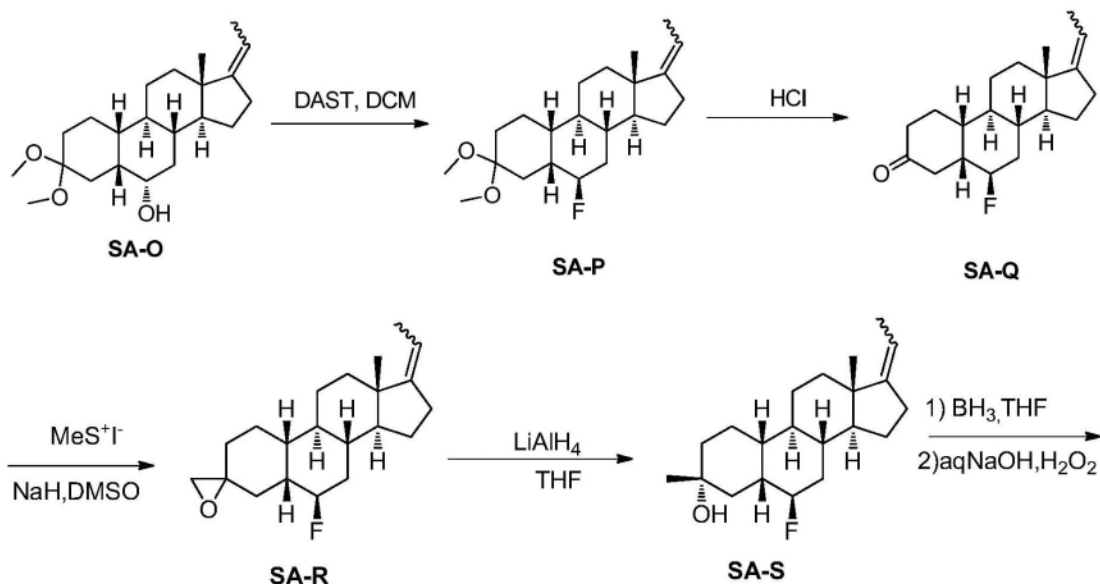
[0364] 合成化合物SB-J.将化合物SB(600mg,1.5mmol)的10mL丙酮溶液用CF₃COOH(6.8mL)和Et₃N(9.5mL)处理。回流30分钟之后,在10小时期间内,分成几部分加入CF₃COONa盐(4.49g,33mmol)。将该反应混合物冷却至室温,并真空除去溶剂。用乙酸乙酯萃取残余物,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。用硅胶色谱纯化该混合物(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:

1), 提供化合物SA-J (300mg, 产率: 50%, 两步)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.23-4.13 (m, 2H), 2.48-2.44 (m), 0.64 (s, 3H)。

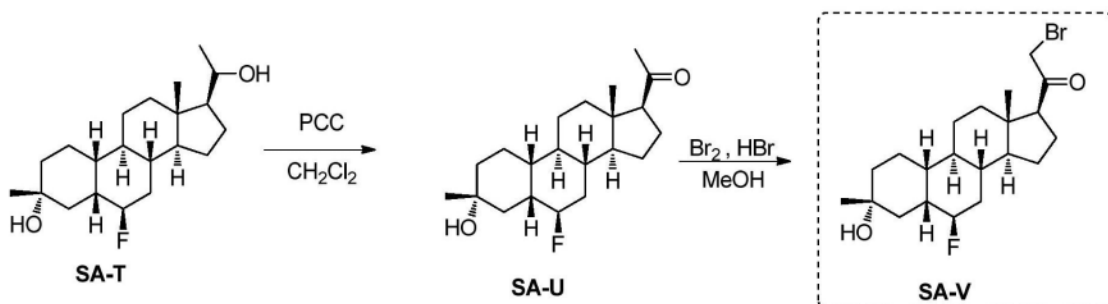
[0365] 实施例3. 合成SA-V化合物



[0366]



[0367]



[0368] 合成化合物SA-K. 将化合物SA-J (10g, 36.7mmol) 加入到50mL乙酰氯和50mL乙酸酐中。将该反应混合物加热至120℃, 保持5小时, 真空蒸发, 提供SA-K的白色固体 (10g, 产率 87%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4 (2H, dd), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

[0369] 合成化合物SA-L. 在0℃, 向反应物SA-K (10g, 31.8mmol) 的200mL THF和20mL水溶

液中加入mCPBA(11g,63.6mmol),在室温搅拌15小时,将该反应混合物用500mL EtOAc萃取,用100mL饱和 Na_2SO_3 、100mL饱和 NaHCO_3 和100mL盐水洗涤,真空蒸发,然后用硅胶快速色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1),提供SA-L-1的白色固体(2.2g,产率24%)(第一个洗脱)和SA-L的白色固体(1.1g,产率12%)(第二个洗脱)。SA-L-1: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm),5.92(s,1H),4.44(s,1H),0.95(s,3H)。SA-L: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm),6.25(s,1H),4.28-4.25(m,1H),0.93(s,3H)。

[0370] 合成化合物SA-M.向SA-L(2g,6.94mmol)的50mL EtOAc溶液中加入200mg Pd/C 。将该反应混合物在1atm H_2 中氢化15小时。将该反应混合物真空蒸发,然后用色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1:2),提供SA-M的白色固体(1.5g,产率75%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm),3.97(td,1H),0.88(s,3H)。

[0371] 合成化合物SA-N.向SA-M(1g,3.4mmol)的100mL MeOH溶液中加入50mg TsOH,并加热到60℃,保持2小时。将该反应混合物用500mL EtOAc萃取,用100mL饱和 NaHCO_3 、100mL盐水溶液洗涤,并真空蒸发,提供SA-N的白色固体(1g,产率91%)。

[0372] 合成化合物SA-O.向乙基三苯基溴化磷(10.67g,28.84mmol)的30mL THF溶液中加入KOt-Bu(3.23g,28.80mmol)。将该反应加热至60℃,保持1小时。将SA-N(3.23g,9.6mmol)加入到该混合物中,并在60℃搅拌15小时。将该反应混合物用500mL EtOAc萃取,用盐水溶液洗涤,真空蒸发,然后用色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1),提供SA-O的白色固体(2g,产率62%)。 ^1H NMR(400MHz,MeOD), δ (ppm),5.15-5.12(m,1H),3.80-3.78(m,1H),3.21(s,3H),3.15(s,3H),1.67(d,3H),0.95(s,3H)。

[0373] 合成化合物SA-P.在-78℃,向SA-O(0.5g,1.43mmol)的10mL DCM溶液中加入0.5mL DAST.将该反应混合物在-78℃搅拌30分钟,然后用5mL饱和 NaHCO_3 淬灭,用50mL DCM萃取,用盐水洗涤,干燥,真空浓缩,用色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=30:1),提供SA-P的白色固体(175mg,产率35%)。

[0374] 合成化合物SA-Q.向SA-P(350mg,1mmol)的20mL THF溶液中加入2M HCl(2mL),并在室温搅拌1小时。将该反应混合物用5mL水淬灭,用100mL EtOAc萃取,用盐水洗涤,真空蒸发,然后色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1),提供SA-Q的白色固体(210mg,产率60%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm),5.17-5.14(m,1H),4.80-4.66(m,1H),2.61-2.57(m,1H),1.79(d,3H),0.93(s,3H)。

[0375] 合成化合物SA-R.向三甲基碘化铈(3.2g,16mmol)的10mL DMSO搅拌溶液中加入NaH(60%;400mg,16mmol)。在室温搅拌1小时之后,逐滴加入SA-Q(486mg,1.6mmol)的5mL DMSO悬浮液。15小时之后,将该反应混合物倒入冰冻水(100mL)中,用300mL EtOAc萃取,用100mL盐水溶液洗涤,真空蒸发,然后色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1),提供SA-R和它的异构体的白色固体(290mg,产率58%)。

[0376] 合成化合物SA-S.向SA-R和它的异构体(300mg,0.94mmol)的10mL THF溶液中加入 LiAlH_4 (100mg,2.7mmol),并在室温搅拌1小时。将该反应混合物用5mL水淬灭,用100mL EtOAc萃取,用盐水洗涤,真空蒸发,然后色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1),提供SA-S的白色固体(140mg,产率48%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm)5.15-5.12(m,1H),4.72-4.60(m,1H),1.70(含在m中的d),1.27(含在m中的s),0.92(s,3H)。

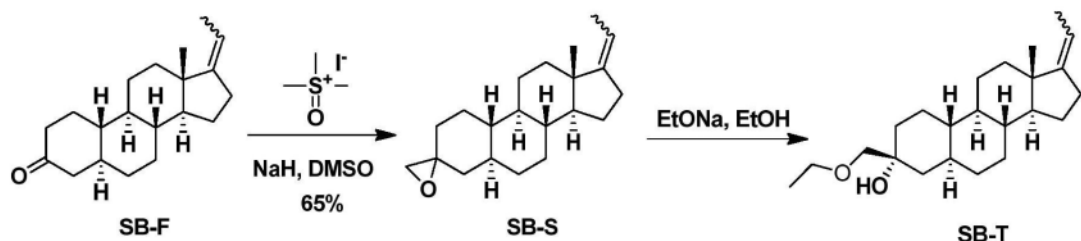
[0377] 合成化合物SA-T.向SA-S(100mg,0.3mmol)的无水THF(5mL)溶液中加入硼烷-四氢

呋喃复合物(1mL, 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混合物在冰浴中冷却, 然后慢慢地用10%NaOH水溶液(1mL)、而后30% H_2O_2 水溶液(1mL)猝灭。在室温搅拌一个小时之后, 将该混合物用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供SA-T的白色固体(100mg, 91%)。粗品不用进一步纯化, 在下一步中使用。

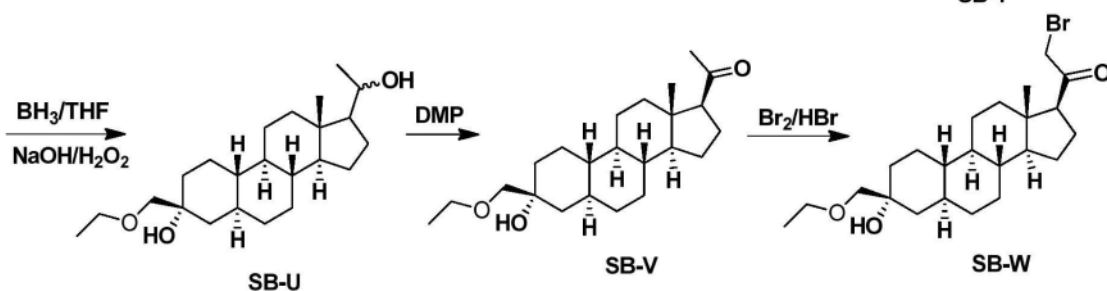
[0378] 合成化合物SA-U. 向SA-T(100mg, 0.29mmol)的20mL DCM溶液中加入PCC(190mg, 0.87mmol), 并在室温搅拌2小时。将该反应混合物用5mL水淬灭, 用100mL EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 真空蒸发, 然后色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1), 提供SA-U的白色固体(53mg, 产率53%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.71-4.57(m, 1H), 2.54(1H, t), 1.28(含在m中的s), 0.58(s, 3H)。

[0379] 合成化合物SA-V. 向SA-U(40mg, 0.11mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入2滴HBr(48%), 而后加入溴(150mg, 0.33mmol)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混合物倒入冰-水中, 然后用EtOAc(10mL x 3)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物SA-V的白色固体(40mg, 产率80%)。粗品不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0380] 实施例4. 合成SB-W化合物



[0381]



[0382] 向三甲基碘化铊(8.1g, 36.9mmol)的100mL DMSO搅拌溶液中加入NaH(60%; 1.26g, 31.5mmol)。在室温搅拌1小时之后, 逐滴加入化合物SB-F(2.2g, 7.2mmol)的DMSO(20mL)悬浮液。将该混合物再搅拌2.5小时, 然后倒入冰冻水中, 并用乙醚(100mL x 3)萃取。然后, 用盐水(100mL x 3)洗涤合并的乙醚层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品SB-S(2.2g)。粗品不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0383] 合成化合物SB-T. 将化合物SB-S(2.2g, 7.3mmol)溶于无水乙醇(250mL)中, 并加入钠(672mg, 29.2mmol)。将该溶液回流搅拌6小时。蒸发乙醇, 并将残余物溶于二氯甲烷中, 用水(3x50mL)和盐水(100mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗品目标化合物用硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1), 浓缩, 得到SB-T(1.8g, 82%)的白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.03-5.01(m, 1H), 3.43(q, 2H), 3.13(s, 2H), 0.80(s, 3H)。

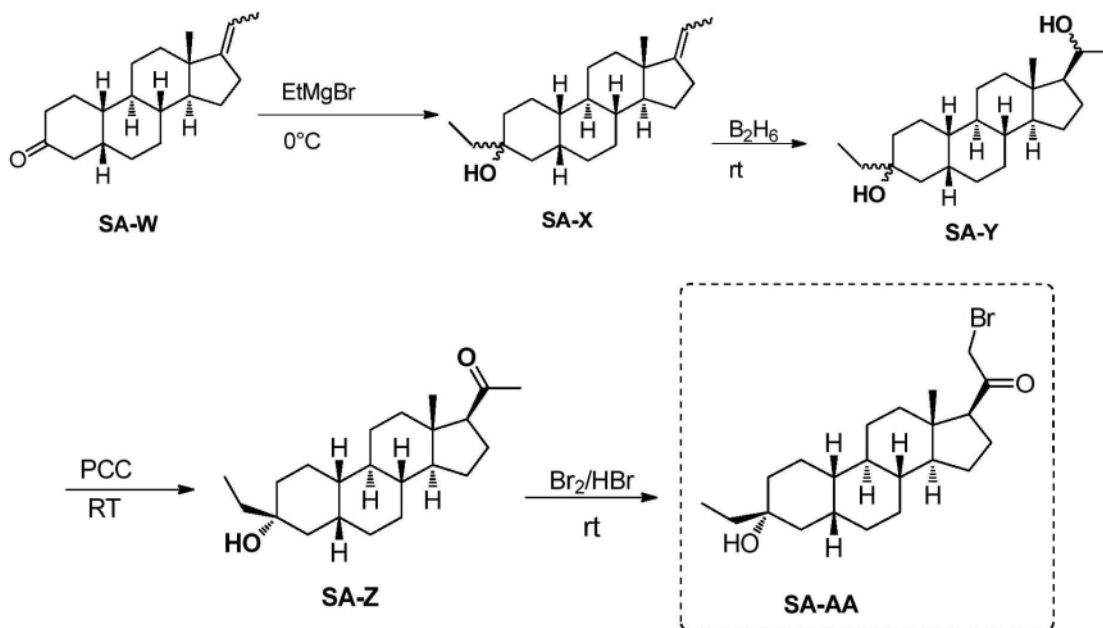
[0384] 合成化合物SB-U. 向化合物SB-T(1.8g, 5.2mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物(20mL; 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混合物在冰浴中冷却, 然后慢慢地用10%NaOH水溶液(10mL)、而后30% H_2O_2 水溶液(12mL)猝灭。将该

混合物在室温搅拌1小时,然后用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,提供粗品化合物SB-U (1.8g, 100%)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0385] 合成化合物SB-V.向粗品化合物SB-U (1.8g, 5.2mmol) (溶于60mL水饱和的二氯甲烷(二氯甲烷与几毫升水一起摇动,然后与水层分离)中)的溶液中加入Dess-Martin高碘化物(4.4g, 10.4mmol)。在室温搅拌24小时之后,将该反应混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1),提供化合物SB-V (1g, 2.8mmol, 56%, 两步)的白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.52 (q, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.61 (s, 3H)。LCMS: Rt=7.25min. m/z=345.1 [M-17]⁺。

[0386] 合成化合物SB-W.向化合物SB-V (600mg, 1.65mmol)的MeOH (20mL)溶液中加入5滴HBr (48%),而后加入溴(264mg, 1.65mmol)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物倒入冰-水中,然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。用盐水(200mL)洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到粗品化合物SB-W (600mg, 100%)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。LCMS: Rt=7.25min. m/z=463.1 [M+Na]⁺。

[0387] 实施例5.合成SA-AA化合物



[0389] 合成化合物SA-X.在0℃,通过注射泵,用30分钟向EtMgBr (5mmol, 1M, 在THF中)的THF (20mL)溶液中加入化合物SA-W (858mg, 3mmol)的无水THF (5mL)溶液中。在0℃搅拌5小时之后,加热该反应混合物,并在室温搅拌过夜。将该反应混合物用冰冻水淬灭,并用EtOAc (15mL x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用快速柱色谱纯化白色残余物(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1),得到化合物SA-X (900mg)。

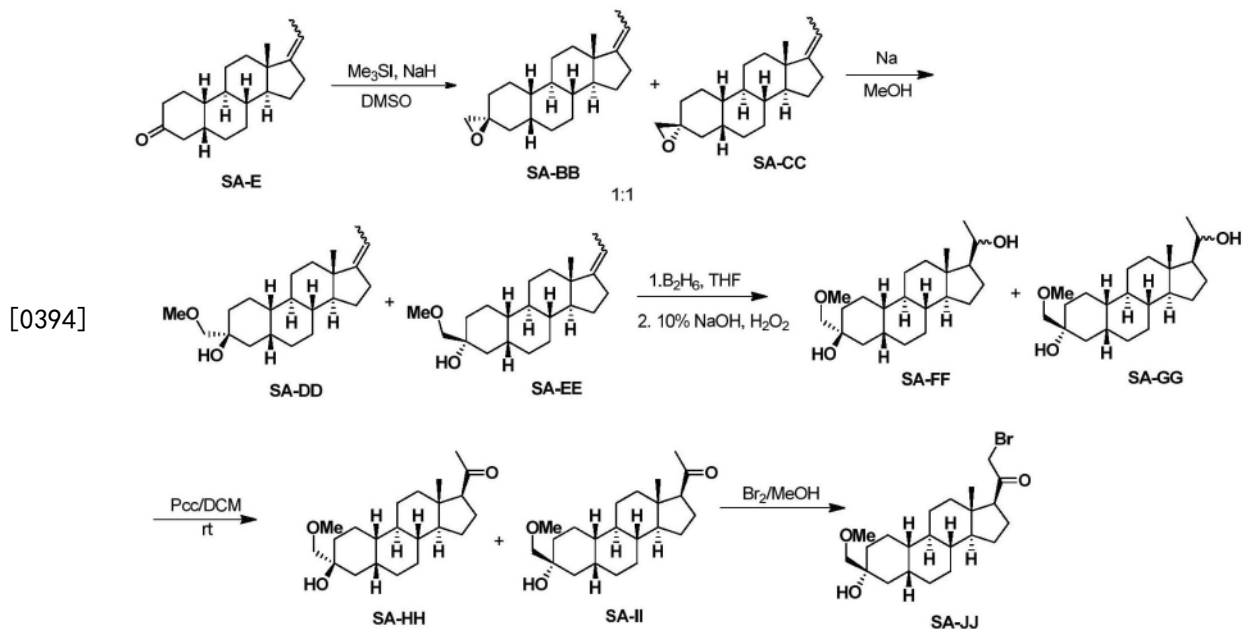
[0390] 合成化合物SA-Y.向化合物SA-X (200mg, 0.66mmol)的无水THF (5mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物(2mL; 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物在冰浴中冷却,然后慢慢地用10%NaOH水溶液(1mL)、而后30% H₂O₂水溶液(1.2mL)猝灭。将该

混合物在室温搅拌1小时,然后用EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,提供粗品化合物SA-Y(260mg,粗品)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0391] 合成化合物SA-Z.向溶于10mL二氯甲烷中的化合物SA-Y(260mg,粗品)溶液中加入PCC(449mg)。在室温搅拌24小时之后,将该反应混合物用二氯甲烷(3×10mL)萃取。将合并的有机层用10%NaCl水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=4:1至2:1),提供SA-Z(15mg)的白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃), δ(ppm), 2.49(1H, t), 0.84(t, 3H), 0.59(s, 3H)。

[0392] 合成化合物SA-AA.向化合物SA-Z(30mg, 0.09mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入2滴HBr(48%),而后加入溴(100mg, 0.62mmol)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物倒入冰-水中,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到化合物SA-AA(36mg粗品)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0393] 实施例6.合成SA-JJ化合物



[0395] 合成化合物SA-DD和SA-EE.将化合物SA-BB和SA-CC的化合物(5.0g, 16.7mmol)溶于无水甲醇(250mL)中,加入金属钠(1.2g, 50.0mmol),并将该溶液回流16小时。然后,蒸发甲醇,并将残余物溶于二氯甲烷中,用水(3x50mL)和盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗品目标化合物用硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1),浓缩,得到产物SA-DD和SA-EE的混合物(4.6g, 83%)的白色固体。

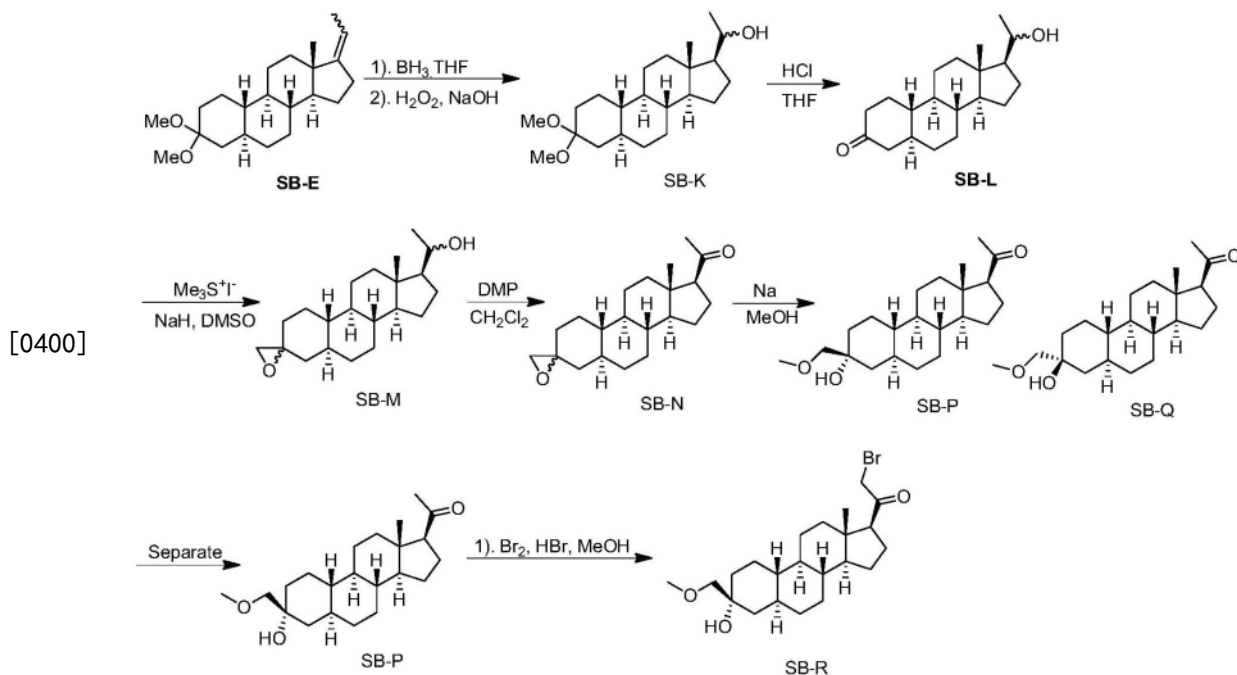
[0396] 合成化合物SA-FF和SA-GG.向反应混合物SA-DD和SA-EE(4.6g, 13.9mmol)的无水THF(30mL)溶液中加入BH₃·THF(1.0M, 27.7mL, 27.7mmol),并将该溶液在25℃搅拌过夜,然后加入水(5mL),猝灭该反应。加入2M NaOH溶液(30mL),而后加入30%的H₂O₂(30mL)。将该混合物在室温搅拌1小时。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并将得到的溶液用盐水(2×100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品混合物不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0397] 合成化合物SA-HH和SA-II.向粗品反应混合物SA-FF和SA-GG(4.9g, 13.9mmol, 理

论量)的二氯甲烷(40mL)溶液中分为几部分加入氯铬酸吡啶(PCC)(6.0g,27.8mmol)。将该溶液在25℃搅拌过夜,然后,通过硅胶薄垫过滤该混合物,并用二氯甲烷(3×50mL)洗涤硅胶。将所有的滤液合并,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=15:1),提供产物SA-HH(2.1g,6.03mmol,产率=43%(2步))的白色固体和产物SA-II(2.2g,6.32mmol,产率=45%(2步))的白色固体。化合物SA-HH:¹HNMR(500MHz,CDCl₃)δ(ppm):3.40(s,3H),3.20(s,2H),2.62-2.51(m,2H),2.11(s,3H),2.02-1.99(m,2H),0.62(s,3H)。化合物SA-II:¹HNMR(500MHz,CDCl₃)δ(ppm):3.42(AB,1H),3.38(AB,1H),3.40(s,3H),2.65(s,1H),2.54(t,1H),2.16-2.14(m,1H),2.11(s,3H),2.02-1.98(m,1H),0.61(s,3H)。

[0398] 合成化合物SA-JJ.向反应物SA-II(100mg,0.301mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入48%氢溴酸(152mg,0.903mmol),而后加入溴(241mg,0.077mL,1.51mmol)。将该溶液在25℃加热1.5小时,然后将该混合物倒入冷水(50mL)中,并将得到的固体用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品SA-JJ不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0399] 实施例8.合成SB-R化合物



[0401] 合成化合物SB-K.向化合物SB-E(5g,15mmol)的无水THF(20mL)溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物(30mL,1.0M溶液,在THF中),并将该反应混合物在室温搅拌1小时,然后慢慢地加入10%NaOH水溶液(56mL)。将该混合物在冰中冷却,并慢慢地加入30%H₂O₂水溶液(67mL)。将该混合物在室温搅拌1小时,而后用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的EtOAc萃取物用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥。过滤,除去溶剂,得到3.2g粗品,其用于下一步反应。

[0402] 合成化合物SB-L.向化合物SB-K(3.2g,9mmol)的THF(40mL)溶液中加入2M HCl(3mL)。将该反应溶液在室温搅拌12小时,然后减压除去溶剂。将粗品目标化合物用硅胶色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1),得到2.2g产物的白色固体,产率:81.40%。

[0403] 合成化合物SB-M.向三甲基碘化铈(6.43g,31.5mmol)的100mL DMSO搅拌溶液中加入60wt%NaH(1.26g,31.5mmol)。在室温(15℃)搅拌1小时之后,逐滴加入化合物SB-L

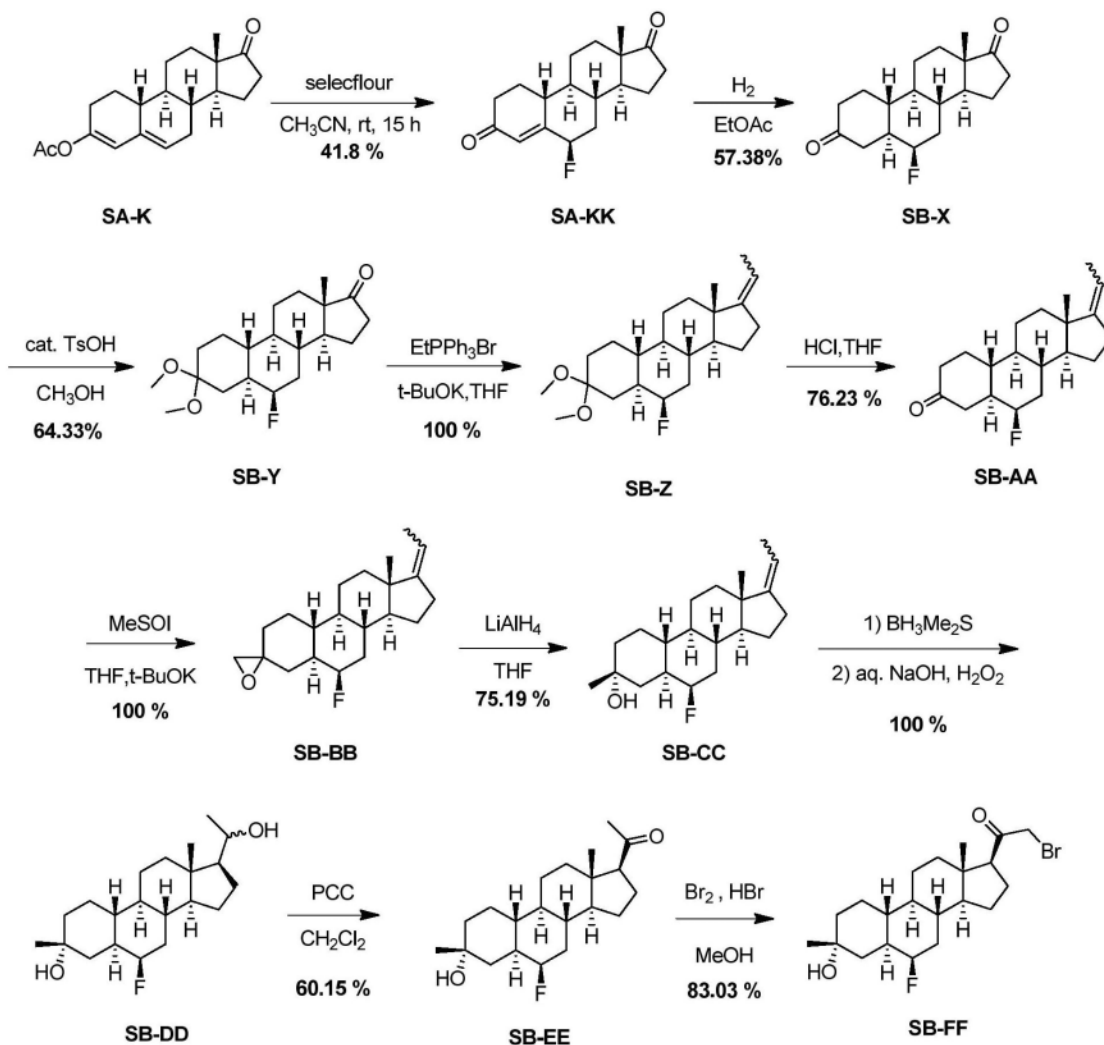
(2.2g, 7.2mmol) 的 20mL DMSO 溶液。2.5 小时之后, 将该反应混合物倒入冰冻水中, 并用乙醚 (100mL x 3) 萃取。然后, 用盐水 (100mLx3) 洗涤合并的乙醚层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 得到 1.6g 粗品, 其用于下一步反应。

[0404] 合成化合物 SB-N. 将化合物 SB-M (1.6g, 5mmol) 溶于 60mL 水饱和的 CH_2Cl_2 (使用分液漏斗, CH_2Cl_2 与几毫升水一起摇动, 然后与水层分离) 中。加入 DMP (4.2g, 10mmol), 并将得到的反应混合物强力搅拌 24 小时。将该反应溶液用 DCM (100mL) 稀释, 用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯 = 20:1 至 10:1), 提供化合物 (1.2g, 3.79mmol, 75%) 的白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.63 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0405] 合成化合物 SB-P 和 SB-Q. 将化合物 SB-N (1.2g, 3.8mmol) 溶于无水甲醇 (250mL) 中, 并加入钠 (262mg, 11.4mmol)。将该溶液回流 16 小时。蒸发甲醇, 并将残余物溶于二氯甲烷中, 用水 (3x50mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗品目标化合物用硅胶色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10:1 至 5:1), 得到 SB-P (300mg, 25%)、SB-Q (300mg, 25%) 的白色固体。SB-P: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (t, 1H), 0.61 (s, 3H)。SB-Q: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.39 (s, 5H), 3.37 (s, 2H), 2.52 (t, 1H), 0.62 (s, 3H)。

[0406] 合成化合物 SB-R. 向反应物 SB-P (190mg, 0.545mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入 48% 氢溴酸 (275mg, 1.635mmol), 而后加入溴 (435mg, 0.139mL, 2.725mmol)。将该溶液在 25℃ 加热 1.5 小时。然后, 将该混合物倒入冷水 (50mL) 中。用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取所得到的溶液。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0407] 实施例 9. 合成 SB-FF 化合物



[0408]

[0409] 合成化合物SB-KK.在 -4°C ,向化合物SA-K (68g, 216.27mmol) 的600mL CH_3CN 溶液中分为几部分加入selectflour (90.22g, 324.4mmol)。将得到的反应混合物在 -4°C 搅拌3小时。TLC显示反应完成之后,过滤该混合物,并浓缩。用硅胶柱色谱纯化产物,用(石油醚/乙酸乙酯, 20:1-15:1-10:1-8:1-6:1-5:1)洗脱,提供SB-KK (26.3g, 产率41.8%) 的白色固体。 ^1H NMR (SB-KK) (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 2.55-2.26 (m, 6H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 5H), 0.98-0.78 (m, 6H)。

[0410] 合成化合物SB-X.在 20°C ,向SB-KK (27g, 92.98mmol) 的 EtOAc (350mL) 溶液中加入 Pd/C (2.7g, 5%)。将该溶液在 20°C 、在1atm氢气氛围中搅拌10小时。LCMS显示反应完成之后,过滤该混合物,并浓缩。用硅胶柱色谱纯化产物,用(石油醚/乙酸乙酯, 40:1-35:1-30:1-25:1-20:1-15:1-10:1-6:1)洗脱,提供SB-X (15.6g, 56.38%) 的白色固体。 ^1H NMR (SB-X) (400MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 4.68-4.56 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.53-2.03 (m, 8H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.49-1.20 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H)。

[0411] 合成化合物SB-Y.在 23°C ,向SB-X (47g, 160.75mmol) 的 MeOH (600mL) 溶液中加入2.35g TsOH 。将该溶液在 60°C 搅拌1.5小时。TLC显示反应完成之后,过滤该混合物,并浓缩,得到SB-Y (35g, 64.33%) 的白色固体。 ^1H NMR (SB-Y) (400MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 4.74-4.57 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 6H), 1.77-1.15 (m, 11H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 1H)。

[0412] 合成化合物SB-Z.向乙基三苯基溴化磷(115.17g,310.23mmol)的150mL THF溶液中加入KOt-Bu(34.81g,310.23mmol)。将该反应混合物加热至60℃,保持1小时,将SB-Y(35g,103.41mmol)加入到该混合物中,并在60℃再搅拌15小时。将该反应混合物冷却,用1500mL EtOAc萃取,用盐水洗涤,浓缩,提供SB-Z的白色固体(120g,粗品)。¹H NMR(SB-Z)(400MHz,CDCl₃), δ (ppm)=5.13-5.07(m,1H),4.67-4.54(m,1H),3.14(s,3H),3.09(s,3H),2.42-2.15(m,3H),1.92-1.79(m,3H),1.67-1.61(m,4H),1.57-1.50(m,2H),1.45-1.15(m,10H),1.01-0.94(m,1H),0.92(s,3H),0.90-0.84(m,1H)。

[0413] 合成化合物SB-AA.向SB-Z(120g,粗品)的600mL THF溶液中加入2M HCl水溶液(90mL)。将该反应混合物在22℃搅拌1小时。TLC显示反应完成之后,用NaHCO₃水溶液淬灭该反应。用500mL EtOAc萃取该反应,用盐水洗涤,并真空蒸发。将得到的残余物用色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=150:1-125:1-100:1-80:1-60:1-50:1),提供SB-AA的白色固体(24g,产率76.23%)。¹H NMR(SB-AA)(400MHz,CDCl₃), δ (ppm)=5.13(m,1H),4.65-4.48(m,1H),2.62-2.42(m,1H),2.44-2.07(m,8H),1.92-1.80(m,1H),1.72-1.55(m,8H),1.36-1.08(m,6H),0.92(s,3H),0.83-0.73(m,1H)。

[0414] 合成化合物SB-BB.向Me₃SOI(78.07g,354.75mmol)的50mL THF溶液中加入t-BuOK(39.81g,354.75mmol)的50mL THF溶液。将该反应混合物在60℃搅拌1.5小时。然后,将SB-AA(24g,78.83mmol)的THF(300mL)溶液加入到该反应中。将该反应在23℃搅拌2.5小时。TLC显示反应完成之后,用冰水淬灭该反应。用500mL EtOAc萃取该反应,用盐水洗涤,真空蒸发,提供SB-BB的粗品(50g)。¹H NMR(SB-BB)(400MHz,CDCl₃), δ (ppm)=5.20-5.11(m,1H),4.65-4.52(m,1H),2.74-2.68(m,2H),2.48-1.81(m,9H),1.72-1.64(m,4H),1.55-1.06(m,10H),0.97-0.89(m,3H),0.85-0.77(m,1H)。

[0415] 合成化合物SB-CC.在0℃,向SB-BB(50g,粗品)的300mL THF溶液中加入LiAlH₄(8.99g,236.49mmol)。将该反应混合物在23℃搅拌1.5小时。TLC显示反应完成之后,用水淬灭该反应。用1000mL EtOAc萃取该反应,用盐水洗涤,并真空蒸发。将得到的残余物用色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:1-80:1-60:1-50:1-40:1-30:1),提供SB-CC的白色固体(19g,产率75.19%)。¹H NMR(SB-CC)(400MHz,CDCl₃), δ (ppm)=5.17-5.07(m,1H),4.66-4.48(m,1H),2.41-2.32(m,1H),2.28-2.15(m,2H),2.09-2.05(m,1H),1.88-1.75(m,2H),1.68-1.64(m,3H),1.40-1.31(m,1H),1.25-1.13(m,9H),0.89(s,3H),0.81-0.72(m,1H)。

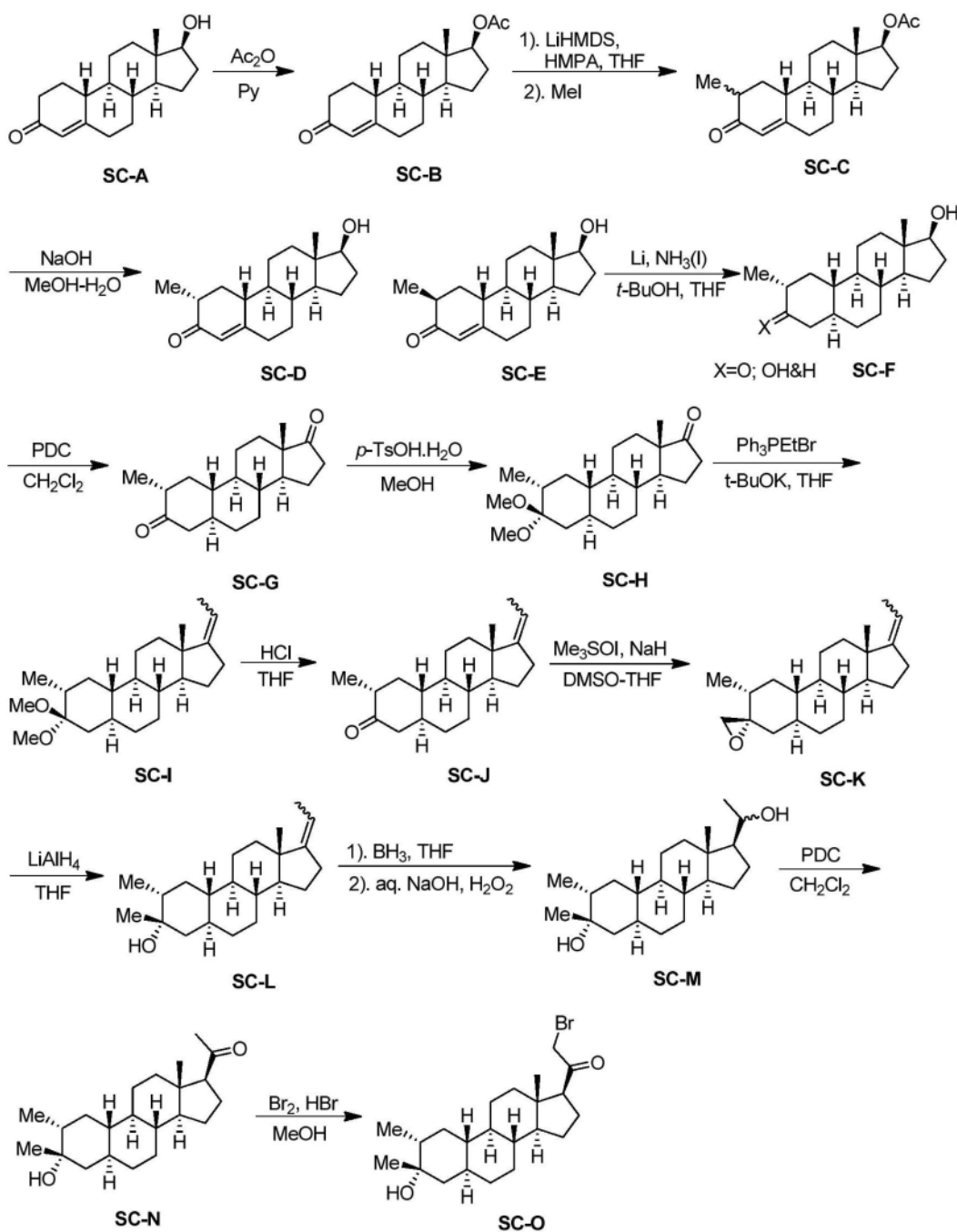
[0416] 合成化合物SB-DD.在0℃,向化合物SB-CC(19g,59.29mmol)的无水THF(500mL)溶液中加入C₂H₅BS(59.29mL;10M溶液,在THF中)。在室温搅拌2小时之后,将该反应混合物在冰浴中冷却,然后慢慢地用3MNaOH水溶液(160mL)、而后30%H₂O₂水溶液(100mL)淬灭。在20℃搅拌1.5小时之后,过滤该混合物,并用EtOAc(300mL)萃取。用Na₂S₂O₃水溶液处理合并的有机层,萃取,干燥,浓缩,提供SB-DD的粗品(21g,粗品)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0417] 合成化合物SB-EE.在0℃,向SB-DD(21g,59.29mmol)的200mL CH₂Cl₂溶液中加入PCC(25.56g,118.58mmol),并在22℃搅拌2小时。过滤该反应混合物,用20mL CH₂Cl₂萃取,用NaHCO₃水溶液、Na₂S₂O₃水溶液、盐水洗涤,并真空蒸发。用色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=15:1-10:1-6:1),提供SB-EE的白色固体(12g,产率60.15%)。¹H NMR(SB-EE)(400MHz,CDCl₃), δ (ppm)=4.65-4.46(m,1H),2.55-2.51(m,1H),2.22-2.09(m,4H),2.06-1.97(m,

32H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 11H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

[0418] 合成化合物SB-FF. 在0℃, 向SB-EE (12g, 35.66mmol) 的1500mL MeOH溶液中加入HBr (5滴) 和Br₂ (2.01mL, 39.23mmol)。将该反应在16℃搅拌2小时。用NaHCO₃水溶液淬灭该反应混合物, 并浓缩。然后, 用1000mL EtOAc萃取该混合物, 用盐水洗涤, 并真空蒸发。用硅胶柱色谱纯化产物, 用(石油醚/乙酸乙酯=12:1-10:1-8:1-6:1-3:1)洗脱, 提供SB-FF的白色固体 (12.3g, 产率83.03%)。¹H NMR (SB-FF) (400MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4.64-4.47 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.07-1.64 (m, 8H), 1.46-1.06 (m, 14H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H)。

[0419] 实施例12. 合成SC-0化合物



[0420]

[0421] 合成化合物SC-B.向反应物SC-A(10.0g,36.44mmol)的吡啶(30mL)溶液中加入乙酸酐(5.0mL,52.89mmol)。将该混合物在60℃搅拌过夜。然后,将该溶液倒入冰-水(200mL)中。过滤白色沉淀,并溶于乙酸乙酯(300mL)中。将得到的溶液用饱和CuSO₄·5H₂O溶液(2×200mL)洗涤,除去残余的吡啶。进一步用盐水(200mL)洗涤有机层,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=4:1),提供产物SC-B(11.125g,35.16mmol,产率=96%)的白色固体。¹HNMR(500MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.83(1H,s),4.62(1H,dd),2.05(3H,s),0.86(3H,s)。

[0422] 合成化合物SC-C.在-78℃,向反应物SC-B(4.68g,14.79mmol)的THF(150mL)溶液中加入LiHMDS(1.0M的THF溶液,17.74mL,17.74mmol)。将该溶液在-78℃搅拌30分钟。然后加入HMPA(3.09mL,17.74mmol)。将该溶液在-78℃再搅拌30分钟。然后加入碘甲烷(2.76mL,44.37mmol)。将该溶液在-78℃进一步搅拌2小时,加热至室温,并搅拌1小时。加入水(10mL),猝灭该反应。真空除去大部分THF溶剂。然后,将残余物用乙酸乙酯(300mL)稀释,并将得到的溶液用盐水(2×200mL)洗涤,用硫酸镁干燥。真空除去溶剂,提供粗品SC-C(4.50g,13.62mmol,产率=92%)的稠油。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。¹HNMR(500MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.75(1H,s),4.62(1H,t),2.05(3H,s),1.10(3H,d),0.86(3H,s)。

[0423] 合成化合物SC-D&SC-E.向粗品反应物SC-C(11.62g,35.16mmol,理论量)的甲醇(100mL)和水(20mL)溶液中加入氢氧化钠(2.81g,70.32mmol)。将该溶液在60℃加热1小时。然后,真空除去大部分甲醇溶剂。将残余溶液用2M HCl酸化至pH5-6。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层。用盐水(200mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=5:1),提供纯产物SC-D(2.354g,8.162mmol,产率=23%)和纯产物SC-E(5.306g,18.40mmol,产率=50%)的白色固体。化合物SC-D:¹HNMR(500MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.81(1H,s),3.67(1H,t),1.11(3H,d),0.81(3H,s)。

[0424] 化合物SC-E:¹HNMR(500MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.74(1H,s),3.67(1H,t,J=8.5Hz),1.11(3H,d),0.81(3H,s)。

[0425] 合成化合物SC-F.在-78℃,向液氨(200mL)中加入锂(1.80g,260mmol)。然后,液体变成深蓝色。然后,将反应物SC-D(3.0g,10.40mmol)的t-BuOH(1.0mL,10.40mmol)和THF(100mL)溶液加入到Li-氨溶液中。将该混合物在-78℃搅拌4小时。然后,加入NH₄Cl固体(20g),猝灭该反应。混合物从深蓝色变成白色。将该混合物升温至室温,并在通风柜中蒸发氨,过夜。向残余物中加入水(300mL)。将该混合物用浓HCl酸化至pH6-7。然后,加入乙酸乙酯(300mL)。将分离的水层进一步用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。用盐水(300mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品SC-F不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0426] 合成化合物SC-G.向粗品反应物SC-F(1.749g,6.022mmol)的二氯甲烷(60mL)溶液中加入重铬酸吡啶(PDC)(3.398g,9.033mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。通过硅藻土薄垫过滤该溶液。用CH₂Cl₂(3×50mL)洗涤硅藻土。将合并的CH₂Cl₂溶液真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=5:1),提供产物SC-G(1.298g,4.50mmol,产率=75%)的白色固体。化合物SC-G:¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):1.02(3H,d),0.91(3H,s)。

[0427] 合成化合物SC-H.向反应物SC-G(1.948g,6.754mmol)的无水甲醇(50mL)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(128mg,0.6754mmol)。将该溶液在70℃加热3小时。加入饱和Na₂CO₃溶液(10mL),猝灭该反应。真空除去大部分甲醇溶剂。然后,将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀

释。将得到的溶液用饱和 Na_2CO_3 溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。用乙酸乙酯 (50mL) 萃取合并的水层。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯 = $10:1$, 加入 $0.1\% \text{NEt}_3$), 提供产物 SC-H (652mg , 1.949mmol , 产率 = 29%) 的白色固体。此外, 回收起始原料 (1.338g)。基于回收的起始原料的产率是 92% 。 ^1H NMR (500MHz , d_6 -丙酮) δ (ppm): 3.079 (3H , s), 3.075 (3H , s), 2.38 (1H , dd), 1.98 (1H , dd), 0.91 (3H , d), 0.85 (3H , s)。

[0428] 合成化合物 SC-I。向乙基三苯基溴化磷 (8.795g , 23.69mmol) 的无水 THF (20mL) 溶液中加入 $t\text{-BuOK}$ (2.658g , 23.69mmol)。然后, 该溶液的颜色变成微红色, 并在 70°C 加热 2 小时。然后, 加入一份反应物 SC-H (1.642g , 4.909mmol)。将该溶液在 70°C 加热过夜。加入水 (10mL), 淬灭该反应。将该混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 并将得到的溶液用盐水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品 SC-I 不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0429] 合成化合物 SC-J。向在 THF (30mL) 中的粗品 SC-I (1.702g , 4.909mmol , 理论量) 中加入 2M HCl (3mL)。将该溶液在室温搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该混合物, 并将得到的溶液用饱和 Na_2CO_3 溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。用乙酸乙酯 (100mL) 萃取合并的水层。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯 = $100:3$), 提供粗品 SC-J (1.746g) 的白色固体, 它被一些未分离的 PPh_3 污染。由 ^1H NMR 谱的积分来判断, 目标产物与 PPh_3 的比例是 $3:1$, 所以, 目标产物 SC-J 的量是 1.354g (4.506mmol), 产率是 92% 。 ^1H NMR (500MHz , CDCl_3) δ (ppm): 5.13 (1H , qt), 1.66 (3H , dt), 1.02 (3H , d), 0.91 (3H , s)。

[0430] 合成化合物 SC-K。向三甲基碘化亚砷 (5.213g , 23.69mmol) 的无水 DMSO (30mL) 溶液中加入氢化钠 ($60\% \text{wt}$, 948mg , 23.69mmol)。将该混合物在 25°C 搅拌 1 小时。然后, 加入粗品反应物 (1.746g , 被一些残余 PPh_3 污染, 理论量, 1.354g , 4.506mmol) 的无水 THF (10mL) 溶液。将该混合物在 25°C 搅拌过夜。加入水 (5mL), 淬灭该反应。将该混合物用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 并将得到的溶液用水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 而后用盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品 SC-K 不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0431] 合成化合物 SC-L。向粗品反应物 SC-K (理论量, 1.417g , 4.506mmol) 的无水 THF (30mL) 溶液中分为几部分加入氢化铝锂 (342mg , 9.012mmol)。将该悬浮液在 25°C 搅拌 1 小时。然后, 加入乙酸乙酯 (5mL), 而后加入水 (5mL), 淬灭该反应。过滤白色固体, 并用乙酸乙酯 ($5 \times 100\text{mL}$) 充分洗涤。用盐水 (200mL) 洗涤合并的滤液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯 = $20:1$), 提供产物 SC-L (458mg , 1.447mmol , 2 步, 总产率 = 32%) 的白色固体。

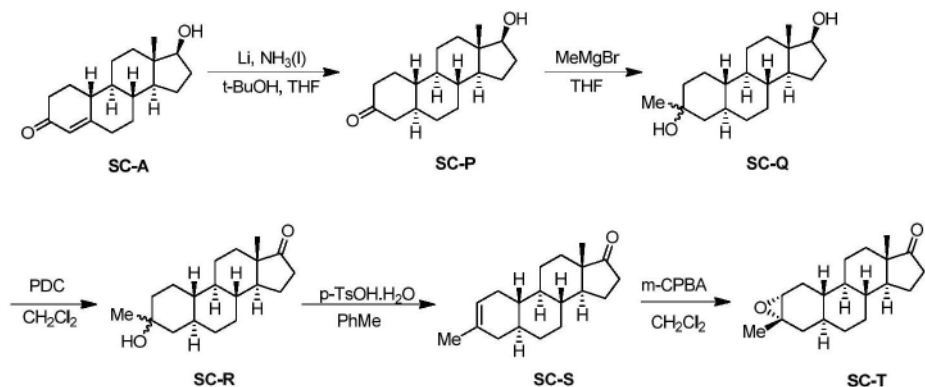
[0432] 合成化合物 SC-M。向反应物 SC-L (458mg , 1.447mmol) 的无水 THF (15mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M , 7.23mL , 7.23mmol), 并将该溶液在 25°C 搅拌过夜。然后, 加入水 (5mL), 淬灭该反应。加入 2M NaOH 溶液 (10mL), 而后加入 $30\% \text{H}_2\text{O}_2$ (10mL)。将该混合物在室温搅拌 1 小时。将该混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 并将得到的溶液用盐水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0433] 合成化合物 SC-N。向粗品反应物 SC-M (484mg , 1.447mmol , 理论量) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液中分为几部分加入重铬酸吡啶 (PDC) (1633mg , 4.341mmol)。将该溶液在 25°C 搅拌过夜。然后, 通过硅胶薄垫过滤该混合物, 并用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{mL}$) 洗涤硅胶。将所有的滤

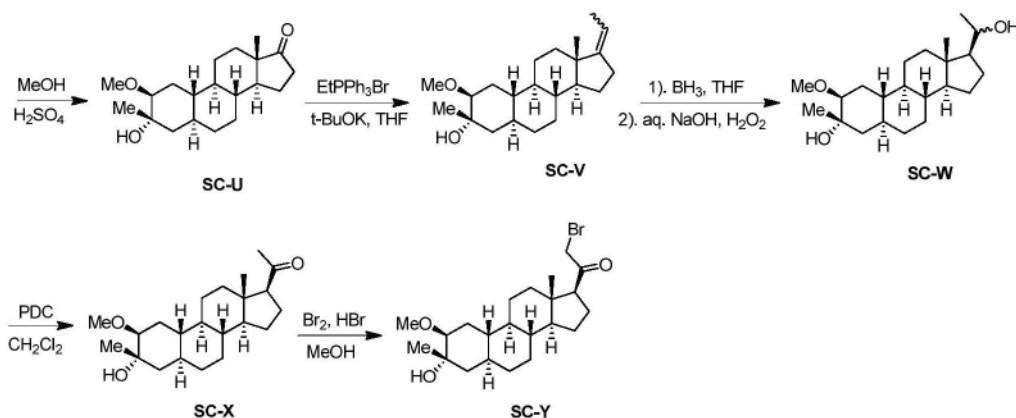
液合并,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=8:1),提供产物SC-N(305mg,0.917mmol,产率=63%(2步))的白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.54(1H,t), 2.12-2.19(1H,m), 2.12(3H,s), 0.92(3H,d), 0.61(3H,s)。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 209.75, 71.09, 63.96, 55.89, 47.96, 47.80, 47.00, 44.35, 41.19, 40.22, 39.05, 37.95, 34.49, 33.14, 31.54, 30.92, 28.46, 25.82, 24.22, 22.76, 15.14, 13.45。

[0434] 合成化合物SC-0。向反应物SC-N(100mg,0.301mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入48%氢溴酸(152mg,0.903mmol),而后加入溴(241mg,0.077mL,1.505mmol)。将该溶液在25℃加热1.5小时。然后,将该混合物倒入冷水(50mL)中。将得到的固体用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品SC-0不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0435] 实施例13.合成SC-Y化合物



[0436]



[0437] 合成化合物SC-P。在-78℃,向 NH_3 (液体,2.0升)中加入锂(7.0g,1mol)。液体变成深蓝色之后,逐滴加入SC-A(27.0g,100mmol)的t-BuOH(7.4g,100mmol)和THF(20mL)溶液。将该混合物在-78℃搅拌4小时。然后,加入 NH_4Cl 固体(50g),猝灭该反应。混合物从深蓝色变成白色。将该混合物升温至室温,并蒸发氨,过夜。将残余物溶于0.5N HCl水溶液(50mL)中,并用二氯甲烷(200mL×3)萃取。用饱和 NaHCO_3 (200mL)和盐水(200mL)洗涤合并的有机层,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。用快速色谱纯化粗品(石油醚/乙酸乙酯=4:1),获得产物SC-P(18.98g,68.7%)的白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.66(1H,t), 2.29-2.27(2H,m), 2.12-2.07(2H,m), 1.83-1.81(2H,m), 1.50(1H,s), 0.77(3H,s)。

[0438] 合成化合物SC-Q。在0℃,将19.0g化合物SC-P的样品(68.84mmol)溶于50mL THF中。然后,用30分钟逐滴加入70mL MeMgBr/THF(3M)。将该反应在0℃保持8小时。将该反应混

合物用冰冻水淬灭,并用EtOAc (200mL×3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用快速柱色谱纯化白色残余物(石油醚/乙酸乙酯=5:1),得到产物SC-Q (19.0g, 94%) 的白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)。

[0439] 合成化合物SC-R。向化合物SC-Q (19.0g, 65.07mmol) 的二氯甲烷(100mL) 溶液中加入重铬酸吡啶(PDC) (48.9g, 130.14mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。通过硅藻土薄垫过滤该溶液。用CH₂Cl₂ (3×100mL) 洗涤硅藻土。将合并的CH₂Cl₂溶液真空浓缩。用快速色色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=5:1), 得到产物SC-R (10.0g, 53%) 的白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s)。

[0440] 合成化合物SC-S。将化合物SC-R (5.0g, 17.2mmol) 的无水甲苯(100mL) 溶液加入到对甲苯磺酸(在硅胶(80g) 上) 中, 将该混合物在45℃搅拌1小时。用石油醚/乙酸乙酯(10/1) 洗脱, 从硅胶上除去未溶解的副产物(bi-products)。粗品SC-S (3.20g, 11.75mmol) 不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0441] 合成化合物SC-T。向化合物SC-S (3.20g, 11.75mmol) 的10mL无水二氯甲烷溶液中加入mCPBA (4.04g, 23.50mmol), 并将该反应混合物在室温搅拌过夜。然后, 用CH₂Cl₂萃取该反应混合物, 将合并的有机层用NaHCO₃ (100mL) 和盐水洗涤两次, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩。粗品SC-T不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0442] 合成化合物SC-U。向化合物SC-T (11.75mmol) 的甲醇溶液中加入H₂SO₄ (0.5mL), 并将该反应混合物在室温搅拌2小时。然后, 用CH₂Cl₂ (200mL×3) 萃取该反应溶液, 将合并的有机层用NaHCO₃ (100mL) 和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并浓缩。用色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=10:1), 提供化合物SC-U (3.30g, 10.30mmol, 产率=87%, 两步) 的白色固体。

[0443] 合成化合物SC-V。向乙基三苯基溴化磷(11.52g, 31.0mmol) 的无水THF (20mL) 溶液中加入t-BuOK (3.48g, 31.0mmol)。该溶液变成微红色, 并在70℃加热3小时。然后, 加入一份化合物SC-U (3.30g, 10.30mmol)。将该反应溶液在70℃加热过夜, 然后, 加入水(10mL), 猝灭该反应。将该混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 并将得到的溶液用盐水(2×100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品SC-V (1.90g) 不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

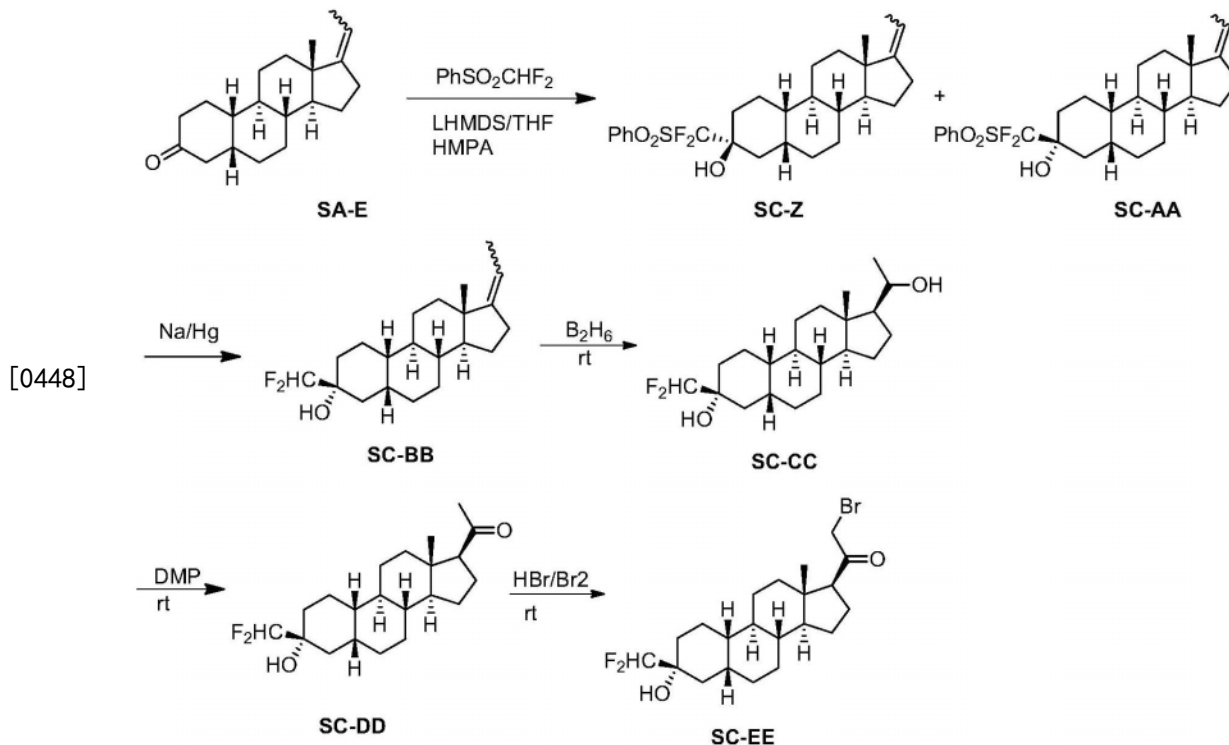
[0444] 合成化合物SC-W。向化合物SC-V (1.90g, 5.72mmol) 的无水THF (20mL) 溶液中加入BH₃-THF (18mL, 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混合物在冰浴中冷却, 然后, 慢慢地用10%NaOH水溶液(12mL)、而后30%H₂O₂ (20mL) 猝灭。将该混合物在室温搅拌1小时, 然后用EA (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(50mL)、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 提供粗品化合物SC-W (1.86g, 5.31mmol)。粗品不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0445] 合成化合物SC-X。向粗品化合物SC-W (1.86g, 5.31mmol) 的二氯甲烷(50mL) 溶液中分为几部分加入重铬酸吡啶(PDC) (3.98g, 10.62mmol)。将该溶液在25℃搅拌过夜。然后, 通过硅胶薄垫过滤该混合物, 并用二氯甲烷(3×50mL) 洗涤硅胶。将所有的滤液合并, 并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=10:1), 提供产物SC-X (1.20g, 3.45mmol, 65%) 的白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.12 (3H, m中的s), 1.26 (3H, m中的s), 0.62 (3H, s)。

[0446] 合成化合物SC-Y。向反应物SC-X (100mg, 0.287mmol) 的甲醇(10mL) 溶液中加入

48% HBr (152mg, 0.903mmol), 而后加入溴 (0.08mL, 1.505mmol)。将该溶液在25℃加热1.5小时。然后, 将该混合物倒入冷水 (50mL) 中。将得到的固体用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品SC-Y不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0447] 实施例14. 合成SC-EE化合物



[0449] 合成化合物SC-Z和SC-AA. 在-78℃, 在氮气氛围中, 向化合物SA-E (800mg, 2.79mmol) 和PhSO₂CF₂H (540mg, 2.79mmol) 的THF (25mL) 和HMPA (0.5mL) 溶液中逐滴加入LHMDs (4mL, 1M, 在THF中)。在-78℃搅拌2小时之后, 用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭该反应混合物, 并升温至室温, 然后用Et₂O (20mL×3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到化合物SC-Z和SC-AA的混合物 (700mg)。用手性HPLC进一步纯化该混合物, 提供化合物SC-Z (200mg, t=4.31min)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.99-7.97 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); 化合物SC-AA (260mg, t=5.66min)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

[0450] 合成化合物SC-BB. 在-20℃, 在氮气氛围中, 向化合物SC-AA (100mg, 0.209mmol) 和无水Na₂HPO₄ (100mg) 的无水甲醇 (5mL) 溶液中加入Na/汞齐 (500mg)。在-20℃至0℃搅拌1小时之后, 倾析出甲醇溶液, 并将固体残余物用Et₂O (5×3mL) 洗涤。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到化合物SC-BB (36mg, 0.106mmol, 51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

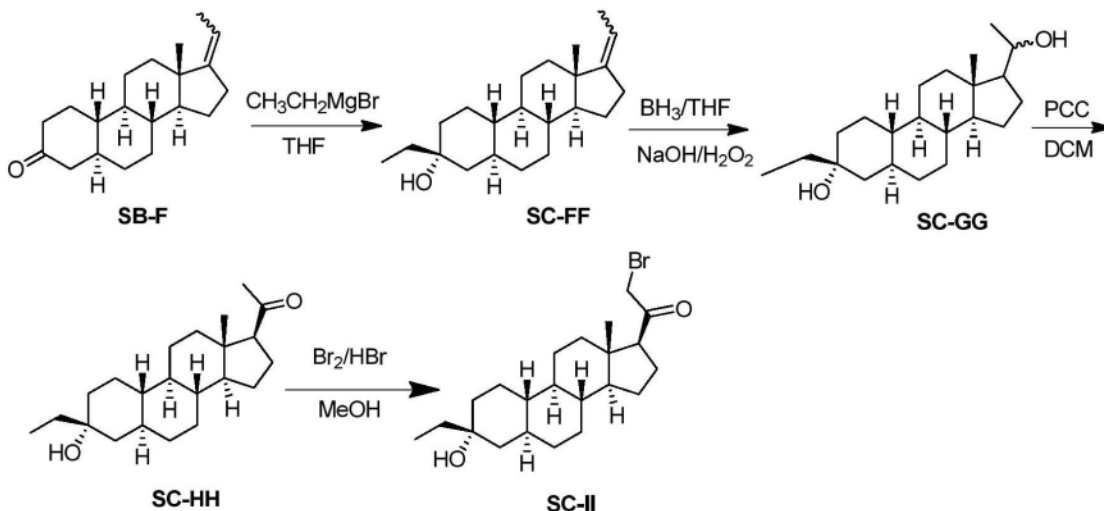
[0451] 合成化合物SC-CC. 向化合物SC-BB (150mg, 0.443mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物 (1.34mL, 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混

合物在冰浴中冷却,然后慢慢地用10%NaOH水溶液(1mL)、而后30% H_2O_2 水溶液(1.2mL)猝灭。将该混合物在室温搅拌1小时,然后用EtOAc (3x10mL)萃取。将合并的有机层用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,提供粗品化合物SC-CC (210mg)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0452] 合成化合物SC-DD.向溶于10mL水饱和的二氯甲烷(二氯甲烷与几毫升水一起摇动,然后与水层分离)中的粗品化合物SC-CC (210mg)中加入Dess-Martin高碘化物(380mg, 0.896mmol)。在室温搅拌24小时之后,将该反应混合物用二氯甲烷(3x10mL)萃取。将合并的有机层用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=5:1),提供化合物SC-DD (90mg, 0.254mmol, 57%)的白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.01-5.73 (t, 1H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0453] 合成化合物SC-EE.向化合物SC-DD (80mg, 0.226mmol)的MeOH (5mL)溶液中加入2滴HBr (48%),而后加入溴(100mg, 0.63mmol)。在室温搅拌1小时之后,将该反应混合物倒入冰-水中,然后用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗品化合物SC-EE (95mg)。粗品不用进一步纯化,在下一步中使用。

[0454] 实施例15.合成SC-II化合物



[0455]

[0456] 合成化合物SC-FF.在0℃,向反应物SB-F (4.4g, 15.38mmol)的无水THF (50mL)溶液中逐滴加入乙基溴化镁 (3M在THF, 51.28mL)。然后,慢慢地加热该溶液,并在室温搅拌15小时。加入饱和 NH_4Cl 溶液(20mL),猝灭该反应,并将得到的溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚:乙酸乙酯=10:1),提供产物SC-FF (3.15g, 10.00mmol, 64.8%)的白色固体。

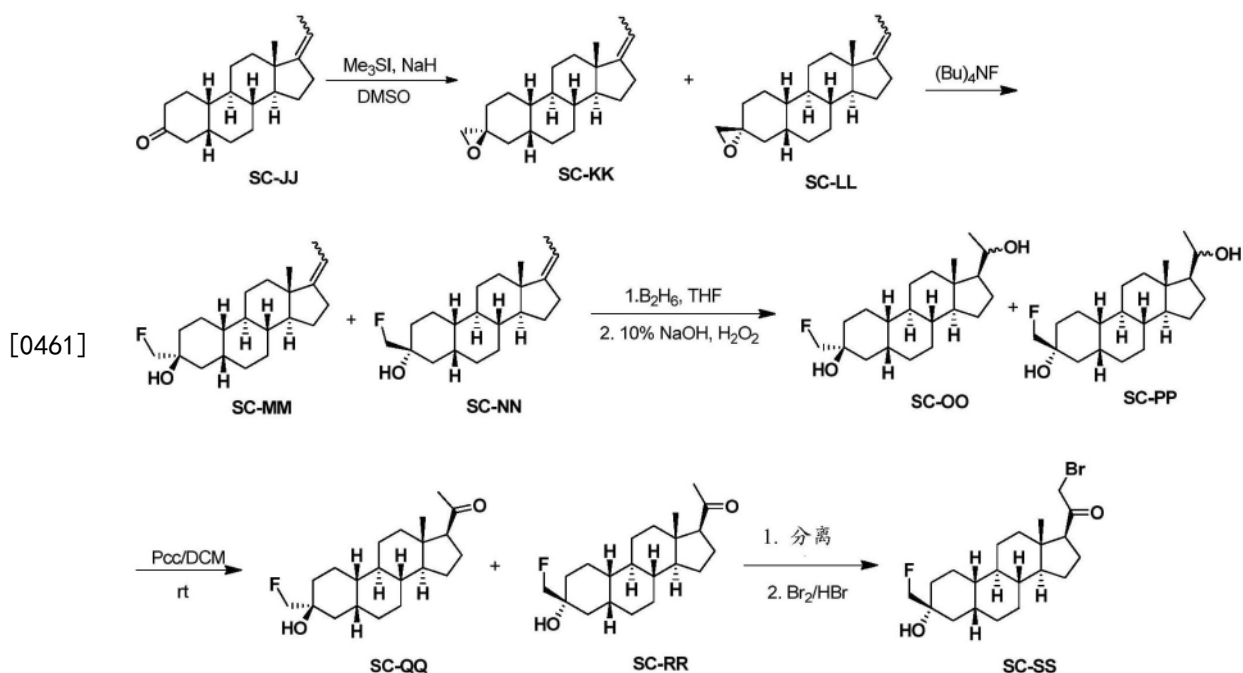
[0457] 合成化合物SC-GG.在室温,向反应物SC-FF (500mg, 1.58mmol)的无水THF (10mL)溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M, 7.23mL, 7.23mmol),并将该溶液在25℃搅拌过夜。然后,加入水(5mL),加入2M NaOH溶液(10mL),而后加入30% H_2O_2 (10mL),猝灭该反应。将得到的混合物在室温搅拌1小时。然后,将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并将得到的溶液用盐水(2x100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,真空浓缩。粗品SC-GG不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0458] 合成化合物SC-HH.向在冰水冷却浴中冷却的反应物SC-GG (6.53g, 19.67mmol)的无水DCM (100mL)溶液中分为几部分加入氯铬酸吡啶 (8.48g, 39.34mmol)。将该混合物在室温

搅拌过夜。然后,用DCM(50mL)稀释该溶液,并过滤。用盐水(100mL)洗涤合并的有机溶液,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚:乙酸乙酯=10:1),提供产物SC-HH(2.5g,7.53mmol,产率39%)的白色固体。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.54(1H,t), 2.11(3H,s), 1.42-1.45(2H,q), 0.91(3H,t), 0.62(3H,s)。

[0459] 合成化合物SC-II.向反应物SC-HH(80mg,0.24mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入48%氢溴酸(148mg,0.884mmol),而后加入溴(241mg,0.077mL,1.505mmol)。将该溶液在25℃加热1.5小时,然后将该混合物倒入冷却水(50mL)中。将得到的固体用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品SC-II不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0460] 实施例16.合成SC-SS化合物



[0462] 合成化合物SC-MM和SC-NN.向反应混合物SA-KK和SA-LL(3.0g,10.0mmol,1:1)的混合物中加入无水 $(\text{Bu})_4\text{NF}$,然后将该混合物加热至100℃过夜。将残余混合物倒入50mL水中,并用EtOAc($2 \times 50\text{mL}$)萃取。用盐水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=20:1),提供产物混合物SC-MM和SC-NN(2.1g,6.5mmol,65%)的白色固体。

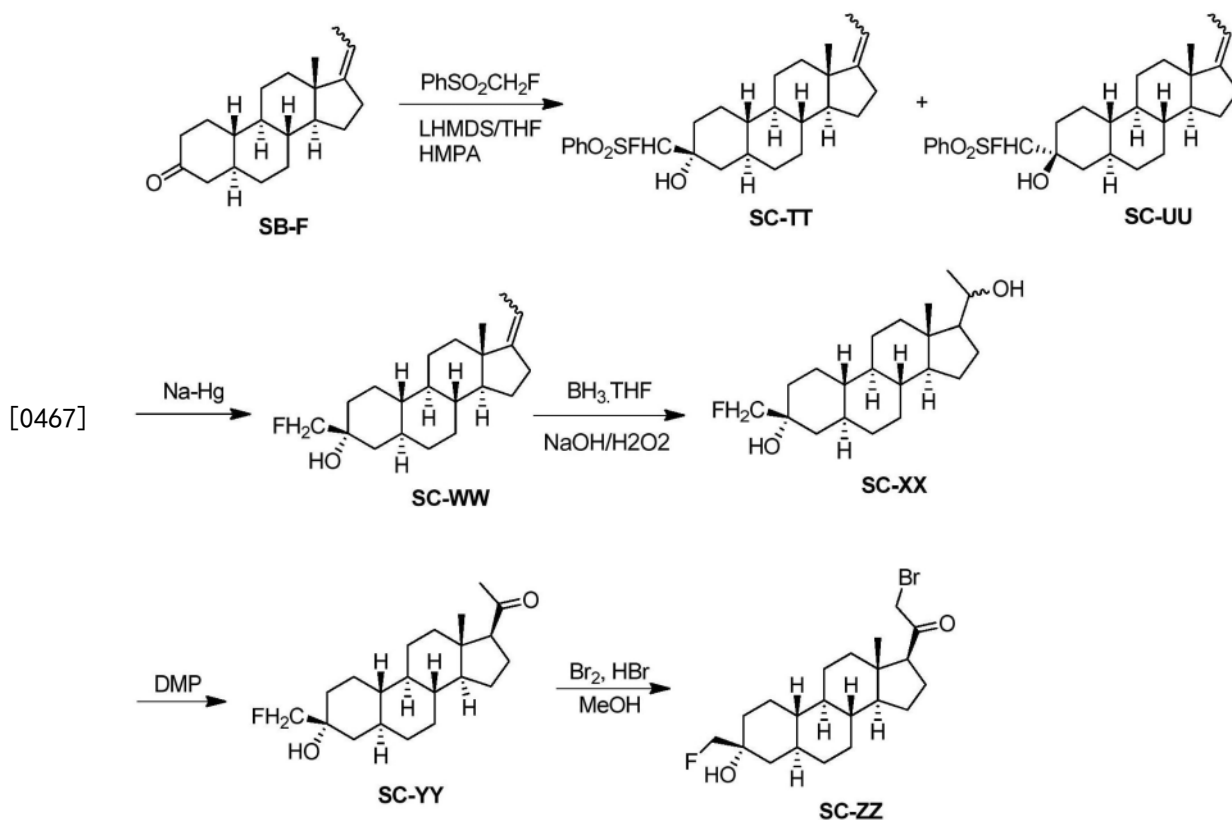
[0463] 合成化合物SC-OO和SC-PP.向反应混合物SC-MM和SC-NN(2.1g,6.5mmol)的无水THF(30mL)溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M,13.0mL,13.0mmol),并将该溶液在25℃搅拌过夜。然后,加入水(5mL),猝灭该反应。加入2M NaOH溶液(20mL),而后加入30%的 H_2O_2 (20mL)。将该混合物在室温搅拌1小时。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并将得到的溶液用盐水($2 \times 100\text{mL}$)洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩。粗品混合物不用进一步纯化,在下一步中直接使用。

[0464] 合成化合物SC-QQ和SC-RR.向化合物SC-OO和SC-PP(2.2g,6.5mmol,理论量)的粗品反应混合物的二氯甲烷(40mL)溶液中分为几部分加入氯铬酸吡啶(Pcc)(2.8g,13.0mmol)。将该溶液在25℃搅拌过夜。然后,通过硅胶薄垫过滤该混合物,并用二氯甲烷($3 \times 50\text{mL}$)洗涤硅胶。将所有的滤液合并,并真空浓缩。用快速色谱纯化残余物(石油醚/乙酸

乙酯=15:1), 提供产物SC-QQ (910mg, 2.7mmol, 产率=41% (2步)) 的白色固体和产物SC-RR (850mg, 2.5mmol, 产率=39% (2步)) 的白色固体。化合物SC-QQ: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.17 (d, 2H), 2.53 (t, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.62 (s, 3H)。化合物SC-RR: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.45 (AB×d, 1H), 4.39 (AB×d, 1H), 2.54 (t, 1H), 0.62 (s, 3H)。

[0465] 合成化合物SC-SS. 向反应物SC-RR (100mg, 0.301mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入 48% 氢溴酸 (152mg, 0.903mmol), 而后加入溴 (241mg, 0.077mL, 1.505mmol)。将该溶液在 25℃ 加热 1.5 小时。然后, 将该混合物倒入冷水 (50mL) 中。将得到的固体用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品SC-SS不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

[0466] 实施例17. 合成SA-ZZ化合物



[0468] 合成化合物SC-TT和SC-UU. 在 -78℃, 在氮气氛围中, 向化合物SB-F (1.3g, 4.5mmol) 和 $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ (790mg, 4.5mmol) 的 THF (25mL) 和 HMPA (0.5mL) 溶液中逐滴加入 LHMDs (5.5mL, 1M, 在 THF 中)。在 -78℃ 搅拌 2 小时之后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭该反应混合物, 并升温至室温, 然后用 Et_2O (20mL×3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到化合物SC-TT和SC-UU的混合物 (1.53g)。用手性HPLC进一步纯化该混合物, 提供化合物SC-TT-1 (220mg, $t=3.41\text{min}$)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.86-4.78 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SC-TT-2 (200mg, $t=3.66\text{min}$)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.87-4.77 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SC-UU-1 (235mg, $t=4.9\text{min}$)。 $^1\text{H NMR}$

(500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.29-5.20 (d, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); SC-UU-2 (220mg, $t=5.2\text{min}$). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.30-5.20 (d, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

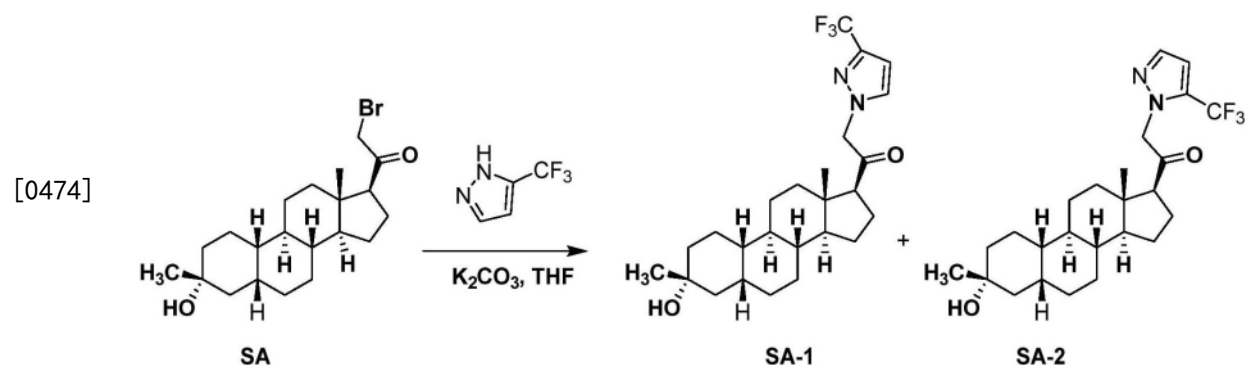
[0469] 合成化合物SC-WW. 在 -20°C , 在氮气氛围中, 向化合物SC-TT-1 (200mg, 0.434mmol) 和无水 Na_2HPO_4 (100mg) 的无水甲醇 (15mL) 溶液中加入Na/汞齐 (400mg)。在 -20°C 至 0°C 搅拌1小时之后, 倾析出甲醇溶液, 并将固体残余物用 Et_2O (5x3mL) 洗涤。真空除去合并的有机相中的溶剂, 加入20mL盐水, 而后用 Et_2O 萃取。将合并的乙醚相用 MgSO_4 干燥, 除去乙醚, 得到粗品, 进一步用硅胶色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到99mg产物, 69%。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.21-4.11 (d, 2H), 0.88 (s, 3H)。

[0470] 合成化合物SC-XX. 向化合物SC-WW (95mg, 0.296mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入硼烷-四氢呋喃复合物 (1mL, 1.0M溶液, 在THF中)。在室温搅拌1小时之后, 将该反应混合物在冰浴中冷却, 然后慢慢地用10%NaOH水溶液 (1mL)、而后30% H_2O_2 水溶液 (1.2mL) 猝灭。将该混合物在室温搅拌1小时, 然后用 EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供化合物SC-XX (120mg粗品)。粗品不用进一步纯化, 在下一步中使用。

[0471] 合成化合物SC-YY. 向溶于10mL湿润二氯甲烷 (二氯甲烷与几毫升水一起摇动, 然后与水层分离) 中的粗品化合物SC-XX (120mg粗品) 的溶液中加入Dess-Martin高碘化物 (300mg, 707mmol)。在室温搅拌24小时之后, 将该反应混合物用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=1:5), 提供化合物SC-YY (70mg, 70%, 两步) 的白色固体。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.21-4.11 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0472] 合成化合物SC-ZZ. 向反应物 (200mg, 0.594mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入48%氢溴酸 (300mg, 1.782mmol), 而后加入溴 (475mg, 0.152mL, 2.97mmol)。将该溶液在 25°C 加热2小时。然后, 将该混合物倒入冷水 (50mL) 中。将得到的固体用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。粗品不用进一步纯化, 在下一步中直接使用。

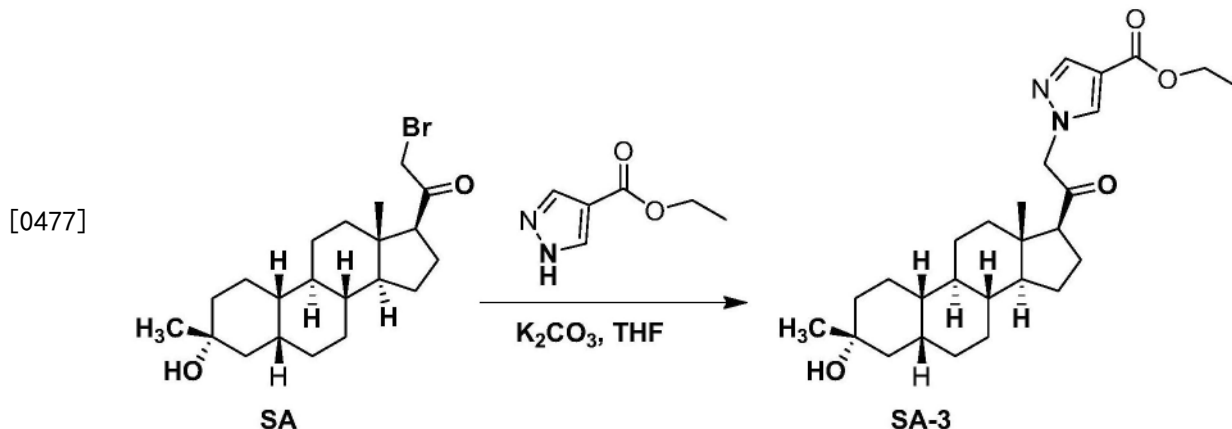
[0473] 实施例18. 合成化合物SA-1和SA-2



[0475] 向 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (80mg, 0.59mmol) 和SA (100mg, 0.25mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倒入5mL水中, 并用 EtOAc (2x10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓

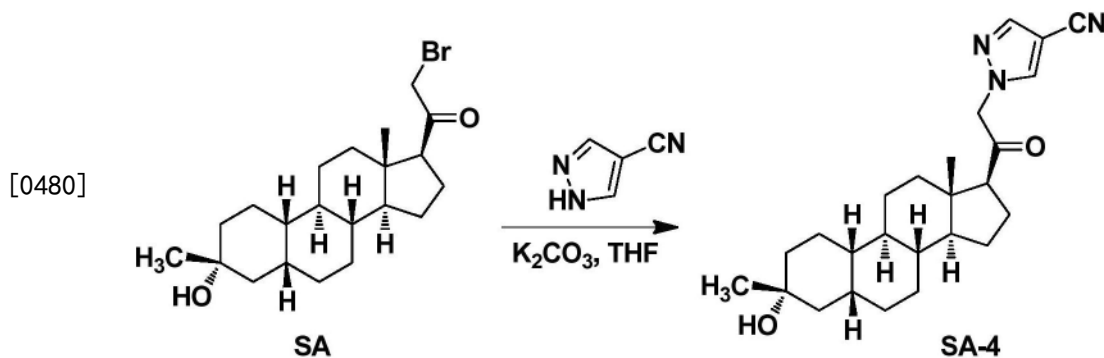
缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物,提供标题化合物的白色固体,SA-1 (15mg, 13.2%)。SA-2 (5mg, 4.4%)。SA-1: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.47 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.99 (1H, AB), 4.95 (1H, AB), 2.58 (1H, t), 1.00-2.20 (m, 24H), 0.68 (s, 3H)。SA-2: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.57 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.03 (1H, AB), 4.93 (1H, AB), 2.77 (1H, t), 1.00-2.2 (m, 24H), 0.9 (s, 3H)。

[0476] 实施例19.合成化合物SA-3



[0478] 向 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (100mg, 0.71mmol) 和SA (72mg, 0.18mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倾倒在5mL水中,并用EtOAc ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物,提供标题化合物的白色固体 (18mg, 21.6%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.97 (1H, AB), 4.86 (1H, AB), 4.28 (q, 2H), 2.60 (1H, t), 1.34 (t, 3H), 1.00-2.25 (m, 24H), 0.67 (s, 3H)。

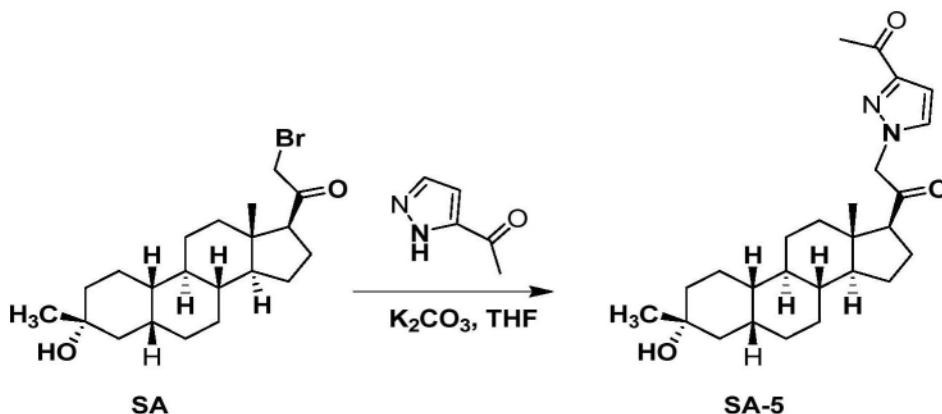
[0479] 实施例20.合成化合物SA-4



[0481] 向 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑-4-腈 (100mg, 0.97mmol) 和SA (50mg, 0.12mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倾倒在5mL水中,并用EtOAc ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物,提供标题化合物的白色固体 (9mg, 17.4%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.87 (1H, s), 7.82 (1H, s), 5.02 (1H, AB), 4.92 (1H, AB), 2.61 (1H, t), 2.16-2.24 (1H, m), 2.05 (1H, d × t), 1.70-1.88 (6H, m), 1.61-1.69 (2H, m), 1.38-1.52 (6H, m), 1.23-1.38 (5H, m), 1.28 (3H, s), 1.06-1.17 (3H, m), 0.67 (3H, s)。LCMS: $r_t = 2.24\text{min}$, $m/z = 410.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0482] 实施例21.合成化合物SA-5

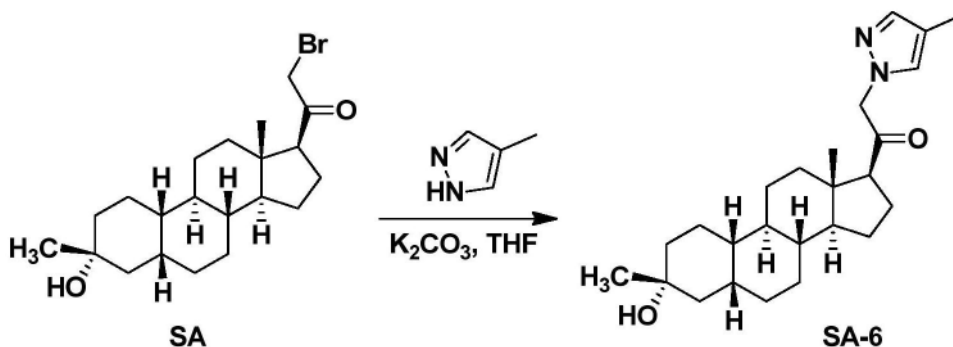
[0483]



[0484] 向 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1-(1H-吡唑-5-基) 乙酮 (100mg, 0.91mmol) 和SA (50mg, 0.12mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物的白色固体 (37mg, 65%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7.41 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.98 (1H, AB), 4.86 (1H, AB), 2.59 (t, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.00-2.25 (m, 24H), 0.69 (s, 3H)。

[0485] 实施例22. 合成化合物SA-6

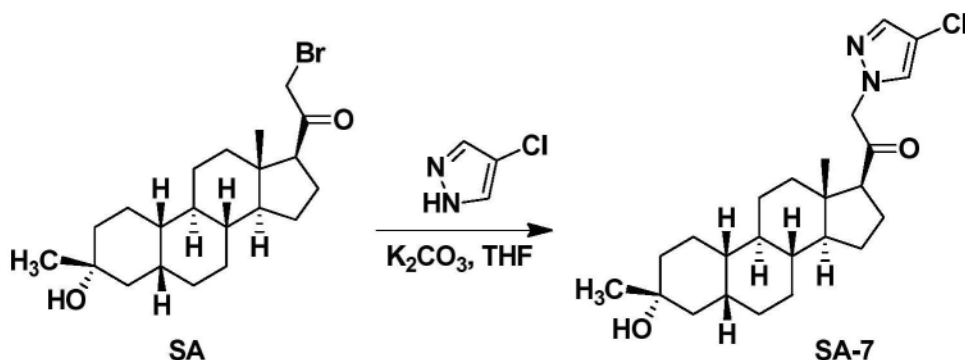
[0486]



[0487] 在氮气氛围中, 在室温, 向SA (350mg, 0.88mmol) 和 K_2CO_3 (243.5mg, 1.76mmol) 的10mL无水DMF溶液中加入4-甲基-1H-吡唑 (144.6mg, 1.76mmol)。将该反应混合物在此温度搅拌18小时。将该反应混合物倾倒入水中, 用EtOAc (2×50 mL) 萃取, 用盐水洗涤有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱快速色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯, 10:1至2:1), 提供SA-6 (230mg, 产率: 65.5%) 的白色粉末。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.92-4.79 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.49-1.22 (m, 16H), 1.13-1.05 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。LCMS: $rt=1.29$ min, $m/z=399.2 [M+H]^+$ 。

[0488] 实施例23. 合成化合物SA-7

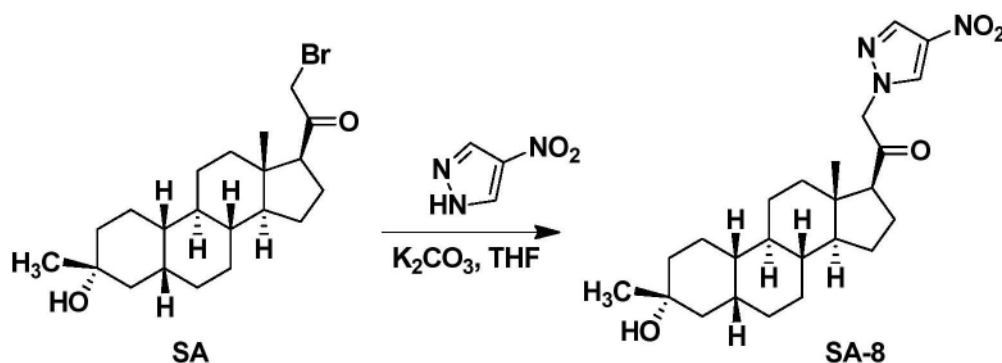
[0489]



[0490] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入4-氯-4H-吡唑 (21mg, 0.21mmol) 和SA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倾倒在5mL水中,并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物,提供标题化合物的白色固体 (8mg, 21%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (AB, 1H), 4.81 (AB, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 22H), 0.67 (s, 3H)。LCMS: $rt = 2.52$ min, $m/z = 419.1 [M+H]^+$

[0491] 实施例24.合成化合物SA-8

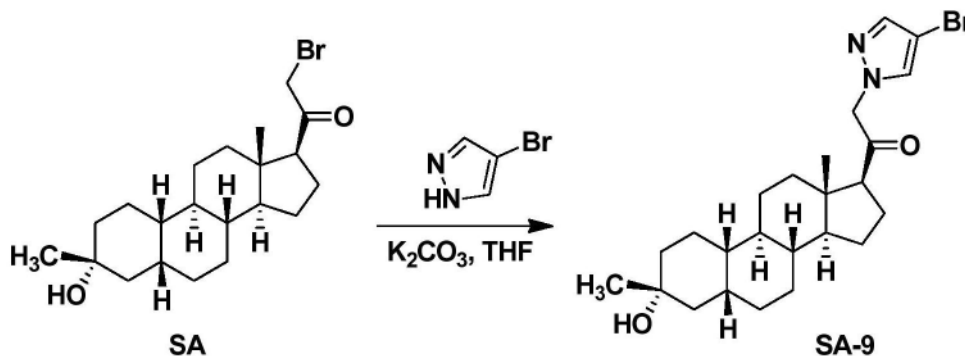
[0492]



[0493] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入4-硝基-4H-吡唑 (20mg, 0.18mmol) 和SA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倾倒在5mL水中,并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物,提供标题化合物的白色固体 (12mg, 31%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.93 (AB, 1H), 4.83 (AB, 1H), 2.55 (t, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.00-1.80 (m, 22H), 0.68 (s, 3H)。

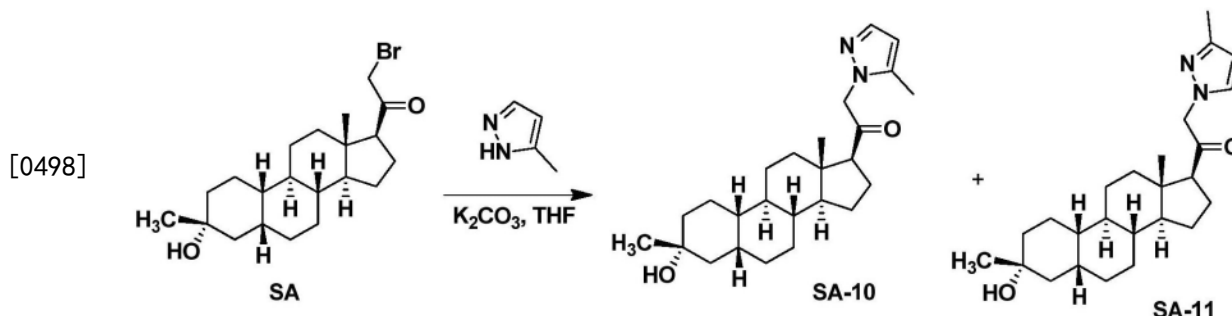
[0494] 实施例25.合成化合物SA-9

[0495]



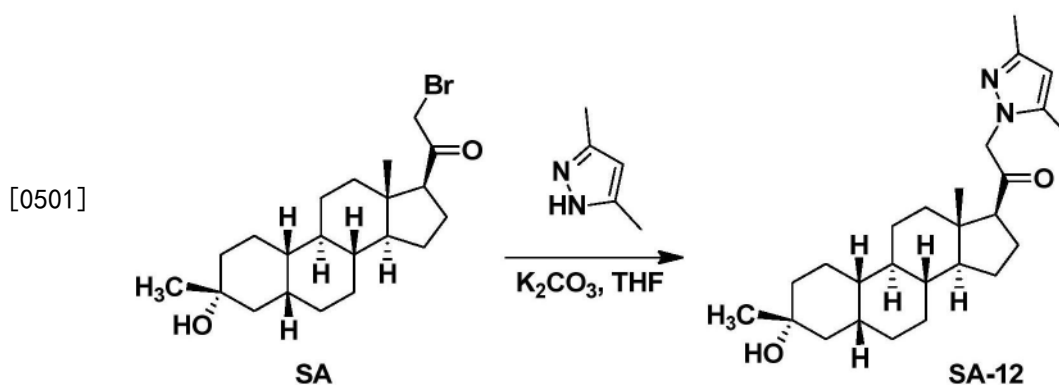
[0496] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入4-溴-4H-吡唑 (26mg, 0.18mmol) 和SA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供SA-9的白色固体 (9mg, 22%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.85 (AB, 1H), 4.77 (AB, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 0.90-1.80 (m, 22H), 0.68 (s, 3H)。

[0497] 实施例26. 合成化合物SA-10和SA-11



[0499] 向 K_2CO_3 (55mg, 0.4mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入3-甲基-4H-吡唑 (33mg, 0.4mmol) 和化合物SA (79mg, 0.2mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供SA-10的白色固体 (9mg, 11%) 和SA-11的白色固体 (11mg, 14%)。化合物SA-10: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.41 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 22H), 0.69 (s, 3H)。化合物SA-11: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.28 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.84 (AB, 1H), 4.83 (AB, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 22H), 0.67 (s, 3H)。

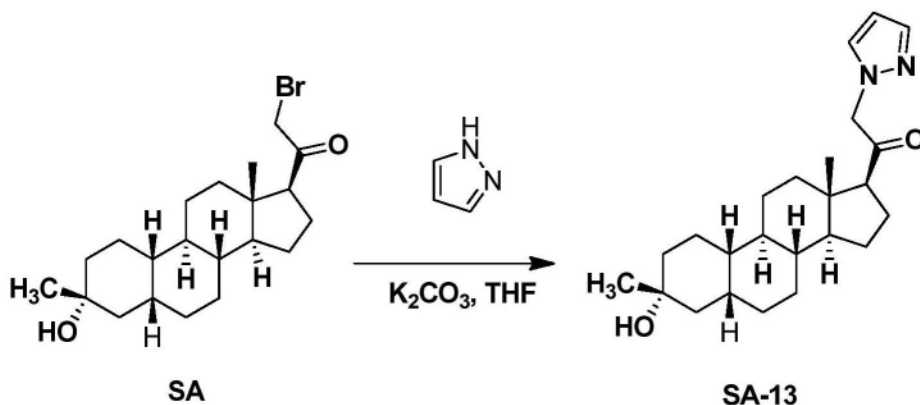
[0500] 实施例27. 合成化合物SA-12



[0502] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入3,5-二甲基-4H-吡唑 (17mg, 0.18mmol) 和SA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物的白色固体 (11mg, 30%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 5.86 (s, 1H), 4.79 (AB, 1H), 4.74 (AB, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 0.90-1.80 (m, 22H), 0.68 (s, 3H)。

[0503] 实施例28. 合成化合物SA-13

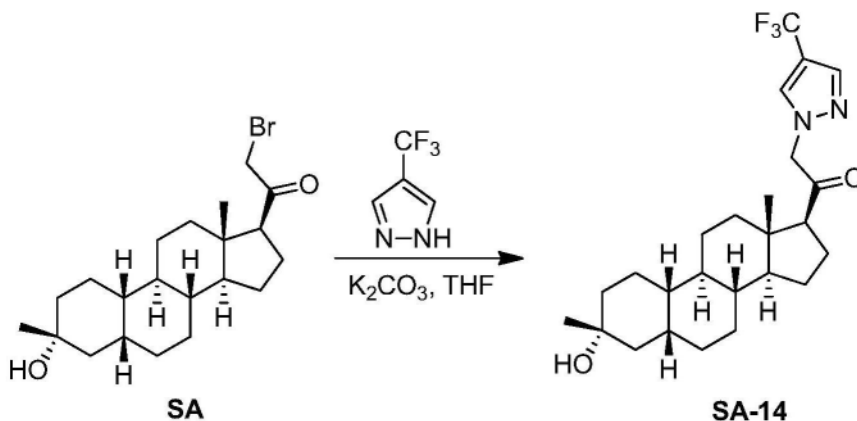
[0504]



[0505] 向 K_2CO_3 (50mg, 0.36mmol) 的THF (6mL) 悬浮液中加入3H-吡唑 (16mg, 0.23mmol) 和化合物SA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物的白色固体 (11mg, 31.3%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (AB, 1H), 4.92 (AB, 1H), 2.60 (1H, t), 1.00-2.25 (m, 24H), 0.68 (s, 3H)。

[0506] 实施例29. 合成化合物SA-14

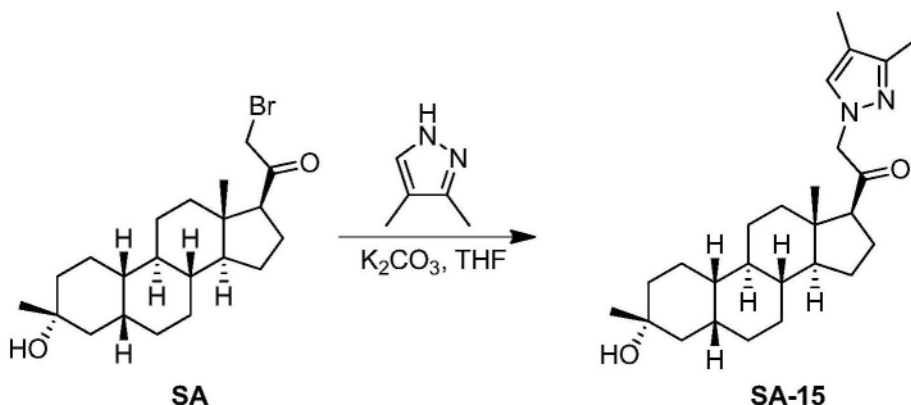
[0507]



[0508] 向粗品反应物 (124.8mg, 0.315mmol, 理论量) 的无水THF (2.5mL) 溶液中加入4-(三氟甲基)-1H-吡唑 (85.5mg, 0.628mmol), 而后加入碳酸钾 (86.8mg, 0.628mmol)。将该溶液在室温加热过夜, 然后用乙酸乙酯 (100mL) 稀释该溶液。用盐水 (2×50 mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1), 提供产物 (69mg, 0.152mmol, 产率 = 48% (2步)) 的白色固体。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.72 (2H, s), 4.99 (1H, AB), 4.89 (1H, AB), 2.61 (1H, t), 2.2 (bq, 1H), 1.00-2.10 (23H, m), 0.69 (3H, s), 1.00-2.10 (24H, m)。 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -56.46。LCMS: rt = 2.52min, m/z = 453.2 $[M+H]^+$

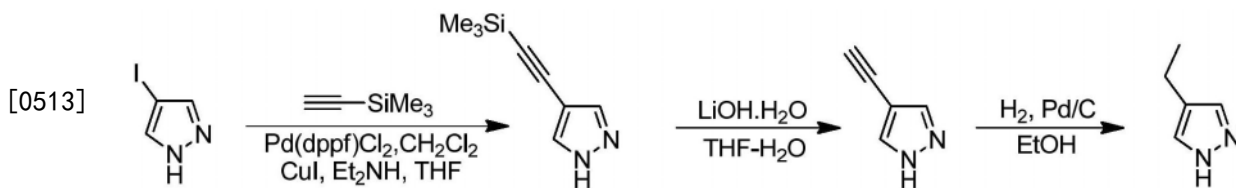
[0509] 实施例30. 合成化合物SA-15

[0510]



[0511] 向粗品反应物 (249.5mg, 0.629mmol, 理论量) 的无水THF (5mL) 溶液中加入3,4-二甲基-1H-吡唑 (120.7mg, 1.256mmol), 而后加入碳酸钾 (173.6mg, 1.256mmol)。将该溶液在25℃搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 稀释该溶液。用盐水 (2×100mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (石油醚/乙酸乙酯=1:3), 提供产物 (56mg, 0.136mmol, 产率=22% (2步)) 的白色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (1H, s), 4.77 (1H, AB), 4.76 (1H, AB), 2.55 (1H, t), 2.18 (3H, s), 1.00-2.20 (24H, m), 0.67 (3H, s)。LCMS: rt=2.41min, m/z=413.2 [M+H]⁺

[0512] 合成4-乙基-1H-吡唑



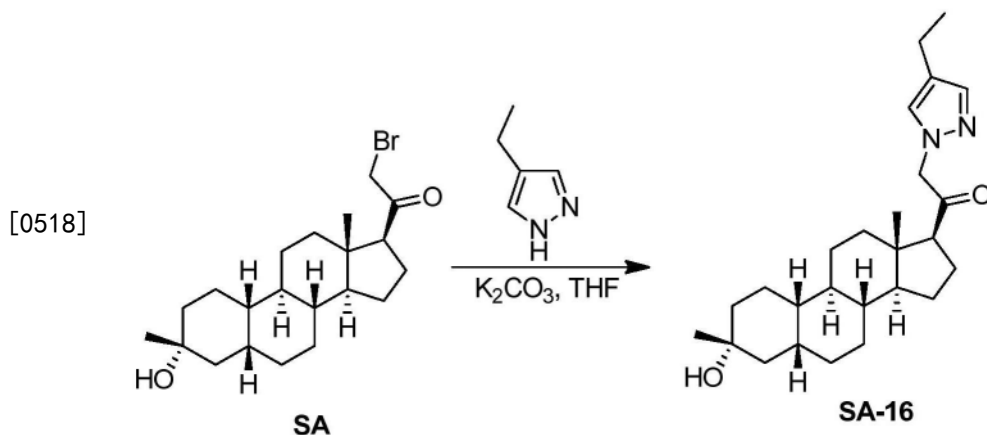
[0514] 合成4-乙炔基三甲硅烷-1H-吡唑。在氮气氛围中, 向反应物 (3.88g, 20mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.45g, 3mmol)、CuI (0.571g, 3mmol) 的Et₂NH (30mL) 和THF (30mL) 溶液中加入乙炔基三甲硅烷 (9.823g, 14.1mL, 100mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后, 将该黑色溶液用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 并将得到的溶液用盐水 (2×100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=7.5:1), 提供产物 (1.90g, 11.57mmol, 产率=58%) 的淡褐色固体。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.12 (1H, br), 8.07 (1H, s), 7.65 (1H, s), 0.19 (9H, s)。

[0515] 合成4-乙炔基-1H-吡唑。向反应物 (1.90g, 11.57mmol) 的THF (20mL) 和水 (4mL) 溶液中加入氢氧化锂水合物 (970mg, 23.14mmol)。将该溶液在室温搅拌过夜, 然后, 真空除去大部分THF溶剂。加入乙酸, 中和该溶液, 并将得到的混合物用二氯甲烷 (200mL) 和盐水 (50mL) 稀释。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=4:1), 提供产物 (828mg, 8.99mmol, 产率=78%) 的淡褐色固体。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.11 (1H, br), 8.05 (1H, s), 7.65 (1H, s), 3.95 (1H, s)。

[0516] 合成4-乙基-1H-吡唑。向反应物 (828mg, 8.99mmol) 的乙醇 (50mL) 溶液中加入10wt% Pd/C (在碳上) (165.6mg, 0.16mmol)。将该反应混合物用氢气球氢化过夜。将小样本过滤, 真空浓缩,¹HNMR确定反应完成。通过硅藻土过滤所有的反应混合物, 并用乙醇 (20mL) 洗涤。将合并的滤液真空浓缩。用硅胶薄层纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=3:1), 提供产物 (643mg, 6.69mmol, 产率=74%) 的浅黄色液体。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.48 (1H,

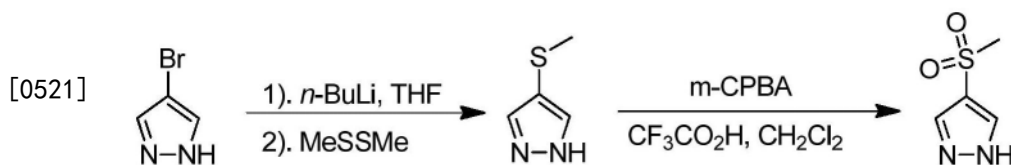
s), 7.39 (2H, s), 2.43 (2H, q, J=7.6Hz), 1.13 (3H, t, J=7.6Hz)。

[0517] 实施例31.合成化合物SA-16



[0519] 向粗品反应物 (249.5mg, 0.629mmol, 理论量) 的无水THF (5mL) 溶液中加入4-乙基-1H-吡唑 (120.7mg, 1.256mmol), 而后加入碳酸钾 (173.6mg, 1.256mmol)。将该溶液在25℃搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 稀释该溶液。用盐水 (2×100mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (石油醚/乙酸乙酯=2:3), 提供产物 (29.5mg, 0.0714mmol, 产率=11% (2步)) 的白色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (1H, s), 7.18 (1H, s), 4.89 (1H, AB), 4.82 (1H, AB), 2.57 (1H, t), 2.51 (2H, q), 0.80-2.20 (24H, m), 0.68 (3H, s)。LCMS: rt=2.34min, m/z=413.1 [M+H]⁺

[0520] 合成4-甲磺酰基-1H-吡唑



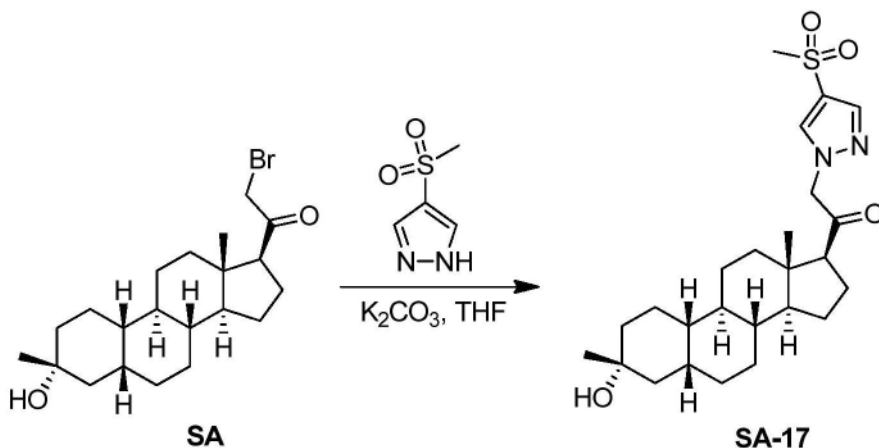
[0522] 合成4-甲硫基-1H-吡唑. 在0℃, 向4-溴-1H-吡唑 (200mg, 1.361mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入n-BuLi (2.5M, 1.8mL, 4.5mmol)。将该溶液在室温搅拌1小时。在0℃, 加入MeSSMe (128mg, 0.12mL, 1.361mmol), 并将反应溶液在室温搅拌2小时。将反应物倒入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 中。将分离的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。由于它的气味, 该粗品不用进一步纯化, 在下一个氧化反应中使用。

[0523] 合成4-甲磺酰基-1H-吡唑. 在0℃, 向粗品反应物 (155.4mg, 1.361mmol, 理论量) 的二氯甲烷 (2.7mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.1mL)。然后, 分为几部分加入3-氯过苯甲酸 (m-CPBA, 85% wt, 863mg, 4.25mmol), 并将该溶液在室温搅拌过夜。将该溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并将得到的溶液用饱和Na₂CO₃溶液 (3×50mL) 洗涤, 而后用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (乙酸乙酯至乙酸乙酯: 甲醇=10:1), 提供产物 (51mg, 0.349mmol, 产率=26% (2步)) 的浅黄色稠油。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (2H, s), 3.14 (3H, s)。

[0524] 实施例32.合成化合物SA-17

[0525] (a)

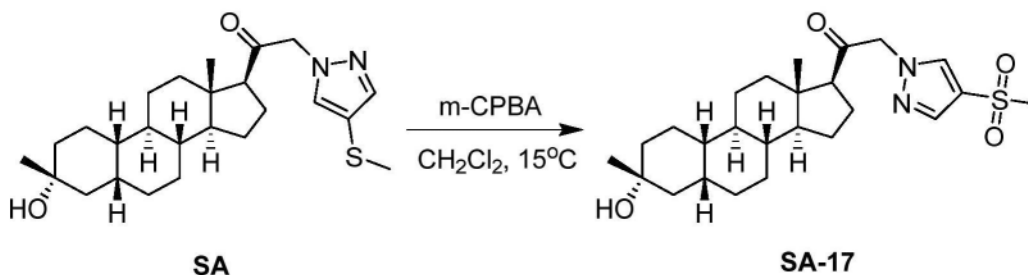
[0526]



[0527] 向粗品反应物(124.8mg, 0.315mmol, 理论量)的无水THF(2.5mL)溶液中加入4-(甲磺酰基)-1H-吡唑(51mg, 0.349mmol), 而后加入碳酸钾(48mg, 0.349mmol)。将该溶液在40℃加热2小时, 然后用乙酸乙酯(100mL)稀释该溶液。用盐水(2×50mL)洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SA-17(4mg, 0.00865mmol, 产率=2.8%(2步)的白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.93(1H, s), 7.87(1H, s), 5.02(1H, AB), 4.92(1H, AB), 3.14(3H, s), 2.63(1H, t), 2.17-2.26(1H, s), 2.04(1H, d×t), 1.70-1.89(6H, m), 1.56-1.69(1H, m), 1.20-1.54(12H, m), 1.27(3H, s), 1.04-1.18(3H, m), 0.68(3H, s)。LCMS: rt=2.35min, m/z=463.1[M+H]⁺

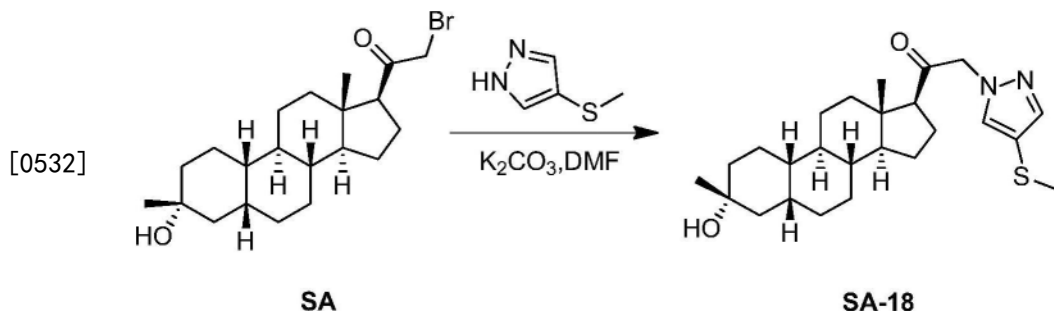
[0528] (b)

[0529]



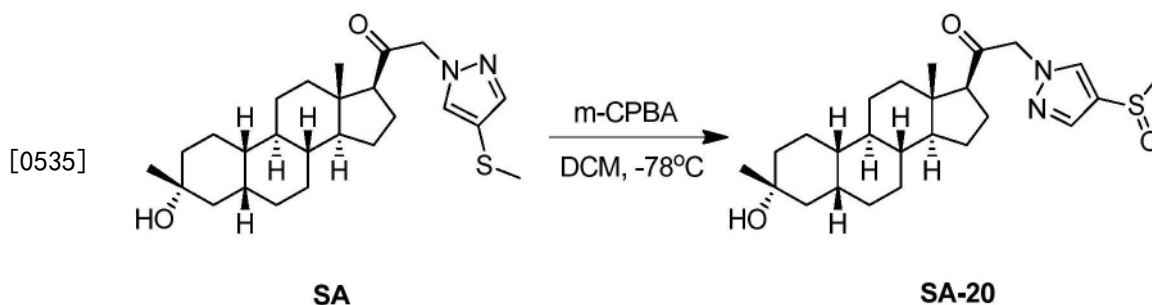
[0530] 在室温(15-19℃), 向SA(200mg, 0.46mmol)的30mL DCM溶液中加入m-CPBA(236mg, 1.16mmol)。将该反应混合物在相同温度搅拌6小时。TLC显示反应完成。将该反应混合物倒入饱和Na₂S₂O₃水溶液中, 并用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用饱和Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯, 5/1-1/2), 得到SA-17(140.5mg, 产率: 65%)的白色固体。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.92(s, 1H), 7.86(s, 1H), 5.04-4.89(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.64-2.59(m, 1H), 2.24-2.16(m, 1H), 2.06-2.03(m, 1H), 1.87-1.75(m, 6H), 1.64-1.42(m, 11H), 1.35-1.27(m, 7H), 1.16-1.06(m, 3H), 0.67(s, 3H)。

[0531] 实施例33. 合成化合物SA-18



[0533] 在氮气氛围中,在室温(25℃),向SA(200mg,0.50mmol)和 K_2CO_3 (138.2mg,1.00mmol)的5mL无水DMF混合物中加入4-(甲硫基)-1H-吡唑(114.2mg,1.00mmol)。将该反应混合物在相同温度搅拌18小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc(50mLx2)萃取。用盐水洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯,10/1至2/1),得到化合物SA-18(165mg,产率:76%)的白色粉末。 1H NMR:(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53(s,1H),7.42(s,1H),4.94-4.80(m,2H),2.60-2.56(m,1H),2.34(s,3H),2.23-2.16(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.87-1.58(m,12H,含有 H_2O),1.49-1.27(m,14H),1.15-1.07(m,2H),0.67(s,3H)。LCMS:rt=1.32min,m/z=431.2[M+H] $^+$

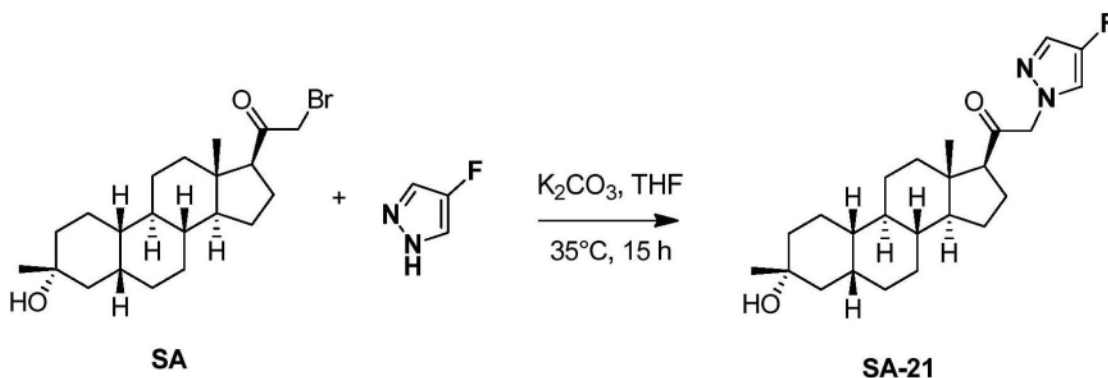
[0534] 实施例35.合成化合物SA-20



[0536] 在-78℃,向SA(100.0mg,0.23mmol)的10mL DCM溶液中加入m-CPBA(51.86mg,0.26mmol)。然后,将该反应混合物在-78℃搅拌3小时。LCMS显示反应完成。然后,在-78℃,将饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液加入到该混合物中。然后,将该反应加热至室温(16-22℃)。将得到的混合物用EtOAc(50mLx2)萃取,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=1/1至EtOAc),得到SA-20(90mg,产率:72.3%)的白色固体。 1H NMR:(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.82(s,1H),7.81(s,1H),5.05-4.88(m,2H),2.89(d,3H),2.64-2.59(m,1H),2.25-2.17(m,1H),2.06-2.03(m,1H),1.87-1.74(m,6H),1.65-1.58(m,2H,含有 H_2O),1.48-1.40(m,7H),1.33-1.28(m,8H),1.15-1.07(m,3H),0.68(s,3H)。LCMS:rt=1.14min,m/z=429.2[M-H $_2O$],469.2[M+Na]。

[0537] 实施例36.合成化合物SA-21

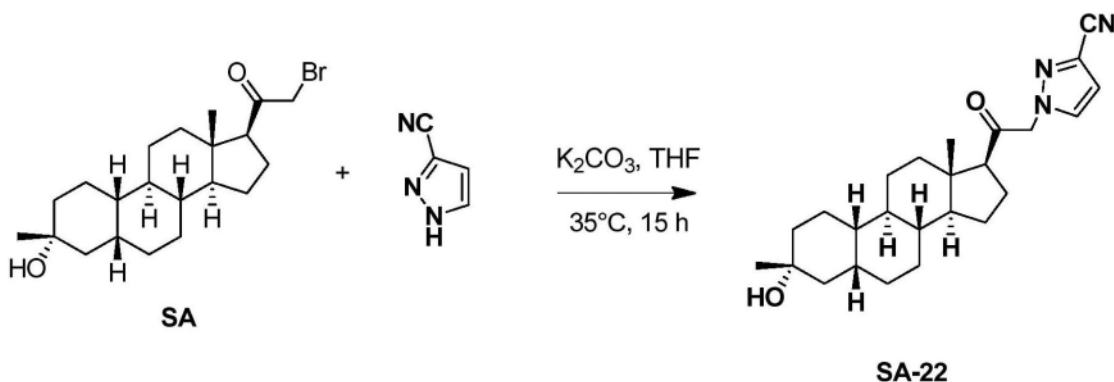
[0538]



[0539] 向化合物SA (100mg, 0.25mmol) 的THF (25mL) 悬浮液中加入4-氟-1H-吡唑 (64.5mg, 0.75mmol) 和 K_2CO_3 (103mg, 0.75mmol)。将该混合物在 $35^\circ C$ 搅拌15小时。然后, 用50mL EtOAc萃取该反应混合物, 用100mL水和100mL盐水洗涤, 并真空蒸发。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供SA-21的白色固体 (19mg, 0.05mmol, 产率20%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.37 (1H, d), 7.30 (1H, d), 4.85 (1H, AB), 4.77 (1H, AB), 2.57 (t, 1H), 2.2 (bq, 1H), 2.1 (bd, 1H), 1.00-1.9 (22H, m), 0.67 (s, 3H)。LCMS: $R_t=2.31min$, MS (ESI) $m/z: 403.4 [M+H]^+$ 。

[0540] 实施例37. 合成化合物SA-22

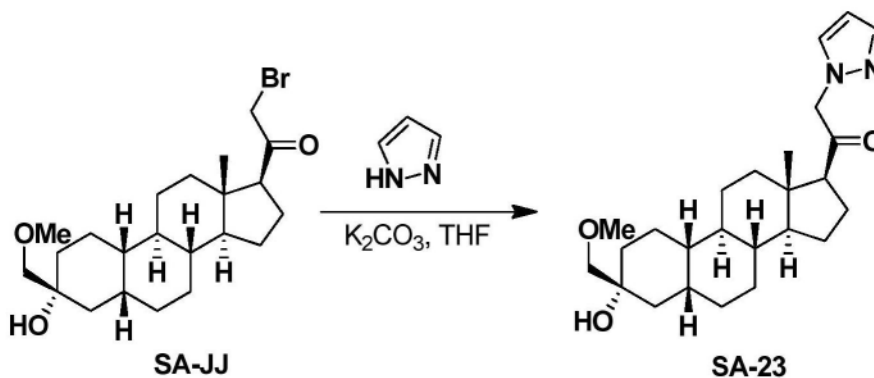
[0541]



[0542] 向化合物SA (100mg, 0.25mmol) 的THF (25mL) 悬浮液中加入1H-吡唑-3-腈 (70mg, 0.75mmol) 和 K_2CO_3 (103mg, 0.75mmol)。将该混合物在 $35^\circ C$ 搅拌15小时。然后, 用50mL EtOAc萃取该反应混合物, 用100mL水和100mL盐水洗涤, 并真空蒸发。用反相制备型HPLC纯化所得到的残余物, 提供SA-22的白色固体 (23mg, 0.056mmol, 产率24%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.48 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.03 (1H, AB), 4.93 (1H, AB), 2.60 (t, 1H), 1.00-2.25 (24H, m), 0.68 (s, 3H)。LCMS: $R_t=2.38min$, MS (ESI) $m/z: 410.2 [M+H]^+$ 。

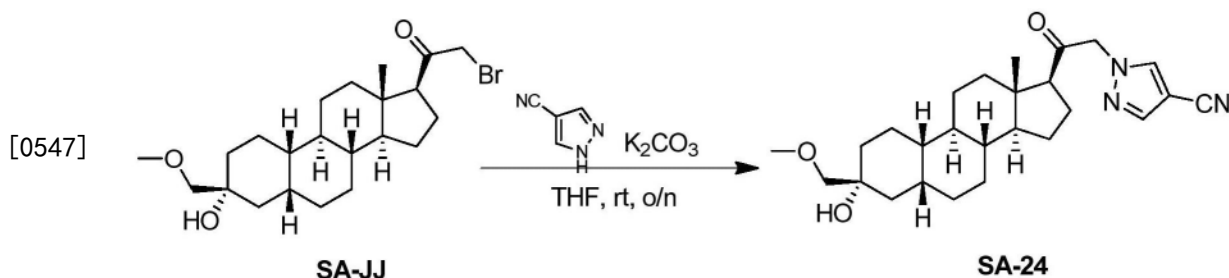
[0543] 实施例38. 合成化合物SA-23

[0544]



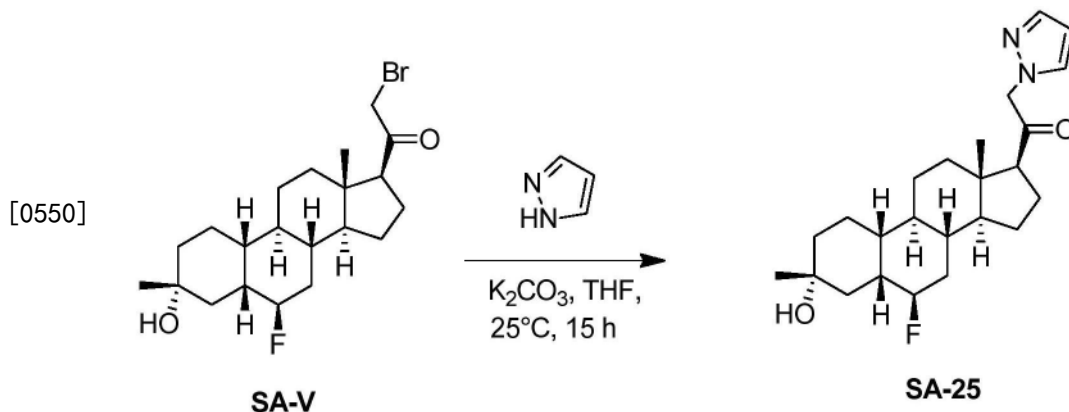
[0545] 向 K_2CO_3 (55mg, 0.4mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑 (28mg, 0.4mmol) 和化合物SA-JJ (85mg, 0.2mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时, 然后将残余混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供SA-23的白色固体 (29mg, 35%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.88 (AB, 1H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.58 (t, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 22H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.27$ min, $m/z=415.3 [M+H]^+$

[0546] 实施例39. 合成化合物SA-24



[0548] 向化合物SA-JJ (120mg, 0.28mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (190mg, 1.4mmol) 和1H-吡唑-4-腈 (130mg, 1.4mmol)。将得到的溶液在室温搅拌过夜, 然后用EtOAc (20mL) 稀释该反应。用盐水 (10mL) 洗涤所得到的溶液, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。用制备型HPLC纯化残余物, 得到SA-24 (30mg, 24%) 的白色固体。 1H NMR: (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 5.0 (1H, AB), 4.88 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 2.59 (1H, t), 2.2 (m, 1H), 0.69 (3H, s), 0.60-2.1 (23H, m)。LC-MS: $rt=2.25$ min; $m/z=440.4 (M+H)^+$

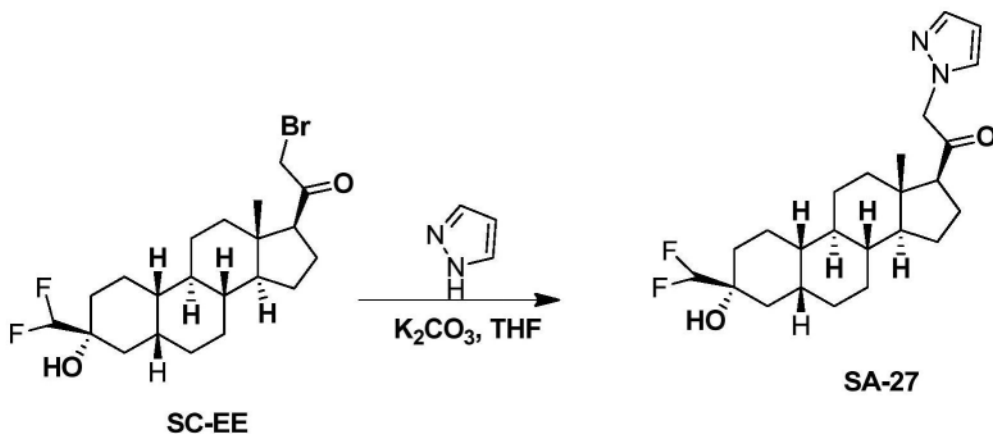
[0549] 实施例40. 合成化合物SA-25



[0551] 向SA-V (20mg, 0.04mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入吡唑 (30mg, 0.45mmol) 和 K_2CO_3 (60mg, 0.45mmol)。将该混合物在25°C搅拌15小时。然后, 用反相制备型HPLC纯化该反应混合物, 提供SA-25的白色固体 (11mg, 产率57%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.97 (1H, AB), 4.89 (1H, AB), 4.86-4.69 (m, 1H), 2.60 (1H, t), 1.00-2.20 (22H, m), 0.72 (s, 3H)。

[0552] 实施例42. 合成化合物SA-27

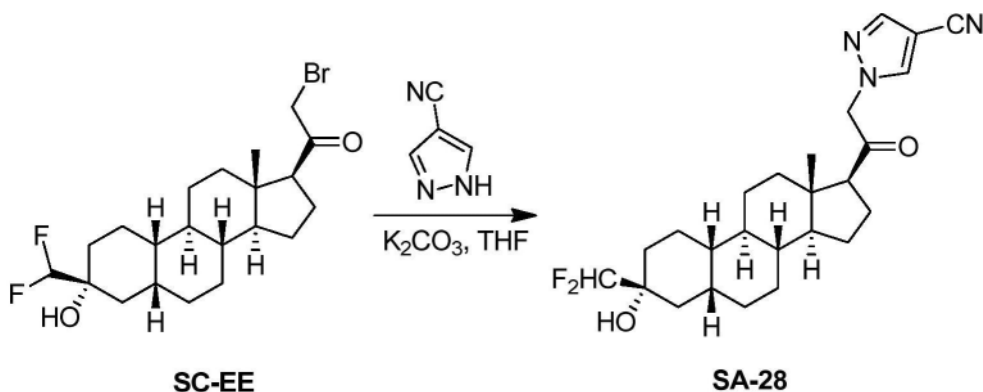
[0553]



[0554] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入3H-吡啶 (16mg, 0.23mmol) 和SC-EE (36mg, 0.08mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物的白色固体 (12mg, 34.3%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 6.34 (t, 1H), 5.87 (t, 1H), 4.97 (1H, AB), 4.88 (1H, AB), 2.55 (t, 1H), 0.69 (s, 3H), 1.10-2.25 (m, 24H), 0.69 (s, 3H)。

[0555] 实施例43. 合成化合物SA-28

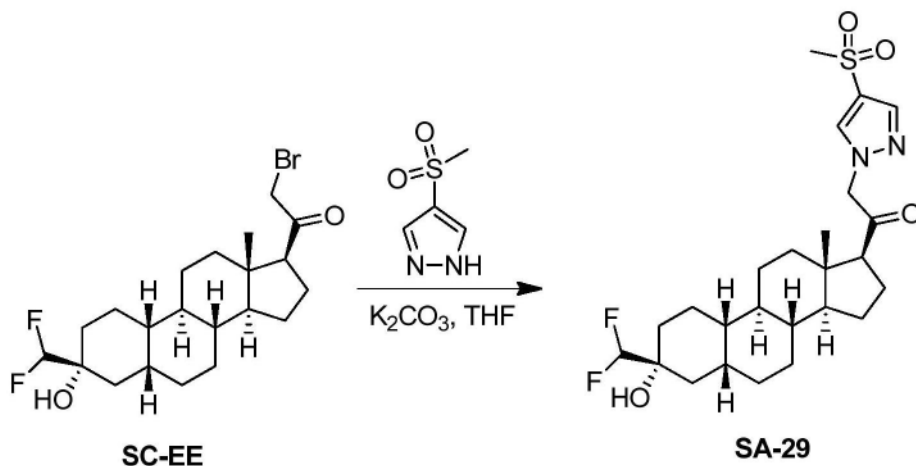
[0556]



[0557] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡啶-4-腈 (20mg, 0.23mmol) 和SC-EE (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供标题化合物的白色固体 (22mg, 61.6%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.90 (AB, 1H), 2.61 (t, 1H), 1.00-2.25 (m, 24H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.30min$, $m/z=446.2$ (M^++1)。

[0558] 实施例44. 合成化合物SA-29

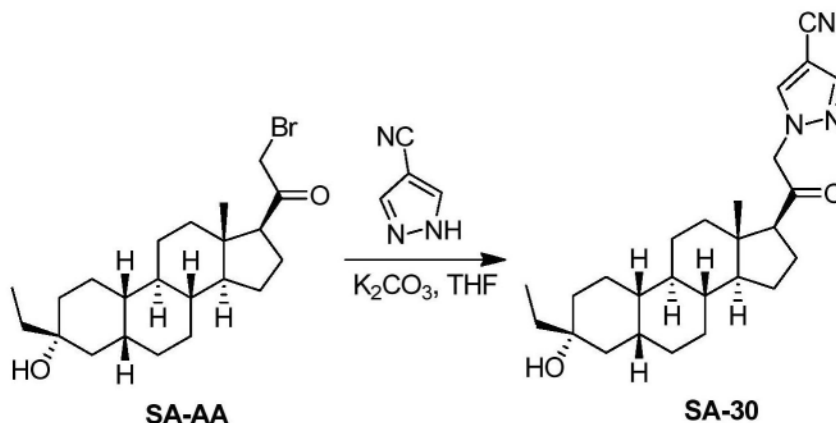
[0559]



[0560] 向 K_2CO_3 (127mg, 0.92mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入4-(甲磺酰基)-1H-吡唑 (67mg, 0.46mmol) 和反应物 (200mg, 0.46mmol), 并将得到的混合物在室温搅拌15小时。然后, 将该混合物倒入20mL水中, 并用EtOAc (2×50 mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物SA-29的白色固体 (46mg, 0.0923mmol, 产率=20%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.92 (AB, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.00-2.00 (m, 22H), 0.69 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.10$ min, $m/z=499.3 [M+H]^+$

[0561] 实施例61. 合成化合物SA-30

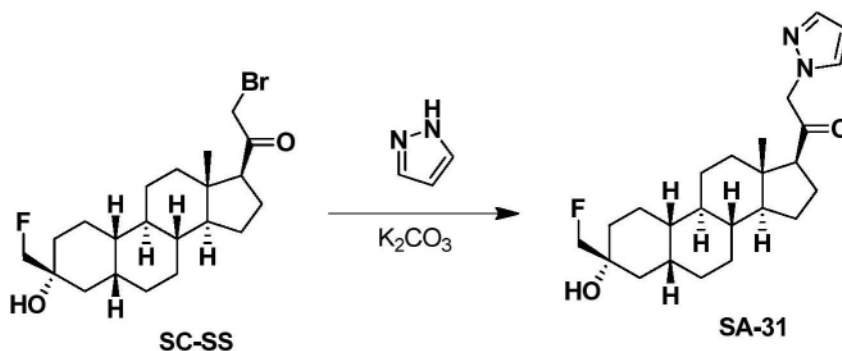
[0562]



[0563] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑-4-腈 (20mg, 0.21mmol) 和SA-AA (36mg, 0.087mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。然后, 将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供标题化合物的白色固体 (10mg, 27.0%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.99 (AB, 1H), 5.85 (AB, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 1.00-2.25 (m, 24H), 0.89 (t, 3H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.45$ min, $m/z=424.3 (M^++1)$ 。

[0564] 实施例45. 合成化合物SA-31

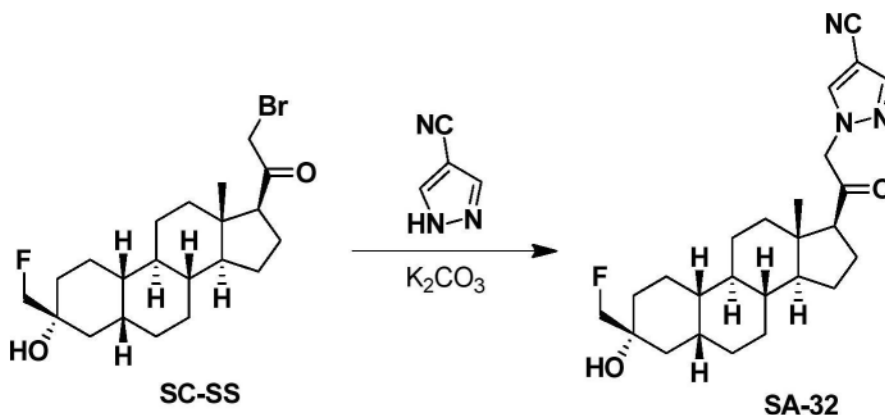
[0565]



[0566] 向 K_2CO_3 (55mg, 0.4mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑 (28mg, 0.4mmol) 和化合物SC-SS (83mg, 0.2mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时, 然后将残余混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供SA-31的白色固体 (7mg, 9%)。化合物SA-31: 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.88 (AB, 1H), 4.48 (AB \times d, 1H), 4.38 (AB \times d, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.00-1.90 (22H, m), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.15$ min, $m/z=403.3$ $[M+H]^+$

[0567] 实施例46. 合成化合物SA-32

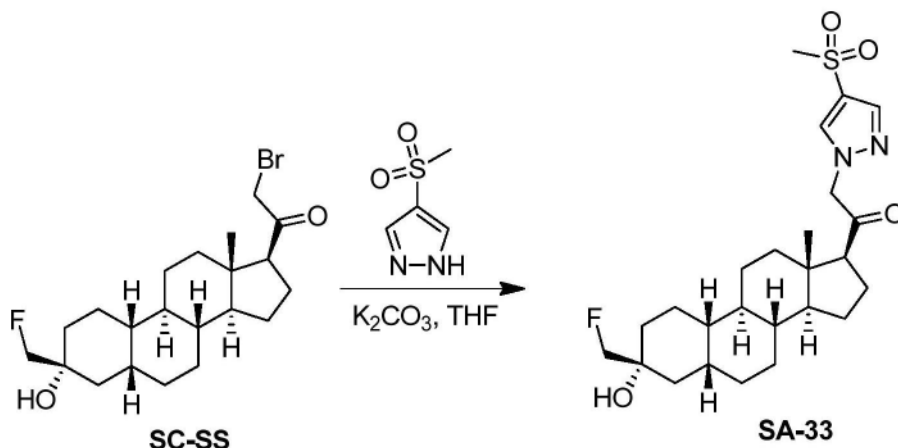
[0568]



[0569] 向 K_2CO_3 (55mg, 0.4mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑-4-腈 (37mg, 0.4mmol) 和化合物SC-SS (83mg, 0.2mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时, 然后将残余混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供SA-32的白色固体 (20mg, 23%)。化合物SA-32: 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.91 (AB, 1H), 4.48 (AB \times d, 1H), 4.38 (AB \times d, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 21H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.22$ min, $m/z=428.3$ $[M+H]^+$

[0570] 实施例47. 合成化合物SA-33

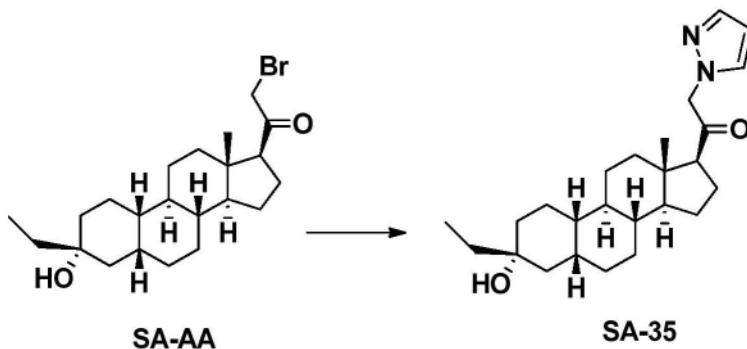
[0571]



[0572] 向 K_2CO_3 (119mg, 0.86mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入4-(甲磺酰基)-1H-吡唑 (63mg, 0.43mmol) 和反应物SC-SS (180mg, 0.43mmol), 并将该混合物在室温搅拌15小时。将残余混合物倒入20mL水中, 并用EtOAc (2×50 mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余混合物, 提供标题化合物SA-33的白色固体 (53mg, 0.110mmol, 产率=25.6%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.92 (AB, 1H), 4.48 (AB \times d), 4.39 (AB \times d, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.00-1.90 (m, 24H), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.06$ min, $m/z=481.2 [M+H]^+$

[0573] 实施例49. 合成化合物SA-35

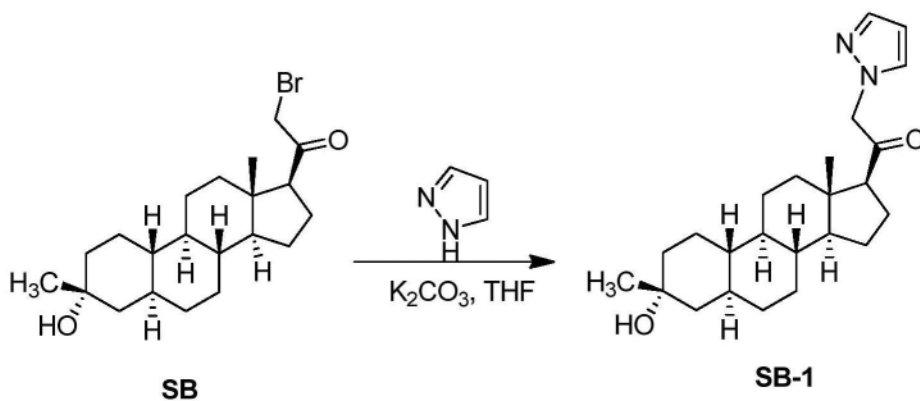
[0574]



[0575] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑 (20mg, 0.23mmol) 和SA-AA (36mg, 0.09mmol)。将该混合物在室温搅拌15小时。将该反应混合物倾倒在5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供SA-35的白色固体 (8mg, 21.6%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7.53 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.33 (s, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.88 (AB, 1H), 2.58 (1H, t), 1.00-2.25 (24H, m), 0.88 (3H, t), 0.68 (s, 3H)。LC-MS: $rt=2.39$ min, $m/z=399.4 (M^++1)$ 。

[0576] 实施例50. 合成化合物SB-1

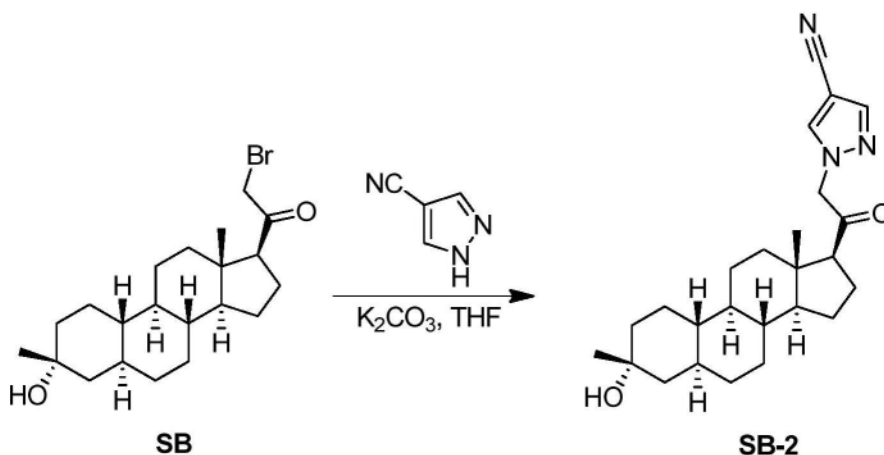
[0577]



[0578] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入吡啶 (13mg, 0.18mmol) 和化合物SB (36mg, 0.09mmol)。在室温搅拌15小时之后, 将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化该反应混合物。7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.87 (AB, 1H), 2.58 (t, 1H), 0.90-2.25 (m, 21H), 0.69 (s, 3H)。

[0579] 实施例51. 合成化合物SB-2

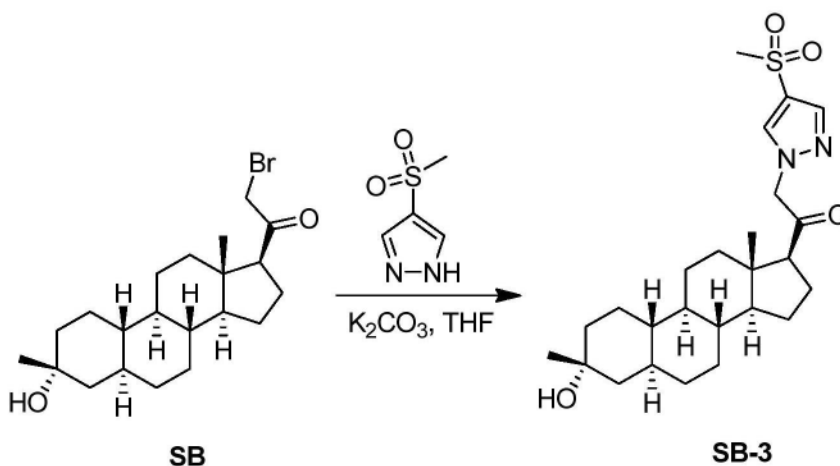
[0580]



[0581] 向粗品SB (124.8mg, 0.314mmol, 理论量) 的无水THF (3mL) 溶液中加入4-氰基吡啶 (58.5mg, 0.628mmol), 而后加入碳酸钾 (86.8mg, 0.628mmol)。将该溶液在50℃加热2小时。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。用盐水 (2×100mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供目标产物 (34.6mg, 0.0845mmol, 两步的总产率=27%) 的白色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.82 (1H, s), 5.01 (1H, AB), 4.91 (1H, AB), 2.61 (1H, t), 2.16-2.26 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.00-1.90 (21H, m), 0.68 (3H, s)。LCMS: rt=2.26min, m/z=410.2 $[M+H]^+$

[0582] 实施例52. 合成化合物SB-3

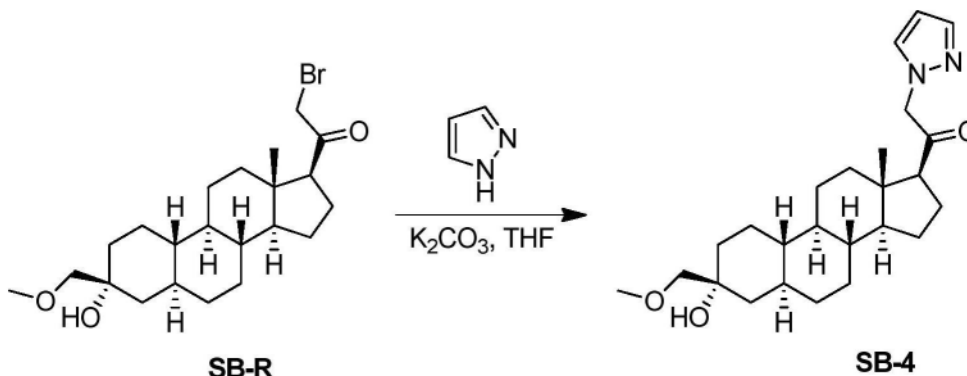
[0583]



[0584] 向粗品反应物 (374.3mg, 0.942mmol, 理论量) 的无水THF (7.5mL) 溶液中加入4-甲磺酰基-1H-吡唑 (110mg, 0.754mmol), 而后加入碳酸钾 (130mg, 0.942mmol)。将该溶液在25℃加热过夜, 然后用二氯甲烷 (200mL) 稀释该溶液。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (石油醚/乙酸乙酯=1:3), 提供被4-甲磺酰基-1H-吡唑污染的粗品。然后, 将粗品用乙酸乙酯重结晶, 提供纯产物 (38.4mg, 0.083mmol, 两步的总产率=8.8%) 的白色固体。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.92 (1H, s), 7.87 (1H, s), 5.02 (1H, AB), 4.91 (1H, AB), 3.14 (3H, s), 2.63 (1H, t), 0.9-2.25 (21H, m), 0.68 (3H, s)。LCMS: rt=2.15min, m/z=463.3 [M+H]⁺

[0585] 实施例53. 合成化合物SB-4

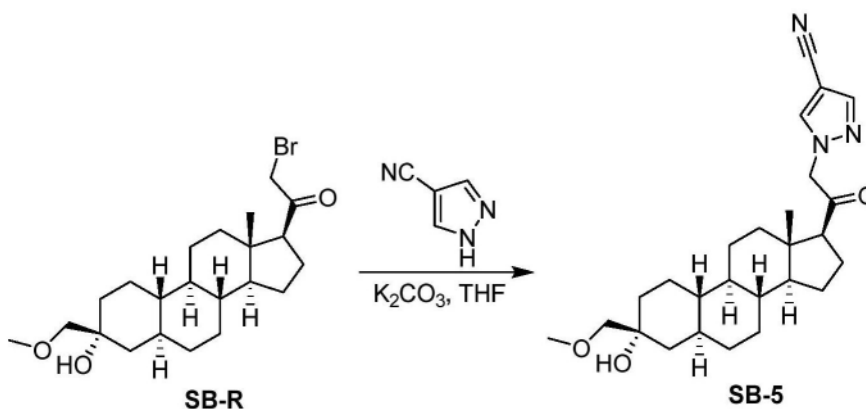
[0586]



[0587] 向粗品反应物 (61.1mg, 0.143mmol, 理论量) 的无水THF (5mL) 溶液中加入1H-吡唑 (97mg, 1.43mmol), 而后加入碳酸钾 (198mg, 1.43mmol)。将该溶液50℃加热过夜。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SB-4 (7mg, 0.0169mmol, 两步的总产率=12%) 的白色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (1H, d), 7.42 (1H, d), 6.33 (1H, t), 4.97 (1H, AB), 4.88 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 2.59 (1H, t, J=8.9Hz), 0.69 (3H, s), 0.60-2.25 (24H, m)。LC-MS: rt=2.31min, m/z=415.3 [M+H]⁺

[0588] 实施例54. 合成化合物SB-5

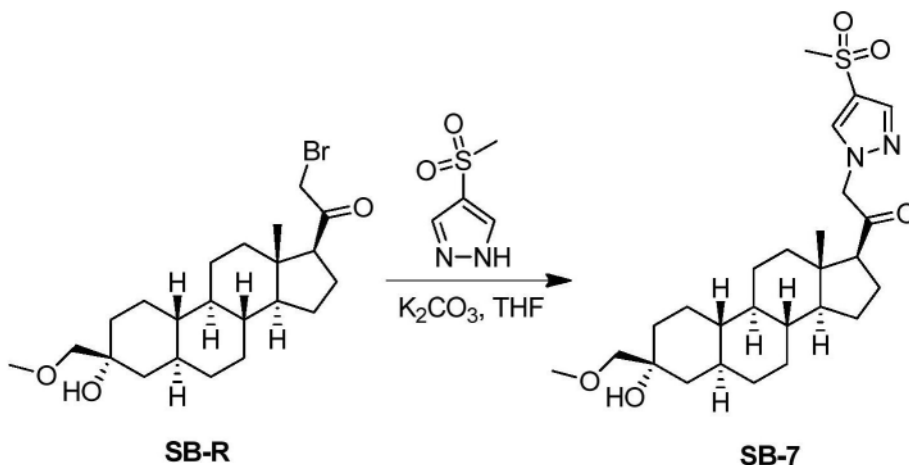
[0589]



[0590] 向粗品反应物 (122.6mg, 0.287mmol, 理论量) 的无水THF (3mL) 溶液中加入4-氰基吡唑 (134mg, 1.435mmol), 而后加入碳酸钾 (198mg, 1.435mmol)。将该溶液在60℃加热过夜。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。用盐水 (2×100mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供目标产物SB-5 (12.4mg, 0.0282mmol, 两步的总产率=9.8%) 和副产物 (4.2mg, 0.00955mmol, 两步的总产率=3.3%) 的白色固体。化合物SB-5: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.90 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (AB, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.61 (t, 1H), 1.00-2.25 (m, 23H), 0.67 (s, 3H)。LC-MS: $\text{rt}=2.32\text{min}$, $\text{m/z}=440.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0591] 实施例55. 合成化合物SB-7

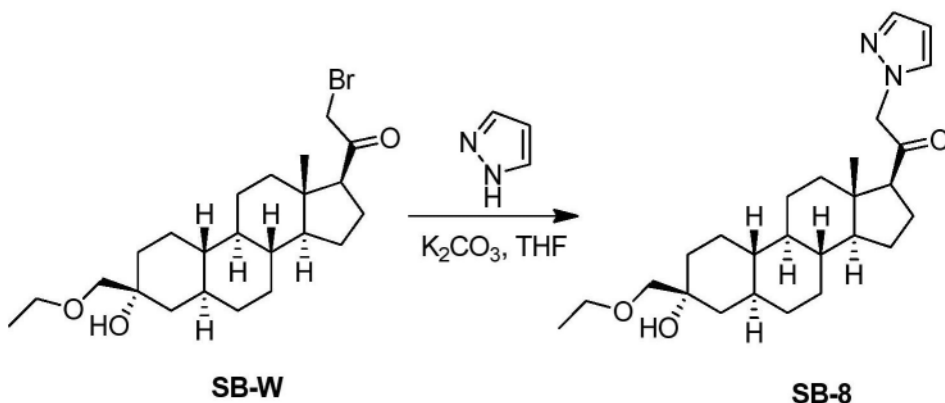
[0592]



[0593] 向粗品反应物 (368mg, 0.861mmol, 理论量) 的无水THF (7.5mL) 溶液中加入4-甲磺酰基-1H-吡唑 (126mg, 0.861mmol), 而后加入碳酸钾 (119mg, 0.861mmol)。将该溶液在25℃加热过夜, 然后用二氯甲烷 (200mL) 稀释该溶液, 并将得到的溶液用盐水 (2×50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用硅胶色谱纯化粗品 (石油醚/乙酸乙酯=1:3), 提供被4-甲磺酰基-1H-吡唑污染的粗品。然后, 将粗品用乙酸乙酯重结晶, 提供纯产物 (50mg, 0.101mmol, 两步的总产率=12%) 的白色固体。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.92 (1H, s), 7.87 (1H, s), 5.02 (1H, AB), 4.91 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.14 (3H, s), 2.63 (1H, t), 0.9-2.25 (21H, m), 0.68 (3H, s)。LCMS: $\text{rt}=2.13\text{min}$, $\text{m/z}=493.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0594] 实施例56. 合成化合物SB-8

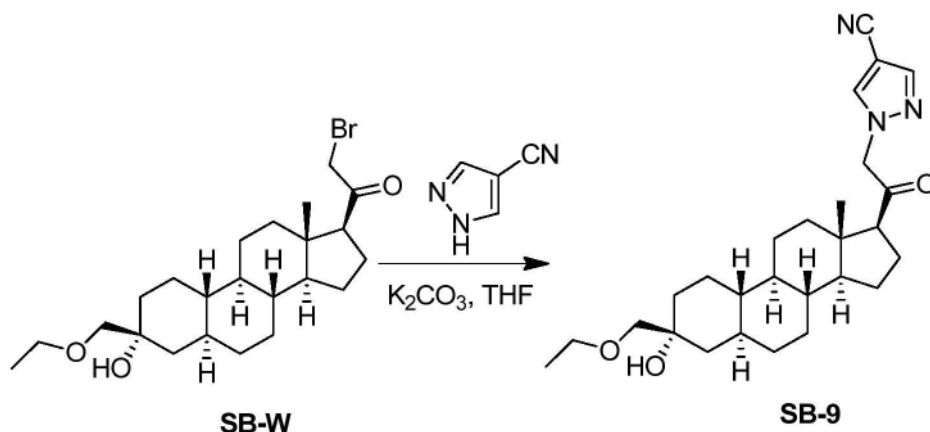
[0595]



[0596] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入吡啶 (13mg, 0.18mmol) 和化合物SB-W (36mg, 0.09mmol)。在室温搅拌15小时之后, 将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用反相制备型HPLC纯化该反应混合物, 提供标题化合物的白色固体 (15.6mg, 0.073mmol, 40.4%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.87 (AB, 1H), 3.52 (q, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.59 (t, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.69-2.25 (m, 24H)。LCMS: Rt = 2.35min, m/z = 429.4 $[M+H]^+$ 。

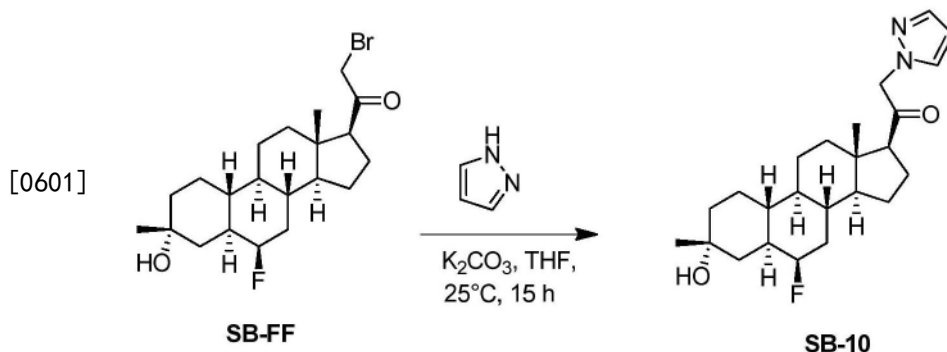
[0597] 实施例57. 合成化合物SB-9

[0598]



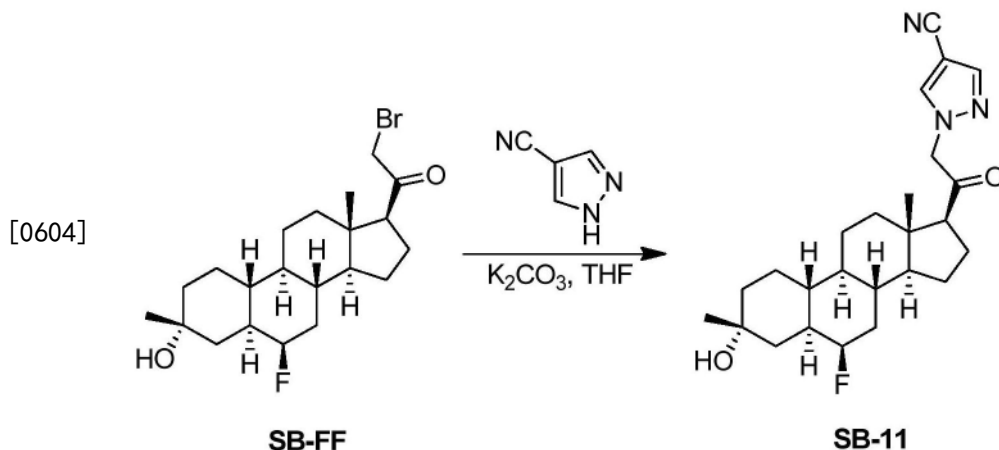
[0599] 向 K_2CO_3 (63mg, 0.46mmol) 的THF (10mL) 悬浮液中加入4-氰基吡啶 (43mg, 0.46mmol) 和化合物SB-W (100mg, 0.23mmol)。在室温搅拌15小时之后, 将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。在盐水 (2×10 mL) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供SB-9的白色固体 (43.5mg, 0.095mmol, 41.7%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.86 (1H, s), 7.82 (1H, s), 5.01 (1H, AB), 4.91 (1H, AB), 3.53 (2H, q), 3.22 (2H, s), 2.61 (1H, t), 0.67 (3H, s), 0.67-2.25 (24H, m)。LCMS: Rt = 2.37min, m/z = 454.4 $[M+H]^+$ 。

[0600] 实施例58. 合成化合物SB-10



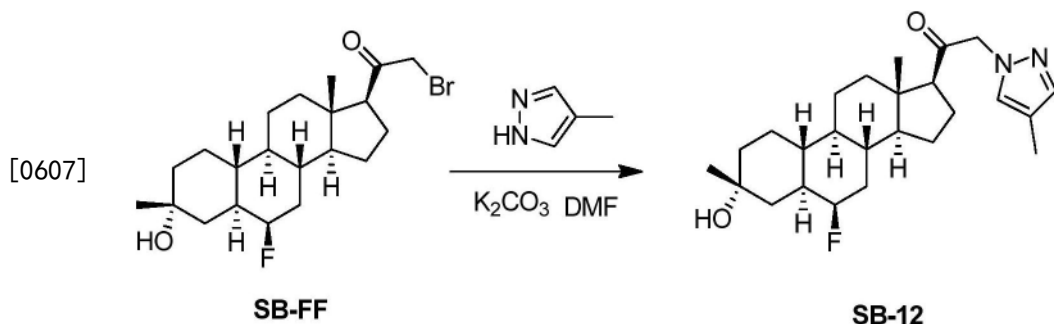
[0602] 向SB-FF (40mg, 0.09mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入1H-吡唑 (30mg, 0.45mmol) 和 K_2CO_3 (60mg, 0.45mmol)。将该混合物在25°C搅拌15小时。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并将得到的溶液用盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化该反应混合物, 提供SB-10的白色固体 (15mg, 产率8%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.99-4.95 (AB, 1H), 4.90-4.87 (AB, 1H), 4.55 (1H, d, 1H), 2.60 (t, 1H), 0.70-2.25 (m, 22H), 0.71 (s, 3H)。

[0603] 实施例59. 合成化合物SB-11



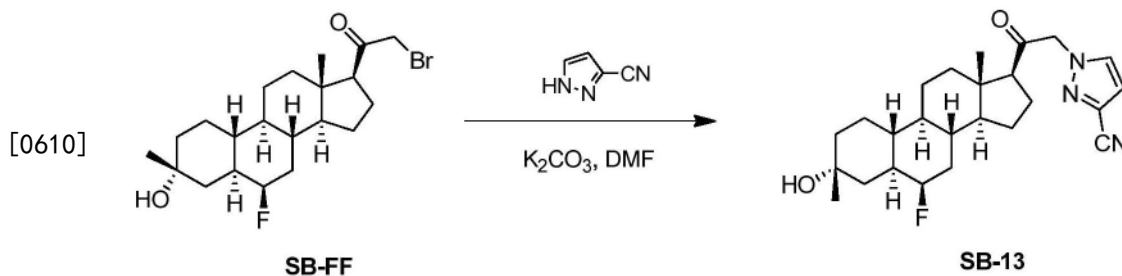
[0605] 向粗品反应物SB-FF (50.7mg, 0.122mmol, 理论量) 的无水THF (1.5mL) 溶液中加入4-氰基吡唑 (22.7mg, 0.244mmol), 而后加入碳酸钾 (33.7mg, 0.244mmol)。将该溶液在25°C搅拌过夜。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供目标产物 (14.2mg, 0.0332mmol, 两步的总产率=27%) 的白色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.20 (m, 15H), 0.70 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -193.13。LCMS: rt=2.13min, m/z=428.0 $[M+H]^+$

[0606] 实施例60. 合成化合物SB-12



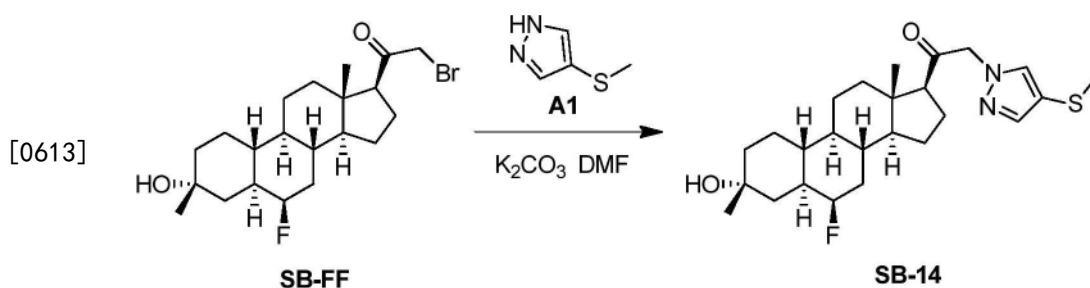
[0608] 向SB-FF (85mg, 0.20mmol) 的2mL DMF溶液中加入4-甲基-1H-吡唑 (33.6mg, 0.41mmol) 和 K_2CO_3 (84.84mg, 0.61mmol)。将该反应混合物在28℃搅拌1小时。将得到的溶液用水 (10mL) 淬灭, 并用EtOAc (15mLx2) 萃取。将合并的有机层干燥, 并真空浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物, 用(石油醚/乙酸乙酯=12/1至2/1)洗脱, 得到SB-12 (23.1mg, 产率: 31.6%) 的白色固体。 1H NMR (SB-12): (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.92-4.75 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.25-1.99 (m, 6H), 1.91-1.61 (m, 6H), 1.54-1.03 (m, 15H), 0.84-0.74 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。LCMS: rt=1.23min, m/z=417.2 [M+H] $^+$ 。

[0609] 实施例61. 合成化合物SB-13



[0611] 将SB-FF (100mg, 0.241mmol)、1H-吡唑-3-腈 (45mg, 0.48mmol)、 K_2CO_3 (66mg, 0.48mmol) 和DMF (3mL) 的混合物在室温搅拌2小时。TLC显示反应完成。将该反应混合物倒入盐水 (10mL) 中, 并用EtOAc (10mLx2) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到粗品, 用硅胶柱纯化, 得到SB-13 (30mg, 产率: 28%) 的白色固体。 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79-4.97 (m, 2H), 4.47-4.65 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.20 (m, 15H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)。LCMS: rt=1.23min, m/z=428.2 [M+H] $^+$ 。

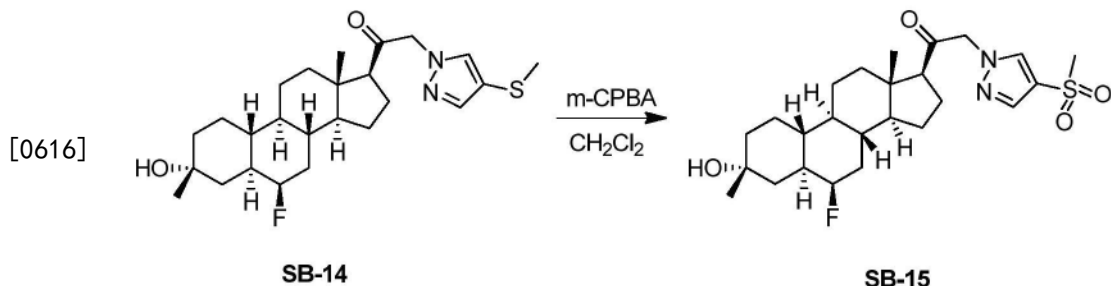
[0612] 实施例62. 合成SB-14



[0614] 在19℃, 向SB-FF (100mg, 0.24mmol) 的DMF (2mL) 溶液中加入A1 (55mg, 0.48mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol)。将该反应在19℃搅拌16小时。将得到的混合物倒入水 (3mL) 中。将该混合物用EtOAc (2mLx3) 萃取。用盐水 (5mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1), 得到SB-14 (80mg, 产率: 74%) 的

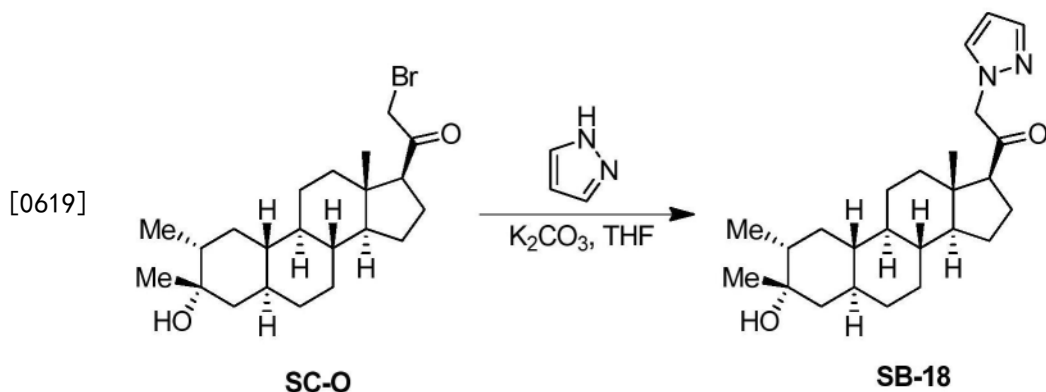
淡红色固体。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.79-4.97 (m, 2H), 4.47-4.65 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.63-1.92 (m, 5H), 1.35-1.57 (m, 5H), 1.20-1.1.32 (m, 5H), 1.07-1.18 (m, 5H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.71 (s, 3H)。LCMS: $\text{rt}=1.25\text{min}$, $\text{m/z}=449.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0615] 实施例63.合成SB-15



[0617] 在 0°C ,向SB-14 (80mg, 0.19mmol) 的DCM (5mL) 溶液中加入m-CPBA (90mg, 0.45mmol)。将该反应混合物在 20°C 搅拌2小时。加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5mL)。将得到的混合物在 20°C 搅拌30分钟,并用EtOAc (5mL x 3) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯=1/2),得到SB-15 (30mg, 47%) 的白色固体。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.87-5.07 (m, 2H), 4.48-4.66 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.65-1.90 (m, 6H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.05-1.40 (m, 12H), 0.80-0.91 (m, 1H), 0.71 (s, 3H)。LCMS: $\text{rt}=0.85\text{min}$, $\text{m/z}=481.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

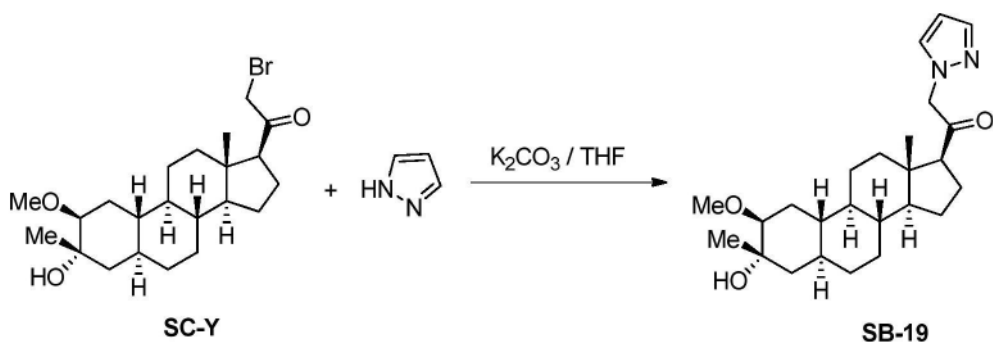
[0618] 实施例66.合成化合物SB-18



[0620] 向粗品反应物SC-O (62mg, 0.150mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入1H-吡唑 (20.4mg, 0.30mmol), 而后加入碳酸钾 (41.5mg, 0.30mmol)。将该溶液 50°C 加热过夜。然后, 将该溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SB-18 (10mg, 0.0251mmol, 产率=17%) 的白色固体。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.33 (1H, s), 4.97 (1H, AB), 4.89 (1H, AB), 2.59 (1H, t), 2.20 (1H, dd), 0.60-2.05 (22H, m), 0.69 (3H, s)。

[0621] 实施例67.合成SB-19

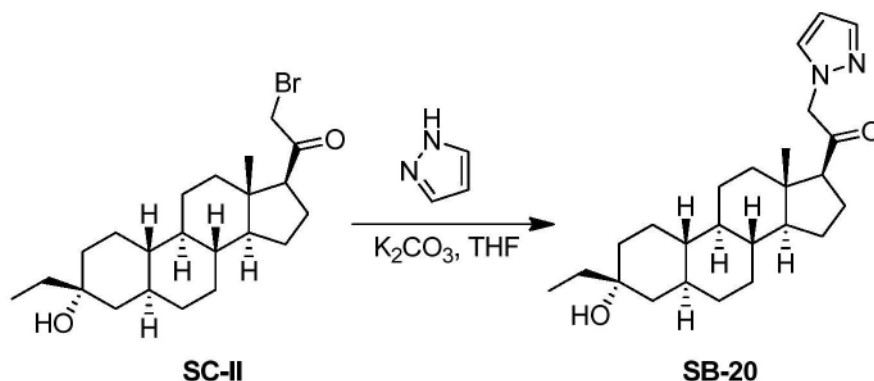
[0622]



[0623] 向化合物SC-Y (60mg, 粗品) 的无水THF (2mL) 溶液中加入碳酸钾 (100mg) 和1H-吡唑 (60mg, 0.09mmol)。将该反应混合物在室温搅拌16小时, 而后用EtOAc (3x10mL) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。用制备型HPLC纯化残余物, 提供标题化合物SB-19 (7mg, 12%) 的白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (1H, d), 7.41 (1H, d), 6.33 (1H, t), 4.96 (1H, AB), 4.88 (1H, AB), 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.58 (1H, t), 0.60-2.20 (22H, m), 0.68 (3H, s)。

[0624] 实施例68. 合成化合物SB-20

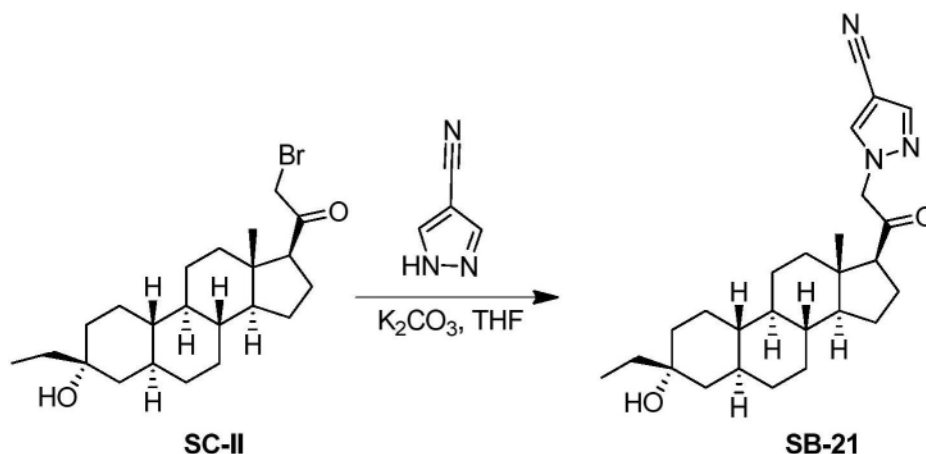
[0625]



[0626] 向粗品反应物SC-II (100mg, 0.241mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入3H-吡唑 (82mg, 1.2mmol), 而后加入碳酸钾 (170mg, 1.2mmol), 并将该溶液在60℃加热2小时。然后, 将该反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SB-20 (24mg, 0.06mmol, 产率=25%) 的白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (1H, d), 7.41 (1H, d), 6.33 (1H, t), 4.95 (1H, AB), 4.89 (1H, AB), 2.59 (1H, t), 0.69 (3H, s), 0.69-2.25 (24H, m)。LCMS: rt = 2.46min, m/z = 399.2 [M+H]⁺

[0627] 实施例69. 合成化合物SB-21

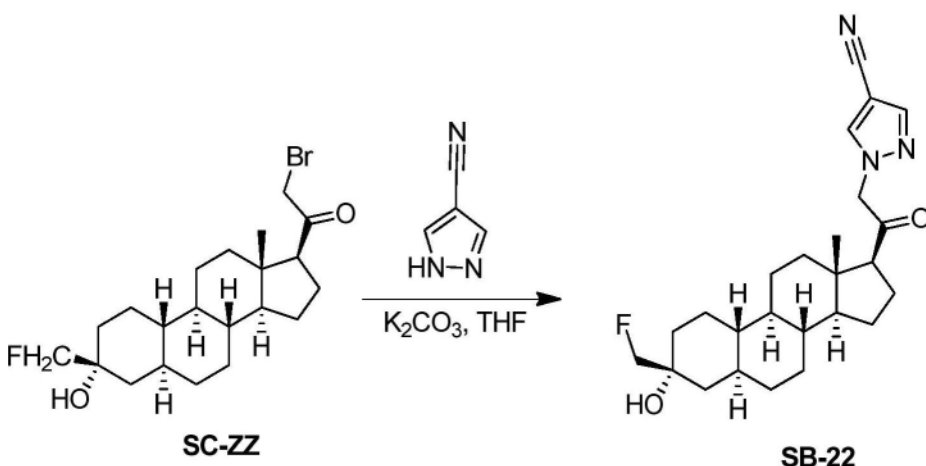
[0628]



[0629] 向粗品反应物SC-II (100mg, 0.241mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入1H-吡唑-4-腈 (112mg, 1.2mmol), 而后加入碳酸钾 (170mg, 1.2mmol), 并将该溶液在60℃加热2小时。然后, 将该反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SB-21 (46mg, 0.109mmol, 产率=45%) 的白色固体。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 5.00 (1H, AB), 4.92 (1H, AB), 2.61 (1H, t), 0.67 (3H, s), 0.67-2.25 (24H, m)。LCMS: rt=2.47min, m/z=424.2 [M+H]⁺

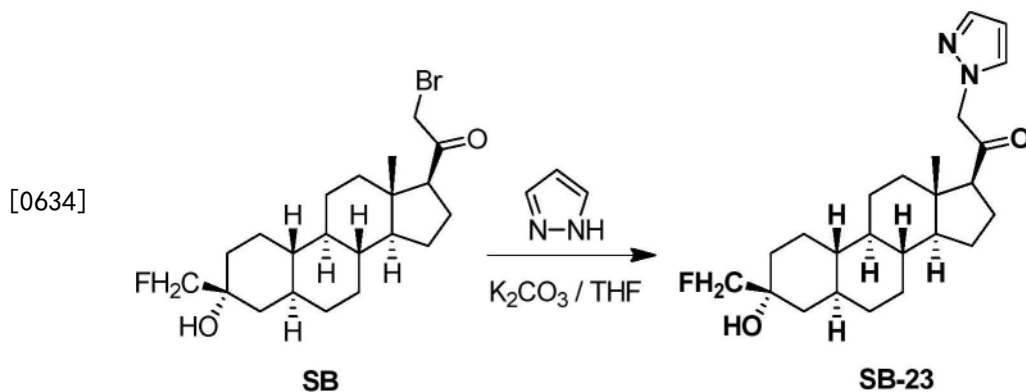
[0630] 实施例70. 合成化合物SB-22

[0631]



[0632] 向粗品反应物SC-ZZ (100mg, 0.241mmol) 的无水THF (5mL) 溶液中加入1H-吡唑-4-腈 (112mg, 1.2mmol), 而后加入碳酸钾 (170g, 1.2mmol)。将该溶液在60℃加热2小时, 然后将该溶液冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。用盐水 (2×50mL) 洗涤所得到的溶液, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化粗品, 提供产物SB-22 (38mg, 0.09mmol, 产率=38%) 的白色固体。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 5.87 (2H, d), 5.02 (1H, AB), 4.90 (1H, AB), 4.17 (2H, d), 2.61 (1H, t), 0.70-2.25 (22H, m), 0.68 (3H, s)。LCMS: rt=2.24min, m/z=428 [M+H]⁺

[0633] 实施例71. 合成SB-23



[0635] 向 K_2CO_3 (19mg, 0.14mmol) 的THF (5mL) 悬浮液中加入吡唑 (10mg, 0.14mmol) 和化合物SB (30mg, 0.07mmol)。在室温搅拌15小时之后, 将该反应混合物倒入5mL水中, 并用EtOAc ($2 \times 10\text{mL}$) 萃取。在盐水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。用反相制备型HPLC纯化残余物, 提供SB-23的白色固体 (19.3mg, 66%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.97 (AB, 1H), 4.88 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.59 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.60-2.20 (m, 24H)。LCMS: $R_t=2.27\text{min}$ 。m/z = 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0636] 测定法

[0637] 可以使用各种试验, 评价本文提供的化合物; 实例如下所述。

[0638] TBPS结合的一类固醇抑制

[0639] 在 $5\mu\text{M}$ GABA存在下的使用大鼠脑皮质膜的 ^{35}S -叔丁基二环硫逐磷酸酯 (TBPS) 结合测定已被描述 (Gee等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson等, Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977-985; Lewin, A.H等, Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194)。

[0640] 简而言之, 在将二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠 (200-250g) 去头之后快速地取出皮质。使用玻璃/特氟龙匀浆器, 将皮质在10体积的冰冷的0.32M蔗糖中匀浆化, 并在 4°C 以 $1500\times g$ 离心10分钟。将得到的上清液在 4°C 以 $10,000\times g$ 离心20分钟, 获得P2片状沉淀物 (pellets)。将P2片状沉淀物再悬浮于200mM NaCl/50mM磷酸Na-K pH 7.4缓冲液中, 并在 4°C 以 $10,000\times g$ 离心10分钟。重复该洗涤过程两次, 并将片状沉淀物再悬浮于10体积的缓冲液中。在 $5\mu\text{M}$ GABA的存在下, 使用 3nM ^{35}S -TBPS和溶解在二甲亚砜 (DMSO) 中的测试药物的 $5\mu\text{L}$ 等分试样 (最终0.5%), 将膜悬浮液的等分试样 ($100\mu\text{L}$) 培养。用缓冲液使培养液达到1.0mL的最终体积。在 $2\mu\text{M}$ 未标记的TBPS的存在下测定非特异性结合, 且范围从15%到25%。在室温培养90分钟之后, 使用细胞收集器 (Brandel), 过滤经过玻璃纤维过滤器 (Schleicher and Schuell No.32) 终止测定, 并用冰冷的缓冲液冲洗三次。通过液体闪烁光谱法测定过滤器结合的放射性。使用Prism (GraphPad), 进行各平均浓度的各药物的全部数据的非线性曲线拟合。如果通过F检验, 平方和显著较低, 则将数据拟合为部分抑制模型, 而不是完全抑制模型。类似地, 如果通过F试验, 平方和显著较低, 则将数据拟合为双组分 (two component) 抑制模型, 而不是单组分抑制模型。使用全部数据所使用的相同模型, 为单独的实验确定产生特异性结合的50%抑制 (IC_{50}) 和最大抑制程度 (I_{max}) 的测试化合物的浓度, 然后计算单独的实验的平均值+SEM。印防己毒素 (Picrotoxin) 充当这些研究的阳性对照, 这是因为已经证明它可以很好地抑制TBPS结合。

[0641] 筛选或可筛选多种化合物,测定它们作为 $[^{35}\text{S}]$ -TBPS体外结合的调节剂的潜力。这些测定根据或可根据以上讨论的操作进行。

[0642] 重组 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 和 $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA_A受体的膜片钳电生理学

[0643] 使用细胞电生理学,测量在异源细胞系中我们的GABAA受体调节剂的药理学性能。在次最高激动剂量(GABA $\text{EC}_{20}=2\mu\text{M}$)下检验每个化合物影响GABA介导的电流的能力。用GABA受体的 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 亚单位稳定地转染LTK细胞,并通过Lipofecatamine方法,用 $\alpha_4\beta_3\delta$ 亚单位短暂地转染CHO细胞。使细胞传代,融合度为大约50-80%,而后接种到35mm无菌培养皿上,无菌培养皿中含有2ml完全培养基,不含抗生素或抑霉物质。使细胞的融合簇进行电结合(Pritchett等,Science,1988,242,1306-1308.)。因为远端细胞的反应不是充分的电压钳,并且因为结合程度的不确定性(Verdoorn等,Neuron1990,4,919-928.),所以,将细胞在能够记录单细胞(看不到与其它细胞的连接)的密度下培养。

[0644] 利用HEKA EPC-10放大器,使用PatchMaster软件,或使用高通量QPatch平台(Sophion),测定总细胞电流。所有实验的槽液中含有(mM):NaCl:137mM,KCl:4mM,CaCl₂:1.8mM,MgCl₂:1mM,HEPES:10mM,D-葡萄糖:10mM,pH(NaOH)7.4。在某些情况下,还加入0.005% cremophor。胞内(吸液管)溶液含有:KCl:130mM,MgCl₂:1mM,Mg-ATP:5mM,HEPES:10mM,EGTA:5mM,pH7.2。在实验期间,细胞和溶液在室温(19℃-30℃)保持。为了用手操作膜片钳记录,将细胞培养皿放置在显微镜的盘架上,并连续地用槽液灌流(1ml/min)。在膜片电极和细胞(吸液管电阻范围:2.5MΩ-6.0MΩ;封接电阻范围:>1GΩ)之间形成千兆欧姆的封接之后,将跨越吸液管尖端的细胞膜破裂,以使电进入到细胞内部(全细胞膜片结构)。对于使用QPatch系统的实验,将细胞以悬浮液形式转移到QPatch系统的槽液中,并进行自动化的全细胞记录。

[0645] 在-80mV的钳制电压下,对细胞进行电压钳。为了分析试验品,顺序预先培养浓度递增的试验品之后,用2μM GABA刺激GABA受体。预培养时间是30s,GABA刺激的时间是2s。将试验品溶于DMSO中,形成储备溶液(10mM)。在槽液中,将试验品稀释到0.01、0.1、1和10μM。在每种细胞上检验所有浓度的试验品。相对百分数增强定义为:在试验品存在下对GABA EC_{20} 响应的峰值,除以对单独的GABA EC_{20} 响应的峰值,乘以100。

[0646] 大鼠正位反射的缺失

[0647] 按照下列方法,利用雄性Sprague Dawley大鼠,获得镇静的血浆药物动力学和定性评价。通过足背侧的静脉,静脉内给予大鼠推注剂量(60秒钟),剂量为5至15mg/kg(在合适的载体中)。为了评价镇静作用,用手平缓地将大鼠限制于侧卧位,进行剂量给药。在剂量给药期间,如果观察到肌张力降低,则逐渐地降低限制。如果动物不能回到竖直位置,则记录时间作为正位反射缺失(LRR)开始。如果在剂量给药期间没有出现LRR,而后,以曲膝背卧位放置动物,以5分钟的间隔时间评价动物。在30秒钟之内连续地迟钝或两次未完成正位复原,确定为正位反射缺失。LRR开始之后,以同样方式,每5分钟评价动物一次。正位反射的恢复定义为:在20秒钟之内,曲膝背卧位的大鼠完全恢复常态的能力。LRR的持续期间定义为:在LRR和正位反射复原之间的时间间隔。

[0648] 急性PTZ方法

[0649] 利用与Giardina&Gasior(2009)Curr Protoc Pharmacol.,Chapter 5所描述的方法相似的方法,在戊四唑诱导的小鼠癫痫发作试验中,评价试验化合物的抗惊厥效果。在控

制条件下(温度: $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 12:12照明-黑暗循环, 在8:00am开灯), 将雄性CD-1小鼠以五个一组进行圈养, 水和食品不限量。将小鼠圈养1周, 而后进行行为试验, 此时, 它们重量为25-35g。将戊四唑 (PTZ, Sigma) 溶于无菌的0.9%盐水中, 浓度为12mg/ml, 用于皮下给药。配制试验化合物, 在预定时间点(典型地是30或60分钟), 通过口服填喂法或腹膜内注射方式给予, 而后注射PTZ。新制备所有的溶液, 并给予10ml/kg体重的体积。

[0650] 在给药之前, 使小鼠适应试验室至少30分钟。将小鼠随机分为至少四个测试小组(载体和至少三个剂量的试验化合物), 每组10只小鼠。给予化合物之后, 在预先确定的时点(30或60分钟), 观察小鼠, 进行镇静作用的定性评价。药物预处理之后, 给小鼠s.c. 注入PTZ (120mg/kg)。注射PTZ之后, 立即将小鼠单独放入观察舱 (25x15x15cm) 中, 并启动三通道计时器。对每只小鼠连续地观察30分钟, 并且由对治疗不知情的观察者记录下列行为: 1) 持续3秒并且随后没有正位反射的阵挛性惊厥的潜伏期, 2) 以所有四肢刚性拉伸至与身体的角度超过90度为特征的强直性惊厥的潜伏期, 3) 到死亡的潜伏期, 4) 阵挛性惊厥和强直性惊厥的数量。以平均值 \pm S.E.M的形式提供数据, 单向方差分析 (Dunnett's或Bonferroni's事后检验) 用于检验载体和剂量组之间的潜伏期和数量的显著性差异。p值 <0.05 被认为是统计上显著的。

[0651] 表1. 示例性的化合物的TBPS结合

名称	TBPS IC ₅₀ (nM)*
SA-1	A
SA-2	C
SA-3	A
SA-4	A
SA-5	A
SA-6	B
SA-7	B
SA-8	B
SA-9	B
SA-10	C
SA-11	B
SA-12	B
SA-13	B
SA-23	D
SA-24	B
SA-25	E
SA-27	D
SA-29	E
SA-31	D
SA-32	B
SA-33	E
SA-35	D
SB-1	D
SB-3	E

[0652]

[0653]

名称	TBPS IC ₅₀ (nM)*
SB-4	D
SB-5	B
SB-7	E
SB-8	E
SB-10	D
SB-18	D
SB-19	D
SB-20	E
SB-22	D
SB-23	D

[0654] 对于表1:TBPS:“A”表示 $IC_{50} < 10nM$, “B”表示 $10nM \leq IC_{50} < 50nM$, “C”表示 $50nM \leq IC_{50} < 100nM$, “D”表示 $100nM \leq IC_{50} < 500nM$, “E”表示 $IC_{50} \geq 500nM$ 。

[0655] 表2. 示例性化合物对GABA_A-R的电生理学评价

[0656]

名称	EC ₅₀ (nM)**	E _{max} (%)
SA-1	D	B
SA-2	E	B
SA-4	B	A
SA-5	E	D
SA-6	B	A
SA-7	D	A
SA-8	D	A
SA-9	B	A
SA-10	E	A
SA-11	D	B
SA-13	C	A

[0657] 对于表2, EC₅₀: “A”表示 $EC_{50} < 100nM$, “B”表示 $100nM \leq EC_{50} \leq 500nM$, “C”表示 $500nM < EC_{50} \leq 1000nM$, “D”表示 $1000nM < EC_{50} \leq 2000nM$, “E”表示 $EC_{50} > 2000nM$ 。E_{max}: “A”表示 $0 \leq E_{max} \leq 500$, “B”表示 $500 < E_{max} \leq 1000$, “C”表示 $E_{max} > 1000$ 。

[0658] 表3. 示例性化合物对GABA_A-R的电生理学评价

[0659]

名称	LiK 中的 GABA ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$) Qpatch %效能, 在 10 μM	CHO 中的 GABA ($\alpha_4\beta_3\delta$) 人工膜片 %效能, 在 10 μM
SB-1	B	B
SA-13	B	C

[0660]

SB-10	B	B
SA-6	B	C
SA-7	C	C
SA-8	B	D
SA-9	B	C
SA-10	B	D
SA-11	C	D
SA-12	B	D
SA-1	C	D
SA-2	C	D
SA-3	C	D
SA-4	B	B
SA-5	C	D
SB-18	B	D
SA-27	B	D
SB-19	C	D
SA-23	C	D
SB-4	C	D
SB-23	B	D
SA-35	B	D
SA-31	B	D
SB-5	C	B
SA-32	C	C
SB-22	C	D
SA-30	B	D
SA-28	C	D
SB-2	B	B
SA-21	C	D
SA-24	C	C
SA-22	C	B
SB-21	B	D
SB-9	B	D
SA-17	B	B
SB-11	B	C
SA-14	B	D
SA-18	C	D
SB-12	B	D
SA-20	B	D
SB-14	B	D
SB-15	B	C
SA-15	B	D
SB-13	B	D
SA-16	C	D

[0661] 对于表3:GABAA代表 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 和 $\alpha_4\beta_3\delta$ %效能:“A”:10-100,“B”:>100-500,“C”:>500;
D:表示没有获得数据或没有测定。

[0662] 表4.正位反射缺失(大鼠IV,5mpk)

[0663]	化合物	大鼠LRR的持续期间
	SA-6	A
	SA-4	C
	SA-22	B

[0664] A:<15min;B:15-60min;C:>60min

[0665] LRR:正位反射缺失

[0666] 表5.有效的抗惊厥最小剂量定义为:显著地降低PTZ处理的小鼠的强直性发作的潜伏期的最低剂量

[0667]	化合物	抗惊厥的有效剂量
	SA-13	B(IP)
	SA-4	A(P0)
	SA-22	A(P0)
	SA-17	A(P0)

[0668] A:<3mpk;B:≥3mpk

[0669] 其它实施方案

[0670] 在权利要求中,冠词例如“一个(种)(a,an)”和“所述(该)(the)”是指一个(种)或超过一个(种),除非相反地说明,或者以其它方式从上下文是明显的。如果组成员中的一个、一个以上或全部存在于、用于给定的产品或方法中,或者以其它方式与给定的产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或说明书被满足,除非相反地说明,或者以其它方式从上下文是明显的。本发明包括其中组中的正好一个成员存在于、用于给定的产品或方法或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中组成员中的超过一个或者全部存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。

[0671] 而且,本发明包括其中来自于一个或多个所列权利要求的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另外的权利要求中的所有变型、组合和排列。例如,任何从属于另一权利要求的权利要求,可以改变为包括在从属于同一引用基础权利要求的任何其它权利要求中得到的一个或多个限定。当要素作为列表例如以Markush组形式提出时,还公开了所述要素的各个子组,且可从所述组中除去任何要素。应理解,通常,当本发明或本发明的方面被称为包括具体的要素和/或特征时,本发明或本发明的方面的一些实施方案由这样的要素和/或特征组成、或者基本上由这样的要素和/或特征组成。为了简明起见,在本文中未以这些言词具体阐述那些实施方案。还注意,术语“包括”和“包含”为开放式的,且允许包括额外的要素或步骤。当给出范围时,包括端点。而且,除非另外说明或者以其它方式从上下文和本领域技术人员的理解是明显的,否则,作为范围表述的数值,可以将在本发明的不同实施方案中的陈述范围内的任何具体值或子范围采取为所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文清楚地另外规定。

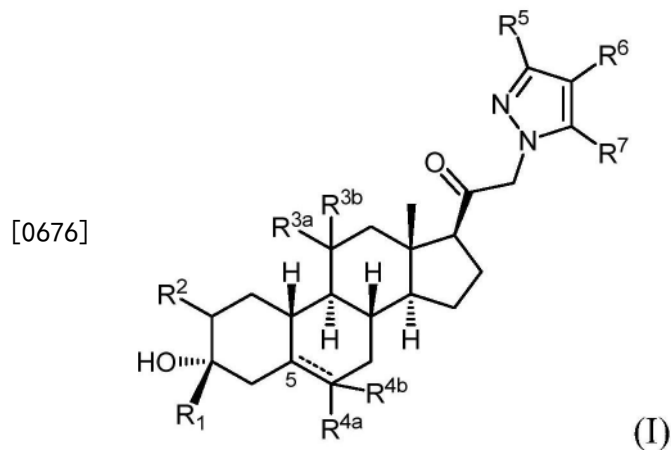
[0672] 本申请参考多篇授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其它出版物,将其全部都通过参考引入本文中。如果在任何所引入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则应以本说明书为准。另外,落入现有技术内的本发明的任何一些实施方案,可以从任意一个或多

个权利要求中明确地排除。由于这样的实施方案被认为是本领域技术人员已知的,即使在本文中未明确地阐述排除,它们也可被排除。本发明的任何一些实施方案可以由于任何原因(不论是否与现有技术存在有关)从任何权利要求中排除。

[0673] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文中描述的一些实施方案的许多等同物。本文中描述的本实施方案的范围不限于以上说明书,而是如所附权利要求中所阐述的。本领域普通技术人员将理解,在不背离下列权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下,可对本说明书进行各种变化和改变。

[0674] 综上所述,本发明涉及以下技术方案:

[0675] 1. 式(I)的化合物:



[0677] 或其可药用盐;

[0678] 其中:

[0679] \equiv 代表单键或双键;

[0680] R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,卤代烷基,例如, $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基;

[0681] R^2 是氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或 $-R^{A2}$,其中, R^{A2} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基;

[0682] R^{3a} 是氢或 $-\text{OR}^{A3}$,其中, R^{A3} 是氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基或取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基, R^{3b} 是氢;或 R^{3a} 和 R^{3b} 结合形成氧代($=\text{O}$)基团;

[0683] R^{4a} 和 R^{4b} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素,条件是,如果C5和C6之间的 \equiv 是单键,则C5和 R^{4a} 处的氢各自独立地以 α 或 β 构型存在,并且 R^{4b} 不存在;

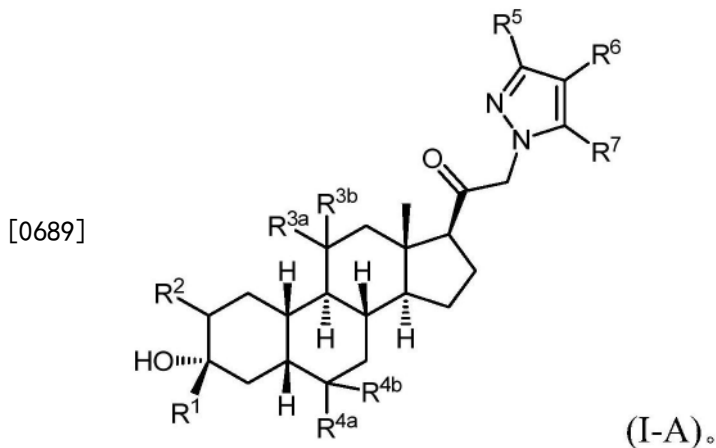
[0684] R^5 、 R^6 和 R^7 的每个独立地是氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如,卤代烷基)、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基或取代或未取代的3至6元杂环基;

[0685] R^{GA} 的每个独立地是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氧连接时的氧保护基、与氮连接时的氮保护基, 或两个 R^{GA} 基团与间隔原子结合, 形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环;

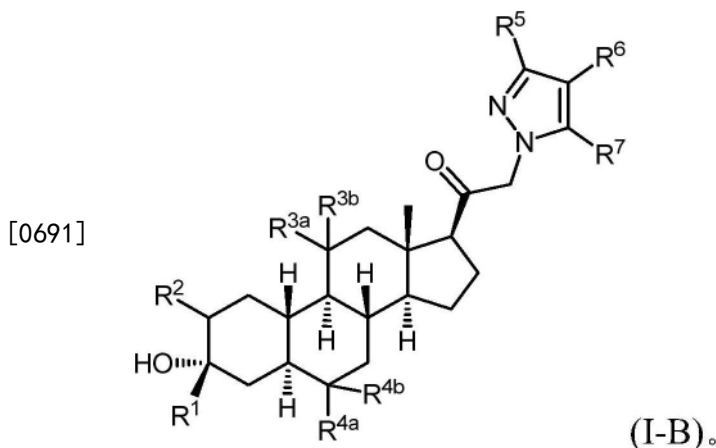
[0686] 其中, R^1 是任选被烷氧基或一个至两个卤素基团 (例如, 氟) 取代的 C_{1-6} 烷基, 或者, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是卤素 (例如, $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})_2$ 、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-SR^{GA}$ 、 $-S(=O)R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、卤代烷基, 例如, $-CF_3$), 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0687] 2. 技术方案 1 的式 (I) 的化合物, 其中, R^1 是任选被烷氧基或者一个至两个卤素基团 (例如, 氟) 取代的 C_{1-6} 烷基, 并且 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是卤素 (例如, $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{GA}$ 、 $-N(R^{GA})_2$ 、 $-C(=O)R^{GA}$ 、 $-C(=O)OR^{GA}$ 、 $-SR^{GA}$ 、 $-S(O)R^{GA}$, 例如, $-S(=O)R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2OR^{GA}$ 、 $-OS(=O)_2R^{GA}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、卤代烷基, 例如, $-CF_3$), 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0688] 3. 技术方案 1 的式 (I) 的化合物, 其中, 所述化合物选自式 (I-A) 的化合物:



[0690] 4. 技术方案 1 的式 (I) 的化合物, 其中, 所述化合物选自式 (I-B) 的化合物:



[0692] 5. 技术方案 1 的化合物, 其中, R^1 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0693] 6. 技术方案 1 的化合物, 其中, R^1 是任选被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0694] 7. 技术方案 1 的化合物, 其中, R^1 是任选被一或两个卤素 (例如, 氟) 取代的 C_{1-6} 烷

基。

[0695] 8. 技术方案1的化合物, 其中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0696] 9. 技术方案8的化合物, 其中, R^1 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0697] 10. 技术方案1的化合物, 其中, R^2 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、取代或未取代的环丙基、氟或氯。

[0698] 11. 技术方案10的化合物, 其中, R^2 是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

[0699] 12. 技术方案11的化合物, 其中, R^2 是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0700] 13. 技术方案1的化合物, 其中, R^2 是氢。

[0701] 14. 技术方案1的化合物, 其中, R^{3a} 和 R^{3b} 两个都是氢。

[0702] 15. 技术方案1的化合物, 其中, --- 代表单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两者都是氢。

[0703] 16. 技术方案1的化合物, 其中, --- 代表单键, R^{4a} 和 R^{4b} 两个都是氟。

[0704] 17. 技术方案1的化合物, 其中, --- 代表单键, R^{4a} 是氢、氟、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0705] 18. 技术方案1的化合物, 其中, --- 代表单键, R^{4a} 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素, R^{4b} 是氢。

[0706] 19. 技术方案18的化合物, 其中, R^{4a} 是氟。

[0707] 20. 技术方案1的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是氢。

[0708] 21. 技术方案1的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少两个是氢。

[0709] 22. 技术方案1的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 都是氢。

[0710] 23. 技术方案1的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基 (例如, $-\text{CF}_3$)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$, 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0711] 24. 技术方案23的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-\text{CN}$ 。

[0712] 25. 技术方案23的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$, 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0713] 26. 技术方案25的化合物, 其中, R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 。

[0714] 27. 技术方案25的化合物, 其中, R^{GA} 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0715] 28. 技术方案1的化合物, 其中, R^5 和 R^7 是氢。

[0716] 29. 技术方案1的化合物, 其中, R^6 是卤素 (例如, $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、卤代烷基, 例如, $-\text{CF}_3$), 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0717] 30. 技术方案29的化合物, 其中, R^6 是 $-\text{SR}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{GA}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{GA}}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{GA}})_2$, 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0718] 31. 技术方案29的化合物, 其中, R^6 是卤素 (例如, $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、卤代烷基, 例如, $-\text{CF}_3$), 其中, R^{GA} 是取代或未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0719] 32. 技术方案1的化合物, 其中, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 是氢。

[0720] 33. 技术方案1的化合物, 其中, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少三个是氢。

[0721] 34.技术方案1的化合物,其中, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少四个是氢。

[0722] 35.技术方案1的化合物,其中, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少五个是氢。

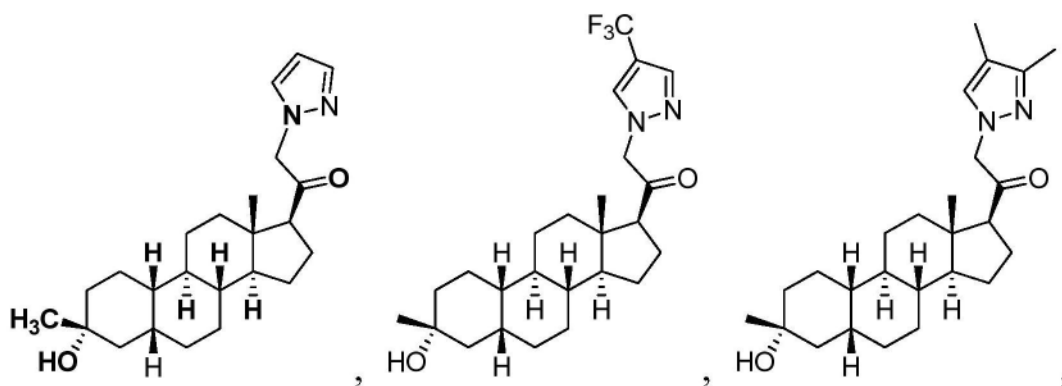
[0723] 36.技术方案35的化合物,其中, R^6 是卤素(例如, -F、-Cl、-Br)、-NO₂、-CN、-C(=O) R^{GA} 、-C(=O)OR GA 、-SR GA 、-S(=O) R^{GA} 、-S(=O)₂ R^{GA} 、取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如, -CH₃、-CH₂CH₃、卤代烷基,例如, -CF₃),其中, R^{GA} 是取代或未取代的C₁₋₂烷基。

[0724] 37.技术方案36的化合物,其中, R^6 是-SR GA 、-S(=O) R^{GA} 、-S(=O)₂ R^{GA} 、-S(=O)₂OR GA 或-S(=O)₂N(R^{GA})₂,其中, R^{GA} 是取代或未取代的C₁₋₂烷基。

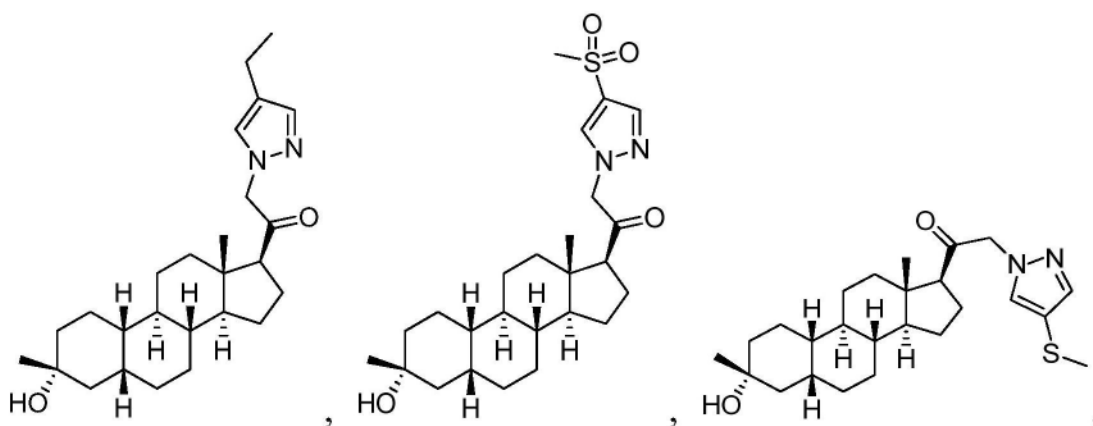
[0725] 38.技术方案36的化合物,其中, R^6 是-CN。

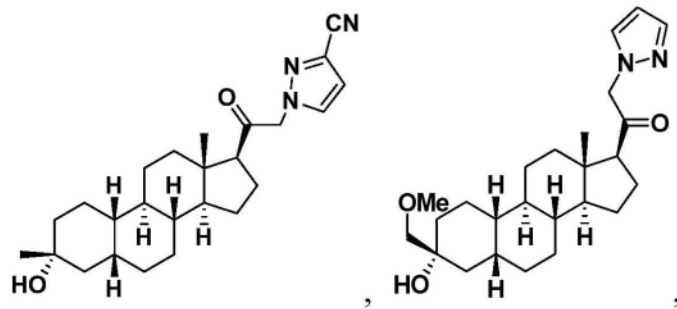
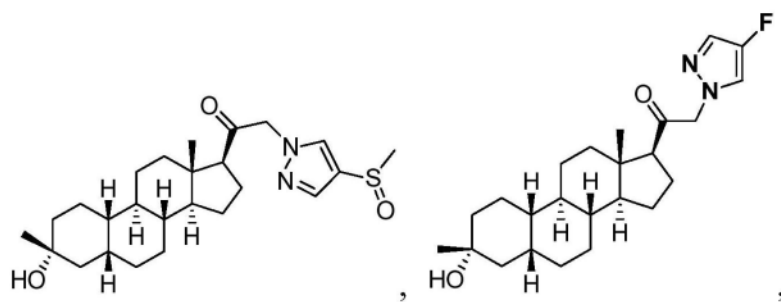
[0726] 39.技术方案36的化合物,其中, R^1 是取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如, 卤代烷基,例如, -CF₃、-CHF₂、-CH₂F)或烷氧基。

[0727] 40.技术方案1的化合物,其中,所述化合物选自:

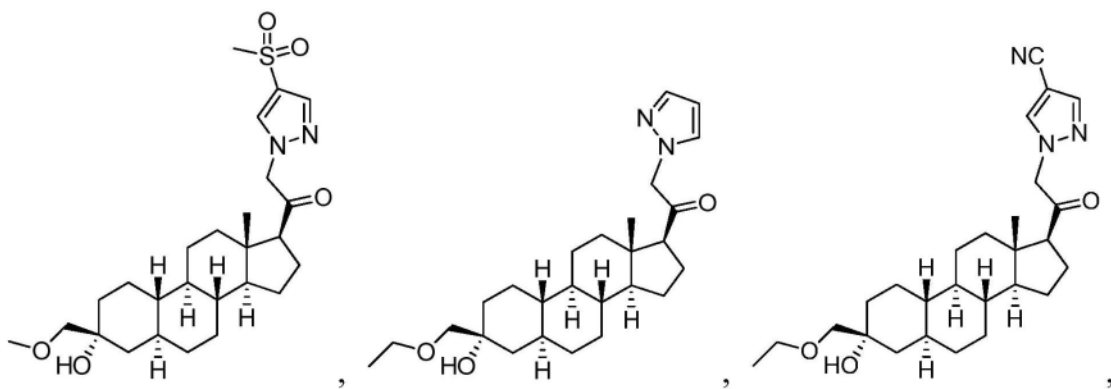
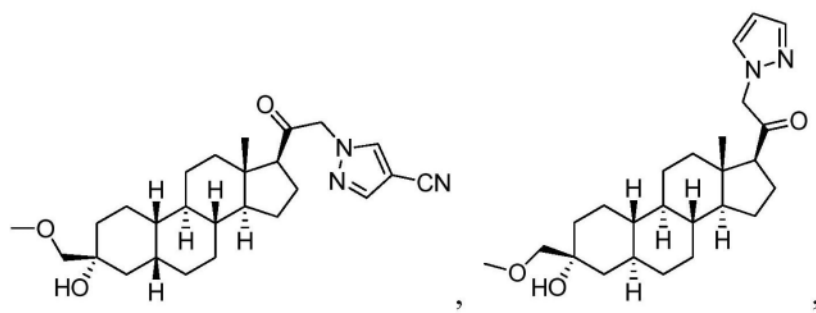


[0728]

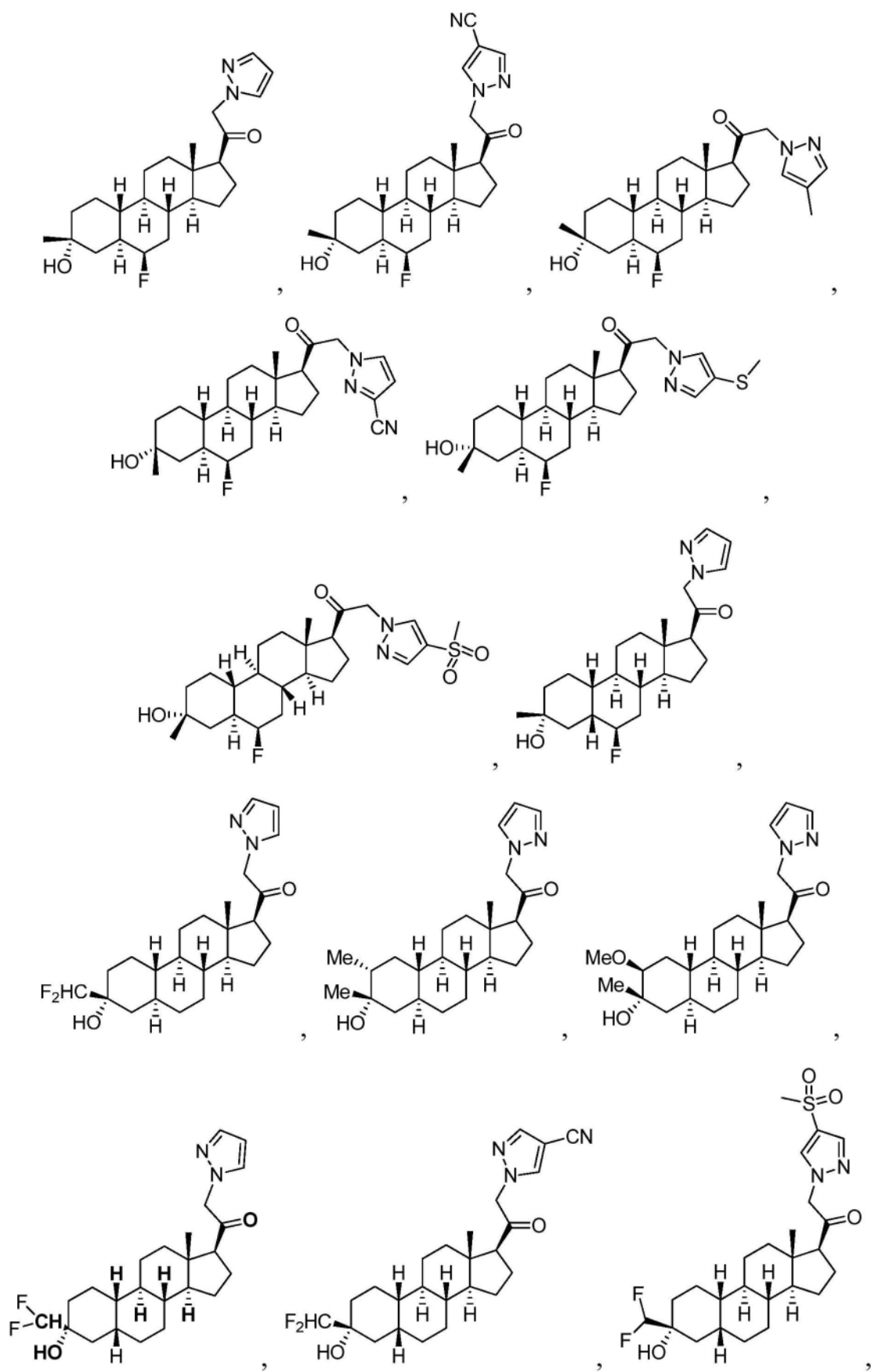


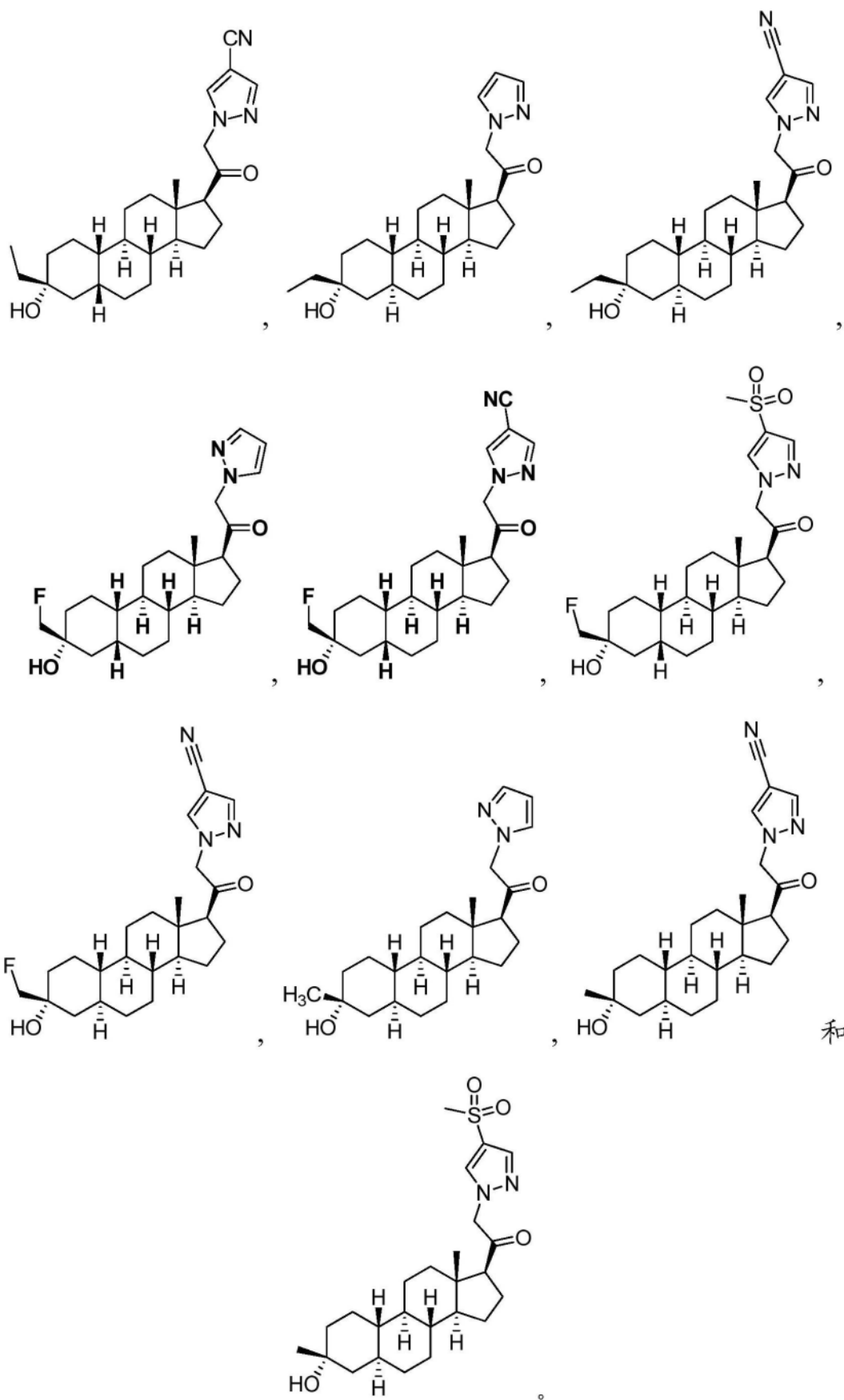


[0729]



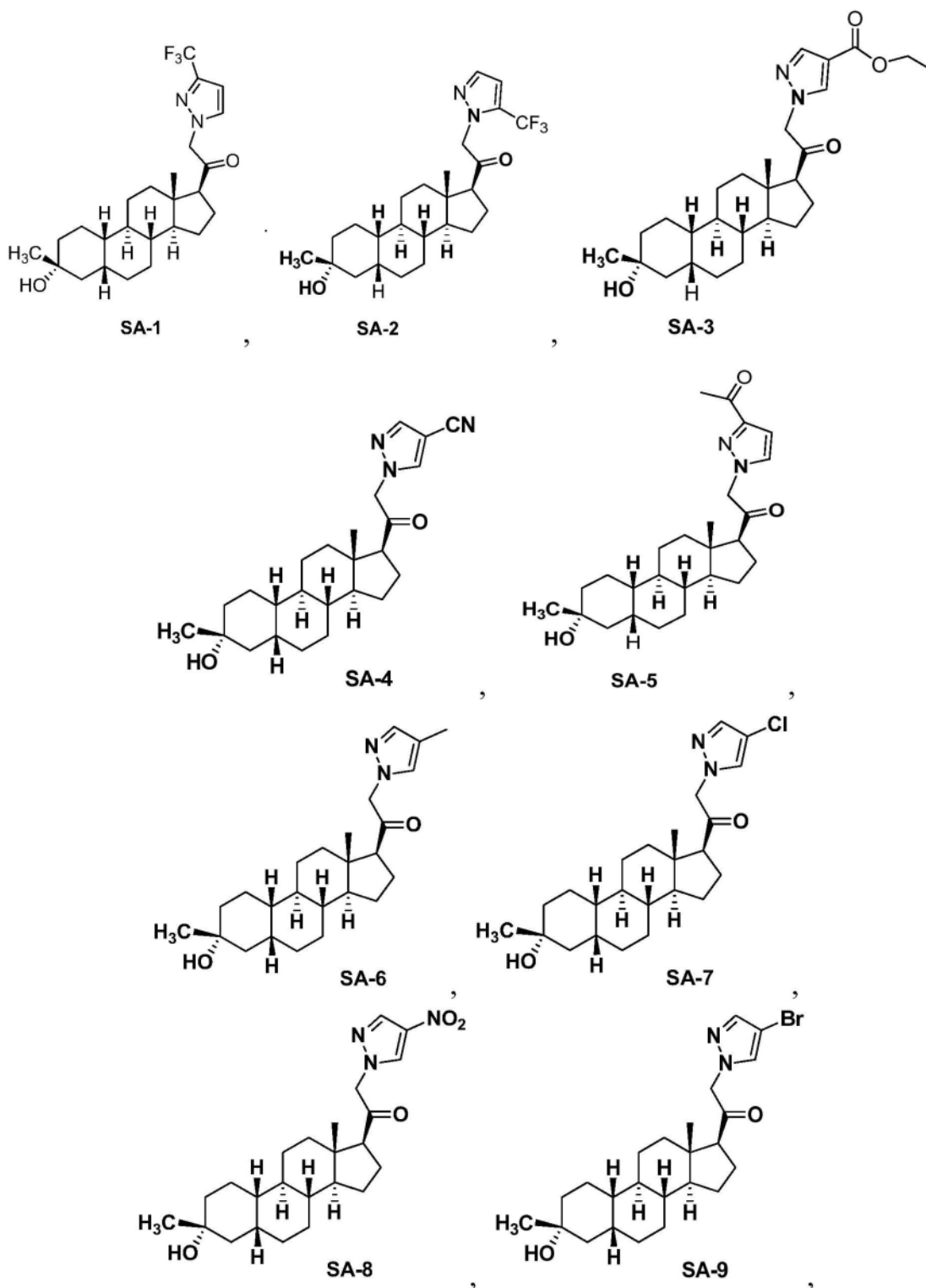
[0730]



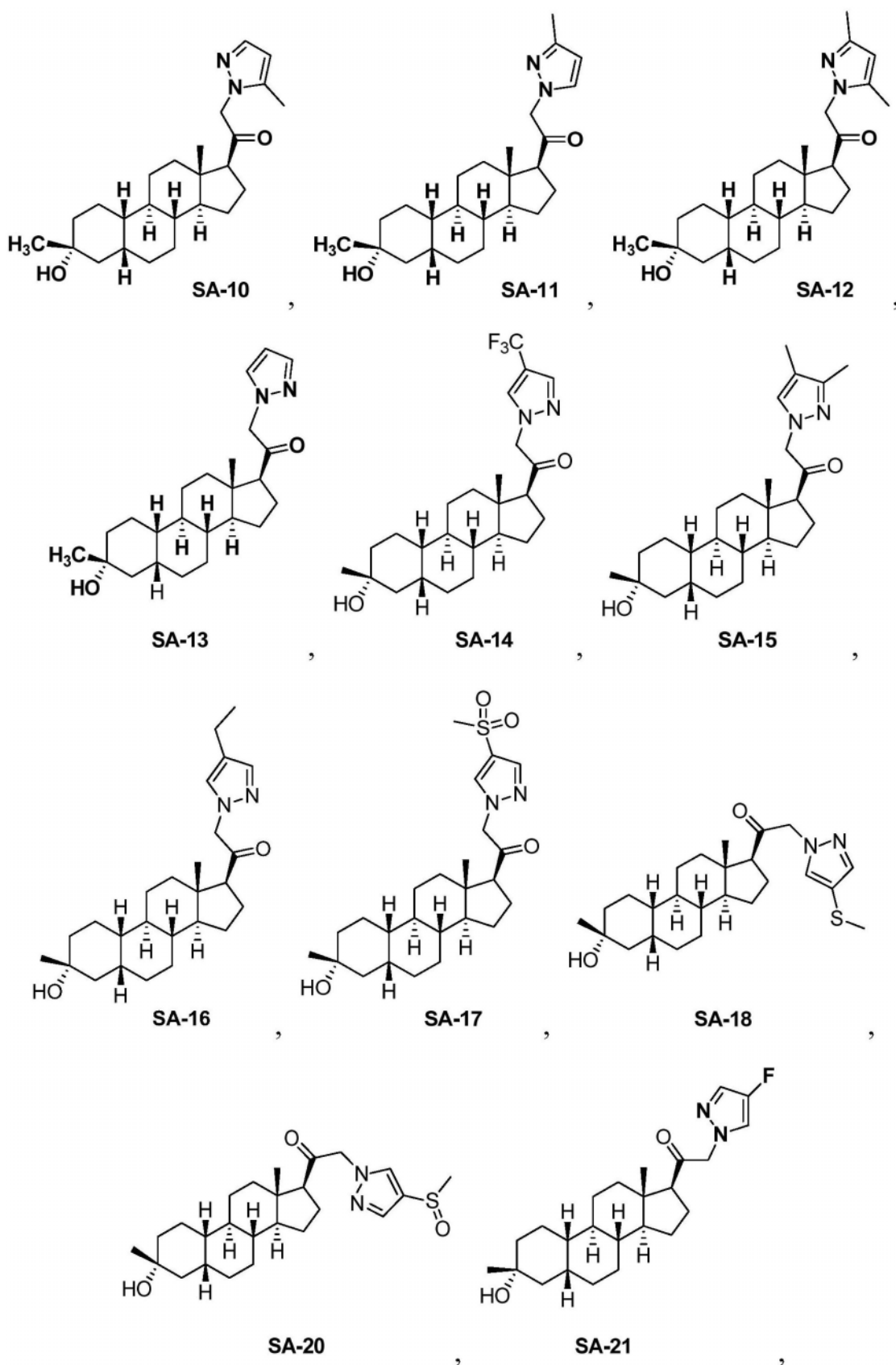


[0731]

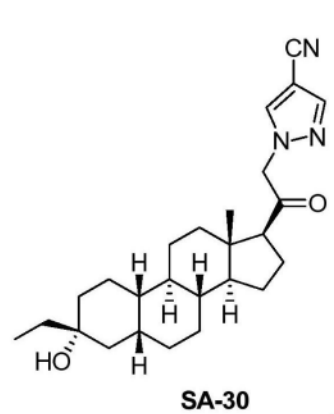
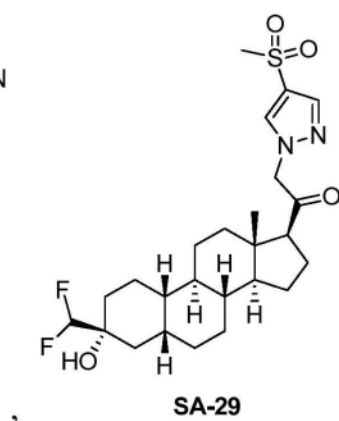
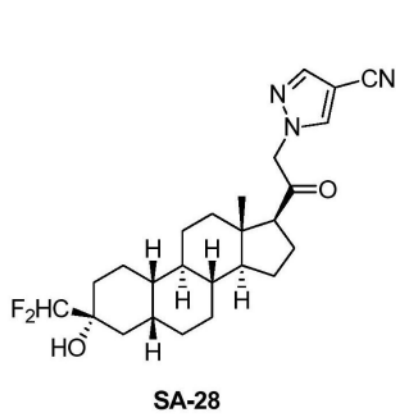
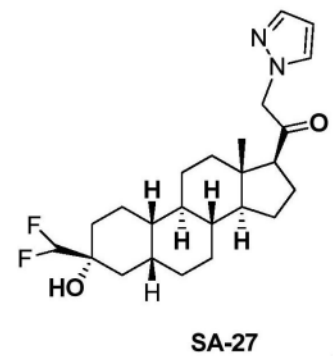
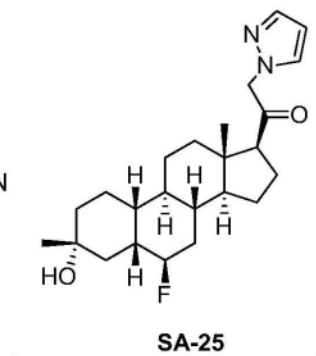
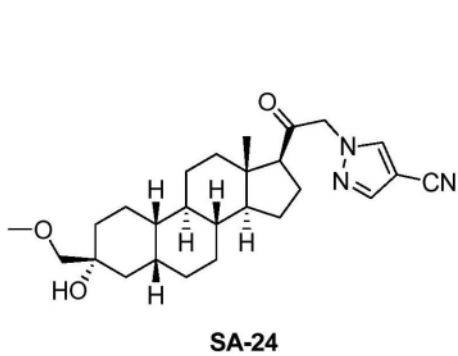
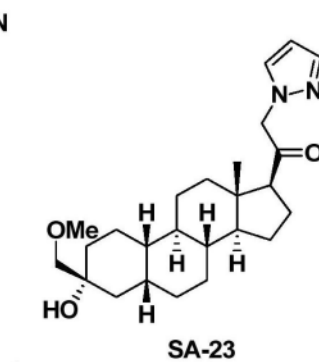
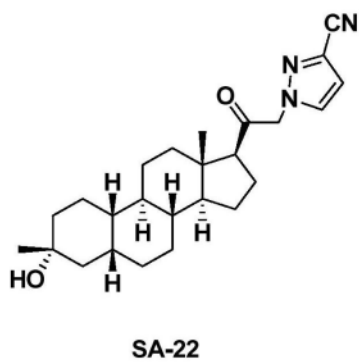
[0732] 41. 技术方案2的化合物, 其中, 所述化合物选自:



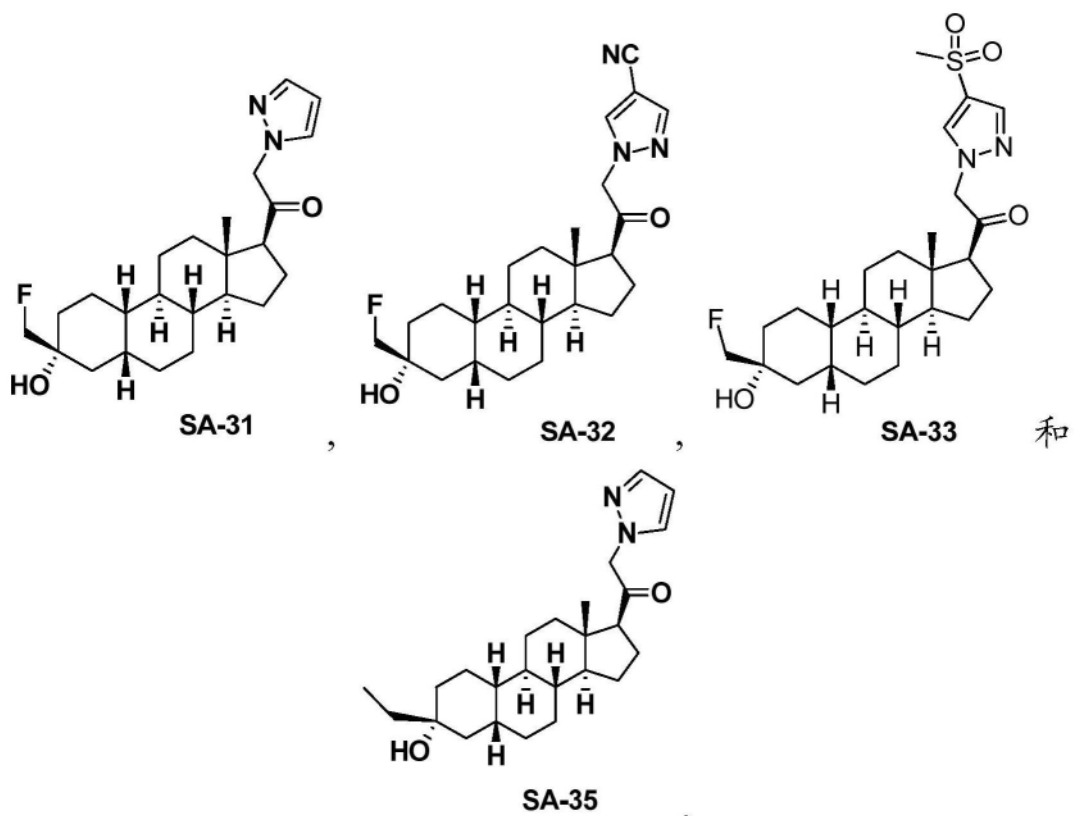
[0733]



[0735]

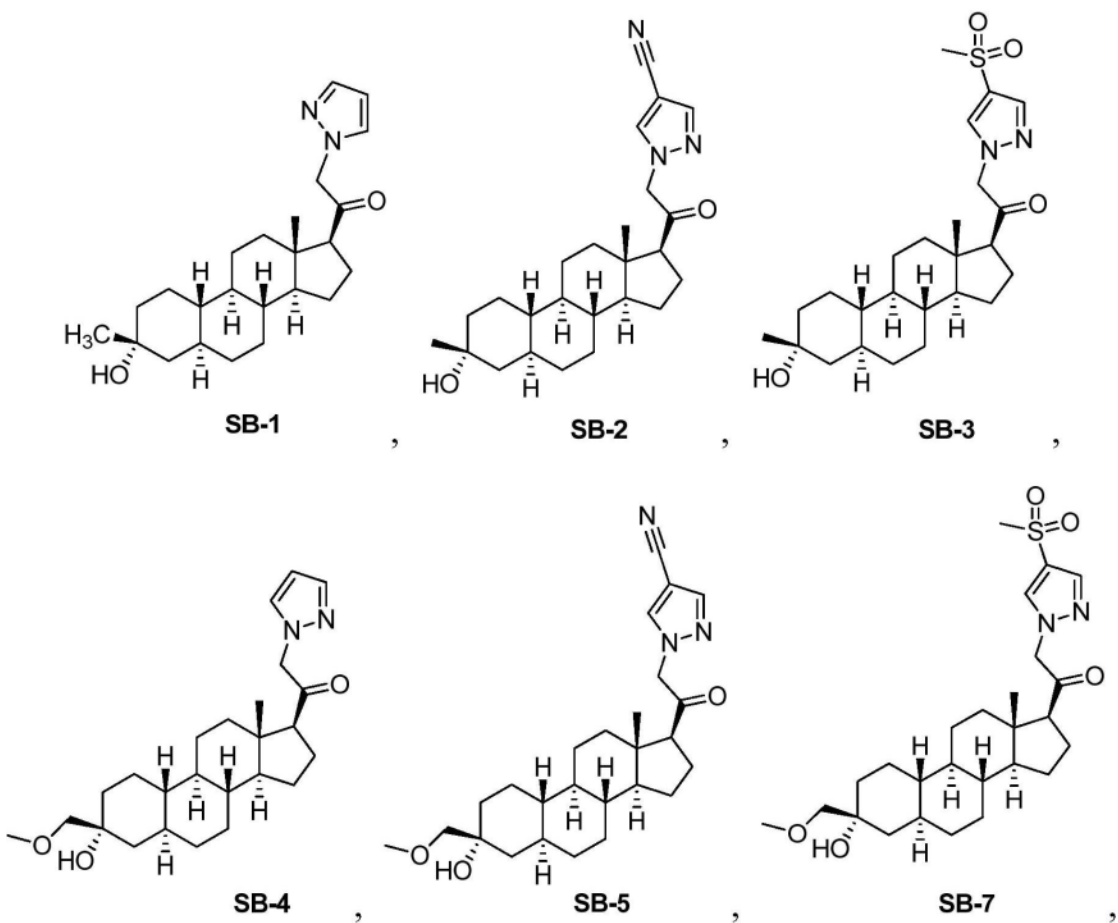


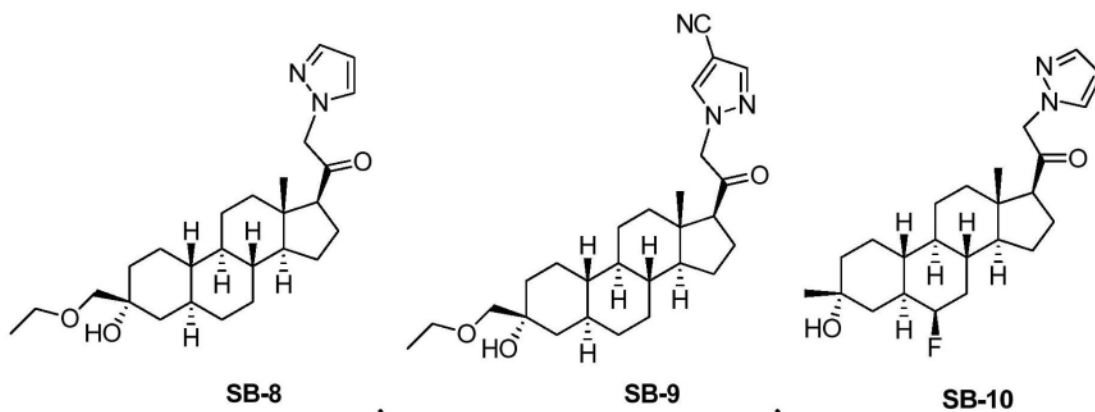
[0736]



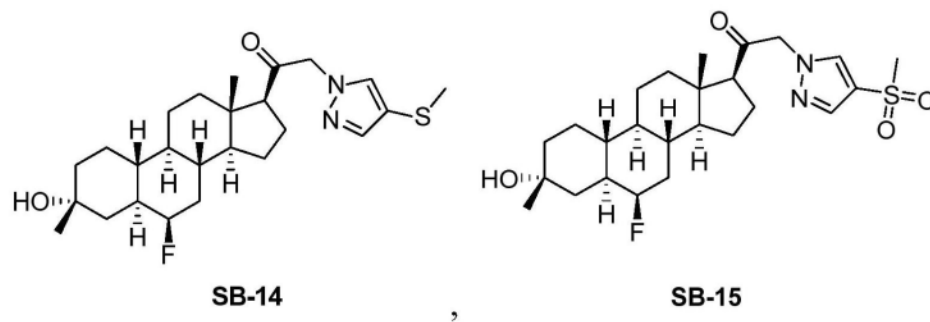
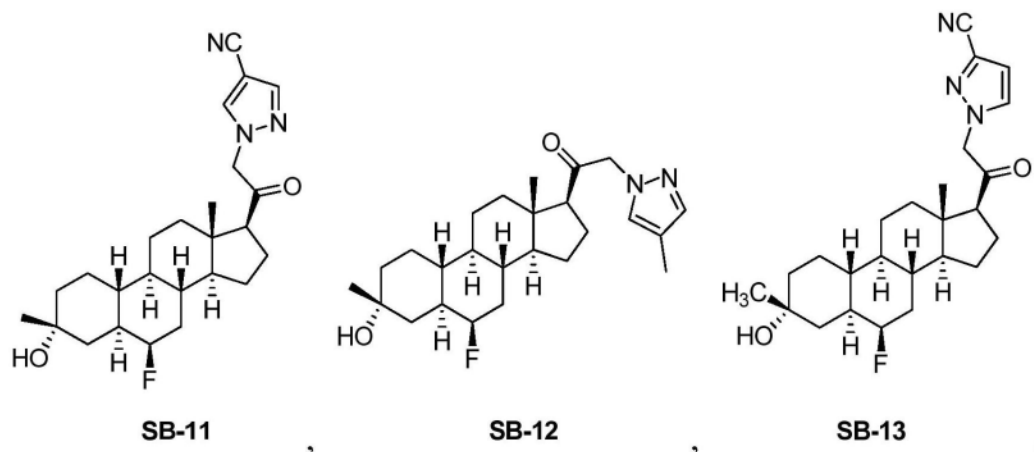
[0737] 42. 技术方案3的化合物, 其中, 所述化合物选自:

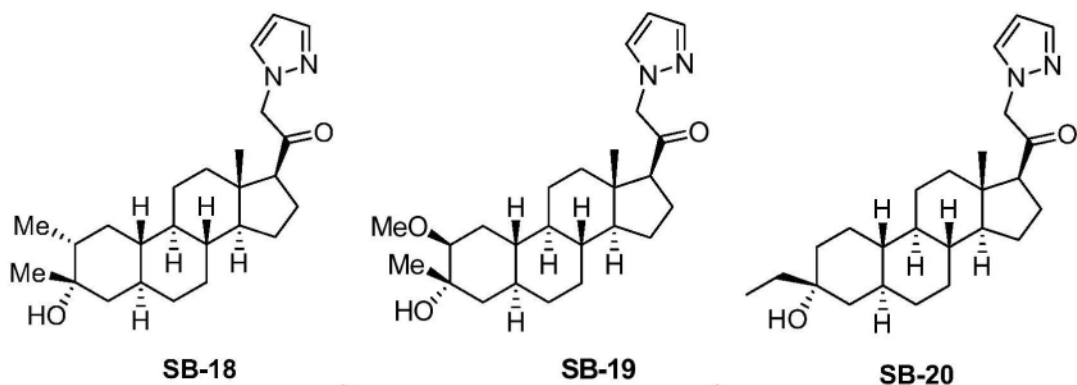
[0738]



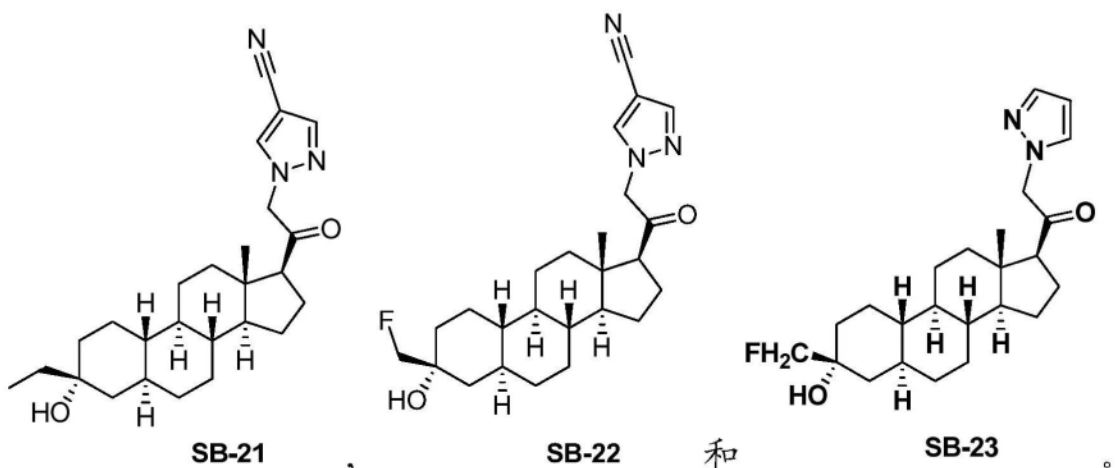


[0739]





[0740]



[0741] 43. 药物组合物,其包含前述技术方案中任一项的化合物或其可药用盐,以及可药用赋形剂。

[0742] 44. 在需要的受试者中治疗CNS相关病症的方法,所述方法包括:给予受试者有效量的技术方案1至19中任一项的化合物,或其可药用盐。

[0743] 45. 技术方案44的方法,其中,所述CNS相关的病症选自:睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣。

[0744] 46. 技术方案44的方法,其中,口服、皮下、静脉内或肌肉内给药所述化合物。

[0745] 47. 技术方案44的方法,其中,长期给药所述化合物。

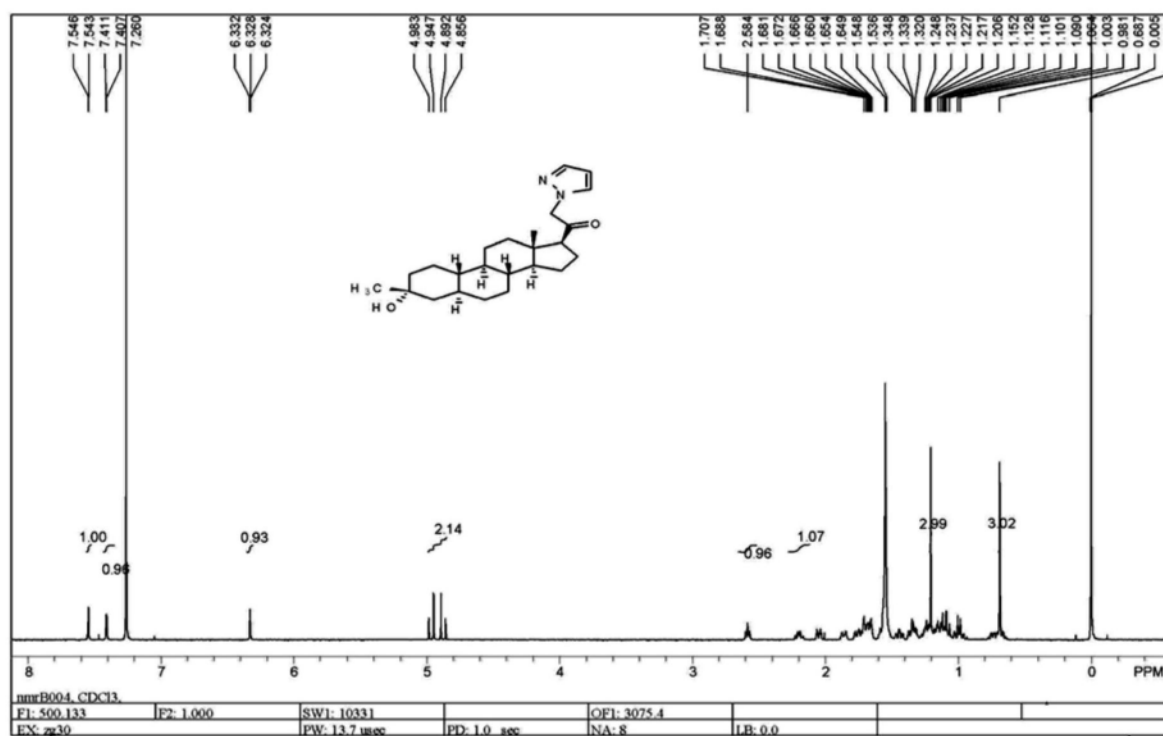


图1

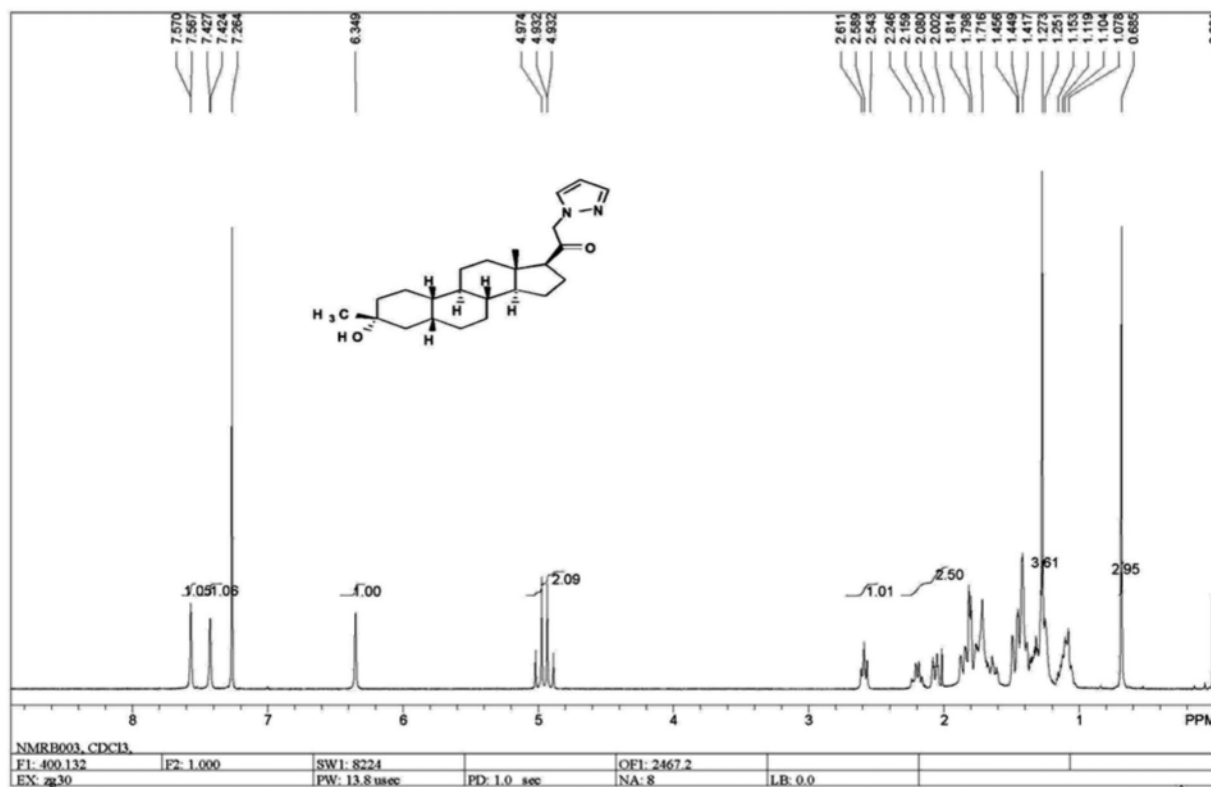


图2

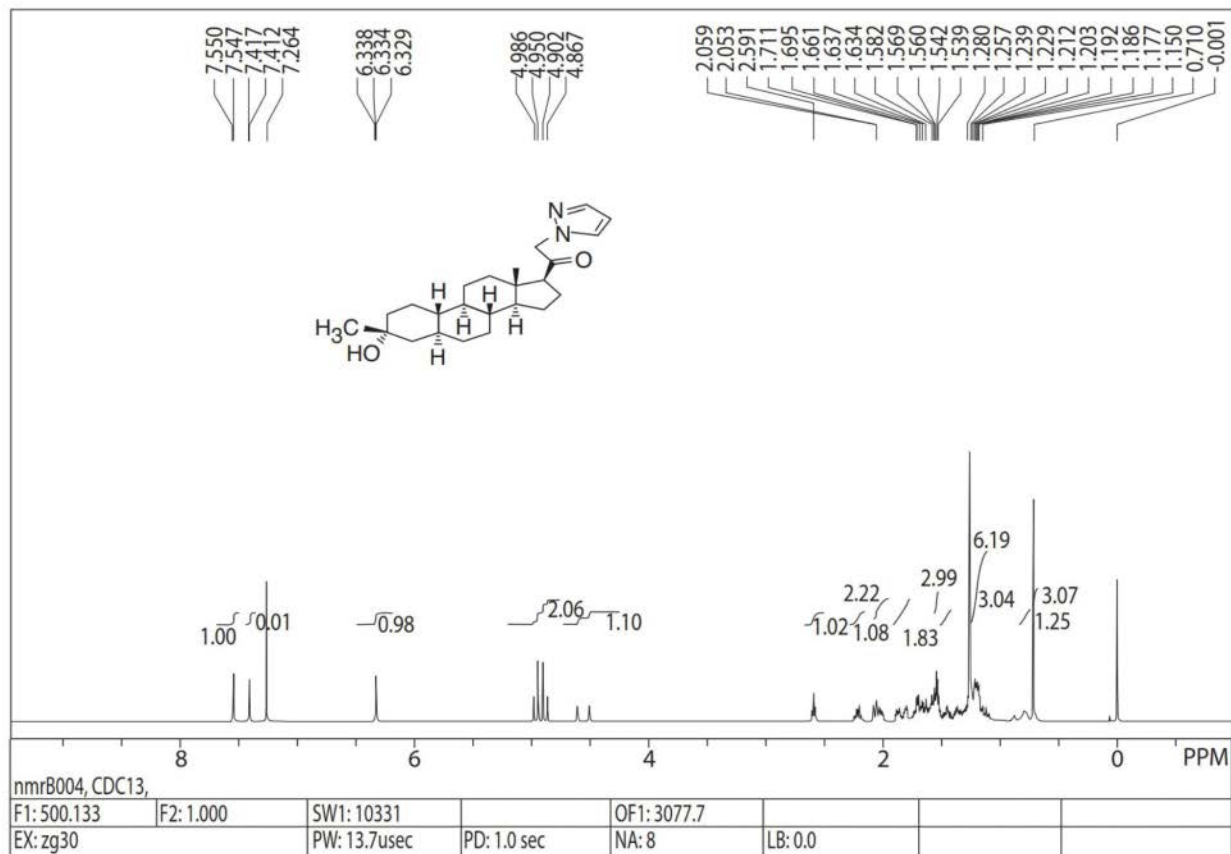


图3

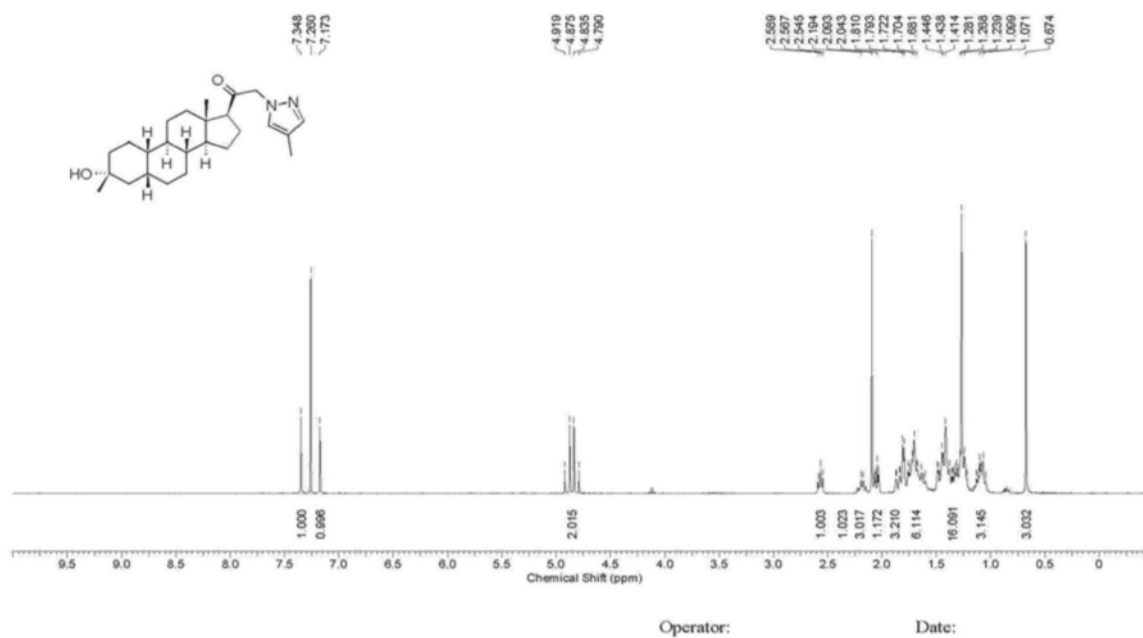


图4

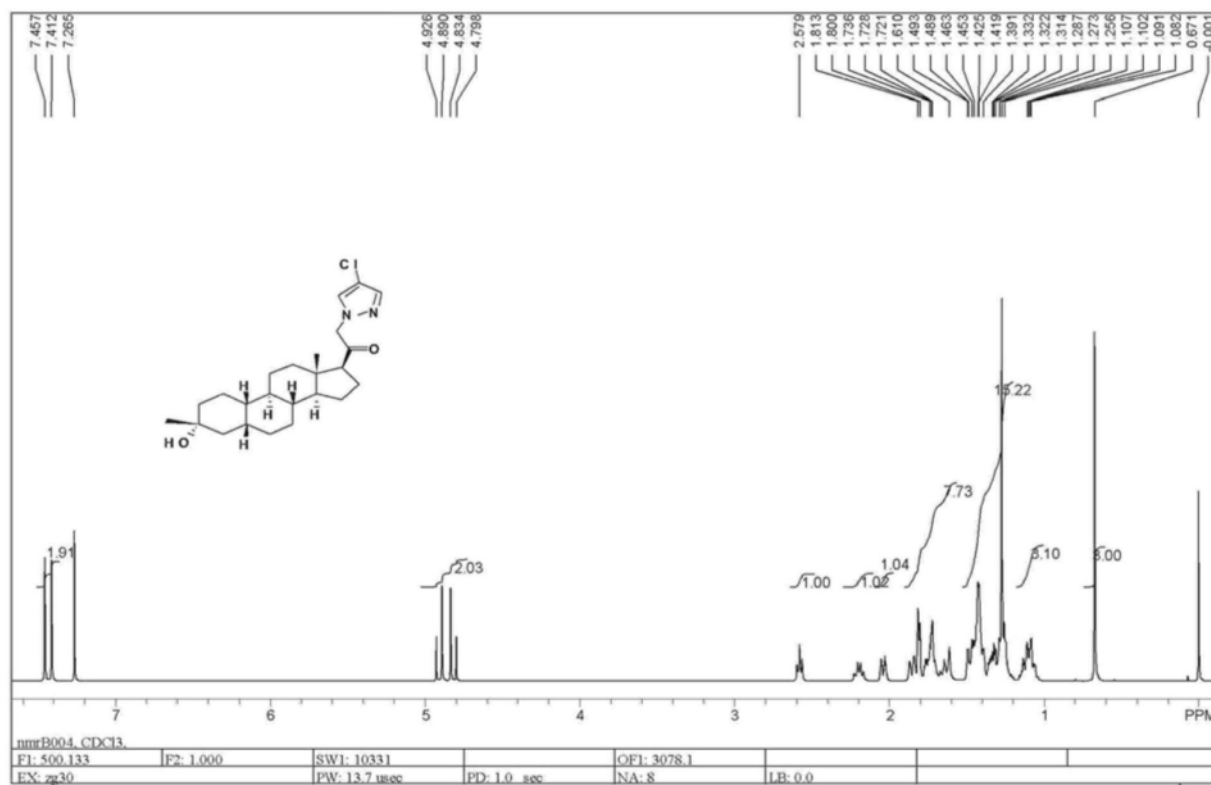


图5

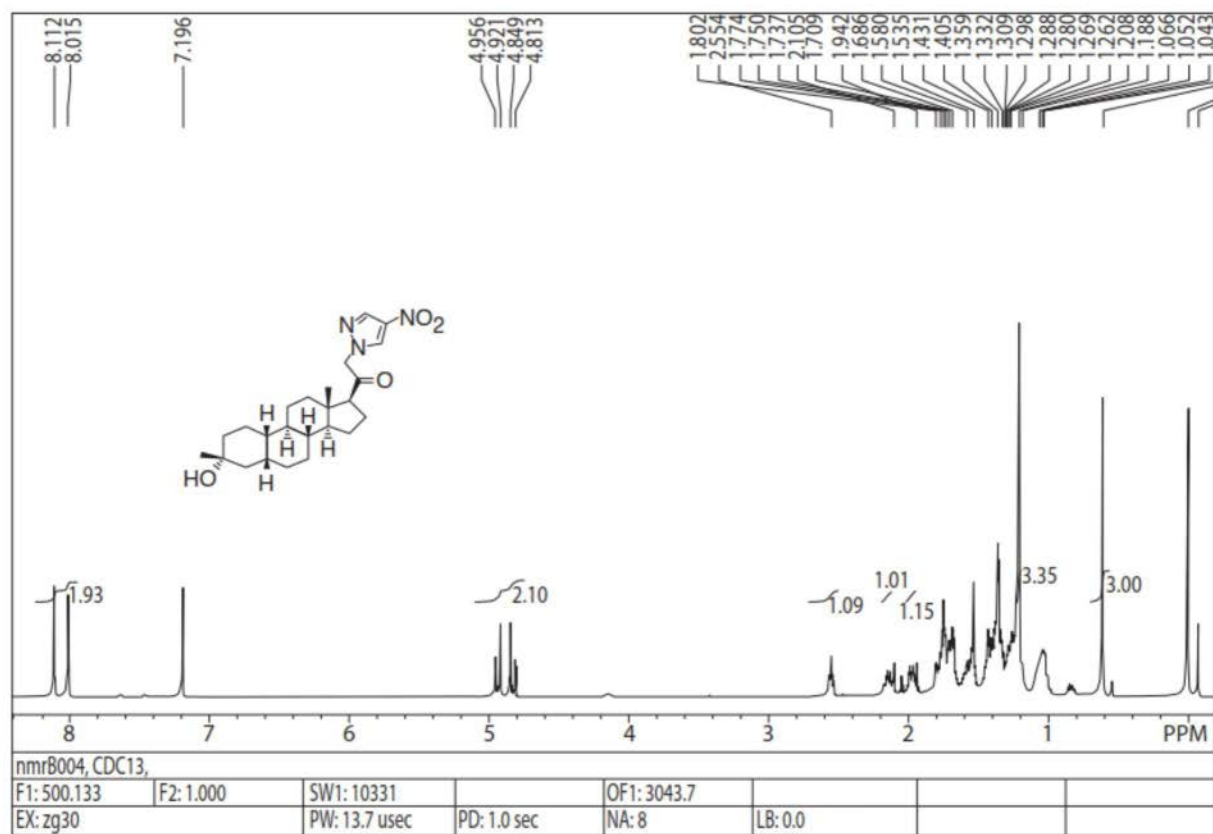


图6

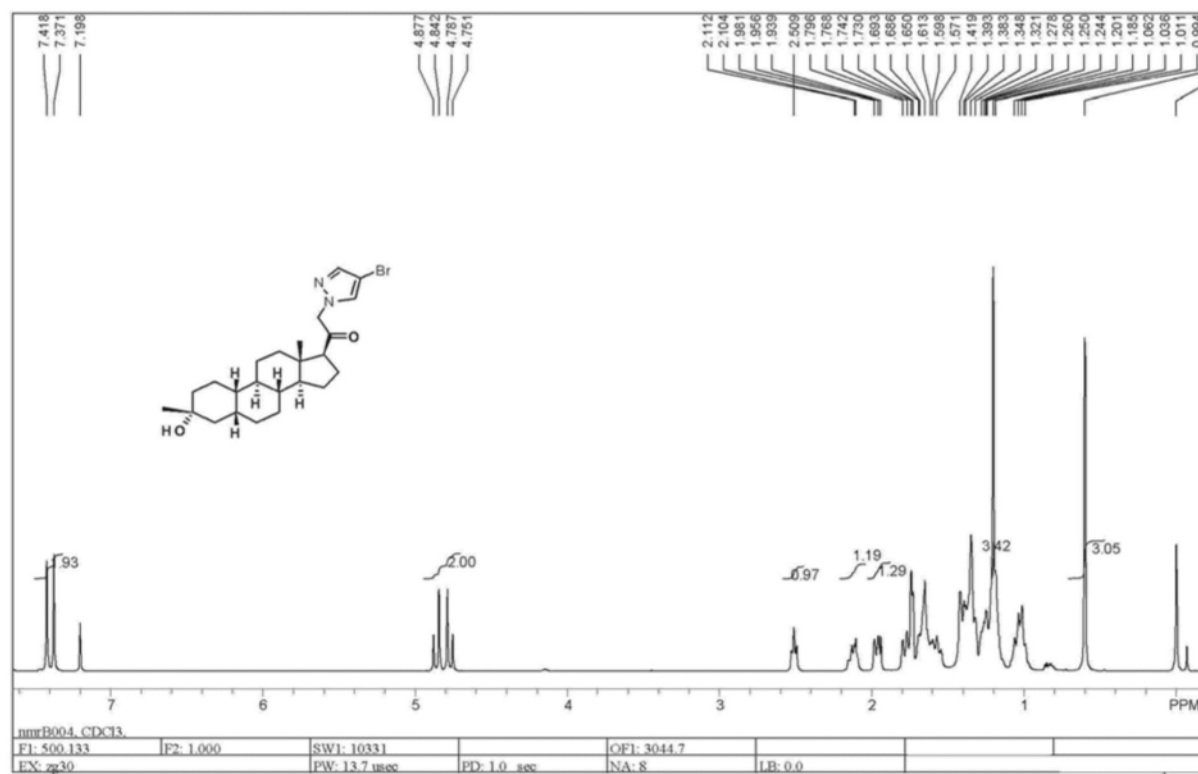


图7

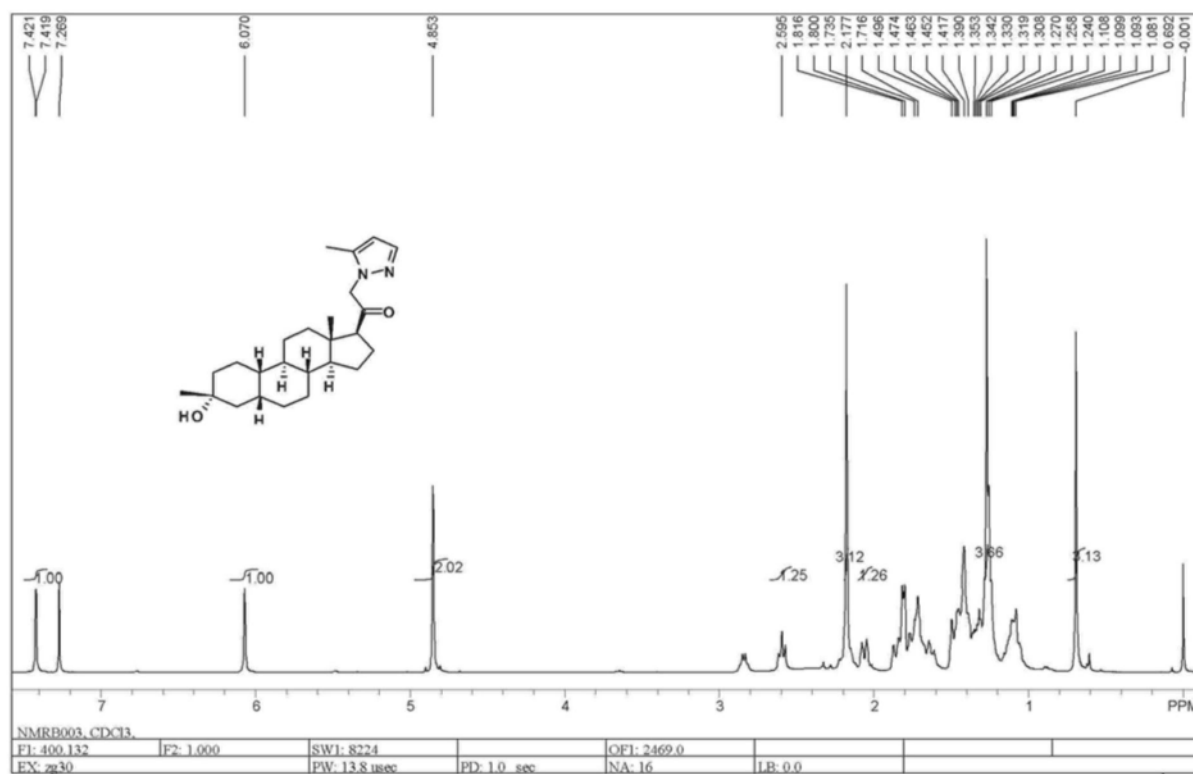


图8

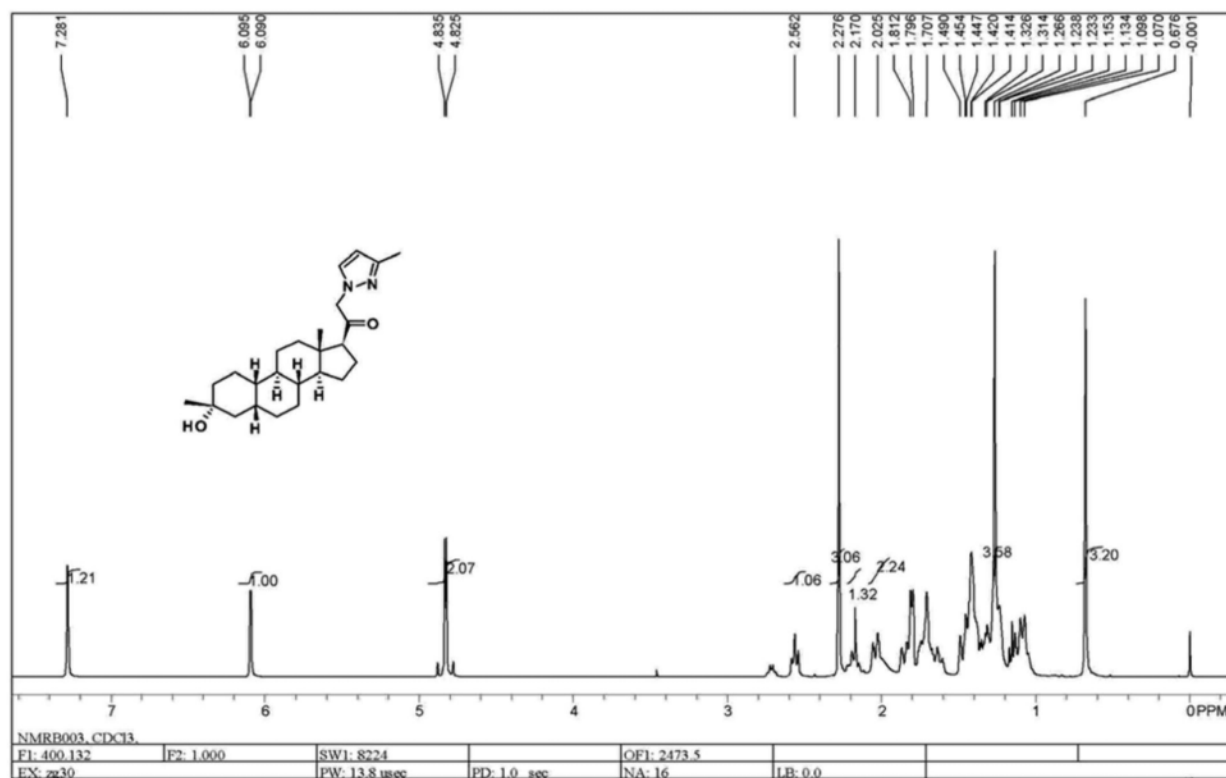


图9

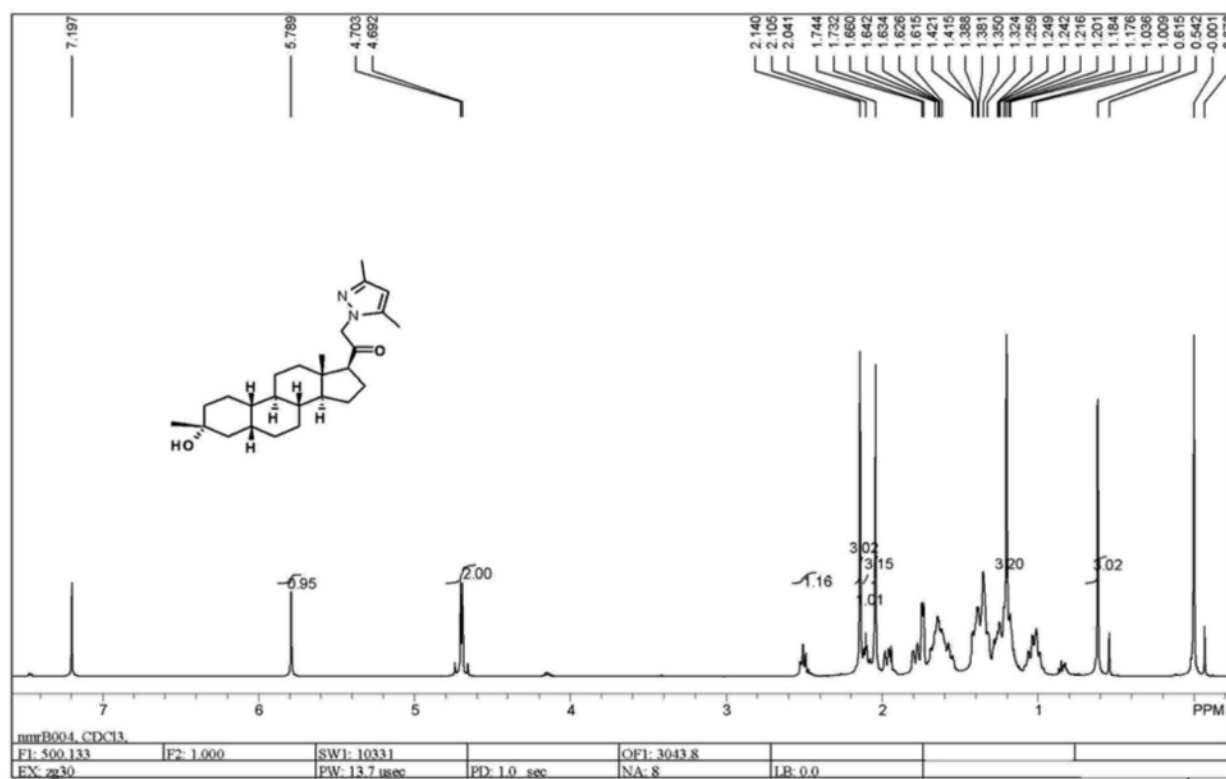


图10

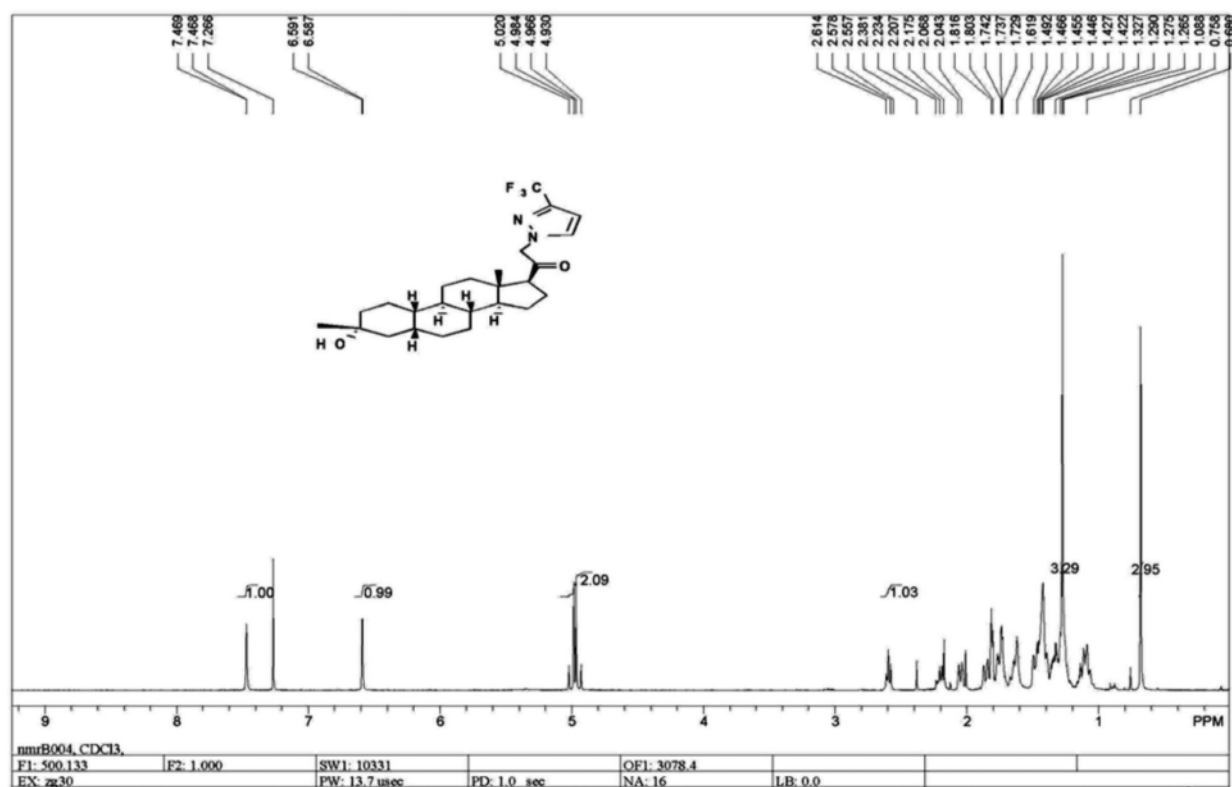


图11

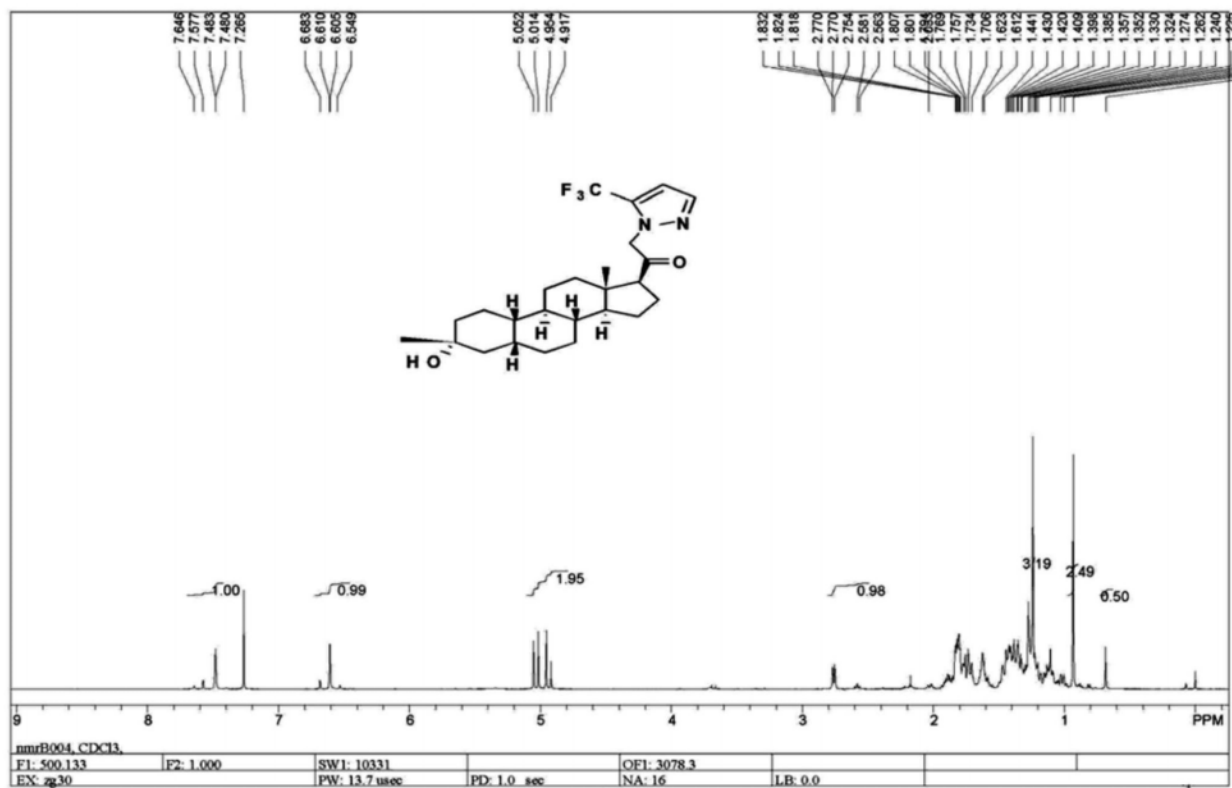


图12

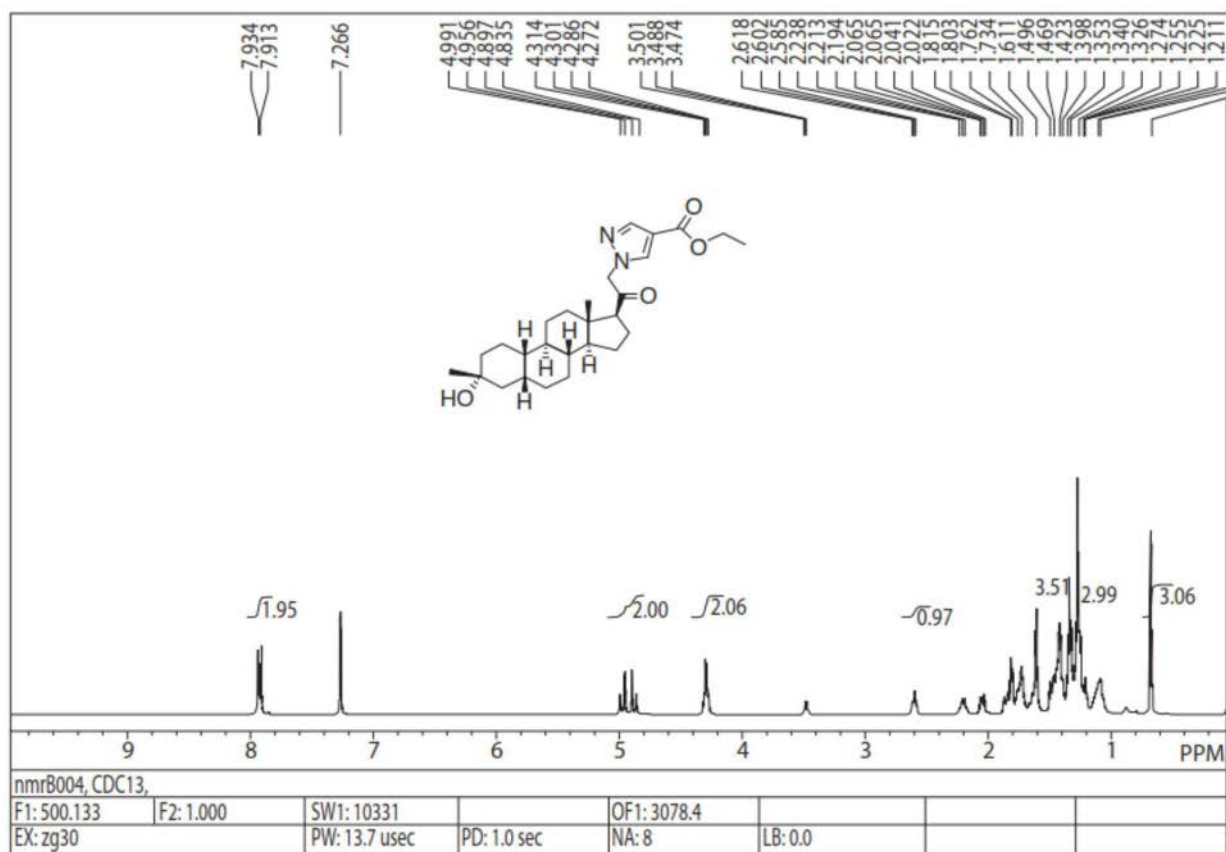


图13

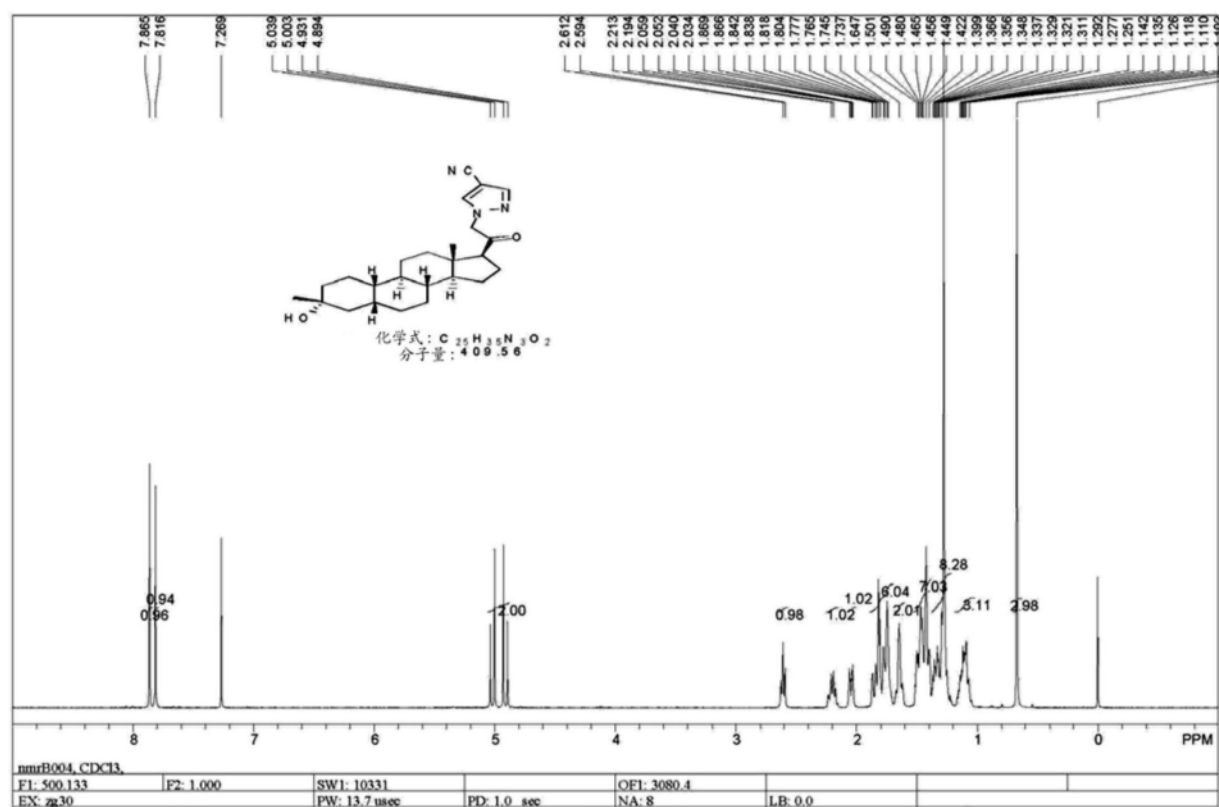


图14

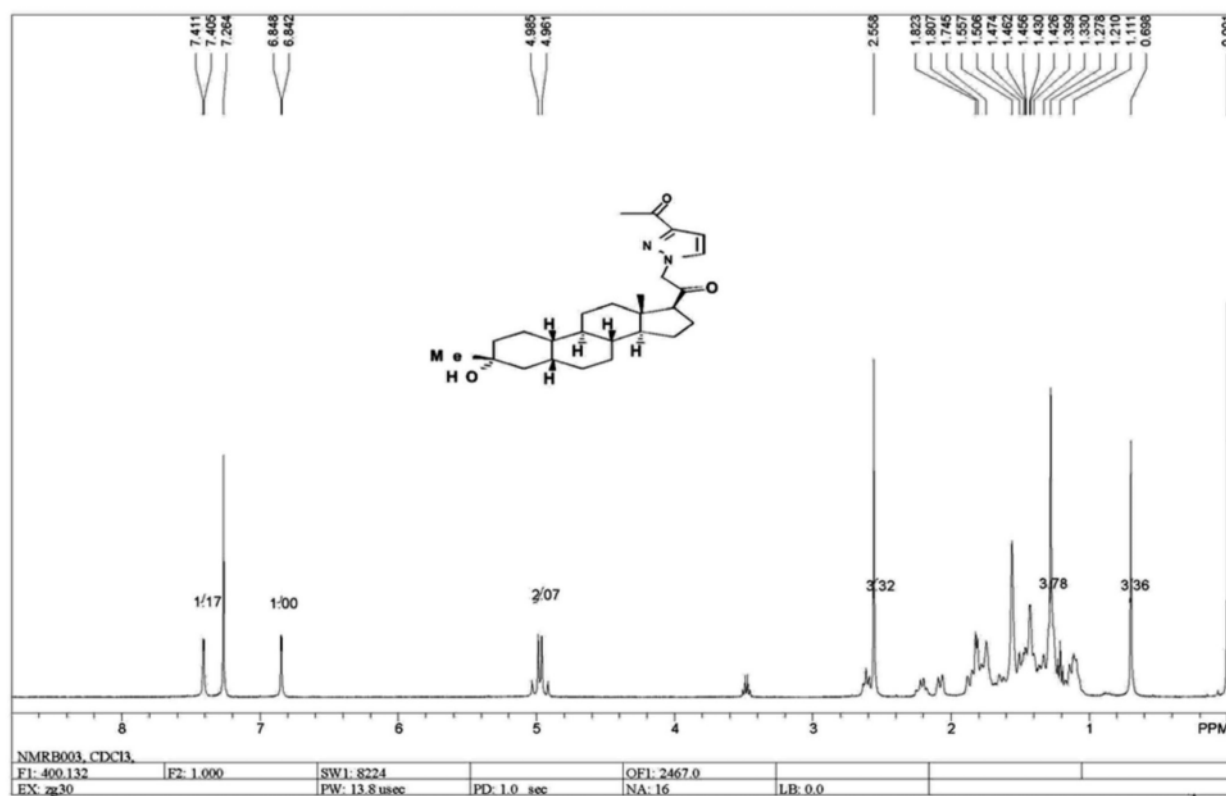


图15

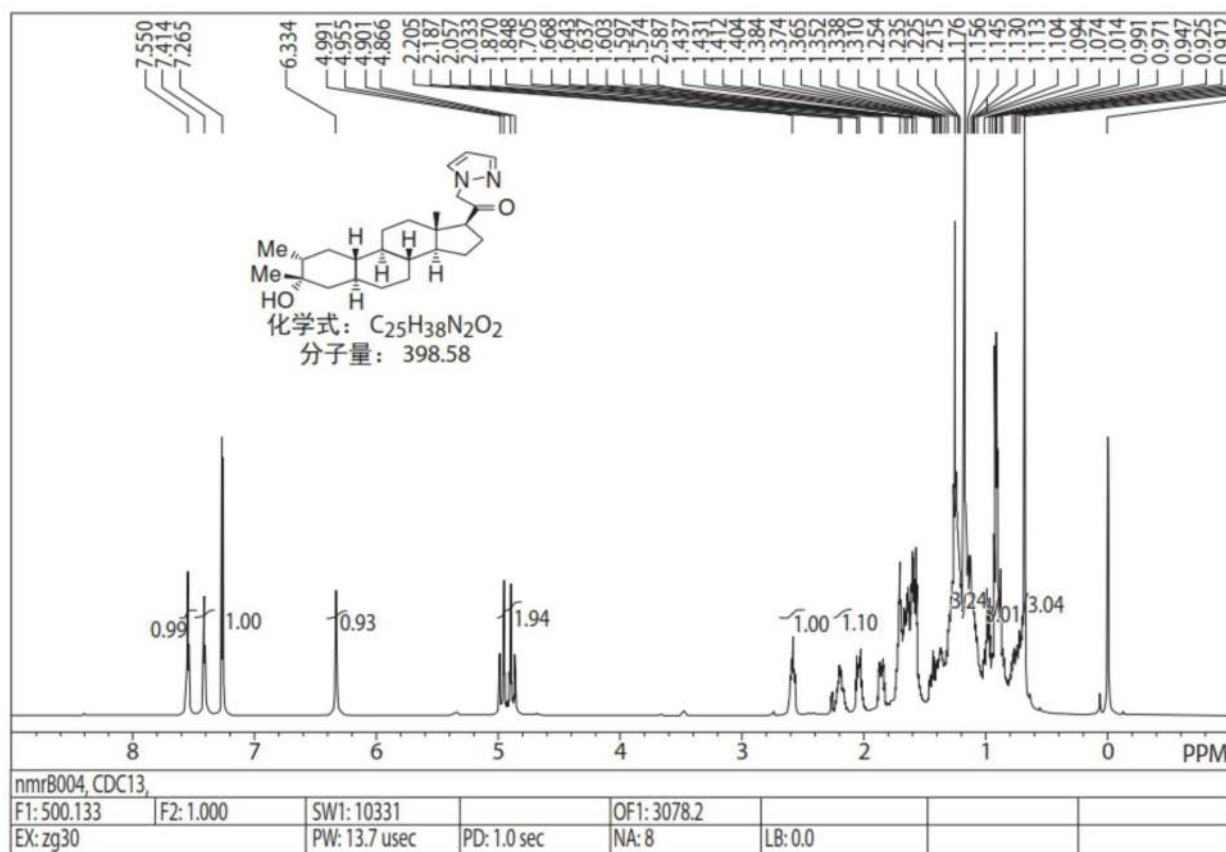


图16

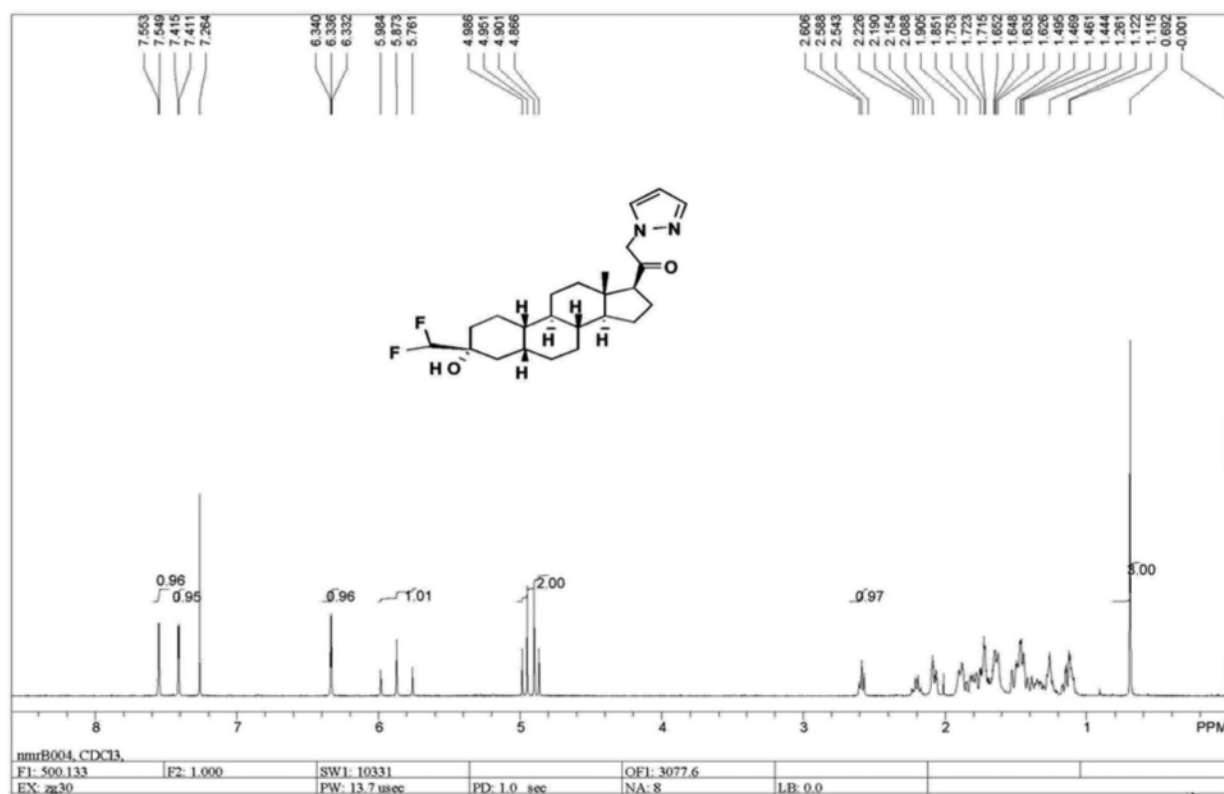


图17

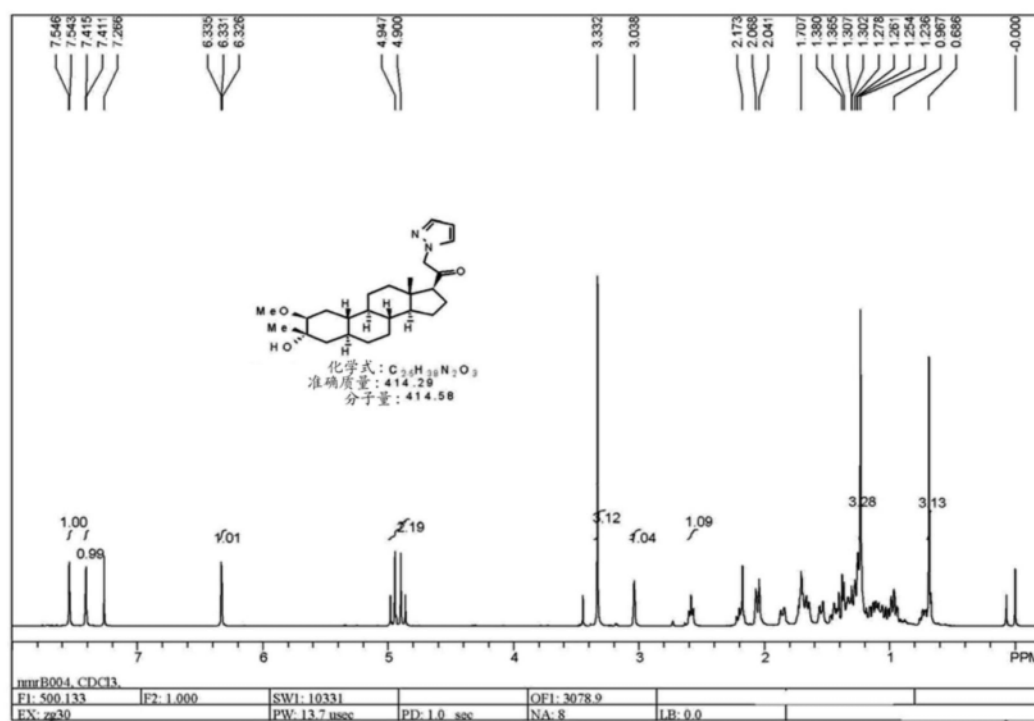


图18

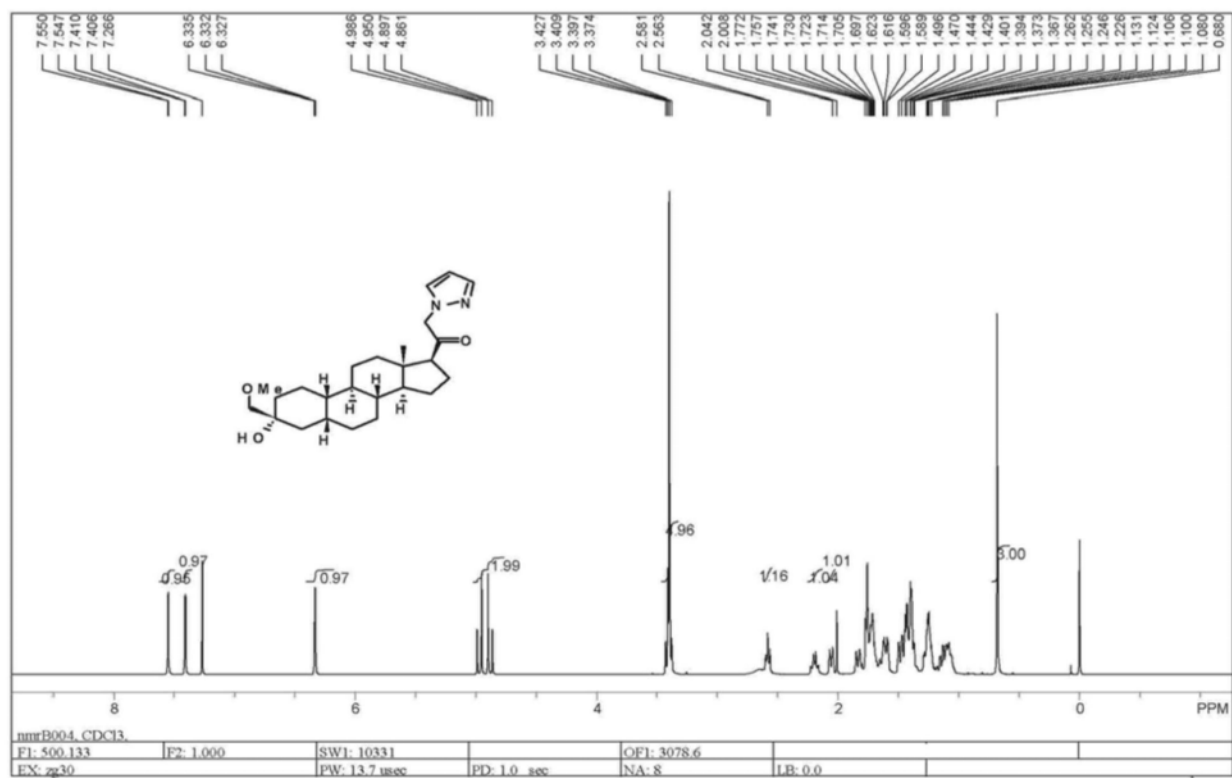


图19

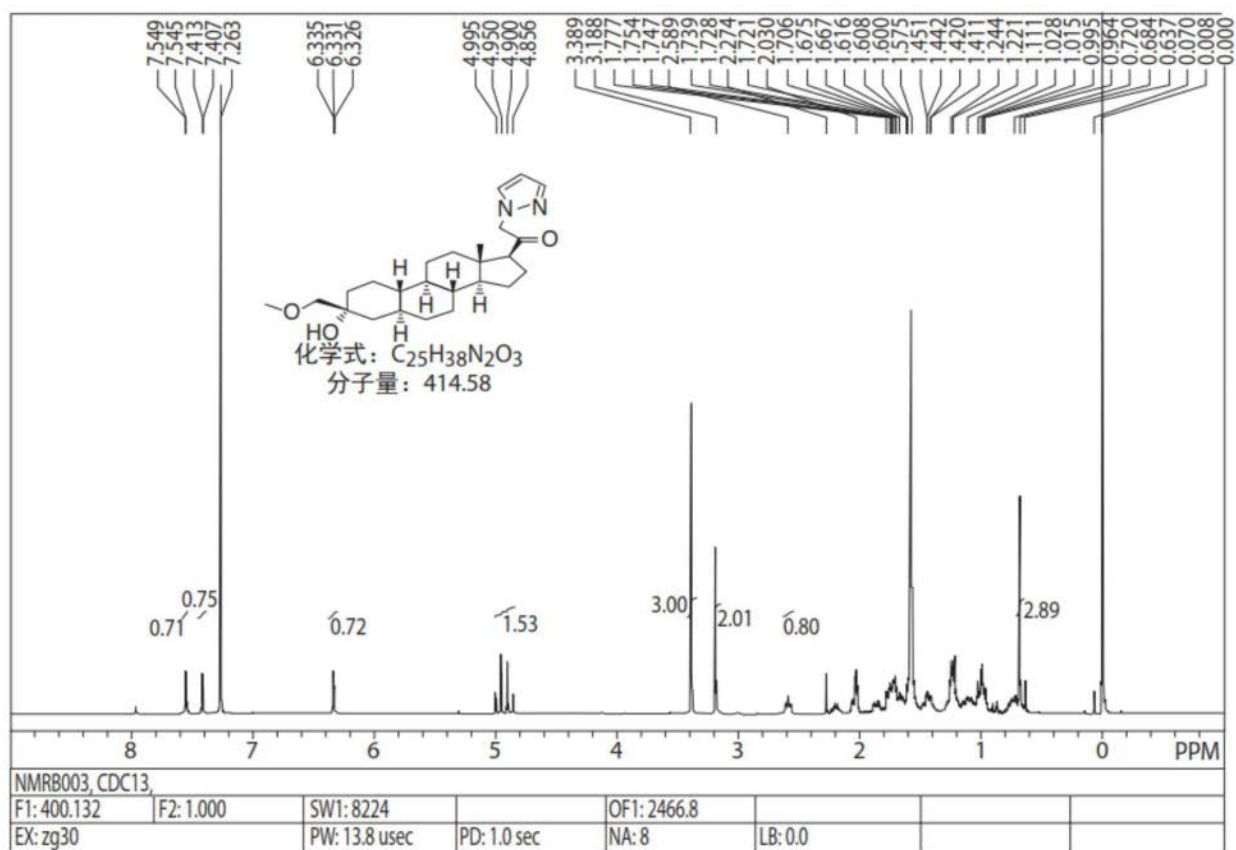


图20

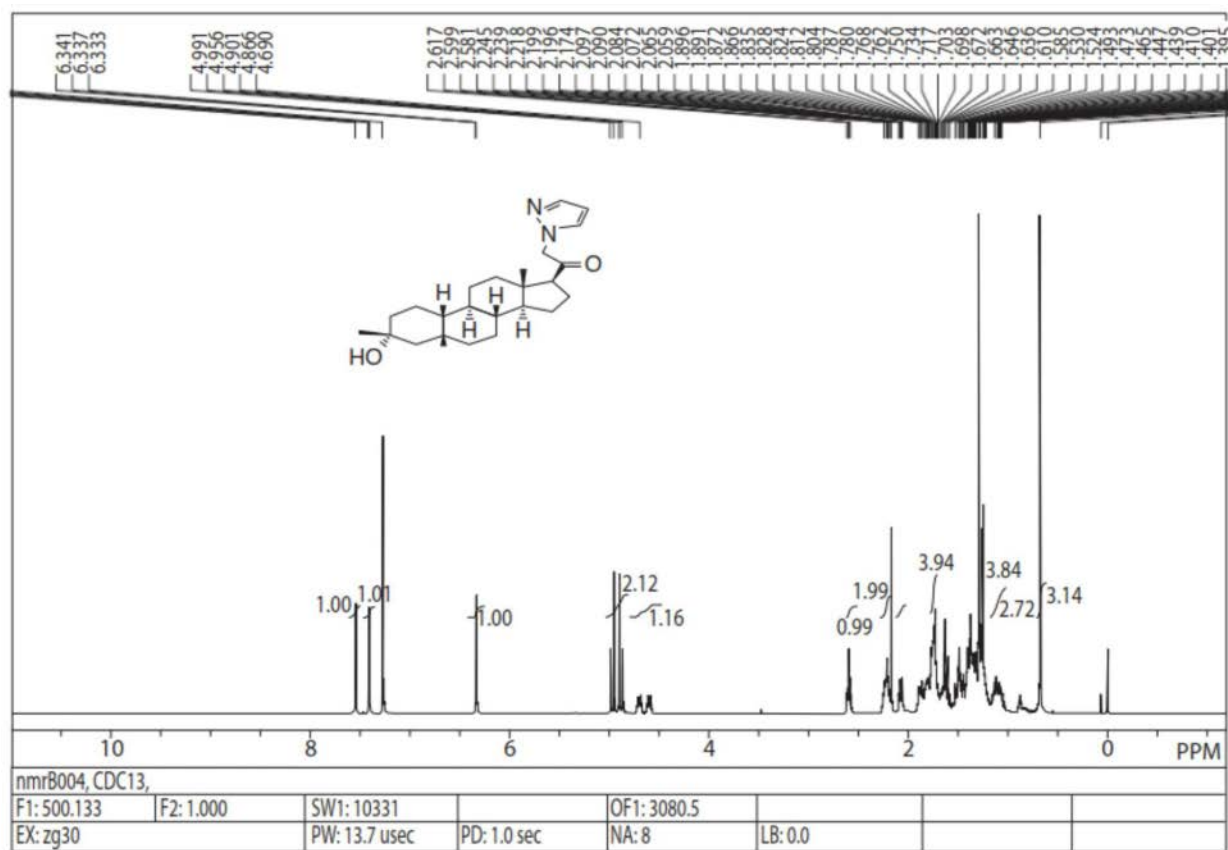


图21

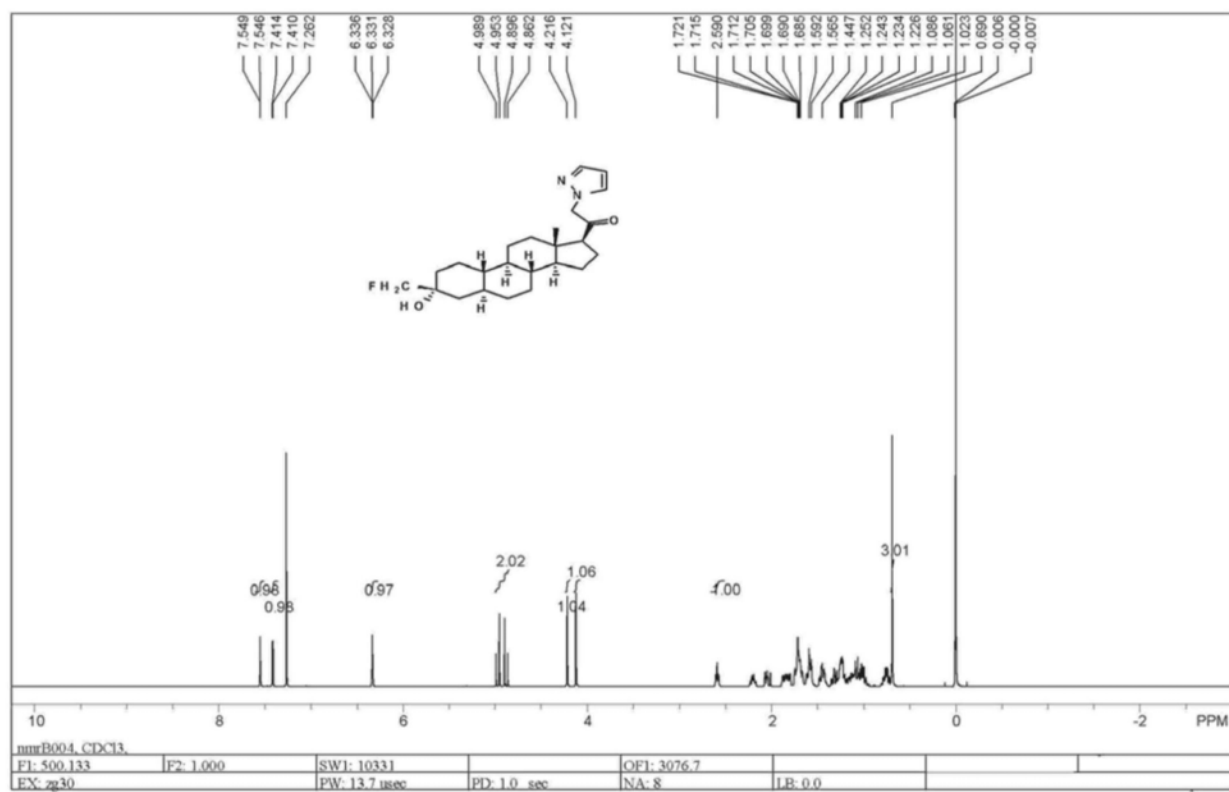


图22

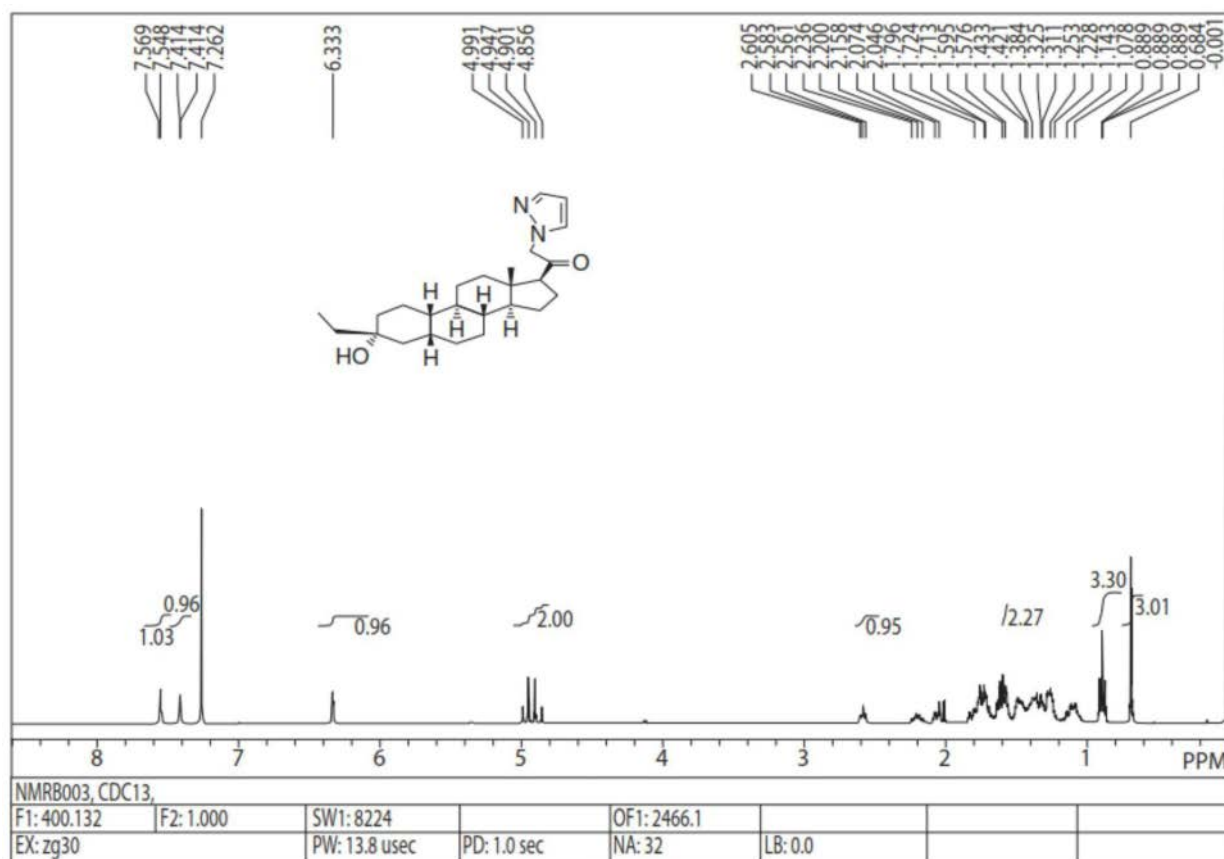


图23

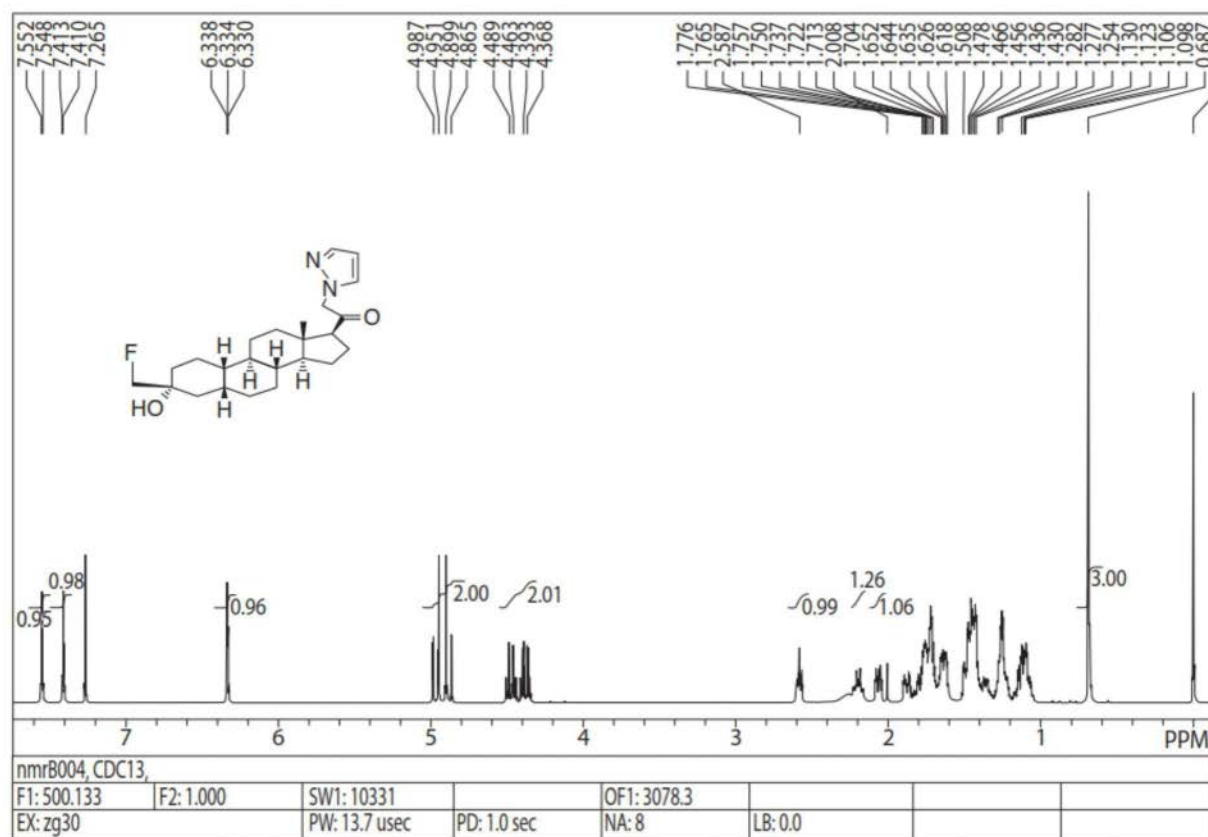


图24

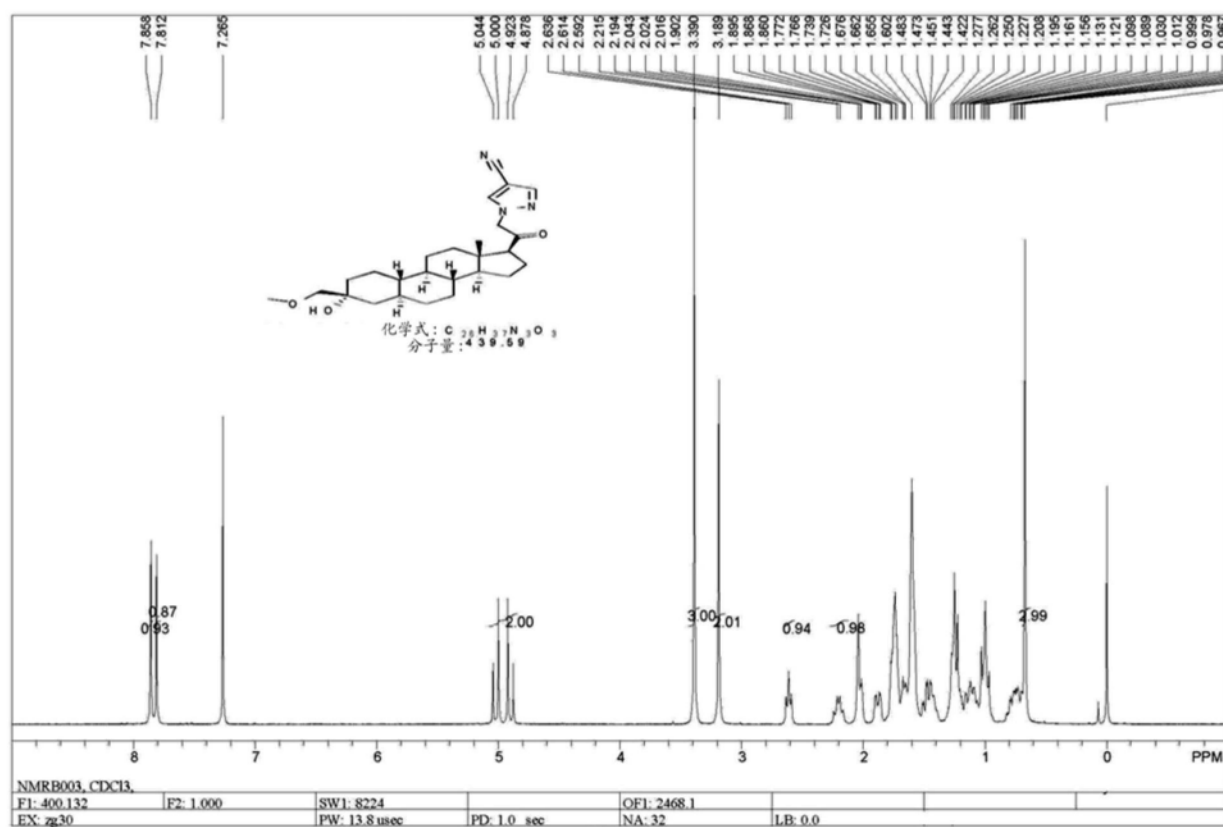


图25

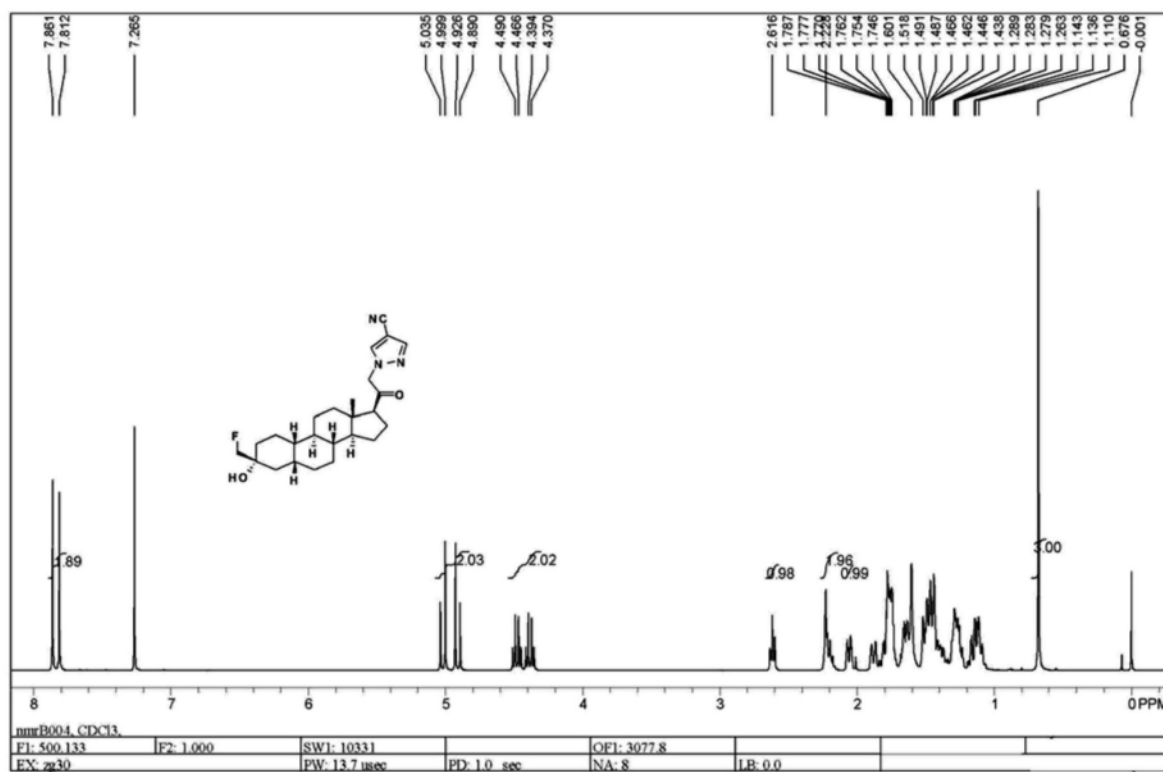


图26

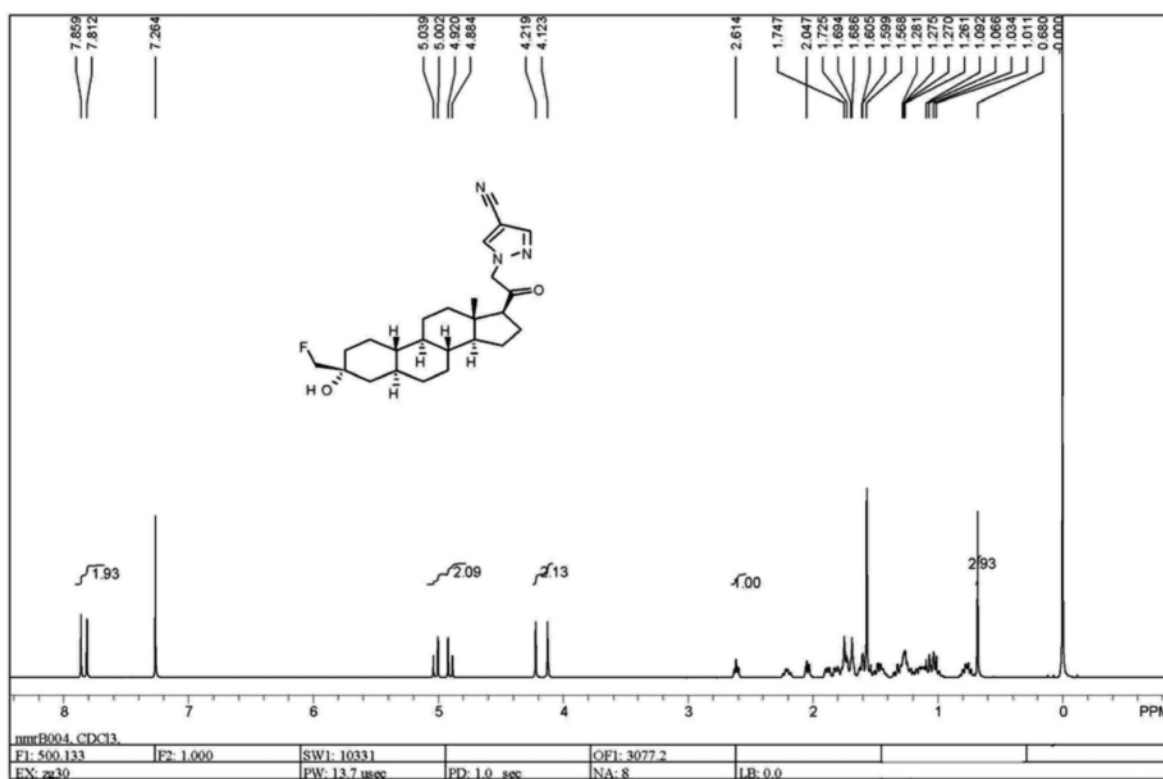


图27

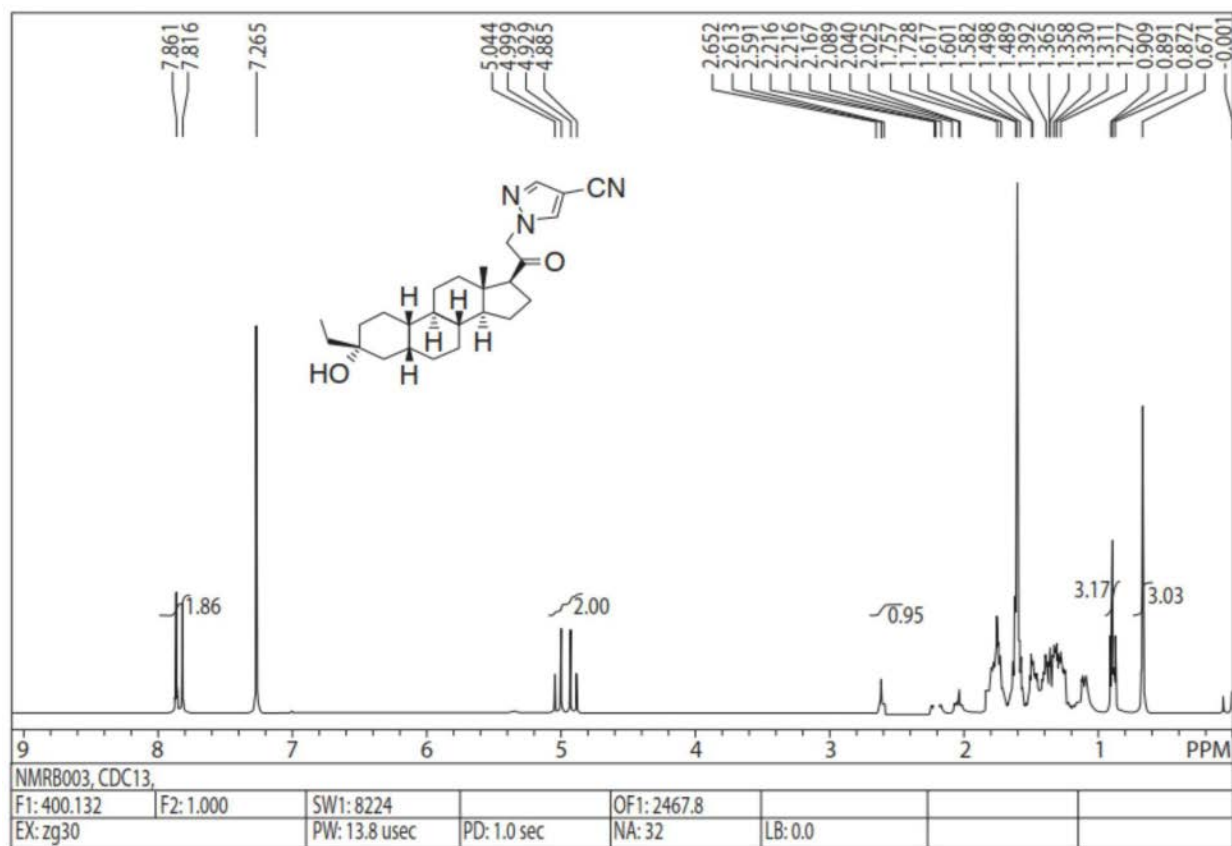


图28

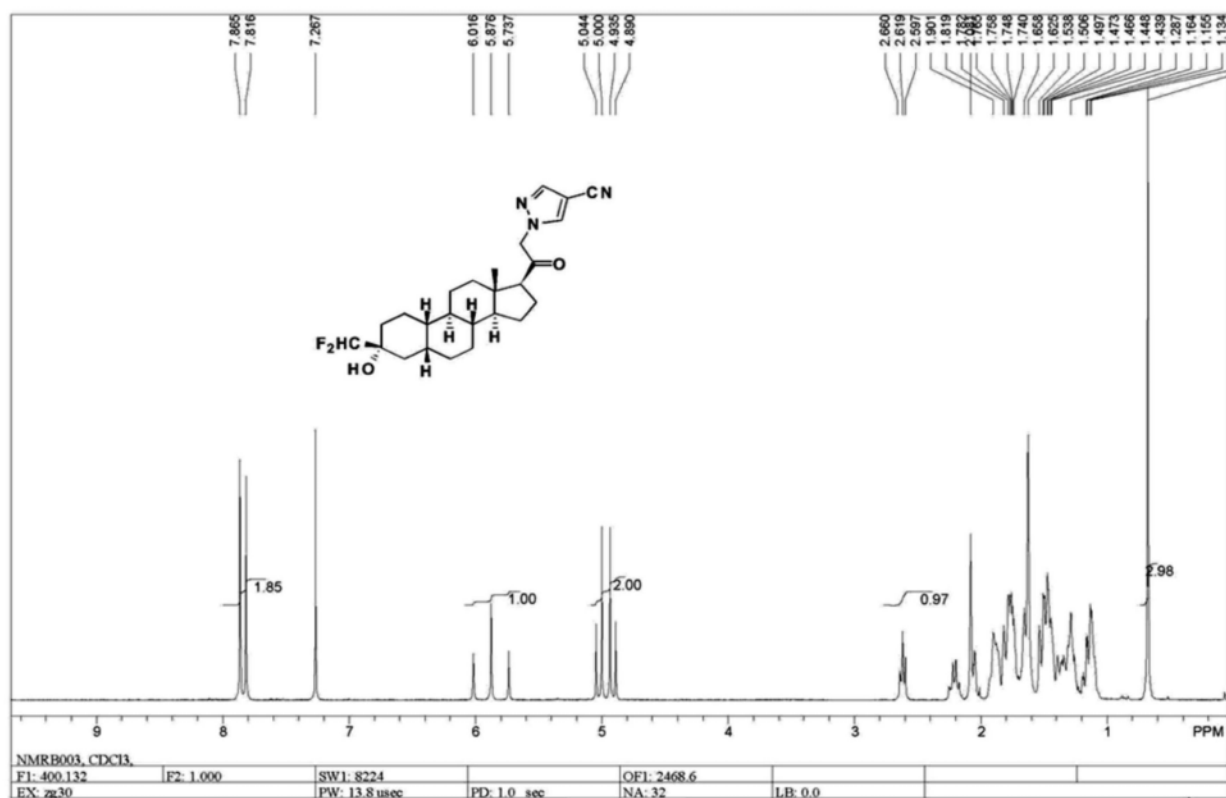


图29

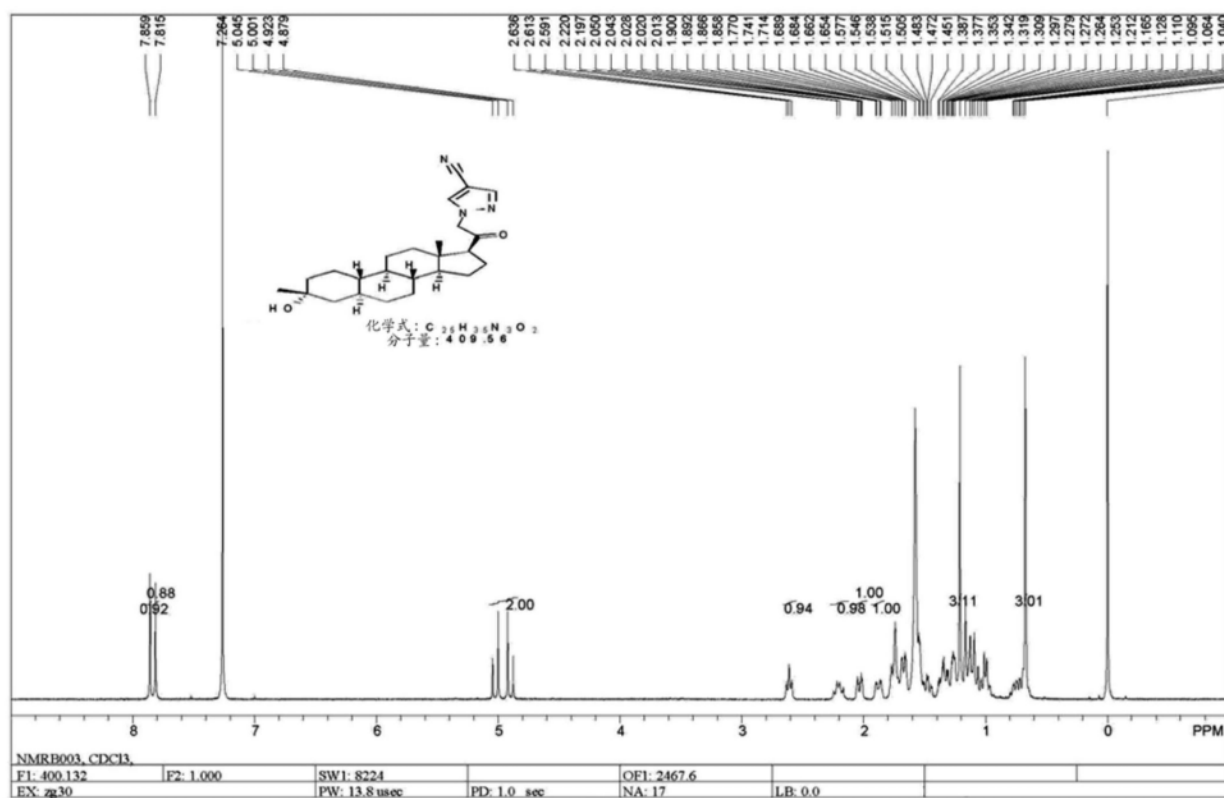


图30

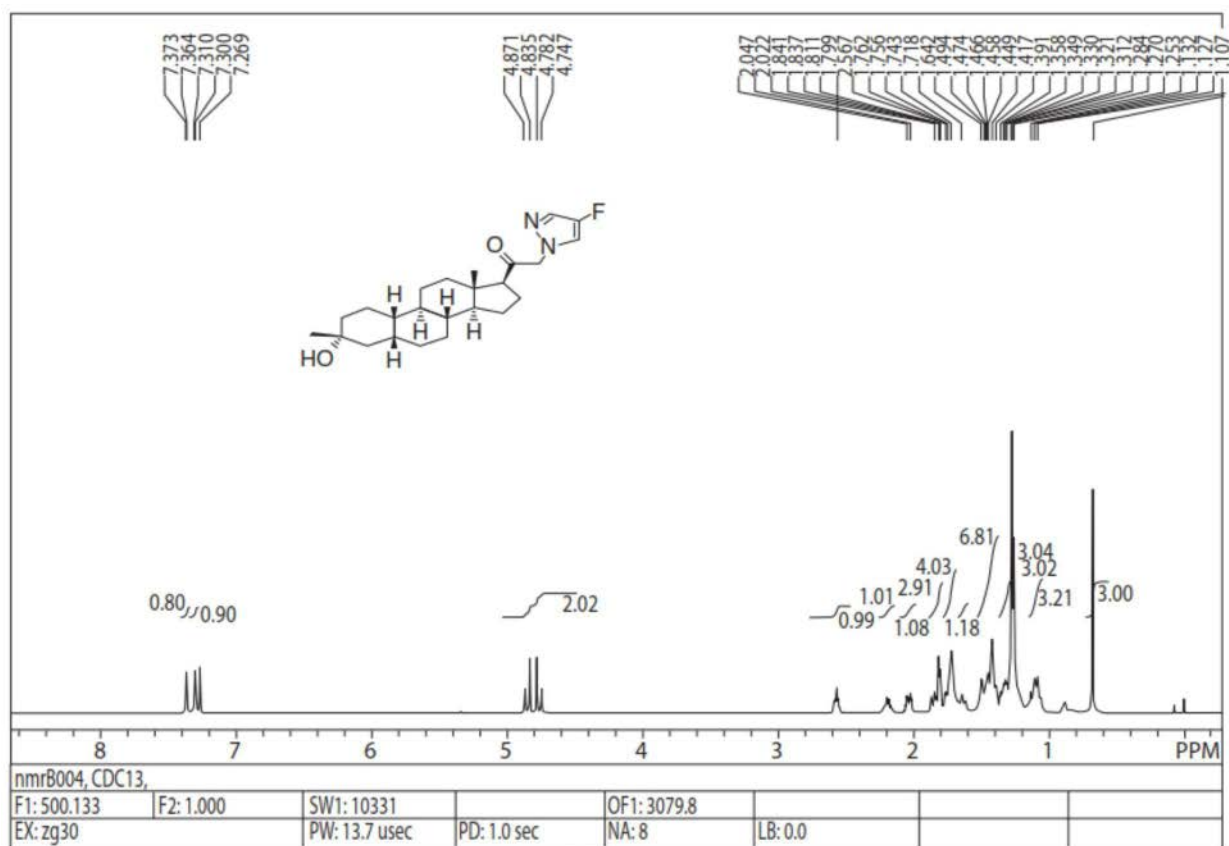


图31

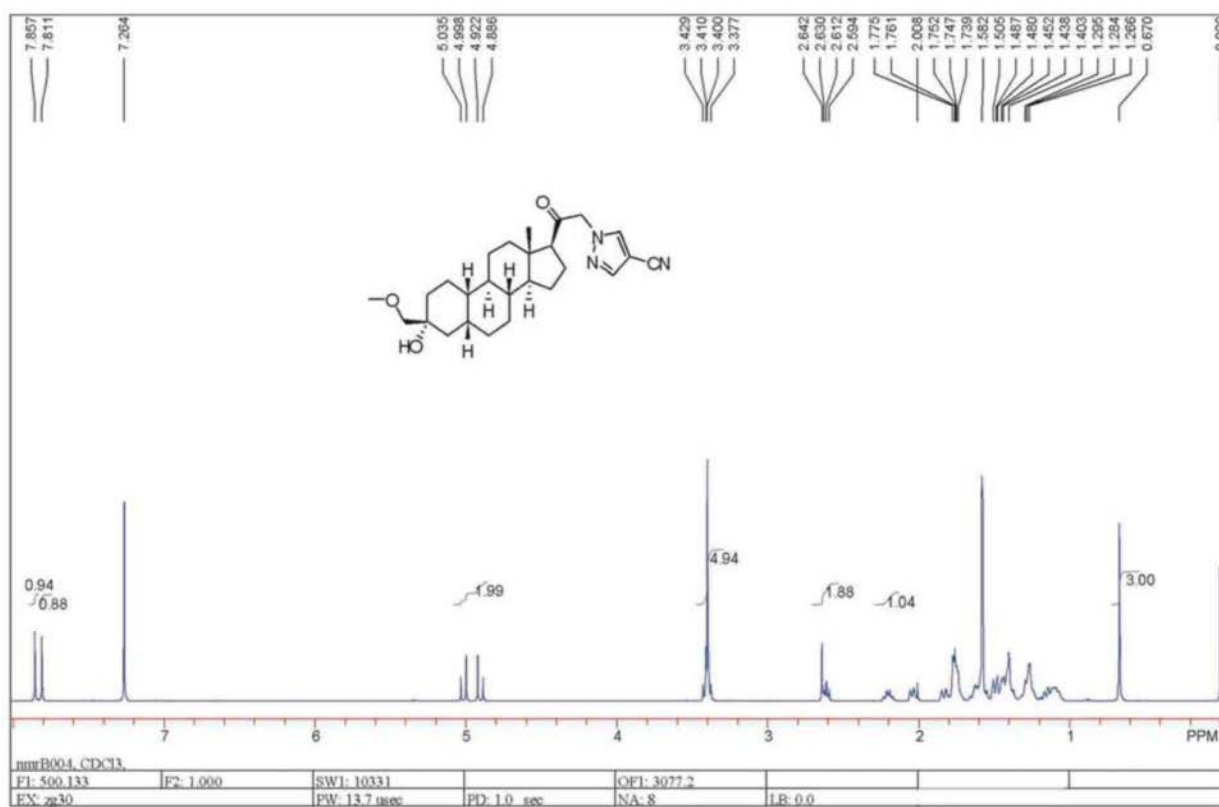


图32

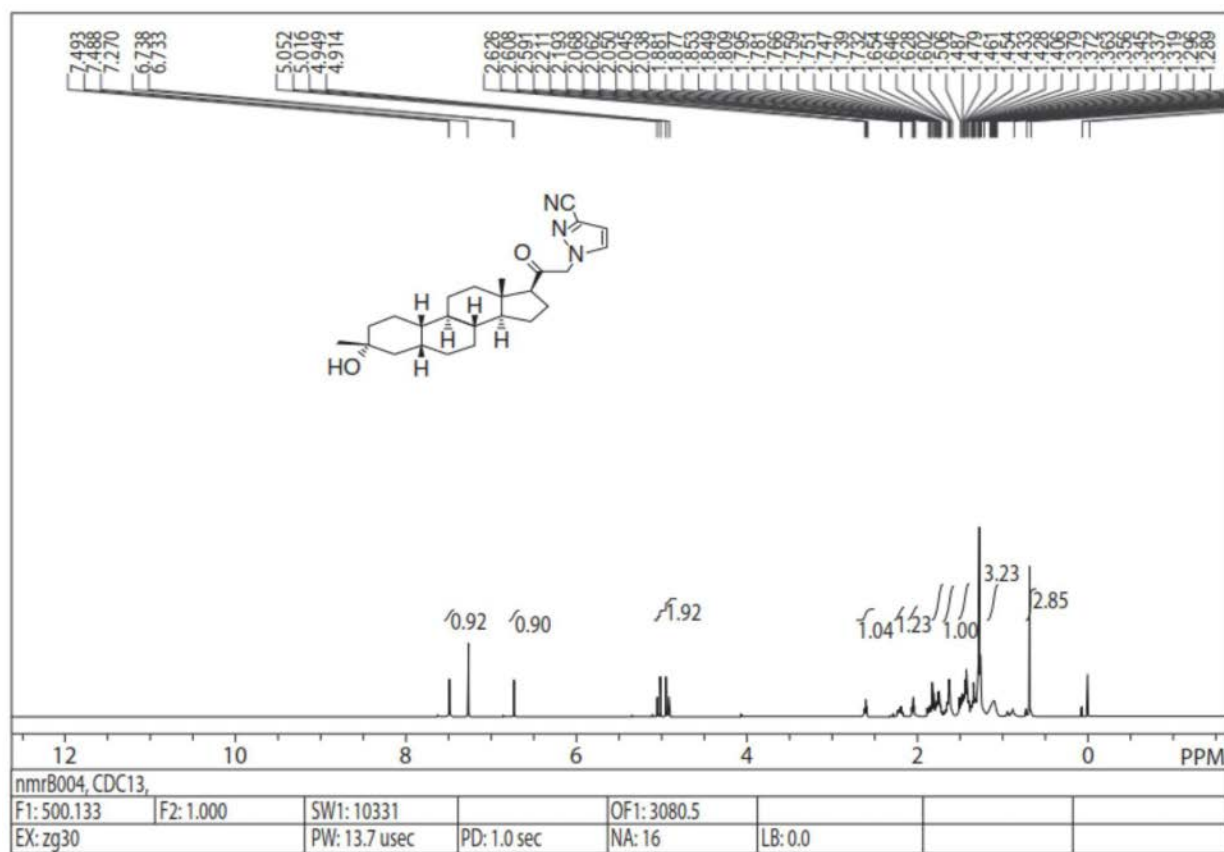


图33

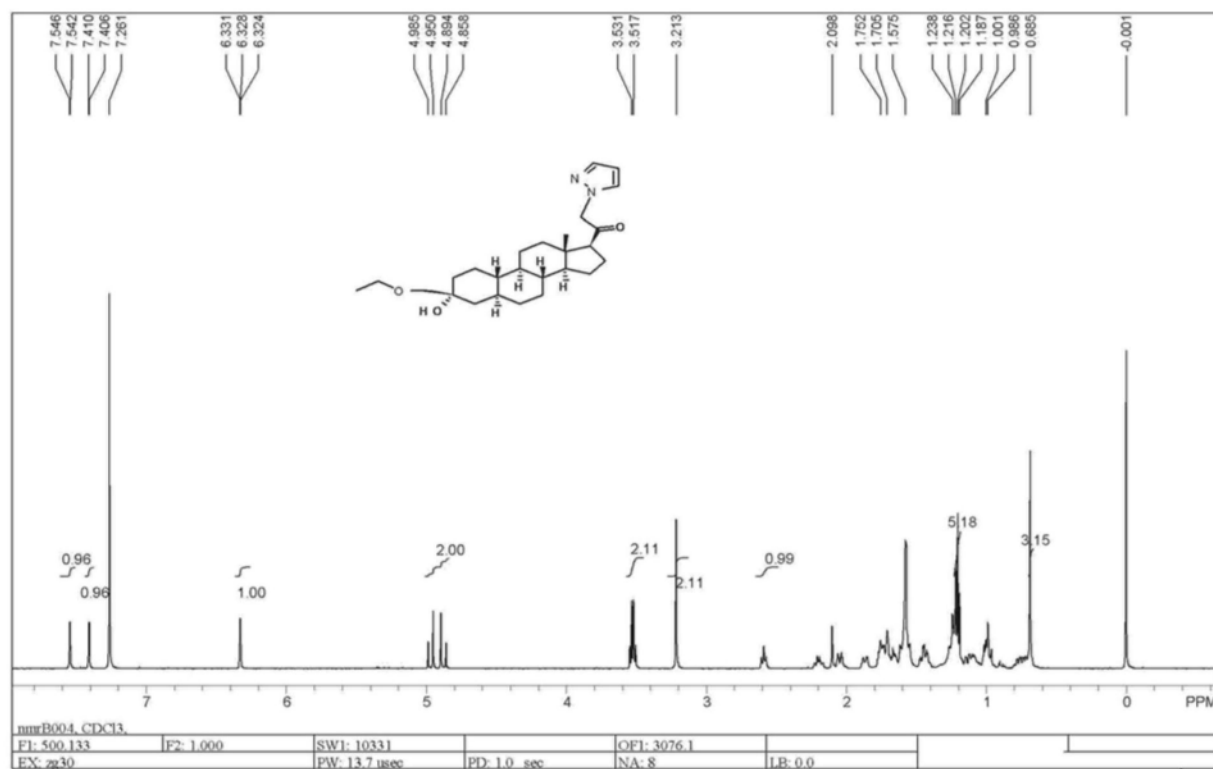


图34

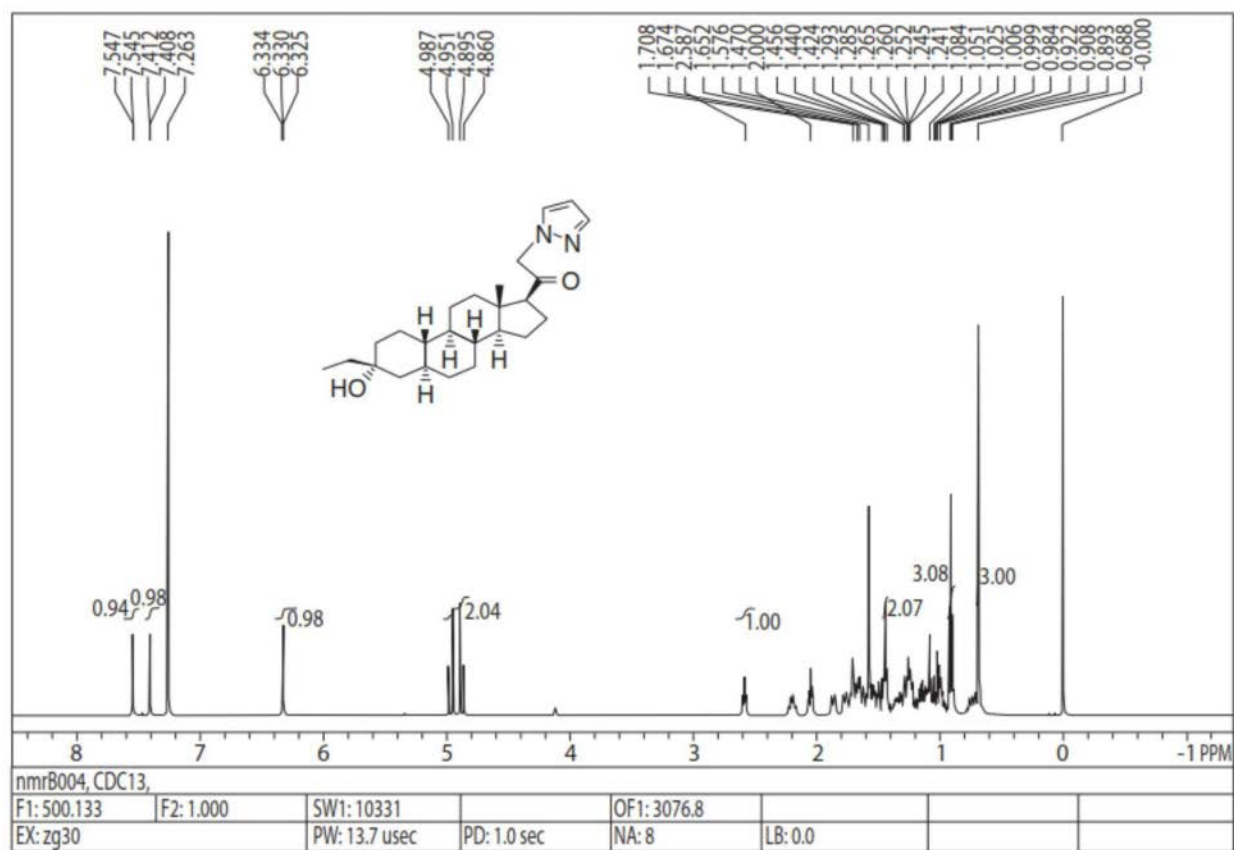


图35

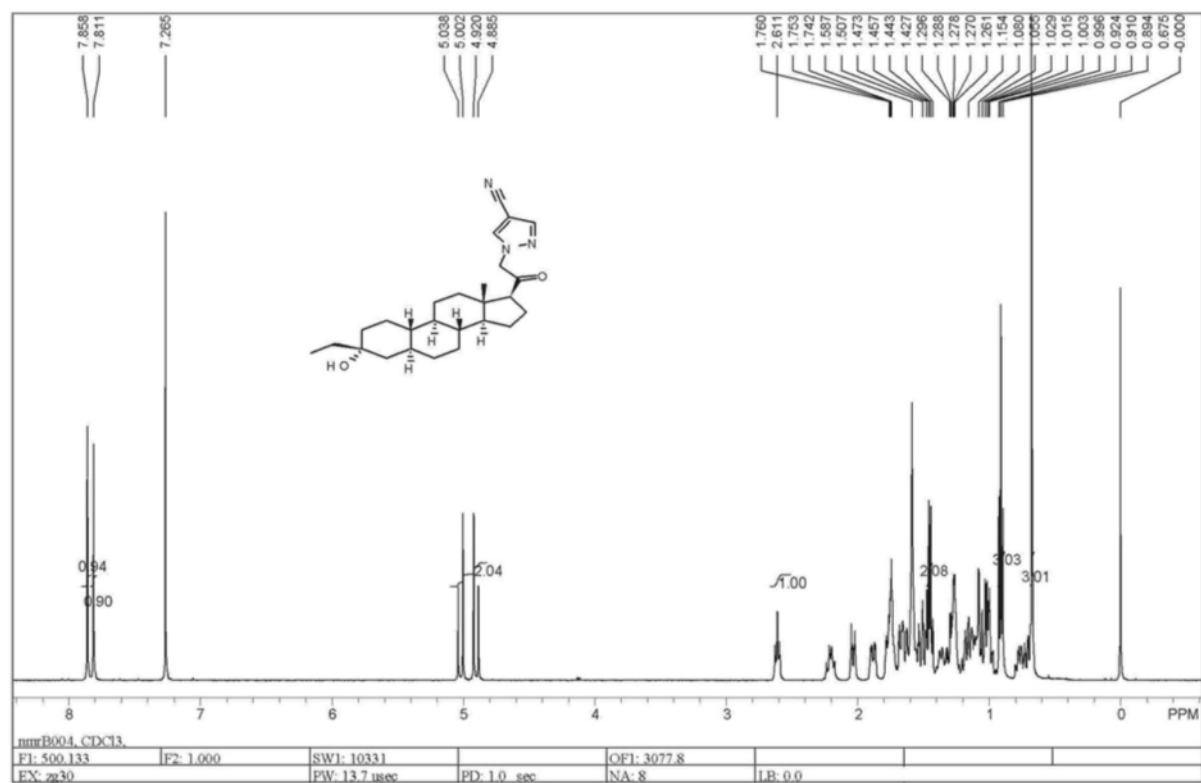


图36

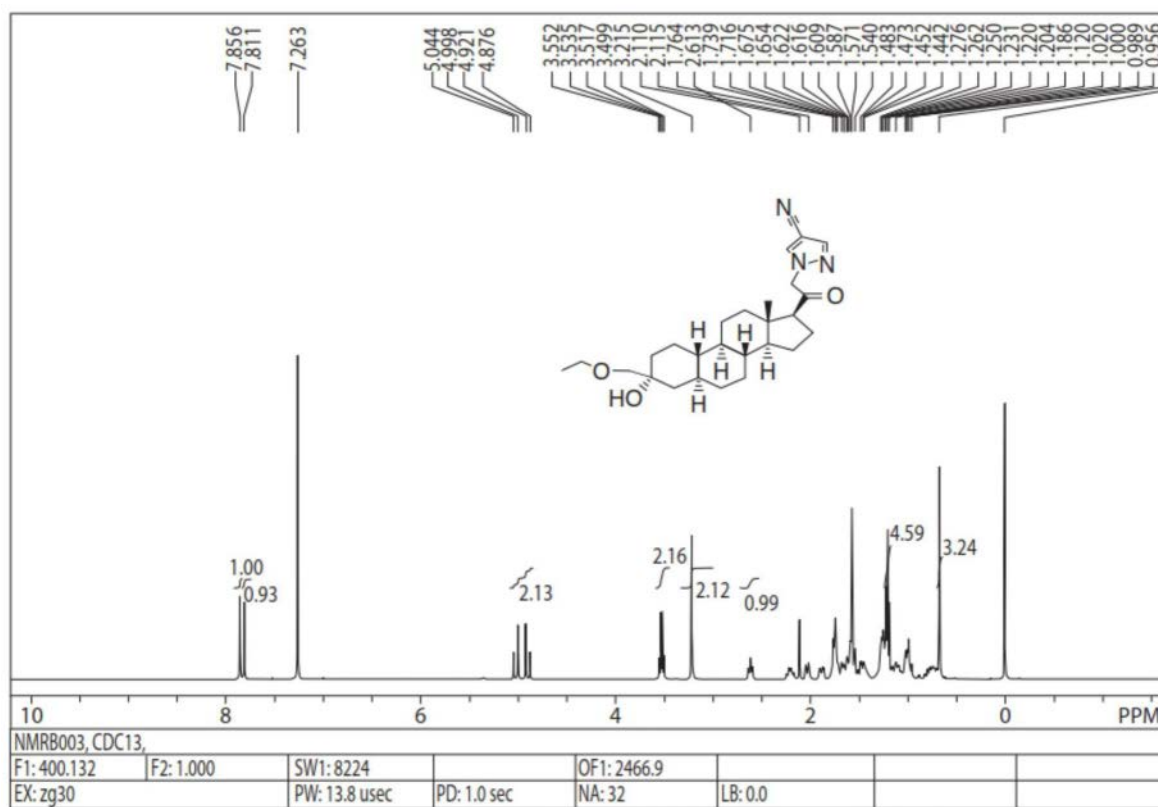


图37

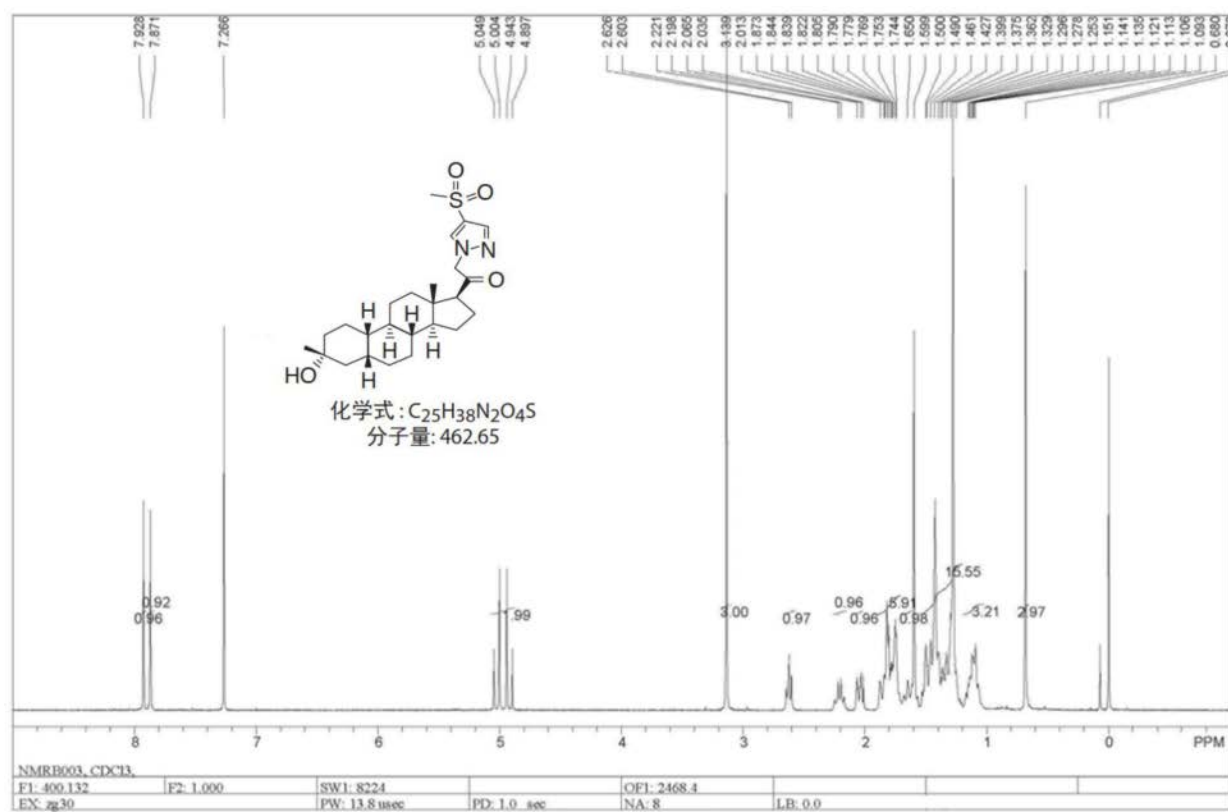


图38

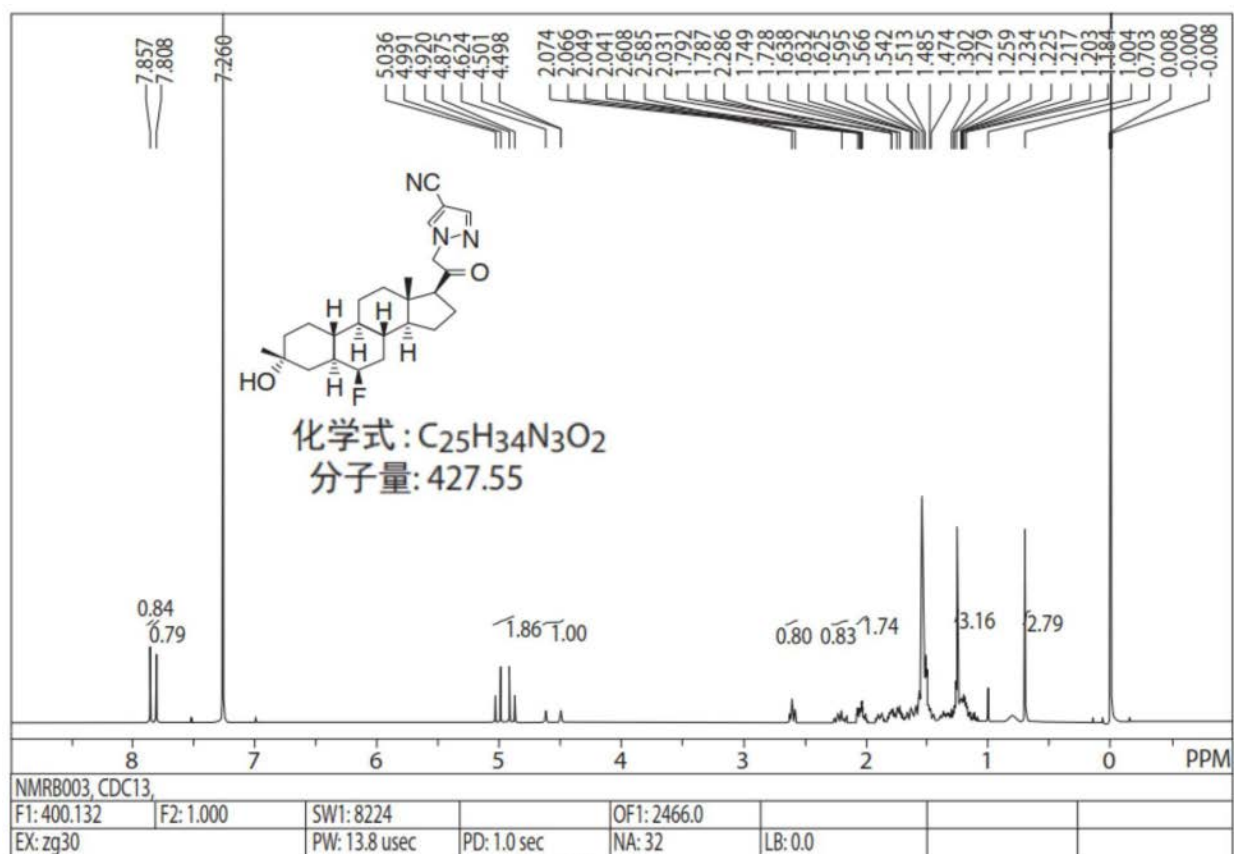


图39

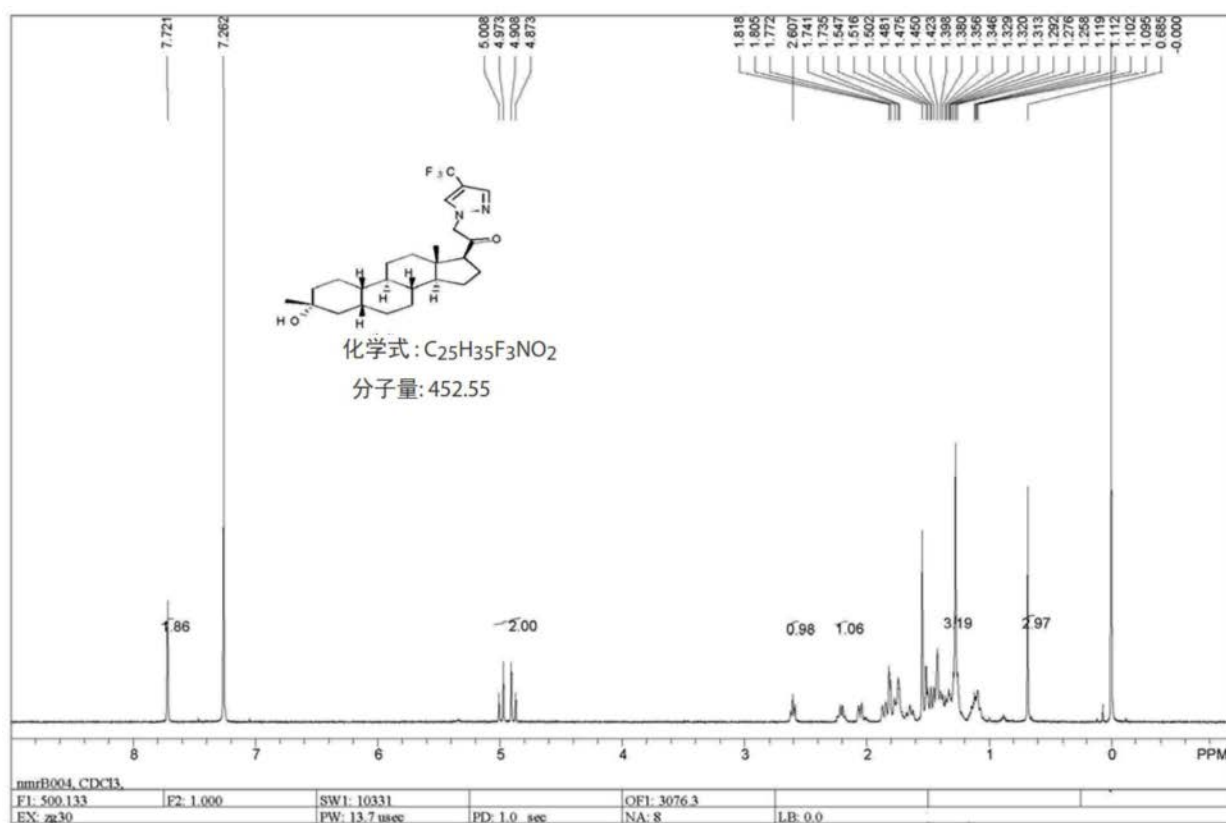


图40

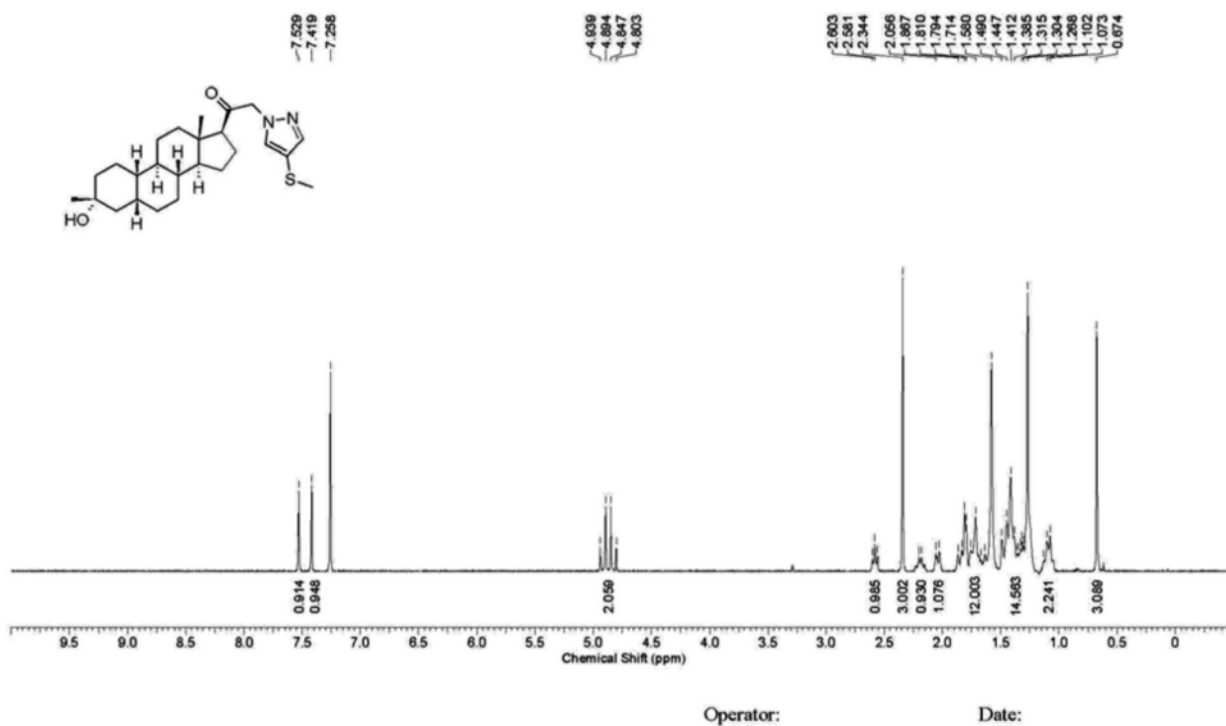


图41

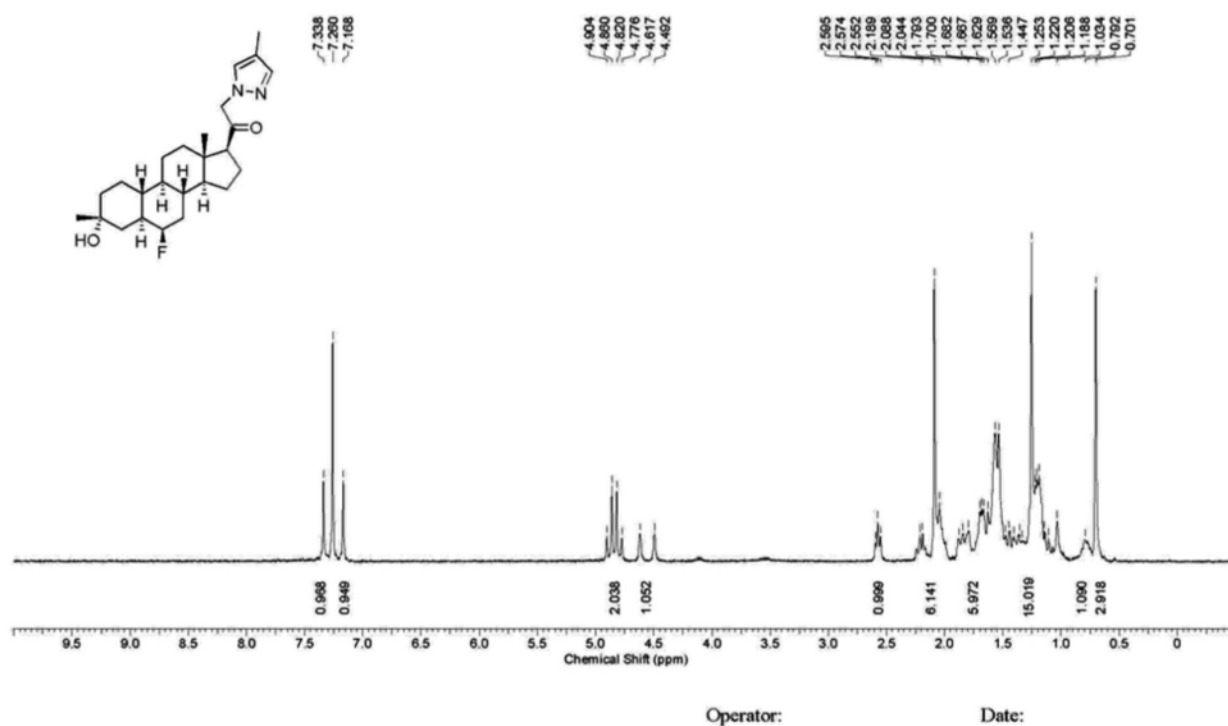


图42

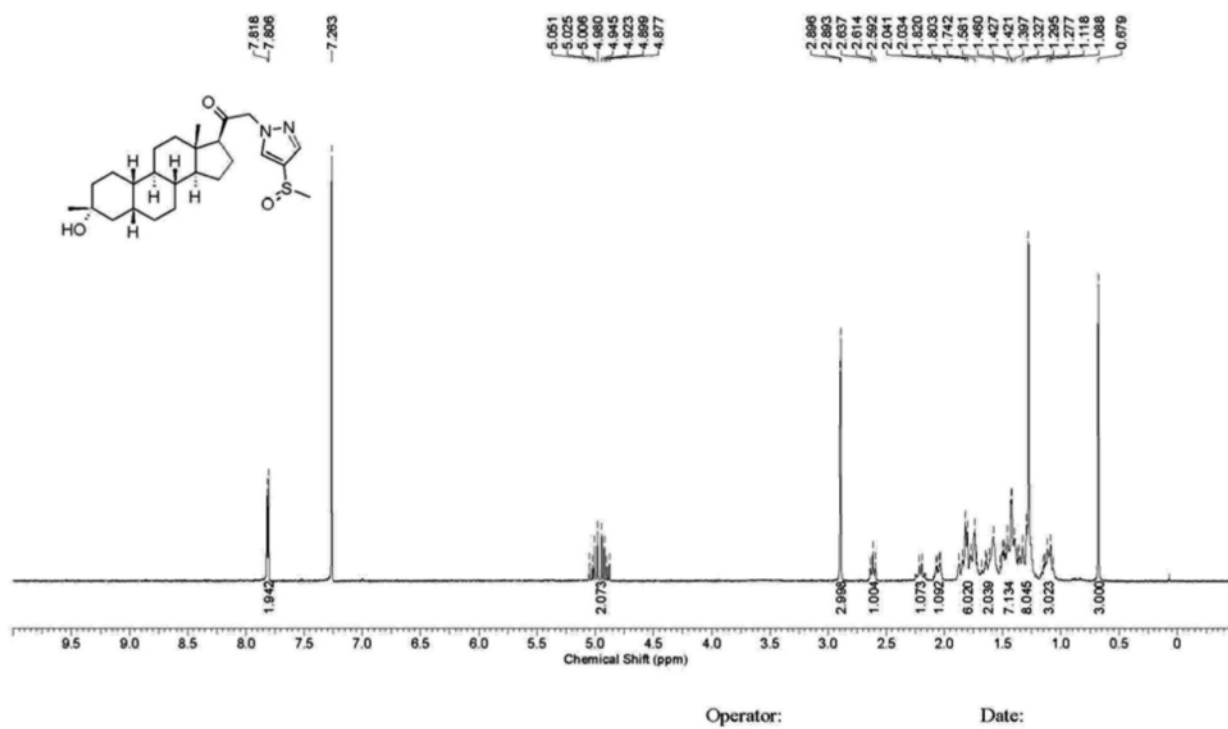


图43

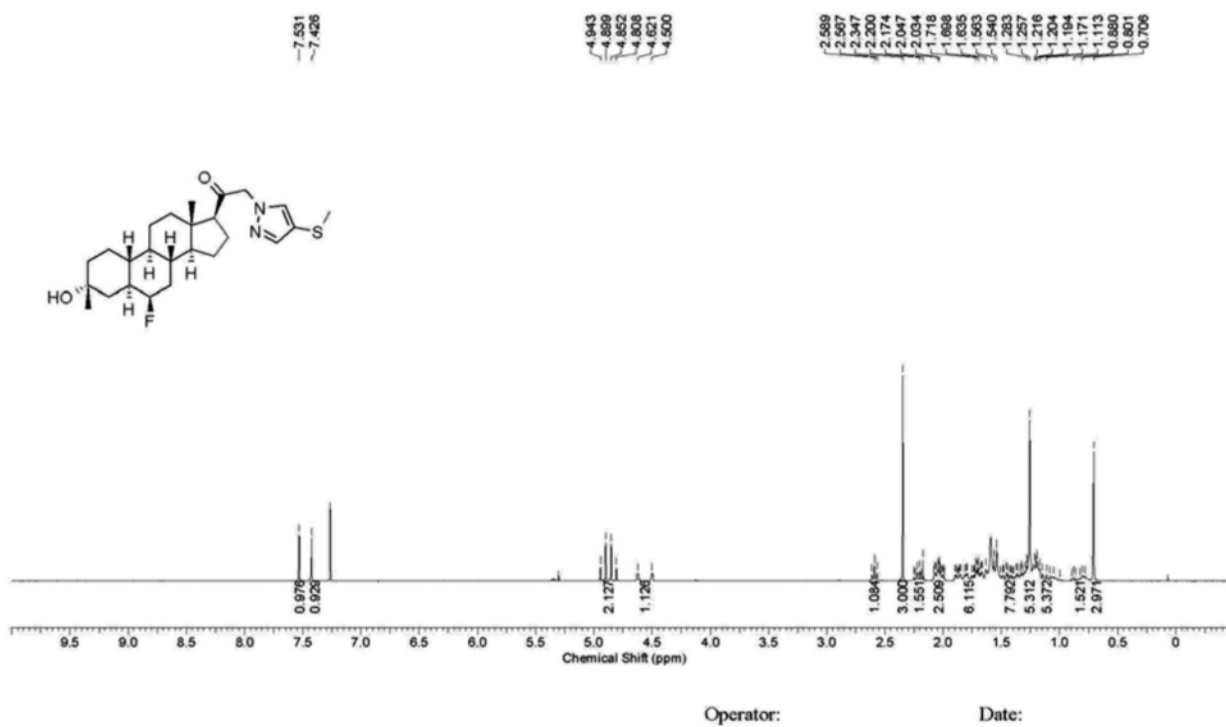


图44

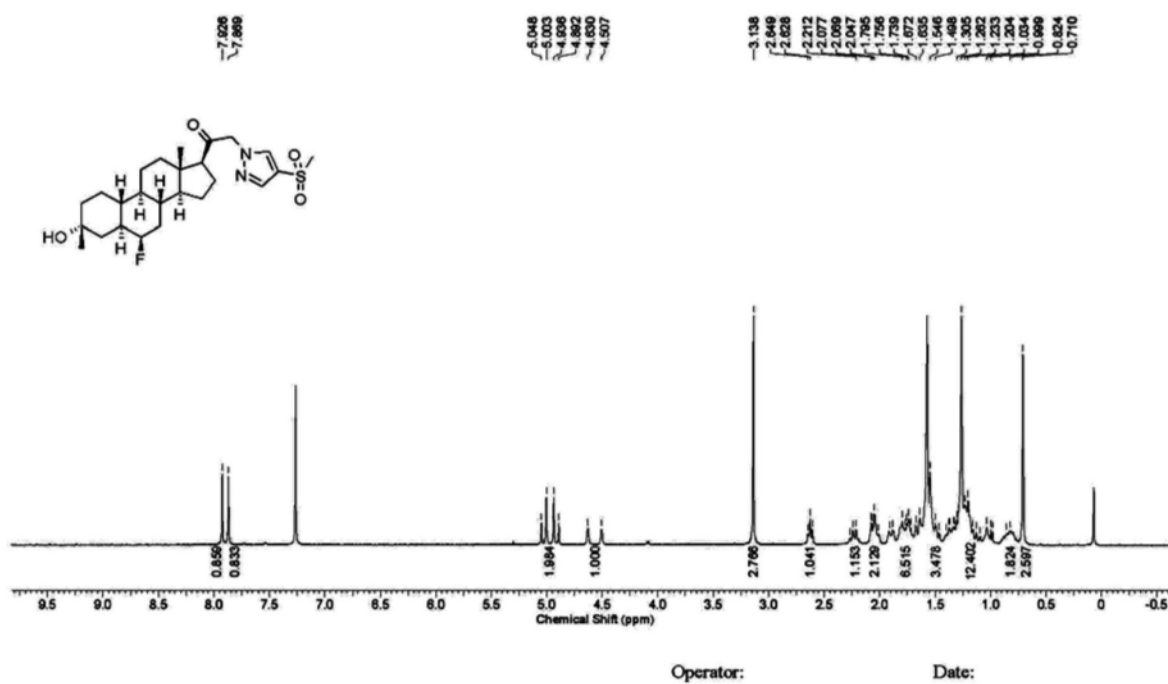


图45

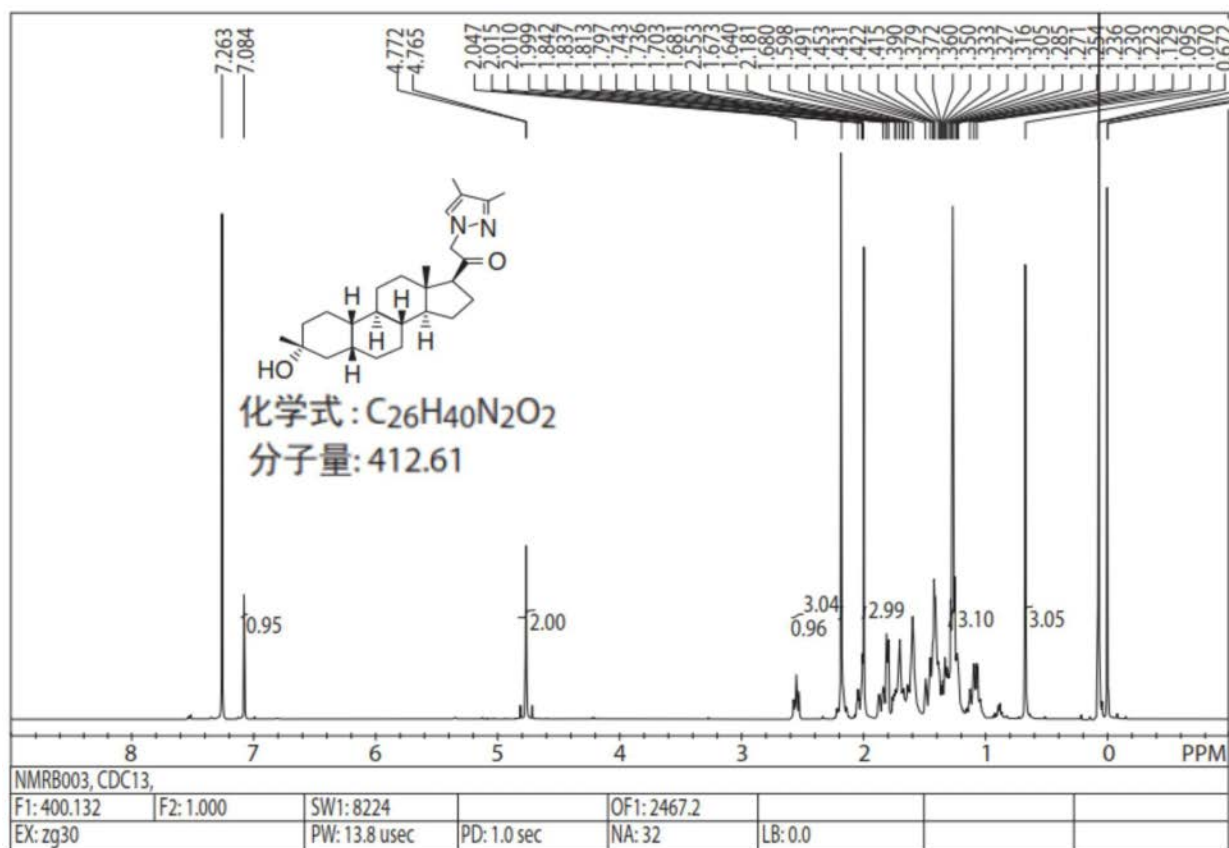


图46

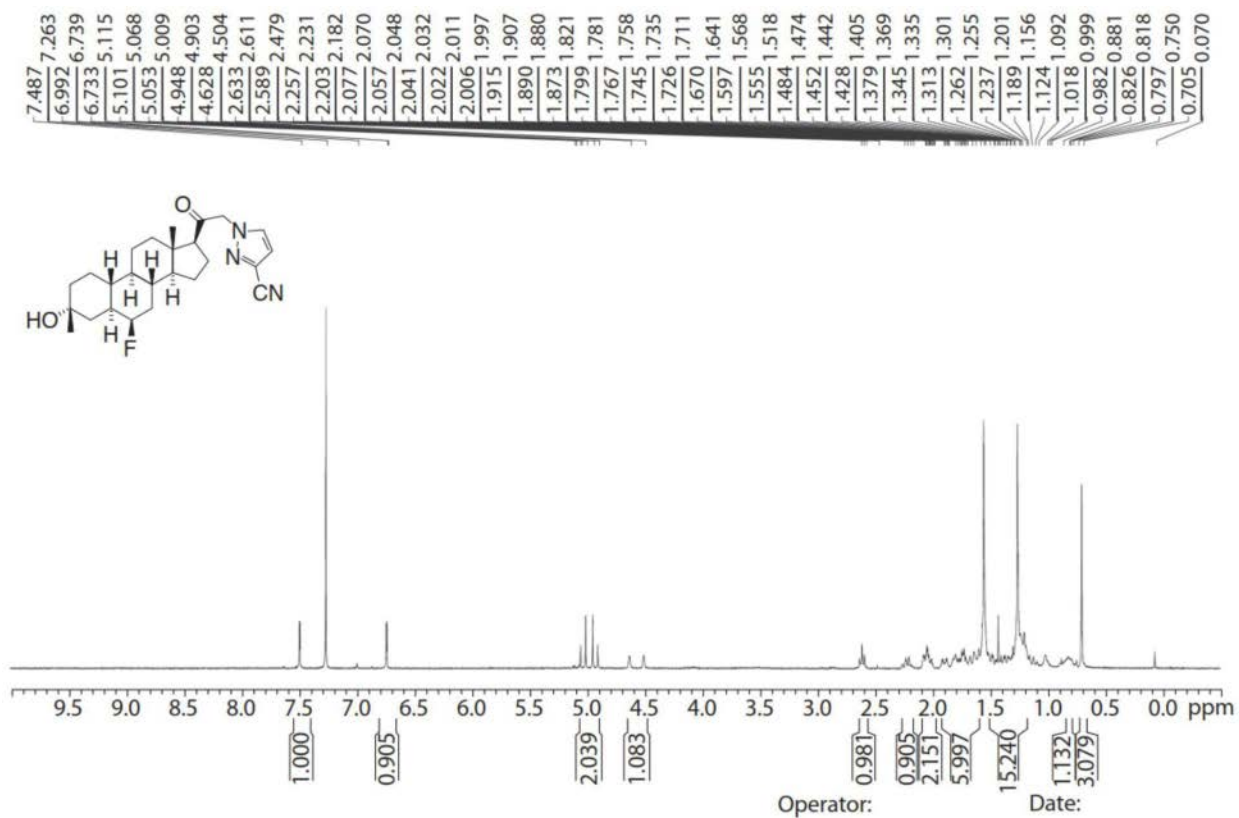


图47

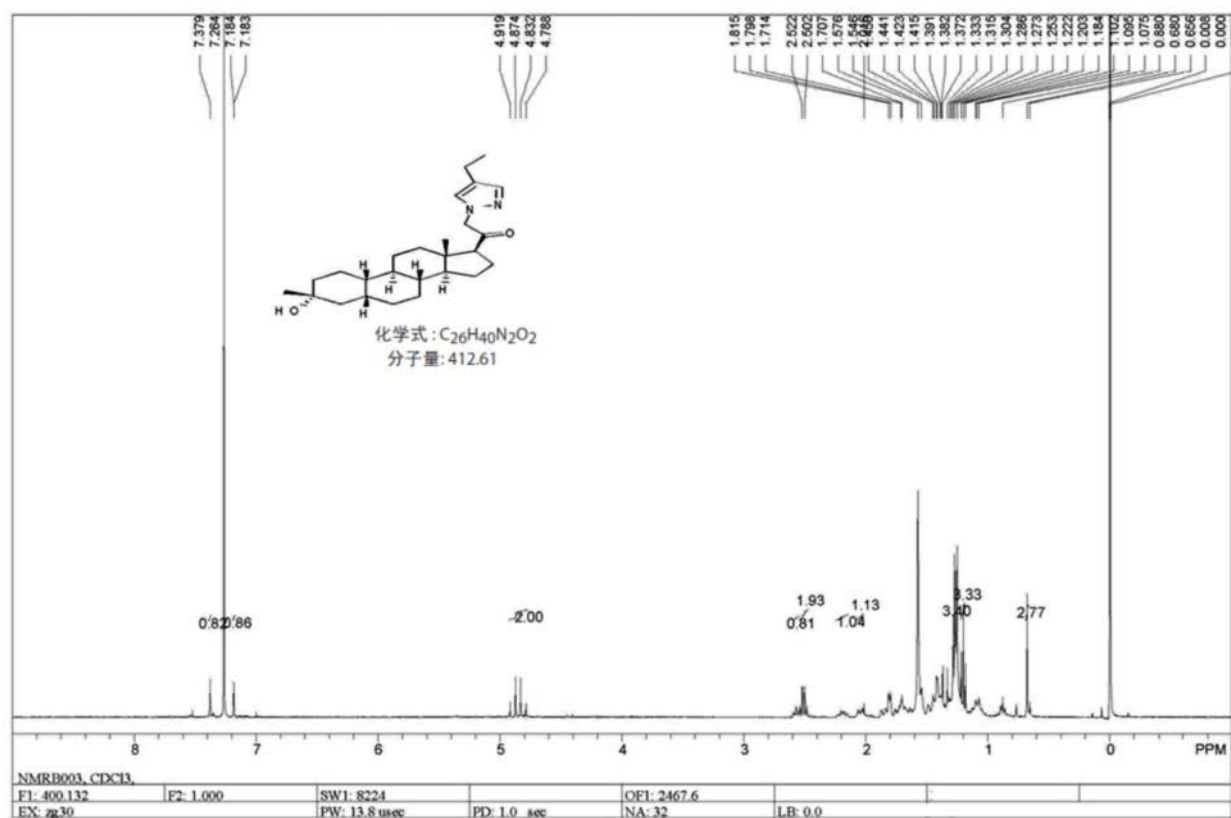


图48

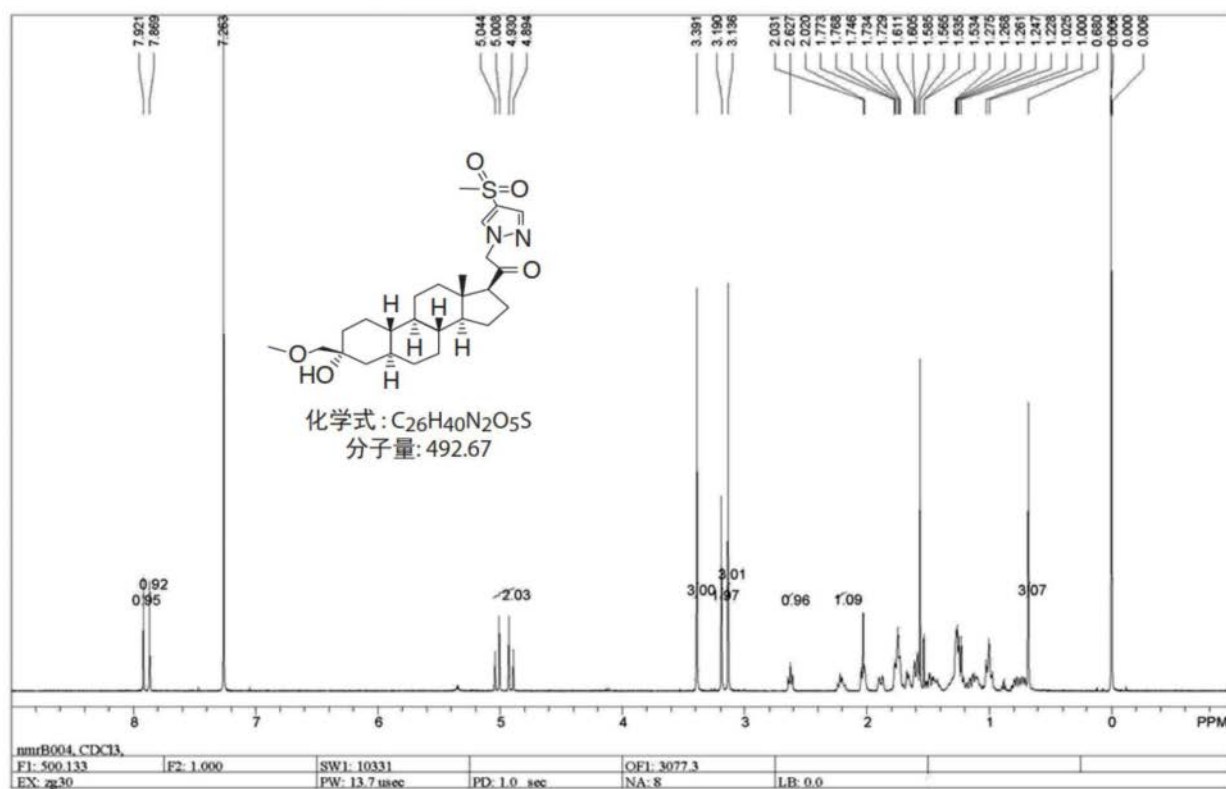


图49

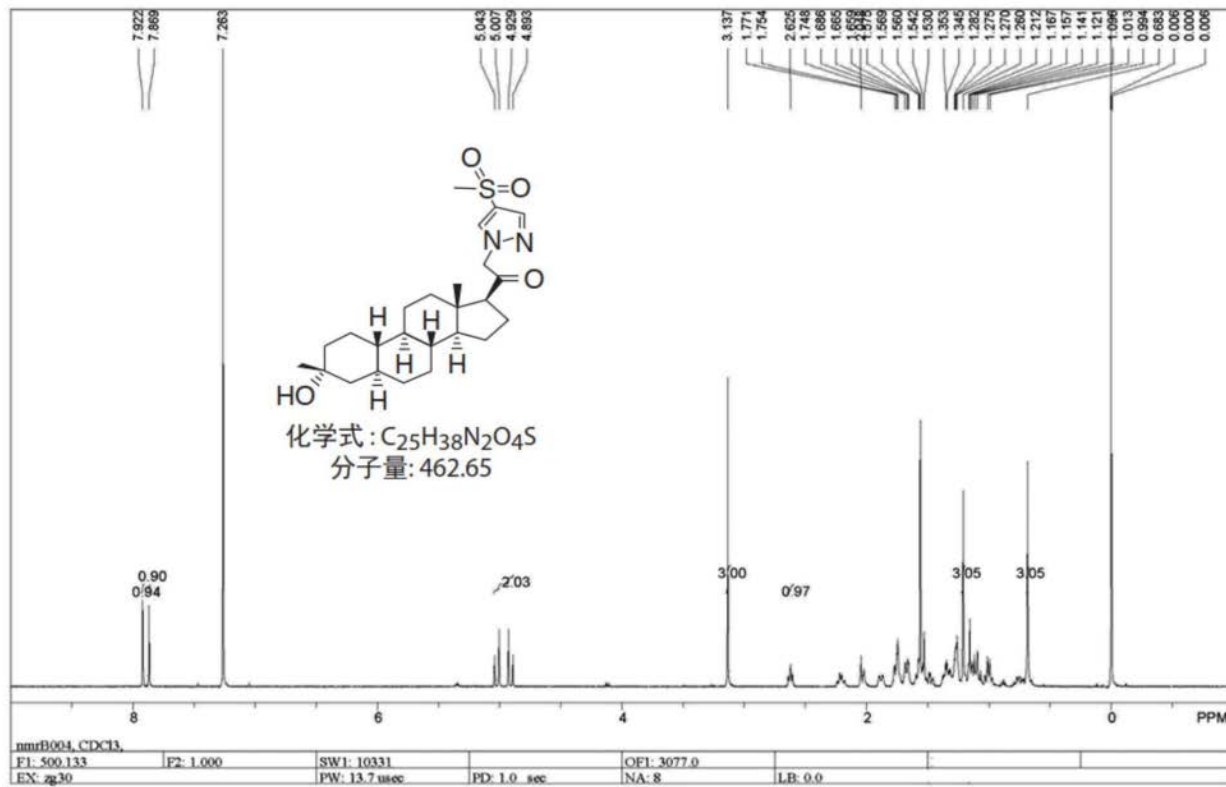


图50

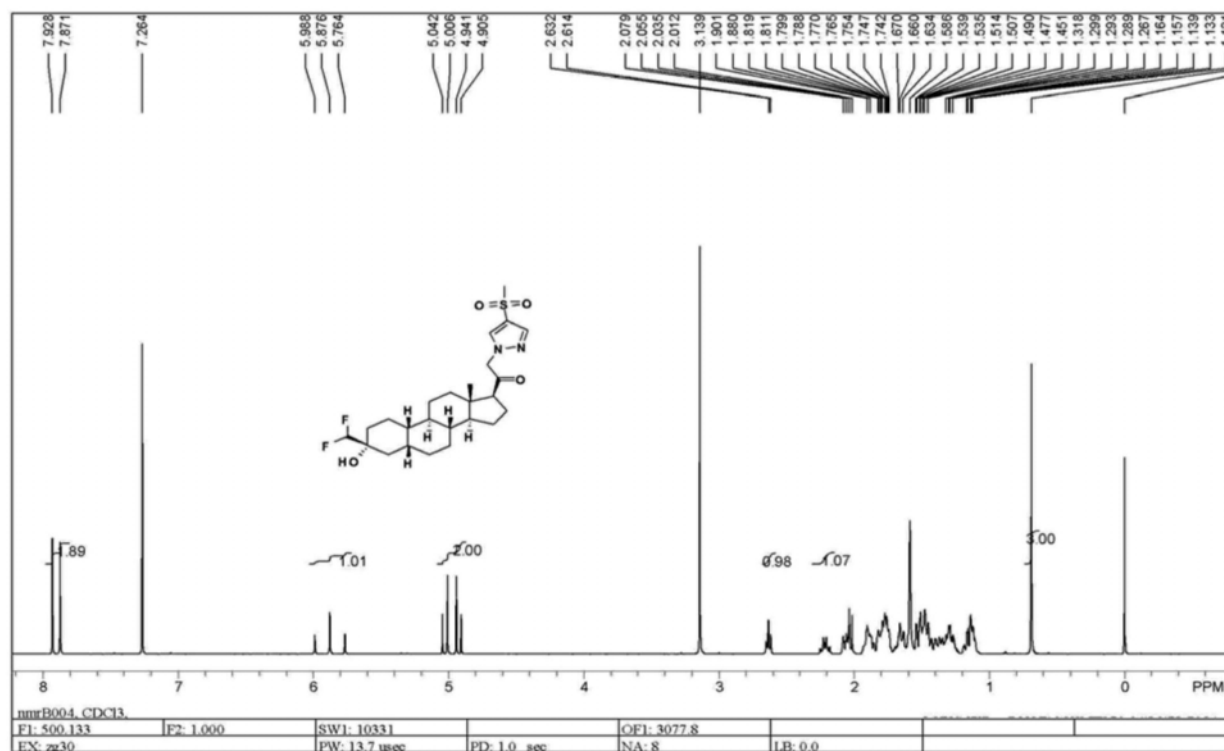


图51

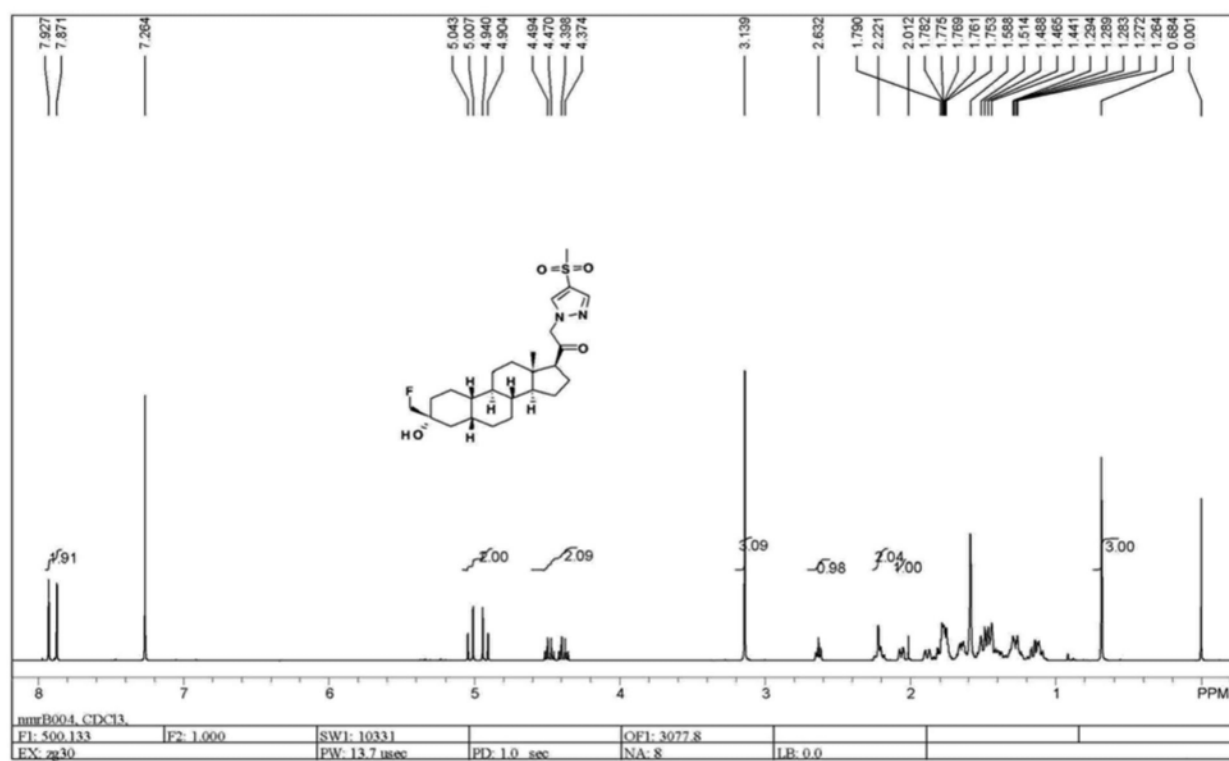


图52