(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108348532 A
(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680036940.3

(22)申请日 2016.04.22

(30)优先权数据
62/151,026 2015.04.22 US
62/165,027 2015.05.21 US
62/191,926 2015.07.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.12.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/028947 2016.04.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/172553 EN 2016.10.27

(71)申请人 布莱阿姆青年大学
地址 美国犹他州

(72)发明人 保罗·B·萨维奇
杰瑞德·林恩·兰德尔

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
代理人 刘明海 宁涛

(51)Int.Cl.
A61K 31/575(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
C07J 9/00(2006.01)

权利要求书10页 说明书17页

(54)发明名称

塞拉集宁的合成方法

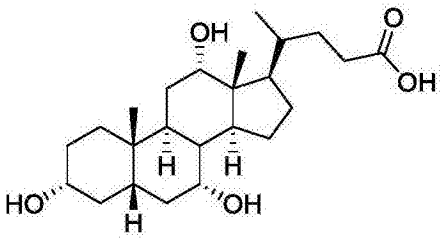
(57)摘要

本公开公开了用于治疗、预防或诊断与细菌或病毒感染、癌症、炎症和骨生成相关的疾病、病症或状况的塞拉集宁化合物的制备方法。塞拉集宁化合物利用与抗微生物肽相似的作用模式展现出了广谱抗菌活性，而没有较高的合成成本且不会对蛋白降解敏感。塞拉集宁化合物重现了许多抗微生物肽中存在的两亲性形态，并展现出强效的和多样的生物活性，包括抗菌、抗癌、抗炎症、促进骨生长和促进伤口愈合。

CN 108348532 A

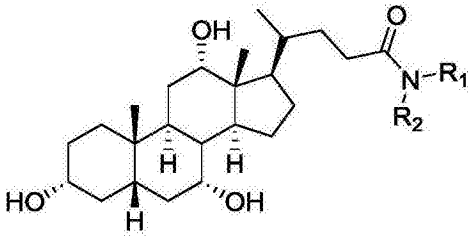
1.一种式(I)或式(II)化合物的制备方法,其包含以下步骤:

(a)使式(1)化合物与R_1R_2-NH反应



(1)

以形成式(2)化合物:



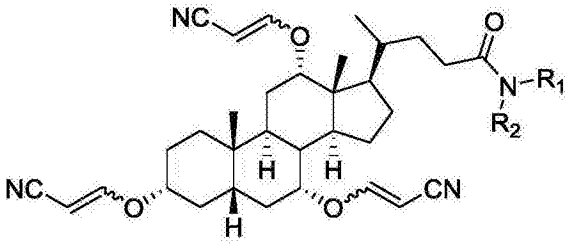
(2);

(b)在酸和相转移催化剂的存在下,使式(2)化合物与式(A)化合物反应,



(A)

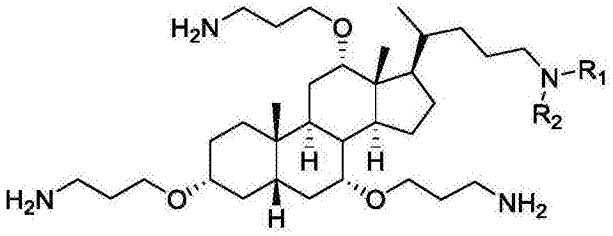
以形成式(3)化合物:



以及

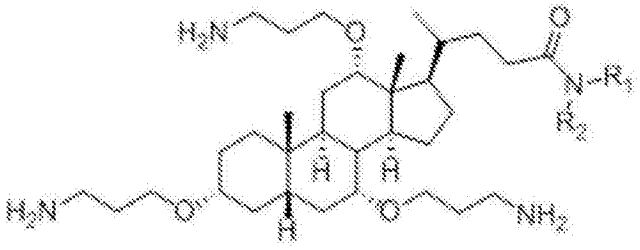
(3);

(c)使式(3)化合物经历还原条件以形成式(I)化合物:



(I)

或式(II)化合物:



(II);

其中:

R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-

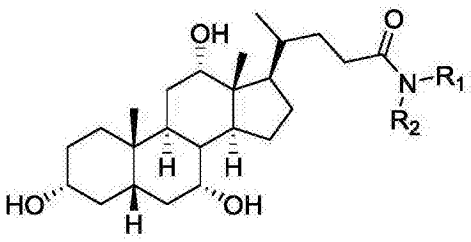
C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基、任选取代的酰胺基和合适的胺保护基团组成的组;以及

R_3选自由任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基和任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基组成的组。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的5至10元杂环基环。

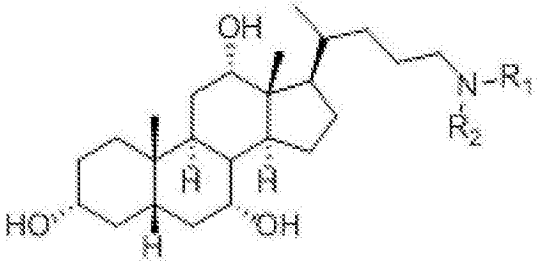
3.式(I)或式(II)化合物的制备方法,其包含以下步骤:

(a)使式(2)化合物经历还原条件



(2)

以形成式(2a)化合物:



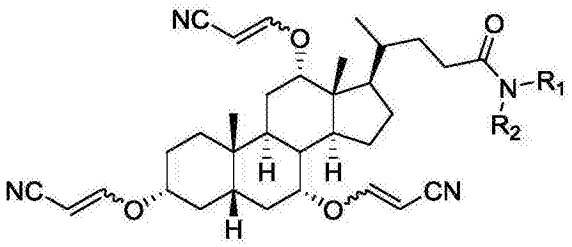
(2a);

(b)在酸和相转移催化剂的存在下,使式(2a)化合物与式(A)化合物反应,



(A)

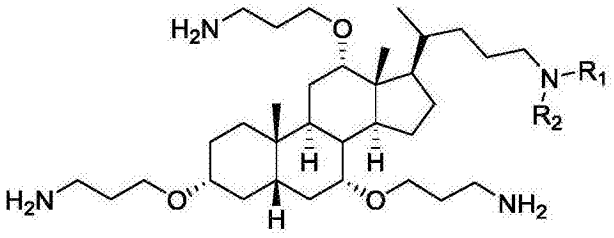
以形成式(3)化合物:



以及

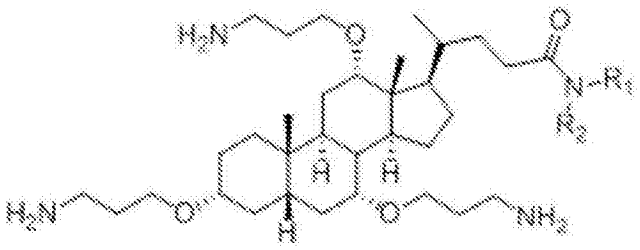
(3);

(c)使式(3)化合物经历还原条件以形成式(I)化合物:



(I)

或式(II)化合物：



(II)；

其中：

R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基、任选取代的酰胺基和合适的胺保护基团；以及

R_3选自由任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基和任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基组成的组。

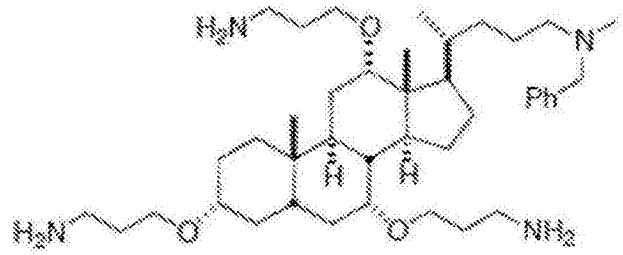
4.根据权利要求3所述的方法，其中，R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的5至10元杂环基环。

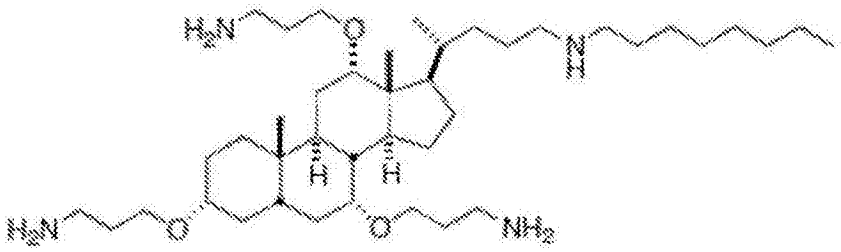
5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法，其中，其中R_1是氢并且R_2选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基以及合适的胺保护基团组成的组。

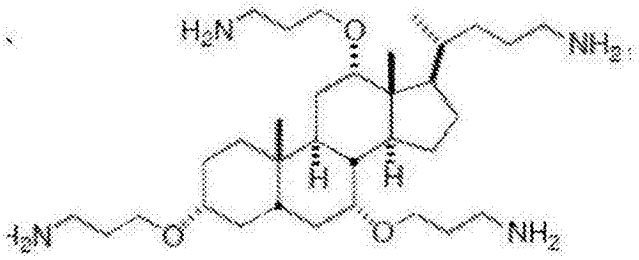
6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法，其中，其中R_1是氢并且R_2选自由任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基组成的组。

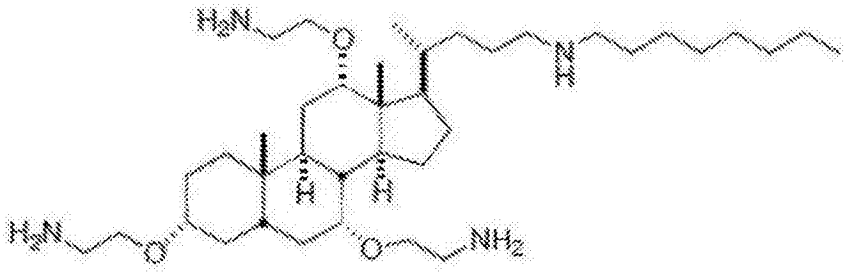
7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法，其中，R_1是氢并且R_2是任选取代的C_1-C_{24}烷基。

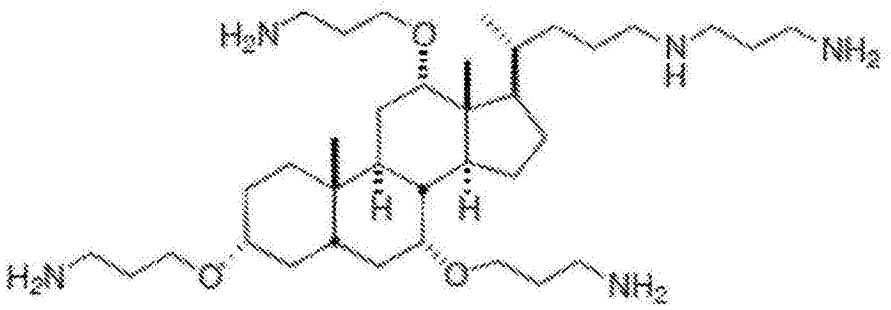
8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中式(I)化合物选自由以下化合物组成的组：

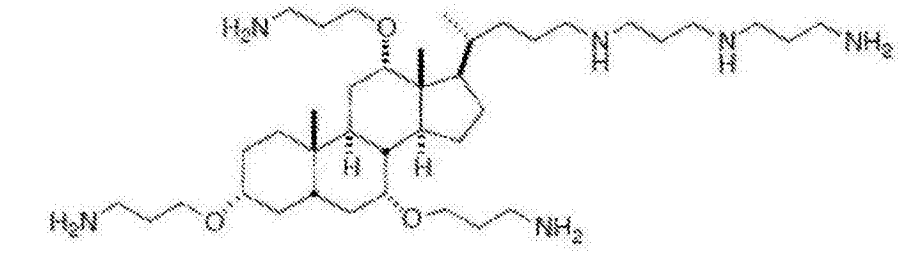


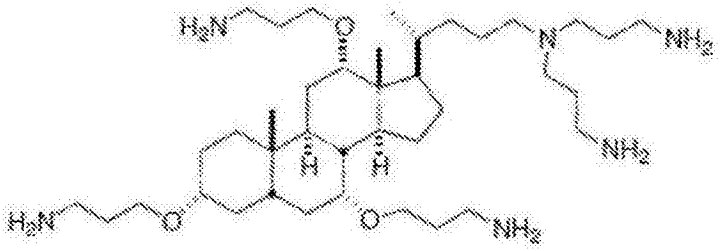


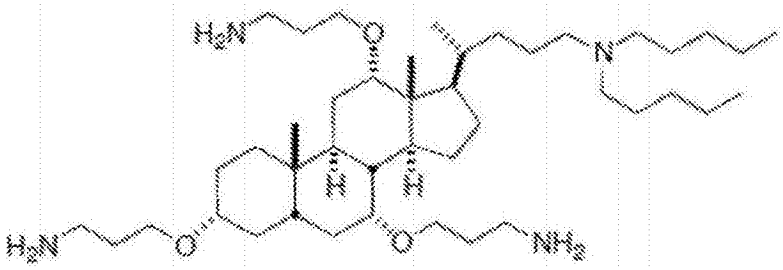


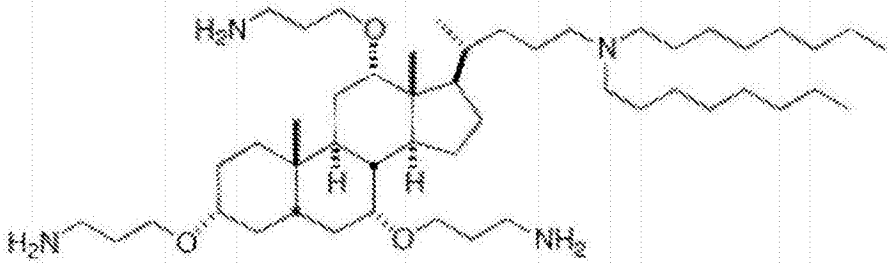


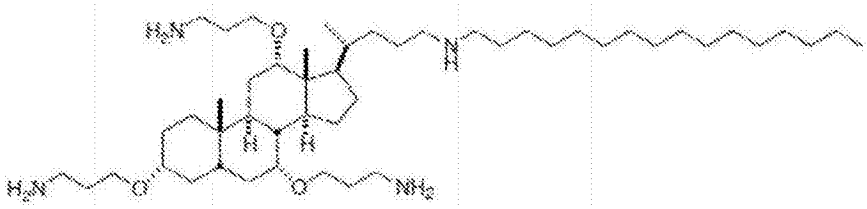


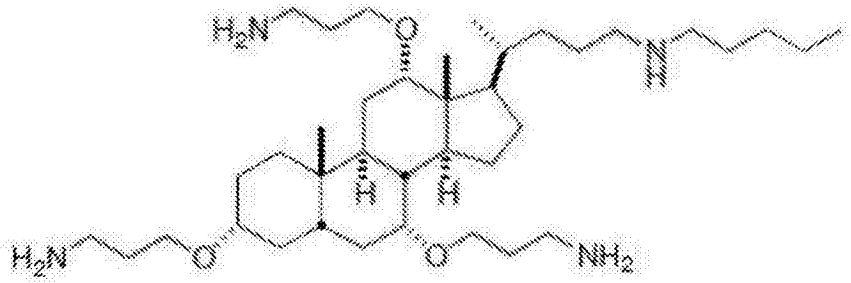


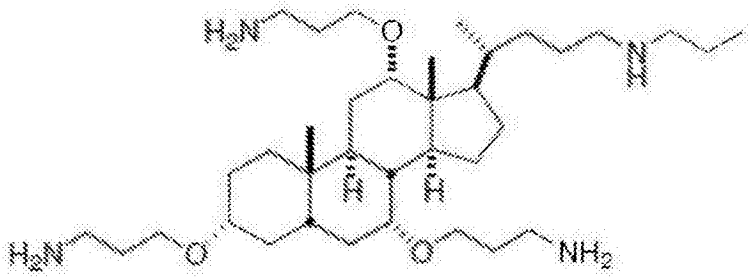


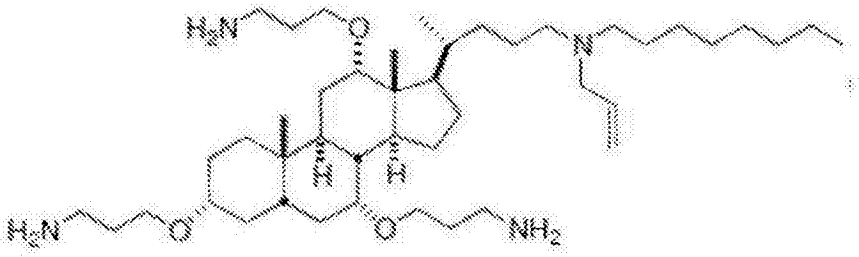


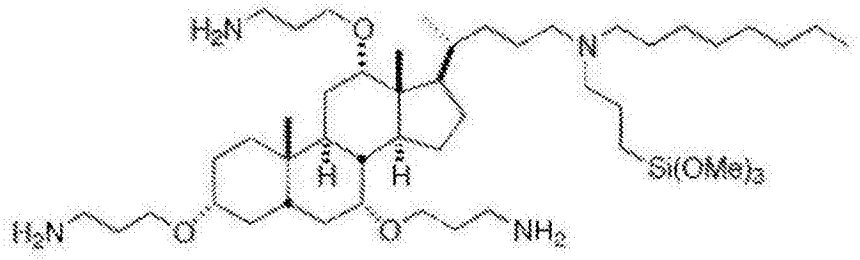


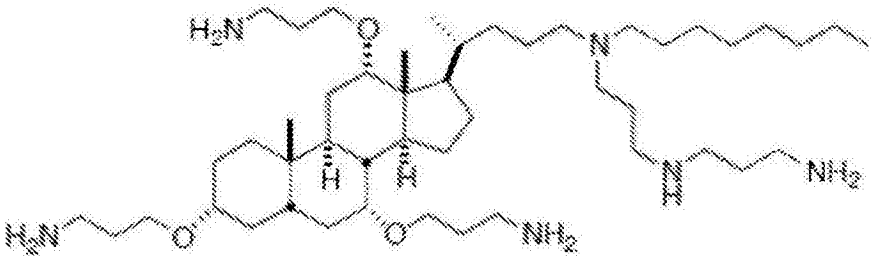


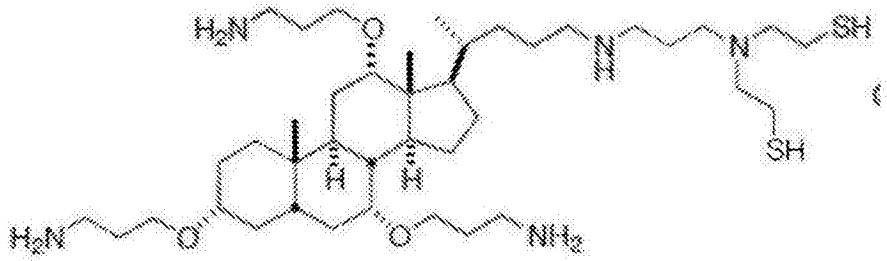


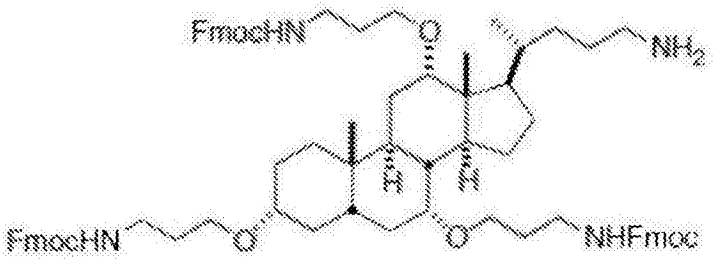


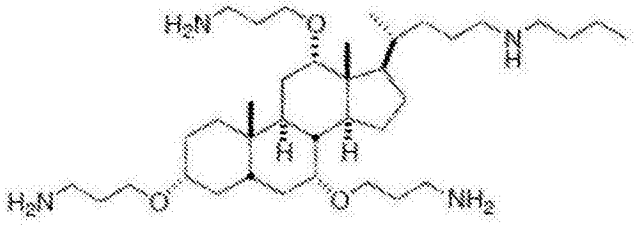


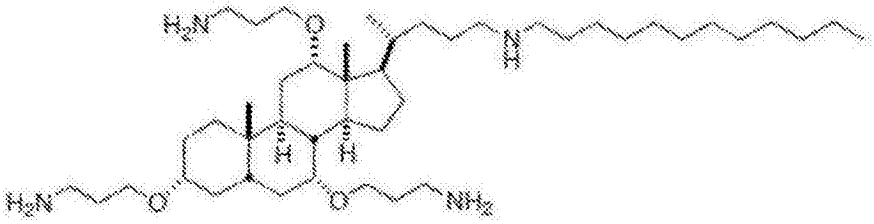


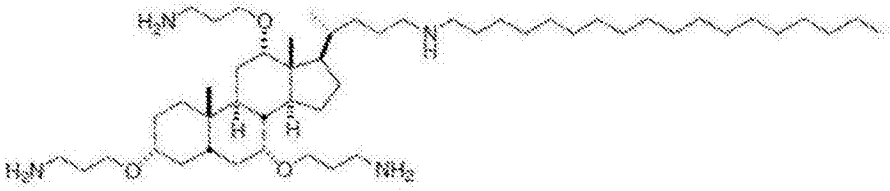




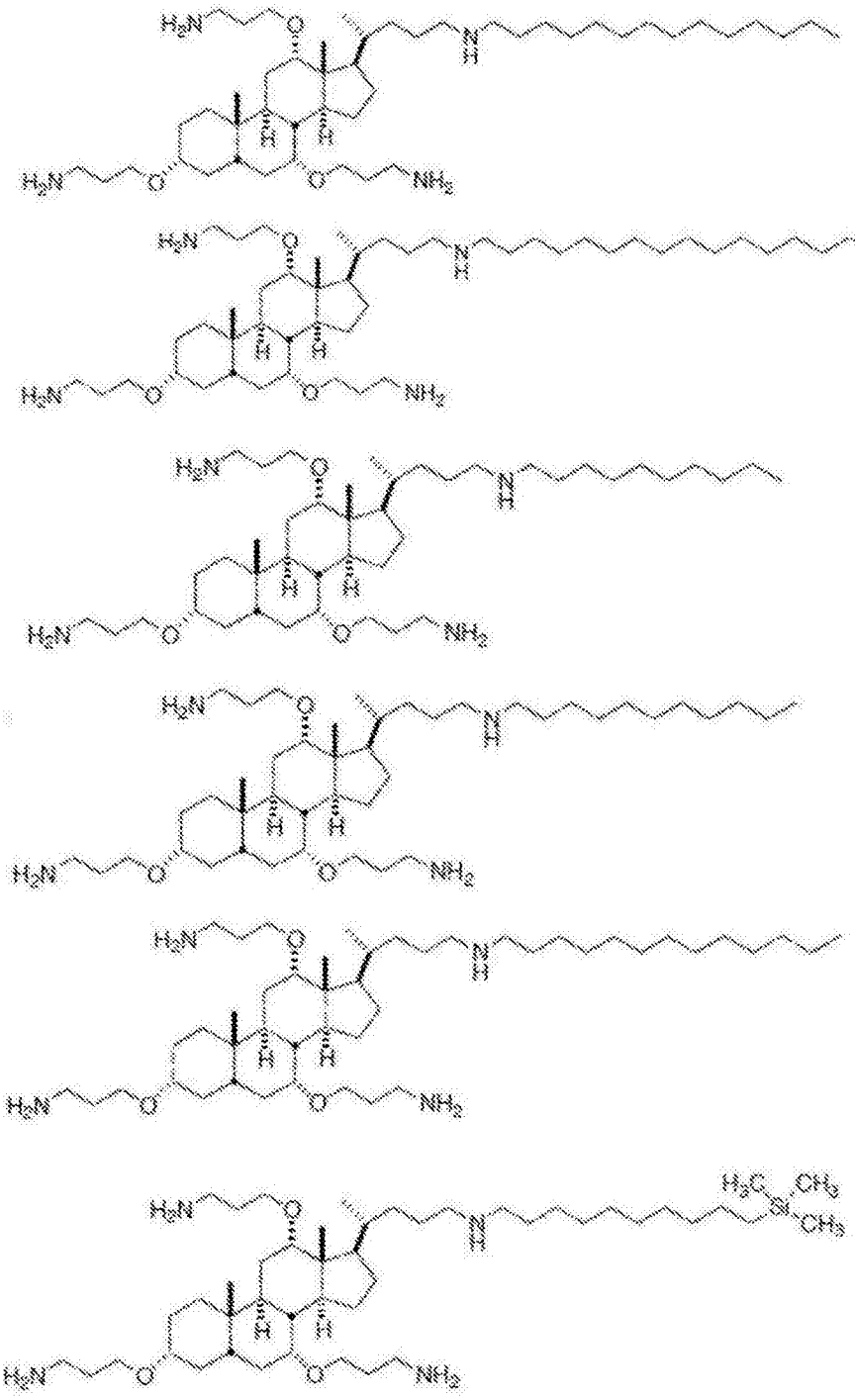






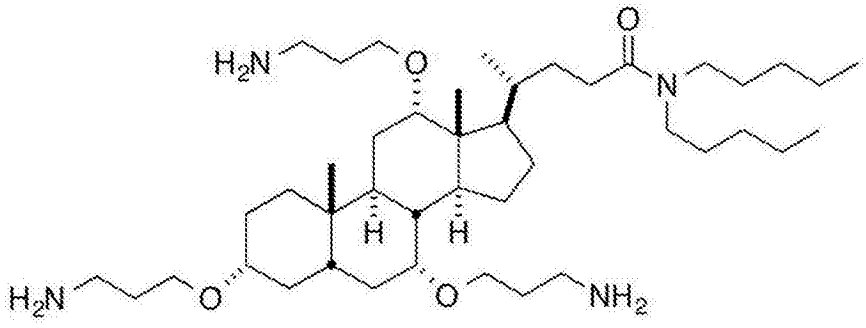




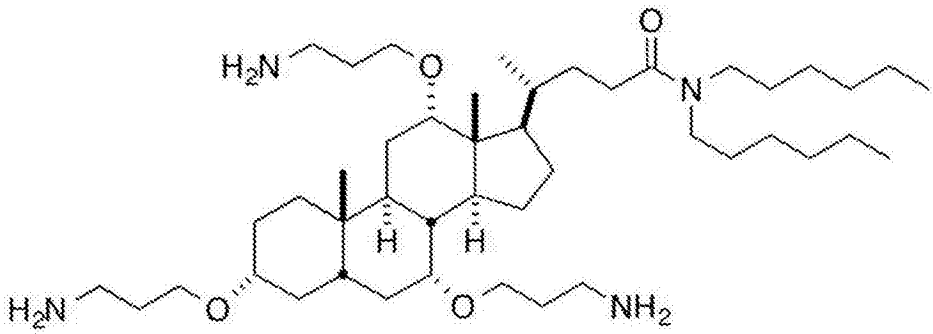


。

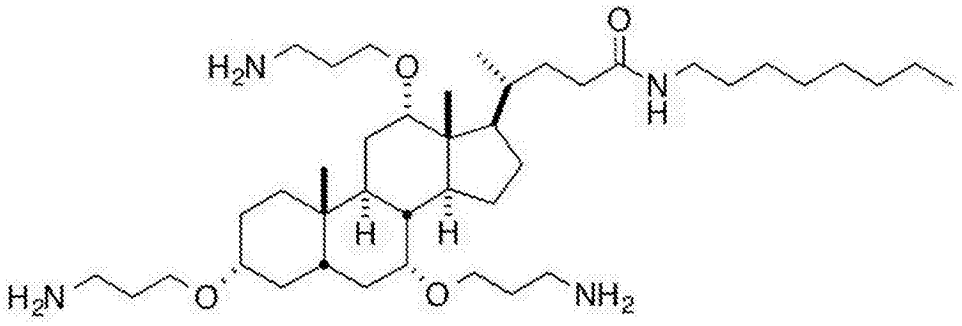
9.根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其中式(II)化合物选自由以下化合物及其盐组成的组：



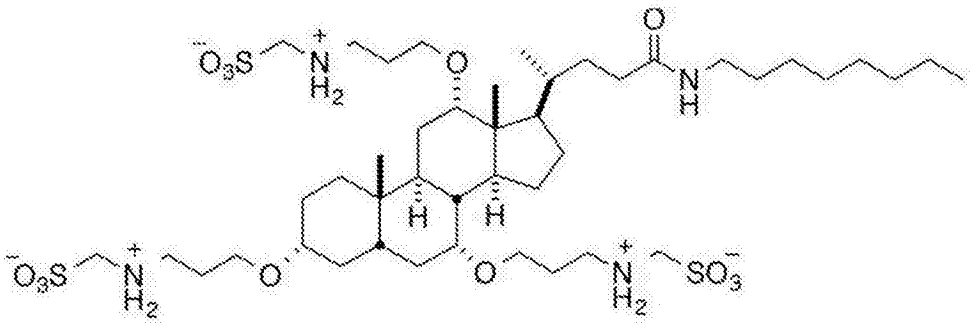
（CSA-190）；



（CSA-191）；



（CSA-192）；



（CSA-192MS）。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法，其中所述方法在一种或多种溶剂中进行，所述溶剂选自由水、乙酸、甲酸、盐酸、氢溴酸、DMF、DMSO、DCM、NMP、氯仿、THF、2-甲基-THF、苯、甲苯、三氟甲苯、二噁烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮或其任意组合组成的组。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法，其中所述方法在以下温度下进行：至少0℃、至少10℃、至少20℃、至少30℃、至少40℃、至少50℃、至少60℃、至少70℃、至少80℃、至少90℃、至少100℃、至少110℃、至少120℃、至少130℃、至少140℃、至少150℃、至少160℃、至少170℃或至少180℃。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法，其中所述方法在小于36小时、小于35小时、小于34小时、小于33小时、小于32小时、小于31小时、小于30小时、小于29小时、小于28小

时、小于27小时、小于26小时、小于25小时、小于24小时、小于23小时、小于22小时、小于21小时、小于20小时、小于19小时、小于18小时、小于17小时、小于16小时、小于15小时、小于14小时、小于13小时、小于12小时、小于11小时、小于10小时、小于9小时、小于8小时、小于7小时、小于6小时、小于5小时、小于4小时、小于3小时、小于2小时或小于1小时内完成。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法，其中所述方法提供至少1克、至少10克、至少100克、至少500克、至少1千克、至少10千克、至少50千克、至少100千克、至少500千克的式(I)或式(II)化合物。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法，其中所述方法随后在环境压力下进行。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法，其中所述方法不会故意排除氧的存在。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的方法，其中所述方法基本在不含氧的氛围下进行。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述方法以至少1rpm、至少10rpm、至少20rpm、至少30rpm、至少40rpm、至少50rpm、至少60rpm、至少70rpm、至少80rpm、至少90rpm、至少100rpm、至少110rpm、至少120rpm、至少200rpm或至少500rpm的混合速率进行。

塞拉集宁的合成方法

技术领域

[0001] 本申请涉及药物化学、生物化学和医学领域。具体地，本申请涉及阳离子甾族抗微生物剂(“CSA”或“塞拉集宁(Ceragenin)”)的制备方法。

背景技术

[0002] 内源性抗微生物肽，如人组织蛋白酶抑制素LL-37，在先天免疫中起关键作用。LL-37被发现存在于气道粘液中，被认为在控制肺部细菌生长中至关重要。抗微生物肽被发现存在于生物体中，范围从哺乳动物至两栖动物至昆虫至植物。无处不在的抗微生物肽，是证明这些化合物不容易产生细菌抗性的证据。另外，考虑到不同生物体中抗微生物肽的不同序列，显然它们已经进行了多次独立地进化。因此，抗微生物肽也许是“自然”控制细菌生长的主要手段之一。然而，抗微生物肽的临床使用呈现出显著的问题，包括基于肽的治疗剂的生产成本相对较高、肽对由宿主和细菌性病原体产生的蛋白酶具有敏感性以及肺粘膜中的蛋白质和DNA可使抗微生物肽失活。

[0003] 一种利用无上述问题的抗微生物肽的抗菌活性的引人瞩目的方法是开发抗微生物肽的非肽模拟物，其利用相同的作用机制展现了出相同的广谱抗菌活性。非肽模拟物的合成成本低，并且可能增加对蛋白降解的稳定性。此外，可以使用对水溶性和电荷密度的控制，来控制与肺粘膜中蛋白质和DNA的缔合。

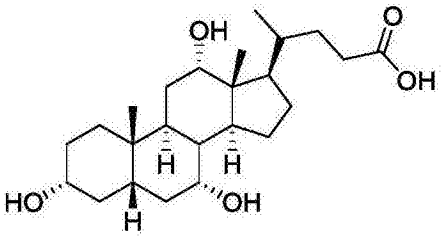
[0004] 已知抗微生物肽的实例超过1600个，可以将它们共有的结构特征分类。尽管这些肽的一级序列变化非常大，但绝大多数采用了相似的形态。采用α螺旋构象的那些肽将疏水性侧链置于螺旋的一面上并将阳离子(带正电)侧链置于另一侧上并置。在形成β片层结构的抗微生物肽中，发现了类似的形态：疏水性侧链在片层的一面上，阳离子侧链在另一面上。

[0005] 我们已经开发了抗微生物肽的小分子非肽模拟物，称为塞拉集宁或CSA。以CSA-13为代表，这些化合物重现了抗微生物肽中的两亲性形态，并展现出有效的以及多样的生物活性(包括但不限于抗菌、抗癌、抗炎、促进骨生长、促进伤口愈合等)。最重要的塞拉集宁可以大规模地生产，并且因为它们不是肽基的，所以它们不是蛋白酶的底物。因此，塞拉集宁代表了用于生产药物相关治疗剂的引人瞩目的化合物类别。

发明内容

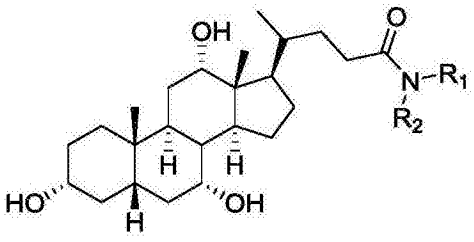
[0006] 本文所述的某些实施方案涉及式(I)或式(II)化合物的制备方法，其包含以下步骤：

[0007] (a)使式(1)化合物与R_1R_2-NH反应

[0008] 

（1）

[0009] 以形成式(2)化合物：

[0010] 

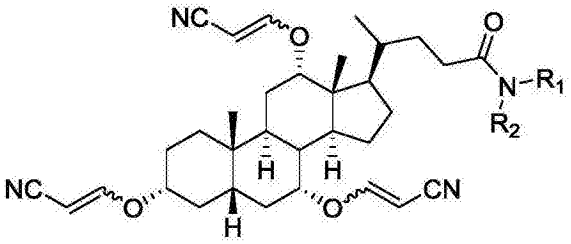
（2）；

[0011] (b)在酸和相转移催化剂的存在下，使式(2)化合物与式(A)化合物反应，

[0012] 

（A）

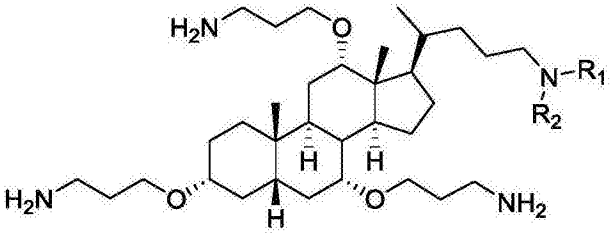
[0013] 以形成式(3)化合物：

[0014] 

以及

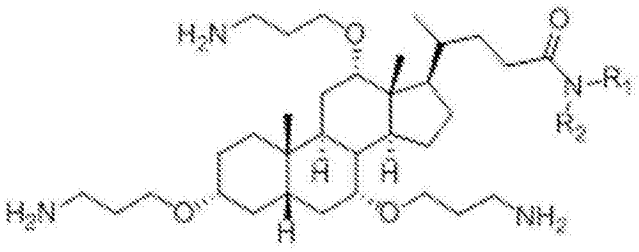
（3）；

[0015] (c)使式(3)化合物经历还原条件以形成式(I)化合物：

[0016] 

（I）

[0017] 或式(II)化合物

[0018] 

（II）；

[0019] 其中：

[0020] R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基、任选取代的

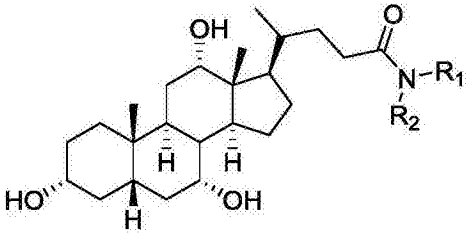
酰胺基和合适的胺保护基团组成的组;以及

[0021] R_3选自由任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基和任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基组成的组。

[0022] 在一些实施方案中,R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的5至10元杂环基环。

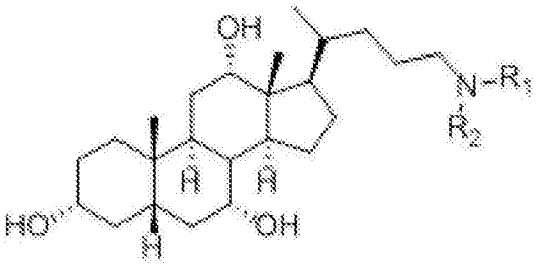
[0023] 某些实施方案涉及式(I)或式(II)化合物的制备方法,其包含以下步骤:

[0024] (a)使式(2)化合物经历还原条件

[0025] 

(2)

[0026] 以形成式(2a)化合物:

[0027] 

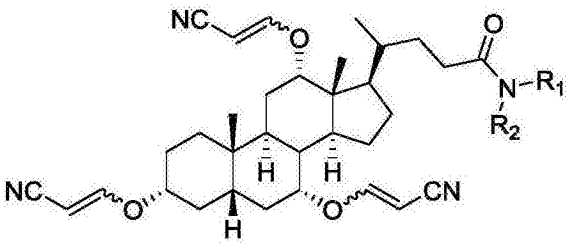
(2a);

[0028] (b)在酸和相转移催化剂的存在下,使式(2a)化合物与式(A)化合物反应,

[0029] 

(A)

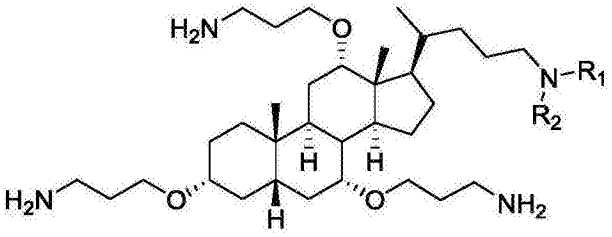
[0030] 以形成式(3)化合物:

[0031] 

以及

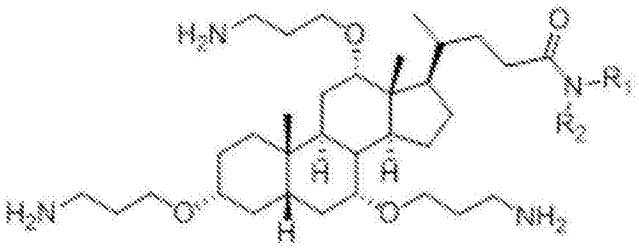
(3);

[0032] (c)使式(3)化合物经历还原条件以形成式(I)化合物:

[0033] 

(I)

[0034] 或式(II)化合物:

[0035] 

(II);

[0036] 其中：

[0037] R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基、任选取代的酰胺基和合适的胺保护基团；以及

[0038] R_3选自由任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基和任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基组成的组。

[0039] 在一些实施方案中，R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的5至10元杂环基环。

[0040] 本文公开的CSA化合物的优点包括但不限于：与现有CSA化合物相比，可比的和/或改善的抗微生物活性、稳定性和/或药物施用性，和/或与现有合成路线相比，最终CSA化合物和/或中间CSA化合物的简化合成。

[0041] 在以下描述中将在一定程度上阐述另外的特征和优点，并且其在一定程度上将从该描述中显而易见，或者可以通过对本文公开的实施方案的实践而习得。应当理解的是，以上发明内容和以下具体实施方式仅仅是示例性和解释性的，并且不是对本文公开的实施方案或者所要求保护的限制。

具体实施方式

[0042] 现在将通过引用一些更详细的实施方案，间或引用任意可应用的附图来对本文公开的实施方案进行描述。然而，这些实施方案可以以不同的形式实施，并且不应该被解释为对本文阐述的实施方案的限制。相反，提供这些实施方案以使得本公开将会是深入且完整的，并且将向本领域技术人员充分地传达实施方案的范围。

[0043] 定义

[0044] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有如本领域普通技术人员通常理解的相同含义。除非另有说明，否则本文引用的所有专利、申请、公开的申请和其他公开的全部内容通过引用并入本文。如果本文术语有多个定义，除非另有说明，否则以本节中的定义为准。如在说明书和所附权利要求书中所用，除非上下文另外明确指出，否则单数形式的“a”，“an”和“the”包括复数指代物。除非另外指明，否则采用质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。除非另有说明，否则“或”或“和”的使用意指“和/或”。此外，术语“包括”的使用是非限制性的。如在本说明书中所用，无论是在过渡

性短语中还是在权利要求的主体中，术语“包含”都被解释为具有开放式含义。也就是说，该术语将被解释为与术语“至少具有”或“至少包括”同义。当在过程的上下文中使用时，术语“包含”意指该过程至少包括所述的步骤，但可能包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时，术语“包含”意指该化合物、组合物或装置至少包括所述的特征或组分，但也可能包括另外的特征或组分。

[0045] 本文使用的章节标题仅用于组织目的，并不被解释为限制所描述的主题。

[0046] 如本文所用，在“C_a至C_b”或“C_{a-b}”中，“a”和“b”是整数，其指示特定基团中的碳原子数。即，该基团可以含有“a”至“b”(包括“a”和“b”)个碳原子。因此，例如，“C_1至C_4烷基”或“C_{1-4}烷基”基团指具有1至4个碳的所有烷基，即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。

[0047] 如本文所用，术语“卤素”或“卤代”意指元素周期表第7列的任意一个放射稳定性(radio-stable)原子，例如氟、氯、溴或碘，优选氟和氯。

[0048] 如本文所用，“烷基”是指完全饱和的(即，不含双键或三键)的直链或支链烃链。烷基基团可以具有1至20个碳原子(无论何时在本文出现，数值范围如“1至20”是指给定范围内的每一个整数；例如，“1至20个碳原子”意指该烷基基团可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，至多并且包括20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“烷基”中未指定数值范围的情形)。烷基基团也可以是具有1至9个碳原子的中级烷基。烷基基团也可以是具有1至4个碳原子的低级烷基。烷基基团可以被称为“C_{1-4}烷基”或类似的名称。仅举例而言，“C_{1-4}烷基”表示烷基链中存在一至四个碳原子，即，烷基链选自由甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基组成的组。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0049] 如本文所用，“烷氧基”是指化学式-OR，其中R是如上定义的烷基，例如“C_{1-9}烷氧基”，其包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

[0050] 如本文所用，“烷硫基”是指化学式-SR，其中R是如上定义的烷基，例如“C_{1-9}烷硫基”等，其包括但不限于甲基巯基、乙基巯基、正丙基巯基、1-甲基乙基巯基(异丙基巯基)、正丁基巯基、异丁基巯基、仲丁基巯基、叔丁基巯基等。

[0051] 如本文所用，“烯基”是指含有一个或多个双键的直链或支链烃链。烯基基团可以具有2至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“烯基”中未指定数值范围的情形。烯基基团也可以是具有2至9个碳原子的中级烯基。烯基基团也可以是具有2至4个碳原子的低级烯基。烯基基团可以被称为“C_{2-4}烯基”或类似的名称。仅举例而言，“C_{2-4}烯基”表示烯基链中存在二至四个碳原子，即，烯基链选自由乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、丁烯-4-基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基和丁-1,2-二烯-4-基组成的组。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。

[0052] 如本文所用，“炔基”是指含有一个或多个三键的直链或支链烃链。炔基基团可具有2至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“炔基”中未指定数值范围的情形。炔基基团也可以是具有2至9个碳原子的中级炔基。炔基基团也可以是具有2至4个碳原子的低级炔基。炔基基团可以被称为“C_{2-4}炔基”或类似的名称。仅举例而言，“C_{2-4}炔基”表示炔基链中存在

二至四个碳原子，即，炔基链选自由乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-3-基、丁炔-4-基和2-丁炔基组成的组。典型的炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基等。

[0053] 如本文所用，“杂烷基”是指链骨架中含有一个或多个杂原子(即，除碳以外的元素，包括但不限于氮、氧和硫)的直链或支链烃链。杂烷基基团可以具有1至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“杂烷基”中未指定数值范围的情形。杂烷基基团也可以是具有1至9个碳原子的中级杂烷基。杂烷基基团还可以是具有1至4个碳原子的低级杂烷基。杂烷基基团可以被称为“C_{1-4}杂烷基”或类似的名称。杂烷基基团可以含有一个或多个杂原子。仅举例而言，“C_{1-4}杂烷基”表示在杂烷基链中存在一至四个碳原子，并且另外地，在链的骨架中存在一个或多个杂原子。

[0054] 如本文所用，“亚烷基”是指仅含有碳和氢的支链或直链完全饱和的双自由基化学基团，其通过两个连接点连接到分子的其余部分(即，烷二基(alkanediyl))。亚烷基基团可以具有1至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语亚烷基中未指定数值范围的情形。亚烷基基团也可以是具有1至9个碳原子的中级亚烷基。亚烷基基团还可以是具有1至4个碳原子的低级亚烷基。亚烷基基团可以被称为“C_{1-4}亚烷基”或类似的名称。仅举例而言，“C_{1-4}亚烷基”表示在亚烷基链中存在一至四个碳原子，即，亚烷基链选自由亚甲基、亚乙基、亚乙基-1,1-二基、亚丙基、亚丙基-1,1-二基、亚丙基-2,2-二基、1-甲基-亚乙基、亚丁基、亚丁基-1,1-二基、亚丁基-2,2-二基、2-甲基-亚丙基-1,1-二基、1-甲基-亚丙基,2-甲基-亚丙基、1,1-二甲基-亚乙基、1,2-二甲基-亚乙基和1-乙基-亚乙基组成的组。

[0055] 如本文所用，“亚烯基”是指仅含有碳和氢且含有至少一个碳-碳双键的直链或支链双自由基化学基团，其通过两个连接点连接到分子的其余部分。亚烯基基团可以具有2至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语亚烯基中未指定数值范围的情形。亚烯基基团也可以是具有2至9个碳原子的中级亚烯基。亚烯基基团也可以是具有2至4个碳原子的低级亚烯基。亚烯基基团可以被称为“C_{2-4}亚烯基”或类似的名称。仅作为实例，“C_{2-4}亚烯基”表示亚烯基链中存在二至四个碳原子，即，亚烯基链选自由亚乙烯基、乙烯-1,1-二基、亚丙烯基、丙烯-1,1-二基、丙-2-烯-1,1-二基、1-甲基-亚乙烯基、丁-1-亚烯基、丁-2-亚烯基、丁-1,3-二亚烯基、丁烯-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,1-二基、丁-2-烯-1,1-二基、丁-3-烯-1,1-二基、1-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、2-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、1-乙基-亚乙烯基、1,2-二甲基-亚乙烯基、1-甲基-亚丙烯基、2-甲基-亚丙烯基、3-甲基-亚丙烯基、2-甲基-丙烯-1,1-二基和2,2-二甲基-乙烯-1,1-二基组成的组。

[0056] 术语“芳香族(的)”是指具有共轭π电子体系的环或环体系，并包括碳环芳香族(例如苯基)和杂环芳香族基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即，共享相邻原子对的环)基团，只要整个环体系是芳香族的。

[0057] 如本文所用，“芳基”是指在环骨架中仅含有碳的芳香环或环体系(即，共享两个相邻碳原子的两个或多个稠环)。当芳基是环体系时，体系中的每一个环都是芳香族的。芳基基团可以具有6至18个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“芳基”中未指定数值范围的情形。在一些实施方案中，芳基基团具有6至10个碳原子。芳基基团可以被称为“C_{6-10}芳基”，“C_6或C_{10}芳基”或类似的名称。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基、甘菊环基和蒽基。

[0058] 如本文所用，“芳氧基”和“芳硫基”是指RO-和RS-，其中R是如上定义的芳基，例如

“C_{6-10}芳氧基”或“C_{6-10}芳硫基”等，其包括但不限于苯氧基。

[0059] “芳烷基”或“芳基烷基(arylalkyl)”是作为取代基由亚烷基基团连接的芳基基团，例如“C_{7-14}芳烷基”等，包括但不限于苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、和萘基烷基。在一些情况下，亚烷基基团是低级亚烷基基团(即，C_{1-4}亚烷基基团)。

[0060] 如本文所用，“杂芳基”是指在环骨架中含有一个或多个杂原子(即，除碳以外的元素，包括但不限于氮、氧和硫)的芳香族环或环体系(即，共享两个相邻原子的两个或多个稠环)。当杂芳基是环体系时，体系中的每一个环都是芳香族的。杂芳基基团可以具有5-18个环成员(即，构成环骨架的原子数，包括碳原子和杂原子)，但是本定义也涵盖了术语“杂芳基”中未指定数值范围的情形。在一些实施方案中，杂芳基基团具有5至10个环成员或5至7个环成员。杂芳基基团可以被称为“5-7元杂芳基”，“5-10元杂芳基”或类似的名称。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、酞嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基(thiadiazolyl)、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基(quinolinyl)、异喹啉基(isoquinolinyl)、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、异吲哚基和苯并噻吩基(benzothienyl)。

[0061] “杂芳烷基”或“杂芳基烷基”是作为取代基由亚烷基连接的杂芳基。实例包括但不限于2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基和咪唑基烷基。在一些情况下，亚烷基基团是低级亚烷基基团(即，C_{1-4}亚烷基基团)。

[0062] 如本文所用，“碳环基”是指在环体系骨架中仅含有碳原子的非芳香族环的环或环体系。当碳环基是环体系时，两个或多个环可以以稠合、桥接或螺接的方式连接在一起。碳环基可以具有任意程度的饱和度，只要环体系中至少一个环不是芳香族的。因此，碳环基包括环烷基、环烯基和环炔基。碳环基基团可具有3至20个碳原子，但是本定义也涵盖了术语“碳环基”中未指定数值范围的情形。碳环基基团也可以是具有3至10个碳原子的中级碳环基。碳环基基团也可以是具有3至6个碳原子的碳环基。碳环基基团可以被称为“C_{3-6}碳环基”或类似的名称。碳环基环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,3-二氢-茚、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基和螺[4.4]壬基。

[0063] “(碳环基)烷基”是作为取代基由亚烷基基团连接的碳环基，例如“C_{4-10}(碳环基)烷基”等，其包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丙基丁基、环丁基乙基、环丙基异丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基甲基等。在一些情况下，亚烷基基团是低级亚烷基基团。

[0064] 如本文所用，“环烷基”意指完全饱和的碳环基环或环体系。实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0065] 如本文所用，“环烯基”意指至少具有一个双键的碳环基环或环体系，其中环体系中没有环是芳香族的。一个实例是环己烯基。

[0066] 如本文所用，“杂环基”意指在环骨架中至少含有一个杂原子的非芳香族环的环或环体系。杂环基可以以稠合、桥连或螺接的方式连接在一起。杂环基可以具有任意程度的饱和度，只要环体系中至少有一个环不是芳香族的。杂原子可以存在于环体系中的非芳香族或芳香族环中。杂环基基团可以具有3至20个环成员(即，构成环骨架的原子数，包括碳原子和杂原子)，但是本定义也涵盖了术语“杂环基”中未指定数值范围的情形。杂环基基团也可

以是具有3至10个环成员的中级杂环基。杂环基基团也可以是具有3-6个环成员的杂环基。杂环基基团可以被称为“3-6元杂环基”或类似的名称。在优选的六元单环杂环基中，杂原子选自O、N或S中的一个至三个，在优选的五元单环杂环基中，杂原子选自O、N或S中的一个或两个杂原子。杂环基环的实例包括但不限于氮杂卓基(azepinyl)、吖啶基、咔唑基、噌啉基(cinnolinyl)、二氧杂环戊烷(dioxolanyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、吗啉基、环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、哌啶基、哌嗪基、二氧哌嗪基(dioxopiperazinyl)、吡咯烷基、吡咯烷酮基(pyrrolidonyl)、吡咯烷醇基(pyrrolidionyl)、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡唑啉基、吡唑烷基、1,3-二氧杂环己烯基(1,3-dioxinyl)、1,3-二噁烷基(1,3-dioxanyl)、1,4-二氧杂环己烯基(1,4-dioxinyl)、1,4-二噁烷基(1,4-dioxanyl)、1,3-氧硫杂环己烷基(1,3-oxathianyl)、1,4-氧硫杂环己二烯基(1,4-oxathiinyl)、1,4-氧硫杂环己烷基(1,4-oxathianyl)、2H-1,2-噁嗪基(2H-1,2-oxazinyl)、三噁烷基(trioxanyl)、六氢-1,3,5-三嗪基、1,3-二氧杂环戊二烯基(1,3-dioxolyl)、1,3-二氧杂环戊烷基(1,3-dioxolanyl)、1,3-二硫杂环戊二烯基(1,3-dithiolyl)、1,3-二硫杂环戊烷基(1,3-dithiolanyl)、异噁唑啉基(isoxazolinyl)、异噁唑烷基(isoxazolidinyl)、噁唑啉基(oxazolinyl)、噁唑烷基(oxazolidinyl)、噁唑烷酮基(oxazolidinonyl)、噻唑啉基、噻唑烷基(thiazolidinyl)、1,3-氧硫杂环戊烷基(1,3-oxathiolanyl)、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四氢噻喃基(tetrahydrothiopyranyl)、四氢-1,4-噻嗪基(tetrahydro-1,4-thiazinyl)、硫代吗啉基(thiamorpholinyl)、二氢苯并呋喃基(dihydrobenzofuranyl)、苯并咪唑烷基(benzimidazolidinyl)和四氢喹啉(tetrahydroquinoline)。

[0067] “(杂环基)烷基”是作为取代基由亚烷基基团连接的杂环基基团。实例包括但不限于咪唑啉基甲基和二氢吲哚基乙基。

[0068] 如本文所定义的，如本文所用，“酰基”是指-C(=O)R，其中R是氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。

[0069] 本文所定义的，“O-羧基”基团指“-OC(=O)R”基团，其中R选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0070] 如本文所定义的，“C-羧基”基团指“-C(=O)OR”基团，其中R选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。一个非限制性实例包括羧基(即，-C(=O)OH)。

[0071] “氰基”基团指“-CN”基团。

[0072] “氰酸基”基团指“-OCN”基团。

[0073] “异氰酸基”基团指“-NCO”基团。

[0074] “氰硫基”基团指“-SCN”基团。

[0075] “异硫氰酸基”基团指“-NCS”基团。

[0076] 如本文所定义的，“亚磺酰基”基团指“-S(=O)R”基团，其中R选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0077] 如本文所定义的，“磺酰基”基团指“-SO_2R”基团，其中R选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0078] 如本文所定义的，“S-磺酰胺基(S-sulfonamido)”基团指“-$SO_2NR_AR_B$”基团，其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0079] 如本文所定义的，“N-磺酰胺基(N-sulfonamido)”基团指“-N(R_A)SO_2R_B”基团，其中R_A和R_b各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0080] 如本文所定义的，“O-氨甲酰基”基团指“-OC(=O)NR_AR_B”基团，其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0081] 如本文所定义的，“N-氨甲酰基”基团指“-N(R_A)OC(=O)R_B”基团，其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0082] 如本文所定义的，“O-硫代氨甲酰基”基团指“-OC(=S)NR_AR_B”，其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的

C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0083] 如本文所定义的,"N-硫代氨甲酰基"基团指"-N(R_A)OC(=S)R_B"基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0084] 如本文所定义的,"C-酰胺基"基团指"-C(=O)NR_AR_B"基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0085] 如本文所定义的,"N-酰胺基"基团指"-N(R_A)C(=O)R_B"基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基或任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。

[0086] 如本文所定义的,"氨基"基团指"-NR_AR_B"基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基或任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基。一个非限制性实例包括游离氨基(即,-NH_2)。

[0087] 如本文所定义的,"酰胺"或"酰胺基"基团指"-NR-C(=O)-R"基团,其中每一个R独立地选自氢、氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基或合适的胺保护基团。

[0088] "氨基烷基"基团指由亚烷基基团连接的氨基基团。

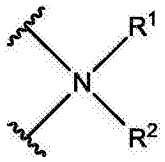
[0089] "烷氧基烷基"基团是指由亚烷基基团连接的烷氧基基团,例如"C_{2-8}烷氧基烷基"等。

[0090] 如本文所用,取代基团衍生自未取代的母体基团,在其中一个或多个氢原子已经与另一个原子或基团发生了交换。除非另外指明,否则当一个基团被认为是"被取代的"时,意味着该基团被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自C_1-C_{24}烷基、C_1-C_{24}烯基、C_1-C_{24}炔基、C_1-C_{24}杂烷基、C_3-C_{10}碳环基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、C_3-C_{10}-碳环基-C_1-C_6-烷基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、5-10元杂环基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、5-10元杂环基-C_1-C_6烷基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、芳基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、芳基(C_1-C_6)烷基(任选被卤素、C_1-C_6

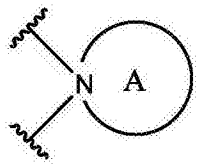
烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(任选被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(C_1-C_6)烷基(任选被卤素,C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基取代)、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基(C_1-C_6)烷基(即醚)、芳氧基、硫氢基(巯基)、卤代(C_1-C_6)烷基(例如,$-CF_3$)、卤代(C_1-C_6)烷氧基(例如,$-OCF_3$)、C_1-C_6烷硫基、芳硫基、氨基、氨基(C_1-C_6)烷基、硝基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰酰基、异氰酸基、氰硫基、异硫氰酸基、亚磺酰基、磺酰基和氧(=O)。当基团被描述为"任选被取代"时,该基团可以被上述取代基取代。

[0091] 应当理解的是,取决于上下文,某些自由基命名规则可以包括单-自由基或双-自由基。例如,当一个取代基需要与分子的其余部分有两个连接点时,应当理解该取代基是双-自由基。例如,被认为是需要两个连接点的烷基的取代基包括双-自由基,如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$等。其它自由基命名规则清楚地表明,该自由基是双-自由基,如"亚烷基"或"亚烯基"。

[0092] 当两个R基团被认为"与它们所连接的原子一起"形成一个环(例如,碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环)时,意味着该原子和两个R基团的共同单元是所述的环。环不受每一个R基团单独对待的定义限制。例如,当存在以下亚结构:

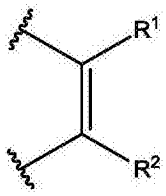
[0093] 

[0094] 以及R^1和R^2被定义为选自由氢和烷基组成的组,或者R^1和R^2与它们所连接的氮一起形成杂环基时,意味着R^1和R^2可以选自氢或烷基,或者可选地,所述亚结构具有以下结构:

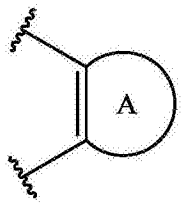
[0095] 

[0096] 其中环A是含有所绘出氮的杂芳基环。

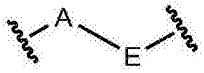
[0097] 类似地,当两个"相邻的"R基团被认为"与它们所连接的原子一起"形成一个环时,意味着该原子、中间的键和两个R基团的共同单元是所述的环。例如,当存在以下亚结构:

[0098] 

[0099] 以及R^1和R^2被定义为选自由氢和烷基组成的组,或R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成芳基或碳环基时,意味着R^1和R^2可以选自氢或烷基,或者可选地,该亚结构具有以下结构:

[0100] 

[0101] 其中A是含有所述双键的芳基环或碳环基。

[0102] 无论哪个取代基被描述为双-自由基(即,与分子的其余部分有两个连接点),应当理解,除非另外指明,取代基可以以任意方向的构型连接。因此,例如,被描述为-AE-或

的取代基包括被这样导向以使得A连接在分子的最左侧连接点的取代基,以及A连接在分子的最右侧连接点的情况。

[0103] 当本文所公开的化合物至少具有一个手性中心时,它们可以以单独的对映异构体和非对映异构体或以这些异构体的混合物(包括外消旋体)存在。通过应用本领域技术人员公知的各种方法,来完成单独异构体的分离或单独异构体的选择性合成。除非另外指明,否则所有这些异构体及其混合物都被包括在本文所公开的化合物的范围内。此外,本文所公开的化合物可以以一种或多种结晶或无定形的形式存在。除非另外指明,否则所有这些形式都被包括在本文所公开的化合物的范围内,包括任意多晶型形式。另外,本文所公开的化合物中的一些可以与水(即,水合)或普通有机溶剂形成溶剂化物。除非另外指明,否则这些溶剂化物被包括在本文所公开的化合物的范围内。

[0104] 本领域技术人员将认识到,本文所描述的一些结构可以是化合物的共振形式或互变异构体,其可以由其他化学结构公正地代表,即使在动力学上;技术人员认识到该结构可能仅代表该化合物样品的很小一部分。该化合物被认为在所描述的结构的范围内,尽管在本文中没有表示出这样的共振形式或互变异构体。

[0105] 在所描述的化合物中可以存在同位素。如化合物结构中所表示的每一种化学元素都可以包括所述元素的任意同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可以明确地公开或理解为存在于化合物中。氢原子可以存在于化合物的任意位置,氢原子可以是氢的任意同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文另有明确说明,否则本文提及的化合物涵盖了所有可能的同位素形式。

[0106] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有如这些实施方案所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。本文描述中所用的术语仅用于描述特定的实施方案,并不旨在对实施方案的限制。如在说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另有明确指示,否则单数形式的“a”,“an”和“the”旨在同样包括复数形式。本文提及的所有公开、专利申请、专利和其他参考文献的全部内容通过引用并入本文。

[0107] 除非另有明确说明,否则在本申请中,尤其是在所附权利要求书中所用的术语和短语及其变形,应当被解释为开放性的而非限制性的。作为前述的实例,术语“包括”应当被解读为意指“包括但非限制”,“包括但不限于”等;本文所用的术语“包含”与“包括”、“含有”或“由...表征”同义,并且是包容性的或开放性的,并且不排除另外的未列举的元素或方法步骤;术语“具有”应当被解释为“至少具有”;术语“包括”应当被解释为“包括但不限于”;术语“实例”用于提供讨论中的项目的示例性例子,而非其详尽的或限制性列举;并且术语如“优选”、“优选的”、“所需”或“所需的”以及具有相似含义的词语的使用不应被理解为暗示

某些特征对于本发明的结构或功能是关键的、必要的或更重要的，而是仅旨在突出在特定的实施方案中可能使用或可能不使用的替代的或另外的特征。另外，术语“包含”应当被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当在过程的上下文中使用时，术语“包含”意指该过程至少包括所述的步骤，但可能包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时，术语“包含”意指该化合物、组合物或装置至少包括所述的特征或组分，但也可能包括另外的特征或组分。同样地，除非另有明确说明，用连词“和”连接的一组项目不应当被解读为要求存在于该组中的那些项目中的各个和每一个，而应当被解读为“和/或”。类似地，除非另有明确说明，用连词“或”连接的一组项目不应当被解读为要求在该组中是相互排他的，而应当被解读为“和/或”。

[0108] 应当理解的是，在本文所描述的具有一个或多个手性中心的任意化合物中，如果没有明确指出绝对立体化学，那么每一个中心可以独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此，本文所提供的化合物可以是对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的或立体异构体混合物。另外，应当理解的是，在本文所描述的具有一个或多个产生可以被定义为E或Z几何异构体的双键的任意化合物中，每一个双键可独立地为E或Z或其混合物。

[0109] 除非另外指明，否则在说明书和权利要求书中所用的表示成分的量、反应条件等的所有数字被理解为在所有情况下被术语“约”修饰。因此，除非有相反指示，否则在说明书和所附权利要求书中提出的数值参数是近似值，其可以根据本实施方案试图获得的所需性质而变化。最起码地，而且并非试图将等同原则的应用限制到权利要求的范围，每一个数字参数应当根据有效数字的数目和普通舍入方法来解释。

[0110] 尽管阐述实施方案的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是在具体实例中所阐述的数值被尽可能精确地报告。然而，任何数值固有地包含某些必然由存在于它们各自测试测量中的标准偏差导致的误差。在整个说明书和权利要求书中给出的每一个数值范围将包括落在该较宽数值范围内的每一个较窄数值范围，正如该较窄数值范围全部被明确地写在这里。在提供了数值范围的情况下，可以理解的是，所述范围的上限和下限以及上限和下限之间的每一个中间值都被涵盖在实施方案中。

[0111] CSA化合物合成：

[0112] 本文所公开的方法可以如下所述，或者是这些方法的修改。修改方法的方式包括本领域技术人员已知的温度、溶剂、试剂等。通常，在本文公开的任意制备过程中，可能必须和/或需要保护任意有关分子上的敏感性或反应性基团。这可以通过常规保护基团来实现，例如在Protective Groups in Organic CHemistry(编辑J.F.W.Mcomie,Plenum Press,1973)；和P.G.M.Green,T.W.Wutts,Protecting Groups in Organic Synthesis(第三版)Wiley,New York(1999)中所描述的那些，其中这两篇的全部内容都在此通过引用并入本文。可以使用本领域已知的方法，在合适的后续阶段去除保护基团。用于合成适用的化合物的合成化学转化是本领域已知的，并且包括例如在R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,1989或者L.Paquette,ed.,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons,1995中所描述的那些，其中这两篇的全部内容都在此通过引用并入本文。本文所显示和所描述的路线仅仅是说明性的，并不意图也不被解释为以任意方式限制权利要求的范围。本领域技术人员将能够认识到所

公开的合成的修改，并基于本文的公开内容设计替代路线；所有这些修改和替代路线都在权利要求的范围内。

[0113] 用于制备式(I)化合物的示例性但非限制性的常规合成方案示于如下方案A-1中。除非另外指明，否则变量定义如上式(I)所示。该过程从胆酸(1)开始。在酰胺键形成条件下，用仲胺R_1R_2NH处理(1)得到中间体(2)。酰胺键形成试剂包括但不限于在HOBT(1-羟基苯并三唑)存在下的EDAC[N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐]，或在二异丙基乙胺存在下的HATU[N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯]等。

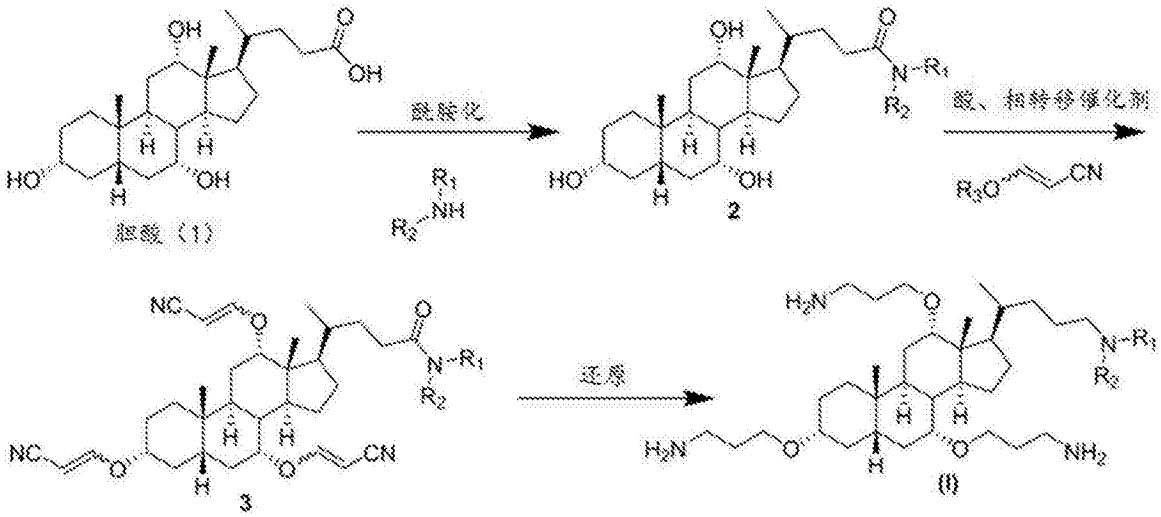
[0114] 在一些实施方案中，R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基以及合适的胺保护基团组成的组，只要是R_1或R_2中的至少一个不是氢。

[0115] 在酸和相转移催化剂的存在下，用烷氧基丙烯腈试剂处理化合物(2)，以得到式(3)的化合物。在一些实施方案中，酸是有机酸。在一些实施方案中，酸是无机酸。在一些实施方案中，酸以催化量使用。在一些实施方案中，酸以化学计量的量使用。在一些实施方案中，酸以大于化学计量的量使用。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基碘化铵。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基溴化铵。

[0116] 然后使化合物(3)经历还原条件，以得到式(I)的化合物。合适的还原条件包括但不限于红铝(RedAl)、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物(silyl hydride)处理。合适的金属催化剂在本领域中是已知的。

[0117] 方案A-1

[0118]



[0119] 用于制备式(II)化合物的示例性但非限制性的常规合成方案示于如下方案A-2中。除非另外指明，否则变量定义如上所示。该过程从胆酸(1)开始。在酰胺键形成条件下，用仲胺R_1R_2NH处理(1)得到中间体(2)。酰胺键形成试剂包括但不限于在HOBT(1-羟基苯并三唑)存在下的EDAC[N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐]，或在二异丙基乙胺存在下的HATU[N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯]等。

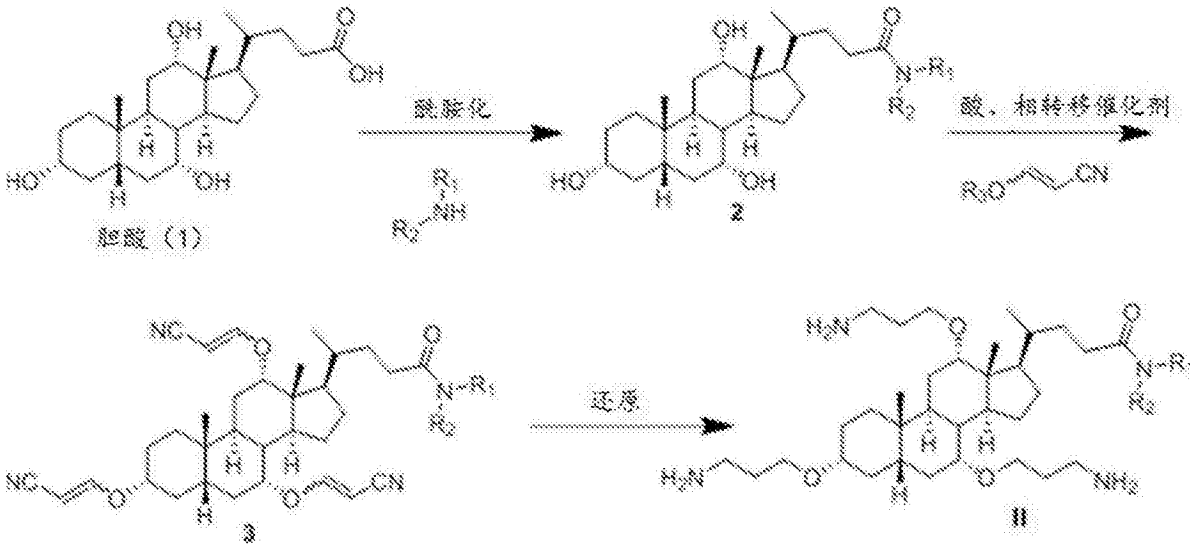
[0120] 在一些实施方案中，R_1和R_2独立地选自由氢、任选取代的C_1-C_{24}烷基、任选取代的C_2-C_{24}烯基、任选取代的C_2-C_{24}炔基、任选取代的C_6或C_{10}芳基、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂环基、任选取代的C_{7-13}芳烷基、任选取代的(5至10元杂芳基)-C_1-C_6烷基、任选取代的C_{3-10}碳环基、任选取代的C_{4-10}(碳环基)烷基、任选取代的(5至10元杂环基)-C_1-C_6烷基以及合适的胺保护基团组成的组，条件是R_1或R_2中的至少一个不是氢。

[0121] 在酸和相转移催化剂的存在下，用烷氧基丙烯腈试剂处理化合物(2)，以得到式(3)的化合物。在一些实施方案中，酸是有机酸。在一些实施方案中，酸是无机酸。在一些实施方案中，酸以催化量使用。在一些实施方案中，酸以化学计量的量使用。在一些实施方案中，酸以大于化学计量的量使用。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基碘化铵。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基溴化铵。

[0122] 然后使化合物(3)经历还原条件，以得到式(II)的化合物。合适的还原条件包括但不限于红铝(RedAl)、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物(silyl hydride)处理。合适的金属催化剂在本领域中是已知的。还原被这样进行以使得化合物(3)的C-酰胺基基团不被优先还原，而化合物(3)的氰基基团被优先还原。

[0123] 方案A-2

[0124]



[0125] 用于制备式(I)化合物的示例性但非限制性的常规合成方案示于如下方案A-1中。除非另外指明，否则变量定义如上式(I)所示。

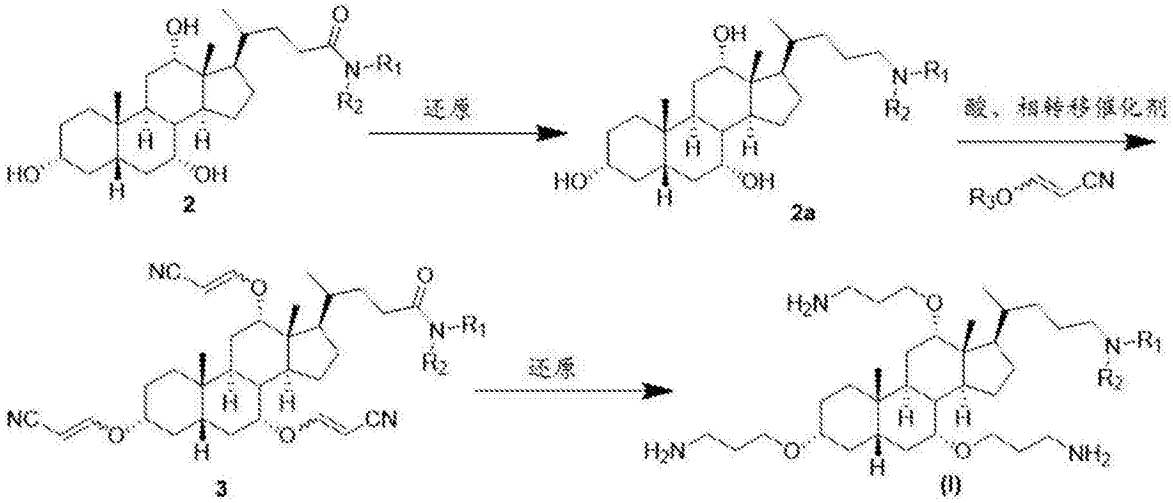
[0126] 使化合物(2)经历还原条件，以得到胺衍生物(2a)。合适的还原条件包括但不限于红铝、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物处理。合适的金属催化剂在本领域中是已知的。

[0127] 在酸和相转移催化剂的存在下，用烷氧基丙烯腈试剂处理化合物(2a)，以得到式(3)的化合物。在一些实施方案中，酸是有机酸。在一些实施方案中，酸是无机酸。在一些实施方案中，酸以催化量使用。在一些实施方案中，酸以化学计量的量使用。在一些实施方案中，酸以大于化学计量的量使用。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基碘化铵。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基溴化铵。

[0128] 然后使化合物(3)经历还原条件，以得到式(I)的化合物。合适的还原条件包括但不限于红铝、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物处理。用于还原反应的合适的体系包括：在氢气氛围存在下的催化剂，在存在或不存在添加剂的合适的溶剂中。合适的催化剂包括阮内钴(Raney cobalt)、碳负载型钯、钯和铑催化剂以及海绵状(sponge)镍和钴催化剂等，如Applied Catalysis A:General 494(2015)第41-47页(其全部内容在此通过引用并入本文)中所述，其它金属负载型催化剂如二氧化硅负载型钴也可用于氢化反应。合适的添加剂包括氢氧化锂、氨或酸性介质。本领域技术人员将认识到可能需要升高温度和氢气压力。本领域技术人员还将认识到还原反应可以使用其他还原剂，包括在醇溶剂(如甲醇)中的氯化镍和硼氢化钠体系。

[0129] 方案B-1

[0130]



[0131] 用于制备式(II)化合物的示例性但非限制性的常规合成方案示于如下方案B-2中。除非另外指明，否则变量定义如上所示。

[0132] 使化合物(2)经历还原条件，以得到胺衍生物(2a)。合适的还原条件包括但不限于红铝、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物处理。合适的金属催化剂在本领域中是已知的。

[0133] 在酸和相转移催化剂的存在下，用烷氧基丙烯腈试剂处理化合物(2a)，以得到式(3)的化合物。在一些实施方案中，酸是有机酸。在一些实施方案中，酸是无机酸。在一些实施方案中，酸以催化量使用。在一些实施方案中，酸以化学计量的量使用。在一些实施方案中，酸以大于化学计量的量使用。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基碘化铵。在一些实施方案中，相转移催化剂是四丁基溴化铵。

[0134] 然后使化合物(3)经历还原条件，以得到式(II)的化合物。还原被这样进行以使得化合物(3)的C-酰胺基基团不被优先还原，而化合物(3)的氰基基团被优先还原。合适的还原条件包括但不限于红铝、氢化铝锂、硼氢化锂或在合适的金属催化剂的存在下用氢处理或在合适的金属催化剂的存在下用甲硅烷基氢化物处理。用于还原反应的合适的体系包括：在氢气氛围存在下的催化剂，在存在或不存在添加剂的合适的溶剂中。合适的催化剂包括阮内钴、碳负载型钯、钯和铑催化剂以及海绵状镍和钴催化剂等，如Applied Catalysis

A:General 494(2015)第41-47页(其全部内容在此通过引用并入本文)中所述,其它金属负载型催化剂如二氧化硅负载型钴也可用于氢化反应。合适的添加剂包括氢氧化锂、氨或酸性介质。本领域技术人员将认识到可能需要升高温度和氢气压力。本领域技术人员还将认识到还原反应可以使用其他还原剂,包括在醇溶剂(如甲醇)中的氯化镍和硼氢化钠体系。

[0135] 方案B-2

[0136]

