



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113234114 A

(43) 申请公布日 2021.08.10

(21) 申请号 202110494113.1	C07J 5/00 (2006.01)
(22) 申请日 2012.10.12	C07J 21/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07J 1/00 (2006.01)
61/547,291 2011.10.14 US	C07J 43/00 (2006.01)
61/698,204 2012.09.07 US	C07J 31/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/00 (2006.01)
201280060883.4 2012.10.12	A61P 25/18 (2006.01)
(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司	A61P 25/20 (2006.01)
地址 美国马萨诸塞州	A61P 25/22 (2006.01)
(72) 发明人 R.B.尤帕萨尼 B.C.艾斯丘	A61P 25/24 (2006.01)
B.L.哈里森 F.G.萨里特洛	A61P 25/14 (2006.01)
A.J.罗比乔德	A61P 25/16 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	A61P 25/28 (2006.01)
11105	A61P 27/16 (2006.01)
代理人 曹立莉	A61K 31/57 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61K 31/573 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)	A61K 31/58 (2006.01)

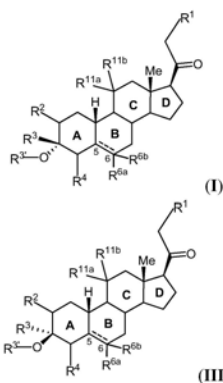
权利要求书7页 说明书153页

(54) 发明名称

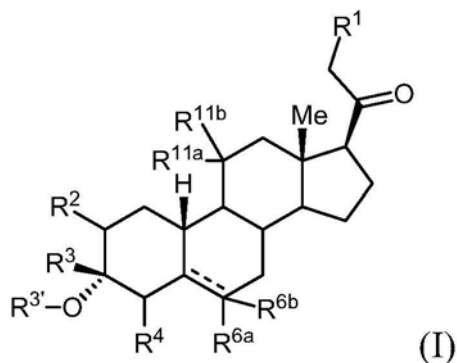
3,3-二取代的19-去甲孕甾烷化合物、组合
物、及其用途

(57) 摘要

本文中提供根据式(I)和(III)的3,3-二取代的19-去甲甾族化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 如本文中所定义。预期本发明的化合物对于多种CNS相关病症的预防和治疗,例如睡眠障碍、心境障碍、失眠症、焦虑、抑郁症、创伤性脑损伤(TBI)、应激和癫痫的治疗是有用的。



1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环; 和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

R^2 为氢、卤素、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、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$, 其中 R^{B1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{B1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;

R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基;

$R^{3'}$ 为氢、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$, 其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环; 和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

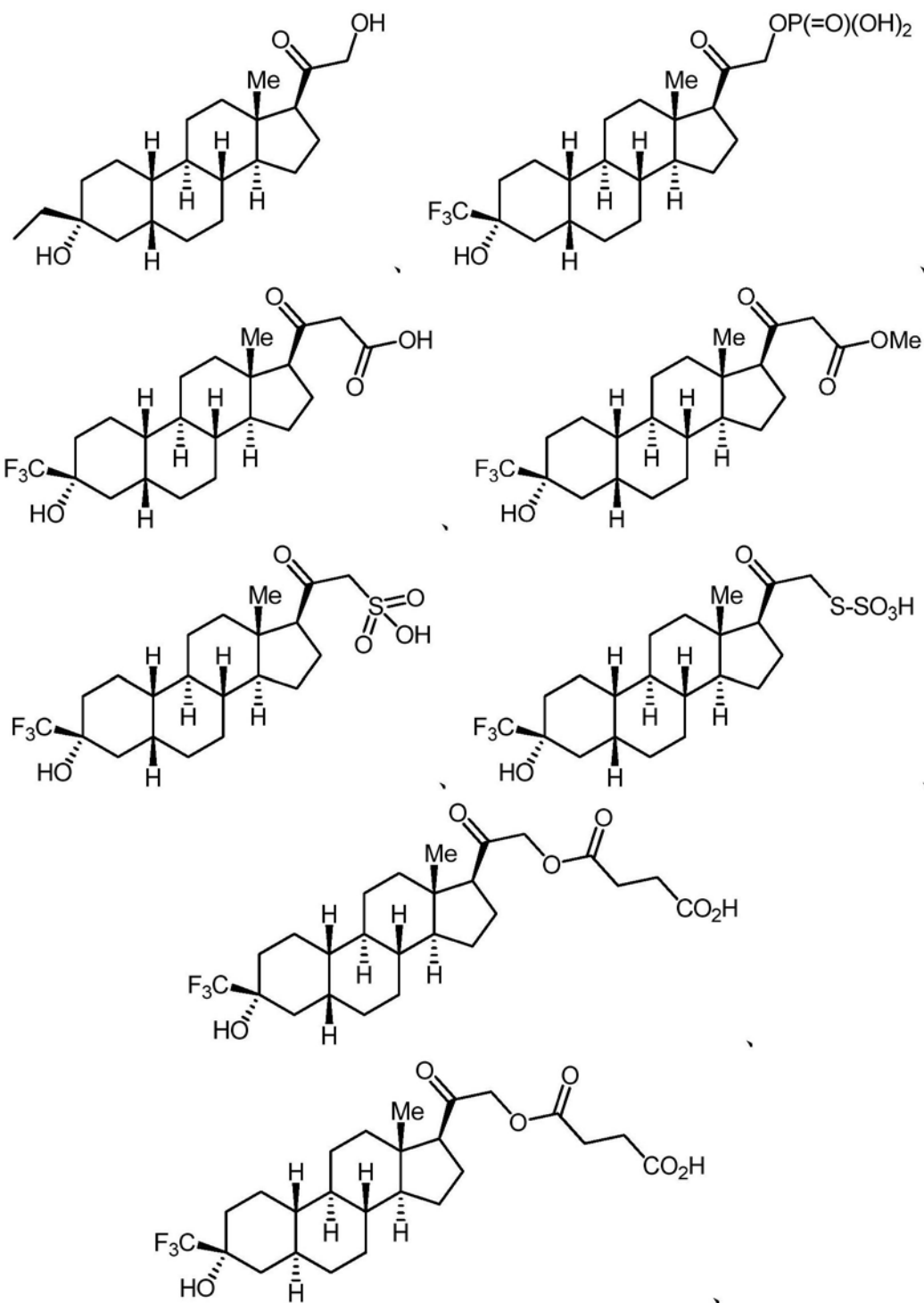
R^4 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基；

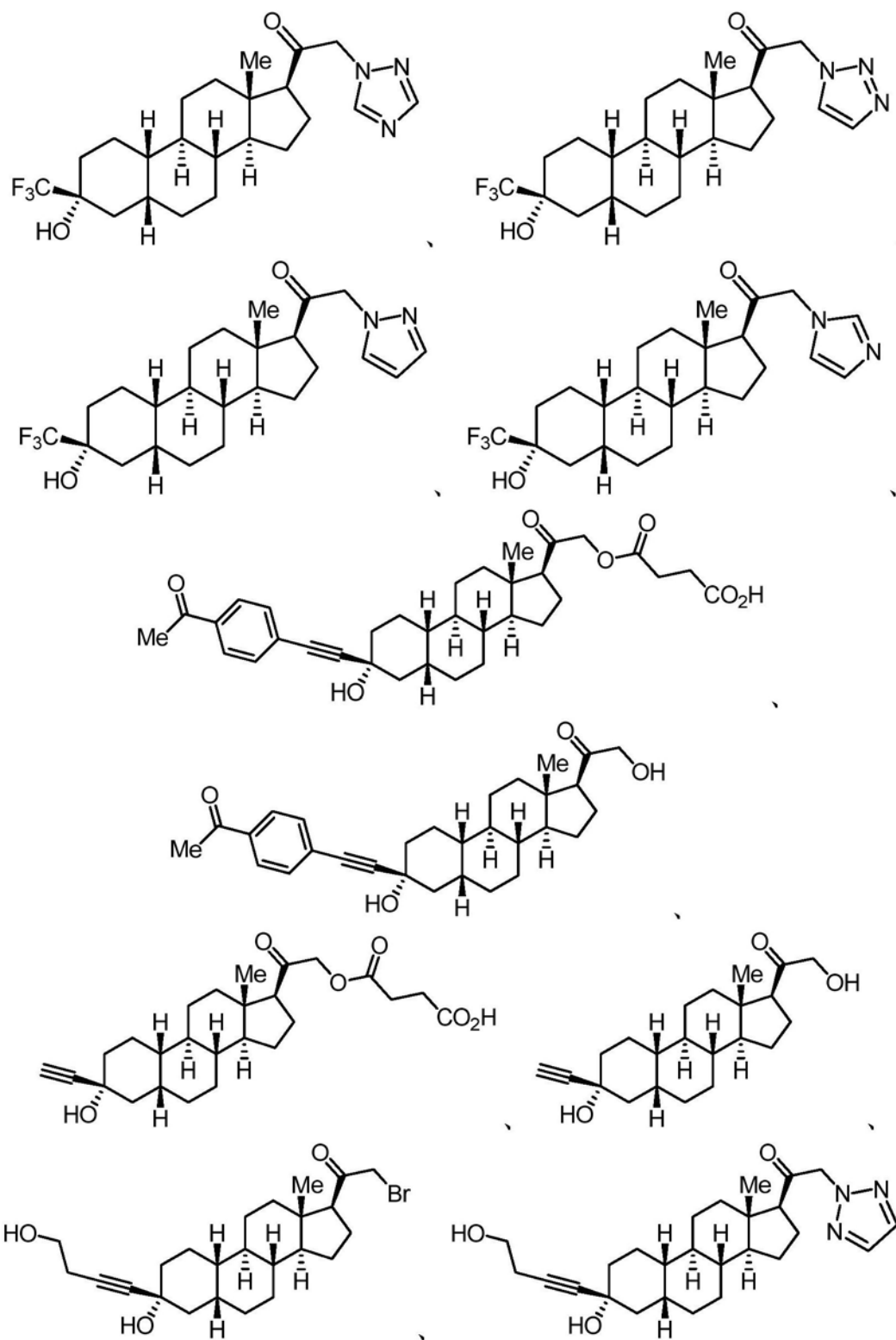
R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团；

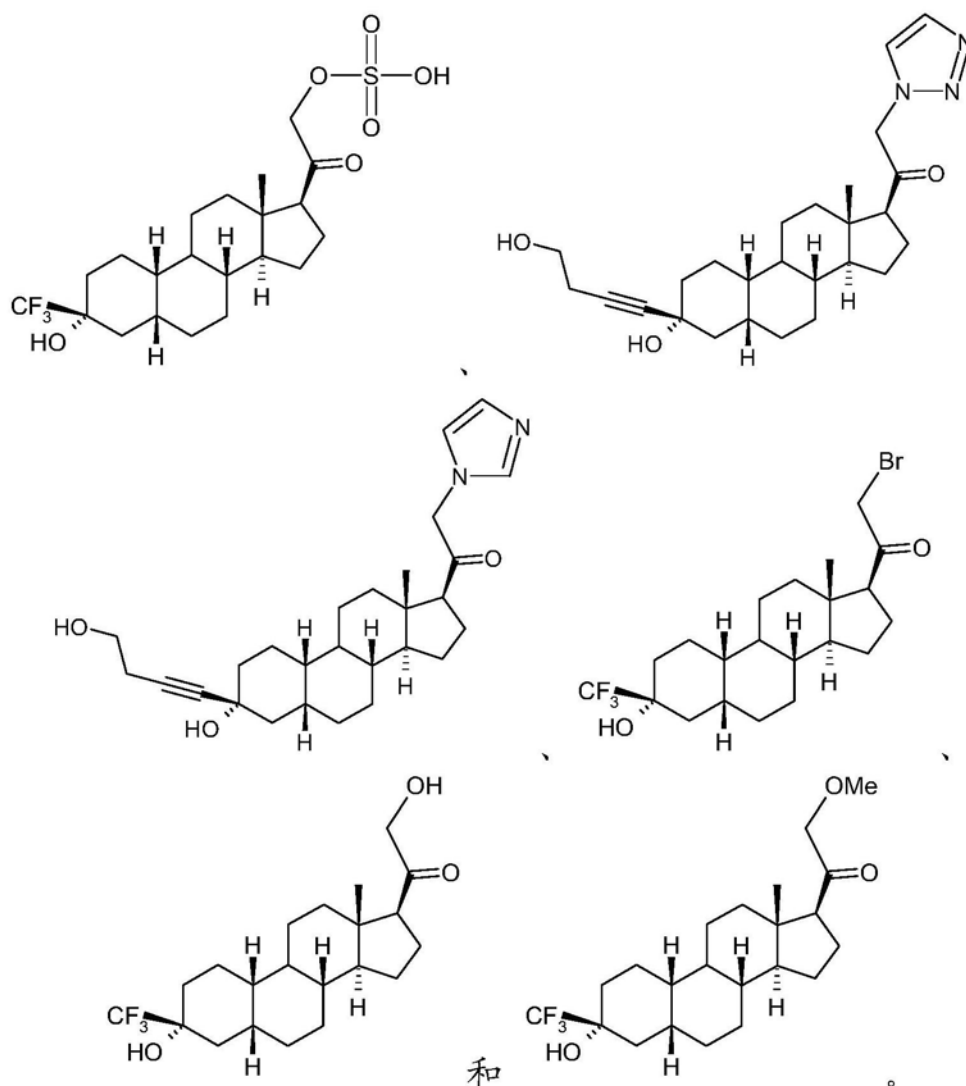
R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OH、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH₂、-N(R^{D1})₂、或-NR^{D1}C(=O)R^{D1}，其中R^{D1}的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团；

其中 ----- 代表单键或双键，条件是如果双键存在于环B中，则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在，和条件是如果单键存在于环B中，则在C5处的氢在 α 或 β 位；

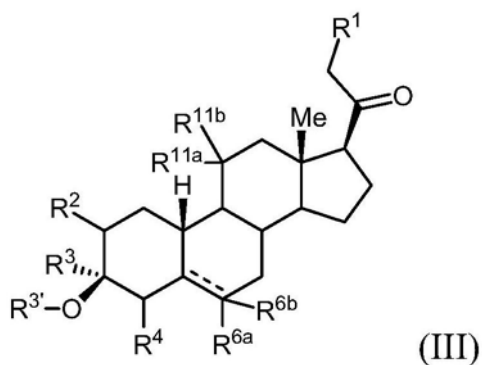
条件是特别地排除下列化合物、及其盐：







2. 式 (III) 的化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2$

$_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ ，其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环；和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

R^2 为氢、卤素、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B1}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{B1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$ ，其中 R^{B1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{B1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；

R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 为氢、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C1}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{C1}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{C2}})_2$ 、或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{C2}})(\text{OR}^{\text{C1}})$ ，其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

R^4 选自氢、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；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团；

R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ ，其中 R^{D1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{D1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团；

其中 ----- 代表单键或双键，条件是如果双键存在于环B中，则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在，和条件是如果单键存在于环B中，则在C5处的氢在 α 或 β 位。

3. 权利要求1或2的化合物，其中 R^1 为氢、卤素、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})$

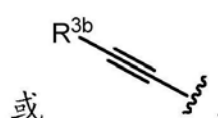
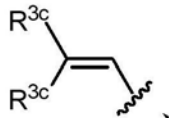
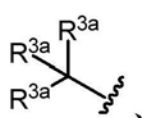
$_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 。

4. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^1 为氢、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。

5. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^2 为氢、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 。

6. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。

7. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^3 为下式的基团:



其中 R^{3a} 的各情况为氢、卤素、或 $-OR^{F1}$, 其中 R^{F1} 为取代或未取代的烷基; 且 R^{3b} 和 R^{3c} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、或者取代或未取代的杂环基。

8. 权利要求1或2的化合物, 其中 $R^{3'}$ 为氢。

9. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^4 为氢。

10. 权利要求1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基, 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代($=O$)基团。

3,3-二取代的19-去甲孕甾烷化合物、组合物、及其用途

[0001] 本申请是中国申请号为201810869360.3、发明名称为“3,3-二取代的19-去甲孕甾烷化合物、组合物、及其用途”且申请日为2012年10月12日的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2011年10月14日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/547,291和2012年9月7日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/698,204的优先权,将其各自通过参考引入本文。

背景技术

[0004] 脑兴奋性(excitability)被定义为动物的唤醒水平(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,神经递质对调节离子跨越神经元膜的传导性负责。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作用电势的影响下释放。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)。该作用通过突触后烟碱受体介导(mediate),所述突触后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作用电势的形式刺激神经元兴奋性。

[0005] 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,因为脑中的神经元的最高达40%利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯根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以促进氯根离子沿着GRC的电化学梯度流入细胞中。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,降低的神经元兴奋性)。换句话说,神经元中的氯根离子浓度越高,脑兴奋性(唤醒水平)越低。

[0006] 有许多文献证明,GRC对焦虑、发作行为和镇静的介导负责。因此,GABA和像GABA一样起作用或促进GABA的作用的药物(例如,治疗上有用的巴比妥酸盐和苯并二氮草(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,除苯并二氮草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(甾族化合物,steroids)的不同的位点(Lan,N.C.et al.,Neurochem.Res.16:347-356(1991))。

[0007] 神经活性类固醇可内源地出现。最有效力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.et al.,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.et al.,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。

[0008] 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.et al.,Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.130:19-24(1985);Pfaff,D.W and McEwen,B.S.,Science 219:808-814(1983);Gyermek et al.,J Med Chem.11:117(1968);Lambert,

J. et al., 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。在月经开始之前的一些身体症状的每月一次的重现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的受试者具有在经期前存在且在经期后不存在的症状的每月一次的重现。

[0009] 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 et al., 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. et al., 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))。

[0010] 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有关的抑郁症不受通过经典的抗抑郁药的治疗的作用,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))。

[0011] 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. et al., 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 et al., "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 et al., Obstet. Gynecol. 154:573-581 (1986); Dennerstein et al., Brit. Med. J. 290:16-17 (1986))。

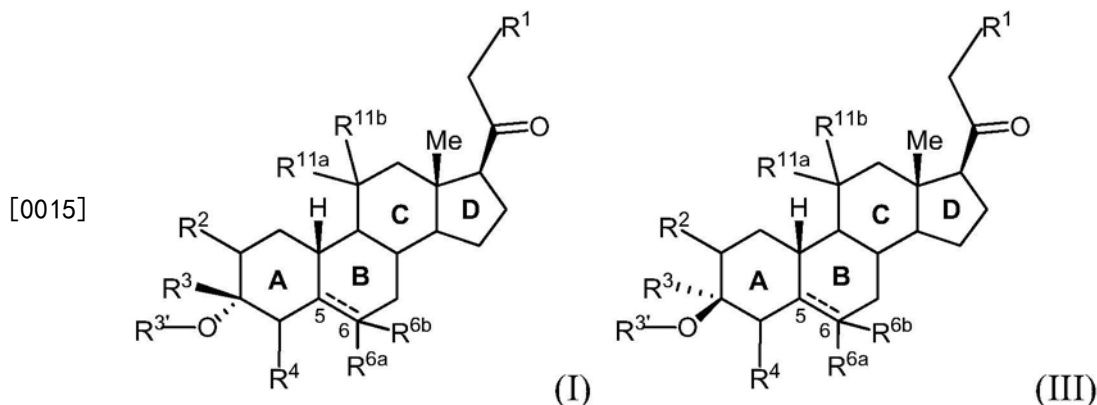
[0012] 需要充当对于脑兴奋性的调节剂、以及用于CNS相关疾病的预防 and 治疗的试剂的新型和改善的神经活性类固醇。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

发明内容

[0013] 本发明部分地基于提供具有良好的效力、药代动力学(PK)性质、口服生物利用度、可配制性(formulatability)、稳定性、安全性、清除率(廓清率, clearance)和/或代谢的新型19-去甲(nor)化合物的期望。如本文中描述的化合物的一个关键特征是在C3位处的二取

代。本发明人预见 (envision) 在C-3处的二取代消除氧化到酮的可能性,防止进一步的代谢,并降低二次消除途径例如葡萄苷酸化的可能性。本发明人进一步预见C3二取代的总效果应为改善总的PK参数和降低潜在的毒性和副作用,这可容许在一些实施方式中,口服和/或长期地(慢性地,chronically)施用。如本文中描述的化合物的另一关键特征是在C10位处存在氢(“19-去甲”)而不是甲基。本发明人预见19-去甲化合物与其C10-甲基对应物相比具有改善的物理性质,例如改善的溶解性。本发明人预见溶解性的进一步增加,例如当AB环体系处于顺式构型时。

[0014] 因此,在一个方面中,本文中提供根据式(I)或(III)的化合物:




[0016] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合;其中 R^2 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 如本文中所定义,

[0017] R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$,其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环;和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0018] R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基;和

[0019] $R^{3'}$ 为氢、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$,其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原

子时的氮保护基团,或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0020] 其中  独立地代表单键或双键,条件是如果双键存在于环B中,则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在,和条件是如果单键存在于环B中,则在C5处的氢在 α 或 β 位。

[0021] 在另一方面中,提供药物组合物,其包括式(I)或(III)的化合物和药学上可接受的载体。在一些实施方式中,本发明的化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在一些实施方式中,本发明的化合物以治疗有效量提供。在一些实施方式中,本发明的化合物以预防有效量提供。

[0022] 如本文中描述的化合物在一些实施方式中充当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。

[0023] 因此,在另一方面中,提供治疗需要其的受试者中的CNS相关病症的方法,包括向受试者施用有效量的式(I)或(III)的化合物。在一些实施方式中,所述CNS相关病症为失眠症、抑郁症、心境障碍、惊厥性障碍、记忆障碍、注意障碍、焦虑障碍、双相型障碍、精神分裂症、抑郁症、双相型障碍、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激障碍、自闭症谱系障碍、精神抑郁症、社交焦虑障碍、强迫症、疼痛、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病、创伤性脑损伤、中风、成瘾性障碍、自闭症、亨廷顿舞蹈症、帕金森病、Rett综合征、戒断综合征、或耳鸣。

[0024] 由随后的详细描述、实施例和权利要求的考虑,其它目的和优点将对于本领域技术人员变得明晰。

[0025] 定义

[0026] 化学定义

[0027] 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。

[0028] 本文中描述的化合物可包括一个或多个非对称中心,且因此可以多种异构体形式例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如,本文中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非对称合成制备。参见,例如,Jacques et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilén et al.,Tetrahedron 33: 2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和

Wilensky, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。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中描述的化合物。

[0029] 如本文中所使用的纯的对映异构体化合物基本上不含所述化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,处于对映异构体过量)。换句话说,化合物的“S”形式基本上不含所述化合物的“R”形式,且因此处于“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯的”或“纯的对映异构体”表示化合物包括超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过98.5重量%、超过99重量%、超过99.2重量%、超过99.5重量%、超过99.6重量%、超过99.7重量%、超过99.8重量%或超过99.9重量%的所述对映异构体。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0030] 如本文中所使用的和除非另外说明,术语“对映异构体纯的R-化合物”是指至少约80重量%的R-化合物和至多约20重量%的S-化合物、至少约90重量%的R-化合物和至多约10重量%的S-化合物、至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物、至少约99重量%的R-化合物和至多约1重量%的S-化合物、至少约99.9重量%的R-化合物或至多约0.1重量%的S-化合物。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的总重量。

[0031] 如本文中所使用的和除非另外说明,术语“对映异构体纯的S-化合物”或“S-化合物”是指至少约80重量%的S-化合物和至多约20重量%的R-化合物、至少约90重量%的S-化合物和至多约10重量%的R-化合物、至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物、至少约99重量%的S-化合物和至多约1重量%的R-化合物、或者至少约99.9重量%的S-化合物和至多约0.1重量%的R-化合物。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的总重量。

[0032] 在本文中提供的组合物中,对映异构体纯的化合物可与其它活性或非活性成分一起存在。例如,包括对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可包括,例如,约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的R-化合物。在一些实施方式中,这样的组合物中的对映异构体纯的R-化合物可例如包括所述化合物的总重量的至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如,包括对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可包括例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的S-化合物。在一些实施方式中,这样的组合物中的对映异构体纯的S-化合物可例如包括所述化合物的总重量的至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在一些实施方式中,活性成分可用很少的赋形剂或载体或者不用赋形剂或载体配制。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 当列举数值的范围时,意图包括在所述范围内的每个数值和子范围。例如“C₁₋₆烷基”意图包括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。

[0036] “烷基”是指具有1-20个碳原子的直链或支化的饱和烃基的基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-6个碳原子(“C₁₋₆烷基”,在本文中也称作“低级烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(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)。烷基的额外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外规定,否则烷基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的烷基”)。在一些实施方式中,烷基为未取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在一些实施方式中,烷基为取代的C₁₋₁₀烷基。

[0037] “亚烷基”是指如上定义的取代或未取代的烷基,其中两个氢被除去以提供二价基团。示例性的二价亚烷基包括,但不限于,亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基异构体(例如,-CH₂CH₂CH₂-和-CH(CH₃)CH₂-)等。

[0038] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且不具有三键的直链或支化的烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(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。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的额外实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外规定,烯基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的烯基”)。在一些实施方式中,烯基为未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方式中,烯基为取代的C₂₋₁₀烯基。

[0039] “亚烯基”是指如上定义的取代或未取代的烯基,其中两个氢被除去以提供二价基团。示例性的二价亚烯基包括,但不限于,亚乙烯基(-CH=CH-)、亚丙烯基(例如,-CH=CHCH₂-和-C(CH₃)=CH-和-CH=C(CH₃)-)等。

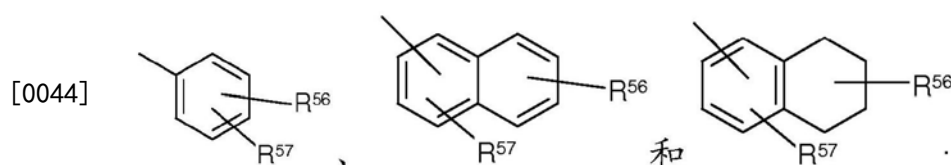
[0040] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳三键和任选地一个或多个双键的直链或支化的烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方式

中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例非限制地包括乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的额外实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外规定,炔基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的炔基”)。在一些实施方式中,炔基为未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方式中,炔基为取代的C₂₋₁₀炔基。

[0041] “亚炔基”是指如上定义的取代或未取代的炔基,其中两个氢被除去以提供二价基团。示例性的二价亚炔基包括,但不限于,亚乙炔基、亚丙炔基等。

[0042] “芳基”是指具有提供在芳族环体系中的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如,双环或三环的)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”)。在一些实施方式中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,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)。在一些实施方式中,芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中连接基团或点在芳基环上,且在这样的情况下,碳原子的数值继续表示芳基环体系中碳原子的数量。典型的芳基包括,但不限于,得自以下的基团:苯并萘、萘烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、蒽、苯、蒽、晕苯、荧蒽、芴、并六苯、己芬、己搭烯、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、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、苝、七曜烯、苝、皮蒽、玉红省、苯并菲和联三萘。特别地,芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另外规定,芳基的各情况独立地为任选地取代的,即未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在一些实施方式中,芳基为未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方式中,芳基为取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方式中,芳基被选自如下的基团的一个或多个取代:卤素、C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、氰基、羟基、C₁-C₈烷氧基和氨基。

[0043] 代表性的取代的芳基的实例包括以下:



[0045] 在这些式中,R⁵⁶和R⁵⁷之一可为氢,且R⁵⁶和R⁵⁷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、芳基氨基、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;或者R⁵⁶和R⁵⁷可结合以由5-8个原子形成环状环(饱和或不饱和的),所述环状环任选地包含选自N、O或S的一个或多个杂原子。R⁶⁰和R⁶¹独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₁₀

环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、取代的 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、或取代的5-10元杂芳基。

[0046] “稠合芳基”是指具有其环碳的两个与第二芳基环或与脂族环共有的芳基。

[0047] “芳烷基”为如本文中所定义的烷基和芳基的子集合，且是指被任选地取代的芳基取代的任选地取代的烷基。

[0048] “杂芳基”是指具有提供在芳族环体系中的环碳原子和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，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中，在化合价允许时，连接点可为碳或氮原子。杂芳基双环的环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系，其中连接点在杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数值继续表示杂芳基环体系中环成员的数量。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系，其中连接点在芳基或杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数值表示稠合(芳基/杂芳基)环体系中环成员的数量。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，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。

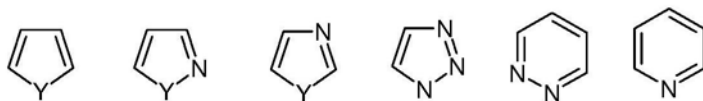
[0049] 在一些实施方式中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方式中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方式中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方式中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方式中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方式中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外规定，杂芳基的各情况独立地为任选地取代的，即，未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方式中，杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方式中，杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0050] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基非限制地包括吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基非限制地包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基非限制地包括三唑基、噁二唑基和噻二唑基。

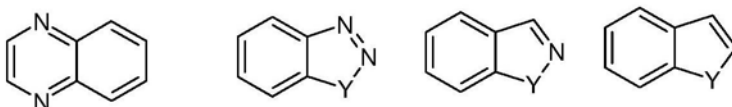
[0051] 示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基非限制地包括四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基非限制地包括吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基非限制地包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基分别非限制地包括三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基非限制地包括氮杂~~革~~基、氧杂~~革~~基和硫杂~~革~~基。示例性的5,6-双环杂芳基非限制地包括吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基非限制地包括萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹

喔啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0052] 代表性的杂芳基的实例包括以下：

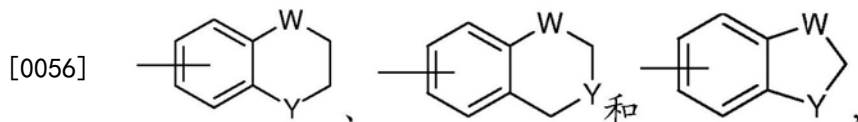


[0053]



[0054] 其中各Y选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S；和R⁶⁵独立地为氢、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。

[0055] 代表性的具有包含杂原子的取代的芳基的实例包括以下：



[0057] 其中各W选自C(R⁶⁶)₂、NR⁶⁶、O和S；且各Y选自羰基、NR⁶⁶、O和S；和R⁶⁶独立地为氢、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。

[0058] “杂芳烷基”为如本文中所定义的烷基和杂芳基的子集合，且是指被任选地取代的杂芳基取代的任选地取代的烷基。

[0059] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环体系中具有3-10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方式中，碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方式中，碳环基具有3-7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方式中，碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方式中，碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基非限制地包括环丙基(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。示例性的C₃₋₈碳环基非限制地包括上述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)、双环[2.2.1]庚基(C₇)、双环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基非限制地包括上述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-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例说明的，在一些实施方式中，碳环基为单环的(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系例如双环体系(“双环碳环基”)且可为饱和的或者可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上定义的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，碳的数值继续表示碳环体系中的碳的数量。除非另外规定，碳环基的各情况独立地为任选地取代的，即，未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在一些实施方式中，碳环基为未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方式中，碳环基为取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0060] 在一些实施方式中，“碳环基”为具有3-10个环碳原子的单环、饱和碳环基“(C₃₋₁₀环烷基)”。在一些实施方式中，环烷基具有3-8个环碳原子“(C₃₋₈环烷基)”。在一些实施方式中，环烷基具有3-6个环碳原子“(C₃₋₆环烷基)”。在一些实施方式中，环烷基具有5-6个环碳原子“(C₅₋₆环烷基)”。在一些实施方式中，环烷基具有5-10个环碳原子“(C₅₋₁₀环烷基)”。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定，环烷基的各情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在一些实施方式中，环烷基为未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方式中，环烷基为取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0061] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环体系的基团，其中各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，在化合价允许时，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。杂环基双环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的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，或其中如上定义的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，且在这样的情况中，环成员的数值继续表示在杂环基环体系中环成员的数量。除非另外规定，杂环基的各情况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的(“取代的杂环基”)。在一些实施方式中，杂环基为未取代的3-10元杂环基。在一些实施方式中，杂环基为取代的3-10元杂环基。

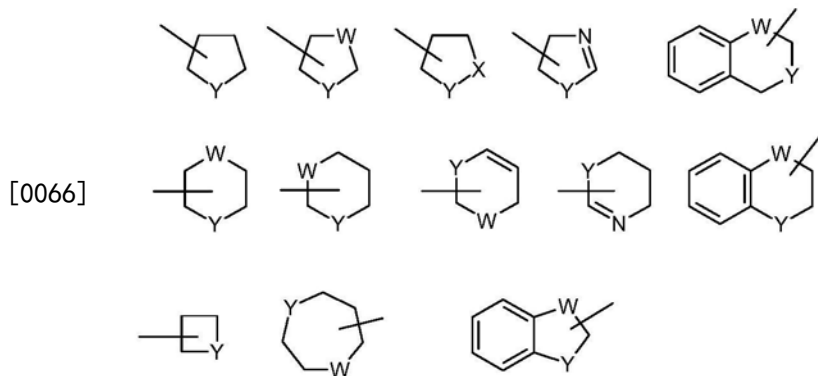
[0062] 在一些实施方式中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方式中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方式中，杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方式中，5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方式中，5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方式中，5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0063] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基非限制地包括吡丙啶基、环氧乙烷基、环硫乙烷基(thiorenlyl)。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基非限制地包括吡丁啶基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基(thietanyl)。

[0064] 示例性的包含一个杂原子的5元杂环基非限制地包括四氢呋喃基、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元杂环基非限制地包括二氧戊环基、氧硫杂环戊基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊基(disulfuranyl)和噻唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基非限制地包括三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和硫杂环己基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基、二氧六环基。示例性的包含两个杂原子的6

元杂环基非限制地包括六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基非限制地包括氮杂环庚基、氧杂环庚基和硫杂环庚基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基非限制地包括氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。示例性的稠合至C₆芳基环的5-元杂环基(在本文中也称作5,6-双环杂环)非限制地包括二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并咪唑啉酮基等。示例性的稠合至芳基环的6-元杂环基(在本文中也称作6,6-双环杂环)非限制地包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0065] 杂环基的具体实例示于以下说明性的实例中:



[0067] 其中各W选自CR⁶⁷、C(R⁶⁷)₂、NR⁶⁷、O和S; 和各Y选自NR⁶⁷、O和S; 和R⁶⁷独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被选自如下的一个或多个取代基取代: 酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基(氨基甲酰基或酰氨基)、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、硫醇基、-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。取代基团包括羰基或硫代羰基, 其提供例如内酰胺和脲衍生物。

[0068] “杂”当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时意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。杂可应用于以上描述的任何烃基例如: 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, 其具有1-5个和特别地1-3个杂原子。

[0069] “酰基”是指基团-C(O)R²⁰, 其中R²⁰为氢、如本文中所定义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”为其中R²⁰为不同于氢的基团的酰基。代表性的酰基包括, 但不限于, 甲酰基(-CHO)、乙酰基(-C(=O)CH₃)、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)CH₂Ph)、-C(O)-C₁-C₈烷基、-C(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-C(O)-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-C(O)-(CH₂)_t(4-10元杂环基), 其中t为0-4的整数。在一些实施方式中, R²¹为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。

[0070] “酰氨基”是指基团-NR²²C(O)R²³, 其中R²²和R²³的各情况独立地为氢、如本文中所定义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R²²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- $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、- $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、- $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、- $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 环烷基)和- $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 为0-4的整数,且各 R^{24} 独立地代表H或 C_1-C_8 烷基。在一些实施方式中, 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;和 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} 的至少一个不同于H。

[0071] “酰氧基”是指基团- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$,其中 R^{27} 为氢、如本文中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。在一些实施方式中, 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。

[0072] “烷氧基”是指基团- 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。具体的烷氧基为甲氧基、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。具体的烷氧基为低级烷氧基,即具有1-6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1-4个碳原子。

[0073] 在一些实施方式中, R^{29} 为具有选自如下的1个或多个取代基、例如1-5个取代基、和特别地1-3个取代基、特别地1个取代基的基团: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-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-和芳基-S(O)₂-。示例性的‘取代的烷氧基’包括,但不限于,- $\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、- $\text{O}-(\text{CH}_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、- $\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 环烷基)和- $\text{O}-(\text{CH}_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 为0-4的整数,且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的 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- OCF_3 、- OCH_2CF_3 、- OCH_2Ph 、- OCH_2 -环丙基、- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 。

[0074] “氨基”是指基团- NH_2 。

[0075] “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 R^{38} 的至少一个不为氢。在一些实施方式中,各 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- $(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、- $(\text{CH}_2)_t(5-10$ 元

杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基})$ 、或 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{-}10\text{元杂环基})$,其中 t 为0-8的整数,其各自被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羟基烷基、或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基或羟基取代;或者两个 R^{38} 基团结合以形成亚烷基。

[0076] 示例性的“取代的氨基”为 $-\text{NR}^{39}\text{-C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{-(CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基})$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{-(CH}_2)_t(5\text{-}10\text{元杂芳基})$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{-(CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基})$ 和 $-\text{NR}^{39}\text{-(CH}_2)_t(4\text{-}10\text{元杂环基})$,其中 t 为0-4的整数,例如1或2,各 R^{39} 独立地代表H或 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$;和存在的任何烷基可自身被卤素、取代或未取代的氨基、或羟基取代;和存在的任何芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可自身被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羟基烷基、或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 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,如下面所定义的。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基两者。

[0077] “叠氮基”是指基团 $-\text{N}_3$ 。

[0078] “氨基甲酰基”或“酰氨基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0079] “取代的氨基甲酰基”或“取代的酰氨基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{62})_2$,其中各 R^{62} 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 R^{62} 的至少一个不为氢。在一些实施方式中, R^{62} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基}$ 、4-10元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基}$ 、芳烷基、5-10元杂芳基、和杂芳烷基;或被卤素或羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$;或 $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基}$ 、4-10元杂环基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基}$ 、芳烷基、5-10元杂芳基、或杂芳烷基,其各自被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羟基烷基、或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基或羟基取代;条件是至少一个 R^{62} 不同于H。示例性的“取代的氨基甲酰基”包括,但不限于, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{64}\text{-C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)_t(5\text{-}10\text{元杂芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{环烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)_t(4\text{-}10\text{元杂环基})$,其中 t 为0-4的整数,各 R^{64} 独立地代表H或 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基}$,且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羟基烷基、或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基或羟基取代。

[0080] “羧基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

[0081] “氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0082] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方式中,卤代基团为氟或氯。

[0083] “羟基”是指基团 $-\text{OH}$ 。

[0084] “硝基”是指基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0085] “环烷基烷基”是指其中烷基被环烷基取代的烷基基团。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。

[0086] “杂环基烷基”是指其中烷基被杂环基取代的烷基基团。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。

[0087] “环烯基”是指具有3-10个碳原子并具有单一环状环或多个稠合环(包括稠环体系和桥环体系)且具有至少一个和特别地1-2个烯属不饱和位点的取代或未取代的碳环基。这样的环烯基包括,例如,单环结构例如环己烯基、环戊烯基、环丙烯基等。

[0088] “稠合环烯基”是指具有其环碳原子的两个与第二脂族或芳族环共有且使其烯属不饱和定位成赋予环烯基环以芳香性的环烯基。

[0089] “乙烯基”是指取代或未取代的 $-(CH=CH)-$ 。

[0090] “亚乙基”是指取代或未取代的 $-(CH_2-CH_2)-$ 。

[0091] “乙炔基”是指 $-(C\equiv C)-$ 。

[0092] “含氮的杂环基”意指包含至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,非限制地例如,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)、吡啶、吡啶酮、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。具体的实例包括吡啶、哌啶酮和哌嗪酮。

[0093] “硫酮基”是指基团 $=S$ 。

[0094] 如本文中定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选地取代的(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“任选地”,都意指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基替代,所述可允许的取代基例如在取代时产生稳定的化合物的取代基,所述稳定的化合物例如不自发地经历转变(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,“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超过一个位置被取代时,在各位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”意图包括用有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定的化合物的本文中描述的任意取代基)进行的取代。本发明设计(预期)为了获得稳定的化合物的任何和所有这样的组合。对于本发明,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或如本文中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。

[0095] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 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,其中各烷基、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;或者在碳原子上的两个偕氢被

基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、或=NOR^{cc}替代;

[0096] R^{aa}的各情况独立地选自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,其中各烷基、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;

[0097] R^{bb}的各情况独立地选自氢、-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、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,其中各烷基、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;

[0098] R^{cc}的各情况独立地选自氢、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,其中各烷基、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;

[0099] R^{dd}的各情况独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-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}、-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、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中各烷基、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;

[0100] R^{ee}的各情况独立地选自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元杂环基和3-10元杂芳基,其中各烷基、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;

[0101] R^{ff}的各情况独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或者两个R^{ff}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、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;和

[0102] R^{gg}的各情况独立地为卤素、-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)₃X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-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)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{=NH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{=NH})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SC}(\text{=S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{P}(\text{=O})_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 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、5-10元杂芳基；或者两个偕 R^{sg} 取代基可结合以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；其中 X^- 为反离子。

[0103] “反离子”或“阴离子反离子”为带负电的基团，其与阳离子季氨基缔合以保持电中性。示例性的反离子包括卤根离子（例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HSO_4^- 、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）、和羧酸根离子（例如，醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等）。

[0104] 在化合价允许时，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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{=O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 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，或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、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} 如上定义。

[0105] 在一些实施方式中，存在于氮原子上的取代基为氮保护基团（也称作氨基保护基团）。氮保护基团包括，但不限于， $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 C_{1-10} 烷基（例如芳烷基、杂芳烷基）、 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，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、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} 如本文中那样定义。氮保护基团是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些，将该文献通过参考引入本文中。

[0106] 例如，氮保护基团例如酰胺基团（例如， $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{aa}}$ ）包括，但不限于，甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对-羟基苯基)丙酰胺、3-(邻-硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻-硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0107] 氮保护基团例如氨基甲酸酯基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$)包括,但不限于,氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基吡啶基酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对-甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对-硝基苄酯、氨基甲酸对-溴苄酯、氨基甲酸对-氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚硫酸基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫代乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对-甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫代苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫代苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷酸基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基膦基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间-氯-对-酰氧基苄酯、氨基甲酸对-(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间-硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻-硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻-硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对-氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对-癸氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0108] 氮保护基团例如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括,但不限于,对-甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMDs)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0109] 其它氮保护基团包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苄甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苄基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苄基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲基胺、N-5-二苄并环庚基胺、N-三苄基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苄基)二苄基甲基]胺(MMTr)、N-9-苄基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苄基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)苄基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苄基)苄基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苄基硼酸(borinic acid)衍生物、N-[苄基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苄基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苄基硫代磷酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苄基酯、氨基磷酸二苄基酯、苄亚磺酰胺、邻-硝基苄亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苄亚磺酰胺、五氯苄亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苄亚磺酰胺、三苄基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0110] 在一些实施方式中,存在于氧原子上的取代基为氧保护基团(也称作羟基保护基团)。氧保护基团包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义的。氧保护基团是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition, John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0111] 示例性的氧保护基团包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苄基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苄氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苄基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苄并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苄基、对-甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基(Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苄基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶

甲基N-氧桥(oxido)、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基(乙基, thexyl)甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代乙缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(苯酸酯)、碳酸烷基甲基酯、碳酸9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基乙基酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁基酯、碳酸烷基乙烯基酯、碳酸烷基烯丙基酯、碳酸烷基对-硝基苯基酯、碳酸烷基苄基酯、碳酸烷基对-甲氧基苄基酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄基酯、碳酸烷基邻-硝基苄基酯、碳酸烷基对-硝基苄基酯、硫代碳酸烷基S-苄基酯、碳酸4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0112] 在一些实施方式中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基团(也称作硫醇保护基团)。硫保护基团包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义的。硫保护基团是本领域中公知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition, John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0113] “本发明的化合物”和等同表述意在包括如本文中所描述的化合物、特别地根据本文中列举和/或描述的任意式的化合物,该表述包括前药、药学上可接受的盐和溶剂合物例如水合物,当上下文这样允许时。类似地,对中间体的提及,不论是否要求保护它们本身,都意在包括它们的盐和溶剂合物,当上下文这样允许时。

[0114] 在详细描述、实施例和权利要求中更详细地描述这些和其它示例性的取代基。本发明不意图以任何方式被以上的取代基的示例性列表限制。

[0115] 其它定义

[0116] “药学上可接受的”意指被联邦政府或州政府的管理机构或除美国之外的国家中的相应机构所批准的或能批准的,或者其被列在美国药典或其它通常被认可的药典中用于动物且更具体地人。

[0117] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明的化合物的盐。具体地,这样的盐是无毒的,可为有机或无机酸加成盐和碱加成盐。特别地,这样的盐包括:(1)酸加成盐,其用无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成;或者用有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时或者与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。仅作为实例,盐进一步包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;和当化合物包含碱性官能团时,进一步包括无毒的有机或无机酸的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0118] 术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子反离子。这样的阳离子通过钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等举例说明。参见,例如,Berge, et al., J.Pharm.Sci. (1977) 66 (1) :1-79。

[0119] “溶剂合物”是指化合物的与溶剂或水缔合的形式(也称作“水合物”),通常通过溶剂分解。该物理缔合包括氢键合。常规的溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可例如以结晶形式制备且可为溶剂化的或水合的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物例如水合物,且还包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物两者。在一些情况中,溶剂合物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子被引入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物两者。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0120] 意图进行施用的“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(cynomolgus monkey)、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方式中,受试者为人。在一些实施方式中,受试者为非人的动物。术语“人”、“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。

[0121] “病症”、“疾病”和“障碍”在本文中可互换地使用。

[0122] “有效(的)量”意指当施用到受试者用于治疗或预防疾病时足以实现这样的治疗或预防的化合物的量。“有效(的)量”可取决于化合物、疾病及其严重度、以及待治疗的受试者的年龄、体重等改变。“治疗有效(的)量”是指用于治疗性治疗的有效量。“预防有效(的)

量”是指用于预防性治疗的有效量。

[0123] “预防”或“预防性治疗”是指疾病或病症的获得或发展的风险的降低(即,使疾病的临床症状的至少一种在疾病发作之前易受疾病感染、或未暴露于致病原的受试者中不发展)。术语“预防法”与“预防”有关,且是指其目的是预防、而不是治疗或治愈疾病的措施或程序。

[0124] 任何疾病或病症的“治疗”或“治疗性治疗”是指改善所述疾病或病症(即,阻止(抑制)所述疾病或降低其临床症状的至少一种的表现、程度或严重度)。在另一实施方式中,“治疗”是指改善至少一个物理参数,所述物理参数可不为受试者可辨别的。在又一实施方式中,“治疗”是指物理地(例如,可辨别的症状的稳定化)、生理学地(例如,物理参数的稳定化)、或以两者调节疾病或病症。在另外的实施方式中,“治疗”涉及减缓疾病的发展。

[0125] 如本文中所使用的,术语“同位素变体”是指这样的化合物,其在构成这样的化合物的原子的一个或多个处包含非天然比例的同位素。例如,化合物的“同位素变体”可包含一种或多种非放射性同位素,例如氘(^2H 或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。将理解,在其中进行这样的同位素替换的化合物中,以下原子当存在时可改变,使得例如,任意氢可为 ^2H /D,任意碳可为 ^{13}C ,或任意氮可为 ^{15}N ,且这样的原子的存在和布置可在本领域技术内决定。同样,在例如其中所得化合物可用于药物和/或基质(substrate)组织分布研究的情况中,本发明可包括用放射性同位素制备同位素变体。鉴于放射性同位素氚即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 的容易引入和现成的检测手段,它们对于该目的是特别有用的。此外,可制备用正电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代的化合物,且其在用于检查基质受体占据的正电子发射断层成像术(PET)研究中将是有益的。本文中提供的化合物的所有同位素变体(放射性的或非放射性的)意图被包括在本发明的范围内。

[0126] “立体异构体”:还将理解,具有相同分子式但在其原子的键合的性质或次序或者其原子在空间中的排列方面不同的化合物称为“异构体”。在其原子在空间中的排列方面不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,且彼此是不可重叠的镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有非对称中心,例如,其键合至四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以其非对称中心的绝对构型为特征,并通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则、或者通过其中分子旋转偏振光的平面的方式描述,且称为右旋的或左旋的(即,分别称为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0127] “互变异构体”是指这样的化合物,其为具体化合物结构的可互换形式且在氢原子和电子的移位方面改变。因此,两种结构可通过 π 电子和原子(通常为H)的移动处于平衡。例如,烯醇和酮为互变异构体,因为它们通过用酸或碱的处理快速地互变。互变异构的另一实例是苯基硝基甲烷的酸和硝基形式,其同样地通过用酸或碱的处理形成。互变异构形式可与所关心的化合物的最佳的化学反应性和生物学活性的达到有关。

[0128] “药学上可接受的可代谢裂解的基团”是指在体内裂解以产生本文中所示结构式的母体分子的基团。可代谢裂解的基团的实例包括-COR、-COOR、-CONRR和- CH_2OR 基团,其中R在每次出现时独立地选自烷基、三烷基甲硅烷基、碳环芳基或者被烷基、卤素、羟基或烷氧基的一个或多个取代的碳环芳基。代表性的可代谢裂解的基团的具体实例包括乙酰基、甲

氧基羰基、苯甲酰基、甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基。

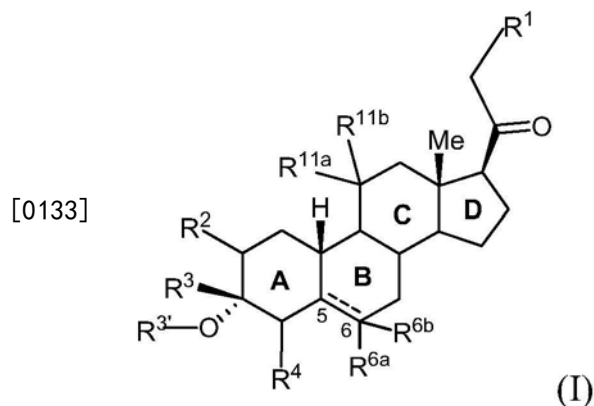
[0129] “前药”是指这样的化合物,其具有可裂解的基团并且通过溶剂分解或者在生理学条件下在体内变为药学活性的本发明的化合物,这样的化合物包括本发明的化合物的衍生物。这样的实例包括,但不限于,胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明的化合物的其它衍生物在它们的酸和酸衍生物形式两者时都具有活性,但在酸敏感形式时经常提供在哺乳动物有机体中的延迟释放、组织相容性或溶解度的优点(参见Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括为本领域的实践者所公知的酸衍生物,例如通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯、或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺、或酸酐、或混合酸酐。由悬垂在本发明的化合物上酸性基团产生的简单的脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是具体的前药。在一些情况中,期望制备双酯型前药例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。具体地,本发明的化合物的 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、 C_7 - C_{12} 取代的芳基和 C_7 - C_{12} 芳烷基酯。

[0130] “本发明的化合物”和等同表述意在包括如本文中描述的化合物、特别地根据本文中列举和/或描述的任意式的化合物,该表述包括前药、药学上可接受的盐和溶剂合物例如水合物,当上下文这样允许时。类似地,对中间体的提及,不论是否要求保护它们本身,都意在包括它们的盐和溶剂合物,当上下文这样允许时。

具体实施方式

[0131] 如本文中所描述的,本发明部分地基于提供具有良好的效力、药代动力学(PK)性质、口服生物利用度、可配制性、稳定性、安全性、清除率和/或代谢的新型19-去甲化合物的期望。如本文中描述的化合物的一个关键特征是在C3位处的二取代。本发明人预见在C-3处的二取代消除氧化到酮的可能性,防止进一步的代谢,并降低二次消除途径例如葡萄糖酸化的可能性。本发明人进一步预见C3二取代的总效果应为改善总的PK参数和降低潜在的毒性和副作用,这可容许在一些实施方式中,口服和/或长期地施用。如本文中描述的化合物的另一关键特征是在C10位处的存在氢(“19-去甲”)而不是甲基。本发明人预见19-去甲化合物与其C10-甲基对应物相比具有改善的物理性质,例如改善的溶解性。本发明人预见溶解性的进一步增加,例如,当AB环体系处于顺式构型时。

[0132] 因此,在一个方面中,提供式(I)的3,3-二取代的19-去甲孕甾烷化合物:



[0134] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合;

[0135] 其中:

[0136] R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环; 和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0137] R^2 为氢、卤素、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、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$, 其中 R^{B1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{B1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;

[0138] R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0139] R^3 为氢、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$, 其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环; 和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0140] R^4 选自氢、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;

[0141] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基, 或 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代($=O$)基团;

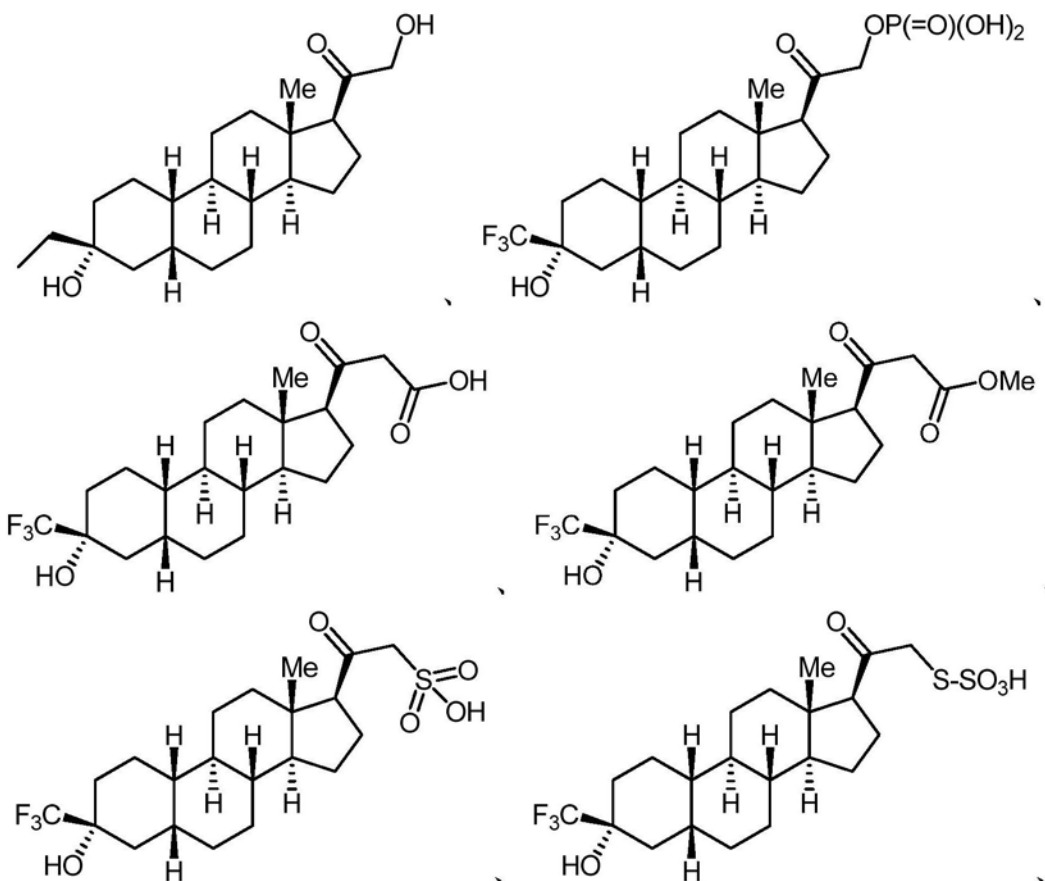
[0142] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、或 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, 其中 R^{D1} 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代

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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个 R^{D1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团;

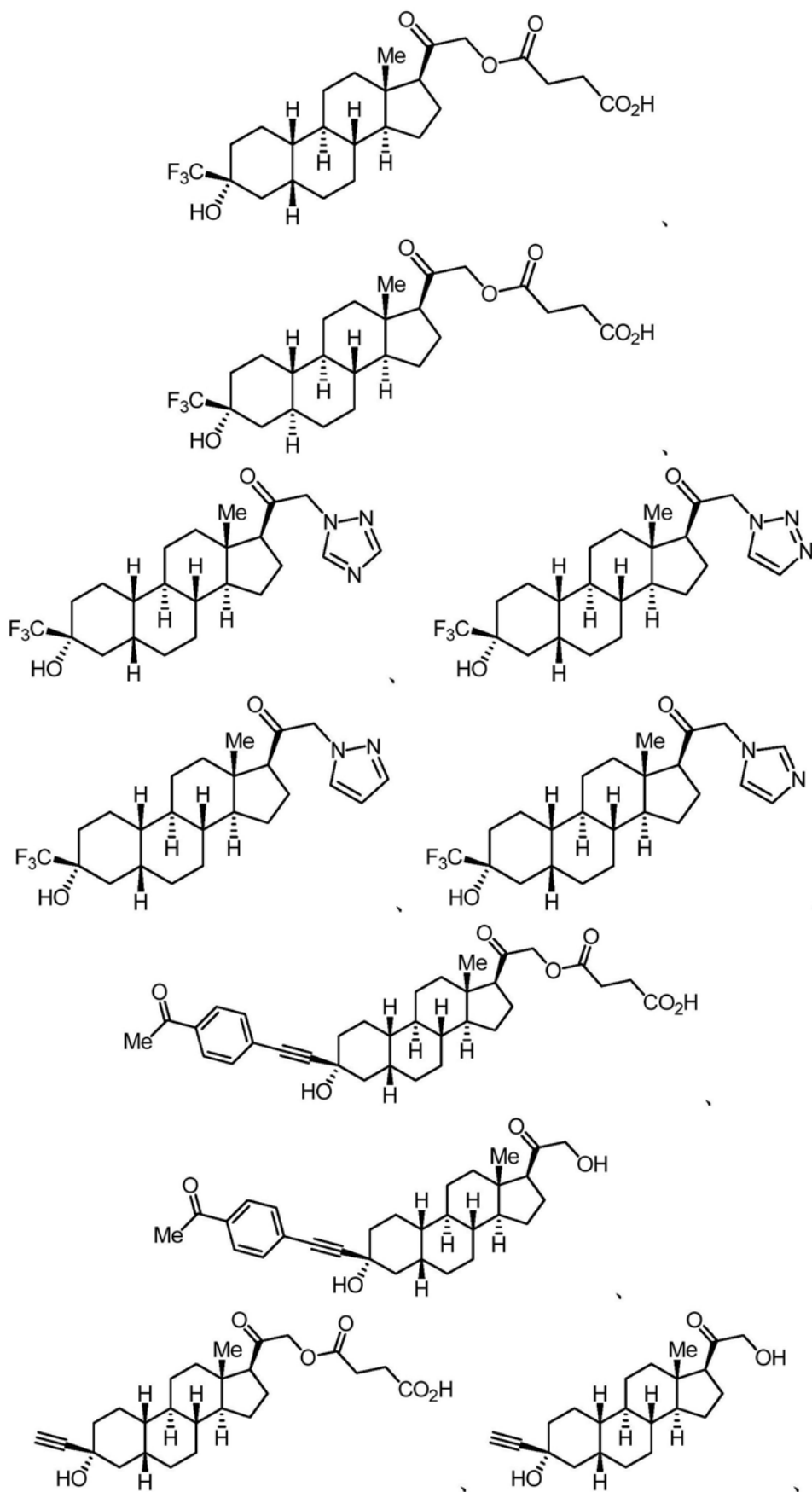
[0143] 其中-----代表单键或双键,条件是如果双键存在于环B中,则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在,和条件是如果单键存在于环B中,则在C5处的氢在 α 或 β 位;

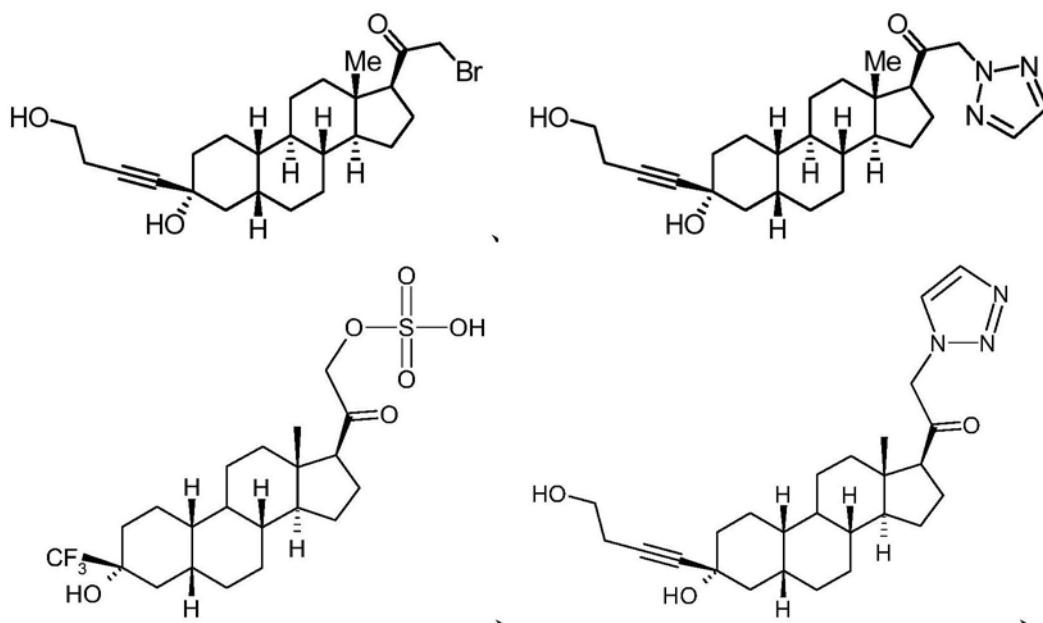
[0144] 条件是特别地排除下列化合物、及其药学上可接受的盐:

[0145]

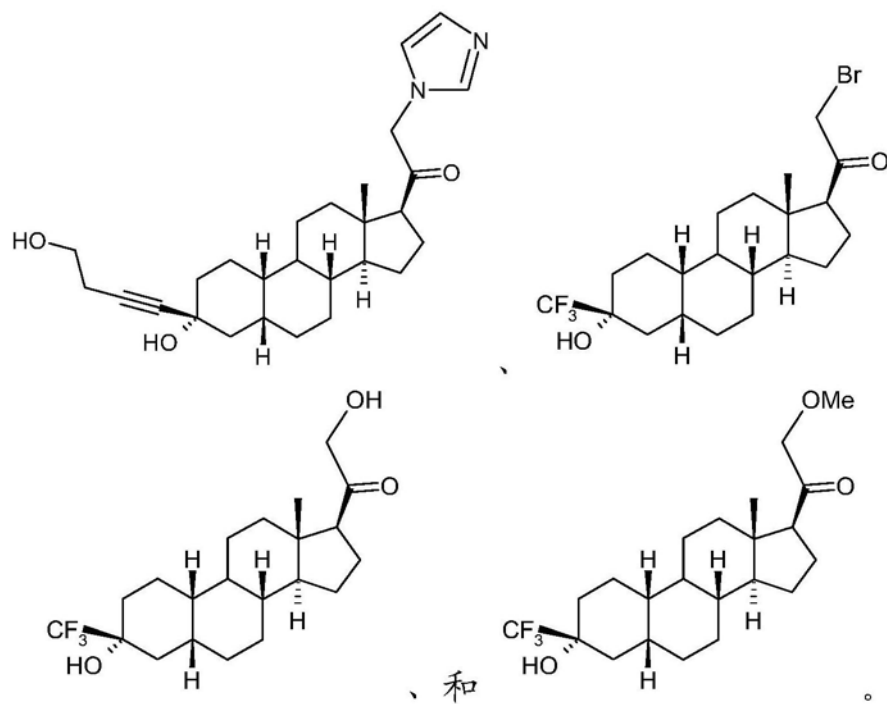


[0146]

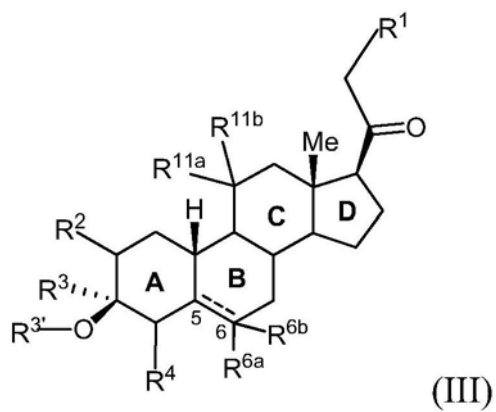




[0147]



[0148] 在另一方面中,提供式(III)的3,3-二取代的19-去甲孕甾烷化合物:



[0149] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} 、和 R^{11b} 如本文中所定义。

[0150] 在一些实施方式中，所述化合物为药学上可接受的盐，例如，钠、钾、铵或钙盐。在一些实施方式中，所述化合物为钠盐。在一些实施方式中，所述化合物为酸加成盐，例如，盐酸盐、氢溴酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。

[0151] 式(I)和(III)的化合物被考虑在一些实施方式中充当GABA调节剂。

[0152] 基团 R^1

[0153] 如本文中总体描述的， R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ，其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环；和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0154] 在一些实施方式中， R^1 为氢。

[0155] 在一些实施方式中， R^1 为卤素，例如，氟、溴、氯或碘。在一些实施方式中， R^1 为溴。

[0156] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的烷基，例如，取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷基、 C_{3-6} 烷基、 C_{4-6} 烷基、 C_{5-6} 烷基、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、或 C_6 烷基。在一些实施方式中， R^1 为取代的烷基（例如，卤代烷基、烷氧基烷基）。

[0157] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的烯基，例如，取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{3-6} 烯基、取代或未取代的 C_{4-6} 烯基、取代或未取代的 C_{5-6} 烯基、取代或未取代的 C_2 烯基、取代或未取代的 C_3 烯基、取代或未取代的 C_4 烯基、取代或未取代的 C_5 烯基、或者取代或未取代的 C_6 烯基。

[0158] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的炔基，例如，取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 炔基、取代或未取代的 C_{4-6} 炔基、取代或未取代的 C_{5-6} 炔基、取代或未取代的 C_2 炔基、取代或未取代的 C_3 炔基、取代或未取代的 C_4 炔基、取代或未取代的 C_5 炔基、或者取代或未取代的 C_6 炔基。

[0159] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的碳环基，例如，取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0160] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的杂环基，例如，取代或未取代的3至6元杂环基，例如，取代或未取代的3元杂环基、取代或未取代的4元杂环基、取代或未取代的5元杂环基、或者取代或未取代的6元杂环基。在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的5元杂环基，例如，吡咯烷基。在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的6元杂环基，例如，取代或未取

代的吗啉基、取代或未取代的哌啶基、或者取代或未取代的哌嗪基。

[0161] 在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的芳基, 例如, 取代或未取代的苯基或者取代或未取代的萘基。

[0162] 在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的5元杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的具有1个杂原子的5元杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的具有2个杂原子的5元杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的具有3个杂原子的5元杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的具有4个杂原子的5元杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为被选自如下的一个或多个取代基取代的杂芳基: 烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、酰基、酰氨基、氧代、氰基、芳基、杂芳基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-SO-芳基、-SO₂-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-杂芳基。然而, 在一些实施方式中, R^1 为未取代的杂芳基。

[0163] 在一些实施方式中, R^1 为选自如下的取代或未取代的杂芳基: 取代或未取代的咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、喹诺酮基、异喹诺酮基、二氢喹诺酮基、和二氢异喹诺酮基。在一些实施方式中, R^1 为咪唑基。在一些实施方式中, R^1 为吡唑基。在一些实施方式中, R^1 为1,2,3-三唑基。在一些实施方式中, R^1 为1,2,4-三唑基。在一些实施方式中, R^1 为四唑基。

[0164] 在一些实施方式中, R^1 为咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、或四唑基; 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: -SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₃、F、Cl、-CN、-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。在一些实施方式中, R^1 为咪唑-1-基、1,2,3-三唑-1-基、或1,2,3-三唑-2-基, 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: -SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₃、F、Cl、-CN、-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。

[0165] 在一些实施方式中, R^1 为咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、或四唑基; 各自为未取代的或被氧代取代的。

[0166] 在一些实施方式中, R^1 为喹啉基、异喹啉基、或嘌呤基; 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: -SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₃、F、Cl、-CN、-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。

[0167] 在一些实施方式中, R^1 为喹诺酮基、或异喹诺酮基; 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: -SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₃、F、Cl、-CN、-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。

[0168] 在一些实施方式中, R^1 为二氢喹诺酮基或二氢异喹诺酮基; 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: -SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₃、F、Cl、-CN、-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。

[0169] 在一些实施方式中, R^1 为-OR^{A1}, 例如, R^1 为-OH或-O- (杂芳基)。

[0170] 在一些实施方式中, R^1 为-SR^{A1}, 例如, R^1 为-SH或-S- (杂芳基)。

[0171] 在一些实施方式中, R^1 为-OC(=O)R^{A1}, 例如, -O-C(=O)CH₂-CH₂-CO₂H。

[0172] 在一些实施方式中, R^1 为-OC(=O)OR^{A1}。

[0173] 在一些实施方式中, R^1 为-OC(=O)SR^{A1}。

[0174] 在一些实施方式中, R^1 为-OC(=O)N(R^{A1})₂。

[0175] 在一些实施方式中, R^1 为-SC(=O)R^{A2}。

[0176] 在一些实施方式中, R^1 为-SC(=O)OR^{A1}。

- [0177] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 。
- [0178] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。
- [0179] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A2}}$ 。
- [0180] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$, 例如, $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ 。
- [0181] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A2}}$ 。
- [0182] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$, 例如, $-\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ 。
- [0183] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 。
- [0184] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 。
- [0185] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$, 例如, $-\text{SO}_3\text{H}$ 。
- [0186] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。
- [0187] 在一些实施方式中, R^1 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ 、杂芳基、 $-\text{O}$ - (杂芳基)、和 $-\text{S}$ - (杂芳基), 其中杂芳基为咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、喹啉基、异喹啉基或嘌呤基; 和各杂芳基为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: 氧代、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{SOMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、和 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{O}$ -喹啉基、 $-\text{O}$ -异喹啉基、 $-\text{O}$ -嘌呤基、 $-\text{S}$ -喹啉基、 $-\text{S}$ -异喹啉基、或 $-\text{S}$ -嘌呤基; 各自为未取代的或被选自如下的一个或两个取代基取代的: $-\text{CH}_3$ 、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{SOMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、和 $-\text{CF}_3$ 。
- [0188] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SSO}_3\text{H}$ 、吡唑-1-基、咪唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、或 1,2,3-三唑-1-基。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{OH}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 。
- [0189] 在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-\text{SSO}_3\text{H}$ 。在一些实施方式中, R^1 为吡唑-1-基。在一些实施方式中, R^1 为咪唑-1-基。在一些实施方式中, R^1 为 1,2,4-三唑-1-基。
- [0190] 在一些实施方式中, R^1 为 1,2,3-三唑-1-基。
- [0191] 在一些实施方式中, R^1 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、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的硫代烷氧基 ($-\text{S}$ -烷基)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_t-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ 、或者取代或未取代的 $-\text{Y}$ - (杂芳基); 其中 Y 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 C_1-C_4 亚烷基、 C_2-C_4 亚烯基、或 C_2-C_4 亚炔基; 和下标 t 为 2-5 的整数, 包括端点。
- [0192] 在一些实施方式中, R^1 为 Br 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、取代或未取代的杂环基、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、吡唑基、咪唑基、或三唑基; 各 R^2 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^4 、 R^{11a} 和 R^{11b} 为 H ; 和点线键各自为单键; 则 R^3 不为 Et 、 $-\text{CF}_3$ 、乙炔基、4-羟基丙炔基、或 (4-酰基)-苯基乙炔基。
- [0193] 在任意以上实施方式中, 至少一个 R^{A1} 为未取代的或被选自如下的一个或多个取代基取代的杂芳基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}$

(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、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，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基独立地为被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代；或者碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、或=NOR^{cc}替代；且R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{dd}、R^{ee}和R^{ff}如本文中所述的。

[0194] 在任意以上实施方式中，至少一个R^{A1}为未取代的或被选自如下的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、酰基、酰氨基、氧代、氰基、芳基、杂芳基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-SO-芳基、-SO₂-芳基、-SO-杂芳基、和-SO₂-杂芳基。

[0195] 在任意以上实施方式中，至少一个R^{A1}为选自如下的杂芳基：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、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基(quinoxiliny)、萘啶基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、和嘌呤基。

[0196] 在任意以上实施方式中，至少一个R^{A1}为选自如下的杂芳基：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、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、和嘌呤基，各自被选自如下的一个或多个取代基取代：烷基、卤代烷基、烯基、炔基、氧代、羟基、卤素、烷氧基、-S-烷基、芳基、杂芳基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-SO-芳基、-SO₂-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-杂芳基、氨基、氰基、和酰基。

[0197] 基团R²

[0198] 如以上总体定义的，R²为氢、卤素、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、-OH、-OR^{B1}、-OC(=O)R^{B1}、-NH₂、-N(R^{B1})₂、或-NR^{B1}C(=O)R^{B1}，其中R^{B1}的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个R^{B1}基团结合以形成取代或未取代的杂环。

[0199] 在一些实施方式中，R²为氢。

[0200] 在一些实施方式中，R²为卤素，例如，-F、-Br、-I、或-Cl。在一些实施方式中，R²为-

F。在一些实施方式中， R^2 为-Cl。在一些实施方式中， R^2 为-Br。

[0201] 在一些实施方式中， R^2 为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^2 C_{1-6} 烷基包括，但不限于，取代或未取代的甲基(C_1)、取代或未取代的乙基(C_2)、取代或未取代的正丙基(C_3)、取代或未取代的异丙基(C_3)、取代或未取代的正丁基(C_4)、取代或未取代的叔丁基(C_4)、取代或未取代的仲丁基(C_4)、取代或未取代的异丁基(C_4)、取代或未取代的正戊基(C_5)、取代或未取代的3-戊基(C_5)、取代或未取代的戊基(C_5)、取代或未取代的新戊基(C_5)、取代或未取代的3-甲基-2-丁基(C_5)、取代或未取代的叔戊基(C_5)、或者取代或未取代的正己基(C_6)。示例性的取代的烷基包括，但不限于，被卤素基团取代的烷基(“卤代烷基”)和被烷氧基取代的烷基(“烷氧基烷基”)。示例性的卤代烷基包括，但不限于，-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基、-CH₂Cl、和-CHCl₂。示例性的烷氧基烷基包括，但不限于，-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃。

[0202] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的烯基，例如，取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烯基。示例性的取代的烯基包括，但不限于，被卤素基团取代的烯基(“卤代烯基”)和被烷氧基取代的烯基(“烷氧基烯基”)。

[0203] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的炔基，例如，取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。示例性的取代的炔基包括，但不限于，被卤素基团取代的炔基(“卤代炔基”)和被烷氧基取代的炔基(“烷氧基炔基”)。

[0204] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的碳环基，例如，取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0205] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的杂环基，例如，取代或未取代的 C_{3-6} 杂环基、取代或未取代的 C_{3-4} 杂环基、取代或未取代的 C_{4-5} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 杂环基。例如，在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的吗啉基环。

[0206] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的芳基，例如，取代或未取代的苯基。

[0207] 在一些实施方式中， R^2 为取代或未取代的杂芳基，例如，任选地取代的5-6元杂芳基。

[0208] 在一些实施方式中， R^2 为-OH、-OR^{B1}、或-OC(=O)R^{B1}。在一些实施方式中，R^{B1}为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的R^{B1} C_{1-6} 烷基包括，但不限于，取代或未取代的甲基(C_1)、取代或未取代的乙基(C_2)、取代或未取代的正丙基(C_3)、取代或未取代的异丙基(C_3)、取代或未取代的正丁基(C_4)、取代或未取代的叔丁基(C_4)、取代或未取代的仲丁基(C_4)、取代或未取代的异丁基(C_4)、取代或未取代的正戊基(C_5)、取代或未取代的3-戊基(C_5)、取代或未取代的戊基(C_5)、取代或未取代的新戊基(C_5)、取代或未取代的3-甲基-2-丁基(C_5)、取代或未取代的叔戊基

(C₅)、或者取代或未取代的正己基(C₆)。

[0209] 在一些实施方式中, R²为-NH₂、-N(R^{B1})₂、或-NR^{B1}C(=O)R^{B1}。在一些实施方式中, R^{B1}为氢或者取代或未取代的烷基, 例如, 取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{B1} C₁₋₆烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基(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)、或正己基(C₆)。

[0210] 在一些实施方式中, R²为卤素、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、-OR^{B1}、或-OC(=O)R^{B1}。在一些实施方式中, R²为氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基烷基、-OH、-OR^{B1}、-OC(=O)R^{B1}、-NH₂、-N(R^{B1})₂、或-NR^{B1}C(=O)R^{B1}。

[0211] 在一些实施方式中, R²为取代的烷基(例如, 卤代烷基、烷氧基烷基)。

[0212] 在一些实施方式中, R²为-F、-Cl、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、乙炔基、羟基丁炔基、甲氧基丙炔基、氯乙炔基、或环丙炔基。

[0213] 在一些实施方式中, R²为在α位的非氢基团。在一些实施方式中, R²为在β位的非氢基团。

[0214] 基团R³

[0215] 如以上总体定义的, R³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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0216] 在一些实施方式中, R³为取代或未取代的烷基, 例如, 取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R³ C₁₋₆烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基(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)、正己基(C₆)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基团取代的C₁₋₆烷基(例如, -CF₃、-CH₂F、-CHF₂、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、或更多个氯基团取代的C₁₋₆烷基(例如, -CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如, -CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。在一些实施方式中, R³为取代的烷基, 例如, R³为卤代烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基。在一些实施方式中, R³为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。在一些实施方式中, R^{3a}为Me、Et、n-Pr、n-Bu、或i-Bu。在一些实施方式中, R³为甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲氧基乙基、或乙氧基乙基。在一些实施方式中, R³为三氟甲氧基甲基。在一些实施方式中, R³为氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、或2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基。在一些实施方式中, R³为三氟甲基。

[0217] 在一些实施方式中, R³为取代或未取代的烯基, 例如, 取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。在一些实施方式中, R³为未取代的或被选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基的一个或多个取代基取代的乙烯基(C₂)、丙烯基(C₃)、或丁烯基(C₄)。在一些实

施方式中, R^3 为未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基取代的乙烯基、丙烯基、或丁烯基。在一些实施方式中, R^3 为乙炔基。

[0218] 在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的炔基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。示例性的取代或未取代的 R^3 炔基包括, 但不限于, 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)、或羟基取代的乙炔基、丙炔基、或丁炔基。在一些实施方式中, R^3 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。在一些实施方式中, R^3 为未取代的或被选自如下的一个或多个取代基取代的乙炔基 (C_2)、丙炔基 (C_3)、或丁炔基 (C_4): 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。在一些实施方式中, R^3 为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)。在一些实施方式中, 所述苯基取代基进一步被选自如下的一个或多个取代基取代: 卤素、烷基、三氟烷基、烷氧基、酰基、氨基或酰氨基。在一些实施方式中, R^3 为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、或四唑基取代的乙炔基 (C_2)、丙炔基 (C_3)、或丁炔基 (C_4)。

[0219] 在一些实施方式中, R^3 为未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基取代的乙炔基、丙炔基、或丁炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被取代或未取代的芳基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被苯基取代的乙炔基或丙炔基, 所述苯基为未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、三卤代烷基、或酰基取代的。在一些实施方式中, R^3 为被取代或未取代的碳环基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、或环己基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被取代或未取代的杂芳基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被取代或未取代的吡啶基、或嘧啶基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为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、四唑基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被取代或未取代的杂环基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、或吗啉基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被羟基或烷氧基取代的丙炔基或丁炔基。在一些实施方式中, R^3 为被甲氧基或乙氧基取代的丙炔基或丁炔基。在一些实施方式中, R^3 为被 Cl 取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^3 为被三氟甲基取代的乙炔基或丙炔基。

[0220] 在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。

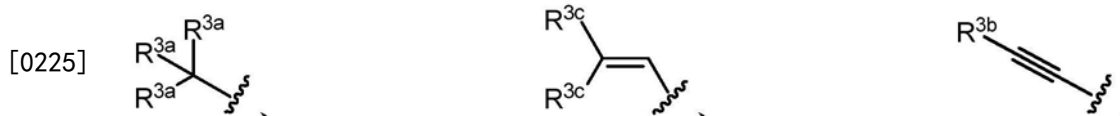
[0221] 在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的杂环基, 例如, 取代或未取代的 3-6 元杂环基、取代或未取代的 3-4 元杂环基、取代或未取代的 4-5 元杂环基、或者取代或未取代的 5-6 元杂环基。

[0222] 在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的苯基。

[0223] 在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的杂芳基, 例如, 任选地取代的 5-6 元杂芳

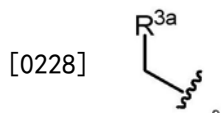
基。

[0224] 作为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、和取代或未取代的炔基的 R^3 的进一步的实施方式描绘在下面：



[0226] 其中 R^{3a} 的各情况为氢、卤素、或 $-OR^{F1}$ ，其中 R^{F1} 为取代或未取代的烷基；和 R^{3b} 和 R^{3c} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、或者取代或未取代的杂环基。

[0227] 在一些实施方式中，至少一个 R^{3a} 为氢。在一些实施方式中，至少两个 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中，各 R^{3a} 为氢。在一些实施方式中，至少一个 R^{3a} 为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中，至少两个 R^{3a} 为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中，各 R^{3a} 为卤素（例如氟，以提供基团 $-CF_3$ ）。在一些实施方式中，至少一个 R^{3a} 为 $-OR^{F1}$ （例如，OMe或OEt）。在一些实施方式中，至少两个 R^{3a} 为 $-OR^{F1}$ （例如，OMe或OEt）。在一些实施方式中，至少一个 R^{3a} 为氢、F、-OMe、或-OEt。在一些实施方式中， R^{3a} 之一为非氢基团（例如，-F、-OMe、或OEt）；且剩余的为H，例如提供在下式中：



[0229] 在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中， R^{3b} 为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中， R^{3b} 为烷基，例如， $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 。在一些实施方式中， R^{3b} 为取代或未取代的碳环基，例如，环丙基或环丁基。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、 $-CF_3$ 、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中， R^{3b} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中， R^{3b} 为Me或Cl。在一些实施方式中， R^{3b} 为取代或未取代的杂环基。

[0230] 在一些实施方式中，至少一个 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中，各 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中，至少一个 R^{3c} 为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中，各 R^{3c} 为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中， R^{3c} 各自为烷基，例如， R^{2c} 各自为Me。在一些实施方式中， R^{3c} 之一为烷基；且另一个为氢，例如， R^{3c} 之一为Me；且另一个为氢。在一些实施方式中， R^{3c} 之一为取代或未取代的碳环基，例如，环丙基或环丁基，且另一个为氢。在一些实施方式中，至少一个 R^{3c} 为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、 $-CF_3$ 、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中， R^{3c} 的各情况为H。在一些实施方式中， R^{3c} 的各情况为卤素（例如，氟、氯、溴、碘）。在一些实施方式中， R^{3c} 的各情况为烷基，例如， $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 。在一些实施方式中， R^{3c} 的各情况为取代或未取代的碳环基，例如，环丙基或环丁基。在一些实施方式中， R^{3c} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方式中， R^{3c} 的各情况为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中， R^{3c} 为Me或Cl。在一些实施方式中， R^{3c} 为取代或未取代的杂环基。

[0231] 基团 R^3

[0232] 如以上总体定义的， R^3 为H、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)$

(R^{C2})₂、或-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1}),其中R^{C1}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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个R^{C1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和R^{C2}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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0233] 在一些实施方式中,R^{3'}为H(氢)。

[0234] 在一些实施方式中,R^{3'}为-C(=O)R^{C1}、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂R^{C1}、-S(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)₂R^{C1}、-P(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)(OR^{C1})₂、-P(=O)(R^{C1})₂、或-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})。

[0235] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为氢或保护基团,即当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、或当连接到氮原子时的氮保护基团。在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为氢。

[0236] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{C1} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(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)、正己基(C₆)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氟基团取代的C₁₋₆烷基(例如,-CF₃、-CHF₂、-CHF₂、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、或更多个氯基团取代的C₁₋₆烷基(例如,-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如,-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。

[0237] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的烯基,例如,取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。

[0238] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₃炔基、取代或未取代的C₃₋₄炔基、取代或未取代的C₄₋₅炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆炔基。

[0239] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的碳环基,例如,取代或未取代的C₃₋₆碳环基、取代或未取代的C₃₋₄碳环基、取代或未取代的C₄₋₅碳环基、或者取代或未取代的C₅₋₆碳环基。

[0240] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的杂环基,例如,取代或未取代的3-6元杂环基、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、或者取代或未取代的5-6元杂环基。

[0241] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基。

[0242] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的杂芳基,例如,任选地取代的5-6元杂芳基。

[0243] 在一些实施方式中,两个 R^{C1} 结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0244] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 或 $-C(=O)N(OR^{C1})(R^{C1})$,其中 R^{C1} 如本文中所定义。

[0245] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)R^{C1}$,例如,其中 R^{C1} 为例如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)、或正己基(C_6)。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)CH_3$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)(CH_2)_mCO_2H$,其中 m 为2-5的整数,包括端点。在一些实施方式中, m 为2。在一些实施方式中, m 为3。在一些实施方式中, m 为4。在一些实施方式中, m 为5。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ 。

[0246] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)OR^{C1}$,例如,其中 R^{C1} 为例如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)、或正己基(C_6)。

[0247] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)SR^{C1}$,例如,其中 R^{C1} 为例如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)、或正己基(C_6)。

[0248] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-C(=O)N(R^{C1})_2$,例如, $-C(=O)NH_2$ 或 $-C(=O)NHR^{C1}$,其中 R^{C1} 为例如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)、或正己基(C_6),或 $R^{3'}$ 为 $-C(=O)N(R^{C1})_2$,其中两个 R^{C1} 结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0249] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-S(=O)_2R^{C1}$ 或 $-S(=O)_2OR^{C1}$,其中 R^{C1} 为例如氢,或者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)、或正己基(C_6),或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-S(=O)_2R^{C1}$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-S(=O)_2OR^{C1}$,例如, $-SO_3H$ 。

[0250] 在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)_2R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$,其中各 R^{C1} 独立地为例如氢,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)、或正己基(C_6),或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)_2R^{C1}$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)(R^{C1})_2$ 。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ 。

[0251] 基团 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{11a} 和 R^{11b}

[0252] 如以上总体定义的, R^4 为H、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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0253] 在一些实施方式中, R^4 为 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。

[0254] 在一些实施方式中, R^4 为 H、 $-CH_3$ 、或乙炔基。

[0255] 在一些实施方式中, R^4 为 H。

[0256] 如以上总体定义的, R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素(例如, 氟)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基, 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团, 和 ----- 代表单键或双键, 条件是如果双键存在于环 B 中, 则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在, 和条件是如果单键存在于环 B 中, 则在 C5 处的氢在 α 或 β 位。

[0257] 如以上总体定义的, 其中 ----- 独立地代表单键或双键, 条件是如果双键存在于环 B 中, 则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在, 和条件是如果单键存在于环 B 中, 则在 C5 处的氢在 α 或 β 位。在一些实施方式中, C5 和 C6 之间的短划线 ----- 代表单键, 且在 5-位处的氢处于 5α -构象。在一些实施方式中, C5 和 C6 之间的短划线 ----- 代表单键, 且在 5-位处的氢处于 5β -构象。在一些实施方式中, C5 和 C6 之间的短划线 ----- 代表双键。

[0258] 在其中 ----- 代表单键的一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。

[0259] 在其中 ----- 代表单键且 R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团的一些实施方式中, R^{6a} 为 α (向下的) 和 R^{6b} 为 β (向上的)。在一些实施方式中, R^{6b} 为 α (向下的) 和 R^{6a} 为 β (向上的)。

[0260] 在其中 ----- 代表单键的一些实施方式中, R^{6a} 为氢, 且 R^{6b} 为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢, 且 R^{6b} 为卤素(例如, 氟)。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢, 且 R^{6b} 为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、或异丙基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢, 且 R^{6b} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢, 且 R^{6b} 为取代或未取代的炔基。

[0261] 在其中 ----- 代表单键的一些实施方式中, R^{6b} 为氢, 且 R^{6a} 为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢, 且 R^{6a} 为卤素(例如, 氟)。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢, 且 R^{6a} 为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、或异丙基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢, 且 R^{6a} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢, 且 R^{6a} 为取代或未取代的炔基。

[0262] 或者, 在其中 ----- 代表单键的一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团。

[0263] 在其中 ----- 代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为氢。在其中 ----- 代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为卤素, 例如, 氟。在其中 ----- 代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、或异丙基。在其中 ----- 代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为取代或未取

代的烯基。在其中 ----- 代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为取代或未取代的炔基。

[0264] 如以上总体定义的, R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$, 其中 R^{D1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{D1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环; 或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代($=\text{O}$)基团。

[0265] 在一些实施方式中, R^{11a} 为 α (向下的) 且 R^{11b} 为 β (向上的)。在一些实施方式中, R^{11b} 为 α (向下的) 且 R^{11a} 为 β (向上的)。

[0266] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 各自为 H。

[0267] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为卤素, 例如, $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、或 $-\text{Cl}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为卤素且 R^{11b} 为氢。在一些实施方式中, R^{11b} 为卤素且 R^{11a} 为氢。

[0268] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{11a} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基 (C_1)、取代或未取代的乙基 (C_2)、取代或未取代的正丙基 (C_3)、取代或未取代的异丙基 (C_3)、取代或未取代的正丁基 (C_4)、取代或未取代的叔丁基 (C_4)、取代或未取代的仲丁基 (C_4)、取代或未取代的异丁基 (C_4)、取代或未取代的正戊基 (C_5)、取代或未取代的 3-戊基 (C_5)、取代或未取代的戊基 (C_5)、取代或未取代的新戊基 (C_5)、取代或未取代的 3-甲基-2-丁基 (C_5)、取代或未取代的叔戊基 (C_5)、或者取代或未取代的正己基 (C_6)。示例性的取代的烷基包括, 但不限于, 被卤素基团取代的烷基 (“卤代烷基”) 和被烷氧基取代的烷基 (“烷氧基烷基”)。示例性的卤代烷基包括, 但不限于, $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、和 $-\text{CHCl}_2$ 。示例性的烷氧基烷基包括, 但不限于, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为取代的烷基 (例如, 卤代烷基、烷氧基烷基)。在一些实施方式中, R^{11a} 为烷基且 R^{11b} 为氢。在一些实施方式中, R^{11b} 为烷基且 R^{11a} 为氢。

[0269] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为取代或未取代的烯基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烯基。示例性的取代的烯基包括, 但不限于, 被卤素基团取代的烯基 (“卤代烯基”) 和被烷氧基取代的烯基 (“烷氧基烯基”)。在一些实施方式中, R^{11a} 为烯基且 R^{11b} 为氢。在一些实施方式中, R^{11b} 为烯基且 R^{11a} 为氢。

[0270] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为取代或未取代的炔基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、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、或者取代或未取代的 C_{5-6} 炔基。示例性的取代的炔基包括, 但不限于, 被卤素基团取代的炔基 (“卤代炔基”) 和被烷氧基取代的炔基 (“烷氧基炔基”)。在一些实施方式中, R^{11a} 为炔基且 R^{11b} 为氢。在一些实施方式中, R^{11b} 为炔基且 R^{11a} 为氢。

[0271] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的至少一个为取代或未取代的碳环基, 例如, 取代或

未取代的C₃₋₆碳环基、取代或未取代的C₃₋₄碳环基、取代或未取代的C₄₋₅碳环基、或者取代或未取代的C₅₋₆碳环基。在一些实施方式中，R^{11a}为碳环基且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为碳环基且R^{11a}为氢。

[0272] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为取代或未取代的杂环基，例如，取代或未取代的C₃₋₆杂环基、取代或未取代的C₃₋₄杂环基、取代或未取代的C₄₋₅杂环基、或者取代或未取代的C₅₋₆杂环基。例如，在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为取代或未取代的吗啉基环。在一些实施方式中，R^{11a}为杂环基且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为杂环基且R^{11a}为氢。

[0273] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为取代或未取代的芳基，例如，取代或未取代的苯基。在一些实施方式中，R^{11a}为芳基且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为芳基且R^{11a}为氢。

[0274] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为取代或未取代的杂芳基，例如，任选地取代的5-6元杂芳基。在一些实施方式中，R^{11a}为杂芳基且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为杂芳基且R^{11a}为氢。

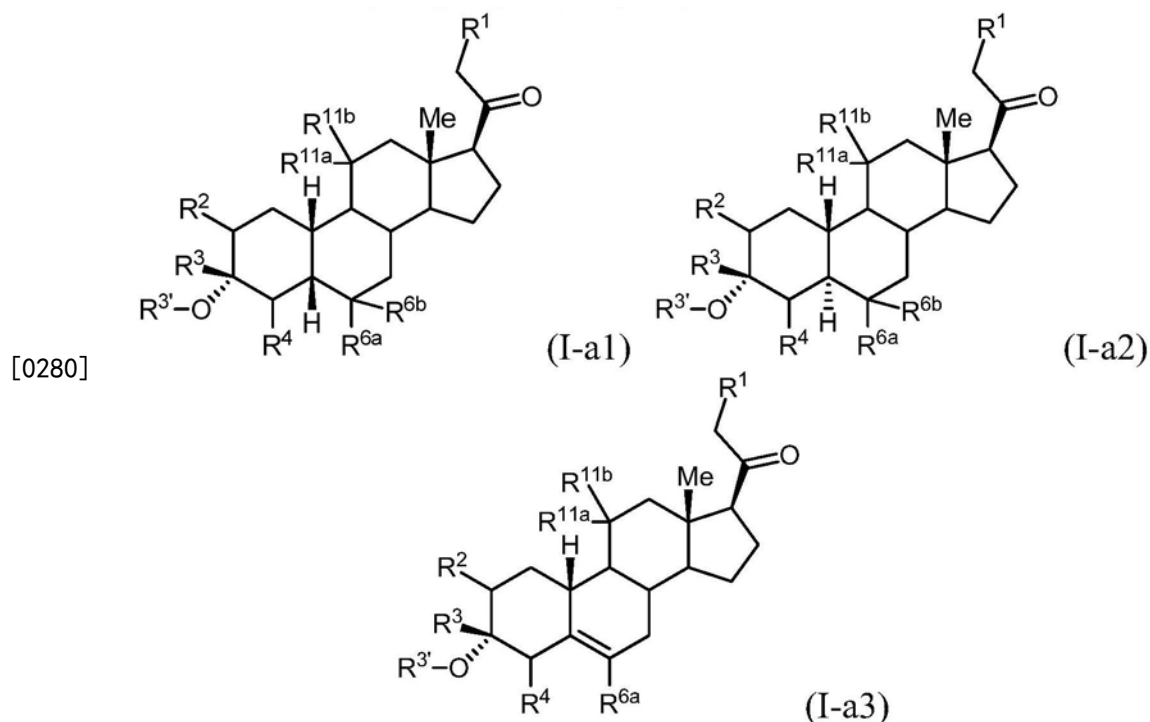
[0275] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为-OH、-OR^{D1}、或-OC(=O)R^{D1}。在一些实施方式中，R^{D1}为取代或未取代的烷基，例如，取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{D1} C₁₋₆烷基包括，但不限于，取代或未取代的甲基(C₁)、取代或未取代的乙基(C₂)、取代或未取代的正丙基(C₃)、取代或未取代的异丙基(C₃)、取代或未取代的正丁基(C₄)、取代或未取代的叔丁基(C₄)、取代或未取代的仲丁基(C₄)、取代或未取代的异丁基(C₄)、取代或未取代的正戊基(C₅)、取代或未取代的3-戊基(C₅)、取代或未取代的戊基(C₅)、取代或未取代的新戊基(C₅)、取代或未取代的3-甲基-2-丁基(C₅)、取代或未取代的叔戊基(C₅)、或者取代或未取代的正己基(C₆)。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为-OH。在一些实施方式中，R^{11a}为-OH、-OR^{D1}、或-OC(=O)R^{D1}且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为-OH、-OR^{D1}、或-OC(=O)R^{D1}且R^{11a}为氢。

[0276] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为-NH₂、-N(R^{D1})₂、或-NR^{D1}C(=O)R^{D1}。在一些实施方式中，R^{D1}为氢或者取代或未取代的烷基，例如，取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{D1} C₁₋₆烷基包括，但不限于，取代或未取代的甲基(C₁)、取代或未取代的乙基(C₂)、取代或未取代的正丙基(C₃)、取代或未取代的异丙基(C₃)、取代或未取代的正丁基(C₄)、取代或未取代的叔丁基(C₄)、取代或未取代的仲丁基(C₄)、取代或未取代的异丁基(C₄)、取代或未取代的正戊基(C₅)、取代或未取代的3-戊基(C₅)、取代或未取代的戊基(C₅)、取代或未取代的新戊基(C₅)、取代或未取代的3-甲基-2-丁基(C₅)、取代或未取代的叔戊基(C₅)、或者取代或未取代的正己基(C₆)。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的至少一个为-N(R^{D1})₂，例如，-NH₂、-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R^{11a}为-NH₂、-N(R^{D1})₂、或-NR^{D1}C(=O)R^{D1}且R^{11b}为氢。在一些实施方式中，R^{11b}为-NH₂、-N(R^{D1})₂、或-NR^{D1}C(=O)R^{D1}且R^{11a}为氢。

[0277] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}结合以形成氧代(=O)基团。

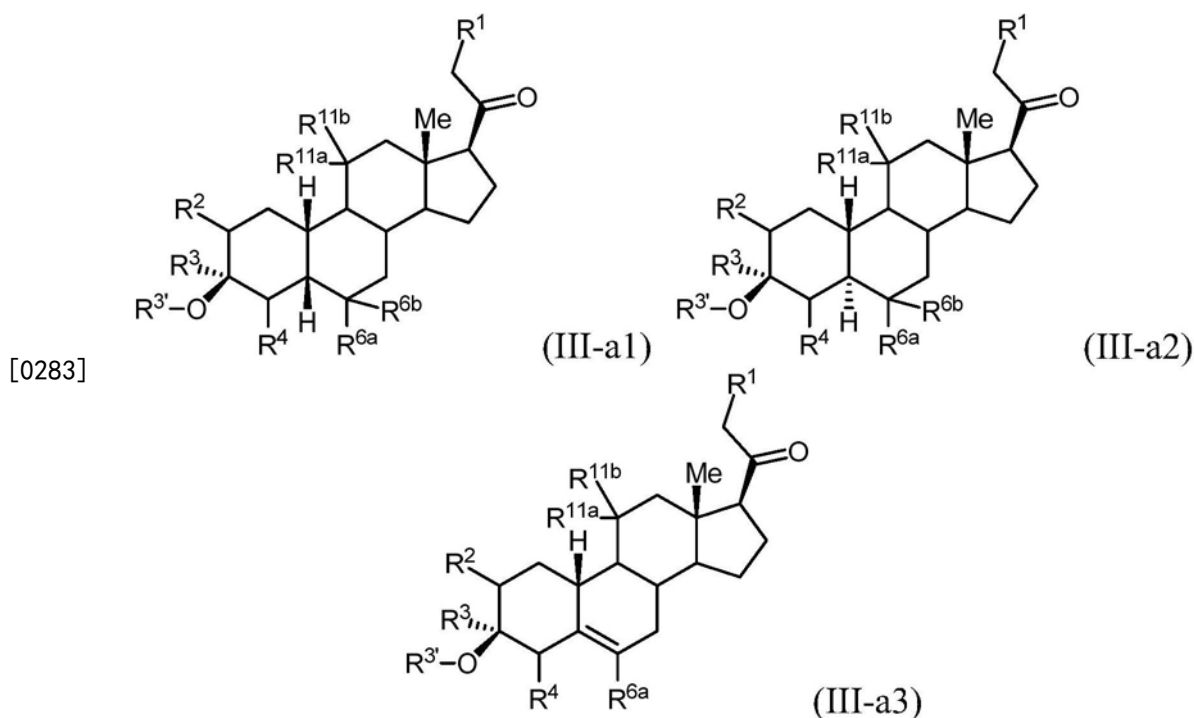
[0278] 式(I)和(III)的另外的实施方式

[0279] 在本文中进一步设计以上实施方式的各种组合。例如,在一些实施方式中,式(I)的化合物为式(I-a1)、(I-a2)或(I-a3):



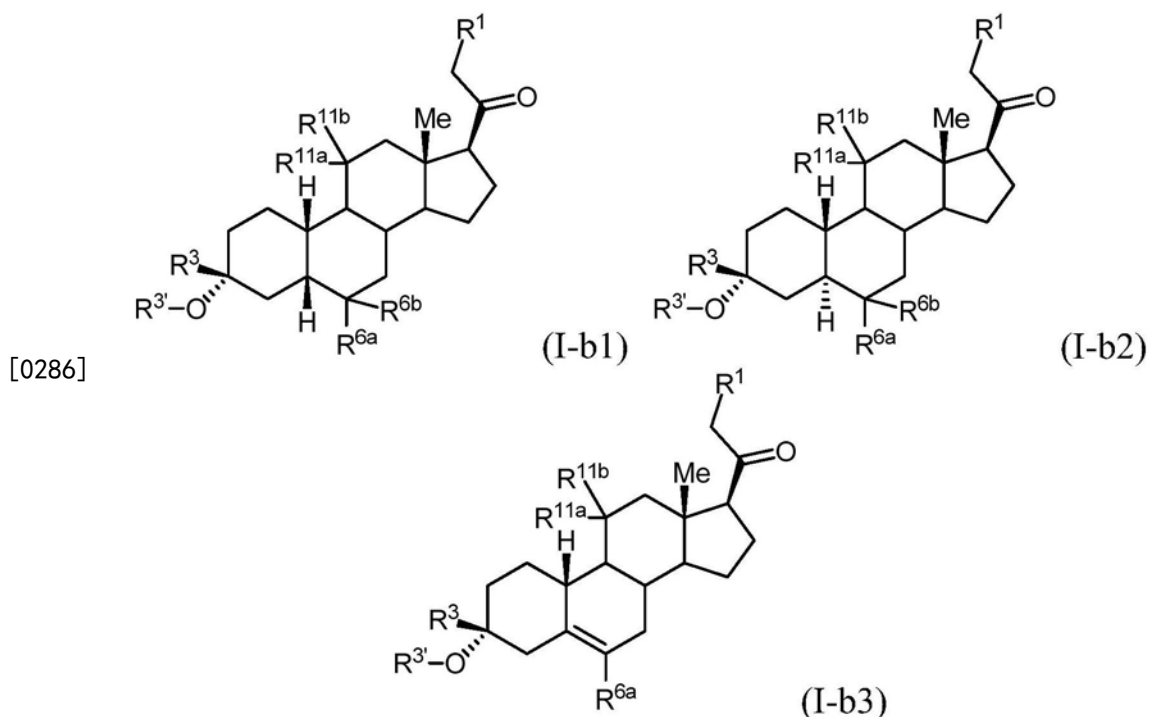
[0281] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^1 为氢、卤素(例如,溴)、 $-OR^{A1}$ (例如, $-OH$)、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中, R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中, R^2 为氢、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为氢。在一些实施方式中, R^4 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中, R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中, R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基,且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素,例如,氟。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基,例如,甲基。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代基团。

[0282] 在一些实施方式中,式(III)的化合物为式(III-a1)、(III-a2)或(III-a3):



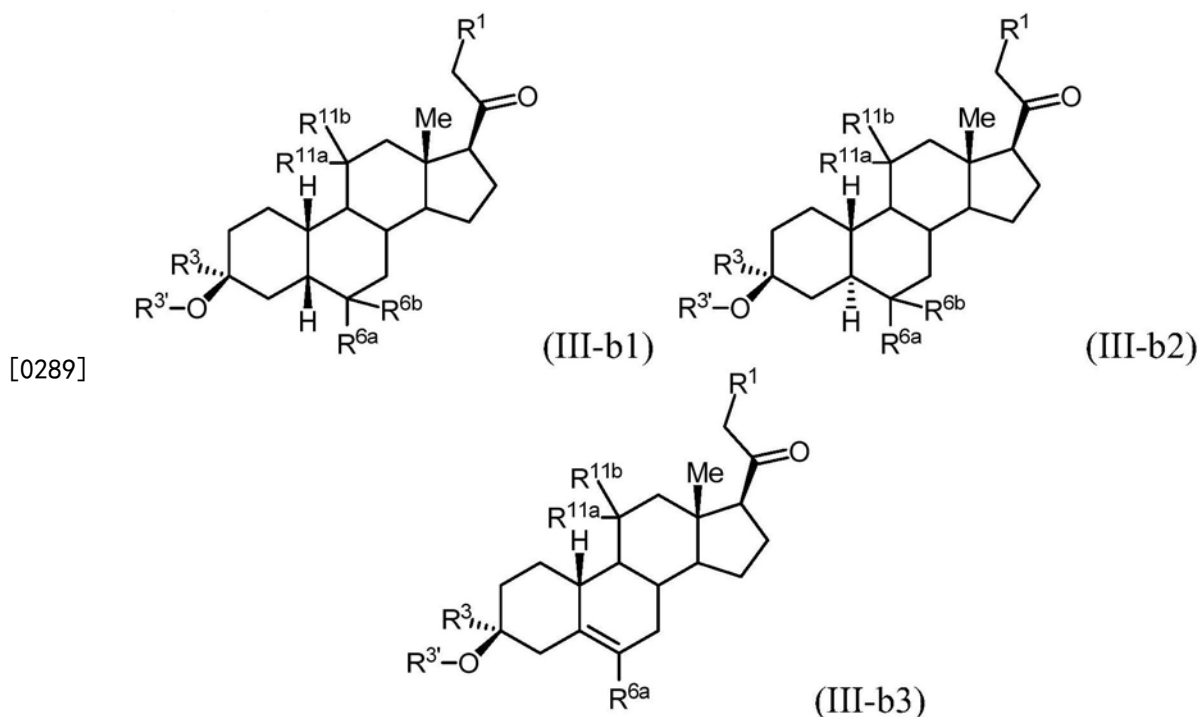
[0284] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^2 为氢、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， $R^{3'}$ 为氢。在一些实施方式中， R^4 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基，例如，甲基。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代基团。

[0285] 在其中 R^2 和 R^4 为氢的一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-b1)、(I-b2)或(I-b3)：



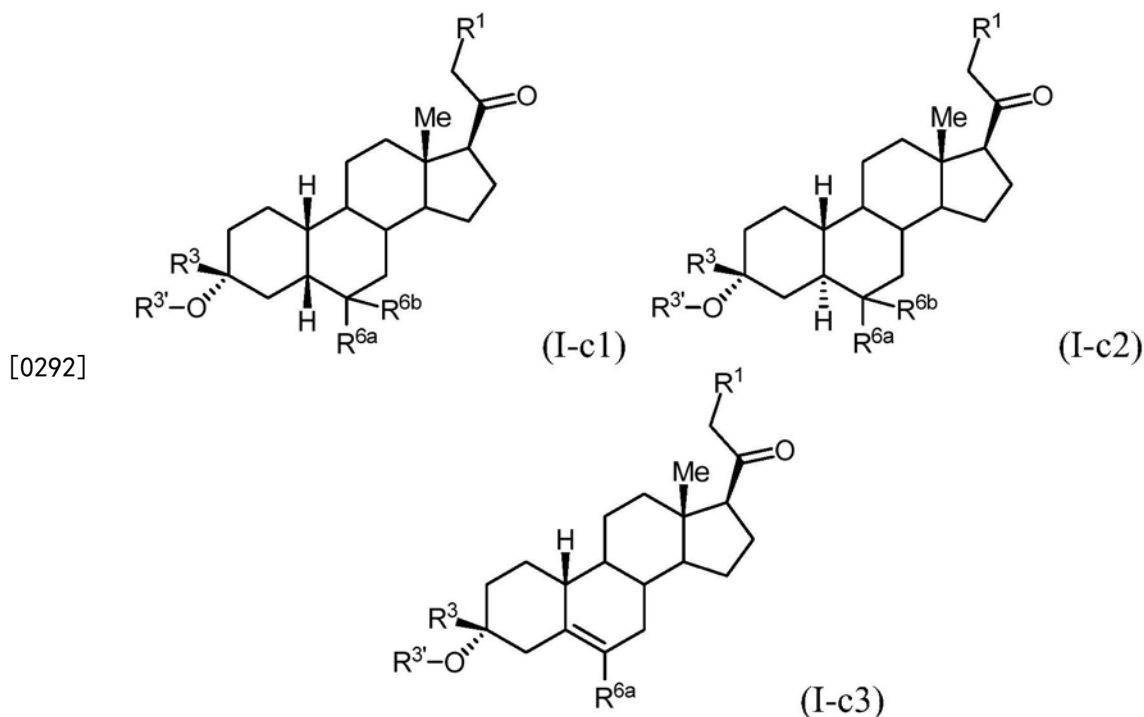
[0287] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， $R^{3'}$ 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基，例如，甲基。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代基团。

[0288] 在其中 R^2 和 R^4 为氢的一些实施方式中，式(III)的化合物为式(III-b1)、(III-b2)或(III-b3)：



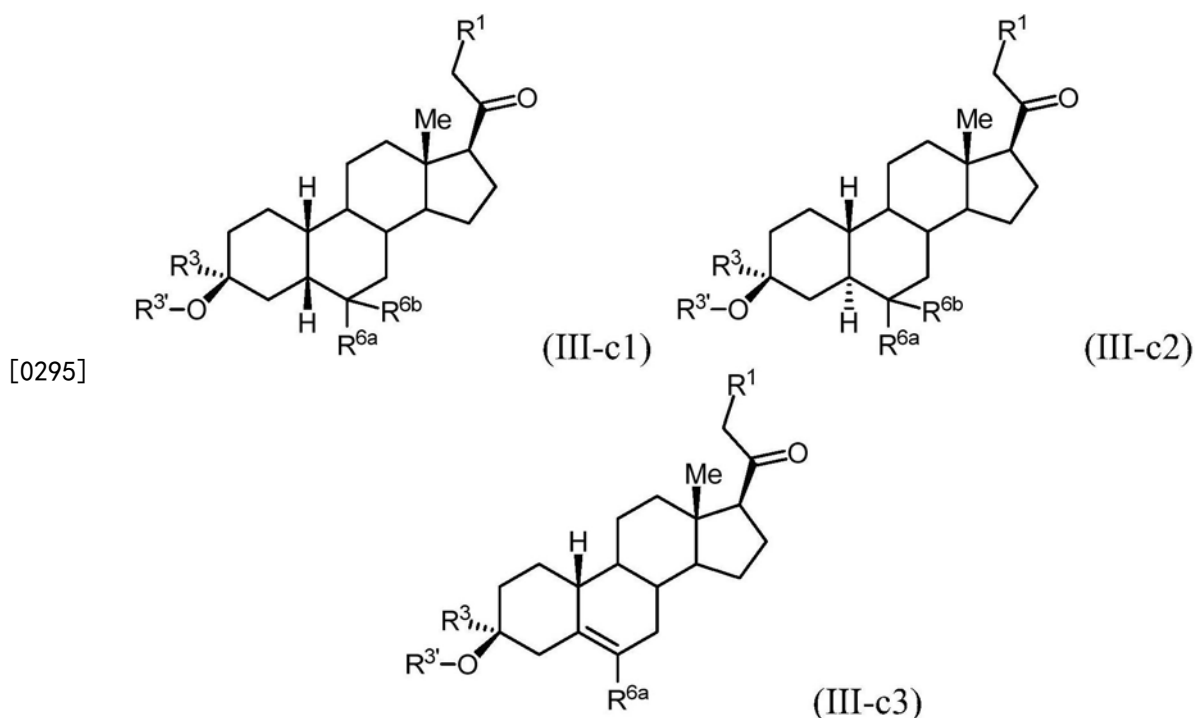
[0290] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， R^3 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基，例如，甲基。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代基团。

[0291] 在其中 R^2 、 R^4 、 R^{11a} 和 R^{11b} 为氢的一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-c1)、(I-c2)或(I-c3)：



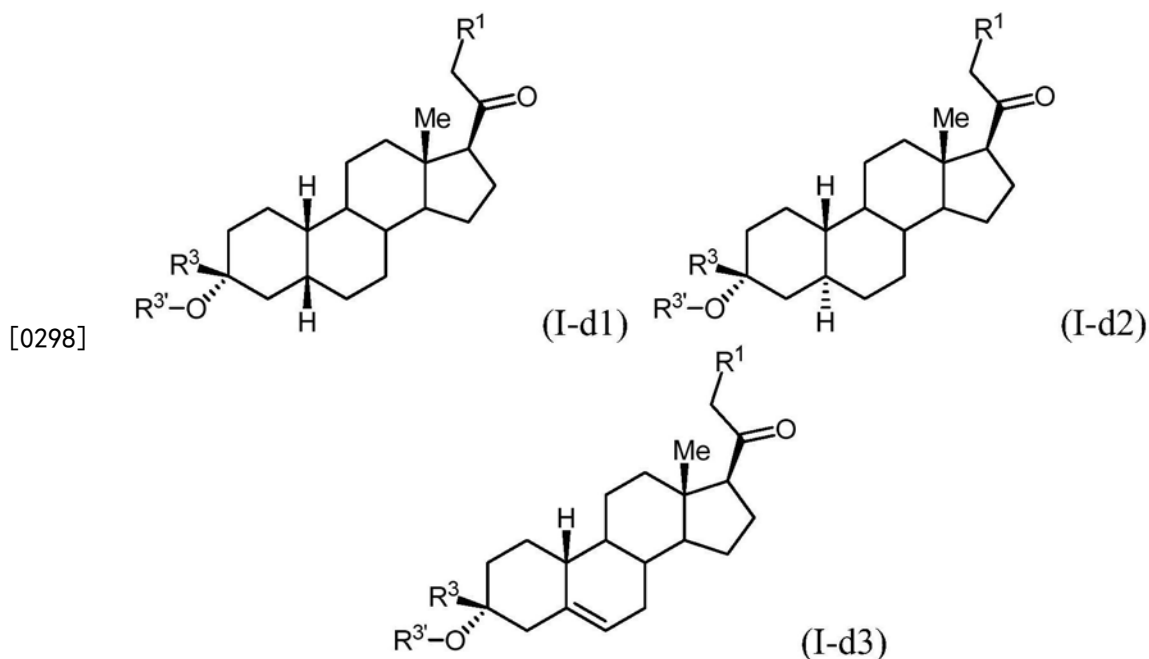
[0293] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， R^3 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基，例如，甲基。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。

[0294] 在其中 R^2 、 R^4 、 R^{11a} 和 R^{11b} 为氢的一些实施方式中，式(III)的化合物为式(III-c1)、(III-c2)或(III-c3)：



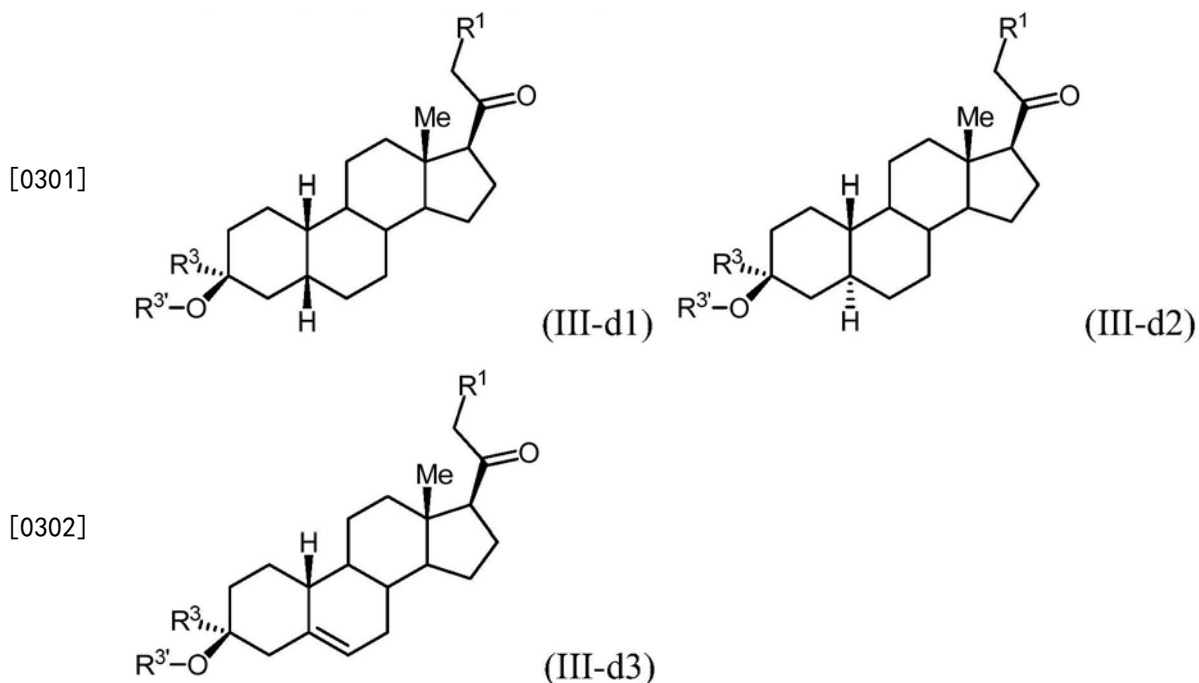
[0296] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， $R^{3'}$ 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 α 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为非氢 β 基团。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基，例如，甲基。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。

[0297] 在其中 R^2 、 R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 为氢的一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-d1)、(I-d2)或(I-d3)：



[0299] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中， R^1 为氢、溴、或 $-OH$ 。在一些实施方式中， R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， $R^{3'}$ 为氢。

[0300] 在其中 R^2 、 R^4 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 为氢的一些实施方式中，式(III)的化合物为式(III-d1)、(III-d2)或(III-d3)：

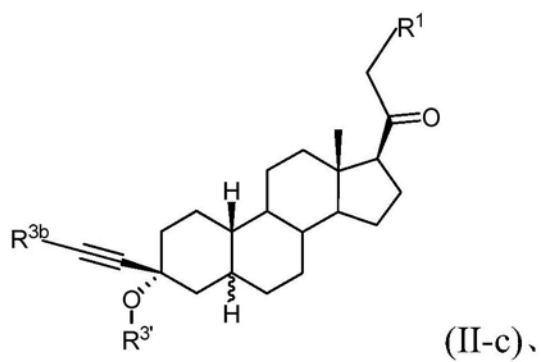
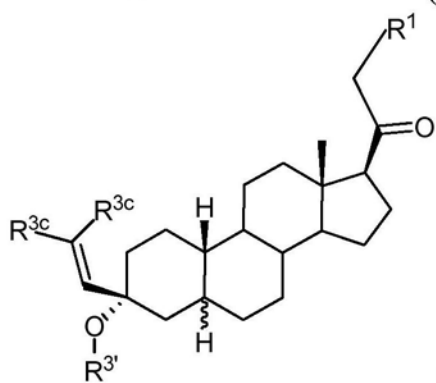
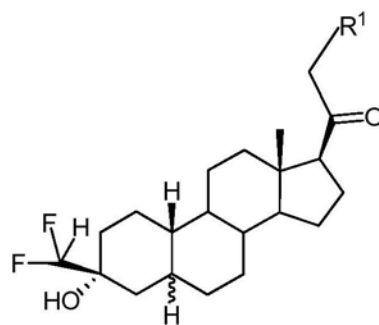
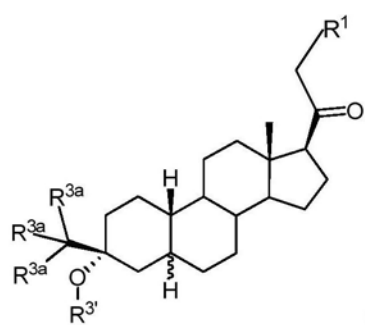


[0303] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^1 为氢、卤素（例如，溴）、 $-OR^{A1}$ （例如， $-OH$ ）、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。在

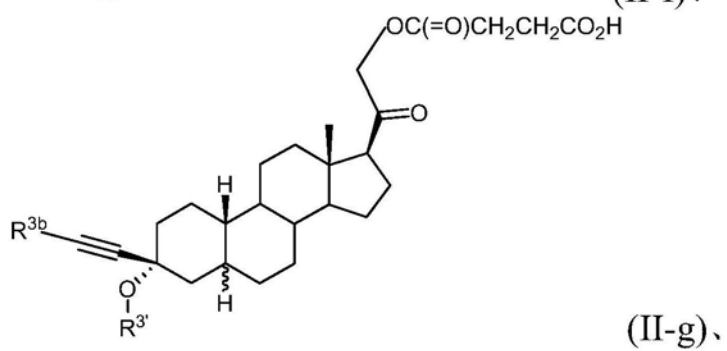
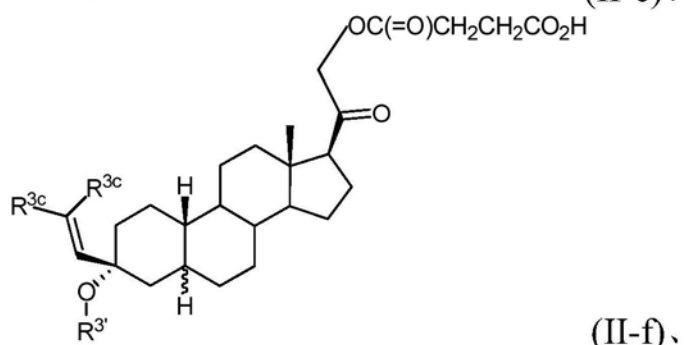
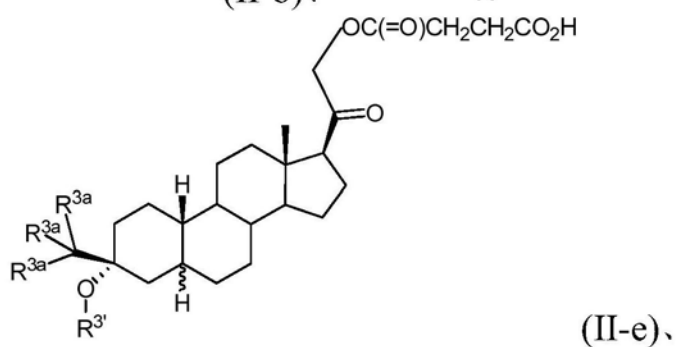
一些实施方式中, R^1 为氢、溴、或 -OH。在一些实施方式中, R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, $R^{3'}$ 为氢。

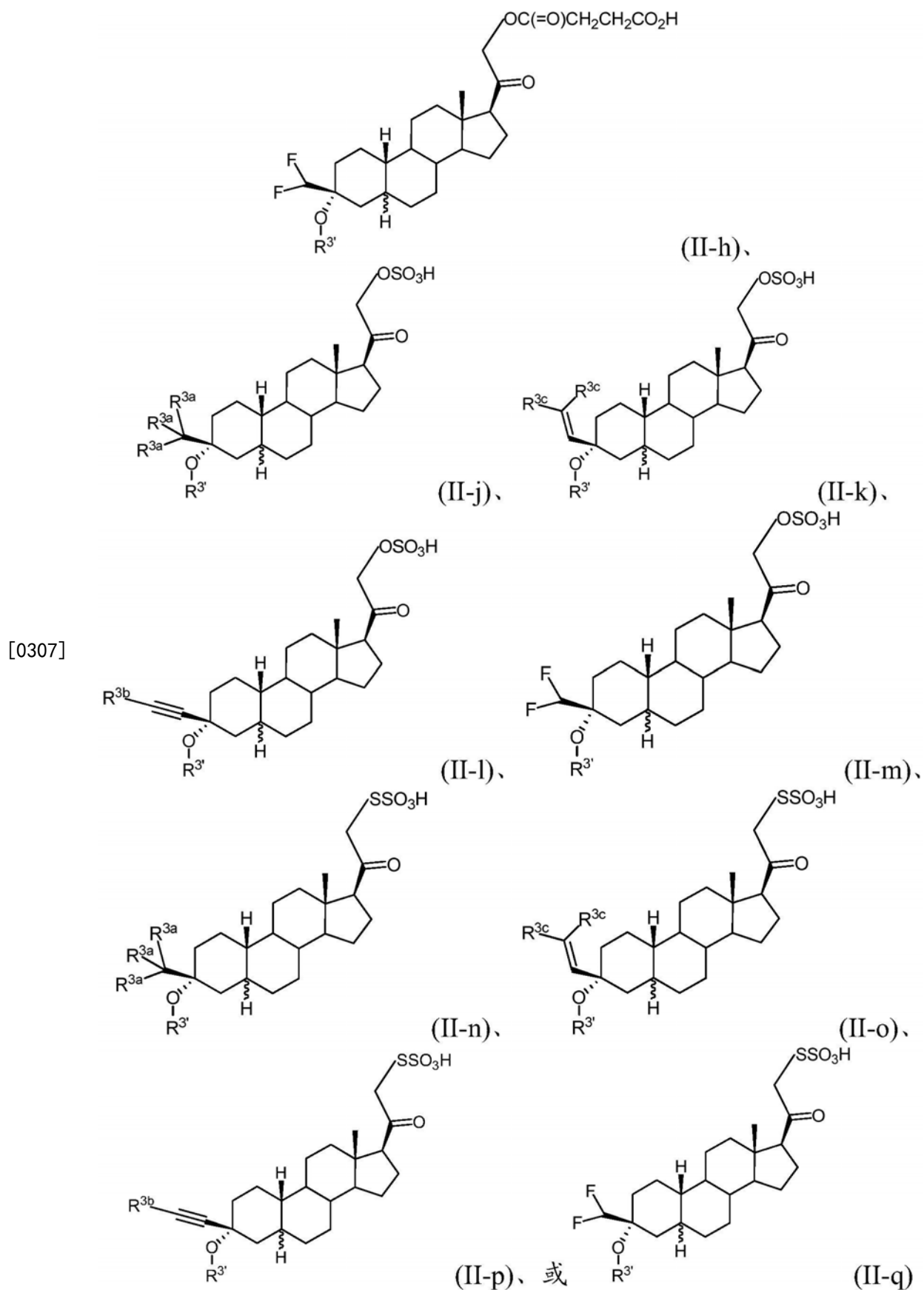
[0304] 在式 (I) 和 (III) 的一些进一步的实施方式中, R^1 为氢、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$; R^2 为氢、取代或未取代的杂环基、-OH、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$; R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基; $R^{3'}$ 为氢; R^4 为氢; R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基, 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团; 且 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、-OH、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、或 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, 或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团。

[0305] 在本文中进一步考虑式 (I) 的另外的实施方式。例如, 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物选自下式的任一个:



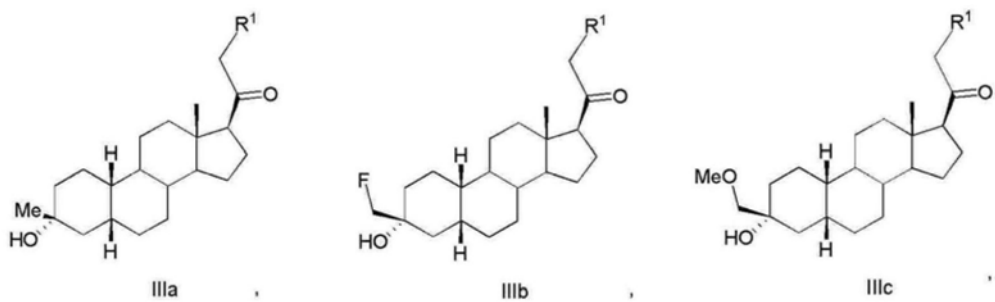
[0306]



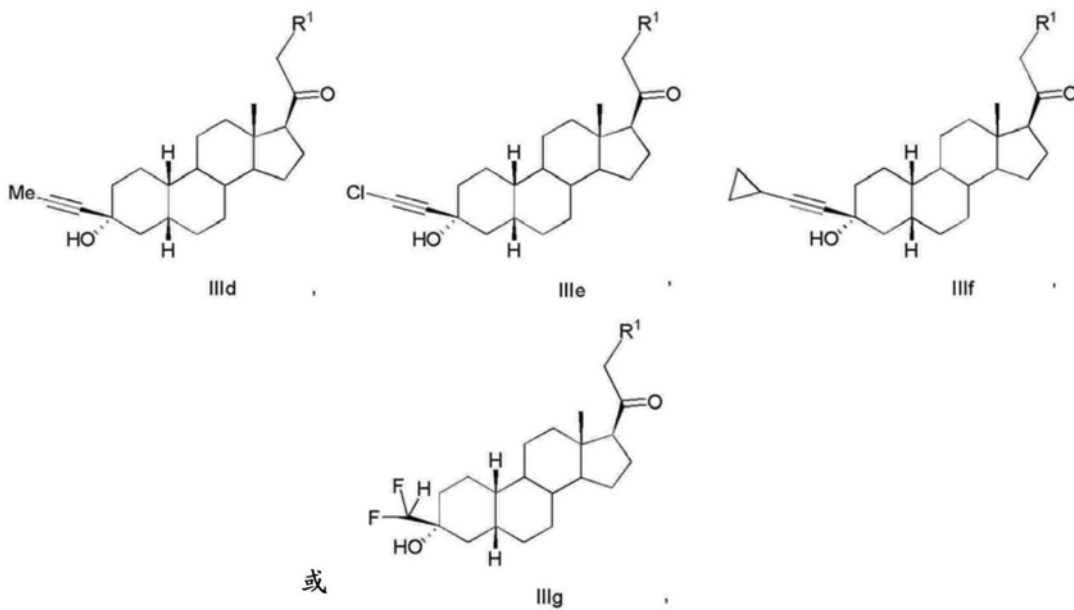


[0308] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0309] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:



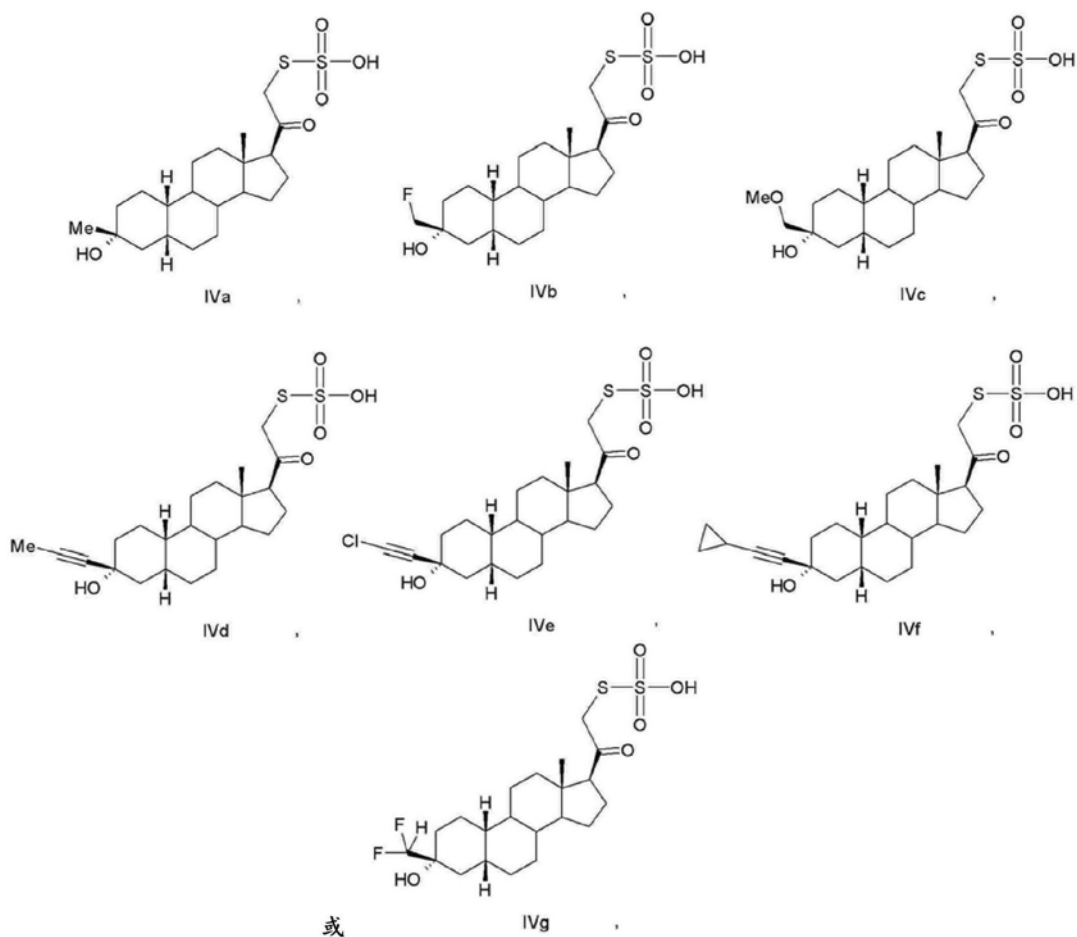
[0310]



[0311] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、或同位素变体、或它们的组合。

[0312] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

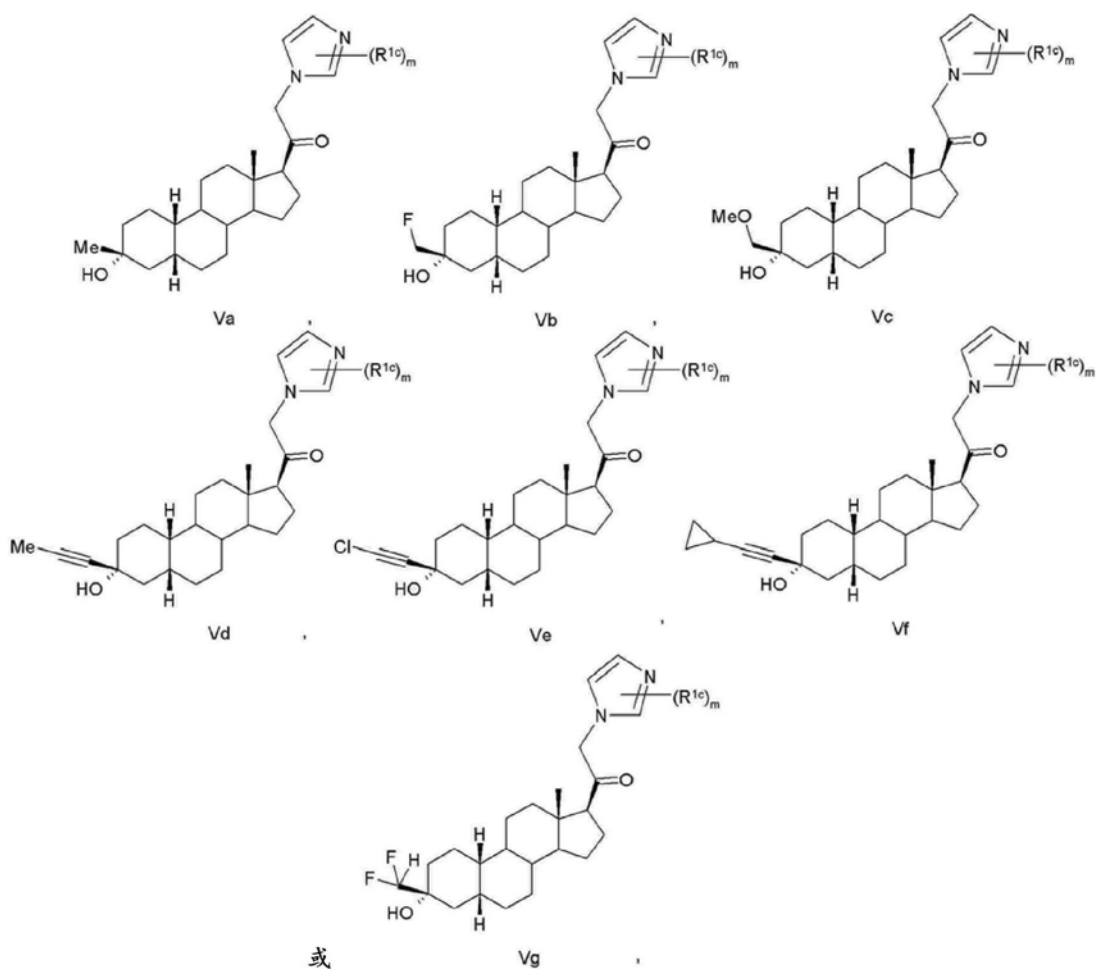
[0313]



[0314] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、或同位素变体、或它们的组合。

[0315] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

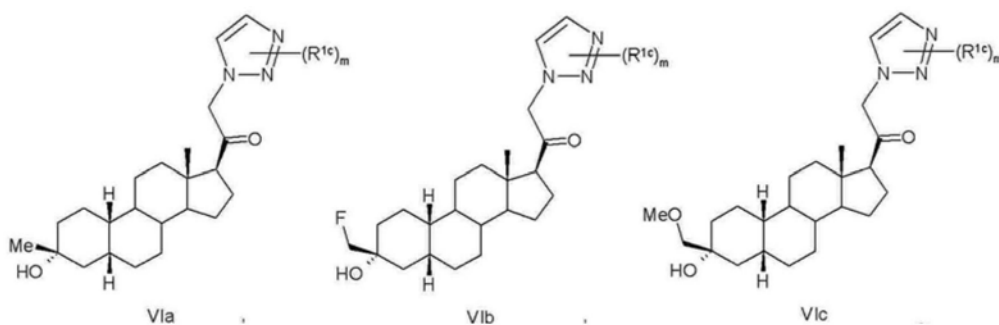
[0316]

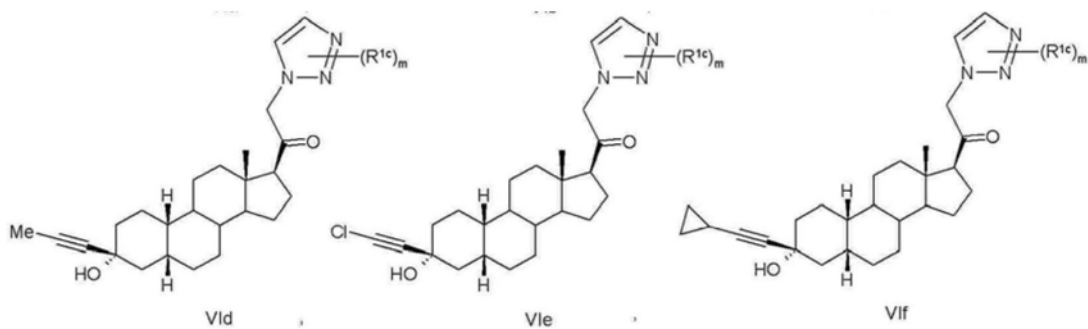


[0317] 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中m为0、1或2;且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

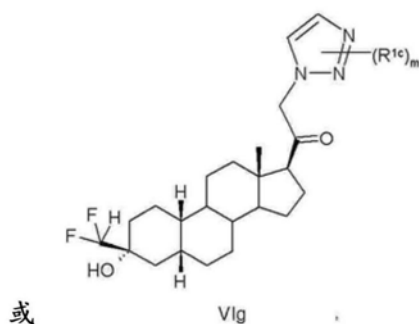
[0318] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

[0319]



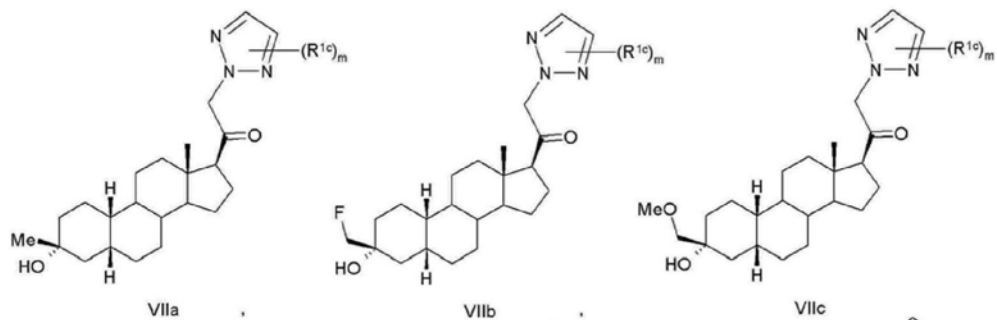


[0320]

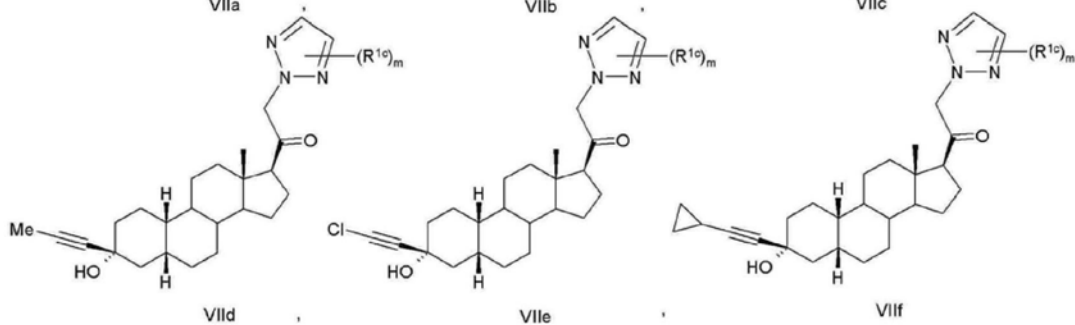


[0321] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中m为0、1或2;且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

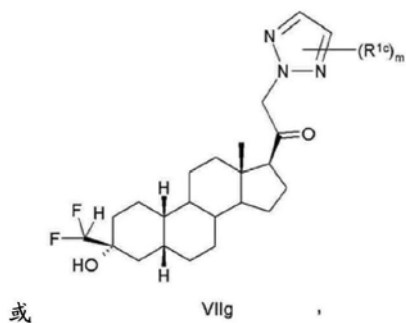
[0322] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:



[0323]

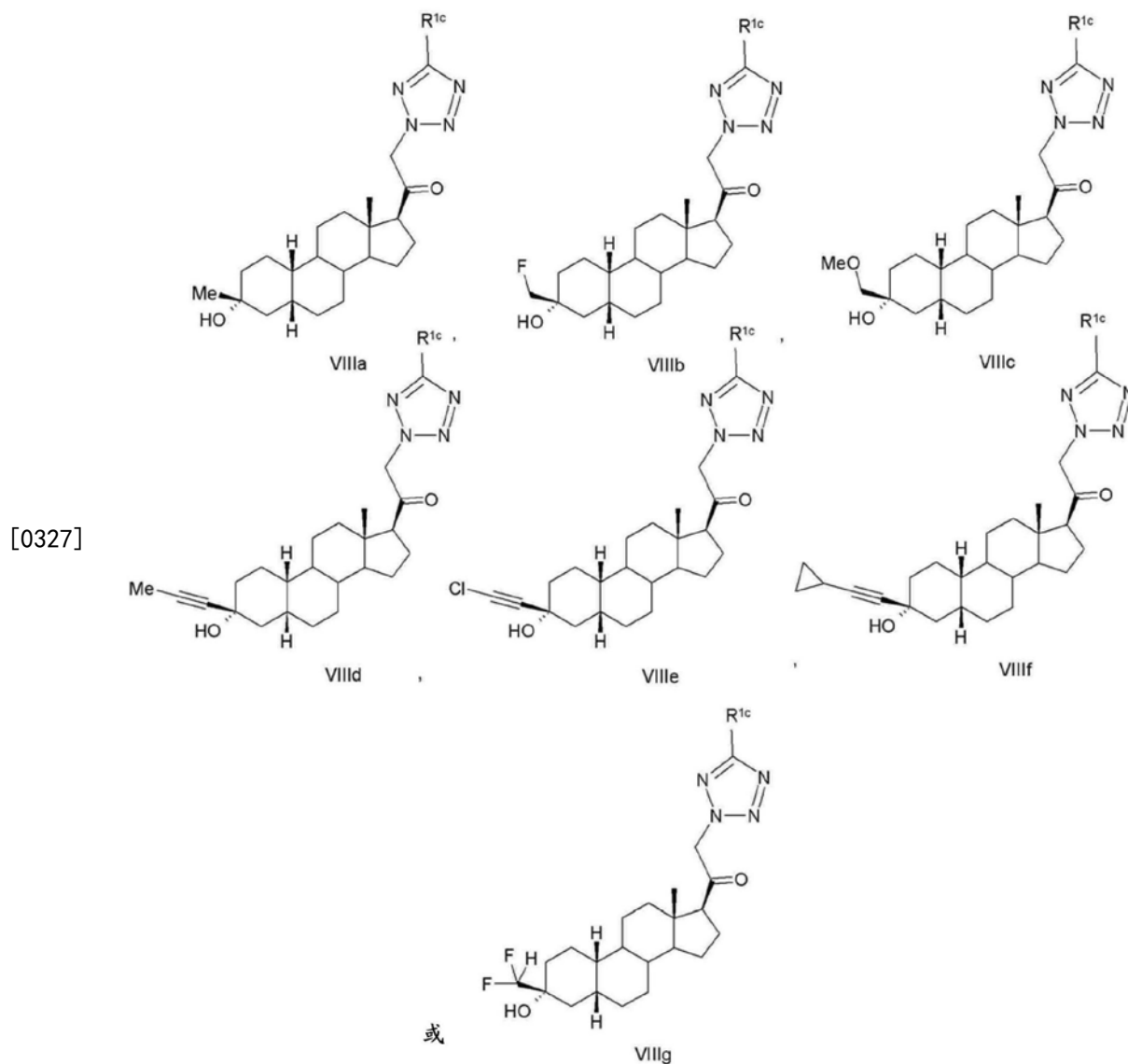


[0324]



[0325] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中m为0、1或2;且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、Cl、F、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。在一些实施方式中,m为0。在一些实施方式中,m为1。在一些实施方式中,m为2。在一些实施方式中,m为1,且各 R^{1c} 为 $-CH_3$ 、Cl或 $-CN$ 。在一些实施方式中,m为2,且各 R^{1c} 为 $-CH_3$ 、Cl或 $-CN$ 。

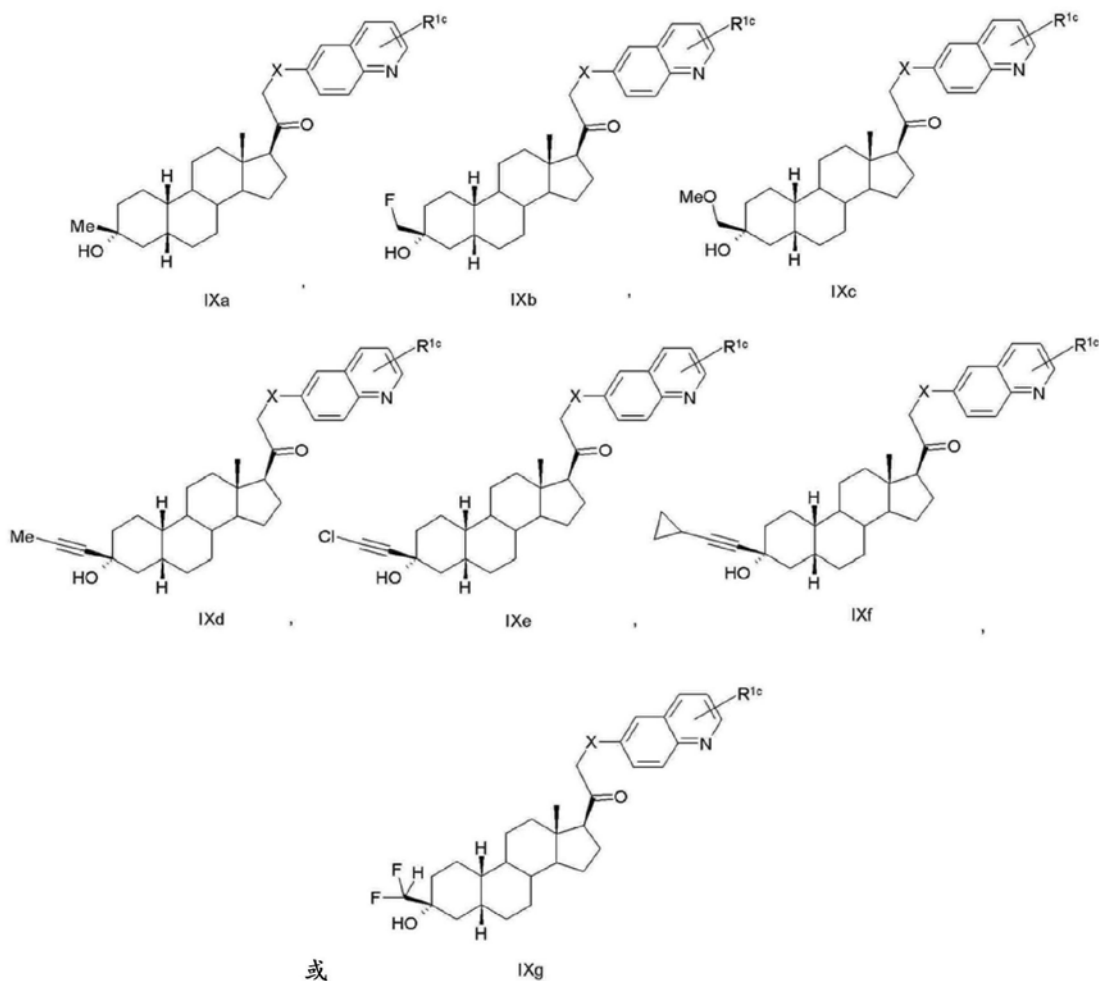
[0326] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:



[0328] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中 R^{1c} 为H、 $-CH_3$ 、Cl、F、 $-CN$ 、 OMe 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

[0329] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

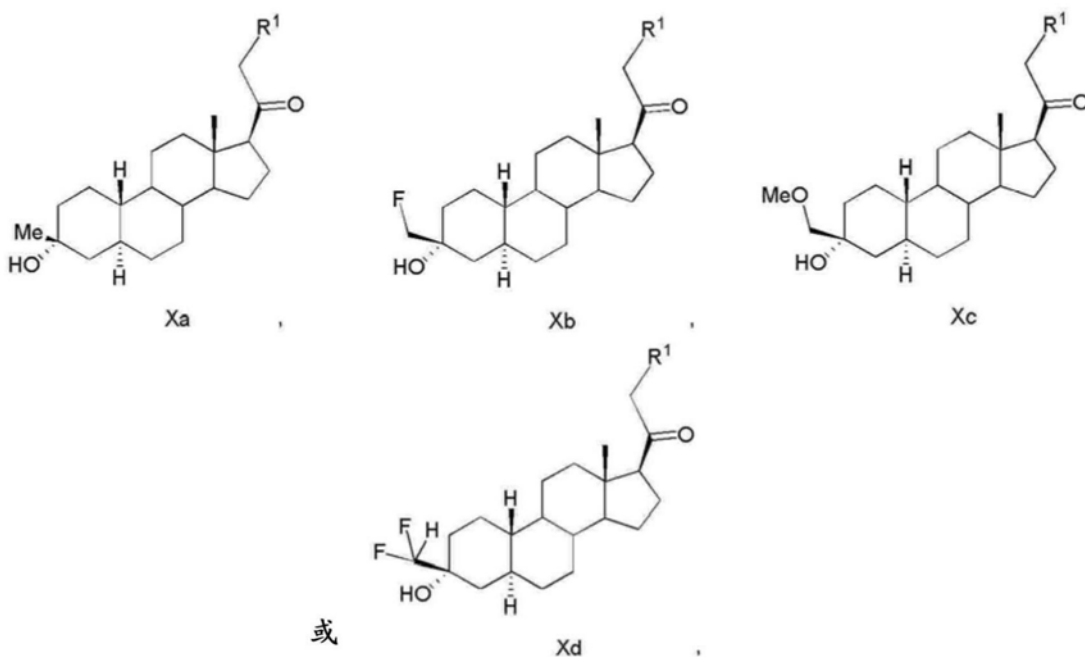
[0330]



[0331] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中X为-O-或-S-;且 R^{1c} 独立地为H、 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、OMe、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

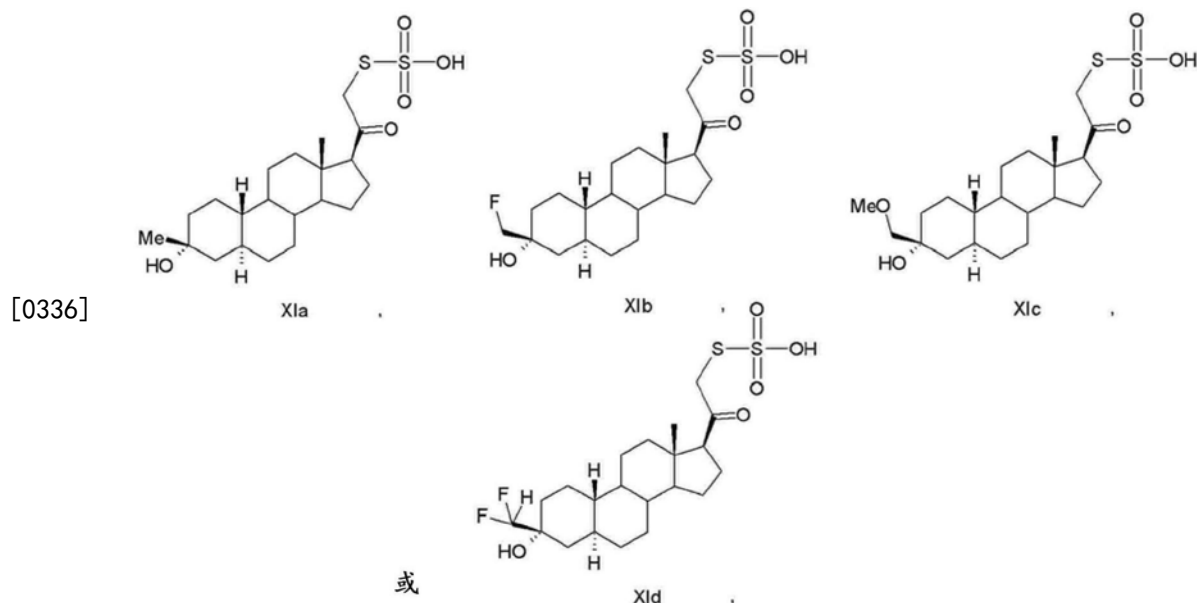
[0332] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

[0333]



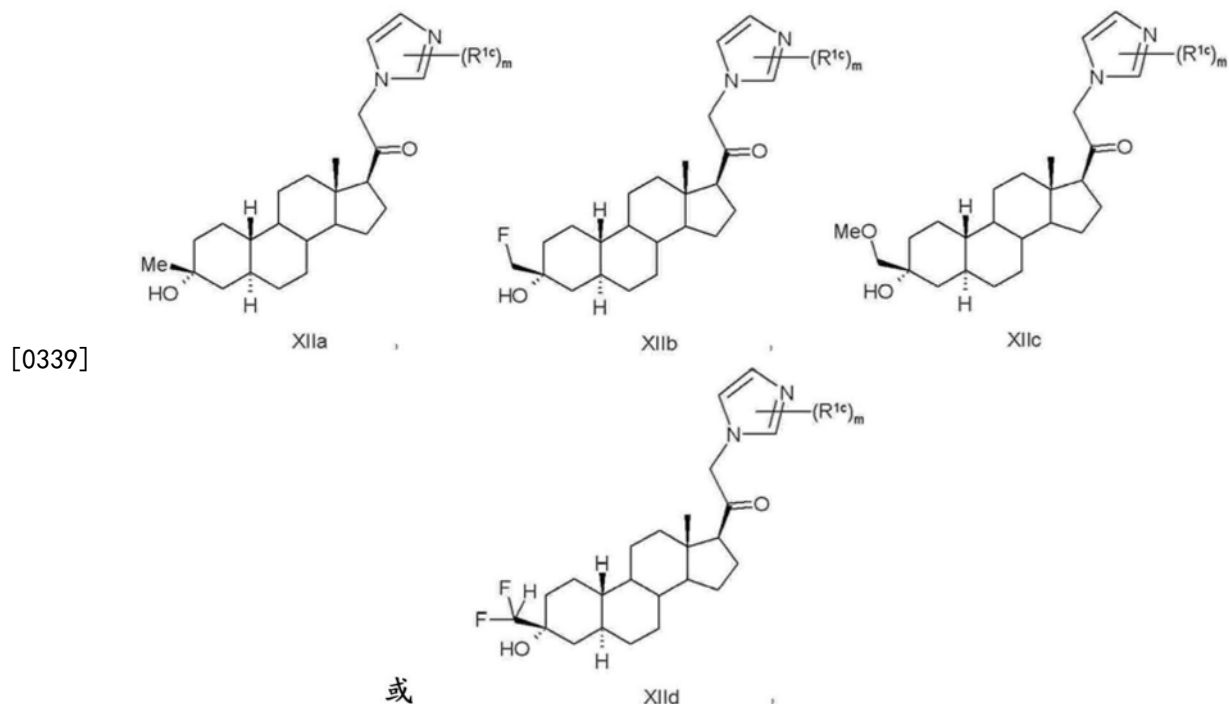
[0334] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、或同位素变体、或它们的组合。

[0335] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:



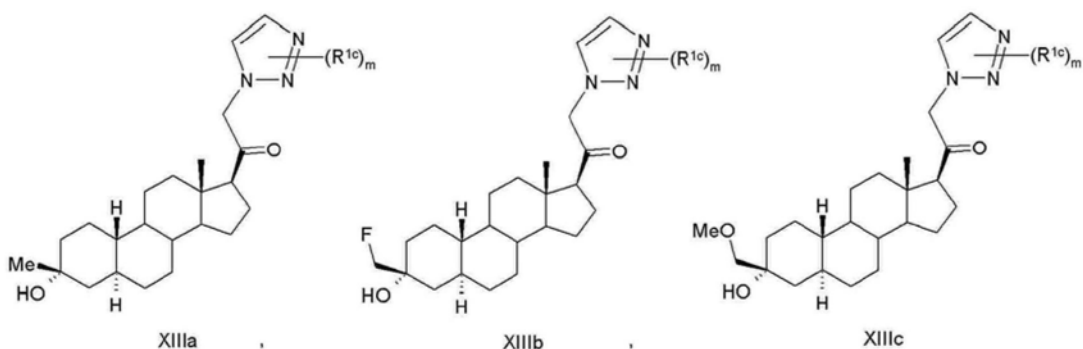
[0337] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、或同位素变体、或它们的组合。

[0338] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

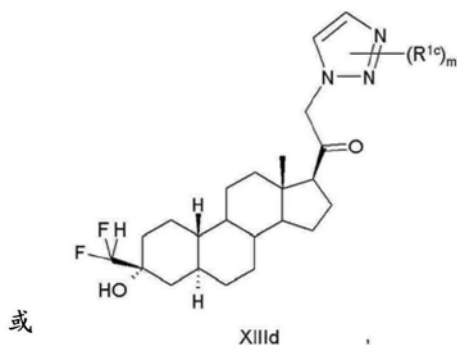


[0340] 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中m为0、1或2;且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。在一些实施方式中,m为0。在一些实施方式中,m为1。在一些实施方式中,m为2。在一些实施方式中,m为2,且各 R^{1c} 为 $-CH_3$ 、Cl或 $-CN$ 。

[0341] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

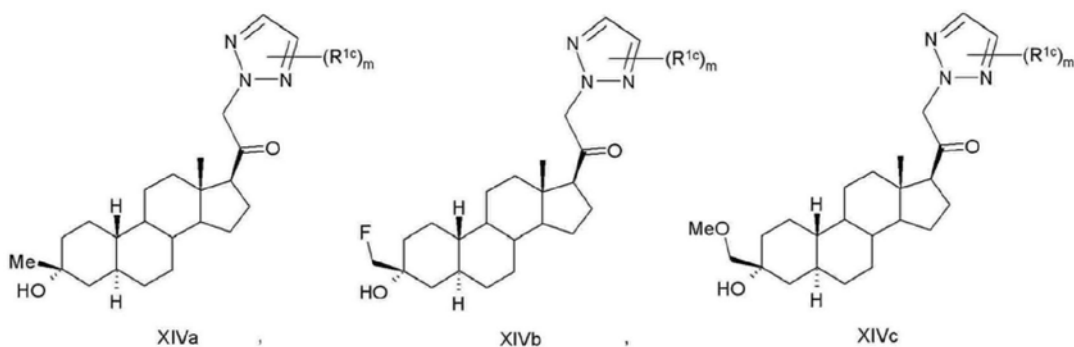


[0342]

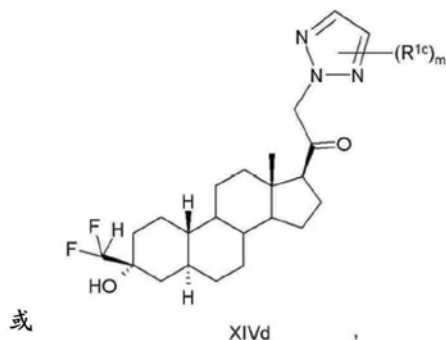


[0343] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合，其中m为0、1或2；且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

[0344] 在一些实施方式中，式(I)的化合物选自下式的任一个：



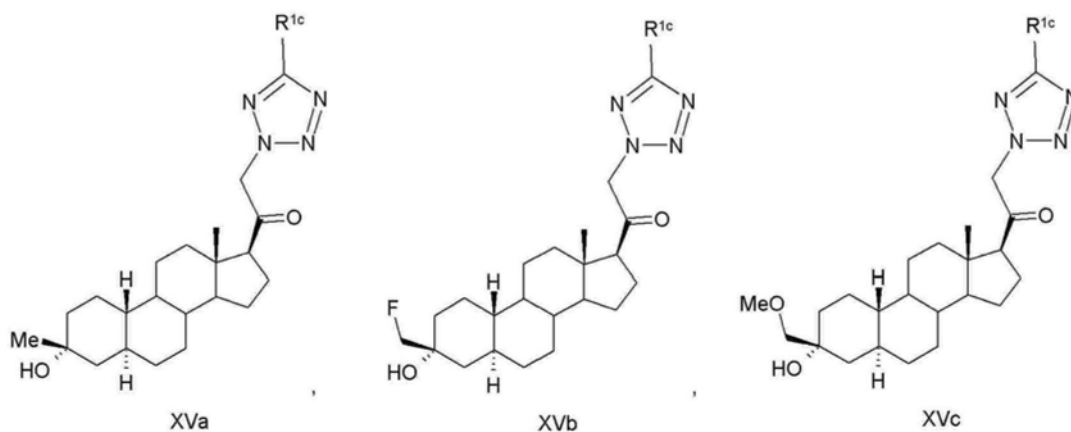
[0345]



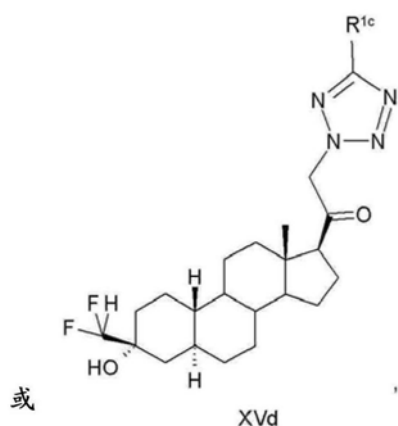
[0346] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合，其中m为0、1或2；且各 R^{1c} 独立地为 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

[0347] 在一些实施方式中，式(I)的化合物选自下式的任一个：

[0348]



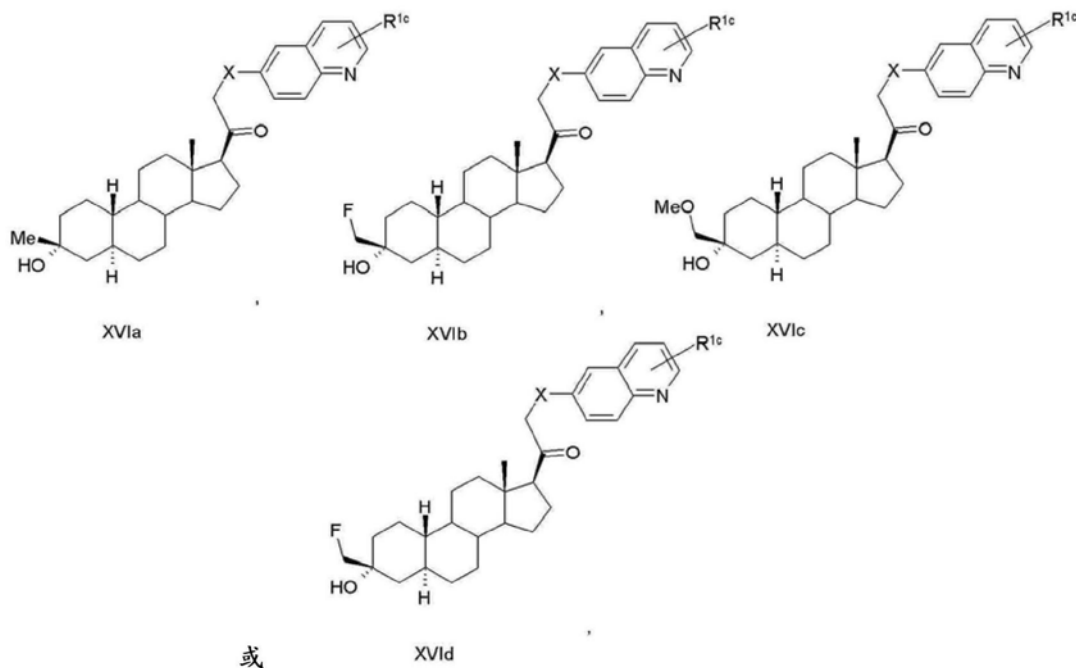
[0349]



[0350] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合，其中 R^{1c} 为H、 $-CH_3$ 、Cl、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$ 、 $-F$ 、 $-SOMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、或 $-CF_3$ 。

[0351] 在一些实施方式中，式(I)的化合物选自下式的任一个：

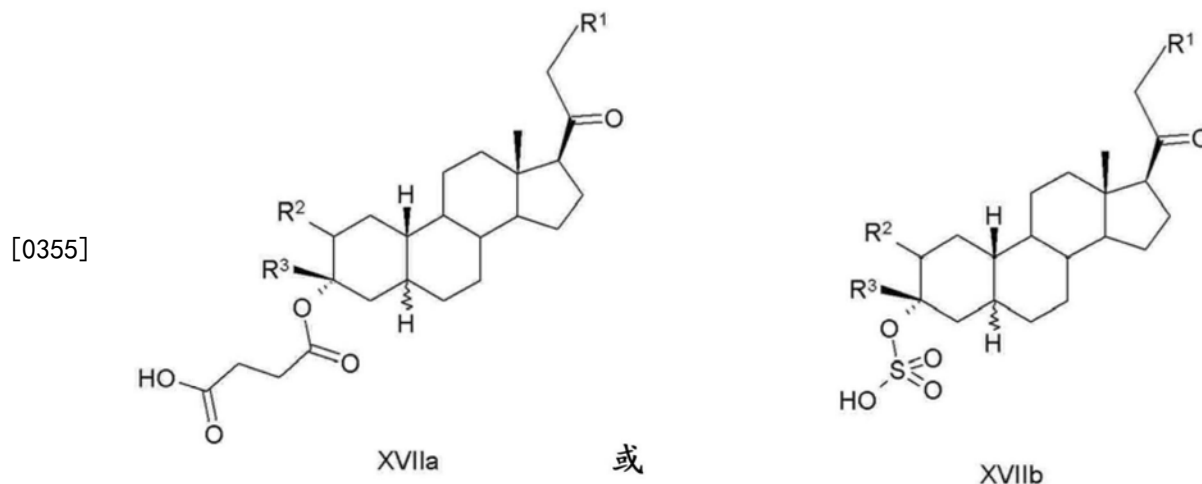
[0352]



[0353] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合，其中X为-O-或-S-；且 R^{1c} 独立地为H、 $-CH_3$ 、F、Cl、 $-CN$ 、-

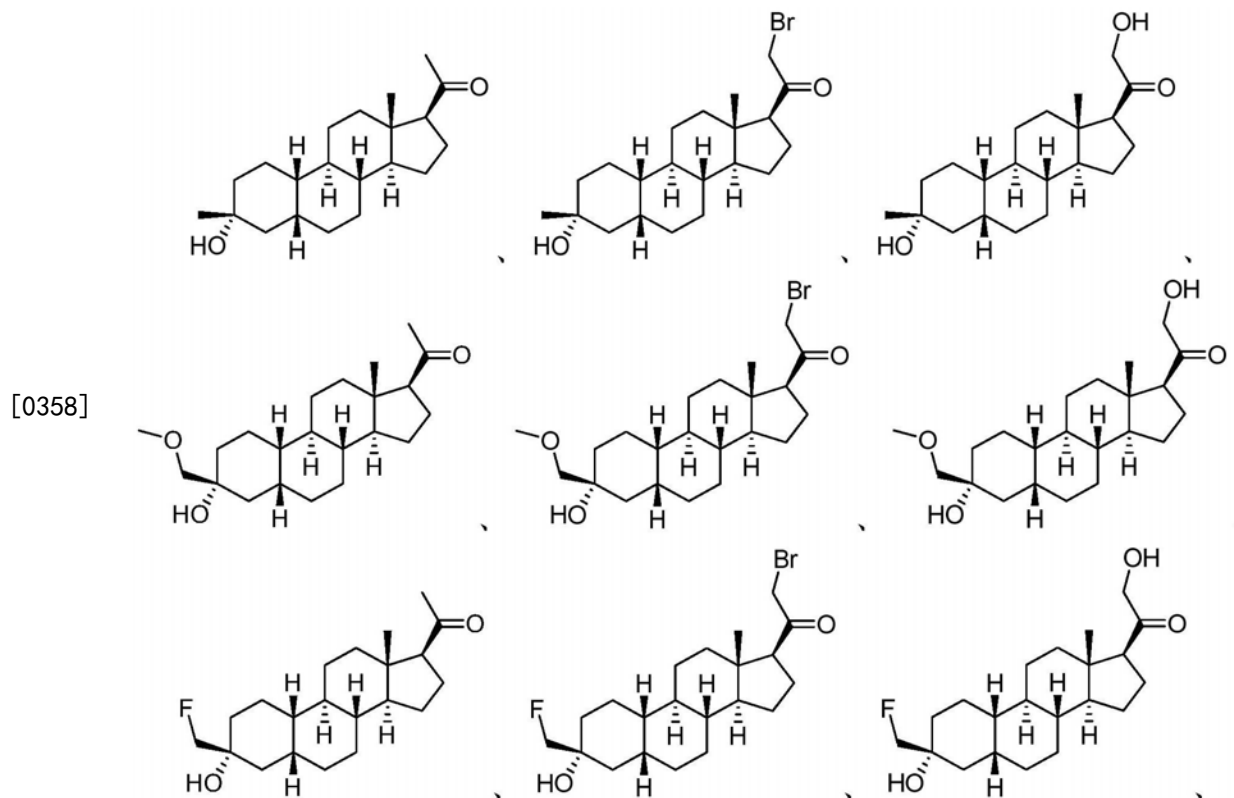
OMe、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃。在一些实施方式中,各R^{1c}独立地为H、-CH₃、F、Cl、-CN、-OMe、-SMe、-SOMe、-SO₂Me、-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃。在一些实施方式中,R^{1c}为-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、或-CF₃。在一些实施方式中,R^{1c}为F、Cl、或CN。在一些实施方式中,R^{1c}为OMe。在一些实施方式中,R^{1c}为SMe、-SOMe、或-SO₂Me。在一些实施方式中,X为-O-。在一些实施方式中,X为-S-。

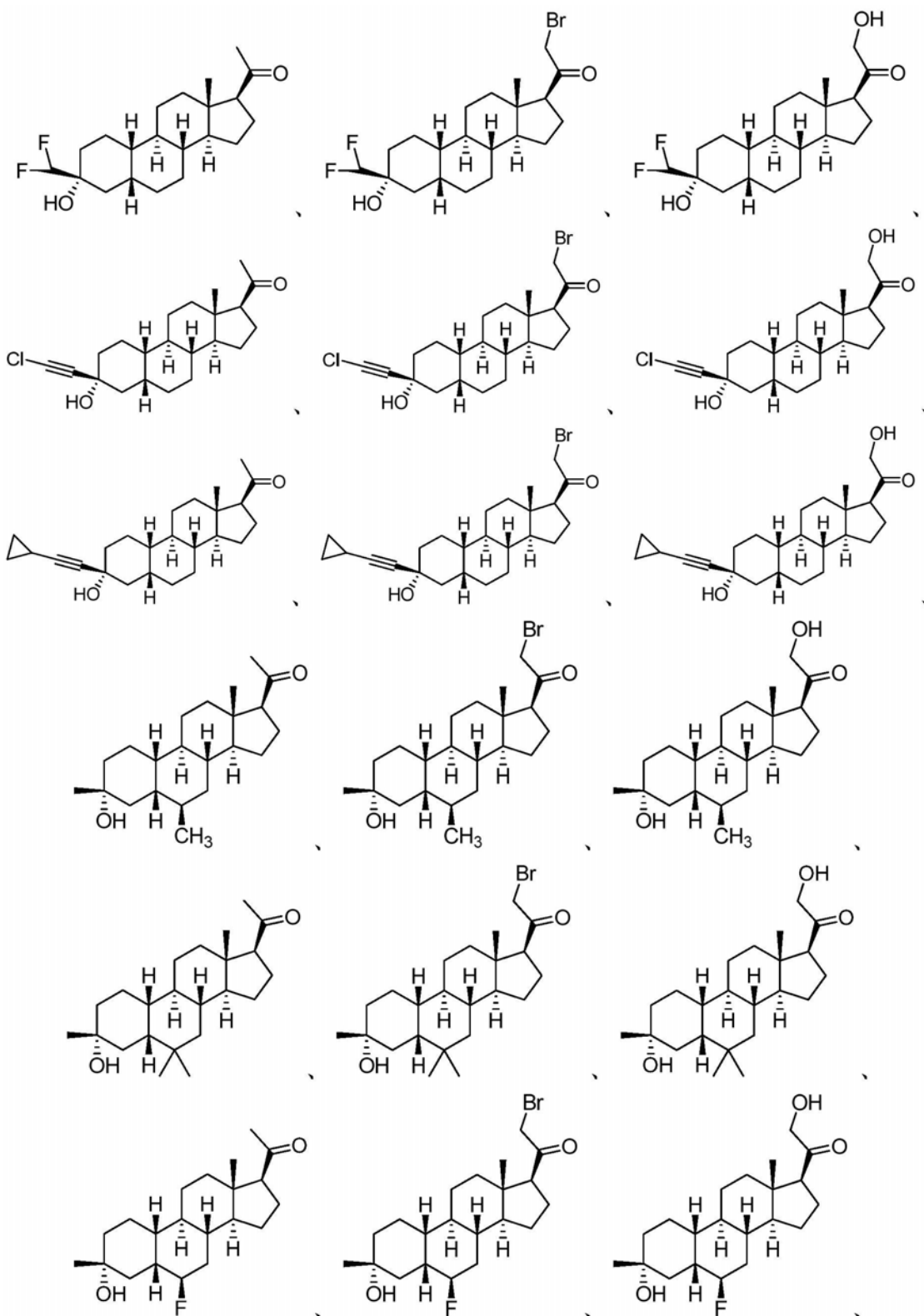
[0354] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下式的任一个:

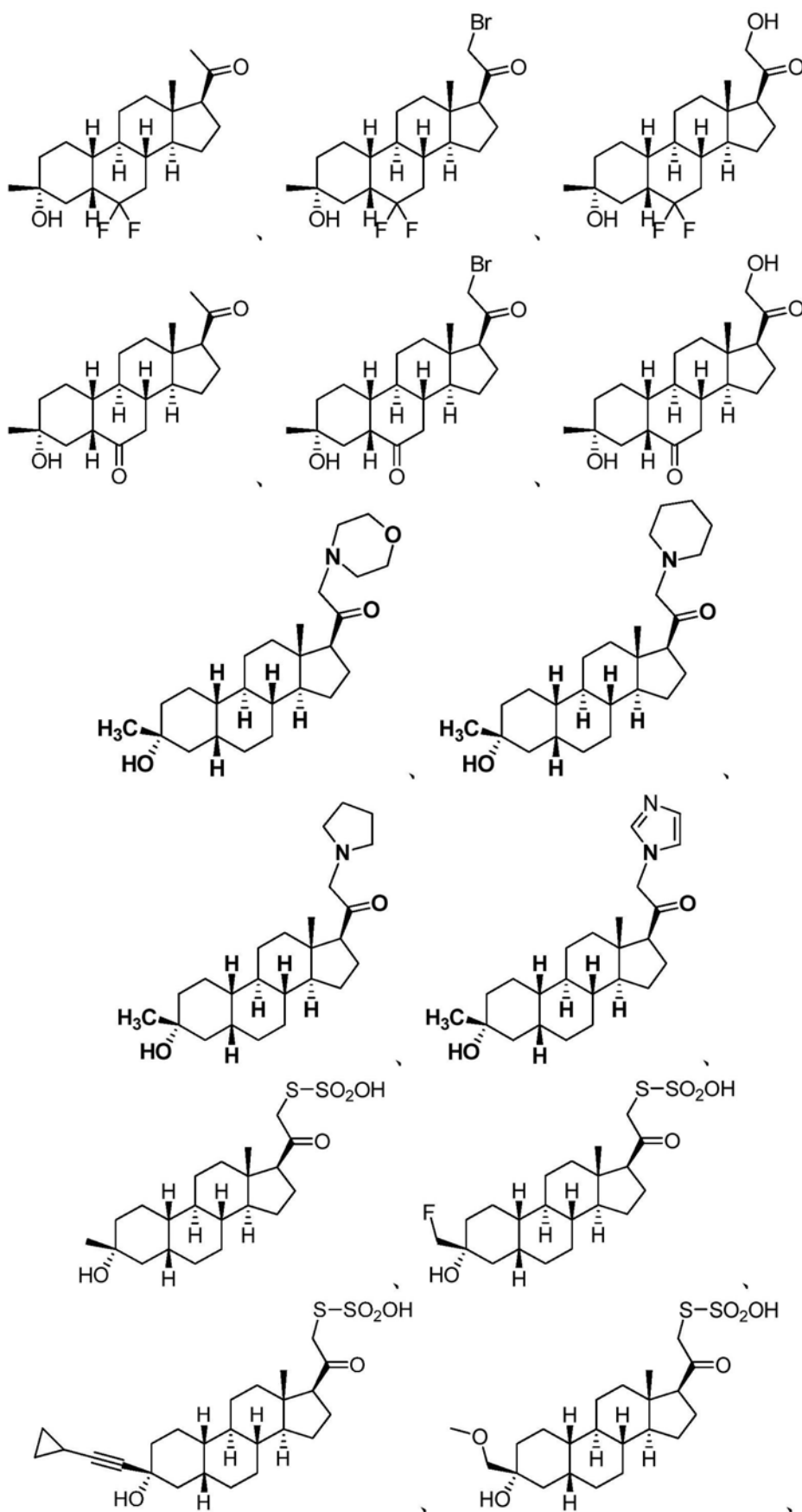


[0356] 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合,其中R¹、R²和R³如本文中所描述的。

[0357] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:

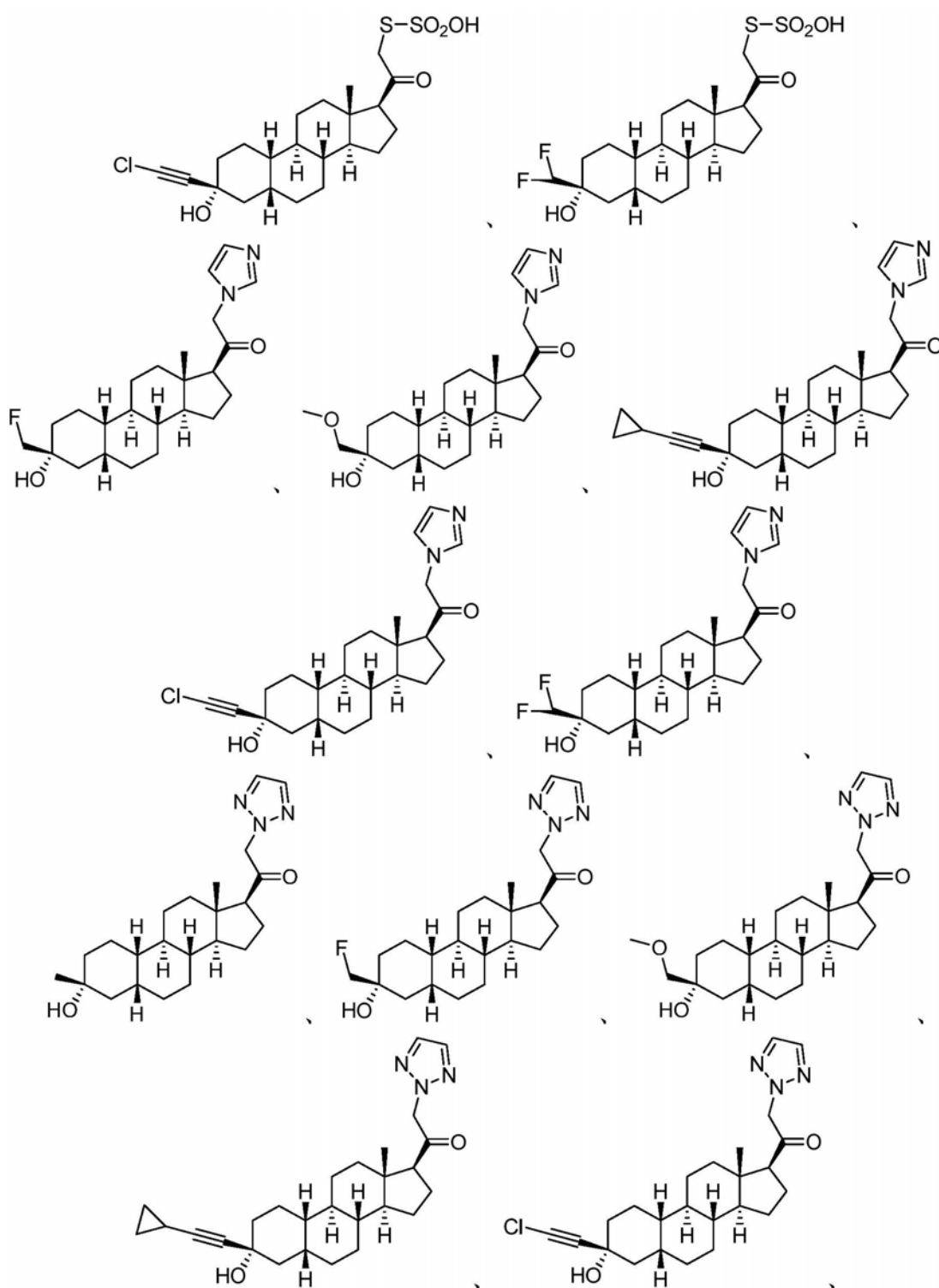




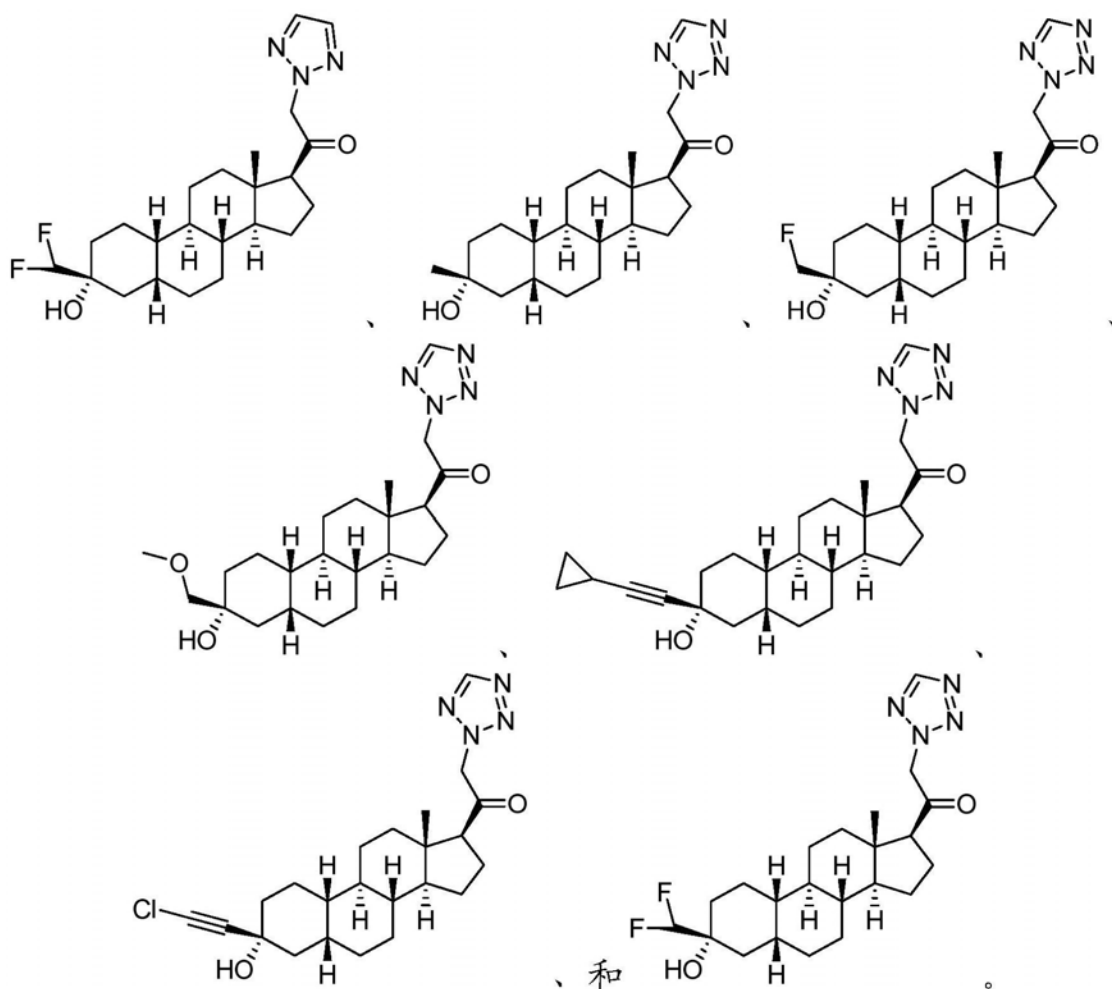


[0360]

[0361]

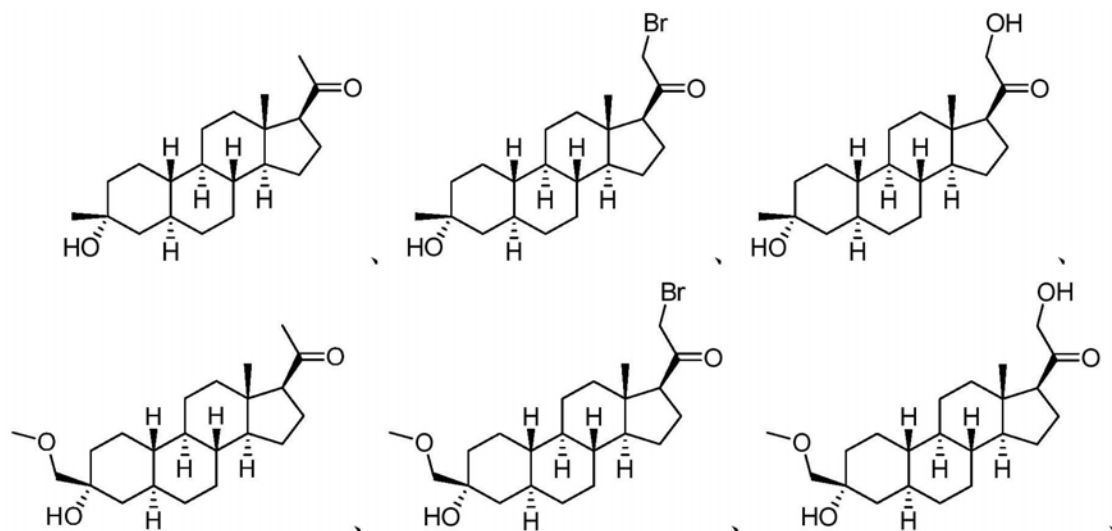


[0362]

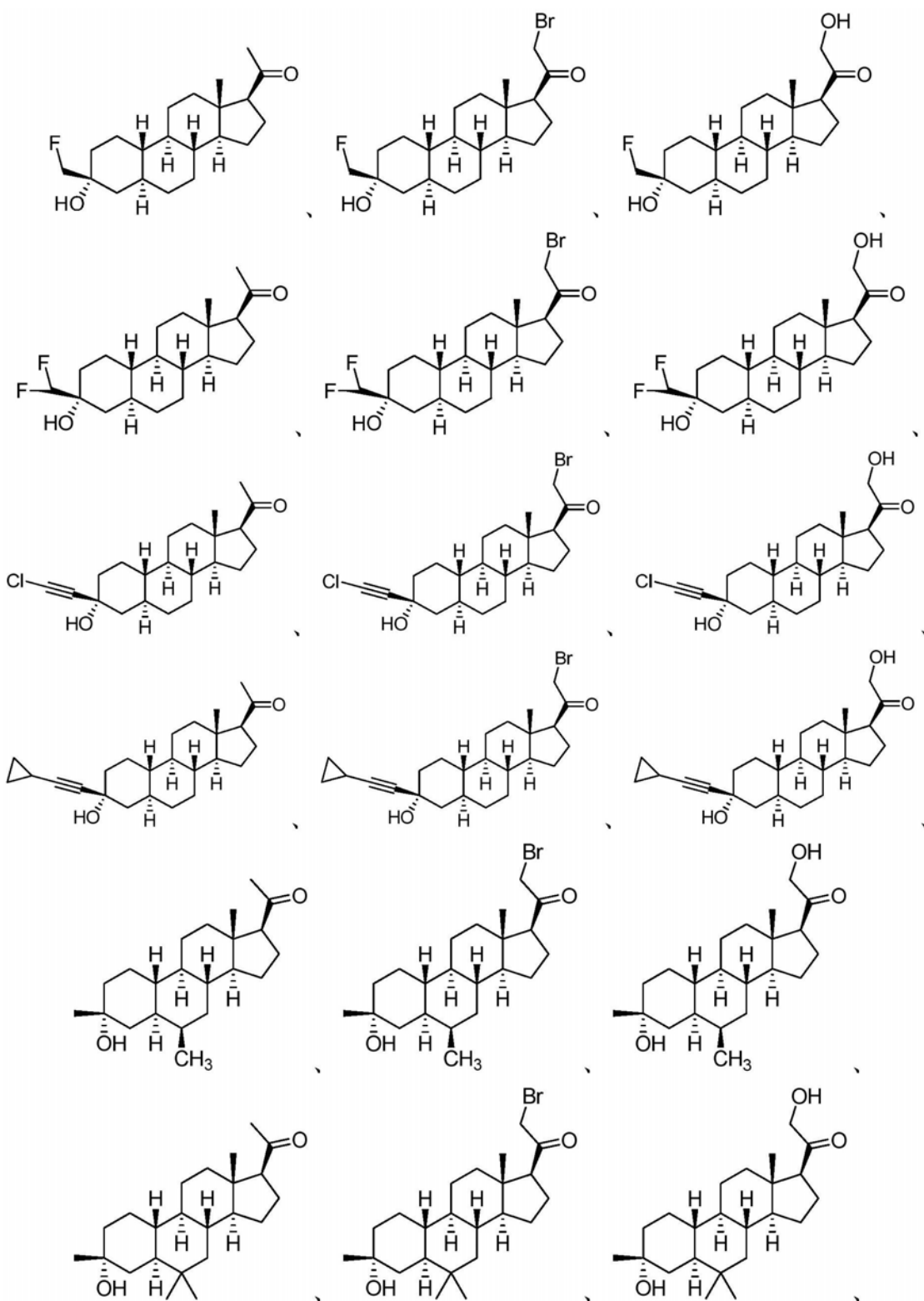


[0363] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:

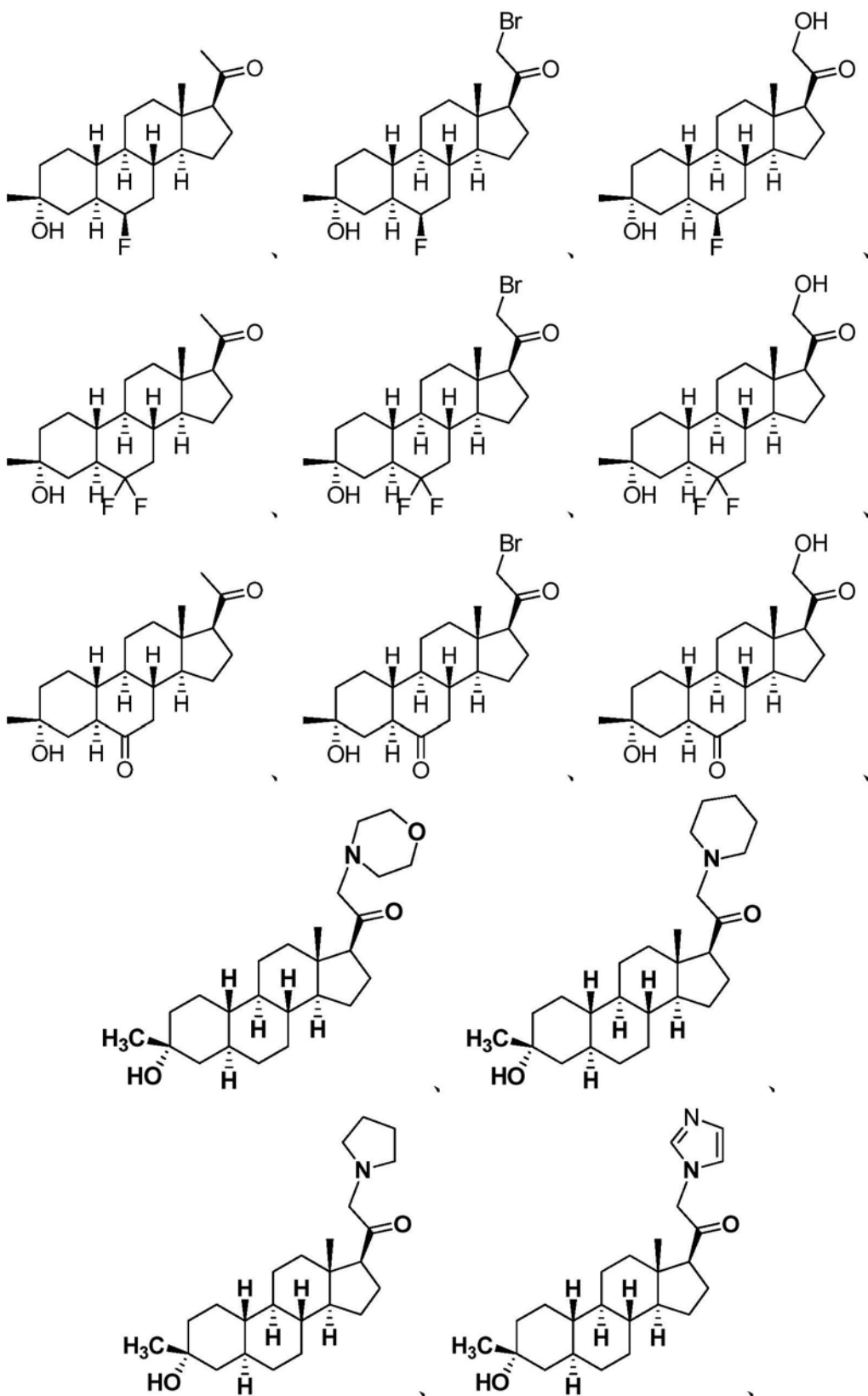
[0364]



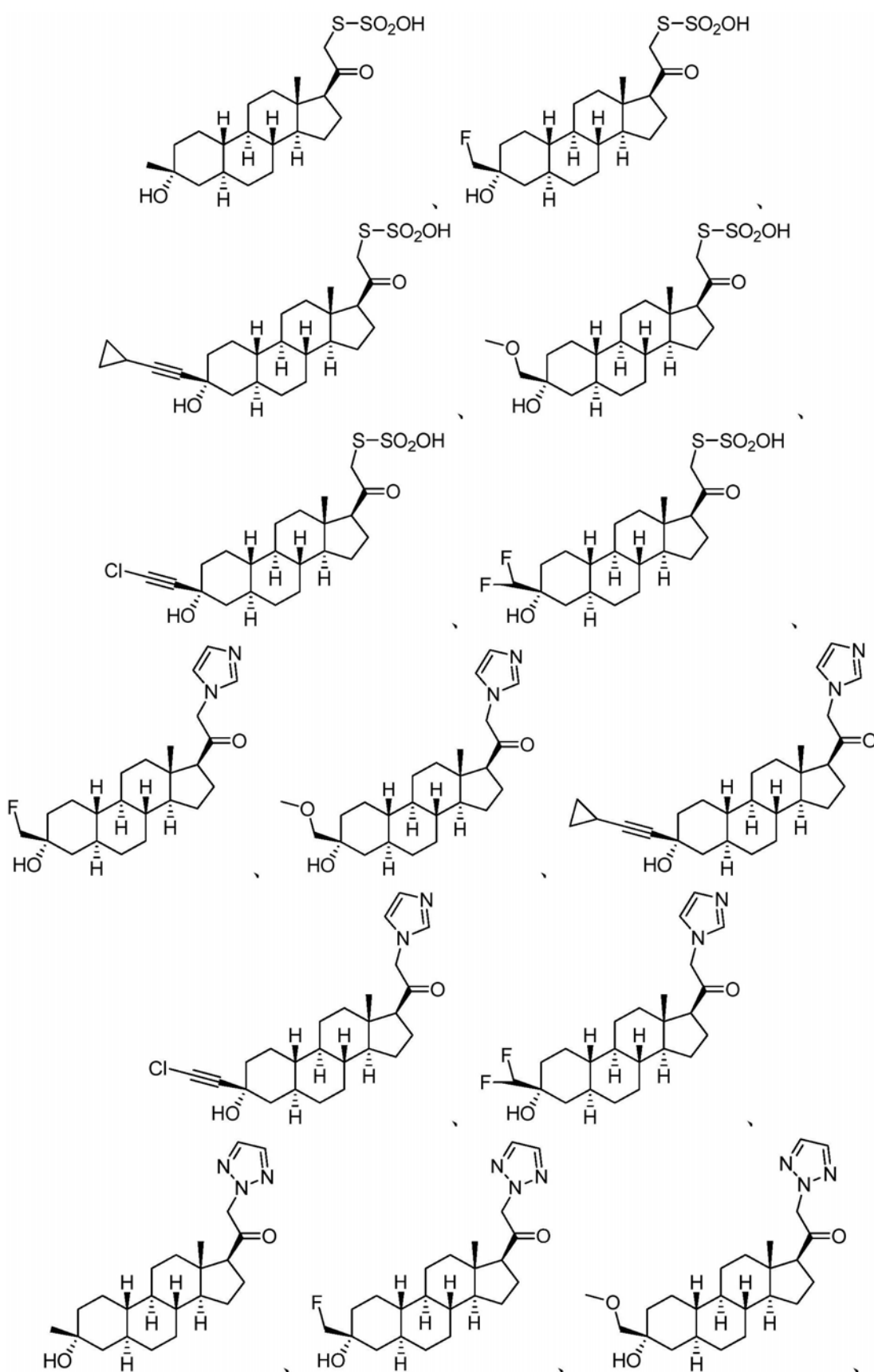
[0365]

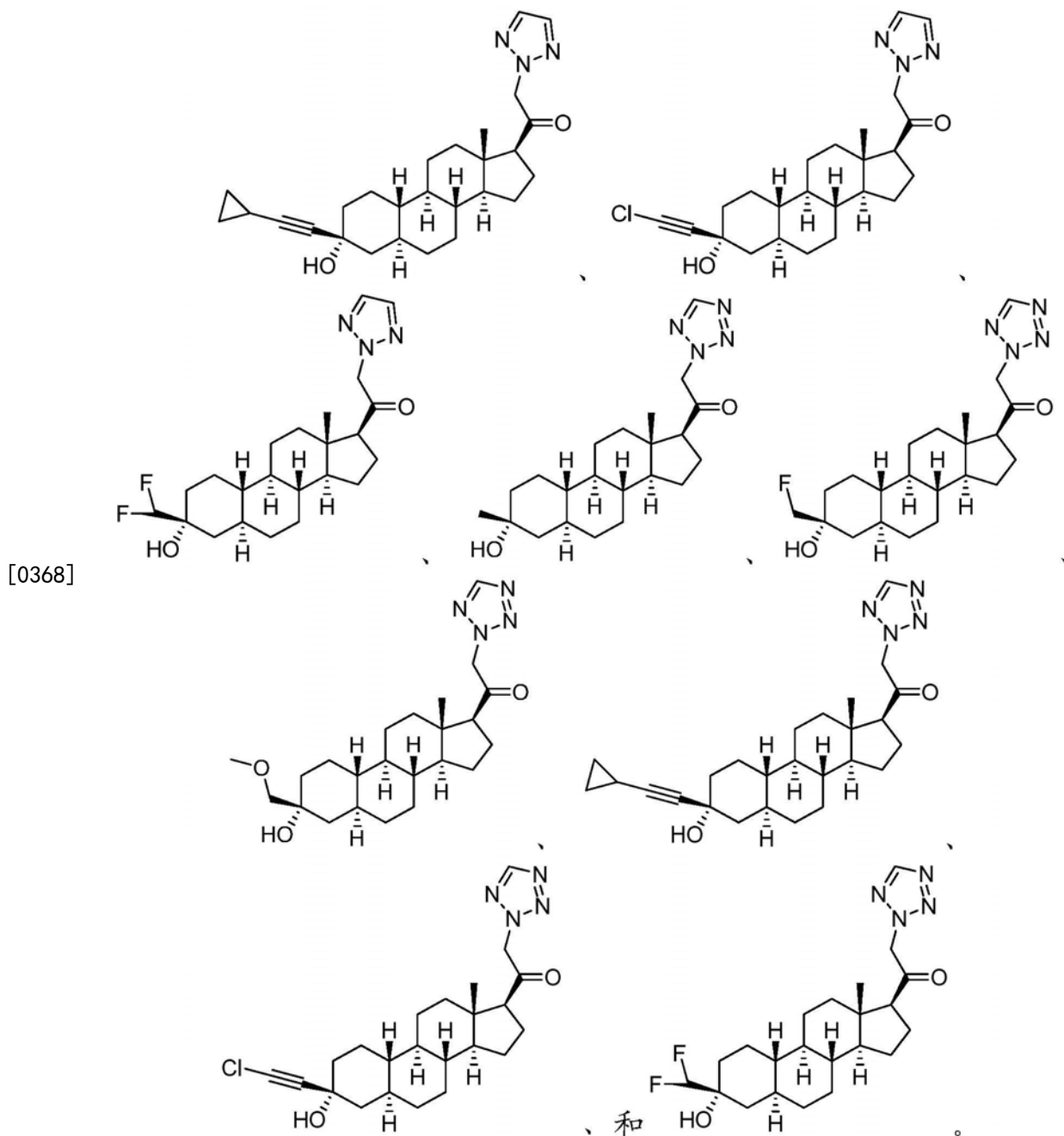


[0366]

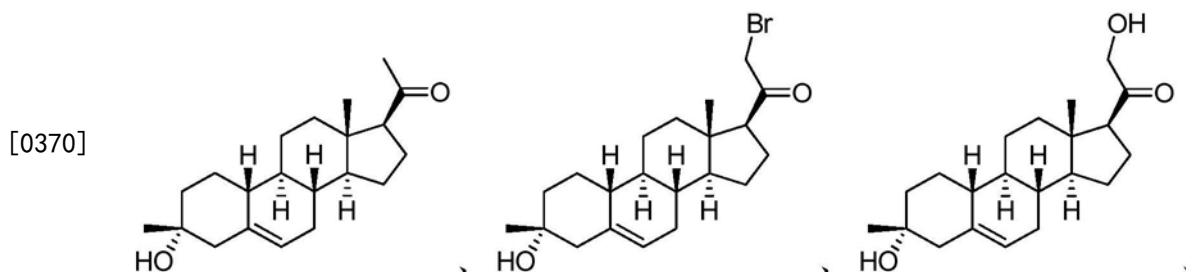


[0367]

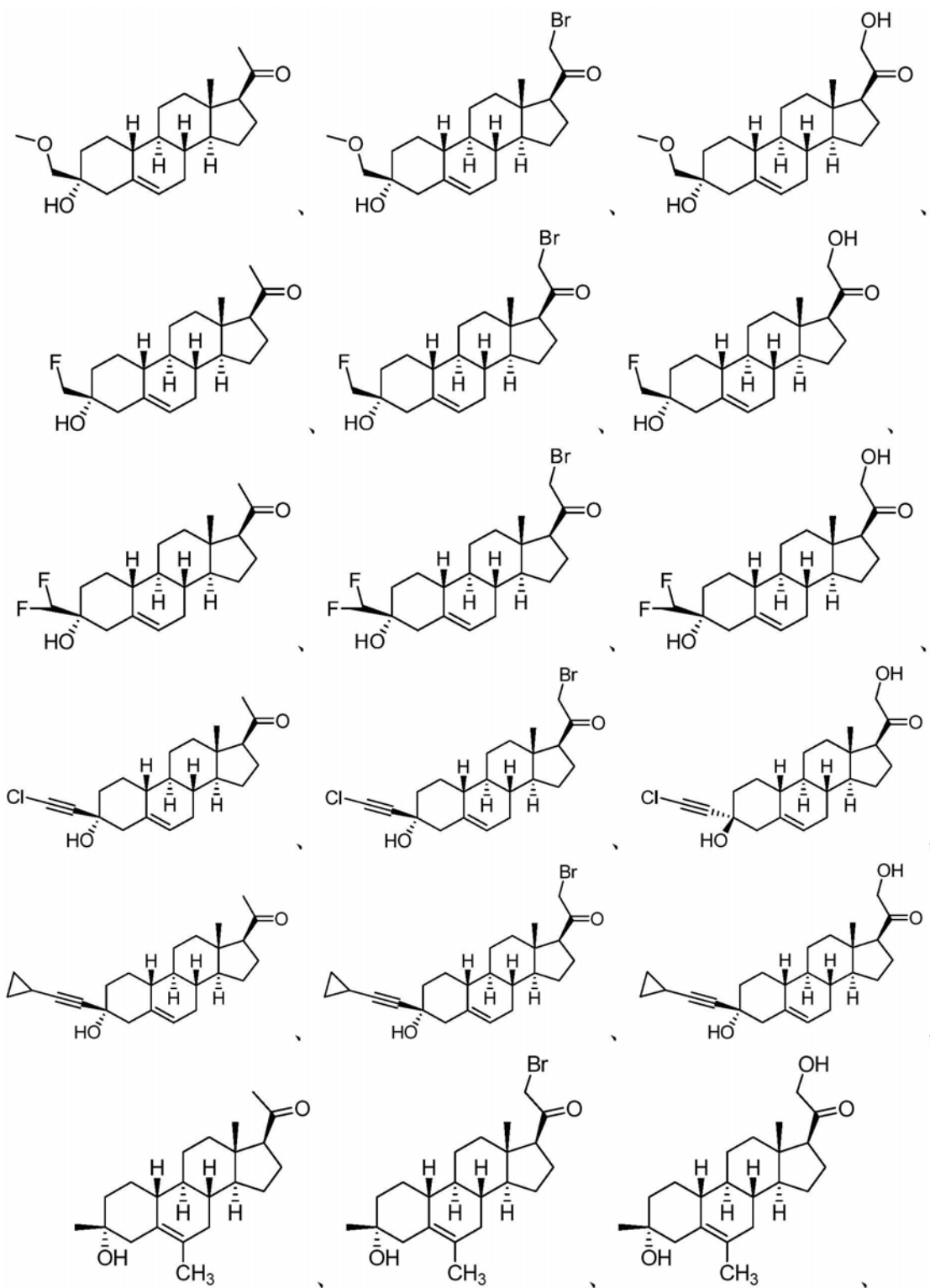




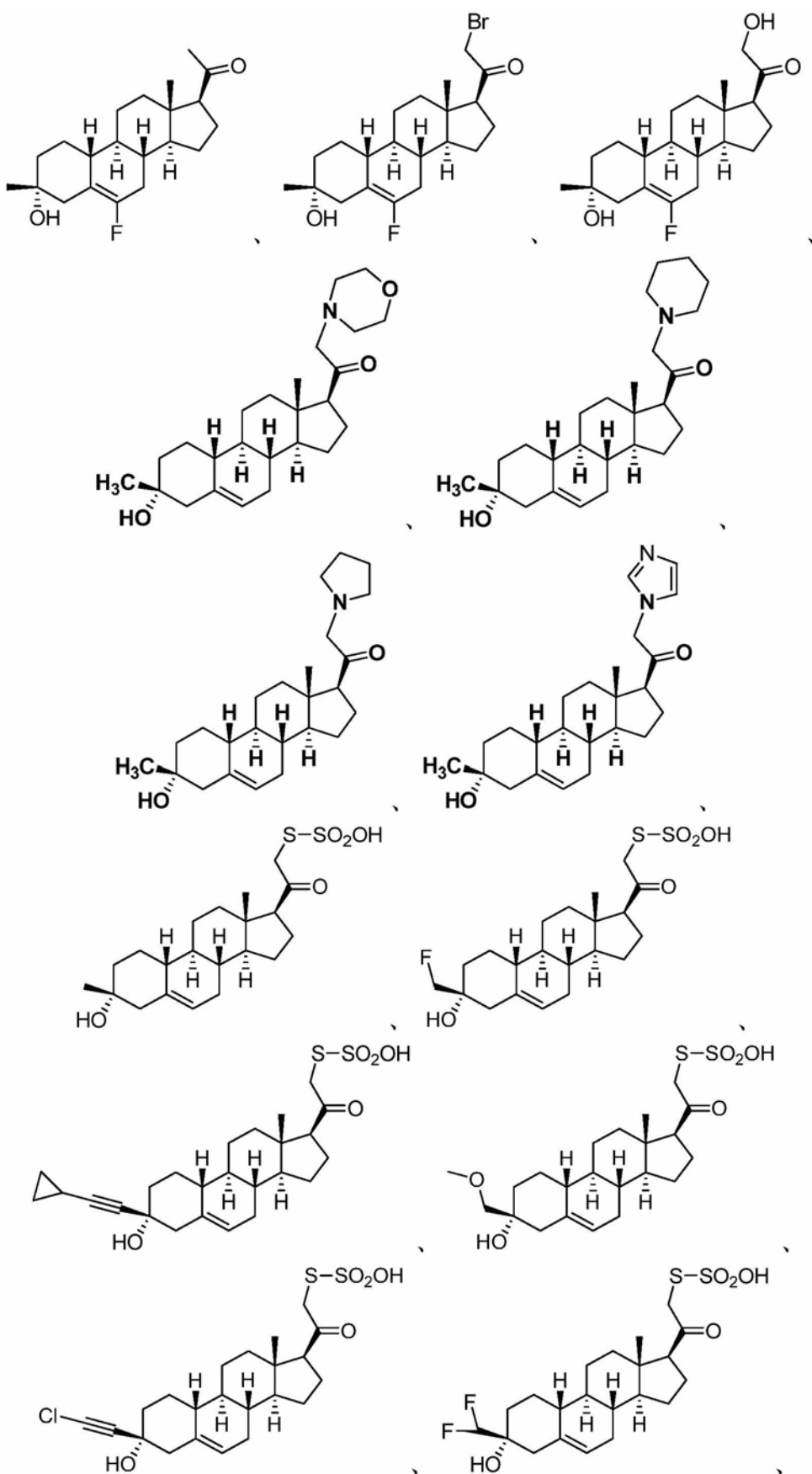
[0369] 在一些实施方式中,式(I)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:



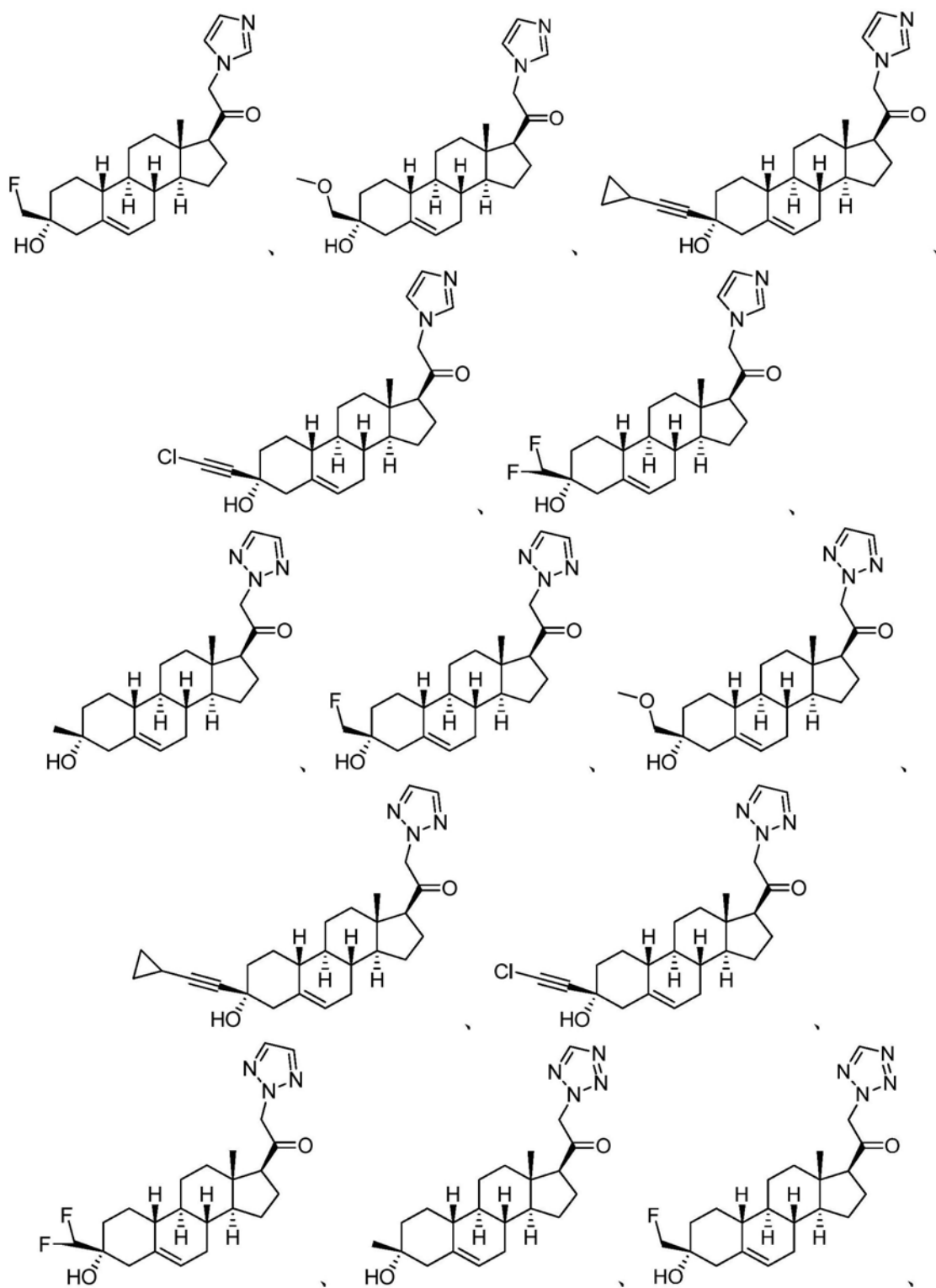
[0371]



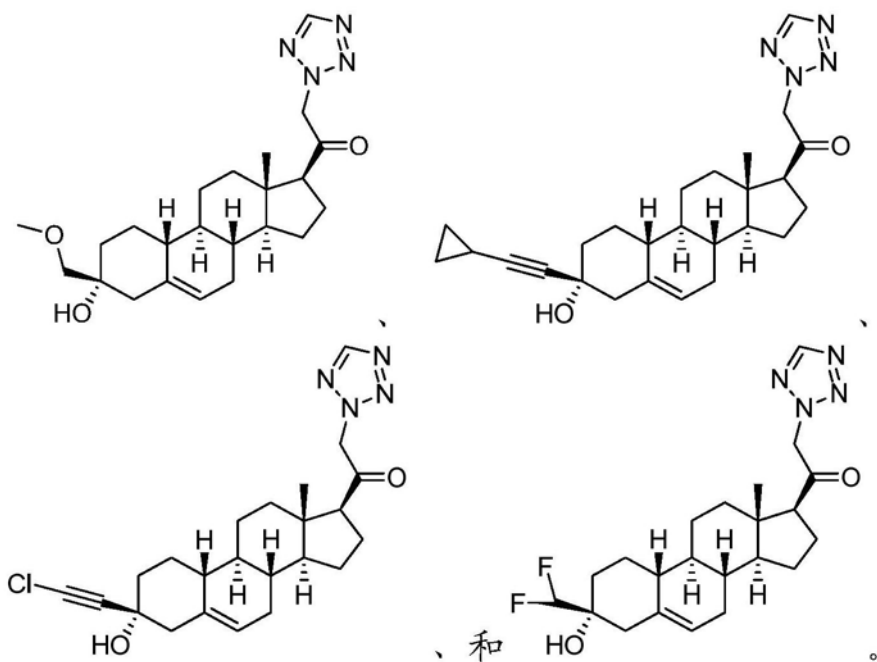
[0372]



[0373]

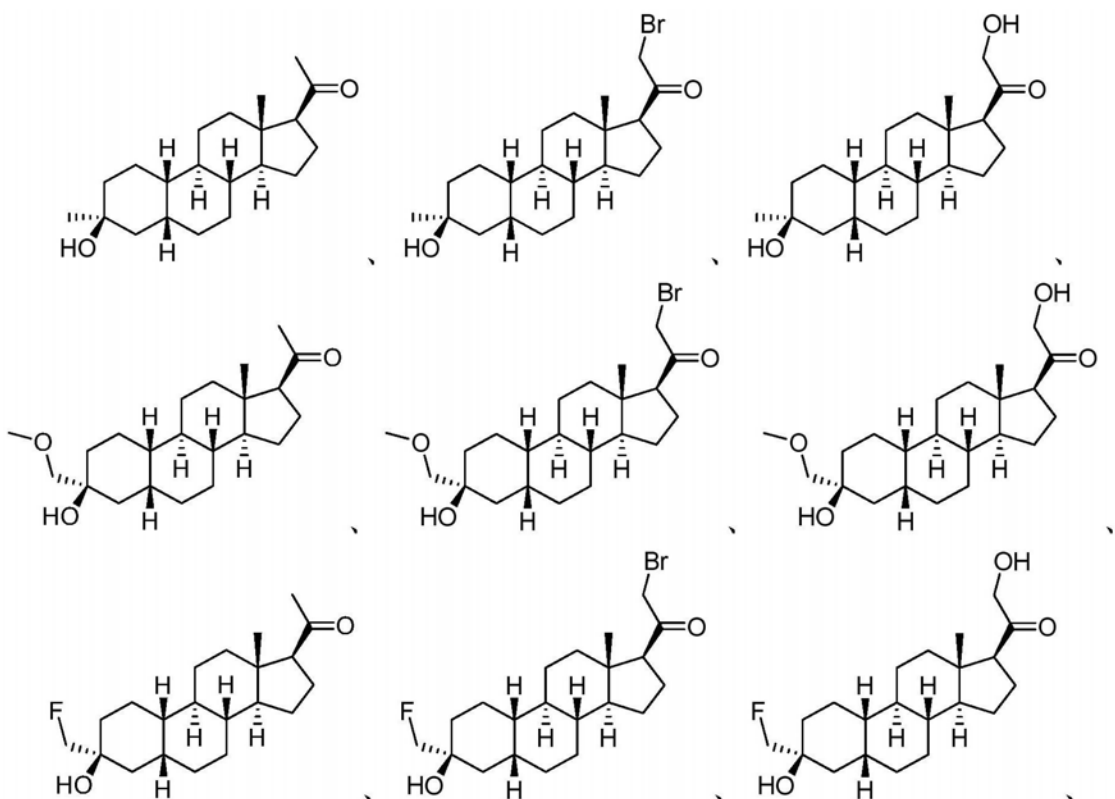


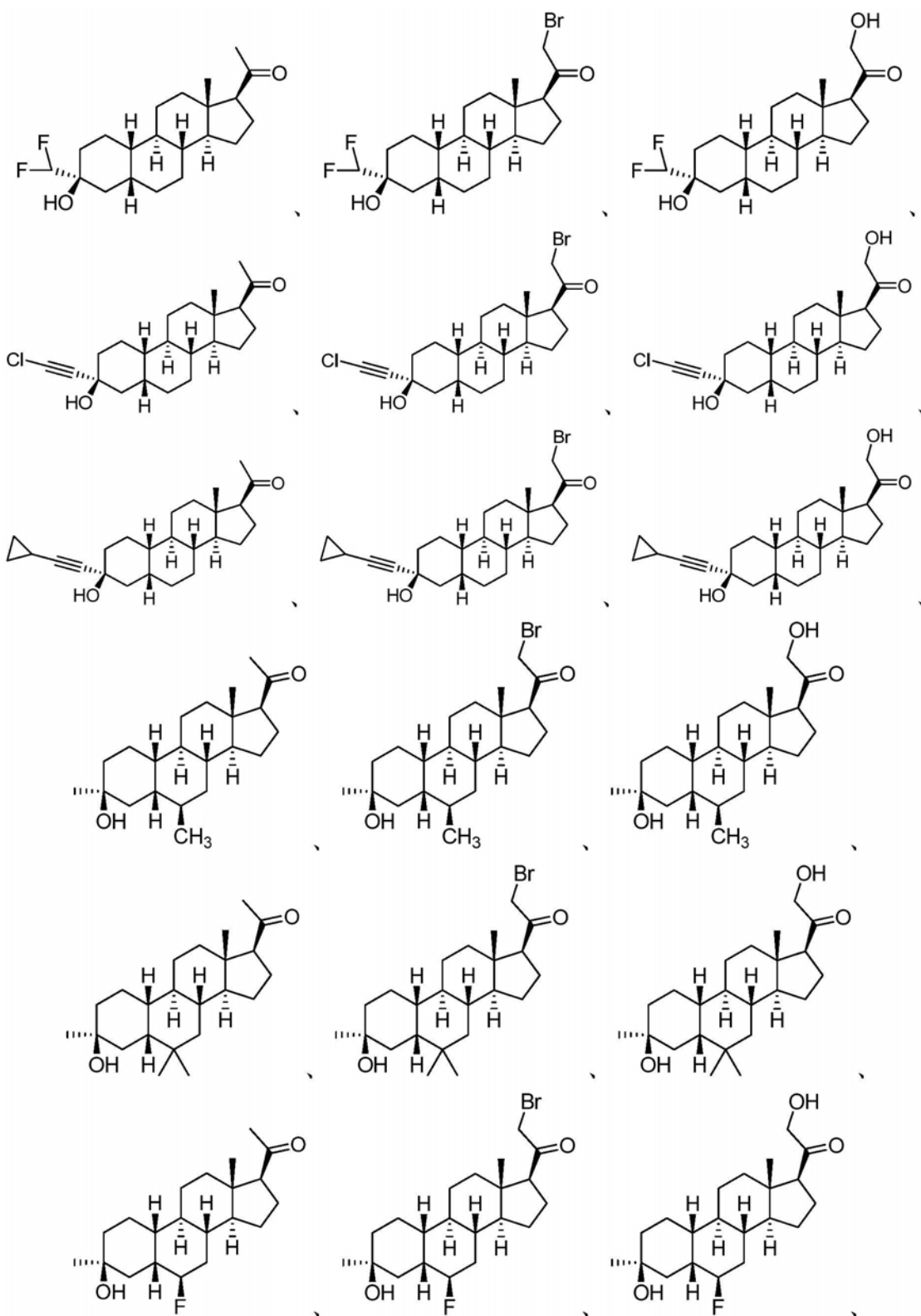
[0374]

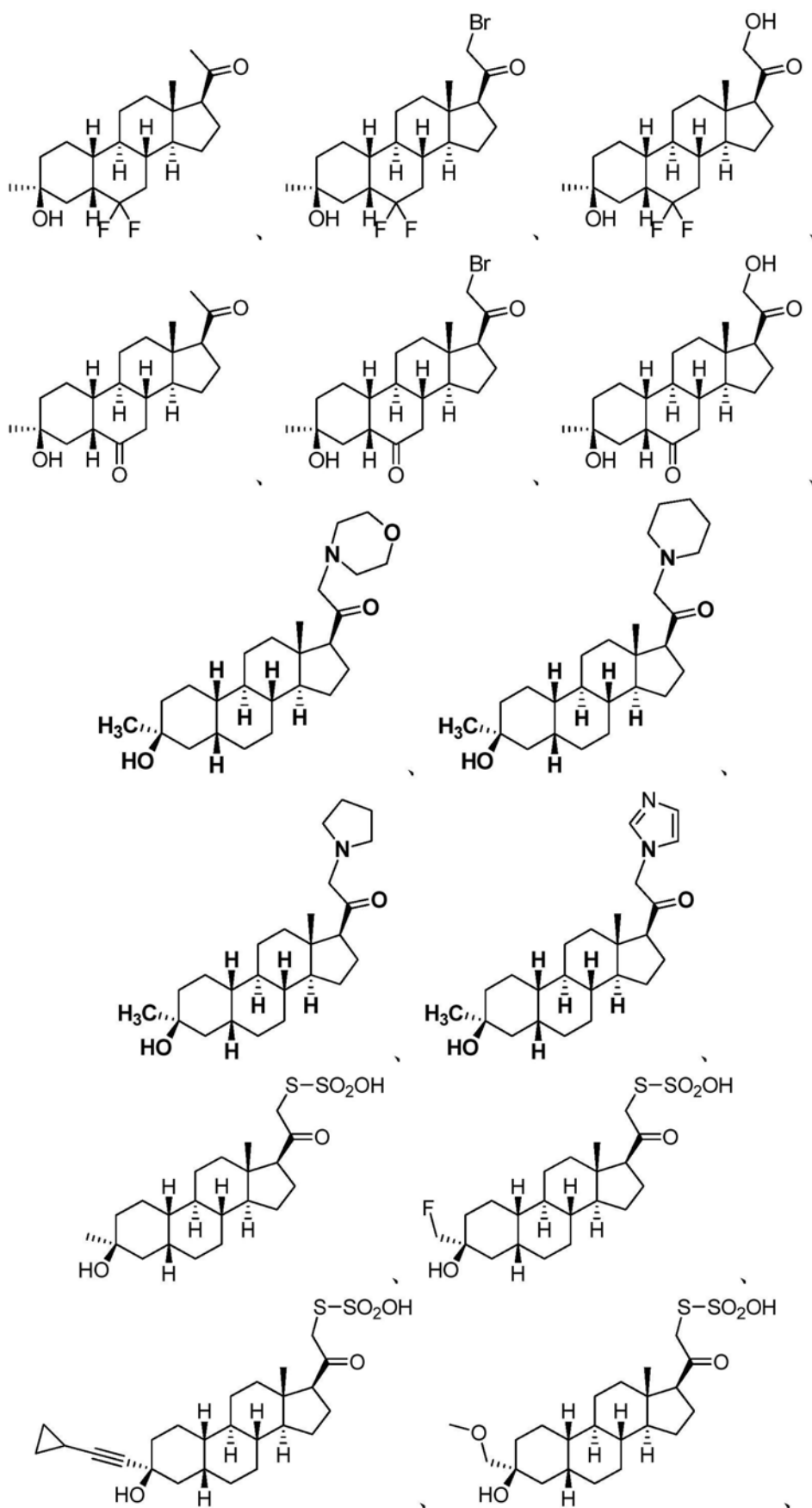


[0375] 在一些实施方式中,式(III)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:

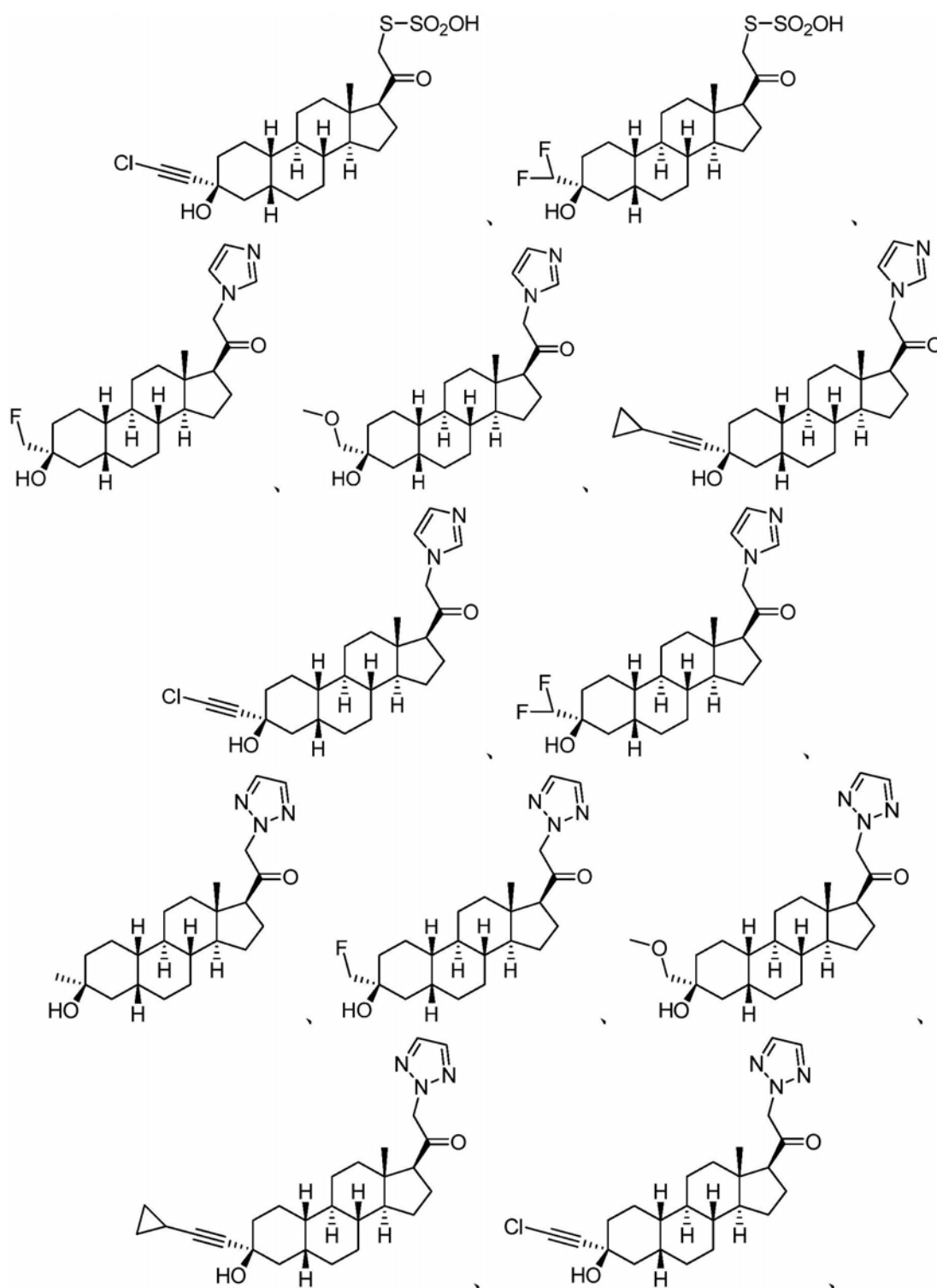
[0376]



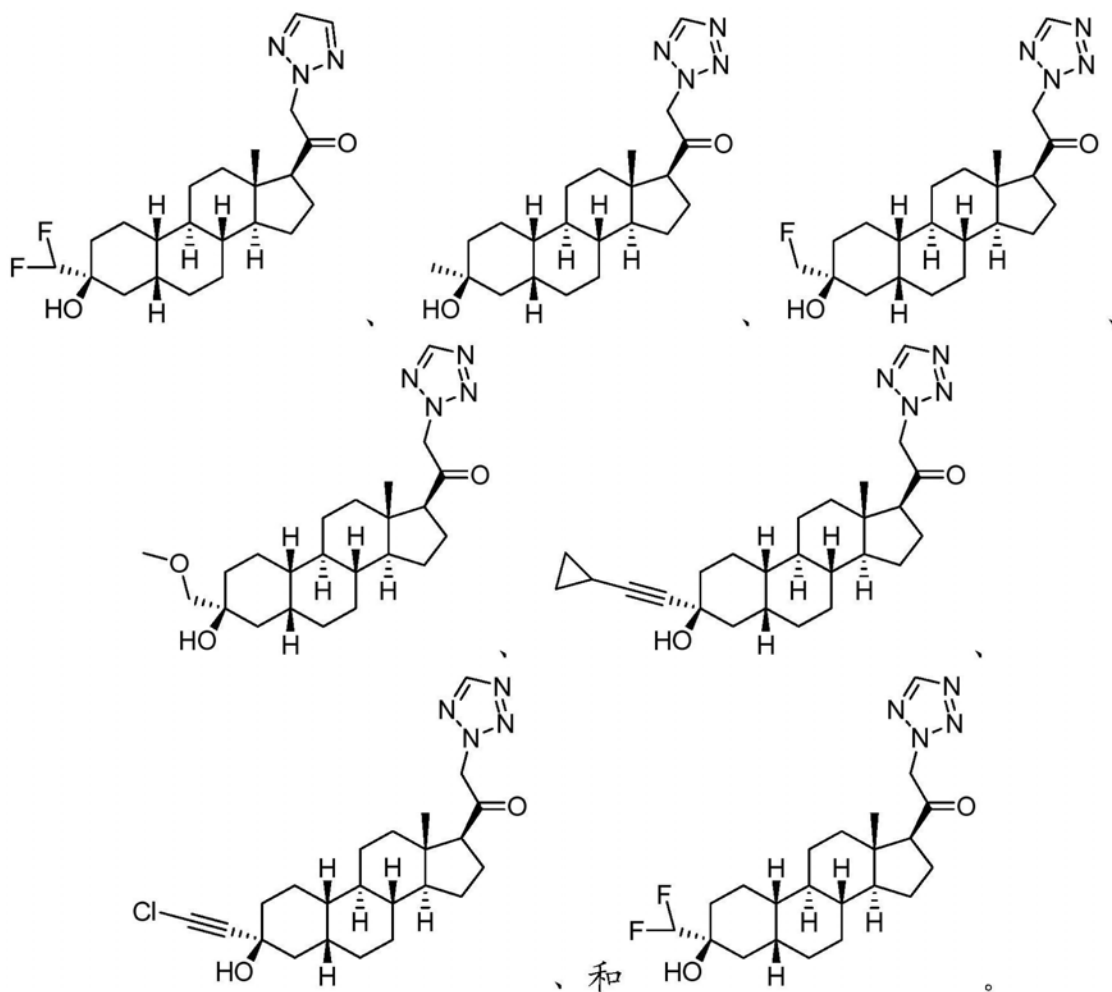




[0379]

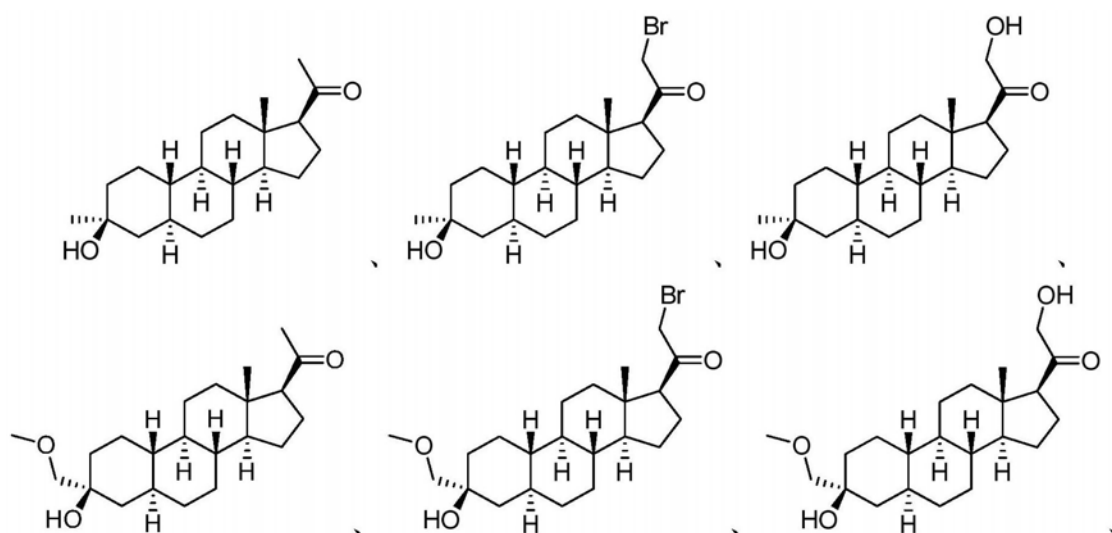


[0380]

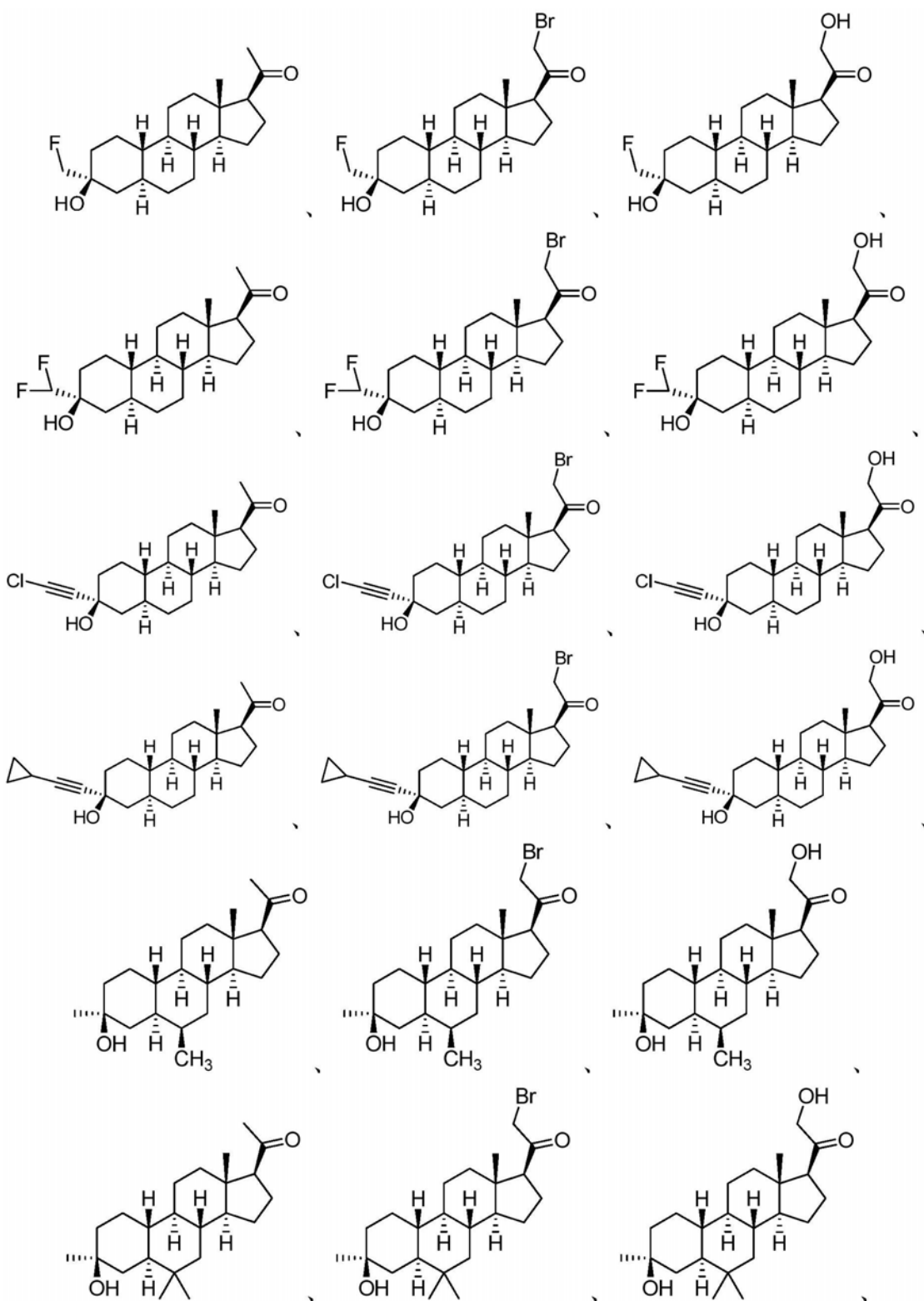


[0381] 在一些实施方式中,式(III)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:

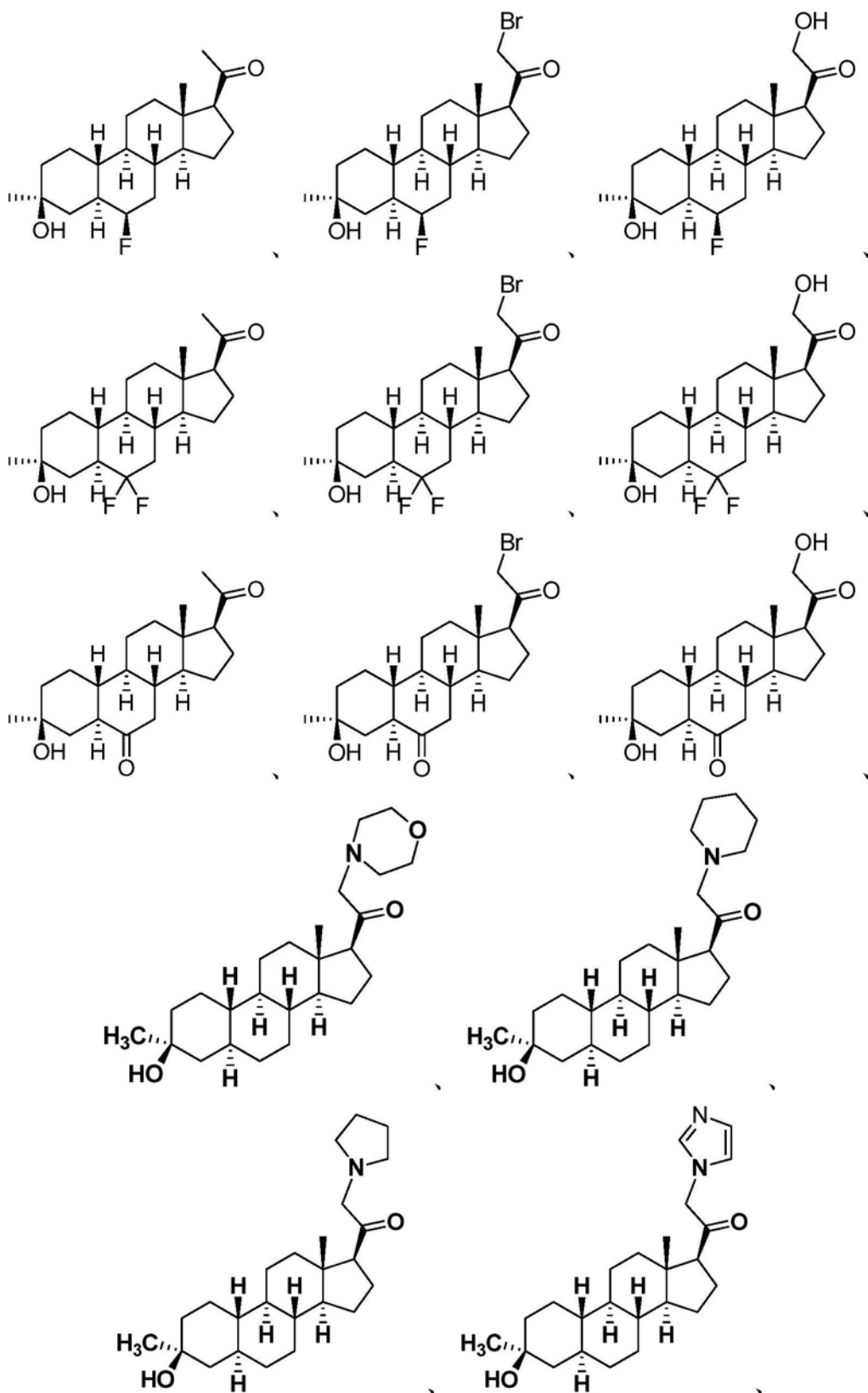
[0382]



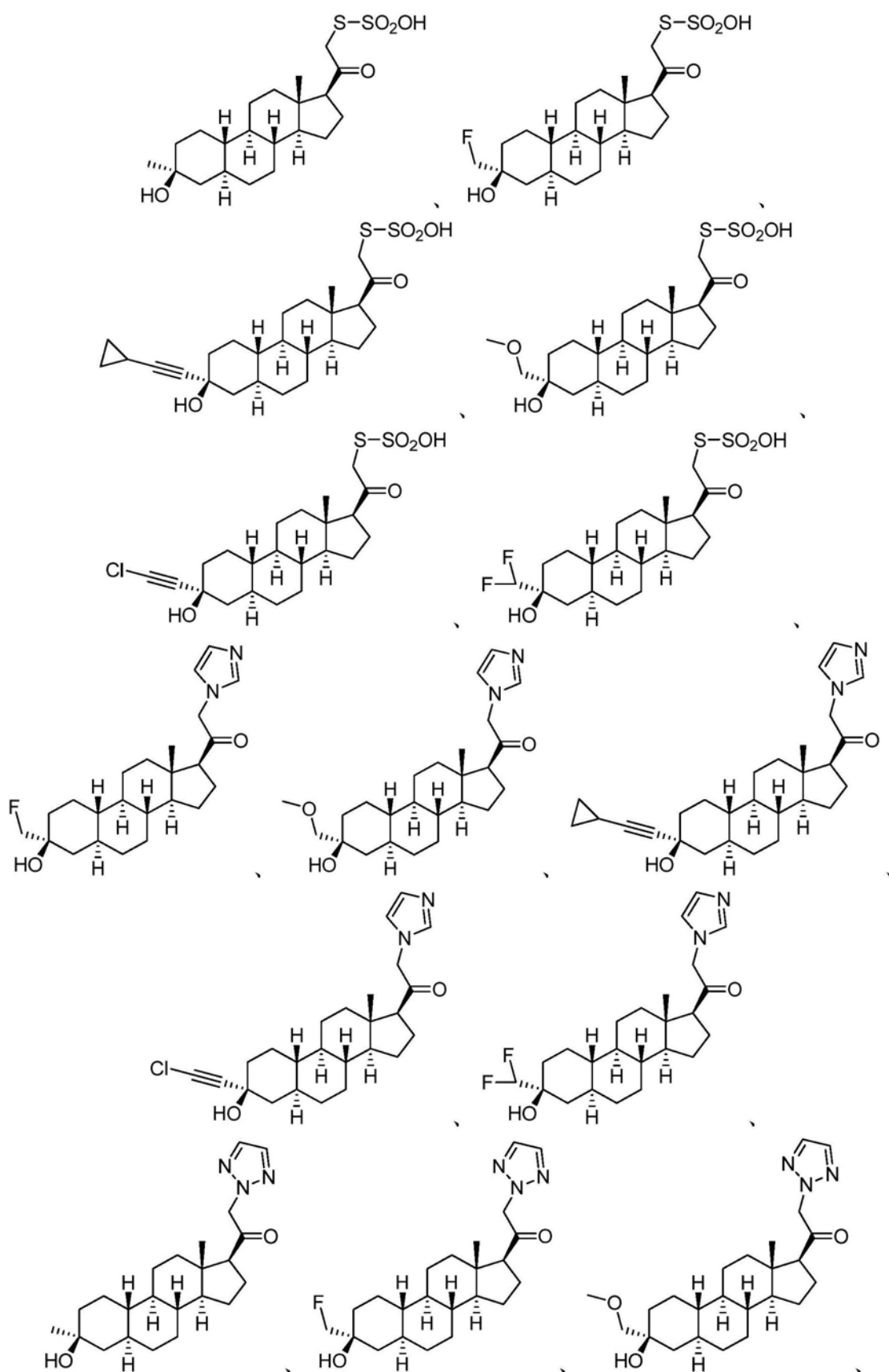
[0383]



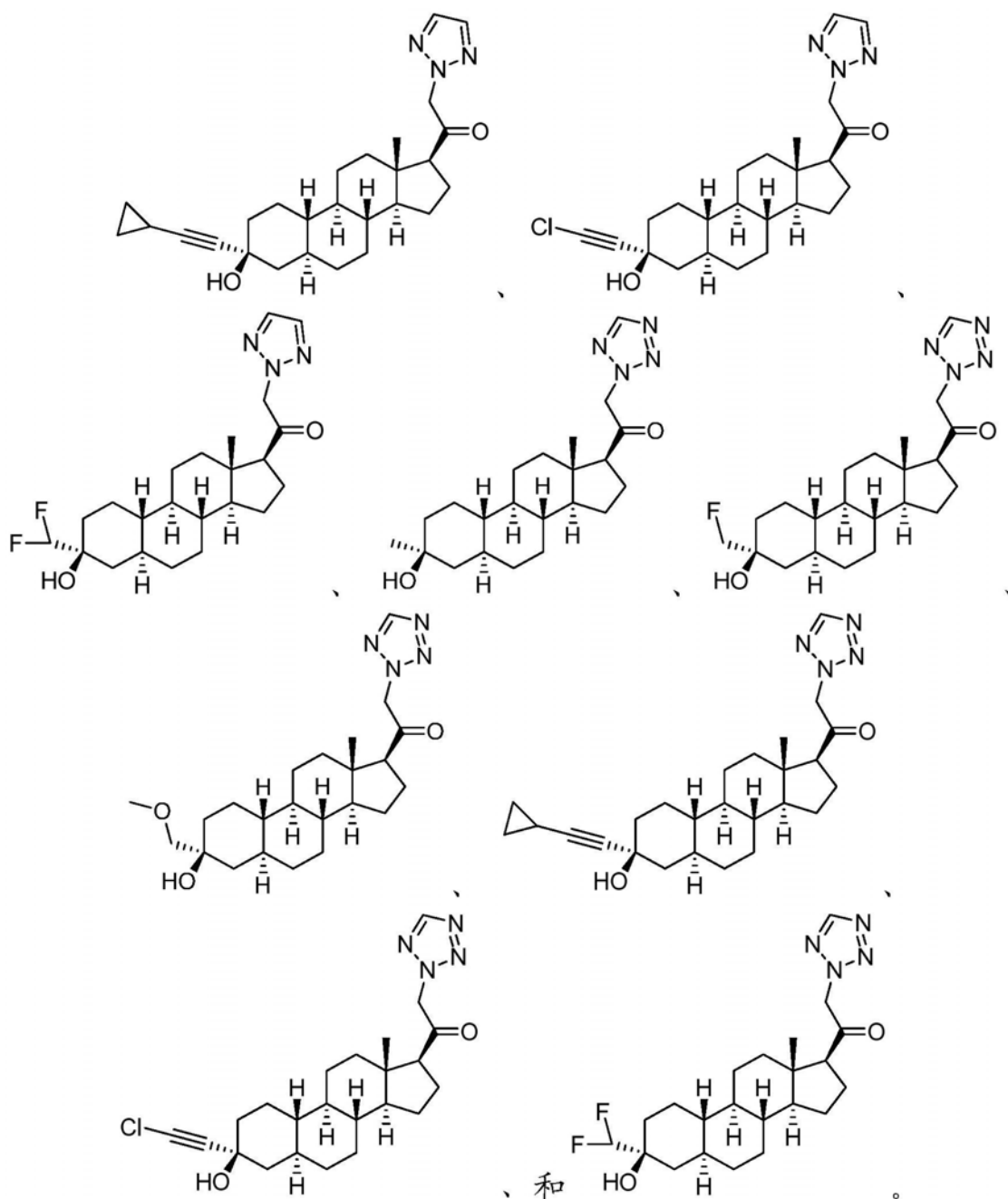
[0384]



[0385]

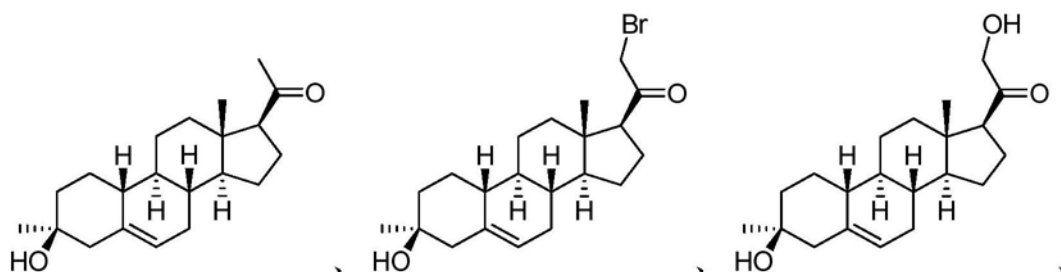


[0386]

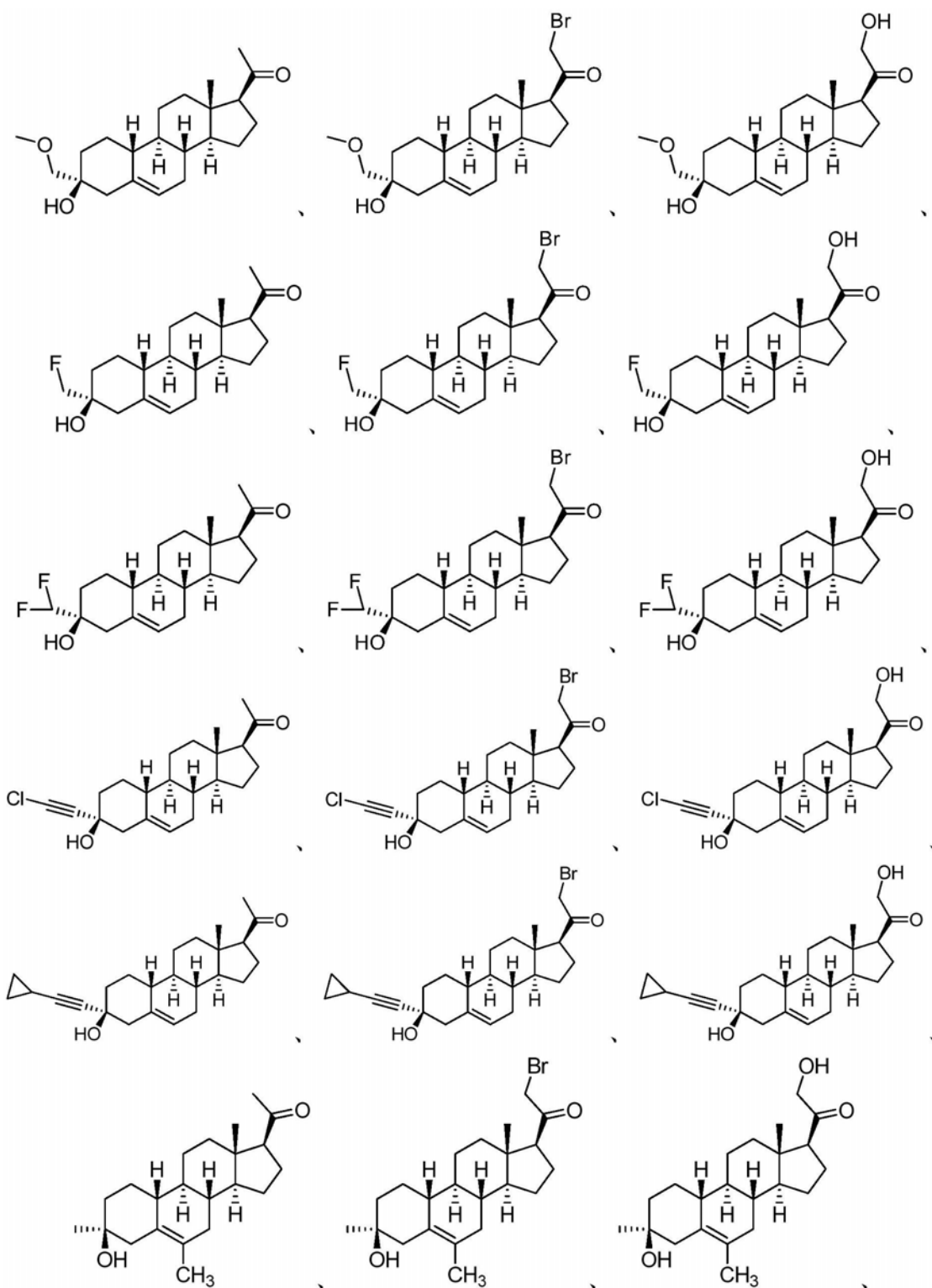


[0387] 在一些实施方式中,式(III)的化合物选自下列化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、N-氧化物、或它们的组合:

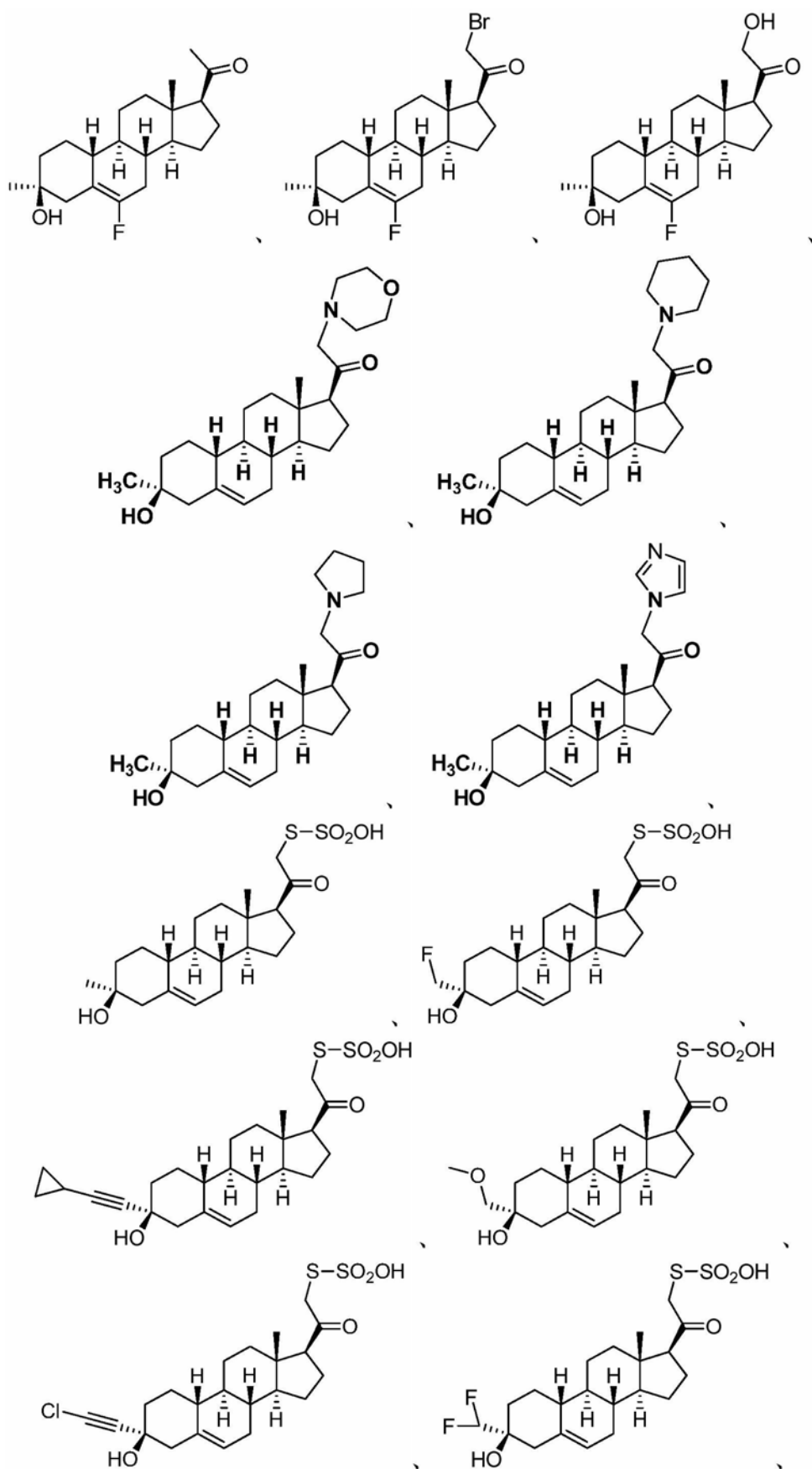
[0388]



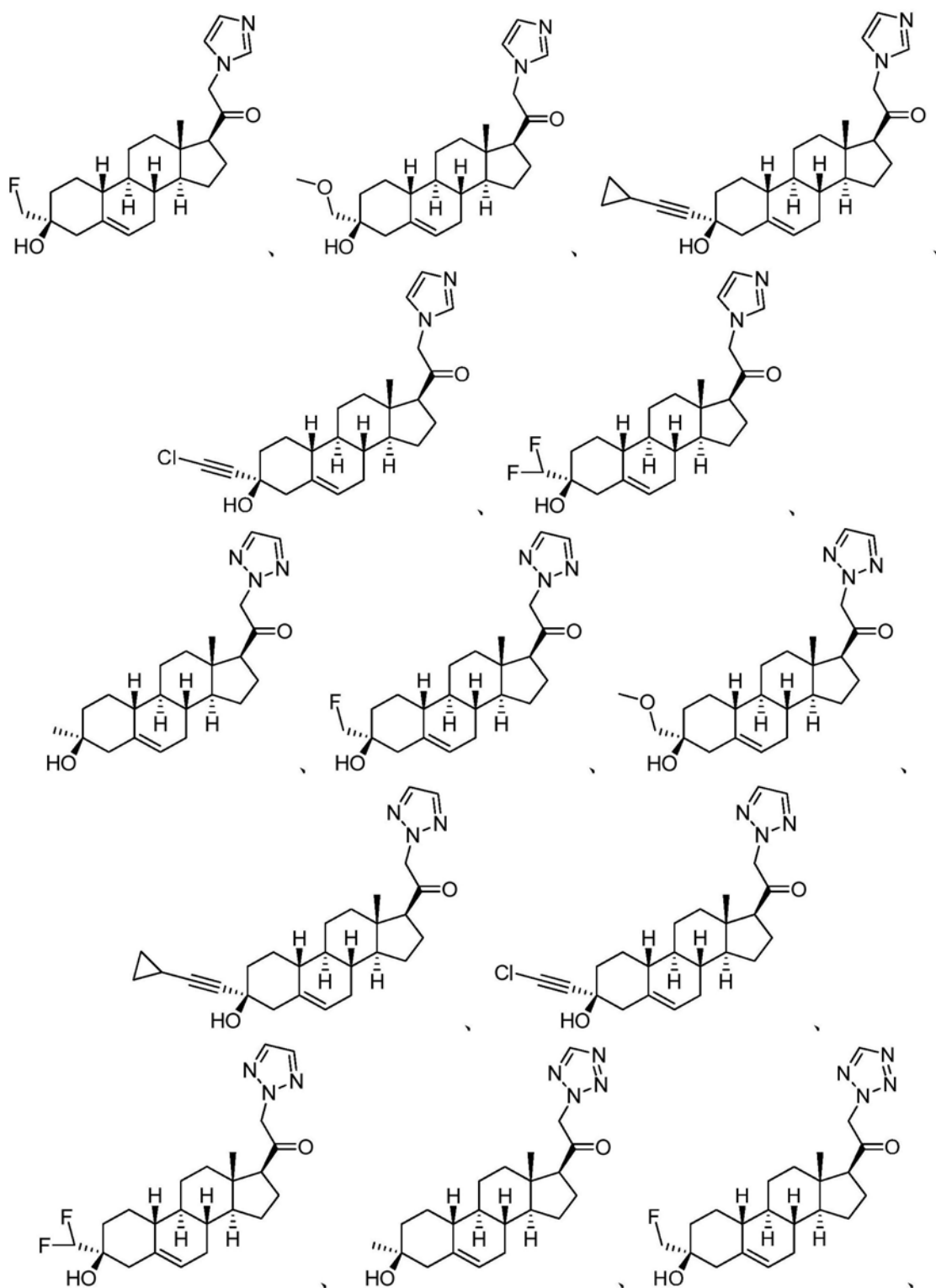
[0389]

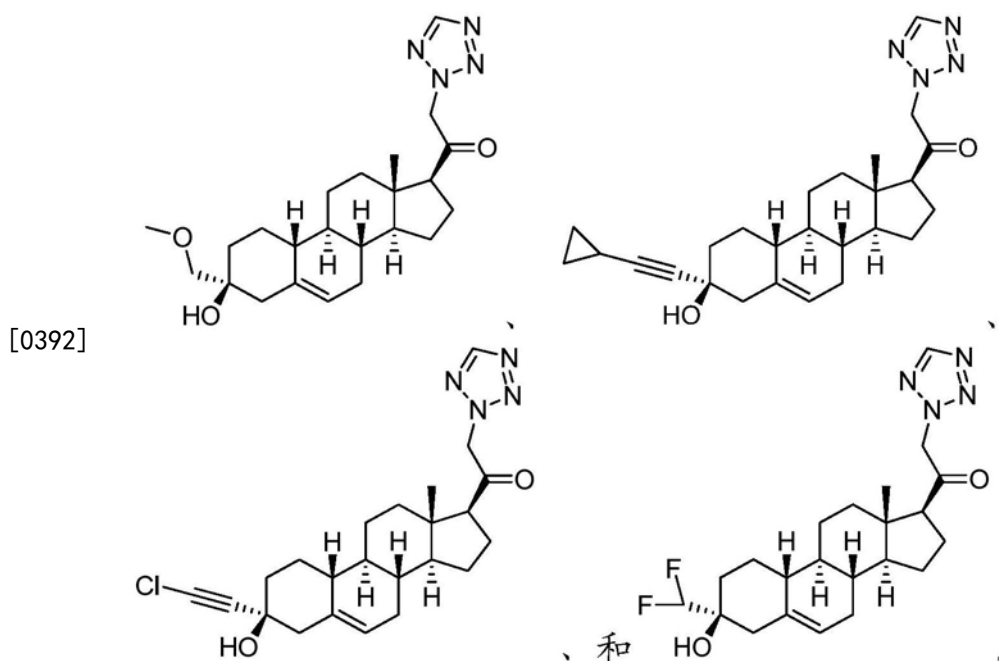


[0390]



[0391]





[0393] 药物组合物

[0394] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包括本发明的化合物和药学上可接受的载体。在一些实施方式中,所述药物组合物包括有效量的所述化合物。在一些实施方式中,所述药物组合物包括治疗有效量的所述化合物。在一些实施方式中,所述药物组合物包括预防有效量的所述化合物。

[0395] 当用作药物时,本文中提供的化合物典型地以药物组合物的形式施用。这样的组合物可以药物领域中公知的方式制备且包括至少一种活性化合物。

[0396] 在一个实施方式中,关于所述药物组合物,所述载体为肠胃外载体,口服载体、或局部(外用)载体。

[0397] 本发明还涉及本发明的化合物或其药物组合物用作药物或药剂。

[0398] 通常,本文中提供的化合物以治疗有效量施用。实际施用的化合物的量将典型地由医师根据相关情况决定,所述相关情况包括待治疗的病症,所选择的施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等。

[0399] 本文中提供的药物组合物可通过多种途径施用,包括口服的、直肠的、经皮的、皮下的、静脉内的、肌内的和鼻内的。取决于预期的递送途径,本文中提供的化合物优选地配制作可注射的或口服的组合物或者作为药膏、作为洗剂、或者作为贴剂(都用于经皮施用)。

[0400] 本文中提供的药物组合物还可长期地施用(“长期施用”)。长期施用是指其化合物或药物组合物在长期的时间期间例如在3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等的施用,或者可无限期地(indefinitely)持续例如受试者的余生。在一些实施方式中,长期施用意图在所述长期的时间期间提供在血液中所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

[0401] 用于口服施用的组合物可采取整装(bulk)液体溶液或悬浮液、或者整装粉剂的形式。然而,更通常地,所述组合物以单位剂量形式提供以便于准确的剂量给药。术语“单位剂量形式”是指适合作为用于人受试者和其它哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,各单元包含与合适的药物赋形剂联合的计算为产生所需治疗效果的预定量的活性物质。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、或者在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在这样的组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1-约50重量%或优选地约1-约40重量%),剩余部分为对于形成所需剂量给药形式有用的各种媒介物或载体以及加工助剂。

[0402] 适于口服施用的液体形式可包括合适的水性或非水媒介物以及缓冲剂、助悬剂和分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括,例如,任意下列成分或具有类似性质的化合物:粘合剂例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;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。

[0403] 可注射的组合物典型地基于可注射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载体。如前所述,在这样的组合物中的活性化合物典型地为较少的组分,经常为约0.05-10重量%,剩余部分为可注射的载体等。

[0404] 经皮组合物典型地配制作作为局部软膏或乳膏,其包含活性成分,通常以约0.01-约20重量%、优选约0.1-约20重量%、优选约0.1-约10重量%、且更优选约0.5-约15重量%的量。当配制作作为软膏时,活性成分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基组合。或者,活性成分可与例如水包油乳膏基以乳膏配制。这样的经皮制剂是本领域中公知的且通常包括用于提升活性成分或制剂的稳定性的皮肤渗透的额外成分。所有这样的已知的经皮制剂和成分包括在本文中提供的范围内。

[0405] 本文中提供的化合物还可通过经皮装置施用。因此,经皮施用可使用贮存(reservoir)或多孔膜型、或者固体基质种类的贴剂实现。

[0406] 用于可口服施用的、可注射的或可局部施用的组合物的上述组分仅仅是代表性的。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,将该文献通过参考引入本文中。

[0407] 用于可口服施用的、可注射的或可局部施用的组合物的上述组分仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins的第8部分中,将该文献通过参考引入本文中。

[0408] 本发明的化合物还可以缓释形式或者从缓释给药体系施用。代表性的缓释材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0409] 本发明还涉及本发明的化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方式中,所述制剂包括水。在另一实施方式中,所述制剂包括环糊精衍生物。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地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。在一些实施方式中,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。在一些实施方式中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如,在水中10-50%)。

[0410] 本发明还涉及本发明的化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸为形成无毒的酸加成盐,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、对甲苯磺酸盐等的酸。

[0411] 下列制剂实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。

[0412] 示例性制剂1-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为240-270mg片剂(每片剂80-90mg活性化合物)。

[0413] 示例性制剂2-胶囊:可将本发明的化合物作为干燥粉末与淀粉稀释剂以约1:1的重量比混合。将混合物填充到250mg胶囊中(每胶囊125mg活性化合物)。

[0414] 示例性制剂3-液体:可将本发明的化合物(125mg)与蔗糖(1.75g)和黄原胶(4mg)混合,且可将所得混合物共混、通过No.10筛目美国筛、然后与预先制造的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11:89,50mg)在水中的溶液混合。将苯甲酸钠(10mg)、调味剂和着色剂用水稀释并在搅拌下添加。然后可添加充足的水以产生5mL的总体积。

[0415] 示例性制剂4-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为450-900mg片剂(150-300mg活性化合物)。

[0416] 示例性制剂5-注射剂:可将本发明的化合物溶解或悬浮在缓冲无菌盐水可注射的水性介质中至约5mg/mL的浓度。

[0417] 示例性制剂6-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为90-150mg片剂(每片剂30-50mg活性化合物)。

[0418] 示例性制剂7-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为30-90mg片剂(每片剂10-30mg活性化合物)。

[0419] 示例性制剂8-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为0.3-30mg片剂(每片剂0.1-10mg活性化合物)。

[0420] 示例性制剂9-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为150-240mg片剂(每片剂50-80mg活性化合物)。

[0421] 示例性制剂10-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为270-450mg片剂(每片剂90-150mg活性化合物)。

[0422] 注射剂剂量水平范围为约0.1mg/kg/小时到至少10mg/kg/小时,都是对于约1-约120小时且尤其是24-96小时。还可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多的预加载推注(preloading bolus)以实现适当的稳态水平。对于40-80kg的人患者,不期望最大总剂量超过约2g/天。

[0423] 对于长期病症的预防和/或治疗,治疗方案通常展开许多月或年,因此为了患者的方便和耐受性,口服剂量给药是优选的。对于口服剂量给药,每天一到五次、和尤其是两到

四次、且典型地三次口服剂量是代表性的方案。使用这些剂量给药模式，各剂量提供约0.01-约20mg/kg的本文中提供的化合物，其中优选的剂量各自提供约0.1-约10mg/kg且尤其是约1-约5mg/kg。

[0424] 经皮剂量通常选择成提供与使用注射剂量所实现的类似或比其低的血液水平(血中浓度)。

[0425] 当用于预防CNS-障碍的发作时，将本文中提供的化合物向处于病症发展的风险中的受试者施用，典型地在医师的建议和监督下，以上面描述的剂量水平。处于特别的病症发展的风险中的受试者通常包括具有所述病症的家族史的那些、或者已被基因检测或筛查确定为特别易受所述病症发展的那些。

[0426] 治疗和使用方法

[0427] 早期研究(参见，例如，Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136: 419-423 (1987)) 证明一些3 α -羟基化的类固醇作为GRC调节剂的效力比已报道的其它物质高出数量级(参见，例如，Majewska et al., Science 232:1004-1007 (1986); Harrison et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987))。Majewska等和Harrison等教导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力容许它们在经由GRC的脑兴奋性的调节中是治疗上有用的(参见，例如，Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987); Wieland et al., Psychopharmacology 118(1):65-71 (1995))。

[0428] 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，其公开了在以治疗有益的方式治疗如下中有用的神经活性类固醇化合物：应激、焦虑、失眠症、发作性疾病、和心境障碍，其受GRC-活性剂作用，例如抑郁症。而且，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~~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、焦虑、睡眠、心境障碍和发作性疾病的治疗有益效果(参见，例如，Gee, K.W. and Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," Central Nervous System Disorders, Horvelli, ed., Marcel-Dekker, New York (1985), pp.123-147; Lloyd, K.G. and Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs", Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), pp.183-195; 和 Gee et al., 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(以及其它的施用形式)，它们是合乎需要的。

[0429] 因此，本文中提供的化合物和药物组合物发现作为用于预防和/或治疗在包括人和非人哺乳动物的哺乳动物中的CNS病症的疗法的用途。因此，且如前所述的，本发明在其范围内包括并延及所述的治疗方法、以及用于这样的方法的化合物、以及这样的化合物在制备对于这样的方法有用的药剂中的用途。

[0430] 在一个方面中，本发明的化合物被设计作为治疗剂，例如，用于哺乳动物中的CNS病症的治疗，例如用于如下的治疗：失眠症、抑郁症、心境障碍、惊厥性障碍、记忆障碍、注意障碍、焦虑障碍(例如，应激)、双相型障碍(例如，I和/或II)、精神分裂症、抑郁症、双相型障碍、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激

障碍 (PTSD)、自闭症谱系障碍 (ASD)、精神抑郁症 (轻度抑郁症)、社交焦虑障碍、强迫症 (OCD)、疼痛 (例如, 疼痛综合征或障碍, 例如, 急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛)、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病 (例如, 癫痫)、创伤性脑损伤、中风、成瘾性障碍 (例如, 对鸦片剂、可卡因和/或酒精的上瘾)、自闭症、亨廷顿舞蹈症、帕金森病、Rett 综合征、戒断综合征、或耳鸣。在一些实施方式中, 本发明的化合物在抑郁症、焦虑、心境障碍、睡眠障碍、记忆障碍、创伤性脑损伤、中风、癫痫和精神分裂症的治疗中是有用的。

[0431] 在另一方面中, 提供治疗易受与脑兴奋性有关的病症或者被其折磨的哺乳动物的方法, 该方法包括施用有效量的本文中描述的药物组合物的一种或多种。

[0432] 在又一方面中, 提供本发明的化合物作为药物, 例如, 尤其是在上述病症和疾病的治疗或预防中的药物的用途。

[0433] 在再一方面中, 提供用于上述病症和疾病之一的治疗或预防的药剂的制造方法。

[0434] 在再一方面中, 本发明提供用于预防、治疗、改善或控制疾病或病症的方法, 其包括向需要这样的预防、治疗、改善或控制的受试者施用预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药物组合物。

[0435] 在又一方面中, 本发明提供本发明的化合物在制造用于治疗与脑兴奋性有关的疾病或病症的药剂中的用途。在一个实施方式中, 所述疾病或病症选自抑郁症、焦虑、精神分裂症、睡眠障碍、记忆障碍和心境障碍。

[0436] 在又一方面中, 本发明提供治疗哺乳动物例如人以治疗与脑兴奋性有关的疾病的方法, 包括用有效量的本发明的化合物或其组合物治疗所述哺乳动物。

[0437] 在又一方面中, 本发明提供本发明的化合物和另外的药理学活性剂的组合。如本文中通常理解的, 本文中提供的化合物可作为唯一的活性剂施用或者它们可与其它剂组合施用。组合施用可通过对本领域技术人员是明晰的任何技术进行, 包括例如单独、顺序、同时和交替施用。

[0438] 在又一方面中, 本发明提供本发明的化合物或其组合物在制造用于治疗受试者中的与CNS有关的疾病或病症的药剂中的用途。在一些实施方式中, 所述疾病或病症选自睡眠障碍、心境障碍、失眠症、焦虑、抑郁症、TBI、应激和癫痫。

[0439] 在又一方面中, 本发明提供通过结合到GABA_A受体-氯离子载体复合物上的神经类固醇位点对受试者中的所述复合物进行体外调节的方法, 包括向受试者施用对于调节所述复合物有效量的本发明的化合物。

[0440] 在又一方面中, 本发明提供通过结合到GABA_A受体-氯离子载体复合物上的神经类固醇位点对受试者中的所述复合物进行调节的方法, 包括施用对于调节所述复合物有效量的本发明的化合物。

[0441] 在又一方面中, 本发明提供治疗或预防受试者中的应激或焦虑的方法, 包括向需要这样的治疗的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0442] 在又一方面中, 本发明提供减轻或预防受试者中的发作行为的方法, 包括向需要这样的治疗的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0443] 在又一方面中, 本发明提供减轻或预防受试者中的失眠症的方法, 包括向需要这样的治疗的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0444] 在又一方面中, 本发明提供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,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0445] 在又一方面中,本发明提供减轻或预防受试者中的PMS或PND的方法,包括向需要这样的治疗的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0446] 在又一方面中,本发明提供治疗或预防受试者中的心境障碍的方法,包括向需要这样的治疗的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其组合物。

[0447] 在一些实施方式中,所述心境障碍为抑郁症。

[0448] 在又一方面中,本发明提供诱受试者中的感觉缺失(麻醉,anesthesia)的方法,包括向受试者施用有效量的本发明的化合物。在一些实施方式中,所述受试者为人。在一些实施方式中,所述化合物为选自如下的酸的药学上可接受的3-酯或3-二酯:乙酸、丙酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、庚二酸、琥珀酸、戊二酸、二亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、衣康酸、乙醇酸、 γ -氨基苯甲酸、天冬氨酸、谷氨酸、 γ -氨基-丁酸、 α -(2-羟基乙基氨基)-丙酸、甘氨酸和其它 α -氨基酸、磷酸、硫酸、葡萄糖醛酸和1-甲基-1,4-二氢烟酸。

[0449] 在又一方面中,本发明提供通过向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物来进行认知提升或治疗记忆障碍的方法。在一些实施方式中,所述障碍为阿尔茨海默病。在一些实施方式中,所述障碍为Rett综合征。

[0450] 在又一方面中,本发明提供通过向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物来治疗注意障碍的方法。在一些实施方式中,所述注意障碍为ADHD。

[0451] 在一些实施方式中,向所述受试者长期施用所述化合物。在一些实施方式中,向所述受试者口服施用所述化合物。

[0452] 实施例

[0453] 为了可更充分地理解本文中描述的发明,阐述下列实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例以说明本文中提供的化合物、药物组合物和方法,且其将不以任何方式解释为限制它们的范围。

[0454] 原料和方法

[0455] 本文中提供的化合物可使用下列总体方法和程序由可容易地得到的原料制备。参见,例如,下面的合成方案。将理解,在给出典型的或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)之处,也可使用其它工艺条件,除非另外说明。最佳反应条件可随着所使用的具体反应物或溶剂变化,但这样的条件可由本领域技术人员通过常规的优化程序确定。

[0456] 另外,如对于本领域技术人员将是明晰的,常规的保护基团对于防止一些官能团经历不期望的反应可为必要的。对于具体官能团的合适的保护基团以及对于保护和脱保护的合适的条件的选择是本领域中公知的。例如,许多保护基团以及它们的引入和除去描述在T.W.Greene and 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。

[0457] 本文中提供的化合物可通过已知的标准程序分离和纯化。这样的程序包括(但不限于)重结晶、柱色谱法或HPLC。以关于本文中已经列出的代表性的取代的二芳基酰胺的制备的细节提出以下方案。本文中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

可商购得到的原料和试剂制备。

[0458] 本文中提供的对映异构体纯的化合物可根据本领域技术人员已知的任何技术制备。例如,它们可由合适的光学纯的前体通过手性或非对称合成制备,或者由外消旋物通过任何常规的技术例如通过使用手性柱的色谱分离、TLC、或者通过非对映异构体的制备、其分离和所需对映异构体的再生获得。参见,例如,J.Jacques,A.Collet and S.H.Wilen的 *Enantiomers,Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience,New York,1981); S.H.Wilen,A.Collet, and J.Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E.L.Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill,NY,1962); 和 S.H.Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L.Eliel ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN,1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L.Eliel, Samuel H.Wilen and Lewis N.Manda (1994 John Wiley&Sons, Inc.), 和 *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nögrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY)。

[0459] 在一些实施方式中,式(I)的对映异构体纯的化合物可通过外消旋物与合适的光学活性的酸或碱的反应获得。合适的酸或碱包括在如下中描述的那些:Bighley et al., 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol.13, Swarbrick&Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve& H.Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514; Dale&Mosher, 1973, *J.Am.Chem.Soc.* 95:512; 和 *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, 将其内容全部通过参考特此引入。

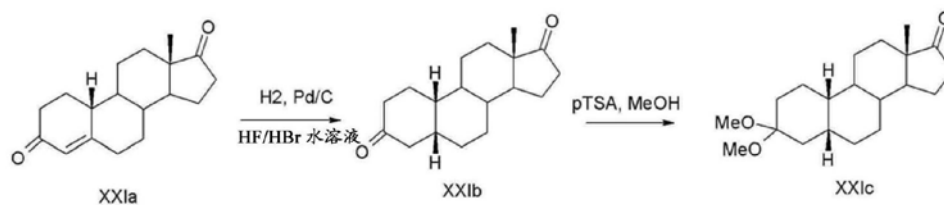
[0460] 取决于所采用的具体的酸拆分剂和所使用的具体的酸对映异构体的溶解度性质,对映异构体纯的化合物还可从结晶的非对映异构体或从母液收取。这样收取的具体化合物的身份(鉴别, identity)和光学纯度可通过偏振测定法或本领域中已知的其它分析方法确定。然后可例如通过色谱法或分级结晶分离非对映异构体,并且通过用合适的碱或酸处理再生所需的对映异构体。其它对映异构体可由外消旋物以类似方式获得或者由第一分离的母液建立(work up)。

[0461] 在一些实施方式中,对映异构体纯的化合物可由外消旋化合物通过手性色谱法分离。用于对映异构体的分离中的各种手性柱和洗脱剂是可得到的且用于分离的合适条件可通过本领域技术人员已知的方法经验地确定。可用于本文中提供的对映异构体的分离的示例性的手性柱包括,但不限于, **CHIRALCEL[®] 0B**、**CHIRALCEL[®] 0B-H**、**CHIRALCEL[®] 0D**、**CHIRALCEL[®] 0D-H**、**CHIRALCEL[®] 0F**、**CHIRALCEL[®] 0G**、**CHIRALCEL[®] 0J**和**CHIRALCEL[®] 0K**。

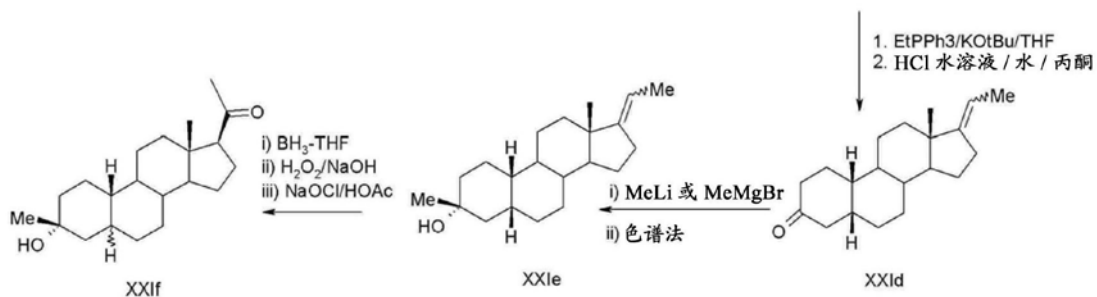
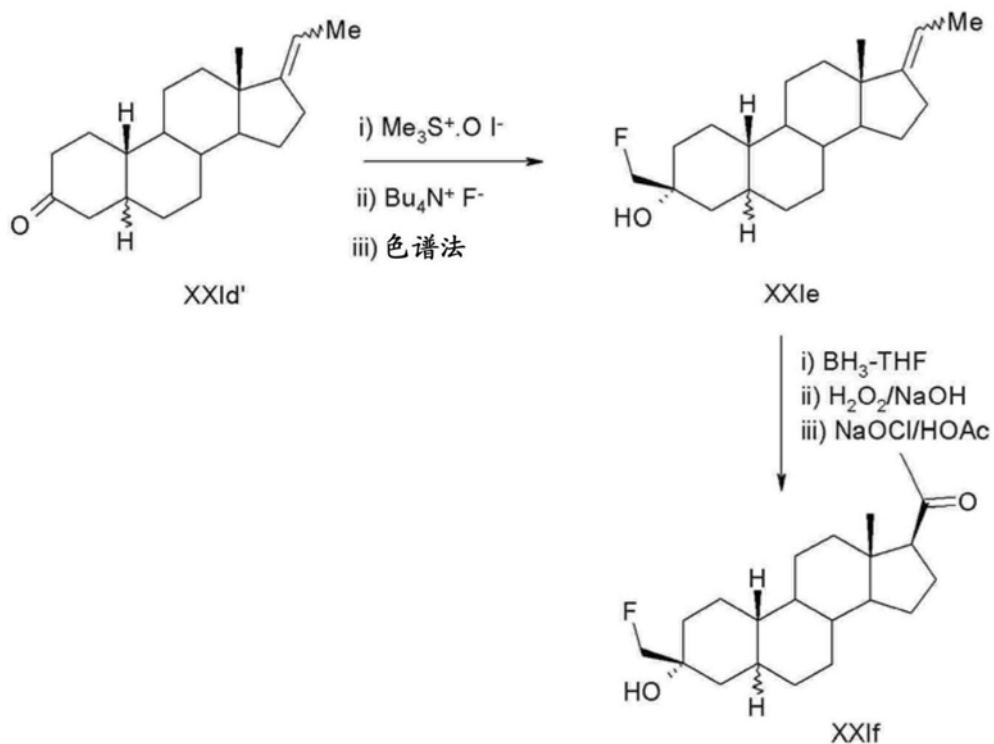
[0462] 合成程序

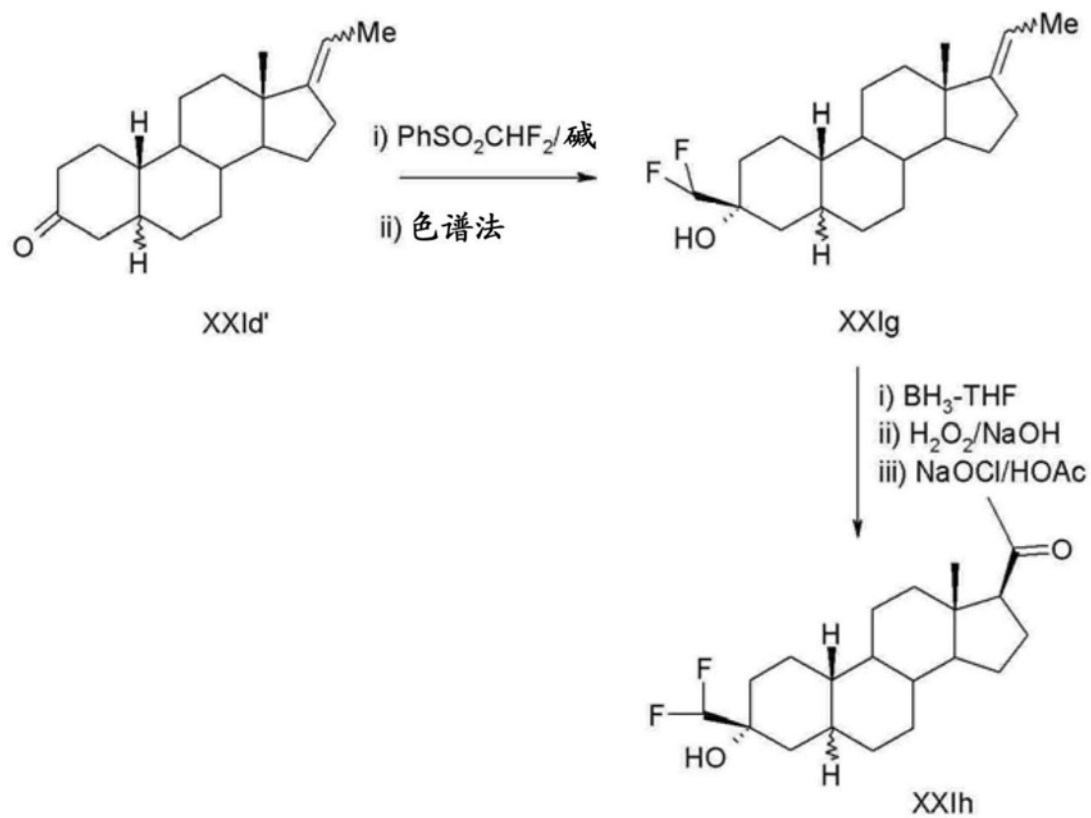
[0463] 本发明的化合物可根据本领域中描述的方法(Upasani et al., *J.Med.Chem.* 1997, 40:73-84; 和 Hogenkamp et al., *J.Med.Chem.* 1997, 40:61-72)并使用合适的试剂、原料和本领域技术人员已知的纯化方法制备。下面描述一些代表性的方法。在任意下面描绘的方案中,化合物可为5 α -或5 β -异构体。

[0464] 方案1. 3 β -甲基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



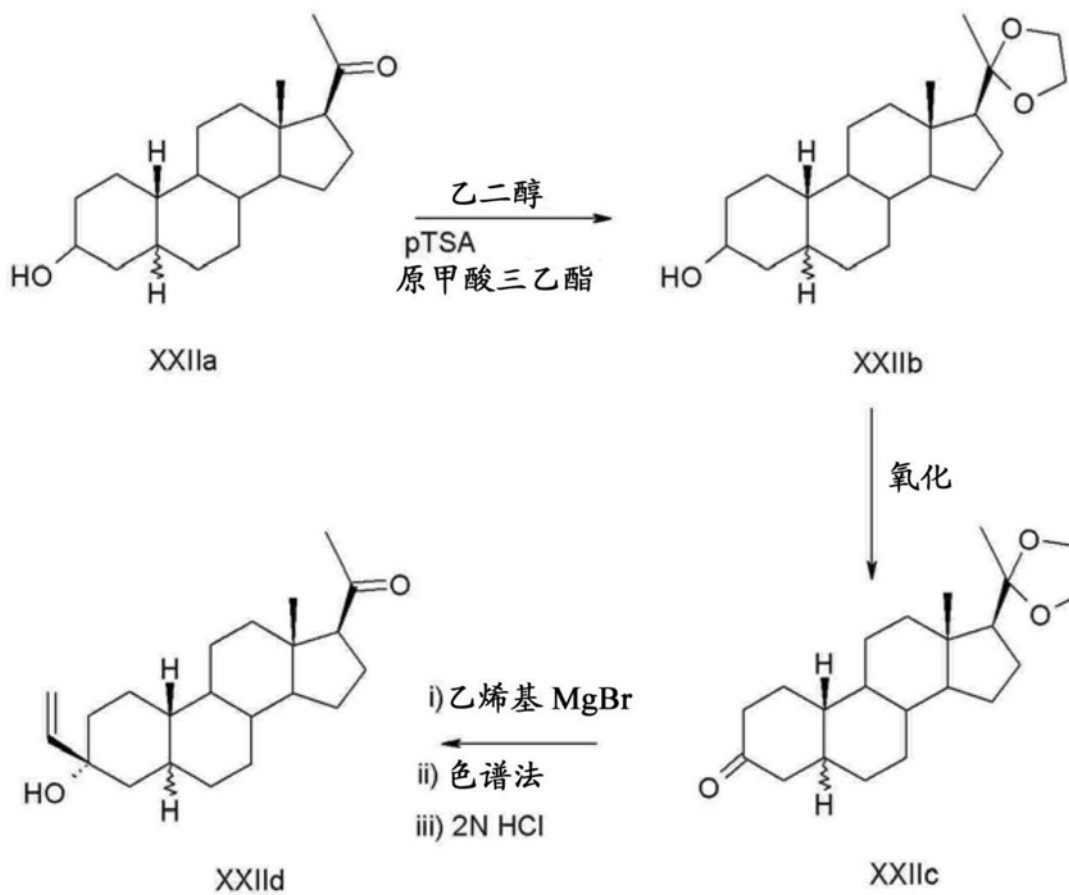
[0465]

[0466] 方案2. 3 β -氟甲基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成[0467] 方案3. 3 β -二氯甲基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



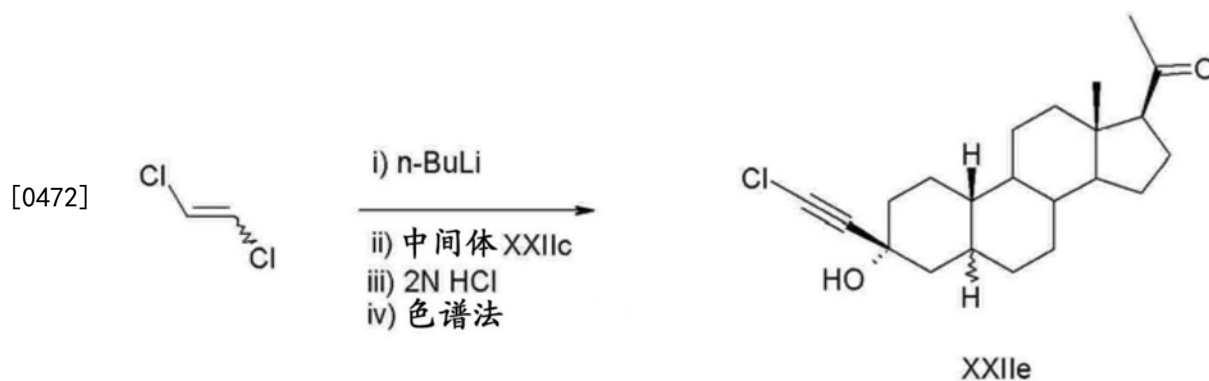
[0468] 其中碱可为K-O-t-Bu。

[0469] 方案4. 3 β -乙烯基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成

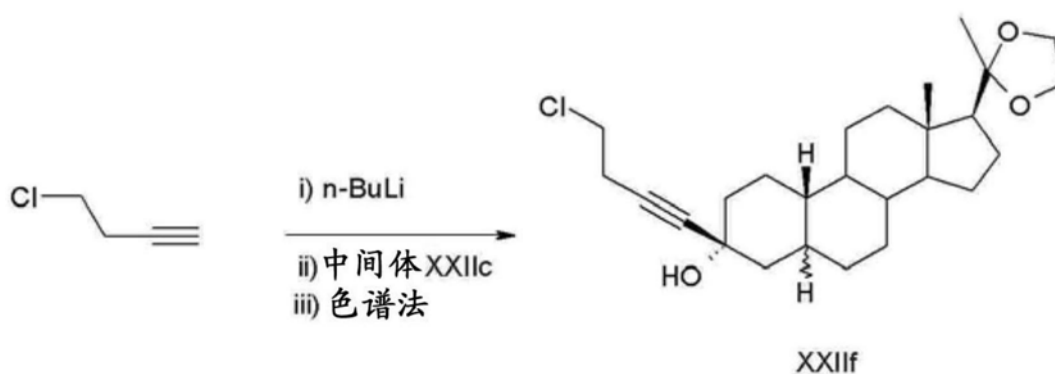


[0470]

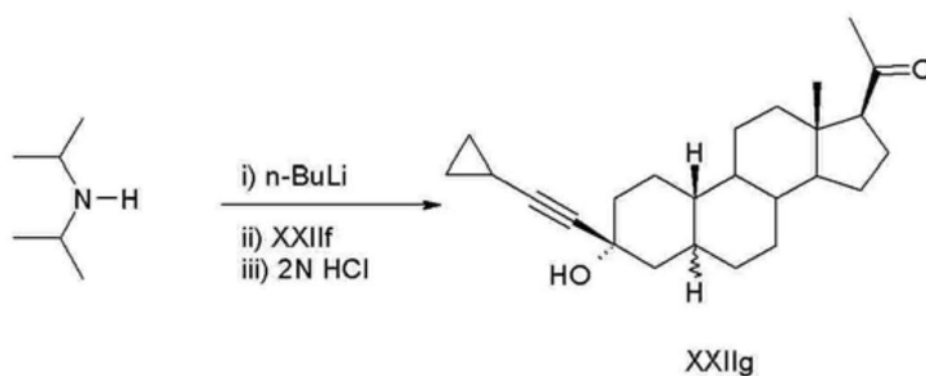
[0471] 方案5. 3 β -氯乙炔基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



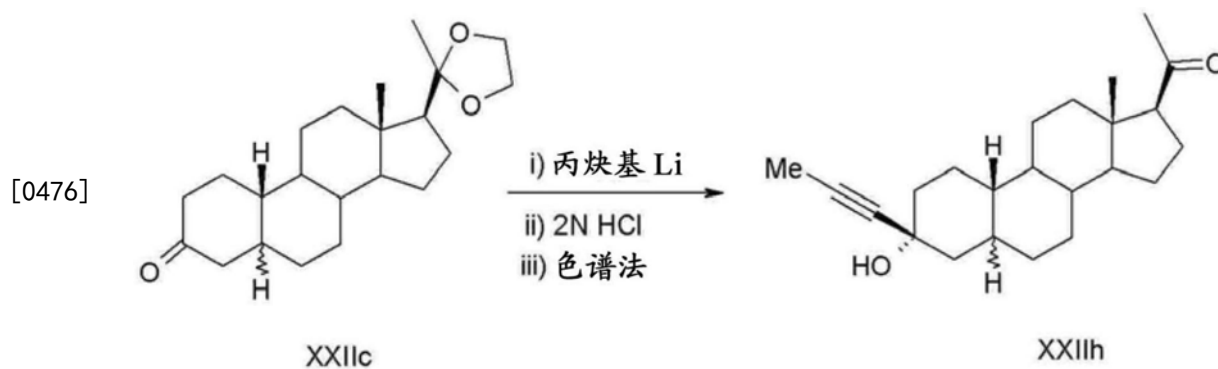
[0473] 方案6. 3 β -环丙基乙炔基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



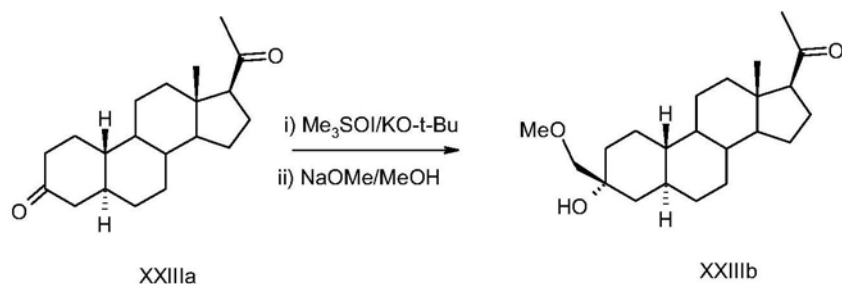
[0474]



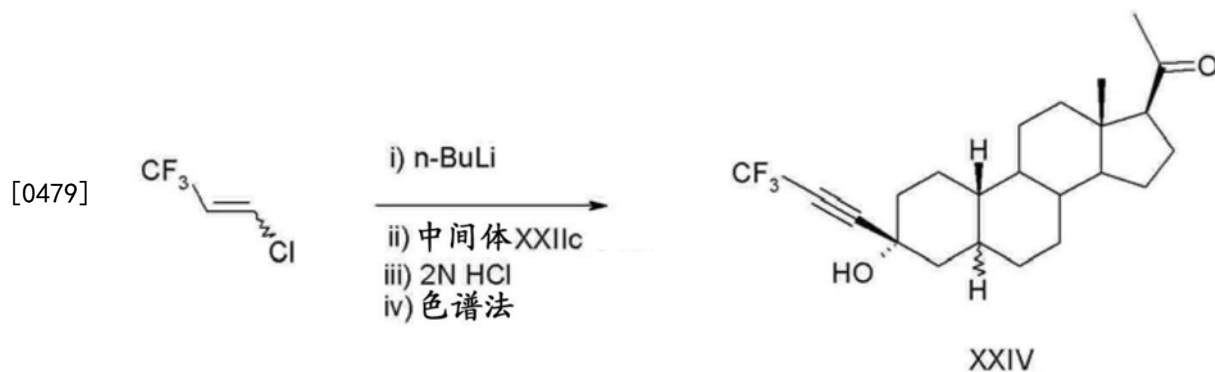
[0475] 方案7. 3 β -丙炔-1-基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



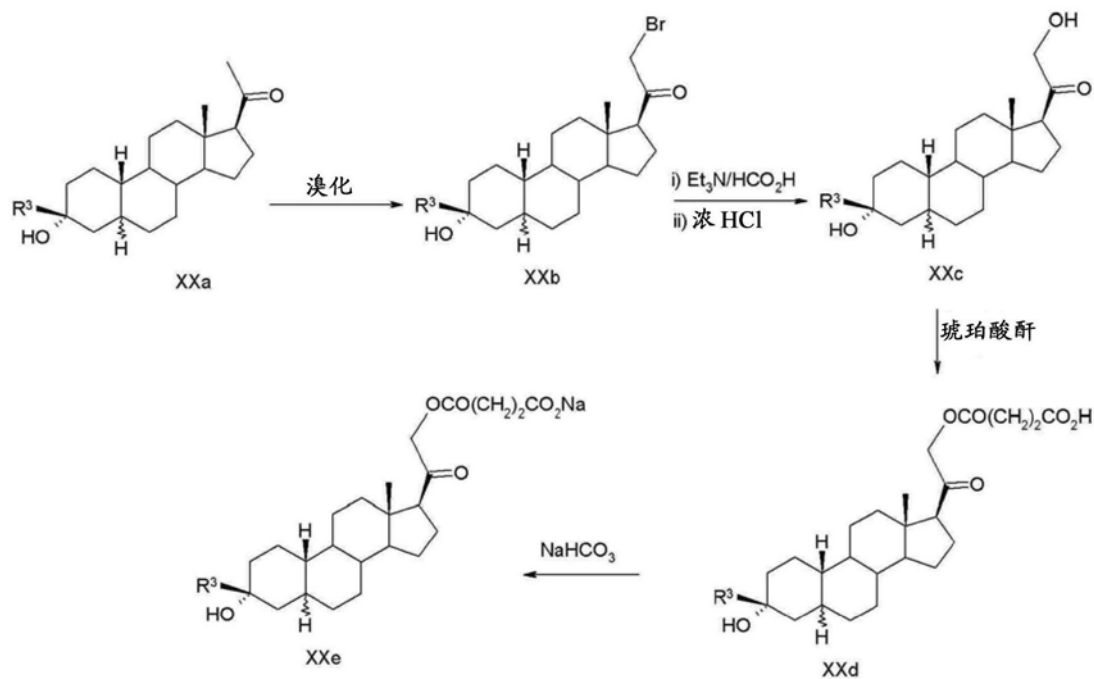
[0477] 方案8. 3 β -甲氧基甲基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



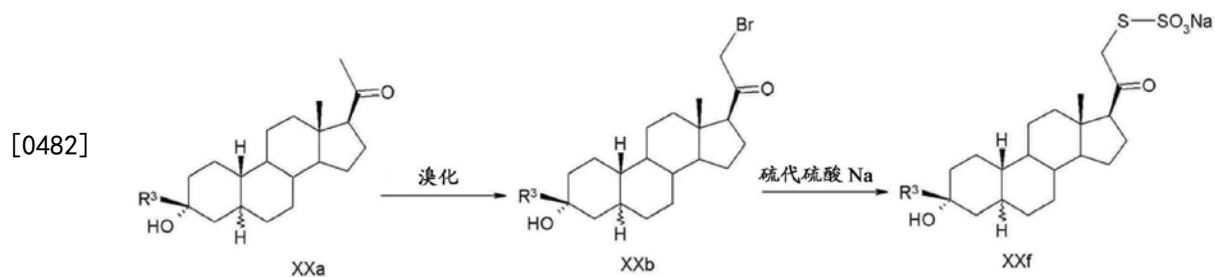
[0478] 方案9. 3 β -三氟乙炔基-3 α -羟基-19-去甲-孕甾烷-20-酮的示例性合成



[0480] 方案10. 21-羟基和21-半琥珀酸盐19-去甲孕甾烷的示例性合成

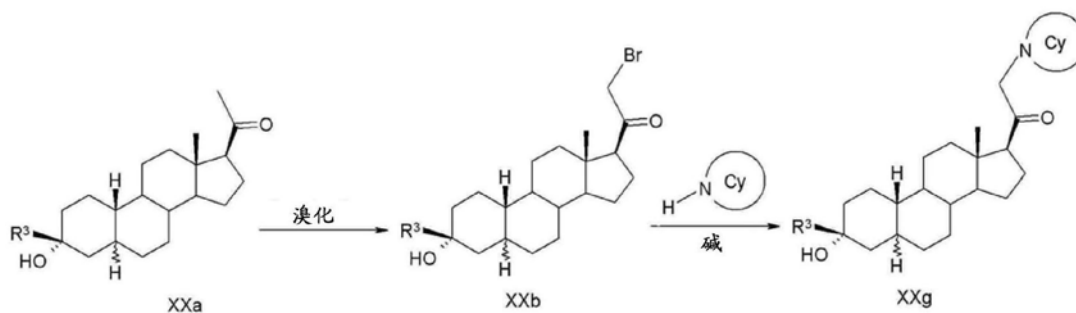


[0481] 方案11. 19-去甲孕甾烷21-硫代硫酸盐的示例性合成



[0483] 方案12. 21-杂芳基19-去甲孕甾烷的示例性合成

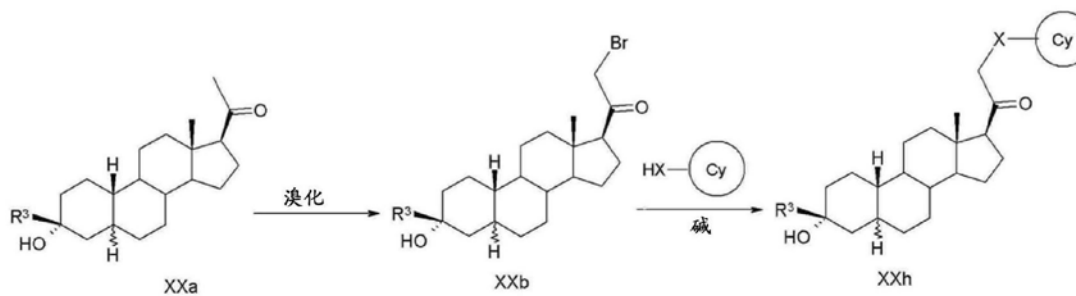
[0484]



[0485] 其中Cy为含N杂芳基。

[0486] 方案13. 21-杂芳基氧基/硫代氧基19-去甲孕甾烷的示例性合成

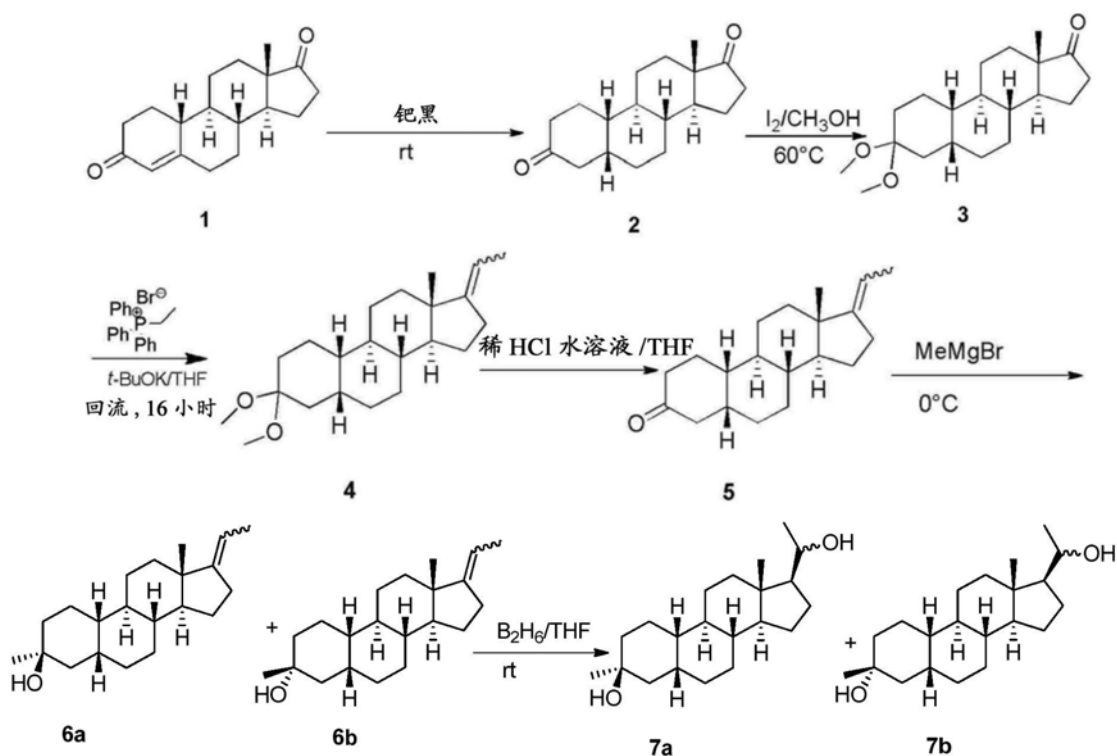
[0487]

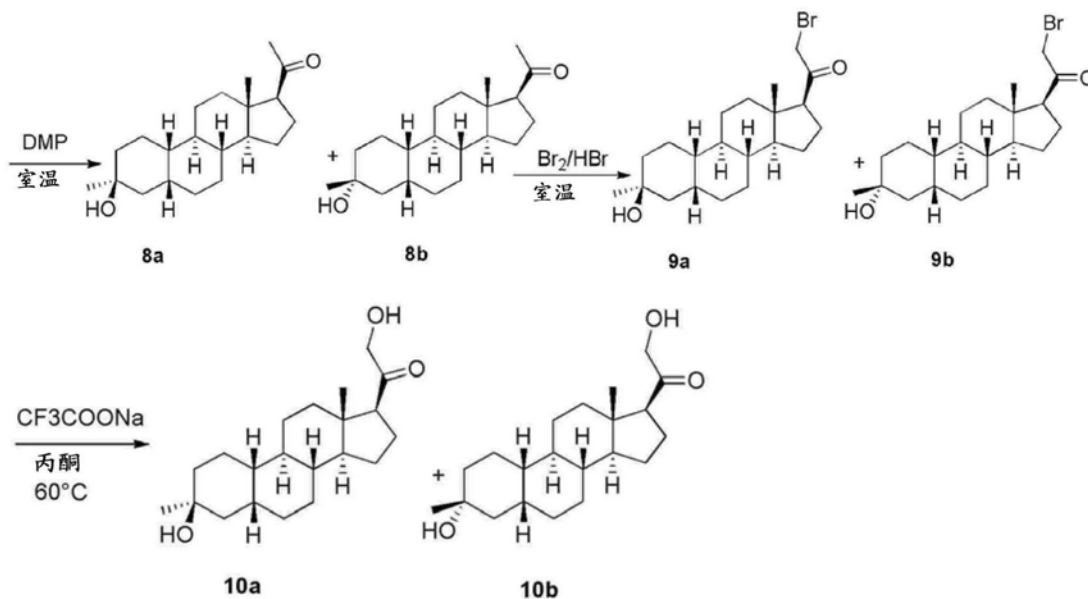


[0488] 其中Cy为杂芳基;且X为-O-或-S-。

[0489] 实施例1. 化合物8a/b、9a/b和10a/b的合成

[0490]





[0491]

[0492] 化合物2的合成. 将在四氢呋喃 (5mL) 和浓氢溴酸 (0.02mL) 中的化合物1 (500mg, 1.84mmol) 和10%Pd/C (20mg) 用氢气球 (气缸) 氢化. 在室温下搅拌24小时之后, 将混合物过滤通过硅藻土垫并将滤液在真空中浓缩. 由丙酮重结晶以给出化合物2 (367mg, 1.34mmol, 73%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 2.61-2.54 (m, 1H), 0.98 (s, 3H).

[0493] 化合物3的合成. 向化合物2 (274mg, 1mmol) 在甲醇 (4mL) 中的溶液添加碘 (0.1mmol). 在60°C下搅拌12小时之后, TLC显示没有原料并在真空中除去溶剂. 将粗制产物溶解于二氯甲烷 (20mL) 中并用饱和 NaHCO_3 (15mL)、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且浓缩. 将残余物通过在碱性氧化铝上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=9:1) 纯化以给出化合物3 (280mg, 0.87mmol, 87%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 0.83 (s, 3H).

[0494] 化合物4的合成. 向处于0°C的t-BuOK (300mg, 2.68mmol) 在THF (30mL) 中的悬浮液缓慢添加乙基三苯基溴化磷 (995mg, 2.69mmol). 在60°C下搅拌3小时之后, 添加化合物3 (86mg, 0.268mmol) 并将混合物在60°C下搅拌再2小时. 将反应混合物倒入饱和氯化铵中并用EtOAc (2×50mL) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以提供粗制化合物4 (274mg). 粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中.

[0495] 化合物5的合成. 通过1N HCl水溶液将粗制化合物4 (274mg) 在THF (4mL) 中的溶液酸化至pH=3. 在室温下搅拌12小时之后, 将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩. 将残余物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1) 纯化以提供化合物5 (60mg, 0.21mmol, 对于两个步骤78%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.13-5.08 (m, 3H), 0.73 (m, 3H).

[0496] 化合物6a和6b的合成. 经由注射泵在30分钟期间向处于0°C的MeMgBr (5mmol, 在THF中1M) 在THF (20mL) 中的溶液添加在干燥THF (5mL) 中的化合物5 (858mg, 3mmol) 的溶液. 在0°C下搅拌5小时之后, 使反应混合物温热并在室温下搅拌过夜. 将反应混合物用冰冷的水猝灭并用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩. 将白色残余物通过快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1) 纯化以给出化合物6a (450mg, 1.49mmol, 50%; R_f =0.35, PE:EtOAc=10:1). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ

(ppm), 5.14-5.08 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) 和化合物6b (150mg, 0.50mmol, 17%; Rf = 0.30, PE:EtOAc = 10:1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.14-5.09 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[0497] 化合物7a的合成. 向化合物6a (200mg, 0.66mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (2mL 的在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物在冰浴中冷却, 然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时, 然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩以提供粗制化合物7a (260mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0498] 化合物7b的合成. 向化合物6b (150mg, 0.50mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (1.34mL 的在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物在冰浴中冷却, 然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时, 然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩以提供粗制化合物7b (200mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0499] 化合物8a的合成. 向粗制化合物7a (260mg) 溶解于10mL的H₂O饱和的二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡, 然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (戴斯-马丁高碘烷, Dess-Martin periodinate) (449mg, 1.06mmol)。在室温下搅拌24小时之后, 将反应混合物用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1至2:1) 纯化以提供作为白色固体的标题化合物8a (85mg, 0.27mmol, 对于两个步骤40%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0500] 化合物8b的合成. 向粗制化合物7b (200mg) 溶解于中10mL的H₂O饱和二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡, 然后与水层分离) 的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂 (400mg, 0.94mmol)。在室温下搅拌24小时之后, 将反应混合物用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 4:1至2:1) 纯化以提供作为白色固体的标题化合物8b (90mg, 0.28mmol, 对于两个步骤57%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

[0501] 化合物9a的合成. 向化合物8a (70mg, 0.22mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (100mg, 0.63mmol)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出粗制化合物9a (90mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

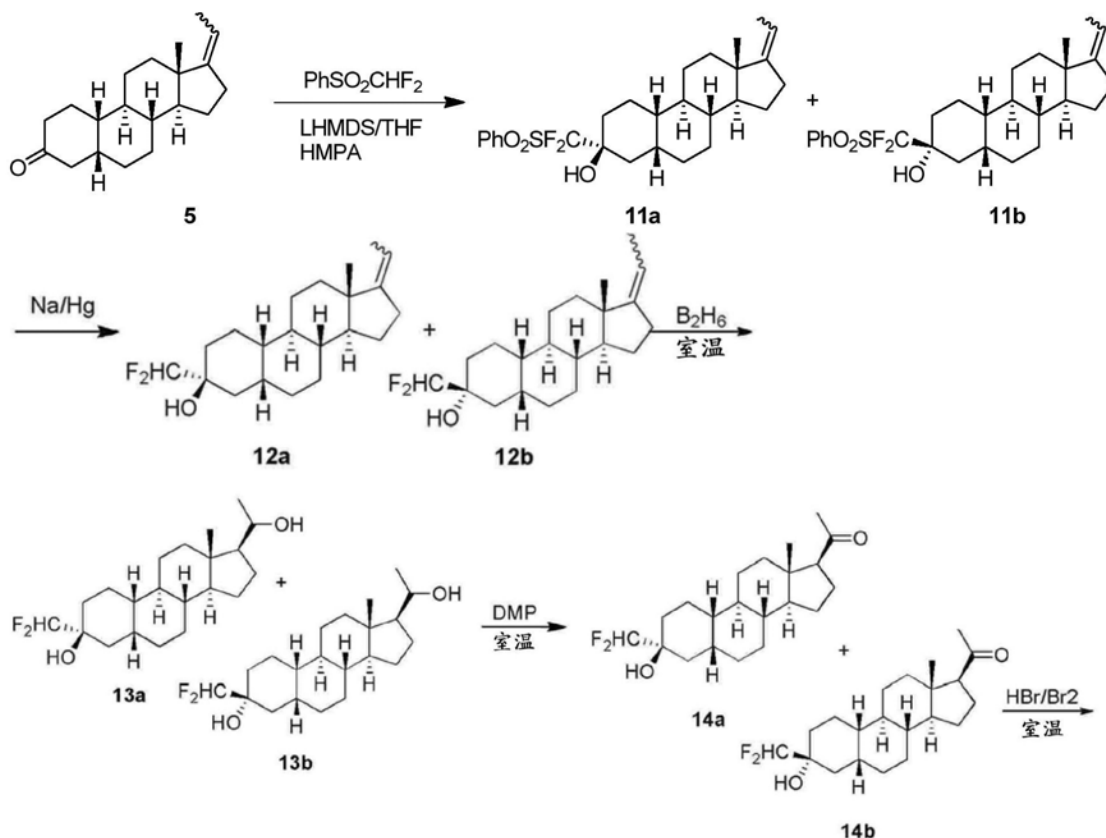
[0502] 化合物9b的合成. 向化合物8b (80mg, 0.25mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (100mg, 0.63mmol)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出粗制化合物9b (95mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一

步骤中。

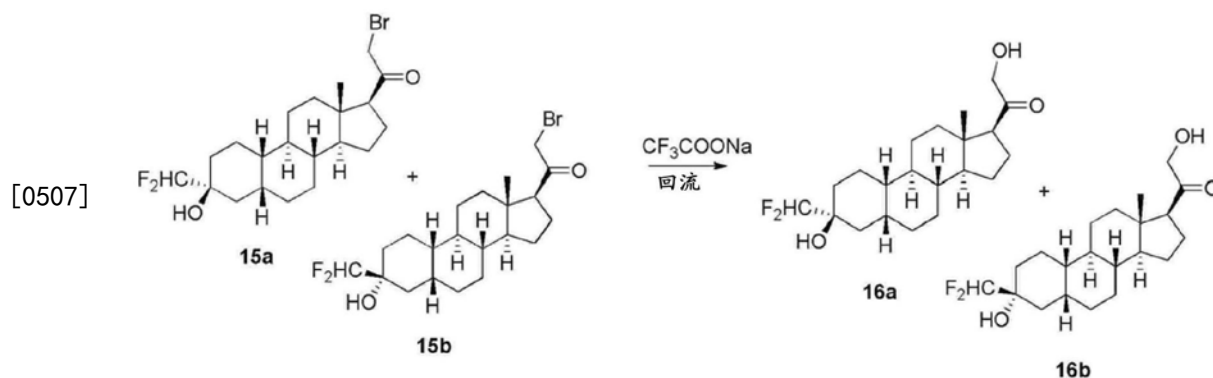
[0503] 化合物10a的合成. 用 CF_3COOH (0.5mL) 和 Et_3N (0.7mL) 处理粗制化合物9a (90mg) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后, 添加 CF_3COONa 盐 (540mg, 3.97mmol) 并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化以提供化合物10a (25mg, 0.075mmol, 对于两个步骤34%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.24-4.12 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

[0504] 化合物10b的合成. 用 CF_3COOH (0.5mL) 和 Et_3N (0.7mL) 处理粗制化合物9b (95mg) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后, 添加 CF_3COONa 盐 (540mg, 3.97mmol) 并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化以提供化合物10b (34mg, 0.10mmol, 对于两个步骤41%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

[0505] 实施例2. 化合物14a/b, 15a/b和16a/b的合成



[0506]



[0508] 化合物11a和11b的合成. 向在 N_2 下的处于 -78°C 的化合物5 (800mg, 2.79mmol) 和 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (540mg, 2.79mmol) 在THF (25mL) 和HMPA (0.5mL) 中的溶液滴加LHMDS (4mL, 在THF中1M). 在 -78°C 下搅拌2小时之后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 猝灭并使其温热至室温, 然后用 Et_2O (20mL \times 3) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩. 将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以给出化合物11a和11b的混合物 (700mg). 将所述混合物进一步通过手性-HPLC纯化以提供化合物11a (200mg, $t=4.31$ 分钟). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.99-7.97 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 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11b (260mg, $t=5.66$ 分钟). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 8.00--7.98 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H). 手性-HPLC分离条件: 助溶剂: MeOH (0.1% HNEt_2), 柱: OZ-H (4.6 \times 250mm 5 μm), 柱温度: 38.9, CO_2 流速: 2.10, 助溶剂流速: 0.9, 助溶剂%: 30, PDA起始波长: 214nm, PDA起始波长: 359nm, 峰1: 11a $\text{RT}=4.31$ 分钟, 峰2: 11b $\text{RT}=5.66$ 分钟。

[0509] 化合物12a的合成. 向在 N_2 下的处于 -20°C 的化合物11a (100mg, 0.209mmol) 和无水 Na_2HPO_4 (100mg) 在无水甲醇 (5mL) 中的溶液添加Na/Hg汞齐 (500mg). 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 (5 \times 3mL) 洗涤. 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩. 将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以给出化合物12a (30mg, 0.089mmol, 42%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.60-5.45 (t, 1H, $J=60\text{Hz}$), 5.17-5.15 (m, 1H), 0.88 (m, 3H)。

[0510] 化合物12b的合成. 向在 N_2 下的处于 -20°C 的化合物11b (100mg, 0.209mmol) 和无水 Na_2HPO_4 (100mg) 在无水甲醇 (5mL) 中的溶液添加Na/Hg汞齐 (500mg). 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 (5 \times 3mL) 洗涤. 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩. 将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以给出化合物12b (36mg, 0.106mmol, 51%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H, $J=49.2\text{Hz}$), 5.17-5.15 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。

[0511] 化合物13a的合成. 向化合物12a (150mg, 0.443mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (1.34mL的在THF中的1.0M溶液). 在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物在冰浴中冷却, 然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30% H_2O_2 水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭. 使混合物在室温下搅拌1小时, 然后用 EtOAc (3 \times 10mL) 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, 通过 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以提供粗制化合物13a (200mg). 粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0512] 化合物13b的合成.向化合物12b (150mg, 0.443mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (1.34mL的在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30% H_2O_2 水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 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) 萃取,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩以提供粗制化合物13b (210mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0513] 化合物14a的合成.向粗制化合物13a (200mg) 溶解于中10mL的 H_2O 饱和的二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的 H_2O 一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (449mg, 1.06mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷 ($3 \times 10\text{mL}$) 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,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化以提供作为白色固体的化合物14a (85mg, 0.24mmol, 54%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.60-5.71 (t, 1H, $J=56.8\text{Hz}$), 2.57-2.51 (m, 1H), 0.62 (s, 3H)。

[0514] 化合物14b的合成.向粗制化合物13b (210mg) 溶解于中10mL的 H_2O 饱和的二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的 H_2O 一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (380mg, 0.896mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷 ($3 \times 10\text{mL}$) 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,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 纯化以提供作为白色固体的化合物14b (90mg, 0.254mmol, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6.01-5.73 (t, 1H, $J=56.4\text{Hz}$), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0515] 化合物15a的合成.向化合物14a (70mg, 0.197mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (100mg, 0.63mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯 ($15\text{mL} \times 3$) 萃取,将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩以给出粗制化合物15a (90mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

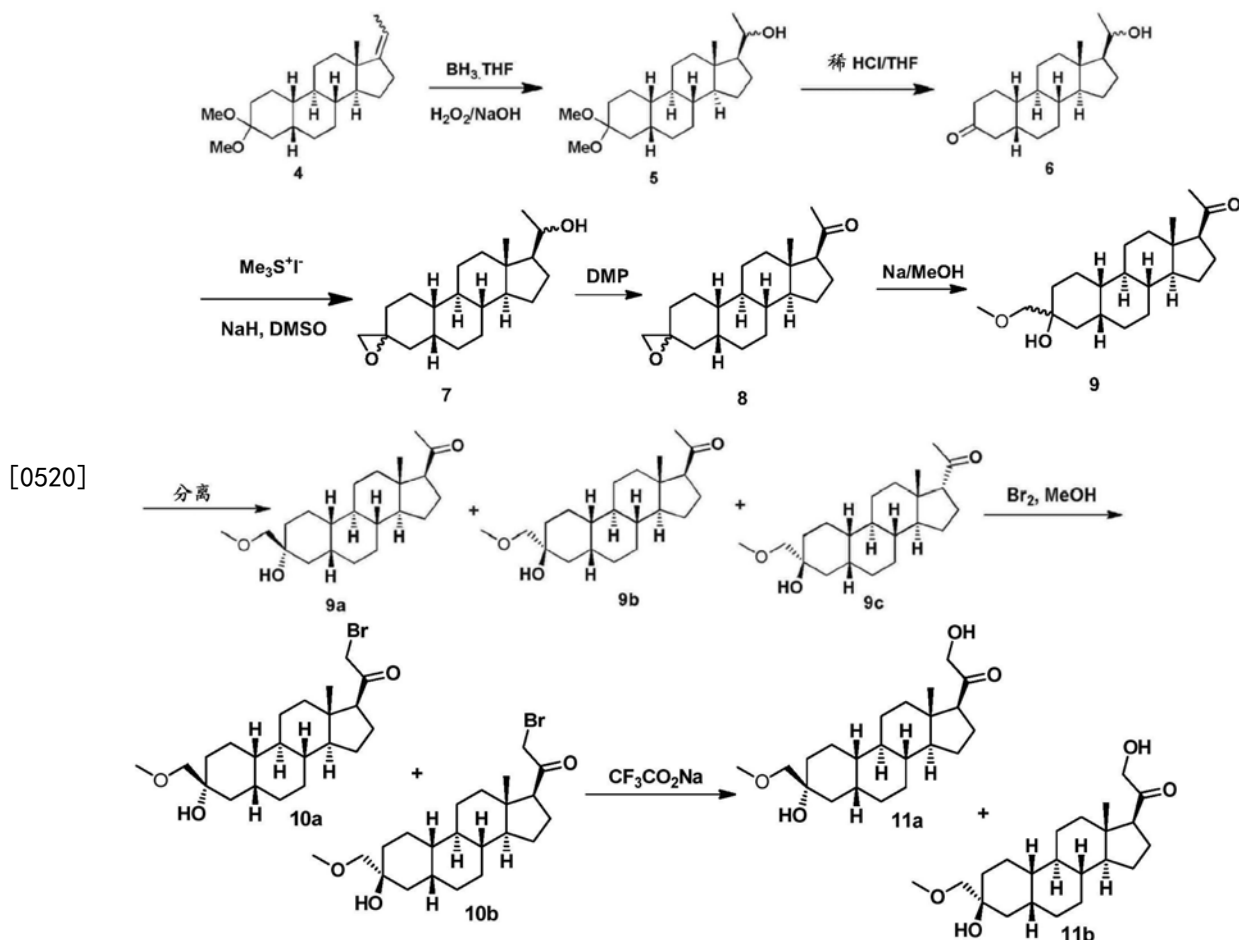
[0516] 化合物15b的合成.向化合物14b (80mg, 0.226mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (100mg, 0.63mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯 ($15\text{mL} \times 3$) 萃取,将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩以给出粗制化合物15b (95mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0517] 化合物16a的合成.用 CF_3COOH (0.5mL) 和 Et_3N (0.7mL) 处理粗制化合物15a (90mg) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后,添加 CF_3COONa 盐 (540mg, 3.9mmol) 并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 ($10\text{mL} \times 3$) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化以提供化合物16a (25mg, 0.067mmol, 对于两个步骤34%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5.60-5.31 (t, 1H, $J=56.8\text{Hz}$), 4.22-4.18 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)。

[0518] 化合物16b的合成.用 CF_3COOH (0.5mL) 和 Et_3N (0.7mL) 处理粗制化合物15b (95mg) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后,添加 CF_3COONa 盐 (540mg, 3.9mmol) 并将混

合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化以提供化合物16b(38mg,0.102mmol,对于两个步骤46%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃), δ (ppm), 6.00-5.74 (t, 1H, J=51.2Hz), 4.42-4.18 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)。

[0519] 实施例3. 化合物9、9a/b/c和11a/b的合成



[0521] 化合物5的合成. 向4 (5g, 15mmol) 在干燥THF (20mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(30mL的在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物在冰浴中冷却并用10%NaOH水溶液(56mL) 随后用30%H₂O₂水溶液(67mL) 缓慢地猝灭。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩以提供粗制产物5 (3.2g, 9.0mmol)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0522] 化合物6的合成. 向化合物5 (3.2g, 9mmol) 在THF (40mL) 中的溶液添加氯化氢(3mL, 3M水溶液)。在室温下搅拌12小时之后, 在减压下除去溶剂, 并将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1) 纯化以给出作为白色固体的化合物6 (2.2g, 81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.82-3.93 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 4H), 0.72 (s, 3H)。

[0523] 化合物7的合成. 向三甲基碘化亚砷(trimethylsulfoxonium iodide) (8.1g, 36.9mmol) 在DMSO (100mL) 中的溶液添加NaH (60%; 1.26g, 31.5mmol)。在室温下搅拌1小时

之后,滴加化合物6 (2.2g, 7.2mmol) 在DMSO (20mL) 中的悬浮液。在室温下搅拌再2.5小时之后,将反应混合物倒入冰冷的水中并用乙醚 (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL×3) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩以给出作为白色固体的化合物7 (1.6g, 70%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.69-3.71 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[0524] 化合物8的合成.向化合物7 (1.6g, 5.0mmol) 在60mL的H₂O饱和的二氯甲烷 (CH₂Cl₂ 已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (4.2g, 10mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将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,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1) 纯化以提供作为白色固体的化合物8 (1.2g, 75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

[0525] 化合物9的合成.向化合物8 (1.2g, 3.8mmol) 在干燥甲醇 (250mL) 中的溶液添加Na (262mg, 11.4mmol)。在回流下加热16小时之后,在真空中除去溶剂并将残余物溶解于二氯甲烷 (100mL) 中,然后用H₂O (3×50mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1) 纯化以提供作为白色固体的化合物9a (300mg, 25%)、9b (100mg, 8%) 和9c (20mg, 2%)。化合物9a:¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.38-3.43 (m, 5H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。化合物9b:¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。化合物9c:¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.81-2.83 (d, 1H), 2.65 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

[0526] 化合物10a的合成.向化合物9a (50mg, 0.14mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%),随后添加溴 (6滴)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩以给出化合物10a (46mg, 0.11mmol)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

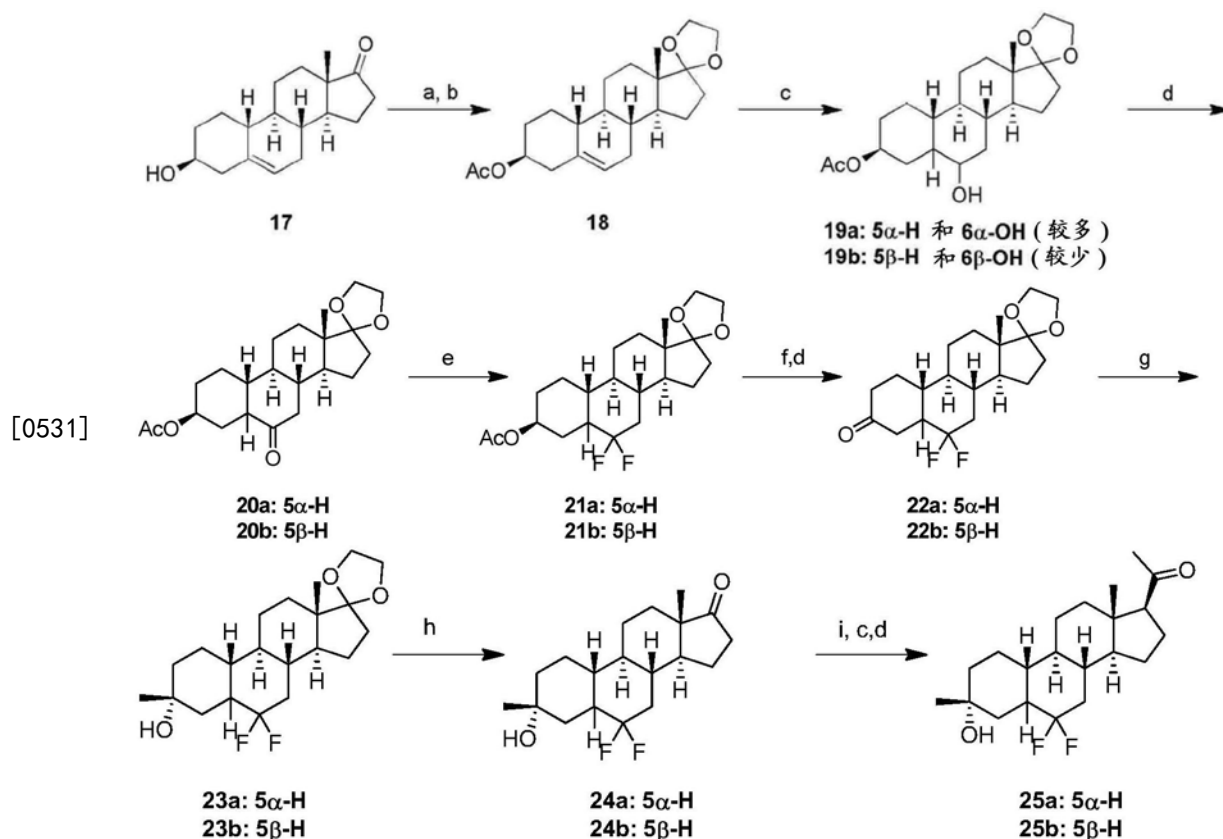
[0527] 化合物11a的合成.用CF₃COOH (0.5mL) 和Et₃N (0.7mL) 处理化合物10a (46mg, 0.11mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后,在10小时期间分批添加CF₃COONa (300mg, 2.2mmol)。使反应混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1) 纯化以提供化合物11a (10mg, 25%)。化合物11a:¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4.17-4.98 (m, 2H), 3.39-3.40 (m, 5H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)。

[0528] 化合物10b的合成.向化合物9b (50mg, 0.14mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%),随后添加溴 (6滴)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩以给出化合物10b (46mg, 0.11mmol)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0529] 化合物11b的合成.用CF₃COOH (0.5mL) 和Et₃N (0.7mL) 处理化合物10b (46mg,

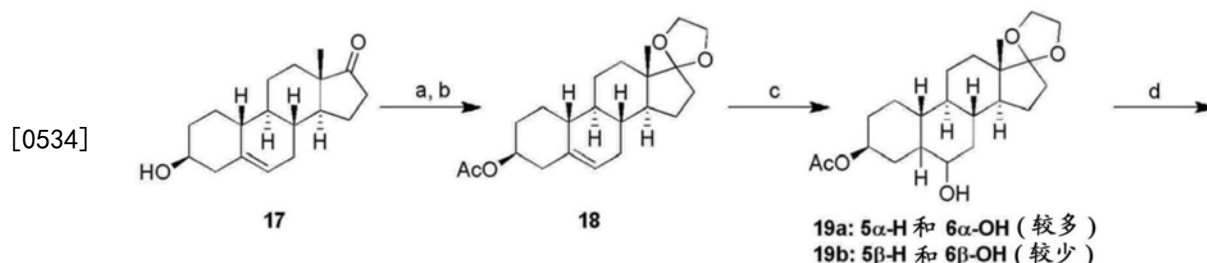
0.11mmol) 在丙酮(10mL)中的溶液。在回流下加热30分钟之后,在10小时期间分批添加 CF_3COONa (300mg, 2.2mmol)。使反应混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯(10mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,通过 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以提供化合物11b (10mg, 25%)。化合物11b: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.16-4.19 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.23-2.45 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 2H), 0.64 (s, 3H)。

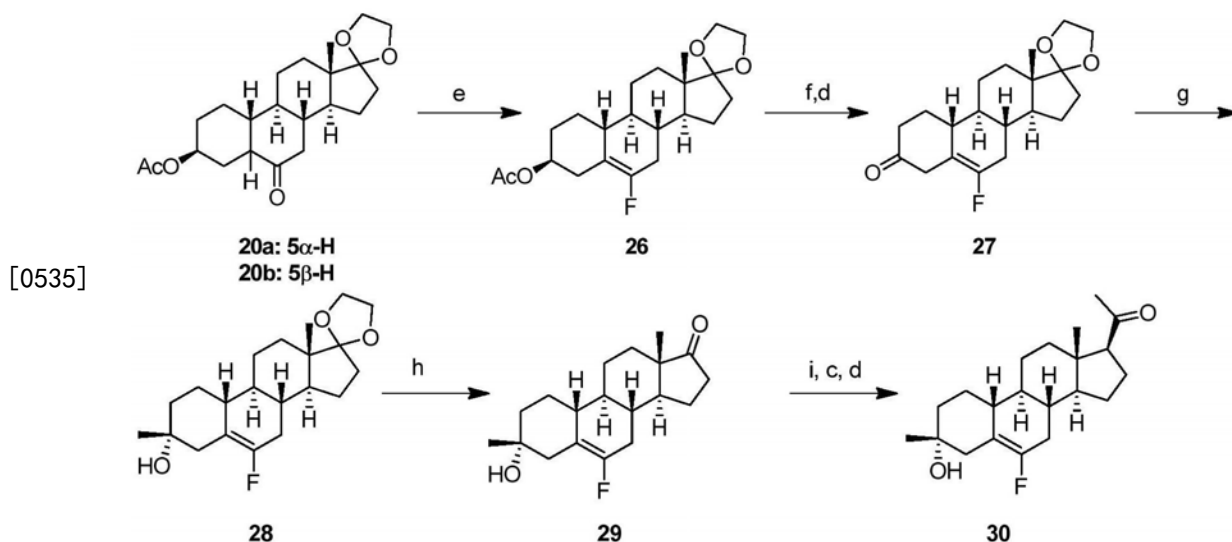
[0530] 实施例3.6-二氯类似物的合成



[0532] (a) 乙烷-1,2-二醇, 催化剂TsOH, 甲苯, 回流过夜; (b) Ac_2O , 吡啶, 室温过夜; (c) BH_3 , THF, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, 0 $^\circ\text{C}$ 然后室温; (d) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜; (e) DAST (纯的), 40 $^\circ\text{C}$, 4天; (f) 碳酸钾, MeOH, 室温过夜; (g) MeMgBr , THF, 0 $^\circ\text{C}$; (h) 3M HCl, 丙酮; (i) (乙基)-三苯基溴化磷, $t\text{-BuOK}$, THF, 65 $^\circ\text{C}$ 。

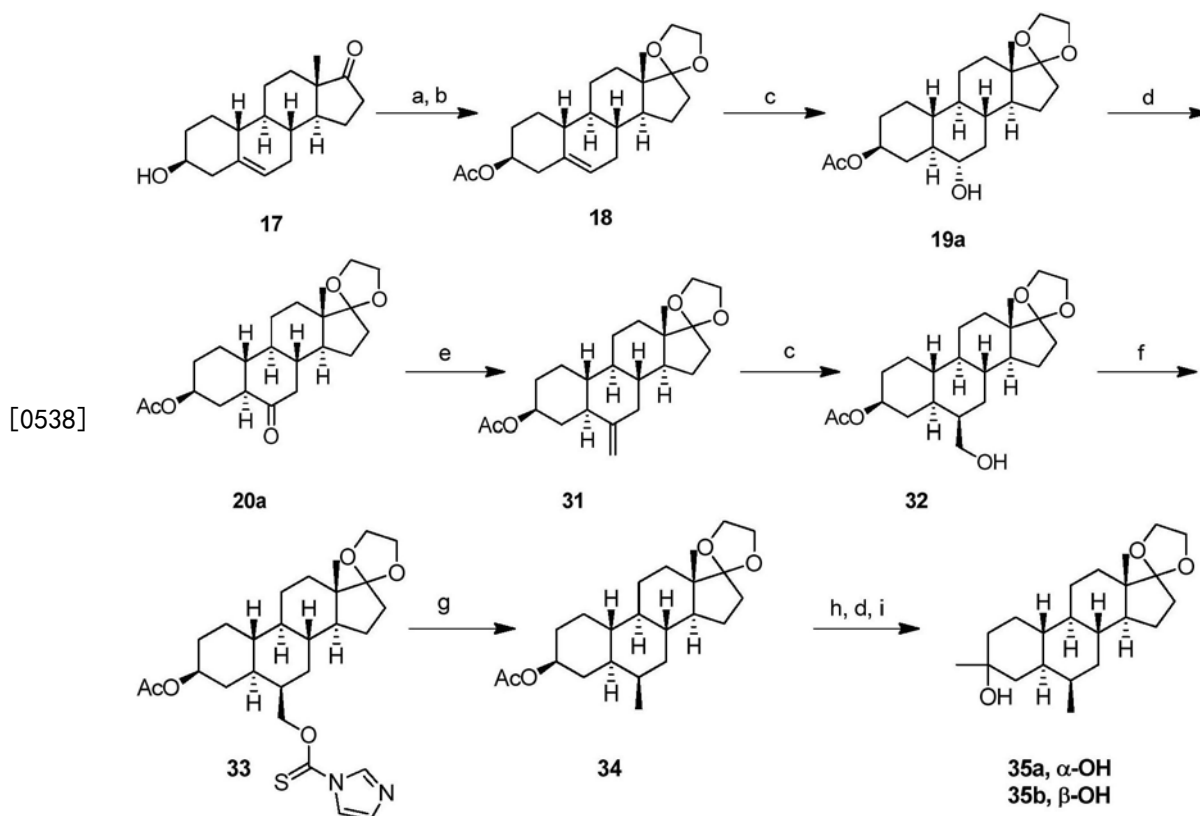
[0533] 实施例4.5,6-烯基-6-单氟类似物的合成



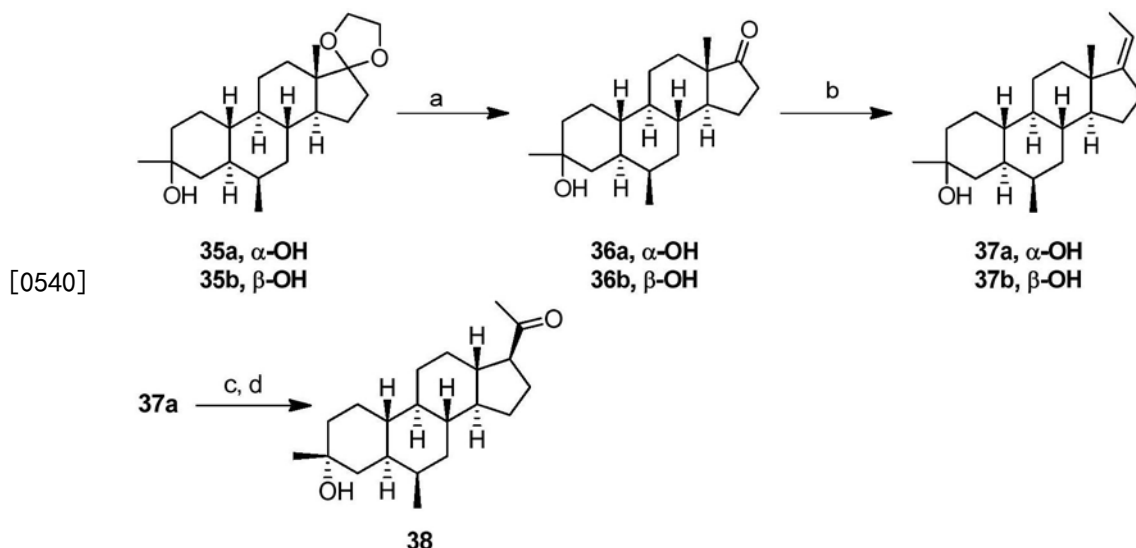


[0536] (a) 乙烷-1,2-二醇, 催化剂TsOH, 甲苯, 回流过夜; (b) Ac_2O , 吡啶, 室温过夜; (c) BH_3 , THF, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, 0°C 然后室温; (d) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜; (e) DAST (纯的), 催化剂发烟 H_2SO_4 ; (f) 碳酸钾, MeOH, 室温过夜; (g) MeMgBr , THF, 0°C ; (h) 3M HCl , 丙酮; (i) (乙基)-三苯基溴化磷, $t\text{-BuOK}$, THF, 65°C 。

[0537] 实施例5.6 β -Me类似物的合成

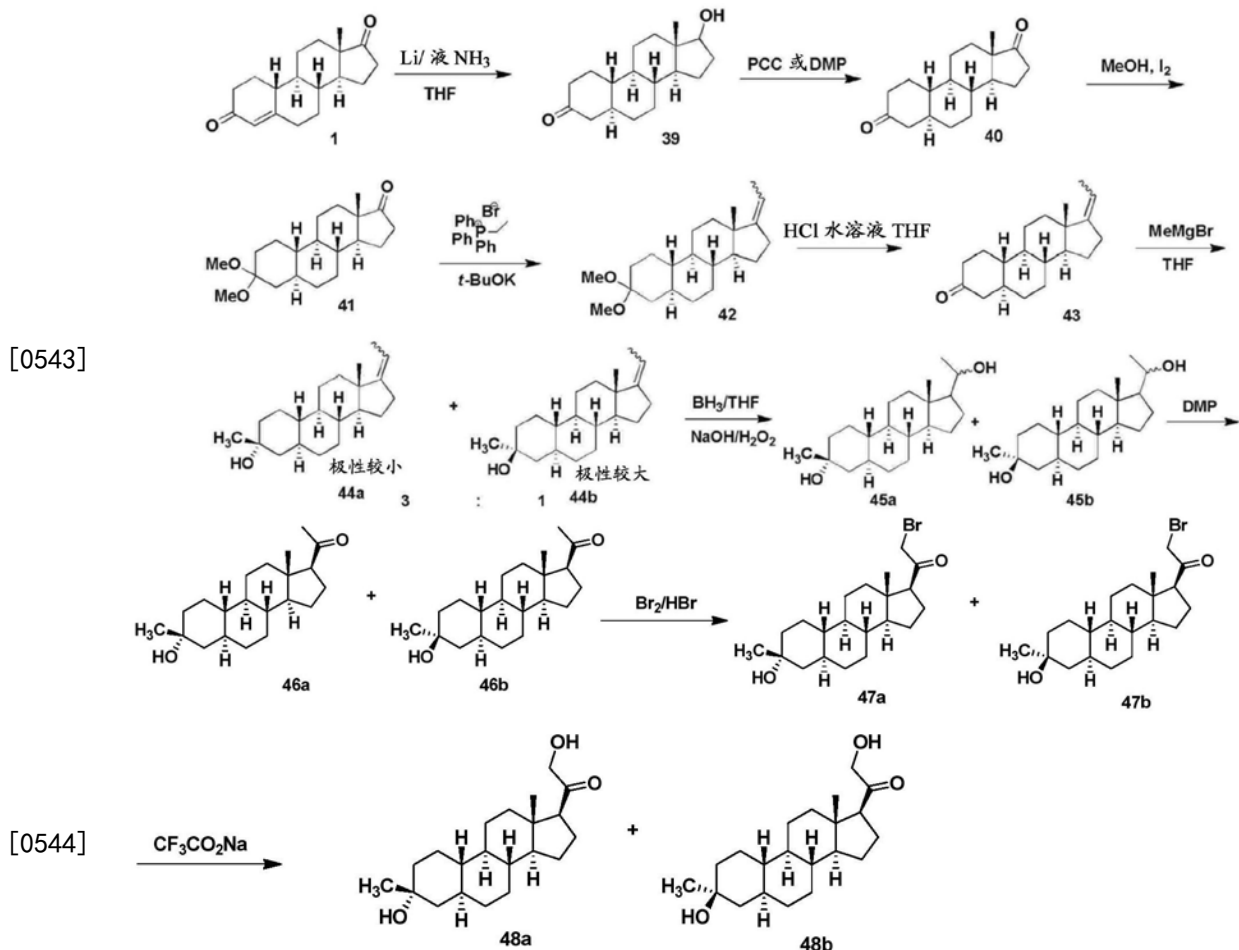


[0539] (a) 乙烷-1,2-二醇, 催化剂TsOH, 甲苯, 回流过夜; (b) Ac_2O , 吡啶, 室温过夜; (c) BH_3 , THF, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, 0°C 然后室温; (d) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜; (e) 甲基三苯基溴化磷, 叔丁醇钾, THF, 室温; (f) TCDI, DMAP, CH_2Cl_2 , 40°C ; (g) Ph_3SnH , AIBN, 甲苯, 110°C ; (h) 碳酸钾, MeOH, 室温过夜; (i) MeMgBr , THF, 0°C 。




[0541] (a) 3M HCl, 丙酮; (b) (乙基)-三苯基溴化磷, t -BuOK, THF, 65°C ; (c) BH_3 , THF, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, 0°C 然后室温; (d) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜

[0542] 实施例6.




[0544]

[0545] 化合物39和40的合成. 将小片的锂 (7.63g, 1.1mol) 添加到处于 -70°C 的在三颈烧瓶中的2.7L冷凝 (condensed) 氨中. 所有的锂一溶解, 就将蓝色溶液温热至 -50°C . 滴加19-去甲雄甾-4-烯-3, 17-二酮1 (1.30g, 110mmol) 和叔-BuOH (8.14g, 110mmol) 在800mL无水四氢呋喃中的溶液并搅拌90分钟, 直至反应混合物变成淡黄色. 添加氯化铵 (70g) 并使过量的

氨蒸发。将残余物用0.5N HCl (500mL) 和二氯甲烷 (500mL×2) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以给出39和40的混合物 (21g, 70%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。将39和40 (21g, 76mmol) 在50mL无水二氯甲烷中的溶液添加到氯铬酸吡啶  (PCC) (32.8g, 152mmol) 在450mL二氯甲烷中的悬浮液。在室温下搅拌2小时之后,将2N NaOH溶液 (500mL) 添加到茶褐色反应混合物中并搅拌再10分钟。将所得溶液用二氯甲烷萃取,将合并的有机层用2N HCl、盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1) 纯化以提供作为白色固体的标题化合物40 (16.8g, 80%)。39的¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.65 (t, 1H, J=8Hz, 1H), 0.77 (s, 3H)。40的¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 0.88 (s, 3H)。

[0546] 化合物41的合成. 向化合物40 (16.8g, 61.3mmol) 在甲醇 (250mL) 中的溶液添加碘 (1.54g, 6.1mmol)。在60℃下搅拌12小时之后,在真空中除去溶剂。将粗制产物溶解于二氯甲烷 (200mL) 中并用饱和NaHCO₃ (150mL)、盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过在碱性氧化铝上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=100:1) 纯化以给出化合物41 (14g, 43.8mmol, 71%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.18 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

[0547] 化合物42的合成. 向处于0℃的t-BuOK (7.36g, 65.7mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液缓慢地添加乙基三苯基溴化  (26g, 70mmol)。在60℃下搅拌3小时之后,添加化合物41 (7g, 21.9mmol) 并将混合物在60℃下搅拌再2小时。在冷却至室温之后,将反应混合物倒入饱和氯化铵中并用EtOAc (2×500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供粗制化合物42 (7.36g, 100%)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0548] 化合物43的合成. 通过1N HCl水溶液将粗制化合物42 (7.36g, 21.9mmol) 在THF (50mL) 中的溶液酸化至pH=3。在室温下搅拌12小时之后,将反应混合物用乙酸乙酯 (250mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=30:1至20:1) 纯化以提供化合物43 (4.8g, 16.7mmol, 对于两个步骤76%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 3H), 0.77 (s, 3H)。

[0549] 化合物44a和44b的合成. 经由注射泵在30分钟期间向处于0℃的MeMgBr (28mmol, 在THF中1M) 在THF (50mL) 中的溶液添加化合物43 (4.8g, 16.8mmol) 在干燥THF (10mL) 中的溶液。在0℃下搅拌5小时之后,使反应混合物温热并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用冰冷的水猝灭并用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将白色残余物通过快速柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1) 纯化以给出化合物44a (2.5g, 8.28mmol, 49%; R_f=0.35, PE:EtOAc=10:1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.05-5.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.90 (s, 3H) 和化合物44b (800mg, 2.64mmol, 16%; R_f=0.30, PE:EtOAc=10:1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

[0550] 化合物45a的合成. 向化合物44a (2g, 6.62mmol) 在干燥THF (50mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (20mL; 在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液 (10mL) 随后用30%H₂O₂水溶液 (12mL) 缓慢地猝灭。在室温下搅拌1小时之后,将混合物用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃

水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供粗制化合物45a(2g, 100%)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0551] 化合物46a的合成.向粗制化合物45a(2g, 6.62mmol)在60mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离)中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(5.5g, 13mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将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)萃取,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)纯化以提供作为白色固体的化合物46a(1g, 3.14mmol, 对于两个步骤47%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ(ppm), 2.56-2.51(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.20(s, 3H), 0.62(s, 3H)。

[0552] 化合物47a的合成.向化合物46a(600mg, 1.89mmol)在MeOH(20mL)中的溶液添加5滴HBr(48%),随后添加溴(302mg, 1.89mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(200mL),通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以给出粗制化合物47a(600mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0553] 化合物48a的合成.用CF₃COOH(6.8mL)和Et₃N(9.5mL)处理化合物47a(600mg, 1.5mmol)在丙酮10mL中的溶液。在回流30分钟之后,在10小时期间分批添加CF₃COONa盐(4.49g, 33mmol)。使反应混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯萃取,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将混合物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以提供48a(300mg, 产率:对于两个步骤50%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ(ppm), 4.23-4.13(m, 2H), 2.48-2.44(m, 1H), 2.24-2.17(m, 1H), 1.20(s, 3H), 0.64(s, 3H)。

[0554] 化合物45b的合成.向化合物44b(500mg, 1.66mmol)在干燥THF(13mL)中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(5mL;在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液(2.5mL)随后用30%H₂O₂水溶液(3mL)缓慢地猝灭。使混合物温热至室温并搅拌1小时,然后用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(25mL)、盐水(25mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供粗制化合物45b(500mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

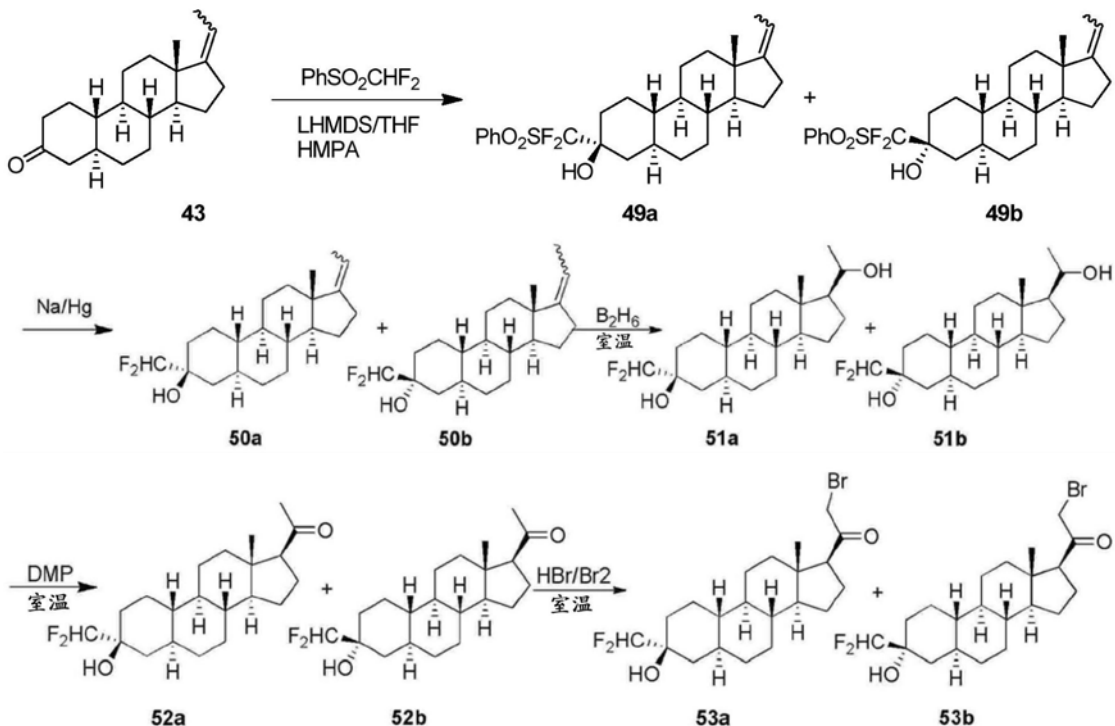
[0555] 化合物46b的合成.向粗制化合物45b(500mg, 1.66mmol)在15mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离)中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(1.38g, 3.3mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷(3×25mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(25mL)、盐水(25mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1)纯化以提供作为白色固体的标题化合物46b(250mg, 0.79mmol, 对于两个步骤47%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ(ppm), 2.54-2.50(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.23(s, 3H), 0.62(s, 3H)。

[0556] 化合物47b的合成.向化合物46b(250mg, 0.79mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加2滴HBr(48%),随后添加溴(126mg, 0.79mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以给出粗制化合物47b(250mg)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

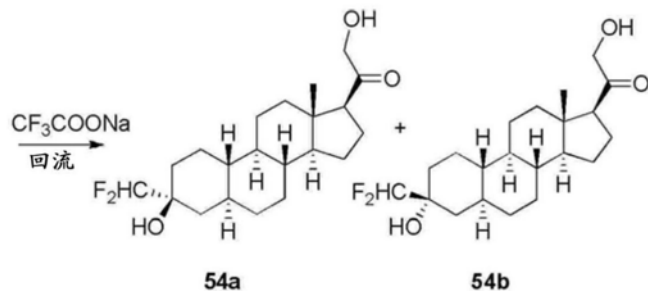
[0557] 化合物48b的合成.用CF₃COOH(0.7mL)和Et₃N(0.9mL)处理化合物47b(60mg,

0.15mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液。在回流30分钟之后,在10小时期间分批添加 CF_3COONa 盐 (449mg, 3.3mmol)。使反应混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯萃取,通过 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1 至3:1) 纯化以提供48b (20mg, 产率:对于两个步骤33%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.24-4.12 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

[0558] 实施例7.



[0560]



[0561] 化合物49a和49b的合成. 向在 N_2 下的处于 -78°C 的化合物43 (800mg, 2.79mmol) 和 $\text{PhSO}_2\text{CHF}_2$ (540mg, 2.79mmol) 在THF (25mL) 和HMPA (0.5mL) 中的溶液滴加LHMDs (4mL, 在THF中1M)。在 -78°C 下搅拌2小时之后,将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 猝灭并使其温热至室温,然后用 Et_2O (20mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以给出化合物49a和49b的混合物 (650mg)。将混合物通过手性-HPLC进一步纯化以提供化合物49a (250mg, $t=3.29$ 分钟) 和49b (230mg, $t=3.89$ 分钟)。手性-HPLC条件:洗脱剂 (Elutant) = MeOH (0.1%DEA); 柱=AS-H (4.6 \times 250mm, 5 μm)。

[0562] 化合物50a的合成. 向在 N_2 下的处于 -20°C 的化合物49a (250mg, 0.524mmol) 和无水 Na_2HPO_4 (150mg) 在无水甲醇 (5mL) 中的溶液添加Na/Hg汞齐 (800mg)。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 (5 \times 3mL) 洗涤。将合并的有机相在真空下

除去,并添加20mL盐水,随后用Et₂O萃取。将合并的乙醚相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)纯化以给出化合物49a (130mg,73%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.60-5.30 (t, 1H, J=63.6Hz), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (m, 3H)。

[0563] 化合物50b的合成.向在N₂下的处于-20℃的化合物49b (230mg, 0.489mmol) 和无水Na₂HPO₄ (150mg) 在无水甲醇(5mL) 中的溶液添加Na/Hg汞齐(700mg)。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。将合并的有机相在真空下除去,并添加20mL盐水,随后用Et₂O萃取。将合并的乙醚相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1) 纯化以给出化合物50b (120mg,73%)。¹H NMR (400MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H, J=59.6Hz), 5.13-5.08 (m, 1H), 0.92 (s, 3H)。

[0564] 化合物51a的合成.向化合物50a (130mg, 0.384mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(1.3mL; 在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液(1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液(1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供化合物51a (200mg,粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0565] 化合物51b的合成.向化合物50b (120mg, 0.355mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(1.20mL; 在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液(1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液(1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供化合物51b (180mg,粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0566] 化合物52a的合成.向化合物51a (200mg,粗制) 在10mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(400mg, 0.94mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷(3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:5) 纯化以提供作为白色固体的化合物52a (75mg,对于两个步骤55.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.58-5.32 (t, 1H, J=52.0Hz), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0567] 化合物52b的合成.向化合物51b (180mg,粗制) 在10mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(380mg, 0.896mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷(3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:5) 纯化以提供作为白色固体的化合物52b (70mg,对于两个步骤55.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.90-5.61 (t, 1H, J=60Hz), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

[0568] 化合物53a的合成.向化合物52a (40mg, 0.113mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴(100mg, 0.62mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以给出化合物53a (84mg,粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于

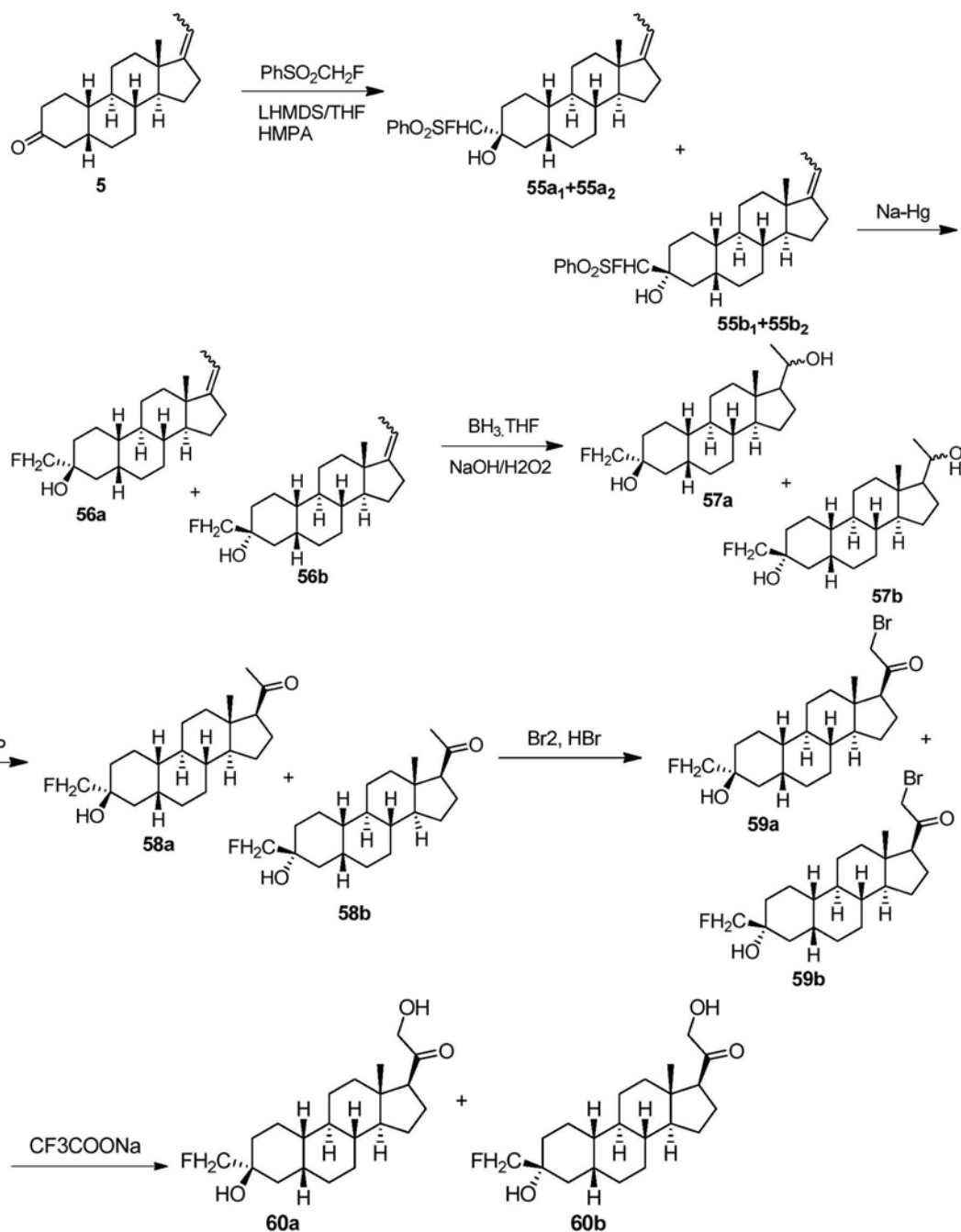
下一步骤中。

[0569] 化合物53b的合成. 向化合物52b (50mg, 0.14mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (100mg, 0.62mmol)。在室温下搅拌1小时之后, 将反应混合物倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯 (15mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以给出化合物53b (72mg, 粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0570] 化合物54a的合成. 用CF₃COOH (0.3mL) 和Et₃N (0.5mL) 处理化合物53a (84mg, 粗制) 在丙酮 (6mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后, 添加CF₃COONa盐 (432mg, 3.12mmol) 并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化以提供化合物54a (15mg, 对于两个步骤36%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.56-5.33 (t, 1H, J=56.5Hz), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

[0571] 化合物54b的合成. 用CF₃COOH (0.3mL) 和Et₃N (0.45mL) 处理化合物53b (72mg, 粗制) 在丙酮 (5mL) 中的溶液。在回流下加热30分钟之后, 添加CF₃COONa盐 (270mg, 1.95mmol) 并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯 (10mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化以提供化合物54b (10mg, 对于两个步骤19.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.96-5.68 (t, 1H, J=56Hz), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.2 (s, 1H), 0.64 (s, 3H)。

[0572] 实施例8.



[0574] 化合物55a和55b的合成. 向在 N_2 下的处于 -78°C 的化合物5 (1.2g, 4.2mmol) 和 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (730mg, 4.2mmol) 在THF (25mL) 和HMPA (0.5mL) 中的溶液滴加LHMDS (5.5mL, 在THF中1M). 在 -78°C 下搅拌2小时之后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 猝灭. 使混合物温热至室温并用 Et_2O (20mL \times 3) 萃取. 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩. 将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以给出化合物55a和55b的混合物 (1.4g). 将混合物通过手性-HPLC进一步纯化以提供化合物55a₁ (220mg, $t=3.62$ 分钟). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.99-7.97 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.88-4.78 (d, 1H, $J=46\text{Hz}$), 0.88 (s, 3H); 55a₂ (200mg, $t=3.94$ 分钟). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.97-7.95 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.88-4.78 (d, 1H, $J=46\text{Hz}$), 0.88 (s, 3H); 55b₁ (235mg, $t=4.95$ 分钟). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7.98-7.96 (d, 2H, $J=$

7.5Hz), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.37-5.27 (d, 1H, J=46Hz), 5.07-5.05 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); 55b2 (220mg, t=6.92分钟)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7.98-7.96 (d, 2H, J=7.5Hz), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.37-5.27 (d, 1H, J=46Hz), 5.07-4.98 (m, 1H), 0.88 (s, 3H)。手性-HPLC条件:洗脱剂=MeOH (0.1%DEA);柱=IC (4.6*250mm, 5μm)。

[0575] 化合物56a的合成.向在N₂下的处于-20℃的化合物55a1 (200mg, 0.434mmol) 和无水Na₂HPO₄ (100mg) 在无水甲醇 (15mL) 中的溶液添加Na/Hg汞齐 (400mg)。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。将合并的有机相在真空下除去,并添加20mL盐水,随后用Et₂O萃取。将合并的乙醚相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化以给出化合物56a (90mg, 65%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.2-4.15 (d, 2H, J=48Hz), 0.62 (s, 3H)。

[0576] 化合物56b的合成.向在N₂下的处于-20℃的化合物55b2 (200mg, 0.434mmol) 和无水Na₂HPO₄ (100mg) 在无水甲醇 (5mL) 中的溶液添加Na/Hg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。将合并的有机相在真空下除去,并添加20mL盐水,随后用Et₂O萃取。将合并的乙醚相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化以给出化合物56b (95mg, 68%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5.14-4.10 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

[0577] 化合物57a的合成.向化合物56a (90mg, 0.281mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (1mL; 在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供化合物57a (130mg, 粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0578] 化合物57b的合成.向化合物56b (95mg, 0.297mmol) 在干燥THF (5mL) 中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物 (1.1mL; 在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液 (1mL) 随后用30%H₂O₂水溶液 (1.2mL) 缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供化合物57b (135mg粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0579] 化合物58a的合成.将化合物57a (130mg粗制) 在10mL湿二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (300mg, 707mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1:5) 纯化以提供作为白色固体的化合物58a (60mg, 对于两个步骤64%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4.23-4.11 (d, 2H, J=60Hz), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

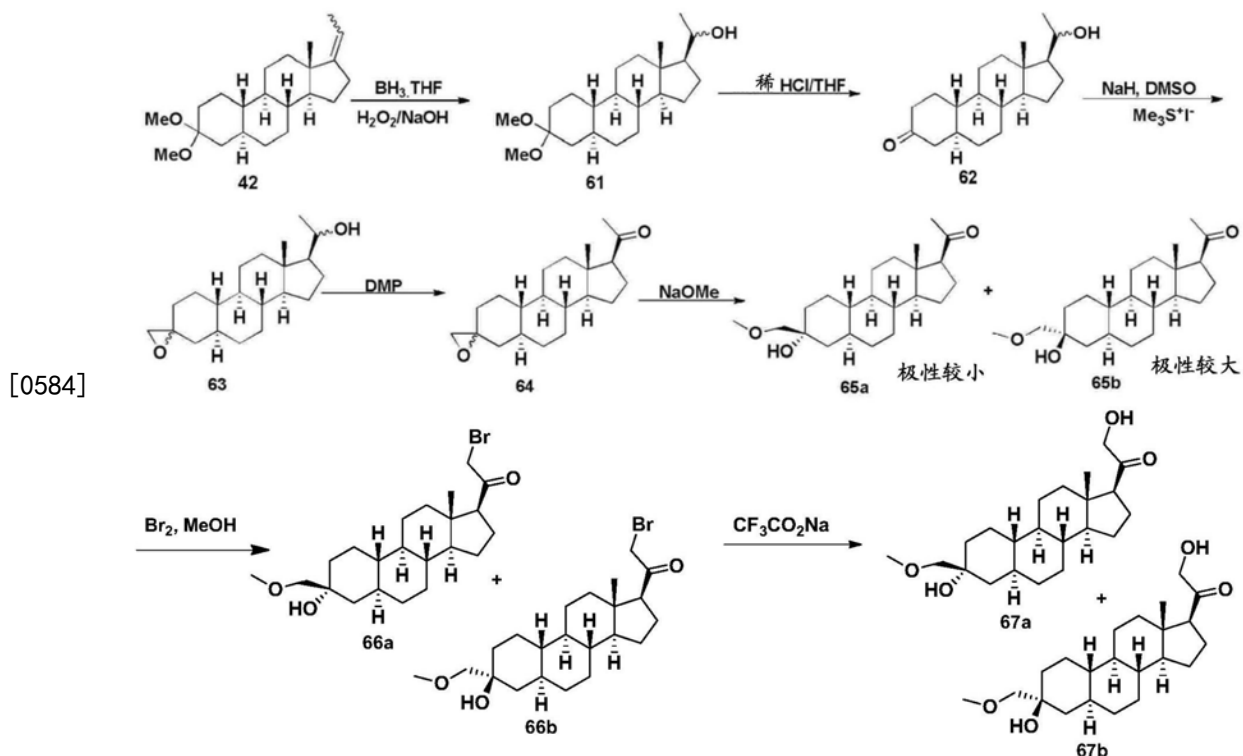
[0580] 化合物58b的合成.向化合物57b (135mg粗制) 在10mL湿二氯甲烷 (二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂 (380mg, 0.896mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷 (3×10mL) 萃取。将合并

的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:5)纯化以提供作为白色固体的化合物58b(68mg,69%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃), δ (ppm),4.50-4.34(m,2H),2.56-2.52(m,1H),2.15(s,3H),0.61(s,3H)。

[0581] 化合物59a的合成.向化合物58a(40mg,0.119mmol)在MeOH(5mL)中的溶液添加2滴HBr(48%),随后添加溴(100mg,0.62mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以给出化合物59a(60mg,粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0582] 化合物60a的合成.用CF₃COOH(0.1mL)和Et₃N(0.17mL)处理化合物59a(60mg粗制)在丙酮(5mL)中的溶液。在回流下加热30分钟之后,添加CF₃COONa盐(180mg,1.3mmol)并将混合物回流过夜。使反应冷却至室温并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化以提供化合物60a(15mg,对于两个步骤36%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃), δ (ppm),4.21-4.11(m,4H),3.39-3.36(m,1H),2.84(s,1H),0.65(s,3H)。

[0583] 实施例9.



[0585] 化合物61的合成.向化合物42(5g,15mmol)在干燥THF(20mL)中的溶液添加硼烷-四氢呋喃络合物(30mL;在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液(56mL)随后用30%H₂O₂水溶液(67mL)缓慢地猝灭。在室温下搅拌1小时之后,将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供粗制化合物61(5g)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0586] 化合物62的合成.通过1N HCl水溶液将粗制化合物61 (3.2g, 9mmol) 在THF (50mL) 中的溶液酸化至pH=3.在室温下搅拌12小时之后,将反应混合物用乙酸乙酯(150mL×3) 萃取.将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩.将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30:1至20:1) 纯化以提供化合物62 (2.2g, 7mmol, 对于两个步骤81%)。m/z (ES+APCI)⁺: [M+H]⁺305。

[0587] 化合物63的合成.向被搅拌的碘化三甲基铈(8.1g, 36.9mmol) 在100mL DMSO中的溶液添加NaH (60%; 1.26g, 31.5mmol)。在室温下搅拌1小时之后,滴加化合物62 (2.2g, 7.2mmol) 在DMSO (20mL) 中的悬浮液.将混合物搅拌再2.5小时,然后倒入冰冷的水中并用乙醚(100mL×3) 萃取.将合并的乙醚层用盐水(100mL×3) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩以给出粗制产物63 (2.2g)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

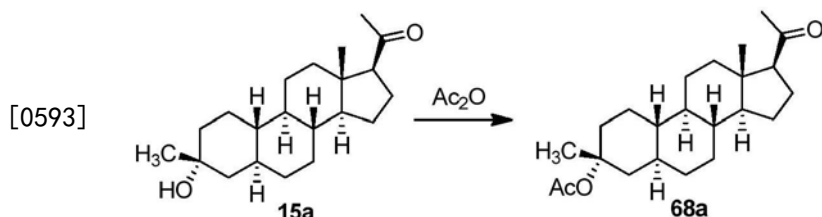
[0588] 化合物64的合成.向粗制化合物63 (1.6g, 5mmol) 在60mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的H₂O一起振荡,然后与水层分离) 中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(4.2g, 10mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷(3×100mL) 萃取.将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液(100mL)、盐水(100mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩.将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1) 纯化以提供作为白色固体的化合物64 (1.2g, 3.8mmol, 对于两个步骤75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.63-2.58 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0589] 化合物65的合成.向化合物64 (1.2g, 3.8mmol) 在干燥甲醇(250mL) 中的溶液添加Na (262mg, 11.4mmol)。在回流16小时之后,将溶剂蒸发并将残余物溶解于二氯甲烷中.将混合物用H₂O (3×50mL)、盐水(100mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤,并浓缩.将粗制产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至5:1) 纯化以给出作为白色固体的化合物65a (300mg, 25%) 和化合物65b (100mg, 8%)。65a, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。65b, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0590] 化合物66a的合成.向化合物65a (50mg, 0.14mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液添加2滴HBr (48%), 随后添加溴 (23mg, 0.14mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(10mL×3) 萃取.将合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩以给出粗制化合物66a (46mg, 92%)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

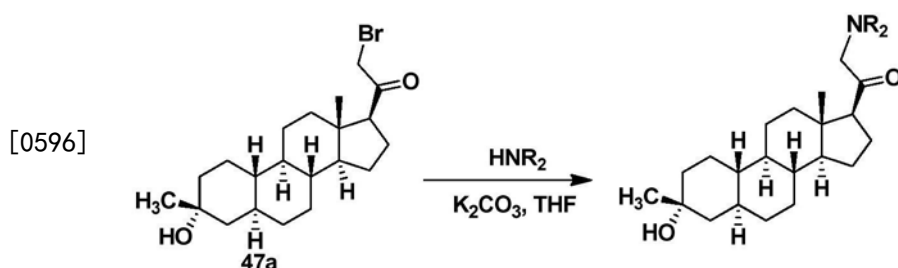
[0591] 化合物67a的合成.用CF₃COOH (0.5mL) 和Et₃N (0.7mL) 处理化合物66a (46mg, 0.11mmol) 在丙酮10mL中的溶液.在回流30分钟之后,在10小时期间分批添加CF₃COONa盐 (300mg, 2.2mmol)。使反应混合物冷却至室温并在真空中除去溶剂.将残余物用乙酸乙酯萃取,通过MgSO₄干燥,过滤并浓缩.将混合物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1) 纯化以提供67a (10mg, 产率: 对于两个步骤25%)。67a, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

[0592] 实施例10.

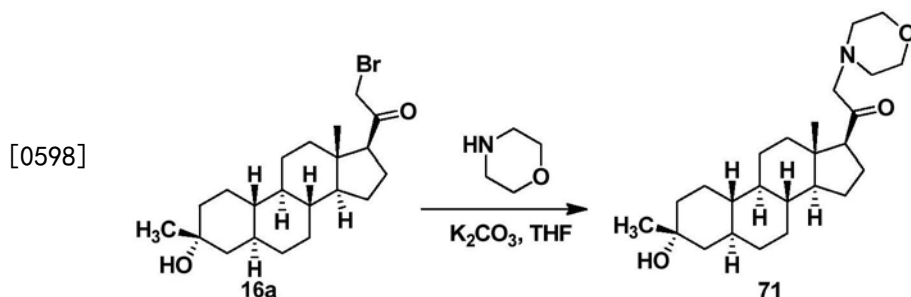


[0594] 化合物68a的合成.向化合物15a (200mg, 0.63mmol) 在乙酸酐 (10mL) 中的溶液添加吡啶 (50mg, 0.63mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物倒入冰冷的水中并用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。然后将合并的醚层用盐水 (10mL×3) 洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以给出粗制产物68a (160mg, 80%)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2.55-2.50 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0595] 实施例11.

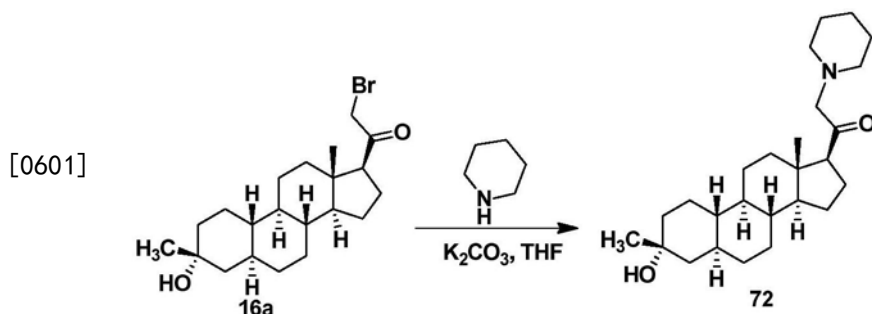


[0597] 化合物71的合成



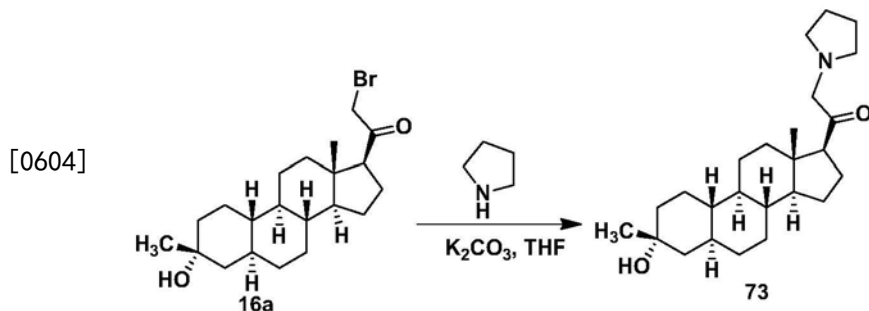
[0599] 向K₂CO₃ (25mg, 0.18mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液添加吗啉 (16mg, 0.18mmol) 和化合物16a (36mg, 0.09mmol)。在室温下搅拌15小时之后, 将反应混合物倒入5mL H₂O中并用EtOAc (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将反应混合物通过反相制备型HPLC (prep-HPLC) 纯化以提供作为白色固体的标题化合物 (12mg, 33%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3.77-3.75 (m, 4H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 5H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0600] 化合物72的合成



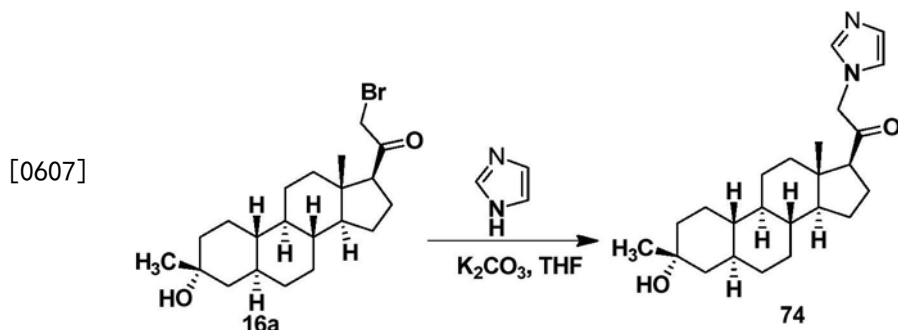
[0602] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液添加哌啶 (16mg, 0.18mmol) 和化合物16a (36mg, 0.09mmol)。在室温下搅拌15小时之后, 将反应混合物倒入5mL H_2O 中并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的标题化合物 (12mg, 33%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.57-2.53 (t, $J=9$ Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 5H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0603] 化合物73的合成



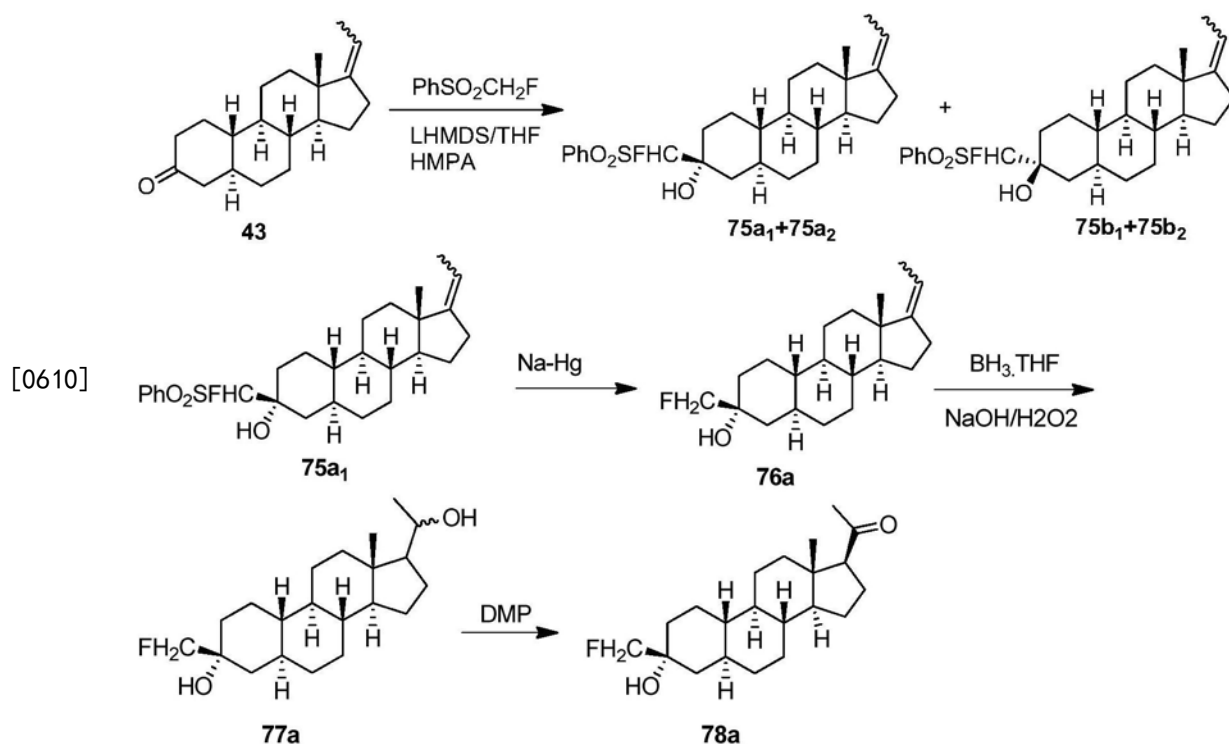
[0605] 向 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液添加吡咯烷 (13mg, 0.18mmol) 和化合物16a (36mg, 0.09mmol)。在室温下搅拌15小时之后, 将反应混合物倒入5mL H_2O 中并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的标题化合物 (15mg, 42%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 5H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0606] 化合物74的合成



[0608] 向 K_2CO_3 (14mg, 0.10mmol) 在THF (5mL) 中的悬浮液添加1H-咪唑 (7mg, 0.10mmol) 和化合物16a (20mg, 0.05mmol)。在室温下搅拌15小时之后, 将反应混合物倒入5mL H_2O 中并用EtOAc (2×10 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的标题化合物 (7mg, 35%)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 2.60-2.56 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[0609] 实施例12.



[0611] 化合物75a和75b的合成.向在N₂下的处于-78℃的化合物43(1.3g,4.5mmol)和PhSO₂CH₂F(790mg,4.5mmol)在THF(25mL)和HMPA(0.5mL)中的溶液滴加LHMDs(5.5mL,在THF中1M)。在-78℃下搅拌2小时之后,将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)猝灭并使其温热至室温,然后用Et₂O(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化以给出化合物75a和75b的混合物(1.53g)。将混合物通过手性-HPLC进一步纯化以提供化合物75a₁(220mg,t=3.41分钟)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃),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,J=42Hz),0.88(s,3H);75a₂(200mg,t=3.66分钟);¹H NMR(500MHz,CDCl₃),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,J=46.5Hz),0.88(s,3H);75b₁(235mg,t=4.9分钟)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃),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,J=43Hz),4.88-4.78(m,1H),0.88(s,3H);75b₂(220mg,t=5.2分钟)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃),δ(ppm),7.99-7.97(m,2H),7.72(m,1H),7.62-7.59(m,2H),5.30-5.20(d,1H,J=46.5Hz),5.09-5.08(m,1H),0.88(s,3H)。手性HPLC条件:洗脱剂=MeOH(0.1%DEA);柱=IC(4.6*250mm,5μm)。

[0612] 化合物76a的合成.向在N₂下的处于-20℃的化合物75a₁(200mg,0.434mmol)和无水Na₂HPO₄(100mg)在无水甲醇(15mL)中的溶液添加Na/Hg汞齐(400mg)。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。在真空下除去合并的有机相的溶剂,并添加20mL盐水,随后用Et₂O萃取。将合并的乙醚相用MgSO₄干燥,并除去乙醚以给出粗制产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)进一步纯化以给出化合物76a(99mg,69%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃),δ(ppm),5.12-5.10(m,1H),4.21-24.11(d,2H,J=47.5Hz),0.88(s,3H)。

[0613] 化合物77a的合成.向化合物76a(95mg,0.296mmol)在干燥THF(5mL)中的溶液添加

硼烷-四氢呋喃络合物(1mL的在THF中的1.0M溶液)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,然后用10%NaOH水溶液(1mL)随后用30% H_2O_2 水溶液(1.2mL)缓慢地猝灭。使混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc(3×10mL)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,通过 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩以提供化合物77a(120mg,粗制)。粗制产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[0614] 化合物78a的合成.向化合物77a(120mg粗制)溶解于10mL湿二氯甲烷(二氯甲烷已与几毫升的 H_2O 一起振荡,然后与水层分离)中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(300mg, 707mmol)。在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物用二氯甲烷(3×10mL)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,通过 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:5)纯化以提供作为白色固体的化合物78a(70mg,对于两个步骤70%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4.21-4.11 (d, 2H, $J=48\text{Hz}$), 2.19 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

[0615] 测定方法

[0616] 可使用多种体外和体内测定来评价本文中提供的化合物;在下面描述其实例。

[0617] TBPS结合类固醇抑制

[0618] 在5 μM GABA存在下的使用大鼠脑皮质膜的TBPS结合测定已被描述(Gee et al, J.Pharmacol.Exp.Ther.1987,241,346-353;Hawkinson et al,Mol.Pharmacol.1994,46, 977-985)。

[0619] 简而言之,在将二氧化碳麻醉的斯普拉-道来(Sprague-Dawley)大鼠(200-250g)去头之后快速地移出皮质。将皮质使用玻璃/特氟龙均化器在10体积的冰冷的0.32M蔗糖中均化并在4℃以1500x g离心10分钟。将所得上清液在4℃以10,000x g离心20分钟以获得P2聚集体(pellets)。将P2聚集体再悬浮于200mM NaCl/50mM磷酸Na-K pH 7.4缓冲液中并在4℃以10,000x g离心10分钟。重复该ishing程序两次并将聚集体再悬浮于10体积的缓冲液中。将膜悬浮液的等分试样(100mL)用溶解在二甲亚砜(DMSO)中的测试药物的5 μL 等分试样(最终0.5%)和2nM ^{35}S -TBPS在5 μM GABA的存在下温育。用缓冲液使温育达到1.0mL的最终体积。非特异性结合在2 μM 未标记的TBPS的存在下测定且范围从15%到25%。在室温下90分钟的温育之后,通过使用细胞收集器(Brandel)过滤通过玻璃纤维过滤器(Schleicher and Schuell No.32)结束测定,并用冰冷的缓冲液淋洗三次。过滤器结合放射性通过液体闪烁光谱法测量。使用Prism(GraphPad)进行对于各浓度取平均值的各药物的总的数据的非线性曲线拟合。如果通过F检验,平方和显著较低,则数据适合于部分的抑制模型,而不是完全的抑制模型。类似地,如果通过F检测,平方和显著较低,则数据适合于二分量(two component)抑制模型,而不是一分量抑制模型。使用对于总的的数据所使用的相同的模型对于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 \pm SEM.s。

[0620] 多种化合物被筛选或可被筛选以确定它们作为 ^{35}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程序进行。

[0621] 体内药理学

[0622] 从Harlan Sprague-Dawley(San Diego,CA)获得体重15-20g的雄性NSA小鼠。在到达时,将它们圈养于具有12小时(07.00-19.00有光)光/暗循环的恒温(23.0℃ \pm 2.5℃)房

间中的包含灭菌的寝具材料的标准聚碳酸酯笼子中(每个笼子4只)。食物(Teklad LM 485)和水是可自由得到的。在实验之前使小鼠适应最少4天。

[0623] 戊四唑诱发的发作

[0624] 通过85mg/kg,戊四唑的皮下施用诱发发作(30分钟观察期)。所使用的剂量预先确定为 CD_{97} 。将阵挛发作定义为 ≥ 3 秒钟持续时间的前肢阵挛。计数地(量子地,quantally)处理数据。

[0625] 最大电休克诱发的发作

[0626] 通过使用Ugo Basile ECT装置(Model 7801)施加电流(50mA,60脉冲/秒,0.8毫秒脉冲宽度,1秒持续时间,D.C.)诱发发作。通过夹住小鼠背面上的松弛皮肤限制小鼠,并使盐水涂覆的角膜电极轻轻地保持靠着两个角膜。施加电流,并对于强直性后肢伸肌反应的发生,观察小鼠最高达30秒的时间。强直性发作定义为从身体的平面超过90度的后肢伸展。以计数方式处理结果。

[0627] 悬线

[0628] 悬线测试使用由水平悬在衬垫表面(缓冲表面,padded surface)上方(25cm)的金属线(直径2mm)构成的定制装置。将小鼠通过尾巴根部固定,它们的前爪放置成与所述线接触,然后释放。要求动物在5秒内将后爪都与所述线接触以记作通过。计数地处理结果。

[0629] 药物代谢和药代动力学:HERG测定

[0630] 将稳定表达HERG钾通道的HEK 293细胞用于电生理学研究。用于HEK细胞中的该通道的稳定转染的方法可在别处找到(Zhou et al.,Biophys.J.74:230-41,1998)。在实验那天之前,从培养烧瓶收获细胞并将其接种到玻璃载玻片上在具有10%胎小牛血清(FCS)的标准Minimum Essential Medium(MEM)培养基中。将接种的细胞存储在保持在95% O_2 /5% CO_2 的气氛中的处于37℃的保温箱中。在收获之后的15-28小时研究细胞。

[0631] 使用标准膜片钳技术以全细胞模式研究HERG电流。在实验期间,用下列组成(mM)的标准外部溶液浇盖(superfuse)细胞:NaCl,130;KCl,4;CaCl₂,2;MgCl₂,1;葡萄糖,10;HEPES,5;用NaOH的pH 7.4。使用当用下列组成(mM)的标准内部溶液填充时具有1-3M Ω 电阻的膜片吸液管和膜片钳放大器进行全细胞记录:KCl,130;MgATP,5;MgCl₂,1.0;HEPES,10;EGTA 5,用KOH的pH 7.2。对于进一步的实验,仅接受具有低于15M Ω 的接入电阻(access resistance)和封接电阻(seal resistance) $>1G\Omega$ 的那些细胞。应用串联电阻补偿直到80%的最大值。没有进行漏减。然而,可接受的接入电阻取决于所记录的电流的大小和可安全使用的串联电阻补偿的水平。在实现全细胞模式(whole cell configuration)和用于使用吸液管溶液进行细胞透析的充足时间(>5 分钟)之后,向细胞施加标准电压方案以诱发膜电流。所述电压方案如下。以1000ms将膜从-80mV的钳制电位(保持电位,holding potential)去极化到+40mV。这之后是返回到钳制电位的下降电压斜坡(速率 $0.5mV \cdot msec^{-1}$)。在整个实验中连续地每4秒(0.25Hz)向细胞施加所述电压方案。测量在斜坡期间在-40mV附近引出的峰值电流的幅度。一旦在外部溶液中获得稳定的诱发电流响应,通过蠕动泵施加媒介物(在标准外部溶液中的0.5%DMSO)10-20分钟。在媒介物对照条件中存在诱发电流响应的幅度的最小变化的条件下,将0.3、1、3或10mM的测试化合物施加10分钟时间。该10分钟时间包括经由泵使供应溶液从溶液储存器通过管到记录室的时间。在室中的药物浓度良好地达到尝试(attempting)浓度之后,细胞暴露于化合物溶液的时间超过5分钟。存在

随后的10-20分钟的洗涤时间以获取可逆性。最后,使细胞暴露于高剂量的多菲利特(dofetilide) (5mM) (特异性IKr阻滞剂)以评价不敏感的内生(内源,endogenous)电流。

[0632] 所有实验都在室温($23 \pm 1^\circ\text{C}$)进行。在计算机上在线记录诱发膜电流,将其在500-1KHz过滤(Bessel-3dB)并使用膜片钳放大器和特定的数据分析软件在1-2KHz取样。在计算机上离线测量在-40mV附近出现的峰值电流幅度。

[0633] 在媒介物对照条件下和在药物的存在下计算十个振幅值的算术平均值。各实验中的IN的百分数下降通过归一化的电流值使用下式获得: $IN = (1 - ID/IC) \times 100$,其中ID为在药物存在下的平均电流值且IC为在对照条件下的平均电流值。对各药物浓度或时间匹配的对照进行单独的实验,并且将各实验中的算术平均值定义为研究的结果。

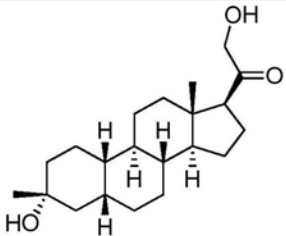
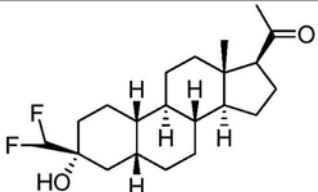
[0634] 重组 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA_A受体的膜片钳电生理学

[0635] 使用细胞电生理学测量在Ltk细胞中我们的GABA_A受体调节剂的体外效力和效能。使用EPC-10,HEKA Electronics Amplifier和PatchMaster软件以全细胞膜片钳技术以极限下(次于最大的)激动剂剂量(GABA EC10=0.5 μM)对各化合物测试其影响GABA介导的电流的能力。这些实验测量效力、效能(E_{max})、直接选通(gating)性质和急性脱敏。测试物品以0.1、1.0和10 μM 添加。

[0636] 药物代谢和药代动力学:在人肝脏微粒体(HLM)中的半衰期

[0637] 在96深孔板上将测试化合物(1 μM)用在100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中的0.78mg/mL HLM(HL101)和3.3mM MgCl₂在37 $^\circ\text{C}$ 温育。将反应混合物分成两组,非-P450和P450组。向P450组的反应混合物仅添加NADPH。在0、10、30和60分钟时间点收集P450组的样品的等分试样,其中0分钟时间点表示当向P450组的反应混合物添加NADPH的时间。在-10和65分钟时间点收集非-P450组的样品的等分试样。将收集的等分试样用包含内标物的乙腈溶液萃取。在离心机(2000rpm,15分钟)中使沉淀的蛋白质旋转下来(spin down)。通过LC/MS/MS体系测量上清液中的化合物浓度。通过将化合物/内标物的峰面积比的自然对数对时间绘图而获得半衰期值。通过点的最佳拟合线的斜率提供代谢速率(k)。这使用下列方程式换算成半衰期值:半衰期= $\ln 2/k$ 。

表 1. 膜片钳电生理学增强(potentialiation)和 TBPS 结合数据

结构	在 100 nM 下的增强 %	在 1000 nM 下的增强 %	在 10000 nM 下的 增强%	TBPS 结合 IC50(nM)
<div data-bbox="165 1666 256 1697">[0638]</div> 	101	163		86
				33

[0639]

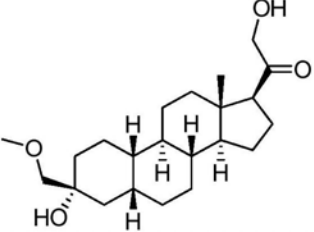
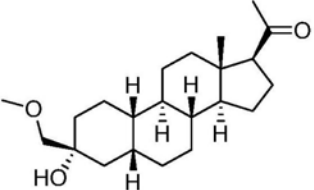
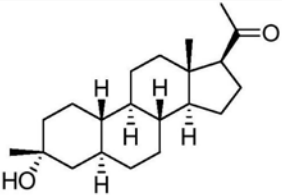
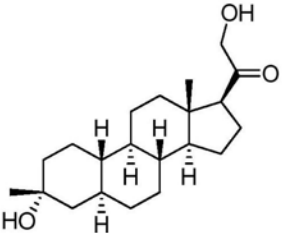
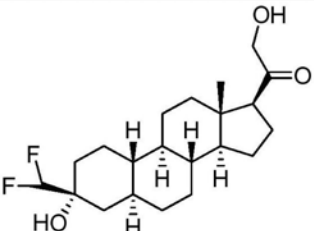
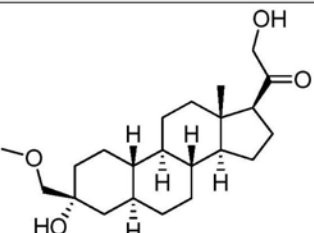
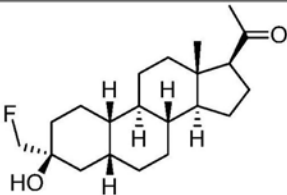
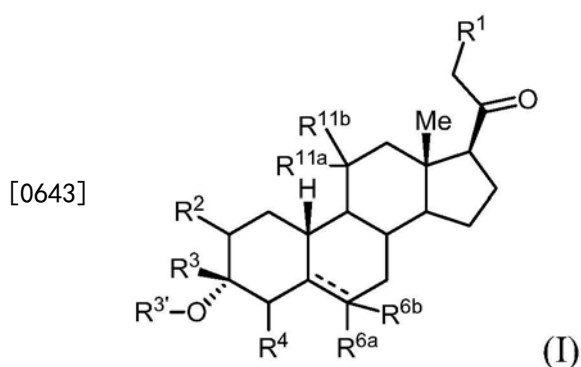
表 1. 膜片钳电生理学增强(potentialiation)和 TBPS 结合数据				
结构	在 100 nM 下的增强 %	在 1000 nM 下的增强 %	在 10000 nM 下的增强 %	TBPS 结合 IC50(nM)
				170
				41
	80	157	270	93
		130	227	220
		0	100	>10000
				94

表 1. 膜片钳电生理学增强(potentialiation)和 TBPS 结合数据

结构	在 100 nM 下的增强 %	在 1000 nM 下的增强 %	在 10000 nM 下的 增强%	TBPS 结合 IC50(nM)
<div data-bbox="359 392 646 586">  </div>				100

[0641] 综上,本发明主要涉及以下方面:

[0642] 1. 式 (I) 的化合物:



[0644] 或其药学上可接受的盐;

[0645] 其中:

[0646] R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环; 和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基;

[0647] R^2 为氢、卤素、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、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$, 其中 R^{B1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团, 或者两个 R^{B1} 基团结合以形成

取代或未取代的杂环；

[0648] R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基；

[0649] $R^{3'}$ 为氢、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)SR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)_2R^{C2}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C2})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1})$ ，其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

[0650] R^4 选自氢、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；

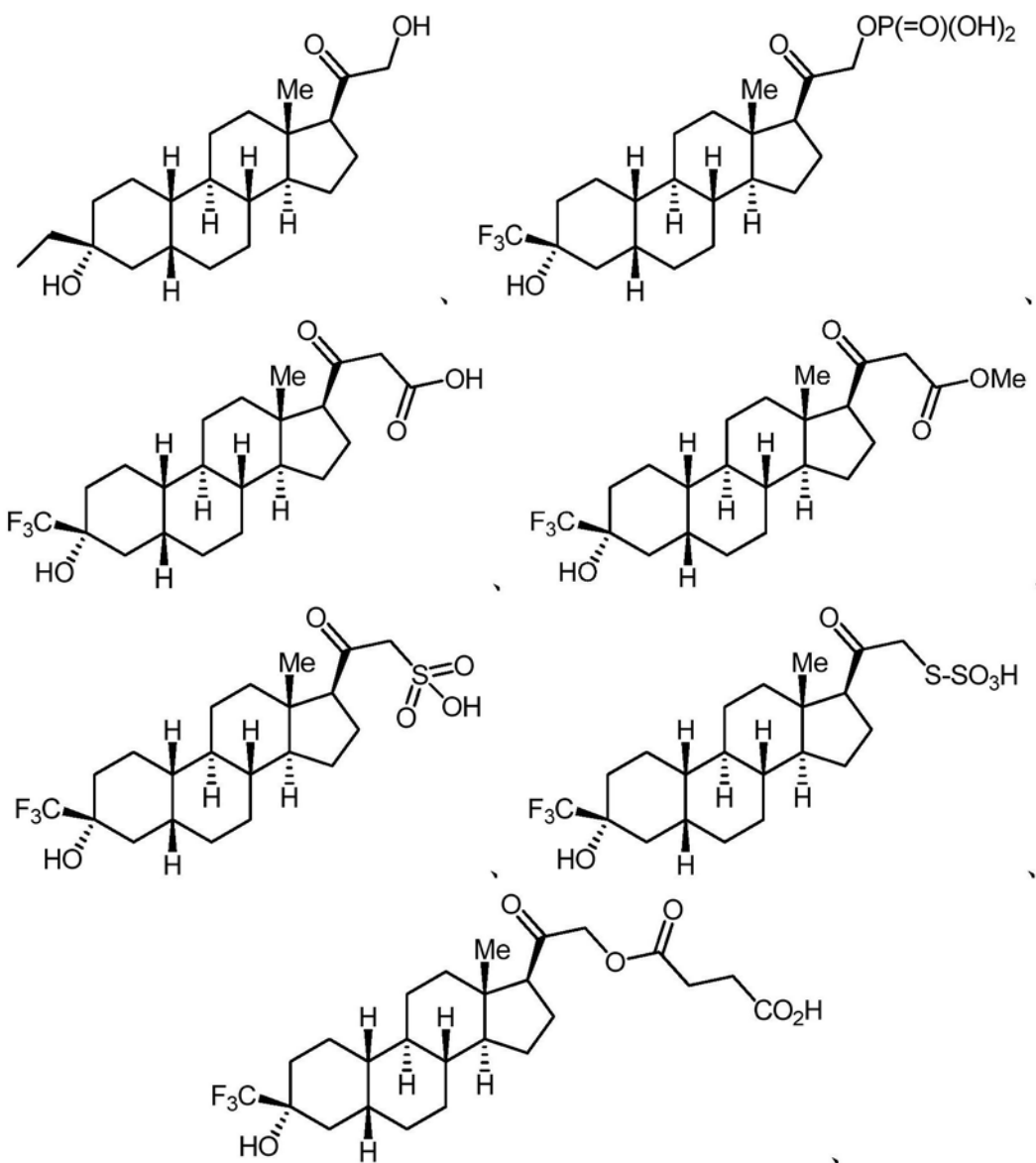
[0651] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团；

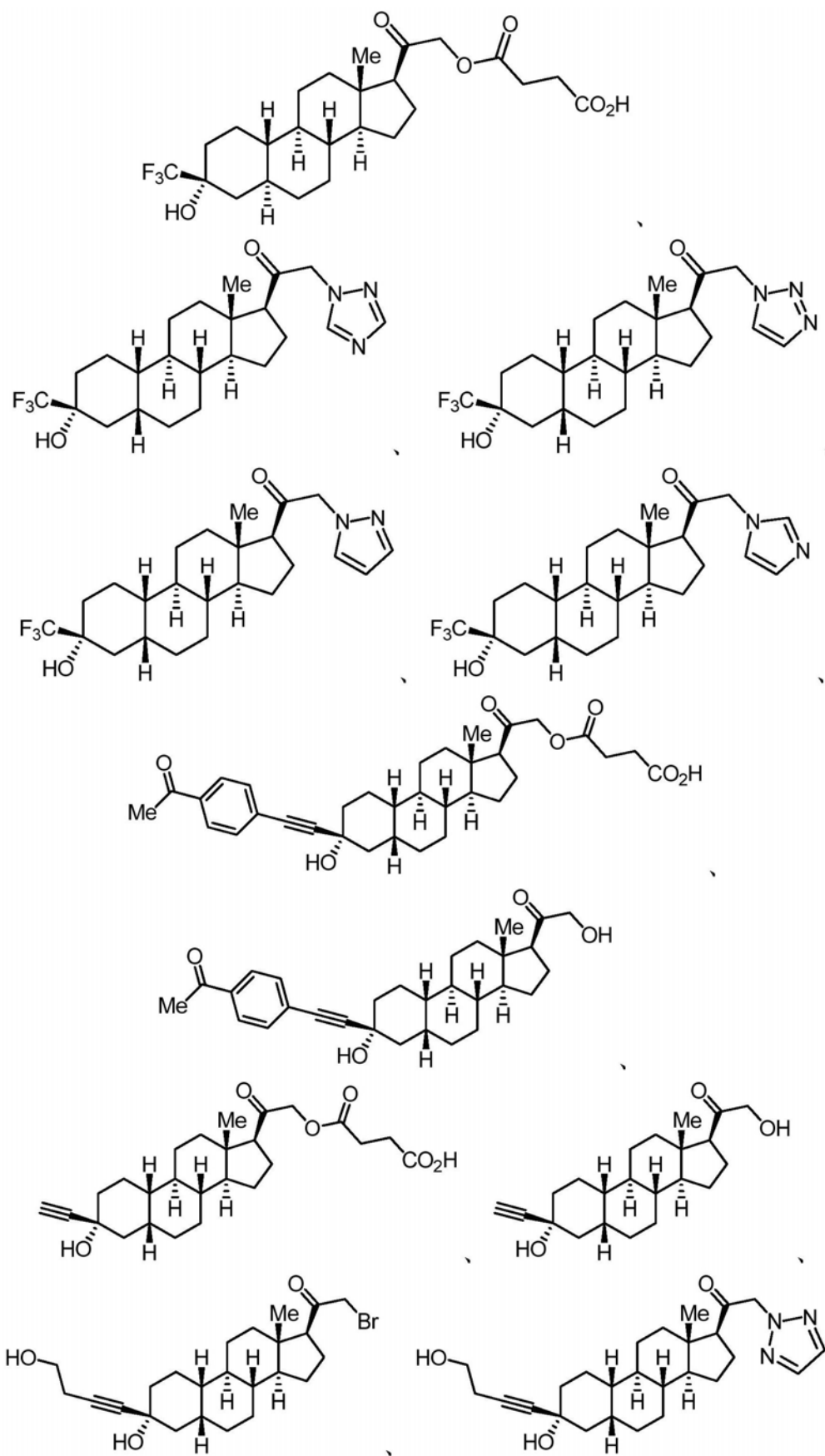
[0652] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、或 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ ，其中 R^{D1} 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{D1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团；

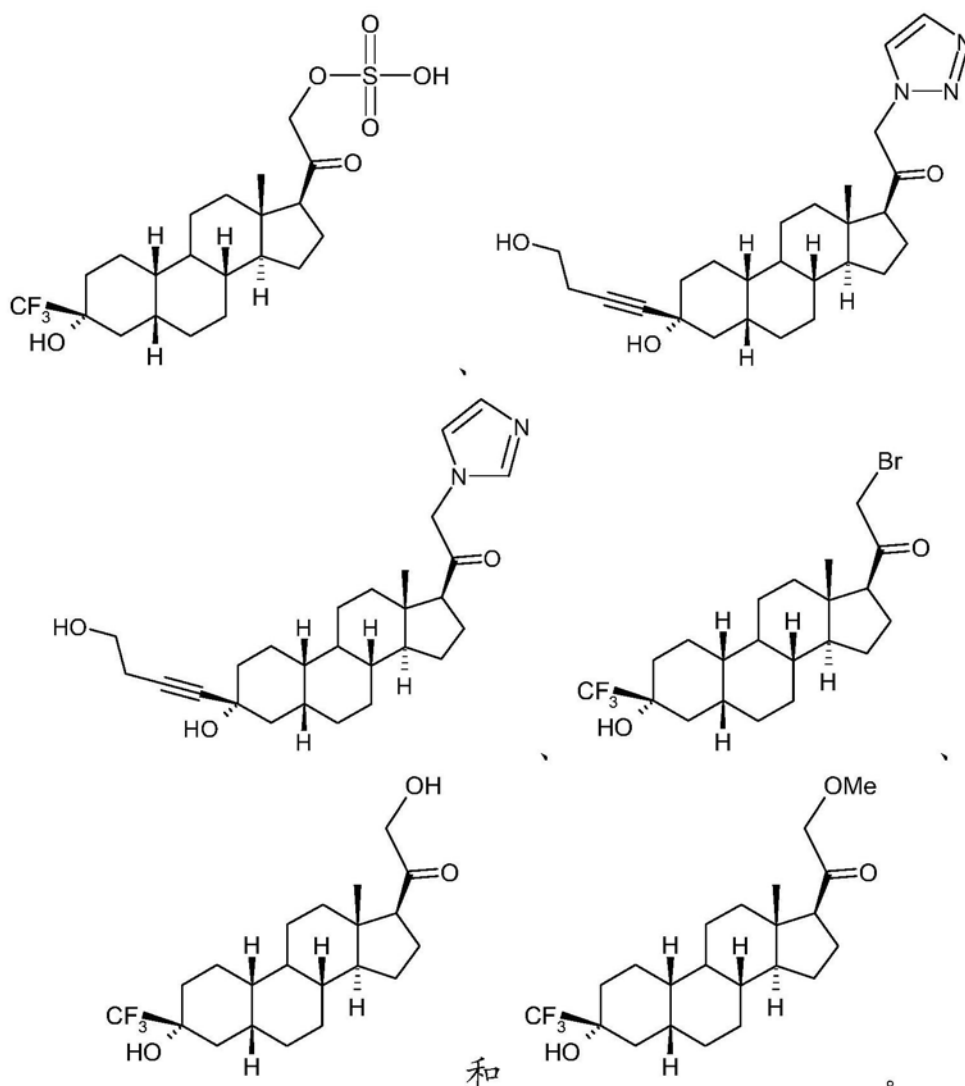
[0653] 其中 $-----$ 代表单键或双键，条件是如果双键存在于环B中，则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在，和条件是如果单键存在于环B中，则在C5处的氢在 α 或 β 位；

[0654] 条件是特别地排除下列化合物、及其盐：

[0655]



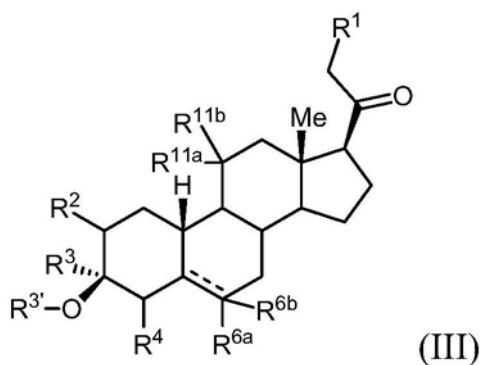




[0657]

[0658] 2. 式(III)的化合物:

[0659]



[0660] 或其药学上可接受的盐;

[0661] 其中:

[0662] R^1 为氢、卤素、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、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2$

$_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ ，其中 R^{A1} 的各情况独立地为氢、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、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环；和 R^{A2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

[0663] R^2 为氢、卤素、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B1}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{B1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$ ，其中 R^{B1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{B1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；

[0664] R^3 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、或者取代或未取代的杂芳基；

[0665] $\text{R}^{3'}$ 为氢、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C1}})_2$ 、

[0666] $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C2}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{C1}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{C2}})_2$ 、或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{C2}})(\text{OR}^{\text{C1}})$ ，其中 R^{C1} 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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；和 R^{C2} 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、或者取代或未取代的杂芳基；

[0667] R^4 选自氢、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；

[0668] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代(=O)基团；

[0669] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、卤素、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、或 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ ，其中 R^{D1} 的各情况独立地为氢、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、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个 R^{D1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团；

[0670] 其中 ----- 代表单键或双键，条件是如果双键存在于环B中，则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在，和条件是如果单键存在于环B中，则在C5处的氢在 α 或 β 位。

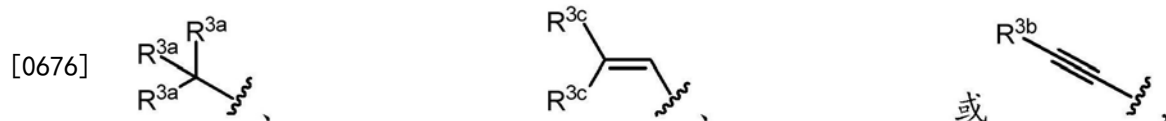
[0671] 3. 项1或2的化合物, 其中 R^1 为氢、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)SR^{A1}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 。

[0672] 4. 项1或2的化合物, 其中 R^1 为氢、卤素、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0673] 5. 项1或2的化合物, 其中 R^2 为氢、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、或 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 。

[0674] 6. 项1或2的化合物, 其中 R^3 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。

[0675] 7. 项1或2的化合物, 其中 R^3 为下式的基团:



[0677] 其中 R^{3a} 的各情况为氢、卤素、或 $-OR^{F1}$, 其中 R^{F1} 为取代或未取代的烷基; 且 R^{3b} 和 R^{3c} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、或者取代或未取代的杂环基。

[0678] 8. 项1或2的化合物, 其中 $R^{3'}$ 为氢。

[0679] 9. 项1或2的化合物, 其中 R^4 为氢。

[0680] 10. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基, 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代($=O$)基团。

[0681] 11. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。

[0682] 12. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 之一为非氢基团。

[0683] 13. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 为非氢 α 基团。

[0684] 14. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 为非氢 β 基团。

[0685] 15. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 为卤素或烷基且 R^{6b} 为氢。

[0686] 16. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素。

[0687] 17. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为烷基。

[0688] 18. 项1或2的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 结合以形成氧代基团。

[0689] 19. 项1或2的化合物, 其中 R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地为氢、 $-OH$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、或 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$, 或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代($=O$)基团。

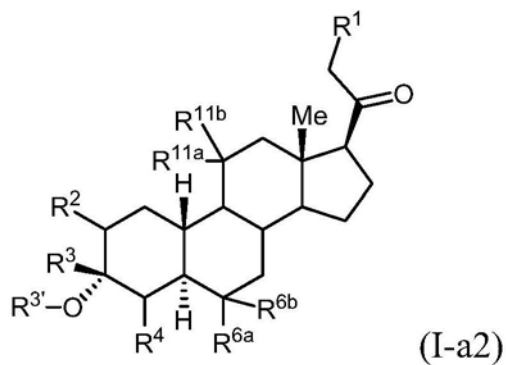
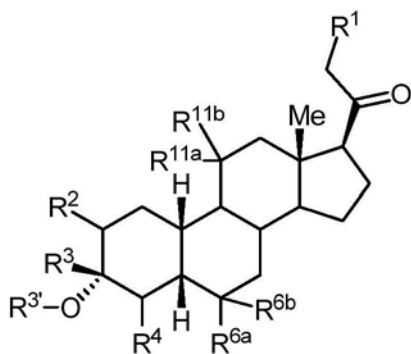
[0690] 20. 项1或2的化合物, 其中 R^{11a} 和 R^{11b} 两者都为氢。

[0691] 21. 项1或2的化合物, 其中 R^{11a} 和 R^{11b} 之一为非氢基团。

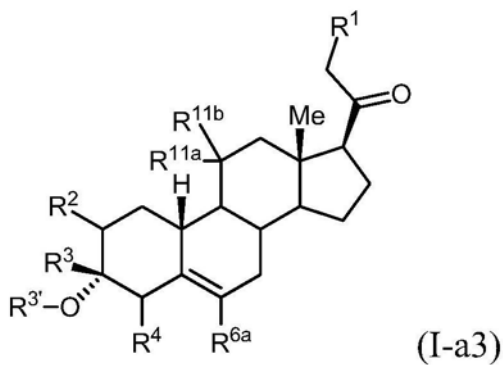
[0692] 22. 项1或2的化合物, 其中 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代基团。

[0693] 23. 项1的化合物, 其中式(I)的化合物为式(I-a1)、(I-a2)或(I-a3):

[0694]



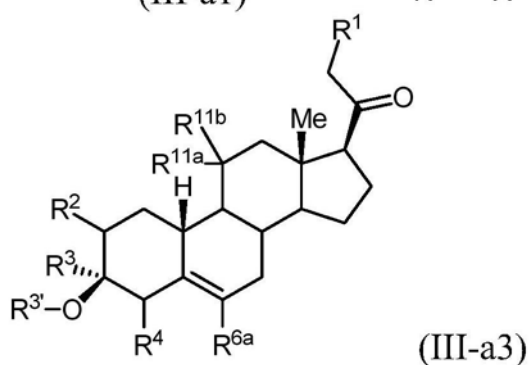
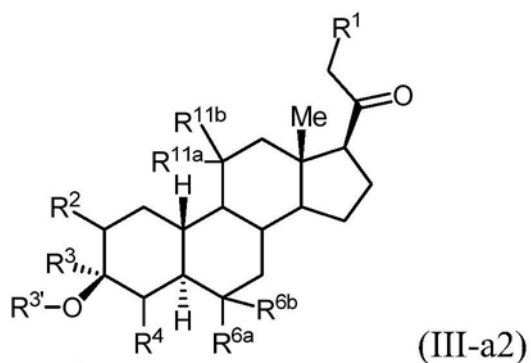
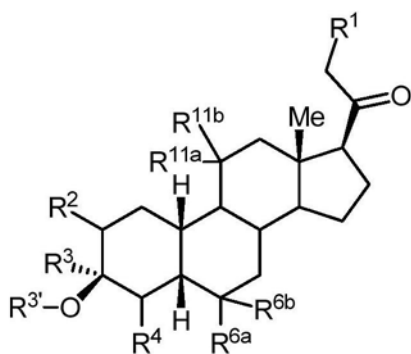
[0695]



[0696] 或其药学上可接受的盐。

[0697] 24. 项2的化合物, 其中式 (III) 的化合物为式 (III-a1)、(III-a2) 或 (III-a3) :

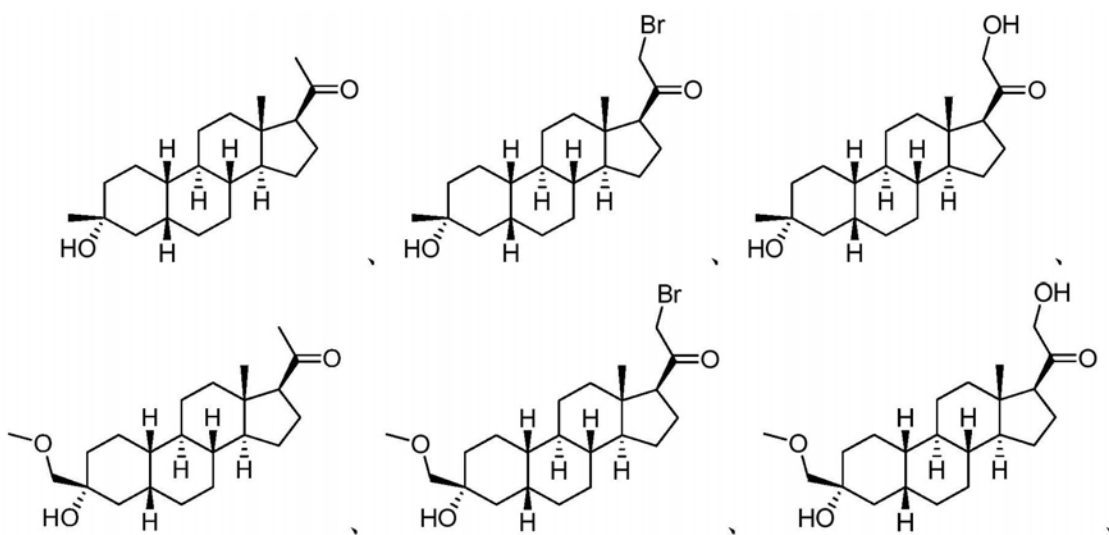
[0698]



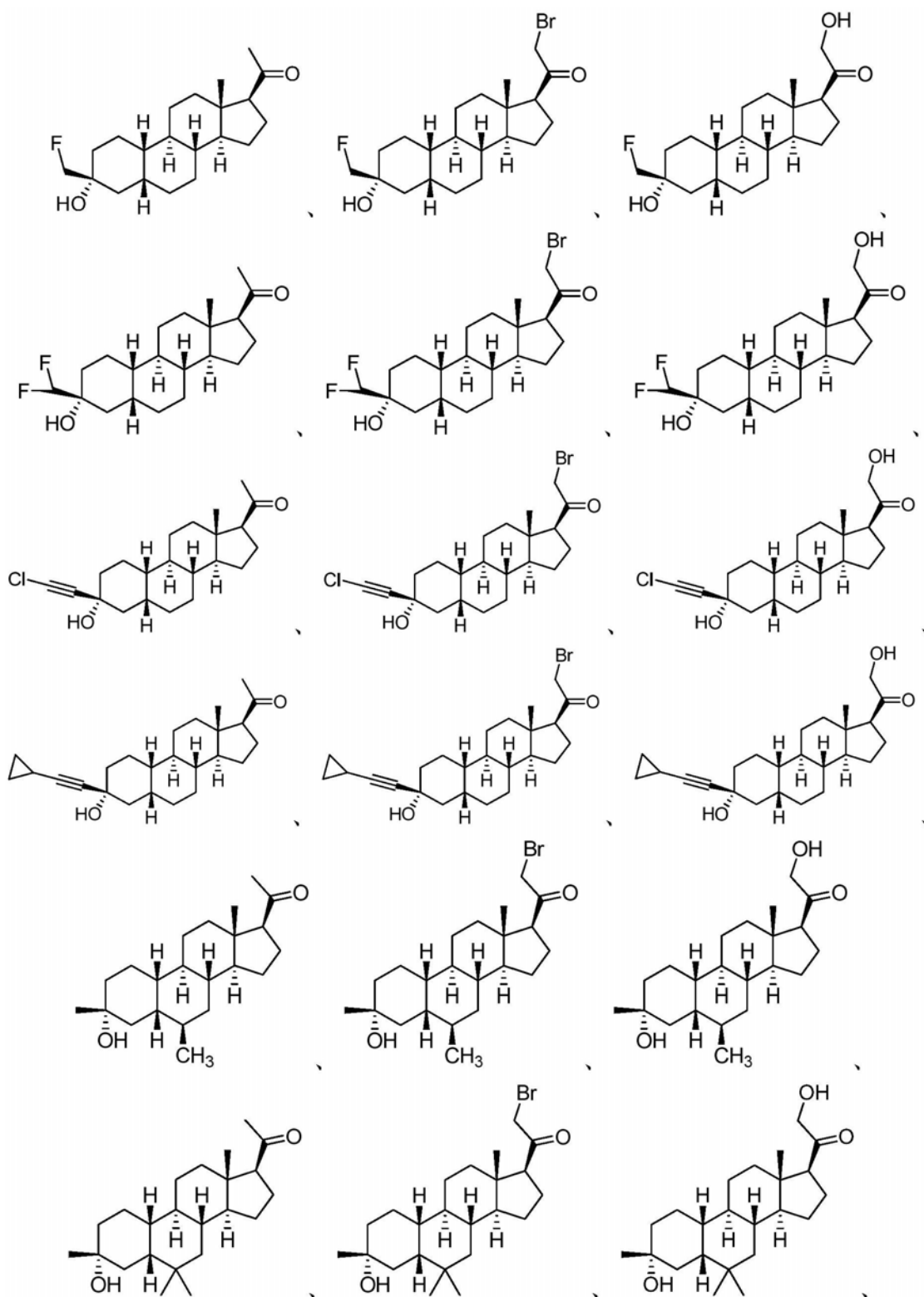
[0699] 或其药学上可接受的盐。

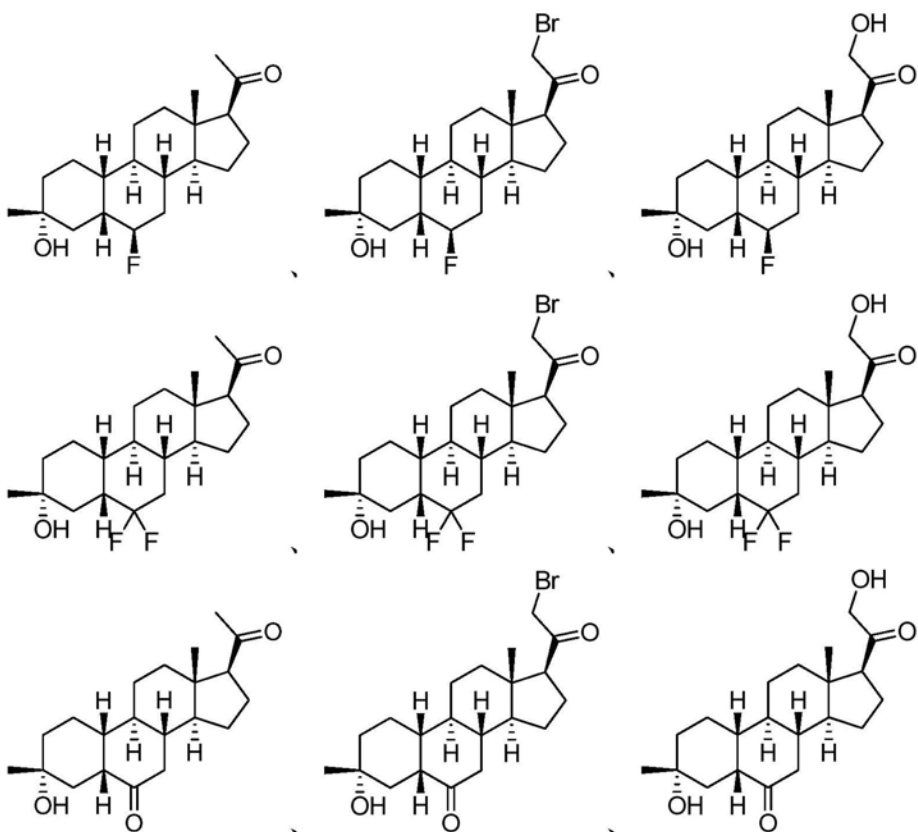
[0700] 25. 项1的化合物, 其中所述化合物选自:

[0701]

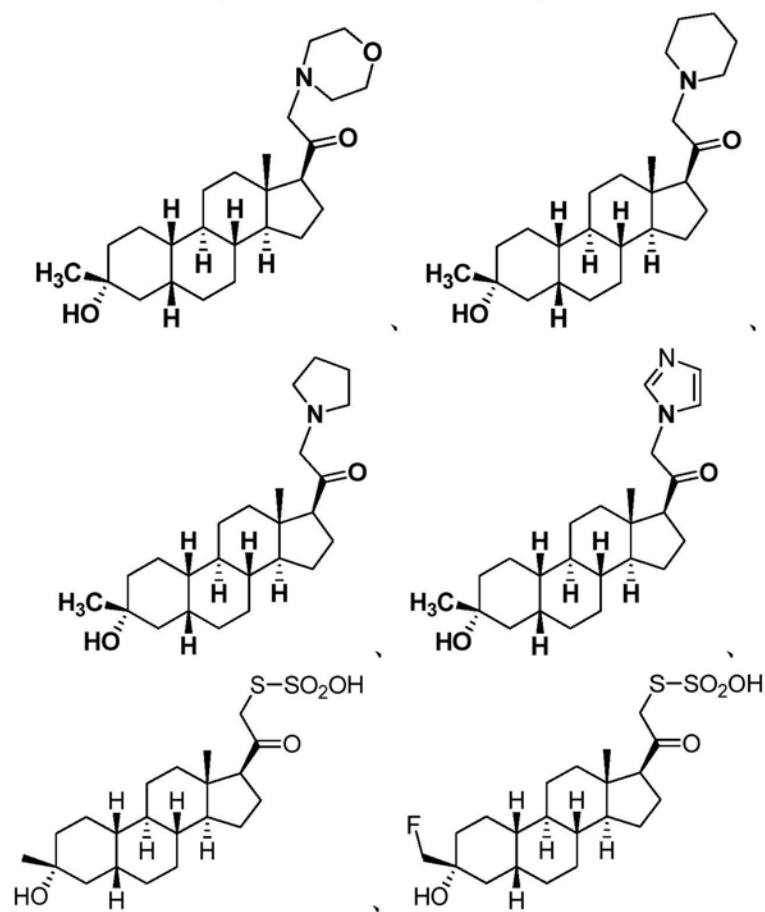


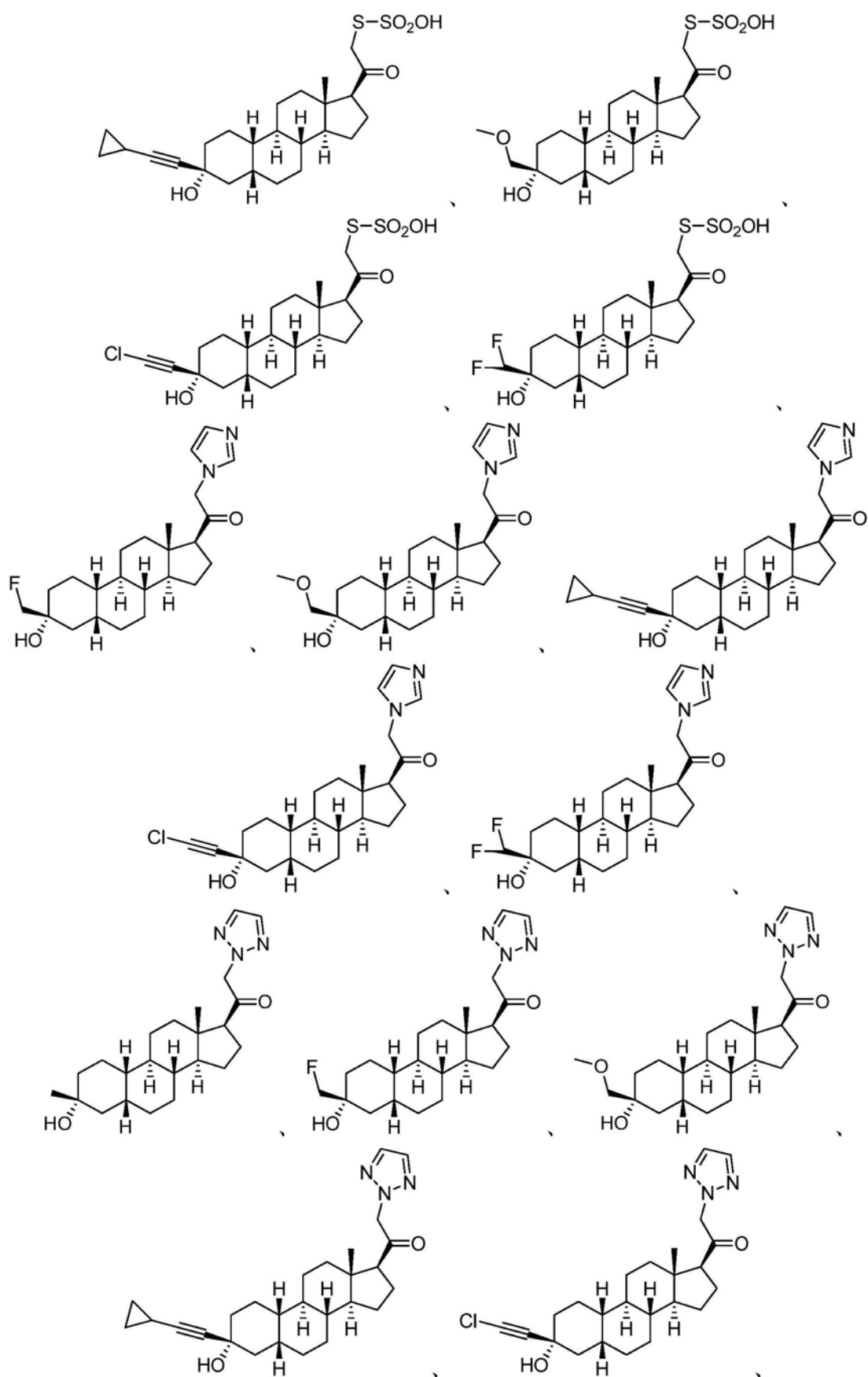
[0702]



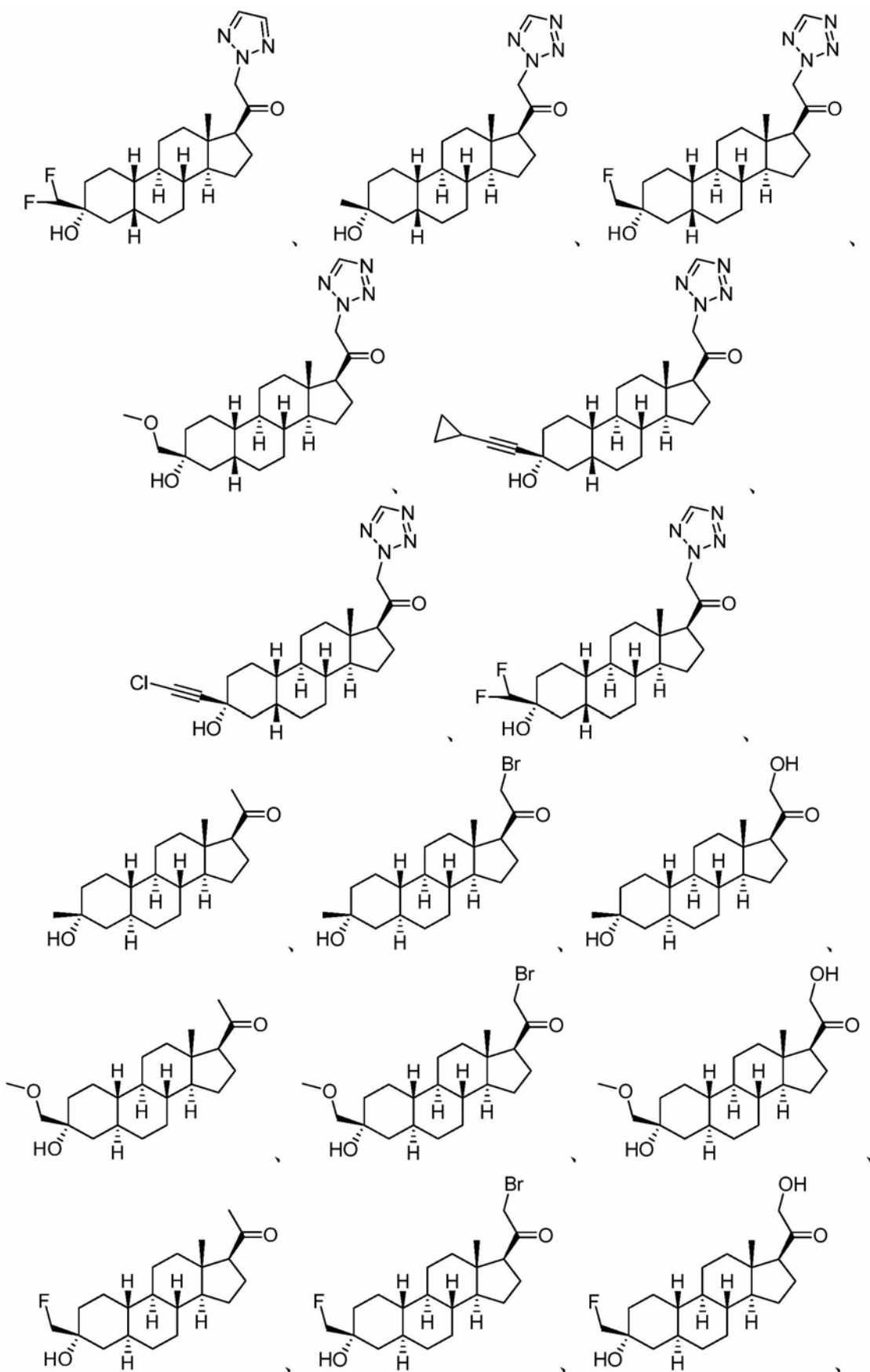


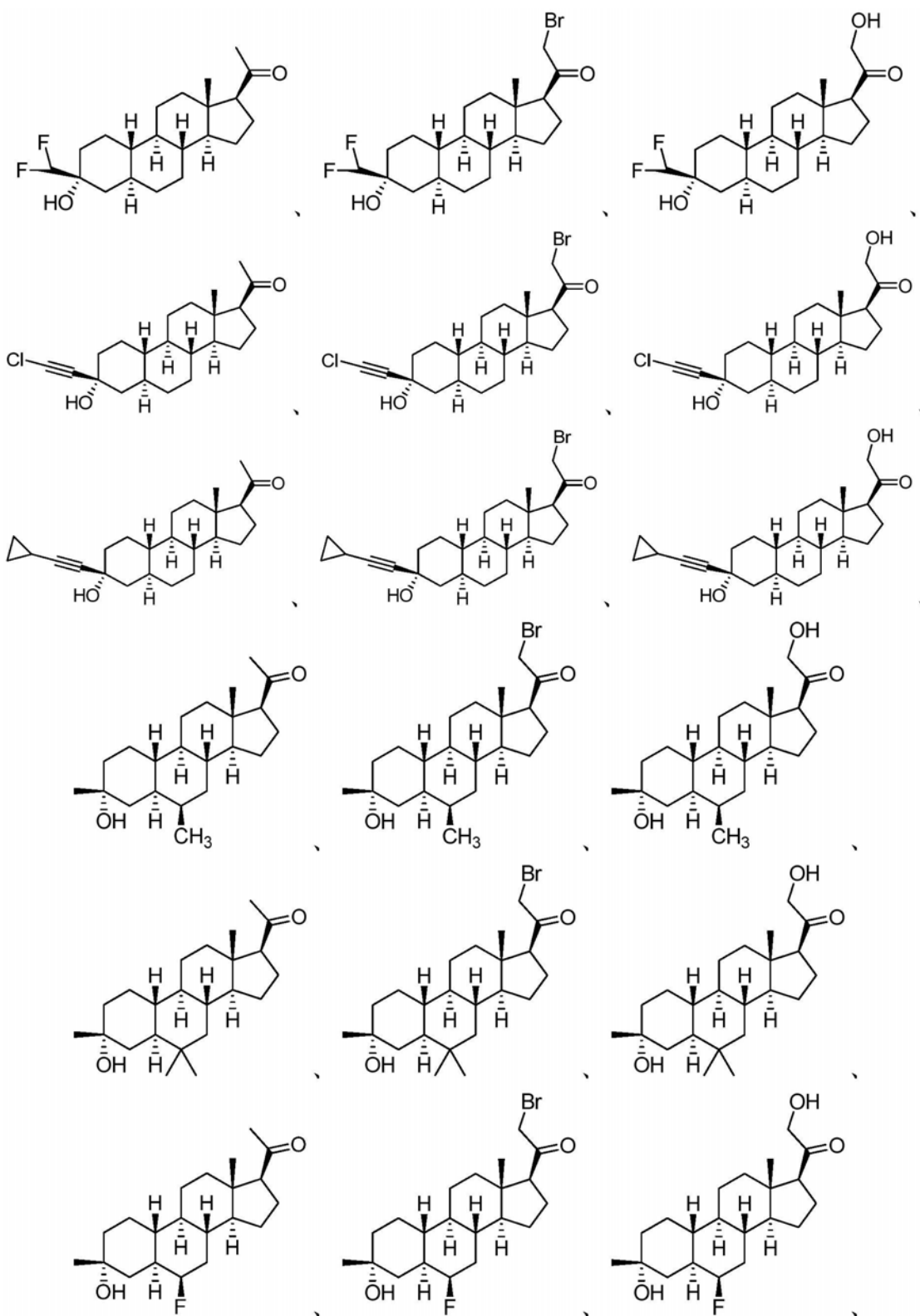
[0703]

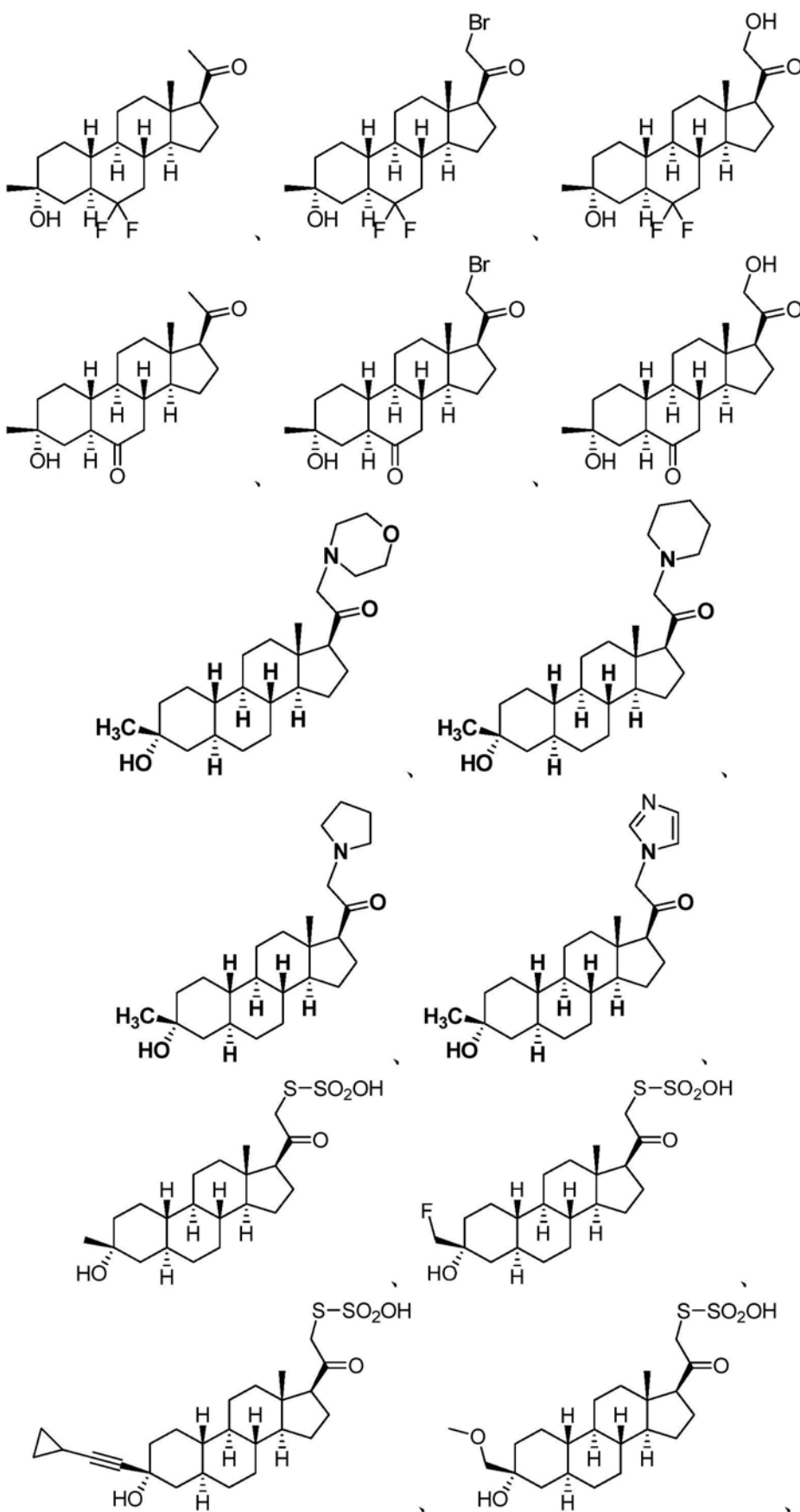


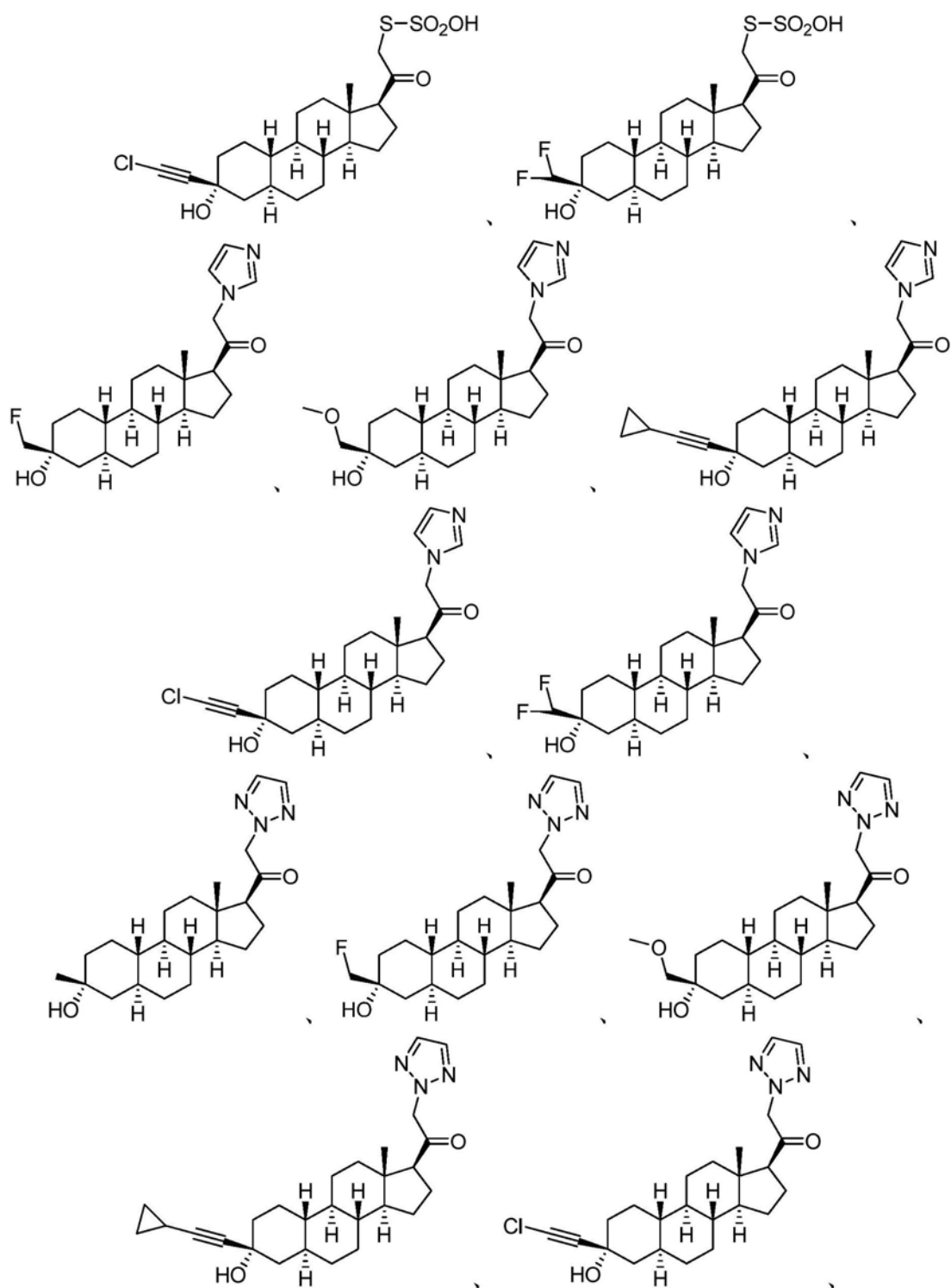


[0705]

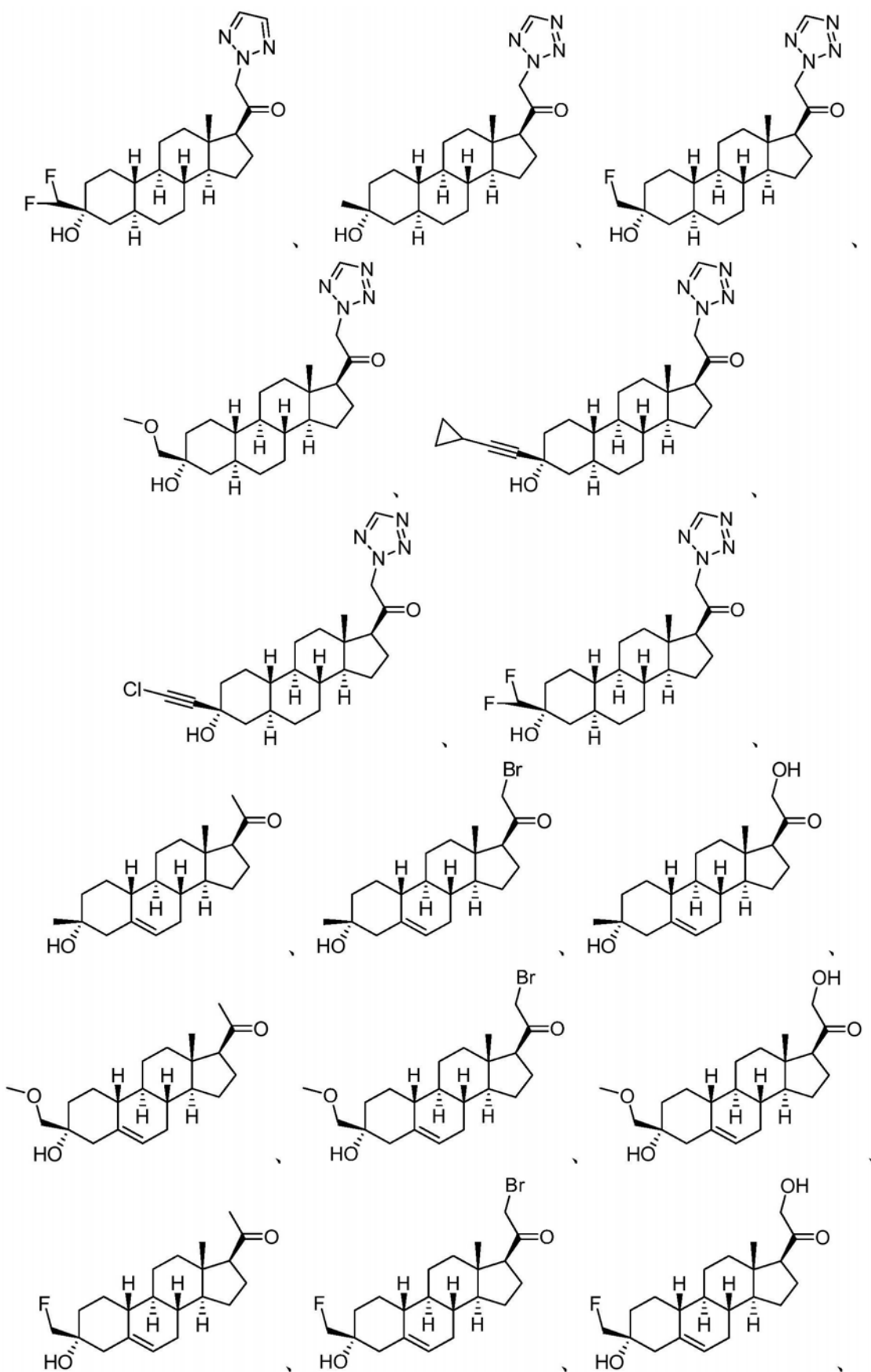




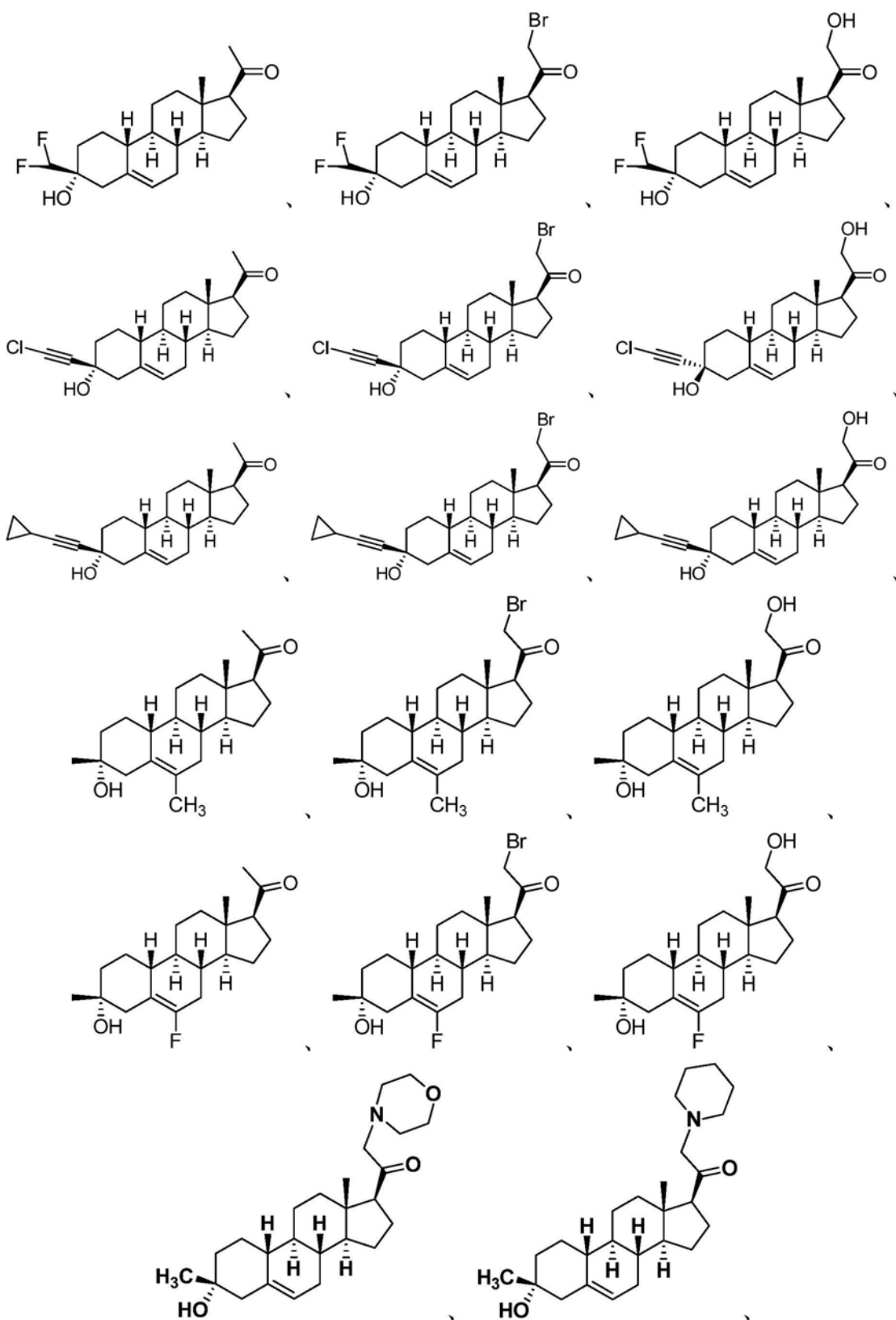




[0709]

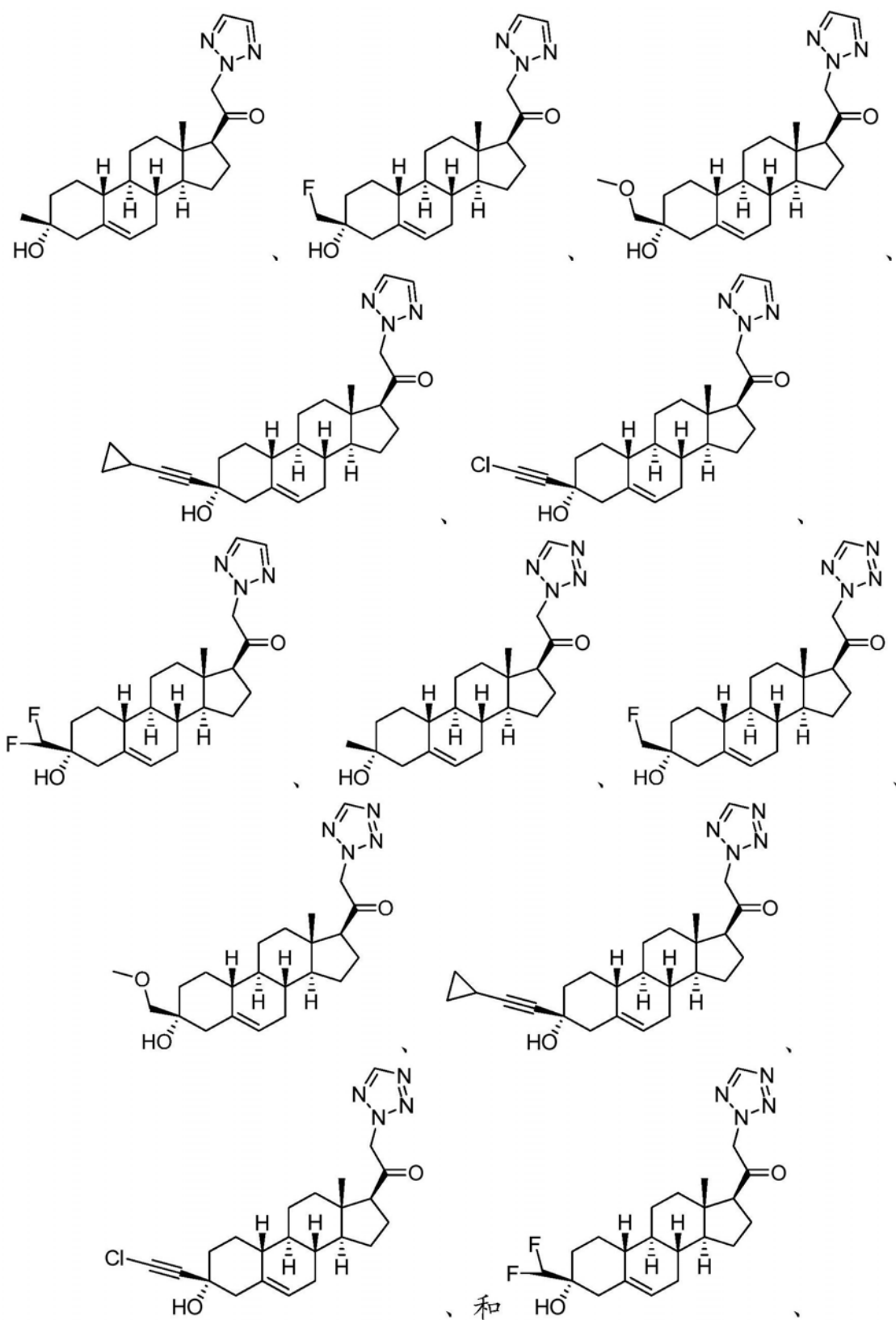


[0710]





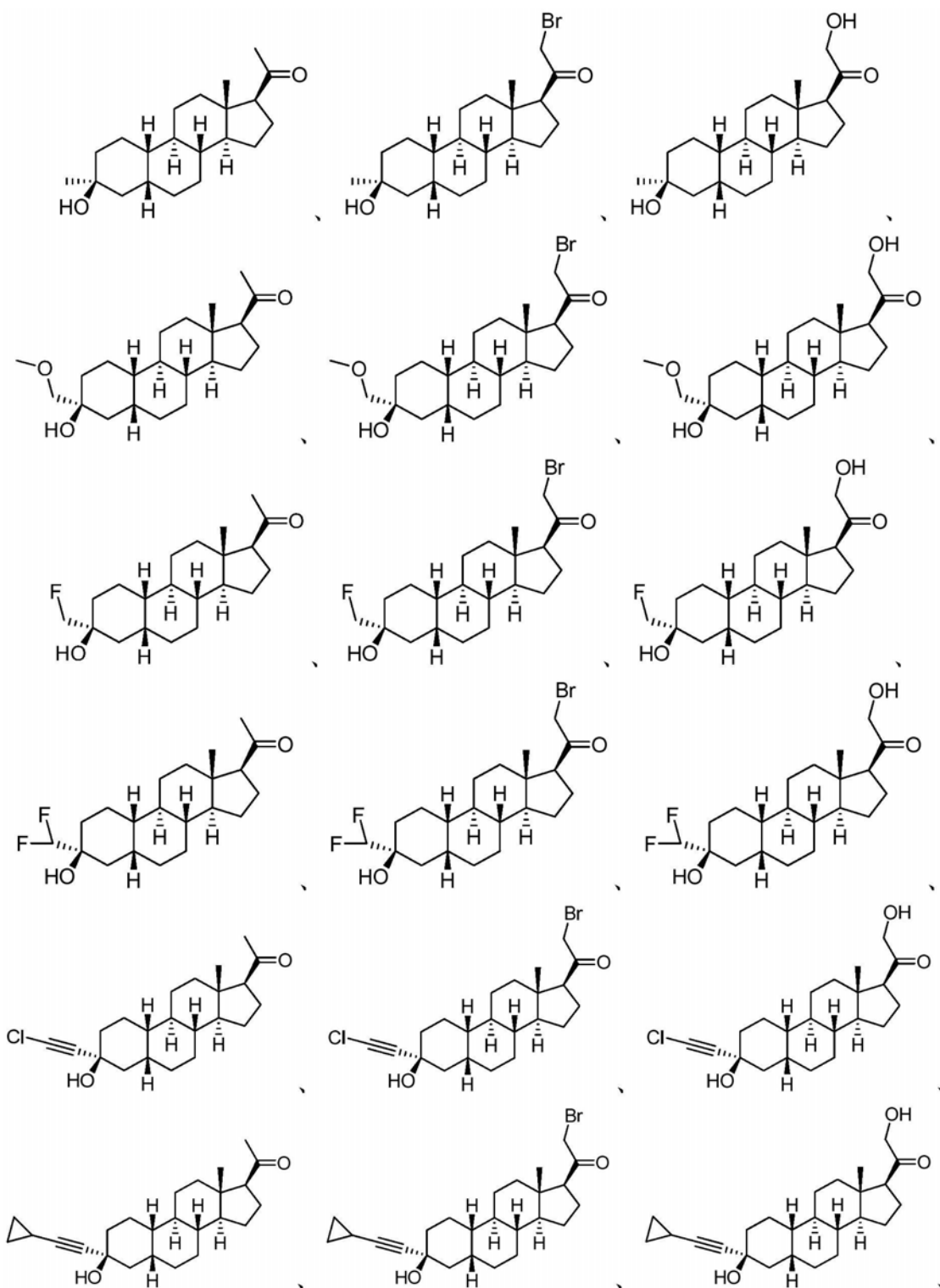
[0712]

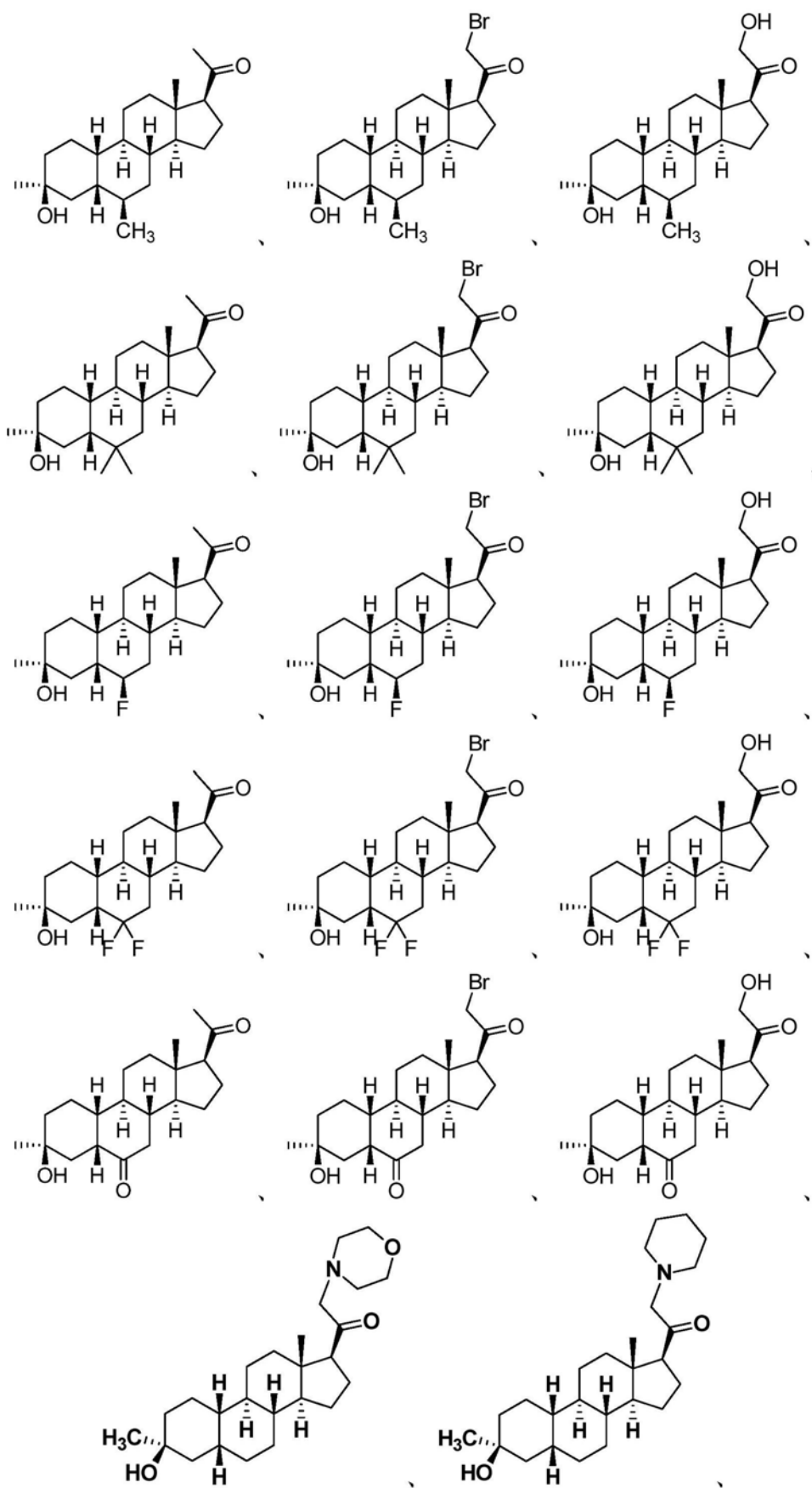


[0713] 及其药学上可接受的盐。

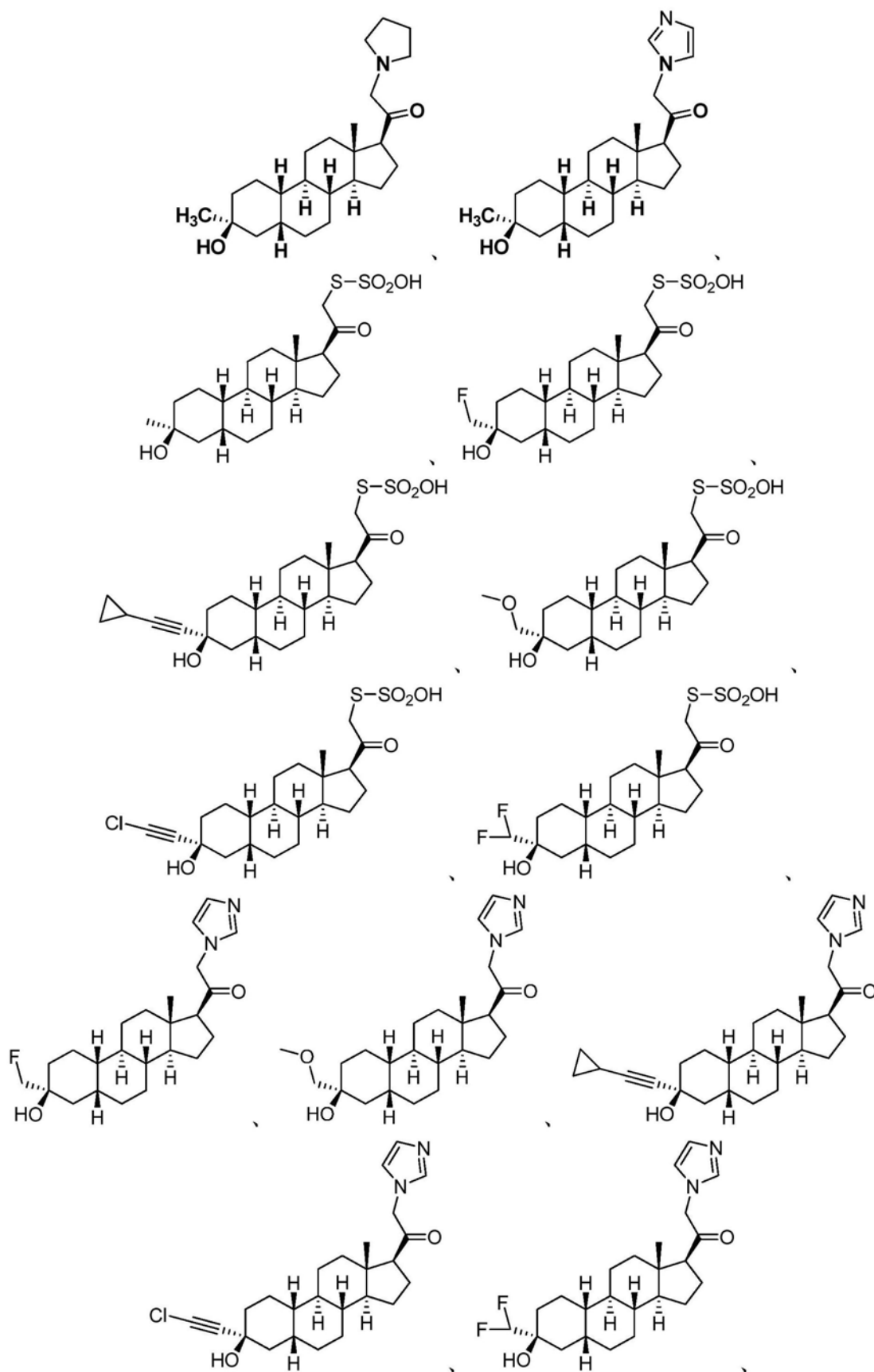
[0714] 26. 项2的化合物, 其中所述化合物选自:

[0715]

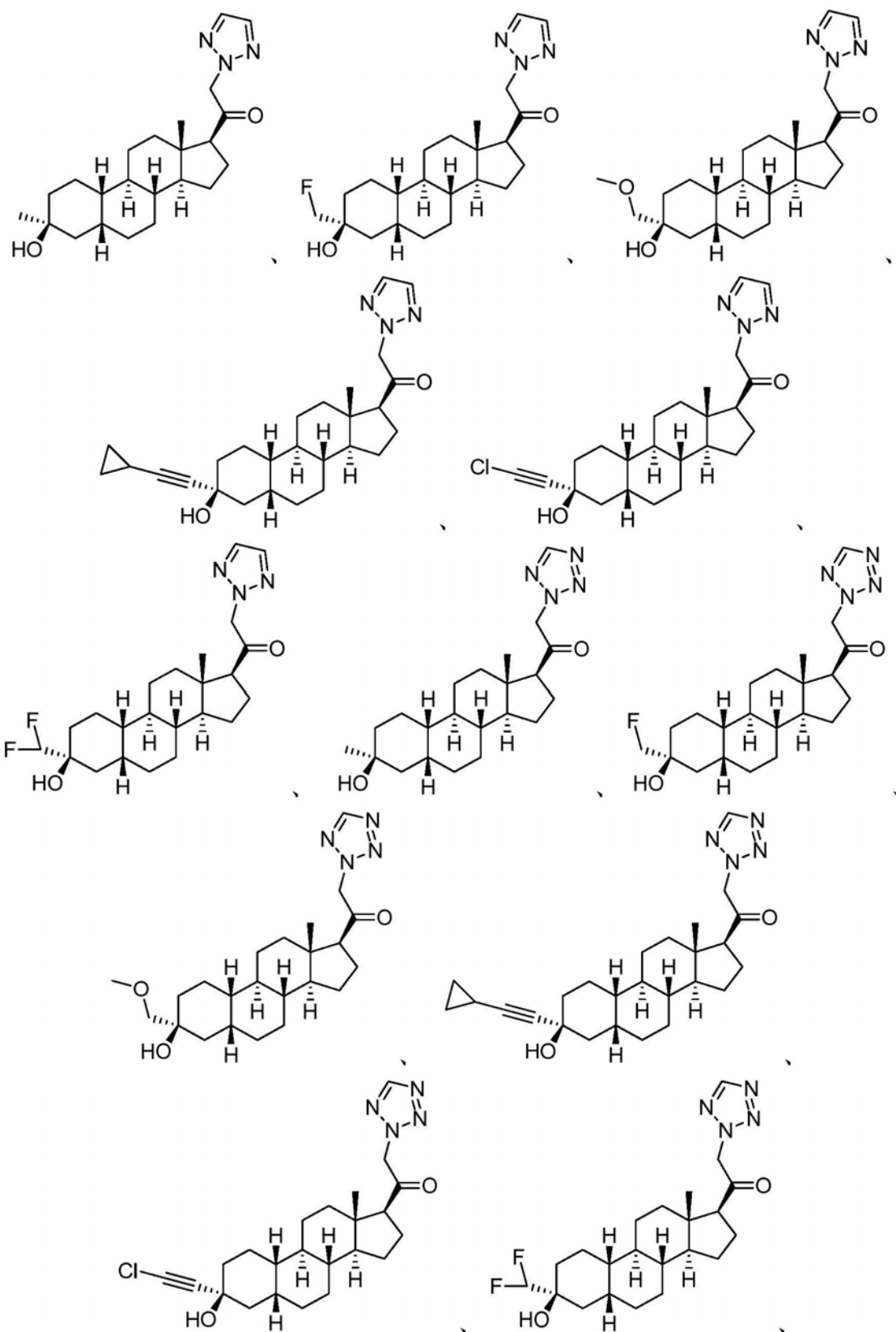




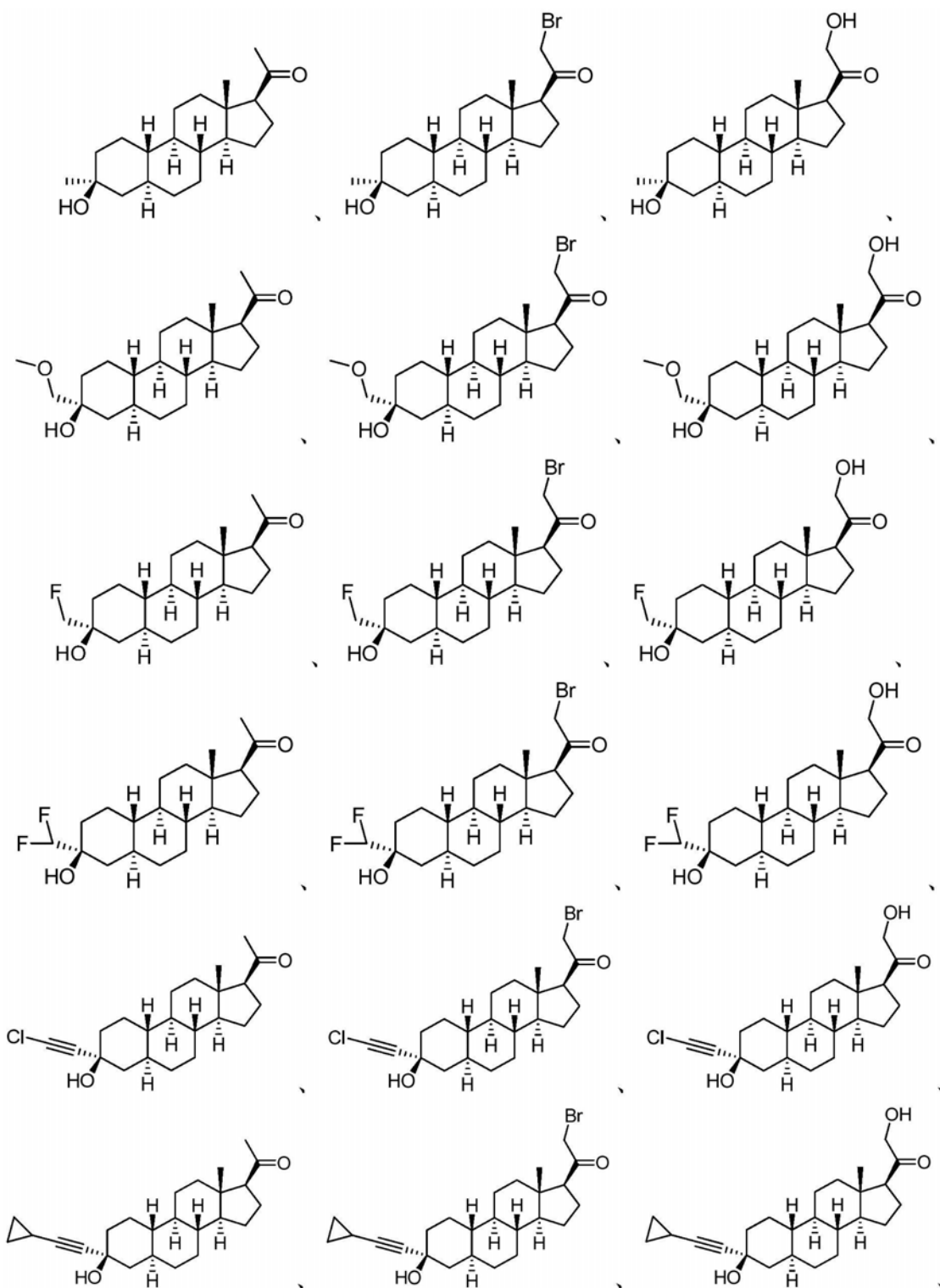
[0717]

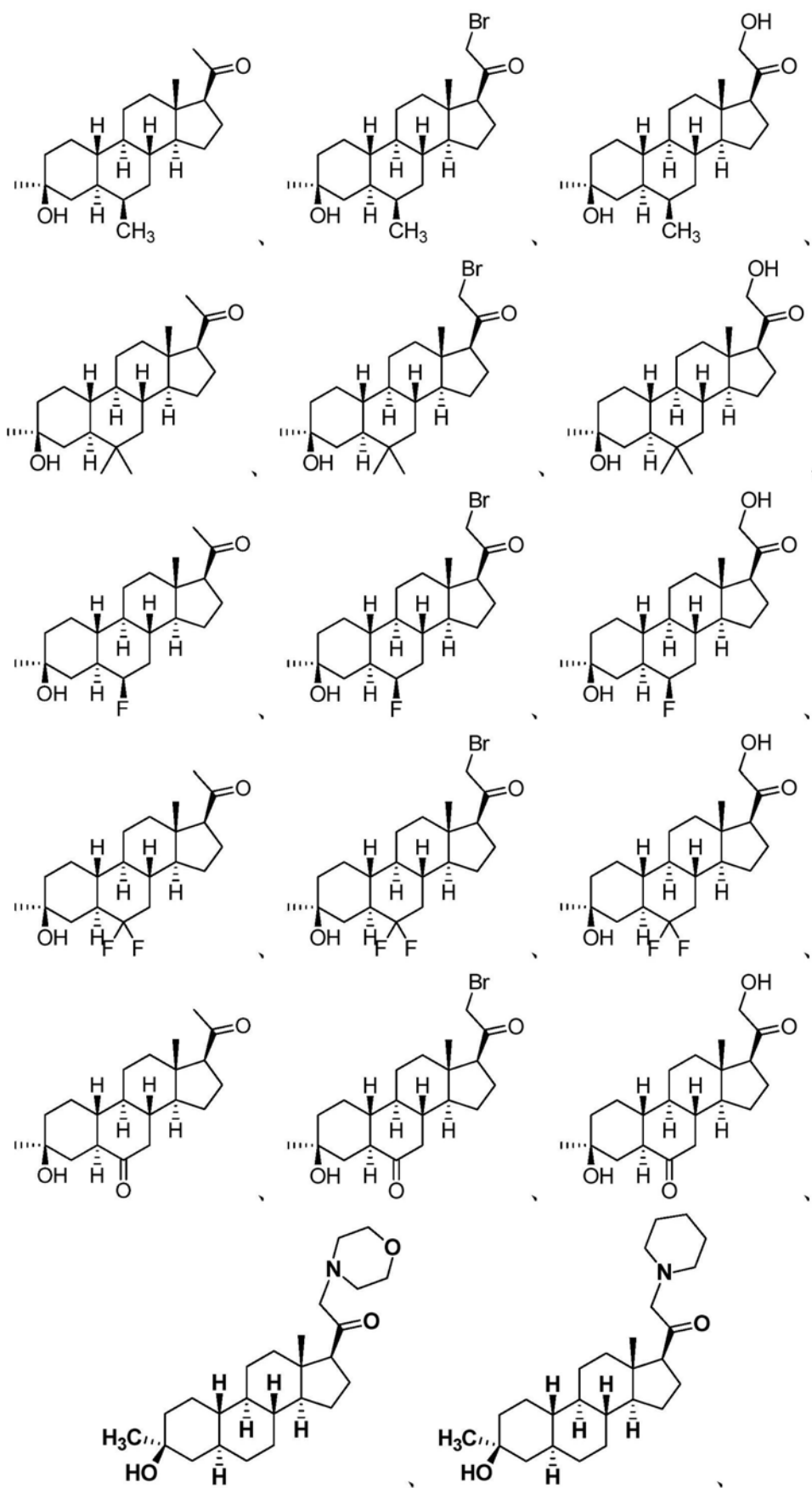


[0718]

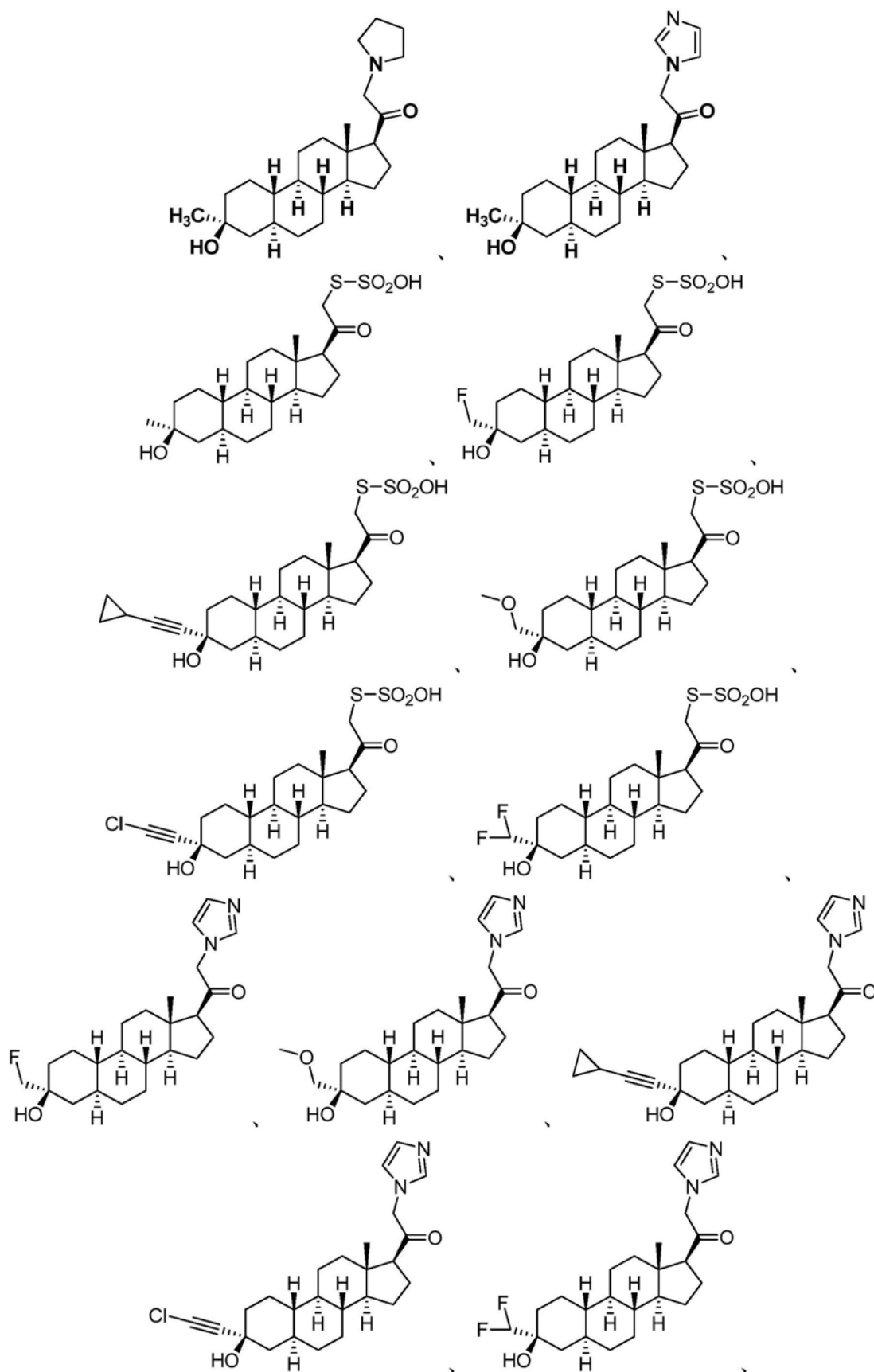


[0719]

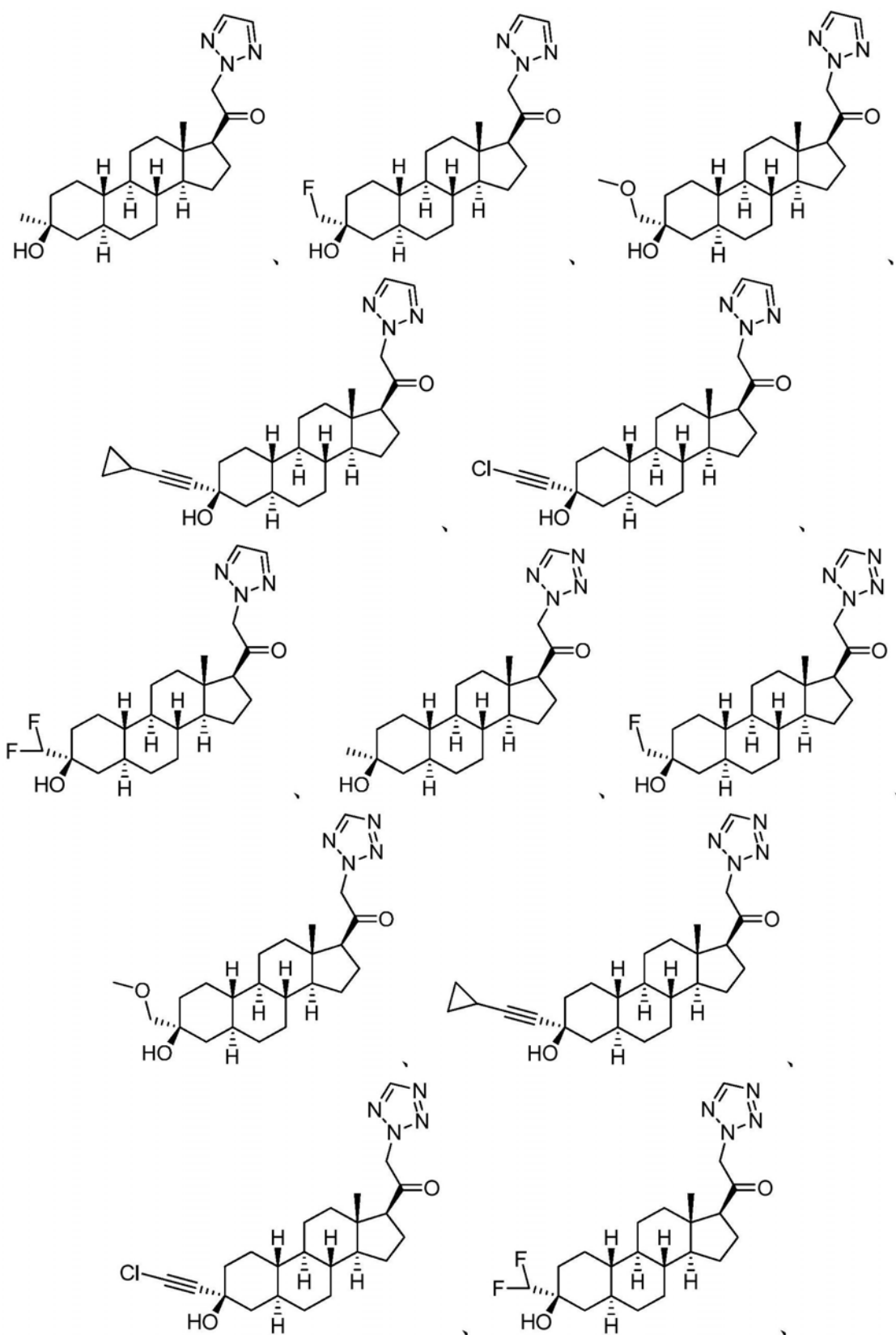




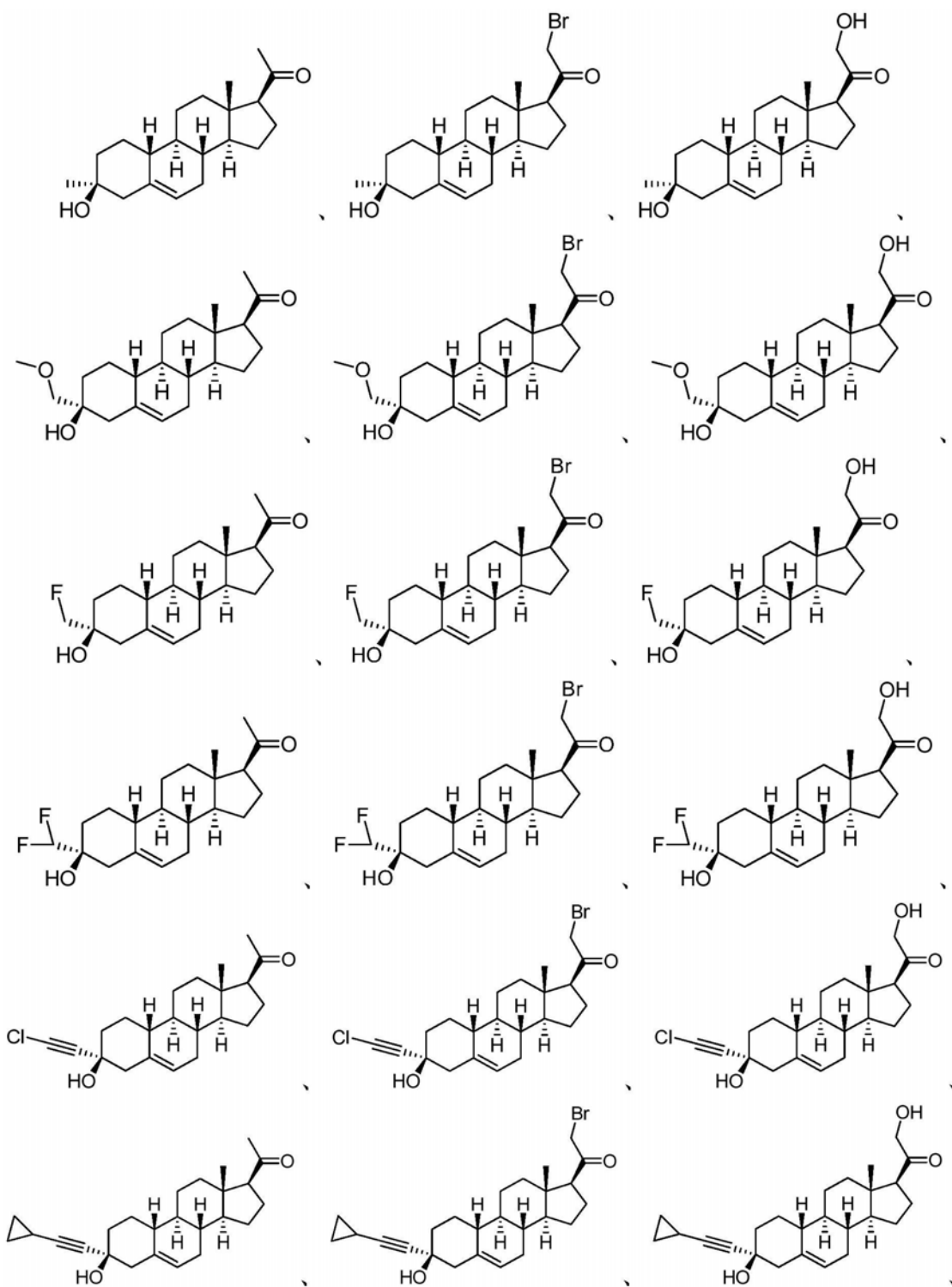
[0721]



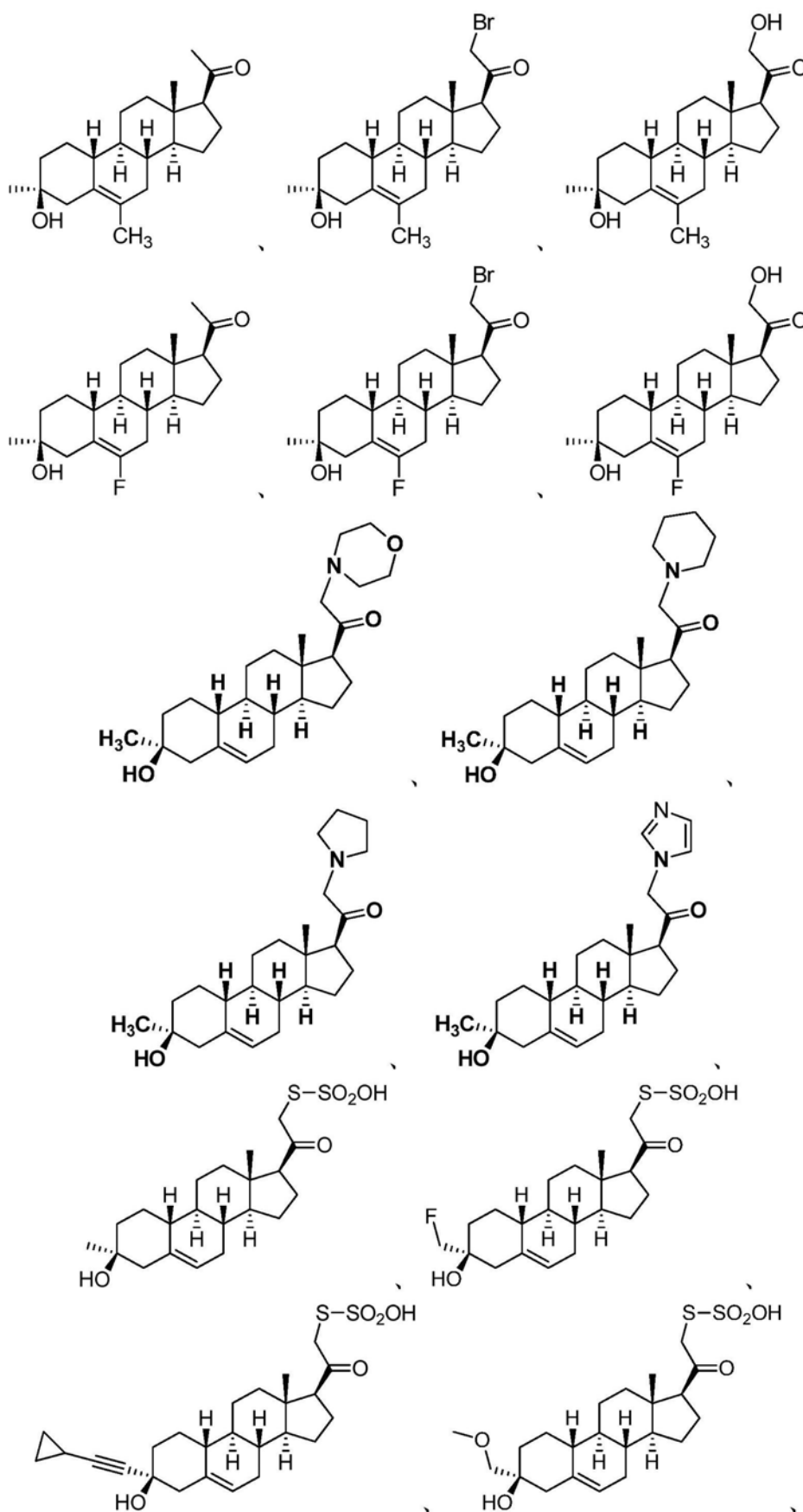
[0722]



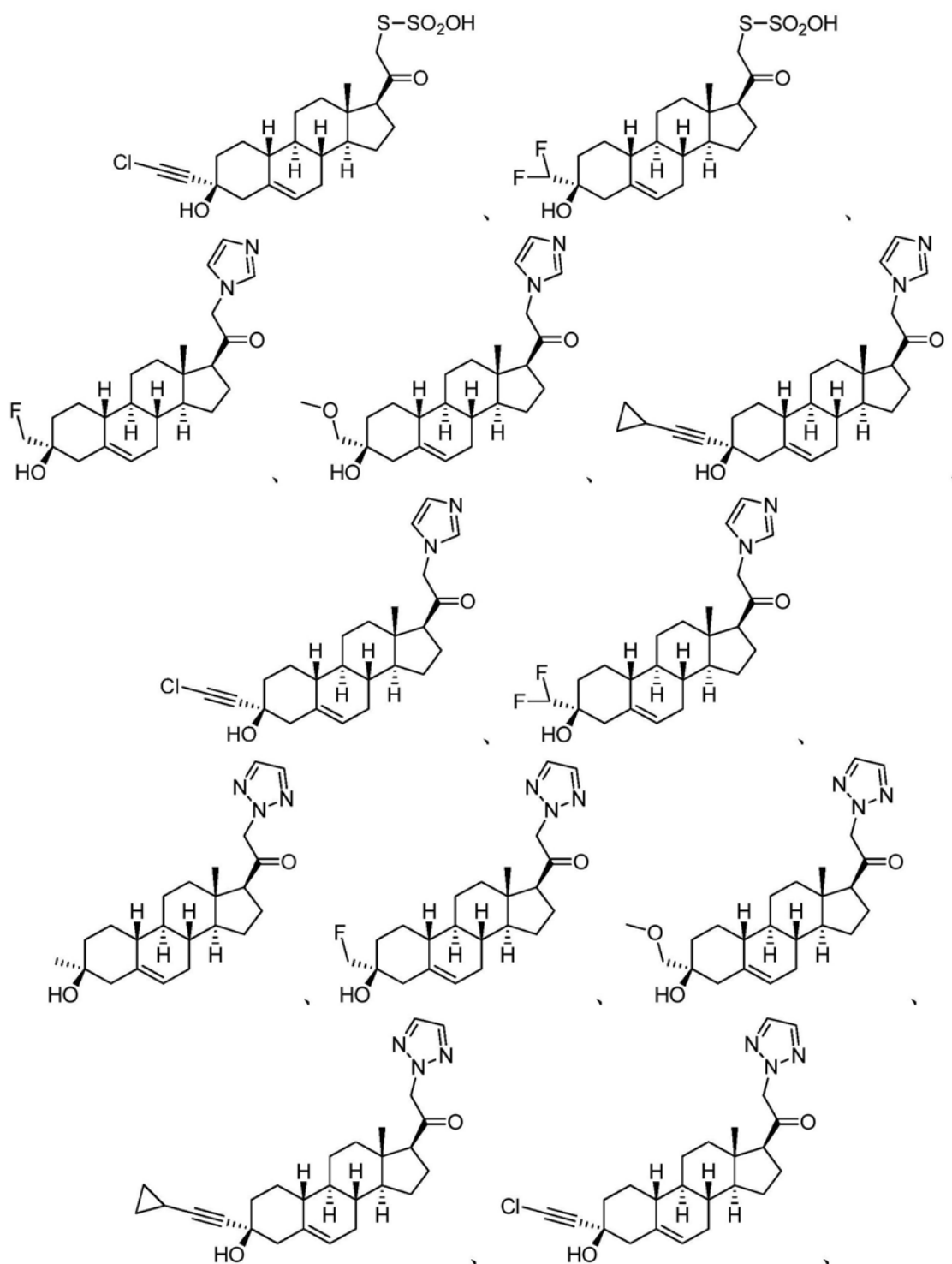
[0723]

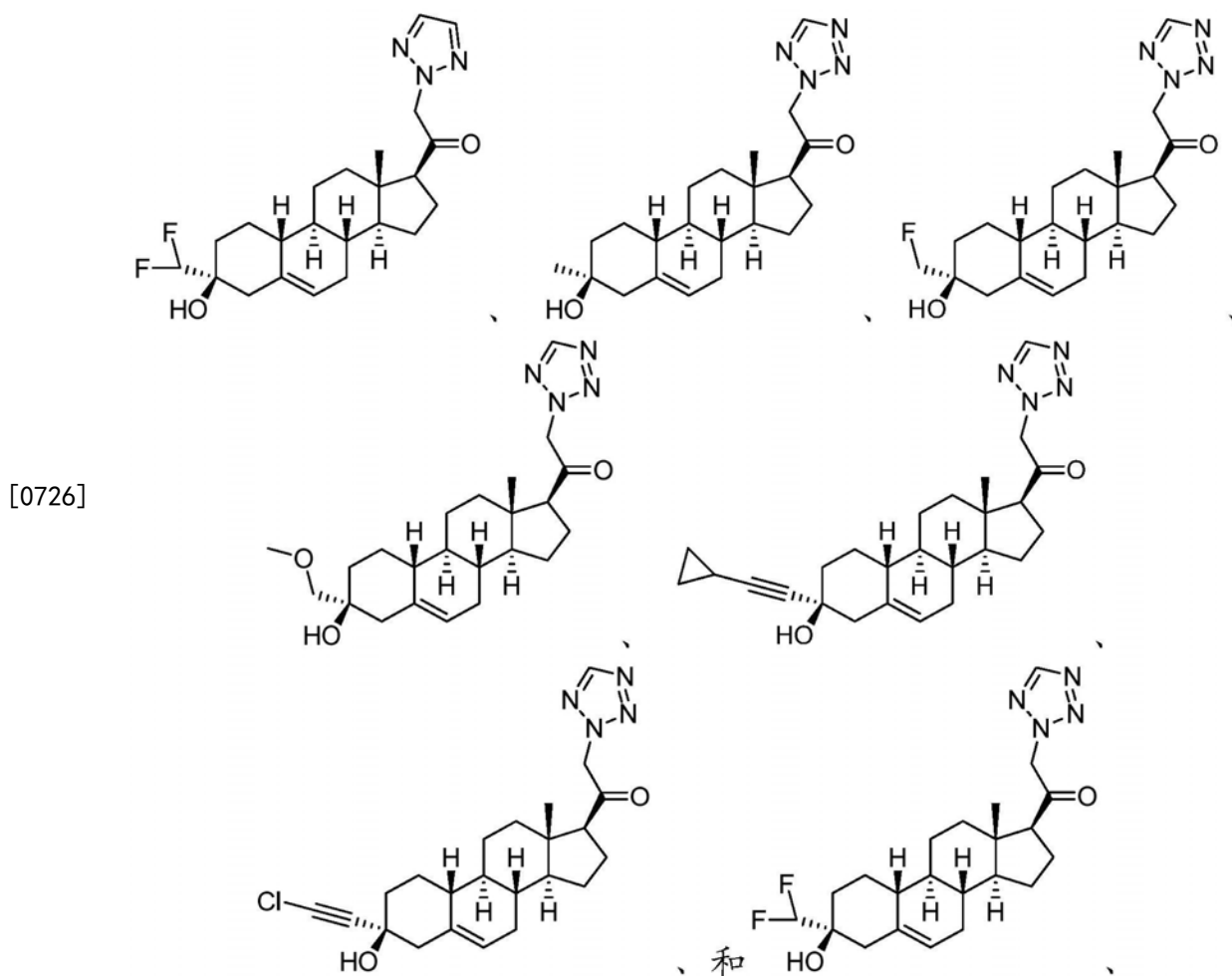


[0724]



[0725]





[0727] 及其药学上可接受的盐。

[0728] 27. 药物组合物, 其包括药学上可接受的载体和项1-26任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0729] 28. 用于治疗需要其的受试者中的CNS相关障碍的方法, 包括向所述受试者施用有效量的项1-21任一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0730] 29. 项28的方法, 其中疾病或病症包括失眠症、抑郁症、心境障碍、惊厥性障碍、记忆障碍、注意障碍、焦虑障碍、双相型障碍、精神分裂症、抑郁症、双相型障碍、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激障碍、自闭症谱系障碍、精神抑郁症、社交焦虑障碍、强迫症、疼痛、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病、创伤性脑损伤、中风、成瘾性障碍、自闭症、亨廷顿舞蹈症、帕金森病、Rett综合征、戒断综合征、或耳鸣。

[0731] 30. 项28的方法, 其中口服施用所述化合物。

[0732] 31. 项28的方法, 其中长期施用所述化合物。

[0733] 其它实施方式

[0734] 在权利要求中, 冠词例如“一个(种) (a, an)”和“所述(该) (the)”可意指一个(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、超过一个或全部存在于、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中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方式。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式。

[0735] 而且,本发明包括其中来自所列权利要求的一个或多个的一个或多个限定、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改变为包括在从属于同一基础权利要求的任何其它权利要求中找到的一个或多个限定。当要素作为列表例如以马库什组形式提出时,还公开了所述要素的各子组,且可从所述组除去任何要素。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式由这样的要素和/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式。还注意,术语“包括”和“包含”意图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,作为范围表述的数值可将在本发明的不同实施方式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。

[0736] 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具体实施方式可从权利要求的任意一个或多个明确地排除。由于这样的实施方式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。本发明的任何具体实施方式可由于任何原因(不论是否与现有技术存在有关)从任何权利要求排除。

[0737] 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具体实施方式的许多等同物。本文中描述的本实施方式的范围不意图限于以上说明书,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,在不背离如所附权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下,可进行对本说明书的各种变化和改变。