



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112121171 A

(43) 申请公布日 2020.12.25

(21) 申请号 202011059273.5

A61K 31/575 (2006.01)

(22) 申请日 2015.10.07

A61P 25/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/28 (2006.01)

62/060,932 2014.10.07 US

A61P 3/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580063540.7 2015.10.07

(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M.C. 夸克 J.J. 多尔蒂

G. 马丁内斯博泰拉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书99页

(54) 发明名称

神经活性化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及神经活性化合物及其使用方法。本发明提供了治疗患有固醇合成障碍或固醇缺乏疾病例如Smith-Lemli-Opitz综合征的受试者的方法,该方法包括向受试者给药有效量的NMDA受体调节化合物。

1. 治疗患有固醇合成障碍 (例如, 胆固醇生物合成障碍; 特征为固醇生物合成的显著破坏的疾病) 或固醇缺乏疾病 (例如, 本文所述的异常水平 (例如, 异常低) 的固醇; 例如, 本文所述的低于正常固醇水平2个标准偏差) 的受试者的方法, 包括向受试者给药有效量的NMDA受体调节化合物或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的方法, 其中所述受试者患有固醇合成障碍和24(S)-羟基胆固醇缺乏疾病。

3. 权利要求1所述的方法, 其中所述固醇缺乏疾病的特征为相比未患有固醇缺乏疾病的受试者的血浆, 在受试者血浆中以显著降低的水平存在24(S)-羟基胆固醇 (例如, 低至少1或2个标准偏差)。

4. 权利要求1所述的方法, 其中相比未患有该疾病的受试者, 所述24(S)-羟基胆固醇的代谢过程低。

5. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为24(S)-羟基胆固醇。

6. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为24(S)-羟基胆固醇3-硫酸酯。

7. 权利要求1所述的方法, 其中所述固醇为24(S)-羟基胆固醇、25-羟基胆固醇或27(S)-羟基胆固醇。

8. 权利要求1所述的方法, 其中所述固醇疾病选自: Smith-Lemli-Opitz综合征; Conradi-Hunermann综合征; Greenberg发育不良; 链甾醇症; 脑腱黄瘤病 (CTX); 甲羟戊酸激酶缺乏综合征 (MKD); SC4MOL基因突变 (SMO缺乏); 3 β -羟类固醇脱氢酶缺陷症; X连锁显性斑点状软骨发育异常; CHILD综合征或CK-综合征; 自闭症谱系障碍; 尼曼匹克病; 和长醇合成或代谢障碍。

9. 权利要求8所述的方法, 其中所述固醇疾病选自: Smith-Lemli-Opitz综合征。

10. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物具有的EC₅₀为10 μ M或更少 (例如, 5 μ M、1 μ M、500nM、350nM、250nM、100nM、50nM、10nM或更少)。

11. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物以10至800ng/mL血浆 (例如, 10至600ng/mL、10至500ng/mL、25至500ng/mL、40至500ng/mL、25至350ng/mL) 的有效血浆浓度存在。

12. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物以至少10ng/mL血浆 (例如, 至少15ng/mL、20ng/mL、25ng/mL、30ng/mL、30ng/mL、35ng/mL、40ng/mL、45ng/mL、50ng/mL、55ng/mL) 的有效血浆浓度存在。

13. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为NMDA受体调节剂 (例如, 正调节剂、负调节剂)。

14. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)或(XI-B)的化合物。

15. 权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为式(I)的化合物。

16. 权利要求1所述的方法, 其中相对未给药该化合物的受试者或给药安慰剂的受试者, 所述向受试者的给药将循环中氧化固醇的浓度正常化。

17. 权利要求1所述的方法, 其中相对未给药该化合物的受试者或给药安慰剂的受试者, 所述向受试者的给药将组织和血浆中胆固醇的水平升高。

18. 权利要求1所述的方法, 其中所述受试者为婴儿。

19. 权利要求1所述的方法, 其中所述受试者小于21、18、15、13、12、10、8、6、4、3、2、1岁。

20. 权利要求1所述的方法,还包括给予额外的治疗。

21. 权利要求1所述的方法,其中所述额外的治疗为饮食胆固醇治疗(例如,胆固醇补充、他汀类治疗(例如,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(例如,HMG CoA还原酶抑制剂),例如,辛伐他汀)、胆汁酸补充或下游激素补充、药物治疗、或手术干预;抗氧化剂;基因治疗。

22. 一种剂型,其包含配制用于给药于受试者的式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)或(XI-B)的化合物,其中所述受试者为儿童。

23. 权利要求22所述的剂型,其中所述剂型为液体悬浮液、喷雾剂、口溶制剂、舌下含剂、或注射剂。

24. 权利要求23所述的剂型,其中所述剂型为固体剂型。

25. 权利要求24所述的剂型,其中所述固体剂型为片剂、胶囊或丸剂。

神经活性化合物及其使用方法

[0001] 本申请为中国发明专利申请(申请日为2015年10月7日、申请号为201580063540.7, PCT申请号为PCT/US2015/054551)、发明名称为“神经活性化合物及其使用方法”)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2014年10月7日提交的美国临时申请No.62/060932的优先权,其整个内容在此引入作为参考。

背景技术

[0004] NMDA受体在CNS中高度表达,并参与到兴奋性突触传递中。在一些情况中激活这些受体有助于突触可塑性,并在其它情况中导致兴奋性中毒。这些受体是配体门控的离子通道,其在结合了神经递质谷氨酸和甘氨酸后允许Ca²⁺通过,并且对兴奋性神经传递和正常的CNS功能来说是重要的。NMDA受体是异聚复合物,其包含NR1、NR2和/或NR3亚单元,并具有外源性和内源性配体的区别识别位点。这些识别位点包括甘氨酸结合位点和谷氨酸调节剂。正调节剂可有效用作治疗剂,其具有作为认知增强剂和治疗其中谷氨酸能传递减少或有缺陷的精神疾病的潜在临床用途(例如参见Horak等人, J. of Neuroscience, 2004, 24 (46), 10318-10325)。相反,负调节剂可用作治疗剂,其具有治疗其中谷氨酸能传递被病理性增加的精神疾病(例如治疗难治性抑郁)的潜在临床用途。

[0005] 已显示,NMDA调节剂化合物,例如,神经活性甾类化合物,如孕烯醇酮硫酸盐(PS),对几种类型的神经递质受体直接发挥调节效果,如GABAA、甘氨酸、AMPA、红藻氨酸盐和NMDA受体。NMDA受体被PS正调节,然而例如根据受体的亚单元组成,调节程度变化显著。

[0006] 需要新的和改进的神经活性化合物,其调节脑兴奋性以预防和治疗CNS相关的病症。本文所述的方法涉及该目标。

发明内容

[0007] 因此,在一方面,本文描述了治疗固醇合成障碍(如SLOS)或固醇缺乏疾病的方法。该治疗方法可包括通过向受试者给药NMDA受体调节化合物而治疗受试者。示例性化合物在本文描述。

[0008] 在一方面,本文描述了治疗患有固醇合成障碍(例如,胆固醇生物合成障碍;特征为固醇生物合成的显著破坏的疾病)或固醇缺乏疾病(例如,本文所述的异常水平的固醇;例如,低于正常固醇水平至少1个,例如,至少2个标准偏差)的受试者的方法,包括向受试者给药有效量的NMDA受体调节化合物或其药学上可接受的盐。

[0009] 如本文所述,“正常固醇水平”随年龄改变,且定义如 Björkhem 等人, J. of Lipid Res. 2001, 42: 366-371所述;例如,在表2提供的值的2个标准偏差以内(例如,在2个标准偏差以内,在1.5个标准偏差以内,或在1个标准偏差个以内)。在例如多个年龄组中的正常和异常固醇水平(例如,24(S)-羟基胆固醇和27(S)-羟基胆固醇),已在例如, Björkhem 等人, J. of Lipid Res. 2001, 42: 366-371; Bretillon等人, J. Lipid Res. 2000, 41: 840-845;

Björkhem 等人, J. Lipid Res. 1998, 39:1594-1600; Lutjohann 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93:9799-9804 中报告, 其各自的内容在此引入作为参考。

[0010] 在一些实施方案中, 所述受试者患有固醇合成障碍和 24(S)-羟基胆固醇缺乏疾病。

[0011] 在一些实施方案中, 所述固醇缺乏疾病的特征为相比未患有固醇缺乏疾病的受试者的血浆, 在受试者血浆中以显著降低的水平存在 24(S)-羟基胆固醇 (例如, 低至少 1 或 2 个标准偏差))。

[0012] 在一些实施方案中, 相比未患有该疾病的受试者, 所述 24(S)-羟基胆固醇的代谢过程低。

[0013] 在一些实施方案中, 所述化合物为 24(S)-羟基胆固醇。在一些实施方案中, 所述化合物不是天然产物。在一些实施方案中, 所述固醇为 24(S)-羟基胆固醇、25-羟基胆固醇或 27(S)-羟基胆固醇。

[0014] 在一些实施方案中, 所述固醇疾病选自: Smith-Lemli-Opitz 综合征; Conradi-Hunermann 综合征; Greenberg 发育不良; 链甾醇症; 脑腱黄瘤病 (CTX); 甲羟戊酸激酶缺乏综合征 (MKD); SC4MOL 基因突变 (SMO 缺乏); 3β -羟类固醇脱氢酶缺陷症; X 连锁显性斑点状软骨发育异常; 儿童综合征或 CK-综合征; 自闭症谱系障碍; 尼曼匹克病; 和长醇合成或代谢障碍。在一些实施方案中, 所述固醇疾病为 Smith-Lemli-Opitz 综合征。

[0015] 在一些实施方案中, 该化合物具有的 EC_{50} 为 $10\mu M$ 或更少 (例如, $5\mu M$ 、 $1\mu M$ 、 $500nM$ 、 $350nM$ 、 $250nM$ 、 $100nM$ 、 $50nM$ 、 $10nM$ 或更少)。

[0016] 在一些实施方案中, 所述化合物以 10 至 $800ng/mL$ 血浆的有效血浆浓度存在 (例如, 10 至 $600ng/mL$, 10 至 $500ng/mL$, 25 至 $500ng/mL$, 40 至 $500ng/mL$, 25 至 $350ng/mL$)。在一些实施方案中, 该化合物以至少 $10ng/mL$ 血浆的有效血浆浓度存在 (例如, 至少 $15ng/mL$, $20ng/mL$, $25ng/mL$, $30ng/mL$, $30ng/mL$, $35ng/mL$, $40ng/mL$, $45ng/mL$, $50ng/mL$, $55ng/mL$)。

[0017] 在一些实施方案中, 所述化合物为 NMDA 受体调节剂 (例如, 正调节剂, 负调节剂)。

[0018] 在一些实施方案中, 所述化合物为式 (I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A) 或 (XI-B) 的化合物。在一些实施方案中, 所述化合物为式 (I) 的化合物。

[0019] 在一些实施方案中, 相对未给药该化合物的受试者或给药安慰剂的受试者, 所述向受试者的给药将循环中氧化固醇的浓度正常化。

[0020] 在一些实施方案中, 相对未给药该化合物的受试者或给药安慰剂的受试者, 所述向受试者的给药将组织和血浆中胆固醇的水平升高。

[0021] 在一些实施方案中, 所述受试者为婴儿。在一些实施方案中, 所述受试者小于 21 岁 (例如, 小于 18、15、13、12、10、8、6、4、3、2、或 1 岁)。

[0022] 在一些实施方案中, 所述方法还包括给药额外的治疗。在一些实施方案中, 上述额外的治疗为饮食胆固醇治疗 (例如, 胆固醇补充、他汀类治疗 (例如, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (例如, HMG CoA 还原酶抑制剂), 例如, 辛伐他汀)、胆汁酸补充或下游激素补充、药物治疗、或手术干预; 抗氧化剂; 基因治疗。

[0023] 在一方面, 本文描述了配制用于给药于受试者的包含式 (I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A) 或 (XI-B) 的化合物的剂

型,其中所述受试者为儿童。在一些实施方案中,该剂型为液体悬浮液、喷雾剂(sprinkle)、口溶制剂(meltaway)、舌下含剂或注射剂。在一些实施方案中,该剂型为固体剂型。在一些实施方案中,该固体剂型为片剂、胶囊或丸剂。

[0024] 本发明的一些实施方案的详述

[0025] 疾病和障碍

[0026] 本文描述了治疗固醇合成障碍的方法。示例性疾病如本文所述。该方法包括向受试者(例如,患有固醇合成障碍如SLOS的受试者)给药NMDA受体调节化合物。示例性化合物如本文所述。在一些实施方案中,所述化合物为24(S)羟基胆固醇。在一些实施方案中,所述化合物为本文所述的式的化合物如式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX-A)、(IX-B)、(X)、(XI-A)或(XI-B)的化合物。

[0027] 固醇合成障碍

[0028] 在一个方面,本文描述了治疗固醇合成障碍的方法。胆固醇在成长和发育中是必不可少的。它是膜脂质和许多分子的前体,在细胞生长和分化,蛋白糖基化和信号通路中起重要作用。胆固醇的生物合成涉及许多酶和中间体。由于参与胆固醇生物合成的任何酶的缺乏引起的疾病导致中间体的积累和生物分子的不平衡,导致包括先天性骨骼畸形、畸形面部特征、精神运动性迟滞和发育失败的障碍。在一个实施方案中,可以通过向患有固醇合成障碍的受试者给药本文所述的化合物(例如本文所述的NMDA受体调节化合物)来治疗固醇合成障碍或固醇合成障碍的症状。其他病症如下所述。

[0029] Smith-Lemli-Opitz综合征

[0030] 一方面,本文描述了治疗Smith-Lemli-Opitz综合征(或SLOS或7-脱氢胆固醇还原酶缺乏)的方法。SLOS是胆固醇合成的先天错误。除了小头症、中度至重度智力障碍、感觉超敏反应、定型行为、畸形面部特征和第二/第三脚趾的并趾外,该疾病的特征是降低的脑甾醇(24(S)-羟基胆固醇)水平。SLOS是由于胆固醇合成途径的最终酶缺乏导致的常染色体隐性遗传病症,并导致低或低-正常血浆胆固醇水平和增加的7-和8-脱氢胆固醇(DHC;7DHC和8DHC)水平。目前使用的常见疗法包括膳食胆固醇补充,用3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(HMG CoA还原酶抑制剂,也称为他汀类)治疗,以及用增强胆固醇产生和/或增加的药物进行治疗;和减少7DHC和8DHC(胆固醇潜在毒性前体)的积累。

[0031] 链甾醇症

[0032] 链甾醇症为链甾醇还原酶缺乏且具有与SLOS类似的表型。在一方面,本文描述了治疗链甾醇症的方法。

[0033] 谷固醇血症

[0034] 谷固醇血症是由两种ATP结合盒(ABC)转运基因(ABCG5和ABCG8)的突变引起的罕见的常染色体隐性遗传病。谷固醇血症增强植物固醇和胆固醇从肠道的吸收。患者通常存在腱和结节性黄瘤和早发性冠状动脉疾病。在一个方面,本文描述了治疗谷固醇血症的方法。

[0035] 脑腱黄瘤病(CTX)

[0036] 在一个方面,本文所描述的是治疗脑腱黄瘤病(也称为脑胆固醇沉着病或Van Bogaert-Scherer-Epstein综合征)的方法。CTX可能由CYP27A1基因的突变引起,其产生固醇27-羟化酶。固醇27-羟化酶将胆固醇代谢为在肠中脂肪吸收中重要的胆汁酸(例如鹅脱

氧胆酸)。酶功能障碍可导致胆固醇积聚在组织中。CTX的特征是儿童腹泻、白内障、腱黄瘤、智力能力下降和成人异常运动。

[0037] 甲羟戊酸激酶缺乏综合征 (MKD)

[0038] 甲羟戊酸激酶缺乏 (也称为甲羟戊酸酸尿症 (MKD的更严重形式)) 或具有期间发热综合征 (MKD的更良性形式) 的Hyper IgD综合征 (HIDS或超免疫球蛋白血症D)) 导致尿中甲羟戊酸的积累,这是由于甲羟戊酸激酶的活性不足而引起的。MKD可导致发育迟缓、低张力、贫血、肝脾肿大、畸形特征、智力迟钝、以及整体发育停滞。甲羟戊酸酸尿症的特征是身心发育迟缓、发育停滞、伴随呕吐和腹泻的发热反复发作、肝脏、脾脏和淋巴结扩大、小头症 (小的头尺寸)、白内障、低肌肉张力、身材矮小症、独特面部特征、共济失调和贫血。HIDS的特征在于与淋巴结肿大、关节疼痛、胃肠道问题和皮疹相关的复发性发作。一方面,本文描述了治疗MKD的方法。

[0039] SC4MOL基因突变 (SMO缺乏)

[0040] SC4MOL基因缺陷是胆固醇生物合成途径中的遗传性疾病 (例如,编码新型固醇氧化酶的SC4MOL基因中的突变)。SC4MOL缺乏症的特征在于可以在血液、皮屑或原发性皮肤成纤维细胞中检测到的二甲基和单甲基固醇的积累。一方面,本文描述了治疗SMO缺乏症的方法。

[0041] 尼曼匹克病

[0042] 尼曼匹克病是由影响代谢的基因突变引起的溶酶体贮积病。由于身体不能运输物质,尼曼匹克病导致胆固醇和其他脂肪物质 (脂质) 的异常累积。该累积损害受影响区域。

[0043] 自闭症

[0044] 一方面,本文描述了治疗自闭症谱系障碍或自闭症的方法。自闭症谱系障碍 (ASD) 和自闭症是指一组脑发育的复杂障碍。自闭症通常以社会互动困难为特征,例如言语和非言语交流。重复行为也经常出现在具有自闭症的个人身上。自闭症可能与智力障碍、运动协调和注意困难以及身体健康问题,例如睡眠和胃肠道紊乱有关。具有自闭症的个人也可以在视觉技能、音乐、数学和艺术方面表现出色。自闭症可以指自闭性障碍、儿童期崩解症,广泛性发育障碍-未指明 (PDD-NOS) 和阿斯伯格综合征。自闭症还指自闭症的单基因起因 (monogenetic causes),如突触性疾病,例如Rett综合征、脆性X综合征、Angelman综合征。

[0045] 与苯丙酮尿症有关的疾病

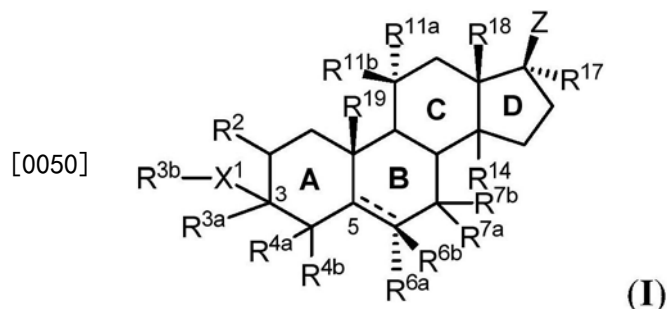
[0046] 在一个方面,本文描述了用于治疗与苯丙酮尿症相关的疾病 (例如认知障碍) 的方法。苯丙酮尿症可导致低胆固醇血症 (hypocholesterolemia) 和降低的维生素D状态。与没有患有苯丙酮尿症的受试者相比,已经发现全部和低密度的胆固醇和25-羟基维生素D在患有苯丙酮尿症的患者中降低 (Clin.Chim.Acta 2013,416:54-59)。在患有苯丙酮尿症患者中,已显示24S-羟基胆固醇和27S-羟基胆固醇和7 α -羟基胆固醇 (分别代表外周和肝胆固醇消除) 分别显著降低,而7 β -羟基胆固醇 (例如反映氧化应激) 在患有苯丙酮尿症的受试者中显著增加。在患有苯丙酮尿症患者中,24S-OHC和7 β -羟基胆固醇水平的变化与苯丙氨酸水平相关,且27S-羟基胆固醇水平可能与25-羟基维生素D水平相关。

[0047] 化合物

[0048] 本文描述了治疗固醇合成障碍如SLOS的方法,其通过向受试者给药NMDA受体调节化合物。示例性化合物在下文描述。在一些实施方案中,所述化合物为负调节剂 (例如,负变

构调节剂)。在一些实施方案中,所述化合物为正调节剂(例如,正变构调节剂)。在一些实施方案中,所述化合物为变构调节剂。

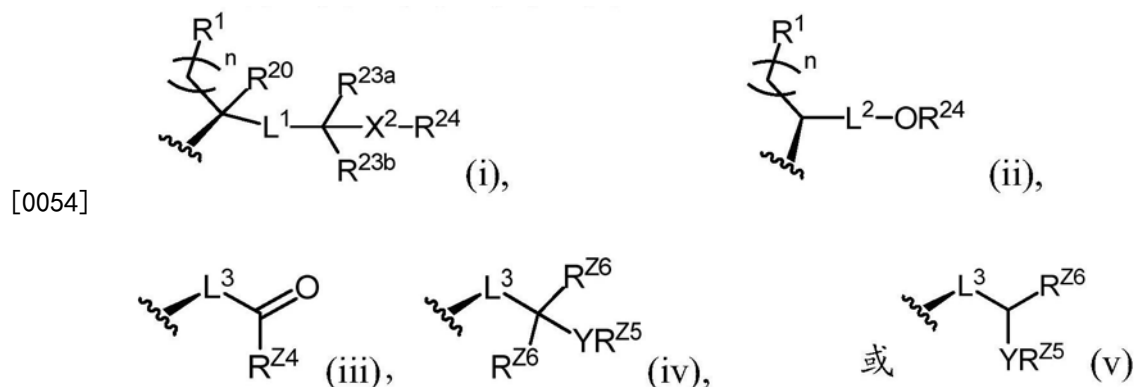
[0049] 示例性化合物包括式(I)的化合物:



[0051] 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、同位素变体或N-氧化物,或其组合;

[0052] 其中:

[0053] Z为式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)的基团:



[0055] L^1 和 L^2 选自键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、和取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基;

[0056] L^3 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基;

[0057] X^1 和 X^2 的各情况独立地为-O-、-S-、-N(R^X)-,其中 R^X 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、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团;

[0058] R^1 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、卤素、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-N=NR^{A1}、-N=C(R^{A1})₂、-N(OR^{A1})(R^{A1})、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-NR^{A1}C(=O)R^{A1}、-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=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}、-SO₂R^{A2}、-NR^{A1}SO₂R^{A2}、或-SO₂N(R^{A1})₂,其中 R^{A1} 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^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;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,或者 R^{A1} 基团和 R^{A2} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;

[0059] R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为氢、-OH、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、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{B1}、-SR^{B1}、-N(R^{B1})₂、-N=NR^{B1}、-N=C(R^{B1})₂、-N(OR^{B1})(R^{B1})、-C(=O)R^{B1}、-C(=O)OR^{B1}、-C(=O)SR^{B1}、-C(=O)N(R^{B1})₂、-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})、-OC(=O)R^{B1}、-OC(=O)OR^{B1}、-OC(=O)SR^{B1}、-OC(=O)N(R^{B1})₂、-NR^{B1}C(=O)R^{B1}、-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})₂、-SC(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂R^{B2}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂,其中R^{B1}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^{B1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和R^{B2}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,或者R^{B1}基团和R^{B2}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或任选地其中R^{4a}和R^{4b}、和/或R^{7a}和R^{7b}、和/或R^{11a}和R^{11b}各自结合以形成氧代(=O)基团;

[0060] R^{3a} 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;

[0061] R^{3b} 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;

[0062] 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,且-----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;

[0063] R^{14} 为氢或者取代或未取代的烷基;

[0064] R^{17} 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、或-OR^{D1}，其中R^{D1}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、或氧保护基团；

[0065] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基；

[0066] 且R^{23a}和R^{23b}的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基，或者R^{23a}和R^{23b}结合在一起以形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基；

[0067] R²⁴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、-C(=O)R^{E1}、-C(=O)OR^{E1}、-C(=O)SR^{E1}、-C(=O)N(R^{E1})₂、-S(=O)₂R^{E2}、-S(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)₂R^{E2}、-P(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)(OR^{E1})₂、-P(=O)(R^{E2})₂、或-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})，其中R^{E1}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^{E1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；和R^{E2}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；

[0068] Y为-O-、-S-、或-NR^{Z5}-；

[0069] R^{Z4}独立地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、取代或未取代的杂芳基、-OR^{Z5}、-SR^{Z5}、或-N(R^{Z5})₂；

[0070] R^{Z5}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^{Z5}基团结合以形成取代或未取代的杂环；和

[0071] R^{Z6}的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基，或者两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环；和

[0072] 下标n为0、1、2或3。

[0073] 在一些实施方式中，当R^{3a}为H、n为1且R¹⁹为Me时，则R¹不同于H、烷基、烯基或炔基。在一些实施方式中，当R^{3a}为H、R^{3b}为-COMe、R¹⁹为Me且n为0时，则R¹为OH。在一些实施方式中，当R^{3a}为H、n为0且R²⁰为烷基时，则R¹不同于OH。在一些实施方式中，当R¹⁹为Me时，则R¹不同于H、烷基、烯基、或炔基。在一些实施方式中，R¹为H；且R¹⁹不同于Me。在一些实施方式中，各R¹和R^{3a}为H；且R¹⁹不同于Me。

[0074] 在一些实施方式中，当R^{3a}为H时，则R¹不同于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。在一些实施方式中，当R^{3a}为H时，则R¹为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、卤素、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-N=NR^{A1}、-N=C(R^{A1})₂、-N(OR^{A1})(R^{A1})、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-NR^{A1}C(=O)R^{A1}、-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-OS

$(=O)_2R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、或 $-SO_2N(R^{A1})_2$ 。

[0075] R^{3a} 的各实施方式

[0076] 如以上总体上定义的, R^{3a} 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。总体上理解, R^{3a} 可在 α (下面的)或 β (上面的)位。在一些实施方式中, R^{3a} 为 α 。在一些实施方式中, R^{3a} 为 β 。

[0077] 在一些实施方式中, R^{3a} 为氢。

[0078] 在一些实施方式中, R^{3a} 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^{3a} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)、正己基(C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2OCH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_3$)。在一些实施方式中, R^{3a} 为取代的烷基, 例如, R^{3a} 为卤代烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基。在一些实施方式中, R^{3a} 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, R^{3a} 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, R^{3a} 为三氟甲氧基甲基。在一些实施方式中, R^{3a} 为氟甲基、氯甲基、二氟甲基、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, R^{3a} 为三氟甲基。

[0079] 在一些实施方式中, R^{3a} 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。在一些实施方式中, R^{3a} 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(C_2)、丙烯基(C_3)、或丁烯基(C_4)。在一些实施方式中, R^{3a} 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^{3a} 为乙炔基。

[0080] 在一些实施方式中, R^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 为未取代的或被选自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)。在一些实施方式中, R^{3a} 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, 苯基取代基进一步被选自卤素、烷基、三氟烷基、烷氧基、酰基、氨基或酰氨基的一个或多个取代基取

代。在一些实施方式中, R^{3a} 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)。

[0081] 在一些实施方式中, R^{3a} 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^{3a} 为被未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、三卤代烷基、或酰基取代的苯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碳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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 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^{3a} 为被 $C1$ 取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被三氟甲基取代的乙炔基或丙炔基。

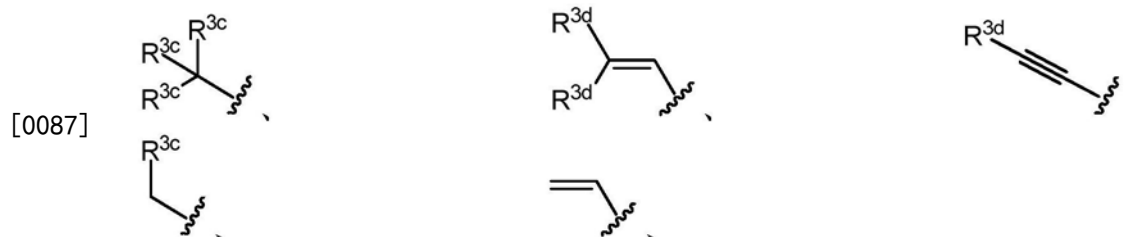
[0082] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0083] 在一些实施方式中, R^{3a} 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。

[0084] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的苯基。

[0085] 在一些实施方式中, R^{3a} 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。

[0086] 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^{3a} 的另外的实施方式描绘在下面:



[0088] 其中 R^{3c} 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^{3d} 的各情况为氢、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。

[0089] 在一些实施方式中,至少一个 R^{3c} 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^{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,至少两个 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(例如氟以提供基团 $-CF_3$)。在一些实施方式中,至少一个 R^{3c} 为 $-OR^{F1}$ (例如OMe或OEt)。在一些实施方式中,至少两个 R^{3c} 为 $-OR^{F1}$ (例如OMe或OEt)。在一些实施方式中,至少一个 R^{3c} 为氢、F、-OMe、或-OEt。在一些实施方式中, R^{3c} 之一为F、-OMe、或OEt;且其余的为H。

[0090] 在一些实施方式中,至少一个 R^{3d} 为氢。在一些实施方式中,各 R^{2c} 为氢。在一些实施方式中,至少一个 R^{3d} 为卤素(例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中,各 R^{3d} 为卤素(例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, R^{3d} 各自为烷基,例如, R^{2c} 各自为Me。在一些实施方式中, R^{3d} 之一为烷基;且另一个为氢,例如, R^{3d} 之一为Me;且另一个为氢。在一些实施方式中, R^{3d} 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^{3d} 为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为H。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为卤素(例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为烷基,例如-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl。在一些实施方式中, R^{3d} 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^{3d} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中, R^{3d} 为Me或Cl。在一些实施方式中, R^{3d} 为取代或未取代的杂环基。

[0091] $-X^1-R^{3b}$ 的各实施方式

[0092] 如以上总体上定义的,对于基团 $-X^1R^{3b}$, X^1 独立地为-O-、-S-、或-N(R^X)-,其中 R^X 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、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团;和 R^{3b} 为氢、-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}),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。总体上理解,基团 $-X^1-R^{3b}$ 可在 α (下面的)或 β (上面的)位。在一些实施方式中,基团 $-X^1-R^{3b}$ 为 α 。在一些实施方式中,基团 $-X^1-R^{3b}$ 为 β 。

[0093] 在一些实施方式中, X^1 为-O-。在一些实施方式中, X^1 为-S-。在一些实施方式中, X^1 为-N(R^X)-。在一些实施方式中, R^X 为烷基。在一些实施方式中, R^X 为Me、Et、或i-Pr。在一些实施方式中, R^X 为H,即,其中 X^1 为-NH-。

[0094] 在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。例如,在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-OH。在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-SH。在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-NH₂或-NHR^X。

[0095] 在一些实施方式中, R^{3b} 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})。

[0096] 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。

[0097] 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 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^{C1} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、正己基 (C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-CH_2OCH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_3$)。

[0098] 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 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。

[0099] 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 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。

[0100] 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 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。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 在一些实施方式中, 两个 R^{C1} 基团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。

[0105] 在一些实施方式中, R^{3b} 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。

[0106] 在一些实施方式中, R^{3b} 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^{3b} 为 $-C(=O)CH_3$ 。在一些实施方式中, R^{3b} 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^{3b} 为 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ 。

[0107] 在一些实施方式中, R^{3b} 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 (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)。

[0108] 在一些实施方式中, R^{3b}为-C(=O)SR^{C1}, 例如, 其中R^{C1}为例如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)。

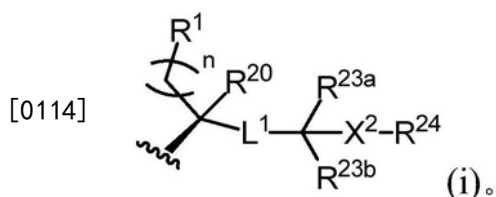
[0109] 在一些实施方式中, R^{3b}为-C(=O)N(R^{C1})₂, 例如, -C(=O)NH₂或-C(=O)NHR^{C1}, 其中R^{C1}为例如取代或未取代的甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁基 (C₅)、叔戊基 (C₅)、或正己基 (C₆), 或者R¹为-C(=O)N(R^{C1})₂, 其中两个R^{C1}基团结合以形成取代或未取代的杂环, 例如, 取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0110] 在一些实施方式中, R^{3b}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 (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)、或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, R^{3b}为-S(=O)₂R^{C1}。在一些实施方式中, R^{3b}为-S(=O)₂OR^{C1}, 例如, -SO₃H。

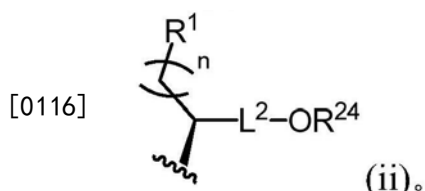
[0111] 在一些实施方式中, R^{3b}为-P(=O)₂R^{C1}、-P(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)(OR^{C1})₂、-P(=O)(R^{C1})₂、或-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1}), 其中各R^{C1}例如独立地为氢、取代或未取代的甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁基 (C₅)、叔戊基 (C₅)、或正己基 (C₆)、或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, R^{3b}为-P(=O)₂R^{C1}。在一些实施方式中, R¹为-P(=O)₂OR^{C1}。在一些实施方式中, R^{3b}为-P(=O)(OR^{C1})₂。在一些实施方式中, R¹为-P(=O)(R^{C1})₂。在一些实施方式中, R^{3b}为-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})。

[0112] 其中Z为式 (i) 或 (ii) 的基团的各实施方式

[0113] 在一些实施方式中, Z为式 (i) 的基团:



[0115] 在另外的实施方式中, Z为式 (ii) 的基团:



[0117] 如以上总体上定义的, L¹和L²为键(即, 换句话说, 不存在)或者为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₂-C₆亚烯基、取代或未取代的C₂-C₆亚炔基、取代或未取代的杂C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的杂C₂-C₆亚烯基、或者取代或未取代的杂C₂-C₆亚炔基。

[0118] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为键。

[0119] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_4 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_3 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_2 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_3 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_4 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_5 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_6 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为被选自取代或未取代的烷基和卤素的一个或多个取代基取代的如上所述的亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、或 $-CH_2-CH_2-CMe_2-$ 。

[0120] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_5 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_4 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_3 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_3 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_4 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_5 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_6 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为被选自取代或未取代的烷基和卤素的一个或多个取代基取代的如上所述的亚烯基。

[0121] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_5 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_4 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_3 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_3 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_4 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 为取代或未取代的 C_5 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_6 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为被选自取代或未取代的烷基和卤素的一个或多个取代基取代的如上所述的亚炔基。

[0122] 此外, 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基, 例如, 取代或未取代的杂 C_1 - C_2 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_3 亚烷基、取代或未取代的杂 C_3 - C_4 亚烷基、取代或未取代的杂 C_4 - C_5 亚烷基、或者取代或未取代的杂 C_5 - C_6 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基, 例如, 取代或未取代的杂 C_2 - C_3 亚烯基、取代或未取代的杂 C_3 - C_4 亚烯基、取代或未取代的杂 C_4 - C_5 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_5 - C_6 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基, 例如, 取代或未取代的杂 C_2 - C_3 亚炔基、取代或未取代的杂 C_3 - C_4 亚炔基、取代或未取代的杂 C_4 - C_5 亚炔基、或者取代或未取代的杂 C_5 - C_6 亚炔基。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为未取代的或被卤素 (例如氟) 或者取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基取代的杂亚烷基、杂亚烯基、或杂亚炔基。

[0123] 如以上总体上定义的, R^1 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、卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、-

$\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{S}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ ，其中 R^{A1} 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^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环；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，或 R^{A1} 基团和 R^{A2} 基团结合以形成取代或未取代的杂环。

[0124] 在一些实施方式中， R^1 为氢。

[0125] 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或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的烷基，例如，Me、Et、或i-Pr。在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的烯基，例如，取代或未取代的乙烯基或者取代或未取代的丙烯基。在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的炔基。

[0126] 在一些实施方式中， R^1 选自取代或未取代的碳环基或者取代或未取代的杂环基。

[0127] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的芳基，例如，苯基。

[0128] 在一些实施方式中， R^1 为取代或未取代的杂芳基，例如，取代或未取代的选自如下的杂芳基：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(quinazonyl)、喹喔啉基、蔡啶基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、或嘌呤基。在一些实施方式中，所述杂芳基被选自如下的一个或多个基团取代：取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、取代或未取代的炔基、氧代、羟基、卤素、烷氧基、-S-烷基、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-SO-烷基、取代或未取代的-SO₂-烷基、取代或未取代的-SO-芳基、取代或未取代的-SO₂-芳基、取代或未取代的-SO-杂芳基、取代或未取代的-SO₂-杂芳基、氨基、氰基、和酰基。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独立地选自如下的一个或两个基团取代的：氧代、Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。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独立地选自如下的一个或两个基团取代的：氧代、Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。

[0129] 在一些实施方式中， R^1 为-OR^{A1}。在一些实施方式中， R^1 为-O-喹啉基、-O-异喹啉基、-O-嘌呤基，各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的：Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。在一些实施方式中， R^1 为-OH或-O-CO-CH₂-CH₂-CO₂H。

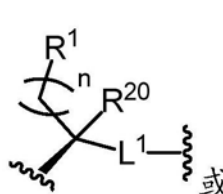
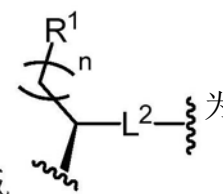
[0130] 在一些实施方式中， R^1 为-SR^{A1}。在一些实施方式中， R^1 为-S-喹啉基、-S-异喹啉基、或-S-嘌呤基，各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的：Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。在一些实施方式中， R^1 为-SH。

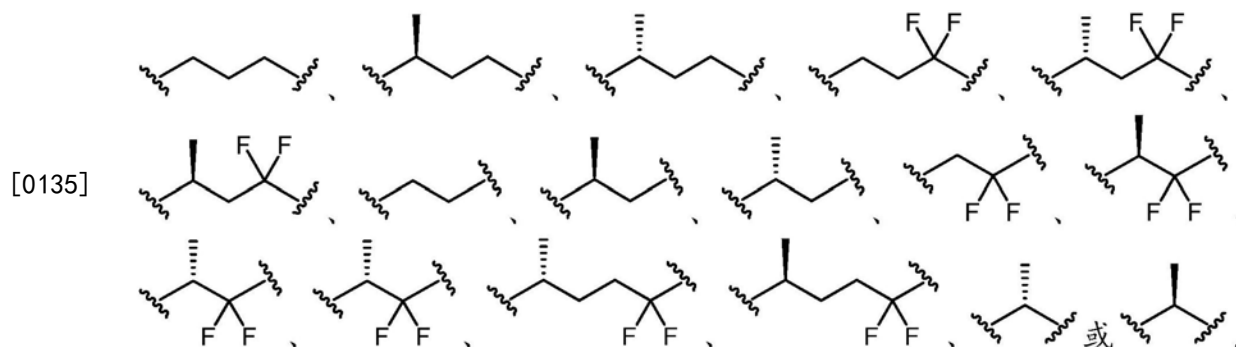
[0131] 在一些实施方式中， R^1 为-OS(=O)₂R^{A2}。在一些实施方式中， R^1 为-OS(=O)₂OR^{A1}；例如，-O-SO₃H。在一些实施方式中， R^1 为-S-S(=O)₂R^{A2}。在一些实施方式中， R^1 为-S-S(=O)₂OR^{A1}；例如，-S-SO₃H。

[0132] 如以上总体上定义的， R^{20} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式

中, R^{20} 为氢。在一些实施方式中, R^{20} 为取代或未取代的烷基 (例如, $-\text{CH}_3$)。

[0133] 如以上总体上定义的, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基, 或者 R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况为氢。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为卤素例如氟, 且 R^{23a} 和 R^{23b} 的另一个为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 各自为 Me。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为 H。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为 H; 且另一个为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为 H; 且另一个为 Me 或 Et。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的环丙基。

[0134] 在一些实施方式中, 基团  或  为下式:



[0136] 如以上总体上定义的, X^2 独立地为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^X)-$, 其中 R^X 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、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团。

[0137] 在一些实施方式中, X^2 为 $-\text{O}-$ 。在一些实施方式中, X^2 为 $-\text{S}-$ 。在一些实施方式中, X^2 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 。在一些实施方式中, R^X 为烷基。在一些实施方式中, R^X 为 Me、Et、或 i-Pr。在一些实施方式中, R^X 为氢。

[0138] 在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{O}-$ 且 X^2 为 $-\text{O}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{O}-$ 且 X^2 为 $-\text{S}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{O}-$ 且 X^2 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{S}-$ 且 X^2 为 $-\text{O}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{S}-$ 且 X^2 为 $-\text{S}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{S}-$ 且 X^2 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 且 X^2 为 $-\text{O}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 且 X^2 为 $-\text{S}-$ 。在一些实施方式中, X^1 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 且 X^2 为 $-\text{N}(\text{R}^X)-$ 。

[0139] 如以上总体上定义的, R^{24} 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、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{E}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{E}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{E}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{E}1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{E}2}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{E}1}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{E}2}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{E}1}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{E}1})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{E}2})_2$ 、或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{E}2})(\text{OR}^{\text{E}1})$ 。

[0140] 在一些实施方式中, R^{24} 为氢。

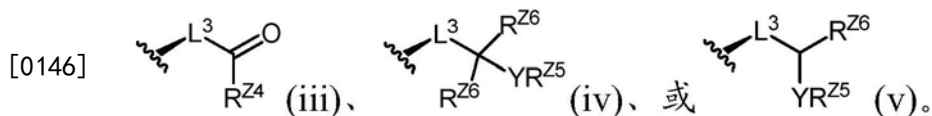
[0141] 在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{24} 为未被取代的选自卤素或羟基的一个或多个取代基取代的烷基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的碳环基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的杂环基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^{24} 为取代或未取代的杂芳基。

[0142] 在一些实施方式中, R^{24} 为 $-C(=O)R^{E1}$, 例如, R^{24} 为 $-C(=O)(CH_2)_pCO_2H$, 其中 p 为 2-5 的整数 (包括端点)。在一些实施方式中, p 为 2。在一些实施方式中, p 为 3。在一些实施方式中, p 为 4。在一些实施方式中, p 为 5。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-C(=O)OR^{E1}$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-C(=O)SR^{E1}$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-S(=O)_2R^{E2}$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-S(=O)_2OR^{E1}$; 例如, $-SO_3H$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-P(=O)_2R^{E2}$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-P(=O)_2OR^{E1}$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-P(=O)(OR^{E1})_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-P(=O)(R^{E2})_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 为 $-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})$ 。

[0143] 如以上总体上定义的, 下标 n 为 0、1、2 或 3。在一些实施方式中, n 为 0。在一些实施方式中, n 为 1。在一些实施方式中, n 为 2。在一些实施方式中, n 为 3。

[0144] 其中 Z 为式 (iii)、(iv)、或 (v) 的基团的各实施方式

[0145] 在一些实施方式中, Z 为式 (iii)、(iv)、或 (v) 的基团:



[0147] 在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的 C_{1-6} 亚烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 亚烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 亚烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 亚烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 亚烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 亚烷基。在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的 C_{2-6} 亚烯基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-3} 亚烯基、取代或未取代的 C_{3-4} 亚烯基、取代或未取代的 C_{4-5} 亚烯基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 亚烯基。在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的 C_{2-6} 亚炔基, 例如, 取代或未取代的 C_{2-3} 亚炔基、取代或未取代的 C_{3-4} 亚炔基、取代或未取代的 C_{4-5} 亚炔基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 亚炔基。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, L^3 为未被取代的或被卤素 (例如氟)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、和/或 $-OR^{Z5}$ 取代的亚烷基、亚烯基、或亚炔基。

[0148] 此外, 在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的杂 C_{1-6} 亚烷基, 例如, 取代或未取代的杂 C_{1-2} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚烷基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烷基。在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚烯基, 例如, 取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烯基。在一些实施方式中, L^3 为取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚炔基, 例如, 取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚炔基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚炔基。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, L^3 为未被取代的或被卤素 (例如氟)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、和/或 $-OR^{Z5}$ 取代的杂亚烷基、杂亚烯基、或杂亚炔基。

[0149] 在任意以上或下面的情况中, 在一些实施方式中, 至少一个 R^{Z5} 为氢。

[0150] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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 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^{Z5} C_{1-6} 烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)、正己基(C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2OCH_3$ 和 $-CH_2OCH_2CH_3$)。

[0151] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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 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。

[0152] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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 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。

[0153] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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 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。

[0154] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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。

[0155] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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。

[0156] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 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。

[0157] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z5} 为保护基团,例如,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。

[0158] 在其中两个 R^{Z5} 连接到氮原子的一些实施方式中,所述两个 R^{Z5} 基团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。

[0159] 此外,在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中, R^{Z6} 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基,或者两个 R^{Z6} 基团结合以形成 C_{3-6} 碳环。

[0160] 在一些实施方式中, R^{Z6} 的至少一个情况为氢。

[0161] 在一些实施方式中, R^{Z6} 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 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^{Z4} C_{1-6} 烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、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)。

[0162] 在一些实施方式中,两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环,例如取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、或者取代或未取代的环己基环。

[0163] 在一些实施方式中,R^{Z4}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^{Z4} 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)。

[0164] 在一些实施方式中,R^{Z4}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。

[0165] 在一些实施方式中,R^{Z4}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。

[0166] 在一些实施方式中,R^{Z4}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。

[0167] 在一些实施方式中,R^{Z4}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。

[0168] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基。

[0169] 在一些实施方式中,R^{Z4}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。

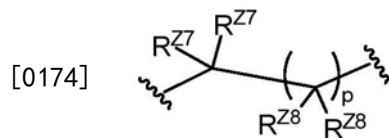
[0170] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-OR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所定义,例如,R^{Z5}为氢、甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁基 (C₅)、叔戊基 (C₅)、或正己基 (C₆)。

[0171] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-SR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所定义,例如,R^{Z5}为氢、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)。

[0172] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-N (R^{Z5})₂,例如,R^{Z4}为-NH₂、或-NHR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所

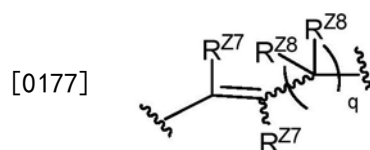
定义,例如, R^{Z5} 为氢、甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)、或正己基(C_6),或 R^{Z4} 为 $-N(R^{Z5})_2$,其中两个 R^{Z5} 基团结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0173] 本文中涉及特别的 L^3 亚烷基。例如,在一些实施方式中, L^3 为下式的亚烷基:



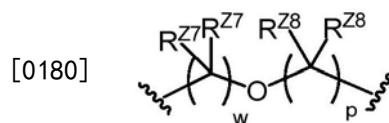
[0175] 其中 p 为1、2或3;且 R^{Z7} 和 R^{Z8} 的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或 $-OR^{Z5}$ 。在一些实施方式中, p 为1。在一些实施方式中, p 为2。在一些实施方式中, p 为3。

[0176] 本文中还涉及特别的 L^3 亚烯基。例如,在一些实施方式中, L^3 为下式的亚烯基:



[0178] 其中 q 为0、1、或2;且 R^{Z7} 和 R^{Z8} 的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或 $-OR^{Z5}$ 。在一些实施方式中, q 为0。在一些实施方式中, q 为1。在一些实施方式中, q 为2。

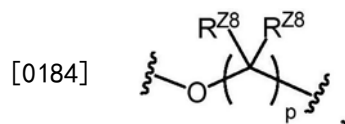
[0179] 本文中还涉及特别的 L^3 杂亚烷基,例如,在一些实施方式中, L^3 为下式的杂亚烷基:



[0181] 其中 w 为0或1且 p 为1、2或3,或者 w 为1且 p 为0、1、2或3;且 R^{Z7} 和 R^{Z8} 的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或 $-OR^{Z5}$ 。

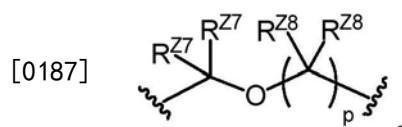
[0182] 在一些实施方式中, p 为0。在一些实施方式中, p 为1。在一些实施方式中, p 为2。在一些实施方式中, p 为3。在一些实施方式中, w 为0。在一些实施方式中, w 为1。在一些实施方式中, w 为0,且 p 为1。在一些实施方式中, w 为0,且 p 为2。在一些实施方式中, w 为0,且 p 为3。在一些实施方式中, w 为1,且 p 为1。在一些实施方式中, w 为1,且 p 为2。在一些实施方式中, w 为1,且 p 为3。

[0183] 例如,在其中 w 为0的一些实施方式中,提供下式的 L^3 杂亚烷基:



[0185] 其中 p 和 R^{Z8} 如本文中所定义。

[0186] 在其中 w 为1的一些实施方式中,提供下式的 L^3 杂亚烷基:

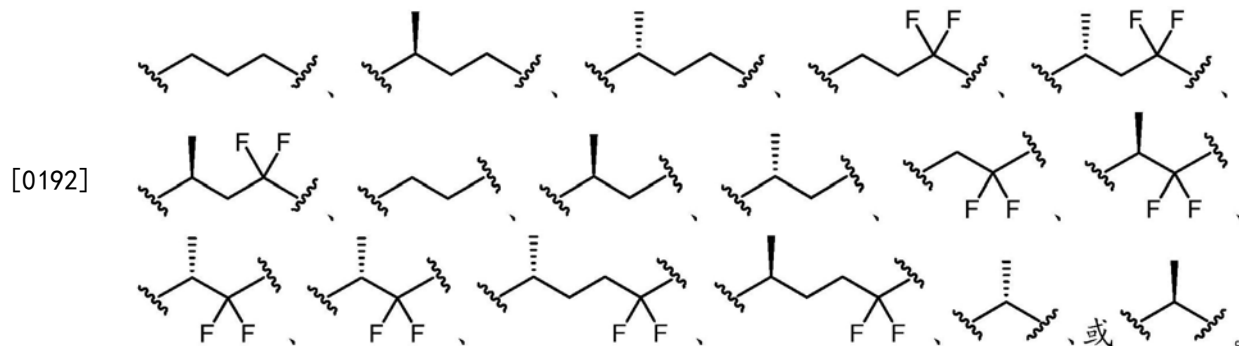


[0188] 其中 p 、 R^{Z7} 和 R^{Z8} 如本文中所定义。

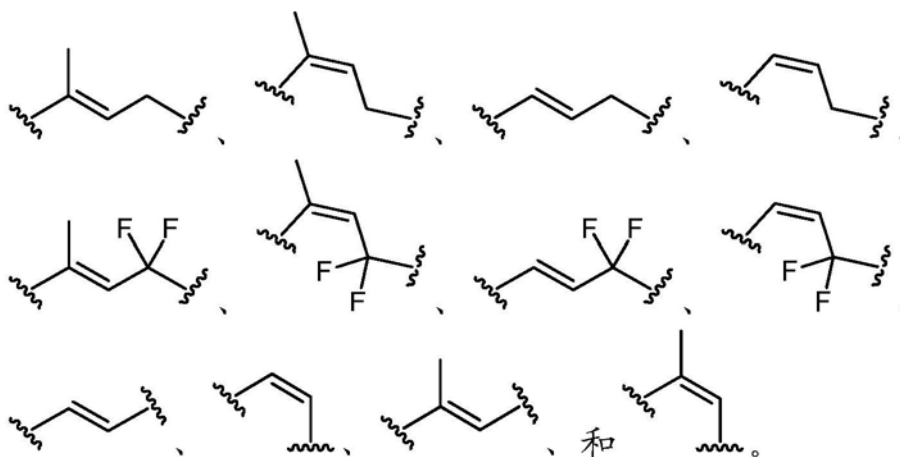
[0189] 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为氢。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为卤素, 例如, 氟。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{Z7} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、正己基 (C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iPr)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为 $-\text{OR}^{Z5}$, 例如, $-\text{OH}$ 。

[0190] 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为氢。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为卤素, 例如, 氟。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{Z8} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、正己基 (C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iPr)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为 $-\text{OR}^{Z5}$, 例如, $-\text{OH}$ 。

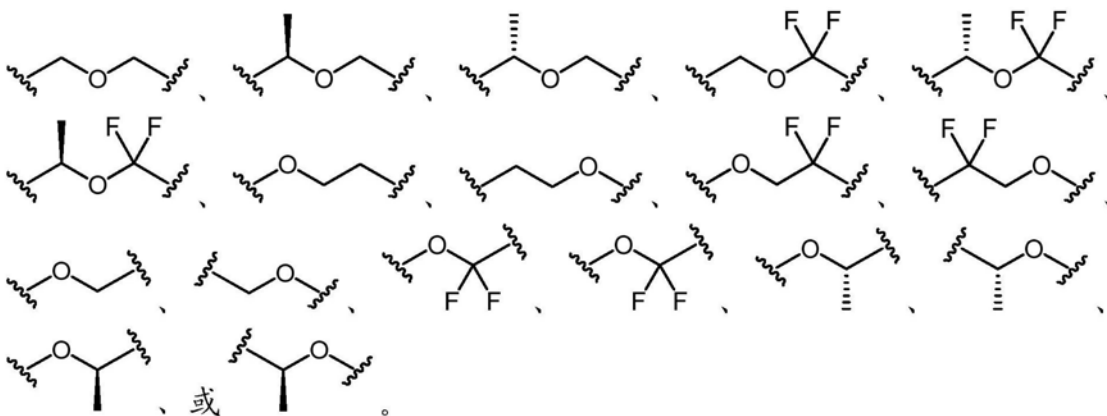
[0191] 示例性的 L^3 亚烷基包括, 但不限于:



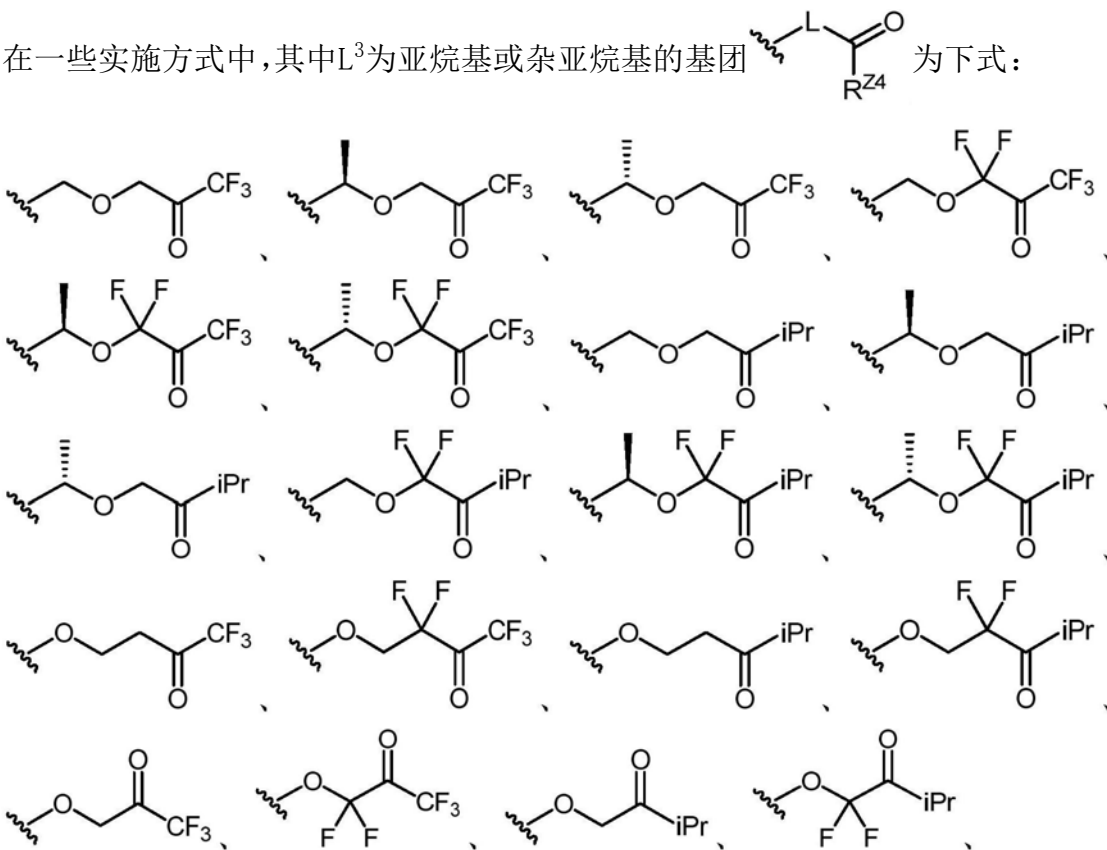
[0193] 示例性的 L^3 亚烯基包括, 但不限于:



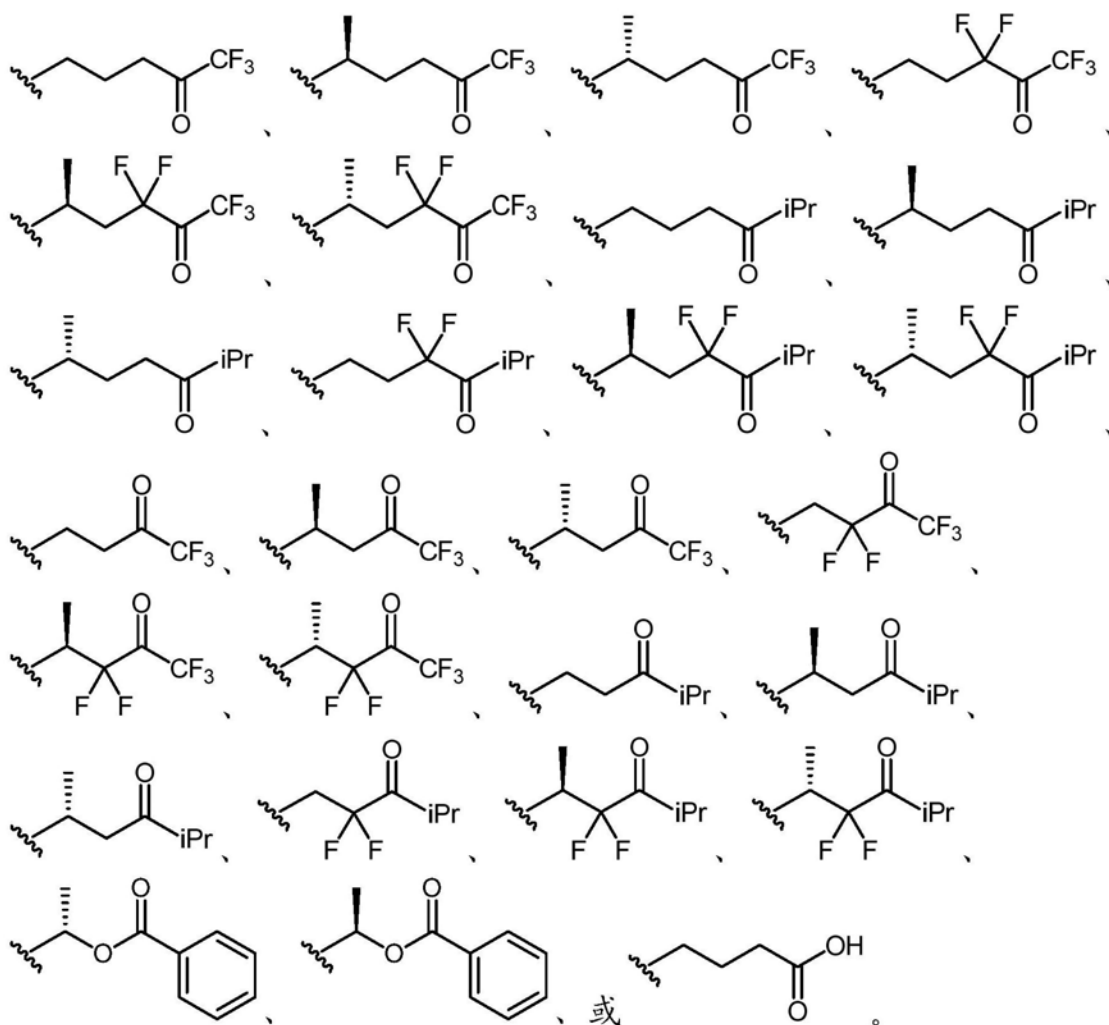
[0195] 示例性的L³杂亚烷基包括,但不限于:



[0197] 在一些实施方式中,其中L³为亚烷基或杂亚烷基的基团  为下式:

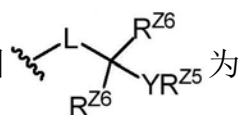


[0199]



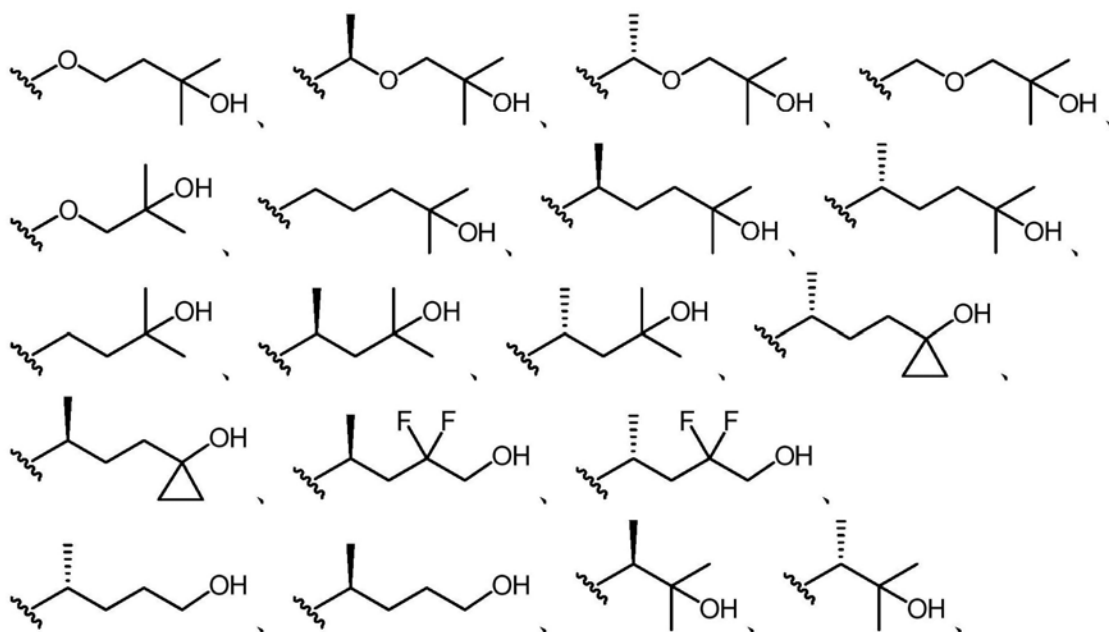
[0200]

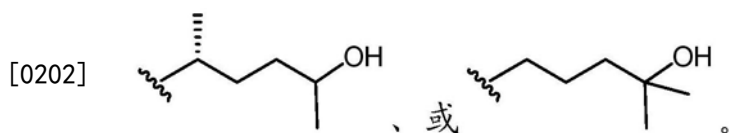
在一些实施方式中,其中Y为-O-且L³为亚烷基或杂亚烷基的基团



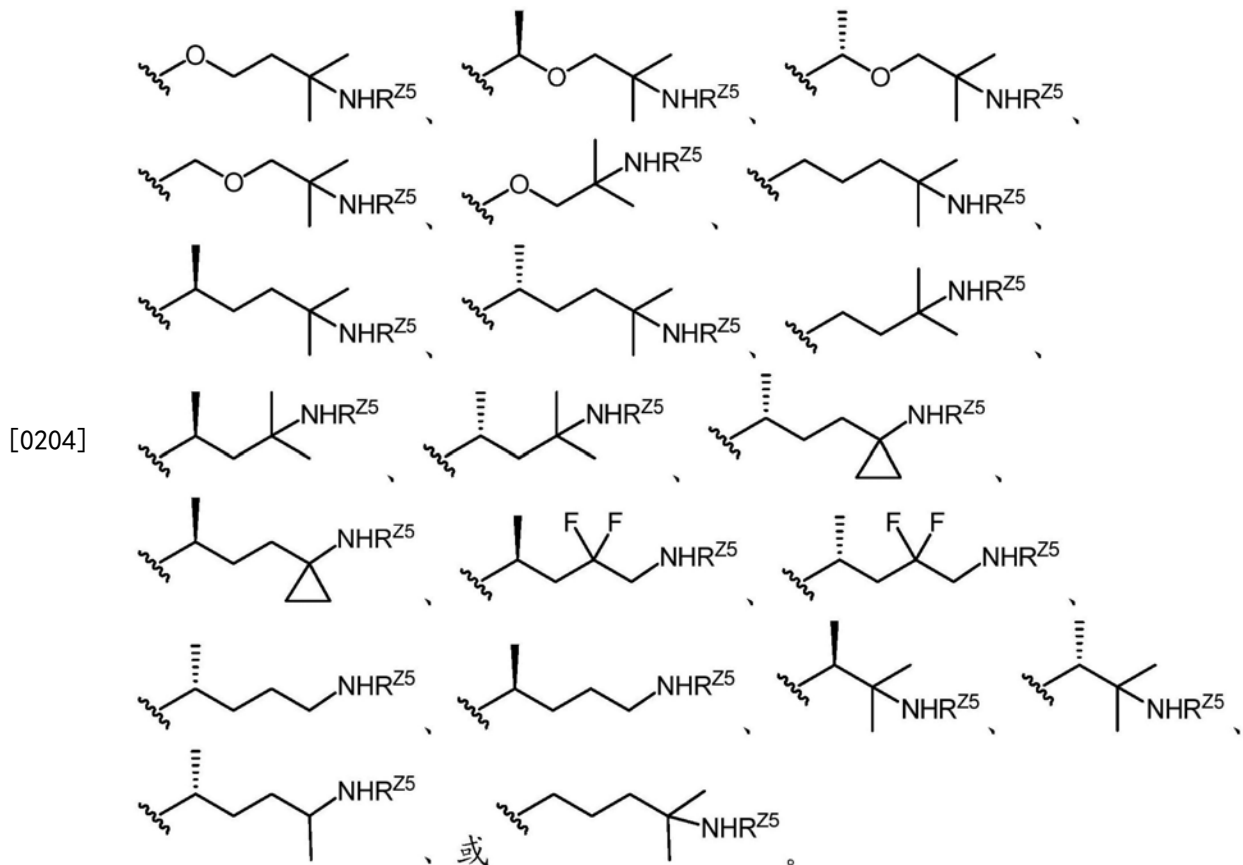
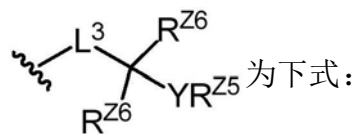
下式:

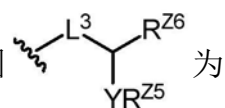
[0201]



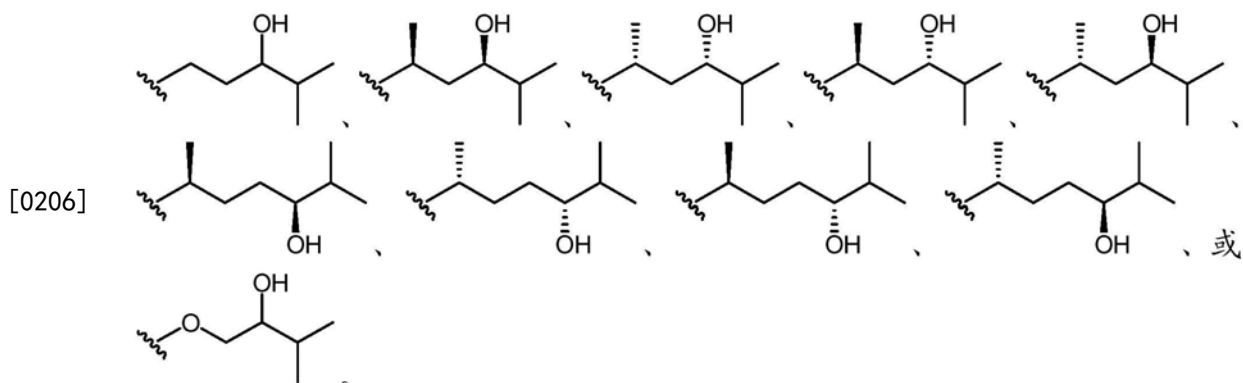


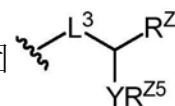
[0203] 在一些实施方式中,其中Y为-NH-且L³为亚烷基或杂亚烷基的基团

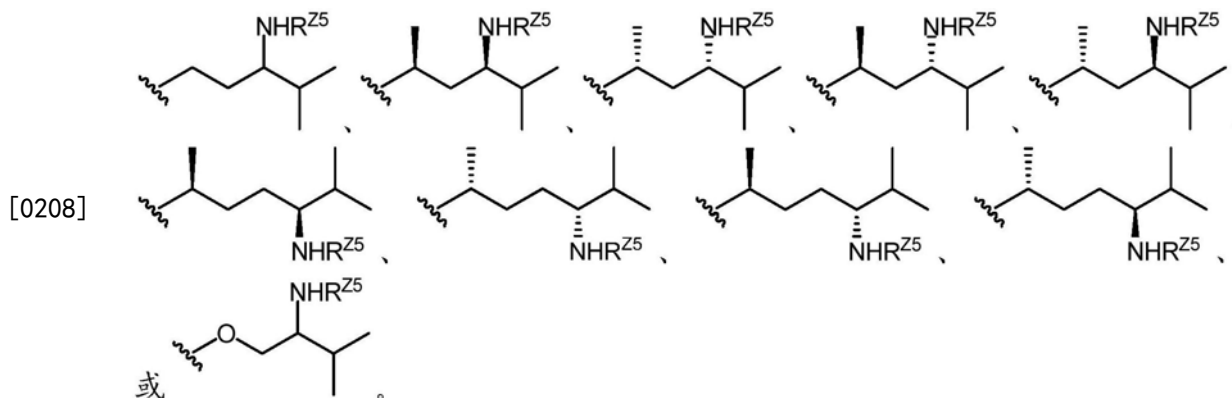


[0205] 在一些实施方式中,其中Y为-O-且L³为亚烷基或杂亚烷基的基团  为

下式:



[0207] 在一些实施方式中,其中Y为-NH-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基的基团  为下式:



[0209] R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各实施方式

[0210] 如以上总体上定义的, R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为H、-OH、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、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、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{B1}、-SR^{B1}、-N(R^{B1})₂、-N=NR^{B1}、-N=C(R^{B1})₂、-N(OR^{B1})(R^{B1})、-C(=O)R^{B1}、-C(=O)OR^{B1}、-C(=O)SR^{B1}、-C(=O)N(R^{B1})₂、-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})、-OC(=O)R^{B1}、-OC(=O)OR^{B1}、-OC(=O)SR^{B1}、-OC(=O)N(R^{B1})₂、-NR^{B1}C(=O)R^{B1}、-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})₂、-SC(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂R^{B2}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)₂R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂和/或 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团。

[0211] 在一些实施方式中, R^2 为H。在一些实施方式中, R^2 为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^2 为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^2 为-OR^{B1}。在一些实施方式中, R^2 为-SR^{B1}。在一些实施方式中, R^2 为-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中, R^2 为H、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}、-SR^{B1}、或-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中, R^2 为F、Cl、Me、Et、n-Pr、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。在一些实施方式中, R^2 为CF₃、氨基、或二甲基氨基。在一些实施方式中, R^2 为在 α 位的非氢基团。在一些实施方式中, R^2 为在 β 位的非氢基团。

[0212] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 之一为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 之一为氢;且另一个为-OR^{B1}、-SR^{B1}、或-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 之一为H;且另一个为-OH、-OMe、氨基、或二烷基氨基。在一些实施方式中, R^{11b} 为非氢基团,且 R^{11a} 为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 为非氢基团,且 R^{11b} 为氢。

[0213] 在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成氧代基团。

[0214] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 的各实施方式

[0215] 如以上总体上定义的, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 和 R^{7b} 的各情况独立地为氢、-OH、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、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-

OR^{B1}、-SR^{B1}、-N(R^{B1})₂、-N=NR^{B1}、-N=C(R^{B1})₂、-N(OR^{B1})(R^{B1})、-C(=O)R^{B1}、-C(=O)OR^{B1}、-C(=O)SR^{B1}、-C(=O)N(R^{B1})₂、-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})、-OC(=O)R^{B1}、-OC(=O)OR^{B1}、-OC(=O)SR^{B1}、-OC(=O)N(R^{B1})₂、-NR^{B1}C(=O)R^{B1}、-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})₂、-SC(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂，其中R^{B1}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^{B1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；和R^{B2}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，或者R^{B1}基团和R^{B2}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者任选地其中R^{4a}和R^{4b}、和/或R^{7a}和R^{7b}各自结合以形成氧代(=O)基团。

[0216] 在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}的各情况为氢。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}之一为氢。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}之一为氢；且另一个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^{4a}和R^{4b}之一为氢；且另一个为Me、Et、乙烯基、乙炔基、丙烯基、或丙炔基。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}各自独立地为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}各自为Me。

[0217] 在一些实施方式中，R^{7a}和R^{7b}的各情况为氢。

[0218] 如以上总体上定义的，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，且-----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。

[0219] 在其中-----代表单键的一些实施方式中，R^{6a}和R^{6b}的各情况为氢。在一些实施方式中，R^{6a}和R^{6b}的各情况为卤素，例如，氟。

[0220] 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，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。

[0221] 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，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。

[0222] 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。

[0223] 如以上总体上定义的, R^{17} 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、或 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ 。在一些实施方式中, R^{17} 为氢。在一些实施方式中, R^{17} 为卤素。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的碳环基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的杂环基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中, R^{17} 为 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ (例如, $-\text{OH}$)。

[0224] 如以上总体上定义的, R^{14} 为 H 或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{14} 为 H。在一些实施方式中, R^{14} 为取代或未取代的烷基 (例如, $-\text{CH}_3$)。

[0225] 如以上总体上定义的, R^{18} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{18} 为氢。在一些实施方式中, R^{18} 为取代或未取代的烷基 (例如, $-\text{CH}_3$)。

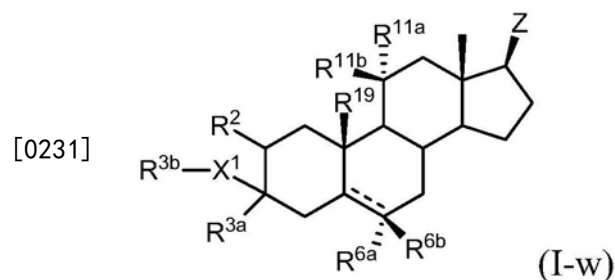
[0226] 如以上总体上定义的, R^{19} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{19} 为氢。在一些实施方式中, R^{19} 为取代或未取代的烷基 (例如, $-\text{CH}_3$)。

[0227] 在一些实施方式中, R^{14} 为氢, R^{18} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R^{19} 为 $-\text{CH}_3$ 。

[0228] 在一些实施方式中, R^{14} 为氢, R^{18} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R^{19} 为氢。

[0229] 式 (I) 的额外实施方式

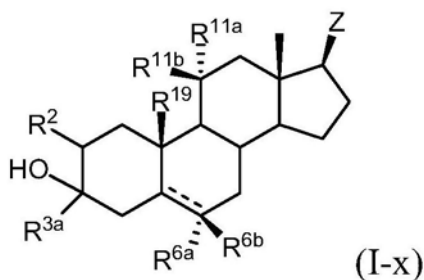
[0230] 在本文中进一步涉及以上实施方式的多种组合。例如, 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-w) :



[0232] 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、或 N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, 在 C3 位的基团 $-\text{X}^1\text{R}^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-\text{OR}^{\text{B1}}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-\text{OR}^{\text{B1}}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ----- 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。

[0233] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-x) :

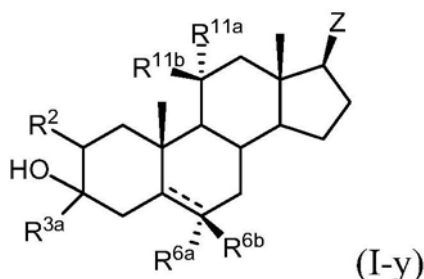
[0234]



[0235] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中，在C3位的基团-OH为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ===== 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。

[0236] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-y)：

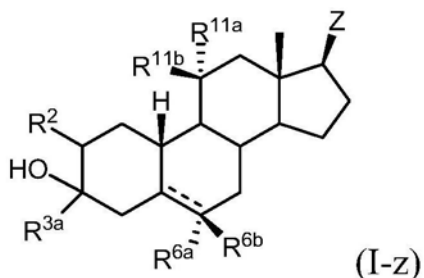
[0237]



[0238] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中，在C3位的基团-OH为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ===== 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

[0239] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-z)：

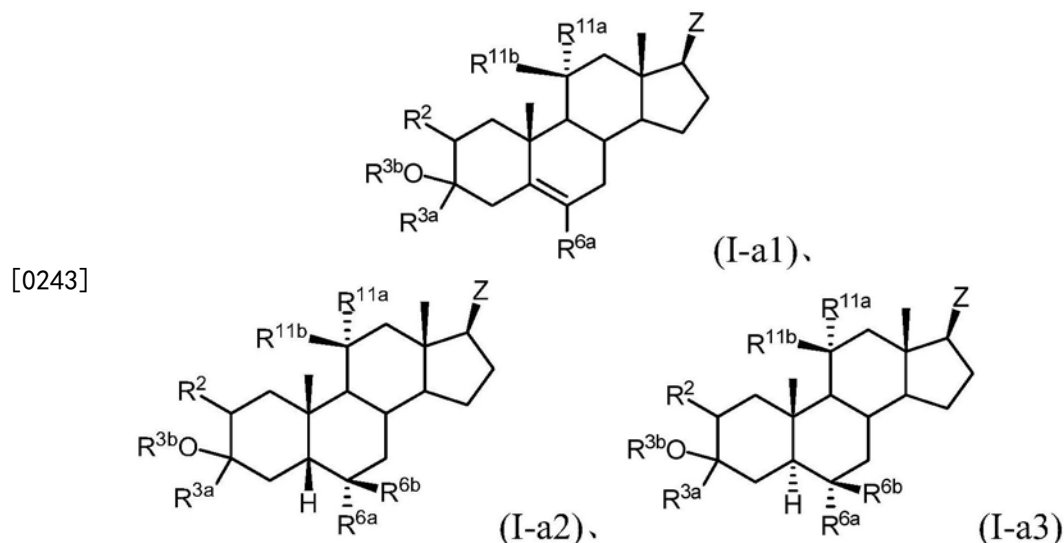
[0240]



[0241] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中，在C3位的基团-OH为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。

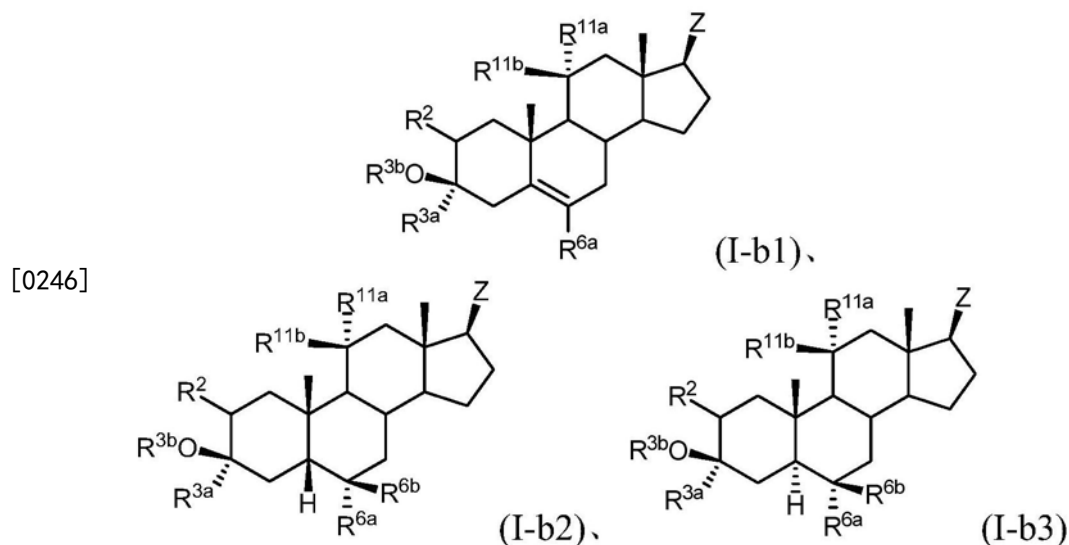
在一些实施方式中， ----- 代表双键。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

[0242] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-a1)、(I-a2)或(I-a3)：



[0244] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中，在C3位的基团 -OR^{3b} 为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 -OR^{B1} 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 -OR^{B1} 。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

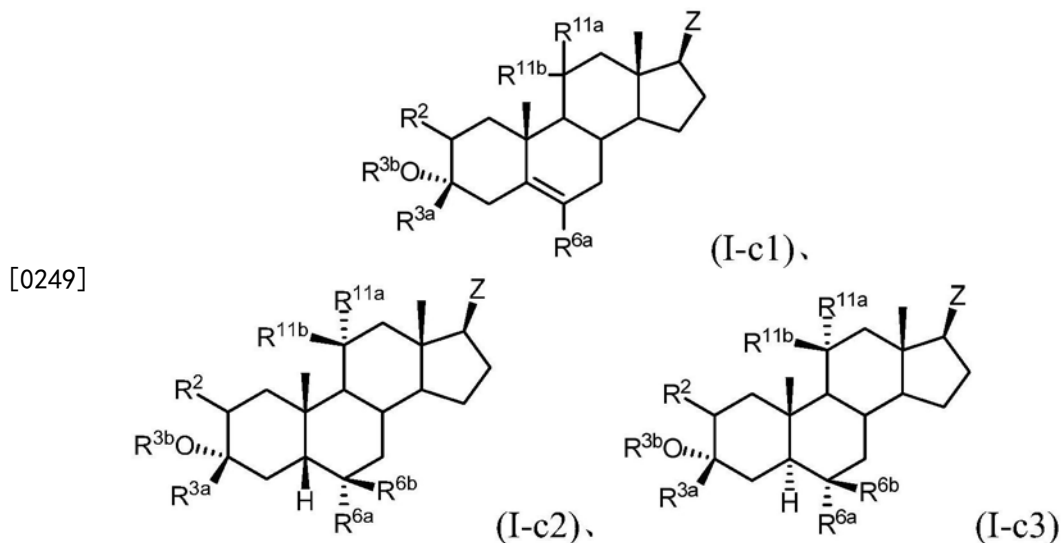
[0245] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-b1)、(I-b2)或(I-b3)：



[0247] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 -OR^{B1} 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 -OR^{B1} 。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} 为卤素例

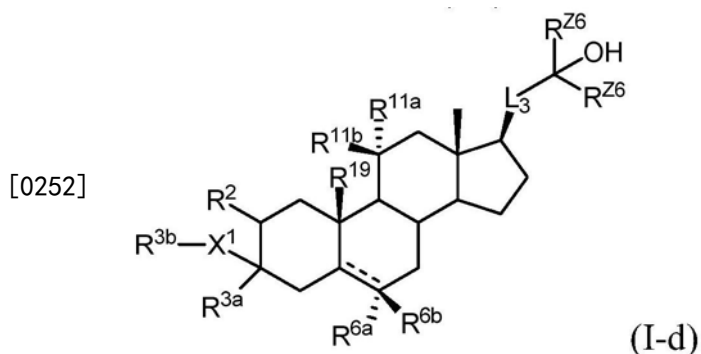
如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。

[0248] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-c1)、(I-c2) 或 (I-c3) :



[0250] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢和 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。

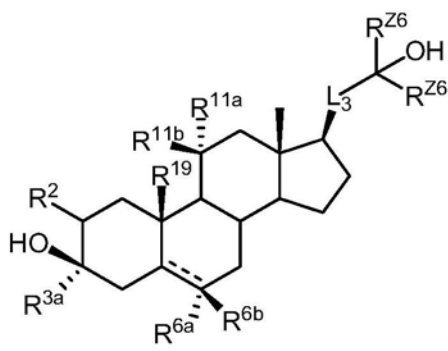
[0251] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-d) :



[0253] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, 在C3位的基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ===== 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。在一些实施方式中, 各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。

[0254] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-e) :

[0255]

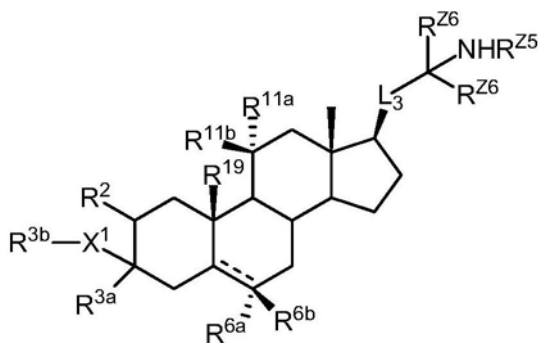


(I-e)

[0256] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ----- 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。在一些实施方式中，各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。

[0257] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-f)：

[0258]

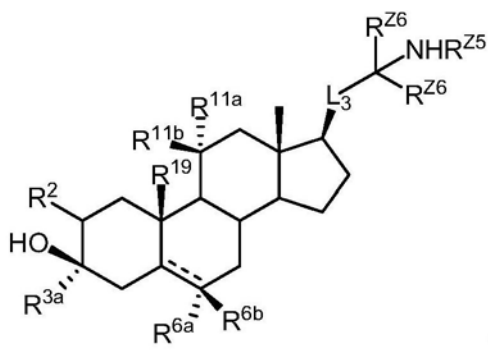


(I-f)

[0259] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中，在C3位地基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ----- 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。在一些实施方式中，各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。在一些实施方式中， R^{Z5} 为氢或甲基。

[0260] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-g)：

[0261]

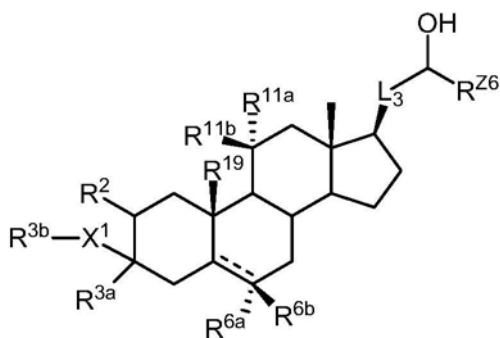


(I-g)

[0262] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ----- 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。在一些实施方式中，各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。在一些实施方式中， R^{Z5} 为氢或甲基。

[0263] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-h)：

[0264]

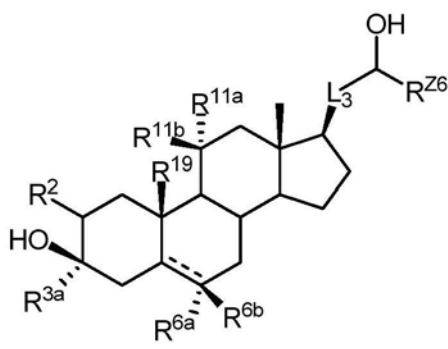


(I-h)

[0265] 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、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中，在C3位的基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ----- 代表双键。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} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 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^{19} 为甲基。在一些实施方式中， R^{Z6} 为异丙基。

[0266] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-i)：

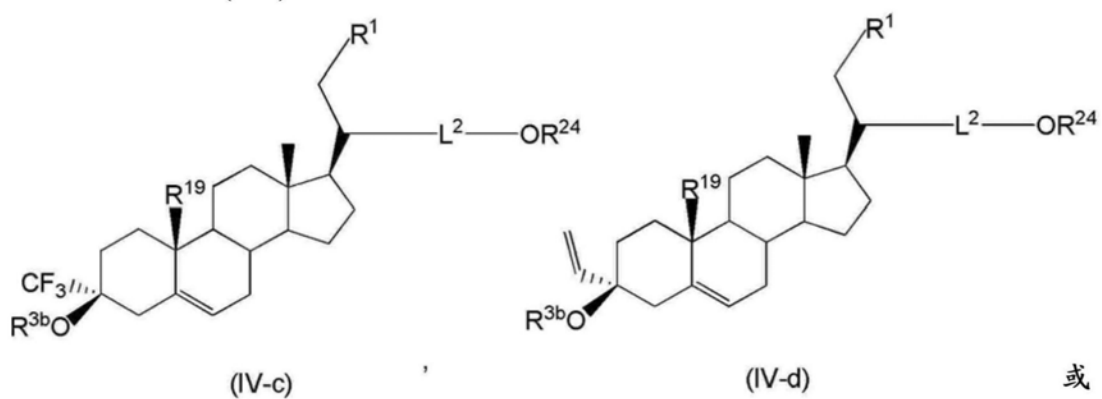
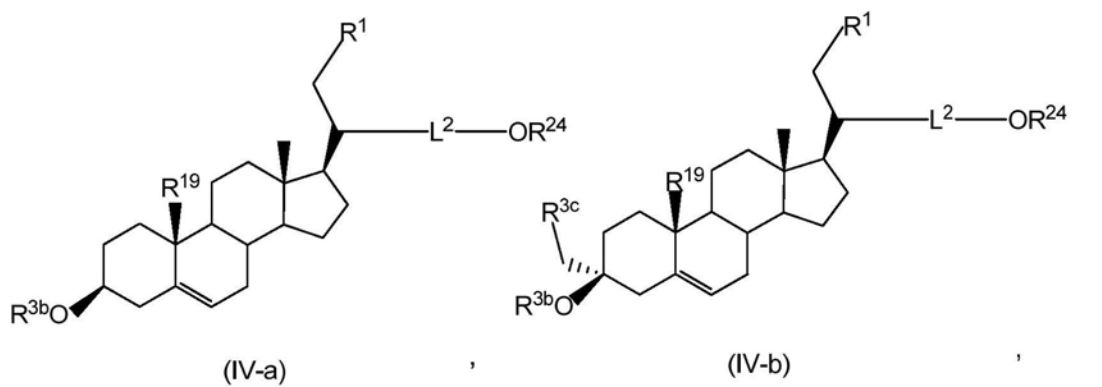
[0267]



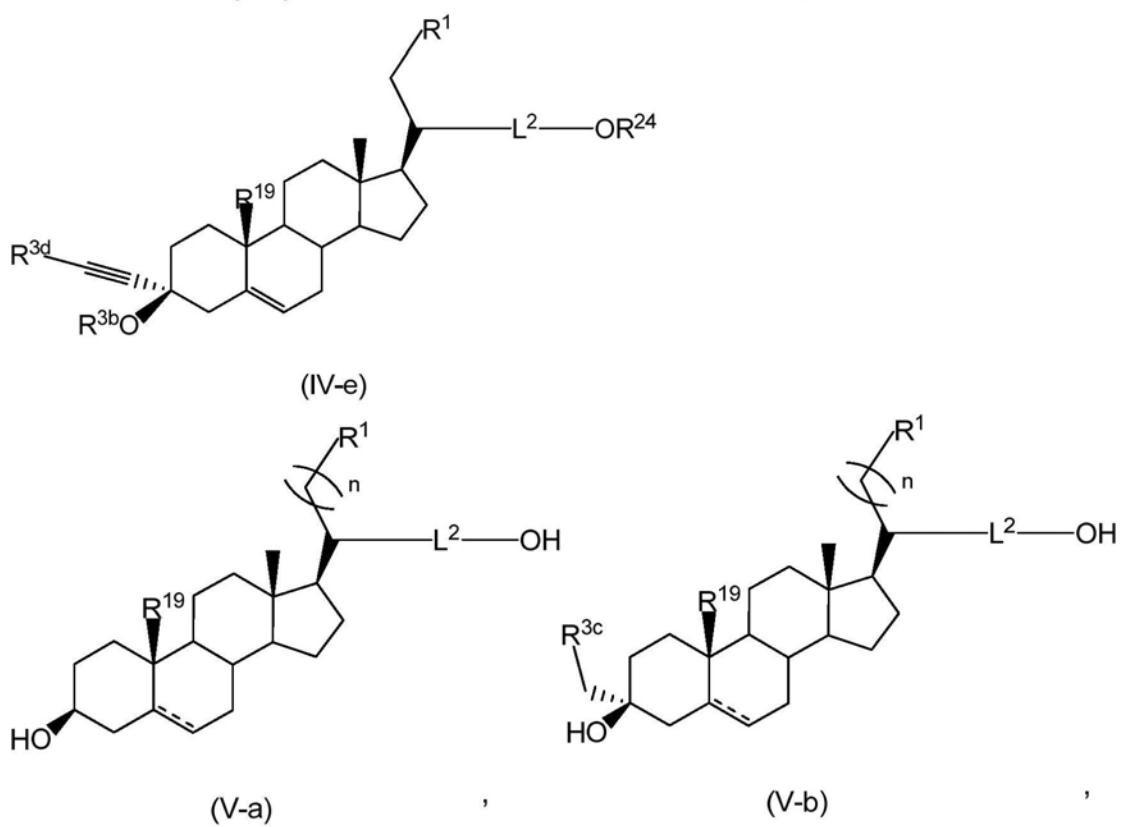
(I-i)

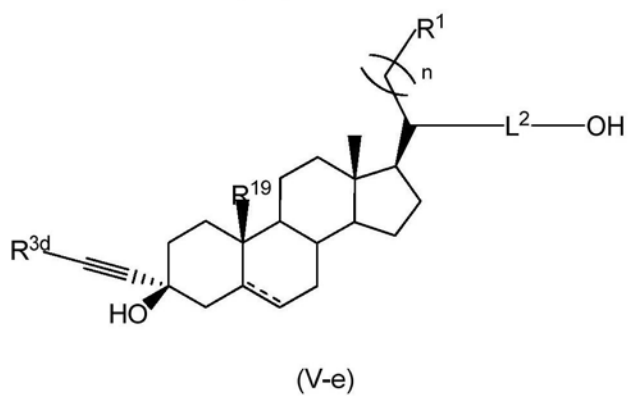
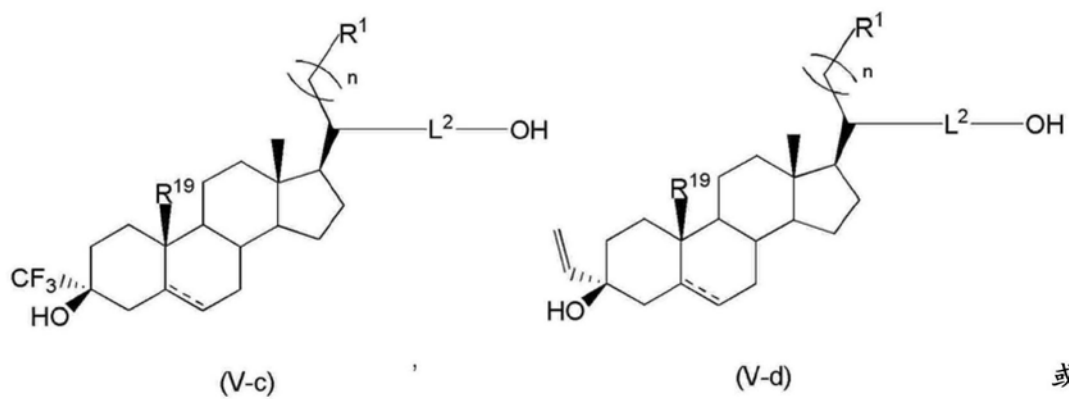
[0268] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中，R^{3a}为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中，R²为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中，R^{11a}为氢且R^{11b}为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中，-----代表单键，R⁵为 α (下面的) 且R^{6a}为氢。在一些实施方式中，-----代表双键。在一些实施方式中，R^{6a}和R^{6b}两者都为氢。在一些实施方式中，R^{6a}为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中，R^{6b}为卤素例如氟、或烷基，且R^{6a}为氢。在一些实施方式中，R^{6a}和R^{6b}两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中，R¹⁹为甲基。在一些实施方式中，R^{Z6}为异丙基。

[0269] 式(I)的额外实施方式包括下式的化合物：

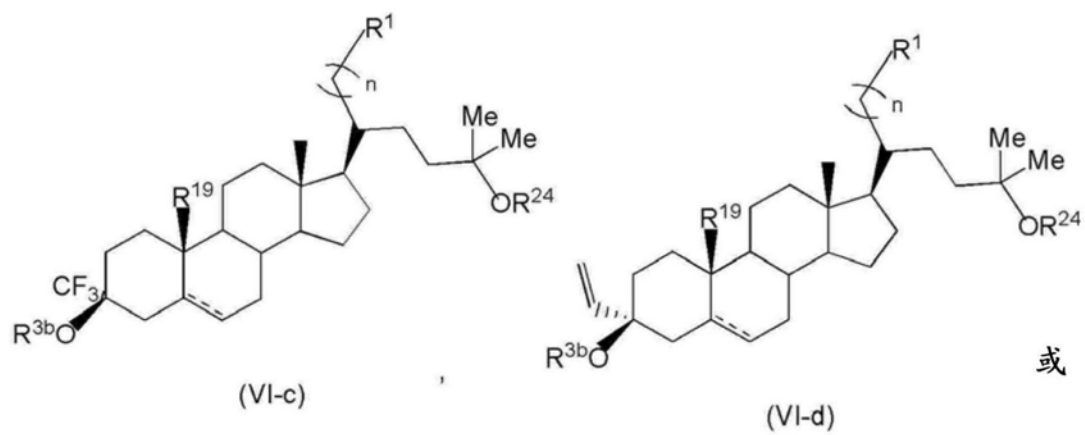
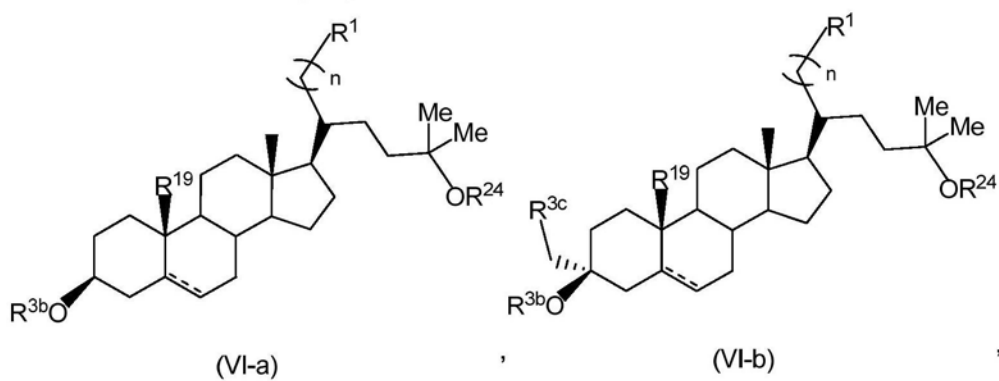


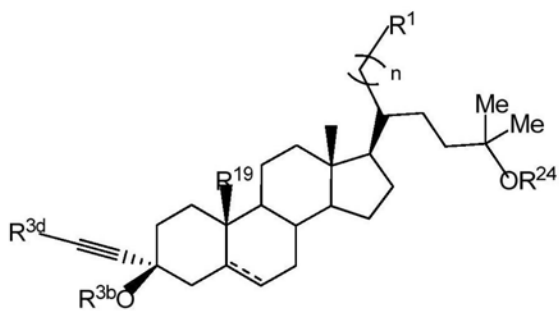
[0270]



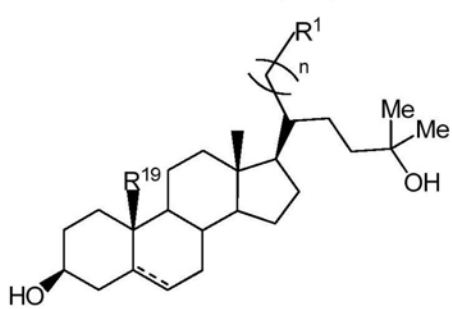


[0271]



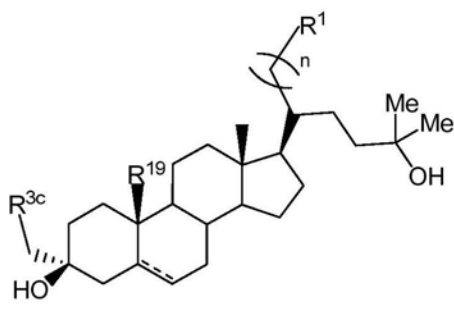


(VI-e)



(VII-a)

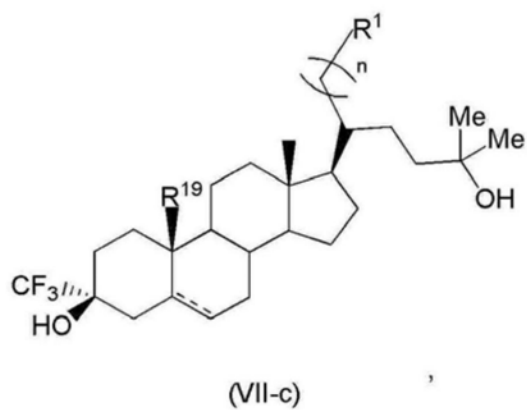
,



(VII-b)

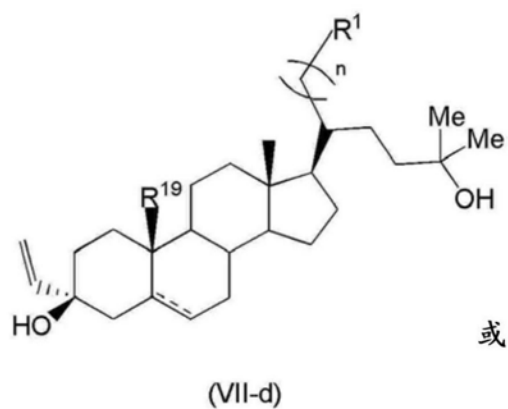
,

[0272]



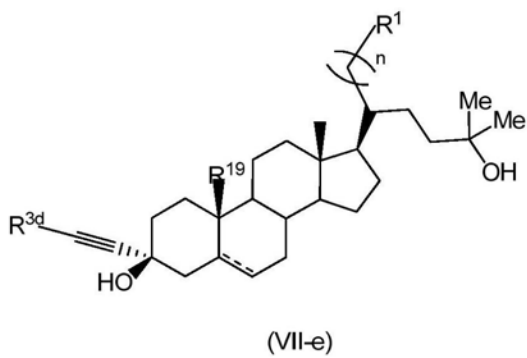
(VII-c)

,

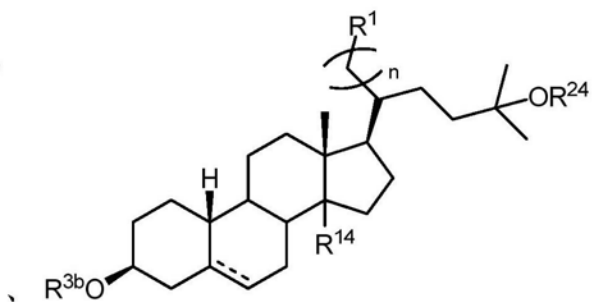


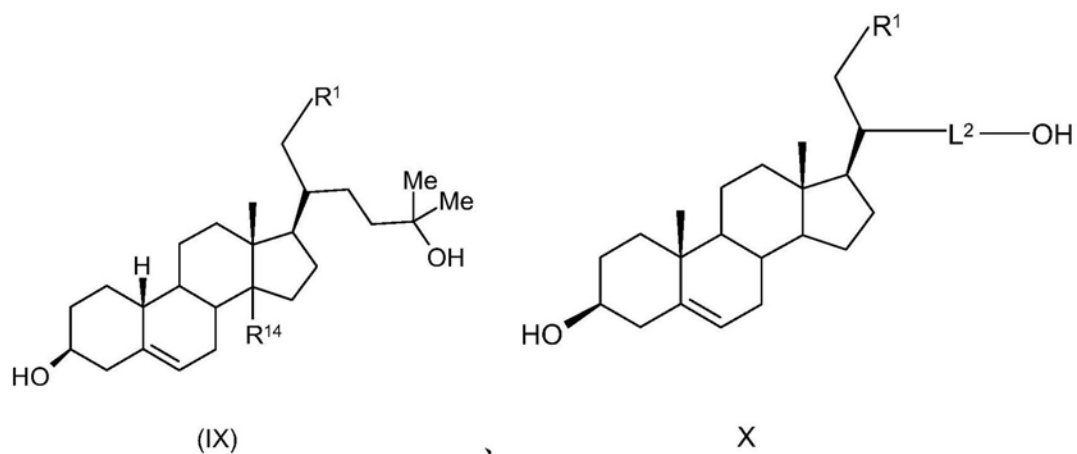
(VII-d)

或

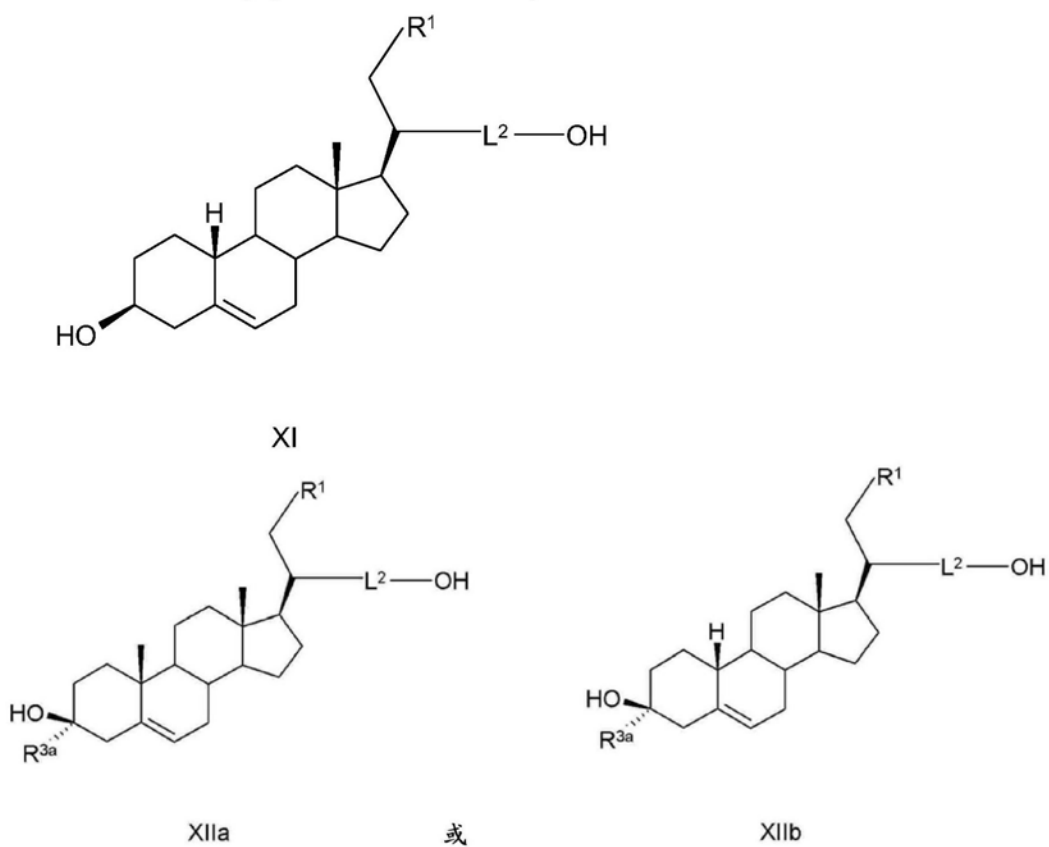


(VII-e)



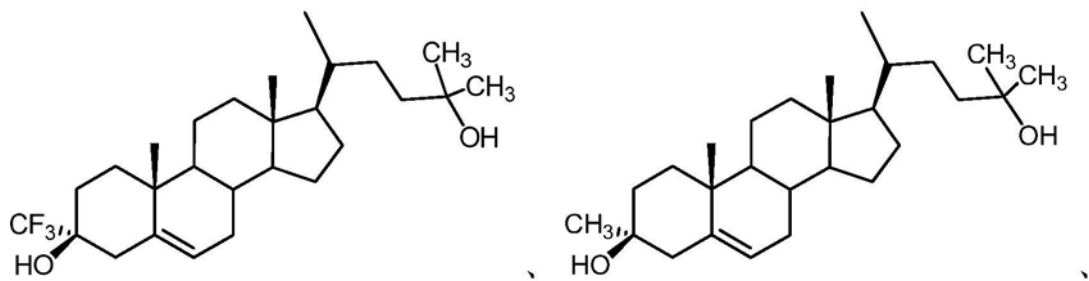


[0273]

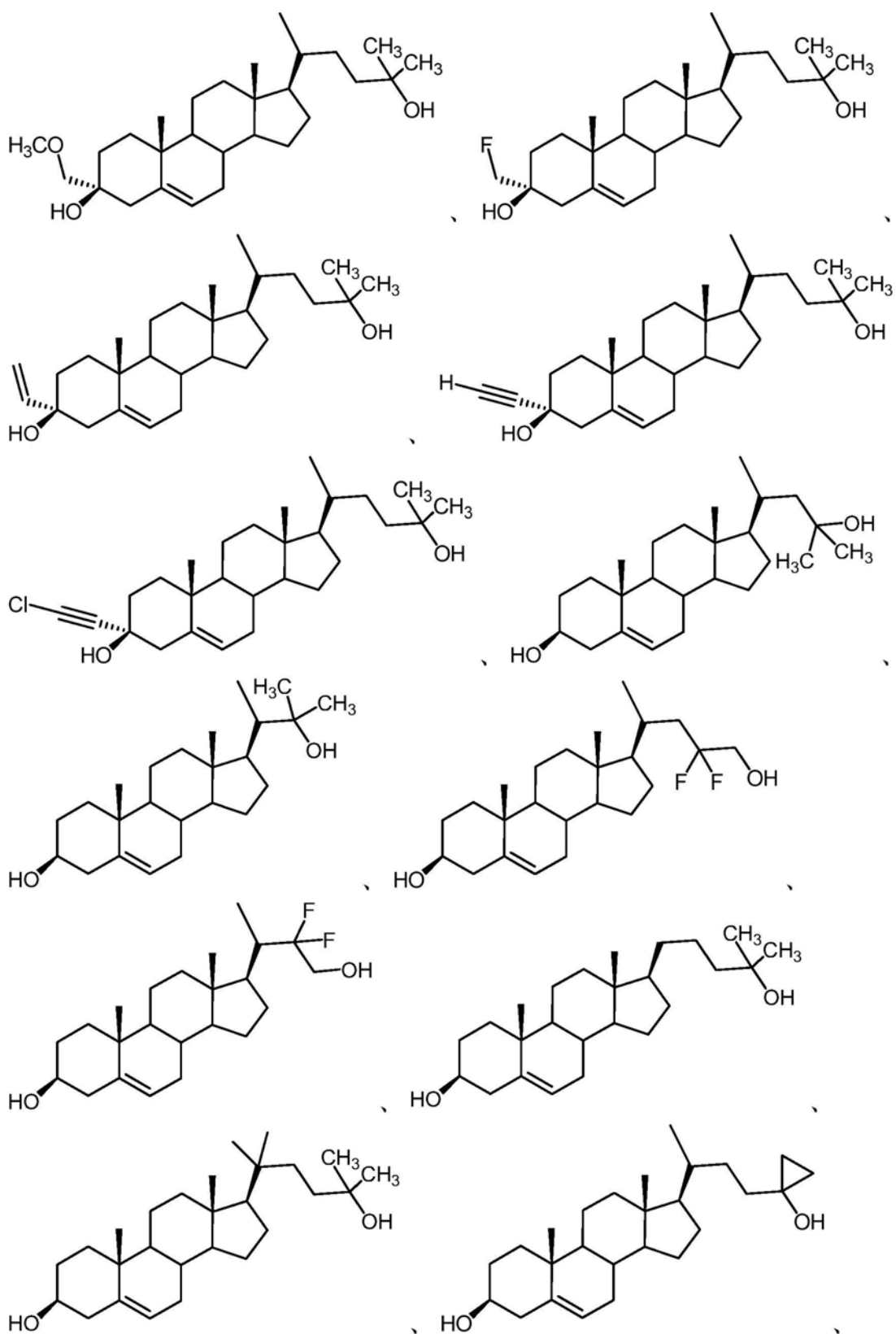


[0274] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

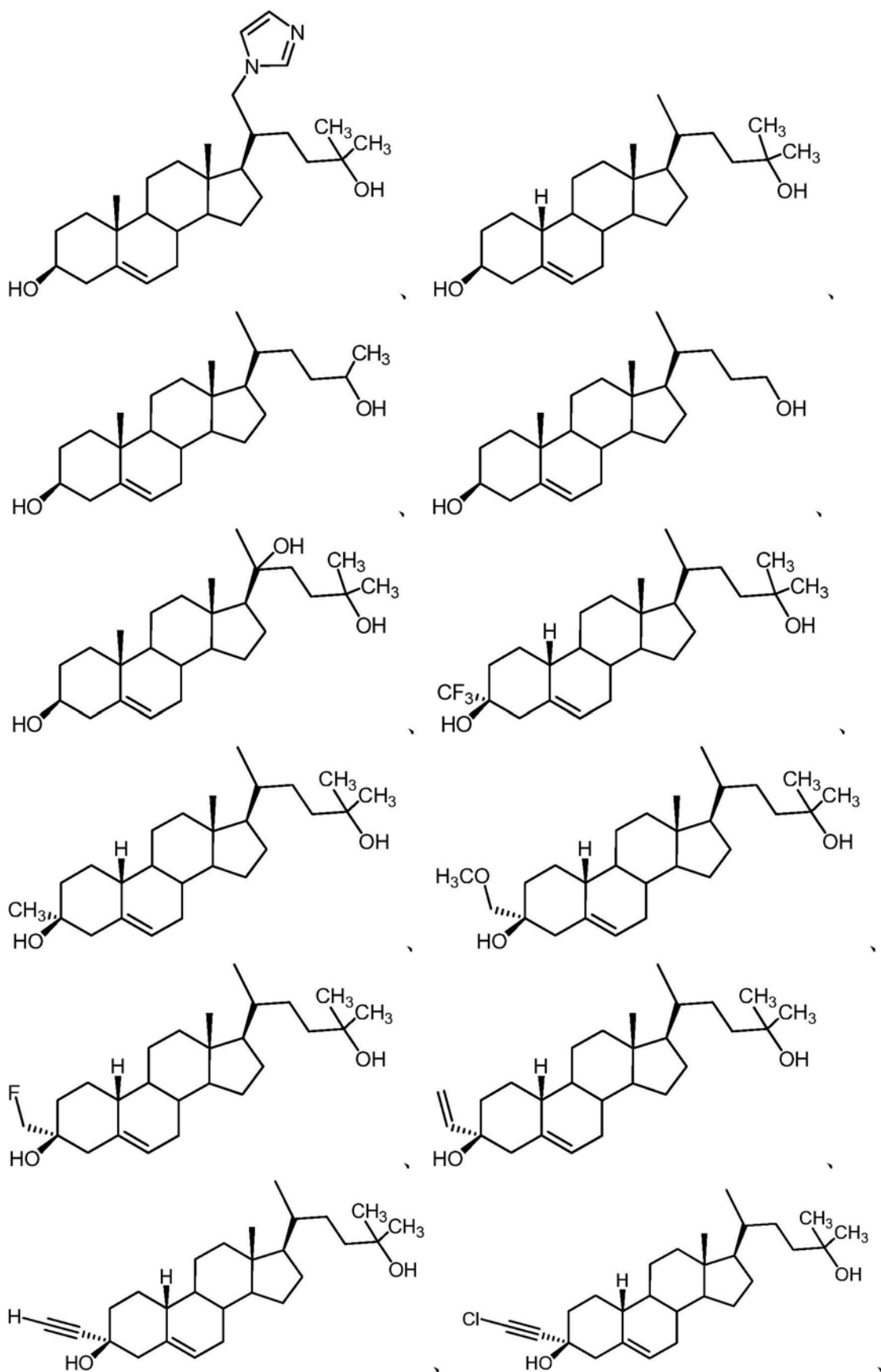
[0275]

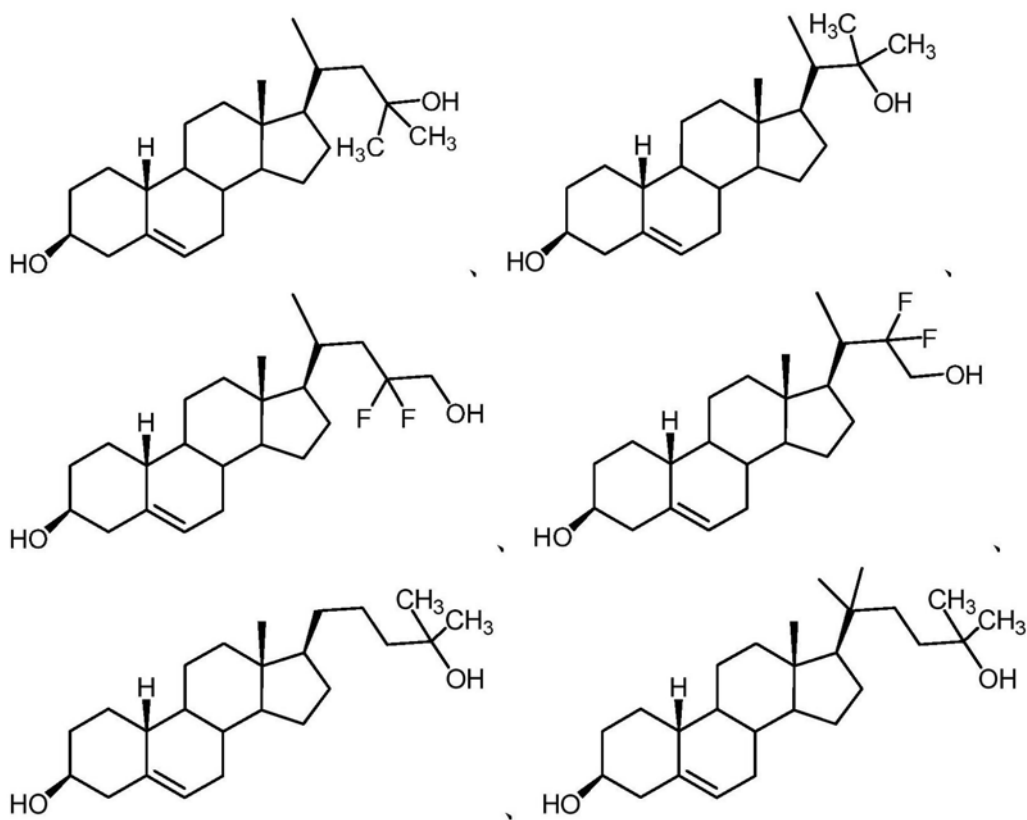


[0276]

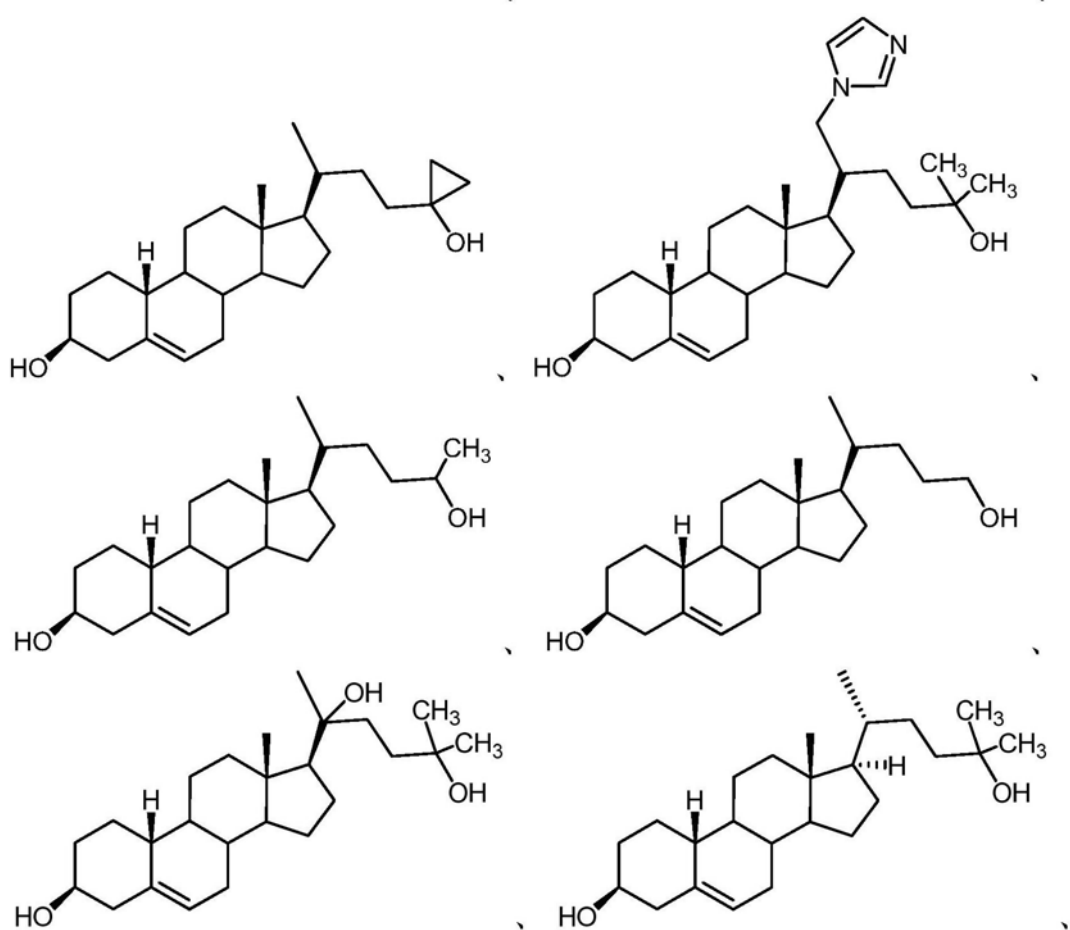


[0277]

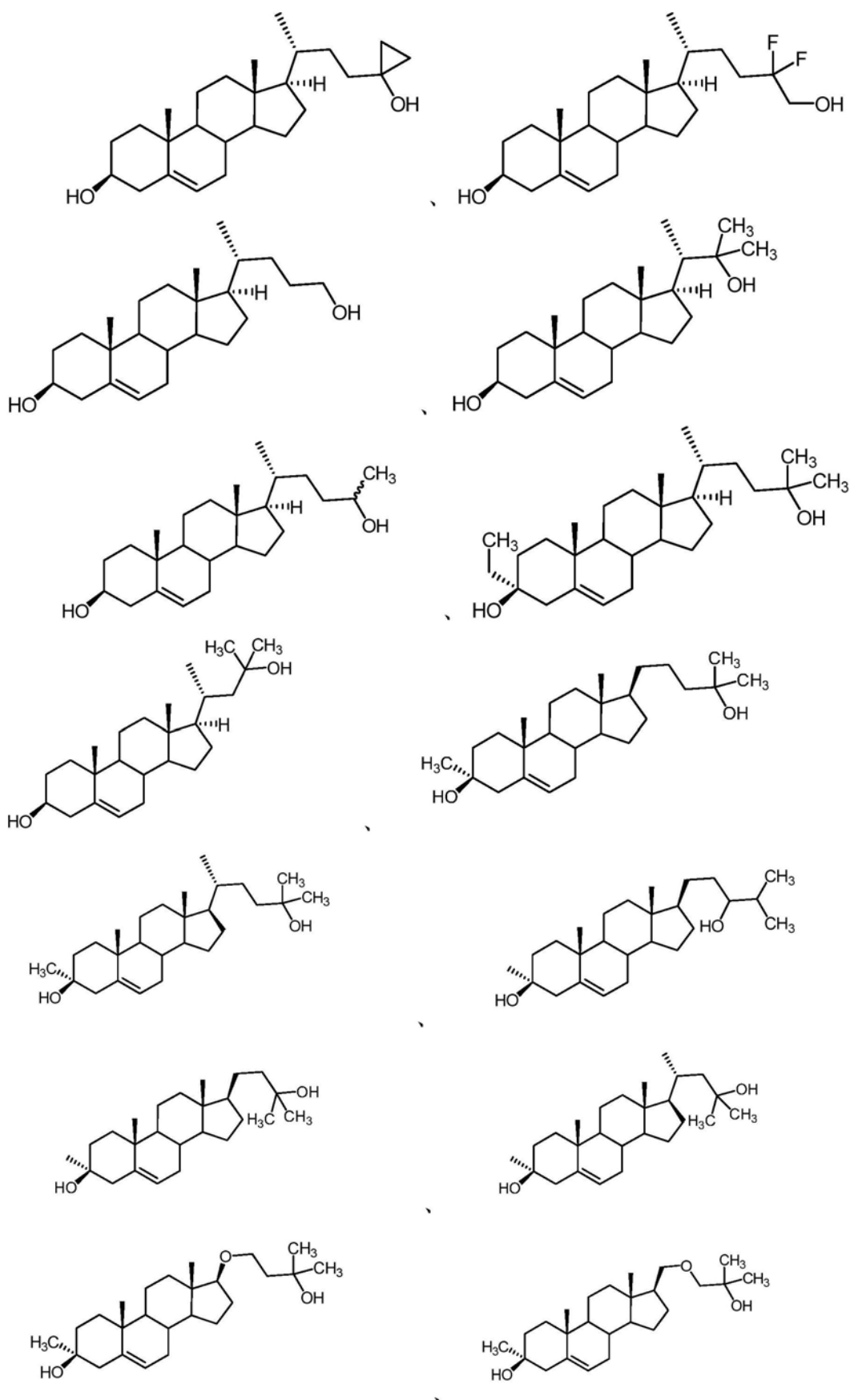


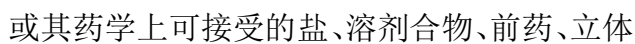
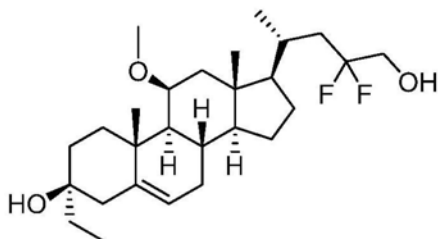
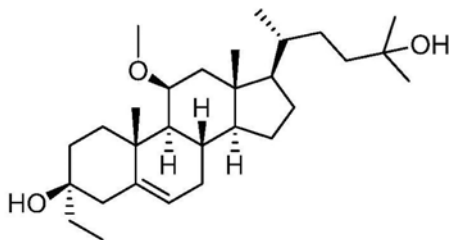
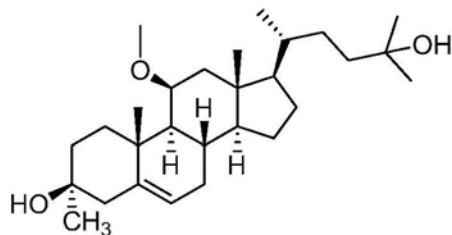
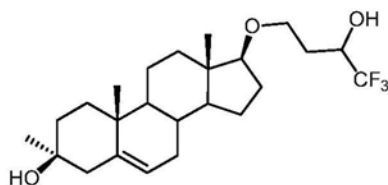
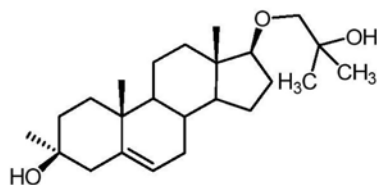


[0278]



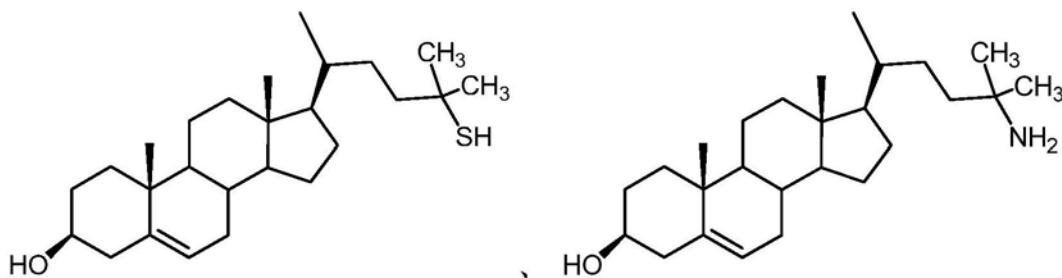
[0279]



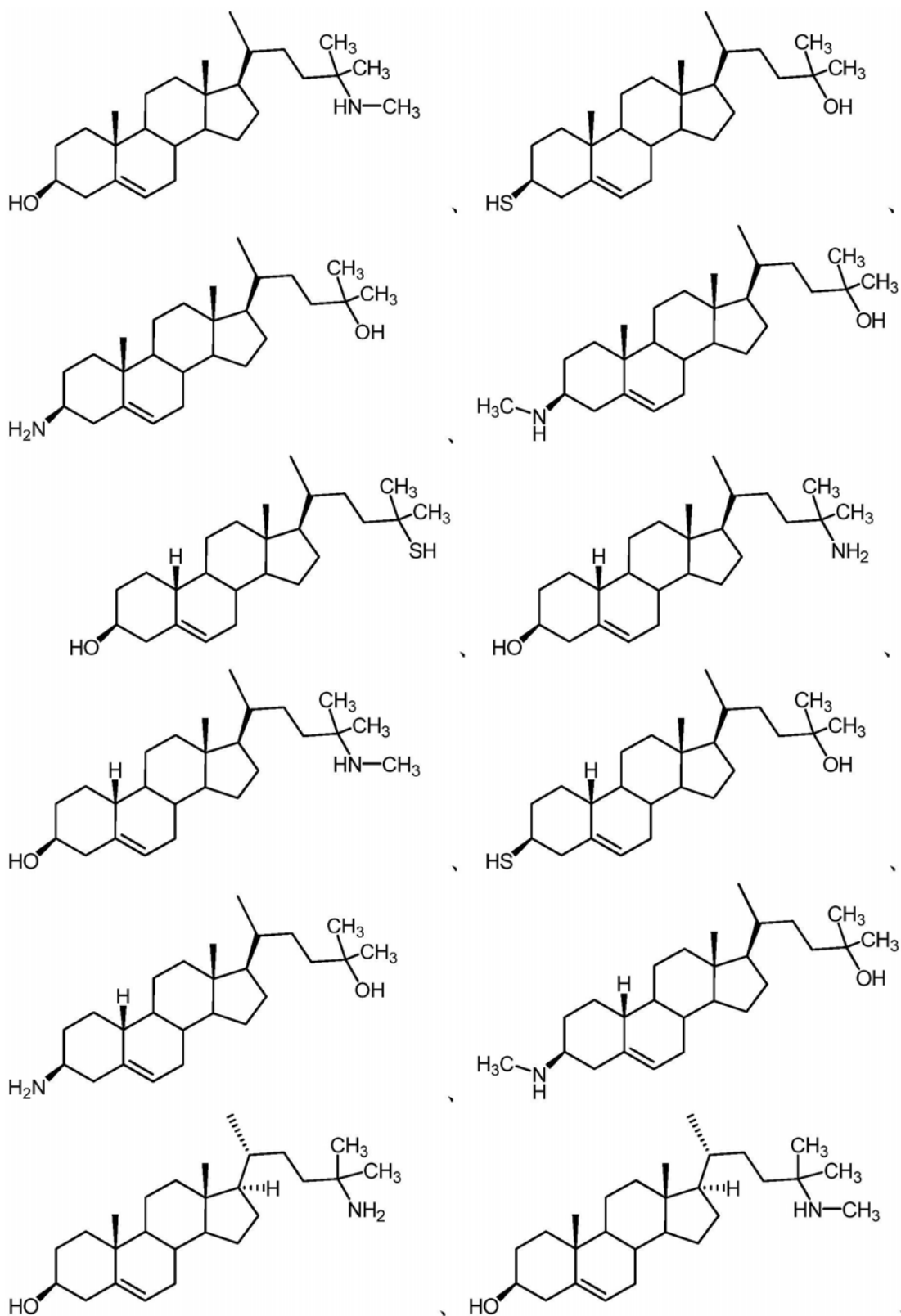


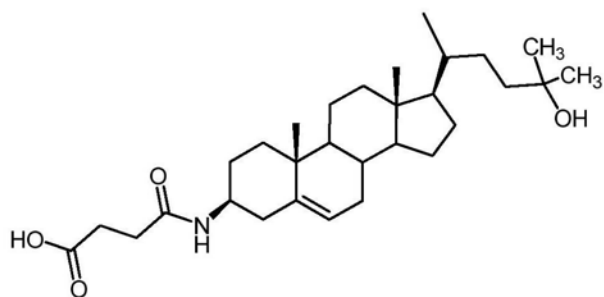
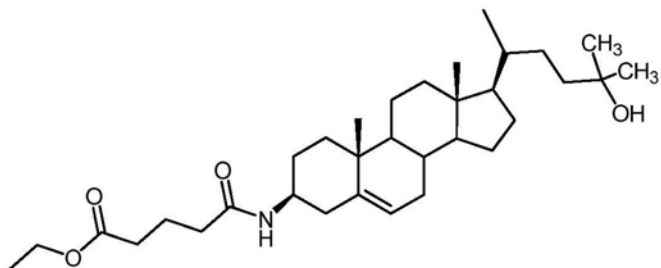
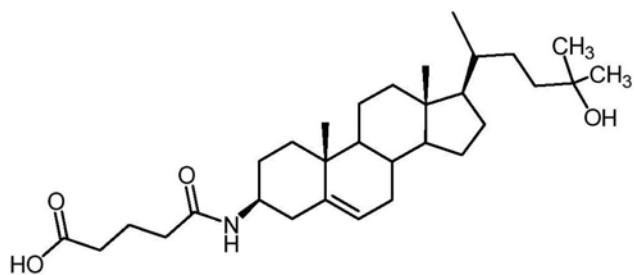
[0282] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

[0283]

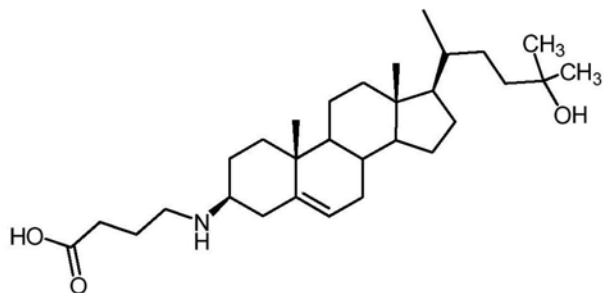
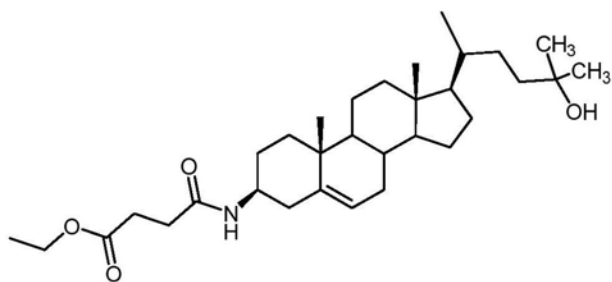
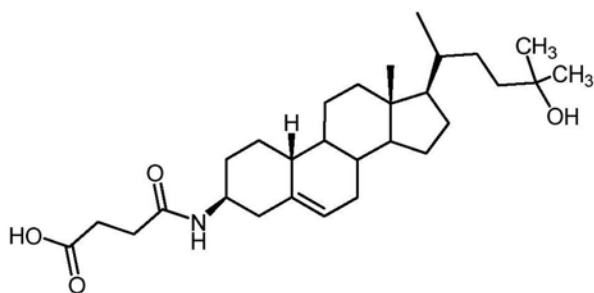


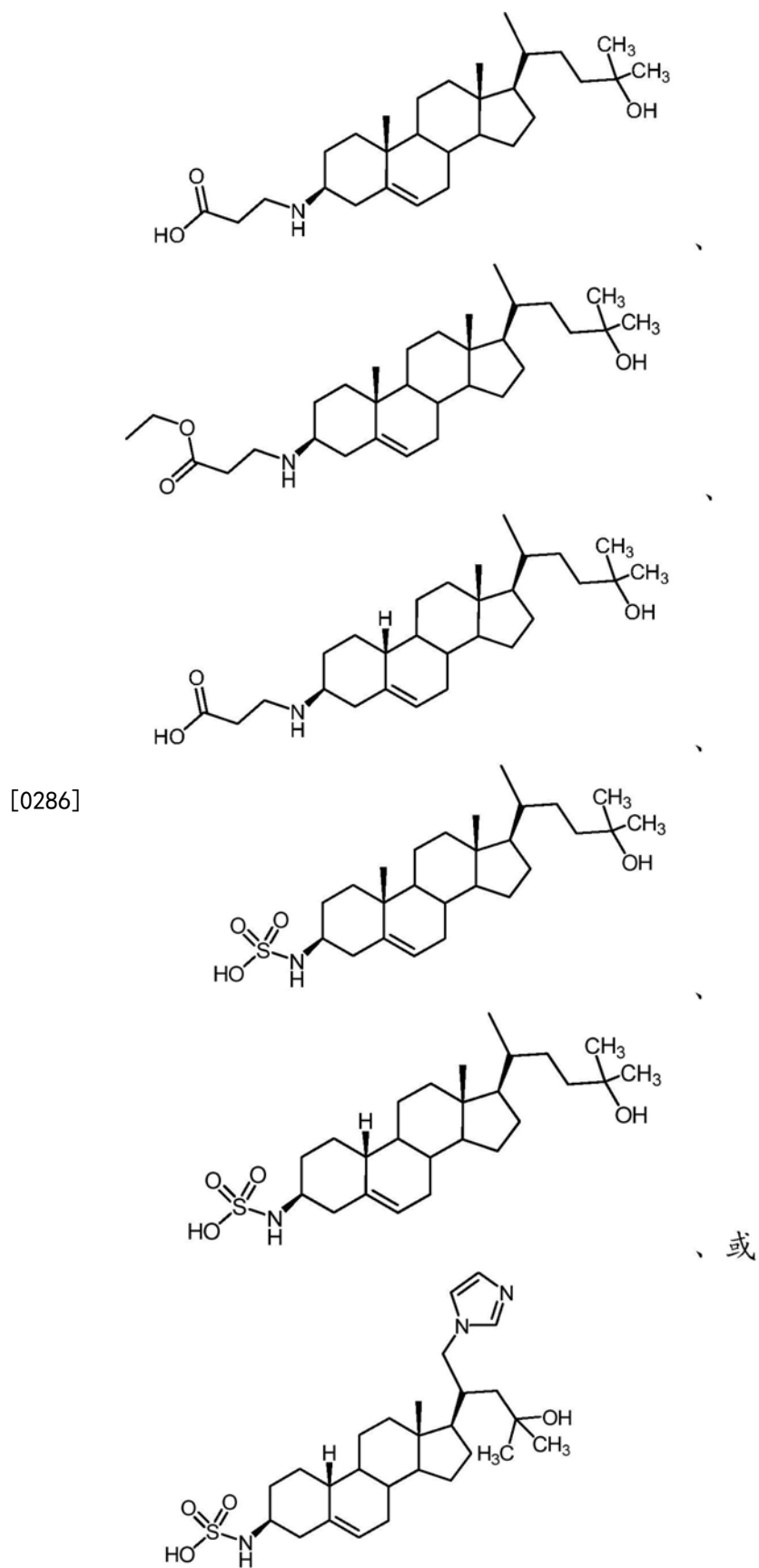
[0284]





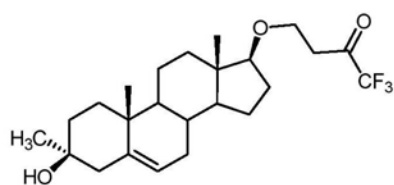
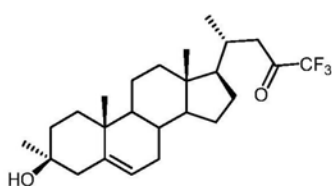
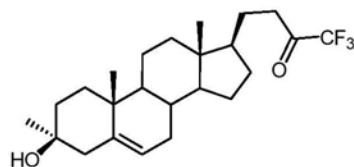
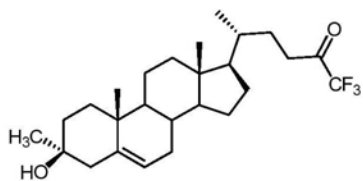
[0285]



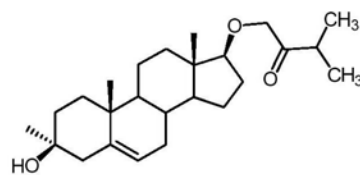
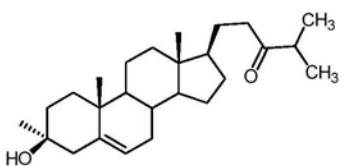
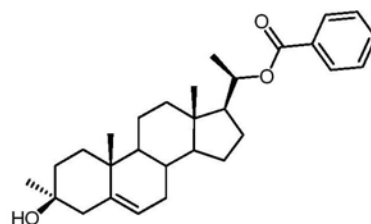
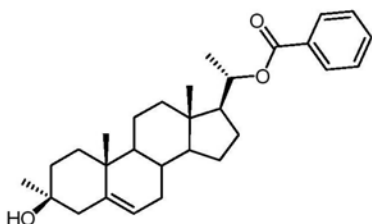
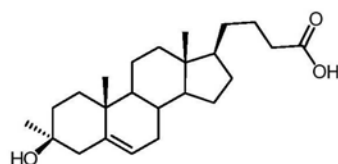
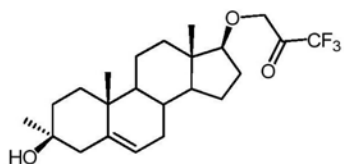
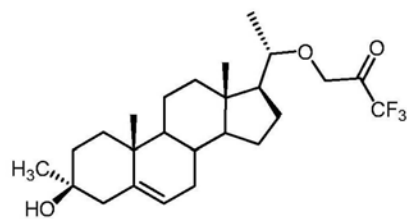
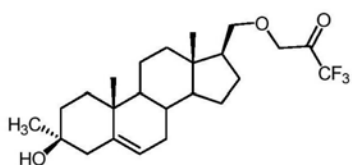


[0287] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0288] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:



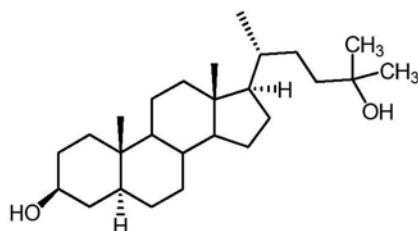
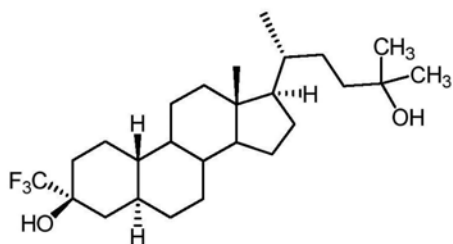
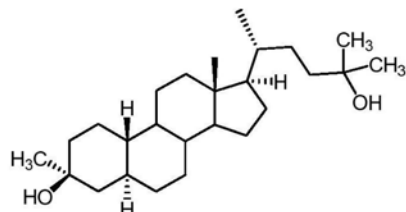
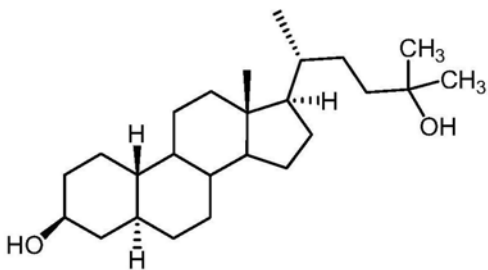
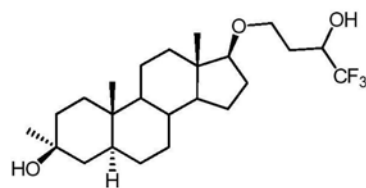
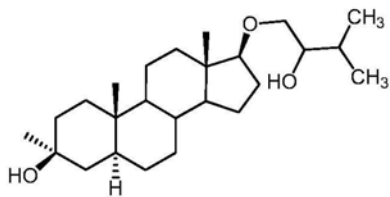
[0289]



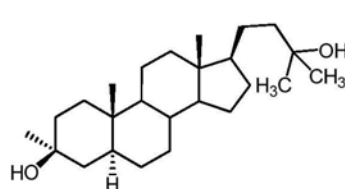
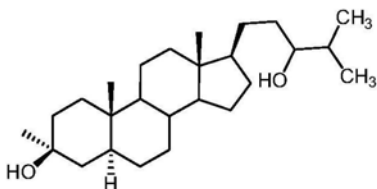
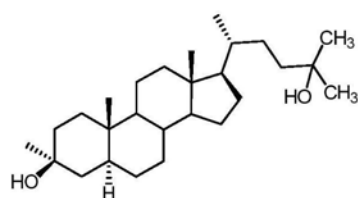
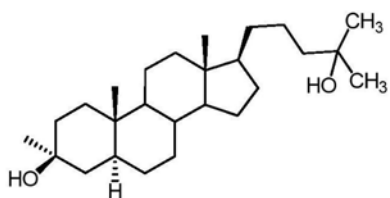
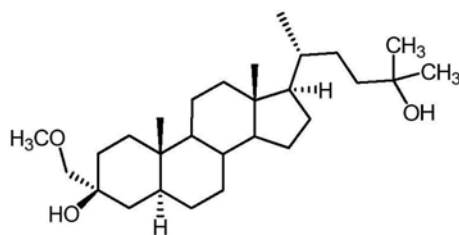
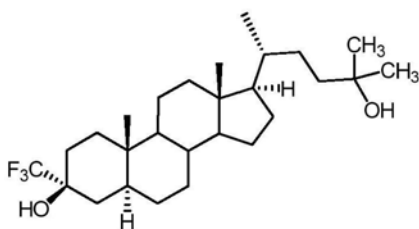
、或

[0290] 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、或N-氧化物、或它们的组合。

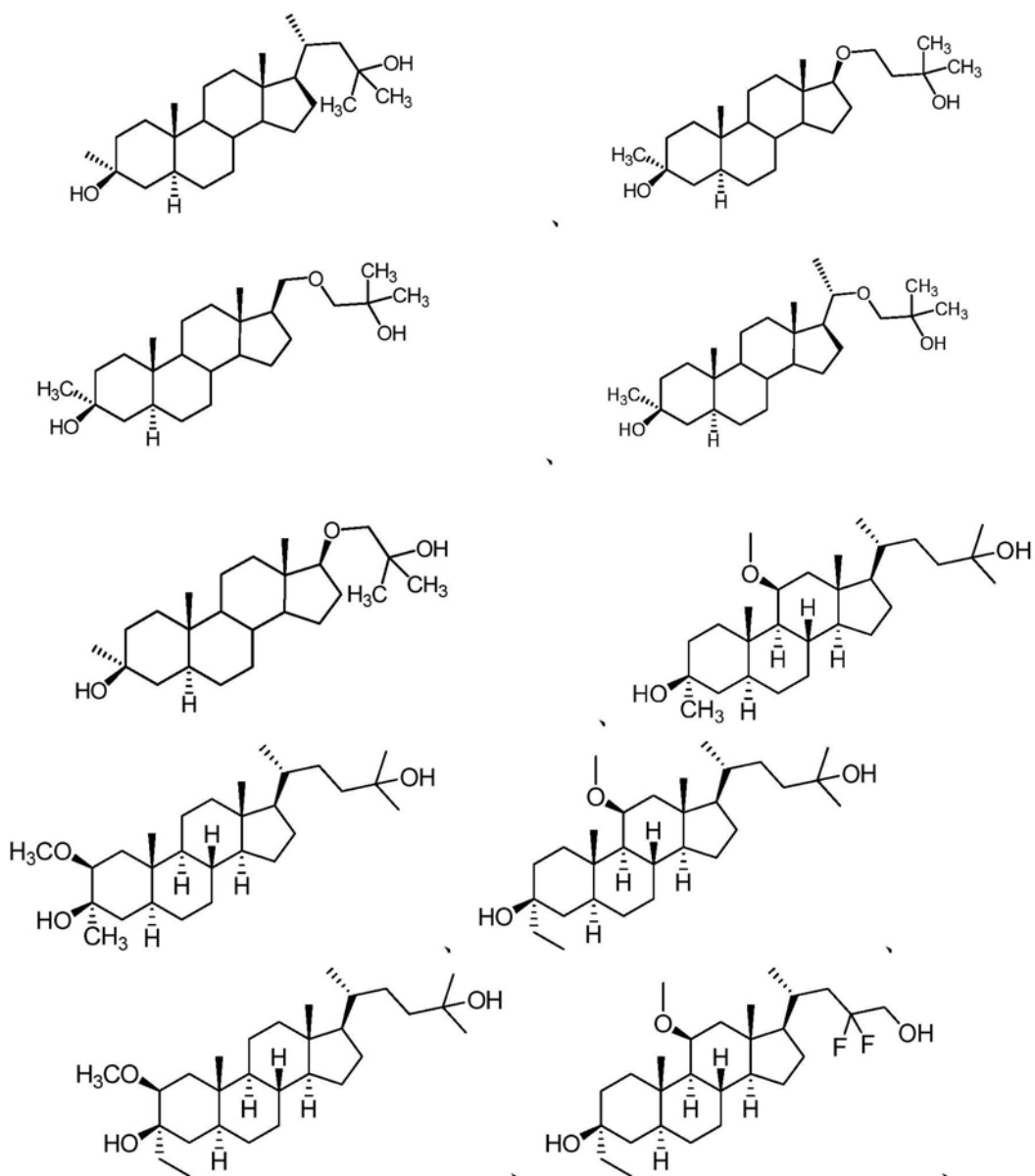
[0291] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:



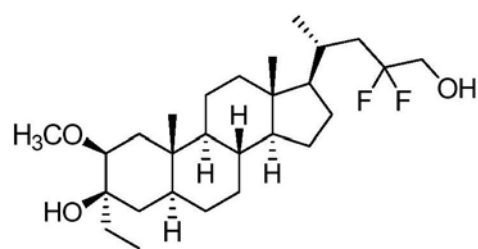
[0292]



[0293]



[0294]

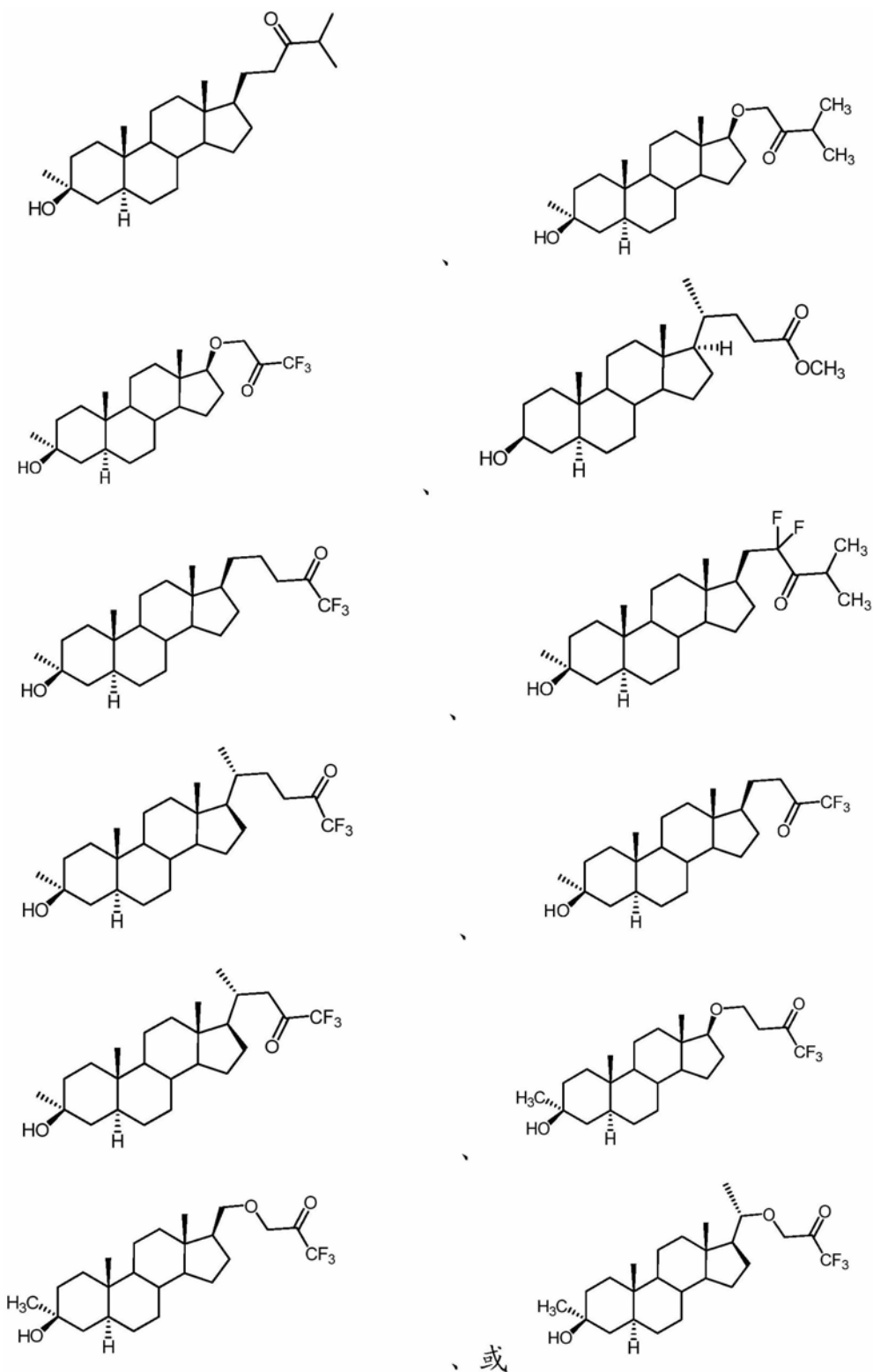


或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体

异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0295] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

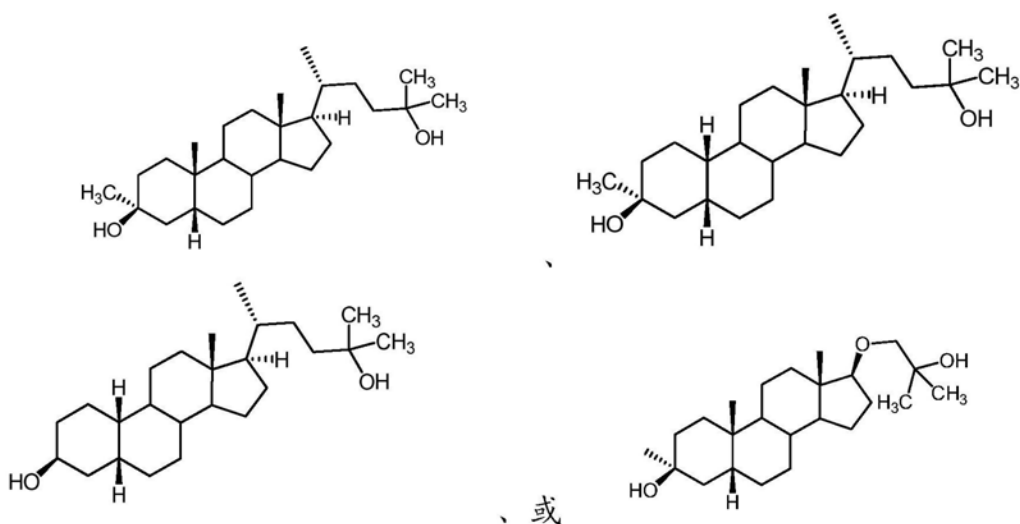
[0296]



[0297] 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、或N-氧化物、或它们的组合。

[0298] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

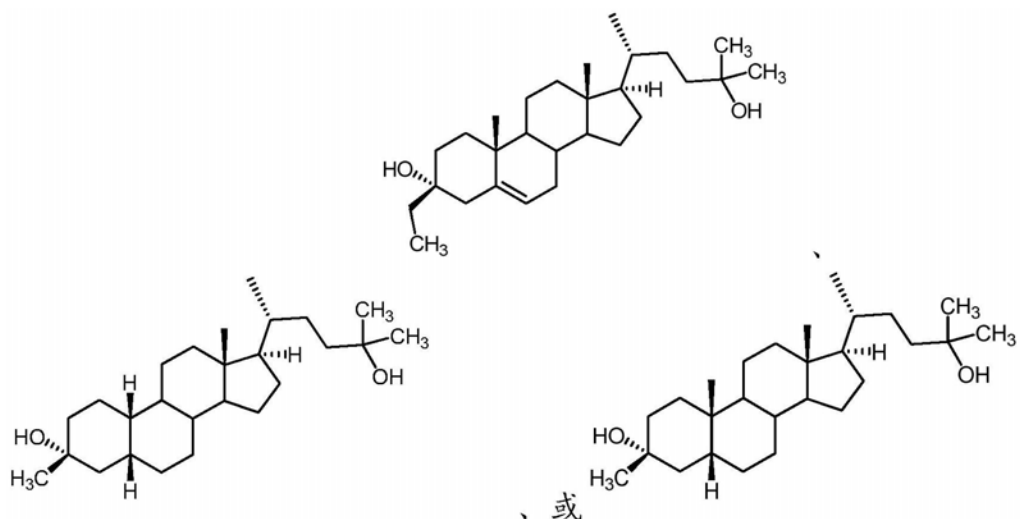
[0299]



[0300] 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、或N-氧化物、或它们的组合。

[0301] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

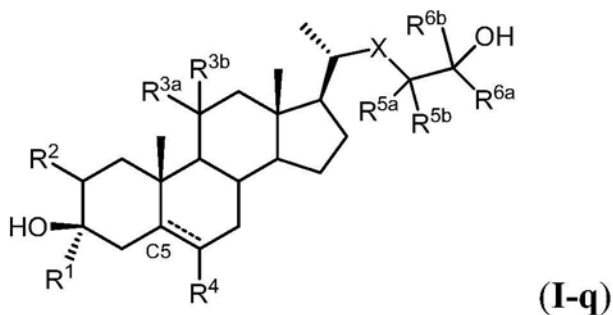
[0302]



[0303] 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、或N-氧化物、或它们的组合。

[0304] 在一些实施方案中,所述化合物为式(I)的化合物为式(I-q)的化合物,

[0305]



[0306] 及其药学上可接受的盐;

[0307] 其中:

[0308] R^1 为取代或未取代的脂族基团;

[0309] R^2 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的环丙基或 $-OR^{A2}$,其中 R^{A2} 为氢或取代或未取代的烷基;

[0310] R^{3a} 为氢或 $-OR^{A3}$,其中 R^{A3} 为氢或取代或未取代的烷基,且 R^{3b} 为氢;或者 R^{3a} 和 R^{3b} 结合以形成氧代(=O)基团;

[0311] R^4 为氢、取代或未取代的烷基或卤素;

[0312] X为 $-C(R^X)_2-$ 或 $-O-$,其中 R^X 为氢或氟或一个 R^X 基团与 R^{5b} 结合以形成双键;

[0313] R^{5a} 和 R^{5b} 各自均独立地为氢或氟;

[0314] R^{6a} 为非氢基团,选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的碳环基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂芳基基团,其中所述非氢基团任选地被氟取代;且

[0315] R^{6b} 为氢或取代或未取代的烷基基团,其任选地被氟取代;

[0316] $\equiv$ 表示单键或双键,条件是如果存在单键,则 C_5 处的氢为 α 构型;

[0317] 并进一步条件是:

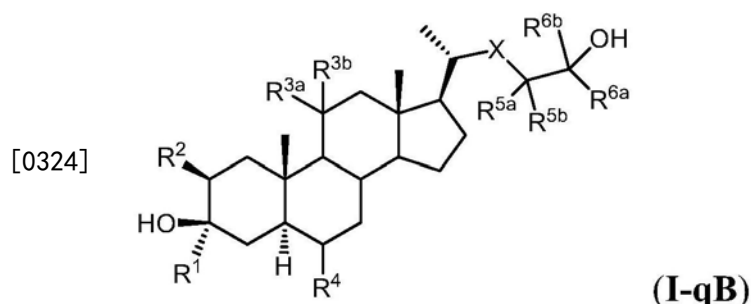
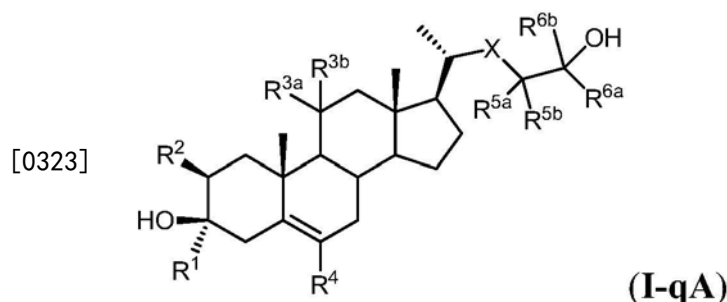
[0318] (1) R^X 、 R^{5a} 和 R^{5b} 中至少一个为氟;或者

[0319] (2) R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团;或者

[0320] (3) R^{6a} 为非氢基团,其包含2至10个碳原子。

[0321] 在一些实施方案中,本发明的化合物为药学上可接受的盐。

[0322] 如本文通常所述,相比其中所述 C_5 的氢为 α 的化合物,或其中在 C_5-C_6 存在双键的化合物,其中所述 C_5 的氢以 β 构型提供的式(I-q)的化合物显示NMDA增强作用的损失。因此,式(I-q)的化合物仅包括式(I-qA)和(I-qB)的化合物:



[0325] 及其药学上可接受的盐。

[0326] 式(I-q)的化合物的基团 R^1

[0327] 如此处总体所定义的, R^1 为取代或未取代的脂族基团,即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或取代或未取代的碳环基。

[0328] 在一些实施方案中, R^1 为取代或未取代的烷基、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

C₄₋₅烷基或取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R¹ C₁₋₆烷基基团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或更多个氟代基团取代的C₁₋₆烷基(如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟代乙基和2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个氯代基团取代的C₁₋₆烷基(如-CH₂Cl、-CHCl₂)和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(如-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂O-环丙基)。在一些实施方案中,R¹为取代的烷基,如R¹为卤代烷基、烷氧基烷基或氨基烷基。在一些实施方案中,R¹为Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、氟代甲基、氯代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代乙基、二氟代乙基、2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基甲基。

[0329] 在一些实施方案中,R¹为未取代的C₁₋₃烷基,例如,R¹为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₂CH₃。

[0330] 在一些实施方案中,R¹为被一个或多个氟原子取代的烷基,如R¹为-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0331] 在一些实施方案中,R¹为被一个或多个-OR^{A1}基团取代的烷基,其中R^{A1}为氢或取代的或未取代的烷基。在一些实施方案中,R¹为-CH₂OR^{A1},如其中R^{A1}为氢、-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

[0332] 在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的烯基、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烯基或取代或未取代的C₅₋₆烯基。在一些实施方案中,R¹为乙烯基(C₂)、丙烯基(C₃)或丁烯基(C₄),其未取代或被一个或多个取代基取代,该取代基选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基或羟基。在一些实施方案中,R¹为乙烯基、丙烯基或丁烯基,其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。在一些实施方案中,R¹为乙烯基。

[0333] 在一些实施方案中,R¹为取代或未取代的炔基,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炔基或取代或未取代的C₅₋₆炔基。示例性的取代或未取代的R¹炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基或丁炔基,其为未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基(如CF₃)、烷氧基烷基、环烷基(如环丙基或环丁基)或羟基取代。在一些实施方案中,R¹选自三氟代乙炔基、环丙基乙炔基、环丁基乙炔基和丙炔基、氟代丙炔基和氯代乙炔基。在一些实施方案中,R¹为乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)或丁炔基(C₄),其为未取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的碳环基和取代或未取代的杂环基。在一些实施方案中,R¹为乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)或丁炔基(C₄),其被取代的苯基取代。在一些实施方案中,苯基取代基进一步被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素、烷基、三氟代烷基、烷氧基、酰基、氨基或酰氨基。在一些实施方案中,R¹为乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)或丁炔基(C₄),其被取代或未取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、唑基、噻唑基、异唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、二唑基、噻二唑基或四唑基取代。

[0334] 在一些实施方案中,R¹为乙炔基、丙炔基或丁炔基,其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。在一些实施方案中,R¹为乙炔基或丙炔基,其被取代或未取代的芳基取代。在一些实施方案中,R¹为乙炔基或丙炔基,其被苯基取代,该苯基为未

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。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的碳环基取代。在一些实施方案中， R^{3a} 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的杂芳基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的吡啶基或嘧啶基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、唑基、噻唑基、异唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、二唑基、噻二唑基、四唑基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的杂环基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基取代。在一些实施方案中， R^1 为丙炔基或丁炔基，其被羟基或烷氧基取代。在一些实施方案中， R^1 为丙炔基或丁炔基，其被甲氧基或乙氧基取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被氯取代。在一些实施方案中， R^1 为乙炔基或丙炔基，其被三氟代甲基取代。

[0335] 在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的碳环基，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} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的环丙基或取代或未取代的环丁基。

[0336] 式(I-q)的化合物的基团 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^4

[0337] 如此处总体所定义的， R^2 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的环丙基或 $-OR^{A2}$ ，其中 R^{A2} 为氢或取代或未取代的烷基。在一些实施方案中， R^2 为氢。在一些实施方案中， R^2 为卤素，如氟代、氯代、溴代或碘代。在一些实施方案中， R^2 为氟代或氯代。在一些实施方案中， R^2 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，如取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中， R^2 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或环丙基。在一些实施方案中， R^2 为 $-OR^{A2}$ 。在一些实施方案中， R^{A2} 为氢。在一些实施方案中， R^{A2} 为取代或未取代的烷基，如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中， R^{A2} 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ，即提供式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 的 R^2 基团。在一些实施方案中， R^2 为构型的非氢取代基。在一些实施方案中， R^2 为 β 构型的非氢取代基。

[0338] 如此处总体所定义的， R^{3a} 为氢或 $-OR^{A3}$ ，其中 R^{A3} 为氢或取代或未取代的烷基，且 R^{3b} 为氢；或者 R^{3a} 和 R^{3b} 结合以形成氧代(=O)基团。

[0339] 在一些实施方案中， R^{3a} 和 R^{3b} 均为氢。

[0340] 在一些实施方案中， R^{3a} 和 R^{3b} 结合以形成氧代(=O)基团。

[0341] 在一些实施方案中， R^{3a} 为 $-OR^{A3}$ 且 R^{3b} 为氢。在一些实施方案中，其中 R^{3a} 为 $-OR^{A3}$ ， R^{3a} 为或 β 构型。在一些实施方案中，其中 R^{3a} 为 $-OR^{A3}$ ， R^{3a} 为构型。在一些实施方案中，其中 R^{3a} 为 $-OR^{A3}$ ， R^{3a} 为 β 构型。在一些实施方案中， R^{A3} 为氢。在一些实施方案中， R^{A3} 为取代或未取代的烷基，如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中， R^{A3} 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ，即提供式 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_2CH_3$ 的基团 R^{3a} 。

[0342] 如此处总体所定义的， R^4 为氢、取代或未取代的烷基或卤素。在一些实施方案中， R^4

为氢。在一些实施方案中， R^4 为卤素，如氟代。在一些实施方案中， R^4 为取代或未取代的烷基，如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中， R^4 为 C_1 烷基，如 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中， R^4 为氢、 $-CH_3$ 或 $-F$ 。在一些实施方案中，其中 --- 表示单键， R^4 为构型的非氢取代基。在一些实施方案中，其中 --- 表示单键， R^4 为 β 构型的非氢取代基。

[0343] 式(I-q)的化合物的基团 X 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b}

[0344] 如此处总体所定义的， X 为 $-C(R^X)_2-$ 或 $-O-$ ，其中 R^X 为氢或氟，或一个 R^X 基团与 R^{5b} 结合以形成双键； R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地为氢或氟； R^{6a} 为非氢基团，其选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的碳环基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂芳基基团，其中非氢基团任选地被氟取代；且 R^{6b} 为氢或取代或未取代的烷基基团，该烷基基团任选地被氟取代；条件是：(1) R^X ， R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个为氟；或者(2) R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团；或者(3) R^{6a} 为非氢基团，其包含2至10个碳原子。

[0345] 在一些实施方案中， X 为 $-O-$ 。在一些实施方案中， X 为 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中， X 为 $-CF_2-$ 。

[0346] 在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个为氢。在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个为氟。在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 均为氢。在一些实施方案中， R^{5a} 和 R^{5b} 均为氟。在一些实施方案中， R^X 和 R^{5b} 结合以形成双键，如顺式或反式双键。

[0347] 在一些实施方案中， R^{6a} 为如此处所述的非氢基团，其不被氟取代。在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的烷基(如 $-CH_3$ ， $-CH_2CH_3$ ， $-CH(CH_3)_2$)，取代或未取代的烯基，取代或未取代的炔基或取代或未取代的碳环基(如异丙醇)。在一些实施方案中， R^{6a} 为如此处所述的非氢基团，其被氟取代。

[0348] 在一些实施方案中， R^{6a} 为如此处所述的非氢基团，且 R^{6b} 为氢。在一些实施方案中， R^{6a} 为如此处所述的非氢基团，且 R^{6b} 为取代或未取代的烷基基团，其任选地被氟取代。在一些实施方案中， R^{6b} 为烷基基团，其不被氟取代。在一些实施方案中， R^{6a} 为烷基基团，其被氟取代。

[0349] 在一些实施方案中， R^{6b} 为氢。在一些实施方案中， R^{6b} 为取代或未取代的烷基，如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基，任选地被氟取代。在一些实施方案中， R^{6b} 为 C_1 烷基，其任选地被氟取代，如 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

[0350] 在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的烷基，如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基或取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{6a} C_{1-6} 烷基基团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)、取代或未取代的正己基(C_6)。在一些实施方案中， R^{6a} 为

如上所述的烷基,其被一个或多个氟取代,如1、2、3、4或更多个氟。在一些实施方案中, R^{6a} 为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟代乙基或2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基。在一些实施方案中, R^{6a} 为如上所述的烷基,其被一个或多个 $-\text{OR}^{\text{A6}}$ 基团取代,其中 R^{A6} 为氢或取代的或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{6a} 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{A6}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{\text{A6}}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{\text{A6}}$,如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0351] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的烯基,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} 烯基或取代或未取代的 C_{5-6} 烯基,其任选地被氟取代。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙烯基(C_2)或取代或未取代的烯丙基(C_3)。

[0352] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的炔基,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} 炔基或取代或未取代的 C_{5-6} 炔基,任选地被取代氟。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基(C_2)或取代或未取代的炔丙基(C_3)。

[0353] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的碳环基,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} 碳环基或取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基,其任选地被氟取代。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。

[0354] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的杂环基,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} 杂环基或取代或未取代的 C_{5-6} 杂环基,其任选地被氟取代。

[0355] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的芳基,如取代或未取代的苯基,其任选地被氟取代。

[0356] 在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的杂芳基,如任选地被取代的5至6元杂芳基,其任选地被氟取代。

[0357] 在一些实施方案中, R^{6a} 为非氢基团,其包含2至10个碳原子,如包括2至9个,2至8个,2至7个,2至6个,2至5个,2至4个或2至3个碳原子。例如,在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烯基、取代或未取代的 C_{2-3} 炔基或取代或未取代的 C_3 碳环基。

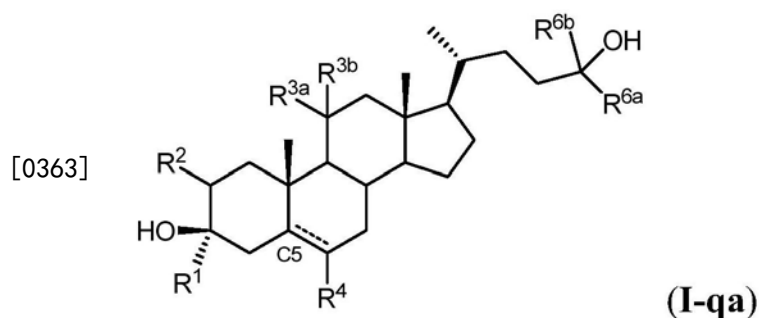
[0358] 在一些实施方案中,其中 R^{X} 、 R^{5a} 和 R^{5b} 中的至少一个为氟;或 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团; R^{6a} 为取代或未取代的 C_{1-3} 烷基、取代或未取代的 C_{1-3} 烯基、取代或未取代的 C_{1-3} 炔基或取代或未取代的 C_3 碳环基。

[0359] 在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 为相同基团。在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 为不同基团,且 R^{6a} 所连的碳为(S)或(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 为 $-\text{CF}_3$ 且 R^{6b} 为氢或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{6a} 为被氟取代的非氢基团且 R^{6b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 被一个或多个 $-\text{OR}^{\text{A6}}$ 基团取代,其中 R^{A6} 为氢或取代的或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的 C_{2-4} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烯基、取代或未取代的 C_{2-3} 炔基或取代或未取代的 C_3 碳环基,且 R^{6b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为未取代的 C_{2-4} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烯基或未取代的 C_{2-3} 炔基或取代或未取代的 C_3 碳环基,且 R^{6b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为被氟取代的非氢基团,且 R^{6b} 为 $-\text{CH}_3$ 。

[0360] 一些实施方案各种组合

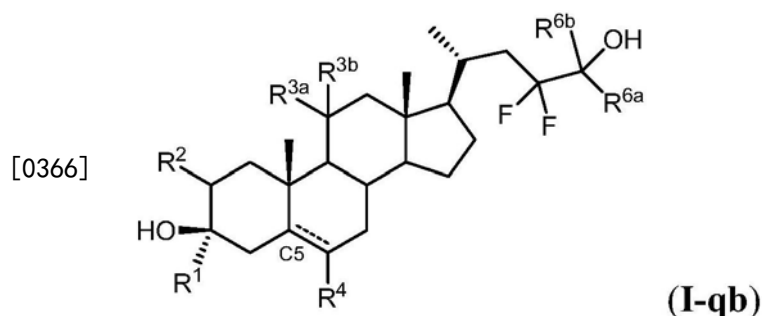
[0361] 一些实施方案各种组合进一步在本文考虑。

[0362] 例如, 在一些实施方案中, 其中X为-CH₂-且R^{5a}和R^{5b}都为氢, 提供式(I-qa)的化合物:



[0364] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a}为包含2至10个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a}和R^{6b}中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a}所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a}所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a}为甲基(C₁), 其任选地被一个或多个氟取代, 如-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取代的乙基(C₂)、取代或未取代的正丙基(C₃)或取代或未取代的异丙基(C₃)。在一些实施方案中, R^{6a}为-CH₂OR^{A6}、-CH₂CH₂OR^{A6}或-CH₂CH₂CH₂OR^{A6}。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取代的乙烯基(C₂)或取代或未取代的烯丙基(C₃)。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取代的乙炔基(C₂)或取代或未取代的炔丙基(C₃)。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^{6b}为氢。在一些实施方案中, R^{6b}为-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中, —表示单键, 且C₅处的氢为构型。在一些实施方案中, =表示双键。在一些实施方案中, R¹为-CH₃或-CH₂CH₃。在一些实施方案中, R²为氢、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、氟代或氯代。在一些实施方案中, R²为构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R²为β构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^{3a}和R^{3b}均为氢。在一些实施方案中, R^{3a}和R^{3b}结合以形成=O(氧化)。在一些实施方案中, R⁴为氢。

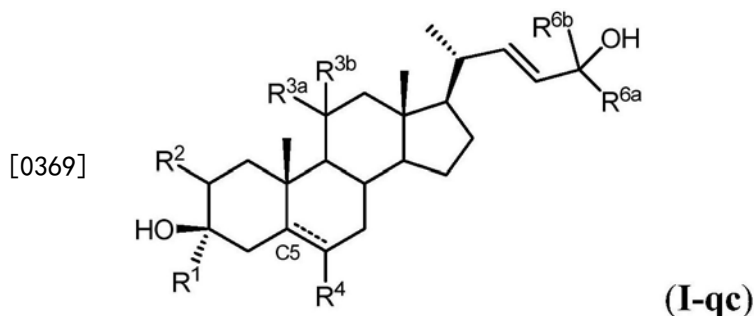
[0365] 在一些实施方案中, 其中X为-CH₂-且R^{5a}和R^{5b}都为氟, 提供式(I-qb)的化合物:



[0367] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a}为包含2至10个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a}和R^{6b}中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a}所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a}所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a}为甲基(C₁), 其任选地被一个或多个氟取代, 如-CH₃或-CF₃。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取代的乙基(C₂)、取代或未取代的正丙基(C₃)或取代或未取代的异丙基(C₃)。在一些实施方案中, R^{6a}为-CH₂OR^{A6}、-CH₂CH₂OR^{A6}或-CH₂CH₂CH₂OR^{A6}。在一些实施方案中, R^{6a}为取代或未取

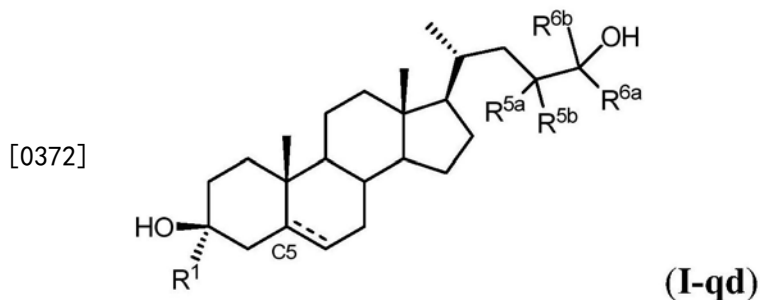
代的乙烯基 (C₂) 或取代或未取代的烯丙基 (C₃)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基 (C₂) 或取代或未取代的炔丙基 (C₃)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^{6b} 为氢。在一些实施方案中, R^{6b} 为 -CH₃ 或 -CF₃。在一些实施方案中, --- 表示单键且 C₅ 处的氢为构型。在一些实施方案中, = 表示双键。在一些实施方案中, R¹ 为 -CH₃ 或 -CH₂CH₃。在一些实施方案中, R² 为氢、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、氟代或氯代。在一些实施方案中, R² 为构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R² 为 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 均为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 结合以形成 =O (氧代)。在一些实施方案中, R⁴ 为氢。

[0368] 在一些实施方案中, 其中 X 为 -C(R^X)₂- 和一个 R^X 基团和 R^{5b} 连接以形成反式双键, 提供式 (I-qc) 的化合物:



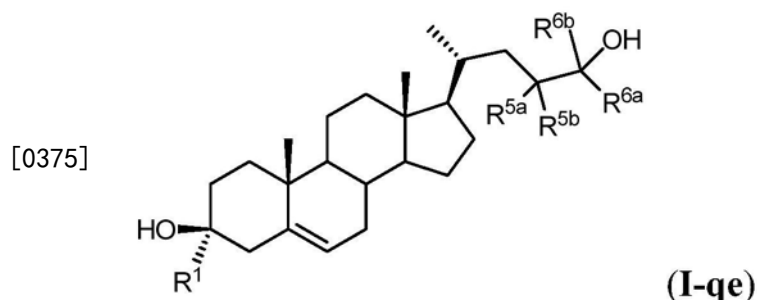
[0370] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a} 为包含 2 至 10 个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为 (S) 构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为 (R) 构型。在一些实施方案中, R^{6a} 为甲基 (C₁), 其任选地被一个或多个氟取代, 如 -CH₃ 或 -CF₃。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙基 (C₂)、取代或未取代的正丙基 (C₃) 或取代或未取代的异丙基 (C₃)。在一些实施方案中, R^{6a} 为 -CH₂OR^{A6}、-CH₂CH₂OR^{A6} 或 -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙烯基 (C₂) 或取代或未取代的烯丙基 (C₃)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基 (C₂) 或取代或未取代的炔丙基 (C₃)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^{6b} 为氢。在一些实施方案中, R^{6b} 为 -CH₃ 或 -CF₃。在一些实施方案中, --- 表示单键, 且 C₅ 处的氢为构型。在一些实施方案中, = 表示双键。在一些实施方案中, R¹ 为 -CH₃ 或 -CH₂CH₃。在一些实施方案中, R² 为氢、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、氟代或氯代。在一些实施方案中, R² 为构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R² 为 β 构型的非氢取代基。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 均为氢。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 结合以形成 =O (氧代)。在一些实施方案中, R⁴ 为氢。

[0371] 在一些实施方案中, 式 (I-q) 的化合物选自式 (I-qd) 的化合物:



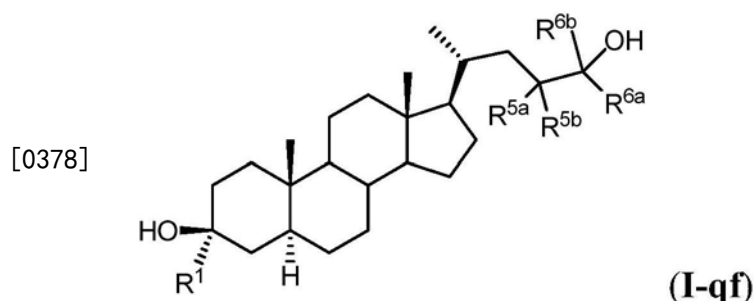
[0373] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a} 为包含2至10个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 为甲基(C_1), 其任选地被一个或多个氟取代, 如 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙基(C_2)、取代或未取代的正丙基(C_3)或取代或未取代的异丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ 或 $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙烯基(C_2)或取代或未取代的烯丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基(C_2)或取代或未取代的炔丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^{6b} 为氢。在一些实施方案中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, --- 表示单键, 且 C_5 处的氢为构型。在一些实施方案中, = 表示双键。在一些实施方案中, R^1 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0374] 在一些实施方案中, 式(I-q)的化合物选自式(I-qe)的化合物:



[0376] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a} 为包含2至10个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 为甲基(C_1), 其任选地被一个或多个氟取代, 如 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙基(C_2)、取代或未取代的正丙基(C_3)或取代或未取代的异丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ 或 $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ 。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙烯基(C_2)或取代或未取代的烯丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基(C_2)或取代或未取代的炔丙基(C_3)。在一些实施方案中, R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^{6b} 为氢。在一些实施方案中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^1 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

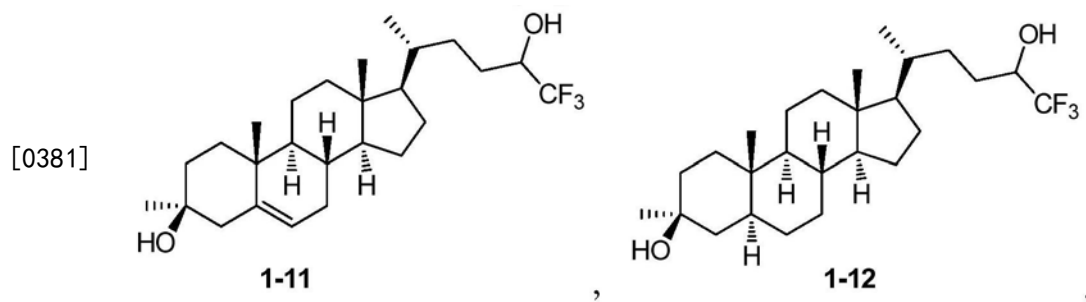
[0377] 在一些实施方案中, 式(I-q)的化合物选自式(I-qf)的化合物:



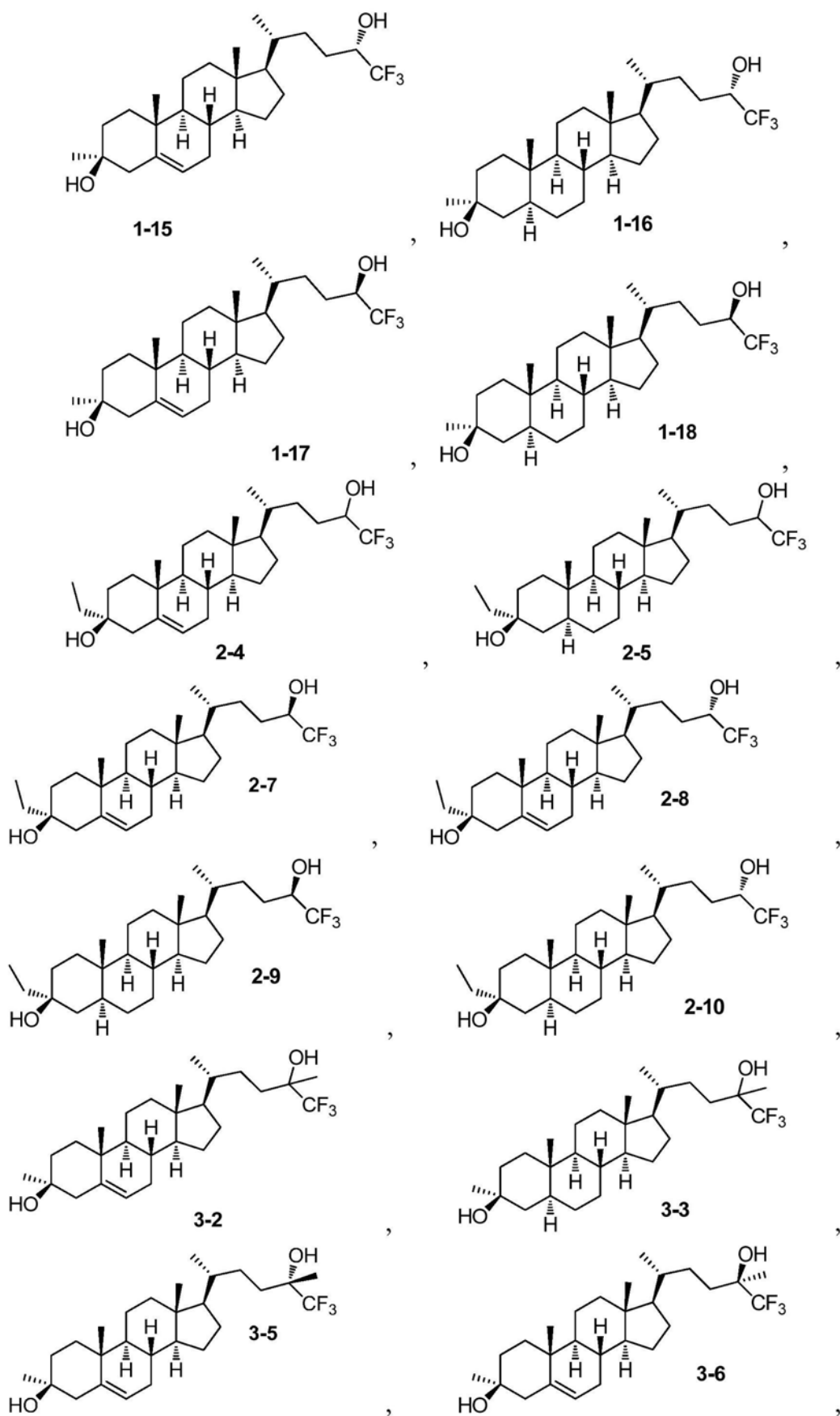
[0379] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^{6a} 为包含2至10个碳原子的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为被氟取代的非氢基团。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(S)构型。在一些实施方案中, R^{6a} 所连的碳为(R)构型。在一些实施方案中, R^{6a}

为甲基 (C_1)，其任选地被一个或多个氟取代，如 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的乙基 (C_2)、取代或未取代的正丙基 (C_3) 或取代或未取代的异丙基 (C_3)。在一些实施方案中， R^{6a} 为 $-CH_2OR^{A6}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{A6}$ 或 $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$ 。在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的乙烯基 (C_2) 或取代或未取代的烯丙基 (C_3)。在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的乙炔基 (C_2) 或取代或未取代的炔丙基 (C_3)。在一些实施方案中， R^{6a} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中， R^{6b} 为氢。在一些实施方案中， R^{6b} 为 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些实施方案中， R^1 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

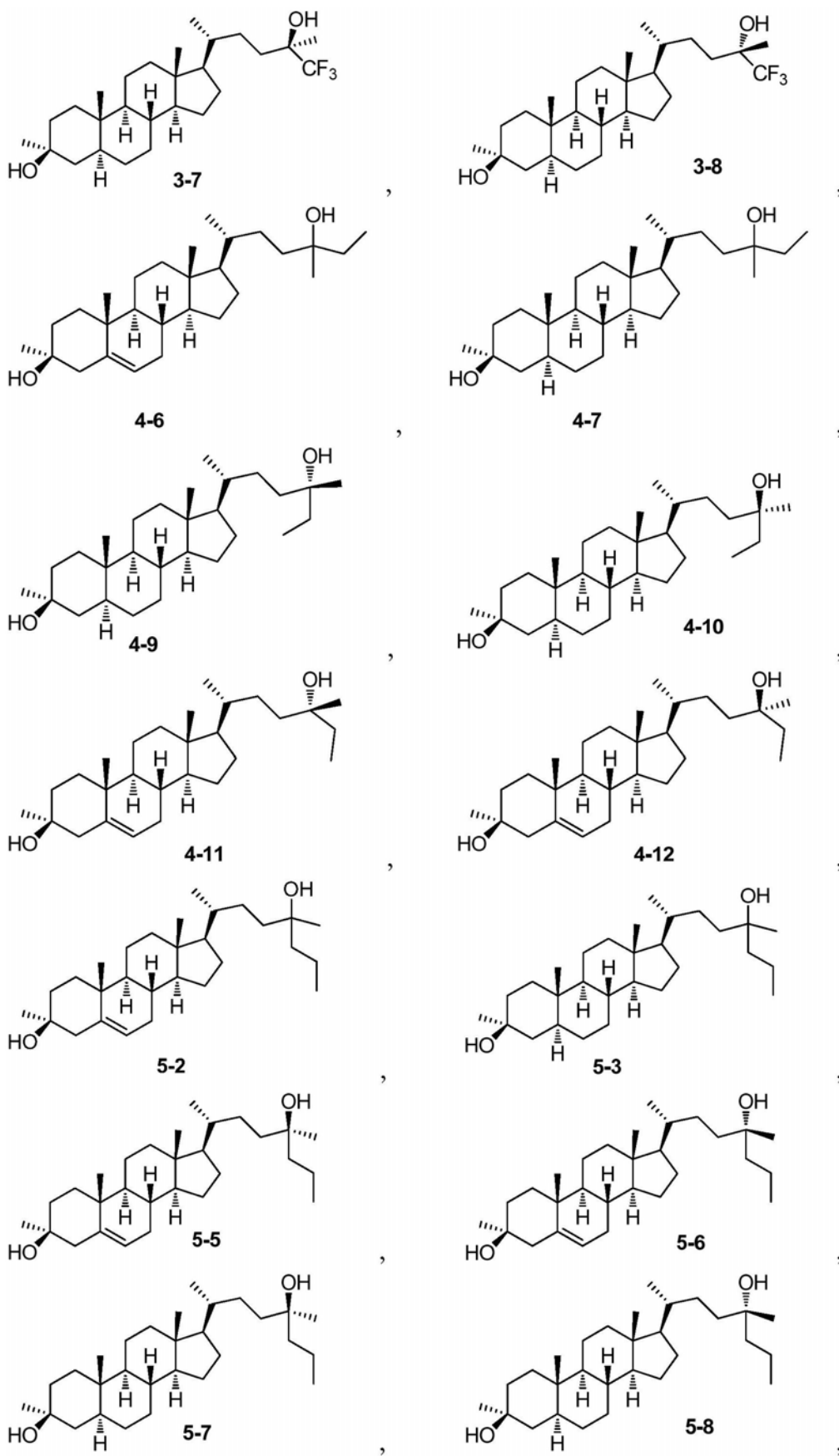
[0380] 在一些实施方案中，式 (I-q) 的化合物选自：

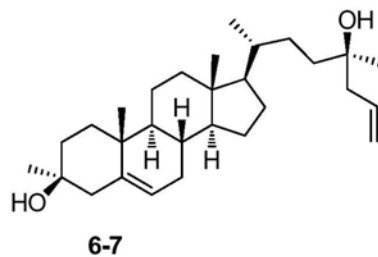
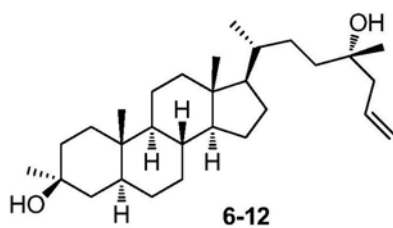
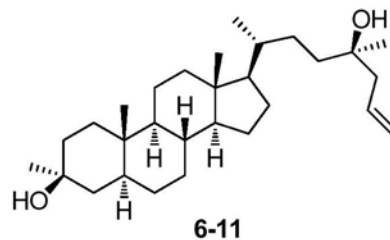
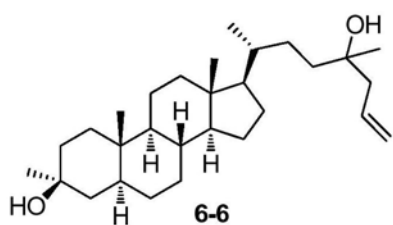
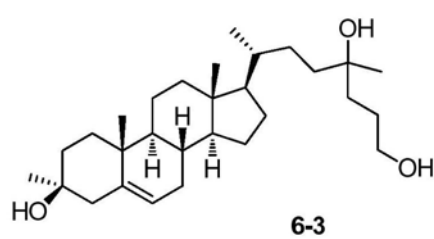
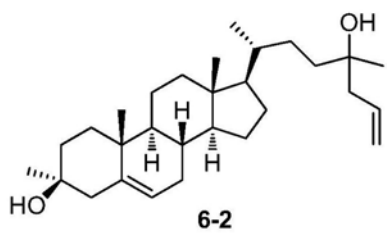


[0382]

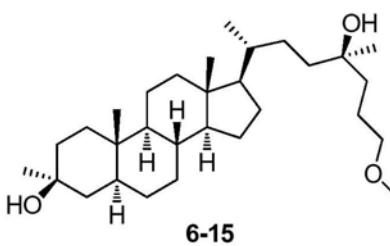
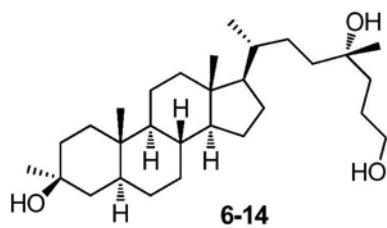
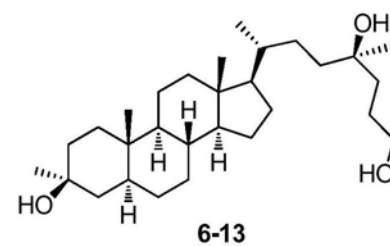
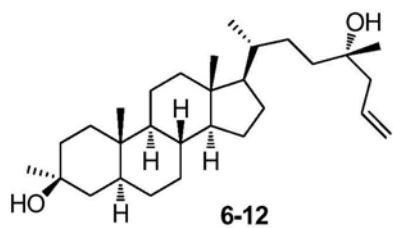
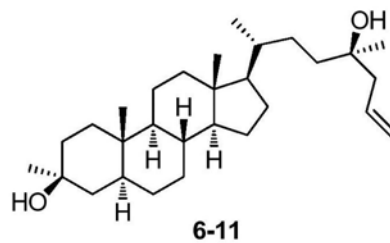
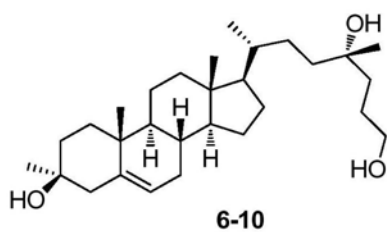
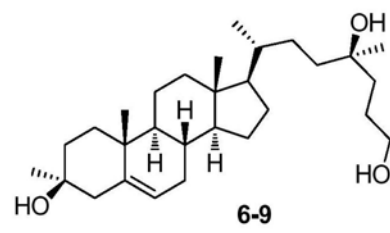
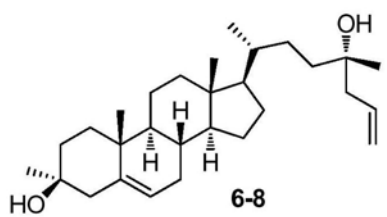


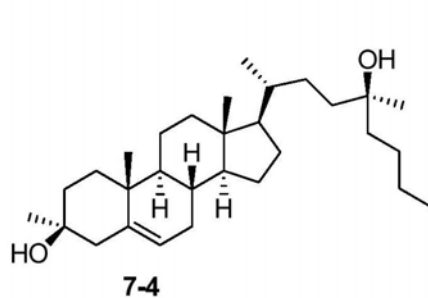
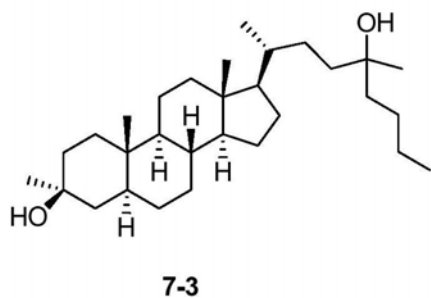
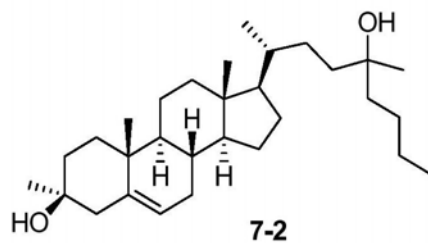
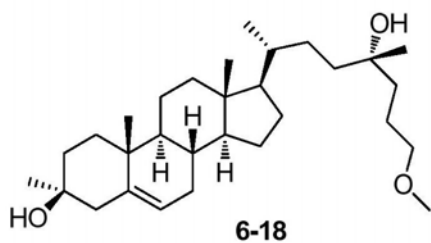
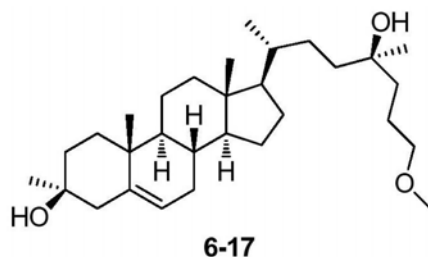
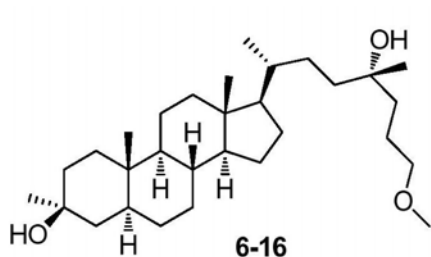
[0383]



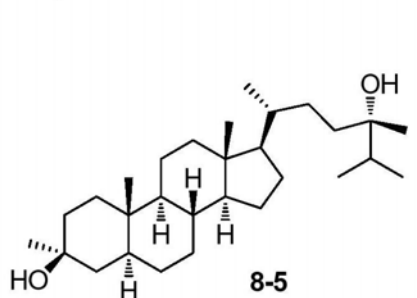
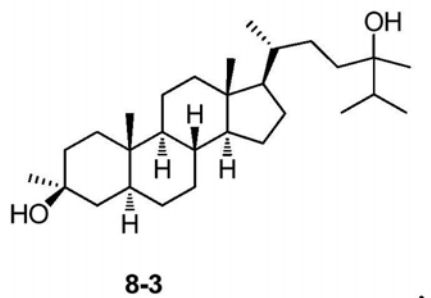
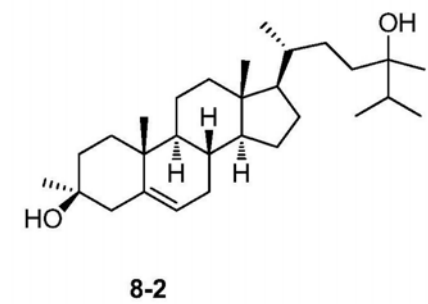
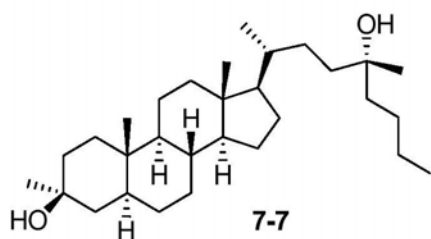
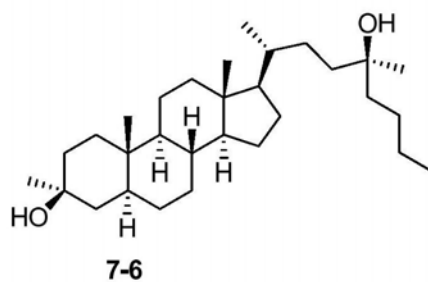
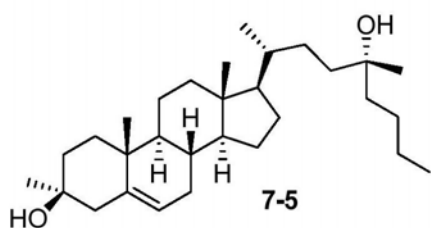


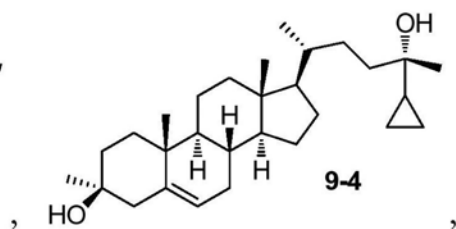
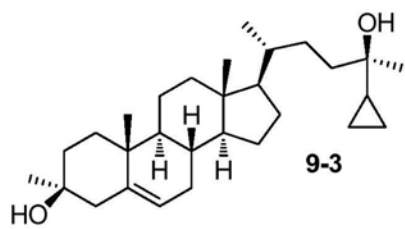
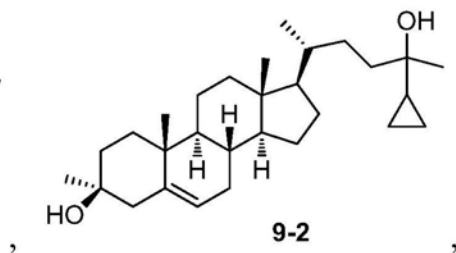
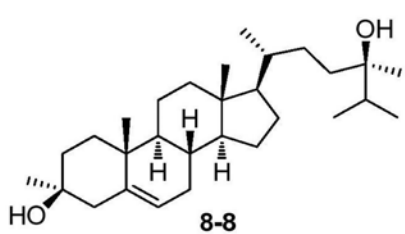
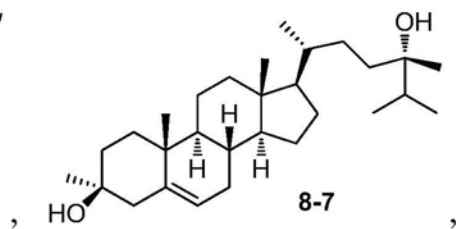
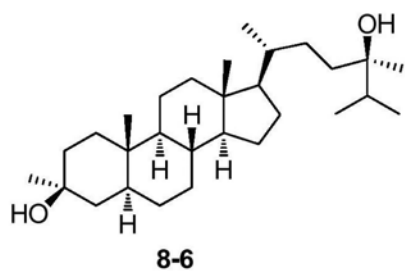
[0384]



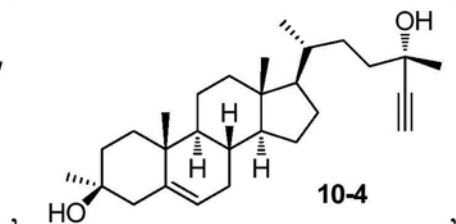
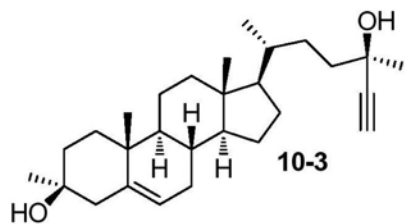
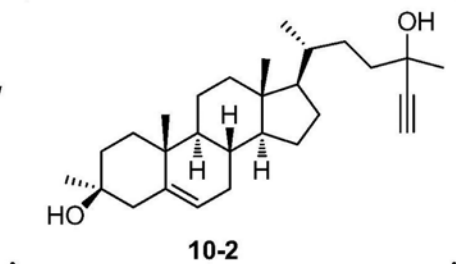
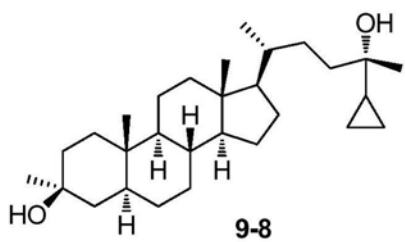
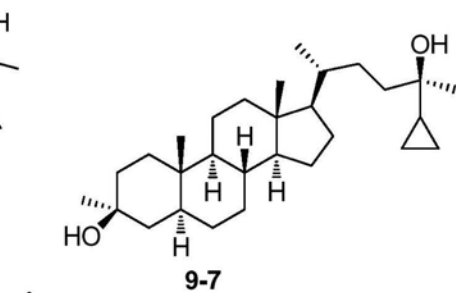
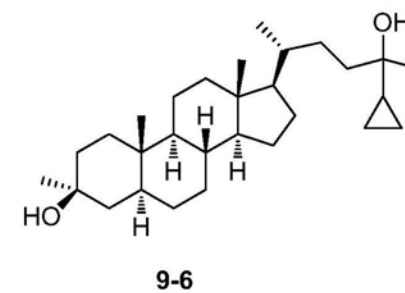


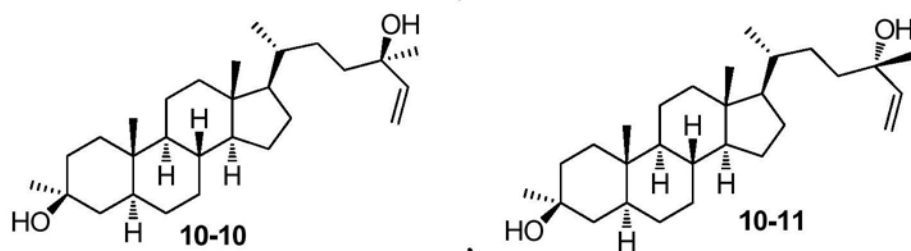
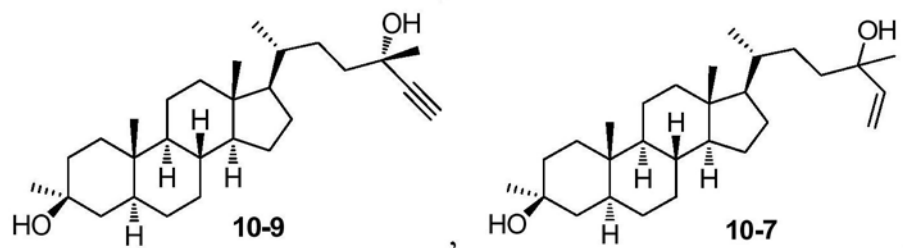
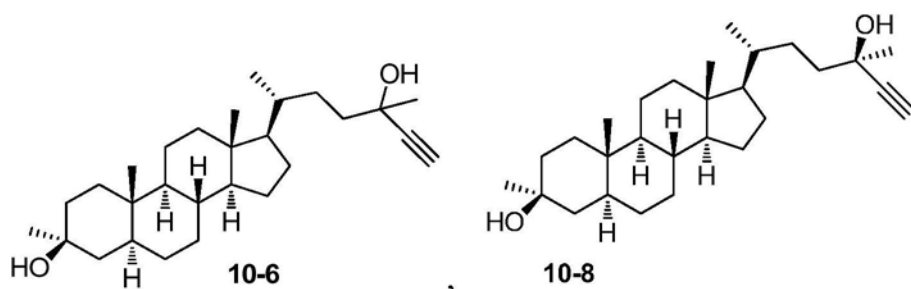
[0385]



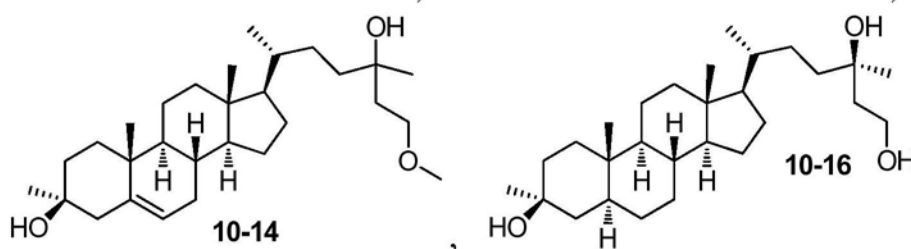
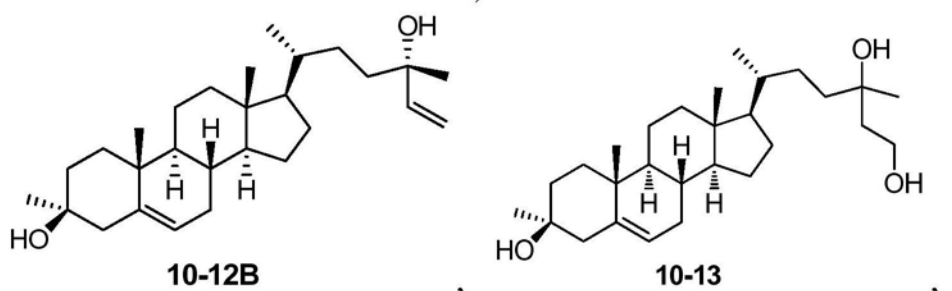
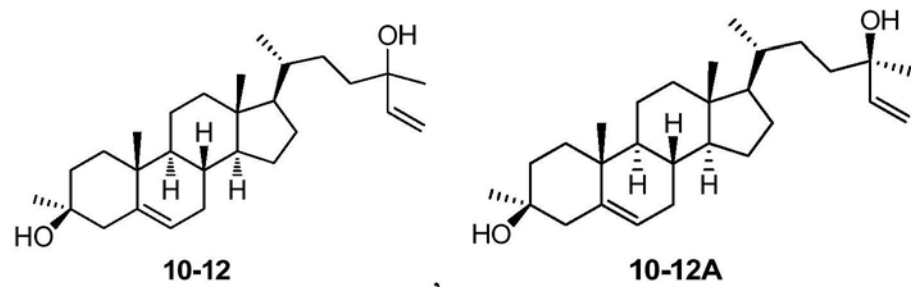


[0386]

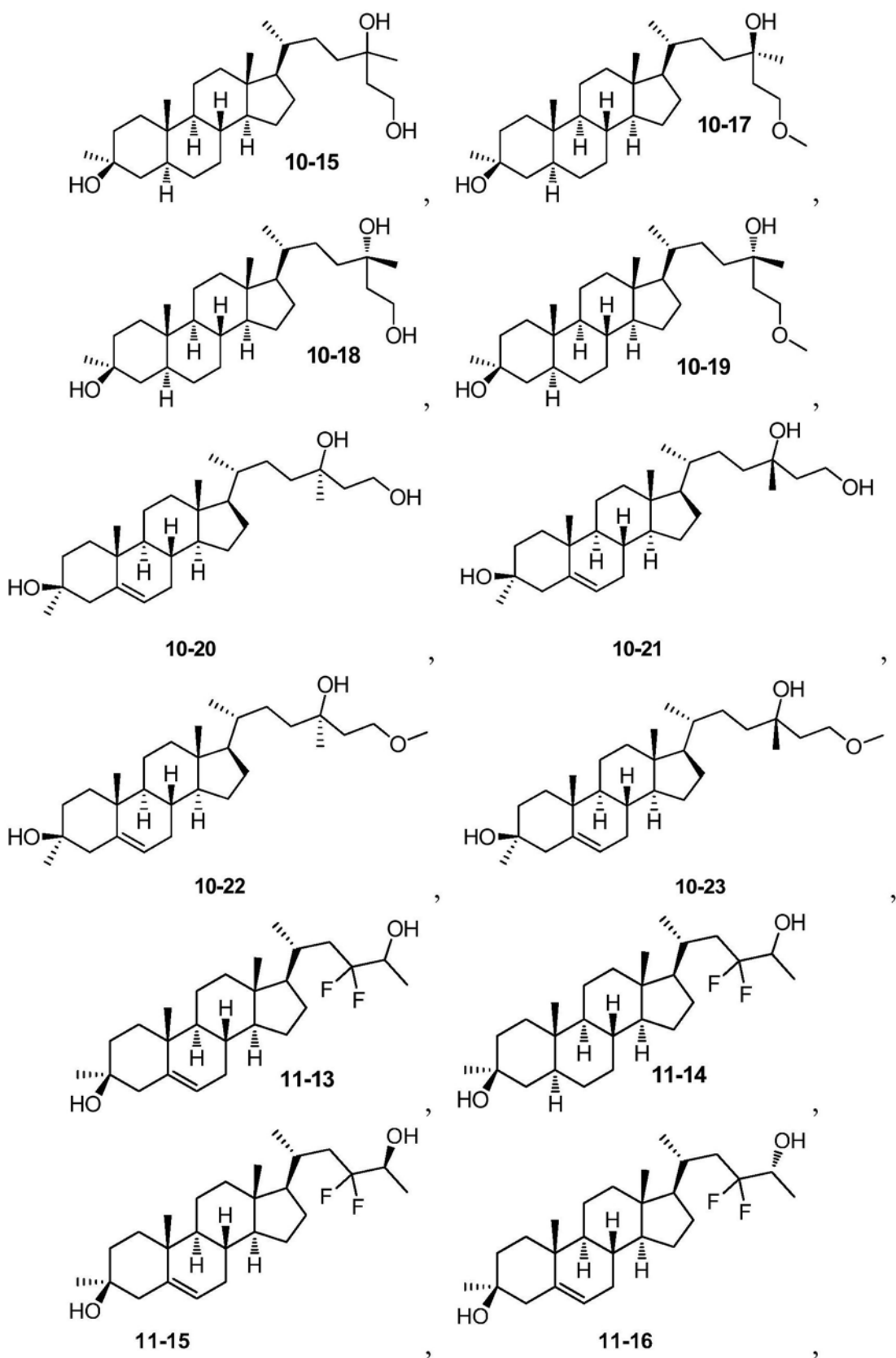


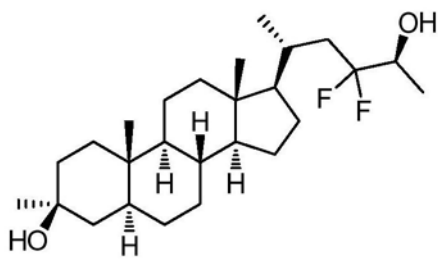


[0387]

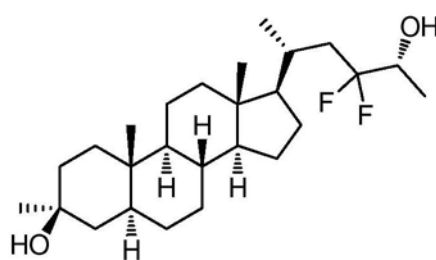


[0388]



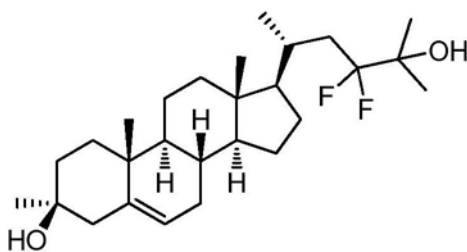


11-17

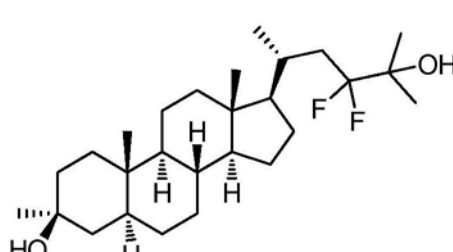


11-18

[0389]



11-19

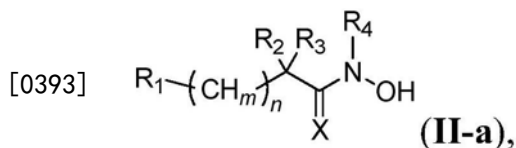


11-20

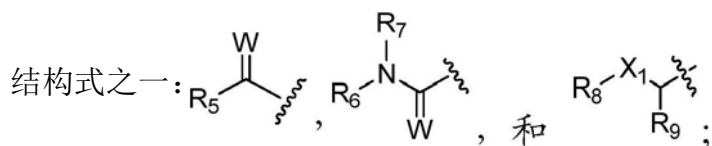
[0390] 及其药学上可接受的盐。

[0391] 式(I)化合物和相关化合物描述于W02013/036835、W02014/160480和W02014/160441,其内容以其整体在此引入。

[0392] 本发明示例性化合物还包括式(II-a)的化合物:



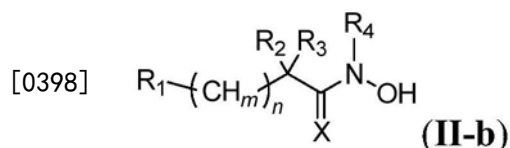
[0394] 或其药学上可接受的盐,其中m可为值为0至2的整数;n可为值为1至6的整数;R₂和R₃可包括氨基、低级烷基(small alkyl)或卤素。R₂或R₃之一可包括氨基,且另一个可包括低级烷基如甲基、乙基、丙基、或卤素基团如氟、氯和溴。R₄可包括氢、低级烷基、取代的烷基;X可包括氧或硫;R₁和R₂可包括氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、苯基、取代的苯基、杂环基、卤素、硝酸酯基、亚硝酸酯基、腈、羟基、巯基、磺酰胺、胺、胍、异胍、氰酸酯基、异氰酸酯基、和羧酸酯基、或以下

[0395] 其中X可为氧、硫、-S(O)-或-S(O)₂-、-NH-、-NCN, X₁为O、S、-S(O)-或-S(O)₂-;

[0396] W可为氧、硫、或其药学上可接受的盐;R₅可包括烷氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基;R₆和R₇可包括氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基和取代的环烯基;或R₆和R₇可连接以形成具有2至10个碳原子的亚烷基或取代的亚烷基;R₈可包括烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基和取代的环烯基;且R₉可包括氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基和取代的环烯基;或R₈和R₉可连接以形成具有2至10个

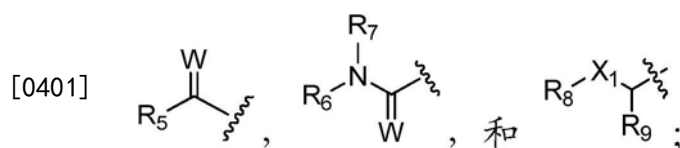
碳原子的亚烷基或取代的亚烷基；或R₁和R₂可选自CH₃O-、C₅H₉O-、C₆H₅SO₂O-、CH₃CO-、C₆H₅SO₂NH-、(C₆H₅SO₂)₂N-、C₄H₈N-、C₅H₁₀N-、和C₅H₁₁NN-。

[0397] 本发明的示例性化合物还包括式(II-b)的化合物：



[0399] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0400] R₁选自C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、取代的C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、取代的C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基、苯基、氰基、羟基、巯基、磺酰胺、胺，或：



[0402] X为氧或硫；

[0403] X₁为O、S、S(O)-或-S(O)₂-；

[0404] W为氧或硫；

[0405] R₅选自烷氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基和取代的环烯基；

[0406] R₆和R₇各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、取代的C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、取代的C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基；或R₆和R₇连接以形成C₃₋₁₀-环烷基；

[0407] R₈选自氢、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、取代的C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、取代的C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基；和

[0408] R₉选自氢、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、取代的C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、取代的C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、取代的C₃₋₆环烷基；

[0409] R₂选自氢和C₁₋₆烷基；

[0410] R₃选自C₁₋₆烷基-NH-、NH₂-、-烷基-C(O)-NH-、C₆H₅SO₂NH-、(C₆H₅SO₂)₂N-、C₄H₈N-和C₅H₁₁NN-；

[0411] R₄选自氢、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基。

[0412] 在一些实施方案中，R₂可为氢。在另一实施方案中，R₄可为H，或R₄可为低级烷基，例如，甲基、乙基、丙基、异丁基、叔丁基、正丁基、异丙基，等。

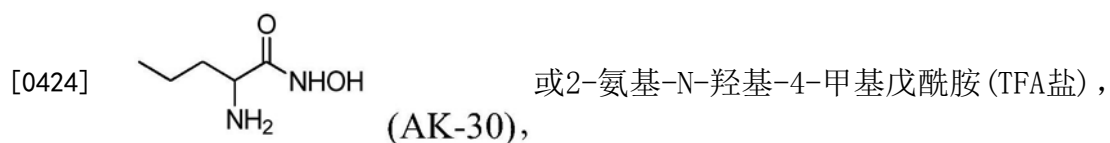
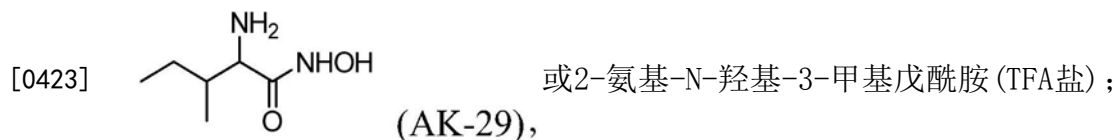
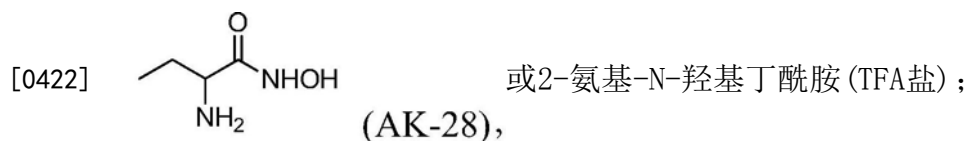
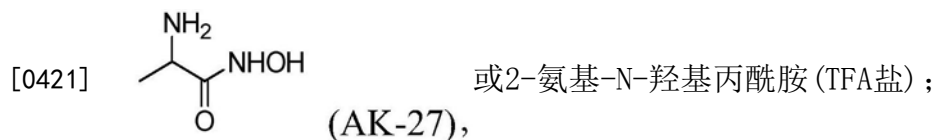
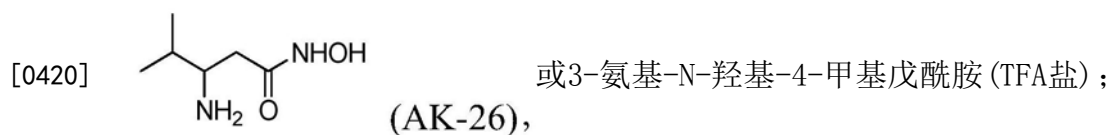
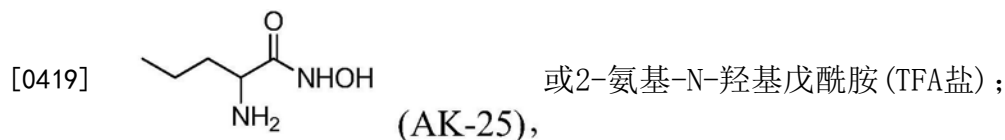
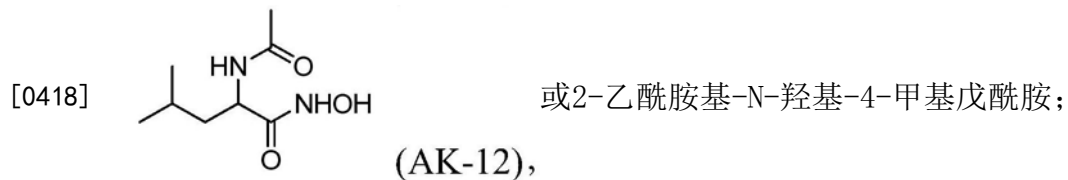
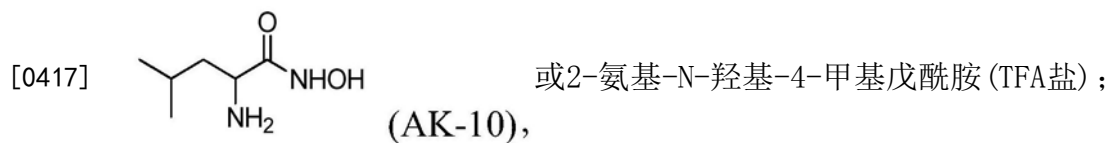
[0413] 在一些实施方案中，X为氧。在另一实施方案中，R₃可为NH₂或CH₃-C(O)-NH-。

[0414] R₁可为烷基，例如直链或支链的烷基，如异丁基、丙基、乙基、甲基、叔丁基、正丁基，等。在一些实施方案中，R₂和R₃连接至手性中心。

[0415] 在一些实施方案中，3,4,5,-三取代的芳基氨基异羟肟酸可包括一个或多个手性中心。该化合物可制备为外消旋混合物。然而，如果需要，这样的化合物可以制备或分离为纯立体异构体，即作为单独的对映异构体或非对映体，或作为富集立体异构体的混合物。式(II-a)和(II-b)的烷基氨基异羟肟酸的所有这些立体异构体和富集的混合物都包括在本公开的范围。纯立体异构体或富集的混合物可以使用例如本领域公知的旋光起始材料或立体选择性试剂来制备。或者，可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等分离这些化合物

的外消旋混合物。

[0416] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

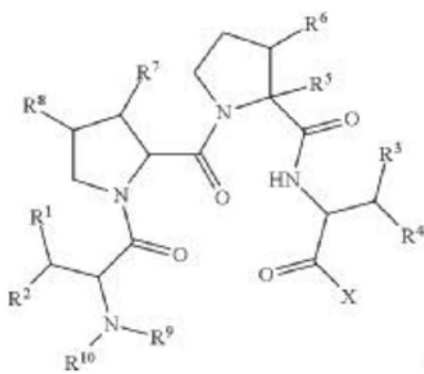


[0425] 及其药学上可接受的盐。

[0426] 式(II-a)和(II-b)的化合物,和相关化合物描述于US20140045943,其内容以其整体在此引入。

[0427] 本发明的示例性化合物还包括式(III)的化合物:

[0428]



(III)

[0429] 及其药学上可接受的盐、立体异构体、代谢产物和水合物,其中:R¹、R²、R³和R⁴可独立选自氢;卤素;环状或非环状、取代或未取代、支链或直链的脂族基团;环状或非环状、取代或未取代、支链或直链的杂脂族基团;取代或未取代的芳基;取代或未取代的杂芳基;-OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; 和-C(R^x)₃; 其中R^x的每次出现独立地选自氢;卤素;酰基;任选取代的脂族;任选取代的杂脂族;任选取代的芳基;和任选取代的杂芳基;

[0430] R⁵和R⁶可独立选自-Q-Ar和氢,条件是R⁵和R⁶中至少一个为-Q-Ar;其中Q独立地选自环状或非环状、取代或未取代的、支链或直链的脂族基团;环状或非环状、取代或未取代的,支链或直链的杂脂族基团;和键;且其中Ar选自取代或未取代的芳基、和取代或未取代的杂芳基;或R⁵和R⁶,与它们连接的原子一起,形成取代或未取代的4-6元杂环的或环烷基环;

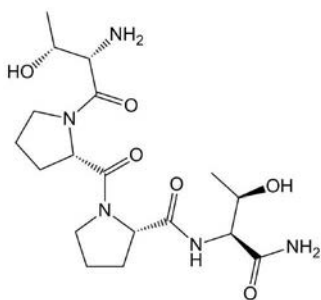
[0431] R⁷和R⁸可独立选自氢;卤素;羟基;取代或未取代的C₁-C₆烷基;取代或未取代的C₁-C₆烷氧基;和取代或未取代的芳基;或R⁷和R⁸,与它们连接的原子一起,形成取代或未取代的4-6元杂环的或环烷基环;

[0432] R⁹和R¹⁰可独立选自氢;C₁-C₆烷基,任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:卤素、氧代和羟基;C₂-₆烯基,任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:卤素、氧代和羟基;C₂-₆炔基,任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:卤素、氧代和羟基;C₃-₆环烷基,任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:C₁-₆烷基、卤素、氧代和羟基;苯基,任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:C₁-₆烷基;C₁-₆烷氧基;卤素;羟基;-C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; 和-C(R^x)₃;

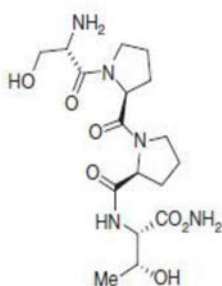
[0433] X选自OR^x或NR^xR^x;其中R^x的每次出现独立地选自氢;卤素;C₁-₆烷基;C₂-₆烯基;C₂-₆炔基;C₃-₆环烷基;和苯基;或R⁹和R¹⁰,与N一起形成4-6元杂环,其任选取代有一个或多个各自独立选自以下的取代基:C₁-₆烷基、卤素、氧代和羟基。

[0434] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为式(III-A)、(III-B)和(III-C)的化合物:

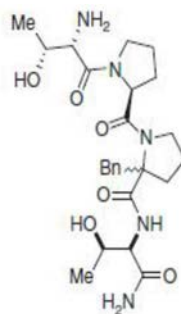
[0435]



(III-A)



(III-B)

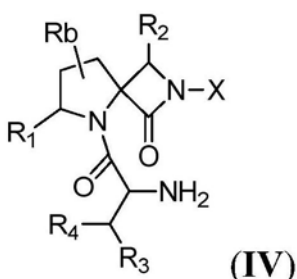


(III-C)

[0436] 式 (III-A) 的化合物也称为 Glyx-13。式 (III) 的化合物描述于 US8,673,843, 其内容以其整体在此引入。

[0437] 本发明的示例性化合物还包括式 (IV) 的化合物:

[0438]



(IV)

[0439] 及其药学上可接受的盐、立体异构体和N-氧化物, 其中

[0440] Rb选自H、卤素、羟基、氰基和C₁-C₆烷基;

[0441] R₁为H或C₁-C₆烷基;

[0442] R₂为H或C₁-C₆烷基;

[0443] R₃选自H、C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基和-OC(O)-苯基 (任选取代有1、2或3个选自以下的取代基: 卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基);

[0444] R₄为H或C₁-C₆烷基; 且

[0445] X选自氢、-C₁-C₆亚烷基-C₁-C₃环烷基; C₁-C₆亚烷基-杂环 (任选取代有1、2或3个选自以下的取代基: 卤素、羟基、C₁-C₆烷基、和C₁-C₆烷氧基)、和-C₁-C₆亚烷基-杂芳基 (任选取代有1、2或3个选自以下的取代基: 卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基);

[0446] 或在其它实施方案中, 式 (III) 中所述的变量如下定义:

[0447] Rb选自H、卤素、羟基、氰基和C₁-C₆烷基 (例如, H);

[0448] R₁为H或C₁-C₆烷基;

[0449] R₂为H或C₁-C₆烷基;

[0450] R₃选自H、C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基和-OC(O)-苯基 (任选取代有1、2或3个独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基);

[0451] R₄为H或C₁-C₆烷基;

[0452] X选自:

[0453] (i) 氢;

[0454] (ii) -C₁-C₆亚烷基-C₃-C₆环烷基;

[0455] (iii) -C₁-C₆亚烷基-杂环基, 其包括3至6个环原子, 其中1、2或3个环原子独立地选

自N、NH、(C₁-C₃烷基)、O和S;其中所述杂环基任选取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基);

[0456] (iv) -C₁-C₆亚烷基-C(O)-杂环基,其包括3至6个环原子,其中1、2或3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;其中所述杂环基任选取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基);

[0457] (v) -C₁-C₆亚烷基-杂芳基,其包括5至6个环原子,其中1、2或3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;其中所述杂芳基任选取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:卤素、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基;

[0458] (vi) 支链的未取代的C₃-C₆烷基;和

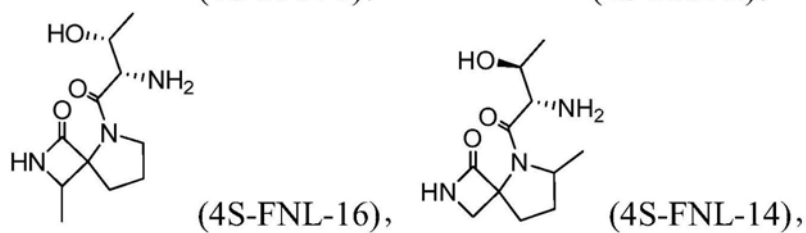
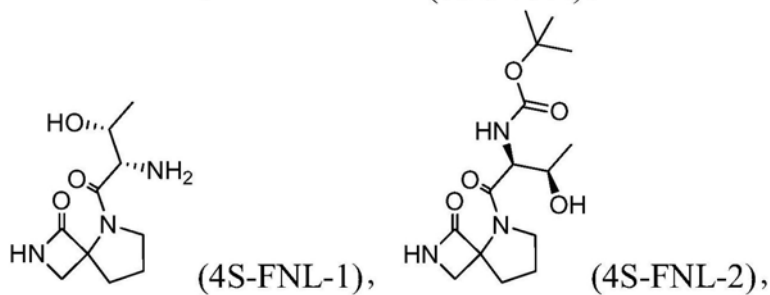
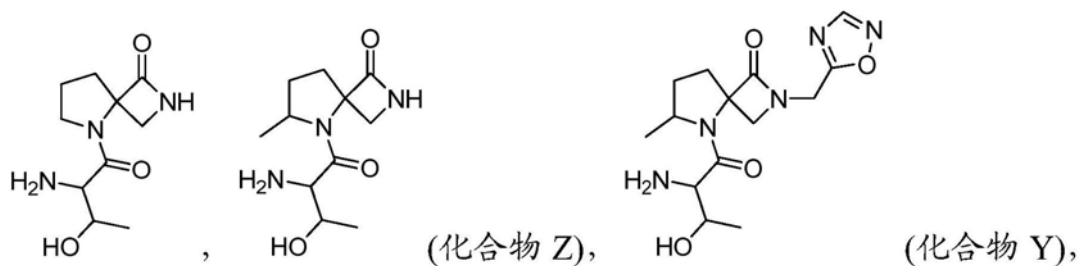
[0459] (vii) 支链的C₃-C₆烷基,其在一个碳取代有-C(O)NH₂且在另一个碳取代有-OH;

[0460] 且其中连接至与-CH(R₃)(R₄)相邻的碳的-N^{3/4}基团任选取代有选自以下的取代基:-C(O)OR₃₁和-C(O)R₃₂,其中:

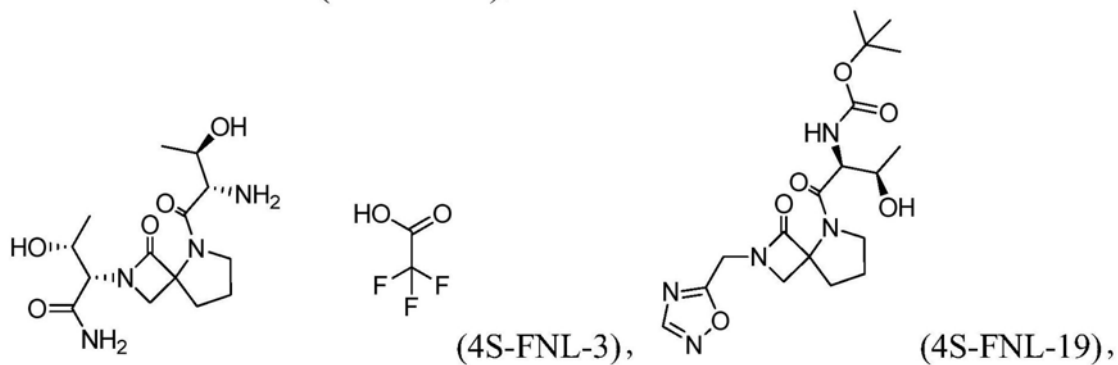
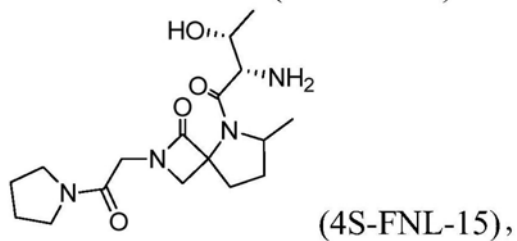
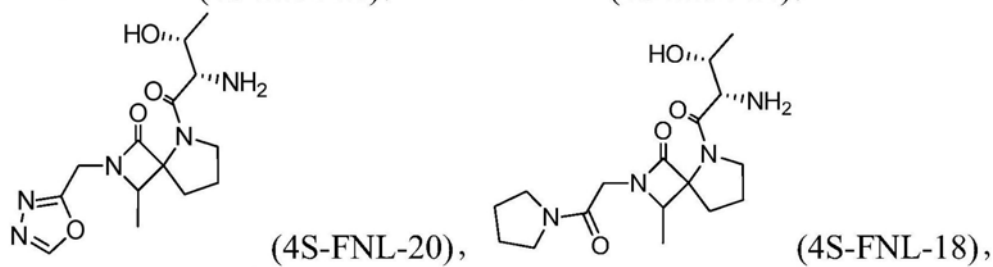
[0461] R₃₁选自:C₁-C₆烷基;C₁-C₆卤代烷基;C₂-C₆烯基;C₂-C₆炔基;C₃-C₁₀环烷基,其中所述C₃-C₁₀环烷基任选取代有1-3个独立选自以下的取代基:C₁-C₃烷基;-CH₂-C₃-C₁₀环烷基,其中所述C₃-C₁₀环烷基任选取代有1-3个独立选自以下的取代基:C₁-C₃烷基;-CH₂-苯基,其中所述苯基任选取代有1-2个独立选自以下的取代基:C₁-C₃烷基;C₁-C₃卤代烷基;C₁-C₃烷氧基;C₁-C₃卤代烷氧基;硝基;卤素;SO₂Me,氰基;和-OC(O)CH₃;和-CH₂-吡啶基;且

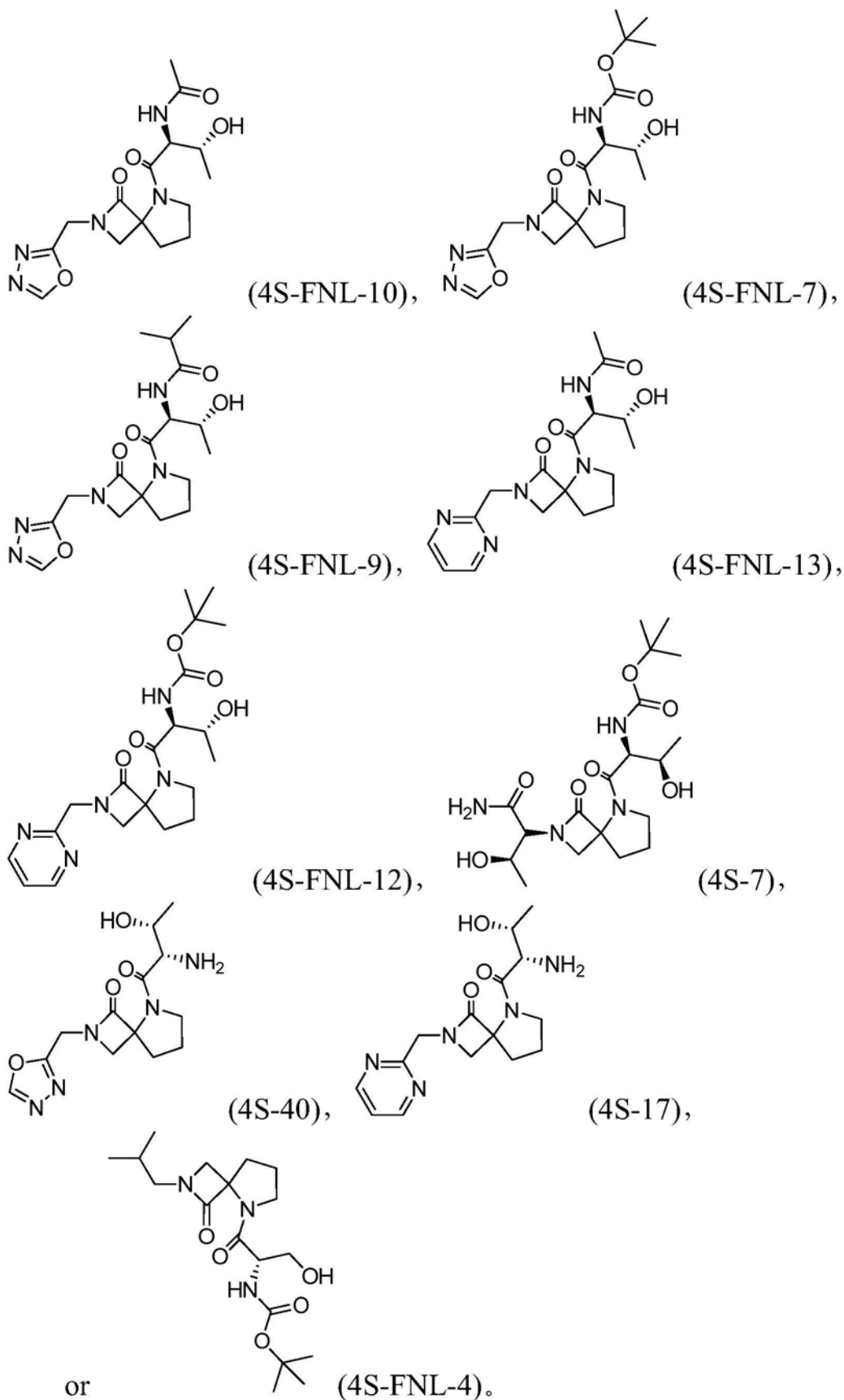
[0462] R₃₂选自:H;C₁-C₆烷基;C₁-C₆卤代烷基;苯基,其中所述苯基任选取代有1-2个独立选自以下的取代基:C₁-C₃烷基;C₁-C₃卤代烷基;C₁-C₃烷氧基;C₁-C₃卤代烷氧基;硝基;卤素;SO₂Me,氰基;和-OC(O)CH₃;和吡啶基。

[0463] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物为下式化合物:



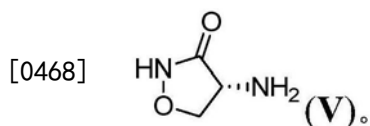
[0464]





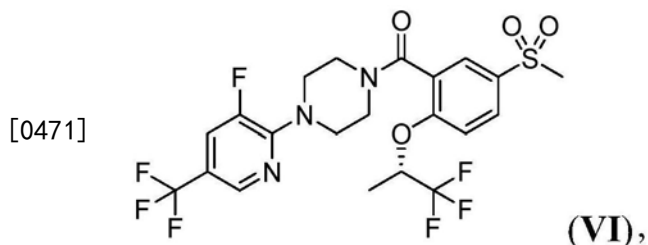
[0466] 式(IV)的化合物描述于W02014/120786,其内容以其整体在此引入。

[0467] 本发明的示例性化合物还包括式(V)的化合物:



[0469] 式(V)的化合物也称为4-氨基-3-异噁唑烷酮、(R)-4-氨基-1,2-噁唑烷-3-酮、环丝氨酸和丝氨酸。

[0470] 本发明的示例性化合物还包括式(VI)的化合物:

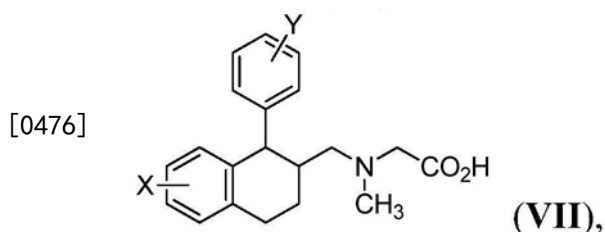


[0472] 或其药学上可接受的盐。

[0473] 式(VI)的化合物也称为[4-[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基} (5-甲基磺酰基)-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基]苯基}甲酮、RG1678、R0-4917838和bitopertin。在一些实施方案中,本发明的化合物(例如,式(VI)的化合物)为甘氨酸再摄取抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物(例如,式(VI)的化合物)为甘氨酸转运体1(GlyT1)抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物(例如,GlyT1)抑制剂描述于US 8524909和US 20130158050,其内容以其整体在此引入。

[0474] 在一些实施方案中,本发明的化合物(例如,式(VI)的化合物)为甘氨酸再摄取抑制剂。

[0475] 本发明的示例性化合物还包括式(VII)的化合物:

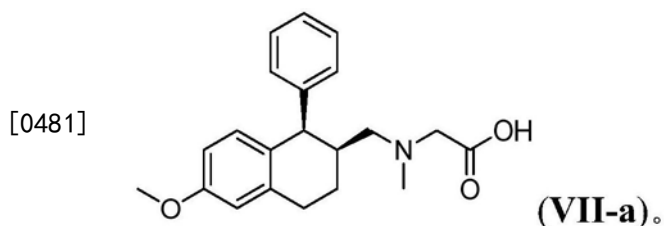


[0477] 其中:

[0478] X为1-3个选自以下的取代基:氢、卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基和三氟甲氧基;且

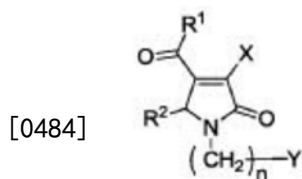
[0479] Y为1-3个选自以下的取代基:氢、甲基和卤素;或其药学上可接受的盐。

[0480] 在一些实施方案中,所述化合物(例如,式(VII)的化合物)为甘氨酸转运体-1抑制剂。在一些实施方案中,式(VII)的化合物为2-([(1R,2S)-6-甲氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢萘-2-基]甲基-甲基氨基)乙酸。在一些实施方案中,所述化合物为Org 25935。在一些实施方案中,式(VII)的化合物为式(VII-a)的化合物:



[0482] 式(VII)的化合物描述于W02009/059961,其内容以其整体在此引入。

[0483] 本发明的示例性化合物还包括式(VIII)的化合物:



式(VIII)

[0485] 或其盐,其中

[0486] X为OH或NH₂,其中X任选取代有J;

[0487] Y为双环碳环基或Ar¹为芳基、杂环基、双环杂环基、包含一个5元环和一个6元环的双环杂环、包含一个5元杂环和一个6元芳基环的双环杂环、包含一个5元杂环和一个6元杂环的双环杂环、包含两个6元环的双环杂环;包含两个6元芳基环的双环杂环、包含两个6元杂环的双环杂环、包含一个杂环的6元环和一个芳族6元环的双环杂环、或双环芳基,其中Y或Ar¹任选取代有一个或多个、相同或不同的J;

[0488] n为0、1、2、3、4或5;

[0489] R¹为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷基硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基(sulfonyl)、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R¹任选取代有一个或多个、相同或不同的J;

[0490] R为氢、烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷基硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基,

[0491] 烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中R任选取代有一个或多个、相同或不同的J;且

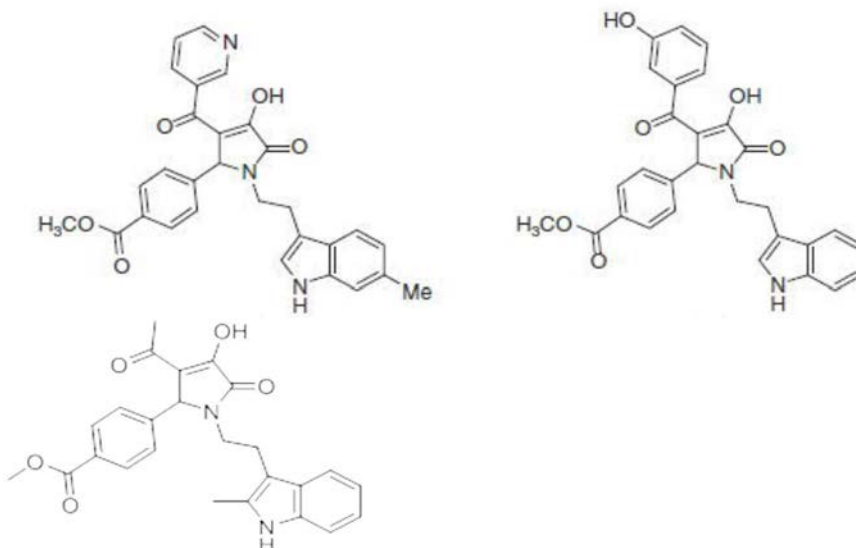
[0492] J为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷基硫基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、烷基亚磺酰基,

[0493] 烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基,其中J任选取代有一个或多个、相同或不同的K;

[0494] K为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲基硫基、乙基硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、碳环基、芳基、或杂环基。

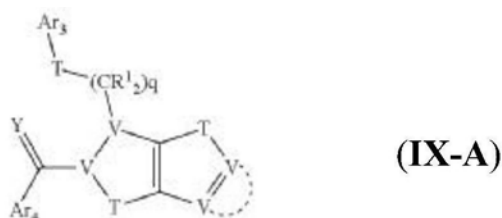
[0495] 在一些实施方案中,式(VIII)的化合物具有下式:

[0496]

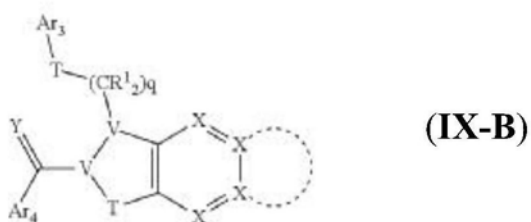


[0497] 式(VIII)的化合物描述于W02014/025942,其内容以其整体在此引入。

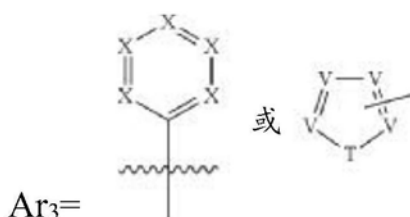
[0498] 本发明的示例性化合物还包括以下提供的式(IX-A)和(IX-B)的化合物:



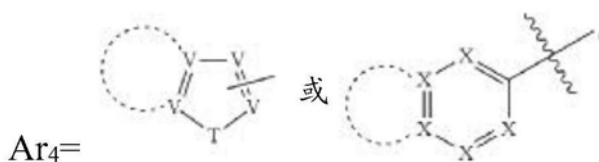
[0499]



[0500] 其中对于式(IX-A)和(IX-B),



[0501]



[0502] X独立地为N或C,其连接至H或取代基J,条件是X中不超过3个为N;

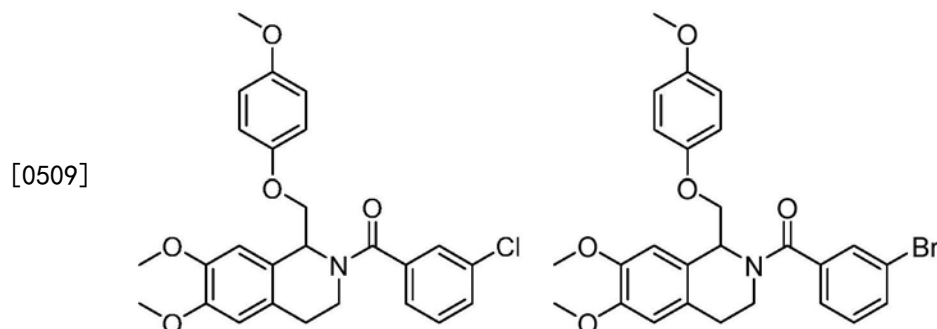
[0503] Y独立地选自O、S、NR¹、CH₂和CR¹₂;[0504] R¹和R²独立选自H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基和羟基,且当R¹连接至碳原子时,其可为卤素或氰基,

[0505] T独立地为 CHR^1 、 CR^1_2 、O、S、或 NR^1 ，

[0506] V独立地为N或C，其连接至H或取代基J，

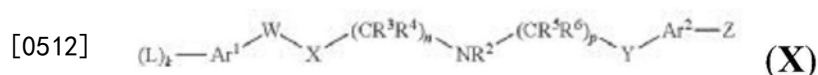
[0507] J为选自以下的非氢取代基：卤素（-F、-Cl、-Br、-I）、硝基、氨基（ NR^1R^2 ）、 OR^1 、 SR^1 、 R^1 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1(\text{C}=\text{Y})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1(\text{C}=\text{Y})-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^1(\text{C}=\text{Y})-\text{SH}$ 、磺酰基、亚硫酰基、磷酰基和偶氮基（azo），且q为0-5。

[0508] 在一些实施方案中，式（IX-A）和（IX-B）的化合物具有下式：



[0510] 式（IX-A）和（IX-B）的化合物描述于W02010/088414和US 2014/0275529，其内容以其整体在此引入。

[0511] 本发明的示例性化合物还包括式（X）的化合物：



[0513] 其中：

[0514] 各个L独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、烷芳基、羟基、-O-烷基、-O-芳基、-SH、-S-烷基、-S-芳基、氟、氯、溴、碘、硝基、或氰基；或两个L基团可与 Ar^1 一起形成：二氧戊环或环丁烷环；

[0515] $k=0$ 、1、2、3、4或5；

[0516] 各个 Ar^1 和 Ar^2 独立地为芳基或杂芳基；

[0517] W为键、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯基；

[0518] X为键、 NR^1 或O；

[0519] 各个 R^1 和 R^2 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_6 - C_{12} 芳烷基；或

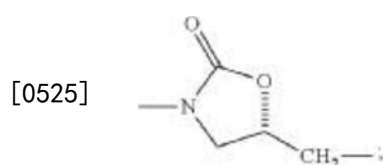
[0520] R^1 和 R^2 可在一起形成5-8元环；

[0521] 各个 R^3 和 R^4 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、氟、氯、溴、碘、硝基、或氰基；或 CR^3R^4 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

[0522] n和p各自独立地为1、2、3或4；

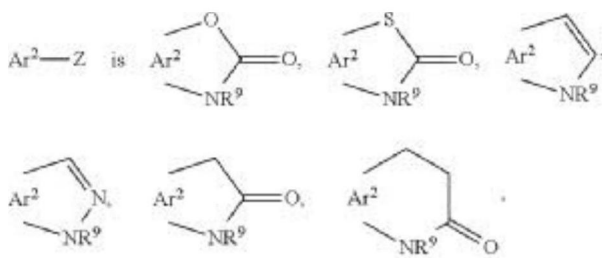
[0523] 各个 R^5 和 R^6 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、氟、氯、溴、碘、硝基、或氰基；或 CR^5R^6 为 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{CH}_2$ ；

[0524] 或其中 $-\text{NR}^2-(\text{CR}^5\text{R}^6)_p$ 可为

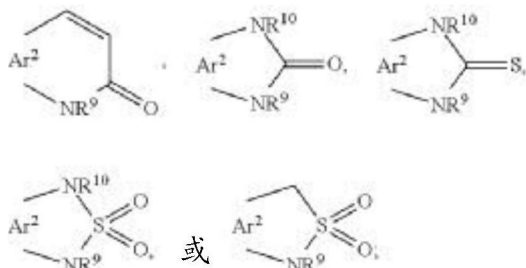


[0526] Y为键、O、S、SO、SO₂、CH₂、NH、N (C₁-C₆烷基)、或NHC(-O)；

[0527] Z为OH、NR⁶R⁷、NR⁸SO₂ (C₁-C₆烷基)、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸C(S)NR⁶R⁷、NR⁸C(O)O (C₁-C₆烷基)、NR⁸-二氢噻唑、或NR⁸-二氢咪唑；其中各个R⁶、R⁷和R⁸独立地为H、C₁-C₆烷基或C₆-C₁₂芳烷基；或



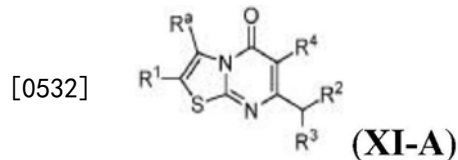
[0528]



[0529] 其中R⁹和R¹⁰各自独立地为H、C₁-C₆烷基、芳烷基。

[0530] 式(X)的化合物描述于US 2011/0160223和US 2014/0031363,其内容以其整体在此引入。

[0531] 本发明的示例性化合物还包括式(XI-A)或(XI-B)的化合物:



[0533] 其中

[0534] R^a为C₁-6烷基或C₂-6烯基,各自任选取代有一个或多个R^b取代基;C₂-6炔基;卤素;-C(O)R^c;-NR^dR^e;-C(O)NR^dR^e;-C(S)NR^dR^e;-C(=N-OH)-C₁-4烷基;-OC₁-4烷基;-OC₁-4卤代烷基;-SC₁-4烷基;-SO₂C₁-4烷基;氰基;C₃-6环烷基,其任选取代有一个或多个R^f取代基;或苯基、单环杂芳基或杂环烷基环,各个环任选取代有一个或多个R^g取代基;

[0535] 其中各个R^b取代基独立地选自-OH、-C₁-4烷氧基、-NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-SC₁-4烷基、-SO₂C₁-4烷基、氰基、卤素、C₃-6环烷基和单环杂芳基;

[0536] R^c为C₁-4烷基、-C₁-4卤代烷基、C₃-6环烷基、或单环、碳连接的杂环烷基;

[0537] R^d为H或C₁-4烷基;

[0538] R^e为H;C₁-4烷基,其任选取代有-CN、-CF₃、-OH或单环杂环烷基;C₃-6环烷基;-OH;或-OC₁-4烷氧基;

[0539] 或R^d和R^e连同它们连接的氮一起形成杂环烷基,其任选取代有C₁-4烷基或-OH;

[0540] 各个R^f取代基独立地选自:C₁-4烷基,其任选取代有-OH、氰基或C₁-4烷氧基;-OH;卤素;C₁-4卤代烷基;-CONH₂;和氰基;且各个R^g取代基独立地选自C₁-4烷基、-CF₃、卤素、-NH₂、-OCH₃、氰基和-OH;

[0541] R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、氰基和 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基；或 R^a 和 R^1 与它们连接的碳一起形成5-至7-元环，其任选包含O或NH，且任选取代有一个或多个 R^h 取代基；

[0542] 其中各个 R^h 取代基独立地为 $-C(O)NR^{3/4j}$ 、氰基，或为任选取代有 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、氰基或 $-C(O)NR^{3/4j}$ 的 C_{1-4} 烷基；或两个 R^h 基团连接至相同的碳的且与它们连接的碳一起形成羰基或 C_{3-6} 环烷基；

[0543] 其中 R^1 和 R^j 各自独立地为H或 C_{1-4} 烷基；

[0544] R^2 为 $-R^m$ 、 $-OR^m$ 或 $-NR^mR^n$ ；

[0545] 其中 R^m 为芳基或杂芳基，各自任选取代有一个或多个 R^s 取代基；

[0546] 其中各个 R^s 取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基（任选取代有卤素）、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 卤代烷氧基、卤素、氰基、 C_{3-6} 环烷基（任选取代有 $-OH$ 或卤素）、单环杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHSO_2C_{1-4}$ 烷基和 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基；

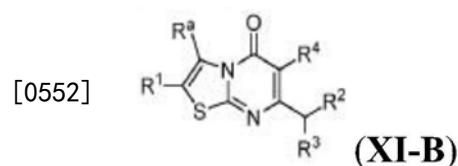
[0547] R^n 为H、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷基，它们任选取代有 $-OH$ 或 C_{1-4} 烷氧基；

[0548] 或 R^m 和 R^n 连同它们连接的氮一起形成吡咯烷或哌啶环，其任选取代有 C_{1-4} 烷基且任选取稠合至苯基，其中所述苯基任选取代有卤素；

[0549] R^3 为H或甲基；且

[0550] R^4 为H或氟；或其药学上可接受的盐。

[0551] 在一方面，本发明涉及式 (XI-B) 的化合物：



[0553] 其中

[0554] R^a 为任选取代有一个或多个 R^b 取代基的 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基；卤素； $-C(O)R^c$ ； $-NR^dR^e$ ； $-C(O)NR^dR^e$ ； $-C(S)NR^dR^e$ ； $-C(=N-OH)-C_{1-4}$ 烷基； $-SO_2C_{1-4}$ 烷基；氰基；任选取代有一个或多个 R^f 取代基的 C_{3-6} 环烷基；或苯基、单环杂芳基或杂环烷基环，各个环任选取代有一个或多个 R^g 取代基；

[0555] 其中各个 R^b 取代基独立地选自 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $-NR^dR^e$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、氰基、卤素和单环杂芳基；

[0556] R^c 为 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、或单环、碳连接的杂环烷基；

[0557] R^d 为H或 C_{1-4} 烷基；

[0558] R^e 为H；任选取代有 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或单环杂环烷基的 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 环烷基； $-OH$ ；或 $-OC_{1-4}$ 烷氧基；

[0559] 或 R^d 和 R^e 连同它们连接的氮一起形成杂环烷基，其任选取代有 C_{1-4} 烷基或 $-OH$ ；

[0560] 各个 R^f 取代基独立地选自：任选取代有 $-OH$ 、氰基或 C_{1-4} 烷氧基的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基； $-CONH_2$ ；和氰基；且

[0561] 各个 R^g 取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、氰基和 $-OH$ ；

[0562] R^1 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基；或 R^a 和 R^1 与它们连接的碳一起形成5-至7-元环，其任选包含O或NH，且任选取代有一个或多个 R^h 取代基；其中各个 R^h 取代基独立

地为-C(=O)NR³/4j、氰基,或为任选取代有-OH、-OCH₃、氰基或-C(=O)NR³/4j的C₁₋₄烷基;或两个R^h基团连接至相同碳且与它们连接的碳一起形成羰基或C₃₋₆环烷基;

[0563] 其中R¹和R^j各自独立地为H或C₁₋₄烷基;R²为-R^m、-OR^m或-NR^mRⁿ;

[0564] 其中R^m为芳基或杂芳基,各自任选取代有一个或多个R^s取代基;

[0565] 其中各个R^s取代基独立地选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄卤代烷氧基、卤素、氰基、C₃₋₆环烷基、-NHSO₂C₁₋₄烷基和-SO₂C₁₋₄烷基;

[0566] Rⁿ为H、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₄烷基,其任选取代有-OH或C₁₋₄烷氧基;

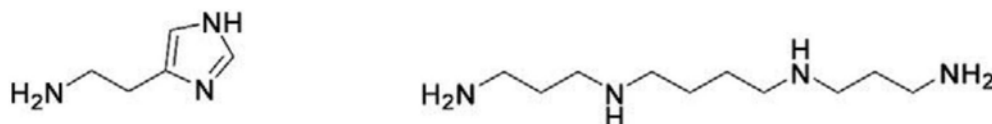
[0567] 或R^m和Rⁿ连同它们连接的氮一起形成吡咯烷或哌啶环,其任选取代有C₁₋₄烷基且任选稠合至苯基,其中所述苯基任选取代有卤素;

[0568] R³为H或甲基;且

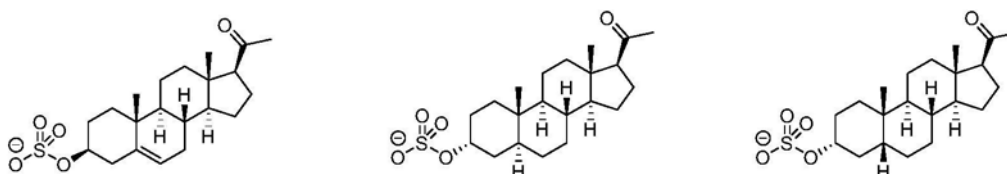
[0569] R⁴为H或氟;或其药学上可接受的盐。

[0570] 式(XI-A)和(XI-B)的化合物描述于W0 2015/052226,其内容以其整体在此引入。

[0571] 本发明的示例性化合物还包括选自以下的化合物:

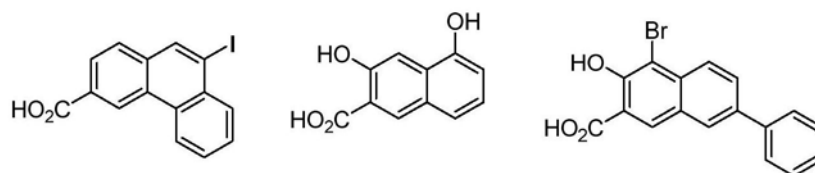


[0572]

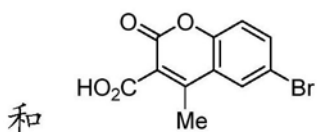
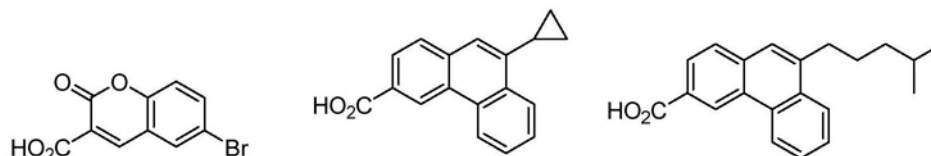


[0573] 在一些实施方案中,本文所述的化合物为组胺、精胺、硫酸孕烯醇酮、硫酸别孕烯醇酮或硫酸孕烷醇酮。

[0574] 本发明的示例性化合物还包括选自以下的化合物:



[0575]

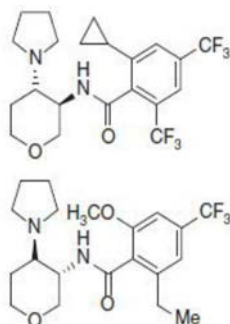


[0576] 在一些实施方案中,本发明的化合物描述于Costa BM,Irvine MW,Fang G,等人A novel family of negative and positive allosteric modulators of NMDA

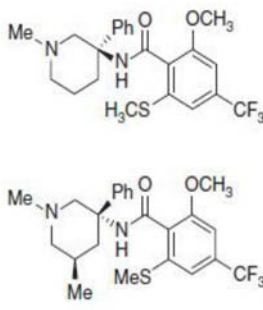
receptors. J Pharmacol Exp Ther 2010;335 (3) :614-21, 其内容以其整体在此引入。

[0577] 在一些实施方案中, 本发明的化合物描述于W02015065891、W02014120800、W02014120789、W02014120783、W02014120786、W02014120784、US20130035292、W02011003064、W02010033757、和W02009039390, 其内容以其整体在此引入。

[0578] 本发明的示例性化合物还包括选自以下的化合物:



[0579]



[0580] 化学定义

[0581] 以下更具体地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据Handbook of Chemistry and Physics, 75版内页的CAS版本元素周期表所定义, 且总体来说具体官能团也根据其中所述而定义。此外, 在Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, 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中描述了有机化学的一般原则以及具体官能团和反应。

[0582] 此处所述的化合物可包含一个或多个非对称中心, 并因此可以不同异构体形式存在, 如对手性体和/或非手性体。例如, 此处所述的化合物可为各自对手性异构物、非手性体或几何异构体的形式, 或可为立体异构体混合物的形式, 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。可通过本领域技术人员已知的方法将异构体从混合物中分离, 包括手性高效液相色谱 (HPLC) 以及形成并结晶手性盐; 或者可通过不对称合成制备优选的异构体。例如参见: Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还包括此处所述的作为单个异构体的化合物,

其基本不含其它异构体,或者包括作为不同异构体混合物的化合物。

[0583] 本文所述的化合物还可包括一个或多个同位素取代。例如,H可为任何同位素形式,包括¹H、²H(D或氘)和³H(T或氚);C可为任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;O可为任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O;等。

[0584] 当列出一个数值范围时,其旨在涵盖在该范围内的所有数值和亚范围。例如,“C₁₋₆烷基”旨在涵盖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。

[0585] 以下术语旨在具有以下随其所示的含义,并有助于理解本发明的说明书以及期望的范围。当描述包括了化合物、包含该化合物的药物组合物和使用该化合物和组合物的方法的本发明时,除非另外说明,以下术语(如果存在)具有以下含义。还应理解当在此处描述时,以下所定义的任何部分都可被多种取代基所取代,且各定义旨在将这些被取代的部分包括在其以下所限定的范围内。除非另外说明,术语“取代的”如下所定义。应进一步理解术语“基团”和“原子团”当在此处使用时可被认为可互换。冠词“一个(a)”和“一种(an)”可在此处用来指该冠词的一个语法对象或超过一个(即至少一个)语法对象。通过举例的形式,“类似物”是指一个或超过一个类似物。

[0586] “脂族基团”是指烷基、烯基、炔基或碳环基基团,如此处所定义。

[0587] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子的(“C₁₋₆烷基”,此处也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的实例包括甲基(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)。烷基基团的其它实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另作说明,烷基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烷基”);例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烷基基团为未取代的C₁₋₁₀烷基(如-CH₃)。在一些实施方案中,烷基基团为取代的C₁₋₁₀烷基。常用的烷基缩写包括Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

[0588] 如此处所用,“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别是指烷基、烯基和炔基基团的二价基团。当对具体的“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”基团提供碳原子数或范围时,应理解该范围或数目是指在线性碳二价链中碳原子的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”基团可被具有此处所定义的一个或多个取代基取代或未取代。

[0589] “亚烷基”是指烷基基团,其中两个氢被除去以提供二价原子团,且可为取代的或

未取代的。未取代的亚烷基基团包括但不限于,亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚戊基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。示例性的取代的亚烷基基团,如被一个或多个烷基(甲基)取代,包括但不限于,取代的亚甲基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、取代的亚乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、取代的亚丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)等。

[0590] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(如1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳叁键(如1、2、3或4个碳-碳叁键)的直链或支链烃基的原子团(“ C_{2-20} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基不包含任何叁键。在一些实施方案中,烯基基团具有2至10个碳原子(“ C_{2-10} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至9个碳原子(“ C_{2-9} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“ C_2 烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。 C_{2-4} 烯基基团的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_{2-6} 烯基基团的实例包括前述 C_{2-4} 烯基基团以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另作说明,烯基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”),如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烯基基团为未取代的 C_{2-10} 烯基。在一些实施方案中,烯基基团为取代的 C_{2-10} 烯基。

[0591] “亚烯基”是指烯基基团,其中两个氢被除去以提供二价原子团,并且其可为取代的或未取代的。示例性的未取代的二价亚烯基基团包括但不限于,亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)和亚丙烯基(如 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$)。示例性的取代的亚烯基基团,如被一个或多个烷基(甲基)基团取代,包括但不限于,取代的亚乙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$)、取代的亚丙烯基(如 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$)等。

[0592] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(如1、2、3或4个碳-碳叁键)和任选地一个或多个碳-碳双键(如1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基的基团(“ C_{2-20} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基不包含任何双键。在一些实施方案中,炔基基团具有2至10个碳原子(“ C_{2-10} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至9个碳原子(“ C_{2-9} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子(“ C_2 炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基基团的实例包括但不限于:乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)

等。 C_{2-6} 烯基基团的实例包括前述 C_{2-4} 炔基基团以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另作说明,炔基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”);如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,炔基基团为未取代的 C_{2-10} 炔基。在一些实施方案中,炔基基团为取代的 C_{2-10} 炔基。

[0593] “亚炔基”是指线性炔基基团,其中两个氢被去除以提供二价原子团,且其可为取代的或未取代的。示例性的二价亚炔基基团包括但不限于,取代或未取代的亚乙炔基、取代或未取代的亚丙炔基等。

[0594] 术语“杂烷基”,如此处所用,是指如此处所定义的烷基基团,其在母链中进一步包含一个或多个(如1、2、3或4个)杂原子(如氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中所述一个或多个杂原子被插入在母碳链中相邻的碳原子之间,和/或一个或多个杂原子被插入在碳原子和母分子之间,即在连接点之间。在一些实施方案中,杂烷基基团是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-10} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-9} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-8} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-7} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂 C_{1-6} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-5} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-4} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-3} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-2} 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_1 烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团为具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{2-6} 烷基”)。除非另作说明,杂烷基基团各自独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,所述杂烷基基团为未取代的杂 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中,所述杂烷基基团为取代的杂 C_{1-10} 烷基。

[0595] 如此处所用,术语“杂烯基”是指如此处所定义的烯基基团,其进一步包含一个或多个(如1、2、3或4)杂原子(如氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中所述一个或多个杂原子被插入在母碳链中相邻的碳原子之间,和/或一个或多个杂原子被插入在碳原子和母分子之间,即在连接点之间。在一些实施方案中,杂烯基基团是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂 C_{2-10} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至9个碳原子、至少一个双键、和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-9} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至8个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-8} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至7个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-7} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至6个碳原子、至少一个双键和1、2或3个杂原子(“杂 C_{2-6} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂 C_{2-5} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂 C_{2-4} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂 C_{2-3} 烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团具有2至6个碳原子、至少一

个双键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。除非另作说明,杂烯基基团各自独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烯基”)。在一些实施方案中,所述杂烯基基团为未取代的杂C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,所述杂烯基基团为取代的杂C₂₋₁₀烯基。

[0596] 如此处所用的术语“杂炔基”,是指如此处所定义的炔基基团,其进一步包含一个或多个(如1、2、3或4)杂原子(如氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中所述一个或多个杂原子被插入在母碳链中相邻的碳原子之间,和/或一个或多个杂原子被插入在碳原子和母分子之间,即在连接点之间。在一些实施方案中,杂炔基基团是指具有2至10个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至9个碳原子、至少一个叁键、和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至8个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至7个碳原子、至少一个叁键和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1、2或3个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至5个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至4个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至3个碳原子、至少一个叁键和1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另作说明,杂炔基基团各自独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团为未取代的杂C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,杂炔基基团为取代的杂C₂₋₁₀炔基。

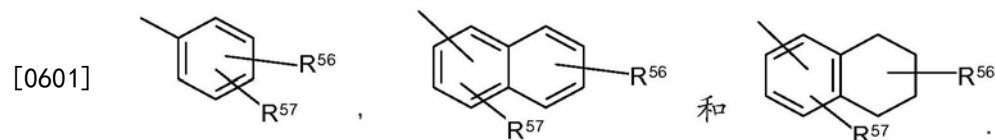
[0597] 如此处所用,“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别是指烷基,烯基,炔基基团,杂烷基,杂烯基和杂炔基基团的二价原子团。当为具体的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”基团提供碳原子数或范围时,应理解该范围或数目是指在线性碳二价链中碳原子的范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”基团可被如此处所述的一个或多个取代基取代,或为未取代的。

[0598] “芳基”是指单环或多环(如二环或三环)的4n+2芳香环系统(如具有6、10或14个在环形排列中共享的电子)并在芳香环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子的基团(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子(“C₆芳基”;如苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;如萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中芳基环,如上所定义,与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接基团或连接点位于芳基环上,且在该情况下,碳原子的数目继续被指定为芳基环系统中的碳原子数目。典型的芳基基团包括但不限于衍生自苯并蒽(aceanthrylene)、蒽烯、蒽菲(acephenanthrylene)、蒽、蒽、苯、蒽、晕苯、荧蒽、苐、并六苯、己芬、己搭烯(hexalene)、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、戊省、戊搭烯、戊芬、茛、非那烯、菲、苝、七曜烯、苝、吡蒽、玉红省、三亚苯和三亚萘的基团。具体的芳基基团包括苯基、萘基、茛基和四氢萘基。除非另作说明,芳基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳

基”)。在一些实施方案中,芳基基团为未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,芳基基团为取代的C₆₋₁₄芳基。

[0599] 在一些实施方案中,芳基基团被一个或多个选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、氰基、羟基、C₁₋₈烷氧基和氨基的基团取代。

[0600] 代表性的取代的芳基的实例包括以下:



[0602] 其中R⁵⁶和R⁵⁷之一可为氢,且R⁵⁶和R⁵⁷中的至少一个各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、4至10元杂环基、烷酰基、C₁₋₈烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、NR⁵⁸COR⁵⁹、NR⁵⁸SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹、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可结合以形成5至8个原子的环状环(饱和或不饱和的),任选地包含一个或多个杂原子,该杂原子选自N、O或S。R⁶⁰和R⁶¹独立地为氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、取代的C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或取代的5至10元杂芳基。

[0603] “稠合芳基”是指芳基,其环碳原子中的两个与第二芳基或杂芳基环共享或与碳环基或杂环基环共享。

[0604] “芳烷基”为如此处所定义的烷基和芳基的亚组,且是指任选地被取代的烷基基团,其被任选地被取代的芳基基团取代。

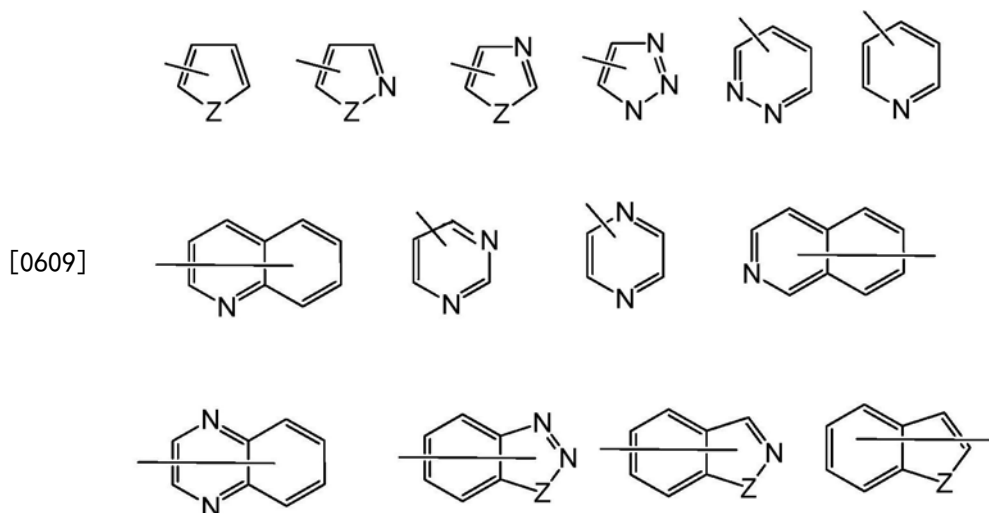
[0605] “杂芳基”是指在芳香环系统中具有环碳原子和1至4个环杂原子的5至10元单环或二环4n+2芳香环系统(如具有6或10个在环形排列中共享的电子)的原子团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,连接点可为碳或氮原子,只要原子价允许。杂芳基二环系统可在一个或两个环内包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括这样的环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接点位于杂芳基环上,且在该情况下,环成员的数目继续被指定为杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括这样的环系统,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点位于芳基或杂芳基环上,且在该情况下,环成员的数目继续被指定为稠合(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。二环杂芳基基团中的一个环不含有杂原子(如吡啶基,喹啉基,咪唑基等),连接点可位于两环之一上,即具有杂原子的环(如2-吡啶基)或不含有杂原子的环(如5-吡啶基)。

[0606] 在一些实施方案中,杂芳基基团为5至10元芳香环系统,其在芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为5至8元芳香环系统,其在芳香环系统内具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为5至6元芳香环系统,其在芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-3个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-2个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,5至6元杂芳基具有1个环杂原子,其选自氮、氧和硫。除非另作说明,杂芳基基团各自为独立任选地被取代的,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”)。在一些实施方案中,杂芳基基团为未取代的5至14元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基基团为取代的5至14元杂芳基。

[0607] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基基团分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基基团包括但不限于氮杂 革 基、氧杂 革 基和硫杂 革 基。示例性的5,6-二环杂芳基基团包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、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、吲嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基基团包括但不限于二氮杂萘基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0608] 代表性杂芳基的实例包括以下:



[0610] 其中每个Z选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S;且R⁶⁵独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5至10元杂芳基。

[0611] “杂芳烷基”是如此处所定义的烷基和杂芳基的亚组,且是指任选地被取代的烷基基团,该烷基基团被任选被取代的杂芳基基团取代。

[0612] “碳环基”或“碳环”是指非芳香环系统中具有3至10个环碳原子和0个杂原子的非芳族环状烃基的原子团(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基基团包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₆碳环基基团以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环

辛烯基 (C₈)、二环[2.2.1]庚基 (C₇)、二环[2.2.2]辛基 (C₈) 等。示例性的C₃₋₁₀碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₈碳环基基团以及环壬基 (C₉)、环壬烯基 (C₉)、环癸基 (C₁₀)、环癸烯基 (C₁₀)、八氢-1H-茛基 (C₉)、十氢萘基 (C₁₀)、螺[4.5]癸基 (C₁₀) 等。如此前实例所述, 在一些实施方案中, 碳环基基团为单环 (“单环碳环基”) 或包含稠合、桥联或螺环系统 (如二环系统 (“二环碳环基”)), 并且可为饱和的或可为部分不饱和的。“碳环基”也包括环系统, 其中碳环基环, 如上所述, 与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合, 其中连接点位于碳环基环上, 且在该情况下, 碳的数目继续被指定为碳环环系统中的碳数目。除非另作说明, 碳环基基团各自独立任选地为取代的, 即未取代的 (“未取代的碳环基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的碳环基”)。在一些实施方案中, 碳环基基团是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中, 碳环基基团为取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0613] 在一些实施方案中, “碳环基”为具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基基团 (“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中, 环烷基基团具有3至8个环碳原子 (“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中, 环烷基基团具有3至6个环碳原子 (“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中, 环烷基基团具有5至6个环碳原子 (“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中, 环烷基基团具有5至10个环碳原子 (“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基基团的实例包括环戊基 (C₅) 和环己基 (C₆)。C₃₋₆环烷基基团的实例包括前述C₅₋₆环烷基基团以及环丙基 (C₃) 和环丁基 (C₄)。C₃₋₈环烷基基团的实例包括前述C₃₋₆环烷基基团以及环庚基 (C₇) 和环辛基 (C₈)。除非另作说明, 环烷基基团各自独立地为未取代的 (“未取代的环烷基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的环烷基”)。在一些实施方案中, 环烷基基团为未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中, 环烷基基团为取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0614] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系统的原子团, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅 (“3至10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中, 只要原子价允许, 连接点可为碳或氮原子。杂环基基团可为单环 (“单环杂环基”) 或稠合、桥联或螺环系统 (如二环系统 (“二环杂环基”)), 且可为饱和的或可为部分不饱和的。杂环基二环环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统, 其中杂环基环, 如上所述, 与一个或多个碳环基基团稠合, 其中连接点位于碳环基上或杂环基环上, 或者包括环系统, 其中杂环基环, 如上所述, 与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合, 其中连接点位于杂环基环上, 且在该情况下, 环成员的数目继续被指定为杂环基环系统中的环成员数目。除非另作说明, 杂环基各自独立任选地为取代的, 即未取代的 (“未取代的杂环基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的杂环基”)。在一些实施方案中, 杂环基基团为未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中, 杂环基基团为取代的3至10元杂环基。

[0615] 在一些实施方案中, 杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元非芳香环系统, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅 (“5至10元杂环基”)。在一些实施方案中, 杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元非芳香环系统, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫 (“5至8元杂环基”)。在一些实施方案中, 杂环基基团为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元非芳香环系统, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫 (“5至6元杂环基”)。在一些实施方案中, 5至6元杂环基具有1-3个环杂原子, 其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, 5至6元杂环基具有1-2个环杂原子, 其选自氮、氧和硫。在一些实施

方案中,5至6元杂环基具有一个环杂原子,其选自氮、氧和硫。

[0616] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基基团包括但不限于氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁烷基、环氧丙烷基和硫杂环丁烷基。包含一个杂原子的示例性的5元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于二氧戊环基、氧杂硫呋喃基(oxasulfuranyl)、硫杂硫呋喃基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己烷基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于三嗪基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C₆芳基环稠合的5元杂环基基团(此处也称为5,6-二环杂环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。示例性的与芳基环稠合的6元杂环基基团(此处也称为6,6-二环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0617] 当用于描述化合物或化合物上存在的基团时,“杂”是指化合物或基团中的一个或多个碳原子被氮、氧或硫杂原子代替。杂可用于描述上述任何烃基,如烷基(如杂烷基)、环烷基(如杂环基)、芳基(如杂芳基)、环烯基(如环杂烯基)等,其具有1至5个、尤其是1至3个杂原子。

[0618] “酰基”是指-C(O)R²⁰原子团,其中R²⁰为氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基,如此处所定义。“烷酰基”为酰基基团,其中R²⁰为除了氢以外的基团。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、苄酰基(-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至10元杂芳基)、-C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-C(O)-(CH₂)_t(4至10元杂环基),其中t为0至4的整数。在一些实施方案中,R²¹为被卤素或羟基取代的C₁-C₈烷基;或C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳基烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,其中每个都被未取代的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。

[0619] “酰氨基”是指-NR²²C(O)R²³原子团,其中R²²和R²³各自独立地为如此处所定义的氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基,或者R²²为氨基保护基团。示例性的“酰氨基”基团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、苄甲酰氨基和苄基羰基氨基。具体的示例性的“酰氨基”基团为-NR²⁴C(O)-C₁-C₈烷基、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(5至10元杂芳基)、-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(4至10元杂环基),其中t为0至4的整数,且每个R²⁴独立地代表H或C₁-C₈烷基。在一些实施方案中,R²⁵为H、C₁-C₈烷基,其被卤素

或羟基取代;C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳基烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,其中每个都被未取代的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;且R²⁶为H、C₁-C₈烷基,其被卤素或羟基取代;C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳基烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,其中每个都被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代;条件是R²⁵和R²⁶中的至少一个不是H。

[0620] “酰氧基”是指-OC(O)R²⁷的原子团,其中R²⁷为如此处所定义的氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。代表性的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在一些实施方案中,R²⁸为C₁-C₈烷基,其被卤素或羟基取代;C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳基烷基、5至10元杂芳基或杂芳基烷基,其中每个都被未取代的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。

[0621] “烷氧基”是指基团-OR²⁹,其中R²⁹为取代或未取代的烷基、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基。具体的烷氧基基团为甲氧基、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。具体的烷氧基基团为低级烷氧基,即具有1至6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1至4个碳原子。

[0622] 在一些实施方案中,R²⁹为具有一个或多个取代基的基团,例如1至5个取代基,且具体地1至3个取代基,尤其是1个取代基,其选自氨基、取代的氨基、C₆-C₁₀芳基、芳氧基、羧基、氰基、C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、卤素、5至10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、巯基、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,-O-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-O-(CH₂)_t(5至10元杂芳基)、-O-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-O-(CH₂)_t(4至10元杂环基),其中t为0至4的整数,且任何存在的芳基,杂芳基,环烷基或杂环基基团自身都可被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。具体示例性的‘取代的烷氧基’为-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂PH、-OCH₂-环丙基、-OCH₂CH₂OH和-OCH₂CH₂NMe₂。

[0623] “氨基”是指-NH₂原子团。

[0624] “取代的氨基”是指式-N(R³⁸)₂的氨基,其中R³⁸为氢、取代或未取代的烷基、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或氨基保护基团,其中至少一个R³⁸不为氢。在一些实施方案中,每个R³⁸独立地选自氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₈烯基、C₃-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、5至10元杂芳基、4至10元杂环基或C₃-C₁₀环烷基;或者C₁-C₈烷基,其被卤素或羟基取代;C₃-C₈烯基,其被卤素或羟基取代;C₃-C₈炔基,其被卤素或羟基取代;或-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-(CH₂)_t(5至10元杂芳基)、-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)或-(CH₂)_t(4至10元杂环基),其中t为0至8的整数,其中每个都被未取代的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；或者两个R³⁸基团结合以形成亚烷基。

[0625] 示例性的“取代的氨基”包括但不限于-NR³⁹-C₁-C₈烷基、-NR³⁹-(CH₂)_t (C₆-C₁₀芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t (5至10元杂芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t (C₃-C₁₀环烷基)和-NR³⁹-(CH₂)_t (4至10元杂环基)，其中t为0至4的整数，例如1或2，每个R³⁹独立地表示H或C₁-C₈烷基；且任何存在的烷基基团自身可被卤素、取代或未取代的氨基或羟基取代；且任何存在的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基基团自身可被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑问，术语“取代的氨基”包括以下基团：如以下所定义的烷基氨基、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。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基基团。

[0626] “叠氮基”是指-N₃原子团。

[0627] “氨甲酰基”或“酰氨基”是指-C(O)NH₂原子团。

[0628] “取代的氨甲酰基”或“取代的酰氨基”是指-C(O)N(R⁶²)₂原子团，其中每个R⁶²独立地为氢、取代或未取代的烷基、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或氨基保护基团，其中至少一个R⁶²不为氢。在一些实施方案中，R⁶²选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5至10元杂芳基和杂芳烷基；或C₁-C₈烷基，其被卤素或羟基取代；或C₃-C₁₀环烷基、4至10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5至10元杂芳基或杂芳烷基，其中每个都被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代；条件是至少一个R⁶²不为H。

[0629] 示例性的“取代的氨甲酰基”基团包括但不限于-C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈烷基、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t (C₆-C₁₀芳基)、-C(O)N⁶⁴-(CH₂)_t (5至10元杂芳基)、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t (C₃-C₁₀环烷基)和-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t (4至10元杂环基)，其中t为0至4的整数，每个R⁶⁴独立地代表H或C₁-C₈烷基，且任何存在的芳基、杂芳基、环烷基或杂环基基团自身可被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。

[0630] “羧基”是指-C(O)OH原子团。

[0631] “氰基”是指-CN原子团。

[0632] “卤代”或“卤素”是指氟代(F)，氯代(Cl)，溴代(Br)和碘代(I)。在一些实施方案中，卤代基团为氟代或氯代。

[0633] “羟基”是指-OH原子团。

[0634] “硝基”是指-NO₂原子团。

[0635] “环烷基烷基”是指烷基原子团，其中烷基基团被环烷基基团取代。典型的环烷基烷基基团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。

[0636] “杂环基烷基”是指烷基原子团，其中烷基基团被杂环基基团取代。典型的杂环基

烷基基团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。

[0637] “环烯基”是指取代或未取代的碳环基团,其具有3至10个碳原子且具有一个环状环或多个缩合环,该缩合环包括稠合和桥联的环系统且具有至少一个烯属不饱和位点,具体1至2个烯属不饱和位点。通过实例的方式,该环烯基基团包括单个环结构,如环己烯基、环戊烯基、环丙烯基等。

[0638] “稠合环烯基”是指环烯基,其中的两个环碳原子与第二脂族环或芳香环共享,并且其烯属不饱和位点为环烯基环带来芳香性。

[0639] “乙烯基”是指取代或未取代的 $-(C=C)-$ 。

[0640] “亚乙基”是指取代或未取代的 $-(C-C)-$ 。

[0641] “乙炔基”是指 $-(C\equiv C)-$ 。

[0642] “含氮杂环基”是指包含至少一个氮原子的4至7元非芳香环状基团,例如但不限于吗啉、哌啶(如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)。具体的实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0643] “硫酮基”是指 $=S$ 基团。

[0644] 如此处所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基基团,任选地为取代的(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“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。通常,术语“取代的”,不管此前是否有术语“任选地”,是指基团(如碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基代替,如其取代产生稳定化合物的取代基,所述化合物例如为不自发产生转化的化合物,所述转化例如为重排、环化、消除或其它反应。除非另外说明,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,且当在任何给定结构中的多于一个位置被取代时,每个位置上的取代基相同或不同。术语“取代的”被认为包括被有机化合物所有可允许的取代基取代,任何此处所述的取代基都导致形成稳定的化合物。本发明考虑到任何以及所有的该组合以获得稳定化合物。为了本申请的目的,例如氮的杂原子可具有氢取代基和/或如本文所述的任何合适的取代基,其满足杂原子的原子价和并导致形成稳定部分。

[0645] 示例性的碳原子取代基包括但不限于,卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{N}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、

C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0646] 或者碳原子上的两个成对的氢被基团=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}代替;

[0647] R^{aa}每次出现时独立地选自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至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基,或者两个R^{aa}结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0648] R^{bb}每次出现时独立地选自氢、-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至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0649] R^{cc}每次出现时独立地选自氢、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至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0650] R^{dd}每次出现时独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃^{+X-}、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OC(=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至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或者两个成对的R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S;

[0651] R^{ee}每次出现时独立地选自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至10元杂环基和3至10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0652] R^{ff}每次出现时独立地选自氢、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至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5至10元杂芳基,或者两个R^{ff}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;且

[0653] R^{gg}每次出现时独立地为卤素、-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)₃^{+X-}、-NH(C₁₋₆烷基)₂^{+X-}、-NH₂(C₁₋₆烷基)^{+X-}、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-

C(=O) (C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂ (C₁₋₆烷基)、-OC(=O) (C₁₋₆烷基)、-OCO₂ (C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N (C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH (C₁₋₆烷基)、-NHC(=O) (C₁₋₆烷基)、-N (C₁₋₆烷基)C(=O) (C₁₋₆烷基)、-NHCO₂ (C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N (C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH (C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O (C₁₋₆烷基)、-OC(=NH) (C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N (C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH (C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N (C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH (C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N (C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂ (C₁₋₆烷基)、-SO₂N (C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH (C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si (C₁₋₆烷基)₃、-OSi (C₁₋₆烷基)₃-C(=S)N (C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH (C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S (C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂ (C₁₋₆烷基)、-P(=O) (C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O) (C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O) (OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3至10元杂环基、5至10元杂芳基；或者两个成对R^{gg}取代基可结合以形成=O或=S；其中X⁻为反离子。

[0654] “反离子”或“阴离子反离子”为与阳离子季氨基相联系的带负电荷的基团，以保持电中性。示例性的反离子包括卤素离子（如F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、SO₄⁻²、磺酸根离子（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（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、羟乙酸根等）。

[0655] 只要原子价允许，氮原子可为取代或未取代的，且包括伯氮、仲氮、叔氮和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5至14元杂芳基，或者两个连接到氮原子的R^{cc}基团结合以形成3至14元杂环基或5至14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所述。

[0656] 在详细的说明书、实施例和权利要求中更详细地描述了这些以及其它示例性的取代基。不旨在以任何方式将本发明限制为以上列出的示例性取代基。

[0657] 其它定义

[0658] 术语“药学可接受盐”是指那些在健康医学判断的范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而不产生毒性、刺激性、过敏反应等并伴随着合理的益处/风险比的盐。药学可接受盐为本领域已知。例如，Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述了药学可接受盐。本发明化合物的药学可接受盐包括那些衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。药学可接受的、无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸（如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸）或与有机酸（如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）形成的或通过使用本领域其它方法（如离子交换）而形成的盐。其它药学可接受盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马

来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自合适的碱的药学可接受盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。当合适时,药学可接受盐还包括使用反离子(如卤素、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)由无毒的铵阳离子、季铵阳离子和胺阳离子形成的盐。

[0659] 打算给药的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,如儿童受试者(如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物,如哺乳动物(如灵长类动物(如短尾猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,受试者为非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在此处可互换使用。

[0660] 疾病、障碍和病症在此处可互换使用。

[0661] 如此处所用且除非另作说明,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示当受试者患有具体疾病、障碍或病症时发生的行动,其降低了疾病、障碍或病症的严重性,或延缓或阻碍了疾病、障碍或状况的发展(“治疗性治疗”),也表示在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前的行动(“预防性治疗”)。

[0662] 通常,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量。本领域技术人员将能够理解,本发明化合物的有效量可根据以下因素改变:期望的生物终点、化合物的药代动力学、治疗的疾病、给药方式以及受试者的年龄、健康和状况。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0663] 如此处所用且除非另作说明,化合物的“治疗有效量”为在疾病、障碍或状况的治疗中足以提供治疗效果或足以延缓或减少与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状的量。化合物的治疗有效量是指当治疗剂单独使用或与其它疗法结合使用时,在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗效果的量。术语“治疗有效量”可包括总体改善了治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或者增加了另一治疗剂的疗效的量。

[0664] 如此处所用和除非另作说明,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症或与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状或避免其复发的量。化合物的预防有效量是指当治疗剂单独使用或与其它试剂结合使用时,在疾病、障碍或病症的预防中提供预防效果的量。术语“预防有效量”可包括总体改善了预防或者增加了另一预防剂的预防效果的量。

[0665] 药物组合物

[0666] 在另一方面,本发明提供了包含药学可接受的载体和有效量的式(I)、(II-a)、(II-b)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、或(VII)化合物的药物组合物。

[0667] 当作为药物使用时,此处提供的化合物通常以药物组合物的形式给药。该组合物可以制药领域公知的方式制备,且包含至少一种活性化合物。

[0668] 在一个实施方案中,关于药物组合物,载体为肠胃外载体、口服或局部载体。

[0669] 本发明还涉及用作药品或药物的本发明化合物或其药物组合物。

[0670] 通常,此处提供的化合物以治疗有效量给药。通常由医师根据相关情况(包括所治

疗的病症、所选择的给药途径、实际给药的化合物、各患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度等)来决定实际给药的化合物的量。

[0671] 此处提供的药物组合物可通过各种途径给药,包括口服、经直肠、经皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内。根据希望的递送途径,此处提供的化合物优选被配制为可注射组合物或口服组合物,或者被配制为用于经皮给药的盐水、洗剂或贴剂。

[0672] 用于口服给药的组合物可采取散装液体溶液或混悬液或散装粉剂的形式。然而,更常见的,该组合物以单位剂型存在以帮助精确量配。术语“单位剂型”是指适用于人类受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理上分散的单位,各单位包含预定量的活性物质以及合适的药物载体,其中活性物质的量被计算为产生所需的治疗效果。典型的单位剂型包括预装填、预测量的液体组合物的安瓿或注射器,或固体组合物情况下的丸剂、片剂、或胶囊等。在该组合物中,该化合物通常为少量组分(约0.1至50重量%或优选约1至约40重量%),剩余的为各种载剂或载体,以及有助于形成所需剂型的加工助剂。

[0673] 适合口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水性载剂,以及缓冲剂、悬浊剂和分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括,例如,任何以下具有相似性质的成分或化合物,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;崩解剂,如褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0674] 可注射的组合物通常是基于可注射的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或其它本领域已知的可注射载体。与前述相同,在该组合物中的活性化合物通常为少数成份,通常为约0.05至10重量%,剩余为可注射的载体等。

[0675] 经皮组合物通常被配制为局部油膏或乳膏,其含有活性成分,该活性成份的量通常为约0.01至约20重量%,优选约0.1至约20重量%,优选约0.1至约10重量%,且更优选约0.5至约15重量%。当配制为油膏时,活性成分通常与石蜡或可与水混溶的油膏基质结合。或者,活性成分可与例如水包油型乳膏基质一起被配制为乳膏。该经皮制剂为本领域已知,且通常包含其它成分以增加活性成分或制剂的经皮渗透稳定性。所有这些已知的经皮制剂和成分都包括在此处所述的范围内。

[0676] 此处提供的化合物也可通过经皮装置给药。因此,可通过使用储库型或多孔膜型的贴剂或使用固体基质种类来完成经皮给药。

[0677] 上述用于可口服给药、可注射或可局部给药的组合物的成分仅为代表性的。在Remington的Pharmaceutical Sciences,17版,1985,Mack Publishing Company,Easton, Pennsylvania的第8部分中列出了其它材料以及加工技术等,其通过引用合并于此。

[0678] 上述用于可口服给药、可注射或可局部给药的组合物的成分仅为代表性的。Remington的The Science and Practice of Pharmacy,21版,2005,出版商:Lippincott Williams&Wilkins的第8部分中列出了其它材料以及加工技术等,其通过引用合并于此。

[0679] 本发明的化合物可以持续释放的形式给药,或通过持续释放的药物递送系统给药。可在Remington的Pharmaceutical Sciences中找到对代表性的持续释放材料的描述。

[0680] 本发明还涉及本发明化合物的药学可接受的制剂。在一个实施方案中,该制剂包含水。在另一个实施方案中,该制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为 α -、 β -和 γ -环糊精,其分别由6、7和8个 α -1,4-相连的葡萄糖单元组成,任选地在连接的糖部分上包含一个

或多个取代,所述取代剂包括但不限于,甲基化、羟基烷基化、酰基化和磺基烷基醚取代基。在一些实施方案中,环糊精为磺基烷基醚 β -环糊精,如例如,磺基丁基醚 β -环糊精,也被称为 Captisol®。例如参见U.S. 5,376,645。在一些实施方案中,该制剂包含六丙基- β -环糊精。在更具体的实施方案中,该制剂包含六丙基- β -环糊精(在水中10-50%)。

[0681] 本发明还涉及本发明化合物的药学可接受的酸加成盐。可用于制备药学可接受盐的酸为那些形成无毒酸加成盐的酸,所述盐即为含有药学可接受的阴离子的盐,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、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0682] 在约1小时至120小时的时间内,尤其是在24至96小时内,注射剂量水平在约0.1mg/kg/hour至至少10mg/kg/hour的范围内。也可施加约0.1mg/kg至约10mg/kg以上的预压丸(preloading bolus)以实现足够稳定的状态水平。对于40至80kg的人类患者,总的最大剂量不期望超过约2g/天。

[0683] 为了预防和/或治疗长期病症,治疗方案通常延长至很多个月或很多年,因此考虑到患者的方便和耐受度,优选口服给药。对于口服给药,每天1至5次、尤其是每天2至4次以及典型地每天3次是代表性的方案。使用这些给药方案,每剂量提供约0.01至约20mg/kg的此处提供的化合物,优选剂量各提供约0.1至约10mg/kg,以及尤其是约1至约5mg/kg。

[0684] 通常选择经皮剂量以提供与使用注射剂量相比类似或更低的血液水平。

[0685] 当用于避免发生CNS障碍时,向具有病症发展的风险的受试者以上述剂量水平给药此处提供的化合物,通常是在医师的建议和监督下进行。具有发展出具体病症的受试者通常包括那些具有该病症的家族病史或那些通过遗传测试或筛选被确定为尤其易发展出该病症的受试者。

[0686] 组合治疗

[0687] 在一些实施方案中,本文所述的方法与另一种方法组合使用,例如,包括向受试者给药额外的治疗剂的治疗方法。本文描述了额外的治疗剂。如本文所用,“组合”给药是指在受试者患有疾病的过程中将两种(或更多种)不同的治疗方式递送给受试者,例如,在受试者诊断出疾病且在疾病治愈或消除之前,或者由于其他原因已经停止治疗之前,递送两种或多种治疗。在一些实施方案中,当第二种递送开始时,第一种治疗的递送仍然进行,使得在给药方面存在重叠。这在本文中有时被称为“同时”或“同时递送”。在其他实施方案中,一个治疗的递送在另一个治疗的递送开始之前结束。在任一情况的一些实施方案中,由于组合给药,治疗更有效。例如,第二种治疗更有效,例如,在较少的第二种治疗的情况下观察到相等效果,或与第二种治疗是在没有第一种治疗的情况下给药相比,则可以看到第二种治疗减轻症状的程度比预期更大,或使用第一次治疗可以看到类似的情况。在一些实施方案中,递送使得症状或与该病症相关的其他参数的减少大于在不存在另一种的情况下递送的一种治疗将观察到的情况。两种治疗的效果可以是部分相加的、全部相加的或大于相加的。递送可以使得当第二种递送时仍然可以检测到递送的第一种治疗的效果。

[0688] 额外治疗

[0689] 额外治疗包括,但不限于饮食胆固醇治疗(例如,胆固醇补充),他汀类治疗(例如,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(例如,HMG CoA还原酶抑制剂),胆汁酸补充或下游激素补充,药物治疗、和手术干预、抗氧化剂和基因治疗。

[0690] 他汀类

[0691] 他汀类为羟基-3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,其抑制酶HMG-CoA还原酶(接近SLOS中的酶缺陷的胆固醇途径)。示例性他汀类包括,但不限于,阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀和辛伐他汀。