(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113750107 B
(45)授权公告日 2025.02.11

(21)申请号 202111105424.0
(22)申请日 2014.08.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113750107 A
(43)申请公布日 2021.12.07
(30)优先权数据
61/869,440 2013.08.23 US
61/869,446 2013.08.23 US
62/014,018 2014.06.18 US
(62)分案原申请数据
201480052272.4 2014.08.22
(73)专利权人 萨奇治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 G.马丁内斯博特拉 B.L.哈里森
A.J.罗比肖 F.G.萨里图罗
R.J.赫尔 R.B.卡格博
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘香宜
(51)Int.Cl.
A61K 31/58(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
(56)对比文件
US 2015291654 A1,2015.10.15
US 4071625 A,1978.01.31
审查员 尹晴霞

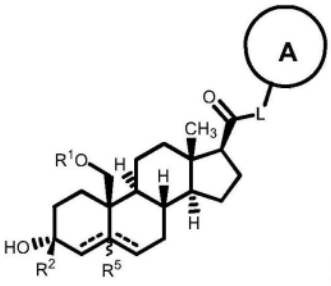
权利要求书27页 说明书129页

(54)发明名称

神经活性类固醇、组合物和其用途

(57)摘要

本文描述了式(I)的神经活性类固醇：

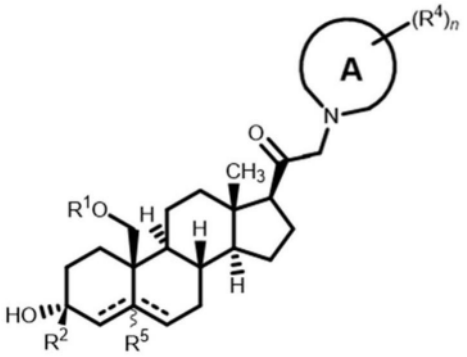


(I)，

或其药学上可接受的盐；其中 ------、R^1、R^2、R^5、A和L如本文所定义。在某些实施方案中，这些化合物设想充当GABA调节剂。本发明还提供包含本发明化合物的药物组合物以及使用和治疗方法，例如，用于诱导镇静和/或麻醉。

CN 113750107 B

1.式(II)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的抑郁症的药物中的用途,其中所述式(II)化合物为:



(II),

其中:

A是含氮单环杂芳基或杂环基;

R^1是氢或C_1-C_6烷基;

R^2是氢或C_1-C_6烷基;

R^5不存在或是氢;

------代表单键或双键,其中

当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

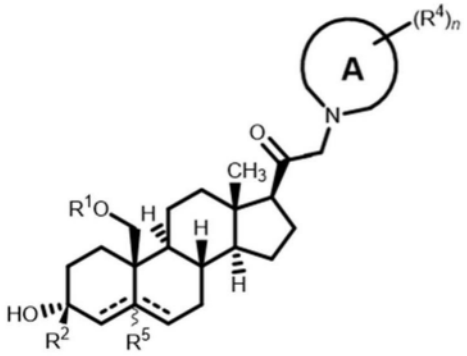
当所述------中的一个是双键时,R^5不存在;

R^4是氢、氰基、羟基、卤素、-CF_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a或-S(O)$_{0-2}R^a$;

每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;和

n是1或2。

2.式(II)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的抑郁症的药物中的用途,其中所述式(II)化合物为:



(II),

其中:

A是含氮单环杂芳基或杂环基;

R^1是氢或C_1-C_6烷基;

R^2是氢或C_1-C_6卤烷基;

R^5不存在或是氢;并且

------代表单键或双键,其中当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且当所述------中的一个是双键时,R^5不存在;

R^4是氢、氰基、羟基、卤素、$-CF_3$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$-C(O)R^a$或$-S(O)_{0-2}R^a$；

每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;和

n是1或2。

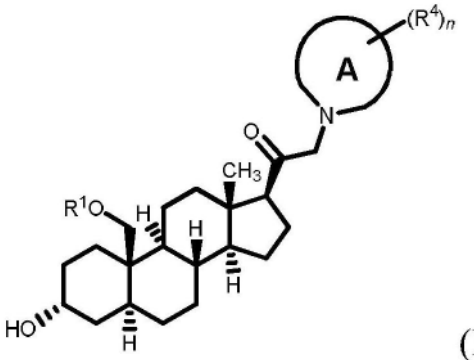
3.如权利要求1或2所述的用途,其中A是取代的5元或6元含氮杂芳基或杂环基。

4.如权利要求3所述的用途,其中A是包含至多四个氮原子的取代的5元或6元含氮杂芳基或杂环基。

5.如权利要求4所述的用途,其中A是包含2、3或4个氮原子的取代的5元或6元含氮杂芳基或杂环基。

6.如权利要求5所述的用途,其中A是取代的吡唑、三唑、四唑、吗啉或哌嗪。

7.如权利要求1所述的用途,其中所述式(II)化合物是式(IIa-1)化合物：



(IIa-1)

或其药学上可接受的盐。

8.如权利要求7所述的用途,其中n是1,并且R^4是甲基。

9.如权利要求7所述的用途,其中R^4是$-C(O)R^a$或$-S(O)_{0-2}R^a$,并且R^a是C_1-C_6烷基。

10.如权利要求9所述的用途,其中R^a是乙基。

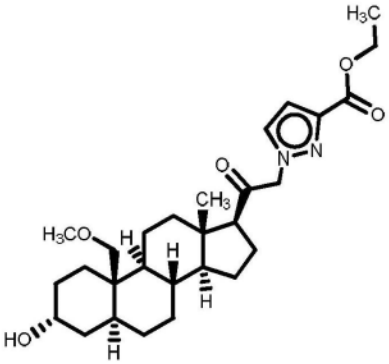
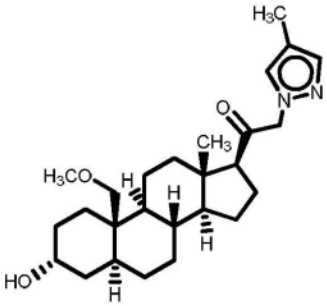
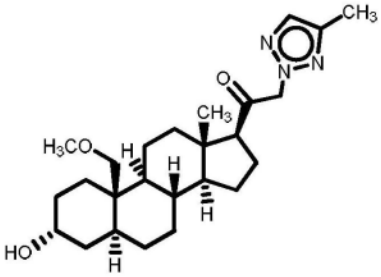
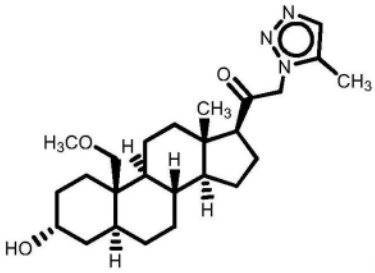
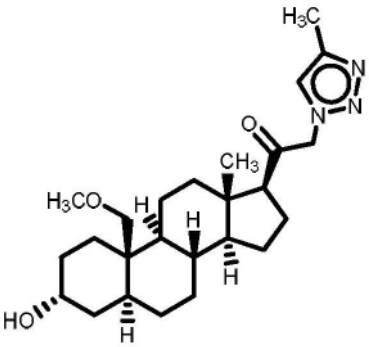
11.如权利要求7所述的用途,其中R^1是氢或C_1-C_6烷基,n为1,并且R^4是$-C(O)OR^a$。

12.如权利要求11所述的用途,其中R^1是C_1-C_6烷基。

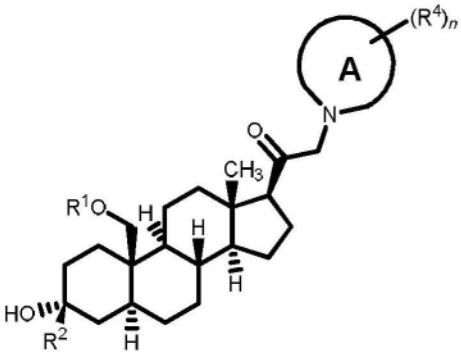
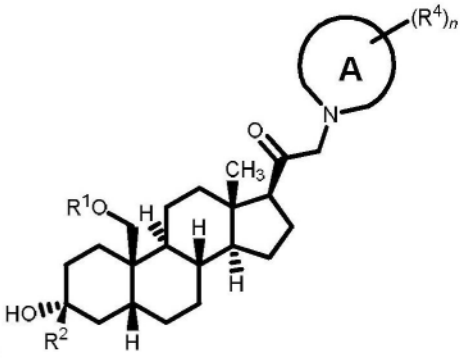
13.如权利要求12所述的用途,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

14.如权利要求12所述的用途,其中R^1是甲基并且R^4是-C(O)OEt。

15.如权利要求7所述的用途,其中所述化合物选自：


、

、

、

和

或其药学上可接受的盐。
,

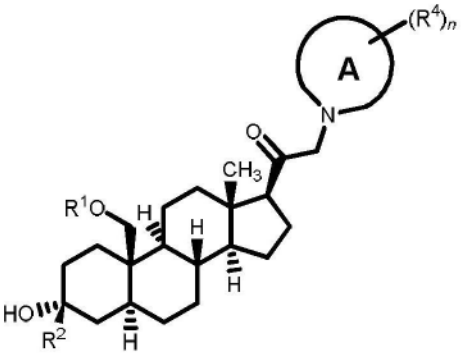
16.如权利要求1所述的用途,其中所述式(II)化合物为式(IIa-2)或(IIa-3)化合物:


或


(IIa-2) **(IIa-3)**

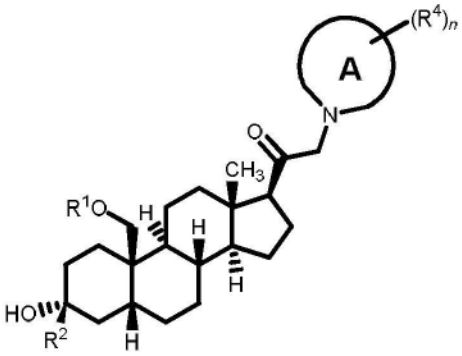
或其药学上可接受的盐。

17.如权利要求2所述的用途,其中所述式(II)化合物为式(IIa-2)或(IIa-3)化合物:



(IIa-2)

或



(IIa-3)

或其药学上可接受的盐。

18.如权利要求16或17所述的用途,其中R^1是C_1-C_6烷基。

19.如权利要求18所述的用途,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

20.如权利要求19所述的用途,其中R^1是甲基。

21.如权利要求16所述的用途,其中R^2是甲基。

22.如权利要求16或17所述的用途,其中n是1或2,并且各R^4独立地是氰基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a或-S(O)$_{0-2}R^a$。

23.如权利要求22所述的用途,其中n是1或2,并且各R^4独立地是-Br、-Cl或-F。

24.如权利要求22所述的用途,其中n是1或2,并且各R^4是-OCH_3。

25.如权利要求22所述的用途,其中n是1,并且R^4是氰基。

26.如权利要求22所述的用途,其中n是1,并且R^4是C_1-C_6烷基。

27.如权利要求26所述的用途,其中R^4是甲基。

28.如权利要求22所述的用途,其中n是1,并且各R^4是-C(O)R^a。

29.如权利要求28所述的用途,其中各R^a是C_1-C_6烷基。

30.如权利要求29所述的用途,其中各R^a是甲基。

31.如权利要求22所述的用途,其中n是1,并且R^4是-S(O)$_2R^a$。

32.如权利要求31所述的用途,其中R^a是甲基。

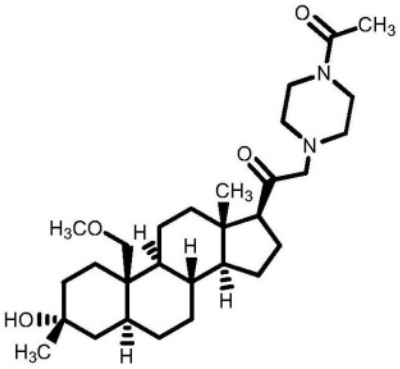
33.如权利要求16或17所述的用途,其中R^1是C_1-C_6烷基,n是1,并且R^4是-C(O)R^a。

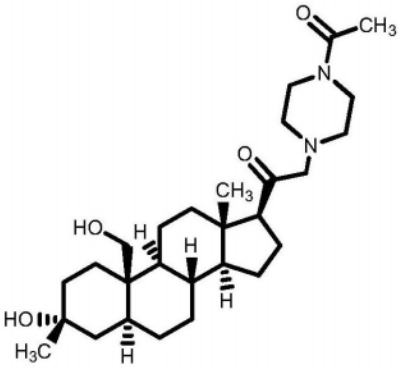
34.如权利要求33所述的用途,其中R^1是甲基并且R^4是-C(O)Me。

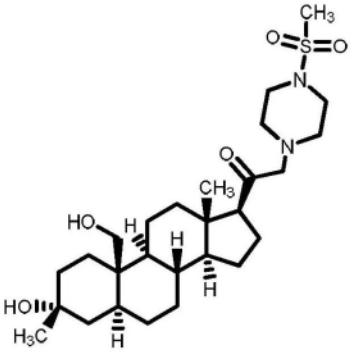
35.如权利要求16或17所述的用途,其中n是1,并且R^4是-C(O)Me。

36.如权利要求16或17所述的用途,其中n是1,并且R^4是-S(O)$_2$Me。

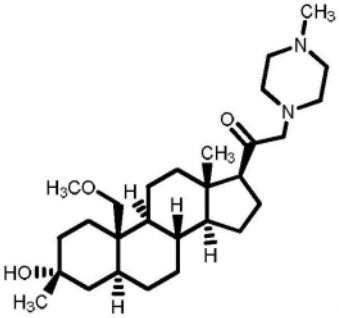
37.如权利要求16所述的用途,其中所述化合物选自:


O
CH3
N
N
O
CH3
H3CO
H
H
H
HO
H3C
H

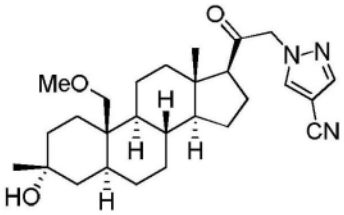

O
CH3
N
N
O
CH3
HO
H
H
H
HO
H3C
H



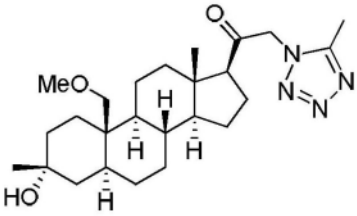
、



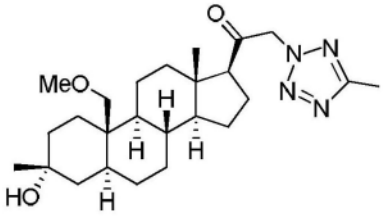
、



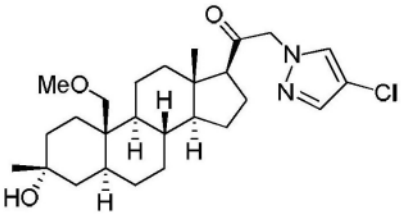
、



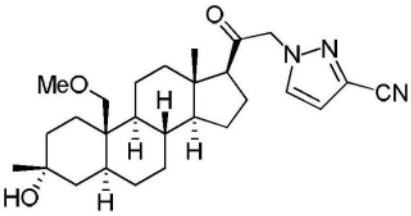
、



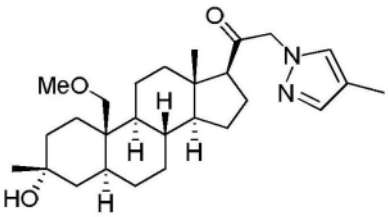
、



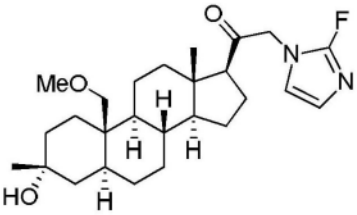
、



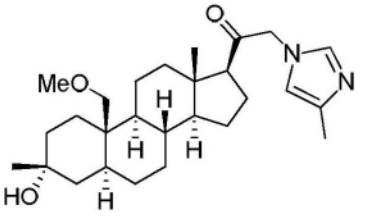
、



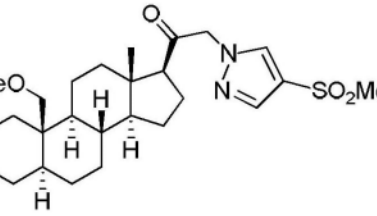
、



、



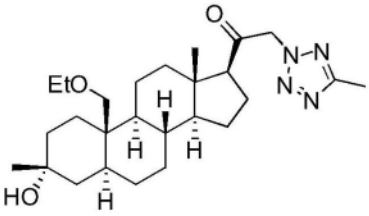
、



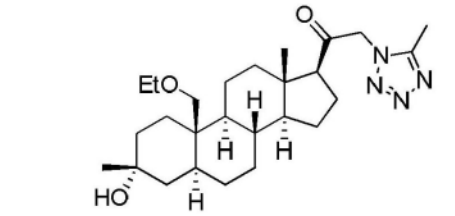
、

、

、



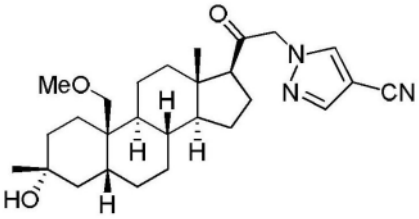
、



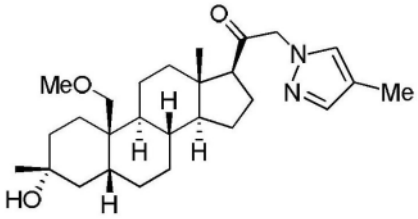
、

、

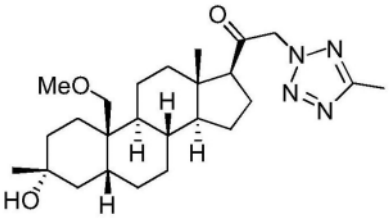
、



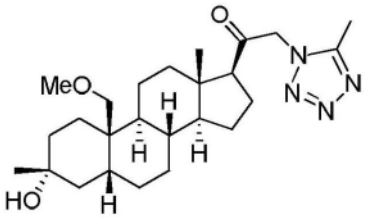
、



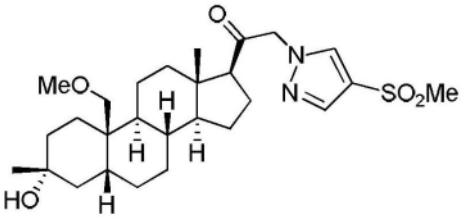
、



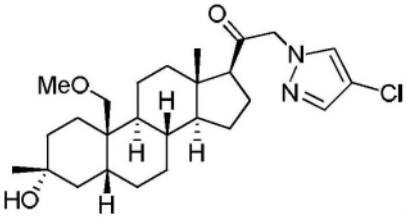
、



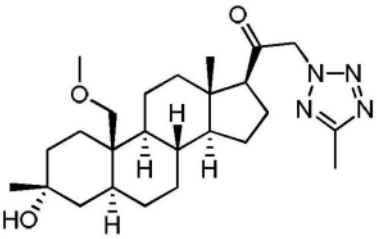
、



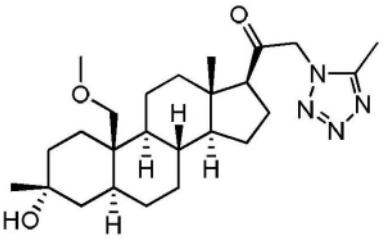
、



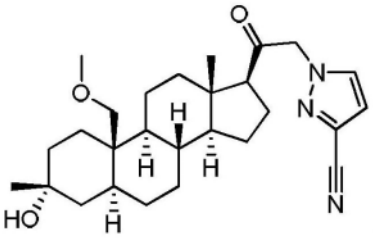
、



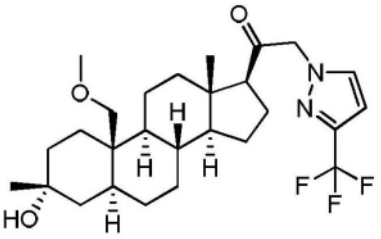
、



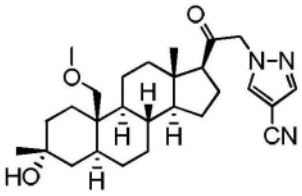
、



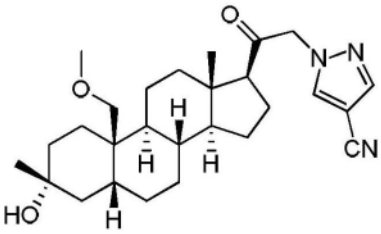
、



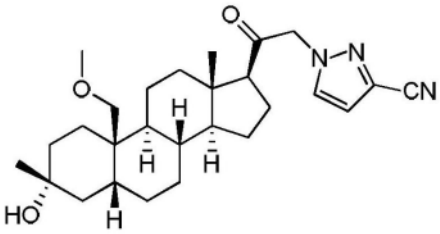
、



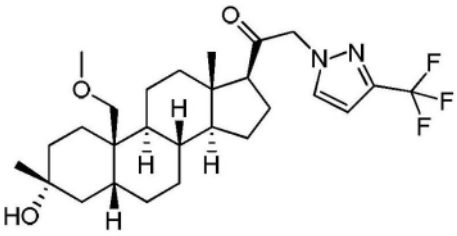
、



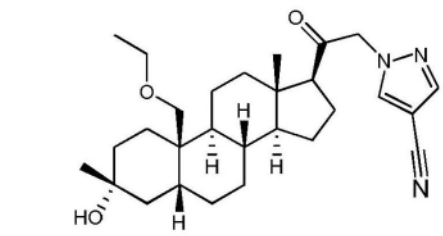
、



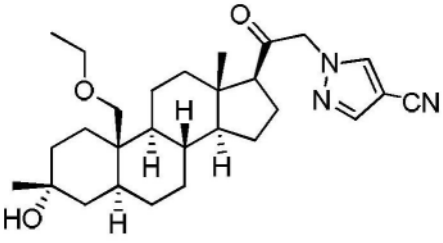
、



、

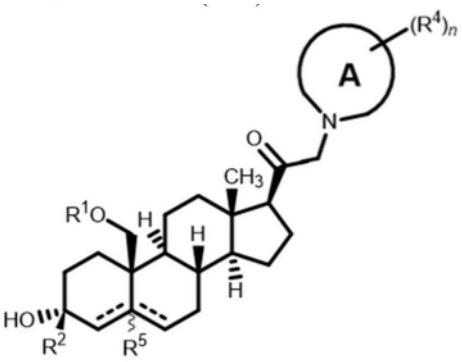


、



或其药学上可接受的盐。

38.式(III)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的抑郁症的药物中的用途,其中所述式(III)化合物为:



(III),

其中:

A是苯并三唑、氮杂苯并三唑、二氮杂苯并三唑、苯并吡唑、氮杂苯并吡唑或二氮杂苯并吡唑;

R^1是C_1-C_6烷基;

R^2是C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤烷基;

R^5不存在或是氢;并且

------代表单键或双键,其中

当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

当所述------中的一个是双键时,R^5不存在;

R^4是氢、氰基、羟基、卤素、-CF_3、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤烷氧基、-C(O)R^a或-S(O)$_{0-2}R^a$;

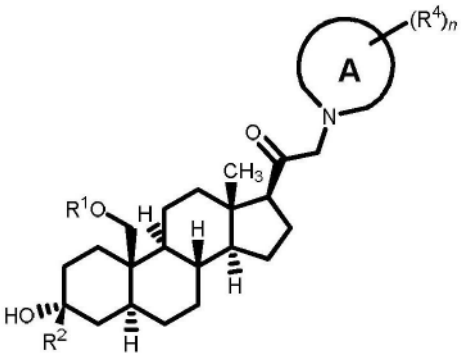
每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;和

n是1、2或3。

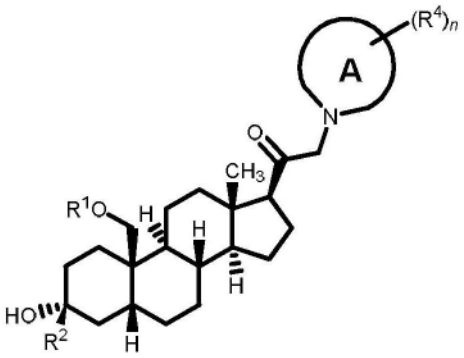
39.如权利要求38所述的用途,其中R^2是-CF_3。

40.如权利要求38所述的用途,其中R^2是甲基。

41.如权利要求38所述的用途,其中所述式(III)化合物为式(IIIa-1)或(IIIa-2)化合物:



或



(IIIa-1) **(IIIa-2)**

或其药学上可接受的盐。

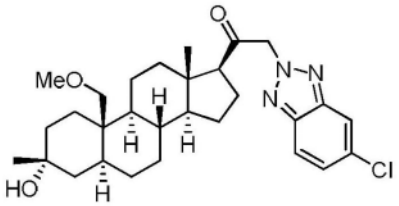
42.如权利要求38-41中任一项所述的用途,其中n是1或2,且各R^4独立地是氢、氰基、卤素、$-CF_3$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基。

43.如权利要求42所述的用途,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

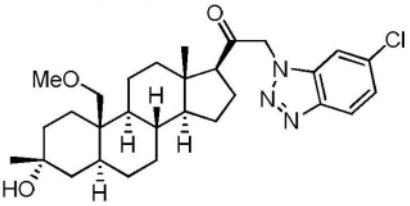
44.如权利要求38-41中任一项所述的用途,其中n是1或2,且各R^4独立地是-Br、-Cl或-F。

45.如权利要求38-41中任一项所述的用途,其中n是1或2,且各R^4是$-OCH_3$或$-OCF_3$。

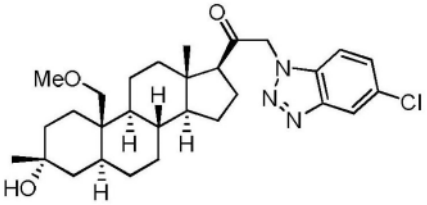
46.如权利要求38所述的用途,其中所述式(III)化合物选自:



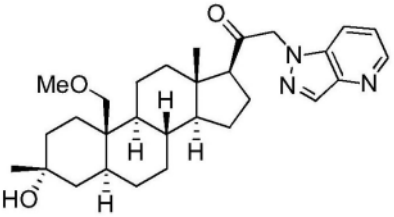
、



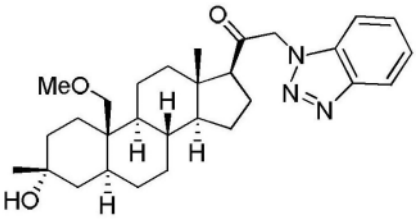
、



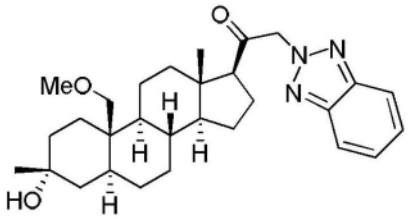
、



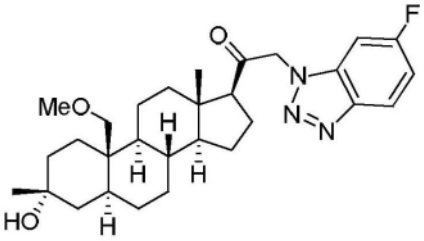
、



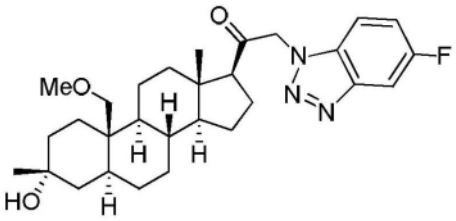
、



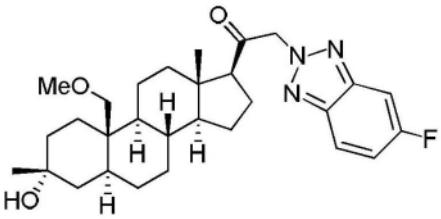
、



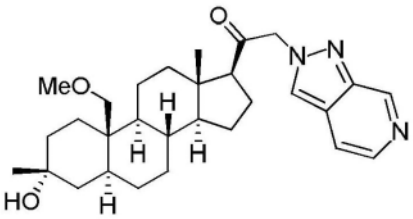
、



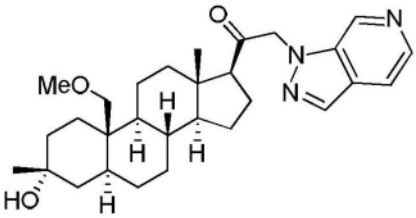
、



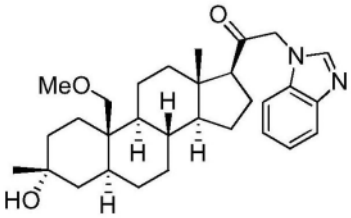
、



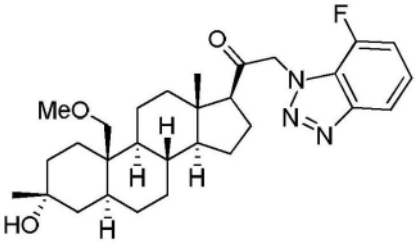
、



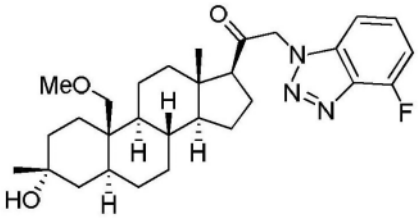
、



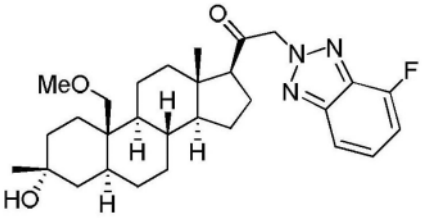
、



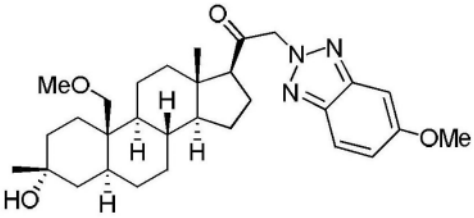
、



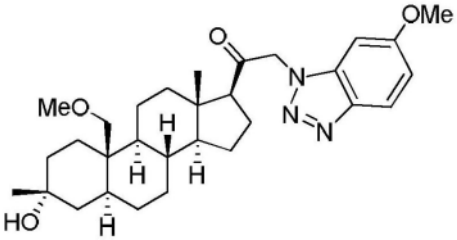
、



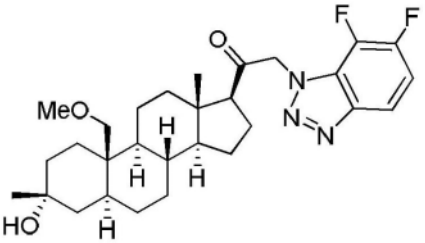
、



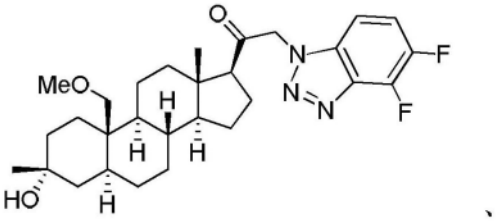
、



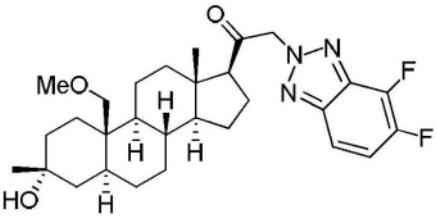
、



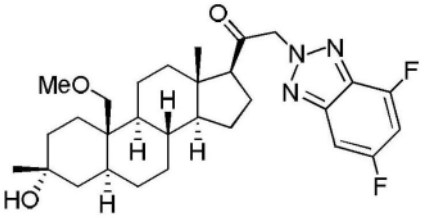
、



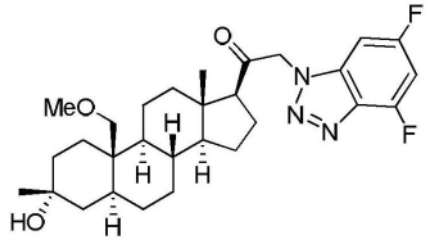
、



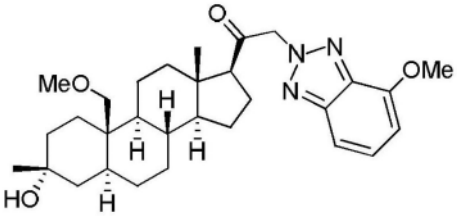
、



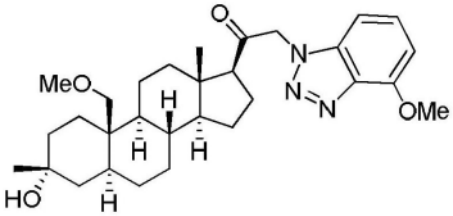
、



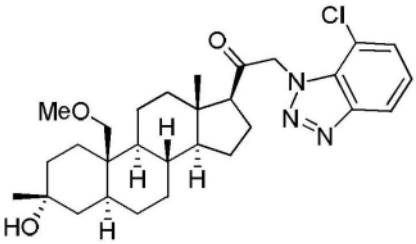
、



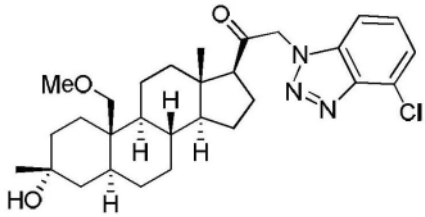
、



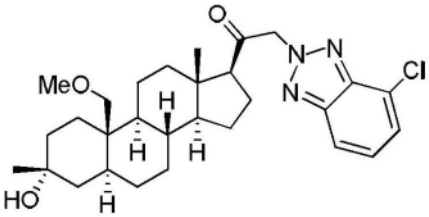
、



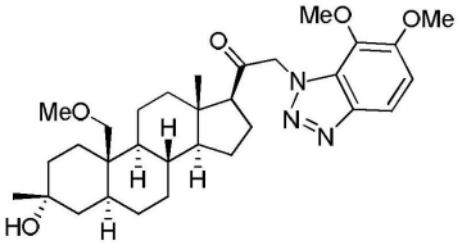
、



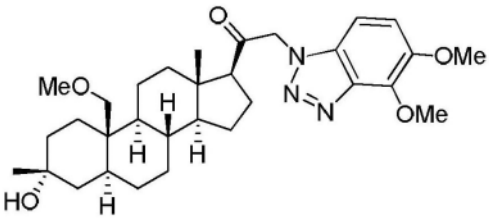
、



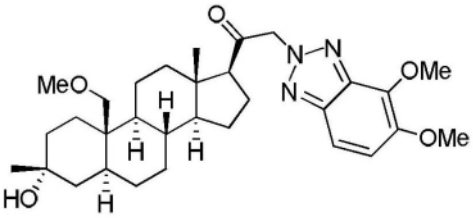
、



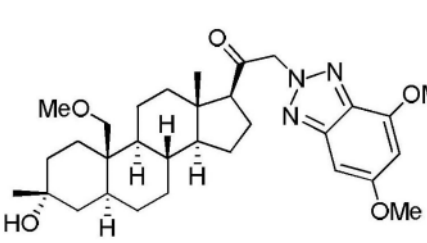
、



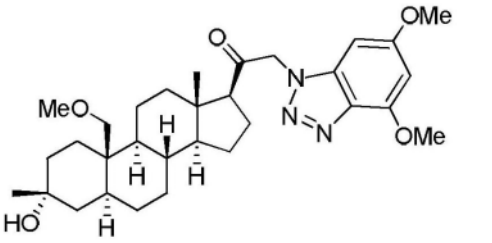
、



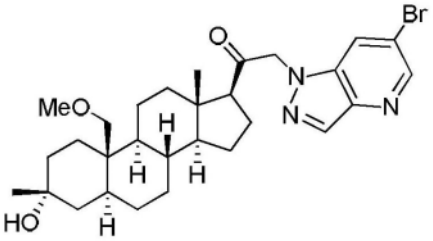
、



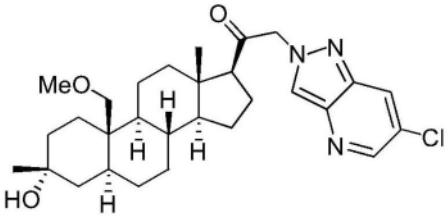
、



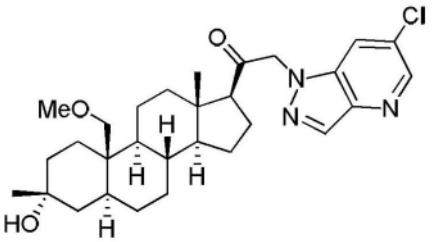
、



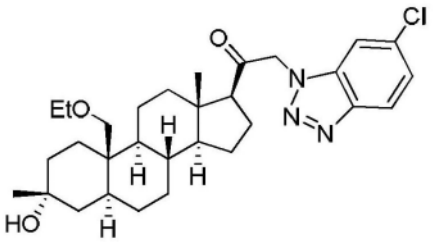
、



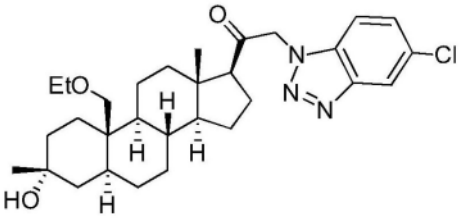
、



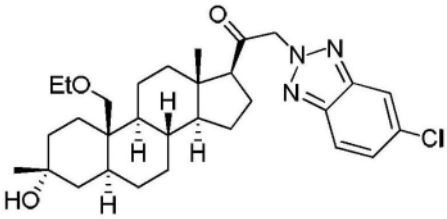
、



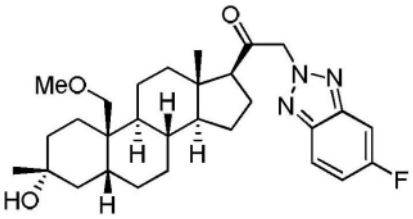
、



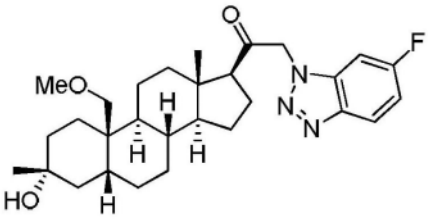
、



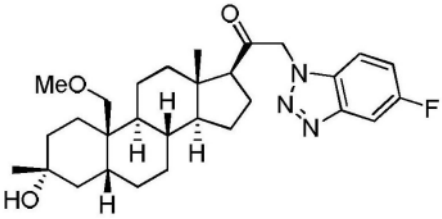
、



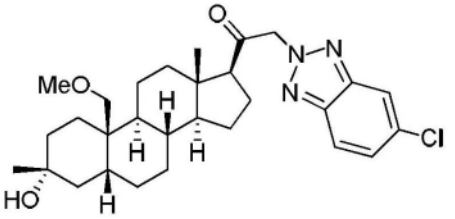
、



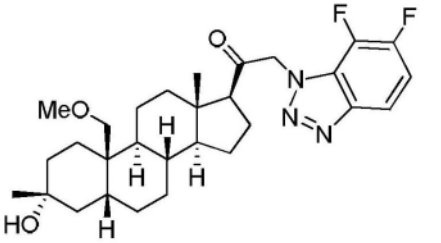
、



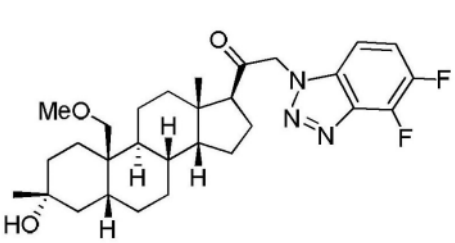
、



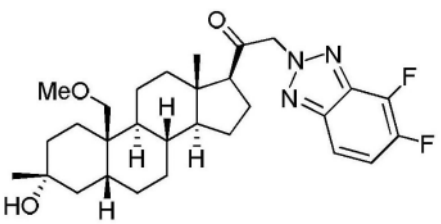
、



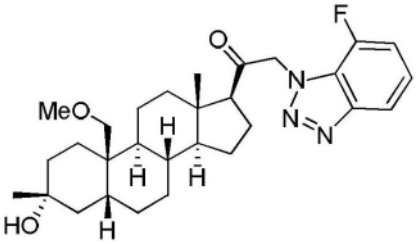
、



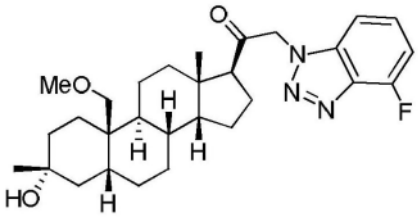
、



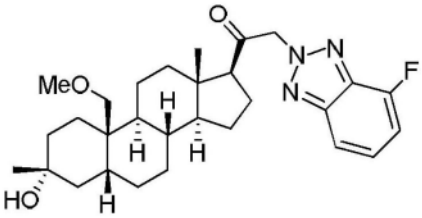
、



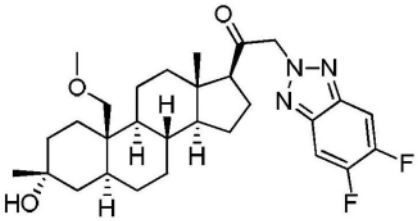
、



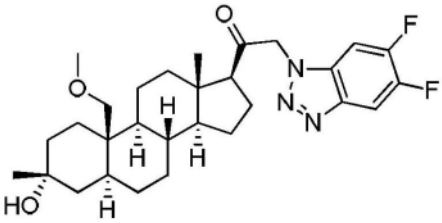
、



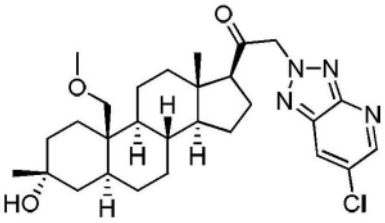
、



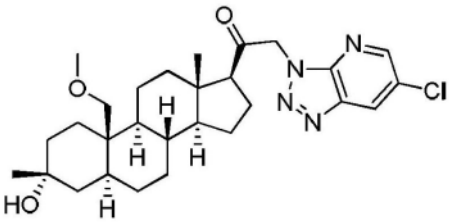
、



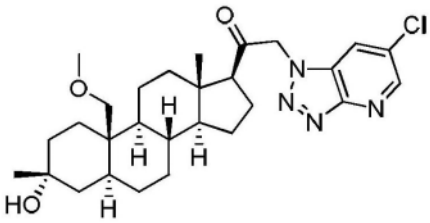
、



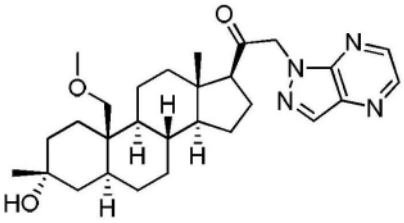
、



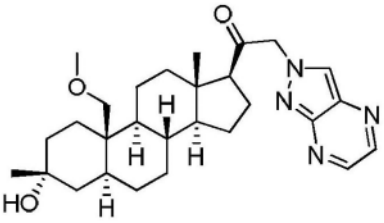
、



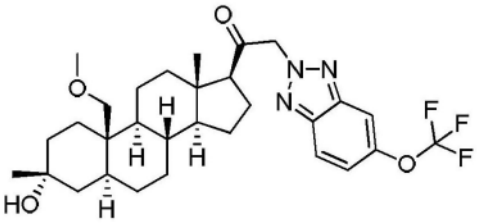
、



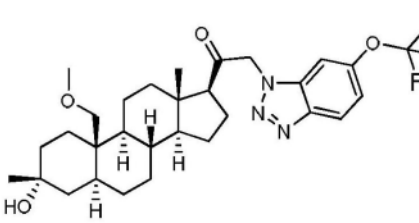
、



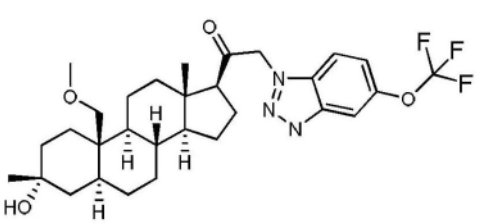
、



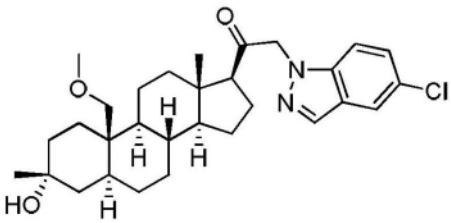
、



、



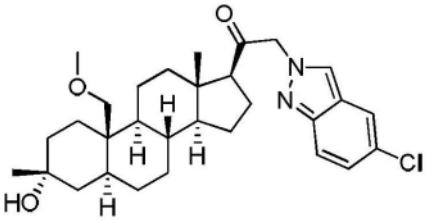
、



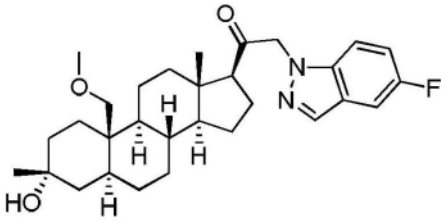
、

、

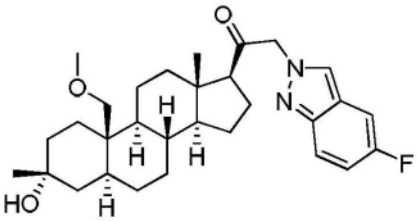
、



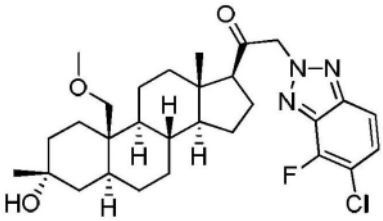
、



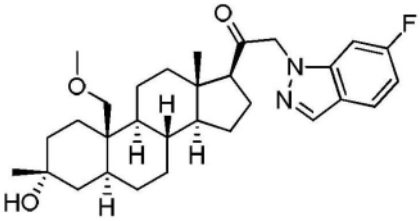
、



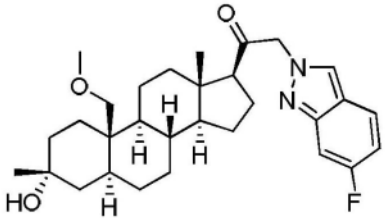
、



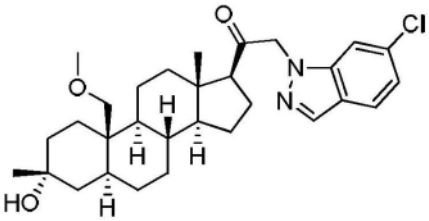
、



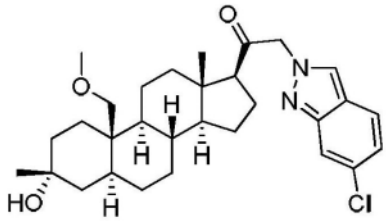
、



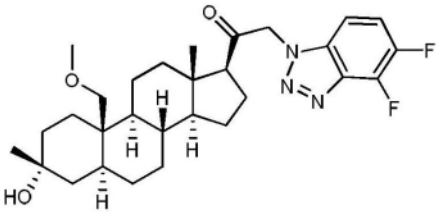
、



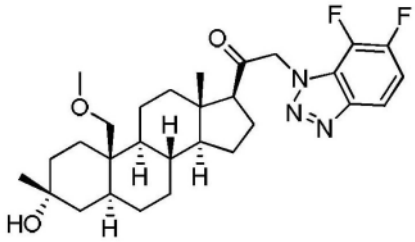
、



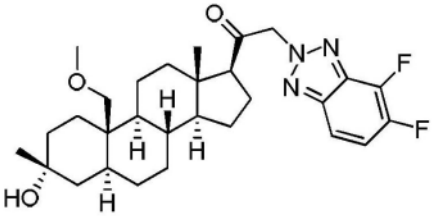
、



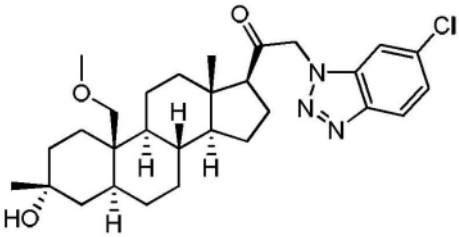
、



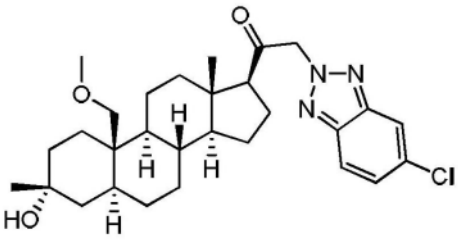
、



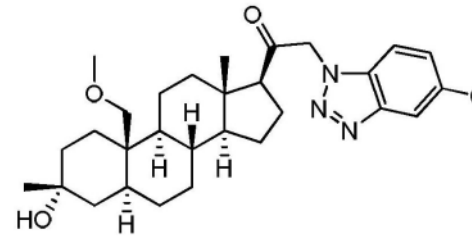
、



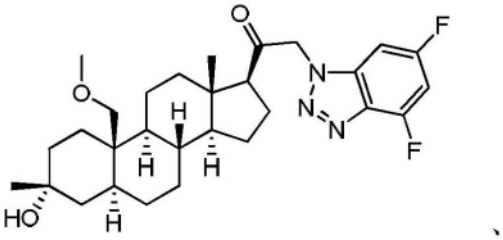
、



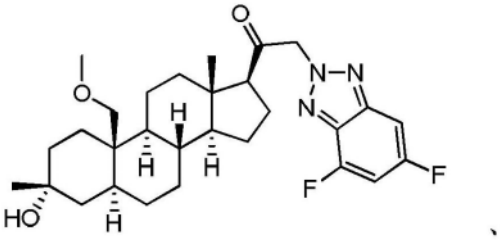
、



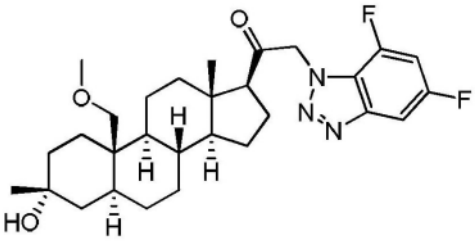
、



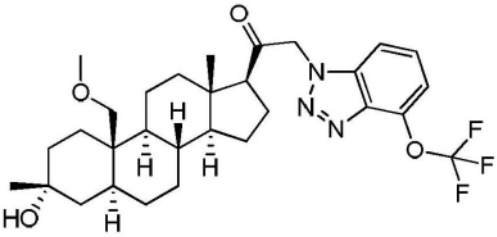
、



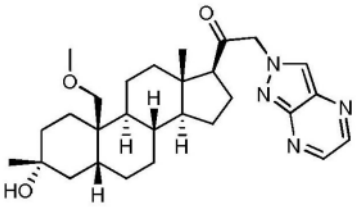
、



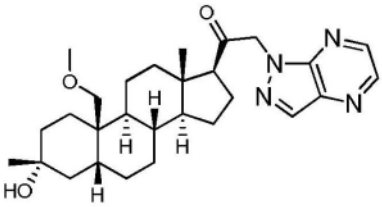
、



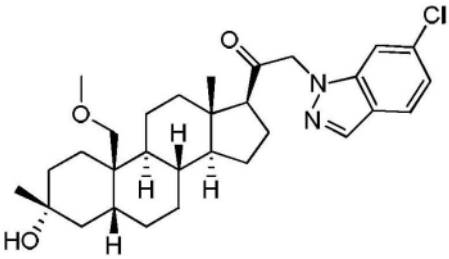
、



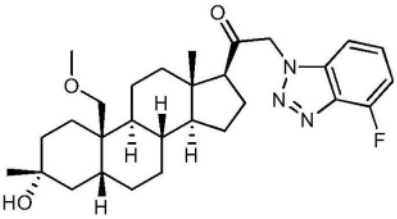
、



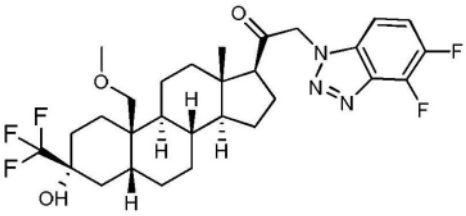
、



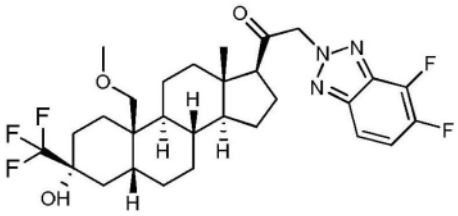
、



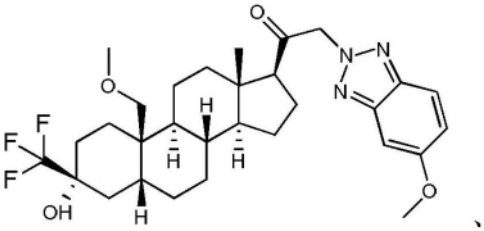
、



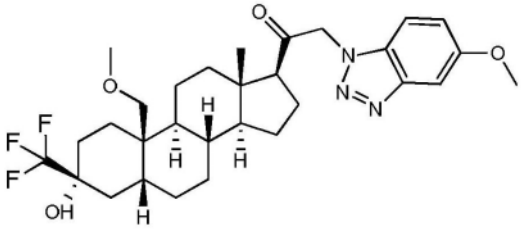
、



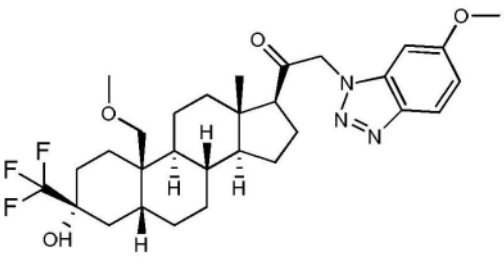
、



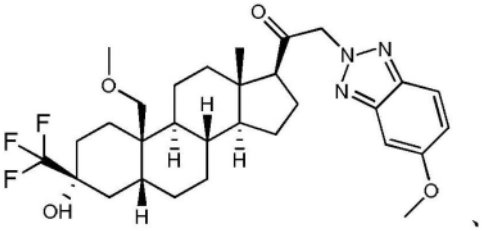
、



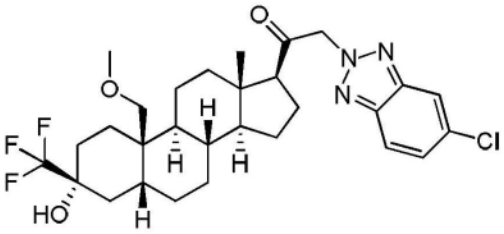
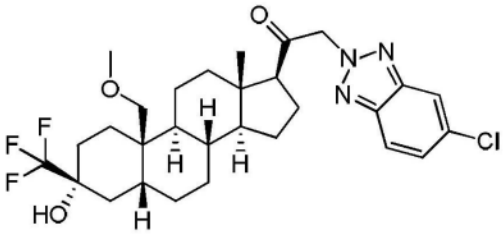
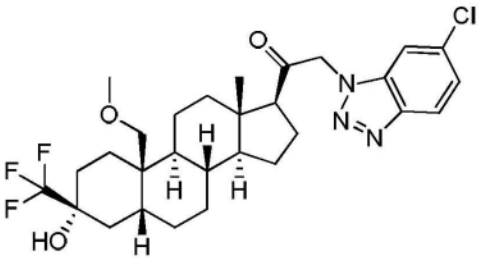
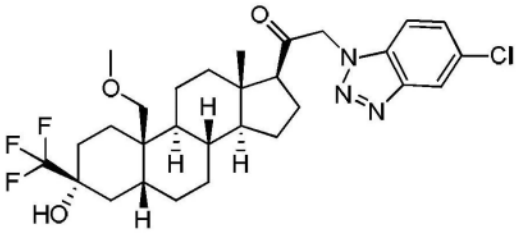
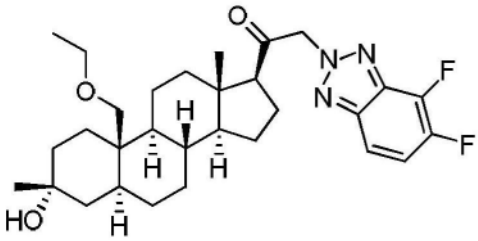
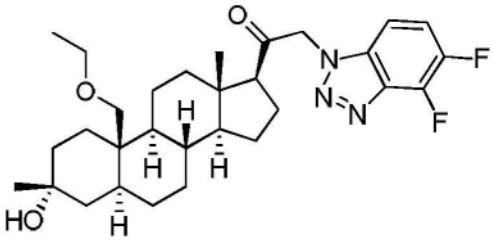
、



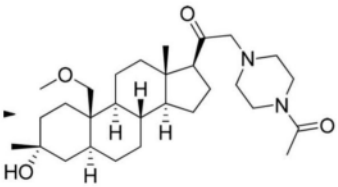
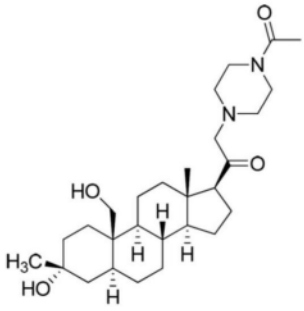
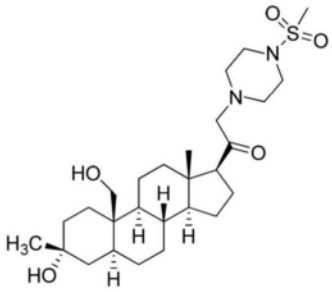
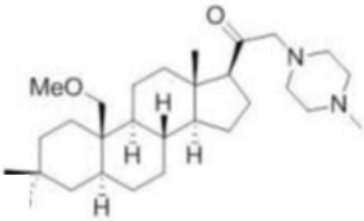
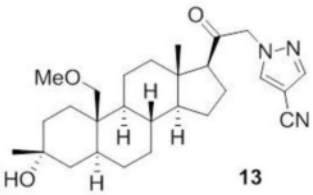
、

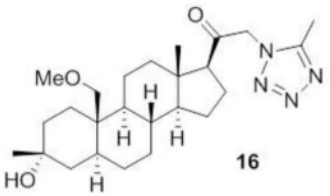


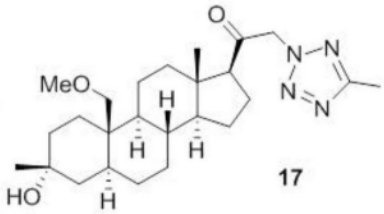
、

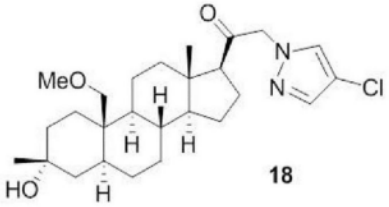

、

、

、

、

和

，或其药学上可接受的盐。

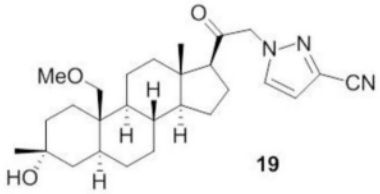
47.化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的抑郁症的药物中的用途，其中所述化合物选自：

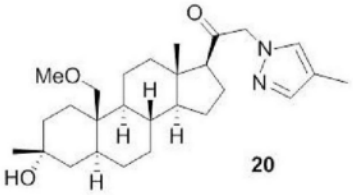

、

、

、

、

13
、

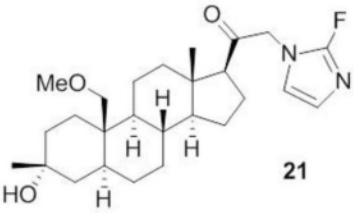

16

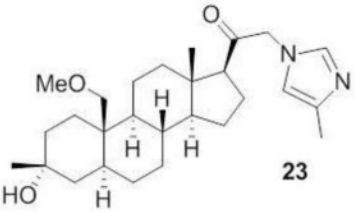

17

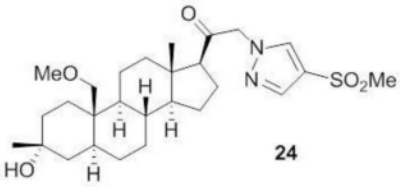

18

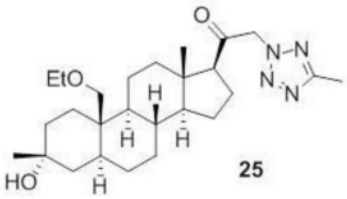

19

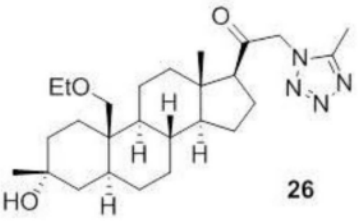

20

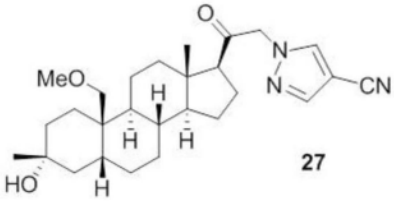

21

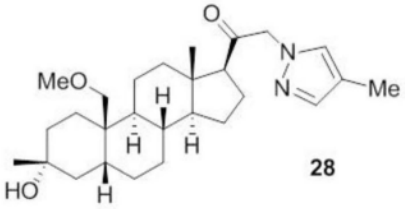

23

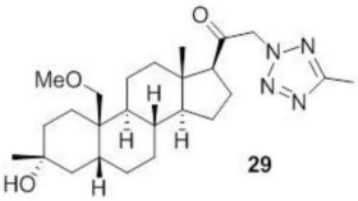

24

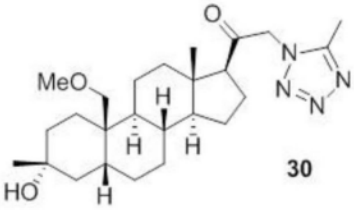

25

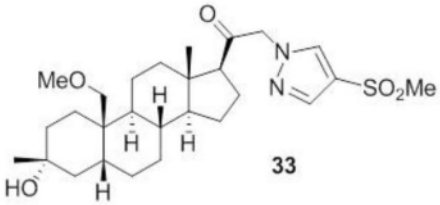

26


27

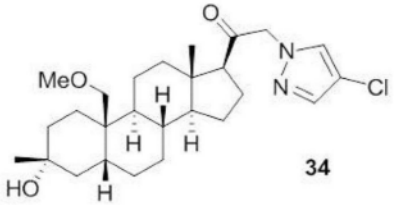

28


29

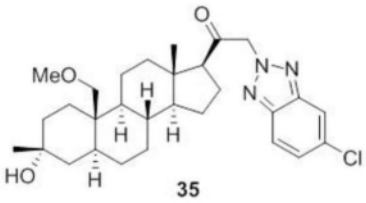

30



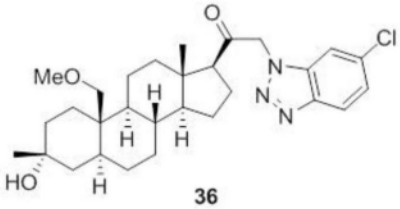
33



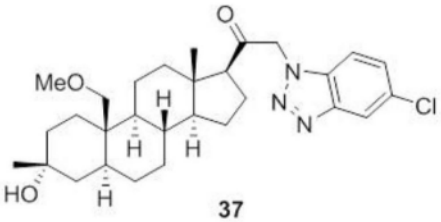
34



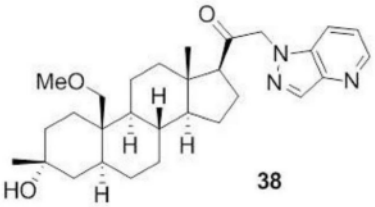
35



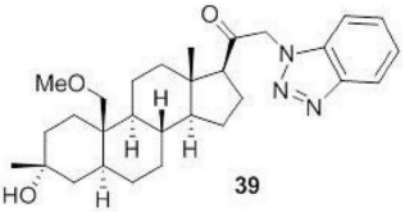
36



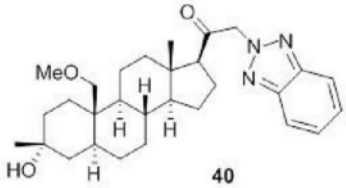
37



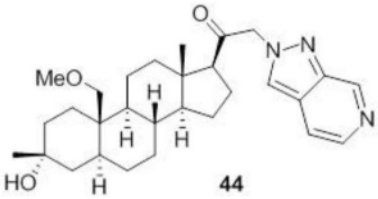
38



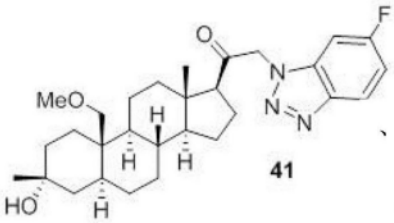
39



40

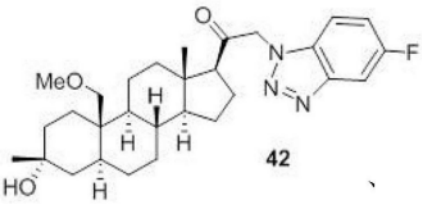


44



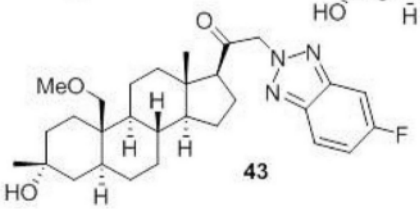
41

+

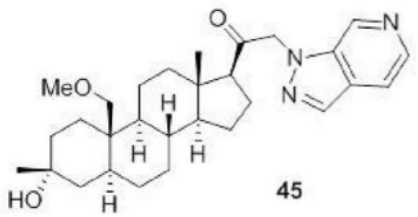


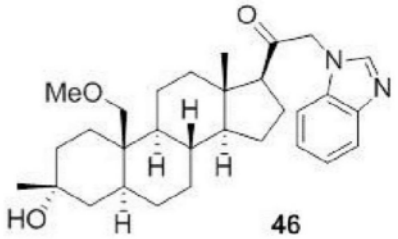
42

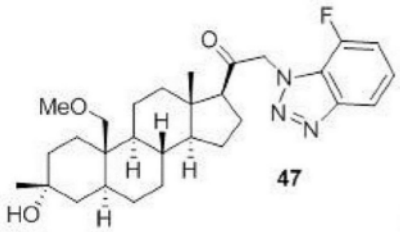
+

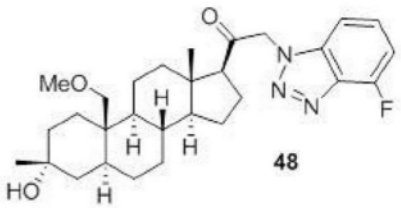


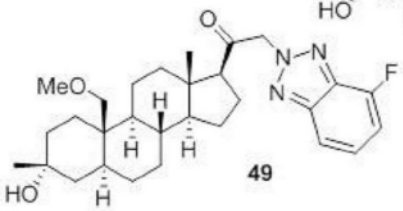
43

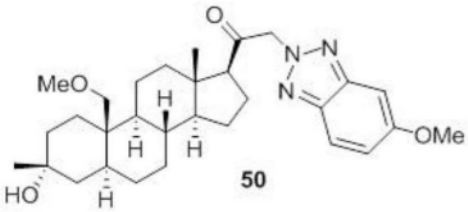

45

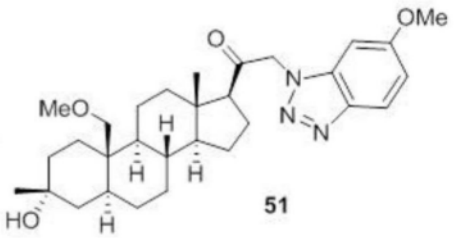

46

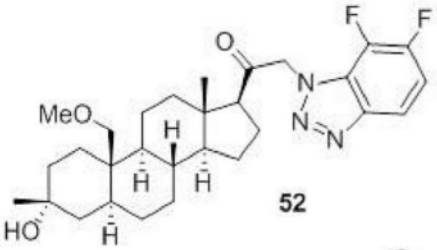

47

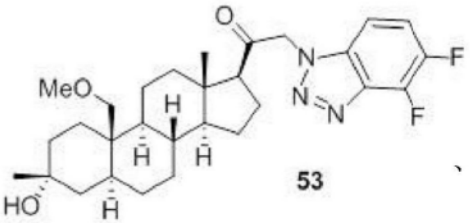

48

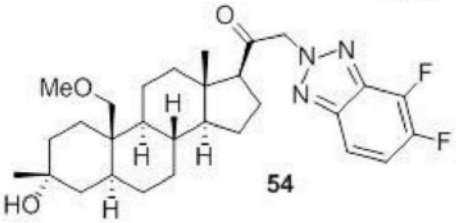

49

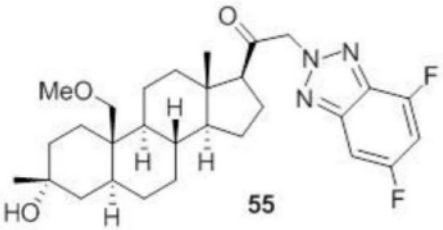

50

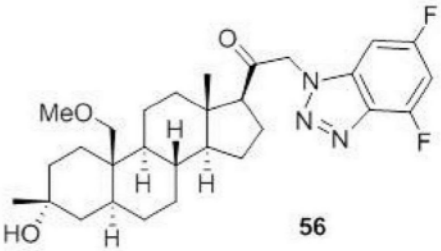

51

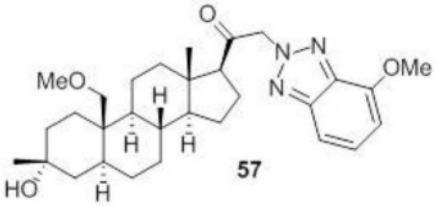

52

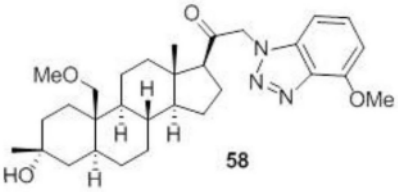

53

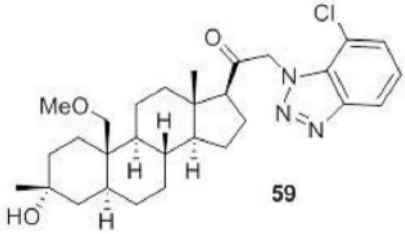

54

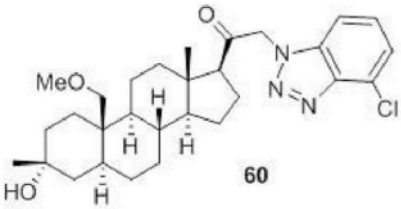

55

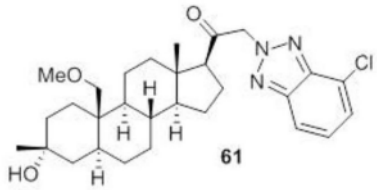

56

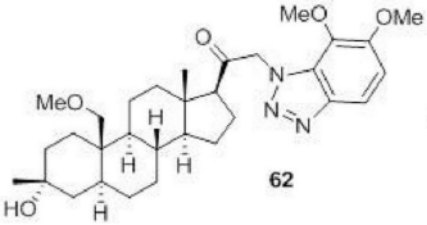

57

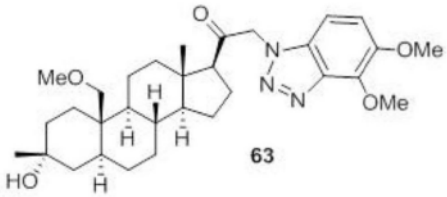

58

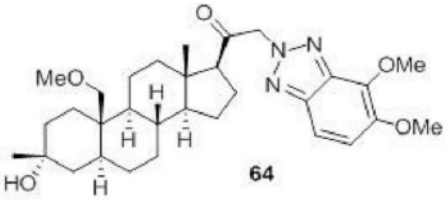

59

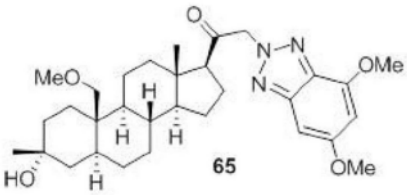

60

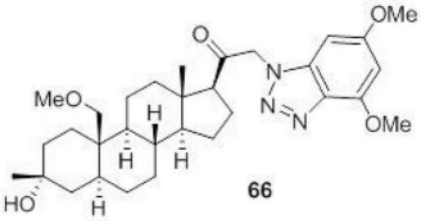

61

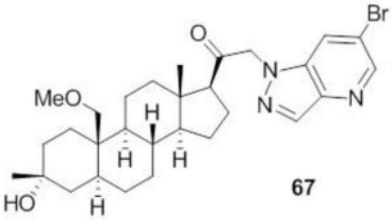

62

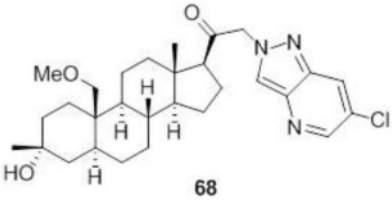

63

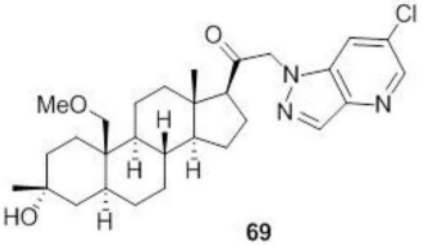

64

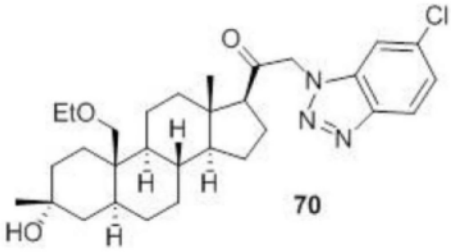

65

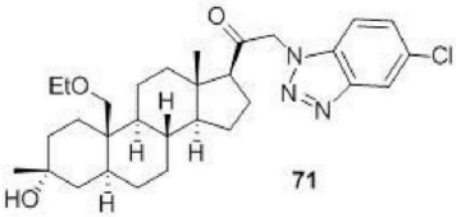

66

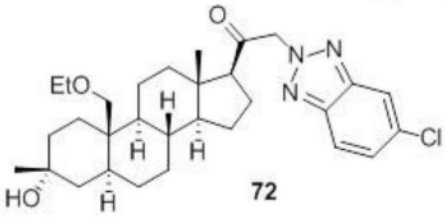

67

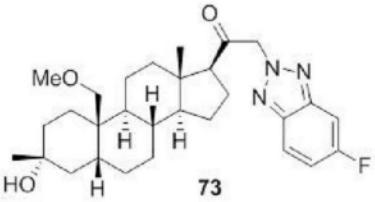

68

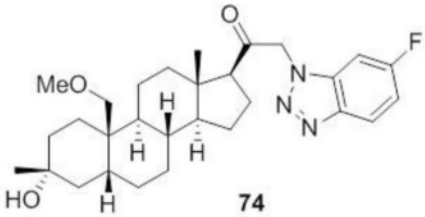

69

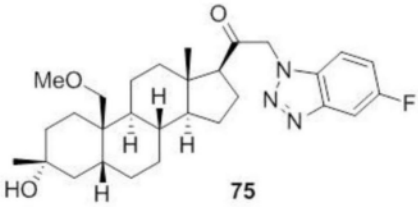

70

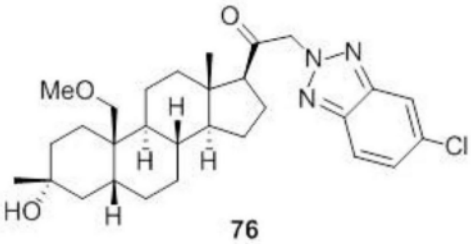

71

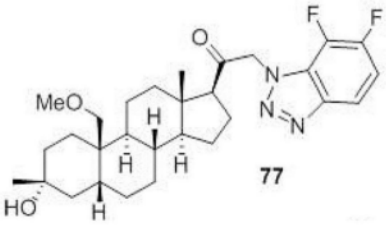

72

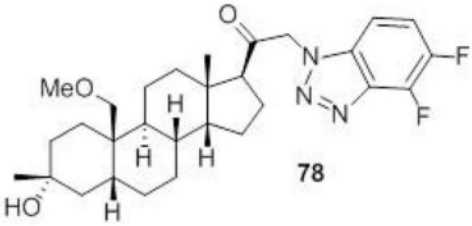

73

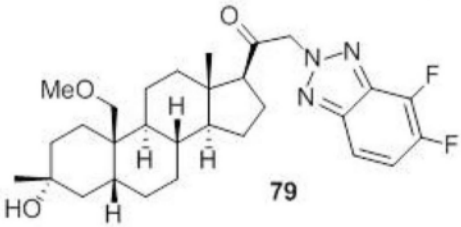

74

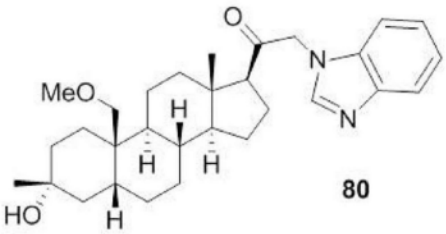

75

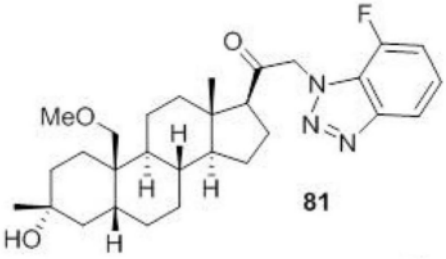

76


77

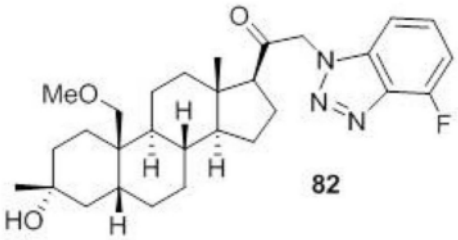

78


79

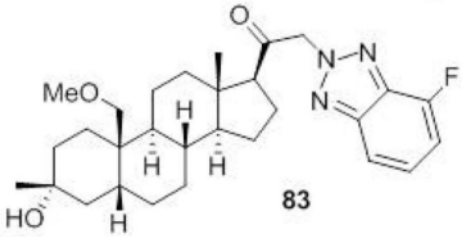

80



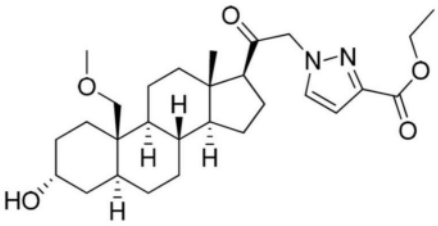
81



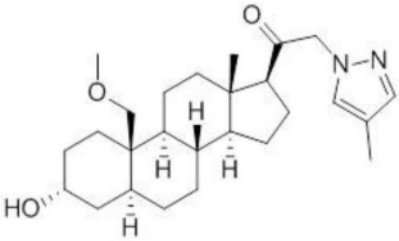
82

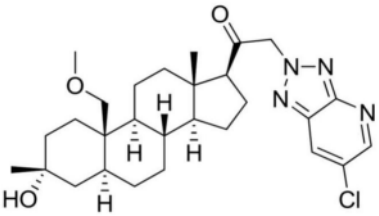


83

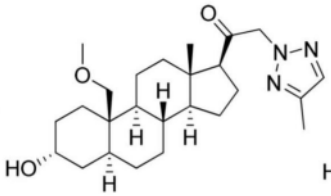


92

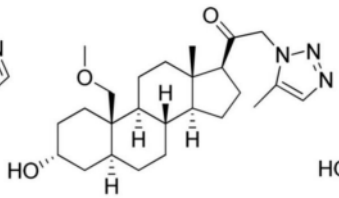




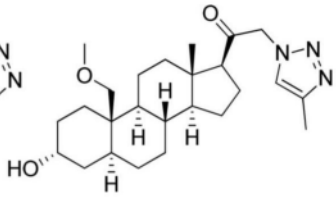
99



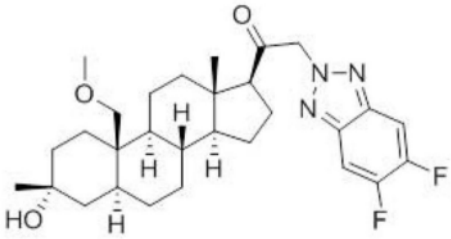
94



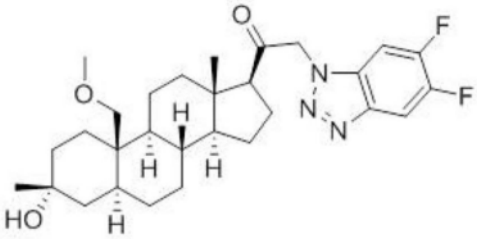
95



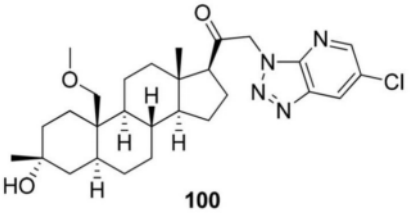
96



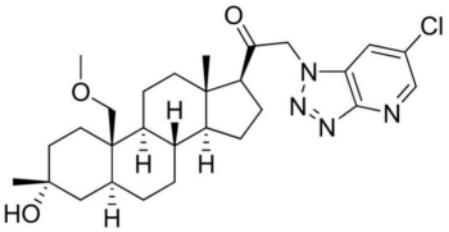
97



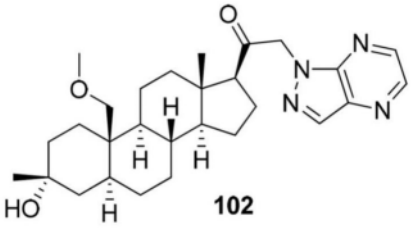
98



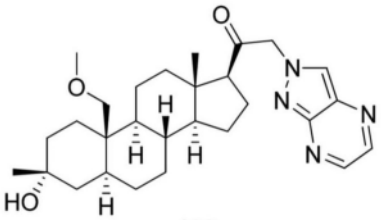
100



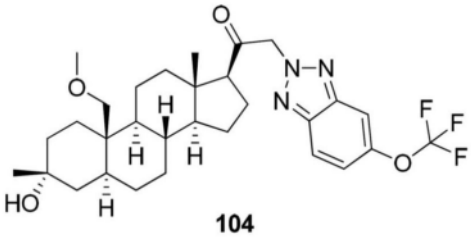
101



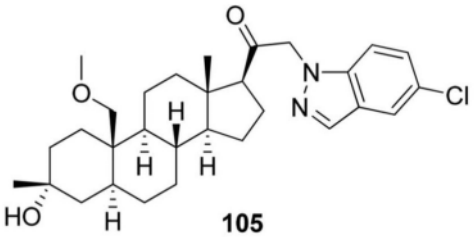
102



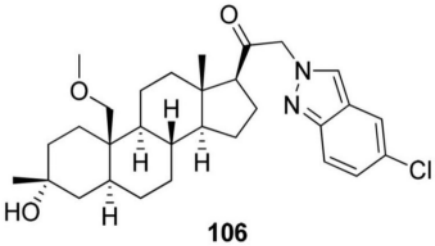
103



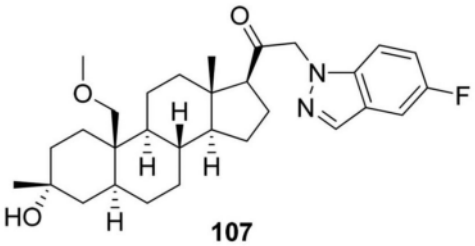
104



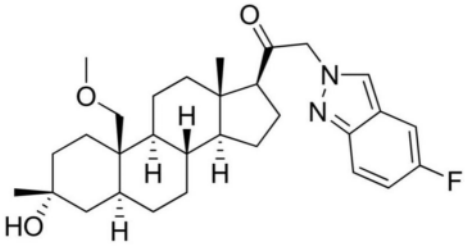
105



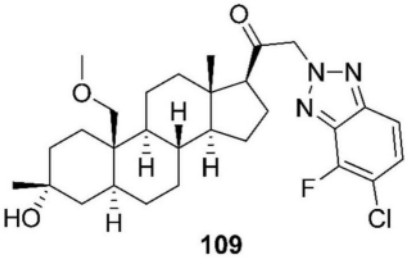
106



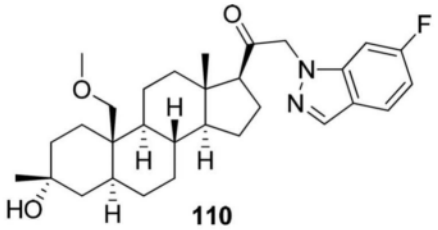
107



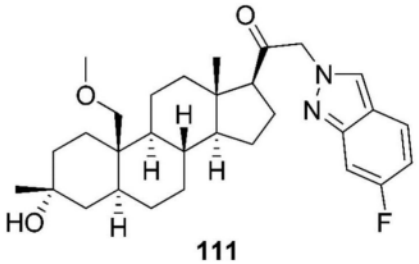
108



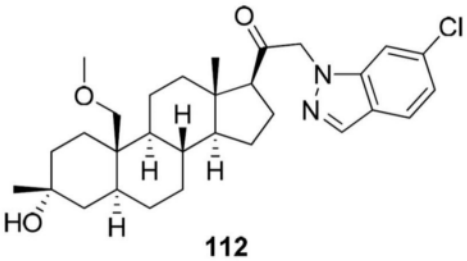
109



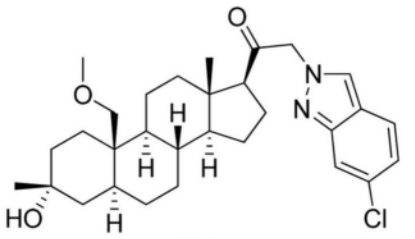
110、



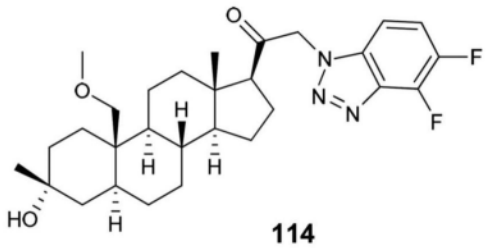
111、



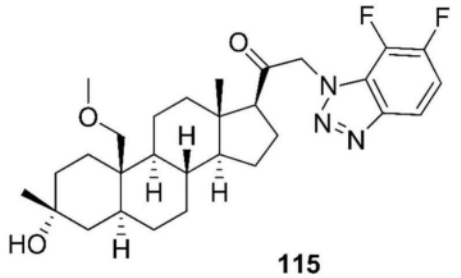
112、



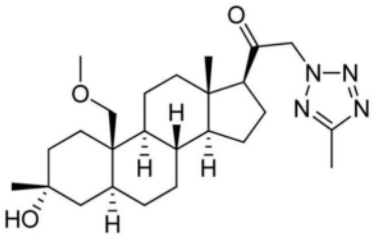
113、



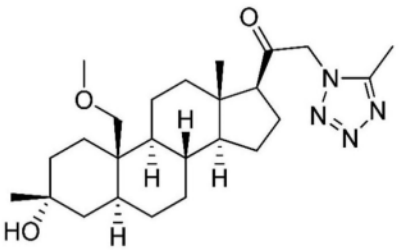
114、



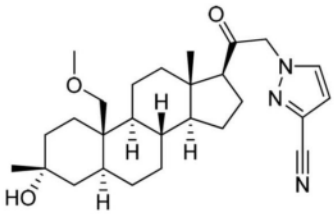
115、



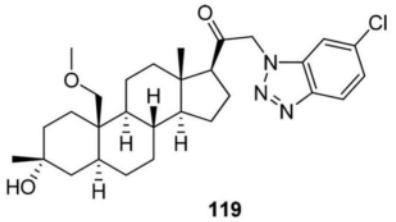
116、



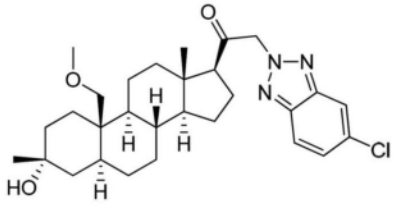
117、



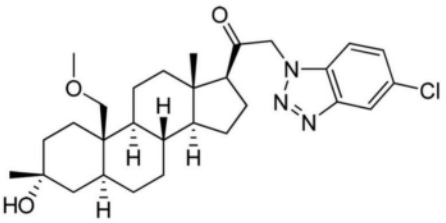
118、



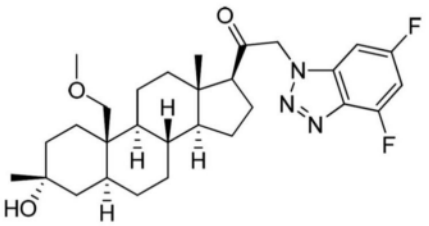
119、



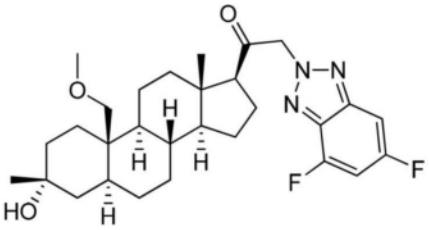
120、



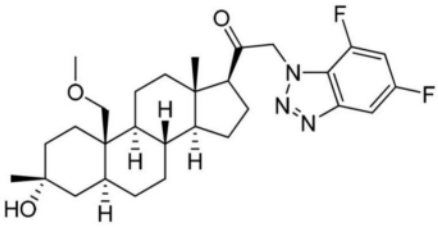
121、



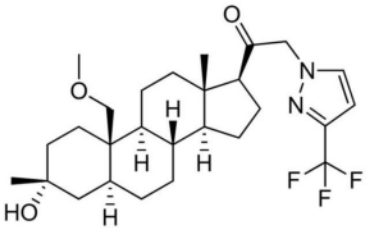
122、



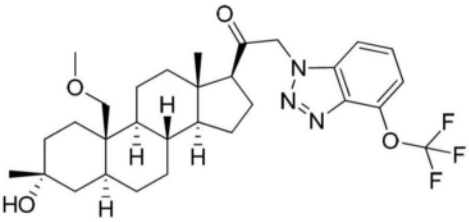
123、



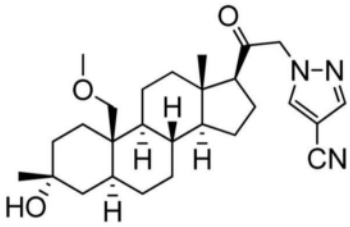
124、



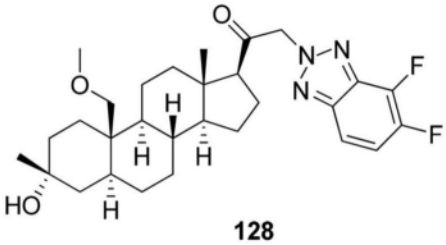
125、



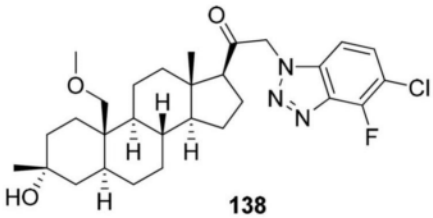
126、



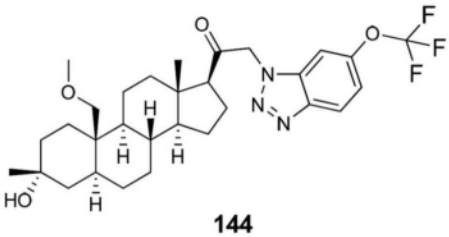
127、



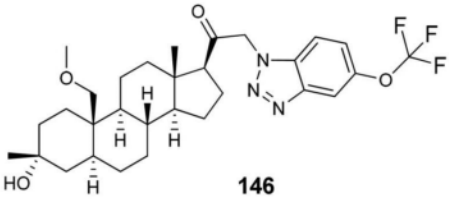
128、



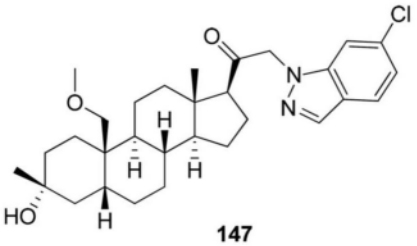
138、



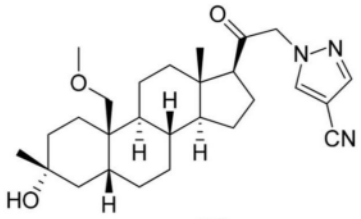
144、



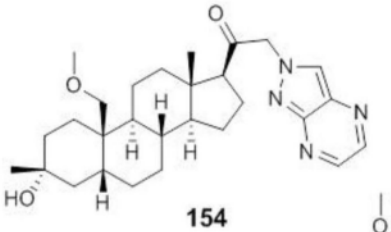
146、



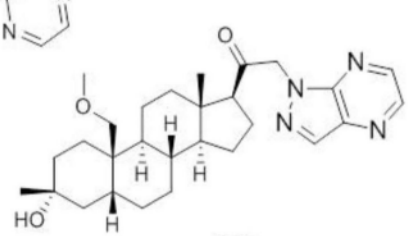
147



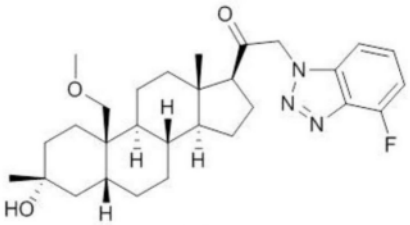
156



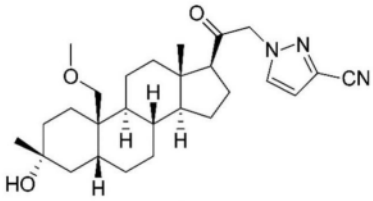
154



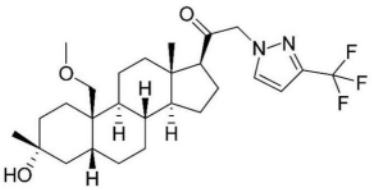
155



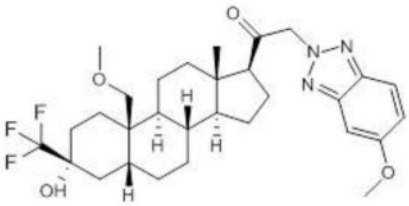
157



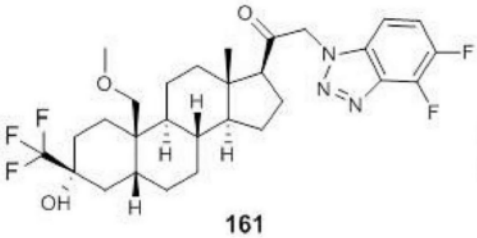
158



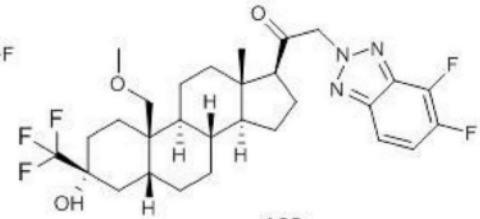
159



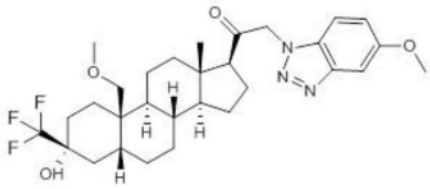
163



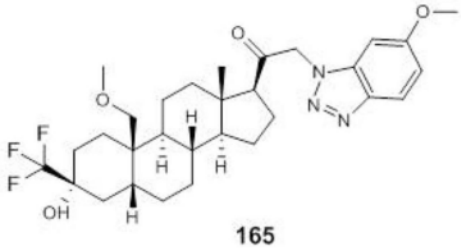
161



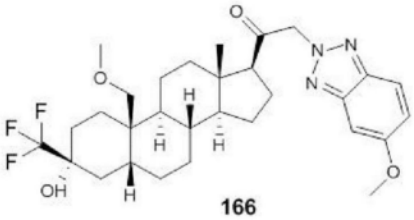
162



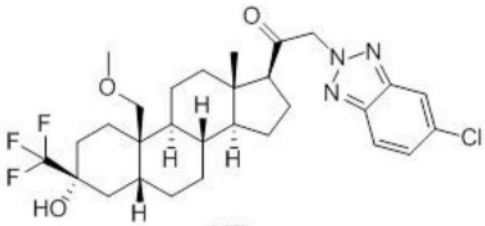
164、



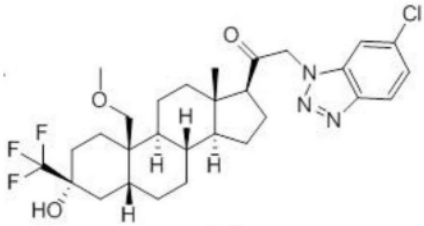
165、



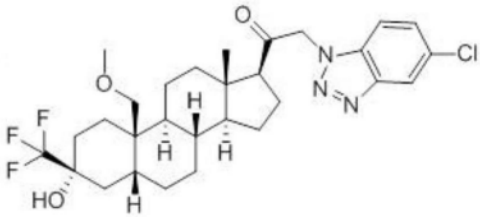
166、



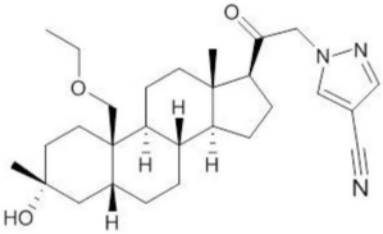
167、



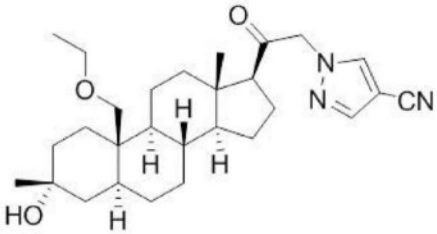
168、



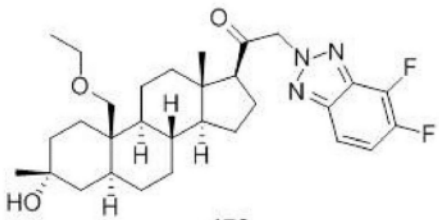
169、



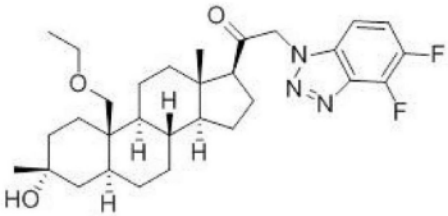
170、



171、



172 和



173。

48.如权利要求1、38或47中任一项所述的用途,其中所述药物经口、皮下、静脉内或肌肉内施用于受试者。

49.如权利要求48所述的用途,其中所述药物通过口服或静脉内施用于受试者。

50.如权利要求1、38或47中任一项所述的用途,其中所述抑郁症是产后抑郁症。

51.如权利要求1、38或47中任一项所述的用途,其中该药物是长期施用的。

52.如权利要求1、38或47中任一项所述的用途,其中所述受试者是哺乳动物。

53.如权利要求52所述的用途,其中所述受试者是人类。

54.如权利要求1、38或47中任一项所述的用途,其中所述药物是与另一种治疗剂组合施用的。

神经活性类固醇、组合物和其用途

[0001] 本申请是基于申请日为2014年8月22日,申请号为201480052272.4(PCT/US2014/052417),发明名称为:“神经活性类固醇、组合物和其用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2013年8月23日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/869,440、2013年8月23日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/869,446和2014年6月18日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/014,018依照35U.S.C.§119(e)的优先权,所述临时专利申请各自以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0004] 大脑兴奋性被定义为动物的唤醒水平,即范围从昏迷到痉挛的连续体,并且由各种神经递质调节。一般说来,神经递质负责调节离子跨越神经元膜的传导。在静息时,神经元膜具有约-70mV的电位(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部为负性。所述电位(电压)是跨越神经元半透膜的离子(K^+、Na^+、Cl^-、有机阴离子)平衡的结果。神经递质存储在突触前小泡中并在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质如乙酰胆碱将造成膜去极化,例如,电位从-70mV变为-50mV。这种作用受突触后烟碱受体介导,所述烟碱受体受乙酰胆碱刺激以增加Na^+离子的膜渗透性。降低的膜电位以突触后动作电位形式刺激神经元兴奋性。

[0005] 在GABA受体复合物(GRC)的情况下,对大脑兴奋性的作用受到GABA(一种神经递质)介导。GABA对整个大脑兴奋性具有深远的影响,因为大脑中高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯离子跨越神经元膜的传导来调节单个神经元的兴奋性。GABA与GRC上的其识别位点相互作用以促进氯离子流动使GRC的电化学梯度下降进入细胞中。这种阴离子水平的细胞内增加造成跨膜电位的超极化,使得神经元不太易于兴奋性输入,即降低神经元兴奋性。换句话说,神经元中的氯离子浓度越高,大脑兴奋性和唤醒水平越低。

[0006] 已充分证明,GRC负责焦虑、癫痫发作和镇静的介导。因此,GABA和像GABA一样起作用或促进GABA作用的药物(例如,治疗上有用的巴比妥类和苯二氮平类(BZ),例如Valium®)通过与GRC上的特定调节位点相互作用而产生其治疗上有用的效果。累积的证据现已表明,除了苯二氮平和巴比妥结合位点之外,GRC含有针对神经活性类固醇的不同位点。参见例如Lan,N.C.等,Neurochem.Res.(1991)16:347-356。

[0007] 神经活性类固醇可内源性出现。最有效的内源性神经活性类固醇是3α-羟基-5还原孕-20-酮和3α-21-二羟基-5-还原孕-20-酮,其分别是激素类固醇孕酮和脱氧皮质酮的代谢物。这些类固醇代谢物改变大脑兴奋性的能力在1986年被确认(Majewska,M.D.等,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.等,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。

[0008] 卵巢激素孕酮和其代谢物已被证明对大脑兴奋性具有深远影响(Backstrom,T.等,Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.130:19-24(1985);Pfaff,D.W和McEwen,B.S.,

Science 219:808-814(1983);Gyermek等,J Med Chem.11:117(1968);Lambert,J.等,Trends Pharmacol.Sci.8:224-227(1987))。孕酮和其代谢物的水平随着月经周期阶段而改变。已充分证明,孕酮和其代谢物的水平在月经开始之前降低。此外充分证明了某些身体症状在月经开始之前的每月复发。已变得与经前综合征(PMS)相关的这些症状包括紧张、焦虑和偏头痛(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。具有PMS的受试者具有在月经前存在和在月经后不存在的症状的每月复发。

[0009] 以类似方式,孕酮降低也在时间上与女性癫痫(即月经性癫痫)中的抽搐发作频率增加相关(Laidlaw,J.,Lancet,1235-1237(1956))。关于孕酮代谢物的降低已观察到更直接的相关性(Rosciszewska等,J.Neurol.Neurosurg.Psych.49:47-51(1986))。另外,对于具有原发性全身性小发作癫痫的受试者,抽搐发作的时间发生率已经与经前综合征的症状发生率相关(Backstrom,T.等,J.Psychosom.Obstet.Gynaecol.2:8-20(1983))。已发现类固醇脱氧皮质酮可有效治疗具有与其月经周期相关的癫痫小发作的受试者(Aird,R.B.和Gordan,G.,J.Amer.Med.Soc.145:715-719(1951))。

[0010] 此外,与低孕酮水平相关的症状是产后抑郁症(PND)。在分娩后不久,孕酮水平急剧降低,导致PND发作。PND的症状范围从轻度抑郁到需要住院治疗的精神病。PND也与重度焦虑和烦躁相关。PND相关抑郁症不适合通过经典抗抑郁药治疗,并且经历PND的妇女显示出PMS的发病率增加(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。

[0011] 总的来说,这些观察结果暗示了孕酮和脱氧皮质酮和更具体地说其代谢物在大脑兴奋性的稳态调节中的关键作用,其表现为癫痫发作或与月经性癫痫、PMS和PND相关的症状的增加。孕酮水平降低与PMS、PND和月经性癫痫相关的症状之间的相关性(Backstrom,T.等,J Psychosom.Obstet.Gynaecol.2:8-20(1983);Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))已促使孕酮在其治疗中的使用(Mattson等,“Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy,”Advances in Epileptology:XVth Epilepsy International Symposium,Raven Press,New York(1984),第279-282页;和Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,第2版,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。然而,孕酮在治疗前述综合征中并非持续有效的。例如,孕酮在治疗PMS中不存在剂量-反应关系(Maddocks等,Obstet.Gynecol.154:573-581(1986);Dennerstein等,Brit.Med J 290:16-17(1986))。

[0012] 需要新型和改进的神经活性类固醇,其充当大脑兴奋性的调节剂,以及用于预防和治疗CNS相关疾病的药剂。本文所述的化合物、组合物和方法是针对这个目的。

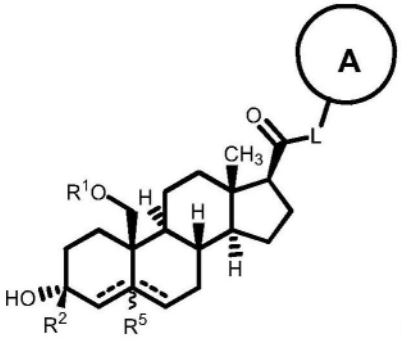
发明内容

[0013] 本文提供C21取代的神经活性类固醇,其被设计例如用于充当GABA调节剂。在某些实施方案中,这些化合物设想可用作用于在受试者中诱导麻醉和/或镇静的治疗剂。在一些实施方案中,这些化合物设想可用作用于在有需要的受试者(例如,具有Rett综合征、脆性X综合征或安格尔曼综合征(Angelman syndrome)的受试者)中治疗CNS相关病症(例如,睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛症、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、

自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣)的治疗剂。

[0014] 在一个方面,提供式(I)化合物:

[0015]



(I),

[0016] 其药学上可接受的盐,其中:A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;R^5不存在或是氢;并且------代表单键或双键,其中当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0017] 本发明还提供包含本发明化合物的药物组合物以及使用和治疗方法,例如,用于诱导镇静和/或麻醉,用于治疗CNS相关病症。

[0018] 式(I)的类固醇、其亚属和其药学上可接受的盐在本文统称为“本发明的化合物”。

[0019] 在另一个方面,提供包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施方案中,本发明化合物以有效量提供于药物组合物中。在某些实施方案中,本发明化合物以治疗有效量提供。在某些实施方案中,本发明化合物以预防有效量提供。

[0020] 在某些实施方案中,如本文所述的本发明化合物充当GABA调节剂,例如,以正或负方式影响$GABA_A$受体。作为如由调节$GABA_A$受体的能力介导的中枢神经系统(CNS)兴奋性的调节剂,这些化合物预期具有CNS活性。

[0021] 因此,在另一个方面,提供治疗有需要的受试者中的CNS相关病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。在某些实施方案中,所述CNS相关病症选自睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛症、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征和耳鸣。在某些实施方案中,所述化合物是经口、经皮下、经静脉内或经肌肉内施用的。在某些实施方案中,所述化合物是长期施用的。在某些实施方案中,所述化合物是连续施用的,例如,通过连续静脉内输注。

[0022] 根据随后具体实施方式、实施例和权利要求的考虑,其他目的和优点将变得为本领域技术人员所显而易见的。

[0023] 定义

[0024] 化学定义

[0025] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,封面内页来鉴定化学元素,并且特定官能团一般如本文所述定义。另外,有机化学以及特定官能部分和反应性的一般原则描述于

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,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。

[0026] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以各种异构形式,例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如,本文所述的化合物可呈单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体形式,或者可呈立体异构体的混合物(包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物)形式。可通过本领域技术人员已知的方法,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶,从混合物中分离异构体;或者可通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如Jacques等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖呈基本上不含其他异构体的单独异构体形式和可选地呈各种异构体的混合物形式的本文所述的化合物。

[0027] 如本文所用,纯的对映异构化合物基本上不含其他对映异构体或所述化合物的立体异构体(即,对映异构过量)。换句话说,"S"形式的化合物基本上不含"R"形式的化合物并且因此为"R"形式的对映异构过量。术语"对映异构纯"或"纯对映异构体"表示所述化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过98.5重量%、超过99重量%、超过99.2重量%、超过99.5重量%、超过99.6重量%、超过99.7重量%、超过99.8重量%或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中,重量是基于所述化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0028] 在本文提供的组合物中,对映异构纯化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构纯R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯R-化合物。在某些实施方案中,以化合物的总重量计,这些组合物中的对映异构纯R-化合物可例如包含至少约95重量%R-化合物和至多约5重量%S-化合物。例如,包含对映异构纯S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映异构纯S-化合物。在某些实施方案中,以化合物的总重量计,这些组合物中的对映异构纯S-化合物可例如包含至少约95重量%S-化合物和至多约5重量%R-化合物。在某些实施方案中,活性成分可在少量或无赋形剂或载体下配制。

[0029] 本文所述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。例如,H可以是任何同位素形式,包括^{1}H、^{2}H(D或氘)和^{3}H(T或氚);C可以是任何同位素形式,包括^{12}C、^{13}C和^{14}C;O以是任何同位素形式,包括^{16}O和^{18}O;等等。

[0030] 冠词"一个"可在本文中用于指一个或一个以上(即至少一个)所述冠词的语法对象。举例来说,"一个类似物"是指一个类似物或一个以上类似物。

[0031] 当列出数值范围时,旨在涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}

和C_{5-6}烷基。

[0032] 以下术语旨在具有下文随其呈现的含义并且可用于理解本发明的描述和预期范围。

[0033] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链的饱和烃基的基团(“C_{1-20}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“C_{1-12}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C_{1-6}烷基”,在本文中也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烷基”)。C_{1-6}烷基的实例包括甲基(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)和正己基(C_6)。烷基的其他实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另外指明,否则烷基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代(“未被取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“被取代的烷基”)。在某些实施方案中,所述烷基是未被取代的C_{1-10}烷基(例如,$-CH_3$)。在某些实施方案中,所述烷基是被取代的C_{1-10}烷基。常见烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、iPr($-CH(CH_3)_2$)、nPr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0034] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳双键并且无三键的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。一个或多个碳碳双键可在内部(例如在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的实例包括乙烯基(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}烯基的实例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其他实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另外指明,否则烯基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代(“被取代的烯基”)。在某些实施方案中,所述烯基是未被取代的C_{2-10}烯基。在某些实施方案中,所述烯基是被取代的C_{2-10}烯基。

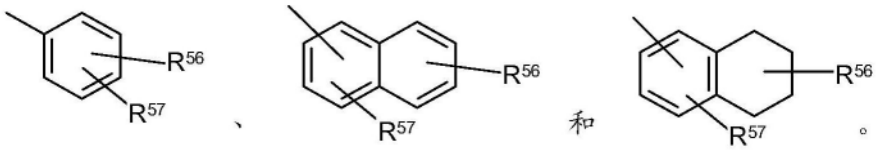
[0035] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳三键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C_2炔基”)。一个或多个碳碳三键可在内部(例如在2-丁炔基中)或末端(例如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基的实例包括(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}烯基的实例包括前述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另外指明,否则炔基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代("未被取代的炔基")或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代("被取代的炔基")。在某些实施方案中,所述炔基是未被取代的C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,所述炔基是被取代的C_{2-10}炔基。

[0036] "芳基"是指在芳族环系中提供6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳族环系(例如,环状阵列中共用6、10或14个π电子)的基团("C_{6-14}芳基")。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子("C_6芳基";例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子("C_{10}芳基";例如,萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子("C_{14}芳基";例如,蒽基)。"芳基"还包括其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中连接基团或连接点在所述芳基环上,并且在这些情况下,碳原子数目继续指定芳基环系中的碳原子数目。芳基包括(但不限于)苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另外指明,否则芳基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代("未被取代的芳基")或被一个或多个取代基取代("被取代的芳基")。在某些实施方案中,所述芳基是未被取代的C_{6-14}芳基。在某些实施方案中,所述芳基是被取代的C_{6-14}芳基。

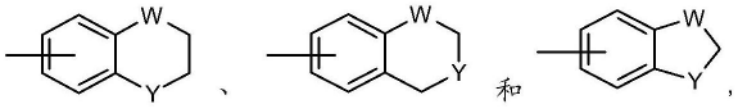
[0037] 在某些实施方案中,被一个或多个基团取代的芳基选自卤基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤烷基、氰基、羟基、C_1-C_8烷氧基和氨基。

[0038] 代表性的被取代芳基的实例包括以下

[0039] 

[0040] 其中R^{56}和R^{57}中的一个可为氢并且R^{56}和R^{57}中的至少一个各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤烷基、4-10元杂环基、烷酰基、C_1-C_8烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$、$NR^{58}SO_2R^{59}$、COO烷基、COO芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、SO烷基、SO_2烷基、S芳基、SO芳基、SO_2芳基;或者R^{56}和R^{57}可接合以形成5至8个原子的环状环(饱和或不饱和的),任选地含有选自群组N、O或S的一个或多个杂原子。R^{60}和R^{61}独立地是氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_4卤烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、被取代的C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基或被取代的5-10元杂芳基。

[0041] 具有稠合杂环基的其他代表性芳基包括以下:

[0042] 

[0043] 其中每个W选自$C(R^{66})_2$、NR^{66}、O和S;并且每个Y选自羰基、NR^{66}、O和S;并且R^{66}独立地是氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。

[0044] 除非另外说明,否则独立地或作为另一个取代基的一部分的"卤基"或"卤素"是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。自身或作为另一个取代基的一部分的术语"卤化物"是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些实施方案中,卤基是氟或氯。

[0045] "卤烷基"和"卤烷氧基"可包括被一个或多个卤基或被其组合取代的烷基和烷氧基结构。例如,术语"氟烷基"和"氟烷氧基"分别包括卤烷基和卤烷氧基,其中所述卤基是

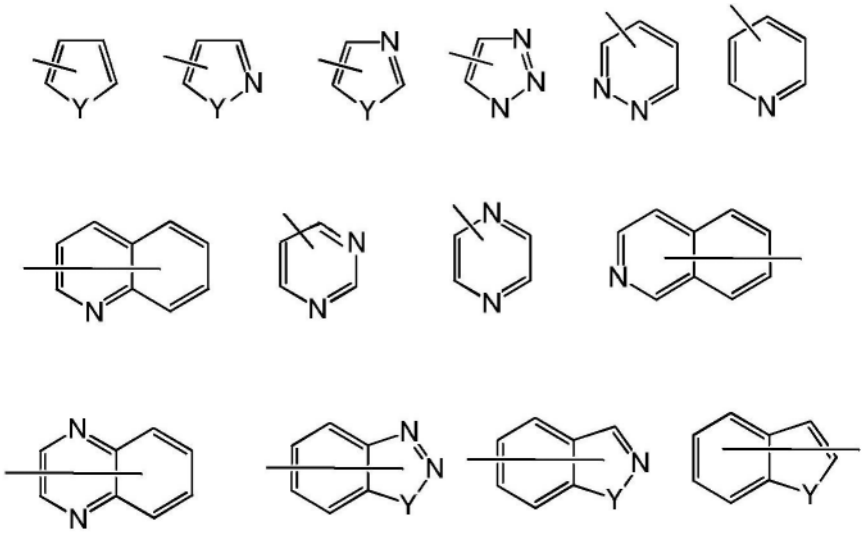
氟。

[0046] “杂芳基”是指在芳族环系中提供环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环4n+2芳族环系(例如,在环状阵列中共用6或10个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可根据价态允许为碳或氮原子。杂芳基双环环系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系,其中连接点在杂芳基环上,并且在这些情况下,环成员数目继续指定杂芳基环系中的环成员数目。“杂芳基”还包括其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这些情况下,环成员数目指定稠合(芳基/杂芳基)环系中的环成员数目。双环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如,吲哚基、喹啉基、咔唑基等),连接点可在任一个环上,即带有杂原子的环(例如,2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)。

[0047] 在一些实施方案中,杂芳基是芳族环系中提供环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是芳族环系中提供环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是芳族环系中提供环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外指明,否则杂芳基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,所述杂芳基是未被取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,所述杂芳基是被取代的5-14元杂芳基。

[0048] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括(但不限于)四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括(但不限于)吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括(但不限于)哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括(但不限于)三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括(但不限于)氮呼基、氧呼基和噻呼基。示例性5,6-双环杂芳基包括(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、吲哚嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括(但不限于)萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0049] 代表性杂芳基的实例包括下式:

[0050] 

[0051] 其中每个Y选自羰基、N、NR^{65}、O和S;并且R^{65}独立地是氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。

[0052] “碳环基”或“碳环”是指在非芳族环系中具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。示例性C_{3-6}碳环基包括(但不限于)环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性C_{3-8}碳环基包括(但不限于)前述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚基(C_7)、双环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性C_{3-10}碳环基包括(但不限于)前述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。由于前述实例说明,在某些实施方案中,所述碳环基是单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥接或螺环系如双环系(“双环碳环基”)并且可为饱和的或者可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上文所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在碳环基环上,并且在这些情况下,碳数目继续指定碳环环系中的碳数目。除非另外指明,否则碳环基的每种情况独立地任选被取代,即未被取代(“未被取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的碳环基”)。在某些实施方案中,所述碳环基是未被取代的C_{3-10}碳环基。在某些实施方案中,所述碳环基是被取代的C_{3-10}碳环基。

[0053] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-10}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C_{5-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}环烷基”)。C_{5-6}环烷基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_{3-6}环烷基的实例包括前述C_{5-6}环烷基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}环烷基的实例包括前述C_{3-6}环烷基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另外指明,否则环烷基的每种情况独立地未被取代(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的环烷基”)。在某些实施方案中,所述环烷基是

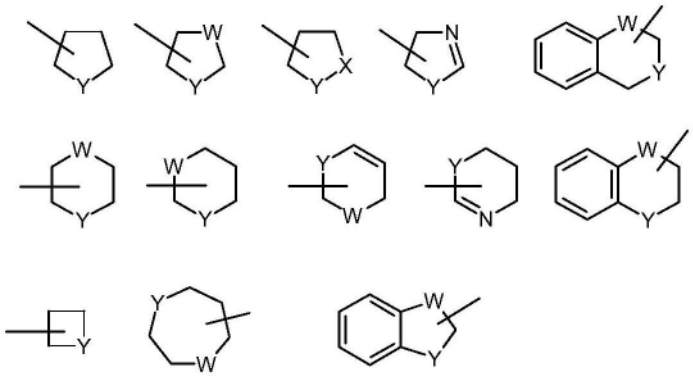
未被取代的C_{3-10}环烷基。在某些实施方案中,所述环烷基是被取代的C_{3-10}环烷基。

[0054] “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元非芳族环系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可根据价态允许为碳或氮原子。杂环基可为单环(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系如双环系(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。杂环基双环环系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系,其中连接点在杂环基环上,并且在这些情况下,环成员数目继续指定杂环基环系中的环成员数目。除非另外指明,否则杂环基的每种情况独立地任选被取代,即,未被取代(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂环基”)。在某些实施方案中,所述杂环基是未被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,所述杂环基是被取代的3-10元杂环基。

[0055] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0056] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括(但不限于)氮杂环丙烷基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括(但不限于)氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)二氧戊环基、氧硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括(但不限于)三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括(但不限于)三嗪喃基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括(但不限于)氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括(但不限于)氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。与C_6芳基环稠合的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括(但不限于)吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括(但不限于)四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0057] 杂环基的特定实例示于以下说明性实例中:

[0058] 

[0059] 其中每个W选自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O和S;并且每个Y选自NR^{67}、O和S;并且R^{67}独立地是氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地经一个或多个基团取代,所述基团选自酰基、酰基氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、被取代的氨基、氨基羰基(例如,酰胺基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、$-S(O)_2$-烷基和$-S(O)_2$-芳基。取代基包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫羰基。

[0060] "酰基"是指基团-C(O)R^{20},其中R^{20}是氢、如本文所定义的被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂芳基。"烷酰基"是酰基,其中R^{20}是除氢之外的基团。代表性酰基包括(但不限于)甲酰基(-CHO)、乙酰基(-C(=O)CH_3)、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基(-C(=O)Ph)、苄基羰基(-C(=O)CH_2Ph)、--C(O)-C_1-C_8烷基、-C(O)-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-C(O)-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-C(O)-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-C(O)-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t是0至4的整数。在某些实施方案中,R^{21}是被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;或C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代。

[0061] "酰基氨基"是指基团-NR^{22}C(O)R^{23},其中R^{22}和R^{23}的每种情况独立地是氢、如本文所定义的被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基、或被取代或未被取代的杂芳基,或R^{22}是氨基保护基。示例性"酰基氨基"包括(但不限于)甲酰基氨基、乙酰基氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基-羰基氨基、苯甲酰基氨基和苄基羰基氨基。特定示例性"酰基氨基"是-NR^{24}C(O)-C_1-C_8烷基、-NR^{24}C(O)-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-NR^{24}C(O)-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-NR^{24}C(O)-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-NR^{24}C(O)-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t是0至4的整数,并且每个R^{24}独立地表示氢或C_1-C_8烷基。在某些实施方案中,R^{25}是H、被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代;并且R^{26}是H、被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷

基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代;其条件是R^{25}和R^{26}中的至少一个不是H。

[0062] "酰氧基"是指基团-OC(O)R^{27},其中R^{27}是氢、如本文所定义的被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。代表性实例包括(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。在某些实施方案中,R^{28}是被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代。

[0063] "烷氧基"是指基团-OR^{29},其中R^{29}是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。特定烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基是低级烷氧基,即,具有1至6个碳原子。其他特定烷氧基具有1至4个碳原子。

[0064] 在某些实施方案中,R^{29}是具有1个或多个取代基、例如1至5个取代基、并且特别地1至3个取代基、特别是1个取代基的基团,所述取代基选自氨基、被取代的氨基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S$(O)_2$-和芳基-S$(O)_2$-。示例性"被取代的烷氧基"包括(但不限于)-O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-O-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t是0至4的整数并且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基自身可被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代。特定示例性'被取代的烷氧基'是-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-环丙基、-OCH_2CH_2OH和-$OCH_2CH_2NMe_2$。

[0065] "氨基"是指基团-NH_2。

[0066] "被取代的氨基"是指式-N$(R^{38})_2$的氨基基团,其中R^{38}是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或氨基保护基,其中R^{38}中的至少一个不是氢。在某些实施方案中,每个R^{38}独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基或C_3-C_{10}环烷基;或被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;被卤基或羟基取代的C_3-C_8烯基;被卤基或羟基取代的C_3-C_8炔基、或-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)或-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t是0至8的整数,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代;或两个R^{38}基团接合以形成亚烷基。

[0067] 示例性"被取代的氨基"基团包括(但不限于)-NR^{39}-C_1-C_8烷基、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10元杂

环基),其中t是0至4的整数,例如1或2,每个R^{39}独立地表示氢或C_1-C_8烷基;并且存在的任何烷基自身可被卤基、被取代或未被取代的氨基、或羟基取代;并且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基自身可被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代。为避免疑问,术语'被取代的氨基'包括如下文定义的基团烷基氨基、被取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、被取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、被取代的芳基氨基、二烷基氨基和被取代的二烷基氨基。被取代的氨基涵盖单取代的氨基和二取代的氨基基团。

[0068] "叠氮基"是指基团-N_3。

[0069] "氨甲酰基"或"酰胺基"是指基团-C(O)NH_2。

[0070] "被取代的氨甲酰基"或"被取代的酰胺基"是指基团-C(O)N$(R^{62})_2$,其中每个R^{62}独立地是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的烯基、被取代或未被取代的炔基、被取代或未被取代的碳环基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或氨基保护基,其中R^{62}中的至少一个不是氢。在某些实施方案中,R^{62}选自H、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基;或被卤基或羟基取代的C_1-C_8烷基;或C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10元杂芳基,所述基团中的每个被未被取代的C_1-C_4烷基、卤基、未被取代的C_1-C_4烷氧基、未被取代的C_1-C_4卤烷基、未被取代的C_1-C_4羟基烷基或未被取代的C_1-C_4卤烷氧基或羟基取代;其条件是至少一个R^{62}不是H。

[0071] "羧基"是指基团-C(O)OH。

[0072] "氰基"是指基团-CN。

[0073] "羟基"是指基团-OH。

[0074] "硝基"是指基团-NO_2。

[0075] "乙烯基"是指被取代或未被取代的-(C=C)-。"亚乙基"是指被取代或未被取代的-(C-C)-。"乙炔基"是指-(C≡C)-。

[0076] "含氮杂环基"基团是指含有至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,例如(但不限于)吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑啉酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪如N-甲基哌嗪。特定实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0077] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选被取代的(例如,"被取代的"或"未被取代的"烷基、"被取代的"或"未被取代的"烯基、"被取代的"或"未被取代的"炔基、"被取代的"或"未被取代的"碳环基、"被取代的"或"未被取代的"杂环基、"被取代的"或"未被取代的"芳基或"被取代的"或"未被取代的"杂芳基)。一般说来,无论前面是否与术语"任选地",术语"被取代的"是指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可容许的取代基(例如,在取代后产生稳定化合物(例如,不自发进行转化例如重排、环化、消除或其他反应的化合物)的取代基)代替。除非另外说明,否则"被取代的"基团在所述基团的一个或多个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置被取代时,在每个位置上的取代基是相同或不同的。术语"被取代的"预期包括有机化合物被所有可容许取代基取代,本文所述的任何取代基导致形成稳定化合物。本发明涵盖任何和所有这些组合以得到稳定化合物。对于本发明的目的,杂原子如氮可具有氢取代基和/或

如本文所述的任何合适取代基,其满足杂原子价态并导致形成稳定的部分。

[0078] 示例性碳原子取代基包括(但不限于)卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3{}^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO_2R^{aa}、-C(=O)$N(R^{bb})_2$、-OC(=O)$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-OC(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-C(=O)$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-$SO_2R^{aa}$、-$SO_2OR^{aa}$、-$OSO_2R^{aa}$、-S(=O)$R^{aa}$、-OS(=O)$R^{aa}$、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$、-C(=S)$N(R^{bb})_2$、-C(=O)$SR^{aa}$、-C(=S)$SR^{aa}$、-SC(=S)$SR^{aa}$、-SC(=O)$SR^{aa}$、-OC(=O)$SR^{aa}$、-SC(=O)$OR^{aa}$、-SC(=O)$R^{aa}$、-P(=O)$_2R^{aa}$、-OP(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(OR^{cc})_2$、-P(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-OP(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-P(=O)$(NR^{bb})_2$、-OP(=O)$(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$全卤烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{3-10}$碳环基、3-14元杂环基、$C_{6-14}$芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0079] R^{aa}的每种情况独立地选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团接合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0080] R^{bb}的每种情况独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)$N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})$N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)$N(R^{cc})_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$_2N(R^{cc})_2$、-P(=O)$(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团接合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0081] R^{cc}的每种情况独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团接合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0082] R^{dd}的每种情况独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-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}、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO_2R^{ee}、-C(=O)$N(R^{ff})_2$、-OC(=O)$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、-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})$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、-$SO_2N(R^{ff})_2$、-$SO_2R^{ee}$、-$SO_2OR^{ee}$、-$OSO_2R^{ee}$、-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)$(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$全卤烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳环基、3-10元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0083] R^{ee}的每种情况独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、

C_{6-10}芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；

[0084] R^{ff}的每种情况独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，或两个R^{ff}基团接合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；并且

[0085] R^{gg}的每种情况独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-ON(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_3{}^+X^-$、-NH(C_{1-6}烷基)$_2{}^+X^-$、$-NH_2$(C_{1-6}烷基)$^+X^-$、$-NH_3{}^+X^-$、-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、$-OCO_2$(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)OC_{1-6}烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=NH)NH_2、-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、-OC(NH)NH_2、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=NH)NH_2、$-NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2N$(C_{1-6}烷基)$_2$、$-SO_2NH$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、-Si(C_{1-6}烷基)$_3$、-OSi(C_{1-6}烷基)$_3$、-C(=S)N(C_{1-6}烷基)$_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、C(=S)NH_2、-C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$烷基、-P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；其中X^-是抗衡离子。

[0086] “抗衡离子”或“阴离子性抗衡离子”是为维持电子中性而与阳离子性季氨基缔合的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤离子(例如，F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、$NO_3{}^-$、$ClO_4{}^-$、OH^-、$H_2PO_4{}^-$、$HSO_4{}^-$、磺酸根离子(例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等)，和羧酸根离子(例如，醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0087] 氮原子可根据价态允许为被取代或未被取代的，并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括(但不限于)氢、-OH、$-OR^{aa}$、-N(R^{cc})$_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})$_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、$-SO_2N$(R^{cc})$_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、-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)$_2$N(R^{cc})$_2$、-P(=O)(NR^{cc})$_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，或连接至氮原子的两个R^{cc}基团接合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上文所定义。

[0088] 在某些实施方案中，氮原子上存在的取代基是氨基保护基(在本文中也称为氮保护基)。氨基保护基包括(但不限于)-OH、$-OR^{aa}$、-N(R^{cc})$_2$、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)OR^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})$_2$、-S(=O)$_2R^{aa}$、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、$-SO_2N$(R^{cc})$_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、-C(=S)N(R^{cc})$_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，并且其中R^{aa}、R^{bb}、

R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氨基保护基是本领域中熟知的并且包括以引用的方式并入本文中的Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些。

[0089] 示例性氨基保护基包括(但不限于)酰胺基团(例如,$-C(=O)R^{aa}$),其包括(但不限于)甲酰胺和乙酰胺;氨基甲酸酯基团(例如,$-C(=O)OR^{aa}$),其包括(但不限于)氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸叔丁酯(BOC)和氨基甲酸苄酯(Cbz);磺酰胺基团(例如,$-S(=O)_2R^{aa}$),其包括(但不限于)对甲苯磺酰胺(Ts)、甲磺酰胺(Ms)和N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)。

[0090] 在某些实施方案中,氧原子上存在的取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基包括(但不限于)$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基是本领域中熟知的并且包括以引用的方式并入本文中的Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些。

[0091] 示例性氧保护基包括(但不限于)甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苄基(Bn)、三异丙基硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基甲氧基苯基硅烷基(TBMPS)、甲磺酸酯基(methanesulfonate/mesylate)和甲苯磺酸酯基(Ts)。

[0092] 在某些实施方案中,硫原子上存在的取代基是硫保护基(也称为硫醇保护基)。硫保护基包括(但不限于)$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。硫保护基是本领域中熟知的并且包括以引用的方式并入本文中的Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些。

[0093] 这些和其他示例性取代基更详细地描述于具体实施方式、实施例和权利要求中。本发明不旨在以任何方式受到取代基的上述示例性列表的限制。

[0094] 其他定义

[0095] 如本文所用,术语“调节”是指GABA受体功能的抑制或增强。“调节剂”(例如,调节剂化合物)可为例如GABA受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0096] “药学上可接受的”是指已被或可被联邦或州政府的管理机构或除美国以外的国家中的相应机构批准者,或者在美国药典或用于动物中并且更特别是人类中的其他公认药典中所列出者。

[0097] “药学上可接受的盐”是指在药学上可接受并且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明化合物的盐。特别是,这些盐是无毒的,可为无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体来说,这些盐包括:(1)酸加成盐,用无机酸形成,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或用有机酸形成,所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺

酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子代替;或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时所形成的盐。仅举例来说,盐还包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且当所述化合物含有碱性官能团时,为无毒有机或无极酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子性抗衡离子。这些阳离子示例为钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等。参见例如Berge等,J.Pharm.Sci.(1977)66(1):1-79。

[0098] “溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂或水缔合的化合物形式(也称为“水合物”)。这种物理缔合包括氢键键合。常规的溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明化合物可例如以结晶形式制备并且可为溶剂化或水合的。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,例如水合物,并且还包括化学计量的溶剂化物和非化学计量的溶剂化物。在某些情况下,例如当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0099] 如本文所用,术语“同位素变体”是指构成这种化合物的一个或多个原子含有非天然比例的同位素的化合物。例如,化合物的“同位素变体”可含有一个或多个非放射性同位素,例如氘(^{2}H或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。应理解,在进行这种同位素取代的化合物中,以下原子在存在时可改变,以使得例如,任何氢可为^{2}H/D,任何碳可为^{13}C,或任何氮可为^{15}N,并且可在本领域技术范围内确定这些原子的存在和安置。同样,本发明可包括具有放射性同位素的同位素变体的制备,在例如其中所得化合物可用于药物和/或底物组织分布研究的情况下。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)鉴于其容易并入和现成的检测手段而特别可用于这个目的。此外,可制备被正电子发射同位素如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N取代并且将可用于研究底物受体占有率的正电子发射断层扫描(PET)研究中的化合物。本文提供的化合物的所有同位素变体,无论是否有放射性,都旨在涵盖于本发明的范围内。

[0100] “立体异构体”:此外应理解,具有相同分子式、但其原子的键合性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”并且彼此为非重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,其键合至四个不同基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体的特征可在于其不对称中心的绝对构型,并且由Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则描述,或由如下方式描述:其中分子旋转偏振光平面并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单独的对映异构体形式或以其混合物形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0101] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互变形式并且氢原子和电子的位移改变的化合物。因此,通过π电子和原子(通常是H)的运动,两种结构可处于平衡状态。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们可通过用酸或碱处理而迅速地相互转化。互变异构现象的另一个实例是苯基硝基甲烷的酸-和硝基-形式,其同样是通过用酸或碱处理而形成的。互

变异构形式可能与所关注化合物的最佳化学反应性和生物活性的实现相关。

[0102] 预期施药的“受试者”包括(但不限于)人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成年受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或非人类动物,例如,哺乳动物如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,所述受试者是人类。在某些实施方案中,所述受试者是非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在本文可互换使用。

[0103] 疾病、病症和病状在本文可互换使用。

[0104] 如本文所用,并且除非另外指明,否则术语“治疗”涵盖当受试者罹患指定疾病、病症或病状时发生的动作,其降低疾病、病症或病状的严重程度,或者延迟或减缓疾病、病症或病状的进程(“治疗性治疗”),以及涵盖在受试者开始罹患指定疾病、病症或病状之前发生的动作(“预防性治疗”)。

[0105] 一般来说,化合物的“有效量”是指足以引起所希望的生物反应,例如治疗CNS相关病症,足以诱导麻醉或镇静的量。如本领域的普通技术人员所理解,本发明化合物的有效量可根据诸如以下因素而改变:所希望的生物学终点、所述化合物的药物动力学、所治疗的疾病、施用模式,以及受试者的年龄、重量、健康和病状。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0106] 如本文所用,并且除非另外指明,否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处或者延迟或最小化与所述疾病、病症或病状相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处的单独或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗,减少或避免疾病或病状的症状或病因,或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0107] 如本文所用,并且除非另外指明,否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、病症或病状、或与所述疾病、病症或病状相关的一种或多种症状,或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指在疾病、病症或病状的治疗中提供预防益处的单独或与其他药剂组合的治疗剂的量。术语“预防有效量”可涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

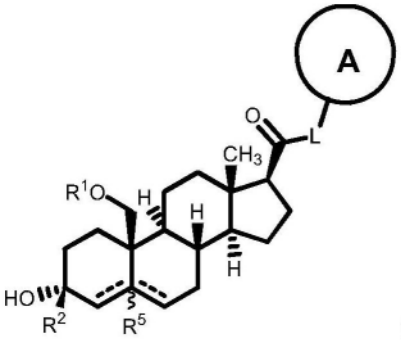
具体实施方式

[0108] 如本文一般描述,本发明提供C21取代的神经活性类固醇,其被设计例如以充当GABA调节剂。在某些实施方案中,这些化合物设想可用作用于在受试者中诱导麻醉和/或镇静的治疗剂。在某些实施方案中,这些化合物设想可用作用于治疗CNS相关病症的治疗剂。

[0109] 化合物

[0110] 在一个方面,提供式(I)化合物:

[0111]

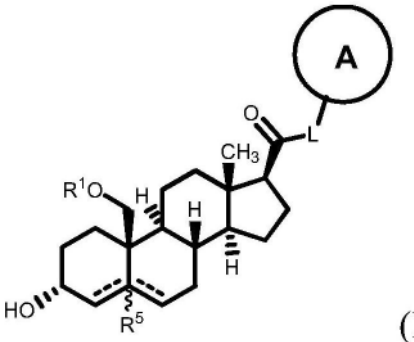


(I),

[0112] 其药学上可接受的盐,其中:A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;R^5不存在或是氢;并且------代表单键或双键,其中当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0113] 在一个方面,提供式(Ia)化合物:

[0114]

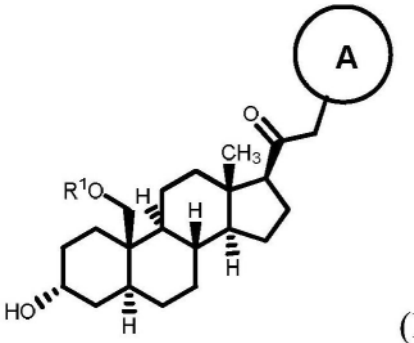


(Ia),

[0115] 其药学上可接受的盐,其中:A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;R^5不存在或是氢;并且------代表单键或双键,其中当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

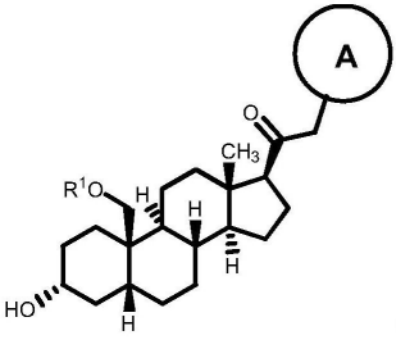
[0116] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia-1):

[0117]



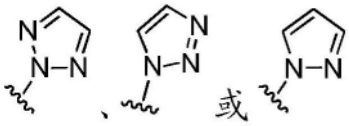
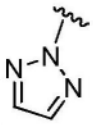
(Ia-1)。

[0118] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia-2):

[0119] 

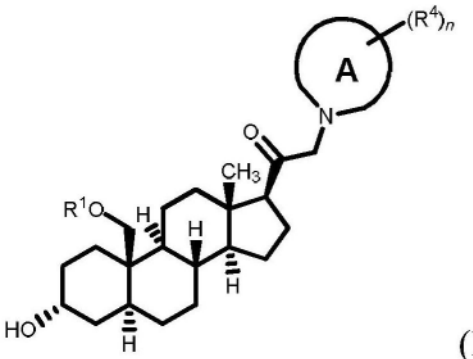
(Ia-2)。

[0120] 在一些实施方案中,A是单环或双环的。

[0121] 在一些实施方案中,A是单环的。在这些实施方案的一些方面,A是通过氮连接的。在一些实施方案中,A是杂芳基。在这些实施方案的一些方面,所述杂芳基包含至多五个氮原子。在一些实施方案中,A是5元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,A是包含至多四个氮原子的5元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,A是包含2、3或4个氮原子的5元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,A是吡唑、三唑或四唑。在一些实施方案中,A是未被取代的吡唑、三唑或四唑。在一些实施方案中,A是  在一些实施方案中,A是未被取代的三唑。在一些实施方案中,A是  。

[0122] 在一些实施方案中,A是双环的。在这些实施方案的一些方面,A是通过氮连接的。在一些实施方案中,A是杂芳基。在这些实施方案的一些方面,所述杂芳基包含至多五个氮原子。在一些实施方案中,所述杂芳基包含至少两个氮原子。在一些实施方案中,A是包含至多四个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A是包含至多三个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A是包含2、3或4个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,所述杂芳基是苯并三唑、氮杂苯并三唑、二氮杂苯并三唑、苯并吡唑、氮杂苯并吡唑或二氮杂苯并吡唑。

[0123] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia-3):

[0124] 

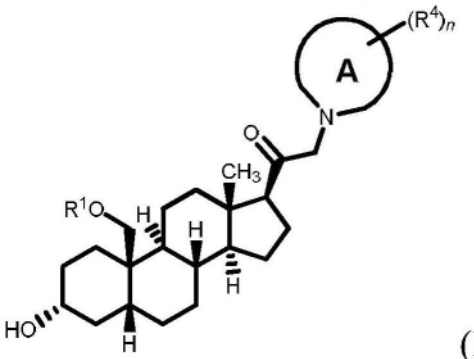
(Ia-3)

[0125] 其中R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c);每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,或者R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如,3-7元环,例如,5-

7元环;含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环);并且n是0、1、2或3。

[0126] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia-4):

[0127]



(Ia-4)

[0128] 其中R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(0)R^a、-C(0)N(R^b)(R^c)、-C(0)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(0)N(R^b)(R^c)、-OC(0)OR^a、-OC(0)R^a、-S(0)$_{0-2}R^a$、-S(0)$_{0-2}$OR^a或-S(0)$_{0-2}$N(R^b)(R^c);每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,或者R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如,3-7元环,例如,5-7元环;含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环);并且n是0、1、2或3。

[0129] 在一些实施方案中,n是0。

[0130] 在一些实施方案中,n是1。在这些实施方案的一些方面,R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(0)R^a、-C(0)OR^a或-S(0)$_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,n是1并且R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(0)R^a、-C(0)OR^a或-S(0)$_{0-2}R^a$。在这些实施方案的一些方面,R^4是卤基(例如,F、Cl、Br)。在一些实施方案中,R^4是F。在一些实施方案中,R^4是Cl。在一些实施方案中,R^4是Br。在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷氧基(例如,-OCH_3、-OCH_2CH_3)。在一些实施方案中,R^4是氰基。在一些实施方案中,R^4是-C(0)R^a或-C(0)OR^a。在这些实施方案的一些方面,R^a是C_1-C_6烷基(例如,-CH_3、-CH_2CH_3)。在一些实施方案中,R^4是-S(0)$_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,R^4是-S(0)$_2R^a$,并且R^a是C_1-C_6烷基。在这些实施方案的一些方面,R^a是-CH_3。在一些实施方案中,R^4是-S(0)$_2CH_3$。在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷基(例如,-CH_3、-CH_2CH_3)。

[0131] 在一些实施方案中,n是2。在这些实施方案的一些方面,R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(0)R^a、-C(0)OR^a或-S(0)$_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,n是2并且R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(0)R^a、-C(0)OR^a或-S(0)$_{0-2}R^a$。在这些实施方案的一些方面,R^4是卤基(例如,F、Cl、Br)。在一些实施方案中,R^4是F。在一些实施方案中,R^4是Cl。在一些实施方案中,R^4是Br。在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷氧基(例如,-OCH_3、-OCH_2CH_3)。在一些实施方案中,R^4是氰基。在一些实施方案中,R^4是-C(0)R^a或-C(0)OR^a。在这些实施方案的一些方面,R^a是C_1-C_6烷基(例如,-CH_3、-CH_2CH_3)。在一些实施方案中,R^4是-S(0)$_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,R^4是-S(0)$_2R^a$,并且R^a是C_1-C_6烷基。在这些实施方案的一些方面,R^a是-CH_3。在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷基(例如,-CH_3、-CH_2CH_3)。

[0132] 在一些实施方案中,n是1或2,并且R^4是C_1-C_6烷基或C(0)OR^a。在一些实施方案中,所述化合物R^4是甲基。在一些实施方案中,所述化合物R^a是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^a是乙基。

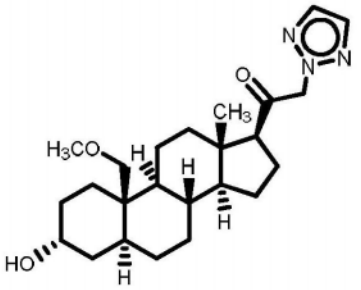
[0133] 在一些实施方案中,R^1是氢或C_1-C_6烷基,并且R^4是-C(0)OR^a。

[0134] 在一些实施方案中,R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基。在一些实施方案中,所述化合物R^1是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,所述化合物R^1是甲基、乙基或异丙基。

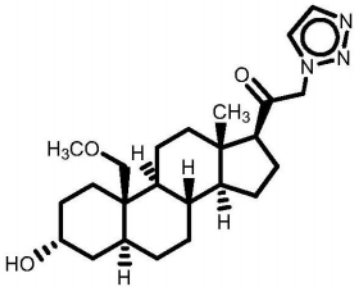
[0135] 在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^4是-C(O)OEt。

[0136] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

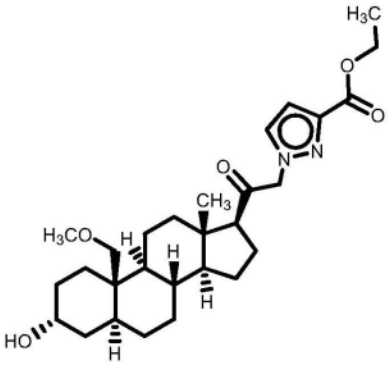
[0137]



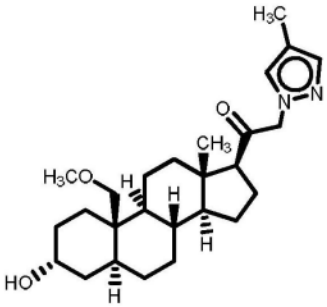
、



、

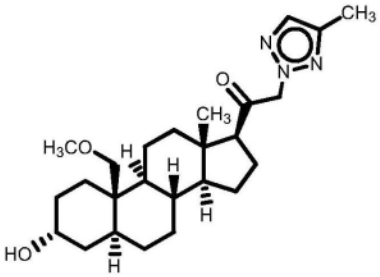


、

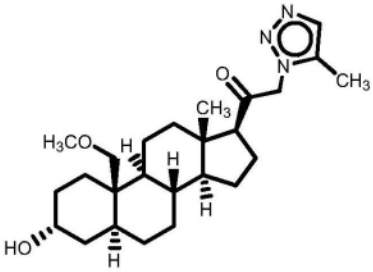


、

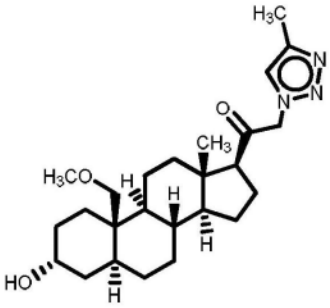
[0138]



、



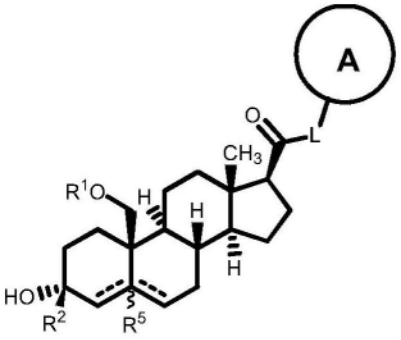
和



。

[0139] 在一个方面,提供式(Ib)化合物:

[0140]

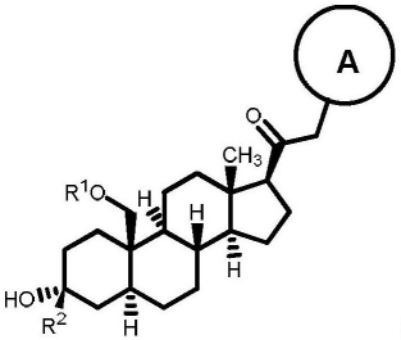


(Ib)，

[0141] 其药学上可接受的盐，其中：A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；R^2是C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基；每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；R^5不存在或是氢；并且------代表单键或双键，其中当------中的一个是双键时，另一个------是单键；并且当所述------中的一个是双键时，R^5不存在。

[0142] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(Ib-1)：

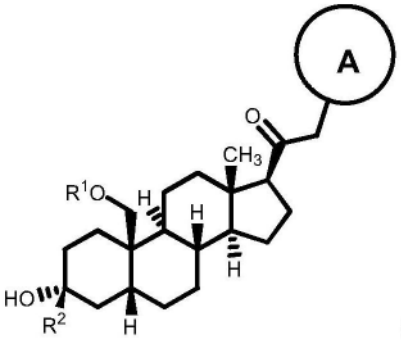
[0143]



(Ib-1)。

[0144] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(Ib-2)：

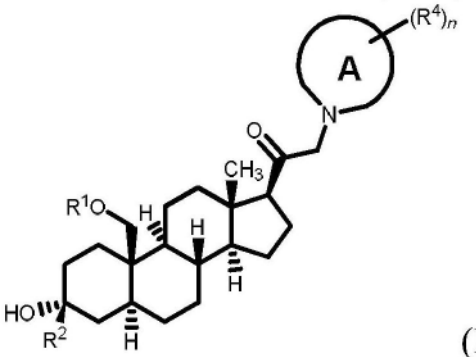
[0145]



(Ib-2)。

[0146] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(Ib-3)

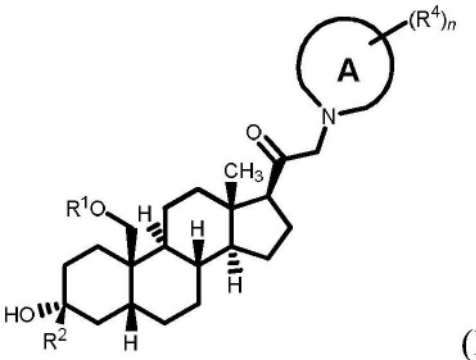
[0147]



(Ib-3)，

[0148] 其中R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c);每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;每个R^b和R^c独立地是氢、$C_{1-}C_6$烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,或者R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如,3-7元环,例如,5-7元环;含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环);并且n是0、1、2或3。

[0149] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(Ib-4)

[0150] 

(Ib-4),

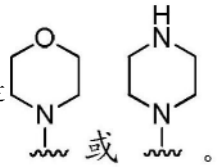
[0151] 其中R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c);每个R^a是氢或C_1-C_6烷基;每个R^b和R^c独立地是氢、$C_{1-}C_6$烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,或者R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如,3-7元环,例如,5-7元环;含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环);并且n是0、1、2或3。

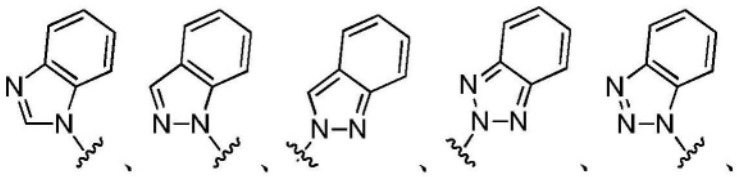
[0152] 在一些实施方案中,A是单环的。

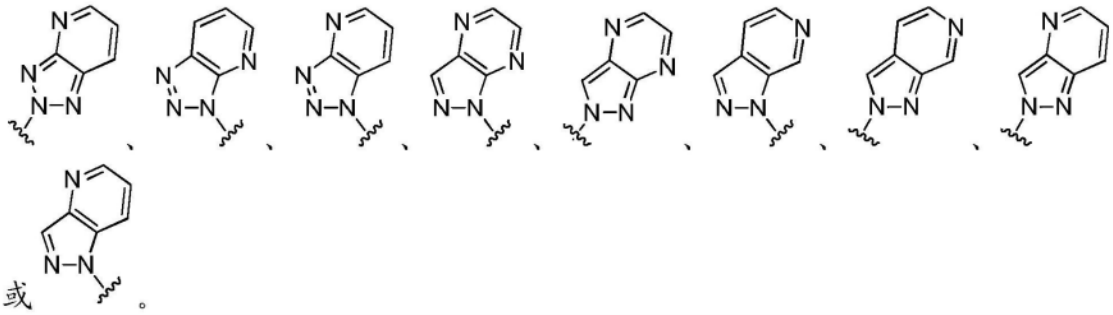
[0153] 在一些实施方案中,A是双环的。

[0154] 在一些实施方案中,A是通过氮连接的。

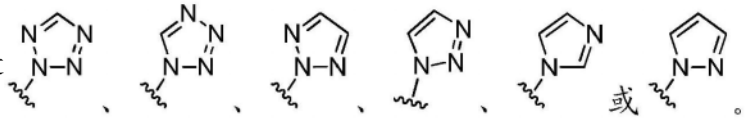
[0155] 在一些实施方案中,A是5元或6元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,A是包含至多四个氮原子的5元或6元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,A是包含1、2、3或4个氮原子的5元或6元杂芳基或杂环基。

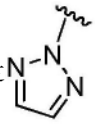
[0156] 在一些实施方案中,A是杂环基。在一些实施方案中,A是吗啉或哌嗪。在一些实施方案中,A是  。

[0157] 在一些实施方案中,A是杂芳基。在这些实施方案的一些方面,所述杂芳基包含至多五个氮原子。在一些实施方案中,所述杂芳基是苯并三唑、氮杂苯并三唑、二氮杂苯并三唑、苯并吡唑、氮杂苯并吡唑或二氮杂苯并吡唑。在一些实施方案中,A是 



[0158] 在一些实施方案中,所述杂芳基是5元。

[0159] 在一些实施方案中,A包含至多四个氮原子。在一些实施方案中,A包含2、3或4个氮原子。在一些实施方案中,A是吡唑、三唑或四唑。在一些实施方案中,A是未被取代的吡唑、三唑或四唑。在一些实施方案中,A是  。

在一些实施方案中,A是未被取代的三唑。在一些实施方案中,A是  。

[0160] 在一些实施方案中,R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基。在一些实施方案中,R^1是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1是甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,R^1是甲基。在一些实施方案中,R^1是乙基。

[0161] 在一些实施方案中,R^2是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^2是甲基。在一些实施方案中,R^2是C_1-C_6卤烷基。在一些实施方案中,R^2是$-CF_3$。

[0162] 在一些实施方案中,n是0。

[0163] 在一些实施方案中,n是1或2,并且R^4是氰基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$-C(O)R^a$或$-S(O)_{0-2}R^a$。

[0164] 在一些实施方案中,R^4是Br、Cl或F。在一些实施方案中,R^4是F。在一些实施方案中,R^4是Cl。在一些实施方案中,R^4是Br。在一些实施方案中,R^4是$-OCH_3$。在一些实施方案中,R^4是$-OCF_3$。在一些实施方案中,R^4是氰基。在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^4是甲基。在一些实施方案中,R^4是$-C(O)R^a$。在一些实施方案中,R^a是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^a是甲基。在一些实施方案中,R^4是$-CF_3$。在一些实施方案中,R^4是$-S(O)_2R^a$。在一些实施方案中,R^a是甲基。

[0165] 在一些实施方案中,R^1是C_1-C_6烷基并且R^4是$-C(O)R^a$。在一些实施方案中,R^1是甲基并且R^4是-C(O)Me。

[0166] 在一些实施方案中,n是2,并且R^4是氰基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、$-C(O)R^a$或$-S(O)_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,n是2,一个R^4是F并且一个R^4是F。在一些实施方案中,n是2,一个R^4是F并且一个R^4是Cl。在一些实施方案中,n是2,一个R^4是$-OCH_3$并且一个R^4是$-OCH_3$。

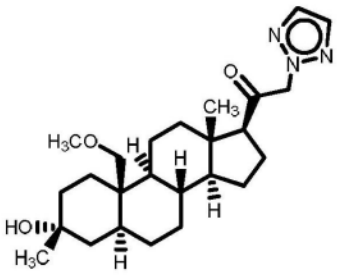
[0167] 在一些实施方案中,n是0或1;R^1是氢或C_1-C_6烷基;并且R^2是甲基。

[0168] 在一些实施方案中,R^1是甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中,R^1是甲基。

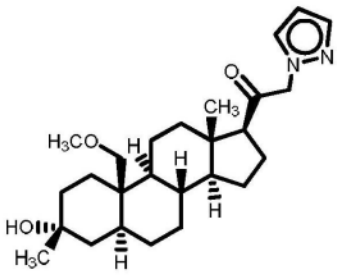
[0169] 在一些实施方案中,R^4是C_1-C_6烷基、$-C(O)R^a$或$-S(O)_{0-2}R^a$。在一些实施方案中,R^4是甲基。在一些实施方案中,R^4是-C(O)Me。在一些实施方案中,R^4是$-S(O)_2Me$。在一些实施方案

中,R^4是氰基。

[0170] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

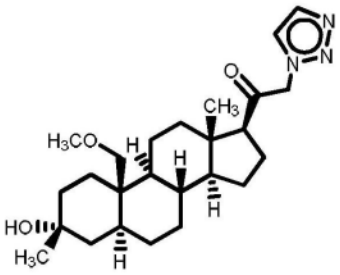


、

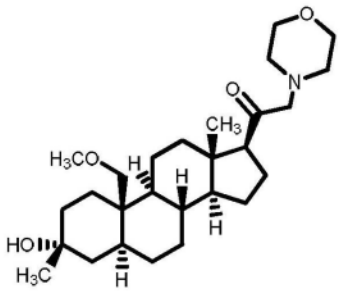


、

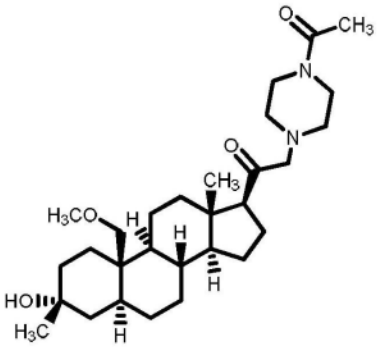
[0171]

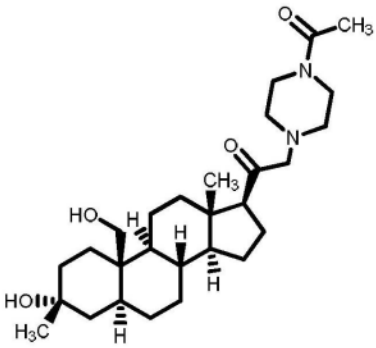


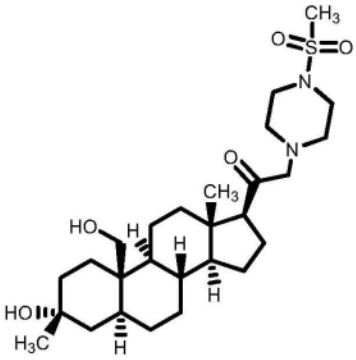
、

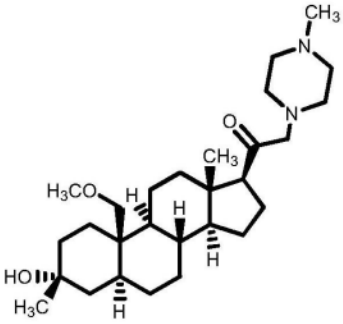


、

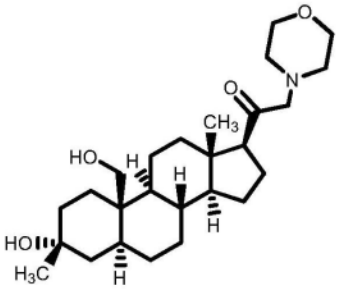


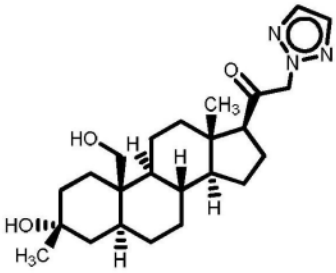


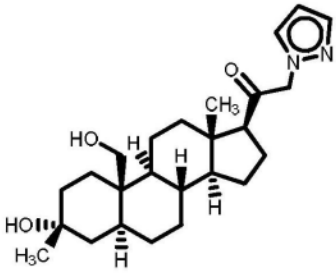


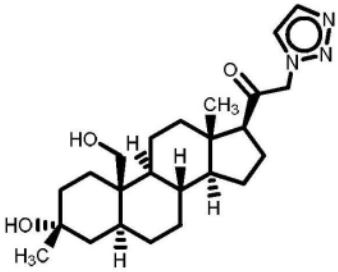


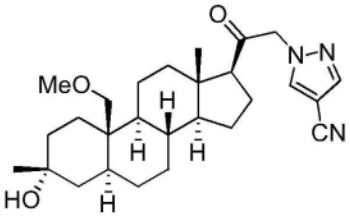
[0172]

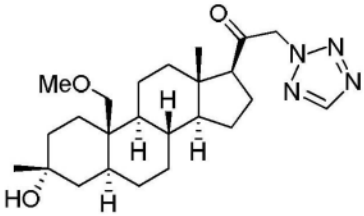


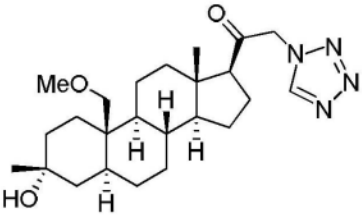




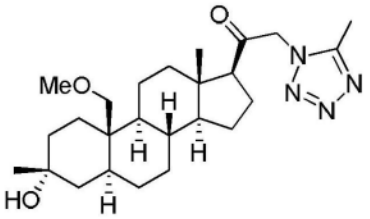


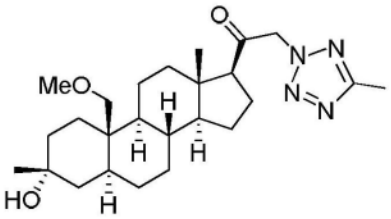


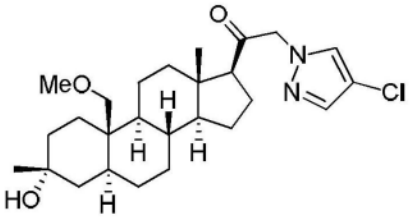


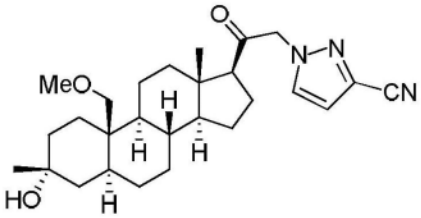


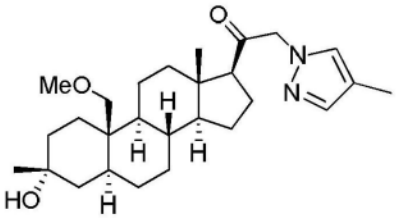
[0173]

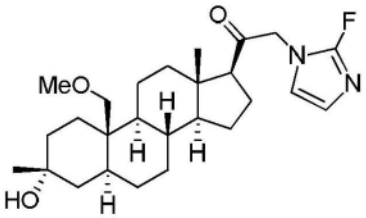

、

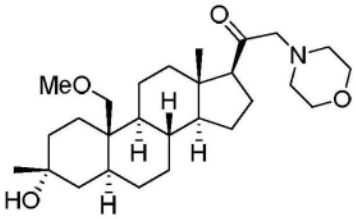

、

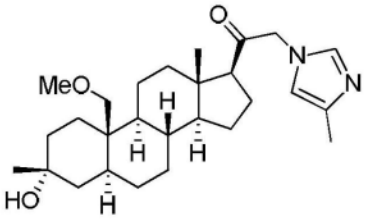

、

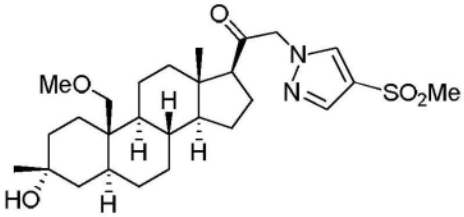

、


、

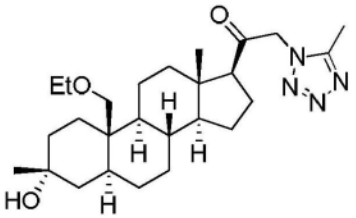

、

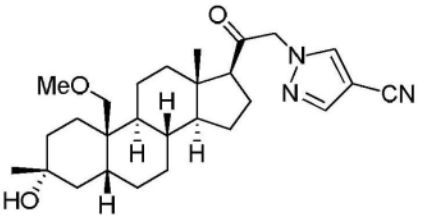

、

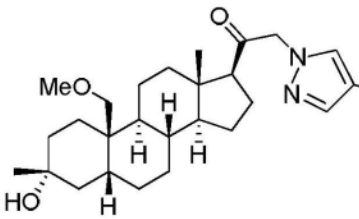

、

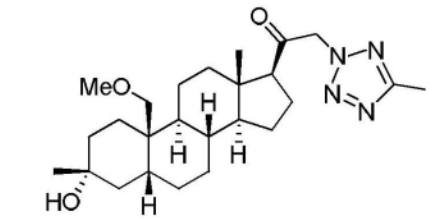

、

、


、

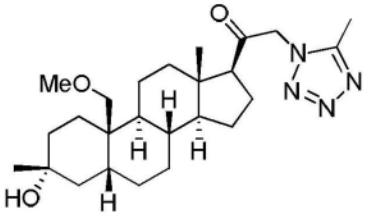

、

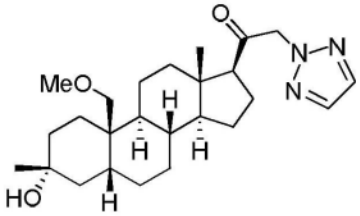

、

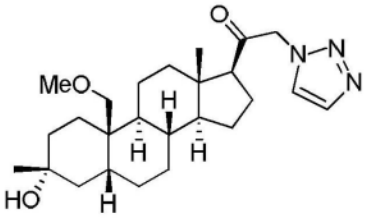

、

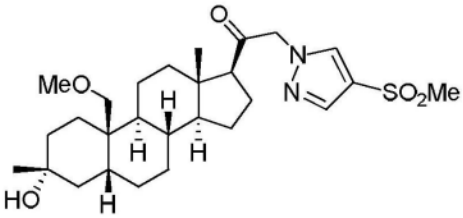
、

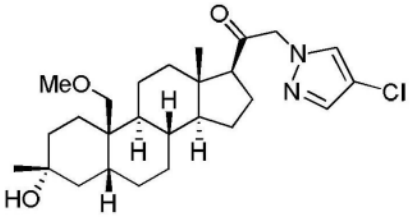
、



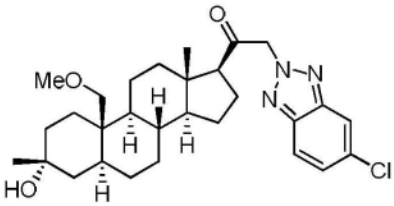


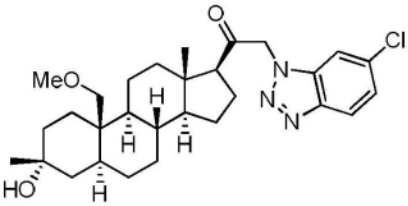


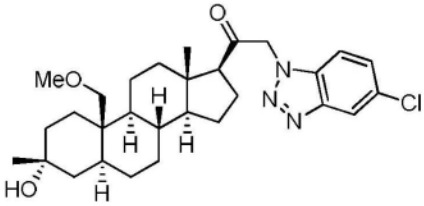


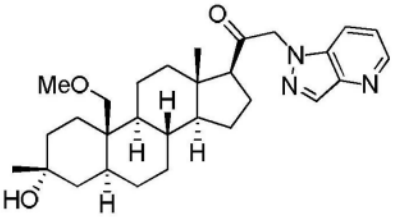


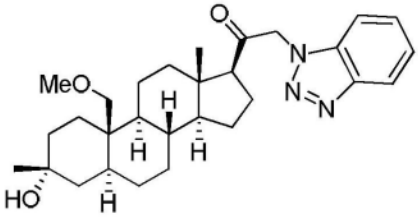
[0174]

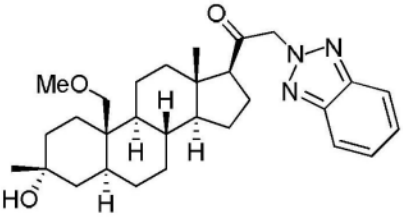


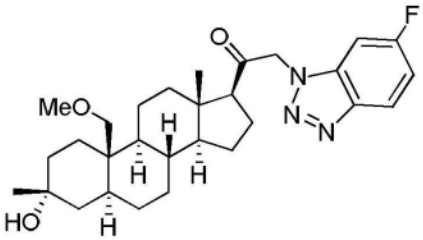


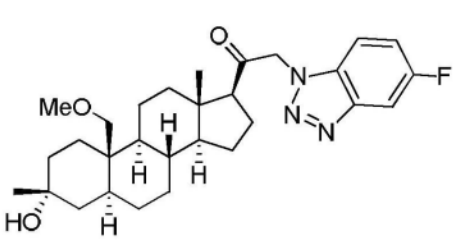




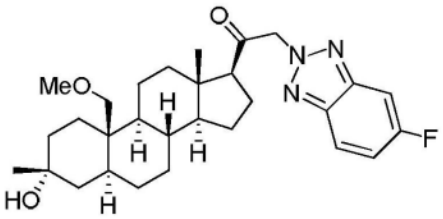




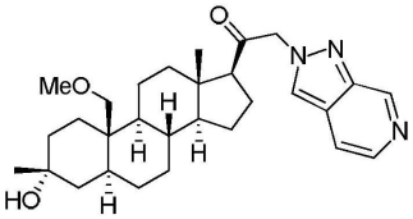




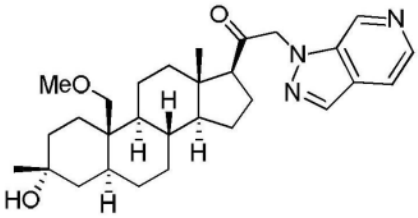
[0175]



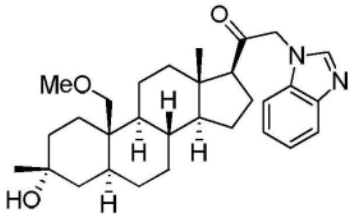
、



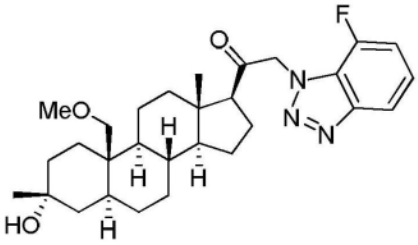
、



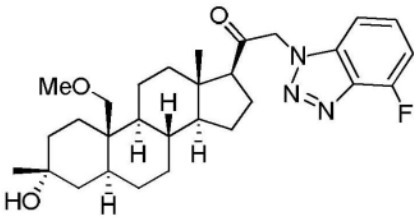
、



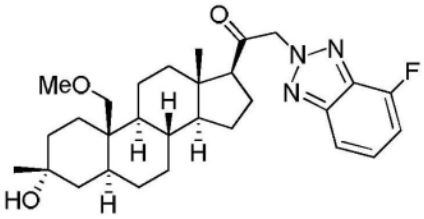
、



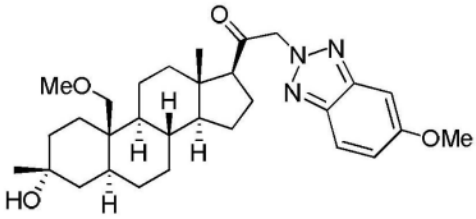
、



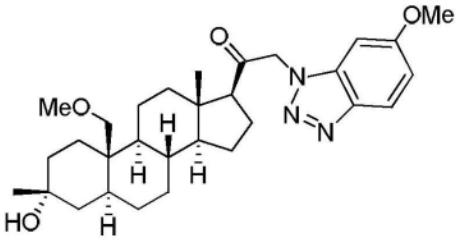
、



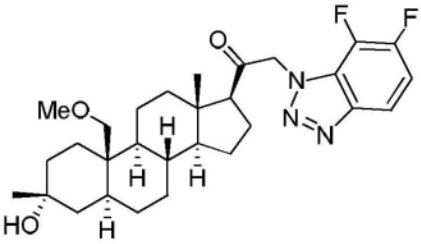
、



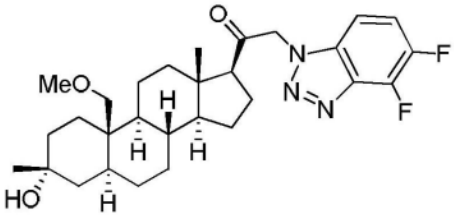
、



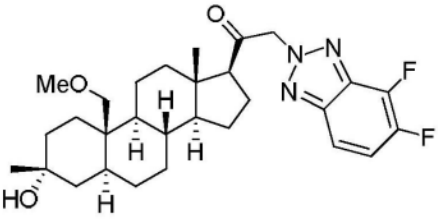
、



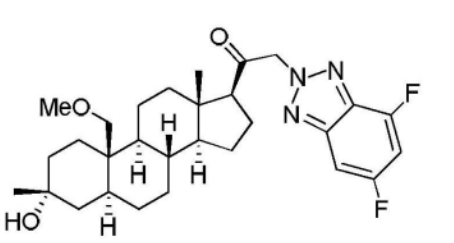
、



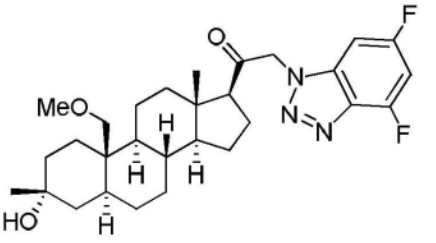
、



、



、

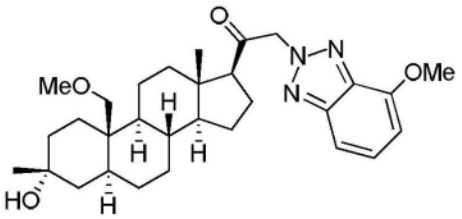
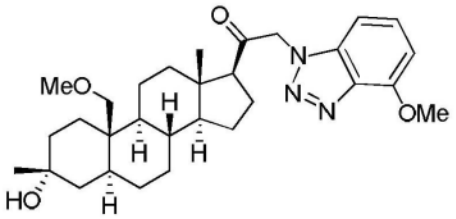
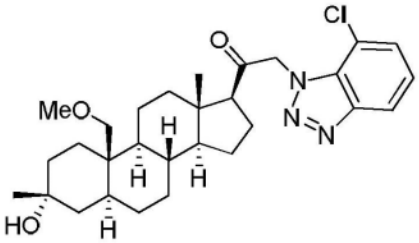
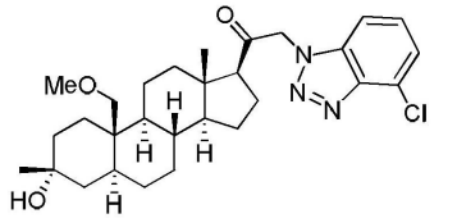
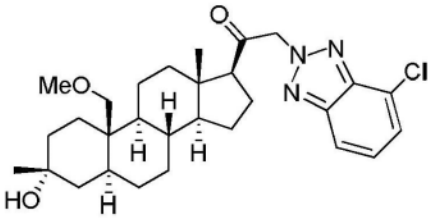
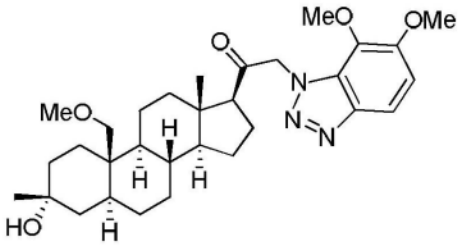
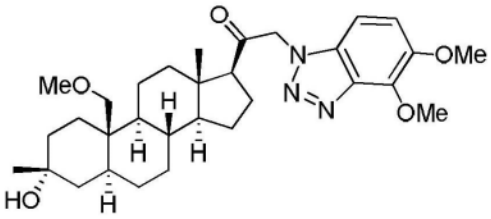
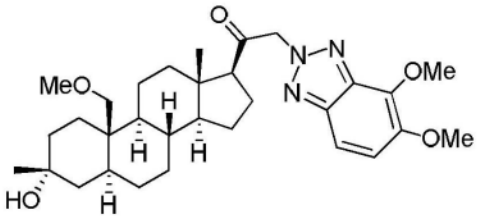
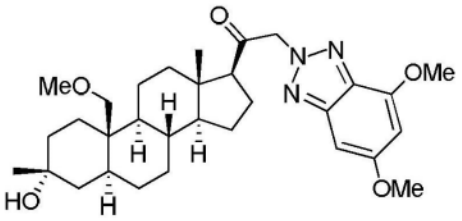
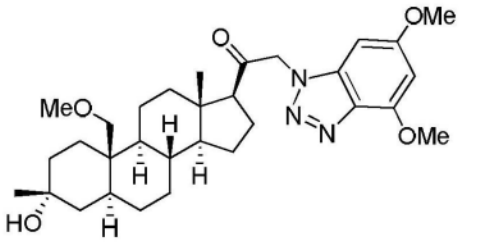


、

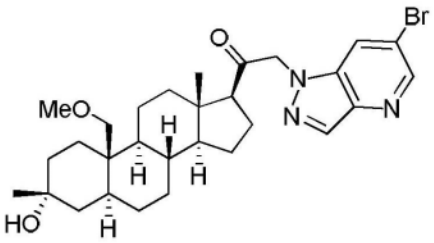
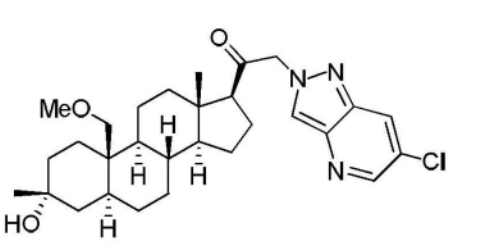
、

、

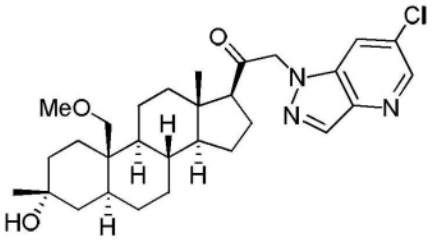
[0176]

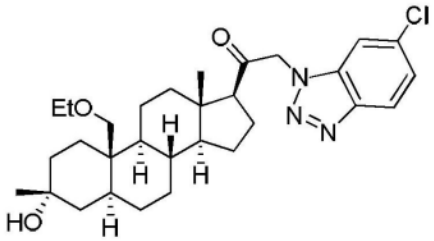

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

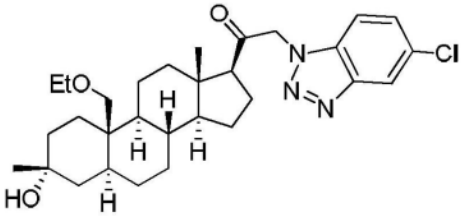
、

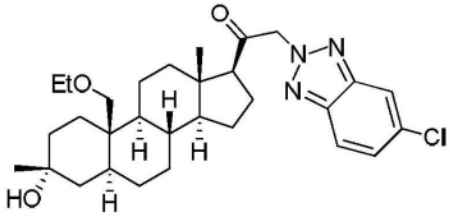
、

、

、

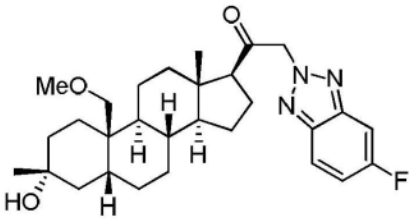
[0177]

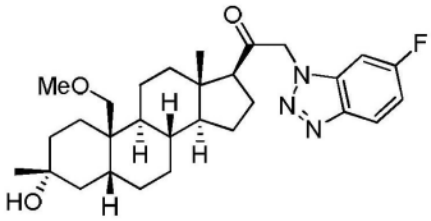

、

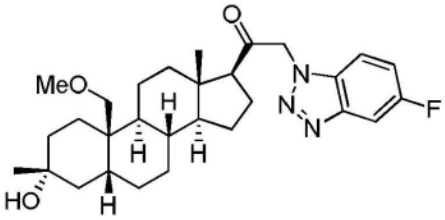

、

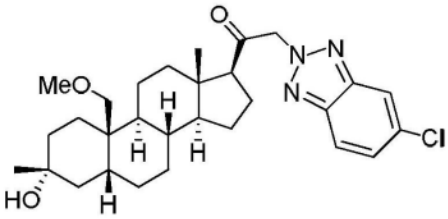

、

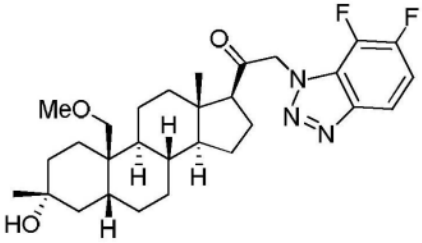

、

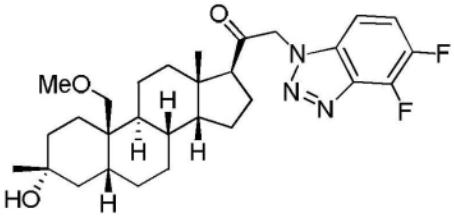

、

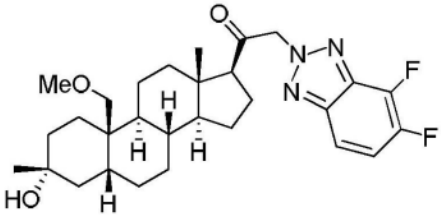

、

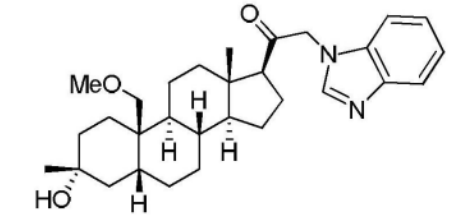

、


、


、

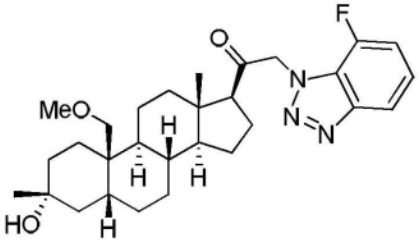

、

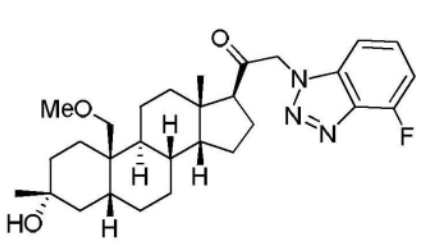

、


、

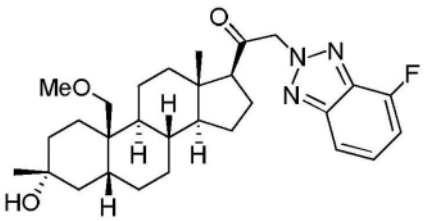
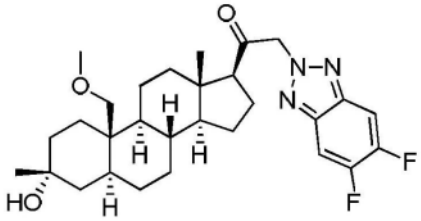
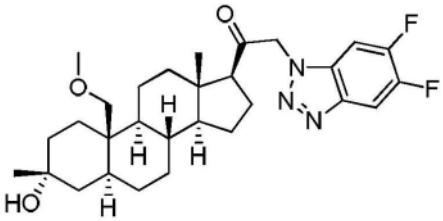
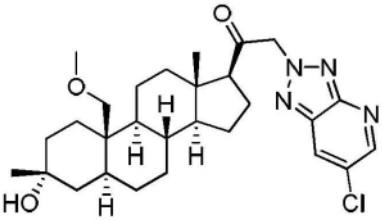
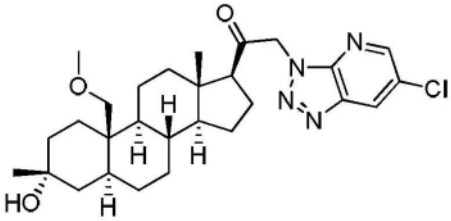
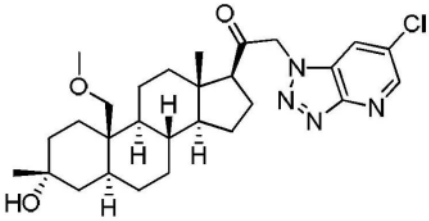
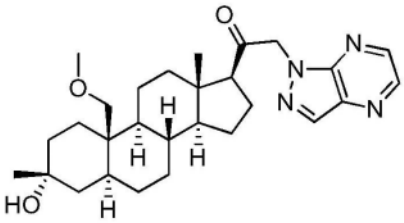
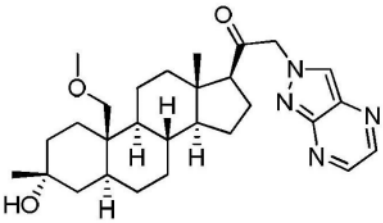
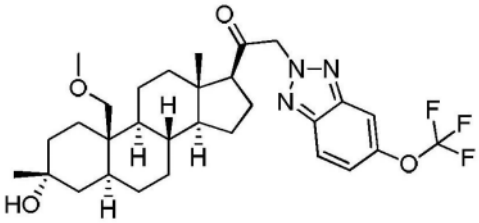
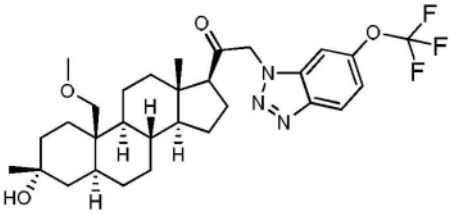
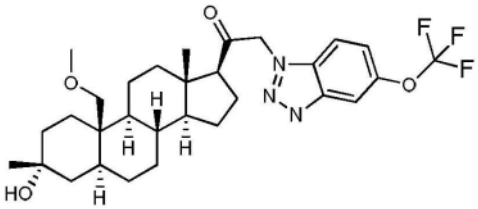
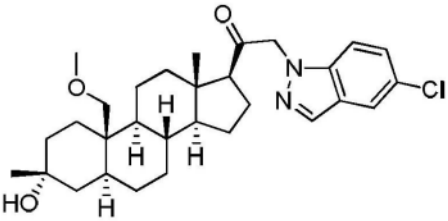
、

、

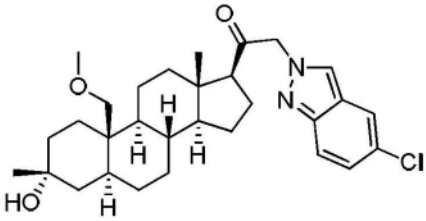
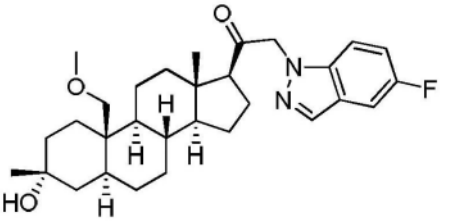

、


、

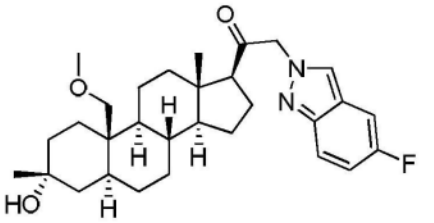
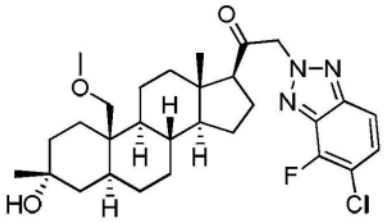
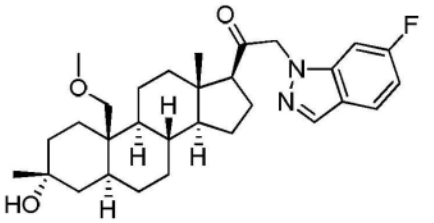
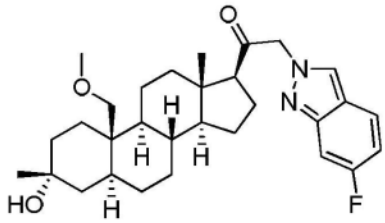
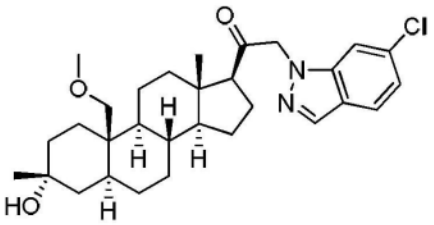
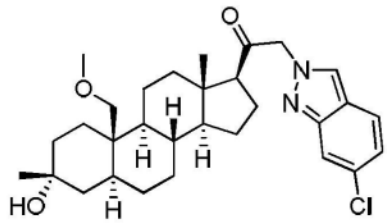
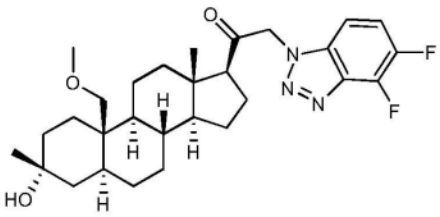
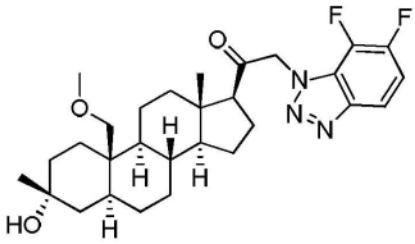
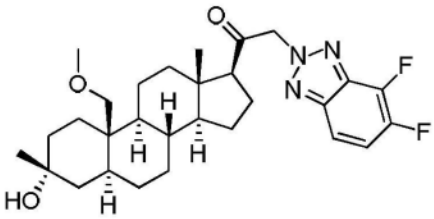
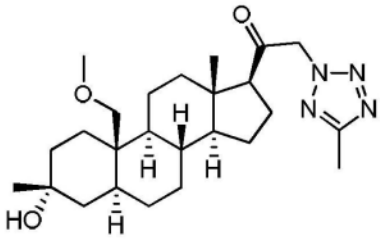
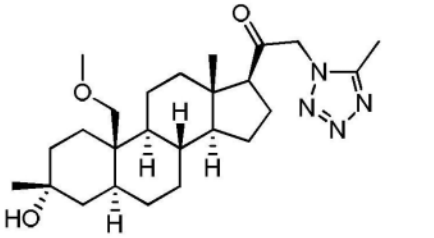
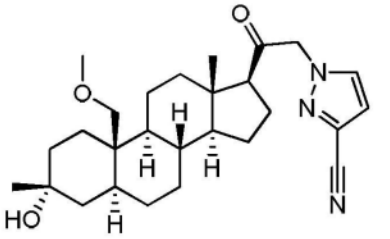
[0178]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

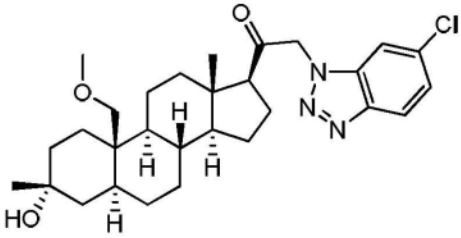
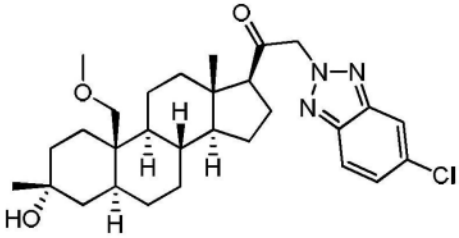
、

、

、

、

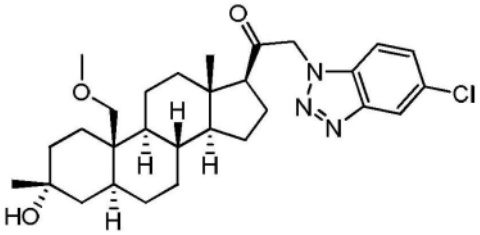
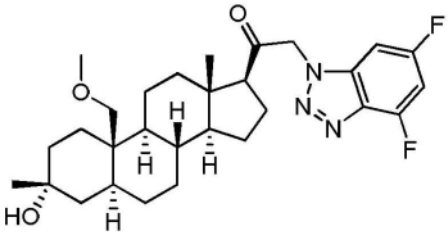
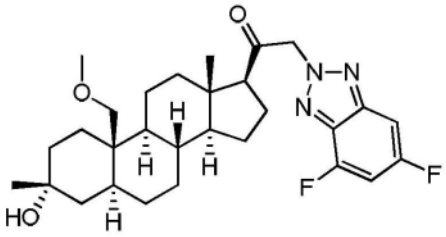
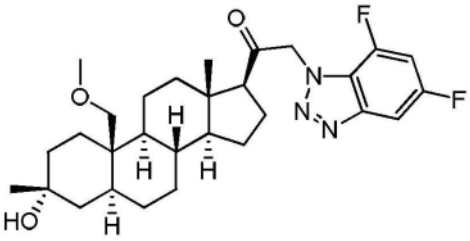
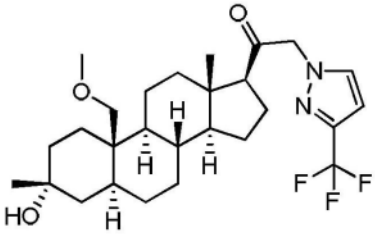
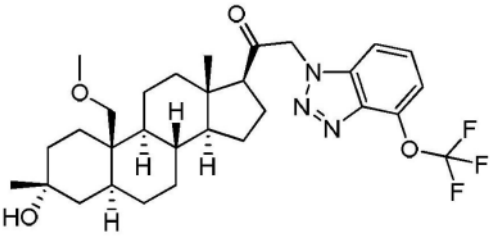
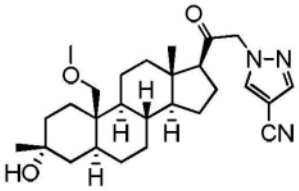
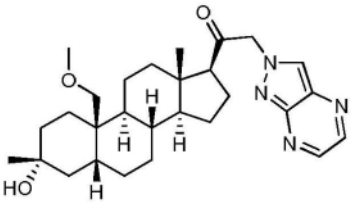
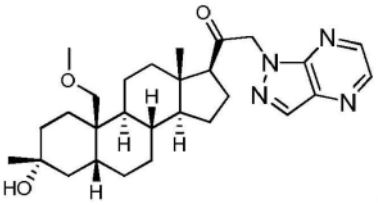
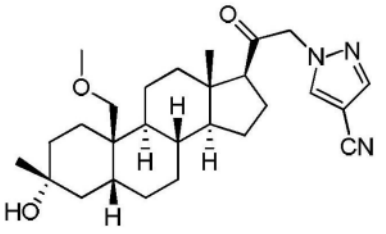
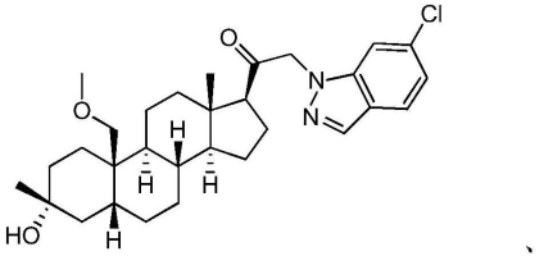
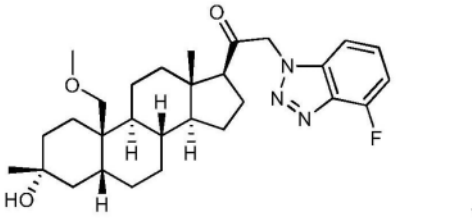
[0179]

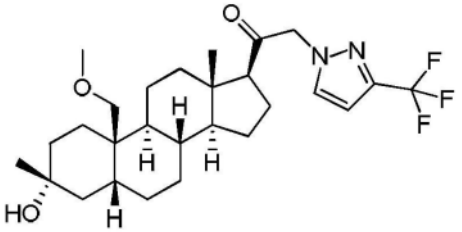
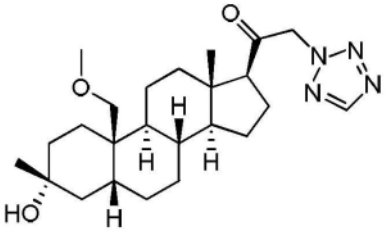
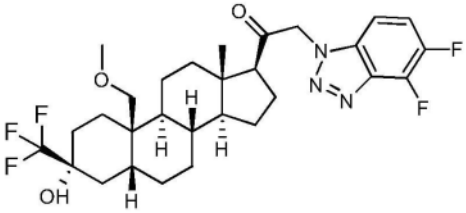
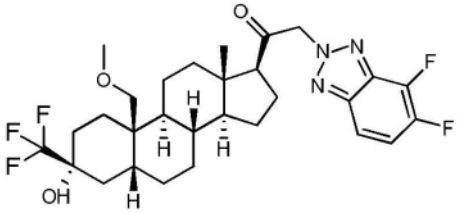
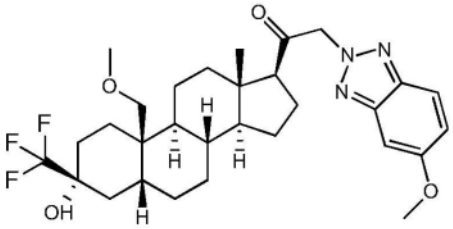
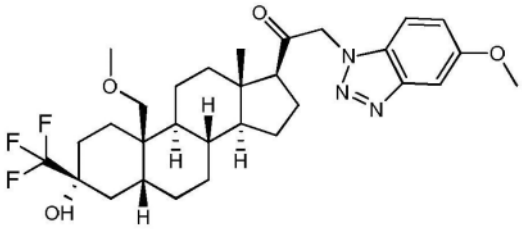

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

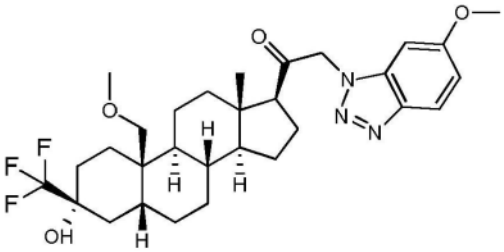
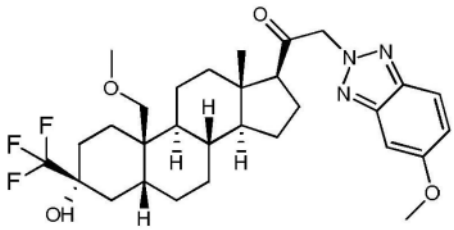
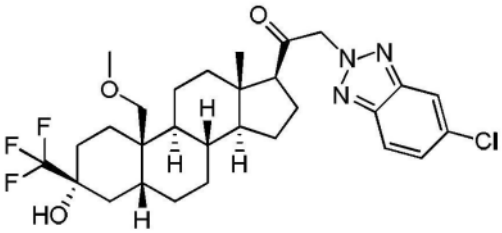
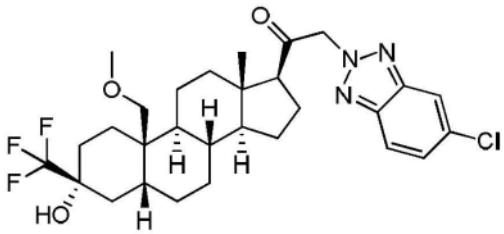
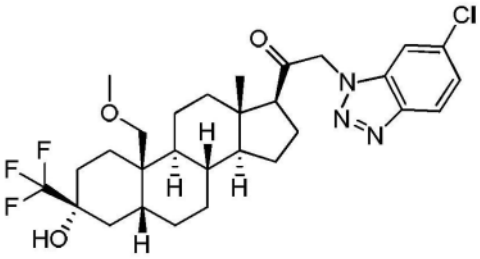
、

、

、

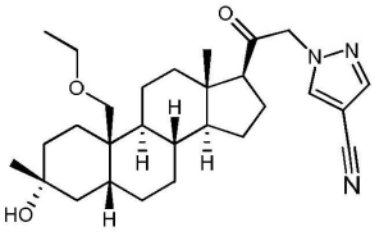
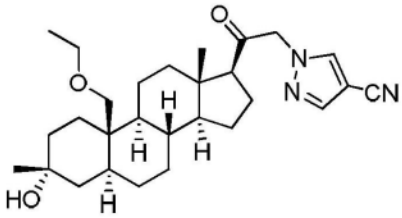
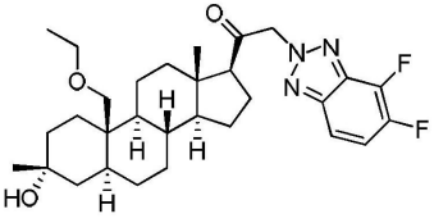
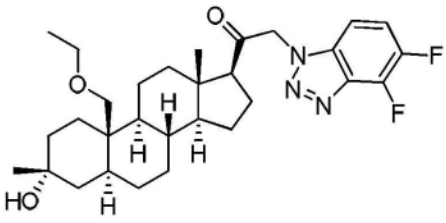
[0180]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

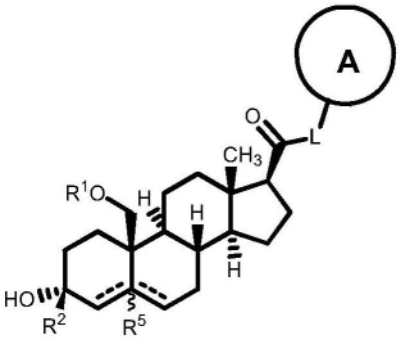
[0181]


、

、

、

、

、

[0182]  、  、  和  。

[0183] 在一个方面,提供包含前述权利要求中的任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0184] 在一个方面,提供在受试者中诱导镇静和/或麻醉的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物:

[0185] 

(I),

[0186] 其药学上可接受的盐,其中:A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;R^5不存在或是氢;并且------代表单键或双键,其中当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0187] 在一个方面,提供向有需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐、或如本文所述的化合物(例如,式(I)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)或(Ib-4)的化合物)的药物组合物的方法,其中所述受试者在施药两个小时内经历镇静和/或麻醉。

[0188] 在一些实施方案中,所述受试者在施药一个小时内经历镇静和/或麻醉。

[0189] 在一些实施方案中,所述受试者即刻经历镇静和/或麻醉。

[0190] 在一些实施方案中,所述化合物是通过静脉内施药来施用的。

[0191] 在一些实施方案中,所述化合物是长期施用的。

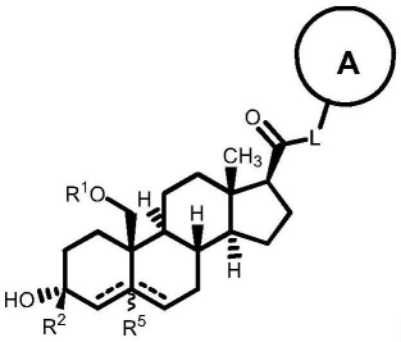
[0192] 在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是人类。

[0193] 在一些实施方案中,所述化合物是与另一种治疗剂组合施用的。

[0194] 在另一个方面,提供用于治疗受试者中的抽搐的方法,其包括向所述受试者施用

有效量的式(I)化合物：

[0195]

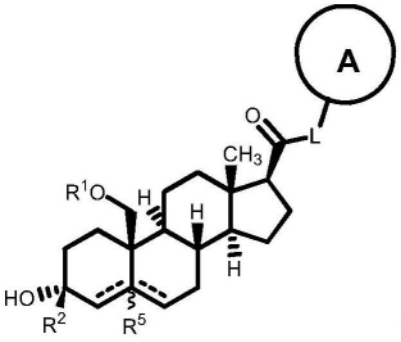


(I)，

[0196] 其药学上可接受的盐，其中：A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基；每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；R^5不存在或是氢；并且------代表单键或双键，其中当------中的一个是双键时，另一个------是单键；并且当所述------中的一个是双键时，R^5不存在。

[0197] 在一个方面，提供用于治疗受试者中的癫痫或状态或癫痫持续状态的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物：

[0198]



(I)，

[0199] 其药学上可接受的盐，其中：A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基；每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；R^5不存在或是氢；并且------代表单键或双键，其中当------中的一个是双键时，另一个------是单键；并且当所述------中的一个是双键时，R^5不存在。

[0200] 在一个方面，提供用于治疗有需要的受试者中与GABA功能有关的病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物、其药学上可接受的盐、或如本文所述的化合物(例如，式(I)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)或(Ib-4)的化合物)之一的药物组合物。

[0201] 在一个方面，提供用于治疗有需要的受试者中的CNS相关病症的方法，其包括向所述受试者施用有效量的如本文所述的化合物，例如式(I)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)或(Ib-4)的化合物，或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛症、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。在一些实施方案中，所述受试者是具有Rett综合征、

脆性X综合征或安格尔曼综合征的受试者。

[0202] 在一个方面,提供包含固体组合物的试剂盒,所述固体组合物包含如本文所述的化合物,例如,式(I)、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)或(Ib-4)的化合物,和无菌稀释剂。

[0203] 药物组合物

[0204] 在一个方面,本发明提供包含本发明化合物(也称为“活性成分”)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性成分。在某些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性成分。在某些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性成分。

[0205] 本文提供的药物组合物可通过多种途径施用,包括(但不限于)经口(肠道)施用、肠胃外(通过注射)施用、直肠施用、透皮施用、皮内施用、鞘内施用、皮下(SC)施用、静脉内(IV)施用、肌肉内(IM)施用和鼻内施用。

[0206] 一般说来,本文提供的化合物以有效量施用。实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,所述相关情况包括待治疗的病状,所选施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等。

[0207] 当用于预防CNS病症发作时,本文提供的化合物通常将在医师的建议和监督下,以上述剂量水平施用至处于患上所述病状的风险下的受试者。处于患上特定病状的风险下的受试者通常包括具有所述病状的家族史的那些,或已经通过基因测试或筛查鉴定为特别易于患上所述病状的那些。

[0208] 本文提供的药物组合物也可以长期地施用(“长期施用”)。长期施用是指化合物或其药物组合物经一段延长时期、例如经3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等施用,或者可无限期持续,例如,持续受试者的余生。在某些实施方案中,长期施用旨在提供化合物在血液中的恒定水平,例如,在一段延长时期内在治疗窗内。

[0209] 本发明的药物组合物此外可使用多种给药方法递送。例如,在某些实施方案中,所述药物组合物可以推注形式提供,例如,以提高化合物在血液中的浓度至有效水平。推注剂量的放置取决于所需活性成分在整个身体内的全身水平,例如,肌肉内或皮下推注剂量允许活性成分的缓慢释放,而直接递送至静脉(例如,通过IV滴注)的推注允许更快速递送,其迅速提高活性成分在血液中的浓度至有效水平。在其他实施方案中,所述药物组合物可以连续输注形式(例如,通过IV滴注)施用,以提供活性成分在受试者体内的稳态浓度的维持。此外,在其他实施方案中,所述药物组合物可首先以推注剂量施用,接着连续输注。

[0210] 用于经口施用的组合物可采用散装液体溶液或悬浮液、或散装粉末形式。然而,更常见的是,所述组合物以单位剂型呈现以促进精确给药。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,每个单元含有经计算以产生所需治疗作用的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或针筒或者在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在这些组合物中,所述化合物通常是次要组分(约0.1至约50重量%或优选地约1至约40重量%),其余是各种媒介物或赋形剂和有助于形成所需剂型的加工助剂。

[0211] 在经口给药下,每天一个至五个并且特别是两个至四个和通常三个口服剂量是代表性方案。使用这些给药模式,每个剂量提供约0.01至约20mg/kg的本文提供的化合物,其

中优选的剂量各自提供约0.1至约10mg/kg并且特别是约1至约5mg/kg。

[0212] 透皮剂量通常被选择以提供相比于使用注射剂量所达到的类似或更低的血液水平,通常用量范围为约0.01至约20重量%,优选地约0.1至约20重量%,优选地约0.1至约10重量%,并且更优选地约0.5至约15重量%。

[0213] 注射剂量水平范围为约0.1mg/kg/小时到至少20mg/kg/小时,都是约1至约120小时并且特别是24至96小时。还可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多的预加载推注以达到足够的稳态水平。对于40至80kg人类患者,最大总剂量预期不超过约5克/天。

[0214] 适于经口施用的液体形式可包括具有缓冲剂、悬浮和分散剂、着色剂、调味剂等的合适的水性或非水性媒介物。固体形式可包括例如任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁;助流剂,例如胶体二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0215] 可注射组合物通常是基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域中已知的其他可注射赋形剂。如前,这些组合物中的活性化合物通常是次要组分,通常是约0.05至10重量%,其余是可注射赋形剂等。

[0216] 透皮组合物通常被配制成含有活性成分的局部软膏或乳膏。当配制成软膏时,活性成分通常将与石蜡或水混溶性软膏基质组合。可选地,活性成分可配制成具有例如水包油乳膏基质的乳膏。这些透皮制剂是本领域中熟知的并且通常包括另外的成分以增强活性成分或制剂的稳定性的皮肤渗透。所有这些已知的透皮制剂和成分都包括在本文提供的范围内。

[0217] 本文提供的化合物还可以通过透皮装置施用。因此,可使用储集器或多孔膜类型或者固体基质种类的贴片来实现透皮施用。

[0218] 用于可经口施用、可注射或可局部施用的组合物的上述组分仅具代表性。其他材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,所述文献以引用的方式并入本文中。

[0219] 本发明的化合物还可以持续释放形式或从持续释放药物递送系统施用。代表性持续释放材料的描述可见于Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0220] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,所述盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0221] 在另一个方面,本发明提供包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如,适合注射、例如用于静脉内(IV)施用的组合物。

[0222] 药学上可接受的赋形剂包括适于所需特定剂型(例如,注射)任何和所有的稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、防腐剂、润滑剂等。在药物组合物药剂的配制和/或制造中的总体考虑可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&

Wilkins,2005)中。

[0223] 例如,可根据已知技术,使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂,来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性悬浮液。可使用的示例性赋形剂包括(但不限于)水、无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水、或林格氏溶液。

[0224] 在某些实施方案中,所述药物组合物还包含环糊精衍生物。最常见的环糊精分别是由6、7和8个α-1,4-连接的葡萄糖单元组成的α-、β-和γ-环糊精,其任选地在连接糖部分上包含一个或多个取代基,其包括(但不限于)被取代或未被取代的甲基化、羟基烷基化、酰化和磺基烷基醚取代。在某些实施方案中,所述环糊精是磺基烷基醚β-环糊精,例如,磺基丁基醚β-环糊精,也称为Captisol®。参见例如U.S.5,376,645。在某些实施方案中,所述组合物包含六丙基-β-环糊精。在一个更具体实施方案中,所述组合物包含六丙基-β-环糊精(10-50%于水中)。

[0225] 可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入无菌固体组合物(其可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中)形式的灭菌剂来将可注射组合物灭菌。

[0226] 一般说来,本文提供的化合物以有效量施用。实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,所述相关情况包括待治疗的病状,所选施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重、反应,患者症状的严重程度等。

[0227] 所述组合物以单位剂型呈现以促进精确给药。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,每个单元含有经计算以产生所需治疗作用的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或针筒。在这些组合物中,所述化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选地约1重量%至约40重量%),其余是各种媒介物或载体和有助于形成所需剂型的加工助剂。

[0228] 本文提供的化合物可以唯一活性剂形式施用,或者它们可与其他活性剂组合施用。在一个方面,本发明提供本发明化合物与另一种药理学活性剂的组合。组合施用可通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行,所述技术包括例如单独、依序、同时和交替施用。

[0229] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要是针对适合施用至人类的药物组合物,但本领域技术人员应理解,这些组合物通常适合施用至所有种类的动物。适合施用至人类的药物组合物的修改以使得所述组合物适合施用至各种动物得到充分理解,并且具有普通技能的兽医药理学家可以利用普通实验来设计和/或执行这种修改。药物组合物的配制和/或制造中的总体考虑可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005中。

[0230] 使用和治疗方法

[0231] 如本文一般描述,本发明是针对C21取代的神经活性类固醇,其被设计例如以充当GABA调节剂。在某些实施方案中,这些化合物设想可用作用于在受试者中诱导麻醉和/或镇静的治疗剂。在一些实施方案中,这些化合物设想可用作用于在有需要的受试者(例如,具有Rett综合征、脆性X综合征或安格尔曼综合征的受试者)中治疗CNS相关病症(例如,睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛症、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣)

的治疗剂。

[0232] 因此,在一个方面,本发明提供在受试者中诱导镇静和/或麻醉的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物或其组合物。在某些实施方案中,所述化合物是通过静脉内施药来施用的。

[0233] 早前的研究(参见例如Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))证实,某些3α-羟基化类固醇相比于已报道的其他作为GABA受体复合物(GRC)调节剂更有效几个数量级(参见例如Majewska等,Science 232:1004-1007(1986);Harrison等,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。Majewska等和Harrison等教导,3α-羟基化-5-还原类固醇仅能够具有远远更低水平的有效性。体外和体内实验数据现已证实,这些类固醇的高效力使其在治疗上有效用于经由GRC调节大脑兴奋性(参见例如Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987);Wieland等,Psychopharmacology 118(1):65-71(1995))。

[0234] 各种合成类固醇也已经制成神经活性类固醇。参见例如美国专利5,232,917,其公开了以治疗有益方式可用于治疗紧张、焦虑、失眠、抽搐障碍和情绪障碍的神经活性类固醇化合物,其适合于GRC活性剂,例如抑郁症。此外,先前已证实,这些类固醇在GRC上不同于其他已知相互作用位点(例如,巴比妥类、苯并二氮平和GABA)的独特位点处相互作用,在所述已知相互作用位点中先前已经引起对紧张、焦虑、睡眠、情绪障碍和抽搐障碍的治疗有益作用(参见例如Gee,K.W.和Yamamura,H.I.,"Benzodiazepines and Barbiturates:Drugs for the Treatment of Anxiety,Insomnia and Seizure Disorders,"Central Nervous System Disorders,Horvell编,Marcel-Dekker,New York(1985),第123-147页;Lloyd,K.G.和Morselli,P.L.,"Psychopharmacology of GABAergic Drugs,"Psychopharmacology:The Third Generation of Progress,H.Y.Meltzer编,Raven Press,N.Y.(1987),第183-195页;和Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))。这些化合物因其持续时间、效力和口服活性(以及其他施用形式)而为所希望的。

[0235] 如本文所述的本发明化合物通常被设计以调节GABA功能,并且因此充当用于治疗和预防受试者中的CNS相关病状的神经活性类固醇。如本文所用的调节是指GABA受体功能的抑制或增强。因此,本文提供的化合物和药物组合物可用作用于预防和/或治疗哺乳动物(包括人类和非人类哺乳动物)中的CNS病状的治疗剂。因此,并且如先前所述,本发明在其范围内包括并延伸至所述治疗方法,以及用于这些方法的化合物,和这些化合物用于制备可用于这些方法的药物的用途。

[0236] 与GABA调节有关的示例性CNS病状包括(但不限于)睡眠障碍[例如,失眠]、情绪障碍[例如,抑郁症、心境恶劣障碍(例如,轻度抑郁症)、双相情感障碍(例如,I和/或II)、焦虑障碍(例如,广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑症)、紧张、创伤后应激障碍(PTSD)、强制症(例如,强迫症(OCD))]、精神分裂症谱系障碍[例如,精神分裂症、分裂情感性障碍]、痉挛症[例如,癫痫(例如,癫痫持续状态(SE))、抽搐]、记忆和/或认知障碍[例如,注意力障碍(例如,注意力缺陷多动症(ADHD))、痴呆(例如,阿尔茨海默型痴呆、路易体型痴呆、血管型痴呆)]、运动障碍[例如,亨廷顿氏病、帕金森氏病]、人格障碍[例如,反社会人格障碍、强迫性人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如,自闭症、单基因病因的自闭症如突触病,例如,Rett综

合征、脆性X综合征、安格尔曼综合征]、疼痛[例如,神经病性疼痛、损伤相关疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、创伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如,中风、局部缺血、血管畸形]、药物滥用障碍和/或戒断综合征[例如,鸦片、可卡因和/或酒精成瘾]和耳鸣。

[0237] 在另一个方面,提供本发明化合物与另一种药理学活性剂的组合。本文提供的化合物可作为唯一的活性剂施用或者它们可与其他药剂组合施用。组合施用可通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行,所述技术包括例如单独、依序、同时和交替施用。

[0238] 在另一个方面,提供在易患或罹患与大脑兴奋性相关的病状的受试者中治疗或预防大脑兴奋性的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。

[0239] 在另一个方面,提供在受试者中治疗或预防紧张或焦虑的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物或其组合物。

[0240] 在另一个方面,提供减轻或预防受试者中的抽搐活性的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。

[0241] 在另一个方面,提供减轻或预防受试者中的失眠的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物或其组合物。

[0242] 在另一个方面,提供诱导睡眠并基本上维持正常睡眠中存在的REM睡眠水平的方法,其中不诱导大量的反弹失眠,所述方法包括施用有效量的本发明化合物。

[0243] 在另一个方面,提供减轻或预防受试者中的PMS或PND的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。

[0244] 在另一个方面,提供治疗或预防受试者中的情绪障碍的方法,其包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。在某些实施方案中,所述情绪障碍是抑郁症。

[0245] 在另一个方面,提供在受试者中诱导麻醉的方法,其包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。

[0246] 在另一个方面,提供认知增强或治疗记忆障碍的方法,其通过向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物来实现。在某些实施方案中,所述病症是阿尔茨海默氏病。在某些实施方案中,所述病症是Rett综合征。

[0247] 在另一个方面,提供治疗注意力障碍的方法,其通过向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物来实现。在某些实施方案中,所述注意力障碍是ADHD。

[0248] 在某些实施方案中,所述化合物是长期施用至受试者。在某些实施方案中,所述化合物是经口、经皮下、经肌肉内或经静脉内施用至受试者。

[0249] 麻醉/镇静

[0250] 麻醉是失忆、镇痛、反应减退、骨骼肌反射消失、应激反应降低或所有这些同时的药理学诱导和可逆的状态。这些作用可从独自提供作用的适当组合的单一药物或者偶尔利用药物(例如,安眠药、镇静剂、麻痹剂、镇痛剂)的组合来获得以实现非常具体的结果组合。麻醉使患者在没有痛苦和疼痛的情况下进行手术和其他程序,否则他们将经历这些。

[0251] 镇静是通过施用药理剂来降低烦躁或激动,通常以促进医疗程序或诊断程序。

[0252] 镇静和镇痛包括范围从最小程度的镇静(抗焦虑)到全身麻醉的意识状态的连续性。

[0253] 最小程度的镇静也称为抗焦虑。最小程度的镇静是药物引起的状态,在此期间患者对口头命令正常回应。认知功能和协调性可能受损。换气和心血管功能通常不受影响。

[0254] 中度镇静/镇痛(清醒镇静)是药物引起的意识降低,在此期间患者有意回应口头命名,这是单独的或伴随着轻度触觉刺激。通常无需干预来保持呼吸道通畅。自主呼吸通常是足够的。心血管功能通常得以维持。

[0255] 深度镇静/镇痛是药物引起的意识降低,在此期间患者不能轻易唤醒,但是在反复或疼痛刺激后有意回应(不是从疼痛刺激的回缩的反射)。独立的换气功能可能受损并且患者可能需要辅助来维持呼吸道通畅。自主呼吸可能不足。心血管功能通常得以维持。

[0256] 全身麻醉是药物引起的意识丧失,在此期间患者不可唤醒,即使对疼痛刺激也如此。维持独立换气功能的能力常常受损并且常常需要辅助来维持呼吸道通畅。由于降低的自主呼吸或药物引起的神经肌肉功能降低,可能需要正压通气。心血管功能可能受损。

[0257] 重症监护室(ICU)中的镇静使得患者的环境意识降低和其对外部刺激的反应降低。它可在危重患者的护理中起作用,并且涵盖广泛多种症状控制,其将在患者之间改变,并且在其整个疾病过程中在不同个体中改变。重症监护中的重度镇静已用于促进气管插管耐受和呼吸机同步,常常利用神经肌肉阻断剂。

[0258] 在一些实施方案中,镇静(例如,长期镇静、连续镇静)在ICU中被诱导和维持,持续延长的一段时间(例如,1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长期镇静剂可具有长的作用持续时间。ICU中的镇静剂可具有短的消除半衰期。

[0259] 程序镇静和镇痛(也称为清醒镇静)是在存在或不存在镇痛剂的情况下施用镇静剂或解离剂以诱导使受试者耐受令人不愉快的程序而同时维持心肺功能的状态的技术。

[0260] 焦虑症

[0261] 焦虑症是覆盖几种不同形式的异常和病理性恐惧和焦虑的全面术语。目前的精神病诊断标准识别广泛多种焦虑症。

[0262] 广泛性焦虑症是特征在于未集中在任何一种物体或情形的持久焦虑的常见慢性病症。罹患广泛性焦虑症的那些人经历非特异性持久的恐惧和忧虑并变得过分关注日常事务。广泛性焦虑症是影响老年人的最常见的焦虑症。

[0263] 在恐慌症中,人遭受强烈恐惧和忧虑的短暂发作,通常标志为震颤、颤抖、意识模糊、头晕、恶心、呼吸困难。这些恐慌发作(由APA定义为突然出现并在不到十分钟内达到峰值的恐惧或不舒服)可以持续几个小时并且可由紧张、恐惧或甚至锻炼触发;但具体原因并不总是显而易见的。除了反复的出乎意料的恐慌发作之外,恐慌症的诊断还需要所述发作具有长期后果:担忧发作的潜在影响、未来发作的持续恐惧或与发作相关的行为的显著变化。因此,罹患恐慌症的那些人经历甚至在特定的恐慌发作之外的症状。通常,恐慌患者注意到正常的心跳变化,导致他们觉得他们的心脏有问题或者他们将会发生另一次恐慌发作。在一些情况下,在恐慌发作期间出现身体机能的意识提高(警觉过度),其中任何感知的生理变化被解释为可能危及生命的疾病(即极端疑病症)。

[0264] 强迫症是一类主要特征在于重复的强迫(令人痛苦的、持久的和侵入性思维或图像)和冲动(迫使执行特定动作或仪式)的焦虑症。OCD思维模式可以比作迷信,因为它涉及在现实中不存在的因果关系中的信仰。通常该过程是完全不合逻辑的;例如,可使用特定模式的行走强迫来减轻即将发生的伤害的成见。而且在许多情况下,强迫完全是莫名其妙的,只是迫使完成由神经紧张触发的仪式。在少数情况下,OCD患者可能只经历成见,而没有明显的强迫;数量少得多的患者只经历强迫。

[0265] 单一最大类别的焦虑症是恐惧症,其包括其中由特定的刺激或情形触发的恐惧和焦虑的所有病例。患者通常因遇到其恐惧的对象而预料可怕后果,所述对象可能是来自动物的任何东西到一个场所到体液。

[0266] 创伤后应激障碍或PTSD是由创伤经历产生的焦虑症。创伤后应激可由极端情况产生,例如战争、强暴、人质情况或甚至是严重的事故。它还可能由长期(慢性)暴露于严重的应激源而产生,例如忍受个人战斗但不能应付连续作战的士兵。常见的症状包括闪回、回避行为和抑郁。

[0267] 神经退行性疾病和病症

[0268] 术语“神经退行性疾病”包括与神经元的结构或功能的进行性损失或者神经元死亡相关的疾病和病症。神经退行性疾病和病症包括(但不限于)阿尔茨海默氏病(包括轻度、中度或重度认知损伤的相关症状);肌萎缩性侧索硬化(ALS);缺氧性和缺血性损伤;共济失调和痉挛(包括用于治疗和预防由分裂情感障碍造成或由用于治疗精神分裂症的药物造成的抽搐);良性健忘;脑水肿;小脑性共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS);闭合性颅脑损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和头部损伤);痴呆,包括多发梗塞性痴呆和老年性痴呆;意识紊乱;唐氏综合征;药品引起的或药物引起的帕金森病(例如神经安定药引起的急性静坐不能、急性肌张力障碍、帕金森病或迟发性运动障碍、神经安定药恶性综合征或药物引起的体位性震颤);癫痫;脆性X综合征;Gilles de la Tourette综合征;头部创伤;听力障碍和损失;亨廷顿氏病;Lennox综合征;左旋多巴引起的运动障碍;智力发育迟缓;运动障碍,包括运动不能和运动不能(强直)综合征(包括基底节钙化、皮质基底节变性、多系统萎缩、帕金森病-ALS痴呆复合症、帕金森氏病、脑炎后帕金森病和渐进性核上麻痹);肌肉痉挛和与肌肉痉挛或虚弱相关的病症,包括舞蹈病(例如良性遗传性舞蹈病、药物引起的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿氏病、神经棘红细胞增多症、Sydenham舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽动如复杂抽动、简单抽动和症状性抽动)、肌阵挛(包括全身肌阵挛和局灶肌阵挛)、震颤(例如静止性震颤、姿势性震颤和意向性震颤)和肌张力障碍(包括纵轴肌张力障碍、肌张力障碍性书写痉挛、偏瘫性肌张力障碍、阵发性肌张力障碍、和局灶性肌张力障碍如眼睑痉挛、口下颌肌张力障碍、和痉挛性发音障碍和斜颈);神经元损伤,包括眼损伤、眼睛的视网膜病或黄斑变性;脑中风后的神经毒性损伤、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、健忘症、低氧、缺氧、围产期窒息和心脏骤停;帕金森氏病;抽搐;癫痫持续状态;中风;耳鸣;结节性硬化,和病毒感染引起的神经退行性疾病(例如,由获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和脑病造成)。神经退行性疾病还包括(但不限于)脑中风后的神经毒性损伤、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、健忘症、低氧、缺氧、围产期窒息和心脏骤停。治疗或预防神经退行性疾病的方法还包括治疗或预防神经退行性病症的特征性神经元功能丧失。

[0269] 癫痫

[0270] 癫痫是特征在于随时间推移反复抽搐的脑部病症。癫痫类型可包括(但不限于)全身性癫痫,例如儿童失神癫痫、青少年肌阵挛癫痫、在觉醒时具有大发作抽搐的癫痫、West综合征、Lennox-Gastaut综合征;部分性癫痫,例如,颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性局灶性癫痫。

[0271] 癫痫持续状态(SE)

[0272] 癫痫持续状态(SE)可包括例如惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、已建立癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如,全身性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;和周期性单侧癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特征在于存在惊厥状态癫痫性抽搐,并且可包括早期癫痫持续状态、已建立癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态。用第一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。已建立癫痫持续状态的特征在于尽管用第一线疗法治疗但仍持续存在的癫痫状态抽搐,并且施用第二线疗法。难治性癫痫持续状态的特征在于尽管用第一线和第二线疗法治疗但仍持续存在的癫痫状态抽搐,并且通常施用全身麻醉。超难治性癫痫持续状态的特征在于尽管用第一线疗法、第二线疗法治疗和全身麻醉持续24小时或更长时间但仍持续存在的癫痫状态抽搐。

[0273] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括例如局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如,复杂部分性非惊厥性癫痫持续状态、简单部分性非惊厥性癫痫持续状态、微妙的非惊厥性癫痫持续状态;全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如,迟发性失神非惊厥性癫痫持续状态、非典型性失神非惊厥性癫痫持续状态或典型性失神非惊厥性癫痫持续状态。

[0274] 本文所述的组合物也可以在抽搐发作之前作为预防剂施用至具有如下的受试者:CNS病症,例如,创伤性脑损伤;癫痫持续状态,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、已建立癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;和周期性单侧癫痫样放电。

[0275] 抽搐

[0276] 抽搐是在大脑中异常电活动情节之后发生的身体结果或行为变化。术语“抽搐”通常可与“痉挛”互换使用。当一个人的身体迅速并失控地摇动时,即痉挛。在痉挛期间,人的肌肉反复地收缩和放松。

[0277] 基于行为和脑活动的类型,抽搐被分成两大类:全身性和部分性(也称为局部性或局灶性)。将抽搐类型分类有助于医生诊断患者是否具有癫痫。

[0278] 全身性抽搐是通过来自整个大脑的电脉冲产生的,而部分性抽搐是通过大脑的相对较小部分中的电脉冲(至少最初)产生的。产生抽搐的大脑部分有时被称为病灶。

[0279] 存在六种类型的全身性抽搐。最常见和剧烈的并且因此最为熟知的是全身性痉挛,也称为大发作抽搐。在这种类型的抽搐中,患者失去意识并且通常虚脱。意识丧失之后是全身性身体僵硬(称为抽搐的“强直”阶段),持续30至60秒,然后是剧烈震摇(“阵挛”阶段),持续30至60秒,此后患者进入深度睡眠(“发作后”或抽搐后阶段)。在大发作抽搐期间,可能发生损伤和事故,例如咬舌和尿失禁。

[0280] 失神抽搐造成短暂意识丧失(仅几秒钟),症状很少或无症状。患者(最通常是儿童)通常中断活动并且面无表情地盯着。这些抽搐突然开始和结束并且可能一天发生数次。患者通常不知道他们具有抽搐,但是他们可能意识到“丢失时间”。

[0281] 肌阵挛性抽搐由偶发性抽搐组成,通常在身体的两侧上。患者有时将抽搐形容为短暂的电击。当剧烈时,这些抽搐可能导致下跌或不由自主地掷物。

[0282] 阵挛性抽搐是同时涉及身体两侧的重复的、有节奏的痉挛。

[0283] 强直性抽搐的特征在于肌肉的僵硬。

[0284] 失张力性抽搐由肌张力的突然和普遍丧失组成,尤其是在胳膊和腿中,其通常导致跌倒。

[0285] 本文描述的抽搐可包括癫痫性抽搐;急性反复性抽搐;丛集性抽搐;连续抽搐;无间断抽搐;长期抽搐;复发性抽搐;癫痫持续状态抽搐,例如,难治性痉挛性癫痫持续状态、非痉挛性癫痫持续状态抽搐;难治性抽搐;肌阵挛性抽搐;强直性抽搐;强直性-阵挛性抽搐;简单部分性抽搐;复杂部分性抽搐;继发性全身性抽搐;非典型性失神抽搐;失神抽搐;失张力性抽搐;良性Rolandic区抽搐;发热性抽搐;情绪性抽搐;局灶性抽搐;痴笑性抽搐;全身发作性抽搐;婴儿痉挛症;Jacksonian抽搐;大规模双侧肌阵挛抽搐;多灶性抽搐;新生儿发作抽搐;夜间抽搐;枕叶抽搐;创伤后抽搐;微小抽搐;Sylvan抽搐;视反射抽搐;或戒断抽搐。

[0286] 等效物和范围

[0287] 在权利要求书中,除非相反指示或者另外从上下文显而易见,否则冠词如“一个”和“所述”可能是指一个或一个以上。除非相反指示或者另外从上下文显而易见,否则如果一个、超过一个或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关,则包括“或”介于一个或多个群组成员的权利要求或说明书被视为满意的。本发明包括其中确切一个群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。本发明包括其中一个以上或所有的群组成员存在于、使用于或者另外与给定产物或过程相关的实施方案。

[0288] 此外,本发明涵盖其中来自一个或多个所列出的权利要求的一种或多种限制、要素、条款和描述性术语被引入另一个权利要求中的所有变化、组合和排列。例如,依赖于另一个权利要求的任何权利要求可被修改为包括在依赖于相同基础权利要求的任何其他权利要求中存在的一种或多种限制。在要素以列表形式(例如,以马库什组格式)呈现时,也公开了所述要素的每个子组,并且可从所述组中除去任何要素。应该理解的是,一般来说,在本发明或本发明的方面被称为包含特定要素和/或特征时,本发明的某些实施方案或本发明的方面由这些要素和/或特征组成或基本上由这些要素和/或特征组成。为简化目的,那些实施方案未明确阐述于本文这些措词中。此外注意到,术语“包含”和“含有”旨在是开放的并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点包括在内。此外,除非另有说明或者另外从上下文显而易见和本领域普通技术人员理解,否则在本发明的不同实施方案中以范围表示的值可取所述范围内的任何特定值或子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文另有明确说明。

[0289] 本申请提及各种已授权专利、已公开专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些都以引用的方式并入本文中。如果任何所并入参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,落在现有技术范围内的本发明的任何特定实施方案可明确地从任何一个或多个权利要求中排除。因为这些实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以它们可被排除,即使本文中未明确阐述所述排除。本发明的任何特定实施方案可出于任何原因从任何权利要求中排除,而无论是否与现有技术的存在有关。

[0290] 本领域技术人员应认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的特定实施方案的许多等效物。本文所述的本实施方案的范围并不旨在局限于上述说明书,而是如所附权利要求中所阐述。本领域普通技术人员应理解,可在不脱离如以下权利要求中所限定的本发明的精神或范围的情况下对本说明书作出各种改变和修改。

[0291] 实施例

[0292] 为了可更充分地理解本文描述的发明,阐述以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物实施例来说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,而不应理解为以任何方式限制其范围。

[0293] 材料和方法

[0294] 本文提供的化合物可使用以下通用方法和程序从可容易获得的原料制备。应理解,在给出典型或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)时,除非另外说明,否则也可使用其他工艺条件。最佳反应条件可随着所用的特定反应物或溶剂而改变,但本领域技术人员可通过常规优化来确定这些条件。

[0295] 另外,如本领域技术人员所显而易见的是,可能需要常规保护基来防止某些官能团经历不希望的反应。适于特定官能团的保护基以及适于保护和脱保护的条件的选择是本领域中熟知的。例如,众多保护基以及其引入和去除描述于T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protecting groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991和其中引用的参考文献中。

[0296] 本文提供的化合物可通过已知的标准程序来分离和纯化。这些程序包括(但不限于)重结晶、柱色谱法、HPLC或超临界流体色谱法(SFC)。详细地呈现以下方案以制备本文已列出的代表性杂芳基和杂环基。本文提供的化合物可由有机合成领域的技术人员从已知或市售原料和试剂制备。可用于本文提供的对映异构体/非对映异构体的分离/纯化中的示例性手性柱包括(但不限于)CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ和CHIRALCEL® OK。

[0297] 本文报道的^{1}H-NMR(例如,关于中间体)可为化合物(例如,本文所述的化合物)的完全NMR光谱的部分显示。例如,所报道的^{1}H NMR可排除约1至约2.5ppm的δ(ppm)之间的区域。

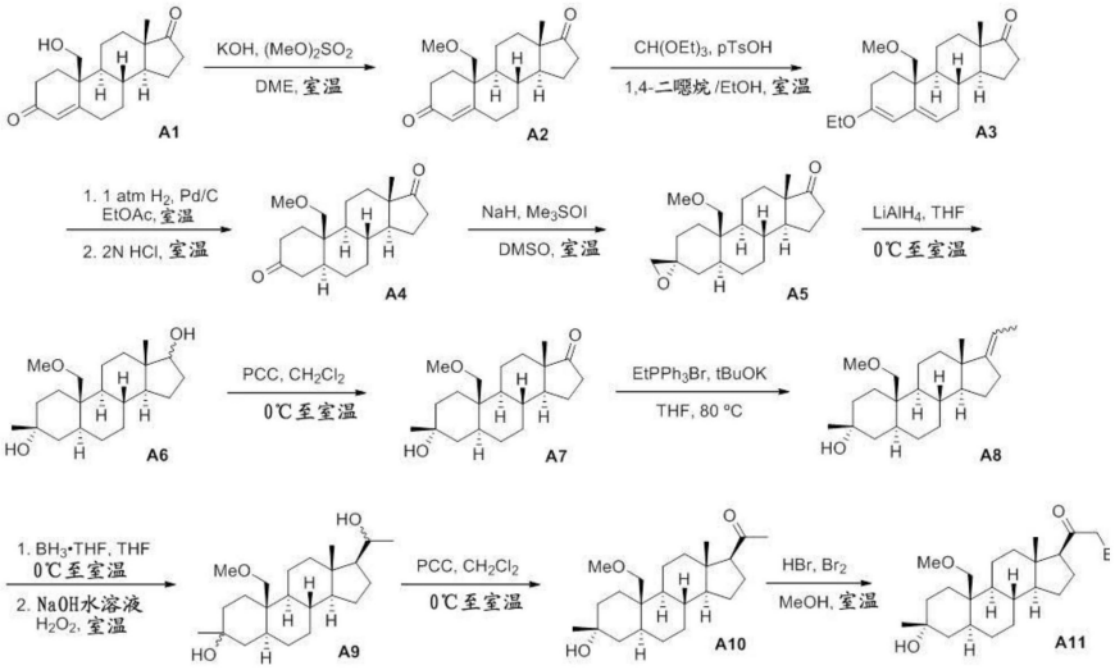
[0298] 制备型HPLC的示例性通用方法:柱:Waters RBridge制备型10μm C18,19×250mm。流动相:乙腈、水(NH_4HCO_3)(30L水,24g NH_4HCO_3,30mL $NH_3.H_2O$)。流速:25mL/min。

[0299] 分析型HPLC的示例性通用方法:流动相:A:水(10mM NH_4HCO_3),B:乙腈梯度:5%-95%B,在1.6或2分钟内。流速:1.8或2mL/min;柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm在45℃下。

[0300] 合成方法

[0301] 实施例1.通用程序A:A/B-反式骨架的制备

[0302]



[0303] 步骤1.化合物A2的制备。在0℃下在氮气下将精细研磨的氢氧化钾(28.0g,165mmol)添加至市售19-羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮(A1,50.0g,165mmol)于无水1,2-二甲氧基乙烷(500mL)中的溶液中,此后逐份添加硫酸甲酯(43.7g,208mmol)。将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共18小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物用水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体状的A2(26.8g,50%)。

[0304] 步骤2.化合物A3的制备。在室温下在氮气下将原甲酸三乙酯(6.2mL,37mmol)和对甲苯磺酸(400mg,9.3mmol)添加至化合物A2(9.9g,31.0mmol)于无水1,4-二噁烷(40mL)和无水乙醇(30mL)中的溶液中,并且将混合物搅拌1.5小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释,倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。在减压下除去合并的有机萃取溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的化合物A3(7.0g,66%)。

[0305] 步骤3.化合物A4的制备。将化合物A3(7.0g,20.3)和钯/碳(3.0g,10重量%)于无水乙酸乙酯(200mL)中的混合物在室温下在氢气气氛(1大气压)下摇动1小时,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将气氛交换为氮气并且在减压下经由Celite垫过滤混合物,用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。用10%盐酸水溶液(100mL)处理滤液溶剂并且将双相混合物搅拌30分钟。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取混合物并且将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液(各50mL)依序洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈无色油状的化合物A4(3.9g,60%)。

[0306] 步骤4.化合物A5的制备。在室温下在氮气下将氢化钠(1.7g,45mmol,60%于矿物油中)逐份添加至三甲基碘化亚砜(9.1g,45mmol)于无水二甲亚砜(100mL)中的溶液中,并且将混合物搅拌1小时,此后添加化合物A4(9.5g,29.8mmol)于无水二甲亚砜(100mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌12小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示

反应完成。将混合物用水(500mL)稀释并用甲基叔丁醚(2×300mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×300mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈无色油状的化合物A5,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(7.5g,76%)。

[0307] 步骤5.化合物A6的制备。在0℃下在氮气下将氢化锂铝(67mL,67mmol,1M四氢呋喃溶液)添加至粗化合物A5(7.5g,22.2mmol)于无水四氢呋喃(5mL)中的溶液中,此后将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共2小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物小心地用水(10mL)和饱和氯化钠水溶液(30mL)依次处理并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下除去溶剂,得到呈无色油状的化合物A6,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(5.5g,74%):LCMS m/z 319$[M+H-H_2O]^+$。

[0308] 步骤6.化合物A7的制备。在0℃下在氮气下将氯铬酸吡啶(4.0g,19mmol)整份添加至粗化合物A6(4.2g,12.5mmol)于无水二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共3小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。通过过滤除去固体并且在减压下除去滤液溶剂。通过用庚烷/乙酸乙酯(7:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的化合物A7(2.1g,50%):LCMS m/z 317$[M+H-H_2O]^+$。

[0309] 步骤7.化合物A8的制备。在室温下在氮气下将叔丁醇钾(4.3g,38mmol)添加至乙基三苯基溴化鏻(14.2g,38mmol)于无水四氢呋喃(30mL)中的混合物中,此后将混合物加热至80℃并搅拌1小时。添加化合物A7(3.1g,9.3mmol)于无水四氢呋喃(10mL)中的溶液,此后在80℃下持续搅拌2小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将冷却的混合物用水(30mL)和饱和氯化钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。在减压下除去合并的有机萃取溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(7:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体状的化合物A8(2.0g,66%):LCMS m/z 329$[M+H-H_2O]^+$。

[0310] 步骤8.化合物A9的制备。在0℃下在氮气下将硼烷-四氢呋喃复合物(20.0mL,20mmol,1M四氢呋喃溶液)添加至化合物A8(2.0g,5.8mmol)于无水四氢呋喃(15mL)中的溶液中,此后将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共1小时。将混合物在冰浴中冷却并缓慢添加10%氢氧化钠水溶液(12mL),接着添加30%过氧化氢水溶液(12mL)。将所得混合物升温至室温并搅拌1小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。用二氯甲烷(2×100mL)萃取混合物并且将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈白色固体状的粗化合物A9,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(2.5g,>99%)。

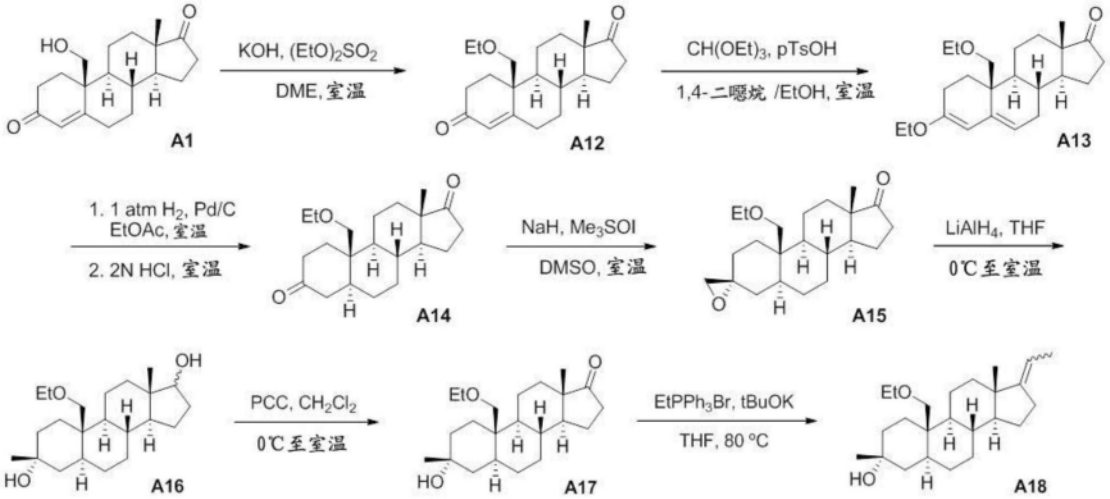
[0311] 步骤9.化合物A10的制备。在0℃下在氮气下将氯铬酸吡啶(2.4g,11mmol)整份添加至粗化合物A9(2.5g,6.9mmol)于无水二氯甲烷(30mL)中的溶液中。将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共2小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。通过过滤除去固体并且在减压下除去滤液溶剂。通过用庚烷/乙酸乙酯(7:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体状的A10(1.5g,61%)。

[0312] 步骤10.化合物A11的制备。在室温下在黑暗中在氮气下将溴化氢(3滴,48%于水中)添加至A10(1.4g,3.9mmol)于无水甲醇(150mL)中的溶液中,此后添加溴(0.4mL,7.7mmol)。将混合物搅拌1小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物倒入冰水(100mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)处理并用乙酸乙酯(2×60mL)

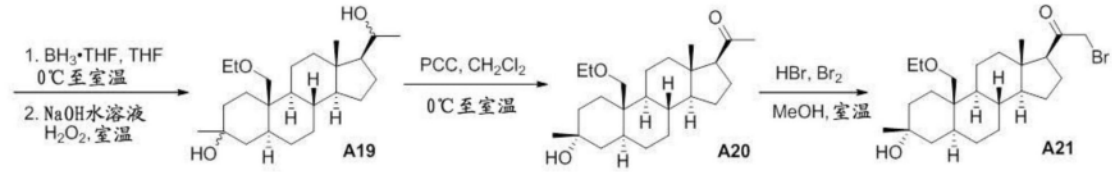
萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(4×100mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈无色半固体状的化合物A11(1.2g,71%):LCMS m/z 441[M+H]$^+$。

[0313] 实施例2.通用程序A:A/B-反式骨架的制备

[0314]



[0315]



[0316] 步骤1.化合物A12的制备。根据通用程序A步骤1从A1(10.0g,33mmol)和硫酸乙酯(17.3mL,132mmol)制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的化合物A12(4.6g,42%)。

[0317] 步骤2.化合物A13的制备。根据通用程序A步骤2从化合物A12(4.6g,14mmol)制备,得到呈黄色油状的粗化合物A13,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0318] 步骤3.化合物A14的制备。根据通用程序A步骤3从粗化合物A13制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的化合物A14(1.5g,31%)。

[0319] 步骤4.化合物A15的制备。根据通用程序A步骤4从化合物A14(1.7g,5.1mmol)制备,得到呈黄色油状的粗化合物A15,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0320] 步骤5.化合物A16的制备。根据通用程序A步骤5从粗化合物A15制备,得到呈黄色油状的粗化合物A16,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0321] 步骤6.化合物A17的制备。根据通用程序A步骤6从粗化合物A16制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈灰白色固体状的化合物A17(751mg,40%)。

[0322] 步骤7.化合物A18的制备。根据通用程序A步骤7从化合物A17(750mg,2.2mmol)制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈无色油状的化合物A18(757mg,97%)。

[0323] 步骤8.化合物A19的制备。根据通用程序A步骤8从化合物A18(757mg,2.1mmol)制备,得到呈黄色油状的粗化合物A19,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

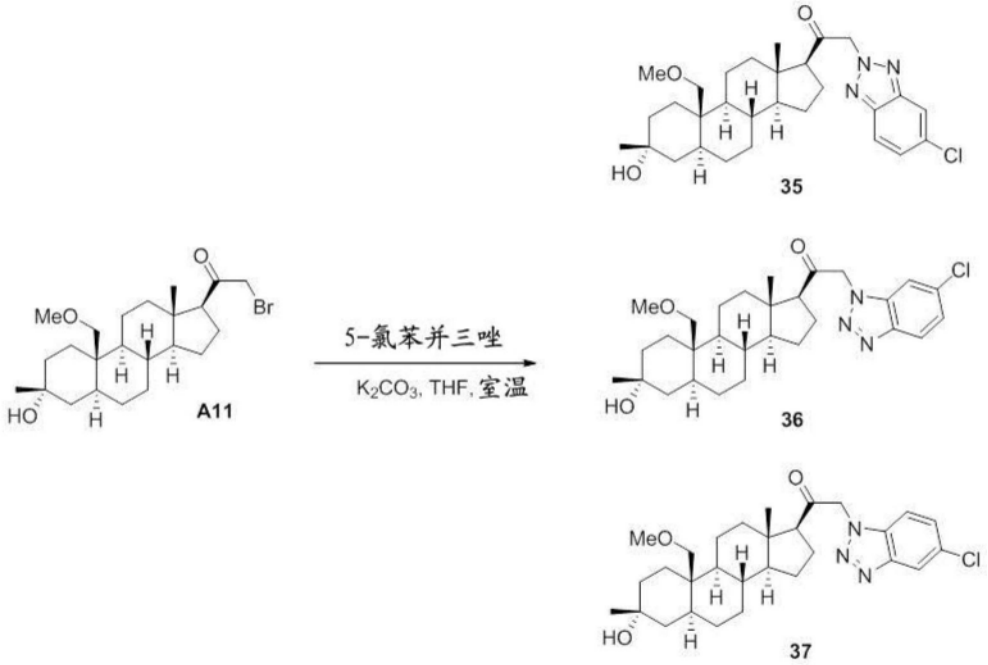
[0324] 步骤9.A20的制备。根据通用程序A步骤9从粗化合物A19制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的A20(515mg,65%):mp106-107℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.51(d,

J＝16.5Hz,1H),3.43-3.36(m,3H),2.53(t,J＝5.0Hz,1H),2.18-1.96(m,6H),1.74-0.92(m,25H),0.84-0.82(m,1H),0.62(s,3H)ppm;ESI MS m/z 359[M+H-H_2O]$^+$。

[0325] 步骤10.A21的制备。在室温下在黑暗中在氮气下将溴化氢(10滴,48％于水中)添加至A20(490mg,1.30mmol)于无水甲醇(40mL)中的溶液中,此后添加溴(235mg,13.0mmol)。将混合物搅拌1小时,此时混合物(7:3己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物倒入冰水(100mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)处理并用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(4×100mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用庚烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的化合物A21(468mg,79％)。LCMS m/z 437[M+H-H_2O]$^+$。

[0326] 实施例3.通用程序B:A/B-反式骨架C-21类似物的制备

[0327]



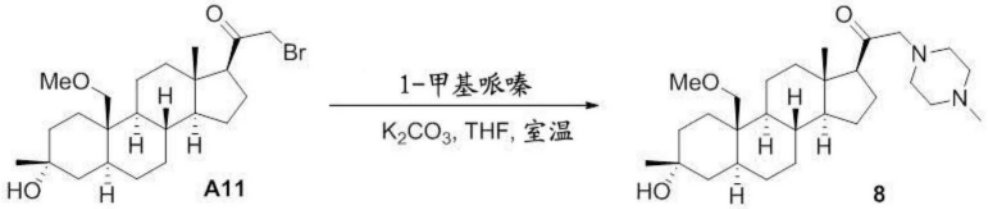
[0328] 在室温下在氮气下将5-氯-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(470mg,3.06mmol)和碳酸钾(704mg,5.1mmol)添加至化合物A11(225mg,0.51mmol)于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中,并且将混合物搅拌16小时,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物用水(120mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法半纯化残余物,得到三种区域异构体的混合物。通过反相制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈灰白色固体状的35(150mg,29％):mp 205-207℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.87(dd,J＝1.8,0.6Hz,1H),7.81(dd,J＝9.0,0.6Hz,1H),7.34(dd,J＝9.0,1.8Hz,1H),5.55(d,J_{AB}＝17.1Hz,1H),5.46(d,J_{AB}＝17.1Hz,1H),3.48(d,J＝9.9Hz,1H),3.38(d,J＝10.2Hz,1H),3.30(s,3H),2.66(t,J＝8.7Hz,1H),2.30-2.18(m,1H),2.18-2.09(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.82-1.38(m,11H),1.38-1.06(m,10H),1.06-0.92(m,1H),0.92-0.80(m,1H),0.76(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514[M+H]$^+$。

[0329] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的36(86mg,17％):mp 97-101℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.03-7.97(m,1H),7.36-7.31(m,2H),5.42(d,J_{AB}＝18.3Hz,1H),5.34(d,J_{AB}＝18.0Hz,1H),3.49(d,J＝9.9Hz,1H),3.38(d,J＝9.9Hz,1H),3.31(s,3H),2.72(t,J＝

8.7Hz,1H),2.30-2.10(m,2H),2.10-2.00(m,1H),1.85-1.40(m,11H),1.39-0.80(m,12H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 5140[M+H]$^+$。

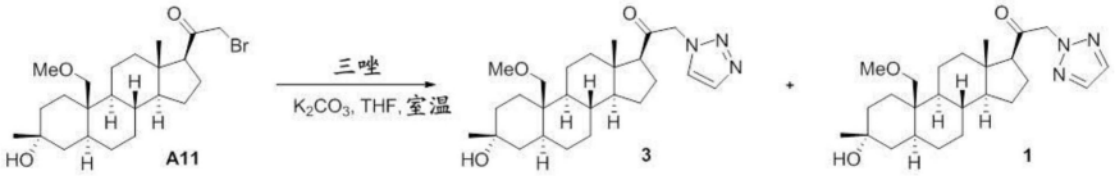
[0330] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的37(112mg,21%):mp 106-110℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=1.2Hz,1H),7.45(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),5.41(s,2H),3.49(d,J=9.9Hz,1H),3.38(d,J=10.2Hz,1H),3.30(s,3H),2.71(t,J=8.7Hz,1H),2.29-2.00(m,3H),1.83-1.44(m,11H),1.44-0.82(m,12H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514[M+H]$^+$。

[0331] 实施例4.化合物8的制备。

[0332] 

[0333] 根据通用程序B从化合物A11(50mg,0.114mmol)和N-甲基哌嗪(227mg,2.27mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物8(36.6mg,70%):mp 136-137℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ3.46(d,J=10.0Hz,1H),3.36(d,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),3.17(s,2H),2.60-2.51(m,8H),2.30(s,3H),2.18-2.14(m,1H),2.02(dt,J=13.0,3.5Hz,1H),1.88(dt,J=12.0,3.5Hz,1H),1.71-1.46(m,10H),1.34-1.72(m,11H),0.98-0.84(m,1H),0.84-0.80(m,1H),0.64(s,3H)ppm;ESI MS m/z 461[M+H]$^+$。

[0334] 实施例5.化合物3和1的制备。

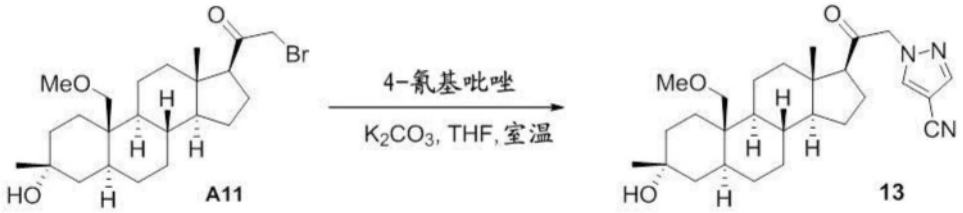
[0335] 

[0336] 根据通用程序B从化合物A11(300mg,0.67mmol)和1H-1,2,3-三唑(188mg,2.71mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物3(36.6mg,70%):mp 72-74℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,J=1.2Hz,1H),7.63(d,J=1.2Hz,1H),5.20(q,J=18.0Hz,2H),3.46(d,J=9.9Hz,1H),3.37(d,J=10.2Hz,1H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.78-1.68(m,4H),1.60-1.49(m,13H),1.46-1.26(m,9H),1.23-0.87(m,2H),0.63(s,3H)ppm;ESI MS m/z 430[M+H]$^+$。

[0337] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的化合物1(110mg,38%):mp 157-150℃;^{1}HNMRδ7.67(s,2H),5.23(q,J=17.0Hz,2H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),2.57(t,J=9.5Hz,1H),2.24-2.17(m,1H),2.09-2.01(m,2H),1.75-1.67(m,4H),1.62-1.47(m,10H),1.38-1.23(m,3H),1.23-1.08(m,4H),1.02-0.92(m,1H),0.86-0.81(m,1H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 430[M+H]$^+$。

[0338] 实施例6.化合物13的制备。

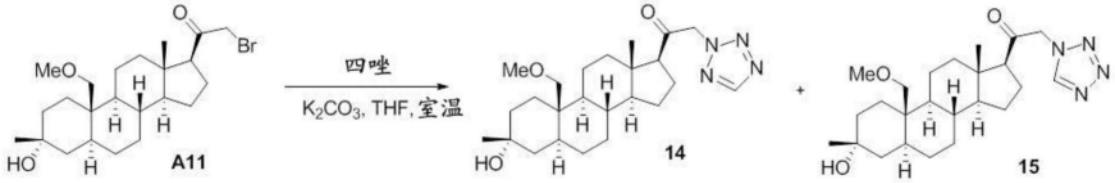
[0339]



[0340] 根据通用程序B从化合物A11(25mg,0.057mmol)和5-氯三唑(106mg,1.14mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物13(16.8mg,65%):mp 141-142℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.85(s,1H),7.80(s,1H),4.95(dd,J=62.5,17.5Hz,2H),3.47(dd,J=10.0Hz,1H),3.37(dd,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),2.60(t,J=9.0Hz,1H),2.23-2.20(m,1H),2.05-2.01(m,2H),1.76-1.69(m,4H),1.63-1.49(m,7H),1.47-1.10(m,10H),0.99-0.97(m,1H),0.87-0.85(m,1H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 436$[M+H-H_2O]^+$。

[0341] 实施例7.化合物14和15的制备。

[0342]

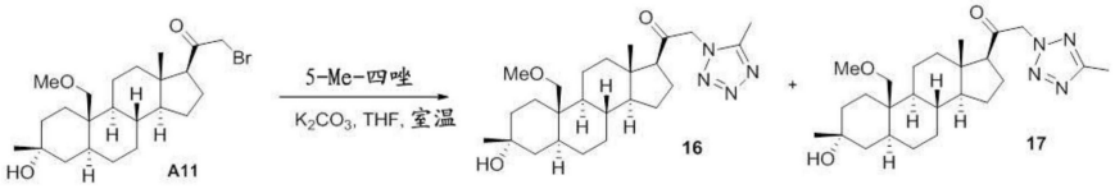


[0343] 根据通用程序B从化合物A11(60mg,0.14mmol)和四唑(57mg,0.81mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的化合物15(6mg,10%):mp 88-91℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),5.30(d,J_{AB}=18.5Hz,1H),5.17(d,J_{AB}=18.5Hz,1H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.20(m,1H),2.07-2.00(m,2H),1.82-1.69(m,4H),1.65-1.40(m,7H),1.35-1.09(m,10H),1.04-0.95(m,1H),0.92-0.83(m,1H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 431$[M+H]^+$。

[0344] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的化合物14(7mg,12%):mp72-75℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),5.47(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.42(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.47(d,J=10.5Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.64(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.19(m,1H),2.18-2.00(m,2H),1.80-1.68(m,4H),1.66-1.46(m,6H),1.44-1.37(m,1H),1.35-1.08(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.83(m,1H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 431$[M+H]^+$。

[0345] 实施例8.化合物16和17的制备。

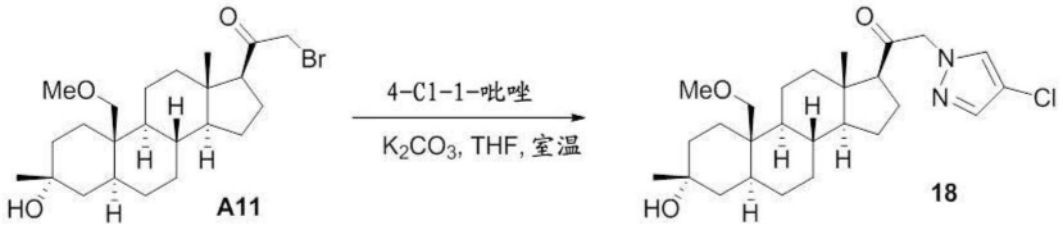
[0346]



[0347] 根据通用程序B从化合物A11(215mg,0.49mmol)和5-甲基-1H-四唑(253mg,2.92mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的16(56mg,26%):mp 88-91℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.13(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.06(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.47(s,3H),2.27-2.15(m,1H),2.08-1.98(m,2H),1.85-1.38(m,11H),1.37-0.95(m,11H),0.91-0.83(m,1H),0.70(s,3H)ppm;ESI MS m/z 445$[M+H]^+$。

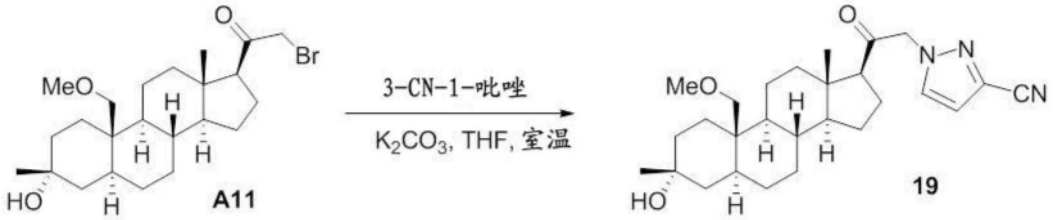
[0348] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的17(95mg,44%):mp 71-74℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.37(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.32(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.62(t,J=9.0Hz,1H),2.56(s,3H),2.26-2.18(m,1H),2.09-2.00(m,2H),1.80-1.68(m,4H),1.65-1.46(m,6H),1.43-1.08(m,11H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.82(m,1H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 445$[M+H]^+$。

[0349] 实施例9.化合物18的制备。

[0350] 

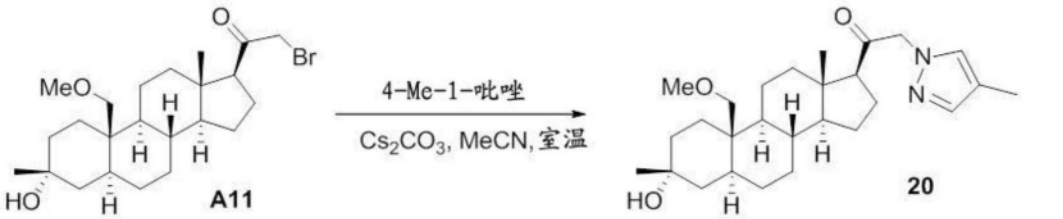
[0351] 根据通用程序B从化合物A11(21mg,0.047mmol)和4-氯-1H-吡唑(29mg,0.28mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的18(10mg,46%):mp 100-104℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.45(s,1H),7.40(s,1H),4.90(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),4.80(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.46(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),3.13(s,3H),2.57(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.07-1.98(m,2H),1.76-1.67(m,4H),1.63-1.46(m,6H),1.41-1.07(m,11H),1.03-0.92(m,1H),0.91-0.80(m,1H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 463$[M+H]^+$。

[0352] 实施例10.化合物19的制备。

[0353] 

[0354] 根据通用程序B从化合物A11(30mg,0.06mmol)和1H-吡唑-3-甲腈(25mg,0.03mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的19(17mg,56%):mp 115-120℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=2.4Hz,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),5.00(q,J=18.0Hz,2H),3.49(d,J=9.9Hz,1H),3.39(d,J=10.2Hz,1H),3.29(s,3H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.78-1.68(m,4H),1.60-1.49(m,10H),1.46-1.26(m,9H),1.23-0.87(m,2H),0.63(s,3H)ppm;ESI MS m/z436$[M+H-H_2O]^+$。

[0355] 实施例11.化合物20的制备。

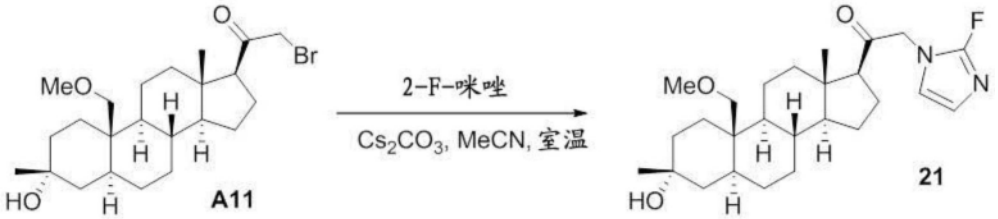
[0356] 

[0357] 根据通用程序B从化合物A11(130mg,0.29mmol)和4-甲基-1H-吡唑(247mg,3.01mmol)制备,其中置换为在无水乙腈(8mL)中的碳酸铯(480mg,1.5mmol),依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的20(15mg,11%):mp 67-71℃;

^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.33(s,1H),7.16(s,1H),4.87(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),4.79(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.46(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),3.13(s,3H),2.56(t,J=8.5Hz,1H),2.23-2.15(m,1H),2.09(s,3H),2.07-2.00(m,2H),1.75-1.65(m,4H),1.62-1.45(m,6H),1.40-1.08(m,11H),1.02-0.94(m,1H),0.89-0.82(m,1H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 443[M+H]$^+$。

[0358] 实施例12.化合物21的制备。

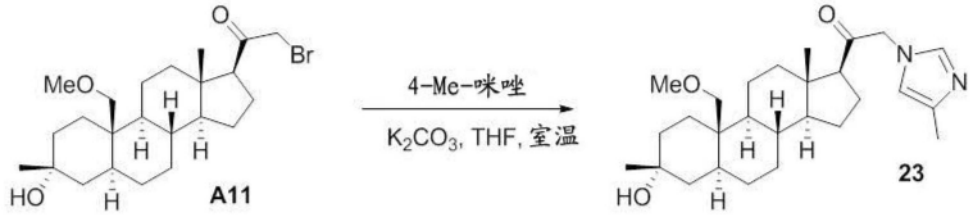
[0359]



[0360] 根据通用程序B从化合物A11(50mg,0.13mmol)和2-氟咪唑盐酸盐(75mg,0.61mmol)制备,其中置换为在无水乙腈(4mL)中的碳酸铯(200mg,0.62mmol),依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈黄色固体状的21(35mg,69%):mp 78-81℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.91(d,J=1.5Hz,1H),6.64(s,J=1.5Hz,1H),5.54(d,J_{AB}=18.3Hz,1H),4.41(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.54(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.14(m,1H),2.09-1.98(m,2H),1.80-1.64(m,4H),1.64-1.46(m,6H),1.44-0.80(m,13H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 470[M+H]$^+$。

[0361] 实施例13.化合物23的制备。

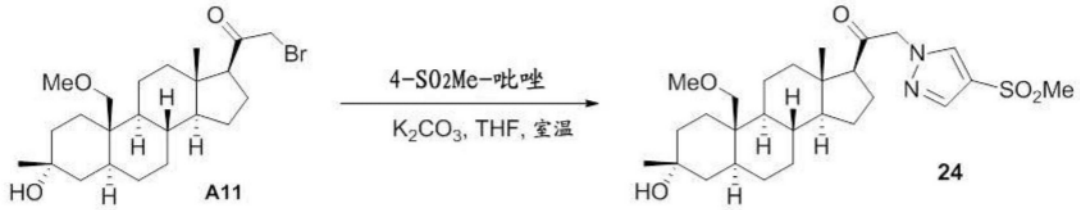
[0362]



[0363] 根据通用程序B从化合物A11(75mg,0.17mmol)和4-甲基咪唑(279mg,3.4mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈白色固体状的23(18mg,24%):mp 87-89℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.40(s,1H),6.56(s,1H),4.63(dd,J=18.0,10.8Hz,2H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.60-2.54(m,1H),2.24-2.17(m,3H),2.08(s,1H),2.04-2.01(m,1H),1.96-1.93(m,1H),1.76-1.68(m,4H),1.63-1.46(m,6H),1.42-1.09(m,11H),1.02-0.93(m,1H),0.87-0.82(m,1H),0.68(s,3H)ppm;APCI MS m/z 443[M+H]$^+$。

[0364] 实施例14.化合物24的制备。

[0365]

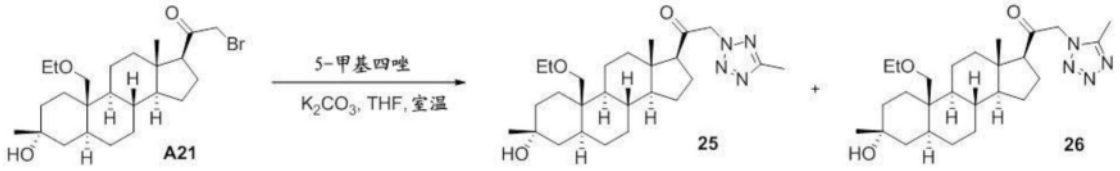


[0366] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.23mmol)和4-(甲基磺酰基)-1H-吡唑(99mg,0.68mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈白色固体

状的24(6mg,5%):mp 90-92℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.91(s,1H),7.86(s,1H),5.02(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),4.90(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.37(d,J=10.0Hz,1H),3.28(s,3H),3.13(s,3H),2.61(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.07-2.00(m,2H),1.78-1.68(m,4H),1.64-1.46(m,6H),1.44-1.36(m,1H),1.35-1.08(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.89-0.82(m,1H),0.69(s,3H)ppm;APCI MS m/z 507[M+H]$^+$。

[0367] 实施例15.化合物25和26的制备。

[0368]

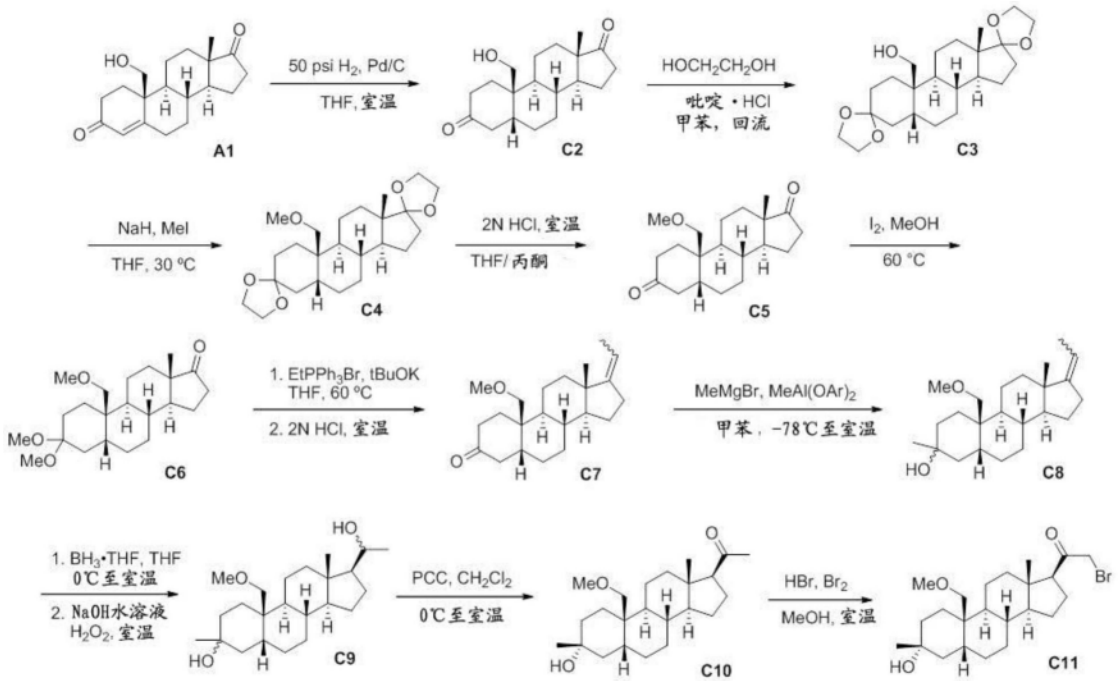


[0369] 根据通用程序B从化合物A21(150mg,0.33mmol)和5-甲基四唑(554mg,6.6mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的25(43.6mg,28%):mp 71-72℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.34(dd,J=26.5,17.5Hz,2H),3.52(d,J=10.0Hz,1H),3.42-3.38(m,3H),2.62(t,J=9.0Hz,1H),2.56(s,3H),2.24-2.22(m,1H),2.08-2.03(m,2H),1.75-1.48(m,11H),1.39-1.08(m,13H),0.99-0.98(m,1H),0.86-0.85(m,1H),0.72(s,3H)ppm;ESI MS m/z 459[M+H]$^+$。

[0370] 进一步洗脱得到呈白色固体状的26(14.9mg,7%):mp 82-83℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.09(dd,J=37.0,18.0Hz,2H),3.52(d,J=10.0Hz,1H),3.43-3.37(m,3H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.47(s,3H),2.24-2.22(m,1H),2.06-2.03(m,2H),1.75-1.41(m,11H),1.33-1.09(m,13H),0.99-0.98(m,1H),0.87-0.86(m,1H),0.69(s,3H)ppm;ESI MS m/z 459[M+H]$^+$。

[0371] 实施例16.通用程序C:A/B-顺式骨架的制备

[0372]



[0373] 步骤1.化合物C2的制备。将市售19-羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮(A1,13.6g,45mmol)和钯/碳(3.2g,10重量%)于无水四氢呋喃(150mL)中的混合物在室温下在氢气

(50psi)气氛下摇动12小时,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将气氛交换为氮气并且将混合物在减压下经由Celite垫过滤,用乙醇洗涤滤饼。在减压下除去滤液溶剂,得到呈白色固体状的C2,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(13.0g,95%):LCMS m/z 305[M+H]$^+$。

[0374] 步骤2.化合物C3的制备。在室温下在氮气下将吡啶盐酸盐(750mg,6.5mmol)添加至粗化合物C2(15.0g,49mmol)于乙二醇(65mL)和无水甲苯(180mL)中的溶液中。将混合物回流加热12小时,通过Dean-Stark装置除去水,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。在减压下从冷却的混合物中除去溶剂并且将残余物用饱和氯化钠水溶液(50mL)处理并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(3×10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈无色油状的化合物C3,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(20.3g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.11-3.81(m,8H),3.60-3.54(m,1H),2.05-1.92(m,3H),1.81-163(m,4H),1.59-1.35(m,12H),1.28-1.12(m,5H),0.8(s,3H)ppm;LCMS m/z 393[M+H]$^+$。

[0375] 步骤3.化合物C4的制备。在0℃下在氮气下将粗化合物C3(20.3g,49mmol)于无水四氢呋喃(120mL)中的溶液逐滴添加至氢化钠(7.9g,197mmol,60%于矿物油中)于无水四氢呋喃(120mL)中的悬浮液中,此后将混合物在0℃下搅拌30分钟。逐滴添加碘甲烷(15.3mL,246mmol),此后将混合物加热至35℃并搅拌3小时,此时混合物(3:1 己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将冷却的混合物用饱和氯化铵溶液(100mL)处理并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈黄色油状的粗化合物C4,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(25.6g,>99%):LCMS m/z 407[M+H]$^+$。

[0376] 步骤4.化合物C5的制备。在室温下将粗化合物C4(25.5g,49mmol)于四氢呋喃(150mL)和丙酮(90mL)中的混合物用2N HCl(123mL)处理并且将混合物搅拌16小时,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。通过缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液将反应混合物调节至pH 8并用乙酸乙酯(3×125mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的化合物C5(10.6g,67%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.62-3.59(m,1H),3.36-3.33(m,4H),2.67-2.63(m,1H),2.58-2.45(m,1H),2.42-2.27(m,3H),2.25-1.84(m,6H),1.71-1.23(m,11H),0.89(s,3H)ppm;LCMS m/z 319[M+H]$^+$。

[0377] 步骤5.化合物C6的制备。在室温下在氮气下将碘(84mg,0.3mmol)添加至化合物C5(10.6g,33mmol)于无水甲醇(200mL)中的溶液中,此后将混合物加热至60℃并搅拌90分钟,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将冷却的混合物用1N氢氧化钠溶液(200mL)处理并用己烷/乙酸乙酯(3:1,3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×25mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈无色油状的化合物C6,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(13.8g,>99%);LCMS m/z 365[M+H]$^+$。

[0378] 步骤6.化合物C7的制备。在室温下在氮气下将叔丁醇钾(11.2g,100mmol)添加至乙基三苯基溴化鏻(36.9g,100mmol)于无水四氢呋喃(150mL)中的混合物中,此后将混合物加热至60℃并搅拌4小时。添加化合物C6(13.8g,33mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的溶

液,此后在60℃下持续搅拌18小时。将冷却的混合物用水(200mL)和己烷(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×25mL)洗涤,用2N HCl(100mL)处理并在室温下搅拌3小时。将所得混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈无色油状的化合物C7(9.2g,84%):LCMS m/z 331 $[M+H]^+$。

[0379] 步骤7.化合物C8的制备。在-78℃下在氮气下将双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧化物)甲基铝(40.6mL,16mmol,0.4M于甲苯中)整份添加至化合物C7(1.8g,5.4mmol)于无水甲苯(20mL)中的溶液中,此后将混合物搅拌10分钟。逐滴添加甲基溴化镁(11.6mL,16mmol,1.4M于四氢呋喃/甲苯中),此后将混合物在-78℃下搅拌1小时。将混合物升温至冰浴温度并用2N HCl(60mL)缓慢处理,升温至室温并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色半固体状的粗化合物C8(1.5g,91%);LCMS m/z 347$[M+H]^+$。

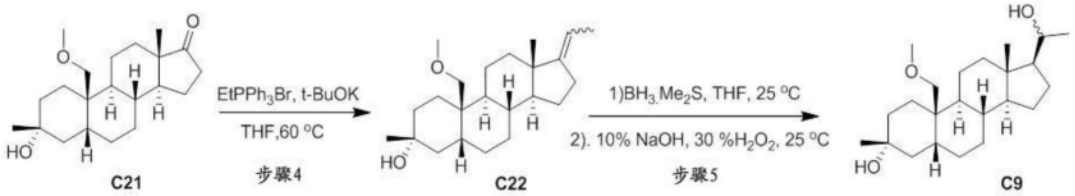
[0380] 步骤8.化合物C9的制备。在0℃下在氮气下将硼烷-四氢呋喃复合物(27.6mL,27.6mmol,1.0M四氢呋喃溶液)添加至化合物C8(2.4g,6.9mmol)于无水四氢呋喃(24mL)中的溶液中,此后将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共4小时。将混合物在冰浴中冷却并且缓慢添加10%氢氧化钠水溶液(20mL),接着添加30%过氧化氢水溶液(20mL)。将所得混合物升温至室温并搅拌1小时,然后用饱和氯化钠水溶液(100mL)处理并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂,得到呈白色固体状的粗化合物C9,其不经进一步纯化即用于下一步骤中(2.7g,>99%);LCMS m/z365$[M+H]^+$。

[0381] 步骤9.C10的制备。在0℃下在氮气下将氯铬酸吡啶(6.0g,28mmol)整份添加至化合物C9(2.7g,6.9mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中,此后将混合物缓慢升温至室温,搅拌总共16小时。通过过滤除去固体并且在减压下除去滤液溶剂。通过用己烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法将残余物半纯化,接着通过反相制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体状的C10(2.15g,86%):mp 142-144℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.19(d,J=9.0Hz,1H),2.53(t,J=9.0Hz,1H),2.21-2.11(m,4H),2.08-1.87(m,3H),2.14-1.91(m,7H),1.77-1.36(m,16H),1.28(s,3H),1.26-1.07(m,2H),0.60(s,3H)ppm;LCMS m/z 345$[M+H-H_2O]^+$。

[0382] 步骤10.化合物C11的制备。在室温下在黑暗中在氮气下将溴化氢(5滴,48%于水中)添加至C10(2.15g,5.9mmol)于无水甲醇(150mL)中的溶液中,此后添加溴(0.6mL,12mmol)并且将混合物搅拌90分钟。将混合物倒入冰水(250mL)中并用2N氢氧化钠溶液(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)依次处理。在减压下收集固体并通过用己烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的化合物C11(1.4g,53%):LCMS m/z 442$[M+H]^+$。

[0383] 实施例17.中间体C9的替代制备。

[0384]



[0385] 步骤1.化合物C2的制备。向Pd/C(1g,10%湿)于THF(10mL)中的溶液中添加A1(10g,33.07mmol)于无水THF(140mL)中的溶液,将其添加至混合物中。在TLC显示原料完全消耗后,将混合物用CH_2Cl_2(300mL)过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=8:1-4:1-2:1-1:1-EA)纯化残余物,得到呈白色固体状的C2(8.3g,82.43%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ(ppm)=3.96(d,J=8.0Hz,1H),3.69(d,J=8.0Hz,1H),2.69-2.65(m,1H),2.45-2.29(m,4H),2.12-1.69(m,8H),1.63-1.23(m,7H),0.88(s,3H)。

[0386] 步骤2.化合物C20的制备。在0℃下向化合物C2(15g,49.3mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加KOH(8.4g,149.7mmol)和Me_2SO_4(12.9g,100.67mol)。然后将混合物升温至25℃并在相同温度下搅拌3小时。TLC(PE:EA=1:4)显示原料几乎被消耗完。通过添加300mL水淬灭混合物。用EtOAc(200mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空中蒸发,得到粗产物,通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到呈白色固体状的化合物C20(9.5g,60.5%)。

[0387] 步骤3.化合物C21的制备。在低于25℃下向化合物2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(4.15g,18.84mmol)于甲苯(8mL)中的溶液中逐滴添加$AlMe_3$(4.7mL,9.42mmol,2M于甲苯中)。将溶液在室温下搅拌1小时。然后在-78℃下逐滴添加化合物C20(1g,3.14mmol)于甲苯(3mL)中的溶液。在相同温度下搅拌1小时后,在-78℃下逐滴添加MeMgBr(5.23mL,15.7mmol,3M于乙醚中)。将所得溶液在-78℃至-50℃下搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示反应完成。在-78℃下通过饱和NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭反应物。所得混合物经由celite垫过滤并且用EtOAc(100mL)洗涤所述垫。将合并的有机层分离,用盐水(100mL×2)洗涤并在真空中浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化粗产物,得到呈浅黄色油状的化合物C21(1g,95%)。

[0388] 步骤4.化合物C22的制备。在0℃下向PPh_3EtBr(42.17g,113.6mmol)于THF(40mL)中的溶液中添加t-BuOK(12.75g,113.6mmol)于THF(40mL)中的溶液。在60℃下搅拌1小时后,在60℃下逐滴添加化合物C21(7.6g,22.72mmol)于THF(40mL)中的溶液。然后将反应混合物在60℃下搅拌8小时。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示还残留有原料。在0℃下向PPh_3EtBr(42.17g,113.6mmol)于THF(40mL)中的溶液中添加t-BuOK(12.75g,113.6mmol)于THF(40mL)中的溶液。在60℃下搅拌1小时后,将溶液添加至反应混合物。然后将反应混合物在60℃下搅拌8小时。TLC(PE/EA=3/1)显示还残留有原料并且反应几乎无变化。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液以除去大部分溶剂。使残余物分配在EtOAc(300mL)与水(100mL

×3)之间。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过二氧化硅柱(PE:EA=5:1)纯化粗产物,得到呈浅黄色油状的化合物C22(4.0g,50.8%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.15-5.09(m,1H),3.58(d,J=9.2Hz,1H),3.49(s,1H),3.33(s,3H),3.20(d,J=8.8Hz,1H),2.40-1.10(m,28H),0.85(s,3H)。

[0389] 步骤5.化合物C9的制备。在0℃下向化合物C22(2.5g,7.21mmol)于THF(30mL)中的溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S溶液(7.21mL,32.88mmol)。将溶液在25℃下搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc=1/1)显示反应完成。在冷却至0℃后,非常缓慢地添加NaOH溶液(27.5mL,3M)。在添加完成后,缓慢地添加H_2O_2(15mL,30%)并且维持内部温度低于10℃。将所得溶液在室温下搅拌2小时。用EtOAc(100mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机溶液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到呈白色固体状的粗产物化合物C23(2.5g,95.15%)。所述粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0390] 实施例18.通用程序E:A/B-顺式骨架C-21类似物的制备

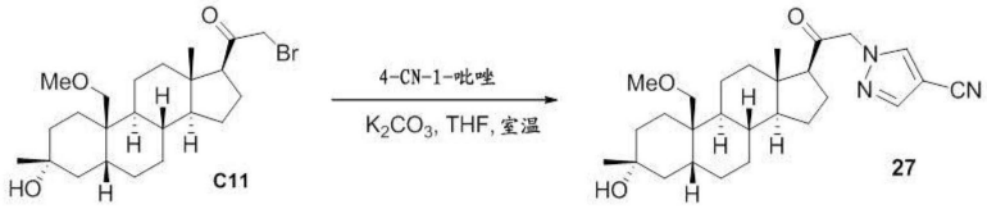
[0391]

[0392] 化合物73、74和75的制备。在室温下在氮气下将5-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(112mg,0.82mmol)和碳酸钾(373mg,2.7mmol)添加至化合物C11(120mg,0.27mmol)于无水四氢呋喃(12mL)中的溶液中并且将混合物搅拌16小时,此时混合物(2:1己烷/乙酸乙酯)的TLC分析指示反应完成。将混合物用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×25mL)洗涤,用硫酸钠干燥并过滤。在减压下除去溶剂并且通过用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法半纯化残余物,得到三种区域异构体的混合物。通过反相制备型HPLC进一步纯化残余物,得到呈白色固体状的73(44mg,33%):mp 82-84℃;1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.86(dd,J=9.0,4.5Hz,1H),7.46(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),7.20(ddd,J=9.0,9.0,2.0Hz,1H),5.50(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),5.46(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),3.54(d,J=9.5Hz,1H),3.34(s,3H),3.21(d,J=9.0Hz,1H),2.64(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.18-2.11(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.83-1.40(m,12H),1.39-1.10(m,10H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 496$[M-H]^-$。

[0393] 进一步洗脱得到呈白色固体状的75(25mg,18%):mp 205-207℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.72-7.68(m,1H),7.31-7.27(m,2H),5.43(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.36(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.23(d,J=9.0Hz,1H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.18-2.12(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.84-1.72(m,3H),1.70-1.58(m,3H),1.57-1.43(m,6H),1.40-1.12(m,10H),0.71(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498 $[M+H]^+$。

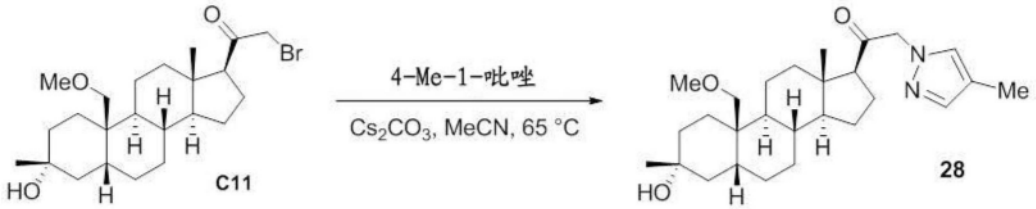
[0394] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的74(30mg,22%):mp 195-197℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.04(dd,J=9.0,4.5Hz,1H),7.15(dt,J=9.0,2.5Hz,1H),6.97(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),5.40(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.33(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.18-2.12(m,1H),1.97-1.89(m,2H),1.84-1.72(m,3H),1.71-1.57(m,3H),1.57-1.42(m,6H),1.40-1.12(m,10H),0.72(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498$[M+H]^+$。

[0395] 实施例19.化合物27的制备。

[0396]


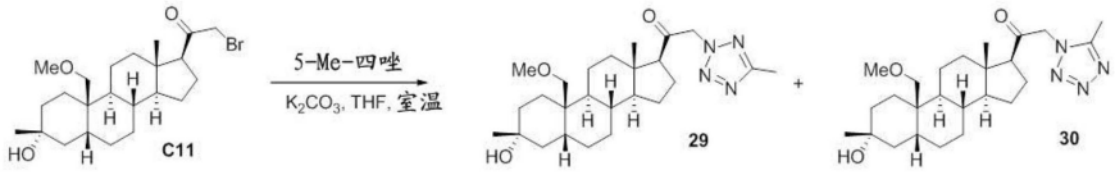
[0397] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(60mg,0.14mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(63mg,0.67mmol)制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈灰白色固体状的化合物27(27.3mg,44%):mp 176-178℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=12.3Hz,2H),4.95(q,J=18.3Hz,2H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.59(t,J=9.3Hz,1H),2.26-1.35(m,17H),1.31-1.08(m,9H),0.66(s,3H)ppm;ESI MS m/z 437$[M+H-H_2O]^+$。

[0398] 实施例20.化合物28的制备。

[0399]


[0400] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(80mg,0.18mmol)和4-甲基-1H-吡唑(45mg,0.54mmol)制备,其中置换为在65℃下在无水乙腈(6mL)中的碳酸铯(177mg,0.54mmol),通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的化合物28(58mg,73%):mp 158-160℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.34(s,1H),7.16(s,1H),4.86(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),4.78(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.32(s,3H),3.19(d,J=9.0Hz,1H),2.54(t,J=9.5Hz,1H),2.23-2.13(m,1H),2.09(s,3H),2.07-2.02(m,1H),1.97-1.87(m,2H),1.80-1.35(m,12H),1.33-1.10(m,10H),0.66(s,3H)ppm;ESI MS m/z 443$[M+H]^+$。

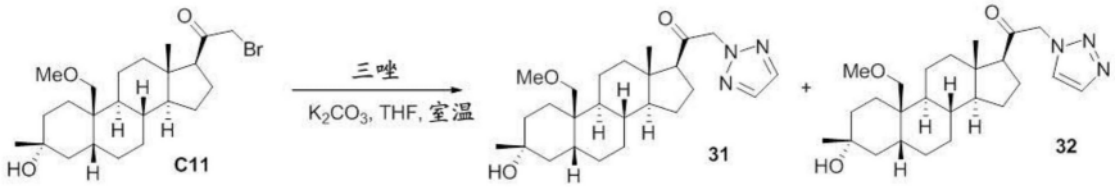
[0401] 实施例21.化合物29和30的制备。

[0402] 

[0403] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(100mg,0.23mmol)和5-甲基四唑(95mg,1.13mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的29(12.2mg,12%):mp 90-92℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.09(q,J=18.0Hz,2H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.47(s,3H),2.25-1.58(m,9H),1.55-1.14(m,17H),0.67(s,3H)ppm;ESI MS m/z 428$[M+H-H_2O]^+$。

[0404] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的30(13.4mg,13%):mp 70-72℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.34(s,2H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.20(d,J=9.0Hz,1H),2.64-2.57(m,4H),2.43-1.91(m,6H),1.81-1.10(m,20H),0.70(s,3H)ppm;ESI MS m/z 428$[M+H-H_2O]^+$。

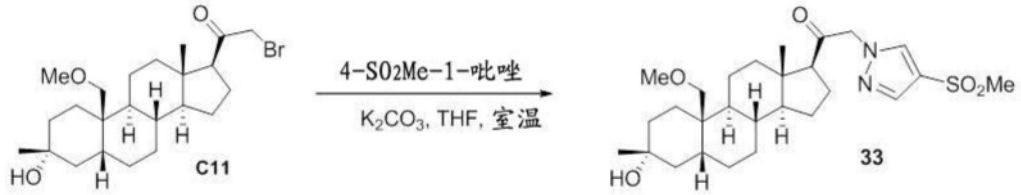
[0405] 实施例22.化合物31和32的制备。

[0406] 

[0407] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(82mg,0.18mmol)和1H-1,2,3-三唑(75mg,1.08mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的32(17mg,22%):mp 80-83℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),7.66(s,1H),5.26(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.13(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.20(d,J=9.0Hz,1H),2.64(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.96-1.70(m,6H),1.66-1.42(m,6H),1.35-1.10(m,11H),0.90-0.83(m,1H),0.66(s,3H)ppm;ESI MS m/z 430$[M+H]^+$。

[0408] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的31(12mg,16%):mp 71-74℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.68(s,2H),5.24(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),5.21(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.19(d,J=9.0Hz,1H),2.56(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.15(m,1H),2.11-2.05(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.82-1.68(m,3H),1.66-1.40(m,6H),1.40-1.09(m,11H),0.90-0.83(m,1H),0.70(s,3H)ppm;ESI MS m/z 430$[M+H]^+$。

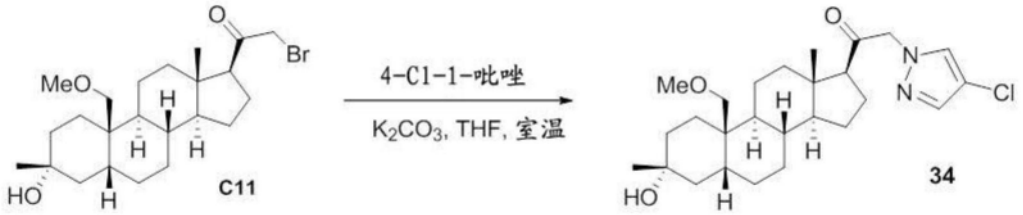
[0409] 实施例23.化合物33的制备。

[0410] 

[0411] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(80mg,0.18mmol)和4-(甲基磺酰基)-1H-吡唑(79mg,0.54mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈白色固体状的33(62mg,69%):mp110-112℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.92(s,1H),7.86(s,1H),5.00

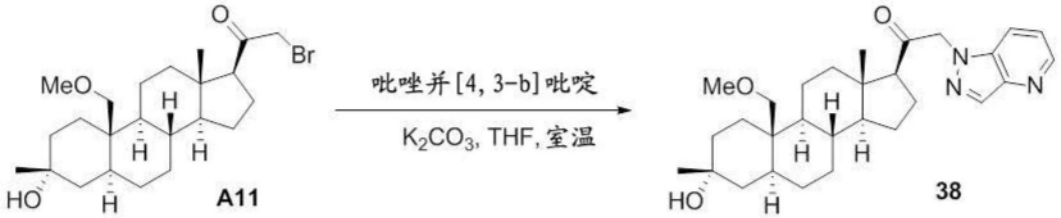
(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),4.90(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.21(d,J=9.0Hz,1H),3.13(s,3H),2.60(t,J=9.0Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.82-1.71(m,3H),1.67-1.56(m,3H),1.54-1.41(m,6H),1.39-1.13(m,10H),0.67(s,3H)ppm;ESI MS m/z 505$[M-H]^-$。

[0412] 实施例24.化合物34的制备。

[0413] 

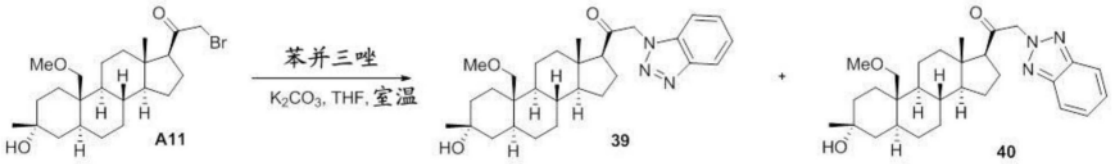
[0414] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(80mg,0.18mmol)和4-氯-1H-吡唑(45mg,0.54mmol)制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体状的化合物34(58mg,70%):mp 163-165℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.45(s,1H),7.41(s,1H),4.99(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),4.80(d,J_{AB}=17.5Hz,1H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.21(d,J=9.0Hz,1H),2.56(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.14(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.80-1.69(m,3H),1.66-1.35(m,9H),1.34-1.10(m,10H),0.66(s,3H)ppm;ESI MS m/z 463$[M+H]^+$。

[0415] 实施例25.化合物38的制备。

[0416] 

[0417] 根据通用程序B从化合物A11(31mg,0.071mmol)和2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(168mg,1.41mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的38(8.7mg,25%):mp 153-154℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.60(d,J=3.5Hz,1H),8.28(s,1H),7.59(d,J=8.5Hz,1H),7.29(dd,J=8.5,4.5Hz,1H),5.16(dd,J=29.0,18.0Hz,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.22-2.00(m,1H),2.13-2.11(m,1H),2.10-2.08(m,1H),1.79-1.40(m,11H),1.33-1.11(m,10H),0.99-0.97(m,1H),0.88-0.86(m,1H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 480$[M+H]^+$。

[0418] 实施例26.化合物39和40的制备。

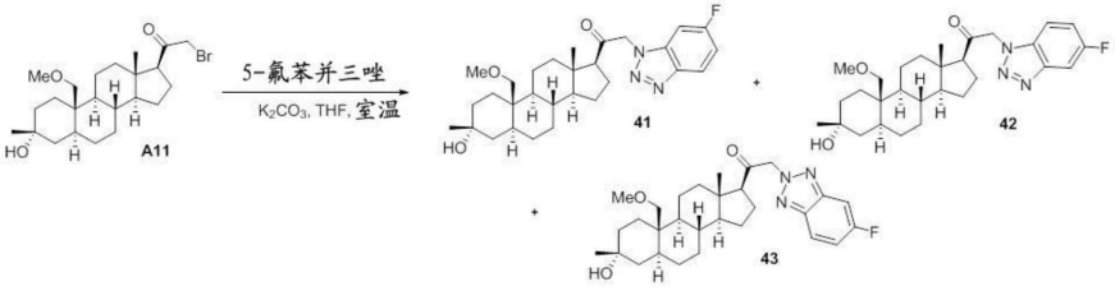
[0419] 

[0420] 根据通用程序B从化合物A11(21mg,0.047mmol)和1H-苯并三唑(33mg,0.28mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的39(13mg,58%):mp 78-80℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.11-8.07(m,1H),7.51-7.46(m,1H),7.40-7.36(m,1H),7.33(d,J=7.5,1H),5.41(s,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.71(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.17-2.10(m,1H),

2.08-2.02(m,1H),1.82-1.68(m,4H),1.67-1.42(m,7H),1.35-1.09(m,10H),1.05-0.95(m,1H),0.91-0.83(m,1H),0.76(s,3H)ppm;ESI MS m/z 480[M+H]$^+$。

[0421] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的40(7mg,30%):mp 70-72℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.90-7.85(m,2H),7.41-7.36(m,2H),5.54(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.48(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.290(s,3H),2.63(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.20(m,1H),2.17-2.12(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.80-1.68(m,4H),1.67-1.46(m,6H),1.45-1.36(m,1H),1.35-1.08(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.82(m,1H),0.77(s,3H)ppm;ESI MS m/z 480[M+H]$^+$。

[0422] 实施例27.化合物41、42和43的制备。

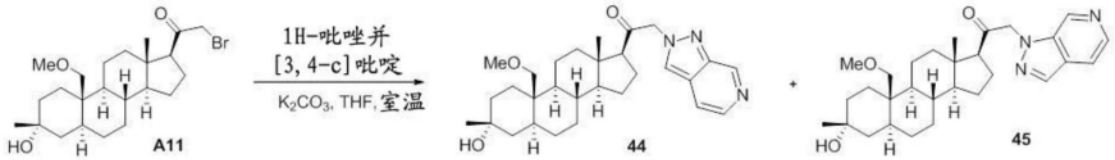
[0423] 

[0424] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.23mmol)和5-氟苯并三唑(124mg,0.91mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的43(39.2mg,40%):mp 55-60℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(dd,J=4.8,4.5Hz,1H),7.46(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.23-7.16(m,1H),5.49(q,J=18.0Hz,2H),3.48(d,J=9.9Hz,1H),3.38(d,J=9.9Hz,1H),3.37(s,3H),2.66(t,J=8.7Hz,1H),2.29-2.01(m,3H),1.79-1.50(m,15H),1.45-1.05(m,6H),1.01-0.82(m,2H),0.76(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H]$^+$。

[0425] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的41(21.2mg,34%):mp 65-70℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.03(dd,J=9.0,4.5Hz,1H),7.18-7.12(m,1H),6.99-6.58(m,1H),5.37(q,J=18.3Hz,2H),3.47(d,J=10.2Hz,1H),3.38(d,J=10.2Hz,1H),3.31(s,3H),2.72(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.02(m,3H),1.79-1.33(m,13H),1.29-0.84(m,10H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H]$^+$。

[0426] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的42(21.2mg,34%):mp 60-65℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.73(d,J=9.9Hz,1H),7.35-7.21(m,2H),5.40(q,J=18.3Hz,2H),3.49(d,J=9.9Hz,1H),3.37(d,J=10.2Hz,1H),3.30(s,3H),2.72(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.03(m,3H),1.82-1.46(m,9H),1.37-1.16(m,12H),1.06-0.84(m,2H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H]$^+$。

[0427] 实施例28.化合物44和45的制备。

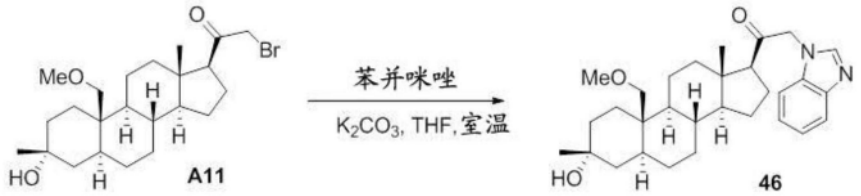
[0428] 

[0429] 根据通用程序B从化合物A11(50mg,0.11mmol)和1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(67mg,0.57mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的44(7.5mg,14%):mp 160-162℃;^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.26(s,1H),8.17(d,J=6.0Hz,1H),7.97(d,J=0.9Hz,

1H),7.53(dd,J=6.0,1.2Hz,1H),5.27(q,J=18.0Hz,2H),3.46(d,J=9.9Hz,2H),3.37(d,J=10.2Hz,2H),2.68(t,J=9.3Hz,1H),2.30-2.19(m,1H),1.18-2.01(m,3H),1.79-1.64(m,5H),1.61-1.45(m,7H),1.39-1.08(m,8H),1.05-0.84(m,3H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 480$[M+H]^+$。

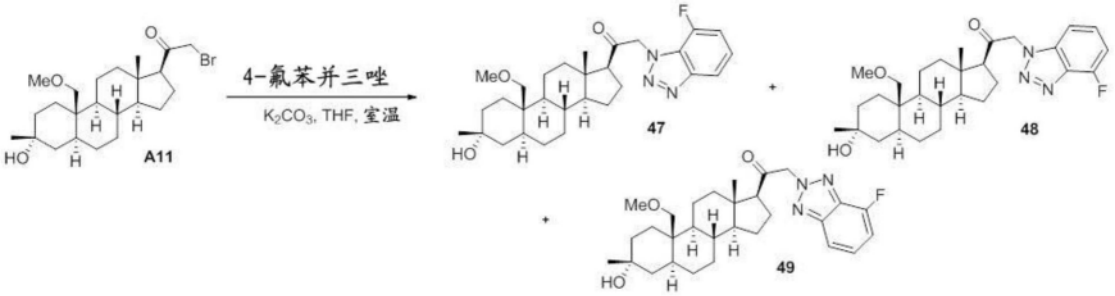
[0430] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的45(14.2mg,26%):mp 92-94℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.80(s,1H),8.34(d,J=5.4Hz,1H),8.09(d,J=0.6Hz,1H),7.64(dd,J=5.7,1.2Hz,1H),5.25(q,J=18.0Hz,2H),3.48(d,J=9.9Hz,2H),3.38(d,J=9.9Hz,2H),3.31(s,3H),2.70(t,J=8.7Hz,1H),2.27-1.98(m,3H),1.81-1.44(m,10H),1.34-1.12(m,9H),1.10-0.81(m,2H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 480$[M+H]^+$。

[0431] 实施例29.化合物46的制备。

[0432] 

[0433] 根据通用程序B从化合物A11(50mg,0.114mmol)和苯并咪唑(268mg,2.3mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的46(36.5mg,67%):mp 104-105℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.99(s,1H),7.86-7.82(m,1H),7.33-7.29(m,2H),7.20-7.18(m,1H),4.93(dd,J=24.0,18.5Hz,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.22(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.80-1.42(m,11H),1.34-1.11(m,11H),0.99-0.98(m,1H),0.88-0.86(m,1H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 479$[M+H]^+$。

[0434] 实施例30.化合物47、48和49的制备。

[0435] 

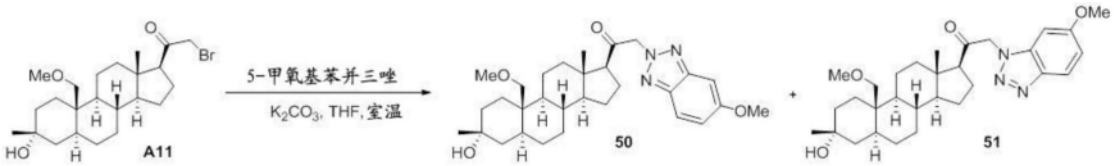
[0436] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.227mmol)和4-氟苯并三唑(311mg,2.27mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的49(22.5mg,20%):mp 125-126℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.32-7.30(m,1H),7.03(dd,J=10.5,7.5Hz,1H),5.54(dd,J=28.0,17.0Hz,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.67(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.22(m,1H),2.15-2.13(m,1H),2.05-2.03(m,1H),1.78-1.50(m,9H),1.42-1.40(m,1H),1.34-1.12(m,11H),0.99-0.98(m,1H),0.87-0.86(m,1H),0.77(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498$[M+H]^+$。

[0437] 进一步洗脱得到呈白色固体状的47(7.3mg,6%):mp 83-84℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.29-7.27(m,1H),7.13(dd,J=10.5,7.5Hz,1H),5.54(s,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),

2.24-2.22(m,1H),2.15-2.13(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.79-1.73(m,4H),1.63-1.43(m,7H),1.34-1.13(m,10H),1.02-1.00(m,1H),0.89-0.87(m,1H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H]$^+$。

[0438] 进一步洗脱得到呈白色固体状的48(26.3mg,23%):mp 129-130℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.42(td,J=8.0,4.5Hz,1H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.04(dd,J=10.0,7.5Hz,1H),5.42(s,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.23-2.21(m,1H),2.15-2.13(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.78-1.46(m,10H),1.34-1.12(m,11H),1.01-0.99(m,1H),0.89-0.88(m,1H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H]$^+$。

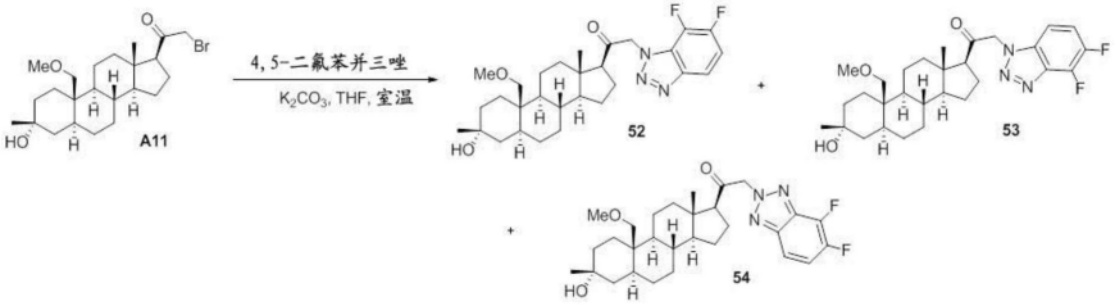
[0439] 实施例31.化合物50和51的制备。

[0440] 

[0441] 根据通用程序B从化合物A11(140mg,0.32mmol)和5-甲氧基苯并三唑(132mg,0.89mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的50(12.9mg,8%):mp 165-166℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.72(d,J=10.0Hz,1H),7.07-7.05(m,2H),5.43(dd,J=29.5,17.0Hz,2H),3.87(s,3H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.63(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.22(m,1H),2.14-2.12(m,1H),2.05-2.04(m,1H),1.77-1.69(m,4H),1.62-1.10(m,17H),0.99-0.98(m,1H),0.86-0.84(m,1H),0.76(s,3H)ppm;ESI MS m/z 510[M+H]$^+$。

[0442] 进一步洗脱得到呈白色固体状的51(11.8mg,7%):mp 106-107℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,J=9.0Hz,1H),7.02(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),6.61(d,J=2.0Hz,1H),5.33(d,J=3.5Hz,2H),3.88-3.86(m,3H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.23-2.21(m,1H),2.15-2.13(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.76-1.70(m,4H),1.64-1.44(m,6H),1.34-1.13(m,11H),0.99-0.98(m,1H),0.89-0.87(m,1H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 510[M+H]$^+$。

[0443] 实施例32.化合物52、53和54的制备。

[0444] 

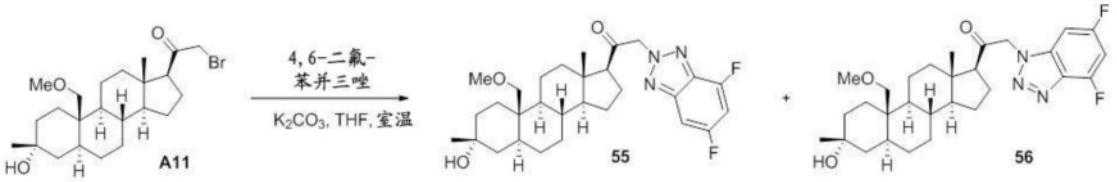
[0445] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.23mmol)和4,5-二氟苯并三唑(352mg,2.3mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的54(46.0mg,32%):mp 86-87℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.63(ddd,J=9.0,3.5,1.0Hz,1H),7.30-7.28(m,1H),5.53(dd,J=31.5,17.0Hz,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),

2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.22(m,1H),2.14-2.12(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.78-1.73(m,4H),1.63-1.41(m,7H),1.34-1.12(m,10H),1.03-1.00(m,1H),0.88-0.86(m,1H),0.77(s,3H)ppm;ESI MS m/z 498[M+H-H_2O]$^+$。

[0446] 进一步洗脱得到呈白色固体状的52(19.3mg,13%):mp 82-83℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.80(ddd,J=9.0,3.5,1.0Hz,1H),7.23-7.21(m,1H),5.52(s,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.23-2.21(m,1H),2.14-2.12(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.79-1.72(m,4H),1.64-1.44(m,7H),1.35-1.13(m,10H),1.02-1.01(m,1H),0.89-0.88(m,1H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 516[M+H]$^+$。

[0447] 进一步洗脱得到呈白色固体状的53(34.3mg,24%):mp 144-145℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.37(m,1H),7.04(ddd,J=9.0,3.0,1.0Hz,1H),5.41(dd,J=22.5,18.0Hz,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.71(t,J=9.0Hz,1H),2.24-7.22(m,1H),2.12.14-2.12(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.78-1.71(m,4H),1.64-1.47(m,7H),1.34-1.13(m,10H),1.02-1.01(m,1H),0.89-0.88(m,1H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 516[M+H]$^+$。

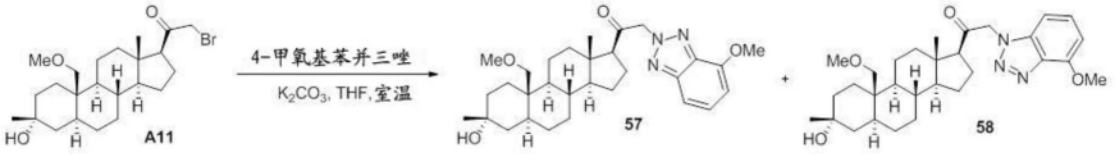
[0448] 实施例33.化合物55和56的制备。

[0449] 

[0450] 根据通用程序B从化合物A11(125mg,0.28mmol)和4,6-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(219mg,1.60mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的55(28mg,19%):mp182-186℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.30(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.90(ddd,J=9.9,9.9,2.1Hz,1H),5.55(d,J_{AB}=17.1Hz,1H),5.47(d,J_{AB}=17.1Hz,1H),3.48(d,J=9.9Hz,1H),3.37(d,J=10.2Hz,1H),3.30(s,3H),2.67(t,J=8.7Hz,1H),2.30-2.17(m,1H),2.17-2.09(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.83-1.66(m,4H),1.66-1.40(m,7H),1.40-0.81(m,12H),0.76(s,3H)ppm;ESI MS m/z 516[M+H]$^+$。

[0451] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的56(19mg,13%):mp 96-100℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.87(ddd,J=9.6,9.6,1.8Hz,1H),6.79(ddd,J=7.5,2.1,0.6Hz,1H),5.41(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.34(d,J_{AB}=18.3Hz,1H),3.49(d,J=9.9Hz,1H),3.38(d,J=9.9Hz,1H),3.31(s,3H),2.72(t,J=8.7Hz,1H),2.30-2.00(m,3H),1.85-1.41(m,11H),1.38-0.82(m,12H),0.74(s,3H)ppm;SI MS m/z 516[M+H]$^+$。

[0452] 实施例34.化合物57和58的制备。

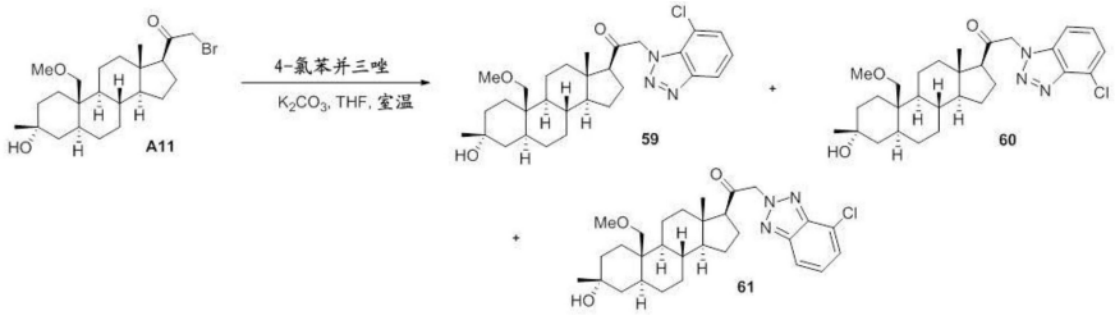
[0453] 

[0454] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.23mmol)和4-甲氧基苯并三唑(675mg,4.5mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈浅棕色固体状的58(27mg,23%):mp 78-80℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.39(t,J=8.0Hz,1H),6.86(d,J=8.1Hz,1H),6.70(d,J=

7.8Hz,1H),5.37(dd,J=18.0,2.7Hz,2H),4.12(s,3H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.1Hz,1H),3.30(s,3H),2.68(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.18(m,1H),2.14-2.09(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.76-1.69(m,4H),1.64-1.55(m,3H),1.54-1.37(m,4H),1.36-1.19(m,10H),1.18-1.08(m,2H),1.04-0.93(m,1H),0.90-0.84(m,2H),0.75(s,3H)ppm;APCI MS m/z 510$[M+H]^+$。

[0455] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的57(33mg,29%):mp 200-202℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),6.76(d,J=7.7Hz,1H),5.58(dd,J=17.9,9.3Hz,2H),3.89(s,3H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.39(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.67(t,J=8.9Hz,1H),2.25-2.18(m,1H),2.15-2.11(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.73-1.67(m,3H),1.65-1.47(m,7H),1.42-1.11(m,12H),1.04-0.95(m,1H),0.89-10.84(m,1H),0.75(s,3H)ppm;APCI MS m/z 510$[M+H]^+$。

[0456] 实施例35.化合物59、60和61的制备。

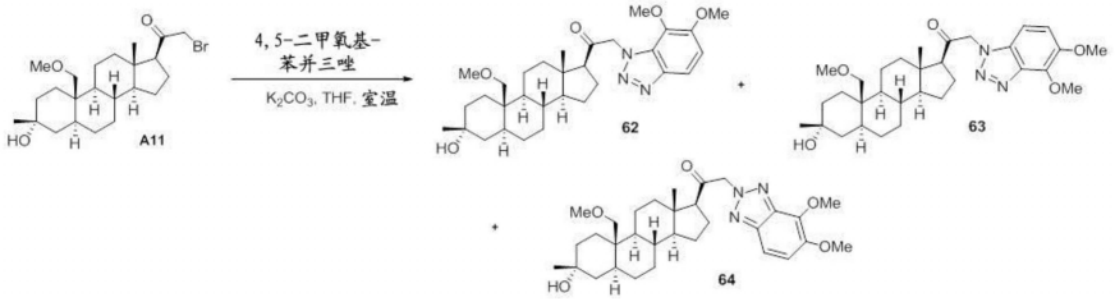
[0457] 

[0458] 根据通用程序B从化合物A11(150mg,0.34mmol)和4-氯苯并三唑(156mg,1.02mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈浅棕色固体状的61(64mg,37%):mp 170-172℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.79(dd,J=8.5,0.5Hz,1H),7.40(dd,J=7.0,0.5Hz,1H),7.32(dd,J=8.5,7.5Hz,1H),5.57(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.53(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.28-2.18(m,1H),2.17-2.10(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.81-1.68(m,4H),1.66-1.46(m,6H),1.44-1.36(m,1H),1.35-1.08(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.83(m,1H),0.77(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514$[M+H]^+$。

[0459] 进一步洗脱得到呈浅棕色固体状的59(8mg,4%):mp 162-164℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J=8.5Hz,1H),7.43(d,J=7.5,1H),7.29(t,J=7.5,1H),5.71(s,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.72(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.10(m,2H),2.08-2.02(m,1H),1.85-1.37(m,11H),1.35-1.09(m,10H),1.05-0.95(m,1H),0.91-0.83(m,1H),0.76(s,3H)ppm;APCI MS m/z 514$[M+H]^+$。

[0460] 进一步洗脱得到呈浅棕色固体状的60(32mg,18%):mp 105-107℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.36(m,2H),7.23(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),5.42(s,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.71(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.18-2.10(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.82-1.68(m,4H),1.67-1.42(m,7H),1.35-1.09(m,10H),1.05-0.95(m,1H),0.91-0.84(m,1H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514$[M+H]^+$。

[0461] 实施例36.化合物62、63和64的制备。

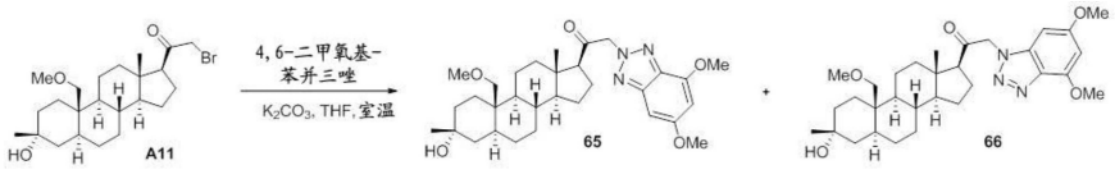
[0462] 

[0463] 根据通用程序B从化合物A11(100mg,0.23mmol)和4,5-二甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(101mg,0.57mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈浅黄色固体状的64(32mg,26%):mp 188-190℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.50(d,J=9.0Hz,1H),7.22(d,J=9.5Hz,1H),5.49(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.43(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),4.27(s,3H),3.95(s,3H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.63(t,J=8.5Hz,1H),2.27-2.17(m,1H),2.16-2.10(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.79-1.68(m,4H),1.65-1.46(m,7H),1.42-1.08(m,10H),1.03-0.93(m,1H),0.89-0.81(m,1H),0.76(s,3H)ppm;APCI MS m/z 540$[M+H]^+$。

[0464] 进一步洗脱得到呈白色固体状的63(19mg,15%):mp 88-90℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.24(d,J=9.0Hz,1H),6.82(d,J=9.0Hz,1H),5.36(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.32(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),4.57(s,3H),3.93(s,3H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.69(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.17(m,1H),2.16-2.10(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.80-1.68(m,4H),1.66-1.41(m,7H),1.36-1.09(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.83(m,1H),0.74(s,3H)ppm;APCI MS m/z 540$[M+H]^+$。

[0465] 进一步洗脱得到呈白色固体状的62(13mg,11%):mp 110-112℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.75(br s,1H),7.11(d,J=7.5Hz,1H),5.54(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.50(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.96(s,3H),3.90(s,3H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.69(t,J=8.5Hz,1H),2.28-2.01(m,3H),1.83-1.68(m,4H),1.65-1.47(m,6H),1.44-1.37(m,1H),1.36-1.08(m,10H),1.04-0.94(m,1H),0.90-0.83(m,1H),0.76(s,3H)ppm;APCI MS m/z 540$[M+H]^+$。

[0466] 实施例37.化合物65和66的制备。

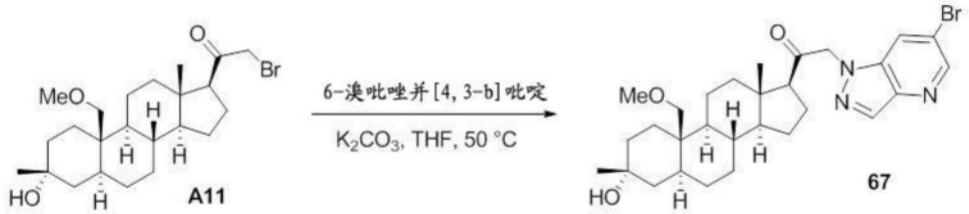
[0467] 

[0468] 根据通用程序B从化合物A11(125mg,0.28mmol)和4,6-二甲氧基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(127mg,0.71mmol)制备,通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈浅黄色固体状的65(42mg,28%):mp 106-108℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.67(d,J=2.0Hz,1H),6.33(d,J=2.0Hz,1H),5.43(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.38(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),3.98(s,3H),3.96(s,3H),3.47(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.61(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.13-2.07(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.77-1.67(m,4H),1.63-1.46(m,7H),1.39-1.08(m,10H),1.02-0.93(m,1H),0.88-0.80(m,1H),0.75(s,3H)ppm;APCI MS m/

z 540[M+H]$^+$。

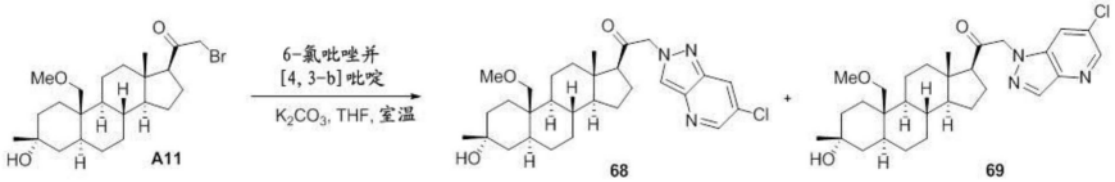
[0469] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的66(52mg,34%):mp 110-112℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.34(d,J=2.0Hz,1H),6.16(d,J=2.0Hz,1H),5.28(s,2H),4.06(s,3H),3.84(s,3H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.29(s,3H),2.66(t,J=9.0Hz,1H),2.25-2.16(m,1H),2.13-2.08(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.79-1.67(m,4H),1.64-1.46(m,6H),1.45-1.37(m,1H),1.35-1.08(m,10H),1.03-0.93(m,1H),0.89-0.82(m,1H),0.74(s,3H)ppm;APCI MS m/z 540[M+H]$^+$。

[0470] 实施例38.化合物67的制备。

[0471] 

[0472] 根据通用程序B从化合物A11(200mg,0.45mmol)和6-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(450mg,2.27mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈灰白色固体状的67(43mg,17%):mp 102-105℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.23(s,1H),7.75(s,1H),5.16(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.06(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.68(t,J=9.3Hz,1H),2.30-1.93(m,3H),1.92-1.38(m,11H),1.37-0.80(m,12H),0.73(s,3H)ppm;ESI MS m/z 558[M+H]$^+$。

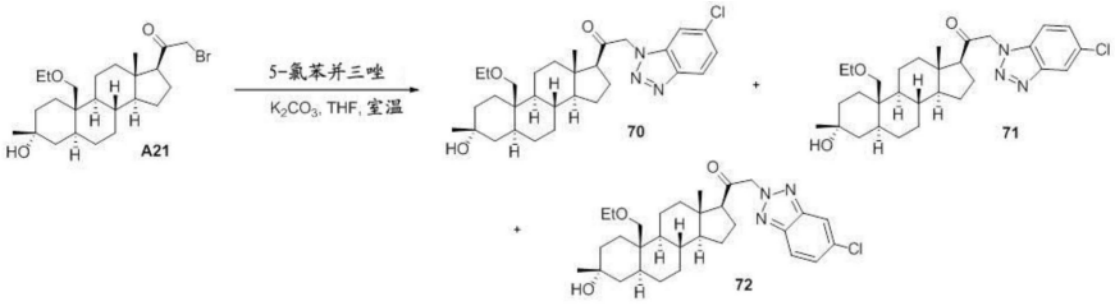
[0473] 实施例39.化合物68和69的制备。

[0474] 

[0475] 根据通用程序B从化合物A11(86mg,0.19mmol)和6-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(570mg,3.7mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的68(12mg,12%):mp 88-90℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H),8.51(s,1H),8.34(s,1H),5.40-5.22(m,2H),3.48(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.67(t,J=8.6Hz,1H),2.27-2.21(m,1H),2.11-1.86(m,2H),1.85-1.41(m,11H),1.34-1.09(m,11H),1.04-0.93(m,1H),0.91-0.81(m,1H),0.73(s,3H)ppm;APCI MS m/z 514[M+H]$^+$。

[0476] 进一步洗脱得到呈白色固体状的69(40mg,40%):mp 115-117℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,1H),8.40(s,1H),7.77(s,1H),5.18(dd,J=18.0,32.1Hz,2H),3.49(d,J=10.0Hz,1H),3.38(d,J=10.0Hz,1H),3.30(s,3H),2.69(t,J=8.9Hz,1H),2.24-2.18(m,1H),2.14-2.10(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.80-1.68(m,4H),1.67-1.56(m,3H),1.55-1.42(m,4H),1.39-1.11(m,10H),1.05-0.98(m,1H),0.91-0.85(m,1H),0.73(s,3H)ppm;APCI MS m/z 514[M+H]$^+$。

[0477] 实施例40.化合物70、71和72的制备。

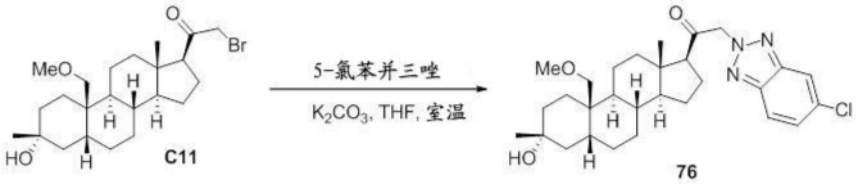
[0478] 

[0479] 根据通用程序B从化合物A21(200mg,0.44mmol)和5-氯苯并三唑(1.35g,8.8mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的72(12.6mg,5%):mp 76-77℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=1.5Hz,1H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.34(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),5.50(dd,J=32.5,17.0Hz,2H),3.52(d,J=9.5Hz,1H),3.43-3.38(m,3H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.25-2.23(m,1H),2.14-2.13(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.77-1.48(m,10H),1.41-1.38(m,1H),1.33-1.11(m,13H),1.02-1.00(m,1H),0.88-0.86(m,1H),0.75(s,3H)ppm;ESI MS m/z 528$[M+H]^+$。

[0480] 进一步洗脱得到呈白色固体状的70(17.1mg,7%):mp 69-70℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,J=9.0Hz,1H),7.35-7.33(m,2H),5.37(dd,J=40.5,18.0Hz,2H),3.53(d,J=9.5Hz,1H),3.43-3.40(m,3H),2.72(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.23(m,1H),2.16-2.14(m,1H),2.08-2.06(m,1H),1.79-1.42(m,11H),1.37-1.13(m,11H),1.01-0.99(m,1H),0.88(t,J=7.0Hz,3H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 528$[M+H]^+$。

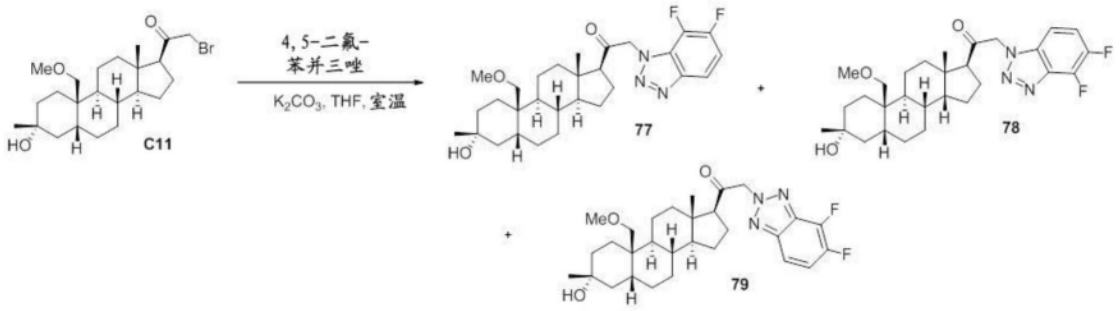
[0481] 进一步洗脱得到呈白色固体状的71(23.6mg,10%):mp 82-83℃;^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=1.5Hz,1H),7.45(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),5.40(dd,J=29.5,18.0Hz,2H),3.53(d,J=10.0Hz,1H),3.42-3.39(m,3H),2.71(t,J=9.0Hz,1H),2.24-2.23(m,1H),2.16-2.14(m,1H),2.08-2.05(m,1H),1.77-1.48(m,11H),1.33-1.13(m,11H),1.02-0.99(m,1H),0.88(t,J=7.0Hz,3H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 528$[M+H]^+$。

[0482] 实施例41.化合物76的制备。

[0483] 

[0484] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(120mg,0.27mmol)和5-氯苯并咪唑(125mg,0.82mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈白色固体状的76(19mg,14%):mp 85-87℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.80(m,2H),7.35(d,J=9.1Hz,1H),5.49(s,2H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.64(t,J=8.5Hz,1H),2.27-2.12(m,2H),1.94-1.85(m,2H),1.84-1.36(m,15H),1.35-1.14(m,10H),0.73(s,3H)ppm;APCI MS m/z 514$[M+H]^+$。

[0485] 实施例42.化合物77、78和79的制备。

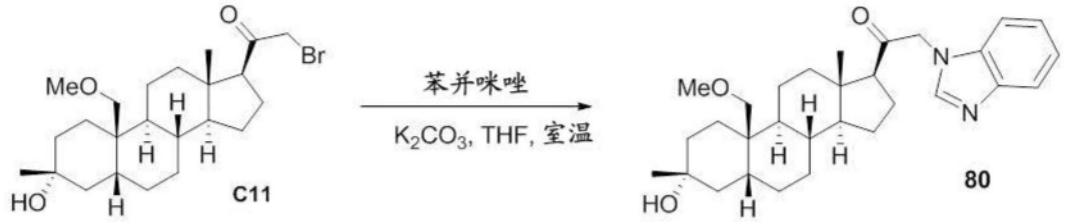
[0486] 

[0487] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(120mg,0.27mmol)和4,5-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(126mg,0.82mmol)制备,依次通过硅胶柱色谱法和反相制备型HPLC半纯化,得到呈白色固体状的79(62mg,44%):mp 103-105℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.64(ddd,J=9.0,3.5,1.0Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),5.54(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),5.49(d,J_{AB}=17.0Hz,1H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.18(m,1H),2.17-2.11(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.84-1.73(m,3H),1.68-1.40(m,9H),1.40-1.11(m,10H),0.74(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514$[M-H]^-$。

[0488] 进一步洗脱得到呈白色固体状的77(20mg,14%):mp 98-100℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.81(ddd,J=9.0,4.0,1.0Hz,1H),7.24-7.19(m,1H),5.54(d,J_{AB}=18.5Hz,1H),5.50(d,J_{AB}=18.5Hz,1H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.71(t,J=9.0Hz,1H),2.27-2.17(m,1H),2.17-2.10(m,1H),1.98-1.89(m,2H),1.88-1.72(m,3H),1.70-1.42(m,9H),1.40-1.10(m,10H),0.72(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514$[M-H]^-$。

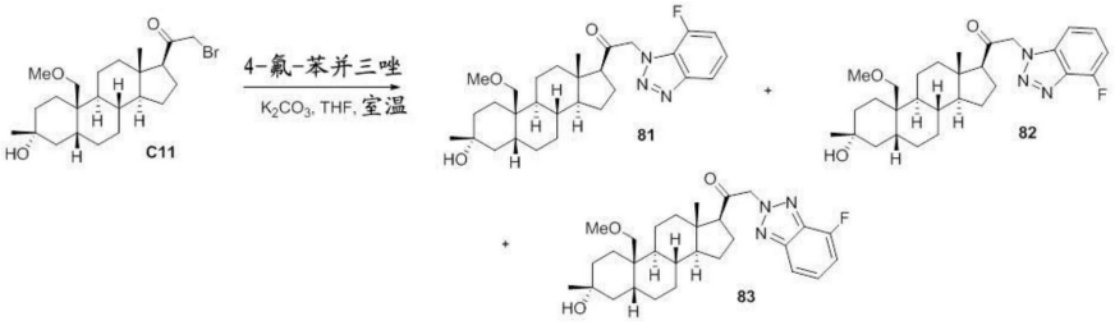
[0489] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的78(39mg,28%):mp 100-102℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.34(m,1H),7.05(ddd,J=9.0,3.0,1.0Hz,1H),5.44(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),5.36(d,J_{AB}=18.0Hz,1H),3.53(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.23(d,J=9.0Hz,1H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.17(m,1H),2.17-2.11(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.84-1.73(m,3H),1.69-1.42(m,9H),1.41-1.12(m,10H),0.71(s,3H)ppm;ESI MS m/z 514$[M-H]^-$。

[0490] 实施例43.化合物80的制备。

[0491] 

[0492] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(100mg,0.23mmol)和苯并咪唑(80mg,0.68mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的80(68mg,63%):mp 130-132℃;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74(b s,1H),7.91-7.87(m,1H),7.41-7.38(m,2H),7.25-7.22(m,1H),5.16(dd,J=18.3,5.8Hz,2H),3.54(d,J=9.1Hz,1H),3.34(s,3H),3.23(d,J=9.1Hz,1H),2.71(t,J=8.9Hz,1H),2.29-2.08(m,2H),1.94-1.09(m,26H),0.72(s,3H)ppm;APCI MS m/z 479$[M+H]^+$。

[0493] 实施例44.化合物81、82和83的制备。

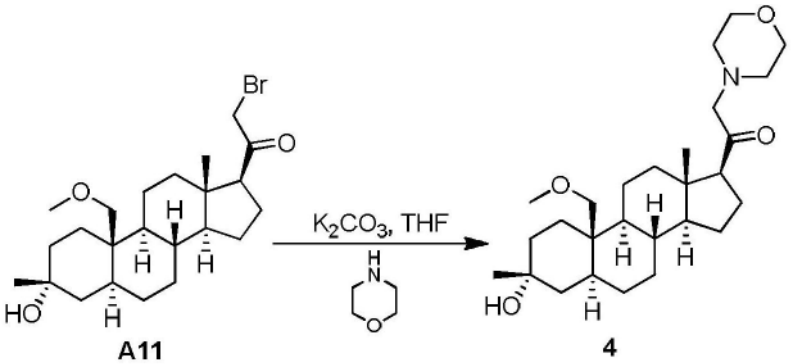
[0494] 

[0495] 根据通用程序E步骤2从化合物C11(120mg,0.27mmol)和4-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(112mg,0.82mmol)制备,通过反相制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的82(40mg,30%):mp 199-201℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.40(m,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),5.41(dd,J=18.0,9.2Hz,2H),3.54(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.23(d,J=9.0Hz,1H),2.70(t,J=8.9Hz,1H),2.27-2.13(m,2H),1.97-1.89(m,2H),1.83-1.68(m,5H),1.67-1.43(m,9H),1.41-1.12(m,9H),0.72(s,3H)ppm;APCI MS m/z 498$[M+H]^+$。

[0496] 进一步洗脱得到呈白色固体状的81(20mg,15%):mp 98-100℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.26(m,1H),7.15-7.11(m,1H),5.43(dd,J=18.2,0.95Hz,2H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.70(t,J=9.0Hz,1H),2.25-2.12(m,2H),1.97-1.75(m,6H),1.70-1.44(m,9H),1.39-1.13(m,10H),0.72(s,3H)ppm;APCI MS m/z 498$[M+H]^+$。

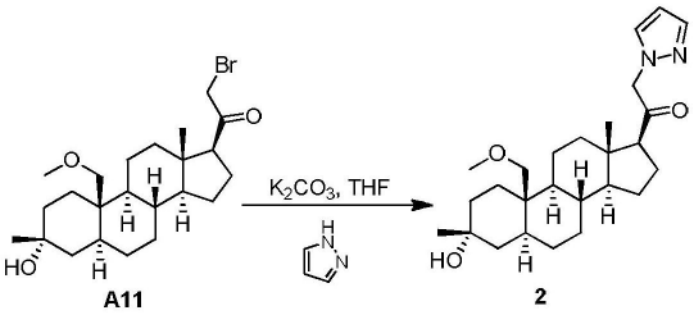
[0497] 进一步洗脱得到呈灰白色固体状的83(48mg,36%):mp 172-174℃;^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.06-7.02(m,1H),5.53(dd,J=17.0,2.6Hz,2H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.34(s,3H),3.21(d,J=9.0Hz,1H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.26-2.13(m,3H),1.96-1.89(m,2H),1.83-1.71(m,3H),1.67-1.40(m,9H),1.37-1.11(m,9H),0.74(s,3H)ppm;APCI MS m/z 498$[M+H]^+$。

[0498] 实施例45.化合物4的制备。

[0499] 

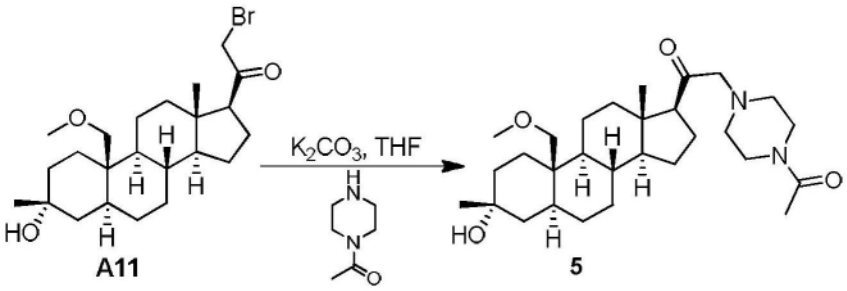
[0500] 向化合物A11(40mg,0.09mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加吗啉(390mg,4.5mmol)和K_2CO_3(120mg,0.9mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后LCMS显示反应完成。将反应物用EtOAc(40mL)稀释,并用盐水(15mL×2)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的化合物4(18mg,45%)。化合物4:^{1}H NMR:(500MHz,$CDCl_3$),δ(ppm),3.79-3.77(m,4H),3.48(AB,1H,J=10Hz),3.38(AB,1H,J=10Hz),3.30(s,3H),3.22(s,2H),2.58(t,1H,J=9.3Hz),2.5(s,4H),1.25(s,3H),0.66(s,3H)。

[0501] 实施例46.化合物2的制备。

[0502] 

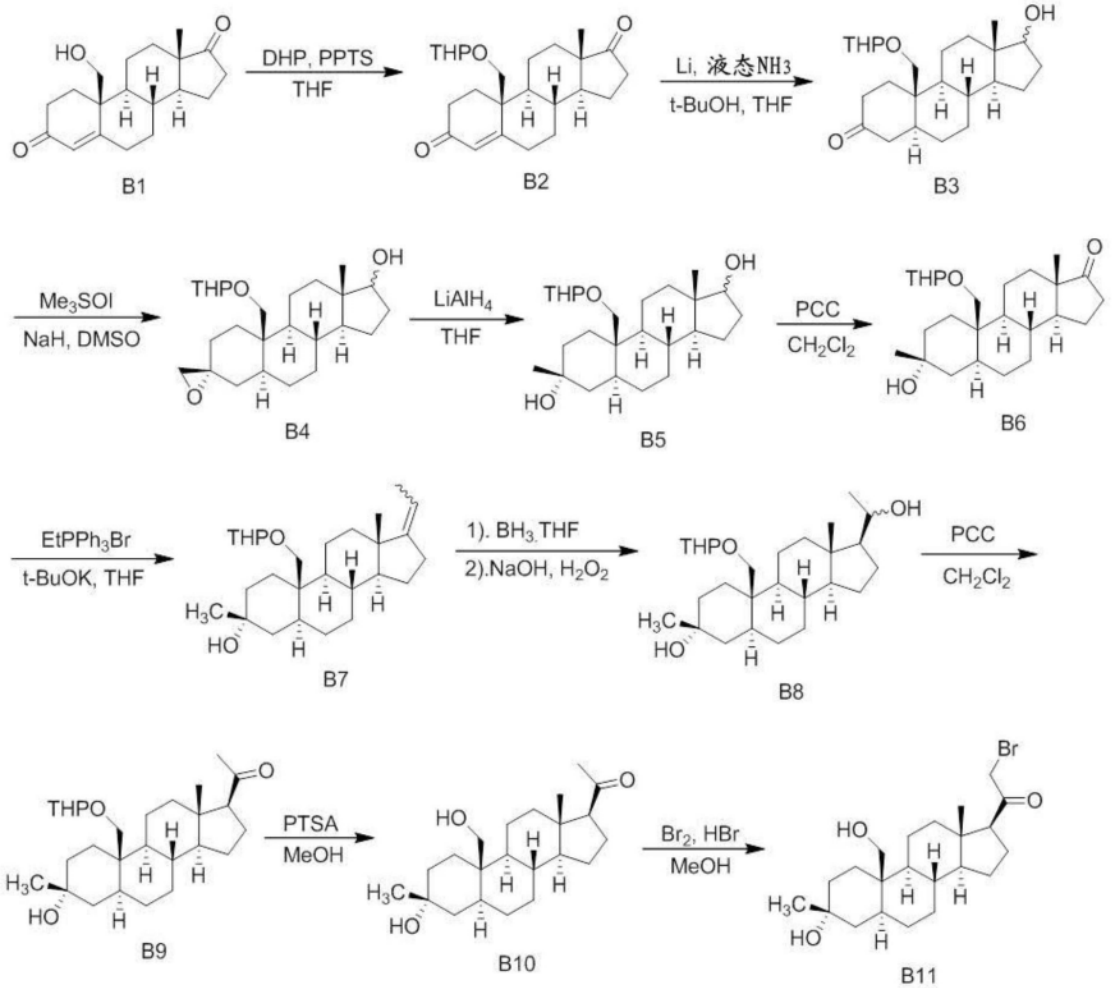
[0503] 向化合物A11(40mg,0.09mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加1H-吡唑(300mg,4.5mmol)和K_2CO_3(120mg,0.9mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后LCMS显示反应完成。将反应物用EtOAc(40mL)稀释并用盐水(15mL×3)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2(16mg,40%)。化合物2:^{1}H NMR:(500MHz,$CDCl_3$),δ(ppm),7.57(d,1H,J=1Hz),7.43(d,1H,J=1.5Hz),6.35(s,1H),4.98(AB,1H,J=17.5Hz),4.90(AB,1H,J=18Hz),3.48(AB,1H,J=10.5Hz),3.39(AB,1H,J=9.5Hz),3.31(s,3H),2.60(t,1H,J=8.8Hz),1.25(s,3H),0.72(s,3H)。

[0504] 实施例47.化合物5的制备。

[0505] 

[0506] 将化合物A11(30mg,0.07mmol)、K_2CO_3(50mg)和1-(哌嗪-1-基)乙酮(200mg)溶解在THF(3mL)中并在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的化合物5(6mg,20%)。化合物5:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$),δ(ppm),3.68-3.66(m,2H),3.51(t,2H,J=5Hz),3.45(AB,1H,J=10Hz),3.37(AB,1H,J=10Hz),3.28(s,3H),3.21(s,2H),2.52-2.44(m,5H),2.08(s,3H),1.23(s,3H),0.64(s,3H)。

[0507] 实施例48.化合物B11的制备。



[0508]

[0509] 步骤1.化合物B2的制备。将化合物B1(10.0g,33mmol)溶解在100mL THF中。添加二氢吡喃(25ml,270mmol)和PPTS(4.16,16mmol)并且将所得反应混合物在室温下剧烈搅拌15小时。在减压下浓缩后,将反应混合物溶在EtOAc(500mL)中,用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,通过硅胶色谱法(洗脱剂:石油醚/EtOAc＝10/1～3/1)纯化残余物,得到12.52g化合物B2(97.65％)。化合物B2:LC-MS:m/z＝409.0$[M+Na]^+$

[0510] 步骤2.化合物B3的制备。在-70℃下将锂金属(3.0g,0.4mmol)添加至三颈烧瓶中的浓氨(500ml)中。然后逐滴添加化合物B2(5.0g,13mmol)和叔-BuOH(0.95g,13mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的溶液并搅拌0.8小时。添加氯化铵(30.0g)以淬灭反应并且使氨蒸发过夜。用EtOAc(300mL)萃取残余物。将有机层用饱和NaCl溶液(2×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,通过硅胶色谱法(洗脱剂:石油醚/EtOAc＝10/1～2/1)纯化残余物,得到2.0g化合物3(39.60％)。化合物B3:LC-MS:m/z＝413.3$[M+Na]^+$

[0511] 步骤3.化合物B4的制备。将Me_3SOI(16.9g,76.80mmol)溶解在80mL DMSO中并添加NaH(1.84g,76.80mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后添加溶解在60mL DMSO中的化合物B3(6.0g,15.36mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。然后将水(10mL)添加至反应混合物中。用EtOAc(300mL×3)萃取水性反应混合物。将萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。粗化合物B4不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[0512] 步骤4.化合物B5的制备。在0℃下将粗化合物B4缓慢地添加至$LiAlH_4$(1.75g,51mmol)于100ml无水THF中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后缓慢地添加

2.1g的15%NaOH水溶液以淬灭反应。用EtOAc(200mL×3)萃取反应混合物。有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。粗化合物B5不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[0513] 步骤5.化合物B6的制备。将粗化合物B5溶解在100ml无水CH_2Cl_2中,并且在0℃下添加4.0g PCC。然后将混合物在室温下搅拌6小时。然后将反应混合物过滤,浓缩并通过使用10/1～3/1石油醚:乙酸乙酯=10/1-3/1洗脱的硅胶快速色谱法纯化,得到化合物B6,3.10g(50.89%,三步产率)。

[0514] 步骤6.化合物B7的制备。在N_2气氛下向乙基三苯基溴化鏻(14.20g,38.3mmol)于无水THF(40mL)中的悬浮液中添加KOtBu(4.30g,38.3mmol)。将混合物回流加热1小时,此时混合物变成亮橙色。然后将无水THF(25mL)中的化合物B6(3.1g,7.66mmol)添加至上述回流溶液中并在回流下搅拌过夜。在冷却至室温后,将溶液倒入盐水(100mL)中。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取水溶液。将提取物用盐水(30mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAC:10/1到4/1)纯化,得到呈白色固体状的化合物B7 2.2g(68.97%)。此外,还获得C-3异构体(0.30g,9.63%)。

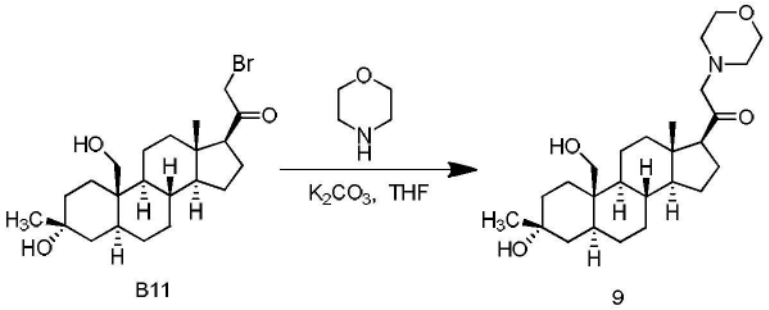
[0515] 步骤7.化合物B8的制备。向化合物B7(3g,7.2mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中添加硼烷-四氢呋喃复合物(29mL的1.0M THF溶液)并且将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。缓慢地添加10%NaOH水溶液(20mL)。将混合物在冰中冷却并且缓慢地添加30%H_2O_2水溶液(20mL)。将混合物在环境温度下搅拌1小时,然后用CH_2Cl_2(3×100mL)萃取。将合并的CH_2Cl_2提取物用10%$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)洗涤,其不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[0516] 步骤8.化合物B9的制备。最后步骤的化合物B8的合并的CH_2Cl_2提取物不经进一步纯化即使用。在0℃下添加3.5g PCC。然后将混合物在室温下搅拌6小时。将混合物过滤,浓缩并通过使用12/1～7/1(石油醚:乙酸乙酯)洗脱的硅胶快速色谱法纯化,得到1.28g化合物B9(41.23%,两个步骤)。化合物B9:LC-MS:m/z=455.3$[M+Na]^+$。^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):4.57和4.53(1H,t,J=3.5Hz),3.96和3.87(1H,AB,J=11.0Hz,),3.82(1H,t,J=9.5Hz),3.56～3.53(1H,m),3.44和3.27(1H,AB,J=10.5Hz),2.53(1H,t,J=9.0Hz),2.12和2.11(3H,s),1.22和1.21(3H,s),0.64和0.61(1H,s)。

[0517] 步骤9.化合物B10的制备。将化合物B9(1.28g,2.96mmol)溶解在50mL无水MeOH中并添加100mg PTSA。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应混合物。通过使用8/1～2/1(石油醚:EtOAc)洗脱的硅胶快速色谱法分离这种产物混合物,得到674mg化合物B10(65.32%)。化合物B10:LC-MS:m/z=331.3$[M-H2O+H]^+$,m/z=349.2$[M+H]^{+1}$H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):3.89(1H,AB,J=12.0Hz),3.72(1H,AB,J=12.0Hz),2.53(1H,t,J=9.0Hz),2.11(3H,s),1.22(3H,s),0.64(3H,s)。^{13}C NMR(125.77MHz,CDCl3)δ(ppm):209.78,69.68,63.80,60.12,57.07,54.39,44.36,42.04,41.18,39.62,39.31,36.05,35.39,31.85,31.68,31.54,28.04,27.91,24.39,22.86,22.75,13.72。

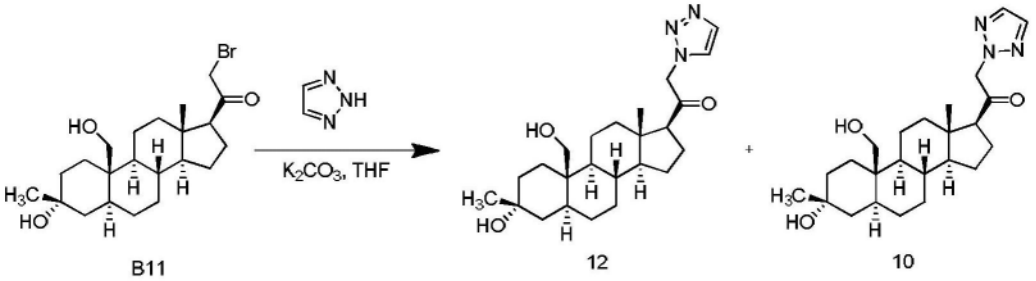
[0518] 步骤10.化合物B11的制备。将化合物B10(50mg,0.14mmol)溶解在5mL无水MeOH中并添加3滴Br_2和2滴HBr水溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后将反应混合物在0℃下用三乙胺处理,在减压下浓缩并且不经进一步纯化而直接用于下一步骤中。化合物B11:LC-MS:m/z=410.1&411.2$[M-H2O+H]^+$。

[0519] 实施例49.化合物9的制备。

[0520] 

[0521] 直接使用粗化合物B11,添加8mL THF和100mg K_2CO_3、0.5ml吗啉。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释溶液。将所得溶液用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。利用反相制备型HPLC纯化残余物,得到25mg(41.18%,两个步骤,来自50mg化合物B10)呈白色固体状的产物9。化合物9:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):3.89(1H,dd,J=4.0Hz,J=11.5Hz),3.76(4H,t,J=4.5Hz),3.72(1H,dd,J=3.0Hz,J=11.0Hz),3.19(2H,s),2.58(1H,t,J=9.5Hz),2.45-2.55(4H,m),2.20~2.15(1H,m),2.07~2.04(1H,m),1.92~1.89(1H,m),1.23(3H,s),0.67(3H,s)。

[0522] 实施例50.化合物12和10的制备。

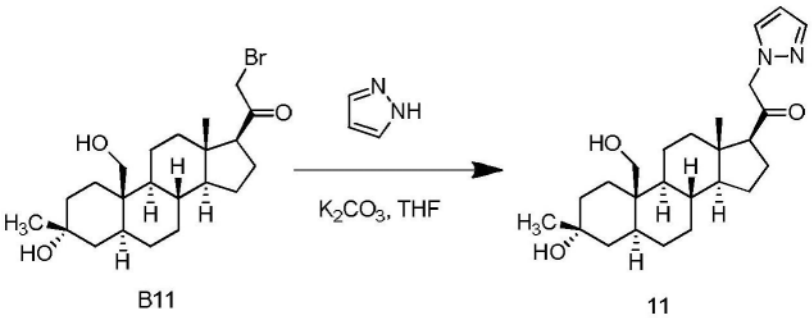
[0523] 

[0524] 直接使用粗化合物B11,并且添加8mL无水THF和100mg K_2CO_3、0.5ml1H-1,2,3-三唑。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(100mL)稀释溶液。将所得溶液用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。利用反相制备型HPLC纯化残余物,得到10mg呈白色固体状的化合物12和19mg化合物10。

[0525] 化合物12:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):7.76(1H,s),7.64(1H,s),5.24(1H,AB,J=17.5Hz),5.16(1H,AB,J=18.0Hz),3.89(1H,AB,J=11.5Hz),3.73(1H,AB,J=11.5Hz),2.65(1H,t,J=9.0Hz),2.25~2.19(1H,m),2.10~2.05(2H,m),1.23(3H,s),0.71(3H,s)。

[0526] 化合物10:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):7.68(2H,s),5.25(1H,AB,J=17.5Hz),5.22(1H,AB,J=17.5Hz)3.89(1H,AB,J=11.5Hz),3.73(1H,AB,J=11.5Hz),2.58(1H,t,J=8.5Hz),2.24~2.20(1H,m),2.11~2.04(21H,m),1.23(3H,s),0.75(3H,s)。

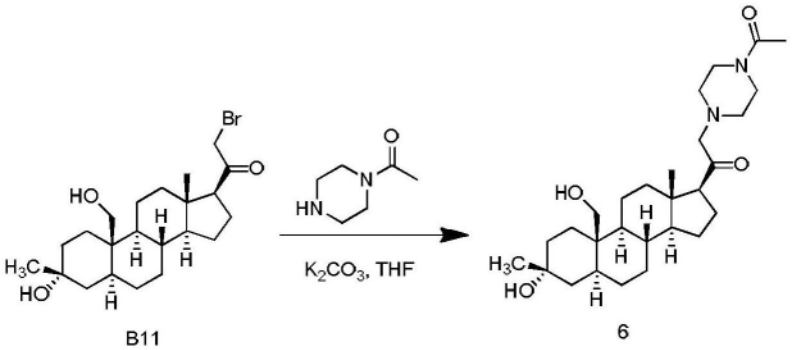
[0527] 实施例51.化合物11的制备。

[0528] 

[0529] 直接使用粗化合物B11,添加8mL无水THF和100mg K_2CO_3、0.5ml吡唑。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释溶液。将所得溶液用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。利用反相制备型HPLC纯化残余物,得到30mg呈白色固体状的化合物11。化合物11:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):7.54(1H,d,J=1.0Hz),7.40(1H,dt,J=2.0Hz),6.33(1H,t,J=1.5Hz),4.94(1H,AB,J=17.5Hz),4.90(1H,AB,J=17.0Hz),3.88(1H,AB,J=11.5Hz),3.73(1H,AB,J=12.0Hz),2.58(1H,t,J=8.5Hz)2.23~2.17(1H,m),2.07~2.05(2H,m),1.23(3H,s),0.72(3H,s)。

[0530] 实施例52.化合物6的制备。

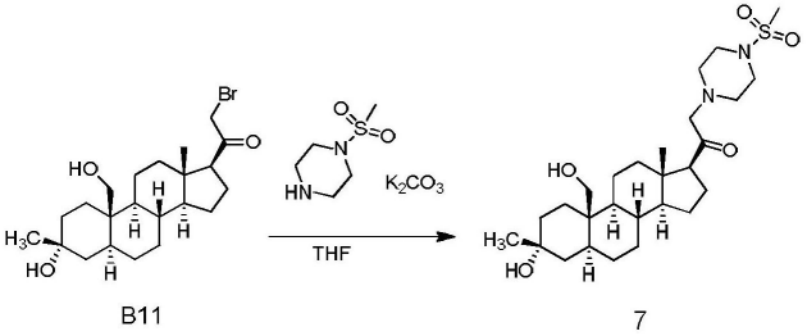
[0531]



[0532] 直接使用粗化合物B11,添加8mL无水THF和100mg K_2CO_3、0.5ml1-(哌嗪-1-基)乙酮。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯(100mL)稀释溶液。将所得溶液用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。利用反相制备型HPLC纯化残余物,得到29mg(43.64%,两个步骤,来自50mg化合物B10)呈白色固体状的化合物6。化合物6:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):3.89(1H,AB,J=11.5Hz),3.72(1H,AB,J=11.5Hz),3.68~3.65(2H,m),3.51(2H,t,J=5.0Hz)3.21(3H,s),2.55(1H,t,J=9.5Hz),2.45(3H,t,J=5.0Hz),1.23(3H,s),0.67(3H,s)

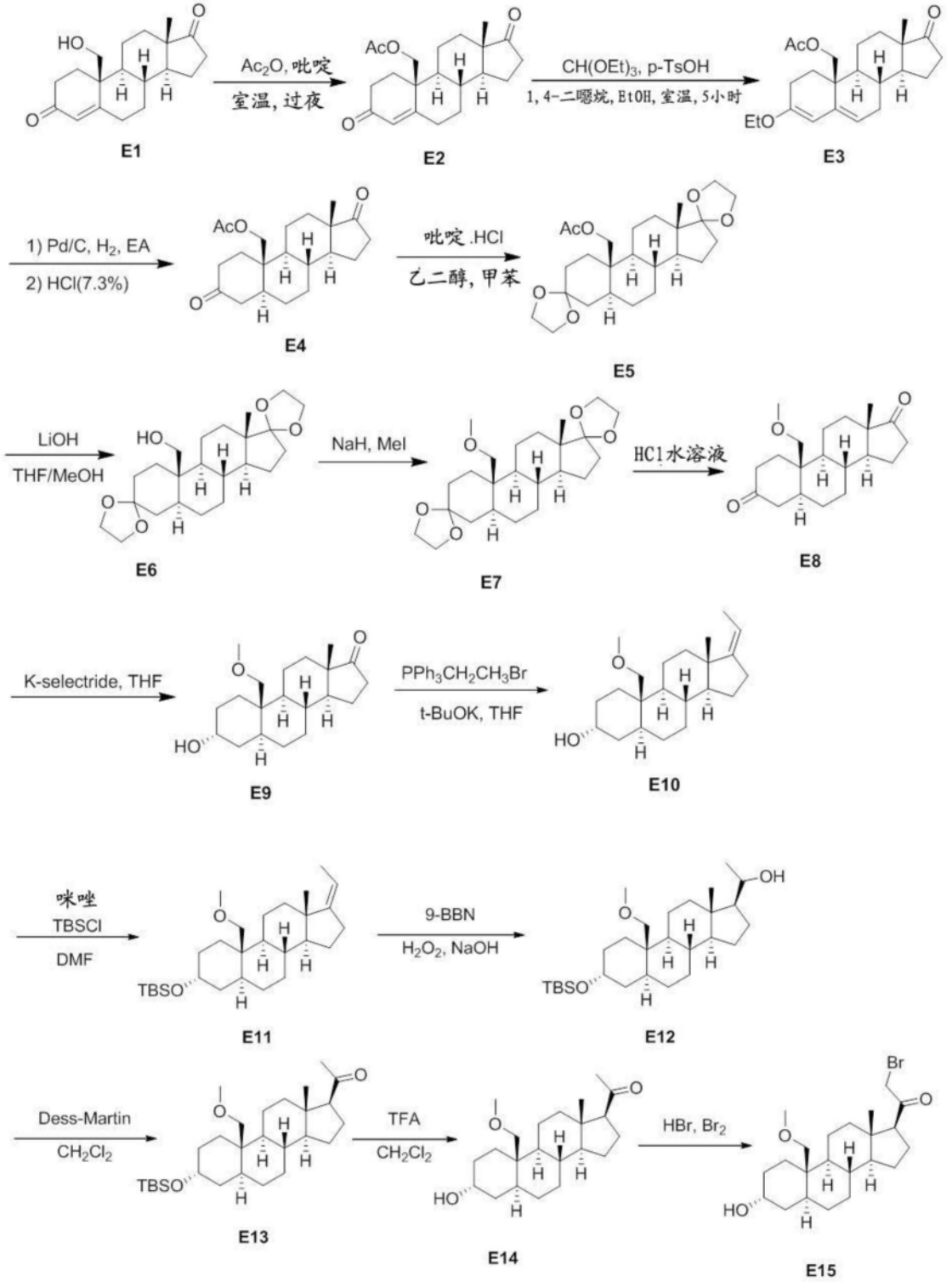
[0533] 实施例53.化合物7的制备。

[0534]



[0535] 将59mg(0.12mmol)粗化合物B11溶解在8mL THF中并添加100mg(0.77mmol)K_2CO_3、100mg(0.61mmol)1-(甲基磺酰基)哌嗪。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释溶液。将所得溶液用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。利用反相制备型HPLC纯化残余物,得到8mg(0.02mmol,10.9%)呈白色固体状的产物7。化合物7:^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ(ppm):3.89(1H,AB,J=11.5Hz),3.72(1H,AB,J=12Hz),3.30(4H,t,J=5.0Hz),3.25(2H,s),2.78(3H,s)2.61(4H,t,J=5.0Hz),2.52(1H,t,J=8.5Hz),2.13~2.01(1H,m),1.23(3H,s),0.67(3H,s)。

[0536] 实施例54.化合物E15的制备。



[0537]

[0538] 步骤1.E2的制备。在19℃下向E1(250.0g,0.83mol)于吡啶(1L)中的溶液中逐滴添加Ac_2O(168.8g,1.65mol)。在添加完成后,将反应混合物在19℃下搅拌过夜。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示反应完成。然后在真空中浓缩反应混合物,将残余物倒入水中并用二氯甲烷(3×500mL)萃取,将有机层用2N HCl(200mL)、饱和$NaHCO_3$(300mL)、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到呈棕色油状的粗目标产物E2(283.7g,99.7%)。^{1}H NMR(E2):(400MHz,CDCl3)δ5.95-5.90(m,1H),4.70-4.64(m,1H),4.20-4.13(m,1H),2.68-2.55(m,1H),2.54-2.30(m,5H),2.15-1.90(m,6H),1.90-1.75(m,4H),1.63-1.38(m,2H),1.33-

1.07(m,4H),0.90(s,3H)。

[0539] 步骤2.E3的制备。在29℃下向E2(250.0g,0.73mol)于1,4-二噁烷(700mL)和EtOH(467mL)中的溶液中添加$CH(OEt)_3$(227.2g,1.53mol)和p-TsOH(2.8g,14.60mmol)。在添加完成后,将反应混合物在29℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。然后将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(300mL)淬灭并倒入水中,用EtOAc(3×500mL)萃取,将有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,从石油醚:乙酸乙酯=10:1中重结晶,得到呈白色固体状的目标产物E3(155.8g,57.6%)。^{1}H NMR(E3):(400MHz,CDCl3)δ5.42-5.38(m,1H),5.15-5.10(m,1H),4.46-4.50(m,1H),4.32-4.25(m,1H),4..05-3.98(m,1H),3.85-3.70(m,2H),2.53-2.42(m,1H),2.37-2.20(m,3H),2.18-1.91(m,7H),1.90-1.72(m,3H),1.62-1.48(m,2H),1.40-1.20(m,6H),1.20-1.12(m,1H),0.90(s,3H)。

[0540] 步骤3.E4的制备。在N_2下向E3(30.0g,80.54mmol)于EtOAc(400mL)中的溶液中添加Pd/C(1.5g,50%水)。将反应混合物在真空下脱气并用H_2净化几次。然后将反应混合物在15℃下在H_2气氛下搅拌1小时。然后将其过滤并且在15℃下搅拌滤液,添加10%HCl(100mL)并且将反应混合物在15℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。将反应混合物倒入水中并用EtOAc(3×200mL)萃取,将有机层用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=10:1-3:1)纯化,得到呈无色油状的产物E4(33.0g,产率:59.1%)。^{1}H NMR(E4):(400MHz,CDCl3)δ4.75-4.50(m,1H),4.45-4.38(m,1H),2.55-2.35(m,5H),2.31-2.20(m,1H),2.15-2.05(m,4H),2.05-1.65(m,6H),1.60-1.15(m,7H),1.15-1.00(m,1H),0.95-0.85(m,4H)。

[0541] 步骤4.E5的制备。在16℃下向E4(31.0g,89.48mmol)和乙烷-1,2-二醇(50mL)于甲苯(200mL)中的溶液中添加催化量的吡啶.HCl(0.3g,2.60mmol)。在添加完成后,将反应混合物加热至回流并通过Dean-Stark收集器除去水,持续18小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。然后将反应混合物冷却至16℃,倒入水中,并用EtOAc(3×100mL)萃取,将有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到呈白色固体状的粗产物E5(36.9g,产率:94.8%),其用于下一步骤。^{1}H NMR(E5):(400MHz,CDCl3)δ4.40-4.30(m,2H),4.20-4.10(m,2H),4.00-3.80(m,8H),2.20-1.90(m,5H),1.85-1.05(m,20H),1.05-0.75(m,5H)。

[0542] 步骤5.E6的制备。在20℃下向E5(55.0g,126.56mmol)于THF(200mL)和MeOH(50mL)中的溶液中添加4N LiOH(94.9mL,379.69mmol)。在添加完成后,将反应混合物在20℃下搅拌18小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。然后将反应混合物倒入水中,并用EtOAc(3×200mL)萃取,将有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到呈白色固体状的粗产物E6(46.3g,产率:93.1%)。^{1}H NMR(E6):(400MHz,CDCl3)δ4.00-3.75(m,10H),2.25-2.15(m,1H),2.05-1.90(m,1H),1.85-1.60(m,8H),1.60-1.40(m,7H),1.35-1.00(m,5H),1.00-0.75(m,5H)。

[0543] 步骤6.E7的制备。在25℃下在N_2下向60%NaH(9.6g,0.24mol)于无水THF(100mL)中的悬浮液中逐滴添加化合物E6(46.3g,0.12mol)于无水THF(200mL)中的溶液。将混合物搅拌30分钟,然后在25℃下逐滴添加MeI(51.1g,0.36mol)。在添加完成后,将反应混合物在45℃下搅拌4小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示反应完成。将反应物冷却至室温,用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭,倒入水中,用EtOAc(3×200mL)萃取,将有机层用盐水洗涤并经无水

硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物E7(50.0g,粗)。^{1}H NMR(E7):(400MHz,CDCl3)δ3.95-3.80(m,8H),3.55-3.40(m,2H),3.28(s,3H),2.18-2.10(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.81-1.57(m,8H),1.46-1.37(m,8H),1.29-1.18(m,4H),1.02-0.85(m,7H)。

[0544] 步骤7.E8的制备。向化合物E7(50.0g,0.12mol)于THF(200mL)和丙酮(40mL)中的溶液中添加2N HCl水溶液(40mL)。在添加完成后,将反应混合物在25℃下搅拌18小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。然后将反应混合物倒入水中,用EtOAc(3×200mL)萃取,将有机层用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到呈黄色固体状的粗产物E8(41.0g,粗),其直接用于下一步骤。^{1}H NMR(E8):(400MHz,CDCl3)δ3.73-3.58(m,2H),3.34(s,3H),2.55-2.40(m,3H),2.42-2.30(m,1H),2.20-1.65(m,8H),1.60-1.20(m,10H),1.10-0.75(m,7H)。

[0545] 步骤8.E9的制备。在-78℃下在N_2下向E8(40.0g,125.7mmol)于无水THF(500mL)中的溶液中逐滴添加K-selectride(151mL,150.8mmol,1M于THF中)。在添加完成后,将反应混合物在-78℃下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。在-78℃下用30%H_2O_2(17.1g,150.5mmol)缓慢地淬灭反应混合物,然后将反应混合物倒入饱和NH_4Cl中,用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机相用饱和$Na_2S_2O_3$、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗产物。通过用PE:EtOAc=10:1洗涤纯化所述粗产物,得到呈白色固体状的目标产物E9(23.5g,58%)。^{1}H NMR(E9):(400MHz,CDCl3)δ4.10(m,1H),3.52(d,1H),3.42(d,1H),3.30(s,3H),2.50-2.40(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.98-1.90(m,2H),1.86-1.64(m,10H),1.55-1.47(m,3H),1.32-1.17(m,6H),1.12-0.95(m,1H),0.88-0.81(m,4H)。

[0546] 步骤9.E10的制备。在N_2下在0℃下向Ph_3PEtBr(25.97g,70mmol)于无水THF(100mL)中的悬浮液中逐滴添加t-BuOK(7.70g,70mmol)于无水THF(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。然后逐滴添加E9(2.8g,8.75mmol)于THF(30mL)中的溶液并且将所得混合物在60℃下搅拌12小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示原料被完全消耗。将反应物用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=40:1)纯化残余物,得到呈白色粉末状的E10(1.8g,62%)。^{1}H NMR(E10):(400MHz,CDCl3)δ5.15-5.05(m,1H),4.13-4.05(m,1H),3.55-3.35(m,2H),3.30(s,3H),2.45-1.90(m,4H),1.80-1.35(m,13H),1.30-0.95(m,8H),0.90(s,3H),0.85-0.70(m,1H)。

[0547] 步骤10.E11的制备。向E10(1.8g,5.41mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加咪唑(737mg,10.82mmol)和TBSCl(1.22g,8.12mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示原料被完全消耗。将反应物用EtOAc(20mL)稀释并用盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚洗脱的硅胶色谱法在硅胶上纯化粗产物,得到呈白色固体状的E11(2.33g,96%)。^{1}H NMR(E11):(400MHz,CDCl3)δ5.11-5.09(m,1H),4.01-4.00(m,1H),3.50-3.39(m,2H),3.29(s,3H),2.40-2.30(m,1H),2.25-2.10(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.53-1.40(m,5H),1.30-0.95(m,8H),0.89-0.88(m,9H),0.86-0.75(m,2H),0.02-0.01(m,6H)。

[0548] 步骤11.E12的制备。向9-BBN溶液(81mL,40.84mmol)中添加含E11(2.33g,5.06mmol)的THF(20mL)。将混合物在60℃下搅拌16小时。然后将混合物冷却至室温并逐滴添加10%NaOH水溶液(40mL)和H_2O_2(20mL)。在搅拌1小时后,将混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭

并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯＝40:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的E12(2.3g,90％)。^{1}H NMR(E12):(400MHz,CDCl3)δ4.00-3.99(m,1H),3.71-3.65(m,1H),3.49-3.38(m,2H),3.28(s,3H),2.42-2.39(m,1H),1.89-1.82(m,5H),1.75-1.46(m,17H),1.38-1.00(m,14H),0.89(s,9H),0.68(s,3H),0.00(m,6H)。

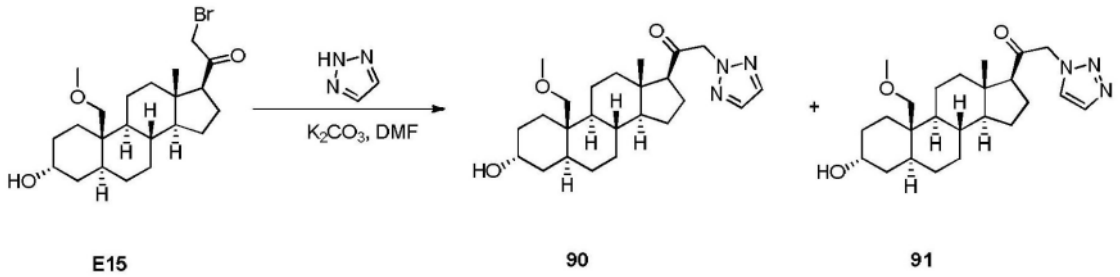
[0549] 步骤12.E13的制备。向E12(2.1g,4.52mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中添加Dess-Martin(3.8g,9.04mmol)。将混合物在12℃下搅拌5小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)显示原料被完全消耗。用$Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$(3:1,12g)于水(50mL)中的混合物溶液淬灭混合物。用EtOAc(200mL)萃取混合物。有机层经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有机相,得到呈白色固体状的E13(2.3g,粗)。^{1}H NMR(E13):(400MHz,CDCl3)4.00-3.99(m,1H),3.49-3.38(m,2H),3.27(s,3H),2.41-2.39(m,2H),2.20-2.12(m,1H),2.11(s,3H),2.00-1.95(m,1H),1.89-1.84(m,3H),1.75-1.45(m,14H),1.42-0.92(m,11H),0.89(s,9H),0.87-0.82(m,1H),0.62(s,3H),0.00(m,6H)。

[0550] 步骤13.E14的制备。向E13(230mg,0.48mmol)于CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在15℃下搅拌30分钟。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)显示原料被完全消耗。将反应物用$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯＝10:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的E14(166mg,95％)。^{1}H NMR(E14):(400MHz,CDCl3)4.12-4.11(m,1H),3.52-3.42(m,2H),3.30(s,3H),2.58-2.53(m,1H),2.20-2.16(m,1H),2.13(s,3H),2.06-1.97(m,2H),1.75-1.60(m,8H),1.59-1.10(m,11H),1.03-0.92(m,1H),0.90-0.82(m,1H),0.63(s,3H)。

[0551] 步骤14.E15的制备。向E14(2g,5.21mmol)于MeOH(25mL)中的溶液中添加HBr(5滴)和Br_2(8mL)。将混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS显示原料被消耗。将反应物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(50mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯＝10:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的E15(1g,41％)。^{1}H-NMR显示存在70％的E15和30％的E14。^{1}H NMR(E15):(400MHz,CDCl3)4.11-4.10(m,1H),3.94-3.88(m,2H),3.49-3.39(m,2H),3.28(s,3H),2.84-2.79(m,1H),2.20-2.15(m,1H),2.04-1.87(m,2H),1.74-1.60(m,8H),1.57-1.16(m,12H),1.03-0.76(m,2H),0.64(s,3H)。

[0552] 实施例55.化合物90和91的制备。

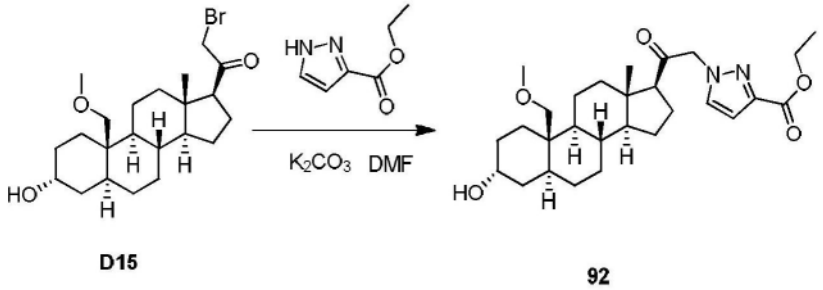
[0553]



[0554] 向K_2CO_3(952mg,6.9mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加2H-1,2,3-三唑(969mg,13.8mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加E15(1g,2.3mmol)于DMF(20mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝1:1)显示原料被完全消耗。将反应物用EtOAc(50mL)稀释并用盐水(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩有

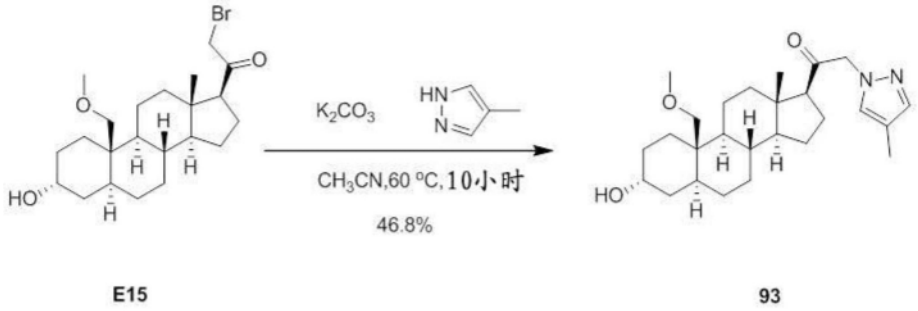
机相。通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈白色粉末状的90(204mg,21%)和呈白色粉末状的91(437mg,45%)。^{1}H NMR(90):(400MHz,CDCl3)7.70(s,2H),5.31-5.20(m,2H),4.13-4.12(m,1H),3.52-3.43(m,2H),3.31(s,3H),2.63-2.58(m,1H),2.24-2.22(m,1H),2.12-1.97(m,2H),1.78-1.62(m,9H),1.54-1.10(m,10H),1.09-0.96(m,1H),0.91-0.84(m,1H),0.75(s,3H)。^{1}H NMR(91):(400MHz,CDCl3)7.75(s,1H),7.63(s,1H),5.27-5.11(m,2H),4.13-4.10(m,1H),3.50-3.40(m,2H),3.28(s,3H),2.67-2.64(m,1H),2.26-2.18(m,1H),2.08-1.92(m,2H),1.74-1.25(m,15H),1.19-0.87(m,8H),0.69(s,3H)。

[0555] 实施例56.化合物92的制备。

[0556] 

[0557] 将E15(200mg,0.45mmol)、K_2CO_3(188mg,1.36mmol)、1H-吡唑-3-甲酸乙酯(317mg,2.27mmol)和DMF(2mL)的混合物在25℃下搅拌12小时。TLC显示反应完成。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,用盐水(30mL×3)洗涤,并且将有机层经无水Na_2SO_4干燥,然后浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到呈白色固体状的92(96mg,44.4%)。^{1}H NMR(92):(400MHz,CDCl3)δ7.42(d,J=2.4Hz,1H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),5.05-4.95(m,2H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),4.20-4.10(m,1H),3.49-3.39(m,2H),3.28(s,3H),2.60-2.55(m,1H),2.22-1.91(m,3H),1.75-1.50(m,6H),1.45-1.10(m,15H),1.05-0.92(m,1H),0.90-0.84(m,1H),0.70(s,3H)。

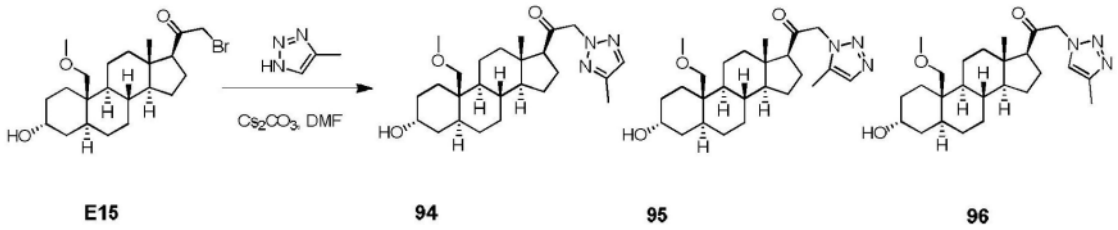
[0558] 实施例57.化合物93的制备。

[0559] 

[0560] 在29℃下E15(200mg,0.47mmol)于CH_3CN(15mL)中的溶液,然后在29℃下在混合物中添加K_2CO_3(194.01g,1.4mmol)和4-甲基-1H-吡唑(192.09mg,2.34mmol)。将溶液在60℃下搅拌10小时。在TLC显示原料被完全消耗后,然后将混合物浓缩。用CH_2Cl_2(30mL)和NaCl(水溶液)(20mL×2)萃取混合物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物。通过用(石油醚/乙酸乙酯=10:1至6:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化产物,得到93(94.4mg,产率:46.81%)。^{1}H NMR(93):(400MHz,CDCl3)δ7.36(s,1H),7.18(s,1H),4.85(dd,J=34Hz,J=17.6Hz,2H),4.15-4.10(m,1H),3.47(dd,J=28.8Hz,J=10Hz,2H),3.31(s,3H),2.62-2.55(m,1H),2.28-2.18(m,1H),2.13-1.97(m,5H),1.78-1.64(m,8H),1.48-1.13(m,10H),1.04-

0.84(m,2H),0.71(s,3H)。

[0561] 实施例58.化合物94、95和96的制备。

[0562] 

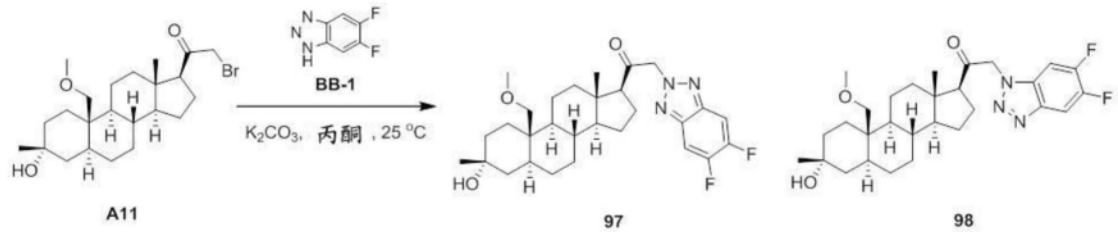
[0563] 在28℃下向E15(150mg,0.35mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(343mg,1.05mmol)和4-甲基-1,2,3-三唑(145mg,1.75mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌6小时。TLC显示原料被完全消耗。将混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物。通过制备型HPLC纯化所述粗产物,得到纯94(35.8mg)以及95和96的混合物(20mg)。然后通过SFC纯化混合物,得到95(3.9mg)和96(5.6mg)。总产率:23.7%。通过NOE证实三种目标物的结构。

[0564] ^{1}H NMR(94):(400MHz,CDCl3)δ7.42(s,1H),5.19-5.08(m,2H),4.13-4.09(m,1H),3.53-3.38(m,2H),3.29(s,3H),2.61-2.54(m,1H),2.33(s,3H),2.26-2.15(m,1H),2.11-1.95(m,2H),1.78-1.61(m,9H),1.52-1.06(m,9H),1.04-0.81(m,2H),0.72(s,3H)。

[0565] ^{1}H NMR(95):(400MHz,CDCl3)δ7.50(s,1H),5.23-5.05(m,2H),4.15-4.06(m,1H),3.58-3.42(m,2H),3.31(s,3H),2.71-2.61(m,1H),2.33-2.14(m,6H),2.12-1.96(m,4H),1.34-1.18(m,10H),1.06-0.83(m,6H),0.70(s,3H)。

[0566] ^{1}H NMR(96):(400MHz,CDCl3)δ7.35(s,1H),5.22-5.02(m,2H),4.15-4.10(m,1H),3.56-3.39(m,2H),3.31(s,3H),2.67-2.61(m,1H),2.39(s,3H),2.29-1.88(m,10H),1.33-1.22(m,10H),1.02-0.97(m,1H),0.92-0.84(m,2H),0.70(s,3H)。

[0567] 实施例59.97和98的制备。

[0568] 

[0569] 向A11(360mg,0.82mmol)于丙酮(2.5mL)中的溶液中添加5,6-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(BB-1)(190mg,1.23mmol)和K_2CO_3(230mg,1.64mmol)。将混合物在30℃下搅拌3小时。TLC显示反应完成。向混合物中添加水(2mL),用EtOAc(5mL×2)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩,通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的97(25mg,6%)和98(141mg,33%)。

[0570] ^{1}H NMR(97):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59(t,J=8.4Hz,2H),5.53-5.42(m,2H),3.48-3.36(m,2H),3.29(s,3H),2.65(t,J=8.4Hz,1H),2.27-2.02(m,3H),1.80-0.85(m,23H),0.75(s,3H)。LCMS(97):t_R=1.366分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度96.3%,MS ESI:关于$C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$516,实测值498($[M+H-18]^+$)。

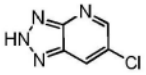
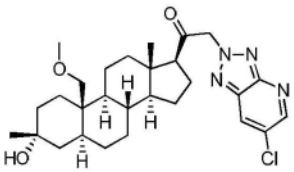
[0571] ^{1}H NMR(98):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83(t,J=8.0Hz,1H),7.12(t,J=7.6Hz,1H),5.43-5.32(m,2H),3.50-3.37(m,2H),3.30(s,3H),2.80-2.68(m,1H),2.30-2.02(m,3H),

1.80-0.85(m,23H),0.75(s,3H)。LCMS(98):t_R=1.317分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度99.6%,MS ESI:关于$C_{29}H40F_2N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$516,实测值516。

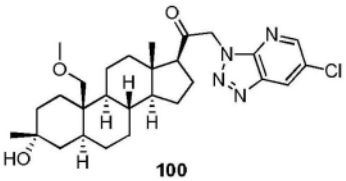
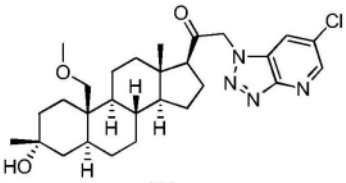
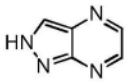
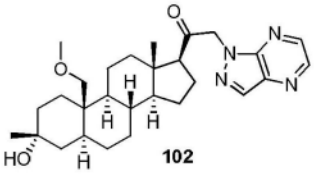
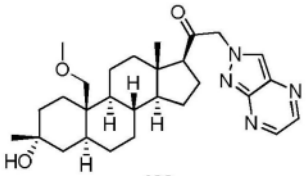
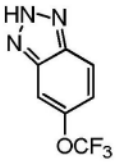
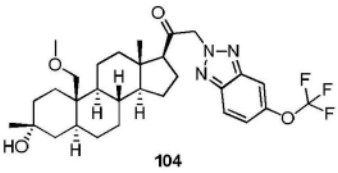
[0572] 方案A.用于制备化合物99-146的通用程序。

[0573]

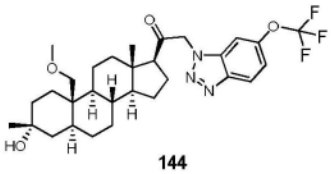
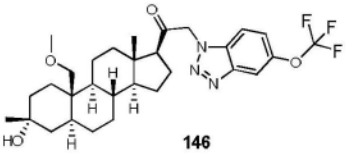
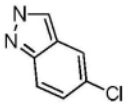
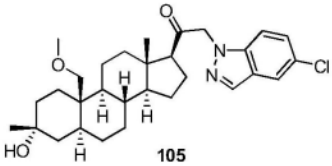
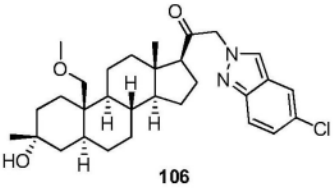
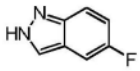
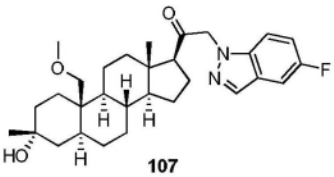
[0574]

实施例	BB-n 的结构	产物	NMR/LC-MS
60	 BB-16	 99	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.60-5.49 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.79-0.88 (m, 23H), 0.77(s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.486 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 C28H40ClN4O3 的计算值$[M+H]^+$ 515，实测值 515。

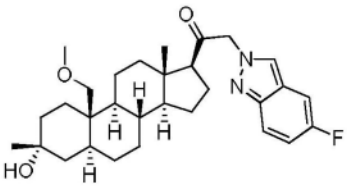
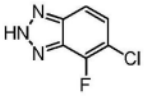
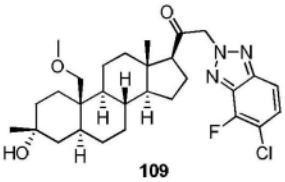
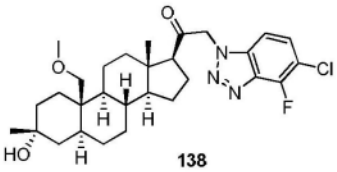
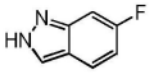
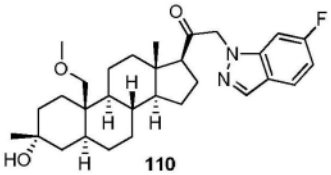
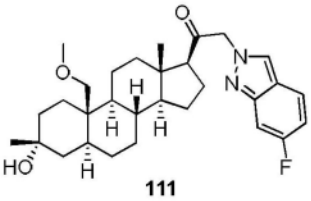
[0575]

		 100	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56-5.45 (m, 2H), 3.51-348 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.78-1.28 (m, 12H), 1.28-0.80 (m, 11H), 0.79-0.72 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.495 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.7%，MS ESI：关于 C28H40ClN4O3 的计算值$[M+H]^+$ 515，实测值 515。
		 101	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.50-5.36 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.39-3.37 （m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.90-1.38 (m, 13H), 1.34-1.18 (m, 8H), 1.15-0.73 (m, 5H)。 **LCMS** t_R = 1.446 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 98.9%，MS ESI：关于 C28H40ClN4O3 的计算值$[M+H]^+$ 515，实测值 515。
61	 **BB-19**	 102	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.38-5.24 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 3H), 1.80-0.88 (m, 23H), 0.78-0.65 (m, 3H) **LCMS** t_R = 1.376 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 92.9%，MS ESI：关于 C28H41N4O3 的计算值$[M+H]^+$ 481，实测值 481。
		 103	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.37-5.21(m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.76-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H) **LCMS** t_R = 1.281 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.1%，MS ESI：关于 C28H41N4O3 的计算值$[M+H]^+$ 481，实测值 481。
62	 **BB-4**	 104	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.58-5.48 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.25-1.80 (m, 3H), 1.75-0.81 (m, 23H), 0.77 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.618 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 98.7%，MS ESI：关于 C30H41F3N3O4 的计算值$[M+H]^+$ 564，实测值 564。

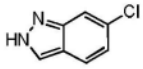
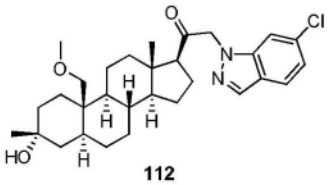
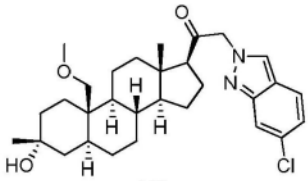
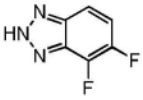
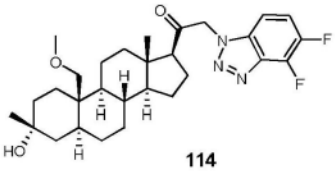
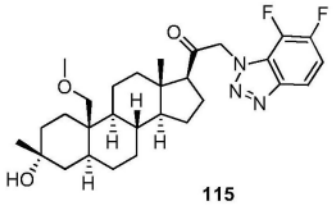
[0576]

		 144	**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54-5.35 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.002 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 96.4%，MS ESI: 关于 C30H41F3N3O4 的计算值[M+H]$^+$564，实测值 564。
		 146	**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.94 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 5.49-5.38 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.76-2.73(m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.75 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.998 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 94.7%，MS ESI: 关于 C30H41F3N3O4 的计算值[M+H]+564，实测值 564。
63	 BB-21	 105	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.74-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.547 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI: 关于 C30H42ClN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 513，实测值 513。
		 106	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.18-0.79 (m, 26H), 0.73 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.506 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.8%，MS ESI: 关于 C30H42ClN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 513，实测值 513。
64	 BB-23	 107	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.18-5.09 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.75-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.479 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.5%，MS ESI: 关于 C30H42FN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 497，实测值 497。

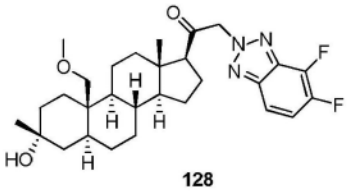
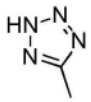
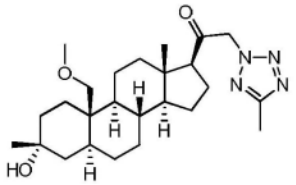
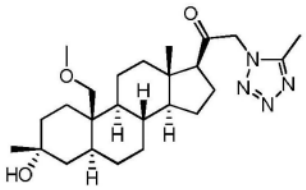
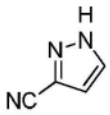
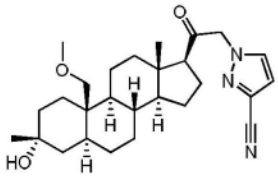
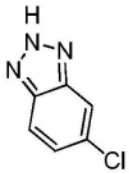
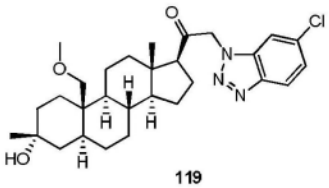
[0577]

		 108	**^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.89 (s, 1H), 7.68(dd, J = 4.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.30-2.08 (m, 3H), 1.75-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.455 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 96.5%，MS ESI：关于 C30H42FN2O3 的计算值$[M+H]^+$ 497，实测值 497。
65	 BB-8	 109	**^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.54-5.52 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.77 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.434 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.2%，MS ESI：关于 C29H40ClFN3O3 的计算值$[M+H]^+$532，实测值 514$[M+H-H_2O]^+$。
		 138	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.36 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.30-0.80 (m, 26H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.374 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.8%，MS ESI：关于 C29H40ClFN3O3 的计算值$[M+H]^+$ 532，实测值 532。
66	 BB-22	 110	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 5.14-5.04 (m, 2H), 3.66-3.47 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.480 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 C30H42FN2O3 的计算值$[M+H]^+$ 497，实测值 497。
		 111	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.73 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.446 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 96.7%，MS ESI：关于

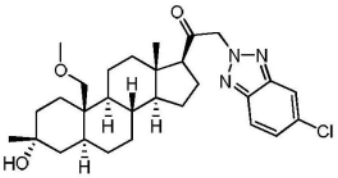
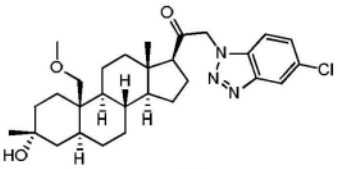
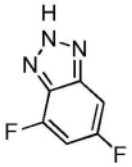
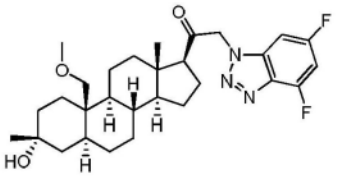
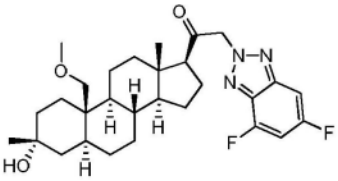
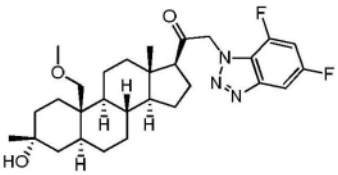
[0578]

			C30H42FN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 497，实测值 497。
79	 BB-20	 112	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 8.4, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.80-0.80 (m, 22H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.548 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 C30H42ClN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 513，实测值 513。
		 113	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.10-0.80 (m, 26H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.517 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.7%，MS ESI：关于 C30H42ClN2O3 的计算值[M+H]$^+$ 513，实测值 513。
68	 BB-1	 114	**^{1}HNMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.39-7.36 (m, 1H), 7.06 -7.03 (m, 1H), 5.54-5.35 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.967 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 C29H40F2N3O3 的计算值[M+H]$^+$ 516，实测值 516。
		 115	**^{1}HNMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.54-5.35 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.75 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.986 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 96.8%，MS ESI：关于 C29H40F2N3O3 的计算值[M+H]$^+$ 516，实测值 516。

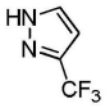
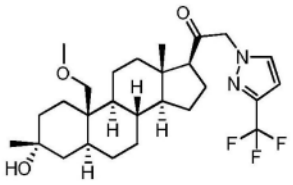
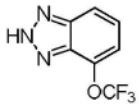
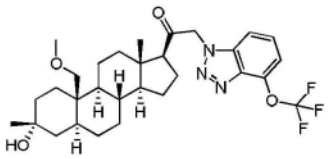
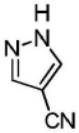
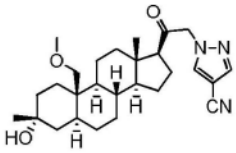
[0579]

		 128	**1HNMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.65-7.62 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.54-5.35 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.76 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.012 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 95.6%，MS ESI: 关于 C29H40F2N3O3 的计算值$[M+H]^+$ 516，实测值 498$[M+H-H2O]^+$。
69		 116	**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39-5.29 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.909 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 100.0%，MS ESI: 关于 $C_{25}H_{41}N_4O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 445，实测值 445。
		 117	**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.14-5.04 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.69 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.882 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 94.3%，MS ESI: 关于 $C_{25}H_{41}N_4O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 445，实测值 427$[M+H-18]^+$。
70		 118	**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.59 (t, J = 8.4 Hz，1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.68 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.347 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI: 关于 $C_{27}H_{40}N_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 454，实测值 436$[M+H-18]^+$。
71		 119	**1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (dd, J = 2.4 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 5.42-5.31 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.430 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.5%，MS ESI: 关于 $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 514，实测值 514。

[0580]

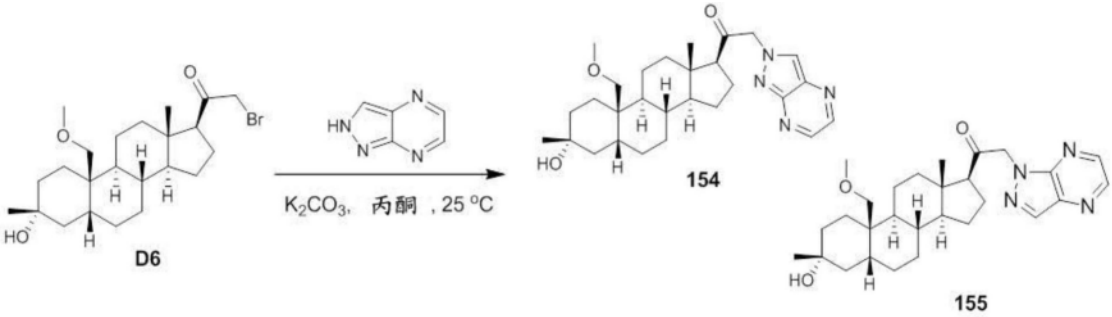
		 120	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.56-5.45 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.76 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.473 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 98.2%，MS ESI：关于 $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 514，实测值 496$[M+H-18]^+$。
		 121	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.49-5.38 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.80-2.60(m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.409 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 514，实测值 514。
72		 122	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89-6.86 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.2 Hz，1H), 5.52-5.32 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.74 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.982 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 $C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 516，实测值 516。
		 123	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.57-5.46 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.76 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.015 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 99.0%，MS ESI：关于 $C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 516，实测值 498$[M+H-18]^+$。
		 124	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.54-5.35 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.72 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 0.985 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，5-95AB，纯度 95.7%，MS ESI：关于 $C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 516，实测值 498$[M+H-18]^+$。

[0581]

73		 125	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.01-4.91 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.69 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.389 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 99.3%，MS ESI：关于 $C_{27}H_{40}F_3N_2O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 497，实测值 $479[M+H-18]^+$。
74		 126	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.50-5.40 (m, 2H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.75 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.459 分钟，在 2 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 100.0%，MS ESI：关于 $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ 的计算值$[M+H]^+$ 564，实测值 564。
75	 BB-27	 127	**^{1}HNMR** (400 MHz, CDCl3) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.04-4.87 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.80-0.80 (m, 23H), 0.68 (s, 3H)。 **LCMS** t_R = 1.304 分钟，在 1.5 分钟色谱法中，10-80AB，纯度 98.5%，MS ESI：关于 $C_{27}H_{40}N_3O_3$ 的计算值$[M+H]^+$ 454，实测值 $436[M+H-18]^+$。

[0582] 实施例76.化合物154和155的制备。

[0583]



[0584] 向化合物D6(300mg,0.679mmol)于丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(186mg,1.35mmol)和2H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(120mg,1.01mmol)。在25℃下搅拌3小时后,LCMS显示反应完成,一种产物(27%)和一种产物(21%)。在真空中浓缩反应混合物以除去大部分溶剂,得到残余物。将所述残余物溶解在EtOAc(50mL)中,并用水(50mL)洗涤。用EtOAc(50mL×3)萃取反应混合物。将有机层合并并且在真空中浓缩,得到粗产物。通过制备型HPLC(FA)纯化所述粗产物,得到呈白色固体状的化合物154(4mg,1.22%)和呈白色固体状的化合物155(4mg,1.22%)。

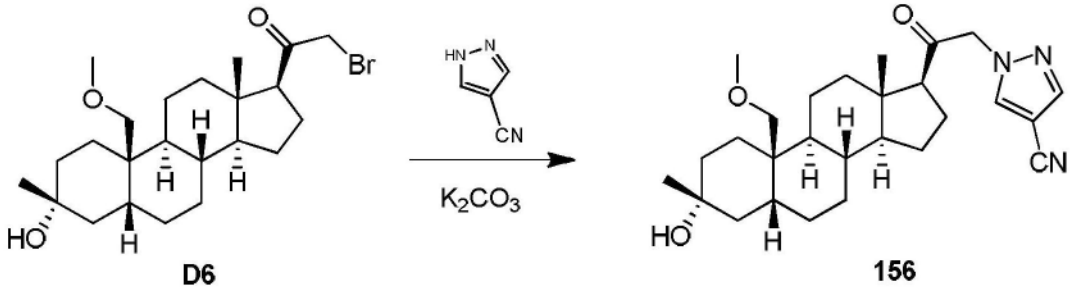
[0585] ^{1}H NMR(154)(产率1.2%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(d,J=2.0Hz,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),8.26(s,1H),5.40-5.19(m,2H),3.54(d,J=8.4Hz,1H),3.33(s,3H),3.20(d,J=9.2Hz,1H),2.68(t,J=8.8Hz,1H),2.30-1.20(m,26H),0.72(d,J=13.2Hz,3H)。LCMS t_R=1.155分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度96.2%,MS ESI:关于$C_{28}H_{41}N_4O_3$的计算值$[M+H]^+$481,实测值481。

[0586] ^{1}H NMR(155)(产率1.2%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.59(d,J=2.4Hz,1H),8.44(d,J=

2.0Hz,1H),8.34(s,1H),5.36-5.24(m,2H),3.55(d,J=9.2Hz,1H),3.34(s,3H),3.22(d,J=9.2Hz,1H),2.68(t,J=8.8Hz,1H),2.30-1.20(m,26H),0.71(s,3H)。LCMS t_R=0.854分钟,在1.5分钟色谱法中,10-80AB,纯度96.8%,MS ESI:关于$C_{28}H_{41}N_4O_3$的计算值$[M+H]^+$481,实测值463$[M+H-18]^+$。

[0587] 实施例77.化合物156的制备。

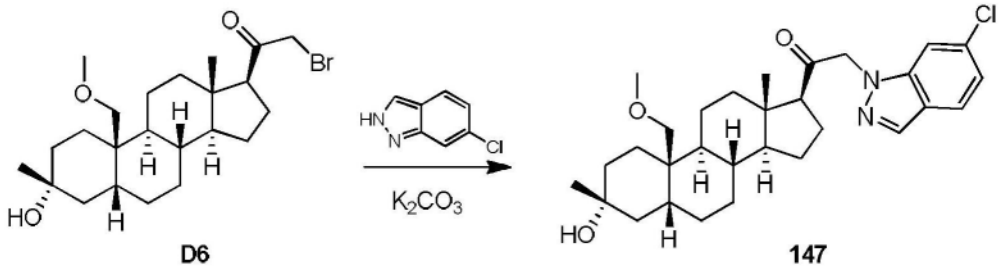
[0588]



[0589] ^{1}H NMR(156)(产率41%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88(s,1H),7.83(s,1H),5.07-4.87(m,2H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.35(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.65-2.58(m,1H),2.28-2.15(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.97-1.91(m,2H),1.82-1.40(m,14H),1.35-1.09(m,8H),0.68(s,3H)。LCMS t_R=2.744分钟,在4分钟色谱法中,10-80AB,纯度100.0%,MS ESI:关于$C_{27}H_{39}N_3O_3Na$的计算值$[M+Na]^+$477,实测值477。

[0590] 实施例78.化合物147的制备。

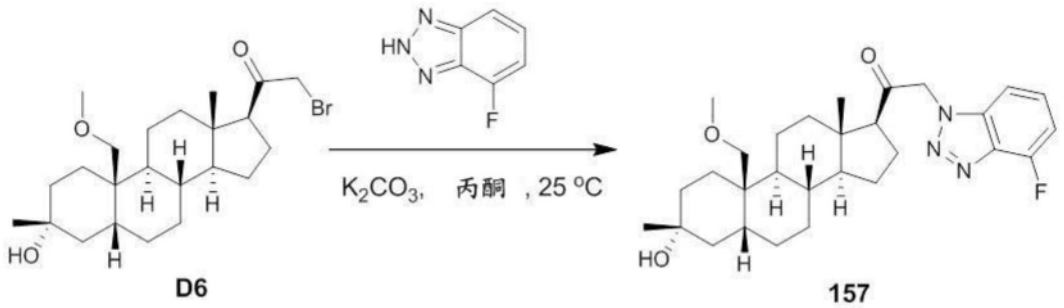
[0591]



[0592] ^{1}H NMR(147)(产率4%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03(s,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.22(s,1H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),5.20-5.03(m,2H),3.57(d,J=9.0Hz,1H),3.36(s,3H),3.23(d,J=9.0Hz,1H),2.65(t,J=8.7Hz,1H),2.30-2.09(m,2H),1.99-1.91(m,2H),1.77-1.45(m,14H),1.34-1.14(m,8H),0.73(s,3H)。LCMS t_R=3.185分钟,在4分钟色谱法中,10-80AB,纯度100.0%,MS ESI:关于$C_{30}H_{42}ClN_2O_3$的计算值$[M+H]^+$513,实测值513。

[0593] 实施例79.化合物157的制备。

[0594]

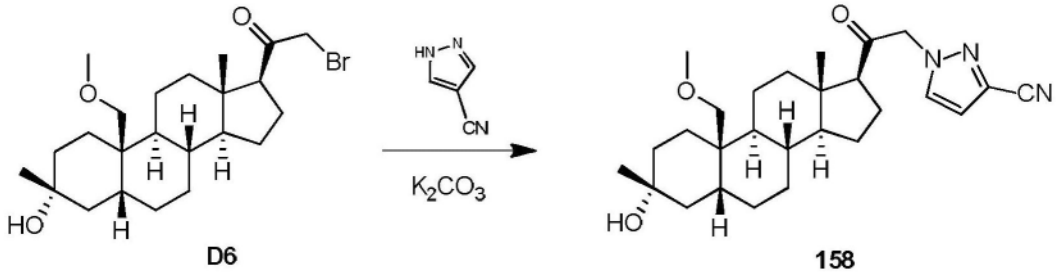


[0595] ^{1}H NMR(157)(产率3.5%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.43(m,1H),7.14-7.06(m,2H),5.49-5.38(m,2H),3.55(t,J=9.2Hz,1H),3.36(d,J=4.0Hz,3H),3.25(d,J=8.8Hz,1H),2.73(s,1H),2.30-1.20(m,26H),0.74(s,3H)。LCMS t_R=0.931分钟,在1.5分钟色谱法中,

5-95AB,纯度96.8%,MS ESI:关于$C_{29}H_{41}FN_3O_3$的计算值[M+H]$^+$498,实测值520[M+Na]$^+$。

[0596] 实施例80.化合物158的制备。

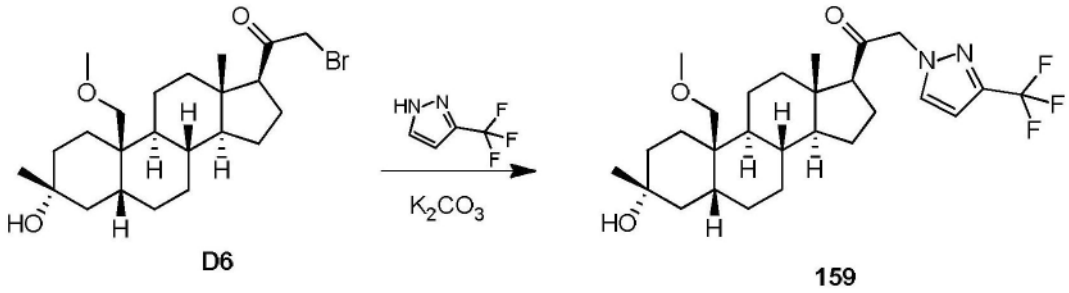
[0597]



[0598] ^{1}H NMR(158)(产率18%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50(d,J=2.5Hz,1H),6.75(d,J=2.5Hz,1H),5.08-4.90(m,2H),3.55(d,J=9.0Hz,1H),3.37-3.31(m,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.64-2.57(m,1H),2.28-01(m,2H),1.99-1.91(m,2H),1.84-1.40(m,14H),1.39-1.08(m,8H),0.67(s,3H)。LCMS t_R=2.821分钟,在4分钟色谱法中,10-80AB,纯度100.0%,MS ESI:关于$C_{27}H_{39}N_3O_3Na$的计算值[M+Na]$^+$476,实测值476。

[0599] 实施例81.化合物159的制备。

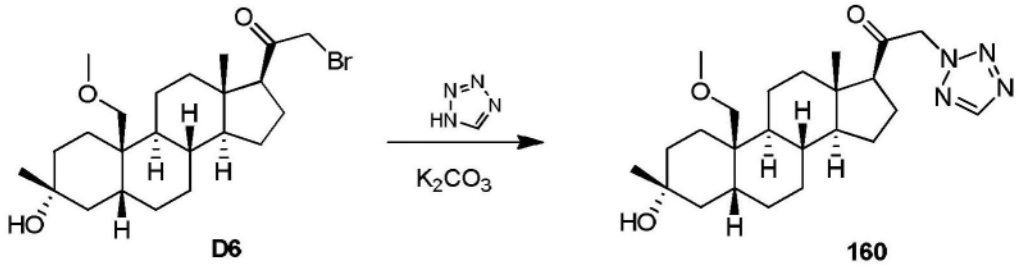
[0600]



[0601] ^{1}H NMR(159)(产率:13%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48(s,1H),6.60(d,J=2.0Hz,1H),5.07-4.88(m,2H),3.56(d,J=9.0Hz,1H),3.35(s,3H),3.22(d,J=9.0Hz,1H),2.65-2.54(m,1H),2.28-2.15(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.99-1.90(m,2H),1.84-1.37(m,14H),1.36-1.07(m,8H),0.68(s,3H)。LCMS t_R=3.049分钟,在4分钟色谱法中,10-80AB,纯度100.0%,MS ESI:关于$C_{27}H_{40}F_3N_2O_3$的计算值[M+H]$^+$497,实测值479[M+H-H2O]$^+$。

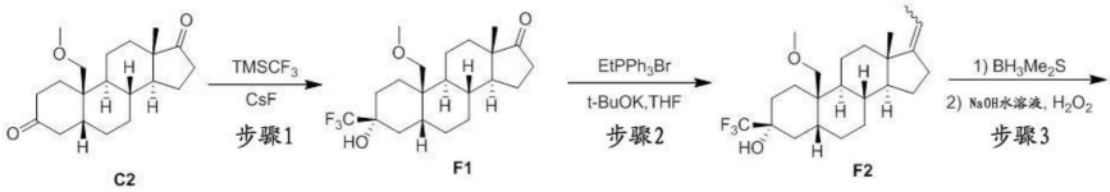
[0602] 实施例82.化合物160的制备。

[0603]

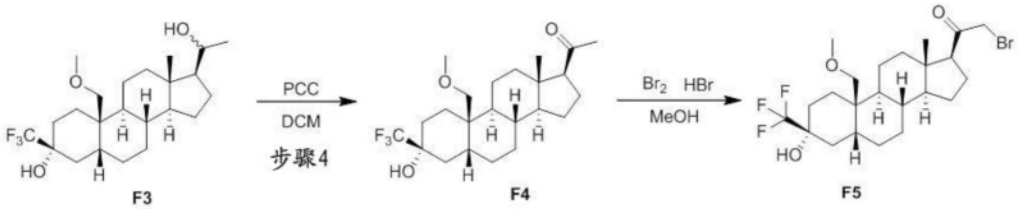


[0604] ^{1}H NMR(160)(产率11%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H),5.47(s,2H),3.56(d,J=9.0Hz,1H),3.35(s,3H),3.23(d,J=9.0Hz,1H),2.66(t,J=8.8Hz,1H),2.30-2.16(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.98-1.89(m,2H),1.84-1.41(m,14H),1.40-1.11(m,9H),0.72(s,3H)。LCMS t_R=2.667分钟,在4分钟色谱法中,10-80AB,纯度100.0%,MS ESI:关于$C_{24}H_{39}N_4O_3$的计算值[M+H]$^+$431,实测值413[M+H-18]$^+$。

[0605] 实施例83.化合物F5的制备。



[0606]



[0607] 步骤1.化合物F1的制备。在0℃下向烧瓶中C2(2g,6.28mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加CsF(953mg,6.28mmol),然后逐滴添加$TMSCF_3$(1.33g,9.42mmol)。使反应物升温至25℃并搅拌2小时。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示原料被完全消耗。然后用2M HCl水溶液(10mL)处理反应混合物并搅拌6小时。然后将反应物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱(PE:EtOAc=50:1至10:1)纯化,得到呈黄色油状的产物F1(1.1g,45.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.49(d,J=8.0Hz,1H),3.32-3.22(m,4H),2.46-2.39(m,1H),2.10-1.71(m,8H),1.68-1.10(m,14H),0.85(s,3H)。

[0608] 步骤2.化合物F2的制备。向乙基三苯基溴化鏻(5.19g,14.0mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加t-BuOK(1.57g,14.0mmol)。将反应混合物加热至60℃持续1小时并且将F1(1.1g,2.83mmol)添加至混合物中,将其在60℃下再搅拌8小时。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示反应完成。将反应混合物冷却,然后用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱(PE:EtOAc=100:1至15:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的产物F2(1g,88.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.15-5.02(m,1H),3.56(d,J=8.0Hz,1H),2.46-2.39(m,1H),3.34(s,3H),3.29(d,J=8.0Hz,1H),2.43-1.80(m,7H),1.58-1.10(m,19H),0.90(s,3H)。

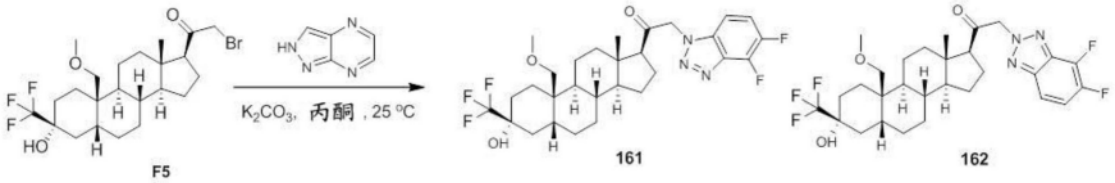
[0609] 步骤3.化合物F3的制备。在0℃下在N_2保护下向F2(1g,2.49mmol)于THF(15mL)中的溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S溶液(2.48mL,10M)。将溶液在25℃下搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。在冷却至0℃后,非常缓慢地添加NaOH溶液(9.93mL,3M),释放出大量气体。在添加完成后,缓慢地添加H_2O_2(4.53mL,33%)并且内部温度维持低于10℃。将所得溶液在25℃下搅拌1小时。用EtOAc(20mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机溶液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL×3)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到呈黄色油状的粗产物(1g)。所述粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0610] 步骤4.化合物F4的制备。将F3(1.0g,2.38mmol)、PCC(0.767g,3.56mmol)和硅胶(0.843g,w/w=1/1.1)于DCM(15mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时,反应混合物颜色变成棕色。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成。将溶液过滤并且用DCM(20mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的滤液。通过用PE:EtOAc=15:1至8:1洗脱的硅胶柱纯化残余物,得到呈白色固体状的F5(800mg,80.6%)。MS ESI:关于$C_{24}H_{41}O_4$的计算值$[M+H]^+$417,实测值399($[M+H-18]^+$)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.52(d,J=8.0Hz,1H),3.33(s,3H),3.28(d,J=8.0Hz,1H),2.58-

2.52(m,1H),2.20-1.60(m,15H),1.53-1.10(m,11H),0.62(s,3H)。

[0611] 步骤5.化合物F5的制备。在0℃下向F4(0.5g,1.20mmol)和催化量的浓HBr(12.1mg,40%于水中)于MeOH(15mL)中的溶液中逐滴添加二溴(230mg,1.44mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示反应完成。利用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应并将pH调节至7~8。用DCM(20mL×2)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色油状的粗产物F5(500mg)。

[0612] 实施例84.化合物161和162的制备。

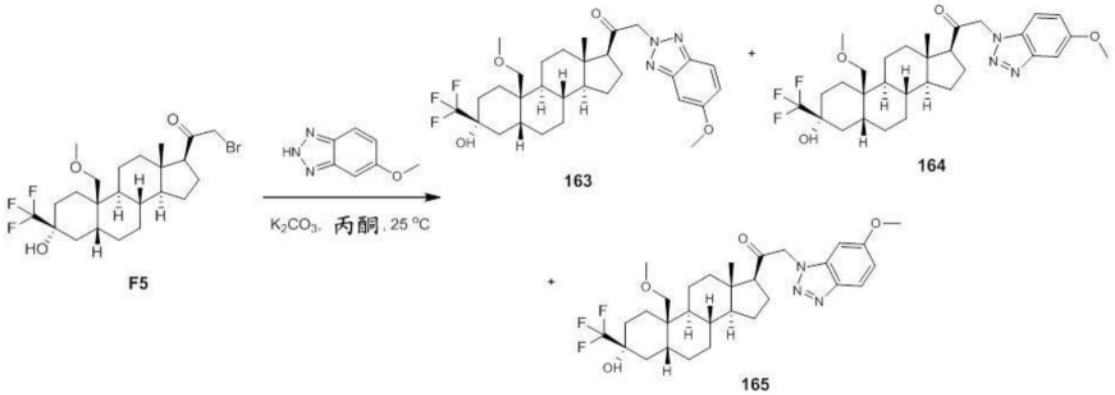
[0613] 

[0614] 向化合物F5(150mg,0.302mmol)于丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(62.6mg,0.453mmol)和4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(70.2mg,0.453mmol)。在25℃下搅拌3小时后,TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成。将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液,得到粗产物(150mg)。通过制备型HPLC(HCl)纯化所述粗产物,得到呈白色固体状的化合物162(18mg,10.4%)和呈白色固体状的化合物161(31mg,18%)。

[0615] ^{1}H NMR(161)(产率10.4%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.36(m,1H),7.09-7.06(m,1H),5.53-5.35(m,2H),3.50(t,J=9.2Hz,1H),3.34-3.29(m,4H),2.71(d,J=8.8Hz,1H),2.20-1.00(m,23H),0.74(s,3H)。LCMS t_R=1.350分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{29}H_{37}F_5N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$570,实测值570。

[0616] ^{1}H NMR(162)(产率18%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68-7.64(m,1H),7.37-7.29(m,1H),5.59-5.49(m,2H),3.51(t,J=7.6Hz,1H),3.34-3.29(m,4H),2.69(d,J=8.8Hz,1H),2.24-1.14(m,23H),0.77(s,3H)。LCMS t_R=1.398分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{29}H_{37}F_5N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$570,实测值570。

[0617] 实施例85.化合物163、164和165的制备。

[0618] 

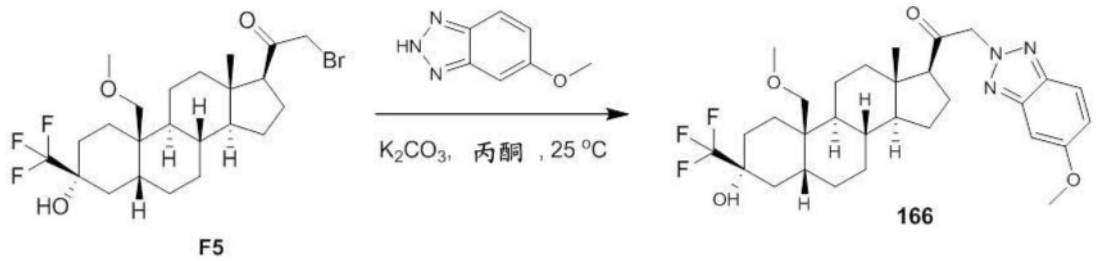
[0619] ^{1}H NMR(163)(产率11%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(t,J=5.6Hz,1H),7.09-7.06(m,2H),5.48-5.38(m,2H),3.88(s,3H),3.50(d,J=8.8Hz,1H),3.31(s,3H),3.28(d,J=9.2Hz,1H),2.62(t,J=8.8Hz,1H),2.17-1.11(m,23H),0.74(s,3H)。LCMS t_R=1.354分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$的计算值$[M+H]^+$564,实测值564。

[0620] ^{1}H NMR(164)(产率11%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(d,J=1.6Hz,1H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),7.15(dd,J_1=7.2Hz,J_2=1.6Hz,1H),5.34(s,2H),3.89(s,3H),3.49(d,J=6.8Hz,1H),3.31(s,3H),3.28(d,J=6.8Hz,1H),2.66(t,J=7.2Hz,1H),2.35-1.10(m,23H),0.71(s,3H)。LCMS t_R=0.964分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度95%,MS ESI:关于$C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$的计算值$[M+H]^+$564,实测值564。

[0621] ^{1}H NMR(165)(产率19%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.01(dd,J_1=9.2Hz,J_2=2.0Hz,1H),6.59(d,J=2.0Hz,1H),5.38-5.27(m,2H),3.85(s,3H),3.49(d,J=9.2Hz,1H),3.31(s,3H),3.28(d,J=9.2Hz,1H),2.67(t,J=8.4Hz,1H),2.43(brs,1H),2.30-1.05(m,23H),0.71(s,3H)。LCMS t_R=1.354分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$的计算值$[M+H]^+$564,实测值564。

[0622] 实施例86.化合物166的制备。

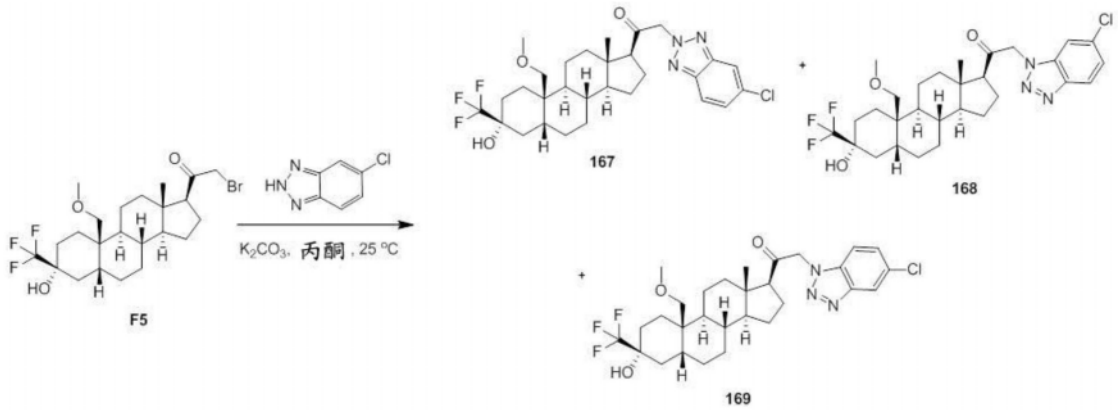
[0623]



[0624] ^{1}H NMR(166)(产率10.5%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(t,J=5.6Hz,1H),7.09-7.06(m,2H),5.48-5.38(m,2H),3.88(s,3H),3.50(d,J=8.8Hz,1H),3.31(s,3H),3.28(d,J=9.2Hz,1H),2.62(t,J=8.8Hz,1H),2.17-1.11(m,22H),0.74(s,3H)。LCMS t_R=1.354分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$的计算值$[M+H]^+$564,实测值564。

[0625] 实施例87.化合物167、168和169的制备。

[0626]



[0627] ^{1}H NMR(167)(产率1%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.83(m,2H),7.38(t,J=7.2Hz,1H),5.56-5.46(m,2H),3.52(d,J=9.2Hz,1H),3.34(s,1H),3.30(d,J=9.2Hz,1H),2.65(t,J=4.4Hz,1H),2.26-1.07(m,25H),0.76(s,3H)。LCMS t_R=1.424分钟,在2分钟色谱法中,10-80AB,纯度99%,MS ESI:关于$C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$568,实测值568。

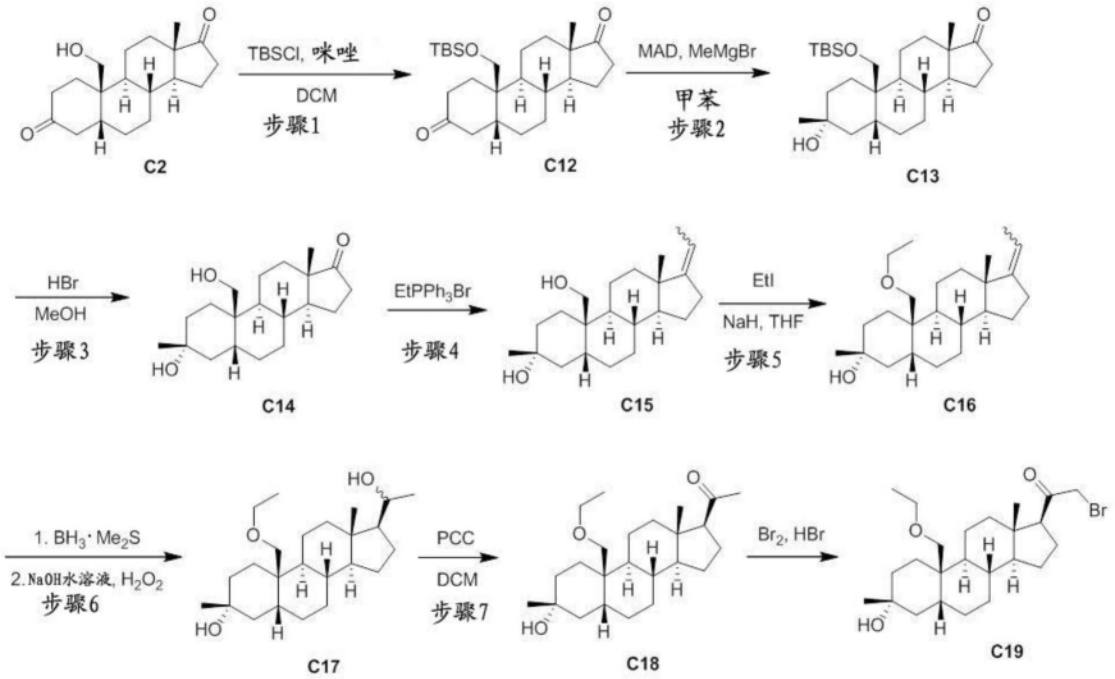
[0628] ^{1}H NMR(168)(产率6%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.99(m,1H),7.36-7.34(m,2H),5.43-5.31(m,2H),3.50(d,J=8.8Hz,1H),3.28-3.35(m,4H),2.70(t,J=8.8Hz,1H),2.24-1.13(m,23H),0.73(s,3H)。LCMS t_R=1.009分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度97%,

MS ESI:关于$C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$的计算值[M+H]$^+$568,实测值568。

[0629] ^{1}H NMR(169)(产率8%):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07(s,1H),7.45(t,J=7.2Hz,1H),7.29(s,1H),5.34-5.45(m,2H),3.49(d,J=8.8Hz,1H),3.28-3.32(m,4H),2.70(t,J=9.2Hz,1H),2.20-0.88(m,23H),0.71(s,3H)。LCMS t_R=0.995分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度99%,MS ESI:关于$C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$的计算值[M+H]$^+$568,实测值568。

[0630] 实施例88.化合物C19的制备。

[0631]



[0632] 步骤1.化合物C12的制备。在25℃下向C2(4g,13.14mmol)于15mL CH_2Cl_2中的溶液中添加1H-咪唑(2.68g,39.42mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(2.97g,19.71mmol),将反应物在25℃下搅拌16小时。用50mL CH_2Cl_2过滤反应混合物并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=50:1-30:1-20:1-15:1-10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的C12(5g,90.87%产率)。^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ3.81(d,J=8.0Hz,1H),3.58(d,J=8.0Hz,1H),2.62-2.55(m,1H),2.48-2.43(m,1H),2.40-2.28(m,3H),2.26-2.07(m,2H),1.87-1.86(m,1H),1.84-1.75(m,4H),1.56-1.27(m,10H),0.87(s,12H),0.042(s,6H)。

[0633] 步骤2.化合物C13的制备。在0℃下向C12(15.79g,71.64mmol)于30mL甲苯中的溶液中逐滴添加$AlMe_3$溶液(17.91mL,3当量)。在1小时后,在-78℃下逐滴添加(5R,8R,9S,10R,13S,14S)-10-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-13-甲基十二氢-1H-环戊[a]菲-3,17(2H,4H)-二酮(5g,11.94mmol)于甲苯(40mL)中的溶液,将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,然后在-78℃下将MeMgBr溶液(11.94mL,3当量)逐滴添加至混合物中,将其再在-78℃下搅拌2小时。在TLC(PE:EtOAc=3:1)显示原料被完全消耗后,将反应混合物用NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭,过滤并用500mL EtOAc洗涤。将有机层用300mL EtOAc萃取,用盐水洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=100-50:1-20:1-10:1-4:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的C13(5g,96.3%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ3.76(d,J=8.0Hz,1H),3.40(d,J=8.0Hz,1H),2.44-2.39(m,1H),2.09-1.70(m,6H),1.61-1.18(m,19H),0.89(s,12H),0.04(s,6H)。

[0634] 步骤3.化合物C14的制备。向C13(7g,16.1mmol)于70mL MeOH中的溶液中添加HBr

溶液(6.5g,32.2mmol,40%于水中)。将反应混合物在25℃下搅拌0.7小时。在TLC(PE:EtOAc=3:1)显示原料被完全消耗后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)淬灭并用500mL EtOAc萃取,用盐水(100mL)洗涤并浓缩,得到呈白色固体状的产物C14(5.6g,粗)。

[0635] 步骤4.化合物C15的制备。在0℃下向PPh_3EtBr(51.8g,140mmol)于THF(40mL)中的溶液中添加t-BuOK(15.7g,140mmol)于THF(40mL)中的溶液。在60℃下搅拌1小时后,在60℃下逐滴添加化合物C14(9g,28.0mmol)于THF(40mL)中的溶液。然后将反应混合物在相同温度下搅拌8小时。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成,并且发现具有较低极性的主要产物。用EtOAc(300mL)萃取反应混合物三次。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱(PE:EA=5:1)纯化粗产物,得到呈浅黄色油状的化合物C15(5.0g,53.5%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.15-5.05(m,1H),3.94(d,J=10.8Hz,1H),3.56(d,J=10.8Hz,1H),2.40-2.12(m,3H),2.01-1.71(m,3H),1.69-1.12(m,24H),0.85(s,3H)。

[0636] 步骤5.化合物C16的制备。在N_2保护下向烧瓶中C15(500mg,1.50mmol)于THF(15mL)中的溶液中逐份添加NaH(171mg,4.5mmol,60%于油中)。将反应混合物搅拌10分钟。然后添加碘乙烷(701mg,4.5mmol)。将反应混合物加热并在50℃下再搅拌2小时。TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成,并且发现具有较低极性的主要产物。将反应物用NH_4Cl水溶液(10ml)淬灭,用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥,然后浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=15:1至8:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的产物C16(500mg,91.9%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.12-5.09(m,1H),3.60(d,J=9.2Hz,1H),3.48-3.42(m,2H),3.23(d,J=9.2Hz,1H),2.38-2.12(m,3H),1.95-1.72(m,3H),1.65-1.10(m,26H),0.85(s,3H)。

[0637] 步骤6.化合物C17的制备。在0℃下向C16(500mg,1.38mmol)于THF(15mL)中的溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S溶液(1.38mL,10M)。将溶液在25℃下搅拌4小时。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示反应几乎完成,并且发现具有较高极性的主要产物。在冷却至0℃后,非常缓慢地添加NaOH溶液(5.5mL,3M)。在添加完成后,缓慢地添加H_2O_2(2.51mL,33%)并且内部温度维持低于10℃。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。用EtOAc(20mL×3)萃取所得溶液。将合并的有机溶液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL×3)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到呈黄色油状的粗产物(500mg)。所述粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

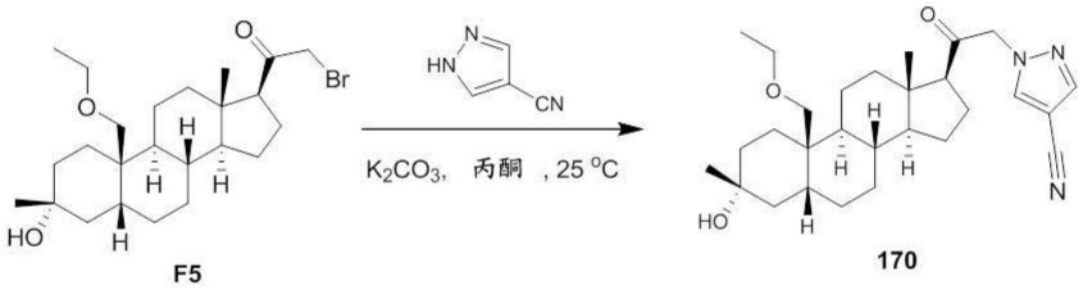
[0638] 步骤7.化合物C18的制备。将C17(500mg,1.32mmol)、PCC(426mg,1.98mmol)和硅胶(469mg,w/w=1/1.1)于DCM(15mL)中的悬浮液在30℃下搅拌2小时。反应混合物颜色变成棕色。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成,并且发现具有较低极性的主要产物。过滤溶液并且用DCM(20mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的滤液。通过用PE/EtOAc=15/1至5/1洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的C18(400mg,80.3%)。MS ESI:关于$C_{24}H_{40}O_3$的计算值$[M+H]^+$377,实测值359($[M+H-18]^+$)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.58(d,J=9.2Hz,1H),3.49-3.42(m,2H),3.24(d,J=9.2Hz,1H),2.56-2.51(m,1H),2.18-1.65(m,12H),1.60-1.10(m,19H),0.61(s,3H)。

[0639] 步骤8.化合物C19的制备。在0℃下向C18(400mg,1.06mmol)和催化量的浓HBr(10.7mg,40%于水中)于MeOH(15mL)中的溶液中逐滴添加二溴(254mg,1.59mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示反应完成,并且发现具有较低极性的

主要产物。通过饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应并且将pH调节至7～8。用DCM(20mL×2)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色油状的粗产物C19(400mg,82.8%产率)。

[0640] 实施例89.化合物170的制备。

[0641]

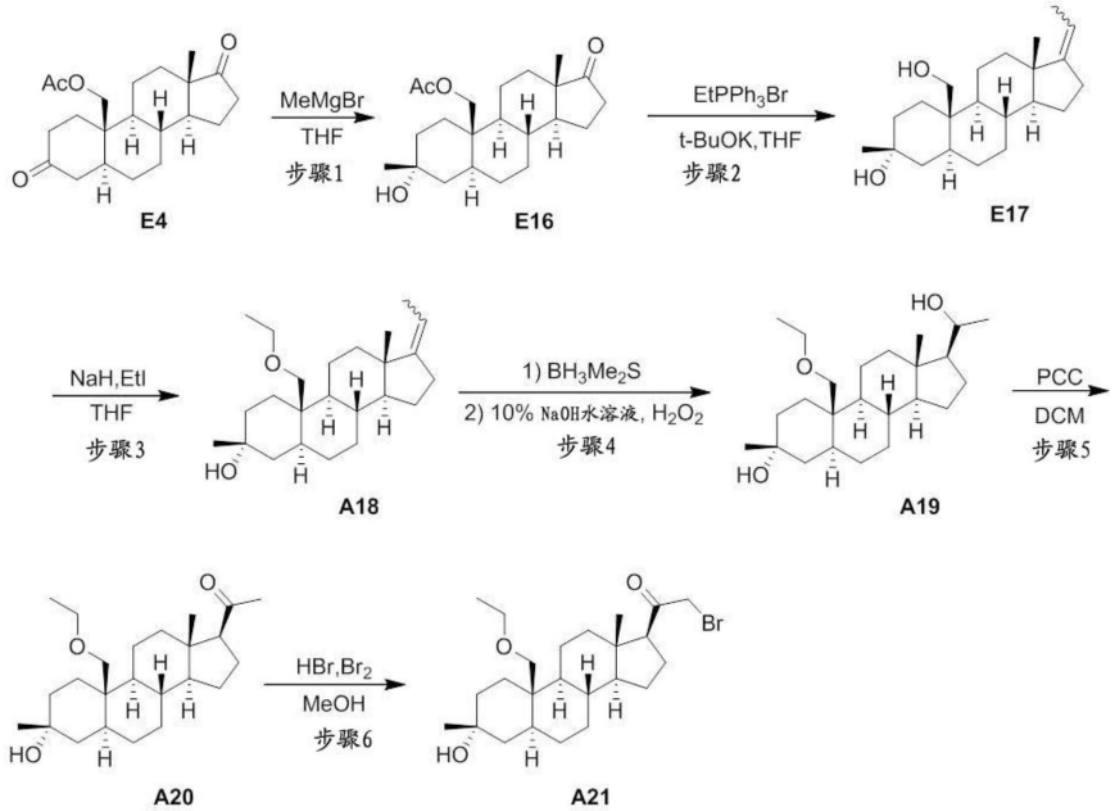


[0642] 向化合物F5(150mg,0.329mmol)于丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(68.1mg,0.493mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(45.8mg,0.493mmol)。在25℃下搅拌3小时后,LCMS显示反应完成。将反应混合物过滤,并且在真空中浓缩滤液,得到粗产物(150mg)。通过制备型HPLC(HCl)纯化粗产物,得到呈白色固体状的所需产物170(13mg,8.41%)。

[0643] ^{1}H NMR(170)(产率8.4%):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.03-4.87(m,2H),3.54(d,J=9.2Hz,1H),3.68-3.41(m,2H),3.24(d,J=9.2Hz,1H),2.59(t,J=9.2Hz,1H),2.21-1.15(m,29H),0.65(s,3H)。LCMS t_R=0.949分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度98.6%,MS ESI:关于$C_{28}H_{42}N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$467,实测值450$[M+H-18]^+$。

[0644] 实施例90.化合物A21的替代制备。

[0645]



[0646] 步骤1.化合物E16的制备。向乙酸((5S,8R,9S,10R,13S,14S)-13-甲基-3,17-二氧代十六氢-1H-环戊[a]菲-10-基)甲酯(E4,5g,14.4mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐滴添加

MeMgBr(15mL,3M于乙醚中,450mmol)以控制内部温度低于-70℃。然后将混合物在-78℃下搅拌1小时。TLC显示反应完成。向混合物中添加NH4Cl(6g)于水(30mL)中的溶液并且内部温度升至-20℃。然后将混合物升温至20℃。分离有机层。用EtOAc(50mL)萃取水相。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,在真空下浓缩并通过柱色谱法(PE:EtOAc=6:1至3:1)纯化,得到呈白色固体状的乙酸((3R,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-羟基-3,13-二甲基-17-氧代十六氢-1H-环戊[a]菲-10-基)甲酯(E16,2.4g,46%)和乙酸((3S,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-羟基-3,13-二甲基-17-氧代十六氢-1H-环戊[a]菲-10-基)甲酯(1g,19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.29(d,J=12.1Hz,1H),4.13(d,J=12.1Hz,1H),2.48-2.35(m,1H),2.11-1.85(m,7H),1.85-1.59(m,6H),1.55-1.22(m,11H),1.09-0.74(m,7H)。

[0647] 步骤2.化合物E17的制备。在20℃下向PPh3EtBr(4.61g,12.4mmol)于THF(10mL)中的悬浮液中添加t-BuOK(1.86g,16.6mmol)于THF(20mL)中的溶液。悬浮液的颜色变成深红色。在60℃下搅拌1小时后,在60℃下逐滴添加乙酸((3R,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-羟基-3,13-二甲基-17-氧代十六氢-1H-环戊[a]菲-10-基)甲酯(E16,1.5g,4.14mmol)于THF(20mL)中的溶液。然后将反应混合物在60℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。向反应混合物中添加NH_4Cl(50mL,饱和水溶液)。混合物的颜色变成浅黄色。分离有机层。用EtOAc(50mL)萃取水相。将合并的有机层在真空下浓缩,通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至4:1)纯化,得到呈白色固体状的(3R,5S,8S,9S,10R,13S,14S)-17-亚乙基-10-(羟基甲基)-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-3-醇(E17,1.0g,72.6%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.19-5.08(m,1H),3.93(d,J=11.5Hz,1H),3.74(d,J=11.5Hz,1H),2.44-2.33(m,1H),2.32-2.13(m,2H),2.12-2.04(m,1H),1.87-1.71(m,2H),1.69-1.43(m,12H),1.38-1.08(m,11H),1.07-0.74(m,6H)

[0648] 步骤3.化合物A18的制备。向E17(0.8g,2.4mmol)于THF(10mL)中的溶液中以多份添加氢化钠(475mg,11.9mmol)和添加碘乙烷(1.85g,11.9mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物用水淬灭,用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=50:1)纯化残余物,得到呈无色油状的A18(0.5g,57.5%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.13-5.08(m,1H),3.52(d,J=9.6Hz,1H),3.43-3.38(m,3H),2.38-2.32(m,1H),2.25-2.12(m,2H),2.06-2.01(m,1H),1.74-1.57(m,2H),1.56-1.39(m,6H),1.31-1.27(m,2H),1.24-1.16(m,11H),1.14-1.07(m,2H),1.05-0.91(m,2H),0.88(s,3H),0.87-0.74(m,3H)。

[0649] 步骤4.化合物A19的制备。在0℃下向A18(0.5g,1.38mmol)于THF(5mL)中的溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S(0.69mL,6.9mmol)。将溶液在30℃下搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=5/1)显示反应完成。在冷却至0℃后,非常缓慢地添加NaOH水溶液(5.51g,10%于水中)。在添加完成后,缓慢地添加H_2O_2(1.56g,30%)并且内部温度维持低于10℃。将所得溶液在室温下搅拌1小时。形成白色固体。向混合物中添加EtOAc(5mL)并过滤。用EtOAc(5mL)洗涤滤饼。将合并的有机层分离,用$Na_2S_2O_3$(5mL,20%,水溶液)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到呈无色油状的A19(0.4g,纯度:78%,产率:59.7%),其不经进一步纯化而直接使用。LCMS tR=1.085分钟,在2分钟色谱法中,30-90AB,纯度77.6%,MS ESI:关于$C_{24}H_{42}O_3$的计算值$[M+H]^+$379,实测值361($[M+H-18]^+$)。

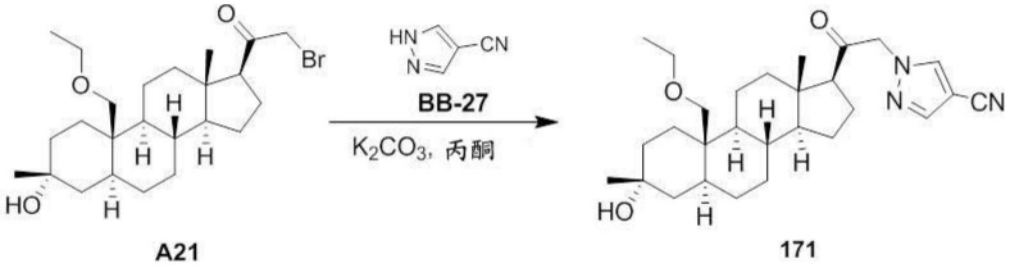
[0650] 步骤5.化合物A20的制备。向A19(0.4g,0.824mmol,纯度:78%)于二氯甲烷(5mL)

中的溶液中添加硅胶(1g)和PCC(0.885g,4.11mmol)。将悬浮液在30℃下搅拌16小时。TLC(PE:EA=5:1)显示反应物被完全消耗。将反应混合物过滤,并且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=10:1)纯化残余物,得到呈浅黄色油状的A20(0.2g,64.4%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.50(d,J=10.0Hz,1H),3.42-3.37(m,3H),2.53(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.15(m,1H),2.11(s,3H),2.07-1.97(m,2H),1.73-1.64(m,4H),1.50-1.47(m,2H),1.37-1.25(m,6H),1.21-1.14(m,9H),1.12-0.75(m,5H),0.61(s,3H)。LCMS tR=1.124分钟,在2分钟色谱法中,30-90AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{24}H_{40}O_3$的计算值$[M+H]^+$377,实测值359($[M+H-18]^+$)。

[0651] 步骤6.化合物A21的制备。向A20(0.2g,0.531mmol)于甲醇(2mL)中的溶液中添加HBr(8.93mg,0.053mmol,48%于水中)和Br_2(127mg,0.796mmol)。将混合物在30℃下搅拌2小时。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物以调节pH为约8。将混合物倒入水(10mL)中并用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色固体状的A21(0.2g,82.6%),其不经进一步纯化即使用。LCMS tR=1.184分钟,在2分钟色谱法中,30-90AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{24}H_{39}BrO_3$的计算值$[M+H]^+$455,实测值437($[M+H-18]^+$)。

[0652] 实施例91.化合物171的制备。

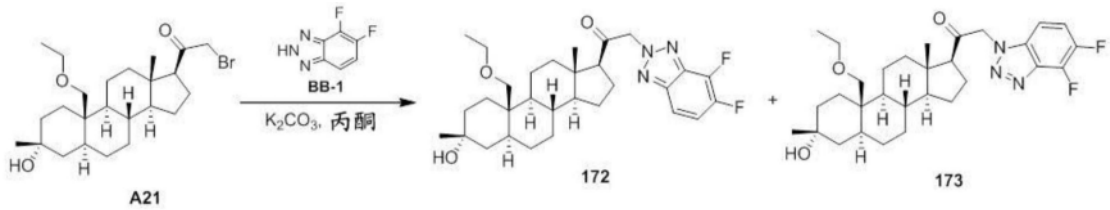
[0653]



[0654] 向A21(90mg,0.197mmol)于丙酮(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(67.9mg,0.492mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(27.4mg,0.295mmol)。将悬浮液在40℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却并过滤,并且浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的171(22mg,23.8%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85(s,1H),7.81(s,1H),5.02(d,J=18.0Hz,1H),4.89(m,J=18.0Hz,1H),3.51(d,J=9.2Hz,1H),3.42-3.37(m,3H),2.60(t,J=9.2Hz,1H),2.25-2.17(m,1H),2.06-1.99(m,2H),1.75-1.69(m,4H),1.54-1.50(m,3H),1.46-0.81(m,19H),0.67(s,3H)。LCMS tR=1.109分钟,在2分钟色谱法中,30-90AB,纯度100%,MS ESI:关于$C_{28}H_{41}N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$468,实测值490($[M+Na]^+$)。

[0655] 实施例92.化合物172和173的制备。

[0656]



[0657] 向2-溴-1-((3R,5S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(乙氧基甲基)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)乙酮(90mg,0.197mmol)于丙酮(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(67.9mg,0.492mmol)和4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(45.7mg,0.295mmol)。将混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物冷却,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的2-(4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8S,9S,

10R,13S,14S,17S)-10-(乙氧基甲基)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)乙酮(172,10mg,9.28%,纯度:97%)和呈浅黄色固体状的2-(4,5-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(乙氧基甲基)-3-羟基-3,13-二甲基十六氢-1H-环戊[a]菲-17-基)乙酮(173,15mg,14.0%,纯度:98%)。

[0658] ^{1}H NMR(172):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(dd,J=3.2Hz,8.8Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),5.57-5.46(m,2H),3.53(d,J=9.6Hz,1H),3.43-3.40(m,3H),2.66(t,J=8.8Hz,1H),2.27-2.03(m,3H),1.79-1.69(m,4H),1.65-1.57(m,4H),1.32-1.26(m,6H),1.22-1.12(m,8H),1.09-0.82(m,4H),0.76(s,3H)。LCMS t_R=1.066分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度97%,MS ESI:关于$C_{30}H_{42}F_2N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$530,实测值512($[M+H-18]^+$)。

[0659] ^{1}H NMR(173):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.33(m,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),5.46-5.35(m,2H),3.52(d,J=10.0Hz,1H),3.43-3.38(m,3H),2.71(t,J=8.4Hz,1H),2.24-2.03(m,3H),1.75-1.69(m,4H),1.62-1.53(m,4H),1.32-1.16(m,14H),1.13-0.83(m,4H),0.72(s,3H)。LCMS t_R=1.037分钟,在1.5分钟色谱法中,5-95AB,纯度98%,MS ESI:关于$C_{30}H_{42}F_2N_3O_3$的计算值$[M+H]^+$530,实测值530($[M+H]^+$)。

[0660] 测定方法

[0661] 本文提供的化合物可使用各种测定法来评估;其实施例描述于下文。

[0662] TBPS结合的类固醇抑制

[0663] 已经描述了在5μM GABA存在下使用大鼠脑皮质膜的TBPS结合测定法(Gee等,J.Pharmacol.Exp.Ther.1987,241,346-353;Hawkinson等,Mol.Pharmacol.1994,46,977-985;Lewin,A.H等,Mol.Pharmacol.1989,35,189-194)。

[0664] 简言之,在二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠(200-250g)的断头术后迅速除去皮质。将所述皮质使用玻璃/特氟龙匀浆器在10体积的冰冷0.32M蔗糖中匀浆化并在4℃下在1500×g下离心10分钟。将所得上清液在4℃下在10,000×g下离心20分钟以获得P2团块。将所述P2团块再悬浮在200mM NaCl/50mM Na-K磷酸盐pH 7.4缓冲液中并在4℃下在10,000×g下离心10分钟。将此洗涤程序重复两次并且将团块再悬浮在10体积的缓冲液中。在5μM GABA存在下用3nM[^{35}S]-TBPS和溶解在二甲亚砜(DMSO)中的测试药物的5μL等分试样(最终0.5%)温育膜悬浮液的等分试样(100μL)。利用缓冲液使温育达到最终体积1.0mL。在2μM未标记的TBPS存在下测定非特异性结合并且范围为15%至25%。在室温下温育90分钟后,通过使用细胞收集器(Brandel)经由玻璃纤维过滤器(Schleicher和Schuell No.32)过滤来终止测定法并用冰冷缓冲液冲洗三次。通过液体闪烁光谱法测量过滤器结合放射性。使用Prism(GraphPad)进行关于每种浓度取平均值的每种药物的总数据的非线性曲线拟合。如果根据F检验的平方和显著较低,则将数据与部分而非完全抑制模型拟合。类似地,如果根据F检验的平方和显著较低,则将数据与双组分而非单组分抑制模型拟合。对于单独的实验测定产生特异性结合的50%抑制的测试化合物浓度(IC_{50})和最大抑制程度(I_{max}),其中对于总数据使用相同的模型并且然后计算单独的实验的平均值±SEM。印防己毒素充当这些研究的阳性对照,因为它已被证实有力地抑制TBPS结合。

[0665] 各种化合物被筛选或可被筛选以确定其作为体外[^{35}S]-TBPS结合调节剂的潜力。这些测定法是根据或可根据上文讨论的程序进行。

[0666] 关于表1,“A”指示IC_{50}<10nM,“B”指示IC_{50}为10nM至50nM,“C”指示IC_{50}>50nM至

100nM,“D”指示IC_{50}>100nM至500nM,并且“E”指示IC_{50}>500nM。

[0667] 表1.

[0668]

化合物	35S-TBPS 放射性配体位移 (IC50)
1	B
2	E
3	E
4	E
5	E
6	E
7	E
8	E
9	E
10	E
11	E

[0669]

12	E
13	C
14	B
15	D
16	B
17	E
21	D
23	D
24	D
25	B
26	C
27	A
28	C
29	D
30	A
31	B
32	C
33	B
34	A
35	B
36	B
37	B
38	C
39	B
40	B
41	B
42	B
43	A
44	B
45	C
46	C
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	C
54	B
55	C
56	C
57	C
58	A
59	B
60	B
61	A
62	B
63	B
64	B
65	A
66	B
67	B
68	B
69	B
70	C

[0670]

71	B
72	B
73	A
74	A
75	B
76	A
77	A
78	A
79	A
80	B
81	B
82	B
83	A
90	C
91	D
92	B
93	D
97	B
98	C
99	B
100	D
101	B
102	D
103	E
104	C
105	E
106	D
107	E
108	D
109	C
110	C
111	C
112	C
113	D
114	B
115	B
127	B
128	A
138	D
144	C
146	C
154	E
155	C
157	B
161	D
162	D
171	B

[0671] 重组$\alpha_1\beta_2\gamma_2$和$\alpha_4\beta3\delta GABA_A$受体的膜片钳电生理学

[0672] 使用细胞电生理学来测量我们的$GABA_A$受体调节剂在异源细胞体系中的药理学性质。对每种化合物测试其在次最大激动剂剂量(GABA EC_{20}＝2μM)下影响GABA介导的电流的能力。经由Lipofecatamine法用GABA受体的$\alpha_1\beta_2\gamma_2$亚基稳定转染LTK细胞并且用$\alpha_4\beta3\delta$亚基瞬时转染CHO细胞。将细胞在约50-80％汇合度下传代并且然后接种到不具有抗生素或抗霉菌剂的含有2ml完全培养基的35mm无菌培养盘上。将细胞的汇合簇电耦合(Pritchett等,Science,1988,242,1306-1308)。因为遥远细胞中的响应被不充分地电压钳位并且由于关

于耦合程度的不确定性(Verdoorn等,Neuron 1990,4,919-928),在使得能够记录单个细胞(与其他细胞无可见连接)的密度下培养细胞。

[0673] 使用PatchMaster软件利用HEKA EPC-10放大器或通过使用高通量QPatch平台(Sophion)来测量全细胞电流。所有实验的浴溶液都含有(以mM计):NaCl 137mM、KCl 4mM、$CaCl_2$ 1.8mM、$MgCl_2$ 1mM、HEPES 10mM、D-葡萄糖10mM,pH(NaOH)7.4。在一些情况下,还添加0.005%cremophor。细胞内(吸管)溶液含有:KCl 130mM、$MgCl_2$ 1mM、Mg-ATP 5mM、HEPES 10mM、EGTA 5mM,pH 7.2。在实验期间,将细胞和溶液维持在室温下(19℃-30℃)。对于手动膜片钳记录,将细胞培养盘放置在显微镜的盘架上并且连续灌注(1ml/min)浴溶液。在膜片电极与细胞之间形成千兆欧姆密封(电极电阻范围:2.5MΩ-6.0MΩ;密封电阻范围:>1GΩ)后,跨越电极尖端的细胞膜破裂以确保电进入细胞内部(全细胞膜片构型)。对于使用QPatch系统的实验,将细胞以悬浮液形式转移至浴溶液中的QPatch系统并且进行自动全细胞记录。

[0674] 将细胞电压钳位在-80mV的保持电位。对于测试物品的分析,在增加浓度的测试物品的依序预温育后,通过2μM GABA刺激GABA受体。预温育持续时间为30秒并且GABA刺激的持续时间为2秒。将测试物品溶解在DMSO中以形成储备溶液(10mM)。将测试物品在浴溶液中稀释至0.01、0.1、1和10μM。在每个细胞上测试所有浓度的测试物品。相对百分比增强被定义为在测试物品存在下响应于GABA EC_{20}的峰值振幅除以仅响应于GABA EC_{20}的峰值振幅,乘以100。

[0675] 表2.示例性化合物在$GABA_A$-R下的电生理学评估。

[0676]

名称	在 Ltk 中的 GABA (α1β2γ2) Qpatch, 在 10 μM 下的功效%	在 CHO 中的 GABA (α4β3δ)手动膜片, 在 10 μM 下的功效%
1	B	C
14	B	C
15	C	B
16	C	C
19	B	B
30	B	C
35	B	B
36	B	B
37	C	C
43	C	B
52	B	C
54	B	C
55	C	C
76	C	C

[0677] 关于Table 2。GABAA受体α1β2γ2和α4β3δ功效%:“A”10-100,“B”>100-500,“C”>500;D指示数据不可用或未测定。

[0678] GABA受体增强

[0679] 使用双电极电压钳(TEVC)技术来研究浓度为10μM的化合物对在来自非洲爪蟾(Xenopus laevis)的卵母细胞中表达的由$\alpha_1\beta_2\gamma_2$或$\alpha_4\beta_3\delta$亚基组成的$GABA_A$受体的影响。从表达GABA受体的卵母细胞记录GABA诱发的电流并且研究测试项目对这些电流的调节作用。

[0680] 从已经通过在4℃下冷却并浸没在碳酸氢钠(300mg/L)中的甲磺酸三卡因(MS-

222,浓度为150mg/L)中而深度麻醉的雌性非洲爪蟾采集卵巢。一旦麻醉,就遵循日内瓦州动物权利规则将动物断头并毁脊髓。将一小片卵巢分离用于立即制备,而将其余部分放置在4℃下无菌Barth溶液中,所述Barth溶液含有(以mM计)NaCl 88、KCl 1、$NaHCO_3$ 2.4、HEPES 10、$MgSO_4.7H_2O$ 0.82、$Ca(NO_3)_2.4H_2O$ 0.33、$CaCl_2.6H_2O$ 0.41(pH 7.4)并且补充有20μg/ml卡那霉素、100单位/毫升青霉素和100μg/ml链霉素。在18℃下进行所有记录并且将细胞与含有(以mM计)NaCl 82.5、KCl 2.5、HEPES 5、$CaCl_2.2H_2O$、$CaCl_2.6H_2O$ 1(pH 7.4)的培养基超融合。

[0681] 使用专有的自动注射装置(Hogg等,J.Neurosci.Methods,(2008)169:65-75)将含有人类GABRA1/GABRB2/GABRG2和GABRA4/GABRB3/GABRD基因的RNA的质粒注入卵母细胞中。这些基因分别编码$\alpha_1\beta_2\gamma_2$和$\alpha_4\beta_3\delta GABA_A$亚基。至少两天后使用电生理学评估受体表达。关于$\alpha_1\beta_2\gamma_2$的RNA注射的比率为1:1:1并且关于$\alpha_4\beta_3\delta$为5:1:5。使用配备有标准TEVC的自动化过程进行电生理学记录并且使用在Matlab(Mathworks Inc.)下运行的专有的数据采集和分析软件来捕捉和分析数据。在整个实验中将卵母细胞的膜电位维持在-80mV。为了探索专有化合物的作用,通过施用10μM($\alpha_1\beta_2\gamma_2$)或3μM($\alpha_4\beta_3\delta$)GABA持续30秒来诱发电流。这些浓度近似于GABA在每种受体亚型下的EC_{50}浓度。然后再次使卵母细胞再暴露于GABA持续30秒。在GABA施用开始后15秒,测试物品以10μM的浓度共同施用15秒。评估峰值电流的增强。数据在10Hz下过滤,在100Hz下捕捉并使用在Matlab(Mathworks Inc.)下运行的专有的数据采集和分析软件来分析。对于统计分析,利用Excel(Microsoft)或Matlab(mathworks Inc.)计算值。为了获得具有标准偏差的平均值测量,使用至少三种细胞进行所有实验。

[0682] 将GABA制成于水中的浓储备溶液(10^{-1}M)并且然后在记录介质中稀释以获得所需的测试浓度。将化合物制成于DMSO中的储备溶液(10^{-2}M)并且然后在记录介质中稀释以获得所需的测试浓度。残余DMSO不超过1%浓度,该浓度已显示对爪蟾卵母细胞功能无影响。

[0683] 表3.示例性化合物在$GABA_A$-R下的电生理学评估。

[0684]

名称	GABA (α1β2γ2) 在 10 μM 下的功效%	GABA (α4β3δ) 在 10 μM 下的功效%
13	C	E
17	C	E
18	C	C
20	B	E
21	A	A
23	B	E
24	B	D
25	B	E
26	B	C
27	C	E
28	D	E
29	A	B

[0685]

31	B	E
32	A	C
33	A	A
34	A	D
38	B	D
39	B	D
40	D	E
41	C	E
42	B	D
44	C	E
45	B	C
46	C	E
47	B	C
48	B	A
49	B	D
50	B	D
51	B	C
53	A	D
56	A	D
57	A	B
58	B	B
59	B	B
60	A	D
61	B	E
62	B	C
63	B	E
64	C	B
65	B	D
66	A	C
67	A	B
68	A	C
69	B	C
70	A	C
71	A	C
72	A	C
73	B	D
74	B	E
75	B	E
77	C	E
78	A	C
79	B	C
80	B	E
81	B	D
82	B	B
83	C	E
97	B	D
98	B	C
99	C	D
100	B	D
101	B	E
102	A	A
103	C	E
104	A	C
105	A	C
106	A	C

[0686]

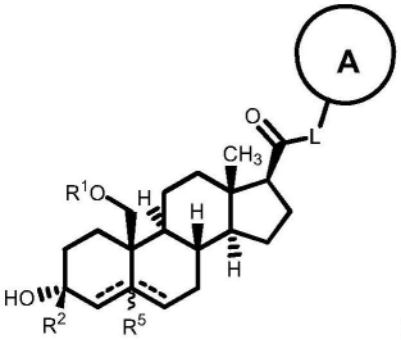
107	B	E
108	A	D
109	A	C
110	B	E
111	B	D
112	A	D
113	A	B

[0687] 关于Table 3。GABAA受体α1β2γ2和α4β3δ功效%:“A”50-500,“B”>500-1000,“C”>1000-1500,“D”>1500-2000;“E”>2000。

[0688] 本发明包括以下内容:

[0689] 1.一种式(I)化合物:

[0690]



(I),

[0691] 其药学上可接受的盐,

[0692] 其中:

[0693] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;

[0694] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;

[0695] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;

[0696] R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;

[0697] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;

[0698] R^5不存在或是氢;并且

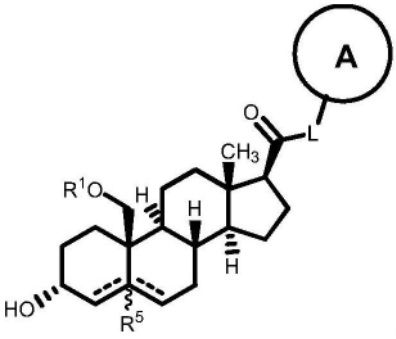
[0699] ------代表单键或双键,其中

[0700] 当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

[0701] 当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0702] 2.一种式(Ia)化合物:

[0703]



(Ia),

[0704] 其药学上可接受的盐,

[0705] 其中:

[0706] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；

[0707] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；

[0708] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；

[0709] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；

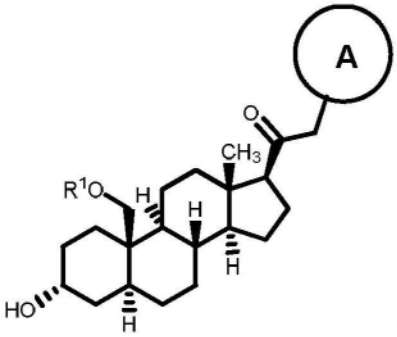
[0710] R^5不存在或是氢；并且

[0711] ------代表单键或双键，其中

[0712] 当------中的一个是双键时，另一个------是单键；并且

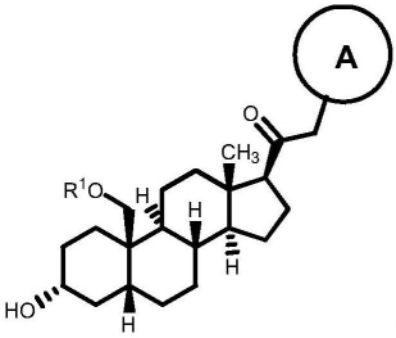
[0713] 当所述------中的一个是双键时，R^5不存在。

[0714] 3.如实施方案2所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ia-1)：

[0715] 

(Ia-1)。

[0716] 4.如实施方案2所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ia-2)：

[0717] 

(Ia-2)。

[0718] 5.如实施方案2所述的化合物，其中A是单环的。

[0719] 6.如实施方案5所述的化合物，其中A是通过氮连接的。

[0720] 7.如实施方案5所述的化合物，其中A是杂芳基。

[0721] 8.如实施方案7所述的化合物，其中所述杂芳基包含至多五个氮原子。

[0722] 9.如实施方案7所述的化合物，其中所述杂芳基是苯并三唑、氮杂苯并三唑、二氮杂苯并三唑、苯并吡唑、氮杂苯并吡唑或二氮杂苯并吡唑。

[0723] 10.如实施方案5所述的化合物，其中A是5元杂芳基或杂环基。

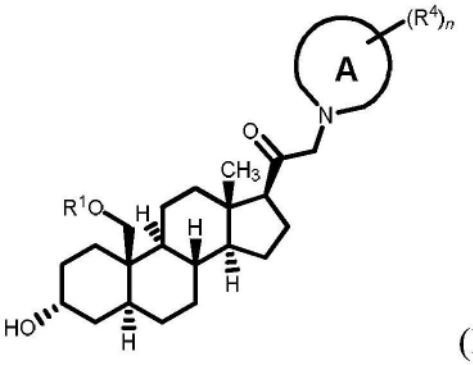
[0724] 11.如实施方案10所述的化合物，其中A是包含至多四个氮原子的5元杂芳基或杂环基。

[0725] 12.如实施方案11所述的化合物，其中A是包含2、3或4个氮原子的5元杂芳基或杂环基。

[0726] 13.如实施方案12所述的化合物，其中A是吡唑、三唑或四唑。

[0727] 14.如实施方案3所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ia-3)：

[0728]



(Ia-3)

[0729] 其中

[0730] R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c)；

[0731] 每个R^a是氢或C_1-C_6烷基；

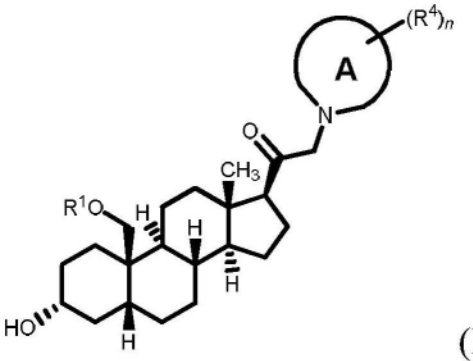
[0732] 每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，或

[0733] R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如，3-7元环，例如，5-7元环；含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环)；并且

[0734] n是0、1、2或3。

[0735] 15.如实施方案3所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ia-4)：

[0736]



(Ia-4)

[0737] 其中

[0738] R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c)；

[0739] 每个R^a是氢或C_1-C_6烷基；

[0740] 每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，或

[0741] R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如，3-7元环，例如，5-7元环；含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环)；并且

[0742] n是0、1、2或3。

[0743] 16.如实施方案3所述的化合物，其中n是0。

[0744] 17.如实施方案3所述的化合物，其中n是1或2，并且R^4是C_1-C_6烷基或C(O)OR^a。

[0745] 18.如实施方案17所述的化合物，其中R^4是甲基。

[0746] 19.如实施方案17所述的化合物，其中R^a是C_1-C_6烷基。

[0747] 20.如实施方案19所述的化合物,其中R^a是乙基。

[0748] 21.如实施方案3所述的化合物,其中R^1是氢或C_1-C_6烷基,并且R^4是-C(O)OR^a。

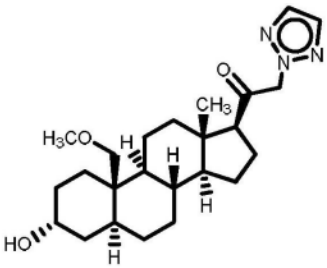
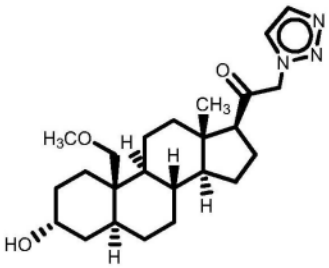
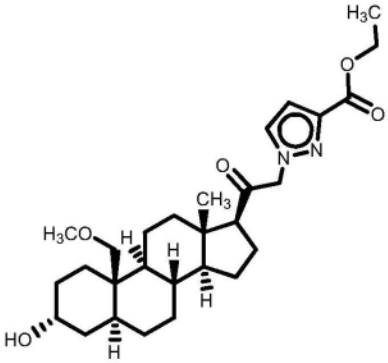
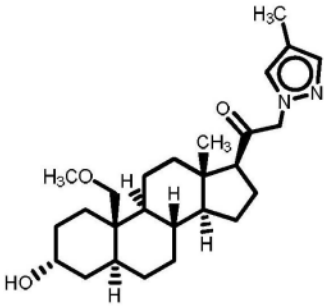
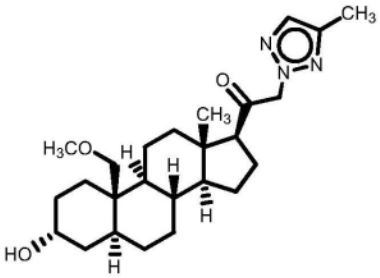
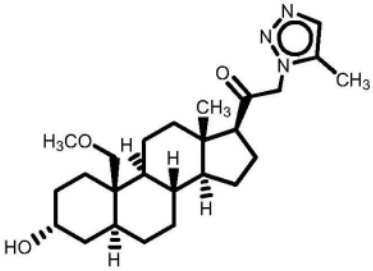
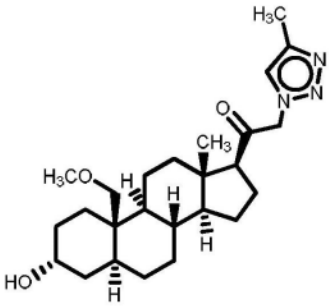
[0749] 22.如实施方案21所述的化合物,其中R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基。

[0750] 23.如实施方案22所述的化合物,其中R^1是C_1-C_6烷基。

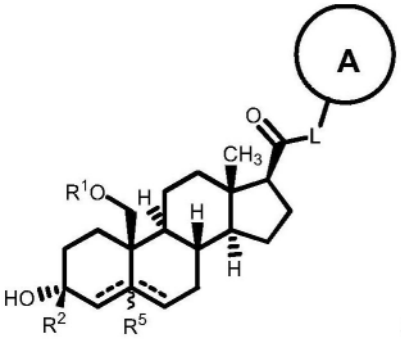
[0751] 24.如实施方案23所述的化合物,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

[0752] 25.如实施方案21所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^4是-C(O)OEt。

[0753] 26.如实施方案14所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0754] 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
。

[0755] 27.一种式(Ib)化合物:

[0756] 

(Ib)，

[0757] 其药学上可接受的盐，

[0758] 其中：

[0759] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；

[0760] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；

[0761] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；

[0762] R^2是C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基；

[0763] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；

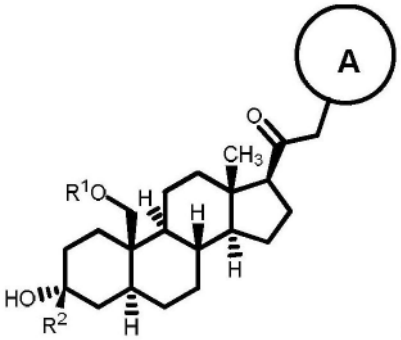
[0764] R^5不存在或是氢;并且

[0765] ------代表单键或双键,其中

[0766] 当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

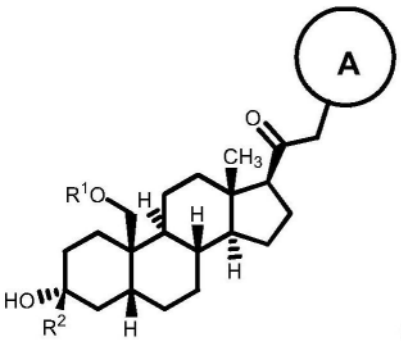
[0767] 当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0768] 28.如实施方案27所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ib-1)：

[0769] 

(Ib-1)。

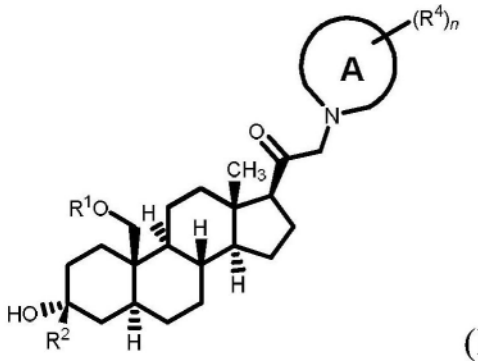
[0770] 29.如实施方案27所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ib-2)：

[0771] 

(Ib-2)。

[0772] 30.如实施方案28所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ib-3)

[0773]



(Ib-3),

[0774] 其中

[0775] R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c)；

[0776] 每个R^a是氢或C_1-C_6烷基；

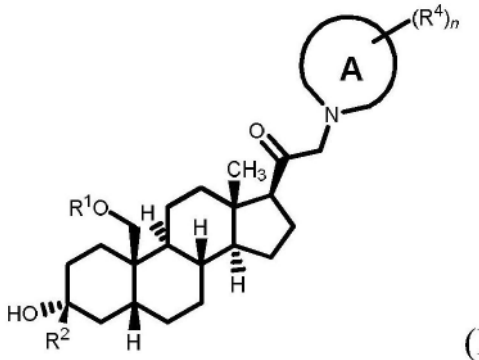
[0777] 每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，或

[0778] R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如，3-7元环，例如，5-7元环；含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环)；并且

[0779] n是0、1、2或3。

[0780] 31.如实施方案29所述的化合物，其中所述化合物具有式(Ib-4)

[0781]



(Ib-4),

[0782] 其中

[0783] R^4是氰基、硝基、羟基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a、-C(O)N(R^b)(R^c)、-C(O)OR^a、-N(R^b)(R^c)、-OC(O)N(R^b)(R^c)、-OC(O)OR^a、-OC(O)R^a、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_{0-2}$OR^a或-S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c)；

[0784] 每个R^a是氢或C_1-C_6烷基；

[0785] 每个R^b和R^c独立地是氢、C_1-C_6烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，或

[0786] R^b和R^c与其所结合的氮原子一起形成环(例如，3-7元环，例如，5-7元环；含有至少一个杂原子例如氮、氧或硫原子的环)；并且

[0787] n是0、1、2或3。

[0788] 32.如实施方案27所述的化合物，其中A是单环的。

[0789] 33.如实施方案27所述的化合物，其中A是双环的。

[0790] 34.如实施方案27所述的化合物，其中A是通过氮连接的。

[0791] 35.如实施方案34所述的化合物，其中A是5元或6元杂芳基或杂环基。

[0792] 36.如实施方案35所述的化合物,其中A是包含至多四个氮原子的5元或6元杂芳基或杂环基。

[0793] 37.如实施方案36所述的化合物,其中A是包含1、2、3或4个氮原子的5元或6元杂芳基或杂环基。

[0794] 38.如实施方案27所述的化合物,其中A是杂环基。

[0795] 39.如实施方案38所述的化合物,其中A是吗啉或哌嗪。

[0796] 40.如实施方案27所述的化合物,其中A是杂芳基。

[0797] 41.如实施方案40所述的化合物,其中所述杂芳基包含至多五个氮原子。

[0798] 42.如实施方案40所述的化合物,其中所述杂芳基是苯并三唑、氮杂苯并三唑、二氮杂苯并三唑、苯并吡唑、氮杂苯并吡唑或二氮杂苯并吡唑。

[0799] 43.如实施方案40所述的化合物,其中所述杂芳基是5元的。

[0800] 44.如实施方案43所述的化合物,其中A包含至多四个氮原子。

[0801] 45.如实施方案43所述的化合物,其中A包含2、3或4个氮原子。

[0802] 46.如实施方案40所述的化合物,其中A是吡唑、三唑或四唑。

[0803] 47.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基。

[0804] 48.如实施方案47所述的化合物,其中R^1是C_1-C_6烷基。

[0805] 49.如实施方案48所述的化合物,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

[0806] 50.如实施方案48所述的化合物,其中R^1是甲基。

[0807] 51.如实施方案27所述的化合物,其中R^2是甲基。

[0808] 52.如实施方案27所述的化合物,其中n是0。

[0809] 53.如实施方案27所述的化合物,其中n是1或2,并且R^4是氰基、卤基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、-C(O)R^a或-S(O)$_{0-2}R^a$。

[0810] 54.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是Br、Cl或F。

[0811] 55.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是-OCH_3。

[0812] 56.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是氰基。

[0813] 57.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是C_1-C_6烷基。

[0814] 58.如实施方案57所述的化合物,其中R^4是甲基。

[0815] 59.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是-C(O)R^a。

[0816] 60.如实施方案59所述的化合物,其中R^a是C_1-C_6烷基。

[0817] 61.如实施方案60所述的化合物,其中R^a是甲基。

[0818] 62.如实施方案53所述的化合物,其中R^4是-S(O)$_2R^a$。

[0819] 63.如实施方案62所述的化合物,其中R^a是甲基。

[0820] 64.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是C_1-C_6烷基并且R^4是-C(O)R^a。

[0821] 65.如实施方案64所述的化合物,其中R^1是甲基并且R^4是-C(O)Me。

[0822] 66.如实施方案27所述的化合物,其中n是0或1;R^1是氢或C_1-C_6烷基;并且R^2是甲基。

[0823] 67.如实施方案27所述的化合物,其中R^1是甲基、乙基或异丙基。

[0824] 68.如实施方案67所述的化合物,其中R^1是甲基。

[0825] 69.如实施方案27所述的化合物,其中R^4是C_1-C_6烷基、-C(O)R^a或-S(O)$_{0-2}R^a$。

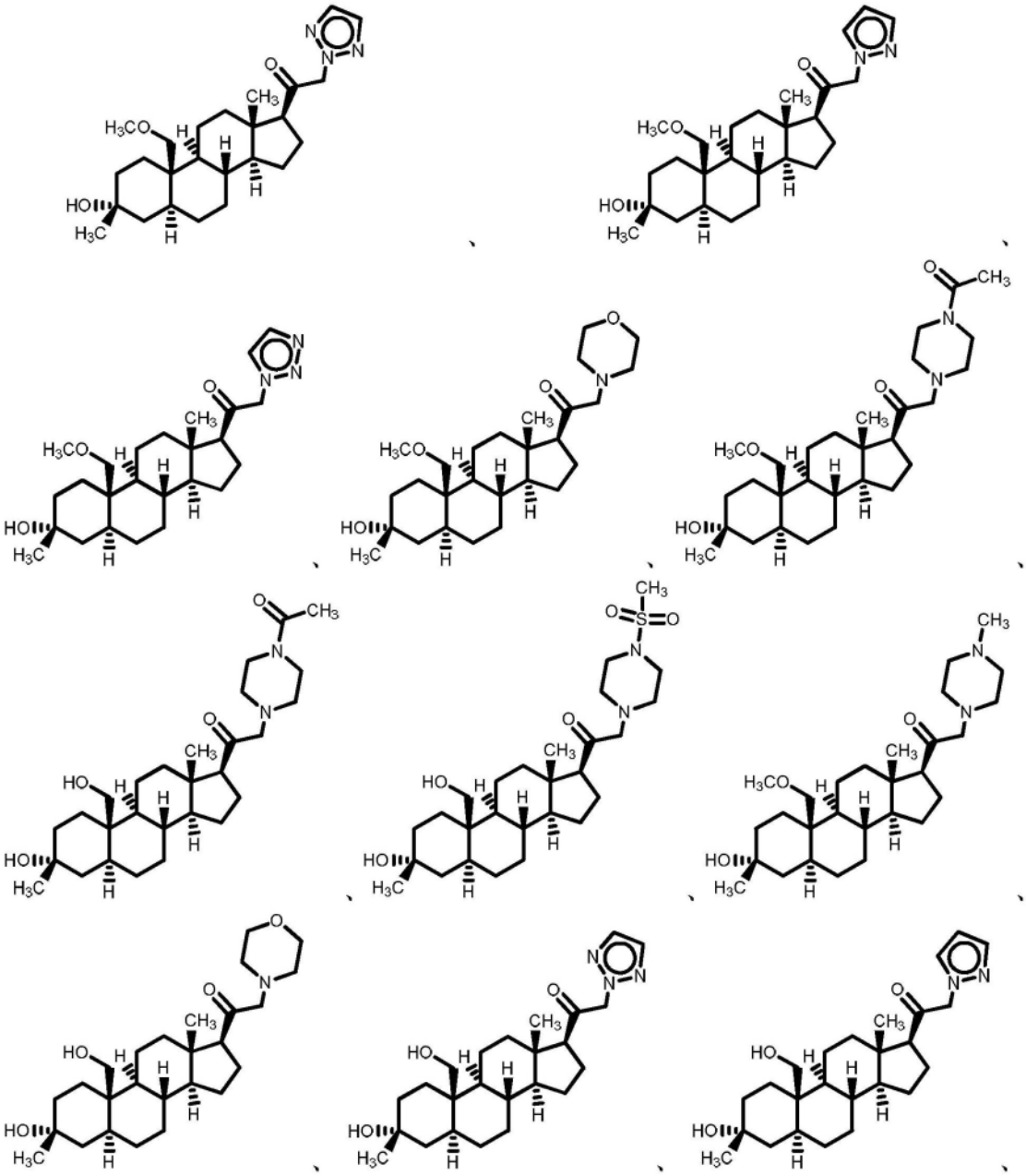
[0826] 70.如实施方案69所述的化合物,其中R^4是甲基。

[0827] 71.如实施方案69所述的化合物,其中R^4是-C(O)Me。

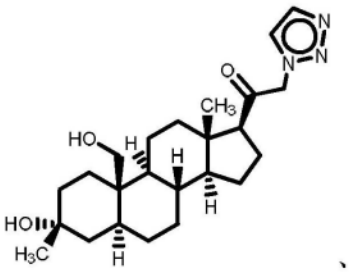
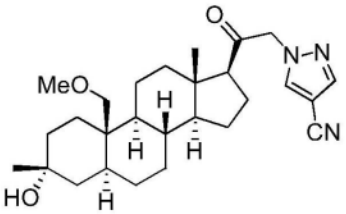
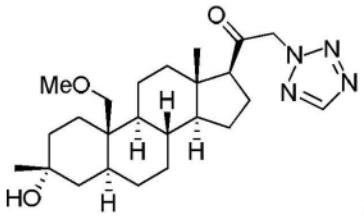
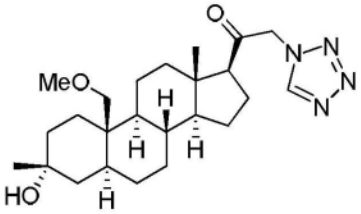
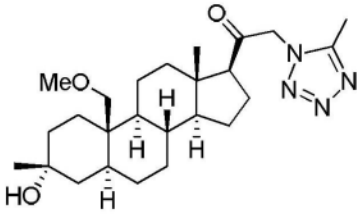
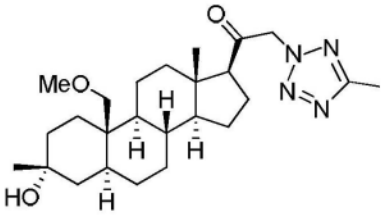
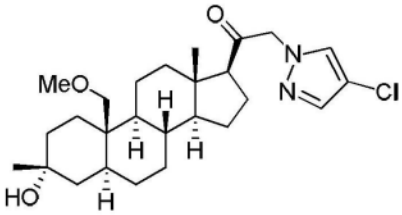
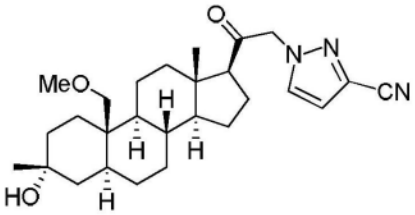
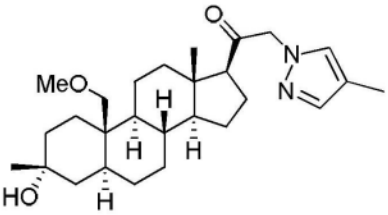
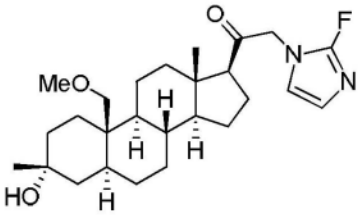
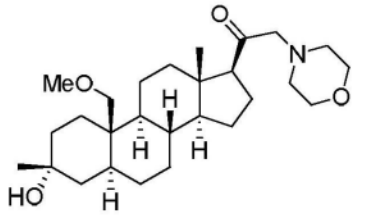
[0828] 72.如实施方案69所述的化合物,其中R^4是-S(O)$_2$Me。

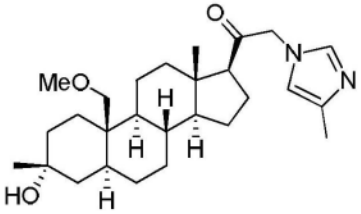
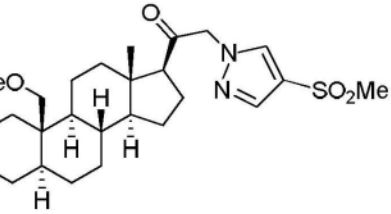
[0829] 73.如实施方案27所述的化合物,其中所述化合物选自:

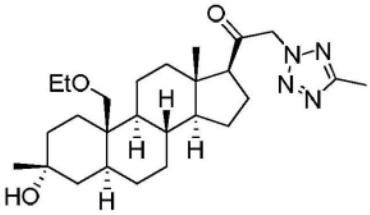
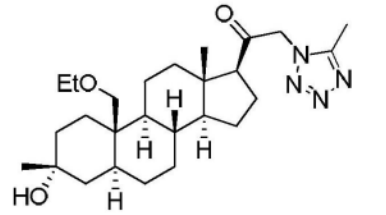
[0830]

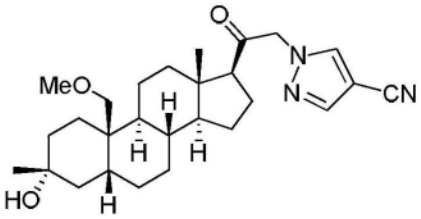
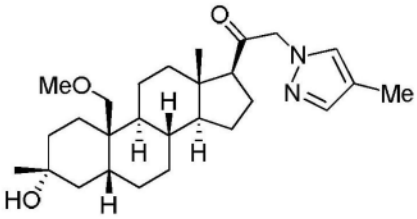
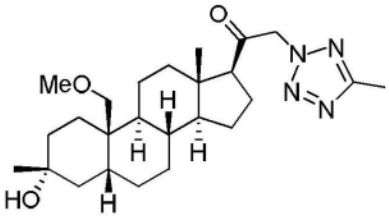
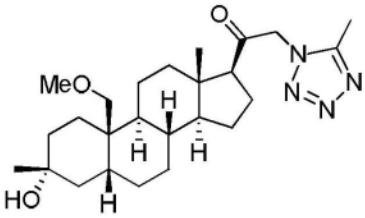
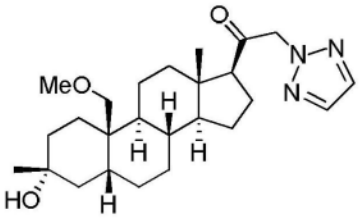
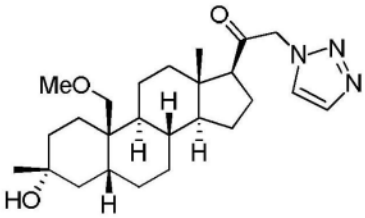


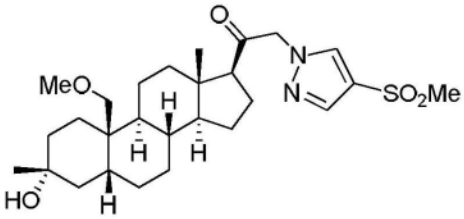
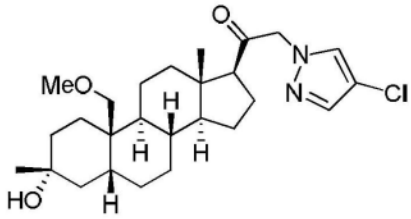
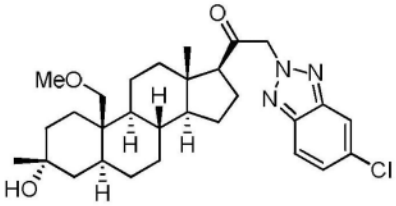
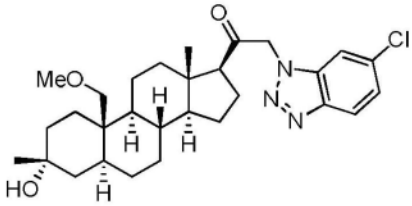
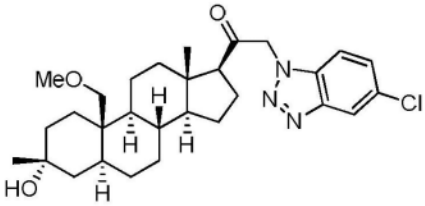
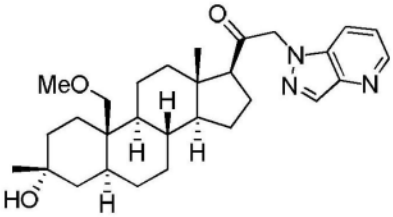
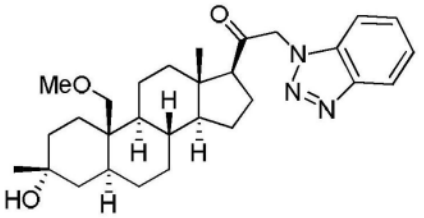
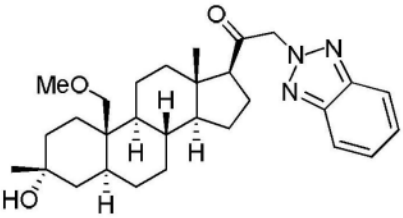
[0831]

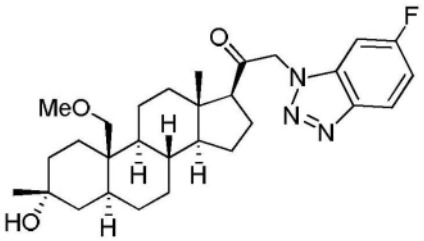
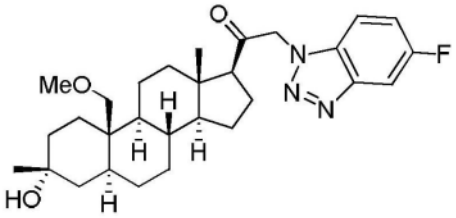
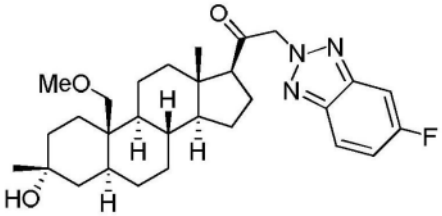
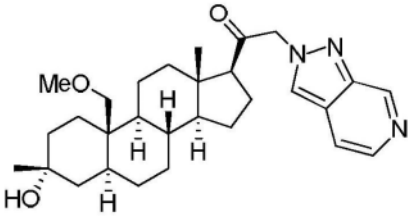
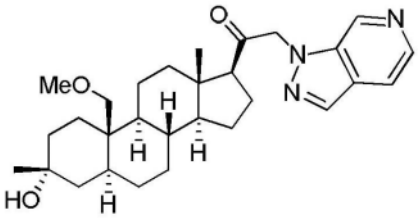
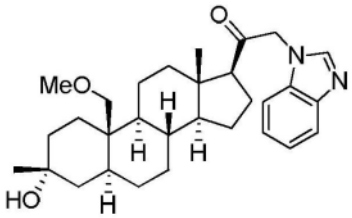
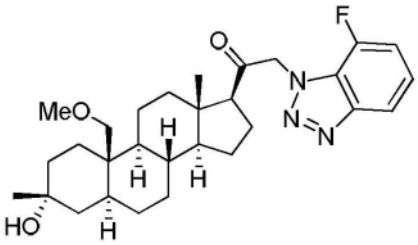
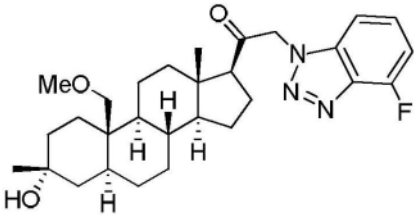
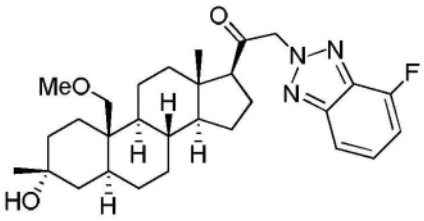
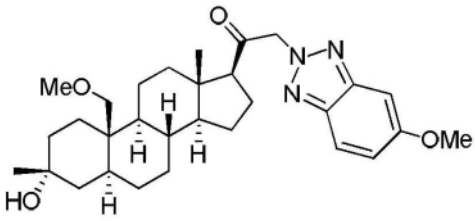
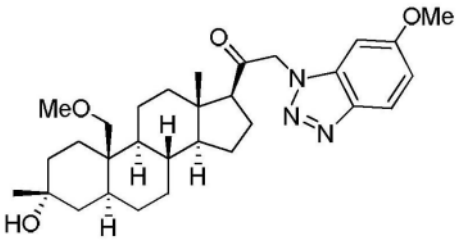
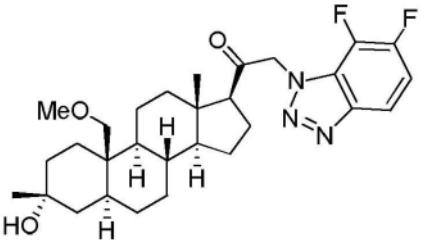
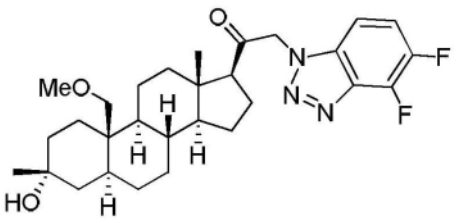
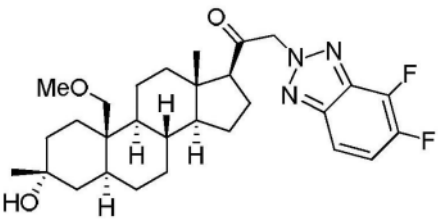




、

、

、

、

、

、

[0832]

、

、

、

、

、

、

、

、

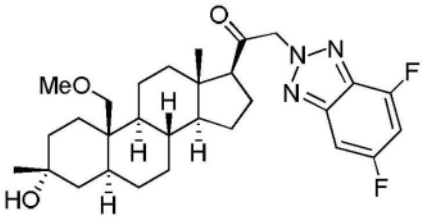
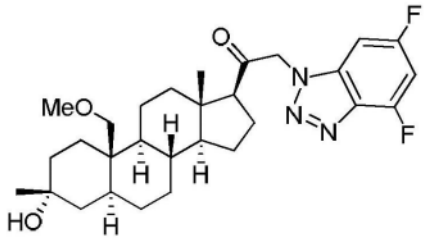
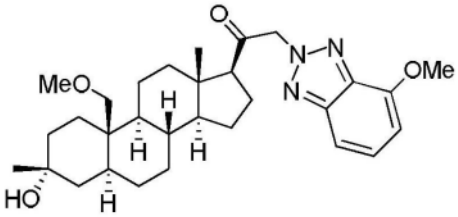
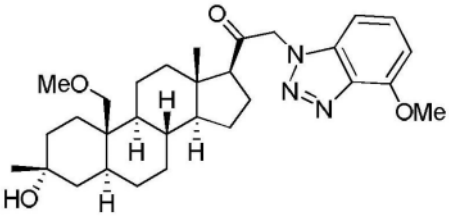
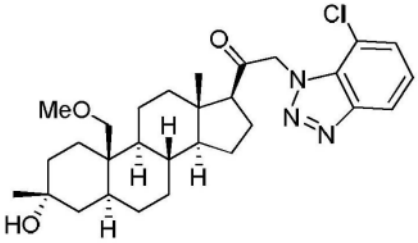
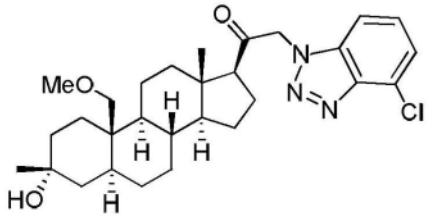
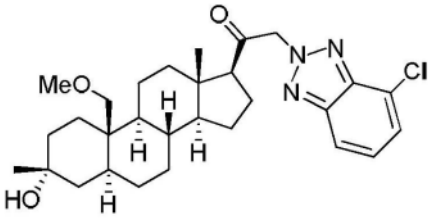
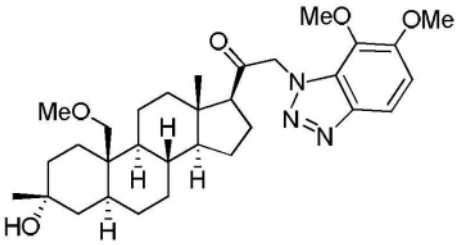
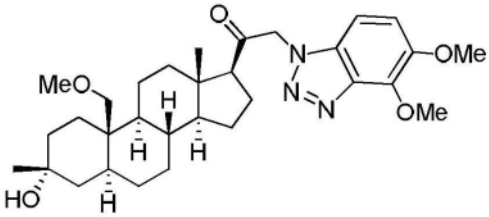
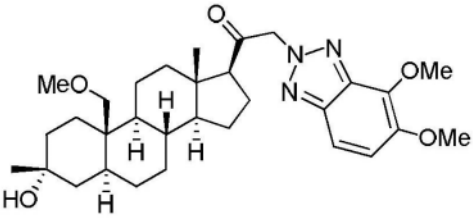
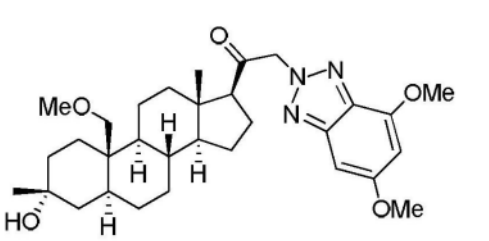
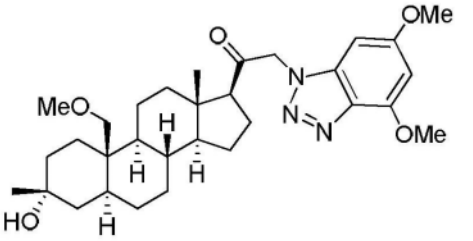
[0833]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

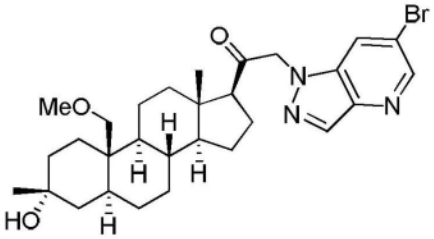
、

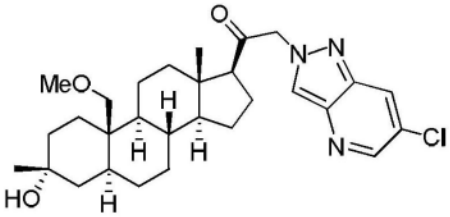
、

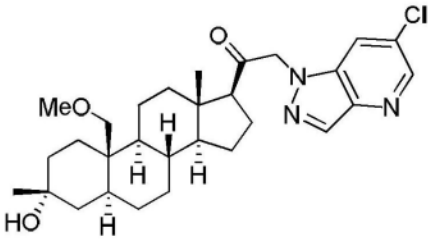
[0834]

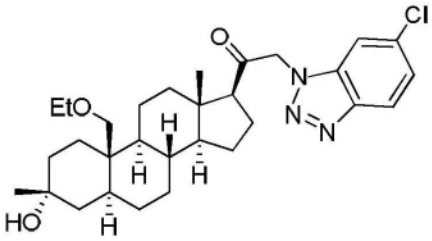

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

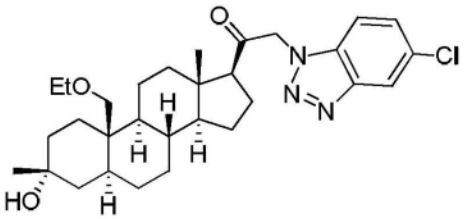
[0835]

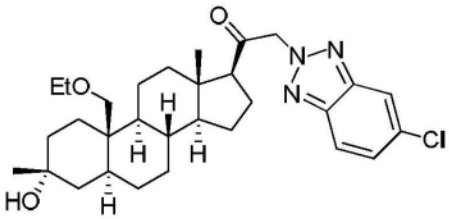

、

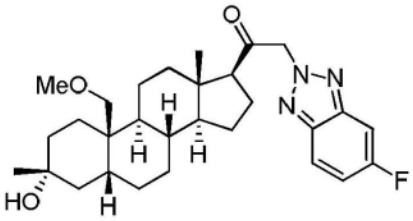

、

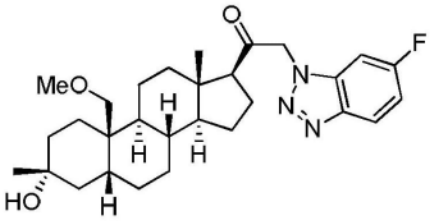

、

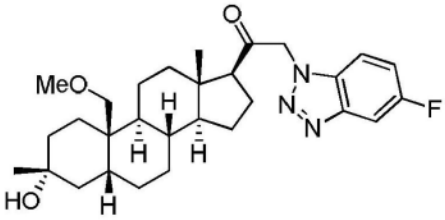

、

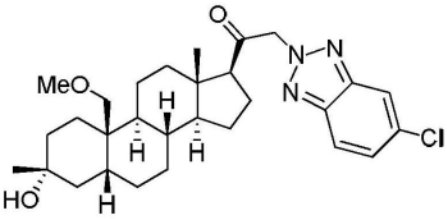

、

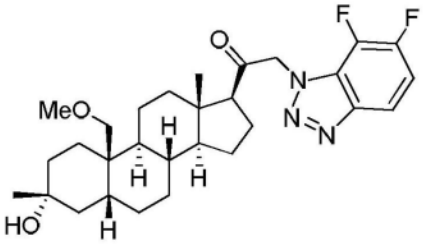

、

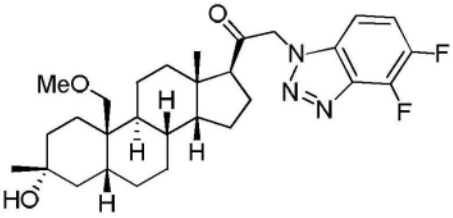

、

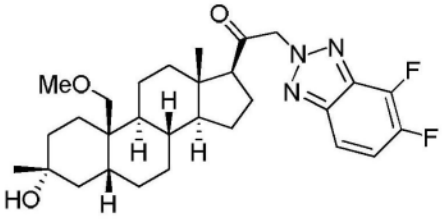

、

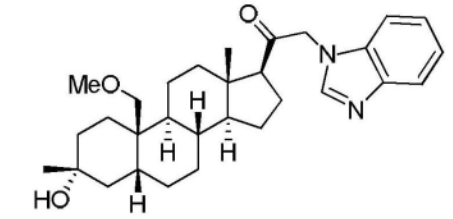

、


、

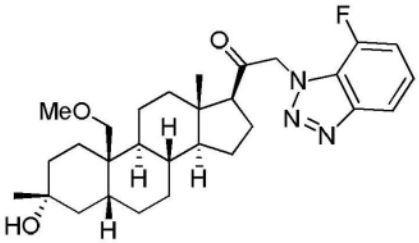

、

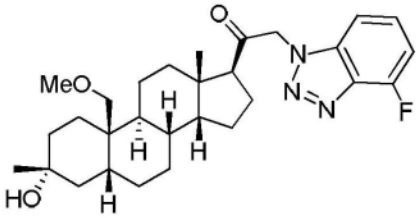

、

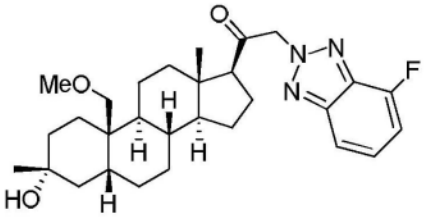

、

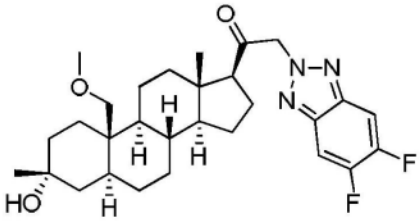

、

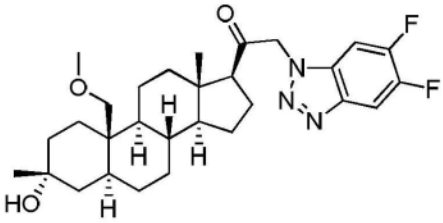
[0836]

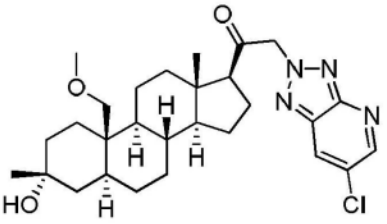


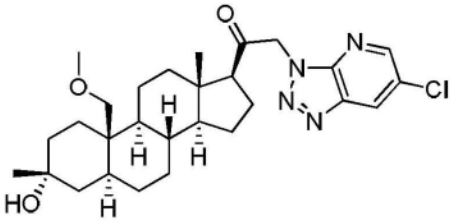


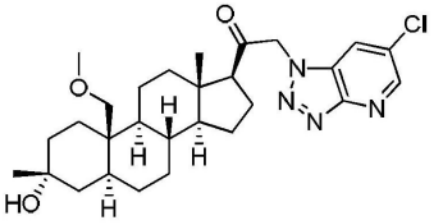


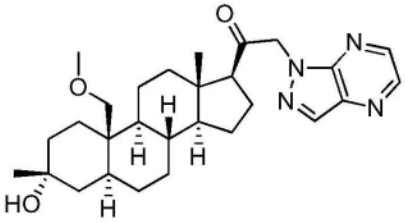


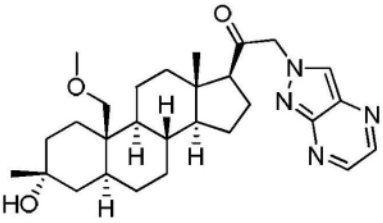


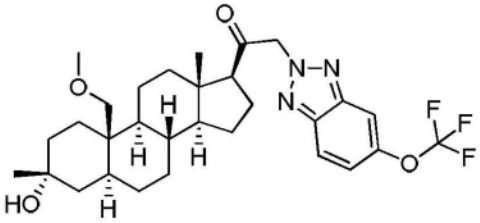


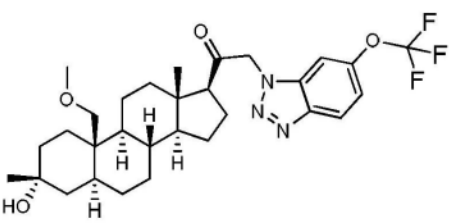


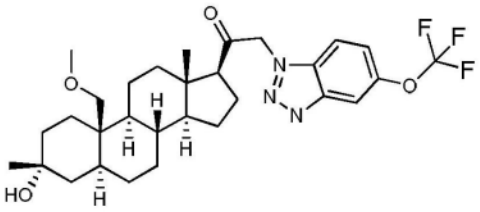


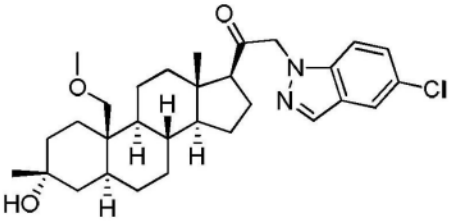




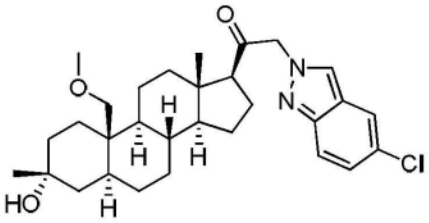
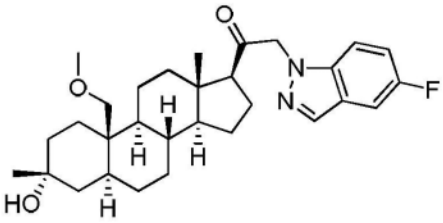
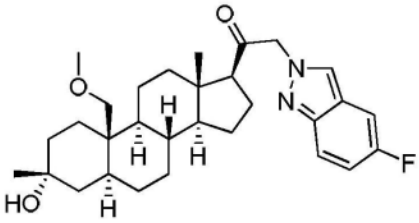
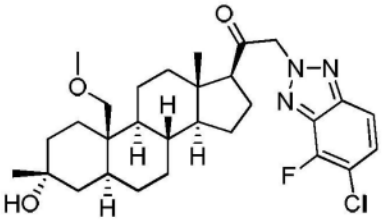
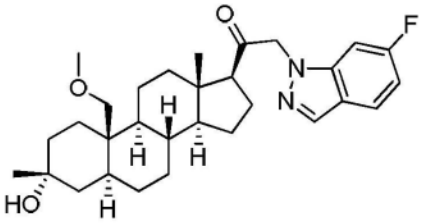
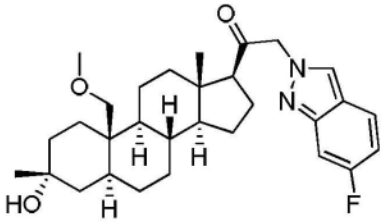
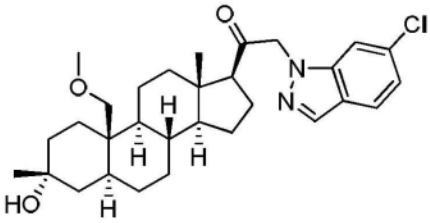
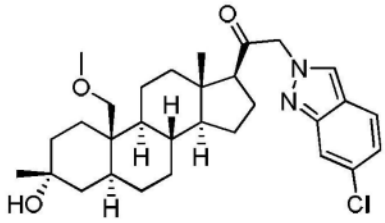
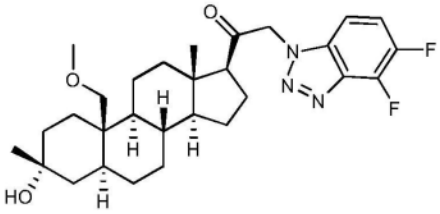
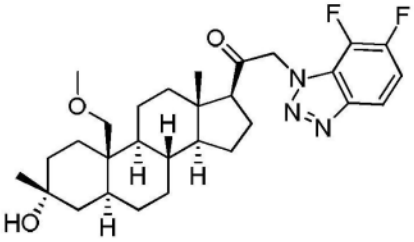
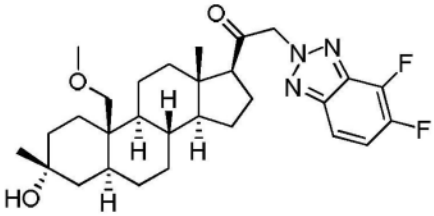
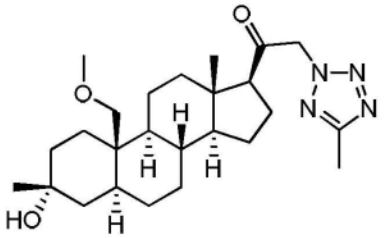
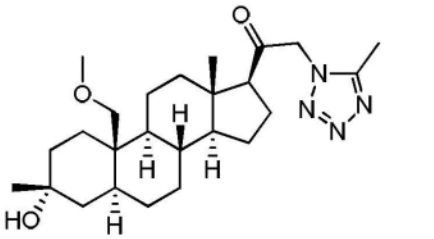
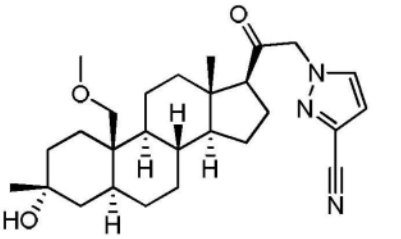




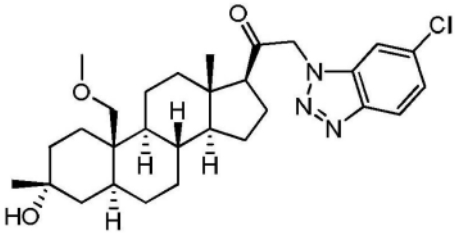
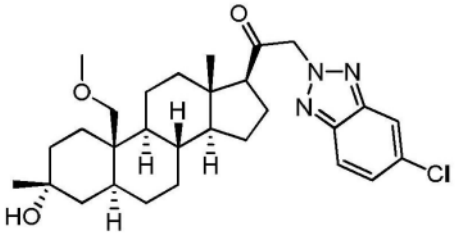
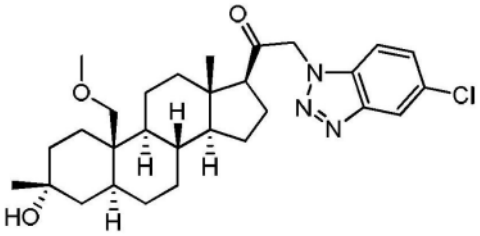
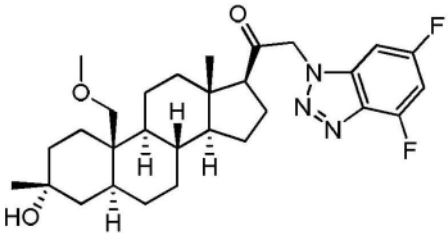
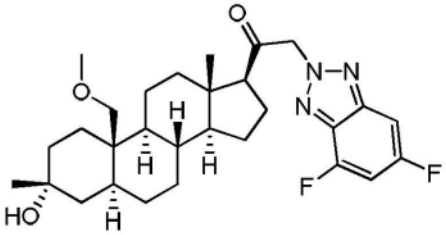
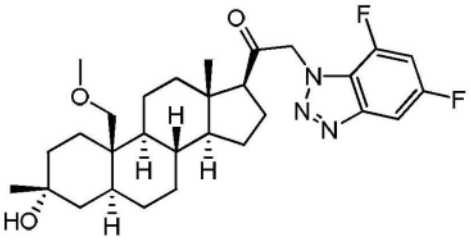
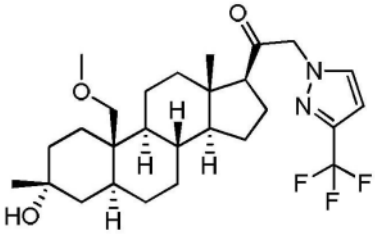
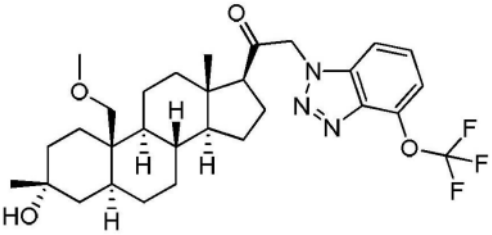
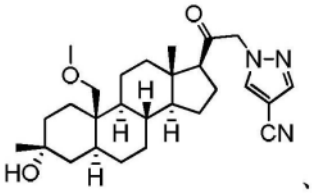
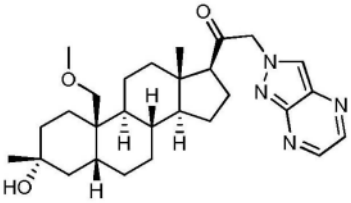
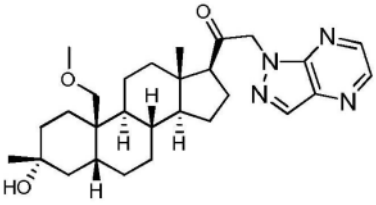
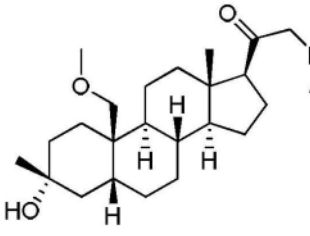
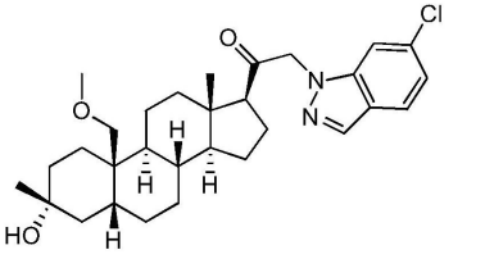


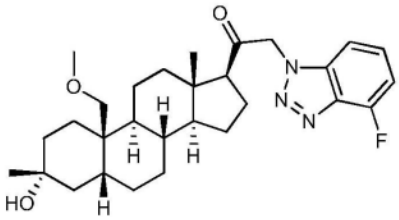


[0837]

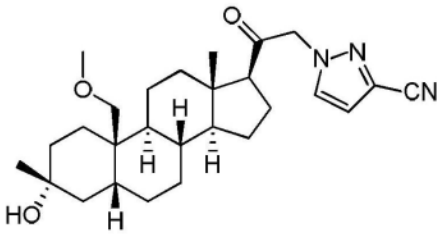

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0838]

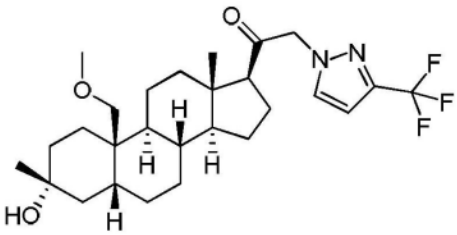

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



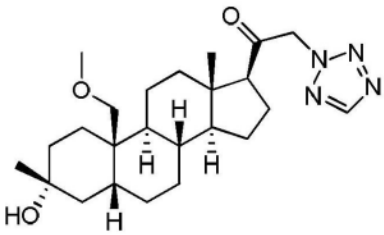
、



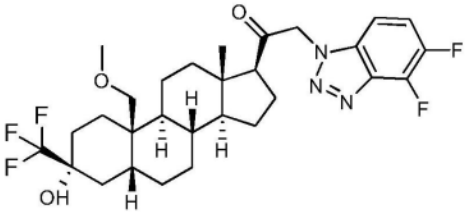
、



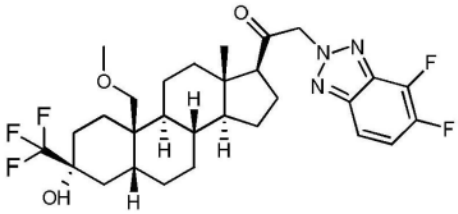
、



、

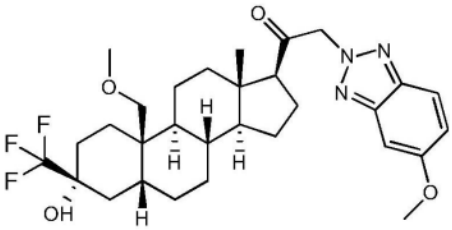


、

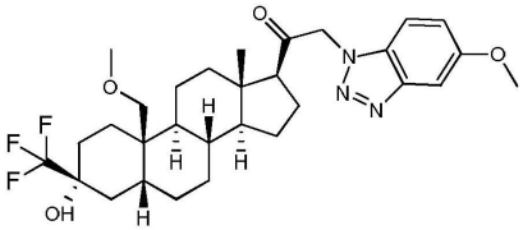


、

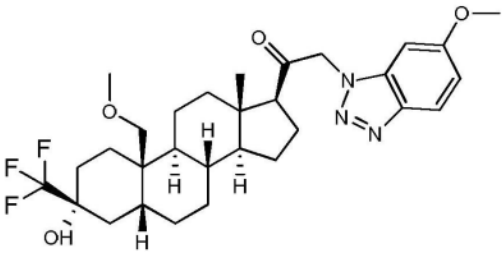
[0839]



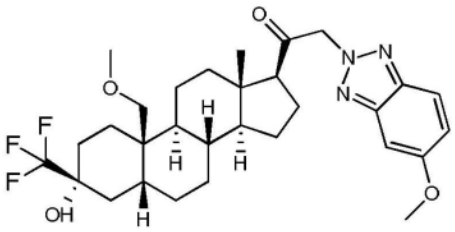
、



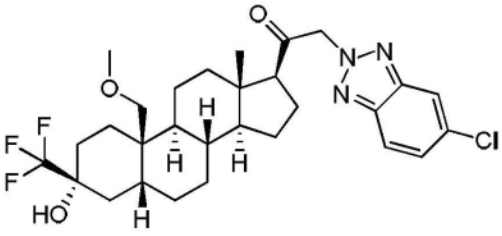
、



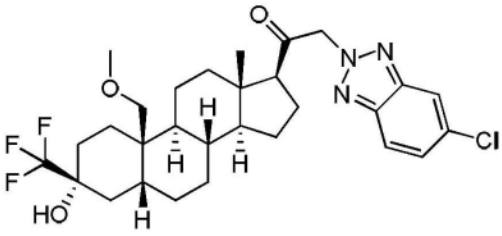
、



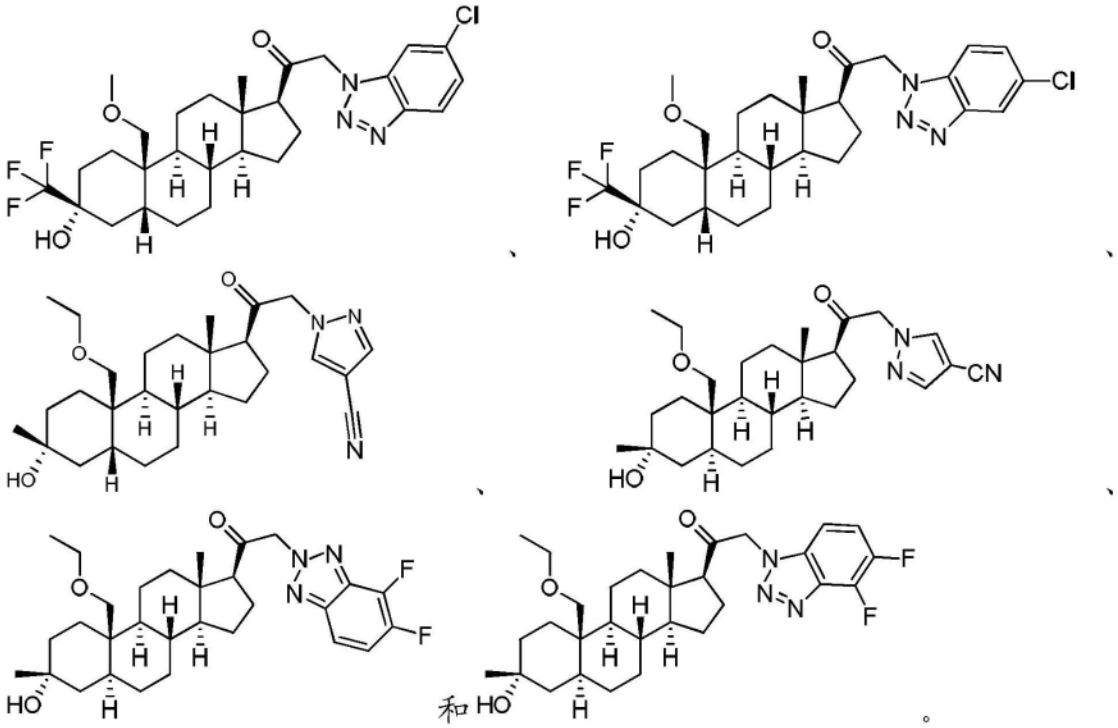
、



、

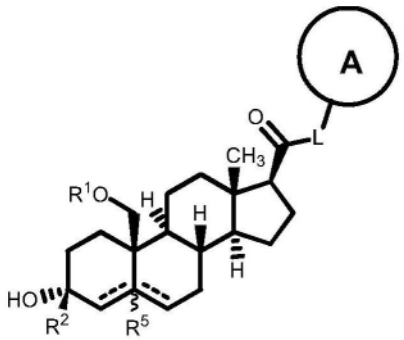


、

[0840] 

[0841] 74.一种药物组合物,其包含如前述实施方案中的任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0842] 75.一种在受试者中诱导镇静和/或麻醉的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物:

[0843] 

(I),

[0844] 其药学上可接受的盐,

[0845] 其中:

[0846] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;

[0847] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;

[0848] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;

[0849] R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;

[0850] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;

[0851] R^5不存在或是氢;并且

[0852] ------代表单键或双键,其中

[0853] 当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

[0854] 当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0855] 76.一种向有需要的受试者施用有效量的化合物、其药学上可接受的盐、或如实施

方案1所述的化合物的药物组合物的方法,其中所述受试者在施药两个小时内经历镇静和/或麻醉。

[0856] 77.如实施方案76所述的方法,其中所述受试者在施药一个小时内经历镇静和/或麻醉。

[0857] 78.如实施方案76所述的方法,其中所述受试者即刻经历镇静和/或麻醉。

[0858] 79.如实施方案76所述的方法,其中所述化合物是通过静脉内施药来施用的。

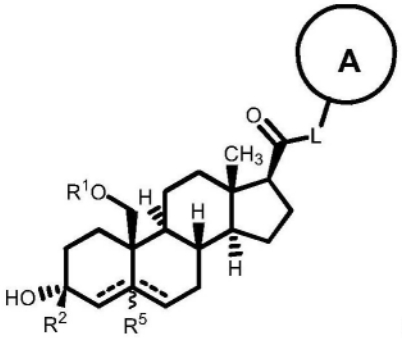
[0859] 80.如实施方案76所述的方法,其中所述化合物是长期施用的。

[0860] 81.如实施方案76所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物。

[0861] 82.如实施方案81所述的方法,其中所述受试者是人类。

[0862] 83.如实施方案76所述的方法,其中所述化合物是与另一种治疗剂组合施用的。

[0863] 84.一种用于治疗受试者中的抽搐的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物:

[0864] 

(I),

[0865] 其药学上可接受的盐,

[0866] 其中:

[0867] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基;

[0868] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-;

[0869] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基;

[0870] R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基;

[0871] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基;

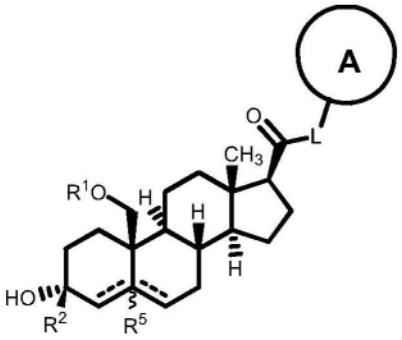
[0872] R^5不存在或是氢;并且

[0873] ------代表单键或双键,其中

[0874] 当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

[0875] 当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0876] 85.一种用于治疗受试者中的癫痫或状态或癫痫持续状态的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的式(I)化合物:

[0877] 

(I),

[0878] 其药学上可接受的盐，

[0879] 其中：

[0880] A是任选被取代的含氮杂芳基或杂环基；

[0881] L是-C(R^3)(R^3)-、-O-、-S-或-NR^3-；

[0882] R^1是氢或C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、碳环基或杂环基；

[0883] R^2是氢、C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6卤烷基)或C_1-C_6烷氧基；

[0884] 每个R^3独立地是氢或C_1-C_6烷基；

[0885] R^5不存在或是氢;并且

[0886] ------代表单键或双键,其中

[0887] 当------中的一个是双键时,另一个------是单键;并且

[0888] 当所述------中的一个是双键时,R^5不存在。

[0889] 86.一种用于治疗有需要的受试者中与GABA功能有关的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物、其药学上可接受的盐、或如实施方案1所述的化合物之一的药物组合物。

[0890] 87.一种用于治疗有需要的受试者中的CNS相关病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0891] 88.如实施方案87所述的方法,其中所述CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛症、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。

[0892] 89.如实施方案87所述的方法,其中所述受试者是具有Rett综合征、脆性X综合征或安格尔曼综合征的受试者。

[0893] 90.一种试剂盒,其包含包括如实施方案1所述的式(I)化合物和无菌稀释剂的固体组合物。