



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116162121 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 26

(21) 申请号 202310092900.2	C07J 17/00 (2006.01)
(22) 申请日 2017.07.11	C07J 31/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07J 1/00 (2006.01)
62/360,813 2016.07.11 US	A61K 31/58 (2006.01)
62/360,847 2016.07.11 US	A61K 31/565 (2006.01)
62/424,083 2016.11.18 US	A61K 31/568 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 31/57 (2006.01)
201780054394.0 2017.07.11	A61K 31/573 (2006.01)
(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司	A61K 31/575 (2006.01)
地址 美国马萨诸塞州	C07J 7/00 (2006.01)
(72) 发明人 A·J·罗比乔德	A61P 25/00 (2006.01)
G·马丁内兹博特拉	A61P 25/20 (2006.01)
B·L·哈里森 F·G·萨利图罗	A61P 25/18 (2006.01)
A·格里芬 M·J·布兰科-皮拉多	A61P 25/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	A61P 25/08 (2006.01)
11105	A61P 25/28 (2006.01)
专利代理师 刘香宜	A61P 25/14 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 25/04 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
	A61P 9/00 (2006.01)
	A61P 25/30 (2006.01)
	A61P 27/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书212页

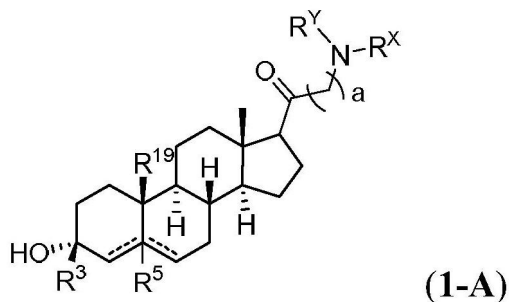
(54) 发明名称

C17、C20和C21取代的神经活性类固醇及其使用方法

(57) 摘要

本文描述了神经活性类固醇或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,预期该化合物可作为GABA调节剂。还提供包含本文所述的化合物的药物组合物和使用和治疗方法,例如,如用于诱导镇静和/或麻醉。

1. 式 (1-A) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

$R^3$  为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;

$R^X$  和  $R^Y$  各自独立地为氢、芳基、或烷基, 或

$R^X$  和  $R^Y$  连接在一起以形成 3-10 元杂环;

$R^{19}$  为氢或烷基;

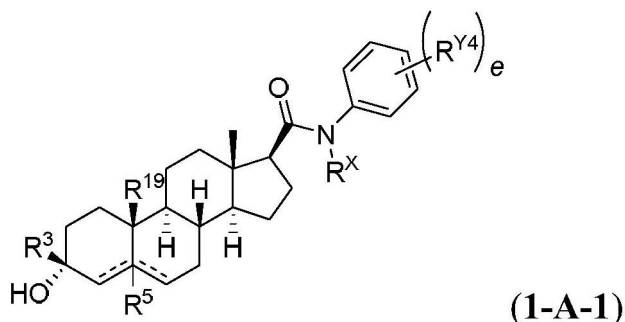
$R^5$  不存在或为氢; 且

==== 表示单键或双键, 其中当一个 ==== 为双键时, 另一个 ==== 为单键且  $R^5$  不存在;

$a$  为 0 或 1;

条件是仅当  $a$  为 0 时  $R^X$  和  $R^Y$  连接在一起以形成 3-8 元杂环。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为式 (1-A-1) 的化合物



其中  $R^{Y4}$  的每种情况独立地为烷基、氰基或卤素;

且  $e$  为 0、1、2、3、4 或 5。

3. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $R^{Y4}$  的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或  $-F$ 。

4. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $e$  为 3。

5. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $R^X$  为氢。

6. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $R^{Y4}$  的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或  $-F$ ,  $R^X$  为氢, 且  $e$  为 3。

7. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $R^{Y4}$  的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或  $-F$ ,  $R^X$  为氢, 且  $e$  为 2。

8. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $e$  为 1。

9. 权利要求 2 所述的化合物, 其中  $R^{Y4}$  为  $-F$ 。

10. 权利要求 2 所述的化合物,  $R^{Y4}$  为  $-F$  且  $e$  为 1。

## C17、C20和C21取代的神经活性类固醇及其使用方法

[0001] 本申请是基于申请日为2017年7月11日,申请号为201780054394.0 (PCT/US2017/041600),发明名称为:“C17、C20和C21取代的神经活性类固醇及其使用方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年7月11提交的U.S.S.N.62/360,813、2016年7月11提交的U.S.S.N.62/360,847和2016年11月18日提交的U.S.S.N.62/424,803的优先权,将其在此引入作为参考。

### 背景技术

[0004] 脑兴奋性(excitability)被定义为动物的唤醒水平,是从昏迷到惊厥范围内的连续集,并通过各种神经递质调节。通常,神经递质负责调节离子跨越神经元膜的传导性。在静止时,神经元膜具有约-70mV的电位(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是带负电荷的。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。神经递质被存储在突触前囊泡中,并且在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质(例如,乙酰胆碱)将导致膜的去极化(例如,电位从-70mV变为-50mV)。该作用由突触后的烟碱受体介导,所述突触后的烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加 $Na^+$ 离子的膜渗透性。降低的膜电位以突触后动作电位的形式刺激神经元兴奋性。

[0005] 在GABA受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的作用通过GABA(一种神经递质)介导。GABA对总的脑兴奋性具有深远的影响,这是因为脑中的高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯离子跨越神经元膜的传导来调节各神经元的兴奋性。GABA与其在GRC上的识别位点相互作用,以促进氯离子沿着GRC的电化学梯度流入到细胞中。该阴离子水平在细胞内的增加导致跨膜电位的超极化,使神经元对于兴奋性输入不太敏感(即,神经元兴奋性的降低)。换句话说,神经元中的氯离子浓度越高,脑兴奋性和唤醒水平就越低。

[0006] 有许多文献证明,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的作用的药物(例如,治疗上有用的巴比妥酸盐和苯并二氮<sub>䓬</sub>(BZ),例如Valium<sup>®</sup>),通过与GRC上的特异性调节位点相互作用,产生其治疗上有用的效果。积累的证据现已表明,除苯并二氮<sub>䓬</sub>和巴比妥酸盐结合位点之外,GRC还包含至少一个独特的位点用于与神经活性类固醇的相互作用。参见,例如,Lan,N.C.等人,Neurochem.Res.(1991) 16: 347-356。

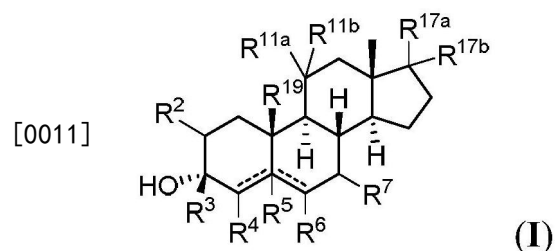
[0007] 神经活性类固醇可内源性地出现。最有效的内源性神经活性类固醇为3 $\alpha$ -羟基-5-还原孕甾烷-20-酮和3 $\alpha$ -21-二羟基-5-还原孕甾烷-20-酮,其分别为激素类固醇孕酮和脱氧皮质酮的代谢物。这些类固醇代谢物改变脑兴奋性的能力在1986年被认识到(Majewska,M.D.等,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.等,J Pharmacol.Exp.Ther.241: 346-353(1987))。

[0008] 需要用作脑兴奋性的调节剂的新的和改善的神经活性类固醇,以及用于CNS相关疾病的预防和治疗的药物。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

## 发明内容

[0009] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物作为GABA调节剂起作用,例如以正或负方式影响GABA<sub>A</sub>受体。作为中枢神经系统(CNS)兴奋性的调节剂(由它们调节GABA<sub>A</sub>受体的能力介导),预期这些化合物具有CNS活性。

[0010] 在一个方面,本文提供式(I)的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ ;  $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;  $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 至少一个不为氢;  $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基));  $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0013] 在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢或烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为未取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0014] 在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢。

[0015] 在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中, $R^3$ 为甲基和乙基(例如,取代或未取代的烷基)。

[0016] 在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢。

[0017] 在一些实施方案中, $\text{---}$ 表示单键且 $R^5$ 为氢。在一些实施方案中, $R^5$ 不存在,且 $\text{---}$ 表



示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键。

[0018] 在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢。

[0019] 在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢。

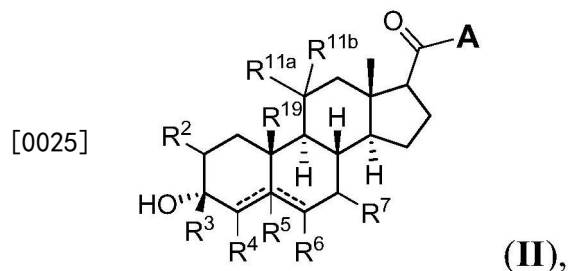
[0020] 在一些实施方案中, $R^{11a}$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ ,或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 为氢。

[0021] 在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 为氢。

[0022] 在一些实施方案中, $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 至少一个不为氢。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 各自独立地为氢、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 至少一个不为氢。

[0023] 在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为卤素、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为卤素、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为卤素、氰基、硝基、烷基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。

[0024] 在一个方面,本文提供式(II)的化合物:



[0026] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团; $R^3$ 为氢、烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;A为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ ;  $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基(例如, $-\text{CH}_3$ )或取代的烷基(例如, $-\text{C}(\text{R}^C)_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基));  $R^5$ 不存在

或为氢;且

[0027]  $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0028] 在一些实施方案中,A为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基或 $-\text{OR}^{A1}$ 。

[0029] 在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{C}(\text{R}^C)_2\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0030] 在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢。

[0031] 在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中, $R^3$ 为甲基和乙基(例如,取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基)。

[0032] 在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢。

[0033] 在一些实施方案中, $\text{---}$ 表示单键且 $R^5$ 为氢。在一些实施方案中, $R^5$ 不存在,且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键。

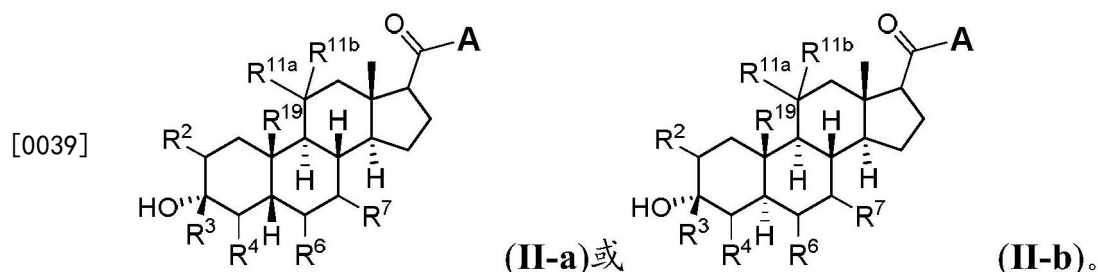
[0034] 在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢。

[0035] 在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢。

[0036] 在一些实施方案中, $R^{11a}$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ ,或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 为氢。

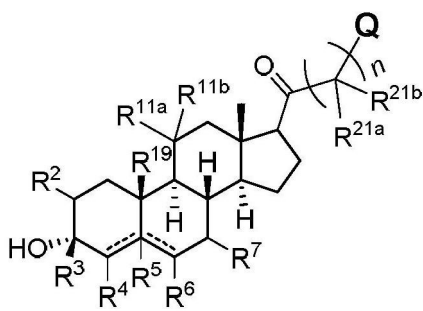
[0037] 在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自为氢。

[0038] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为式(II-a)或(II-b)的化合物:



[0040] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为式(II-c)的化合物:

[0041]



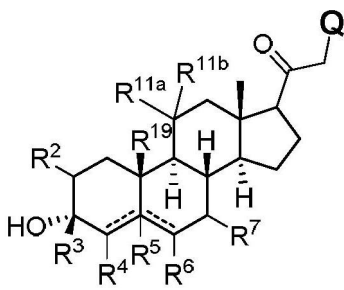
其中：

(II-c),

[0042]  $R^{21a}$ 和 $R^{21b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ；或 $R^{21a}$ 和 $R^{21b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团；Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ；且n为选自1、2和3的整数。

[0043] 在一些实施方案中，式(II)的化合物为式(II-d)的化合物：

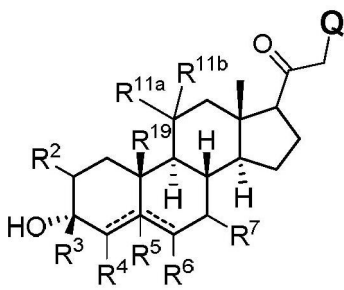
[0044]



(II-d)。

[0045] 在一个方面，本文提供式(III)的化合物：

[0046]

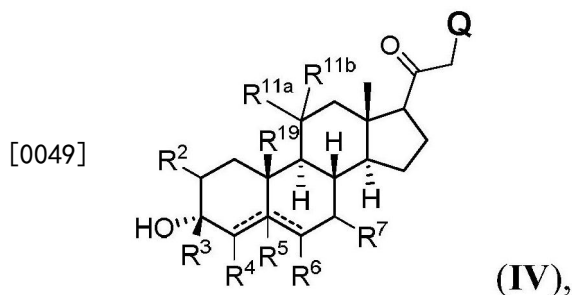


其中：

(III),

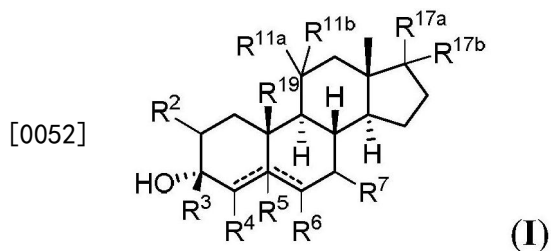
[0047] 或其药学上可接受的盐，其中： $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ，其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环；且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基；或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团；Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ； $R^{19}$ 为未取代的烷基； $R^5$ 不存在或为氢；且 $\text{---}$ 表示单键或双键，其中当一个 $\text{---}$ 为双键时，另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0048] 在一个方面，本文提供式(IV)的化合物：



[0050] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团; $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;Q为卤素、氰基、硝基、通过C原子连接的杂环基、芳基、通过C原子连接的杂芳基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ;  $R^{19}$ 为 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0051] 在一个方面,本文提供式(I)的化合物:



[0053] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ ;  $R^3$ 为氢、烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基; $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 至少一个不为氢; $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基));  $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0054] 在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢或烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为未取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0055] 在一些实施方案中,  $R^2$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢。

[0056] 在一些实施方案中,  $R^3$  为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施方案中,  $R^3$  为烷基 (例如, 取代或未取代的烷基)、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施方案中,  $R^3$  为甲基和乙基 (例如, 取代或未取代的烷基)。

[0057] 在一些实施方案中,  $R^4$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  为氢。

[0058] 在一些实施方案中,  $\text{---}$  表示单键且  $R^5$  为氢。在一些实施方案中,  $R^5$  不存在, 且  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键。

[0059] 在一些实施方案中,  $R^6$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^6$  为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^6$  为氢。

[0060] 在一些实施方案中,  $R^7$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^7$  为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^7$  为氢。

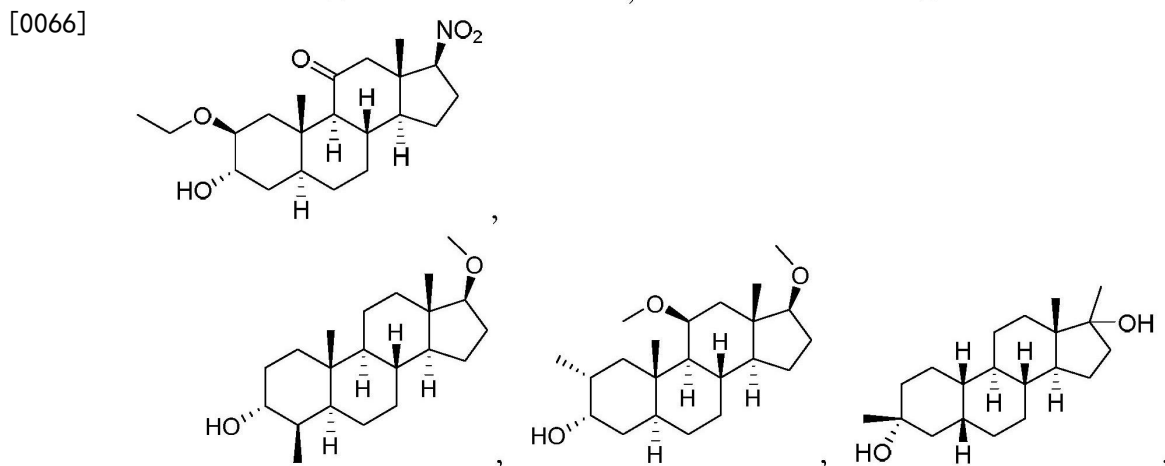
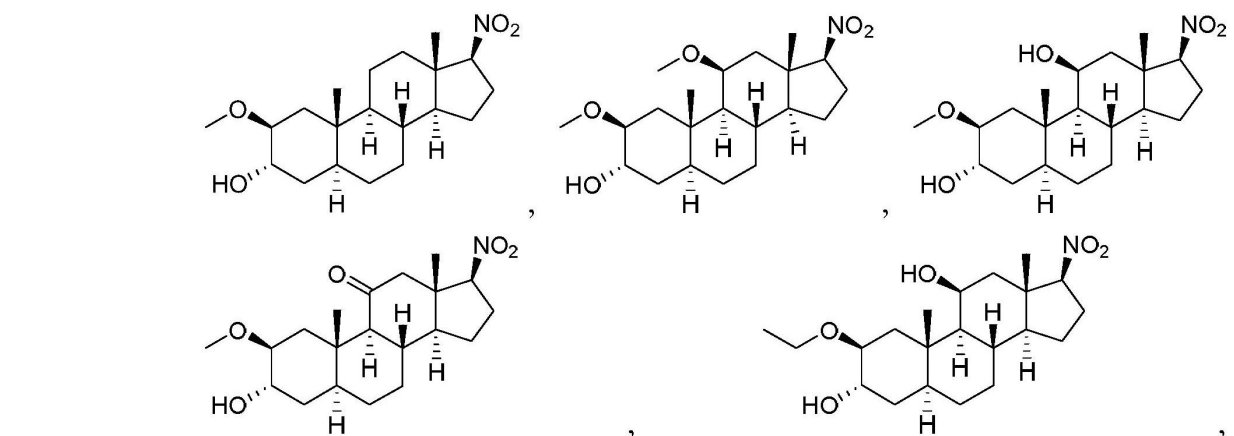
[0061] 在一些实施方案中,  $R^{11a}$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ , 或  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  与它们连接的碳原子一起形成  $-C(=O)-$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  与它们连接的碳原子一起形成  $-C(=O)-$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢。

[0062] 在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  各自独立地为氢、卤素、烷基、或  $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢。

[0063] 在一些实施方案中,  $R^{17a}$  和  $R^{17b}$  各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或  $-S(=O)_2OR^{A1}$ , 其中  $R^{17a}$  和  $R^{17b}$  至少一个不为氢。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  和  $R^{17b}$  各自独立地为氢、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或  $-S(=O)_2OR^{A1}$ , 其中  $R^{17a}$  和  $R^{17b}$  至少一个不为氢。

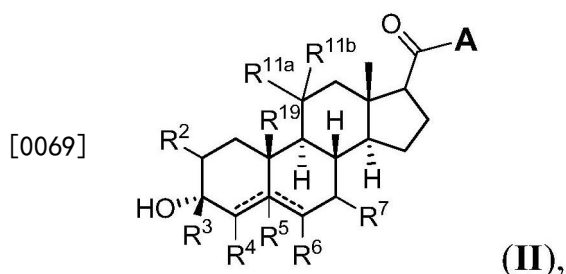
[0064] 在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为卤素、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、或  $-SO_2R^{A2}$ 。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为卤素、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、或  $-SO_2R^{A2}$ 。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为卤素、氰基、硝基、烷基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或  $-N(R^{A1})_2$ 。

[0065] 在一些实施方案中, 所述化合物为:



[0067] 或其药学上可接受的盐。

[0068] 在一个方面,本文提供式(II)的化合物:



[0070] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团; $R^3$ 为氢、烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基; $A$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ; $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基(例如, $-\text{CH}_3$ )或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基)); $R^5$ 不存在或为氢;且

[0071]  $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0072] 在一些实施方案中, $A$ 为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基或 $-OR^{A1}$ 。

[0073] 在一些实施方案中,  $R^{19}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{19}$  为烷基 (例如, 取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中,  $R^{19}$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{19}$  为  $-\text{C}(\text{R}^{\text{C}})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^{19}$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0074] 在一些实施方案中,  $R^2$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  为氢。

[0075] 在一些实施方案中,  $R^3$  为烷基 (例如, 取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中,  $R^3$  为甲基和乙基 (例如, 取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基)。

[0076] 在一些实施方案中,  $R^4$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  为氢。

[0077] 在一些实施方案中,  $\text{---}$  表示单键且  $R^5$  为氢。在一些实施方案中,  $R^5$  不存在, 且  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键。

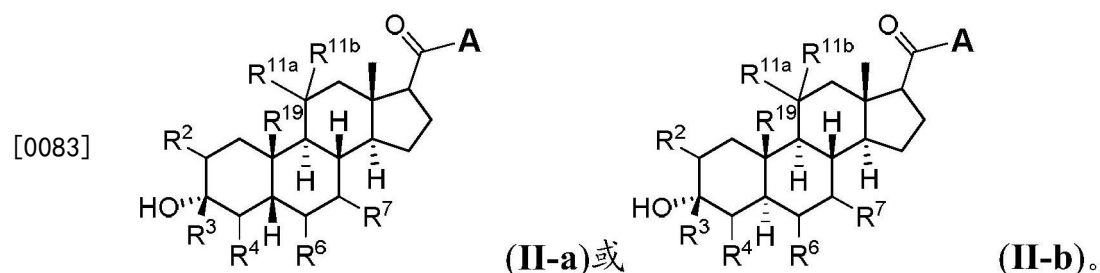
[0078] 在一些实施方案中,  $R^6$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^6$  为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^6$  为氢。

[0079] 在一些实施方案中,  $R^7$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^7$  为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^7$  为氢。

[0080] 在一些实施方案中,  $R^{11a}$  为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ , 或  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  与它们连接的碳原子一起形成  $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  与它们连接的碳原子一起形成  $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中,  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢。

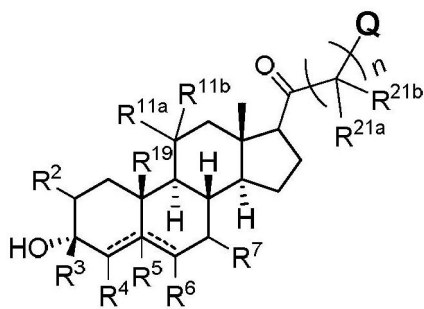
[0081] 在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  各自为氢、卤素、烷基、或  $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中,  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  各自为氢。

[0082] 在一些实施方案中, 式 (II) 的化合物为式 (II-a) 或 (II-b) 的化合物:



[0084] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物为式 (II-c) 的化合物:

[0085]



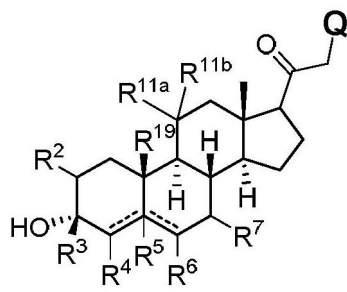
其中：

(II-c),

[0086]  $R^{21a}$ 和 $R^{21b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ；或 $R^{21a}$ 和 $R^{21b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团；Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ；且n为选自1、2和3的整数。

[0087] 在一些实施方案中，式(II)的化合物为式(II-d)的化合物：

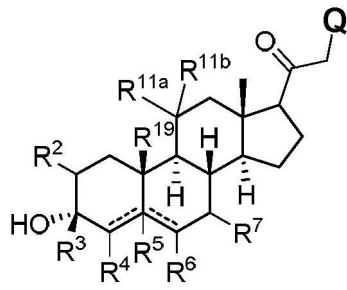
[0088]



(II-d)。

[0089] 在一个方面，本文提供式(III-a)的化合物：

[0090]



其中：

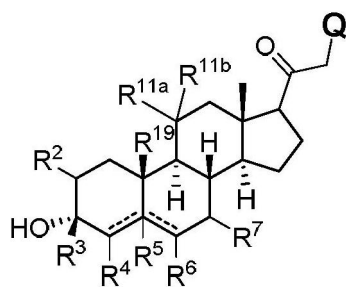
(III-a),

[0091] 或其药学上可接受的盐，其中： $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ，其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环；且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基；或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团；Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ； $R^{19}$ 为未取代的烷基； $R^5$ 不存在或为氢；且 $\text{---}$ 表示单键或双键，其中当一个 $\text{---}$ 为双键时，另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0092] 在一个方面，本文提供式(III-b)的化合物：



[0093]

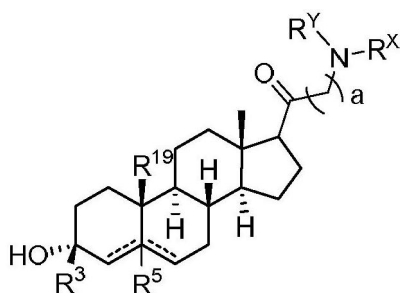


(III-b),

[0094] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团; $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基; $Q$ 为卤素、氰基、硝基、通过C原子连接的杂环基、芳基、通过C原子连接的杂芳基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ;  $R^{19}$ 为 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基; $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0095] 在一个方面,本文提供式(1-A)的化合物:

[0096]



(1-A)

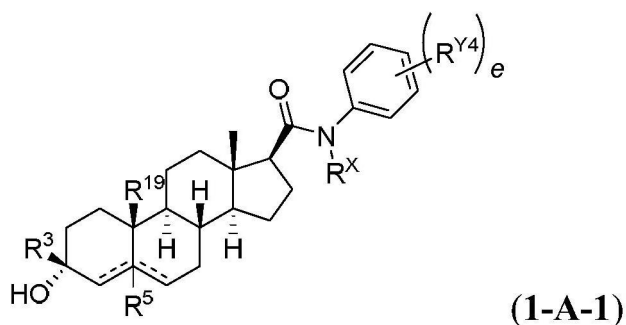
[0097] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基; $R^X$ 和 $R^Y$ 各自独立地为氢、芳基、或烷基,或

[0098]  $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-10元杂环; $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基)); $R^5$ 不存在或为氢; $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在;且 $a$ 为0或1;条件是仅当 $a$ 为0时 $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-8元杂环。

[0099] 在一些实施方案中, $R^X$ 和 $R^Y$ 不都为氢。在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢。

[0100] 在一些实施方案中,该化合物为式(1-A-1)的化合物

[0101]

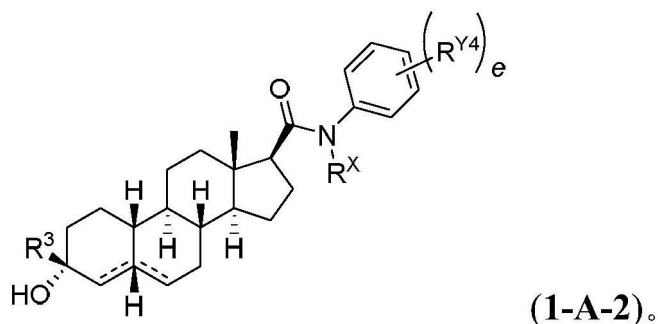


[0102] 其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为烷基、氰基或卤素；且 $e$ 为0、1、2、3、4或5。

[0103] 在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中， $e$ 为3。在一些实施方案中， $R^X$ 为氢。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ， $R^X$ 为氢，且 $e$ 为3。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ， $R^X$ 为氢，且 $e$ 为2。在一些实施方案中， $e$ 为1。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 为 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 为 $-\text{F}$ 且 $e$ 为1。

[0104] 在一些实施方案中，该化合物为式(1-A-2)的化合物

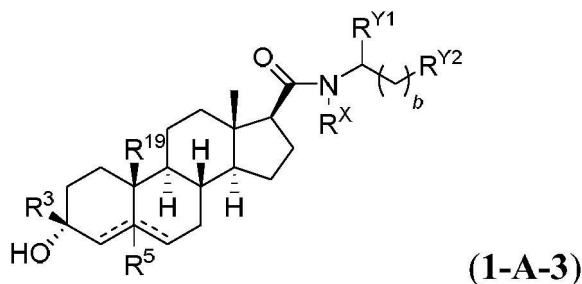
[0105]



[0106] 在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中， $e$ 为3。在一些实施方案中， $R^X$ 为氢。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ， $R^X$ 为氢，且 $e$ 为3。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ， $R^X$ 为氢，且 $e$ 为2。在一些实施方案中， $e$ 为1。在一些实施方案中， $R^{Y4}$ 为 $-\text{F}$ 。

[0107] 在一些实施方案中，该化合物为式(1-A-3)的化合物

[0108]

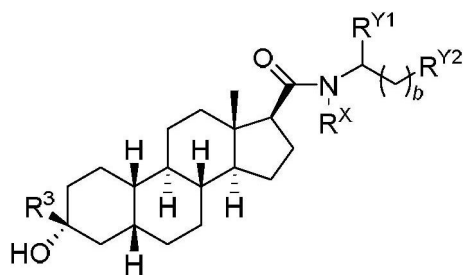


[0109] 其中 $R^{Y1}$ 和 $R^{Y2}$ 各自独立地为烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；且 $b=0、1、2、3$ 。

[0110] 在一些实施方案中， $R^{Y1}$ 和 $R^{Y2}$ 不都为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0111] 在一些实施方案中，该化合物为式(1-A-4)的化合物

[0112]



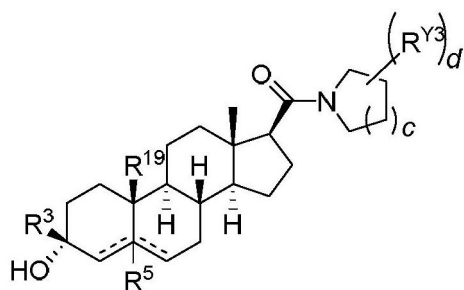
(1-A-4)

[0113] 在一些实施方案中,  $R^{Y1}$  为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  或环烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  或其组合的芳基或取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  的杂芳基。

[0114] 在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  的芳基, 或  $R^X$  为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  的芳基。

[0115] 在一些实施方案中, 该化合物为式 (1-A-5) 的化合物

[0116]

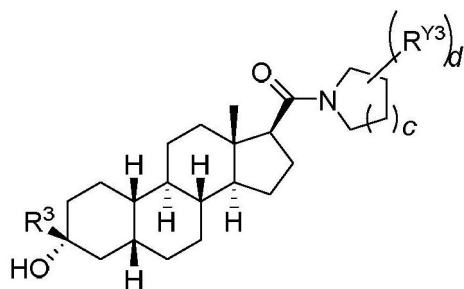


(1-A-5)

[0117] 其中  $R^{Y3}$  的每次出现为芳基或杂芳基, 或两个  $R^{Y3}$  基团连接在一起以形成 6-10 元环;  $c$  为 0、1、2 或 3; 且  $d$  为 0、1、2 或 3。

[0118] 在一些实施方案中, 该化合物为式 (1-A-6) 的化合物

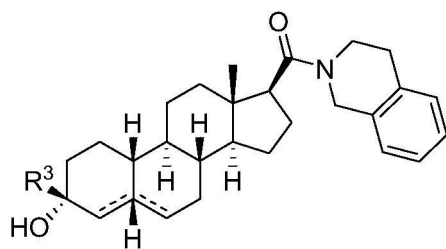
[0119]



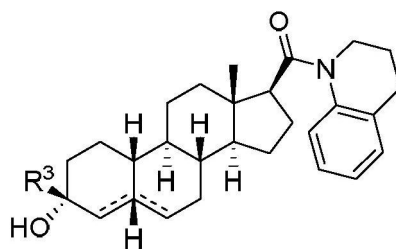
(1-A-6)。

[0120] 在一些实施方案中, 如果  $d$  为 2, 则两个  $R^{Y3}$  基团连接在一起以形成芳基。在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  的芳基。在一些实施方案中, 该化合物为式 (1-A-7) 或式 (1-A-8) 的化合物

[0121]



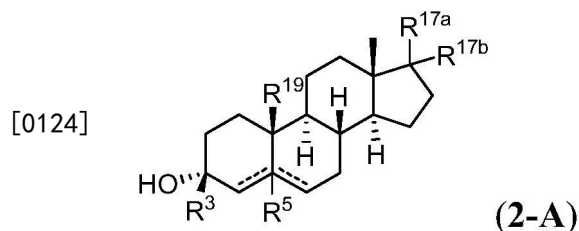
(1-A-7)



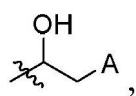
(1-A-8)。

[0122] 在一些实施方案中,  $R^{Y2}$  为取代有 0-5 个  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$  的芳基, 或  $R^3$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

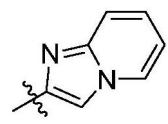
[0123] 在一个方面, 本文提供式 (2-A) 的化合物,



[0125] 或其药学上可接受的盐, 其中  $R^3$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^{19}$  为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{OR}^{A1}$ , 其中  $R^{A1}$  为任选取代的烷基;  $R^5$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^{17a}$  为  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{OR}^{A3}$ 、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中  $R^{A2}$  和  $R^{A3}$  各自独立地为氢、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或  $-\text{OR}^{A4}$ , 其中  $R^{A4}$  为氢或烷基; 或  $R^{17a}$  为



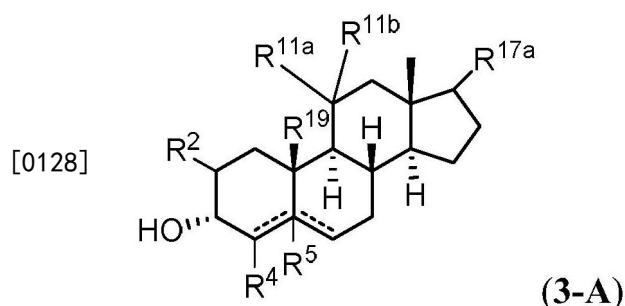
其中 A 为噁唑基或噻唑基;  $R^{17b}$  为氢、羟基、烷基或烷氧基; 且  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键且  $R^5$  不存在; 条件是: 当  $R^{17a}$  为噁唑基或



则  $R^{17b}$  不为氢, 或当  $R^{17a}$  为杂环基, 则  $R^{19}$  为氢, 或当  $R^{17a}$  为  $-\text{OR}^{A4}$ , 则  $R^{19}$  为氢。

[0126] 在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。在一些实施方案中,  $R^{19}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为杂芳基。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为杂芳基且  $R^{19}$  为氢。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为吡啶基且  $R^{19}$  为氢。

[0127] 在一个方面, 本文提供式 (3-A) 的化合物



[0129] 或其药学上可接受的盐, 其中  $R^{19}$  为氢或烷基;  $R^{17a}$  为硝基或烷氧基 (例如,  $-\text{OCH}_3$ );  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{11a}$  或  $R^{11b}$  各自独立地为氢、烷基或烷氧基, 或  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  连接在一起以形成氧代;  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键且  $R^5$  不存在; 且  $R^5$  不存在或为氢, 其由化合价确定; 条件是, 当  $R^2$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢时, 则  $R^4$  为烷基, 或当  $R^4$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢时, 则  $R^2$  为烷基, 或当  $R^4$  为氢时, 则  $R^2$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基,  $R^{11a}$  为氢, 且  $R^{11b}$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基, 或  $R^2$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基且  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  连接在一起以形成氧代。

[0130] 在一些实施方案中,  $R^4$  为氢,  $R^2$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基,  $R^{11a}$  为氢, 且  $R^{11b}$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基。在一些实施方案中,  $R^4$  为氢,  $R^2$  为  $-\text{OH}$  或烷氧基, 且  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  连接在一起以形成氧代。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为硝基。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为烷氧基。在一些实施方案中,  $R^{17a}$  为甲氧基

且R<sup>2</sup>为甲基。

[0131] 在一个方面,本文还提供表1中所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0132] 在一个方面,本文提供药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)和药学上可接受的赋形剂。

[0133] 在一个方面,本文提供在受试者中诱导镇静和/或麻醉的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物),或其药学上可接受的盐。

[0134] 在一个方面,本文提供向需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物、其药学上可接受的盐,或本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)的药物组合物的方法,其中所述受试者在给药2小时内经历镇静和/或麻醉。在一些实施方案中,所述受试者在给药1小时内经历镇静和/或麻醉。在一些实施方案中,所述受试者立即经历镇静和/或麻醉。在一些实施方案中,该化合物通过静脉内给药。在一些实施方案中,该化合物长期施用。

[0135] 在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为人。

[0136] 在一些实施方案中,该化合物与另一治疗剂组合给药。

[0137] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗癫痫发作(seizure)的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0138] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗癫痫或癫痫持续状态的方法,该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0139] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗神经内分泌障碍或功能障碍的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0140] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗神经退行性疾病或障碍的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0141] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗运动障碍或震颤的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0142] 在一个方面,本文提供在受试者中治疗心境障碍或焦虑症的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。

[0143] 在一个方面,本文提供在需要的受试者中治疗与GABA功能相关的疾病的方法,该方法包括向该受试者给药治疗有效量的化合物,其药学上可接受的盐,或本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)的药物组合物。

[0144] 在一个方面,本文提供试剂盒,其包含固体组合物,该固体组合物包含本文所述的

化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)和无菌稀释剂。

[0145] 因此,在另一方面,提供在需要的受试者中治疗CNS相关的疾病的方法,包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)、式(1-A)、式(2-A)或式(3-A)的化合物)。在某些实施方案中,所述CNS相关的疾病选自睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、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、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征和耳鸣。在某些实施方案中,该化合物通过口服、皮下、静脉内或肌肉内给药。在某些实施方案中,该化合物长期施用。在某些实施方案中,该化合物连续给药,例如,通过连续静脉内输注。

[0146] 在一些实施方案中,所述受试者为患有Rett综合征、Fragile X综合征或Angelman综合征的受试者。

[0147] 定义

[0148] 化学定义

[0149] 以下更具体地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据Handbook of Chemistry and Physics,75版内页的CAS版本元素周期表所定义,且总体来说具体官能团也根据其中所述而定义。此外,在Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,(John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001);Larock,Comprehensive Organic Transformations,(VCH Publishers,Inc.,New York,1989);和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,(Cambridge University Press,Cambridge,1987)中描述了有机化学的一般原则以及具体官能团和反应。

[0150] 可通过本领域技术人员已知的方法将异构体从混合物中分离,包括手性高效液相色谱(HPLC)以及形成并结晶手性盐;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。例如参见:Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括此处所述的作为单独异构体的化合物,其基本不含其它异构体,或者包括作为不同异构体混合物的化合物。

[0151] 可以使用本领域技术人员已知的方法确定不对称中心的绝对构型。在一些实施方案中,化合物中不对称中心的绝对构型可以从化合物的X射线单晶结构中阐明。在一些实施方案中,由化合物的X射线晶体结构阐明的不对称中心的绝对构型可用于推断从相同或类似的合成方法获得的另一化合物中相应的不对称中心的绝对构型。在一些实施方案中,可以使用通过核磁共振(NMR)光谱的核Overhauser效应(NOE)实验来确定不对称中心的绝对构型。

[0152] 在一些实施方案中,可以将用手性反应物(例如手性胺)将已知绝对构型的不对称中心引入化合物中。在一些实施方案中,可以用反应方法例如通过还原胺化将已知绝对构型的不对称中心引入化合物中。

[0153] 如本文所用,纯的对映异构体化合物基本上没有该化合物的其它对映异构体或立

体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,“S”形式的化合物基本上没有“R”形式的化合物,因此,为“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯的”或“纯的对映异构体”表示该化合物包含多于75%重量、多于80%重量、多于85%重量、多于90%重量、多于91%重量、多于92%重量、多于93%重量、多于94%重量、多于95%重量、多于96%重量、多于97%重量、多于98%重量、多于98.5%重量、多于99%重量、多于99.2%重量、多于99.5%重量、多于99.6%重量、多于99.7%重量、多于99.8%重量或多于99.9%重量的对映异构体。在一些实施方案中,该重量是基于化合物所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0154] 在本文提供的组合物中,对映异构体纯的化合物可与其它活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的R-化合物。在一些实施方案中,基于化合物的总重量,该组合物中的该对映异构体纯的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,包含对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的S-化合物。在一些实施方案中,基于化合物的总重量,该组合物中的该对映异构体纯的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。在一些实施方案中,该活性成分可与少量赋形剂或载体一起配制或不与它们一起配制。

[0155] 冠词“一个(a)”和“一种(an)”可在此处用来指该冠词的一个语法对象或超过一个(即至少一个)语法对象。通过举例的形式,“类似物”是指一个或超过一个类似物。

[0156] 当列出一个数值范围时,其旨在涵盖在该范围内的所有数值和亚范围。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”旨在涵盖C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>烷基。

[0157] 以下术语旨在具有以下随其所示的含义,并有助于理解本发明的说明书以及期望的范围。

[0158] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“C<sub>1-20</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至12个碳原子(“C<sub>1-12</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C<sub>1-8</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子的(“C<sub>1-6</sub>烷基”,此处也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C<sub>1-5</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C<sub>1-4</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C<sub>1-3</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C<sub>1-2</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C<sub>1</sub>烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C<sub>2-6</sub>烷基”)。C<sub>1-6</sub>烷基基团的实例包括甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。烷基基团的其它实例包括正庚基(C<sub>7</sub>)、正辛基(C<sub>8</sub>)等。除非另作说明,烷基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烷基”);例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烷基基团为未取代的C<sub>1-10</sub>烷基(如-CH<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,烷基基团为取代的C<sub>1-10</sub>烷基。常用的烷基缩写包括Me(-CH<sub>3</sub>)、Et(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、iPr(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、nPr(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-Bu(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)或i-Bu(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

[0159] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且无叁键的直链或支链烃

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

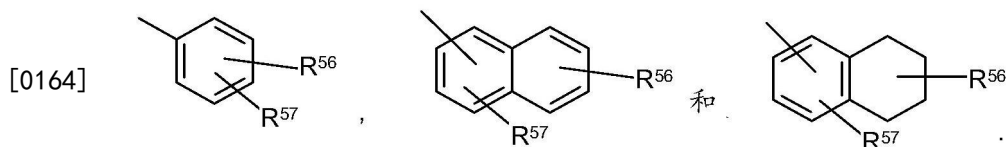
[0160] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团 (“ $C_{2-20}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至10个碳原子 (“ $C_{2-10}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子 (“ $C_{2-8}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子 (“ $C_{2-6}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子 (“ $C_{2-5}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子 (“ $C_{2-4}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子 (“ $C_{2-3}$ 炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子 (“ $C_2$ 炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的 (如在2-丁炔基中) 或末端的 (如在1-丁炔基中)。  $C_{2-4}$  炔基基团的实例包括但不限于: 乙炔基 ( $C_2$ )、1-丙炔基 ( $C_3$ )、2-丙炔基 ( $C_3$ )、1-丁炔基 ( $C_4$ )、2-丁炔基 ( $C_4$ ) 等。 $C_{2-6}$  炔基基团的实例包括前述  $C_{2-4}$  炔基基团以及戊炔基 ( $C_5$ )、己炔基 ( $C_6$ ) 等。炔基的其它实例包括庚炔基 ( $C_7$ )、辛炔基 ( $C_8$ ) 等。除非另作说明,炔基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的 (“未取代的炔基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的炔基”); 如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,炔基基团为未取代的  $C_{2-10}$  炔基。在一些实施方案中,炔基基团为取代的  $C_{2-10}$  炔基。

[0161] “芳基”是指单环或多环 (如二环或三环) 的  $4n+2$  芳香环系统 (如具有6、10或14个在环形排列中共享的  $\pi$  电子) 并在芳香环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子的基团 (“ $C_{6-14}$ 芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子 (“ $C_6$ 芳基”; 如苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子 (“ $C_{10}$ 芳基”; 如萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子 (“ $C_{14}$ 芳基”; 如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接基团或连接点位于芳基环上,且在该情况下,碳原子的数目继续被指定为芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团包括苯基、萘基、蒽基和四氢萘基。除非另作说明,芳基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的 (“未取代的芳基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团为未取代的  $C_{6-14}$  芳基。在一些实施方案中,芳基基团为取代的  $C_{6-14}$  芳基。

[0162] 在一些实施方案中,芳基基团被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_8$ 卤代烷基、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_8$ 烷氧基和氨基的基团取代。

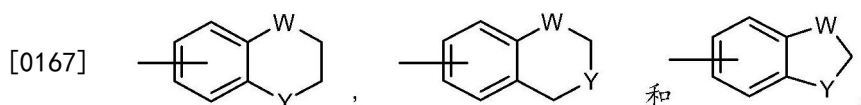
[0163] 代表性的取代的芳基的实例包括以下:





[0165] 其中 $R^{56}$ 和 $R^{57}$ 之一可为氢,且 $R^{56}$ 和 $R^{57}$ 的至少一个各自独立地选自 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_8$ 卤代烷基、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 $R^{57}$ 可结合形成5-8个原子的环状环(饱和或不饱和的),所述环状环任选地包含选自N、O或S的一个或多个杂原子。 $R^{60}$ 和 $R^{61}$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_8$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、4-10元杂环基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5-10元杂芳基、或取代的5-10元杂芳基。

[0166] 其它代表性的具有稠合杂环基的芳基包括以下:



[0168] 其中各W选自 $C(R^{66})_2$ 、 $NR^{66}$ 、O和S;且各Y选自羰基、 $NR^{66}$ 、O和S;和 $R^{66}$ 独立地为氢、 $C_1$ - $C_8$ 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。

[0169] “卤”或“卤素”,独立或作为另一取代基的一部分,除非另有所述,是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。术语“卤素”本身或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。在某些实施方案中,所述卤素基团为氟或氯。

[0170] “卤代烷基”和“卤代烷氧基”可包括取代有一个或多个卤素基团或其组合的烷基和烷氧基结构。例如,术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基,其中卤素为氟。

[0171] “羟基”或“羟基”,独立或作为另一取代基的一部分,除非另有所述,是指-OH基团。

[0172] “羟基烷基”或“羟基烷基”可包含取代有一个或多个羟基的烷基结构。

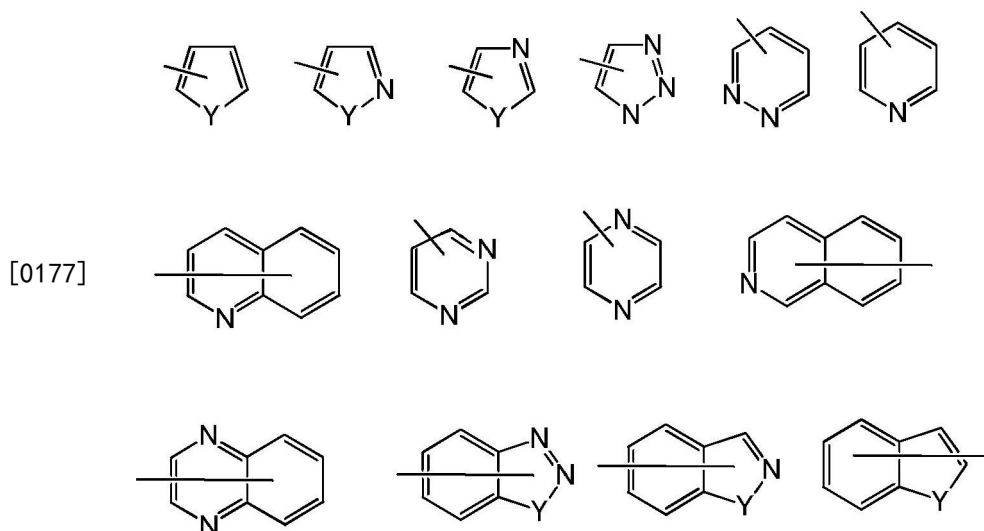
[0173] “杂芳基”是指具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或二环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个 $\pi$ 电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂芳基二环的环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中连接点在杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数目继续表示杂芳基环体系中环成员的数量。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系,其中连接点在芳基或杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数目继续表示稠合(芳基/杂芳基)环体系中环成员的数量。其中一个环不包含杂原子的二环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可在环上,即,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不包含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0174] 在一些实施方案中,杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基

为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,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。除非另外规定,杂芳基在各种情况下独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0175] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基非限制地包括吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基非限制地包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基非限制地包括三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基非限制地包括四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基非限制地包括吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基非限制地包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基分别非限制地包括三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基非限制地包括氮杂<sup>革</sup>基、氧杂<sup>革</sup>基和硫杂<sup>革</sup>基。示例性的5,6-二环杂芳基非限制地包括吲哚基、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、中氮茛基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基非限制地包括萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0176] 代表性杂芳基的实例包括以下结构式:



[0178] 其中每个Y选自羰基、N、NR<sup>65</sup>、O和S;且R<sup>65</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4至10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5至10元杂芳基。

[0179] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环体系中具有3-10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“C<sub>3-10</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C<sub>3-8</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C<sub>3-6</sub>碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C<sub>5-10</sub>碳环基”)。示例性的C<sub>3-6</sub>碳环基非限制地包括环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、

环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等。示例性的C<sub>3-8</sub>碳环基非限制地包括上述C<sub>3-6</sub>碳环基以及环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚基(C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)等。示例性的C<sub>3-10</sub>碳环基非限制地包括上述C<sub>3-8</sub>碳环基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茚基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等。如前述实例说明的,在一些实施方案中,碳环基为单环的(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系例如二环体系(“二环碳环基”)且可为饱和的或者可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在碳环基环上,且在这样的情况中,碳的数目继续表示碳环体系中的碳的数量。除非另外规定,碳环基在各种情况下独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基为未取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。在一些实施方案中,碳环基为取代的C<sub>3-10</sub>碳环基。

[0180] 在一些实施方案中,“碳环基”为具有3至10个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C<sub>3-10</sub>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<sub>3-8</sub>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<sub>3-6</sub>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<sub>5-6</sub>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<sub>5-10</sub>环烷基”)。C<sub>5-6</sub>环烷基的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>6</sub>)。C<sub>3-6</sub>环烷基的实例包括上述C<sub>5-6</sub>环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3-8</sub>环烷基的实例包括上述C<sub>3-6</sub>环烷基以及环庚基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另有所述,环烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或取代(“取代的环烷基”)有一个或多个取代基。在某些实施方案中,环烷基为未取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基为取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。

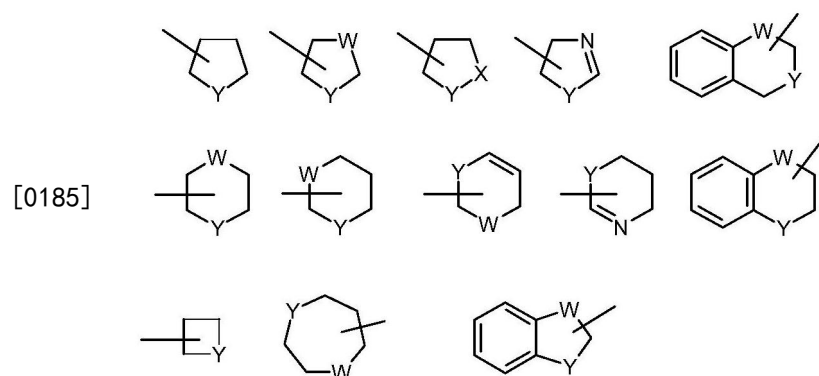
[0181] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环体系的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠环体系、桥环体系或螺环体系例如二环体系(“二环杂环基”),且可为饱和的或者可为部分不饱和的。杂环基二环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在杂环基环上,且在这样的情况中,环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数量。除非另外规定,杂环基在各种情况下独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为未取代的3-10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基为取代的3-10元杂环基。

[0182] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元

杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0183] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基非限制地包括氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基非限制地包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基(thietanyl)。示例性的包含一个杂原子的5元杂环基非限制地包括四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基非限制地包括二氧戊环基、氧硫杂环戊基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基非限制地包括三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基、二噁烷基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括三氮杂环己烷基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基非限制地包括氮杂环庚基、氧杂环庚基和硫杂环庚基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基非限制地包括氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。示例性的稠合至C<sub>6</sub>芳基环的5-元杂环基(在本文中称作5,6-二环杂环)非限制地包括二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的稠合至芳基环的6-元杂环基(在本文中称作6,6-二环杂环)非限制地包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0184] 在以下说明性实例中显示了杂环基基团的具体实例:



[0186] 其中各W选自CR<sup>67</sup>、C(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>67</sup>、O和S;和各Y选自NR<sup>67</sup>、O和S;和R<sup>67</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被选自如下的一个或多个基团取代:酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基(例如,酰基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)<sub>2</sub>-烷基和-S(O)<sub>2</sub>-芳基。取代基团包括羰基或硫代羰基,其提供例如内酰胺和脲衍生物。

[0187] “酰基”是指基团-C(O)R<sup>20</sup>,其中R<sup>20</sup>为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。“烷酰基”为其中R<sup>20</sup>为不是氢的酰基基团。代表性的酰基包括,但不限于,甲酰基(-CHO)、乙酰基(-C(=O)CH<sub>3</sub>)、

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<sub>2</sub>Ph)、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10元杂芳基)、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基)和-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数。在一些实施方案中,R<sup>21</sup>为被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基、或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基或羟基取代。

[0188] “酰基氨基(Acylamino)”是指基团-NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>23</sup>,其中R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>在各种情况下独立地为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基,或者R<sup>22</sup>为氨基保护基。示例性的“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。具体的示例性的“酰基氨基”为-NR<sup>24</sup>C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、-NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、-NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10元杂芳基)、-NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基)和-NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数,且各R<sup>24</sup>独立地代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。在一些实施方案中,R<sup>25</sup>为H、被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基、或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基或羟基取代;和R<sup>26</sup>为H、被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基、或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基或羟基取代;条件是R<sup>25</sup>和R<sup>26</sup>的至少一个不是H。

[0189] “酰氧基”是指基团-OC(O)R<sup>27</sup>,其中R<sup>27</sup>为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。代表性的实例包括,但不限于,甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在一些实施方案中,R<sup>28</sup>为被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基;C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羟基烷基、或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基或羟基取代。

[0190] “烷氧基”是指基团-OR<sup>29</sup>,其中R<sup>29</sup>为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。具体的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。具体的烷氧基为低级烷氧基,即具有1-6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1-4个碳原子。

[0191] 在一些实施方案中,R<sup>29</sup>为具有选自如下的1个或多个取代基、例如1-5个取代基、和特别地1-3个取代基、特别地1个取代基的基团:氨基、取代的氨基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、芳氧基、羧基、氰基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-和芳基-S(O)<sub>2</sub>-。示例性的‘取代的烷氧基’包括,但不限于,-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10元杂芳基)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

环烷基)和 $-O-(CH_2)_t$  (4-10元杂环基),其中 $t$ 为0-4的整数且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、未取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基、未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷基、未取代的 $C_1-C_4$ 羟基烷基、或未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基或羟基取代。具体的示例性的‘取代的烷氧基’为 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-OCH_2CH_2OH$ 和 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 。

[0192] “氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0193] “氧代”是指 $=O$ 。

[0194] “取代的氨基”是指式 $-N(R^{38})_2$ 的氨基,其中 $R^{38}$ 为氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或氨基保护基,其中 $R^{38}$ 的至少一个不为氢。在一些实施方案中,各 $R^{38}$ 独立地选自氢、 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_3-C_8$ 烯基、 $C_3-C_8$ 炔基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基、或 $C_3-C_{10}$ 环烷基;或被卤素或羟基取代的 $C_1-C_8$ 烷基;被卤素或羟基取代的 $C_3-C_8$ 烯基;被卤素或羟基取代的 $C_3-C_8$ 炔基、或 $-(CH_2)_t$  ( $C_6-C_{10}$ 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 $t$ 为0-8的整数,其各自被未取代的 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、未取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基、未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷基、未取代的 $C_1-C_4$ 羟基烷基、或未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基或羟基取代;或者两个 $R^{38}$ 基团结合以形成亚烷基。

[0195] 示例性的“取代的氨基”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 $t$ 为0-4的整数,例如1或2,各 $R^{39}$ 独立地代表H或 $C_1-C_8$ 烷基;和存在的任何烷基可自身被卤素、取代的或未取代的氨基、或羟基取代;和存在的任何芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可自身被未取代的 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、未取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基、未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷基、未取代的 $C_1-C_4$ 羟基烷基、或未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑惑,术语‘取代的氨基’包括基团烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基、和取代的二烷基氨基,如下面所定义的。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基两者。

[0196] “叠氮基”是指基团 $-N_3$ 。

[0197] “氨基甲酰基”或“氨酰基”是指基团 $-C(O)NH_2$ 。

[0198] “取代的氨基甲酰基”或“取代的氨酰基”是指基团 $-C(O)N(R^{62})_2$ ,其中各 $R^{62}$ 独立地为氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或氨基保护基,其中 $R^{62}$ 的至少一个不为氢。在一些实施方案中, $R^{62}$ 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;或被卤素或羟基取代的 $C_1-C_8$ 烷基;或 $C_3-C_{10}$ 环烷基、4-10元杂环基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、或5-10元杂芳基,其各自被未取代的 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、未取代的 $C_1-C_4$ 烷氧基、未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷基、未取代的 $C_1-C_4$ 羟基烷基、或未取代的 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基或羟基取代;条件是至少一个 $R^{62}$ 不是H。

[0199] “羧基”是指基团 $-C(O)OH$ 。

[0200] “氰基”是指基团 $-CN$ 。

[0201] “硝基”是指基团 $-NO_2$ 。

[0202] “乙烯基”是指取代或未取代的 $-(C=C)-$ 。“亚乙基”是指取代或未取代的 $-(C-C)-$ 。

“乙炔基”是指  $-(C\equiv C)-$ 。

[0203] “含氮的杂环基”意指包含至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,例如而不限,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)、氧杂环丁烷基、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪、和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。具体的实例包括氧杂环丁烷基、哌啶酮和哌嗪酮。

[0204] 如本文中定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选地取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或者“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”,不论前面是否有术语“任选地”,都意指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基替代,所述可允许的取代基例如为在取代时产生稳定的化合物的取代基,所述稳定的化合物例如为不例如通过重排、环化、消除或其它反应自发地经历转变的化合物。除非另外说明,“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,且当在任何给定结构中的超过一个位置被取代时,在各位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”意图包括用有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定的化合物的本文中描述的任意取代基)进行的取代。本发明设计(预期)为了获得稳定的化合物的任何和所有这样的组合。为了本发明的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或如本文中描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价且导致形成稳定的部分。

[0205] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$

[0206]  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基团取代;

[0207]  $\text{R}^{\text{aa}}$ 在各种情况下独立地选自 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全卤代烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基,或者两个 $\text{R}^{\text{aa}}$ 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基团取代;

[0208]  $\text{R}^{\text{bb}}$ 在各种情况下独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}$



(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或者两个R<sup>bb</sup>基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0209] R<sup>cc</sup>在各种情况下独立地选自氢、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>全卤代烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-14元杂环基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14元杂芳基,或者两个R<sup>cc</sup>基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0210] R<sup>dd</sup>在各种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R<sup>gg</sup>基团取代;

[0211] R<sup>ee</sup>在各种情况下独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R<sup>gg</sup>基团取代;

[0212] R<sup>ff</sup>在各种情况下独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,或者两个R<sup>ff</sup>基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R<sup>gg</sup>基团取代;和

[0213] R<sup>gg</sup>在各种情况下独立地为卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>全卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>碳环基、C<sub>6-10</sub>芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;其中X<sup>-</sup>为反离子。

[0214] “反离子”或“阴离子反离子”为带负电的基团,其与阳离子季氨基缔合以保持电中



性。示例性的反离子包括卤根离子(例如,  $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、磺酸根离子(例如, 甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、和羧酸根离子(例如, 醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0215] 在化合价允许时, 氮原子可为取代的或未取代的, 且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括, 但不限于, 氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 全卤代烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳环基、3-14元杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-14元杂芳基, 或者连接至氮原子的两个 $R^{cc}$ 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环, 其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 $R^{dd}$ 基团取代, 且其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 和 $R^{dd}$ 如上定义。

[0216] 在一些实施方案中, 存在于氮原子上的取代基为氨基保护基(在本文中也称作氮保护基)。氨基保护基包括, 但不限于,  $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1-10}$ 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, 其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 $R^{dd}$ 基团取代, 且其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 和 $R^{dd}$ 如本文中那样定义。氨基保护基是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999)中详述的那些, 其在此引入作为参考。

[0217] 示例性氨基保护基包括, 但不限于酰胺基(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(例如,  $-C(=O)OR^{aa}$ ), 其包括, 但不限于, 9-苄基甲基氨基甲酸酯基(Fmoc), 叔丁基氨基甲酸酯基(BOC), 和苄基氨基甲酸酯基(Cbz); 磺酰胺基(例如,  $-S(=O)_2R^{aa}$ ), 其包括, 但不限于, 对甲苯磺酰胺(Ts), 甲烷磺酰胺(Ms), 和N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)。

[0218] 在一些实施方案中, 氧原子上存在的取代基为氧保护基(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。氧保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999)中详述的那些, 其在此引入作为参考。

[0219] 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)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲烷磺酸酯基(甲磺酸酯基)、和甲苯磺磺酸酯基(Ts)。

[0220] 在一些实施方案中, 硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为巯基保护基)。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。硫保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis(T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999)中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0221] 在详细描述、实施例和权利要求中更详细地描述了这些以及其它示例性的取代基。不旨在以任何方式将本发明限制为以上列出的示例性取代基。

[0222] 其它定义

[0223] 如本文所述,术语“调节”是指抑制或增强GABA受体功能。“调节剂”(例如,调节化合物)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。

[0224] “药学上可接受的”是指被联邦或州政府的监管机构或美国之外的国家的相应机构批准或可批准的,或列在美国药典或其它公认的药典中以用于动物的,且更具体地,用于人。

[0225] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明的化合物的盐。具体地,这样的盐是无毒的,可为有机或无机酸加成盐和碱加成盐。特别地,这样的盐包括:(1)酸加成盐,其由无机酸形成,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或者由有机酸形成,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-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;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、碱土离子或铝离子替代时,或者与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。仅作为实例,盐进一步包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;和当化合物包含碱性官能团时,进一步包括无毒的有机或无机酸的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子反离子。这样的阳离子例如为钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等(参见例如Berge,等人,J.Pharm.Sci.(1977)66(1):1-79)。

[0226] “溶剂化物”是指与溶剂或水缔合(也称为“水合物”)的化合物形式,通常通过溶剂分解反应形成。该物理缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可制备为例如晶体形式,且可被溶剂化或水合。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,如水合物,且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物二者。在一些情况下,该溶剂化物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物二者。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0227] “立体异构体”:还将理解,具有相同分子式但在其原子键合的性质或次序或者其原子的空间排列方面不同的化合物被称为“异构体”。在其原子的空间排列方面不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,且彼此是不可重叠的镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有非对称中心,例如,其键合至四个不同的基团时,可存在一对对映异构体。对映异构体可以其非对称中心的绝对构型为特征,并通

过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则、或者通过分子旋转偏振光的平面的方式来描述,且被称为右旋的或左旋的(即,分别称为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0228] “互变异构体”是指这样的化合物,其为具体化合物结构的可互换形式且在氢原子和电子的移位方面改变的化合物。因此,两种结构可通过 $\pi$ 电子和原子(通常为H)的移动处于平衡状态。例如,烯醇和酮为互变异构体,因为它们通过用酸或碱的处理快速地互变。互变异构的另一实例是苯基硝基甲烷的酸和硝基形式,其同样地通过用酸或碱的处理形成。互变异构形式可与达到感兴趣的化合物的最佳的化学反应性和生物学活性有关。

[0229] 意欲给药的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,如儿童受试者(如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物,如哺乳动物(如灵长类动物(如短尾猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在一些实施方案中,受试者为人类。在一些实施方案中,受试者为非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在此处可互换使用。

[0230] 疾病、障碍和病症在此处可互换使用。

[0231] 如此处所用且除非另作说明,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示当受试者患有具体疾病、障碍或病症时发生的行动,其降低了疾病、障碍或病症的严重性,或阻碍或延缓了疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”),也表示在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前的行动(“预防性治疗”)。

[0232] 通常,化合物的“有效量”是指足以引发期望的生物响应的量,例如,以治疗CNS-相关疾病,足以诱导麻醉或镇静。本领域技术人员将能够理解,本发明化合物的有效量可根据以下因素改变:期望的生物学终点、化合物的药代动力学、治疗的疾病、给药方式以及受试者的年龄、体重、健康和状况。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0233] 如此处所用且除非另作说明,化合物的“治疗有效量”为在疾病、障碍或病症的治疗中足以提供治疗效果或足以延缓或减少与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状的量。化合物的治疗有效量是指当治疗剂单独使用或与其它疗法结合使用时,在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗效果的量。术语“治疗有效量”可包括改善了总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或者增加了另一治疗剂的疗效的量。

[0234] 如此处所用且除非另作说明,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症或与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状、或避免其复发的量。化合物的预防有效量是指当治疗剂单独使用或与其它试剂结合使用时,在疾病、障碍或病症的预防中提供预防效果的量。术语“预防有效量”可包括改善了总体的预防或者增加了另一预防剂的预防效果的量。

[0235] 本发明的某些实施方案的详述

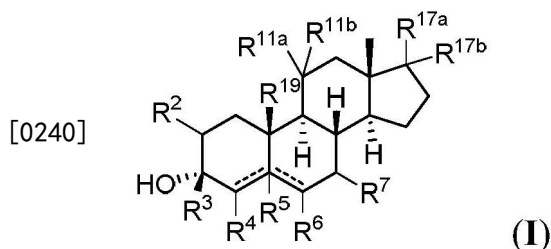
[0236] 本文提供化合物(例如,式(I)的化合物)、药物组合物以及他们治疗本文所述的疾病或障碍的方法和用途。

[0237] 化合物

[0238] 本文所描述的化合物大体设计为调节GABA功能,并因此在受试者中用作治疗和预防CNS相关病症的神经活性类固醇。本文使用的调节是指抑制或增强GABA受体功能。相应地,本发明提供的化合物和药物组合物在哺乳动物(包括人和非人哺乳动物)中用作治疗剂

以预防和/或治疗CNS病症。由此,如前所述,本发明在其范围内包括并延伸至所列举的治疗方法、用于这种方法的化合物,以及该化合物用于制备这种方法所使用的药物的用途。

[0239] 在一个方面,本文提供式(I)的化合物:



[0241] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ ;  $R^3$ 为氢、烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;  $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{17a}$ 和 $R^{17b}$ 至少一个不为氢;  $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基));  $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0242] 在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢或烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为未取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为取代的烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0243] 在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢。

[0244] 在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施方案中, $R^3$ 为甲基和乙基(例如,取代或未取代的烷基)。

[0245] 在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢。

[0246] 在一些实施方案中, $\text{---}$ 表示单键且 $R^5$ 为氢。在一些实施方案中, $R^5$ 不存在,且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键。

[0247] 在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢。

[0248] 在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、-

$\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^7$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^7$ 为氢。

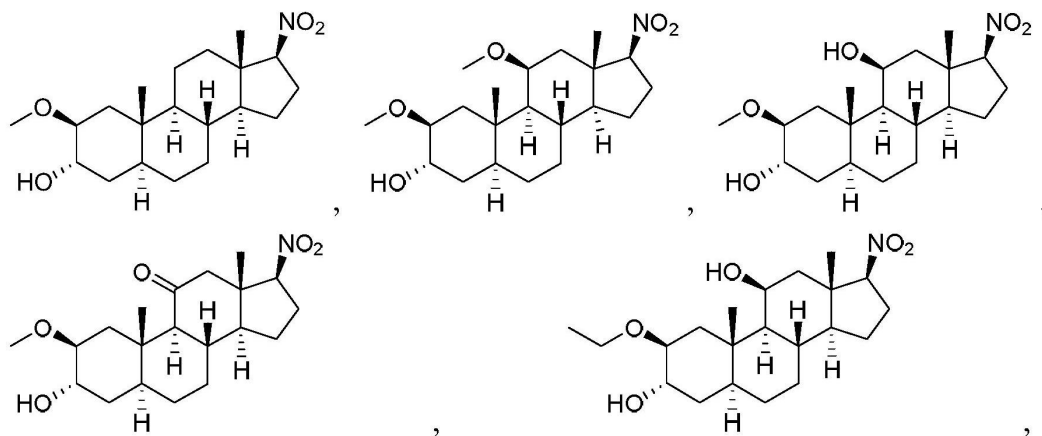
[0249] 在一些实施方案中, $\text{R}^{11\text{a}}$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ ,或 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^{11\text{a}}$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 为氢。

[0250] 在一些实施方案中, $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 为氢。

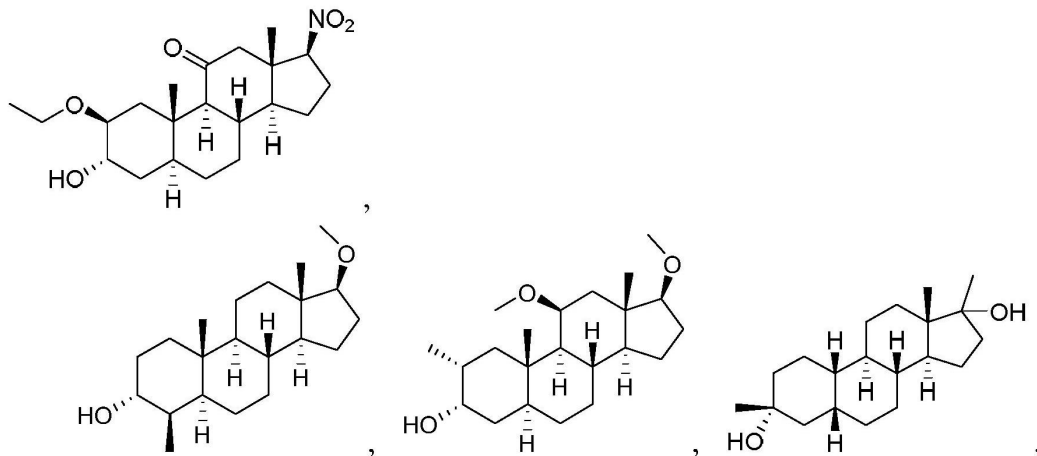
[0251] 在一些实施方案中, $\text{R}^{17\text{a}}$ 和 $\text{R}^{17\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ ,其中 $\text{R}^{17\text{a}}$ 和 $\text{R}^{17\text{b}}$ 至少一个不为氢。在一些实施方案中, $\text{R}^{17\text{a}}$ 和 $\text{R}^{17\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ ,其中 $\text{R}^{17\text{a}}$ 和 $\text{R}^{17\text{b}}$ 至少一个不为氢。

[0252] 在一些实施方案中, $\text{R}^{17\text{a}}$ 为卤素、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^{17\text{a}}$ 为卤素、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 。在一些实施方案中, $\text{R}^{17\text{a}}$ 为卤素、氰基、硝基、烷基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。

[0253] 在一些实施方案中,所述化合物为:

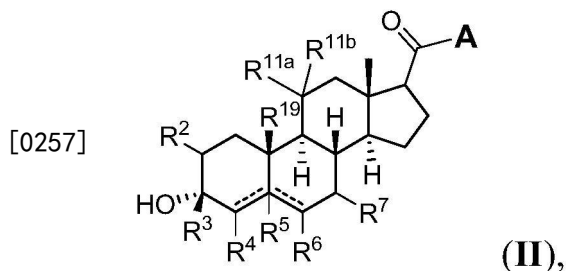


[0254]



[0255] 或其药学上可接受的盐。

[0256] 在一个方面,本文提供式(II)的化合物:



[0258] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团; $R^3$ 为氢、烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;A为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ;  $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基(例如, $-CH_3$ )或取代的烷基(例如, $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基));  $R^5$ 不存在或为氢;且

[0259]  $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0260] 在一些实施方案中,A为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基或 $-OR^{A1}$ 。

[0261] 在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、或 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 。

[0262] 在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 为氢。

[0263] 在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基(例如,取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中, $R^3$ 为甲基和乙基(例如,取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基)。

[0264] 在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢。

[0265] 在一些实施方案中, $\text{---}$ 表示单键且 $R^5$ 为氢。在一些实施方案中, $R^5$ 不存在,且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键。

[0266] 在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^6$ 为氢。

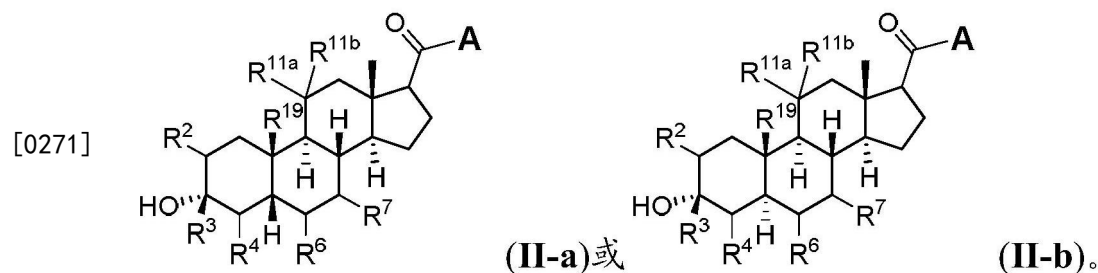
[0267] 在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢、卤素、烷基、或 $-OR^{A1}$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢。

[0268] 在一些实施方案中, $R^{11a}$ 为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、

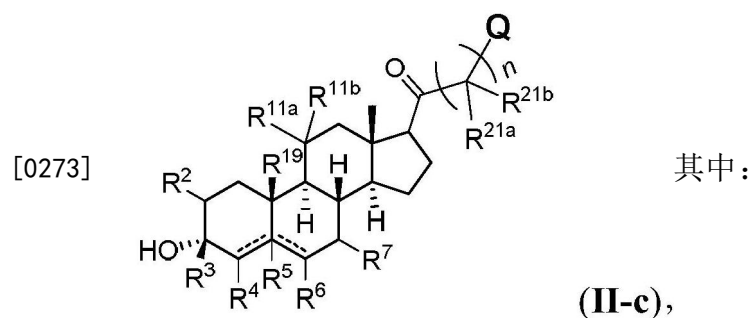
$\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ ，或 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中， $\text{R}^{11\text{a}}$ 为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中， $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 与它们连接的碳原子一起形成 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一些实施方案中， $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 为氢。

[0269] 在一些实施方案中， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 。在一些实施方案中， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 各自为氢、卤素、烷基、或 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 。在一些实施方案中， $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 和 $\text{R}^{11\text{b}}$ 各自为氢。

[0270] 在一些实施方案中，式(II)的化合物为式(II-a)或(II-b)的化合物：

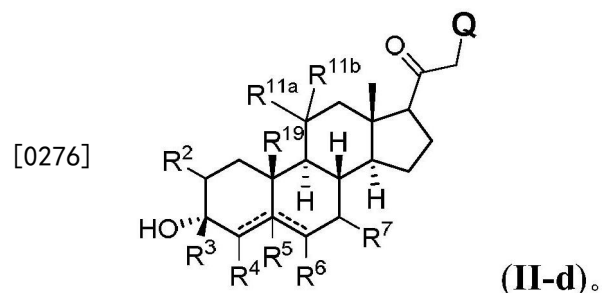


[0272] 在一些实施方案中，式(I)的化合物为式(II-c)的化合物：



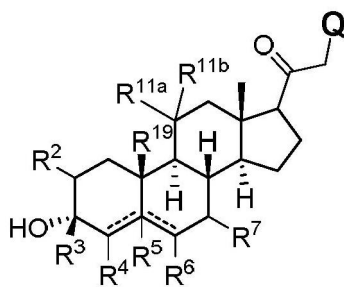
[0274]  $\text{R}^{21\text{a}}$ 和 $\text{R}^{21\text{b}}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ ；或 $\text{R}^{21\text{a}}$ 和 $\text{R}^{21\text{b}}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团；Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ ；且n为选自1、2和3的整数。

[0275] 在一些实施方案中，式(II)的化合物为式(II-d)的化合物：



[0277] 在一个方面，本文提供式(III-a)的化合物：

[0278]



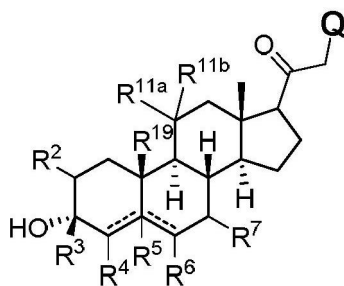
其中:

(III-a),

[0279] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团;Q为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、或 $-N(R^{A1})_2$ ;  $R^{19}$ 为未取代的烷基; $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0280] 在一个方面,本文提供式(III-b)的化合物:

[0281]



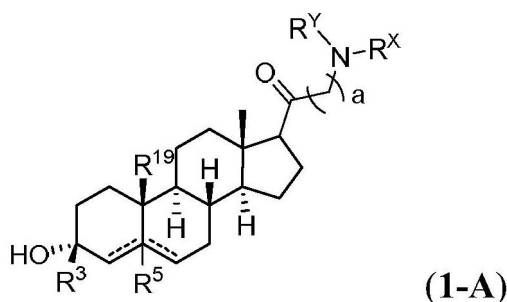
(III-b),

[0282] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 的每种情况独立地为氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或两个 $R^{A1}$ 基团连接以形成杂环或杂芳基环;且 $R^{A2}$ 为烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 与它们连接的碳原子一起形成碳环基、杂环基、或 $-C(=O)-$ 基团; $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;Q为卤素、氰基、硝基、通过C原子连接的杂环基、芳基、通过C原子连接的杂芳基、 $-O-$ 烯基、 $-O-$ 炔基、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-NHC(=O)R^{A1}$ 、 $-NHC(=O)OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、或 $-S(=O)_2OR^{A1}$ ;  $R^{19}$ 为 $-C(R^C)_2OR^{A1}$ ,其中 $R^C$ 为氢或烷基; $R^5$ 不存在或为氢;且 $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在。

[0283] 在一个方面,本文提供式(1-A)的化合物:



[0284]



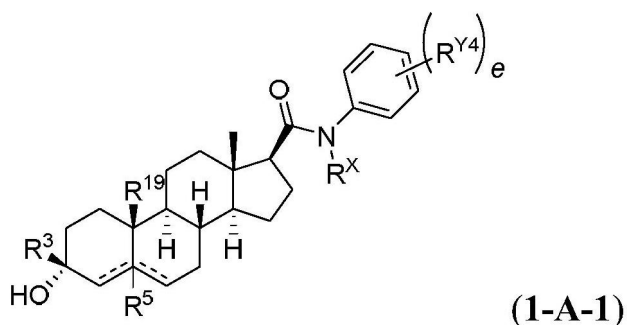
[0285] 或其药学上可接受的盐,其中: $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基; $R^X$ 和 $R^Y$ 各自独立地为氢、芳基、或烷基,或

[0286]  $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-10元杂环; $R^{19}$ 为氢或烷基(例如,未取代的烷基或取代的烷基(例如, $-\text{C}(\text{R}^C)_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $\text{R}^C$ 为氢或烷基)); $R^5$ 不存在或为氢;—表示单键或双键,其中当一个—为双键时,另一个—为单键且 $R^5$ 不存在;且 $a$ 为0或1;条件是仅当 $a$ 为0时 $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-8元杂环。

[0287] 在一些实施方案中, $R^X$ 和 $R^Y$ 不都为氢。在一些实施方案中, $R^3$ 为烷基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢。

[0288] 在一些实施方案中,该化合物为式(1-A-1)的化合物

[0289]

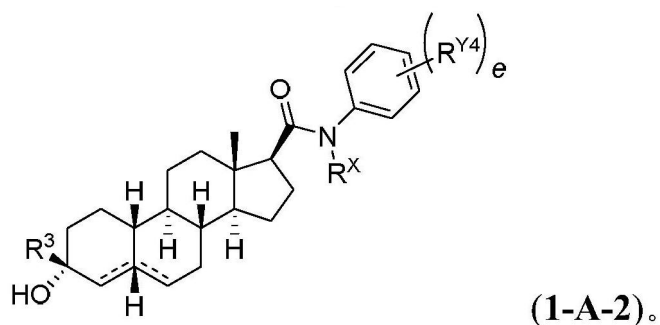


[0290] 其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为烷基、氰基或卤素;且 $e$ 为0、1、2、3、4或5。

[0291] 在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中, $e$ 为3。在一些实施方案中, $R^X$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ , $R^X$ 为氢,且 $e$ 为3。在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ , $R^X$ 为氢,且 $e$ 为2。在一些实施方案中, $e$ 为1。在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 为 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 为 $-\text{F}$ 且 $e$ 为1。

[0292] 在一些实施方案中,该化合物为式(1-A-2)的化合物

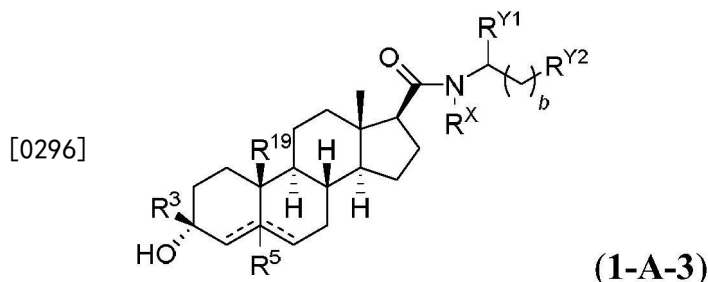
[0293]



[0294] 在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中, $e$ 为3。在一些实施方案中, $R^X$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、

$\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ,  $\text{R}^{\text{X}}$ 为氢, 且 $e$ 为3。在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、或 $-\text{F}$ ,  $\text{R}^{\text{X}}$ 为氢, 且 $e$ 为2。在一些实施方案中,  $e$ 为1。在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}4}$ 为 $-\text{F}$ 。

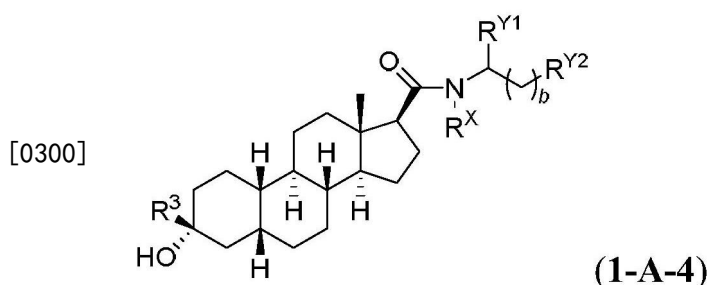
[0295] 在一些实施方案中, 该化合物为式(1-A-3)的化合物



[0297] 其中 $\text{R}^{\text{Y}1}$ 和 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 各自独立地为烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 且 $b=0, 1, 2, 3$ 。

[0298] 在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}1}$ 和 $\text{R}^{\text{Y}2}$ 不都为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

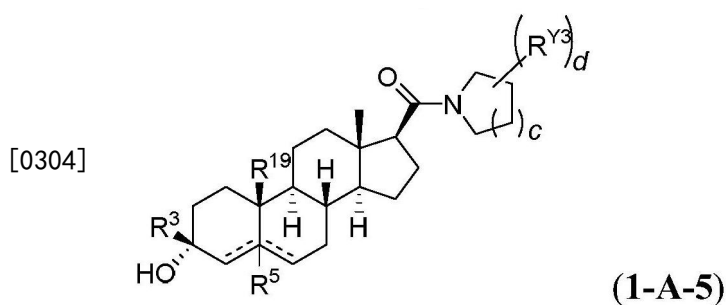
[0299] 在一些实施方案中, 该化合物为式(1-A-4)的化合物



[0301] 在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}1}$ 为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或环烷基。在一些实施方案中,  $\text{R}^3$ 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或其组合的芳基或取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 的杂芳基。

[0302] 在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 的芳基, 或 $\text{R}^{\text{X}}$ 为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ 为取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 的芳基。

[0303] 在一些实施方案中, 该化合物为式(1-A-5)的化合物



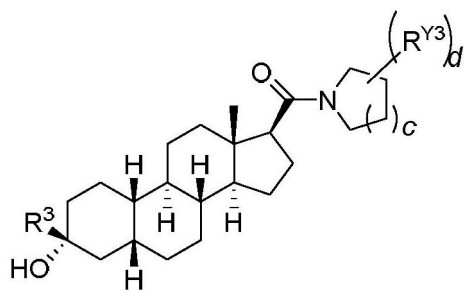
[0305] 其中 $\text{R}^{\text{Y}3}$ 的每次出现为芳基或杂芳基, 或两个 $\text{R}^{\text{Y}3}$ 基团连接在一起以形成6-10元环;

[0306]  $c$ 为0、1、2或3; 且

[0307]  $d$ 为0、1、2或3。

[0308] 在一些实施方案中, 该化合物为式(1-A-6)的化合物

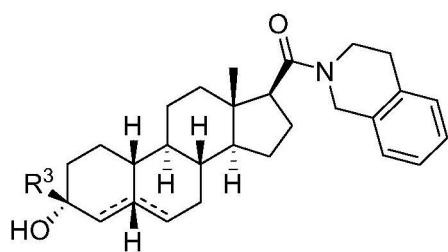
[0309]



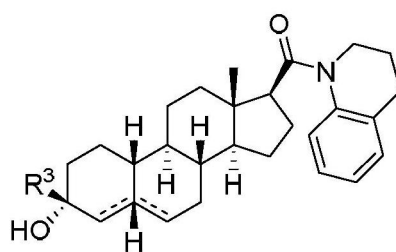
(1-A-6)。

[0310] 在一些实施方案中,如果d为2,则两个 $R^{Y3}$ 基团连接在一起以形成芳基。在一些实施方案中, $R^{Y2}$ 为取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 的芳基。在一些实施方案中,该化合物为式(1-A-7)或式(1-A-8)的化合物

[0311]



(1-A-7)

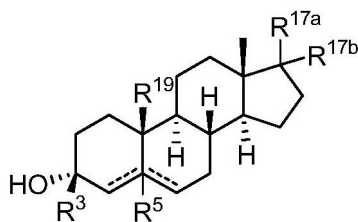


(1-A-8)。

[0312] 在一些实施方案中, $R^{Y2}$ 为取代有0-5个 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 的芳基,或 $R^3$ 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

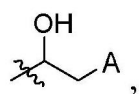
[0313] 在一个方面,本文提供式(2-A)的化合物,

[0314]

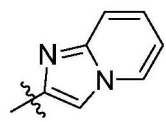


(2-A)

[0315] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^{19}$ 为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OR}^{A1}$ ,其中 $R^{A1}$ 为任选取代的烷基; $R^3$ 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^{17a}$ 为 $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{OR}^{A3}$ 、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中 $R^{A2}$ 和 $R^{A3}$ 各自独立地为氢、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-\text{OR}^{A4}$ ,其中 $R^{A4}$ 为氢或烷基;或 $R^{17a}$ 为



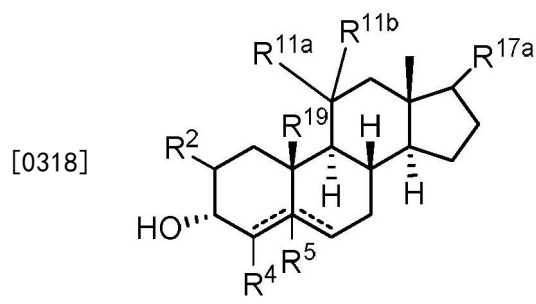
其中A为噁唑基或噻唑基; $R^{17b}$ 为氢、羟基、烷基或烷氧基;且 $---$ 表示单键或双键,其中当一个 $---$ 为双键时,另一个 $---$ 为单键且 $R^5$ 不存在;条件是:当 $R^{17a}$ 为噁唑基或



则 $R^{17b}$ 不为氢,或当 $R^{17a}$ 为杂环基,则 $R^{19}$ 为氢,或当 $R^{17a}$ 为 $-\text{OR}^{A4}$ ,则 $R^{19}$ 为氢。

[0316] 在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为 $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。在一些实施方案中, $R^{19}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为杂芳基。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为杂芳基且 $R^{19}$ 为氢。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为吡啶基且 $R^{19}$ 为氢。

[0317] 在一个方面,本文提供式(3-A)的化合物



[0319] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^{19}$ 为氢或烷基; $R^{17a}$ 为硝基或烷氧基(例如, $-OCH_3$ ); $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{11a}$ 或 $R^{11b}$ 各自独立地为氢、烷基或烷氧基,或 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 连接在一起以形成氧代;—表示单键或双键,其中当一个—为双键时,另一个—为单键且 $R^5$ 不存在;且 $R^5$ 不存在或为氢,其由化合价确定;条件是,当 $R^2$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 为氢时,则 $R^4$ 为烷基,或当 $R^4$ 、 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 为氢时,则 $R^2$ 为烷基,或当 $R^4$ 为氢时,则 $R^2$ 为-OH或烷氧基, $R^{11a}$ 为氢,且 $R^{11b}$ 为-OH或烷氧基,或 $R^2$ 为-OH或烷氧基且 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 连接在一起以形成氧代。

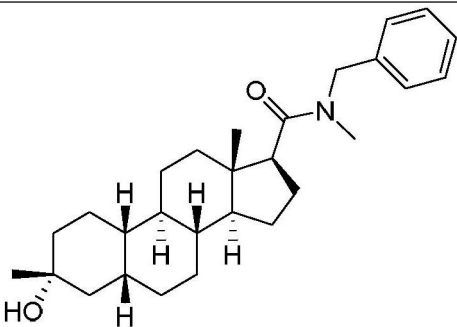
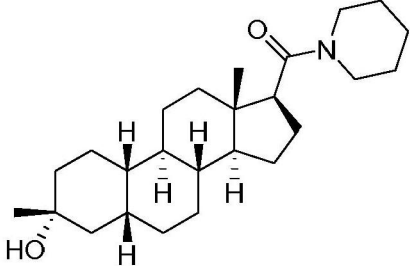
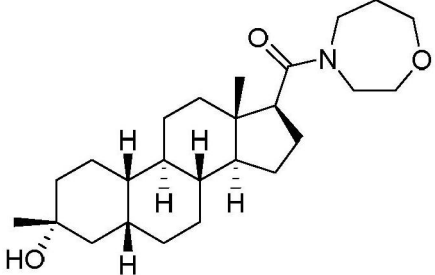
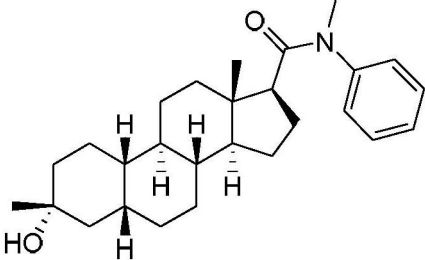
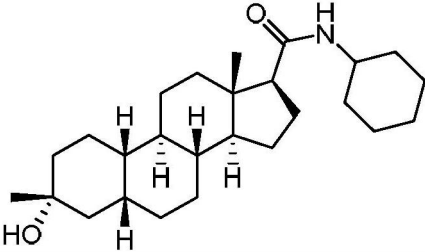
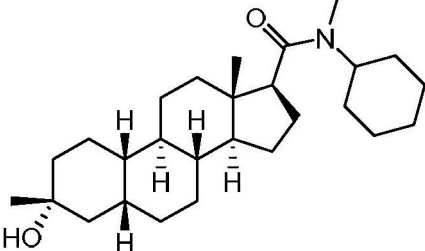
[0320] 在一些实施方案中, $R^4$ 为氢, $R^2$ 为-OH或烷氧基, $R^{11a}$ 为氢,且 $R^{11b}$ 为-OH或烷氧基。在一些实施方案中, $R^4$ 为氢, $R^2$ 为-OH或烷氧基,且 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 连接在一起以形成氧代。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为硝基。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为烷氧基。在一些实施方案中, $R^{17a}$ 为甲氧基且 $R^2$ 为甲基。

[0321] 此外,本文提供下表1所示化合物或其药学上可接受的盐。

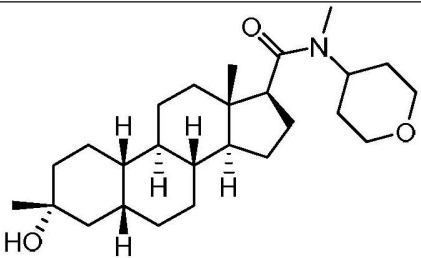
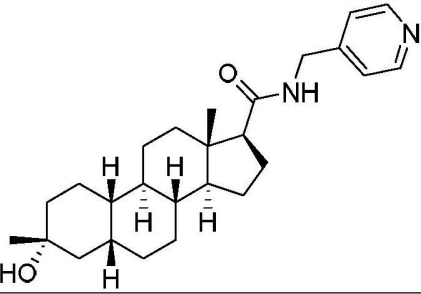
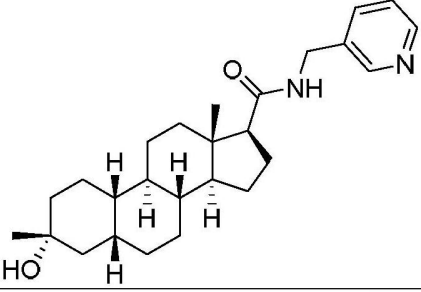
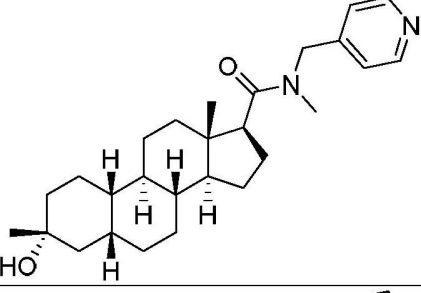
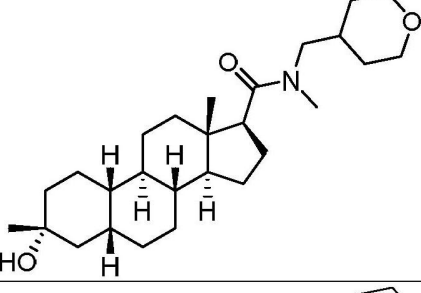
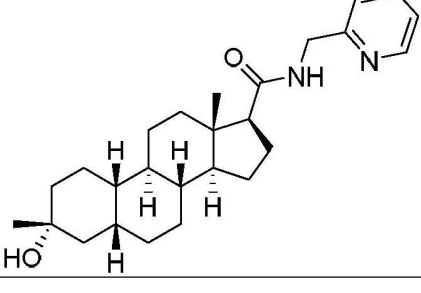
[0322] 表1.本发明的示例性化合物。

	化合物编号
<p>[0323]</p>	1
	2
	3

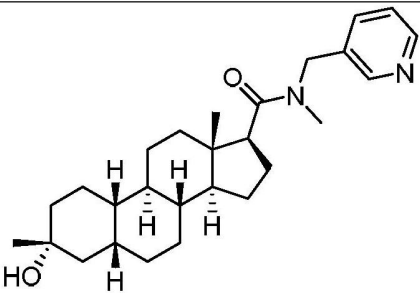
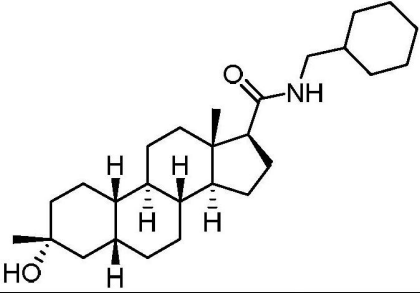
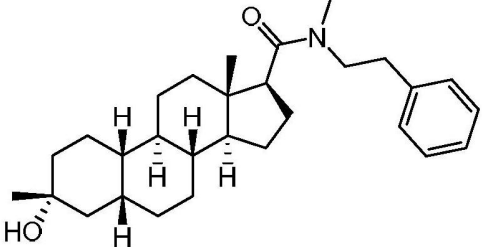
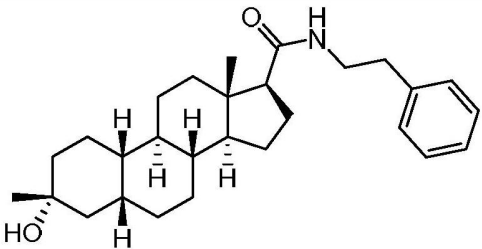
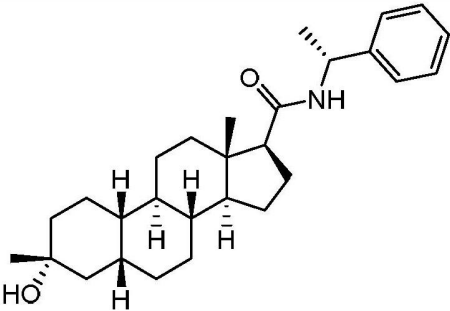
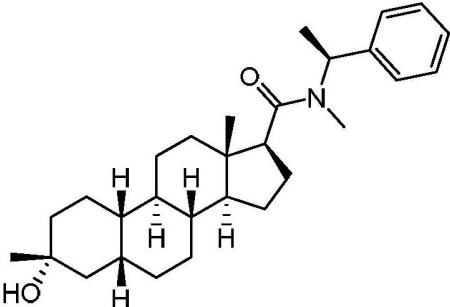
[0324]

	<b>4</b>
	<b>5</b>
	<b>6</b>
	<b>7</b>
	<b>8</b>
	<b>9</b>

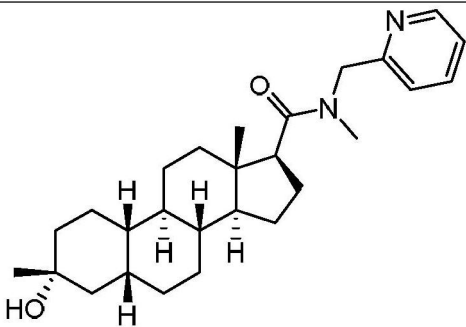
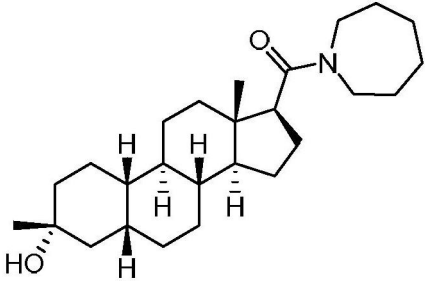
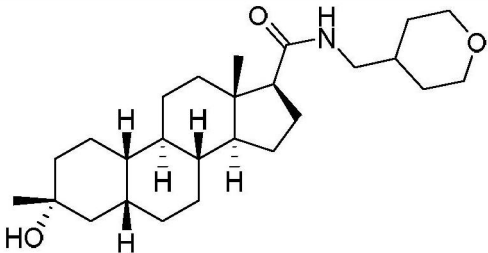
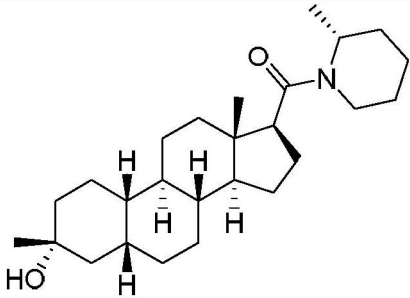
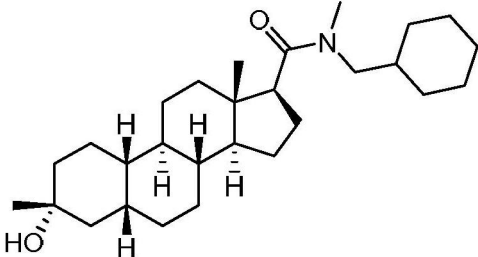
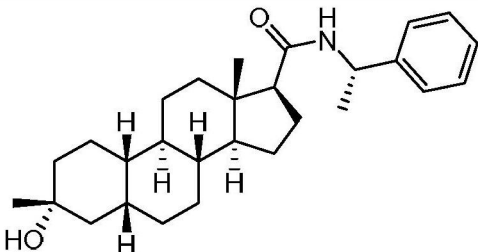
[0325]

	<b>10</b>
	<b>11</b>
	<b>12</b>
	<b>13</b>
	<b>14</b>
	<b>15</b>

[0326]

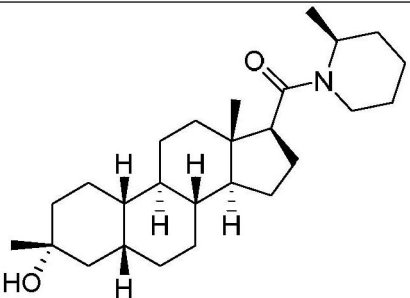
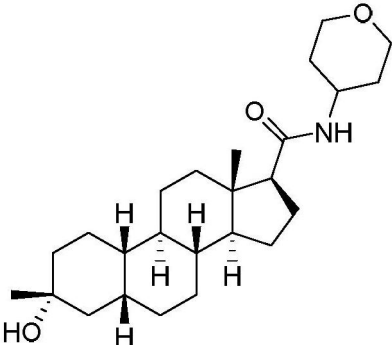
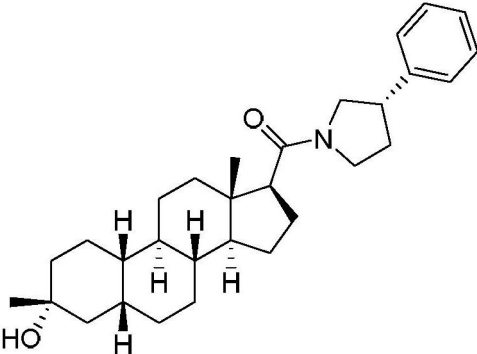
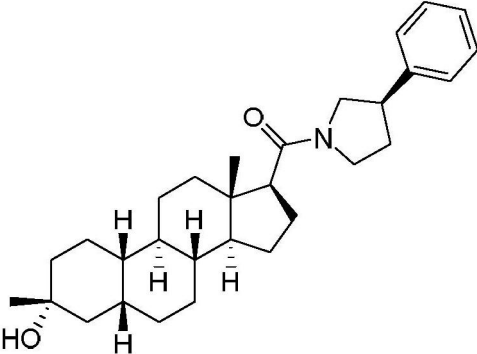
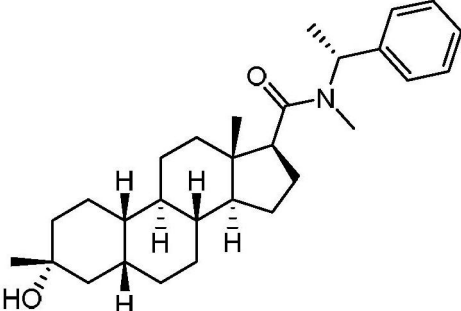
	<b>16</b>
	<b>17</b>
	<b>18</b>
	<b>19</b>
	<b>20</b>
	<b>21</b>

[0327]

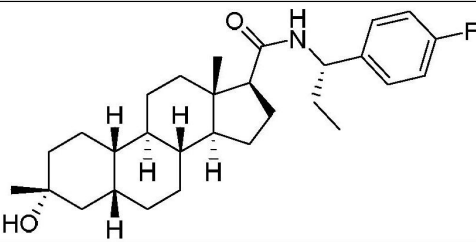
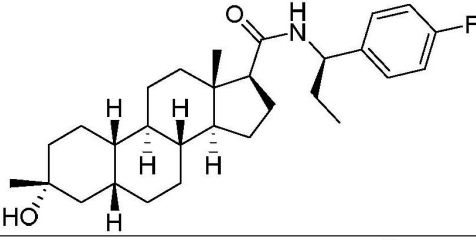
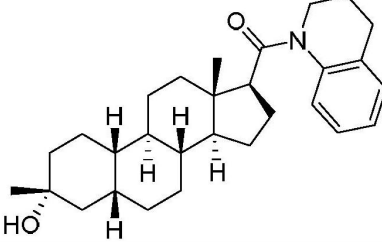
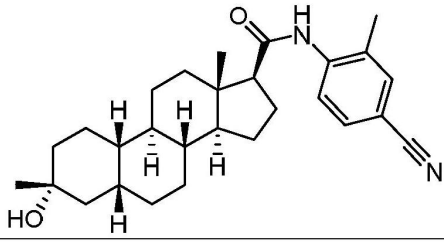
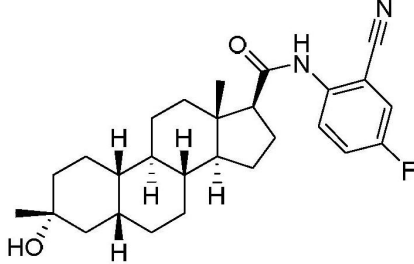
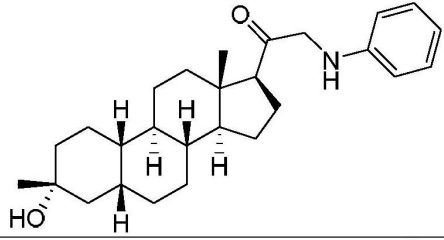
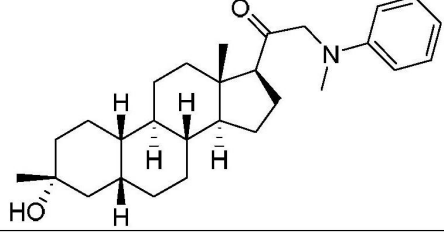
	22
	23
	24
	25
	26
	27



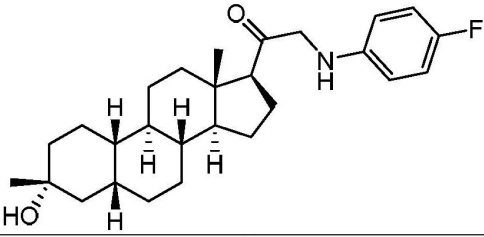
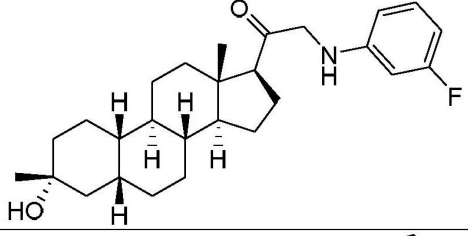
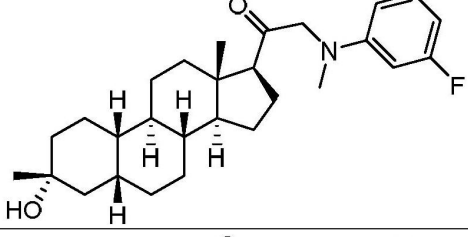
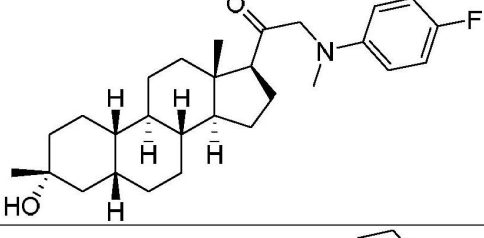
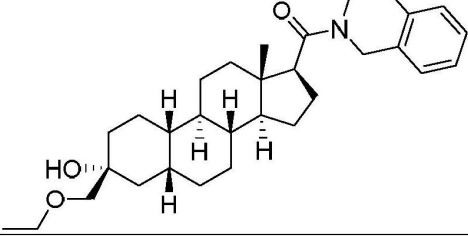
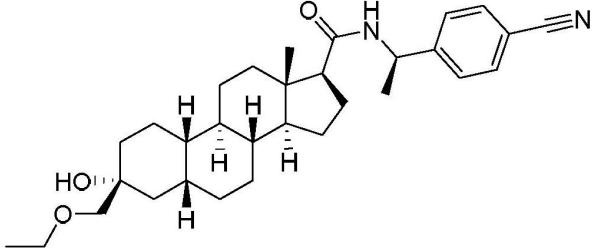
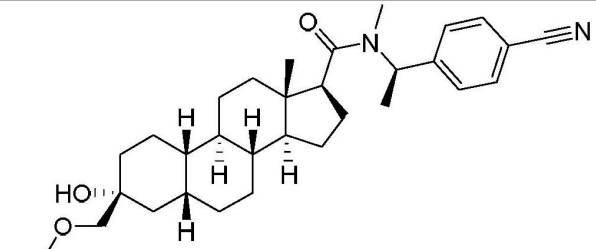
[0328]

	<b>28</b>
	<b>29</b>
	<b>30</b>
	<b>31</b>
	<b>32</b>

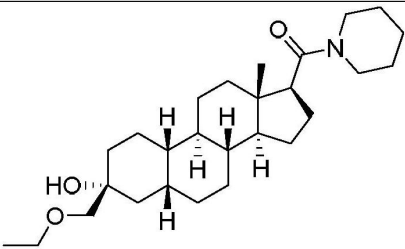
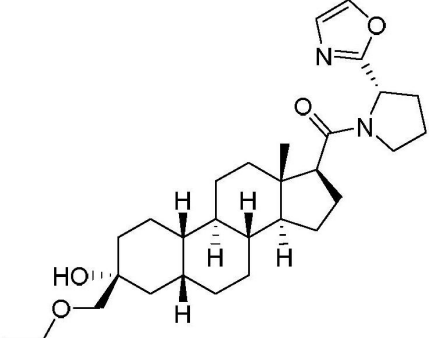
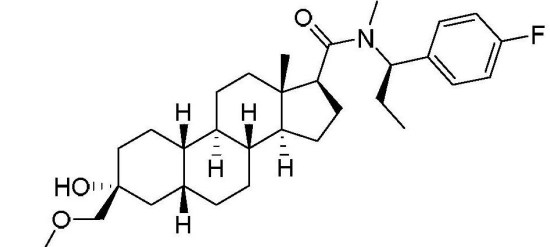
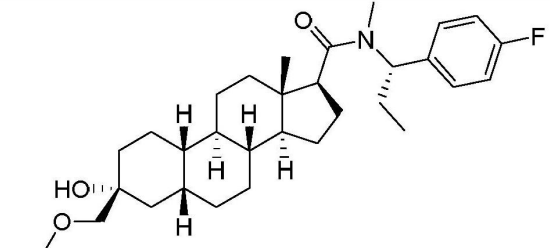
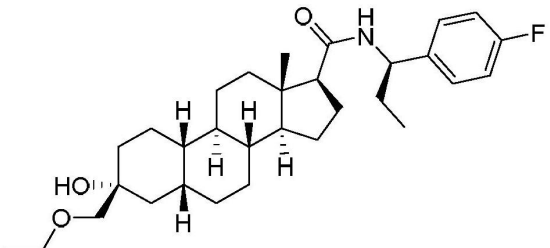
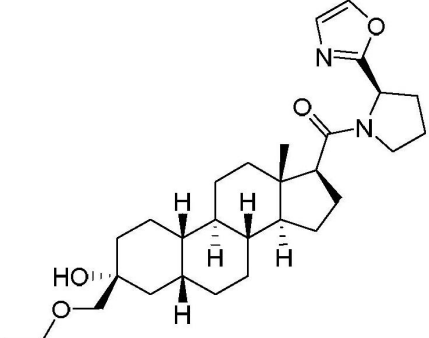
[0329]

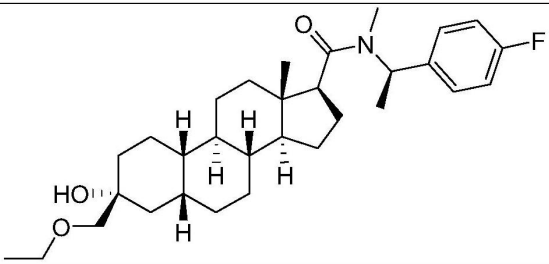
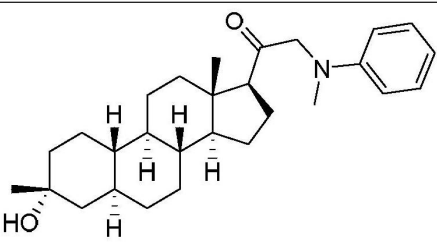
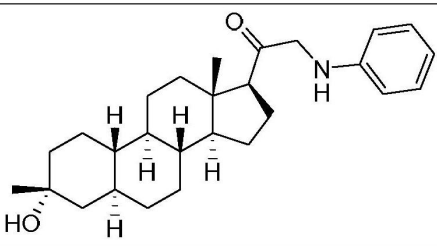
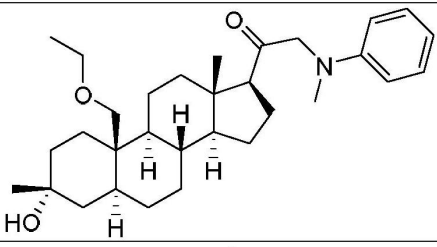
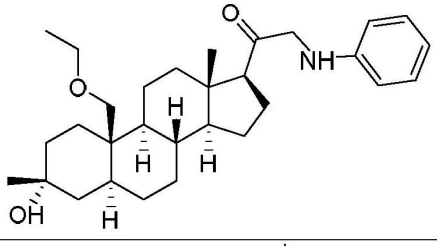
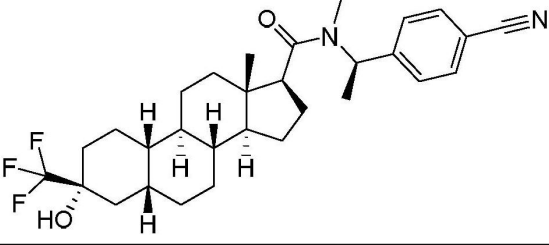
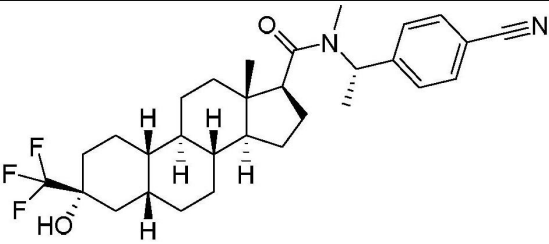
	<b>33</b>
	<b>34</b>
	<b>35</b>
	<b>36</b>
	<b>37</b>
	<b>38</b>
	<b>39</b>

[0330]

	<b>40</b>
	<b>41</b>
	<b>42</b>
	<b>43</b>
	<b>44</b>
	<b>48</b>
	<b>49</b>

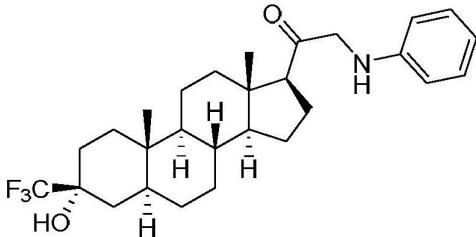
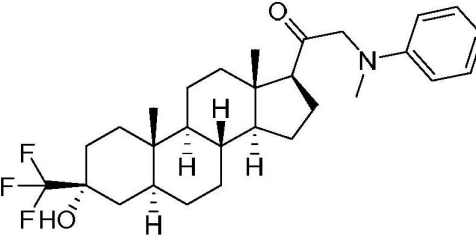
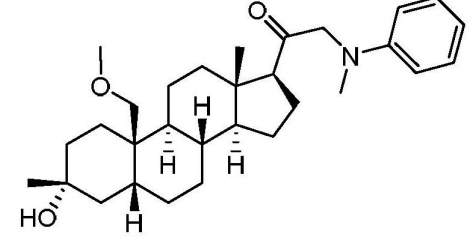
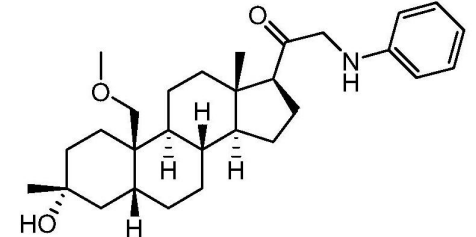
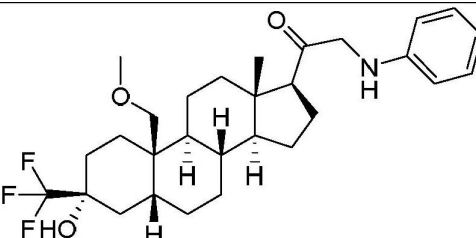
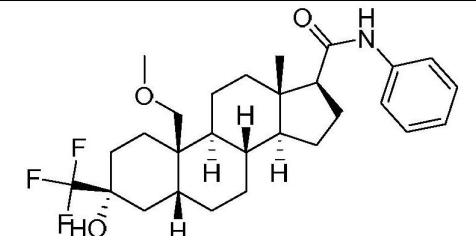
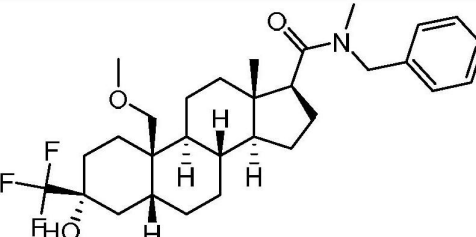
[0331]

	<b>50</b>
	<b>55</b>
	<b>56</b>
	<b>57</b>
	<b>58</b>
	<b>60</b>

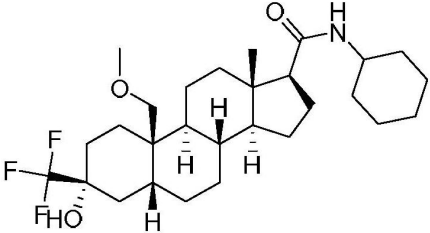
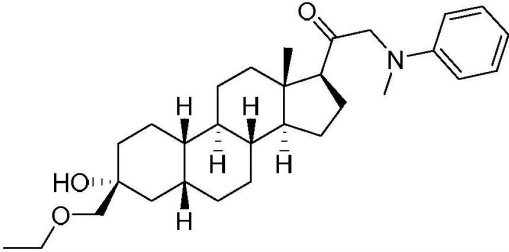
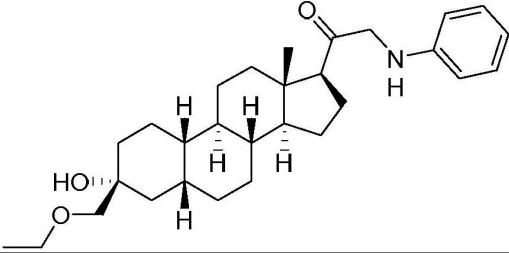
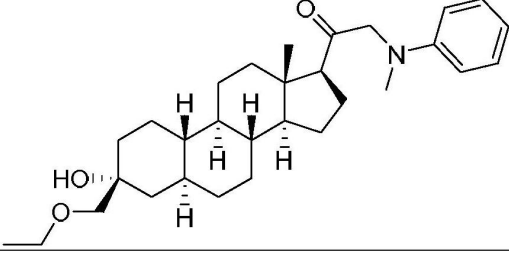
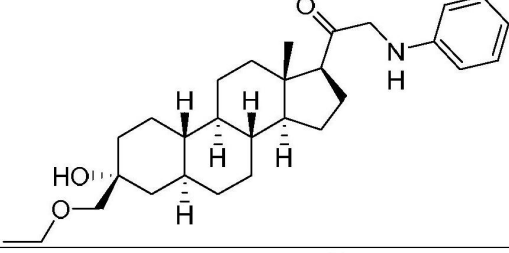
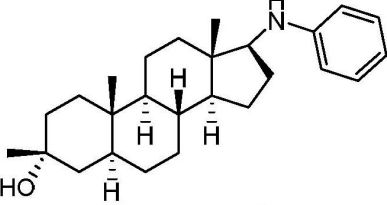
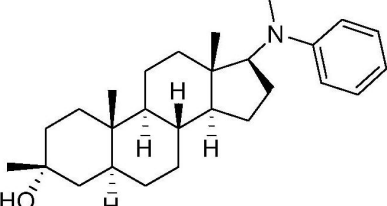
	<b>61</b>
	<b>63</b>
	<b>64</b>
	<b>65</b>
	<b>66</b>
	<b>69</b>
	<b>70</b>

[0332]

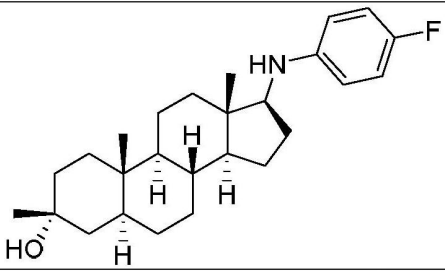
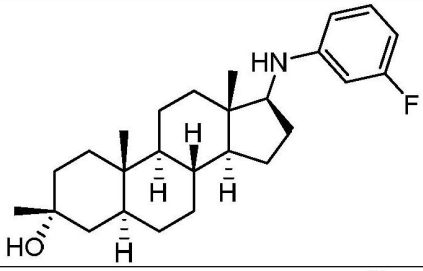
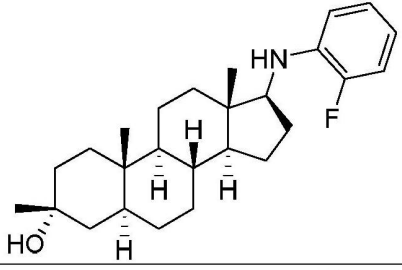
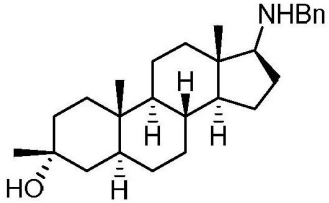
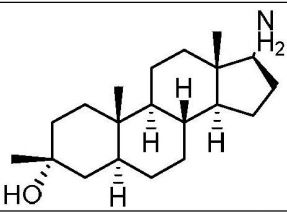
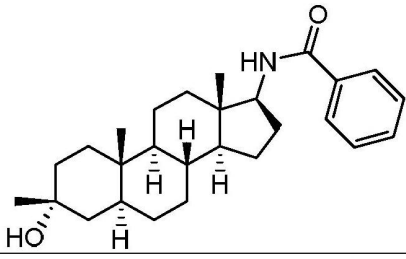
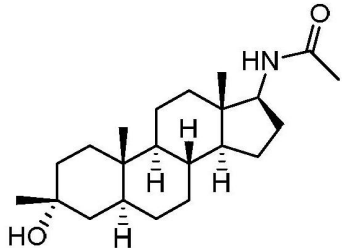
[0333]

	<b>73</b>
	<b>74</b>
	<b>75</b>
	<b>76</b>
	<b>77</b>
	<b>78</b>
	<b>79</b>

[0334]

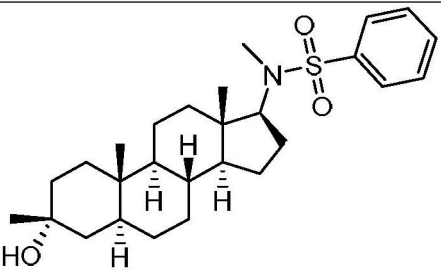
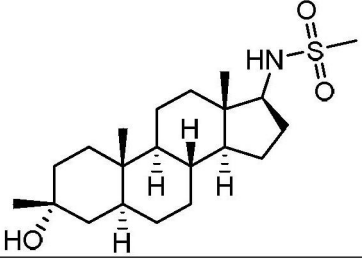
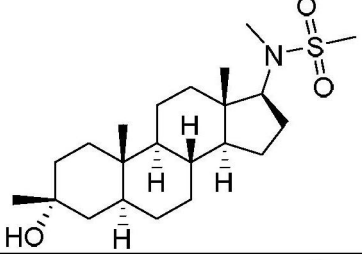
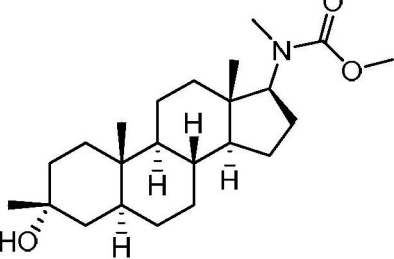
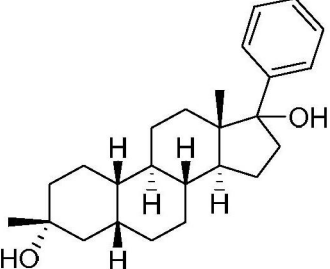
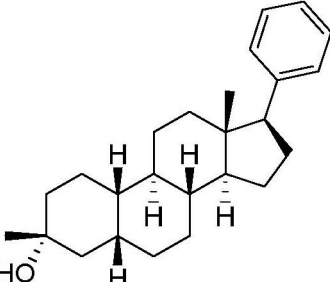
	80
	83
	84
	85
	86
	87
	88

[0335]

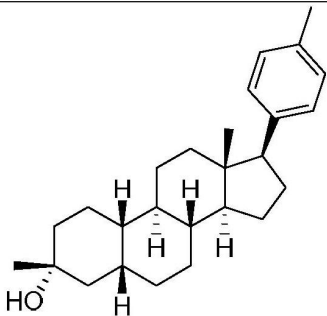
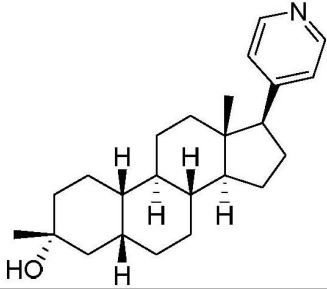
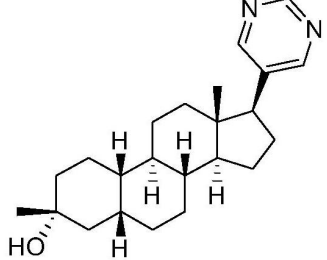
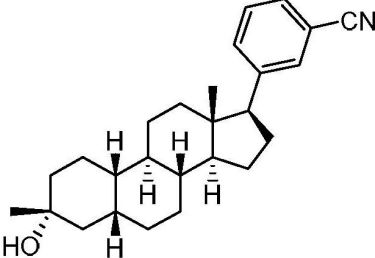
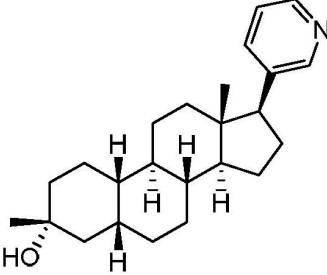
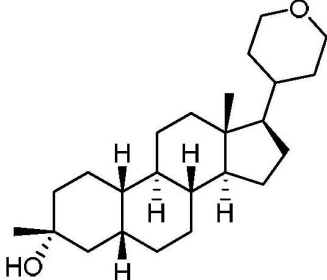
	<b>89</b>
	<b>90</b>
	<b>91</b>
	<b>92</b>
	<b>93</b>
	<b>94</b>
	<b>95</b>



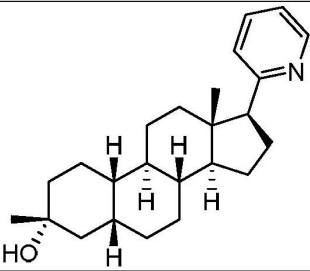
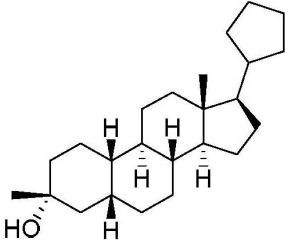
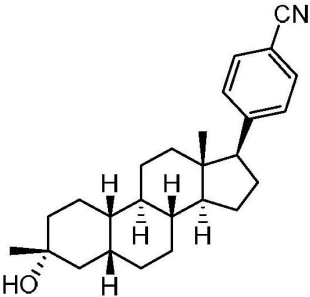
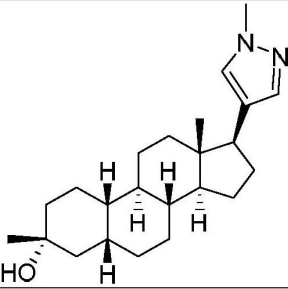
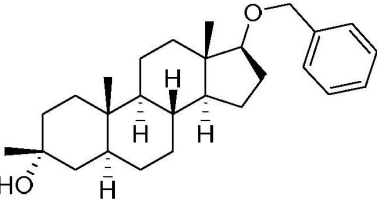
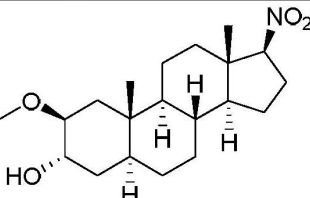
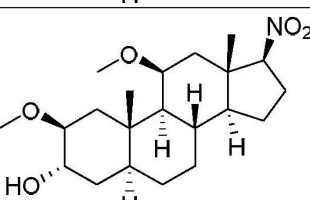
[0336]

	<b>96</b>
	<b>97</b>
	<b>98</b>
	<b>99</b>
	<b>100</b>
	<b>101</b>

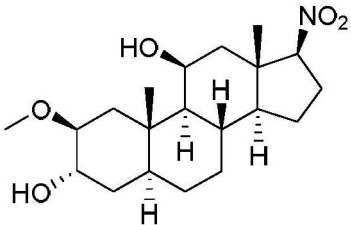
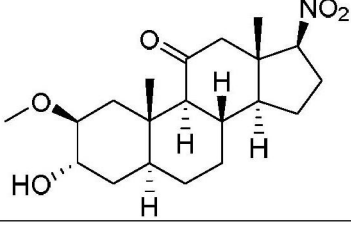
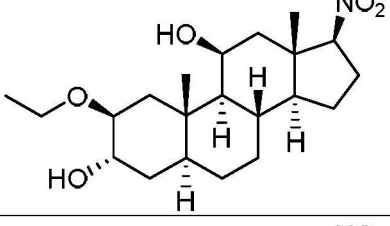
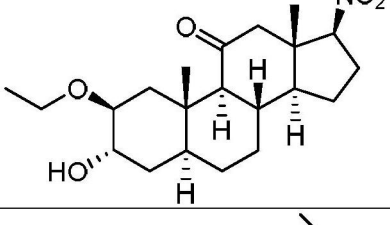
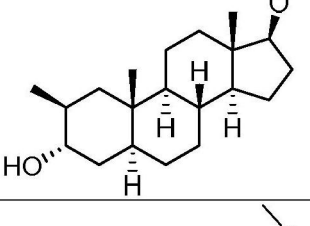
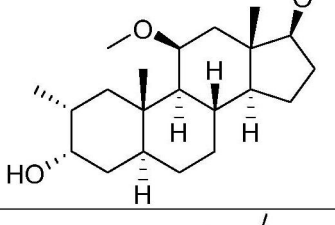
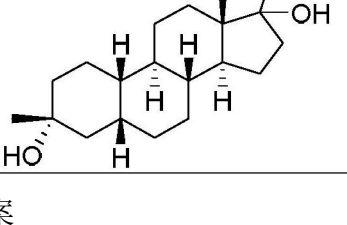
[0337]

	<b>102</b>
	<b>103</b>
	<b>104</b>
	<b>105</b>
	<b>106</b>
	<b>107</b>

[0338]

	<b>108</b>
	<b>109</b>
	<b>110</b>
	<b>111</b>
	<b>112</b>
	<b>118</b>
	<b>119</b>

[0339]

	<b>120</b>
	<b>121</b>
	<b>122</b>
	<b>123</b>
	<b>125</b>
	<b>125</b>
	<b>126</b>

[0340] 替代实施方案

[0341] 在替代实施方案中,除了用氘取代<sup>1</sup>H,本文所述的化合物也可包含一个或多个同位素取代。例如,氢也可作为<sup>3</sup>H(T或氚);碳可为,例如,<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C;氧可为,例如,<sup>18</sup>O;氮可为,例如,<sup>15</sup>N,等。在其它实施方案中,特定同位素(例如,<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>O、或<sup>15</sup>N)可为占据化合物特

定位点的元素的总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或至少99.9%。

[0342] 药物组合物

[0343] 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。

[0344] 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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 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。

[0348] 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。

[0349] 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。

[0350] 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。

[0351] 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%。

[0352] 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。

[0353] 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。

[0354] 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。

[0355] 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。

[0356] 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。

[0357] 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。

[0358] 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。

[0359] 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。

[0360] 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。

[0361] 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。

[0362] 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。

[0363] 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 $\alpha$ -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -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 $\beta$ -环糊精,例如,磺基丁基醚 $\beta$ -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- $\beta$ -环糊精。在一个更具体实施方案中,所述组合物包含六丙基- $\beta$ -环糊精(10-50%于水中)。

[0364] 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。

[0365] 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。

[0366] 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。

[0367] 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。

[0368] 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。

[0369] 使用和治疗方法

[0370] 在一个方面,提供了在受试者中缓解或预防癫痫发作活性的方法,包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,所述方法缓解或预防癫痫发生。

[0371] 在一些实施方案中,预期该化合物在需要的受试者(例如,患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者)中用作治疗CNS相关的病症(例如,睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、癫痫发生、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、精神活性物质滥用

障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。与GABA调节相关的示例性的CNS病症包括但不限于:睡眠障碍[例如,失眠]、心境障碍[例如,抑郁症、心境恶劣障碍(例如,轻度抑郁症)、双相性精神障碍(例如,I型和/或II型)、焦虑症(例如,广泛性焦虑症(GAD)、社会焦虑症)、应激、创伤后精神紧张性障碍(PTSD)、强迫性精神障碍(例如,强迫性障碍(OCD))、精神分裂症谱系障碍[例如,精神分裂症、情感分裂性精神障碍]、惊厥性障碍[例如,癫痫(例如,癫痫持续状态(SE))、癫痫发作]、记忆障碍和/或认知障碍[例如,注意力障碍(例如,注意缺陷障碍伴多动(ADHD))、痴呆(例如,阿尔茨海默型痴呆、路易体型痴呆(Lewis body type dementia)、血管型痴呆]、运动障碍[例如,亨廷顿病、帕金森病]、人格障碍[例如,反社会性人格障碍、强迫强制型人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如,自闭症、单病因的自闭症,例如突触机能障碍(synaptophathy),例如,雷特综合征、脆性X染色体综合征、安格尔曼综合征]、疼痛[例如,神经性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、外伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如,中风、缺血、血管畸形]、精神活性物质滥用障碍和/或戒断综合征[例如,对阿片制剂、可卡因和/或酒精成瘾]]和耳鸣。

[0372] 在又一个方面,提供了本发明的化合物与其它药理学活性剂的组合。本发明提供的化合物可以以单一活性剂形式给予,或它们可以与其它药剂一起组合给予。利用本领域技术人员显而易见的任何技术,包括,例如,分开、相继、同时和交替方式给药,可以进行组合给药。

[0373] 在另一方面,提供了治疗或预防对脑兴奋性有关的病症敏感或者受其折磨的受试者的脑兴奋性的方法,该方法包括:给予受试者有效量的本发明的化合物。

[0374] 在又一个方面,提供了治疗或预防受试者的应激或焦虑症的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物或其组合物。

[0375] 在又一个方面,提供了减轻或防止受试者失眠的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物或其组合物。

[0376] 在又一方面,提供了诱发睡眠和基本上保持在正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法,其中未诱发实质的反弹性失眠,所述方法包括:给予有效量的本发明的化合物。

[0377] 在又一个方面,提供了减轻或预防受试者的PMS或PND的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物。

[0378] 在又一个方面,提供了治疗或预防受试者的心境障碍的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物。在一些实施方案中,心境障碍是抑郁症。

[0379] 在又一个方面,提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明的化合物来增强认知能力或治疗记忆障碍的方法。在一些实施方案中,所述障碍是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,所述障碍是雷特综合征。

[0380] 在又一个方面,提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明的化合物来治疗注意力障碍的方法。在一些实施方案中,所述注意力障碍是ADHD。

[0381] 在一些实施方案中,长期给予受试者所述化合物。在一些实施方案中,口服、皮下、肌肉内或静脉内给予受试者所述化合物。

[0382] 神经内分泌障碍和功能障碍

[0383] 本文提供可用于治疗神经内分泌障碍及功能障碍的方法。如本文所用,“神经内分泌障碍”或“神经内分泌功能障碍”是指由直接与大脑相关的人体激素产生不平衡所引起的



多种病状。神经内分泌障碍包括神经系统与内分泌系统间的相互作用。因为丘脑下部及垂体腺体为调节激素产生的两个大脑区域,所以例如创伤性脑损伤引起的对丘脑下部或垂体腺的破坏可影响激素产生及大脑其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,所述神经内分泌障碍或功能障碍与女性健康障碍或病症(例如,本文所述的女性健康障碍或病症)相关。在一些实施方案中,所述与女性健康障碍或病症相关的神经内分泌障碍或功能障碍是多囊性卵巢综合征。

[0384] 神经内分泌障碍的症状包括(但不限于)行为、情感及睡眠相关的症状、与生殖功能相关的症状及身体症状;包括(但不限于)疲乏、记忆力差、焦虑、抑郁、重量增加或减轻、情感不稳定、注意力不集中、注意困难、失去性欲、不育、闭经、肌肉损失、腹部体脂肪增加、血压低、心跳速率降低、掉发、贫血、便秘、寒冷耐受不良及皮肤干燥。

[0385] 神经退行性疾病和障碍

[0386] 本文所述的方法可用于治疗神经退行性疾病和障碍。术语“神经退行性疾病”包括与神经元的渐进性的结构或功能的丧失或神经元的死亡有关的疾病和障碍。神经退行性疾病和障碍包括但不限于:阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度的认知损害的相关症状);肌萎缩性侧索硬化(ALS);缺氧性的和缺血性的损伤;运动失调和惊厥(包括:情感分裂性精神障碍或用于治疗精神分裂症谱系障碍的药物所引起的癫痫发作的治疗和预防所造成的);良性健忘;脑水肿;小脑性共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS);封闭性的颅脑损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和颅脑损伤);痴呆,包括多梗塞性痴呆和老年痴呆;意识障碍;唐氏综合征;药物诱导或药物治疗诱导的震颤性麻痹(例如,抗精神病药诱导的急性静坐不能、急性肌张力障碍、震颤性麻痹或迟发性运动障碍、神经阻滞剂恶性综合征或药物诱导的姿势性震颤);癫痫;脆性X染色体综合征;Gilles de la Tourette综合征;头部创伤;听力损伤和丧失;亨廷顿舞蹈症;Lennox综合征;左旋多巴诱导的运动障碍;智力迟钝;运动障碍,包括运动不能症和运动不能(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底核退化、多系统萎缩、震颤性麻痹-ALS痴呆复合体、帕金森氏症、脑炎后震颤麻痹和渐进性核上性麻痹);与肌原纤维僵直或无力相关的肌肉痉挛和病症,包括舞蹈病(例如,良性遗传性的舞蹈病、药物诱导的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿舞蹈症、神经棘红细胞增多症、Sydenham舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐,例如,复杂型抽搐、简单抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如,休息性震颤、姿势性震颤和意向震颤)和肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、张力障碍性指痉挛、偏瘫性肌张力障碍、突发性的肌张力障碍和局灶性肌张力障碍,例如睑痉挛、口下颌肌张力障碍和间歇性的言语障碍和斜颈);神经元损伤,包括眼睛的视觉损伤、视网膜病或黄斑变性;大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤;帕金森氏症;癫痫发作;癫痫持续状态;中风;耳鸣;小管硬化症和病毒感染诱导的神经变性(例如,爱滋病(AIDS)和脑病所引起的神经变性)。神经退行性疾病还包括但不限于:大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤。治疗或预防神经退行性疾病的方法还包括:治疗或预防神经退行性疾病特有的神经元功能的丧失。

[0387] 情绪障碍

[0388] 本发明也提供用于治疗情绪障碍的方法,该情绪障碍是例如临床抑郁症、产后抑郁症或产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、抑郁型抑郁症、精神病性重度抑郁症、紧张性抑郁症、季节性情感障碍、精神抑郁症、双重抑郁症、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁症、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、由慢性医学病症引起的抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,本发明所述的方法向患有抑郁症(例如中度或严重抑郁症)的受试者提供治疗效果。在一些实施方案中,情绪障碍与本发明所述的疾病或障碍(例如神经内分泌疾病及障碍、神经变性疾病及障碍(例如癫痫)、运动障碍、震颤(例如帕金森病)、女性的健康障碍或病症)相关。

[0389] 临床抑郁症也称为重度抑郁症、严重抑郁障碍(MDD)、严重抑郁症、单相抑郁症、单相障碍及复发性抑郁症,且是指特征在于严重且持久的情绪低落且伴有低自尊及对平常喜欢的活动丧失兴趣或无法体会到快乐的心智障碍。一些患有临床抑郁症的个人具有难以睡眠、体重下降,且通常感觉到激动且易怒。临床抑郁症影响受试者的感觉、思想及行为且可导致多种情绪及身体问题。患有临床抑郁症的受试者可具有进行日常活动的苦恼且使受试者感觉到如同生无可恋一般。

[0390] 围产期抑郁症是指妊娠中的抑郁症。症状包括易怒、哭泣、感觉到不宁、难以睡眠、极度耗竭(情绪和/或身体)、食欲改变、聚焦困难、焦虑和/或担心增加、与婴儿和/或胎儿的分离感及对从前令人快乐的活动失去兴趣。

[0391] 产后抑郁症(PND)也称为产后抑郁症(PPD),且是指侵袭分娩后女性的临床抑郁症类型。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠及饮食习惯改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑及易怒。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如本发明所述的难治性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是顽固性抑郁症(例如本发明所述的顽固性抑郁症)。

[0392] 在一些实施方案中,患有PND的受试者也在妊娠期间经历抑郁症或抑郁症的症状。此抑郁症在本发明中称为围产期抑郁症。在实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者具有增加的经历PND的风险。

[0393] 非典型抑郁症(AD)的特征在于情绪反应性(例如反常兴趣缺失)及积极性、显著增重或食欲增加。患有AD的患者也可因对所感知到的人际排斥过度敏感而具有过度睡眠或嗜睡症(睡眠过度)、肢沉重感及显著社交缺损。

[0394] 抑郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中失去快乐(兴趣缺失)、对令人快乐的刺激无反应、抑郁情绪比悲痛或损失更显著、过度体重损失或过度内疚。

[0395] 精神病性重度抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指具体而言具有抑郁性质的重度抑郁发作,其中受试者经历诸如幻想及幻觉等精神病性症状。

[0396] 紧张性抑郁症是指涉及动作行为障碍及其他症状的重度抑郁症。受试者可变得缄默及木僵,且为不动的或展现无目的或奇特的运动。

[0397] 季节性情感障碍(SAD)是指一种类型的季节性抑郁症,其中受试者具有在秋季或冬季到来的季节性抑郁发作模式。

[0398] 精神抑郁症是指与单相抑郁症相关的病症,其中相同的身体及认知问题是明显的。其与重度抑郁症不同且往往持续较长时间(例如至少2年)。

[0399] 双重抑郁症是指持续至少2年且由重度抑郁症的各个时段间隔开的相当抑郁情绪(精神抑郁症)。

[0400] 抑郁性人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0401] 复发性短暂抑郁症(RBD)是指受试者约每月一次患抑郁发作、每一发作持续2周或更短时间且通常小于2-3天的病症。

[0402] 轻度抑郁障碍或轻度抑郁症是指至少2种症状存在达2周的抑郁症。

[0403] 双相型障碍或躁郁症引起包括情绪高点(狂躁或轻狂躁)及低点(抑郁症)的极端情绪波动。在狂躁的各个时段,受试者可感觉到或表现出异常开心、有活力或易怒。其通常会做出不计后果的决定。对睡眠的需求通常会减少。在抑郁症的各个时段期间,可存在哭泣、较差与人对视及消极的人生观。20年来患有该障碍的那些自杀的风险高达6%以上,而30%-40%发生过自残。诸如焦虑症及物质使用障碍等其他心理健康问题通常与双相型障碍相关。

[0404] 由慢性医学病症引起的抑郁症是指由诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性压力等慢性医学病症引起的抑郁症。

[0405] 难治性抑郁症是指受试者已因抑郁症而经治疗、但症状未改善的病症。例如,抗抑郁剂或心理咨询(精神疗法)无法减轻患有难治性抑郁症的受试者的抑郁症症状。在一些情形下,患有难治性抑郁症的受试者症状得到改善,但会重现。顽固性抑郁症发生在患有抑郁症的患者中,所述患者对标准药理学治疗(包括三环抗抑郁剂、MAOI、SSRI及双重及三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药物)以及非药理学治疗(例如精神疗法、电惊厥疗法、迷走神经刺激和/或经颅磁力刺激)有抗性。

[0406] 术后抑郁症是指手术程序后的抑郁感(例如因必须面对某人死亡所致)。例如,受试者可持久地感觉到悲伤或空虚、对平常喜欢的爱好及活动失去快乐或兴趣或持久的无价值或绝望感。

[0407] 与女性的健康病症或障碍相关的情绪障碍是指与女性的健康病症或障碍(例如本发明所述)相关(例如源自该病症或障碍)的情绪障碍(例如抑郁症)。

[0408] 自杀倾向、自杀意念、自杀行为是指受试者犯自杀的倾向。自杀意念与自杀想法或不寻常自杀偏见相关。自杀意念的范围自例如瞬间想法至广泛想法、详细计划、角色扮演、不完全尝试极大地变化。症状包括谈及自杀、获得犯自杀的方法、与世隔绝、被死亡预先占据、对境遇感觉到被困或绝望、酒精或药物的使用渐增、做有风险或自毁的事情、与人告别如同永别一般。

[0409] 抑郁症的症状包括持久的焦虑或悲伤感、无助感、绝望、悲观、无价值、低活力、不宁、睡眠困难、失眠、易怒、疲劳、运动挑战、对令人快乐的活动或爱好失去兴趣、集中力缺失、失去活力、低自尊、缺少积极想法或计划、过度睡眠、过食、食欲不振、失眠、自残、自杀想法及自杀企图。症状的存在、严重程度、频率及持续时间可基于个例而变化。抑郁症的症状及其缓解可由医生或心理学家(例如经由心智状态检查)来确定。

[0410] 在一些实施方案中,该方法在4、3天、2天、1天;96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据汉米尔顿抑郁量表(HAM-D)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果的HAM-D评分在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)自基线减小。在一些实施方案中,HAM-D评分自基线的减小是自重度(例如HAM-D评分为24或更大)至无症状(例如HAM-D评分为7或更小)。在一些实施方案中,基线评

分为约10至52(例如大于10、15或20;10至52、12至52、15至52、17至52、20至52、22至52)。在一些实施方案中,基线评分为至少10、15或20。在一些实施方案中,治疗时段结束时的HAM-D评分为约0至10(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些实施方案中,治疗时段结束时的HAM-D评分小于10、7、5或3。在一些实施方案中,HAM-D评分自约20至30(例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)的基线评分减小至治疗时段结束时约0至10的HAM-D评分(例如小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些实施方案中,基线HAM-D评分至治疗时段结束时的HAM-D评分减小至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、7倍、10倍、25倍、40倍、50倍或100倍。在一些实施方案中,基线HAM-D评分至治疗时段结束时的HAM-D评分的减小百分比为至少50%(例如60%、70%、80%、90%)。在一些实施方案中,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的HAM-D评分自基线减小至少10个点、15个点或20个点。在一些实施方案中,相对于安慰剂治疗所提供的治疗效果,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的HAM-D评分自基线减小至少5个点、7个点或10个点。

[0411] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)中的减小所计量)。蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(MADRS)是十项诊断性问卷(关于客观悲伤、主观悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲减退、专注困难、乏力、感觉无力、悲观想法及自杀想法),精神病医生使用其来计量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度。0-6指示正常/不存在症状;7-19指示轻度抑郁症;20-34指示中度抑郁症;且>34指示严重抑郁症。在一些实施方案中,在治疗时段结束时(例如在给药后12小时、24小时、48小时;24小时、48小时、60小时、72小时、96小时或更长时间)治疗效果的MADRS评分自基线减小。在一些实施方案中,MADRS评分自基线的减小是自重度(例如MADRS评分为30或更大)至无症状(例如MADRS评分为20或更小)。例如,用本发明所述化合物治疗的MADRS总评分自基线的平均变化为约-15、-20、-25、-30,而用安慰剂治疗的MADRS总评分自基线的平均变化为约-15、-10、-5。

[0412] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果为经由EPDS所计量的改善。

[0413] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据临床总体印象改善量表(CGI)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果的CGI评分为2或更小。

[0414] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据广泛性焦虑症7项量表(GAD-7)中的减小所计量)。

[0415] 焦虑症

[0416] 本文提供治疗焦虑症(例如,广泛性焦虑症、恐慌病症、强迫性的强制性障碍、恐惧症、创伤后精神紧张性障碍)的方法。焦虑症是一总称,包括若干不同形式的异常和病态恐

惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[0417] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[0418] 在恐慌病症中,遭受强烈恐怖和顾虑的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐慌病症的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,遭受恐慌病症的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的的心脏有毛病,或他们即将出现另一次恐慌发作。在一些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[0419] 强迫性的强迫性障碍是焦虑症的一种类型,主要以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫名其妙,简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫观念感受,没有明显的强迫症;更少数的患者只有感受到强迫症。

[0420] 焦虑症的单一最大类型是恐惧症,它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始,典型地预测恐怖结果,所述目标可以是动物到位置到体液的任何东西。

[0421] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激可以起因于极端情况,例如,格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期接触严重的紧张性刺激,例如,能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括幻觉重现、逃避行为和压抑。

[0422] 女性的健康障碍

[0423] 本发明提供用于治疗与女性健康相关的病症或障碍的方法。与女性健康相关的病症或障碍包括(但不限于)妇科健康及障碍(例如经前期综合征(PMS)、经前情绪障碍(PMDD))、妊娠问题(例如流产、堕胎)、不孕及相关障碍(例如多囊卵巢综合征(PCOS))、其他障碍及病症及与女性整体健康及保健相关的问题(例如停经)。

[0424] 侵袭女性的妇科健康及障碍包括月经及月经不规律;尿路健康,包括尿失禁及骨盆底障碍;以及诸如细菌性阴道病、阴道炎、子宫肌瘤及外阴痛等障碍。

[0425] 经前期综合征(PMS)是指在女性周期前一至两周出现的身体及情绪症状。症状有所变化但可包括出血、情绪波动、乳房压痛、食物渴望、疲劳、易怒、痤疮及抑郁症。

[0426] 经前情绪障碍(PMDD)是PMS的重度形式。PMDD的症状类似于PMS但更重度且可干扰工作、社交活动及关系。PMDD症状包括情绪波动、情绪抑郁或绝望感、易发怒、人际矛盾增加、紧张及焦虑、易怒、对日常活动的兴趣降低、精力难以集中、疲劳、食欲改变、失控或挫败、睡眠问题、身体问题(例如气胀病、乳房压痛、肿胀、头痛、关节或肌肉疼痛)。

[0427] 妊娠问题包括孕前护理及产前护理、妊娠失败(流产及死产)、未足月产及早产、婴儿猝死综合征(SIDS)、母乳喂养及出生缺陷。

[0428] 流产是指在妊娠的第一个20周内自发结束妊娠。

[0429] 堕胎是指故意终止妊娠,其可在妊娠的第一个28周期间实施。

[0430] 不孕及相关障碍包括子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症及原发性卵巢功能不全。

[0431] 多囊卵巢综合征(PCOS)是指生殖年龄女性的内分泌系统障碍。PCOS是女性中的雄性激素升高引起的症状的集合。大多数患有PCOS的女性的卵巢上生长许多小囊肿。PCOS的症状包括不规律或无月经期、月经过多、多毛症(excess body and facial hair)、痤疮、骨盆痛、妊娠困难及黑棘皮症(patch of thick, darker, velvety skin)。PCOS可与包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暂停、心脏病、情绪障碍及子宫内膜癌在内的病症相关。

[0432] 仅侵袭女性的其他障碍及病症包括特纳综合征(Turner syndrome)、Rett综合征以及卵巢癌及宫颈癌。

[0433] 与女性整体健康及保健相关的问题包括对女性使用暴力、具有残疾及其他独特挑战的女性、骨质疏松症及骨健康以及绝经。

[0434] 绝经是指女性末次月经期后的12个月且表明月经期结束。绝经通常发生在女性的40多岁或50多岁。诸如潮热等身体症状及绝经的情绪症状可中断睡眠、降低活力或触发焦虑或悲伤或迷失感。绝经包括自然绝经及手术绝经,手术绝经是因诸如手术(例如子宫切除术、卵巢切除术;癌症)等事件所致的诱导型绝经类型。其是在卵巢受例如辐射、化学疗法或其他药剂严重损害时诱导。

[0435] 癫痫

[0436] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物,可用于本文所述的方法,例如治疗本文所述的疾病如癫痫、癫痫持续状态或癫痫发作,例如如W02013/112605和W0/2014/031792中所述,其内容以其整体在此引入作为参考。

[0437] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。类型的癫痫可以包括但不局限于:普遍性癫痫,例如,儿童癫痫小发作、少年肌肉阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、West综合征、肌阵挛性起立不能小发作、部分性癫痫,例如,精神运动性癫痫、额叶癫痫、儿童期的良性局灶性癫痫。

[0438] 癫痫发生

[0439] 本文描述的化合物和方法可用于治疗或预防癫痫发生。癫痫发生是一个渐进的过程,通过这个过程,正常的大脑会发生癫痫(癫痫发作的慢性病症)。癫痫发生是由最初的损伤(例如,癫痫持续状态)积累的神经元损伤引起的。

[0440] 癫痫持续状态(SE)

[0441] 癫痫持续状态(SE)可以包括,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非抽搐性癫痫持续状态,例如,全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于:存在惊厥性癫痫持续状态的癫痫发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。完全的癫痫持

续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法和二线疗法治疗，但还持续发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法和二线疗法治疗，但还持续发作，并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于：癫痫持续状态发作，虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗，但还持续发作24小时或更长时间。

[0442] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括，例如，局灶性非惊厥性癫痫持续状态，例如，复杂的部分非惊厥性癫痫持续状态、简单的部分非惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态，例如，迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0443] 本文所述的化合物，或药学上可接受的盐，或其药学上可接受的组合物，还可以在发作之前，给予患有下列病症的受试者作为预防剂：CNS病症，例如，外伤性脑损伤、癫痫持续状态，例如，惊厥性癫痫持续状态，例如，早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态；非惊厥性癫痫持续状态，例如，全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态；全身性周期性癫痫样放电；以及周期性一侧（性）癫痫样放电。

[0444] 癫痫发作

[0445] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时，是惊厥。在惊厥期间，人的肌肉反复地收缩和松弛。

[0446] 基于行为和大脑活动的类型，癫痫发作被分成两个大类：全身性和部分性（还称为局部或局灶性）癫痫发作。癫痫发作类型的分类，能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[0447] 电脉冲遍及整个脑部，引起全身性癫痫发作，而电脉冲在脑的相对小部分中，则引起部分性发作（至少在初始的时候）。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[0448] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的，并因此是最众所周知的，是全身性惊厥，还称为大发作。在这类癫痫发作中，患者丧失意识，并且通常崩溃。意识丧失之后，持续全身性身体变硬（称为癫痫发作的“强直”阶段）30至60秒，然后强烈痉挛（“阵挛”阶段）30至60秒，而后患者深度睡眠（“发作后”或癫痫发作之后的阶段）。在大发作期间，可能出现损伤和意外，例如，咬舌和尿失禁。

[0449] 失神性发作导致短时意识丧失（只有几秒），同时几乎没有症状。患者（通常大部分是儿童）典型地中止活动，并且发呆。这些发作突然地开始和结束，并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们出现发作，只不过他们可以意识到“失去时间”。

[0450] 肌肉阵挛性发作包括偶发性痉挛，通常在身体的两侧。患者有时将痉挛描述为暂时性电震。当发作强烈时，这些发作可以导致跌倒，或无意地投掷物体。

[0451] 阵挛性发作是重复的、有节奏的痉挛，它同时涉及身体的两侧。

[0452] 强直性发作的特点在于肌肉变硬。

[0453] 无张力性癫痫发作包括肌张力的突然和全身性丧失，尤其是臂和腿，通常导致跌倒。

[0454] 本文描述的发作可以包括：癫痫性发作；急性的重复发作；集群性发作；连续发作；不间断的发作；长期发作；复发性发作；癫痫持续状态，例如，难治疗的惊厥性癫痫持续状

态、非惊厥性癫痫持续状态；难治疗的发作；肌肉阵挛性发作；强直性发作；强直-阵挛性发作；简单的部分性发作；复杂的部分性发作；继发性全身性癫痫发作；非典型性的失神性发作；失神性发作；无张力性癫痫发作；良性罗兰多性发作；热性发作；情感性发作；局灶性发作；痴笑性发作；全身性癫痫发作；婴幼儿痉挛；病灶性癫痫发作；大规模的双向肌阵挛性发作；多灶性发作；初生儿癫痫发作；夜间癫痫发作；枕叶癫痫发作；外伤后的癫痫发作；微小发作；Sylvan发作；视反射性发作；或撤药痉挛。在一些实施方案中，所述癫痫发作为与Dravet综合征，Lennox-Gastaut综合征，结节性硬化复合症，Rett综合征或PCDH19 Female Pediatric癫痫相关的泛发性癫痫发作。

#### [0455] 运动障碍

[0456] 本发明也阐述用于治疗运动障碍的方法。如本发明所用的“运动障碍”是指各种与多发性运动障碍及相关肌肉控制异常相关的疾病及障碍。示例性运动障碍包括(但不限于)帕金森病及帕金森症(具体定义为运动徐缓)、张力失常、舞蹈症及亨廷顿病、共济失调、震颤(例如特发性震颤)、肌阵挛及惊吓、抽搐及Tourette综合征、不宁腿综合征、僵体综合征及步态障碍。

#### [0457] 震颤

[0458] 所述本发明所述的方法可用于治疗震颤，可用于治疗小脑震颤或意向性震颤、张力失常性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森病震颤(parkinsonian tremor)、生理性震颤、心理性震颤(psychogenic tremor)或红核性震颤。震颤包括遗传性、变性及特发性障碍，分别例如肝豆状核变性(Wilson's disease)、帕金森病及特发性震颤；代谢疾病(例如甲状腺-副甲状腺疾病、肝病及低血糖症)；外周神经病变(与夏马杜三氏(Charcot-Marie-Tooth)病、罗-雷二氏(Roussy-Levy)病、糖尿病、复杂性区域疼痛综合征相关)；毒素(尼古丁、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯)；药物诱发的障碍(发作性睡眠药、三环抗抑郁剂、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘达隆(amiodarone)、甲状腺激素、长春新碱(vincristine))；以及心理性障碍。临床震颤可分类成生理震颤、增强性生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤及任务及位置特异性震颤)、张力失常性震颤、帕金森病震颤、小脑震颤、霍姆斯震颤(Holmes' tremor, 即红核性震颤)、腭震颤、神经病性震颤、毒性或药物诱发的震颤及心理性震颤。

[0459] 震颤是可涉及一个或多个身体部分(例如手、臂、眼睛、面部、头部、声带、躯干、腿)的颤动或颤搐的不随意、时常节律性肌肉收缩及放松。

[0460] 小脑震颤或意向性震颤是在目的性运动后发生的缓慢、宽广的四肢震颤。小脑震颤是由源自例如肿瘤、中风、疾病(例如多发性硬化、遗传性变性障碍)的小脑中的病灶或损害引起。

[0461] 张力失常性震颤发生在受张力失常侵袭的受试者中，张力失常是持续不随意肌肉收缩引起扭转及反复性动作和/或疼痛及异常的姿势或位置的运动障碍。张力失常性震颤可侵袭身体的任一肌肉。张力失常性震颤会不规则地发生且通常可经由全体来减轻。

[0462] 特发性震颤或良性特发性震颤是震颤的最常见类型。特发性震颤中的一些可为轻度及非进行性的，且可为缓慢进行性的，在身体的一侧开始但在3年内侵袭两侧。手最通常受侵袭，但也可涉及头部、声音、舌、腿及躯干。震颤频率可随人的年龄而减小，但严重程度可增加。高度激动的情绪、压力、发热、身体耗竭或低血糖可触发震颤和/或增加其严重程



度。症状通常随时间演化且可在发作后可见并存续。

[0463] 直立性震颤的特征在于站立后立即发生的腿及躯干的快速(例如大于12Hz)节律性肌肉收缩。在大腿及腿中感觉到痉挛且患者在要求在一地点站立时可不受控地抖动。直立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0464] 帕金森病震颤是由脑内控制运动的结构损害引起。帕金森病震颤通常为帕金森病的前体且通常视为手的“滚丸”动作,其也可侵袭下巴、唇、腿及躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一肢或身体一侧开始且可进展至包括另一侧。

[0465] 生理性震颤可发生在正常受试者中且不具临床显著性。其可见于所有随意肌群中。生理性震颤可由一些药物、酒精戒断或医学病症(包括过度活动性甲状腺及低血糖症)引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0466] 心理性震颤或癔病性震颤可发生在休息时或姿势性或动力学运动期间。患有心理性震颤的患者可患有转化症或另一精神疾病。

[0467] 红核性震颤的特征在于粗大缓慢震颤,其可在休息时、在某姿势下及故意地出现。震颤与侵袭中脑经典不寻常中风的红核的病症相关。

[0468] 帕金森病侵袭脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵硬、震颤及言语及步态改变。帕金森症的特征在于震颤、运动徐缓、僵硬及姿势不稳定。帕金森症共有帕金森病中所发现的症状,但是为症状复合体而非进行性神经变性疾病。

[0469] 张力失常是特征在于引起异常、通常反复性运动或姿势的持续或间歇性肌肉收缩的运动障碍。张力失常性运动可为模式化、扭转的,且可为震颤的。张力失常通常由随意动作起始或加剧且与溢流型肌肉活化相关。

[0470] 舞蹈症是通常侵袭肩、臀及面部的特征在于急剧不随意运动的神经障碍。亨廷顿病是使脑中的神经细胞日渐衰弱的遗传性疾病。症状包括不受控运动、笨拙及平衡问题。亨廷顿病可妨碍行走、讲话及吞咽。

[0471] 共济失调是指身体运动的完全控制的损失,且可侵袭指、手、臂、腿、肉体、言语及眼睛运动。

[0472] 肌阵挛及惊吓是对突然及意外刺激的反应,其可为听觉的、触觉的、视觉的或前庭的。

[0473] 抽搐是通常发作突然、短暂、反复性、但非节律性的不随意运动,其通常模仿正常行为且通常发生在正常活动的背景外。抽搐可分类为动作抽搐或发音抽搐,动作抽搐与运动相关,而发音抽搐与声音相关。抽搐可表征为单纯性或复杂性。例如,单纯性动作抽搐仅涉及限于特定身体部分的几块肌肉。Tourette综合征是在儿童期发作的遗传性神经精神障碍,其特征为多类型动作抽搐及至少一种发音抽搐。

[0474] 不宁腿综合征是特征在于在休息时不可遏止地移动腿的神经感觉动作障碍。

[0475] 僵体综合征是特征在于不随意痛性痉挛及肌肉僵硬、通常涉及腰部及腿的进行性运动障碍。通常引起具有腰椎过凸的直腿步态。通常观察到EMG记录及椎旁轴性肌肉的连续动作单元活动的特征性异常。变体包括产生局灶性僵硬、通常侵袭远端腿及足的“僵肢综合征”。

[0476] 步态障碍是指行走方式或风格的异常,其源自神经肌肉、关节炎或其他身体变化。步态是根据负责异常移行的系统进行分类,且包括偏瘫性步态、双瘫性步态、神经病性步

态、肌病步态、帕金森病步态、舞蹈病状步态、共济失调步态及感觉步态。

[0477] 麻醉/镇静

[0478] 麻醉是药理学诱导的和可逆性的健忘、痛觉丧失、响应缺失、骨骼肌反射缺失、应激反应降低或所有这些同时存在的状态。这些效果可以从能够单独提供合适的组合效果的单一药物获得,或偶而使用组合药物(例如,安眠药、镇静剂、麻痹剂、镇痛药),获得非常特定的组合效果。麻醉允许患者进行手术及其它过程,使他们不会另外经受痛苦和疼痛。

[0479] 镇静是通过给药药理学药剂而使应激性或兴奋性降低,通常便于医学过程或诊断过程。

[0480] 镇静和镇痛包括连续的神智清醒的状态,范围从轻度镇静(焦虑症)至全身麻醉。

[0481] 轻度镇静亦称抗焦虑。轻度镇静是药物诱导的状态,在此期间,患者通常对语言命令有反应。认知功能和协调性可能受到削弱。换气和心血管功能典型地未受影响。

[0482] 中度镇静/镇痛(清醒性镇静)是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,患者对单独或伴有轻微触觉刺激的语言命令有目的地反应。通常不需要干预来保持呼吸道开放。自发性换气典型地可以满足要求。通常保持心血管功能。

[0483] 深度镇静/镇痛是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,不容易唤醒患者,但在重复或疼痛刺激之后,会有目的地反应(疼痛刺激没有产生反射性退缩)。独立的通气功能可能受到削弱,并且为了保持呼吸道开放,患者可能需要得到帮助。自发性换气可能不足。通常保持心血管功能。

[0484] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失,在此期间,不能唤醒患者(甚至用疼痛刺激)。保持独立通气功能的能力通常受到削弱,并且为了保持呼吸道开放,通常需要帮助。由于自发性换气受到抑制,或药物诱导的神经肌肉机能降低,所以,可能需要正压通气。心血管功能可能受到削弱。

[0485] 在重病监护室(ICU)中,镇静状态使得患者对环境的意识降低,并且降低他们对外部刺激的反应。它可以在护理病危患者中起作用,并且包括宽范围的症状控制,所述症状将在不同患者之间以及在个体中在其患病期间发生变化。在病危护理中,使用深度镇静状态,便于气管内导管耐受性和通气同步性,通常使用神经肌肉阻断剂。

[0486] 在一些实施方案中,在ICU中,诱导镇静状态(例如,长期镇静状态、持续镇静状态),并长时间保持(例如,1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长效镇静药剂可以作用长时间。在ICU中,镇静药剂可以具有短的消除半衰期。

[0487] 程序性镇静和镇痛还称为清醒性镇静,是给药镇静剂或分离麻醉剂且含有或不含有镇痛药的技术,诱导受试者忍受不愉快的过程的状态,同时保持心肺功能。

## 实施例

[0488] 为了可以更充分地理解本文描述的发明,列出下列实施例。提供本申请所描述的合成实施例,用来说明本文提供的发明,且其不以任何方式解释为限制其范围。

[0489] 材料和方法

[0490] 使用下列一般方法和操作,由容易获得的起始原料可以制备本发明提供的化合物。应理解,在给予的典型的或优选的工艺条件下(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力,等等),还可以使用其它工艺条件,除非另有说明。最佳反应条件可以随所使用的

具体反应物或溶剂而变化,但这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化过程来确定。

[0491] 另外,对本领域技术人员显而易见的是,可能需要常规保护基,以防止一些官能团进行不希望的反应。对于具体官能团的合适保护基以及对于保护和脱保护的合适条件的选择在本领域中是公知的。例如,许多保护基以及它们的引入和除去描述在T.W.Greene and P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第2版,Wiley,New York,1991及其中引用的参考文献中。

[0492] 本发明提供的化合物可通过已知的标准操作分离和纯化。这种方法包括(但不限于)重结晶、柱色谱法、HPLC或超临界流体色谱法(SFC)。以下方案详细列出了本文所列的代表性氧化固醇的制备。本发明提供的化合物,可通过有机合成领域的技术人员由已知的或商购的原料和试剂制备。在本发明提供的对映异构体/非对映异构体的分离/纯化过程中,可以使用的示例性的手性柱包括但不限于:ChiralPak®AD-10、CHIRALCEL®0B、CHIRALCEL®0B-H、CHIRALCEL®0D、CHIRALCEL®0D-H、CHIRALCEL®0F、CHIRALCEL®0G、CHIRALCEL®0J和CHIRALCEL®0K。

[0493] 制备型HPLC的示例性一般方法:柱:Durashell.流动相:A:水,B:乙腈,在0min的%B:41%,在8min的%B:71%,流速:35mL/min,检测波长:220nm。

[0494] 分析型HPLC的示例性一般方法:流动相:A:水(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B:乙腈,梯度:在1.6或2分钟内5%-95%B,流速:1.8或2mL/min;柱:XBridge C18,4.6\*50mm,3.5 $\mu\text{m}$ ,在45C。

[0495] SFC的示例性一般方法:柱:CHIRALPAK®AD(250mm\*30mm,5 $\mu\text{m}$ ),A=超临界 $\text{CO}_2$ ,B=MeOH(0.1% $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ ),A:B=70:30,流速:60mL/min,柱温:38°C,喷嘴压力:100巴,检测波长=220nm。

[0496] 示例性LCMS条件包括:

[0497] 30-90AB\_2MIN\_E

[0498]	柱	Xtimate C18 2.1*30mm,3 $\mu\text{m}$	
	流动相	A:水(4L)+TFA(1.5mL)	
		B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL)	
		时间(min)	B%
		0	30
		0.9	90
		1.5	90
[0499]		1.51	30

		2	30
流速	1.2mL/min		
波长	UV 220nm		
柱箱温度	50 °C		
MS 离子化	ESI		
检测器	PDA,ELSD		

[0500] 10-80AB\_2MIN\_E

[0501]

柱	Xtimate C18 2.1*30mm,3um	
流动相	A:水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL)	
	时间(min)	B%
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
流速	1.2mL/min	
波长	UV 220nm	
柱箱温度	50 °C	
MS 离子化	ESI	
检测器	PDA,ELSD	

[0502] 30-90CD\_3MIN\_E

[0503]

柱	Xbrige Shield RP-18,5um,2.1*50mm	
流动相	A:水(1L)+NH3H2O(0.5mL)	
	B:乙腈	
	时间(min)	B%
	0	30
	2	90
	2.48	90
	2.49	30
	3	30
流速	1.0mL/min	
波长	UV 220nm	
柱箱温度	30 °C	
MS 离子化	ESI	
检测器	PDA,ELSD	

[0504] TBPS结合的一类固醇抑制

[0505] 已经描述了在5mM GABA存在下的使用大鼠脑皮质膜的 $[^{35}\text{S}]$ -叔丁基双环硫化磷酸酯(TBPS)结合测定(Gee等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.1987,241,346-353;Hawkinson et al,Mol.Pharmacol.1994,46,977-985;Lewin,A.H等人,Mol.Pharmacol.1989,35,189-194)。

[0506] 简而言之,在将二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠(200-250g)去头之后快速地取出皮质。使用玻璃/特氟龙匀浆器,将皮质在10体积的冰冷的0.32M蔗糖中匀浆化,并在4 °C以1500x g离心10分钟。将得到的上清液在4 °C以10,000x g离心20分钟,获得P2片状沉淀物(pellets)。将P2片状沉淀物再悬浮于200mM NaCl/50mM磷酸Na-K pH 7.4缓冲液中,并在

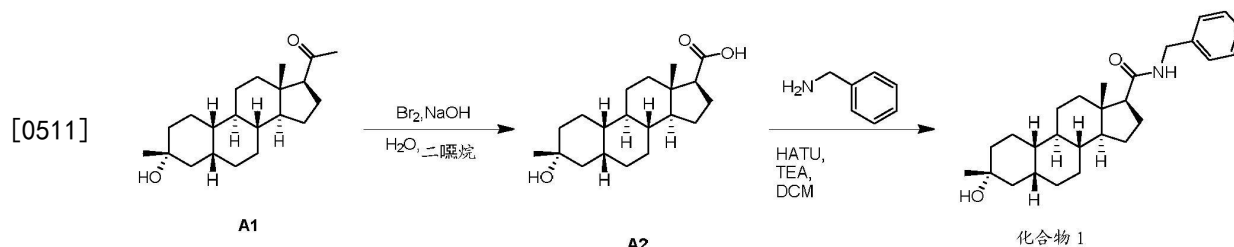
4℃以10,000x g离心10分钟。重复该洗涤过程两次,并将片状沉淀物再悬浮于10体积的缓冲液中。在5mM GABA的存在下,使用3nM [<sup>35</sup>S]-TBPS和溶解在二甲亚砜(DMSO)中的测试药物的5mL等分试样(最终0.5%),培养膜悬浮液的等分试样(100mL)。用缓冲液使培养液达到1.0mL的最终体积。在2mM未标记的TBPS的存在下测定非特异性结合,且范围从15%到25%。在室温培养90分钟之后,使用细胞收集器(Brandel),过滤经过玻璃纤维过滤器(Schleicher and Schuell No.32)终止测定,并用冰冷的缓冲液冲洗三次。通过液体闪烁光谱法测定过滤器结合的放射性。使用Prism(GraphPad),进行各平均浓度的各药物的全部数据的非线性曲线拟合。如果通过F检验,平方和显著较低,则将数据拟合为部分抑制模型,而不是完全抑制模型。类似地,如果通过F试验,平方和显著较低,则将数据拟合为双组分(two component)抑制模型,而不是单组分抑制模型。使用全部数据所使用的相同模型,为单独的实验确定产生特异性结合的50%抑制(IC<sub>50</sub>)和最大抑制程度(I<sub>max</sub>)的测试化合物的浓度,然后计算单独的实验的平均值+SEM。印防己毒素作为这些研究的阳性对照,因为已经证明其可以有效地抑制TBPS结合

[0507] 筛选或可筛选多种化合物,测定它们作为[<sup>35</sup>S]-TBPS体外结合的调节剂的潜力。这些测定根据或可根据以上讨论的操作进行。TBPS结合测试的结果示于表2。

[0508] 缩写

[0509] PCC:吡啶鎓氯铬酸盐;t-BuOK:叔丁醇钾;9-BBN:9-硼杂双环[3.3.1]壬烷;Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>:二(三叔丁基膦)钯(0);AcCl:乙酰氯;i-PrMgCl:异丙基氯化镁;TBSCl:叔丁基(氯)二甲基硅烷;(i-PrO)<sub>4</sub>Ti:四异丙醇钛;BHT:2,6-二-叔丁基-4-甲基酚盐;Me:甲基;i-Pr:异丙基;t-Bu:叔丁基;Ph:苯基;Et:乙基;Bz:苯甲酰基;BzCl:苯甲酰氯;CsF:氟化铯;DCC:二环己基碳化二亚胺;DCM:二氯甲烷;DMAP:4-二甲基氨基吡啶;DMP:Dess-Martin高碘烷;EtMgBr:乙基溴化镁;EtOAc:乙酸乙酯;TEA:三乙胺;AlaOH:丙氨酸;Boc:叔丁氧基羰基;Py:吡啶;TBAF:四正丁基氟化铵;THF:四氢呋喃;TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基;TMS:三甲基甲硅烷基;TMSCF<sub>3</sub>: (三氟甲基)三甲基硅烷;Ts:对甲苯磺酰基;Bu:丁基;Ti(OiPr)<sub>4</sub>:四异丙氧基钛;LAH:氢化铝锂;LDA:二异丙基酰胺锂;LiOH·H<sub>2</sub>O:氢氧化锂水合物;MAD:甲基铝二(2,6-二-叔丁基-4-甲基酚盐);MeCN:乙腈;NBS:N-溴代琥珀酰亚胺;Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:硫酸钠;Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:硫代硫酸钠;PE:石油醚;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;Boc:叔丁氧基羰基;MTBE:甲基叔丁基醚;EDCI:N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐;HATU:1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐。

[0510] 实施例1.合成化合物1



[0512] A1的合成公开于W02013/56181A1。

[0513] 步骤1(A2)。在0℃将液体溴(7.46g,46.7mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(62.3mL,3M,187mmol)中。当所有溴溶解时,将混合物用冷二噁烷(15mL)稀释且缓慢添

加至A1 (5g, 15.6mmol) 在二噁烷 (20mL) 和水 (15mL) 的搅拌溶液中。该均匀黄色溶液缓慢变无色且形成白色沉淀。将反应混合物在25℃搅拌16小时。剩余的氧化剂用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30mL) 淬灭, 然后将混合物在80℃加热直到固体材料溶解。用盐酸 (3N) 酸化溶液得到白色沉淀。通过过滤收集固体且用水洗涤 (3x100mL) 以得到固体, 将其真空干燥以得到粗产物。粗产物用甲苯 (40mL) 研磨以得到A2 (3.6g, 72%), 其为固体。

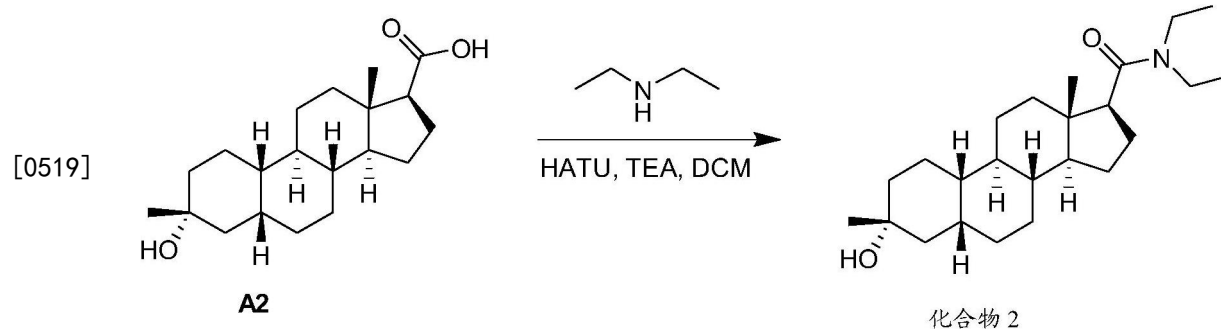
[0514]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  2.43-2.38 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 4H), 1.57-1.60 (m, 3H), 1.57-1.40 (m, 7H), 1.39-1.30 (m, 8H), 1.29-1.06 (m, 3H), 0.72 (s, 3H)。

[0515] 步骤2 (化合物1) 在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加苯基甲基胺 (53.4mg, 0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌12h。添加水 (8mL)。将混合物用DCM (2x8mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过制备型HPLC纯化 (柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5um; 条件: 水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) -ACN; 梯度 50%-80%B; 梯度时间 (min): 10) 且冻干以得到化合物1 (77mg, 61%), 其为固体

[0516]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.96-1.60 (m, 8H), 1.57-1.30 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 4H), 0.71 (s, 3H)。

[0517] LCMSRt=1.797分钟, 以3分钟色谱层析, 30-90CD, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_2^+$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  410, 实测值410。

[0518] 实施例2. 合成化合物2

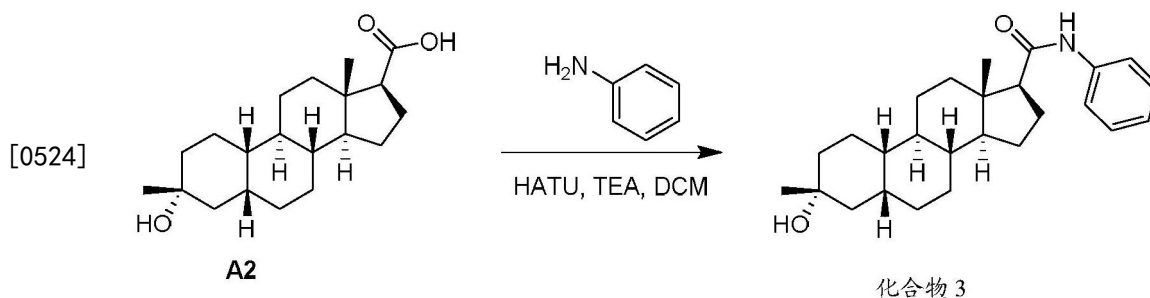


[0520] 步骤1 (化合物2)。向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (8mL) 中的溶液中添加TEA (236mg, 2.34mmol) 和HATU (266mg, 0.702mmol)。搅拌10分钟后, 添加二乙基胺 (54.7mg, 0.749mmol)。将混合物在25℃搅拌12h。反应用水 (8mL) 处理且用DCM (2x8mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过制备型HPLC纯化 (柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5um; 条件: 水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) -ACN; 梯度 52%-82%B; 梯度时间 (min): 10) 且冻干以得到化合物2 (100mg, 57%), 其为固体。

[0521]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  3.77-3.65 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 9H), 0.74 (s, 3H)。

[0522] LCMSRt=1.739分钟, 以3分钟色谱层析, 30-90CD, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2^+$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  376, 实测值376。

[0523] 实施例3. 合成化合物3

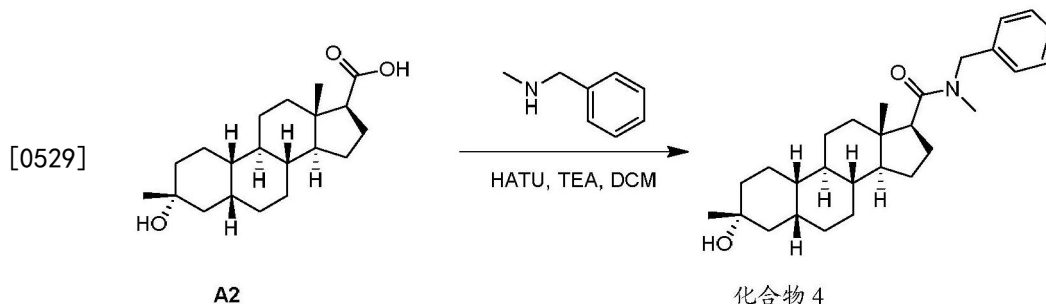


[0525] 步骤1(化合物3).在25℃向A2(200mg,0.62mmol)在DCM(8mL)中的溶液中添加TEA(314mg,3.11mmol)和HATU(355mg,0.936mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加苯胺(92.9mg,0.998mmol)。将混合物在25℃搅拌16h且且用水(8mL)处理,用DCM(2x8mL)萃取。有机层用盐水(2x10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩以得到粗产物,将其在25℃用MeOH(12mL)研磨以得到90mg的不纯的产物。在65℃将该不纯的产物从MeCN(20mL)重结晶且在25℃过滤以得到产物,在65℃将其溶于MeCN(30mL)且真空浓缩以得到化合物3(44mg,49%),其为固体。

[0526] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.35-7.28(m,2H),7.12-7.05(m,1H),6.95(brs,1H),2.35-2.22(m,2H),2.06-1.98(m,1H),1.89-1.60(m,7H),1.52-1.23(m,15H),1.20-1.04(m,3H),0.75(s,3H)。

[0527] LCMS Rt=0.932分钟,以2分钟色谱层析,5-95AB<sub>220</sub>&254,纯度100%,MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>396,实测值396。

[0528] 实施例4.合成化合物4

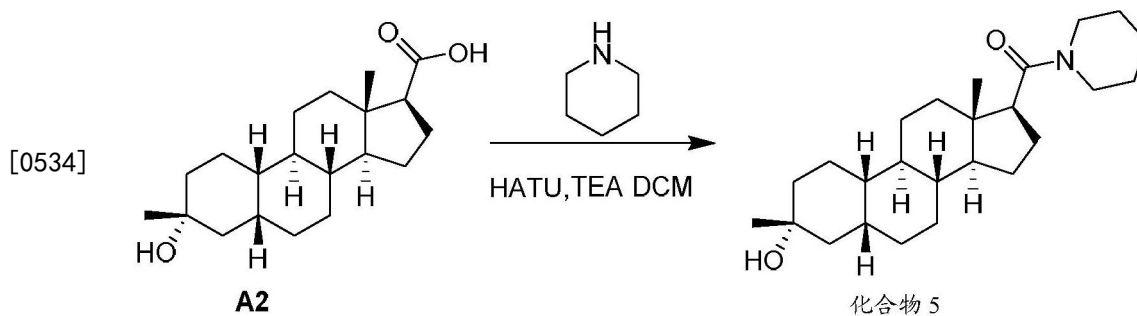


[0530] 步骤1(化合物4).在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加N-甲基-1-苯基甲胺(60.4mg,0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。添加水(5mL)。将混合物用DCM(2x5mL)萃取,用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5um;条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN;开始B:57;End B:87;100%B保留时间(min):2.5;流量(ml/min):25;注射:8)以得到产物在水/CH<sub>3</sub>CN中的溶液且真空浓缩以得到化合物4(109mg,83%),其为固体。

[0531] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.38-7.28(m,2H),7.26-7.22(m,2H),7.16-7.09(m,1H),5.11-4.83(m,1H),4.40-4.17(m,1H),2.99-2.90(m,3H),2.82-2.67(m,1H),2.38-2.26(m,1H),1.91-1.74(m,4H),1.74-1.59(m,4H),1.54-1.36(m,5H),1.36-1.30(m,3H),1.29-1.20(m,6H),1.20-1.01(m,4H),0.81(s,3H)。

[0532] LCMSRt=1.325分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>424,实测值424。

[0533] 实施例5.合成化合物5

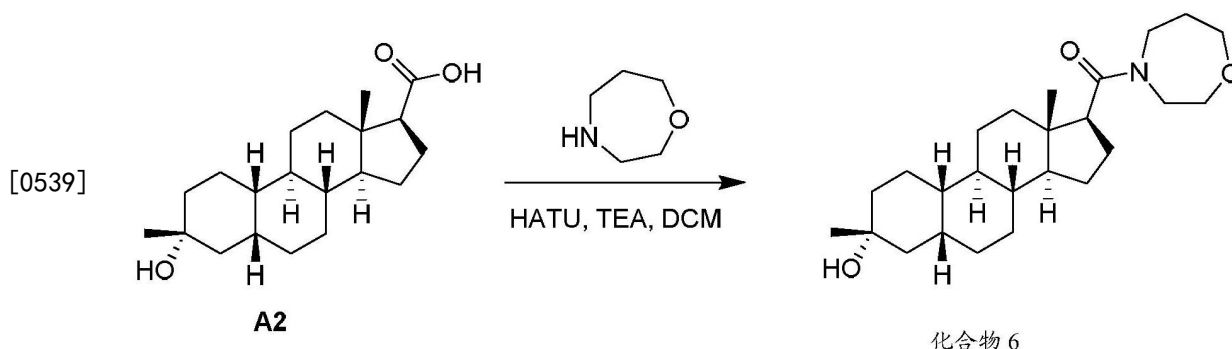


[0535] 步骤1(化合物5)。在25℃向A2(100mg, 0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg, 1.55mmol)和HATU(177mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。添加哌啶(42.4mg, 0.449mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。添加水(8mL)。将混合物用DCM(2x10mL)萃取, 用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。在25℃将残余物用乙腈(5mL)研磨以得到化合物5(34mg, 28%), 其为固体。

[0536] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.65-3.40(m, 4H), 2.75-2.64(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.90-1.75(m, 4H), 1.75-1.55(m, 10H), 1.55-1.49(m, 5H), 1.49-1.18(m, 10H), 1.18-1.05(m, 3H), 0.72(s, 3H)。

[0537] LCMSRt=1.896分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90CD\_POS\_E.M, 纯度100%, MS ESI C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>388, 实测值388。

[0538] 实施例6. 合成化合物6



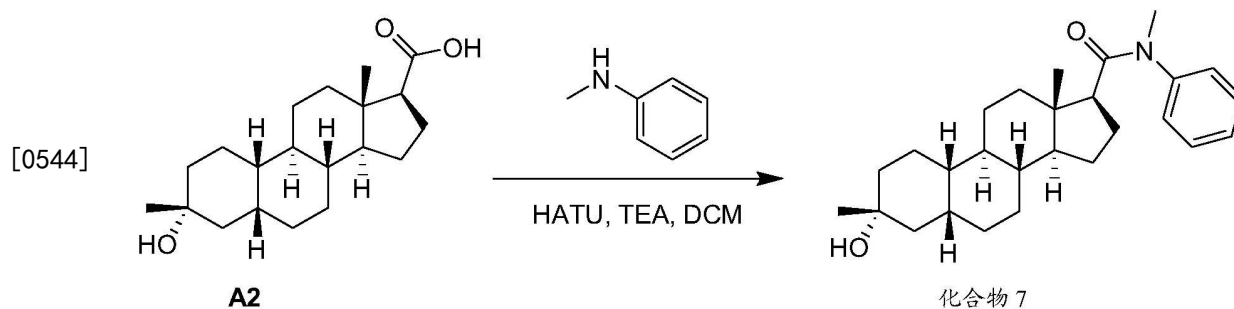
[0540] 步骤1(化合物6)。在25℃向A2(150mg, 0.468mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加TEA(236mg, 2.34mmol)和HATU(266mg, 0.7mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加1,4-氧氮杂环庚烷(75.6mg, 0.748mmol)。将混合物在25℃搅拌1h且用水(8mL)淬灭。将混合物用DCM(2x8mL)萃取。有机层用盐水(10mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 其通过制备型HPLC纯化(柱: Waters Xbridge(150mm\*25mm, 5μm), 梯度: 60-90%B(A=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B=MeCN), 流速: 25mL/min)以得到固体。固体用水(5mL)处理, 温热至80℃且搅拌2h, 过滤且浓缩以得到化合物6(32mg)。

[0541] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.02-3.92(m, 1H), 3.90-3.65(m, 4H), 3.65-3.62(m, 1H), 3.52-3.35(m, 2H), 2.73-2.59(m, 1H), 2.35-2.18(m, 1H), 2.05-1.78(m, 6H), 1.78-1.60(m, 5H), 1.51-1.38(m, 5H), 1.36-1.18(m, 9H), 1.18-1.02(m, 3H), 0.80-0.70(s, 3H)。

[0542] LCMS Rt=0.863分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>404, 实测值404。

[0543] 实施例7. 合成化合物7



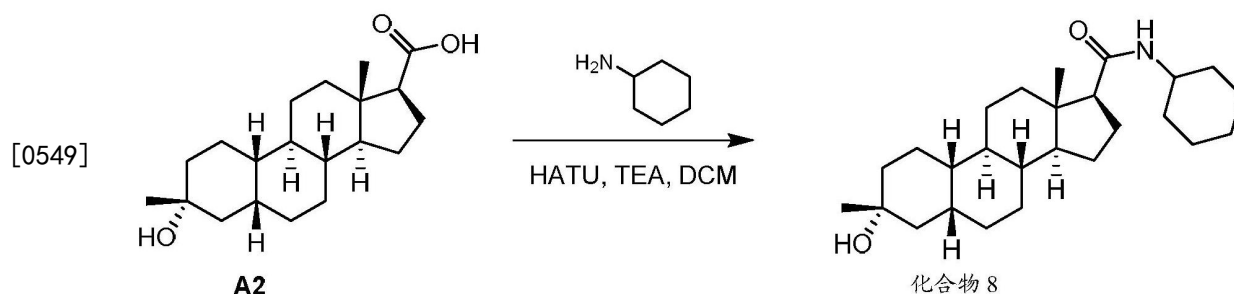


[0545] 步骤1 (化合物7)。在25℃向A2 (80mg, 0.25mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TEA (125mg, 1.24mmol) 和HATU (142mg, 0.37mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加N-甲基苯胺 (42.7mg, 0.40mmol)。将混合物在25℃搅拌16h且用水 (5mL) 淬灭。将混合物用DCM (2x4mL) 萃取。有机相用盐水 (2x8mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过制备型HPLC纯化 (柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5um; 条件: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -ACN, 61%-91% B; 梯度时间 (min): 10; 100%B保留时间 (min): 2.5; 流量 (ml/min): 25) 以得到固体, 将其在25℃用MeCN (5mL) 研磨4小时以得到化合物7 (14mg, 14%), 其为固体。

[0546] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.10-0.75 (m, 8H), 0.65-0.50 (m, 1H)。

[0547] LCMS Rt=1.036分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>的计算值 [M+H]<sup>+</sup> 410。

[0548] 实施例8. 合成化合物8

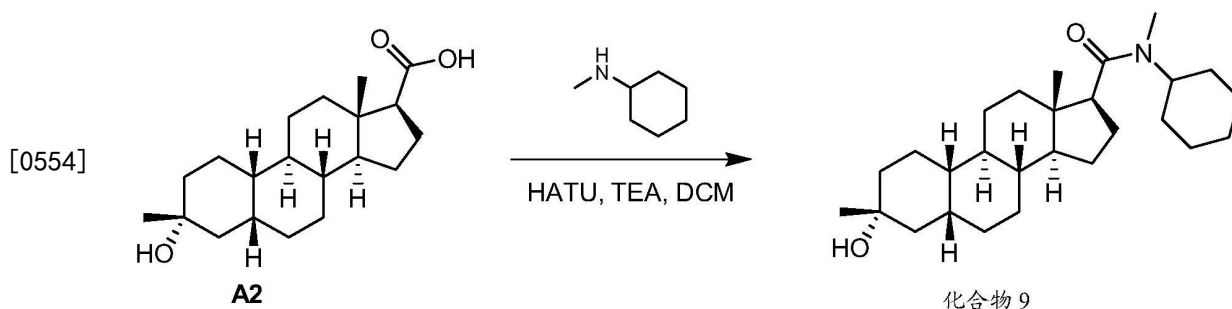


[0550] 步骤1 (化合物8)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (112mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加环己烷胺 (49.4mg, 0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时, 用水 (4mL) 淬灭且用DCM (2x4mL) 萃取。有机层用盐水 (2x5mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过硅胶色谱法纯化, 用PE/EtOAc=3/1洗脱以得到不纯的产物。将不纯的产物从MeCN (2mL) 和水 (20mL) 重结晶 (85℃) 以得到化合物8 (86mg, 69%), 其为固体。

[0551] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.20-5.05 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 12H), 1.54-1.30 (m, 8H), 1.29-1.00 (m, 16H), 0.66 (s, 3H)。

[0552] LCMS Rt=1.176分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>的计算值 [M+H]<sup>+</sup> 402, 实测值402。

[0553] 实施例9. 合成化合物9

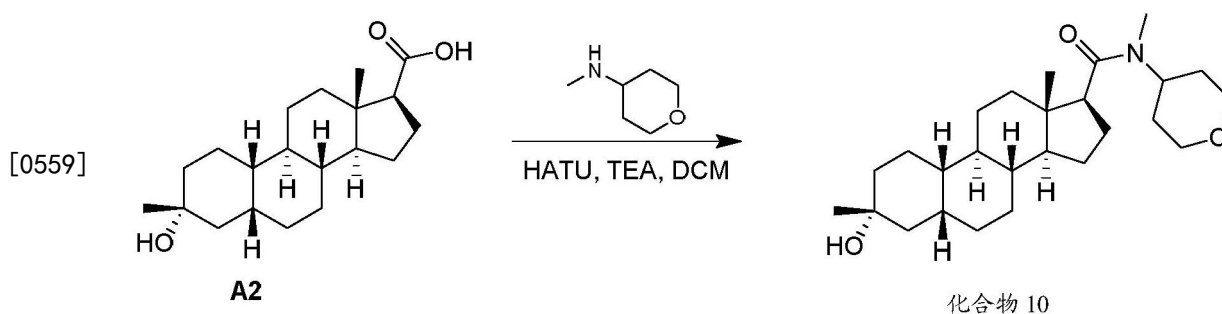


[0555] 步骤1. (化合物9)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (112mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加N-甲基环己烷胺 (56.4mg, 0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时, 用水 (4mL) 淬灭且用DCM (2x4mL) 萃取。有机层用盐水 (2x5mL) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过硅胶色谱法纯化, 用PE/EtOAc=3/1洗脱以得到固体, 将其冻干以得到化合物9 (44mg, 34%), 其为固体。

[0556]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55-4.45 (m, 0.5H), 3.80-3.70 (m, 0.5H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.90-1.50 (m, 15H), 1.49-1.15 (m, 18H), 1.14-1.00 (m, 3H), 0.73 (s, 3H)。

[0557] LCMSRt=1.239分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_2$  的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$  416, 实测值416。

[0558] 实施例10. 合成化合物10

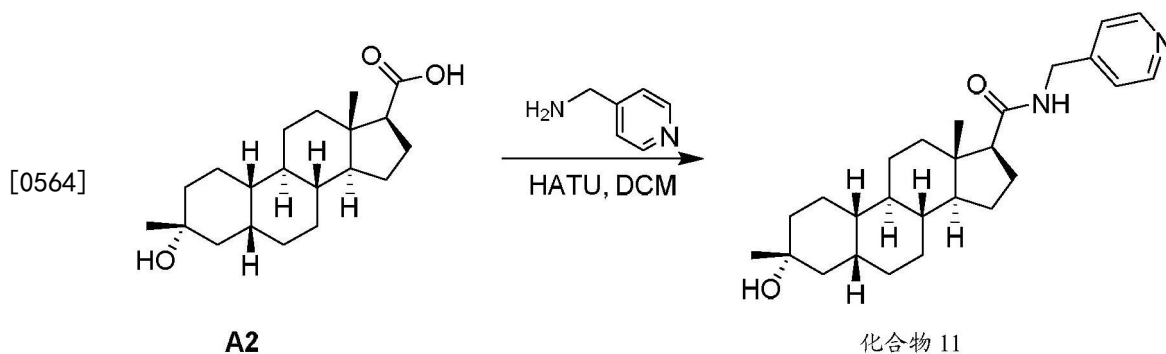


[0560] 在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (112mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加N-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 (57.4mg, 0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时, 用水 (4mL) 淬灭且用DCM (2x4mL) 萃取。有机层用盐水 (2x5mL) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 其通过硅胶色谱法纯化, 用PE/EtOAc=3/1洗脱以得到所需化合物。将化合物冻干以得到固体 (80mg), 将其进一步从MeCN (2mL) 和水 (20mL) 重结晶 (85℃) 以得到化合物10 (66mg, 51%), 其为固体。

[0561]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.85-4.70 (m, 0.5H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1.5H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 10H), 1.59-1.16 (m, 18H), 1.15-1.00 (m, 3H), 0.72 (s, 3H)。

[0562] LCMSRt=1.005分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_3$  的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$  418, 实测值418。

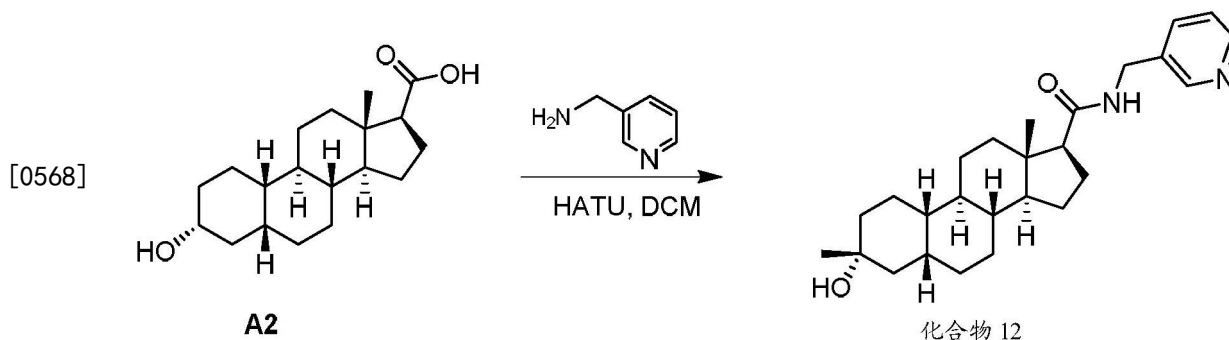
[0563] 实施例11. 合成化合物11



[0565] 步骤1(化合物1)。在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加吡啶-4-基甲基胺(50.6mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。添加水(20mL)。将混合物用DCM(2x20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物11(68mg,53%),其为固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.56(d,J=4.0Hz,2H),7.20(d,J=4.0Hz,2H),5.68(br s,1H),4.51(d,J=8Hz,1H),4.44(d,J=8Hz,1H),2.22-2.15(m,2H),1.91-1.79(m,5H),1.75-1.62(m,3H),1.50-1.37(m,6H),1.35-1.23(m,8H),1.18-1.08(m,4H),0.71(s,3H)。

[0566] LCMS Rt=1.453分钟,以3.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>411,实测值411。

[0567] 实施例12.合成化合物12



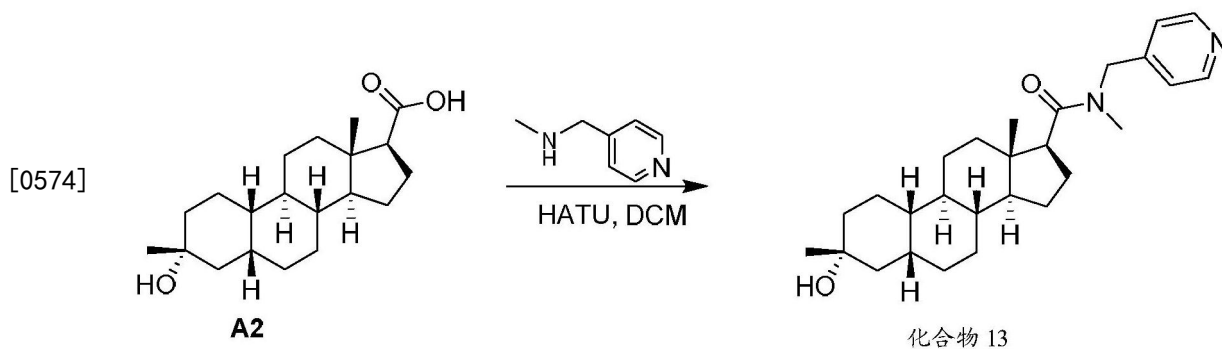
[0569] 步骤1(化合物12)

[0570] 在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加吡啶-3-基甲基胺(50.6mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。添加水(20mL)。将混合物用DCM(2x20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物12(63mg,49%),其为固体。

[0571] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.55-8.53(m,2H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.27(d,J=8.0Hz,1H),5.63-5.61(m,1H),4.57-4.39(m,2H),2.22-2.11(m,2H),1.89-1.74(m,5H),1.72-1.61(m,3H),1.49-1.36(m,6H),1.31-1.19(m,8H),1.17-1.02(m,4H),0.68(s,3H)

[0572] LCMS Rt=2.016分钟,以4.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>411,实测值411。

[0573] 实施例13.合成化合物13

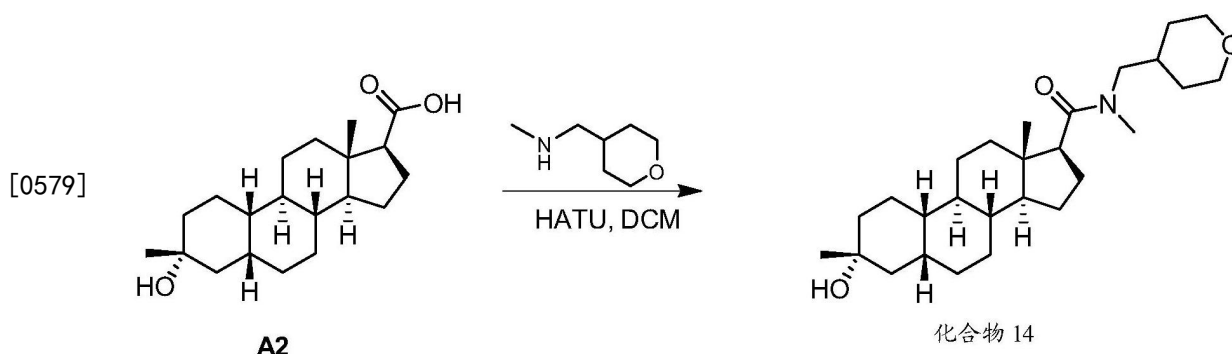


[0575] 在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加N-甲基-1-(吡啶-4-基)甲基胺(57.1mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌1h,用水(20mL)淬灭且用DCM(2x20mL)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物13(81mg,61%),其为固体。

[0576] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.59-8.54(m,2H),7.15(d,J=4.0Hz,1.4H),7.07(d,J=4.0Hz,0.6H),5.00(d,J=20Hz,0.3H),4.89(d,J=16Hz,0.7H),4.37-4.26(m,1H),3.03(s,2.2H),2.96(m,0.8H),2.81(t,J=12Hz 0.8H),2.56(t,J=12Hz 0.2H)2.34-2.26(m,1H),1.81-1.74(m,4H),1.72-1.61(m,3H),1.52-1.21(m,16H),1.13-1.11(m,3H),0.79(s,3H)

[0577] LCMS Rt=1.491分钟,以3.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>425,实测值425。

[0578] 实施例14.合成化合物14

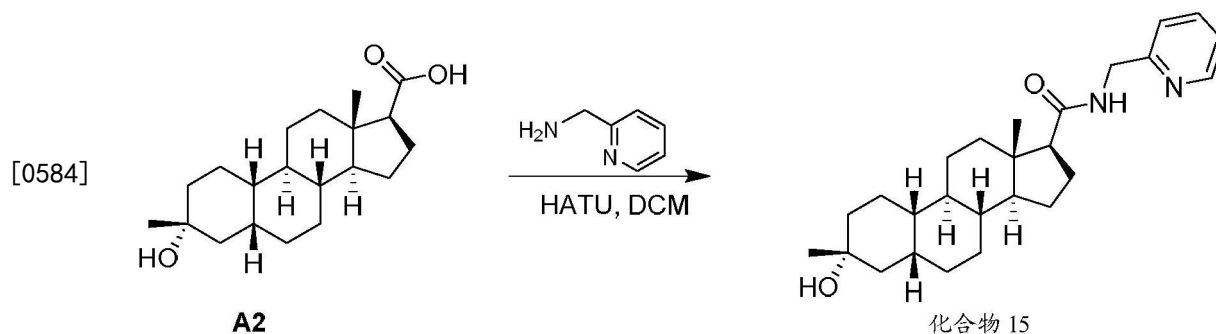


[0580] 在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基胺(64.4mg,0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,用水(15mL)淬灭且用DCM(2x10mL)萃取。有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~40%的EtOAc)以得到化合物14(31mg,23%),其为固体。

[0581] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ4.05-3.91(m,2H),3.69-3.53(m,1H),3.45-3.27(m,2H),3.10-3.03(m,2H),3.02-2.89(m,2H),2.77-2.65(m,1H),2.32-2.16(m,1H),1.99-1.73(m,5H),1.73-1.60(m,4H),1.60-1.56(m,1H),1.55-1.47(m,2H),1.46-1.35(m,6H),1.35-1.18(m,10H),1.17-1.025(m,3H),0.74(s,3H)。

[0582] LCMS Rt=1.013分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>432,实测值432。

## [0583] 实施例15.合成化合物15

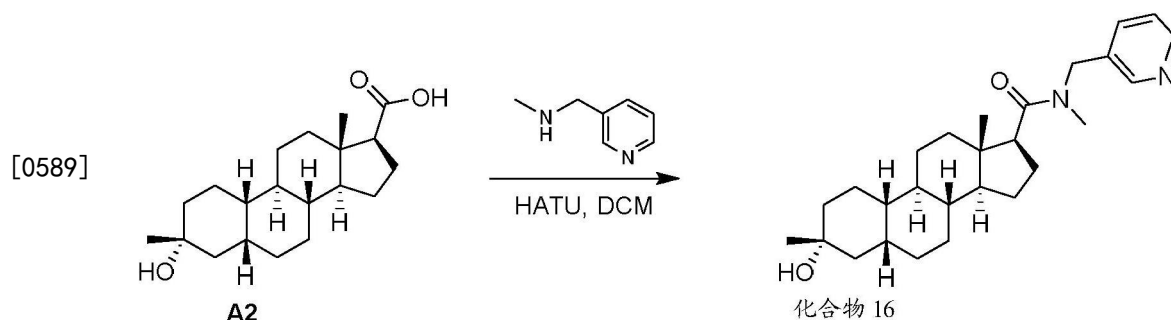


[0585] 在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌数分钟后,添加吡啶-2-基甲基胺(53.9mg,0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,用水(15mL)淬灭且用DCM(2x10mL)萃取。有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到110mg粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Kromasil 150\*25mm\*10um;条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN;开始B:40;结束B:70;梯度时间(min):8;100%B保留时间(min):2;流量(ml/min):30;注射:6)且真空浓缩以得到化合物15(26mg,24%),其为固体。

[0586] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.58-8.50(m,1H),7.70-7.62(m,1H),7.30-7.27(m,1H),7.21-7.16(m,1H),6.64-6.48(m,1H),4.62-4.53(m,2H),2.30-2.16(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.89-1.76(m,4H),1.74-1.59(m,4H),1.50-1.36(m,6H),1.34-1.26(m,7H),1.25-0.99(m,5H),0.67(s,3H)。

[0587] LCMSRt=0.601分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>411,实测值411。

## [0588] 实施例16.合成化合物16



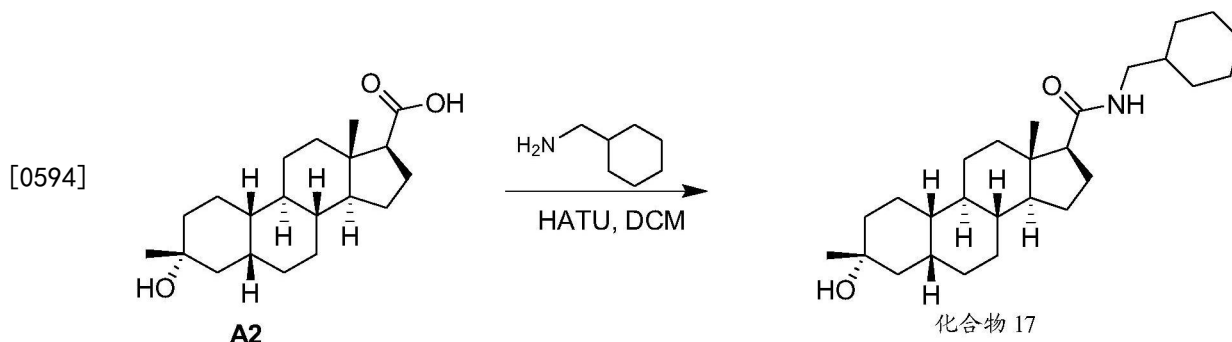
[0590] 在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲基胺(60.9mg,0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,用水(15mL)淬灭且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到120mg粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Kromasil 150\*25mm\*10um;条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN;开始B:40;结束B:70;梯度时间(min):8;100%B保留时间(min):2;流量(ml/min):30;注射:5)且浓缩以得到化合物16(6mg,5%),其为固体。化合物的NMR显示旋转异构体。

[0591] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.60-8.44(m,2H),7.66-7.41(m,1H),7.31-7.26(m,1H),5.00-4.90(m,0.2H),4.90-4.76(m,0.8H),4.36-4.28(m,0.8H),4.28-4.20(m,0.2H),2.94(s,2.4H),2.85(s,0.6H),2.75-2.67(m,0.8H),2.67-2.60(m,0.2H),2.35-2.23(m,1H),

1.87-1.62 (m, 9H), 1.51-1.38 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 5H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 3H), 0.83-0.71 (m, 4H)。

[0592] LCMSRt=0.647分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{27}H_{41}N_2O_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 425,实测值425。

[0593] 实施例17.合成化合物17

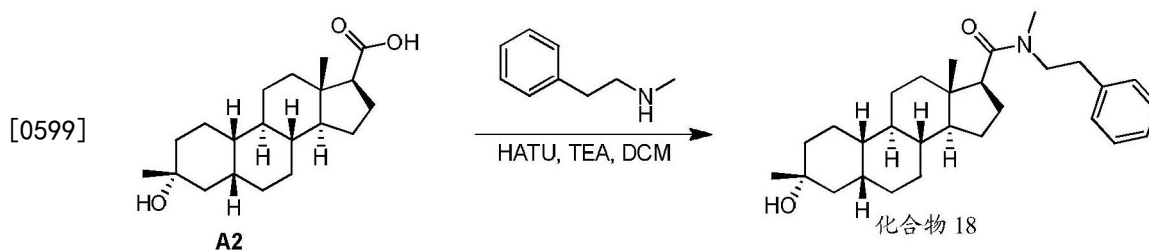


[0595] 步骤1 (化合物17)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加环己基甲胺 (56.4mg, 0.499mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时且且用水 (15mL) 处理。将混合物用DCM (2x10mL) 萃取。有机层用盐水洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化 (DCM中的0~30%EtOAc) 以得到粗化合物17 (23mg, 18%), 其为固体。粗产物从MeOH (15mL) 重结晶以得到化合物17 (9mg, 39%), 其为固体。

[0596]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.34-5.24 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.77-1.61 (m, 9H), 1.50-1.34 (m, 8H), 1.32-1.20 (m, 9H), 1.19-1.03 (m, 5H), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.68 (s, 3H)。

[0597] LCMSRt=1.197分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{27}H_{46}NO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 416,实测值416。

[0598] 实施例18.合成化合物18

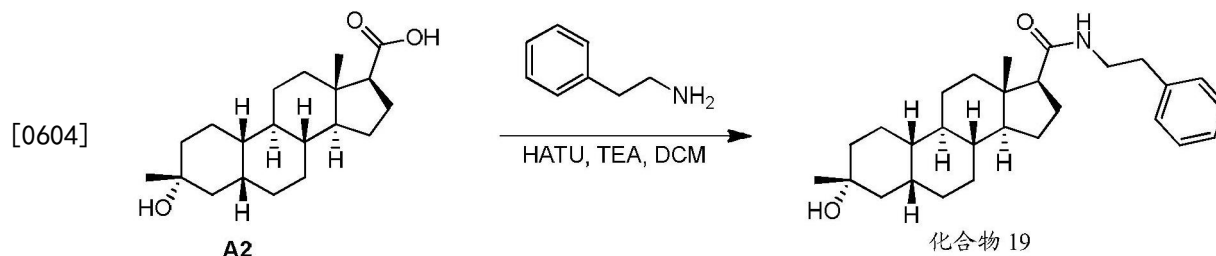


[0600] 步骤1 (化合物18)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加TEA (213mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加N-甲基-2-苯基乙胺 (63.2mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌1h,且用水 (20mL) 处理且用DCM (2x20mL) 萃取。有机层用盐水 (20mL) 洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~30%EtOAc) 以得到化合物18 (39mg, 29%), 其为固体。

[0601]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.67 (t,  $J=8.0$ Hz, 0.6H), 2.43 (t,  $J=8.0$ Hz, 0.4H), 2.31-2.08 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-0.97 (m, 12H), 0.68-0.70 (m, 3H)。

[0602] LCMS  $R_t=3.174$ 分钟,以4.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{29}H_{44}NO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 438,实测值438.

[0603] 实施例19.合成化合物19

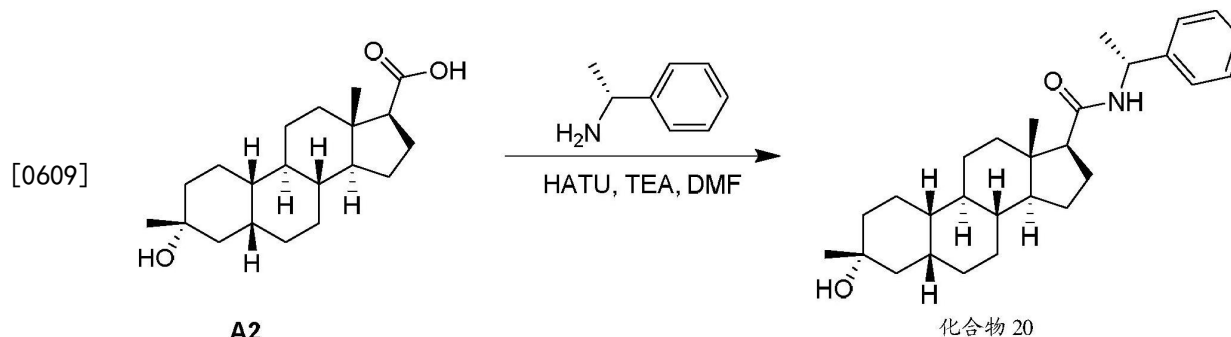


[0605] 步骤1(化合物19)。在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加2-苯基乙胺(37.8mg,0.312mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时,且用水(20mL)处理且用DCM(2x20mL)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物19(21mg,16%),其为固体。

[0606]  $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.33-7.28(m,2H),7.25-7.18(m,3H),5.25-5.20(m,1H),3.66-3.60(m,1H),3.51-3.42(m,1H),2.82(t, $J=8.0$ Hz,2H),2.19-2.08(m,1H),2.05-2.00(m,1H),1.86-1.76(m,3H),1.74-1.59(m,5H),1.48-1.32(m,7H),1.30-1.22(m,6H),1.15-1.00(m,5H),0.62(s,3H)。

[0607] LCMS  $R_t=2.344$ 分钟,以4.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度98.4%,MS ESI  $C_{28}H_{42}NO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 424,实测值424。

[0608] 实施例20.合成化合物20



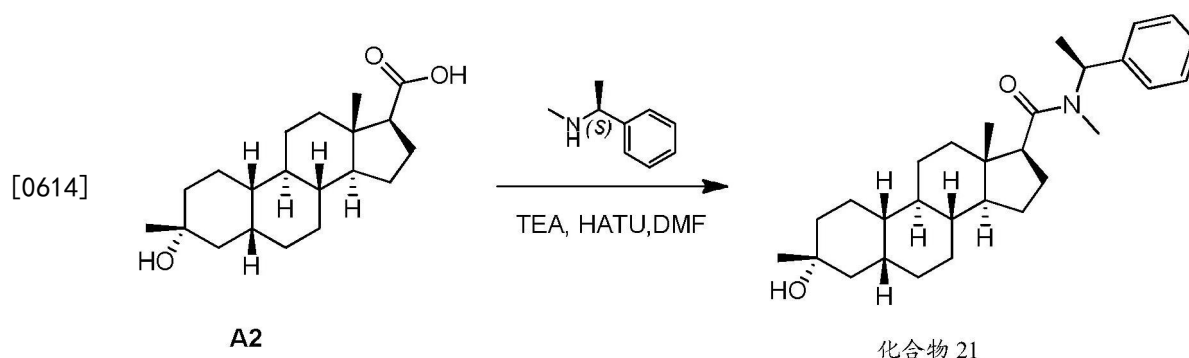
[0610] 步骤1(化合物20)。在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加(R)-1-苯基乙胺(56.7mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时,且用水(20mL)处理且用DCM(2x20mL)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物20(51mg,39%),其为固体。

[0611]  $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.39-7.30(m,4H),7.29-7.27(m,1H),5.45-5.42(m,1H),5.22-5.14(m,1H),2.25-2.14(m,1H),2.08(t, $J=8.0$ Hz,1H),1.97-1.91(m,1H),1.89-1.79(m,3H),1.77-1.62(m,4H),1.50(d, $J=4.0$ Hz,3H),1.47-1.34(m,6H),1.32-1.20(m,8H),1.18-1.04(m,4H),0.71(s,3H)。

[0612] LCMS  $R_t=3.095$ 分钟,以4.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{28}H_{42}NO_2$

的计算值  $[M+H]^+ 424$ , 实测值 424.

[0613] 实施例21. 合成化合物21

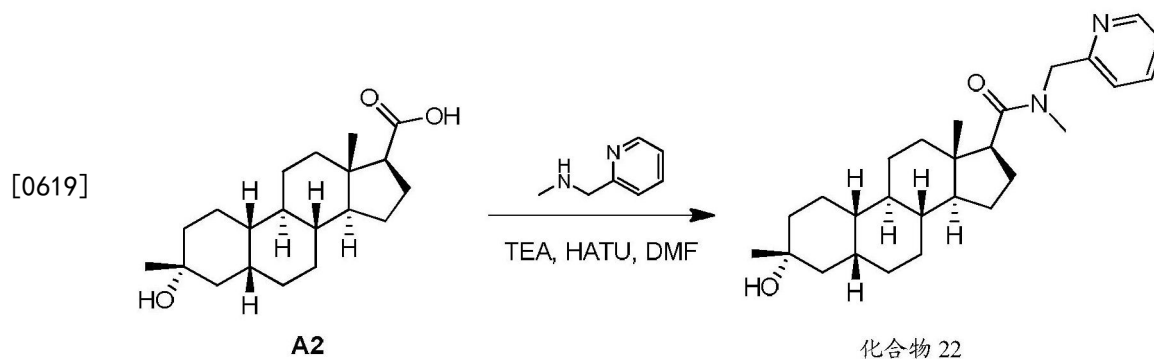


[0615] 步骤1 (化合物21)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加 TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在30℃搅拌30分钟后, 添加(S)-N-甲基-1-苯基乙胺 (63.2mg, 0.468mmol)。将混合物在30℃搅拌16h然后且用水 (8mL) 处理。沉淀通过过滤收集且通过HPLC纯化 (Waters Xbridge 150\*25 5u, 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) -ACN, 梯度: 55-85%B, 流速: 25mL/min) 以得到化合物21 (40mg, 30%), 其为固体。

[0616]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.40-7.32 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 6.02-5.72 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.38-2.11 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 8H), 1.57-1.20 (m, 10H), 1.19-1.01 (s, 7H), 0.74 (s, 3H)。

[0617] LCMSRt=1.174分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  的计算值  $[M+H]^+ 438$ , 实测值 438.

[0618] 实施例22. 合成化合物22



[0620] 步骤1 (化合物22)。在30℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加 TEA (0.213mL, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在30℃搅拌30分钟后, 添加N-甲基-1-(吡啶-2-基) 胺 (60.9mg, 0.499mmol)。将混合物在30℃搅拌16h, 且用水 (8mL) 处理, 过滤且浓缩。粗产物通过HPLC纯化 (Waters Xbridge 150\*25 5u, 水 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) -ACN, 梯度: 40-70%B, 流速: 25mL/min) 以得到化合物22 (13mg, 10%), 其为固体。

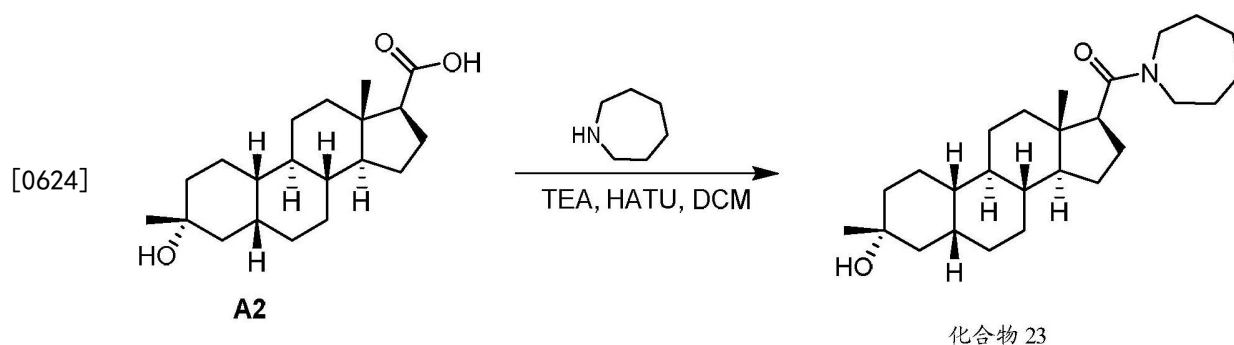
[0621]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58-8.48 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 5.10-4.70 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.85-1.71 (m, 5H), 1.71-1.57 (m, 5H), 1.49-1.19 (m, 5H), 1.19-1.10 (m, 5H), 1.10-0.98 (m, 4H), 0.70 (s, 3H)。

[0622] LCMSRt=0.668分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$  的



计算值  $[M+H]^+$  425, 实测值 425.

[0623] 实施例23. 合成化合物23

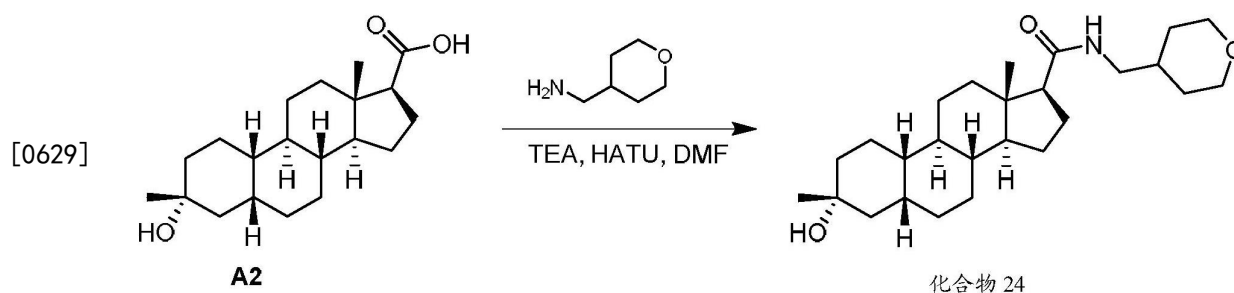


[0625] 步骤1 (化合物23)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加 HATU (177mg, 0.468mmol)、TEA (0.213mL, 1.55mmol) 和氮杂环庚烷 (108mg, 1.09mmol)。在25℃搅拌24小时后, 将混合物倒入水 (200mL) 中且用DCM (2x200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (石油醚/乙酸乙酯=0:1) 且冻干以得到化合物23 (78mg, 62%), 其为固体。

[0626] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90-3.70 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 13H), 1.54-1.45 (m, 8H), 1.44-1.05 (m, 13H), 0.76 (s, 3H)。

[0627] LCMSRt=1.121分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度98%, ESI C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>的计算值  $[M+H]^+$  402, 实测值 402.

[0628] 实施例24. 合成化合物24

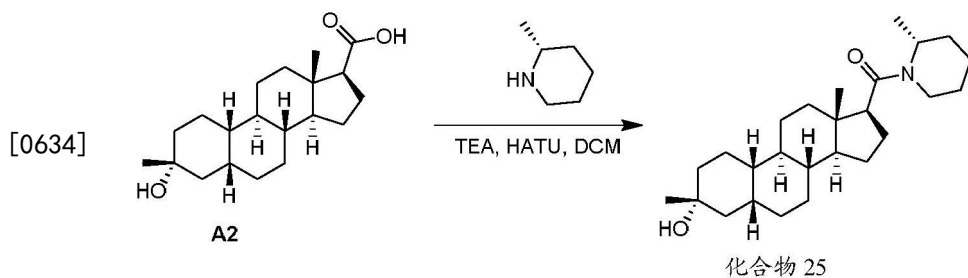


[0630] 步骤1 (化合物24)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加 HATU (177mg, 0.468mmol)、TEA (0.213mL, 1.55mmol) 和 (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲胺 (125mg, 1.09mmol)。在25℃搅拌12小时后, 将混合物倒入水 (200mL) 中且用DCM (2x200mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (石油醚/乙酸乙酯=0:1) 且冻干以得到化合物24 (48mg, 37%), 其为固体。

[0631] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.30 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 12H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.67 (s, 3H)。

[0632] LCMSRt=0.934分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度97%, ESI C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub>的计算值  $[M+H]^+$  418, 实测值 418.

[0633] 实施例25. 合成化合物25

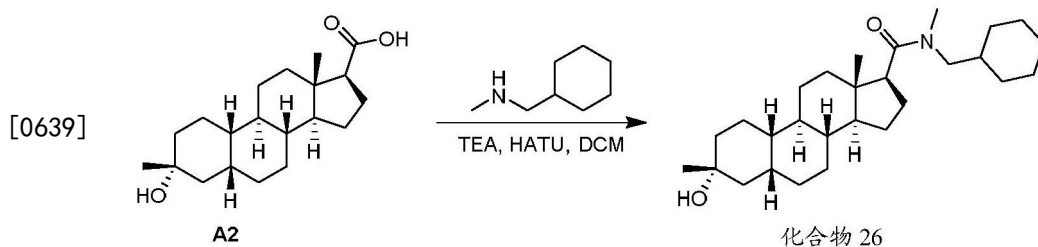


[0635] 步骤1(化合物25)在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。搅拌30分钟后,将(R)-2-甲基哌啶(60.4mg,0.499mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌2小时。反应混合物用水(10mL)稀释,用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物用EtOAc(10mL)和正己烷(10mL)研磨以得到化合物25(23mg,18%),其为固体。

[0636] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ5.11-3.76(m,2H),3.31-2.99(m,1H),2.77-2.54(m,1H),2.42-2.26(m,1H),1.88-1.74(m,3H),1.73-1.53(m,10H),1.51-1.20(m,17H),1.19-1.10(m,5H),0.70-0.65(m,3H)

[0637] LCMS,Rt=1.113分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度97.674%,MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>402,实测值402.

[0638] 实施例26.合成化合物26

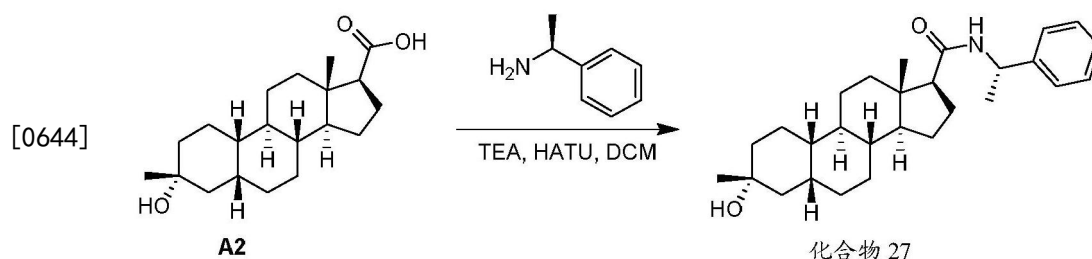


[0640] 步骤1(化合物26)。在25℃向A2(100mg,0.312mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TEA(156mg,1.55mmol)和HATU(177mg,0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。将1-环己基-N-甲基甲胺(60.4mg,499mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌2小时。残余物用水(10mL)稀释,用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=3/1至1/1)以得到化合物26(76mg,57%),其为固体。

[0641] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ3.62-3.49(m,1H),3.02(s,1H),2.93-2.85(m,2H),2.77-2.65(m,1H),2.32-2.19(m,1H),1.88-1.58(m,14H),1.50-1.23(m,15H),1.23-0.81(m,9H),0.73(m,3H)。

[0642] LCMS Rt=1.228分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>430,实测值430.

[0643] 实施例27.合成化合物27

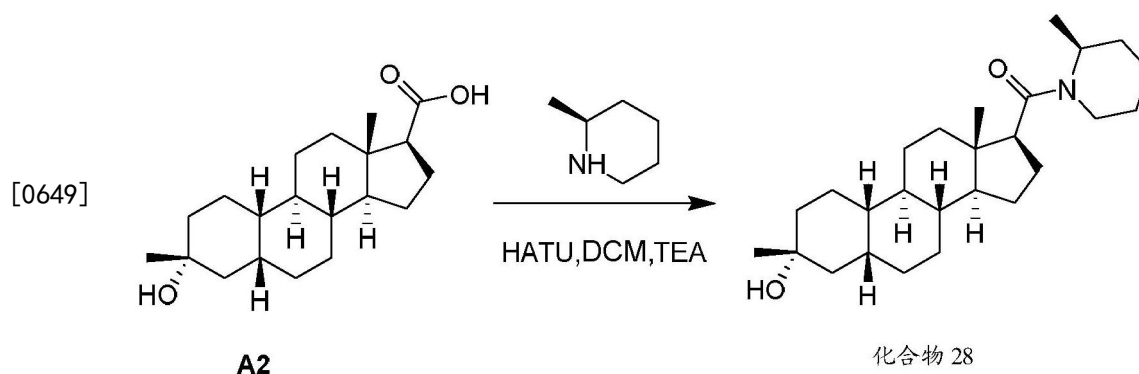


[0645] 步骤1 (化合物27)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加 TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。将(S)-1-苯基乙胺 (60.4mg, 0.499mmol) 添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌2小时。残余物用水 (10mL) 稀释且用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。残余物用EtOAc (10mL) 和正己烷 (10mL) 研磨以得到化合物27 (28mg, 粗物质), 其为固体, 将其进一步通过HPLC纯化 (方法: 柱YMC-Actus Triart C18100\*30mm\*5um; 条件: 水 (0.05% HCl) -ACN; 开始B:60; 结束B:90; 梯度时间 (min):9.5; 100%B保留时间 (min):2.5; 流量 (ml/min):25) 以得到化合物27 (14mg, 11%), 其为固体。

[0646] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.36-7.29 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 1H), 1.87-1.59 (t, 8H), 1.51-1.28 (m, 10H), 1.28-1.00 (m, 11H), 0.58 (s, 3H)

[0647] LCMS Rt=2.327分钟, 以4.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度99%, MS ESI C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值[M+H]<sup>+</sup>424, 实测值424.

[0648] 实施例28. 合成化合物28



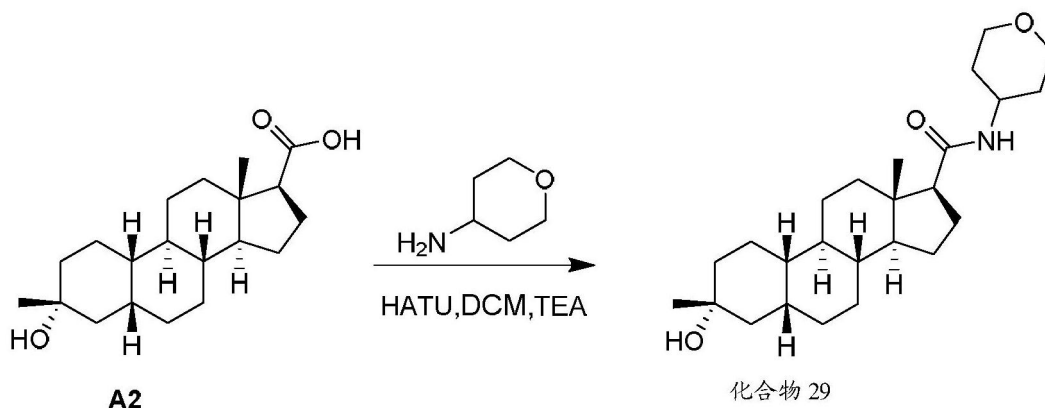
[0650] 步骤1 (化合物28)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加 TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加(S)-2-甲基哌啶 (46.4mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物用水 (10mL) 淬灭且用DCM (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~30% EtOAc) 以得到化合物28 (18mg, 14%), 其为固体。

[0651] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t=80℃) δ4.80-4.47 (m, 1H), 4.18-3.83 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 9H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.45-1.18 (m, 11H), 1.17-0.96 (m, 10H), 0.67 (s, 3H)。

[0652] LCMS Rt=1.123分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值[M+H]<sup>+</sup>402, 实测值402.

## [0653] 实施例29.合成化合物29

[0654]



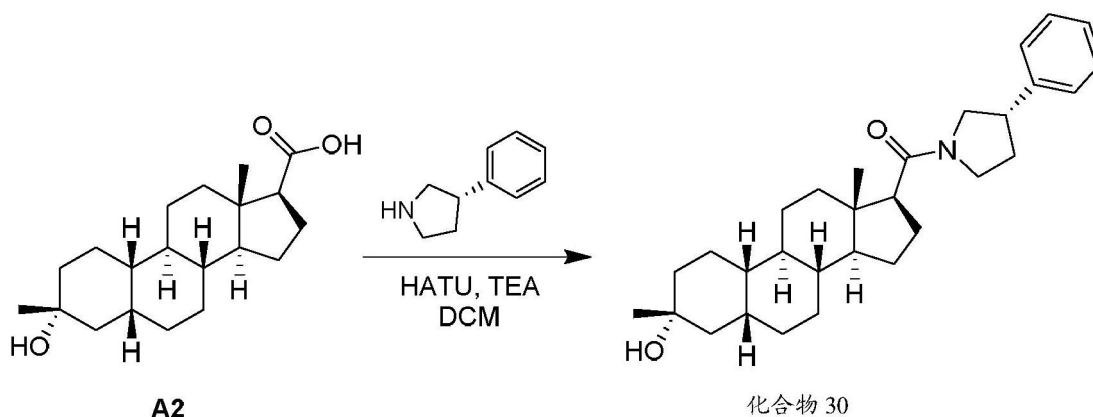
[0655] 步骤1 (化合物29)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TEA (156mg, 1.55mmol) 和HATU (177mg, 0.468mmol)。在25℃搅拌30分钟后, 添加四氢-2H-吡喃-4-胺 (47.3mg, 0.468mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时且且用水 (10mL) 处理。将混合物用DCM (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法纯化 (DCM中的0~5% MeOH) 以得到固体。然后在15℃将粗残余物 (113mg) 用MTBE (8mL) 研磨以得到化合物29 (80mg, 71%), 其为固体。将化合物溶于DCM (30mL) 且溶液用柠檬酸 (2x20mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物。将粗产物溶于MeCN/H<sub>2</sub>O=1/2 (30mL), 真空浓缩以去除大多数MeCN且冻干以得到化合物29 (42mg, 33%), 其为固体。

[0656] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.19-5.08 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.79-1.62 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 8H), 1.34-1.23 (m, 8H), 1.19-1.04 (m, 4H), 0.67 (s, 3H)。

[0657] LCMSRt=0.902分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>404, 实测值404。

## [0658] 实施例30.合成化合物30

[0659]



[0660] 步骤1 (化合物30)。在25℃向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加HATU (177mg, 0.468mmol) 和Et<sub>3</sub>N (156mg, 1.55mmol)。在25℃搅拌0.5小时后, 添加(S)-3-苯基吡咯烷 (73.4mg, 0.499mmol)。将反应混合物在40℃搅拌10小时, 用水 (10mL) 处理且用EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机相用水 (2x10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化 (PE中的0~30% EtOAc) 以得到化合物30 (31mg,

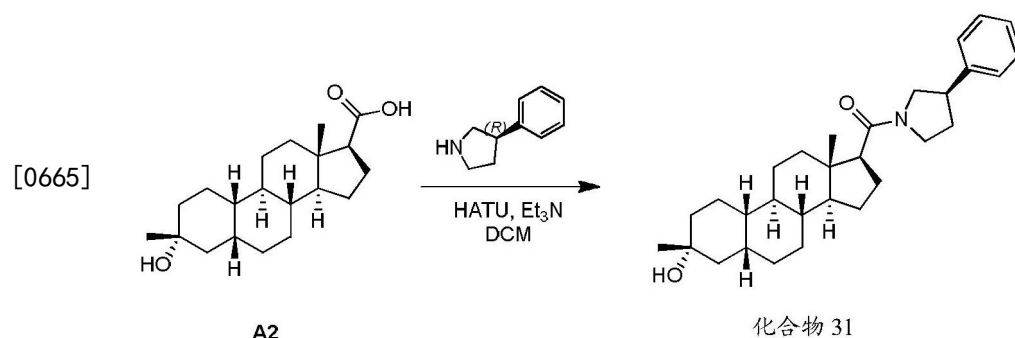
22%), 其为固体。

[0661]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 4.14-3.68 (m, 2H), 3.59-3.27 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 9H), 1.49-1.31 (m, 9H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.15-1.02 (m, 3H), 0.85-0.78 (m, 3H)。

[0662] LCMS  $R_t$  = 1.095分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450, 实测值450。

[0663] SFC  $R_t$  = 9.574分钟, 以15分钟色谱法, IC\_ETOH (DEA) \_40\_2, 5ML\_15MIN, 99% de. (柱: Chiralpak IC-3 150  $\times$  4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ; 流动相:  $\text{CO}_2$  中的40%乙醇 (0.05% DEA)。流速: 2.5mL/min, 柱温: 40 $^\circ\text{C}$ )。

[0664] 实施例31. 合成化合物31



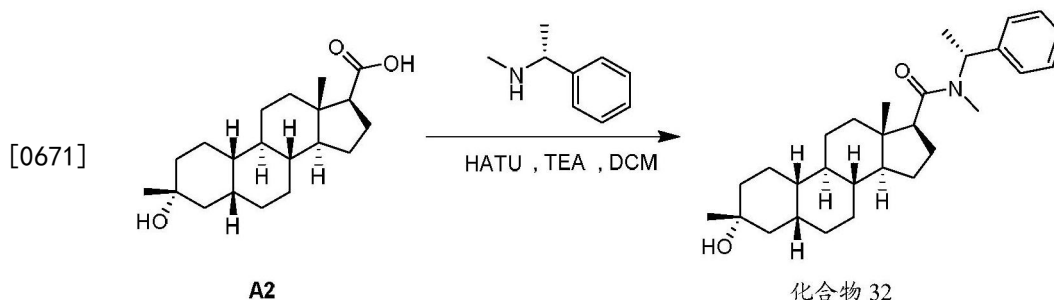
[0666] 步骤1 (化合物31) 在25 $^\circ\text{C}$ 向A2 (100mg, 0.312mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加HATU (177mg, 0.468mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (156mg, 1.55mmol)。在25 $^\circ\text{C}$ 搅拌0.5小时后, 在25 $^\circ\text{C}$ 添加(R)-3-苯基吡咯烷 (73.4mg, 0.499mmol)。将反应混合物在40 $^\circ\text{C}$ 搅拌10小时且用冰-水 (10mL) 淬灭。水相用EtOAc (3 $\times$ 20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2 $\times$ 10mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化 (仪器: BQ; 方法: 柱YMC-Actus Triart C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 5 $\mu\text{m}$ ; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 梯度80%-100%B; 梯度时间 (min): 9.5) 以得到化合物31 (8mg, 6%), 其为固体。

[0667]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.66-3.28 (m, 3H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 8H), 1.54-1.22 (m, 17H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

[0668] LCMS  $R_t$  = 1.090分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%; ESI  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_2$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450, 实测值450。

[0669] SFC  $R_t$  = 11.297分钟, 以15分钟色谱法, IC\_ETOH (DEA) \_40\_2, 5ML\_15MIN, 100% de. (柱: Chiralpak IC-3 150  $\times$  4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$ ; 流动相:  $\text{CO}_2$  中的40%乙醇 (0.05% DEA)。流速: 2.5mL/min, 柱温: 40 $^\circ\text{C}$ )。

[0670] 实施例32. 合成化合物32

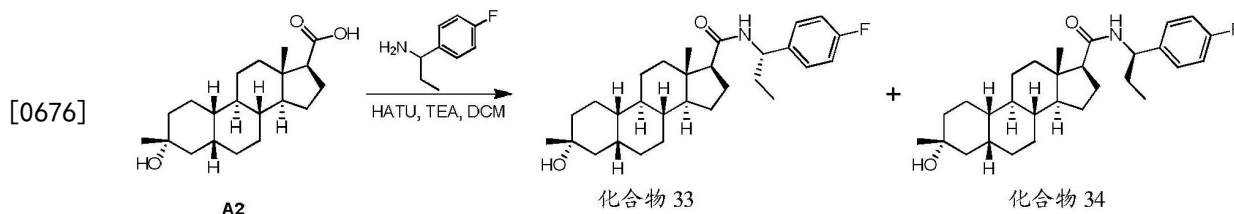


[0672] 步骤1(化合物32).向A2(200mg,0.624mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(355mg,0.936mmol)和TEA(125mg,1.24mmol)。将混合物在25℃搅拌20分钟。向该混合物添加(R)-N-甲基-1-苯基乙胺(126mg,0.936mmol)。将混合物在25℃再搅拌12小时。将混合物倒入水(20mL)中且用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18150\*25mm\*5um,梯度:64-89%B,条件:水(0.05%HC1)-ACN,流速:30mL/min)以得到化合物32(50mg),其为固体。化合物32进一步通过SFC纯化(柱:OD(250mm\*30mm,5um),条件:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH,梯度:35%至30%,流量(ml/min):50mL/min,25℃)以得到化合物32(35mg,13%),其为固体。

[0673] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ7.37-7.23(m,5H),6.18(q,J=12.0Hz,1H),2.82-2.54(m,4H),2.39-2.26(m,1H),1.90-1.61(m,7H),1.56(s,3H),1.50-1.20(m,16H),1.16-1.05(m,3H),0.81(s,3H)。

[0674] LCMSRt=0.952分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>438,实测值438。

[0675] 实施例33.合成化合物33和化合物34



[0677] 步骤1(化合物33和化合物34)。在25℃向A2(1g,3.12mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(1.77g,4.68mmol)和TEA(1.57g,15.6mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将1-(4-氟苯基)丙-1-胺(764mg,4.99mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在40℃搅拌10小时。反应混合物用水(20mL)处理。将混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机相用水(2x20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~25%EtOAc)以得到化合物33(峰1,207mg,14%)和化合物34(峰2,250mg,17%),其为固体。

[0678] (250mg,0.54mmol)进一步通过快速柱纯化(PE中的0~25%EtOAc)以得到化合物34(150mg,)其为浅色固体。不纯的化合物34通过SFC再纯化(Chiralcel OJ 250\*30 5u),梯度:25-25%B(A=0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O,B=EtOH),流速:60mL/min)以得到化合物34(51mg,3%),其为固体。

[0679] 化合物33:

[0680] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13) δ7.25-7.21(m,2H),7.06-6.96(m,2H),5.46-5.38(d,J=

7.6Hz, 1H), 4.93-4.82 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.22-2.04 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 10H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 5H), 0.92-0.87 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.70 (s, 3H)。

[0681] LCMS  $R_t=1.100$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{29}H_{43}FNO_2$  的计算值  $[M+H]^+$  456,实测值456。

[0682] SFC  $R_t=3.350$ 分钟,以10分钟色谱法,0J-H\_EtOH(DEA)\_5\_40\_2.5M,100%de.(柱:ChiralCel 0J-H 150×4.6mm I.D.,5 $\mu\text{m}$ ;流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5.5min内5%至40%B,且保持40%3分钟,然后保持5%B 1.5min;流速:2.5mL/min,柱温:40℃)。

[0683] 化合物33和化合物34混合物的SFC;峰1: $R_t=3.121$ 分钟和峰2: $R_t=3.372$ 分钟,以10分钟色谱法,条件:0J-H\_EtOH(DEA)\_5\_40\_2.5M(柱:ChiralCel 0J-H 150×4.6mm I.D.,5 $\mu\text{m}$ 流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5.5min内5%至40%B,且保持40%3分钟,然后保持5%B 1.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:40℃)。

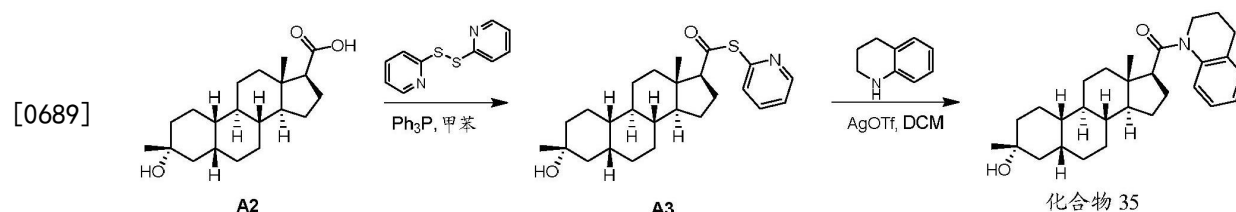
[0684] 化合物34

[0685] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.49-5.41 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4.89-4.81 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 10H), 1.49-1.29 (m, 7H), 1.28-1.23 (m, 5H), 1.22-0.94 (m, 6H), 0.92-0.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.50 (s, 3H)。

[0686] LCMS  $R_t=1.085$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{29}H_{43}FNO_2$  的计算值  $[M+H]^+$  456,实测值456。

[0687] SFC  $R_t=3.116$ 分钟,以10分钟色谱法,0J-H\_EtOH(DEA)\_5\_40\_2.5M,100%de.(柱:ChiralCel 0J-H 150×4.6mm I.D.,5 $\mu\text{m}$ ;流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5.5min内5%至40%B,且保持40%3分钟,然后保持5%B 1.5min;流速:2.5mL/min,柱温:40℃)。

[0688] 实施例34.合成化合物35



[0690] 步骤1(A3).向A2(1g,3.12mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中添加1,2-二(吡啶-2-基)二硫烷(1.37g,6.24mmol)和三苯基膦(1.63g,6.24mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物直接通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到A3(750mg,58%),其为固体。

[0691] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62-8.61 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.60 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 2.73 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 7H), 1.49-1.27 (m, 10H), 1.26-1.24 (m, 4H), 1.19-1.03 (m, 4H), 0.75 (s, 3H)。

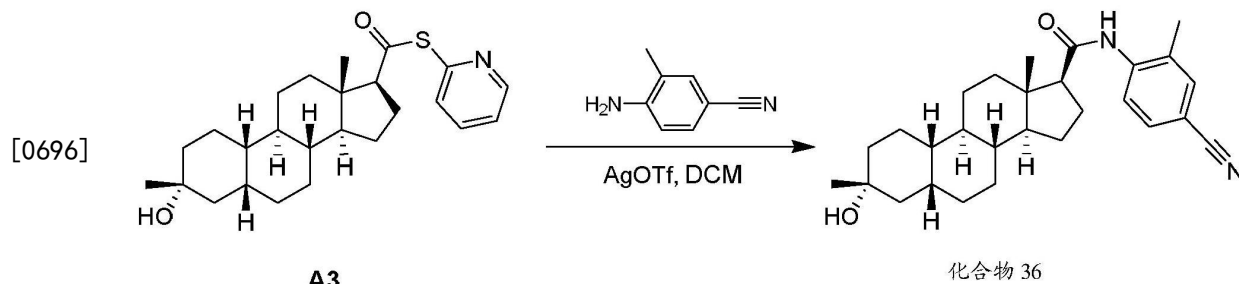
[0692] 步骤2(化合物35)。在25℃向A3(100mg,0.242mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加AgOTf(62.1mg,0.242mmol),然后添加1,2,3,4-四氢喹啉(48.2mg,0.363mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤且残余物用DCM(15mL)洗涤。合并的有机层用1M HCl(10mL)、盐水(30mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩以得到化合物35(125mg,粗物质),其为油状物。粗产物通过HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18100\*30mm\*5 $\mu\text{m}$ ;条件:水

(0.05% HCl) - CAN; 开始B:80; 结束B:100; 梯度时间 (min):10; 100%B保留时间 (min):1; 流量 (ml/min):25.) 以得到化合物35 (4mg, 4%), 其为固体。

[0693] LCMSRt=1.126分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $C_{29}H_{42}NO_2$  的计算值  $[M+H]^+$  436, 实测值436。

[0694]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.24-7.04 (m, 4H), 4.44-4.19 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 2H), 2.37-2.01 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.41-1.23 (m, 13H), 1.08-0.92 (m, 5H), 0.74 (s, 4H)。

[0695] 实施例35. 合成化合物36

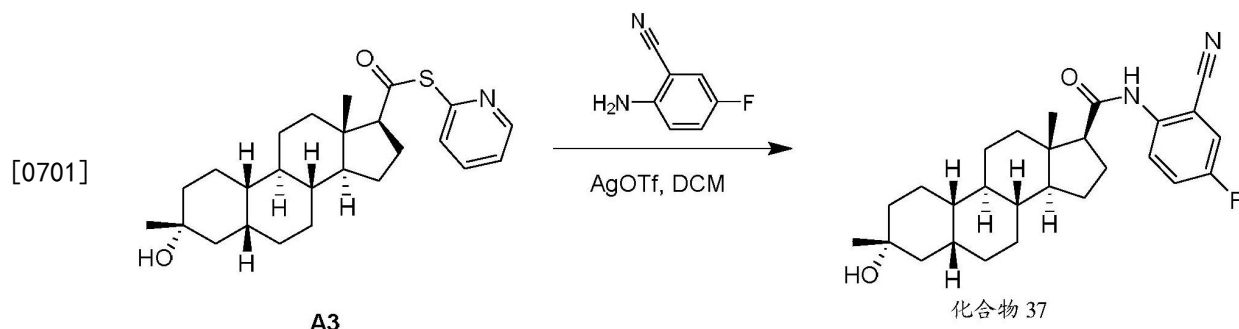


[0697] 步骤1 (化合物36)。在25℃向A3 (150mg, 0.362mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加 AgOTf (93mg, 0.362mmol), 然后添加4-氨基-3-甲基苄腈 (71.7mg, 0.543mmol)。在25℃搅拌反应1小时后, 将反应混合物过滤且残余物用DCM (15mL) 洗涤。合并的有机层用1M HCl (10mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到化合物36 (130mg, 粗物质), 其为油状物。粗化合物36 (125mg, 0.2869mmol) 通过HPLC纯化 (方法柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5 $\mu$ m; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN 开始B:70; 结束B:100; 梯度时间 (min):10; 100%B保留时间 (min):1; 流量 (ml/min):25.) 以得到化合物36 (8mg, 6%), 其为固体。

[0698]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.38-8.31 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.40-2.22 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 7H), 1.35-1.24 (m, 9H), 1.17-1.06 (m, 3H), 0.75 (s, 3H)。

[0699] LCMSRt=1.081分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $C_{28}H_{39}N_2O_2$  的计算值  $[M+H]^+$  435, 实测值435。

[0700] 实施例36. 合成化合物37



[0702] 步骤1 (化合物37)。在25℃向A3 (150mg, 0.362mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加 AgOTf (93mg, 0.362mmol), 然后添加2-氨基-5-氟苄腈 (73.9mg, 0.543mmol)。在25℃搅拌反应1小时后, 将反应混合物过滤且残余物用DCM (15mL) 洗涤。合并的有机层用1M HCl (10mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到化合物37 (136mg, 粗物质), 其为油

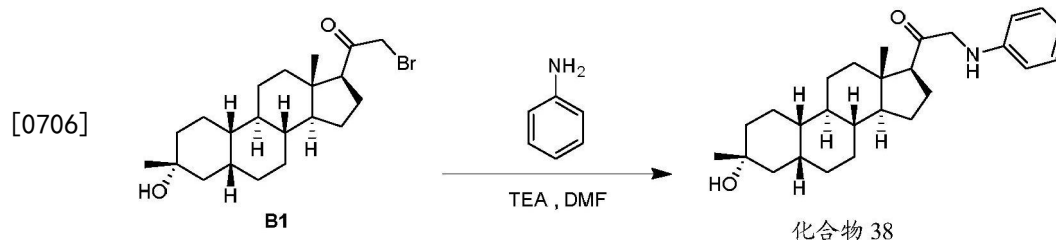


状物。粗化合物37 (125mg, 0.2869mmol) 通过HPLC纯化(方法柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN 开始B: 70; 结束B: 100; 梯度时间(min): 10; 100%B 保留时间(min): 1; 流量(ml/min): 25.) 以得到化合物37 (2mg, 2%), 其为固体。

[0703] LCMSRt=1.044分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $C_{27}H_{34}FN_2O$  的计算值  $[M+H-H_2O]^+$  421, 实测值421.

[0704]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.48-8.40 (m, 1H), 7.49-7.42 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 7H), 1.36-1.21 (m, 9H), 1.19-1.01 (m, 3H), 0.75 (s, 3H)。

[0705] 实施例37. 合成化合物38



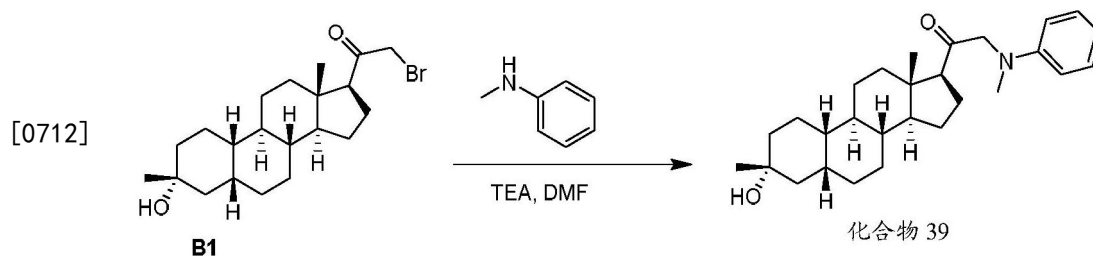
[0707] B1的合成公开于W02014/169833。

[0708] 步骤1 (化合物38)。在 $N_2$ 下在25℃向B1 (200mg, 0.503mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加苯胺 (56.2mg, 0.604mmol) 和TEA (151mg, 1.50mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液。将混合物倒入饱和LiCl水溶液 (50mL) 且用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤, 用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩以得到浅色固体, 其通过prep-HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18 150\*30 5u; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 梯度46%-76%B; 梯度时间(min): 8) 且冻干以得到化合物38 (42.0mg, 21%), 其为浅色固体。

[0709]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25-7.15 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 8H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.15-0.90 (m, 3H), 0.65 (s, 3H)。

[0710] LCMSRt=1.160分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $C_{27}H_{40}NO_2$  的计算值  $[M+H]^+$  410, 实测值410.

[0711] 实施例38. 合成化合物39



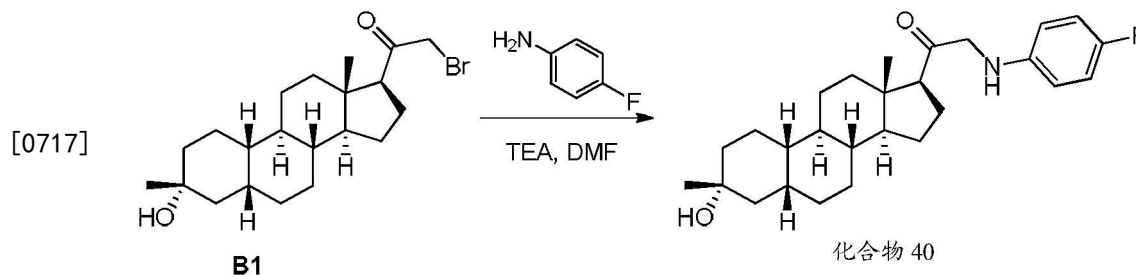
[0713] 步骤1 (化合物39)。在 $N_2$ 下在25℃向B1 (200mg, 0.503mmol) 在DMF中的溶液中添加N-甲基苯胺 (64.6mg, 0.604mmol) 和TEA (151mg, 1.50mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液。将混合物倒入LiCl水溶液 (50mL, 1N) 且用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤, 用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩以得到浅色固体。粗产物通过prep-HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18 150\*30 5u; 条件: 水(0.05% HCl) - ACN; 梯度46%-76%B; 梯度时间(min): 8) 以得到化合物 (50mg, 包含铵盐的残余物), 其为浅色固体。将产物

溶于DCM(5mL)且用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)洗涤。水层用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到化合物39(21mg,10%),其为浅色固体。

[0714] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.15 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 7H), 1.50-1.35 (m, 7H), 1.35-1.18 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 3H), 0.67 (s, 3H)。

[0715] LCMS Rt=1.182分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>424,实测值424。

[0716] 实施例39.合成化合物40

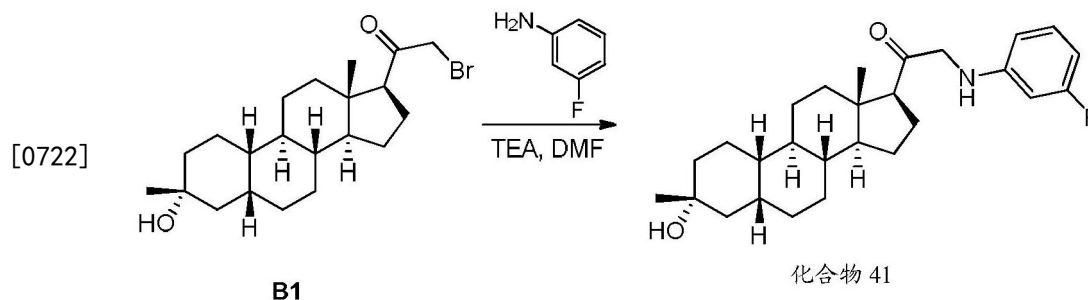


[0718] 步骤1(化合物40)。在N<sub>2</sub>下在25℃向B1(100mg,0.251mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加4-氟苯胺(33.4mg,0.301mmol)和TEA(76.1mg,0.753mmol)。将混合物在25℃搅拌16h以得到黄色溶液。将混合物浓缩以得到浅色固体。固体通过prep-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini150\*25mm\*10um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度60%-100%B;梯度时间(min):10)以得到化合物40(25mg,23%),其为固体。

[0719] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95-6.86 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 9H), 1.50-1.14 (m, 15H), 1.14-0.96 (m, 3H), 0.63 (s, 3H)。

[0720] LCMS Rt=0.962分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>428,实测值428。

[0721] 实施例40.合成化合物41



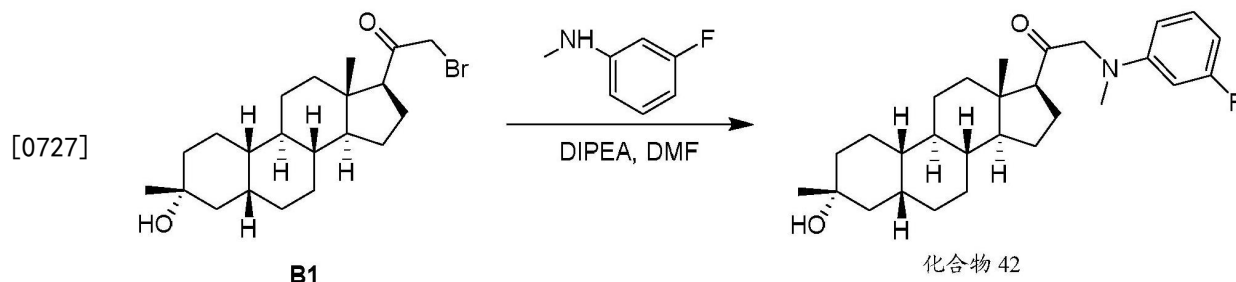
[0723] 步骤1(化合物41)。在N<sub>2</sub>下在25℃向B1(100mg,0.251mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加3-氟苯胺(33.4mg,0.301mmol)和TEA(76.1mg,0.753mmol)。将混合物在25℃搅拌16h以得到黄色溶液。将混合物浓缩以得到浅色固体。固体通过prep-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini150\*25mm\*10um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度60%-100%B;梯度时间(min):10)以得到化合物41(7mg,7%),其为固体。

[0724] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13-7.05 (m, 1H), 6.45-6.33 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.02-1.55 (m, 10H), 1.50-1.14 (m,

14H), 1.14-0.93(m, 3H), 0.65(s, 3H)。

[0725] LCMS  $R_t=0.988$ 分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $C_{27}H_{39}FNO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 428,实测值428。

[0726] 实施例41.合成化合物42

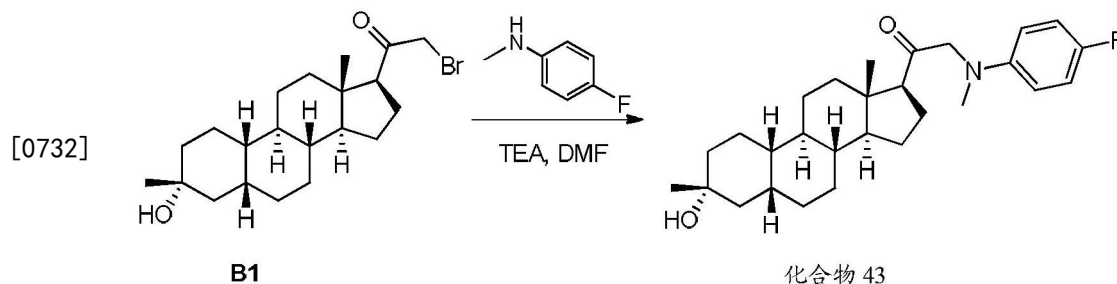


[0728] 步骤1(化合物42)。在 $N_2$ 下在25℃向二异丙基乙基胺(42.1mg, 0.326mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中添加3-氟-N-甲基苯胺(62.7mg, 0.502mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加B1(100mg, 0.251mmol)在DMF(5mL)中的溶液。将混合物在40℃搅拌16h以得到黄色溶液。将混合物浓缩以得到产物,为淡黄色油状物(150mg, 粗物质),其通过HPLC纯化(柱: Phenomenex Gemini C18 250\*50 10u; 条件: 水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN; 梯度80%-90% B; 梯度时间(min): 8)以得到化合物42(11mg, 10%),其为固体。

[0729]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.13-7.05(m, 1H), 6.40-6.20(m, 3H), 4.08-3.98(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.22-2.08(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.90-1.50(m, 7H), 1.50-1.35(m, 7H), 1.35-1.20(m, 8H), 1.20-1.00(m, 3H), 0.67(s, 3H)。

[0730] LCMS  $R_t=1.197$ 分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{28}H_{41}FNO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 442,实测值442。

[0731] 实施例42.合成化合物43

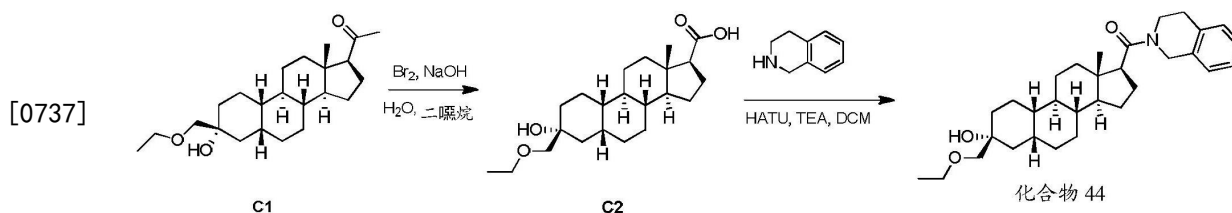


[0733] 步骤1(化合物43)。在 $N_2$ 下在25℃向B1(100mg, 0.251mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加4-氟-N-甲基苯胺(37.6mg, 0.301mmol)和TEA(76.1mg, 0.753mmol)。将混合物在25℃搅拌16h以得到黄色溶液。将反应浓缩以得到浅色固体。固体通过prep-HPLC纯化(柱: Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10um; 条件: 水(0.05% HCl)-ACN; 梯度60%-100% B; 梯度时间(min): 10)以得到化合物43(30mg, 27%),其为固体。

[0734]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 6.95-6.86(m, 2H), 6.58-6.47(m, 2H), 4.05-3.95(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.18-2.07(m, 1H), 1.96-1.51(m, 9H), 1.51-1.02(m, 17H), 0.66(s, 3H)。

[0735] LCMS  $R_t=0.971$ 分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $C_{28}H_{41}FNO_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ 442,实测值442。

## [0736] 实施例43.合成化合物44



[0738] C1的合成公开于W02015/180679。

[0739] 步骤1 (C2) .在0℃将液体溴(6.55g,41.0mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(54.6mL,3M,164mmol)。当所有溴溶解,将混合物用冷二噁烷(15mL)稀释且缓慢添加至C1(5g,13.7mmol)在二噁烷(20mL)和水(15mL)中的搅拌溶液中。该均匀黄色溶液缓慢变无色且形成白色沉淀,且将反应混合物在25℃搅拌5小时。剩余的氧化剂通过添加Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液溶液(30mL)淬灭,然后将混合物加热至80℃直到固体材料溶解。溶液用酸化HCl(3M,40mL),且固体沉淀。将固体过滤且用水洗涤(3x100mL)以得到固体,将其真空干燥以得到C2(5g,粗物质),其为固体。

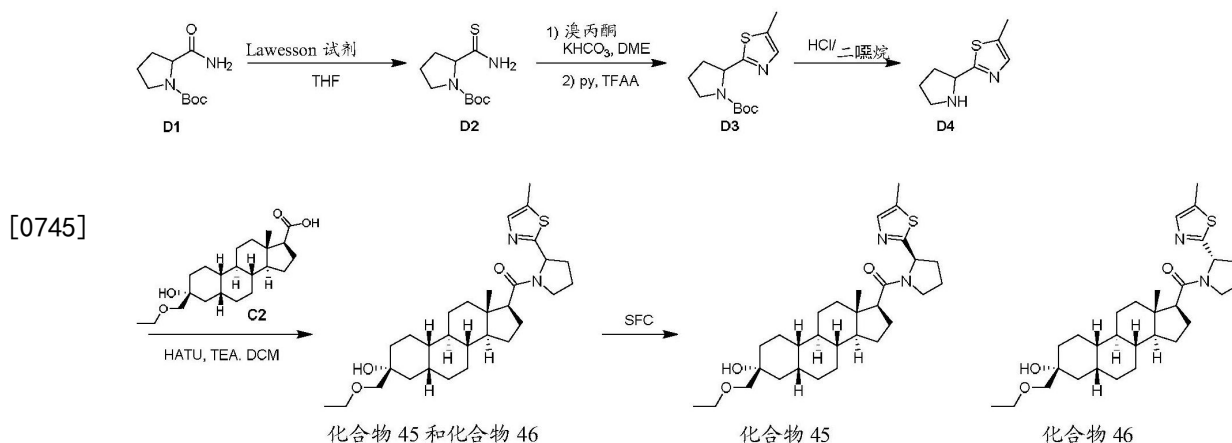
[0740] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ11.89(br s,1H),4.13(br s,1H),3.46(q,J=7.0Hz,2H),3.32-3.26(m,2H),2.29(t,J=9.2Hz,1H),1.99-1.89(m,2H),1.78-1.46(m,7H),1.41-1.14(m,11H),1.11(t,J=7.0Hz,3H),1.07-0.91(m,3H),0.62(s,3H)。

[0741] 步骤2(化合物44) .在25℃向C2(100mg,0.274mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(156mg,0.411mmol)和Et<sub>3</sub>N(137mg,1.36mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将1,2,3,4-四氢异喹啉(54.7mg,0.411mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌1小时。反应混合物用冰-水(10mL)淬灭。水相用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化(仪器:BQ;方法:柱YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;开始B:80结束B:100;梯度时间(min):8;100%B保留时间(min):2;流量(ml/min):25;注射:8)以得到化合物44(65.0mg,50%),其为固体。

[0742] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.26-7.02(m,4H),4.88-4.65(m,2H),4.00-3.65(m,2H),3.56-3.36(m,4H),2.90-2.66(m,3H),2.35(m,1H),1.80-1.56(m,9H),1.56-0.96(m,17H),0.76-0.72(m,3H)。

[0743] LCMS Rt=0.971分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>480,实测值480。

[0744] 实施例44.合成化合物45和化合物46



[0746] 步骤1 (D2). 向可商购的D1 (10g, 46.6mmol) 在THF (60mL) 中的溶液中添加Lawesson试剂 (9.42g, 23.3mmol)。将混合物在20℃搅拌1h。将混合物真空浓缩。向残余物添加NaHCO<sub>3</sub> (120mL, sat.) 且将混合物在20℃搅拌1h。将混合物过滤, 沉淀用水洗涤 (2x50mL), 真空干燥以得到D2 (9.5g, 89%), 其为固体。

[0747] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (br, 2H), 4.65 (dd, J=3.6, 8.4Hz, 1H), 3.70-3.30 (m, 2H), 2.70-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

[0748] LCMSRt=0.814分钟, 以2.0分钟色谱层析, 10-80, 纯度100%, MS ESI C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>S的计算值 [M+H-Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>131, 实测值131。

[0749] 步骤2 (D3). 向D2 (5g, 21.7mmol) 在DME (250mL) 中的溶液中添加KHCO<sub>3</sub> (17.3g, 173mmol) 和溴丙酮 (8.91g, 65.1mmol)。将混合物在20℃搅拌1h。在0℃向该混合物添加吡啶 (14.5g, 184mmol) 和TFAA (18.2g, 86.8mmol)。将混合物在20℃搅拌16h。向该混合物添加NaHCO<sub>3</sub> (150mL, sat.) 且将混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (200mL) 且用水洗涤 (200mL), 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩且通过快速柱纯化 (PE中的0~20% EtOAc) 以得到D3 (3.6g, 62%), 其为油状物。

[0750] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73 (s, 1H), 5.38-5.00 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.11 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.54-1.29 (m, 9H)。

[0751] LCMSRt=1.059分钟, 以2.0分钟色谱层析, 10-80, 纯度97.4% (220nm), MS ESI C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的计算值 [M+H]<sup>+</sup>269, 实测值269。

[0752] 步骤3 (D4). 向D3 (3.6g, 13.4mmol) 添加HCl/二噁烷 (20mL, 4M)。将混合物在20℃搅拌15分钟。将混合物真空浓缩。将残余物溶于水 (25mL) 且用MTBE (20mL) 洗涤。水相用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat.) 碱化直到pH=10。将混合物用MTBE (2x20mL) 萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到5-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑, D4 (1g, 纯度90%, yield 40%), 其为浅棕色油状物。

[0753] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73 (s, 1H), 4.52 (dd, J=6.4Hz, 8.0Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.21-2.04 (br, 1H), 2.00-1.75 (m, 5H)。

[0754] LCMSRt=0.544分钟, 以2.0分钟色谱层析, 0-30AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S的计算值 [M+H]<sup>+</sup>169, 实测值169。

[0755] 步骤4 (化合物45和化合物46的混合物). 在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol) 在DCM

(5mL)中的溶液中添加HATU(312mg, 0.822mmol)和Et<sub>3</sub>N(275mg, 2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将5-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑(D4, 138mg, 0.822mmol)添加至反应混合物。在25℃搅拌10小时后,反应混合物用冰-水(20mL)淬灭且用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩以得到化合物45和化合物46的外消旋混合物(200mg),其为油状物,将其进一步纯化。

[0756] LCMSRt=0.902分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度65%,MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值[M+H]<sup>+</sup>515,实测值515。

[0757] 步骤5(化合物45和化合物46)。化合物45和化合物46的不纯的外消旋混合物(200mg, 0.388mmol)通过SFC分离(柱:AD(250mm\*30mm, 5um),梯度:45-45%B(A=0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B=MeOH),流速:60mL/min)以得到化合物45(峰1, 33mg, 16%)和化合物46(峰2, 43mg, 21%),其为固体。

[0758] SFC峰1:Rt=5.407分钟,峰2Rt=7.126分钟,以10分钟色谱法,AD\_3\_IPA\_DEA\_5\_40\_25ML.(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:CO<sub>2</sub> B:异丙醇(0.05% DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

[0759] 化合物45

[0760] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.83-6.67(m, 1H), 5.49-5.22(m, 1H), 3.79-3.59(m, 2H), 3.56-3.37(m, 4H), 2.75-2.68(m, 1H), 2.60-2.53(m, 1H), 2.50-2.37(m, 3H), 2.32-1.90(m, 6H), 1.88-1.65(m, 7H), 1.49-1.25(m, 9H), 1.22-1.19(m, 3H), 1.18-0.99(m, 4H), 0.98-0.93(m, 1H), 0.83(s, 3H)。

[0761] LCMSRt=1.261分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值[M+H]<sup>+</sup>515,实测值515。

[0762] SFCRt=5.390分钟,以10分钟色谱法,AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:CO<sub>2</sub> B:异丙醇(0.05%DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

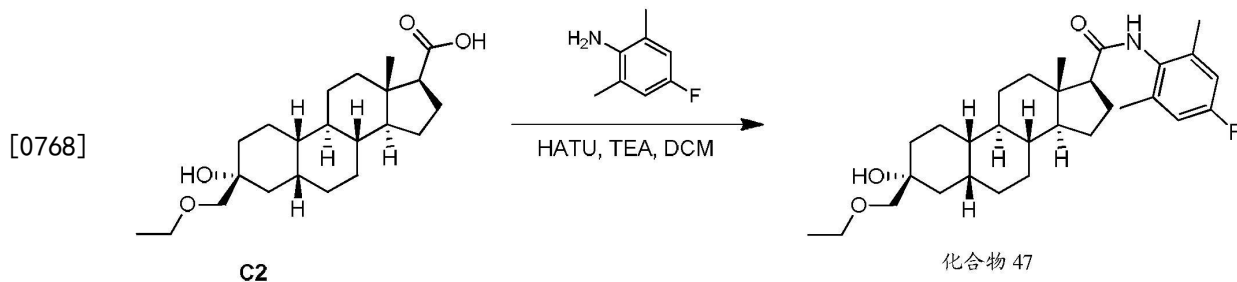
[0763] 化合物46

[0764] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.80-6.64(m, 1H), 5.60-5.35(m, 1H), 3.86-3.73(m, 1H), 3.64-3.34(m, 5H), 2.85-2.55(m, 2H), 2.49-2.36(m, 3H), 2.33-2.15(m, 3H), 2.08-1.94(m, 2H), 1.89-1.58(m, 8H), 1.51-1.33(m, 7H), 1.32-1.02(m, 10H), 0.74(s, 3H)。

[0765] LCMSRt=1.271分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值[M+H]<sup>+</sup>515,实测值515。

[0766] SFCRt=7.166分钟,以10分钟色谱法,AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 99.8%de.(柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:CO<sub>2</sub> B:异丙醇(0.05%DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

[0767] 实施例45.合成化合物47

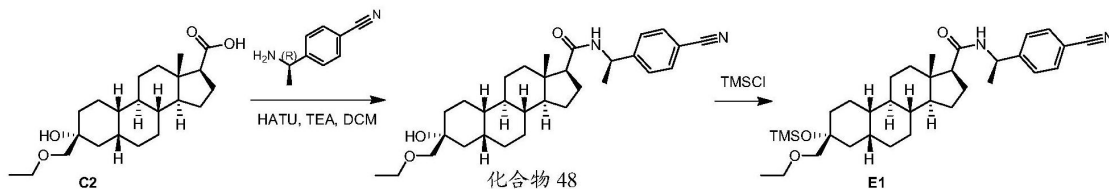


[0769] 在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加HATU (312mg, 0.822mmol) 和Et<sub>3</sub>N (275mg, 2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将4-氟-2,6-二甲基苯胺(114mg, 0.822mmol)添加至反应混合物。在50℃搅拌10小时后,反应混合物用水(20mL)淬灭且用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用3%LiCl水溶液(2x20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0-40%EtOAc)以得到50mg不纯的产物,其通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um),梯度:80-100%B(A=水(0.05%HC1), B=MeCN),流速:25mL/min)以得到化合物47 (12mg, 24%),其为固体。

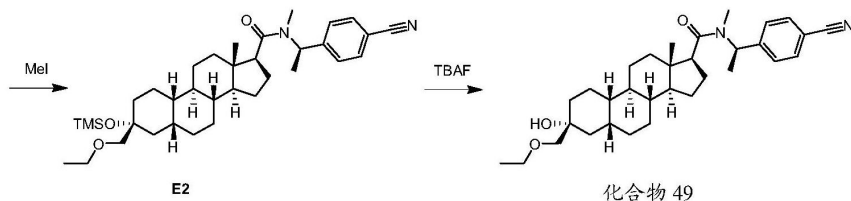
[0770] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.82-6.72 (m, 2H), 6.58-6.48 (m, 1H), 3.61-3.33 (m, 4H), 2.88-2.59 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.94-1.58 (m, 9H), 1.52-1.35 (m, 7H), 1.30-1.06 (m, 9H), 0.81 (s, 3H)。

[0771] LCMSRt=1.313分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>486,实测值486。

[0772] 实施例46.合成化合物48和化合物49



[0773]



[0774] 步骤1 (化合物48)。在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (312mg, 0.822mmol) 和Et<sub>3</sub>N (275mg, 2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将(R)-4-(1-氨基乙基)苄腈(120mg, 0.822mmol)添加至反应混合物。在25℃搅拌10小时后,反应混合物用水(20mL)淬灭且用EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到残余物,将其通过快速硅胶色谱法(PE中的0-60%EtOAc)和prep-TLC (PE:EtOAc=1:1)纯化以得到化合物48 (150mg, 55%),其为固体。

[0775] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65-7.59 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H),

5.22-5.11 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 7H), 1.51-1.32 (m, 9H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 4H), 1.17-1.02 (m, 4H), 0.68 (s, 3H)。

[0776] LCMSRt=4.765分钟,以7.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{31}H_{45}N_2O_3$  的计算值  $[M+H]^+$  493,实测值493。

[0777] 步骤2 (E1)。在20℃向化合物48 (120mg, 0.275mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加咪唑 (198mg, 2.91mmol) 和TMSCl (236mg, 2.18mmol)。在20℃搅拌30分钟后,将混合物用水 (10mL) 淬灭且用DCM (2x5mL) 萃取。合并的有机层用水洗涤 (10mL), 用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且真空浓缩以得到E1 (137mg, 粗物质), 其为固体。

[0778]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65-7.59 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.54-3.32 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 7H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.38-1.16 (m, 11H), 1.10-0.97 (m, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.11 (s, 9H)。

[0779] 步骤3 (E2)。在0℃向E1 (137mg, 0.242mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加NaH (96.6mg, 2.42mmol, 60%纯度)。在0℃在 $N_2$ 下搅拌10分钟后,在0℃在 $N_2$ 下缓慢添加MeI (515mg, 3.63mmol)。在该温度搅拌10分钟后,反应混合物用水 (10mL) 淬灭且用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机相用LiCl (10mL, 3%水溶液) 洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到E2 (140mg, 粗物质), 其为棕色油状物。

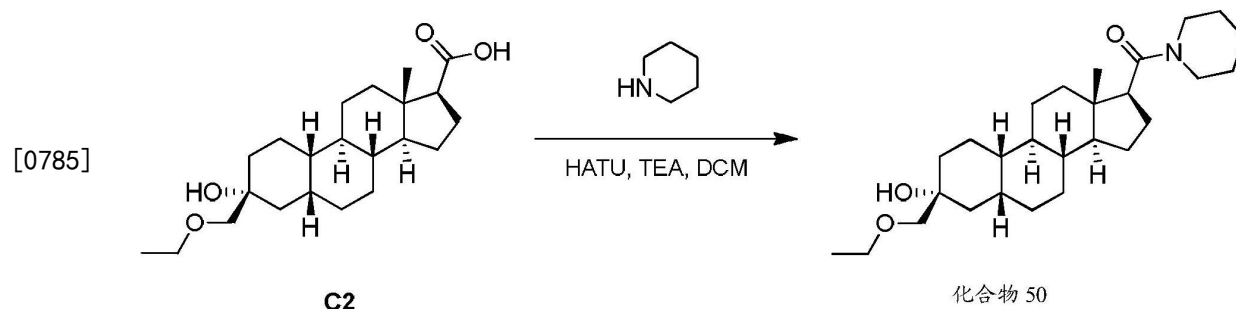
[0780]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71-7.57 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.21-6.12 (m, 0.84H), 5.41-5.28 (m, 0.16H), 3.55-3.31 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 9H), 1.53-1.39 (m, 8H), 1.36-1.29 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 6H), 0.91-0.75 (m, 3H), 0.10 (s, 9H)。

[0781] 步骤4 (化合物49)。将E2 (140mg, 0.241mmol) 在TBAF (2.4mL, 2.4mmol, 1M在THF中) 中的溶液在30℃加热30分钟。将混合物用50% $NH_4Cl$  (10mL) 淬灭且用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x10mL) 洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,浓缩且通过快速硅胶色谱法纯化 (PE 中的0-15%EtOAc) 以得到化合物49 (18mg, 15%), 其为固体。

[0782]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71-7.57 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.21-6.12 (m, 0.84H), 5.41-5.28 (m, 0.16H), 3.59-3.33 (m, 4H), 2.79-2.56 (m, 5H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 8H), 1.52-1.33 (m, 10H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.91-0.75 (m, 3H)。

[0783] LCMSRt=1.126分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{32}H_{47}N_2O_3$  的计算值  $[M+H]^+$  507,实测值507。

[0784] 实施例47. 合成化合物50



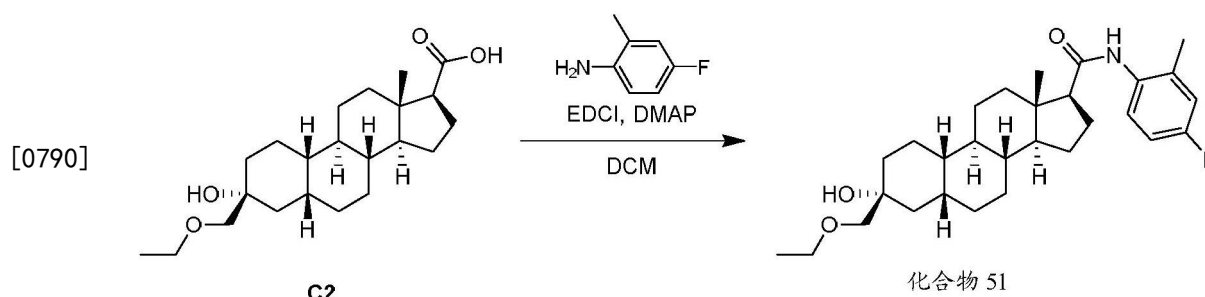


[0786] 步骤1(化合物50).在25℃向C2(100mg,0.274mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(156mg,0.411mmol)和TEA(137mg,1.36mmol)。在25℃搅拌10分钟后,在25℃将哌啶(34.9mg,0.411mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌1小时且用冰-水(10mL)淬灭。水相用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化(仪器:BQ;方法:柱YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;开始B:80;结束B:100;梯度时间(min):8;100%B保留时间(min):2;流量(ml/min):25;注射:7)以得到化合物50(78mg,66%),其为固体。

[0787] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ3.65-3.38(m,8H),2.75-2.65(m,2H),2.38-2.25(m,1H),1.86-1.56(m,12H),1.50-1.00(m,19H),0.72(s,3H)。

[0788] LCMS Rt=1.104分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>432,实测值432。

[0789] 实施例48.合成化合物51

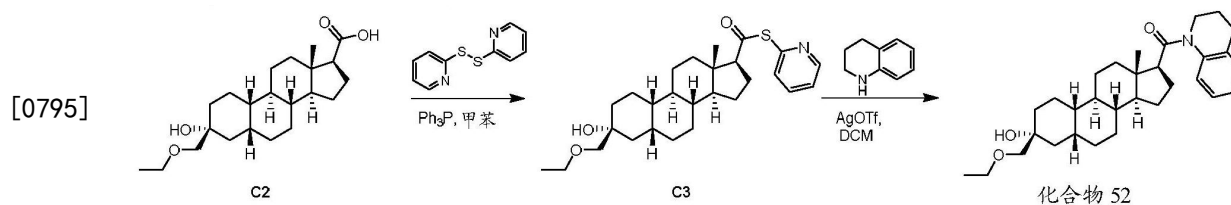


[0791] 步骤1(化合物51).向C2(100mg,0.274mmol)和4-氟-2-甲基苯胺(41.0mg,0.328mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加EDCI(78.7mg,0.411mmol)和DMAP(16.7mg,0.137mmol)。将混合物在30℃搅拌3小时。反应混合物用水(5mL)淬灭且用DCM(2x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度:60%~90%B;流量:30mL/min)以得到化合物51(23mg,18%),其为固体。

[0792] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.78-7.72(m,1H),6.92-6.85(m,2H),6.72(s,1H),3.58-3.50(m,2H),3.48-3.38(m,2H),2.35-2.21(m,5H),2.09-2.02(m,1H),1.88-1.71(m,6H),1.69-1.62(m,2H),1.52-1.34(m,8H),1.31-1.09(m,9H),0.77(s,3H)。

[0793] LCMS Rt=1.123分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%(HPLC),MS ESI C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>FNO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>472,实测值472。

[0794] 实施例49.合成化合物52



[0796] 步骤1(C3).向C2(1g,2.74mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中添加1,2-二(吡啶-2-基)二硫烷(1.2g,5.48mmol)和三苯基膦(1.43g,5.48mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=5/1)以得到C3(800mg,64%),其为固体。

[0797] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.62-8.61(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.60(d,J=8Hz,

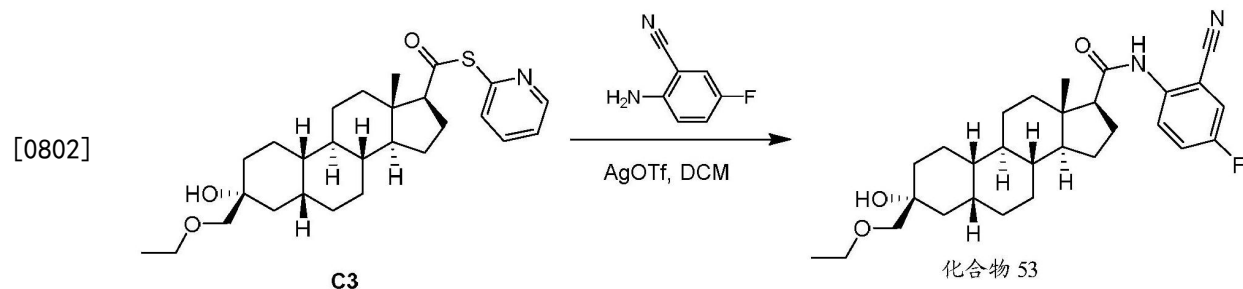
1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 3.53 (q, J=7Hz, 2H), 3.43 (q, J=9.3Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 8H), 1.50-1.33 (m, 7H), 1.30-1.03 (m, 9H), 0.74 (s, 3H)。

[0798] 步骤2(化合物52). 在25℃向C2(100mg, 0.218mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加AgOTf(56mg, 0.218mmol), 然后添加1,2,3,4-四氢喹啉(43.5mg, 0.327mmol)。在25℃搅拌反应1小时后, 将反应混合物过滤且滤饼用DCM(15mL)洗涤。合并的有机层用1M HCl(10mL)、盐水(50mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到油状物(95mg), 其通过HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um; 条件: 水(0.05% HCl)-ACN; 梯度: 85%B~100%B; 流量: 25mL/min)以得到化合物52(16mg, 17%), 其为固体。

[0799] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23-7.02 (m, 4H), 4.42-4.22 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 2H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 4H), 1.22-1.14 (m, 5H), 1.10-0.83 (m, 5H), 0.73 (s, 3H)。

[0800] LCMSRt=1.190分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>480, 实测值480。

[0801] 实施例50. 合成化合物53



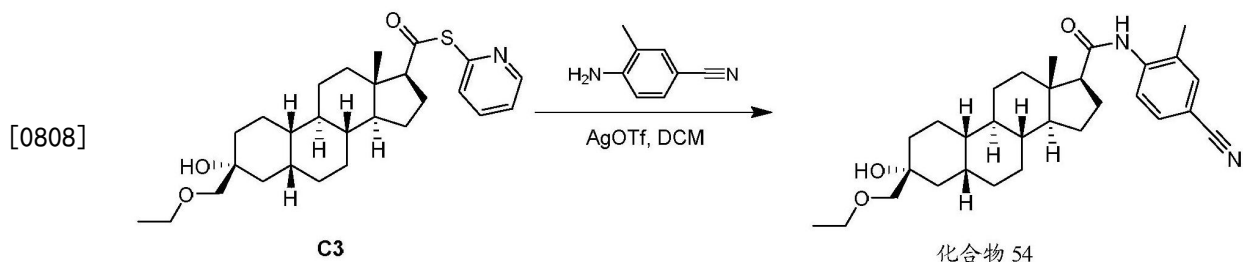
[0803] 步骤1(化合物53). 在25℃向C3(100mg, 0.218mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加AgOTf(56mg, 0.218mmol), 然后添加2-氨基-5-氟苄腈(44.5mg, 0.327mmol)。在25℃搅拌反应1小时后, 将反应混合物过滤且滤饼用DCM(15mL)洗涤。合并的有机层用1M HCl(10mL)、盐水(50mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到油状物(90mg), 其通过HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um; 条件: 水(0.05% HCl)-ACN; 梯度: 75%B~100%B; 流量: 25mL/min)以得到化合物53(18mg, 20%), 其为固体。

[0804] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46-8.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.34-1.25 (m, 3H), 1.24-1.17 (m, 4H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.75 (s, 3H)。

[0805] <sup>19</sup>F NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -116.43 (s)。

[0806] LCMSRt=1.094分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>483, 实测值483。

[0807] 实施例51. 合成化合物54

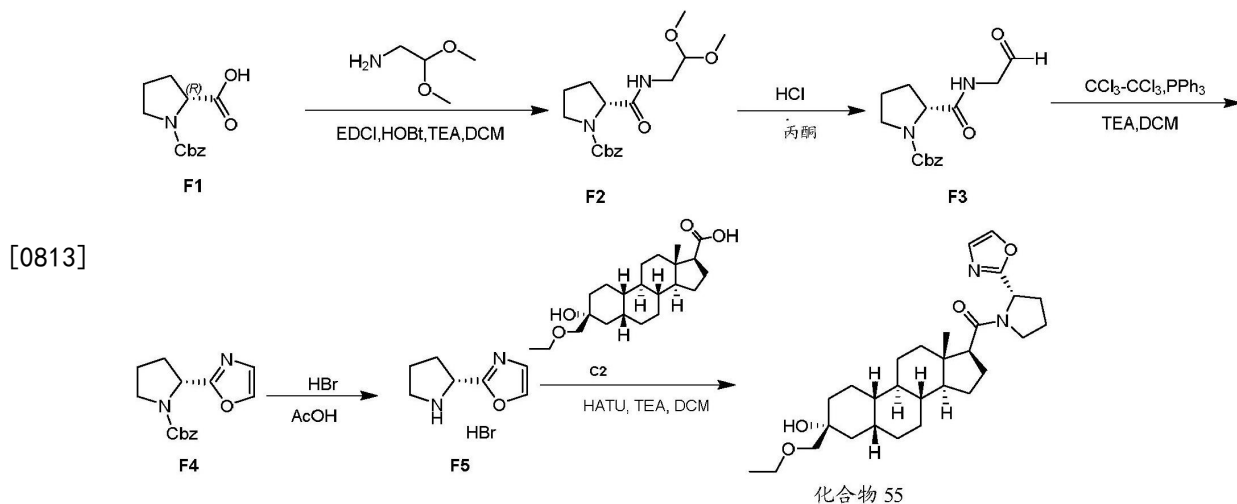


[0809] 步骤1 (化合物54). 在25℃向C3 (100mg, 0.218mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加AgOTf (56mg, 0.218mmol), 然后添加4-氨基-3-甲基苄腈 (43.2mg, 0.327mmol)。在25℃搅拌反应1小时后, 将反应混合物过滤且滤饼用DCM (15mL) 洗涤。合并的有机层用1M HCl (10mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到油状物 (93mg), 其通过HPLC纯化 (柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5μm; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 梯度: 75%B~100%B; 流量: 25mL/min) 以得到化合物54 (12mg, 13%), 其为固体。

[0810] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.40-2.24 (m, 5H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.77-0.72 (m, 1H)。

[0811] LCMS Rt=1.129分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的计算值 [M+H]<sup>+</sup> 479, 实测值479。

[0812] 实施例52. 合成化合物55



[0814] 步骤1 (F2). 在25℃向可商购的F1 (20g, 80.2mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加2,2-二甲氧基乙胺 (8.43g, 80.2mmol)、HOBT (14g, 104mmol)、EDCI (19.9g, 104mmol) 和TEA (40.5g, 401mmol)。将混合物在25℃搅拌19小时。将混合物过滤。滤液用水 (2x150mL)、盐水 (2x150mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩以得到F2 (27g, 粗物质), 其为油状物。

[0815] 步骤2 (F3) 在25℃向F2 (17g, 50.5mmol) 在丙酮 (200mL) 中的溶液中添加HCl水溶液 (151mL, 3M)。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用EtOAc (3x250mL) 萃取。有机相用水 (3x600mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub> (3x500mL)、盐水 (3x450mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到F3 (5.57g), 其为油状物。

[0816] 步骤3 (F4). 向F3 (5.57g, 19.1mmol) 和全氯乙烷 (9.04g, 38.2mmol) 在二氯甲烷

(200mL)中的搅拌溶液中添加PPh<sub>3</sub> (10g, 38.2mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后添加Et<sub>3</sub>N (5.51mL, 38.2mmol)且将混合物在25℃搅拌18小时。将混合物用水 (2x150mL)、盐水 (2x150mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0-65%EtOAc)以得到F4 (2.7g, 52%),其为白色黄色油状物。

[0817] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.45 (s, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.20-4.95 (m, 3H), 3.75-3.45 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H)

[0818] 步骤4 (F5)。在25℃向F4 (1.3g, 4.77mmol)在AcOH (5mL)中的溶液中添加HBr (10mL, AcOH中35%)。将混合物在25℃搅拌4小时。添加MTBE (25mL)且产生固体。将混合物过滤。滤饼用MTBE (15mL)洗涤且在50℃真空干燥以得到F5 (800mg, 77%),其为固体。

[0819] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.05-4.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H)

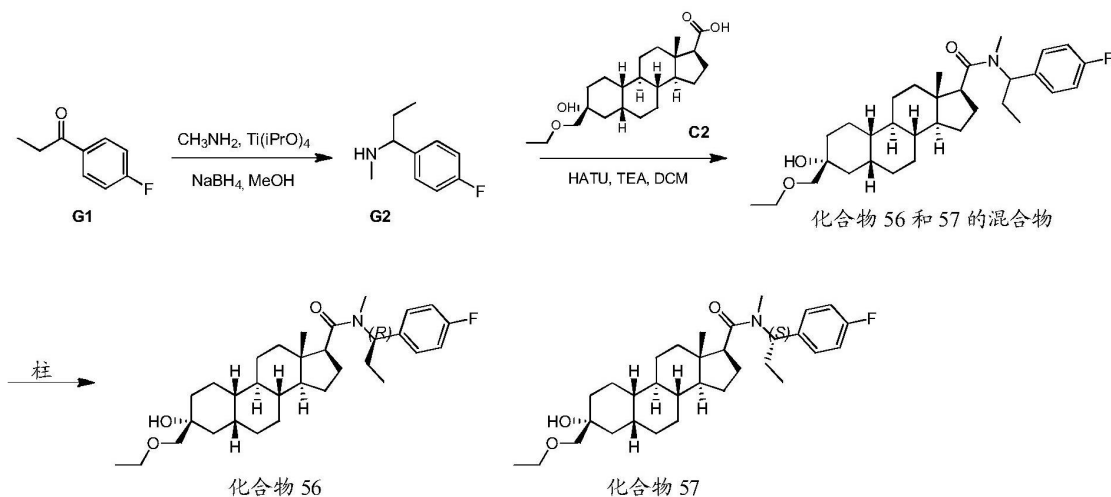
[0820] 步骤5 (化合物55)。在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol)在DCM (5mL)中的溶液中添加HATU (312mg, 0.822mmol)和Et<sub>3</sub>N (276mg, 2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将(S)-2-(吡咯烷-2-基)噁唑氢溴化物 (180mg, 0.822mmol)添加至反应混合物保持18小时。反应混合物用EtOAc (30mL)稀释且用水 (50mL)、盐水 (50mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到粗物质。粗物质通过硅胶色谱法使用PE/EtOAc=0/1-1/1纯化以得到化合物55 (200mg),其为浅色固体。化合物55进一步通过pre-HPLC纯化(条件:水 (0.05%氢氧化氨v/v)-ACN,柱:Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10um,梯度时间:8min)以得到化合物55 (100mg, 50%),其为固体。

[0821] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.50 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 1H), 5.27-5.11 (m, 1H), 3.93-3.29 (m, 7H), 2.77-2.49 (m, 2H), 2.31-1.99 (m, 5H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.49-1.32 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.03 (m, 3H), 0.85-0.76 (m, 3H)

[0822] LCMS Rt=0.977分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%;MS ESI C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>485,实测值485。

[0823] SFC Rt=1.488分钟,以3.0分钟色谱层析,AD-H\_3UM\_4\_5\_40\_4ML\_3MIN.M,100% de. (柱:Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3um;流动相:A:CO<sub>2</sub> B:异丙醇 (0.05%DEA);梯度:保持5%0.2分钟,然后在1.4分钟内5%至40%B且保持40%1.05分钟,然后保持5%B 0.35min;流速:4mL/min柱温:40℃)。

[0824] 实施例53.合成化合物56和化合物57



[0825]

[0826] 步骤1 (G2). 在25℃向异丙醇钛(IV) (2.51g, 8.67mmol) 在甲胺 (611mg, 2M在MeOH中) 中的溶液中添加可商购的1-(4-氟苯基) 丙-1-酮(G1, 1g, 6.57mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时。向该混合物添加NaBH<sub>4</sub> (248mg, 6.57mmol)。将混合物在25℃搅拌10分钟。将混合物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl (10mL) 和水 (10mL) 中。将反应混合物过滤且用PE (3x10mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到G2 (400mg, 36%), 其为油状物, 其用于下一步而不用进一步纯化。

[0827] 步骤2 (化合物56和57的混合物)。在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (312mg, 0.822mmol) 和Et<sub>3</sub>N (276mg, 2.73mmol)。在25℃搅拌0.5小时后, 在25℃将1-(4-氟苯基)-N-甲基丙-1-胺 (G2, 137mg, 0.822mmol) 添加至反应混合物。将反应混合物在40℃搅拌10小时。残余物用冰-水 (10mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (2x10mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩以得到化合物56和57的混合物 (300mg, 粗物质), 其为固体, 将其进一步如以下步骤3所述纯化。

[0828] 步骤3 (化合物56和化合物57)。化合物56和57的混合物 (300mg, 粗物质) 通过硅胶色谱法纯化, 用PE:EtOAc=3/1洗脱以得到固体化合物56 (35mg, 12%) 和固体化合物57 (46mg, 15%)。

[0829] 化合物56

[0830] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.08-6.94 (m, 2H), 5.97-5.85 (m, 0.9H), 5.08-4.99 (m, 0.1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 10H), 1.51-1.05 (m, 17H), 0.96 (t, J=7.28, 3H), 0.94 (s, 0.4H), 0.80 (s, 2.6H)。

[0831] LCMSRt=5.531分钟, 以7分钟色谱法, 10-80AB, 纯度98%, MS ESI C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>514, 实测值514。

[0832] SFC Rt=4.251分钟, 以10分钟色谱法, OD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 98% de. (柱: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流动相: A:CO<sub>2</sub> B:乙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且保持40% 2.5分钟, 然后保持5%B 2.5分钟, 流速: 2.5mL/min 柱温: 35℃)。

[0833] 化合物57

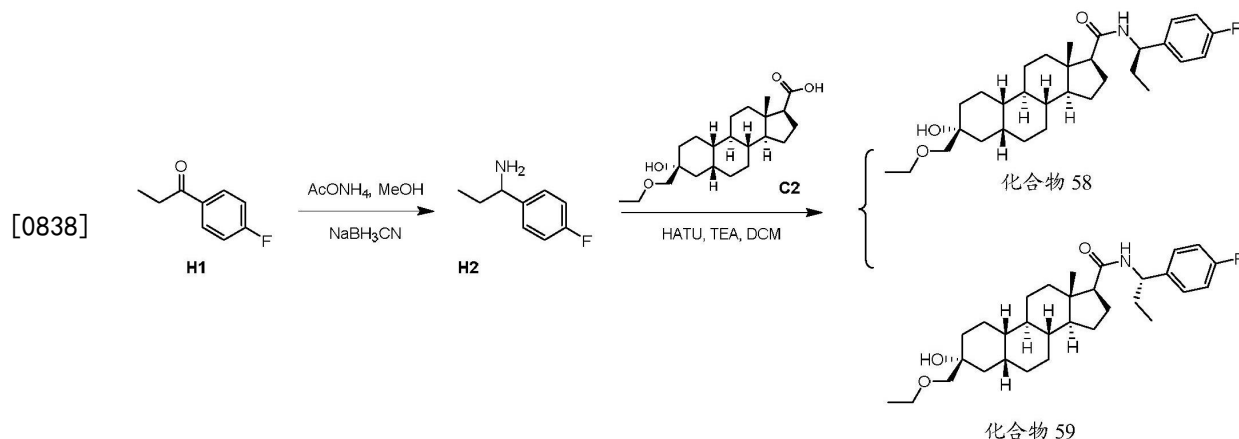
[0834] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 0.2H), 7.08-6.96 (m, 1.8H), 5.94-5.75 (m, 0.9H), 5.02-4.94 (m, 0.1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 5H), 2.36-2.10 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 8H), 1.50-0.97 (m,

18H), 0.95-0.88(m, 3H), 0.87(s, 0.4H), 0.80(s, 2.6H)。

[0835] LCMSRt=5.485分钟,以7分钟色谱法,10-80AB,纯度98%,MS ESI  $C_{32}H_{49}FNO_3$ 的计算值[M+H]<sup>+</sup>514,实测值514。

[0836] SFCRt=2.890分钟,以10分钟色谱法,OD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML,99%de。(柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.,3μm流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5分钟内5%至40%B且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

[0837] 实施例54.合成化合物58和化合物59



[0839] 步骤1(H2).在20℃向可商购的H1(3g,19.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加AcONH<sub>4</sub>(15.1g,196mmol)和NaBH<sub>3</sub>CN(6.18g,98.4mmol)。将混合物在20℃搅拌19小时。添加水(100mL)且生成固体。将混合物过滤。滤液用EtOAc(2x80mL)萃取。合并的有机相用水(2x100mL)、盐水(2x80mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩以得到H2(2.15g,71%),其为白色黄色油状物,其用于下一步而不用进一步纯化。

[0840] 步骤2(化合物58和化合物59)。在25℃向C2(200mg,0.548mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加HATU(312mg,0.822mmol)和TEA(276mg,2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将1-(4-氟苯基)丙-1-胺H2(125mg,0.822mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在40℃搅拌10小时。残余物用冰-水(10mL)淬灭。水相用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用PE:EtOAc=3/1洗脱以得到固体化合物58(100mg,37%,Rf=0.6,在PE/EtOAc=3/1中)和固体化合物59(100mg,37%Rf=0.5,在PE/EtOAc=3/1中)。

[0841] 化合物58(100mg)进一步通过硅胶色谱法,然后通过SFC纯化两次(柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.,3μm流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5min内5%至40%B,且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)以得到化合物58(23mg,产量),其为固体。

[0842] 化合物59(100mg)通过SFC纯化两次(柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.,3μm流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5min内5%至40%B,且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)以得到化合物59(17mg,产量),其为固体。

[0843] 化合物58

[0844] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ7.26-7.21(m,2H),7.05-6.98(m,2H),5.46-5.40(m,1H),4.88(q,J=7.53Hz,1H),3.53(q,J=7.03Hz,2H),3.43(q,J=9.54,2H),2.73(s,1H),2.22-

2.03 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 9H), 1.51-1.02 (m, 17H), 0.89 (t,  $J=7.53$ , 3H), 0.70 (s, 3H)。

[0845] LCMSRt=1.334分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{31}H_{47}FNO_3$  的计算值 $[M+H]^+500$ ,实测值500。

[0846] SFCRt=2.890分钟,以10分钟色谱法,0J\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML,98%de。(柱: Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 $\mu$ m流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5min内5%至40%B,且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

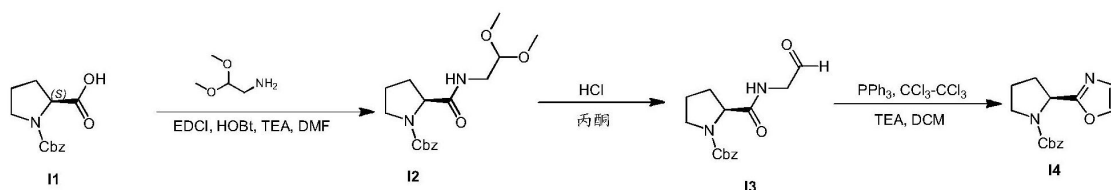
[0847] 化合物59

[0848] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.85 (q,  $J=7.36$ Hz, 1H), 3.53 (q,  $J=6.86$ Hz, 2H), 3.42 (q,  $J=9.12$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.49-0.95 (m, 18H), 0.88 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 0.49 (s, 3H)。

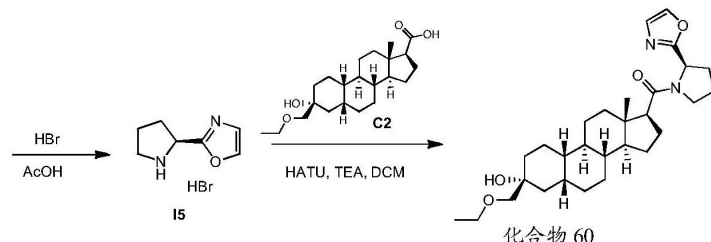
[0849] LCMSRt=1.322分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{31}H_{47}FNO_3$  的计算值 $[M+H]^+500$ ,实测值500。

[0850] SFCRt=2.668分钟,以10分钟色谱法,0J\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML,95%de。(柱: Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 $\mu$ m流动相:A:CO<sub>2</sub> B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5min内5%至40%B,且保持40%2.5分钟,然后保持5%B 2.5分钟,流速:2.5mL/min柱温:35℃)。

[0851] 实施例55.合成化合物60



[0852]



[0853] 步骤1 (I2). 在25℃向可商购的I1 (20g, 80.2mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加2,2-二甲氧基乙胺 (8.43g, 80.2mmol)、HOBT (14g, 104mmol)、EDCI (19.9g, 104mmol) 和TEA (40.5g, 401mmol)。将混合物在25℃搅拌19小时。将混合物过滤,真空浓缩以得到粗产物,将其通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0-70%EtOAc)以得到I2 (20g, 74%),其为油状物。

[0854] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.32 (s, 5H), 5.20-5.00 (m, 2H), 3.55-3.20 (m, 10H), 2.40-1.80 (m, 5H)

[0855] 步骤2 (I3). 在25℃向I2 (9.9g, 29.4mmol) 在丙酮 (200mL, 29.4mmol) 中的溶液中添加HCl (176mL, 1M)。将混合物在25℃搅拌18小时。反应混合物与由100mgI2制备的另一批次合并。反应混合物用乙酸乙酯 (3x150mL) 萃取。合并的有机相用水 (3x300mL) 和盐水 (2x200mL) 洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩以得到I3 (2.4g, 粗物质),其为油状物。

[0856] 步骤3 (I4). 向I3 (2.4g, 8.26mmol) 和全氯乙烷 (3.9g, 16.5mmol) 在二氯甲烷

(100mL)中的搅拌溶液中添加PPh<sub>3</sub> (4.32g, 16.5mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟。然后添加TEA (1.66g, 16.5mmol) 且将混合物在25℃搅拌18小时。将混合物用水 (2x80mL)、盐水 (2x80mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0-65% EtOAc) 以得到I4 (630mg, 32%), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[0857] 步骤4 (I5)。在25℃向I4 (530mg, 1.94mmol) 在AcOH (3mL) 中的溶液中添加HBr (6mL, AcOH中35%)。将混合物在25℃搅拌2小时。添加MTBE (15mL) 且产生固体。将混合物过滤。滤饼用MTBE (15mL) 洗涤且在50℃真空干燥以得到I5 (430mg, crude), 其为固体。

[0858] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.05-4.85 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H)

[0859] 步骤5 (化合物60) 在25℃向2 (200mg, 0.548mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (313mg, 1.30mmol) 和Et<sub>3</sub>N (276mg, 2.73mmol)。将反应混合物在25℃搅拌0.5小时。在25℃将(R)-2-(吡咯烷-2-基) 噁唑氢溴化物I5 (180mg, 0.822mmol) 添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌18小时。反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释且用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩以得到粗产物, 其通过硅胶色谱法使用PE:EtOAc=0:1-1:1纯化以得到化合物60 (190mg), 其为固体。产物进一步通过pre-HPLC纯化 (条件: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -ACN, 柱: Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10um, 梯度时间: 8min) 以得到化合物60 (98mg), 其为固体。固体通过SFC再纯化 (柱: AD (250mm\*30mm, 10um), 条件: 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, 梯度: from 45%, 流速 (ml/min): 80mL/min, 25℃) 以得到化合物60 (67mg, 25%, 其为固体)。

[0860] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.50 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.74-2.42 (m, 2H), 2.30-2.07 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.28-1.04 (m, 10H), 0.77-0.62 (m, 3H)。

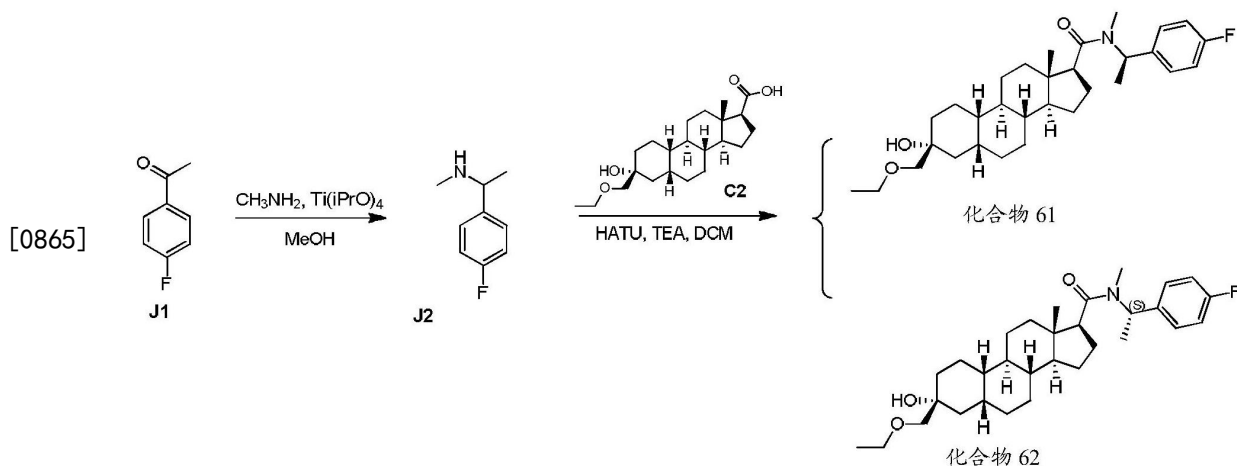
[0861] LCMS Rt=0.977分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%; MS ESI C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的计算值 [M+H]<sup>+</sup> 485, 实测值 485。

[0862] SFC Rt=1.961分钟, 以3分钟色谱层析, AD-H<sub>3</sub>UM<sub>4\_5\_40\_4ML</sub>, 100% de. (柱: Chiralpak AD-3 50\*4.6mm I.D., 3um; 流动相: A: CO<sub>2</sub> B: 异丙醇 (0.05% DEA);

[0863] 梯度: 保持5% 0.2分钟, 然后在1.4分钟内5%至40%B且保持40% 1.05分钟, 然后保持5%B 0.35min; 流速: 4mL/min 柱温: 40℃)。

[0864] 实施例56. 合成化合物61和化合物62





[0866] 步骤1 (J2). 将 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$  (5.31g, 18.7mmol) 添加至MeOH中的甲胺(14.4mL, 2M), 然后添加可商购的J1 (2g, 14.4mmol)。在25℃搅拌3小时后, 添加 $\text{NaBH}_4$  (544mg, 14.4mmol)。将混合物在25℃搅拌18小时, 用水(15mL)淬灭。出现固体, 将其过滤掉。滤液用EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机相用水(2x40mL)、盐水(2x40mL)洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到J2 (2.9g, 不纯的), 其为油状物, 将其直接使用。

[0868] 步骤2. (化合物61和化合物62)。在25℃向C2 (200mg, 0.548mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (312mg, 0.822mmol) 和TEA (276mg, 2.73mmol)。在25℃搅拌0.5小时后, 在25℃添加1-(4-氟苯基)-N-甲基乙胺J2 (134mg, 0.876mmol)。将反应混合物在25℃搅拌18小时, 用EtOAc (30mL) 稀释, 用水(50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩以得到粗物质。粗物质通过硅胶色谱法使用PE/EtOAc=0/1-10/1纯化以得到化合物61 (50mg,  $R_f=0.50$ , 在PE/EtOAc=2/1中) 和化合物62 (50mg,  $R_f=0.45$ , 在PE/EtOAc=2/1中), 其为固体。

[0869] 化合物61进一步通过SFC纯化(柱: AD (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA, 梯度: from 35%, 流速(ml/min): 60mL/min, 25℃) 以得到化合物61 (25mg, 9%), 其为固体。

[0870] 不纯的化合物62 (50mg, 0.100mmol) 用己烷 (3mL) 研磨以得到化合物62 (40mg, 14%), 其为固体。

[0871] 化合物61

[0872]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.22 (m, 2H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 0.9H), 5.28 (s, 0.1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 5H), 2.57 (s, 0.5H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 8H), 1.16-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 0.6H), 0.79 (s, 3H)。

[0873] LCMSRt=1.173分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%; MS ESI  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{FNO}_3$  的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+500$ , 实测值500。

[0874] SFCRt=5.128分钟, 以10分钟色谱法, AD\_3\_IPA\_DEA\_5\_40\_25ML, 98.36% de. (柱: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu\text{m}$  流动相: A:  $\text{CO}_2$  B: 异丙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B且保持40% 2.5分钟, 然后保持5%B 2.5分钟, 流速: 2.5mL/min 柱温: 35℃)

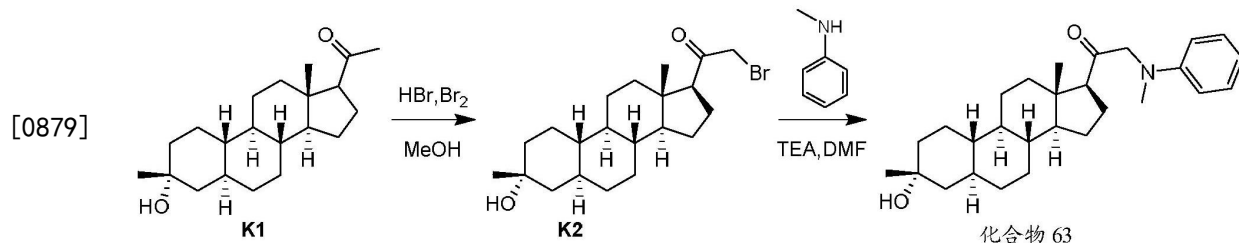
[0875] 化合物62

[0876]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.22 (m, 1.6H), 7.17-7.11 (m, 0.4H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.15-6.09 (m, 0.7H), 5.36-5.28 (m, 0.2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.82-

2.65 (m, 5H), 2.40-2.24 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.50-1.17 (m, 16H), 1.16-1.04 (m, 3H), 0.82 (s, 3H)。

[0877] LCMS Rt=1.178分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%;MS ESI  $C_{31}H_{47}FNO_3$  的计算值  $[M+H]^+$  500,实测值500。

[0878] 实施例57.合成化合物63



[0880] K1的合成公开于W02016/123056。

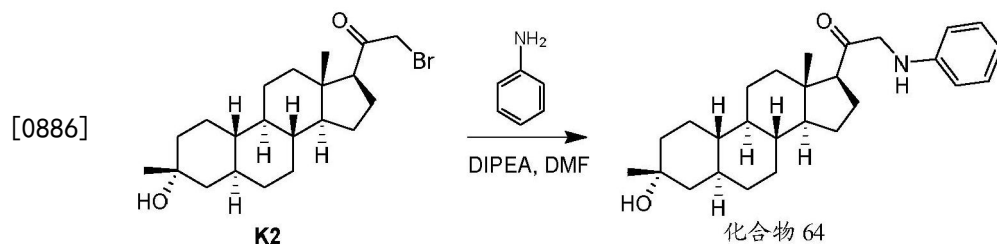
[0881] 步骤1(K2).在25℃向K1(1g, 3.13mmol)在MeOH(10ml)中的溶液中添加HBr(125mg, 0.626mmol, 40%在水中)和Br<sub>2</sub>(500mg, 3.19mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭,且用水(20mL)处理,用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩以得到K2(1.2g),其为固体,将其直接用于下一步。

[0882] 步骤2(化合物63).在25℃向K2(100mg, 0.251mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(32.2mg, 0.301mmol)和TEA(76.1mg, 0.753mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液。混合物通过prep-HPLC纯化(柱:Gemini 150\*25 5u;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度27%-52%B;流量(ml/min):30)以得到化合物63(4mg, 4%),其为固体。

[0883] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.29 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 10H), 1.20 (s, 3H), 1.13-0.92 (m, 6H), 0.73-0.61 (m, 2H), 0.55 (s, 3H)

[0884] LCMS Rt=2.147分钟,以3.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $C_{28}H_{42}NO_2$  的计算值  $[M+H]^+$  424,实测值424。

[0885] 实施例58.合成化合物64

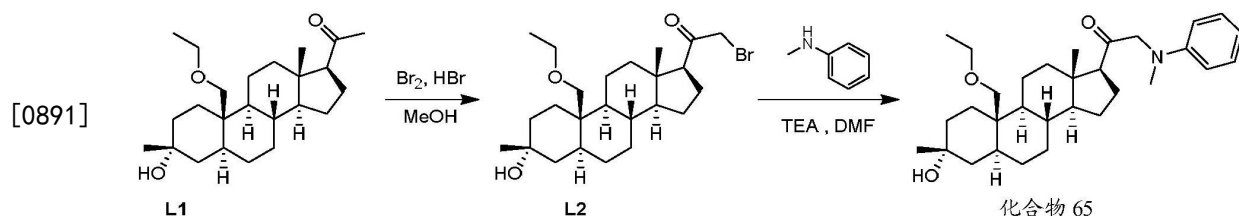


[0887] 步骤1(化合物64).向K2(60mg, 0.151mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIPEA(25.3mg, 0.196mmol)。将混合物在20℃搅拌10分钟。向该混合物添加苯胺(18.2mg, 0.196mmol)。在20℃将混合物再搅拌16小时。将混合物倒入水(10mL)中且用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10um,梯度:70-100%B,条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN,流速:30mL/min)以得到化合物64(10mg, 16.1%),其为固体。

[0888]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 2H), 4.70 (brs, 1H), 4.41-3.86 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 7H), 1.47-1.16 (m, 10H), 1.13-0.96 (m, 6H), 0.79-0.64 (m, 5H).

[0889] LCMS  $R_t=1.173$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度95%,MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ 的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+410$ ,实测值410.

[0890] 实施例59.合成化合物65



[0892] L1的合成公开于W02015/27227.

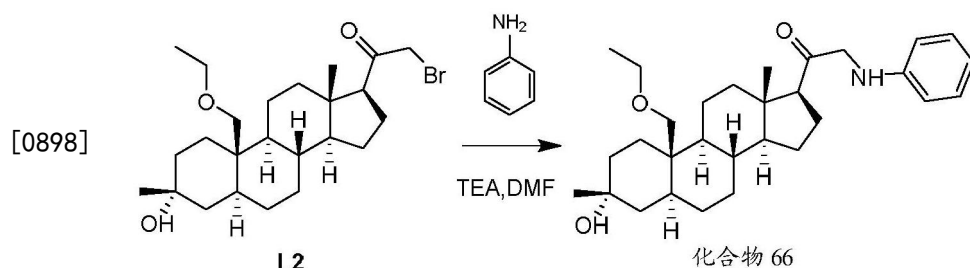
[0893] 步骤1 (L2). 在25℃向L1 (1.2g, 2.77mmol) 在MeOH (10ml) 中的溶液中添加HBr (110mg, 0.554mmol, 40%在水中) 和 $\text{Br}_2$  (442mg, 2.82mmol). 在25℃搅拌16小时后,将混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (10mL) 淬灭,且用水 (20mL) 处理,用EtOAc (2x20mL) 萃取.合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且真空浓缩以得到L2 (1.4g),其为固体将其直接用于下一步.

[0894] 步骤2 (化合物65) 在25℃向L2 (100mg, 0.219mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加N-甲基苯胺 (28mg, 0.262mmol) 和TEA (66.4mg, 657mmol). 将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液.混合物通过prep-HPLC纯化 (柱: Gemini 150\*25 5u; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 梯度 62%-87% B; 流量 (ml/min): 30) 以得到 (化合物65) (3mg, 3%), 其为固体.

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21-7.17 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.53-3.50 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 5H), 1.26-1.14 (m, 15H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).

[0896] LCMS  $R_t=1.254$ 分钟,以2.0分钟色谱法,30-90AB,纯度95%,MS ESI  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_3$ 的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+482$ ,实测值482.

[0897] 实施例60.合成化合物66



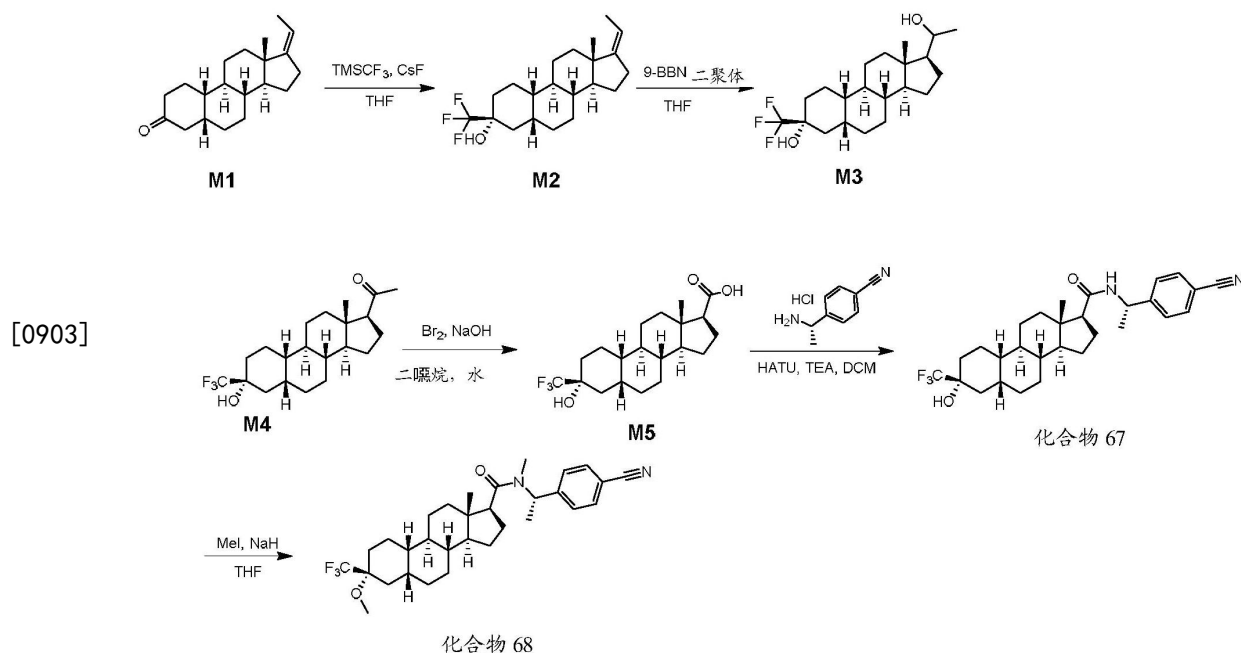
[0899] 步骤1 (化合物66). 在10℃在 $\text{N}_2$ 下向DIPEA (18.2mg, 0.141mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液中添加苯胺 (20.3mg, 0.218mmol). 在10℃搅拌30分钟后,添加L2 (50mg, 0.109mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液.将反应混合物在40℃搅拌16小时.将另一批次的DIPEA (36.5mg, 0.283mmol) 和苯胺 (40.6mg, 0.436mmol) 添加至反应混合物.将反应混合物加热至50℃且在该温度再搅拌16小时.反应混合物用水 (5mL) 处理且用EtOAc (2x10mL) 萃取.合并的有机层

用盐水(10mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到粗物质。粗物质通过prep-HPLC纯化(条件:水(0.05%氢氧化氨v/v-ACN),柱:Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ,梯度时间:8min)。去除溶剂以得到化合物66(19mg,37%),其为固体。

[0900]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.19(t, 2H), 6.72(t, 1H), 6.60(d, 2H), 4.00-3.86(m, 2H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.41-3.35(m, 3H), 2.57(br t, 1H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.07-1.92(m, 2H), 1.71(br d, 4H), 1.65-1.59(m, 3H), 1.51-1.46(m, 4H), 1.39-1.24(m, 5H), 1.23-1.19(m, 5H), 1.15(t, 4H), 1.12-1.06(m, 1H), 1.03-0.94(m, 1H), 0.65(s, 3H)。

[0901] LCMSRt=2.391分钟,以3分钟色谱层析,30-90CD,纯度97.8%,MS ESI  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,实测值468。

[0902] 实施例61.合成化合物67和化合物68



[0904] 步骤1(M2).在 $0^\circ\text{C}$ 向M2(5g, 17.4mmol)和 $\text{CsF}$ (1.32g, 8.70mmol)在THF(50mL)中的混合物中滴加 $\text{TMSF}_3$ (6.17g, 43.4mmol)。将混合物在 $25^\circ\text{C}$ 搅拌1h。向该混合物添加TBAF(52mL, 1M在THF中, 52mmol)。将混合物在 $25^\circ\text{C}$ 再搅拌2小时。将混合物倒入水(100mL)中且用EtOAc(2x50mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=5/1~3/1)以得到不纯的M2(4.6g),其为固体。在 $25\sim 50^\circ\text{C}$ 将粗产物从MeCN(3mL)重结晶以得到M2(2.64g, 40%),其为固体。

[0905]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.16-5.08(m, 1H), 2.40-2.13(m, 3H), 2.05-1.74(m, 6H), 1.73-1.42(m, 12H), 1.30-1.04(m, 6H), 0.88(s, 3H)。

[0906] 步骤2(M3).在 $0^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下向M2(1g, 2.80mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加9-BBN二聚体(2g, 8.19mmol)。将溶液在 $65^\circ\text{C}$ 搅拌1h,将混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后,非常缓慢添加NaOH的溶液(6mL, 5M, 30mmol)。缓慢添加 $\text{H}_2\text{O}_2$ (4g, 35.2mmol, 30%在水中)且内部温度保持低于 $10^\circ\text{C}$ 。将混合物在 $60^\circ\text{C}$ 在 $\text{N}_2$ 下搅拌1小时。将混合物冷却至 $30^\circ\text{C}$ 且添加水(30mL)。反应混合物用EtOAc(30mL)萃取。有机层用盐水(2x20mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且真空浓缩以得到M3(1.43g, 粗物质),其为油状物。

[0907]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.88-3.65(m, 3H), 1.96-1.76(m, 6H), 1.73-1.38(m, 10H),

1.27-1.02(m,11H),0.67(s,3H)。

[0908] 步骤3(M4)。在25℃向M3(1.43g,3.81mmol)在DCM(15mL)中的溶液中缓慢添加DMP(3.23g,7.62mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30mL)中且用DCM(2x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱纯化(PE/EtOAc=5/1~3/1)以得到M4(570mg,40%),其为固体。

[0909]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 2.57-2.51(m,1H),2.20-1.93(m,8H),1.86-1.44(m,13H),1.81-1.06(m,6H),0.62(s,3H)。

[0910] 步骤4(M5)。在0℃将液体溴(1.91g,12.0mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(16.0mL,3M,48.2mmol)。当所有溴溶解时,将混合物用冷二噁烷(4.5mL)稀释且缓慢添加至M4(1.5g,4.02mmol)在二噁烷(6mL)和水(4.5mL)中的搅拌溶液中。该均匀黄色溶液缓慢变无色且形成白色沉淀。将反应混合物在25℃搅拌5小时。剩余的氧化剂用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30mL)淬灭,然后将混合物加热至80℃直到固体材料溶解。溶液用HCl水溶液(3M,30mL)酸化,且固体沉淀。将固体过滤且用水洗涤(3x50mL)以得到固体,将其用甲苯(2x40mL)真空干燥以得到M5(1.1g,73%),其为固体。

[0911]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 11.89(br s,1H),5.73(s,1H),2.29(t, $J=9.4\text{Hz}$ ,1H),1.99-1.87(m,4H),1.85-1.51(m,7H),1.49-1.32(m,5H),1.30-1.15(m,4H),1.12-0.96(m,3H),0.64(s,3H)。

[0912] 步骤5(化合物67)。向M5(200mg,0.534mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加可商购的(S)-4-(1-氨基乙基)苄腈盐酸盐(146mg,0.801mmol)、TEA(269mg,2.66mmol)和HATU(304mg,0.801mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用水洗涤(1mL)且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化(仪器:FB;柱:Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10um;条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN;开始B:58;结束B:88;梯度时间(min):8;100%B保留时间(min):2;流量(ml/min):30;注射:7)以得到化合物67(170mg,63%),其为固体。

[0913]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.62(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),7.42(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),5.53(d, $J=7.2\text{Hz}$ ,1H),5.20-5.08(m,1H),2.21-1.89(m,5H),1.86-1.61(m,8H),1.55-1.39(m,8H),1.30-1.04(m,7H),0.55(s,3H)。

[0914] LCMSRt=1.257分钟,以2分钟色谱层析,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+503$ ,实测值503。

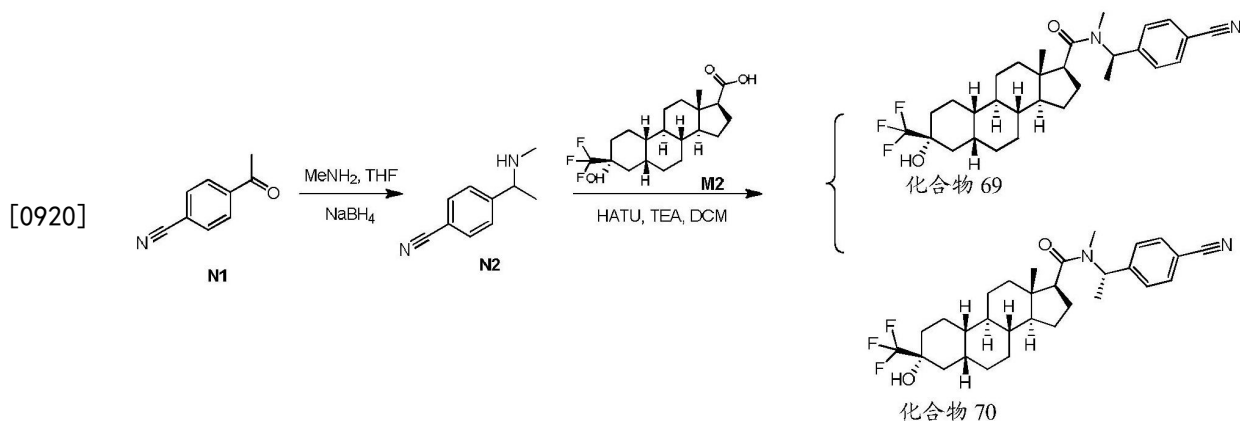
[0915] HPLCRt=6.04分钟,以10分钟色谱法,10-80,100%d.e.

[0916] 步骤6(化合物68)。向化合物67(120mg,0.238mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加NaH(9.51mg,60%,0.238mmol)。将混合物在20℃搅拌15分钟。然后添加MeI(33.7mg,0.238mmol)且将反应在20℃搅拌15分钟。将混合物用水(5mL)淬灭且用EtOAc(2mL)萃取。分离有机层,真空浓缩且通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到化合物68(10mg,8%),其为固体。

[0917]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H),7.42(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H),6.16(d, $J=7.6\text{Hz}$ ,1H),3.36(s,3H),2.80-2.67(m,4H),2.39-2.24(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.98-1.88(m,1H),1.81-1.62(m,8H),1.52-1.02(m,15H),0.82(s,3H)。

[0918] LCMSRt=1.254分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+531$ ,实测值531。

## [0919] 实施例62.合成化合物69和化合物70



[0921] 步骤1 (N2). 将可商购的4-乙酰基苻腈N1 (1g, 6.88mmol) 在MeNH<sub>2</sub> (20.6mL, 41.2mmol, 2M在EtOH中) 中的溶液在20℃搅拌16小时。添加NaBH<sub>4</sub> (1.30g, 34.4mmol) 且将混合物在20℃搅拌2h, 用50%NH<sub>4</sub>Cl (50mL) 淬灭且用EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶色谱法纯化 (PE中的0-20%EtOAc) 以得到不纯的化合物 (900mg, 82%), 其为油状物, 将其直接用于下一步。

[0922] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.66-7.58 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 3.75-.3.67 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 3H)。

[0923] 步骤2。(化合物69和化合物70)。向M2 (160mg, 0.427mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (249mg, 0.640mmol)、TEA (215mg, 2.13mmol) 和4-(1-(甲基氨基)乙基)苻腈N2 (136mg, 0.854mmol)。在25℃搅拌1h后, 反应混合物用水 (20mL) 淬灭且用DCM (3x5mL) 萃取。合并的有机相用HCl (2x20mL, 2M) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩且通过制备型TLC纯化 (PE/EtOAc=2/1) 以得到化合物69 (60mg) 和化合物70 (35mg, 16%), 其为油状物。

[0924] 60mg化合物69通过SFC分离 (柱: AD (250mm\*30mm, 5um), 梯度: 50-50%B (A=0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B=MeOH), 流速: 60mL/min) 以得到不纯的化合物69 (35mg), 将其进一步通过SFC分离 (柱: AD (250mm\*30mm, 5um), 梯度: 50-50%B (A=0.05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B=MeOH), 流速: 60mL/min) 以得到纯的化合物69 (16mg, 7%), 其为固体。

[0925] 化合物69

[0926] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.72-7.57 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.22-6.12 (m, 0.9H), 5.37-5.28 (m, 0.1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 8H), 1.56-1.41 (m, 8H), 1.37-1.06 (m, 7H), 0.92-0.75 (m, 3H)。

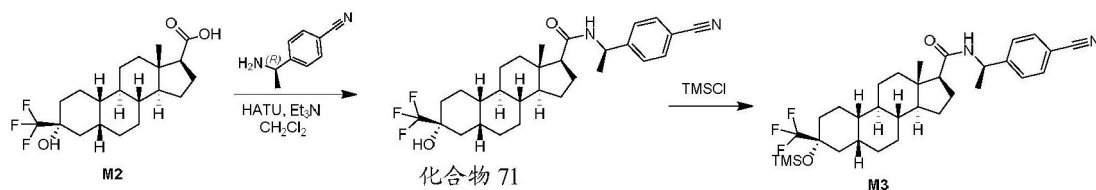
[0927] LCMSRt=3.583分钟, 以7.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>517, 实测值517。

[0928] 化合物70

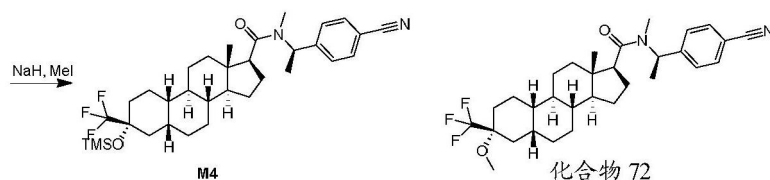
[0929] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.68-7.60 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1.5H), 7.31-7.27 (m, 0.5H), 6.20-6.11 (m, 0.8H), 5.41-5.32 (m, 0.2H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.43-2.44 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.85-1.61 (m, 9H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.41-1.24 (m, 4H), 1.24-1.02 (m, 4H), 0.81 (s, 3H)。

[0930] LCMSRt=3.489分钟, 以7.0分钟色谱法, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>517, 实测值517。

## [0931] 实施例63.合成化合物71和72



## [0932]

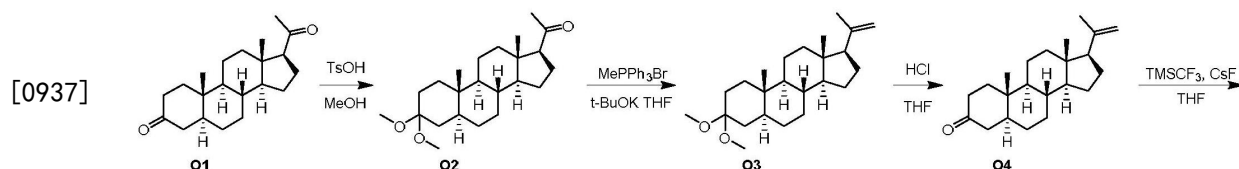


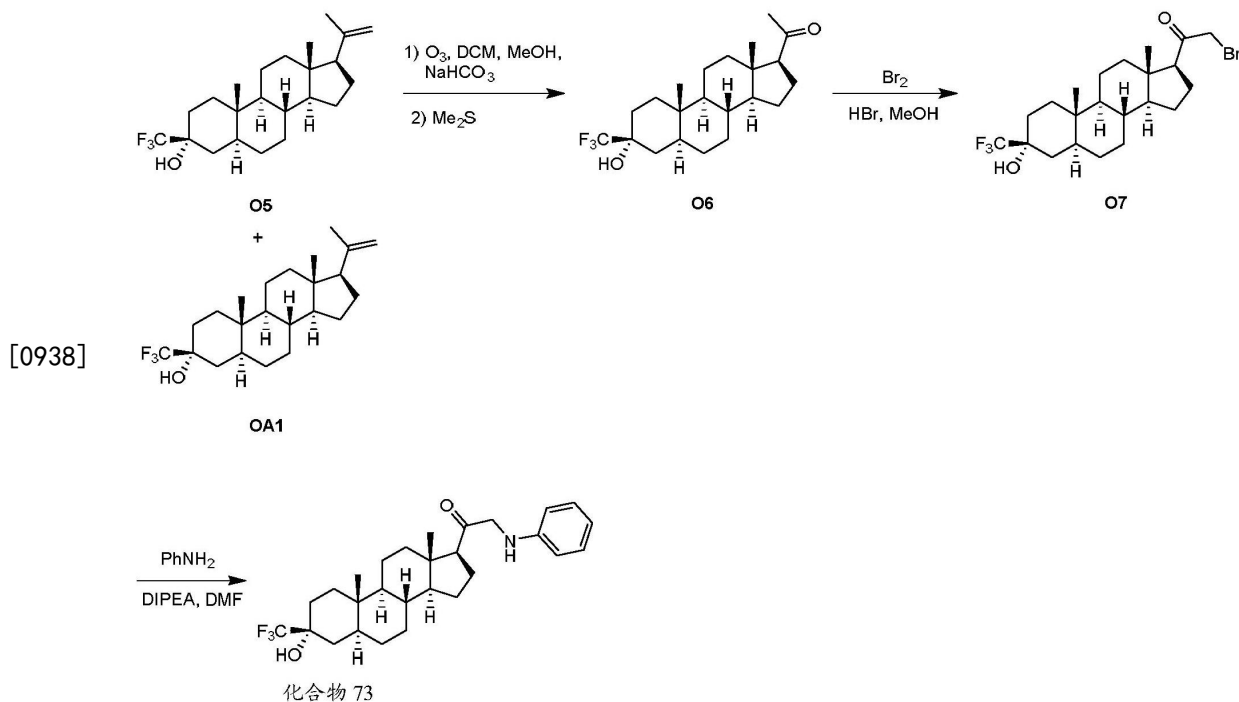
[0933] 步骤1(化合物71).向M2(200mg,0.534mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加HATU(312mg,0.801mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (268mg,2.66mmol)和(R)-4-(1-氨基乙基)苄腈(117mg,0.801mmol)。在25℃搅拌1h后,反应混合物用水(20mL)淬灭且用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩且通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18100\*30mm\*5um),梯度:75-100%B(A=水(0.05% $\text{HCl}$ ),B=MeCN),流速:25mL/min)以得到化合物71(200mg,75%),其为固体。

[0934]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.65-7.59(m,2H),7.44-7.39(m,2H),5.52-5.45(m,1H),5.21-5.12(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.08-1.99(m,2H),1.97-1.89(m,2H),1.87-1.78(m,3H),1.77-1.58(m,5H),1.54-1.45(m,6H),1.35-1.05(m,8H),0.69(s,3H)。

[0935] LCMS  $t_r$ =1.287分钟,以2.0分钟色谱层析,10-80AB,纯度99%,MS ESI  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,实测值503。

## [0936] 实施例64.合成化合物73





[0939] 步骤1 (02): 在25℃向01 (50g, 157mmol) 在MeOH (500mL) 中的溶液中添加4-甲基苯磺酸 (2.70g, 15.7mmol)。将混合物在65℃搅拌1h。将反应混合物冷却至25℃且添加TEA (2.16mL, 15.7mmol)。将混合物搅拌0.5h。沉淀通过过滤收集且用甲醇 (2x100mL) 洗涤以得到02 (50g, 粗物质), 其为白色固体。

[0940]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25-3.05 (m, 6H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.49-1.05 (m, 12H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

[0941] 步骤2 (03): 在25℃向溴代(甲基)三苯基正膦 (73.2g, 205mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中添加t-BuOK (23.0g, 205mmol)。将混合物加热至45℃且搅拌1h。添加02 (50g, 137mmol)。将混合物在45℃搅拌2小时。将混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200mL) 淬灭且用THF (3x100mL) 萃取。有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且过滤以得到包含03的产物混合物 (50g, 500mL), 其用于下一步而不用进一步纯化。

[0942] 步骤3 (04): 向包含03的混合物 (50g, 138mmol) 在THF (500mL) 中的溶液中添加HCl水溶液 (207mL, 1M在水中)。将混合物在25℃搅拌0.5h。将混合物过滤且将滤饼溶于DCM (200mL) 且用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到04 (39g, 90%), 其为固体。

[0943]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 8H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.05 (m, 8H), 1.00 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

[0944] 步骤4 (05): 向04 (27g, 85.8mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中添加 $\text{CsF}$  (25.9g, 171mmol) 和 $\text{TMSCF}_3$  (24.3g, 171mmol)。将混合物在10℃搅拌1h。向该混合物添加水 (10mL) 和TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$  (30g)。将混合物在30℃再搅拌2小时。将混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (500mL), 用水 (2x500mL) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 真空浓缩且通过快速柱纯化 (PE中的DCM/EtOAc (1:1), 0~10%) 以得到05 (27g, 82%) 和副产物05A (3.5g, 11%), 其为固体。



[0945] 05:

[0946]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 10H), 1.01-0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。

[0947] 步骤5 (06). 向05 (1g, 2.6mmol) 在DCM (30mL) 和MeOH (30mL) 中的溶液中添加 $\text{NaHCO}_3$  (1g, 11.9mmol)。在 $-78^\circ\text{C}$ 向该混合物鼓泡臭氧 (1atm) 直到混合物变蓝 (ca. 2min)。将 $\text{N}_2$ 再鼓泡5分钟直到混合物变无色。向该混合物添加 $\text{Me}_2\text{S}$  (1.3g, 20.9mmol), 且将混合物在 $15^\circ\text{C}$ 搅拌16h。将混合物过滤且真空浓缩, 用MeCN (10mL) 研磨以得到06 (0.8g, 80%), 其为固体。

[0948]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.52 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 10H), 1.47-1.11 (m, 9H), 1.03-0.89 (m, 1H), 0.86-0.76 (m, 4H), 0.61 (s, 3H)。

[0949] 步骤6 (07). 在 $25^\circ\text{C}$ 向06 (0.8g, 2.06mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中添加HBr (82.2mg, 0.412mmol, 40%在水中) 和 $\text{Br}_2$  (329mg, 2.10mmol)。将混合物在 $25^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。将混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (10mL) 淬灭, 且用水 (20mL) 处理, 用EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 真空浓缩以得到07 (0.9g, 94%), 其为固体。

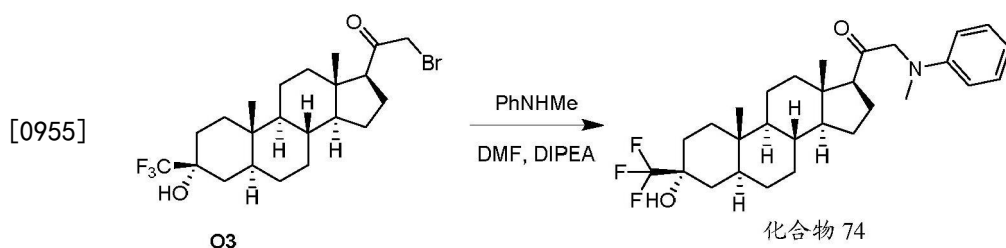
[0950]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95-3.90 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 10H), 1.45-1.15 (m, 9H), 1.00-0.75 (m, 5H), 0.65 (s, 3H)。

[0951] 步骤7 (化合物73). 在 $25^\circ\text{C}$ 向DIPEA (21.4mg, 0.166mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加 $\text{PhNH}_2$  (23.8mg, 0.256mmol)。将反应混合物在 $25^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。添加07 (60mg, 0.128mmol)。将反应混合物在 $40^\circ\text{C}$ 搅拌10小时。反应混合物用水 (5mL) 淬灭。水相用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x10mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物在 $25^\circ\text{C}$ 用 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 研磨以得到化合物73 (20mg, 粗制), 其为固体, 其通过HPLC纯化 (仪器: BQ; 方法: 柱YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um; 条件: 水 (0.05% HCl) - ACN; 梯度80%-100%B; 梯度时间 (min): 9.5) 以得到化合物73 (9mg, 15%), 其为固体。

[0952]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.72 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.69 (s, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 9H), 1.46-1.16 (m, 10H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 4H), 0.64 (s, 3H)。

[0953] LCMS  $R_t=1.228$ 分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478, 实测值478。

[0954] 实施例65. 合成化合物74



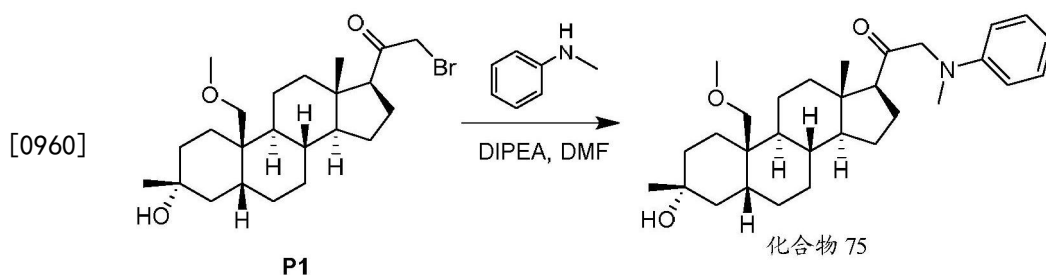
[0956] 步骤1 (化合物74). 在 $25^\circ\text{C}$ 向DIPEA (21.4mg, 0.166mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加 $\text{PhNHMe}$  (27.3mg, 0.256mmol)。将反应混合物在 $25^\circ\text{C}$ 搅拌0.5小时。添加03 (60mg,

0.128mmol)。将反应混合物在40℃搅拌20h且用水(5mL)淬灭。水相用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。在25℃将残余物用H<sub>2</sub>O(10mL)研磨以得到化合物74(21mg,粗制),其为固体。粗产物通过HPLC纯化(仪器:BQ;方法:柱YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度80%-100%B;梯度时间(min):9.5)以得到化合物74(8mg,38%),其为固体。

[0957] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.23-7.17(m,2H),6.71(t,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=8.0Hz,2H),4.11-3.96(m,2H),2.99(s,3H),2.64-2.57(m,1H),2.22-2.08(m,1H),1.99-1.94(m,1H),1.86-1.57(m,9H),1.46-1.19(m,9H),1.18-0.89(m,2H),0.85-0.76(m,4H),0.67(s,3H)

[0958] LCMS Rt=1.227分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%ESI C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>492,实测值492

[0959] 实施例66.合成化合物75



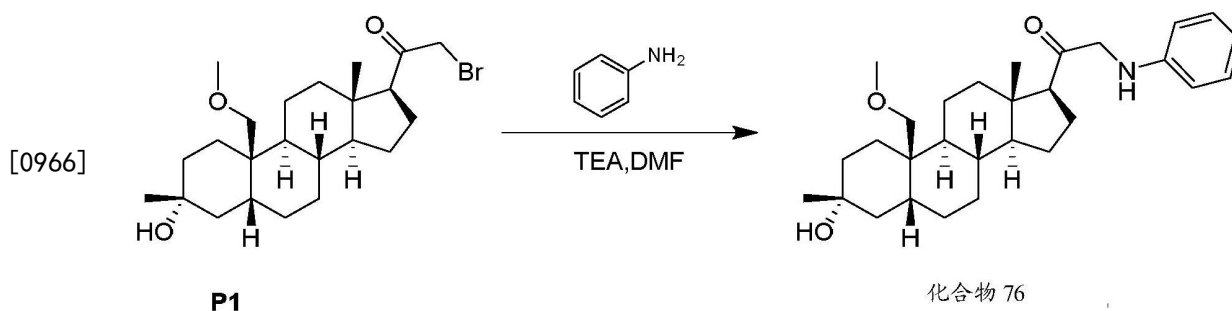
[0961] P1的合成公开于W02016/123056。

[0962] 在10℃在N<sub>2</sub>下向DIPEA(18.8mg,146μmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(24.2mg,226μmol)。将混合物在该温度搅拌30mins。然后添加P1(50mg,0.113mmol)。将混合物在60℃加热16小时。将混合物浓缩以得到淡黄色油状物,其通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18150\*25mm\*5um;条件:水(0.05% HCl)-ACN;梯度63%-88%B;梯度时间(min):9.5)以得到化合物75(7.00mg,13%),其为固体。

[0963] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.35-7.20(m,2H),7.05-6.86(m,3H),4.08-4.03(m,2H),3.58-3.47(m,1H),3.32(s,3H),3.20-3.12(m,1H),3.11(s,3H),2.54(brs,1H),2.20-2.03(m,1H),1.90(s,3H),1.82-1.33(m,12H),1.33-1.06(m,10H),0.58(s,3H)。

[0964] LCMS Rt=0.943分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>468,实测值468。

[0965] 实施例67.合成化合物76



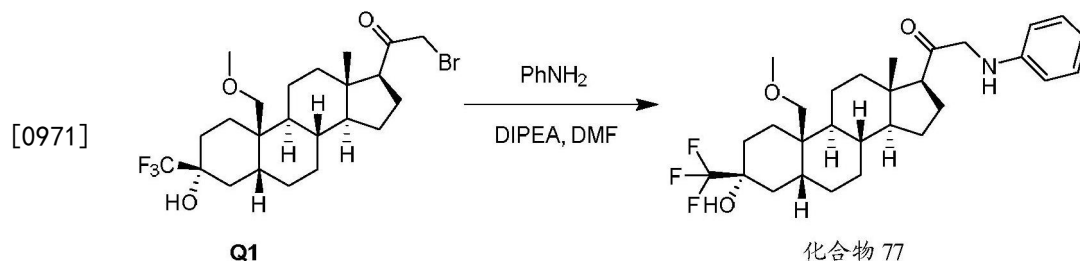
[0967] 步骤1(化合物76)在25℃在N<sub>2</sub>下向P1(100mg,0.226mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加苯胺(25.2mg,0.271mmol)和TEA(68.6mg,0.678mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到

黄色溶液。混合物通过prep-HPLC纯化(柱:Gemini 150\*25 5u;条件:水(0.05% $\text{HCl}$ )-ACN;梯度66%-91%B;梯度时间(min):30)以得到化合物76(15mg,15%),其为固体。

[0968]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.33(m, 4H), 7.24-7.18(m, 1H), 4.24-4.18(m, 2H), 3.53-3.48(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.18-3.13(m, 1H), 2.55-2.45(m, 1H), 2.22-2.12(m, 1H), 1.92-1.84(m, 3H), 1.80-1.71(m, 3H), 1.63-1.40(m, 10H), 1.28-1.15(m, 10H), 0.58(s, 3H)。

[0969] LCMS  $R_t$ =2.014分钟,以3.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,实测值454。

[0970] 实施例68.合成化合物77



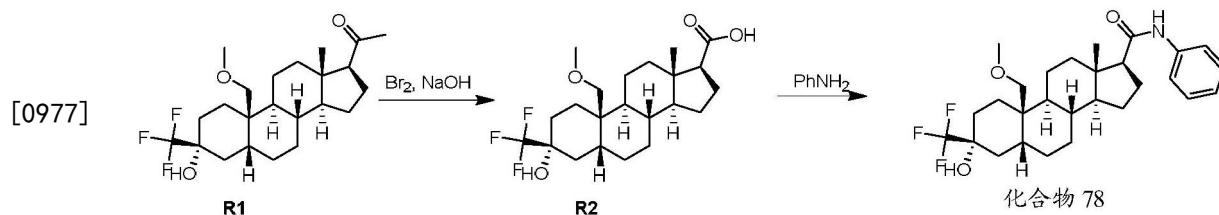
[0972] Q1的合成公开于W02015/27227A1。

[0973] 向Q1(80mg, 0.1614mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加DIPEA(52.1mg, 0.4035mmol)。将混合物在20℃搅拌10分钟。将苯胺(37.5mg, 0.4035mmol)添加至反应混合物。在20℃再搅拌12小时后,将混合物倒入水(20mL)中且用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10um,梯度:78-88%B,条件:水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN,流速:30mL/min)以得到化合物77(35mg,43%),其为固体。

[0974]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.17(m, 2H), 6.76-6.70(m, 1H), 6.62-6.59(m, 2H), 3.28-3.23(m, 1H), 4.68(brs, 1H), 4.0-3.87(m, 2H), 3.50-3.48(m, 1H), 3.31(s, 3H), 2.61-2.54(m, 1H), 2.29-1.68(m, 11H), 1.65-1.21(m, 12H), 0.65(s, 3H)。

[0975] LCMS  $R_t$ =2.273分钟,以3分钟色谱层析,30-90CD,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,实测值508。

[0976] 实施例69.合成化合物78



[0978] R1的合成公开于W02015/27227A1。

[0979] 步骤1(R2).在0℃将液体溴(1.9g, 0.61mL, 11.9mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(9mL, 4M, 36mmol)中。当所有溴溶解时,将混合物用冷二噁烷(0.75mL)稀释且缓慢添加至R1(500mg, 1.2mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.75mL)中的搅拌溶液中。该均匀黄色溶液缓慢变无色且形成白色沉淀。将反应混合物在25℃搅拌16小时。剩余的氧化剂用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1.5mL)淬灭,然后将混合物在80℃加热直到固体材料溶解。用盐酸(3N)酸化溶液得到白色沉淀。将固体过滤且用水(3x20mL)洗涤以得到固体,将其真空干燥以得到R2(600mg,

粗物质), 其为固体。

[0980]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.70 (s, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.07-1.32 (m, 17H), 1.27-0.98 (m, 6H), 0.68-0.56 (m, 3H)。

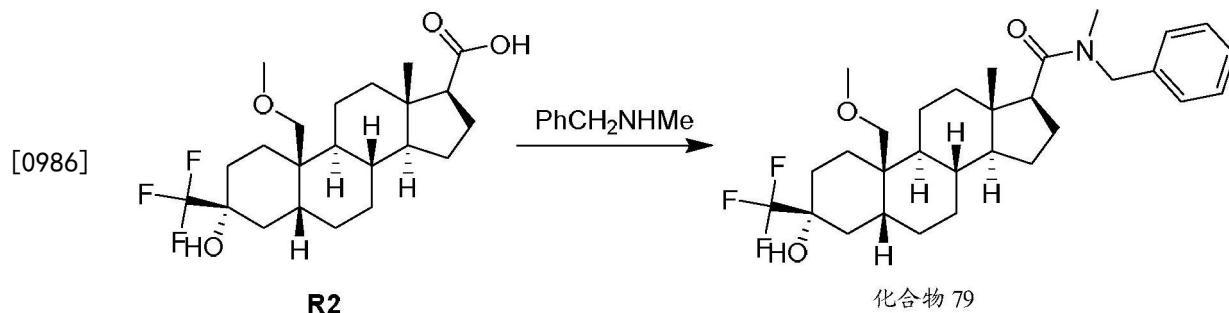
[0981] LCMSRt=0.948分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度97%, MS ESI  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_4$  的计算值  $[\text{M}-\text{H}]^-$  417, 实测值417。

[0982] 步骤2(化合物78)。在25℃向R2 (60mg, 0.14mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加HATU (81.3mg, 0.21mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (72.3mg, 0.71mmol)。在25℃搅拌0.5小时后, 在25℃添加苯胺 (21.2mg, 0.228mmol)。将反应混合物在40℃搅拌10小时且用水 (10mL) 处理。将混合物用 $\text{EtOAc}$  (2x10mL) 萃取。合并的有机相用水 (2x10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18150\*25mm\*5um), 条件: 水 (0.225% FA) -ACN, 梯度: 75-95%B, 梯度时间: 13分钟, 100%B保留时间: 2.5分钟, 流速: 25mL/min) 以得到化合物78 (21mg, 29%), 其为固体。

[0983]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.46 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 7H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.41-1.04 (m, 7H), 0.75 (s, 3H)。

[0984] LCMSRt=1.101分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_3$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  494, 实测值494。

[0985] 实施例70. 合成化合物79

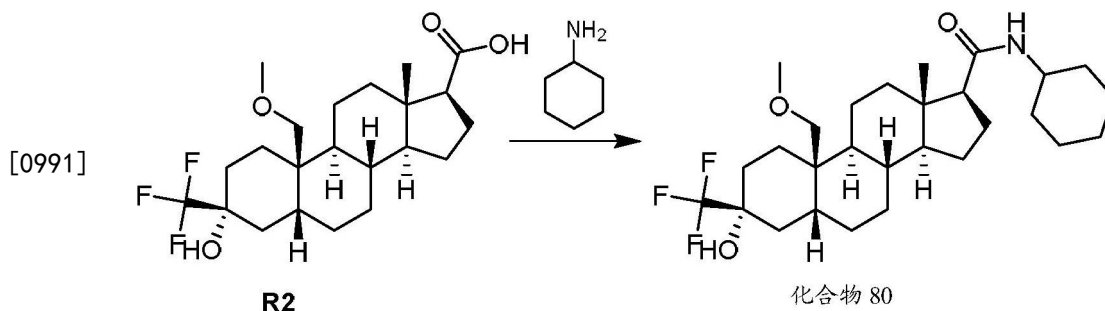


[0987] 步骤1(化合物79)。在25℃向R2 (100mg, 0.23mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加HATU (135mg, 0.35mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (120mg, 1.19mmol)。在25℃搅拌0.5小时后, 在25℃添加N-甲基-1-苯基甲胺 (46mg, 0.38mmol)。将反应混合物在40℃搅拌10小时且用水 (10mL) 处理。将混合物用 $\text{EtOAc}$  (2x10mL) 萃取。合并的有机相用水 (2x10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5um), 条件: 水 (0.225% FA) -ACN, 梯度: 70-100%B, 梯度时间: 13分钟, 100%B保留时间: 2.5分钟, 流速: 25mL/min) 以得到化合物79 (46mg, 37%), 其为固体。

[0988]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 3H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.84-1.59 (m, 7H), 1.54-1.18 (m, 10H), 1.16-0.98 (m, 1H), 0.80 (s, 3H)。

[0989] LCMSRt=1.110分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{NO}_3$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  522, 实测值522。

## [0990] 实施例71.合成化合物80

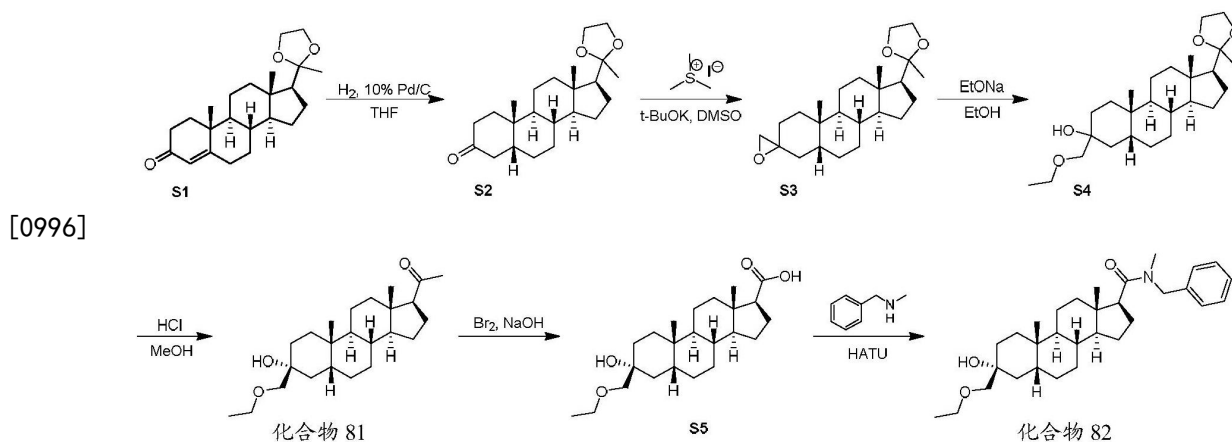


[0992] 步骤1(化合物80). 在25℃向R2(100mg, 0.23mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(135mg, 0.35mmol)和Et<sub>3</sub>N(120mg, 1.19mmol)。在25℃搅拌0.5小时后,在25℃添加环己烷胺(37.6mg, 0.38mmol)。将反应混合物在25℃搅拌10小时且用水(10mL)处理。将混合物用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的有机相用水(2x10mL)和饱和盐水(10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过用MeCN(5mL)研磨纯化以得到化合物80(49mg, 40%),其为固体。

[0993] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ5.16-5.07(m, 1H), 3.87-3.73(m, 1H), 3.54-3.47(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.29-3.24(m, 1H), 2.23-1.86(m, 9H), 1.79-1.62(m, 8H), 1.55-1.33(m, 8H), 1.29-1.02(m, 9H), 0.66(s, 3H)。

[0994] LCMSRt=1.107分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度97%,MS ESI C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>500,实测值500。

## [0995] 实施例72.合成化合物81和化合物82



[0997] S1的合成公开于Russian Chemical Bulletin, 2013, vol. 62, 9p. 2086-2087。

[0998] 步骤1(S2). 向S1(5.00g, 13.9mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加Pd/C(湿的, 1.5g)。将混合物在H<sub>2</sub>(15psi)下在25℃搅拌16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到S2(4.80g, 96%),其为固体。

[0999] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.03-3.80(m, 4H), 3.74(s, 2H), 2.74-2.66(m, 1H), 2.40-1.98(m, 5H), 1.98-1.56(m, 6H), 1.56-1.05(m, 12H), 1.01(s, 3H), 0.78(s, 3H)。

[1000] 步骤2(S3). 将三甲基碘化铈(5.42g, 26.6mmol)和NaH(1.06g, 26.6mmol, 60%纯度)在DMSO(50mL)中的溶液在25℃在N<sub>2</sub>下搅拌1.0h。向反应混合物添加S2(4.80g, 13.3mmol)在DMSO(20mL)中的溶液且将混合物在60℃搅拌4小时。反应用水(50mL)处理且用EtOAc(2x100mL)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩以得到

S3(4.80g,48%),其为固体。

[1001]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.89-3.86(m,4H), 2.63-2.55(m,2H), 2.44-2.33(m,1H), 2.07-1.56(m,8H), 1.50-1.05(m,11H), 1.05-0.93(m,7H), 0.93-0.78(m,2H), 0.76(s,3H)。

[1002] 步骤3(S4)。向无水乙醇(100mL)分5部分添加Na(2.94g,128mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时。将S3(4.8g,12.8mmol)在THF(50mL)中的溶液添加至反应混合物,然后在60℃搅拌5小时。将反应混合物冷却至0℃后,反应混合物通过添加 $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)淬灭。水相用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机相用盐水(2x100 mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到S4(4.80g,89%),其为固体。

[1003]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.06-3.85(m,3H), 3.76-3.65(m,1H), 3.58-3.40(m,2H), 3.26-3.18(m,1H), 2.08-1.56(m,8H), 1.56-1.05(m,21H), 1.05-0.78(m,5H), 0.73(s,3H)。

[1004] 步骤4(化合物81)。在25℃向S4(4.80g,11.4mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中滴加氯化氢(22.8mL,1M在 $\text{H}_2\text{O}$ 中)。将混合物在25℃搅拌10分钟。将混合物倒入水(50mL)。水相用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到不纯的产物,其为固体,其通过硅胶色谱法再纯化以得到化合物81(600mg),其为淡黄色油状物,将其用MeCN(10mL)在25℃研磨2小时以得到化合物81(500mg,10%),其为淡黄色油状物。

[1005] 化合物81的结构通过NOE证实。

[1006]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.58-3.49(q,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $J=14\text{Hz}$ , 2H), 3.47-3.36(q,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=20.8\text{Hz}$ , 2H), 2.72(s, 1H), 2.57-2.48(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 2.18-2.13(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.04-1.78(m, 3H), 1.74-1.58(m, 4H), 1.55-1.32(m, 8H), 1.31-1.12(m, 8H), 1.04-0.96(m, 1H), 0.93(s, 3H), 0.58(s, 3H)。

[1007] LCMS  $R_t=1.113$ 分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+359$ ,实测值359。

[1008] 步骤5(S5)。在0℃将液体溴(848mg,0.271mL,5.31mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(5.30mL,4M,21.2mmol)。当所有溴溶解时,将混合物用冷(0℃)二噁烷(2mL)稀释且缓慢添加至化合物81(200mg,0.531mmol)在二噁烷(2mL)和水(1.5mL)中的搅拌溶液中。该均匀黄色溶液缓慢变无色且形成白色沉淀。将反应混合物在25℃再搅拌16小时。剩余的氧化剂用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1.5mL)淬灭,然后将混合物在80℃加热直到固体材料溶解。溶液用盐酸(3N)酸化得到白色沉淀。将固体过滤且用水洗涤(3x20mL)以得到固体,将其真空干燥以得到S5(380mg,粗物质),其为油状物。

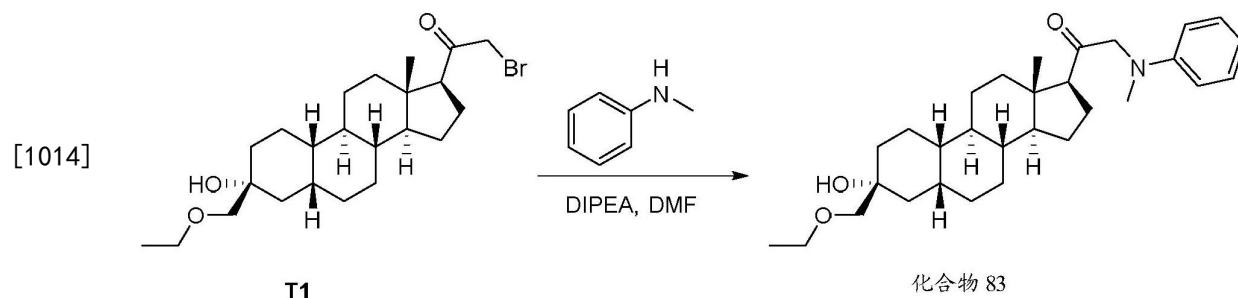
[1009]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.58-3.50(m,2H), 3.46-3.38(m,2H), 2.42-2.34(m,1H), 2.04(s, 1H), 1.96-1.30(m,14H), 1.26-1.10(m,11H), 1.03-0.90(m,4H), 0.71(s,3H)。

[1010] 步骤6(化合物82)。在25℃向S5(200mg,0.528mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加HATU(301mg,0.792mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (266mg,2.63mmol)。在25℃搅拌10分钟后,在25℃将N-甲基-1-苯基甲胺(95.9mg,0.792mmol)添加至反应混合物。将反应混合物在25℃搅拌1.5小时且用冰-水(10mL)淬灭。水相用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x10mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩且所得残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~25%EtOAc)以得到化合物82(100mg),其为固体。化合物82重溶于EtOAc(20mL)且用 $\text{H}_2\text{O}$ (3x20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,真空浓缩以得到化合物82(78mg,31%),其为固体。

[1011]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.08-4.88 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 6H), 1.52-0.98 (m, 17H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

[1012] LCMS  $R_t$ =1.172分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482,实测值482。

[1013] 实施例73.合成化合物83



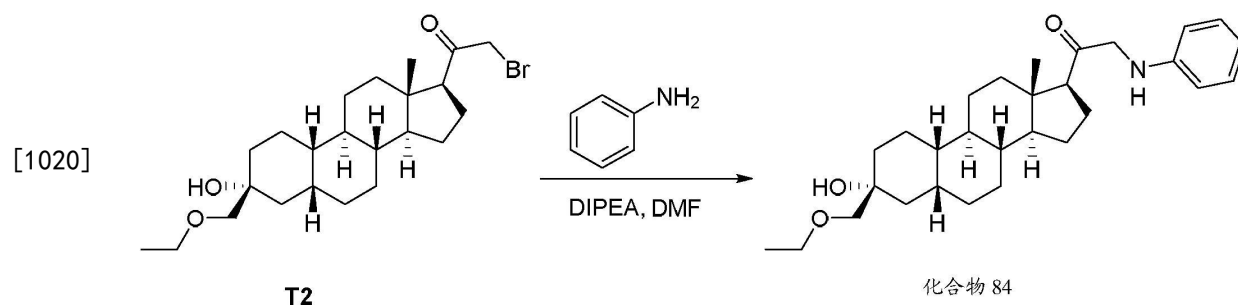
[1015] T1公开于W02015/180679。

[1016] 步骤1 (化合物83).在25℃在 $\text{N}_2$ 下向DIPEA (37.8mg, 0.293mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加N-甲基苯胺 (48.4mg, 0.452mmol)。在25℃搅拌30分钟后,添加T1 (100mg, 226mmol)。将混合物在50℃搅拌16小时且浓缩以得到淡黄色油状物,其通过HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18 100\*30mm\*5um;条件:水 (0.05% $\text{HCl}$ ) -ACN;梯度80%-100%B;梯度时间(min):9.5)以得到化合物83 (32.0mg, 30%),其为固体。

[1017]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.18 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (brs, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 7H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.33-1.02 (m, 10H), 0.67 (s, 3H)。

[1018] LCMS  $R_t$ =1.031分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,实测值468。

[1019] 实施例74.合成化合物84



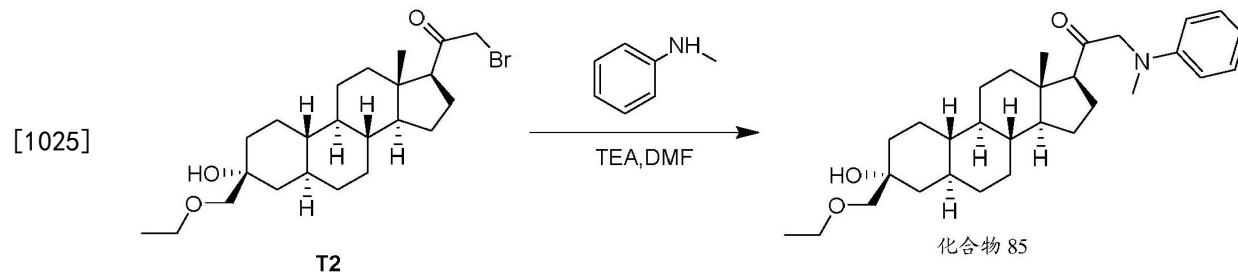
[1021] 步骤1 (化合物84).在25℃在 $\text{N}_2$ 下向DIPEA (37.8mg, 293 $\mu$ mol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加苯胺 (42.0mg, 452 $\mu$ mol)。在25℃搅拌30分钟后,添加T1 (100mg, 0.226mmol)。将混合物在50℃搅拌16小时且浓缩以得到淡黄色油状物,其通过HPLC纯化(柱: YMC-Actus Triart C18100\*30mm\*5um;条件:水 (0.05% $\text{HCl}$ ) -ACN;梯度75%-100%B;梯度时间 (min):8)以得到化合物84 (22.0mg, 21%),其为固体。

[1022]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.13 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 2H),

4.69 (brs, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 7H), 1.53-1.31 (m, 7H), 1.31-0.98 (m, 10H), 0.84 (s, 3H)。

[1023] LCMS Rt=0.989分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $C_{29}H_{44}NO_3$  的计算值  $[M+H]^+$  454,实测值454。

[1024] 实施例75.合成化合物85

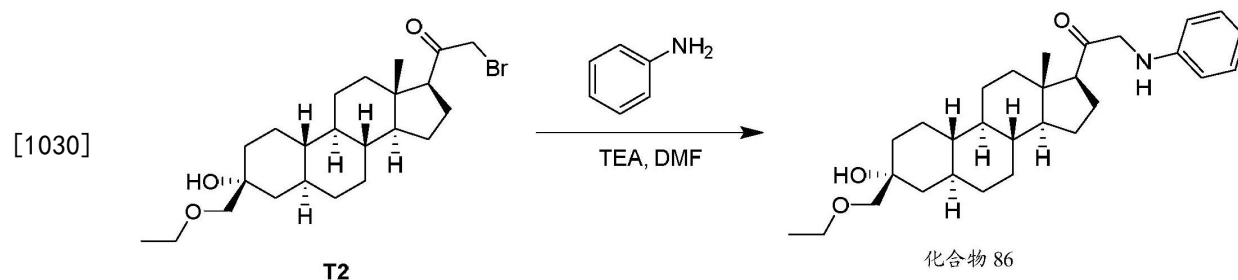


[1026] 步骤1(化合物85).在25℃在 $N_2$ 下向T2 (50mg, 0.113mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加N-甲基苯胺(14.4mg, 0.135mmol) 和TEA (34.3mg, 0.339mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液。将溶液倒入饱和LiCl水溶液(20mL) 中且用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x30mL) 洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到浅色固体。固体通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5um;条件:水(0.05% HCl) -ACN;梯度70%-100%B;梯度时间(min):10) 以得到化合物85(31.0mg, 59%), 其为浅色固体。

[1027]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25-7.13 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.30-1.50 (m, 8H), 1.50-1.05 (m, 14H), 1.05-0.70 (m, 3H), 0.70-0.65 (m, 5H)。

[1028] LCMS Rt=1.029分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $C_{30}H_{46}NO_3$  的计算值  $[M+H]^+$  468,实测值468。

[1029] 实施例76.合成化合物86



[1031] 步骤1(化合物86).在25℃在 $N_2$ 下向T2 (50mg, 0.113mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加苯胺(12.5mg, 0.135mmol) 和TEA (34.3mg, 0.339mmol)。将混合物在25℃搅拌18h以得到黄色溶液。将混合物倒入饱和LiCl水溶液(50mL) 且用EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(2x50mL) 洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到浅色固体,其通过HPLC纯化(柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5um;条件:水(0.05% HCl) -ACN;梯度70%-100%B;梯度时间(min):10) 以得到化合物86(7.00mg, 14%), 其为浅色固体。

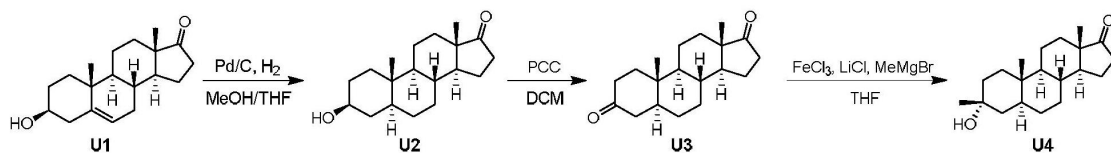
[1032]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25-7.10 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 7H), 1.50-0.92 (m, 15H), 0.90-0.65 (m,



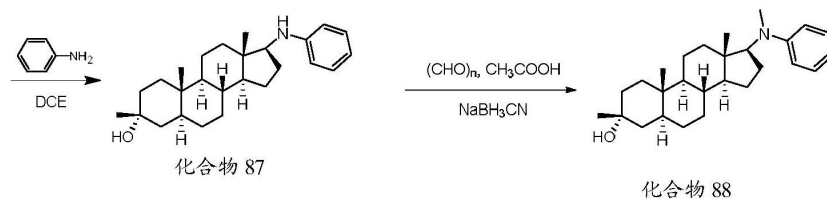
3H), 0.65 (s, 3H)。

[1033] LCMS Rt=1.019分钟,以2.0分钟色谱层析,5-95AB,纯度100%,MS ESI  $C_{29}H_{44}NO_3$  的计算值  $[M+H]^+$  454,实测值454。

[1034] 实施例77.合成化合物87和化合物88



[1035]



[1036] 步骤1 (U2). 向可商购的脱氢异雄酮U1 (47g, 162mmol) 在MeOH (200mL) 和THF (200mL) 中的溶液中添加Pd/C (5g, <1% 水) 且将溶液在30psi氢气下在25℃氢化48小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到U2 (45g, 91%), 其为固体。

[1037]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.65-3.54 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59-1.07 (m, 12H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 6H), 0.74-0.63 (m, 1H)。

[1038] 步骤2 (U3). 在25℃向U2 (160g, 550mmol) 和硅胶 (300g) 在DCM (2L) 中的溶液中添加PCC (237g, 1100mmol)。将混合物搅拌1小时。将溶液过滤且滤饼用DCM (500mL) 洗涤。滤液用PE (2L) 稀释且用硅胶 (100g) 搅拌30分钟。将硅胶过滤掉且用DCM (300mL) 洗涤。合并的滤液真空浓缩以得到U3 (150g, 粗物质), 其为固体。

[1039]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  2.50-2.20 (m, 4H), 2.25-1.90 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 6H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.89-0.75 (m, 4H)。

[1040] 步骤3 (U4). 在 $N_2$ 下将LiCl (6.14g, 145mmol, 无水) 在THF (600mL, 无水) 中的悬浮液在10℃搅拌30mins。在10℃添加 $FeCl_3$  (12.3g, 76.2mmol, 无水)。将混合物冷却至-30℃。在-30℃向该混合物滴加MeMgBr (92.3mL, 3M在乙醚中)。将混合物在-30℃搅拌10分钟。在-30℃添加U3 (20g, 69.3mmol)。将混合物在-15℃搅拌2小时。向该混合物添加柠檬酸 (400mL, 10% aq.)。将混合物用EtOAc (3x200mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (300mL) 洗涤, 用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc = 1/10~1/5) 以得到U4 (18.5g, 88%), 其为固体。

[1041]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.45-2.39 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.08-0.95 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84-0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H)

[1042] 步骤5 (化合物87). 向苯胺 (61mg, 0.656mmol) 在DCE (2mL) 中的溶液中添加U4 (100mg, 0.328mmol) 和HOAc (39.3mg, 0.656mmol)。将混合物在15℃搅拌10分钟。然后添加 $NaBH(OAc)_3$  (127mg, 0.656mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时。将混合物用饱和 $NaHCO_3$

水溶液(20mL)淬灭且用DCM(3x10mL)萃取。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩且通过硅胶色谱法纯化(在(PE和 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ , v:v=100:1)中的0-10%EtOAc)以得到不纯的化合物87(20mg),其为固体,将其用己烷(3mL)研磨。将混合物过滤且滤饼用己烷(3x1mL)洗涤以得到纯的化合物87(12mg,10%),其为固体。

[1043]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17-7.07 (m, 2H), 6.66-6.58 (m, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.35-1.23 (m, 5H), 1.21-1.07 (m, 8H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 7H)。

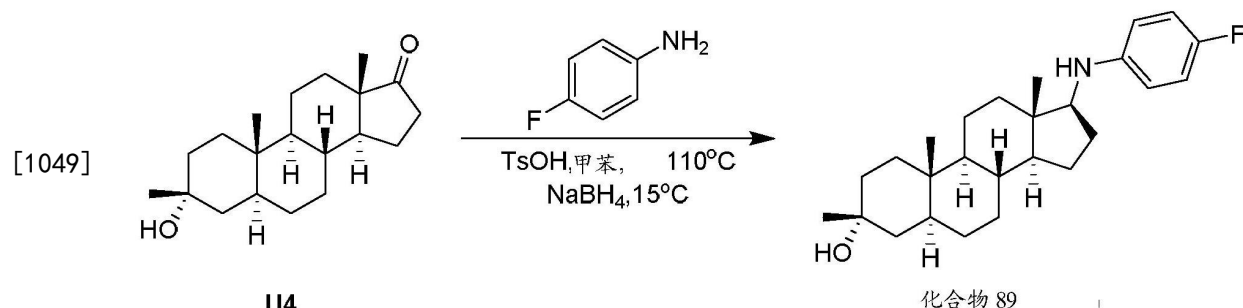
[1044] LCMS Rt=0.918分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,实测值382。

[1045] 步骤6(化合物88)。向化合物87(500mg,1.31mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加乙酸(157mg,2.62mmol)和多聚甲醛(486mg,5.24mmol)。在25℃搅拌2.5小时后,添加氰基硼氢化钠(205mg,3.27mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时且用水(30mL)淬灭,用EtOAc(2x30mL)萃取。有机层用盐水(2x40mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,真空浓缩以得到残余物,其通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=10/1至4/1)以得到化合物88(37mg,12%),其为固体。

[1046]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.17 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.02-1.62 (m, 5H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 4H), 0.75 (s, 3H)。

[1047] LCMS Rt=0.734分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,实测值396。

[1048] 实施例78.合成化合物89



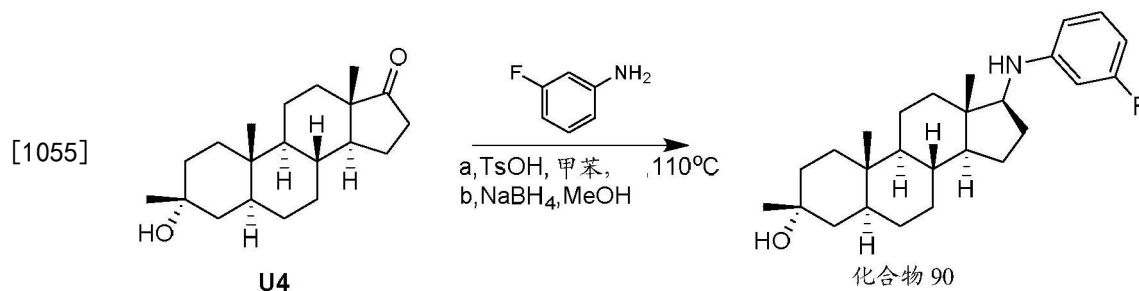
[1050] U4的合成公开于W02016/61527。

[1051] 步骤1(化合物89)。在15℃在 $\text{N}_2$ 下向U4(200mg,0.656mmol)在甲苯(3mL)中的溶液中添加4-氟苯胺(145mg,1.31mmol)和4-甲基苯磺酸(112mg,0.656mmol)。将混合物在110℃回流16小时。冷却至15℃后,添加 $\text{NaBH}_4$ (49.5mg,1.31mmol)。将混合物倒入水(15mL)中且用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且真空浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~15%EtOAc)以得到化合物89(11mg,4%),其为固体。

[1052]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87-6.79 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.21-1.14 (m, 7H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.84-0.69 (m, 7H)。

[1053] LCMSRt=1.066分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{26}H_{39}FNO$ 的计算值 $[M+H]^+$ 400,实测值400.

[1054] 实施例79.合成化合物90



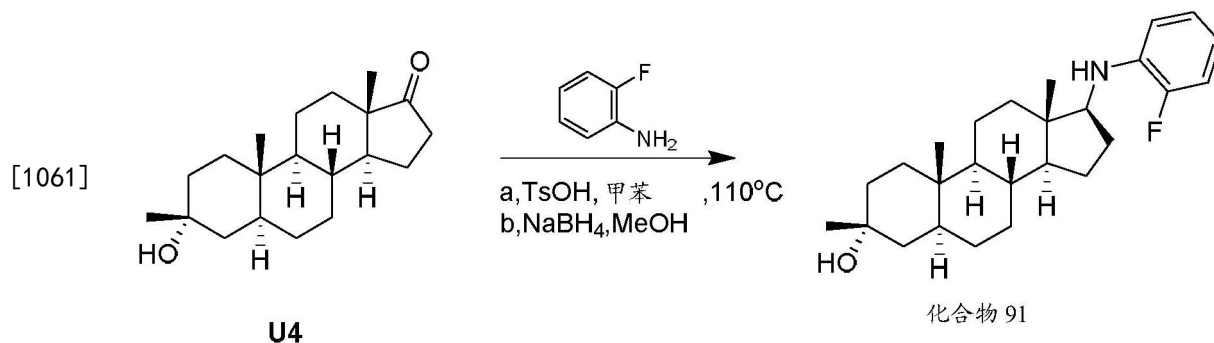
[1056] 步骤1.(化合物90).将U4(200mg,0.656mmol)、3-氟苯胺(109mg,0.984mmol)、4-甲基苯磺酸(56.4mg,0.328mmol)在甲苯(5mL)中的溶液在110℃搅拌12小时。冷却至25℃后,添加NaBH<sub>4</sub>(49.5mg,1.31mmol)和5mL MeOH。将混合物在25℃搅拌30分钟,倒入水(20mL)中且用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18150\*30mm\*4um,梯度:95-95%B(A=0.05% HCl-ACN,B=乙腈),流速:25mL/min)以得到化合物90(16mg,6%),其为固体。

[1057] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1058] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.06-7.00(m,1H),6.38-6.28(m,3H),3.74-3.67(m,1H),3.37-3.30(m,1H),2.26-2.16(m,1H),1.77-1.63(m,3H),1.62-1.57(m,2H),1.54-1.34(m,7H),1.32-1.08(m,11H),1.04-0.85(m,2H),0.83-0.74(m,6H)。

[1059] LCMS Rt=1.309分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度96.5%,MS ESI  $C_{26}H_{39}FNO$ 的计算值 $[M+H]^+$ 400,实测值400.

[1060] 实施例80.合成化合物91



[1062] 步骤1(化合物91).将U4(200mg,0.656mmol)、2-氟苯胺(109mg,0.984mmol)、4-甲基苯磺酸(56.4mg,0.328mmol)在甲苯(5mL)中的溶液在110℃搅拌12小时。冷却至25℃后,添加NaBH<sub>4</sub>(49.5mg,1.31mmol)和5mL MeOH。将混合物在25℃搅拌30分钟,倒入水(30mL)中且用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18150\*30mm\*4um,梯度:93-93%B(A=0.05% HCl-ACN,B=乙腈),流速:25mL/min)以得到化合物91(6mg,2%),其为固体。

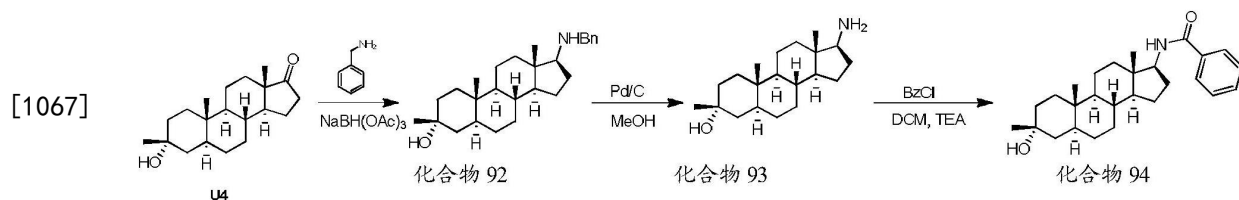
[1063] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1064] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ6.95-6.90(m,2H),6.79-6.74(m,1H),6.56-6.52(m,1H),3.85-3.81(m,1H),3.42-3.35(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.62-1.32(m,

10H), 1.30-1.06 (m, 11H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.83-0.66 (m, 6H)。

[1065] LCMS  $R_t = 1.393$  分钟, 以 2.0 分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度 100%, MS ESI  $C_{26}H_{39}NO$  的计算值  $[M+H]^+ 400$ , 实测值 400。

[1066] 实施例 81. 合成化合物 92、化合物 93 和化合物 94



[1068] 步骤 1 (化合物 92) 将 U4 (3g, 9.85mmol)、苯基甲胺 (4.22g, 39.4mmol)、 $NaBH(OAc)_3$  (5.21g, 24.6mmol)、 $H_2OAc$  (2.36g, 39.4mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (30mL) 中的溶液在 25℃ 搅拌 12 小时。将饱和  $Na_2CO_3$  (10mL) 添加至混合物且搅拌 10 分钟。将混合物倒入水 (20mL) 中且用 DCM (2x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤且真空浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (PE/EtOAc = 1:1) 以得到化合物 92 (2.3g, 59%), 其为固体。化合物 92 (100mg, 0.252mmol) 通过 prep-HPLC 再纯化 (柱: Gemini 150\*25 5u, 梯度: 85-100%, 条件: 水 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) - ACN, 流速: 30mL/min) 以得到化合物 92 (13mg, 13%), 其为固体。

[1069] 结构基于文献 (Steroids, 2011, 1098-1102) 中的类似还原胺化指定。

[1070]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41-7.39 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 8Hz$ , 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 5H), 1.46-1.10 (m, 15H), 1.07-0.82 (m, 7H), 0.77-0.68 (m, 4H)。

[1071] LCMS  $R_t = 0.783$  分钟, 以 2.0 分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度 100%, MS ESI  $C_{27}H_{42}NO$  的计算值  $[M+H]^+ 396$ , 实测值 396。

[1072] 步骤 2 (化合物 93). 向化合物 92 (2.3g, 5.81mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中添加 Pd/C (0.5g, <1% 水)。然后将溶液在 50psi 氢气下在 25℃ 氢化 3h。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到化合物 93 (1.5g, 85%), 其为固体。化合物 93 (100mg, 0.327mmol) 通过硅胶色谱法纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 以得到化合物 93 (14mg, 14%), 其为固体。

[1073]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.67-2.62 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.40-1.09 (m, 16H), 1.01-0.85 (m, 3H), 0.79-0.71 (m, 4H), 0.62 (s, 3H)。

[1074] LCMS  $R_t = 4.746$  分钟, 以 7.0 分钟色谱法, 30-90CD, 纯度 100%, MS ESI  $C_{20}H_{36}NO$  的计算值  $[M+H]^+ 306$ , 实测值 306

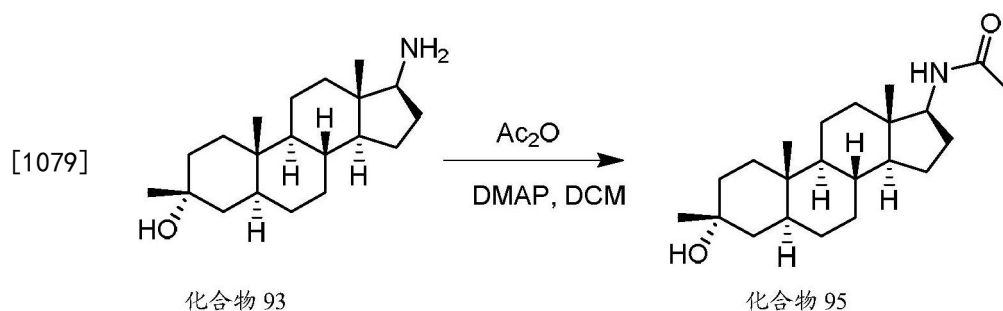
[1075] 步骤 3 (化合物 94). 在 25℃ 向化合物 93 (200mg, 0.65mmol) 和 TEA (164mg, 1.63mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加苯甲酰氯 (182mg, 1.3mmol)。将反应混合物在  $N_2$  下在 25℃ 搅拌 15hrs。反应混合物用饱和  $NH_4Cl$  水溶液 (20mL) 淬灭且用 DCM (20mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤且真空浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化 (EtOAc/PE = 3/1) 以得到化合物 94 (120mg, 45%), 其为固体。

[1076]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.76-7.74 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.63-1.58 (m,

1H), 1.53-1.23(m, 13H), 1.2-1.16(m, 5H), 1.02-0.92(m, 2H), 0.87-0.76(m, 7H)。

[1077] LCMSRt=1.355分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{27}H_{40}NO_2$  的计算值 $[M+H]^+$ 410,实测值410。

[1078] 实施例82.合成化合物95



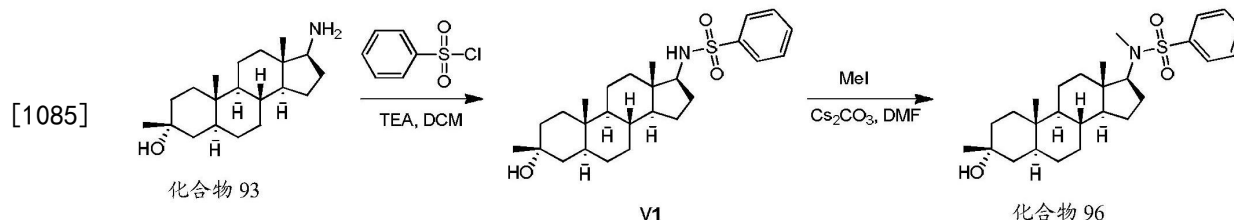
[1080] 步骤1(化合物95).在25℃向化合物93(200mg,0.65mmol)和DMAP(198mg,1.63mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加乙酸酐(132mg,1.3mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入水(10mL)且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=3/1)以得到化合物95(60mg,26%产率),其为固体。

[1081] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1082]  $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 5.25-5.23(m,1H),3.91-3.84(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.97(s,3H),1.71-1.62(m,3H),1.54-1.44(m,4H),1.42-1.04(m,16H),0.99-0.88(m,1H),0.81-0.73(m,4H),0.67(s,3H)。

[1083] LCMS Rt=0.869分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{22}H_{38}NO_2$  的计算值 $[M+H]^+$ 348,实测值348。

[1084] 实施例83.合成化合物96



[1086] 步骤1(化合物96).在0℃向化合物93(200mg,0.65mmol)和TEA(164mg,1.63mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加苯磺酰氯(229mg,1.3mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入水(10mL)中且用DCM(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE/EtOAc=5/1~3/1)以得到V1(80mg,40%),其为固体。

[1087] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1088]  $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.88-7.86(m,2H),7.58-7.48(m,3H),4.37-4.34(m,1H),3.09-3.06(m,1H),1.85-1.72(m,1H),1.63-1.39(m,11H),1.38-1.33(m,1H),1.23-1.15(m,8H),0.95-0.75(m,6H),0.72(s,3H),0.65(s,3H)。

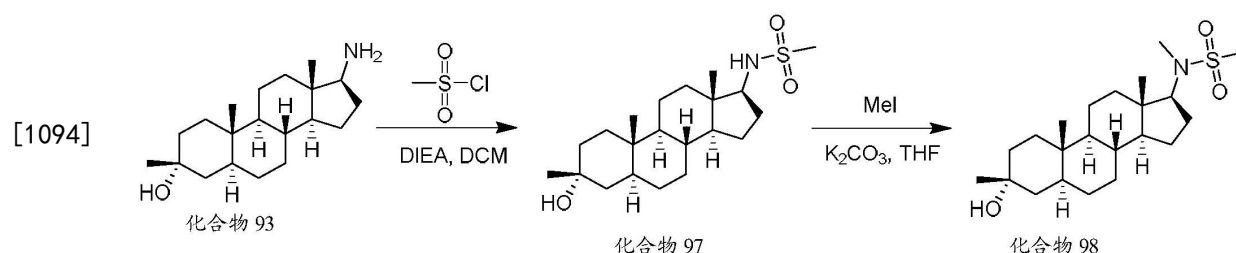
[1089] LCMSRt=1.251分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $C_{26}H_{40}NO_3S$  的计算值 $[M+H]^+$ 446,实测值446。

[1090] 步骤2(化合物96).在25℃向V1(40mg,0.090mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (58.3mg,0.179mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加碘甲烷(19mg,0.134mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将混合物倒入水(10mL)中且用EtOAc(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=5/1至3/1)以得到化合物96(32mg,78%),其为固体。

[1091]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.80-7.78(m,2H),7.57-7.48(m,3H),3.75-3.70(m,1H),2.78(s,3H),1.91-1.89(m,1H),1.66-1.53(m,4H),1.51-1.43(m,3H),1.39-1.09(m,15H),1.02-0.86(m,2H),0.79-0.74(m,7H)。

[1092] LCMS  $R_t$ =1.221分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度98.5%,MS ESI  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{S}$ 的计算值 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 442,实测值442。

[1093] 实施例84.合成化合物97和化合物98



[1095] 步骤1(化合物97).在0℃向化合物93(100mg,0.327mmol)和DIEA(105mg,0.817mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(74.9mg,0.654mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入水(10mL)且用DCM(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=2/1)以得到化合物97(50mg,40%),其为固体。

[1096] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1097]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.13-4.11(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.95(s,3H),2.22-2.12(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.70-1.59(m,3H),1.55-1.35(m,7H),1.29-1.09(m,11H),1.05-0.87(m,2H),0.81-0.73(4H),0.69(s,3H)。

[1098] LCMS  $R_t$ =0.869分钟,以2.0分钟色谱层析,30-90AB,纯度98.8%,MS ESI  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{S}$ 的计算值 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 366,实测值366。

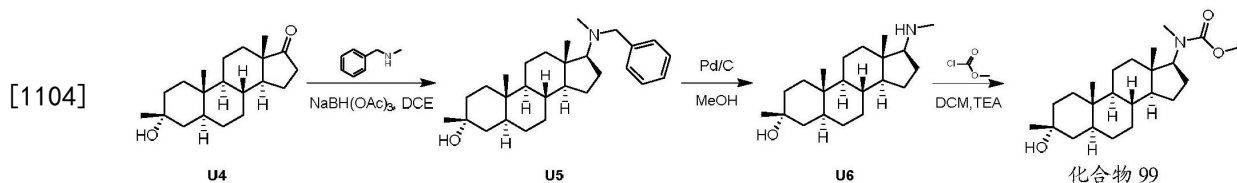
[1099] 步骤2(化合物98).在25℃向化合物97(40mg,0.90mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (84.7mg,260 $\mu\text{mol}$ )在DMF(2mL)中的溶液中添加碘甲烷(29.5mg,0.208mmol)。在25℃搅拌16小时后,将混合物倒入水(10mL)中且过滤。将滤饼浓缩以得到化合物98(35mg,85%),其为固体。

[1100] 结构基于文献(Steroids,2011,1098-1102)中的类似还原胺化指定。

[1101]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.65-3.60(m,1H),2.87(s,3H),2.77(s,3H),1.92-1.81(m,2H),1.75-1.57(m,4H),1.53-1.43(m,4H),1.36-1.12(m,13H),1.06-0.89(m,2H),0.77-0.73(m,7H)。

[1102] MS ESI  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,实测值398。

[1103] 实施例85.合成化合物99



[1105] 步骤1 (U5). 将U4 (3g, 9.85mmol)、N-甲基-1-苯基甲胺 (4.77g, 39.4mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5.21g, 24.6mmol) 和HOAc (2.36g, 39.4mmol) 在1,2-二氯乙烷 (30mL) 中的溶液在60℃搅拌12hrs。然后将饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (10mL) 添加至混合物且将混合物搅拌10分钟。将混合物倒入水 (20mL) 中且用DCM (2x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且真空过滤浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (PE/EtOAc=1/1) 以得到U5 (0.5g, 12%), 其为固体。

[1106] 结构基于文献 (Steroids, 2011, 1098-1102) 中的类似还原胺化指定。

[1107] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.64-3.36 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 7H), 1.32-1.04 (m, 12H), 0.98-0.86 (m, 5H), 0.78-0.71 (m, 4H)。

[1108] 步骤2 (U6)。在25℃, 向U5 (500mg, 1.22mmol) 在THF/MeOH (10mL, 1/1) 中的溶液中添加Pd/C (0.5g, 水<1%)。溶液在50psi氢气下在25℃氢化16小时。将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩以得到U6 (300mg, 60%), 其为固体。

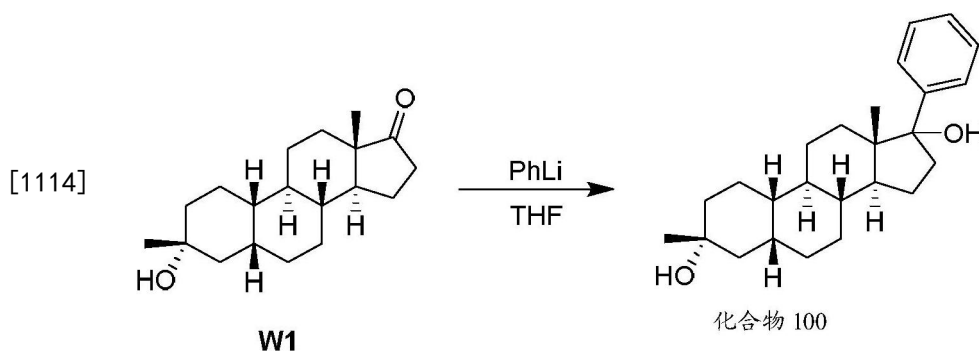
[1109] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45-2.43 (m, 4H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.63-1.43 (m, 9H), 1.60-1.36 (m, 6H), 1.35-1.11 (m, 5H), 1.03-0.82 (m, 3H), 0.77-0.74 (m, 4H), 0.69 (s, 3H)。

[1110] 步骤3 (化合物99)。在0℃向U6 (100mg, 0.31mmol) 和TEA (69.2mg, 0.69mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (58.9mg, 0.62mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入水 (10mL) 中且用DCM (2x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=5/1~3/1) 以得到化合物99 (27mg, 23%), 其为固体。

[1111] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07-3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.90-1.31 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 13H), 1.10-0.81 (m, 3H), 0.79-0.73 (m, 4H), 0.69 (s, 3H)。

[1112] LCMS Rt=1.259分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度99.3%, MS ESI C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>378, 实测值378。

[1113] 实施例86. 合成化合物100



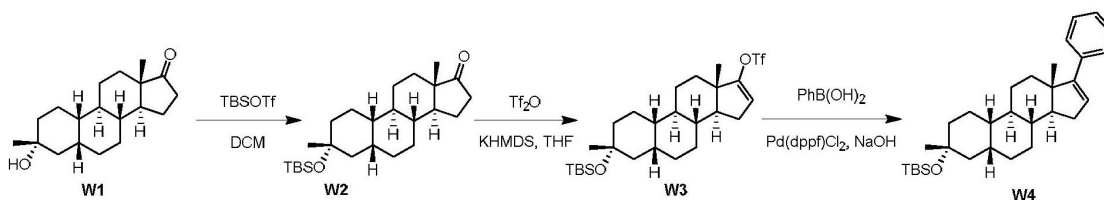
[1115] W1的合成公开于W02014/169833。

[1116] 步骤1 (化合物100). 向W1 (0.24g, 0.83mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加PhLi (11mL, 1.5M在醚中, 16.5mmol)。将混合物在65℃搅拌4h。冷却后, 添加NH<sub>4</sub>Cl (10mL, 饱和)。将混合物用EtOAc (20mL) 萃取。分离有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩, 通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc=6/1至5/1) 以得到化合物100 (120mg), 其为浅棕色油状物。将粗物质溶于MeCN (20mL) 且添加水 (5mL)。将混合物真空浓缩以得到棕色油状物。将残余物溶于DCM (3mL) 且真空浓缩以得到化合物100 (83mg, 27%), 其为浅色固体。

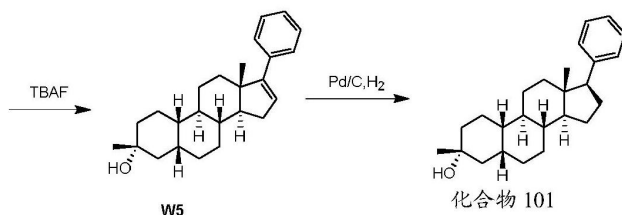
[1117] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.86 (brs, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.53-1.41 (m, 5H), 1.34-1.20 (m, 10H), 1.13-0.92 (m, 7H), 0.48-0.37 (m, 1H)。

[1118] LCMS Rt=0.975分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度98.2%, MS ESI C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>的计算值 [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 333, 实测值333。

[1119] 实施例87. 合成化合物101



[1120]



[1121] 步骤1 (W2). 在0℃向W1 (5g, 17.2mmol) 和2,6-二甲基吡啶 (4.59g, 42.9mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中滴加三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯 (9.09g, 34.4mmol)。在25℃搅拌16小时后, 反应混合物用水 (100mL) 淬灭且用EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (100-200目硅胶, PE/EtOAc=10/1) 以得到W2 (6g, 86%), 其为油状物。

[1122] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50-2.40 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.70-0.95 (m, 18H), 0.95-0.60 (m, 1H), 0.95-0.75 (m, 12H), 0.07 (s, 6H)。

[1123] 步骤2 (W3). 在0℃向KHMDS (9.88mL, 1M在THF中) 添加W2 (2g, 4.94mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。温热至20℃且在20℃搅拌30分钟后, 在0℃添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (2.64g, 7.41mmol) 在THF (15mL) 中的溶液。将混合物温热至20℃且在20℃搅拌17小时。然后将混合物用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x30mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0-10% EtOAc, 60mins) 以得到W3 (1.47g, 56%), 其为油状物。

[1124] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.56 (s, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.55-1.05 (m, 15H), 0.96 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 9H), 0.08 (s, 6H)。

[1125] 步骤3 (W4). 向W3 (200mg, 0.372mmol)、苯基硼酸 (58.8mg, 0.48mmol) 和Pd (dppf)



$\text{Cl}_2$  (28.3mg, 0.0372mmol) 在 THF (4mL) 中的混合物中, 添加 NaOH (0.24mL, 2M 在水中)。将混合物在真空脱气且用  $\text{N}_2$  吹洗。将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时。反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3mL) 淬灭且用 EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 且浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE 中的 0% 至 5% EtOAc) 以得到 W4 (232mg, 粗物质), 其为油状物。

[1126]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.91-5.87 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 7H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 5H), 1.37-1.18 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.02-0.70 (m, 8H), 0.07 (s, 6H)。

[1127] 步骤 5 (W5)。在  $80^\circ\text{C}$  向 W4 (232mg, 0.499mmol) 在 THF (2mL) 中的混合物中添加 TBAF (332mg, 0.998mmol)。在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 18h 后, 将混合物冷却至  $15^\circ\text{C}$ , 且用水 (5mL) 处理且用 EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (2x10mL) 洗涤, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE 中的 0~10% EtOAc) 以得到 W5 (160mg, 94% 产率, 2步), 其为油状物。

[1128]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 5.91-5.87 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.52-1.48 (s, 3H), 1.48-1.32 (m, 3H), 1.32-1.15 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 3H)。

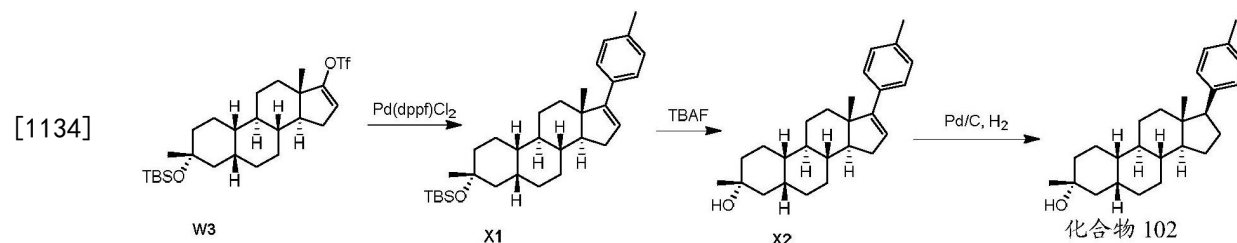
[1129] 步骤 6 (化合物 101)。在  $\text{N}_2$  下向 W5 (130mg, 0.37mmol) 在 EtOAc (15mL) 中的溶液中添加 Pd/C (湿, 10%, 0.1g)。悬浮液在真空脱气且用  $\text{H}_2$  吹洗三次。将混合物在  $\text{H}_2$  (15psi) 下在  $15^\circ\text{C}$  搅拌 0.5 小时以得到黑色悬浮液。将混合物过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE 中的 0~10% EtOAc) 以得到化合物 101 (33mg, 25%), 其为固体。

[1130] 化合物 101 的结构通过 X-射线晶体学证实。

[1131]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.52-1.41 (m, 4H), 1.41-1.38 (s, 2H), 1.38-1.21 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 2H), 1.05-0.79 (m, 2H), 0.46 (s, 3H)。

[1132] LCMS Rt = 1.398 分钟, 以 2 分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度 100%, MS ESI  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ 335$ , 实测值 335。

[1133] 实施例 88. 合成化合物 102



[1135] 步骤 1 (X1)。向 W3 (200mg, 0.372mmol)、对甲基苯基硼酸 (65.6mg, 0.48mmol) 和 Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (28.3mg, 0.0372mmol) 在 THF (4mL) 中的混合物中, 添加 NaOH (0.24mL, 2M 在水中)。将混合物在真空脱气且用  $\text{N}_2$  吹洗。将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时。反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3mL) 淬灭且用 EtOAc (2x5mL) 萃取, 合并的层用盐水 (10mL) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 且真空浓缩。产物通过快速色谱法在二氧化硅上纯化 (PE 中的 0% 至 5% EtOAc) 以

得到X1 (240mg, 不纯的), 其为油状物。

[1136]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.89-5.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.33-2.15 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 7H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.81 (m, 6H), 0.07 (s, 6H)。

[1137] 步骤2 (X2)。在80℃向X1 (232mg, 0.484mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加TBAF (322mg, 0.968mmol)。在80℃搅拌18h后, 将混合物冷却至15℃, 且用水 (5mL) 处理且用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~10% EtOAc) 以得到X2 (100mg, 56% 产率, 2步), 其为油状物。

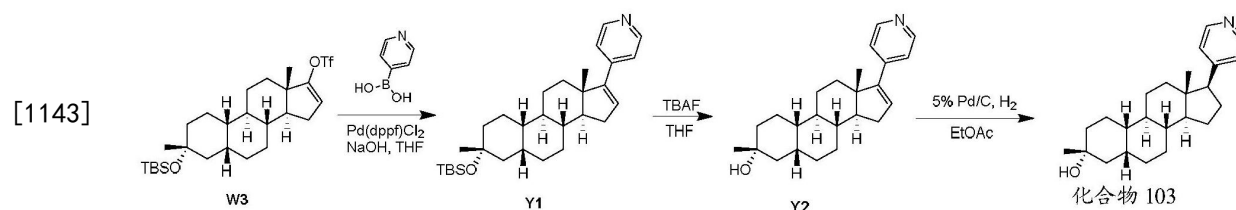
[1138]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.25 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.87-5.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.40-1.12 (m, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H)。

[1139] 步骤3 (化合物102)。在 $\text{N}_2$ 下向X2 (100mg, 0.274mmol) 在EtOAc (5mL) 中的溶液中添加Pd/C (湿, 10%, 0.1g)。悬浮液在真空脱气且用 $\text{H}_2$ 吹洗三次。将混合物在 $\text{H}_2$  (15psi) 下在15℃搅拌0.5小时以得到黑色悬浮液。将混合物过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~10% EtOAc) 以得到化合物102 (17mg, 17%), 其为固体。

[1140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12-7.05 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.72 (m, 5H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 7H), 1.15-0.90 (m, 3H), 0.46 (s, 3H)。

[1141] LCMSRt=1.472分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度98%, MS ESI  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}$  的计算值 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  349, 实测值349。

[1142] 实施例89. 合成化合物103



[1144] 步骤1 (Y1)。在 $\text{N}_2$ 下向W3 (200mg, 0.372mmol)、吡啶-4-基硼酸 (59.3mg, 0.483mmol) 和NaOH (0.241mL, 2M在水中) 在THF (4mL) 中的混合物中添加Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (5mg, 0.00656mmol)。将悬浮液在80℃搅拌1h, 然后冷却至环境温度。反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$  (3mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩。粗产物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (PE中的0%至5% EtOAc) 以得到Y1 (210mg, 不纯的), 其为油状物。

[1145]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53-8.45 (d, 2H), 7.31-7.20 (d, 2H), 6.20-6.10 (m, 1H), 2.32-2.20 (s, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 6H), 1.38-1.12 (m, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.91-0.81 (m, 5H), 0.06 (s, 6H)。

[1146] 步骤2 (Y2)。向Y1 (210mg, 不纯的) 在THF (2mL) 中的混合物中添加TBAF (328mg, 0.985mmol)。反应溶液在80℃搅拌18小时。添加水 (5mL)。将混合物用EtOAc (2x10mL) 萃取。

合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速柱纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到Y2(56mg,32%产率,2步),其为固体。

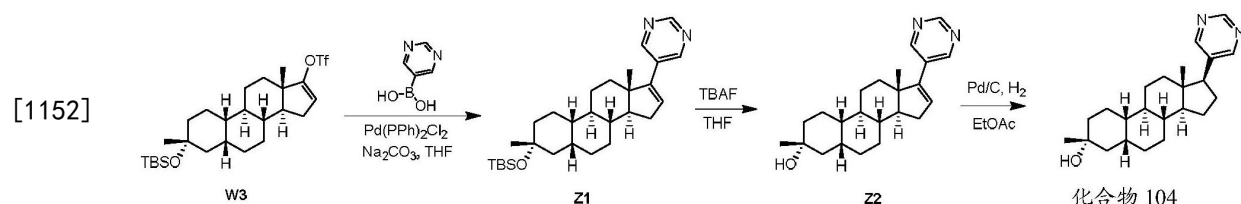
[1147]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55-8.45(m, 2H), 7.31-7.20(m, 2H), 6.19-6.15(m, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.91-1.80(m, 3H), 1.80-1.60(m, 3H), 1.58-1.39(m, 7H), 1.39-1.12(m, 9H), 1.03(s, 3H)。

[1148] 步骤3(化合物103)。在 $\text{N}_2$ 下向Y2(56mg, 0.159mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg, 5%, 湿的)。将混合物在 $\text{H}_2$ (15psi)下在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮液,将其过滤且浓缩以得到化合物103(10mg),其为固体。

[1149]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52-8.40(m, 2H), 7.16-7.08(m, 2H), 2.69-2.60(m, 1H), 2.11-2.05(m, 1H), 2.05-1.90(m, 1H), 1.90-1.75(m, 4H), 1.71-1.52(m, 4H), 1.52-1.45(m, 3H), 1.38-1.22(m, 7H), 1.22-0.95(m, 5H), 0.92-0.81(m, 2H), 0.45(s, 3H)。

[1150] LCMSRt=0.570分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+354$ ,实测值354。

[1151] 实施例90.合成化合物104



[1153] 步骤1(Z1)。向W3(200mg, 0.372mmol)、吡啶-5-基硼酸(69.1mg, 0.558mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.372mL, 2M在水中)在THF(10mL)中的混合物中添加Pd( $\text{PPh}_3$ ) $_2\text{Cl}_2$ (5mg, 0.00712mmol)。将混合物在真空脱气且用 $\text{N}_2$ 吹洗。将反应混合物在80℃搅拌5hrs,冷却至环境温度,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(3mL)淬灭且用EtOAc(2x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化(PE中的0%至15%EtOAc)以得到Z1(140mg, 81%),其为油状物。

[1154] 化合物104的结构通过X-射线晶体学证实。

[1155]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06(s, 1H), 8.72(s, 2H), 6.12-6.08(m, 1H), 2.35-2.25(s, 1H), 2.12-1.95(m, 2H), 1.87-1.51(m, 7H), 1.62-1.42(m, 4H), 1.42-1.38(m, 4H), 1.38-1.12(m, 7H), 1.00(s, 3H), 0.91-0.81(m, 8H), 0.06(s, 6H)。

[1156] 步骤2(Z2)。向Z1(140mg, 不纯的)在THF(2mL)中的混合物中,添加TBAF(199mg, 0.598mmol)。所得溶液在80℃搅拌18小时。添加水(5mL)。将混合物用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到Z2(70mg, 67%),其为固体。

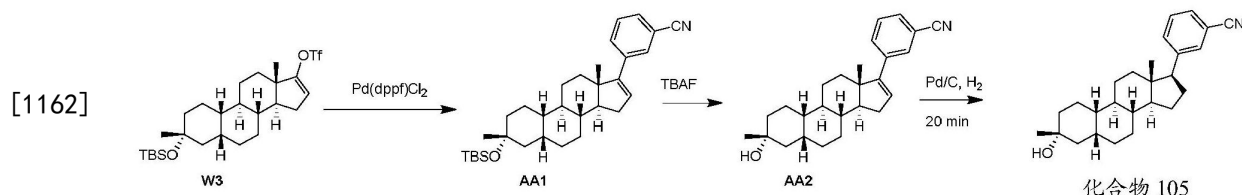
[1157]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06(s, 1H), 8.72(s, 2H), 6.11-6.05(m, 1H), 2.32-2.15(m, 1H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.91-1.72(m, 4H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.61-1.59(m, 1H), 1.57-1.42(m, 5H), 1.42-1.25(m, 8H), 1.25-1.15(m, 2H), 1.00(s, 3H)。

[1158] 步骤3(化合物104)。在 $\text{N}_2$ 下向Z2(100mg, 0.283mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg, 5%, 湿的)。将混合物在 $\text{H}_2$ (15psi)在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮液,将其过滤且浓缩以得到化合物104(31mg, 31%),其为固体。

[1159]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 7H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.22-1.08 (m, 3H), 0.51 (s, 3H)。

[1160] LCMSRt=1.017分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ 的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,实测值355。

[1161] 实施例91.合成化合物105



[1163] 步骤1(AA1).向W3(200mg,0.372mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(70.9mg,0.483mmol)和NaOH(0.241mL,2M在水中)在THF(4mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5mg)。将混合物在真空脱气且用N<sub>2</sub>吹洗。在80℃搅拌1h后,反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3mL)淬灭且用EtOAc(2x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化(PE中的0%至5%EtOAc)以得到AA1(150mg,82%),其为油状物。

[1164]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63 (s, 1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.52-7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (t, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 7H), 1.59-1.38 (m, 6H), 1.38-1.11 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.91-0.78 (m, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[1165] 步骤2(AA2).向AA1(150mg)在THF(2mL)中的混合物中添加TBAF(203mg,0.612mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18小时以得到黑色油状物。添加水(5mL)。将混合物用EtOAc(2x10mL)萃取,合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~10%EtOAc)以得到AA2(80mg,70%),其为固体

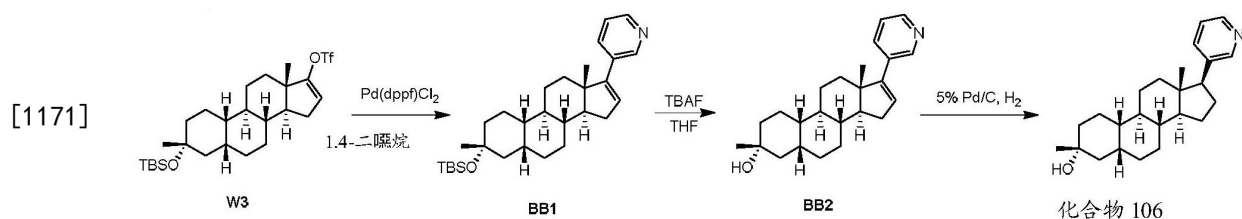
[1166]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.63 (s, 1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.52-7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.57-1.32 (m, 5H), 1.32-1.12 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.80 (m, 3H)。

[1167] 步骤3(化合物105)在N<sub>2</sub>下向AA2(80mg,0.213mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg,10%,湿的)。将混合物在H<sub>2</sub>(15psi)下在15℃搅拌20分钟以得到黑色悬浮液,将其过滤且浓缩以得到化合物105(17mg,21%),其为固体。

[1168]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 6H), 1.19-0.78 (m, 5H), 0.44 (s, 3H)。

[1169] LCMSRt=1.269分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}$ 的计算值  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 360,实测值360。

[1170] 实施例92.合成化合物106



[1172] 步骤1 (BB1). 在 $N_2$ 下向W3 (200mg, 0.372mmol)、吡啶-3-基硼酸 (68.5mg, 0.588mmol) 和 $Na_2CO_3$  (0.74mL, 2M在水中) 在1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物中添加Pd (dppf)  $Cl_2$  (5mg, 0.00656mmol)。在80℃搅拌1小时后, 反应混合物用饱和 $NaHCO_3$  (3mL) 淬灭且用EtOAc (2x5mL) 萃取, 合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (PE中的0%至5%EtOAc) 以得到BB1 (150mg, 87%), 其为固体。

[1173]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69-8.60 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.05-5.93 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 5H), 1.30-1.14 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[1174] 步骤2 (BB2). 向BB1 (150mg) 在THF (2mL) 中的混合物中添加TBAF (214mg, 0.644mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18小时。将水 (5mL) 添加至反应混合物。将混合物用EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~30%EtOAc) 以得到BB2 (89mg, 79%), 其为固体。

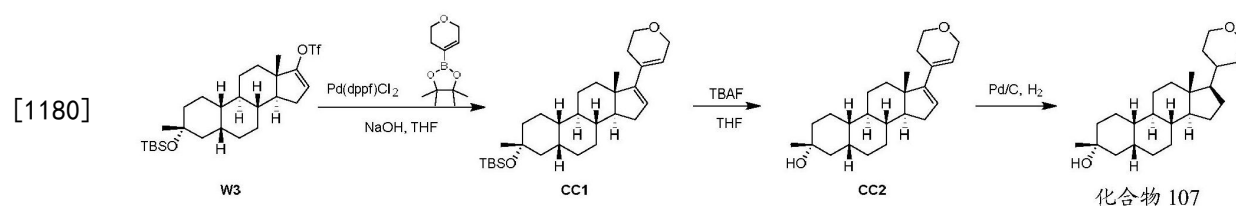
[1175]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.69-8.60 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.39-1.13 (m, 10H), 1.00 (s, 3H)。

[1176] 步骤3 (化合物106). 在 $N_2$ 下向BB2 (79mg, 0.224mmol) 在EtOAc (5mL) 中的混合物中添加Pd/C (100mg, 5%, 湿的)。将混合物在 $H_2$  (15psi) 下在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮液, 将其过滤且浓缩以得到化合物106 (10mg, 21%), 其为固体。

[1177]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.50-8.40 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 5H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.17-0.90 (m, 3H), 0.47 (s, 3H)。

[1178] LCMSRt=0.640分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $C_{24}H_{36}NO$  的计算值 $[M+H]^+$ 354, 实测值354。

[1179] 实施例93. 合成化合物107



[1181] 步骤1 (CC1). 在 $N_2$ 下向W3 (200mg, 0.372mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (101mg, 0.502mmol) 和NaOH (0.241mL, 2M在水中) 在THF (4mL) 中的混合物中添加Pd (dppf)  $Cl_2$  (5mg)。将混合物在80℃搅拌15小时且冷却至环境温度。反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3mL) 淬灭且用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (PE中的0%至5%EtOAc) 以得到CC1 (170mg, 97%), 其为固体。

[1182]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.87-5.80 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 5H), 1.30-1.09 (m, 8H), 1.04-0.78 (m, 12H), 0.06 (s, 6H)。

[1183] 步骤2(CC2).向CC1(170mg)在THF(2mL)中的混合物中添加TBAF(240mg, 0.722mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18小时。将水(5mL)添加至反应混合物,然后将混合物用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~30%EtOAc)以得到CC2(70mg,55%),其为固体

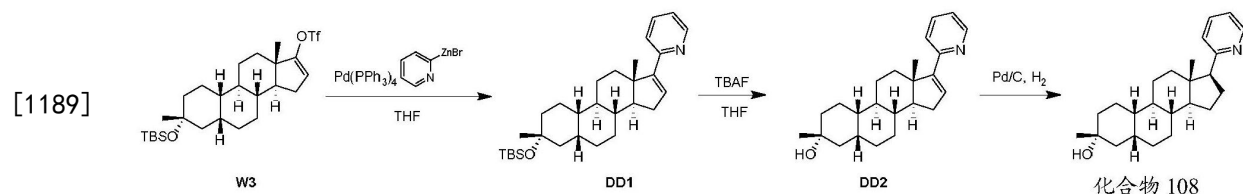
[1184] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ5.87-5.80(m,1H),5.68-5.64(m,1H),4.28-4.15(m,2H),3.90-3.76(m,2H),2.39-2.28(m,1H),2.28-2.07(m,3H),1.90-1.79(m,4H),1.79-1.61(m,2H),1.61-1.39(m,9H),1.39-1.09(m,8H),0.92(s,3H)。

[1185] 步骤3(化合物107).在N<sub>2</sub>下向CC2(70mg,0.196mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg,5%,湿的)。将混合物在H<sub>2</sub>(15psi)下在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮液,将其过滤且浓缩以得到化合物107(37mg,52%),其为固体。

[1186] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ3.97-3.87(m,2H),3.41-3.28(m,2H),1.94-1.73(m,6H),1.66-1.51(m,5H),1.50-1.33(m,8H),1.33-1.19(m,8H),1.19-0.98(m,6H),0.68(s,3H)。

[1187] LCMSRt=1.297分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O的计算值[M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>343,实测值343。

[1188] 实施例94.合成化合物108



[1190] 步骤1(DD1).在N<sub>2</sub>下向W3(200mg,0.372mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加2-吡啶基溴化锌(0.966mL,0.5M)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(21.4mg,0.0186mmol)。将反应混合物在80℃搅拌15小时,然后将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3mL)淬灭且用EtOAc(2x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0%至5%EtOAc)以得到DD1(170mg,99%),其为固体。

[1191] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.58-8.52(m,1H),7.60-7.52(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.09-7.03(m,1H),6.37-6.32(m,1H),2.40-2.30(m,1H),2.30-2.19(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.90-1.62(m,6H),1.52-1.29(m,9H),1.29-1.18(m,7H),1.11(s,3H),0.91-0.80(m,8H),0.06(s,6H)。

[1192] 步骤2(DD2).向DD1(170mg)在THF(2mL)中的混合物中添加TBAF(242mg,0.728mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18hrs以得到黑色油状物。将水(5mL)添加至油状物。将混合物用EtOAc(2x10 mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~10%EtOAc)以得到DD2(90mg,71%),其为固体。

[1193] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.58-8.52(m,1H),7.60-7.52(m,1H),7.41-7.34(m,1H),7.12-7.03(m,1H),6.40-6.30(m,1H),2.42-2.32(m,1H),2.28-2.19(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.92-1.79(m,3H),1.79-1.62(m,3H),1.62-1.42(m,5H),1.42-1.32(m,5H),1.32-1.17(m,6H),1.11(s,3H)。

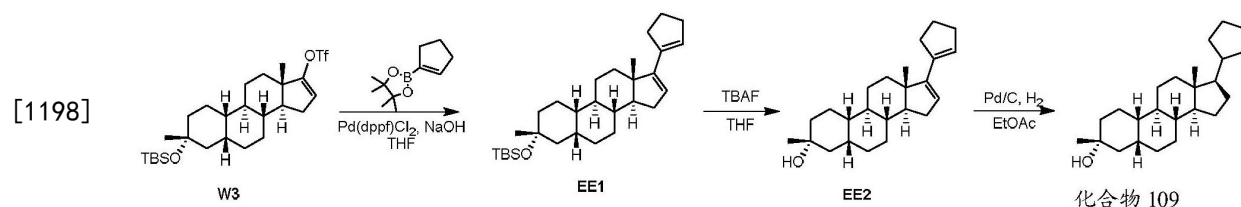
[1194] 步骤3(化合物108).在N<sub>2</sub>下向DD2(30mg,0.085mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物中添加Pd/C(50mg,5%,湿的)。将混合物在H<sub>2</sub>(15psi)下在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮

液,将其过滤且浓缩以得到化合物108(11mg,34%),其为固体。

[1195]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58-8.52(m, 1H), 7.61-7.51(m, 1H), 7.18-7.05(m, 2H), 2.89-2.82(m, 1H), 2.50-2.39(m, 1H), 2.01-1.52(m, 8H), 1.52-1.43(m, 3H), 1.43-1.29(m, 6H), 1.29-1.19(m, 5H), 1.19-0.91(m, 4H), 0.46(s, 3H)。

[1196] LCMSRt=0.653分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,实测值354。

[1197] 实施例95.合成化合物109



[1199] 步骤1 (EE1). 在 $\text{N}_2$ 下向W3 (200mg, 0.372mmol) 在THF (4mL) 中的混合物中,添加2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(93.7mg, 0.483mmol) 和Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2$  (5mg)。在80℃搅拌15小时后,反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(3mL)淬灭且用EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在二氧化硅上纯化(PE中的0%至5%EtOAc)以得到EE1 (160mg, 95%), 其为油状物。

[1200]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81-5.75(m, 1H), 5.54-5.52(m, 1H), 2.54-2.37(m, 4H), 2.21-2.10(m, 1H), 1.91-1.58(m, 7H), 1.58-1.45(m, 3H), 1.45-1.31(m, 6H), 1.31-1.09(m, 9H), 0.94-0.72(m, 12H), 0.06(s, 6H)。

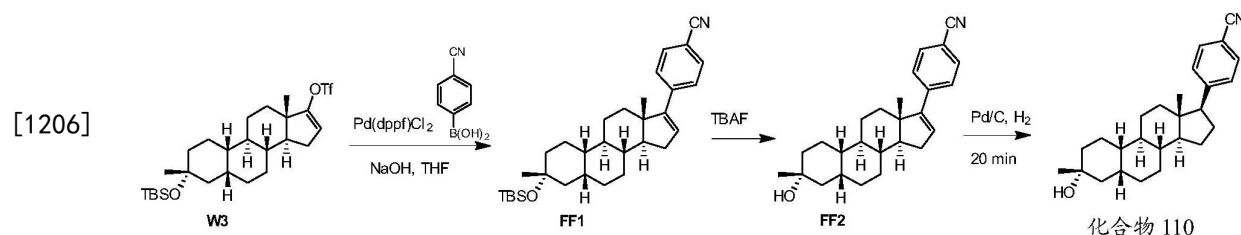
[1201] 步骤2 (EE2). 向EE1 (160mg) 在THF (2mL) 中的混合物中添加TBAF (233mg, 0.702mmol)。在80℃搅拌18小时后,所得黑色油状物用水(5mL)处理且将混合物用EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE中的0~10%EtOAc)以得到EE2 (90mg, 75%), 其为油状物。

[1202] 步骤3 (化合物109). 在 $\text{N}_2$ 下向EE2 (90mg) 在EtOAc (5mL) 中的溶液中添加Pd/C (100mg, 5%, 湿的)。将混合物在 $\text{H}_2$  (15psi) 下在15℃搅拌15小时以得到黑色悬浮液,将其过滤且浓缩以得到化合物109 (33mg, 36%), 其为固体。

[1203]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91-1.80(m, 3H), 1.80-1.73(m, 3H), 1.73-1.62(m, 3H), 1.62-1.50(m, 5H), 1.50-1.42(m, 3H), 1.42-1.34(m, 5H), 1.34-1.31(m, 1H), 1.31-1.21(m, 5H), 1.18-1.08(m, 4H), 1.08-0.91(m, 4H), 0.91-0.80(m, 1H), 0.63(s, 3H)。

[1204] LCMSRt=1.564分钟,以2分钟色谱层析,30-90AB,纯度100%,MS ESI  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 327,实测值327。

[1205] 实施例96.合成化合物110



[1207] 步骤1 (FF1). 向W3 (200mg, 0.372mmol)、(4-氰基苯基) 硼酸 (70.9mg, 0.483mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5mg, 0.00656mmol) 在 THF (4mL) 中的混合物中添加 NaOH (0.241mL, 2M 在水中)。将反应混合物在 80℃ 在 N<sub>2</sub> 下搅拌 1 小时, 然后冷却至环境温度, 且用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3mL) 处理且用 EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 且浓缩。产物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (PE 中的 0% 至 5% EtOAc) 以得到 FF1 (230mg, 不纯的), 其为油状物。

[1208] 步骤2 (FF2). 向 FF1 (230mg, 不纯的) 在 THF (2mL) 中的混合物中添加 TBAF (307mg, 0.921mmol)。反应混合物温热至 80℃ 且搅拌 18h 以得到深黑色油状物, 将其用水 (5mL) 处理且用 EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE 中的 0~30% EtOAc) 以得到 FF2 (106mg, 76% 产率, 2步), 其为固体。

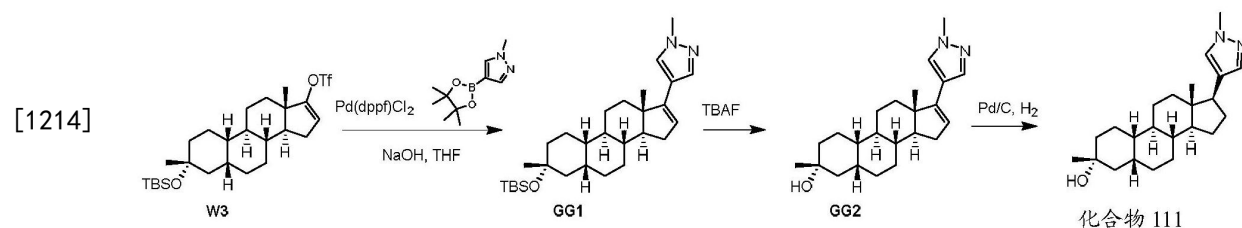
[1209] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62-7.53 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 6.12-6.01 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.60-1.13 (m, 16H), 1.03 (s, 3H)。

[1210] 步骤3 (化合物 110). 在 N<sub>2</sub> 下向 FF2 (30mg, 0.0798mmol) 在 EtOAc (5mL) 中的溶液中添加 Pd/C (湿的, 10%, 40mg)。悬浮液在真空脱气且用 H<sub>2</sub> 吹洗三次。将混合物在 H<sub>2</sub> (15psi) 下在 15℃ 搅拌 0.5 小时以得到黑色悬浮液。将反应混合物过滤且浓缩以得到化合物 110 (12mg, 40%), 其为固体。

[1211] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.53 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.42-1.38 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H), 0.44 (s, 3H)。

[1212] LCMS Rt = 1.275 分钟, 以 2 分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度 99%, MS ESI C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N 的计算值 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 360, 实测值 360。

[1213] 实施例 97. 合成化合物 111



[1215] 步骤1 (GG1). 向 W3 (200mg, 0.372mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (100mg, 0.483mmol) 和 NaOH (0.241mL, 0.482mmol, 2M 在水中) 在 THF (4mL) 中的混合物中添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5mg)。混合物在真空脱气且用 N<sub>2</sub> 吹洗。在 80℃ 搅拌 1h 后, 反应混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3mL) 淬灭且用 EtOAc (2x5mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (PE 中的 0% 至 30% EtOAc) 以得到 GG1 (180mg, 不纯的), 其为油状物。

[1216] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.72-1.52 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.39-1.12 (m, 12H), 0.97-0.81 (m, 7H), 0.06 (s, 6H)。



[1217] 步骤2 (GG2). 向GG1 (180mg, 不纯的) 在THF (2mL) 中的混合物中添加TBAF (255mg, 0.766mmol)。将反应混合物在80℃搅拌18小时以得到黑色油状物。将水 (5mL) 添加至油状物。将混合物用EtOAc (2x10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~10% EtOAc) 以得到GG2 (100mg, 76%, 2步), 其为固体

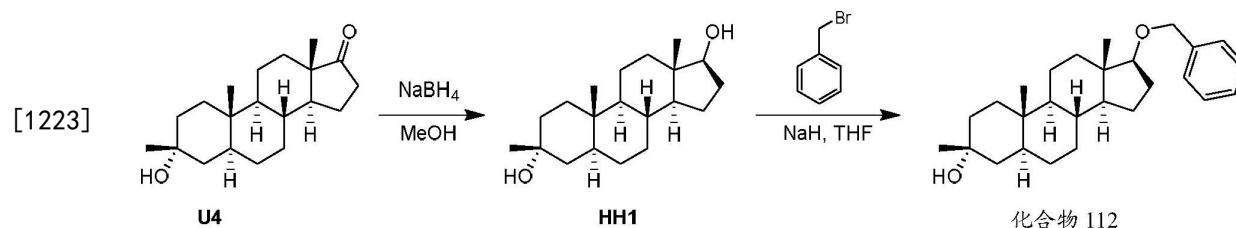
[1218] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32-2.12 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.61-1.38 (m, 7H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.34-1.12 (m, 9H), 0.90 (s, 3H)。

[1219] 步骤3 (化合物111). 在N<sub>2</sub>下向GG2 (80mg, 0.213mmol) 在EtOAc (5mL) 中的混合物中添加Pd/C (100mg, 10%, 湿的)。将混合物在H<sub>2</sub> (15psi) 下在15℃搅拌20分钟以得到黑色悬浮液, 将其过滤且浓缩以得到化合物111 (17mg, 22%), 其为固体。

[1220] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 5H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.23-0.95 (m, 5H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.47 (s, 3H)。

[1221] LCMS Rt=1.075分钟, 以2分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O的计算值[M+H]<sup>+</sup>357, 实测值357。

[1222] 实施例98. 合成化合物112



[1224] 步骤1 (HH1). 在0℃向U4 (2g, 6.56mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中分批添加NaBH<sub>4</sub> (495mg, 13.1mmol), 将反应混合物在0℃搅拌1h, 然后将混合物在15℃再搅拌48小时。反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20mL) 淬灭且用EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE中的0~15% EtOAc) 以得到HH1 (1.5g, 75%), 其为固体。

[1225] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.65-3.57 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 12H), 1.30-1.12 (m, 10H), 1.11-0.84 (m, 3H), 0.77-0.74 (m, 3H), 0.73-0.69 (m, 3H)。

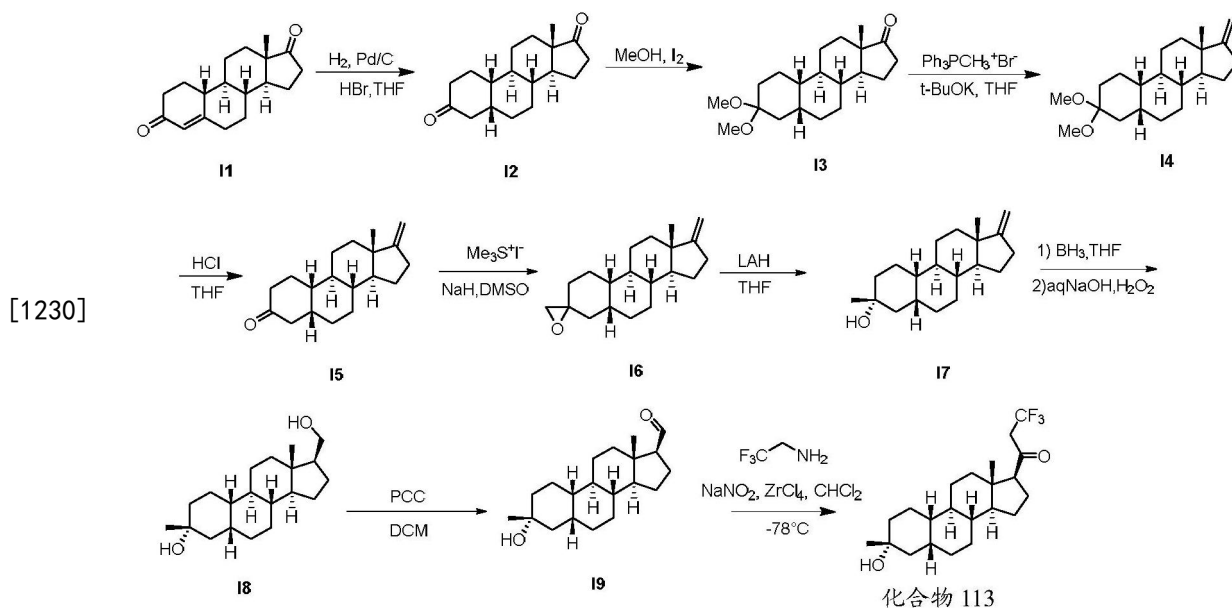
[1226] 步骤2 (化合物112). 在0℃向HH1 (200mg, 0.652mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中分批添加NaH (77.8mg, 1.95mmol, 60%)。将混合物在25℃搅拌30分钟。然后, 将(溴甲基) 苯 (167mg, 0.978mmol) 滴加至溶液。将混合物在25℃搅拌1小时。将混合物倒入水 (30mL) 中且用EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 以得到化合物112 (30mg, 12%), 其为固体。

[1227] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.36-7.30 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.51-1.08 (m, 18H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74-0.69 (m, 1H)。

[1228] LCMS Rt=1.344分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O

的计算值 $[M-H_2O+H]^+$  379, 实测值379.

[1229] 实施例99. 合成化合物113



[1231] 步骤1 (I2). 将I1 (500mg, 1.84mmol)、10% Pd/黑色 (50mg) 和浓氢溴酸 (0.02mL) 在四氢呋喃 (5mL) 中的混合物在1atm氢化24h, 然后将混合物通过硅藻土垫过滤且将滤液真空浓缩。从丙酮重结晶得到I2 (367mg, 73%)。

[1232]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 2.58 (t, 1H,  $J=14\text{Hz}$ ), 2.45 (dd, 1H,  $J=19\text{Hz}$ , 9Hz), 0.98 (s, 3H)

[1233] 步骤2 (I3). 在室温向I2 (274mg, 1.0mmol) 在甲醇 (4mL) 中的溶液中添加碘 (0.1mmol)。在60℃搅拌12h后, 真空去除溶剂。将粗产物溶于二氯甲烷 (20mL) 且用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤且浓缩。残余物通过色谱法在碱性氧化铝上纯化 (石油醚/乙酸乙酯=9:1) 以得到化合物I3 (280mg, 88%)。

[1234]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H,  $J=19.2\text{Hz}$ , 8.8Hz), 0.83 (s, 3H)。

[1235] 步骤3 (I4). 向甲基三苯基磷溴化物 (10.26g, 28.84mmol) 在THF (30mL) 中的悬浮液中添加  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  (3.23g, 28.80mmol)。反应加热至60℃保持1h, 然后将I3 (3.23g, 9.6mmol) 添加至混合物。溶液在60℃搅拌15h。反应混合物用EtOAc (500mL) 稀释。所得混合物用盐水 (300mL) 洗涤且真空蒸发。粗残余物然后通过硅胶色谱法纯化 (PE:EtOAc=3:1) 以得到I4, 其为固体 (2.1g, 65%)。

[1236] 步骤4 (I5). 向I4 (1g, 3.1mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加2M HCl (2mL)。溶液在室温搅拌1h, 然后反应混合物用EtOAc (100mL) 萃取, 用盐水 (100mL) 洗涤且真空蒸发。粗残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE:EtOAc=10:1) 以得到I5, 其为固体 (710mg, 2.6mmol 83%)。

[1237]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4.65 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 0.82 (s, 3H)。

[1238] 步骤5 (I6). 向三甲基碘化铊 (6.4g, 23.5mmol) 在DMSO (10mL) 中的搅拌悬浮液中添加NaH (60%; 800mg, 31.5mmol)。在室温搅拌1h后, 滴加化合物I5 (870mg, 3.2mmol) 在DMSO (5mL) 中的悬浮液。15h后, 将反应混合物倒入冰冷的水中且用EtOAc (300mL) 萃取, 用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥且真空蒸发。粗残余物然后通过硅胶色谱法纯化 (PE:EtOAc=10:1) 以得

到I6及其C-3异构体的混合物,其为固体(695mg,10%)。

[1239] 步骤6 (I7).向I6及其C-3异构体(129mg,0.45mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加LiAlH<sub>4</sub>(50mg,1.35mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后反应混合物用H<sub>2</sub>O(5mL)淬灭且用EtOAc(100mL)萃取。有机层用盐水洗涤且真空蒸发,且所得粗残余物通过色谱法纯化(PE:EtOAc=3:1)以得到I7,其为固体(62mg,48%)。

[1240] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>),δ(ppm),4.63(s,1H),4.61(s,1H),1.25(s,3H),0.82(s,3H)。

[1241] 步骤7 (I8).向I7(86mg,0.3mmol)在无水THF(5mL)中的溶液中添加硼烷-四氢呋喃复合物(1mL;1.0M溶液在THF中)。在室温搅拌1小时后,反应混合物在冰浴中冷却,然后相继用10%NaOH水溶液(1mL)和30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液(1mL)缓慢淬灭。在室温搅拌1小时后,将混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机层用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到粗I8,其为固体(83mg,91%)。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

[1242] 步骤8 (I9).向I8(150mg,0.49mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加PCC(320mg,1.47mmol),且反应溶液在室温搅拌2h。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤,真空蒸发且粗残余物通过硅胶色谱法纯化(PE:EtOAc=10:1)以得到I9,其为固体(80mg,53%)。

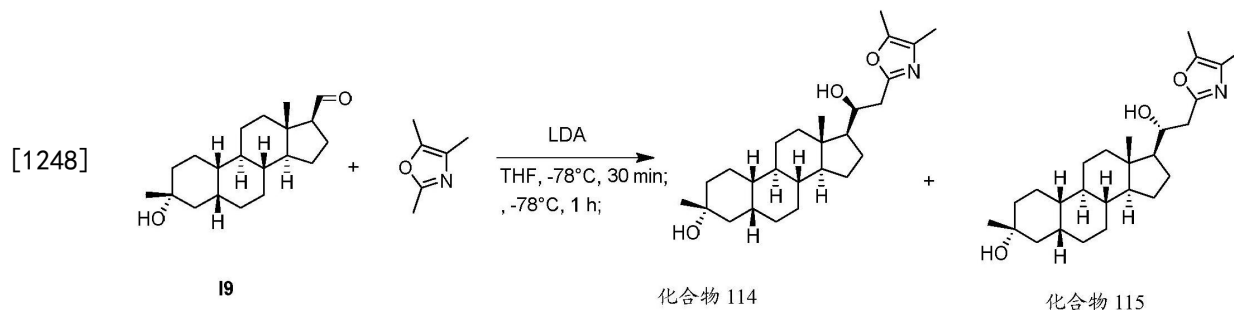
[1243] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>),δ(ppm),9.77(s,1H),2.31(t,1H,J=9Hz),1.27(s,3H),0.75(s,3H)。

[1244] 步骤9(化合物113).在水/冰浴中冷却的密封的Schlenk管中将三氟乙基胺盐酸盐(90mg,0.66mmol)和NaNO<sub>2</sub>(50mg,0.79mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/水混合物(3mL/0.1mL)且搅拌1小时。然后将混合物在干冰/丙酮浴中进一步冷却至-78℃且搅拌10分钟,然后将I9(0.1g,0.33mmol)和ZrCl<sub>4</sub>(100mg,0.43mmol,1.3当量)添加至混合物。45分钟后,所得混合物通过相继添加MeOH(3mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)淬灭,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20mL)萃取,用MgSO<sub>4</sub>干燥,且真空蒸发。粗残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(戊烷/乙醚=10:1)以得到化合物113(12mg,9%),其为固体。

[1245] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>),δ(ppm),3.20(m,2H),2.57(1H,t,J=9Hz),2.22-2.15(m,1H),1.27(s,3H),0.65(s,3H)。

[1246] <sup>19</sup>F NMR(376.5MHz,CDCl<sub>3</sub>),δ(ppm),-62.28

[1247] 实施例100.合成化合物114和化合物115



[1249] 步骤1(化合物114和化合物115).在-78℃向2,4,5-三甲基噁唑(0.37g,3.3mmol)在10mL THF中的搅拌溶液中添加LDA(2.0M;0.82mL,1.64mmol)。在-78℃搅拌30分钟后,在-78℃滴加I9(0.1g,0.33mmol)在2mL THF中的溶液。在-78℃搅拌1h后,将反应混合物倒入冰

冷的水中。将混合物用EtOAc (3x100mL) 萃取, 用盐水 (3x100mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 且真空蒸发。所得粗残余物通过prep-HPLC纯化以得到固体化合物114 (54mg, 35% 产率) 和固体化合物115 (22mg, 16.1% 产率)。

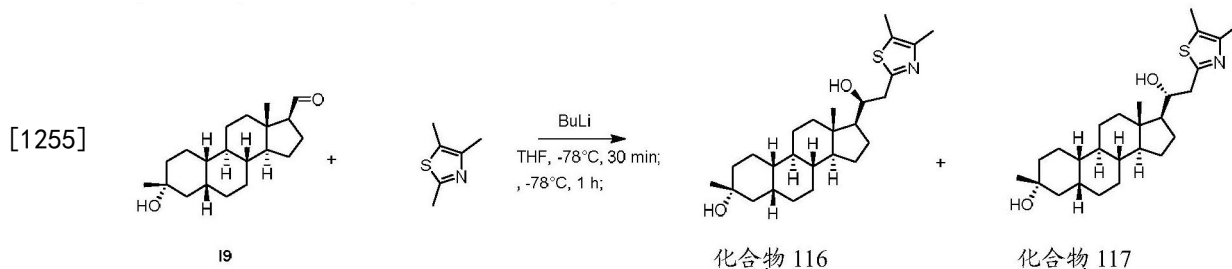
[1250] 化合物114

[1251]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4.0 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.68 (s, 1H), 2.94 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 2.70 (dd, 1H,  $J=16\text{Hz}, 10\text{Hz}$ ), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

[1252] 化合物115

[1253]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.96 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.40-3.60 (1H, br), 2.82 (1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 2.62 (dd, 1H,  $J=16\text{Hz}, 9\text{Hz}$ ), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

[1254] 实施例101.合成化合物116和化合物117



[1256] 步骤1(化合物116和化合物117) . 在-78℃向2,4,5-三甲基噻唑(0.21g,1.64mmol)在10mL THF中的搅拌溶液中添加nBuLi (2.5M;0.66mL,1.64mmol)。在-78℃搅拌30分钟后,在-78℃滴加I9(0.1g,0.33mmol)在2mL THF中的溶液。在-78℃搅拌1h后,将反应混合物倒入冰冷的水中且用EtOAc (3x100mL) 萃取,用盐水 (3x100mL) 洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,且真空蒸发,然后通过prep-HPLC纯化以得到固体化合物116(44mg,31%产率)和固体化合物117(27mg,19%产率)。

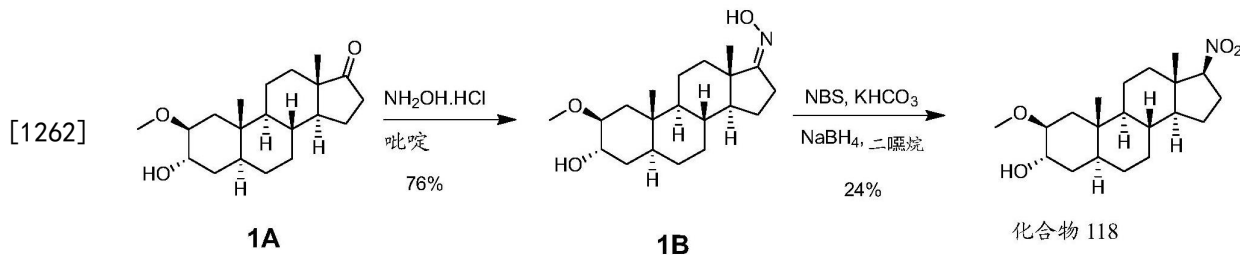
[1257] 化合物116

[1258]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4.10 (bs, 1H), 3.97 (t, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 3.14 (dd, 1H,  $J=15.3\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 2.88 (dd, 1H,  $J=14.8\text{Hz}$ ,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

[1259] 化合物117

[1260]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ,  $\delta$  (ppm) , 3.91 (t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 3.03 (dd, 1H,  $J=14.4\text{Hz}$ ,  $J=1.9\text{Hz}$ ) , 2.78 (dd, 1H,  $J=14.4\text{Hz}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ) , 2.30 (s, 3H) , 2.27 (s, 3H) , 1.25 (s, 3H) , 0.77 (s, 3H) 。

[1261] 实施例102.合成化合物118.



[1263] 1A的合成描述于WO 2015/010054。

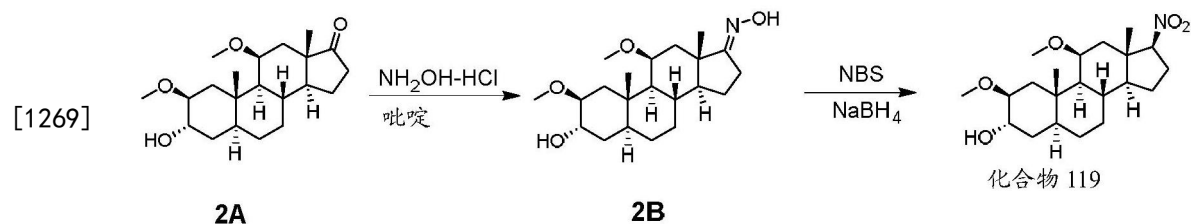
[1264] 步骤1:将羟胺盐酸盐(154mg, 2.2mmol)添加至化合物1A(350mg, 1.09mmol)在无水吡啶(10mL)中的溶液中。将溶液在20℃搅拌12h。将反应混合物倒入水(20mL)中。收集固体且干燥以得到化合物1B(280mg, 76%), 其为灰白色固体。

[1265]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82 (br, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.90-1.52 (m, 6H), 1.45-0.94 (m, 12H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.78-0.67 (m, 1H)。

[1266] 步骤2:将 $\text{KHC}_3$  (500mg, 5mmol)在 $\text{H}_2\text{O}$  (5mL)中的溶液添加至NBS (440mg, 2.5mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中。将悬浮液在室温搅拌0.25h且以滴加方式添加化合物1B(280mg, 0.835mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液。快速显示浅绿色, 且将反应在室温搅拌10h。将溶液冷却至0℃且分批添加 $\text{NaBH}_4$  (220mg, 5.85mmol)。观察到大量气体放出且将反应搅拌过夜, 逐渐温热至室温。该反应用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(20mL)淬灭。所得悬浮液在水(20mL)和EtOAc (50mL)之间分配, 且分离有机层。水层然后用EtOAc (3x20mL)萃取且合并有机萃取物, 用盐水(20mL)洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 且在减压下浓缩。所得油状物通过柱色谱在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)以得到化合物118(70mg, 24%), 其为灰白色粉末。

[1267]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.36 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 3H), 1.37-1.23 (m, 8H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H)。

[1268] 实施例103. 合成化合物119。



[1270] 2A的合成描述于WO 2015/010054。

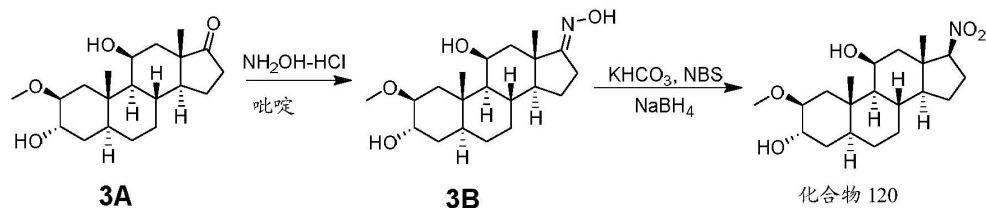
[1271] 步骤1:将羟胺盐酸盐(178mg, 2.58mmol)添加至2A(300mg, 0.86mmol)在无水吡啶(3mL)中的溶液中。将溶液在室温保持12小时。缓慢添加水, 然后灰色固体沉淀。将固体过滤且蒸发至干。收集2B(200mg, 64%)。将其用于下一步而不用纯化。

[1272]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  3.83-3.80 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.44-2.43 (m, 3H), 1.95-1.11 (m, 12H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H)。

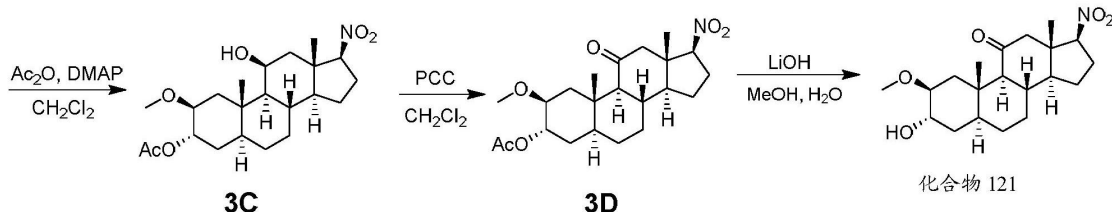
[1273] 步骤2:将 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (330mg, 3.3mmol)在 $\text{H}_2\text{O}$  (3mL)中的溶液添加至NBS (290mg, 1.65mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中。将悬浮液在室温搅拌15分钟且以逐滴方式添加2B(200mg, 0.55mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液。快速出现浅绿色, 且将反应在室温搅拌10小时。将溶液冷却至0℃且分批添加 $\text{NaBH}_4$  (146.3mg, 3.85mmol)。观察到大量气体放出且将反应搅拌过夜, 逐渐温热至室温。该反应用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(30mL)淬灭且用EtOAc (3x50mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水(100mL)洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)以得到化合物119(73mg, 35%), 其为灰色固体。

[1274]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.33-4.30 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.71-3.31 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 1H)。

[1275] 实施例104.合成化合物120和121.



[1276]



[1277] 3A的合成描述于WO 2015/010054。

[1278] 步骤1:将羟胺盐酸盐(509mg, 7.32mmol)添加至3A(800mg, 2.38mmol)在无水吡啶(5mL)中的溶液中。溶液在室温搅拌12小时。将混合物用EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(40mL)萃取。有机相用HCl(80mL, 0.5M)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发以得到粗产物3B(700mg, 84%), 其为灰色固体。

[1279] 步骤2:将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.20g, 11.96mmol)在H<sub>2</sub>O(8mL)中的溶液添加至NBS(1.05g, 5.97mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中。将悬浮液在室温搅拌15分钟且以逐滴方式添加3B(700mg, 1.99mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液。反应在室温搅拌10小时。将溶液冷却至0℃且分批添加NaBH<sub>4</sub>(529.34mg, 13.93mmol)。观察到大量气体放出且将反应搅拌过夜, 逐渐温热至室温。该反应用饱和水溶液NH<sub>4</sub>Cl(30mL)淬灭且用EtOAc(3x50mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水(100mL)洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)以得到化合物120(400mg, 55%), 其为灰色固体。

[1280] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.41-4.33(m, 1H), 4.30-4.28(m, 1H), 3.97-3.90(m, 1H), 3.36-3.35(m, 4H), 2.56-2.52(m, 1H), 2.25-2.21(m, 1H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.89-1.53(m, 4H), 1.51-1.20(m, 8H), 1.17-1.10(m, 4H), 1.09-1.07(m, 1H), 1.10-0.94(m, 4H), 0.83-0.79(m, 1H)。

[1281] 步骤3:向化合物120(250mg, 0.68mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的搅拌溶液中添加Ac<sub>2</sub>O(69.54mg, 0.68mmol)和DMAP(17mg, 0.14mmol)。然后添加Et<sub>3</sub>N(137.5mg, 1.36mmol)。将混合物在室温搅拌3小时。混合物用水处理且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x50mL)萃取, 且有机层用盐水(100mL)洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后浓缩以得到粗产物3C(200mg, 80%), 将其用于下一步而不用纯化。

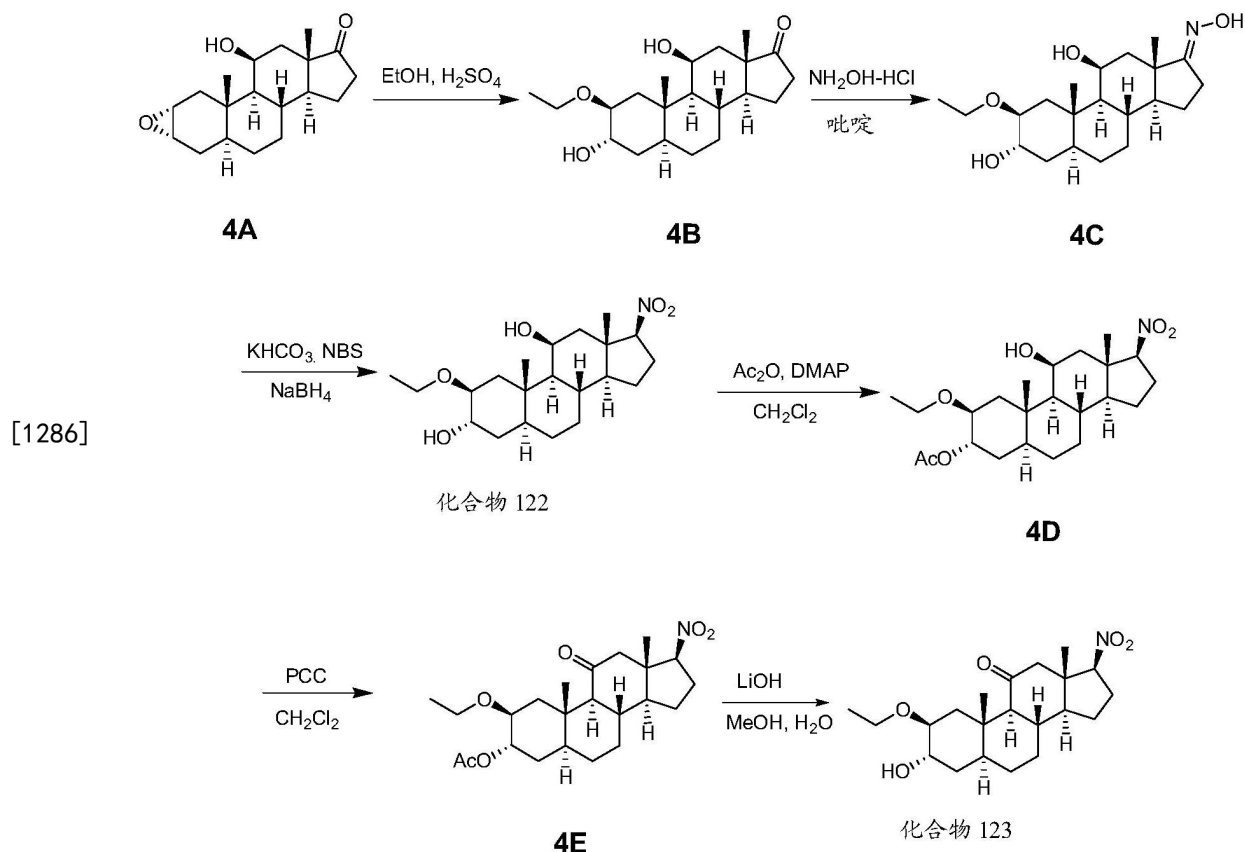
[1282] 步骤4:向3C(200mg, 0.49mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中的搅拌溶液中添加PCC(211mg, 0.98mmol)。将混合物在室温搅拌12小时。将混合物过滤, 且将滤液浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)以得到3D(130mg, 65%), 其为灰色固体。

[1283] 步骤5:向3D(130mg, 0.32mmol)在MeOH(3mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(60.8mg, 1.60mmol)。将混合物在50℃搅拌4小时。去除溶剂, 且残余物用水处理, 然后用EtOAc(2x50mL)萃取。有机相用盐水(100mL)洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后蒸发以得到粗产

物,其通过制备型HPLC纯化以得到化合物121(41mg,18%),其为灰色固体。

[1284]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.57-4.52 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 5H), 0.68 (s, 3H)。

[1285] 实施例105.合成化合物5和6.



[1287] 4A的合成描述于WO 2015/010054。

[1288] 步骤1:在室温将4A(2.0g,6.57mmol)在EtOH(20mL)中的溶液用5滴发烟 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 处理。1小时后,反应混合物用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10mL)淬灭。所得溶液用2x100 mL乙酸乙酯萃取且合并有机层且用无水硫酸钠干燥。将有机相真空浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=6:1)以得到4B(800mg,35%),其为灰色固体。

[1289]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44-4.41 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.45-3.454 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 7H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 14H), 1.18-1.12 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 1H)。

[1290] 步骤2:将羟胺盐酸盐(458mg,6.60mmol)添加至4B(770mg,2.20mmol)在无水吡啶(5mL)中的溶液中。溶液在室温搅拌12小时。将混合物用EtOAc(100mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (80mL)萃取。有机相用HCl(80mL,0.5M)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且蒸发以得到粗产物4C(720mg,90%),其为灰色固体。

[1291] 步骤3:将 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.15g,11.5mmol)在 $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)中的溶液添加至NBS(1.0g,5.73mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中。将悬浮液在室温搅拌15分钟且以逐滴方式添加4C

(700mg, 1.91mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的溶液。反应在室温搅拌10小时。将溶液冷却至0℃且分批添加NaBH<sub>4</sub> (508.46mg, 13.37mmol)。观察到大量气体放出且将反应搅拌过夜, 逐渐温热至室温。该反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30mL) 淬灭且用EtOAc (3x50mL) 萃取。合并有机萃取物, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 以得到化合物5 (350mg, 48%), 其为灰色固体。

[1292] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.41-4.40 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.54-1.19 (m, 8H), 1.18-1.15 (m, 7H), 1.12-1.10 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 4H), 0.83-0.79 (m, 1H)。

[1293] 步骤4: 向化合物122 (350mg, 0.92mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中的搅拌溶液中添加Ac<sub>2</sub>O (93.6mg, 0.92mmol) 和DMAP (22.5mg, 0.18mmol)。然后添加Et<sub>3</sub>N (196.2mg, 1.94mmol)。将混合物在室温搅拌3小时。混合物用水处理且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50mL) 萃取, 且有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后浓缩以得到粗4D (147mg, 38%), 将其用于下一步而不用纯化。

[1294] 步骤5: 向4D (110mg, 0.26mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中的搅拌溶液中添加PCC (112mg, 0.52mmol)。将混合物在室温搅拌12小时。将混合物过滤, 且将滤液浓缩以得到粗产物, 其通过快速柱色谱法纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 以得到4E (88mg, 81%), 其为灰色固体。

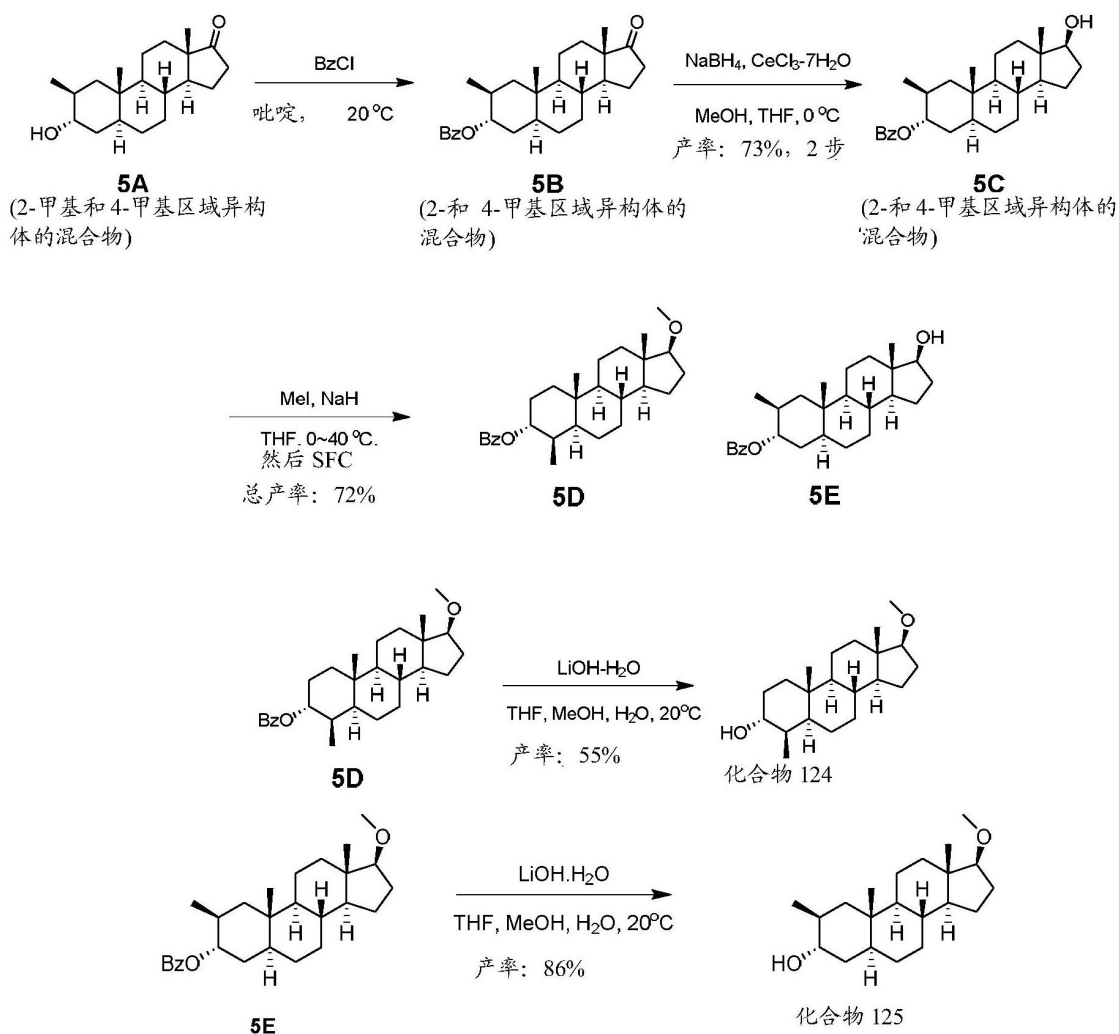
[1295] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.92-4.90 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.70 (m, 5H), 1.51-1.20 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 6H), 1.104-1.00 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.68 (s, 3H)。

[1296] 步骤6: 向4E (88mg, 0.21mmol) 在MeOH (2mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的搅拌溶液中添加LiOH (40mg, 1.68mmol)。将混合物在50℃搅拌4小时。去除溶剂, 且残余物用水处理, 然后用EtOAc (2x30mL) 萃取。有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后蒸发以得到粗产物, 其通过快速柱色谱法在硅胶上纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 以得到化合物123 (28mg, 34%), 其为灰色固体。

[1297] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.57-4.52 (m, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 5H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 8H), 1.33-1.20 (m, 3H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.68 (s, 3H)。

[1298] 实施例106. 合成化合物124和125.





[1299]

[1300] 5A的合成描述于WO 2015/010054。

[1301] 步骤1:向混合物5A (0.6g, 2mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液中添加苯甲酰氯 (0.8g, 5.7mmol)。然后将混合物在20℃搅拌2小时。然后向混合物添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液,用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩以得到混合物5B (0.9g,粗物质),其为淡黄色油状物。

[1302] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.10-8.00 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.09-5.00 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-1.45 (m, 14H), 1.40-0.75 (m, 15H)。

[1303] 向混合物5B (0.9g,粗物质) 在THF (4mL) 和MeOH (6mL) 中的溶液中添加CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (0.87g, 2.2mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟。然后在0℃分批添加NaBH<sub>4</sub> (90mg, 2.4mmol), 通过TLC监测。然后向混合物添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,通过柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=8:1至5:1)以得到混合物5C (0.6g, 73%, 2步),其为灰色固体。

[1304] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.08-8.00 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.08-4.98 (m, 1H), 3.64 (t, J=8.6Hz, 1H), 2.20-0.65 (m, 31H)。

[1305] 步骤2:向NaH (120mg, 60%, 3mmol) 在THF (3mL) 中的悬浮液中添加混合物5D (0.6g, 1.5mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30分钟。然后添加MeI (850mg, 6mmol), 然后将混合物在40℃搅拌5小时。然后将混合物倒入NH<sub>4</sub>Cl水溶液中,用乙酸乙酯萃取。分离

有机层,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,真空浓缩,通过柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=40:1)。然后将混合物进行SFC以得到5D(350mg)和5E(100mg,总产率:72%),其为灰色固体。

[1306]  $^1\text{H}$  NMR(5D): (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.20-8.08(m, 2H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 5.08-5.00(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.24(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.20-1.40(m, 13H), 1.37-0.70(m, 17H)。

[1307]  $^1\text{H}$  NMR(5E): (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.20-8.08(m, 2H), 7.61-7.53(m, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 5.10-5.04(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.24(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.08-1.15(m, 16H), 1.07-0.70(m, 14H)。

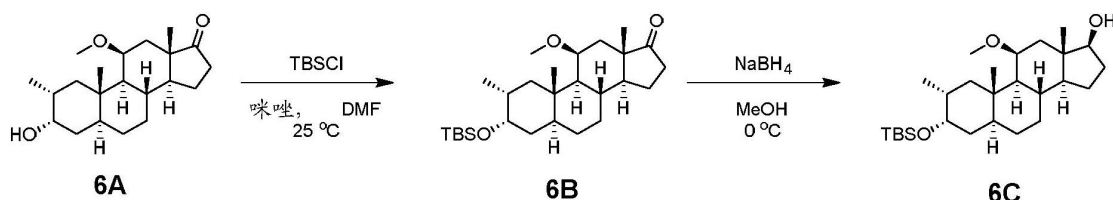
[1308] 步骤3a: 向5D(150mg, 0.35mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加MeOH(2mL)和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.3g, 7mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物在30℃搅拌2天。将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,通过柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)以得到化合物124(61mg, 55%),其为灰色固体。

[1309]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.80-3.75(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.21(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.05-1.09(m, 19H), 0.95-0.83(m, 8H), 0.77-0.67(m, 4H)。

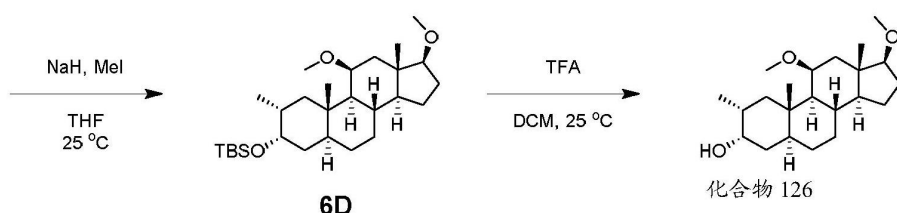
[1310] 步骤3b: 向5E(300mg, 0.7mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加MeOH(2mL)和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.3g, 7mmol)在水(1mL)中的溶液。将混合物在30℃搅拌2天。将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,通过柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)以得到化合物125(189mg, 86%),其为固体。

[1311]  $^1\text{H}$  NMR(ST-400-135): (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.75-3.65(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.21(t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 2.05-1.84(m, 3H), 1.75-1.08(m, 16H), 1.05-0.82(m, 8H), 0.76-0.64(m, 4H)。

[1312] 实施例107.合成化合物126.



[1313]



[1314] 6A的合成描述于WO 2015/010054。

[1315] 步骤1: 向6A(0.3g, 0.9mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加咪唑(0.18g, 2.7mmol)和TBSCl(0.27g, 1.8mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。向该混合物添加水,用石油醚/乙酸乙酯(8:1)萃取。分离有机层,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,真空浓缩以得到6B(0.4g, 定量),其为油状物。

[1316]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.78-3.68(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.52-2.43(m, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.06-1.88(m, 4H), 1.70-0.70(m, 32H), 0.13(s, 6H)。

[1317] 步骤2: 在0℃向6B(0.4g, 0.9mmol)在四氢呋喃(2mL)和MeOH(4mL)中的溶液中添加

$\text{NaBH}_4$  (0.08g, 2mmol)。将混合物在0℃搅拌5分钟。然后添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.)。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层分离,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,真空浓缩以得到6C (0.5g,粗产物),其为灰色固体。

[1318]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75-3.55 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.50-1.08 (m, 9H), 0.98-0.85 (m, 22H), 0.11 (s, 6H)。

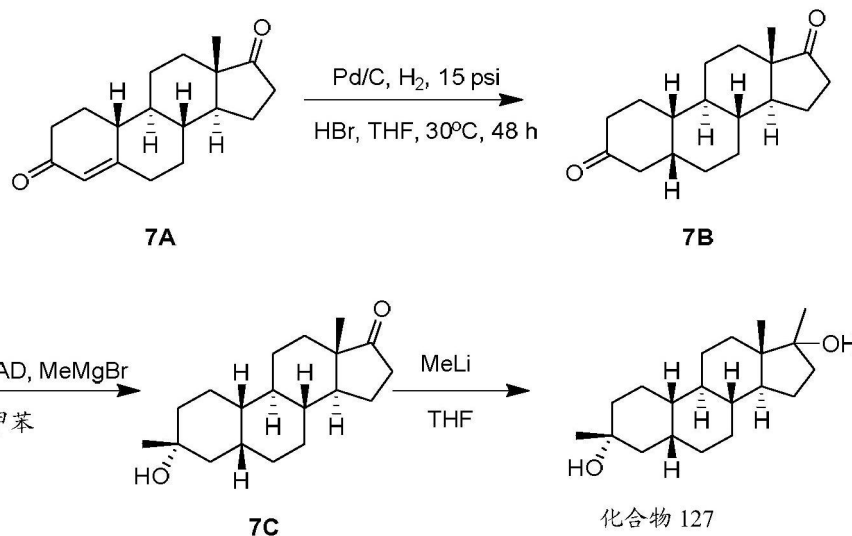
[1319] 步骤3: 在15℃向6C (0.5g, 1.1mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加NaH (0.2g, 60%, 5mmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。然后向混合物添加MeI (1.4g, 10mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。然后向混合物添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) , 用乙酸乙酯萃取。然后分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩以得到6D (0.5g, 粗物质), 其为灰色固体。

[1320]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75-3.62 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.50-0.75 (m, 32H), 0.14 (s, 6H)。

[1321] 步骤4: 向6D (0.5g, 1.1mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 中的溶液中添加 $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.5mL)。将混合物在25℃搅拌3小时。然后向混合物添加 $\text{NaHCO}_3$  (aq.)。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 通过柱色谱法纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 8:1) 以得到化合物125 (119mg, 37%, 经3步), 其为灰色固体。

[1322]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83-3.75 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.65-1.10 (m, 12H), 1.05-0.90 (m, 11H), 0.83-0.75 (m, 1H)。

[1323] 实施例108. 合成化合物127。



[1325] 步骤1: 向7A (50g, 146mmol) 和Pd/C (2.5g, 10% 钯碳, 50% 水, 湿的) 在THF (500mL) 中的溶液中添加浓氢溴酸 (1.0mL, 48% 在水中)。将反应在15psi氢气下在25℃氢化16h。将反应平行进行4次。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用THF (1L x 3) 和DCM (1L x 3) 洗涤。将滤液真空浓缩以得到7B (196g, 粗物质)。

[1326]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64-2.53 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 6H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 3H), 1.68-1.48 (m, 5H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.68 (s, 3H)。

[1327] 步骤2: 在0℃向2,6-二-叔丁基-4-甲酚 (240g, 1.08mol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液

中滴加 $\text{AlMe}_3$  (270mL, 540mmol, 2M在甲苯中)。将混合物在25℃搅拌1h。在-70℃将7B (50g, 182mmol) 在甲苯 (200mL) 中的溶液滴加至该溶液。在-70℃搅拌1h后, 在-70℃滴加 $\text{MeMgBr}$  (63.6mL, 190mmol, 3M在乙醚中)。所得溶液在-70℃搅拌1小时。在-70℃将反应通过饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (200mL) 淬灭。在25℃搅拌0.5h后, 所得混合物通过硅藻土垫过滤且该垫用 $\text{EtOAc}$  (500mL) 洗涤。将合并的有机层分离, 用盐水 (500mL x 2) 洗涤且真空浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化, 用 $\text{PE/EtOAc}=50/1$ 至 $3/1$ 洗脱以得到7C (25g, 47%), 其为灰色固体。

[1328]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47-2.40 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.54-1.32 (m, 7H), 1.30-1.02 (m, 11H), 0.86 (s, 3H)。

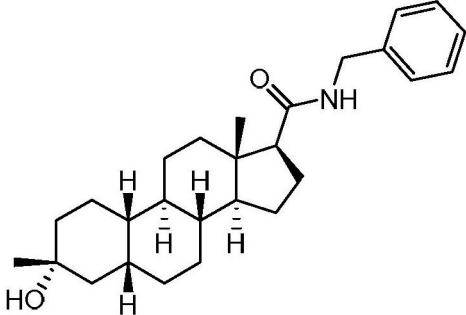
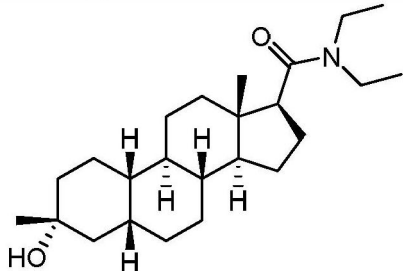
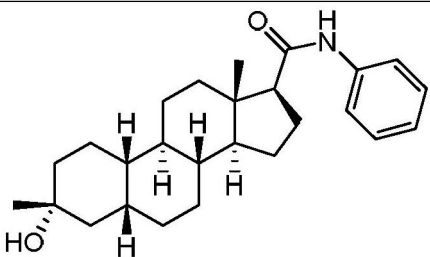
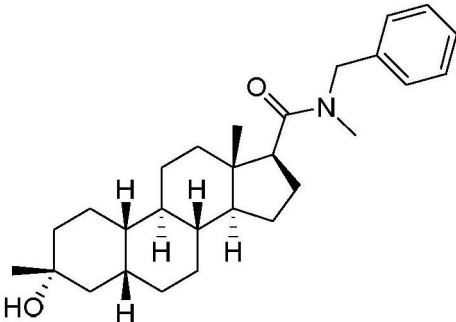
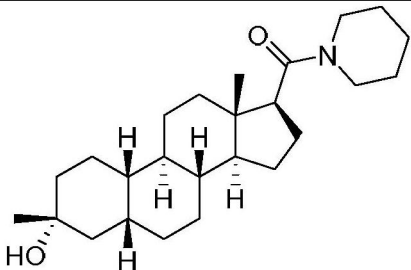
[1329] 步骤3: 在15℃向7C (0.1g, 0.34mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加 $\text{MeLi}$  (4.29mL, 1.6M)。将混合物在15℃搅拌16h且在50℃搅拌1h且用 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL, sat.) 淬灭。将混合物用 $\text{EtOAc}$  (20mL) 萃取。分离有机层, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到粗物质, 其通过硅胶柱纯化 ( $\text{PE/EtOAc}=4/1$ 至 $3/1$ ) 以得到粗化合物126 (80mg), 其为灰色固体。在50℃将粗产物溶于 $\text{MeCN}$  (10mL)。添加水 (3mL)。将混合物真空在15℃浓缩至5mL且形成灰色固体。将混合物过滤。固体用 $\text{MeCN}/\text{水}$  (5mL, 1:1) 洗涤, 真空干燥以得到化合物126 (49mg, 产率: 47%), 其为灰色固体。

[1330]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-1.60 (m, 7H), 1.57-1.38 (m, 8H), 1.37-1.18 (m, 13H), 1.17-0.99 (m, 3H), 0.85 (s, 3H)。

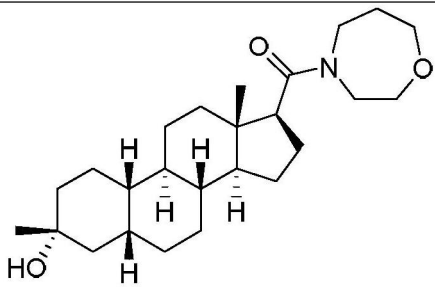
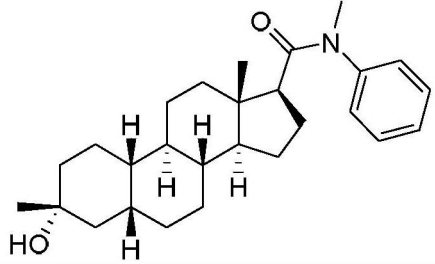
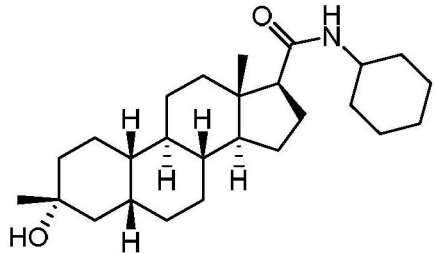
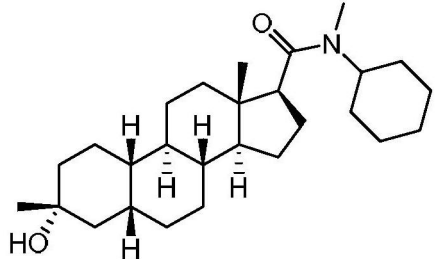
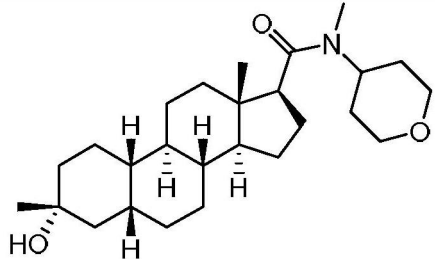
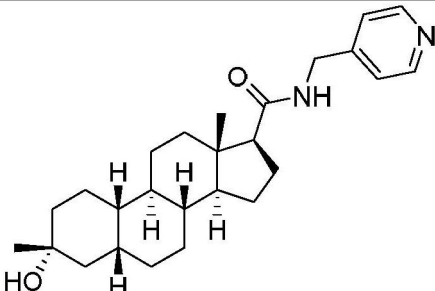
[1331] LCMS  $R_t=0.818$ 分钟, 以2.0分钟色谱层析, 30-90AB, 纯度100%, MS ESI  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}$  的计算值 $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  271, 实测值271。

[1332] 表2.TBPS数据

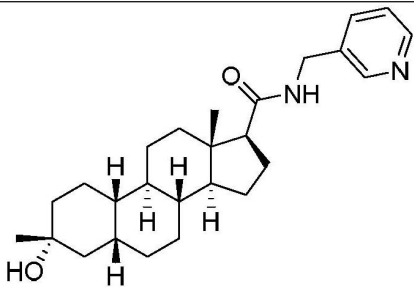
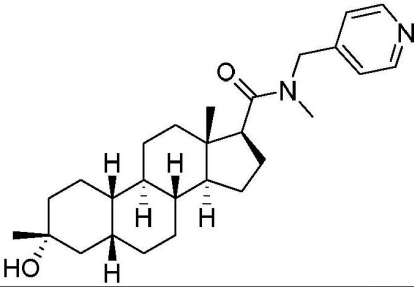
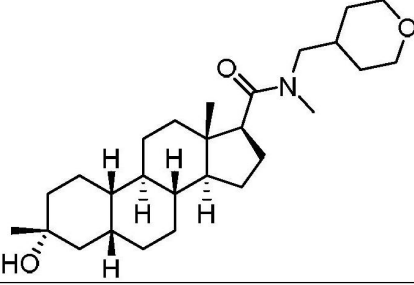
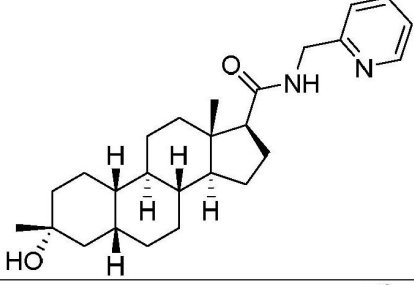
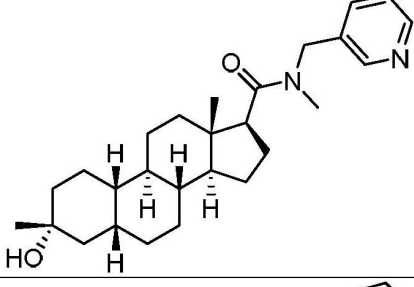
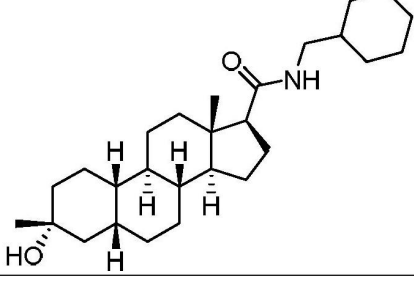
[1333]

化合物结构	化合物编号	TBPS IC <sub>50</sub> (nM)
	1	C
	2	D
	3	A
	4	B
	5	C

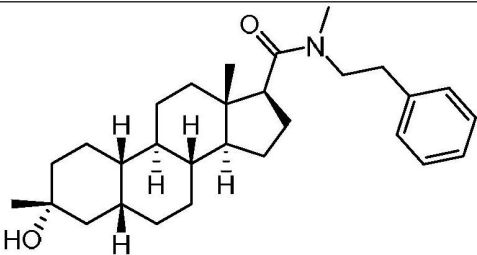
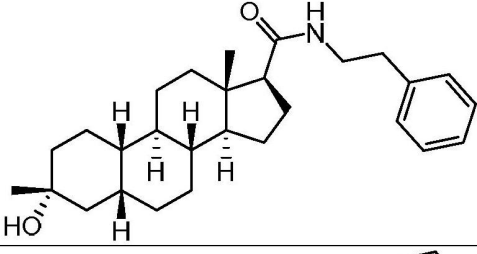
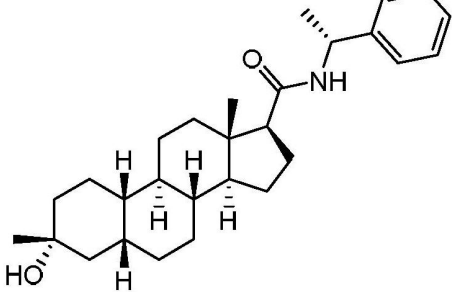
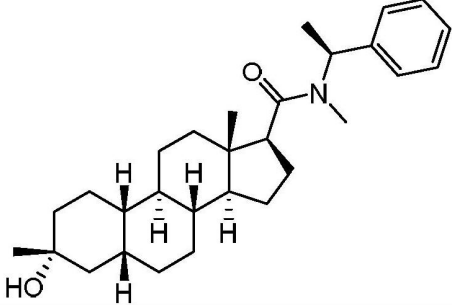
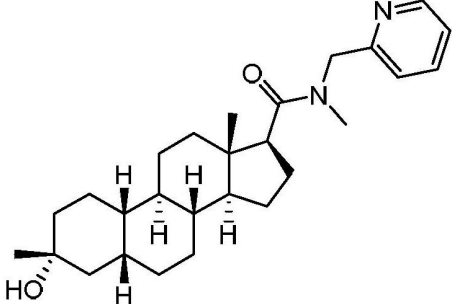
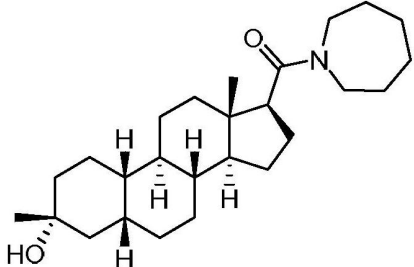
[1334]

	<b>6</b>	<b>E</b>
	<b>7</b>	<b>E</b>
	<b>8</b>	<b>C</b>
	<b>9</b>	<b>D</b>
	<b>10</b>	<b>D</b>
	<b>11</b>	<b>E</b>

[1335]

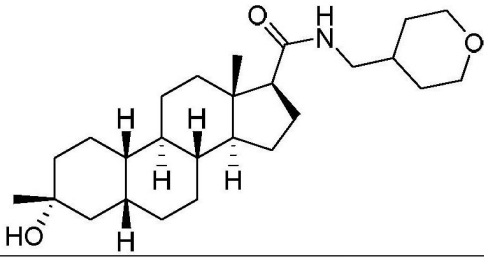
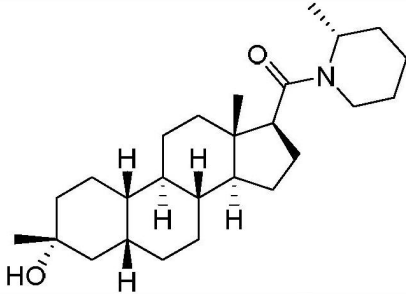
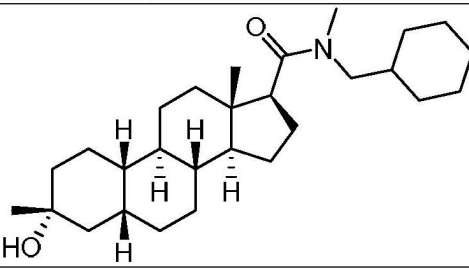
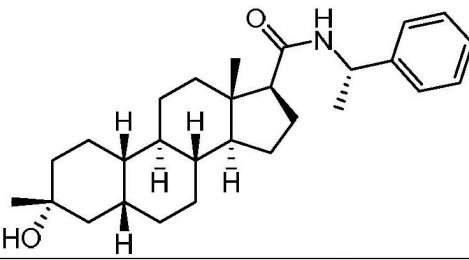
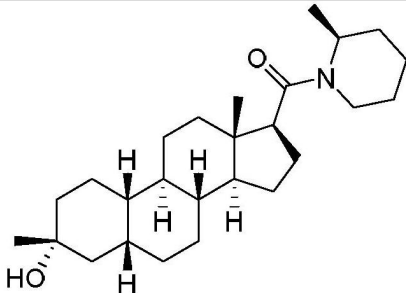
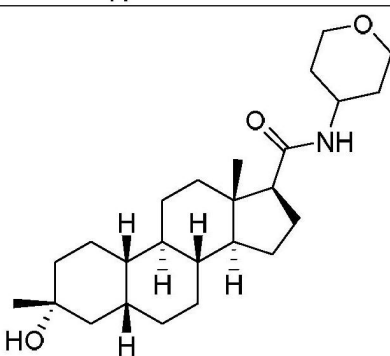
	12	E
	13	D
	14	E
	15	D
	16	D
	17	D

[1336]

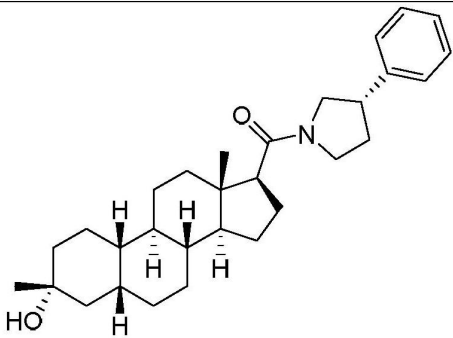
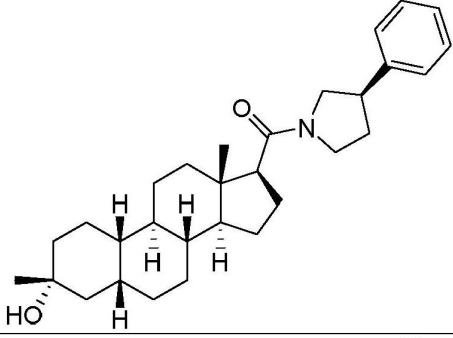
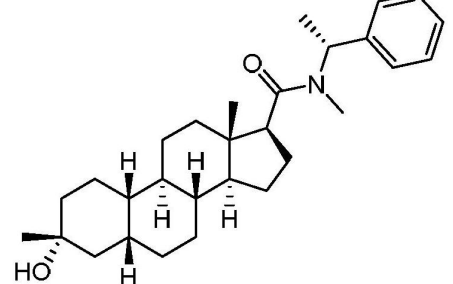
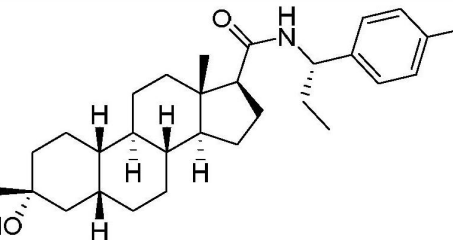
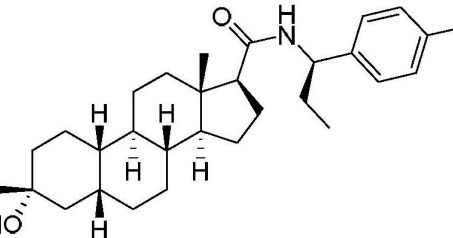
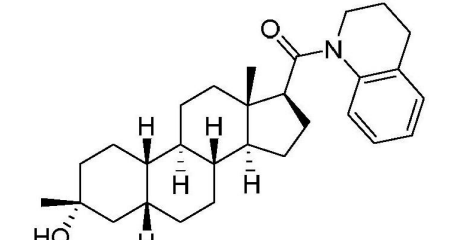
	18	C
	19	D
	20	D
	21	B
	22	E
	23	D



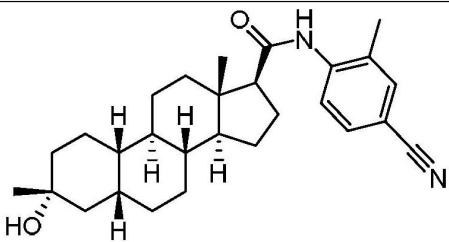
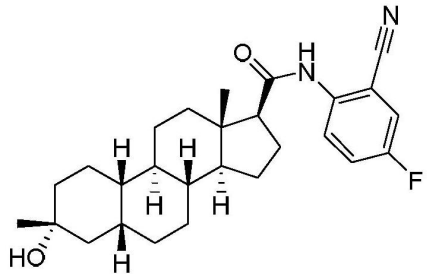
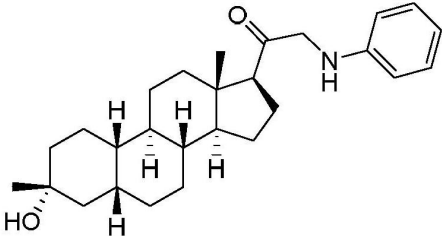
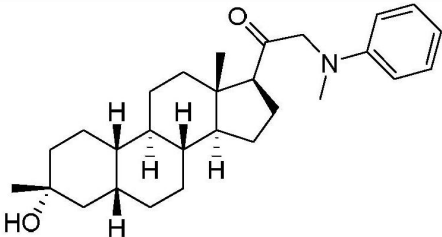
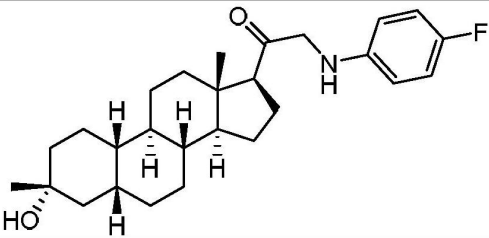
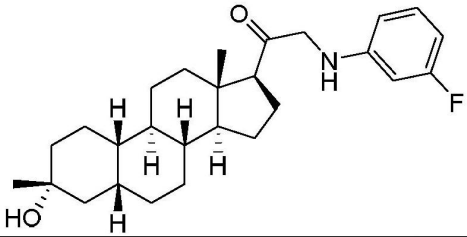
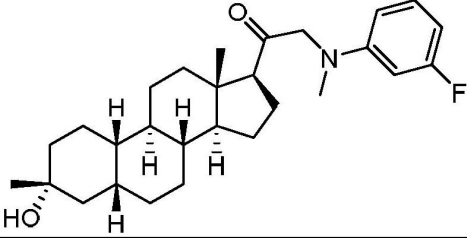
[1337]

	24	E
	25	D
	26	D
	27	D
	28	D
	29	E

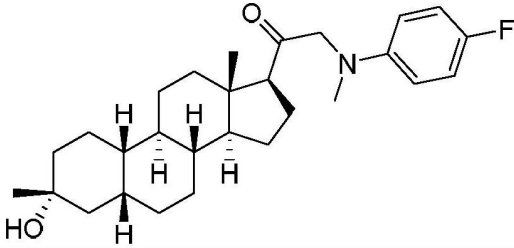
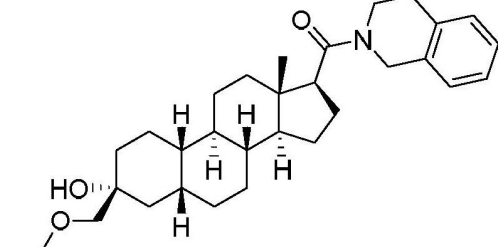
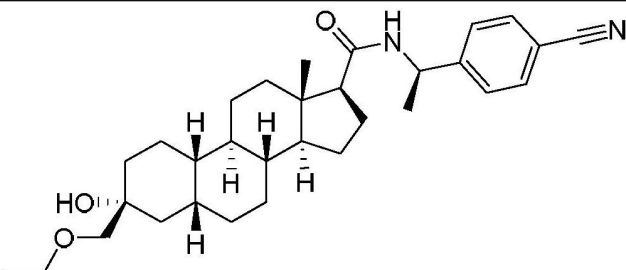
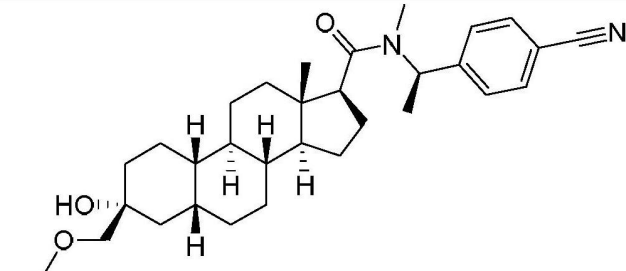
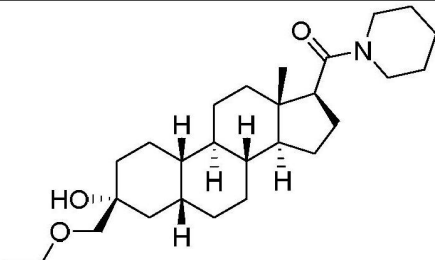
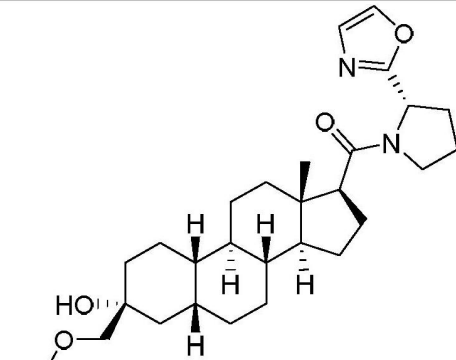
[1338]

	30	D
	31	C
	32	B
	33	D
	34	D
	35	D

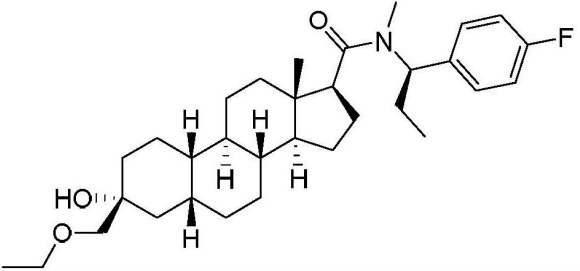
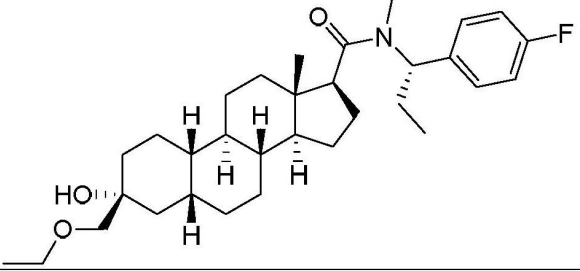
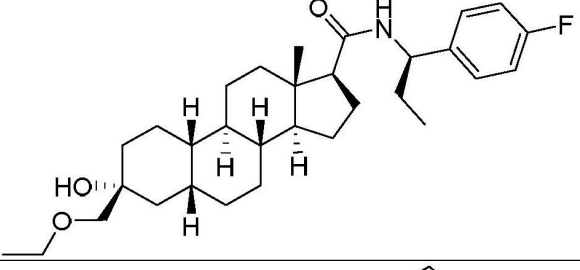
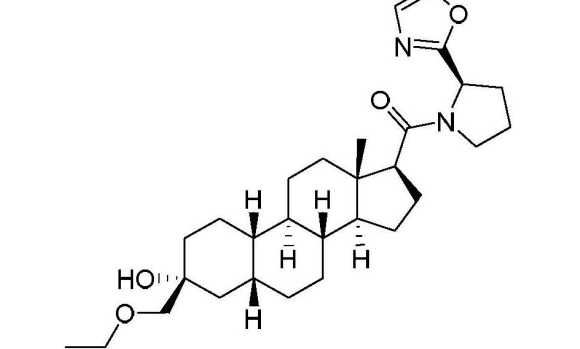
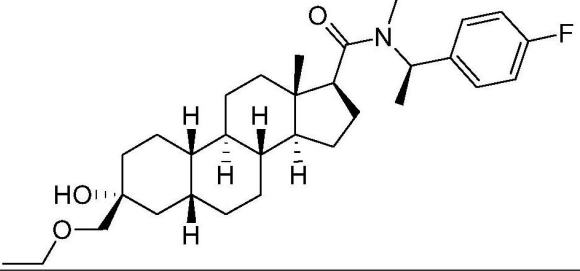
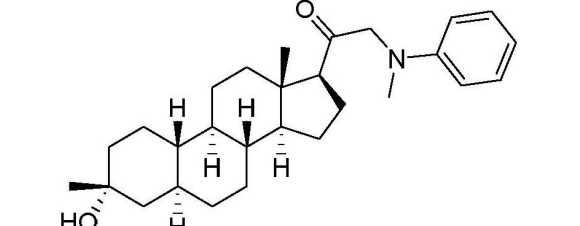
[1339]

	36	-
	37	B
	38	A
	39	C
	40	A
	41	A
	42	B

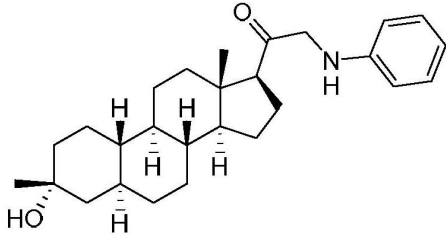
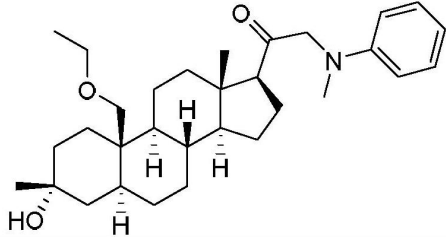
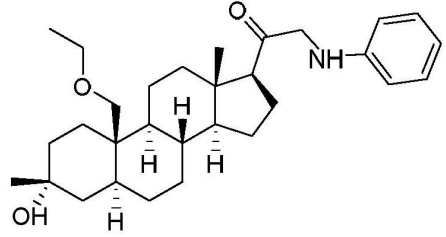
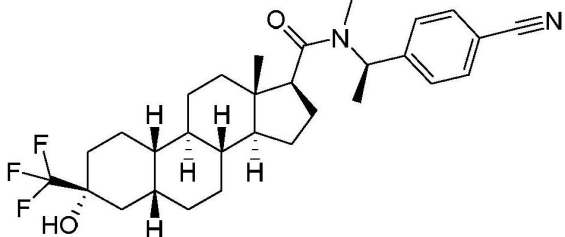
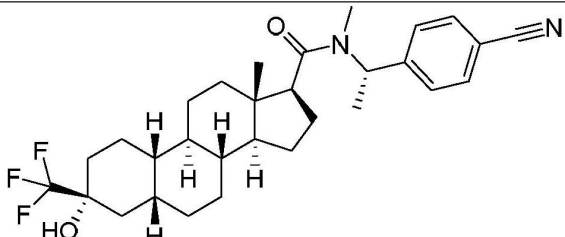
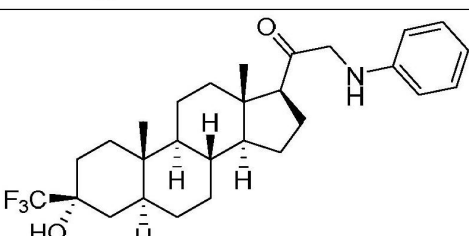
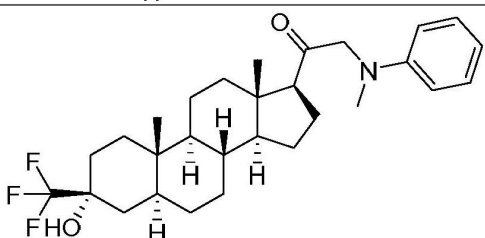
[1340]

	43	B
	44	C
	48	D
	49	C
	50	D
	55	E

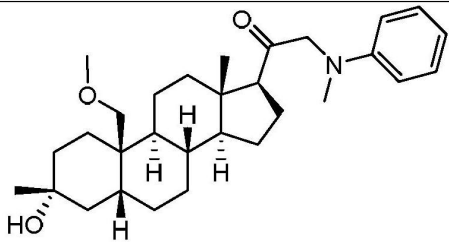
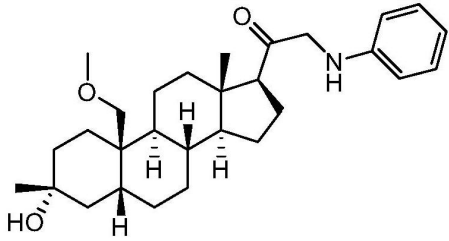
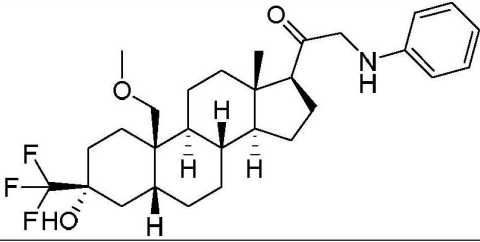
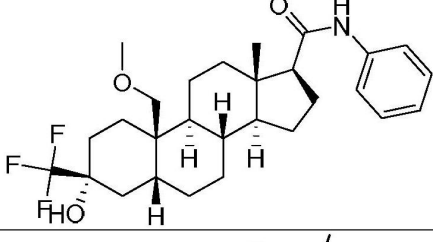
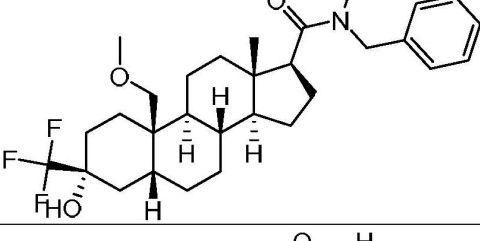
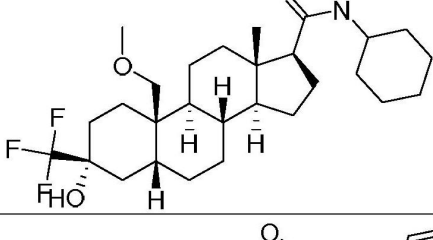
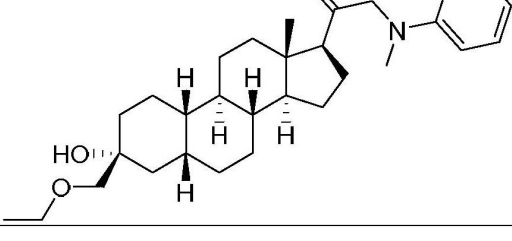
[1341]

	<b>56</b>	<b>D</b>
	<b>57</b>	<b>D</b>
	<b>58</b>	<b>E</b>
	<b>60</b>	<b>E</b>
	<b>61</b>	<b>D</b>
	<b>63</b>	<b>D</b>

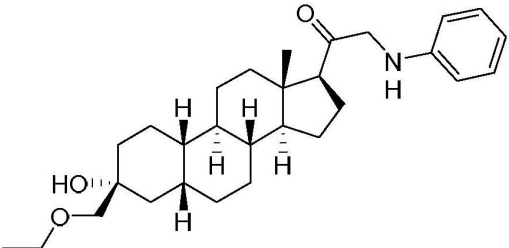
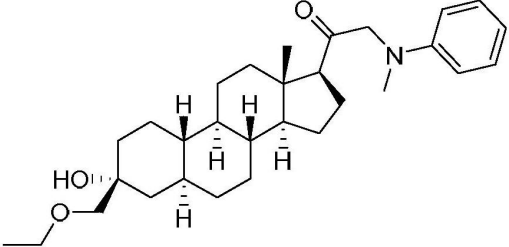
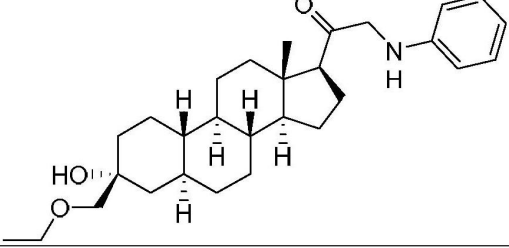
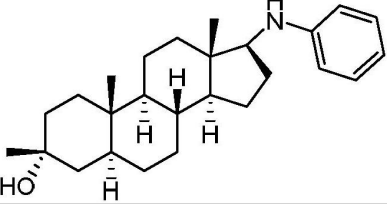
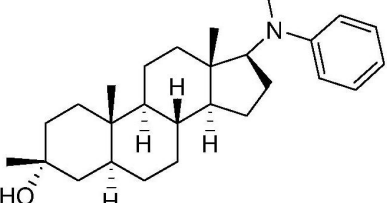
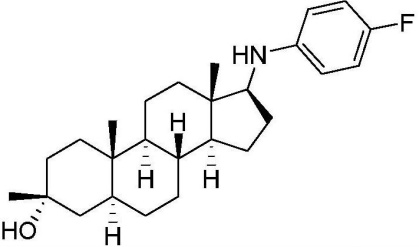
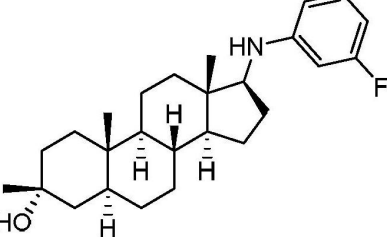
[1342]

	64	C
	65	D
	66	C
	69	D
	70	D
	73	C
	74	E

[1343]

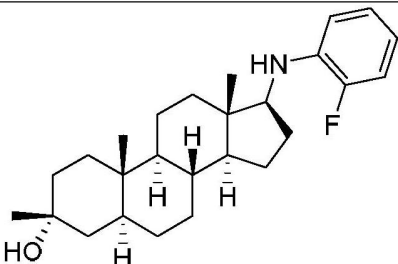
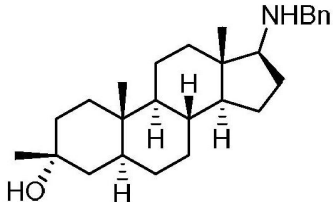
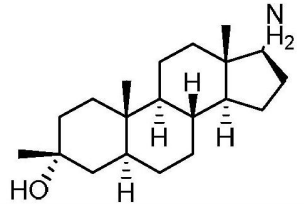
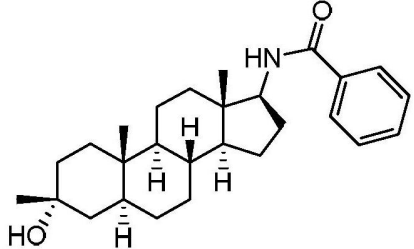
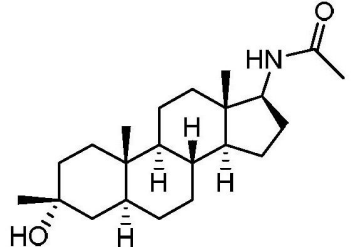
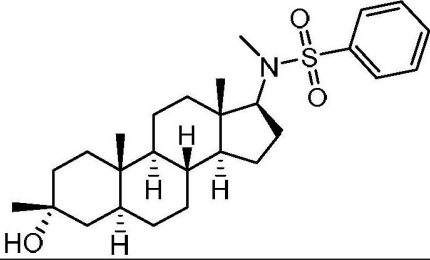
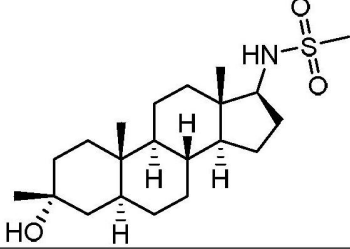
	75	B
	76	A
	77	B
	78	C
	79	D
	80	E
	83	D

[1344]

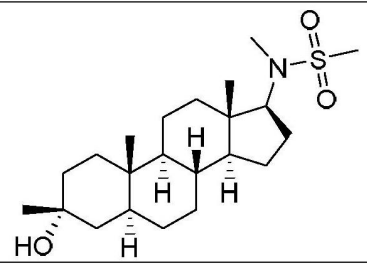
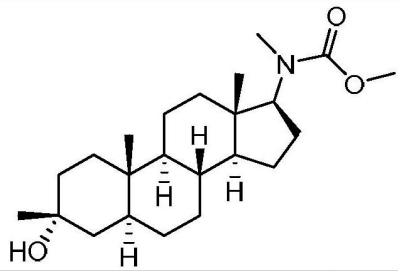
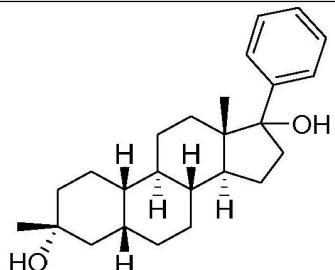
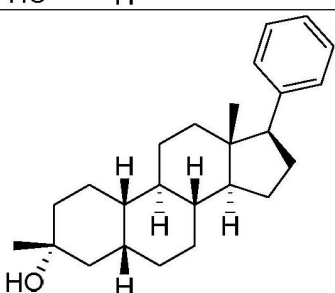
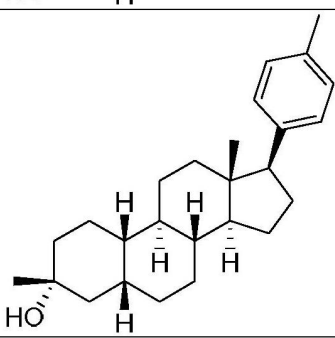
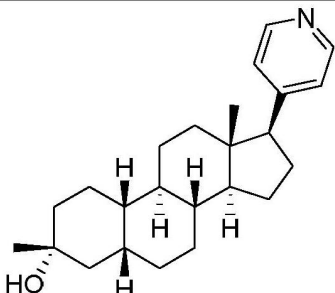
	84	B
	85	E
	86	D
	87	D
	88	E
	89	D
	90	D



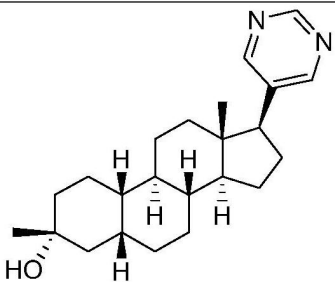
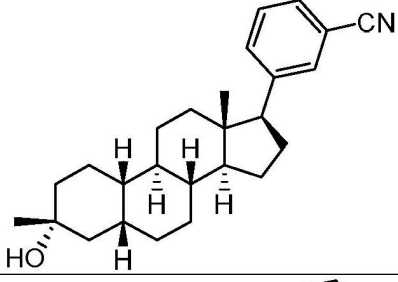
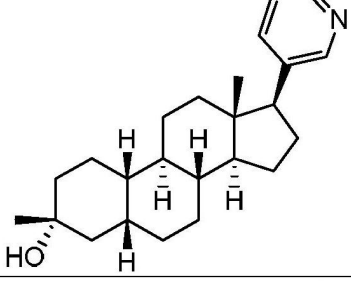
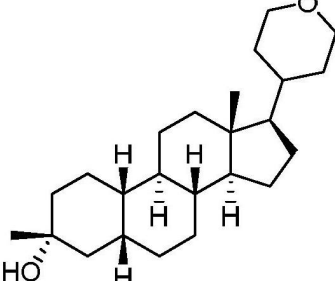
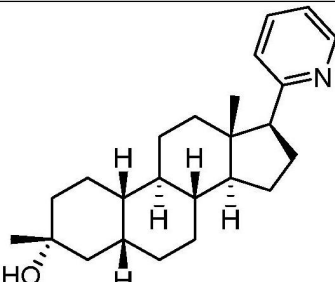
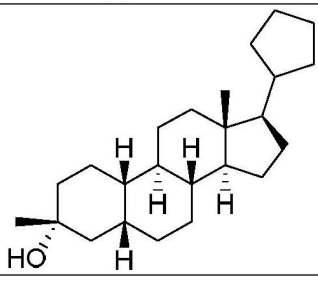
[1345]

	<b>91</b>	<b>E</b>
	<b>92</b>	<b>E</b>
	<b>93</b>	<b>E</b>
	<b>94</b>	<b>E</b>
	<b>95</b>	<b>E</b>
	<b>96</b>	<b>E</b>
	<b>97</b>	<b>E</b>

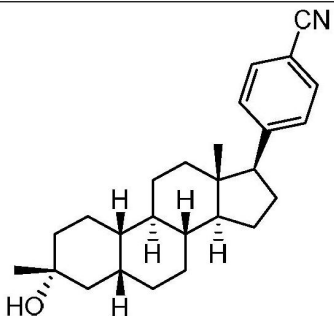
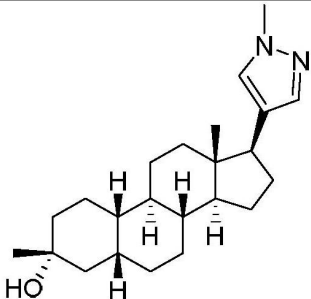
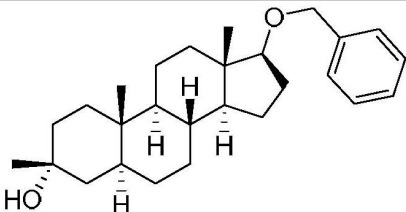
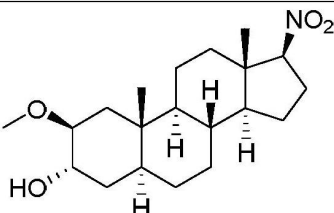
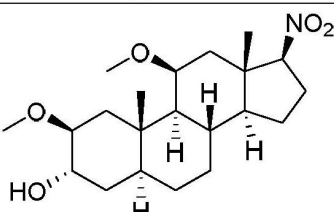
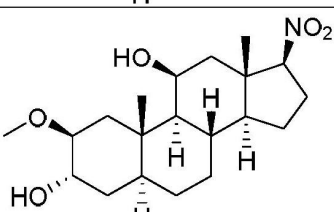
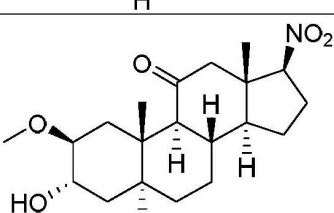
[1346]

	<b>98</b>	<b>E</b>
	<b>99</b>	<b>E</b>
	<b>100</b>	<b>E</b>
	<b>101</b>	<b>D</b>
	<b>102</b>	<b>D</b>
	<b>103</b>	<b>B</b>

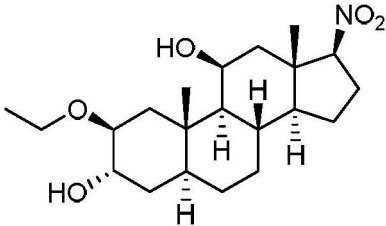
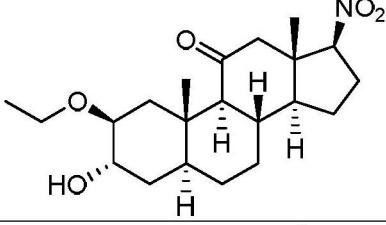
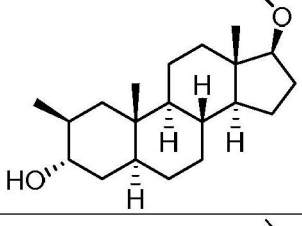
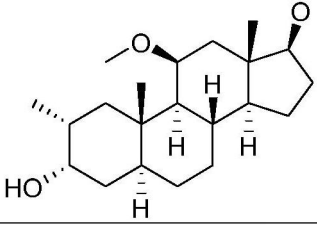
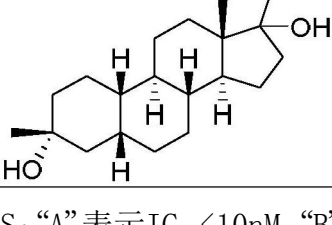
[1347]

	<b>104</b>	<b>C</b>
	<b>105</b>	<b>B</b>
	<b>106</b>	<b>B</b>
	<b>107</b>	<b>E</b>
	<b>108</b>	<b>D</b>
	<b>109</b>	<b>E</b>

[1348]

	<b>110</b>	<b>B</b>
	<b>111</b>	<b>C</b>
	<b>112</b>	<b>E</b>
	<b>118</b>	<b>B</b>
	<b>119</b>	<b>B</b>
	<b>120</b>	<b>D</b>
	<b>121</b>	<b>D</b>

[1349]

	<b>122</b>	<b>D</b>
	<b>123</b>	<b>C</b>
	<b>125</b>	<b>B</b>
	<b>125</b>	<b>D</b>
	<b>126</b>	<b>E</b>

[1350] 对于表2:TBPS:“A”表示 $IC_{50} < 10nM$ ,“B”表示 $IC_{50}$  10至 $< 50nM$ ,“C”表示 $IC_{50}$  50nM至 $< 100nM$ ,“D”表示 $IC_{50}$  100nM至 $< 500nM$ ,且“E”表示 $IC_{50}$  大于或等于500nM。

[1351] 等价物和范围

[1352] 在权利要求项中,除非指明表示相反意思或由上下文可明显得出,否则如“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”可指一个或多个。除非指明表示相反意思或由上下文可明显得出,如果组成员的一个、多于一个或所有成员都存在于、用于或与给定产品或方法相关,则在一组的一个或多个成员之间包括“或者”的权利要求或描述被认为是满意的。本发明包括这样的实施方案,其中一组中恰好一个成员存在于、用于或与给定的产品或方法相关。本发明包括这样的实施方案,其中一组中超过一个成员或所有成员都存在于、用于或与给定的产品或方法相关。

[1353] 此外,本发明涵盖所有变化、组合和排列,其中一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、元素、条款和说明术语被引入另一权利要求中。例如,任何独立于其它权利要求的权利要求可被修改为包括在引用了相同的基础权利要求的任何其它权利要求中的一个或多个限制。当元素根据所列形式呈现时,例如以马库什形式,该元素的每个亚组也被公

开,并且可从该组中去除任何元素。应理解,一般来说,当本发明或本发明的方面被指出包含具体的元素和/或特征时,本发明或本发明方面的具体实施方案由这些元素和/或特征组成,或基本上由它们组成。为了简洁的目的,这里没有用同样语言具体描述这些实施方案。还应注意术语“包含”和“含有”旨在为开放式的,并允许包括其它元素或步骤。当给出范围时,包括端点。此外,除非另外提及或从上下文以及本领域技术人员的理解中显而易见,否则以范围表达的数值在本发明的不同实施方案中可假定任何在所述范围内的具体数值或亚范围,至该范围下限单位的十分之一,除非上下文中明确表示相反意思。

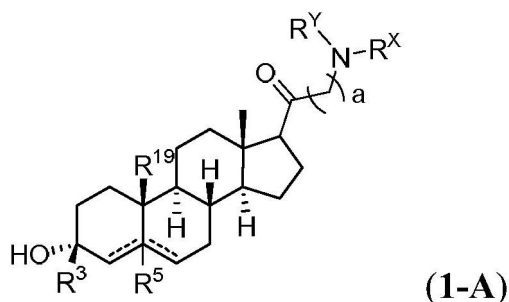
[1354] 本申请参考各种授权的专利、公开的专利申请、期刊文章和其它出版物,所有均通过引用合并于此。如果在所引用的文献与本说明书之间存在矛盾,应以本说明书为准。此外,可明确从任何一个或多个权利要求中排除任何落入现有技术范围内的本发明的具体实施方案。由于该实施方案被认为对本领域技术人员已知,即使此处没有明确表示被排除,它们也可被排除出去。本发明的任何具体实施方案都可从任何权利要求中以任何理由被排除,无论是否涉及现有技术存在。

[1355] 通过使用仅仅常规的实验,本领域技术人员将认识到或能够确定此处所述的具体实施方案的多种变体。此处所述的本实施方案的范围并不旨在被限制为上述说明书,而是应以所附权利要求为准。本领域技术人员能够理解,在不背离本发明的精神或范围的基础上,可如以下权利要求所定义的对说明书进行各种改变和修改。

[1356] 本发明涉及:

[1357] 1.式(1-A)的化合物:

[1358]



[1359] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1360]  $R^3$ 为烷基、烯基、碳环基、杂环基、芳基、或杂芳基;

[1361]  $R^X$ 和 $R^Y$ 各自独立地为氢、芳基、或烷基,或

[1362]  $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-10元杂环;

[1363]  $R^{19}$ 为氢或烷基;

[1364]  $R^5$ 不存在或为氢;且

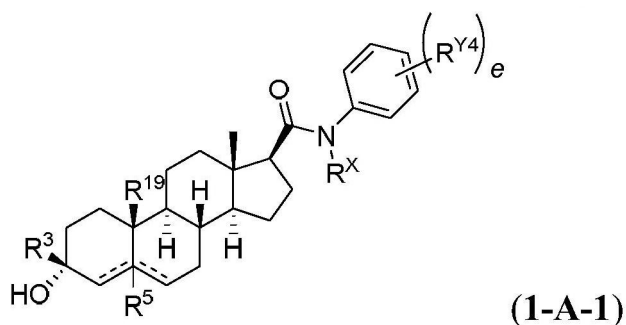
[1365]  $\text{---}$ 表示单键或双键,其中当一个 $\text{---}$ 为双键时,另一个 $\text{---}$ 为单键且 $R^5$ 不存在;

[1366]  $a$ 为0或1;

[1367] 条件是仅当 $a$ 为0时 $R^X$ 和 $R^Y$ 连接在一起以形成3-8元杂环。

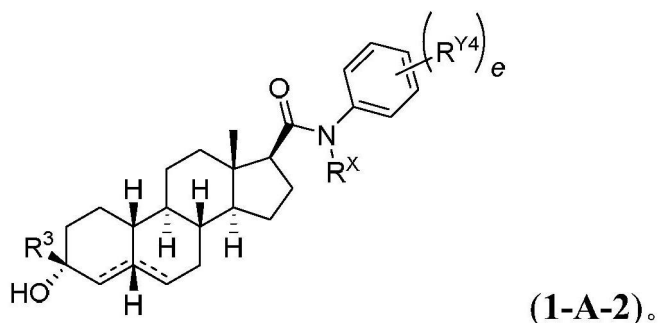
[1368] 2.实施方案1所述的化合物,其中所述化合物为式(1-A-1)的化合物

[1369]

[1370] 其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为烷基、氰基或卤素；[1371] 且 $e$ 为0、1、2、3、4或5。[1372] 3. 实施方案2所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ 。[1373] 4. 实施方案2所述的化合物，其中 $e$ 为3。[1374] 5. 实施方案2所述的化合物，其中 $R^x$ 为氢。[1375] 6. 实施方案2所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ ， $R^x$ 为氢，且 $e$ 为3。[1376] 7. 实施方案2所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ ， $R^x$ 为氢，且 $e$ 为2。[1377] 8. 实施方案2所述的化合物，其中 $e$ 为1。[1378] 9. 实施方案2所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 为 $-F$ 。[1379] 10. 实施方案2所述的化合物， $R^{Y4}$ 为 $-F$ 且 $e$ 为1。

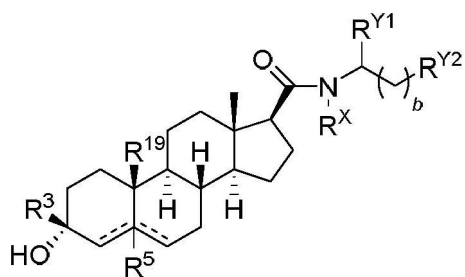
[1380] 11. 实施方案2所述的化合物，其中所述化合物为式(1-A-2)的化合物

[1381]

[1382] 12. 实施方案11所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ 。[1383] 13. 实施方案11所述的化合物，其中 $e$ 为3。[1384] 14. 实施方案11所述的化合物，其中 $R^x$ 为氢。[1385] 15. 实施方案11所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ ， $R^x$ 为氢，且 $e$ 为3。[1386] 16. 实施方案11所述的化合物，其中 $R^{Y4}$ 的每种情况独立地为氢、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、或 $-F$ ， $R^x$ 为氢，且 $e$ 为2。[1387] 17. 实施方案11所述的化合物，其中 $e$ 为1。[1388] 18. 实施方案11所述的化合物， $R^{Y4}$ 为 $-F$ 。

[1389] 19. 实施方案11所述的化合物，其中所述化合物为式(1-A-3)的化合物

[1390]



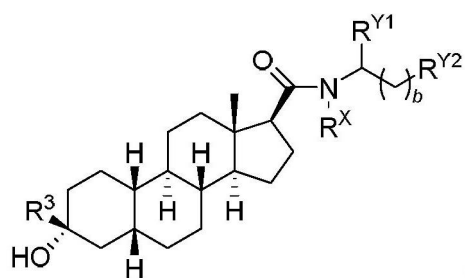
(1-A-3)

[1391] 其中

[1392]  $R^{Y1}$ 和 $R^{Y2}$ 各自独立地为烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；且[1393]  $b=0, 1, 2, 3$ 。

[1394] 20. 实施方案1所述的化合物, 其中所述化合物为式(1-A-4)的化合物

[1395]

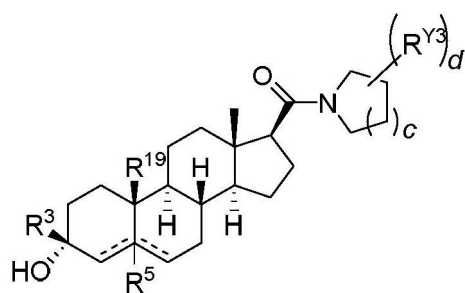


(1-A-4)。

[1396] 21. 实施方案20所述的化合物, 其中 $R^{Y1}$ 为氢、 $-CH_3$ 、或 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或环烷基。[1397] 22. 实施方案20所述的化合物, 其中 $R^3$ 为Me、 $CF_3$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2OEt$ 。[1398] 23. 实施方案20所述的化合物, 其中 $R^{Y2}$ 为杂环基、芳基或杂芳基。[1399] 24. 实施方案20所述的化合物, 其中 $R^{Y2}$ 为取代有0-5个 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 或其组合的芳基或取代有0-5个 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 的杂芳基。[1400] 25. 实施方案20所述的化合物, 其中 $R^X$ 为氢、 $-CH_3$ 、或 $-CH_2CH_3$ 。

[1401] 26. 实施方案1所述的化合物, 其中所述化合物为式(1-A-5)的化合物

[1402]



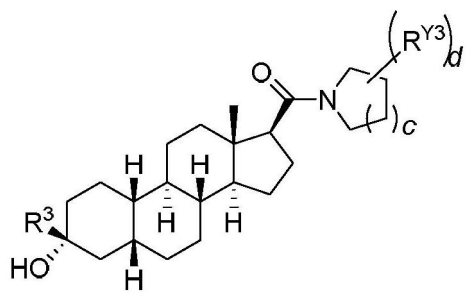
(1-A-5)

[1403] 其中 $R^{Y3}$ 的每次出现为芳基或杂芳基, 两个 $R^{Y3}$ 基团连接在一起以形成6-10元环；[1404]  $c$ 为0、1、2或3；且[1405]  $d$ 为0、1、2或3。

[1406] 27. 实施方案26所述的化合物, 其中所述化合物为式(1-A-6)的化合物

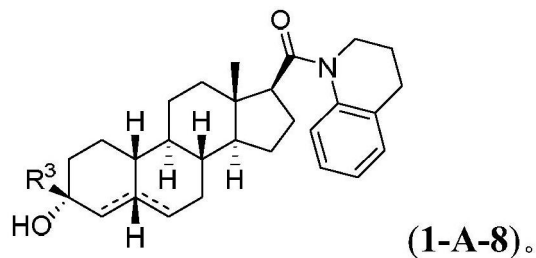
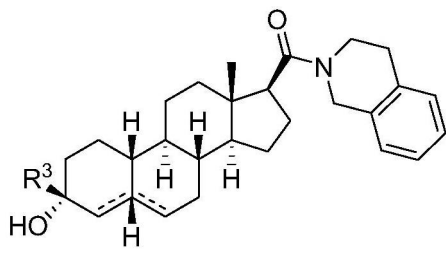


[1407]



[1408] 28. 实施方案26所述的化合物, 其中所述化合物为式(1-A-7)或式(1-A-8)的化合物

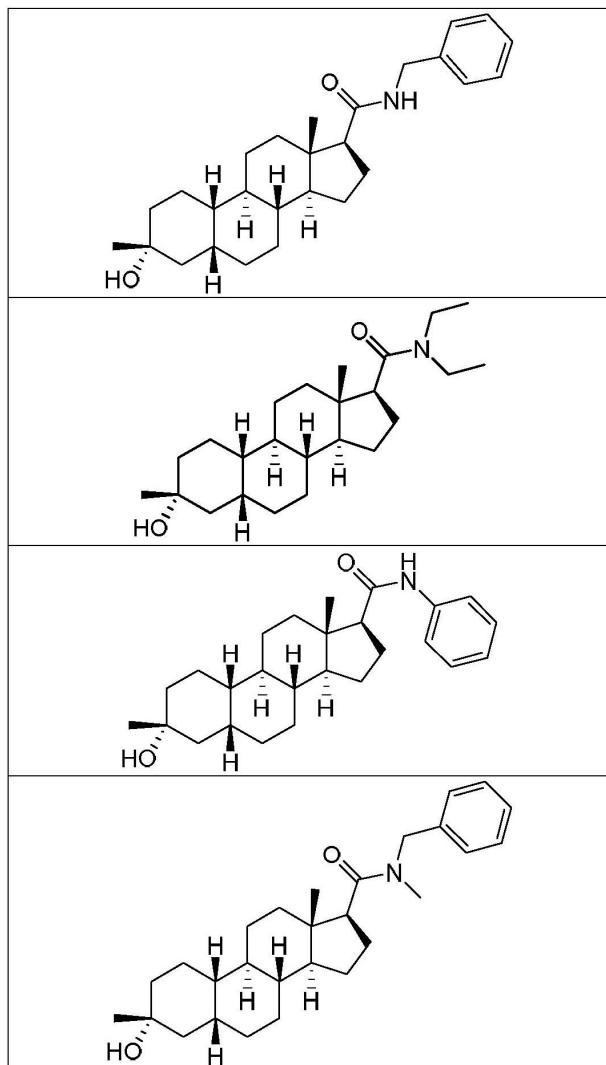
[1409]



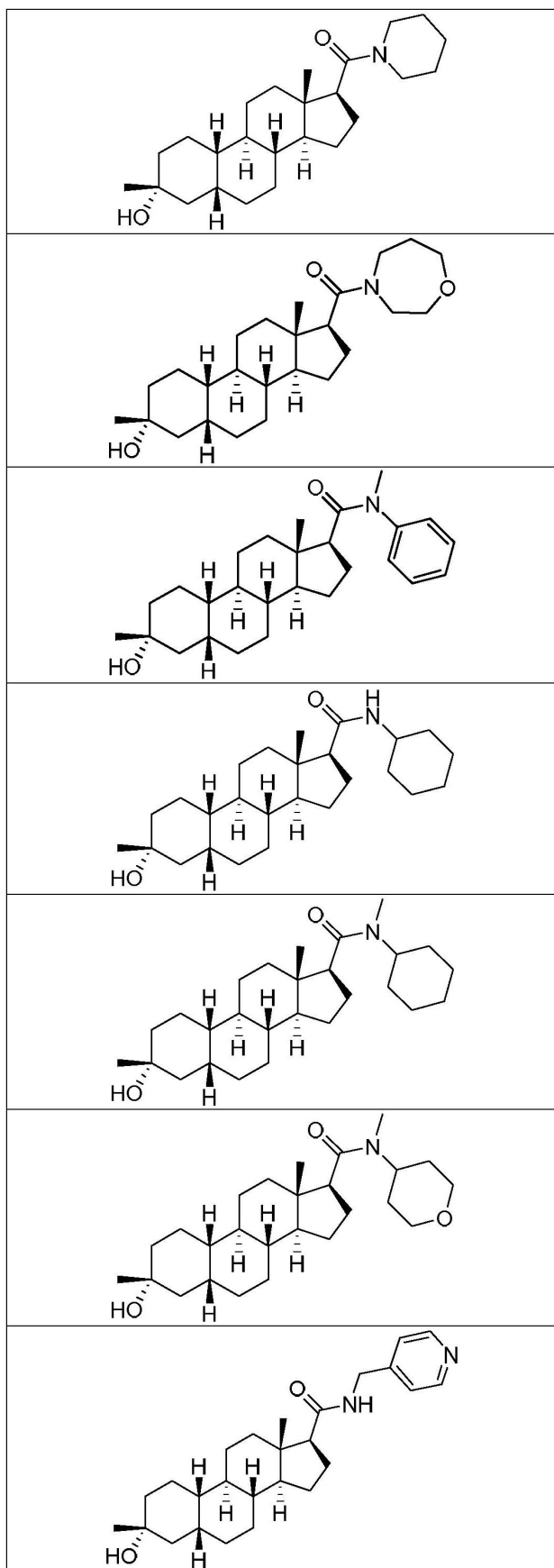
[1410] 29. 实施方案28所述的化合物, 其中 $R^3$ 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[1411] 30. 下式的化合物:

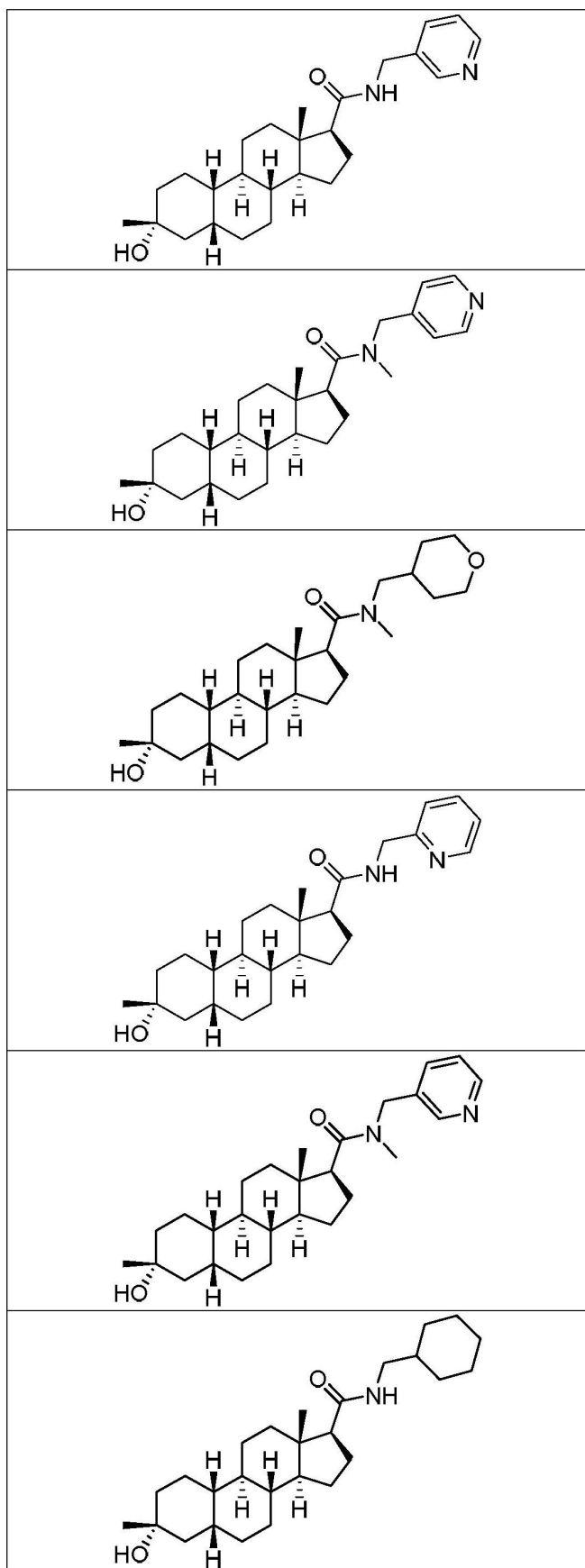
[1412]



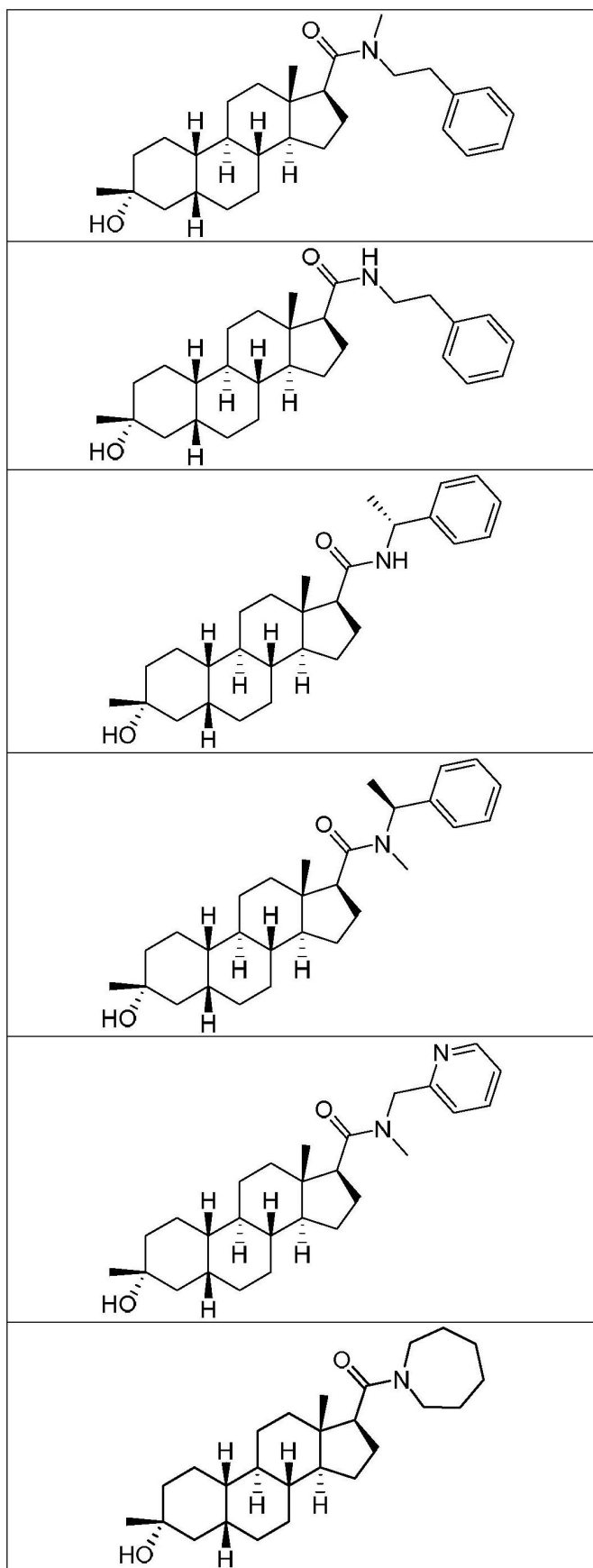
[1413]



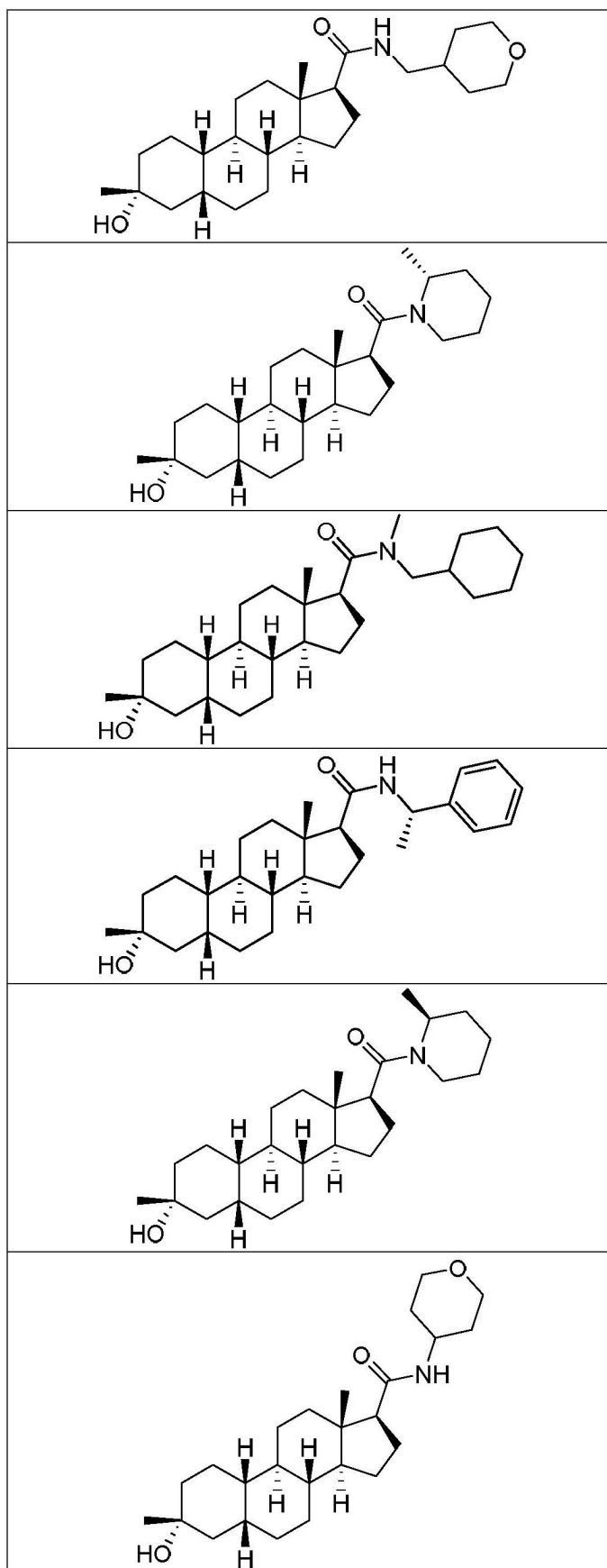
[1414]



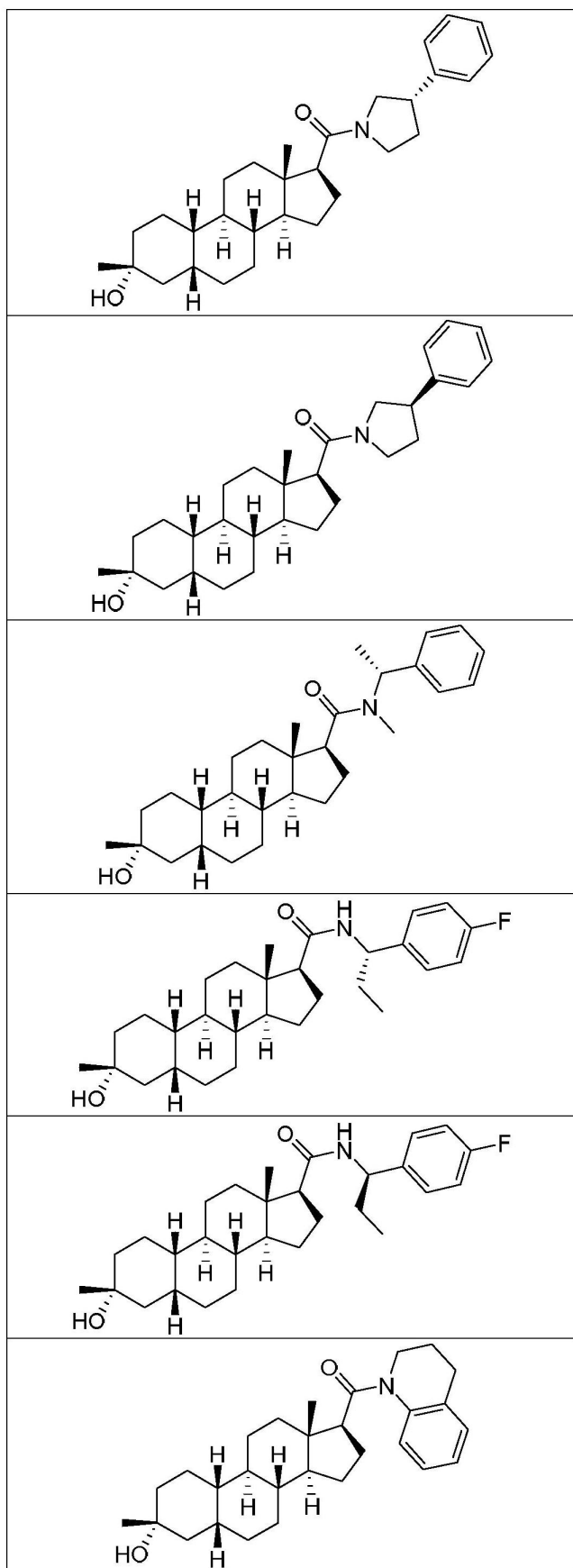
[1415]



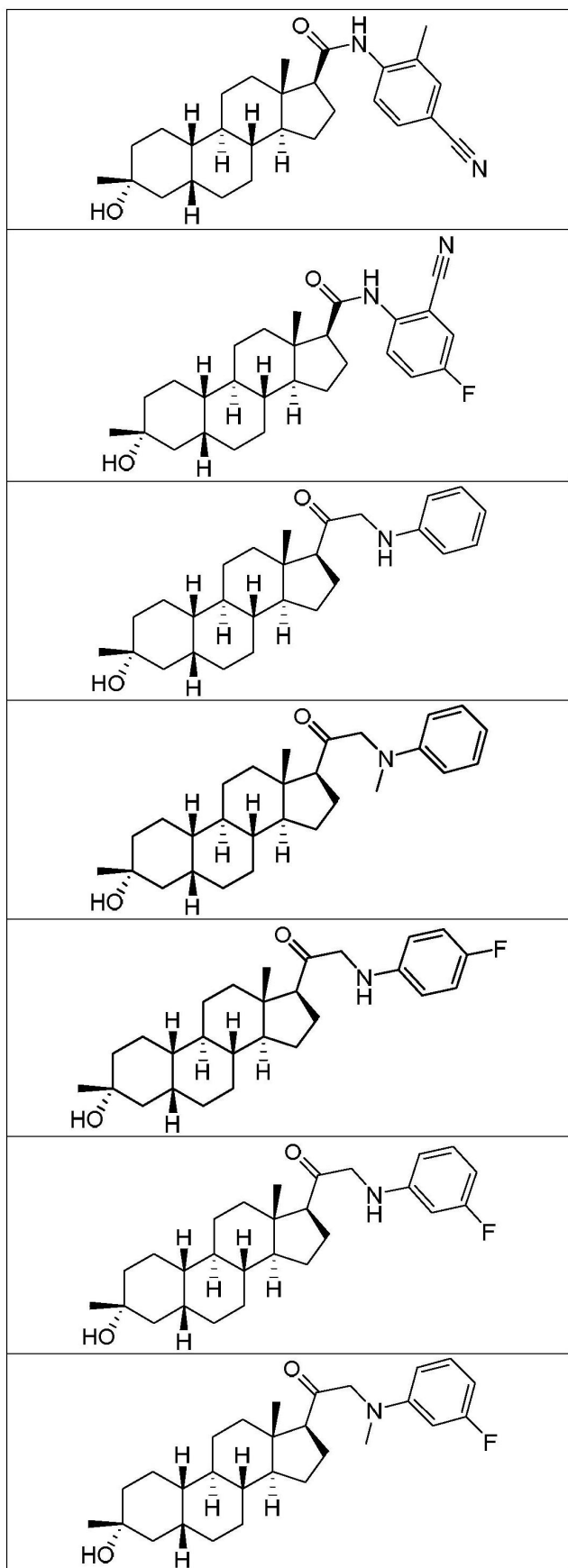
[1416]



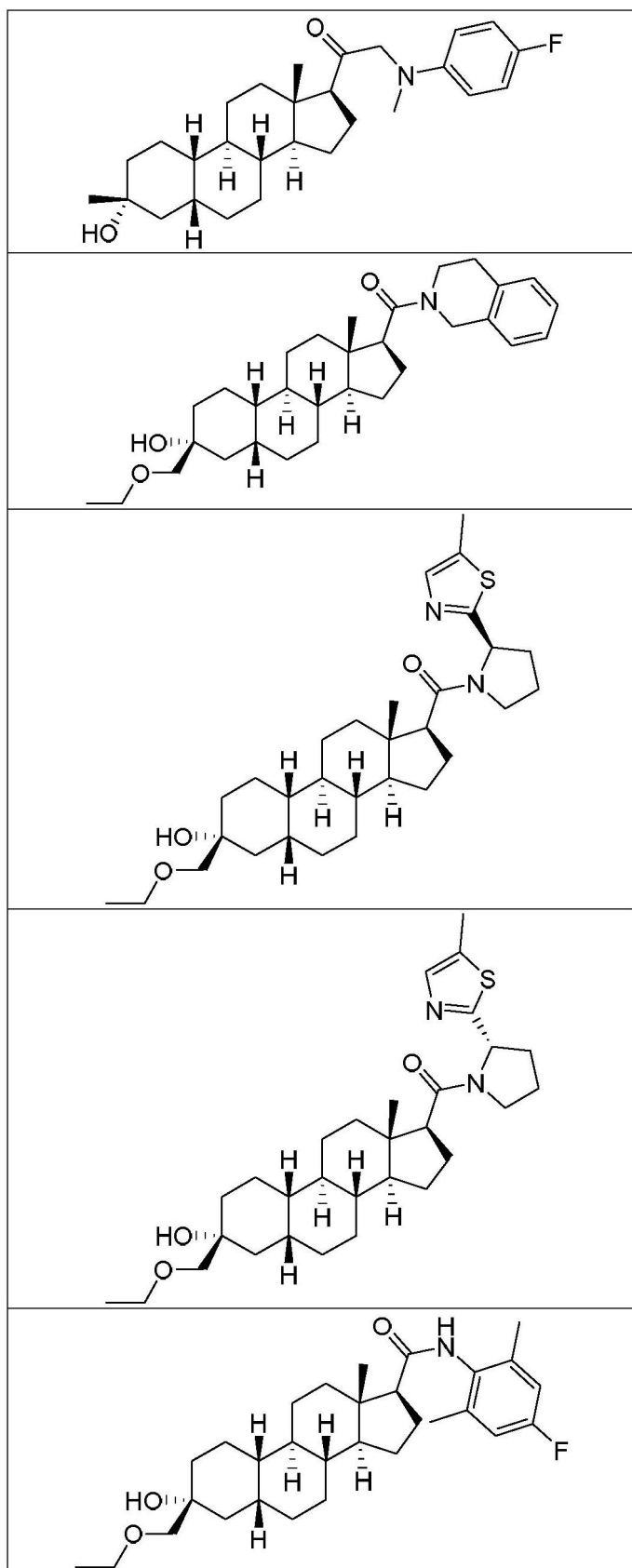
[1417]



[1418]

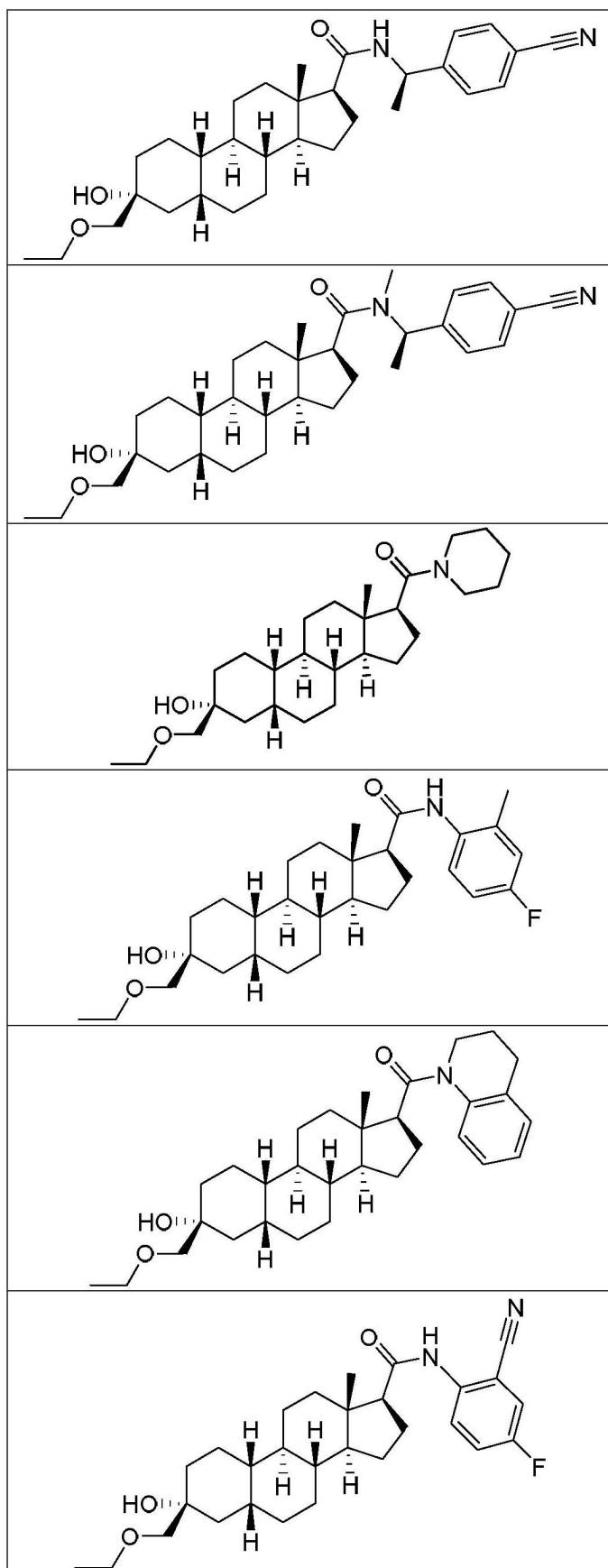


[1419]

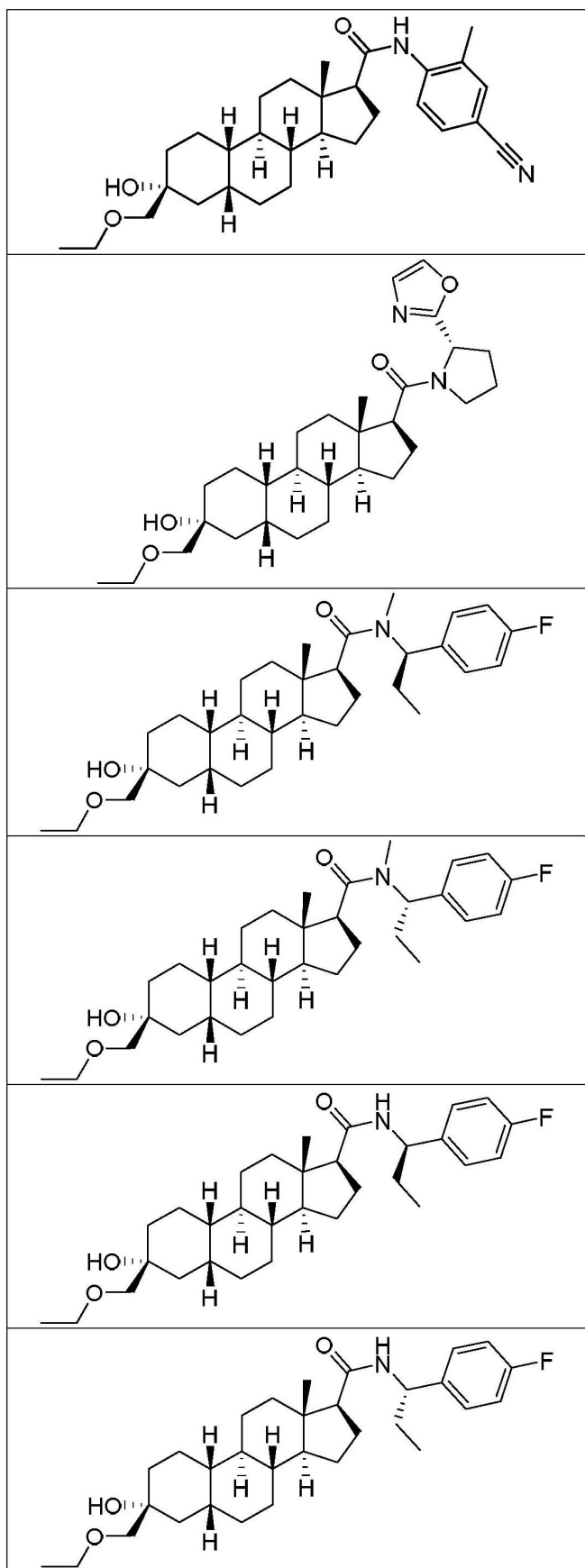




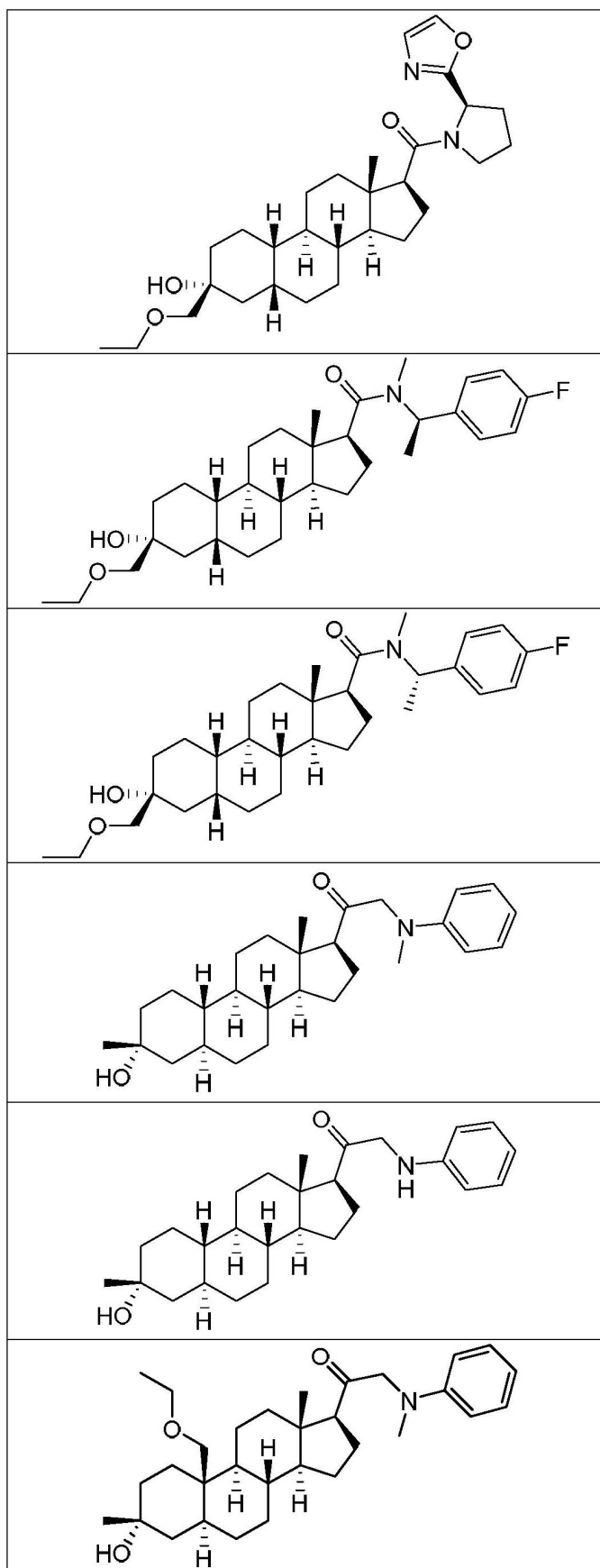
[1420]



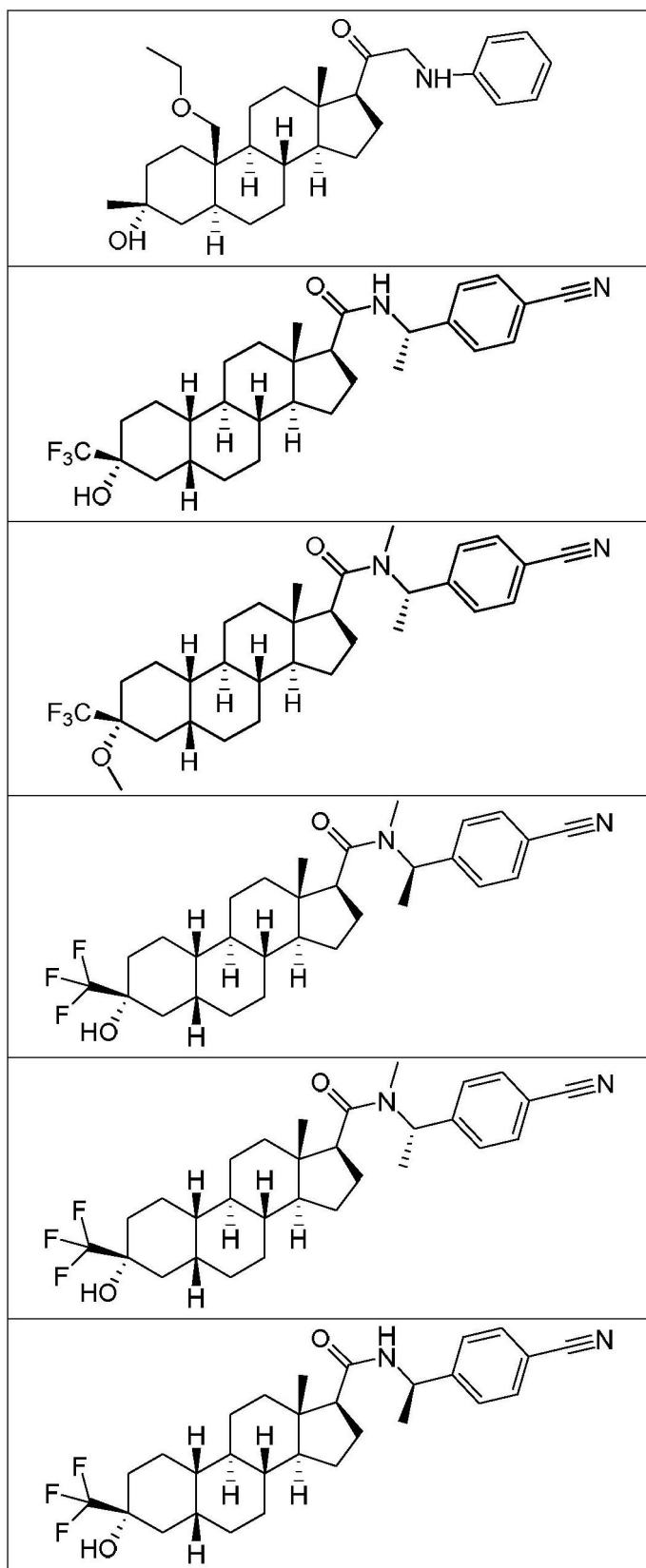
[1421]



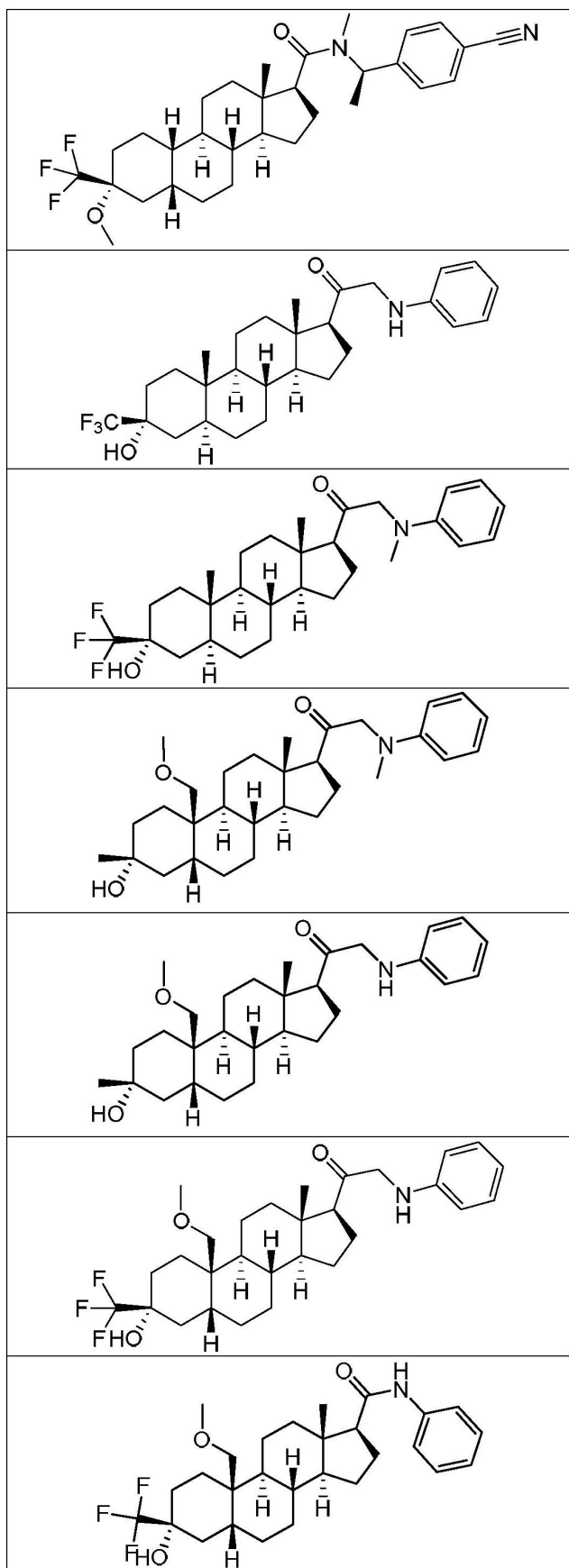
[1422]



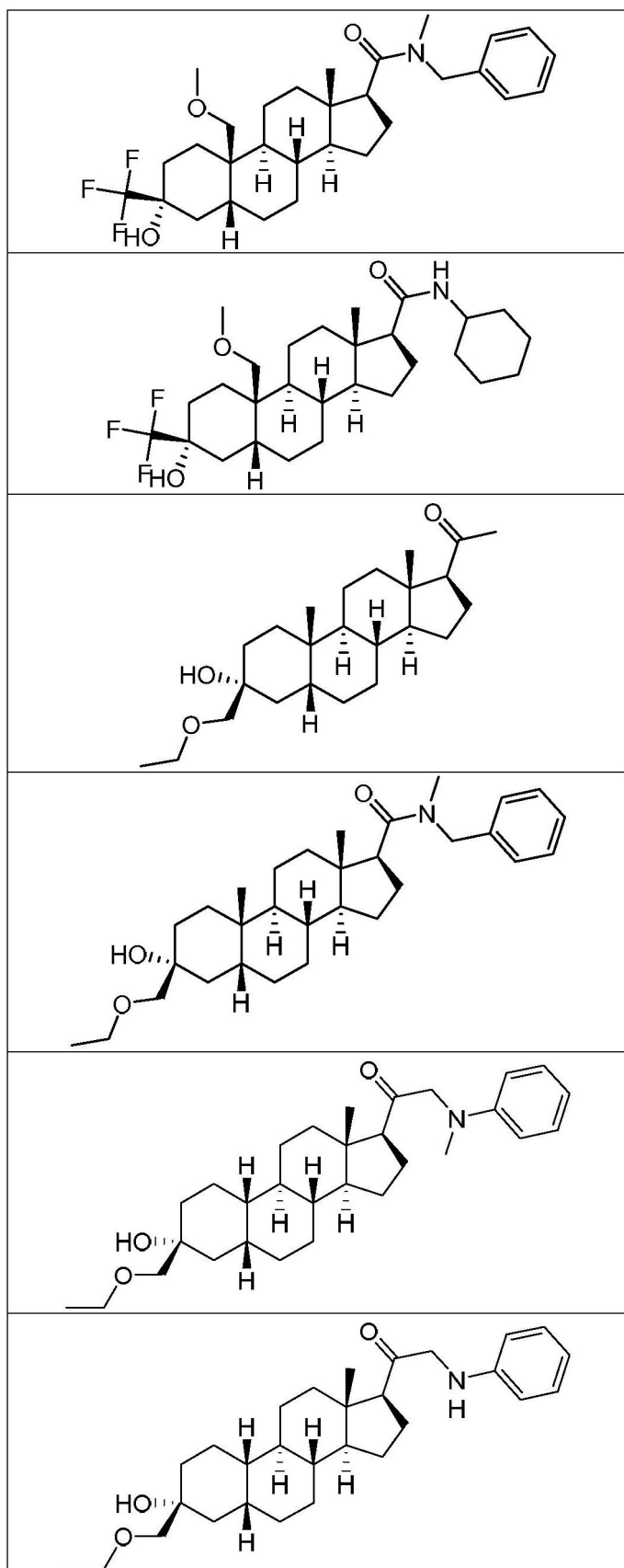
[1423]



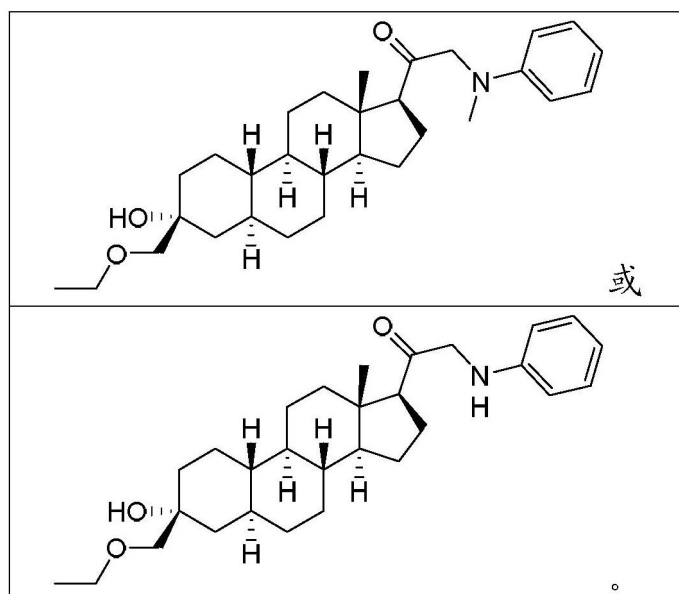
[1424]



[1425]

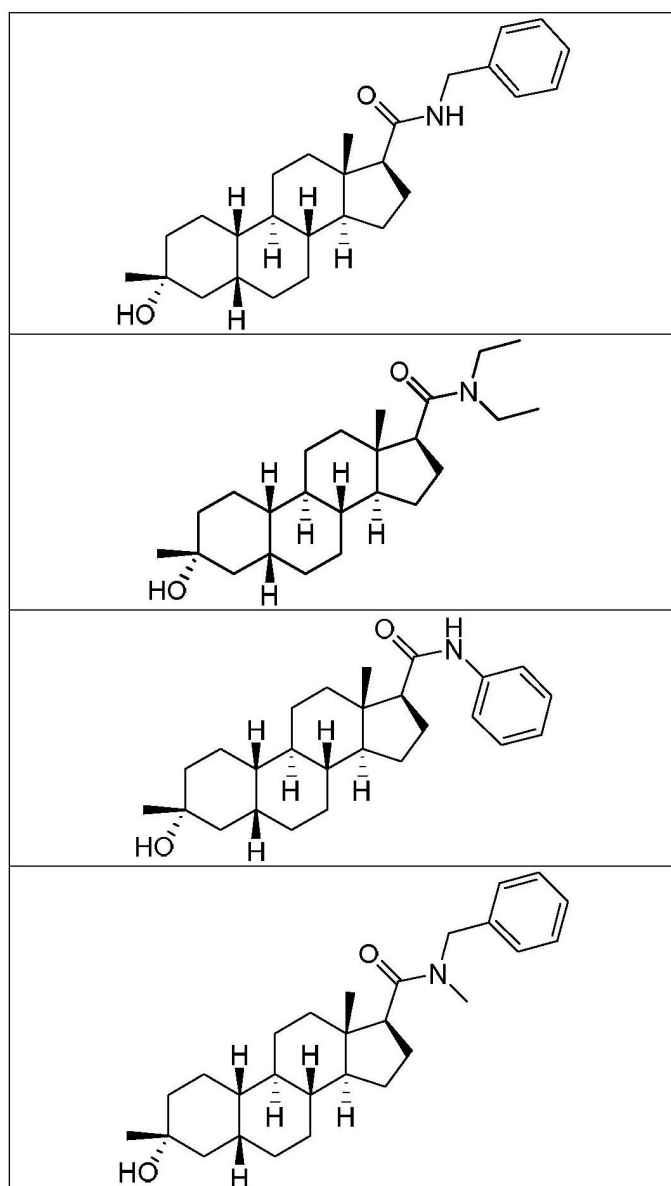


[1426]

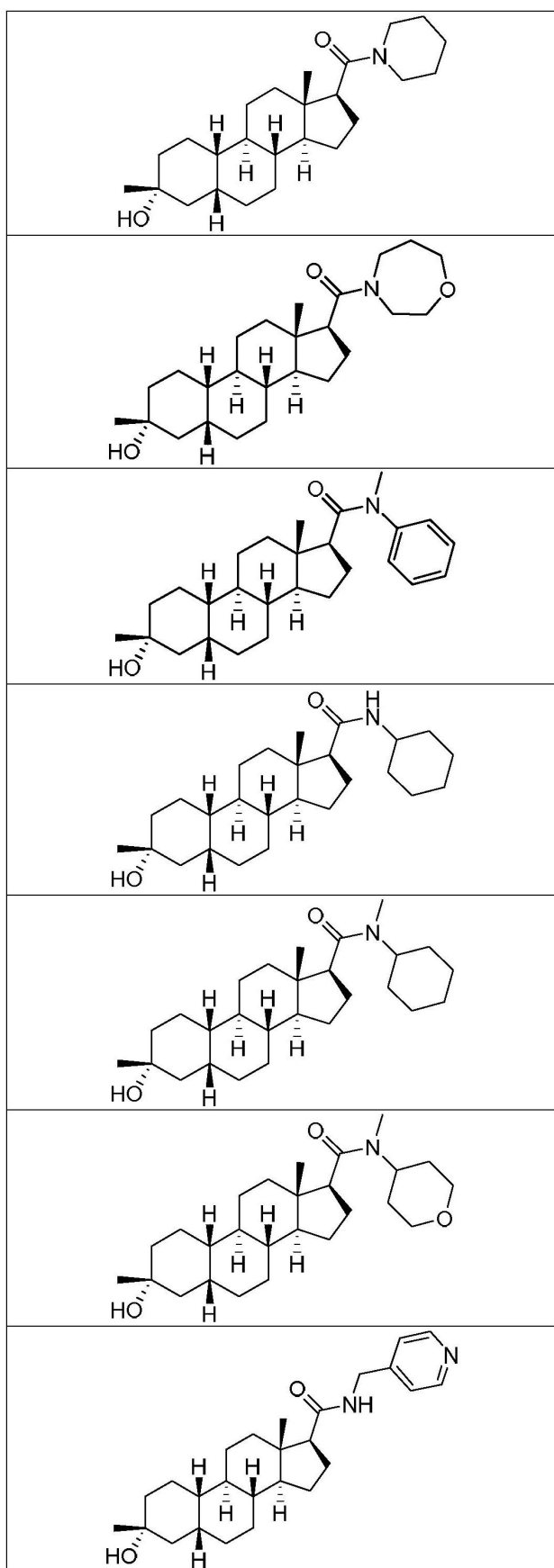


[1427] 31. 下式的化合物的药学上可接受的盐:

[1428]

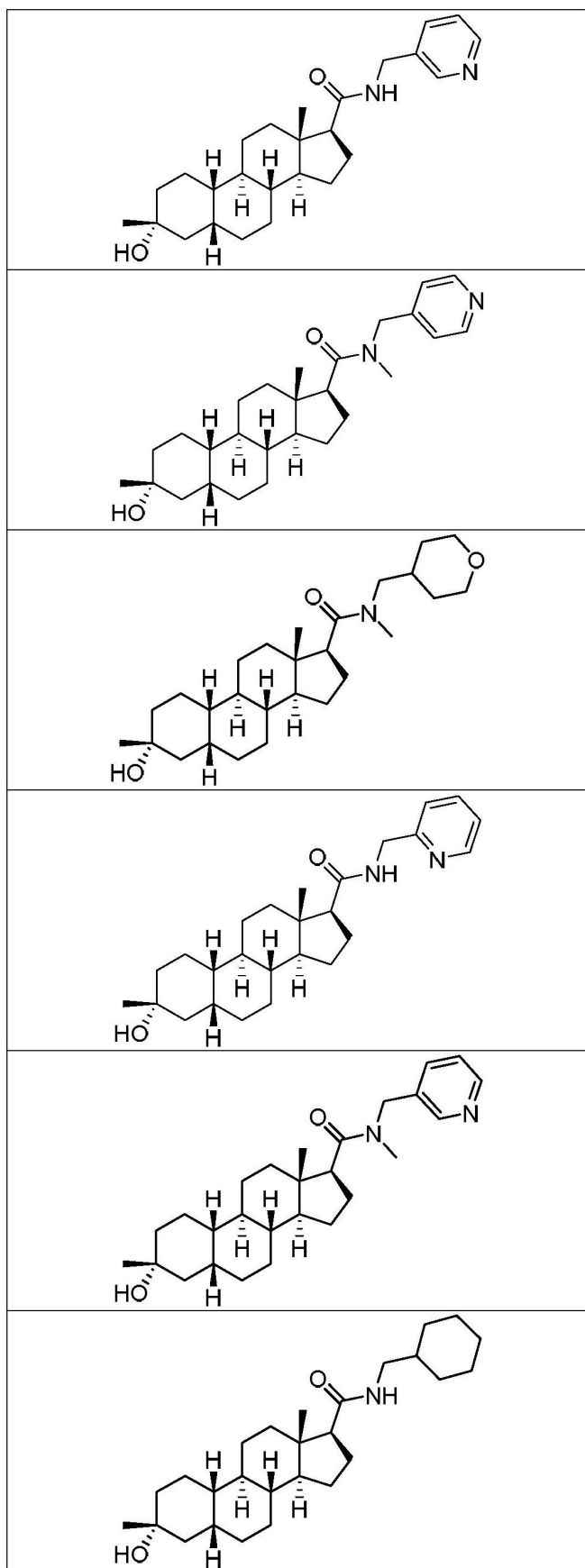


[1429]

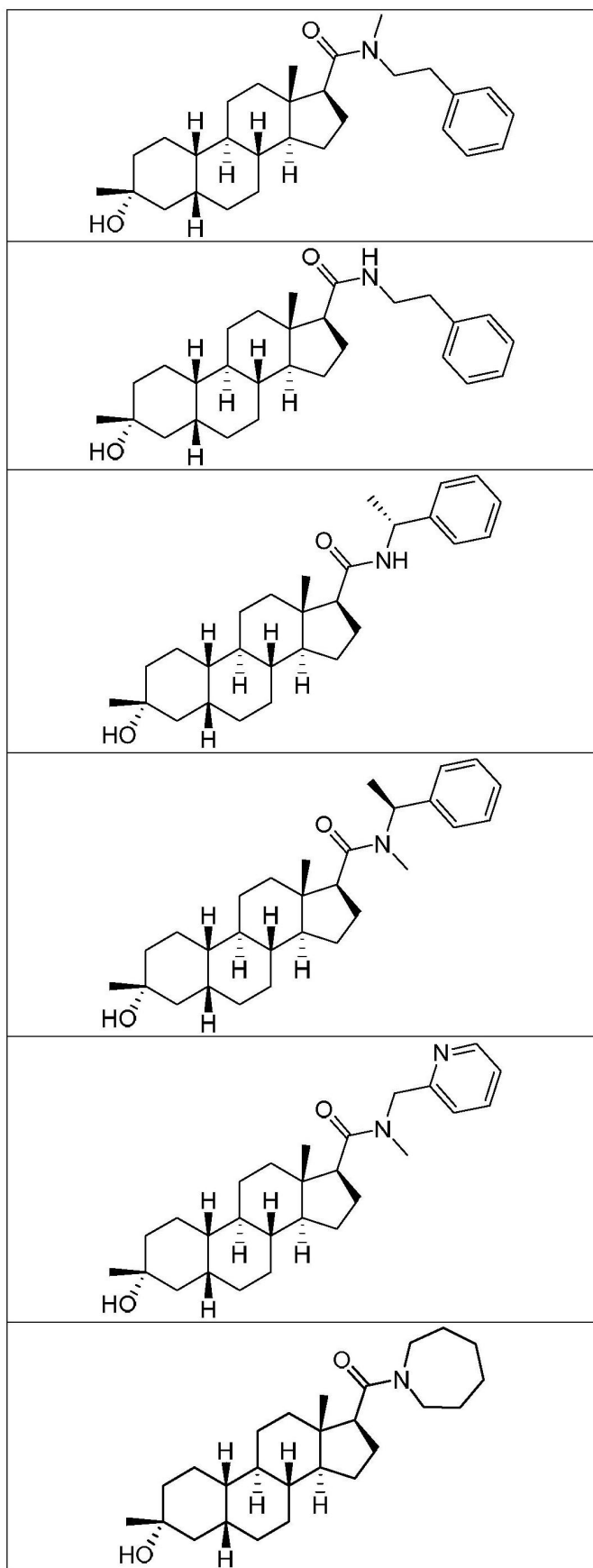




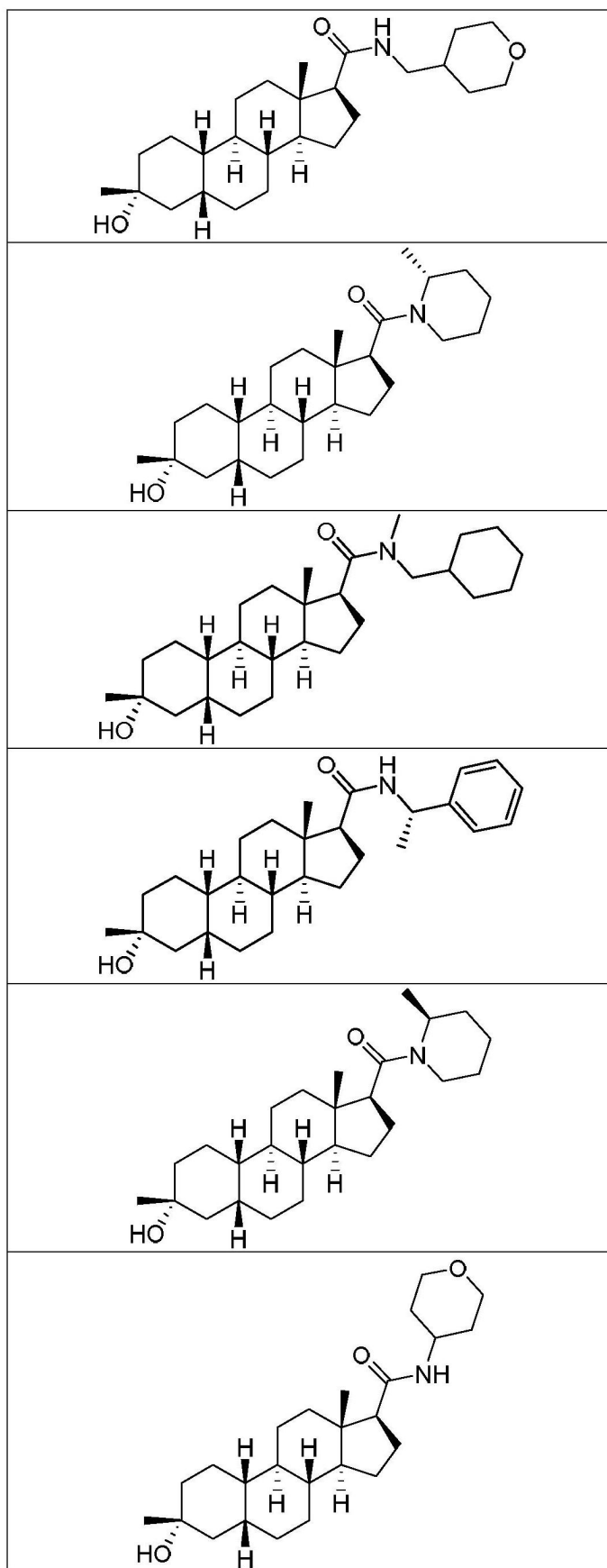
[1430]



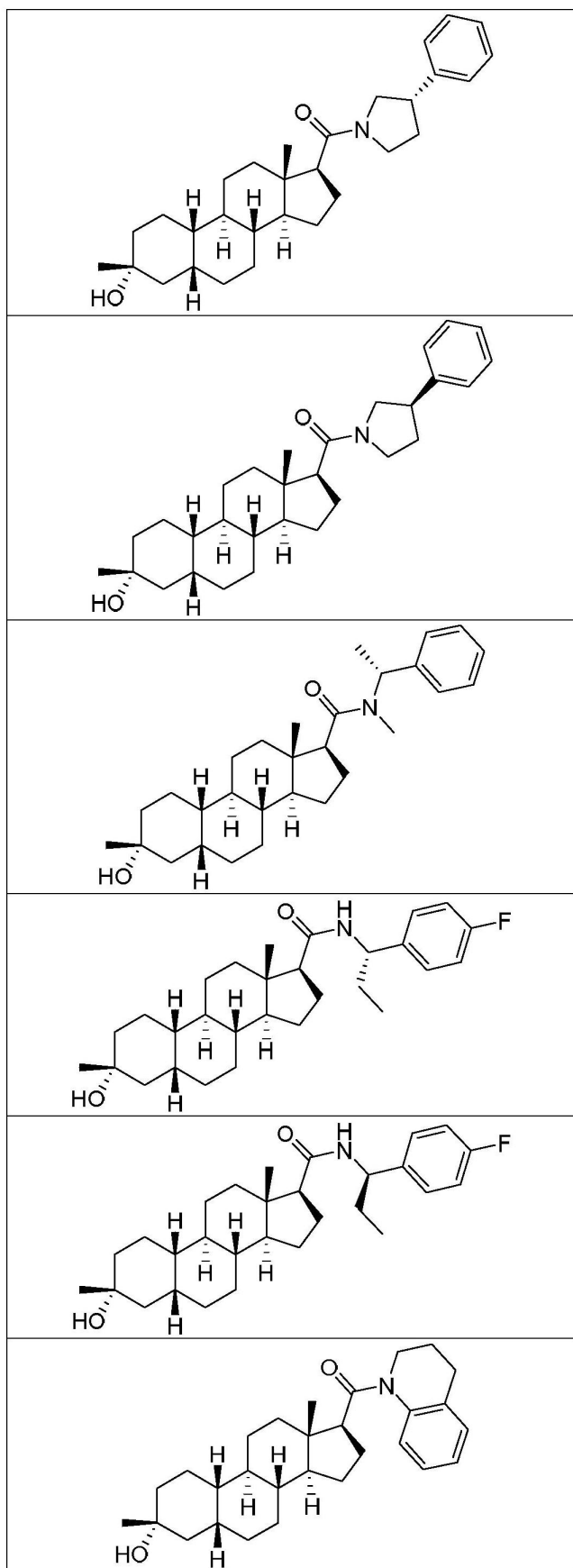
[1431]



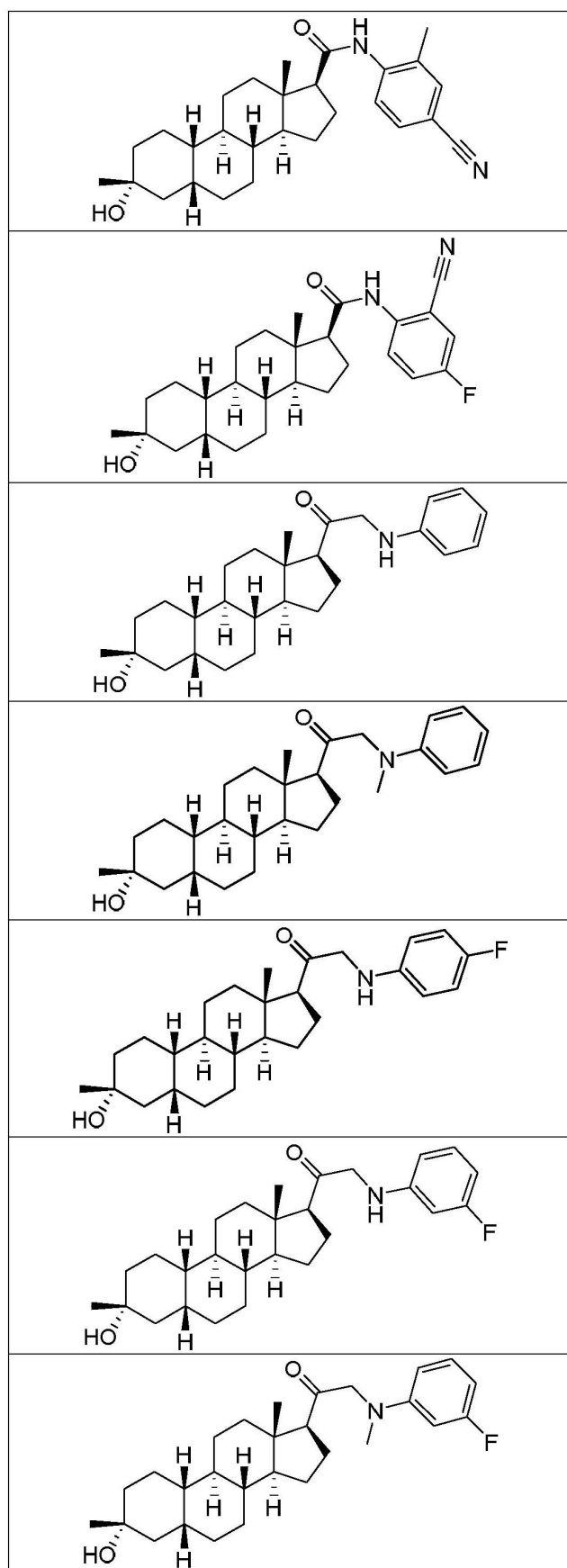
[1432]



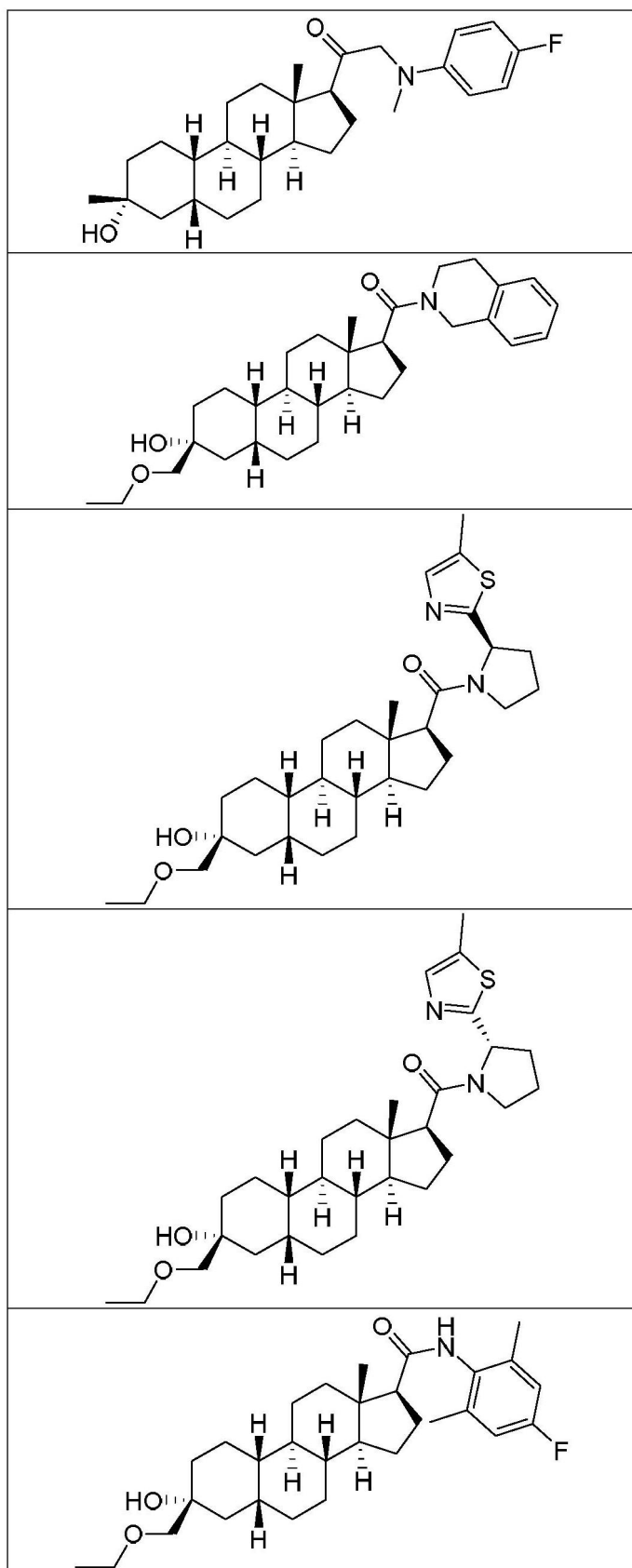
[1433]



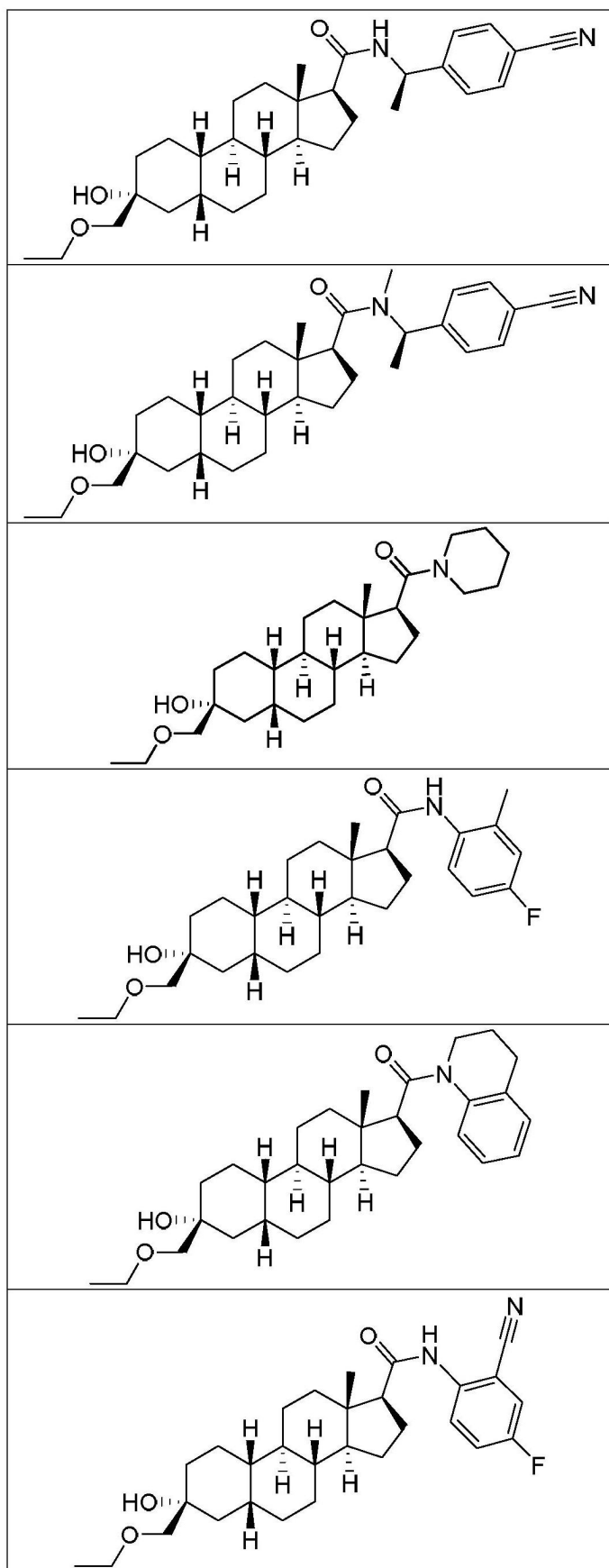
[1434]



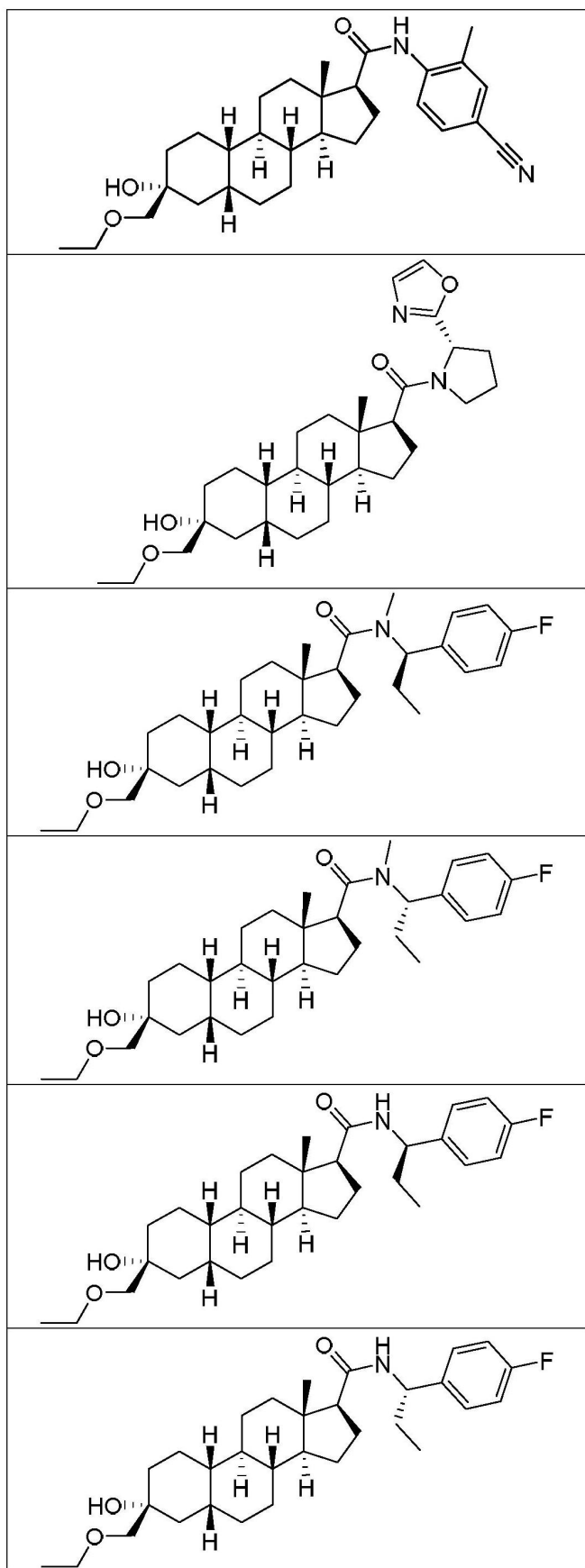
[1435]



[1436]

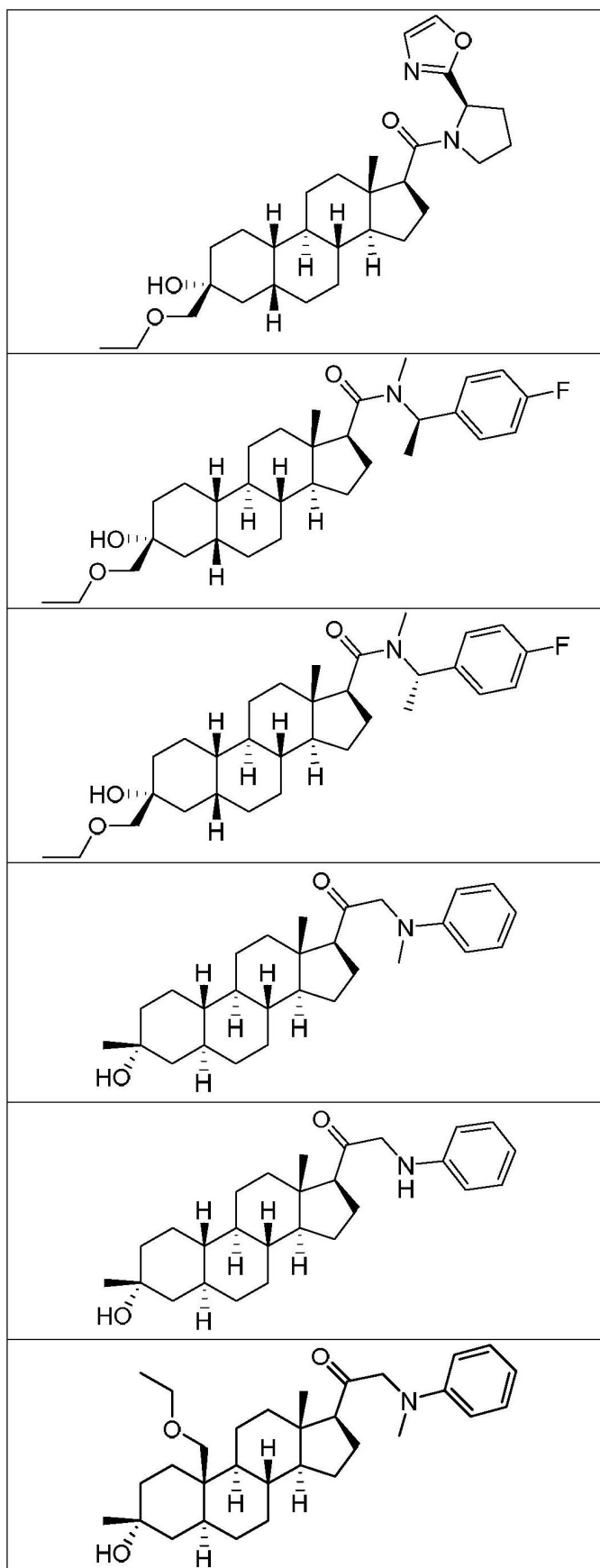


[1437]

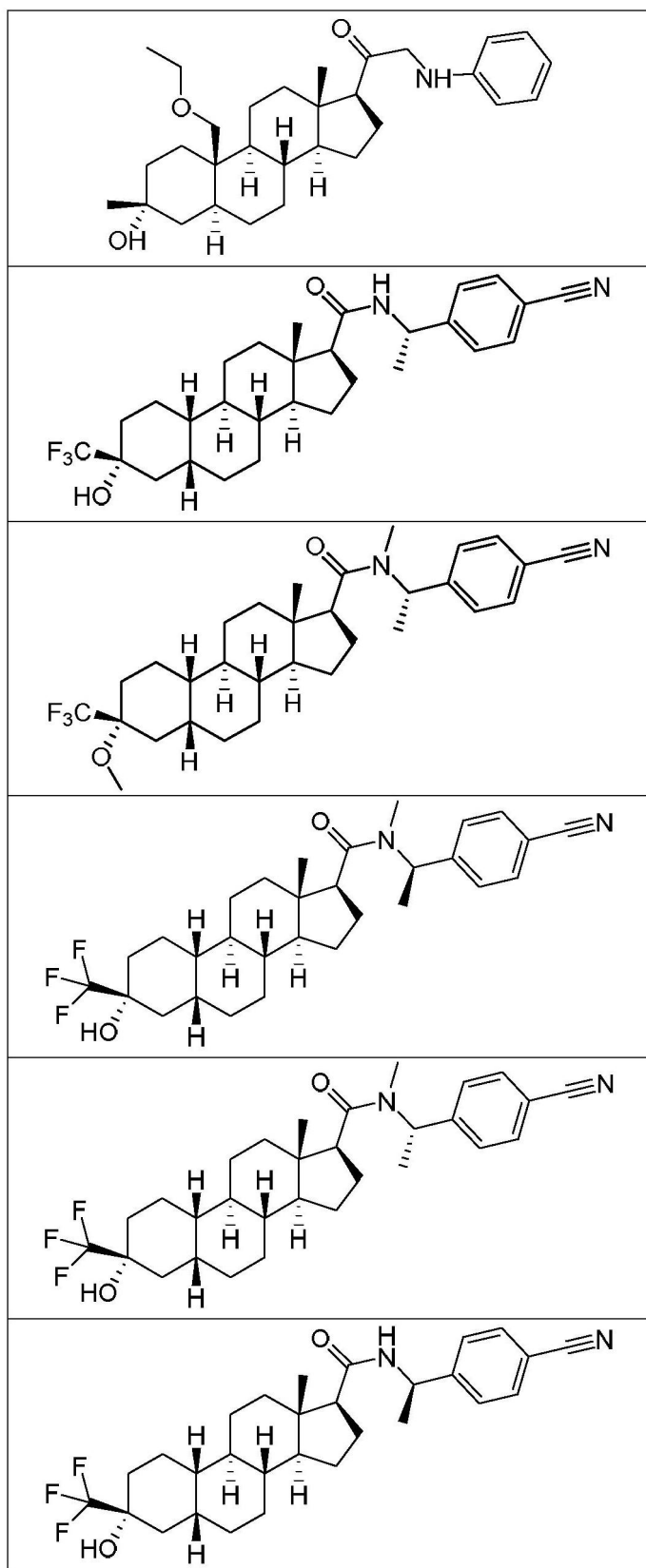




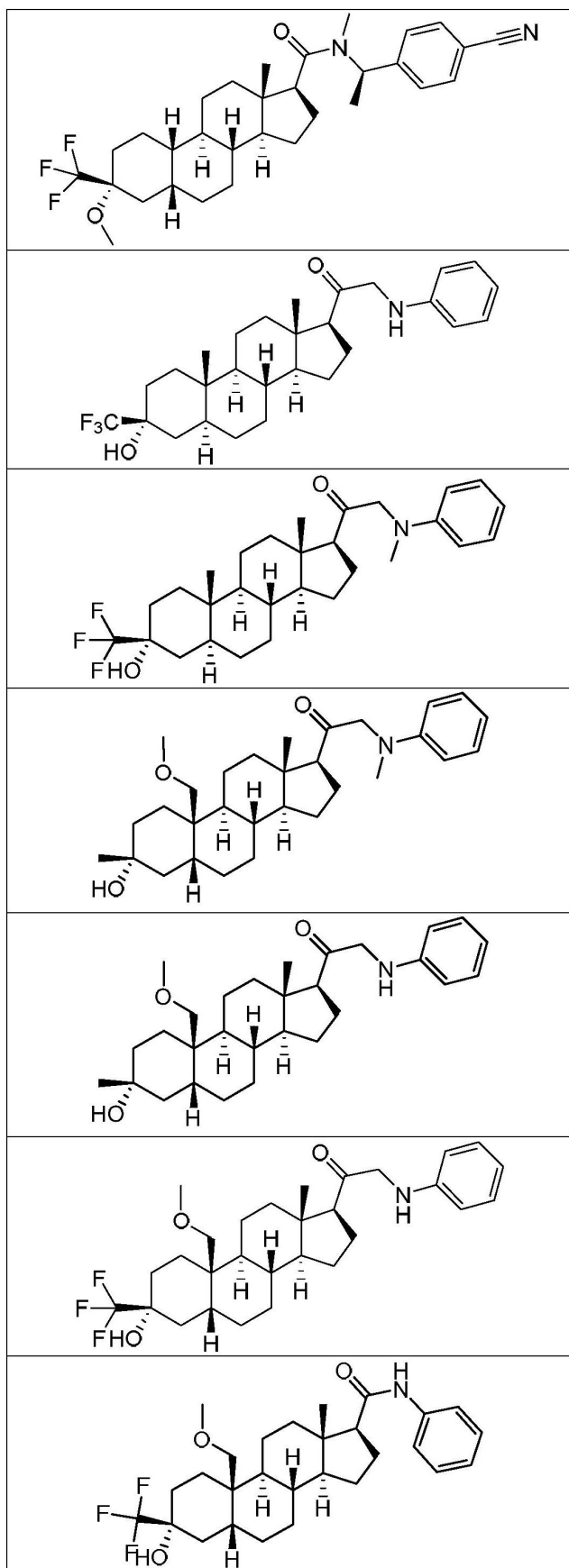
[1438]



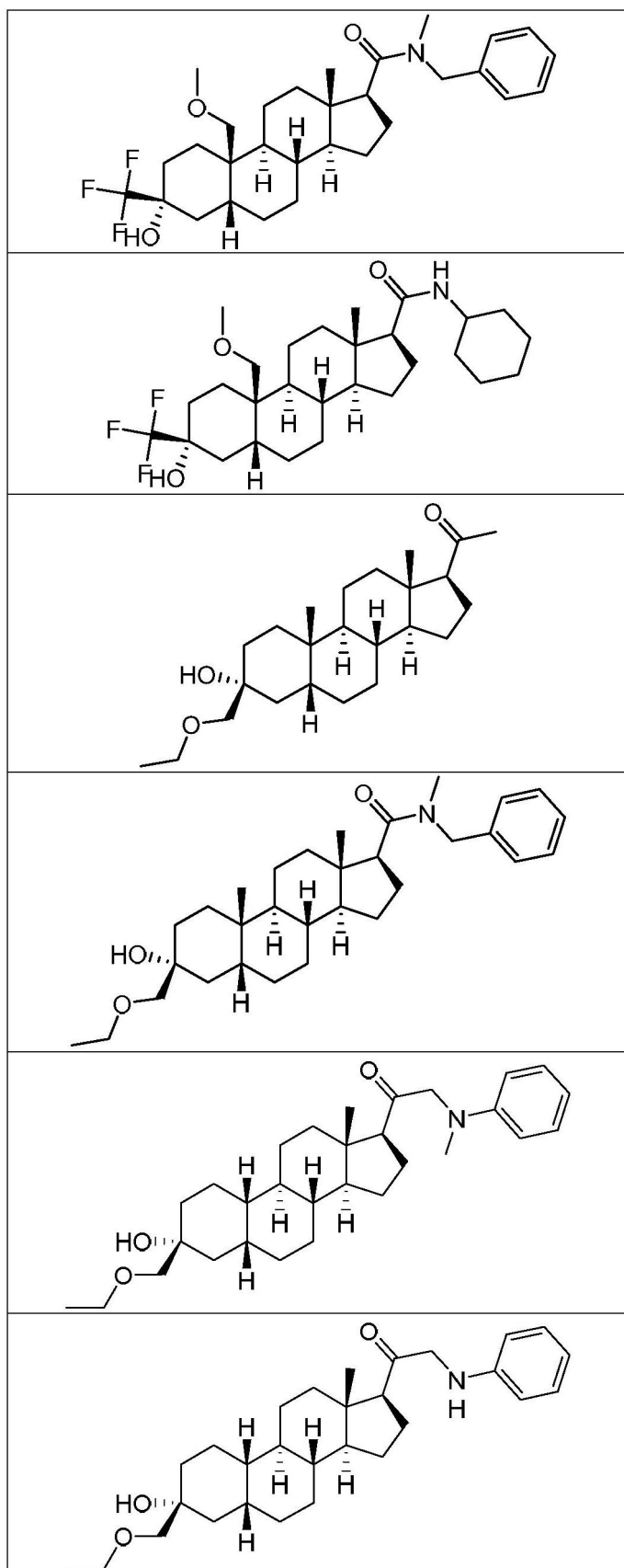
[1439]



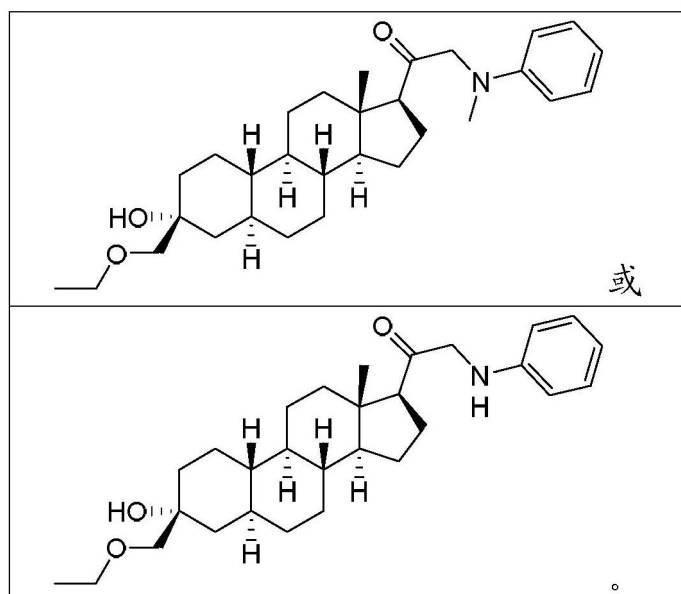
[1440]



[1441]

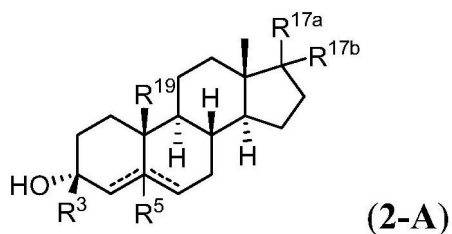


[1442]

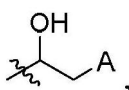


[1443] 32. 式 (2-A) 的化合物,

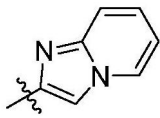
[1444]



[1445] 或其药学上可接受的盐, 其中

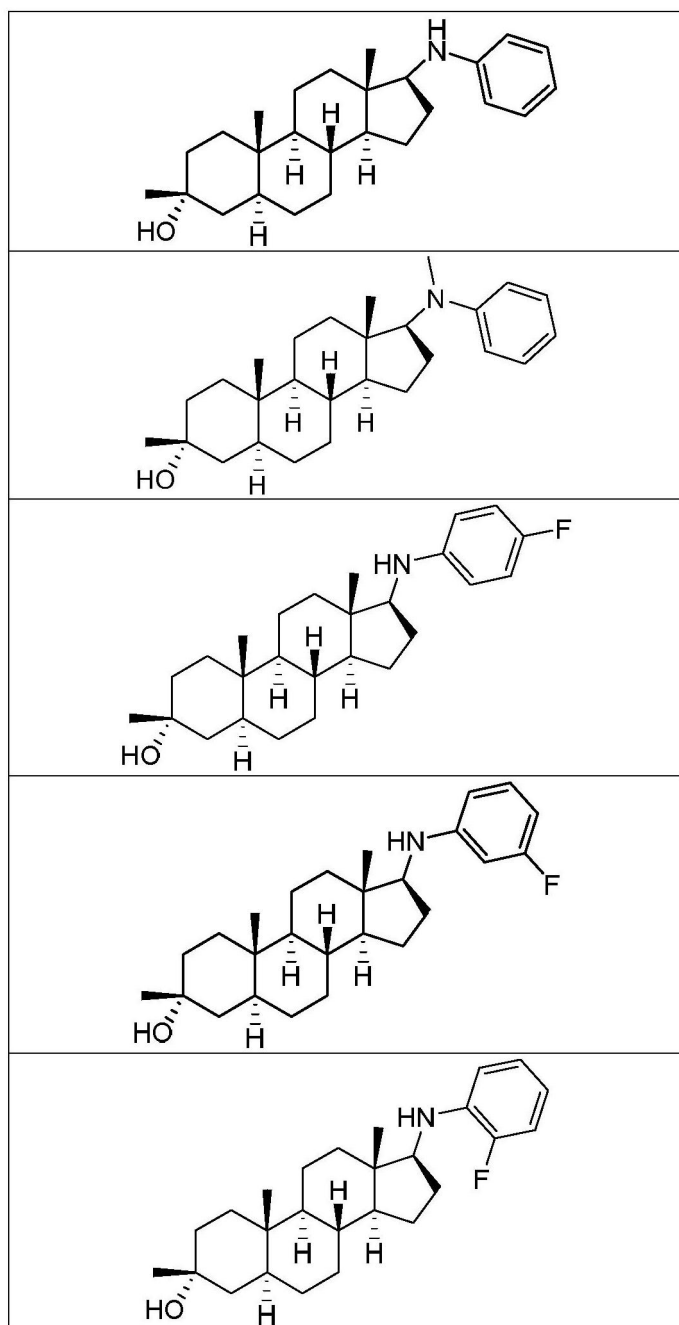
[1446]  $R^3$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;[1447]  $R^{19}$  为氢、 $-\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{OR}^{A1}$ , 其中  $R^{A1}$  为任选取代的烷基;[1448]  $R^3$  为  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ;[1449]  $R^{17a}$  为  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{OR}^{A3}$ 、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中  $R^{A2}$  和  $R^{A3}$  各自独立地为氢、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或  $-\text{OR}^{A4}$ , 其中  $R^{A4}$  为氢或烷基;[1450] 或  $R^{17a}$  为  其中 A 为噁唑基或噻唑基;[1451]  $R^{17b}$  为氢、羟基、烷基或烷氧基; 且[1452]  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键且  $R^5$  不存在;

[1453] 条件是:

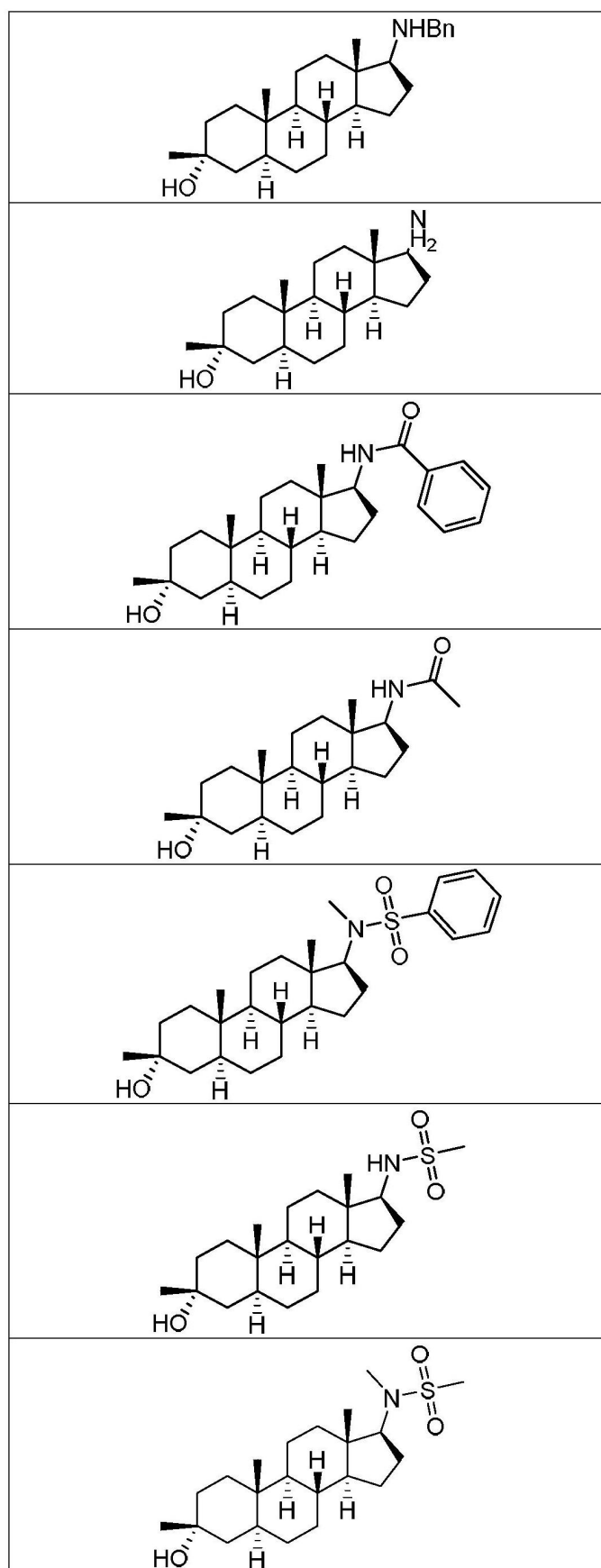
[1454] i. 当  $R^{17a}$  为噁唑基或 , 则  $R^{17b}$  不为氢, 或[1455] ii. 当  $R^{17a}$  为杂环基, 则  $R^{19}$  为氢, 或[1456] ii. 当  $R^{17a}$  为  $-\text{OR}^{A4}$ , 则  $R^{19}$  为氢。[1457] 33. 实施方案 32 所述的化合物, 其中  $R^{17a}$  为  $-\text{NR}^{A2}\text{R}^{A3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{C}(\text{O})\text{R}^{A2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}1)\text{SO}_2\text{R}^{A2}$ 。[1458] 34. 实施方案 32 所述的化合物, 其中  $R^{17a}$  为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。[1459] 35. 实施方案 32 所述的化合物, 其中  $R^{19}$  为氢。

- [1460] 36. 实施方案32所述的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为杂芳基。
- [1461] 37. 实施方案32所述的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为杂芳基且 $R^{19}$ 为氢。
- [1462] 38. 实施方案32所述的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为吡啶基且 $R^{19}$ 为氢。
- [1463] 39. 下式的化合物:

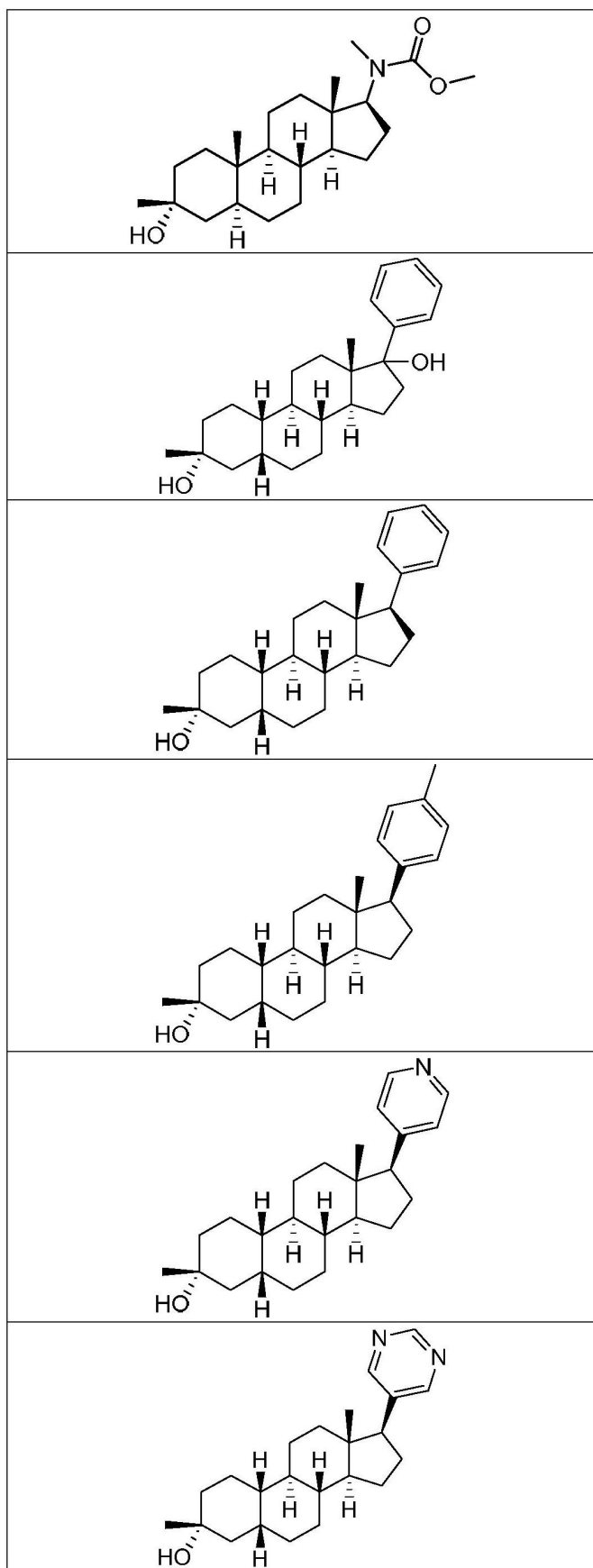
[1464]



[1465]

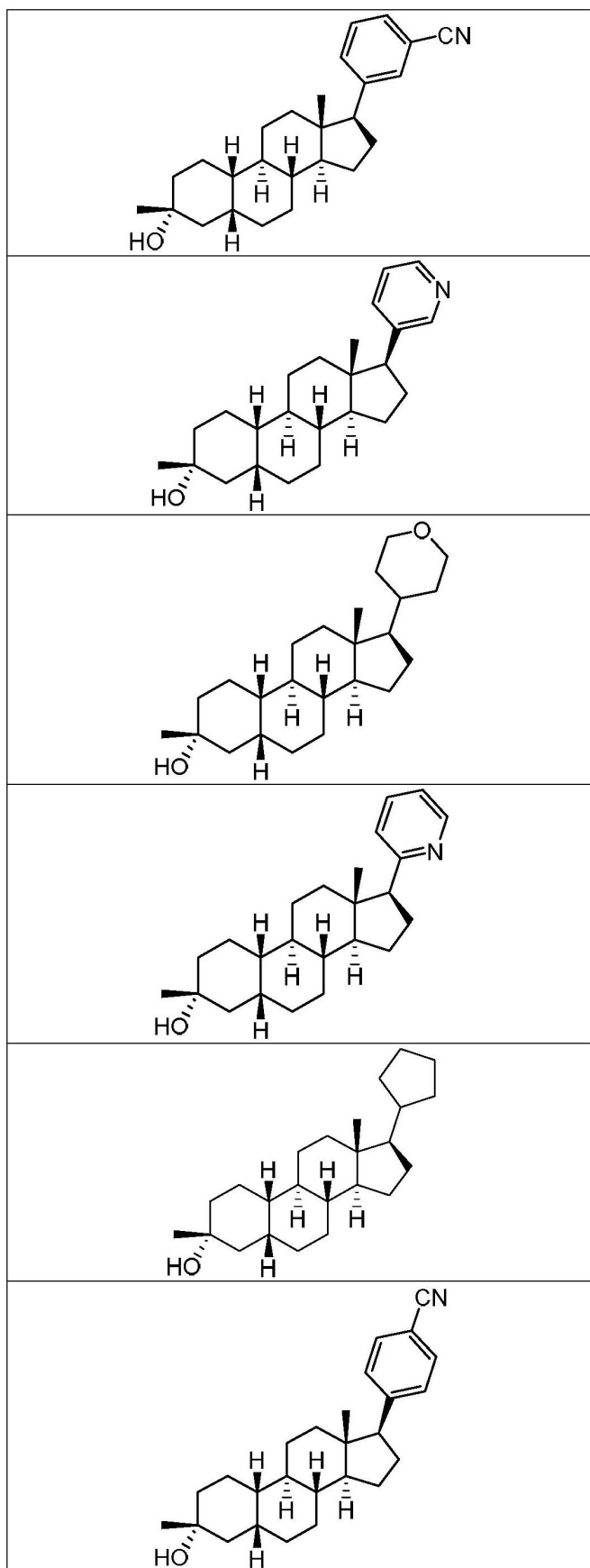


[1466]

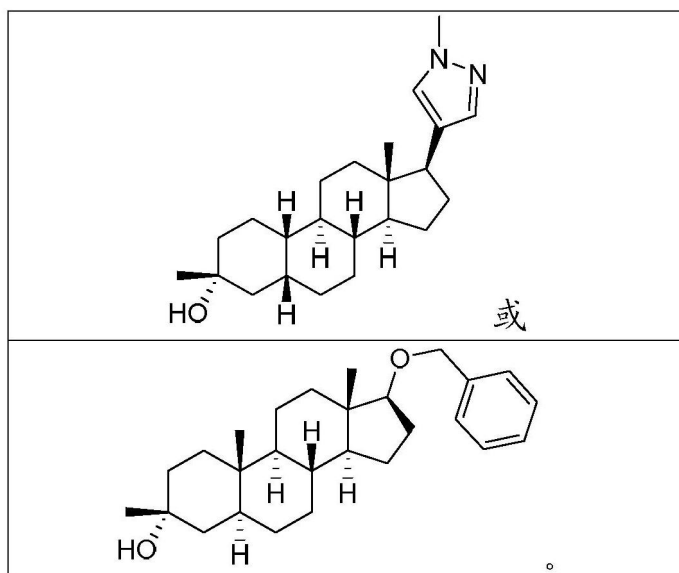




[1467]

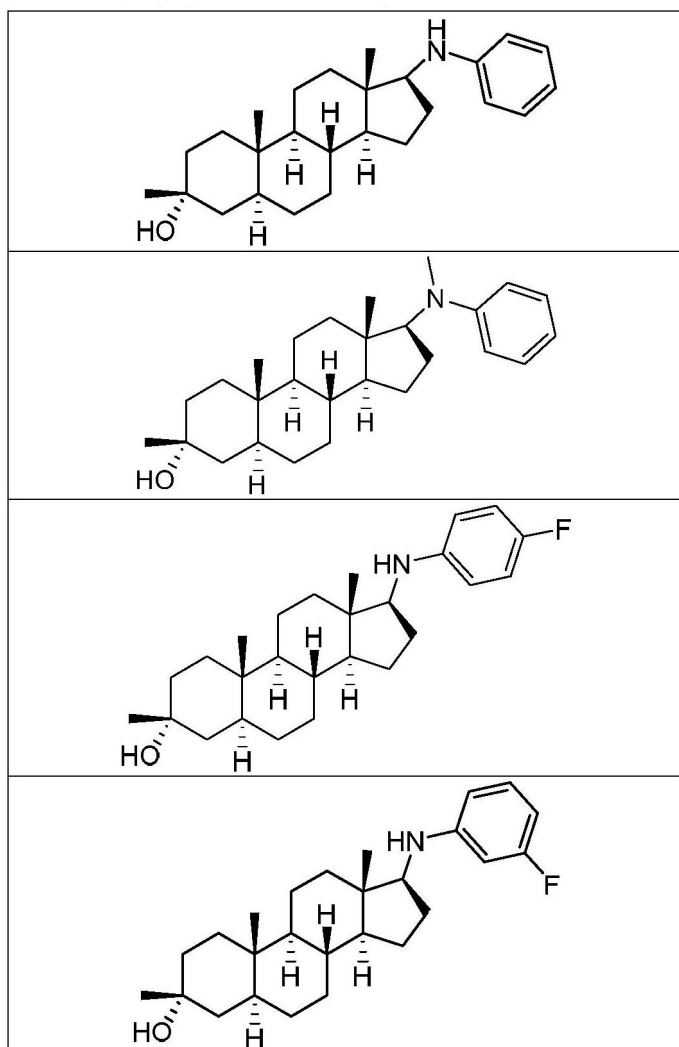


[1468]

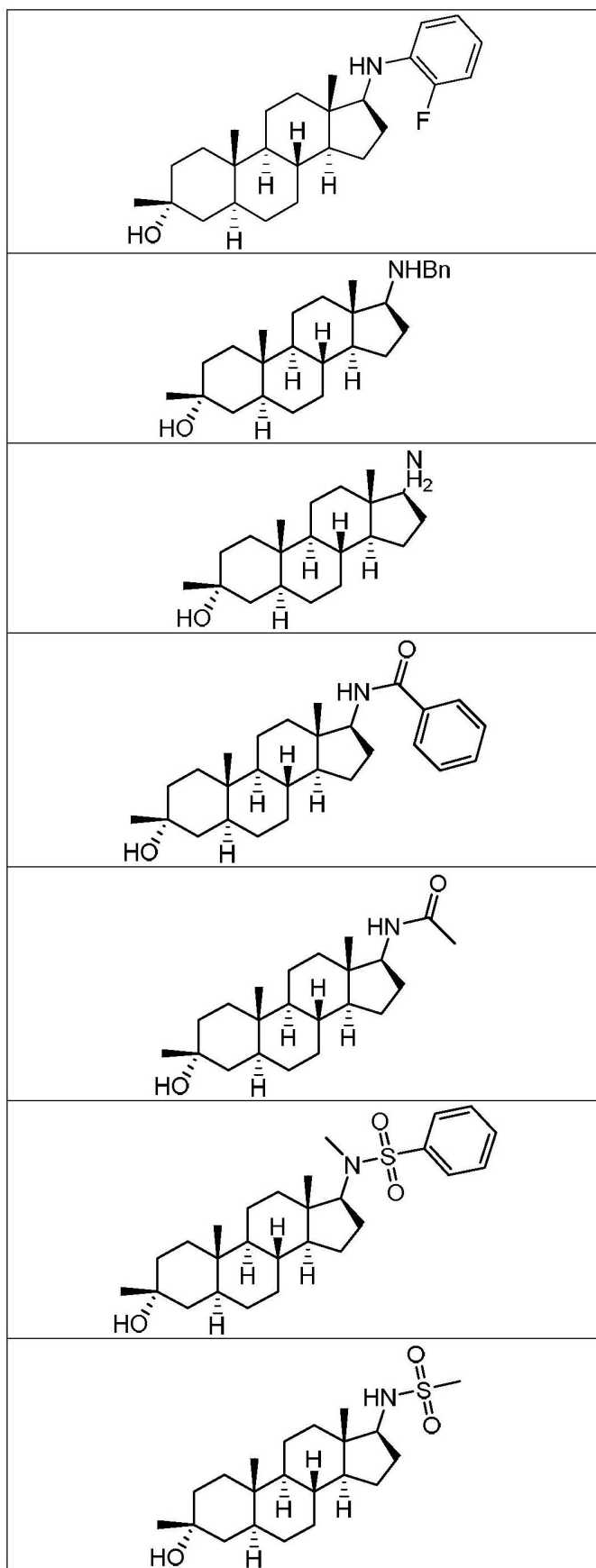


[1469] 40. 下式的化合物的药学上可接受的盐:

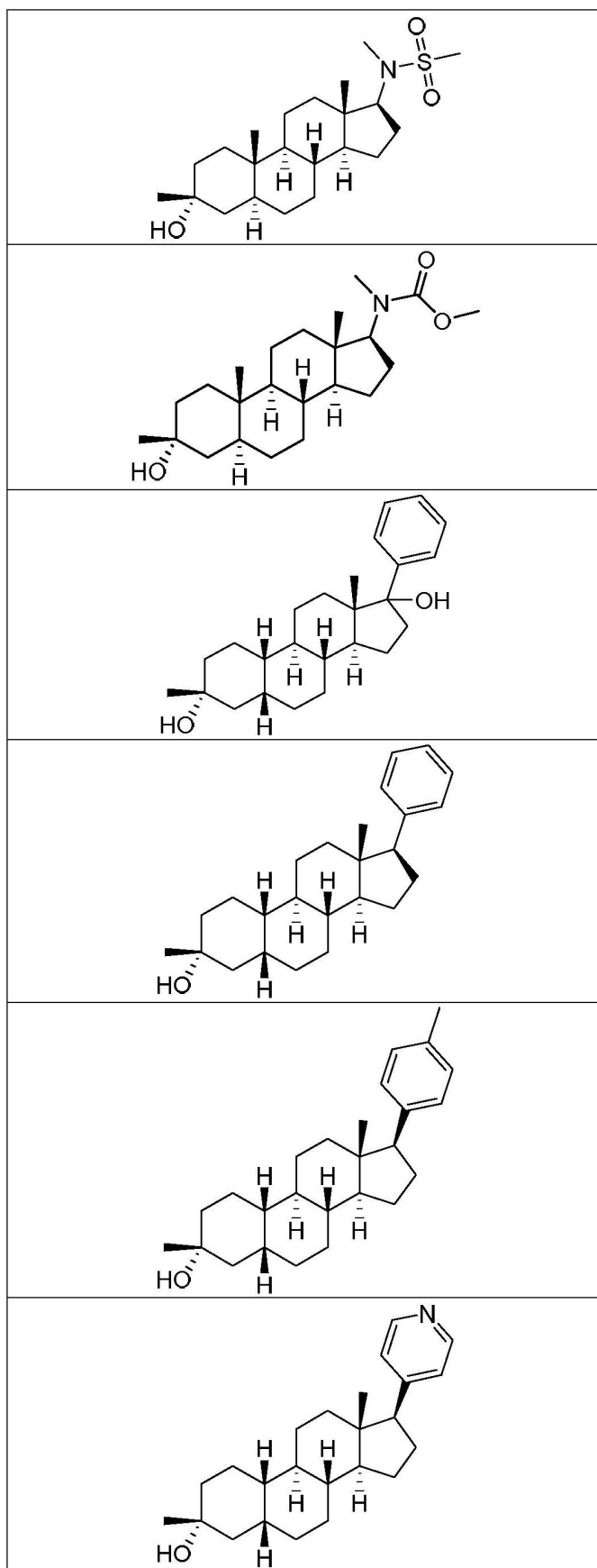
[1470]



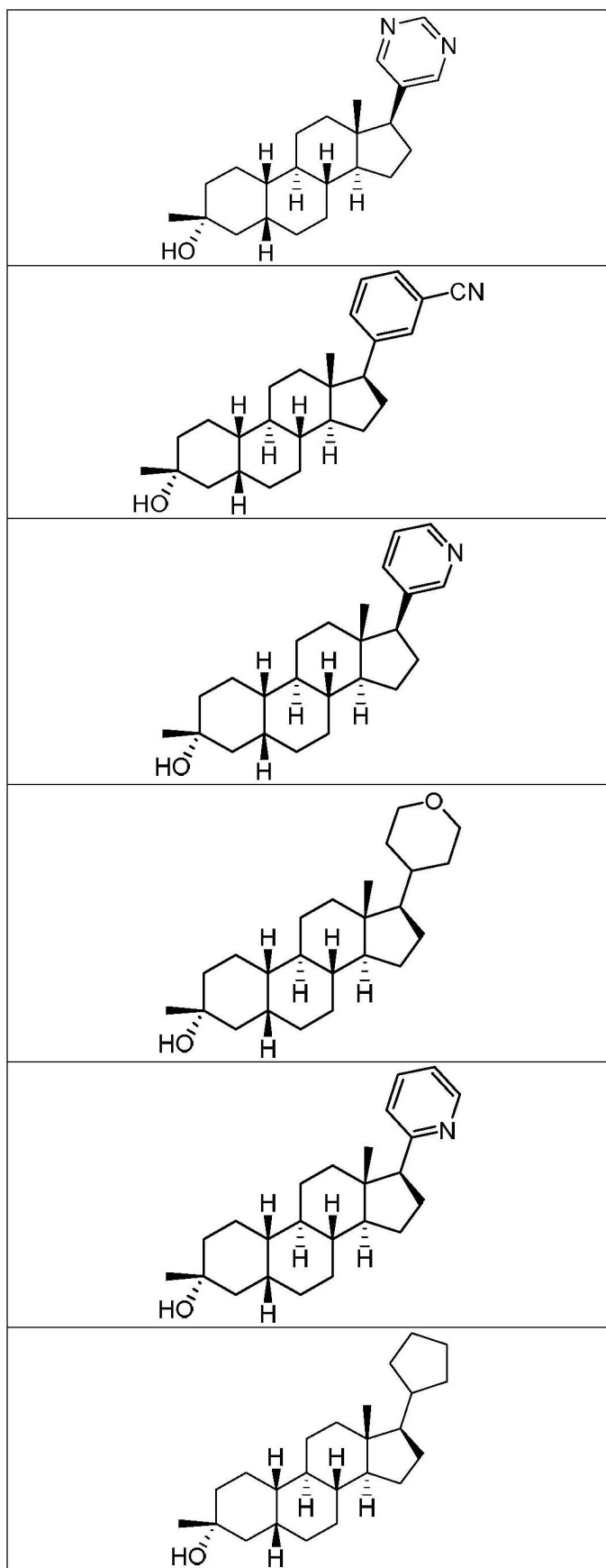
[1471]



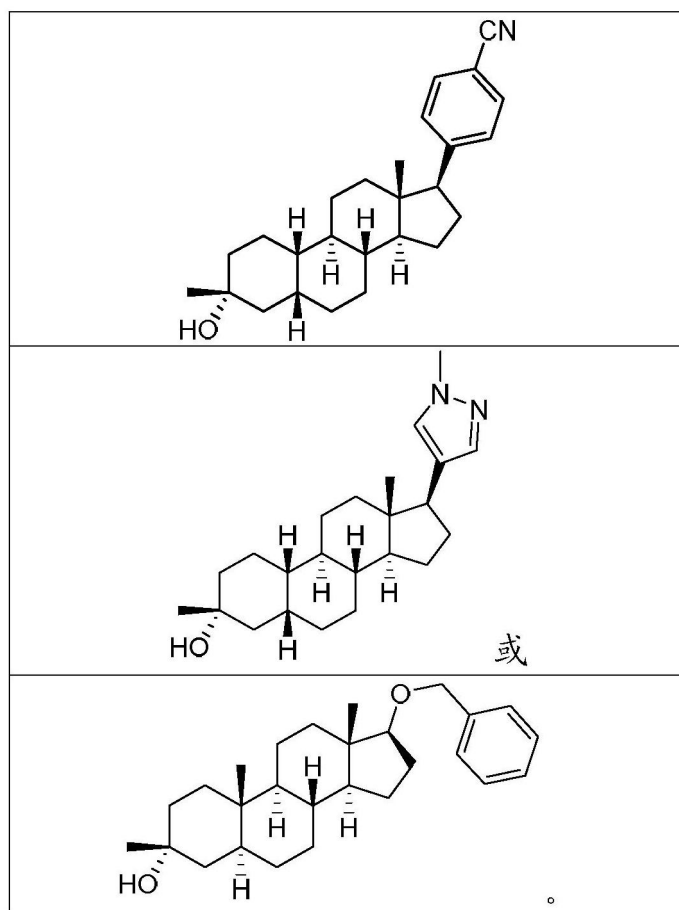
[1472]



[1473]

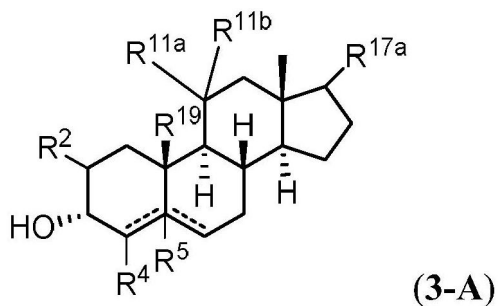


[1474]



[1475] 41. 式 (3-A) 的化合物

[1476]



[1477] 或其药学上可接受的盐, 其中

[1478]  $R^{19}$  为氢或烷基;[1479]  $R^{17a}$  为硝基或烷氧基;[1480]  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{11a}$  或  $R^{11b}$  各自独立地为氢、烷基或烷氧基, 或  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  连接在一起以形成氧代;[1481]  $\text{---}$  表示单键或双键, 其中当一个  $\text{---}$  为双键时, 另一个  $\text{---}$  为单键且  $R^5$  不存在; 且[1482]  $R^5$  不存在或为氢, 其由化合价确定;

[1483] 条件是,

[1484] i. 当  $R^2$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢时, 则  $R^4$  为烷基, 或[1485] ii. 当  $R^4$ 、 $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  为氢时, 则  $R^2$  为烷基, 或[1486] iii. 当  $R^4$  为氢时, 则  $R^2$  为 -OH 或烷氧基,  $R^{11a}$  为氢, 且  $R^{11b}$  为 -OH 或烷氧基, 或  $R^2$  为 -OH 或烷氧基且  $R^{11a}$  和  $R^{11b}$  连接在一起以形成氧代。

[1487] 42. 实施方案41所述的化合物, 其中 $R^4$ 为氢,  $R^2$ 为-OH或烷氧基,  $R^{11a}$ 为氢, 且 $R^{11b}$ 为-OH或烷氧基。

[1488] 43. 实施方案41所述的化合物, 其中 $R^4$ 为氢,  $R^2$ 为-OH或烷氧基, 且 $R^{11a}$ 和 $R^{11b}$ 连接在一起以形成氧代。

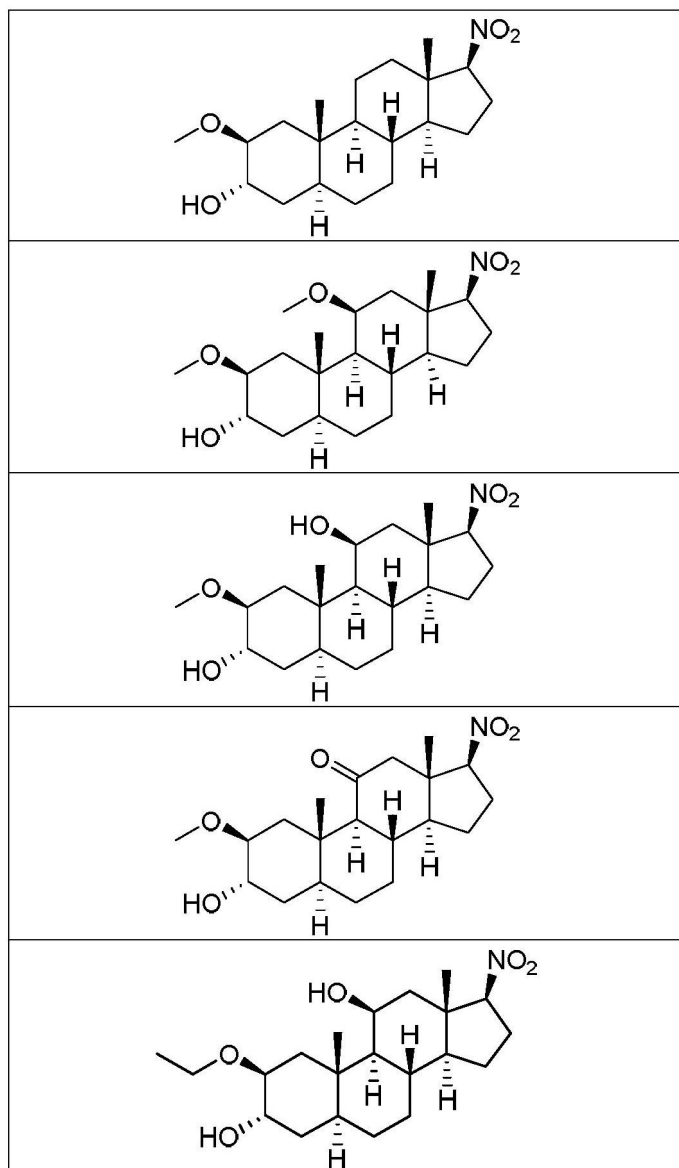
[1489] 44. 实施方案41-43任一项的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为硝基。

[1490] 45. 实施方案41-43任一项的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为烷氧基。

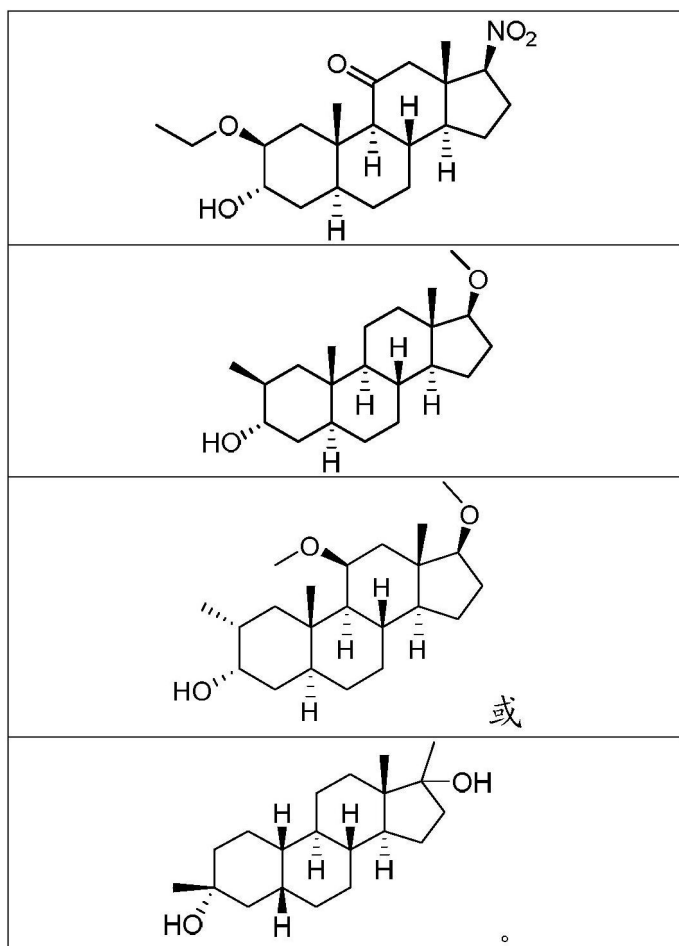
[1491] 46. 实施方案41所述的化合物, 其中 $R^{17a}$ 为甲氧基且 $R^2$ 为甲基。

[1492] 47. 下式的化合物:

[1493]

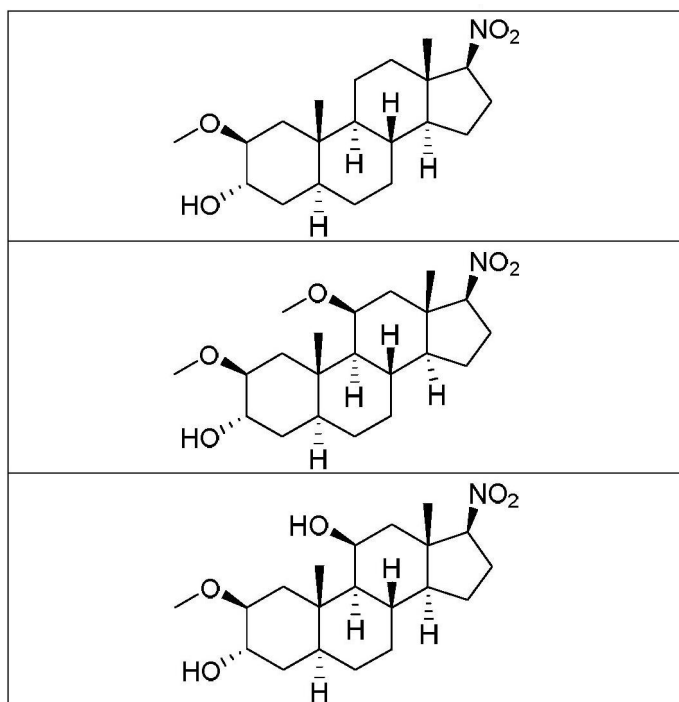


[1494]



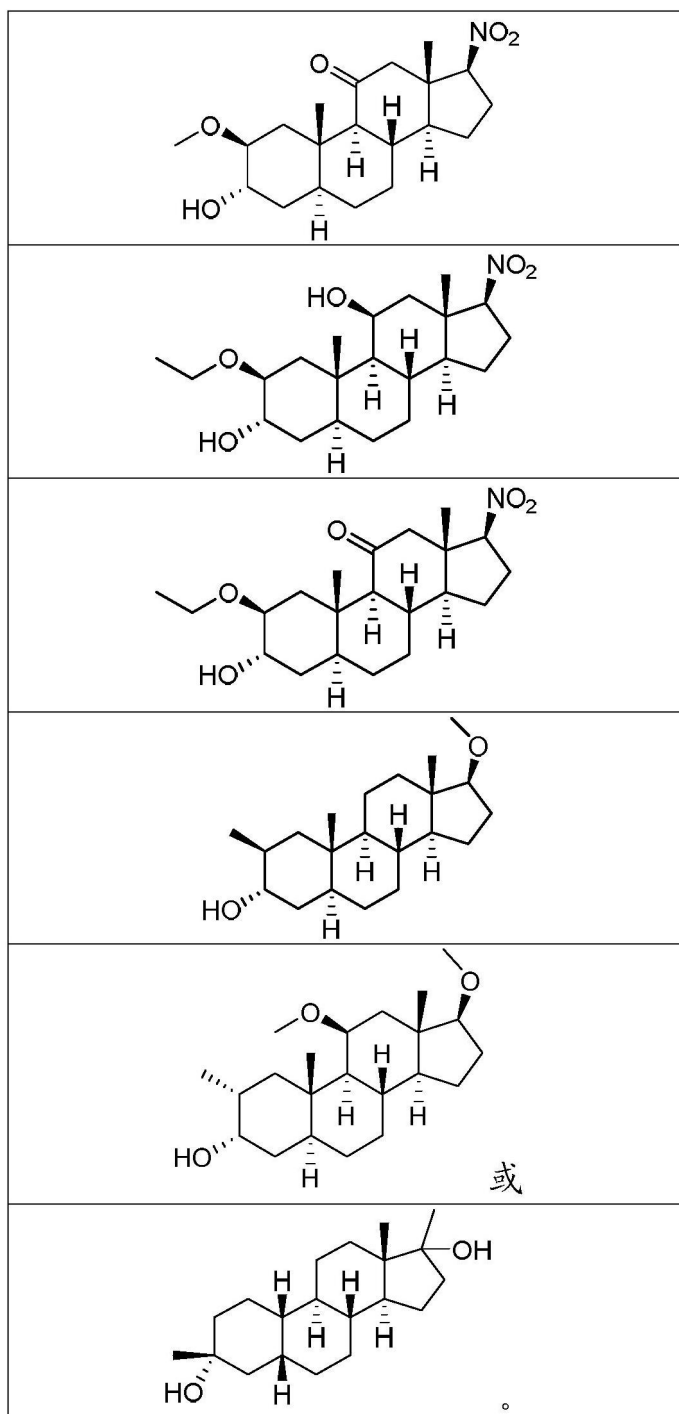
[1495] 48. 下式的化合物的药学上可接受的盐:

[1496]





[1497]



[1498] 49. 药物组合物, 其包含前述实施方案任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[1499] 50. 用于在受试者中诱导镇静和/或麻醉的组合物, 包括向受试者给药有效量的实施方案1-48任一项的化合物。

[1500] 51. 向需要的受试者给药有效量的实施方案1-48任一项的化合物或实施方案49的药物组合物的方法, 其中所述受试者在给药2小时内经历镇静和/或麻醉。

[1501] 52. 实施方案50所述的组合物, 其中所述受试者在给药1小时内经历镇静和/或麻醉。

[1502] 53. 实施方案50所述的组合物, 其中所述受试者立即经历镇静和/或麻醉。

[1503] 54. 实施方案50-53任一项的组合物, 其中所述化合物通过静脉内给药施用。

- [1504] 55. 实施方案50-54任一项的组合物,其中所述化合物长期施用。
- [1505] 56. 实施方案50-55任一项的组合物,其中所述受试者为哺乳动物。
- [1506] 57. 实施方案50-56任一项的组合物,其中所述受试者为人。
- [1507] 58. 实施方案50-57任一项的组合物,其中所述化合物与另一治疗剂组合给药。
- [1508] 59. 用于在受试者中治疗癫痫发作的组合物,包括向受试者给药有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1509] 60. 用于在受试者中治疗癫痫或癫痫持续状态的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1510] 61. 用于在受试者中治疗神经内分泌障碍或功能障碍的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1511] 62. 用于在受试者中治疗神经退行性疾病或障碍的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1512] 63. 用于在受试者中治疗运动障碍或震颤的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1513] 64. 用于在受试者中治疗心境障碍或焦虑症的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1514] 65. 用于在需要受试者中治疗与GABA功能相关的疾病的组合物,包含治疗有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1515] 66. 用于在需要受试者中治疗CNS-相关的障碍的组合物,包含有效量的实施方案1-48任一项的化合物。
- [1516] 67. 实施方案66所述的方法,其中所述CNS-相关的障碍为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、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、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣。
- [1517] 68. 实施方案66所述的方法,其中所述受试者为患有Rett综合征、Fragile X综合征或Angelman综合征的受试者。
- [1518] 69. 试剂盒,其包含固体组合物,该固体组合物包含实施方案1-48任一项的化合物和无菌稀释剂。