



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119192267 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 27

(21) 申请号 202410996084.2	C07J 7/00 (2006.01)
(22) 申请日 2012.09.07	C07J 31/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07J 41/00 (2006.01)
61/532,427 2011.09.08 US	C07J 43/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07J 21/00 (2006.01)
201280054927.2 2012.09.07	A61K 31/565 (2006.01)
(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司	A61K 31/57 (2006.01)
地址 美国马萨诸塞州	A61K 31/56 (2006.01)
(72) 发明人 R·B·厄帕萨尼 B·L·哈里森	A61P 25/00 (2006.01)
小本尼·C·阿斯丘 J-C·多达特	A61P 25/14 (2006.01)
F·G·萨里特罗 A·J·罗比肖	A61P 25/16 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	A61P 25/18 (2006.01)
11105	A61P 25/08 (2006.01)
专利代理人 刘香宜	A61P 25/20 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 25/28 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
C07J 3/00 (2006.01)	A61P 27/16 (2006.01)
	A61P 9/10 (2006.01)

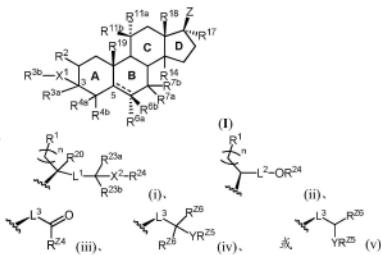
权利要求书21页 说明书141页

(54) 发明名称

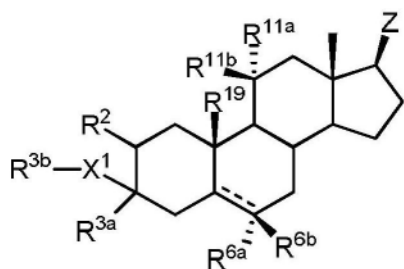
神经活性类固醇、组合物、及其用途

(57) 摘要

提供根据式(I)的化合物和其药学上可接受的盐、及其药物组合物,其中Z为式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)的基团,且其中L¹、L²、L³、X¹、X²、Y、R²⁴、R²⁵、R²⁶、n、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、R^{23a}、R^{23b}和R²⁴如在本文中所定义的。预期本发明的化合物对于哺乳动物中的多种CNS相关病症的预防和治疗是有用的。



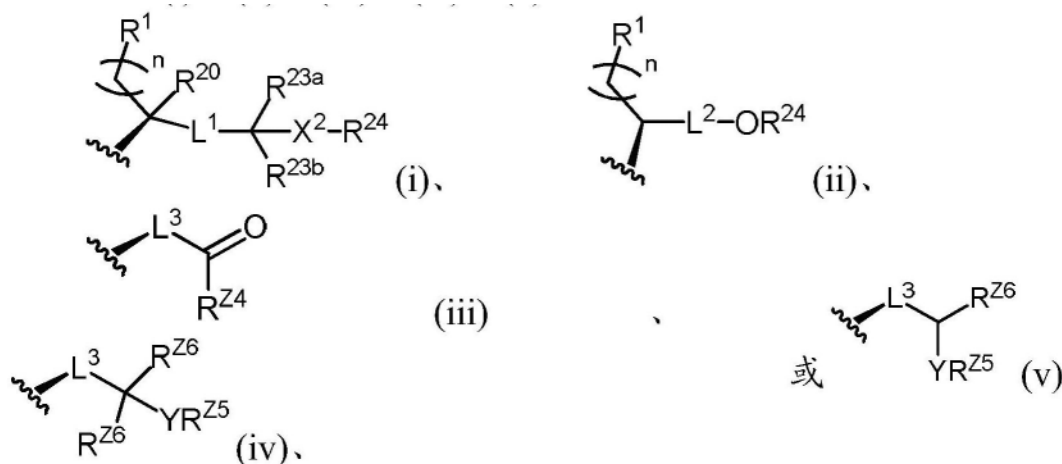
1. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

Z为式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)的基团:



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

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

X^1 和 X^2 的各情况独立地为-O-、-S-、或-NH-;

R^1 为氢或者取代或未取代的烷基;

R^{3b} 为氢;

R^{3a} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基;

R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为氢或-OR^{B1},其中R^{B1}为氢或者取代或未取代的烷基,或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团;

R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基,且-----代表单键或双键,条件是如果双键存在,则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在,和条件是如果单键存在,则在C5处的氢在 α 或 β 位;

R^{19} 和 R^{20} 的各情况独立地为氢或-CH₃;

且 R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基,或者 R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;

R^{24} 为氢或者取代或未取代的烷基;

Y为-O-、-S-、或-NR^{Z5}-;

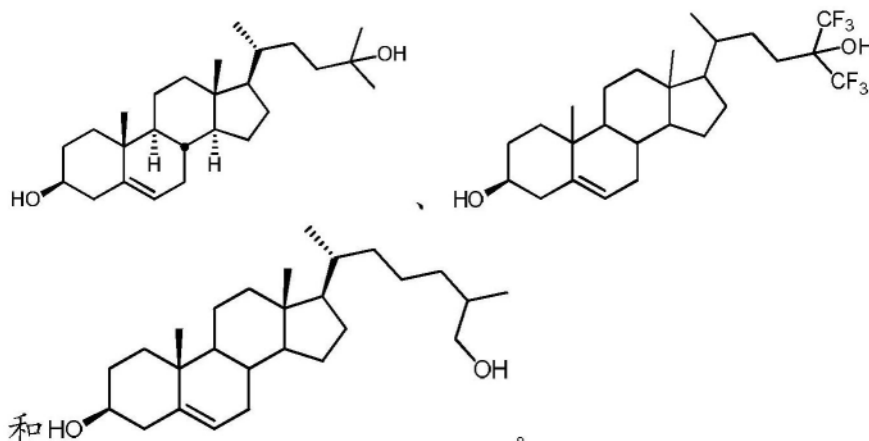
R^{Z4}独立地为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{Z5}、-SR^{Z5}、或-N(R^{Z5})₂;

R^{Z5}的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基;和

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

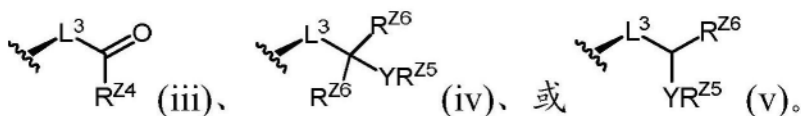
下标n为0或1;

条件是具体地排除下列化合物:

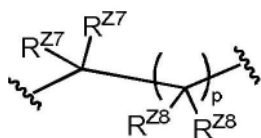


和

2. 权利要求1的化合物,其中Z为下式的基团:

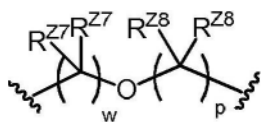


3. 权利要求2的化合物,其中L³为下式的基团:



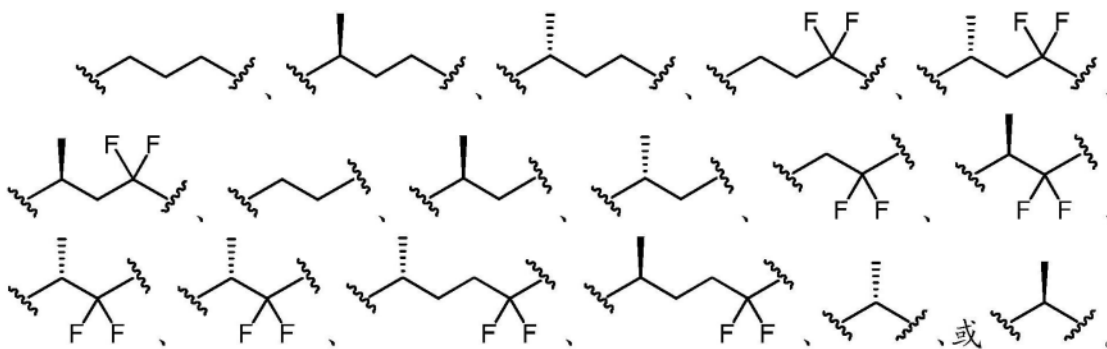
其中p为1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。

4. 权利要求2的化合物,其中L³为下式的基团:

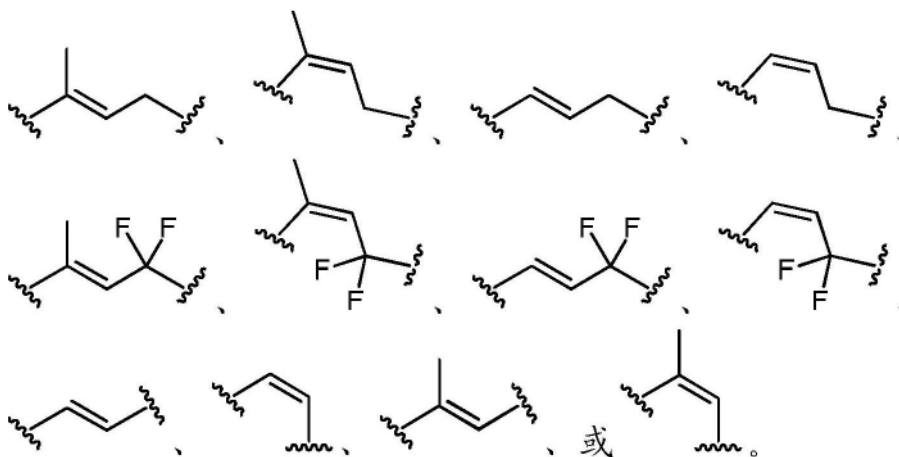


其中w为0或1且p为1、2或3,或者w为1且p为0、1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。

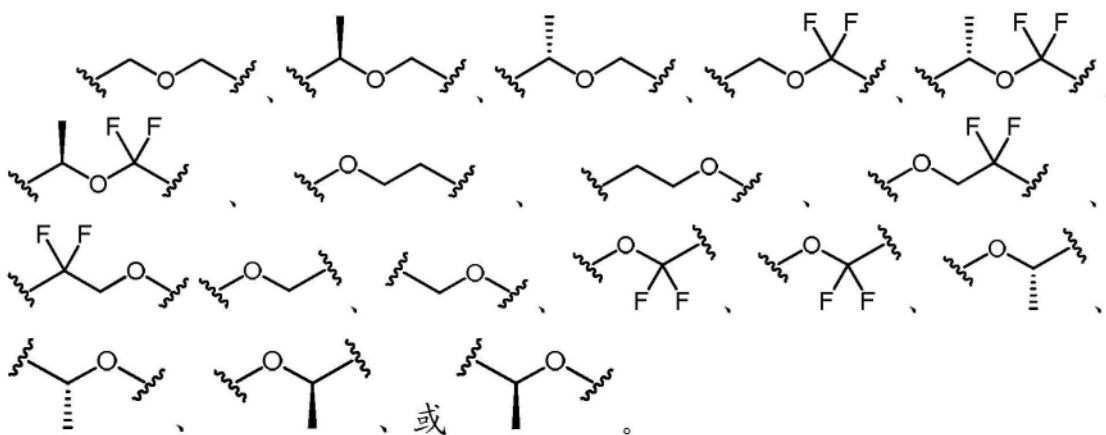
5. 权利要求2的化合物,其中L³为下式的基团:

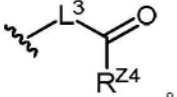


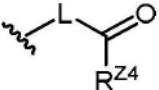
6. 权利要求2的化合物, 其中 L^3 为下式的基团:

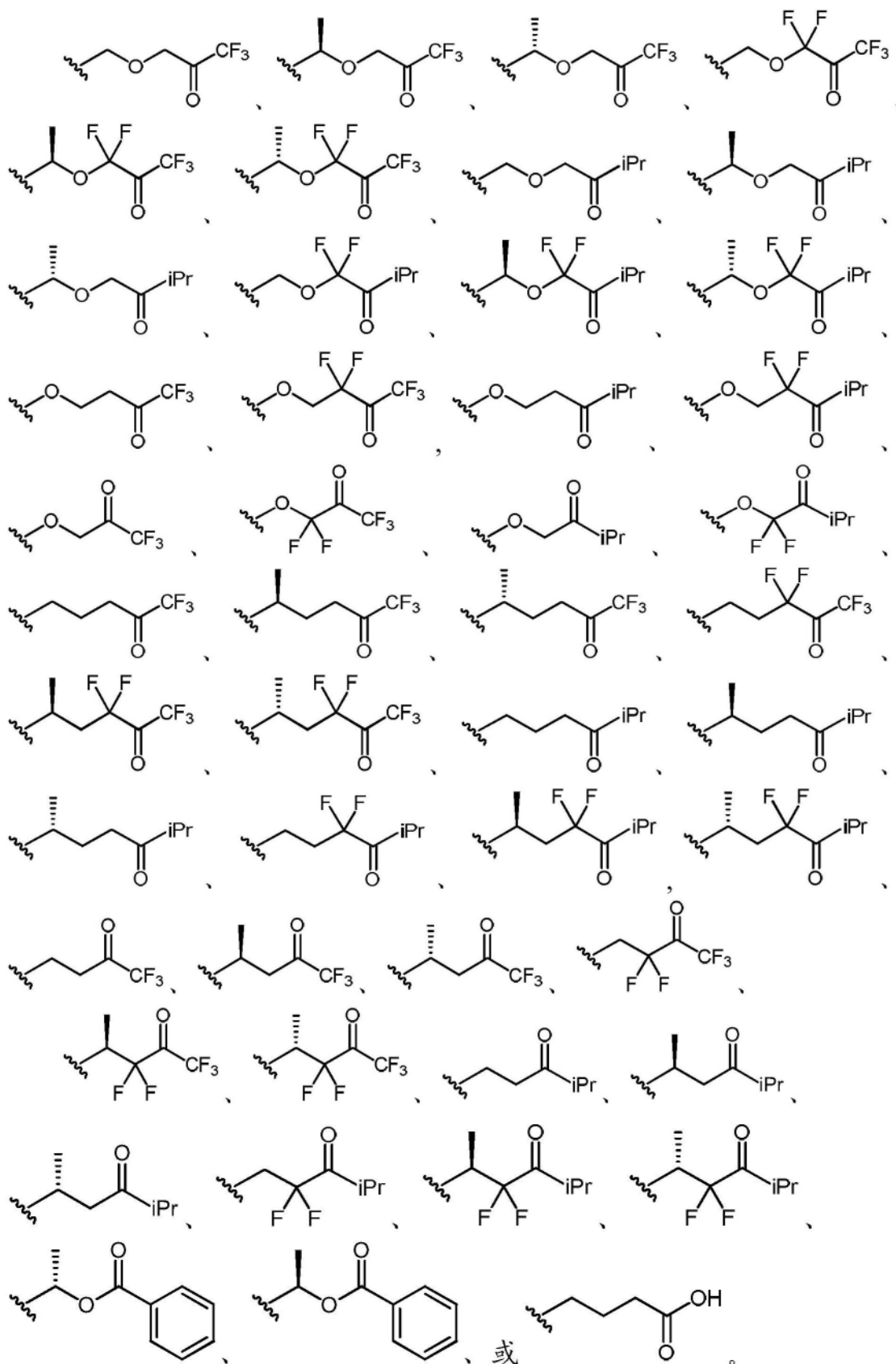


7. 权利要求2的化合物, 其中 L^3 为下式的基团:

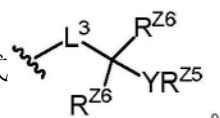


8. 权利要求1的化合物, 其中Z为式  。

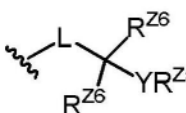
9. 权利要求8的化合物, 其中基团  为下式:

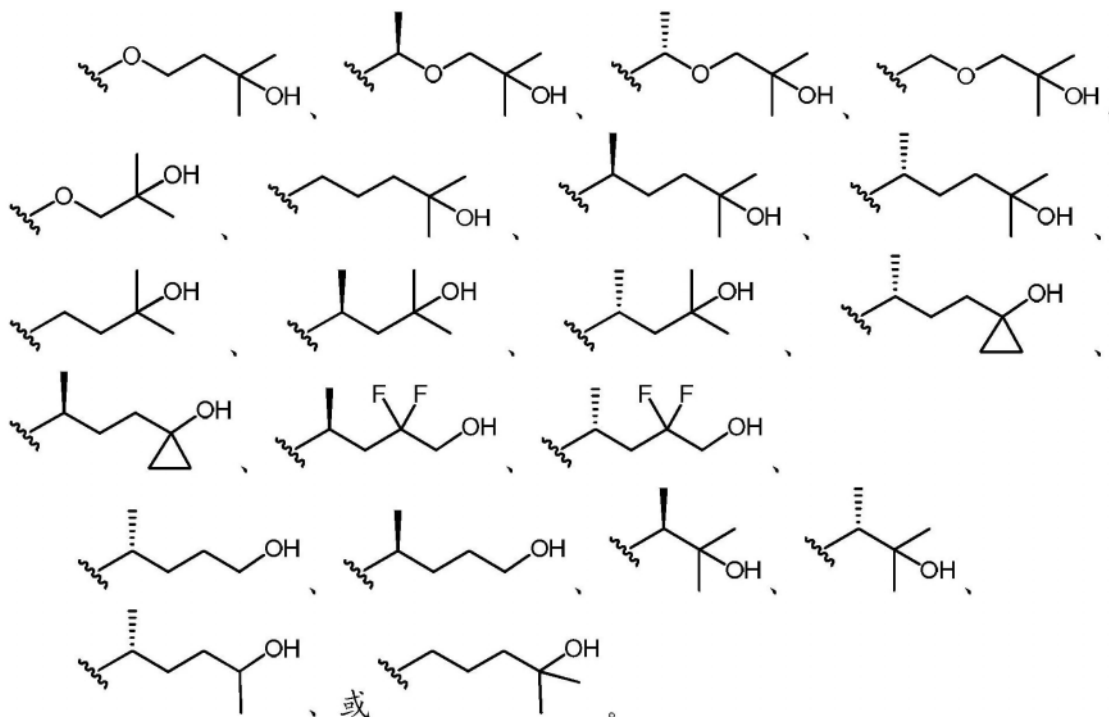


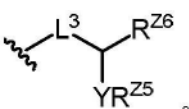
10. 权利要求1的化合物, Z为式



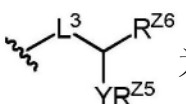
11. 权利要求10的化合物, 其中Y为-O-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基。

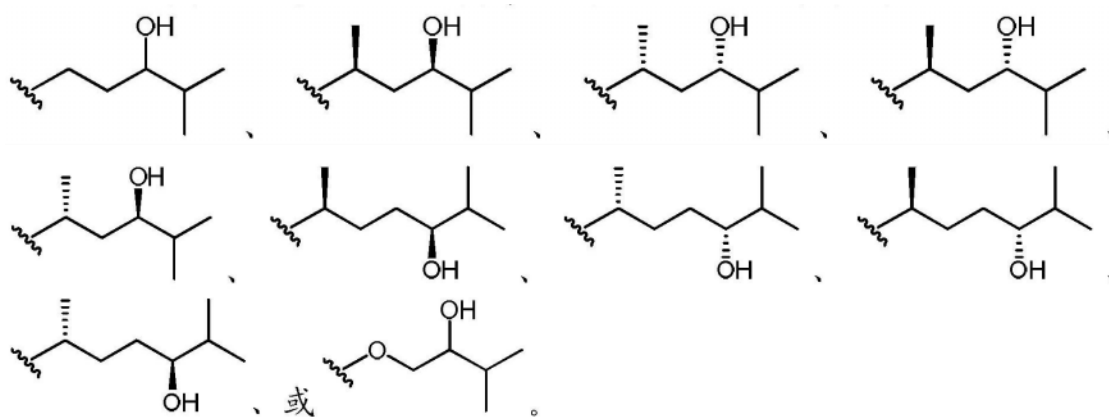
12. 权利要求11的化合物, 其中基团  为下式:



13. 权利要求1的化合物, 其中Z为式  。

14. 权利要求13的化合物, 其中Y为-O-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基。

15. 权利要求14的化合物, 其中基团  为下式:



16. 权利要求1的化合物, 其中基团 $-X^1R^{3b}$ 在 β 位, 且 R^{3a} 在 α 位。

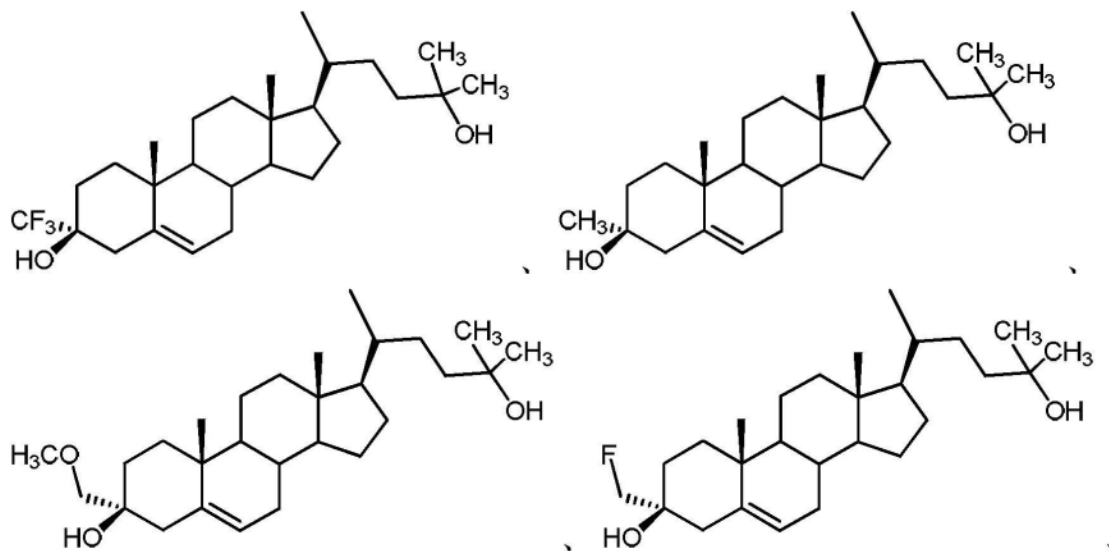
17. 权利要求1的化合物, 其中 $-X^1R^{3b}$ 为-OH。

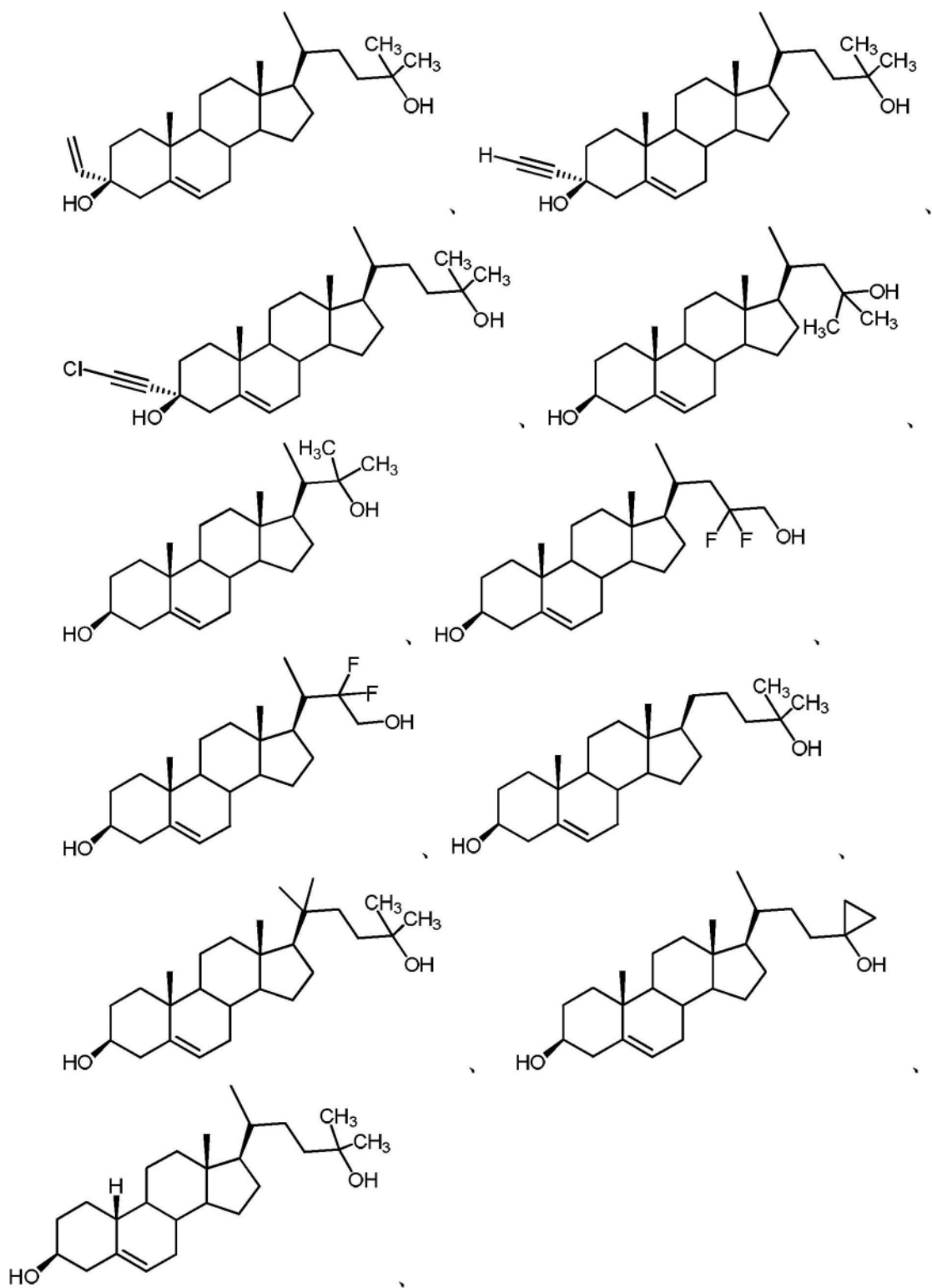
18. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} 为氢。

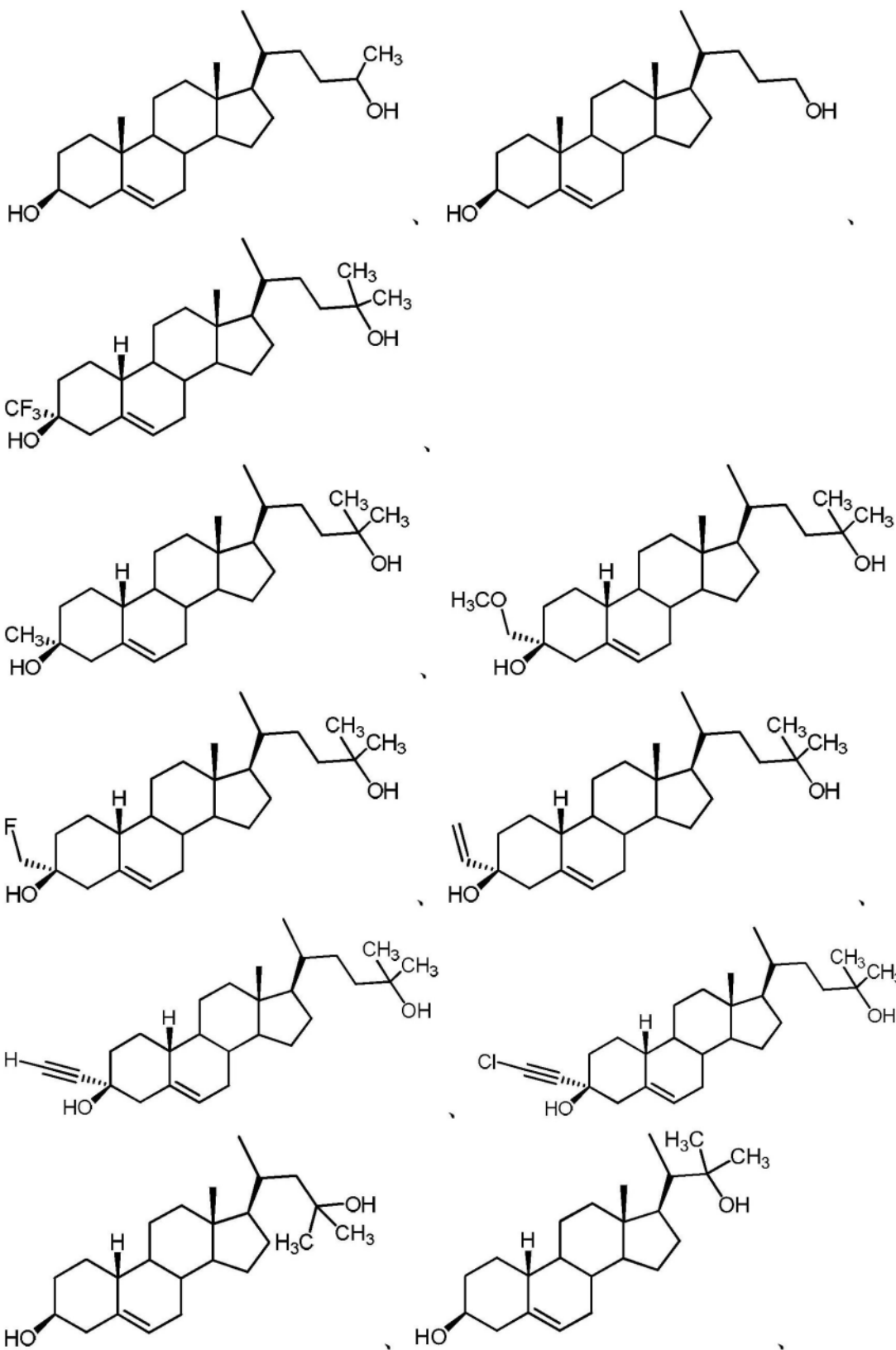
19. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} 为取代或未取代的烷基。

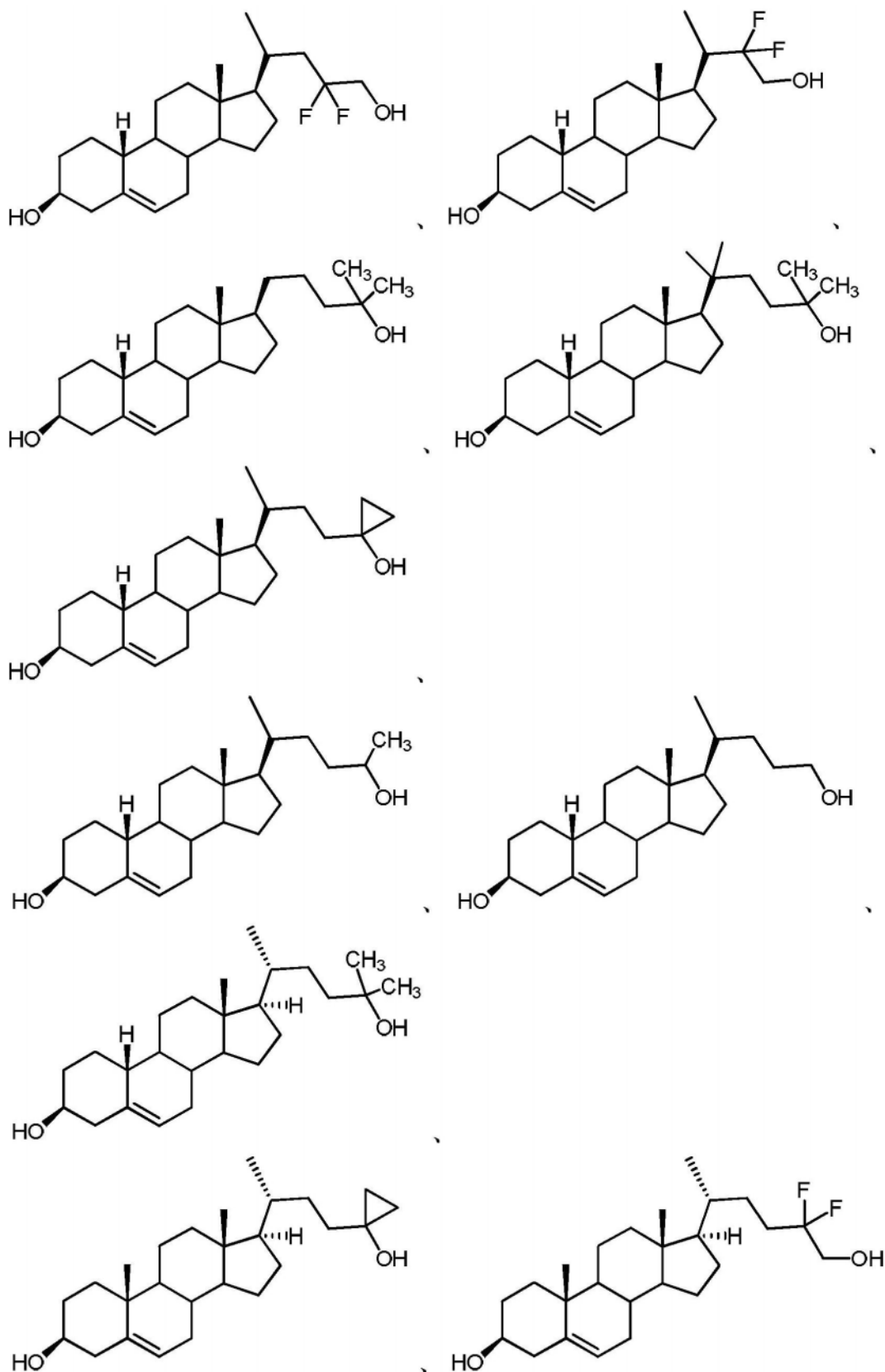
20. 权利要求1的化合物, 其中  代表双键且 R^{6a} 为卤素或者取代或未取代的烷基。

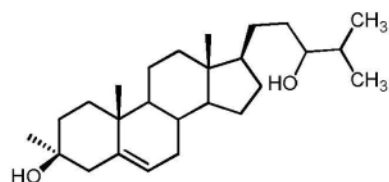
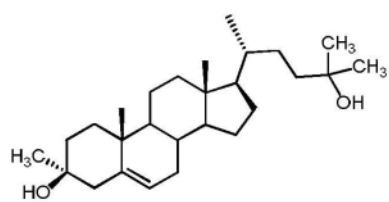
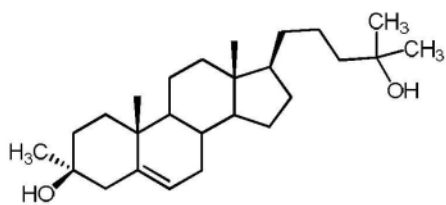
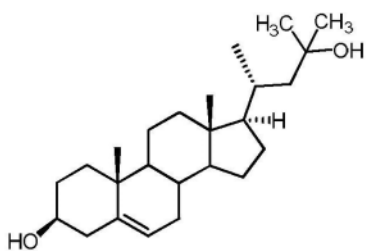
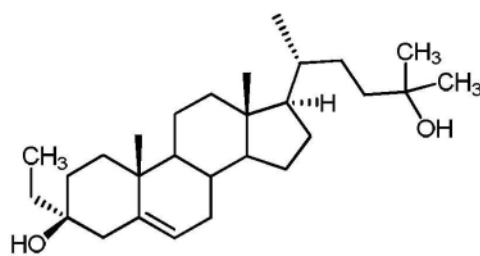
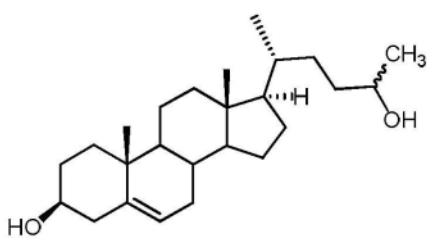
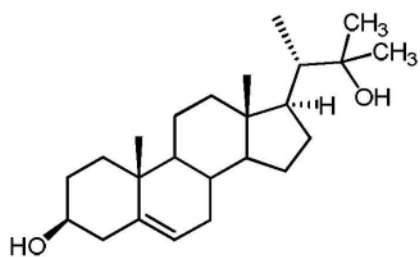
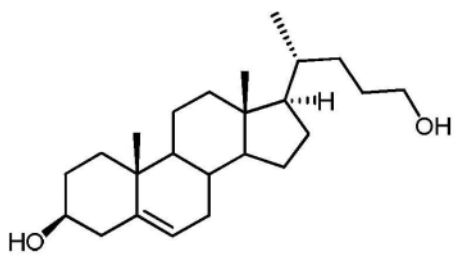
21. 权利要求1的化合物, 其中 R^{6b} 为卤素或者取代或未取代的烷基。
 22. 权利要求1的化合物, 其中 R^2 为氢。
 23. 权利要求1的化合物, 其中 R^2 为 $-OR^B$ 。
 24. 权利要求1的化合物, 其中 R^{11b} 为氢或 $-OR^B$, 且 R^{11a} 为氢。
 25. 权利要求1的化合物, 其中 R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成氧代基团。
 26. 权利要求1的化合物, 其中 ----- 代表单键, 且在C5处的氢在 α 位。
 27. 权利要求1的化合物, 其中 ===== 代表双键。
 28. 权利要求1的化合物, 其中 R^{19} 为 $-\text{CH}_3$ 。
 29. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自:

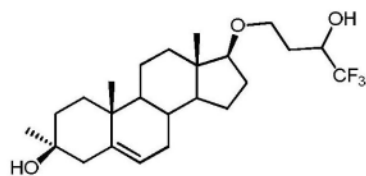
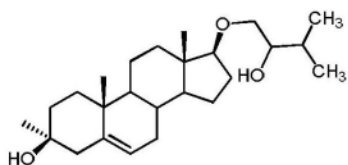
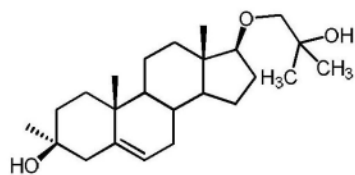
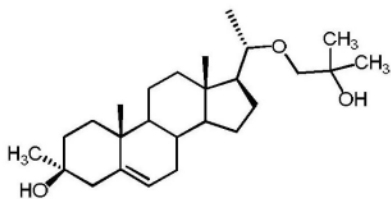
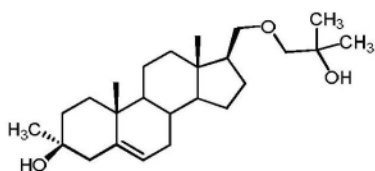
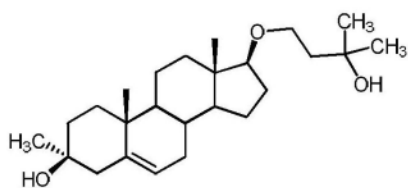
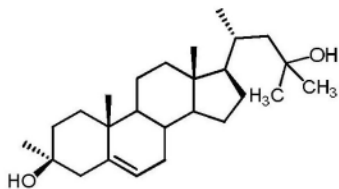
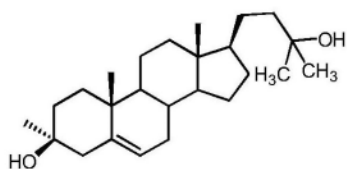


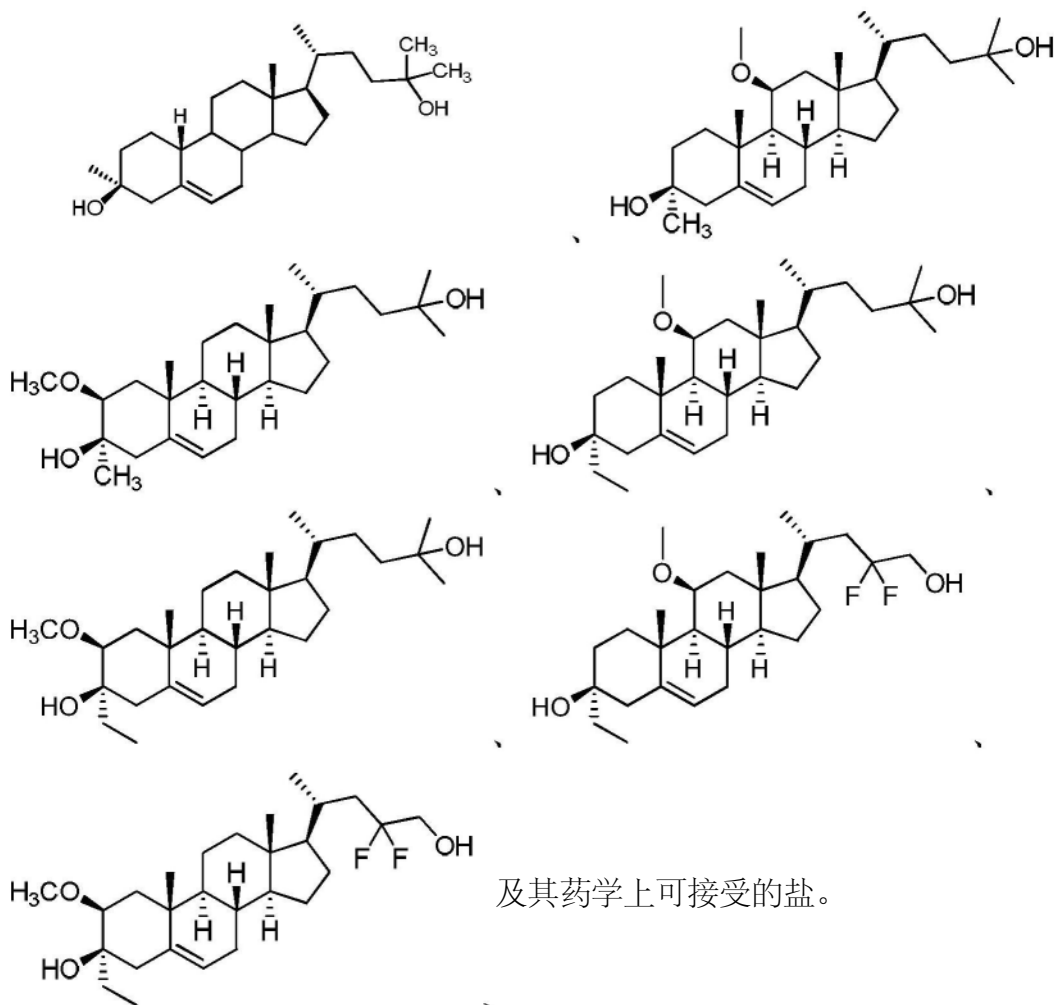




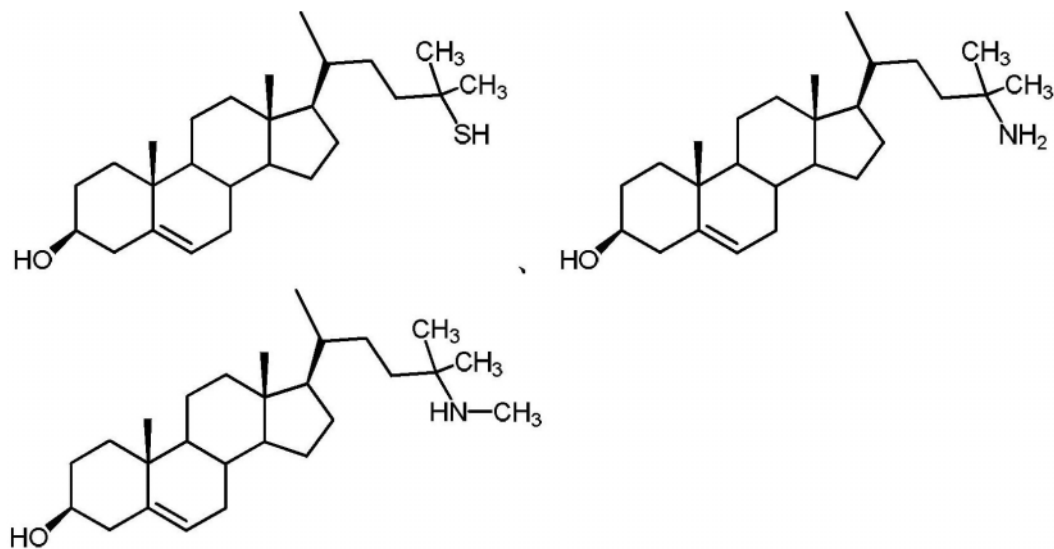


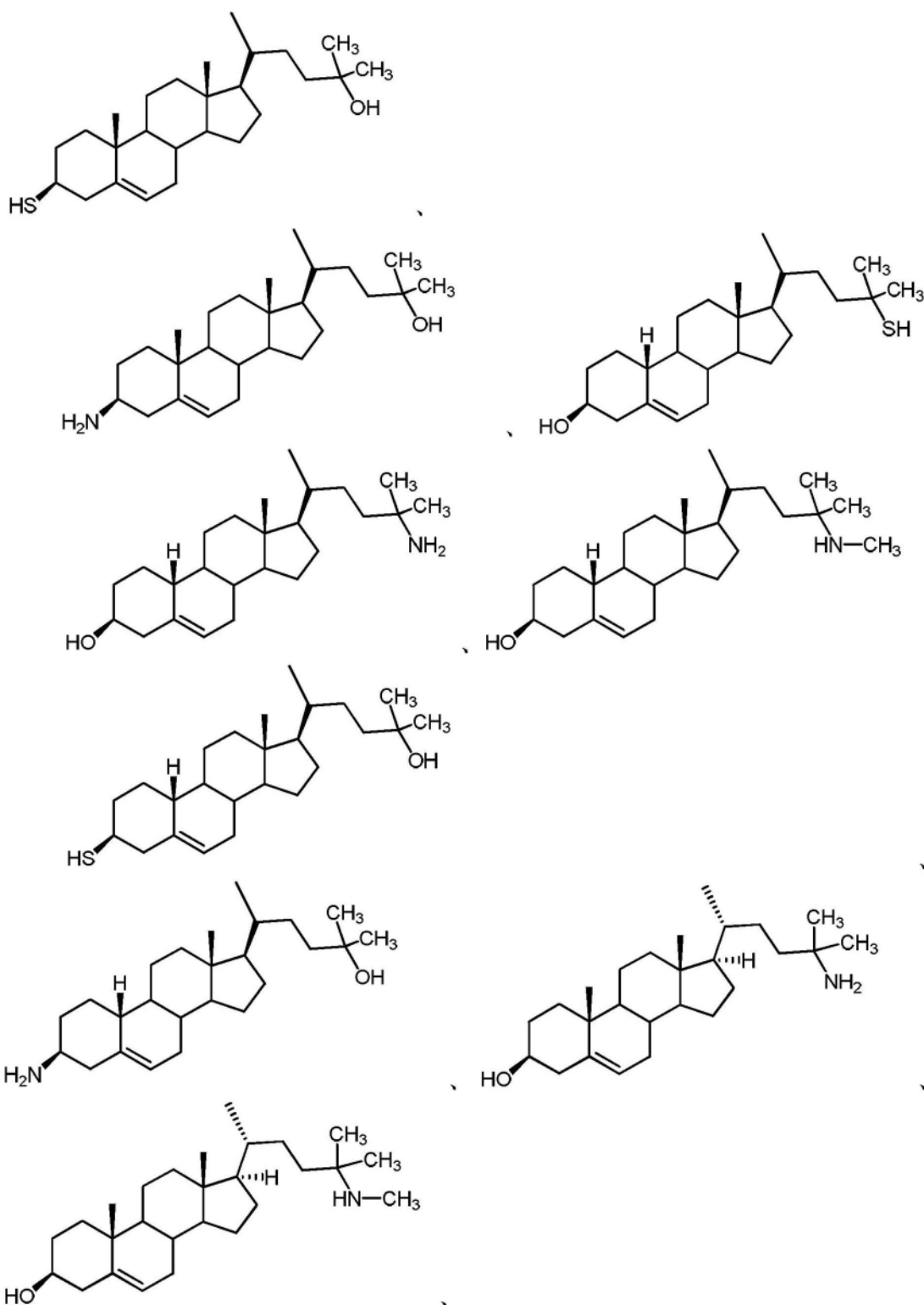






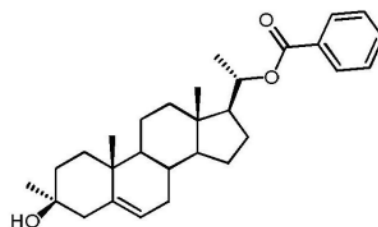
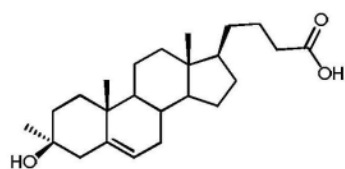
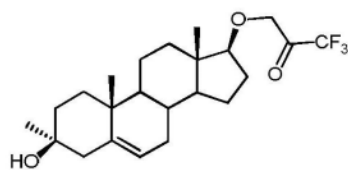
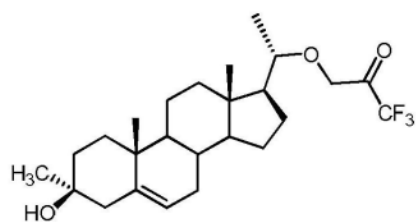
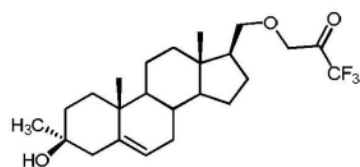
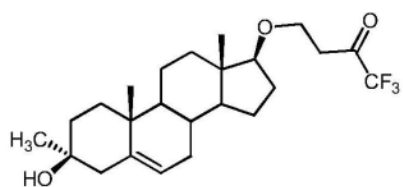
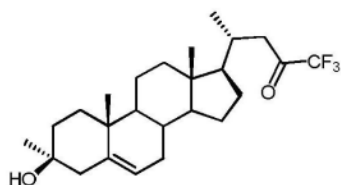
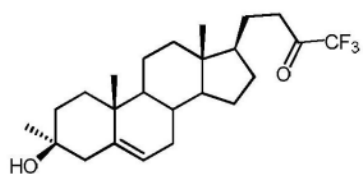
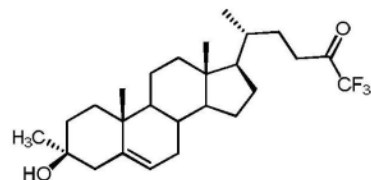
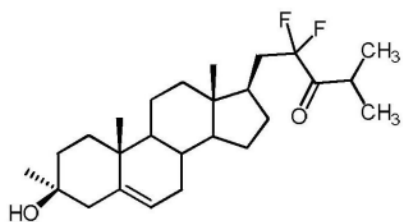
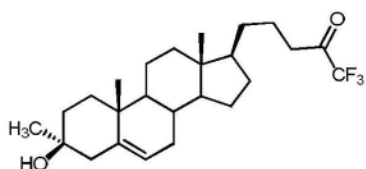
30. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

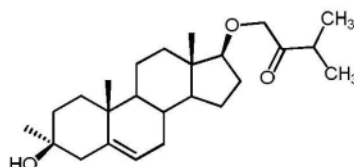
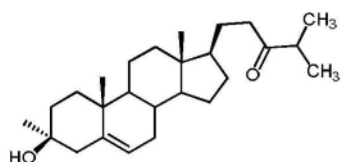
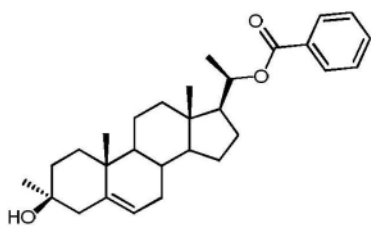




及其药学上可接受的盐。

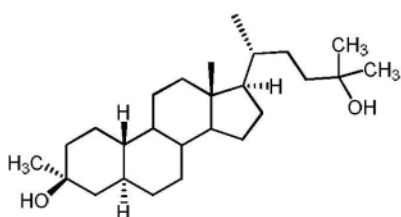
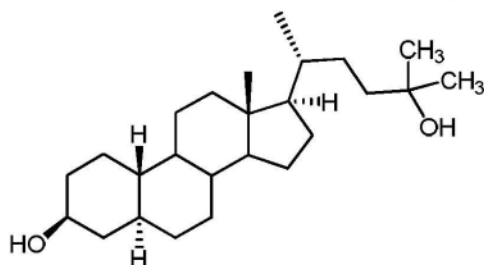
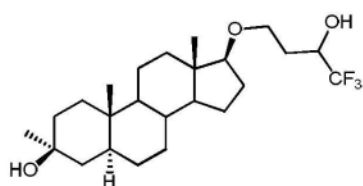
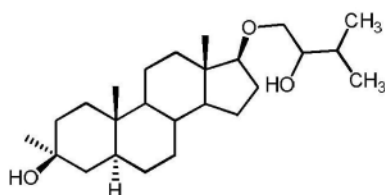
31. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

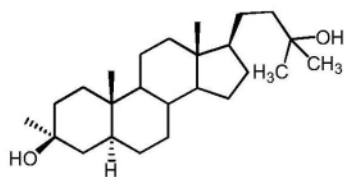
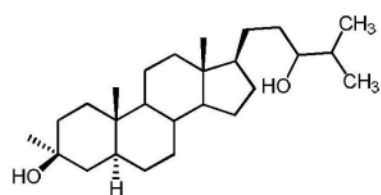
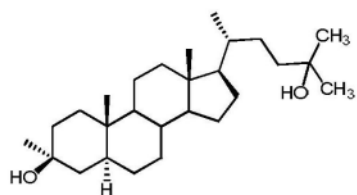
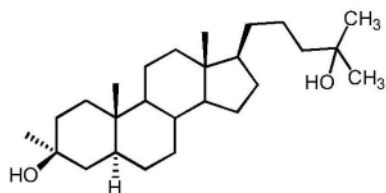
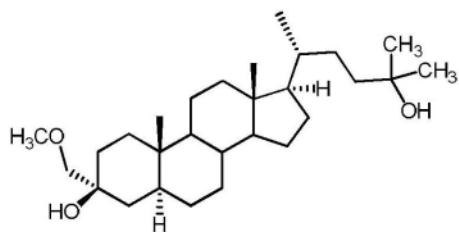
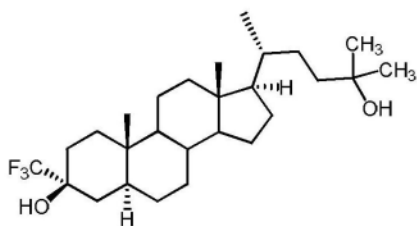
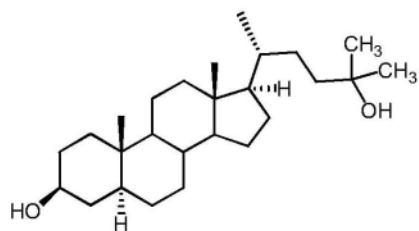
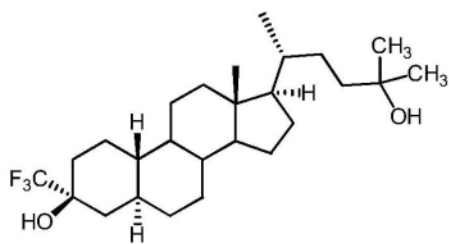


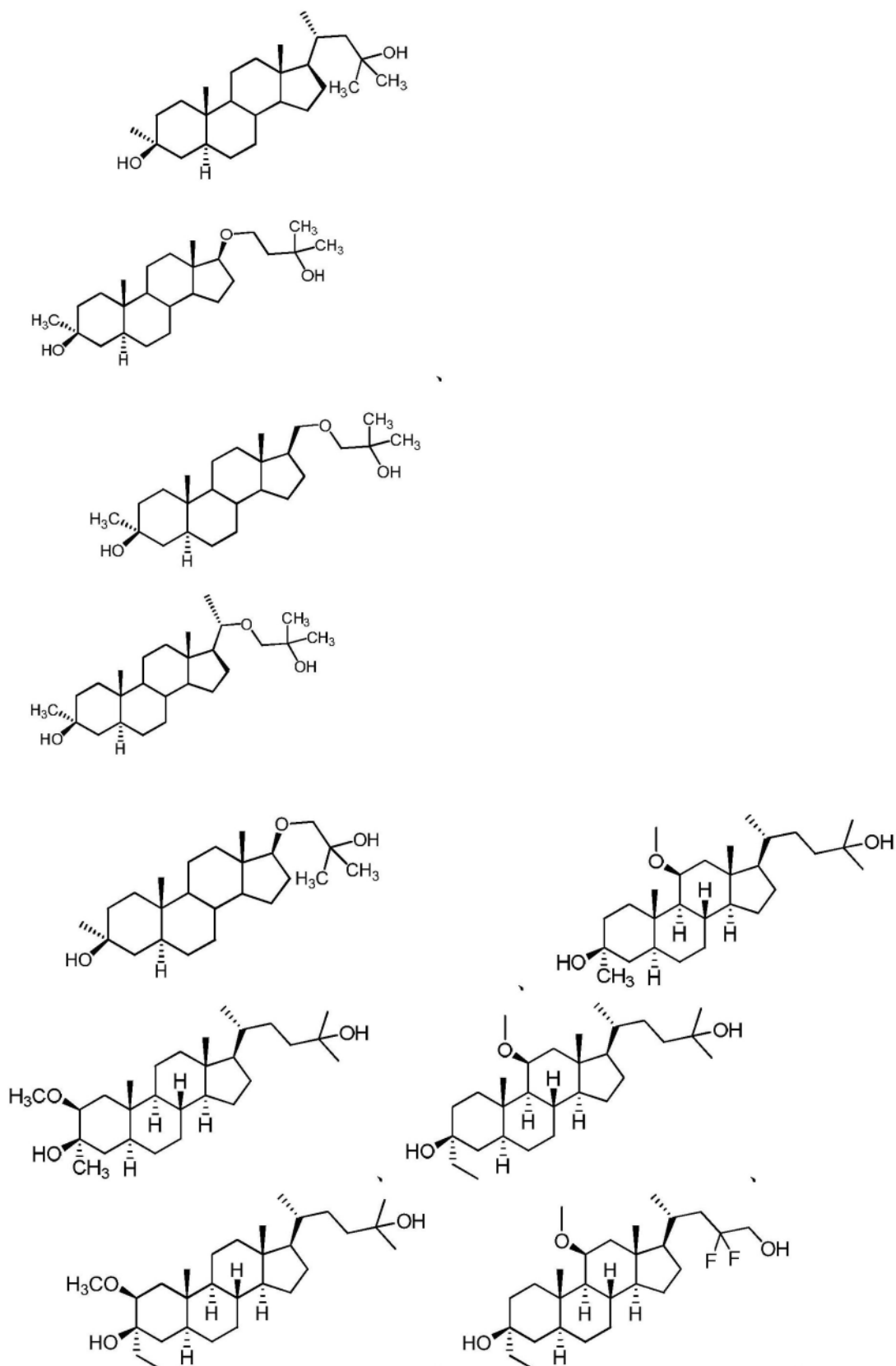


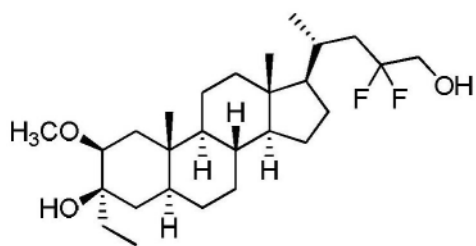
及其药学上可接受的盐。

32. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



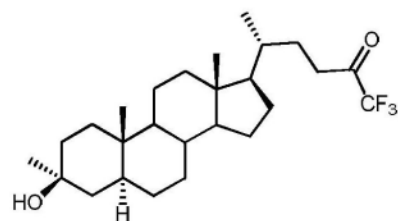
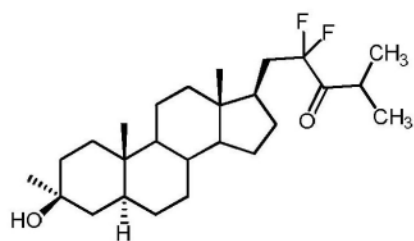
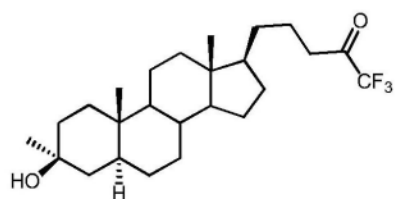
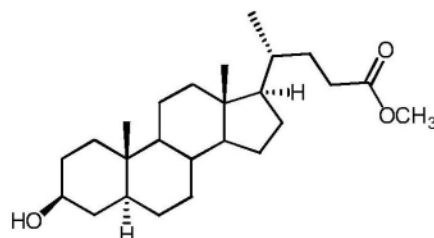
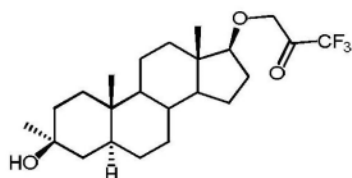
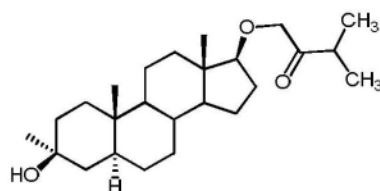
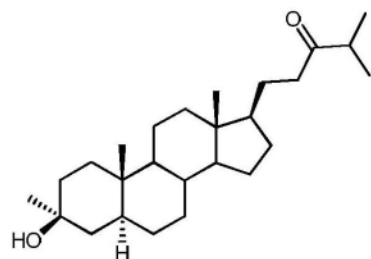


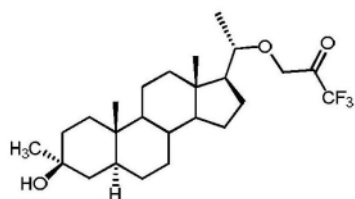
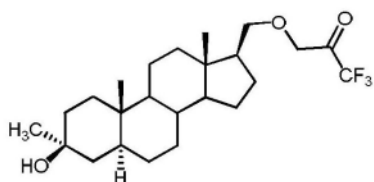
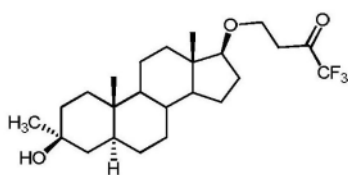
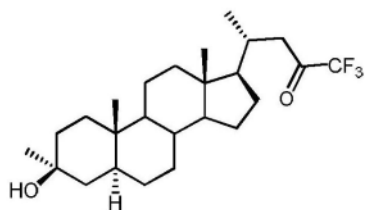
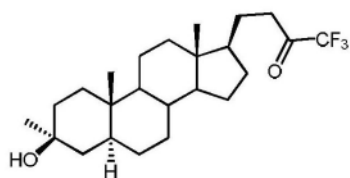




及其药学上可接受的盐。

33. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

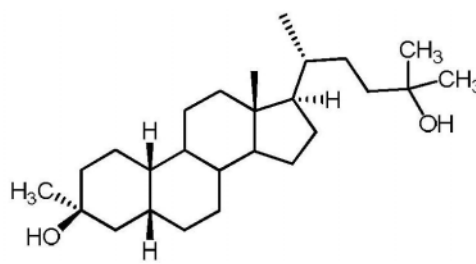
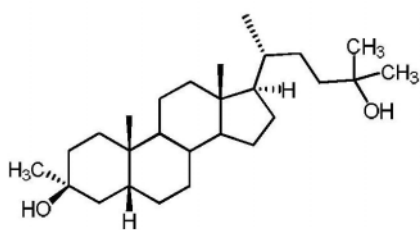


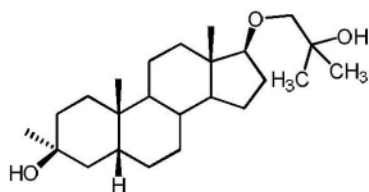
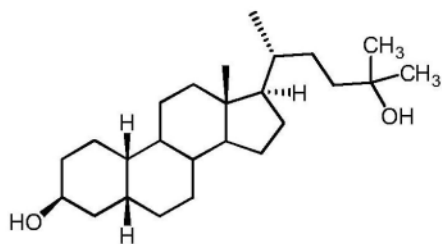


或

及其药学上可接受的盐。

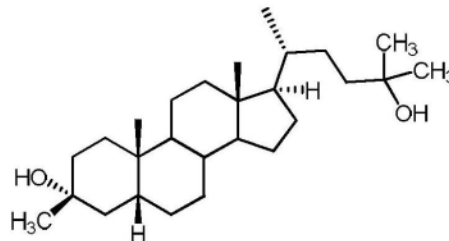
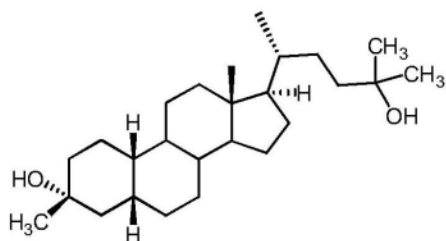
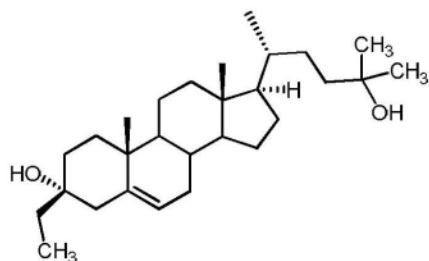
34. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:





及其药学上可接受的盐。

35. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



及其药学上可接受的盐。

36. 药物组合物,其包含药学上可接受的载体和有效量的前述权利要求中任一项的化合物。

37. 用于预防、治疗、改善或控制疾病或病症的方法,其包括向需要这样的预防、治疗、改善或控制的受试者施用预防或治疗有效量的前述权利要求中任一项的化合物或药物组合物。

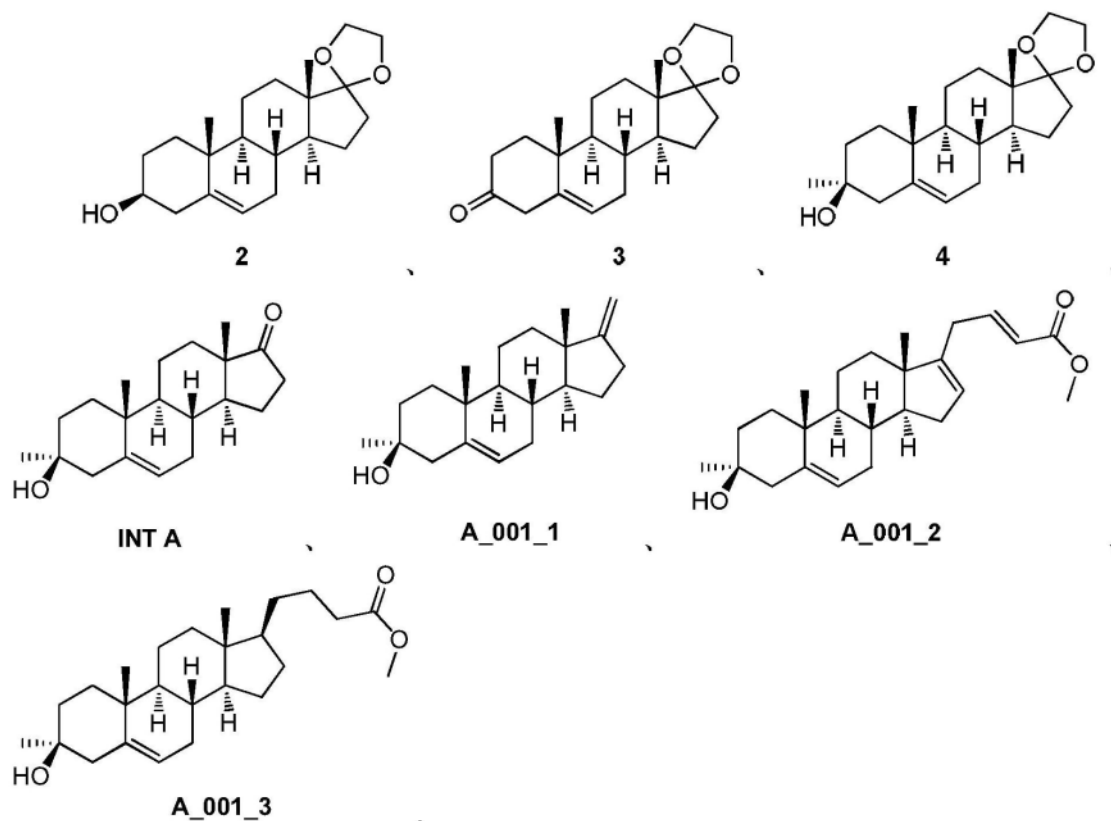
38. 根据权利要求37的方法,其中所述疾病或病症为精神分裂症,抑郁症,双相型障碍(I和II),情感分裂性精神障碍,心境障碍,焦虑障碍,人格障碍,精神病,强迫性障碍,创伤后应激障碍(PTSD),自闭症谱系障碍(ASD),精神抑郁症(轻度抑郁症),社交焦虑障碍,强迫症(OCD),所有疼痛综合症和障碍,睡眠障碍,包括阿尔茨海默病、癫痫和任何发作性疾病的记忆障碍和痴呆,创伤性脑损伤(TBI),中风,包括鸦片剂和可卡因以及酒精的成瘾性障碍,自闭症,亨廷顿舞蹈症,失眠症,帕金森病,戒断综合征,或耳鸣。

39. 根据权利要求38的方法,其中所述疾病或病症为精神分裂症。

40. 根据权利要求38的方法,其中所述疾病或病症为创伤性脑损伤(TBI)。

41. 根据权利要求38的方法, 其中所述疾病或病症为中风。

42. 中间体化合物, 其选自以下化合物2、3、4、INT A、A_001_1、A_001_2和A_001_3:



43. 一种悬线测试, 其包括以下步骤:

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

神经活性类固醇、组合物、及其用途

[0001] 本申请是申请日为2012.09.07,发明名称为“神经活性类固醇、组合物、及其用途”的中国专利申请202111105989.9的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求2011年9月8日提交的美国临时专利申请 U.S.S.N.61/532,427的优先权,其通过参考引入本文中。

背景技术

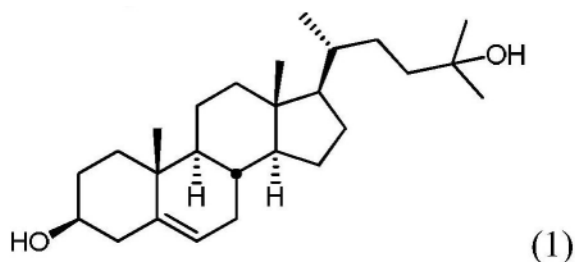
[0004] 脑兴奋性(excitability)被定义为动物的唤醒水平(范围从昏迷到惊厥的连续体),并通过各种神经递质调节。通常,神经递质对调节离子跨越神经元膜的传导性负责。在静止时,神经元膜具有约-70mV的电势(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是负的。电势(电压)是跨越神经元半透膜的离子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有机阴离子)平衡的结果。神经递质存储在突触前泡囊中并且由于神经元作用电势而释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质例如乙酰胆碱将导致膜去极化(电势从-70mV到-50mV的变化)。该效果通过突触后烟碱受体介导(mediate),所述突触后烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加 Na^+ 离子的膜渗透性。降低的膜电势以突触后作用电势的形式刺激神经元兴奋性。

[0005] NMDA受体在CNS中高度表达并且与兴奋性突触传递和突触可塑性以及兴奋性中毒有关。这些受体为在神经递质谷氨酸的结合之后接纳 Ca^{2+} 的配体门控离子通道并且对于兴奋性神经传递和正常的CNS功能是基本的。NMDA受体为由NR1、NR2和/或NR3子单元组成的异质复合体(heteromeric complex)且具有对于外源性和内源性配体的不同的识别位点。这些识别位点包括对于甘氨酸及谷氨酸激动剂和调节剂的结合位点。这些调节剂作为具有作为认知增强剂的潜在临床应用的治疗剂和在其中谷氨酸能传递减少或有缺陷的精神障碍的治疗中可为有用的(参见,例如,Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325)。

[0006] 神经活性类固醇(甾族化合物,steroids)例如孕烯醇酮硫酸酯(PS)已显示对若干类型的神经递质受体例如 $GABA_A$ 、甘氨酸、AMPA-海人藻酸(红藻氨酸,kainite)以及NMDA受体发挥直接的调节作用。NMDA受体被PS正调节(positively modulate);然而,调节程度相当大地改变。

[0007] 除PS之外,若干其它 3β -羟基类固醇已显示使NMDA受体更有效力(参见,例如,Paul et al., J. Pharm. and Exp. Ther. 1994, 271, 677-682)。最近, 3β -羟基-麦角甾-5-烯类固醇衍生物(1)被报道作为NMDA(NR1a/NR2A)的正调节剂。发现化合物(1)(也称作Org-1)相对于 $GABA_A$ 选择性地调节NMDA(参见,例如,Madau et al., Program No. 613.2/B87.2009Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Connick et al., Program No. 613.1/B86.2009Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009)。

[0008]



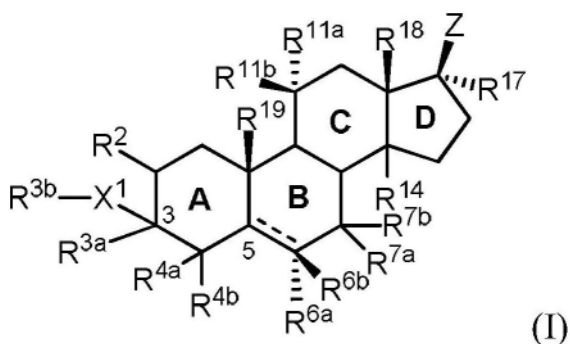
[0009] 需要调节脑兴奋性以预防和治疗CNS相关病症的新型和改善的神经活性类固醇。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

发明内容

[0010] 本文中描述的新型3- α 和3 β -羟基类固醇为潜在的NMDA受体调节剂且因此对于预防和/或治疗广泛的CNS相关病症是有用的,所述CNS相关病症包括但不限于精神分裂症、抑郁症、双相型障碍(例如,I和/或II)、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍(ASD)、精神抑郁症(轻度抑郁症)、社交焦虑障碍、强迫症(OCD)、疼痛(例如,疼痛综合症或障碍)、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病(例如,癫痫)、创伤性脑损伤、中风、成瘾性障碍(例如,对鸦片剂、可卡因和/或酒精的上瘾)、自闭症、亨廷顿舞蹈症、失眠症、帕金森病、戒断综合征、或耳鸣。预期这些化合物显示改善的体内效力、药代动力学(PK)性质、口服生物利用度、可配制性(formulatability)、稳定性和/或安全性。

[0011] 在一个方面中,提供根据式(I)的化合物:

[0012]

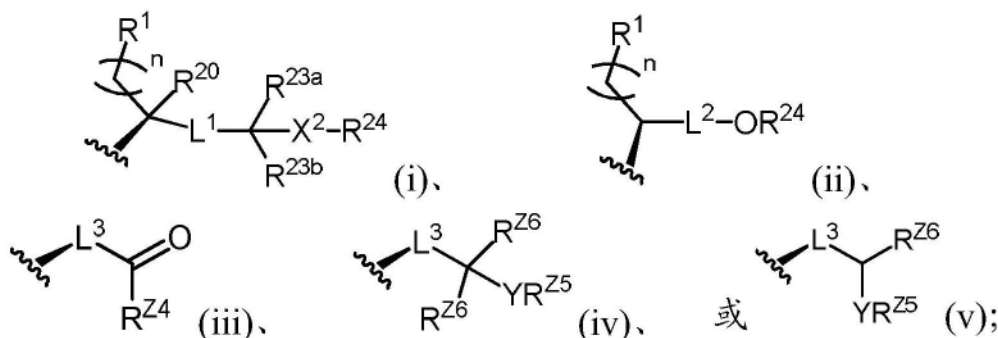


[0013] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合;

[0014] 其中:

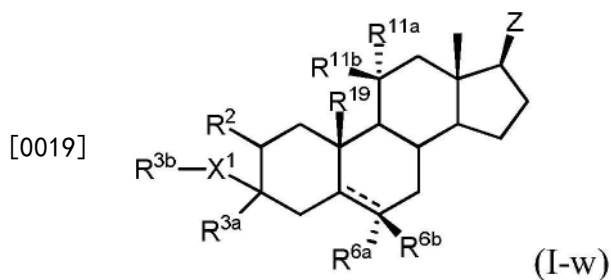
[0015] Z为式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)的基团:

[0016]



[0017] L^1 、 L^2 、 L^3 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 和 R^{24} 如本文中所定义；且在C3位的基团- XR^{3b} 为 α 或 β 。

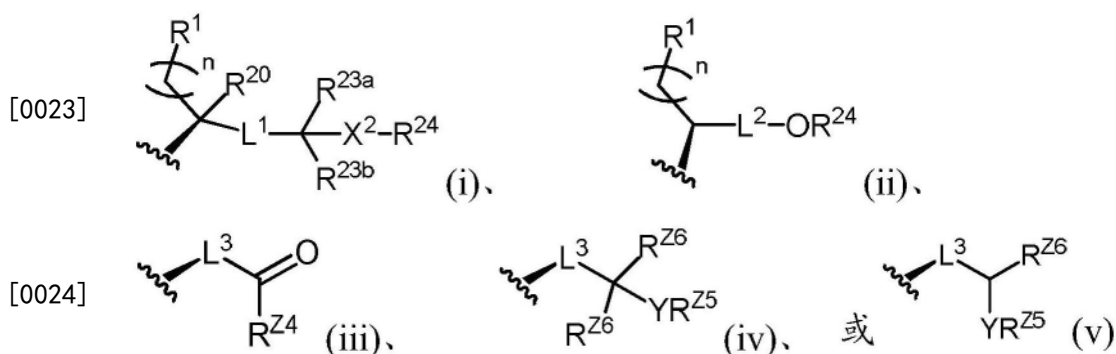
[0018] 例如,在一些实施方式中,式(I)的化合物为式(I-w)：



[0020] 或其药学上可接受的盐；

[0021] 其中：

[0022] Z 为式(i)、(ii)、(iii)、(iv)或(v)的基团：



[0025] L^1 和 L^2 选自键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、和取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基；

[0026] L^3 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基；

[0027] X^1 和 X^2 的各情况(实例, instance)独立地为-O-、-S-、或-NH-；

[0028] R^1 为氢或者取代或未取代的烷基；

[0029] R^{3b} 为氢；

[0030] R^{3a} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基；

[0031] R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为氢或- OR^{B1} , 其中 R^{B1} 为氢或者取代或未取代的烷基, 或者 R^{11a} 和 R^{11b} 结合以形成氧代(=O)基团；

[0032] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基, 且-----代表单键或双键, 条件是如果双键存在, 则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在, 和条件是如果单键存在, 则在C5处的氢在 α 或 β 位；

[0033] R^{19} 和 R^{20} 的各情况独立地为氢或- CH_3 ；

[0034] 且 R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基, 或者 R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；

[0035] R^{24} 为氢或者取代或未取代的烷基；

[0036] Y为-O-、-S-或-NR^{Z5}-;

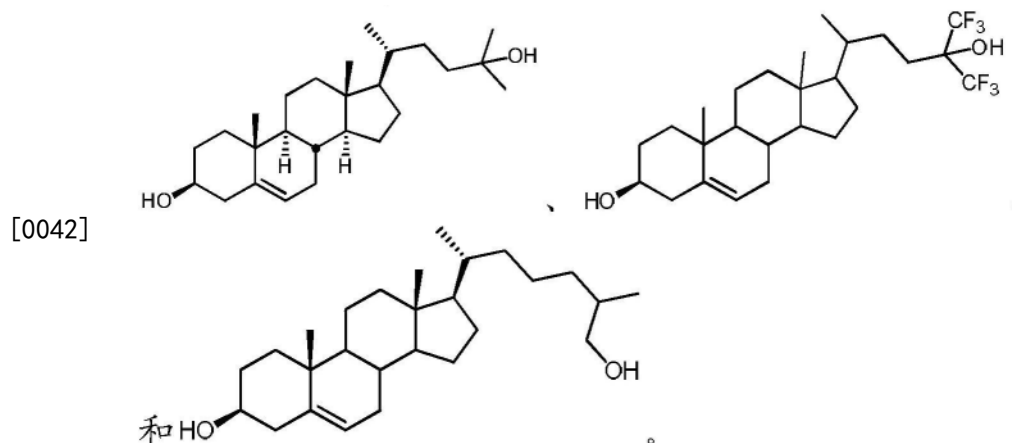
[0037] R^{Z4}独立地为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{Z5}、-SR^{Z5}、或-N(R^{Z5})₂;

[0038] R^{Z5}的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基;和

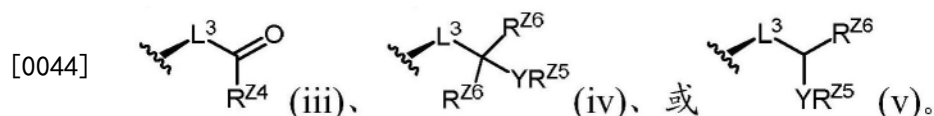
[0039] R^{Z6}的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基,或者两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环;和

[0040] 下标n为0或1;

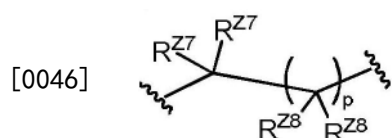
[0041] 条件是特别地排除下列化合物:



[0043] 在一些实施方式中,Z为下式的基团:

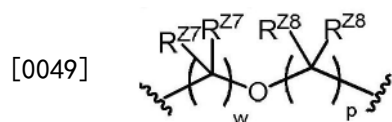


[0045] 在一些实施方式中,L³为下式的基团:



[0047] 其中p为1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。

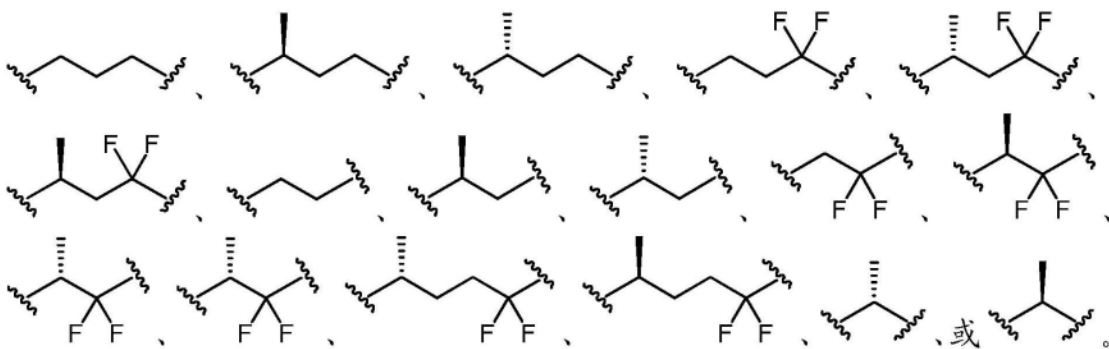
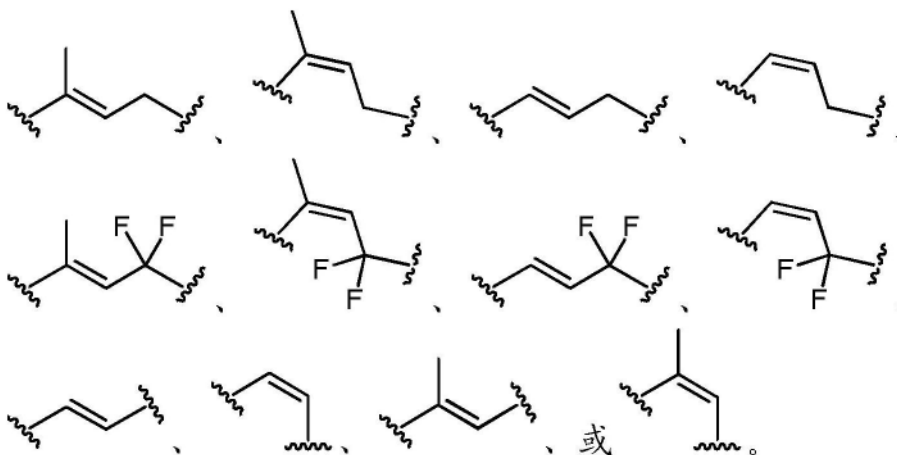
[0048] 在一些实施方式中,L³为下式的基团:



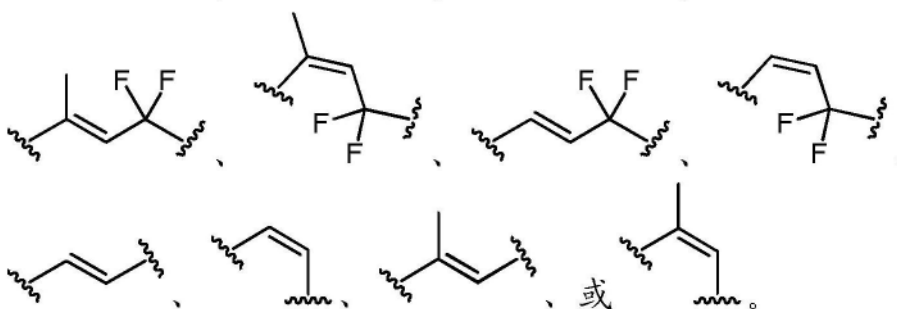
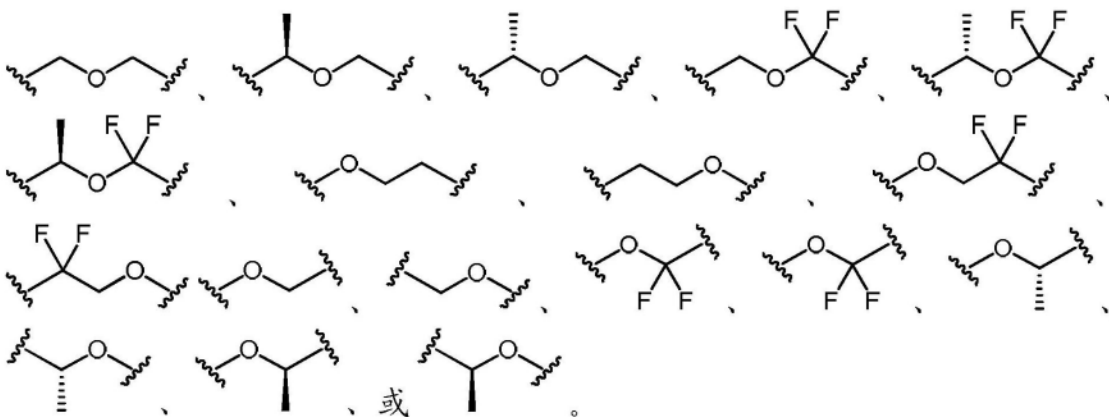
[0050] 其中w为0或1且p为1、2或3,或者w为1且p为0、1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。

[0051] 在一些实施方式中,L³为下式的基团:

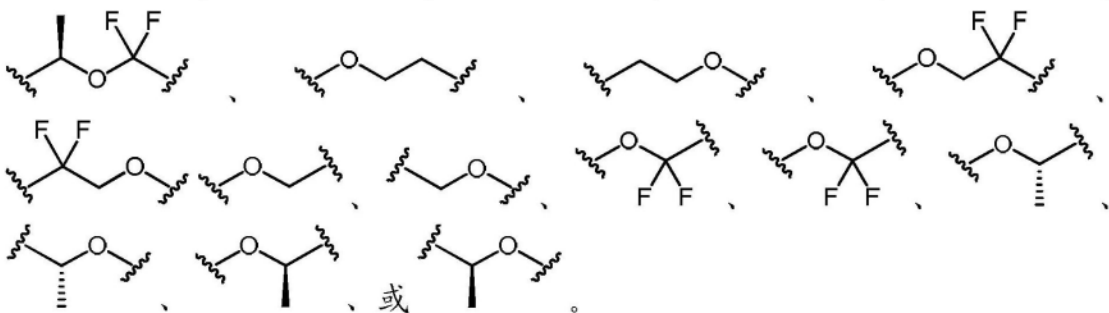
[0052]

[0053] 在一些实施方式中, L^3 为下式的基团:

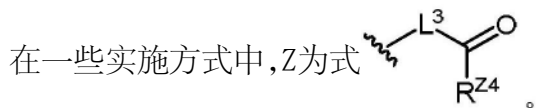
[0054]

[0055] 在一些实施方式中, L^3 为下式的基团:

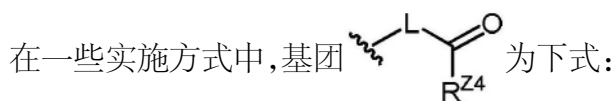
[0056]



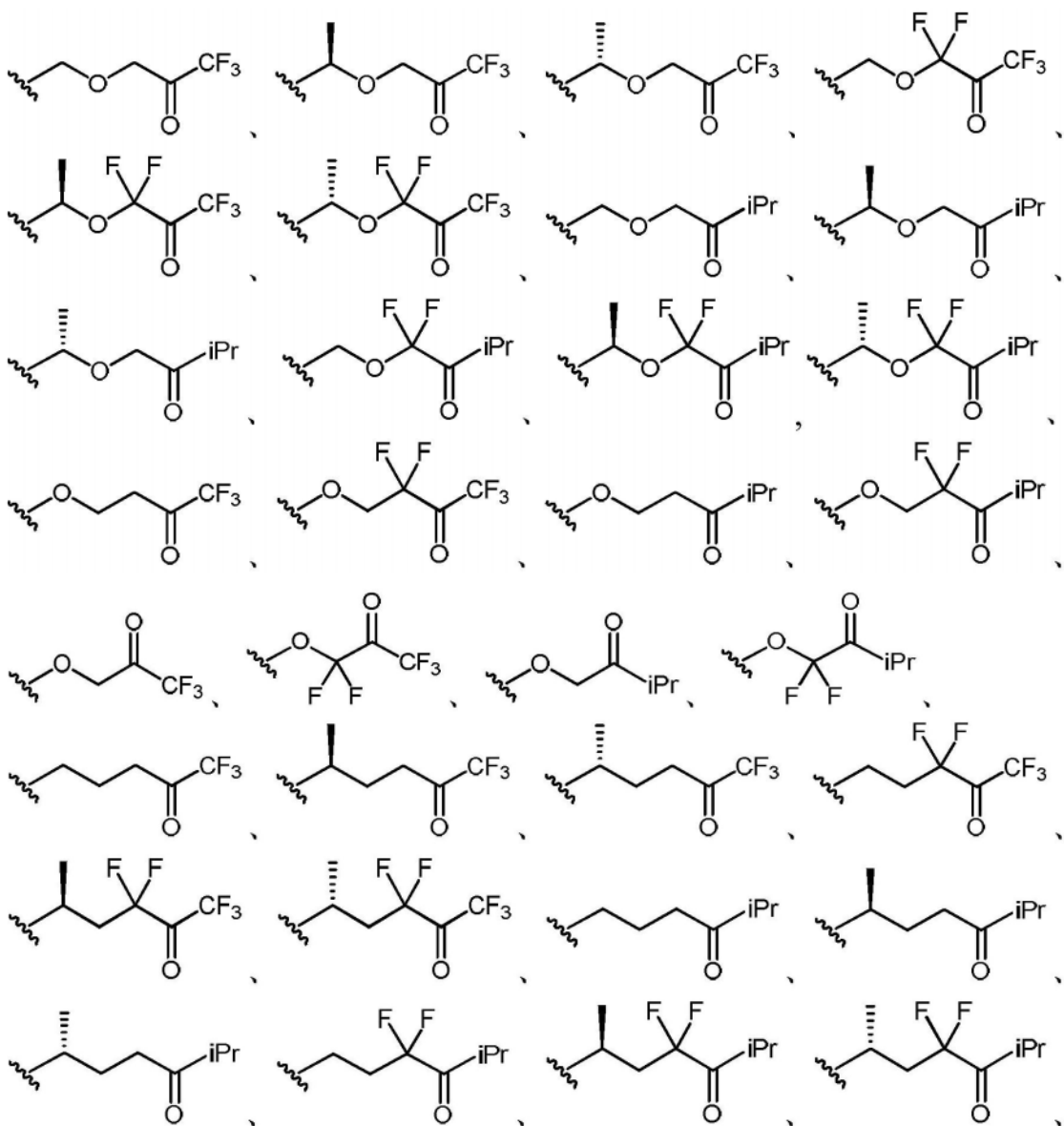
[0057]



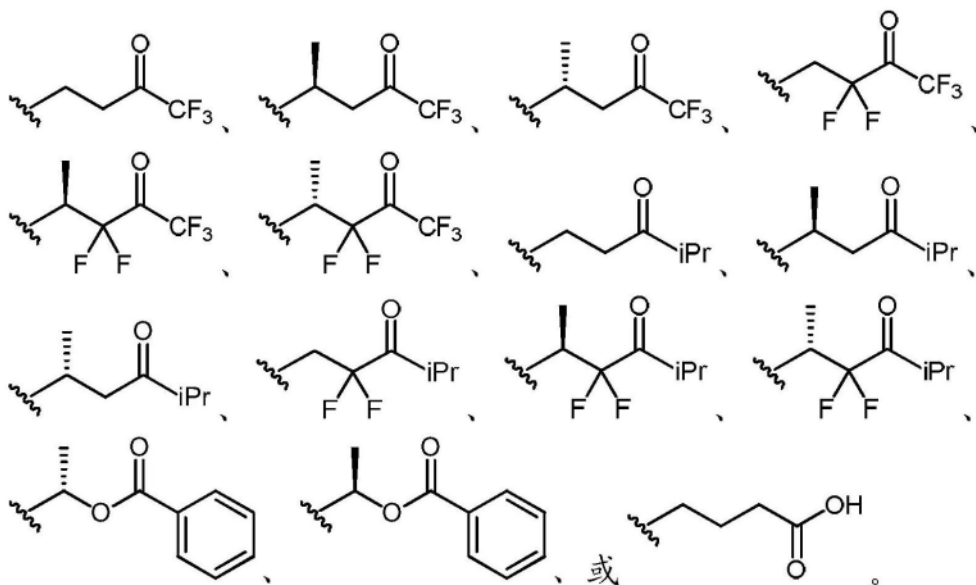
[0058]

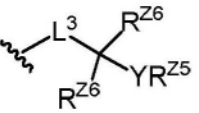


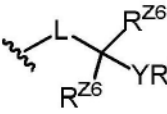
[0059]

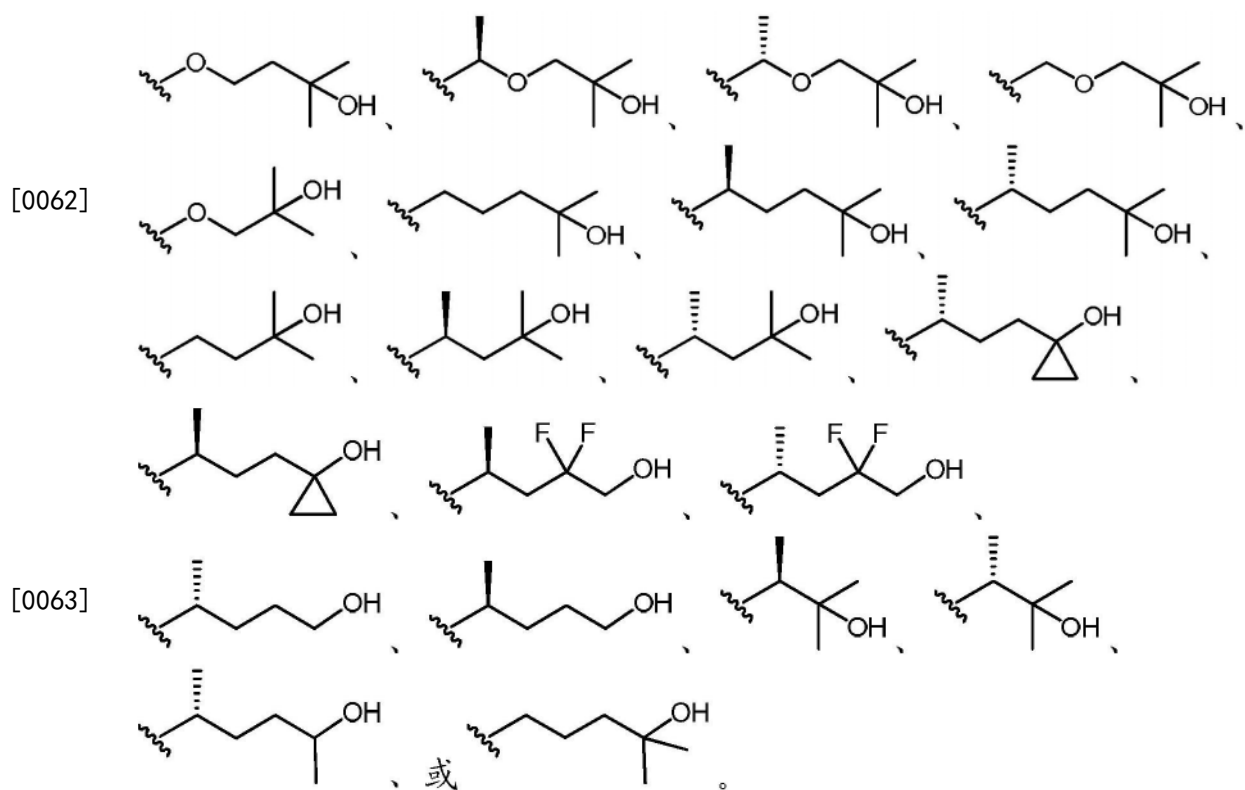


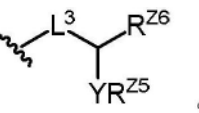
[0060]



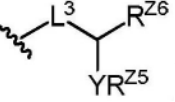
[0061] 在一些实施方式中, Z为式  在一些实施方式中, 其中Y为-O-且L³为

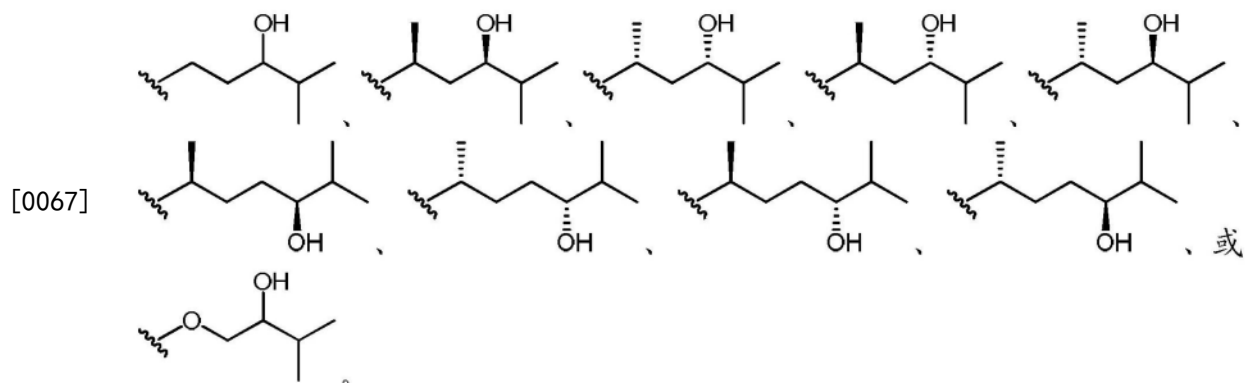
亚烷基或杂亚烷基。在一些实施方式中, 基团  为下式:



[0064] 在一些实施方式中, Z为式  。

[0065] 在一些实施方式中, Y为-O-且L³为亚烷基或杂亚烷基。

[0066] 在一些实施方式中, 基团  为下式:



[0068] 在一些实施方式中, 基团-X¹R^{3b}在β位且R^{3a}在α位。在一些实施方式中, -X¹R^{3b}为-OH。在一些实施方式中, R^{3a}为氢。在一些实施方式中, R^{3a}为取代或未取代的烷基。在一些实施方

式中, R^{6b} 为卤素或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$, 且 R^{11a} 为氢。在一些实施方式中, R^{11a} 和 R^{11b} 一起形成氧代基团。在一些实施方式中, $-----$ 代表单键, 且在 C5 处的氢在 α 位。在一些实施方式中, $=====$ 代表双键。在一些实施方式中, R^{19} 为 $-CH_3$ 。

[0069] 在另一方面中, 提供药物组合物, 其包含本发明的化合物和药学上可接受的载体。在一些实施方式中, 本发明的化合物以有效量提供。在一些实施方式中, 本发明的化合物以治疗有效量提供。在一些实施方式中, 本发明的化合物以预防有效量提供。

[0070] 在一些方面中, 本发明的化合物被提供作为 NMDA 受体的负别构调节剂 (NAM) 且因此对于预防和/或治疗广泛的中枢神经系统病症是有用的, 所述中枢神经系统病症包括但不限于精神分裂症, 抑郁症, 双相型障碍 (I 和 II), 情感分裂性精神障碍, 心境障碍, 焦虑障碍, 人格障碍, 精神病, 强迫性障碍, 创伤后应激障碍 (PTSD), 自闭症谱系障碍 (ASD), 精神抑郁症 (轻度抑郁症), 社交焦虑障碍, 强迫症 (OCD), 所有疼痛综合症和障碍, 睡眠障碍, 记忆障碍和痴呆 (包括阿尔茨海默病、癫痫和任何发作性疾病), 创伤性脑损伤 (TBI), 中风, 成瘾性障碍 (包括鸦片剂和可卡因及酒精), 自闭症, 亨廷顿舞蹈症, 失眠症, 帕金森病, 戒断综合征, 或耳鸣。例如, 在一个方面中, 提供 NMDA 受体调节方法, 其包括向需要本发明的化合物的受试者施用 (给药) 有效量的本发明的化合物。在另一方面中, 提供调节 CNS 活性的方法, 其包括向需要本发明的化合物的受试者施用有效量的本发明的化合物。在又一方面中, 提供调节脑兴奋性的方法, 其包括向需要本发明的化合物的受试者施用有效量的本发明的化合物。

[0071] 由随后的详细描述、实施例和权利要求的考虑, 其它目的和优点将对于本领域技术人员变得明晰。

[0072] 定义

[0073] 化学定义

[0074] 下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素根据 Handbook of Chemistry and Physics 第 75 版的封面内部的 CAS 版本的元素周期表确定, 且具体官能团通常如其中所描述的那样定义。另外, 有机化学的一般原理、以及具体官能团部分和反应性描述于如下中: Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0075] 本文中描述的化合物可包括一个或多个非对称中心, 且因此可以多种异构体形式例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如, 本文中描述的化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体, 或者可为立体异构体的混合物的形式, 包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物分离, 所述方法包括手性高压液相色谱法 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶; 或者优选的异构体可通过非对称合成制备。参见, 例如, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和

Wilensky, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外包括作为基本上不含其它异构体的单独异构体、或者作为多种异构体的混合物的本文中描述的化合物。

[0076] 当列举数值的范围时,意图包括在所述范围内的每个数值和子范围。例如“C₁₋₆烷基”意图包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0077] 以下术语意图具有下面随其提供的含义并且在理解本发明的说明书和预期范围时是有用的。当描述可包括化合物、包含这样的化合物的药物组合物以及使用这样的化合物和组合物的方法的本发明时,以下术语(如果存在)具有以下含义,除非另外说明。还应理解,当在本文中描述时,下面定义的部分的任意可被各种取代基取代,且各自的定义意图将这样的取代部分包括在它们的范围内,在如下面陈述的。除非另外说明,术语“取代(的)”将如下面陈述的那样定义。应进一步理解,术语“基”和“基团”当用在本文中时可认为是可互换的。冠词“一个(种)(a, an)”可在本文中用来指该冠词的语法对象的一个(种)或超过一个(种)(即,至少一个(种))。作为例子,“类似物”意指一个(种)类似物或超过一个(种)类似物。

[0078] “烷基”是指具有1-20个碳原子的直链或支化的饱和烃基的基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-6个碳原子(“C₁₋₆烷基”,在本文中也称作“低级烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1-2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方式中,烷基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的额外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外规定,否则烷基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的烷基”)。在一些实施方式中,烷基为未取代的C₁₋₁₀烷基(例如, -CH₃)。在一些实施方式中,烷基为取代的C₁₋₁₀烷基。通常的烷基缩写包括Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

[0079] 如本文中所使用的,“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别是指烷基、烯基和炔基的二价基团。当对于具体的“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”提供碳的范围或数值时,理解所述范围或数值是指在线型二价碳链中碳的范围或数值。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”可被一个或多个如本文中描述的取代基取代或可为未取代的。

[0080] “亚烷基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烷基,其可为取代或未取代的。未取代的亚烷基包括,但不限于,亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-

CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。示例性的取代的亚烷基(例如被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于,取代的亚甲基(-CH(CH₃)-、(-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)等。

[0081] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)且不具有三键的直链或支化的烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方式中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的额外实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外规定,烯基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的烯基”)。在一些实施方式中,烯基为未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方式中,烯基为取代的C₂₋₁₀烯基。

[0082] “亚烯基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烯基,其可为取代或未取代的。示例性的未取代的二价亚烯基包括,但不限于,亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如,-CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)。示例性的取代的亚烯基(例如,被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于,取代的亚乙基(-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-)、取代的亚丙基(例如,-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-)等。

[0083] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个三键)和任选的一个或多个双键(例如,1、2、3或4个双键)的直链或支化的烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。具有一个或多个三键和一个或多个双键的炔基也称作“烯-炔”基。在一些实施方式中,炔基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方式中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例非限制地包括乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的额外实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外规定,炔基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基例如1-5个取代基、1-3个取代基或1个取代基取代的(“取代的炔基”)。在一些实

施方式中,炔基为未取代的 C_{2-10} 炔基。在一些实施方式中,炔基为取代的 C_{2-10} 炔基。

[0084] “亚炔基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的线型炔基,其可为取代或未取代的。示例性的二价亚炔基包括,但不限于,取代或未取代的亚乙炔基、取代或未取代的亚丙炔基等。

[0085] 如本文中所使用的术语“杂烷基”是指在母体链内进一步包括1个或多个(例如,1、2、3、或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文中所定义的烷基,其中所述一个或多个杂原子插入在母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入在碳原子和母体分子之间,即,连接点之间。在一些实施方式中,杂烷基是指具有1-10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-10} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-9} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-8} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-7} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂 C_{1-6} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-5} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-4} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-3} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1-2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_{1-2} 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂 C_1 烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为具有2-6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂 C_{2-6} 烷基”)。除非另外规定,杂烷基的各情况独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烷基”)。在一些实施方式中,杂烷基为未取代的杂 C_{1-10} 烷基。在一些实施方式中,杂烷基为取代的杂 C_{1-10} 烷基。

[0086] 如本文中所使用的术语“杂烯基”是指进一步包括一个或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文中所定义的烯基,其中所述一个或多个杂原子插入在母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入在碳原子和母体分子之间,即,连接点之间。在一些实施方式中,杂烯基是指具有2-10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂 C_{2-10} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-9个碳原子、至少一个双键、和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-9} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-8个碳原子、至少一个双键、和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-8} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-7个碳原子、至少一个双键、和1、2、3或4个杂原子(“杂 C_{2-7} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-6个碳原子、至少一个双键、和1、2或3个杂原子(“杂 C_{2-6} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-5个碳原子、至少一个双键、和1或2个杂原子(“杂 C_{2-5} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-4个碳原子、至少一个双键、和1或2个杂原子(“杂 C_{2-4} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-3个碳原子、至少一个双键、和1个杂原子(“杂 C_{2-3} 烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基具有2-6个碳原子、至少一个双键、和1或2个杂原子(“杂 C_{2-6} 烯基”)。除非另外规定,杂烯基的各情况独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂烯基”)。在一些实施方式中,杂烯基为未取代的杂 C_{2-10} 烯基。在一些实施方式中,杂烯基为取代的杂 C_{2-10} 烯基。

[0087] 如本文中所使用的术语“杂炔基”是指进一步包括一个或多个(例如,1、2、3或4个)

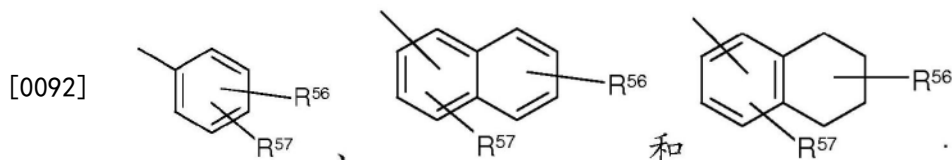
杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文中所定义的炔基,其中所述一个或多个杂原子插入在母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入在碳原子和母体分子之间,即,连接点之间。在一些实施方式中,杂炔基是指具有2-10个碳原子、至少一个三键、和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-9个碳原子、至少一个三键、和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-8个碳原子、至少一个三键、和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-7个碳原子、至少一个三键、和1、2、3或4个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-6个碳原子、至少一个三键、和1、2或3杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-5个碳原子、至少一个三键、和1或2杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-4个碳原子、至少一个三键、和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-3个碳原子、至少一个三键、和1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基具有2-6个碳原子、至少一个三键、和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另外规定,杂炔基的各情况独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂炔基”)。在一些实施方式中,杂炔基为未取代的杂C₂₋₁₀炔基。在一些实施方式中,杂炔基为取代的杂C₂₋₁₀炔基。

[0088] 如本文中所使用的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别是指烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基和杂炔基的二价基团。当对于具体的“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”或“杂亚炔基”提供碳的范围或数值时,理解所述范围或数值是指线型二价碳链中碳的范围或数值。“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”可被如本文中所描述的一个或多个取代基取代或可为未取代的。

[0089] “芳基”是指具有提供在芳族环体系中的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如,双环或三环的)4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6、10或14个 π 电子)的基团(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方式中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中基团或连接点在芳基环上,且在这样的情况中,碳原子的数值继续表示芳基环体系中碳原子的数量。典型的芳基包括,但不限于,得自以下的基团:苯并茚、茚烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、**蒹**、苯、**蒹**、晕苯、荧蒽、茛、并六苯、己芬、己搭烯、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、并八苯、辛芬、辛搭烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、茛、非那烯、菲、茛、七曜烯、茛、皮蒽、玉红省、苯并菲和联三萘。特别地,芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另外规定,芳基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在一些实施方式中,芳基为未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方式中,芳基为取代的C₆₋₁₄芳基。

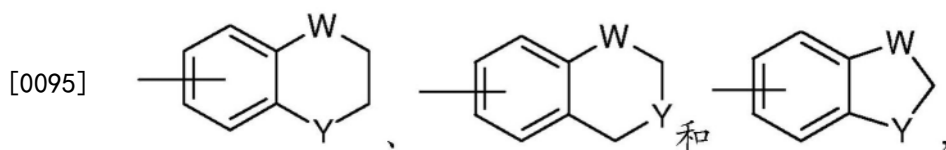
[0090] 在一些实施方式中,芳基被选自卤素、C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、氰基、羟基、C₁-C₈烷氧基和氨基的基团的一个或多个取代。

[0091] 代表性的取代的芳基的实例包括以下:



[0093] 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} 可结合以由5-8个原子形成环状环(饱和或不饱和的),所述环状环任选地包含选自组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。

[0094] 其它代表性的具有稠合杂环基的芳基包括以下:



[0096] 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。

[0097] “稠合芳基”是指具有其环碳的两个与第二芳基或杂芳基环或与碳环基或杂环基环共有的芳基。

[0098] “芳烷基”为如本文中所定义的烷基和芳基的子集合,且是指被任选地取代的芳基取代的任选地取代的烷基。

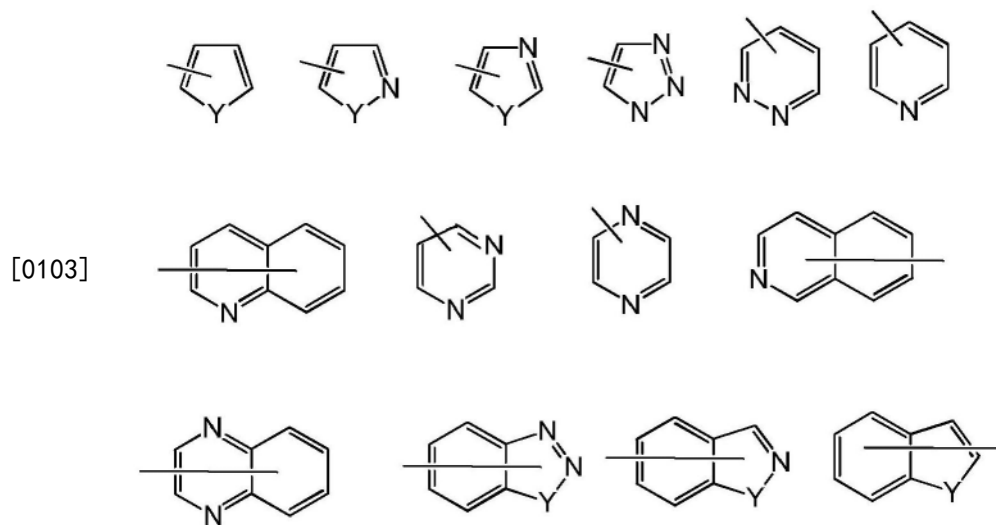
[0099] “杂芳基”是指具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个 π 电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂芳基双环的环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系,其中连接点在杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数值继续表示杂芳基环体系中环成员的数量。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系,其中连接点在芳基或杂芳基环上,且在这样的情况中,环成员的数值继续表示稠合(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双环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、呋喃基等),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)。

[0100] 在一些实施方式中,杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方式中,杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方式中,杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的

1-2个环杂原子。在一些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外规定,杂芳基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方式中,杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方式中,杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

[0101] 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**革**基、氧杂**革**基和硫杂**革**基。示例性的5,6-双环杂芳基非限制地包括吲哚基、异吲哚基、吡啶基、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-双环杂芳基非限制地包括萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0102] 代表性的杂芳基的实例包括以下:



[0104] 其中各Y选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S;和R⁶⁵独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0105] “杂芳烷基”为如本文中所定义的烷基和杂芳基的子集合,且是指被任选地取代的杂芳基取代的任选地取代的烷基。

[0106] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环体系中具有3-10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基非限制地包括环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、

环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基非限制地包括上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚基(C₇)、双环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基非限制地包括上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例说明的,在一些实施方式中,碳环基为单环的(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系例如双环体系(“双环碳环基”)且可为饱和的或者可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在碳环基环上,且在这样的情况中,碳的数值继续表示碳环体系中的碳的数量。除非另外规定,碳环基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在一些实施方式中,碳环基为未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方式中,碳环基为取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0107] 在一些实施方式中,“碳环基”为具有3-10个环碳原子的单环、饱和碳环基“(C₃₋₁₀环烷基)”。在一些实施方式中,环烷基具有3-8个环碳原子“(C₃₋₈环烷基)”。在一些实施方式中,环烷基具有3-6个环碳原子“(C₃₋₆环烷基)”。在一些实施方式中,环烷基具有5-6个环碳原子“(C₅₋₆环烷基)”。在一些实施方式中,环烷基具有5-10个环碳原子“(C₅₋₁₀环烷基)”。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定,环烷基的各情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基为未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方式中,环烷基为取代的C₃₋₁₀环烷基。

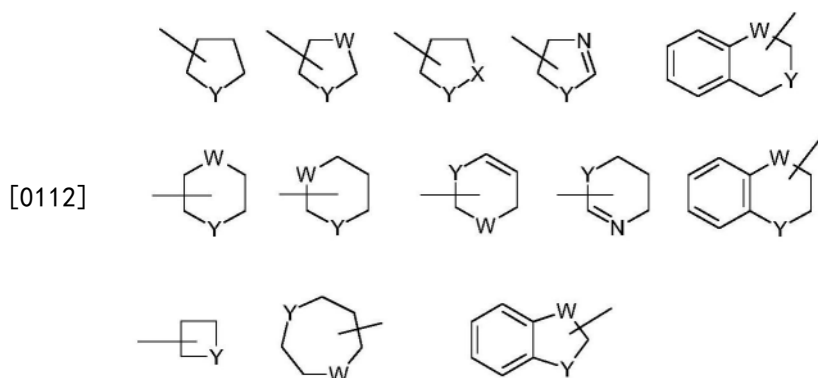
[0108] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环体系的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅“(3-10元杂环基)”。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠环体系、桥环体系或螺环体系例如双环体系(“双环杂环基”),且可为饱和的或者可为部分不饱和的。杂环基双环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在杂环基环上,且在这样的情况中,环成员的数值继续表示在杂环基环体系中环成员的数量。除非另外规定,杂环基的各情况独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在一些实施方式中,杂环基为未取代的3-10元杂环基。在一些实施方式中,杂环基为取代的3-10元杂环基。

[0109] 在一些实施方式中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅“(5-10元杂环基)”。在一些实施方式中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫“(5-8元杂环基)”。在一些实施方式中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫“(5-6元杂环基)”。在一些实施方式中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方式中,5-6元

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

[0110] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基非限制地包括吡丙啶基、环氧乙烷基、环硫乙烷基(thiorenlyl)。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基非限制地包括吡丁啶基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基(thietanyl)。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、二氧六环基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基非限制地包括氮杂环庚基、氧杂环庚基和硫杂环庚基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基非限制地包括氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。示例性的稠合至C₆芳基环的5-元杂环基(在本文中也称作5,6-双环杂环)非限制地包括二氢吲哚基、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(在本文中也称作6,6-双环杂环)非限制地包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0111] 杂环基的具体实例示于以下说明性的实例中:



[0113] 其中各W选自CR⁶⁷、C(R⁶⁷)₂、NR⁶⁷、O和S;和各Y选自NR⁶⁷、O和S;和R⁶⁷独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被选自如下的一个或多个基团取代: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(氨基甲酰基或酰氨基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)₂-烷基和-S(O)₂-芳基。取代基团包括羰基或硫代羰基,其提供例如内酰胺和脲衍生物。

[0114] “杂”当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时意指所述化合物或基团中的一个或多个碳原子已被氮、氧、或硫杂原子替代。杂可应用于以上描述的任何烃基例如:烷基,例如杂烷基;环烷基,例如杂环基;芳基,例如杂芳基;环烯基,例如环杂烯基等,其具有1-5个和特别地1-3个杂原子。

[0115] “酰基”是指基团 $-C(O)R^{20}$,其中 R^{20} 为氢、如本文中所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。“烷酰基”为其中 R^{20} 为不同于氢的基团的酰基。代表性的酰基包括,但不限于,甲酰基 $(-CHO)$ 、乙酰基 $(-C(=O)CH_3)$ 、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基 $(-C(=O)Ph)$ 、苄基羰基 $(-C(=O)CH_2Ph)$ 、 $-C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-C(O)-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 为0-4的整数。在一些实施方式中, R^{21} 为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、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基、或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0116] “酰氨基”是指基团 $-NR^{22}C(O)R^{23}$,其中 R^{22} 和 R^{23} 的各情况独立地为氢、如本文中所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基,或者 R^{22} 为氨基保护基团。示例性的“酰氨基”包括,但不限于,甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基羰基氨基、苯甲酰氨基和苄基羰基氨基。具体的示例性的“酰氨基”为 $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 为0-4的整数,且各 R^{24} 独立地代表H或 C_1-C_8 烷基。在一些实施方式中, R^{25} 为H、被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基、或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代;和 R^{26} 为H、被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基、或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代;条件是 R^{25} 和 R^{26} 的至少一个不同于H。

[0117] “酰氧基”是指基团 $-OC(O)R^{27}$,其中 R^{27} 为氢、如本文中所定义的取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。代表性的实例包括,但不限于,甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在一些实施方式中, R^{28} 为被卤素或羟基取代的 C_1-C_8 烷基; C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基,其各自被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、未取代的 C_1-C_4 烷氧基、未取代的 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_1-C_4 羟基烷基、或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0118] “烷氧基”是指基团 $-OR^{29}$,其中 R^{29} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。具体的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。具体的烷氧基为低级烷氧基,即具有1-6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1-4个碳原子。

[0119] 在一些实施方式中, R^{29} 为具有选自如下的1个或多个取代基、例如1-5个取代基、和特别地1-3个取代基、特别地1个取代基的基团:氨基、取代的氨基、 C_6-C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代

芳氧基、硫醇基、烷基-S(0)-、芳基-S(0)-、烷基-S(0)₂-和芳基-S(0)₂-。示例性的‘取代的烷氧基’包括,但不限于,-O-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-O-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-O-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-O-(CH₂)_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C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基、或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。具体的示例性的‘取代的烷氧基’为-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂Ph、-OCH₂-环丙基、-OCH₂CH₂OH和-OCH₂CH₂NMe₂。

[0120] “氨基”是指基团-NH₂。

[0121] “取代的氨基”是指式-N(R³⁸)₂的氨基,其中R³⁸为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或氨基保护基团,其中R³⁸的至少一个不为氢。在一些实施方式中,各R³⁸独立地选自氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₈烯基、C₃-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基、或C₃-C₁₀环烷基;或被卤素或羟基取代的C₁-C₈烷基;被卤素或羟基取代的C₃-C₈烯基;被卤素或羟基取代的C₃-C₈炔基、或-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)、或-(CH₂)_t(4-10元杂环基),其中t为0-8的整数,其各自被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基、或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代;或者两个R³⁸基团结合以形成亚烷基。

[0122] 示例性的“取代的氨基”包括,但不限于,-NR³⁹-C₁-C₈烷基、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-NR³⁹-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-NR³⁹-(CH₂)_t(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数,例如1或2,各R³⁹独立地代表H或C₁-C₈烷基;和存在的任何烷基可自身被卤素、取代或未取代的氨基、或羟基取代;和存在的任何芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可自身被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基、或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑惑,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。

[0123] “叠氮基”是指基团-N₃。

[0124] “氨基甲酰基”或“酰氨基”是指基团-C(O)NH₂。

[0125] “取代的氨基甲酰基”或“取代的酰氨基”是指基团-C(O)N(R⁶²)₂,其中各R⁶²独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或氨基保护基团,其中R⁶²的至少一个不为氢。在一些实施方式中,R⁶²选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5-10元杂芳基、和杂芳烷基;或被卤素或羟基取代的C₁-C₈烷基;或C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基、芳烷基、5-10元杂芳基、或杂芳烷基,其各自被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基、或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代;条件是至少一个R⁶²不同于H。

[0126] 示例性的“取代的氨基甲酰基”包括,但不限于,-C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈烷基、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(5-10元杂芳基)、-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₃-C₁₀环烷基)和-C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数,各R⁶⁴独立地代表H或C₁-C₈烷基,且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的C₁-C₄烷基、卤素、未取代的C₁-C₄

烷氧基、未取代的C₁-C₄卤代烷基、未取代的C₁-C₄羟基烷基、或未取代的C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代。

[0127] “羧基”是指基团-C(O)OH。

[0128] “氰基”是指基团-CN。

[0129] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方式中,卤代基团为氟或氯。

[0130] “羟基”是指基团-OH。

[0131] “硝基”是指基团-NO₂。

[0132] “环烷基烷基”是指其中烷基被环烷基取代的烷基基团。典型的环烷基烷基包括,但不限于,环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环庚基乙基和环辛基乙基等。

[0133] “杂环基烷基”是指其中烷基被杂环基取代的烷基基团。典型的杂环基烷基包括,但不限于,吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶基乙基、哌嗪基乙基、吗啉基乙基等。

[0134] “环烯基”是指具有3-10个碳原子并具有单一环状环或多个稠合环(包括稠环体系和桥环体系)且具有至少一个和特别地1-2个烯烃不饱和位点的取代或未取代的碳环基。这样的环烯基包括,例如,单环结构例如环己烯基、环戊烯基、环丙烯基等。

[0135] “稠合环烯基”是指具有其环碳原子的两个与第二脂族或芳族环共有且使其烯烃不饱和和定位成赋予环烯基环以芳香性的环烯基。

[0136] “乙烯基”是指取代或未取代的-(C=C)-。

[0137] “亚乙基”是指取代或未取代的-(C-C)-。

[0138] “乙炔基”是指-(C≡C)-。

[0139] “含氮的杂环基”意指包含至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,非限制地例如,吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、吡啶、吡咯烷酮、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。具体的实例包括吡啶、哌啶酮和哌嗪酮。

[0140] “硫酮基”是指基团=S。

[0141] 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。

[0142] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0143] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、或=NOR^{cc}替代;

[0144] R^{aa}的各情况独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{aa}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0145] R^{bb}的各情况独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0146] R^{cc}的各情况独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0147] R^{dd}的各情况独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)₂R^{ee}、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、

碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 R^{gg} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成 $=O$ 或 $=S$;

[0148] R^{ee} 的各情况独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 R^{gg} 基团取代;

[0149] R^{ff} 的各情况独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个 R^{gg} 基团取代;和

[0150] R^{gg} 的各情况独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCOC_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=S)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或者两个偕 R^{gg} 取代基可结合以形成 $=O$ 或 $=S$;其中 X^- 为反离子。

[0151] “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)。

[0152] 在化合价允许时,氮原子可为取代或未取代的,且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括,但不限于,氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 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。

[0153] 在一些实施方式中,存在于氮原子上的取代基为氨基保护基团(在本文中也称作氮保护基团)。氨基保护基团包括,但不限于, $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N$

(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文中那样定义。氨基保护基团是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0154] 例如,氨基保护基团例如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})包括,但不限于,甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对-羟基苯基)丙酰胺、3-(邻-硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻-硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0155] 氨基保护基团例如氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa})包括,但不限于,氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对-甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对-硝基苄酯、氨基甲酸对-溴苄酯、氨基甲酸对-氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚硫酸基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-苄基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫代乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对-甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫代苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫代苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷酸基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷酸基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间-氯-对-酰氧基苄酯、氨基甲酸对-(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间-硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻-硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻-硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对-氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对-癸氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲

酰胺基) 苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基) 丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基) 甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮) 苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基) 乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基) 乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基) 乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对-(苯基) 苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵) 苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0156] 氨基保护基团例如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$) 包括,但不限于,对-甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0157] 其它氨基保护基团包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基) 胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基) 甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基) 二苯基甲基] 胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基) 苄基] 亚甲基胺、N-(N', N'-二甲基氨基亚甲基) 胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基) 苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基) 胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸(borinic acid) 衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨) 酰基] 胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苄基酯、氨基磷酸二苯基酯、苯亚磺酰胺、邻-硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0158] 在一些实施方式中,存在于氧原子上的取代基为氧保护基团(也称作羟基保护基团)。氧保护基团包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义的。氧保护基团是本领域中公知的且包括在

Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 中详细描述的那些, 将该文献通过参考引入本文中。

[0159] 示例性的氧保护基团包括, 但不限于, 甲基、甲氧基甲基 (MOM)、甲基硫甲基 (MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基) 甲氧基甲基 (SMOM)、苄氧基甲基 (BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基) 甲基 (p-AOM)、愈创木酚甲基 (GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基) 甲基、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基) 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基) 乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苄基、对-甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基 (Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧桥 (oxido)、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苄基二苯基甲基、二(对-甲氧基苄基) 苯基甲基、三(对-甲氧基苄基) 甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苄基) 二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚胺基苄基) 甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基 (levulinoyl) 氧基苄基) 甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苄基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4',4''-二甲氧基苄基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苄基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苄基) 咕吨基、9-(9-苄基-10-氧代) 蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊-2-基、苯并异噻唑基 S,S-二氧桥、三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基 (IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基 (DEIPS)、二甲基己基 (乙基, thexyl) 甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苄基甲硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯 (乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代) 戊酸酯 (乙酰丙酰基二硫代乙缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯 (adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (茛酸酯)、碳酸烷基甲基酯、碳酸 9-苄基甲酯 (Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基 2,2,2-三氯乙酯 (Troc)、碳酸 2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯 (TMSEC)、碳酸 2-(苯基磺酰基) 乙酯 (Psec)、碳酸 2-(三苯基磷 鎓 基) 乙酯 (Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对-硝基苯基酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对-甲氧基苄酯、碳酸烷基 3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻-硝基苄酯、碳酸烷基对-硝基苄酯、硫代碳酸烷基 S-苄基酯、碳酸 4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基) 苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基) 乙基、4-(甲基硫代甲氧基) 丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基) 苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲

基丁基) 苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基) 苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基) 苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0160] 在一些实施方式中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基团(也称作硫醇保护基团)。硫保护基团包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义的。硫保护基团是本领域中公知的并且包括在 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999 中详细描述的那些,将该文献通过参考引入本文中。

[0161] “本发明的化合物”和等同表述意在包括如上文中所描述的化合物、特别地根据本文中列举和/或描述的式中的任意的化合物,该表述包括前药、药学上可接受的盐和溶剂合物例如水合物,当上下文这样允许时。类似地,对中间体的提及,不论是否要求保护它们本身,都意在包括它们的盐和溶剂合物,当上下文这样允许时。

[0162] 在详细描述、实施例和权利要求中更详细地描述这些和其它示例性的取代基。本发明不意图以任何方式被以上的取代基的示例性列表限制。

[0163] 其它定义

[0164] “药学上可接受的”意指被联邦政府或州政府的管理机构或除美国之外的国家中的相应机构所批准的或能批准的,或者其被列在美国药典或其它通常被认可的药典中用于动物且更具体地人。

[0165] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明的化合物的盐。具体地,这样的盐是无毒的,可为有机或无机酸加成盐和碱加成盐。特别地,这样的盐包括:(1) 酸加成盐,其用无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成;或者用有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、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、粘康酸等形成;或(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土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。这样的阳离子通过钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等举例说明(参见例如 Berge, et al., *J. Pharm. Sci.* 66(1):1-79 (Jan.”77)。

[0166] “药学上可接受的媒介物(vehicle)”是指使用其施用本发明的化合物的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0167] “药学上可接受的可代谢裂解的基团”是指在体内裂解以产生本文中所示结构式的母体分子的基团。可代谢裂解的基团的实例包括-COR、-COOR、-CONRR和-CH₂OR基团,其中R在每次出现时独立地选自烷基、三烷基甲硅烷基、碳环芳基或者被烷基、卤素、羟基或烷氧基的一个或多个取代的碳环芳基。代表性的可代谢裂解的基团的具体实例包括乙酰基、甲氧基羰基、苯甲酰基、甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基。

[0168] “前药”是指这样的化合物,其具有可裂解的基团并且通过溶剂分解或者在生理学条件下在体内变为药学活性的本发明的化合物,这样的化合物包括本发明的化合物的衍生物。这样的实例包括,但不限于,胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明的化合物的其它衍生物在它们的酸和酸衍生物形式两者时都具有活性,但在酸敏感形式时经常提供在哺乳动物有机体中的延迟释放、组织相容性或溶解度的优点(参见Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括为本领域的实践者所公知的酸衍生物,例如通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯、或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺、或酸酐、或混合酸酐。由悬垂在本发明的化合物上酸性基团产生的简单的脂族或芳族酯、酰胺和酸酐是具体的前药。在一些情况中,期望制备双酯型前药例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。具体地,本发明的化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳烷基酯。

[0169] “溶剂合物”是指化合物的与溶剂或水缔合的形式(也称作“水合物”),通常通过溶剂分解。该物理缔合包括氢键合。常规的溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可例如以结晶形式制备且可为溶剂化的或水合的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物例如水合物,且还包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物两者。在一些情况中,溶剂合物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子被引入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物两者。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0170] 意图进行施用的“受试者”包括,但不限于,人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如哺乳动物例如灵长类(例如,食蟹猴(cynomolgus monkey)、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方式中,受试者为人。在一些实施方式中,受试者为非人的动物。术语“人”、“患者”和“受试者”在本文中可互换地使用。

[0171] “有效(的)量”意指当施用到受试者用于治疗或预防疾病时足以实现这样的治疗或预防的化合物的量。“有效(的)量”可取决于化合物、疾病及其严重度、以及待治疗的受试者的年龄、体重等改变。“治疗有效(的)量”是指用于治疗性治疗的有效量。“预防有效(的)量”是指用于预防性治疗的有效量。

[0172] “预防”或“预防性治疗”是指疾病或病症的获得或发展的风险的降低(即,使疾病的临床症状的至少一种在疾病发作之前易受疾病感染、或未暴露于致病原的受试者中不发展)。

[0173] 术语“预防法”与“预防”有关,且是指其目的是预防、而不是治疗或治愈疾病的措施或程序。预防性措施的非限制性实例可包括施用疫苗;向由于例如不活动(immobilization)引起的血栓形成的风险的医院患者施用低分子量肝素;和向其中疟疾是

地方病或者感染疟疾的风险高的地理区域在访问之前施用抗疟疾剂例如氯喹。

[0174] 任何疾病或病症的“治疗”或“治疗性治疗”在一个实施方式中是指改善所述疾病或病症(即,阻止(抑制)所述疾病或降低其临床症状的至少一种的表现、程度或严重度)。在另一实施方式中,“治疗”是指改善至少一个物理参数,所述物理参数可不为受试者可辨别的。在又一实施方式中,“治疗”是指物理地(例如,可辨别的症状的稳定化)、生理学地(例如,物理参数的稳定化)、或以两者调节疾病或病症。在另外的实施方式中,“治疗”涉及减缓疾病的发展。

[0175] 如本文中所使用的,术语“同位素变体”是指这样的化合物,其在构成这样的化合物的原子的一个或多个处包含非天然比例的同位素。例如,化合物的“同位素变体”可包含一种或多种非放射性同位素,例如氘(^2H 或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。将理解,在其中进行这样的同位素替换的化合物中,以下原子当存在时可改变,使得例如,任意氢可为 $^2\text{H}/\text{D}$,任意碳可为 ^{13}C ,或任意氮可为 ^{15}N ,且这样的原子的存在和布置可在本领域技术内决定。同样,在例如其中所得化合物可用于药物和/或基质(substrate)组织分布研究的情况中,本发明可包括用放射性同位素制备同位素变体。鉴于放射性同位素氚即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 的容易引入和现成的检测手段,它们对于该目的是特别有用的。此外,可制备用正电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代的化合物,且其在用于检查基质受体占据的正电子发射断层成像术(PET)研究中将是有益的。本文中提供的化合物的所有同位素变体(放射性的或非放射性的)意图被包括在本发明的范围内。

[0176] 还将理解,具有相同分子式但在其原子的键合的性质或次序或者其原子在空间中的排列方面不同的化合物称为“异构体”。在其原子在空间中的排列方面不同的异构体称为“立体异构体”。

[0177] 彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,且彼此是不可重叠的镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有非对称中心,例如,其键合至四个不同的基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以其非对称中心的绝对构型为特征,并通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则、或者通过分子旋转偏振光的平面的方式描述,且称为右旋的或左旋的(即,分别称为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0178] “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 π 电子和原子(通常为H)的移动处于平衡。例如,烯醇和酮为互变异构体,因为它们通过用酸或碱的处理快速地互变。互变异构的另一实例是苯基硝基甲烷的酸和硝基形式,其同样地通过用酸或碱的处理形成。互变异构形式可与所关心的化合物的最佳的化学反应性和生物学活性的达到有关。

[0179] 如本文中所使用的纯的对映异构体化合物基本上不含所述化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,处于对映异构体过量)。换句话说,化合物的“S”形式基本上不含所述化合物的“R”形式,且因此处于“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯的”或“纯的对映异构体”表示化合物包括超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过98.5重量%、超过99重量%、超过99.2重量%、超过99.5重量%、超过99.6重量%、超过99.7重量%、超过99.8重量%或超过99.9重量%的

所述对映异构体。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0180] 如本文中所使用的和除非另外说明,术语“对映异构体纯的R-化合物”是指至少约80重量%的R-化合物和至多约20重量%的S-化合物、至少约90重量%的R-化合物和至多约10重量%的S-化合物、至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物、至少约99重量%的R-化合物和至多约1重量%的S-化合物、至少约99.9重量%的R-化合物或至多约0.1重量%的S-化合物。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的总重量。

[0181] 如本文中所使用的和除非另外说明,术语“对映异构体纯的S-化合物”或“S-化合物”是指至少约80重量%的S-化合物和至多约20重量%的R-化合物、至少约90重量%的S-化合物和至多约10重量%的R-化合物、至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物、至少约99重量%的S-化合物和至多约1重量%的R-化合物、或者至少约99.9重量%的S-化合物和至多约0.1重量%的R-化合物。在一些实施方式中,所述重量是基于化合物的总重量。

[0182] 在本文中提供的组合物中,对映异构体纯的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药可与其它活性或非活性成分一起存在。例如,包括对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可包括,例如,约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的R-化合物。在一些实施方式中,这样的组合物中的对映异构体纯的R-化合物可例如包括所述化合物的总重量的至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如,包括对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可包括例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的S-化合物。在一些实施方式中,这样的组合物中的对映异构体纯的S-化合物可例如包括所述化合物的总重量的至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在一些实施方式中,所述活性成分可用很少的赋形剂或载体或者不用赋形剂或载体配制。

[0183] 本发明的化合物可具有一个或多个非对称中心;这样的化合物可因此作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物产生。

[0184] 除非另外说明,在说明书和权利要求中的具体的化合物的描述或命名意图包括单独的对映异构体和其混合物(外消旋的或者相反)两者。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域中公知的。

[0185] 有机合成领域的普通技术人员将认识到,在稳定的、化学上可行的杂环(不管其是芳族的还是非芳族的)中的杂原子的最大数量由环的大小、不饱和度和杂原子的化合价决定。通常,杂环可具有一至四个杂原子,只要杂芳族环是化学上可行的和稳定的。

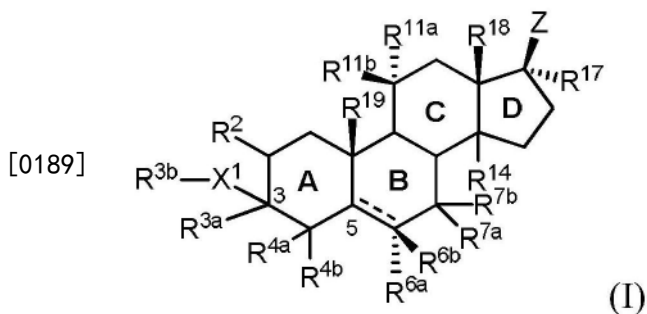
具体实施方式

[0186] 在一些方面中,本文中提供3- α 和3 β -羟基类固醇化合物作为NMDA受体调节剂且因此对于预防和/或治疗广泛的中枢神经系统病症是有用的,在其之中有精神分裂症、抑郁症、双相型障碍(例如I和/或II)、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍(ASD)、精神抑郁症(轻度抑郁症)、社交焦虑障碍、强迫症(OCD)、疼痛(例如疼痛综合症或障碍)、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病(例如癫痫)、创伤性脑损伤、中风、成瘾性障碍(例如对鸦片剂、可卡因和/或酒精的上瘾)、自闭症、亨廷顿舞蹈症、失眠症、帕金森病、戒断综合征、或耳鸣。预期这些化

合物显示改善的体内效力、药代动力学性质 (PK) 性质、口服生物利用度、可配制性、稳定性和/或安全性。

[0187] 化合物

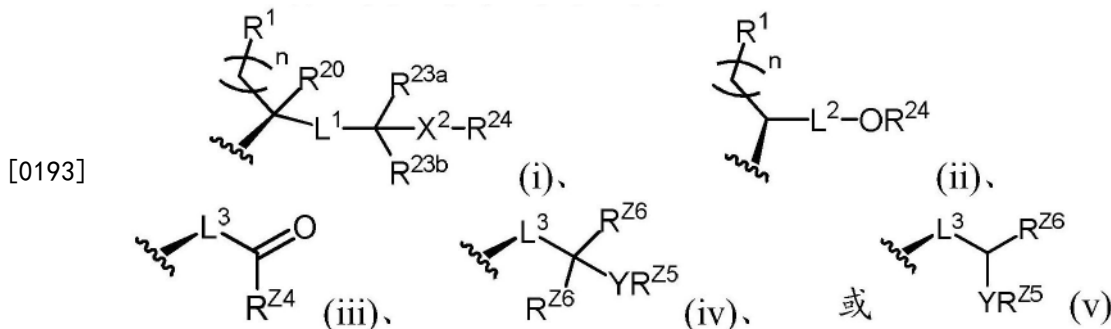
[0188] 在一个方面中,本文中提供根据式 (I) 的化合物:



[0190] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合;

[0191] 其中:

[0192] Z为式 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 或 (v) 的基团:



[0194] L^1 和 L^2 选自键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、和取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基;

[0195] L^3 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基;

[0196] X^1 和 X^2 的各情况独立地为-O-、-S-、-N(R^X)-, 其中 R^X 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团;

[0197] R^1 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、卤素、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-N=NR^{A1}、-N=C(R^{A1})₂、-N(OR^{A1})(R^{A1})、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-NR^{A1}C(=O)R^{A1}、-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-OS(=O)R^{A2}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-S-S(=O)₂R^{A2}、-S-S(=O)₂OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO₂R^{A2}、-NR^{A1}SO₂R^{A2}、或-SO₂N(R^{A1})₂, 其中 R^{A1} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的

炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;和 R^{A2} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者 R^{A1} 基团和 R^{A2} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;

[0198] R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为氢、-OH、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{B1}、-SR^{B1}、-N(R^{B1})₂、-N=NR^{B1}、-N=C(R^{B1})₂、-N(OR^{B1})(R^{B1})、-C(=O)R^{B1}、-C(=O)OR^{B1}、-C(=O)SR^{B1}、-C(=O)N(R^{B1})₂、-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})、-OC(=O)R^{B1}、-OC(=O)OR^{B1}、-OC(=O)SR^{B1}、-OC(=O)N(R^{B1})₂、-NR^{B1}C(=O)R^{B1}、-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})₂、-SC(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂R^{B2}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂,其中R^{B1}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个R^{B1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和R^{B2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者R^{B1}基团和R^{B2}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或任选地其中R^{4a}和R^{4b}、和/或R^{7a}和R^{7b}、和/或R^{11a}和R^{11b}各自结合以形成氧代(=O)基团;

[0199] R^{3a} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0200] R^{3b} 为氢、-C(=O)R^{C1}、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂R^{C2}、-S(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)₂R^{C2}、-P(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)(OR^{C1})₂、-P(=O)(R^{C2})₂、或-P(=O)(R^{C2})(OR^{C1}),其中R^{C1}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个R^{C1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和R^{C2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0201] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,且-----代表单键或双键,条件是如果双键存在于环B中,则R^{6a}或R^{6b}之一不存在,和条件是如果单键存在于环B中,则在C5处的氢在 α 或 β 位;

[0202] R^{14} 为氢或者取代或未取代的烷基;

[0203] R^{17} 为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂

芳基、或-OR^{D1},其中R^{D1}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或氧保护基团;

[0204] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基;

[0205] 且R^{23a}和R^{23b}的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基,或者R^{23a}和R^{23b}结合在一起以形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基;

[0206] R²⁴为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C(=O)R^{E1}、-C(=O)OR^{E1}、-C(=O)SR^{E1}、-C(=O)N(R^{E1})₂、-S(=O)₂R^{E2}、-S(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)₂R^{E2}、-P(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)(OR^{E1})₂、-P(=O)(R^{E2})₂、或-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1}),其中R^{E1}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个R^{E1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和R^{E2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0207] Y为-O-、-S-、或-NR^{Z5}-;

[0208] R^{Z4}独立地为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{Z5}、-SR^{Z5}、或-N(R^{Z5})₂;

[0209] R^{Z5}的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个R^{Z5}基团结合以形成取代或未取代的杂环;和

[0210] R^{Z6}的各情况独立地为氢或者取代或未取代的烷基,或者两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环;和

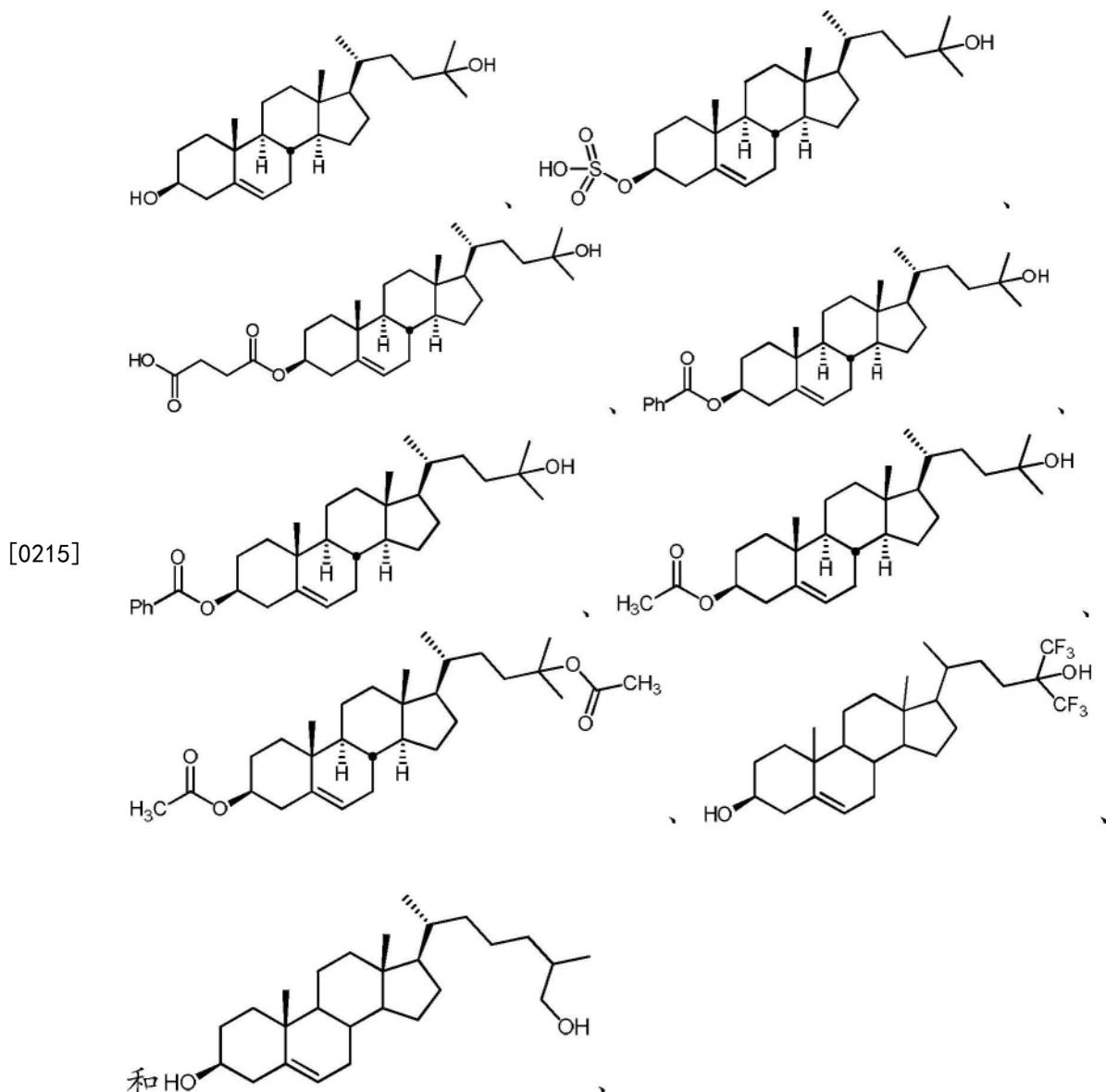
[0211] 下标n为0、1、2或3。

[0212] 在一些实施方式中,当R^{3a}为H、n为1且R¹⁹为Me时,则R¹不同于H、烷基、烯基或炔基。在一些实施方式中,当R^{3a}为H、R^{3b}为-COMe、R¹⁹为Me且n为0时,则R¹为OH。在一些实施方式中,当R^{3a}为H、n为0且R²⁰为烷基时,则R¹不同于OH。在一些实施方式中,当R¹⁹为Me时,则R¹不同于H、烷基、烯基、或炔基。在一些实施方式中,R¹为H;且R¹⁹不同于Me。在一些实施方式中,各R¹和R^{3a}为H;且R¹⁹不同于Me。

[0213] 在一些实施方式中,当R^{3a}为H时,则R¹不同于H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中,当R^{3a}为H时,则R¹为取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、卤素、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-N=NR^{A1}、-N=C(R^{A1})₂、-N(OR^{A1})(R^{A1})、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-NR^{A1}C(=O)R^{A1}、-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}、-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-OS

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

[0214] 在一些另外的实施方式中,特别地排除下列化合物:



[0216] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0217] R^{3a} 的各实施方式

[0218] 如以上总体上定义的, R^{3a} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。总体上理解, R^{3a} 可在 α (下面的)或 β (上面的)位。在一些实施方式中, R^{3a} 为 α 。在一些实施方式中, R^{3a} 为 β 。

[0219] 在一些实施方式中, R^{3a} 为氢。

[0220] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{3a} C_{1-6} 烷基包括,但不限于,取代或未

取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。在一些实施方式中,R^{3a}为取代的烷基,例如,R^{3a}为卤代烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基。在一些实施方式中,R^{3a}为Me、Et、n-Pr、n-Bu、i-Bu、氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、或乙氧基甲基。在一些实施方式中,R^{3a}为Me、Et、n-Pr、n-Bu、或i-Bu。在一些实施方式中,R^{3a}为甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲氧基乙基、或乙氧基乙基。在一些实施方式中,R^{3a}为三氟甲氧基甲基。在一些实施方式中,R^{3a}为氟甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、或2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基。在一些实施方式中,R^{3a}为三氟甲基。

[0221] 在一些实施方式中,R^{3a}为取代或未取代的烯基,例如,取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。在一些实施方式中,R^{3a}为未取代的或被选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基的一个或多个取代基取代的乙烯基(C₂)、丙烯基(C₃)、或丁烯基(C₄)。在一些实施方式中,R^{3a}为未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基取代的乙烯基、丙烯基、或丁烯基。在一些实施方式中,R^{3a}为乙烯基。

[0222] 在一些实施方式中,R^{3a}为取代或未取代的炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₃炔基、取代或未取代的C₃₋₄炔基、取代或未取代的C₄₋₅炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆炔基。示例性的取代或未取代的R^{3a}炔基包括,但不限于,未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基(例如CF₃)、烷氧基烷基、环烷基(例如环丙基或环丁基)、或羟基取代的乙炔基、丙炔基、或丁炔基。在一些实施方式中,R^{3a}选自三氟乙炔基、环丙基乙炔基、环丁基乙炔基、和丙炔基、氟丙炔基、和氯乙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为未取代的或被选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的碳环基、和取代或未取代的杂环基的一个或多个取代基取代的乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)、或丁炔基(C₄)。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代的苯基取代的乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)、或丁炔基(C₄)。在一些实施方式中,苯基取代基进一步被选自卤素、烷基、三氟烷基、烷氧基、酰基、氨基或酰氨基的一个或多个取代基取代。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、或四唑基取代的乙炔基(C₂)、丙炔基(C₃)、或丁炔基(C₄)。

[0223] 在一些实施方式中,R^{3a}为未取代的或被烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基烷基、或羟基取代的乙炔基、丙炔基、或丁炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的芳基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被未取代的或被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、三卤代烷基、或酰基取代的苯基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的碳环基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、或环己基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的杂芳基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的吡啶基、或嘧啶基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中,R^{3a}为被取代或未取代的吡咯基、咪唑

基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被取代或未取代的杂环基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被取代或未取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、或吗啉基取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被羟基或烷氧基取代的丙炔基或丁炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被甲氧基或乙氧基取代的丙炔基或丁炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被C1取代的乙炔基或丙炔基。在一些实施方式中, R^{3a} 为被三氟甲基取代的乙炔基或丙炔基。

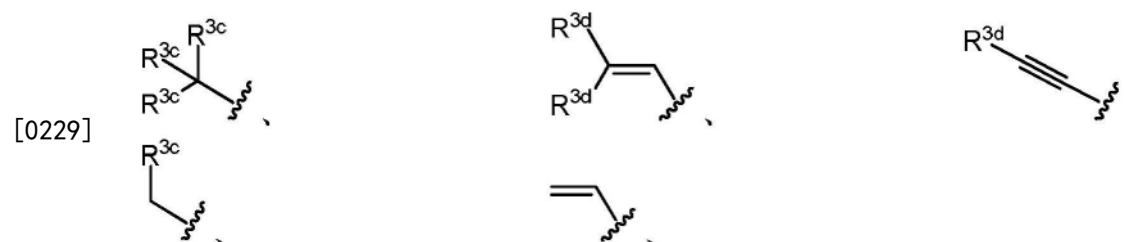
[0224] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的碳环基, 例如, 取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代或未取代的 C_{3-4} 碳环基、取代或未取代的 C_{4-5} 碳环基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 碳环基。

[0225] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的杂环基, 例如, 取代或未取代的3-6元杂环基、取代或未取代的3-4元杂环基、取代或未取代的4-5元杂环基、或者取代或未取代的5-6元杂环基。

[0226] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的苯基。

[0227] 在一些实施方式中, R^{3a} 为取代或未取代的杂芳基, 例如, 任选地取代的5-6元杂芳基。

[0228] 作为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、和取代或未取代的炔基的 R^{3a} 的另外的实施方式描绘在下面:



[0230] 其中 R^{3c} 的各情况为氢、卤素、或 $-OR^{F1}$, 其中 R^{F1} 为取代或未取代的烷基; 和 R^{3d} 的各情况为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、或者取代或未取代的杂环基。

[0231] 在一些实施方式中, 至少一个 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中, 至少两个 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中, 各 R^{3c} 为氢。在一些实施方式中, 至少一个 R^{3c} 为卤素 (例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, 至少两个 R^{3c} 为卤素 (例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, 各 R^{3c} 为卤素 (例如氟以提供基团 $-CF_3$)。在一些实施方式中, 至少一个 R^{3c} 为 $-OR^{F1}$ (例如OMe或OEt)。在一些实施方式中, 至少两个 R^{3c} 为 $-OR^{F1}$ (例如OMe或OEt)。在一些实施方式中, 至少一个 R^{3c} 为氢、F、-OMe、或-OEt。在一些实施方式中, R^{3c} 之一为F、-OMe、或OEt; 且其余的为H。

[0232] 在一些实施方式中, 至少一个 R^{3d} 为氢。在一些实施方式中, 各 R^{3d} 为氢。在一些实施方式中, 至少一个 R^{3d} 为卤素 (例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, 各 R^{3d} 为卤素 (例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, R^{3d} 各自为烷基, 例如, R^{3d} 各自为Me。在一些实施方式中, R^{3d} 之一为烷基; 且另一个为氢, 例如, R^{3d} 之一为Me; 且另一个为氢。在一些实施方式中, R^{3d} 之一为取代或未取代的碳环基例如环丙基或环丁基, 且另一个为氢。在一些实施方式中, 至少一

个 R^{3d} 为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为H。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为卤素(例如氟、氯、溴、碘)。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为烷基,例如-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为取代或未取代的碳环基,例如环丙基或环丁基。在一些实施方式中, R^{3d} 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方式中, R^{3d} 的各情况为氢、-F、-Br、-Cl、-I、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂Cl、环丙基、或环丁基。在一些实施方式中, R^{3d} 为Me或Cl。在一些实施方式中, R^{3d} 为取代或未取代的杂环基。

[0233] $-X^1-R^{3b}$ 的各实施方式

[0234] 如以上总体上定义的,对于基团 $-X^1R^{3b}$, X^1 独立地为-O-、-S-、或-N(R^X)-,其中 R^X 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团;和 R^{3b} 为氢、-C(=O) R^{C1} 、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂ R^{C1} 、-S(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)₂ R^{C1} 、-P(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)(OR^{C1})₂、-P(=O)(R^{C1})₂、或-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1}),其中 R^{C1} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个 R^{C1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环。总体上理解,基团 $-X^1-R^{3b}$ 可在 α (下面的)或 β (上面的)位。在一些实施方式中,基团 $-X^1-R^{3b}$ 为 α 。在一些实施方式中,基团 $-X^1-R^{3b}$ 为 β 。

[0235] 在一些实施方式中, X^1 为-O-。在一些实施方式中, X^1 为-S-。在一些实施方式中, X^1 为-N(R^X)-。在一些实施方式中, R^X 为烷基。在一些实施方式中, R^X 为Me、Et、或i-Pr。在一些实施方式中, R^X 为H,即,其中 X^1 为-NH-。

[0236] 在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。例如,在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-OH。在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-SH。在一些实施方式中,基团 $-X^1R^{3b}$ 为-NH₂或-NHR^X。

[0237] 在一些实施方式中, R^{3b} 为-C(=O) R^{C1} 、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)SR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂、-S(=O)₂ R^{C1} 、-S(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)₂ R^{C1} 、-P(=O)₂OR^{C1}、-P(=O)(OR^{C1})₂、-P(=O)(R^{C1})₂、或-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})。

[0238] 在一些实施方式中, R^{C1} 的至少一个情况为氢或保护基团即当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、或当连接到氮原子时的氮保护基团。在一些实施方式中, R^{C1} 的至少一个情况为氢。

[0239] 在一些实施方式中, R^{C1} 的至少一个情况为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的 R^{C1} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。

[0240] 在一些实施方式中, R^{C1} 的至少一个情况为取代或未取代的烯基,例如,取代或未取

代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。

[0241] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₃炔基、取代或未取代的C₃₋₄炔基、取代或未取代的C₄₋₅炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆炔基。

[0242] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的碳环基,例如,取代或未取代的C₃₋₆碳环基、取代或未取代的C₃₋₄碳环基、取代或未取代的C₄₋₅碳环基、或者取代或未取代的C₅₋₆碳环基。

[0243] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的杂环基,例如,取代或未取代的3-6元杂环基、取代或未取代的3-4元杂环基、取代或未取代的4-5元杂环基、或者取代或未取代的5-6元杂环基。

[0244] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基。

[0245] 在一些实施方式中,R^{C1}的至少一个情况为取代或未取代的杂芳基,例如,任选地取代的5-6元杂芳基。

[0246] 在一些实施方式中,两个R^{C1}基团结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0247] 在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)R^{C1}、-C(=O)OR^{C1}、-C(=O)N(R^{C1})₂或-C(=O)N(OR^{C1})(R^{C1}),其中R^{C1}如本文中所定义。

[0248] 在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)R^{C1},例如,其中R^{C1}为例如取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆)。在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)CH₃。在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)(CH₂)_mCO₂H,其中m为2-5的整数(包括端点)。在一些实施方式中,m为2。在一些实施方式中,m为3。在一些实施方式中,m为4。在一些实施方式中,m为5。在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)CH₂CH₂C(=O)OH。

[0249] 在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)OR^{C1},例如,其中R^{C1}为例如取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆)。

[0250] 在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)SR^{C1},例如,其中R^{C1}为例如取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆)。

[0251] 在一些实施方式中,R^{3b}为-C(=O)N(R^{C1})₂,例如,-C(=O)NH₂或-C(=O)NHR^{C1},其中R^{C1}为例如取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆),或者R¹为-C(=O)N(R^{C1})₂,其中两个R^{C1}基团结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取

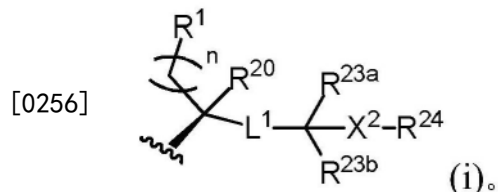
代或未取代的吗啉基环。

[0252] 在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-S(=O)_2R^{C1}$ 或 $-S(=O)_2OR^{C1}$, 其中 R^{C1} 为例如氢、或者取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、或正己基 (C_6)、或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-S(=O)_2R^{C1}$ 。在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-S(=O)_2OR^{C1}$, 例如, $-SO_3H$ 。

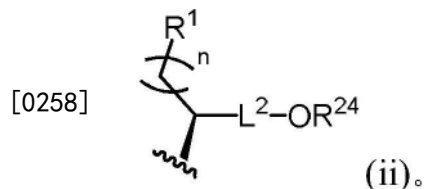
[0253] 在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-P(=O)_2R^{C1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 、 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{C1})_2$ 、或 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$, 其中各 R^{C1} 例如独立地为氢、取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、或正己基 (C_6)、或者取代或未取代的苯基。在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-P(=O)_2R^{C1}$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-P(=O)_2OR^{C1}$ 。在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-P(=O)(OR^{C1})_2$ 。在一些实施方式中, R^1 为 $-P(=O)(R^{C1})_2$ 。在一些实施方式中, R^{3b} 为 $-P(=O)(R^{C1})(OR^{C1})$ 。

[0254] 其中 Z 为式 (i) 或 (ii) 的基团的各实施方式

[0255] 在一些实施方式中, Z 为式 (i) 的基团:



[0257] 在另外的实施方式中, Z 为式 (ii) 的基团:



[0259] 如以上总体上定义的, L^1 和 L^2 为键 (即, 换句话说, 不存在) 或者为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基、取代或未取代的杂 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_2 - C_6 亚炔基。

[0260] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为键。

[0261] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_4 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_3 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 - C_2 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_1 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_3 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_4 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_5 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_6 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为被选自取代或未取代的烷基和卤素的一个或多个取代基取代的如上所述的亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CMe_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、或 $-CH_2-CH_2-CMe_2-$ 。

[0262] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_6 亚烯基。在一些实施方式中, L^1

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

[0263] 在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_6 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_5 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_4 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 - C_3 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_2 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_3 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_4 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 为取代或未取代的 C_5 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的 C_6 亚炔基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为被选自取代或未取代的烷基和卤素的一个或多个取代基取代的如上所述的亚炔基。

[0264] 此外,在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_{1-6} 亚烷基,例如,取代或未取代的杂 C_{1-2} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚烷基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚烷基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烷基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚烯基,例如,取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚烯基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚烯基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚烯基。在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为取代或未取代的杂 C_{2-6} 亚炔基,例如,取代或未取代的杂 C_{2-3} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{3-4} 亚炔基、取代或未取代的杂 C_{4-5} 亚炔基、或者取代或未取代的杂 C_{5-6} 亚炔基。在任意以上情况中,在一些实施方式中, L^1 或 L^2 为未取代的或被卤素(例如氟)或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基取代的杂亚烷基、杂亚烯基、或杂亚炔基。

[0265] 如以上总体上定义的, R^1 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-N=NR^{A1}$ 、 $-N=C(R^{A1})_2$ 、 $-N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{A1})(R^{A1})$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)SR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A2}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OS(=O)R^{A2}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S-S(=O)_2R^{A2}$ 、 $-S-S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-SO_2R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}SO_2R^{A2}$ 、或 $-SO_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团,或者两个 R^{A1} 基团结合以形成取代或未取代的杂环;和 R^{A2} 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或 R^{A1} 基团和 R^{A2} 基团结合以形成取代或未取代的杂环。

[0266] 在一些实施方式中, R^1 为氢。

[0267] 在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基或者取代或

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

[0268] 在一些实施方式中, R^1 选自取代或未取代的碳环基或者取代或未取代的杂环基。

[0269] 在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的芳基, 例如, 苯基。

[0270] 在一些实施方式中, R^1 为取代或未取代的杂芳基, 例如, 取代或未取代的选自如下的杂芳基: 吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基(quinazonyl)、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、或嘌呤基。在一些实施方式中, 所述杂芳基被选自如下的一个或多个基团取代: 取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、取代或未取代的炔基、氧代、羟基、卤素、烷氧基、-S-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的-SO-烷基、取代或未取代的-SO₂-烷基、取代或未取代的-SO-芳基、取代或未取代的-SO₂-芳基、取代或未取代的-SO-杂芳基、取代或未取代的-SO₂-杂芳基、氨基、氰基、和酰基。在一些实施方式中, R^1 为咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、或四唑基; 各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的: 氧代、Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。在一些实施方式中, R^1 为喹啉基、异喹啉基或嘌呤基; 各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的: 氧代、Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。

[0271] 在一些实施方式中, R^1 为-OR^{A1}。在一些实施方式中, R^1 为-O-喹啉基、-O-异喹啉基、-O-嘌呤基, 各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的: Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。在一些实施方式中, R^1 为-OH或-O-CO-CH₂-CH₂-CO₂H。

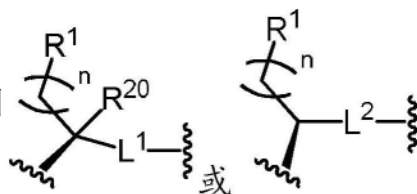
[0272] 在一些实施方式中, R^1 为-SR^{A1}。在一些实施方式中, R^1 为S-喹啉基、-S-异喹啉基、或-S-嘌呤基, 各自为未取代的或被独立地选自如下的一个或两个基团取代的: Me、F、Cl、-CN、和-CF₃。在一些实施方式中, R^1 为-SH。

[0273] 在一些实施方式中, R^1 为-OS(=O)₂R^{A2}。在一些实施方式中, R^1 为-OS(=O)₂OR^{A1}; 例如, -O-SO₃H。在一些实施方式中, R^1 为-S-S(=O)₂R^{A2}。在一些实施方式中, R^1 为-S-S(=O)₂OR^{A1}; 例如, -S-SO₃H。

[0274] 如以上总体上定义的, R^{20} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{20} 为氢。在一些实施方式中, R^{20} 为取代或未取代的烷基(例如, -CH₃)。

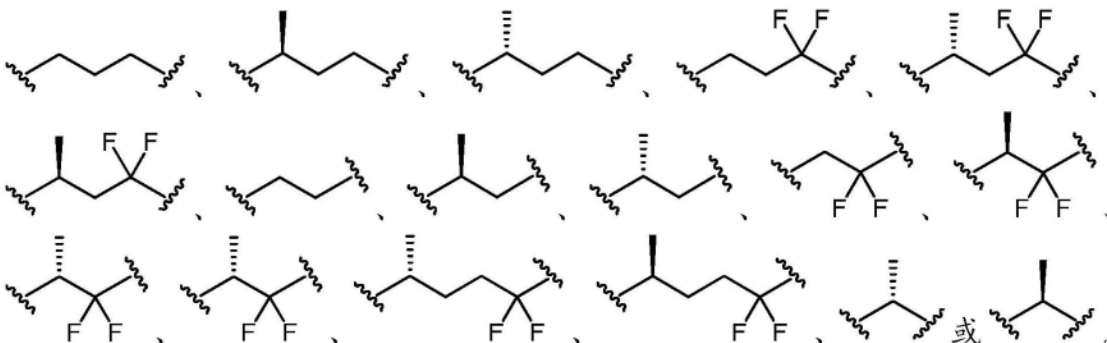
[0275] 如以上总体上定义的, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基, 或者 R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况为氢。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为卤素例如氟, 且 R^{23a} 和 R^{23b} 的另一个为氢、卤素、或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 的各情况独立地为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 各自为Me。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为H。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为H; 且另一个为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 之一为H; 且另一个为Me或Et。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方式中, R^{23a} 和 R^{23b} 结合在一起以形成取代或未取代的环丙基。

[0276] 在一些实施方式中,基团



或

[0277]



[0278] 如以上总体上定义的, X^2 独立地为 -O-、-S-、或 -N(R^X)-, 其中 R^X 的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂烷基、或氨基保护基团。

[0279] 在一些实施方式中, X^2 为 -O-。在一些实施方式中, X^2 为 -S-。在一些实施方式中, X^2 为 -N(R^X)-。在一些实施方式中, R^X 为烷基。在一些实施方式中, R^X 为 Me、Et、或 i-Pr。在一些实施方式中, R^X 为氢。

[0280] 在一些实施方式中, X^1 为 -O- 且 X^2 为 -O-。在一些实施方式中, X^1 为 -O- 且 X^2 为 -S-。在一些实施方式中, X^1 为 -O- 且 X^2 为 -N(R^X)-。在一些实施方式中, X^1 为 -S- 且 X^2 为 -O-。在一些实施方式中, X^1 为 -S- 且 X^2 为 -S-。在一些实施方式中, X^1 为 -S- 且 X^2 为 -N(R^X)-。在一些实施方式中, X^1 为 -N(R^X)- 且 X^2 为 -O-。在一些实施方式中, X^1 为 -N(R^X)- 且 X^2 为 -S-。在一些实施方式中, X^1 为 -N(R^X)- 且 X^2 为 -N(R^X)-。

[0281] 如以上总体上定义的, R²⁴ 为 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C(=O)R^{E1}、-C(=O)OR^{E1}、-C(=O)SR^{E1}、-C(=O)N(R^{E1})₂、-S(=O)₂R^{E2}、-S(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)₂R^{E2}、-P(=O)₂OR^{E1}、-P(=O)(OR^{E1})₂、-P(=O)(R^{E2})₂、或 -P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})。

[0282] 在一些实施方式中, R²⁴ 为氢。

[0283] 在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R²⁴ 为未被取代的选自卤素或和羟基的一个或多个取代基取代的烷基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的碳环基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的杂环基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R²⁴ 为取代或未取代的杂芳基。

[0284] 在一些实施方式中, R²⁴ 为 -C(=O)R^{E1}, 例如, R²⁴ 为 -C(=O)(CH₂)_pCO₂H, 其中 p 为 2-5 的整数 (包括端点)。在一些实施方式中, p 为 2。在一些实施方式中, p 为 3。在一些实施方式中, p 为 4。在一些实施方式中, p 为 5。在一些实施方式中, R²⁴ 为 -C(=O)OR^{E1}。在一些实施方式中, R²⁴ 为 -C(=O)SR^{E1}。在一些实施方式中, R²⁴ 为 -C(=O)N(R^{E1})₂。在一些实施方式中, R²⁴ 为 -S

(=O)₂R^{E2}。在一些实施方式中,R²⁴为-S(=O)₂OR^{E1};例如,-SO₃H。在一些实施方式中,R²⁴为-P(=O)₂R^{E2}。在一些实施方式中,R²⁴为-P(=O)₂OR^{E1}。在一些实施方式中,R²⁴为-P(=O)(OR^{E1})₂。在一些实施方式中,R²⁴为-P(=O)(R^{E2})₂。在一些实施方式中,R²⁴为-P(=O)(R^{E2})(OR^{E1})。

[0285] 如以上总体上定义的,下标n为0、1、2或3。在一些实施方式中,n为0。在一些实施方式中,n为1。在一些实施方式中,n为2。在一些实施方式中,n为3。

[0286] 其中Z为式(iii)、(iv)、或(v)的基团的各实施方式

[0287] 在一些实施方式中,Z为式(iii)、(iv)、或(v)的基团:



[0289] 在一些实施方式中,L³为取代或未取代的C₁₋₆亚烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₂亚烷基、取代或未取代的C₂₋₃亚烷基、取代或未取代的C₃₋₄亚烷基、取代或未取代的C₄₋₅亚烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆亚烷基。在一些实施方式中,L³为取代或未取代的C₂₋₆亚烯基,例如,取代或未取代的C₂₋₃亚烯基、取代或未取代的C₃₋₄亚烯基、取代或未取代的C₄₋₅亚烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆亚烯基。在一些实施方式中,L³为取代或未取代的C₂₋₆亚炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₃亚炔基、取代或未取代的C₃₋₄亚炔基、取代或未取代的C₄₋₅亚炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆亚炔基。在任意以上情况中,在一些实施方式中,L³为未取代的或被卤素(例如氟)、取代或未取代的C₁₋₆烷基、和/或-OR^{Z5}取代的亚烷基、亚烯基、或亚炔基。

[0290] 此外,在一些实施方式中,L³为取代或未取代的杂C₁₋₆亚烷基,例如,取代或未取代的杂C₁₋₂亚烷基、取代或未取代的杂C₂₋₃亚烷基、取代或未取代的杂C₃₋₄亚烷基、取代或未取代的杂C₄₋₅亚烷基、或者取代或未取代的杂C₅₋₆亚烷基。在一些实施方式中,L³为取代或未取代的杂C₂₋₆亚烯基,例如,取代或未取代的杂C₂₋₃亚烯基、取代或未取代的杂C₃₋₄亚烯基、取代或未取代的杂C₄₋₅亚烯基、或者取代或未取代的杂C₅₋₆亚烯基。在一些实施方式中,L³为取代或未取代的杂C₂₋₆亚炔基,例如,取代或未取代的杂C₂₋₃亚炔基、取代或未取代的杂C₃₋₄亚炔基、取代或未取代的杂C₄₋₅亚炔基、或者取代或未取代的杂C₅₋₆亚炔基。在任意以上情况中,在一些实施方式中,L³为未取代的或被卤素(例如氟)、取代或未取代的C₁₋₆烷基、和/或-OR^{Z5}取代的杂亚烷基、杂亚烯基、或杂亚炔基。

[0291] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,至少一个R^{Z5}为氢。

[0292] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{Z5} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。

[0293] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未

取代的烯基,例如,取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。

[0294] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₃炔基、取代或未取代的C₃₋₄炔基、取代或未取代的C₄₋₅炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆炔基。

[0295] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的碳环基,例如,取代或未取代的C₃₋₆碳环基、取代或未取代的C₃₋₄碳环基、取代或未取代的C₄₋₅碳环基、或者取代或未取代的C₅₋₆碳环基。

[0296] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的杂环基,例如,取代或未取代的3-6元杂环基、取代或未取代的3-4元杂环基、取代或未取代的4-5元杂环基、或者取代或未取代的5-6元杂环基。

[0297] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基。

[0298] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}的至少一个情况为取代或未取代的杂芳基,例如,任选地取代的5-6元杂芳基。

[0299] 在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z5}为保护基团,例如,当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团。

[0300] 在其中两个R^{Z5}连接到氮原子的一些实施方式中,所述两个R^{Z5}基团结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

[0301] 此外,在任意以上或下面的情况中,在一些实施方式中,R^{Z6}的各情况独立地为氢、取代或未取代的烷基,或者两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环。

[0302] 在一些实施方式中,R^{Z6}的至少一个情况为氢。

[0303] 在一些实施方式中,R^{Z6}的至少一个情况为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{Z4} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。

[0304] 在一些实施方式中,两个R^{Z6}基团结合以形成C₃₋₆碳环,例如取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、或者取代或未取代的环己基环。

[0305] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{Z4} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、

异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。

[0306] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的烯基,例如,取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₃烯基、取代或未取代的C₃₋₄烯基、取代或未取代的C₄₋₅烯基、或者取代或未取代的C₅₋₆烯基。

[0307] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的炔基,例如,取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₃炔基、取代或未取代的C₃₋₄炔基、取代或未取代的C₄₋₅炔基、或者取代或未取代的C₅₋₆炔基。

[0308] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的碳环基,例如,取代或未取代的C₃₋₆碳环基、取代或未取代的C₃₋₄碳环基、取代或未取代的C₄₋₅碳环基、或者取代或未取代的C₅₋₆碳环基。

[0309] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的杂环基,例如,取代或未取代的3-6元杂环基、取代或未取代的3-4元杂环基、取代或未取代的4-5元杂环基、或者取代或未取代的5-6元杂环基。

[0310] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的芳基,例如,取代或未取代的苯基。

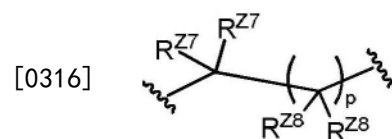
[0311] 在一些实施方式中,R^{Z4}为取代或未取代的杂芳基,例如,任选地取代的5-6元杂芳基。

[0312] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-OR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所定义,例如,R^{Z5}为氢、甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆)。

[0313] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-SR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所定义,例如,R^{Z5}为氢、甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆)。

[0314] 在一些实施方式中,R^{Z4}为-N(R^{Z5})₂,例如,R^{Z4}为-NH₂、或-NHR^{Z5},其中R^{Z5}如本文中所定义,例如,R^{Z5}为氢、甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、或正己基(C₆),或R^{Z4}为-N(R^{Z5})₂,其中两个R^{Z5}基团结合以形成取代或未取代的杂环,例如,取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、或者取代或未取代的吗啉基环。

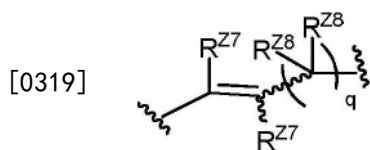
[0315] 本文中设计特别的L³亚烷基。例如,在一些实施方式中,L³为下式的亚烷基:



[0317] 其中p为1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、

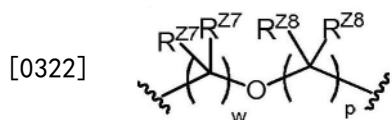
或-OR^{Z5}。在一些实施方式中,p为1。在一些实施方式中,p为2。在一些实施方式中,p为3。

[0318] 本文中设计特别的L³亚烯基。例如,在一些实施方式中,L³为下式的亚烯基:



[0320] 其中q为0、1、或2;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。在一些实施方式中,q为0。在一些实施方式中,q为1。在一些实施方式中,q为2。

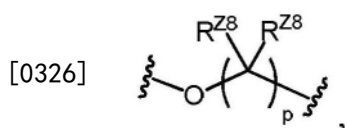
[0321] 本文中设计特别的L³杂亚烷基,例如,在一些实施方式中,L³为下式的杂亚烷基:



[0323] 其中w为0或1且p为1、2或3,或者w为1且p为0、1、2或3;且R^{Z7}和R^{Z8}的各情况独立地为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或-OR^{Z5}。

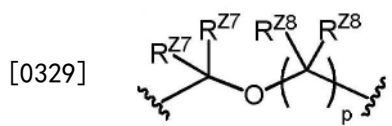
[0324] 在一些实施方式中,p为0。在一些实施方式中,p为1。在一些实施方式中,p为2。在一些实施方式中,p为3。在一些实施方式中,w为0。在一些实施方式中,w为1。在一些实施方式中,w为0,且p为1。在一些实施方式中,w为0,且p为2。在一些实施方式中,w为0,且p为3。在一些实施方式中,w为1,且p为1。在一些实施方式中,w为1,且p为2。在一些实施方式中,w为1,且p为3。

[0325] 例如,在其中w为0的一些实施方式中,提供下式的L³杂亚烷基:



[0327] 其中p和R^{Z8}如本文中所定义。

[0328] 在其中w为1的一些实施方式中,提供下式的L³杂亚烷基:



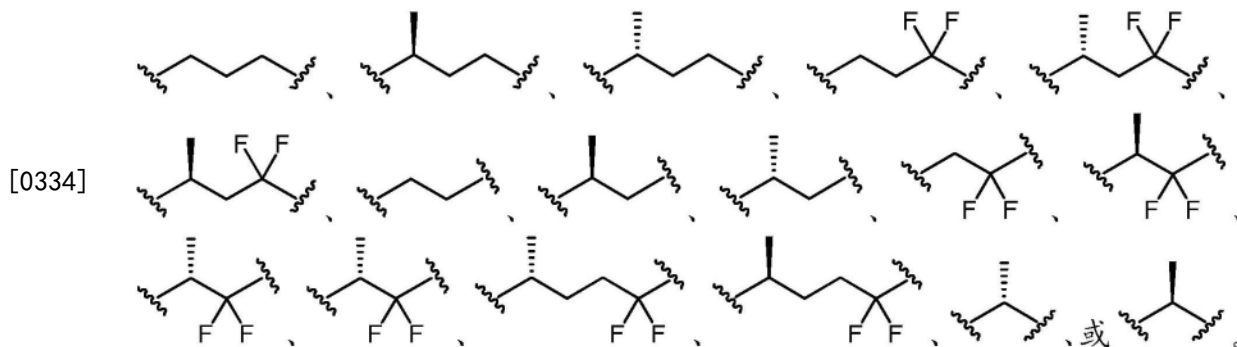
[0330] 其中p、R^{Z7}和R^{Z8}如本文中所定义。

[0331] 在一些实施方式中,R^{Z7}的至少一个情况为氢。在任意以上情况中,在一些实施方式中,R^{Z7}的至少一个情况为卤素,例如,氟。在任意以上情况中,在一些实施方式中,R^{Z7}的至少一个情况为取代或未取代的C₁₋₆烷基,例如,取代或未取代的C₁₋₂烷基、取代或未取代的C₂₋₃烷基、取代或未取代的C₃₋₄烷基、取代或未取代的C₄₋₅烷基、或者取代或未取代的C₅₋₆烷基。示例性的R^{Z7} C₁₋₆烷基包括,但不限于,取代或未取代的甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)、正己基(C₆)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氟基取代的C₁₋₆烷基(例如-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或更多个氯基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂Cl、-CHCl₂)、和被烷氧基取代的C₁₋₆烷基(例如-CH₂OCH₃和-CH₂OCH₂CH₃)。在任意以上情况中,在一些实施

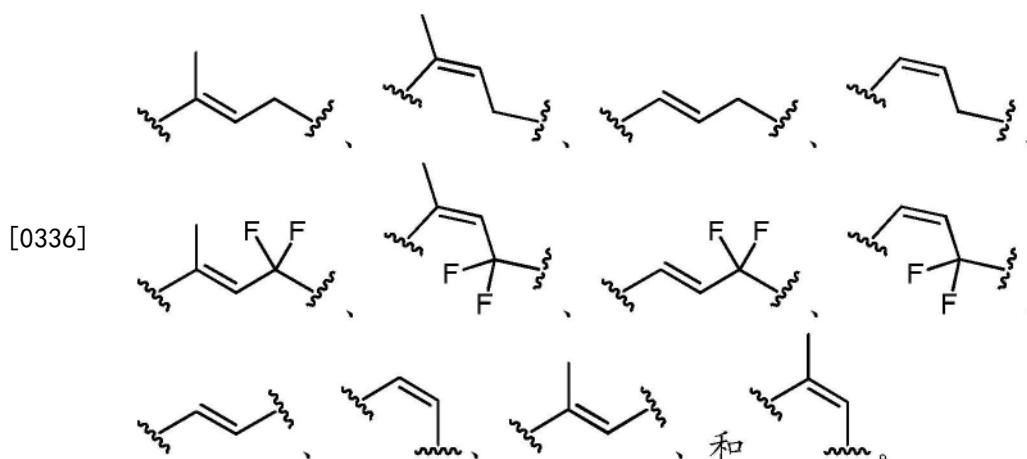
方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iPr)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z7} 的至少一个情况为 $-\text{OR}^{Z5}$, 例如, $-\text{OH}$ 。

[0332] 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为氢。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为卤素, 例如, 氟。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, 取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基。示例性的 R^{Z8} C_{1-6} 烷基包括, 但不限于, 取代或未取代的甲基 (C_1)、乙基 (C_2)、正丙基 (C_3)、异丙基 (C_3)、正丁基 (C_4)、叔丁基 (C_4)、仲丁基 (C_4)、异丁基 (C_4)、正戊基 (C_5)、3-戊基 (C_5)、戊基 (C_5)、新戊基 (C_5)、3-甲基-2-丁基 (C_5)、叔戊基 (C_5)、正己基 (C_6)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氟基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、二氟乙基、和2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)、被1,2,3,4,5,6,7,8,9,10、或更多个氯基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$)、和被烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (iPr)。在任意以上情况中, 在一些实施方式中, R^{Z8} 的至少一个情况为 $-\text{OR}^{Z5}$, 例如, $-\text{OH}$ 。

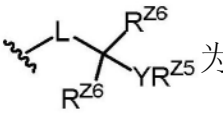
[0333] 示例性的 L^3 亚烷基包括, 但不限于:

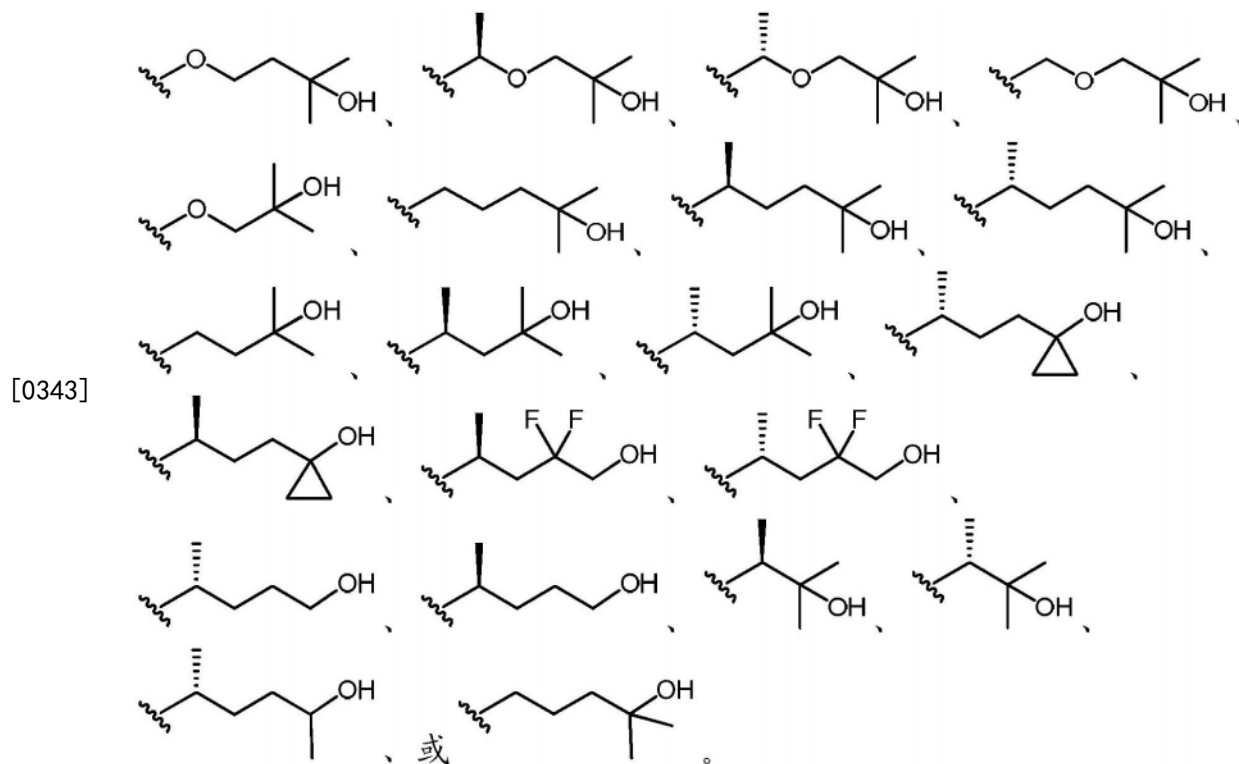


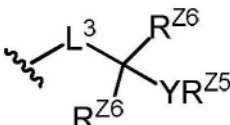
[0335] 示例性的 L^3 亚烯基包括, 但不限于:

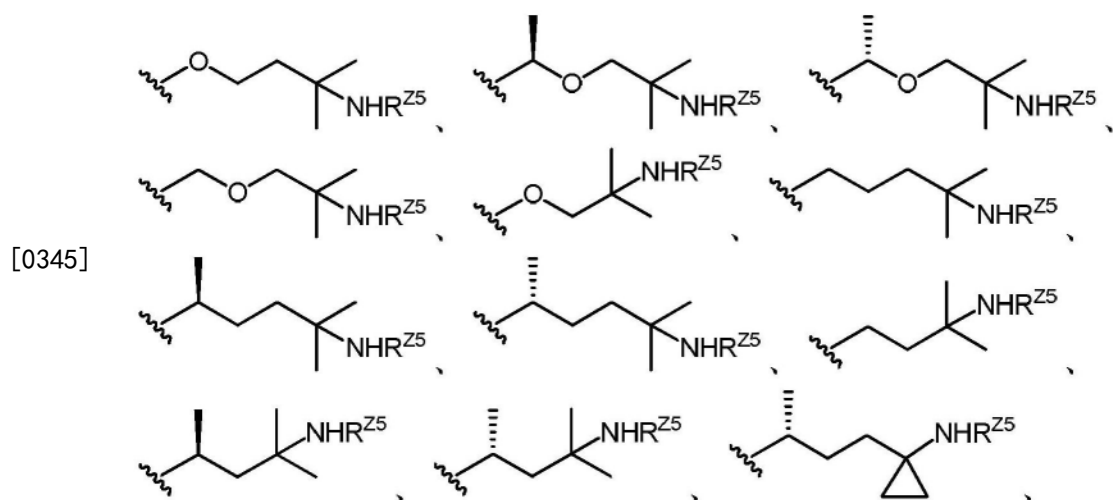


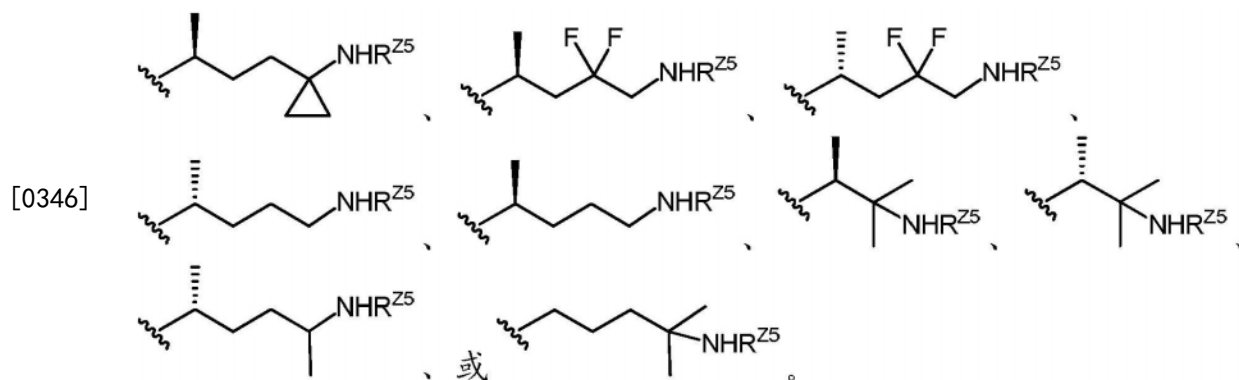
[0337] 示例性的 L^3 杂亚烷基包括, 但不限于:

[0342] 在一些实施方式中,其中Y为-O-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基的基团  为下式:

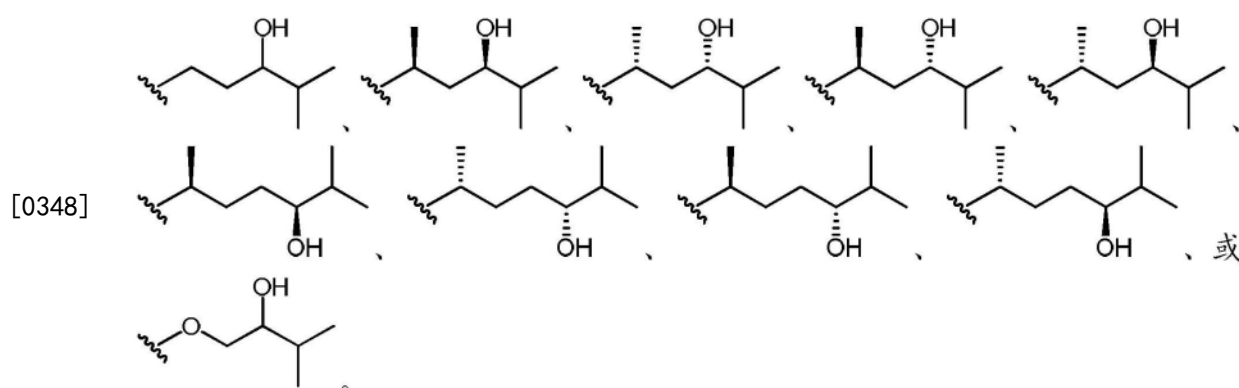


[0344] 在一些实施方式中,其中Y为-NH-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基的基团  为下式:

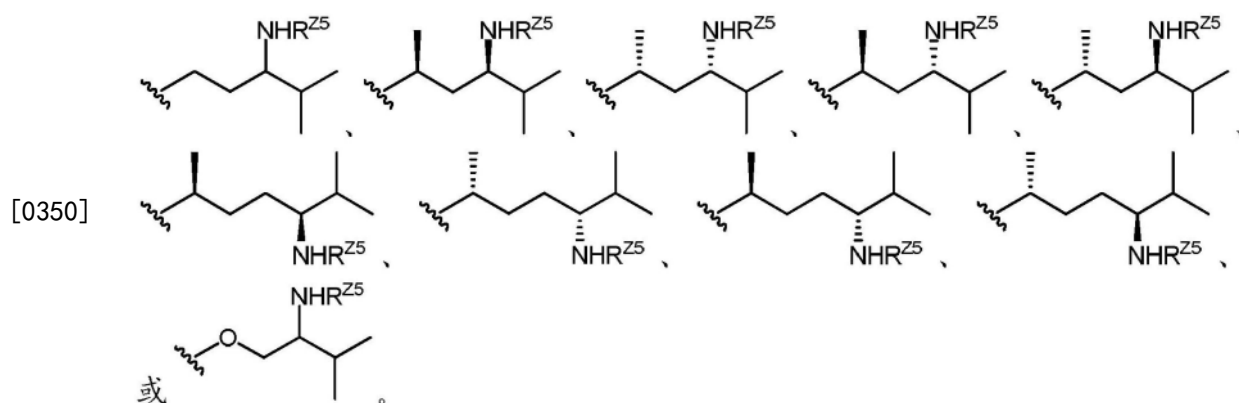




[0347] 在一些实施方式中,其中Y为-O-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基的基团 为下式:



[0349] 在一些实施方式中,其中Y为-NH-且 L^3 为亚烷基或杂亚烷基的基团 为下式:



[0351] R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各实施方式

[0352] 如以上总体上定义的, R^2 、 R^{11a} 和 R^{11b} 的各情况独立地为H、-OH、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SCN$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{B1}$ 、 $-SR^{B1}$ 、 $-N(R^{B1})_2$ 、 $-N=NR^{B1}$ 、 $-N=C(R^{B1})_2$ 、 $-N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)SR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})$ 、 $-OC(=O)R^{B1}$ 、 $-OC(=O)OR^{B1}$ 、 $-OC(=O)SR^{B1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-NR^{B1}C(=O)R^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}$ 、 $-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})_2$ 、 $-SC$

(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂R^{B2}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂，和/或R^{11a}和R^{11b}结合以形成氧代(=O)基团。

[0353] 在一些实施方式中，R²为H。在一些实施方式中，R²为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中，R²为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中，R²为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中，R²为-OR^{B1}。在一些实施方式中，R²为-SR^{B1}。在一些实施方式中，R²为-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中，R²为H、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OR^{B1}、-SR^{B1}、或-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中，R²为F、Cl、Me、Et、n-Pr、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、乙炔基、羟基丁炔基、甲氧基丙炔基、氯乙炔基、或环丙炔基。在一些实施方式中，R²为CF₃、氨基、或二甲基氨基。在一些实施方式中，R²为在α位的非氢基团。在一些实施方式中，R²为在β位的非氢基团。

[0354] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}的各情况为氢。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}之一为氢。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}之一为氢；且另一个为-OR^{B1}、-SR^{B1}、或-N(R^{B1})₂。在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}之一为H；且另一个为-OH、-OMe、氨基、或二烷基氨基。在一些实施方式中，R^{11b}为非氢基团，且R^{11a}为氢。在一些实施方式中，R^{11a}为非氢基团，且R^{11b}为氢。

[0355] 在一些实施方式中，R^{11a}和R^{11b}一起形成氧代基团。

[0356] R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹的各实施方式

[0357] 如以上总体上定义的，R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}和R^{7b}的各情况独立地为氢、-OH、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-N₃、-NO₂、-SCN、-CN、-OR^{B1}、-SR^{B1}、-N(R^{B1})₂、-N=NR^{B1}、-N=C(R^{B1})₂、-N(OR^{B1})(R^{B1})、-C(=O)R^{B1}、-C(=O)OR^{B1}、-C(=O)SR^{B1}、-C(=O)N(R^{B1})₂、-C(=O)N(OR^{B1})(R^{B1})、-OC(=O)R^{B1}、-OC(=O)OR^{B1}、-OC(=O)SR^{B1}、-OC(=O)N(R^{B1})₂、-NR^{B1}C(=O)R^{B1}、-NR^{B1}C(=O)OR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)SR^{B1}、-NR^{B1}C(=O)N(R^{B1})₂、-SC(=O)R^{B2}、-SC(=O)OR^{B1}、-SC(=O)SR^{B1}、-SC(=O)N(R^{B1})₂、-OS(=O)₂R^{B2}、-OS(=O)₂OR^{B1}、-S-S(=O)₂R^{B2}、-S-S(=O)₂OR^{B1}、-S(=O)R^{B2}、-SO₂R^{B2}、-NR^{B1}SO₂R^{B2}、或-SO₂N(R^{B1})₂，其中R^{B1}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、当连接到氧原子时的氧保护基团、当连接到硫原子时的硫保护基团、当连接到氮原子时的氮保护基团，或者两个R^{B1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；和R^{B2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基，或者R^{B1}基团和R^{B2}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者任选地其中R^{4a}和R^{4b}、和/或R^{7a}和R^{7b}各自结合以形成氧代(=O)基团。

[0358] 在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}的各情况为氢。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}之一为氢。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}之一为氢；且另一个为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}之一为氢；且另一个为Me、Et、乙烯基、乙炔基、丙烯基、或丙炔基。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}各自独立地为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中，R^{4a}和R^{4b}各自为Me。

[0359] 在一些实施方式中，R^{7a}和R^{7b}的各情况为氢。

[0360] 如以上总体上定义的，R^{6a}和R^{6b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代

或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,且-----代表单键或双键,条件是如果双键存在于环B中,则 R^{6a} 或 R^{6b} 之一不存在,和条件是如果单键存在于环B中,则在C5处的氢在 α 或 β 位。

[0361] 在其中-----代表单键的一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 的各情况为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 的各情况为卤素,例如,氟。

[0362] 在其中-----代表单键的一些实施方式中, R^{6a} 为氢,且 R^{6b} 为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢,且 R^{6b} 为卤素(例如氟)。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢,且 R^{6b} 为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基,例如,甲基、乙基、丙基、或异丙基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢,且 R^{6b} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{6a} 为氢,且 R^{6b} 为取代或未取代的炔基。

[0363] 在其中-----代表单键的一些实施方式中, R^{6b} 为氢,且 R^{6a} 为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢,且 R^{6a} 为卤素(例如氟)。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢,且 R^{6a} 为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基,例如,甲基、乙基、丙基、或异丙基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢,且 R^{6a} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{6b} 为氢,且 R^{6a} 为取代或未取代的炔基。

[0364] 在其中-----代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为氢。在其中-----代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为卤素,例如,氟。在其中-----代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为取代或未取代的烷基,例如,取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-2} 烷基、取代或未取代的 C_{2-3} 烷基、取代或未取代的 C_{3-4} 烷基、取代或未取代的 C_{4-5} 烷基、或者取代或未取代的 C_{5-6} 烷基,例如,甲基、乙基、丙基、或异丙基。在其中-----代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为取代或未取代的烯基。在其中-----代表双键的一些实施方式中, R^{6a} 为取代或未取代的炔基。

[0365] 如以上总体上定义的, R^{17} 为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或 $-OR^{D1}$ 。在一些实施方式中, R^{17} 为氢。在一些实施方式中, R^{17} 为卤素。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的烯基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的炔基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的碳环基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的杂环基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方式中, R^{17} 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方式中, R^{17} 为 $-OR^{D1}$ (例如, $-OH$)。

[0366] 如以上总体上定义的, R^{14} 为H或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{14} 为H。在一些实施方式中, R^{14} 为取代或未取代的烷基(例如, $-CH_3$)。

[0367] 如以上总体上定义的, R^{18} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{18} 为氢。在一些实施方式中, R^{18} 为取代或未取代的烷基(例如, $-CH_3$)。

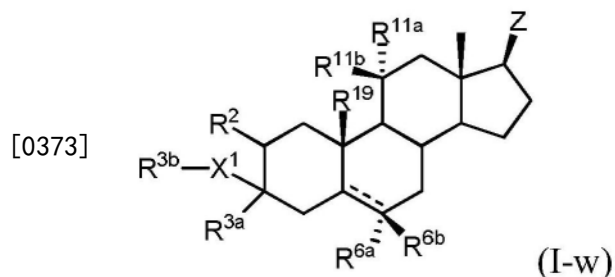
[0368] 如以上总体上定义的, R^{19} 独立地为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^{19} 为氢。在一些实施方式中, R^{19} 为取代或未取代的烷基(例如, $-CH_3$)。

[0369] 在一些实施方式中, R^{14} 为氢, R^{18} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R^{19} 为 $-\text{CH}_3$.

[0370] 在一些实施方式中, R^{14} 为氢, R^{18} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R^{19} 为氢。

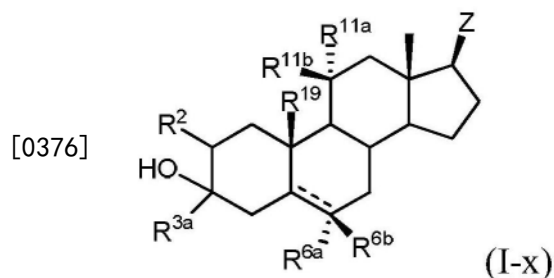
[0371] 式 (I) 的额外实施方式

[0372] 在本文中进一步设计以上实施方式的多种组合。例如, 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-w) :



[0374] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, 在C3位的基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-\text{OR}^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-\text{OR}^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ===== 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。

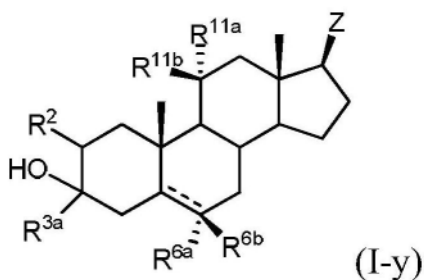
[0375] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-x) :



[0377] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, 在C3位的基团 $-\text{OH}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-\text{OR}^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-\text{OR}^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ===== 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。

[0378] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物为式 (I-y) :

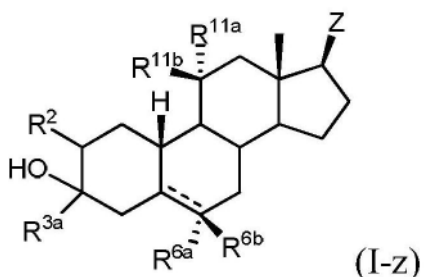
[0379]



[0380] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中,在C3位的基团-OH为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中,-----代表单键, R^5 为 α (下面的)且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中,-----代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基,且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素,例如,氟。

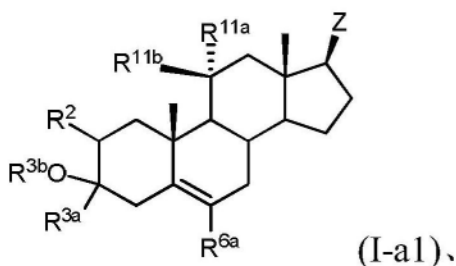
[0381] 在一些实施方式中,式(I)的化合物为式(I-z):

[0382]

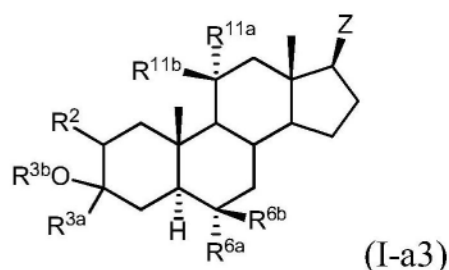
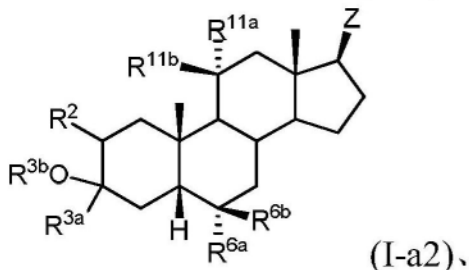


[0383] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中,在C3位的基团-OH为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中,-----代表单键, R^5 为 α (下面的)且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中,-----代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基,且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素,例如,氟。

[0384] 在一些实施方式中,式(I)的化合物为式(I-a1)、(I-a2)或(I-a3):

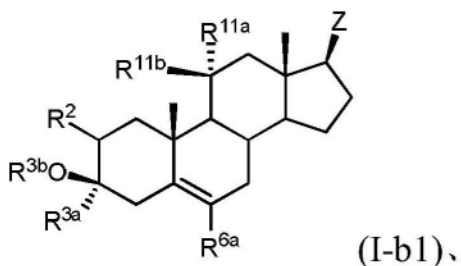


[0385]

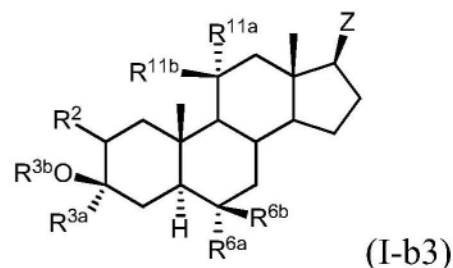
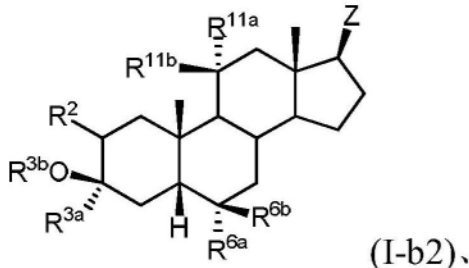


[0386] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中，在C3位的基团-OR^{3b}为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

[0387] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-b1)、(I-b2)或(I-b3)：

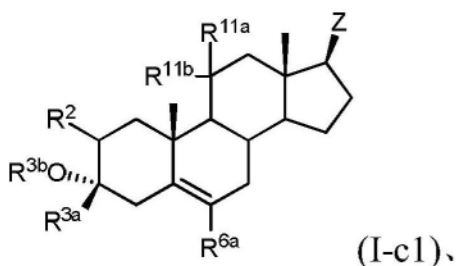


[0388]

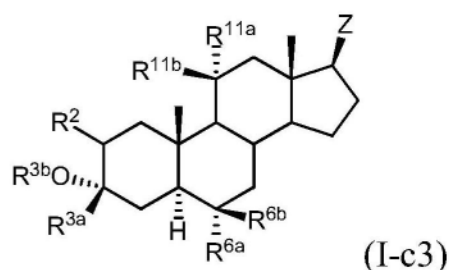
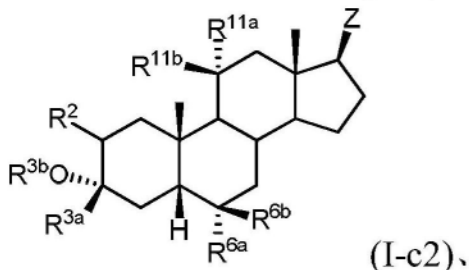


[0389] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

[0390] 在一些实施方式中，式(I)的化合物为式(I-c1)、(I-c2)或(I-c3)：

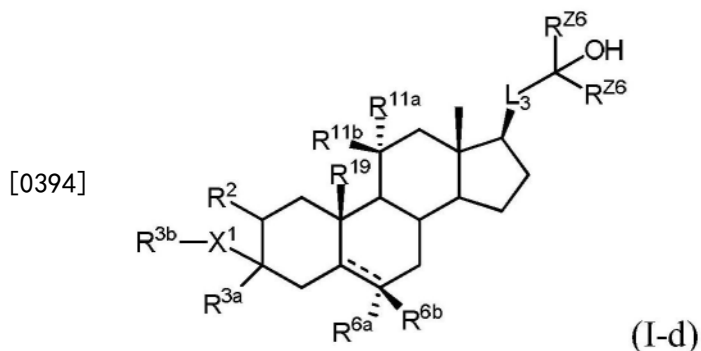


[0391]



[0392] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢和 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。

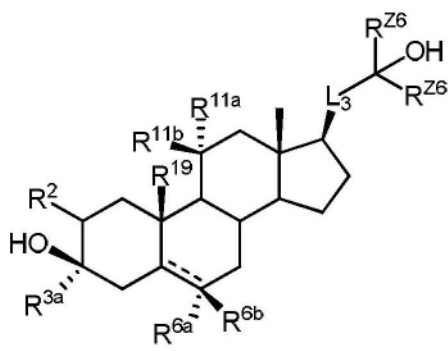
[0393] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-d)：



[0395] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中， R^{3b} 为氢。在一些实施方式中，在C3位的基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中， R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中， R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中， ----- 代表单键， R^5 为 α （下面的）且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， ===== 代表双键。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中， R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基，且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中， R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素，例如，氟。在一些实施方式中， R^{19} 为甲基。在一些实施方式中，各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。

[0396] 在一些实施方式中，所述化合物为式 (I-e)：

[0397]

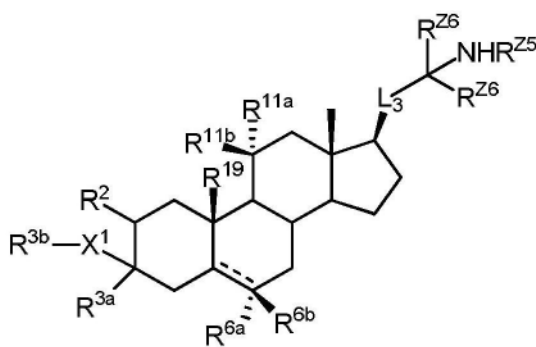


(I-e)

[0398] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ===== 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。在一些实施方式中, 各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。

[0399] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-f) :

[0400]

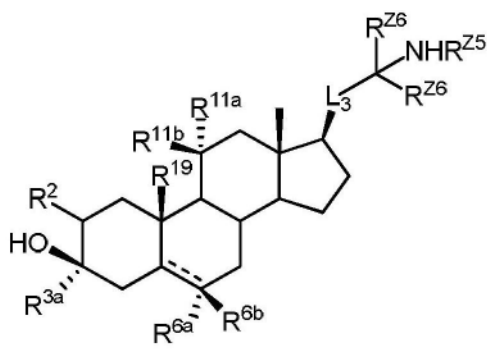


(I-f)

[0401] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, 在C3位地基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ===== 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。在一些实施方式中, 各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。在一些实施方式中, R^{Z5} 为氢或甲基。

[0402] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-g) :

[0403]

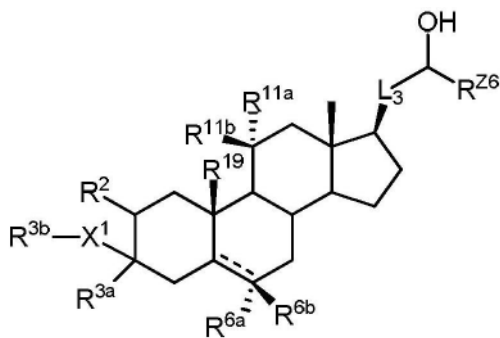


(I-g)

[0404] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ----- 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。在一些实施方式中, 各 R^{Z6} 独立地为氢或甲基。在一些实施方式中, R^{Z5} 为氢或甲基。

[0405] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-h) :

[0406]

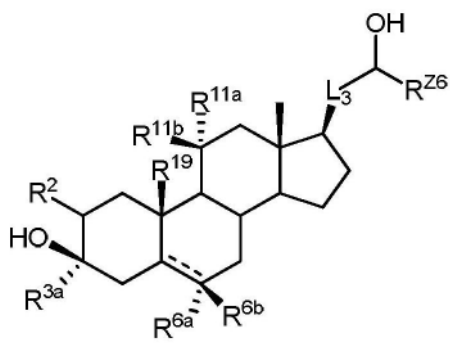


(I-h)

[0407] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3b} 为氢。在一些实施方式中, 在C3位的基团 $-X^1R^{3b}$ 为 β 。在一些实施方式中, R^{3a} 为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R^2 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, R^{11a} 为氢且 R^{11b} 为氢或 $-OR^{B1}$ 。在一些实施方式中, ----- 代表单键, R^5 为 α (下面的) 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, ----- 代表双键。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b} 为卤素例如氟、或烷基, 且 R^{6a} 为氢。在一些实施方式中, R^{6a} 和 R^{6b} 两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R^{19} 为甲基。在一些实施方式中, R^{Z6} 为异丙基。

[0408] 在一些实施方式中, 所述化合物为式 (I-i) :

[0409]

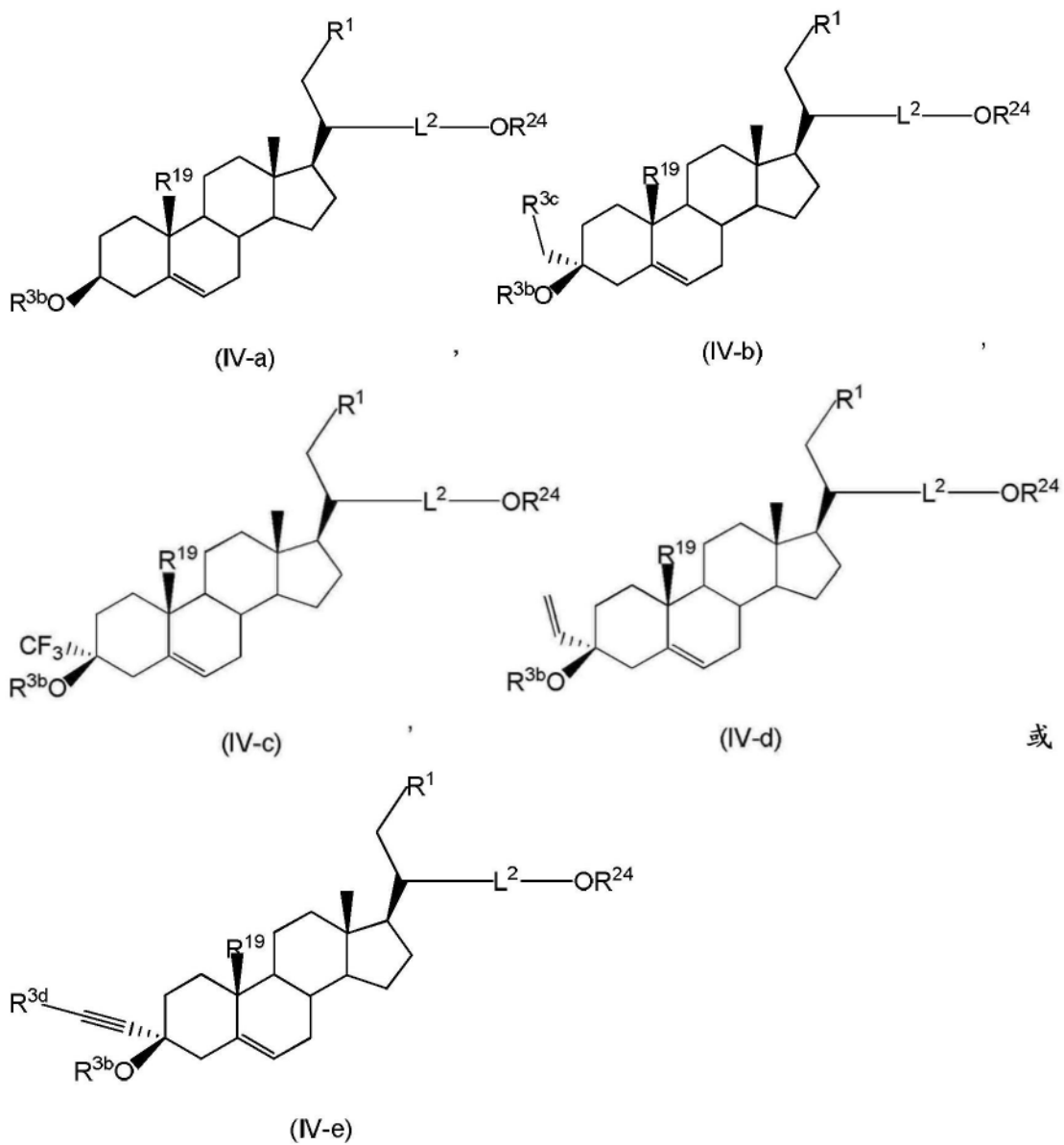


(I-i)

[0410] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。在一些实施方式中, R^{3a}为氢或者取代或未取代的烷基。在一些实施方式中, R²为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中, R^{11a}为氢且R^{11b}为氢或-OR^{B1}。在一些实施方式中, -----代表单键, R⁵为 α (下面的) 且R^{6a}为氢。在一些实施方式中, =====代表双键。在一些实施方式中, R^{6a}和R^{6b}两者都为氢。在一些实施方式中, R^{6a}为卤素例如氟、或烷基。在一些实施方式中, R^{6b}为卤素例如氟、或烷基, 且R^{6a}为氢。在一些实施方式中, R^{6a}和R^{6b}两者都为卤素, 例如, 氟。在一些实施方式中, R¹⁹为甲基。在一些实施方式中, R^{Z6}为异丙基。

[0411] 式(I)的额外实施方式包括下式的化合物:

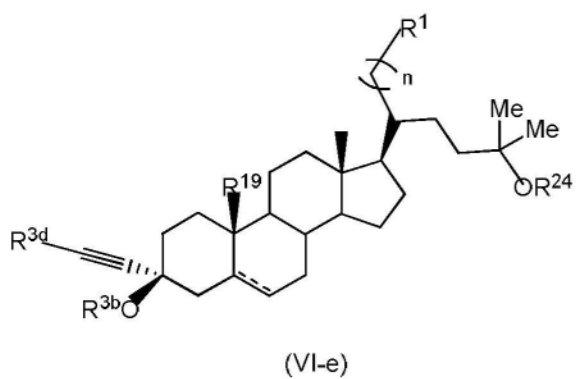
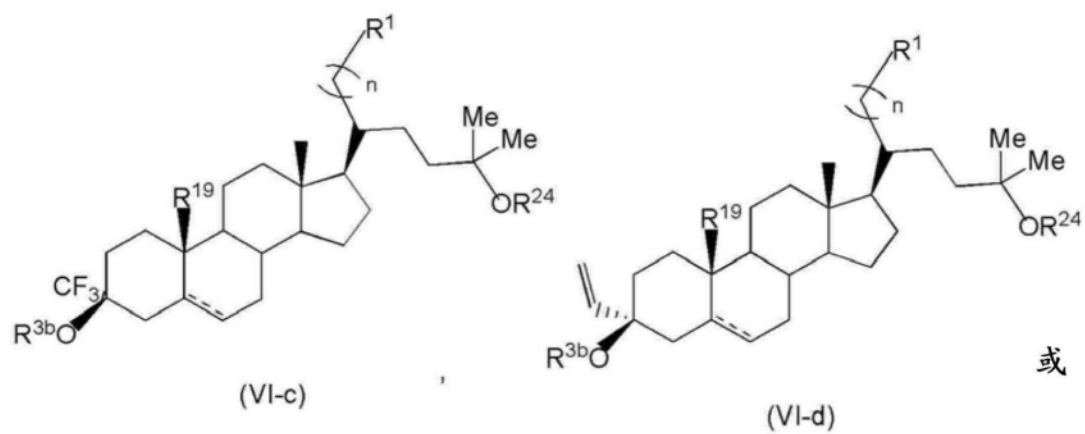
[0412]



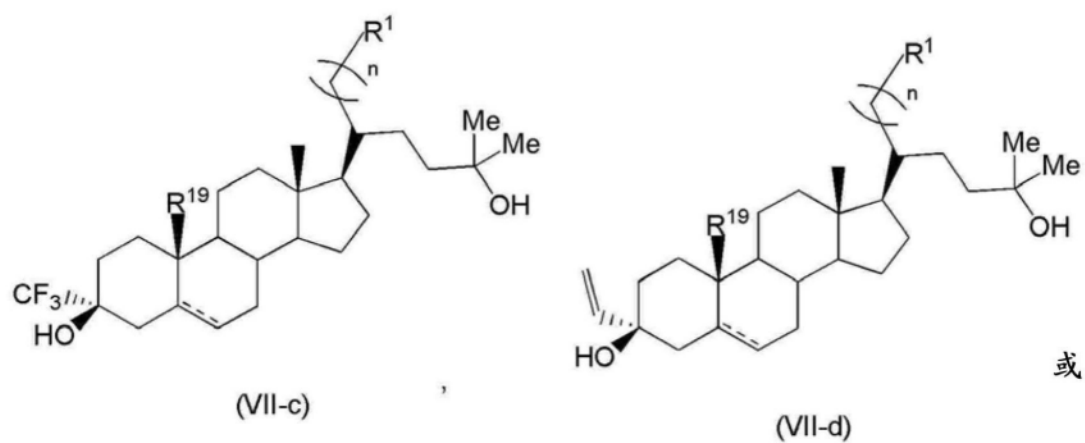
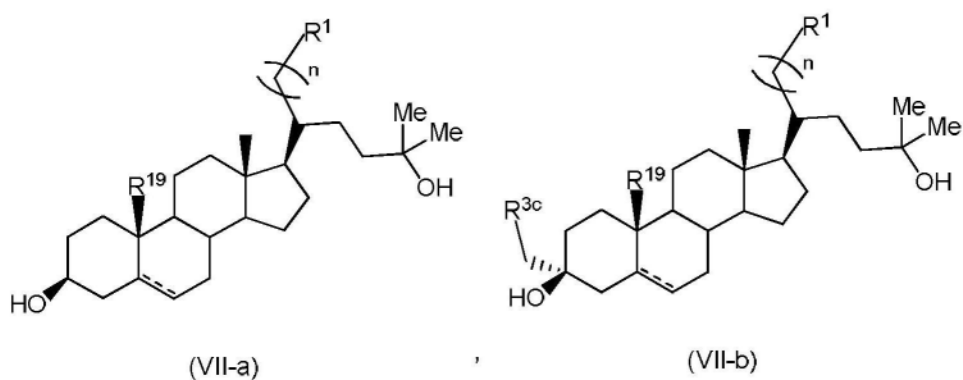


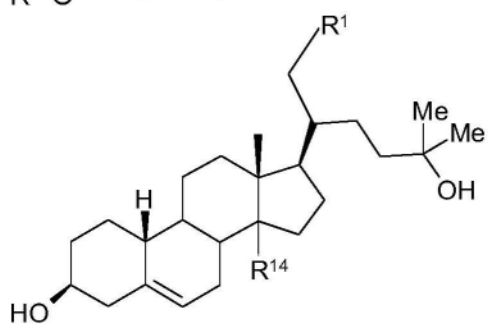
或



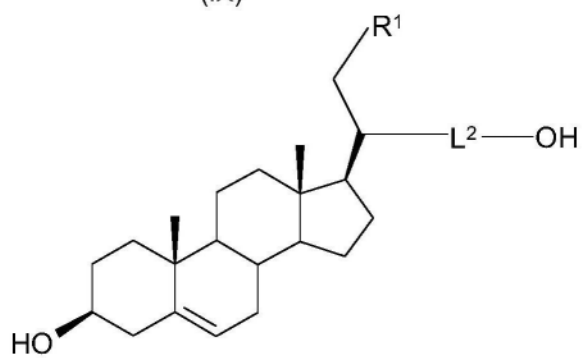


[0414]

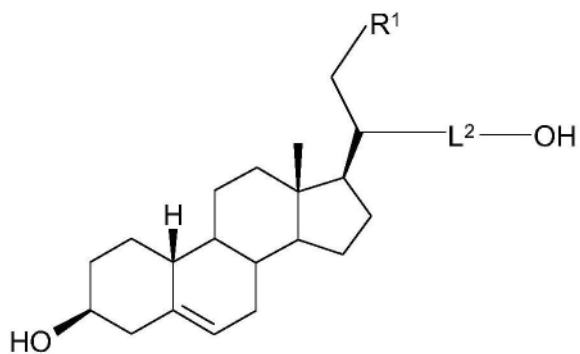




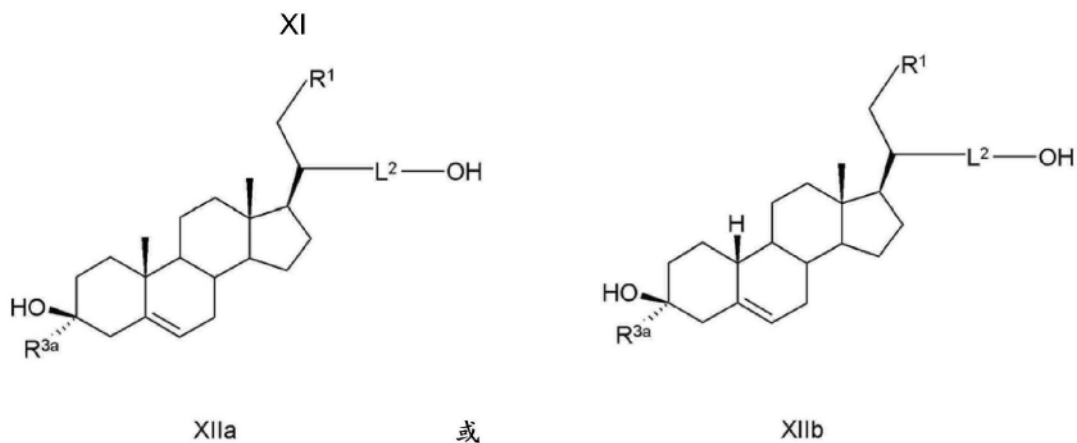
(IX)



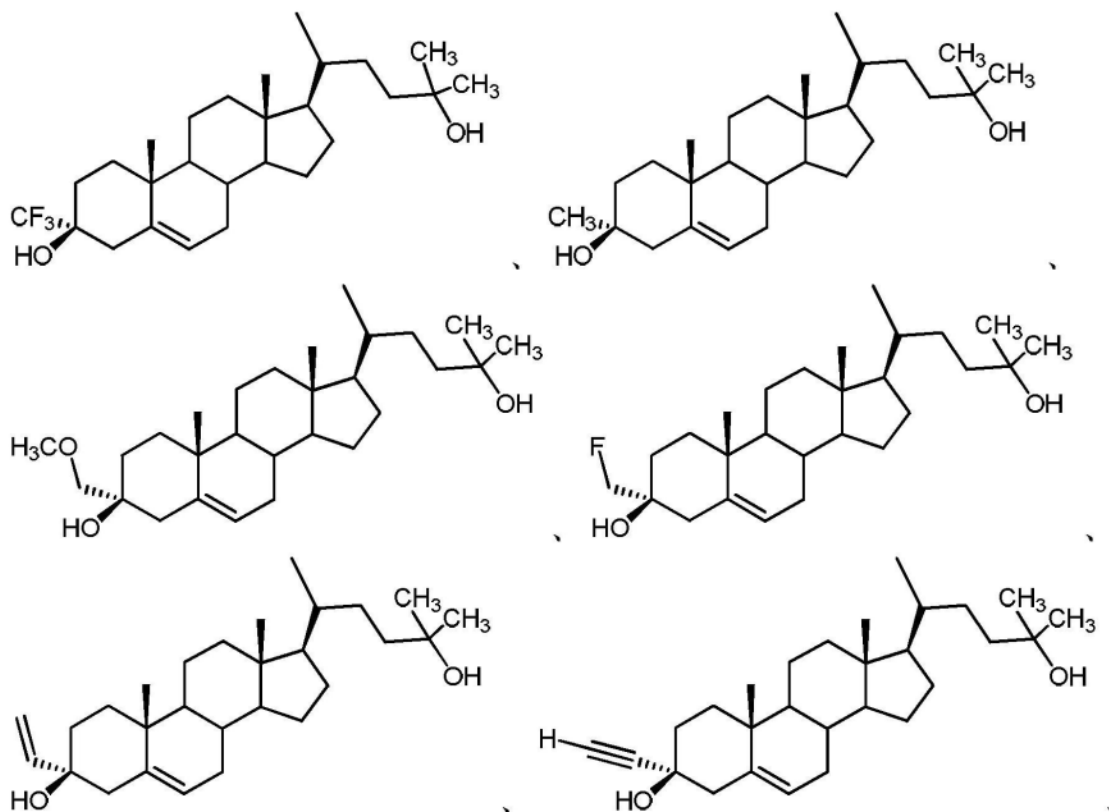
X

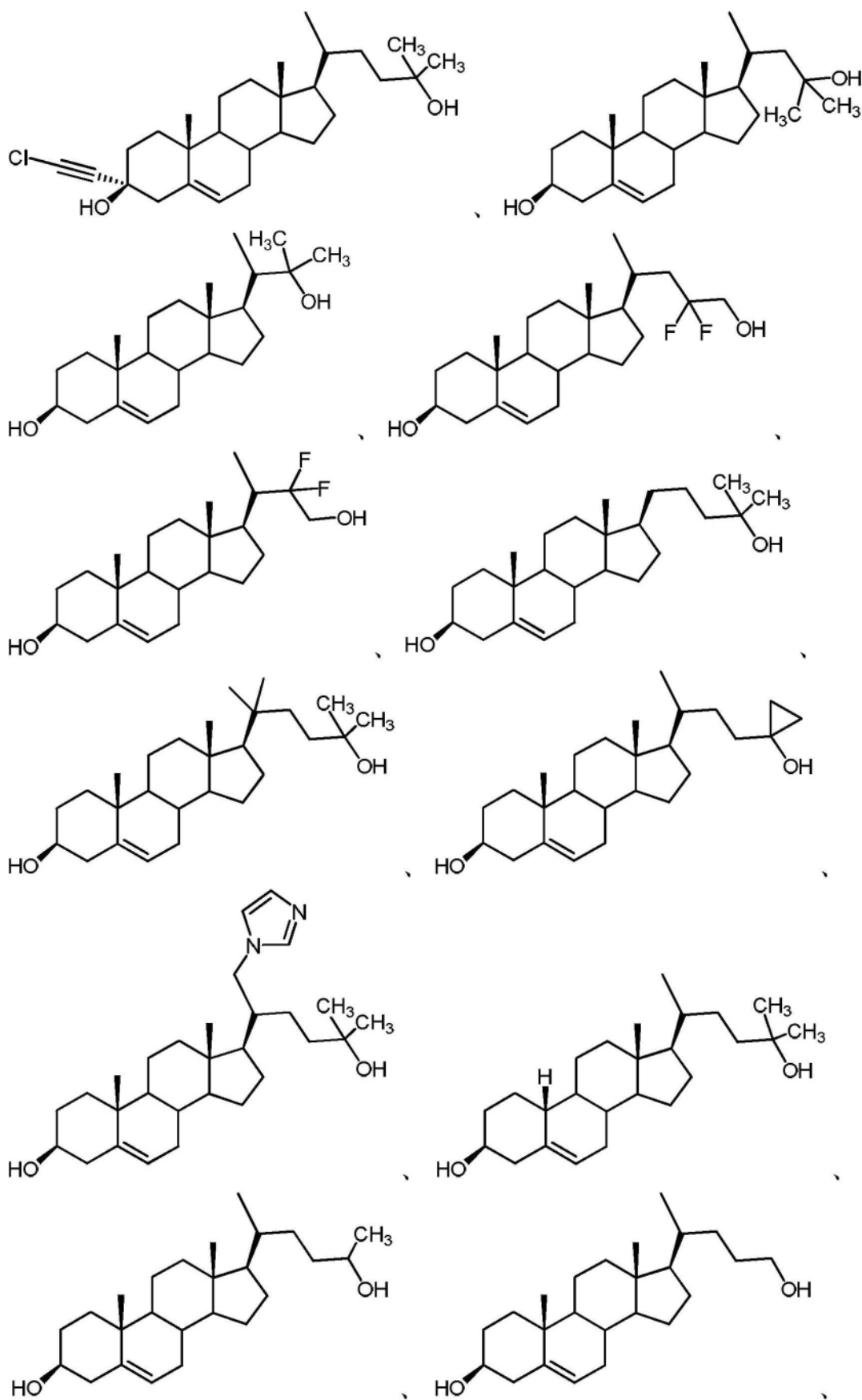


[0416]

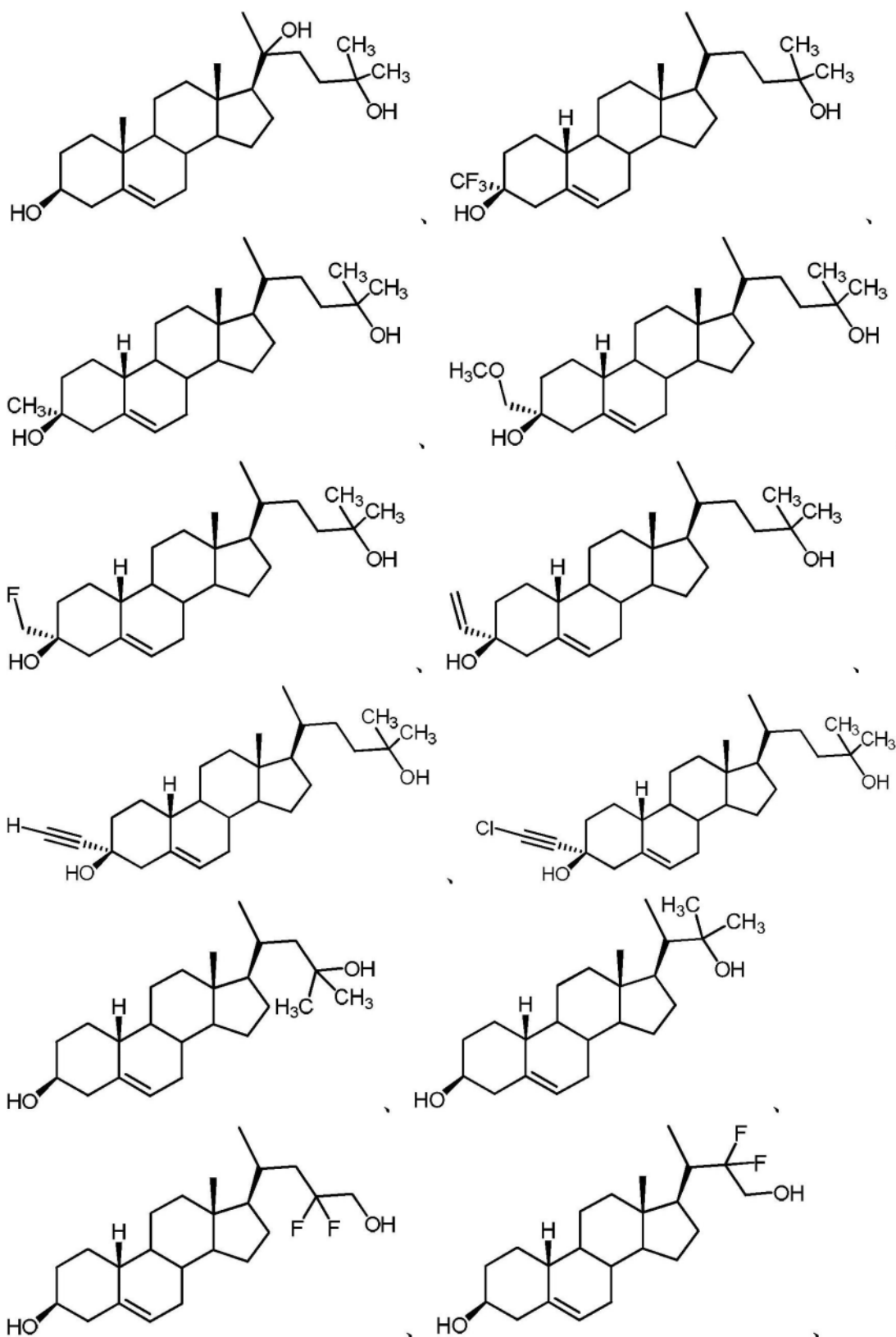


[0417] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

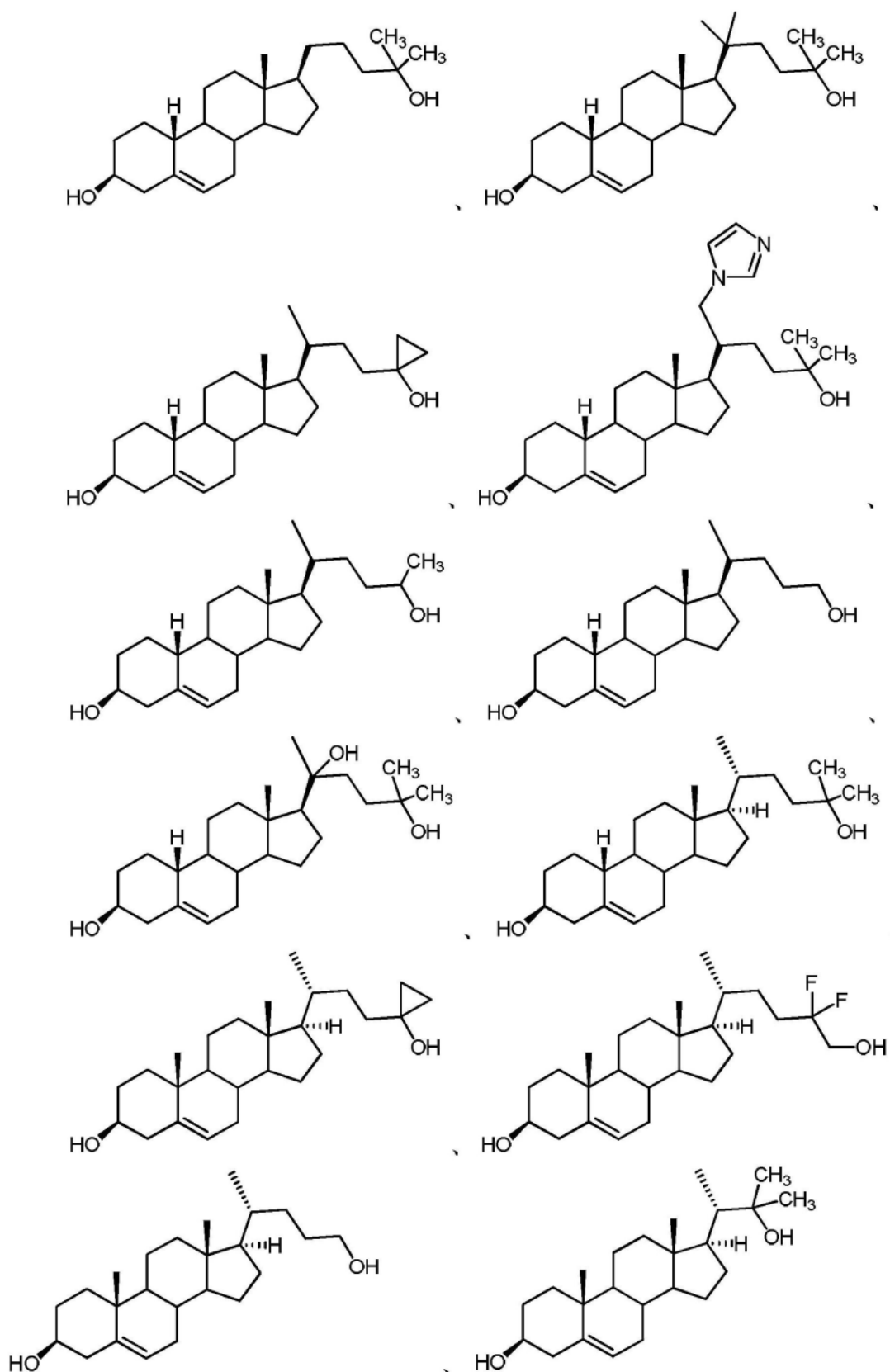




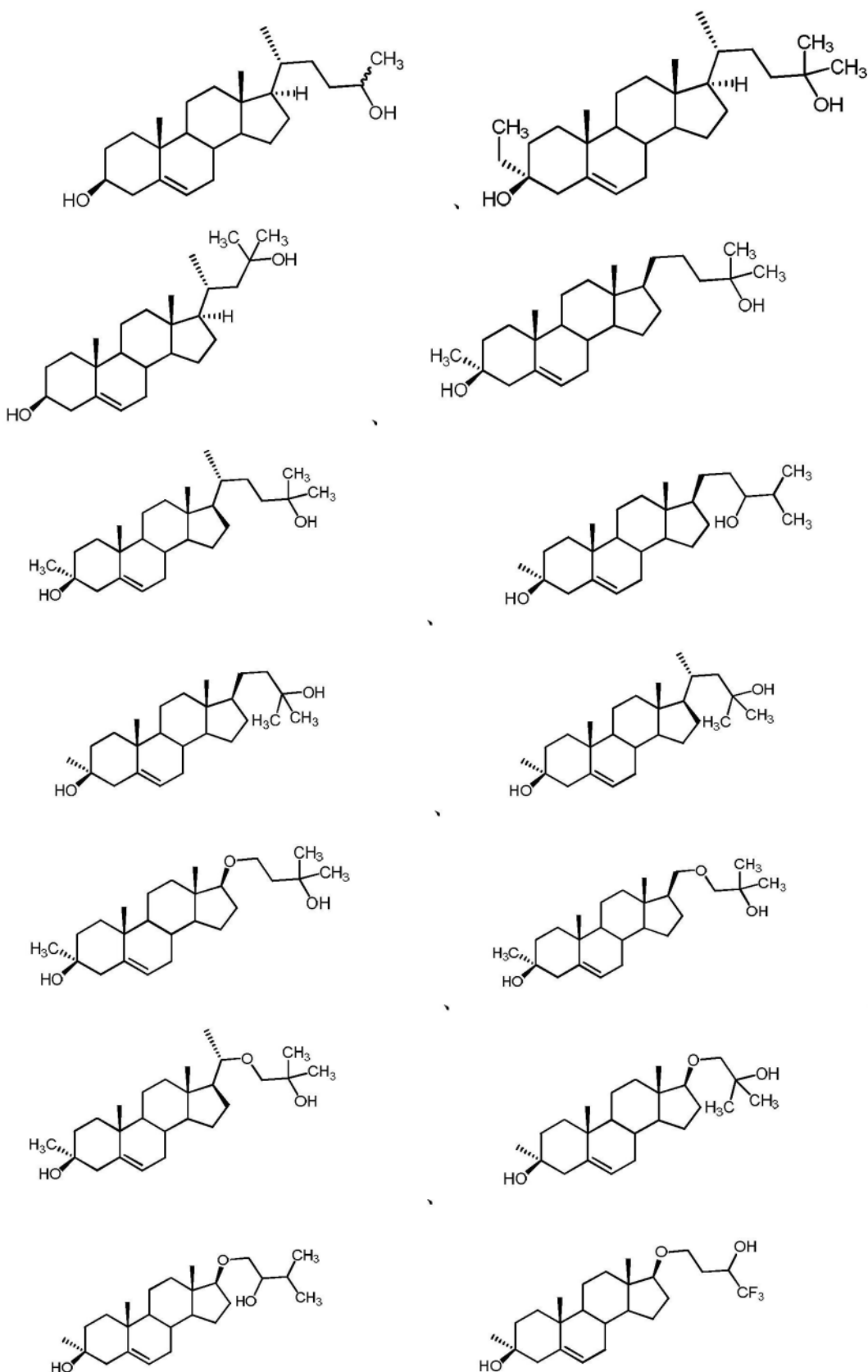
[0420]

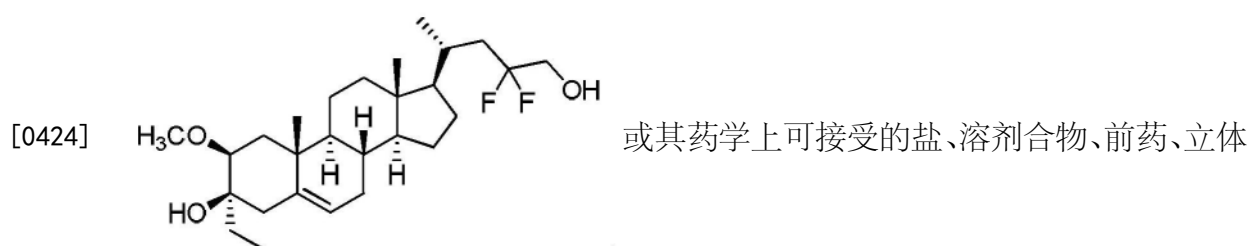
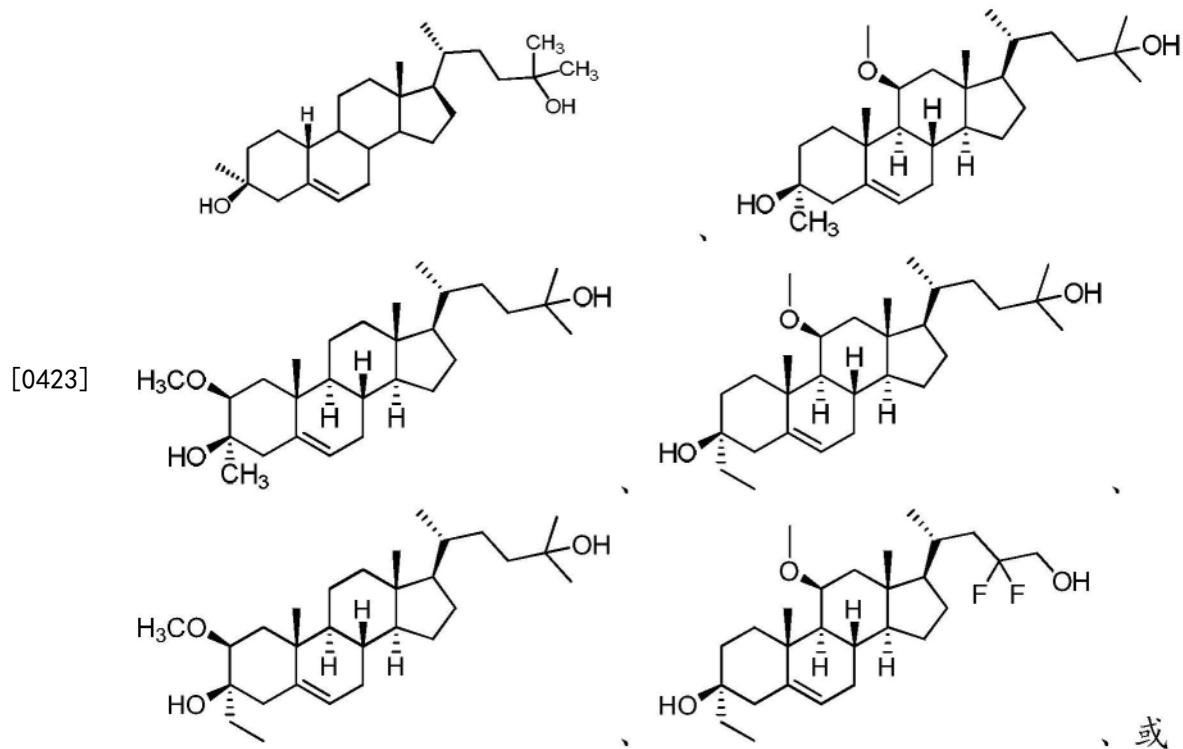


[0421]



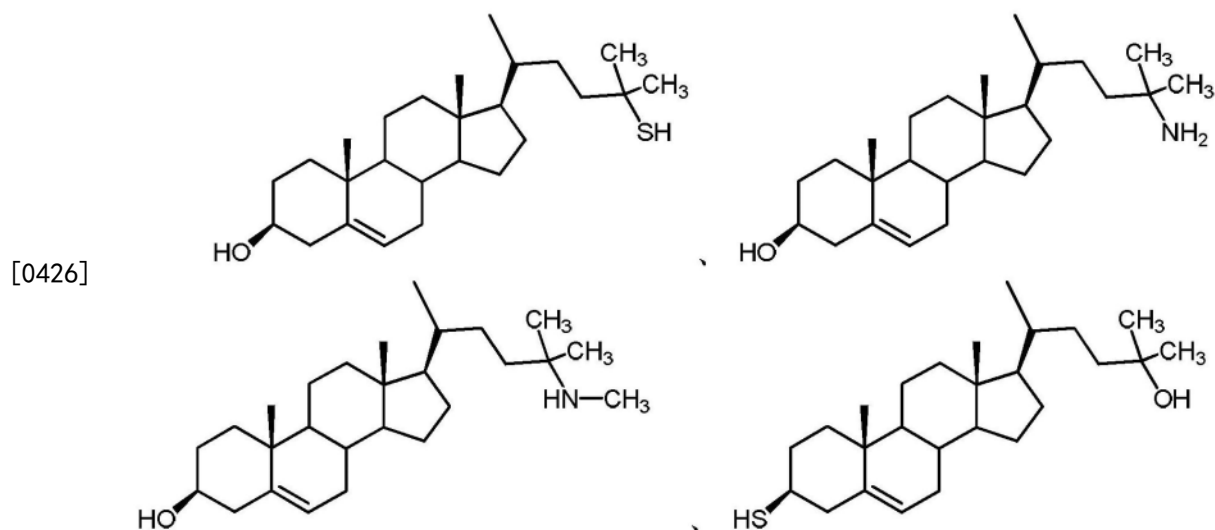
[0422]



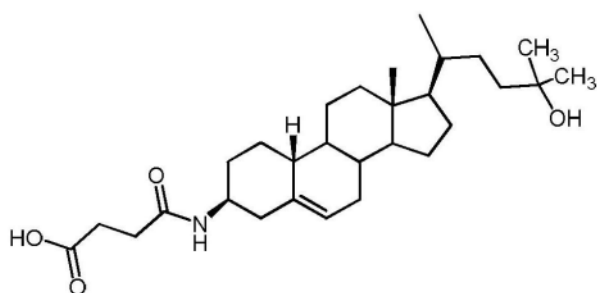
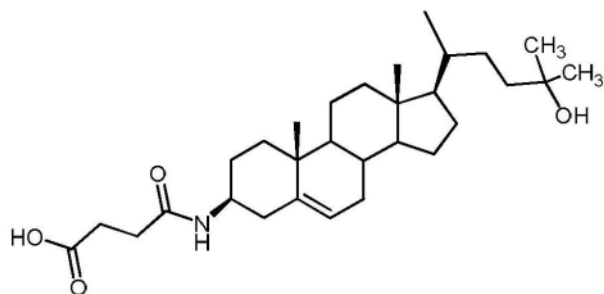
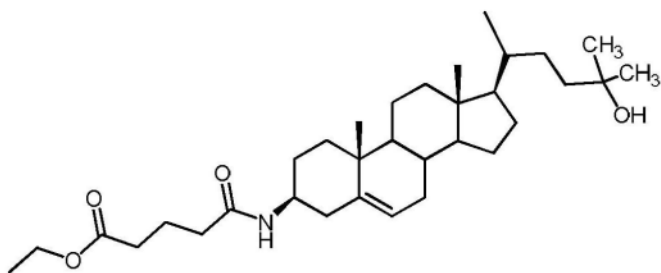


异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

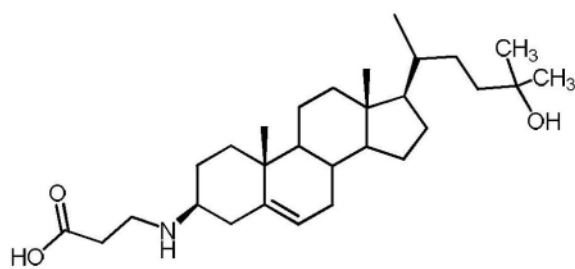
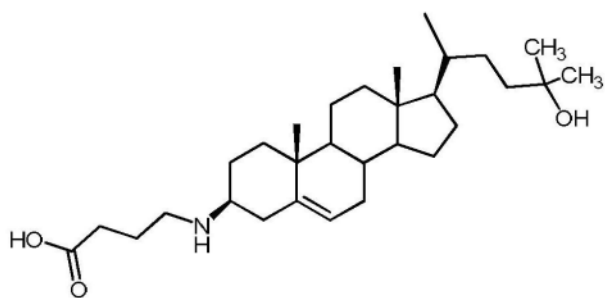
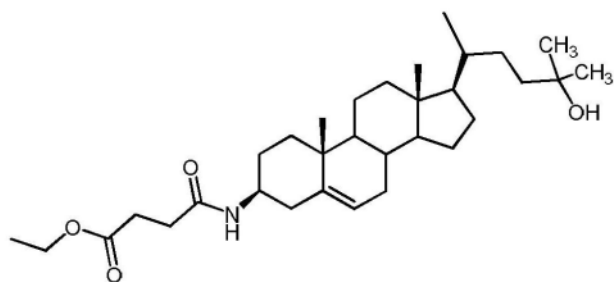
[0425] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

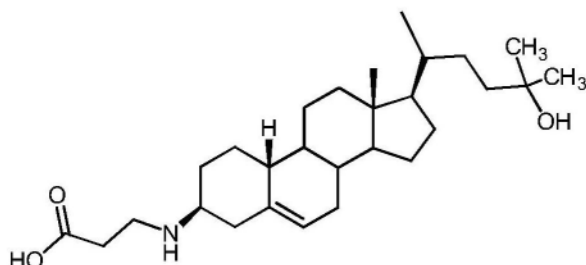
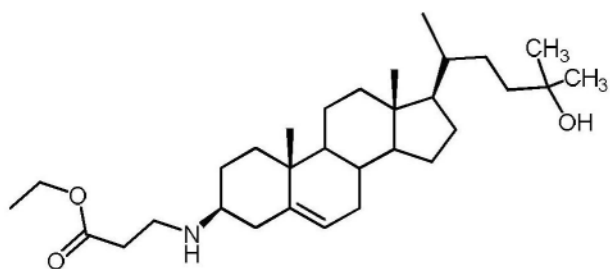




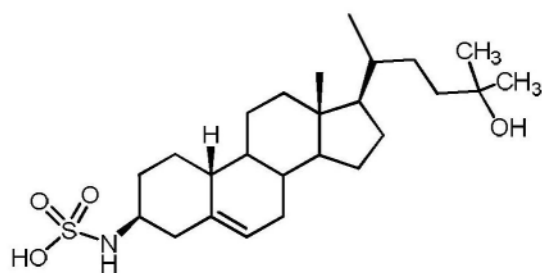
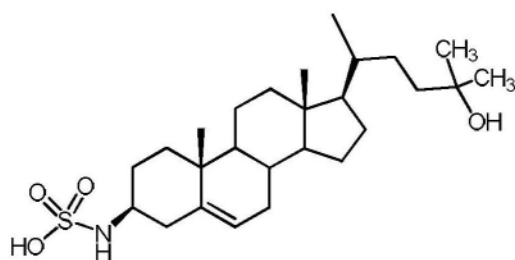


[0428]

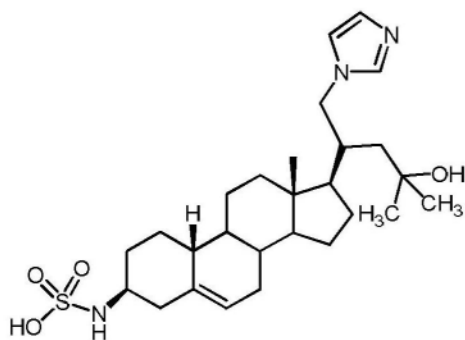




[0429]

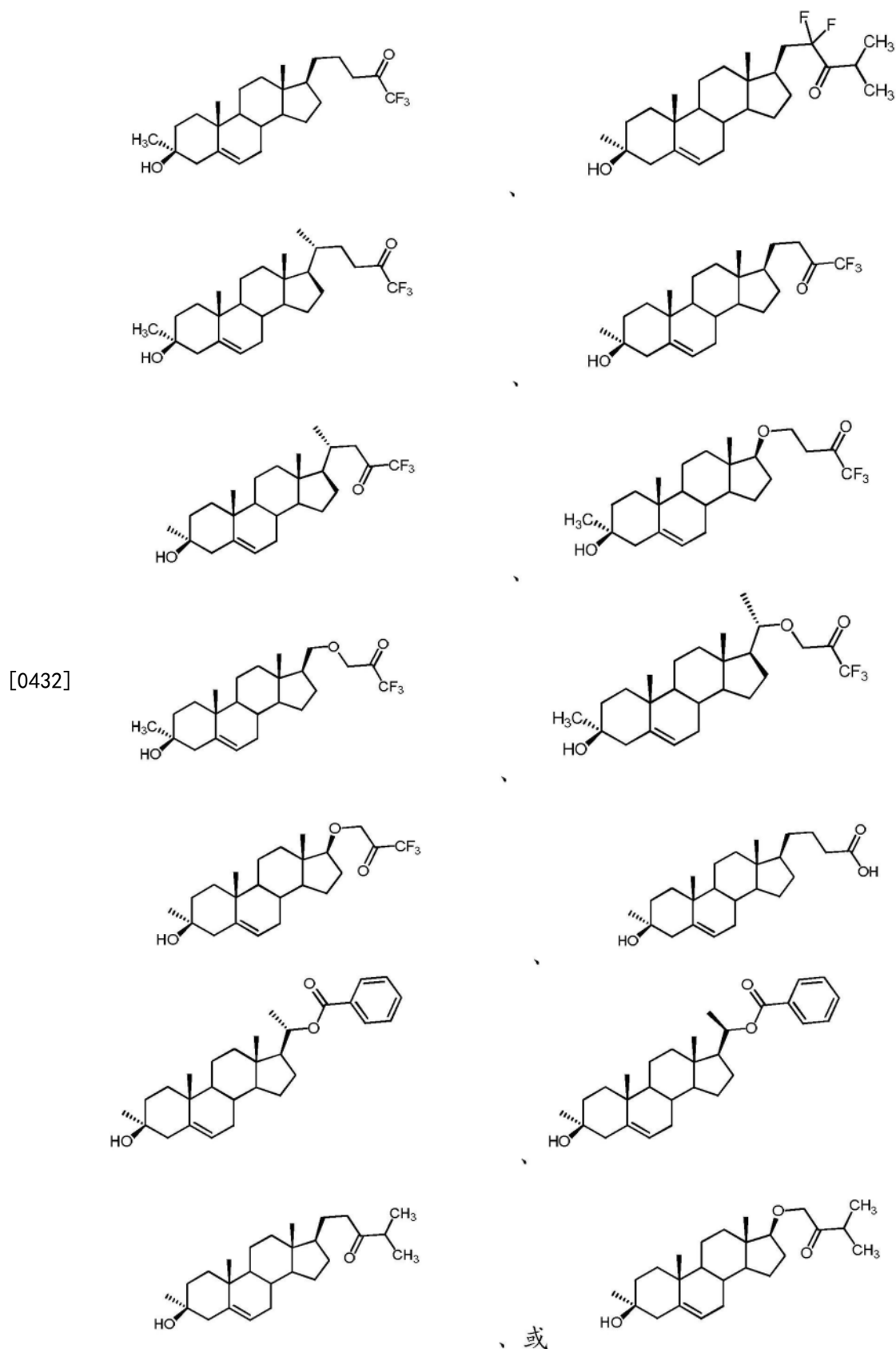


、或



[0430] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

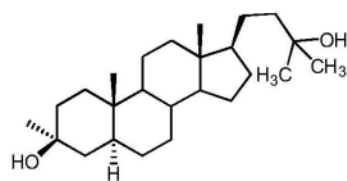
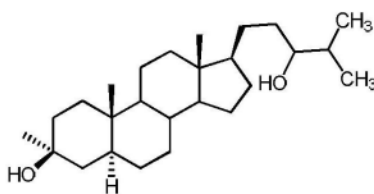
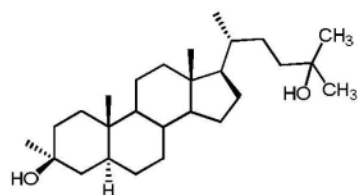
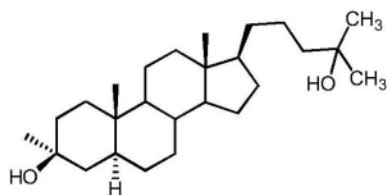
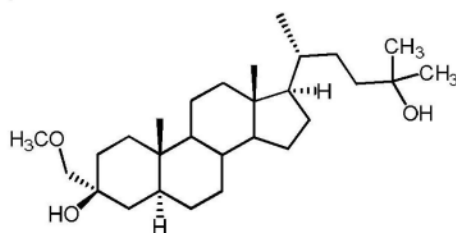
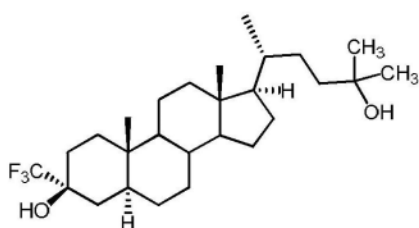
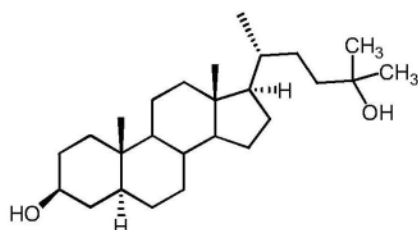
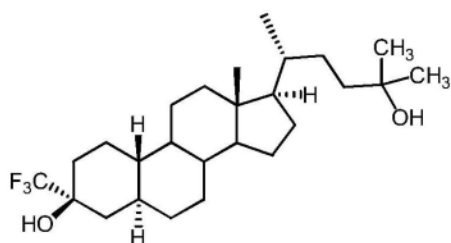
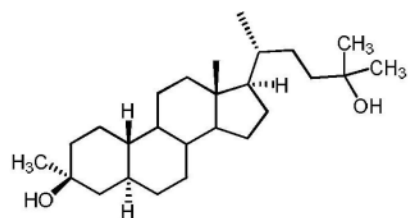
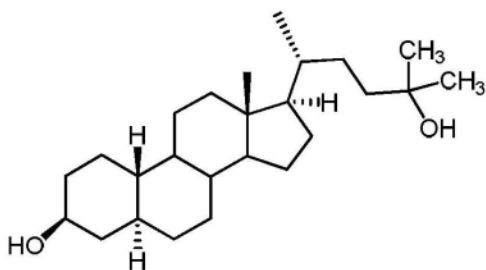
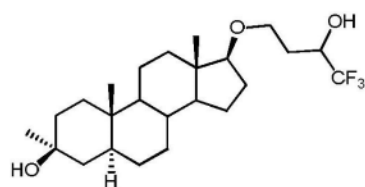
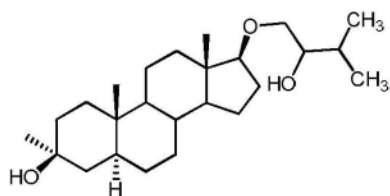
[0431] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:



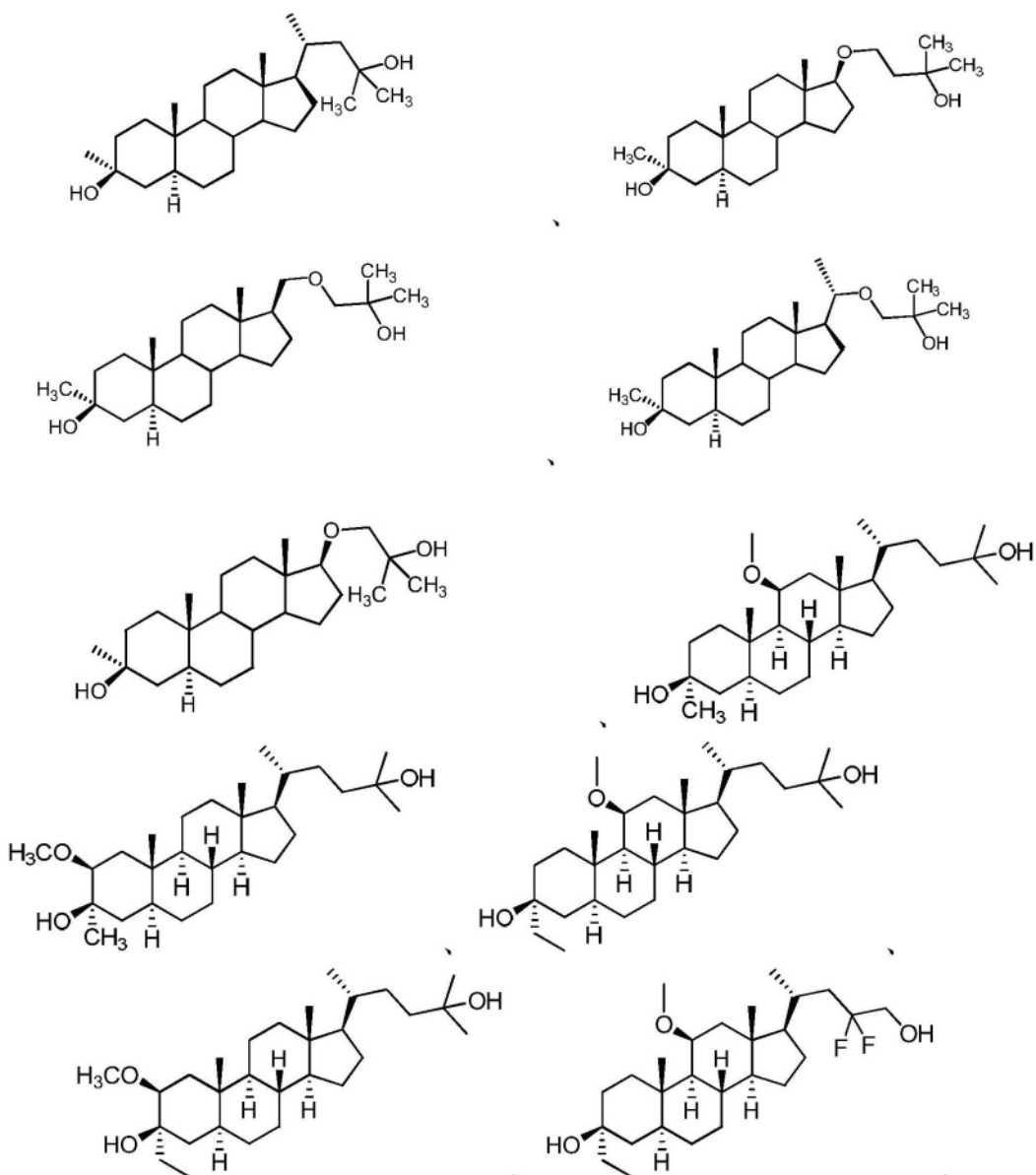
[0433] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0434] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

[0435]



[0436]



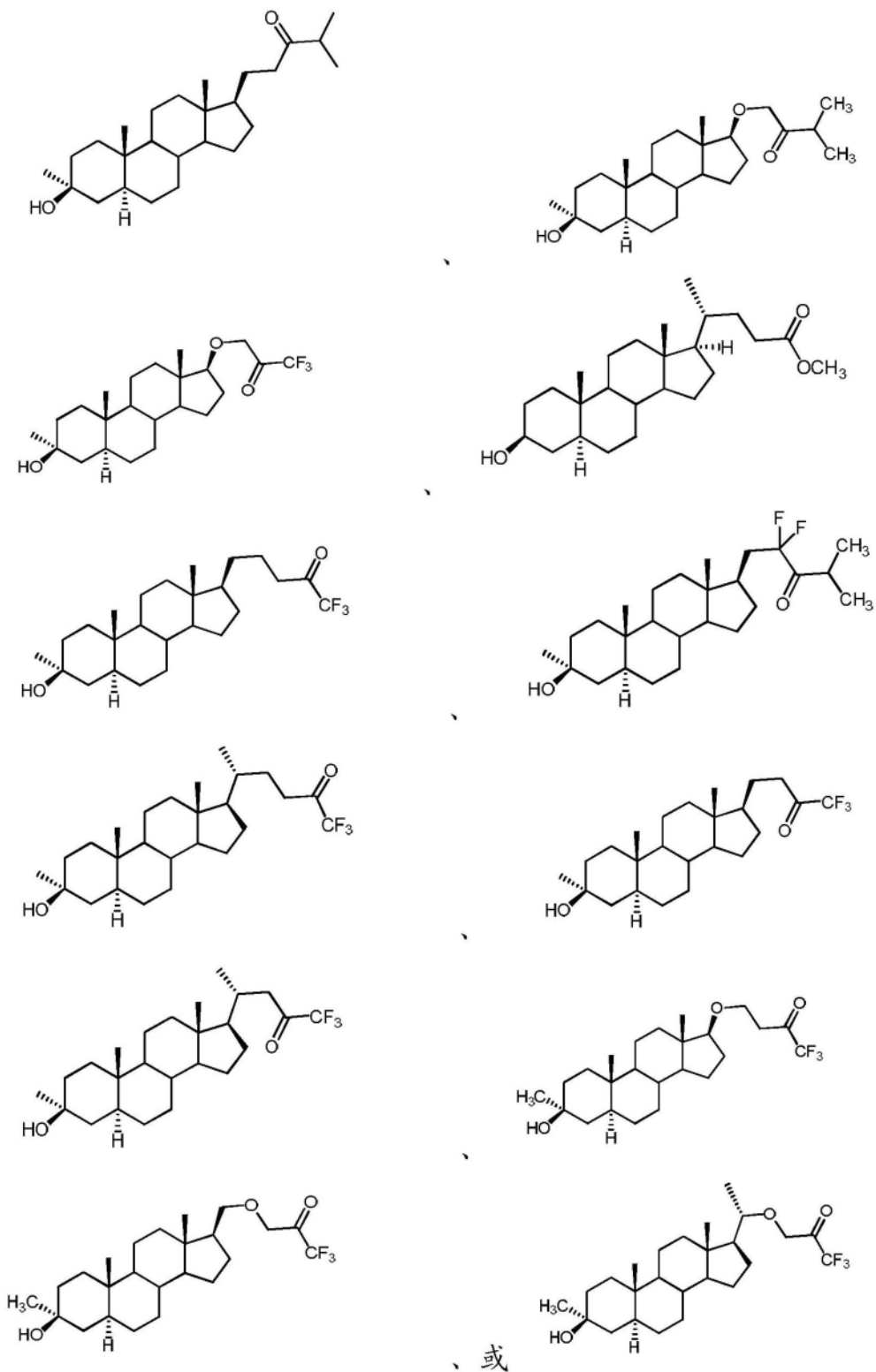
[0437]

或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体

异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0438] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

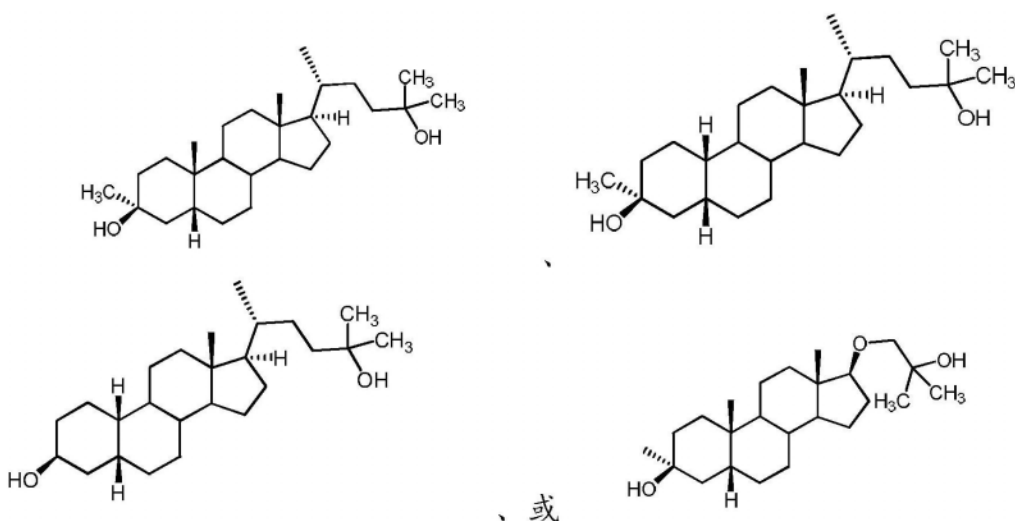
[0439]



[0440] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0441] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

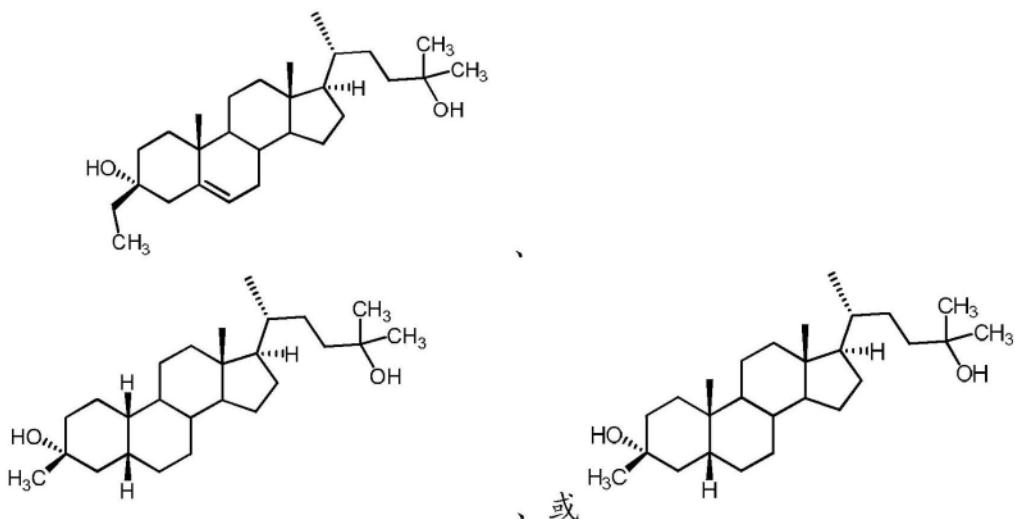
[0442]



[0443] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0444] 在一些实施方式中,所述化合物为下列化合物的任一种:

[0445]



[0446] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药、立体异构体、互变异构体、同位素变体、或N-氧化物、或它们的组合。

[0447] 在一些实施方式中,本发明的化合物为药学上可接受的盐。

[0448] 药物组合物

[0449] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包括药学上可接受的载体和有效量的式(I)的化合物。

[0450] 当用作药物时,本文中提供的化合物典型地以药物组合物的形式施用。这样的组合物可以药物领域中公知的方式制备且包括至少一种活性化合物。

[0451] 在一个实施方式中,关于所述药物组合物,所述载体为胃肠外载体,口服或局部(外用)载体。

[0452] 本发明还涉及本发明的化合物或其药物组合物用作药物或药剂。

[0453] 通常,本文中提供的化合物以治疗有效量施用。实际施用的化合物的量将典型地由医师根据相关情况决定,所述相关情况包括待治疗的病症,所选择的施用途径,所施用的

实际化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等。

[0454] 本文中提供的药物组合物可通过多种途径施用,包括口服的、直肠的、经皮的、皮下的、静脉内的、肌内的和鼻内的。取决于预期的递送途径,本文中提供的化合物优选地配制作作为可注射的或口服的组合物或者作为药膏、作为洗剂、或者作为贴剂(都用于经皮施用)。

[0455] 用于口服施用的组合物可采取整装(bulk)液体溶液或悬浮液、或者整装粉剂的形式。然而,更通常地,所述组合物以单位剂量形式提供以便于准确的剂量给药。术语“单位剂量形式”是指适合作为用于人受试者和其它哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,各单元包含与合适的药物赋形剂联合的计算为产生所需治疗效果的预定量的活性物质。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器、或者在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在这样的组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1-约50重量%或优选地约1-约40重量%),剩余部分为对于形成所需剂量给药形式有用的各种媒介物或载体以及加工助剂。

[0456] 适于口服施用的液体形式可包括合适的水性或非水媒介物以及缓冲剂、悬浮和分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括,例如,任意下列成分或具有类似性质的化合物:粘合剂例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂例如淀粉或乳糖,崩解剂例如褐藻酸、Primogel、或玉米淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁;助流剂例如胶体二氧化硅;甜味剂例如蔗糖或糖精;或调味剂例如薄荷、水杨酸甲酯、或橙味调味剂。

[0457] 可注射的组合物典型地基于可注射的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域中已知的其它可注射的载体。如前所述,在这样的组合物中活性化合物典型地为较少的组分,经常为约0.05-10重量%,剩余部分为可注射的载体等。

[0458] 经皮组合物典型地配制作作为局部软膏或乳膏,其包含活性成分,通常以约0.01-约20重量%、优选约0.1-约20重量%、优选约0.1-约10重量%、且更优选约0.5-约15重量%的量。当配制作作为软膏时,活性成分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基组合。或者,活性成分可与例如水包油乳膏基以乳膏配制。这样的经皮制剂是本领域中公知的且通常包括用于提升活性成分或制剂的稳定性的皮肤渗透的额外成分。所有这样的已知的经皮制剂和成分包括在本文中提供的范围内。

[0459] 本文中提供的化合物还可通过经皮装置施用。因此,经皮施用可使用贮存(reservoir)或多孔膜型、或者固体基质种类的贴剂实现。

[0460] 用于可口服施用的、可注射的或可局部施用的组合物的上述组分仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania的第8部分中,将该文献通过参考引入本文中。

[0461] 用于可口服施用的、可注射的或可局部施用的组合物的上述组分仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins的第8部分中,将该文献通过参考引入本文中。

[0462] 本发明的化合物还可以缓释形式或者从缓释给药体系施用。代表性的缓释材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0463] 本发明还涉及本发明的化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方式中,所述制剂包括水。在另一实施方式中,所述制剂包括环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由6、7和8个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精,其在连接的糖部分上任选地包括一个或多个取代基,其包括,但不限于,甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方式中,所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精,例如,磺丁基醚 β -环糊精,也称作 **Captisol®**。参见,例如,U.S.5,376,645。在一些实施方式中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精。在更具体的实施方式中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精(在水中10-50%)。

[0464] 本发明还涉及本发明的化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸为形成无毒的酸加成盐,即,包含药理学上可接受的阴离子的盐例如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等的酸。

[0465] 下列制剂实例说明可根据本发明制备的代表性的药物组合物。然而,本发明不限于下列药物组合物。

[0466] 示例性制剂1-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为240-270mg片剂(每片剂80-90mg活性化合物)。

[0467] 示例性制剂2-胶囊:可将本发明的化合物作为干燥粉末与淀粉稀释剂以约1:1的重量比混合。将混合物填充到250mg胶囊中(每胶囊125mg活性化合物)。

[0468] 示例性制剂3-液体:可将本发明的化合物(125mg)与蔗糖(1.75g)和黄原胶(4mg)混合,且可将所得混合物共混、通过No.10筛目美国筛、然后与预先制造的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11:89,50mg)在水中的溶液混合。将苯甲酸钠(10mg)、调味剂和着色剂用水稀释并在搅拌下添加。然后可添加充足的水以产生5mL的总体积。

[0469] 示例性制剂4-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为450-900mg片剂(150-300mg活性化合物)。

[0470] 示例性制剂5-注射剂:可将本发明的化合物溶解或悬浮在缓冲无菌盐水可注射的水性介质中至约5mg/mL的浓度。

[0471] 示例性制剂6-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为90-150mg片剂(每片剂30-50mg活性化合物)。

[0472] 示例性制剂7-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为30-90mg片剂(每片剂10-30mg活性化合物)。

[0473] 示例性制剂8-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为0.3-30mg片剂(每片剂0.1-10mg活性化合物)。

[0474] 示例性制剂9-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为150-240mg片剂(每片剂50-80mg活性化合物)。

[0475] 示例性制剂10-片剂:可将本发明的化合物作为干燥粉末与干的明胶粘合剂以约1:2的重量比混合。添加较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。将混合物在压片机中成型为270-450mg片剂(每片剂90-150mg活性化合物)。

[0476] 注射剂剂量水平范围为约0.1mg/kg/小时到至少10mg/kg/小时,都是对于约1-约120小时且尤其是24-96小时。还可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多的预加载推注(大丸剂,preloading bolus)以实现适当的稳态水平。对于40-80kg的人患者,不期望最大总剂量超过约2g/天。

[0477] 对于长期病症的预防和/或治疗,治疗方案通常展开许多月或年,因此为了患者的方便和耐受性,口服剂量给药是优选的。对于口服剂量给药,每天一到五次、和尤其是两到四次、且典型地三次口服剂量是代表性的方案。使用这些剂量给药模式,各剂量提供约0.01-约20mg/kg的本文中提供的化合物,其中优选的剂量各自提供约0.1-约10mg/kg且尤其是约1-约5mg/kg。

[0478] 经皮剂量通常选择成提供与使用注射剂量所实现的类似或比其低的血液水平(血中浓度)。

[0479] 当用于预防CNS-障碍的发作时,将本文中提供的化合物向处于病症发展的风险中的受试者施用,典型地在医师的建议和监督下,以上面描述的剂量水平。处于特别的病症发展的风险中的受试者通常包括具有所述病症的家族史的那些、或者已被基因检测或筛查确定对于特别易受所述病症发展的那些。

[0480] 治疗和使用方法

[0481] 早期研究(参见,例如,Gee et al.,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))证明一些3 α -羟基化的类固醇作为GRC调节剂的效力比已报道的其它物质高出数量级(参见,例如,Majewska et al.,Science232:1004-1007(1986);Harrison et al.,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。Majewska等和Harrison等教导3 α -羟基化的-5-还原的类固醇仅能够实现低得多的功效水平。体外和体内实验数据现已证明这些类固醇的高效力容许它们在经由GRC的脑兴奋性的调节中是治疗上有用的(参见,例如,Gee et al.,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987);Wieland et al.,Psychopharmacology 118(1):65-71(1995))。

[0482] 多种合成类固醇还已制备成神经活性类固醇。参见,例如,美国专利No.5,232,917,其公开了在以治疗有益的方式治疗如下中有用的神经活性类固醇化合物:应激、焦虑、失眠症、发作性疾病、和心境障碍,其受GRC-活性剂作用,例如抑郁症。而且,先前已证明这些类固醇在GRC上的独特位点处相互作用,所述独特位点不同于其它已知的相互作用位点(例如,巴比妥酸盐、苯并二氮革和GABA),在所述其它已知的相互作用位点中先前已经得出对应激、焦虑、睡眠、心境障碍和发作性疾病的治疗有益效果(参见,例如,Gee,K.W.and Yamamura,H.I.,“Benzodiazepines and Barbiturates:Drugs for the Treatment of Anxiety,Insomnia and Seizure Disorders”,Central Nervous System Disorders,Horvell,ed.,Marcel-Dekker,New York(1985),pp.123-147;Lloyd,K.G.and Morselli,P.L.,“Psychopharmacology of GABAergic Drugs”,Psychopharmacology:The Third Generation of Progress,H.Y.Meltzer,ed.,Raven Press,N.Y.(1987),pp.183-195;和Gee et al.,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987)。由于这些化合物

的持续时间、效力和口服活性 (以及其它的施用形式), 它们是合乎需要的。

[0483] 因此, 本文中提供的化合物和药物组合物发现作为用于预防和/或治疗在包括人和非人哺乳动物的哺乳动物中的CNS病症的疗法的用途。因此, 且如前所述的, 本发明在其范围内包括并延及所述的治疗方法、以及用于这样的方法的化合物、以及这样的化合物在制备对于这样的方法有用的药剂中的用途。预期本发明的新型 3α -和 3β -羟基类固醇可用作NMDA受体的负别构调节剂(NAM) 且因此对于预防和/或治疗广泛的CNS病症可为有用的。

[0484] 在一个方面中, 本发明的化合物被设计作为治疗剂, 例如, 用于哺乳动物中的CNS病症的治疗, 例如用于精神分裂症、抑郁症、双相型障碍(例如I和/或II)、情感分裂性精神障碍、心境障碍、焦虑障碍、人格障碍、精神病、强迫性障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、自闭症谱系障碍(ASD)、精神抑郁症(轻度抑郁症)、社交焦虑障碍、强迫症(OCD)、疼痛(例如疼痛综合征或障碍)、睡眠障碍、记忆障碍、痴呆、阿尔茨海默病、发作性疾病(例如癫痫)、创伤性脑损伤(TBI)、中风、成瘾性障碍(例如对鸦片剂、可卡因、和/或酒精的上瘾)、自闭症、亨廷顿舞蹈症、失眠症、帕金森病、戒断综合征、或耳鸣的治疗。在一些实施方式中, 本发明的化合物在抑郁症、焦虑、心境障碍、睡眠障碍、记忆障碍、创伤性脑损伤、中风、癫痫和精神分裂症的治疗中是有用的。

[0485] 在另一方面中, 提供治疗易受与脑兴奋性有关的病症或者被其折磨的哺乳动物的方法, 该方法包括施用有效量的本文中描述的药物组合物的一种或多种。

[0486] 在又一方面中, 提供本发明的化合物作为药物, 例如, 尤其是在上述病症和疾病的治疗或预防中的药物的用途。

[0487] 在再一方面中, 提供用于上述病症和疾病之一的治疗或预防的药剂的制造方法。

[0488] 在再一方面中, 本发明提供用于预防、治疗、改善或控制疾病或病症的方法, 其包括向需要这样的预防、治疗、改善或控制的受试者施用预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药物组合物。

[0489] 在又一方面中, 本发明提供本发明的化合物在制造用于治疗与脑兴奋性有关的疾病或病症的药剂中的用途。在一个实施方式中, 所述疾病或病症选自抑郁症、焦虑、精神分裂症、睡眠障碍、记忆障碍和心境障碍。

[0490] 在又一方面中, 本发明提供治疗哺乳动物例如人以治疗与脑兴奋性有关的疾病的方法, 包括用有效量的本发明的化合物或其组合物治疗所述哺乳动物。

[0491] 在又一方面中, 本发明提供本发明的化合物和另外的药理学活性剂的组合。

[0492] 本文中提供的化合物可作为唯一的活性剂施用或者它们可与其它剂组合施用。组合施用可通过对本领域技术人员是明晰的任何技术进行, 包括例如单独、顺序、同时和交替施用。

[0493] 实施例

[0494] 为了可更充分地理解本文中描述的发明, 阐述下列实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例以说明本文中提供的化合物、药物组合物和方法, 且其将不以任何方式解释为限制它们的范围。

[0495] 原料和方法

[0496] 本文中提供的化合物可使用下列总体方法和程序由可容易地得到的原料制备。将理解, 在给出典型的或优选的工艺条件(即, 反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力

等)之处,也可使用其它工艺条件,除非另外说明。最佳反应条件可随着所使用的具体反应物或溶剂变化,但这样的条件可由本领域技术人员通过常规的优化确定。

[0497] 另外,如对于本领域技术人员将是明晰的,常规的保护基团对于防止一些官能团经历不期望的反应可为必要的。对于具体官能团的合适的保护基团以及对于保护和脱保护的合适的条件的选择是本领域中公知的。例如,许多保护基团以及它们的引入和除去描述在T.W.Greene and P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991及其中引用的参考文献中。

[0498] 本文中提供的化合物可通过已知的标准程序分离和纯化。这样的程序包括(但不限于)重结晶、柱色谱法或HPLC。以关于本文中已经列出的代表性的取代的二苯基酰胺的制备的细节提出以下方案。本文中提供的化合物可通过有机合成领域的技术人员由已知的或可商购得到的原料和试剂制备。

[0499] 本文中提供的对映异构体纯的化合物可根据本领域技术人员已知的任何技术制备。例如,它们可由合适的光学纯的前体通过手性或非对称合成制备,或者由外消旋物通过任何常规的技术例如通过使用手性柱的色谱分离、TLC、或者通过非对映异构体的制备、其分离和所需对映异构体的再生获得。参见,例如,J.Jacques,A.Collet and S.H.Wilen的“*Enantiomers, Racemates and Resolutions*”(Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H.Wilen, A.Collet, and J.Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E.L.Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 和S.H.Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L.Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L.Eliel, Samuel H.Wilen and Lewis N.Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), 和 *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nögrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY)。

[0500] 在一些实施方式中,本发明的对映异构体纯的化合物可通过外消旋物与合适的光学活性的酸或碱的反应获得。合适的酸或碱包括在如下中描述的那些:Bighley et al., 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol.13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H.Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95:512; 和 *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, 将其内容全部通过参考特此引入。

[0501] 取决于所采用的具体的酸拆分剂和所使用的具体的酸对映异构体的溶解度性质,对映异构体纯的化合物还可从结晶的非对映异构体或从母液收取。这样收取的具体化合物的身份(鉴别, identity)和光学纯度可通过偏振测定法或本领域中已知的其它分析方法确定。然后可例如通过色谱法或分级结晶分离非对映异构体,并且通过用合适的碱或酸处理再生所需的对映异构体。其它对映异构体可由外消旋物以类似方式获得或者由第一分离的母液建立(work up)。

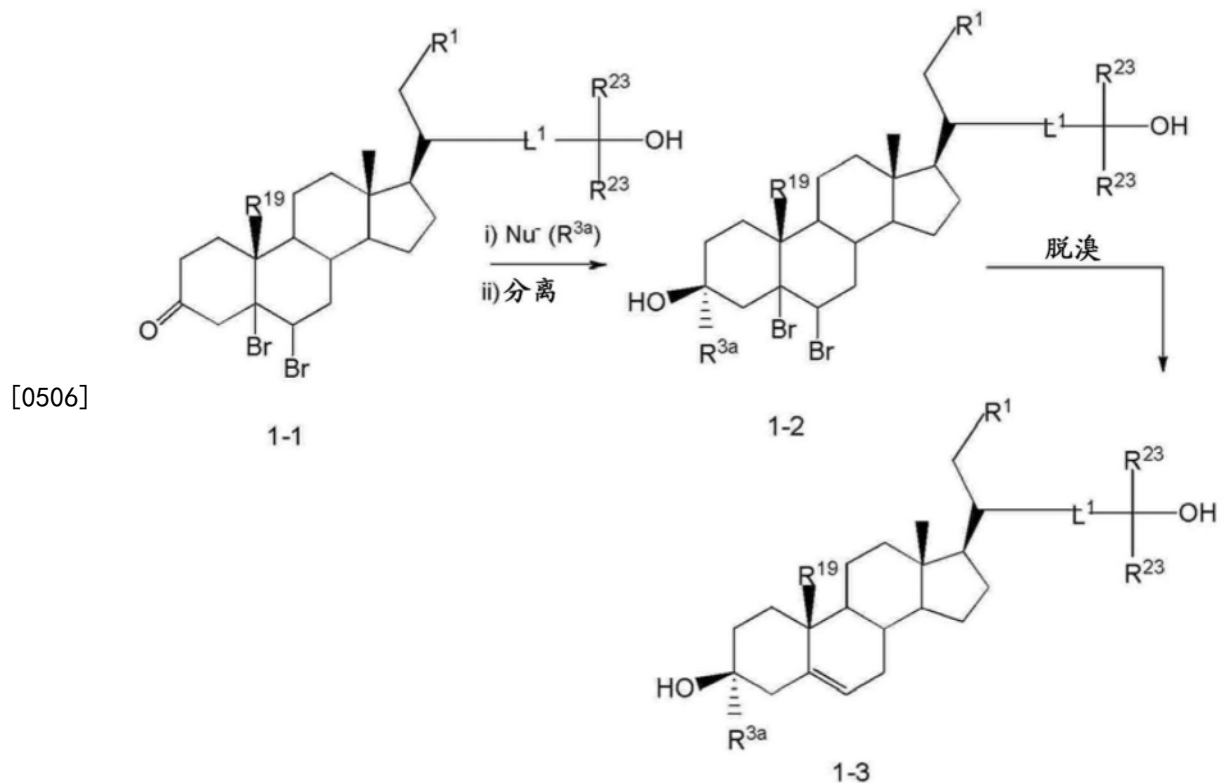
[0502] 在一些实施方式中,对映异构体纯的化合物可由外消旋化合物通过手性色谱法分离。用于对映异构体的分离中的各种手性柱和洗脱剂是可得到的且用于分离的合适条件可通过本领域技术人员已知的方法经验地确定。可用于本文中提供的对映异构体的分离的示

例性的手性柱包括,但不限于,CHIRALCEL® 0B、CHIRALCEL® 0B-H、CHIRALCEL® 0D、CHIRALCEL® 0D-H、CHIRALCEL® 0F、CHIRALCEL® 0G、CHIRALCEL® 0J和CHIRALCEL® 0K。

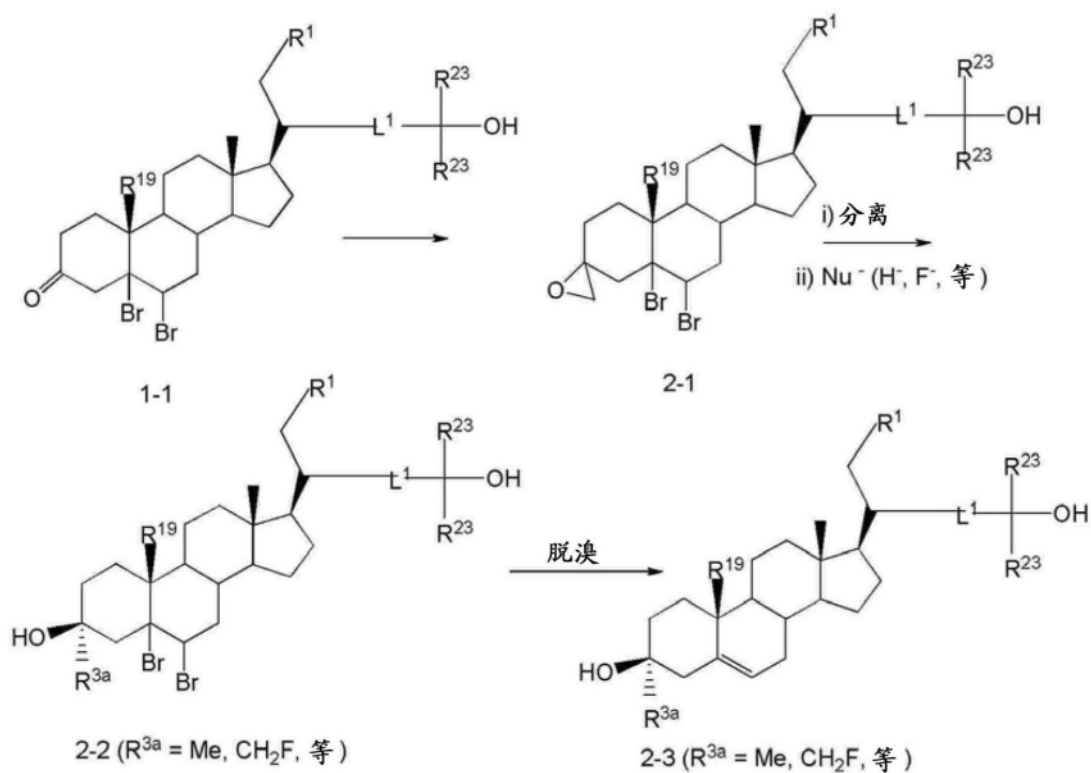
[0503] 合成程序

[0504] 用于制备本发明的化合物的总体方法被提供作为本发明的进一步实施方式并在概括的方案1-13和实施例1-36中说明。对于方案1-13,如果未定义,则R'为烷基,R²³为R^{23a}或R^{23b};且X¹、L¹、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{23a}和R^{23b}如本文中所描述的。

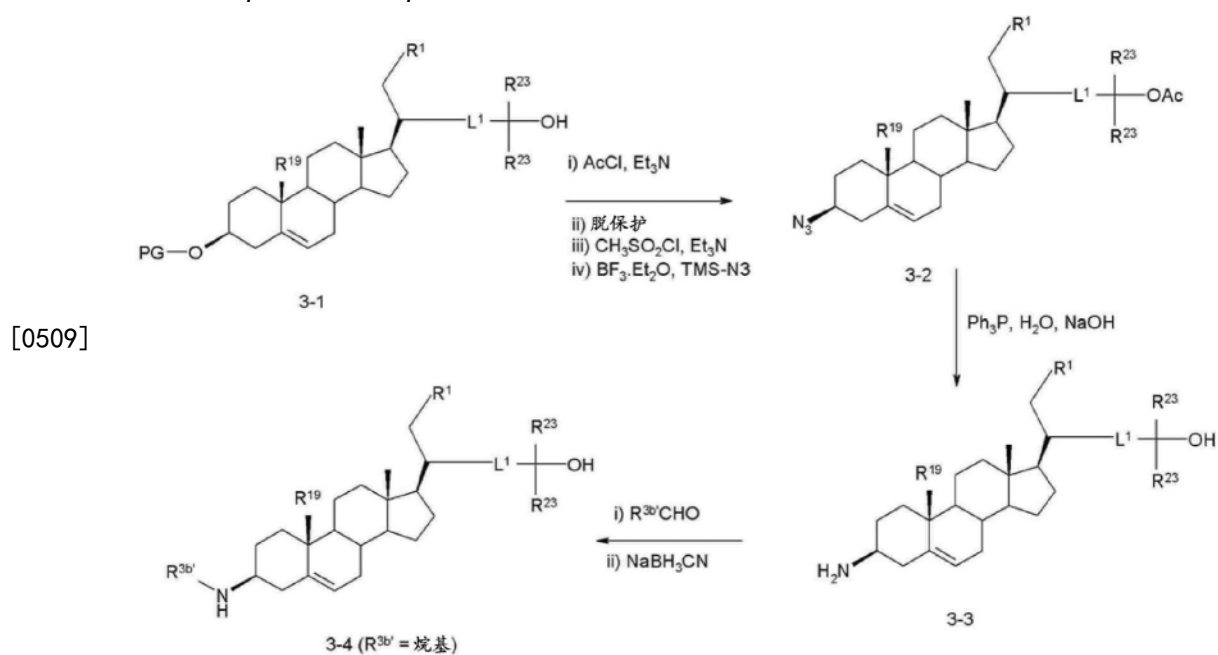
[0505] 方案1.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成



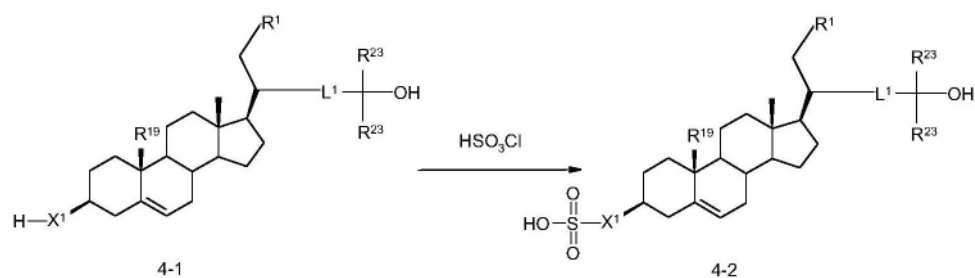
[0507] 方案2.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成



[0508] 方案3. 3β -氨基-和 3β -烷基氨基类固醇的合成

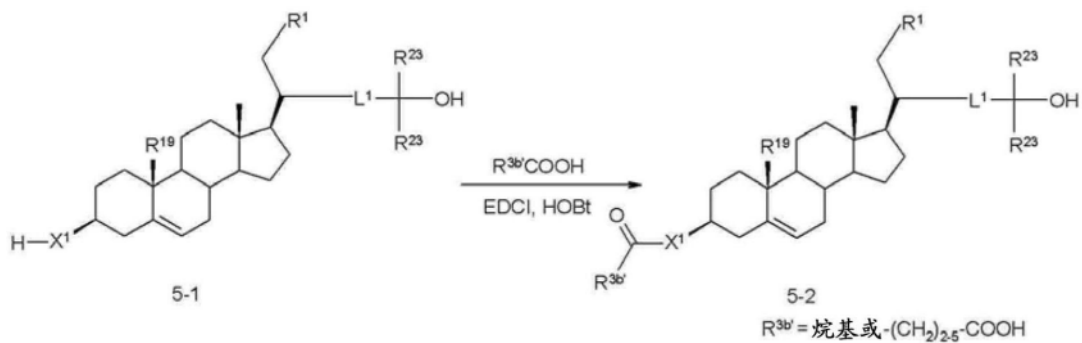


[0510] 方案4. 类固醇硫酸酯的合成



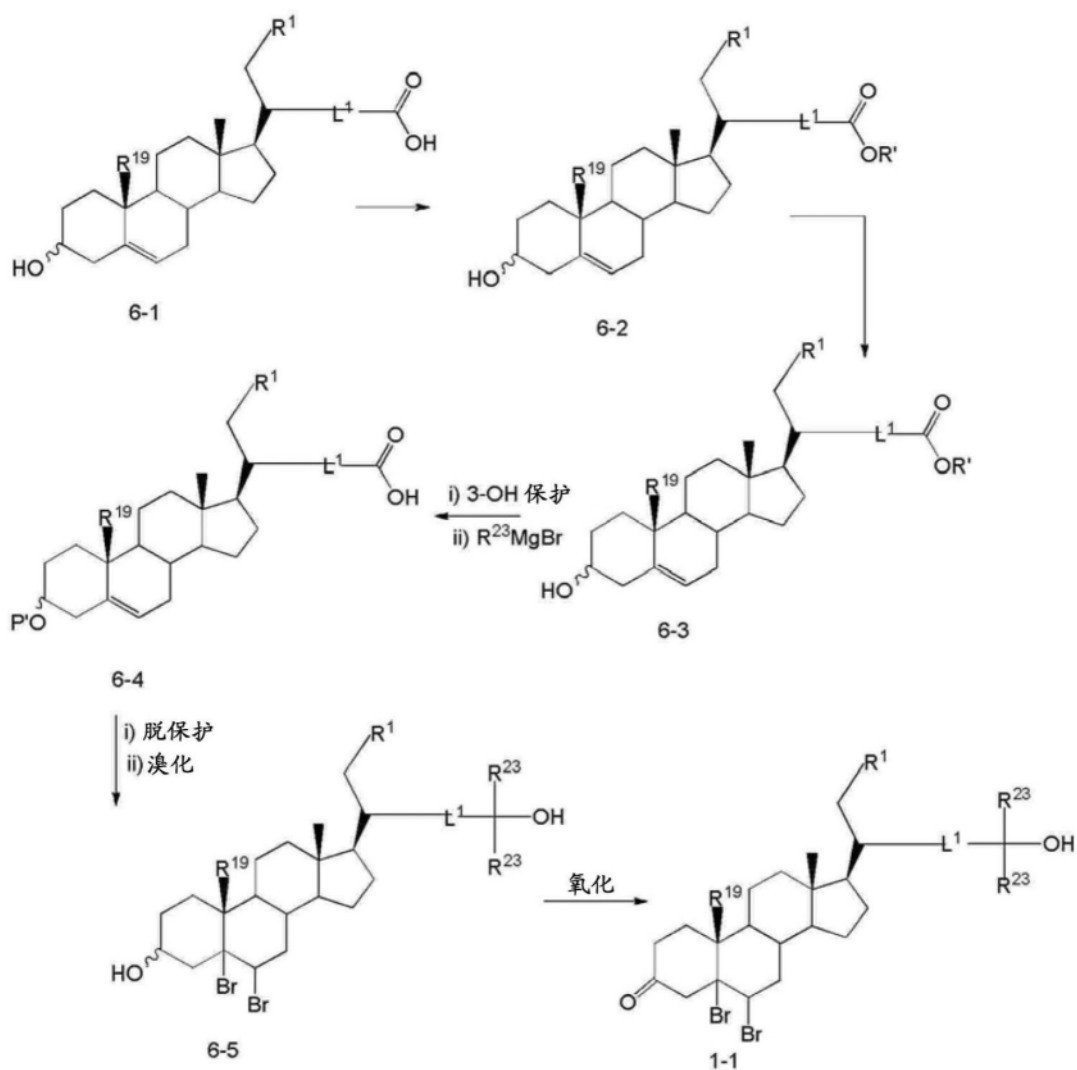
[0511] 方案5.类固醇3 β -酯和酰胺的合成

[0512]

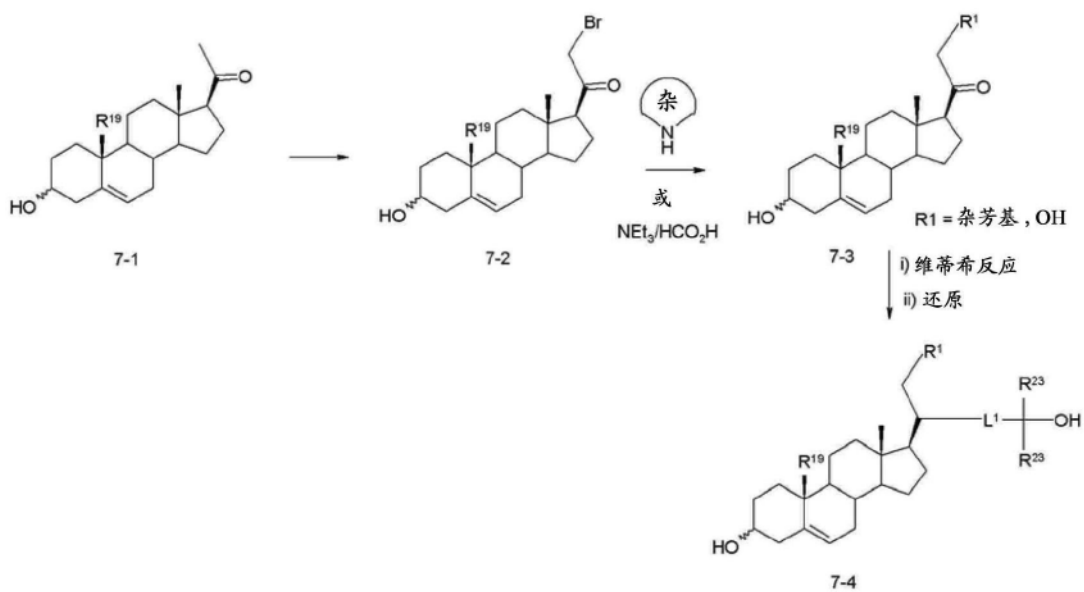


[0513] 方案6.3-氧代类固醇的合成

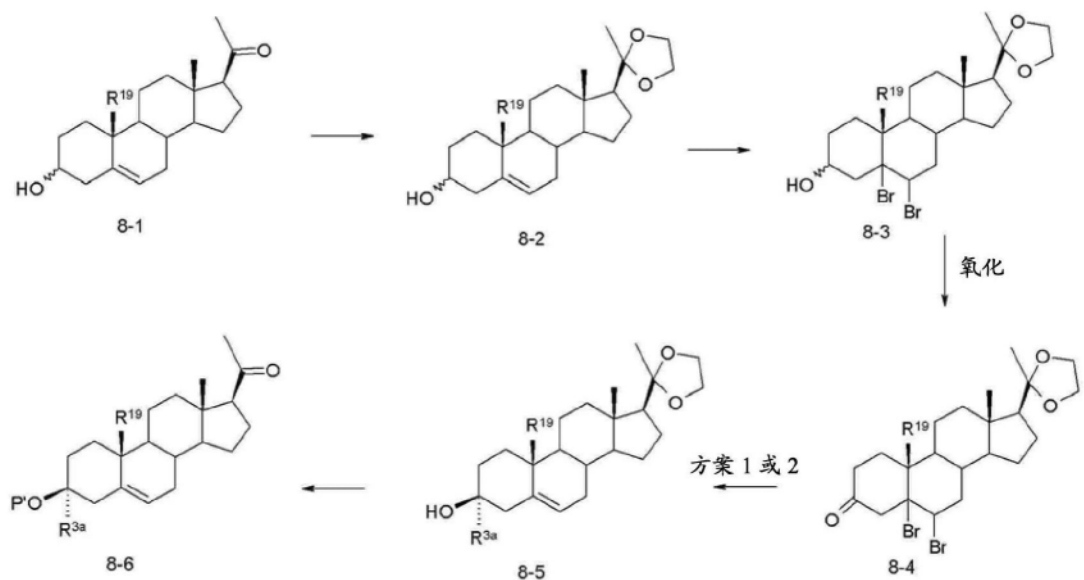
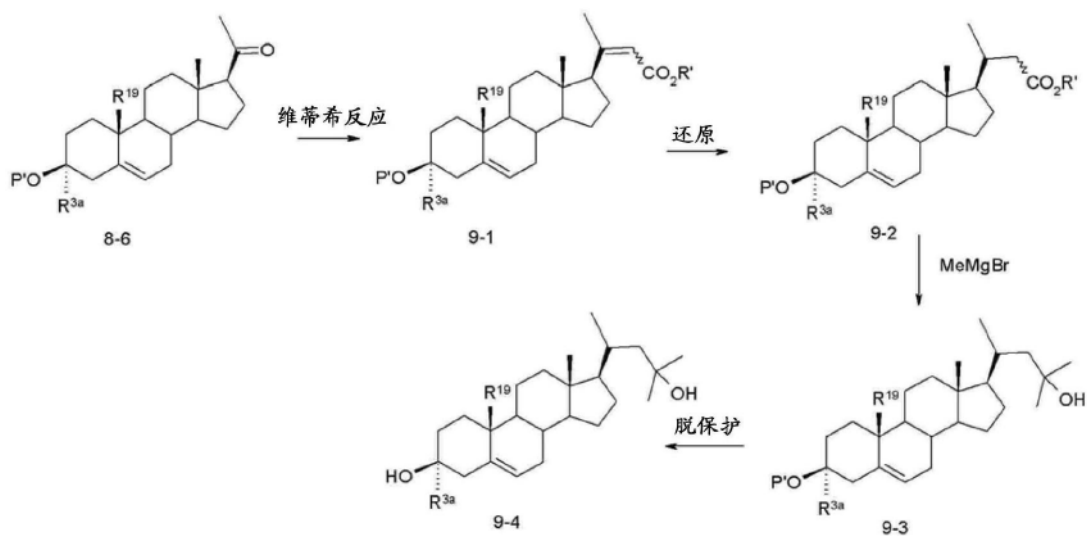
[0514]

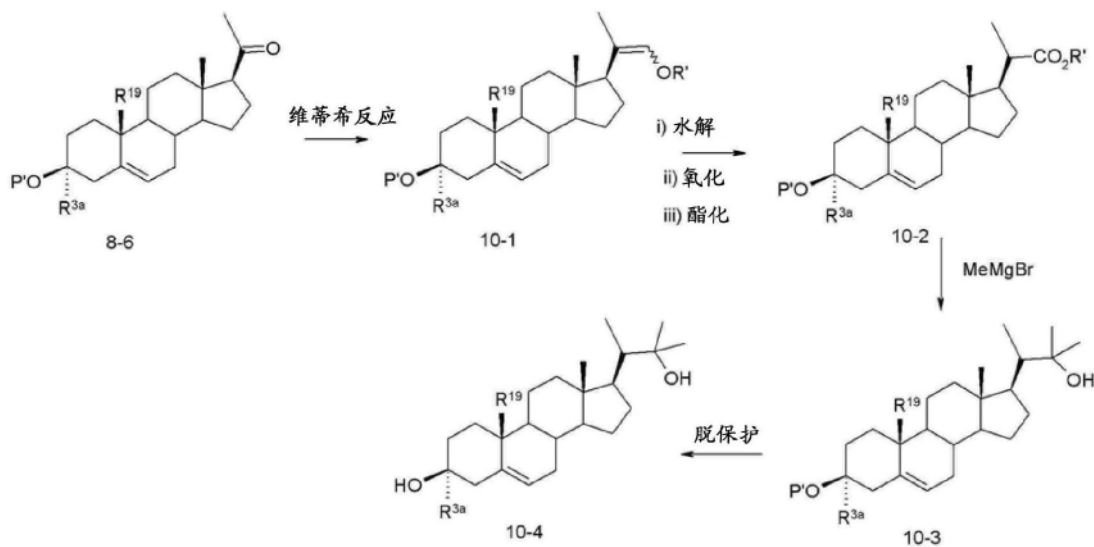
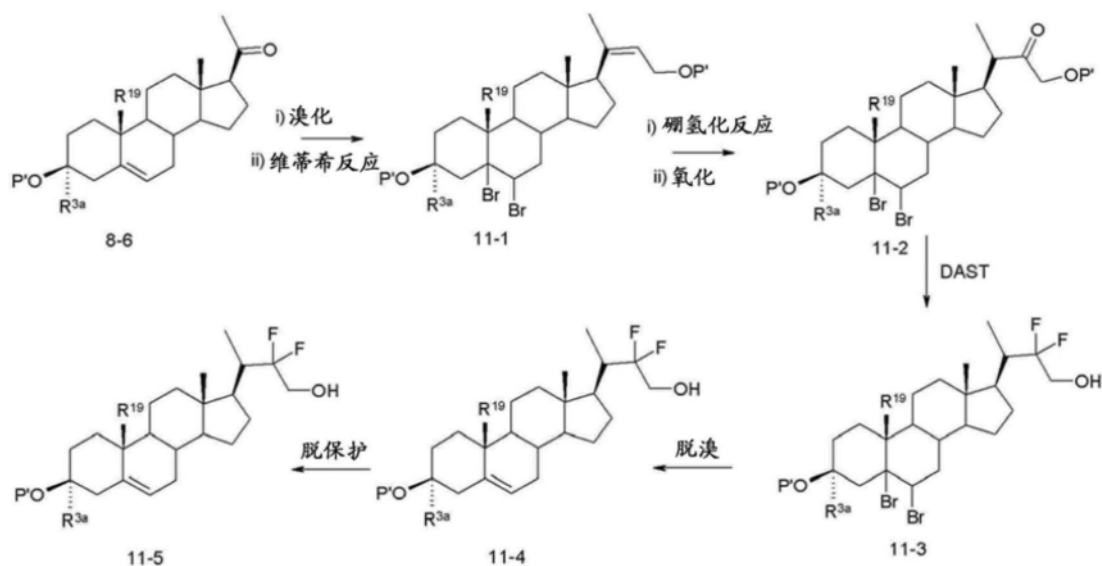
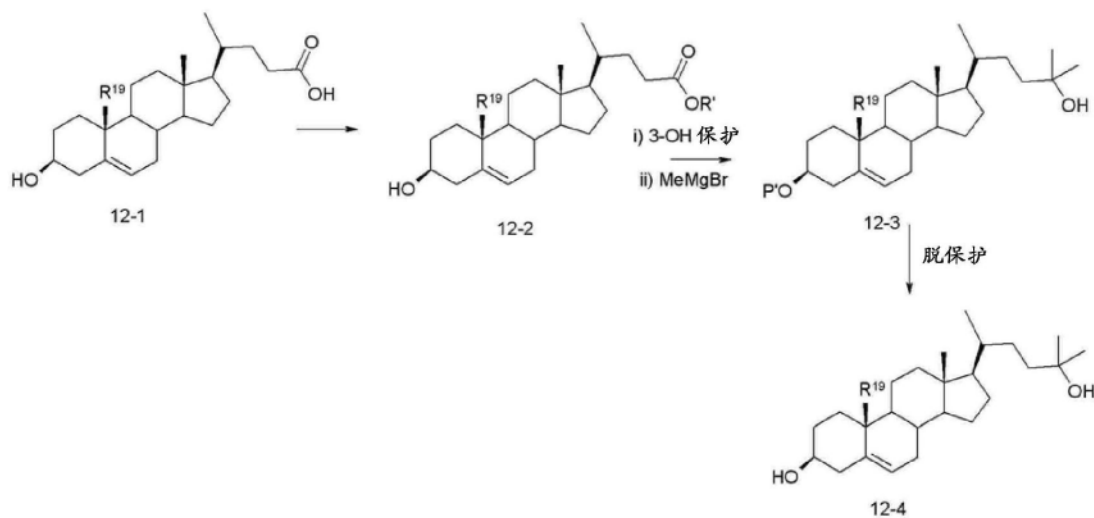
[0515] 方案7.21-杂芳基-3 β -羟基类固醇的合成

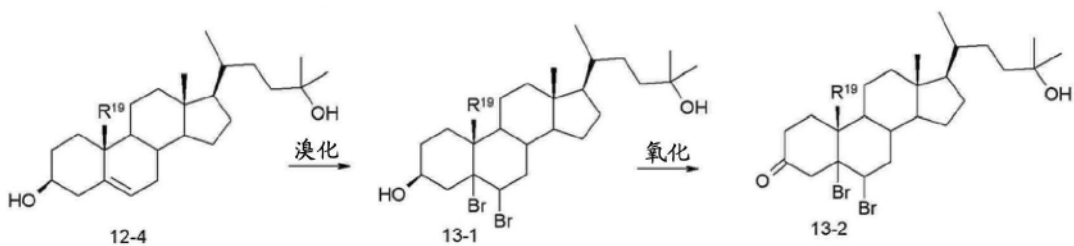
[0516]

[0517] 方案8.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成

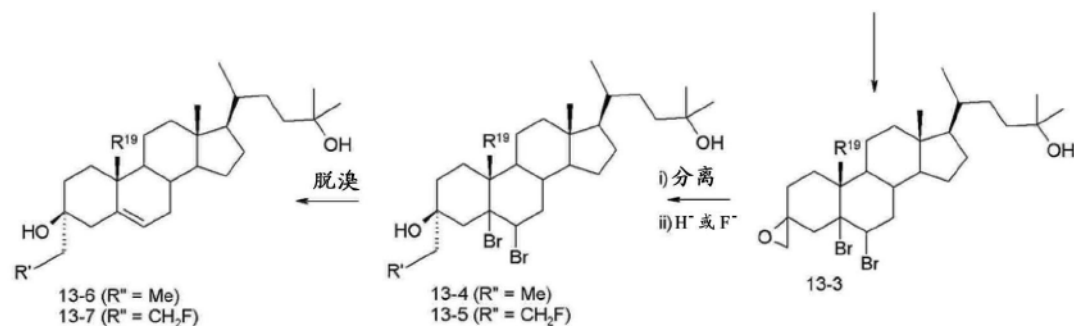
[0518]

[0519] 方案9.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成

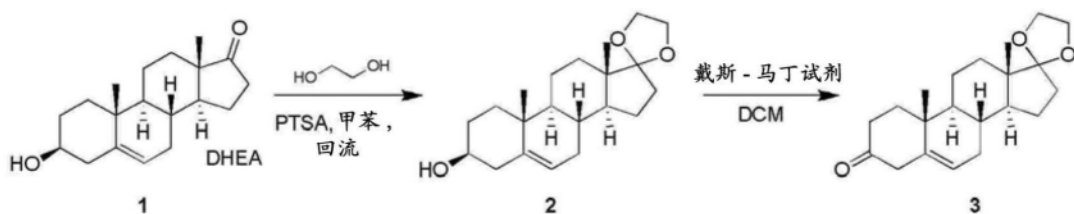
[0520] 方案10.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成[0522] 方案11.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成[0523] 方案12.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成[0524] 方案13.3 α -取代的-3 β -羟基类固醇的合成



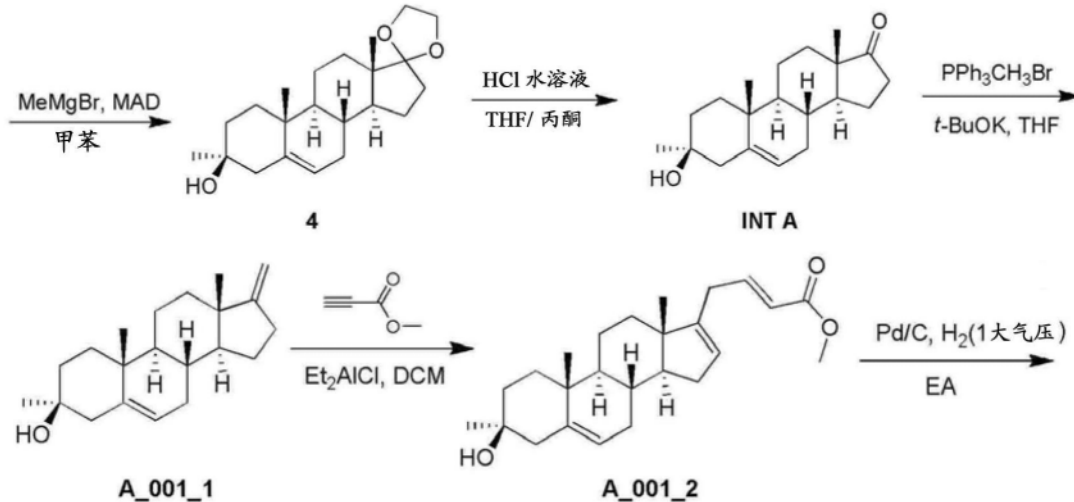
[0525]



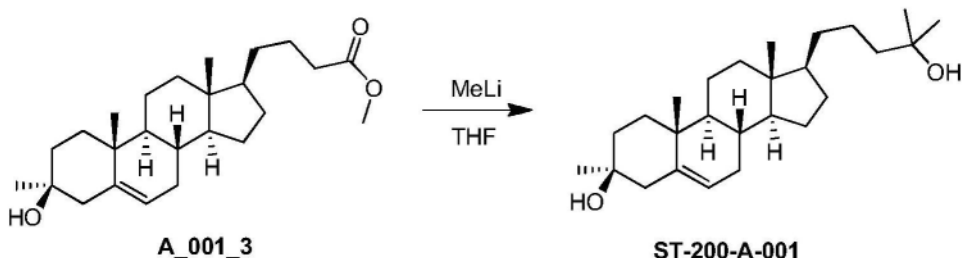
[0526] 实施例1. 化合物ST-200-A-001的制备



[0527]



[0528]



[0529] 化合物2的制备: 向酮1 (50.0g, 0.17mol, 1.0eq) 和乙二醇 (62mL) 在甲苯 (600mL) 中的溶液添加对甲苯磺酸 (1.4g, 7.28mmol)。用迪安-斯达克分水器 (trap) 将反应混合物在回流下加热过夜。LCMS显示原料被完全消耗。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (500mL) 稀释,

并用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL×2)和盐水(300mL×2)洗涤。将有机相通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物2(64.0g,100%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.35(d,J=5.6Hz,1H),3.97-3.82(m,4H),3.59-3.47(m,1H),2.34-2.21(m,2H),2.06-1.94(m,2H),1.90-1.74(m,3H),1.73-1.64(m,1H),1.63-1.33(m,10H),1.32-1.19(m,1H),1.14-1.03(m,1H),1.01(s,3H),0.99-0.93(m,1H),0.86(s,3H)。

[0530] 化合物3的制备:在0℃向化合物2(32g,96mmol,1.0eq)在干燥CH₂Cl₂(1200mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁试剂(Dess-Martin)(81g,192mmol,2.0eq)。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。TLC(PE:EA=3:1)显示原料被完全消耗。将混合物用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃=1:3水溶液(1L)猝灭。将有机相用盐水(500mL)洗涤并通过Na₂SO₄干燥,且将溶剂蒸发以获得粗制产物3(33.0g,100%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.34(d,J=5.2Hz,1H),3.77-4.00(m,4H),3.19-3.39(m,1H),2.83(dd,J=16.44,2.13Hz,1H),2.38-2.59(m,1H),2.21-2.37(m,1H),1.95-2.09(m,3H),1.54-1.73(m,4H),1.74-1.90(m,2H),1.37-1.51(m,3H),1.21-1.34(m,2H),1.19(s,3H),0.98-1.12(m,1H),0.83-0.93(m,3H)。

[0531] MAD的制备:在室温下向化合物5(96g,436mmol,1.0eq)在甲苯(300mL)中的溶液添加AlMe₃溶液(109mL,218mmol,0.5eq,在己烷中2M),在此时立即放出甲烷气体。所得混合物在室温下搅拌1小时并在没有任何纯化的情况下作为在甲苯中的MAD溶液用于下一步骤中。

[0532] 化合物4的制备:在氮气下在-78℃在1小时的期间向MAD(218mmol,2.3eq,新制备的)在甲苯(300mL)中的溶液滴加化合物4(33g,96mmol,1.0eq)在甲苯(100mL)中的溶液。然后,将反应混合物搅拌30分钟,在-78℃滴加MeMgBr溶液(205mL,288mmol,3.0eq,在甲苯中1.4M)。将反应混合物温热至-40℃并在该温度下搅拌3小时。TLC(PE:EA=3:1)显示原料被完全消耗。将混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液(200mL)中并用EA(150mL×2)萃取。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥,并将溶剂蒸发以获得粗制产物。将粗制产物通过用PE:EA(15:1)洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的产物(7.64g,22%)。

[0533] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.30(d,J=5.2Hz,1H),3.75-4.04(m,4H),2.42(d,J=13.6Hz,1H),1.88-2.12(m,3H),1.73-1.86(m,2H),1.64-1.72(m,2H),1.52-1.63(m,4H),1.35-1.51(m,4H),1.19-1.32(m,1H),1.12-1.18(m,1H),1.10(s,3H),0.99-1.03(m,3H),0.92-0.98(m,1H),0.86(s,3H)。

[0534] 化合物INT A:向化合物4(6.0g,17.3mmol,1.0eq)在THF(200mL)中的溶液添加HCl水溶液(35mL,1M)和丙酮(35mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC(PE:EA=3:1)指示反应是完全的。然后将反应混合物用EA(200mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)洗涤,通过Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发以给出产物(5.2g,99.2%)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.27(d,J=6.8Hz,1H),2.45-2.35(m,2H),2.09-1.84(m,4H),1.82-1.57(m,6H),1.50-1.35(m,4H),1.26-1.08(m,4H),1.05(s,3H),0.95(s,3H),0.86(s,3H)。

[0535] 化合物A_001_1:在室温下向PPh₃CH₃Br(28.3g,79.35mmol)在THF(50mL)中的溶液添加t-BuOK(8.96g,79.35mmol)在THF(20mL)中的溶液。在搅拌1小时之后,滴加溶解在THF(10mL)中的INT A(4.0g,13.22mmol)。将反应混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温并用饱和NH₄Cl猝灭,用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩以给出粗制产物,

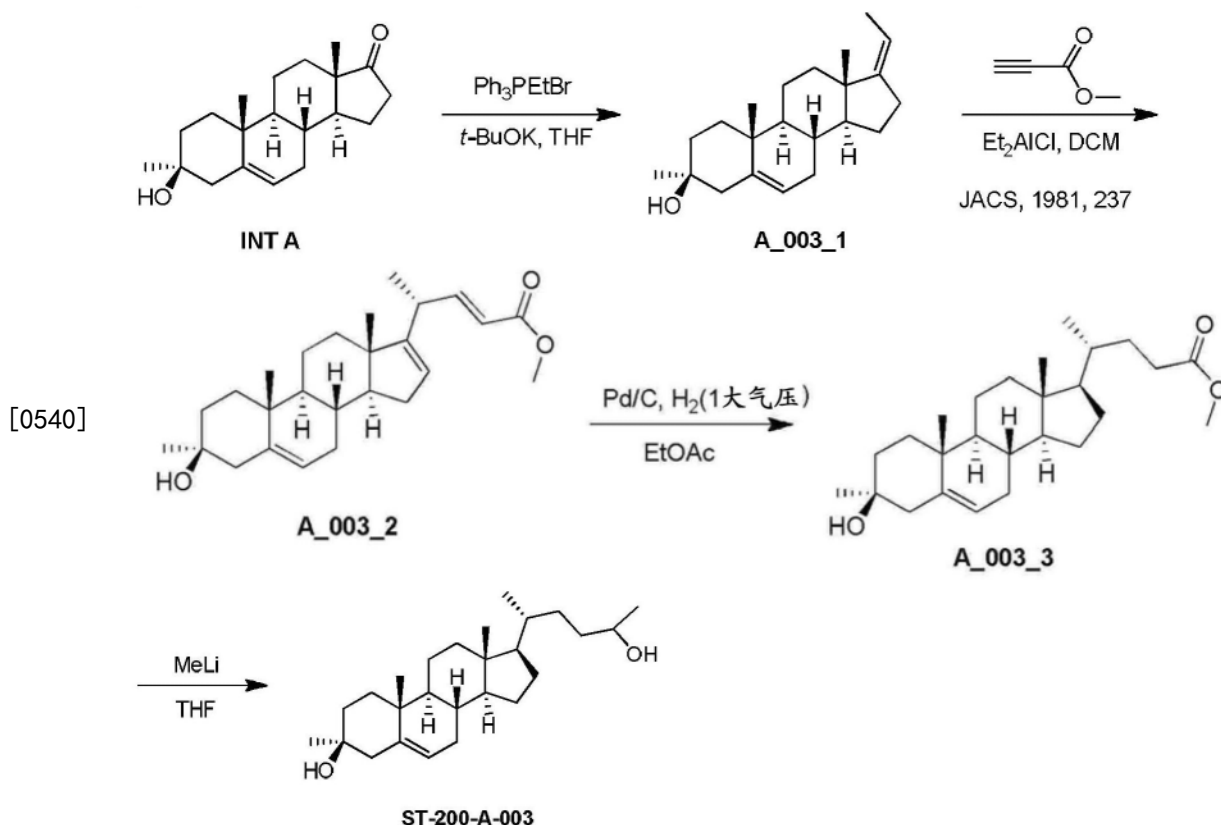
其通过快速柱色谱法 (PE/EA=15/1) 纯化以获得作为白色固体的化合物A_001_1 (3.2g, Y=80%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.65-4.64 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.68-1.49 (m, 7H), 1.40-1.15 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.80 (s, 3H)。

[0536] 化合物A_001_2的制备: 在25℃在搅拌下向化合物A_001_1 (300mg, 1.0mmol, 1.0eq) 和丙炔酸甲酯 (250mg, 3.0mmol, 3.0eq) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液滴加Et₂AlCl (4mL, 4.0mmol, 4.0eq, 在甲苯中1M), 然后将反应混合物搅拌过夜。TLC (PE/EA=3/1) 指示原料被完全消耗。将溶液用洗涤饱和NaHCO₃水溶液 (5mL) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以提供粗制产物, 其通过用PE:EA (15:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的所需产物 (200mg, 52%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ7.03-6.97 (m, 1H), 5.86 (dd, J₁=1.2Hz, J₂=15.6Hz, 1H), 5.35 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.13-1.95 (m, 3H), 2.00-1.40 (m, 11H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 3H), 0.78 (s, 3H)。

[0537] 化合物A_001_3的制备: 在N₂下向化合物A_001_2 (192mg, 0.5mmol, 1.0eq) 在EA (5mL) 中的溶液添加Pd/C (5%, 40mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。然后将混合物在30℃下在H₂气球 (气缸) 下搅拌1小时。TLC (PE:EA=3:1) 显示反应是完全的。将悬浮液过滤通过硅藻土垫并将该垫用EA (5mL×2) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以给出作为白色粉末的产物 (185mg, 95%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.31 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.55-1.30 (m, 6H), 1.30-1.13 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.75 (m, 4H), 0.58 (s, 3H)。

[0538] 化合物ST-200-A-001的制备: 在-78℃在氮气下向化合物A_001_3 (150mg, 0.386mmol, 1.0eq) 在THF (5mL) 中的溶液滴加MeLi (2mL, 3.200mmol, 8.3eq, 在THF中1.6M)。在滴加之后, 将反应混合物温热至-40℃并搅拌1小时。TLC (PE:EA=3:1) 显示反应是完全的。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 猝灭, 用EA (10mL×2) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以提供粗制产物, 其通过用PE:EA (10:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的产物 (91mg, 60%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.43 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.11-1.04 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.58 (s, 3H)。

[0539] 实施例2. 化合物ST-200-A-003的制备



[0541] 化合物A_003_1的制备:在0℃在N₂下向Ph₃PEtBr (12.25g, 33.00mmol, 10.0eq) 在干燥THF (15mL) 中的溶液滴加t-BuOK (3.70g, 33.00mmol, 10.0eq) 在干燥THF (10mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。然后滴加INT A (1.00g, 3.31mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的溶液并将所得混合物在70℃搅拌4小时。TLC (PE:EA=3:1) 指示原料被完全消耗。将反应用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 猝灭并用EA (30mL×2) 萃取。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物通过在硅胶上的柱色谱法 (洗脱液:PE:EA=12:1) 纯化以给出作为白色粉末的产物 (900mg, 90.9%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.81-1.45 (m, 14H), 1.30-1.15 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)。

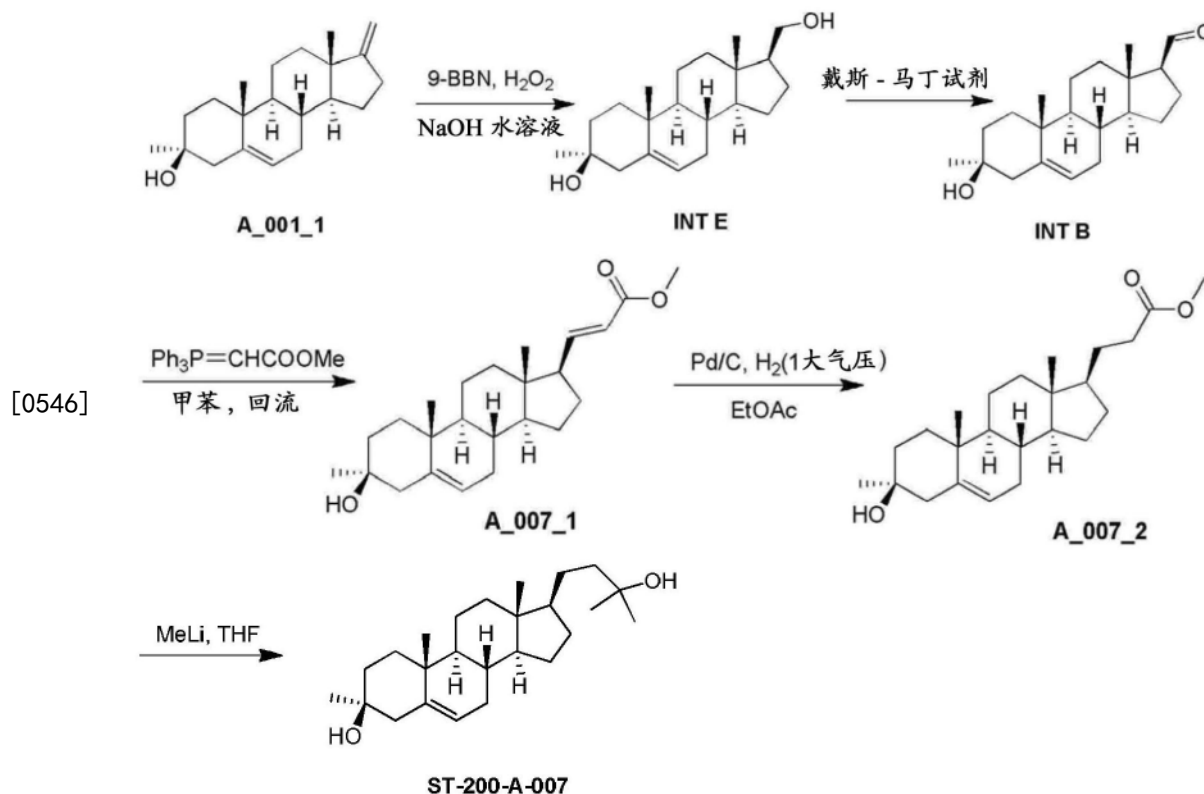
[0542] 化合物A_003_2的制备:在0℃在搅拌下向化合物A_003_1 (1.00g, 3.20mmol, 1.0eq) 和丙炔酸甲酯 (0.67g, 8.00mmol, 2.5eq) 在干燥DCM (15mL) 中的溶液滴加Et₂AlCl溶液 (12.8mL, 12.8mmol, 4.0eq, 在甲苯中1M)。然后将反应温热至室温并搅拌过夜。TLC (PE:EA=5:1) 指示原料被完全消耗。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 猝灭并用DCM (30mL×2) 萃取。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物通过在硅胶上的柱色谱法纯化 (洗脱液:PE:EA=10:1) 以给出作为白色粉末的产物 (1.00g, 78.7%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ6.97-6.91 (m, 1H) 5.82 (d, J=16Hz, 1H), 5.42-5.41 (m, 1H), 5.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.43 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.88-1.50 (m, 12H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.21-1.26 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

[0543] 化合物A_003_3的制备:向化合物A_003_2 (160mg, 0.40mmol) 在EA (15mL) 中的溶液添加Pd/C (30mg, 5%)。然后将反应在15psi的H₂压力下在室温下搅拌2小时。TLC (PE/EA=3/

1) 显示原料被完全消耗。然后将反应混合物过滤并将滤液在减压下蒸发以给出产物 (150mg, 92.8%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.32 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.48-1.96 (m, 7H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.60-1.55 (m, 7H), 1.11 (s, 3H), 1.03-0.99 (m, 3H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H)。

[0544] 化合物ST-200-A-003的制备: 在 -78°C 在 N_2 保护下向化合物A_003_2 (100mg, 0.25mmol, 1.0eq) 在干燥THF (1mL) 中的溶液滴加MeLi (1.56mL, 2.50mmol, 在THF中1.6M) 并将混合物在该温度下搅拌30分钟。TLC (PE:EA=3:1) 显示反应是完全的。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 猝灭并用EA (5mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以提供粗制产物, 其通过用PE:EA (10:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的产物 (45mg, 45%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.42 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.98 (m, 3H), 1.92-1.66 (m, 3H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.53-1.23 (m, 11H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 3H), 0.68 (s, 3H)。

[0545] 实施例3. 化合物ST-200-A-007的制备



[0547] 化合物INT E的制备: 向在冰浴下的9-BBN溶液 (在THF中0.5M, 133mL, 66.6mmol, 10.0eq) 滴加A_001_1 (2.0g, 6.66mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物加热至 60°C 并搅拌20小时。将混合物冷却至 0°C 并添加10% NaOH水溶液 (20mL), 之后添加30% H_2O_2 水溶液 (30%, 10mL)。将混合物在 0°C 搅拌2小时, 然后用EA (30mL $\times$ 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物, 其通过用PE/EA (10/1) 洗脱的快速柱色谱法纯化以获得作为白色固体的INT E (1.0g, 47%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.71 (dd, $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.53 (dd, $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.43-2.41 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.72-1.44 (m, 10H), 1.33-1.20 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04-0.99 (m,

1H), 0.67 (s, 3H)。

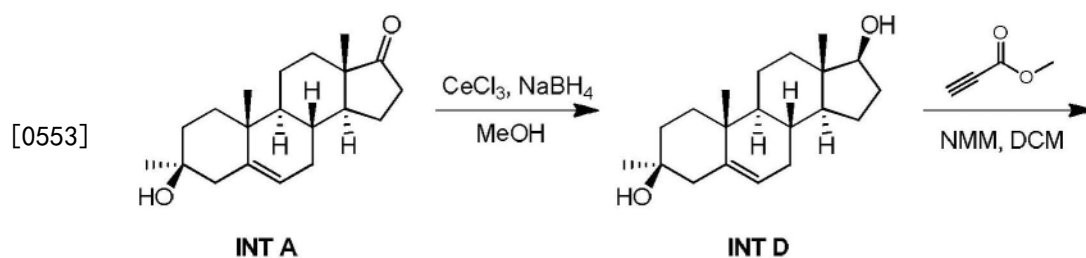
[0548] 化合物INT B的制备:向在冰浴下的INT E (100mg, 0.314mmol, 1.0eq) 在DCM (10mL) 中的溶液添加戴斯-马丁试剂 (265mg, 0.628mmol, 2.0eq)。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。将混合物倒入NaS₂O₃ (4.5g) 和NaHCO₃ (1.5g) 在水 (20mL) 中的溶液中, 用EA (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物 (100mg, 100%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

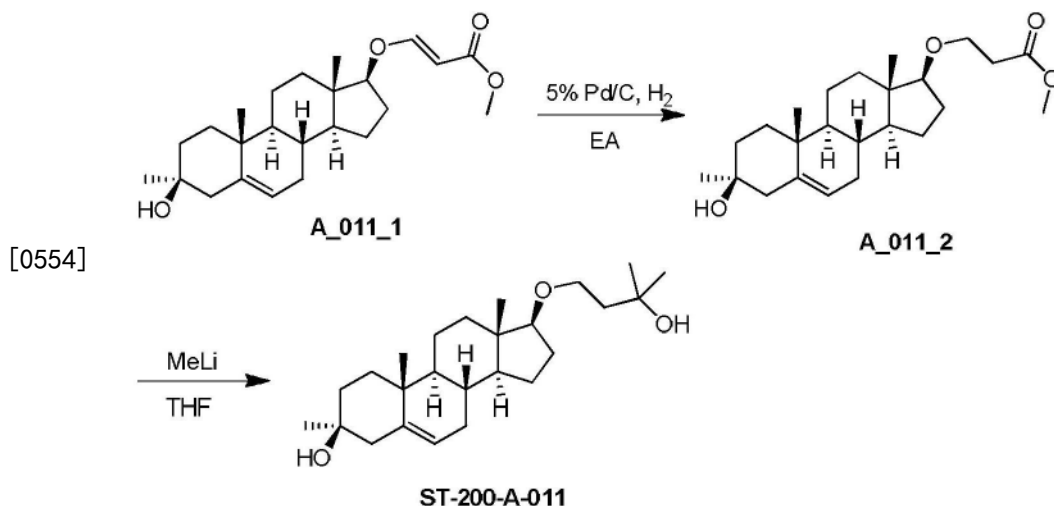
[0549] 化合物A_007_1的制备:将INT B (100mg, 0.316mmol, 1.0eq) 和Ph₃P=CHCOOCH₃ (634mg, 1.89mmol, 6.0eq) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在80°C搅拌3小时, 然后在真空中浓缩。将残余物通过用PE/EA (12/1) 洗脱的快速柱色谱法纯化以获得作为白色固体的产物A_007_1 (65mg, 55.2%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 6.99-6.93 (dd, J₁=16Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 5.82-5.77 (dd, J₁=15.6Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 5.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.98-1.41 (m, 15H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)。

[0550] 化合物A_007_2的制备:将化合物A_007_1 (65mg, 0.174mmol, 1.0eq) 和Pd/C (5%, 20mg) 在EA (5mL) 中的混合物在H₂ (1大气压) 下在室温下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩以给出产物A_007_2 (65mg, 100%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[0551] 化合物ST-200-A-007的制备:在氮气下向处于-78°C的A_007_2 (65mg, 0.17mmol, 1.0eq) 在THF (2mL) 中的溶液滴加CH₃Li (在THF中1.6M, 1mL, 1.7mmol, 10.0eq)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 猝灭, 然后用EA (5mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物, 其通过快速柱色谱法 (洗脱液:PE/EA=8/1) 纯化以获得作为白色固体的ST-200-A-007 (27mg, 41%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 5.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.42 (d, J=15.2Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.86-1.38 (m, 14H), 1.25-1.14 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 3H), 0.61 (s, 3H)。

[0552] 实施例4. 化合物ST-200-A-011的制备





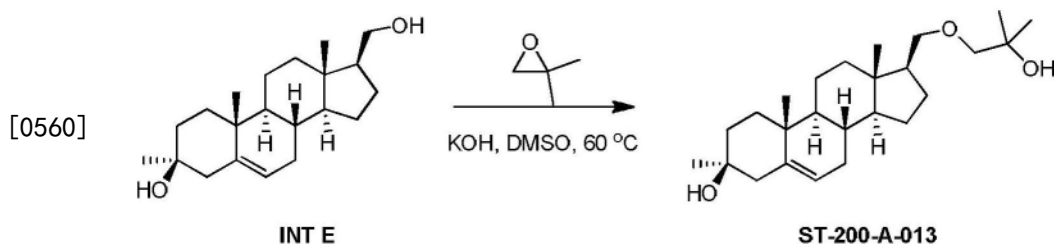
[0555] 化合物INT D的制备:向INT A (2.00g, 6.58mmol, 1.0eq) 在MeOH (30mL) 和THF (15mL) 中的溶液添加 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.45g, 6.58mmol, 1.0eq)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后缓慢添加 NaBH_4 (0.50g, 13.16mmol, 2.0eq) 并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。TLC (PE/EA=3/1) 显示反应是完全的。将反应混合物通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 而猝灭并用EA (50mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层通过 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干燥以给出作为白色固体的所需产物 (1.84g, 91%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.65 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.43 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.97-1.68 (m, 3H), 1.64-1.38 (m, 5H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.11-1.04 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.76 (s, 3H)。

[0556] 化合物A_011_1的制备:向INT D (500mg, 1.63mmol, 1.0eq) 在DCM (10mL) 中的溶液依次添加丙炔酸甲酯 (325mg, 3.30mmol, 2.0eq) 和NMM (287mg, 3.30mmol, 2.0eq)。将反应混合物在室温下搅拌两天。TLC (PE/EA=3/1) 显示反应是完全的。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干燥以给出粗制产物。将残余物通过用PE:EA (15:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的所需产物 (274mg, 43%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.24 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.42 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

[0557] 化合物A_011_2的制备:在氩气下向化合物A_011_1 (50mg, 0.128mmol) 在EA (5mL) 中的溶液添加5% Pd/C (50%, 25mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌4小时。TLC (PE/EA=3/1) 显示原料被完全消耗。然后将悬浮液过滤通过硅藻土垫并将该垫用EA (5mL $\times$ 3) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以给出作为白色固体的产物 (48mg, 96%), 其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.56 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.42 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.74 (s, 3H)。

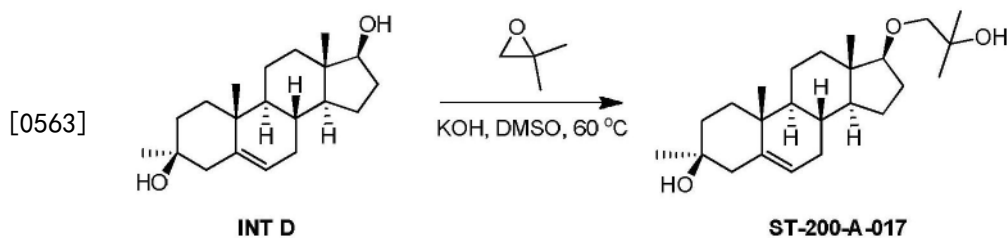
[0558] 化合物ST-200-A-011的制备:在-78℃在N₂下向化合物A_011_2(60mg,0.16mmol,1.0eq)在无水THF(5mL)中的溶液滴加MeLi(1mL,1.60mmol,10.0eq,在Et₂O中1.6M)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟,然后温热至室温再30分钟。TLC(PE/EA=3/1)显示原料被完全消耗。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(5mL)猝灭。将所得溶液用EA(5mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并通过Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA(10:1)洗脱的硅胶色谱法纯化以给作为白色固体的目标产物(25mg,42%)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.29(d,J=4.8Hz,1H),3.80-3.62(m,2H),3.27(t,J=8.4Hz,1H),2.39(d,J=13.2Hz,1H),2.05-1.86(m,4H),1.76-1.64(m,3H),1.59-1.37(m,8H),1.27-1.20(m,1H),1.19(s,6H),1.12-1.08(m,2H),1.07(s,3H),0.99(s,3H),0.98-0.89(m,2H),0.72(s,3H)。

[0559] 实施例5.化合物ST-200-A-013的制备



[0561] 向INT E(150mg,0.471mmol,1.0eq)在DMSO(1mL)中的溶液添加KOH(53mg,0.942mmol,2.0eq)和2,2-二甲基环氧乙烷(340mg,4.717mmol,10.0eq)。将反应混合物在50℃搅拌16小时。TLC(PE/EA=3/1)显示原料被完全消耗。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用饱和NH₄Cl水溶液(10mL×2)和水(10mL×2)洗涤。有机相通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物,其通过柱色谱法纯化,随后进行制备型-HPLC(prepare-HPLC)纯化以获得纯的产物ST-200-A-013(14mg,8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.30(d,J=5.2Hz,1H),3.57-3.48(m,1H),3.38-3.35(m,1H),3.20(s,2H),2.42-2.40(m,1H),2.03-1.85(m,3H),1.76(m,4H),1.55-1.43(m,4H),1.25(s,3H),1.28-1.25(m,6H),1.17-1.13(m,2H),1.11(s,3H),1.06-0.96(m,5H),0.92-0.79(m,2H),0.65(s,3H)。

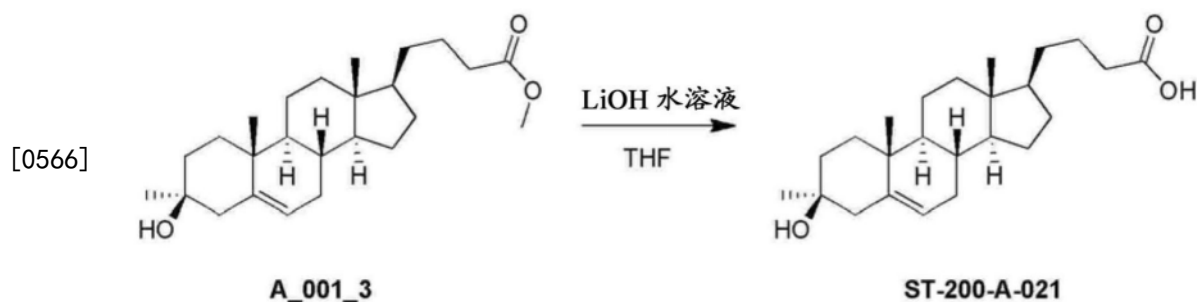
[0562] 实施例6.化合物ST-200-A-017的制备



[0564] 向化合物INT D(150mg,0.49mmol,1.0eq)和2,2-二甲基环氧乙烷(1.5g,20.8mmol,42.0eq)在DMSO(3mL)中的溶液添加KOH(56mg,1.0mmol,2.0eq),然后将反应混合物在60℃搅拌5小时。TLC(PE:EA=3:1)指示反应是完全的。将溶液冷却至室温,用水(10mL)稀释,用EA(5mL×2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以提供粗制产物,其通过制备型-HPLC纯化以给出作为白色粉末的产物(6.6mg,3.5%)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ5.30(d,J=5.2Hz,1H),3.33(t,J=8.0Hz,1H),3.29-3.22(m,2H),2.40-2.50(m,2H),2.05-1.85(m,4H),1.82-1.65(m,2H),1.60-1.35(m,9H),1.34-1.22(m,1H),1.20-1.15(m,6H),1.14-1.11(m,1H),

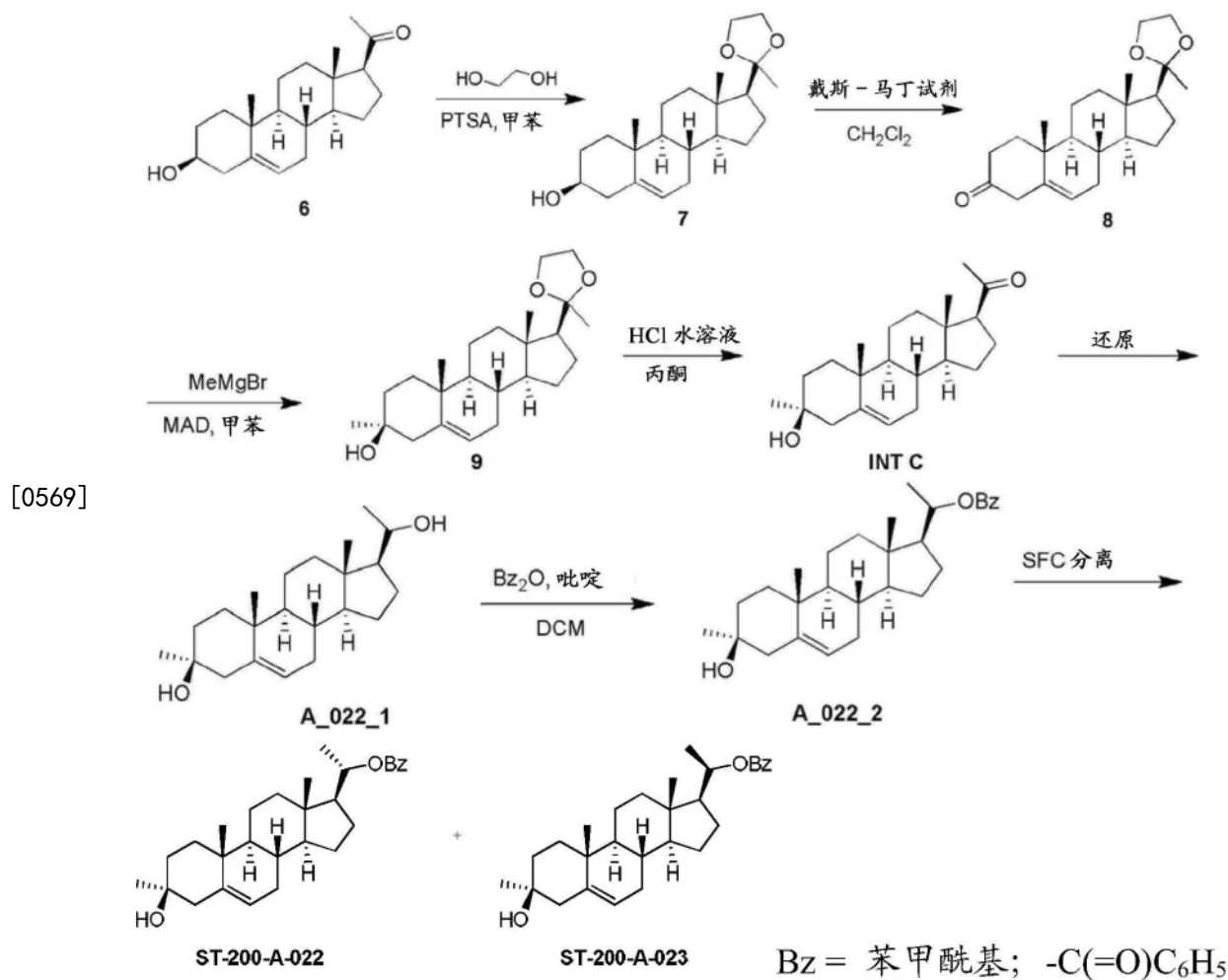
1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.90-1.00 (m, 2H), 0.79 (s, 3H)。

[0565] 实施例7. 化合物ST-200-A-021的制备



[0567] 向化合物A_001_3 (150mg, 0.39mmol, 1.0eq) 在THF/H₂O (4mL, 1/1) 中的溶液添加LiOH (90mg, 2.20mmol, 5.6eq)。将反应在室温下搅拌过夜。TLC (PE/EA=3/1) 显示化合物A_001_3被完全消耗。将混合物用水 (3mL) 稀释, 用MTBE (5mL × 2) 洗涤, 然后用1M HCl水溶液酸化至pH=4。将沉淀物通过过滤收集并在真空中干燥以给出产物 (54mg, 37.3%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 5.30 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.34-1.13 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93-1.01 (m, 3H), 0.61 (s, 3H)。

[0568] 实施例8. 化合物ST-200-A-022和ST-200-A-023的制备



[0570] 化合物7的制备: 向酮6 (16.7g, 52.71mmol, 1.0eq) 和乙二醇 (20mL) 在甲苯 (450mL)

中的溶液添加对甲苯磺酸(418mg, 2.20mmol)。用迪安-斯达克分水器将反应混合物在回流下加热过夜。LCMS显示原料被完全消耗。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(400mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL×2)和盐水(200mL×2)洗涤。将有机相通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物7(19.0g, 100%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.34(d, J=5.2Hz, 2H), 4.00-3.85(m, 4H), 3.53-3.51(m, 1H), 2.28-2.22(m, 2H), 2.12-2.00(m, 1H), 1.99-1.95(m, 1H), 1.86-1.73(m, 5H), 1.71-1.44(m, 8H), 1.29(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.06-0.92(m, 1H), 0.77(s, 3H)。

[0571] 化合物8的制备:在0℃向化合物7(19.0g, 52.71mmol, 1.0eq)在干燥CH₂Cl₂(700mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁试剂(45.0g, 105.42mmol, 2.0eq)。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。TLC(PE/EA=3/1)显示原料被完全消耗。将混合物用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液(1L, 1/3)猝灭。将有机相用盐水(500mL)洗涤并通过Na₂SO₄干燥,且将溶剂在减压下蒸发以获得粗制产物8(19.0g, 100%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.33(d, J=5.2Hz, 2H), 4.01-3.85(m, 4H), 3.34-3.21(m, 1H), 2.82(dd, J=16.31, 2.01Hz, 1H), 2.59-2.40(m, 1H), 2.37-2.25(m, 1H), 2.13-1.95(m, 5H), 1.87-1.41(m, 13H), 1.30(s, 3H), 1.21-1.15(m, 5H), 0.81(s, 3H)。

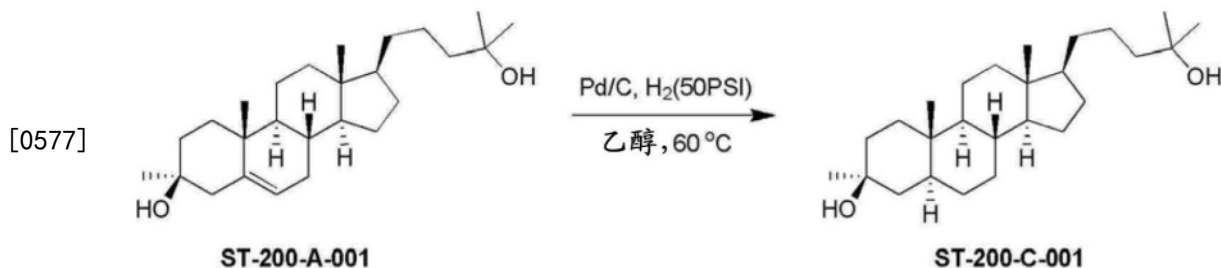
[0572] 化合物9的制备:在-78℃在氮气下向MAD溶液(158mL, 158mmol, 3.0eq, 在甲苯中1M, 经由如在ST-200-A-001的合成中所描述的方法制备)添加化合物8(19.0g, 52.71mmol, 1.0eq)在甲苯中的溶液。然后将反应混合物在该温度下搅拌30分钟。在-78℃滴加MeMgBr溶液(53mL, 159mmol, 3.0eq, 在Et₂O中3M)。将反应混合物温热至-40℃并在该温度下搅拌3小时。TLC(PE:EA=3:1)显示原料被完全消耗。将混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液(300mL)中并用EA(150mL×2)萃取。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥,并且将溶剂在减压下蒸发以获得粗制产物。将粗制产物通过用PE:EA(15:1)洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的产物(7.70g, 39%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.31(d, J=5.2Hz, 2H), 4.01-3.85(m, 4H), 2.42(d, J=12Hz, 1H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.96-1.95(m, 2H), 1.85-1.66(m, 5H), 1.66-1.61(m, 2H), 1.61-1.36(m, 7H), 1.33(s, 3H), 1.26-1.13(m, 3H), 1.11(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.91-1.00(m, 2H), 0.80(s, 3H)。

[0573] 化合物INT C的制备:向化合物9(2.7g, 7.21mmol, 1.0eq)在THF(20mL)中的溶液添加HCl水溶液(10mL, 1M)和丙酮(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC(PE:EA=3:1)指示反应是完全的。然后将反应混合物用EA(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(50mL×2)洗涤,通过Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发以给出作为白色粉末的产物(2.10g, 88.2%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ5.31(d, J=5.2Hz, 2H), 2.55-2.50(m, 1H), 2.40(d, J=12Hz, 1H), 2.20-2.19(m, 1H), 2.15-2.10(m, 3H), 2.08-1.94(m, 3H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.74-1.65(m, 3H), 1.62(s, 3H), 1.61-1.39(m, 7H), 1.30-1.13(m, 4H), 1.12(s, 3H), 1.01(s, 3H), 0.61-0.65(m, 3H)。

[0574] 化合物A_022_1的制备:向INT C(700mg, 2.1mmol, 1.0eq)在MeOH(10mL)和THF(5mL)中的溶液以五批添加NaBH₄(160mg, 4.2mmol, 2.0feq)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC(PE/EA=3/1)显示原料被完全消耗。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)猝灭并用EA(20mL×2)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得所需产物A_022_1(600mg, 86%)。

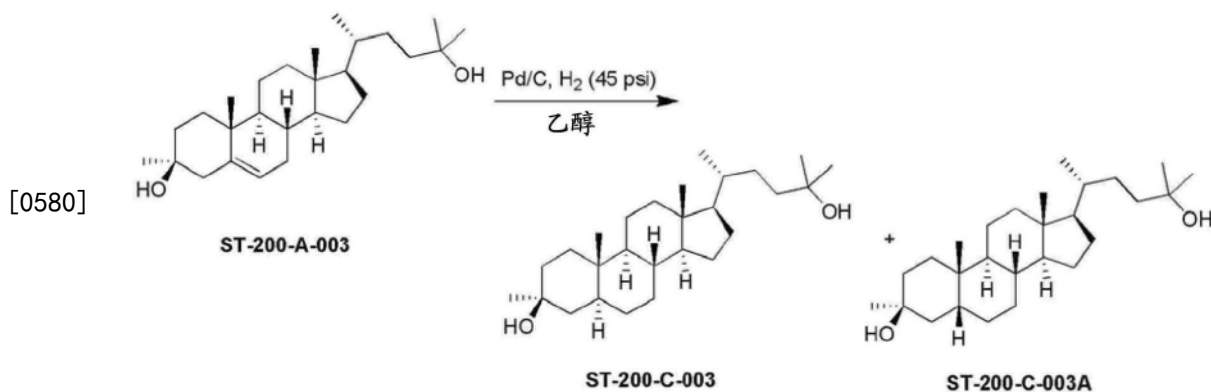
[0575] 化合物ST-200-A-022和ST-200-A-023的制备:向A_022_1 (570mmol, 1.717mmol, 1.0eq) 在DCM(15mL) 中的溶液添加TEA(867mg, 8.585mmol, 5.0eq) 和DMAP(63mg, 0.515mmol, 0.3eq)。然后滴加BzCl(961mg, 6.867mmol, 4.0eq)。将所得混合物在室温下搅拌16小时, 然后通过添加1M HCl水溶液中中和。将水层分离并用DCM(10mL×3) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(10mL) 和盐水(10mL) 洗涤, 通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA(15:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的产物(360mg, 46.6%), 将其应用于SFC分离以获得目标ST-200-A-022(100mg) 和ST-200-A-023(70mg)。¹H NMR(ST-200-A-022): (400MHz, CDCl₃) δ8.06(d, J=7.2Hz, 2H), 7.61-7.50(m, 1H), 7.49-7.40(m, 2H), 5.30(d, J=5.2Hz, 2H), 5.19-5.08(m, 1H), 2.40(d, J=12Hz, 1H), 2.03-1.86(m, 3H), 1.85-1.64(m, 5H), 1.58-1.30(m, 7H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H), 1.23-1.06(m, 6H), 1.01-0.83(m, 5H), 0.68(s, 3H)。¹H NMR(ST-200-A-023): (400MHz, CDCl₃) δ8.01(d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 5.31(d, J=6.0Hz, 2H), 5.24-5.14(m, 1H), 2.43(d, J=13.2Hz, 1H), 2.05-1.87(m, 4H), 1.82-1.61(m, 5H), 1.55-1.38(m, 4H), 1.36(d, J=6.0Hz, 3H), 1.29-1.14(m, 4H), 1.12(s, 3H), 1.04-0.95(m, 4H), 0.74(s, 3H)

[0576] 实施例9. 化合物ST-200-C-001的制备



[0578] 在N₂下向化合物ST-200-A-001(65mg, 0.167mmol, 1.0eq) 在乙醇(10mL) 中的溶液添加Pd/C(10%, 15mg)。将悬浮液在真空中脱气和用H₂吹扫几次。然后将混合物在50psi的氢气压力下在60°C搅拌24小时。TLC(PE:EA=3:1) 显示反应是完全的。将悬浮液过滤通过硅藻土垫并将该垫用乙醇(5mL×2) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以给出粗制产物, 将其通过用PE:EA(10:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色粉末的产物(28mg, 43%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ1.90-1.87(m, 1H), 1.75-1.60(m, 4H), 1.82-1.65(m, 2H), 1.55-1.30(m, 12H), 1.27-1.23(m, 6H), 1.22(s, 6H), 1.18-0.95(m, 8H), 0.82(s, 3H), 0.72-0.65(m, 1H), 0.55(s, 3H)。

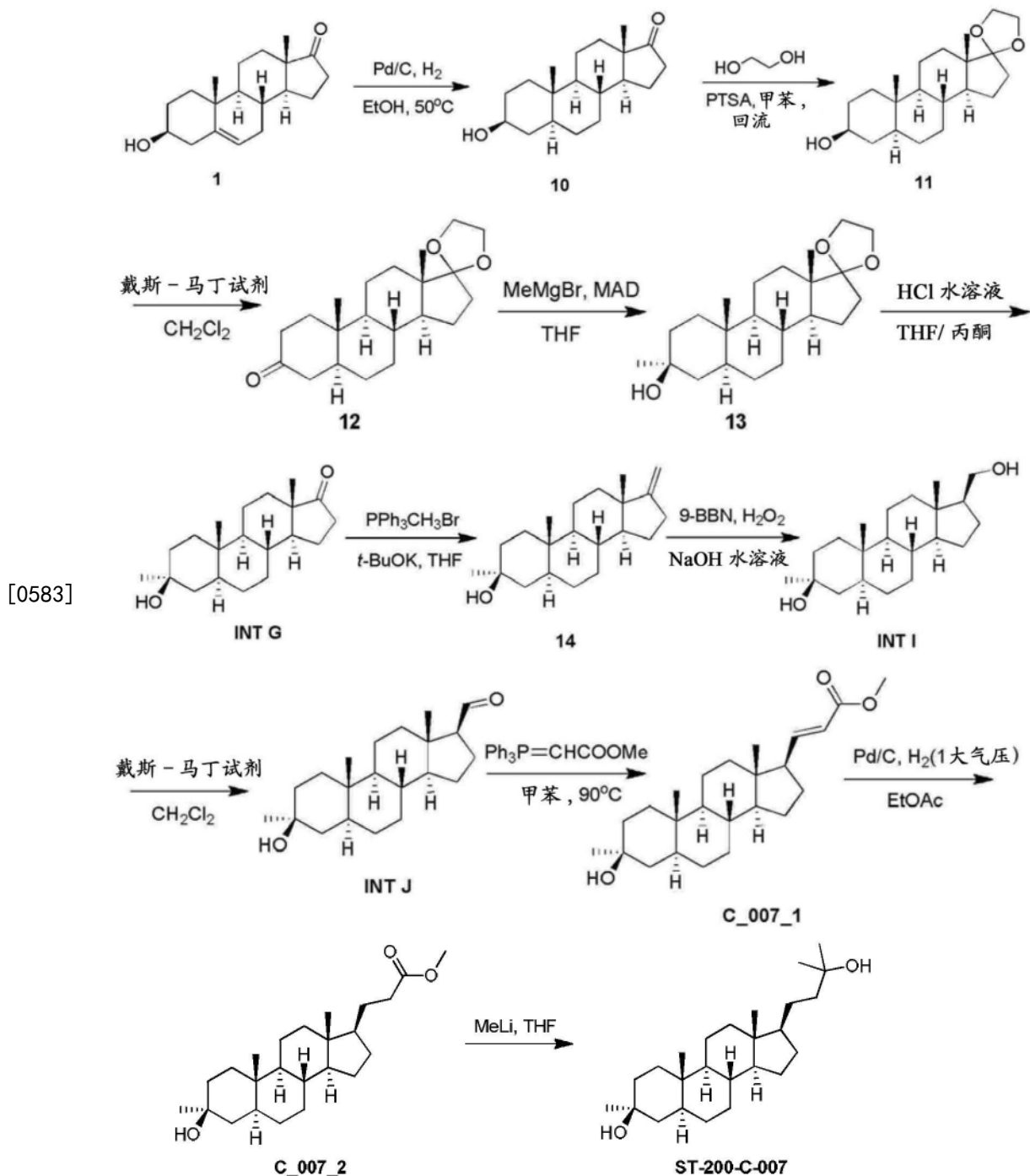
[0579] 实施例10. 化合物ST-200-C-003和ST-200-C-003A的制备



[0581] 向化合物ST-200-A-003(40.0mg, 0.10mmol, 1.0eq) 在EtOH(30mL) 中的溶液添加

Pd/C(10mg)。将混合物在50psi的氢气压力下在60°C搅拌过夜。¹H NMR指示反应是完全的。然后将混合物过滤通过硅藻土垫并将滤液在减压下蒸发。将残余物通过在硅胶上的柱色谱法纯化(洗脱液:PE:EA=2:1)以获得作为白色粉末的纯的产物ST-200-C-003(12.0mg, 29.8%)和ST-200-C-003A(0.8mg, 2.3%)。¹H NMR (ST-200-C-003): (400MHz, CDCl₃) δ 1.97-1.83(m, 2H), 1.65-1.55(m, 7H), 1.55-1.42(m, 4H), 1.41-1.2841(m, 6H), 1.27-1.21(m, 5H), 1.20(s, 6H), 1.16-0.95(m, 7H), 0.92(d, J=6.27Hz, 3H), 0.81(s, 3H), 0.65(s, 3H)。¹H NMR (ST-200-C-003A): (400MHz, CDCl₃) δ 1.98-1.79(m, 4H), 1.64-1.53(m, 6H), 1.52-1.29(m, 7H), 1.25-1.22(m, 6H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.96(s, 3H), 0.91(d, J=6.53Hz, 3H), 0.86-0.80(m, 2H), 0.65(s, 3H)。

[0582] 实施例11. 化合物ST-200-C-007的制备



[0584] 化合物10的制备:将化合物1 (28.0g, 0.097mol, 1.0eq) 和Pd/C (3.5g) 在乙醇 (400mL) 中的混合物在40psi的氢气压力下在室温下氢化过夜。将悬浮液过滤通过硅藻土垫并将该垫用乙醇 (20mL $\times$ 3) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干燥以给出作为白色固体的产物 (28.0g, 0.097mol, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.63-3.53 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=19.2$, 8.4Hz, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.83-1.09 (m, 18H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

[0585] 化合物11的制备:向化合物10 (28.0g, 0.097mol, 1.0eq) 和乙二醇 (30mL) 在甲苯 (300mL) 中的溶液添加对甲苯磺酸 (0.7g, 3.64mmol)。用迪安-斯达克分水器将反应混合物在回流下加热过夜。LCMS显示原料被完全消耗。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯 (250mL)

稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL×2)和盐水(100mL×2)洗涤。将有机相通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物11(30.0g,0.090mol,93%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ4.02-3.78(m,4H),3.68-3.48(m,1H),2.04-1.92(m,1H),1.80-1.54(m,8H),1.46-1.32(m,5H),1.31-1.19(m,5H),1.14-1.05(m,1H),1.02-0.86(m,2H),0.83(s,3H),0.80(s,3H),0.72-0.61(m,1H)。

[0586] 化合物12的制备:在0℃向化合物11(30.0g,0.090mol,1.0eq)在干燥DCM(300mL)中的溶液添加戴斯-马丁氧化剂(76.0g,0.180mol,2.0eq)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。LCMS显示原料被完全消耗。将混合物用饱和NaHCO₃/Na₂SO₃混合水溶液(200mL,1/3)猝灭,然后用DCM(250mL)稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL×2)和盐水(100mL×2)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物12(24.0g,0.072mol,80%),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[0587] 化合物13的制备:在-78℃向MAD(2.16mol,3.0eq,经由如在ST-200-A-001的合成中所描述的方法制备)在干燥甲苯(300mL)中的溶液滴加化合物12(24.0g,0.072mol,1.0eq),并将混合物在氮气下在-78℃搅拌30分钟。然后在-78℃滴加MeMgBr(72mL,2.16mol,3.0eq,在醚中3M),并将所得混合物在同一温度下搅拌2小时。LCMS显示原料被完全消耗。将反应混合物倒入饱和NH₄Cl₄水溶液(400mL)中并用EA(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×2)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA(15:1)洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的产物13(16.0g,0.046mol,72%)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ3.95-3.88(m,2H),3.87-3.82(m,2H),2.02-1.92(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.71-1.50(m,9H),1.50-1.43(m,1H),1.42-1.33(m,4H),1.33-1.28(m,1H),1.27-1.19(m,7H),1.08-0.88(m,2H),0.83(s,3H),0.81(s,3H)。

[0588] 化合物INT G的制备:将化合物13(16.0g,46.0mmol,1.0eq)在1M HCl水溶液(60mL)、丙酮(60mL)和THF(350mL)中的混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(200mL)稀释并用固体NaHCO₃中和直至不放出CO₂。将混合物用EA(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×2)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得作为白色固体的产物INT G(14.0g,46.0mmol,100%)。

[0589] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ2.44(dd,J=19.20,8.41Hz,1H),2.13-2.01(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.85-1.76(m,2H),1.69-1.60(m,3H),1.59-1.42(m,5H),1.33-1.13(m,10H),1.08-0.94(m,2H),0.86(s,3H),0.84(s,3H),0.68-0.77(m,1H)。

[0590] 化合物14的制备:在室温下向PPh₃CH₃Br(1.4g,3.94mmol,5.0eq)在THF(10mL)中的溶液添加t-BuOK(442mg,3.94mmol,5.0eq)在THF(5mL)中的溶液。在搅拌1小时之后,滴加INT G(0.2g,0.657mmol,1.0eq)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物回流3小时,然后冷却至室温并用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)猝灭,用EA(20mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物,其通过快速柱色谱法(洗脱液:PE/EA=15/1)纯化以获得作为白色固体的化合物14(180mg,90%)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ4.62(d,J=6.4Hz,2H),2.51-2.44(m,1H),2.24-2.22(m,1H),1.82-1.78(m,1H),1.75-1.30(m,9H),1.29-1.11(m,11H),1.03-0.95(m,3H),0.83(s,3H),0.77(s,3H),0.72-0.68(m,1H)。

[0591] 化合物INT I的制备:向在冰浴下的9-BBN溶液(在THF中0.5M,50mL,25.00mmol,

8.0eq)滴加化合物14 (0.95g, 3.14mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物加热至60℃并搅拌20小时。将混合物冷却至0℃并添加10% NaOH水溶液 (20mL), 之后添加30% H₂O₂水溶液 (10mL)。将所得混合物在0℃搅拌2小时, 然后用EA (10mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物, 其通过快速柱色谱法 (洗脱液: PE/EA = 10/1) 纯化以获得作为白色固体的INT I (0.63g, 63%)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 3.74-3.69 (dd, J₁ = 10.4Hz, J₂ = 6.8Hz, 1H), 3.56-3.52 (dd, J₁ = 10.4Hz, J₂ = 7.6Hz, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.69-1.44 (m, 11H), 1.41-1.26 (m, 4H), 1.25-1.21 (m, 5H), 1.19-0.99 (m, 5H), 0.93-0.91 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.64 (s, 3H)。

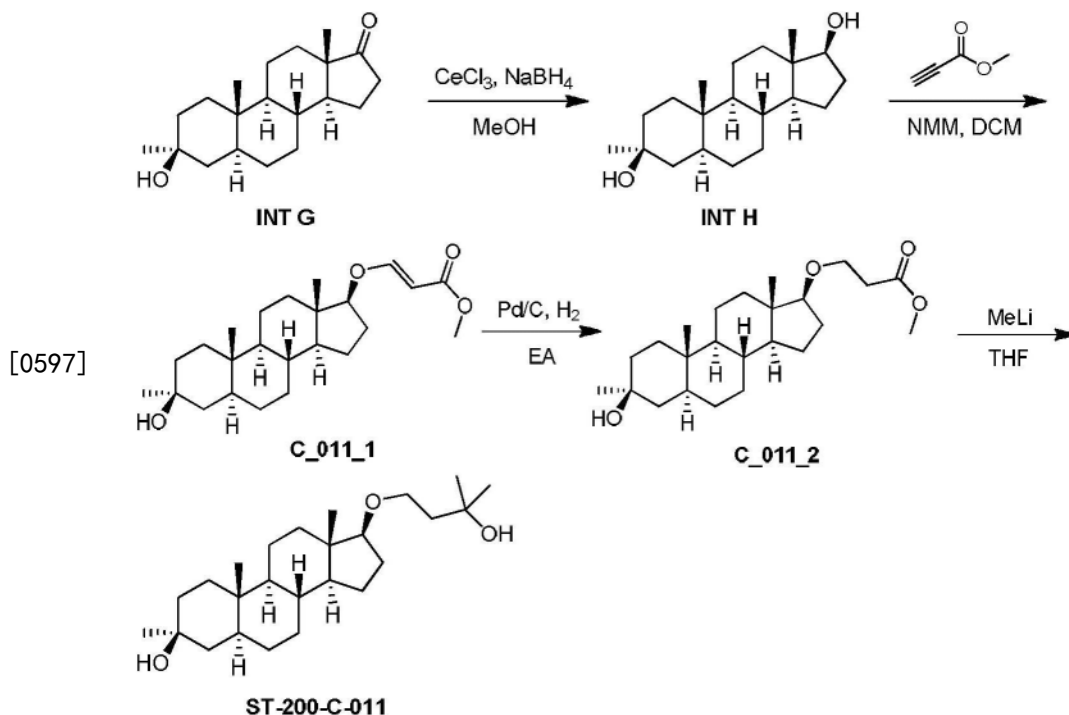
[0592] 化合物INT J的制备: 向在冰浴下的INT I (500mg, 1.56mmol, 1.0eq) 在DCM (20mL) 中的溶液添加戴斯-马丁试剂 (1.3g, 3.12mmol, 2.0eq)。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。将混合物倒入NaS₂O₃ (5g) 和NaHCO₃ (1.5g) 在水 (20mL) 中的溶液中, 用EA (20mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物 (500mg, 100%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[0593] 化合物C_007_1的制备: 将INT J (500mg, 1.57mmol, 1.0eq) 和Ph₃P=CHCOOCH₃ (3.1g, 8.27mmol, 6.0eq) 在甲苯 (30mL) 中的混合物在80℃搅拌3小时。将混合物在真空中浓缩并将残余物通过快速柱色谱法 (洗脱液: PE/EA = 12/1) 纯化以获得作为白色固体的产物 C_007_1 (188mg, 32%)。

[0594] 化合物C_007_2的制备: 将化合物C_007_1 (188mg, 0.5mmol, 1.0eq) 和Pd/C (5%, 60mg) 在EA (10mL) 中的混合物在H₂ (1大气压) 下在室温下搅拌2小时。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩以给出产物C_007_2 (189mg, 100%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[0595] 化合物ST-200-C-007的制备: 在氮气下向处于-78℃的化合物C_007_2 (100mg, 0.26mmol, 1.0eq) 在THF (2mL) 中的溶液滴加CH₃Li (在THF中1.6M, 1.6mL, 2.6mmol, 10.0eq)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。添加饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 以将反应猝灭并将混合物用EA (10mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以给出粗制产物, 其通过快速柱色谱法 (洗脱液: PE/EA = 8/1) 纯化以获得作为白色固体的目标ST-200-C-007 (32.7mg, 32.7%)。 ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 1.82-1.81 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 7H), 1.56-1.26 (m, 10H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.18-0.83 (m, 10H), 0.81 (s, 3H), 0.71-0.66 (m, 1H), 0.58 (s, 3H)。

[0596] 实施例12. 化合物ST-200-C-011的制备



[0598] 化合物INT H的制备:向INT G(1.00g, 3.28mmol, 1.0eq)在MeOH(20mL)和THF(8mL)中的溶液添加 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.22g, 3.28mmol, 1.0eq)。然后分五批添加 NaBH_4 (0.25g, 6.56mmol, 2.0eq)并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应淤浆用饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)猝灭并用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以给出作为白色固体的所需产物(0.97g, 97%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 3.62(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.79-1.77(m, 1H), 1.70-1.35(m, 13H), 1.31-1.15(m, 11H), 1.14-0.84(m, 5H), 0.81(s, 3H), 0.72(s, 3H), 0.70-0.61(m, 1H)。

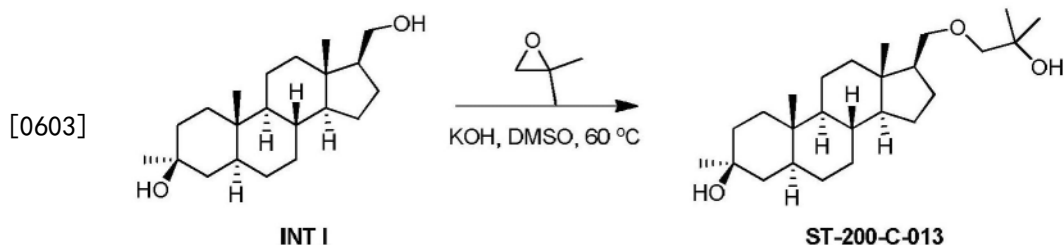
[0599] 化合物C_{011_1}的制备:向INT H(500mg, 1.63mmol, 1.0eq)在DCM(20mL)中的溶液添加NMM(830mg, 8.21mmol, 5.0eq)和丙炔酸甲酯(690mg, 8.21mmol, 5.0eq)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA(15:1)洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的产物(500mg, 78.6%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.53(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.86(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.68(s, 3H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.84-1.81(m, 1H), 1.70-0.85(m, 30H), 0.81(s, 3H), 0.78(s, 3H), 0.72-0.64(m, 1H)。

[0600] 化合物C_{011_2}的制备:向C_{011_1}(500mg, 1.289mmol, 1.0eq)在EA(20mL)中的溶液添加Pd/C(10%, 50mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在30psi的氢气压力下在30°C搅拌16小时。TLC(PE/EA=3/1)显示反应是完全的。将悬浮液过滤通过硅藻土垫并将该垫用EA(20mL×5)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩以给出作为白色固体的产物(430mg, 85.5%)。

[0601] 化合物ST-200-C-011的制备:在-78°C在 N_2 下向C_{011_2}(100mg, 0.256mmol, 1.0eq)在干燥THF(1mL)中的溶液滴加MeLi(1.3mL, 2.048mmol, 8.0eq)。将所得混合物在该温度下搅拌0.5小时,然后使温度温热至室温并在该温度下再搅拌1小时。TLC(PE/EA=3/1)显示反应是完全的。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭并用EA(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA(10:1)洗

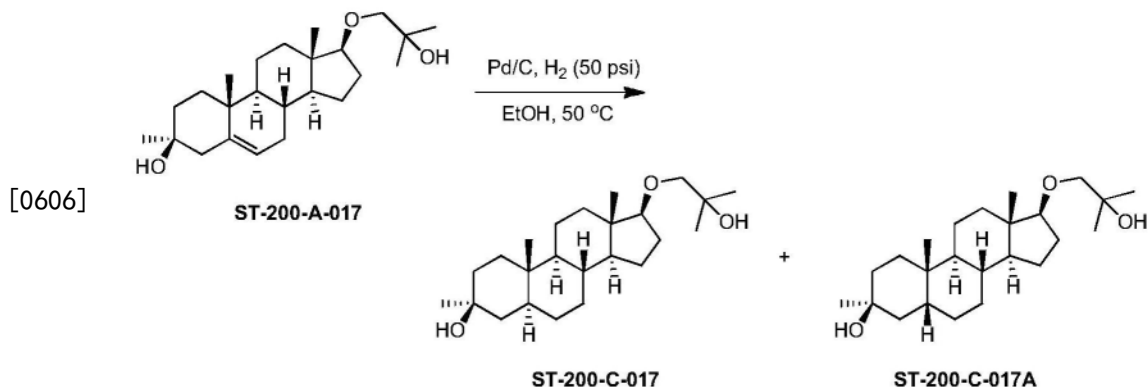
脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的产物 (30mg, 30%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.29 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.74 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.55-1.28 (m, 9H), 1.24-1.22 (m, 9H), 1.22-0.83 (m, 8H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.69-0.62 (m, 1H)。

[0602] 实施例13. 化合物ST-200-C-013的制备



[0604] 向INT I (150mg, 0.469mmol, 1.0eq) 在DMSO (1mL) 中的溶液添加KOH (53mg, 0.937mmol, 2.0eq) 和2,2-二甲基环氧乙烷 (337mg, 4.687mmol, 10.0eq)。将反应混合物在50 °C搅拌16小时。TLC (PE/EA=10/1) 显示原料被完全消耗。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL $\times$ 2) 和水 (10mL $\times$ 2) 洗涤。将有机相通过硫酸钠干燥并在真空中浓缩以获得粗制产物, 其通过柱色谱法以及随后的制备型-HPLC纯化以获得纯的产物ST-200-C-013 (26mg, 15.8%)。 ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 3.72 (dd, $J=7.3, 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.35 (dd, $J=6.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 5H), 1.54-1.27 (m, 8H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.18-0.83 (m, 7H), 0.81 (s, 3H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.63 (s, 3H)

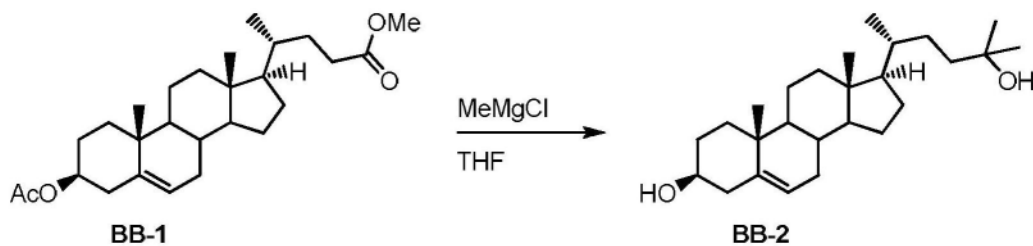
[0605] 实施例14. 化合物ST-200-C-017和ST-200-C-017A的制备



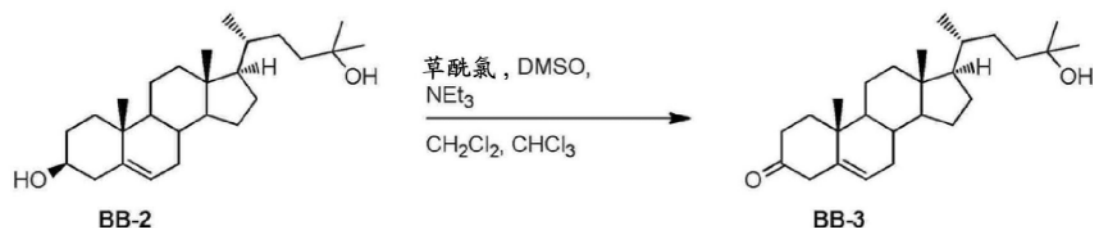
[0607] 将ST-200-A-017 (60mg, 0.159mmol, 1.0eq) 和Pd/C (10mg) 在EtOH (10mL) 中的溶液在50 °C在50psi的氢气压力下搅拌16小时。将反应溶液过滤通过硅藻土垫并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过用PE:EA (20:1) 洗脱的硅胶色谱法纯化以给出作为白色固体的ST-200-C-017 (21mg) 和ST-200-C-017A (4.6mg)。 ^1H NMR (ST-200-C-017): (400MHz, CDCl_3) δ 3.73-3.71 (m, 1H), 3.31 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 7H), 1.20-1.83 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.81 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 1H)。 ^1H NMR (ST-200-C-017a): (400MHz, CDCl_3) δ 3.33 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.29-1.24 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.29-

1.10 (m, 8H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

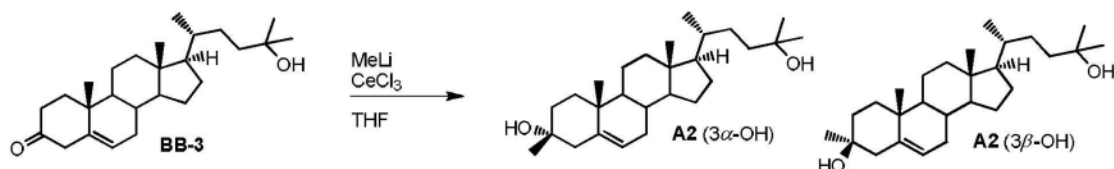
[0608] 实施例15. 化合物3- α -A2和3- β -A2的制备



[0609]



[0610]



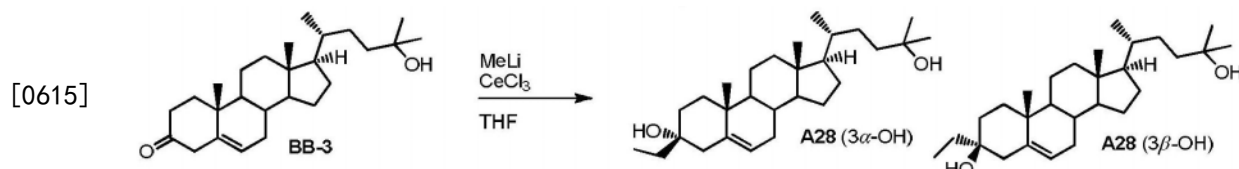
[0611] 化合物BB-2的制备: 在氮气下将如在Steroids (2006) 71:18中所述制备的BB-1 (1.75g, 4.06mmol) 在THF (35mL) 中的溶液冷却至0°C。滴加氯化甲基镁 (在THF中22% (重量/重量), 19.5mL, 58.1mmol)。继续在0°C的搅拌15分钟并使反应混合物温热至室温且继续搅拌2小时。缓慢添加饱和NH₄Cl水溶液 (5mL)。形成沉淀物, 通过添加水 (10mL) 将其溶解。添加EtOAc (50mL) 和盐水 (20mL)。层分离。将水层用EtOAc (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中除去溶剂。将残余物与二氯甲烷 (50mL) 共蒸发 (coevaporate)。获得作为灰白色固体的BB-2 (1.54g, 3.95mmol, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.32-5.43 (1H, m), 3.46-3.61 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J=6.6Hz), 0.68 (3H, s)。

[0612] 化合物BB-3的制备: 在氮气下在烘箱干燥的烧瓶中将草酰氯 (0.622mL, 7.26mmol) 在二氯甲烷 (19mL) 中的溶液冷却至-78°C。缓慢添加二甲亚砜 (0.60mL, 8.47mmol)。在25分钟之后, 在25分钟期间滴加BB-2 (0.470g, 1.209mmol) 在CHCl₃ (38mL) 中的溶液。将溶液在-78°C搅拌2.5小时。在-78°C滴加三乙胺 (3.36mL, 24.19mmol)。继续搅拌15分钟。除去冷却浴并继续搅拌10分钟。添加饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 并将反应混合物搅拌5分钟。添加二氯甲烷 (50mL) 和水 (20mL)。层分离, 并将有机层用水 (20mL) 洗涤。将合并的水层用盐水 (20mL) 稀释并用EtOAc (2×75mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中除去溶剂。快速色谱法 (庚烷, 5%-30% EtOAc) 提供作为白色固体的BB-3 (238mg, 0.616mmol, 51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.31-5.38 (1H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J=16.4Hz, 2.1Hz), 2.41-2.54 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 1.95-2.08 (3H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.94 (3H, d, J=6.5Hz), 0.71 (3H, s)。

[0613] 化合物3- α -OH A2和3- β -OH A2的制备: 在手套箱中在火焰干燥的烧瓶中将THF (经脱气的, 3mL) 添加至无水氯化铯 (III) (0.319g, 1.29mmol)。将悬浮液在室温下搅拌过夜。将白色的细悬浮液从手套箱取出。添加THF (干燥, 1mL) 并将混合物在室温下在氩气下搅拌15

分钟。在氩气下将白色的细悬浮液冷却至 -78°C 。在该温度下滴加在 Et_2O 中的1.6M甲基锂(0.79mL, 1.27mmol)。黄色的悬浮液形成并在 -78°C 搅拌1.5小时。在5分钟期间滴加BB-3(0.100g, 0.259mmol)在THF(干燥, 2mL)中的溶液。反应混合物的颜色从黄色变成棕色。将反应混合物在 -78°C 搅拌45分钟。除去冷却浴并将反应混合物搅拌10分钟。添加5% AcOH水溶液(2mL)。反应混合物变成无色透明溶液。添加EtOAc(10mL)。使混合物温热至室温。层分离, 并将水层用EtOAc($2 \times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中除去溶剂。快速色谱法(H, 5% - 20% EtOAc)提供化合物A2(3 α -OH)(33mg, 0.082mmol; 63.5%)和化合物A2(3 β -OH)(13mg, 0.032mmol; 25.0%)。(3 α -OH): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.43-5.38(m, 1H), 2.46-2.37(m, 1H), 2.05-1.80(m, 4H), 1.73-1.23(m, 15H), 1.22(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.18-0.99(m, 9H), 0.98(s, 1H), 0.94(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.68(s, 3H)。(3 β -OH): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.34-5.28(m, 1H), 2.47-2.38(m, 1H), 2.07-1.92(m, 3H), 1.91-1.66(m, 3H), 1.63-1.24(m, 13H), 1.20(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.18-1.12(m, 3H), 1.11(s, 3H), 1.10-1.02(m, 2H), 1.01(s, 3H), 1.00-0.94(m, 1H), 0.93(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.91-0.82(m, 1H), 0.68(s, 3H)。

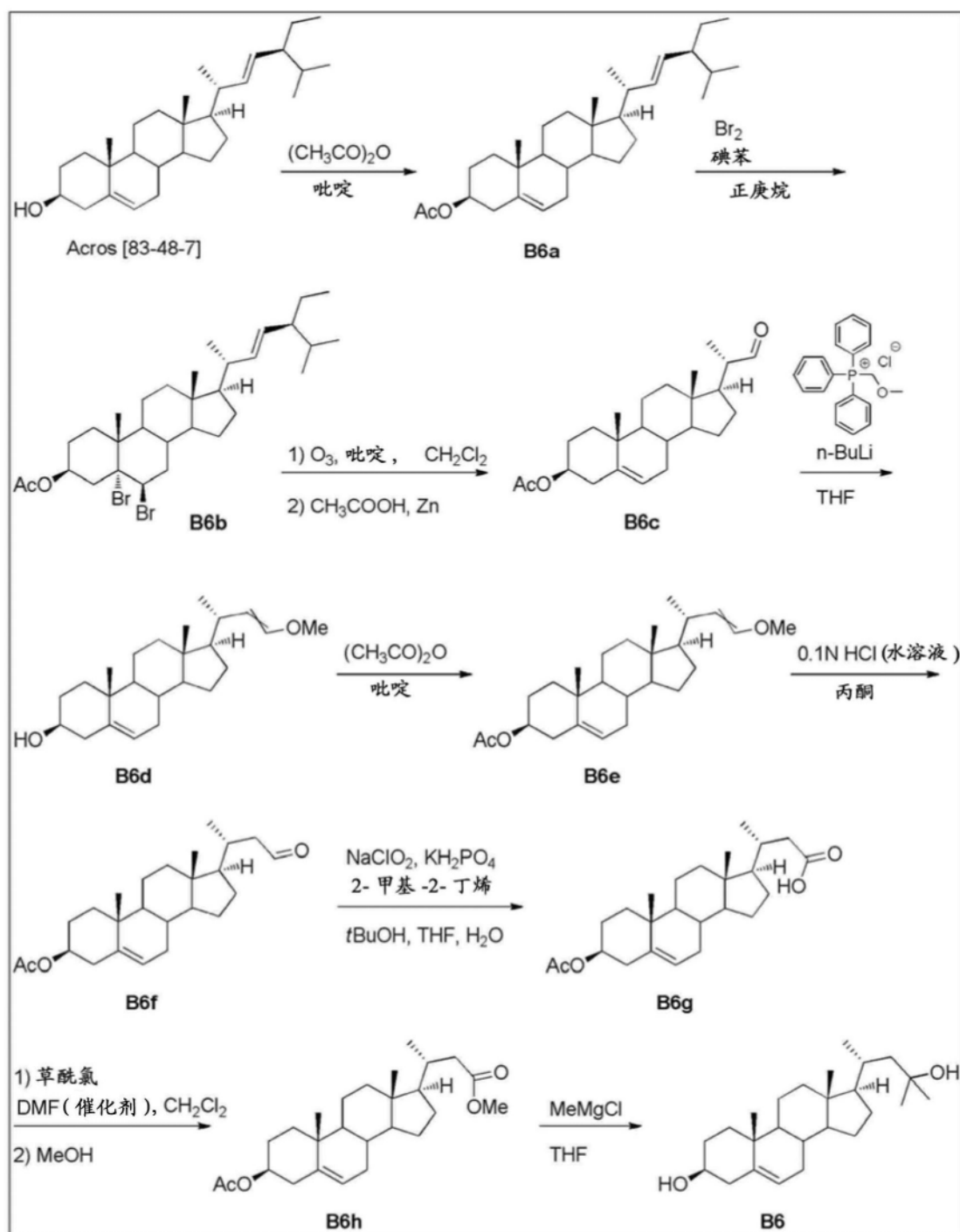
[0614] 实施例16. 化合物3- α -A28和3- β -A28的制备



[0616] 在手套箱中在火焰干燥的烧瓶中将THF(经脱气的, 1.5mL)添加至无水氯化铈(III)(0.207g, 0.841mmol)。将悬浮液在室温下搅拌过夜。将白色的细悬浮液从手套箱取出并在氩气下搅拌15分钟。在氩气下将白色的细悬浮液冷却至 -78°C 。在该温度下滴加在苯/环己烷中0.5M的乙基锂(1.68mL, 0.841mmol)。黄色悬浮液形成并在 -78°C 搅拌30分钟。在3分钟期间滴加BB-3(0.065g, 0.168mmol)在THF(干燥, 1.5mL)中的溶液。反应混合物的颜色从黄色变成棕色。将反应混合物在 -78°C 搅拌45分钟。获得棕色的乳状悬浮液, TLC(H/E; 2:1)显示原料的完全转化和更加极性的点的形成。除去冷却浴并将反应混合物搅拌10分钟。添加5% AcOH水溶液(2mL)。在添加盐水(2mL)之后, 反应混合物变成无色透明溶液。添加EtOAc(5mL)。使混合物温热至室温。层分离, 并将水层用EtOAc($2 \times 5\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中除去溶剂。获得60mg白色固体。在浸渍有 AgNO_3 的硅胶上的分离(H, 5% - 20% EtOAc)提供化合物A28(3 α -OH)(6mg, 0.014mmol; 8.56%)和化合物A28(3 β -OH)(4mg, 0.0096mmol; 5.71%)。(3 α -OH): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.45-5.38(m, 1H), 2.40-2.33(m, 1H), 2.05-1.93(m, 2H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.75-1.23(m, 15H), 1.20(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.18-0.98(m, 7H), 0.97(s, 3H), 0.96-0.90(m, 6H), 0.89-0.81(m, 2H), 0.68(s, 3H)。(3 β -OH): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.33-5.25(m, 1H), 2.41-2.31(m, 1H), 2.06-1.93(m, 3H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.77-1.23(m, 20H), 1.20(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.17-1.05(m, 5H), 1.03(s, 3H), 1.01-0.95(m, 1H), 0.93(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.88(m, 1H), 0.84(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.67(s, 3H)。

[0617] 实施例17. 化合物B6的制备

[0618]



[0619] 化合物B6a的制备.在氮气气氛下将乙酸酐(15.36mL,164mmol)添加到豆甾醇(Stigmasterol)(22.5g,54.5mmol)在吡啶(90mL)中的悬浮液,并将混合物在室温下温育42小时.TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在对甲氧基苯甲醛染色之后显示向较高的(高级的, higher)洗脱产物的完全转化.将水(300mL)添加到反应混合物以使过量的乙酸酐猝灭.在搅拌1小时之后,将白色固体过滤并用水(9×250mL)彻底地洗涤.将白色固体在真空烘箱中在40℃下在氢氧化钠烧杯的存在下干燥过周末以获得作为白色粉末的产物B6a(24.63g, 54.2mmol, 产率=99%).将B6a原样用在以下的实验中.¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.38-5.37(1H, m), 5.15(1H, dd, J=15.1, 8.6Hz), 5.01(1H, dd, J=15.1, 8.6Hz), 4.64-4.56(1H, m), 2.33-2.31(2H, m), 2.03(3H, s), 1.90-1.82(2H, m), 1.75-1.65(1H, m), 1.02(6H, t, J

=3.2Hz), 0.86-0.78 (9H, m), 0.68 (3H, s)。

[0620] 化合物B6b的制备. 将溴 (1.754mL, 34.1mmol) 添加到碘苯 (3.66mL, 32.7mmol) 在正庚烷 (100mL) 中的溶液并在氮气气氛下将溶液冷却至 -5℃。还将豆甾醇乙酸酯B6a (13.5g, 29.7mmol) 在正庚烷 (700mL) 中的溶液也在氮气气氛下冷却至 -5℃, 剧烈搅拌, 并在氮气气氛下在2.5小时的期间滴加以上制备的溶液以保持溶液为浅黄色。将所得溶液搅拌过夜, 然后过滤。TLC[庚烷 (9) : 乙酸乙酯 (1)] 在香草醛染色之后显示向稍低的洗脱产物的完全转化。将溶液在真空下浓缩直至干燥。将残余物通过柱 (900g) 色谱法[庚烷 (95) : 二异丙基醚 (5)] 纯化。收集包含纯的产物的级分并在减压下蒸发以获得作为白色粉末的B6b (9.06g, 14.7mmol, 产率=50%)。将B6b原样用在以下的实验中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 5.48 (1H, sep, J=5.4Hz), 5.15 (1H, dd, J=15.1, 8.6Hz), 5.02 (1H, dd, J=15.1, 8.6Hz), 4.84 (1H, brd), 2.05 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.01 (3H, d, J=6.6Hz), 0.90-0.79 (15H, m), 0.72 (3H, s)。

[0621] 化合物B6c的制备. 将乙酸5α, 6β-二溴豆甾烷-3β-基酯B6b (8.11g, 13.20mmol) 在经分子筛干燥的二氯甲烷 (240mL) 和吡啶 (3.05mL, 37.7mmol) 中的溶液在液氮/乙酸乙酯浴中冷却。使富含臭氧的氧气流通过烧结玻璃喷射器进入溶液中1小时。反应混合物的颜色变得略带蓝色。在UV₂₅₄下TLC[庚烷 (9) : 乙酸乙酯 (1)] 显示原料的完全转化。使臭氧分解反应停止。将反应混合物立即倒入冰醋酸 (33.2mL, 581mmol) 和锌粉 (21.57g, 330mmol) 的混合物中并在室温下搅拌过夜。将溶液过滤, 相继用水 (200mL)、10% 碳酸氢钠水溶液 (200mL)、5% 氢氧化钠水溶液 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。溶剂的蒸发提供粗制胆甾-5-烯-3β-醇-22-醛B6c, 其通过快速柱 (300g) 色谱法[庚烷 (100=>90) : 乙酸乙酯 (0=>10)] 纯化。收集包含产物的级分并在减压下蒸发以获得作为白色粉末的胆甾-5-烯-3β-醇-22-a1 B6c (2.58g, 6.93mmol, 产率=53%)。将B6c原样用在以下的实验中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 9.57 (1H, d, J=3.3Hz), 5.38 (1H, brd), 4.65-4.56 (1H, m), 2.41-2.28 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.03-1.92 (2H, m), 1.91-1.81 (3H, m), 1.13 (3H, d, J=6.8Hz), 1.03 (3H, s), 0.73 (3H, s)。

[0622] 化合物B6d的制备. 向处于-10℃的在氩气气氛下的(甲氧基甲基)三苯基氯化磷 (0.789g, 2.30mmol) 在干燥THF (6.4mL) 中的溶液添加在己烷中的1.6Mn-BuLi (1.342mL, 2.15mmol)。将溶液在室温下搅拌5分钟, 随后添加在干燥THF (1.3mL) 中的B6c (0.2g, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液 (75mL) 中并用CH₂Cl₂ (50mL) 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0->88:12) 纯化以获得B6d (103mg, 0.29mmol, 产率=54%)。根据NMR, 获得作为1:1E/Z-混合物的B6d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.24 (0.5H, d, J=12.6Hz), 5.74 (0.5H, d, J=6.2Hz), 5.34 (1H, brd), 4.59 (0.5H, dd, J=12.5, 9.3Hz), 4.17 (0.5H, dd, J=9.8, 6.3Hz), 3.58-3.46 (1H, m), 3.55 (1.5H, s), 3.47 (1.5H, s), 2.67-2.54 (0.5H, m), 2.33-2.18 (2H, m), 2.04-1.78 (6H, m), 1.77-1.65 (1H, m), 1.04 (1.5H, d, J=6.6Hz), 1.01 (3H, s), 0.98 (1.5H, d, J=6.7Hz), 0.72 (1.5H, s), 0.69 (1.5H, s)。

[0623] 化合物B6e的制备. 在氮气气氛下将乙酸酐 (0.079mL, 0.84mmol) 添加到B6d (0.1g, 0.279mmol) 在吡啶 (3mL) 中的悬浮液, 并将混合物在室温下温育42小时。将水 (60mL) 添加到

反应混合物以使过量的乙酸酐猝灭。在搅拌1小时之后,将白色固体过滤并用水(9×250mL)彻底地洗涤。将白色固体在真空烘箱中在40℃干燥过夜以获得产物B6e(111mg,0.28mmol,产率=99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):6.24(0.5H,d,J=12.6Hz),5.73(0.5H,d,J=6.2Hz),5.37(1H,brd),4.66-4.55(1H,m),4.59(0.5H,dd,J=12.5,9.3Hz),4.17(0.5H,dd,J=9.8,6.3Hz),3.55(1.5H,s),3.47(1.5H,s),2.66-2.54(0.5H,m),2.35-2.28(2H,m),2.03(3H,s),2.02-1.91(3H,m),1.90-1.81(2H,m),1.77-1.66(1H,m),1.04(1.5H,d,J=6.6Hz),1.02(3H,s),0.99(1.5H,d,J=6.6Hz),0.72(1.5H,s),0.69(1.5H,s)。

[0624] 化合物B6f的制备.向B6e(0.111g,0.28mmol)在丙酮(9mL)中的溶液添加0.1M HCl水溶液(1mL,0.10mmol)。将所得白色悬浮液在室温下搅拌1小时,随后在70℃搅拌1小时并在室温下搅拌过夜。将混合物在70℃下加热2小时、冷却至室温并用H₂O(50mL)稀释。将反应混合物蒸发直至干燥,与MeOH(50mL)和CH₂Cl₂(10mL)共蒸发。这看起来是所需产物和二甲基乙缩醛的混合物。向该混合物(0.12g,0.28mmol)在丙酮(10mL)中的溶液添加0.1M HCl水溶液(1mL,0.10mmol)。将所得白色悬浮液在70℃搅拌2小时。添加1,4-二氧六环(5mL),这导致不溶物溶解。将反应混合物加热至70℃再2小时,使其冷却至室温并搅拌过周末。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用CH₂Cl₂(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥并将溶剂蒸发。将粗制产物与CH₂Cl₂(10mL)共蒸发以得到B6f(119mg,0.31mmol,产率=111%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):9.75(1H,m),5.37,(1H,brd),4.66-4.54(1H,m),2.47(1H,dd,J=15.8,2.4Hz),2.36-2.28(2H,m),2.17(1H,ddd,J=15.8,9.3,3.3Hz),2.03(3H,s),1.02(3H,d,J=6.4Hz),1.02(3H,s),0.70(3H,s)。

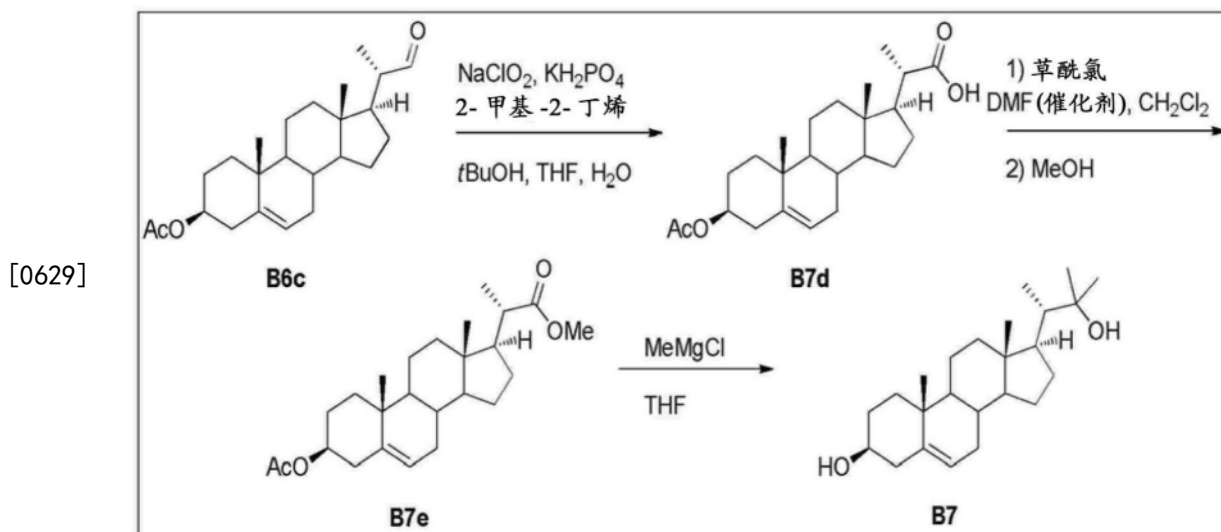
[0625] 化合物B6g的制备.将化合物B6f(0.11g,0.285mmol)溶解于叔丁醇(5mL)、干燥THF(1mL)和2-甲基-2-丁烯(0.512mL,4.84mmol)中。将溶液搅拌并用冰浴冷却。在5分钟的期间向溶液缓慢添加NaClO₂(0.028g,0.313mmol)和K₂HPO₄(0.043g,0.313mmol)在软化水(3mL)中的溶液并将混合物在0℃搅拌2小时。将混合物在室温下搅拌过夜。将溶解在H₂O(3mL)中的额外的NaClO₂(0.028g,0.313mmol)和K₂HPO₄(0.043g,0.313mmol)缓慢添加至反应混合物并继续搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液(250mL)中并用CH₂Cl₂(75mL)萃取三次。将合并的有机层通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。将白色固体残余物(2.26g,163%)在石油醚40-60(10mL)中磨碎。将白色固体过滤,用石油醚40-60(5mL)洗涤两次并通过空气干燥0.5小时以获得B6f(0.089g,0.22mmol,产率=78%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):10.0(1H,bs),5.37(1H,brd),4.66-4.55(1H,m),2.53-2.44(1H,m),2.36-2.26(2H,m),2.04(3H,s),1.04(3H,d,J=6.4Hz),1.02(3H,s),0.72(3H,s)。

[0626] 化合物B6h的制备.向B6g(0.09g,0.224mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液添加草酰氯(0.048mL,0.56mmol)和DMF(催化剂)。将溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用干燥MeOH(150mL,3703mmol)稀释并在40℃下搅拌直至所有的固体溶解。将反应混合物蒸发直至干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,庚烷/乙酸乙酯,1:0-95:5)纯化且与THF共蒸发两次以获得B6h(85mg,0.20mmol,产率=91%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.37(1H,brd),4.66-4.55(1H,m),3.66(3H,s),2.43(1H,dd,J=14.1,2.9Hz),2.38-2.25(2H,m),2.04(3H,s),1.02(3H,s),0.99(3H,d,J=6.2Hz),0.72(3H,s)。

[0627] 化合物B6的制备.在氩气氛下将B6h(0.085g,0.20mmol)在干燥THF(3mL)中的溶液冷却至0℃。使用注射器滴加在THF中的3.0M MeMgCl(0.68mL,2.04mmol)。将反应混合物

在0℃下搅拌1小时,随后在室温下搅拌2小时。在室温下再次添加在THF中的3.0M MeMgCl (0.68mL, 2.04mmol) 并继续搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(75mL)猝灭并用CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,庚烷/乙酸乙酯,1:0-4:1)纯化以获得作为白色绒毛状固体的B6(45mg, 0.12mmol, 产率=59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (1H, brd), 3.53 (1H, sep, J=5.1Hz), 2.34-2.17 (2H, m), 2.03 (1H, dt, J=12.6, 3.3Hz), 2.01-1.94 (1H, m), 1.93-1.79 (3H, m), 1.23 (6H, s), 1.06 (3H, d, J=6.5Hz), 1.01 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

[0628] 实施例18. 化合物B7的制备



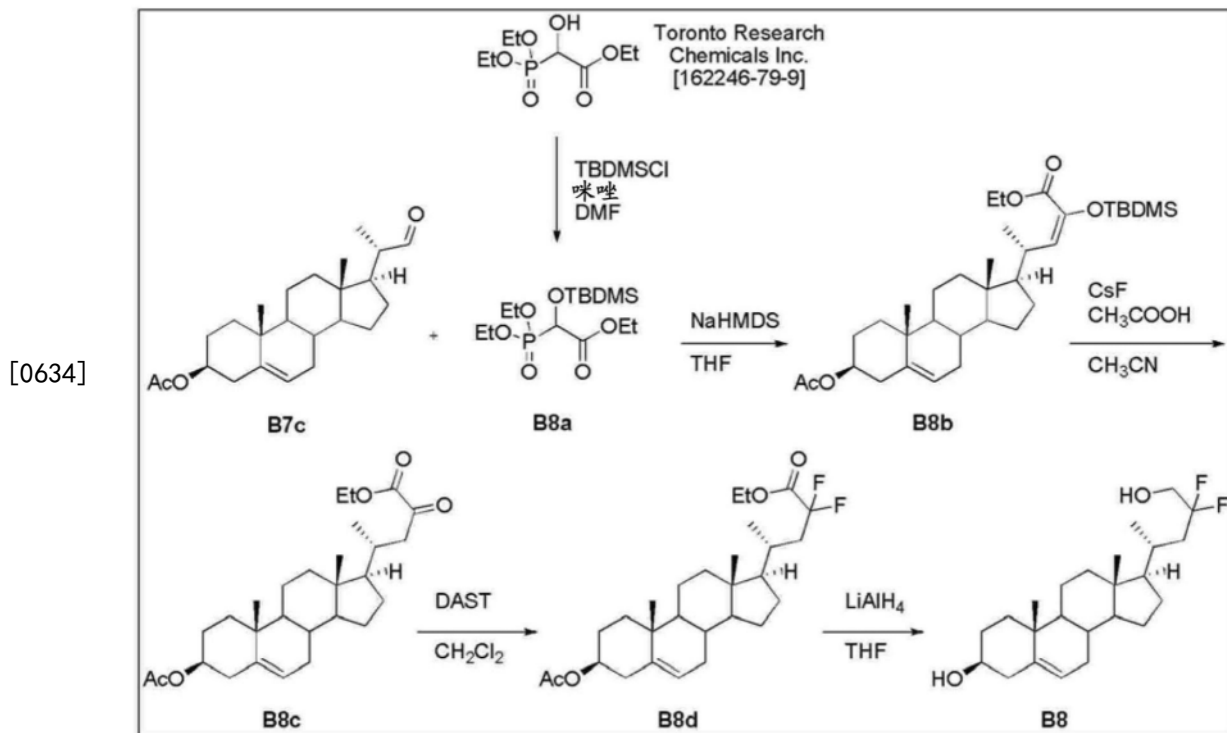
[0630] 化合物B7d的制备:将胆甾-5-烯-3β-醇-22-醛B7c (1.33g, 3.57mmol) 溶解在叔丁醇(75mL)、四氢呋喃(干燥)(15mL)和2-甲基-2-丁烯(13.22mL, 125mmol)中。将溶液搅拌并用冰浴冷却。在30分钟的期间向溶液缓慢添加新制备的亚氯酸钠(0.355g, 3.93mmol)和磷酸二氢钾p.a. (0.534g, 3.93mmol)在软化水(45mL)中的溶液并将混合物在0℃搅拌2小时。除去冰浴,将混合物的温度升至室温,并搅拌过夜。TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示向较低的(低级的, lower)洗脱产物的部分转化。向反应混合物缓慢添加溶解在水(45mL)中的额外的亚氯酸钠(0.355g, 3.93mmol)和磷酸二氢钾p.a. (0.534g, 3.93mmol)并继续搅拌2小时。TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示向较低的洗脱产物的完全转化。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(250mL)中并用二氯甲烷(100mL)萃取三次。将合并的有机层通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物用甲苯(50mL)以及随后的二氯甲烷(50mL)汽提两次。将白色固体残余物(2.26g, 163%)在石油醚40-60(10mL)中磨碎0.5小时。将白色固体过滤,用石油醚40-60(10mL)洗涤两次并通过空气干燥(让真空泵开着)0.5小时以获得作为白色粉末的B7d (1.27g, 3.26mmol, 产率=91%)。B7d原样用在以下的实验中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.31 (1H, bs), 5.37 (1H, brd), 4.65-4.56 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.01-1.92 (2H, m), 1.90-1.76 (3H, m), 1.24 (3H, d, J=6.8Hz), 1.02 (3H, s), 0.71 (3H, s)。

[0631] 化合物B7e的制备.将羧酸B7d (0.1g, 0.257mmol) 溶解于二氯甲烷(10mL)中。添加草酰氯(0.044mL, 0.515mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(一滴),并将反应混合物搅拌1小时。将反应样品倒出在甲醇中,蒸发直至干燥,并通过TLC[庚烷(3):乙酸乙酯(1)]分析,这在香草

醛染色之后显示向甲酯的完全转化。将反应混合物用甲醇(50mL, 1234mmol) (通过分子筛干燥) 稀释, 在减压下蒸发, 用无水甲苯和二氯甲烷汽提。将残余物通过快速柱(4g) 色谱法[庚烷(99=>80): 乙酸乙酯(1=>20)] 纯化。收集包含产物的级分并将其在减压下蒸发以获得B7e(0.104g, 0.257mmol, 产率=100%)。将B7e用甲苯(2×5mL)、二氯甲烷(2×5mL) 和无水四氢呋喃(2×5mL) 汽提并原样用于下一反应步骤中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65-4.56 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.47-2.38 (1H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.01-1.92 (2H, m), 1.90-1.82 (2H, m), 1.19 (3H, d, J=6.8Hz), 1.02 (3H, s), 0.69 (3H, s)。

[0632] 化合物B7的制备. 在氩气下将甲酯B7e(0.104g, 0.258mmol) 溶解在四氢呋喃(干燥)(2.6mL) 中并在冰浴中冷却。在20分钟之后, 经由注射器滴加在THF中的3.0M氯化甲基镁(0.861mL, 2.58mmol)。观察到一些气体放出。在将反应混合物搅拌0.5小时之后, 除去冷却浴, 并继续搅拌2小时。TLC[庚烷(3): 乙酸乙酯(1)] 在香草醛染色之后显示原料向两种较低的洗脱产物的完全转化。继续搅拌1小时。在搅拌下将反应混合物倒出到饱和氯化铵水溶液(75mL) 中并用二氯甲烷(3×50mL) 萃取。将萃取物合并, 通过硫酸钠干燥并蒸发。将残余物在甲醇(2mL) 中磨碎0.5小时, 将白色固体过滤, 并将过滤残余物用甲醇(2mL) 洗涤。在过滤器上几乎没有留下物质, 其大部分存在于滤液中。将滤液和过滤残余物合并且通过快速柱色谱法[庚烷(99=>70): 乙酸乙酯(1=>30)] 纯化。收集包含产物的级分并在减压下蒸发。将残余物在真空烘箱中在40℃下干燥过夜以获得作为白色固体的B7(0.044g, 0.122mmol, 产率=47%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (1H, m), 3.53 (1H, sep, J=5.2Hz), 2.34-2.19 (2H, m), 2.10 (1H, dt, J=12.6, 3.4Hz), 2.03-1.88 (2H, m), 1.88-1.79 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.98 (3H, d, J=6.9Hz), 0.73 (3H, s)。

[0633] 实施例19. 化合物B8的制备



[0635] 化合物B8b的制备. 在火焰干燥的圆底烧瓶中, 在-78℃下将NaHMDS(0.070mL, 0.349mmol) 在四氢呋喃(干燥)(1mL) 中的溶液添加到甲硅烷氧基膦酸酯B8a(0.143g,

0.403mmol) 在四氢呋喃(干燥)(1mL)中的溶液。将溶液在氩气气氛下在-78℃搅拌15分钟。然后经由注射器缓慢添加胆甾-5-烯-3β-醇-22-醛B7c (0.1g, 0.268mmol) 在四氢呋喃(干燥)(1mL)中的溶液。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌20小时。TLC[庚烷(3):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示向较高的洗脱产物的部分转化。通过添加饱和氯化铵水溶液(50mL)将反应混合物猝灭,并将其用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)洗涤,通过硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱(4g)色谱法[庚烷(100=>90):二异丙基醚(0=>10)]纯化。收集包含产物的级分并将其在减压下蒸发以获得作为白色粉末的产物B8b(0.117g, 0.187mmol, 产率=70%)。根据NMR,获得E-和Z-异构体的7:3混合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.70 (1H, d, J=10.4Hz), 5.23 (1H, brd), 5.17-5.13 (1H, m), 4.51-4.40 (1H, m), 4.11-4.00 (2H, m), 3.16-3.07 (0.3H[Z-异构体], m), 2.68-2.57 (0.7H[E-异构体], m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.89-1.77 (2H, m), 1.75-1.67 (2H, m), 0.89-0.85 (6H, m), 0.84-0.77 (10H, m), 0.59 (0.9H[Z-异构体], s), 0.57 (2.1H[E-异构体], s), 0.05-0.00 (6H, m)。

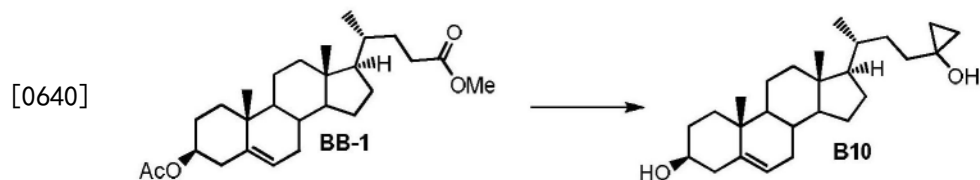
[0636] 化合物B8c的制备。在氮气气氛下在0℃将冰醋酸(0.060mL, 1.047mmol)和氟化铯(0.080g, 0.524mmol)添加到B8b(0.1g, 0.175mmol)在乙腈(无水)(4mL)中的悬浮液。将所得混合物在0℃搅拌30分钟并在室温搅拌2小时。LCMS-NQAD(酸)显示原料向产物的很少的转化,具有不清楚的产物物质。将二氯甲烷(2mL)添加至反应混合物,反应混合物立即变成黄色透明溶液。将反应混合物搅拌过夜。向反应混合物添加额外的氟化铯(0.080g, 0.524mmol)并继续搅拌24小时。向反应混合物再次添加额外的氟化铯(0.080g, 0.524mmol)并继续搅拌4小时。尽管TLC[庚烷(3):乙酸乙酯(1)]显示仍有很少一点原料存在于反应混合物中,还是将反应混合物用二氯甲烷(75mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤。将有机层通过硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱(25g)色谱法[庚烷(100=>90):乙酸乙酯(0=>10)]纯化以除去剩余的原料(仅在TLC上可见)。收集包含产物的级分并将其在减压下蒸发以获得产物B8c(0.051g, 0.111mmol, 产率=64%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65-4.55 (1H, m), 4.31, (2H, q, J=7.1Hz), 2.89 (1H, dd, J=16.8, 3.0Hz), 2.57 (1H, dd, J=16.8, 9.9Hz), 2.37-2.25 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.09-1.91 (2H, m), 1.90-1.77 (3H, m), 1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 1.02 (3H, s), 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 0.72 (3H, s)。

[0637] 化合物B8d的制备。将B8c(0.051g, 0.111mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液在氮气气氛下在冰浴中冷却0.5小时。添加三氟化二乙氨基硫(DAST)(0.027mL, 0.222mmol)并使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。添加额外的三氟化二乙氨基硫(DAST)(0.027mL, 0.222mmol)并继续搅拌20小时。TLC[庚烷(3):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后仍显示原料的未完全消耗。LCMS-ELSD(碱):在室温下47%的产物=3.43,其中m/z(+)=421,对应于所需产物消除了乙酸根基团[M-CH₃COOH+H]⁺。将反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并用饱和碳酸氢钠(50mL)洗涤。将水层分离并用二氯甲烷(50mL)萃取两次。将萃取物与在前的有机层合并,通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物通过快速柱色谱法[庚烷(100=>90):乙酸乙酯(0=>90)]纯化。收集包含产物的级分,在减压下蒸发并用二氯甲烷(5mL)汽提以获得产物B8d(0.027g, 0.056mmol, 产率=51%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.37 (1H, brd), 4.65-4.55 (1H, m), 4.32, (2H, q, J=7.1Hz), 2.37-2.28 (2H, m), 2.27-2.09 (1H, m),

2.03 (3H, s), 2.04-1.92 (2H, m), 1.90-1.81 (3H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.06 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, s), 0.88 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 0.70 (3H, s)。

[0638] 化合物B8的制备. 在氩气气氛下将化合物B8d (0.027g, 0.056mmol) 溶解于四氢呋喃(干燥) (1mL) 中。将混合物在冰浴中冷却15分钟并逐步添加在THF中的2.4M氢化锂铝 (0.047mL, 0.112mmol)。观察到一些气体放出。将反应混合物冷却并搅拌1小时。TLC[庚烷(3):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示向主要一种较低的产物的完全转化。除去冰浴并继续搅拌1小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 猝灭并用二氯甲烷 (50mL) 萃取三次。将合并的萃取物通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物通过快速柱 (4g 二氧化硅) 色谱法[庚烷(100=>85):乙酸乙酯 (0=>15)] 纯化。收集包含产物的级分并在减压下蒸发。将残余物转移至具有甲醇的小瓶 (4mL) 并将甲醇在氮气流下在37℃蒸发。将残余物在真空烘箱中在40℃下干燥过夜以获得产物B8 (0.011g, 0.028mmol, 产率=49%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.35 (1H, m), 3.71 (2H, t, $J=12.8\text{Hz}$), 3.58-3.48 (1H, m), 2.35-2.18 (2H, m), 2.15-1.93 (3H, m), 1.92-1.73 (5H, m), 1.70-1.40 (9H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.01 (3H, s), 0.72 (3H, s)。

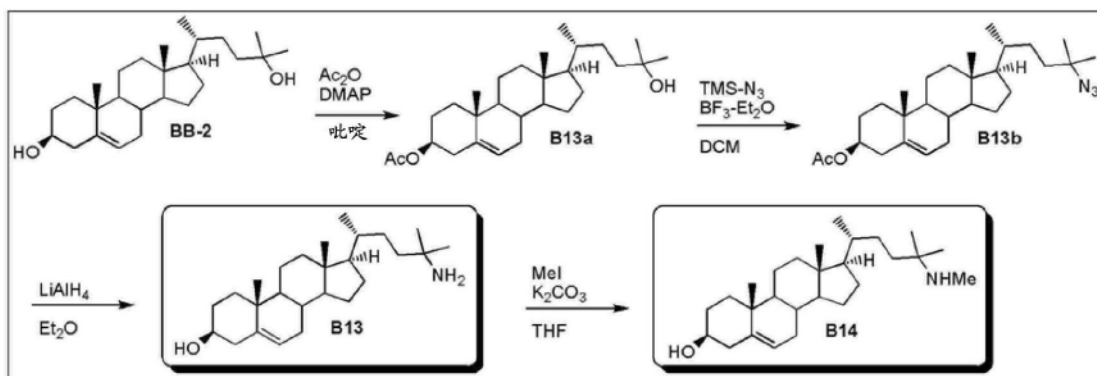
[0639] 实施例20. 化合物B10的制备



[0641] 在火焰干燥的烧瓶中在氩气下将BB-1 (100mg, 0.23mmol) 和异丙醇钛 (IV) (0.07mL, 0.23mmol) 在THF(干燥, 2mL) 中的溶液冷却至0℃。滴加溴化乙基镁(在THF中1.0M, 1.16mL)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟, TLC (H/E; 2:1) 显示原料和两个新的点。使反应混合物温热至室温并继续搅拌1小时, 然后将反应混合物冷却至0℃并滴加溴化乙基镁(在THF中1.0M, 1.16mL)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟, TLC (H/E; 2:1) 显示完全转化和单个新的点。将反应混合物用 Et_2O (2mL) 稀释。在0℃添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (2mL) 和 H_2O (2mL)。通过棉花过滤掉固体并将滤饼用 Et_2O (10mL) 洗涤。分离无色的层并将水层用 Et_2O (20mL) 以及 Et_2O 和 EtOAc 的混合物 (20mL; 1:1) 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并在真空中除去溶剂。获得125mg 白色固体。快速色谱法 (庚烷, 5% - 30% EtOAc) 提供化合物B10 (37mg, 0.096mmol; 41.2%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.36-5.35 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.69-1.37 (m, 10H), 1.34-0.82 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.75-0.71 (m, 2H), 0.69 (s, 3H), 0.46-0.39 (m, 2H)。

[0642] 实施例21. 化合物B13a-B14的制备

[0643]



[0644] 化合物B13a的制备.向处于0℃的BB-2 (762mg, 1.961mmol) 在吡啶 (15mL) 中的溶液添加乙酸酐 (0.185mL, 1.961mmol) 和DMAP (23.95mg, 0.196mmol) (稍微带黄色的悬浮液, 其缓慢溶解)。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC (庚烷/EtOAc 2:1) 显示完全转化。将RM用EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 稀释, 且层分离。将水层用EtOAc (2×) 萃取。将有机层合并且用水 (3×) 和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将获得的固体与甲苯、EtOH和DCM共蒸发三次。将物质通过快速色谱法 (40g 二氧化硅, 在庚烷中的4-40% EtOAc, 用DCM上样) 纯化。获得作为白色固体的化合物B13a (687mg, 1.595mmol; 81%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.37 (1H, d, 5.1Hz), 4.60 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.20 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J=6.6Hz), 0.68 (3H, s)。

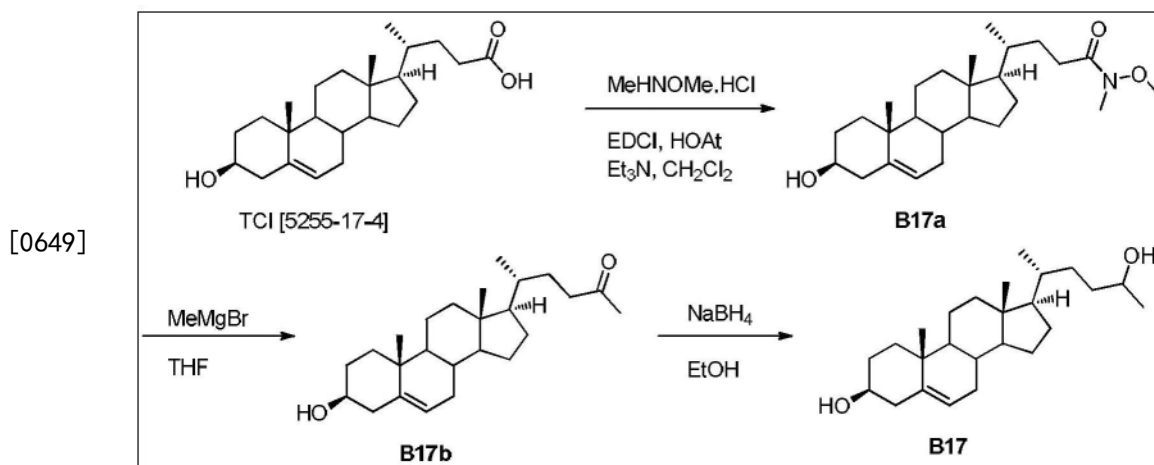
[0645] 化合物B13b的制备.向在氮气下的化合物B13a (687mg, 1.595mmol) 在二氯甲烷 (8.5mL) 中的溶液添加TMS-N₃ (0.233mL, 1.755mmol), 随后添加BF₃·OEt₂ (0.842mL, 3.19mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示向较高洗脱点的几乎完全转化。存在杂质。再搅拌30分钟, 之后将RM用2M NaOH (25mL) 和DCM (25mL) 稀释。层分离。将水层用DCM (2×) 萃取。将有机层合并且用盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并浓缩且通过快速色谱法 (40g 二氧化硅, 在庚烷中的4-40% EtOAc, 用DCM上样) 纯化以给出化合物B13b (660mg, 1.376mmol; 86%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.37 (1H, d, 4.8Hz), 4.60 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.20 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J=6.6Hz), 0.68 (3H, s)。

[0646] 化合物B13的制备.向处于0℃的在氮气下的化合物B13b (660mg, 1.448mmol) 在二乙醚 (干燥) (15mL) 中的溶液添加在Et₂O中的LiAlH₄ (0.797mL, 3.19mmol) (形成白色悬浮液)。将混合物在0℃搅拌30分钟并在室温下搅拌1小时, 之后TLC显示原料向低的洗脱点 (胺) 的完全转化。再次将混合物冷却至0℃并添加水 (0.057mL, 3.19mmol) 和4M NaOH水溶液 (0.797mL, 3.19mmol)。在室温下搅拌30分钟并使用二乙醚和THF通过硅藻土过滤。将有机层用Na₂SO₄干燥并将溶剂蒸发。将粗制产物通过重力柱色谱法 (100g 二氧化硅, 用DCM上样) 纯化。首先, 将柱子用DCM:MeOH (95:5) 洗脱, 以冲洗掉所有杂质。然后, 将柱子用DCM:在MeOH中的7M NH₃ (95:5) 洗脱, 以获得化合物B13 (400mg, 1.032mmol; 71.2%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm): 5.35 (1H, d, 5.1Hz), 3.51 (1H, m), 1.07 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.93 (3H, d, J=6.6Hz), 0.68 (3H, s)。

[0647] 化合物B14的制备.通过稍微加热将化合物B13 (50mg, 0.129mmol) 溶解在四氢呋喃 (干燥) (2mL) 中, 然后添加MeI (8.07μl, 0.129mmol) (来自81微升MeI在10mL THF中的储备溶液的1mL) 和K₂CO₃ (21.39mg, 0.155mmol)。在室温下搅拌过夜。将固体过滤, 用水洗涤并干燥。将混合物通过12g预填充快速柱 (GraceResolve™) 纯化, 所述快速柱以DCM/在MeOH中的7N

NH_3 97.5/2.5 15mL/分钟, 1分钟级分运行。由此获得化合物B14 (18mg, 0.045mmol, 34.7%)。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 5.35 (1H, d, 4.8Hz), 3.53 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.02 (9H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.68 (3H, s)。

[0648] 实施例22. 化合物B17的制备

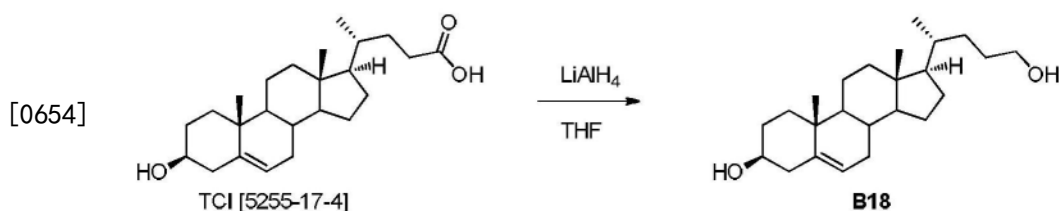


[0650] 化合物B17a的制备. 在氮气气氛下将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI) (0.282g, 1.468mmol) 和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt) (0.018g, 0.133mmol) 在0℃下添加到3β-羟基胆烯酸(0.5g, 1.335mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(0.143g, 1.468mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.256mL, 1.468mmol) 在二氯甲烷(15mL) 中的溶液。使反应混合物温热至室温过周末。添加额外的1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI) (0.282g, 1.468mmol) 和1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt) (0.018g, 0.133mmol) 并继续搅拌2小时。将反应用二氯甲烷(100mL) 稀释, 用0.5N硫酸氢钾水溶液(75mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(75mL) 洗涤, 通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物通过快速柱(4g 二氧化硅) 色谱法[庚烷(80=>66): 乙酸乙酯(20=>33)] 纯化。收集包含产物的级分并在减压下蒸发。将残余物用甲醇汽提并在40℃下干燥过夜以获得作为白色粉末的B17a (0.495g, 1.185mmol, 产率=89%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.36-5.35 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.58-3.48 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.49-2.41 (1H, m), 2.37-2.20 (3H, m), 2.03-1.96 (2H, m), 1.96-1.75 (4H, m), 1.01 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.69 (3H, s)。

[0651] 化合物B17b的制备. 在氩气气氛下, 将B17a (0.2g, 0.479mmol) 溶解于四氢呋喃(干燥) (5mL) 中并冷却至-75℃。滴加在二乙醚中的3.0M溴化甲基镁(0.798mL, 2.394mmol) (放热的, 温度升至-40℃)。在添加之后, 将反应混合物降至-75℃。除去冷却浴并使反应混合物在20分钟的期间温热至室温, 且搅拌5小时。TLC[庚烷(2): 乙酸乙酯(1)] 在香草醛染色之后显示向较高的洗脱产物的完全转化。通过添加饱和氯化铵水溶液(75mL) 将反应混合物猝灭并将其用二氯甲烷(2×75mL) 萃取。将合并的萃取物通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将残余物经由快速柱(4g) 色谱法[庚烷(80=>66): 乙酸乙酯(20=>33)] 纯化。收集包含产物的级分并在减压下蒸发。将残余物用甲醇汽提并在40℃下干燥过夜以获得作为白色固体的B17b (0.117g, 0.314mmol, 产率=66%)。将产物原样用于下一步骤中。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.36-5.34 (1H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 2.50-2.30 (2H, m), 2.30-2.19 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.02-1.94 (2H, m), 1.90-1.81 (3H, m), 1.01 (3H, s), 0.91 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.67 (3H, s)。

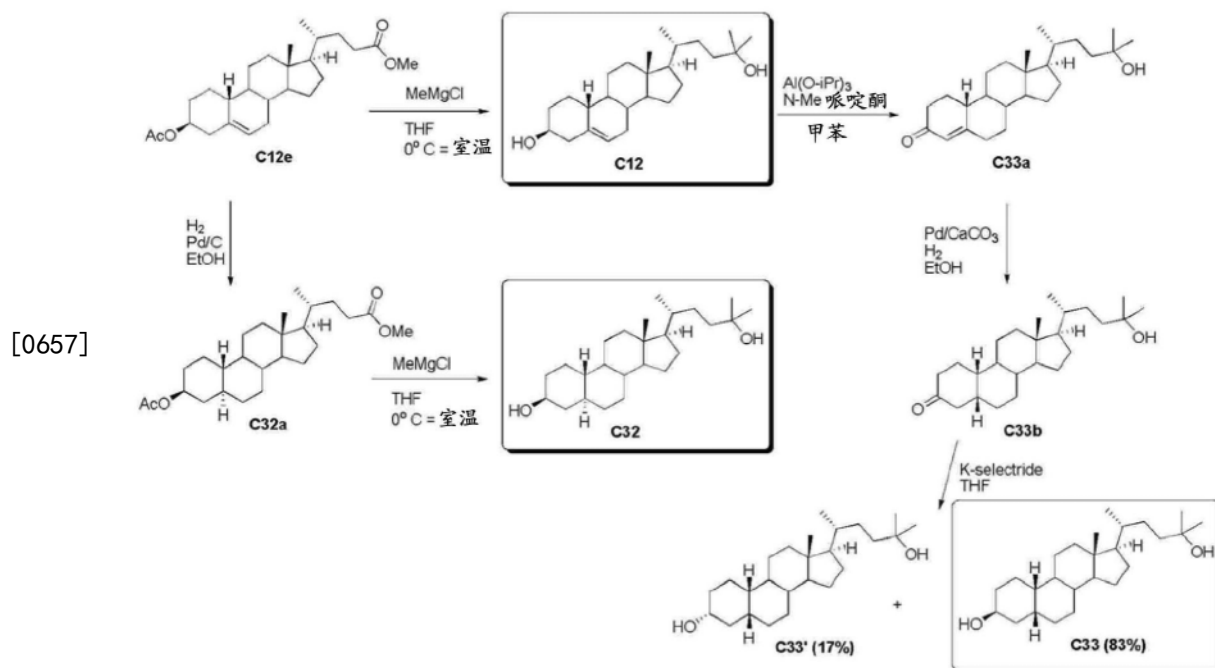
[0652] 化合物B17的制备.在氮气气氛下将化合物B17b(0.117g,0.314mmol)溶解于乙醇(Abs)(5mL)中并冷却至0℃.将硼氢化钠(0.018g,0.471mmol)以一批添加(小心起泡)并使反应混合物缓慢温热至室温.在搅拌3小时之后,TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示原料的完全消耗.用饱和氯化铵水溶液(50mL)使过量的硼氢化钠分解.将反应混合物用二氯甲烷(3×50mL)萃取.将萃取物合并,通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发.将残余物在真空烘箱中在40℃下干燥过夜以获得作为白色固体的B17(0.105g,0.280mmol,产率=89%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.36-5.34(1H,m),3.75(1H,q,J=5.8Hz),3.53(1H,sep,J=5.5Hz),2.32-2.20(2H,m),2.02-1.95(2H,m),1.90-1.79(3H,m),1.19(3H,dd,J=6.1,2.1Hz),1.01(3H,s),0.93(3H,d,J=5.5Hz),0.68(3H,s)。

[0653] 实施例23.化合物B18的制备



[0655] 在氩气气氛下使3β-羟基胆烯酸(0.1g,0.267mmol)悬浮于四氢呋喃(干燥)(5mL)中.逐步添加在THF中的2.4M氢化锂铝(0.222mL,0.534mmol).观察到一些气体放出.将反应混合物加热至60℃并搅拌过夜.TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在钼染色之后显示向较高的洗脱产物的完全转化.小心地添加乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)以破坏过量的反应物(试剂).将不溶物过滤并用乙酸乙酯(3×5mL)洗涤.将洗涤物与滤液合并并分离有机相.将水相用乙酸乙酯(25mL)再萃取两次,并将合并的萃取物用盐水(75mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得作为白色粉末的产物B18(0.032g,0.089mmol,产率=33%).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):5.36-5.35(1H,m),3.65-3.58(2H,bs),3.57-3.48(1H,m),2.32-2.20(2H,m),2.03-1.93(2H,m),1.89-1.79(3H,m),1.01(3H,s),0.94(3H,d,J=6.5Hz),0.68(3H,s)。

[0656] 实施例24.C12、C32和C33的制备



[0658] 化合物C12的制备.在氩气下将化合物C12e (300mg, 0.720mmol) 溶解在四氢呋喃(干燥) (7mL) 中并冷却至4℃.然后,经由注射器以使得温度不超过7℃的速度添加在THF中的3M氯化甲基镁 (2.400mL, 7.20mmol).在4℃搅拌20分钟,然后在室温下搅拌.在2小时之后,TLC揭示完全的反应.将rx滴到搅拌的饱和NH₄Cl溶液上并用EtOAc (2×) 萃取.添加一些MeOH以确保所有产物溶解在有机层中.将萃取物干燥 (盐水, Na₂SO₄) 和蒸发.将残余物在少许MeOH (~5mL) 中搅拌并将白色固体过滤且干燥:化合物C12 (168mg, 0.448mmol; 62.3%).¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): δ (ppm): 5.36 (1H, d, 4.6Hz), 4.61 (1H, d, J=4.3Hz), 4.03 (1H, s), 3.26 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.03 (6H, s), 0.87 (3H, d, J=6.6Hz), 0.65 (3H, s).

[0659] 化合物C32a的制备.将化合物C12e (74mg, 0.178mmol) 溶解于乙醇 (Abs) (10mL) 中并添加钯 (在活性炭上10%) (18.90mg, 0.018mmol).将rx用氮气冲刷,接着用氢气冲刷.将其在室温下剧烈搅拌.在2小时之后的LCMS指示完全的转化,而TLC未显示任何变化.将rx再次用氮气冲刷并通过烧结管 (3个玻璃料 (frit)) 过滤掉Pd/C.仍有Pd/C在滤液中.将EtOH蒸发并将残余物溶解于DCM中并通过小的棉塞过滤.这给出透明的溶液.将DCM蒸发以给出化合物C32a (68mg, 0.162mmol; 91%产率).在没有进一步纯化的情况下原样使用.¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm): 4.68 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.02 (3H, s), 0.91 (3H, d, J=6.6Hz), 0.66 (3H, s).

[0660] 化合物C32的制备.在氩气下将化合物C32a (68mg, 0.162mmol) 溶解于四氢呋喃(干燥) (1.5mL) 中并冷却0℃.然后,添加氯化甲基镁 (0.541mL, 1.624mmol).见到剧烈的气体放出.在0℃下搅拌且在3分钟之后在室温下搅拌.在2小时之后,再添加一点氯化甲基镁 (0.1mL, 0.300mmol).在室温下搅拌过夜.第二天,将rx倒入50mL NH₄Cl饱和水溶液中并用EtOAc萃取3×.将EtOAc干燥 (盐水, 硫酸盐) 并蒸发.将残余物通过柱色谱法纯化:将粗制混合物溶解在于DCM中,用几滴MeOH帮助溶解,并施加至预填充快速二氧化硅柱.将其用5分钟100%庚烷;20分钟0→20% EtOAc/庚烷和20分钟20% EtOAc/庚烷等度 (isocratic) 洗脱30mL/分钟级分30秒.将产物级分合并,将溶剂蒸发并将白色固体残余物在Et₂O中磨碎,过

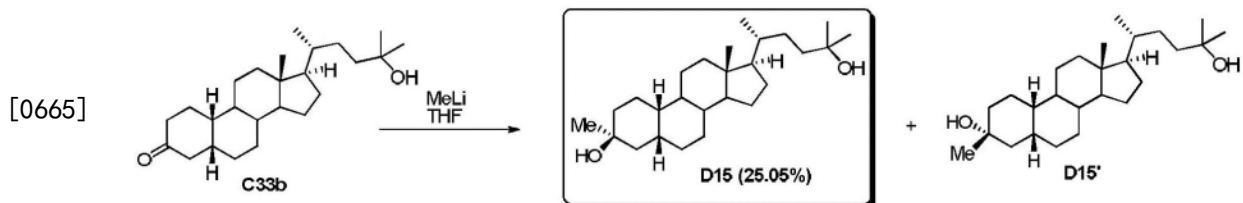
滤掉且干燥以给出化合物C32 (25mg, 0.063mmol; 38.8% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 3.58 (1H, m), 1.19 (6H, s), 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.66 (3H, s)。

[0661] 化合物C33a的制备. 将化合物C12 (110mg, 0.294mmol) 悬浮于甲苯 (干燥) (7mL) 和 1-甲基-4-哌啶酮 (1.666mg, 0.015mmol) 中并添加异丙醇铝 (93mg, 1.028mmol)。在回流温度下搅拌4小时。TLC: 仍存在原料 (s.m.)。再添加异丙醇铝 (100mg, 0.884mmol)。继续回流。在2小时之后, 再添加异丙醇铝 (100mg, 0.884mmol)。继续回流3小时。然后添加最后量的异丙醇铝 (100mg, 0.884mmol)。再回流2小时。然后使rx冷却至室温, 用EtOAc稀释并用1N HCl萃取以除去3。将黄色的水层用EtOAc萃取2 $\times$ 。将合并的EtOAc级分用1N HCl (3 $\times$) 洗涤, 干燥 (盐水, 硫酸盐) 和蒸发。将残余物用DIPE汽提以留下白色粉末。将该粗制混合物通过40g预填充快速柱 (GraceResolveTM) 纯化, 其以具有少量MeOH的 CHCl_3 施加; 以如下梯度运行: 30mL/分钟: 2分钟100% 庚烷; 38分钟0 $\rightarrow$ 20% 庚烷/EtOAc; 10分钟20% 庚烷/EtOAc; 级分大小30秒。由此获得产物C33a (84mg, 0.225mmol; 77%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 5.82 (1H, s), 1.20 (6H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.73 (3H, s)。

[0662] 化合物C33b的制备. 将化合物C33a (84mg, 0.225mmol) 溶解于乙醇 (25mL) 中并用氮气冲刷。然后, 添加在碳酸钙上的钯 (作为Pd ~ 10%; 23.99mg, 0.023mmol, 10%) 并再次将rx用氮气冲刷。然后将rx用氢气冲刷并在氢气下剧烈搅拌。在3小时之后, TLC指示反应的完成。将其再次用氮气冲刷并通过hyflo将催化剂过滤掉, 将EtOH蒸发。将混合物通过12g预填充快速柱 (GraceResolveTM) 纯化, 其以庚烷/EtOAc 9/1等度运行; 样品施加在DCM中; 15mL/分钟的1分钟级分大小; 由此获得产物C33b (40mg, 0.107mmol; 47.4%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.60 (1H, t, $J=14.4\text{Hz}$), 1.20 (6H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.70 (3H, s)。

[0663] 化合物C33的制备. 将化合物C33b (5mg, 0.013mmol) 溶解于中四氢呋喃 (干燥) (1mL) 并冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。然后, 在氮气下添加K-Selectride (0.020mmol, 0.020mL) 并将反应混合物在氮气下搅拌6小时。通过添加10% NaOH溶液 (0.1mL), 随后添加30% 过氧化氢溶液 (0.2mL) 使反应停止。将反应混合物温热至室温并继续搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。将粗制产物通过使用2:1 庚烷/EtOAc的快速柱色谱法纯化。由此获得化合物C33 (2.2mg, 0.00502mmol; 37.6%)。LCMS: 83%的纯度, 包含17%的3 α -OH异构体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 4.12 (1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 1.20 (6H, s), 0.92 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.67 (3H, s)。

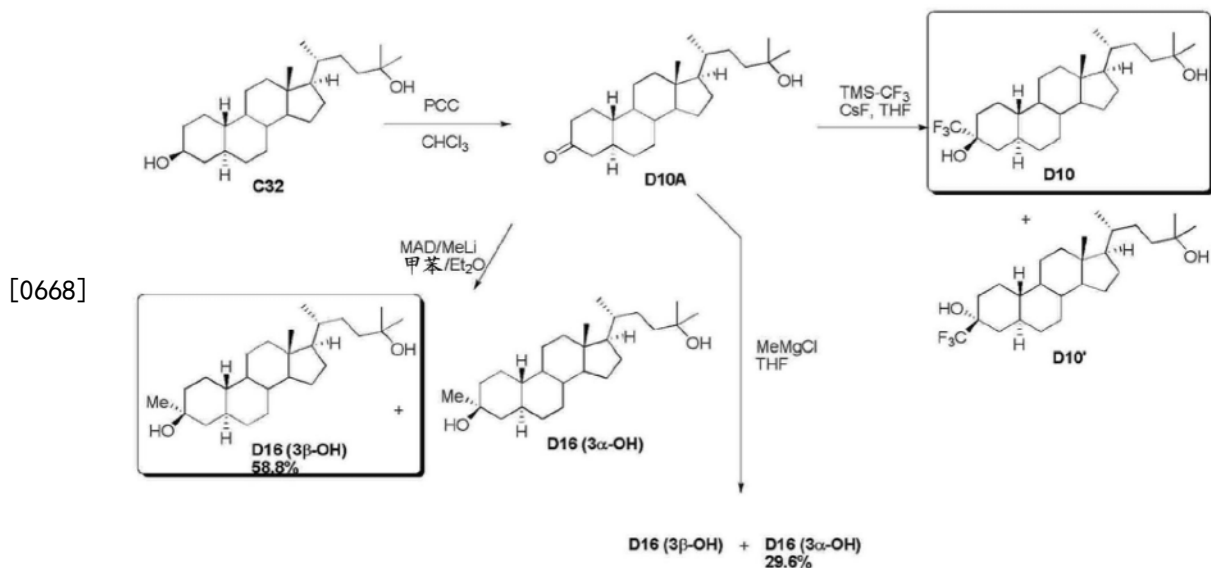
[0664] 实施例25.D15的制备



[0666] 将化合物C33b (40mg, 0.107mmol) 在氩气下溶解于四氢呋喃 (干燥) (1mL) 中并冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。然后, 添加1.6M甲基锂 (0.320mmol, 0.200mL)。在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌。在2小时之后的TLC: 仍存在许多原料。使rx缓慢达到室温。在1小时之后的TLC: 仍存在许多原料且存在厚的沉淀。再添加四氢呋喃 (干燥) (1mL) 以帮助溶解。在30分钟之后, rx几乎完全溶解。继续搅拌1小时。TLC: 仍存在原料, 但有90+%的转化率。将rx搅拌30分钟更长, 然后猝灭。添加饱和

NH_4Cl 水溶液并将产物用DCM (3 $\times$) 萃取。32mg的产率(粗制)。将水层用NaCl饱和并再次萃取,这次使用EtOAc (3 $\times$)。现在有36mg粗制产物。将混合物通过12g预填充快速柱(GraceResolve™)纯化,其以梯度15mL/分钟:2分钟100%庚烷;28分钟0 $\Rightarrow$ 15%庚烷/EtOAc;20分钟15%庚烷/EtOAc;级分大小60秒运行。由此获得产物D15 (11mg, 0.027mmol; 25.05%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.21 (3H, s), 1.20 (6H, s), 0.92 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.67 (3H, s)。

[0667] 实施例26.D10和D16的制备



[0669] 3- α -D16化合物的制备.将化合物D10a (68mg, 0.182mmol) 在氩气下溶解于四氢呋喃(干燥) (2mL) 中并冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。然后,添加氯化甲基镁 (0.605mL, 1.815mmol)。在10分钟之后,将rx在室温下搅拌3小时。然后将rx添加至100mL NH_4Cl 饱和水溶液中,用THF和DCM冲洗rx容器,并用DCM搅拌0.5小时。将产物用DCM再萃取两次。将DCM干燥(盐水,硫酸盐)并蒸发且通过二氧化硅柱纯化,所述二氧化硅柱以如下运行:30mL/分钟级分30秒,梯度:5分钟100%庚烷;25分钟100/0H/EtOAc $\Rightarrow$ 80/20庚烷/EtOAc;20分钟80/20庚烷/EtOAc。由此获得化合物D16 (3 α -OH) (21mg, 0.054mmol; 29.6%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.19 (9H, s), 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.66 (3H, s)。

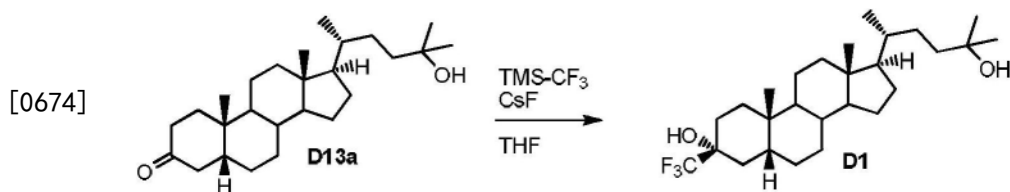
[0670] 3- β -D16化合物的制备.将化合物D10a (57mg, 0.152mmol) 在氩气下溶解于甲苯(干燥) (1mL) 中并冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。然后,添加MAD在甲苯中的0.4M溶液 (1.141mL, 0.456mmol)。在10分钟之后,在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌,添加甲基锂在二乙醚中的1.6M溶液 (0.285mL, 0.456mmol)。在氩气下在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。在该温度下2小时之后,将反应搅拌并温热至室温。在额外的2小时之后,通过将其添加到饱和 NH_4Cl 而将其猝灭。用EtOAc冲洗rx容器。将产物用EtOAc (2 $\times$) 萃取。将EtOAc干燥(盐水, Na_2SO_4) 和蒸发。将混合物通过12g预填充快速柱(GraceResolve™)纯化,其施加在DCM中并以梯度30mL/分钟:5分钟100%庚烷;25分钟0 $\Rightarrow$ 15%庚烷/EtOAc;20分钟15%庚烷/EtOAc;级分大小30秒运行。由此获得产物D16 (3 β -OH) (35mg, 0.090mmol; 58.8%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.23 (3H, s), 1.20 (6H, s), 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.66 (3H, s)。

[0671] 化合物D10a的制备.通过稍微加热将化合物C32 (222mg, 0.589mmol) 溶解于氯仿(干燥) (15mL) 中。然后将溶液在水浴中冷却(在冷却时未结晶)并添加PCC (191mg,

0.884mmol)。在仍在水浴中的同时搅拌。在1小时之后的TLC: ~60-70%的转化率。搅拌过夜。然后将溶液转移到分液漏斗并将沉积物用DCM充分地洗涤且添加到所述分液漏斗。用0.5N KHSO₄洗涤。将水相用DCM洗涤,将有机相合并且通过Na₂SO₄干燥(无盐水)并蒸发。将混合物通过12g预填充快速柱(GraceResolve™)纯化,其以梯度30mL/分钟:5分钟100% H;25分钟0=>15% H/EA;20分钟15% H/EA;级分大小30秒,100管运行。由此获得化合物D10a (132mg,0.352mmol;59.8%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃):δ (ppm):1.20 (6H,s),0.92 (3H,d,J=6.6Hz),0.69 (3H,s)。

[0672] 化合物D10的制备.将化合物D10a (73mg,0.195mmol)在氩气下溶解于四氢呋喃(干燥)(2mL)中并添加三氟甲基三甲基硅烷(0.086mL,0.585mmol)和氟化铯(2.96mg,0.019mmol)。在室温下搅拌。溶液缓慢地变为略带黄色。在3小时之后的TLC:完全转化。将rx用DCM稀释并用水萃取。没有相分离。添加盐水(等体积的)。良好分离。将水层再次用DCM萃取;将DCM合并且干燥(Na₂SO₄)并蒸发。103mg粗制产物(102%)。通过12g预填充柱的快速柱,其以在庚烷中0=>2.5% DIPE的30分钟梯度运行。由此获得作为3α-和3β-OH产物的不纯混合物的不纯的TMS-中间体并原样使用:将中间体溶解于1,4-二氧六环(4mL)中并添加1N HCl (1mL,1.000mmol)。在室温下搅拌。在1小时之后的TLC:原料耗尽。添加水并将产物用DCM 3×萃取且通过Na₂SO₄干燥并蒸发。将粗制产物通过C18-柱纯化,其以MeCN/水95/5=>0/100 12分钟的梯度、然后12分钟等度100%水运行。由此获得化合物D10 (14mg,0.030mmol;22.9%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃):δ (ppm):1.19 (6H,s),0.91 (3H,d,J=6.6Hz),0.67 (3H,s)。

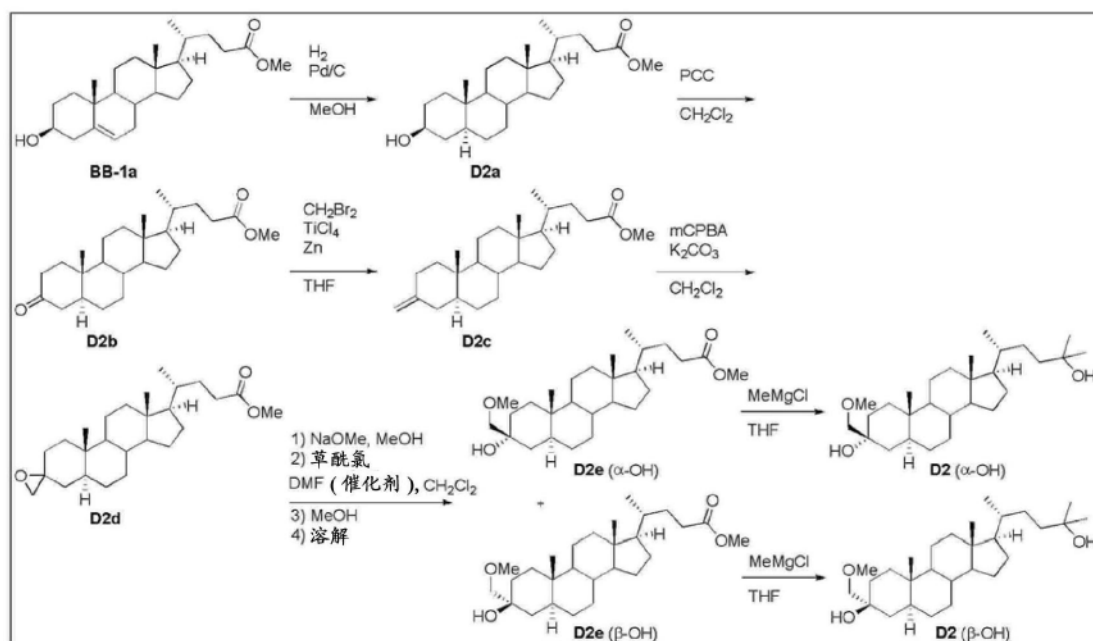
[0673] 实施例27.化合物D1的制备



[0675] 在火焰干燥的管中,在氩气下将化合物D13a (97mg,0.250mmol)和三氟甲基三甲基硅烷(0.119mL,0.749mmol)在THF(干燥,1mL)中的无色透明溶液冷却至0℃。添加氟化铯(20mg,0.132mmol)。反应混合物保持无色且在0℃搅拌5分钟。除去冷却浴并在室温下继续搅拌1.5小时。反应混合物变成棕黄色,TLC(庚烷/EtOAc,1:1):完全转化。将反应混合物在室温下静置过夜。添加H₂O(1mL)和EtOAc(5mL)。层分离,并将水层用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中除去溶剂。快速色谱法(庚烷,5%-20% EtOAc)提供不纯的3-OTMS中间体。这照原样使用:将HCl水溶液(1N,1mL)添加到3-OTMS中间体在THF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,TLC(H/E;1:1)完全转化。在真空中除去溶剂。获得黄色固体,通过快速色谱法(庚烷;15%-35% EtOAc)的纯化提供化合物D1 (36mg,0.078mmol;31.4%)。¹H-NMR (400MHz,CDCl₃):δ (ppm):1.20 (6H,s),0.96 (3H,s),0.89 (3H,d,J=10.6Hz),0.65 (3H,s)。

[0676] 实施例28.D2a-D2化合物的制备

[0677]



[0678] 化合物D2a的制备.在氩气氛下,将化合物BB-1a (1g, 2.57mmol) 溶解于甲醇 (25mL) 中,并添加钯(在活性炭上10%) (0.137g, 0.129mmol)。用氢气(气球)替换氩气氛并将反应混合物在室温下剧烈搅拌过夜。将反应混合物通过hyflo过滤并将过滤残余物用甲醇 (50mL) 和二氯甲烷 (2×50mL) 洗涤。将滤液和洗涤物合并并在减压下蒸发以获得作为白色粉末的产物D2a (1.01g, 2.57mmol, 产率=100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, oct, J=5.1Hz), 2.35 (1H, ddd, J=15.4, 10.3, 5.1Hz), 2.21 (1H, ddd, J=15.8, 9.5, 6.3Hz), 1.94 (1H, dt, J=12.4, 3.3Hz), 0.91 (3H, d, J=6.4Hz), 0.65 (3H, s), 0.62 (1H, ddd, J=14.8, 8.1, 4.1Hz)。

[0679] 化合物D2b的制备.在氮气气氛下将氯铬酸吡啶 **𧰨** (PCC) (0.969g, 4.49mmol) 在二氯甲烷 (10mL) (通过分子筛干燥) 中的悬浮液冷却至0℃。逐步添加D2a (0.585g, 1.498mmol) 在二氯甲烷 (5mL) (通过分子筛干燥) 中的溶液。在搅拌1小时之后,观察到从橙色到深褐色的颜色变化。除去冰浴并继续搅拌3.5小时。TLC[庚烷 (2): 乙酸乙酯 (1)] 在香草醛染色之后显示向较高的洗脱产物的完全的清洁的 (clean) 转化。将反应混合物用庚烷/乙酸乙酯的2:1混合物 (15mL) 稀释,通过短的二氧化硅垫 (30g) 洗脱,并将该垫用庚烷/乙酸乙酯/二氯甲烷2:1:1 (60mL) 冲洗两次。将洗脱液用0.5N硫酸氢钾水溶液 (90mL) 洗涤。将洗涤物用二氯甲烷 (90mL) 反萃取并将该萃取物与之前的有机层合并,通过硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物用二氯甲烷汽提两次以获得作为白色固体的D2b (0.555g, 1.428mmol, 产率=95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (3H, s), 2.04-1.94 (2H, m), 1.91-1.74 (2H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 1.01 (3H, s), 0.92 (3H, d, J=6.4Hz), 0.64 (3H, s)。

[0680] 化合物D2c的制备.在氩气氛下,将二溴甲烷 (1.268mL, 18.01mmol) 添加到搅拌的锌 (3.99mL, 57.9mmol) 在四氢呋喃 (干燥) (30mL) 中的悬浮液 (稍微放热)。在干冰/乙腈浴中将混合物冷却至-40℃并搅拌10分钟。以使得温度不超过-30℃的速率逐步添加氯化钛 (IV) (1.533mL, 13.90mmol) (非常放热)。除去干冰/乙腈浴并将混合物在冰浴中在0-5℃的内部温度下搅拌4小时。将黑色悬浮液的一部分 (~3mL) 在室温下添加到D2b (0.1g, 0.257mmol) 在四氢呋喃 (干燥) (10mL) 中的溶液。将混合物搅拌10分钟。TLC[庚烷 (2): 乙酸

乙酯(1)]在钼染色之后显示主要是原料存在于反应混合物中。添加悬浮液的另一部分(~3mL)并继续搅拌5分钟。TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在钼染色之后显示仍主要是原料存在于反应混合物中。添加悬浮液的剩余部分并且在搅拌5分钟之后,TLC[庚烷(2):乙酸乙酯(1)]在钼染色之后显示原料向主要一种非常非极性的产物的完全转化。将反应混合物倒出在饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)(小心起泡)中并用乙酸乙酯(100mL)萃取三次。将合并的萃取物用盐水(150mL)洗涤,通过硫酸钠干燥并在减压下蒸发。通过硅胶(12g快速柱)使用具有在庚烷中的0-5%二异丙基醚的梯度的洗脱液对残余物进行色层法分离以提供作为白色固体产物的D2c(0.058g,0.150mmol,产率=58%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):4.55(2H,brd),3.66(3H,s),2.35(1H,ddd,J=15.4,10.3,5.1Hz),2.21(1H,ddd,J=15.8,9.7,6.4Hz),2.19-2.09(2H,m),2.06-1.71(6H,m),1.69-1.61(1H,m),0.91(3H,d,J=6.4Hz),0.85(3H,s),0.69-0.60(1H,m),0.65(3H,s)。

[0681] 化合物D2d的制备.在氮气气氛下向D2c(0.058g,0.150mmol)在干燥二氯甲烷(2mL)(通过分子筛干燥)中的溶液添加碳酸钾(无水)(0.027g,0.195mmol)。将所得混合物在冰/水浴中冷却,并将固体3-氯过氧苯甲酸(70-75%)(mCPBA)(0.039g,0.158mmol)以一批添加。将反应混合物搅拌过夜。TLC[庚烷(9):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示部分的清洁的转化。添加额外的碳酸钾(无水)(0.027g,0.195mmol)和3-氯过氧苯甲酸(70-75%)(m-CPBA)(0.039g,0.158mmol)并继续搅拌2小时。TLC[庚烷(9):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示完全转化。将反应混合物过滤并将沉淀的苯甲酸盐用二氯甲烷(2×5mL)洗涤。在真空中除去溶剂以获得作为白色固体残余物的D2d(0.060g,0.149mmol,产率=99%)。根据NMR,获得α-0-和β-0-非对映异构体的2:1混合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):3.66(3H,s),2.62(0.33H[α-非对映异构体],d,J=4.8Hz),2.61(0.33H[α-非对映异构体],d,J=4.9Hz),2.57(0.33H[β-非对映异构体],bs),2.35(1H,ddd,J=15.4,10.3,5.1Hz),2.21(1H,ddd,J=15.7,9.4,6.3Hz),2.10-1.99(1H,m),1.99-1.92(1H,m),0.91(3H,d,J=6.4Hz),0.86(1H[β-非对映异构体],s),0.84(2H[α-非对映异构体],s),0.66(3H,s)。

[0682] 化合物D2e(α-OH和β-OH)的制备.将D2d(0.055g,0.137mmol)在甲醇(特干燥)(5.5mL)中的混合物加热直至获得无色透明溶液。使溶液在氮气气氛下在冷却至室温并添加甲醇钠在甲醇中的5.4M(30重量%)溶液(0.239mmol,0.080mL)。将反应混合物加热至回流并搅拌过夜。TLC[庚烷(4):乙酸乙酯(1)]在香草醛染色之后显示完全转化,产物是不可见的。将反应混合物倒出在饱和氯化铵水溶液(50mL)中并用二氯甲烷(50mL)萃取三次。将合并的萃取物通过硫酸钠干燥和蒸发。根据TLC,形成非常极性的产物。由于在反应混合物中水的存在,甲酯部分水解成羧酸。将残余物溶解于二氯甲烷(10mL)中。添加草酰氯(0.078g,0.612mmol,0.053mL)和N,N-二甲基甲酰胺(催化剂),并将反应混合物搅拌2小时。将样品倒出在甲醇中,蒸发直至干燥并通过TLC[二氯甲烷(98):甲醇(2)]分析,其在钼染色之后显示向甲酯的完全转化。将反应混合物用甲醇(150mL)(通过分子筛干燥)稀释,并在40℃在减压下蒸发。将残余物通过快速柱(12g)色谱法[庚烷(100=>80):乙酸乙酯(0=>20)]纯化。获得两种产物级分,其被分别收集并在减压下蒸发以获得作为白色固体的D2e(α-OH)(0.035g,0.081mmol,产率=33%)和D2e(β-OH)(0.032g,0.074mmol,产率=30%)。D2e(α-OH)和D2e(β-OH)原样用于以下的实验中。D2e(α-OH):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):3.66

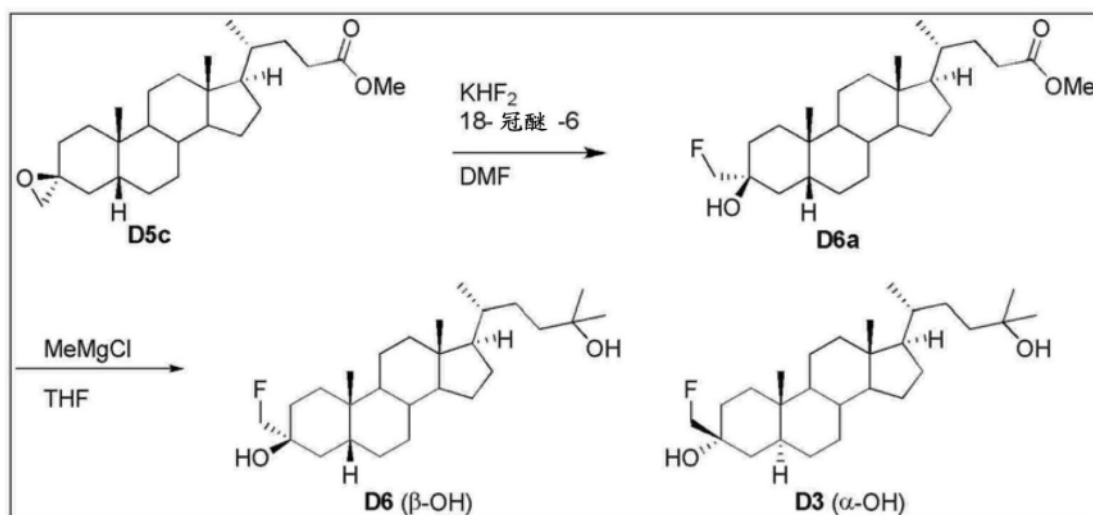
(3H,s), 3.38(3H,s), 3.18(2H,s), 2.35(1H,ddd, $J=15.4, 10.3, 5.1$ Hz), 2.21(1H,ddd, $J=15.7, 9.4, 6.3$ Hz), 2.02(1H,bs), 1.94(1H,dt, $J=12.3, 3.0$ Hz), 1.90-1.73(2H,m), 0.91(3H,d, $J=6.4$ Hz), 0.74(3H,s), 0.65(3H,s)。D2e (β -OH): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.66(3H,s), 3.39(3H,s), 3.37(2H,d, $J=4.3$ Hz), 2.54(1H,bs), 2.35(1H,ddd, $J=15.4, 10.3, 5.1$ Hz), 2.21(1H,ddd, $J=15.8, 9.5, 6.3$ Hz), 1.95(1H,dt, $J=12.5, 3.0$ Hz), 1.90-1.73(2H,m), 0.91(3H,d, $J=6.4$ Hz), 0.83(3H,s), 0.65(3H,s)。

[0683] 化合物D2 (α -OH) 的制备. 在火焰干燥的圆底烧瓶(100mL)中, 将D2e (α -OH) (0.035g, 0.081mmol) 溶解于四氢呋喃(干燥) (1mL) 中并在冰浴中在氩气下冷却0.5小时。经由注射器添加在THF中的3.0M氯化甲基镁(0.805mmol, 0.268mL)。观察到一些气体放出。在搅拌反应混合物2小时之后, TLC[庚烷(1):乙酸乙酯(1)]在钼染色之后显示原料向较低的洗脱产物的完全转化。将反应混合物在饱和氯化铵水溶液(20mL)和二氯甲烷(20mL)之间进行分配并放置两天。分离有机层并将水层用二氯甲烷(20mL)再萃取两次。将萃取物合并, 通过硫酸钠干燥和蒸发。将残余物通过快速柱(12g)色谱法[庚烷(100=>80):乙酸乙酯(0=>20)]纯化。收集包含产物的级分并在40°C在减压下蒸发。将残余物作为在二氯甲烷/甲醇中的溶液转移至小瓶并在氮气流下在37°C下蒸发。将白色固体残余物在真空烘箱中在45°C下干燥过夜以获得作为白色粉末的D2 (α -OH) (0.025g, 0.055mmol, 产率=68%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.38(3H,s), 3.18(2H,s), 1.98(1H,bs), 1.95(1H,dt, $J=12.5, 3.2$ Hz), 1.88-1.79(1H,m), 1.68-1.61(1H,m), 1.20(3H,s), 1.19(3H,s), 0.91, (3H,d, $J=6.5$ Hz), 0.74(3H,s), 0.65(3H,s)。

[0684] 化合物D2 (β -OH) 的制备. 在火焰干燥的圆底烧瓶(100mL)中, 将D2e (β -OH) (0.035g, 0.081mmol) 溶解于四氢呋喃(干燥) (1mL) 中并在冰浴中在氩气下冷却0.5小时。经由注射器添加在THF中的3.0M氯化甲基镁(0.805mmol, 0.268mL)。观察到一些气体放出。在搅拌反应混合物2小时之后, TLC[庚烷(1):乙酸乙酯(1)]在钼染色之后显示原料向较低的洗脱产物的完全转化。将反应混合物在饱和氯化铵水溶液(20mL)和二氯甲烷(20mL)之间进行分配并放置两天。分离有机层并将水层用二氯甲烷(20mL)再萃取两次。将萃取物合并, 通过硫酸钠干燥和蒸发。将残余物通过快速柱(12g)色谱法[庚烷(100=>80):乙酸乙酯(0=>20)]纯化。收集包含产物的级分并在40°C在减压下蒸发。将残余物作为在二氯甲烷/甲醇中的溶液转移到小瓶并在氮气流下在37°C下蒸发。将白色固体残余物在真空烘箱中在45°C下干燥过夜以获得作为白色粉末的D2 (β -OH) (0.018g, 0.039mmol, 产率=53%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.40(3H,s), 3.39(1H,d, $J=9.2$ Hz), 3.36(1H,d, $J=9.2$ Hz), 2.51(1H,bs), 1.96(1H,dt, $J=12.4, 3.1$ Hz), 1.89-1.77(1H,m), 1.20(6H,s), 0.91, (3H,d, $J=6.5$ Hz), 0.83(3H,s), 0.65(3H,s)。

[0685] 实施例29.3- α -D3和3- β -D6的制备

[0686]

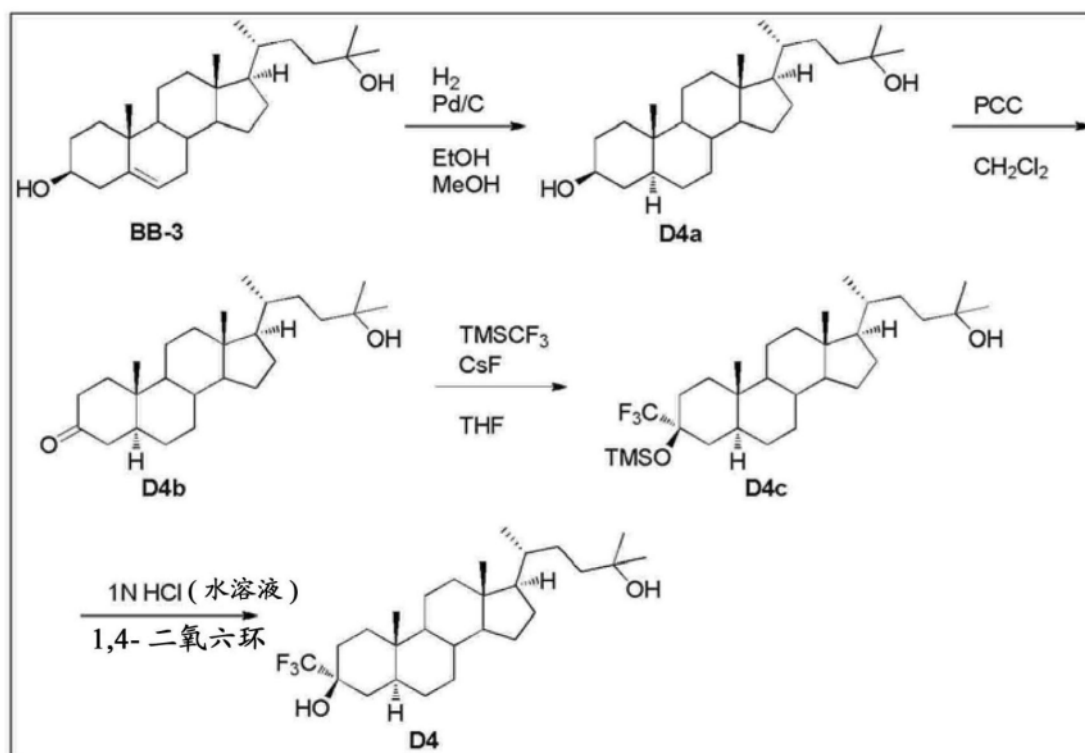


[0687] 化合物D6a的制备.在氩气氛下向18-冠醚-6 (0.315g, 1.192mmol) 和KHF₂ (0.233g, 2.98mmol) 在干燥DMF (7.5mL) 中的溶液添加D5c (0.3g, 0.745mmol)。将反应混合物加热直至150℃过夜。再添加KHF₂ (0.233g, 2.98mmol) 并继续加热8小时。将混合物冷却至室温, 倒出在H₂O (150mL) 中并用EtOAc (100mL) 搅拌30分钟。将水层用EtOAc (200mL) 萃取两次。将合并的有机层用盐水 (2×) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→85:15) 纯化以获得产物D6a (71mg, 0.17mmol, 产率=23%)。根据NMR, 获得作为3:1顺式/反式混合物的D6a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.18 (1.5H [顺式-异构体 (β-OH)], d, J=47.8Hz), 4.15 (0.5H [反式-异构体 (α-OH)], d, J=48Hz), 3.66 (3H, s), 2.35 (1H, ddd, J=15.4, 10.3, 5.2Hz), 2.21 (1H, ddd, J=15.8, 9.5, 6.3Hz), 0.98 (3H, s), 0.91 (3H, d, J=6.4Hz), 0.65 (3H, s)。

[0688] 化合物D6 (β-OH) 和D3 (α-OH) 的制备.将化合物D6a (0.071g, 0.168mmol) 与甲苯 (50mL) 共蒸发并在氩气氛下溶解在干燥THF (2mL) 中且冷却至0℃。使用注射器添加在THF 中的3.0M MeMgCl (0.560mL, 1.680mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 猝灭并用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→85:15) 纯化以获得D6 (β-OH) (23mg, 0.05mmol, 产率=32%) 和D3 (α-OH) (8mg, 0.007mmol, 产率=4%)。D6 (β-OH): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.19 (2H, d, J=47.8Hz), 2.00-1.94 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.20 (6H, s), 0.98 (3H, s), 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.65 (3H, s)。D3 (α-OH): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.15 (2H, d, J=47.8Hz), 1.96 (1H, dt, J=12.4, 3.2Hz), 1.89-1.78 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.76 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

[0689] 实施例30. 化合物D4的制备

[0690]



[0691] 化合物D4a的制备.将BB-3 (0.448g, 1.153mmol) 在氩气气氛下悬浮于EtOH (Abs) (12mL) 和MeOH (6mL) 中并添加钯 (活性炭上10%) (0.012g, 0.012mmol)。用氢气 (气氛 (大气压, atmospheric)) 替换氩气气氛并将反应混合物在室温下剧烈搅拌2小时。继续搅拌3天。将反应混合物通过hyflo过滤并蒸发直至干燥。将残余物悬浮于乙酸 (5mL)、EtOAc (5mL) 和1,4-二氧六环 (5mL) 中并加热直至获得透明的溶液。将反应混合物冷却至室温并在氩气气氛下添加钯 (活性炭上10%) (0.012g, 0.012mmol)。用氢气 (气氛) 替换氩气气氛并将反应混合物在室温下剧烈搅拌过夜。将反应混合物通过hyflo过滤并用MeOH (2×50mL) 和CH₂Cl₂ (50mL) 洗涤。将溶剂蒸发并将残余物用饱和NaHCO₃水溶液磨碎, 过滤掉且在真空烘箱中在40℃下干燥过夜以获得作为白色固体的D4a (385mg, 0.99mmol, 产率=85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.59 (1H, sep, J=5.3Hz), 1.96 (1H, dt, J=9.3, 3.1Hz), 1.98-1.75 (2H, m), 1.71 (1H, dt, J=13.2, 3.4Hz), 1.65 (1H, dq, J=13.0, 3.4Hz), 1.19 (6H, s), 0.91, (3H, d, J=6.5Hz), 0.80 (3H, s), 0.65 (3H, s)。

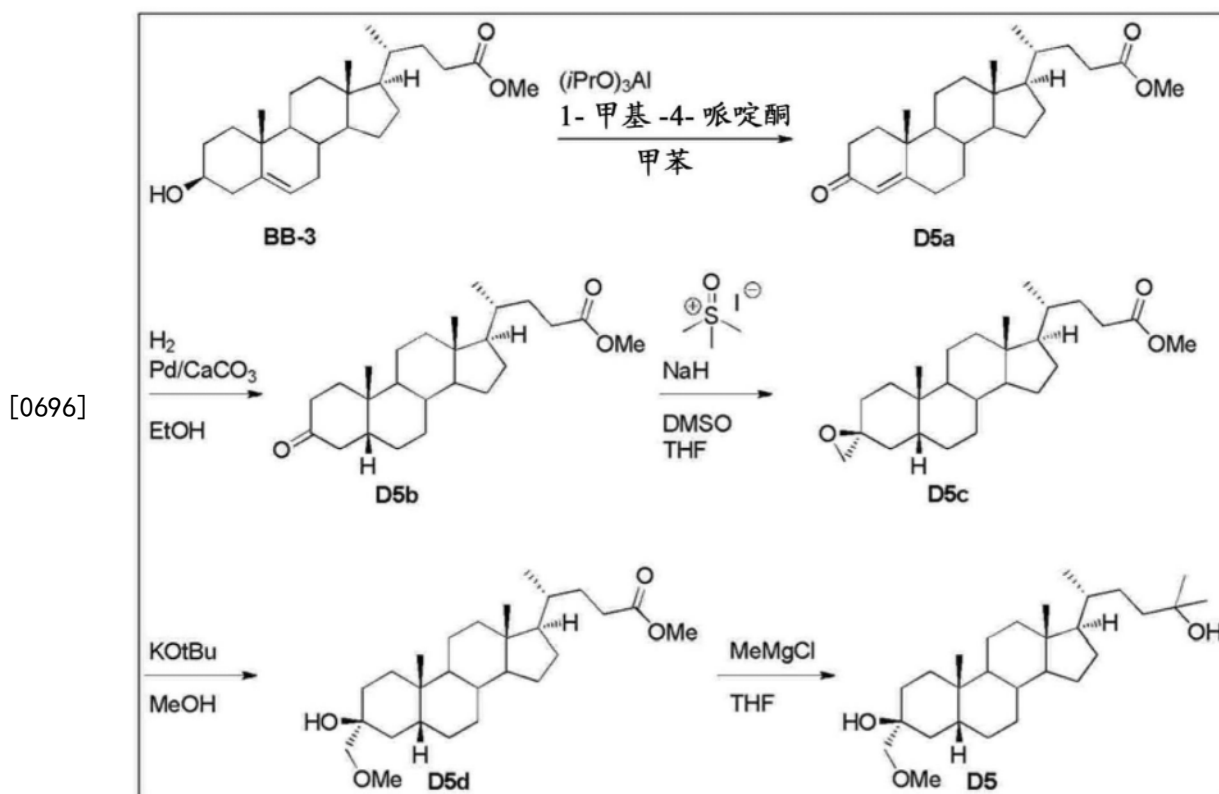
[0692] 化合物D4b的制备.在氮气气氛下向经冰冷却的氯铬酸吡啶 𪔐 (PCC) (0.248g, 1.152mmol) 在干燥CH₂Cl₂ (4mL) 中的溶液添加D4a (0.3g, 0.768mmol) 在干燥CH₂Cl₂ (4mL) 中的悬浮液。在干燥CHCl₃ (4mL) 中滴加固体物质, 其再溶解为溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 随后在室温下搅拌2小时。在室温下再次将氯铬酸吡啶 𪔐 (PCC) (0.248g, 1.152mmol) 以一批添加, 并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过沙子、二氧化硅 (5g) 和hyflo的短垫洗脱, 并将该垫用CH₂Cl₂ (100mL) 冲洗。将洗脱液用0.5N KHSO₄水溶液 (100mL) 洗涤两次。将合并的洗涤物用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取一次, 并将合并的有机层通过Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下蒸发以获得作为橙色/棕色固体的D4b (306mg, 0.79mmol, 产率=103%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.38 (1H, td, J=14.5, 6.4Hz), 2.32-2.21 (2H, m), 2.15-1.93 (3H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.75-1.65 (1H, m), 1.20 (6H, s), 1.01 (3H, s), 0.92 (3H, d, J=

6.4Hz), 0.78-0.64(1H,m), 0.68(3H,s)。

[0693] 化合物D4c的制备. 在火焰干燥的反应管中, 在氩气下将D4b(0.1g, 0.257mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷(0.053mL, 0.34mmol)在干燥THF(2.5mL)中的溶液冷却至0℃。添加CsF(刮勺尖)并将反应混合物在0℃下搅拌5分钟。除去冷却浴并在室温下继续搅拌过夜。向反应混合物添加额外的(三氟甲基)三甲基硅烷(0.053mL, 0.34mmol)和CsF(刮勺尖)并继续在氩气气氛下的搅拌3小时。添加H₂O(50mL)和EtOAc(50mL)。在搅拌30分钟之后, 层分离。将水层用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中除去溶剂。获得作为淡黄色油的D4c(163mg, 0.31mmol, 产率=119%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.04-1.92(1H,m), 1.90-1.68(2H,m), 1.09(3H,s), 1.08(3H,s), 0.80(3H,s), 0.73(3H,s), 0.55(3H,s), 0.03(12H,m)。

[0694] 化合物D4的制备. 向D4c(0.137g, 0.258mmol)在1,4-二氧六环(8mL)中的溶液添加1M HCl水溶液(2mL, 2.0mmol)。将黄色溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用CH₂Cl₂(3×50mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥并将溶剂蒸发。将粗制产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 庚烷/EtOAc, 1:0→4:1)纯化并从CH₂Cl₂结晶以获得作为白色固体的D4(44mg, 0.10mmol, 产率=37%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.09-2.02(1H,m), 1.98(1H,s), 1.96(1H,dt, J=12.8, 3.4Hz), 1.88-1.77(2H,m), 1.72-1.61(3H,m), 1.20(3H,s), 1.19(3H,s), 0.92(3H,d, J=6.6Hz), 0.85(3H,s), 0.65(3H,s)。

[0695] 实施例31. 化合物D5的制备



[0697] 化合物D5a的制备. 向BB-1(2g, 5.15mmol)和Al(iPrO)₃(3.68g, 18.01mmol)在干燥甲苯(80mL)中的溶液添加1-甲基-4-吡啶酮(29.1g, 257mmol, 29.7mL)。将溶液在回流下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并用0.5M HCl水溶液(80mL)、盐水(80mL)和Et₂O

(120mL) 稀释。将有机层用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中除去溶剂。将残余物用1M HCl水溶液 (250mL) 稀释并用EtOAc (2×250mL) 萃取。将有机溶剂用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并蒸发直至干燥。将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→9:1) 纯化并与CH₂Cl₂共蒸发以获得D5a (1.27g, 3.27mmol, 产率=64%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.72 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.48-2.17 (6H, m), 2.02 (1H, dt, J=9.6, 3.8Hz), 1.94-1.75 (3H, m), 1.69 (1H, td, J=14.0, 4.7Hz), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d, J=6.4Hz), 0.71 (3H, s)。

[0698] 化合物D5b的制备. 将D5a (1.26g, 3.26mmol) 在无水EtOH (150mL) 中的悬浮液加热直至原料溶解。将溶液冷却至室温并使其处于氩气气氛下。添加在碳酸钙上的钨 (10% (重量/重量)) (催化剂), 并将氢气 (气氛) 冲刷贯穿反应混合物15分钟。将反应混合物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。将反应混合物用氩气冲刷, 通过硅藻土/硅胶过滤固体, 并将过滤料用EtOH (75mL) 洗涤。在真空中除去溶剂并将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→9:1) 纯化以获得产物D5b (1.12g, 2.16mmol, 产率=75%)。根据NMR, 获得作为3:1顺式/反式混合物的D5b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.67 (3H, s), 2.70 (1H, t, J=14.2Hz), 1.02 (2H [顺式-异构体], s), 1.00 (1H [反式-异构体], s), 0.92 (3H, d, J=6.4Hz), 0.68 (3H, s)。

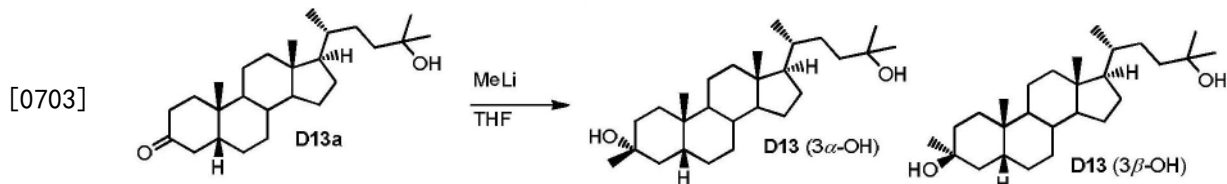
[0699] 化合物D5c的制备. 向在氮气气氛下的碘化三甲基氧化硫 (0.747g, 3.39mmol) 在干燥DMSO (10mL) 中的溶液以1批添加NaH (在矿物油中的60%分散体) (0.075g, 3.13mmol)。将反应混合物搅拌30分钟并添加D5b (1.014g, 2.61mmol) 在干燥THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌1小时, 随后添加额外的碘化三甲基氧化硫 (0.747g, 3.39mmol) 和NaH (在矿物油中的60%分散体) (0.075g, 3.13mmol)。将混合物搅拌2小时。将反应混合物在饱和NH₄Cl水溶液 (150mL) 和CH₂Cl₂ (150mL) 之间进行分配。将水层用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥且蒸发直至干燥。将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→88:12) 纯化以获得产物D5c (1g, 2.48mmol, 产率=75%)。根据NMR, 获得作为顺式/反式混合物的D5c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.67 (3H, s), 2.64-2.60 (2H, m), 2.42-2.30 (2H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 0.99 (3H, s), 0.92 (3H, d, J=6.4Hz), 0.66 (3H, s)。

[0700] 化合物D5d的制备. 向在氮气气氛下的D5c (0.1g, 0.248mmol) 在MeOH (2.5mL) 中的悬浮液以1批添加KOtBu (0.056g, 0.497mmol)。将反应混合物加热直至回流3小时并冷却至室温过夜。将混合物用CH₂Cl₂ (5mL) 稀释并倒出在饱和NH₄Cl水溶液 (25mL) 中。将水层用CH₂Cl₂ (3×25mL) 萃取。将合并的有机层通过Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发。将粗制产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0-→9:1) 纯化并与CH₂Cl₂ (5mL) 共蒸发以获得产物D5d (0.08g, 0.18mmol, 产率=74%)。根据NMR, 获得作为~2:1顺式/反式混合物的D5d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.66 (3H, s), 3.39 (2H [顺式-异构体 (β-OH)], s), 3.38 (1H [反式-异构体 (α-OH)], s), 3.24-3.12 (2H [顺式-异构体 (β-OH)/反式-异构体 (α-OH)], m), 2.35 (1H, ddd, J=15.4, 10.3, 5.1Hz), 2.21 (1H, ddd, J=15.8, 9.5, 6.3Hz), 2.04 (1H, bs), 1.98-1.92 (1H, m), 1.92-1.75 (3H, m), 0.96 (3H, s), 0.91 (3H, d, J=6.4Hz), 0.64 (3H, s)。

[0701] 化合物D5的制备. 在火焰干燥的圆底烧瓶 (100mL) 中, 将D5d (0.080g, 0.184mmol) 在氮气气氛下溶解于干燥THF (3mL) 中并冷却至0℃。使用注射器添加在THF中的3.0M

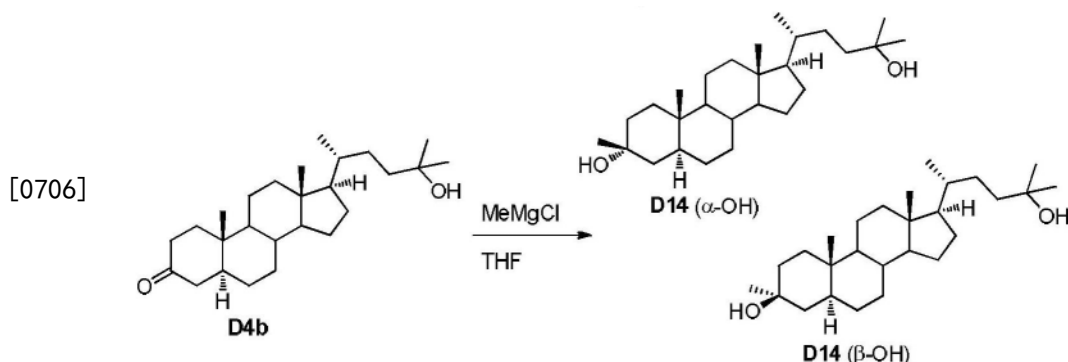
MeMgCl (0.614mL, 1.841mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)猝灭并用CH₂Cl₂ (3×20mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤、通过Na₂SO₄干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯, 1:0→85:15)纯化以获得D5 (36mg, 0.08mmol, 产率=45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.39 (3H, s), 3.22 (1H, d, J=9.0Hz), 3.20 (1H, d, 9.0Hz), 1.20 6H, s), 0.97 (3H, s), 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 0.65 (3H, s)。

[0702] 实施例32. C3-α-D13和C3-β-D13化合物的制备



[0704] 在氩气下在0℃将在二乙醚中的1.6M甲基锂(0.26mL, 0.412mmol)滴加到D13a (0.080g, 0.206mmol) 在THF (干燥, 1mL) 中的溶液。在添加时形成白色沉淀。添加THF (干燥, 5mL)。继续在0℃下的搅拌10分钟。使反应混合物温热至室温且继续搅拌1小时, TLC (H/E, 1:1) 显示有原料和两个更加极性的点。在氩气下在室温下添加在二乙醚中的1.6M甲基锂(0.39mL, 0.618mmol)。继续搅拌过夜。反应混合物变成黄色溶液。在真空中除去溶剂。在氩气下在室温下添加THF (干燥, 1mL)。滴加在二乙醚中的1.6M甲基锂(0.26mL, 0.412mmol)并将反应混合物在室温下搅拌3小时。添加饱和氯化铵水溶液(10mL)、H₂O (5mL) 和二乙醚(20mL)。层分离, 并将水层用二乙醚(2×25mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在真空中除去溶剂。快速色谱法(H, 5%-25% EtOAc)提供13mg 3β-羟基非对映异构体和12mg 3α-羟基非对映异构体。化合物D13 (3α-OH) (12mg, 0.030mmol; 14.4%) 和化合物D13 (3β-OH) (13mg, 0.032mmol; 15.6%)。(3α-OH): ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.63-0.99 (m, 25H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.64 (s, 3H)。(3β-OH): ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm): 2.00-1.78 (m, 4H), 1.67-0.99 (m, 25H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, br, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.65 (s, 3H)。

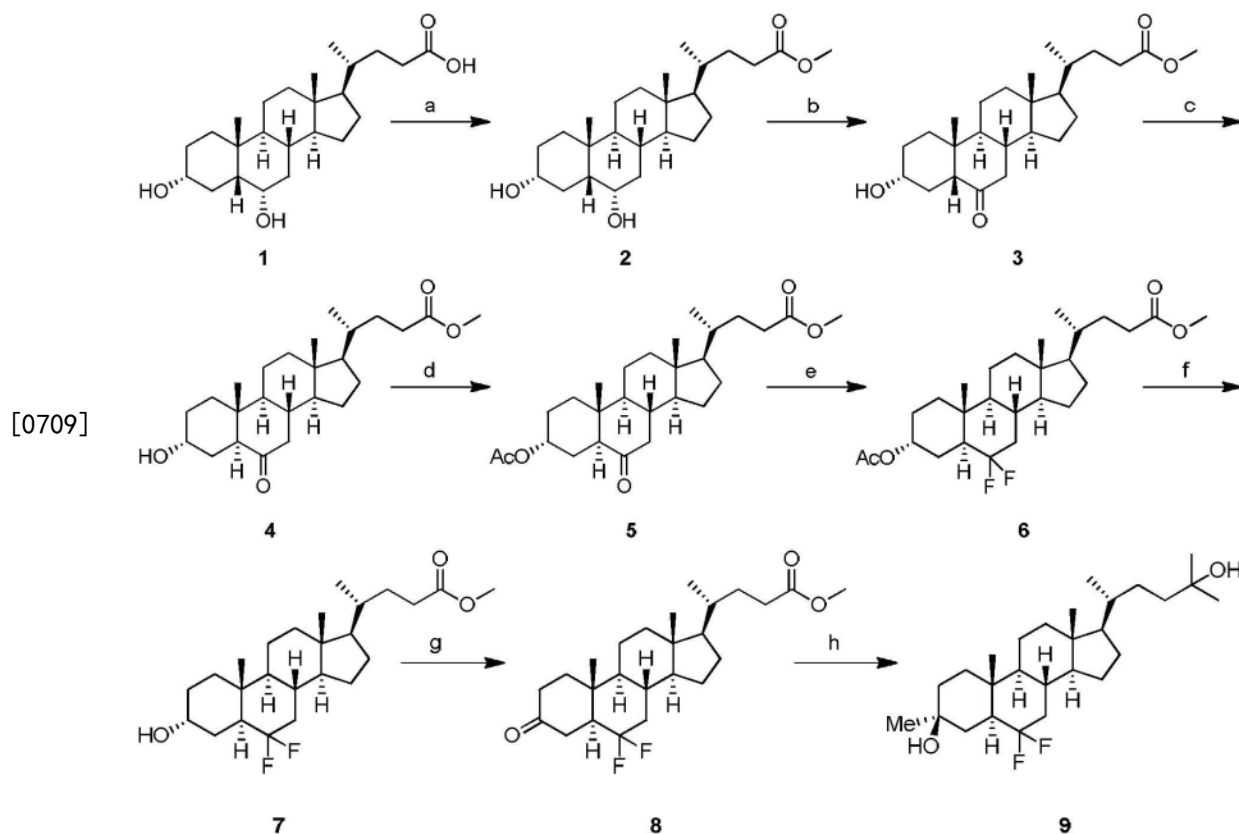
[0705] 实施例33. 化合物C3-α和C3-βD14的制备



[0707] 在火焰干燥的反应管(20mL)中, 将D4b (0.1g, 0.257mmol) 在氩气气氛下溶解于干燥THF (3mL) 中并冷却至-10℃。使用注射器滴加在THF中的3.0M MeMgCl (0.86mL, 2.57mmol), 在THF中的3.0M MeMgCl (0.68mL, 2.04mmol)。在1.5小时期间使反应混合物上升至室温并在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入搅拌的饱和NH₄Cl水溶液(100mL) 中并用CH₂Cl₂ (3×

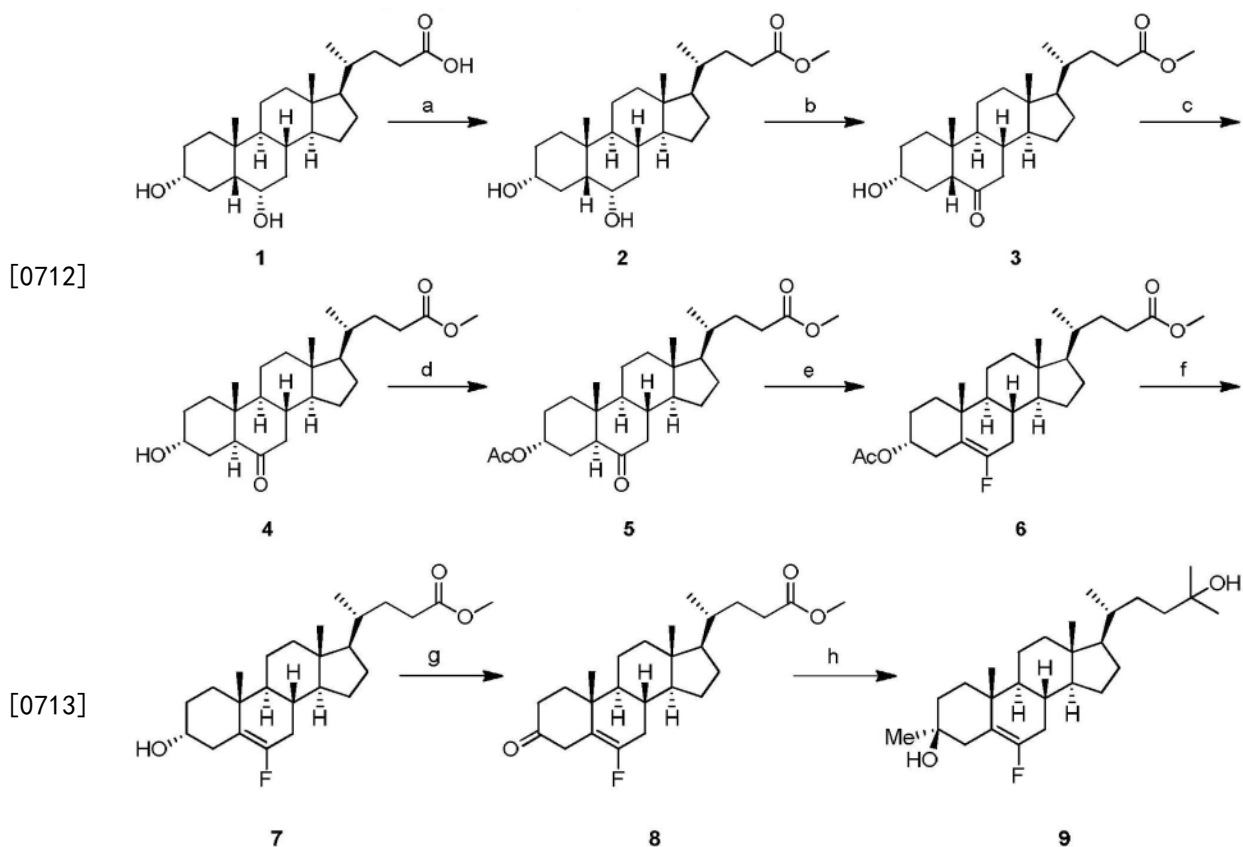
75mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤、通过 Na_2SO_4 干燥并将粗制产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,庚烷/乙酸乙酯,1:0-4:1)纯化以获得两者都作为白色固体的D14(α -OH)(28mg,0.07mmol,产率=27%)和D14(β -OH)(21mg,0.05mmol,产率=20%)。D14(α -OH): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):1.95(1H,dt, $J=12.3,3.1\text{Hz}$),1.89-1.77(1H,m),1.65(1H,dq, $J=12.7,3.3\text{Hz}$),1.20(9H,s),0.92(3H,d, $J=6.5\text{Hz}$),0.75(3H,s),0.78-0.69(1H,m),0.65(3H,s)。D14(β -OH): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):1.96(1H,dt, $J=12.5,3.3\text{Hz}$),1.89-1.77(1H,m),1.25(3H,s),1.20(3H,s),1.19(3H,s),0.92(3H,d, $J=6.5\text{Hz}$),0.81(3H,s),0.65(3H,s),0.70-0.61(1H,m)。

[0708] 实施例34.6-二氟类似物的合成



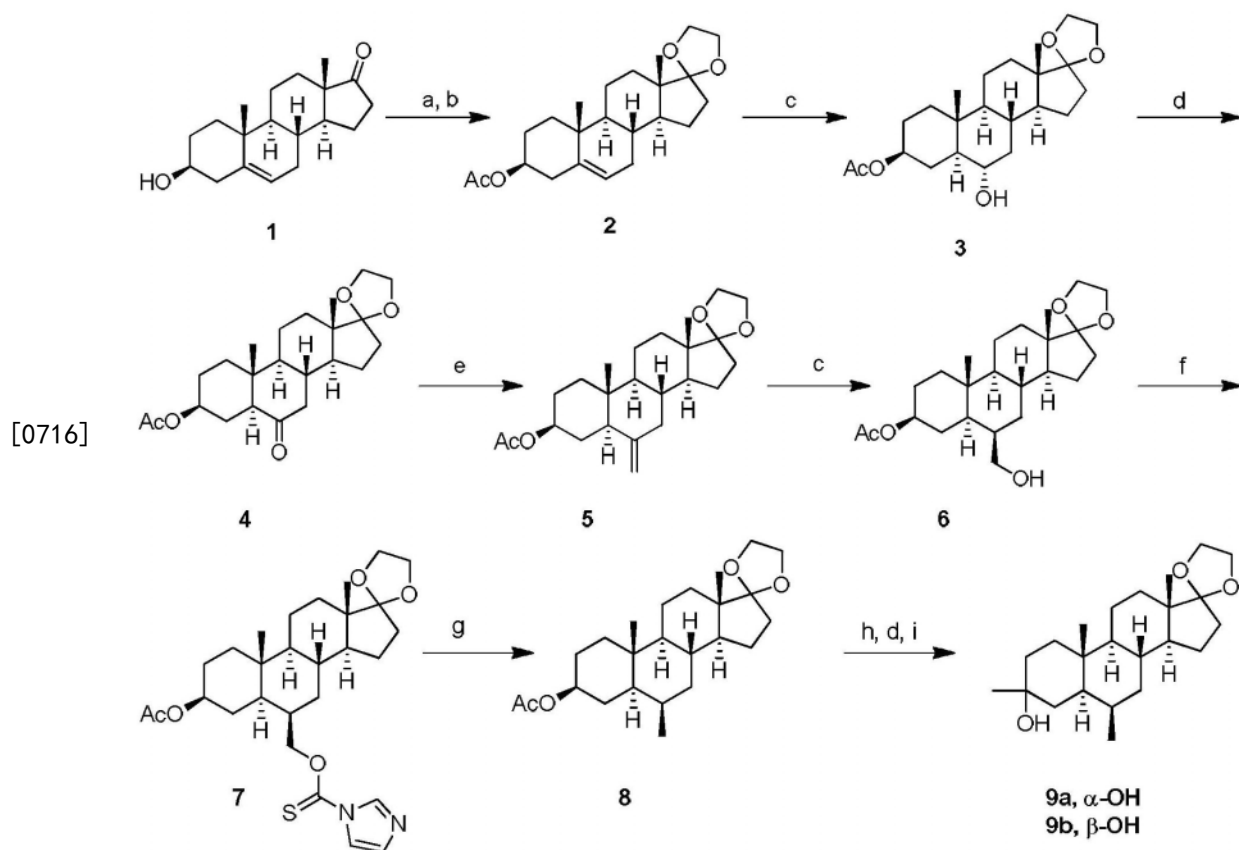
[0710] (a) H_2SO_4 , MeOH, 回流过夜, 97%; (b) 琼斯试剂, 丙酮, 0°C 30分钟, 60%; (c) HCl, MeOH, 室温过夜, 44%; (d) Ac_2O , 吡啶, 70°C , 过夜, 92%; (e) DAST (纯的), 40°C , 4天, 42%; (f) HCl, MeOH, THF, 室温过夜; (g) 戴斯-马丁氧化剂(戴斯-马丁高碘烷, Dess-Martin periodinane), CH_2Cl_2 , 室温过夜; (h) MeMgBr, THF, 0°C 。

[0711] 实施例35.5,6-烯基-6-单氟类似物的合成

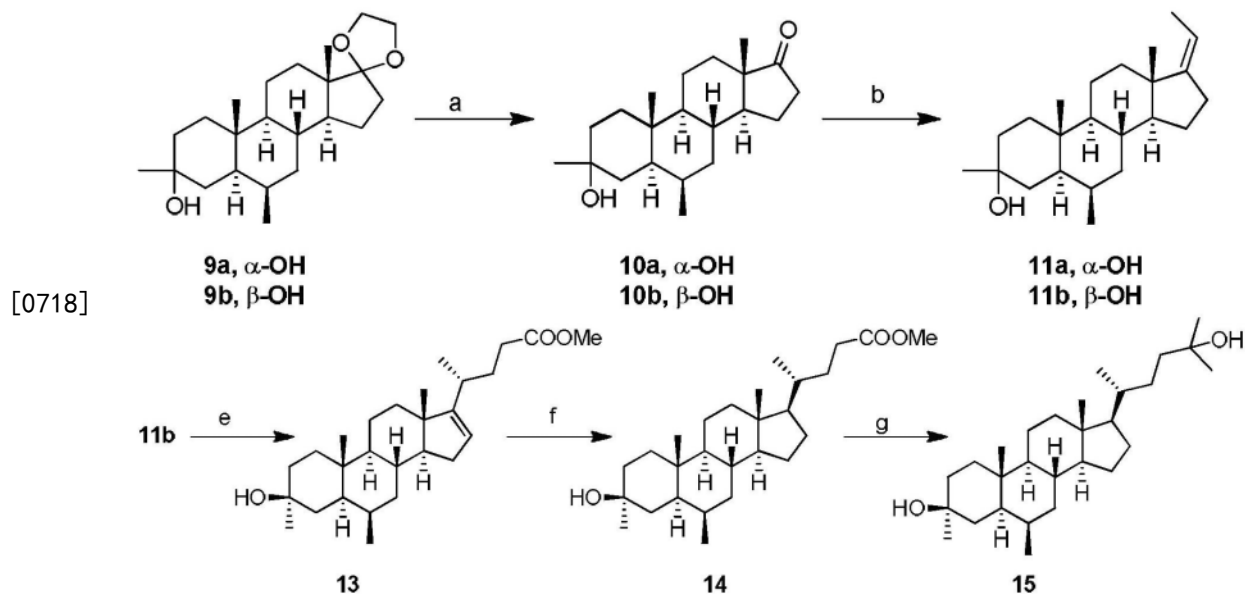


[0714] (a) H_2SO_4 , MeOH, 回流过夜, 97%; (b) 琼斯试剂, 丙酮, 0°C 30分钟, 60%; (c) HCl , MeOH, 室温过夜, 44%; (d) Ac_2O , 吡啶, 70°C , 过夜, 92%; (e) DAST (纯的), 催化剂发烟 H_2SO_4 ; (f) HCl , MeOH, THF, 室温过夜; (g) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜; (h) MeMgBr , THF, 0°C 。

[0715] 实施例36.6- β -甲基类似物的合成



[0717] (a) 1,2-乙二醇, 催化剂TsOH, 甲苯, 回流过夜; (b) Ac_2O , 吡啶, 室温过夜; (c) BH_3 , THF, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$, 0°C 然后室温; (d) 戴斯-马丁氧化剂, CH_2Cl_2 , 室温过夜; (e) 甲基三苯基溴化磷, 叔丁醇钾, THF, 室温; (f) TCDI, DMAP, CH_2Cl_2 , 40°C ; (g) Ph_3SnH , AIBN, 甲苯, 110°C ; (h) 碳酸钾, MeOH, 室温过夜; (i) MeMgBr , THF, 0°C 。



[0719] (a) 3M HCl, 丙酮; (b) (乙基)-三苯基溴化磷, $t\text{-BuOK}$, THF, 65°C ; (e) 丙烯酸甲酯, EtAlCl_2 , DCM, 室温; (f) 10% Pd/C, H_2 , EtOAc; (g) MeMgBr , THF, 0°C 。

[0720] 测定方法

[0721] 可使用文献中描述的多种体外和体内测定来评价本发明的化合物;在下面描述其实例。

[0722] 提供以下实例以说明本文中提供的化合物、药物组合物和方法的生物学活性,且以下实例不以任何方式解释为限制其范围。

[0723] NMDA调节活性测定

[0724] 使用Paul等在J.Pharm.and Exp.Ther.1994,271,677-682中描述的测定测试或可测试本发明的化合物的NMDA调节活性。下面再现测定方案。

[0725] (1) 细胞培养

[0726] 将来自19天大的斯普拉-道来 (Sprague-Dawley) 大鼠胚胎的海马神经元保持在原代培养物中,如先前所描述的 (Segal, J. Neurophysiol 50 1249-1264, 1983)。简而言之,将海马组织解剖 (dissect) 并机械破碎,且将细胞悬浮液接种到聚-L-赖氨酸 (Sigma, St. Louis, MO) 包被的玻璃底的35-mm培养皿上,所述培养皿包含补加有10%胎牛血清、10%马血清和2mM谷酰胺的具有厄尔氏盐 (Earle's salt) 的改良伊格尔氏 (Eagle's) 培养基 (Sigma)。N₃血清添加剂 (从Guthrie et al., Brain Res. 420 313-323, 1987改良) 由如下组成:牛血清白蛋白,0.001%;转铁蛋白,20mg/升;胰岛素,10mg/升;硒,60nM;皮质酮,40μg/升;三碘甲状腺原氨酸,20μg/升;孕酮,40nM;和腐胺,200μM,其添加至培养基。在包含10% CO₂和90%空气的增湿气氛中温育细胞。缺乏胎牛血清的培养基在接种之后每7天进行添加。细胞在7-14天培养之后使用。

[0727] (2) 细胞内Ca⁺⁺的测量

[0728] 将培养物用 (以毫摩尔浓度的量计) 包含以下的缓冲液洗涤三次:NaCl, 145; KCl, 2.5; HEPES, 10; CaCl₂, 1; 和葡萄糖, 10 (用NaOH调节至pH7.4并用蔗糖调节至315-325mOsm的摩尔渗透压浓度 (osmolality))。然后将培养物用fura-2乙酰氧基甲酯2-5μM在黑暗中以37°C温育30-45分钟。在温育期之后,将培养物用缓冲液再次洗涤三次并使其保持≥15mm以允许酯的完全水解。用缓冲液以约250μl/分钟 (37°C) 的速率灌注所关心的神经元。灌注装置由注入 (empty into) 到位于离细胞约500μm处的共同尖端中的10根管的水套阵列组成。所有溶液包含0.5μM河豚毒素以消除对电压敏感的Na⁺电流和包含2-5μM甘氨酸以使在NMDA受体上的对番木鳖碱不敏感的甘氨酸位点饱和。

[0729] 通过显微荧光光度法用对Ca⁺⁺敏感的指示剂fura-2测量[Ca⁺⁺] (Grodén et al., Cell Calcium 12:279-287, 1991)。在Nikon倒置显微镜上用双波长照度测定系统 (SPEX-DM3000 AR-CM, SPEX Industries, Edison, NJ) 照射神经元。

[0730] 在340和380nm处发生fura-2的激发,其中在510nm处监测到发射光。通过相差显微术使神经元可见且通过它们的特征形态容易地鉴别所述神经元。到达光电倍增管的光限于由所关心的细胞通过针孔发射的光。将光子计数以数字形式存储以用于随后的分析。如由Gryniewicz等 (J. Biol. Chem. 280, 34440-34450, 1985) 描述的那样实施校准。通过将细胞沐浴在 (以毫摩尔浓度的量计) 包含以下的缓冲液中原位测定在饱和Ca⁺⁺下的荧光比 (R_{max}): KCl, 130; NaCl, 17; HEPES, 10; 葡萄糖, 10; CaCl₂, 2; 和离子霉素 (ionomycin), 0.015 (pH 7.2, 37°C)。一些校准缓冲液包含10μM羰基氰化物-间氯苯基-胍以使线粒体氧化磷酸化解偶联。为了测定在零Ca⁺⁺下的荧光比 (R_{min}), 改变缓冲液使得用3mM EGTA和80μM EGTA乙酰氧基甲酯替换CaCl₂。对于[Ca⁺⁺]_i计算,使用285nM的表观K_d (Grodén et al., 1991)。

[0731] 电生理学测定

[0732] 如由Petrovic等在J.Neuroscience 160 (2009) 616-628中描述地在电生理学测定中测试或可测试本发明的化合物。下面再现测定方案。

[0733] (1) 海马培养物

[0734] 由1至2天大的初生后大鼠制备原代分离性海马培养物。将动物去头,并将海马解剖。使用胰蛋白酶消化、随后用机械分离来制备细胞悬浮液。将单细胞以500,000细胞/cm²的密度接种在31-或12-mm聚赖氨酸包被的玻璃盖玻片上。将神经元培养物保持在补加有谷酰胺(0.5mM)和B27无血清添加剂(Invitrogen)的Neurobasal™-A(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)培养基中。

[0735] (2) HEK293细胞的转染和保持

[0736] 在具有5%胎牛血清的Opti-MEM® I(Invitrogen)中在37°C下培养HEK293细胞(American Type Culture Collection, ATTC No. CRL1573, Rockville, MD, USA)并将其用NR1-1a/NR2B/绿荧光蛋白(GFP)质粒转染,如先前所描述的(Cais et al., Neuroscience 151:428-438, 2008)。简而言之,将等量(0.3μg)的对NR1、NR2和GFP编码的cDNA(pQBI 25, Takara, Otsu, Shiga, Japan)与0.9μl Matra-A Reagent(IBA, Göttingen, Germany)混合并添加到在24孔板上的融合HEK293细胞。在胰蛋白酶化之后,将细胞再悬浮于补加有20mM MgCl₂、1mM D, L-2-氨基-5-磷酸基戊酸和3mM犬尿喹啉酸的包含1%胎牛血清的Opti-MEM® I中,并接种在30-mm聚赖氨酸包被的玻璃盖玻片上。使用编码NMDAR子单元的以下基因:NR1-1a(GenBank登录号(accession no.)U08261)(Hollmann et al., Neuron 10:943-954 1993)和NR2B(GenBank登录号M91562)(Monyer et al., Science, 256:1217-1221, 1992)。

[0737] (3) 来自培养的细胞的记录和药物施加

[0738] 在HEK293转染结束后24-48小时进行实验;使用保持在培养物中5-8天的神经元。使用膜片钳放大器在80%-90%的电容和串联电阻(<10MΩ)补偿之后进行全细胞电压钳记录。激动剂诱发的反应使用八节(八极, eight-pole) Bessel滤波器(Frequency Devices, Haverhill, MA, USA)在1kHz下低通滤波,在5kHz下进行数字采样且使用第9版pCLAMP软件(Axon Instruments)分析。将从硼硅酸盐玻璃拉出的膜片吸液管(patch pipette) (3-4MΩ)用(以mM计)包含125葡萄糖酸、15CsCl、5EGTA、10Hepes、3MgCl₂、0.5CaCl₂和2ATP-Mg盐(用CsOH将pH调节至7.2)的基于Cs⁺的细胞内液(Cs-ICS)填充。细胞外液(ECS)(以mM计)包含160NaCl、2.5KCl、10Hepes、10葡萄糖、0.2EDTA和0.7CaCl₂(用NaOH将pH调节至7.3)。在一些实验中,如所示的,将CaCl₂的浓度降低至0.2mM(无EDTA)或增加至2mM。NMDAR共激动剂甘氨酸(10μM)存在于对照和测试溶液中。河豚毒素(0.5μM)和荷包牡丹碱甲氯化物(10μM)用于对培养的海马神经元的实验中。本发明的化合物的溶液由新制备的在二甲亚砜(DMSO)中的20mM储备制成。在所有ECS中保持DMSO的相同浓度。使用微处理器控制的多管快速灌注系统以~10ms的在细胞周围的溶液交换的时间常数来施加测试和对照溶液(Vyklicky et al., J Physiol Lond 470:575-600 1990)。

[0739] 本发明的化合物根据本文中描述的合成方法制备并且它们的纯度通过使用本领域技术人员已知的常规方法测试。

[0740] 体外NMDA结合

[0741] 可筛选化合物以确定它们作为体外NMDA结合调节剂的潜力。这些测定根据或可根据以上讨论的程序进行。

[0742] 体内药理学

[0743] 从Harlan Sprague-Dawley (San Diego, CA) 获得称重15-20g的雄性NSA小鼠。在到达时,使它们圈养于具有12小时(07.00-19.00有光)光/暗循环的恒温($23.0^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$)房间中的包含灭菌的寝具材料的标准聚碳酸酯笼子中(每个笼子4只)。食物(Teklad LM 485)和水是可自由得到的。在实验之前使小鼠适应最少4天。

[0744] 悬线测试

[0745] 悬线测试使用由水平悬在衬垫表面(缓冲表面, padded surface)上方(25cm)的金属线(直径2mm)构成的定制装置。将小鼠通过尾巴根部固定,它们的前爪放置成与所述线接触,然后释放。要求动物在5秒内将后爪都与所述线接触以记作通过。计数地(量子地, quantally)处理结果。

[0746] 药物代谢和药代动力学:HERG测定

[0747] 将稳定表达HERG钾通道的HEK 293细胞用于电生理学研究。用于HEK细胞中的该通道的稳定转染的方法可在别处找到(Zhou et al., Biophys. J. 74:230-41, 1998)。在实验那天之前,从培养烧瓶收获细胞并将其接种到玻璃载玻片上在具有10%胎小牛血清(FCS)的标准Minimum Essential Medium (MEM)培养基中。将接种的细胞存储在保持在95% O_2 /5% CO_2 的气氛中的处于 37°C 的保温箱中。在收获之后的15-28小时研究细胞。

[0748] 使用标准膜片钳技术以全细胞模式研究HERG电流。在实验期间,用下列组成(mM)的标准外部溶液浇盖(superfuse)细胞:NaCl, 130; KCl, 4; CaCl_2 , 2; MgCl_2 , 1; 葡萄糖, 10; HEPES, 5; 用NaOH的pH 7.4。使用当用下列组成(mM)的标准内部溶液填充时具有1-3M Ω 电阻的膜片吸液管和膜片钳放大器进行全细胞记录:KCl, 130; MgATP, 5; MgCl_2 , 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, 用KOH的pH 7.2。对于进一步的实验,仅接受具有低于15M Ω 的接入电阻(access resistance)和封接电阻(seal resistance) >1G Ω 的那些细胞。应用串联电阻补偿直到80%的最大值。没有进行漏减。然而,可接受的接入电阻取决于所记录的电流的大小和可安全使用的串联电阻补偿的水平。

[0749] 在实现全细胞模式(whole cell configuration)和用于使用吸液管溶液进行细胞透析的充足时间(>5分钟)之后,向细胞施加标准电压方案以诱发膜电流。所述电压方案如下。以1000ms将膜从-80mV的钳制电位(保持电位, holding potential)去极化到+40mV。这之后是返回到钳制电位的下降电压斜坡(速率 $0.5\text{mV} \cdot \text{msec}^{-1}$)。在整个实验中连续地每4秒(0.25Hz)向细胞施加所述电压方案。测量在斜坡期间在-40mV附近引出的峰值电流的幅度。一旦在外部溶液中获得稳定的诱发电流响应,通过蠕动泵施加媒介物(在标准外部溶液中的0.5% DMSO) 10-20分钟。在在媒介物对照条件中存在诱发电流响应的幅度的最小变化的条件下,将0.3、1、3或10mM的测试化合物施加10分钟时间。该10分钟时间包括经由泵使供应溶液从溶液储存器通过管到记录室的时间。在室中的药物浓度良好地达到尝试(attempting)浓度之后,细胞暴露于化合物溶液的时间超过5分钟。存在随后的10-20分钟的洗涤时间以获取可逆性。最后,使细胞暴露于高剂量的多菲利特(dofetilide) (5mM) (特异性IKr阻滞剂)以评价不敏感的内生(内源, endogenous)电流。

[0750] 所有实验都在室温 ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) 下进行。在计算机上在线记录诱发膜电流, 将其在 500-1KHz 下过滤 (Bessel-3dB) 并使用膜片钳放大器和特定的数据分析软件在 1-2KHz 下取样。在计算机上离线测量在 -40mV 附近出现的峰值电流幅度。

[0751] 在媒介物对照条件下和在药物的存在下计算十个振幅值的算术平均值。各实验中的 IN 的百分数下降通过归一化的电流值使用下式获得: $IN = (1 - ID/IC) \times 100$, 其中 ID 为在药物存在下的平均电流值且 IC 为在对照条件下的平均电流值。对各药物浓度或时间匹配的对照进行单独的实验, 并且将各实验中的算术平均值定义为研究的结果。

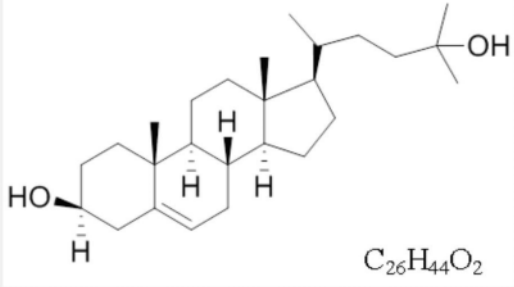
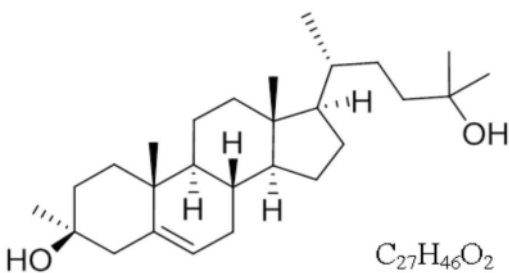
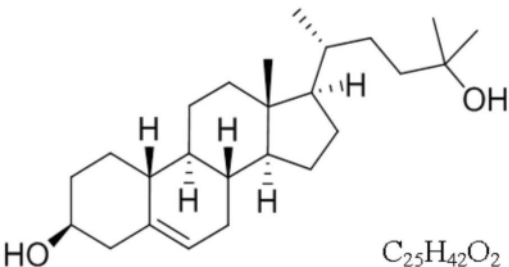
[0752] 药物代谢和药代动力学: 在人肝脏微粒体 (HLM) 中的半衰期

[0753] 在 96 深孔板上将测试化合物 ($1\mu\text{M}$) 用在 100mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中的 0.78mg/mL HLM (HL101) 和 3.3mM MgCl_2 在 37°C 下温育。将反应混合物分成两组, 非-P450 和 P450 组。向 P450 组的反应混合物仅添加 NADPH。在 0、10、30 和 60 分钟时间点收集 P450 组的样品的等分试样, 其中 0 分钟时间点表示当向 P450 组的反应混合物添加 NADPH 的时间。在 -10 和 65 分钟时间点收集非-P450 组的样品的等分试样。将收集的等分试样用包含内标物的乙腈溶液萃取。在离心机 (2000rpm, 15 分钟) 使沉淀的蛋白质旋转下来 (spin down)。通过 LC/MS/MS 体系测量上清液中的化合物浓度。通过将化合物/内标物的峰面积比的自然对数对时间绘图而获得半衰期值。通过点的最佳拟合线的斜率提供代谢速率 (k), 并使用下列方程式换算成半衰期值: 半衰期 = $\ln 2/k$ 。

[0754] 实施例 37. NMDA 增强数据

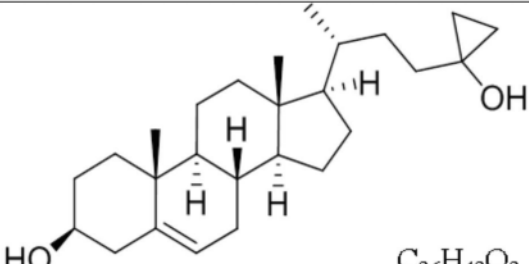
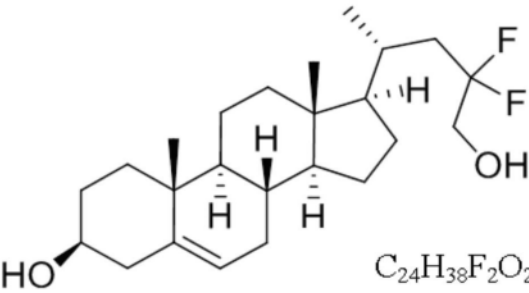
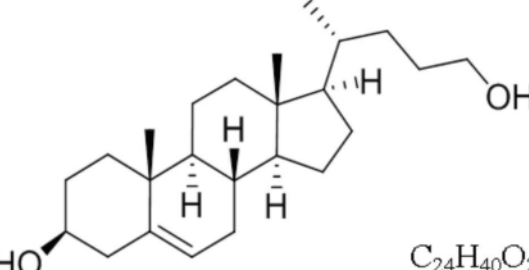
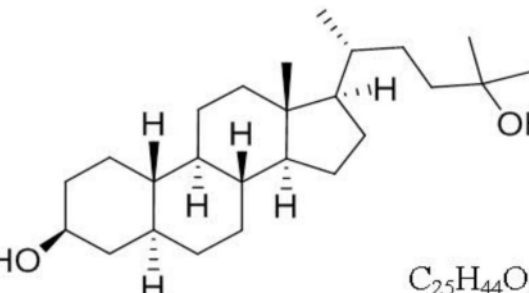
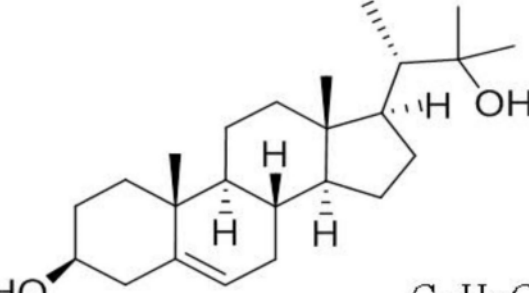
[0755] 使用全细胞膜片钳技术研究化合物 (0.1mM 和 1.0mM) 对在 HEK 细胞中表达的 NMDA 受体 (GRIN1/GRIN2A 子单元) 的效果。由表达 NMDA 受体的稳定转染的细胞记录 NMDA/甘氨酸峰和稳态电流, 并研究测试项目对这些电流的调节效果。

[0756] 将细胞用人 GRIN1 (变体 NR1-3) 稳定地转染 (LipofectamineTM)。将这些细胞用 GRIN2A cDNA 和 CD8 (pLeu) 反基因 cDNA 瞬时转染。在转染后约 24-72 小时, 添加 $1\mu\text{l}$ Dynabeads M-45CD8 以鉴别成功转染的细胞 (Jurman et al., Biotechniques (1994) 17:876-881)。使细胞通过到 50-80% 的融合。用 HEKA EPC-10 放大器使用 PatchMaster 软件测量全细胞电流。将用于记录的细胞培养皿置于显微镜的器皿架上并用浴溶液 (槽液, bath solution) 连续地灌注 (1mL/分钟)。将包括吸液管溶液的施加到细胞的所有溶液保持在室温 (19°C - 30°C) 下。在膜片电极与转染的个体 HEK 293 细胞之间的千兆欧姆 (Gigaohm) 封接 (吸液管电阻范围: 2.5MW - 6.0MW ; 封接电阻范围 $>1\text{GW}$) 形成之后, 使跨越吸液管尖端的细胞膜破裂以确保电接入至细胞内部 (全细胞膜片模式)。一旦可建立稳定的封接, 在向膜片钳制的细胞施加 $30\mu\text{M}$ NMDA (和 $5.0\mu\text{M}$ 甘氨酸) (2 次施加) 5 秒时测量 NMDA 内向 (内在) 电流。在 -80mV 的钳制电位下对细胞进行电压钳制。

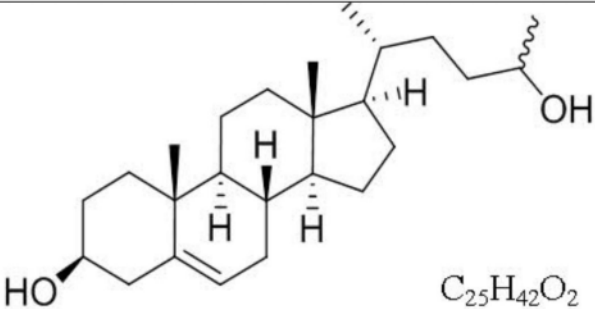
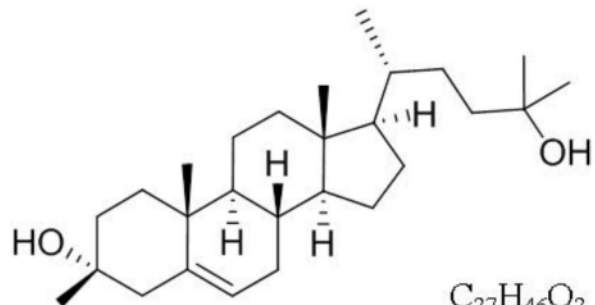
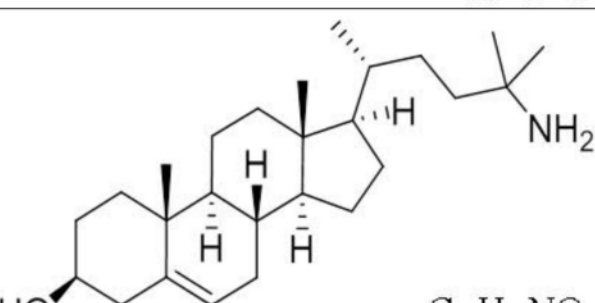
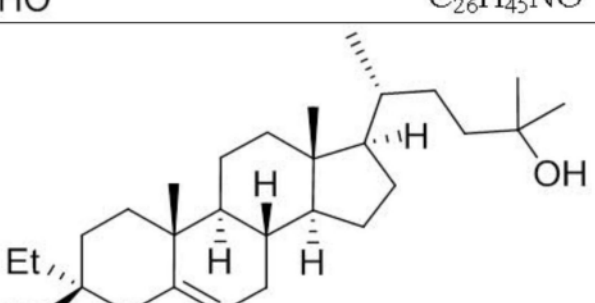
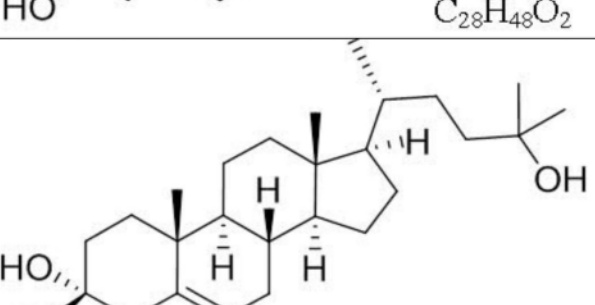
结构	NMDA 1a2A(%)增强 0.1μM	NMDA 1a2A(%)增强 1μM
 化合物 1(Org-1) $C_{26}H_{44}O_2$	55	197
 $C_{27}H_{46}O_2$	128	348
 $C_{25}H_{42}O_2$	28	66

[0757]

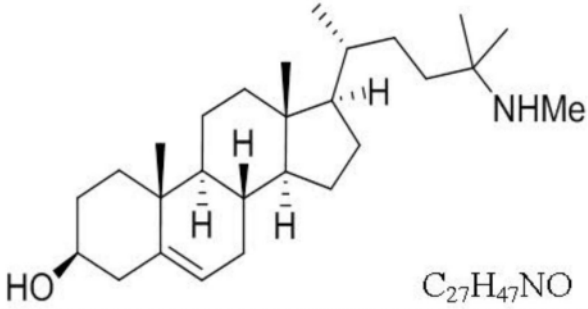
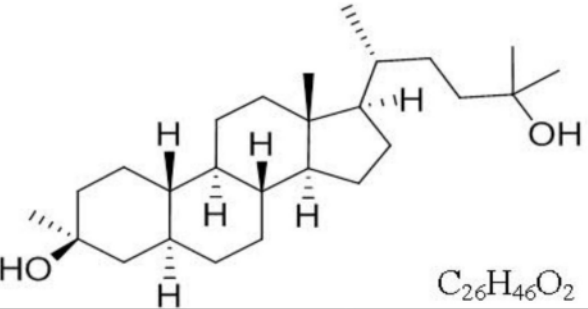
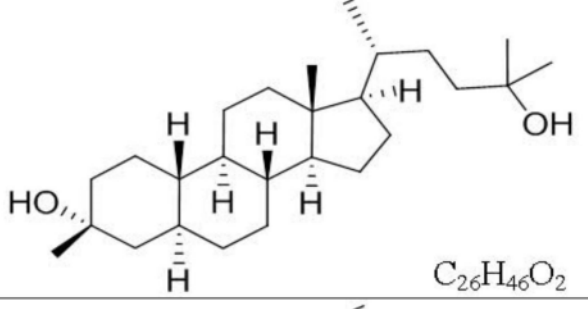
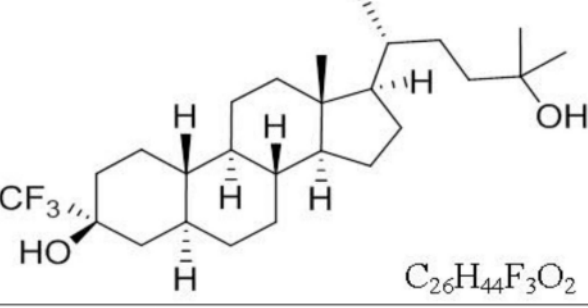
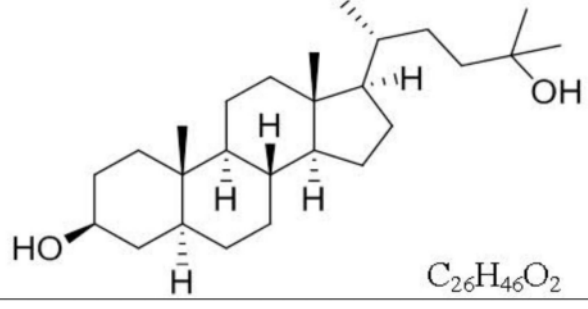
[0758]

 <chem>C26H42O2</chem>	74	171
 <chem>C24H38F2O2</chem>	31	95
 <chem>C24H40O2</chem>	39	127
 <chem>C25H44O2</chem>	19	44
 <chem>C24H40O2</chem>	4	24

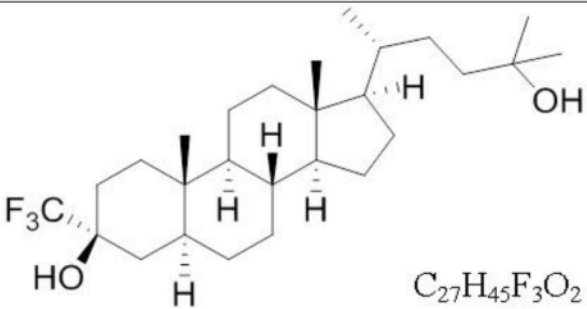
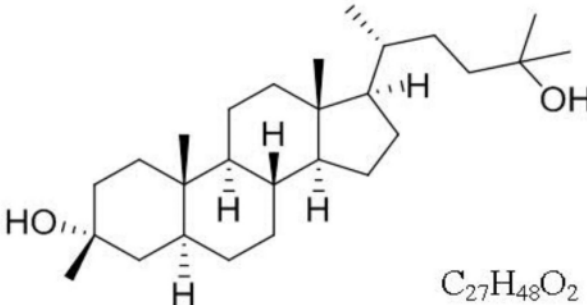
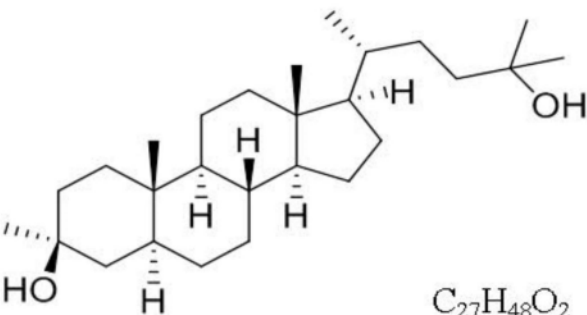
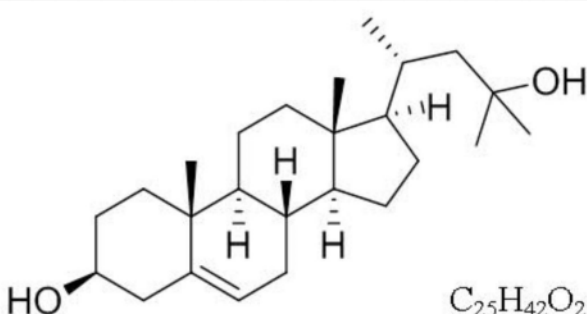
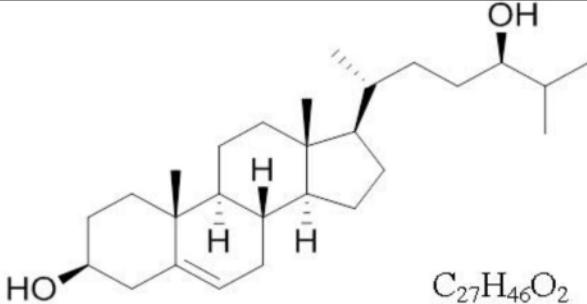
[0759]

 <chem>C25H42O2</chem>	42	98
 <chem>C27H46O2</chem>	13	60
 <chem>C26H45NO</chem>	-8	-19
 <chem>C28H48O2</chem>	181	286
 <chem>C28H48O2</chem>	23	139

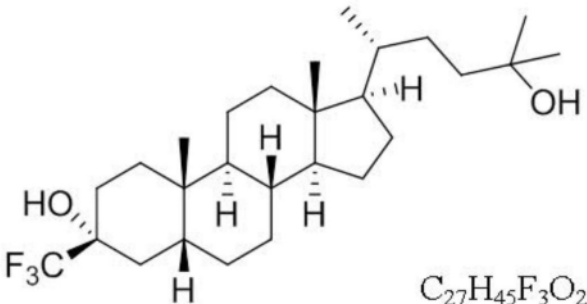
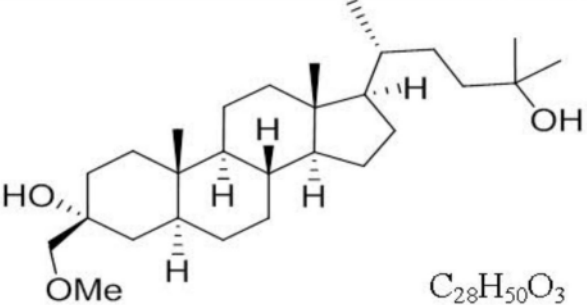
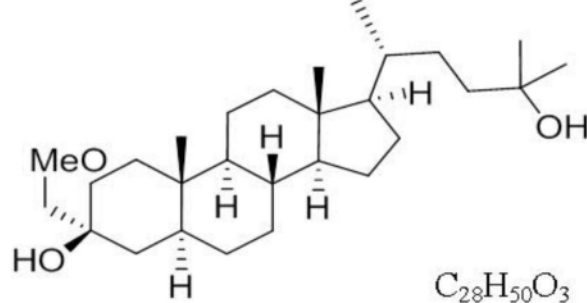
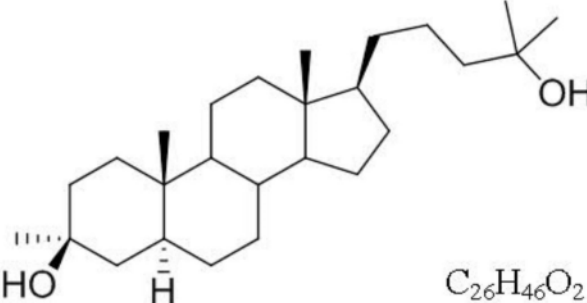
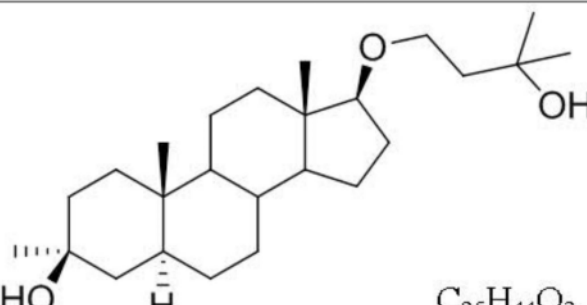
[0760]

 $C_{27}H_{47}NO$	25	19
 $C_{26}H_{46}O_2$	25	114
 $C_{26}H_{46}O_2$	21	52
 $C_{26}H_{44}F_3O_2$	14	85
 $C_{26}H_{46}O_2$	18	85

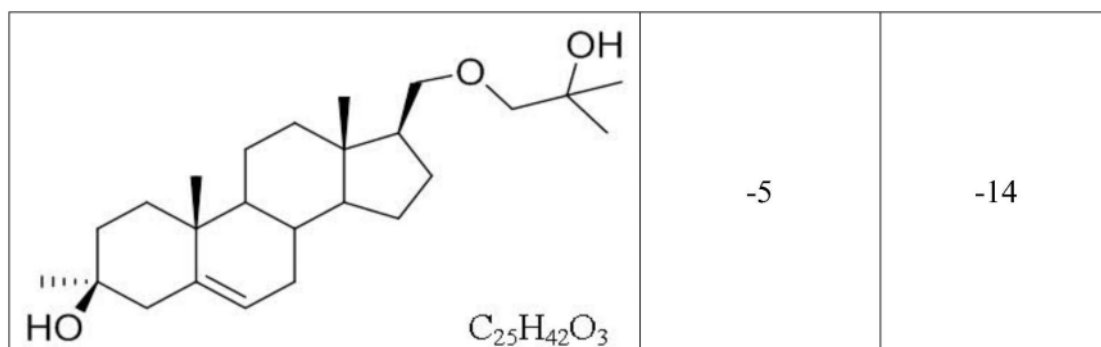
[0761]

 <chem>C27H45F3O2</chem>	59	172
 <chem>C27H48O2</chem>	19	30
 <chem>C27H48O2</chem>	87, 70	278, 238
 <chem>C25H42O2</chem>	-5	27
 <chem>C27H46O2</chem>	82	137

[0762]

 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C(F)(F)F)C[C@H]6[C@@H]3CC[C@H]61</chem> $C_{27}H_{45}F_3O_2$	9	18
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)OC)C[C@H]6[C@@H]3CC[C@H]61</chem> $C_{28}H_{50}O_3$	8	25
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)OC)C[C@H]6[C@@H]3CC[C@H]61</chem> $C_{28}H_{50}O_3$	14	110
 <chem>CC(C)(O)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)O)C[C@H]6[C@@H]3CC[C@H]61</chem> $C_{26}H_{46}O_2$	17	105
 <chem>CC(C)(O)CCOC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)O)C[C@H]6[C@@H]3CC[C@H]61</chem> $C_{25}H_{44}O_3$	6	27

[0763]



[0764] 其它实施方式

[0765] 在权利要求中,冠词例如“一个(种) (a,an)”和“所述(该) (the)”可意指一个(种)或超过一个(种),除非相反地说明或者以其它方式从上下文是明显的。如果组成员中的一个、超过一个或全部存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或说明书被满足,除非相反地说明或者以其它方式从上下文是明显的。本发明包括其中组中的正好一个成员存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方式。本发明包括其中组成员中的超过一个或者全部存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方式。

[0766] 而且,本发明包括其中来自所列权利要求的一个或多个的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另外的权利要求中的所有变型、组合和排列。例如,任何从属于另一权利要求的权利要求可改变为包括在从属于同一基础权利要求的任何其它权利要求中找到的的一个或多个限定。当要素作为列表例如以马库什组形式提出时,还公开了所述要素的各子组,且可从所述组除去任何要素。应理解,通常,当本发明或本发明的方面被称为包括具体的要素和/或特征时,本发明或本发明的方面的一些实施方式由这样的要素和/或特征组成、或者基本上由这样的要素和/或特征组成。为了简明起见,在本文中未以这些言词具体阐述那些实施方式。还注意,术语“包括”和“包含”意图为开放式的且允许包括额外的要素或步骤。当给出范围时,包括端点。而且,除非另外说明或者以其它方式从上下文和本领域技术人员的理解是明显的,作为范围表述的数值可将在本发明的不同实施方式中的陈述范围内的任何具体值或子范围采取为所述范围的下限的单位的十分之一,除非上下文清楚地另外规定。

[0767] 本申请参考多篇授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其它出版物,将其全部都通过参考引入本文中。如果在任何所引入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则应以本说明书为准。另外,落入现有技术内的本发明的任何具体实施方式可从权利要求的任意一个或多个明确地排除。由于这样的实施方式被认为是本领域技术人员已知的,即使在本文中未明确地阐述排除,它们也可被排除。本发明的任何具体实施方式可由于任何原因(不论是否与现有技术存在有关)从任何权利要求排除。

[0768] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文中描述的具体实施方式的许多等同物。本文中描述的本实施方式的范围不意图限于以上说明书,而是如所附权利要求中所阐述的。本领域普通技术人员将理解,在不背离如所附权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下,可进行对本说明书的各种变化和改变。