(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118085004 A
(43)申请公布日 2024.05.28

(21)申请号 202410098394.2

(22)申请日 2018.12.21

(30)优先权数据
62/610,067 2017.12.22 US
62/612,164 2017.12.29 US
62/612,067 2017.12.29 US
62/611,977 2017.12.29 US
62/612,070 2017.12.29 US
62/765,164 2018.08.17 US
62/728,499 2018.09.07 US
62/737,559 2018.09.27 US
62/754,977 2018.11.02 US

(62)分案原申请数据
201880089891.9 2018.12.21

(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A·J·罗比肖德 F·G·萨利图罗 M·J·布兰科-皮拉多 D·拉 B·L·哈里森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑

(51)Int.Cl.
C07J 63/00(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)

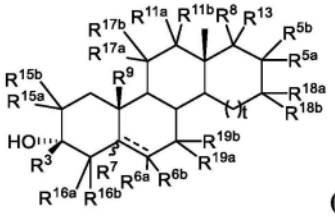
权利要求书21页 说明书458页

(54)发明名称

治疗中枢神经系统疾病的组合物和方法

(57)摘要

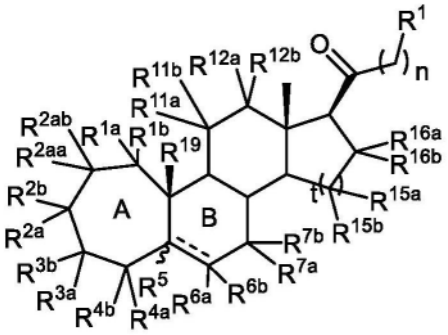
本文提供的是式(I-I)化合物或其药学上可接受的盐,其中t、R^7、R^3、R^9、R^{6a}、R^{6b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{18a}、R^{18b}、R^{19a}、R^{19b}、R^{5a}、R^{5b}、R^8和R^{13}在本文中定义。本文还提供了包含式(I-I)化合物的药物组合物,以及使用所述化合物例如在CNS相关疾病的治疗中的方法。



(I-I)

CN 118085004 A

1.式(II-I)的化合物:



(II-I),

或其药学上可接受的盐;

其中:

t为1;

n为0、1或2;

R^{19}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C_2-C_6烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基;

R^5为氢或甲基,或当------为双键时,R^5不存在;

R^{6a}和R^{6b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基或取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}连接以形成氧代(=O)基团;

R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S-S(=O)_2R^{A2}$、-$S-S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}或-$S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环;且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取代或未取代的杂芳基;

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、或R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或R^{2a}和R^{2b}、R^{3a}和R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{7a}和R^{7b}、R^{11a}和R^{11b}、以及R^{12a}和R^{12b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中至少一个为羟基;

R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳基环；且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取代或未取代的杂芳基；且

其中当n为0，t为1，R^{19}为甲基，R^5为氢，R^{3a}为羟基，环B具有双键，且R^{6a}、R^{6b}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自为氢时，则R^1不为甲基；

其中 ------ 代表单键或双键，条件是如果在环B中存在双键，则R^{6a}或R^{6b}之一和R^5不存在。

2.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{19}为氢。

3.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

4.权利要求3的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

5.权利要求4的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

6.权利要求5的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}都为氢。

7.权利要求5的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

8.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

9.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

10.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

11.权利要求10的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$,或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

12.权利要求11的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

13.权利要求12的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}都为氢。

14.权利要求12的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

15.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

16.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

17.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

18.权利要求17的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

19.权利要求18的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

20.权利要求19的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}都为氢。

21.权利要求19的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

22.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

23.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为$-CH_3$、-

CH_2CH_3、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

24.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

25.权利要求24的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

26.权利要求25的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

27.权利要求26的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}都为氢。

28.权利要求26的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

29.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

30.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

31.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

32.权利要求31的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

33.权利要求32的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

34.权利要求33的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}或R^{11b}都为氢。

35.权利要求33的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

36.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

37.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

38.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{11a}和R^{11b}一起形成氧代。

39.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

40.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

41.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$,或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

42.权利要求41的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{7a}和R^{7b}都为氢。

43.权利要求41的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

44.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

45.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

46.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^5为在顺式位置的氢或甲基,相对于R^{19}。

47.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^5为在反式位置的氢或甲基,相对于R^{19}。

48.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中n为1。

49.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中n为2。

50.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基或取代或未取代的炔基。

51.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}各自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或取代或未取代的杂芳基。

52.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}各自为取代或未取代的烷基。

53.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢。

54.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}各自为取代的烷基。

55.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}都为未取代的烷基。

56.权利要求55的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{3a}和R^{3b}都为甲基。

57.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为乙基。

58.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为取代的烷基。

59.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为未取代的烷基。

60.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为取代的C_2-C_6烷基。

61.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为未取代的C_2-C_6烷基。

62.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为取代的C_2-C_6烯基。

63.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为未取代的C_2-C_6烯基。

64.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{19}为取代的C_2-C_6炔基。

65.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}和R^{6b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基或取代或未取代的炔基。

66.权利要求67的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}和R^{6b}各自独立地为氢或取代的烷基。

67.权利要求68的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}和R^{6b}都为氢。

68.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}为卤素或烷基且R^{6b}为氢。

69.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

70.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

71.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基或取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

72.权利要求71的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

73.权利要求72的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

74.权利要求73的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}都为氢。

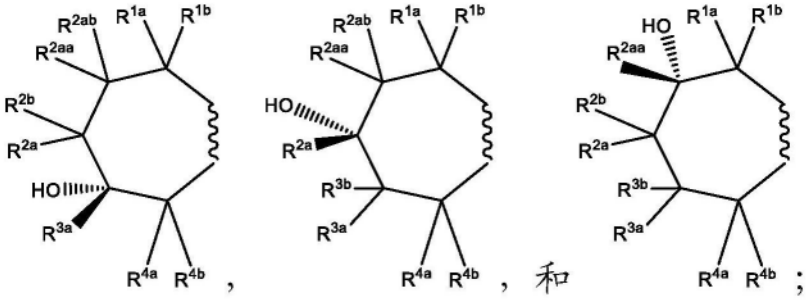
75.权利要求73的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

76.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、或-OH。

77.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

78.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{12a}和R^{12b}一起形成氧代。

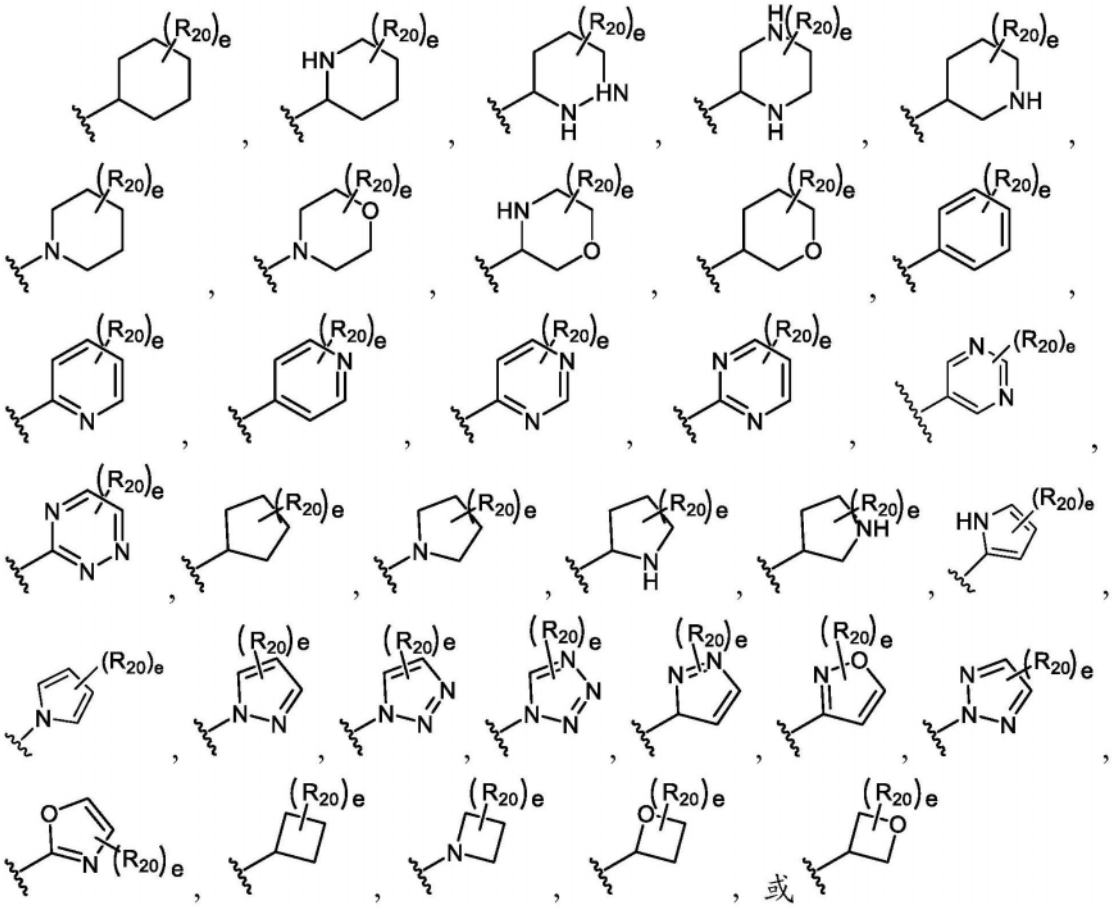
79.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自



其中～指示环A与环B连接的地方。

80.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、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。

81.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^1为

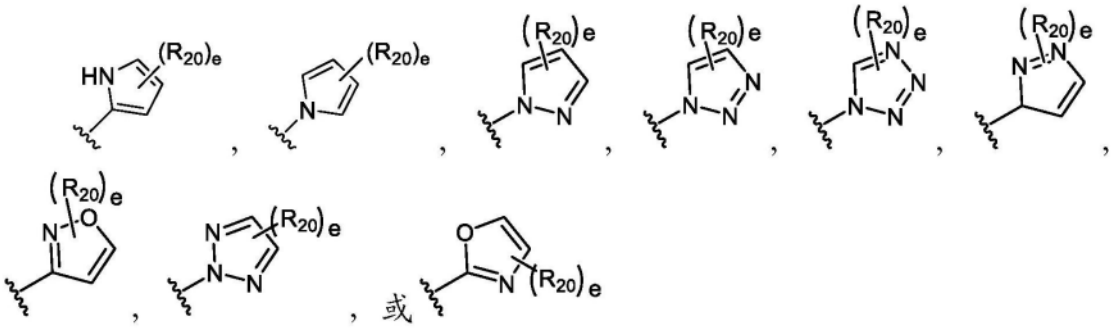


其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基,取代或未取代的3-至4-元杂环基、C_{5-10}取代或未取代的芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基,或任选地两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且

e为0、1、2、3、4或5。

82.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中R^1为

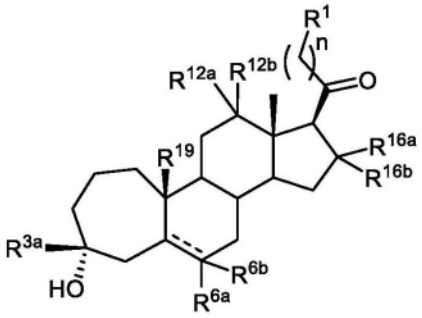


其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-$C(=O)R^{GA}$、-$C(=O)OR^{GA}$、-$OC(=O)R^{GA}$、-$OC(=O)OR^{GA}$、-$C(=O)N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、-$OC(=O)N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、-$S(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2OR^{GA}$、-$OS(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2N(R^{GA})_2$或-$N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基、C_{6-10}取代或未取代的芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基,或任选地两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

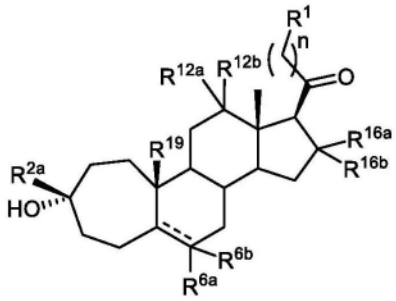
其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且

e为0、1、2、3、4或5。

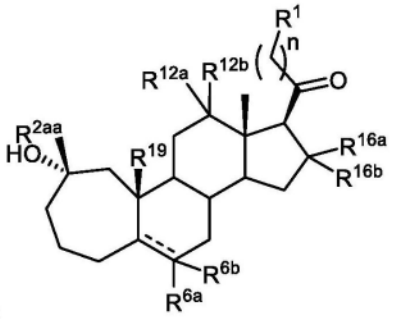
83.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ia)、(II-Iab)或(II-Iac)的化合物:



(II-Ia),



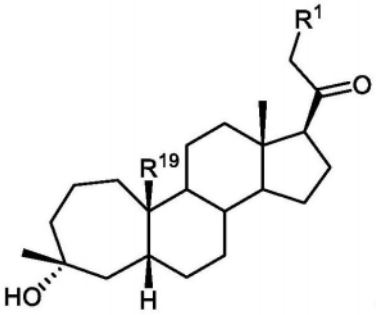
(II-Iab),



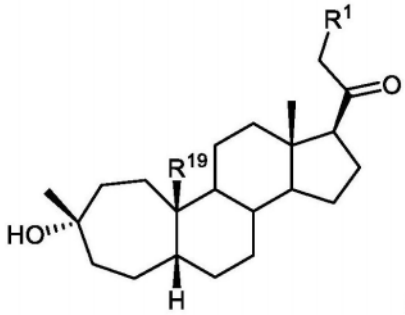
或 (II-Iac),

或其药学上可接受的盐。

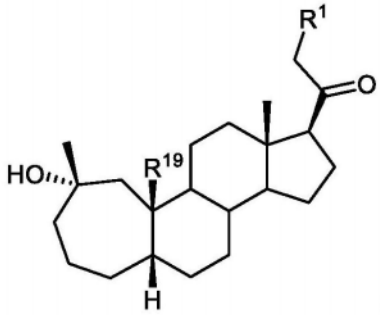
84.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ib)、(II-Ibb)或(II-Ibc)的化合物:



(II-Ib),



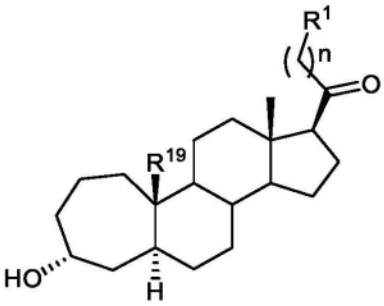
(II-Ibb), 或



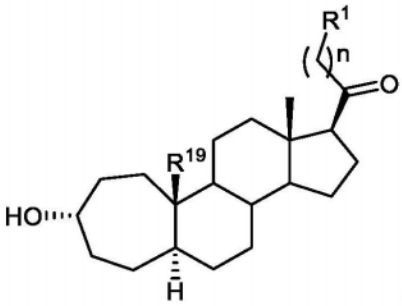
(II-Ibc),

或其药学上可接受的盐。

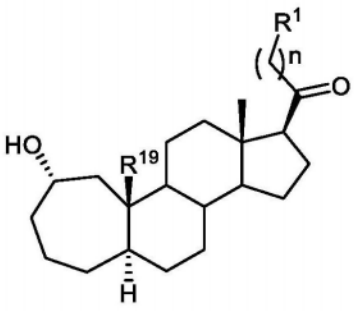
85.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ic)、(II-Icb)或(II-Icc)的化合物:



(II-Ic),



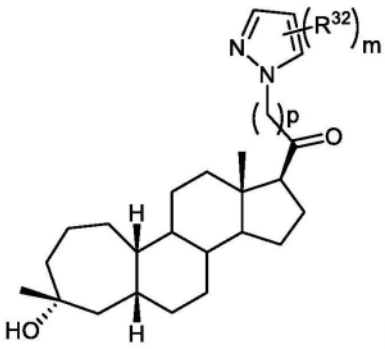
(II-Icb), 或



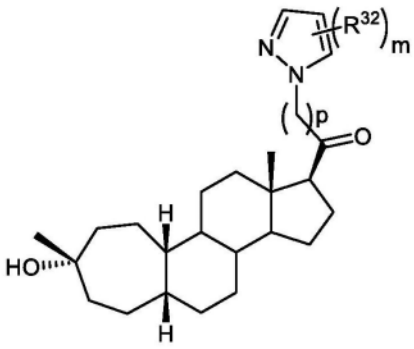
(II-Icc),

或其药学上可接受的盐。

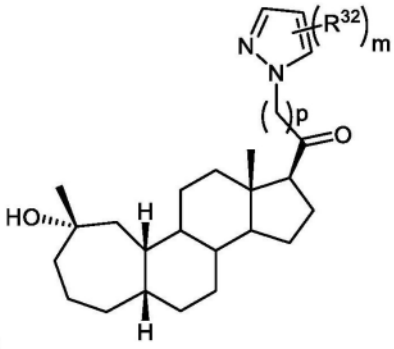
86.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ie)、(II-Ieb)或(II-Iec)的化合物:



(II-Ie),



(II-Ieb),



或 (II-Iec),

或其药学上可接受的盐,

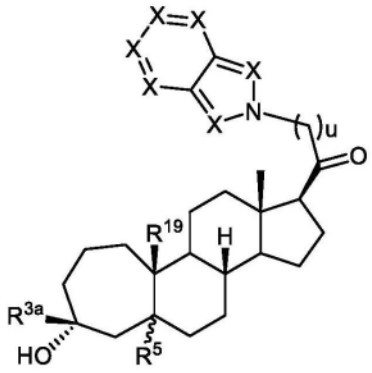
其中

m为0、1、2或3;

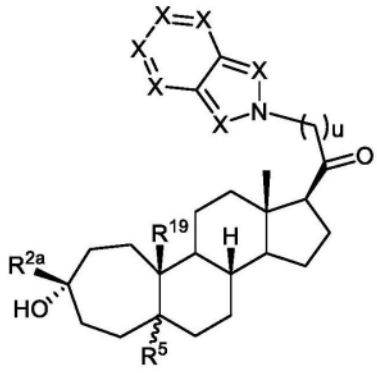
p为0、1或3;且

各个R^{32}独立地为卤素、烷基、羟基、或氰基。

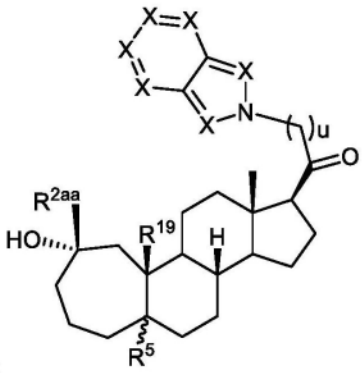
87.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ig)、(II-Igb)或(II-Igc)的化合物:



(II-Ig),



(II-Igb),



或 (II-Igc),

或其药学上可接受的盐,

其中,

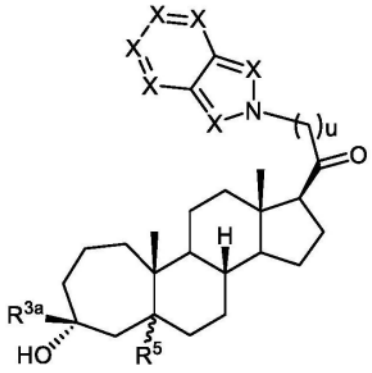
u为0、1或2;

各个X独立地为-C(R^{N})-、-C(R^{N})$_2$-、-S-、-N-或-N(R^{N})-,其中各个R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且

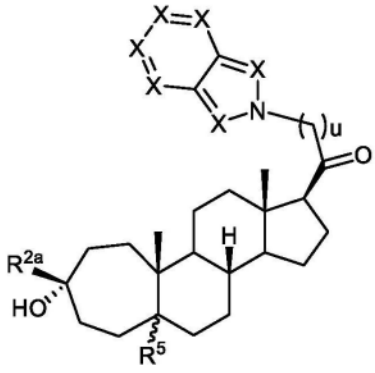
R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环;

或其药学上可接受的盐。

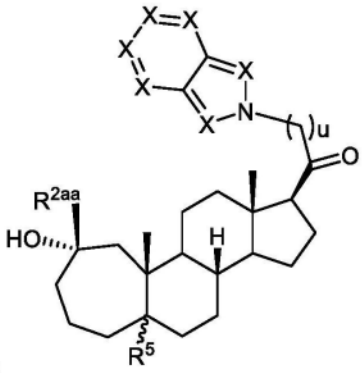
88.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ieg)、(II-Iegb)或(II-Iegc):



(II-Ieg),



(II-Iegb),



或 (II-Iegc),

或其药学上可接受的盐,

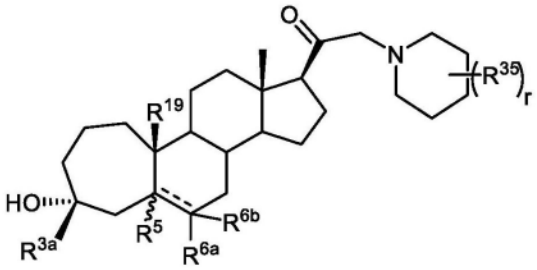
其中

u为0、1或2;

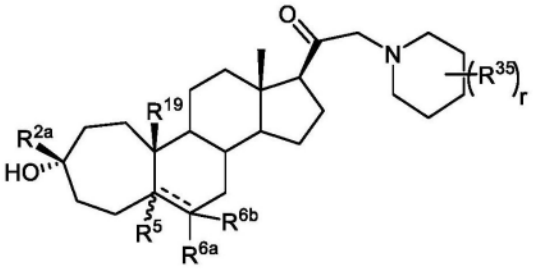
各个X独立地为-C(R^{N})-、-C(R^{N})$_2$-、-S-、-N-或-N(R^{N})-,其中各个R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且

R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环。

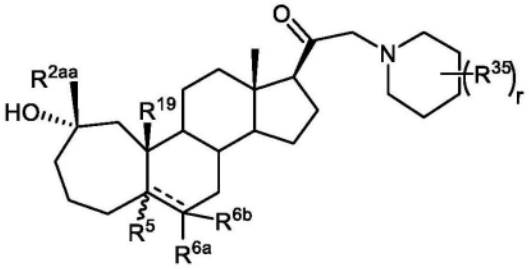
89.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐,其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ih),(II-Ihb)或(II-Ihc)的化合物:



(II-Ih)，



(II-Ihb)，或



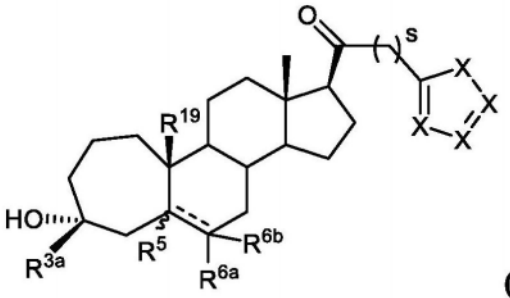
(II-Ihc)，

或其药学上可接受的盐，

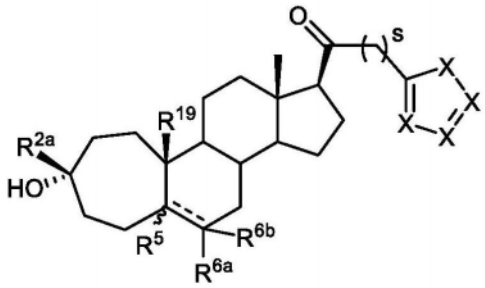
其中

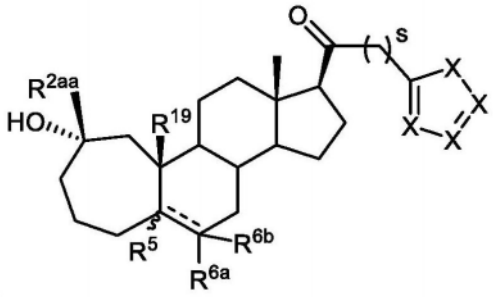
各个R^{35}独立地为卤素、烷基、羟基、或氰基；且r为0、1、2或3。

90.权利要求1的化合物或药学上可接受的盐，其中所述式(II-I)的化合物为式(II-Ii)、(II-Iib)或(II-Iic)的化合物：



(II-Ii)，





(II-Iib)，或 (II-Iic)

或其药学上可接受的盐，

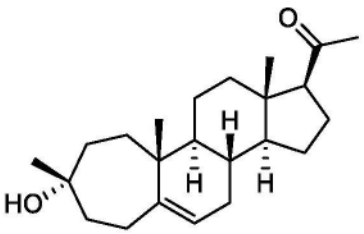
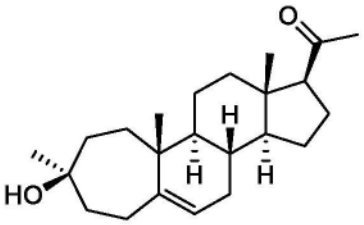
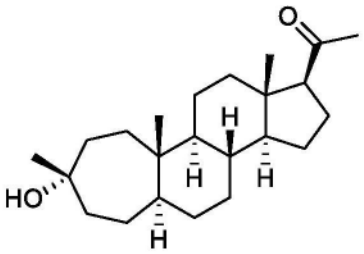
其中

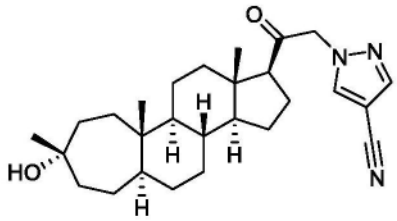
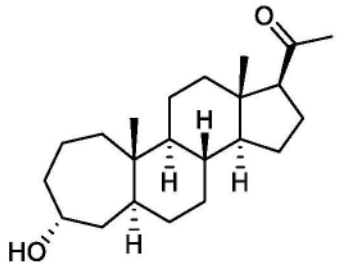
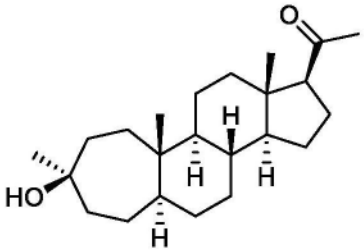
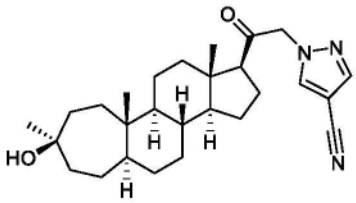
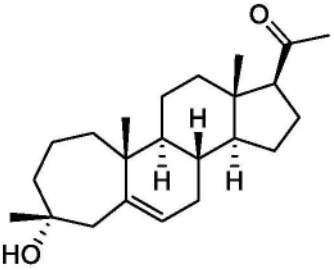
s为0、1或2；

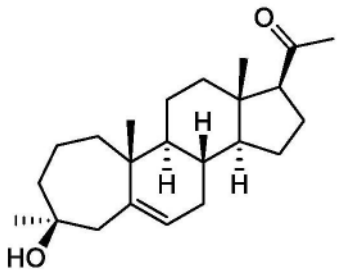
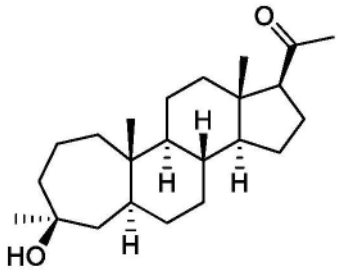
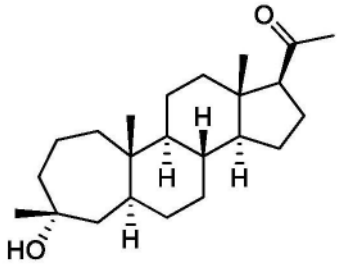
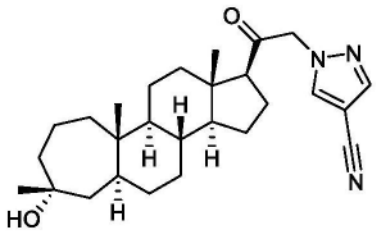
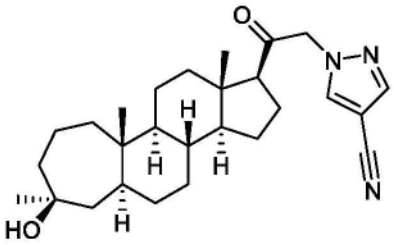
各个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或-N(R^N)-,其中各个R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且

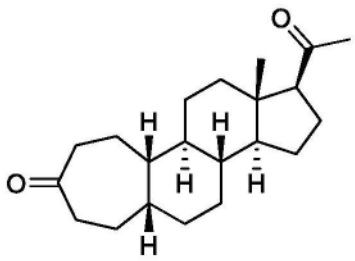
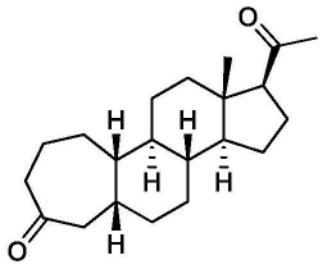
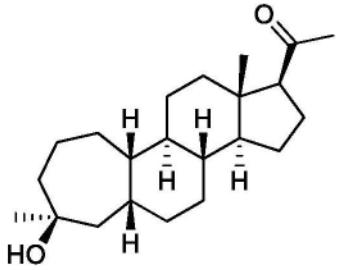
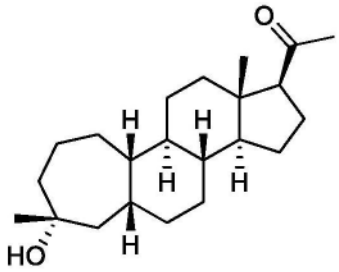
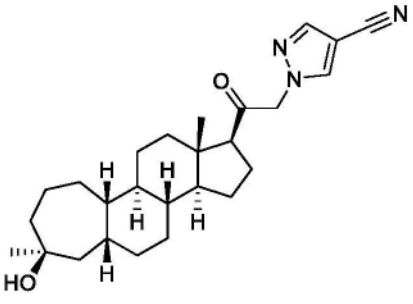
R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基环。

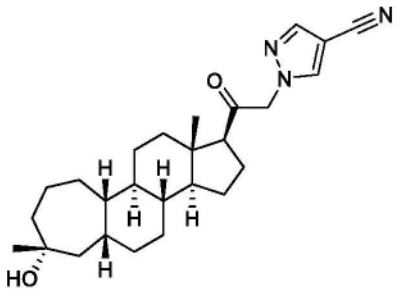
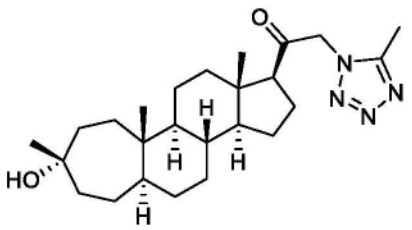
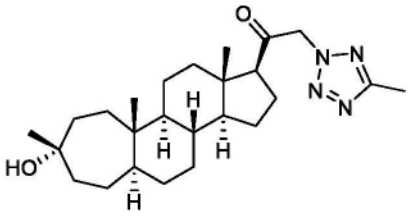
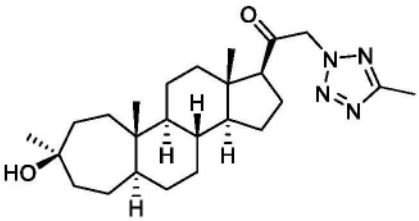
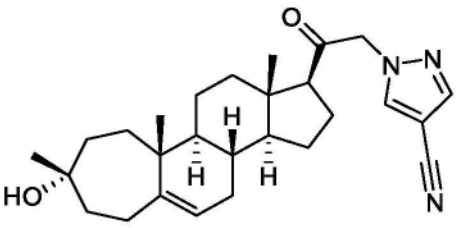
91.化合物,其选自:

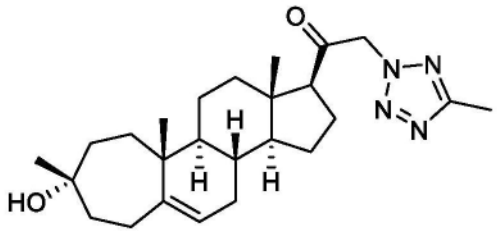
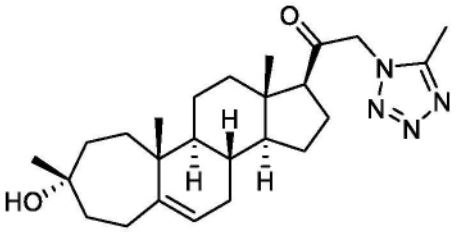
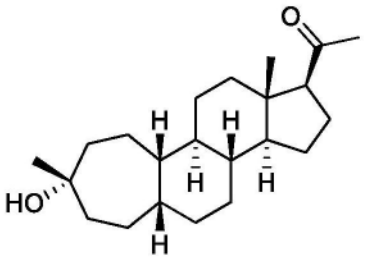
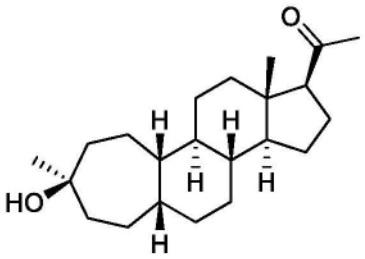
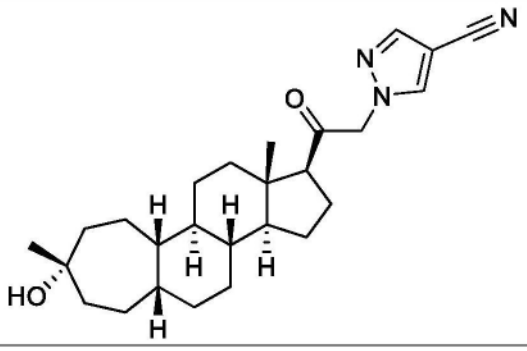
化合物 ID	结构
II-C2a	
II-C2b	
II-C3	

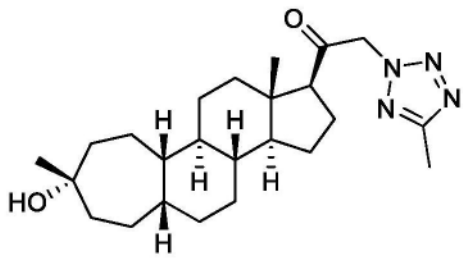
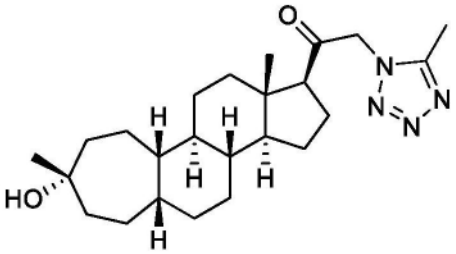
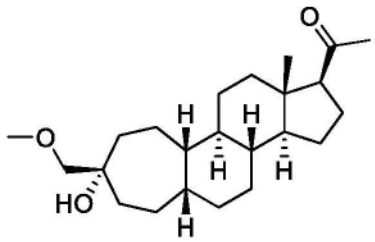
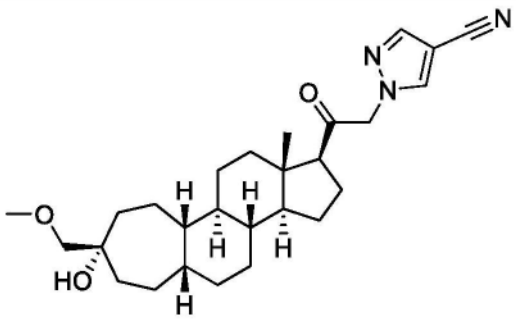
化合物 ID	结构
II-C5	
II-B5	
II-C6	
II-C8	
II-D2a	

化合物 ID	结构
II-D2b	
II-D3b	
II-D3a	
II-D5a	
II-D5b	

化合物 ID	结构
II-E7a	
II-E7b	
II-E8	
II-E8a	
II-E10	

化合物 ID	结构
II-E10a	
II-C10	
II-C11	
II-C12	
II-F3	

化合物 ID	结构
II-F6	
II-F7	
II-F8	
II-F9	
II-F11	

化合物 ID	结构
II-F12	
II-F13	
II-F19	
II-F21	

或其药学上可接受的盐。

92.药物组合物,其包含权利要求1-91任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

93.权利要求1-91任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗CNS相关疾病的药物中的用途,其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

94.权利要求93的用途,其中所述CNS-相关疾病为抑郁症。

95.权利要求94的用途,其中所述抑郁症为产后抑郁症。

96.权利要求93的用途,其中所述抑郁症为重度抑郁症。

97.权利要求96的用途,其中所述重度抑郁症为中度的重度抑郁症。

98.权利要求96的用途,其中所述重度抑郁症为严重的重度抑郁症。

99.权利要求93的用途,其中所述CNS-相关疾病为癫痫发作。

100.权利要求93的用途,其中所述CNS-相关疾病为癫痫或癫痫持续状态。

101.权利要求93的用途,其中所述CNS-相关疾病为震颤。

102.权利要求93的用途,其中所述化合物或药学上可接受的盐是慢性或急性给药。

103.权利要求102的用途,其中所述化合物或药学上可接受的盐是口服、静脉内、经皮、鼻内或皮下给药。

治疗中枢神经系统疾病的组合物和方法

[0001] 本申请是基于申请日为2018年12月21日,申请号为201880089891.9,发明名称为:“治疗中枢神经系统疾病的组合物和方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2017年12月22日提交的美国临时申请号62/610,067、2017年12月29日提交的美国临时申请号62/611,977、2018年8月17日提交的美国临时申请号62/765,164、2017年12月29日提交的美国临时申请号62/612,067、2018年9月7日提交的美国临时申请号62/728,499,2018年11月2日提交的美国临时申请号62/754,977、2017年12月29日提交的美国临时申请号62/612,070、2017年12月29日提交的美国临时申请号62/612,164、2018年9月27日提交的美国临时申请号62/737,559的优先权,将其全文并入本文作为参考。

[0004] 发明背景

[0005] 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,电势会发生从-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。

[0006] 在GABA受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的作用通过γ-氨基丁酸(GABA)神经递质介导。GABA对总的脑兴奋性具有深度的影响,这是因为脑中的高达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调节氯离子跨越神经元膜的传导来调节单独的神经元的兴奋性。GABA与其在GRC上的识别位点相互作用,促进氯离子沿着GRC的电化学梯度流入到细胞中。该阴离子水平的细胞内增加导致跨膜电位的超极化,使神经元对于兴奋性输入不太敏感,即,神经元兴奋性的降低。换句话说,神经元中的氯离子浓度越高,脑兴奋性和唤醒水平越低。

[0007] 有许多文献证明,GRC负责焦虑、癫痫发作和镇静的介导。因此,GABA和像GABA一样起作用或促进GABA的作用的药物(例如,治疗上有用的巴比妥酸盐和苯并二氮䓬(BZ),例如Valium®),通过与GRC上的特异性调节位点相互作用,产生其治疗上有用的效果。积累的证据现已表明,除苯并二氮䓬和巴比妥酸盐结合位点之外,GRC还包含对于神经活性类固醇的独特的位点。参见,例如,Lan,N.C.等人,Neurochem.Res.(1991)16:347-356。

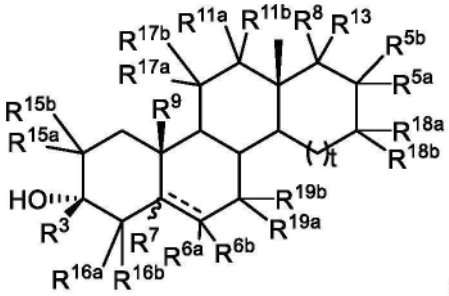
[0008] 神经活性类固醇可内源性地出现。最有效的内源性神经活性类固醇为3α-羟基-5-还原孕甾烷-20-酮和3α-21-二羟基-5-还原孕甾烷-20-酮,其分别为激素类固醇孕酮和脱氧皮质酮的代谢物。这些类固醇代谢物的改变脑兴奋性的能力在1986年被认识到(Majewska,M.D.等,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.等,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。

[0009] 需要用作脑兴奋性的调节剂的新的和改善的化合物,以及用于CNS相关疾病的预防和治疗的药物。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

发明内容

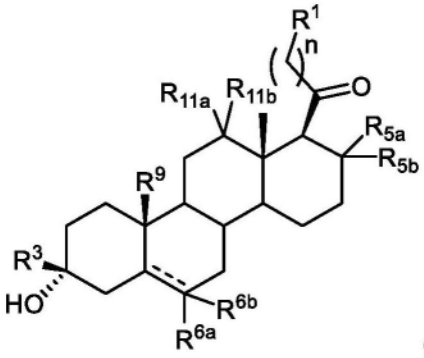
[0010] 本文提供了设计用作GABA调节剂的化合物。在一些实施方案中,预期此类化合物可用作治疗CNS相关疾病的治疗剂。

[0011] 在一方面中,本文提供的是式(I-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0012] 

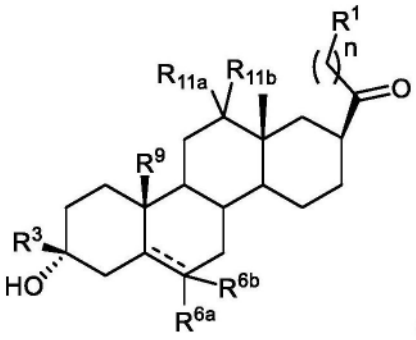
(I-I)。

[0013] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[0014] 

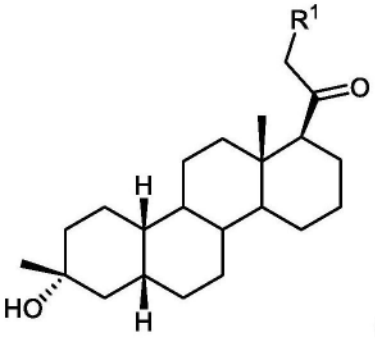
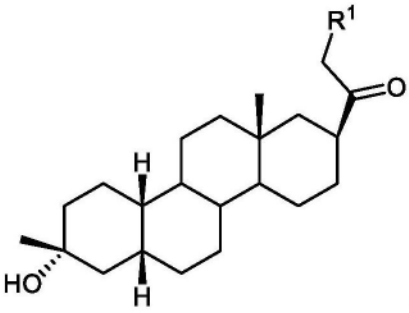
(I-Ia)。

[0015] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Iab)化合物或其药学上可接受的盐:

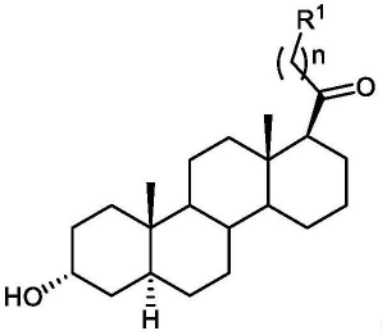
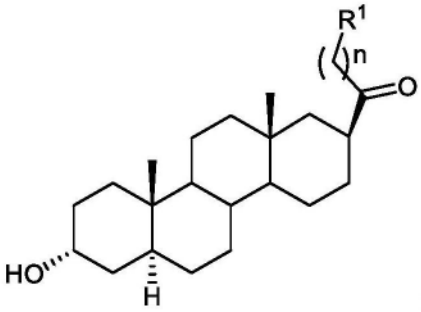
[0016] 

(I-Iab)。

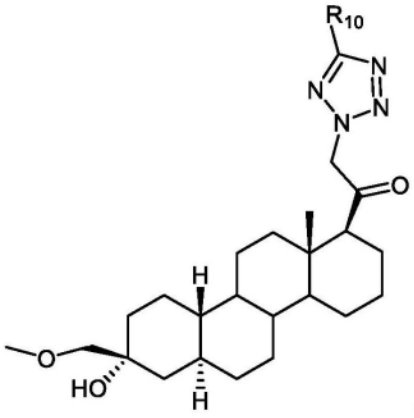
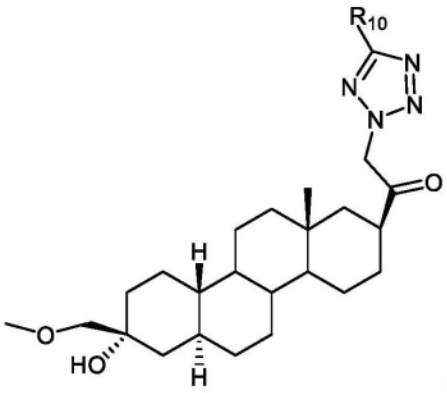
[0017] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ib)或式(I-Ibb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0018]  (I-Ib)或  (I-Ibb)。

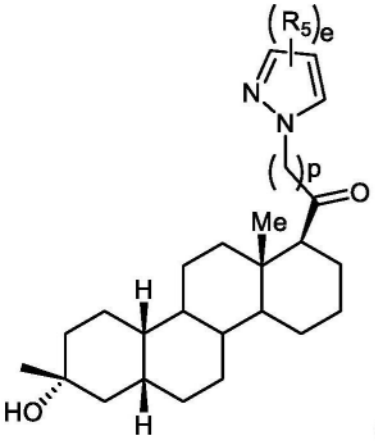
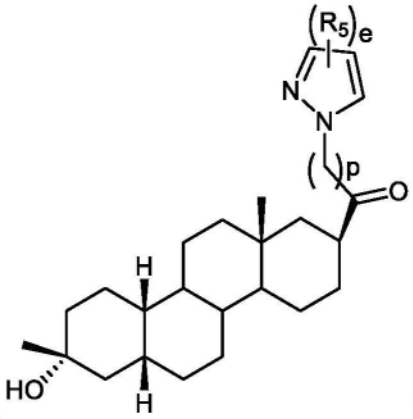
[0019] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ic)或式(I-Icb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0020]  (I-Ic)或  (I-Icb)。

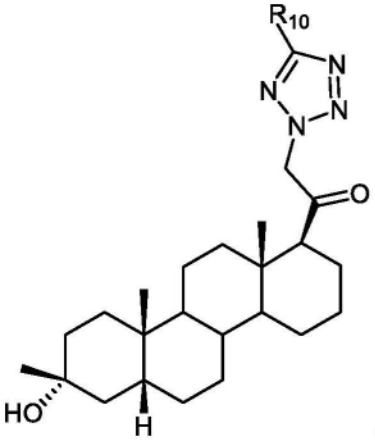
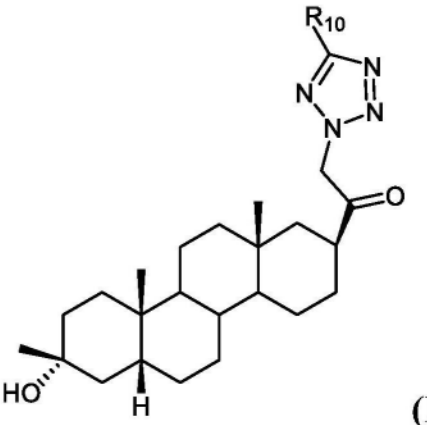
[0021] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Id)或式(I-Idb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0022]  (I-Id)或  (I-Idb)。

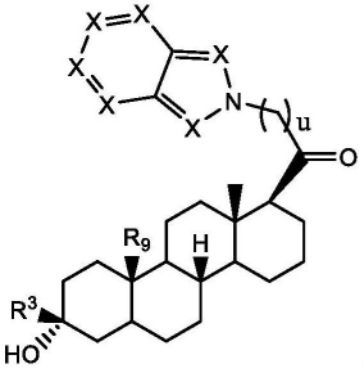
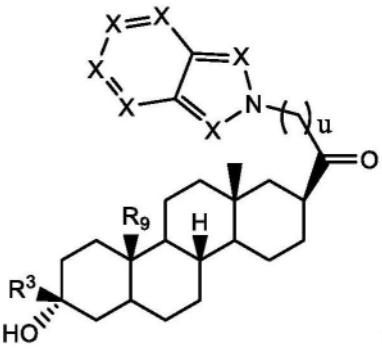
[0023] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ie)或式(I-Ieb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0024]  (I-Ie)或  (I-Ieb) 。

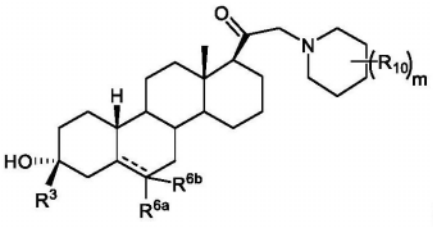
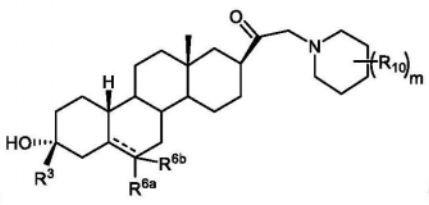
[0025] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-If)或式(I-Ifb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0026]  (I-If)或  (I-Ifb)。

[0027] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ig)或式(I-Igb)

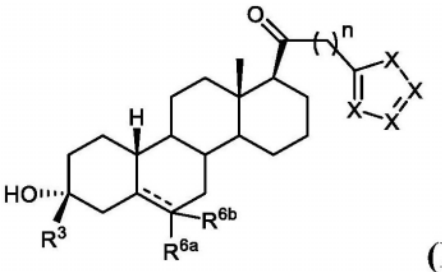
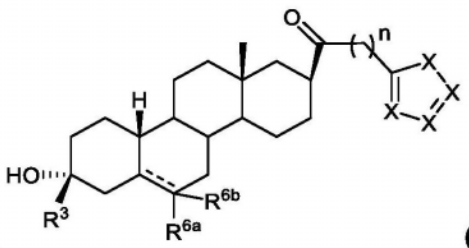
[0028]  (I-Ig)或  (I-Igb)。

[0029] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ih)或式(I-Ihb)化合物或其药学上可接受的盐:

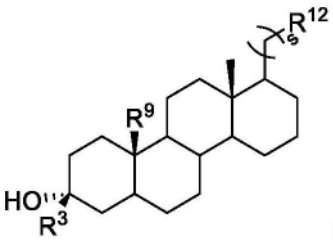
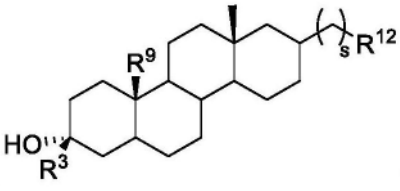
[0030]  (I-Ih)或  (I-Ihb) 。

[0031] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ii)或式(I-Iib)化合物或其药学上可接受

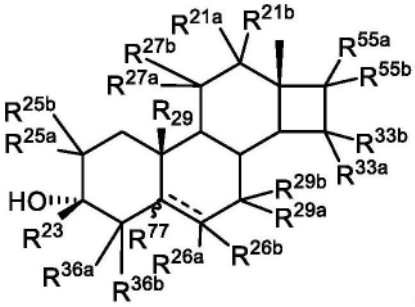
的盐：

[0032]  (I-Ii)或  (I-Iib)。

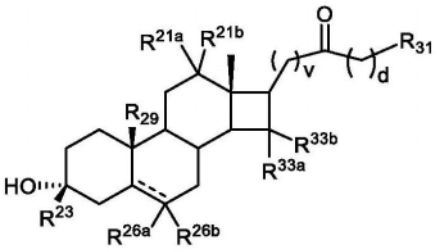
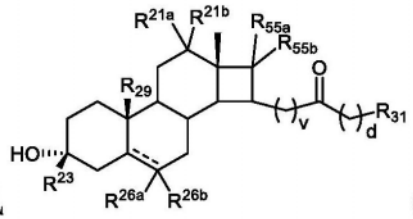
[0033] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-Ik)或式(I-Ikb)化合物或其药学上可接受的盐：

[0034]  (I-Ik)或  (I-Ikb)。

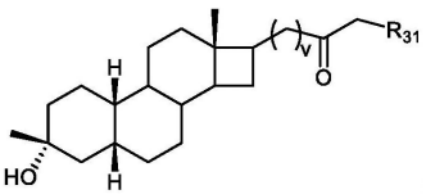
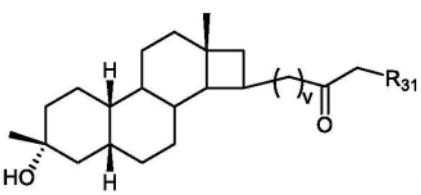
[0035] 在一方面中，本文提供的是式(I-II)化合物或其药学上可接受的盐：

[0036]  (I-II)。

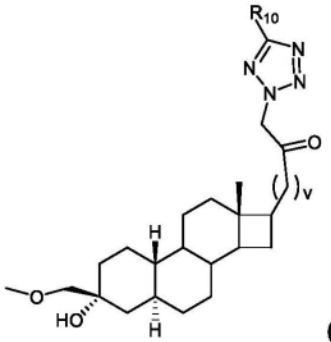
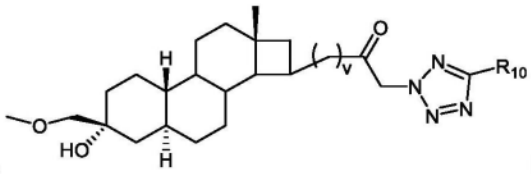
[0037] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-IIa)或式(I-IIab)化合物或其药学上可接受的盐：

[0038]  (I-IIa)或  (I-IIab)。

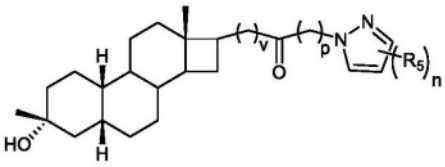
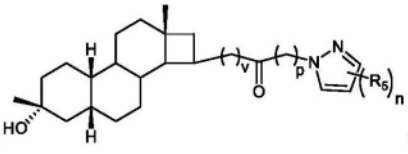
[0039] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-IIb)或式(I-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐：

[0040]  (I-IIb)或  (I-IIbb)。

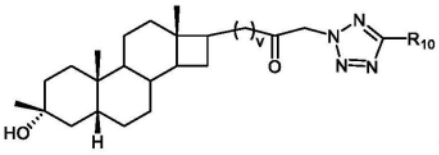
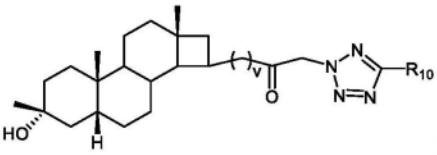
[0041] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-IId)或式(I-IIdb)化合物或其药学上可接受的盐：

[0042]  (I-IId)或  (I-IIdb)。

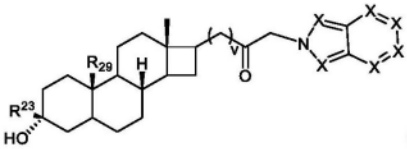
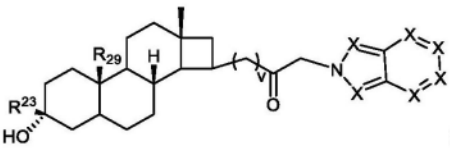
[0043] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIe)或式(I-IIeb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0044]  (I-IIe)或  (I-IIeb)。

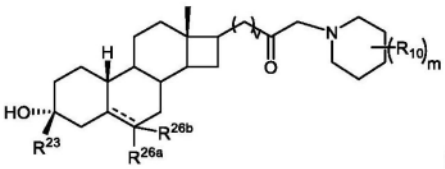
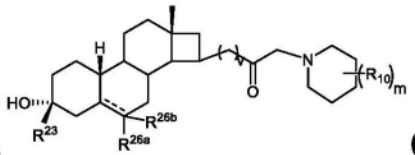
[0045] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIf)或式(I-IIfb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0046]  (I-IIf)或  (I-IIfb)。

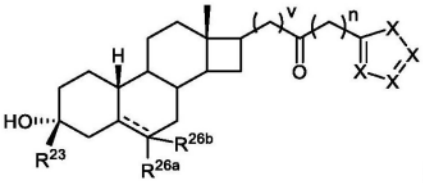
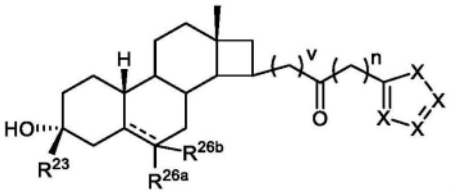
[0047] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIg)或式(I-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0048]  (I-IIg)或  (I-IIgb)。

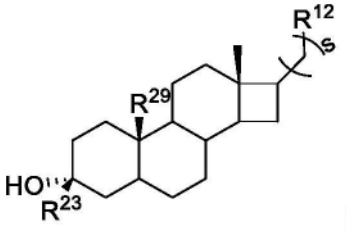
[0049] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIh)或式(I-IIhb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0050]  (I-IIh)或  (I-IIhb)。

[0051] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIi)或式(I-IIib)化合物或其药学上可接受的盐:

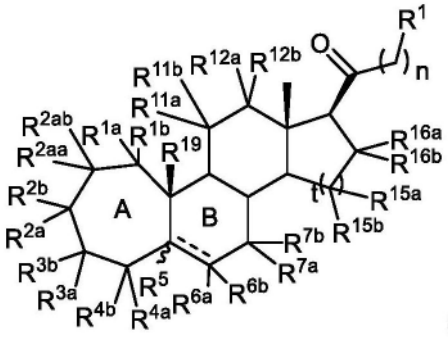
[0052]  (I-IIi)或  (I-IIib)。

[0053] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[0054] 

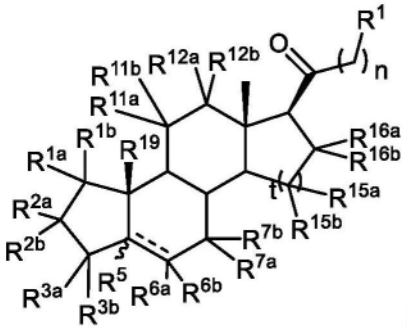
(I-IIj)。

[0055] 在一方面中,本文提供的是式(II-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0056] 

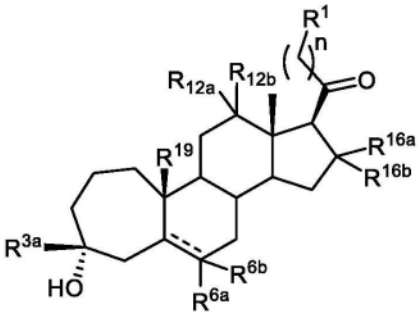
(II-I)。

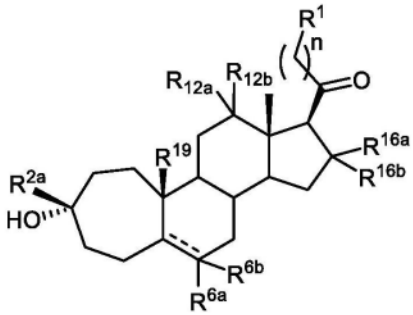
[0057] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-II)化合物或其药学上可接受的盐:

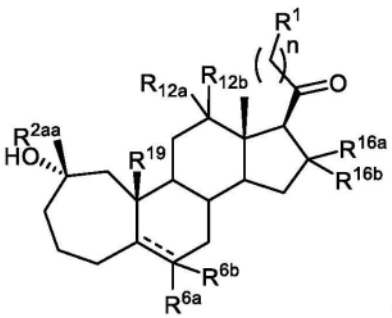
[0058] 

(II-II)。

[0059] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ia)、(II-Iab)或(II-Iac)化合物或其药学上可接受的盐:

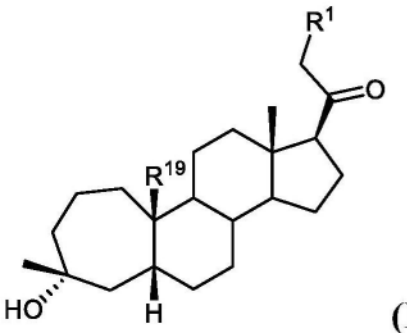
[0060] 

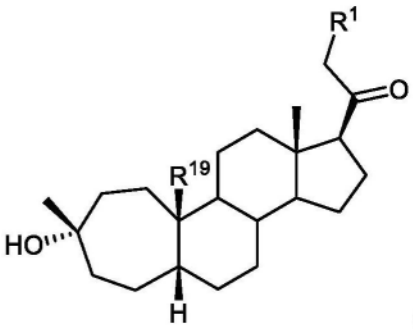
(II-Ia)或 

(II-Iab)或 

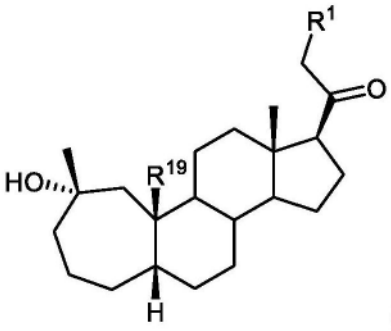
(II-Iac)。

[0061] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ib)、(II-Ibb)或(II-Ibc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0062] 

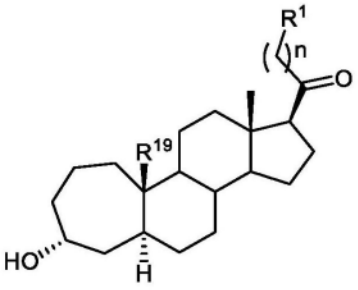
(II-Ib)或 

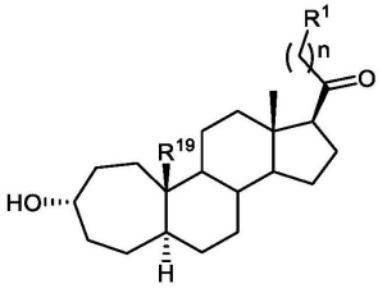
(II-Ibb)

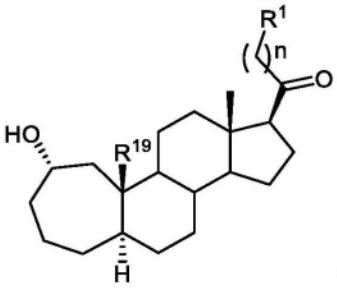
[0063] 

或 (II-Ibc)。

[0064] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ic)、(II-Icb)或(II-Icc)化合物或其药学上可接受的盐:

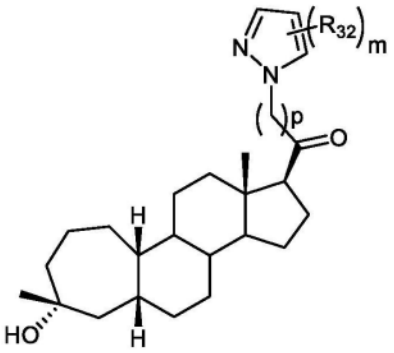
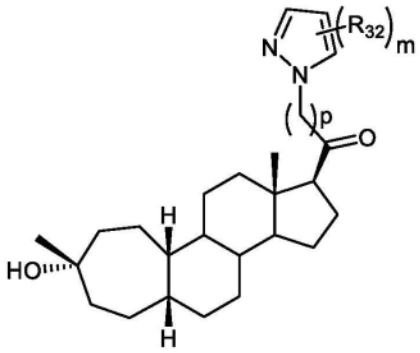
[0065] 

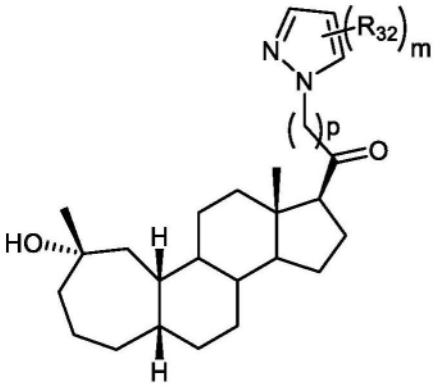
(II-Ic) 或 

(II-Icb) 或 

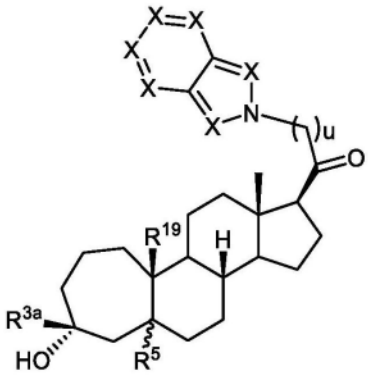
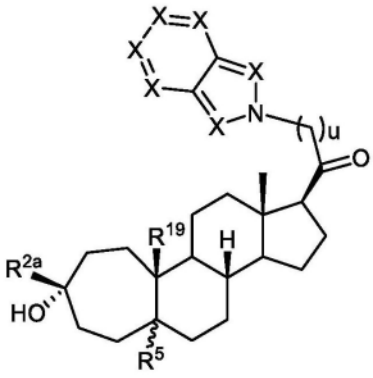
(II-Icc)。

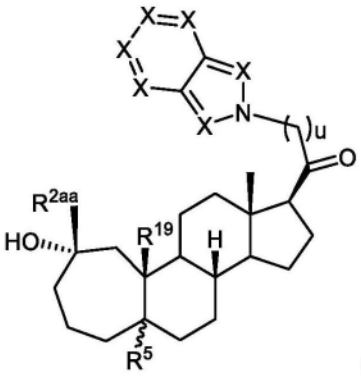
[0066] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ie)、(II-Ieb)或(II-Iec)化合物或其药学上可接受的盐:

[0067]  **(II-Ie),**  **(II-Ieb)** 或

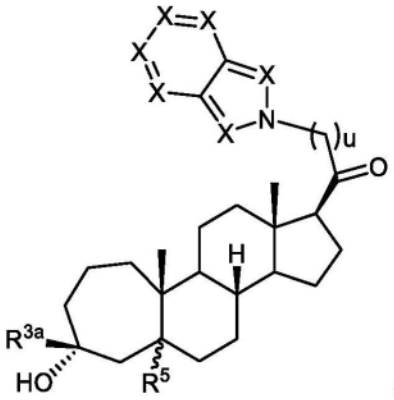
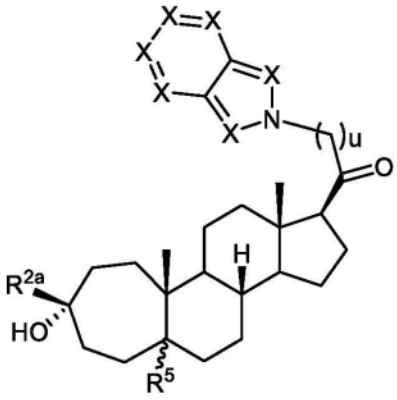
[0068]  **(II-Iec)**。

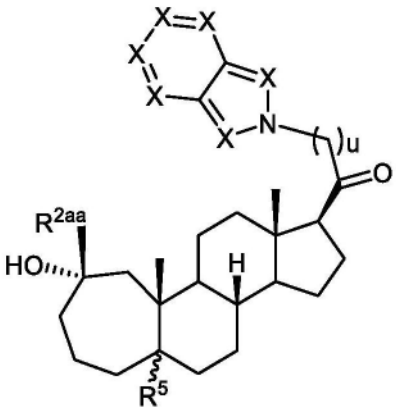
[0069] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ig)、(II-Igb)或(II-Igc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0070]  **(II-Ig),**  **(II-Igb)**, 或

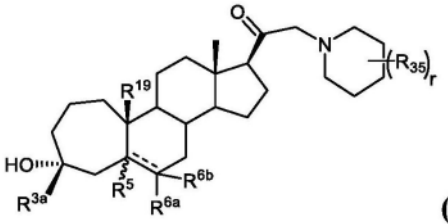
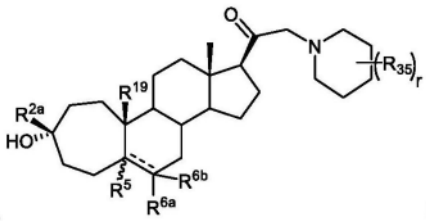
 **(II-Igc)** 。

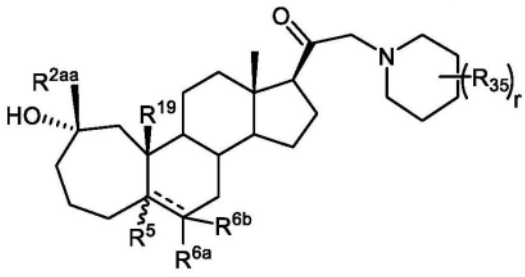
[0071] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ieg)、(II-Iegb)或(II-Iegc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0072]  (II-Ieg),  (II-Iegb),或

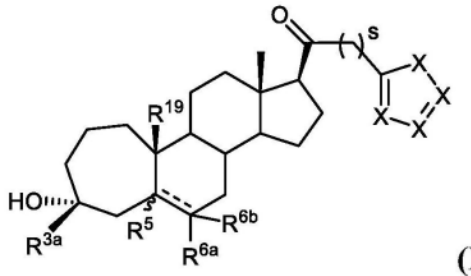
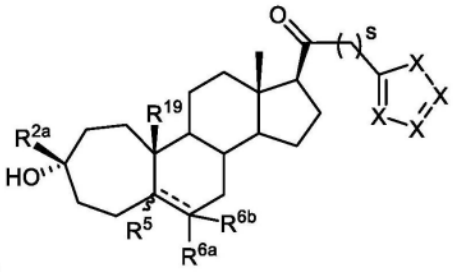
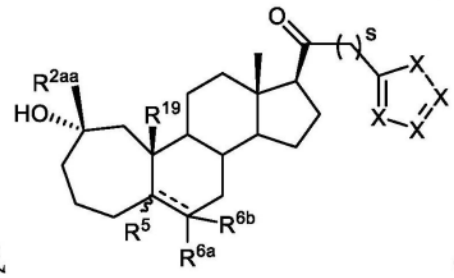
[0073]  (II-Iegc)。

[0074] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ih)、(II-Ihb)或(II-Ihc)化合物或其药学上可接受的盐:

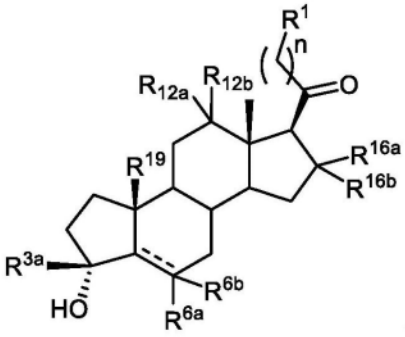
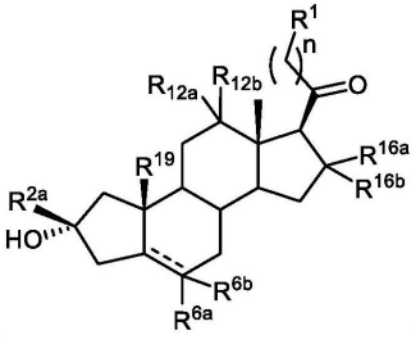
 (II-Ih),  (II-Ihb)或

[0075]  (II-Ihc) 。

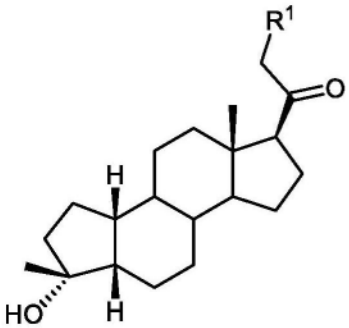
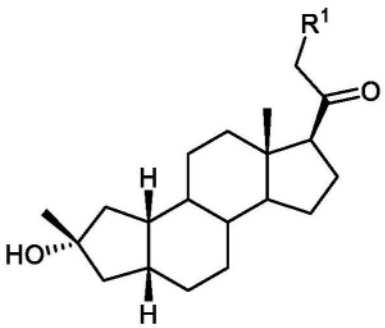
[0076] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ii)、(II-Iib)或(II-Iic)化合物或其药学上可接受的盐:

[0077]  (II-Ii),  (II-Iib),  或 (II-Iic) 。

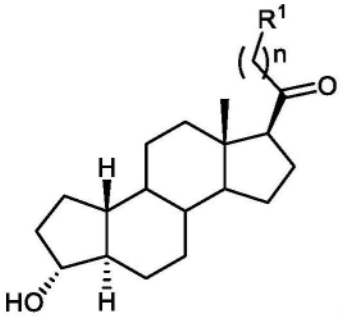
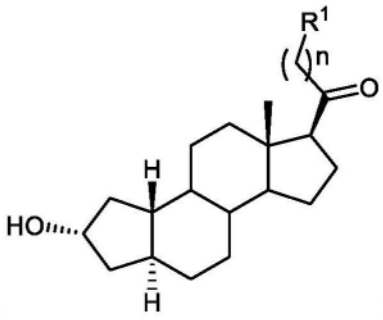
[0078] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIa)或(II-IIab)化合物或其药学上可接受的盐:

[0079]  (II-IIa)或  (II-IIab)。

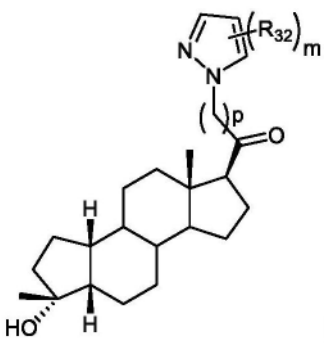
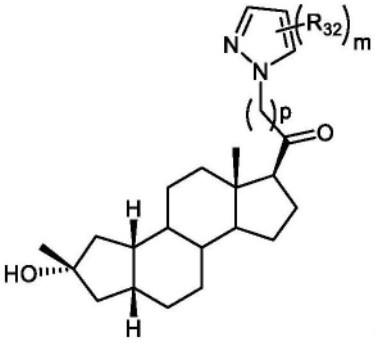
[0080] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIb)或(II-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0081]  (II-IIb)或  (II-IIbb)。

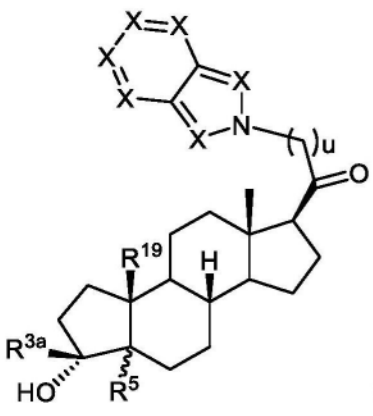
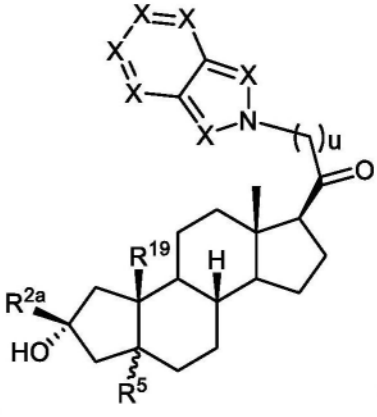
[0082] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIc)或(II-IIcb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0083]  (II-IIc)或  (II-IIcb)。

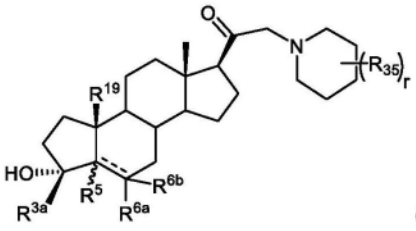
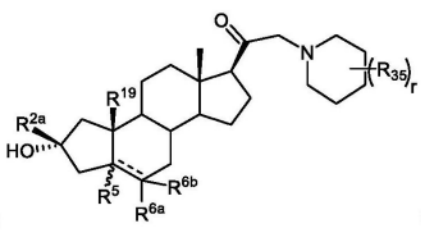
[0084] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIe)或(II-IIeb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0085]  (II-IIe)或  (II-IIeb)。

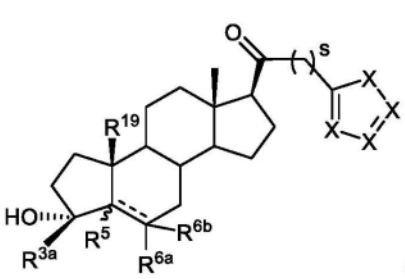
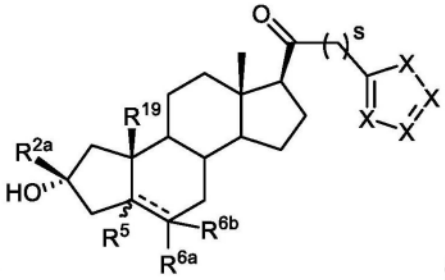
[0086] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIg)或(II-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0087]  (II-IIg)或  (II-IIgb)。

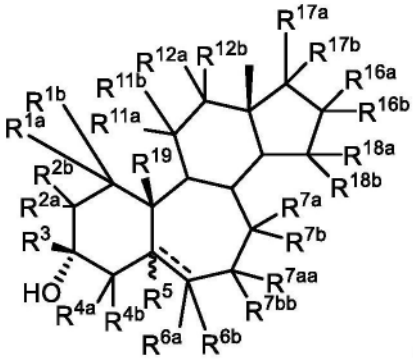
[0088] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIh)或(II-IIhb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0089]  (II-IIh)或  (II-IIhb)。

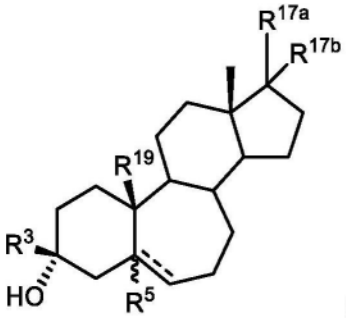
[0090] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIi)或(II-IIib)化合物或其药学上可接受的盐:

[0091]  (II-IIi)或  (II-IIib)。

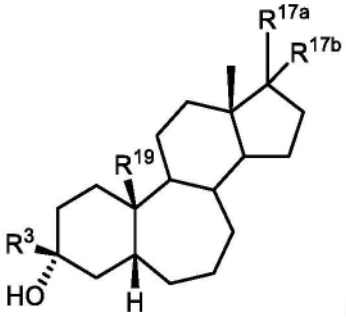
[0092] 在一个方面中,本文提供的是式(III-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0093]  (III-I)。

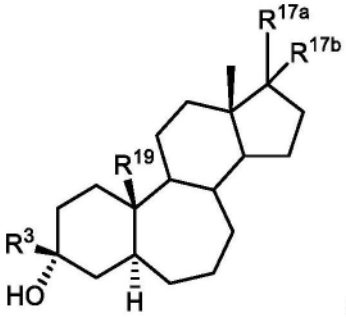
[0094] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[0095]  (III-Ia)。

[0096] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

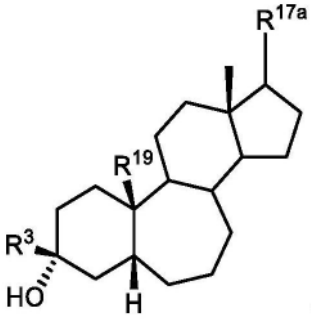
[0097]  (III-Ib)。

[0098] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[0099] 

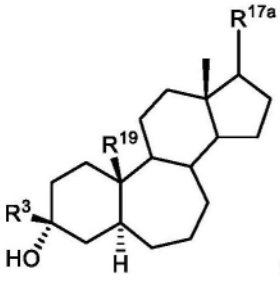
(III-Ic)。

[0100] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[0101] 

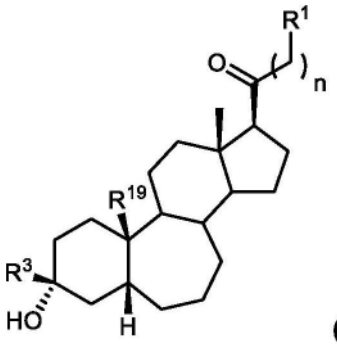
(III-Id)。

[0102] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[0103] 

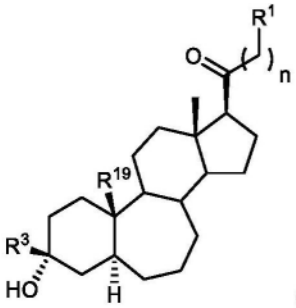
(III-Ie)。

[0104] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[0105] 

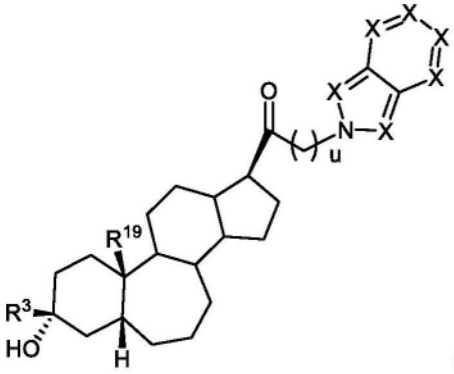
(III-If)。

[0106] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

[0107] 

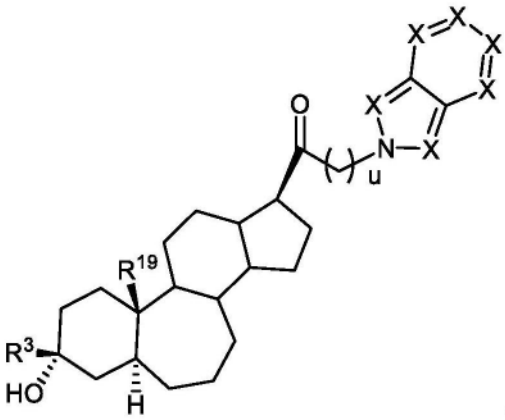
(III-Ig)。

[0108] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

[0109] 

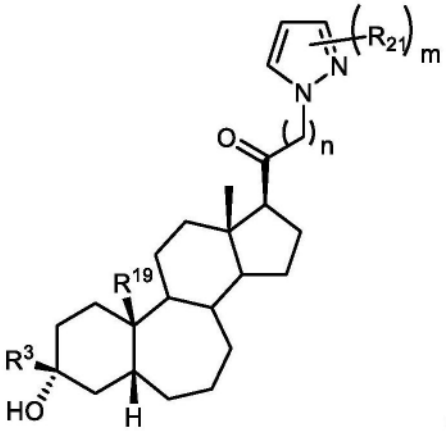
(III-Ih)。

[0110] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

[0111] 

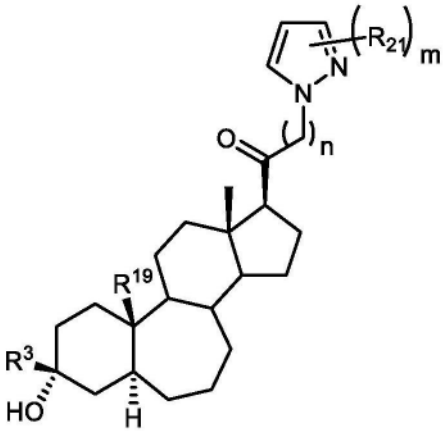
(III-Ii)。

[0112] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[0113] 

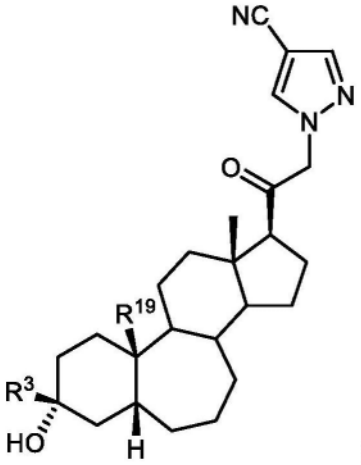
(III-Ij)。

[0114] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[0115] 

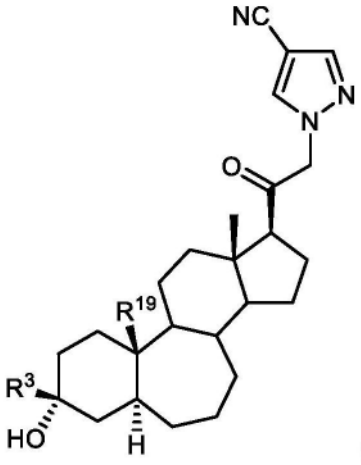
(III-Ik)。

[0116] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0117] 

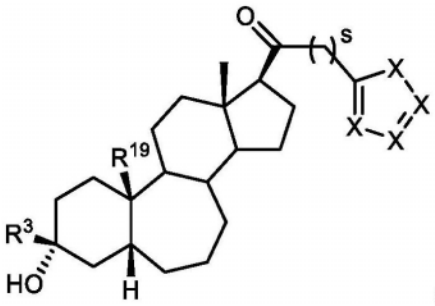
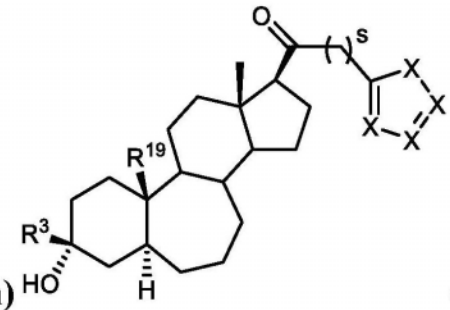
(III-IL)。

[0118] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

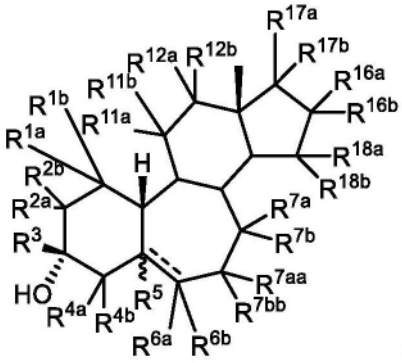
[0119] 

(III-Im)。

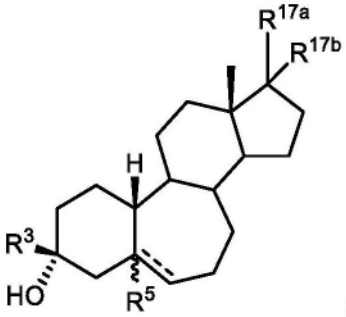
[0120] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-In)或式(III-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[0121]  (III-In)  (III-Io)。

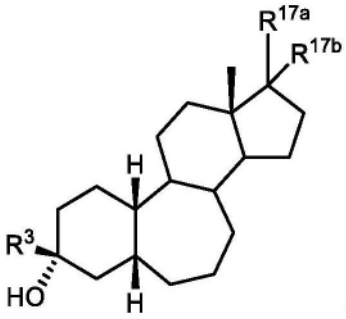
[0122] 在一个方面中,本文提供的是式(III-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[0123]  (III-II)。

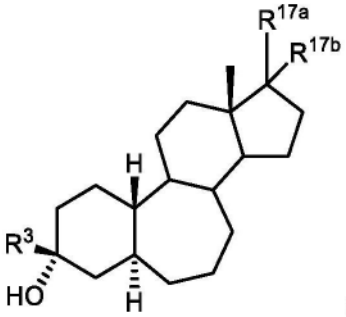
[0124] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[0125]  (III-IIa)。

[0126] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

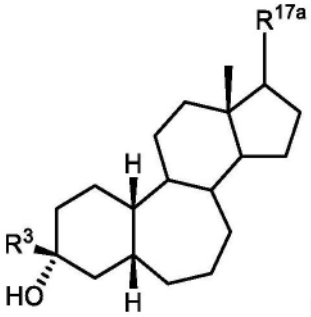
[0127]  (III-IIb)。

[0128] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0129] 

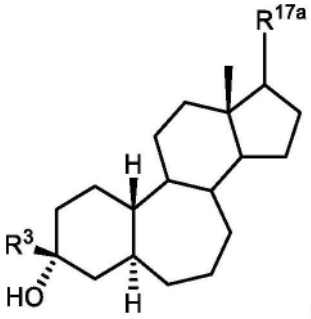
(III-IIc)。

[0130] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[0131] 

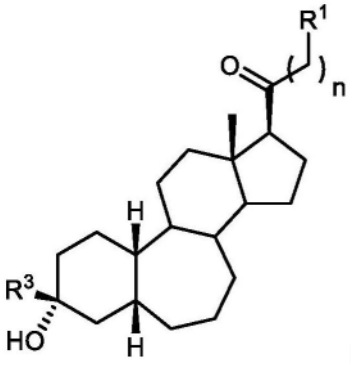
(III-IId)。

[0132] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[0133] 

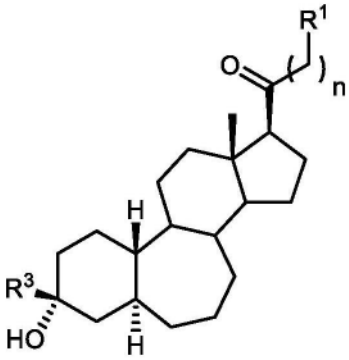
(III-IIe)。

[0134] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[0135] 

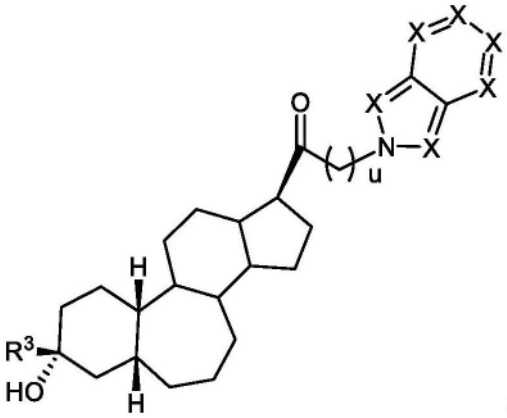
(III-IIf)。

[0136] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIg)化合物或其药学上可接受的盐:

[0137] 

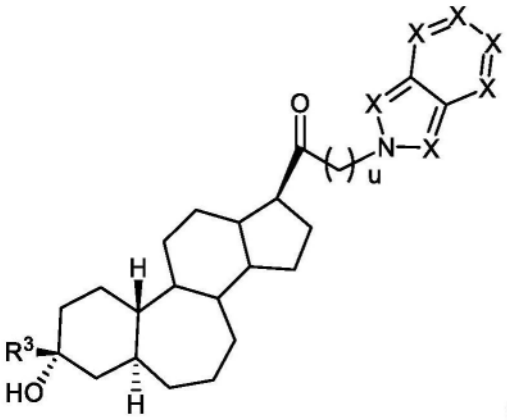
(III-IIg)。

[0138] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

[0139] 

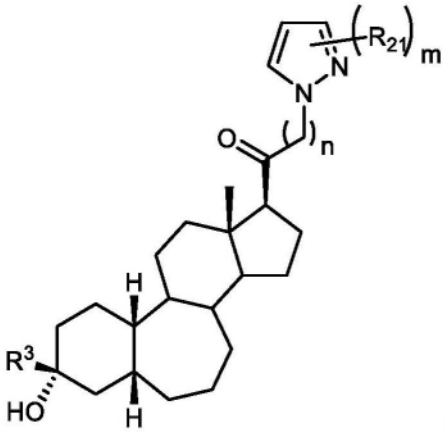
(III-IIh)。

[0140] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

[0141] 

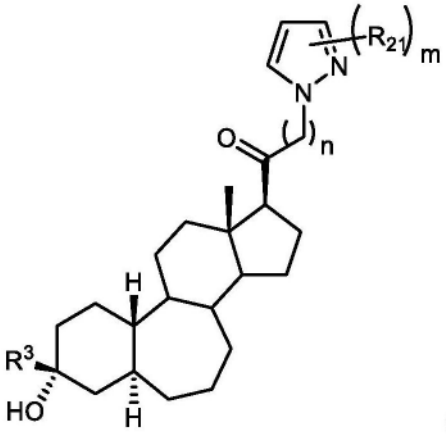
(III-IIi)。

[0142] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[0143] 

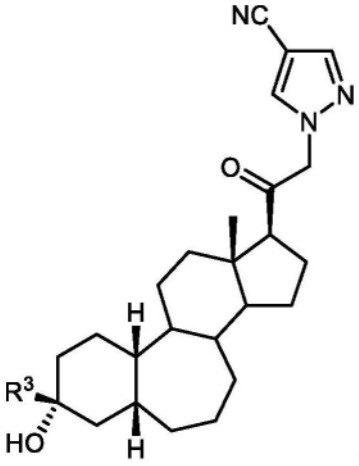
(III-IIj)。

[0144] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[0145] 

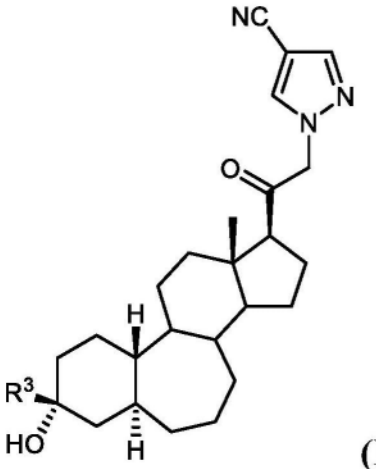
(III-IIk)。

[0146] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0147] 

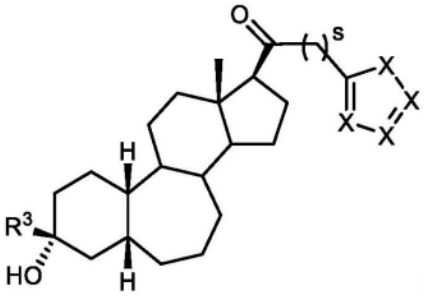
(III-IIL)。

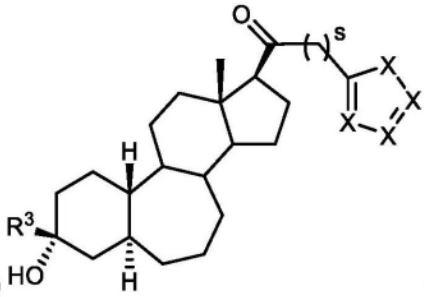
[0148] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

[0149] 

(III-IIm)。

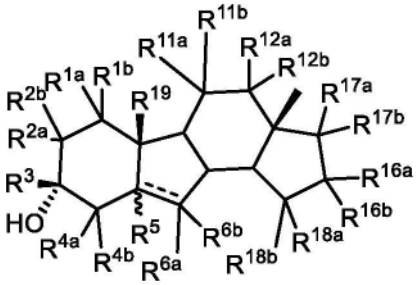
[0150] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIn)或式(III-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[0151] 

(III-IIn) 

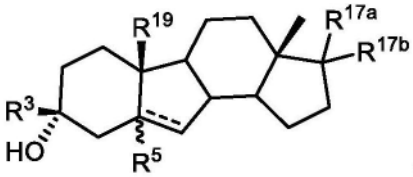
(III-IIo)。

[0152] 在一个方面中,本文提供的是式(IV-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0153] 

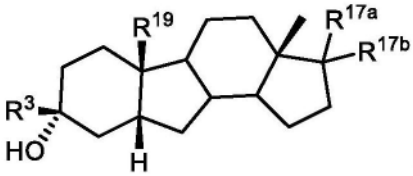
(IV-I)。

[0154] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[0155] 

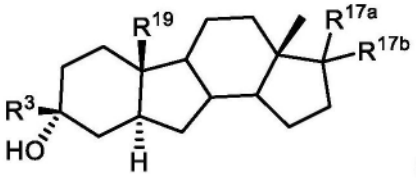
(IV-Ia)。

[0156] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[0157] 

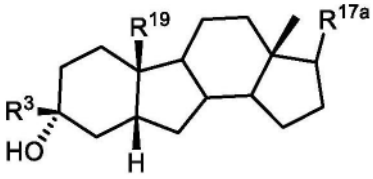
(IV-Ib)。

[0158] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[0159] 

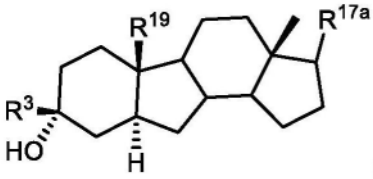
(IV-Ic)。

[0160] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[0161] 

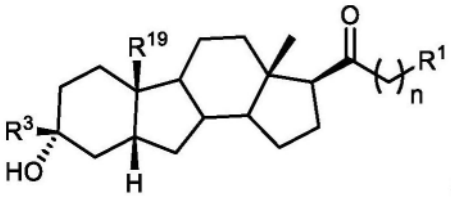
(IV-Id)。

[0162] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[0163] 

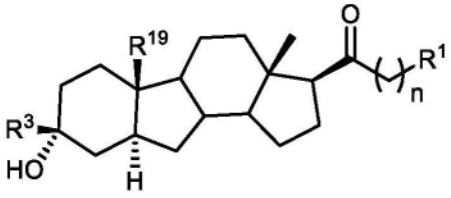
(IV-Ie)。

[0164] 在一些实施方案中,该式(IV-I)化合物是式(IV-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[0165] 

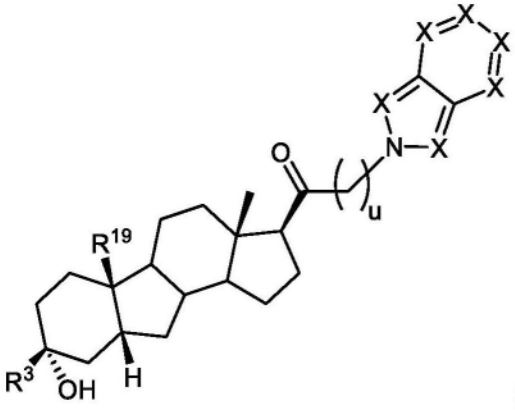
(IV-If)。

[0166] 在一些实施方案中,该式(IV-I)化合物是式(IV-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

[0167] 

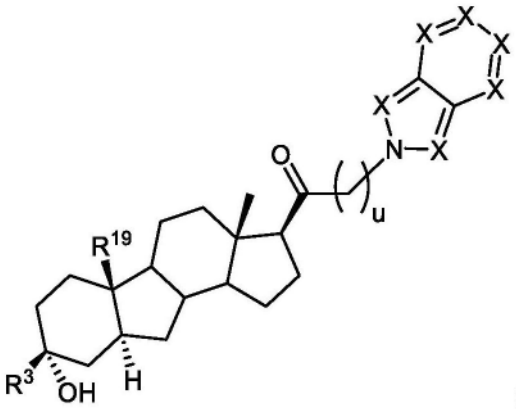
(IV-Ig)。

[0168] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

[0169] 

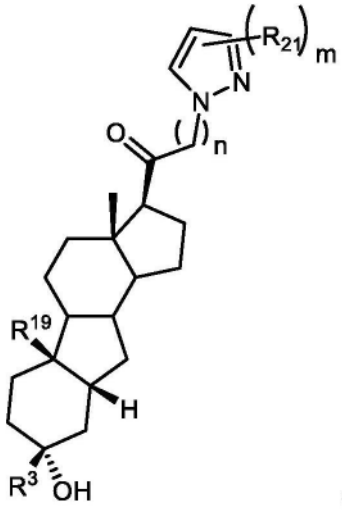
(IV-Ih)。

[0170] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

[0171] 

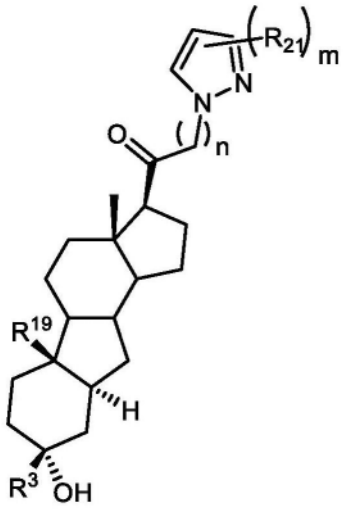
(IV-Ii)。

[0172] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[0173] 

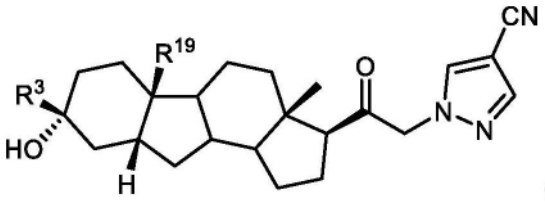
(IV-Ij)。

[0174] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[0175] 

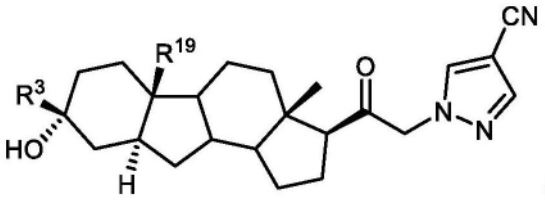
(IV-Ik)。

[0176] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0177] 

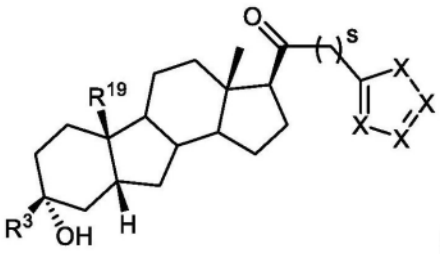
(IV-IL)。

[0178] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

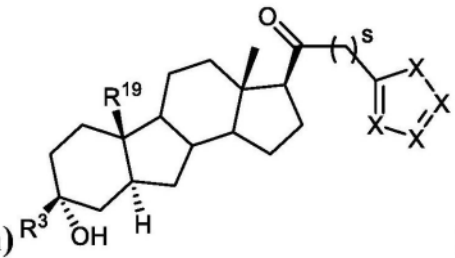
[0179] 

(IV-Im)。

[0180] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-In)或式(IV-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

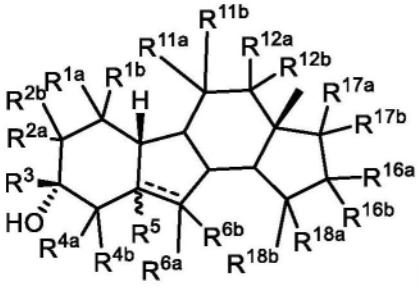
[0181] 

(IV-In)



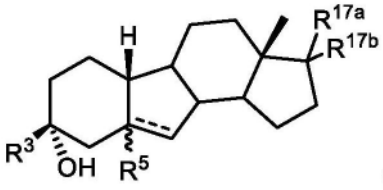
(IV-Io)。

[0182] 在一方面中,本文提供的是式(IV-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[0183] 

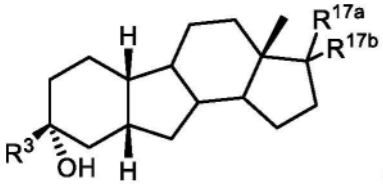
(IV-II)。

[0184] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[0185] 

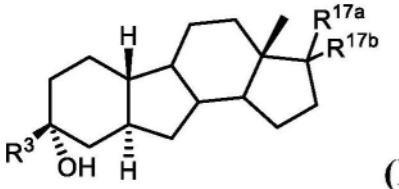
(IV-IIa)。

[0186] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0187] 

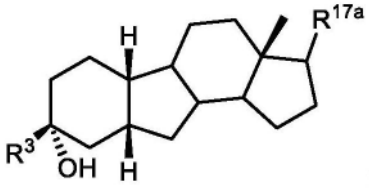
(IV-IIb)。

[0188] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0189] 

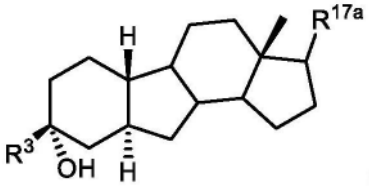
(IV-IIc)。

[0190] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[0191] 

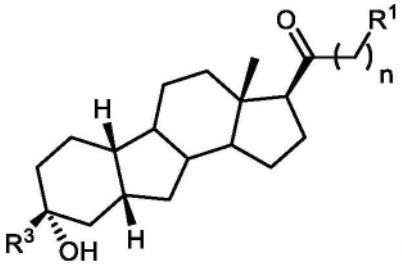
(IV-IId)。

[0192] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[0193] 

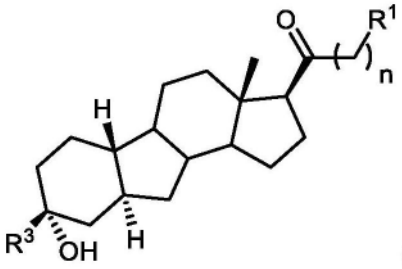
(IV-IIe)。

[0194] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[0195] 

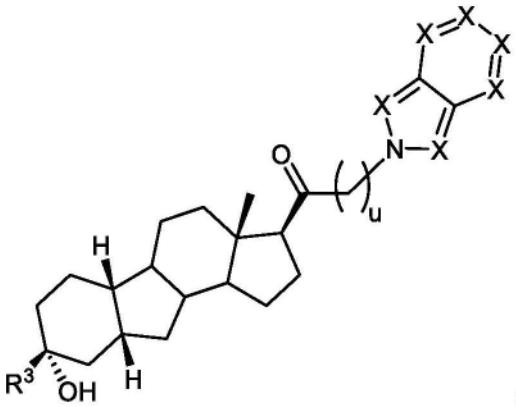
(IV-IIf)。

[0196] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIg)化合物或其药学上可接受的盐:

[0197] 

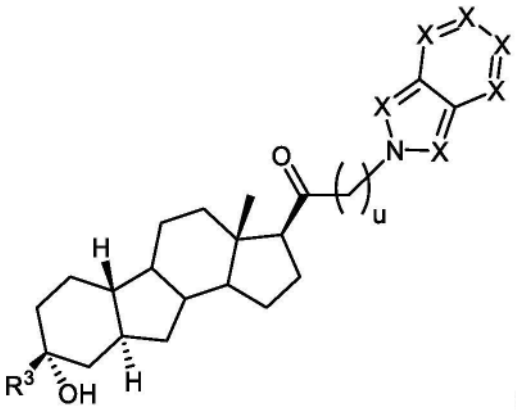
(IV-IIg)。

[0198] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

[0199] 

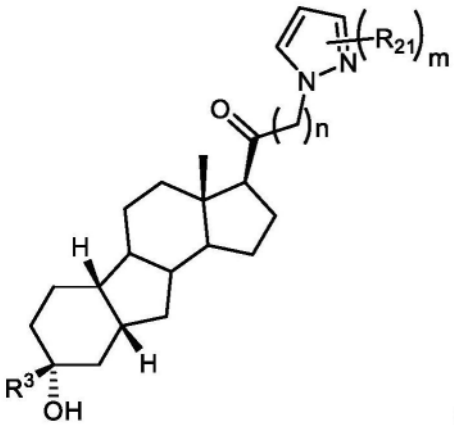
(IV-IIh)。

[0200] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

[0201] 

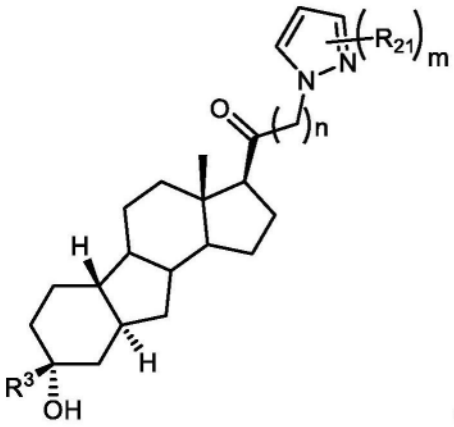
(IV-IIi)。

[0202] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[0203] 

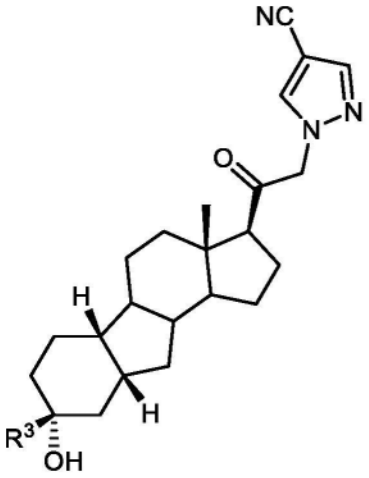
(IV-IIj)。

[0204] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[0205] 

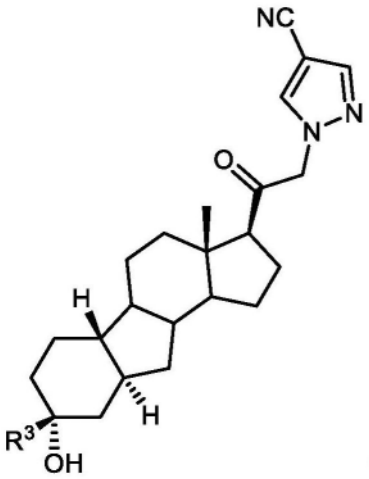
(IV-IIk)。

[0206] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0207] 

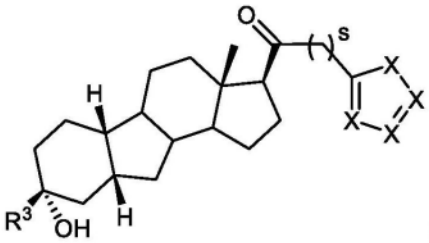
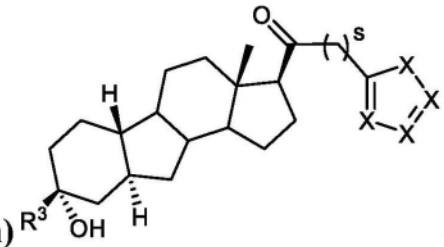
(IV-IIL)。

[0208] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

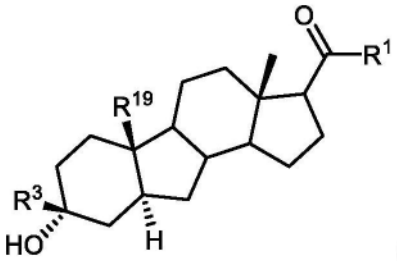
[0209] 

(IV-IIm)。

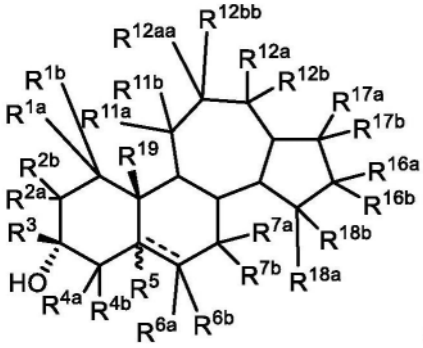
[0210] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIn)或式(IV-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[0211]  (IV-IIn)  (IV-IIo)。

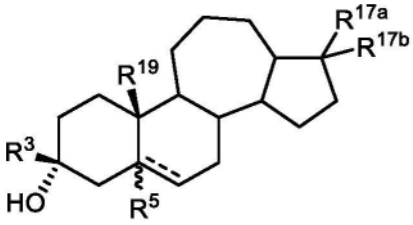
[0212] 在一个方面中,本文提供的是式(IV-III)化合物或其药学上可接受的盐:

[0213]  (IV-III)。

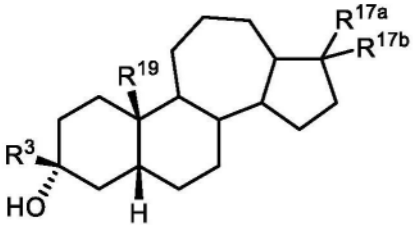
[0214] 在一个方面中,本文提供的是式(V-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0215]  (V-I)。

[0216] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

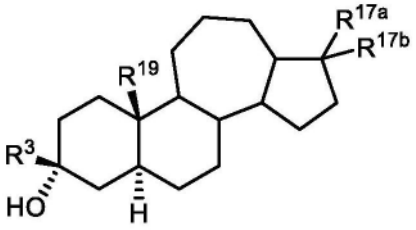
[0217]  (V-Ia)。

[0218] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[0219] 

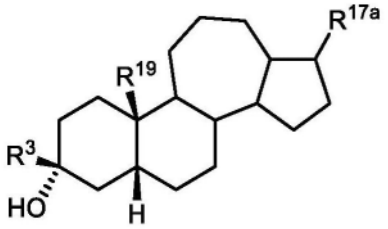
(V-Ib)。

[0220] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[0221] 

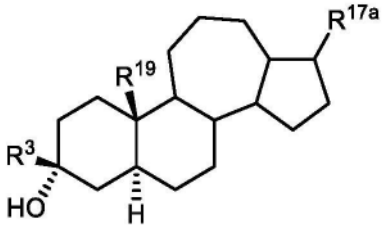
(V-Ic)。

[0222] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[0223] 

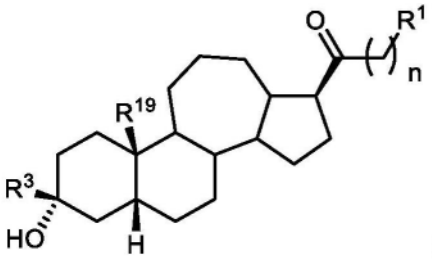
(V-Id)。

[0224] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[0225] 

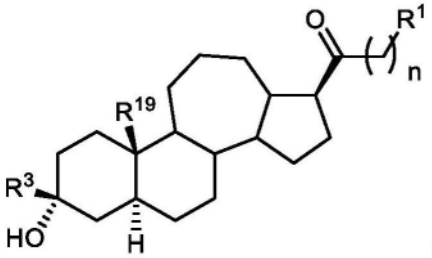
(V-Ie)。

[0226] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[0227] 

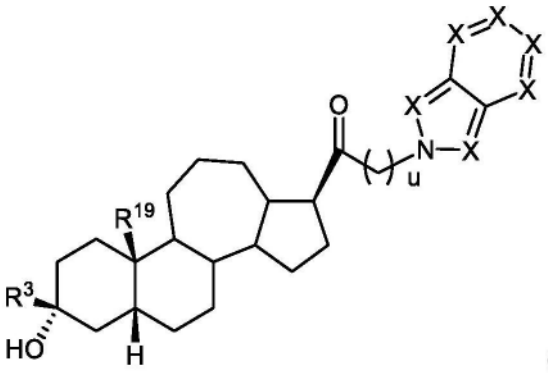
(V-If)。

[0228] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

[0229] 

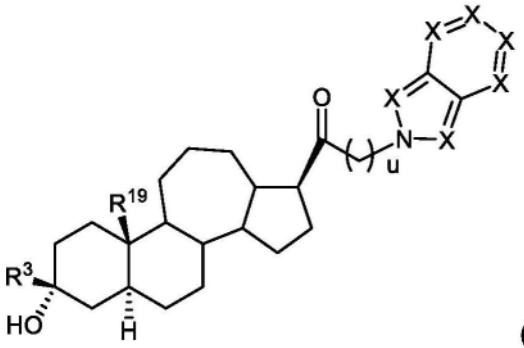
(V-Ig)。

[0230] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

[0231] 

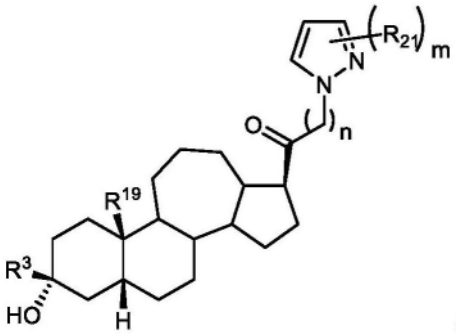
(V-Ih)。

[0232] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

[0233] 

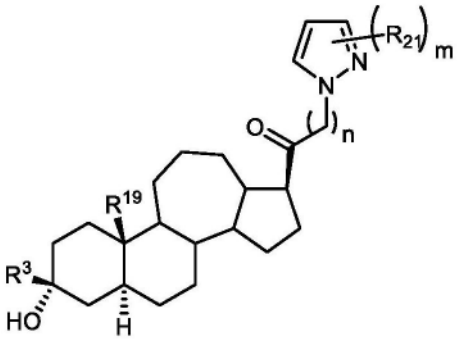
(V-Ii)。

[0234] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[0235] 

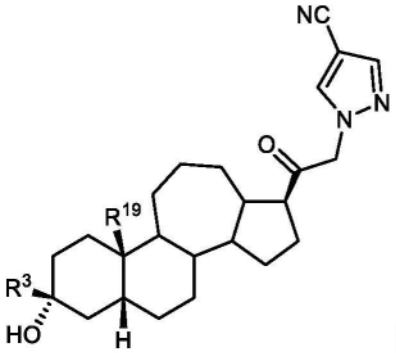
(V-Ij)。

[0236] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[0237] 

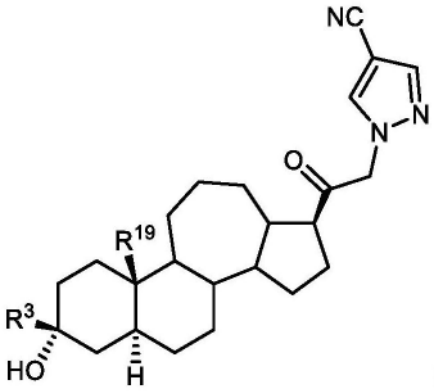
(V-Ik)。

[0238] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0239] 

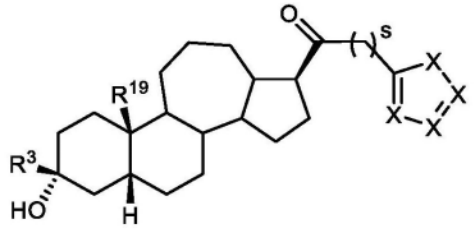
(V-IL)。

[0240] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

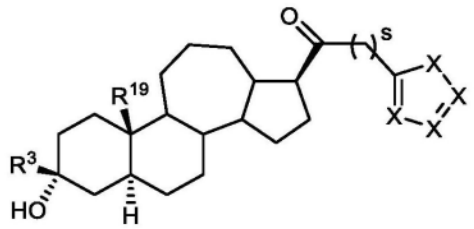
[0241] 

(V-Im)。

[0242] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-In)或式(V-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

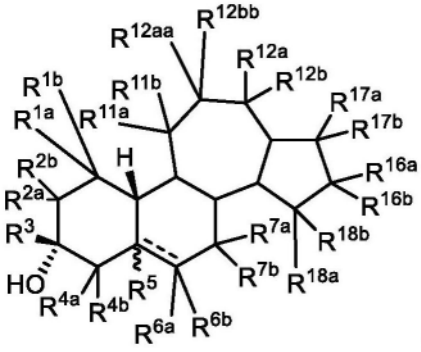
[0243] 

(V-Io)



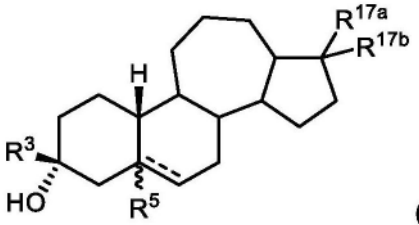
(V-In)。

[0244] 在一个方面中,本文提供的是式(V-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[0245] 

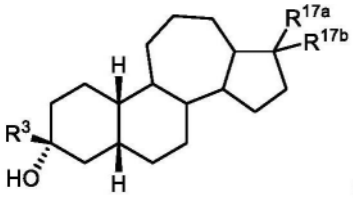
(V-II)。

[0246] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[0247] 

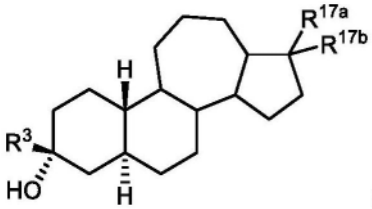
(V-IIa)。

[0248] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0249] 

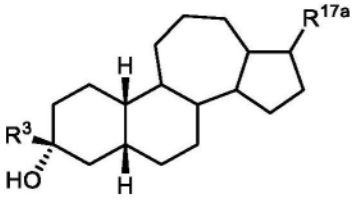
(V-IIb)。

[0250] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0251] 

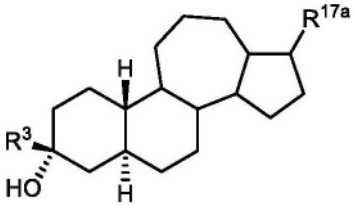
(V-IIc)。

[0252] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[0253] 

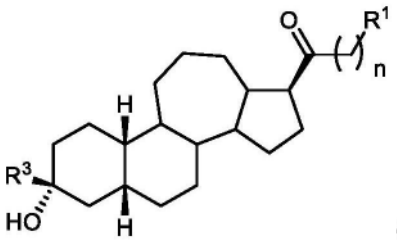
(V-IId)。

[0254] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[0255] 

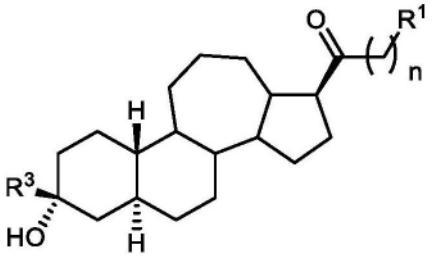
(V-IIe)。

[0256] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[0257] 

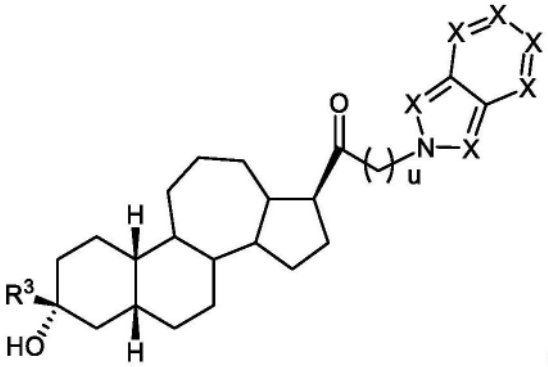
(V-IIf)。

[0258] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIg)化合物或其药学上可接受的盐:

[0259] 

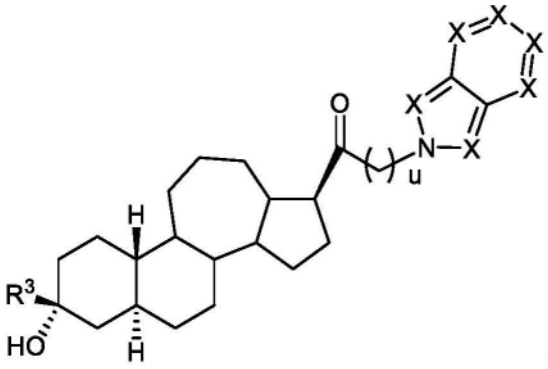
(V-IIg)。

[0260] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

[0261] 

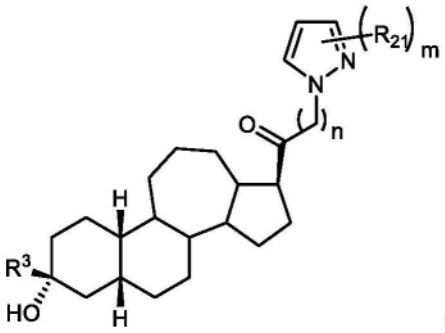
(V-IIh)。

[0262] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

[0263] 

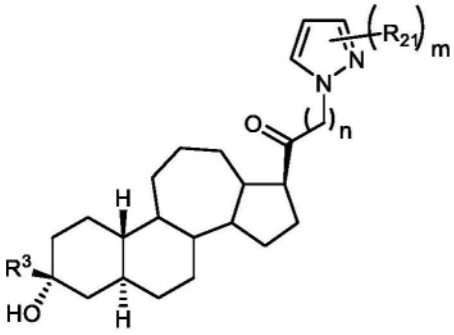
(V-IIi)。

[0264] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[0265] 

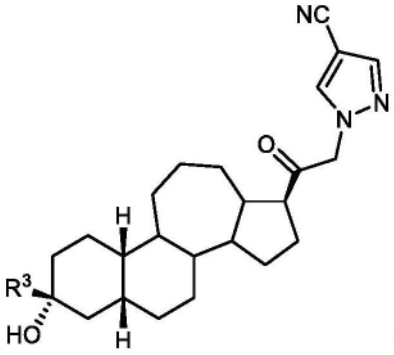
(V-IIj)。

[0266] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[0267] 

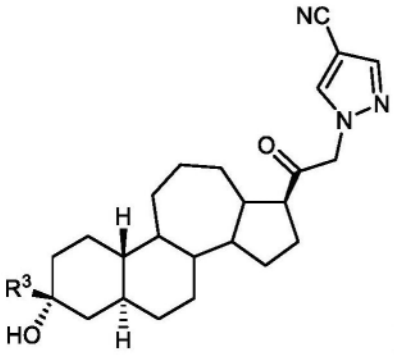
(V-IIk)。

[0268] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0269] 

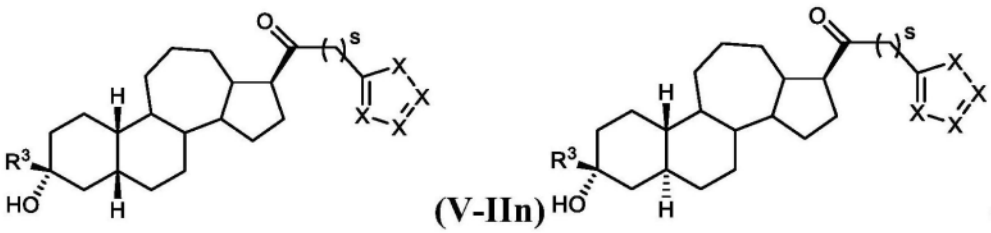
(V-IIL)。

[0270] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

[0271] 

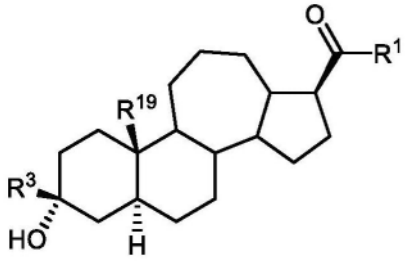
(V-IIm)。

[0272] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIn)或式(V-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[0273] 

(V-IIn) (V-IIo)。

[0274] 在一个方面中,本文提供的是式(V-III)化合物或其药学上可接受的盐:

[0275] 

(V-III)。

[0276] 在一些实施方案中,药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0277] 在一些实施方案中,本文提供的是在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述CNS相关疾病选自睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。在一些实施方案中,所述CNS相关疾病是抑郁症。在一些实施方案中,所述CNS相关疾病是产后抑郁症。在一些实施方案中,所述CNS相关疾病是重度抑郁症。在一些实施方案中,该重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在一些实施方案中,该重度抑郁症是严重的重度抑郁症。

[0278] 在一些实施方案中,该化合物选自本文表I-1、表I-2、表I-3、表II-1、表III-1、表IV-1、表V-1中鉴定的化合物。

[0279] 在一个方面中,本文提供的是本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物)的药学上可接受的盐。

[0280] 在一个方面中,本文提供的是药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本发明的化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在某些实施方案中,本发明的化合物以治疗有效量提供。在某些实施方案中,本发明的化合物以预防有效量提供。

[0281] 在某些实施方案中,本文描述的本发明化合物充当GABA调节剂,例如,以正的或负的方式影响$GABA_A$受体。作为中枢神经系统(CNS)的兴奋性的调节剂,当通过它们调节$GABA_A$受体的能力介导时,预期这样的化合物具有CNS活性。

[0282] 因此,在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的本发明化合物。在某些实施方案中,CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病是抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病是产后抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病是重度抑郁症。在某些实施方案中,该重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在某些实施方案中,该重度抑郁症是严重的重度抑郁症。在某些实施方案中,口服、皮下、静脉内或肌肉内给药所述化合物。在某些实施方案中,口服给药所述化合物。在某些实施方案中,长期给药所述化合物。在某些实施方

案中,连续给药例如通过连续静脉输注给药所述化合物。

[0283] 本发明的某些实施方案的详细描述

[0284] 如本文一般描述的,本发明提供了设计成例如用作GABA调节剂的化合物。在某些实施方案中,预期此类化合物可用作治疗CNS相关疾病(例如,本文所述的疾病例如抑郁症如产后抑郁症或重度抑郁症)的治疗剂。

[0285] 定义

[0286] 化学定义

[0287] 下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics第75版的封面内页的CAS版本的元素周期表确定,且具体官能团通常如其中所描述的那样定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体官能部分和反应性描述于如下中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0288] 异构体,例如立体异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明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描述的化合物。

[0289] “立体异构体”:还将理解,具有相同分子式但在它们的原子键合的性质或次序或者它们的原子的空间排列方面不同的化合物被称为“异构体”。在它们的原子的空间排列方面不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,且彼此是不可重叠的镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有非对称中心,例如,其键合至四个不同的基团时,可存在一对对映异构体。对映异构体可以其非对称中心的绝对构型为特征,并通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则、或者通过分子旋转偏振光的平面的方式来描述,且被称为右旋的或左旋的(即,分别称为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0290] 如本文所用,纯的对映异构体化合物基本上没有该化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,“S”形式的化合物基本上没有“R”形式的化合物,因此,为“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯的”或“纯的对映异构体”表示该化合物包含多于75重量%、多于80重量%、多于85重量%、多于90重量%、多于91重量%、多于92重量%、多于93重量%、多于94重量%、多于95重量%、多于96重量%、多于97重量%、多于98重量%、多于98.5重量%、多于99重量%、多于99.2重量%、多于99.5重量%、多于99.6重量%、多于99.7重量%、多于99.8重量%或多于99.9重量%的对映异构体。在某

些实施方案中,该重量是基于化合物所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0291] 如本文所用,术语“非对映异构体纯度”是指具有所示绝对立体化学的化合物的量,表示为所示化合物及其非对映异构体的总量的百分比。术语“非对映异构体纯的”是指该化合物包含大于75重量%、大于80重量%、大于85重量%、大于90重量%、大于91重量%、大于92重量%、大于93重量%、大于94重量%、大于95重量%、大于96重量%、大于97重量%、大于98重量%、大于98.5重量%、大于99重量%、大于99.2重量%、大于99.5重量%、大于99.6重量%、大于99.7重量%、大于99.8重量%或大于99.9重量%的非对映异构体。测定非对映异构体和对映异构体纯度的方法是本领域众所周知的。非对映异构体纯度可以通过能够定量区分化合物及其非对映异构体的任何分析方法(例如高效液相色谱法(HPLC))来测定。

[0292] 在本文提供的组合物中,对映异构体纯的化合物可与其它活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的R-化合物。在某些实施方案中,基于化合物的总重量,该组合物中的该对映异构体纯的R-化合物可,例如,包含至少约95重量%R-化合物和至多约5重量%S-化合物。例如,包含对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的S-化合物。在某些实施方案中,基于化合物的总重量,该组合物中的该对映异构体纯的S-化合物可,例如包含至少约95重量%S-化合物和至多约5重量%R-化合物。在某些实施方案中,该活性成分可与少量赋形剂或载体一起配制或不与它们一起配制。

[0293] 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))。作为实例,“类似物”意指一个(种)类似物或超过一个(种)类似物。

[0294] 当列出数值范围时,它包括每个值和在所述范围内的子范围。例如“C_{1-6}烷基”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0295] 下列术语意图具有下面随其提供的含义,并且在理解本发明的说明书和预期范围中是有用的。

[0296] 烷基”是指具有1-20个碳原子的直链或支链的饱和烃基的基团(“C_{1-20}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-12个碳原子(“C_{1-12}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-10个碳原子(“C_{1-10}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-9个碳原子(“C_{1-9}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-8个碳原子(“C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-7个碳原子(“C_{1-7}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-6个碳原子(“C_{1-6}烷基”,在本文中也称作“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-5个碳原子(“C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-4个碳原子(“C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-3个碳原子(“C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-2个碳原子(“C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2-6个碳原子(“C_{2-6}烷基”)。C_{1-6}烷基的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基的额外实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另外指明,否则烷基在每种情况下独立地为任选取代的,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”)。在某些实施方案中,烷基为未取代的C_{1-10}烷基(例如,$-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基为取代的C_{1-10}烷基。通常的烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、iPr($-CH(CH_3)_2$)、nPr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0297] “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($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)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($-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$)、取代的亚乙基($-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$)、取代的亚丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$)等。当对于特定的亚烷基提供碳的范围或数量时,应理解该范围或数量是指直链碳二价链中的碳的范围或数量。亚烷基可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或未取代。

[0298] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)以及任选一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2、3或4个碳-碳叁键)的直链或支链烃基团(“C_{2-20}烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含有任何叁键。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如,在2-丁烯基中)或端部(例如,在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的实例包括:乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的实例包括:上述的C_{2-4}烯基,以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其它实例包括:庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另外指明,否则烯基在每种情况下独立地为任选取代的,即未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代的(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,所述烯基是未取代的C_{2-10}烯基。在某些实施方案中,所述烯基是取代的C_{2-10}烯基。

[0299] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2、3或4个碳-碳叁键)以及任选一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基团(“C_{2-20}炔基”)。在某些实施方案中,炔基不包含任何双键。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C_2炔基”)。一个或多个碳-碳叁键可以在内部(例如,在2-丁炔基中)或端部(例如,在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基的实例包括但不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、

2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。C_{2-6}烯基的实例包括上述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另外指明,否则炔基在每种情况下独立地为任选取代的,即未取代的("未取代的炔基")或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)取代的("取代的炔基")。在某些实施方案中,所述炔基是未取代的C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,所述炔基是取代的C_{2-10}炔基。

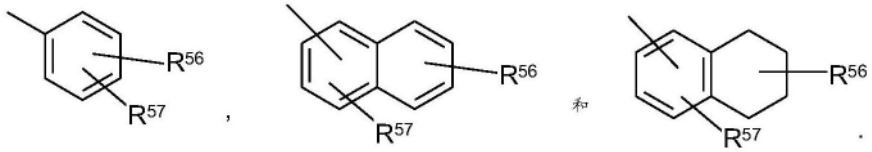
[0300] 如本文中所使用的术语"杂烷基"是指在母体链内进一步包含一个或多个(例如,1、2、3、或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文中所定义的烷基,其中所述一个或多个杂原子插入到母体碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入到碳原子和母体分子之间,即连接点之间。在某些实施方案中,杂烷基是指具有1-10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团("杂C_{1-10}烷基")。在一些实施方案中,杂烷基为具有1-9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团("杂C_{1-9}烷基")。在一些实施方案中,杂烷基为具有1-8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团("杂C_{1-8}烷基")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。在一些实施方案中,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")。除非另外指明,否则杂烷基在每种情况下独立地为未取代的("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")。在某些实施方案中,杂烷基为未取代的杂C_{1-10}烷基。在某些实施方案中,杂烷基为取代的杂C_{1-10}烷基。

[0301] "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("C_{6-14}芳基")。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子("C_6芳基";例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子("C_{10}芳基";例如,萘基例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子("C_{14}芳基";例如,蒽基)。"芳基"还包括其中如上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,碳原子的数量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:苯并苊、苊烯、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、䓛、苯、䓛、晕苯、荧蒽、芴、并六苯、己芬、己搭烯、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、并八苯、辛芬、辛搭烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、芘、非那烯、菲、芘、七曜烯、苝、皮蒽、玉红省、苯并菲和联三萘。特别地,芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另外指明,芳基在每种情况下独立地为任选取代的,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")。在某些实施方案中,芳基为未取代的C_{6-14}芳基。在某些实施方案中,芳基为取代的C_{6-14}芳基。

[0302] 在某些实施方案中,芳基被选自卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_8

烷氧基和氨基的基团的一个或多个取代。

[0303] 代表性的取代的芳基的实例包括以下：

[0304] 

[0305] 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。

[0306] “稠合的芳基”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。

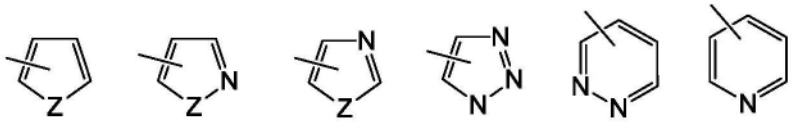
[0307] “杂芳基”是指具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的4n+2芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中，在化合价允许时，连接点可为碳或氮原子。杂芳基双环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系，其中连接点在杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数量继续表示杂芳基环体系中环成员的数量。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系，其中连接点在芳基或杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数量表示稠合(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，吲哚基、喹啉基、咔唑基等)，连接点可在任何一个环上，即带有杂原子的环(例如，2-吲哚基)或不包含杂原子的环(例如，5-吲哚基)。

[0308] 在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外指明，杂芳基在每种情况下独立地为任选取代的，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”)。在某些实施方案中，杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中，杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

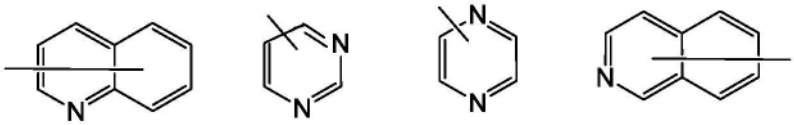
[0309] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基非限制地包括吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基非限制地包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻

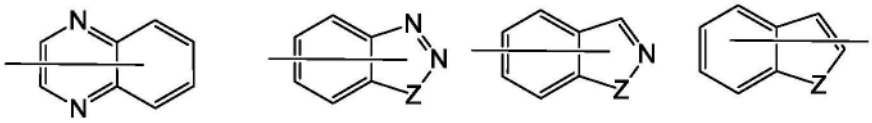
唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基非限制地包括三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基非限制地包括四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基非限制地包括吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基非限制地包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基分别非限制地包括三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基非限制地包括氮杂䓬基、氧杂䓬基和硫杂䓬基。示例性的5,6-双环杂芳基非限制地包括吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、中氮茚基和嘌呤基。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。

[0310] 代表性的杂芳基的实例包括以下：



[0311]





[0312] 其中各Y选自羰基、N、NR^{65}、O和S；和R^{65}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。

[0313] “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(“C_{3-10}碳环基”)和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中，碳环基具有3-8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3-6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3-6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5-10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。示例性的C_{3-6}碳环基非限制地包括环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的C_{3-8}碳环基非限制地包括上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚基(C_7)、双环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性的C_{3-10}碳环基非限制地包括上述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。如前述实例说明的，在某些实施方案中，碳环基为单环的(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系例如双环体系(“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，碳的数量继续表示碳环体

系中的碳的数量。除非另外指明,碳环基在每种情况下独立地为任选取代的,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”)。在某些实施方案中,碳环基为未取代的C_{3-10}碳环基。在某些实施方案中,碳环基为取代的C_{3-10}碳环基。

[0314] 在一些实施方案中,“碳环基”为具有3-10个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C_{3-10}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-8个环碳原子(“C_{3-8}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-6个环碳原子(“C_{3-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-6个环碳原子(“C_{5-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-10个环碳原子(“C_{5-10}环烷基”)。C_{5-6}环烷基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_{3-6}环烷基的实例包括上述C_{5-6}环烷基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}环烷基的实例包括上述C_{3-6}环烷基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另外指明,环烷基在每种情况下独立地为未取代的(“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”)。在某些实施方案中,环烷基为未取代的C_{3-10}环烷基。在某些实施方案中,环烷基为取代的C_{3-10}环烷基。

[0315] “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,环成员的数量继续表示在杂环基环体系中环成员的数量。除非另外指明,杂环基在每种情况下独立地为任选取代的,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”)。在某些实施方案中,杂环基为未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基为取代的3-10元杂环基。

[0316] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

[0317] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thioreny1)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂环戊基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性

6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianyl)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环己烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。与C_6芳基环稠合的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0318] “含氮的杂环基”意指包含至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团,例如但不限于,吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、吖丁啶、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。具体的实例包括吖丁啶、哌啶酮和哌嗪酮。

[0319] “杂”当用于描述化合物或存在于化合物上的基团时,是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。杂可应用于上述任何烃基:例如,烷基如杂烷基,环烷基如杂环基,芳基如杂芳基,环烯基如环杂烯基等,其具有1至5个杂原子,特别是1至3个杂原子。

[0320] “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、或者取代或未取代的杂芳基。“烷酰基”为其中R^{20}为不是氢的酰基基团。代表性的酰基包括但不限于甲酰基(-CHO)、乙酰基(-C(=O)CH_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。在某些实施方案中,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、芳基烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,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。

[0321] “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、或者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。

[0322] 在某些实施方案中,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、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、巯基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)$_2$-和芳基-S(O)$_2$-。示例性的‘取代的烷氧基’包括但不限于-O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-O-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟

基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。具体的示例性的‘取代的烷氧基’为-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-环丙基、-OCH_2CH_2OH和-$OCH_2CH_2NMe_2$。

[0323] “氨基”是指基团-NH_2。

[0324] “氧代基”是指-C(=O)-。

[0325] “取代的氨基”是指式-$N(R^{38})_2$的氨基,其中R^{38}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、或氨基保护基,其中R^{38}的至少一个不为氢。在某些实施方案中,每个R^{38}独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基、或C_3-C_{10}环烷基;或被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基;被卤素或羟基取代的C_3-C_8烯基;被卤素或羟基取代的C_3-C_8炔基、或-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)、或-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t为0-8的整数,其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代;或者两个R^{38}基团结合以形成亚烷基。

[0326] 示例性的“取代的氨基”包括但不限于-NR^{39}-C_1-C_8烷基、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基),其中t为0-4的整数,例如1或2,每个R^{39}独立地代表H或C_1-C_8烷基;和存在的任何烷基可自身被卤素、取代或未取代的氨基、或羟基取代;和存在的任何芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可自身被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑惑,术语‘取代的氨基’包括基团烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基、和取代的二烷基氨基,如下面所定义的。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基两者。

[0327] “羧基”是指基团-C(O)OH。

[0328] “氰基”是指基团-CN。

[0329] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤素基团是氟或氯。

[0330] “卤代烷基”是指其中烷基被一个或多个卤素取代的烷基基团。典型的卤代烷基基团包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基、二氯甲基、二溴乙基、三溴甲基、四氟乙基等。

[0331] “羟基”是指基团-OH。

[0332] “硝基”是指基团-NO_2。

[0333] “硫酮基”是指基团=S。

[0334] 本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选取代的基团(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”,是指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基取代,例如,在取代时产生稳定的化合物的取代基,例如,不自发地进行转变(例如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另外指明,否则,“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一个以上的位置被取代时,在每个位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”包括用有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定化合物的本文描述的任何取代基)进行的取代。本发明考虑了任何和所有这样的组合以便获得稳定的化合物。为了本发明的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文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。

[0335] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3{}^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO_2R^{aa}、-C(=O)$N(R^{bb})_2$、-OC(=O)$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C$(=O)R^{aa}、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C$(=O)$N(R^{bb})_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-OC(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C$(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-C(=O)$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-SO_2R^{aa}、-SO_2OR^{aa}、-OSO_2R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$-C(=S)$N(R^{bb})_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-OP(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(OR^{cc})_2$、-P(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-OP(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-P(=O)$(NR^{bb})_2$、-OP(=O)$(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P$(=O)$(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P$(=O)$(NR^{bb})_2$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;或者在碳原子上的两个偕氢(geminal hydrogen)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}取代;

[0336] R^{aa}在每种情况下独立地选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0337] R^{bb}在每种情况下独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)$N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})$N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)$N(R^{cc})_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$_2N(R^{cc})_2$、-P(=O)$(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0338] R^{cc}在每种情况下独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{1-10}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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0339] R^{dd}在每种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{ee}、-$ON(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_3{}^+X^-$、-$N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO_2R^{ee}、-C(=O)$N(R^{ff})_2$、-OC(=O)$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C$(=O)R^{ee}、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C$(=O)$N(R^{ff})_2$、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})$N(R^{ff})_2$、-OC(=

$NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$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、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或者两个偕R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S;

[0340] R^{ee}在每种情况下独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0341] R^{ff}在每种情况下独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;和

[0342] R^{gg}在每种情况下独立地为卤素、-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$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$烷基$)$、$-OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、$-OC(NH)NH_2$、$-NHC(NH)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基$)$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、$-Si(C_{1-6}$烷基$)_3$、$-OSi(C_{1-6}$烷基$)_3$-C(=S)N(C_{1-6}烷基$)_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、$C(=S)NH_2$、$-C(=O)S(C_{1-6}$烷基$)$、$-C(=S)SC_{1-6}$烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$烷基、$-P(=O)_2(C_{1-6}$烷基$)$、$-P(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OP(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-OP(=O)(OC_{1-6}$烷基$)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}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^-为抗衡离子。

[0343] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”为带负电的基团,其与阳离子季氨基缔合以保持电中性。示例性的抗衡离子包括卤根离子(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)。

[0344] 在详细描述和权利要求中更详细地描述了这些以及其它示例性的取代基。不旨在以任何方式将本发明限制为以上列出的示例性取代基。

[0345] 其它定义

[0346] 如本文所用,术语“调节”是指GABA受体功能的抑制或增强。“调节剂”(例如,调节剂化合物)可为例如GABA受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0347] “药学上可接受的”是指已被或可被联邦或州政府的管理机构或美国以外的国家

的相应机构批准的,或者在美国药典或用于动物并且尤其人类的其他公认药典中所列出的。

[0348] “药学上可接受的盐”是指在药学上可接受并且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明化合物的盐。特别地,这些盐是无毒的,可为无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体来说,这些盐包括:(1)酸加成盐,用无机酸形成,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或用有机酸形成,所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子代替;或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时所形成的盐。仅举例来说,盐还包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且当所述化合物含有碱性官能团时,为无毒有机或无机酸的盐,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性抗衡离子。这些阳离子示例为钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等。参见例如Berge等,J.Pharm.Sci.(1977)66(1):1-79。

[0349] 术语“前药”旨在涵盖在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂的无治疗活性的化合物。一种制备前药的方法是设计选定的部分,这些部分在生理条件下在目标体内作用部位水解或裂解,释放出所需的分子,从而产生其治疗效果。在某些实施方案中,该前药通过受试者的酶促活性转化。

[0350] 在另一个实施方案中,本发明提供式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物的前药,其中该前药在式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物中所示的C3羟基上包括可裂解的部分。

[0351] “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,因为它们在酸或碱的存在下快速地互变。互变异构的另一实例是苯基硝基甲烷的酸-和硝基-形式,其同样地在酸或碱的存在下形成。互变异构形式可与目的化合物的最佳化学反应性和生物学活性的获得有关。

[0352] 意欲给药的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,如儿童受试者(如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物,如哺乳动物(如灵长类动物(如短尾猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在某些实施方案中,受试者为人类。在某些实施方案中,受试者为非人类动物。

[0353] 在某些实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其

中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0354] 示例性氧保护基包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苄基(Bn)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲烷磺酸酯基(甲磺酸酯基)、和甲苯磺磺酸酯基(Ts)。

[0355] 在某些实施方案中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为巯基保护基)。硫保护基包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。硫保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0356] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基为氨基保护基(在本文中也称作氮保护基团)。氨基保护基包括但不限于$-OH$、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)OR^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-S(=O)_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氨基保护基是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0357] 示例性的氨基保护基包括但不限于酰胺基(例如,$-C(=O)R^{aa}$),其包括但不限于甲酰胺和乙酰胺;氨基甲酸酯基(例如,$-C(=O)OR^{aa}$),其包括但不限于9-芴基甲基氨基甲酸酯基(Fmoc)、叔丁基氨基甲酸酯基(BOC)和苄基氨基甲酸酯基(Cbz);磺酰胺基(例如,$-S(=O)_2R^{aa}$),其包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、甲烷磺酰胺(Ms)和N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)。

[0358] 疾病、障碍和病症在此处可互换使用。

[0359] 如本文所用且除非另作说明,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示当受试者患有指定的疾病、障碍或病症时发生的行动,其降低了疾病、障碍或病症的严重性,或阻碍或延缓了疾病、障碍或病症的发展。在一个替代的实施方案中,本发明预期在受试者开始患有指定的疾病、障碍或病症之前,将本发明的化合物作为预防剂给药。

[0360] 通常,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量,例如,治疗CNS相关疾病,足以诱导麻醉或镇静的量。本领域技术人员将能够理解,本发明化合物的有效量可根据以下因素改变:期望的生物学终点、化合物的药代动力学、治疗的疾病、给药方式以及受试者的年龄、体重、健康和状况。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

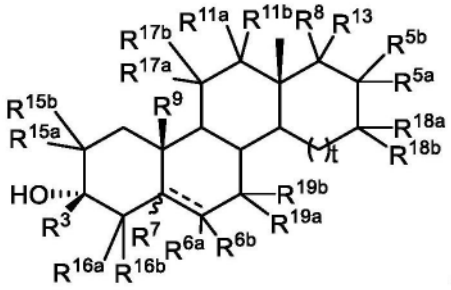
[0361] 如本文所用且除非另作说明,化合物的“治疗有效量”为在疾病、障碍或病症的治疗中足以提供治疗效果或足以延缓或减少与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状的

量。化合物的治疗有效量是指当治疗剂单独使用或与其它疗法组合使用时，在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗效果的量。术语“治疗有效量”可包括改善了总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或者增加了另一治疗剂的疗效的量。

[0362] 如本文所用且除非另作说明，化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症或与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状或避免其复发的量。化合物的预防有效量是指当治疗剂单独使用或与其它试剂组合使用时，在疾病、障碍或病症的预防中提供预防效果的量。术语“预防有效量”可包括改善了总体预防或者增加了另一预防剂的预防效果的量。

[0363] 化合物

[0364] 在一方面中，本文提供的是式(I-I)化合物或其药学上可接受的盐；

[0365] 

(I-I)

[0366] 其中t为1或2；R^7为氢或甲基，或者当------为双键时，R^7不存在；R^3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；R^9为氢或者取代或未取代的烷基；每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{11a}、R^{11b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{18a}、R^{18b}、R^{19a}或R^{19b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{11a}和R^{11b}、R^{15a}和R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{5a}、R^{5b}、R^8和R^{13}各自独立地为氢、卤素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个

R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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^{8}和R^{13}结合以形成氧代(=O)基团,其中当R^{8}和R^{13}结合以形成氧代(=O)基团时,R^{3}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;且其中R^{5a}、R^{5b}、R^{8}和R^{13}中至少一个必须为乙基、取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$C(=O)N(R^{A1})_2$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S-S(=O)_2R^{A2}$、-$S-S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$;其中R^{8}和R^{13}不能同时是甲基;其中------代表单键或双键,条件是如果在环B中存在双键,则R^{6a}或R^{6b}之一和R^{7}不存在。

[0367] 式(I-I):基团R^{15a}和R^{15b}

[0368] 在一些方面中,R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0369] 在一些方面中,R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0370] 在一些方面中,R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0371] 在一些方面中,R^{15a}和R^{15b}都为氢。

[0372] 在一些实施方案中,R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0373] 在一些实施方案中,R^{15a}和R^{15b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素或-OH。

[0374] 在一些实施方案中,R^{15a}或R^{15b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0375] 式(I-I):基团R^{16a}和R^{16b}

[0376] 在一些方面中,R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0377] 在一些方面中,R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷

基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0378] 在一些方面中,R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0379] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}都为氢。在其他实施方案中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0380] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。在一些其他方面中,R^{16a}或R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0381] 式(I-I):基团R^{17a}和R^{17b}

[0382] 在一些实施方案中,R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0383] 在一些另外的实施方案中,R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0384] 在一些方面中,R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}都为氢。

[0385] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0386] 在一些方面中,R^{17a}或R^{17b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0387] 式(I-I):基团R^{18a}和R^{18b}

[0388] 在一些方面中,R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0389] 在一些实施方案中,R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0390] 在一些实施方案中,R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0391] 在一些另外的实施方案中,R^{18a}和R^{18b}都为氢。

[0392] 在一些方面中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0393] 在一些方面中,R^{18a}或R^{18b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0394] 式(I-I):基团R^{19a}和R^{19b}

[0395] 在一些实施方案中,R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0396] 在一些另外的实施方案中,R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0397] 在一些方面中,R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0398] 在一些方面中,R^{19a}和R^{19b}都为氢。

[0399] 在一些方面中,R^{19a}和R^{19b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0400] 在一些方面中,R^{19a}和R^{19b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0401] 在一些方面中,R^{19a}或R^{19b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0402] 式(I-I):基团R^7

[0403] 在一些方面中,R^7为在顺式位置的氢。在一些其他方面中,R^7为在反式位置的氢。在一些实施方案中,R^7为在顺式位置的甲基。在一些另外的实施方案中,R^7为在反式位置的甲基。

[0404] 式(I-I):基团t

[0405] 在一些实施方案中,t为1。

[0406] 在一些实施方案中,t为2。

[0407] 式(I-I):基团R^3

[0408] 在一些实施方案中,R^3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。

[0409] 在一些实施方案中,R^3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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0410] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基。

[0411] 在一些实施方案中,R^3为氢。在一些实施方案中,R^3为取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为未取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为甲基。

[0412] 式(I-I):基团R^9

[0413] 在一些方面中,R^9为氢。

[0414] 在一些实施方案中,R^9为取代的烷基。在一些实施方案中,R^9为未取代的烷基。

[0415] 在一些实施方案中,R^9为甲基。在一些实施方案中,R^9为$-OCH_3$。在一些方面中,R^9为乙基。

[0416] 式(I-I):基团R^{6a}和R^{6b}

[0417] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}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。

[0418] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0419] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷基。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[0420] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为氢。在一些方面中,R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[0421] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[0422] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[0423] 式(I-I):基团R^{11a}和R^{11b}

[0424] 在一些实施方案中,R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0425] 在一些方面中,R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0426] 在一些实施方案中,R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0427] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[0428] 在一些另外的实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0429] 式(I-I):基团R^8和R^{13}

[0430] 在一些方面中,R^8或R^{13}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、

取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0431] 在一些实施方案中，R^8或R^{13}为取代或未取代的烷基、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})$_2$、或-OC(=O)OR^{A1}，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0432] 在一些方面中，R^8或R^{13}为-C(O)R^{A1}，其中R^{A1}为取代的烷基。

[0433] 在一些实施方案中，该烷基被杂芳基取代。

[0434] 在一些另外的实施方案中，该烷基被5元杂芳基取代。

[0435] 式(I-I)：基团R^{5a}和R^{5b}

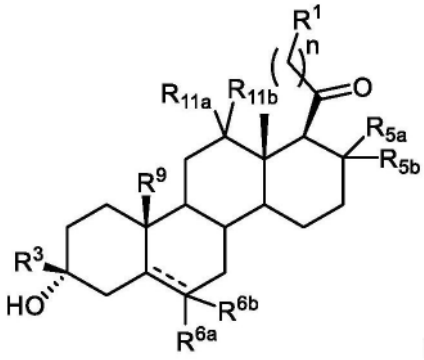
[0436] 在一些方面中，R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、或-OC(=O)OR^{A1}，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0437] 在一些实施方案中，R^{5a}和R^{5b}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、-OR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、或-OC(=O)OR^{A1}，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0438] 在一些方面中，R^{5a}和R^{5b}各自为氢。

[0439] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-Ia)化合物或其药学上可接受的盐；

[0440]

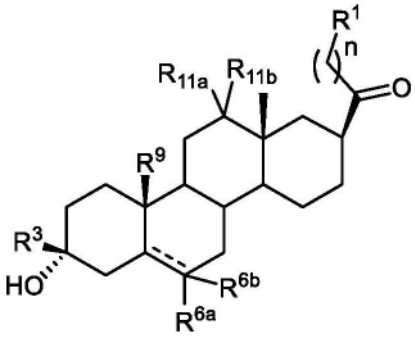


(I-Ia)

[0441] 其中：R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2$$R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2$$R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)$R^{A2}$、-S$O_2$$R^{A2}$、或-S(=O)$_2OR^{A1}$，其中$R^{A1}$在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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;且n为0、1、2或3。

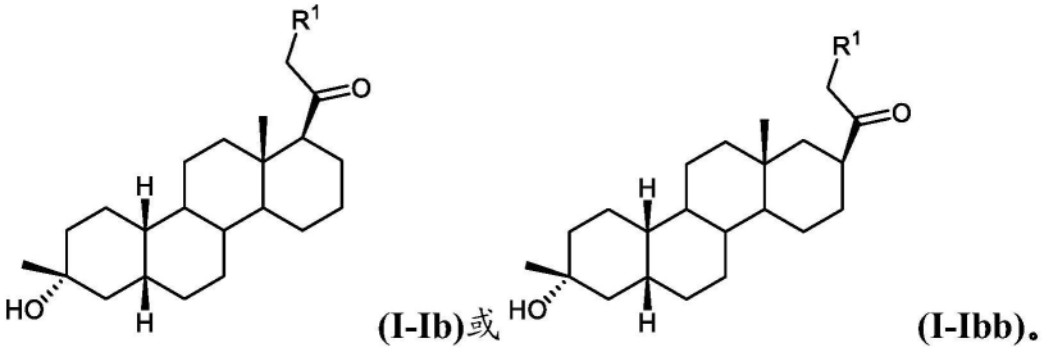
[0442] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Iab)化合物或其药学上可接受的盐;

[0443] 

(I-Iab)

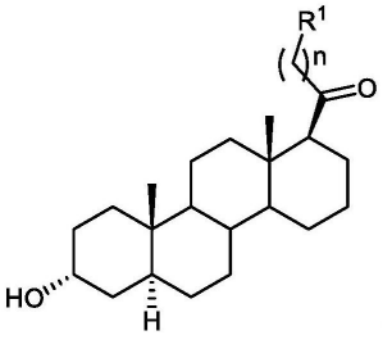
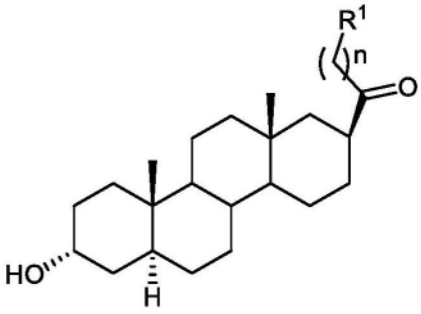
[0444] 其中:R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且n为0、1、2或3。

[0445] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ib)或式(I-Ibb)化合物或其药学上可接受的盐

[0446] 

(I-Ib)或 (I-Ibb)。

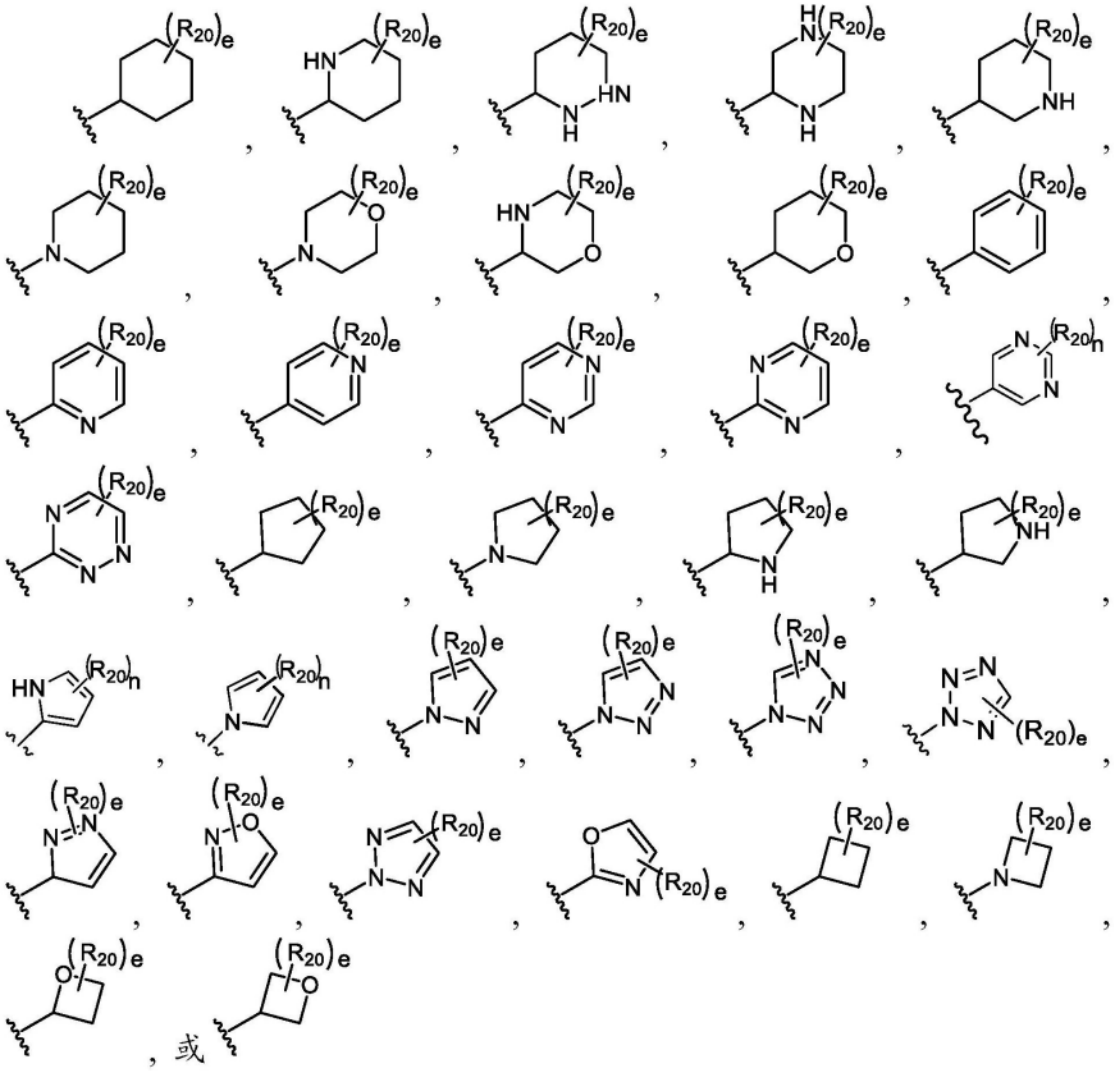
[0447] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ic)或式(I-Icb)化合物或其药学上可接受的盐

[0448]  (I-Ic)或  (I-Icb);

[0449] 其中:R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-S-$S(=O)_2R^{A2}$、-S-$S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且n为0、1、2或3。

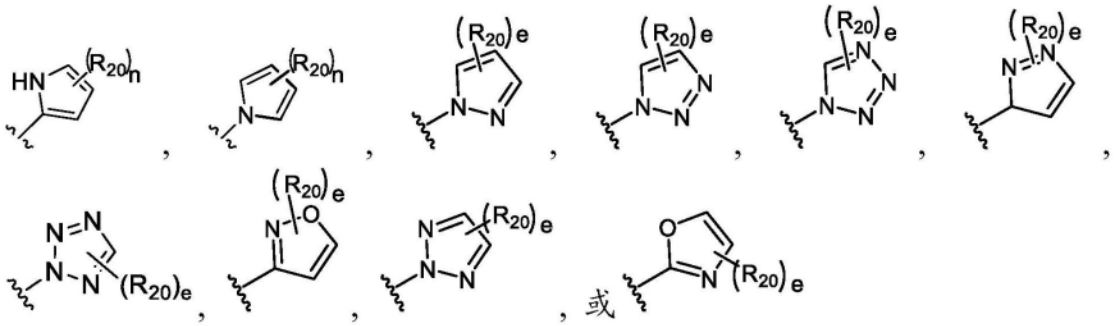
[0450] 在一些实施方案中,R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0451] 在一些实施方案中,R^1为

[0452] 

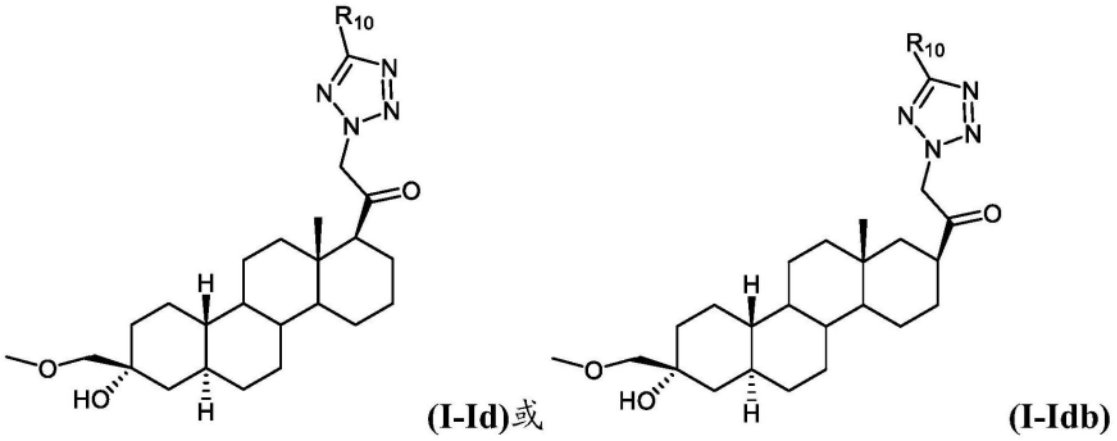
[0453] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基(carbocylyl)、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且n或e为0、1、2、3、4或5。

[0454] 在一些实施方案中,R^1为

[0455] 

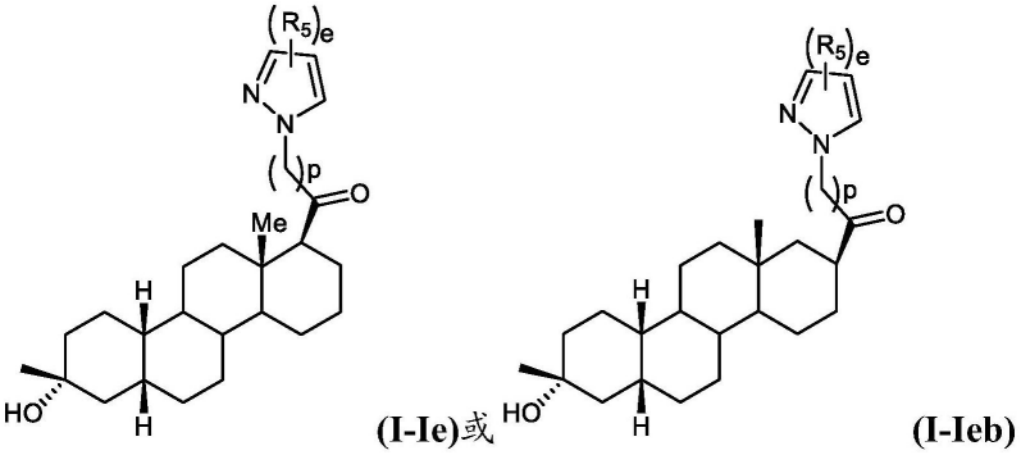
[0456] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且n或e为0、1、2、3、4或5。

[0457] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Id)或式(I-Idb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0458] 

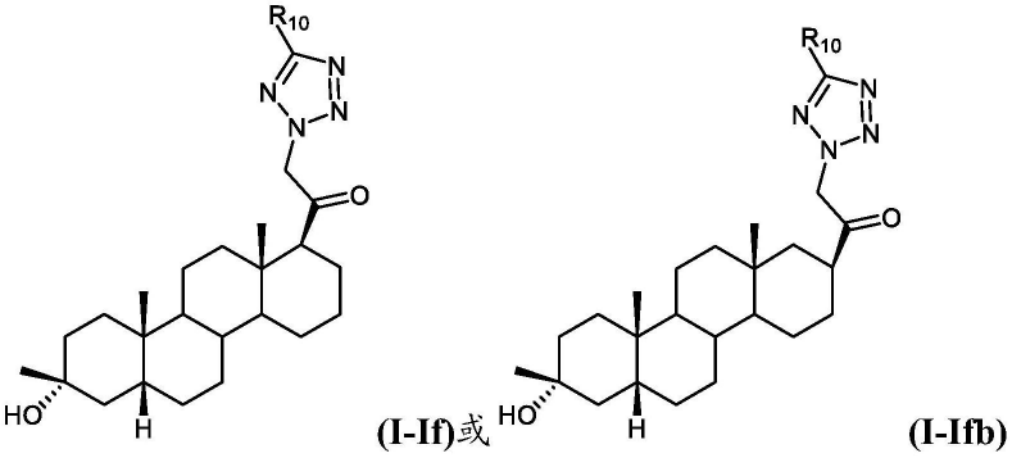
[0459] 其中R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[0460] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ie)或式(I-Ieb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0461] 

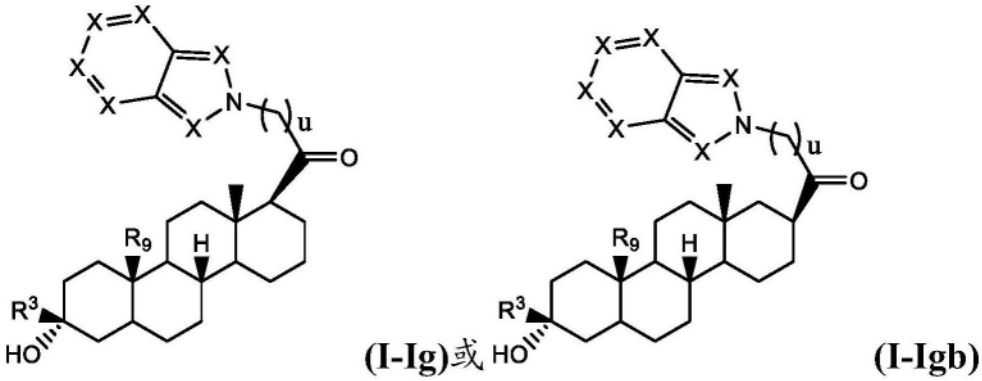
[0462] 其中e为0、1、2或3;p为0、1、2或3;每个R_5独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0463] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-If)或式(I-Ifb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0464] 

[0465] 其中R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[0466] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ig)或式(I-Igb)化合物或其药学上可接受的盐;

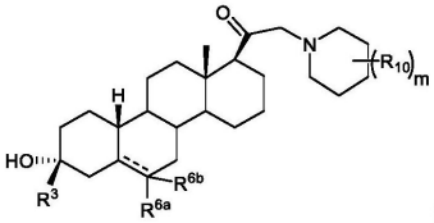
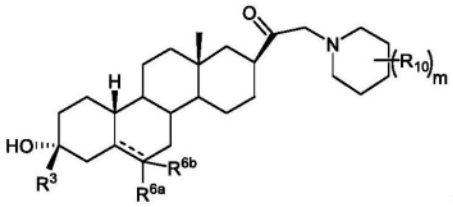
[0467] 

[0468] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0469] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取

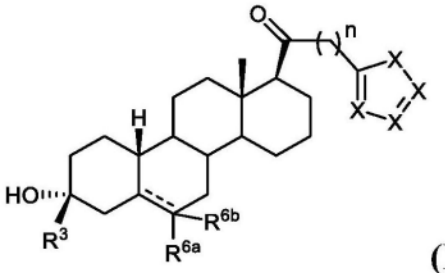
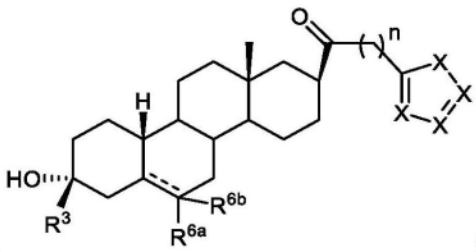
代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0470] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ih)或式(I-Ihb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0471] 
(I-Ih)或

(I-Ihb)

[0472] 其中每个R_{10}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且m为0、1、2或3。

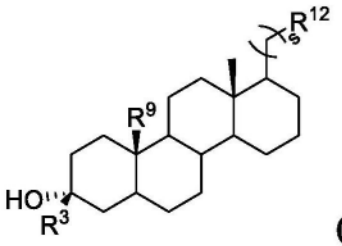
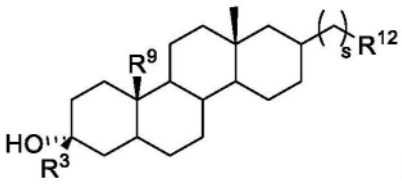
[0473] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ii)或式(I-Iib)化合物或其药学上可接受的盐;

[0474] 
(I-Ii)或

(I-Iib)

[0475] 其中n为0、1或2;且每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且

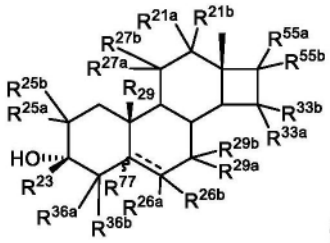
[0476] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0477] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-Ik)或式(I-Ikb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0478] 
(I-Ik)或

(I-Ikb)

[0479] 其中s为0、1或2;且R^{12}为-N(R_{ab})$_2$,其中每个R_{ab}独立地为H、取代或未取代的烷基、-OR^{ab}、-SO_2(R_{15})、-C(O)R_{15},其中R_{15}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的环烷烃。

[0480] 在一方面中,该化合物是式(I-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[0481] 

(I-II)

[0482] 其中:R^{77}为氢或甲基;R^{23}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;R^{29}为氢或者取代或未取代的烷基;每个R^{26a}和R^{26b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{26a}和R^{26b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{21a}、R^{21b}、R^{25a}、R^{25b}、R^{36a}、R^{36b}、R^{27a}、R^{27b}、R^{29a}或R^{29b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{21a}和R^{21b}、R^{25a}和R^{25b}、R^{36a}和R^{36b}、R^{27a}和R^{27b}以及R^{29a}和R^{29b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{55a}、R^{55b}、R^{33a}和R^{33b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})$_2$、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2$$R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2$$R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)$R^{A2}$、-$SO_2R^{A2}$、或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中$R^{A1}$在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;其中------代表单键或双键,条件是如果在环B中存在双键,则R^{26a}或R^{26b}之一和R^{77}不存在,且条件是如果在环B中存在单键,则C5处的氢处于α或β位置。

[0483] 式(I-II):基团R^{25a}和R^{25b}

[0484] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0485] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0486] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0487] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}都为氢。

[0488] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0489] 在一些实施方案中,R^{25a}和R^{25b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0490] 在一些实施方案中,R^{25a}或R^{25b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0491] 式(I-II):基团R^{36a}和R^{36b}

[0492] 在一些实施方案中,R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0493] 在一些实施方案中,R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0494] 在一些实施方案中,R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0495] 在一些实施方案中,R^{36a}和R^{36b}都为氢。

[0496] 在一些实施方案中,R^{36a}和R^{36b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0497] 在一些实施方案中,R^{36a}和R^{36b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0498] 在一些实施方案中,R^{36a}或R^{36b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0499] 式(I-II):基团R^{27a}和R^{27b}

[0500] 在一些实施方案中,R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0501] 在一些实施方案中,R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立

地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0502] 在一些实施方案中，R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0503] 在一些实施方案中，R^{27a}和R^{27b}都为氢。

[0504] 在一些实施方案中，R^{27a}和R^{27b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0505] 在一些实施方案中，R^{27a}和R^{27b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0506] 在一些实施方案中，R^{27a}或R^{27b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0507] 式(I-II)：基团R^{29a}和R^{29b}

[0508] 在一些实施方案中，R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0509] 在一些实施方案中，R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0510] 在一些实施方案中，R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0511] 在一些实施方案中，R^{29a}和R^{29b}都为氢。

[0512] 在一些实施方案中，R^{29a}和R^{29b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0513] 在一些实施方案中，R^{29a}和R^{29b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0514] 在一些实施方案中，R^{29a}或R^{29b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0515] 式(I-II)：基团R^{21a}和R^{21b}

[0516] 在一些实施方案中，R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0517] 在一些实施方案中，R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0518] 在一些实施方案中，R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0519] 在一些实施方案中，R^{21a}和R^{21b}都为氢。

[0520] 在一些实施方案中，R^{21a}和R^{21b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0521] 在一些实施方案中，R^{21a}和R^{21b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0522] 在一些实施方案中，R^{21a}或R^{21b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0523] 式(I-II)：基团R^{77}

[0524] 在一些实施方案中，R^{77}为在顺式位置的氢。在一些实施方案中，R^{77}为在反式位置的氢。

[0525] 在一些实施方案中，R^{77}为在顺式位置的甲基。在一些实施方案中，R^{77}为在反式位置的甲基。

[0526] 式(I-II)：基团R^{23}

[0527] 在一些实施方案中，R^{23}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。在一些实施方案中，R^{23}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、或者取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^{23}为取代或未取代的烷基。

[0528] 在一些实施方案中，R^{23}为氢。

[0529] 在一些实施方案中，R^{23}为取代的烷基。在一些实施方案中，R^{23}为未取代的烷基。

[0530] 在一些实施方案中，R^{23}为甲基。

[0531] 式(I-II)：基团R^{29}

[0532] 在一些实施方案中，R^{29}为氢。

[0533] 在一些实施方案中，R^{29}为取代的烷基。在一些实施方案中，R^{29}为未取代的烷基。在一些实施方案中，R^{29}为甲基。在一些实施方案中，R^{29}为$-OCH_3$。在一些实施方案中，R^{29}为乙基。

[0534] 式(I-II)：基团R^{26a}和R^{26b}

[0535] 在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}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。

[0536] 在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0537] 在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或取代的烷基。

[0538] 在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或未取代的烷基。在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}为氢。在一些实施方案中，R^{26a}为卤素或烷基，且R^{26b}为氢。在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}都为卤素。在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}都为烷基。在一些实施方案中，R^{26a}和R^{26b}结合以形成氧代基团。

[0539] 式(I-II)：基团R^{55a}和R^{55b}

[0540] 在一些实施方案中，R^{55a}或R^{55b}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、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$C(=O)N(R^{A1})_2$、-$OC(=O)SR^{A1}$、或-$OC(=O)N(R^{A1})_2$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0541] 在一些实施方案中，R^{55a}或R^{55b}为取代或未取代的烷基、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$C(=O)N(R^{A1})_2$、或-$OC(=O)OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0542] 在一些实施方案中，R^{55a}或R^{55b}为-$C(O)R^{A1}$，其中R^{A1}为取代的烷基。在一些实施方案中，该烷基被杂芳基取代。在一些实施方案中，该烷基被5元杂芳基取代。

[0543] 式(I-II)：基团R^{33a}和R^{33b}

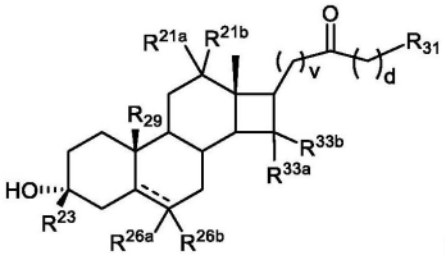
[0544] 在一些实施方案中，R^{33a}和R^{33b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、或-$OC(=O)OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0545] 在一些实施方案中，R^{33a}和R^{33b}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、-OR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、或-$OC(=O)OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

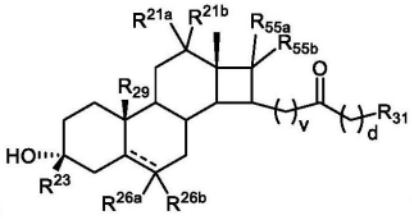
[0546] 在一些实施方案中，R^{33a}和R^{33b}各自为氢。

[0547] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-IIa)或式(I-IIab)化合物或其药学上可接受的盐；

[0548]



(I-IIa)或

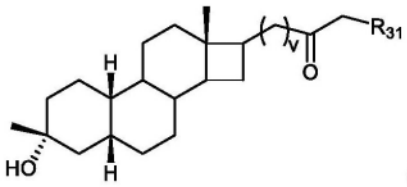
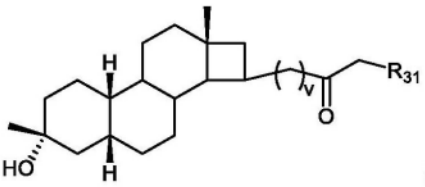


(I-IIab)

[0549] 其中：R_{31}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^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S-S(=O)_2R^{A2}$、-$S-S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧

保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；v为0、1或2；且d为0、1、2或3。

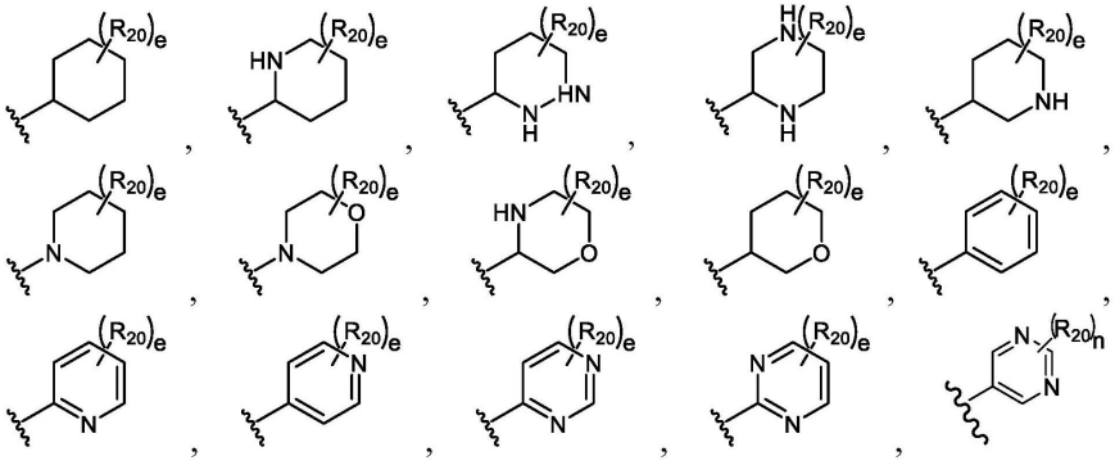
[0550] 在一些实施方案中，该化合物是式(I-IIb)或式(I-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐

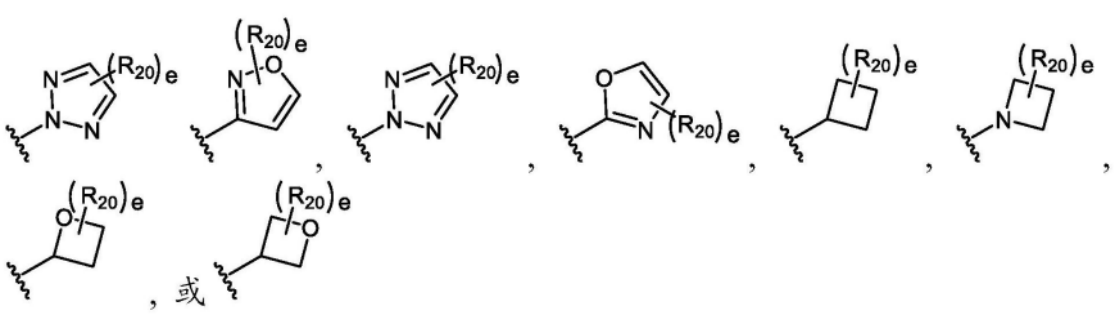
[0551] 
(I-IIb) 或 
(I-IIbb)

[0552] 其中变量按照如上对于式(I-IIa)或式(I-IIab)的定义。

[0553] 在一些实施方案中，R_{31}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。

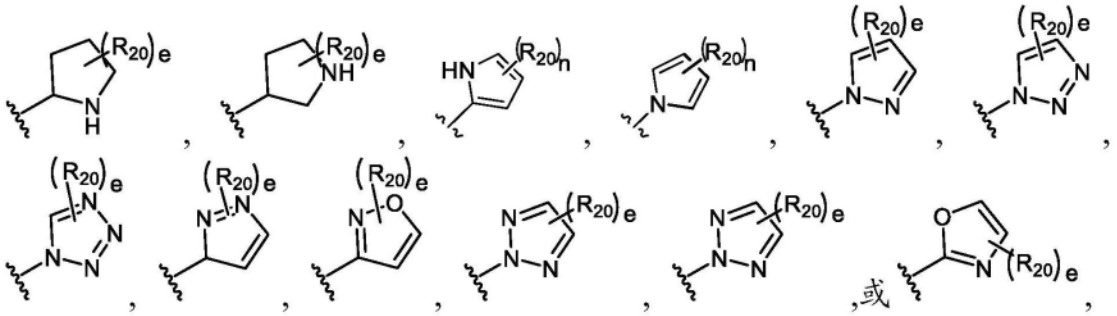
[0554] 在一些实施方案中，R_{31}为

[0555] 

[0556] 
或

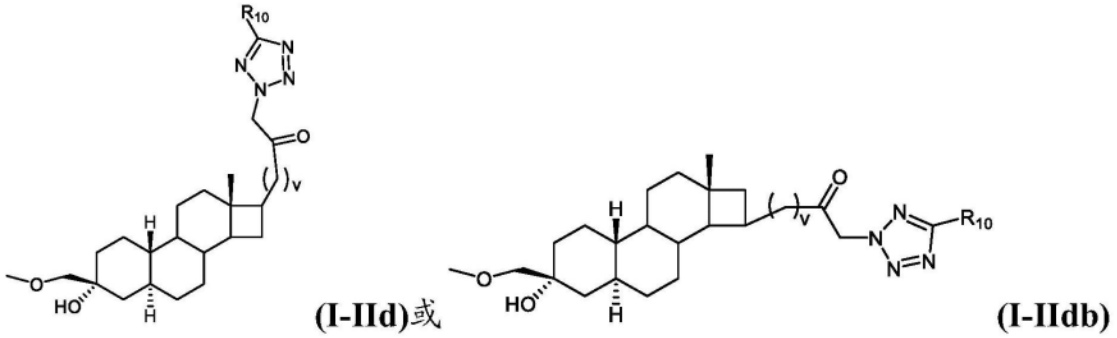
[0557] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)R^{GA}、-OC(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2OR^{GA}$、-OS(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2N(R^{GA})_2$、或-$N(R^{GA})$S(=O)$_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e或n为0、1、2、3、4或5。

[0558] 在一些实施方案中,R^{31}为

[0559] 

[0560] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)R^{GA}、-OC(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2OR^{GA}$、-OS(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2N(R^{GA})_2$、或-$N(R^{GA})$S(=O)$_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5。

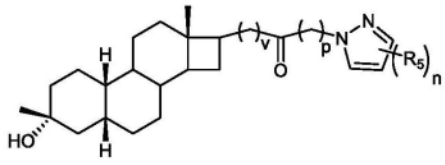
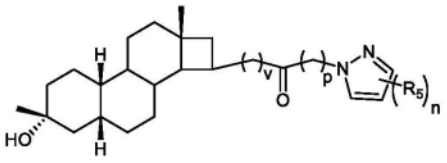
[0561] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IId)或式(I-IIdb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0562] 

[0563] 其中v为0、1、2或3,且R_{10}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0564] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIe)或式(I-IIeb)化合物或其药学上可接

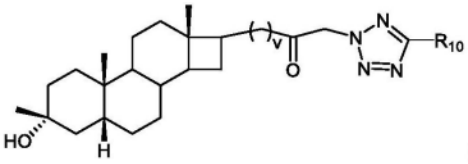
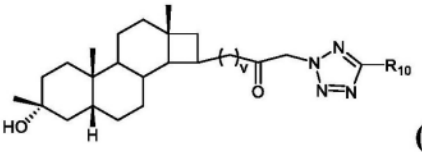
受的盐;

[0565]  (I-IIe) 或 

(I-IIeb)

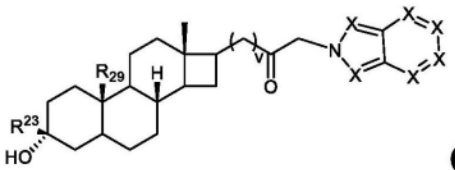
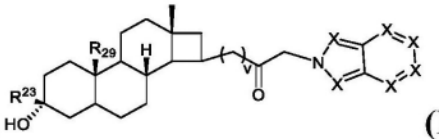
[0566] 其中n为0、1、2或3;p为0、1或3;v为0、1、2或3;且每个R_5独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0567] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIf)或式(I-IIfb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0568]  (I-IIf)或  (I-IIfb)

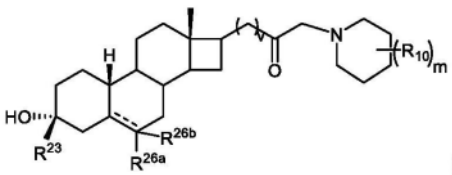
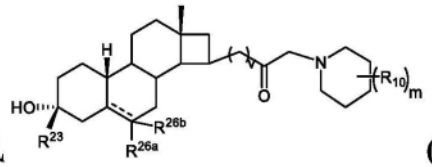
[0569] 其中v为0、1、2或3;R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[0570] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIg)或式(I-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0571]  (I-IIg)或  (I-IIgb)

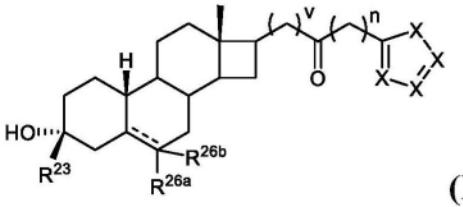
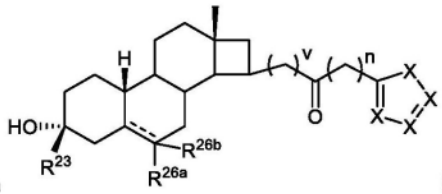
[0572] 其中v为0、1、2或3;且每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环;或其药学上可接受的盐。

[0573] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIh)或式(I-IIhb)化合物或其药学上可接受的盐;

[0574]  (I-IIh)或  (I-IIhb)

[0575] 其中v为0、1、2或3;且每个R_{10}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且m为0、1、2或3。

[0576] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIi)或式(I-IIib)化合物或其药学上可接受的盐;

[0577]  (I-IIi)或  (I-IIib)

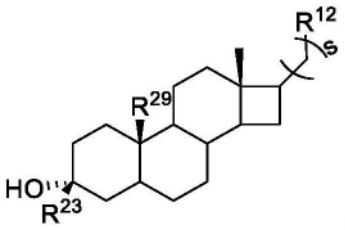
[0578] 其中v为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;和

[0579] R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0580] 在一些实施方案中,R^3为甲氧基甲基或乙氧基甲基。

[0581] 在一些实施方案中,当R^8或R^13为-C(O)CH3时,则R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0582] 在一些实施方案中,该化合物是式(I-IIj)化合物或其药学上可接受的盐;

[0583]  (I-IIj)

[0584] 其中s为0、1或2;且R^12为-N(R^ab)2、-OR^ab,其中每个R^ab独立地为H、取代或未取代的烷基、-SO2(R^15)、-C(O)R^15,其中R^15为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的环烷烃。

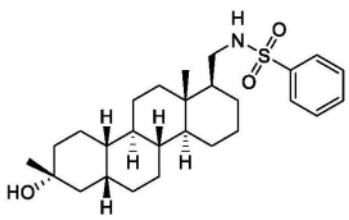
[0585] 在一些实施方案中,R^8或R^13为-C(O)R^A1、-C(=O)N(R^A1)2,其中R^A1为取代的烷基。

[0586] 在一些实施方案中,R^8和R^13结合以形成氧代(=O)基团。

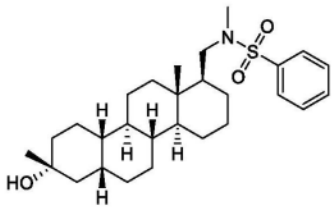
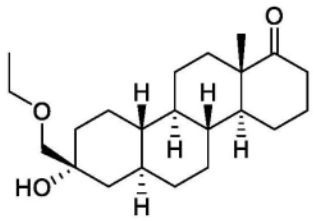
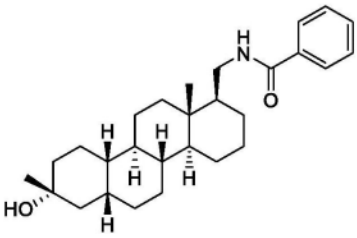
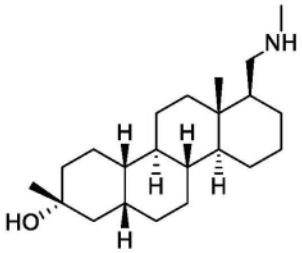
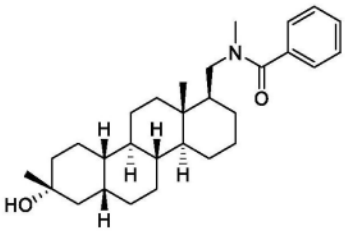
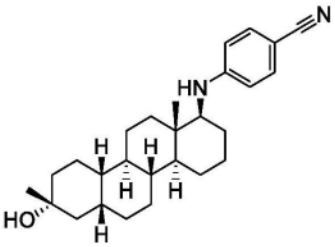
[0587] 在一些实施方案中,该化合物选自下表I-1所示的化合物:

[0588] 表I-1.

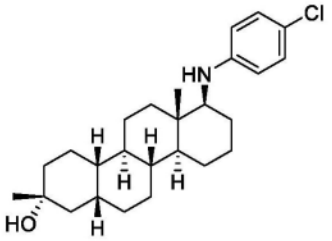
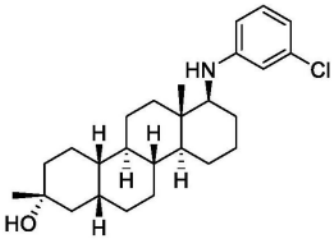
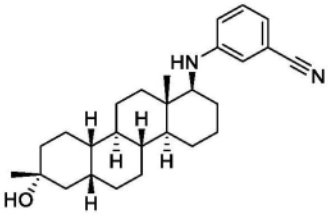
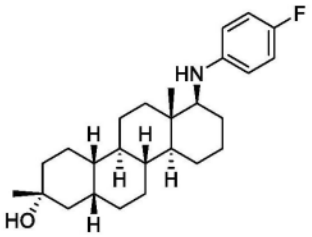
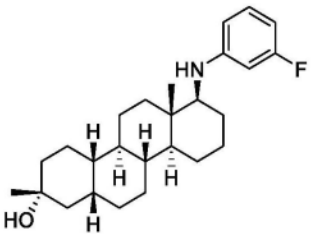
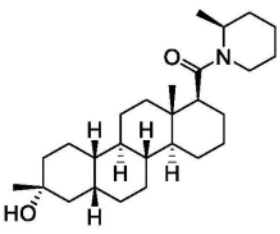
[0589]

结构	编号
	I-A7

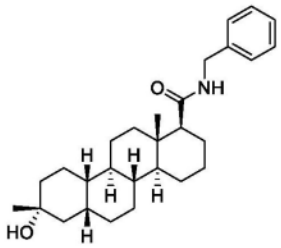
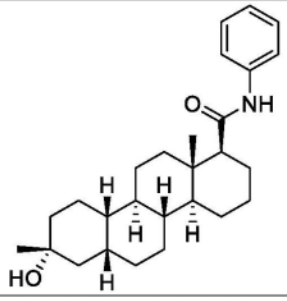
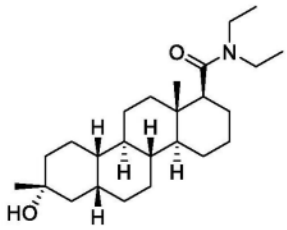
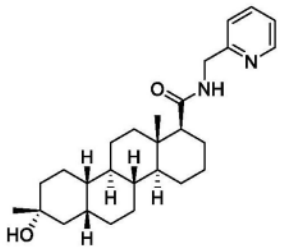
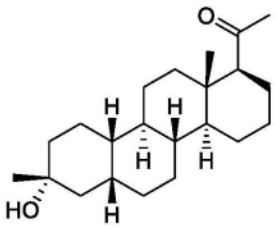
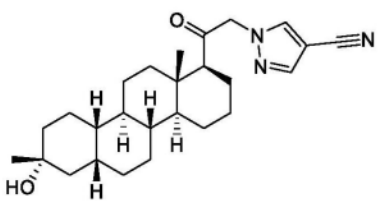
[0590]

	I-A8
	I-B6
	I-C4
	I-C5
	I-C6
	I-7

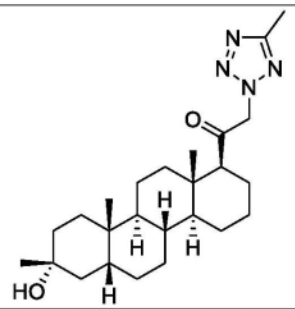
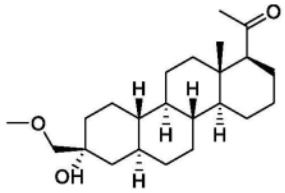
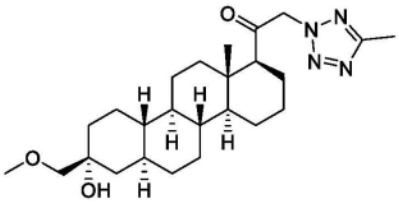
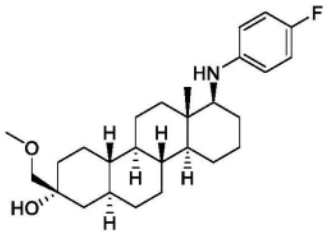
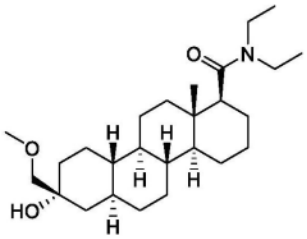
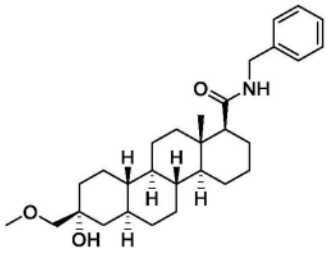
[0591]

	**I-8**
	**I-9**
	**I-10**
	**I-11**
	**I-12**
	**I-E4**

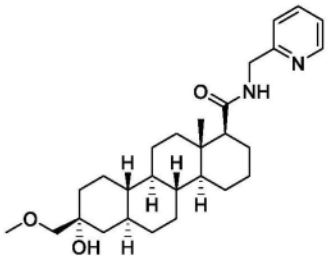
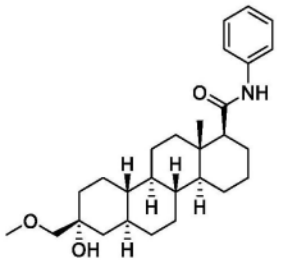
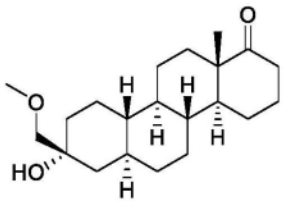
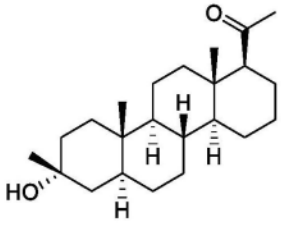
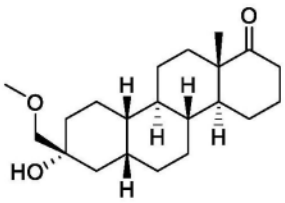
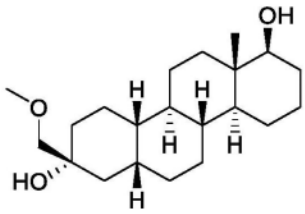
[0592]

	**I-14**
	**I-15**
	**I-16**
	**I-17**
	**I-D7**
	**I-D9**

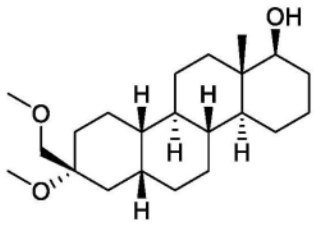
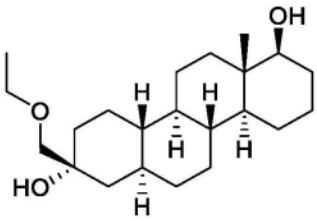
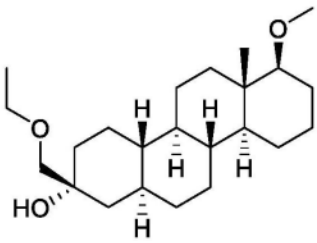
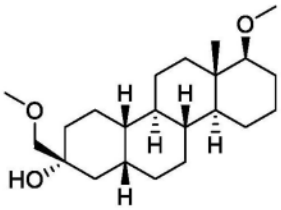
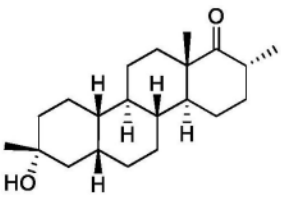
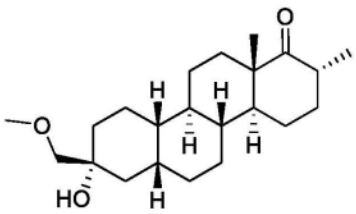
[0593]

	I-20
	I-G14
	I-G16
	I-23
	I-M3
	I-25

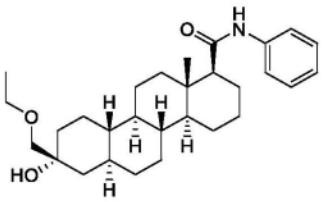
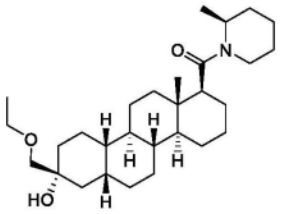
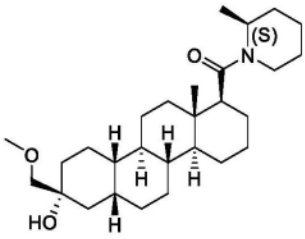
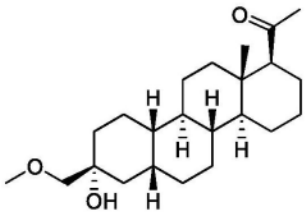
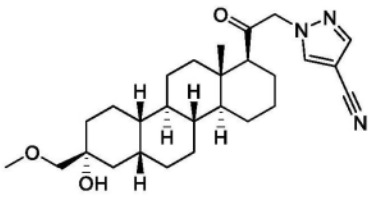
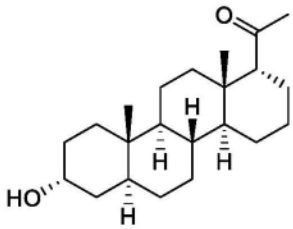
[0594]

	I-26
	I-27
	I-H5
	I-K2
	I-L6
	I-L8

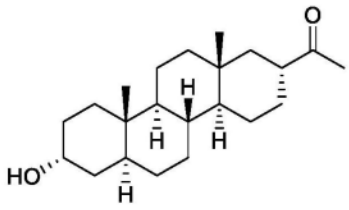
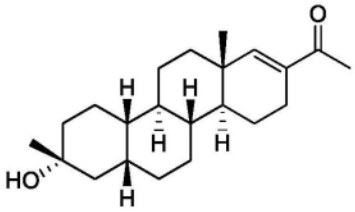
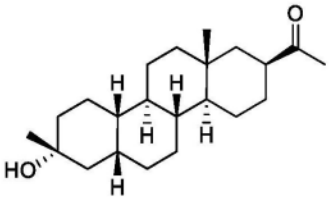
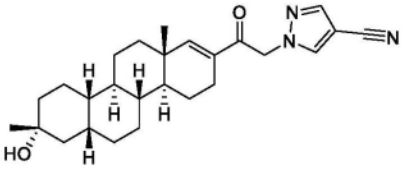
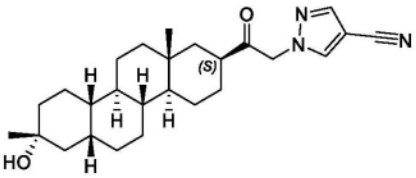
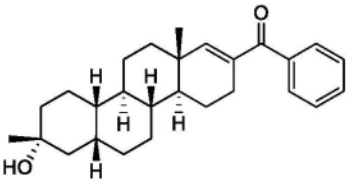
[0595]

	I-L9
	I-39
	I-40
	I-N11
	I-50
	I-53

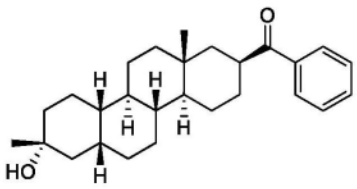
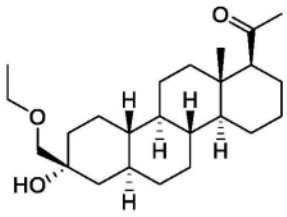
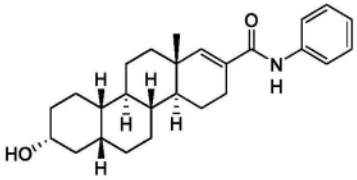
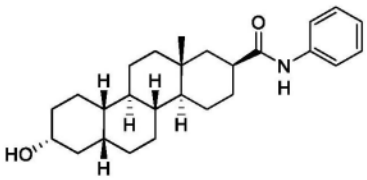
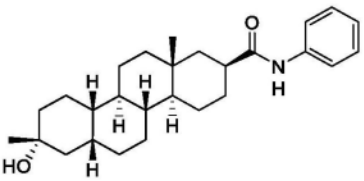
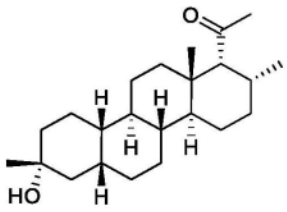
[0596]

	**I-B11**
	**I-P9**
	**I-L14**
	**I-L17**
	**I-L19**
	**I-Q8a**

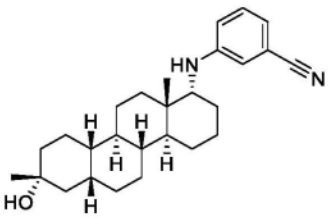
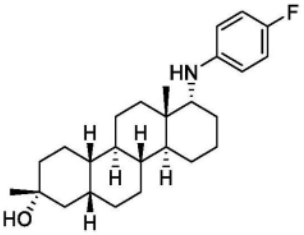
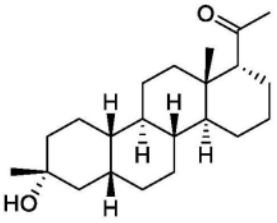
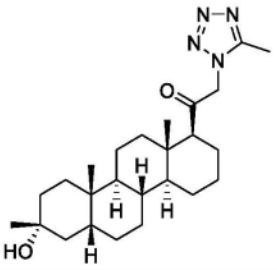
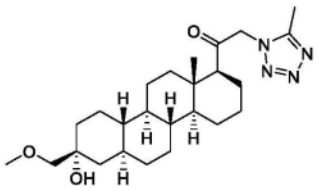
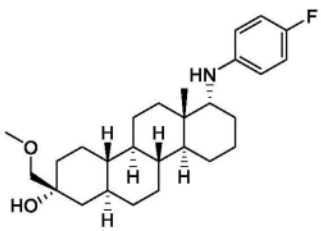
[0597]

	I-Q8
	I-R13
	I-R14
	I-R16
	I-R17
	I-R20

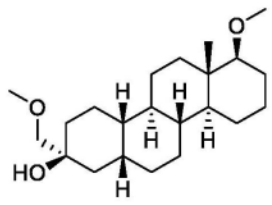
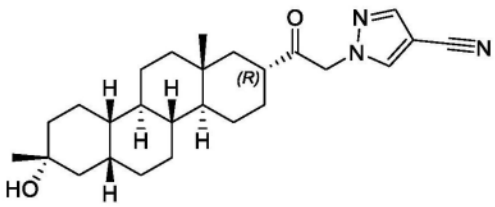
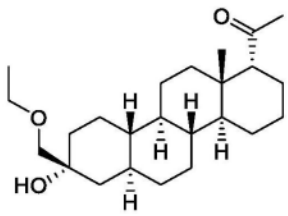
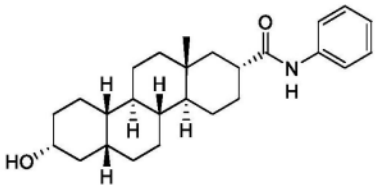
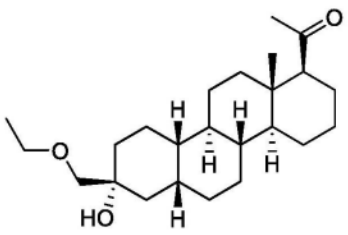
[0598]

	I-R21
	I-S3
	I-R23
	I-R24
	I-R26
	I-T6a

[0599]

	I-10a
	I-11a
	I-D7a
	I-20a
	I-G16a
	I-23a

[0600]

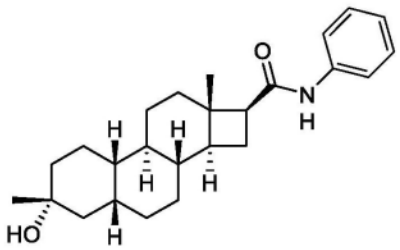
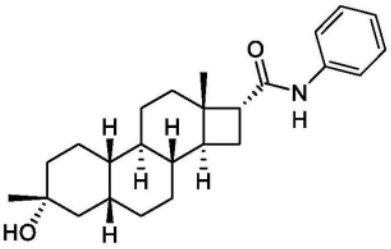
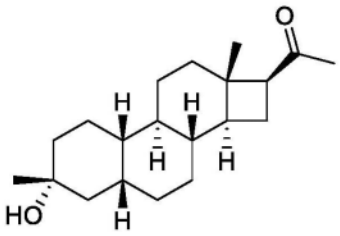
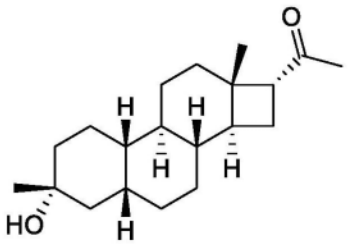
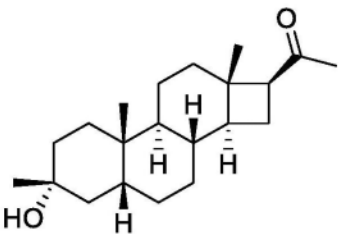
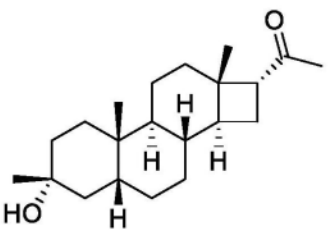
	I-N11a
	I-R17a
	I-S3a
	I-R24a
	I-U11

[0601] 表I-2

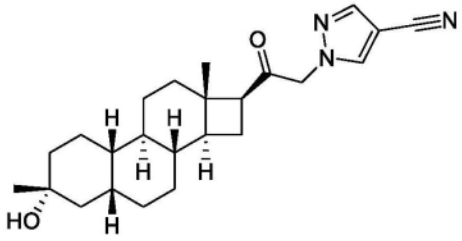
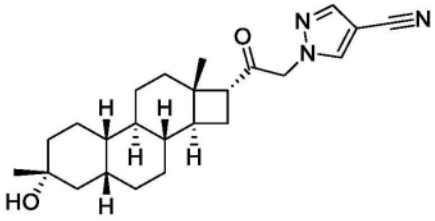
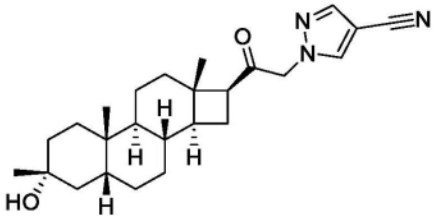
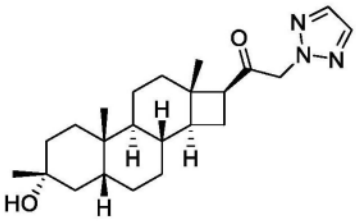
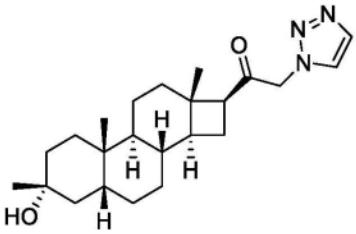
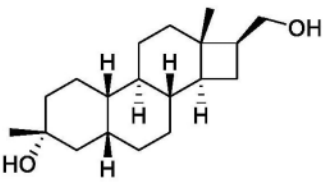
[0602]

结构	化合物编号

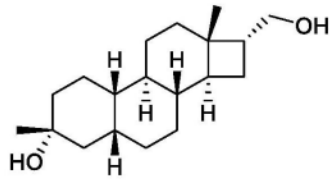
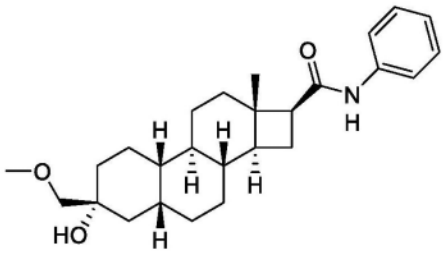
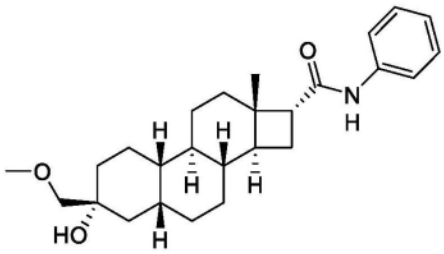
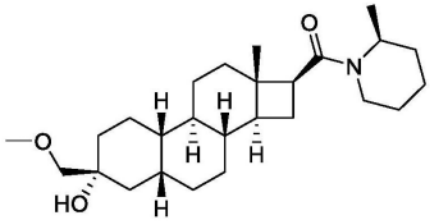
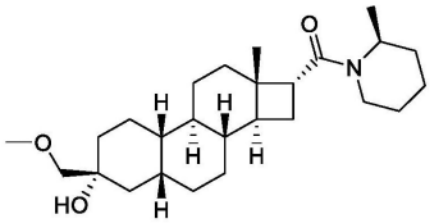
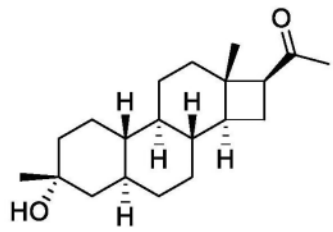
[0603]

	**I-AA6**
	**I-AA6a**
	**I-AA8**
	**I-AA8a**
	**I-103**
	**I-103a**

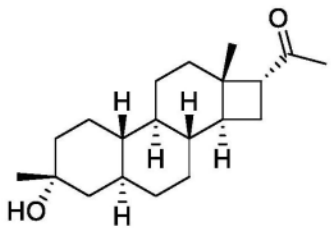
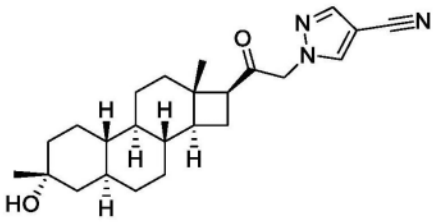
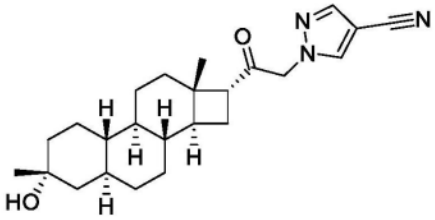
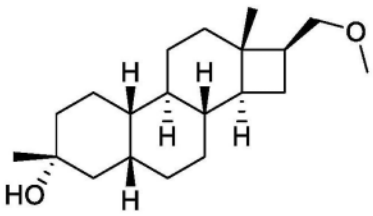
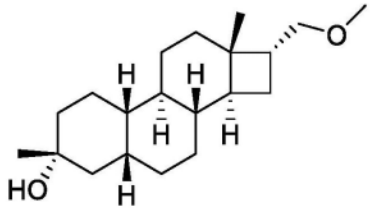
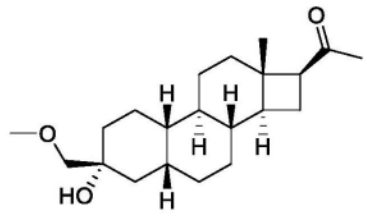
[0604]

	**I-AA10**
	**I-105**
	**I-106**
	**I-107**
	**I-107a**
	**I-AB1**

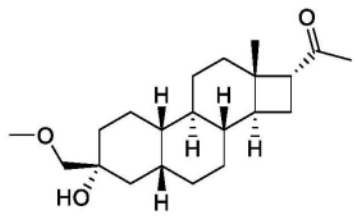
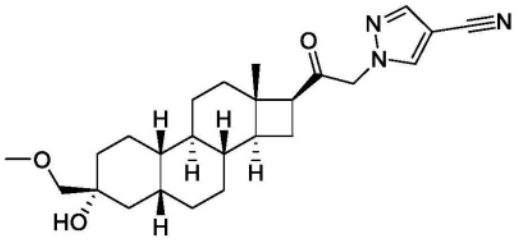
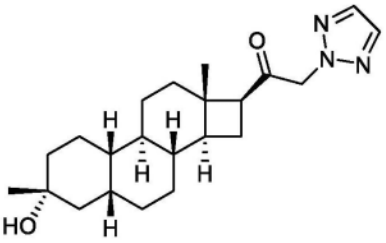
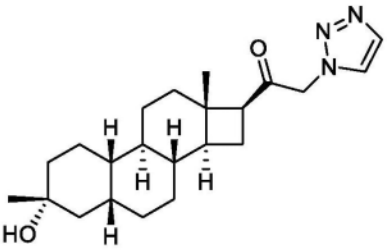
[0605]

	I-AB1a
	I-AC8
	I-AC8a
	I-AC9
	I-AC9a
	I-AD8

[0606]

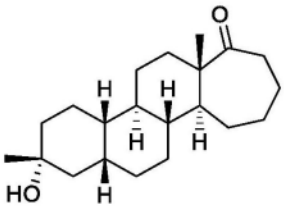
	**I-AD8a**
	**I-AD10**
	**I-AD10a**
	**I-117**
	**I-118**
	**I-AC11**

[0607]

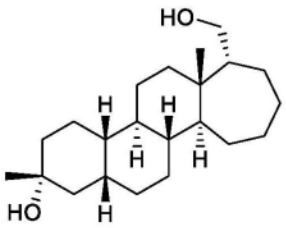
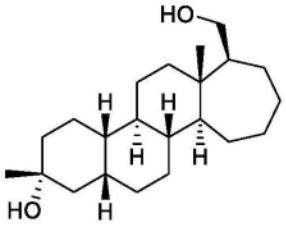
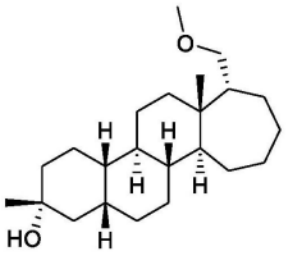
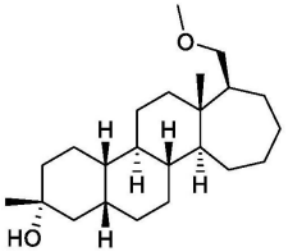
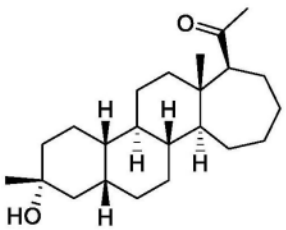
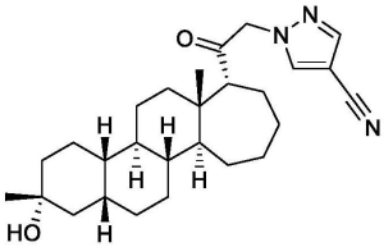
	I-AC12
	I-AC14
	I-AA11
	I-AA12

[0608] 表I-3

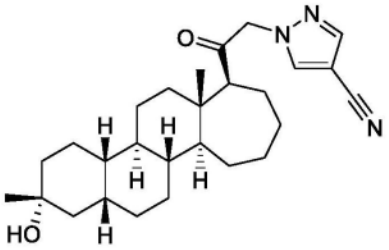
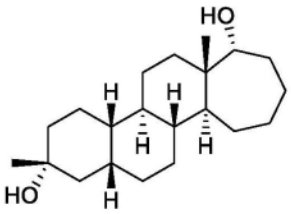
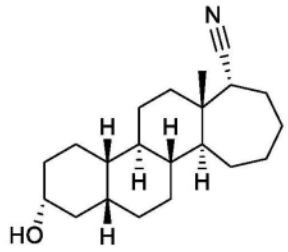
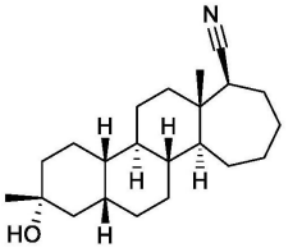
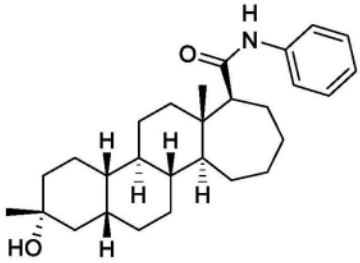
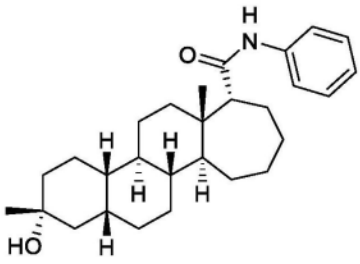
[0609]

结构	化合物编号
	I-BA3

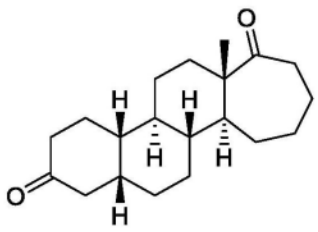
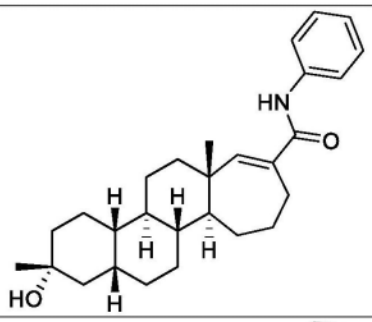
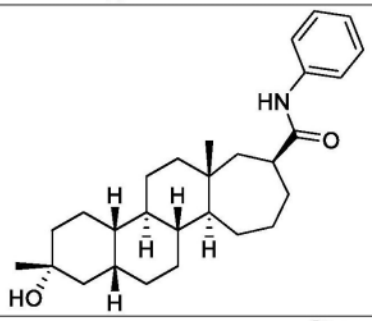
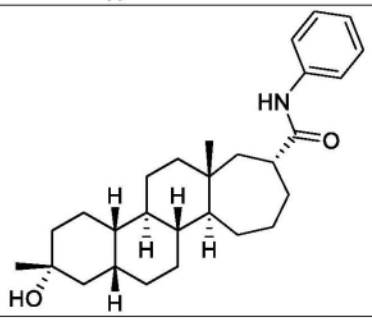
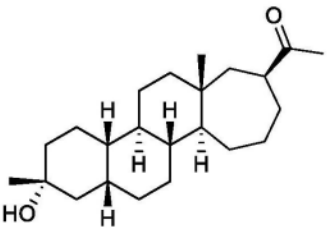
[0610]

	**I-BA5a**
	**I-BA5b**
	**I-BA6a**
	**I-BA6**
	**I-BA9a**
	**I-BA11**

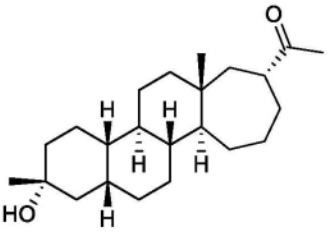
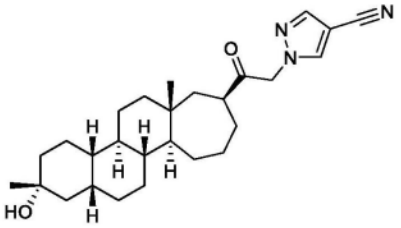
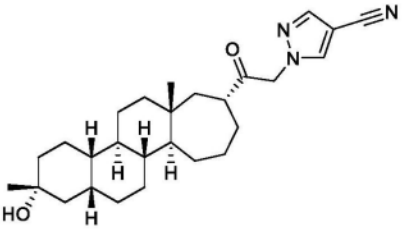
[0611]

	I-BA11a
	I-BA12
	I-BA16a
	I-BA16
	I-BA17
	I-BA17a

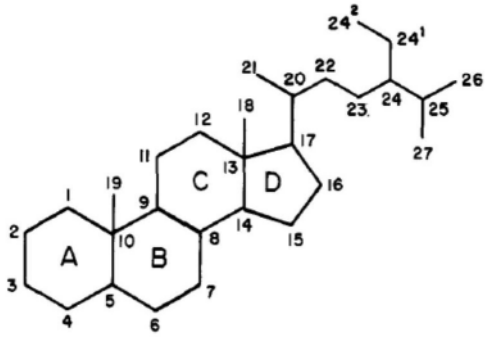
[0612]

	I-BB6
	I-BC10
	I-BC11
	I-BC11a
	I-BC14a

[0613]

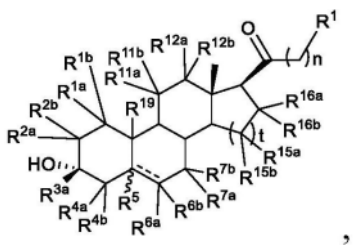
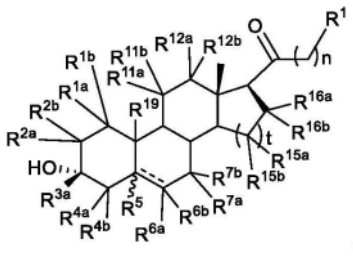
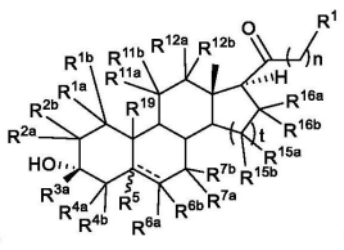
	I-BC14b
	I-BC16
	I-BC16a

[0614] 应当理解,本文描述的式可以提及特定的碳原子例如C17、C3、C19等。根据行业中已知和使用的类固醇命名法,这些提及是基于碳原子的位置,如下所示:

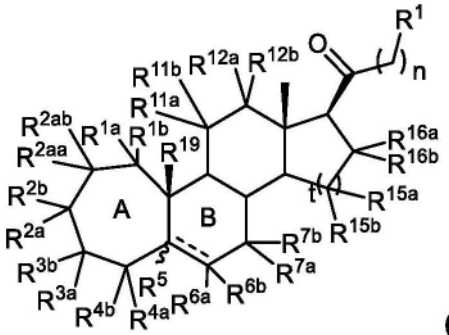
[0615] 

[0616] 例如,C17表示位置17处的碳,C3表示位置3处的碳。

[0617] 应当理解,C17处的立体化学可用以下任何一种等效的方式描绘:

[0618] , ,或 。

[0619] 在一方面中,本文提供的是式(II-I)化合物或其药学上可接受的盐;

[0620] 

(II-I)

[0621] 其中

[0622] t为1；

[0623] n为0、1或2；

[0624] R^{19}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C_2-C_6烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基；

[0625] R^5为氢或甲基；

[0626] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；

[0627] R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-S-$S(=O)_2R^{A2}$、-S-$S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[0628] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}或R^{12b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{7a}和R^{7b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{12a}和R^{12b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[0629] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中至少一个为羟基；

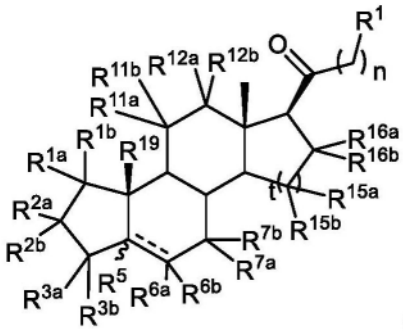
[0630] 每个R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环

基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S-S(=O)_2R^{A2}$、-$S-S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-$C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；和

[0631] 其中当n为0，t为1，R^{19}为甲基，R^5为氢，R^{3a}为羟基，环B具有双键，且R^{6a}、R^{6b}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自为氢时，则R^1不是甲基；

[0632] 其中 ------ 代表单键或双键，条件是如果在环B中存在双键，则R^{6a}或R^{6b}之一和R^5不存在。

[0633] 在一些实施方案中，本文提供的是式(II-II)化合物或其药学上可接受的盐；

[0634] 

(II-II)

[0635] 其中变量如式(II-I)中所述定义；其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}或R^{3b}中至少一个为羟基。

[0636] 在一些实施方案中，n为1。在其他实施方案中，n为2。

[0637] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{3a}和R^{3b}

[0638] 在一些方面中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；或者R^{3a}和R^{3b}结合以形成氧代(=O)基团。

[0639] 在一些方面中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0640] 在一些方面中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0641] 在一些方面中，R^{3a}和R^{3b}都为氢。

[0642] 在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0643] 在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0644] 在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0645] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{2a}和R^{2b}

[0646] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0647] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0648] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0649] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}都为氢。

[0650] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0651] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0652] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0653] 式(II-I)：基团R^{2aa}和R^{2ab}

[0654] 在一些方面中，R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0655] 在一些方面中，R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0656] 在一些方面中，R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)$

R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0657] 在一些方面中,R^{2aa}和R^{2ab}都为氢。

[0658] 在一些实施方案中,R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0659] 在一些实施方案中,R^{2aa}和R^{2ab}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0660] 在一些实施方案中,R^{2aa}和R^{2ab}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0661] 式(II-I)和式(II-II):基团R^{1a}和R^{1b}

[0662] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0663] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0664] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0665] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}都为氢。

[0666] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0667] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0668] 在一些实施方案中R^{1a}和R^{1b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0669] 式(II-I):基团R^{4a}和R^{4b}

[0670] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0671] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0672] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷

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。

[0673] 在一些方面中，R^{4a}和R^{4b}都为氢。在其他实施方案中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0674] 在一些方面中，R^{4a}和R^{4b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。在一些其他方面中，R^{4a}和R^{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0675] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{11a}和R^{11b}

[0676] 在一些实施方案中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0677] 在一些另外的实施方案中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0678] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[0679] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0680] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0681] 在一些实施方案中，R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[0682] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{15a}和R^{15b}

[0683] 在一些方面中，R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0684] 在一些实施方案中，R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0685] 在一些实施方案中，R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0686] 在一些另外的实施方案中，R^{15a}和R^{15b}都为氢。

[0687] 在一些方面中，R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{15a}和R^{15b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。在一些方面中，R^{15a}和R^{15b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0688] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{16a}和R^{16b}

[0689] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0690] 在一些实施方案中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0691] 在一些实施方案中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0692] 在一些另外的实施方案中，R^{16a}和R^{16b}都为氢。

[0693] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0694] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0695] 式(II-I)和式(II-II)：基团R^{7a}和R^{7b}

[0696] 在一些实施方案中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基，或者任何R^{7a}和R^{7b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[0697] 在一些另外的实施方案中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0698] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0699] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}都为氢。

[0700] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0701] 在一些方面中,R^{7a}和R^{7b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0702] 在一些实施方案中,任何R^{7a}和R^{7b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[0703] 式(II-I)和式(II-II):基团R^5

[0704] 在一些方面中,R^5为在顺式位置的氢,相对于C19位置。在一些其他方面中,R^5为在反式位置的氢,相对于C19位置。在一些实施方案中,R^5为在顺式位置的甲基,相对于C19位置。在一些另外的实施方案中,R^5为在反式位置的甲基,相对于C19位置。

[0705] 式(II-I)和式(II-II):基团R^{19}

[0706] 在一些方面中,R^{19}为氢。

[0707] 在其他实施方案中,R^{19}为取代的烷基。

[0708] 在其他实施方案中,R^{19}为取代的C_2-C_6烷基。在其他实施方案中,R^{19}为未取代的C_2-C_6烷基。

[0709] 在其他实施方案中,R^{19}为取代的烯基。在其他实施方案中,R^{19}为未取代的烯基。

[0710] 在其他实施方案中,R^{19}为取代的炔基。在其他实施方案中,R^{19}为未取代的炔基。

[0711] 在一些实施方案中,R^{19}为具有氘取代的C_2-C_6烷基。

[0712] 在一些实施方案中,R^{19}为乙基。

[0713] 式(II-I)和式(II-II):基团R^{6a}和R^{6b}

[0714] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}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。

[0715] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0716] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷基。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[0717] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为氢。在一些方面中,R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[0718] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[0719] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[0720] 式(II-I)和式(II-II):基团R^{12a}和R^{12b}

[0721] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0722] 在一些方面中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

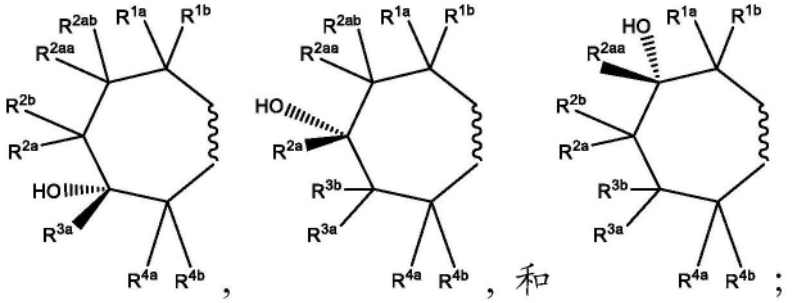
[0723] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0724] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}都为氢。

[0725] 在一些另外的实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0726] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}结合到一起形成氧代基(=O)。

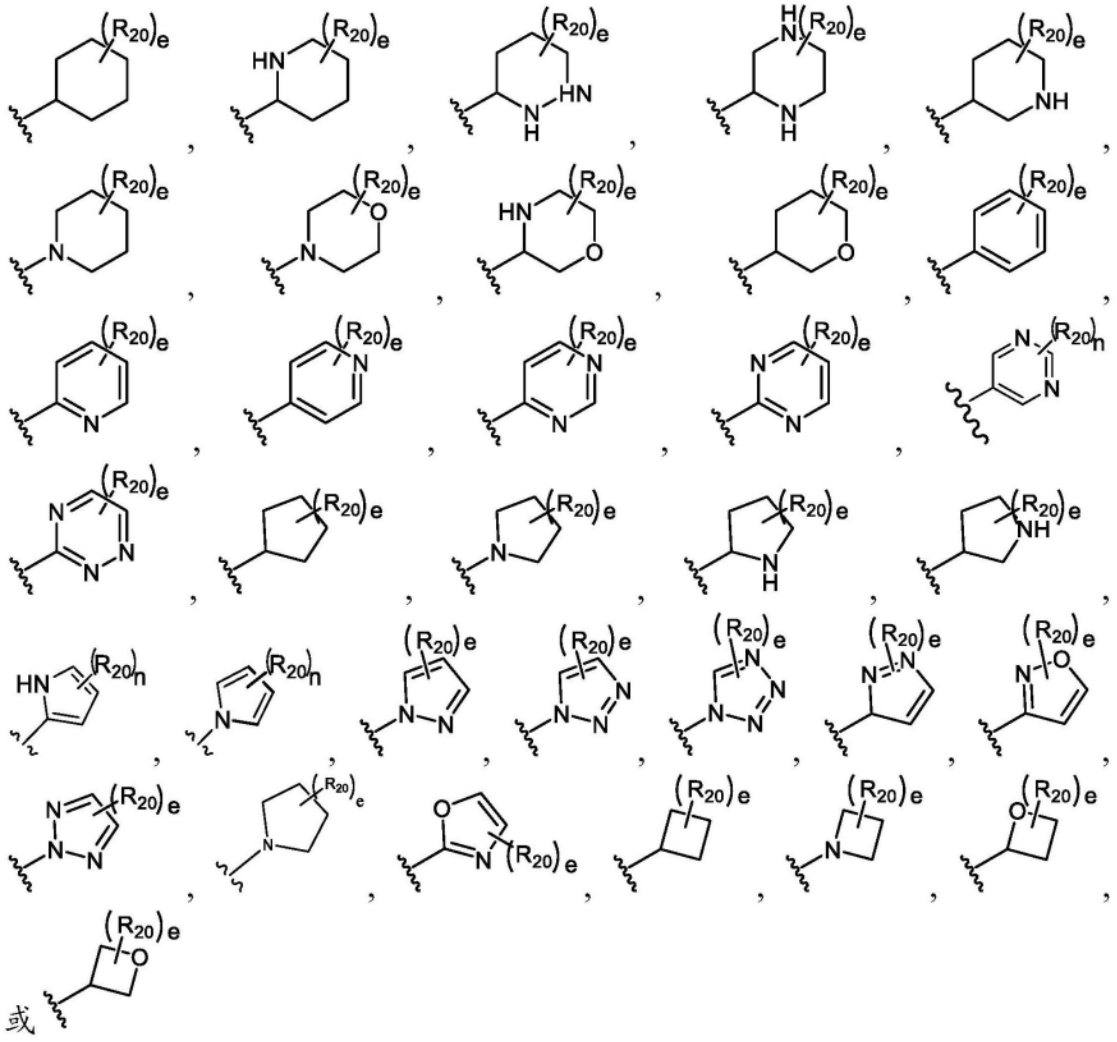
[0727] 在一些实施方案中,环A选自

[0728] 

[0729] 其中〰表示A连接到环B的位置。

[0730] 在一些实施方案中,R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、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。

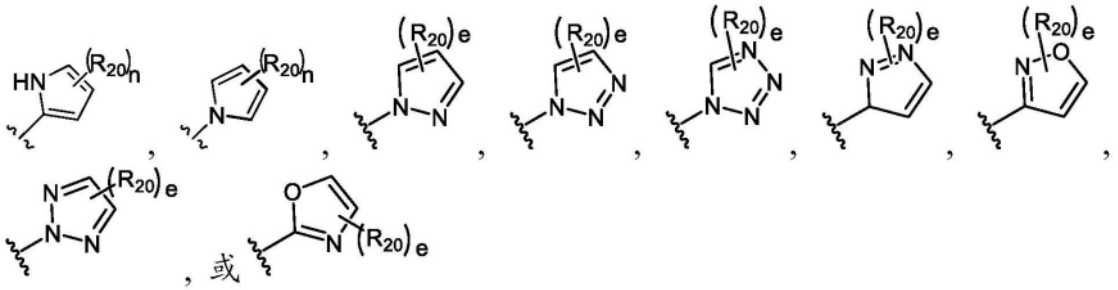
[0731] 在一些实施方案中,R^1为

[0732] 

[0733] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=

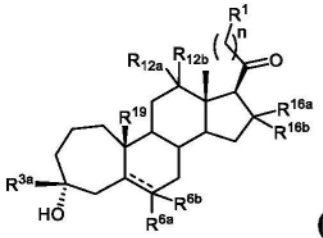
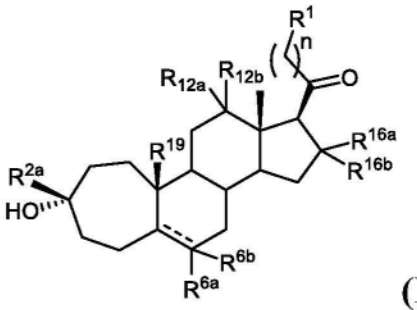
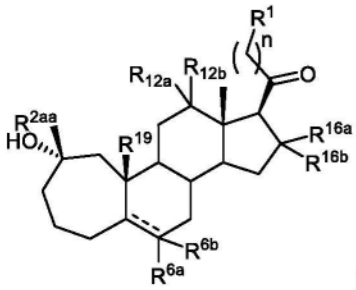
0)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}、-OC(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$OR^{GA}、-OS(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$、或-N(R^{GA})S(=O)$_2$R^{GA};取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-4}$碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5;n为0、1、2、3、4或5。

[0734] 在一些实施方案中,R^{1}为

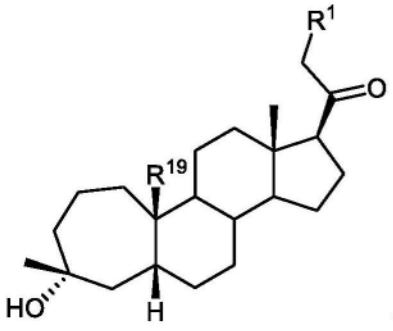
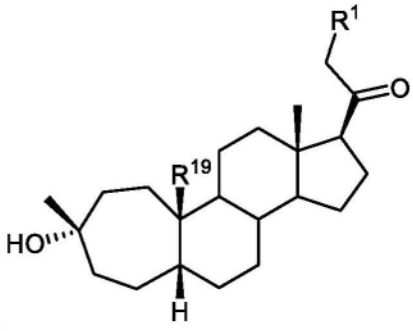
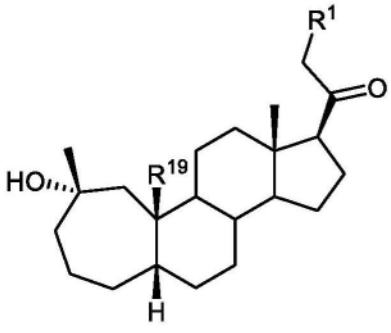
[0735] 

[0736] 其中R$_{20}$在每种情况下独立地为氢、卤素、-NO$_2$、-CN、-OR^{GA}、-N(R^{GA})$_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}、-OC(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$OR^{GA}、-OS(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$、或-N(R^{GA})S(=O)$_2$R^{GA};取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-4}$碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5,且n为0、1、2、3、4或5。

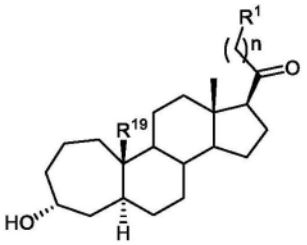
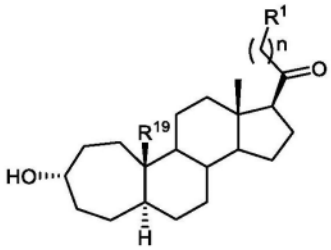
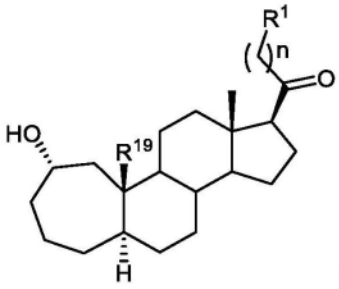
[0737] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ia)、(II-Iab)或(II-Iac)化合物或其药学上可接受的盐

[0738]  (II-Ia)或  (II-Iab)或  (II-Iac)。

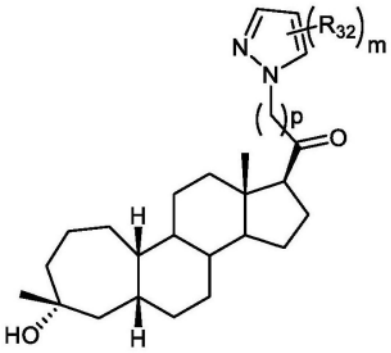
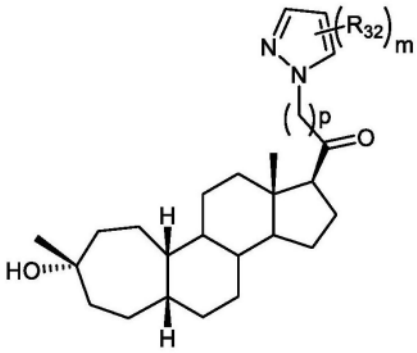
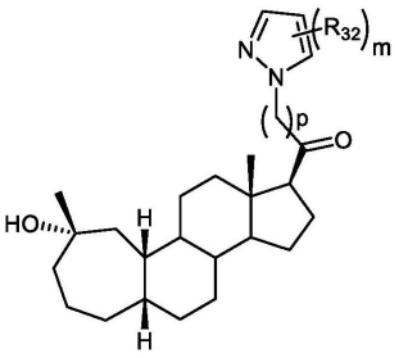
[0739] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ib)、(II-Ibb)或(II-Ibc)化合物或其药学上可接受的盐

[0740]  (II-Ib)或  (II-Ibb)  或 (II-Ibc)。

[0741] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ic)、(II-Icb)或(II-Icc)化合物或其药学上可接受的盐

[0742]  (II-Ic) 或  (II-Icb) 或  (II-Icc)。

[0743] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ie)、(II-Ieb)或(II-Iec)化合物或其药学上可接受的盐

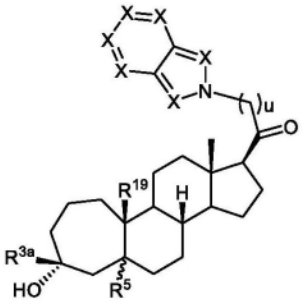
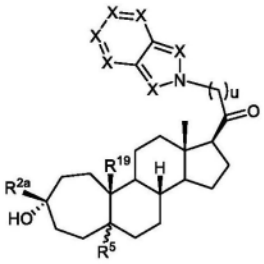
[0744]  (II-Ie),  (II-Ieb), 或  (II-Iec)

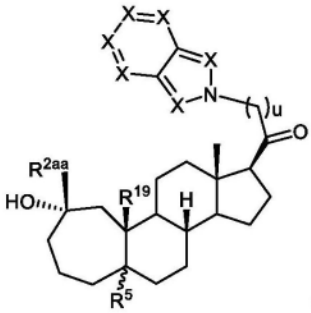
[0745] 其中m为0、1、2或3;

[0746] p为0、1或3;

[0747] 每个R_{32}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0748] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ig)、(II-Igb)或(II-Igc)化合物或其药学上可接受的盐

[0749]  **(II-Ig),**  **(II-Igb)** 或

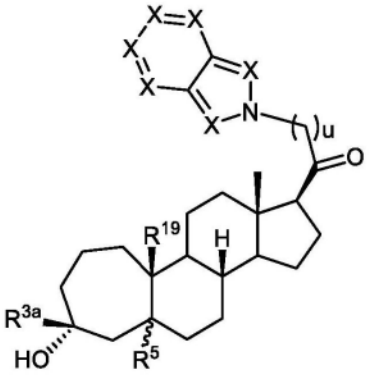
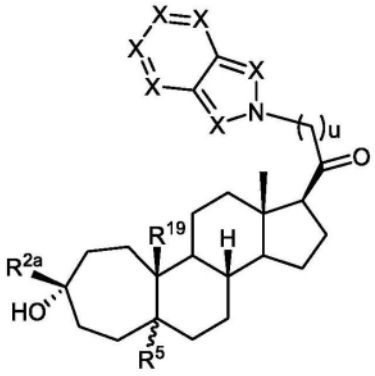


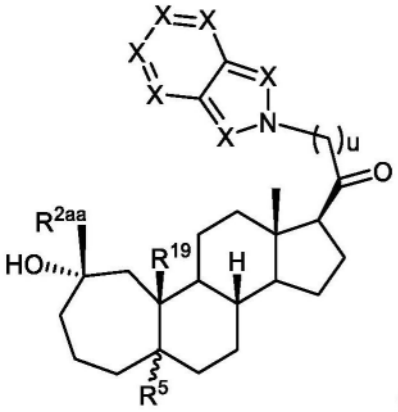
(II-Igc)

[0750] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0751] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0752] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ieg)、(II-Iegb)或(II-Iegc)化合物或其药学上可接受的盐

[0753]  **(II-Ieg),**  **(II-Iegb),** 或

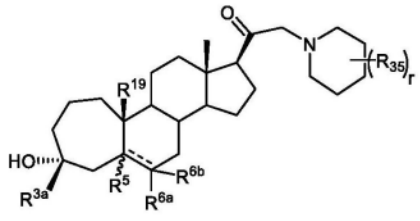
[0754] 

(II-Iegc)

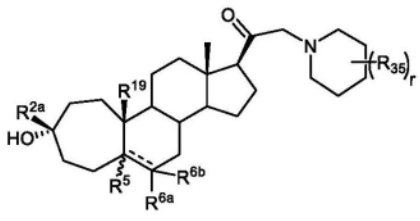
[0755] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0756] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

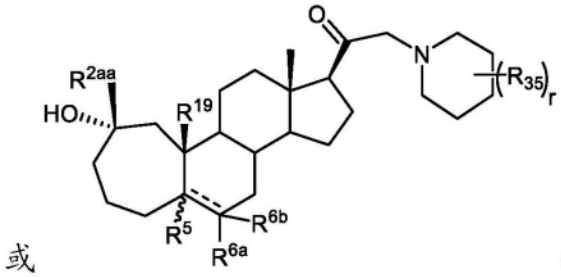
[0757] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ih)、(II-Ihb)或(II-Ihc)化合物或其药学上可接受的盐



(II-Ih),



(II-Ihb),

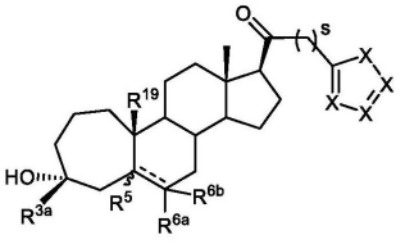
[0758] 

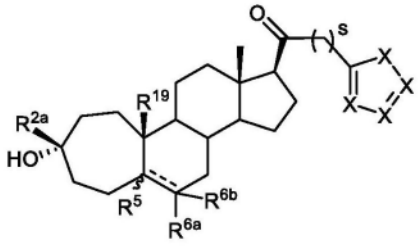
或

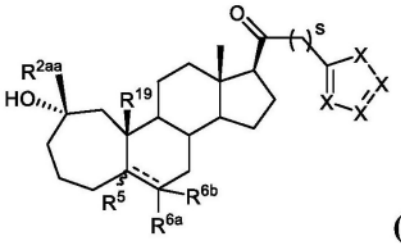
(II-Ihc)

[0759] 其中每个R$_{35}$独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且r为0、1、2或3。

[0760] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-Ii)、(II-Iib)或(II-Iic)化合物或其药学上可接受的盐

[0761] 

(II-Ii), 

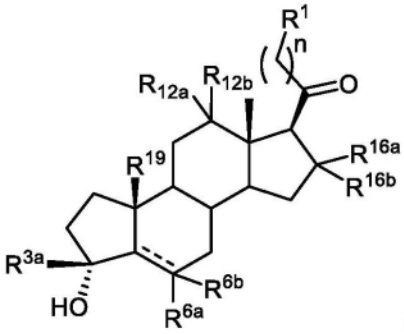
(II-Iib), 或 

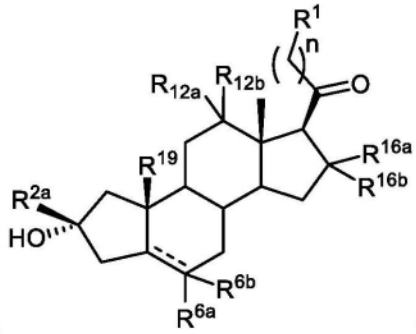
(II-Iic)

[0762] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0763] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

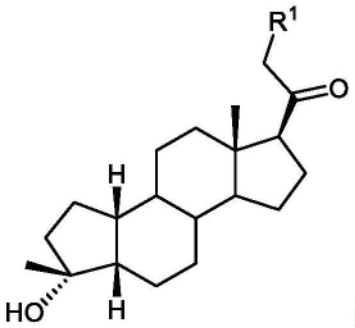
[0764] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIa)或(II-IIab)化合物或其药学上可接受的盐

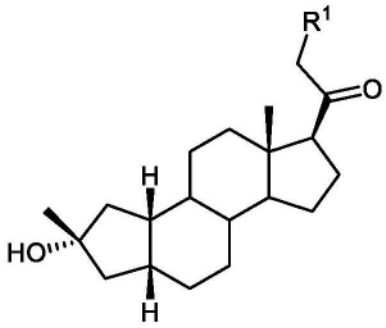
[0765] 

(II-IIa)或 

(II-IIab)。

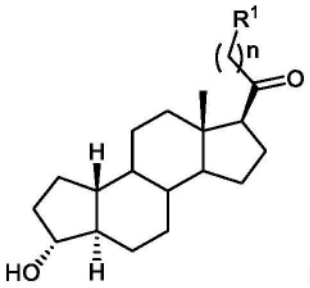
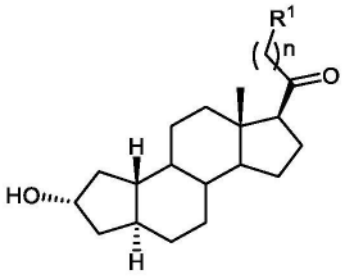
[0766] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIb)或(II-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐

[0767] 

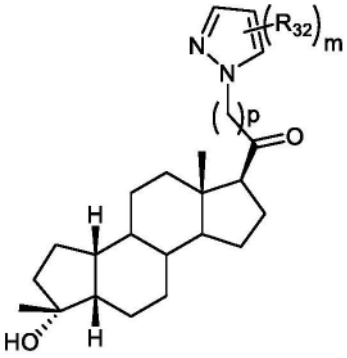
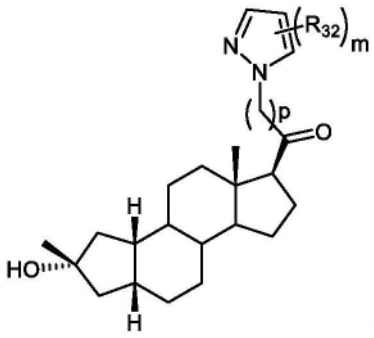
(II-IIb)或 

(II-IIbb)。

[0768] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIc)或(II-IIcb)化合物或其药学上可接受的盐

[0769]  (II-IIc)或  (II-IIcb)。

[0770] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIe)或(II-IIeb)化合物或其药学上可接受的盐

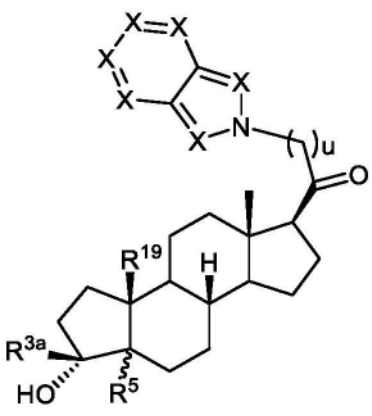
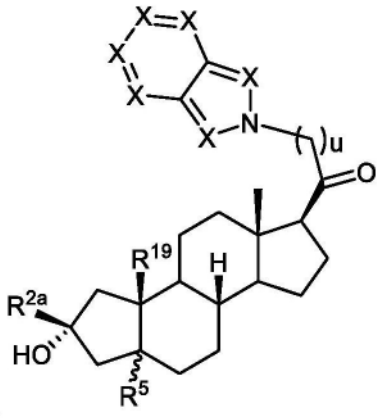
[0771]  (II-IIe)或  (II-IIeb)

[0772] 其中m为0、1、2或3;

[0773] p为0、1或3;

[0774] 每个R_{32}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0775] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIg)或(II-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐

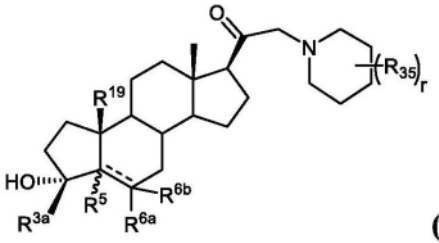
[0776]  (II-IIg)或  (II-IIgb)

[0777] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

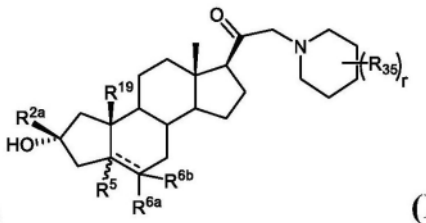
[0778] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0779] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIh)或(II-IIhb)化合物或其药学上可接

受的盐

[0780] 

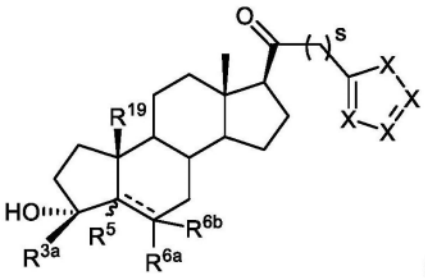
(II-IIh)或



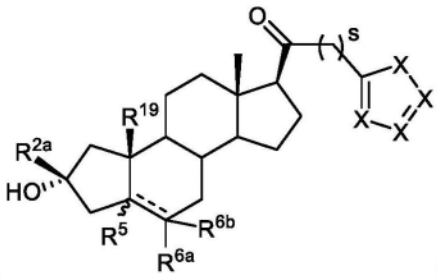
(II-IIhb)

[0781] 其中每个R_{35}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且r为0、1、2或3。

[0782] 在一些实施方案中,该化合物是式(II-IIi)或(II-IIib)化合物或其药学上可接受的盐

[0783] 

(II-IIi)或



(II-IIib)

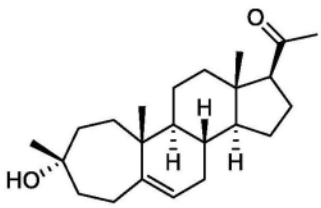
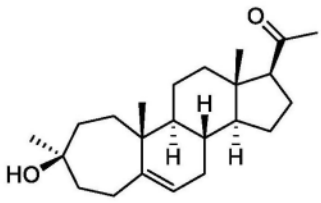
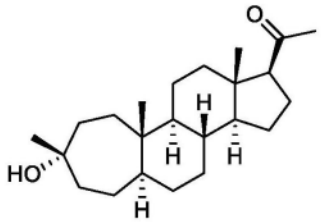
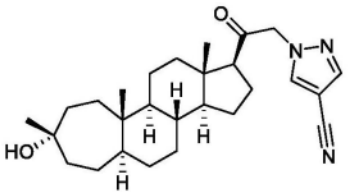
[0784] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0785] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

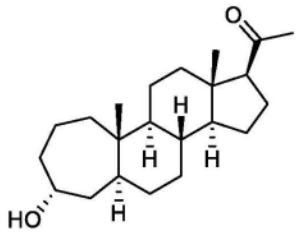
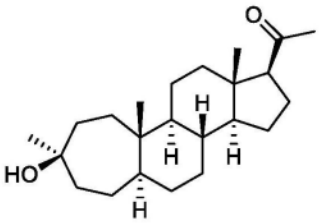
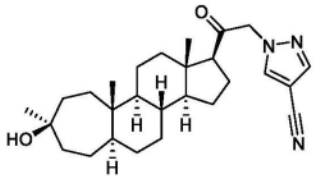
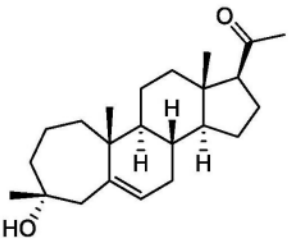
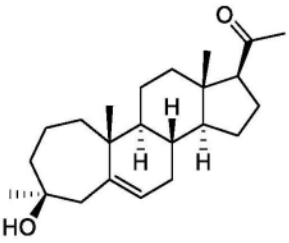
[0786] 在一些实施方案中,该化合物选自下表II-1所示的化合物:

[0787] 表II-1

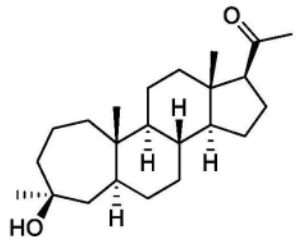
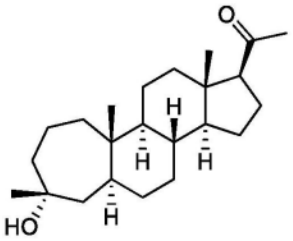
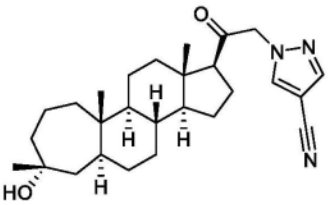
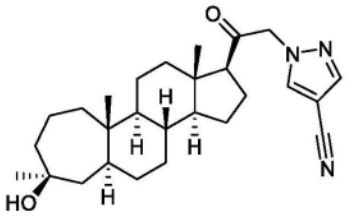
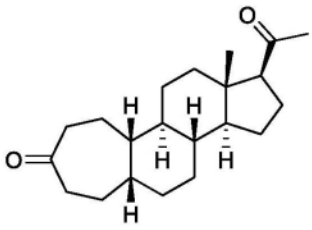
[0788]

化合物编号	结构
II-C2a	
II-C2b	
II-C3	
II-C5	

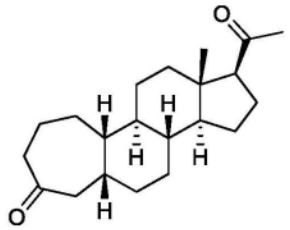
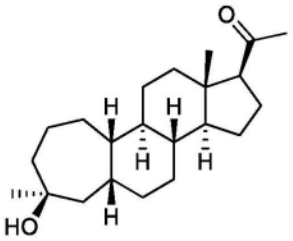
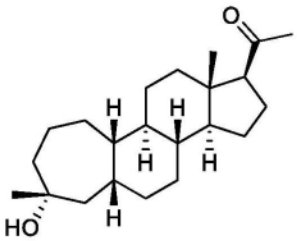
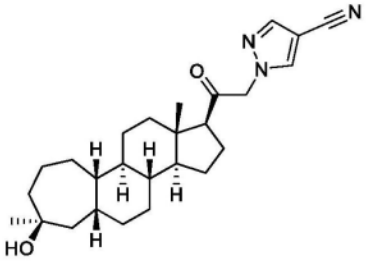
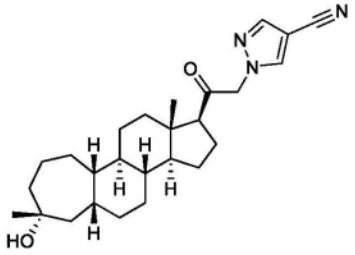
[0789]

化合物编号	结构
II-B5	
II-C6	
II-C8	
II-D2a	
II-D2b	

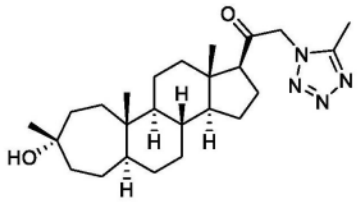
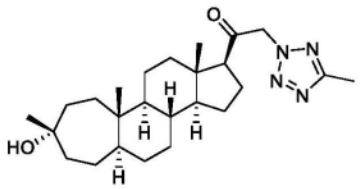
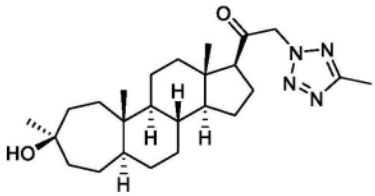
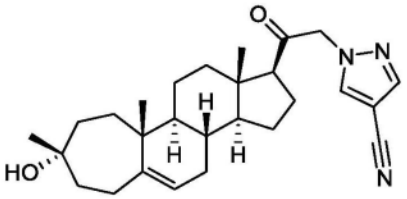
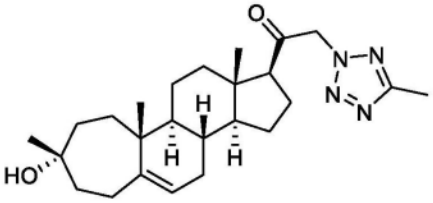
[0790]

化合物编号	结构
II-D3b	
II-D3a	
II-D5a	
II-D5b	
II-E7a	

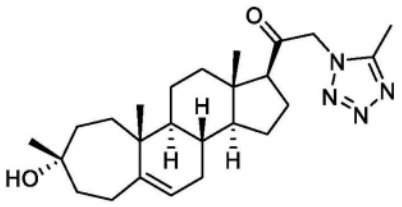
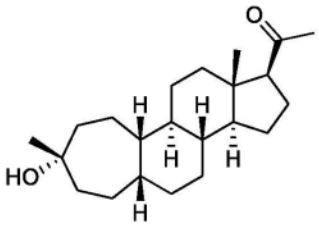
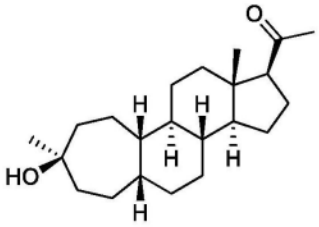
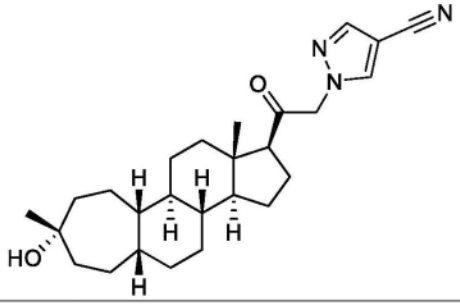
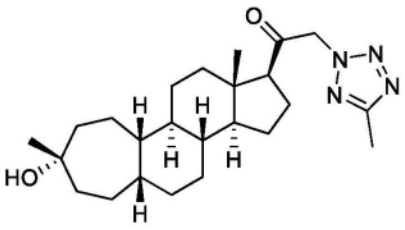
[0791]

化合物编号	结构
II-E7b	
II-E8	
II-E8a	
II-E10	
II-E10a	

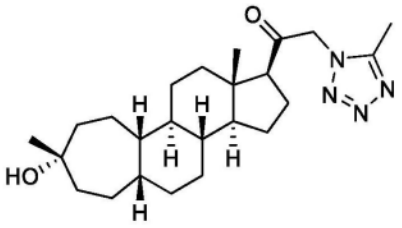
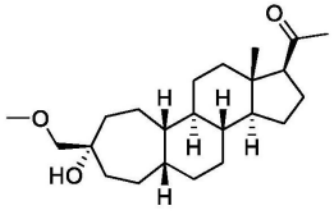
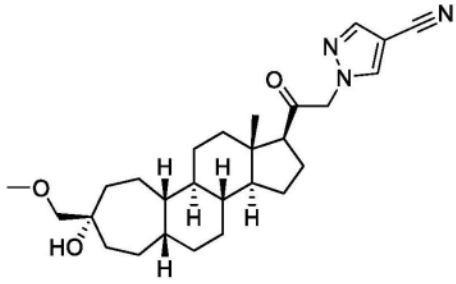
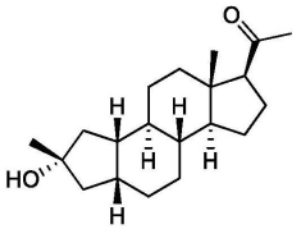
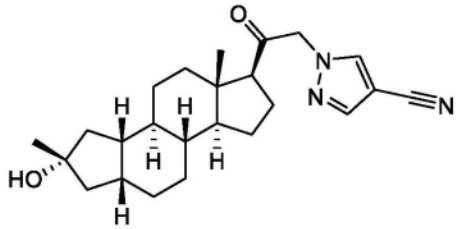
[0792]

化合物编号	结构
II-C10	
II-C11	
II-C12	
II-F3	
II-F6	

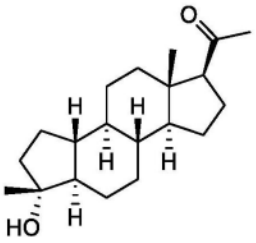
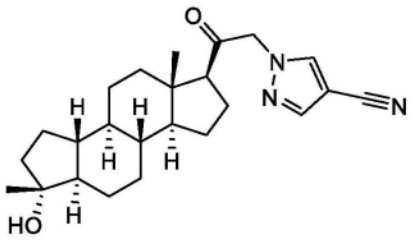
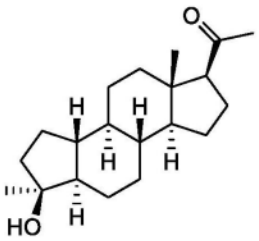
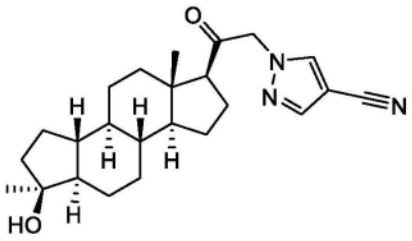
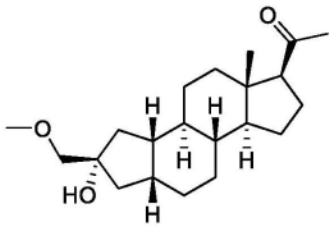
[0793]

化合物编号	结构
II-F7	
II-F8	
II-F9	
II-F11	
II-F12	

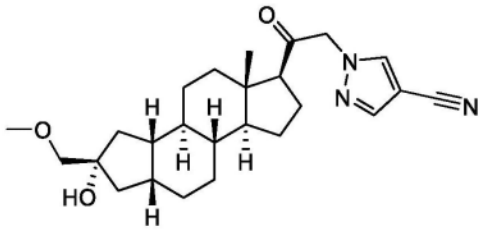
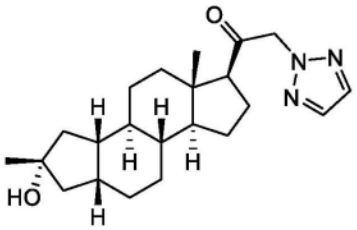
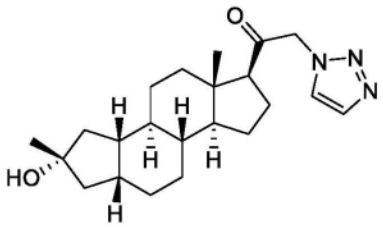
[0794]

化合物编号	结构
II-F13	
II-F19	
II-F21	
II-G8	
II-G10	

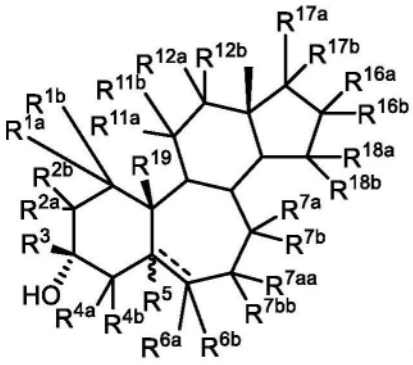
[0795]

化合物编号	结构
II-H11	
II-H13	
II-H17	
II-H19	
II-J9	

[0796]

化合物编号	结构
II-J11	
II-G11	
II-G12	

[0797] 在一个方面中,本文提供的是式(III-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0798] 

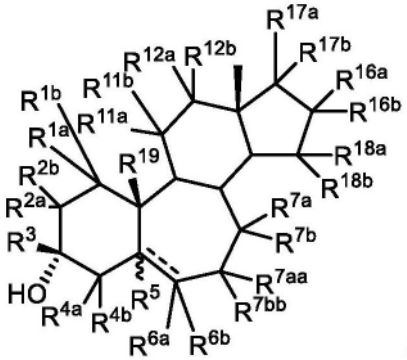
(III-I)

[0799] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如-CH_3),或者当------为双键时,R^5不存在;R^3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;R^{19}为氢、取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的C_2-C_6炔基);每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a},R^{1b},R^{12a},R^{12b},R^{2a},R^{2b},R^{4a},R^{4b},R^{11a},R^{11b},R^{18a},和R^{18b},独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷

基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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^{17a}和R^{17b}结合以形成氧代基团；且其中------代表单键或双键，条件是如果存在双键，则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0800] 在一个方面中，本文提供的是式(III-I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0801]



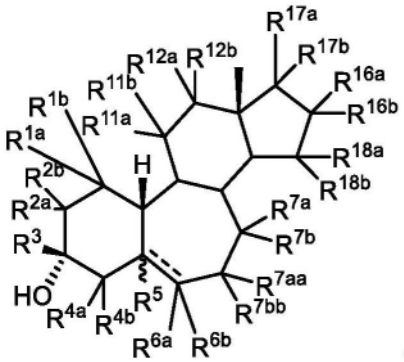
(III-I)

[0802] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如$-CH_3$)，或者当------为双键时，R^5不存在；R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；R^{19}为取代或未取代的烷基(例如，取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如，取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如，取代或未取代的C_2-C_6炔基)；每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者

取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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^{17a}和R^{17b}结合以形成氧代基团;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0803] 在一个方面中,本文提供的是式(III-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[0804]



(III-II)

[0805] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如$-CH_3$),或者当------为双键时,R^5不存在;R^3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;每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0806] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{1a}和R^{1b}

[0807] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0808] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0809] 在一些方面中，R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0810] 在一些方面中，R^{1a}和R^{1b}都为氢。

[0811] 在一些实施方案中，R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0812] 在一些实施方案中，R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0813] 在一些实施方案中，R^{1a}和R^{1b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0814] 式(III-I)和式(III-II)：基团R^{2a}和R^{2b}

[0815] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0816] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0817] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0818] 在一些方面中，R^{2a}和R^{2b}都为氢。

[0819] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0820] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0821] 在一些实施方案中，R^{2a}和R^{2b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0822] 式(III-I)和式(III-II)：基团R^{4a}和R^{4b}

[0823] 在一些方面中，R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0824] 在一些方面中，R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0825] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0826] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}都为氢。在其他实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0827] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。在一些其他方面中,R^{4a}和R^{4b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0828] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{11a}和R^{11b}

[0829] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0830] 在一些另外的实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0831] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[0832] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0833] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[0834] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[0835] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{16a}和R^{16b}

[0836] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0837] 在一些实施方案中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0838] 在一些实施方案中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0839] 在一些另外的实施方案中,R^{16a}和R^{16b}都为氢。

[0840] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0841] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0842] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}

[0843] 在一些实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者R^{7a}和R^{7b}或者R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合到一起形成氧代基(=O)。

[0844] 在一些另外的实施方案中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0845] 在一些方面中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0846] 在一些方面中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}都为氢。

[0847] 在一些方面中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0848] 在一些方面中,R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0849] 在一些实施方案中,R^{7a}和R^{7b}或者R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合到一起形成氧代基(=O)。

[0850] 式(III-I)和式(III-II):基团R^5

[0851] 在一些方面中,R^5为在顺式位置的氢。在一些其他方面中,R^5为在反式位置的氢。在一些实施方案中,R^5为在顺式位置的甲基。在一些另外的实施方案中,R^5为在反式位置的甲基。

[0852] 式(III-I)和式(III-II):基团R^3

[0853] 在一些实施方案中,R^3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。

[0854] 在一些实施方案中,R^3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、或者取代或未取代的杂芳基。

[0855] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基。

[0856] 在一些实施方案中,R^3为氢。在一些实施方案中,R^3为取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为未取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为甲基。

[0857] 式(III-I):基团R^{19}

[0858] 在一些方面中,R^{19}为氢。

[0859] 在一些实施方案中,R^{19}为取代的烷基。在一些实施方案中,R^{19}为未取代的烷基。

[0860] 在一些实施方案中,R^{19}为甲基。在一些实施方案中,R^{19}为$-OCH_3$。在一些方面中,R^{19}为乙基。

[0861] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{6a}和R^{6b}

[0862] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}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。

[0863] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0864] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷基。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[0865] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为氢。在一些方面中,R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[0866] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[0867] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[0868] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{12a}和R^{12b}

[0869] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0870] 在一些方面中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0871] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0872] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}都为氢。

[0873] 在一些另外的实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0874] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[0875] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{17a}和R^{17b}

[0876] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0877] 在一些实施方案中,R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或-

OC(=O)OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0878] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}为-C(O)R^{A1},其中R^{A1}为取代的烷基。

[0879] 在一些实施方案中,该烷基被杂芳基取代。

[0880] 在一些另外的实施方案中,该烷基被5元杂芳基取代。

[0881] 式(III-I)和式(III-II):基团R^{18a}和R^{18b}

[0882] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH$_2$、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0883] 在一些方面中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH$_2$或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0884] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH$_2$、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

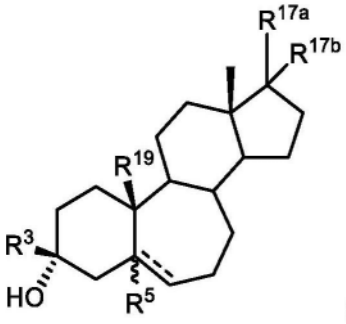
[0885] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}都为氢。

[0886] 在一些另外的实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0887] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}结合到一起形成氧代基(=O)。

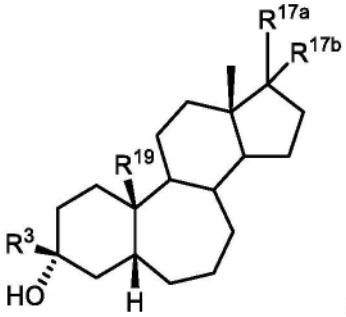
[0888] 式(III-I)

[0889] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[0890] 

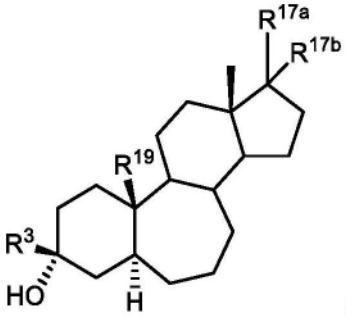
(III-Ia)。

[0891] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[0892] 

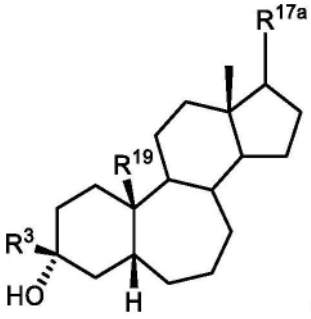
(III-Ib)。

[0893] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[0894] 

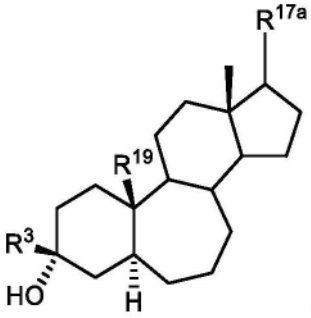
(III-Ic)。

[0895] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[0896] 

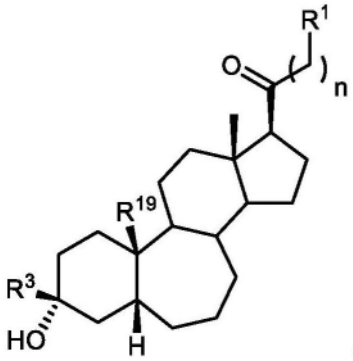
(III-Id)。

[0897] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[0898] 

(III-Ie)。

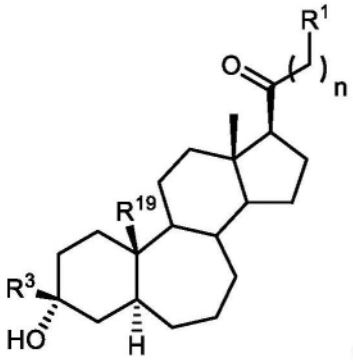
[0899] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[0900] 

(III-If)

[0901] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1或2。

[0902] 在一些实施方案中，该化合物是式(III-Ig)化合物或其药学上可接受的盐：

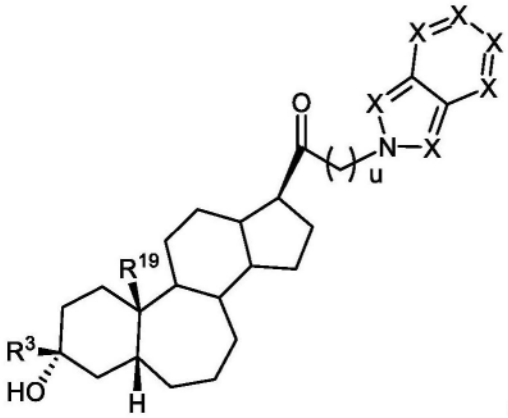
[0903] 

(III-Ig)

[0904] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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;且n为0、1、2或3。

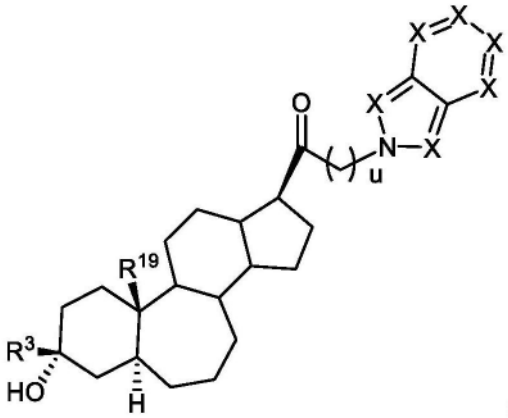
[0905] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

[0906] 

(III-Ih)

[0907] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[0908] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

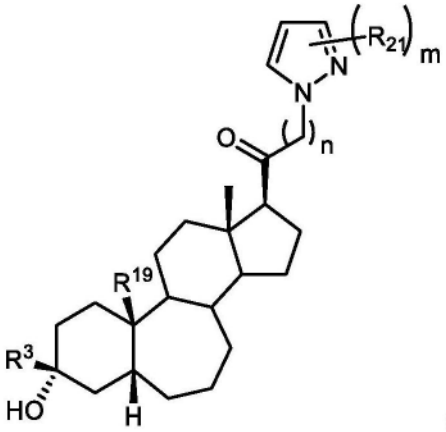
[0909] 

(III-Ii)

[0910] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0911] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

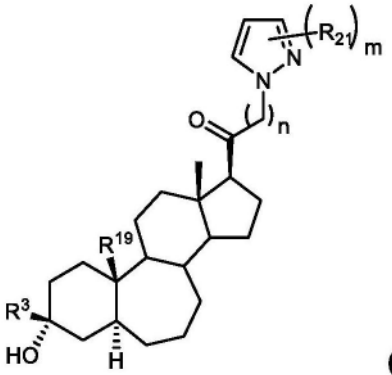
[0912] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[0913] 

(III-Ij)

[0914] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0915] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

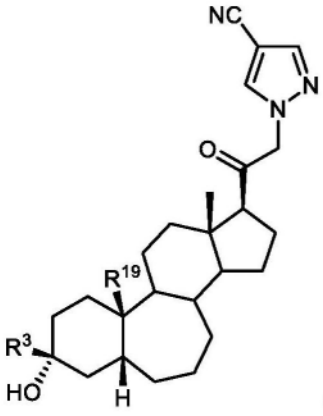
[0916] 

(III-Ik)

[0917] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

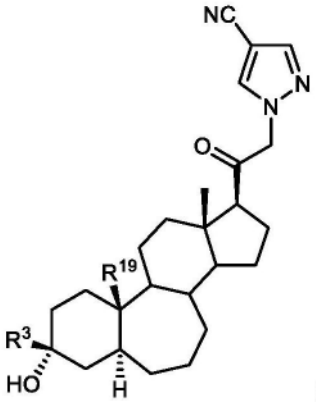
[0918] 在一些实施方案中,R^{21}为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[0919] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0920] 

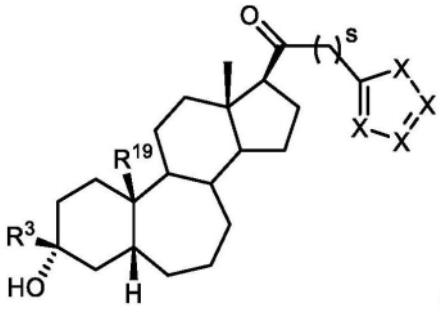
(III-IL)。

[0921] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

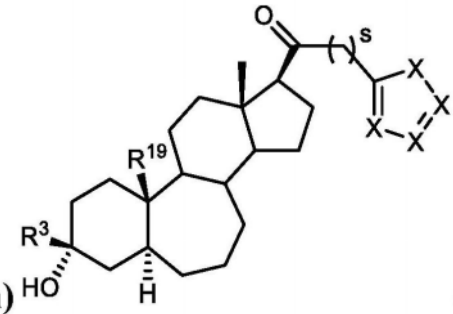
[0922] 

(III-Im)。

[0923] 在一些实施方案中,该式(III-I)化合物为式(III-In)或式(III-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[0924] 

(III-In)



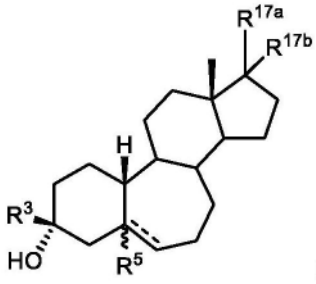
(III-Io)

[0925] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[0926] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

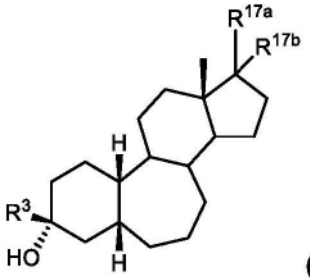
[0927] 式(III-II)

[0928] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[0929] 

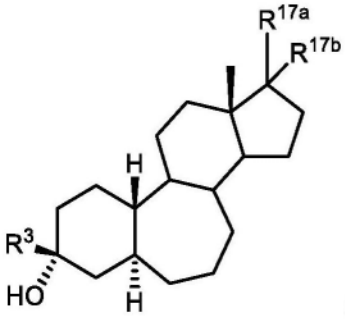
(III-IIa)。

[0930] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[0931] 

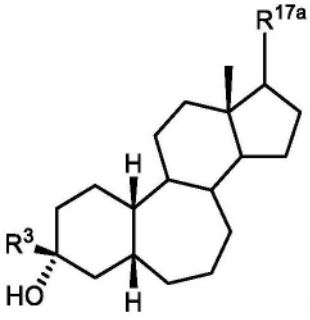
(III-IIb)。

[0932] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[0933] 

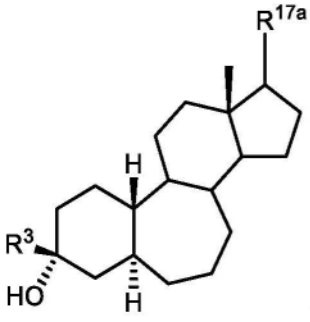
(III-IIc)。

[0934] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[0935] 

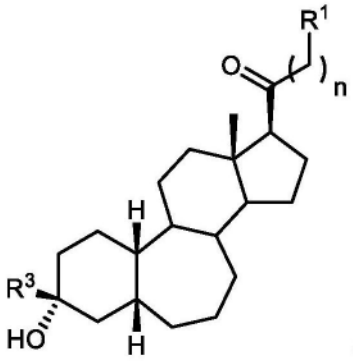
(III-IId)。

[0936] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[0937] 

(III-IIe)。

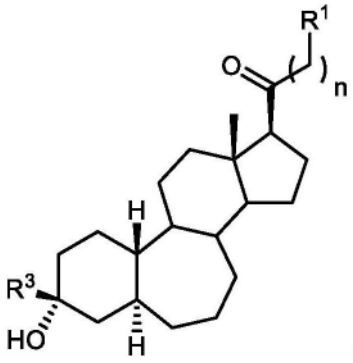
[0938] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[0939] 

(III-IIf)

[0940] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

[0941] 在一些实施方案中，该化合物是式(III-IIg)化合物或其药学上可接受的盐：

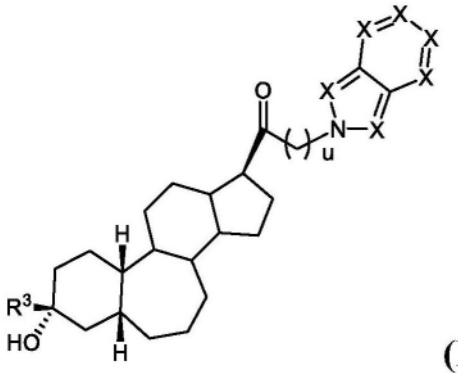
[0942] 

(III-IIg)

[0943] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以

形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且n为0、1、2或3。

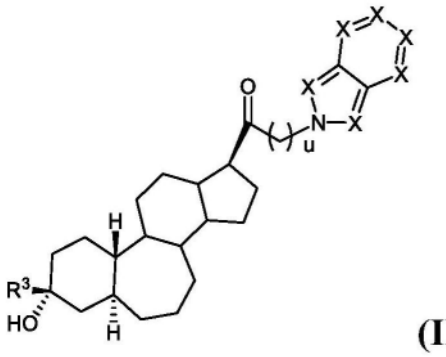
[0944] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

[0945] 

(III-IIh)

[0946] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

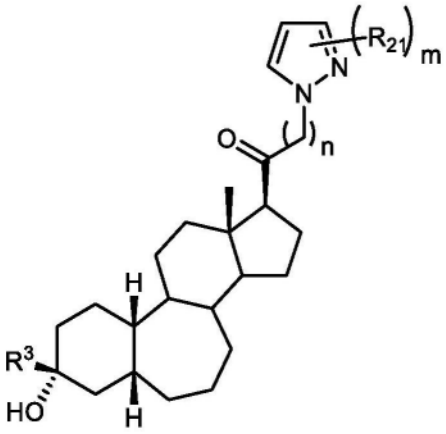
[0947] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

[0948] 

(III-IIi)

[0949] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

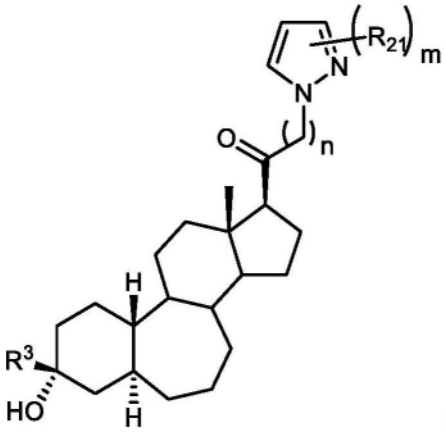
[0950] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[0951] 

(III-IIj)

[0952] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[0953] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

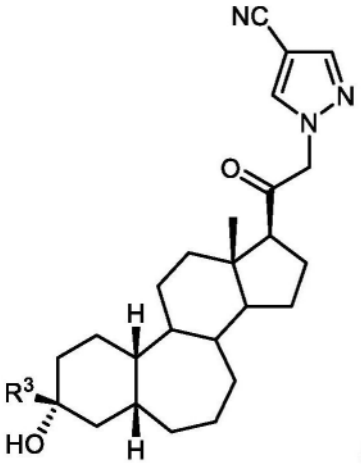
[0954] 

(III-IIk)

[0955] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

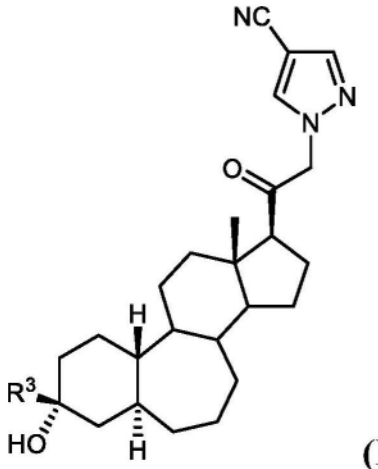
[0956] 在一些实施方案中,R^{21}为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[0957] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[0958] 

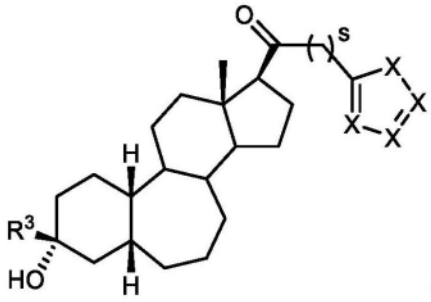
(III-IIL)。

[0959] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

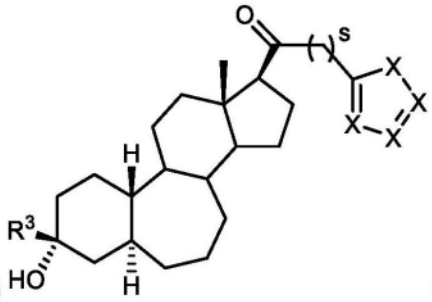
[0960] 

(III-IIm)。

[0961] 在一些实施方案中,该化合物是式(III-IIn)或式(III-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[0962] 

(III-IIn)

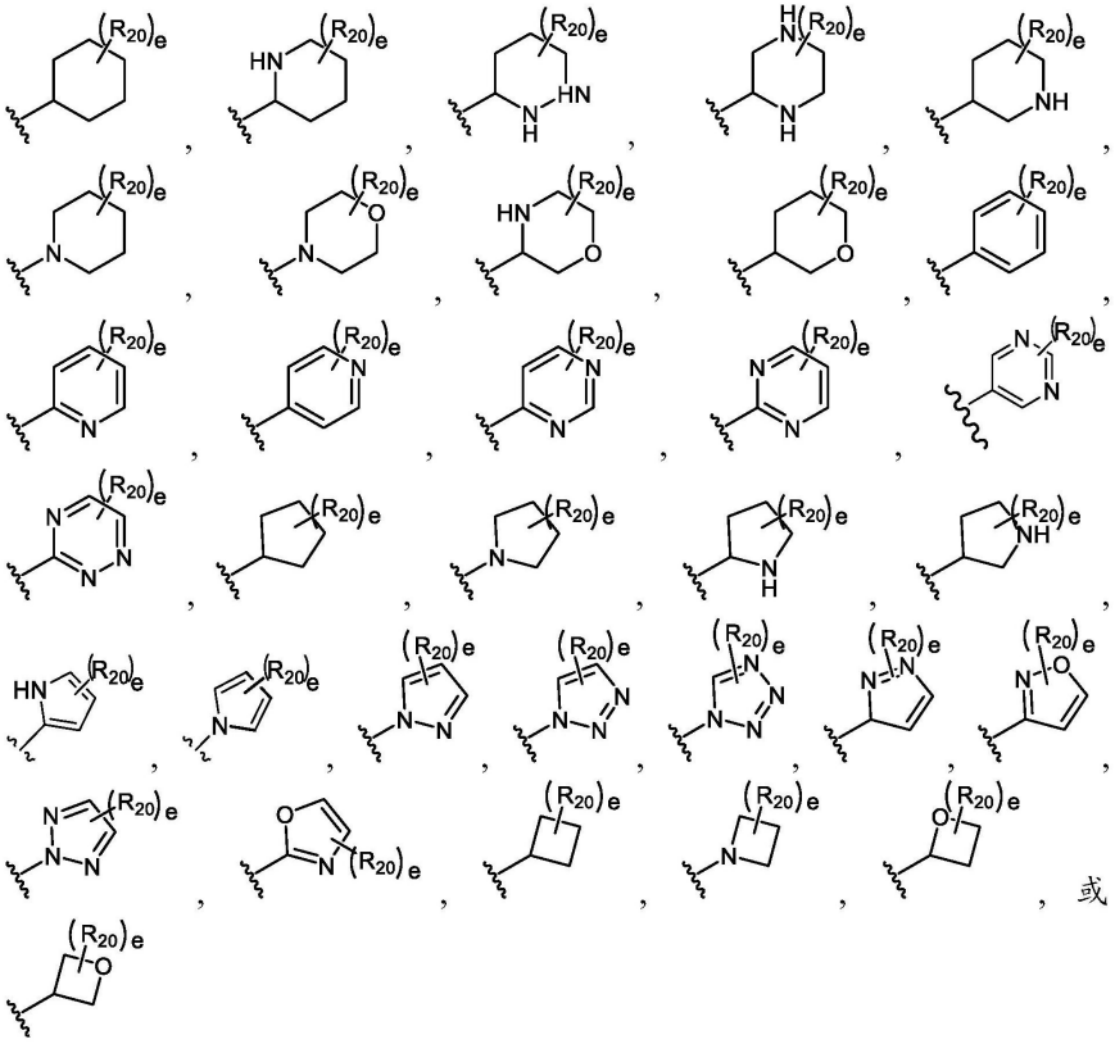


(III-IIo)

[0963] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

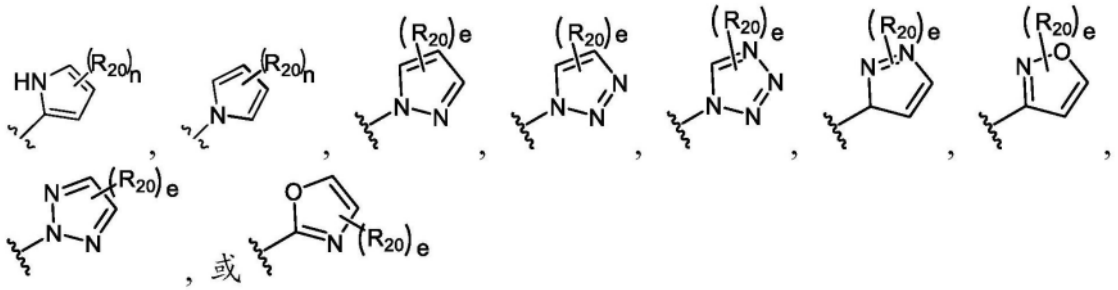
[0964] 在一些实施方案中,R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[0965] 在一些实施方案中,R^1为

[0966] 

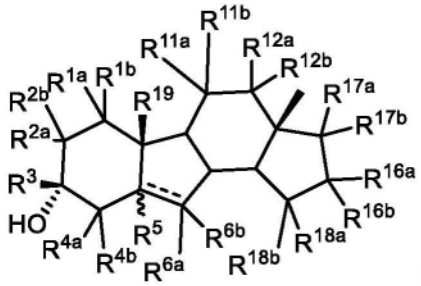
[0967] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5。

[0968] 在一些实施方案中,R^1为

[0969] 

[0970] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$；取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基，或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环；其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环；且e或n为0、1、2、3、4或5。

[0971] 在一个方面中，本文提供的是式(IV-I)化合物或其药学上可接受的盐：

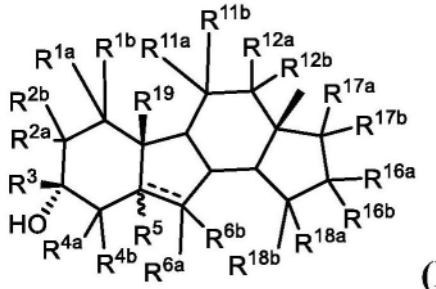
[0972] 

(IV-I)

[0973] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基，或者当------为双键时，R^5不存在；R^3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；R^{19}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；每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代

的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S\text{-}S(=O)_2R^{A2}$、-$S\text{-}S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-$C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且其中 ------ 代表单键或双键，条件是如果存在双键，则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0974] 在一个方面中，本文提供的是式(IV-I)化合物或其药学上可接受的盐：

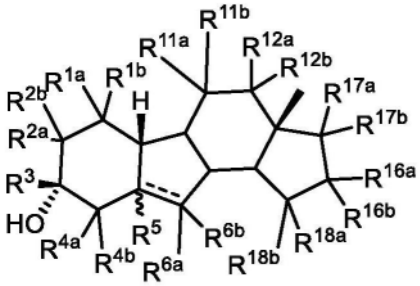
[0975] 

(IV-I)

[0976] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基，或者当 ------ 为双键时，R^5不存在；R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；R^{19}为取代或未取代的烷基(例如，取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基；每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}、以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S\text{-}S(=O)_2R^{A2}$、-$S\text{-}S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且其中------代表单键或双键，条件是如果存在双键，则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0977] 在一方面中，本文提供的是式(IV-II)化合物或其药学上可接受的盐：

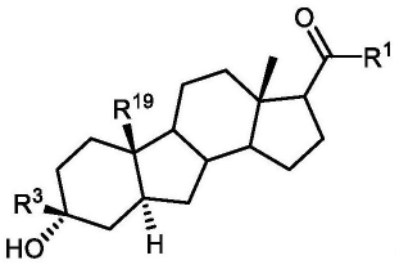
[0978] 

(IV-II)

[0979] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如$-CH_3$)，或者当------为双键时，R^5不存在；R^3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；每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}、和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}、以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[0980] 在一个方面中,本文提供的是式(IV-III)化合物

[0981] 

(IV-III)

[0982] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)$N(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)$N(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)$N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}、或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且R^{A2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;R^3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;且R^{19}为氢、取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的C_2-C_6炔基)。

[0983] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{1a}和R^{1b}

[0984] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0985] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0986] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0987] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}都为氢。

[0988] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0989] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0990] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0991] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{2a}和R^{2b}

[0992] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[0993] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0994] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[0995] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}都为氢。

[0996] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[0997] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[0998] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[0999] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{4a}和R^{4b}

[1000] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1001] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1002] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1003] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}都为氢。在其他实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1004] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。在一些其他方面中,R^{4a}和R^{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1005] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{11a}和R^{11b}

[1006] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1007] 在一些另外的实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1008] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[1009] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1010] 在一些方面中,R^{11a}和R^{11b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1011] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1012] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{16a}和R^{16b}

[1013] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1014] 在一些实施方案中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1015] 在一些实施方案中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1016] 在一些另外的实施方案中,R^{16a}和R^{16b}都为氢。

[1017] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1018] 在一些方面中,R^{16a}和R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1019] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^5

[1020] 在一些方面中,R^5为在顺式位置的氢。在一些其他方面中,R^5为在反式位置的氢。在一些实施方案中,R^5为在顺式位置的甲基。在一些另外的实施方案中,R^5为在反式位置的甲基。

[1021] 式(IV-I)、式(IV-II)和式(IV-III):基团R^3

[1022] 在一些实施方案中,R^3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。

[1023] 在一些实施方案中,R^3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、或者取代或未取代的杂芳基。

[1024] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基。

[1025] 在一些实施方案中,R^3为氢。在一些实施方案中,R^3为取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为未取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为甲基。

[1026] 式(IV-I)和式(IV-III):基团R^{19}

[1027] 在一些方面中,R^{19}为氢。

[1028] 在一些实施方案中,R^{19}为取代的烷基。在一些实施方案中,R^{19}为未取代的烷基。

[1029] 在一些实施方案中,R^{19}为甲基。在一些实施方案中,R^{19}为$-OCH_3$。在一些方面中,R^{19}为乙基。

[1030] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{6a}和R^{6b}

[1031] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}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。

[1032] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1033] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷基。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[1034] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为氢。在一些方面中,R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[1035] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[1036] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[1037] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{12a}和R^{12b}

[1038] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1039] 在一些方面中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1040] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1041] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}都为氢。

[1042] 在一些另外的实施方案中,R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1043] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1044] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{17a}和R^{17b}

[1045] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}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、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$或-$OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1046] 在一些实施方案中,R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$或-$OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1047] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}为-$C(O)R^{A1}$,其中R^{A1}为取代的烷基。

[1048] 在一些实施方案中,该烷基被杂芳基取代。

[1049] 在一些另外的实施方案中,该烷基被5元杂芳基取代。

[1050] 式(IV-I)和式(IV-II):基团R^{18a}和R^{18b}

[1051] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1052] 在一些方面中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1053] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

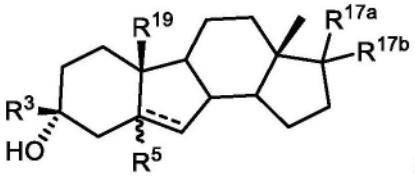
[1054] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}都为氢。

[1055] 在一些另外的实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1056] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}结合到一起形成氧代基(=O)。

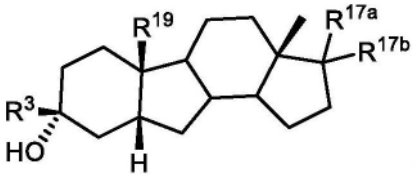
[1057] 式(IV-I)

[1058] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[1059] 

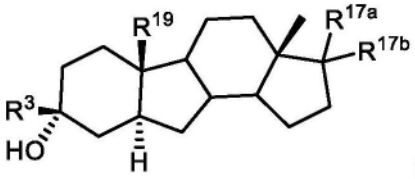
(IV-Ia)。

[1060] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[1061] 

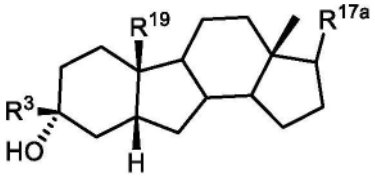
(IV-Ib)。

[1062] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[1063] 

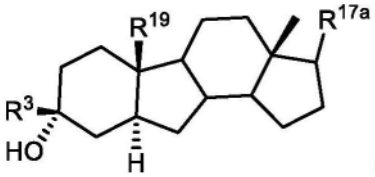
(IV-Ic)。

[1064] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[1065] 

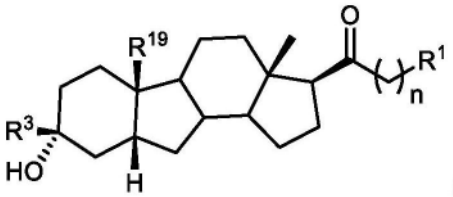
(IV-Id)。

[1066] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[1067] 

(IV-Ie)。

[1068] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-If)化合物或其药学上可接受的盐:

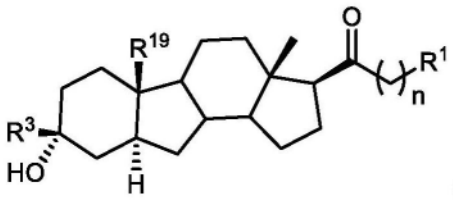
[1069] 

(IV-If)

[1070] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧

保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

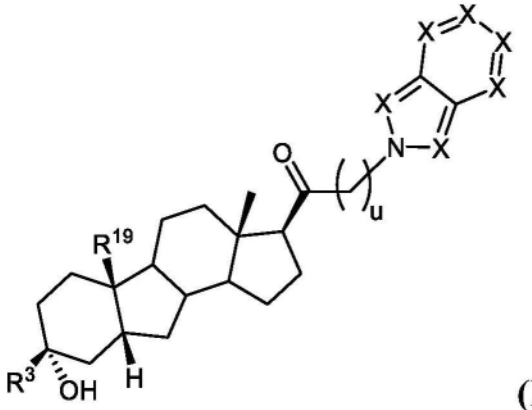
[1071] 在一些实施方案中，该化合物是式(IV-Ig)化合物或其药学上可接受的盐：

[1072] 

(IV-Ig)

[1073] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

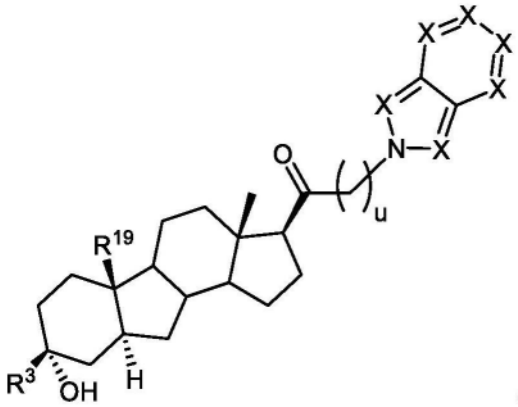
[1074] 在一些实施方案中，该化合物是式(IV-Ih)化合物或其药学上可接受的盐：

[1075] 

(IV-Ih)

[1076] 其中u为0、1或2；每个X独立地为$-C(R^N)-$、$-C(R^N)_2-$、-O-、-S-、-N-或$N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、或$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$；且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

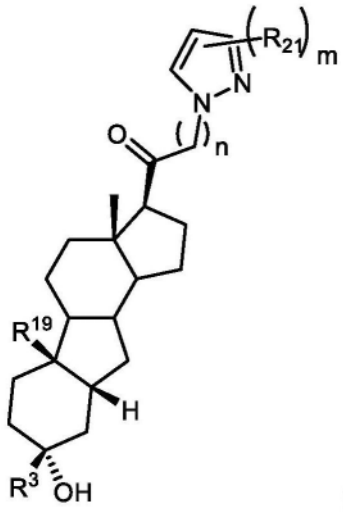
[1077] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

[1078] 

(IV-Ii)

[1079] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$$R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N($R^{GA}$)$_2$;且$R^{GA}$在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的$C_{1-6}$烷基、取代或未取代的$C_{2-6}$烯基、取代或未取代的$C_{2-6}$炔基、取代或未取代的$C_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

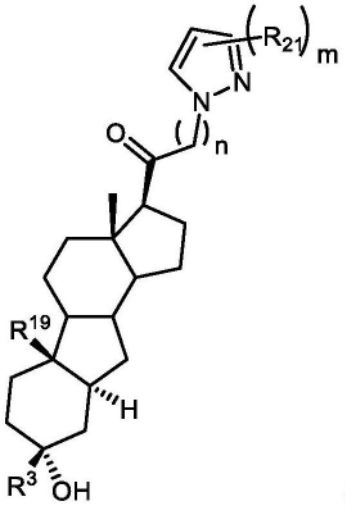
[1080] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[1081] 

(IV-Ij)

[1082] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;且每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[1083] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

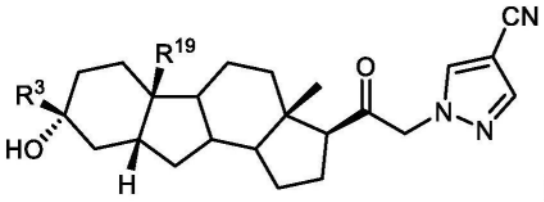
[1084] 

(IV-Ik)

[1085] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;且每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

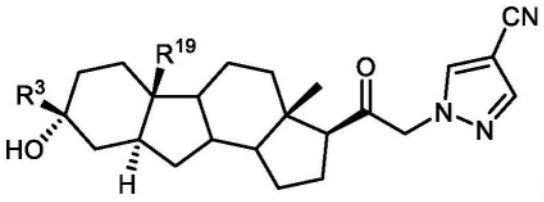
[1086] 在一些实施方案中,R^{21}为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[1087] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[1088] 

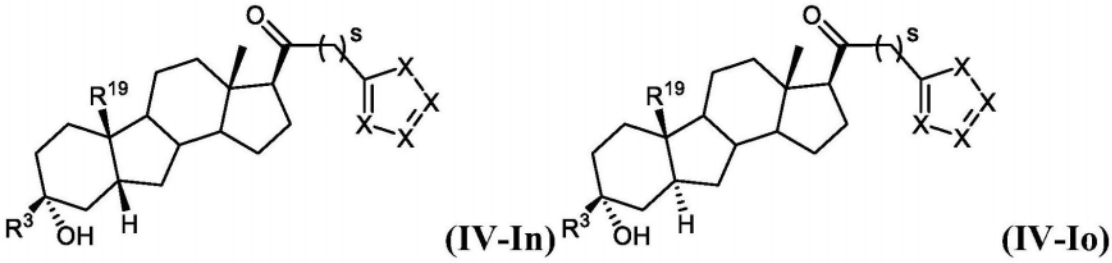
(IV-IL)。

[1089] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

[1090] 

(IV-Im)。

[1091] 在一些实施方案中,式(IV-I)化合物是式(IV-In)或式(IV-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[1092] 

(IV-In) (IV-Io)

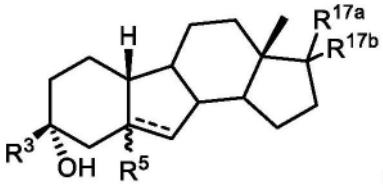
[1093] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护

基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[1094] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)。在一些实施方案中,R^3为未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3为-CH_3。在一些实施方案中,R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中,R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^{19}为-CH_3。

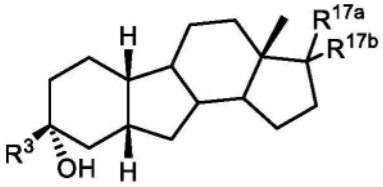
[1095] 式(IV-II)

[1096] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[1097] 

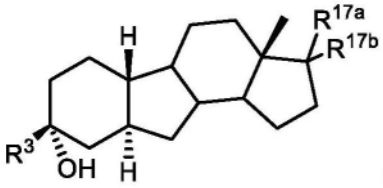
(IV-IIa)。

[1098] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[1099] 

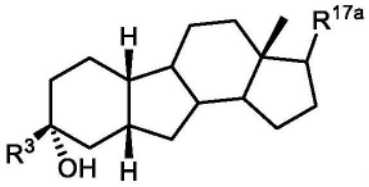
(IV-IIb)。

[1100] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[1101] 

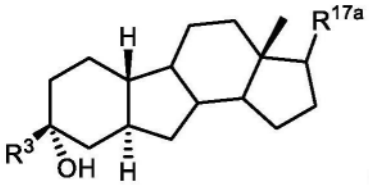
(IV-IIc)。

[1102] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[1103] 

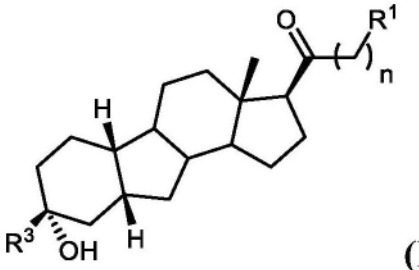
(IV-IId)。

[1104] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[1105] 

(IV-IIe)。

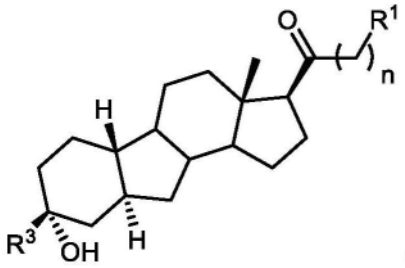
[1106] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[1107] 

(IV-IIf)

[1108] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

[1109] 在一些实施方案中，该化合物是式(IV-IIg)化合物或其药学上可接受的盐：

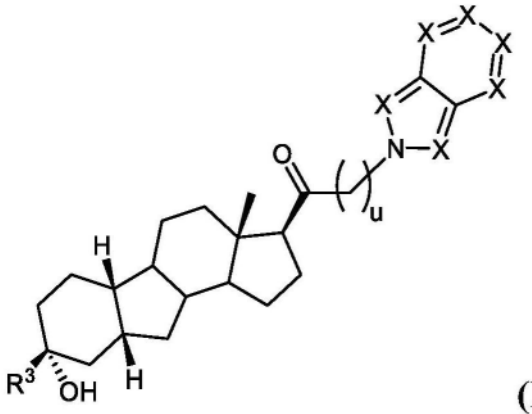
[1110] 

(IV-IIg)

[1111] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

[1112] 在一些实施方案中，该式(IV-II)化合物是式(IV-IIh)化合物或其药学上可接受

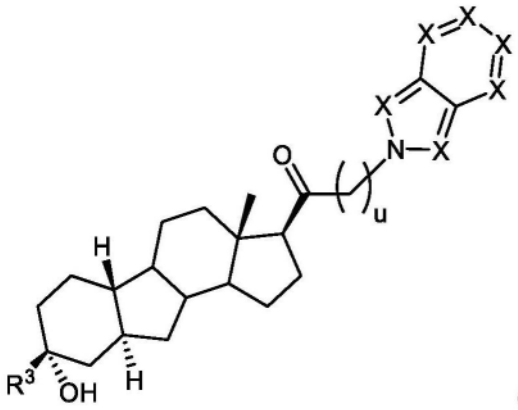
的盐：

[1113] 

(IV-IIh)

[1114] 其中u为0、1或2；每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2；且R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

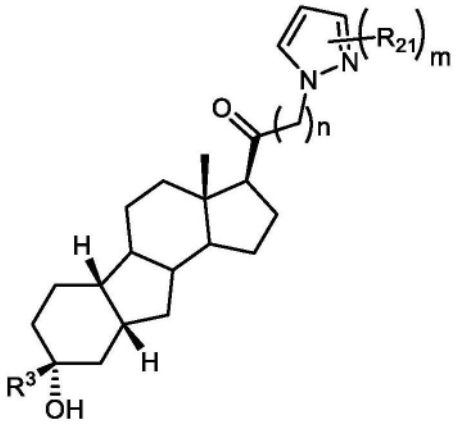
[1115] 在一些实施方案中，该化合物是式(IV-IIi)化合物或其药学上可接受的盐：

[1116] 

(IV-IIi)

[1117] 其中u为0、1或2；每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2；且R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

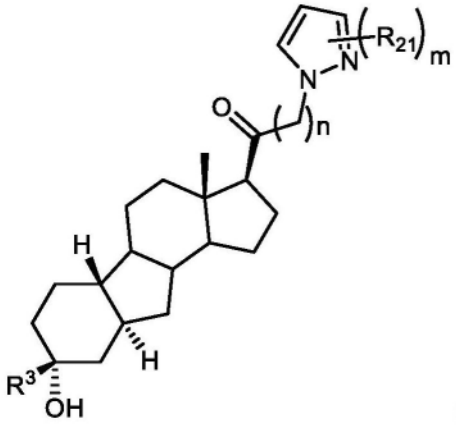
[1118] 在一些实施方案中，该化合物是式(IV-IIj)化合物或其药学上可接受的盐：

[1119] 

(IV-IIj)

[1120] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;且每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[1121] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

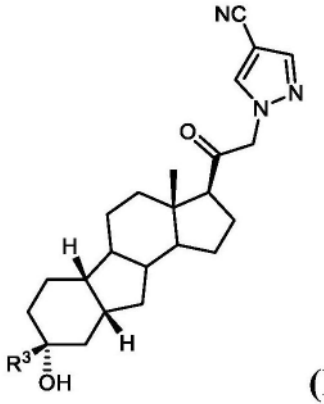
[1122] 

(IV-IIk)

[1123] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;且每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

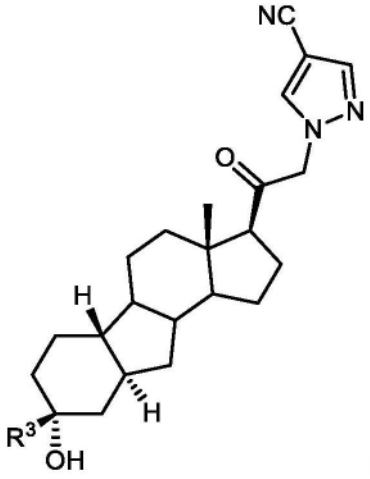
[1124] 在一些实施方案中,R^{21}为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[1125] 在一些实施方案中,该式(IV-II)化合物为式(IV-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[1126] 

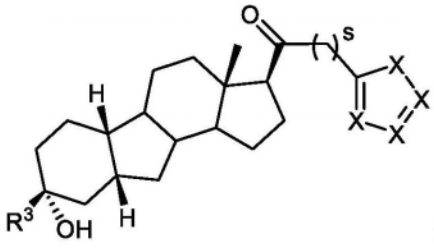
(IV-IIL)。

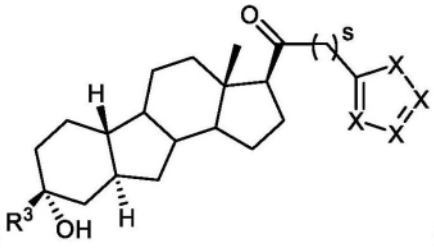
[1127] 在一些实施方案中,该化合物是式(IV-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

[1128] 

(IV-IIm)。

[1129] 在一些实施方案中,该式(IV-II)化合物为式(IV-IIn)或式(IV-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[1130] 

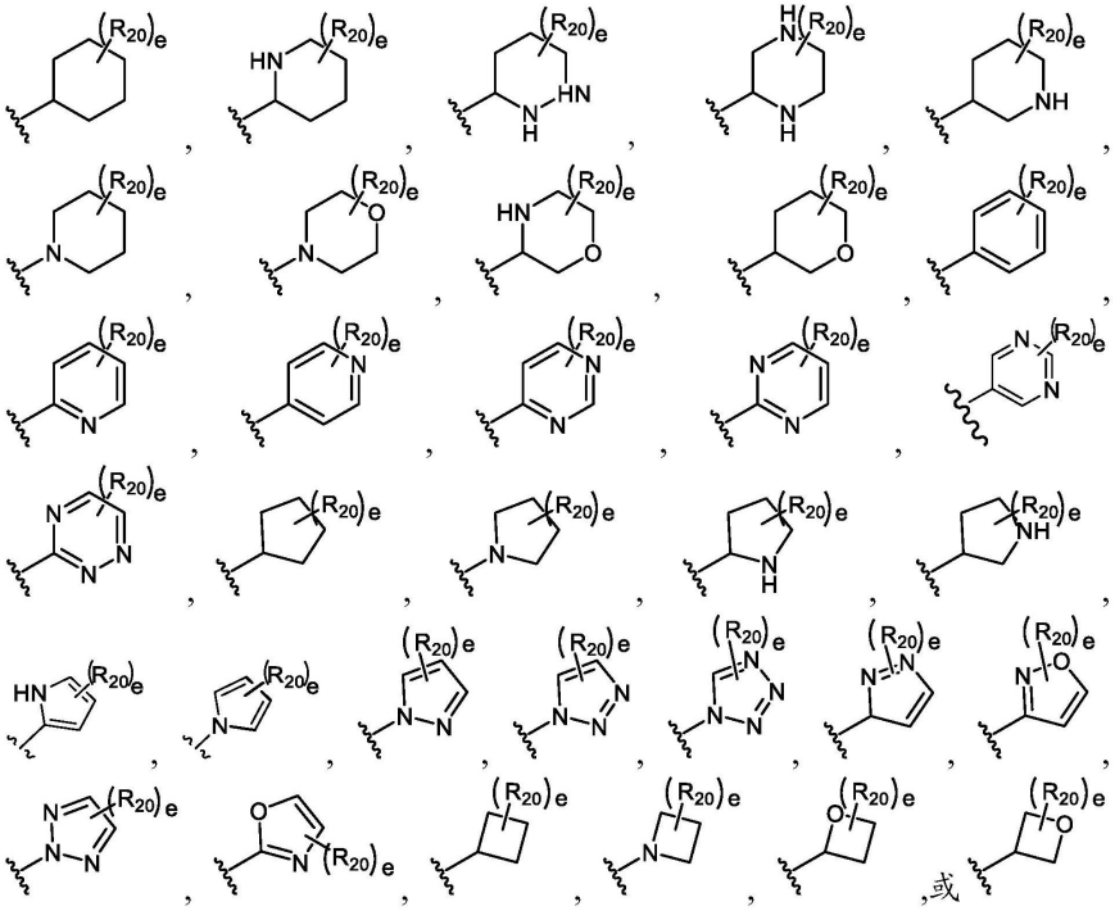
(IV-IIn) 

(IV-IIo)

[1131] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$$R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N($R^{GA}$)$_2$;且$R^{GA}$在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的$C_{1-6}$烷基、取代或未取代的$C_{2-6}$烯基、取代或未取代的$C_{2-6}$炔基、取代或未取代的$C_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

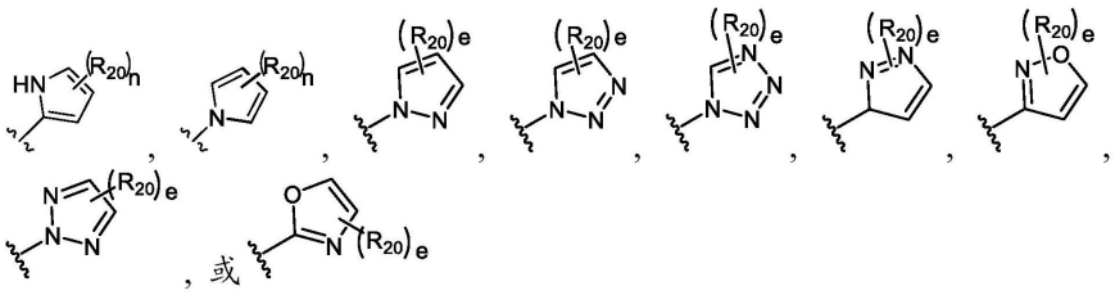
[1132] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)。在一些实施方案中,R^3为未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3为-CH_3。

[1133] 在一些实施方案中,R^1为

[1134] 

[1135] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5。

[1136] 在一些实施方案中,R^1为

[1137] 

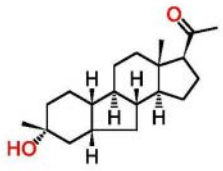
[1138] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、-N

$(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且n为0、1、2、3或4;e为0、1、2、3、4或5。

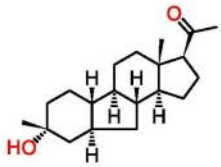
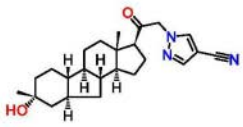
[1139] 在一些实施方案中,该化合物选自下表IV-1所示的化合物:

[1140] 表IV-1.

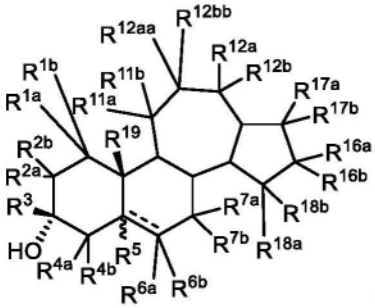
[1141]

中间体	结构
IV-A14	

[1142]

IV-A16	
IV-B7	
IV-B9	

[1143] 在一个方面中,本文提供的是式(V-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[1144] 

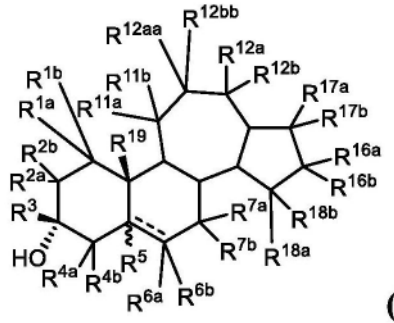
(V-I)

[1145] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如-CH_3),或者当------为双键时,R^5不存在;R^3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;

R^{19}为氢、取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的C_2-C_6炔基);每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[1146] 在一个方面中,本文提供的是式(V-I)化合物或其药学上可接受的盐:

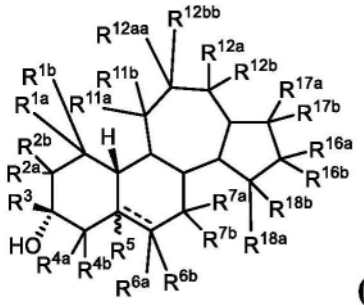
[1147]



(V-I)

[1148] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如-CH_3),或者当------为双键时,R^5不存在;R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;R^{19}为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的C_2-C_6炔基);每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}、或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

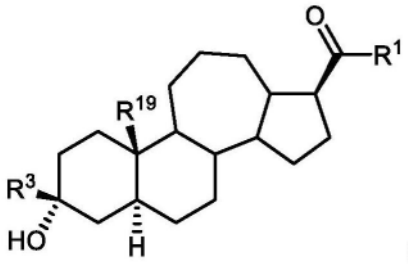
[1149] 在一个方面中,本文提供的是式(V-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[1150] 

(V-II)

[1151] 其中R^5为氢或者取代或未取代的甲基(例如-CH_3),或者当------为双键时,R^5不存在;R^3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;每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团;每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}、或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[1152] 在一个方面中,本文提供的是式(V-III)化合物或其药学上可接受的盐:

[1153] 

(V-III)

[1154] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且R^{A2}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;R^3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;且R^{19}为氢或者取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的C_2-C_6烯基)、或者取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的C_2-C_6炔基)。

[1155] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{1a}和R^{1b}

[1156] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1157] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1158] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1159] 在一些方面中,R^{1a}和R^{1b}都为氢。

[1160] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1161] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1162] 在一些实施方案中,R^{1a}和R^{1b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1163] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{2a}和R^{2b}

[1164] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1165] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1166] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1167] 在一些方面中,R^{2a}和R^{2b}都为氢。

[1168] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1169] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1170] 在一些实施方案中,R^{2a}和R^{2b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1171] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{4a}和R^{4b}

[1172] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1173] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1174] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1175] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}都为氢。在其他实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1176] 在一些方面中,R^{4a}和R^{4b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6

烷氧基卤素、或-OH。在一些其他方面中，R^{4a}和R^{4b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1177] 式(V-I)和式(V-II)：基团R^{11a}和R^{11b}

[1178] 在一些实施方案中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1179] 在一些另外的实施方案中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1180] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[1181] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1182] 在一些方面中，R^{11a}和R^{11b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1183] 在一些实施方案中，R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1184] 式(V-I)和式(V-II)：基团R^{16a}和R^{16b}

[1185] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1186] 在一些实施方案中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1187] 在一些实施方案中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1188] 在一些另外的实施方案中，R^{16a}和R^{16b}都为氢。

[1189] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1190] 在一些方面中，R^{16a}和R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[1191] 式(V-I)和式(V-II)：基团R^{7a}和R^{7b}

[1192] 在一些实施方案中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基，或R^{7a}和R^{7b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1193] 在一些另外的实施方案中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1194] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1195] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}都为氢。

[1196] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[1197] 在一些方面中，R^{7a}和R^{7b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$.

[1198] 在一些实施方案中，R^{7a}和R^{7b}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1199] 式(V-I)和式(V-II)：基团R^5

[1200] 在一些方面中，R^5为在顺式位置的氢。在一些其他方面中，R^5为在反式位置的氢。在一些实施方案中，R^5为在顺式位置的甲基。在一些另外的实施方案中，R^5为在反式位置的甲基。

[1201] 式(V-I)，式(V-II)和式(V-III)：基团R^3

[1202] 在一些实施方案中，R^3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。

[1203] 在一些实施方案中，R^3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、或者取代或未取代的杂芳基。

[1204] 在一些实施方案中，R^3为取代或未取代的烷基。

[1205] 在一些实施方案中，R^3为氢。在一些实施方案中，R^3为取代的烷基。在一些实施方案中，R^3为未取代的烷基。在一些实施方案中，R^3为甲基。

[1206] 式(V-I)和式(V-III)：基团R^{19}

[1207] 在一些方面中，R^{19}为氢。

[1208] 在一些实施方案中，R^{19}为取代的烷基。在一些实施方案中，R^{19}为未取代的烷基。

[1209] 在一些实施方案中，R^{19}为甲基。在一些实施方案中，R^{19}为-OCH_3。在一些方面中，R^{19}为乙基。

[1210] 式(V-I)和式(V-II)：基团R^{6a}和R^{6b}

[1211] 在一些实施方案中，R^{6a}和R^{6b}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。

[1212] 在一些方面中，R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1213] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷基。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[1214] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为氢。在一些方面中,R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[1215] 在一些方面中,R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[1216] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[1217] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}

[1218] 在一些实施方案中,R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1219] 在一些方面中,R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1220] 在一些实施方案中,R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1221] 在一些实施方案中,R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}都为氢。

[1222] 在一些另外的实施方案中,R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1223] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}或者R^{12aa}和R^{12bb}结合到一起形成氧代基(=O)。

[1224] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{17a}和R^{17b}

[1225] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1226] 在一些实施方案中,R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1227] 在一些方面中,R^{17a}和R^{17b}为$-C(O)R^{A1}$,其中R^{A1}为取代的烷基。

[1228] 在一些实施方案中,该烷基被杂芳基取代。

[1229] 在一些另外的实施方案中,该烷基被5元杂芳基取代。

[1230] 式(V-I)和式(V-II):基团R^{18a}和R^{18b}

[1231] 在一些实施方案中,R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[1232] 在一些方面中，R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[1233] 在一些实施方案中，R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

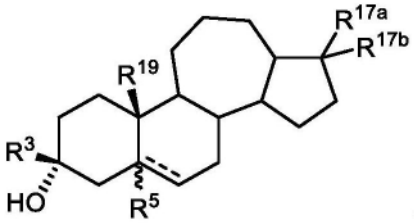
[1234] 在一些实施方案中，R^{18a}和R^{18b}都为氢。

[1235] 在一些另外的实施方案中，R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[1236] 在一些实施方案中，R^{18a}和R^{18b}结合到一起形成氧代基(=O)。

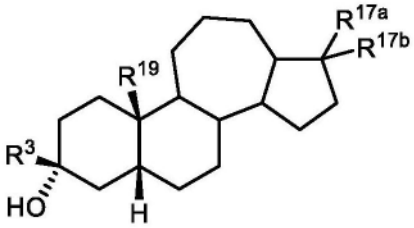
[1237] 式(V-I)

[1238] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-Ia)化合物或其药学上可接受的盐：

[1239] 

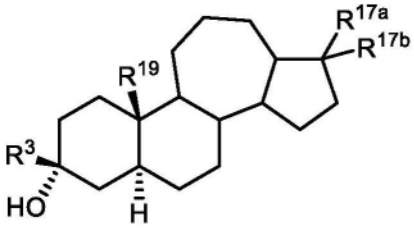
(V-Ia)。

[1240] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-Ib)化合物或其药学上可接受的盐：

[1241] 

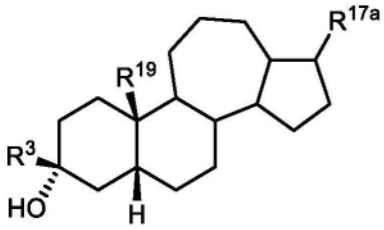
(V-Ib)。

[1242] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-Ic)化合物或其药学上可接受的盐：

[1243] 

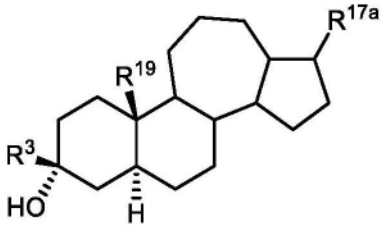
(V-Ic)。

[1244] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[1245] 

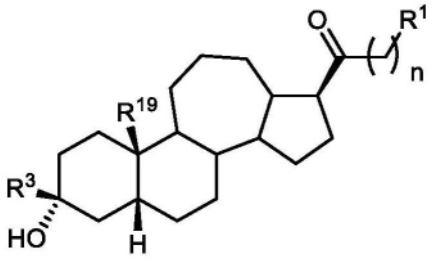
(V-Id)。

[1246] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[1247] 

(V-Ie)。

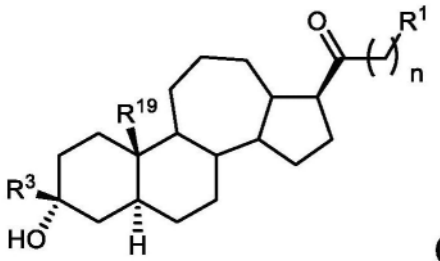
[1248] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[1249] 

(V-If)

[1250] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;且n为0、1或2。

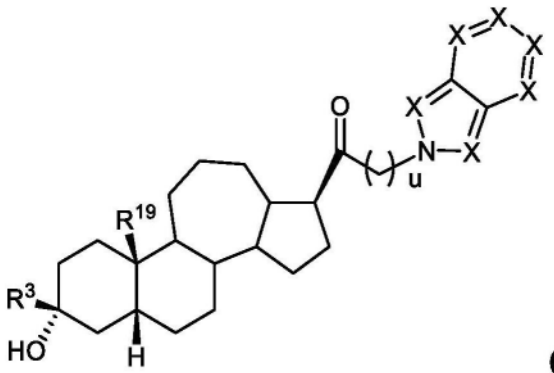
[1251] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

[1252] 

(V-Ig)

[1253] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

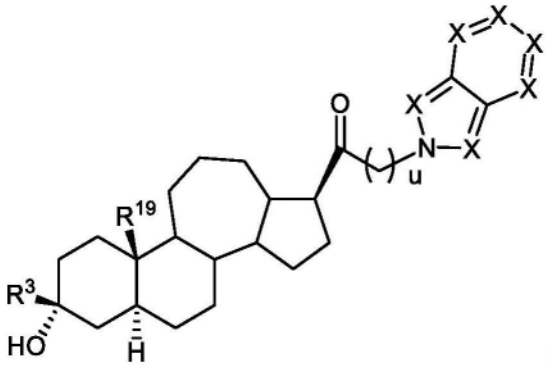
[1254] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-Ih)化合物或其药学上可接受的盐：

[1255] 

(V-Ih)

[1256] 其中u为0、1或2；每个X独立地为$-C(R^N)-$、$-C(R^N)_2-$、-O-、-S-、-N-或$N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、或$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$；且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

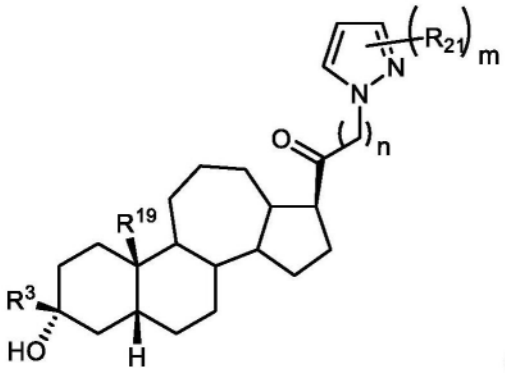
[1257] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-Ii)化合物或其药学上可接受的盐：

[1258] 

(V-Ii)

[1259] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;且R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

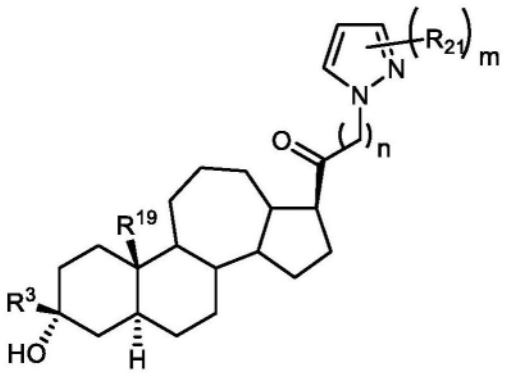
[1260] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

[1261] 

(V-Ij)

[1262] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R21独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[1263] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

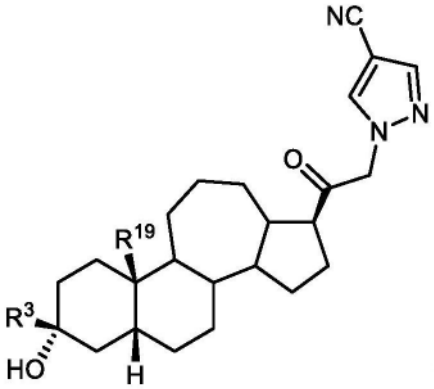
[1264] 

(V-Ik)

[1265] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R21独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

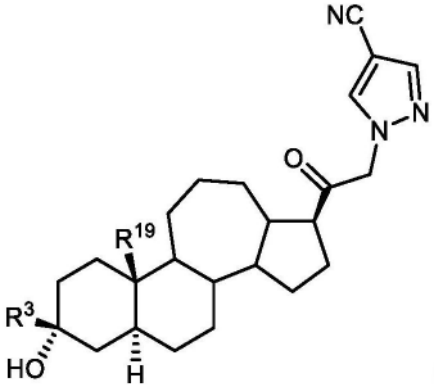
[1266] 在一些实施方案中,R^21为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[1267] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[1268] 

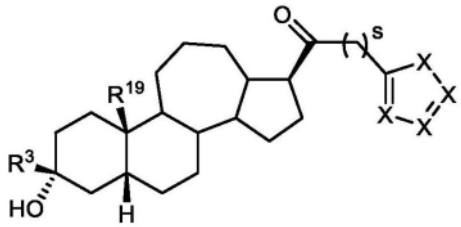
(V-IL)。

[1269] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

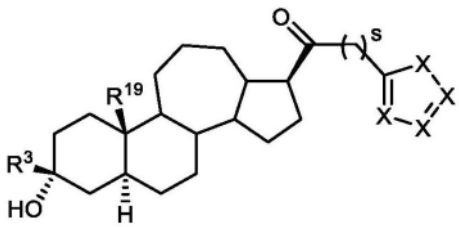
[1270] 

(V-Im)。

[1271] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-In)或式(V-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[1272] 

(V-Io)



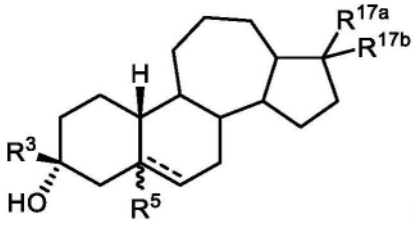
(V-In)

[1273] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$$R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N($R^{GA}$)$_2$;且$R^{GA}$在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的$C_{1-6}$烷基、取代或未取代的$C_{2-6}$烯基、取代或未取代的$C_{2-6}$炔基、取代或未取代的$C_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[1274] 在一些实施方案中,R^3为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R^3为未取代的烷基。在一些实施方案中,其中R^3为-CH_3。在一些实施方案中,R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。在一些实施方案中,R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^{19}为-CH_3。

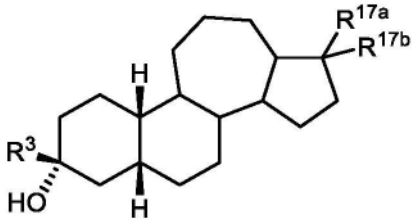
[1275] 式(V-II)

[1276] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物为式(V-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[1277] 

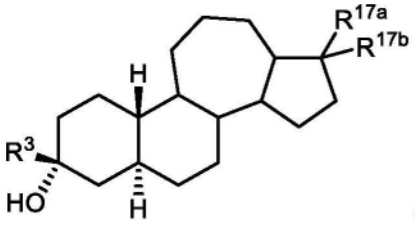
(V-IIa)。

[1278] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物为式(V-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[1279] 

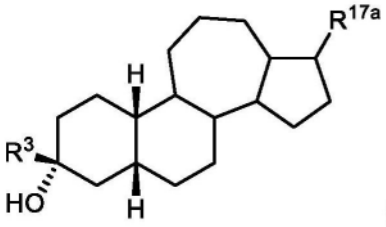
(V-IIb)。

[1280] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物为式(V-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[1281] 

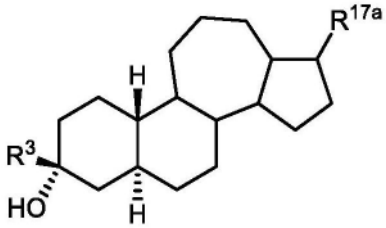
(V-IIc)。

[1282] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[1283] 

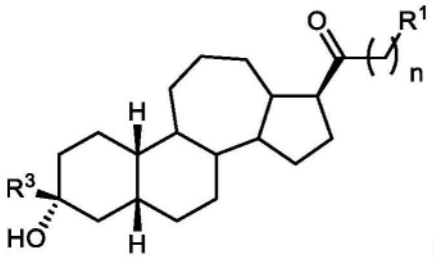
(V-IId)。

[1284] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[1285] 

(V-IIe)。

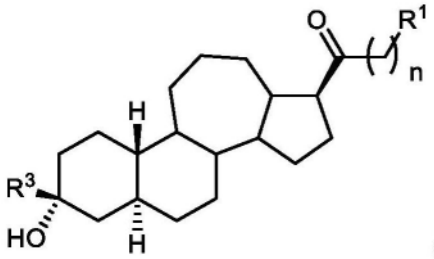
[1286] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[1287] 

(V-IIf)

[1288] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

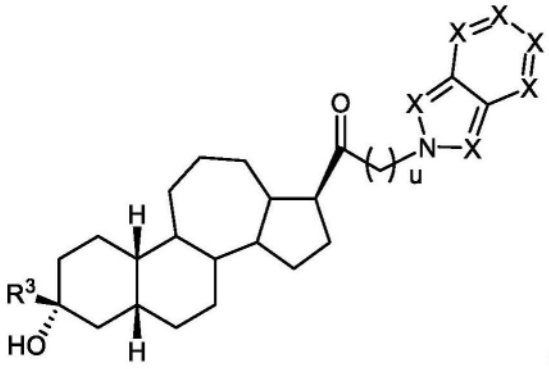
[1289] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-IIg)化合物或其药学上可接受的盐：

[1290] 

(V-IIg)

[1291] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；且n为0、1、2或3。

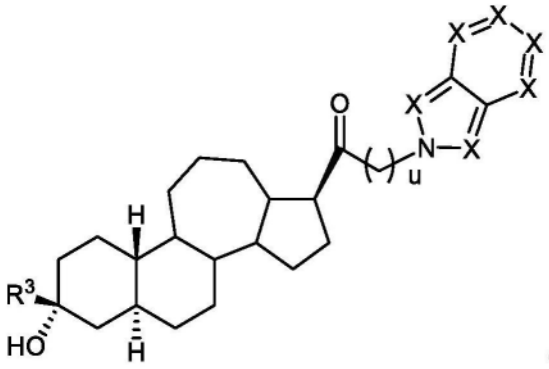
[1292] 在一些实施方案中，该化合物是式(V-IIh)化合物或其药学上可接受的盐：

[1293] 

(V-IIh)

[1294] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;且R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环;

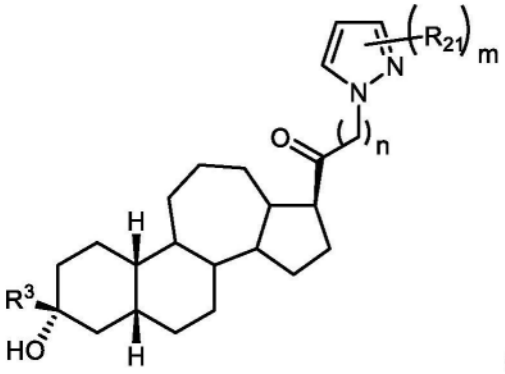
[1295] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

[1296] 

(V-IIi)

[1297] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;且R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

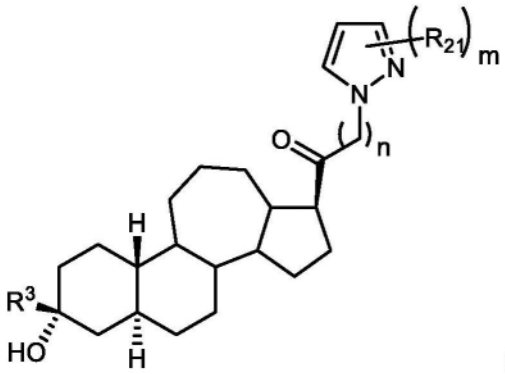
[1298] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物是式(V-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[1299] 

(V-IIj)

[1300] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[1301] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物是式(V-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

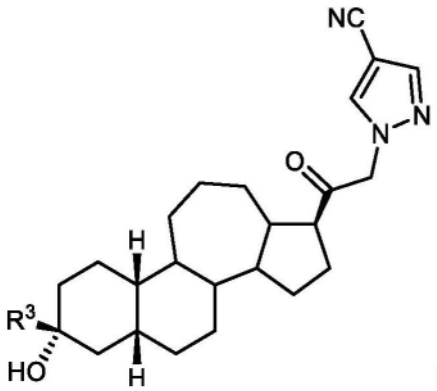
[1302] 

(V-IIk)

[1303] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;且每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

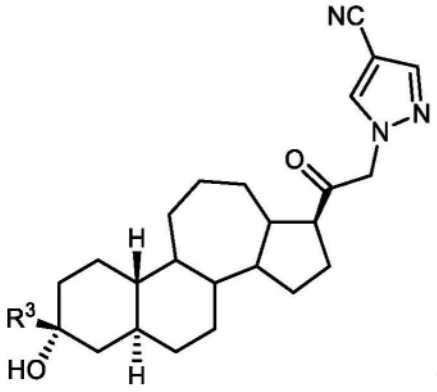
[1304] 在一些实施方案中,R^{21}为-CN。在一些实施方案中,m为1且n为1。

[1305] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物为式(V-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[1306] 

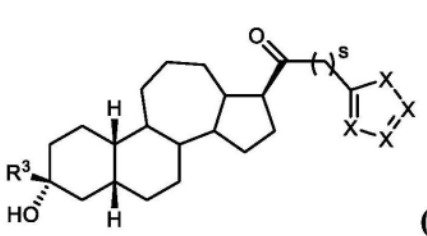
(V-IIL)。

[1307] 在一些实施方案中,该式(V-II)化合物为式(V-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

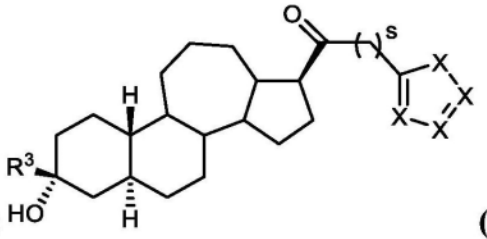
[1308] 

(V-IIm)。

[1309] 在一些实施方案中,该化合物是式(V-IIn)或式(V-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[1310] 

(V-IIn)



(V-IIo)

[1311] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;且R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

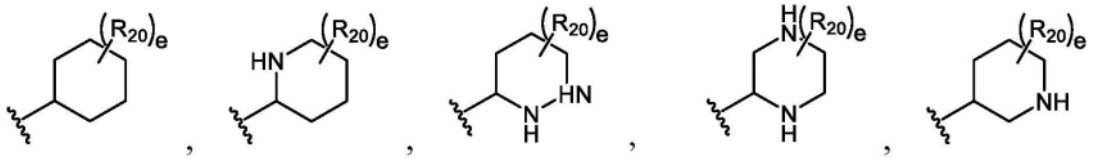
[1312] 在一些实施方案中,R^{3}为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R^{3}为未取代的烷基。在一些实施方案中,R^{3}为-CH$_3$。

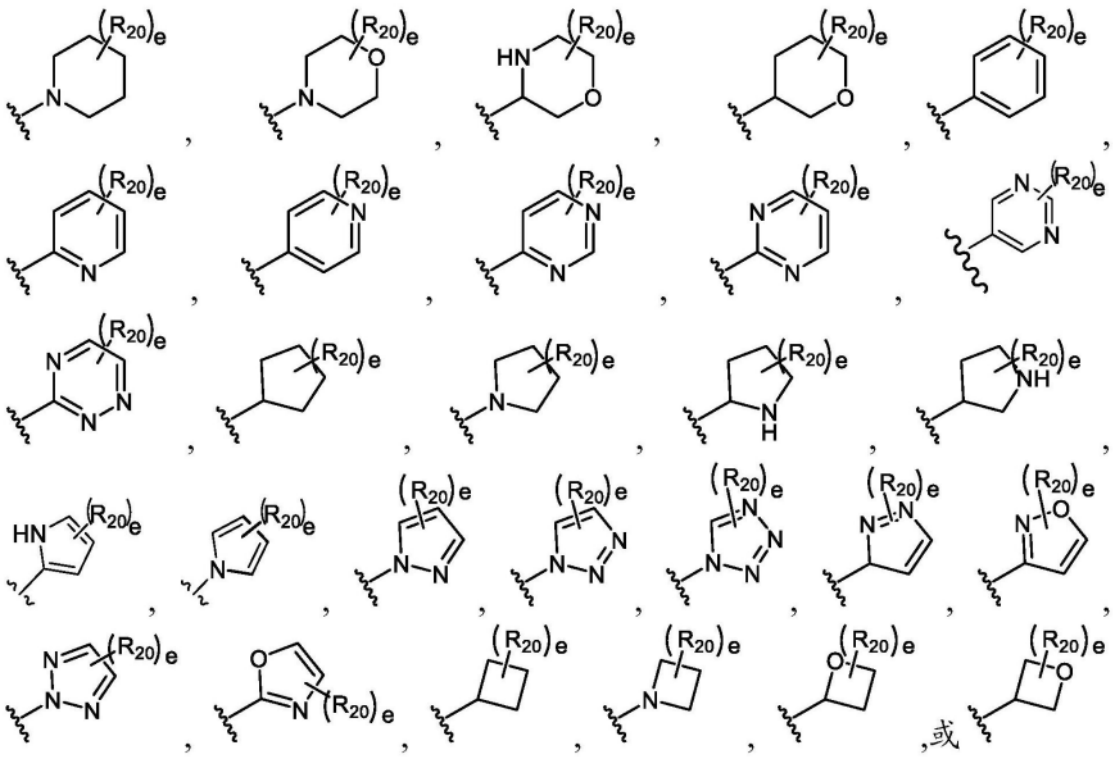
[1313] 在一些实施方案中,R^{1}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基。

[1314] 式(V-III)

[1315] 在一些实施方案中,R^{1}为取代或未取代的C$_1$-C$_6$烷基。在一些实施方案中,R^{1}为未取代的C$_1$-C$_6$烷基。在一些实施方案中,R^{1}为-CH$_3$。在一些实施方案中,R^{19}为取代或未取代的C$_1$-C$_6$烷基、取代或未取代的C$_2$-C$_6$烯基、或者取代或未取代的C$_2$-C$_6$炔基。在一些实施方案中,R^{19}为未取代的C$_1$-C$_6$烷基。在一些实施方案中,R^{3}为氢或未取代的C$_1$-C$_6$烷基。

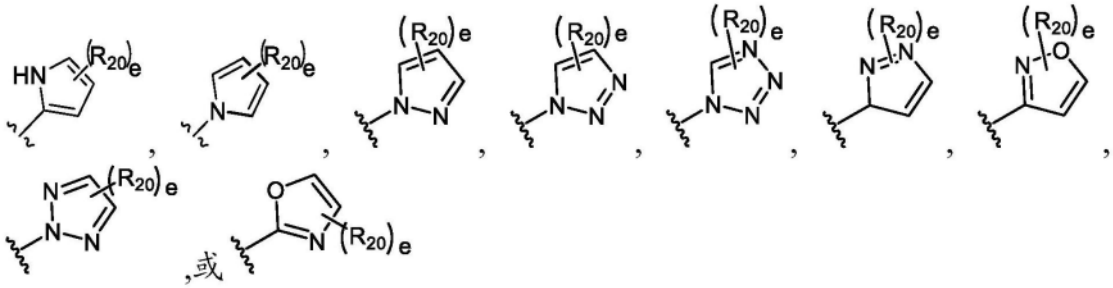
[1316] 在一些实施方案中,R^{1}为

[1317] 

[1318] 

[1319] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5。

[1320] 在一些实施方案中,R^1为

[1321] 

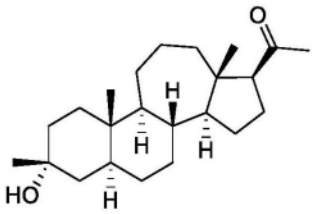
[1322] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间

的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;且e为0、1、2、3、4或5。

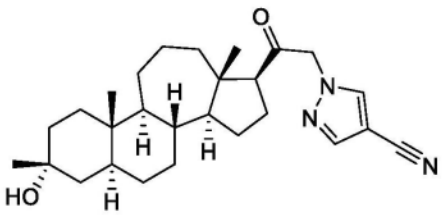
[1323] 在一些实施方案中,该化合物选自文中表V-1所示的化合物:

[1324] 表V-1:

[1325]

化合物编号	结构
V-A8	

[1326]

V-A10	

[1327] 在一个方面中,本文提供的是本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物)的药学上可接受的盐。

[1328] 在一个方面中,本文提供的是药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)、或式(V-III)化合物)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本发明的化合物以有效量提供在药物组合物中。在某些实施方案中,本发明的化合物以治疗有效量提供。在某些实施方案中,本发明的化合物以预防有效量提供。

[1329] 在某些实施方案中,如本文所述的本发明化合物充当GAB_A调节剂,例如以正或负的方式影响$GABA_A$受体。作为中枢神经系统(CNS)兴奋性的调节剂,如它们调节$GABA_A$受体的能力所介导,预期这些化合物具有CNS活性。

[1330] 因此,在另一方面,提供了在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的本发明化合物。在某些实施方案中,CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为产后抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为重度抑郁症。在某

些实施方案中,该重度抑郁症为中度的重度抑郁症(moderate major depressive disorder)。在某些实施方案中,该重度抑郁症为严重的重度抑郁症。在某些实施方案中,该化合物口服、皮下、静脉内或肌内给药。在某些实施方案中,该化合物口服给药。在某些实施方案中,该化合物长期给药。在某些实施方案中,该化合物连续给药,例如,通过连续静脉内输注。

[1331] 如本文所用,“间歇给药方案”是这样的给药方案,其中响应于对疾病或其症状的诊断(例如抑郁症、重度抑郁症发作、双相抑郁症、焦虑症或产后抑郁症的诊断或症状),将本文所述式的化合物或包含本文所述式的化合物的组合物给药于受试者一段有限的时间。在一些实施方案中,该重度抑郁症为中度的重度抑郁症。在一些实施方案中,该重度抑郁症为严重的重度抑郁症。在一些实施方案中,将该化合物配制成单独的剂量单位,每个单位包含本文所述式的化合物以及一种或多种合适的药物赋形剂。在一些实施方案中,间歇给药方案的持续时间为数周,例如约8周。与本文定义的长期给药相反,化合物的间歇给药是在有限的时间段(例如约2周至约8周)内发生,以响应于对疾病(例如抑郁症)或其症状的诊断。在一些实施方案中,间歇给药每天发生一次,持续数周(例如约2周至约6周)。在一个实施方案中,该间歇给药的持续时间为两周。在一些实施方案中,在受试者的整个一生中向受试者施用不止一种间歇给药方案(例如两种或更多种间歇给药方案)。

[1332] 本发明的示例性化合物可以使用本领域技术人员或某些参考文献已知的方法由以下已知的起始原料合成。在一个方面中,本文提供的是本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物)的药学上可接受的盐。

[1333] 替代的实施方案

[1334] 在一个替代实施方案中,本文所述的化合物还可包含一个或多个同位素取代。氢例如可为^{2}H(D或氘)或^{3}H(T或氚);碳例如可为^{13}C或^{14}C;氧例如可为^{18}O;氮例如可为^{15}N,等。在其他实施方案中,特定的同位素(例如,^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{18}O或^{15}N)可以代表占据化合物特定部位的元素总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或至少99.9%。

[1335] 药物组合物

[1336] 在一个方面中,本文提供的是药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)、或式(V-III)化合物)或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本发明的化合物以有效量提供在药物组合物中。在某些实施方案中,本发明的化合物以治疗有效量提供。在某些实施方案中,本发明的化合物以预防有效量提供。

[1337] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性成分。在某些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性成分。在某些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性成分。

[1338] 本文提供的药物组合物可通过多种途径给药,包括但不限于经口(肠道)给药、肠胃外(通过注射)给药、直肠给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、静脉内

(IV)给药、肌肉内(IM)给药和鼻内给药。

[1339] 一般说来,本文提供的化合物以有效量施用。实际施用的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,所述相关情况包括待治疗的病状,所选施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等。

[1340] 当用于预防CNS病症发作时,本文提供的化合物通常将在医师的建议和监督下,以上述剂量水平施用至处于患上所述病状的风险下的受试者。处于患上特定病状的风险下的受试者通常包括具有所述病状的家族史的那些,或已经通过基因测试或筛查鉴定为特别易于患上所述病状的那些。

[1341] 本文提供的药物组合物也可以长期地给药(“长期给药”)。长期给药是指化合物或其药物组合物经一段延长时期(例如经3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等)给药,或者可无限期持续(例如,持续受试者的余生)。在某些实施方案中,长期给药旨在提供化合物在血液中的恒定水平,例如,在一段延长时期内在治疗窗内。

[1342] 本发明的药物组合物还可使用多种给药方法递送。例如,在某些实施方案中,所述药物组合物可以推注形式提供,例如,以提高化合物在血液中的浓度至有效水平。推注剂量的放置取决于所需活性成分在整个身体内的全身水平,例如,肌肉内或皮下推注剂量允许活性成分的缓慢释放,而直接递送至静脉(例如,通过IV滴注)的推注允许更快速递送,其迅速提高活性成分在血液中的浓度至有效水平。在其他实施方案中,所述药物组合物可以连续输注形式(例如,通过IV滴注)给药,以提供活性成分在受试者体内的稳态浓度的维持。此外,在其他实施方案中,所述药物组合物可首先以推注剂量给药,接着连续输注。

[1343] 用于经口给药的组合物可采用散装液体溶液或悬浮液、或散装粉末形式。然而,更常见的是,所述组合物以单位剂型呈现以促进精确给药。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,每个单元含有经计算以产生所需治疗作用的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或针筒或者在固体组合物的情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在这些组合物中,所述化合物通常是次要组分(约0.1至约50重量%或优选地约1至约40重量%),其余是各种媒介物或赋形剂和有助于形成所需剂型的加工助剂。

[1344] 在经口给药下,每天一个至五个并且特别是两个至四个和通常三个口服剂量是代表性方案。使用这些给药模式,每个剂量提供约0.01至约20mg/kg的本文提供的化合物,其中优选的剂量各自提供约0.1至约10mg/kg并且特别是约1至约5mg/kg。

[1345] 透皮剂量通常被选择以提供相比于使用注射剂量所达到的类似或更低的血液水平,通常用量范围为约0.01至约20重量%,优选地约0.1至约20重量%,优选地约0.1至约10重量%,并且更优选地约0.5至约15重量%。

[1346] 注射剂量水平范围为约0.1mg/kg/小时到至少20mg/kg/小时,都是约1至约120小时并且特别是24至96小时。还可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多的预加载推注以达到足够的稳态水平。对于40至80kg人类患者,最大总剂量预期不超过约5克/天。

[1347] 适于经口给药的液体形式可包括具有缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂等的合适的水性或非水性媒介物。固体形式可包括例如任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄芪胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁;助流剂,例如胶体二氧化硅;甜味剂,例如蔗

糖或糖精;或调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[1348] 可注射组合物通常是基于可注射无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域中已知的其他可注射赋形剂。如前,这些组合物中的活性化合物通常是次要组分,通常是约0.05至10重量%,其余是可注射赋形剂等。

[1349] 透皮组合物通常被配制成含有活性成分的局部软膏或乳膏。当配制成软膏时,活性成分通常将与石蜡或水混溶性软膏基质组合。可选地,活性成分可配制成具有例如水包油乳膏基质的乳膏。这些透皮制剂是本领域中熟知的并且通常包括另外的成分以增强活性成分或制剂的稳定性的皮肤渗透。所有这些已知的透皮制剂和成分都包括在本文提供的范围内。

[1350] 本文提供的化合物还可以通过透皮装置给药。因此,可使用储集器或多孔膜类型或者固体基质种类的贴片来实现透皮给药。

[1351] 用于可经口给药、可注射或可局部给药的组合物的上述组分仅具代表性。其他材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,所述文献以引用的方式并入本文中。

[1352] 本发明的化合物还可以持续释放形式或从持续释放药物递送系统给药。代表性持续释放材料的描述可见于Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[1353] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,即所述盐含有药理学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[1354] 在另一个方面,本发明提供包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如,适合注射、例如用于静脉内(IV)给药的组合物。

[1355] 药学上可接受的赋形剂包括适于所需特定剂型(例如,注射)任何和所有的稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、防腐剂、润滑剂等。在药物组合物药剂的配制和/或制造中的总体考虑可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams& Wilkins,2005)中。

[1356] 例如,可根据已知技术,使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂,来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性悬浮液。可使用的示例性赋形剂包括但不限于水、无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水、或林格氏溶液。

[1357] 在某些实施方案中,所述药物组合物还包含环糊精衍生物。最常见的环糊精分别是由6、7和8个α-1,4-连接的葡萄糖单元组成的α-、β-和γ-环糊精,其任选地在连接糖部分上包含一个或多个取代基,其包括但不限于取代或未取代的甲基化、羟基烷基化、酰化和磺基烷基醚取代。在某些实施方案中,所述环糊精是磺基烷基醚β-环糊精,例如,磺基丁基醚β-环糊精,也称为CAPTISOL®。参见例如U.S.5,376,645。在某些实施方案中,所述组合物包含六丙基-β-环糊精。在一个更具体实施方案中,所述组合物包含六丙基-β-环糊精(10-50%的水溶液)。

[1358] 可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入无菌固体组合物(其可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中)形式的灭菌剂来将可注射组合物灭菌。

[1359] 一般说来,本文提供的化合物以有效量给药。实际给药的化合物的量通常将由医师根据相关情况来确定,所述相关情况包括待治疗的病状,所选施用途径,所施用的实际化合物,个体患者的年龄、体重、反应,患者症状的严重程度等。

[1360] 所述组合物以单位剂型呈现以促进精确给药。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,每个单元含有经计算以产生所需治疗作用的预定量的活性物质,以及合适的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量安瓿或针筒。在这些组合物中,所述化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%或优选地约1重量%至约40重量%),其余是各种媒介物或载体和有助于形成所需剂型的加工助剂。

[1361] 本文提供的化合物可以唯一活性剂形式给药,或者它们可与其他活性剂组合给药。在一个方面,本发明提供本发明化合物与另一种药理学活性剂的组合。组合给药可通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行,所述技术包括例如单独、依序、同时和交替给药。

[1362] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要是针对适合给药至人类的药物组合物,但本领域技术人员应理解,这些组合物通常适合给药至所有种类的动物。适合给药至人类的药物组合物的修改以使得所述组合物适合给药至各种动物得到充分理解,并且具有普通技能的兽医药理学家可以利用普通实验来设计和/或执行这种修改。药物组合物的配制和/或制造中的总体考虑可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005中。

[1363] 在一个方面中,提供了试剂盒,其包括含有式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物的组合物(例如,固体组合物)。

[1364] 使用和治疗方法

[1365] 在一方面中,预见本文所述的化合物(例如式(I-I)或式(I-II)化合物)在有此需要的受试者(例如,患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者)中可用作治疗CNS相关疾病(例如,睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、癫痫、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。与GABA调节相关的示例性CNS病症包括但不限于睡眠障碍[例如,失眠症]、心境障碍[例如,抑郁症(例如,重度抑郁症(MDD))、心境恶劣障碍(例如,轻度抑郁症)、双相型障碍(例如,I型和/或II型)、焦虑症(例如,广泛性焦虑症(GAD)、社交焦虑障碍)、应激、创伤后应激障碍(PTSD)、强迫性精神障碍(例如,强迫性障碍(OCD))]、精神分裂症谱系障碍[例如,精神分裂症、情感性分裂症]、痉挛性障碍[例如,癫痫(例如,癫痫持续状态(SE))、癫痫发作]、记忆和/或认知障碍[例如,注意障碍(例如,注意缺陷障碍伴多动(ADHD))、痴呆(例如,阿尔茨海默型痴呆、路易体型痴呆、血管型痴呆]、运动障碍[例如,亨廷顿病、帕金森病]、人格障碍[例如,反社会性人格障碍、强迫强制型人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如,自闭症、单病因的自闭症,例如突触机能障碍(synaptophathy),例如雷特综合征、脆性X染色体综合征、安格尔曼综合征]、疼痛

[例如,神经性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、创伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如,中风、缺血、血管畸形]、药物滥用障碍和/或戒断综合征[例如,对阿片制剂、可卡因和/或酒精成瘾]和耳鸣。

[1366] 在某些实施方案中,CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为产后抑郁症。在某些实施方案中,所述CNS相关疾病为重度抑郁症。在某些实施方案中,该重度抑郁症为中度的重度抑郁症。在某些实施方案中,该重度抑郁症为严重的重度抑郁症。

[1367] 在一方面中,提供了减轻或预防受试者的癫痫发作活性的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,该方法缓解或预防癫痫。

[1368] 在又一个方面,提供了本发明的化合物与其它药理学活性剂的组合。本文提供的化合物可以以单一活性剂形式给药,或它们可以与其它药剂一起组合给药。利用本领域技术人员显而易见的任何技术,包括,例如,分开、相继、同时和交替方式给药,可以进行组合给药。

[1369] 在另一方面,提供了治疗或预防对脑兴奋性有关的病症敏感或者受其折磨的受试者的脑兴奋性的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的本发明的化合物。

[1370] 在另一方面,提供了在受试者中治疗或预防应激或焦虑症的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物或其组合物。

[1371] 在又一个方面,提供了减轻或预防受试者失眠症的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物或其组合物。

[1372] 在又一方面,提供了诱发睡眠和基本上保持在正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法,其中未诱发实质的反弹性失眠,所述方法包括给药有效量的本发明的化合物。

[1373] 在又一个方面,提供了减轻或预防受试者的经前期综合征(PMS)或产后抑郁(PND)的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物.

[1374] 在又一个方面,提供了治疗或预防受试者的心境障碍的方法,所述方法包括向需要该治疗的受试者给药有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,心境障碍是抑郁症。

[1375] 在又一个方面,提供了通过向受试者给药治疗有效量的本发明化合物来增强认知能力或治疗记忆障碍的方法。在某些实施方案中,所述障碍是阿尔茨海默病。在某些实施方案中,所述障碍是雷特综合征。

[1376] 在又一个方面,提供了通过向受试者给药治疗有效量的本发明化合物来治疗注意障碍的方法。在某些实施方案中,所述注意障碍是ADHD。

[1377] 在某些实施方案中,将所述化合物长期给药于受试者。在某些实施方案中,将该化合物口服、皮下、肌肉内或静脉内给药于受试者。

[1378] 神经内分泌失调和机能障碍

[1379] 本文提供可用于治疗神经内分泌失调和机能障碍的方法。如本文所用,“神经内分泌失调”或“神经内分泌机能障碍”是指由直接与大脑相关的人体激素产生不平衡所引起的多种病状。神经内分泌失调包括神经系统与内分泌系统间的相互作用。因为丘脑下部及垂

体腺体为调节激素产生的两个大脑区域,所以通过例如创伤性脑损伤引起的对丘脑下部或垂体腺的破坏可影响激素产生及大脑其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,该神经内分泌失调或机能障碍与女性健康的障碍或病症(例如,本文所述的女性健康的障碍或病症)有关。在一些实施方案中,与女性健康的障碍或病症有关的神经内分泌失调或机能障碍是多囊卵巢综合征。

[1380] 神经内分泌失调的症状包括但不限于行为、情感及睡眠相关的症状、与生殖功能相关的症状及身体症状;包括但不限于疲乏、记忆力差、焦虑、抑郁、重量增加或减轻、情感不稳定、注意力不集中、注意困难、失去性欲、不育、闭经、肌肉损失、腹部体脂肪增加、血压低、心跳速率降低、掉发、贫血、便秘、寒冷耐受不良和皮肤干燥。

[1381] 神经变性疾病和障碍

[1382] 本文所述的方法可用于治疗神经变性疾病和障碍。术语“神经变性疾病”包括与神经元的渐进性的结构或功能的丧失或神经元的死亡有关的疾病和障碍。神经变性疾病和障碍包括但不限于阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度的认知损害的相关症状);肌萎缩性侧索硬化(ALS);缺氧性的和缺血性的损伤;运动失调和惊厥(包括用于治疗和预防由情感性分裂症或由用于治疗精神分裂症的药物引起的癫痫发作);良性健忘;脑水肿;小脑性共济失调,包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS);封闭性的颅脑损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和颅脑损伤);痴呆,包括多梗塞性痴呆和老年痴呆;意识障碍;唐氏综合征;药物诱导或药物治疗诱导的帕金森综合病(例如,抗精神病药诱导的急性静坐不能、急性肌张力障碍、帕金森综合病或迟发性运动障碍、神经阻滞剂恶性综合征或药物诱导的姿势性震颤);癫痫;脆性X染色体综合征;Gilles de la Tourette综合征;头部创伤;听力损伤和丧失;亨廷顿病;Lennox综合征;左旋多巴诱导的运动障碍;智力迟钝;运动障碍,包括运动不能症和运动不能(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底节变性、多系统萎缩、帕金森综合病-ALS痴呆复合体、帕金森病、脑炎后帕金森病和渐进性核上性麻痹);与肌痉挛状态或无力相关的肌肉痉挛和病症,包括舞蹈病(例如,良性遗传性的舞蹈病、药物诱导的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿病、神经棘红细胞增多症、Sydenham舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐,例如,复杂型抽搐、简单抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如,休息性震颤、姿势性震颤和意向震颤)和肌张力障碍(包括轴向肌张力障碍、肌张力障碍型书写痉挛、偏瘫性肌张力障碍、突发性张力障碍和局灶性肌张力障碍,例如睑痉挛、口下颌张力障碍和痉挛性发音困难和斜颈);神经元损伤,包括眼睛的视觉损伤、视网膜病或黄斑变性;大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、围产期窒息和心脏停搏之后的神经毒性损伤;帕金森病;癫痫发作;癫痫持续状态;中风;耳鸣;肾小管硬化和病毒感染诱导的神经变性(例如,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和脑病所引起的神经变性)。神经变性疾病还包括但不限于大脑中风、血栓栓塞中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、围产期窒息和心脏停搏之后的神经毒性损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法还包括治疗或预防神经变性病症特有的神经元功能的丧失。

[1383] 心境障碍

[1384] 本文还提供了治疗心境障碍的方法,所述心境障碍例如临床抑郁、产后抑郁或产后抑郁症、围产期抑郁症、非典型抑郁症、忧郁型抑郁症、精神病性严重抑郁症、紧张型抑

郁、季节性情绪失调症、心境恶劣、双重抑郁、抑郁性人格异常、复发性短暂抑郁、轻度抑郁障碍、双相型障碍或躁郁症、因慢性医学病状引起的抑郁、耐治疗性抑郁、难治性抑郁、自杀倾向、自杀观念或自杀行为。在一些实施方案中,本文所述的方法为患有抑郁症(例如,中度或严重抑郁症)的受试者提供治疗作用。在一些实施方案中,所述心境障碍与本文所述的疾病或障碍(例如,神经内分泌疾病和障碍、神经变性疾病和障碍(例如,癫痫)、运动障碍、震颤(例如,帕金森病)、女性的健康障碍或病症)相关。

[1385] 临床抑郁症也称为重性抑郁症、重度抑郁症(MDD)、严重性抑郁症、单相抑郁症、单相障碍和复发性抑郁症,并且是指以普遍存在的持续性情绪低落为特征的精神障碍,伴有低自尊心以及对正常的娱乐活动失去兴趣或愉悦。有些临床抑郁症患者睡眠困难、体重减轻、一般感到焦虑和烦躁。临床抑郁症影响个人的感觉、思考和行为,并可能导致各种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体可能难以进行日常活动,并使个体感觉如同生命不值得活一样。

[1386] 围产期抑郁症是指孕妇的抑郁症。症状包括烦躁、哭泣、不安、入睡困难、极度疲惫(情绪和/或身体上的疲惫)、食欲改变、难以集中注意力、焦虑和/或忧虑加剧、与婴儿和/或胎儿失去联系的感觉、以及对以前愉快的活动失去兴趣。

[1387] 产后抑郁症(PND)也称为产后抑郁症(PPD),并且是指一种在分娩后影响女性的临床抑郁症。症状可以包括悲伤、疲劳、睡眠和饮食习惯的改变、性欲减退、哭泣发作、焦虑和易怒。在一些实施方案中,PND是治疗抗性抑郁症(例如,如本文所述的治疗抗性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是耐治疗性抑郁(例如,如本文所述的耐治疗性抑郁)。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁(例如,如本文所述的难治性抑郁)。

[1388] 在一些实施方案中,患有PND的受试者在怀孕期也经历抑郁症,或抑郁症的症状。这种抑郁症在本文称为)围产期抑郁症。在一个实施方案中,经历围产期抑郁症的受试者经历PND的风险增加。

[1389] 非典型抑郁症(AD)的特征在于情绪反应性(例如,矛盾的兴趣缺失(paradoxical anhedonia))和积极性,显著的体重增加或食欲增加。患有AD的患者还可能具有过度的睡眠或嗜睡(睡眠过度),肢体重度的感觉和作为对感知的人际间排斥的超敏性的结果的显著社会障碍。

[1390] 忧郁性抑郁症(Melancholic depression)的特征在于在大多数或所有活动中丧失快乐(兴趣缺失),对愉悦刺激反应失败,抑郁情绪比悲伤或损失情绪更明显,过度体重减轻或过度内疚。

[1391] 精神性重性抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指重性抑郁发作,特别是忧郁症性质,其中个体经历精神病症状,例如妄想和幻觉。

[1392] 紧张性抑郁症是指涉及运动行为和其它症状紊乱的重性抑郁症。个体可能变得沉默和木僵,并且是不动的或展示无意义或奇怪的运动。

[1393] 季节性情感障碍(SAD)是指一种季节性抑郁症类型,其中个体在秋季或冬季有抑郁发作的季节性模式。

[1394] 心境恶劣是指与单相抑郁症相关的病症,其中相同的身体和认知问题是明显的。它们不那么严重,往往更持久(例如,至少2年)。

[1395] 双重抑郁(Doubledepression)指持续至少2年的相当抑郁的情绪(恶劣心境),并

且由重度抑郁症的时期分隔。

[1396] 抑郁性人格异常(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[1397] 复发性短暂性抑郁(RBD)是指个体具有约每月一次的抑郁发作的病症,每次发作持续2周或更少,通常小于2-3天。

[1398] 轻度抑郁症或轻微抑郁是指其中存在至少2种症状2周的抑郁症。

[1399] 双相型障碍或躁郁症(manic depressive disorder)引起极度情绪波动,包括情绪高(躁狂或轻躁狂)和低(抑郁)。在躁狂期间,个体可能感觉或行为异常愉快、精力充沛或易怒。他们经常做出很少考虑的决定,很少考虑到结果。睡眠的需要通常减少。在抑郁症期间,可能会哭泣,与他人很少眼睛接触,以及对生活的负面观点。20年来,患有该疾病的人中自杀的风险较高,达6%以上,而自身伤害发生在30-40%中。其它精神健康问题如焦虑症和物质使用障碍通常与双相型障碍有关。

[1400] 由慢性医学状况引起的抑郁症是指由慢性医学状况如癌症或慢性疼痛、化疗、慢性压力引起的抑郁症。

[1401] 治疗抗性抑郁症是指已经对个体治疗抑郁症但是症状没有改善的病症。例如,抗抑郁药或心理咨询(心理治疗)不能缓解患有耐治疗性抑郁的个体的抑郁症状。在一些情况下,患有耐治疗性抑郁的个体的症状改善,但复发。难治性抑郁症发生在对标准药理治疗包括三环抗抑郁药,MAOI,SSRI,以及双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药,以及非药理治疗(例如,心理治疗、电惊厥治疗、迷走神经刺激和/或经颅磁刺激)有抗性的患有抑郁症的患者中。

[1402] 手术后抑郁症是指因外科手术而产生的沮丧感(例如,由于不得不面对一个人的死亡)。例如,个体可能会持续感到悲伤或空虚,对通常享受的业余爱好和活动失去乐趣或兴趣,或者持续的无价值感或绝望感。

[1403] 与女性健康的病症或障碍相关的心境障碍是指与(例如,由于)女性健康的病症或障碍(例如本文所述)相关的心境障碍(例如,抑郁症)。

[1404] 自杀性、自杀意念、自杀行为是指个人自杀的倾向。自杀意念涉及对自杀的想法或不寻常的关注。自杀意念的范围极大变化,从例如短暂的想法到广泛的想法、详细的计划、角色扮演、不完全的尝试。症状包括谈论自杀、获得自杀的手段、退出社交联系、关注死亡、感觉陷入困境或无望的情况、增加使用酒精或毒品、做风险或自我毁灭的事情、告别别人就像他们不会再见面一样。

[1405] 抑郁症的症状包括持续的焦虑或悲伤的感觉、无助的感觉、无望、悲观主义、无价值、低能量、躁动不安、难以入睡、失眠、易怒、疲劳、运动挑战、对愉快的活动或嗜好失去兴趣、集中力缺失、能量损失、自尊心差、缺乏积极的想法或计划、过度睡眠、进食过量、食欲下降、失眠、自我伤害、自杀想法和自杀企图。症状的存在、严重性、频率和持续时间可以根据具体情况而变化。抑郁症的症状和其缓解可由内科医生或心理学家(例如,通过精神状态检查)确定。

[1406] 在一些实施方案中,该方法包括用已知的抑郁量表(例如汉密尔顿抑郁(HAM-D)量表、临床总体印象改善量表(CGI)和蒙哥马利-奥斯伯格抑郁量表(MADRS))监测受试者。在一些实施方案中,可以通过降低受试者表现出的汉密尔顿抑郁(HAM-D)总评分来确定治疗效果。HAM-D总评分的降低可能会在4、3、2或1天之内;或者在96、84、72、60、48、24、20、16、

12、10、8小时或更短时间内发生。可以在指定的治疗期间内评估治疗效果。例如,可以通过在给药本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物后(例如在给药后12小时、24小时或48小时;或24小时、48小时、72小时或96小时或更长时间;或1天、2天、14天、21天或28天;或1周、2周、3周或4周;或1个月、2个月、6个月或10个月;或1年、2岁月、或终身)HAM-D总评分从基线降低来确定治疗效果。

[1407] 在一些实施方案中,该受试者患有轻度抑郁症,例如轻度的重度抑郁症。在一些实施方案中,该受试者患有中度抑郁症,例如中度的重度抑郁症。在一些实施方案中,该受试者患有严重的抑郁症,例如严重的重度抑郁症。在一些实施方案中,该受试者患有非常严重的抑郁症,例如非常严重的重度抑郁症。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分(即在使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之前)至少为24。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分至少为18。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分在14至18之间(包括14和18)。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总评分在19至22之间(包括19和22)。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之前受试者的HAM-D总评分大于或等于23。在一些实施方案中,该基线评分为至少10、15或20。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后受试者的HAM-D总评分为约0至10(例如,小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2或1.8)。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后的HAM-D总评分为小于10、7、5或3。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后,HAM-D总评分的降低是从约20至30(例如,22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)的基线评分至约0至10(例如,小于10;0至10、0至6、0至4、0至3、0至2或1.8)的HAM-D总评分。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后,基线HAM-D总评分相对HAM-D总评分降低至少1、2、3、4、5、7、10、25、40、50或100倍)。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后,基线HAM-D总评分相对HAM-D总评分降低的百分比至少为50%(例如,60%、70%、80%或90%)。在一些实施方案中,相对于基线HAM-D总评分(例如在给药后12小时、24小时、48小时;或24小时、48小时、72小时、96小时或更长时间;或1天、2天、14天或更长时间),在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之后,根据HAM-D总评分减少至少10、15或20个点来计量治疗效果。

[1408] 在一些实施方案中,该治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在14、10、4、3、2或1天、或24、20、16、12、10或8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据汉密尔顿抑郁评分(HAM-D)中的减小所计量)。在一些实施方案中,该治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗的第一天或第二天内提供治疗效果(例如通过HAM-D总评分的统计显著降低来确定)。在一些实施方案中,该治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在开始使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗后少于或等于14天内提供治疗效果(例如通过HAM-D总评分的统计显著降低来确定)。在一些实施方案中,该治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在开始使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗后少于或等于21天内提供治疗效果(例如通过HAM-D总评分的统计显著降低来确定)。在一些实施方案中,该治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在开始使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗后少于或等于28天内提供治疗效果(例如通过HAM-D总评分的统计显著降低来确定)。在一些实施方案中,使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗(例如使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗,每天一次,持续14天)后,治疗效果为HAM-D总评分较基线降低。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之前,受试者的HAM-D总评分为至少24。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之前,受试者的HAM-D总评分为至少18。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗之前,受试者的HAM-D总评分在14至18之间(包括14和18)。在一些实施方案中,相对于基线HAM-D总评分而言,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗受试者之后,HAM-D总评分降低至少10。在一些实施方案中,相对于基线HAM-D总评分而言,在用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗受试者之后,HAM-D总评分降低至少15(例如至少17)。在一些实施方案中,与使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗受试者相关的HAM-D总评分不超过6至8。在一些实施方案中,与使用本文所述的化合物例如式(I-I)、式(I-II)、式

(II-I)、式(II-II)、式(III-I)、式(III-II)、式(IV-I)、式(IV-II)、式(IV-III)、式(V-I)、式(V-II)或式(V-III)化合物治疗受试者相关的HAM-D总评分不超过7。

[1409] 在一些实施方案中,该方法在14天、10天、4天、3天、2天或1天、或24小时、20小时、16小时、12小时、10小时或8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据临床总体印象改善量表(CGI)中的减小所计量)。在一些实施方案中,该CNS病症为抑郁症例如重度抑郁症。在一些实施方案中,治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在治疗期的第二天内提供治疗效果。在一些实施方案中,该治疗效果在治疗期结束时(例如,给药后14天)CGI评分自基线降低。

[1410] 在一些实施方案中,该方法在14、10、4、3、2或1天、或24、20、16、12、10或8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale,MADRS)中的减小所计量)。在一些实施方案中,该CNS病症为抑郁症例如重度抑郁症。在一些实施方案中,治疗抑郁症例如重度抑郁症的方法在治疗期的第二天内提供治疗效果。在一些实施方案中,该治疗效果在治疗期结束时(例如,给药后14天)MADRS评分自基线降低。

[1411] 重度抑郁症的治疗效果可以通过受试者表现出的蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(MADRS)评分的降低来确定。例如,在4天、3天、2天或1天;或96小时、84小时、72小时、60小时、48小时、24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内MADRS评分可减少。该蒙哥马利-阿斯伯格抑郁症评级量表(MADRS)是十项诊断性问卷(关于客观悲伤、主观悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲减退、专注困难、乏力、感觉无力、悲观想法及自杀想法),精神病医生使用其来计量患有心境障碍的患者的抑郁发作的严重程度。

[1412] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据爱丁堡产后抑郁症量表(EPDS)中的减小所计量)。在一些实施方案中,治疗效果为经由EPDS所计量的改善。

[1413] 在一些实施方案中,该方法在4天、3天、2天、1天;24小时、20小时、16小时、12小时、10小时、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如根据广泛性焦虑症7项量表(GAD-7)中的减小所计量)。

[1414] 焦虑症

[1415] 本文提供了治疗焦虑症(例如,广泛性焦虑症、恐慌症、强迫性障碍、恐怖症、创伤后应激障碍)的方法。焦虑症是一个总称,包括若干不同形式的异常和病态恐惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[1416] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。那些患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[1417] 在恐怖症中,遭受强烈恐怖和顾虑的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐怖症的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,那些遭受恐怖症的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的心脏有毛病,或他们即将出现另

一次恐慌发作。在某些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[1418] 强迫性障碍是一种焦虑症,主要特征是以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫名其妙,简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下,OCD患者可能只有强迫观念感受,没有明显的强迫症;更少数的患者只感受到强迫症。

[1419] 焦虑症的单一最大类型是恐怖症,它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始,典型地预测恐怖结果,所述目标可以是从动物到位置到体液的任何东西。

[1420] 创伤后应激障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激反应可以起因于极端情况,例如,格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期(慢性)接触严重的紧张性刺激,例如,能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括幻觉重现、逃避行为和压抑。

[1421] 女性的健康障碍

[1422] 本文提供用于治疗与女性健康相关的病症或障碍的方法。与女性健康相关的病症或障碍包括(但不限于)妇科健康及障碍(例如经前期综合征(PMS)、经前情绪障碍(PMDD))、妊娠问题(例如流产、堕胎)、不孕及相关障碍(例如多囊卵巢综合征(PCOS))、其他障碍及病症及与女性整体健康及保健相关的问题(例如停经)。

[1423] 侵袭女性的妇科健康及障碍包括月经及月经不规律;尿路健康,包括尿失禁及骨盆底障碍;以及诸如细菌性阴道病、阴道炎、子宫肌瘤及外阴痛等障碍。

[1424] 经前期综合征(PMS)是指在女性周期前一至两周出现的身体及情绪症状。症状有所变化但可包括出血、情绪波动、乳房压痛、食物渴望、疲劳、易怒、痤疮及抑郁症。

[1425] 经前情绪障碍(PMDD)是PMS的重度形式。PMDD的症状类似于PMS但更重度且可干扰工作、社交活动及关系。PMDD症状包括情绪波动、情绪抑郁或绝望感、易发怒、人际矛盾增加、紧张及焦虑、易怒、对日常活动的兴趣降低、精力难以集中、疲劳、食欲改变、失控或挫败、睡眠问题、身体问题(例如气胀病、乳房压痛、肿胀、头痛、关节或肌肉疼痛)。

[1426] 妊娠问题包括孕前护理及产前护理、妊娠失败(流产及死产)、未足月产及早产、婴儿猝死综合征(SIDS)、母乳哺育及出生缺陷。

[1427] 流产是指在妊娠的第一个20周内自发结束妊娠。

[1428] 堕胎是指故意终止妊娠,其可在妊娠的第一个28周期间实施。

[1429] 不孕及相关障碍包括子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症及原发性卵巢功能不全。

[1430] 多囊卵巢综合征(PCOS)是指生殖年龄女性的内分泌系统障碍。PCOS是女性中的雄性激素升高引起的症状的集合。大多数患有PCOS的女性的卵巢上生长许多小囊肿。PCOS的症状包括不规律或无月经期、月经过多、多余的身体和面部毛发、痤疮、骨盆痛、妊娠困难以及厚厚的、深色的、天鹅绒般的皮肤(patches of thick,darker,velvety skin)。PCOS可与包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暂停、心脏病、心境障碍及子宫内膜癌在内的病症

相关。

[1431] 仅侵袭女性的其他障碍及病症包括特纳综合征(Turner syndrome)、雷特综合征以及卵巢癌及宫颈癌。

[1432] 与女性整体健康及保健相关的问题包括对女性使用暴力、具有残疾及其他独特挑战的女性、骨质疏松症及骨健康以及绝经。

[1433] 绝经是指女性末次月经期后的12个月且表明月经期结束。绝经通常发生在女性的40多岁或50多岁。诸如潮热等身体症状及绝经的情绪症状可中断睡眠、降低活力或触发焦虑或悲伤或迷失感。绝经包括自然绝经及手术绝经,手术绝经是因诸如手术(例如子宫切除术、卵巢切除术;癌症)等事件所致的诱导型绝经类型。其是在卵巢受例如辐射、化学疗法或其他药剂严重损害时诱导。

[1434] 癫痫

[1435] 式(I-I)或式(I-II)化合物或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物可以用于本文所述的方法中,例如用于治疗本文所述的病症,例如癫痫、癫痫持续状态或癫痫发作。

[1436] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。癫痫的类型可以包括但不局限于全身性癫痫,例如,儿童癫痫小发作、少年肌阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、West综合征、肌阵挛性起立不能小发作、部分癫痫,例如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性局灶性癫痫。

[1437] 癫痫发生

[1438] 本文所述的化合物和方法可用于治疗或预防癫痫发生。癫痫发生是正常大脑发展为癫痫(发生癫痫发作的慢性病)的一个渐进过程。癫痫发生是由最初的伤害(例如癫痫持续状态)引起的神经元损伤导致的。

[1439] 癫痫持续状态(SE)

[1440] 癫痫持续状态(SE)可以包括例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂性部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于:存在惊阙性癫痫持续状态的癫痫发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。完全的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态癫痫发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续癫痫发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态癫痫发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续癫痫发作,并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态癫痫发作,虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗,但还持续癫痫发作24小时或更长时间。

[1441] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括,例如局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如,复杂性部分非惊厥性癫痫持续状态、单纯性部分惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如,迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[1442] 在癫痫发作之前,还可以向患有下列病症的受试者给药式(I-I)或式(I-II)化合

物或药学上可接受的盐、或其药学上可接受的组合物作为预防剂:CNS病症,例如创伤性脑损伤、癫痫持续状态,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如,全身性癫痫持续状态、复杂性部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。

[1443] 癫痫发作

[1444] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语"癫痫发作"通常可与"惊厥"互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时,是惊厥。在惊厥期间,人的肌肉反复地收缩和松弛。

[1445] 基于行为和大脑活动的类型,癫痫发作被分成两个大类:全身性和部分(还称为局部或局灶性)癫痫发作。癫痫发作类型的分类,能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[1446] 电脉冲遍及整个脑部,引起全身性癫痫发作,而电脉冲在脑的相对小部分中,则引起部分癫痫发作(至少在初始的时候)。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[1447] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的,并因此是最众所周知的,是全身性惊厥,还称为大发作。在这类癫痫发作中,患者丧失意识,并且通常崩溃。意识丧失之后,持续全身性身体变硬(称为癫痫发作的"强直"阶段)30至60秒,然后强烈痉挛("阵挛"阶段)30至60秒,而后患者深度睡眠("发作后"或癫痫发作之后的阶段)。在大发作期间,可能出现损伤和意外,例如,咬舌和尿失禁。

[1448] 失神发作导致短时意识丧失(只有几秒),几乎没有或没有任何症状。患者(通常大部分是儿童)典型地中止活动,并且茫然地凝视。这些癫痫发作突然地开始和结束,并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们患有癫痫发作,只不过他们可能意识到"失去时间"。

[1449] 肌阵挛发作是由通常身体两侧的偶发性痉挛组成。患者有时将痉挛阐述为短暂电击。当剧烈时,这些癫痫发作可引起跛行步态或非自愿掷物。

[1450] 阵挛发作是重复的、有节奏的痉挛,它同时涉及身体的两侧。

[1451] 强直发作的特征在于肌肉僵化。

[1452] 失张力发作包括肌张力的突然和全身性丧失,尤其是臂和腿,其通常导致跌倒。

[1453] 本文描述的癫痫发作可包括癫痫性发作;急性反复性癫痫发作;丛集性癫痫发作;持续性癫痫发作;无间断癫痫发作;延迟型癫痫发作;复发性癫痫发作;癫痫持续状态癫痫发作,例如难治疗的惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态癫痫发作;难治疗的癫痫发作;肌阵挛发作;强直性癫痫发作;强直阵挛性癫痫发作;单纯性部分癫痫发作;复杂性部分癫痫发作;继发全身性癫痫发作;非典型失神发作;失神发作;失张力发作;良性罗兰性(Rolandic)癫痫发作;热性癫痫发作;痴笑性发作;局灶性癫痫发作;发笑性癫痫发作;全身发作性癫痫发作;婴儿痉挛;杰克逊发作(Jacksonian seizure);大量双侧肌阵挛发作;多灶性癫痫发作;新生儿发作性癫痫;夜间癫痫发作;枕叶癫痫发作;创伤后癫痫发作;微小癫痫发作;希尔凡癫痫发作(Sylvan seizure);视觉反射性癫痫发作(visual reflex seizures);或撤药痉挛(withdrawal seizures)。在一些实施方案中,癫痫发作是与Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征、复合性结节性硬化病、雷特综合征或PCDH19女性小儿癫痫相关的全身性癫痫发作。

[1454] 运动障碍

[1455] 本文中也描述用于治疗运动障碍的方法。如本文所用,“运动障碍”是指与过动性运动障碍及肌肉控制相关异常相关的多种疾病及病症。示例性运动障碍包括但不限于帕金森病及帕金森综合征(具体由运动徐缓定义)、肌张力障碍、舞蹈症及亨廷顿病、共济失调、震颤(例如特发性震颤)、肌阵挛及惊吓、抽搐及Tourette综合征、不宁腿综合征、僵人综合征及步态障碍。

[1456] 震颤

[1457] 本文所述的方法可用于治疗震颤,例如式(I-I)或式(I-II)化合物可用于治疗小脑性震颤或意向性震颤、肌张力性震颤、特发性震颤、直立性震颤、帕金森病震颤、生理性震颤、心因性震颤、或红核震颤。震颤分别包括遗传性、退行性和特发性疾病,如Wilson疾病、帕金森病和特发性震颤;代谢疾病(例如,甲状腺-甲状旁腺-肝疾病和低血糖);周围神经病(与Charcot-Marie-Tooth、Roussy-Levy、糖尿病、复杂性区域性疼痛综合征相关);毒素(烟碱、汞、铅、CO、锰、砷、甲苯);药物诱导的(麻醉剂、三环类、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、甾体、丙戊酸盐、胺碘酮、甲状腺激素、长春新碱);和心因性疾病。临床震颤可分类为生理震颤、增强的生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性直立性震颤、和任务和位置特异性震颤)、肌张力性震颤、帕金森病震颤、小脑性震颤、Holmes震颤(即、红核震颤)、软腭震颤、神经病性震颤、毒素或药物诱导的震颤和心因性震颤。

[1458] 震颤是不自主的(有时是节奏性的)肌肉收缩和松弛,其可以涉及一个或多个身体部位(例如,手,手臂,眼,脸,头,声带,躯干,腿)的振动或颤搐。

[1459] 小脑震颤或意向性震颤是在有目的的运动之后发生的肢体的缓慢、广泛的震颤。小脑震颤是由例如肿瘤、中风、疾病(例如,多发性硬化、遗传性退行性疾病)引起的小脑中的损伤或对小脑的损伤引起的。

[1460] 肌张力性震颤(dystonic tremor)发生在受张力失常(一种运动障碍,其中持续的无意识肌肉收缩导致扭转和重复运动和/或疼痛和异常的姿势或位置)影响的个体中。肌张力性震颤可能影响身体内的任何肌肉。肌张力性震颤不规则地发生,并且经常可以通过完全休息来缓解。

[1461] 特发性震颤或良性特发性震颤是最常见的震颤类型。特发性震颤可以是轻度的,并且一些是非进展性的,并且可以是缓慢进展的,从身体的一侧开始,但在3年内影响两侧。手最常受影响,但头部、声音、舌、腿和躯干也可能累及。震颤频率可能随着人的年龄下降,但严重程度可能会增加。加重的情绪、压力、发烧、身体疲惫或低血糖可引发震颤和/或增加其严重性。症状通常会随着时间的流逝而发展,并且在发作后既可见又持续。

[1462] 站立性震颤(orthostatic tremor)的特征在于快速(例如,大于12Hz)节律性肌肉收缩,其在站立后立即在腿和躯干中发生。在大腿和腿部感觉到痉挛,并且当被要求站在一个地点时,患者可能无法控制地摇晃。站立性震颤可发生在患有特发性震颤的患者中。

[1463] 帕金森病震颤(parkinsonian tremor)是由对大脑内控制运动的结构的损伤引起的。帕金森病震颤通常是帕金森病的前兆,并且通常被视为手的“搓丸样”动作,也可能影响下巴、唇、腿和躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一个肢体或身体的一侧开始,并且可以进展到包括另一侧。

[1464] 生理性震颤可发生在正常个体中并且没有临床意义。它可以在所有随意肌群中看到。生理性震颤可由某些药物、酒精戒断或包括活动过度的甲状腺和低血糖的医学状况引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[1465] 心理性震颤或歇斯底里震颤可发生在休息或姿势或动力运动期间。患有心理性震颤的患者可能具有转变障碍或另一种精神疾病。

[1466] 红核性震颤(rubral tremor)的特征在于粗略的慢震颤,其可以在静息、姿势和在意图的情况下出现。震颤与影响中脑中的红核的状况(经典的不寻常中风)相关。

[1467] 帕金森病影响脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉僵直、震颤、言语和步态的变化。帕金森综合病的特征是震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳定。帕金森综合病与帕金森病有一些共同症状,但是为症状复合体,而不是进行性神经变性疾病。

[1468] 肌张力障碍是一种运动障碍,其特征在于持续或间歇性肌肉收缩,引起异常,经常为重复的运动或姿势。肌张力障碍运动可以被图案化、扭曲,并且可能是震颤的。肌张力障碍通常由自发性动作引起或恶化,并与溢出肌肉活动相关。

[1469] 舞蹈病是一种神经障碍,其特征是通常影响肩膀、臀部和脸部的剧烈的不自主运动。亨廷顿病是导致脑神经细胞消退的遗传疾病。症状包括不受控制的动作、笨拙和平衡问题。亨廷顿病可以阻碍走路、谈话和吞咽。

[1470] 共济失调是指失去对身体运动的完全控制,并可能影响手指、手、手臂、腿部、身体、言语和眼睛运动。

[1471] 肌阵挛和惊吓是对突发和意想不到的刺激的反应,可以是声学、触觉、视觉或前庭。

[1472] 抽搐是一种非自主的运动,通常会突然发作,简短、重复、但无节奏,通常模仿正常行为,通常发生在正常活动的背景之外。抽搐可以分为运动性或发声性,运动性抽搐与运动相关,而发声性抽搐与声音相关。抽搐可以被描述为简单或复杂的。例如,简单的运动性抽搐仅涉及限于特定身体部位的几个肌肉。Tourette综合征是一种遗传性神经精神障碍,发病于儿童期,其特征是多发运动抽搐和至少一种发声性抽搐。

[1473] 不宁腿综合征是一种神经性感觉运动障碍,其特征在于静止时移动腿部的压倒性冲动。

[1474] 僵人综合征是一种进行性运动障碍,其特征是无意识的疼痛痉挛和肌肉的僵硬,通常涉及下背部和腿部。僵硬的步态与夸张的腰椎高位症通常是结果。通常观察到具有椎旁轴向肌肉持续运动单位活动的EMG记录的特征性异常。变体包括“僵硬肢体综合征”,产生通常影响远端腿部和脚部的局部僵硬。

[1475] 步态障碍是指由神经肌肉、关节炎或其他身体变化引起的步行方式或风格的异常。步态根据负责异常运动的系统进行分类,包括偏瘫步态、双足步态、神经性步态、肌病步态、帕金森步态、舞蹈病样步态、共济失调步态和感觉步态。

[1476] 麻醉/镇静

[1477] 麻醉是药理学诱导的和可逆性的健忘、痛觉丧失、响应缺失、骨骼肌反射缺失、应激反应降低或所有这些同时存在的状态。这些效果可以从能够单独提供合适的组合效果的单一药物获得,或偶而使用组合药物(例如,安眠药、镇静剂、麻痹剂、镇痛药),获得非常特定的组合效果。麻醉允许患者进行手术及其它过程,使他们不会另外经受痛苦和疼痛。

[1478] 镇静是通过给药药理学药剂而使应激性或兴奋性降低,通常便于医学过程或诊断过程。

[1479] 镇静和镇痛包括连续的神智清醒的状态,范围从轻度镇静(焦虑症)至全身麻醉。

[1480] 轻度镇静亦称抗焦虑。轻度镇静是药物诱导的状态,在此期间,患者通常对语言命令有反应。认知功能和协调性可能受到削弱。换气和心血管功能典型地未受影响。

[1481] 中度镇静/镇痛(清醒性镇静)是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,患者对单独或伴有轻微触觉刺激的语言命令有目的地反应。通常不需要干预来保持呼吸道通畅。自发性换气典型地可以满足要求。通常保持心血管功能。

[1482] 深度镇静/镇痛是药物诱导的意识抑制状态,在此期间,不容易唤醒患者,但在重复或疼痛刺激之后,会有目的地反应(疼痛刺激没有产生反射性退缩)。独立的通气功能可能受到削弱,并且为了保持呼吸道通畅,患者可能需要得到帮助。自发性换气可能不足。通常保持心血管功能。

[1483] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失,在此期间,不能唤醒患者(甚至用疼痛刺激)。保持独立通气功能的能力通常受到削弱,并且为了保持呼吸道顺畅,通常需要帮助。由于自发性换气受到抑制,或药物诱导的神经肌肉机能降低,所以可能需要正压通气。心血管功能可能受到削弱。

[1484] 在重病监护室(ICU)中,镇静状态使得患者对环境的意识降低,并且降低他们对外部刺激的反应。它可以在护理病危患者中起作用,并且包括宽范围的症状控制,所述症状将在不同患者之间以及在个体中在其患病期间发生变化。在病危护理中,使用深度镇静状态,便于气管内导管耐受性和通气同步性,通常使用神经肌肉阻断剂。

[1485] 在一些实施方案中,在ICU中,诱导镇静状态(例如,长期镇静状态、持续镇静状态),并长时间保持(例如,1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长效镇静药剂可以作用长时间。在ICU中,镇静药剂可以具有短的消除半衰期。

[1486] 程序性镇静和镇痛还称为清醒性镇静,是给药镇静剂或分离麻醉剂且含有或不含有镇痛药的技术,诱导受试者忍受不愉快的过程的状态,同时保持心肺功能。

实施例

[1487] 为可更全面地理解本文所述的本发明,阐述了以下实施例。提供本申请中所述的合成及生物实施例以说明本文所提供的化合物、药物组合物及方法,且不应理解为以任何方式限制其范围。

[1488] 材料和方法

[1489] 本文中提供的化合物可使用下列总体方法和操作由可容易得到的原料制备。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。

[1490] 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和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。

[1491] 本文中提供的化合物可通过已知的标准操作分离和纯化。这样的操作包括(但不限于)研磨、柱色谱法、HPLC或超临界流体色谱法(SFC)。关于本文列出的代表性的氧固醇的制备细节,提供下列反应方案。本文提供的化合物可通过有机合成领域的技术人员由已知的或商购的原料和试剂制备。在本文提供的对映异构体/非对映异构体的分离/纯化过程中,可以使用的示例性的手性柱,包括但不限于:CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ和CHIRALCEL® OK。

[1492] 本文报道的^{1}H-NMR(例如,介于约0.5至约4ppm的δ(ppm)之间的区域)将被理解为化合物的NMR波谱(例如,示例性的峰积分)的示例性解释。制备型HPLC的示例性一般方法:柱:Waters RBridge制备型10μm C18,19*250mm。流动相:乙腈,水(NH_4HCO_3)(30L水,24g NH_4HCO_3,30mL $NH_3.H_2O$)。流速:25mL/min。

[1493] 分析型HPLC的示例性一般方法:流动相:A:水(10mM NH_4HCO_3),B:乙腈梯度:5%-95%B,1.6或2分钟,流速:1.8或2mL/min;柱:XBridge C18,4.6*50mm,3.5μm,45℃。

[1494] LC-ELSD/MS的示例性一般方法:流动相:1.5mL/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75mL/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2mL/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;柱温:50℃;PDA,波长:UV 220nm;MS离子化:ESI&ELSD。

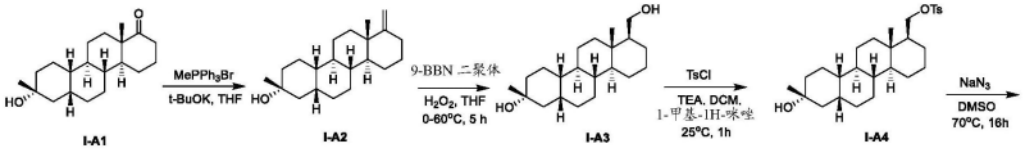
[1495] SFC的示例性一般方法:柱:CHIRALPAK® AD CSP(250mm*30mm,10μm),梯度:45%B,A=NH_3H_2O,B=MeOH,流速:60mL/min。例如,AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML将表明:"柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.,3um,流动相:A:CO_2 B:乙醇(0.05%DEA)梯度:从5%至40%的B,5分钟,并在40%下保持2.5分钟,然后5%的B,2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35℃"。

[1496] 缩写:

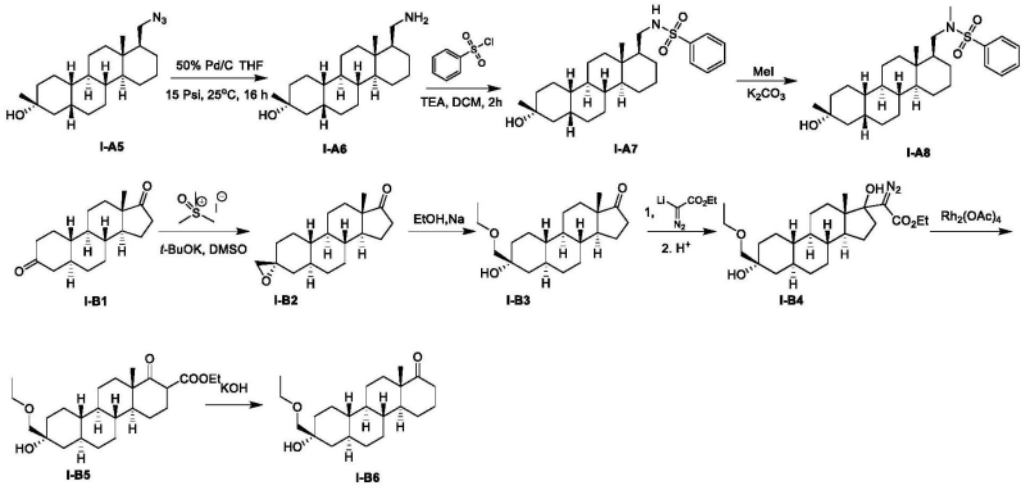
[1497] PE:石油醚;EtOAc:乙酸乙酯;THF:四氢呋喃;PCC:氯铬酸吡啶;TLC:薄层色谱法;PCC:氯铬酸吡啶;t-BuOK:叔丁醇钾;9-BBN:9-硼杂二环[3.3.1]壬烷;Pd(t-$Bu_3P)_2$:双(三-叔丁基膦)钯(0);AcCl:乙酰氯;i-PrMgCl:异丙基氯化镁;TBSCl:叔丁基(氯)二甲基硅烷;$(i\text{-}PrO)_4Ti$:四异丙醇钛;BHT:2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚;Me:甲基;i-Pr:异丙基;t-Bu:叔丁基;Ph:苯基;Et:乙基;Bz:苯甲酰基;BzCl:苯甲酰氯;CsF:氟化铯;DCC:二环已基碳二亚胺;DCM:二氯甲烷;DMAP:4-二甲基氨基吡啶;DMP:戴斯-马丁过碘烷;EtMgBr:乙基溴化镁;EtOAc:乙酸乙酯;TEA:三乙胺;AlaOH:丙氨酸;Boc:叔丁氧基羰基.Py:吡啶;TBAF:四-正丁基氟化铵;THF:四氢呋喃;TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基;TMS:三甲基甲硅烷基;$TMSCF_3$:(三氟甲基)三甲基硅烷;Ts:对甲苯磺酰基;Bu:丁基;

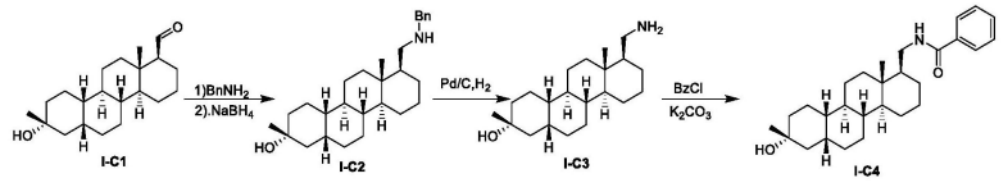
[1498] $Ti(OiPr)_4$:四异丙氧基钛;LAH:氢化铝锂;LDA:二异丙基氨基锂;LiOH.H_2O:氢氧化锂水合物;MAD:双(2,6-二-叔丁基-4-甲基苯氧基)甲基铝;MeCN:乙腈;NBS:N-溴琥珀酰亚胺;Na_2SO_4:硫酸钠;$Na_2S_2O_3$:硫代硫酸钠;PE:石油醚;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;Boc:叔丁氧基羰基;MTBE:甲基叔丁基醚;K-selectride:三(仲丁基)硼氢化钾。

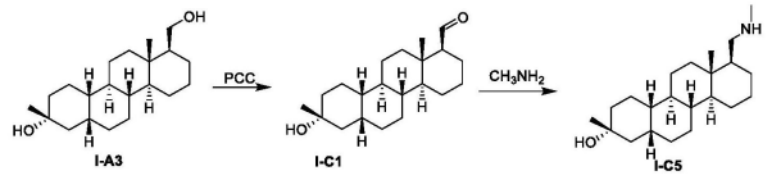
[1499] 通用合成方案I-I


MePPh3Br
t-BuOK, THF
9-BBN 二聚体
H2O2, THF
0-60°C, 5 h
TsCl
TEA, DCM,
1-甲基-1H-咪唑
25°C, 1h
NaN3
DMSO
70°C, 16h
I-A1
I-A2
I-A3
I-A4

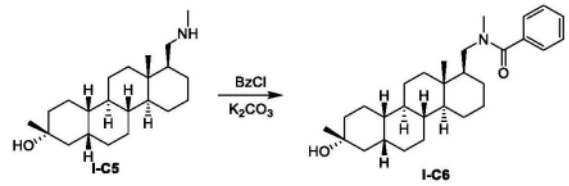
[1500]

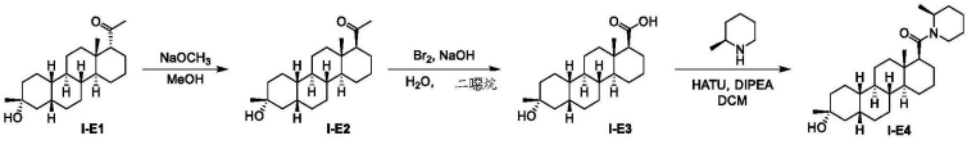

50% Pd/C THF
15 Psi, 25°C, 16 h
TEA, DCM, 2h
MeI
K2CO3
I-A5
I-A6
I-A7
I-A8
t-BuOK, DMSO
EtOH,Na
2. H+
Rh2(OAc)4
I-B1
I-B2
I-B3
I-B4
KOH
I-B5
I-B6

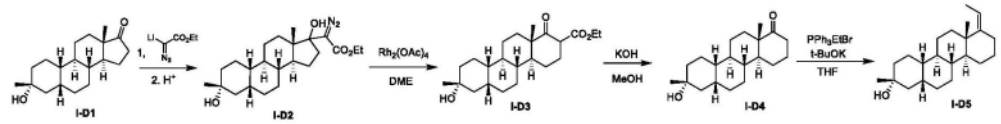

1)BnNH2
2).NaBH4
Pd/C,H2
BzCl
K2CO3
I-C1
I-C2
I-C3
I-C4

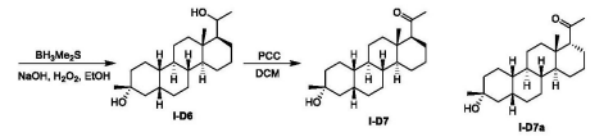

PCC
CH3NH2
I-A3
I-C1
I-C5

[1501]

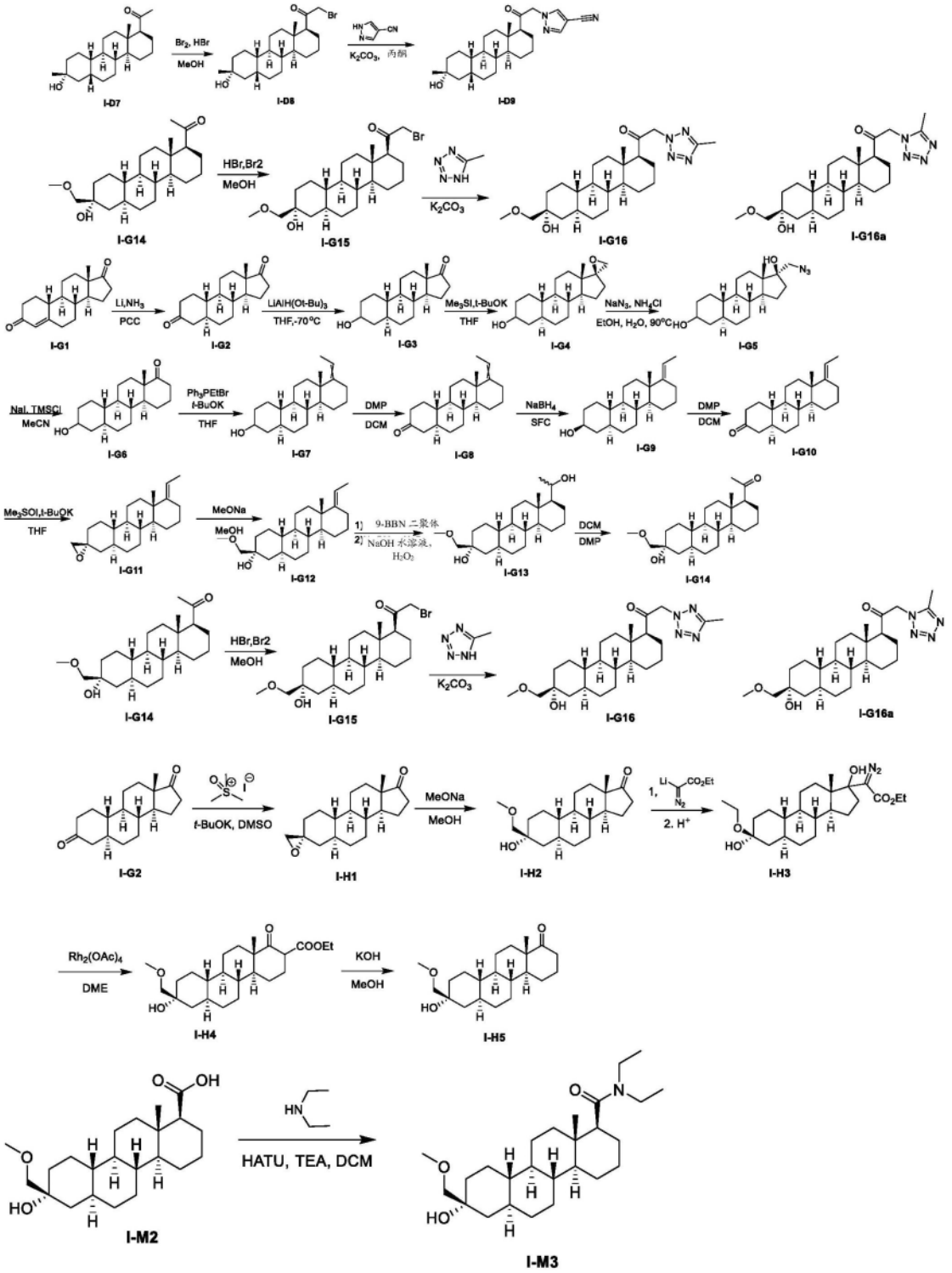

BzCl
K2CO3
I-C5
I-C6

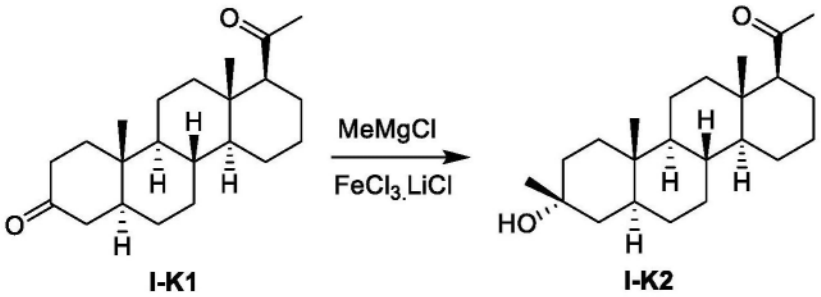

NaOCH3
MeOH
Br2, NaOH
H2O,
HATU, DIPEA
DCM
I-E1
I-E2
I-E3
I-E4

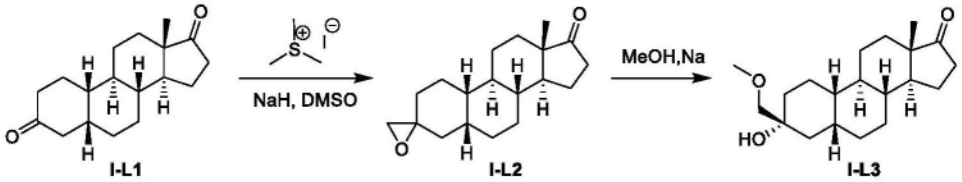

2. H+
Rh2(OAc)4
DME
KOH
MeOH
PPh3EtBr
t-BuOK
THF
I-D1
I-D2
I-D3
I-D4
I-D5

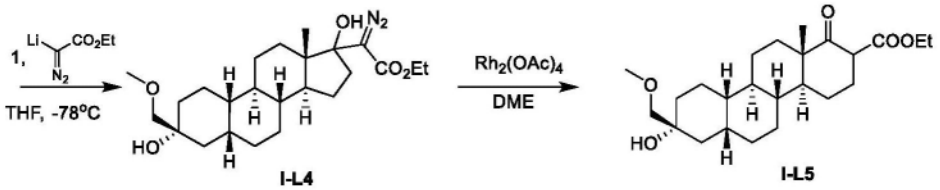

BH3Me2S
NaOH, H2O2, EtOH
PCC
DCM
I-D6
I-D7
I-D7a

[1502]

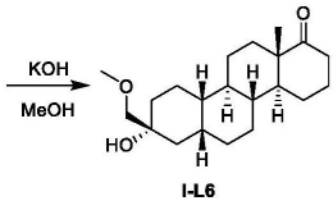

I-D7
Br2, HBr
MeOH
I-D8
K2CO3, 丙酮
I-D9
I-G14
HBr,Br2
MeOH
I-G15
K2CO3
I-G16
I-G16a
I-G1
Li,NH3
PCC
I-G2
LiAlH(Ot-Bu)3
THF,-70°C
I-G3
Me3SI,t-BuOK
THF
I-G4
NaN3, NH4Cl
EtOH, H2O, 90°C
I-G5
NaI, TMSCl
MeCN
I-G6
Ph3PEtBr
t-BuOK
THF
I-G7
DMP
DCM
I-G8
NaBH4
SFC
I-G9
DMP
DCM
I-G10
Me3SOI,t-BuOK
THF
I-G11
MeONa
MeOH
I-G12
1) 9-BBN 二聚体
2) NaOH 水溶液、H2O2
I-G13
DCM
DMP
I-G14
I-G14
HBr,Br2
MeOH
I-G15
K2CO3
I-G16
I-G16a
I-G2
t-BuOK, DMSO
I-H1
MeONa
MeOH
I-H2
1,
2. H+
I-H3
Rh2(OAc)4
DME
I-H4
KOH
MeOH
I-H5
I-M2
HATU, TEA, DCM
I-M3

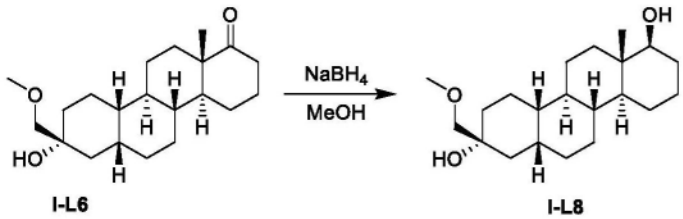

MeMgCl
FeCl3.LiCl
I-K1
I-K2

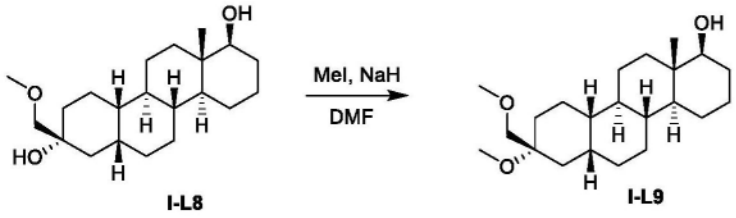

NaH, DMSO
MeOH,Na
I-L1
I-L2
I-L3

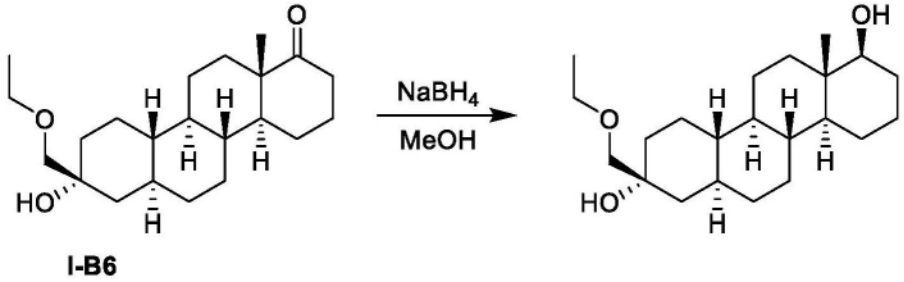

1,
THF, -78°C
Rh2(OAc)4
DME
I-L4
I-L5

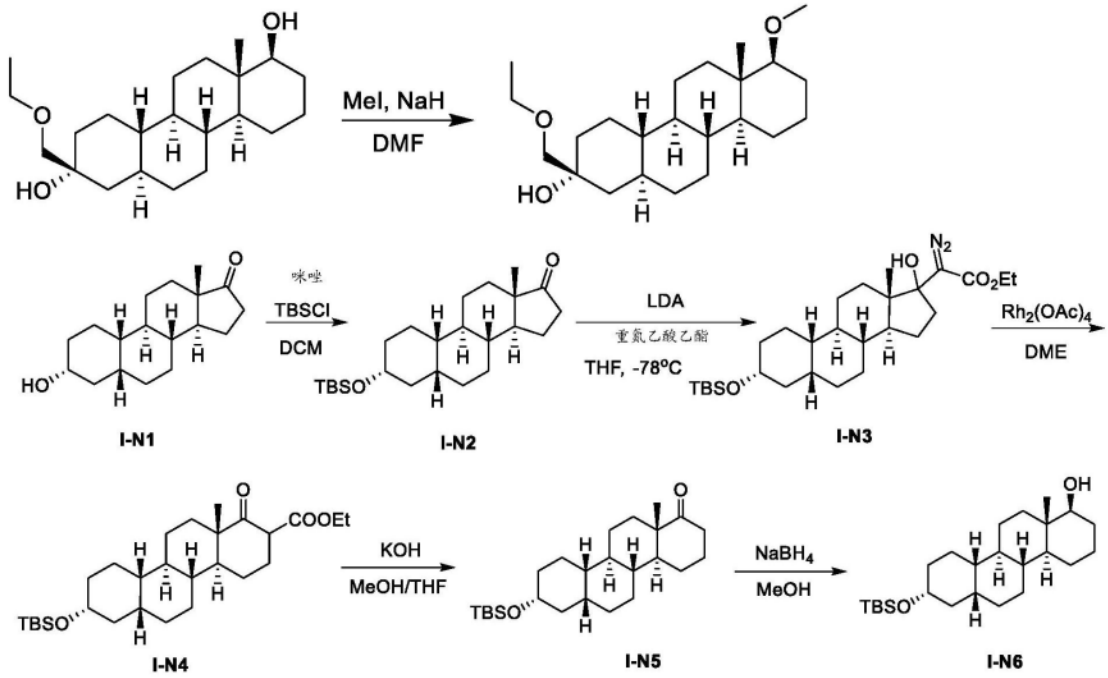
[1503]


KOH
MeOH
I-L6

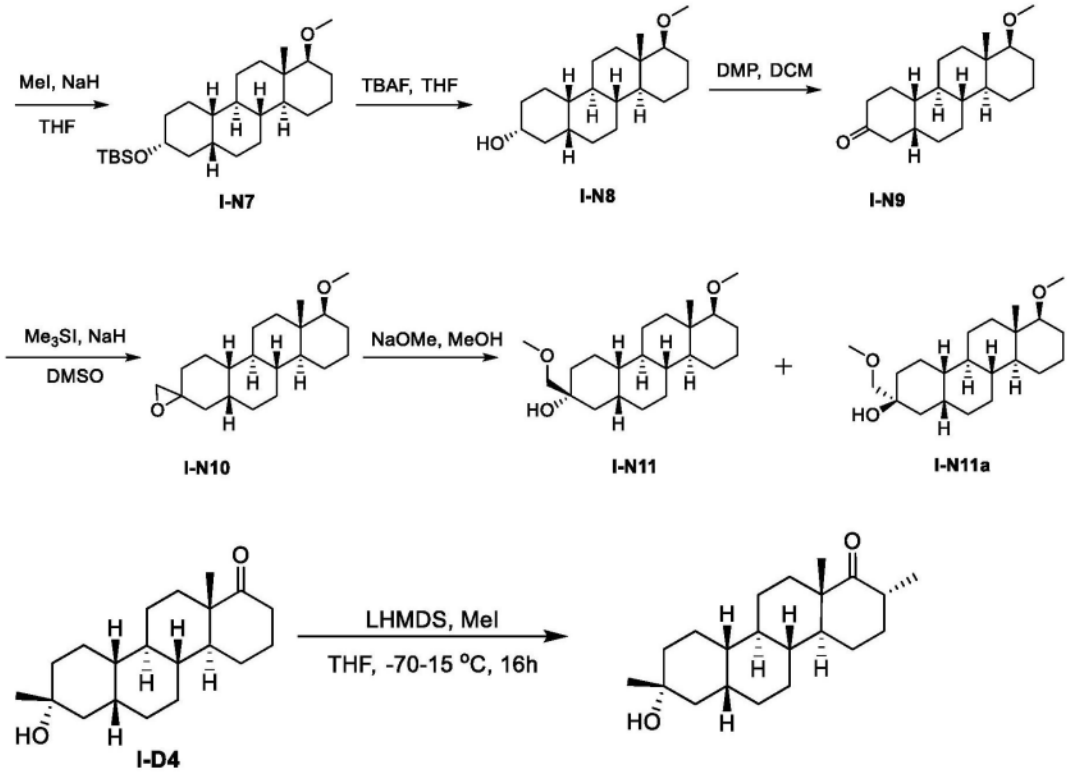

NaBH4
MeOH
I-L6
I-L8


MeI, NaH
DMF
I-L8
I-L9


NaBH4
MeOH
I-B6

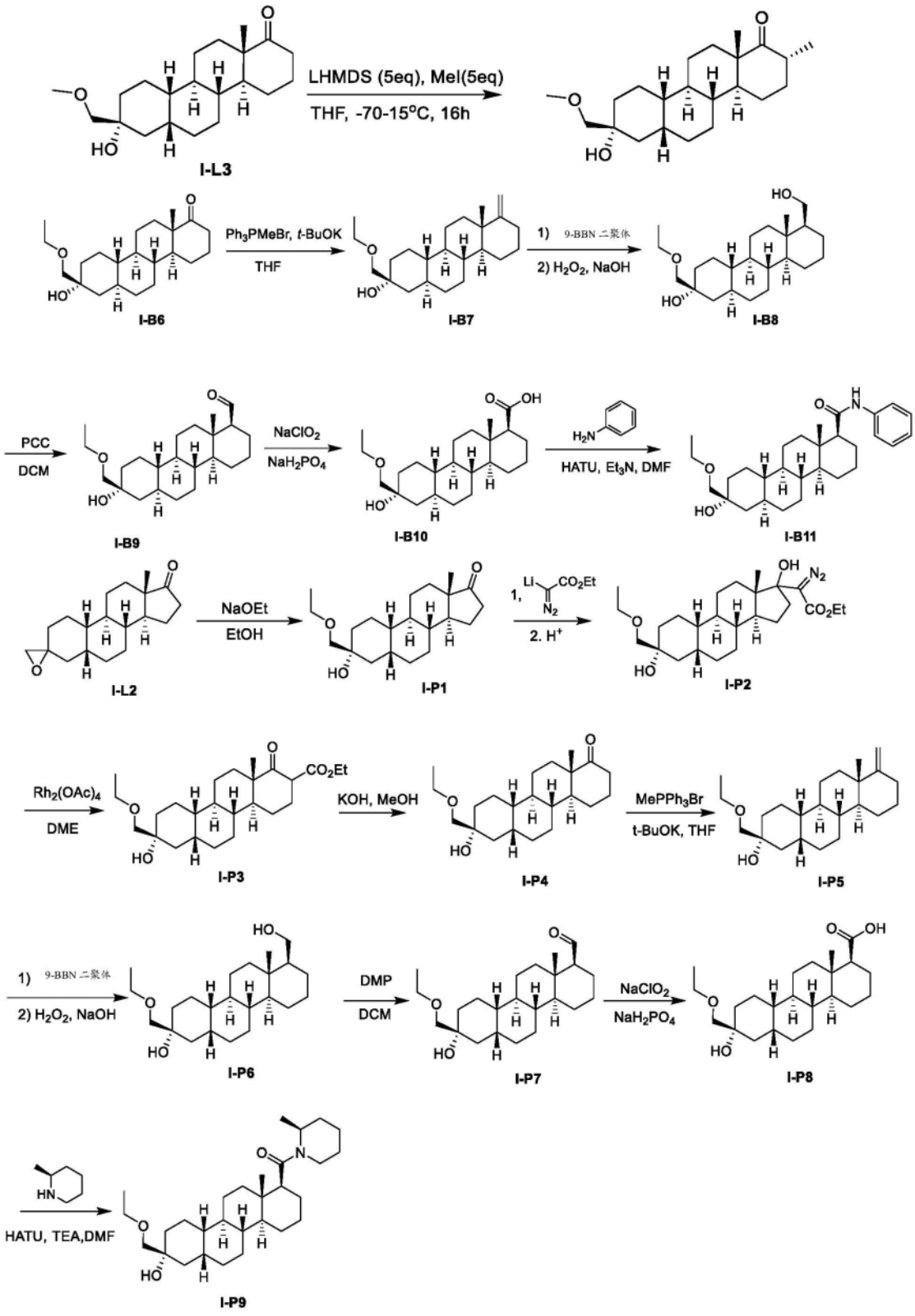

MeI, NaH
DMF
咪唑
TBSCl
DCM
LDA
重氮乙酸乙酯
THF, -78°C
Rh2(OAc)4
DME
I-N1
I-N2
I-N3
KOH
MeOH/THF
NaBH4
MeOH
I-N4
I-N5
I-N6

[1504]

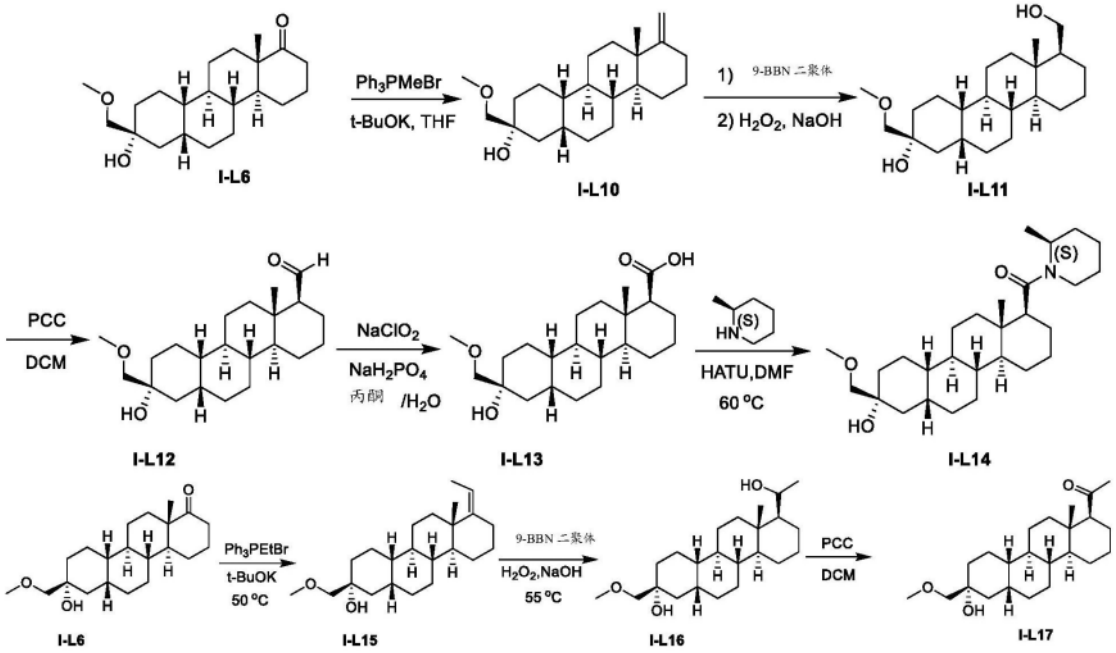

MeI, NaH
THF
TBAF, THF
DMP, DCM
I-N7
I-N8
I-N9
Me3SI, NaH
DMSO
NaOMe, MeOH
I-N10
I-N11
I-N11a

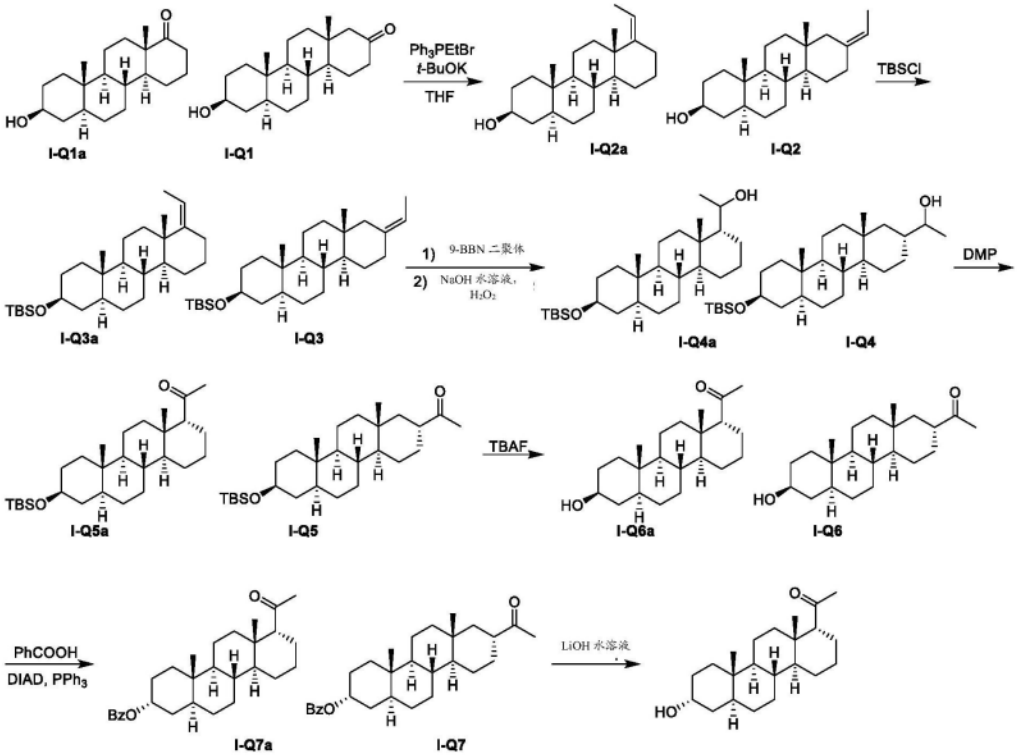
LHMDS, MeI
THF, -70-15 °C, 16h
I-D4

[1505]

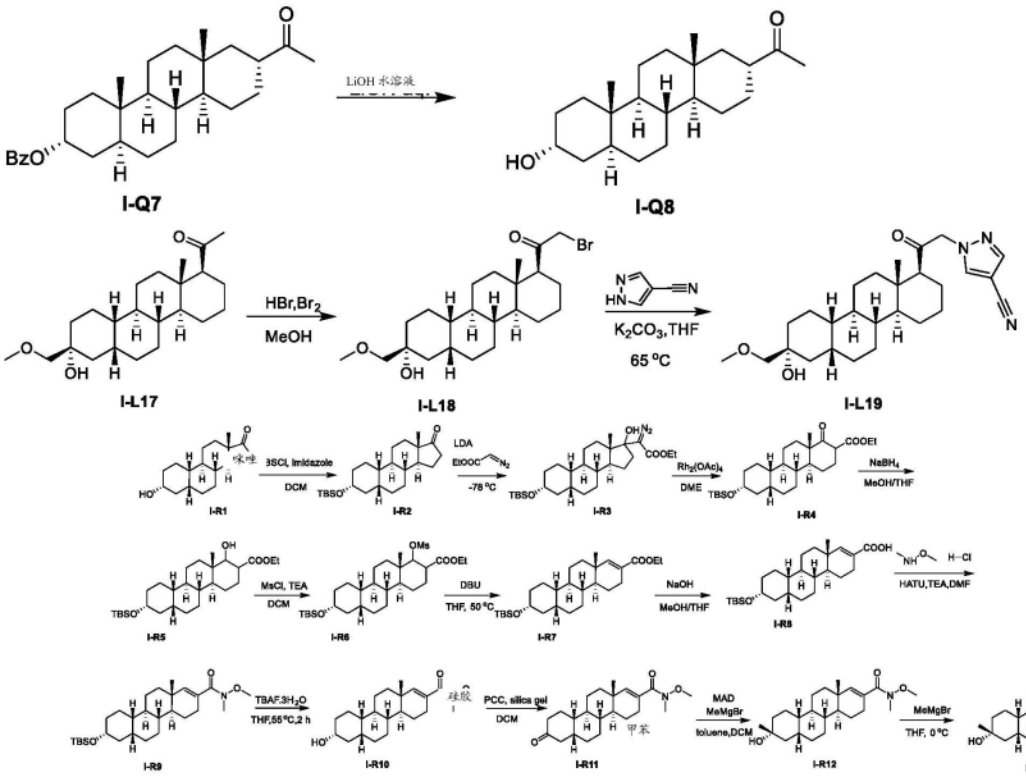

LHMDS (5eq), MeI(5eq)
THF, -70-15°C, 16h
I-L3
Ph3PMeBr, t-BuOK
THF
I-B6
I-B7
1) 9-BBN 二聚体
2) H2O2, NaOH
I-B8
PCC
DCM
I-B9
NaClO2
NaH2PO4
I-B10
HATU, Et3N, DMF
I-B11
NaOEt
EtOH
I-L2
I-P1
1,
2. H+
I-P2
Rh2(OAc)4
DME
I-P3
KOH, MeOH
I-P4
MePPh3Br
t-BuOK, THF
I-P5
1) 9-BBN 二聚体
2) H2O2, NaOH
I-P6
DMP
DCM
I-P7
NaClO2
NaH2PO4
I-P8
HATU, TEA,DMF
I-P9

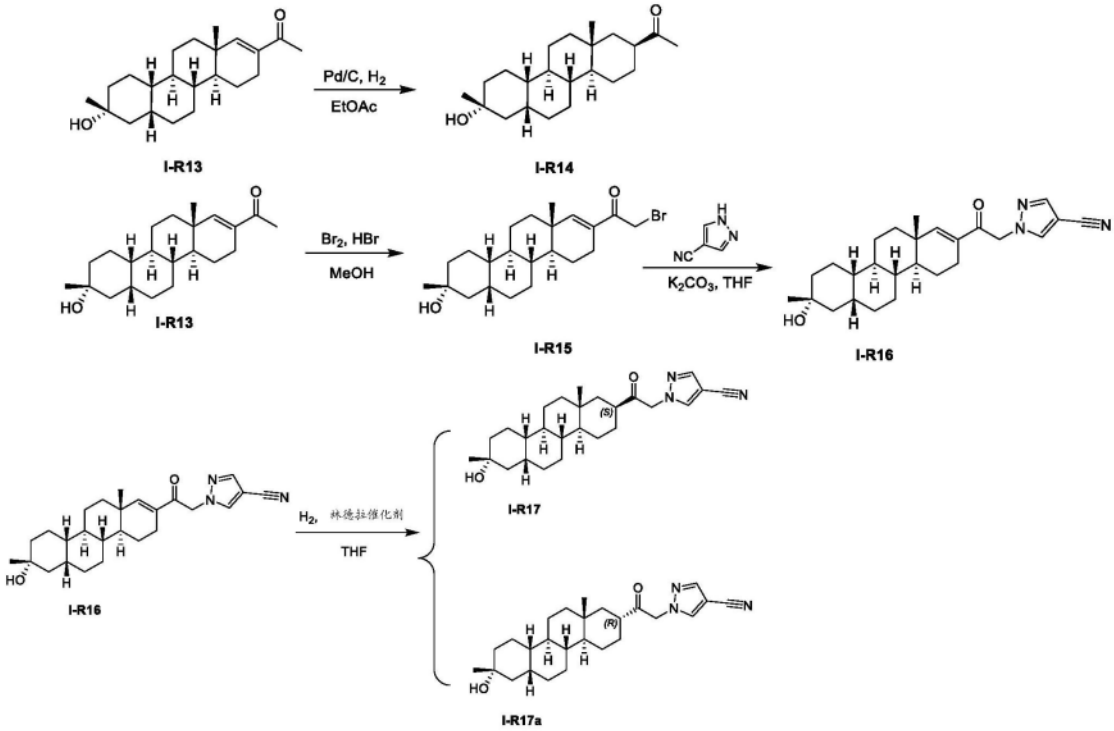
[1506]


I-L6
Ph3PMeBr
t-BuOK, THF
I-L10
1) 9-BBN 二聚体
2) H2O2, NaOH
I-L11
PCC
DCM
I-L12
NaClO2
NaH2PO4
丙酮 /H2O
I-L13
HATU,DMF
60 °C
I-L14
I-L6
Ph3PEtBr
t-BuOK
50 °C
I-L15
9-BBN 二聚体
H2O2,NaOH
55 °C
I-L16
PCC
DCM
I-L17

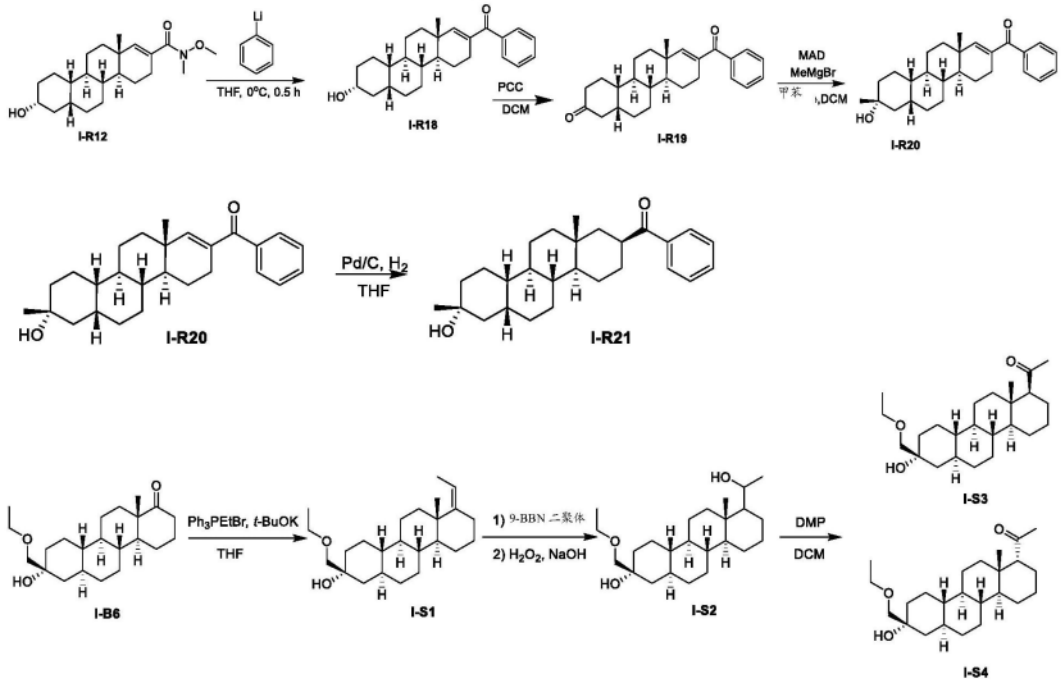

Ph3PEtBr
t-BuOK
THF
TBSCl
I-Q1a
I-Q1
I-Q2a
I-Q2
1) 9-BBN 二聚体
2) NaOH 水溶液，H2O2
DMP
I-Q3a
I-Q3
I-Q4a
I-Q4
TBAF
I-Q5a
I-Q5
I-Q6a
I-Q6
PhCOOH
DIAD, PPh3
LiOH 水溶液
I-Q7a
I-Q7

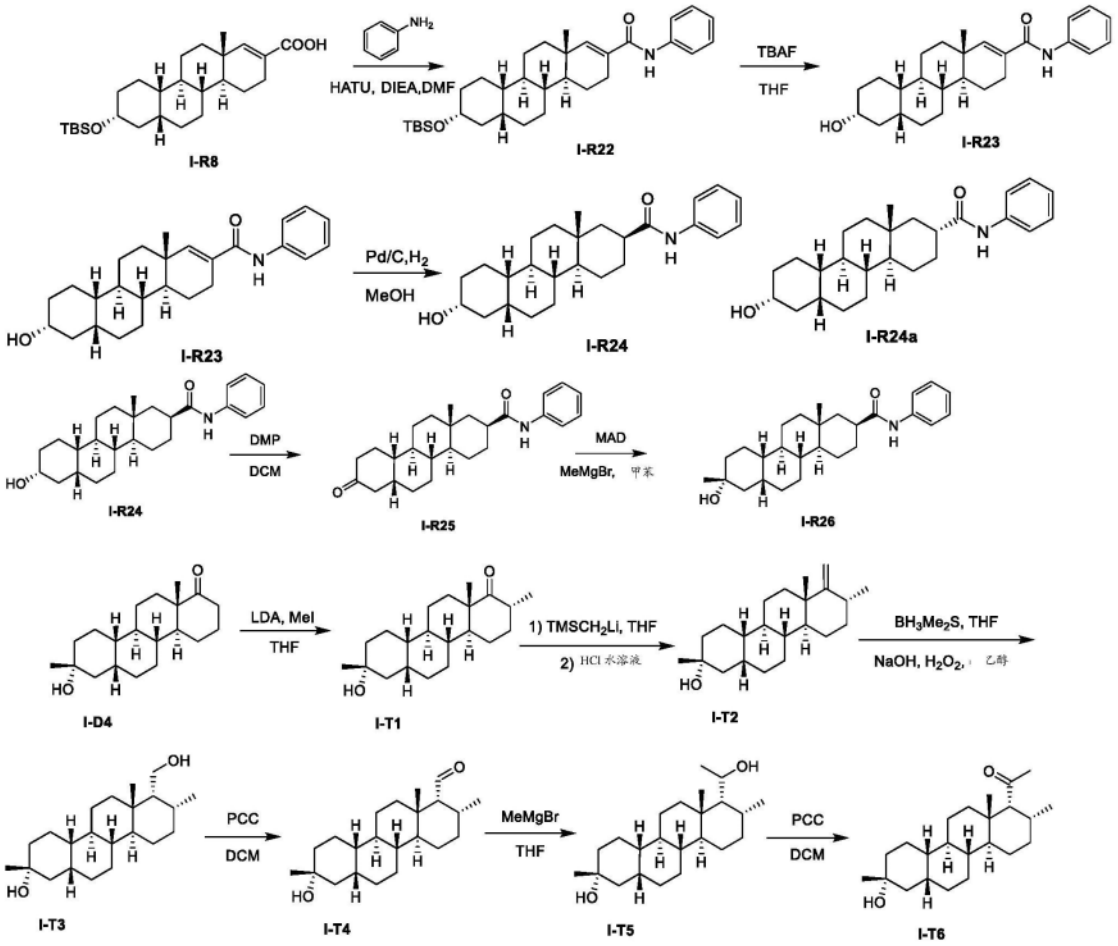
[1507]


LiOH 水溶液
I-Q7
I-Q8
HBr,Br2
MeOH
K2CO3,THF
65 °C
I-L17
I-L18
I-L19
3SCl, Imidazole
DCM
LDA
-78 °C
Rh2(OAc)4
DME
NaBH4
MeOH/THF
I-R1
I-R2
I-R3
I-R4
MsCl, TEA
DCM
DBU
THF, 50 °C
NaOH
MeOH/THF
HATU,TEA,DMF
I-R5
I-R6
I-R7
I-R8
TBAF,3H2O
THF,55°C,2 h
PCC, silica gel
DCM
MAD
MeMgBr
toluene,DCM
MeMgBr
THF, 0 °C
I-R9
I-R10
I-R11
I-R12
I-R13

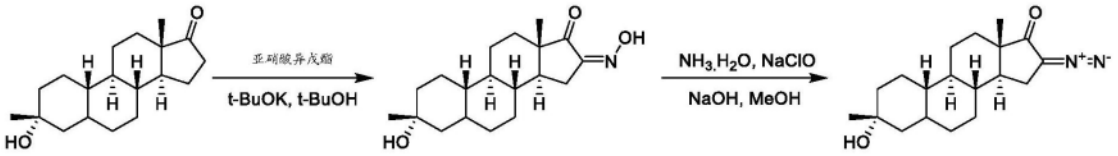

Pd/C, H2
EtOAc
I-R13
I-R14
Br2, HBr
MeOH
K2CO3, THF
I-R15
I-R16
H2, 林德拉催化剂
THF
I-R17
I-R17a

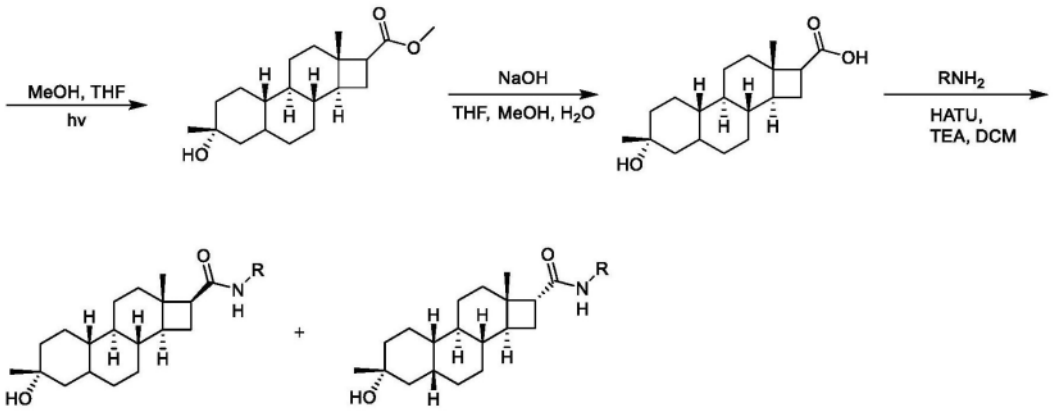
[1508]


THF, 0°C, 0.5 h
PCC
DCM
MAD
MeMgBr
甲苯
DCM
I-R12
I-R18
I-R19
I-R20
Pd/C, H2
THF
I-R21
Ph3PEtBr, t-BuOK
THF
1) 9-BBN 二聚体
2) H2O2, NaOH
DMP
DCM
I-B6
I-S1
I-S2
I-S3
I-S4

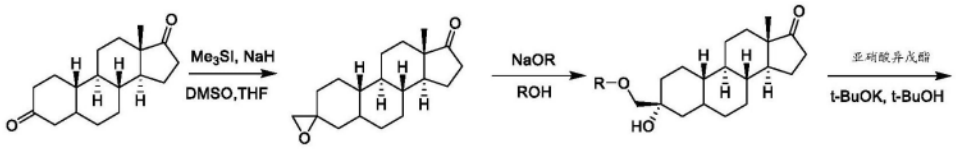
[1509] 

[1510] 通用合成方案I-II方案I-1.

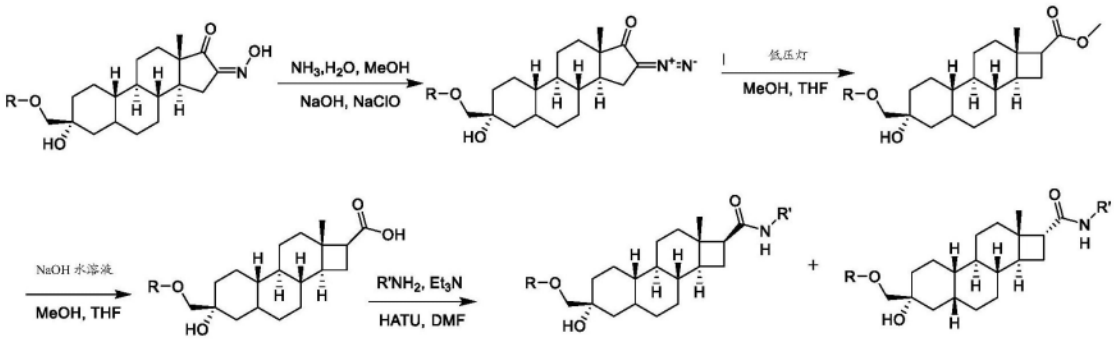


[1511] 

[1512] 方案I-2：

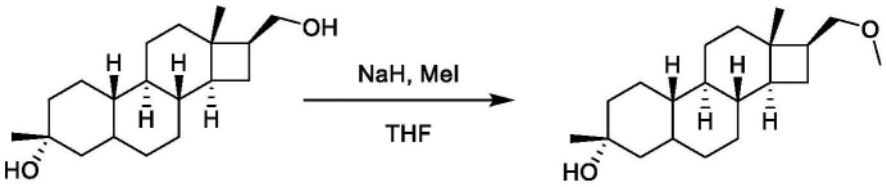


[1513]

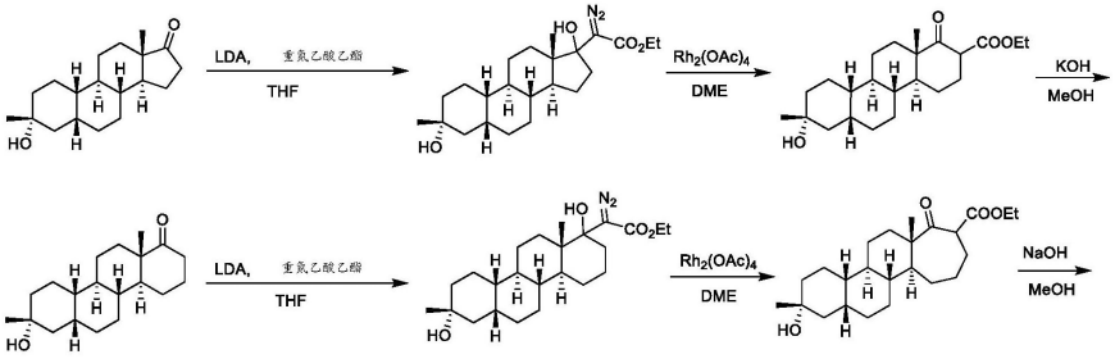


[1514] 方案I-5.

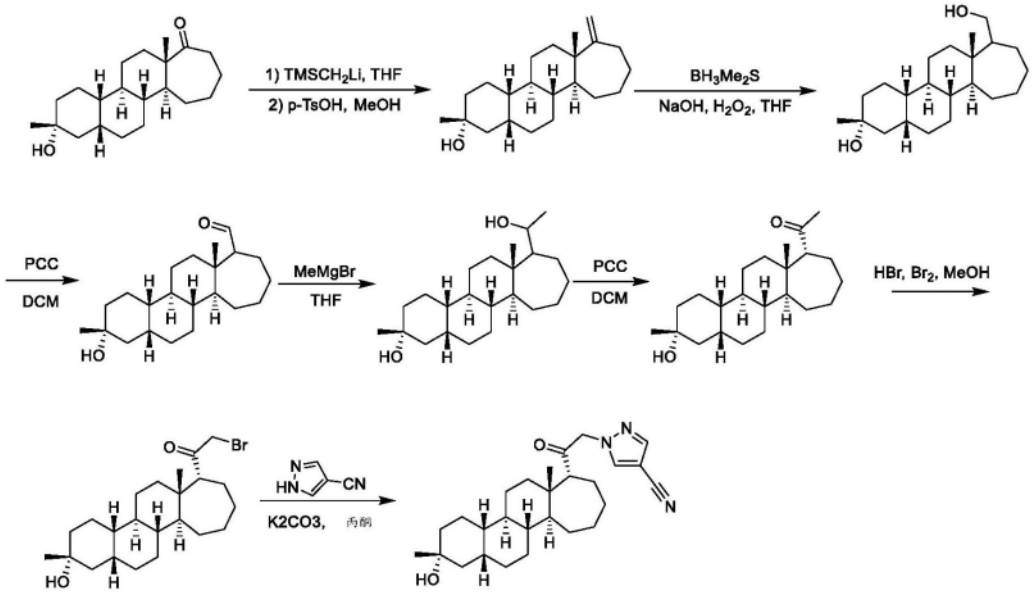
[1515]



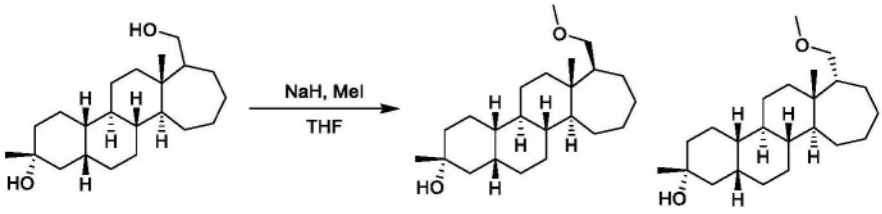
[1516] 通用合成方案I-III方案I-6.



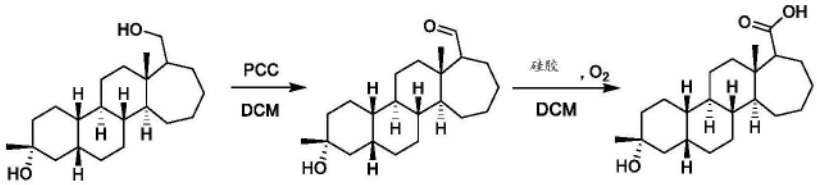
[1517]



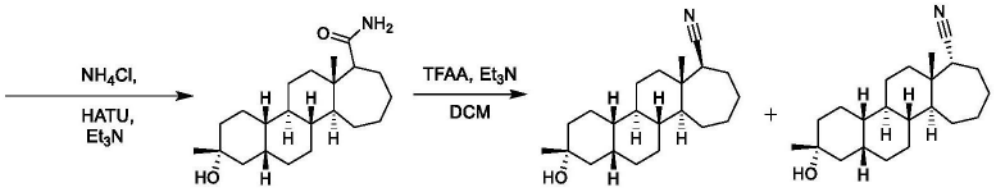
[1518] 方案I-7

[1519] 

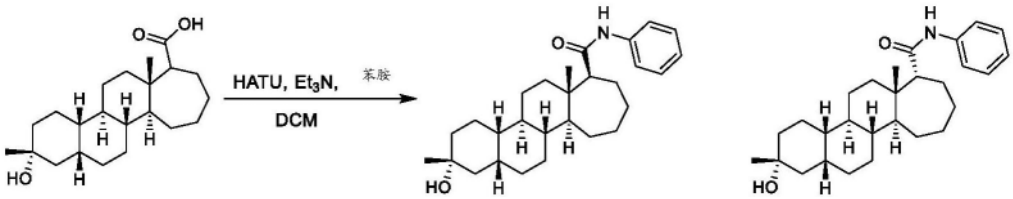
[1520] 方案I-8



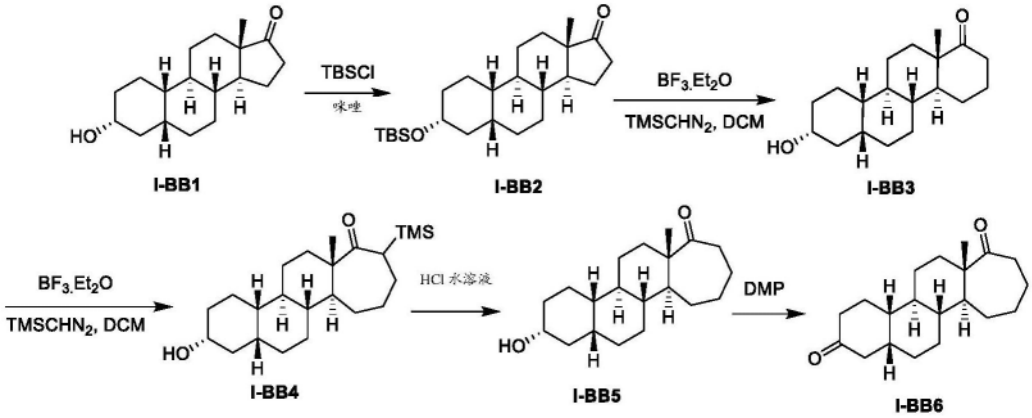
[1521]



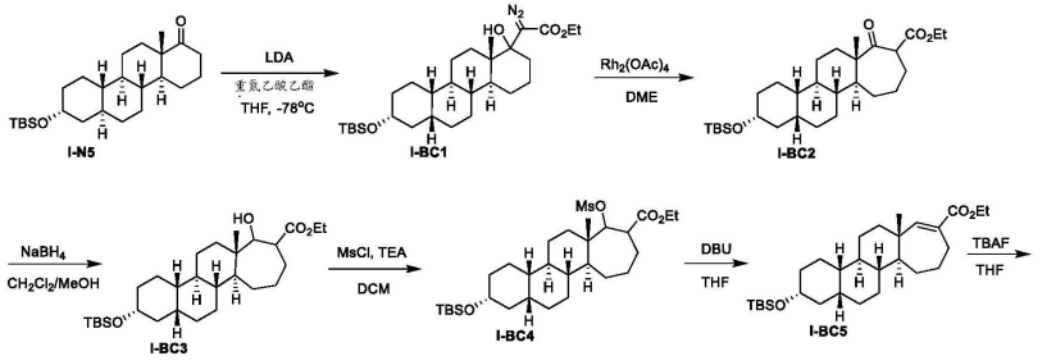
[1522] 方案I-9

[1523] 

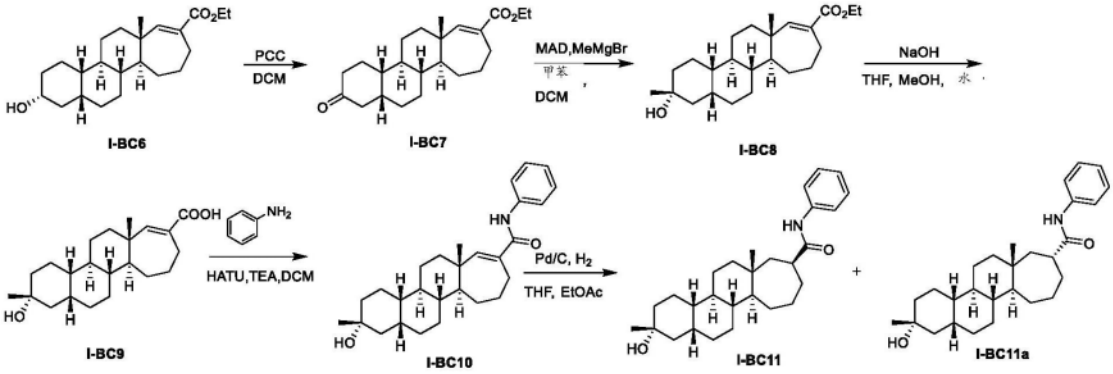
[1524] 方案I-10

[1525] 

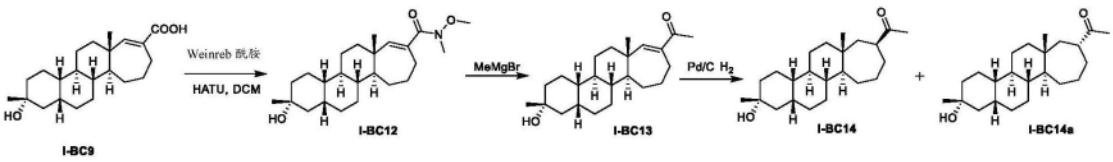
[1526] 方案I-11



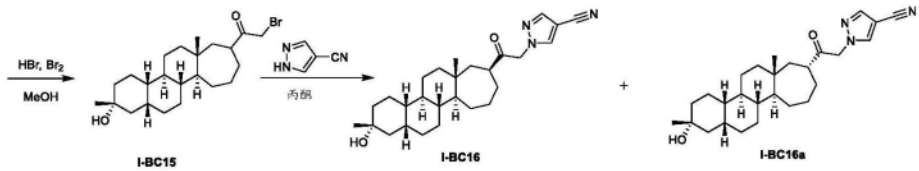
[1527]



[1528] 方案I-12

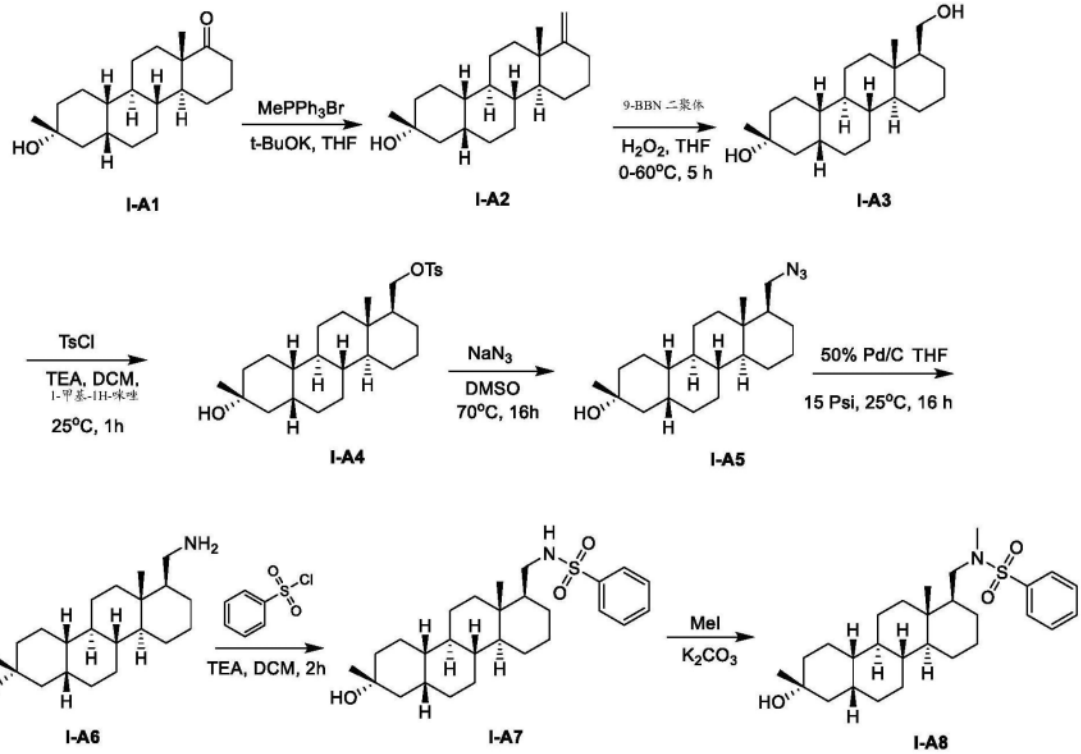


[1529]



[1530] 实施例I-1a、I-1&I-2:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-(羟基甲基)-2,6a-二甲基十八氢**萘**-2-醇(I-A3)、N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-1-基)甲基)苯磺酰胺(I-A7)和N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-1-基)甲基)-N-甲基苯磺酰胺(I-A8)的合成

[1531]



[1532] 中间体I-A1的实验可以在本文的实施例I-18(I-D4)中找到。

[1533] I-A2的合成

[1534] 在25℃下在N_2下,向Ph_3PMeBr(23.3g,65.5mmol)的无水THF(50mL)悬浮液中加入t-BuOK(7.34g,65.5mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌20分钟。于50℃搅拌1小时后滴加I-A1(4g,13.1mmol)的无水THF(50mL)溶液。将该混合物倒入到冰水(200mL)中,并搅拌10分钟。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(100mL)洗涤,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-A2(3.5g,88%),为油状物。

[1535] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.60-4.56(m,2H),2.36-2.30(m,1H),2.12-2.07(m,1H),1.94-1.64(m,8H),1.51-1.40(m,5H),1.35-1.24(m,9H),1.13-1.05(m,2H),0.98-0.88(m,6H)

[1536] I-A3的合成

[1537] 在25℃下在N_2下,向I-A2(3.5g,11.5mmol)的无水THF(60mL)溶液中加入9-BBN二聚体(6.94g,28.7mmol)。于25℃搅拌1小时后,将该混合物冷却,在0℃下通过EtOH(15mL)淬灭。非常缓慢地加入NaOH(11.4mL,5M,57.4mmol)。于60℃再搅拌1小时后,将该混合物冷却。将该混合物倒入到水(300mL)中。将该悬浮液过滤,并将滤饼用Na_2SO_3(100mL)和水(100mL)洗涤,并真空浓缩,得到I-A3(3g),为固体。

[1538] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.95-3.85(m,1H),3.32-3.23(m,1H),2.42-2.24(m,1H),2.04-1.99(m,1H),1.89-1.81(m,3H),1.68-1.66(m,3H),1.65-1.63(m,3H),1.44-1.37(m,4H),1.32-1.23(m,5H),1.21-1.08(m,5H),0.99-0.94(m,3H),0.89-0.85(m,3H),0.73(s,3H).

[1539] I-A4的合成

[1540] 在0℃下,向I-A3(3g,9.35mmol)、TEA(1.41g,14mmol)和1-甲基-1H-咪唑(767mg,

9.35mmol)的DCM(30mL)溶液中加入4-甲基苯-1-磺酰氯(2.13g,11.2mmol)。将该反应溶液在25℃下搅拌10小时。将该反应混合物用水(50mL)淬灭,并用DCM(20mL)萃取。将合并的有机层用1N HCl(50mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(0～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-A4(3.5g,79%),为油状物。

[1541] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.82-7.76(m,2H),7.35(t,J=8Hz,2H),4.14-4.09(m,2H),3.75-3.70(m,1H),2.46-2.43(m,3H),2.04(s,2H),1.86-1.74(m,3H),1.66-1.62(m,3H),1.52-1.50(m,1H),1.40-1.36(m,3H),1.27-1.22(m,9H),1.18-1.04(m,3H),0.97-0.78(m,6H),0.69(s,2H).

[1542] I-A5的合成

[1543] 在25℃下,向I-A4(3.5g,7.37mmol)的DMSO(50mL)溶液中加入NaN_3(955mg,14.7mmol)。将该混合物于70℃搅拌16小时。向该混合物中加入10%$NaHCO_3$水溶液(100mL)直至pH>8,并用EtOAc(2x80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(PE/EtOAc=2/1)纯化,得到I-A5(2g,79%),为固体。

[1544] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.59-3.53(m,1H),2.90-2.84(m,1H),1.88-1.84(m,1H),1.81-1.74(m,3H),1.70-1.65(m,3H),1.42-1.36(m,6H),1.32-1.22(m,9H),1.14-1.05(m,2H),0.97-0.94(m,3H),0.90-0.85(m,3H),0.74(s,3H).

[1545] I-A6的合成

[1546] 向I-A5(2g,5.78mmol)的THF(30mL)溶液中加入Pd/C(0.5g,50%的水溶液)。然后在15psi氢气下在25℃下将该溶液氢化16小时。将该混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液真空浓缩以获得I-A6(1.2g),为油状物。

[1547] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.95-2.91(m,1H),2.25-2.19(m,1H),1.86-1.78(m,5H),1.67-1.58(m,5H),1.44-1.39(m,5H),1.26-1.25(m,8H),1.14-1.04(m,4H),0.95-0.89(m,5H),0.69(s,3H).

[1548] I-A7的合成

[1549] 在0℃下,向I-A6(300mg,0.938mmol)和TEA(236mg,2.34mmol)的DCM(5mL)溶液中加入苯磺酰氯(247mg,1.4mmol)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物倒入到水(10mL)中,并用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um,梯度:65-95%B(水(0.05%HCl)-ACN),流速:25mL/min)分离纯化,得到I-A7(200mg),为固体。

[1550] 将该物质通过快速柱色谱法(5%丙酮的DCM溶液)纯化,得到I-A7(120mg,70%,26mg),为固体。

[1551] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.87-7.84(m,2H),7.61-7.57(m,1H),7.54-7.50(m,2H),4.25-4.22(m,1H),3.23-3.18(m,1H),2.60-2.53(m,1H),1.93-1.79(m,1H),1.76-1.57(m,8H),1.52-1.31(m,4H),1.29-1.16(m,8H),1.13-1.00(m,3H),0.76-0.72(m,6H),0.66(s,3H).

[1552] LC-ELSD/MS Rt=1.244min,在2分钟色谱中,30-90AB_2min。Lcm.(流动相:1.5ML/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75ML/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2ml/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,

3um;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD),纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{40}NO_2S[M+H-H_2O]^+$计算值442,实测值442。

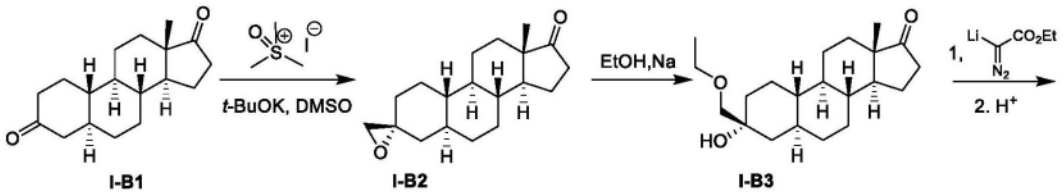
[1553] I-A8的合成

[1554] 在25℃下,向I-A7(94mg,0.204mmol)、Cs_2CO_3(167mg,0.51mmol)的DMF(3mL)溶液中加入碘甲烷(34.6mg,0.244mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物倒入到水(10mL)中,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(PE/EtOAc=5/1至3/1)纯化,得到I-A8(26mg,27%),为固体。

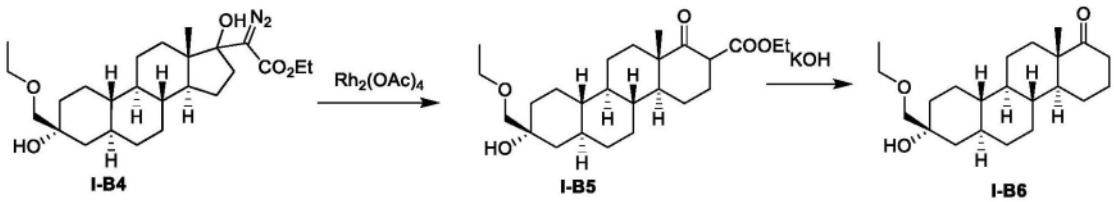
[1555] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.78-7.76(m,2H),7.61-7.50(m,3H),2.99-2.93(m,1H),2.80-2.76(m,1H),2.67(s,3H),1.88-1.62(m,9H),1.54-1.15(m,15H),1.08-0.81(m,6H),0.75(s,3H).

[1556] LC-ELSD/MS Rt=1.330分钟,在2分钟色谱中,30-90AB_2min。Lcm.(流动相:1.5ML/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75ML/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2ml/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD),纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{44}NO_3S[M+H]^+$计算值474,实测值474.

[1557] 实施例I-3:(4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十六氢**蒀**-1(2H)-酮(I-B6)的合成



[1558]



[1559] I-B2的合成

[1560] 在20℃下在N_2下,向Me_3SOI(8.4g,38.2mmol)的DMSO(150mL)悬浮液中加入t-BuOK(4.27g,38.2mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌30分钟。滴加I-B1(CAS#5696-51-5)(10g,36.4mmol)的DMSO(100mL)溶液。于20℃搅拌1小时后,将该反应混合物在搅拌下倒入到水(1500mL)中,并将该混合物过滤。将滤饼用水(2x500mL)洗涤并干燥,得到I-B2(10g),为固体,将其直接用于下一步。

[1561] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.64(s,2H),2.50-2.38(m,1H),2.13-2.02(m,1H),2.00-1.73(m,6H),1.71-1.59(m,2H),1.54-1.13(m,9H),1.11-0.98(m,2H),0.92-0.72(m,5H).

[1562] I-B3的合成

[1563] 将Na(4.12g,72mmol)小心地分批加入到无水EtOH(300mL)中。于20℃搅拌1小时

后,分批加入I-B2(10g,34.6mmol)的THF(50mL)溶液。在N_2下在80℃下搅拌16小时后,将该混合物用10%NH_4Cl(500mL)淬灭,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机相用10%NH_4Cl(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过combi-flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到所需的产物I-B3(8g,69%),为固体。

[1564] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.56-3.49(m,2H),3.21(s,2H),2.50-2.39(m,1H),2.15-2.02(m,2H),1.98-1.85(m,2H),1.83-1.71(m,4H),1.67-1.56(m,3H),1.54-1.40(m,2H),1.37-1.17(m,7H),1.15-0.96(m,4H),0.87(s,3H),0.82-0.71(m,2H)

[1565] I-B4的合成

[1566] 在-78℃下,将冷却的(-78℃)二异丙基氨基锂溶液(将正丁基锂的己烷溶液(34.4mL,2.5M,86mmol)添加到二异丙胺(9.79,96.8mmol)的THF(100mL)溶液中得到)加入到搅拌下的I-B3(9g,26.9mmol)和2-重氮乙酸乙酯(9.19g,80.6mmol)的THF(500mL)溶液中。将该混合物于-78℃搅拌1小时。然后加入乙酸(14.8g,247mmol)的THF(100mL)溶液。然后将混合物温热至20℃。于20℃搅拌12小时后,将该反应混合物用水(2L)淬灭,并用EtOAc(2x600mL)萃取。将合并的有机相用盐水(1000mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并通过combi flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-B4(9g,75%),为油状物。

[1567] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH4.31-4.19(m,2H),3.56-3.47(m,2H),3.20(s,2H),2.19-2.09(m,1H),2.06(s,1H),1.94-1.69(m,6H),1.68-1.62(m,1H),1.52-1.32(m,3H),1.31-1.26(m,4H),1.25-1.17(m,6H),1.16-0.93(m,7H),0.92(s,3H),0.75-0.63.(m,2H).

[1568] I-B5的合成

[1569] 在20℃下,向I-B4(9g,20mmol)的DME(300mL)溶液中以一批加入$Rh_2(OAc)_4$(176mg,0.4mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该混合物浓缩以得到I-B5(8g),为固体,将其直接用于下一步。

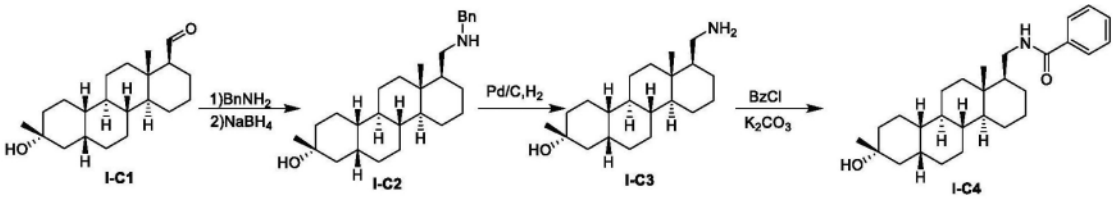
[1570] I-B6的合成

[1571] 向I-B5(8g,19mmol)的MeOH(200mL)溶液中加入KOH(5.32g,95mmol)。于60℃搅拌2小时后,将该混合物用10%NH_4Cl(300mL)淬灭,并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过combi-flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-B6(6.1g,92%),为固体。

[1572] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.58-3.45(m,2H),3.21(s,2H),2.68-2.55(m,1H),2.22-2.15(m,1H),2.12-2.02(m,2H),1.94-1.72(m,6H),1.65-1.60(m,2H),1.54-1.33(m,4H),1.23-1.15(m,6H),1.08(s,3H),1.06-0.84(m,5H),0.78-0.63(m,2H).

[1573] LC-ELSD/MSRt=1.178min,在0-90AB_2min_E(柱:Xtimate C182.1*30mm,3um;流动相:A:水(4L)+TFA(1.5mL)B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL)中;梯度:30%至90%的B,0.9min,并于90%保持0.6min,然后30%的B,0.5min;流速:1.2mL/min;波长:UV 220nm;烤箱温度:50℃;MS离子化:ESI),纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O_2[M+H-H_2O]^+$计算值331,实测值331。

[1574] 实施例I-4:N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**茚**-1-基)甲基)苯甲酰胺(I-C4)的合成

[1575] 

[1576] 中间体I-C1的实验可以在本文的实施例I-5中找到。

[1577] I-C2的合成

[1578] 在25℃下在N_2下,向I-C1(600mg,1.88mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入1-苯基甲胺(10mL)。于60℃搅拌30分钟后,在25℃下加入$NaBH_4$(213mg,5.64mmol)。于25℃搅拌30分钟后,将该混合物倒入到水(50mL)中,搅拌10分钟,并用饱和的柠檬酸(50mL)处理。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将该有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%DCM的MeOH溶液)纯化,得到I-C2(1g),为固体。

[1579] 将500mg的I-C2通过制备型HPLC(仪器:FE,柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um,条件:水(0.05%HCl)-ACN,开始B:20,结束B:90,梯度时间(min):10,100%B保持时间(min):1,流速(ml/min):25)纯化,得到I-C2(150mg,30%),为固体。

[1580] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.64-7.61(m,2H),7.41-7.38(m,3H),4.25-3.98(m,2H),3.22-2.89(m,1H),2.48-2.30(m,1H),2.13-2.00(m,1H),1.88-1.56(m,14H)1.25-1.00(m,10H),0.96-0.73(m,6H),0.61(s,3H).

[1581] I-C3的合成

[1582] 将I-C2(150mg,0.366mmol)和Pd/C(100mg,干燥的)的MeOH(5mL)溶液在15psi氢气下在25℃下氢化16小时。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用MeOH(3x30mL)洗涤。将滤液浓缩以得到I-C3(100mg),为油状物,将其直接用于下一步。

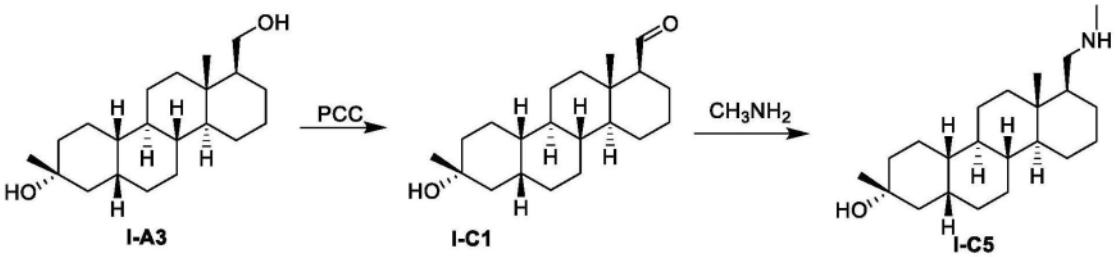
[1583] I-C4的合成

[1584] 在25℃下在N_2下,向I-C3(100mg,0.313mmol)的无水THF(5mL)溶液中加入K_2CO_3(87.7mg,0.623mmol)和BzCl(87.9mg,0.623mmol)。于25℃搅拌4小时后,将该混合物通过水(20mL)淬灭,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将该有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(5~15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-C4(27mg,20%),为固体。

[1585] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.79-7.67(m,2H),7.51-7.41(m,3H),6.01(s,1H),3.68-3.63(m,1H),3.19-3.14(m,1H),1.98-1.58(m,10H),1.45-1.10(m,15H),1.05-0.84(m,5H),0.82(s,3H).

[1586] LC-ELSD/MS Rt=1.195min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E(柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;流动相:A:水(4L)+TFA(1.5mL)B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL);梯度:30%至90%的B,0.9min,并于90%保持0.6min,然后30%的B,0.5min;流速:1.2mL/min;波长:UV 220nm;烤箱温度:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA,ELSD),纯度99%,MS ESI $C_{28}H_{42}NO_2[M+H]^+$计算值424,实测值424。

[1587] 实施例I-5:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-2,6a-二甲基-7-((甲基氨基)甲基)十八氢**蒀**-2-醇(I-C5)的合成

[1588] 

[1589] I-C1的合成

[1590] 在25℃下,向I-A3(5g)的DCM(100mL)溶液中加入硅胶(15g)和PCC(9.99g,46.5mol)。于25℃搅拌1小时后,加入PE(100mL)。将该混合物通过硅胶垫过滤,并将滤饼用PE/DCM(2X 100mL/100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=20/1至10/1)纯化,得到I-C1(2g,40%),为油状物。

[1591] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 10.08(s,0.2H),9.82-9.81(m,0.8H),2.03-1.96(m,1H),1.98-1.82(m,1H),1.80-1.62(m,8H),1.45-1.21(m,15H),1.00-0.89(m,8H).

[1592] I-C5的合成

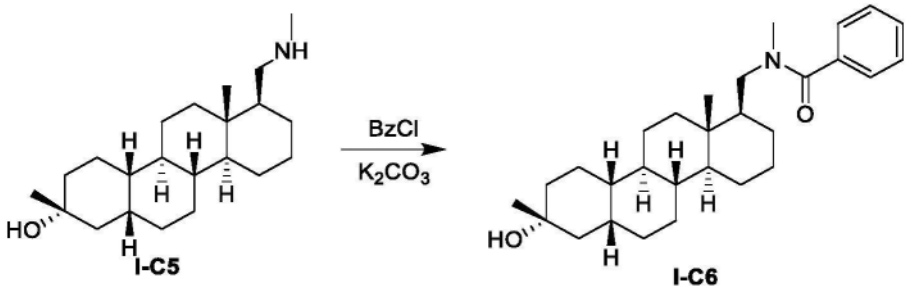
[1593] 在N_2下,将I-C1(600mg,1.88mmol)的CH_3NH_2(30mL,2M的EtOH溶液)溶液于25℃搅拌2小时,随后在25℃下加入$NaBH_4$(142mg,3.76mmol)。于25℃搅拌30分钟后,将该混合物倒入到NH_4Cl(100mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将该有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在25℃下,将残余物用EtOAc(20mL)研磨,得到I-C5(250mg,40%),为固体。

[1594] 在70℃下,将50mg的I-C5(50mg,0.150mmol)用EtOAc(1mL)研磨,得到I-C5(31mg,77%),为固体。

[1595] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.75-2.70(m,1H),2.41(s,3H),2.20-2.15(m,1H),1.89-1.44(m,12H),1.38-1.09(m,14H),1.07-0.78(m,5H),0.71(s,3H).

[1596] LC-ELSD/MS Rt=0.771min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E(柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;流动相:A:水(4L)+TFA(1.5mL)B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL);梯度:30%至90%的B,0.9min,并于90%保持0.6min,然后30%的B,0.5min;流速:1.2mL/min;波长:UV 220nm;烤箱温度:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA,ELSD),纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{40}NO[M+H]^+$计算值334,实测值334.

[1597] 实施例I-6:N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-1-基)甲基)-N-甲基苯甲酰胺(I-C6)的合成

[1598] 

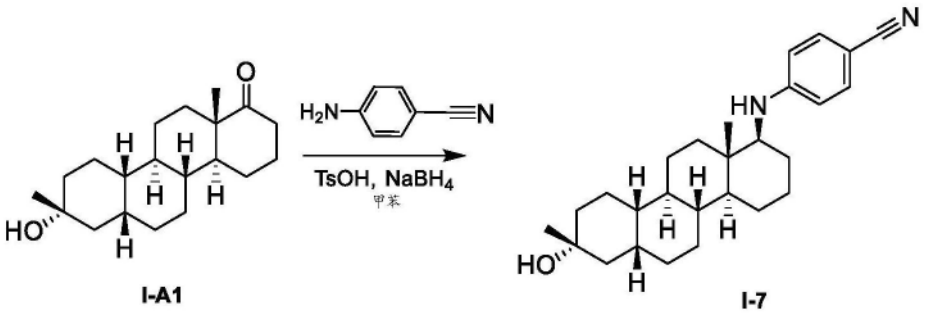
[1599] 在25℃下在N_2下,向I-C5(200mg,0.599mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入K_2CO_3(250mg,1.79mmol)和BzCl(251mg,1.79mmol)。于25℃搅拌12小时后,将该混合物倒入到水(20mL)中,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将该有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4

干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(5～15％EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-C6(102mg,39％),为固体。

[1600] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO t＝80)δH 7.45-7.37(m,3H),7.35-7.31(m,2H),3.95-3.80(m,1H),3.46-3.28(m,2H),2.88(s,3H),1.83-1.35(m,13H),1.34-1.03(m,12H),0.99-0.79(m,5H),0.74-0.53(m,2H).

[1601] LC-ELSD/MS Rt＝1.263min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E(柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;流动相:A:水(4L)+TFA(1.5mL)B:乙腈(4L)+TFA(0.75mL);梯度:30％至90％的B,0.9min,并于90％保持0.6min,然后30％的B,0.5min;流速:1.2mL/min;波长:UV 220nm;烤箱温度:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA,ELSD),纯度99％,MS ESI $C_{29}H_{44}NO_2$[M+H]$^+$计算值438,实测值438。

[1602] 实施例I-7:4-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢䓛-1-基)氨基)苄腈的合成

[1603] 

[1604] 在25℃下在N_2下,向I-A1(100mg,0.328mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入4-氨基苄腈(154mg,1.31mmol)和TsOH(28.2mg,0.164mmol)。将该混合物在110℃下回流10小时。冷却后,将该反应用MeOH(20mL)稀释,随后在0℃下在N_2下加入$NaBH_4$(123mg,3.26mmol)。将该混合物于0℃搅拌1小时。将该混合物倒入到水(15mL)中,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过HPLC(仪器:BP;方法:柱Waters Xbridge 150*25 5um条件:水(10mM NH4HCO3)-ACN;梯度67％-87％B;梯度时间(min):6)纯化,得到4-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢䓛-1-基)氨基)苄腈(40mg),为固体,在25℃下,将其进一步用MeCN(2mL)和H_2O(2mL)研磨,得到4-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢䓛-1-基)氨基)苄腈(17mg,29％),为固体。

[1605] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),7.37(d,J＝8Hz,2H),6.53(d,J＝8Hz,2H),3.99-3.93(m,1H),3.12-2.99(m,1H),1.85-1.65(m,8H),1.42-1.22(m,14H),1.17-0.90(m,7H),0.86(m,3H).

[1606] LC-ELSD/MS Rt＝1.026min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E,纯度99％,MS ESI $C_{27}H_{39}N_2O$[M+H]$^+$计算值407,实测值407。

[1607] 实施例I-8-I-12

[1608] 下面的实施例是由所列的苯胺和I-A1制备。在一些情况下,分离出在C17处还原得到的次要非对映异构体。

[1609]

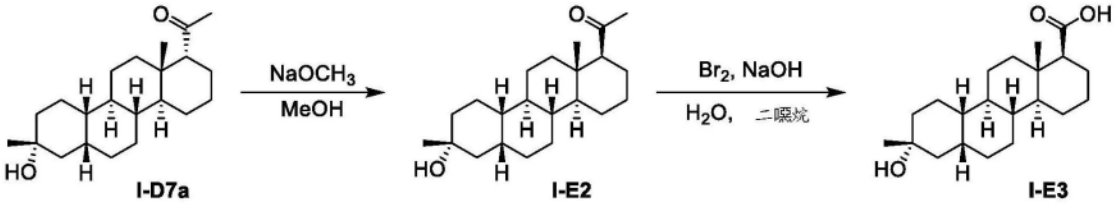
实施例	苯胺	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)	MS ESI
I-8	4-氯苯胺	(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-((4-氯苯基)氨基)-2,6a-二甲基十八氢䓛-2-醇 (**I-8**)	δ_H 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.86 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.26 (s, 4H), 1.15-1.04 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 5H), 0.84 (s, 3H)	C26H39ClNO [M+H]+计算值416，实测值416
I-9	3-氯苯胺	(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-((3-	δ_H 7.05-6.98 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 3.47	C26H39ClNO [M+H]+

[1610]

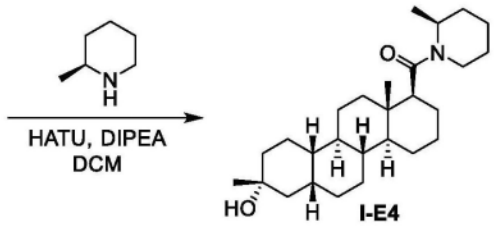
		氯苯基)氨基)-2,6a-二甲基十八氢蒀-2-醇(**I-9**)	(s, 1H), 2.95 (d, J=7.2 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 5H), 1.16-1.05 (m, 1H), 1.04-0.86 (m, 5H), 0.84 (s, 3H)	计算值416，实测值416
I-10	3-氨基苄腈	3-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢蒀-1-基)氨基)苄腈(**I-10**)	δ_H 7.19-7.13 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 1.93-1.56 (m, 10H), 1.50-0.98 (m, 13H), 1.15-0.86 (m, 6H), 0.85 (s, 3H).	C27H39N2O [M +H]+ 计算值407，实测值407
I-10a	3-氨基苄腈	3-(((1R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢蒀-1-基)氨基)苄腈(**I-10a**)	δ_H 7.22-7.15 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 1.89-1.56 (m, 11H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.86 (m, 8H).	C27H39N2O [M +H]+ 计算值407，实测值407
I-11	4-氟苯胺	(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-((4-氟苯基)氨基)-2,6a-二甲基十八氢蒀-2-醇(**I-11**)	δ_H 6.85-6.81 (m, 2H), 6.54-6.48 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 10H), 1.50-1.21 (m, 14H), 1.15-0.90 (m, 6H),0.84 (s, 3H).	$C_{26}H_{39}FNO$ $[M+H]^+$ 计算值400，实测值400
I-11a	4-氟苯胺	(2R,4aS,4bR,6aS,7R,10aS,10bR,12aR)-7-((4-氟苯基)氨基)-2,6a-二甲基十八氢蒀-2-醇(**I-11a**)	δ_H 6.89-6.81 (m, 2H), 6.55-6.48 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.90-1.55 (m, 12H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.94 (m, 8H).	$C_{26}H_{39}FNO$ $[M+H]^+$ 计算值400，实测值400
I-12	3-氟苯胺	(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-((3-氟苯基)氨基)-2,6a-二甲基十八氢蒀-2-醇(**I-12**)	δ_H 7.08-6.98 (m, 1H), 6.38-6.23 (m, 3H), 3.52 (brs, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 10H), 1.45-1.20 (m, 13H), 1.15-0.85 (m, 6H), 0.84 (s, 3H).	$C_{26}H_{39}FNO$ $[M+H]^+$ 计算值400，实测值400

[1611]

[1612] 实施例I-13:((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢蒀-1-基)((S)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮(I-E4)的合成



[1613]



[1614] 中间体I-D7a的实验可以在实施例I-18中找到。

[1615] I-E2的合成

[1616] 向I-D7a(2.1g,6.31mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入MeONa(3.40g,63.0mmol)。将该混合物于60℃搅拌40小时。冷却后,将该混合物通过加入水(10mL)和乙酸乙酯(50mL)淬灭。将该混合物倒入到冰水(50mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用PE(40mL)研磨,得到I-E2(1.1g,53%),为固体,并将母液浓缩以得到I-E2(1.0g),为油状物。

[1617] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ2.30(dd,J=3.2,12.8Hz,1H),2.14(s,3H),1.91-1.57(m,10H),1.54-1.28(m,9H),1.26(s,3H),1.04-0.93(m,4H),0.92(s,3H),0.89-0.81(m,3H).

[1618] I-E3的合成

[1619] 在0℃下,将液溴(1.44g,9.00mmol)缓慢地加入到剧烈搅拌下的氢氧化钠水溶液(9mL,4M,36.0mmol)中。当所有的溴溶解后,将该混合物缓慢加入到搅拌下的I-E2(500mg,1.50mmol)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中的溶液中。该均质溶液缓慢形成沉淀,并将该反应混合物在25℃下搅拌16小时。将剩余的氧化剂通过$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭,然后将该混合物于80℃加热,直至该固体物质溶解。用盐酸(3N,10mL)酸化溶液提供得到沉淀。将该固体过滤,并用水(3x100mL)洗涤得到固体,将其通过快速柱色谱法(乙酸乙酯的PE溶液,15%)纯化,得到I-E3(100mg,20%),为固体。

[1620] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 1.96(dd,J=3.6,12.8Hz,1H),1.78-1.37(m,12H),1.35(s,2H),1.33-1.12(m,8H),1.09(s,3H),0.99-0.80(m,8H).

[1621] I-E4的合成

[1622] 在25℃下,向I-E3(100mg,0.2989mmol)和DIPEA(115mg,0.8967mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入HATU(227mg,0.5978mmol),随后加入(2S)-2-甲基哌啶(44.4mg,0.4483mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物用乙酸乙酯(3x60mL)萃取。将合并的有机相用水(3x100mL)、盐水(60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到固体,将其通过制备型HPLC(柱:Boston Green ODS150*30 5u,条件:水(0.1%TFA)-ACN,开始B:55%,结束B:85%,梯度时间:8min,流速:25ml/min)纯化,得到I-E4(13mg,10%),为固体。

[1623] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.02-4.93(m,0.6H),4.58-4.50(m,0.4H),4.31-4.26(m,0.4H),3.93-3.85(m,0.6H),3.16-3.02(m,0.6H),2.61(J=13.2Hz,0.4H),2.41-2.28

(m,1H),1.96-1.73(m,5H),1.71-1.60(m,7H),1.59-1.50(m,7H),1.50-1.20(m,13H),1.13-0.79(m,9H).

[1624] LC-ELSD/MSRt＝1.199min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E.M,纯度98％,MS ESI $C_{27}H_{46}NO_2[M+H]^+$计算值416,实测值416。

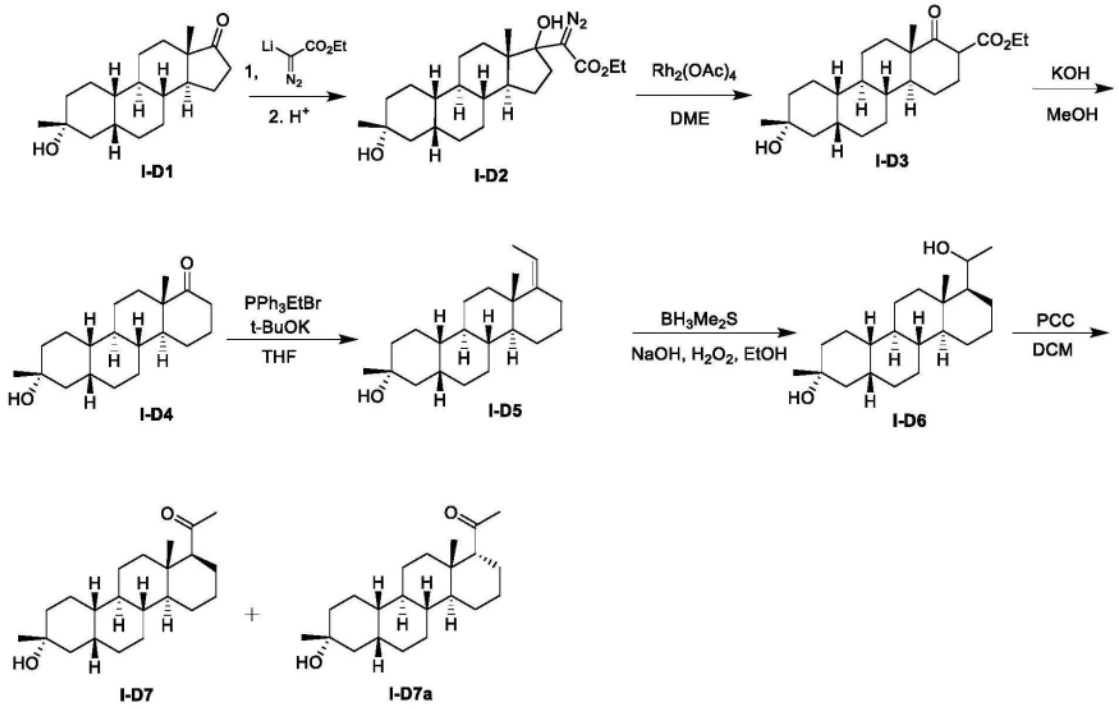
[1625] 实施例I-14-I-17:(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-N-苄基-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-14)、(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-N-苯基十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-15)、(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-N,N-二乙基-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-16)和(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-N-(吡啶-2-基甲基)十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-17)的合成.

[1626] 以下实施例是由I-E3,用所列的胺代替(2S)-2-甲基哌啶制备。

[1627]

实施例	胺	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	MS ESI
I-14	苄胺	(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-N-苄基-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-14**)	δ_H 7.41-7.27 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 11H), 1.53-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.05 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.89 (m, 4H).	$C_{28}H_{42}NO_2$ $[M+H]^+$ 计算值 424，实测值 424
I-15	苯胺	(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-N-苯基十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-15**)	δ_H 7.51-7.49 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 13H), 1.53-1.28 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.05 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.89 (m, 4H).	$C_{27}H_{40}NO_2$ $[M+H]^+$ 计算值 410，实测值 410.
I-16	二乙胺	(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-N,N-二乙基-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-16**)	δ_H 3.65-3.51 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 10H), 1.53-1.28 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.09 (m, 7H), 1.07 (s, 3H), 0.99-0.89 (m, 5H)	$C_{25}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$ 计算值 390，实测值 390
I-17	1-(吡啶-2-基)甲胺	(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-N-(吡啶-2-基甲基)十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-17**)	δ_H 8.55-8.53 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 1.95-1.56 (m, 11H), 1.53-1.28 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.02 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.89 (m, 3H).	$C_{27}H_{41}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 计算值 425，实测值 425

[1628] 实施例I-18和I-18a:1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-D7)和1-((1R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-D7a)的合成

[1629] 

[1630] 中间体I-D1的实验可以在WO 2014/169833,实施例1中找到。

[1631] I-D2的合成

[1632] 在-78℃下,将冷却的(-78℃)二异丙基氨基锂(由正丁基锂(6.55mL 2.5M的己烷溶液,16.4mmol)与二异丙胺(2.59mL,0.72g/mL,18.5mmol)制备)在THF(20mL)中的溶液加入到搅拌下的I-D1(3g,10.3mmol)和重氮乙酸乙酯(1.75g,15.4mmol)的THF(60mL)溶液中。将该混合物于-78℃搅拌1小时。然后在-78℃下加入乙酸(1.1g,18.5mmol)的THF(20mL)溶液以终止该反应。然后将该混合物温热至20℃。加入水(100mL)。将该水溶液用乙醚(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压蒸发,得到产物,为油状物,并然后通过combi flash(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-D2(2.6g,63%),为油状物。

[1633] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.75-4.65(m,1H),4.27-4.24(m,2H),2.20-2.09(m,2H),1.94-1.58(m,8H),1.52-1.36(m,7H),1.32(t,J=7.2Hz,4H),1.27(s,3H),1.21-0.96(m,6H),0.92(s,3H).

[1634] I-D3的合成

[1635] 在20℃下,向I-D2(2.6g,6.42mmol)的DME(25mL)溶液中以一批加入$Rh_2(OAc)_4$(25.5mg,0.0577mmol)。将该混合物于20℃搅拌18小时。将该反应混合物浓缩以得到I-D3(2.2g,91%),为油状物。

[1636] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.70(dd,J=13.6,6.0Hz,1H),2.39-2.28(m,1H),1.80-1.75(m,3H),1.65-1.49(m,10H),1.32-1.29(m,4H),1.29-1.25(m,9H),1.11(d,J=11.6Hz,4H),1.08-0.85(m,4H).

[1637] I-D4的合成

[1638] 在20℃下,向I-D3(2.2g,5.84mmol)中加入KOH(19.5g,35mmol)的MeOH(220mL)溶液。将该反应混合物于70℃回流1小时。将该反应倒入到盐水(200mL)中,然后用DCM(3x400mL)萃取。将合并的有机层用HCl(1M,200mL)、饱和的$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)洗

涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-D4(1.7g,96%),为固体。

[1639] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.65-2.57(m,1H),2.23-2.16(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.92-1.60(m,9H),1.51-1.27(m,10H),1.26-1.24(m,4H),1.23-1.09(m,2H),1.08(s,3H),1.07-0.91(m,1H).

[1640] I-D5的合成

[1641] 在20℃下,向溴代(乙基)三苯基膦(14.5g,39.3mmol)在THF(80mL)中的混合物中加入t-BuOK(4.40g,39.3mmol)。将该混合物于50℃搅拌30分钟,然后在30℃下滴加I-D4(2g,6.56mmol)的THF(20mL)溶液。将该反应混合物在N_2下于40℃搅拌16小时。将该混合物冷却至0℃,并用H_2O(200mL)淬灭。将该混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到油状产物。将产物通过combi flash(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-D5(1.8g,87%),为油状物。

[1642] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.19-5.11(m,1H),2.52-2.48(m,1H),2.25-2.10(m,1H),2.01-1.68(m,9H),1.65-1.58(m,3H),1.53-1.28(m,8H),1.28-1.23(m,6H),1.19-1.06(m,2H),1.05-1.04(m,1H),1.03-0.94(m,2H),0.92-0.91(m,2H).

[1643] I-D6的合成

[1644] 在0℃下,向I-D5(1.4g,4.42mmol)的THF(10mL)溶液中滴加$BH_3.Me_2S$(2.21mL,22.1mmol,10M)。将该反应混合物于15℃搅拌3小时。将该反应混合物冷却至0℃。在0℃下滴加乙醇(2.03g,44.2mmol)。在0℃下,滴加NaOH水溶液(8.84mL,44.2mmol,5M),随后滴加过氧化氢(4.42mL,44.2mmol,10.0M)。将该悬浮液于70℃搅拌1小时。将该混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到I-D6(1.5g),为固体。

[1645] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 1.93-1.63(m,12H),1.31-1.29(m,2H),1.28-1.24(m,11H),1.17-1.10(m,4H),0.99-0.89(m,8H),0.79-0.77(m,1H).

[1646] I-D7和I-D7a的合成

[1647] 在20℃下,向I-D6(1.5g,4.48mmol)的DCM(20mL)溶液中加入硅胶(5g),随后加入PCC(1.92g,8.96mmol)。将该反应于20℃搅拌1小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将合并的滤液蒸发,得到残余物,将其通过快速柱色谱法(EtOAc的PE溶液=0-10%)纯化,得到I-D7(130mg,8%)、I-D7a(200mg)和I-D7a(300mg,20%),为固体。

[1648] 该I-D7a(200mg)通过快速柱色谱法(EtOAc的PE溶液=0-5%)再次纯化,得到I-D7(51mg,回收率25%)和I-D7a(50mg),为油状物。

[1649] I-D7:

[1650] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.30(dd,J=12.8,3.2Hz,1H),2.14(s,3H),1.90-1.64(m,8H),1.52-1.49(m,2H),1.43-1.29(m,8H),1.27-1.25(m,4H),0.99-0.96(m,4H),0.92(s,3H),0.91-0.82(m,3H).

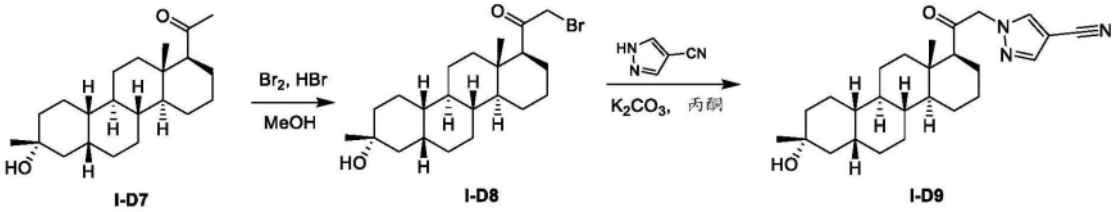
[1651] LC-ELSD/MS Rt=1.063min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E,纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M+H-2H_2O]^+$计算值315,实测值315.

[1652] I-D7a:

[1653] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.47(d,J=5.6Hz,1H),2.13(s,3H),1.89-1.59(m,10H),1.54-1.26(m,12H),1.24(s,3H),1.11-0.96(m,2H),0.92(s,3H),0.92-0.83(m,2H).

[1654] LC-ELSD/MS Rt＝1.145min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E,纯度99％,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M+H-2H_2O]^+$计算值315,实测值315.

[1655] 实施例I-19:1-(2-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-D9)的合成

[1656] 

[1657] I-D8的合成

[1658] 向I-D7(160mg,0.481mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入一滴HBr(7.79mg,0.0962mmol)和Br_2(84.6mg,0.529mmol)。将最终反应混合物于20℃搅拌1小时。将该混合物用50％$NaHCO_3$(50mL)淬灭,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到I-D8(1.4g,95％),为固体。

[1659] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.01-3.87(m,2H),2.58(dd,J＝12.4,3.0Hz,1H),1.92-1.62(m,10H),1.53-1.30(m,13H),1.26(s,3H),0.94(s,3H),0.93-0.87(m,3H).

[1660] I-D9的合成

[1661] 向I-D8(170mg,0.413mmol)的丙酮(10mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(57.6mg,0.619mmol),随后加入K_2CO_3(85.4mg,0.619mmol)。将该反应混合物搅拌2小时。将该混合物用50％$NaHCO_3$(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到I-D9,将其通过快速柱色谱法(EtOAc/PE＝0-20％)纯化,得到I-D9(80mg),为固体。将该固体用正己烷研磨,得到I-D9(57mg,0.134mmol,71.6％),为固体。

[1662] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 7.82(d,J＝4.4Hz,2H),5.08-4.91(m,3H),2.32(dd,J＝12.4,3.6Hz,2H),1.92-1.56(m,12H),1.45-1.32(m,7H),1.27(s,3H),1.02-0.96(m,3H),0.96(s,3H),0.95-0.93(m,2H).

[1663] LC-ELSD/MS Rt＝1.051min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E,纯度99％,MS ESI $C_{26}H_{36}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值406,实测值406。

[1664] 实施例I-20和I-20a:1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢**䓛**-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(I-20)和1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢**䓛**-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(I-20a)的合成

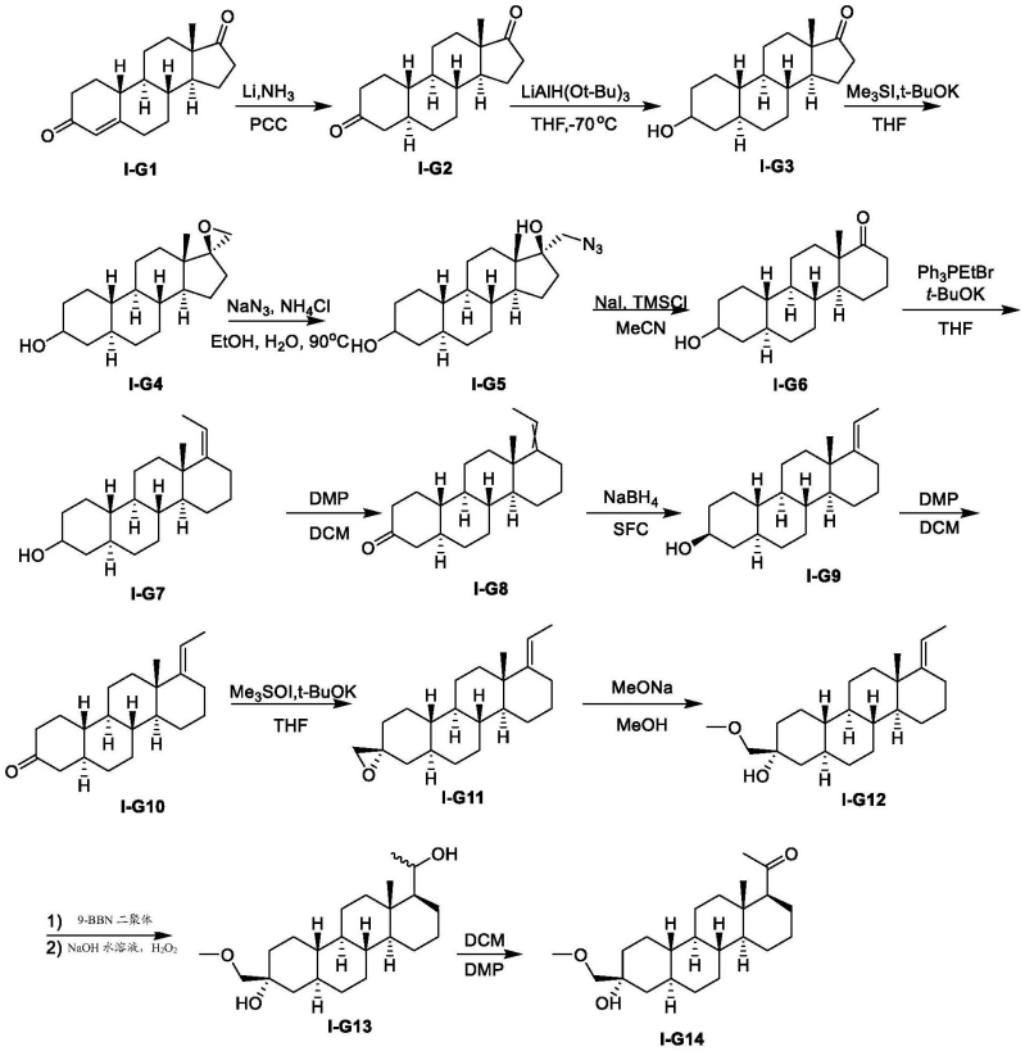
[1665] 以下实施例是由I-D8,使用5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑代替1H-吡唑-4-甲腈生成区域异构体的混合物而制备。

[1666]

实施例	ArNH	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	MS ESI
I-20	5-甲基-2H-1, 2, 3, 4-四唑	1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢䓛-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(**I-20**)	δ_H 5.38 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 1.90-1.47 (m, 15H), 1.39-1.33 (m, 5H), 1.26-1.18 (m, 8H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).	$C_{25}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 计算值 429，实测值 429.
I-20a	5-甲基-2H-1, 2, 3, 4-四唑	1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢䓛-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(**I-20a**)	δ_H5.13 (dd, J = 18.4, 27.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.92-1.60 (m, 12H), 1.43-1.21 (m, 16H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).	$C_{25}H_{41}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 计算值 429，实测值 429

[1667] 实施例I-21:1-((1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-G14)的合成

[1668]



[1669] I-G2的合成

[1670] 在-70℃下,将锂(12.7g,1.83mol)分批加入到新鲜准备的液氨(1.5L)中。于-70℃搅拌1小时后,在强烈搅拌下,将I-G1(50g,183mmol)的无水THF(500mL)溶液和叔丁醇(27.1g,366mmol)的无水THF(100mL)溶液依次加入到该混合物中。将温度保持在低于-60℃。将生成的混合物于-70℃搅拌1小时。将氯化铵(150g)加入到反应混合物中;将该混合物温热至室温,并搅拌16小时。将该反应混合物用HCl(2.5M,1500mL)中和,用EtOAc(3x1L)萃取,用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到固体,将其无需进一步纯化而直接使用。在25℃下,向该固体(150g,538mmol)的DCM(2L)溶液中加入PCC(230g,1.07mol)和硅胶(230g)。将该溶液在25℃下搅拌3小时。向该混合物中加入PE(2L),然后过滤,并将残余物用无水DCM(2x1L)和PE(2x1L)洗涤。将合并的滤液真空浓缩,得到I-G2(90g),为固体。

[1671] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.50-2.30(m,3H),2.28-2.20(m,3H),2.12-2.00(m,3H),1.98-1.25(m,6H),1.30-1.12(m,7H),0.90(s,3H),0.88-0.67(m,1H).

[1672] I-G3的合成

[1673] 在N_2下,在-70℃下,用30分钟的时间向I-G2(60g,218mmol)的无水THF(300mL)溶液中滴加$LiAlH(Ot\text{-}Bu)_3$(80.3g,316mmol)的无水THF(300mL)溶液,在此期间温度保持低于-60℃。将该反应混合物在-70℃下搅拌30分钟,在0℃下倒入到饱和的NH_4Cl(1L)中,并搅拌30分钟。将水相用EtOAc(2x600mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到固体。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=8/1至5/1)纯化,得到I-G3(51g),为固体。

[1674] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.10-3.55(m,1H),2.45-2.30(m,1H),2.00-1.30(m,12H),1.25-1.10(m,8H),0.89-0.86(m,3H),0.85-0.80(m,3H).

[1675] I-G4的合成

[1676] 在25℃下,在N_2下,向Me_3SI(75.0g,368mmol)的无水THF(400mL)悬浮液中加入t-BuOK(41.2g,368mmol)。在25℃下搅拌30分钟后,加入I-G3(51g)的无水THF(400mL)溶液。将该反应混合物温热至40℃,并再搅拌1小时。将该混合物在0℃下倒入到冰水(1.5L)中。将水相用EtOAc(2x700mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。在25℃下将残余物用PE(600mL)研磨,得到I-G4(30g,56%),为固体。

[1677] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.15-3.50(m,1H),2.91-2.85(m,1H),2.61-2.58(m,1H),2.01-1.83(m,3H),1.78-1.43(m,15H),1.25-1.05(m,6H),0.90-0.86(m,3H).

[1678] I-G5的合成

[1679] 将I-G4(30g,103mmol)、叠氮化钠(26.7g,412mmol)和氯化铵(24.7g,463mmol)在乙醇(700mL)和水(140mL)中的溶液于90℃加热6小时。将该反应混合物冷却至25℃,并用水(1L)处理。将沉淀物过滤,并用水(3x500mL)洗涤得到固体。将残余物溶于EtOAc(2x500mL)中,用饱和盐水溶液(2x500mL)洗涤,过滤并浓缩,得到I-G5(36g),为固体。

[1680] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.60-3.50(m,2H),3.25-3.20(m,1H),2.00-1.75(m,8H),1.69-1.50(m,7H),1.25-1.00(m,7H),0.89-0.86(m,3H),0.75-0.65(m,3H).

[1681] I-G6的合成

[1682] 在0℃下在N_2下,向I-G5(36g)的无水MeCN(700mL)溶液中滴加NaI(160g,1.07mol)和TMSCl(116g,1.07mol)。搅拌30分钟后,将该反应混合物温热至40℃,并再搅拌12小时。将

该混合物倒入到冰水(1L)中,并加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(1L)。将水相用EtOAc(2x600mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水溶液(2x500mL)洗涤,过滤并真空浓缩,得到I-G6(36g),为固体。

[1683] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.12-4.02(m,1H),3.65-3.50(m,1H),2.60-2.50(m,1H),2.12-1.50(m,11H),1.48-1.10(m,10H),1.07-1.05(m,4H),0.13-0.12(m,2H).

[1684] I-G7的合成

[1685] 在0℃下,向Ph_3PEtBr(91.3g,246mmol)的无水THF(400mL)悬浮液中加入t-BuOK(27.6g,246mmol)。将该反应混合物搅拌30分钟。然后滴加I-G6(36g,123mmol)的无水THF(400mL)溶液。将该反应混合物温热至50℃,并搅拌1小时。将该混合物冷却,并倒入到冰水(800mL)中,搅拌10分钟。将水相用EtOAc(2x500mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x500mL)洗涤。过滤并浓缩。在25℃下将残余物用MeOH/H_2O(1/1,400/400mL)研磨,得到I-G7(20g),为固体。将G7(20g)通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-G7(15g),为固体。

[1686] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.28-5.10(m,1H),3.60-3.50(m,1H),2.25-2.12(m,1H),2.00-1.61(m,17H),1.25-1.00(m,14H).

[1687] I-G8的合成

[1688] 在25℃下,向I-G7(15g,49.5mmol)的DCM(300ml)溶液中加入DMP(41.9g,99.0mmol)。将该反应混合物温热至40℃,并搅拌30分钟,用水(1mL)处理,并再搅拌30分钟。在低于10℃下,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液pH 7~8淬灭。将该悬浮液过滤。分离滤液中的DCM相,并用饱和的$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$水溶液(1:1,2x300mL)洗涤。将该有机相用饱和的盐水(2x300mL)洗涤。经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-G8(10g,68%),为油状物。

[1689] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.20-5.13(m,1H),2.52-2.49(m,1H),2.25-2.16(m,7H),1.75-1.50(m,10H),1.48-1.25(m,2H),1.25-0.95(m,10H),0.93-0.91(m,1H).

[1690] I-G9的合成

[1691] 在0℃下,向I-G8(10g,33.2mmol)的MeOH(50mL)溶液中缓慢地加入$NaBH_4$(2.52g,66.4mmol)。将该混合物搅拌30分钟。向该反应混合物中加入水(200mL)。将水相用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在回流下用MeCN(50mL)研磨1小时。将搅拌的混合物冷却至25℃。将该悬浮液真空过滤,得到3g的固体,将其通过SFC纯化(柱:AD(250mm*50mm,10um),条件:0.1%NH_3H_2O ETOH,开始B:25%),得到固体的I-G9(PK2:1g,33%)和固体的I-G9a(PK1:1g,33%)。

[1692] 随机指定I-G9和I-G9a的结构。

[1693] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.16-5.13(m,1H),3.60-3.55(m,1H),2.20-2.09(m,2H),2.05-1.97(m,3H),1.95-1.32(m,11H),1.22-0.90(m,12H),0.88-0.78(m,2H),0.68-0.54(m,2H).

[1694] I-G10的合成

[1695] 在25℃下,向I-G9(1g,3.30mmol)的DCM(20ml)溶液中加入DMP(2.79g,6.60mmol)。将该反应混合物温热至40℃,并搅拌30分钟。向该混合物中加入一滴水,并再搅拌30分钟。在低于10℃下,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液pH 7~8淬灭。将该悬浮液过滤。分

离滤液中的DCM相,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1/1,2x10mL)洗涤。将该有机相用饱和的盐水(2x30mL)洗涤。经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-G10(0.9g,91%),为固体。

[1696] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.16-5.14(m,1H),2.48-2.43(m,1H),2.35-2.12(m,8H),1.72-1.57(m,7H),1.45-1.25(m,2H),1.21-1.05(m,10H),0.80-0.75(m,3H).

[1697] I-G11的合成

[1698] 向Me_3SOI(1.31g,5.98mmol)的DMSO(10mL)悬浮液中加入t-BuOK(671mg,5.98mmol)。于25℃搅拌30分钟后,加入I-G10(0.9g)的DMSO/THF(10/10mL)溶液。将该反应混合物于50℃搅拌1小时,并用NH_4Cl水溶液(50mL)处理,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-G11(1g),为油状物。

[1699] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.16-5.12(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.23-2.10(m,2H),2.05-1.89(m,3H),1.75-1.50(m,7H),1.32-1.10(m,16H),0.88-0.65(m,4H).

[1700] I-G12的合成

[1701] 向I-G11(1g)的MeOH(20mL)溶液中加入MeONa(3.42g,63.4mmol)。在N_2下,于25℃搅拌10分钟后,将该混合物温热至60℃,并搅拌3小时。冷却后,将该混合物用水(50mL)处理,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-G12(0.6g,55%),为油状物。

[1702] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.15-5.12(m,1H),3.38(s,3H),3.17(s,2H),2.25-2.10(m,2H),2.08-1.93(m,3H),1.89-1.50(m,10H),1.25-0.80(m,17H).

[1703] I-G13的合成

[1704] 向I-G12(0.6g,1.73mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入9-BNN二聚体(1.04g,4.32mmol),并在N_2下于0℃搅拌30分钟。于50℃搅拌1小时后,将该反应混合物冷却,并在0℃下用EtOH(10mL)淬灭,随后非常缓慢地加入NaOH(3.46mL,5M,17.3mmol)。加入后,缓慢地加入H_2O_2(1.96g,17.3mmol,30%的水溶液)直至内部温度不再升高,并保持内部温度低于30℃。将该混合物于50℃再搅拌1小时。将水相用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的$Na_2S_2O_3$(2x30mL)、盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-G13(1g),为油状物,将其直接用于下一步。

[1705] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.23-4.21(m,1H),3.38(s,3H),3.18(s,2H),1.99(s,1H),1.89-1.75(m,8H),1.50-1.12(m,10H),1.10-0.75(m,15H).

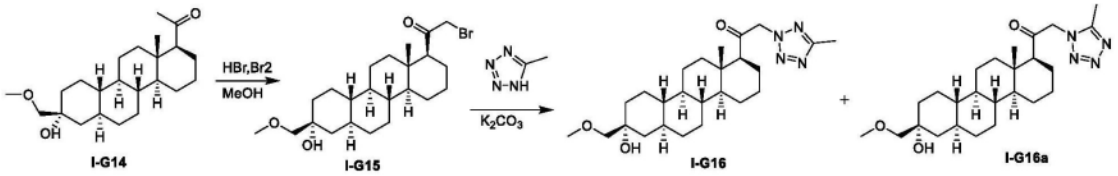
[1706] I-G14的合成

[1707] 在25℃下,向I-G13(1g,2.74mmol)的DCM(10ml)溶液中加入DMP(1.74g,4.11mmol)。将该反应混合物温热至40℃,并搅拌30分钟,然后用一滴水处理,并再搅拌30分钟。在低于10℃下,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液pH 7~8淬灭。将该悬浮液过滤。分离滤液中的DCM相,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1/1,2x10mL)洗涤。将该有机相用饱和的盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-G14(0.25g,25%),为固体。

[1708] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.38(s,3H),3.17(s,2H),2.31-2.27(m,1H),2.13(s,

3H),2.20(s,1H),1.85-1.50(m,12H),1.48-1.10(m,12H),0.91-0.56(m,4H).

[1709] 实施例I-22和I-22a:1-((1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**䓛**-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(I-G16)和1-((1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**䓛**-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(I-G16a)的合成

[1710] 

[1711] I-G15的合成

[1712] 在25℃下,向I-G14(0.2g,0.551mmol)的甲醇(10mL)溶液中滴加HBr(40%,111g,0.551mmol)和Br_2(96.8mg,0.606mmol)。将该反应混合物温热至40℃,并搅拌1小时。将该反应混合物倒入到水(30mL)中,并再搅拌30分钟。过滤收集沉淀物,用饱和的$NaHCO_3$水溶液/$Na_2S_2O_3$水溶液(3x30/30mL)洗涤,并在空气中干燥,得到I-G15(0.3g),为固体。

[1713] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.98-3.91(m,2H),3.38(s,3H),3.17(s,2H),2.57-2.55(m,1H),2.10-1.98(m,2H),1.88-1.50(m,7H),1.48-1.10(m,8H),1.08-0.68(m,11H),0.68-0.58(m,1H).

[1714] I-G16和I-G16a的合成

[1715] 在25℃下,在N_2下,向I-G15(0.3g)的无水THF(10mL)溶液中加入5-甲基-1H-四唑(113mg,1.35mmol)和K_2CO_3(186mg,1.35mmol)。于50℃搅拌12小时后,将该反应混合物冷却,用水(20mL)处理,并搅拌30分钟。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-G16(12mg,4%)和固体的I-G16a(6mg,2%)。

[1716] I-G16:

[1717] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.40-5.36(m,2H),3.38(s,3H),3.18(s,2H),2.55(s,3H),2.30-2.25(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.88-1.60(m,8H),1.48-1.25(m,5H),1.21-0.75(m,15H).

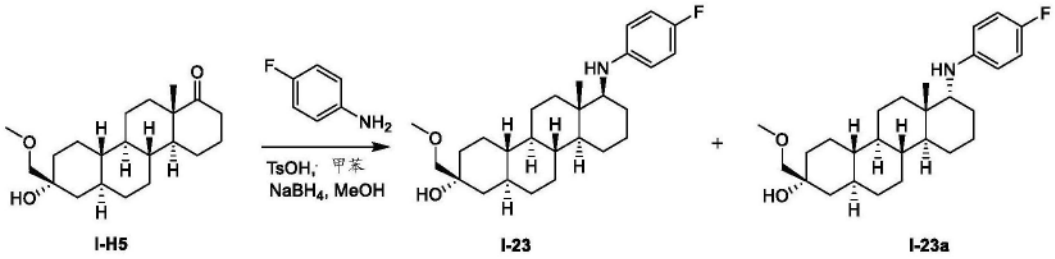
[1718] HPLC Rt=4.57min,在10分钟的色谱中,30-90_AB_1.2ml_E,纯度97%,MS ESI $C_{25}H_{41}N_4O_3$[M+H]$^+$计算值445,实测值445.

[1719] I-G16a:

[1720] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 5.15-5.12(m,2H),3.38(s,3H),3.18(s,2H),2.43-2.40(m,4H),2.02(s,1H),1.89-65(m,7H),1.64-1.1.50(m,3H),1.48-0.79(m,17H),0.75-0.70(m,1H).

[1721] LC-ELSD/MS Rt=0.991min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E,纯度99%,MS ESI $C_{25}H_{41}N_4O_3$[M+H]$^+$计算值445,实测值445.

[1722] 实施例I-23和I-23a:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aS)-7-((4-氟苯基)氨基)-2-(甲氧基甲基)-6a-甲基十八氢**䓛**-2-醇(I-23)和(2R,4aS,4bR,6aS,7R,10aS,10bR,12aS)-7-((4-氟苯基)氨基)-2-(甲氧基甲基)-6a-甲基十八氢**䓛**-2-醇(I-23a)的合成

[1723] 

I-H5 I-23 I-23a

[1724] 中间体I-H5的实验可以在本文实施例I-28中找到。

[1725] 在25℃下,在N_2下,向I-H5(200mg,0.597mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入4-氟苯胺(132mg,1.19mmol)和4-甲基苯磺酸(10.2mg,0.0597mmol)。将该混合物在130℃下回流6小时。冷却后,将该反应混合物用MeOH(20mL)稀释,并在0℃下用一批$NaBH_4$(225mg,5.96mmol)处理。添加之后,将该混合物在25℃下搅拌1小时。将该混合物用饱和的NH_4Cl(20mL)淬灭。将该混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到固体(220mg),将其通过HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;梯度76%-96%B;梯度时间(min):6)纯化,得到I-23(152mg,60%)和I-23a(16mg,6%),为固体。

[1726] I-23:

[1727] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 6.91-6.78(m,2H),6.53-6.48(m,2H),3.38(s,3H),3.18(s,2H),2.90-2.84(m,1H),2.01-1.51(m,13H),1.40-0.90(m,12H),0.94-0.76(m,5H).

[1728] LC-ELSD/MS Rt=1.024min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E.M,纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{41}FNO_2[M+H]^+$计算值430,实测值430.

[1729] (流动相:1.5mL/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75mL/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2mL/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD).

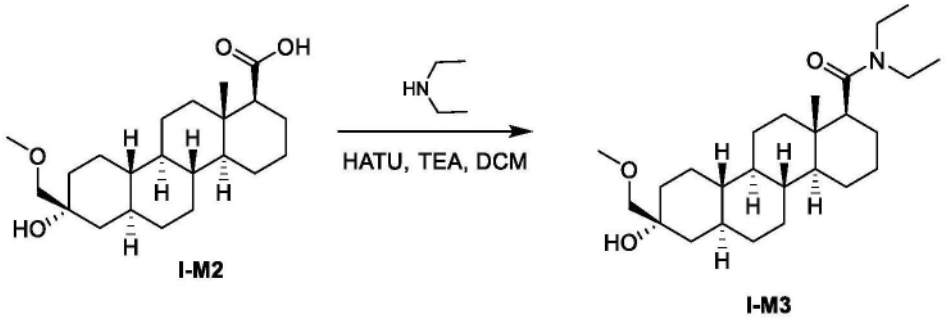
[1730] I-23a:

[1731] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 6.91-6.78(m,2H),6.53-6.48(m,2H),3.38(s,3H),3.17(s,2H),3.04(s,1H),2.01-1.51(m,10H),1.40-0.90(m,13H),0.89-0.76(m,7H).

[1732] LC-ELSD/MS Rt=1.179min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E.M,纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{41}FNO_2[M+H]^+$计算值430,实测值430.

[1733] (流动相:1.5mL/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75mL/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2mL/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD).

[1734] 实施例I-24:(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-N,N-二乙基-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒀**-1-甲酰胺(I-M3)的合成

[1735] 

[1736] 中间体I-M2的实验可以在实施例I-17中找到。

[1737] 在25℃下,向I-M2(300mg,0.82mmol)的DCM(4mL)溶液中加入HATU(623mg,1.64mmol)和Et_3N(414mg,4.1mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。在25℃下,将二乙胺(119mg,1.64mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物在25℃下搅拌10小时。将该混合物用水(10mL)处理,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机相真空浓缩。将残余物溶于EtOAc中,并用水(2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-M3(300mg),为固体。将产物通过HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um),条件:水(0.225%FA)-ACN,梯度:50-80%B,梯度时间:11.3mins,100%B保持时间:2min,流速:30mL/min)纯化,得到I-M3(30mg,10%),为固体。

[1738] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.67-3.52(m,2H),3.38(s,3H),3.23-3.06(m,4H),2.32-2.23(m,1H),2.05-1.59(m,12H),1.43-1.08(m,12H),1.07(s,3H),1.04-0.91(m,4H),0.87-0.58(m,4H).

[1739] LC-ELSD/MS Rt=1.037min,在2分钟色谱中,30-90AB_2MIN_E.M,纯度99%,MS ESI $C_{26}H_{46}NO_3[M+H]^+$计算值420,实测值420.

[1740] (流动相:1.5ML/4LTFA的水溶液(溶剂A)和0.75ML/4LTFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2ml/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3um;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD).

[1741] 实施例I-25-I-27:(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-N-苄基-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-25)、(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-26)和(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基-N-苯基十八氢**萘**-1-甲酰胺(I-27)的合成

[1742] 以下实施例是由I-M2,使用所列的胺代替如上所用的来制备。

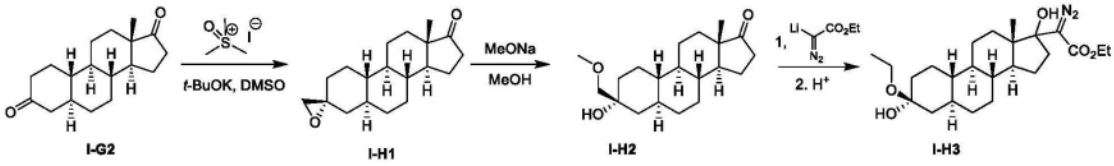
[1743]

实施例	胺	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)	MS ESI
I-25	苄胺	(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-N-苄基-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-25**)	δ_H 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.64-5.56 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.01 (brs, 1H), 1.93-1.59 (m, 11H), 1.42-1.01 (m, 8H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.84-0.61 (m, 4H).	$C_{29}H_{44}NO_3$ $[M+H]^+$ 计算值 454，实测值 454
I-26	1-(吡啶-2-基)甲胺	(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基-N-(吡啶-2-基甲基)十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-26**)	δ_H 8.57-8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.08-1.62 (m, 11H), 1.57-1.01 (m, 9H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.57 (m, 7H).	$C_{28}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 计算值 455，实测值 455

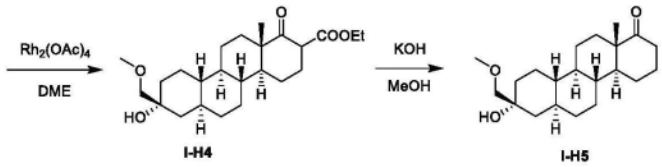
[1744]

实施例	胺	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)	MS ESI
I-27	苯胺	(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基-N-苯基十八氢䓛-1-甲酰胺(**I-27**)	δ_H 7.53-7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33-7.27 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.06-1.62 (m, 12H), 1.44-1.04 (m, 8H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.58 (s, 7H).	$C_{28}H_{42}NO_3$ $[M+H]^+$ 计算值 440，实测值 440

[1745] 实施例I-28：(4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十六氢**䓛**-1(2H)-酮(I-H5)的合成



[1746]



[1747] I-G2的合成可以在实施例I-21中找到。

[1748] I-H1的合成

[1749] 在N_2下,将搅拌下的三甲基碘化亚砜(26.1g,119mmol)和t-BuOK(13.3g,119mmol)在DMSO(300mL)中的溶液于40℃加热1.0小时。将该反应混合物加入到I-G2(30g,109mmol)的THF(100mL)溶液中,并于40℃搅拌30分钟。将该反应混合物分别与1g和10g的G2其他批次合并。将该反应用水(1000mL)处理。将该混合物用EtOAc(2x500mL)萃取。将合并的有机相用水(2x300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩以获得I-H1(40g,95%),为固体。

[1750] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 2.63(s,2H),2.50-2.38(m,1H),2.15-2.02(m,1H),2.02-1.85(m,4H),1.85-1.71(m,2H),1.71-1.61(m,1H),1.61-1.40(m,2H),1.40-0.99(m,10H),0.95-0.73(m,5H).

[1751] I-H2的合成

[1752] 在25℃下,在N_2下,向I-H1(41g,142mmol)的MeOH(500mL)溶液中加入MeONa(38.3g,710mmol)。在N_2下,将该混合物在70℃下在回流下搅拌16小时。将该反应用水(1000mL)处理。将水相用EtOAc(2x500mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-H2(30g,66%),为固体。

[1753] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.38(s,3H),3.18(s,2H),2.50-2.40(m,1H),2.15-2.00(m,2H),2.00-1.85(m,2H),1.85-1.70(m,4H),1.70-1.58(m,2H),1.58-1.40(m,2H),1.40-1.19(m,5H),1.19-0.98(m,4H),0.87(s,3H),0.85-0.70(m,2H).

[1754] I-H3的合成

[1755] 在-78℃下,用30分钟的时间,将冷却的(0℃)二异丙基氨基锂溶液(将正丁基锂的己烷溶液(19.9mL,49.9mmol,2.5M的己烷溶液)添加到二异丙胺(7.87mL,56.1mmol,0.72g/mL)的THF(20mL)溶液中得到)加入到搅拌下的I-H2(5g,15.6mmol)和重氮乙酸乙酯(4.88mL,46.7mmol,1.09g/mL)在THF(20mL)中的溶液中。将该混合物于-78℃搅拌2小时,随后在20分钟内加入乙酸(3.19mL,56.1mmol,1.050g/mL)的THF(10mL)溶液。然后将该混合物温热至25℃,并搅拌2小时。然后加入水(100mL)。分离该有机层,将水溶液用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-H3(3g,44%),为固体。

[1756] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 4.71(s,1H),4.30-4.15(m,2H),3.38(s,3H),3.17(s,2H),2.20-2.10(m,1H),2.10-1.95(m,1H),1.95-1.55(m,2H),1.55-1.20(m,11H),1.20-

0.82(m,13H),0.80-0.60(m,2H).

[1757] I-H4的合成

[1758] 在25℃下,向I-H3(3g,6.90mmol)的DME(50mL)溶液中以一批加入乙酸铑(II)二聚体(15.2mg,0.0345mmol)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物浓缩以得到I-H4(2.7g),为油状物,将其直接用于下一步。

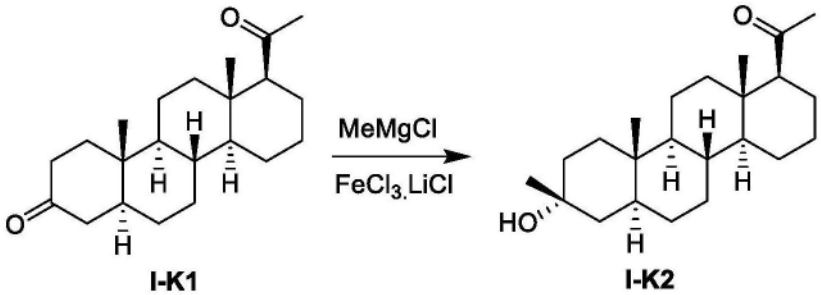
[1759] I-H5的合成

[1760] 在25℃下,向I-H4(2.7g,6.64mmol)的MeOH(20mL)溶液中以一批加入KOH(3.72g,66.4mmol)。将该混合物于65℃搅拌16小时,并用水(100mL)处理。将该混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-H5(1.8g,81%),为固体。

[1761] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δH 3.37(s,3H),3.17(s,2H),2.68-2.52(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.10-2.00(m,2H),1.95-1.65(m,7H),1.65-1.30(m,5H),1.30-0.85(m,11H),0.80-0.55(m,2H).

[1762] LC-ELSD/MS Rt=1.038min,在2分钟色谱中,30-90AB_ELSD,纯度100.0%,MS ESI $C_{21}H_{33}O_2[M+H-H2O]^+$计算值317,实测值317.

[1763] 实施例I-34:1-((1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-K2)

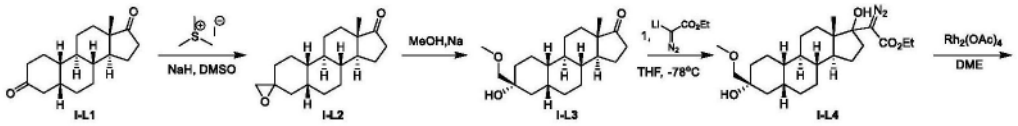
[1764] 

I-K1 I-K2

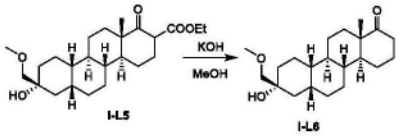
[1765] 在氮气下,在10℃下,向无水THF(3mL)中加入无水LiCl(21.5mg,0.5mmol)。将该混合物于10℃搅拌10分钟,并立即加入无水$FeCl_3$(43.1mg,0.27mmol)。将生成的混合物冷却至-30℃,并滴加MeMgBr(3M的THF溶液,0.322mL,0.968mmol),同时保持内部温度低于-15℃。将该黑色溶液于-15℃搅拌10分钟。将I-K1(56722-72-6)(80mg,0.242mmol)的无水THF(2mL)溶液滴加到该混合物中。将生成的混合物于-15℃搅拌3小时。将该反应混合物用NH_4Cl(10mL)淬灭,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到I-K2(120mg),为油状物,将该物质通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=30/1至1/1)纯化,得到I-K2(40mg,49%),为固体。

[1766] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.32-2.26(m,1H),2.13(s,3H),1.88-1.26(m,20H),1.20(s,3H),1.17-1.09(m,1H),0.98-0.93(m,3H),0.71(s,3H);MS ESI $C_{23}H_{36}O[M-H_2O]^+$计算值329,实测值329.

[1767] 实施例I-35:(4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十六氢**䓛**-1(2H)-酮(I-L6)的合成



[1768]



[1769] I-L2的合成

[1770] 在N_2下,将搅拌下的碘代三甲基-4-硫烷(27.1g,133.0mmol)和NaH(5.31g,133.0mmol,60%)的DMSO(300mL)溶液在0℃下冷却1小时。在25℃下,将该混合物加入到I-L1(35g,127.0mmol,在专利'WO2014/169833A1,2014'中报道)的DMSO(100mL)溶液中16小时。将该反应用水(300mL)处理,用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用水(2x200mL)、盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-L2(40g),为固体。

[1771] I-L3的合成

[1772] 向新鲜制备的甲氧基钠(693.0mmol)的MeOH(400mL)溶液中加入I-L2(20g,69.3mmol),并将生成的混合物于70℃搅拌16小时。将该反应用水(200mL)处理。将水相用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L3(10g,47.8%),为固体。

[1773] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.41-3.36(m,5H),2.61(s,1H),1.97-1.73(m,5H),1.68-1.33(m,10H),1.32-0.99(m,8H),0.91-0.81(m,3H).

[1774] I-L4的合成

[1775] 在-78℃下,用30分钟的时间,将冷却的(0℃)二异丙基氨基锂溶液(通过将正丁基锂的己烷溶液(79.6mL,199mmol,2.5M的己烷溶液)添加到二异丙胺(31.3mL,224mmol)的THF(100mL)溶液中制备)加入到搅拌下的I-L3(10g,31.2mmol)和重氮乙酸乙酯(19.5mL,187mmol)在THF(50mL)中的溶液中。将该混合物于-78℃搅拌45分钟,随后在20分钟期间加入乙酸(12.7m,224mmol)的THF(50mL)溶液。然后将该混合物温热至25℃。然后加入水(200mL)。将有机层分离,并将该水溶液用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L4(5.0g,37%),为固体。

[1776] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.47-3.32(m,5H),2.69-2.56(m,1H),2.23-2.08(m,1H),1.93-1.59(m,8H),1.51-1.41(m,8H),1.35-1.25(m,10H),1.15-1.03(m,5H),0.92(s,3H).

[1777] I-L5的合成

[1778] 在25℃下,向I-L4(4g,9.2mmol)的DME(50mL)溶液中以一批加入乙酸铑(II)二聚体(20.3mg,0.046mmol)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物浓缩以得到I-L5(4g),为油状物。

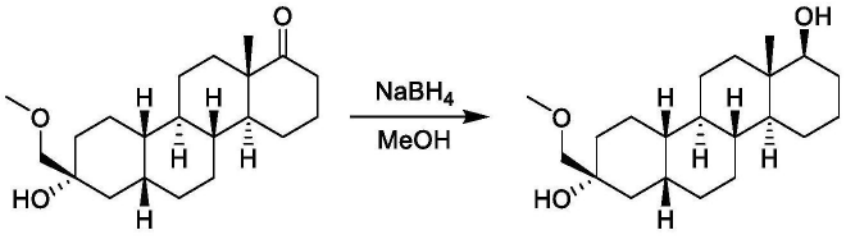
[1779] I-L6的合成

[1780] 在25℃下,向I-L5(4.0g,9.8mmol)的MeOH(50mL)溶液中以一批加入KOH(551mg,9.8mmol)。将该混合物于65℃搅拌16小时。加入水(100mL)。将该混合物用EtOAc(3x50mL)萃

取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到L6(1.8g,81%),为固体。将该物质(200mg)通过快速柱色谱法(0～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L6(90mg,45%),为固体。

[1781] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.44-3.33(m,5H),2.66-2.57(m,1H),2.56(s,1H),2.20(br d,J=12.0Hz,1H),2.10-1.99(m,1H),1.91-1.68(m,6H),1.68-1.55(m,3H),1.53-1.53(m,1H),1.53-1.39(m,3H),1.39-1.20(m,6H),1.14(br d,J=9.8Hz,1H),1.08(s,3H),1.06-0.91(m,2H);MS ESI C21H3503Na[M+Na]$^+$计算值357,实测值357.

[1782] 实施例I-37:(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒀**-1,8-二醇(I-L8)的合成

[1783] 

I-L6 I-L8

[1784] 在0℃下,向I-L6(200mg,0.6mmol)的MeOH(2mL)溶液中以一批加入$NaBH_4$(67.7mg,1.8mmol)。添加之后,将该混合物于25℃搅拌0.5小时。将该混合物用NH_4Cl(10mL)淬灭。将该混合物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-L8(210mg),为固体。将产物通过快速柱色谱法(0～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L8(72mg,34%),为固体。NOE证实了C17a处的立体化学。H17a具有与H14相关的信号,而没有与H18相关的信号。

[1785] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.45-3.32(m,5H),3.24-3.15(m,1H),2.60(s,1H),1.95-1.81(m,2H),1.79-1.57(m,8H),1.56-1.19(m,10H),1.12-0.81(m,6H),0.79(s,3H);MS ESI C21H3603Na[M+Na]+计算值359,实测值359.

[1786] 实施例I-38:(1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-甲氧基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒀**-1-醇(I-L9)的合成

[1787] 

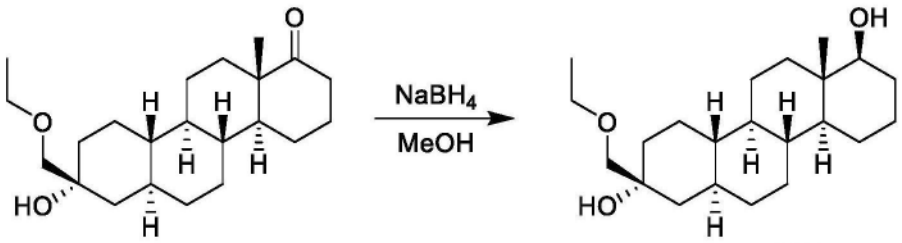
I-L8 I-L9

[1788] 在0℃下,向氢化钠(94.6mg,2.4mmol,60%)在DMF(2mL)中的混合物中滴加I-L8(200mg,0.6mmol)的DMF(2mL)溶液。将该混合物在25℃下搅拌30分钟。然后加入碘甲烷(101mg,0.7mmol)。将该混合物在25℃下搅拌1小时。然后,将该反应用水(10mL)淬灭,并将该混合物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,浓缩以得到I-L9(150mg),为固体,将其通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L9(50mg,34%),为固体。

[1789] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.50-3.47(m,2H),3.39(s,3H),3.28(s,3H),3.24-3.15

(m,1H),1.94-1.84(m,2H),1.80-1.56(m,9H),1.52-1.17(m,9H),1.13-0.83(m,6H),0.80(s,3H);MS ESI C22H3803Na[M+Na]+计算值373,实测值373.

[1790] 实施例I-39:(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-12a-甲基十八氢**䓛**-1,8-二醇的合成

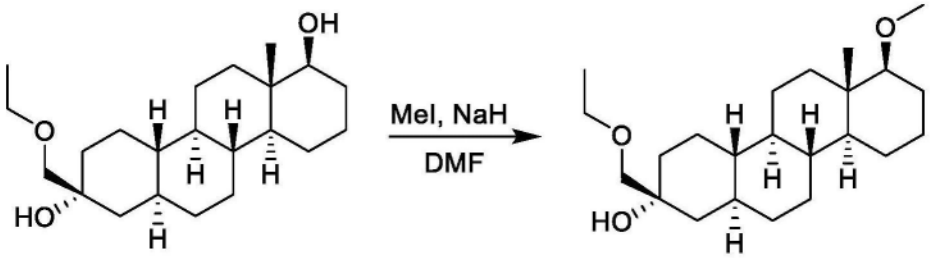
[1791] 

I-B6 I-39

[1792] 在15℃下,向I-B6(1.0g,2.9mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入$NaBH_4$(108mg,2.9mmol)。在15℃下,将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(100mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过PE(10mL)研磨,得到固体的I-39(370mg,37%)和油状物(600mg)。

[1793] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.25-3.13(m,3H),2.08(s,1H),1.95-1.59(m,9H),1.51-1.15(m,10H),1.13-0.82(m,8H),0.80(s,3H),0.78-0.58(m,2H);MS ESI $C_{22}H_{37}O_2[M-H_2O+H]^+$计算值333,实测值333.

[1794] 实施例I-40:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aS)-2-(乙氧基甲基)-7-甲氧基-6a-甲基十八氢**䓛**-2-醇的合成

[1795] 

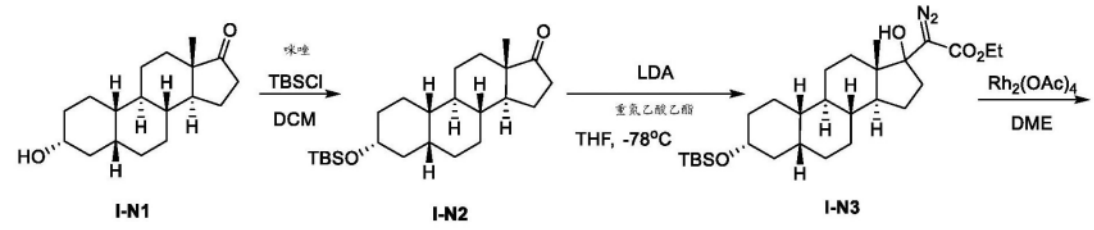
I-39 I-40

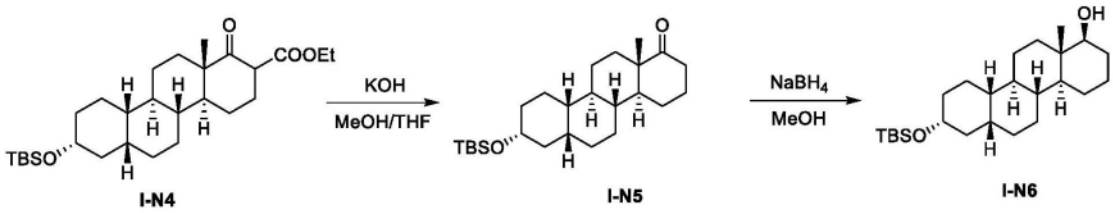
[1796] 在0℃下,向I-39(300mg,0.9mmol)的DMF(5mL)溶液中加入NaH(51.1mg,1.3mmol,60%在油中)。在0℃下,将该反应混合物搅拌30分钟。然后将CH_3I(181mg,1.3mmol)加入到上述混合物中,并将生成的混合物于15℃搅拌12小时。将饱和的NH_4Cl(10mL)加入到该混合物中。将该水层用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-6%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-40(14mg,5%),为固体。

[1797] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.52(q,J=7.2Hz,2H),3.33(s,3H),3.21(s,2H),2.64(dd,J=4.0,11.2Hz,1H),2.08(s,1H),2.04-1.93(m,1H),1.82-1.72(m,5H),1.63-1.58(m,2H),1.42-1.12(m,9H),1.06-0.61(m,14H);MS ESI $C_{23}H_{39}O_2[M-H_2O+H]^+$计算值347,实测值347.

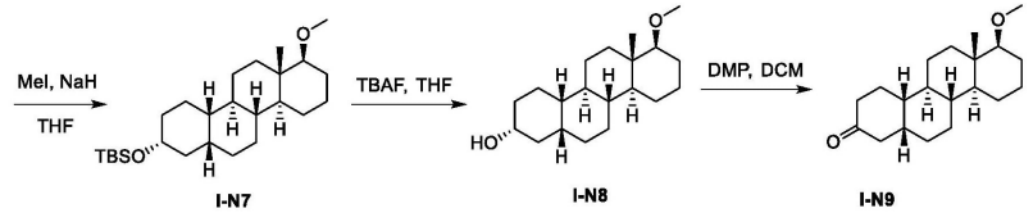
[1798] 实施例I-49和I-49a:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-6a-甲基十八氢**䓛**-2-醇(I-N11)和(2S,4aS,4bR,6aS,7S,10aS,10bR,12aR)-7-甲

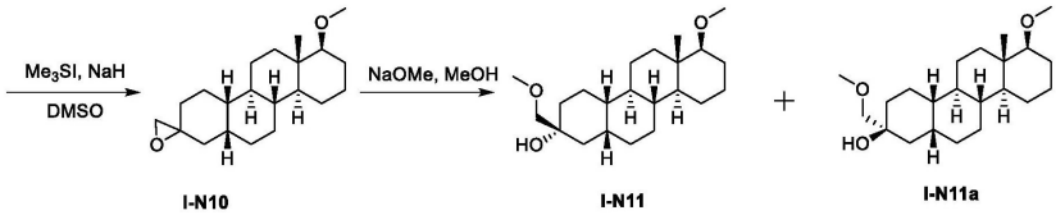
氧基-2-(甲氧基甲基)-6a-甲基十八氢**茚**-2-醇(I-N11a)的合成





[1799]





[1800] I-N2的合成

[1801] 在10℃下,向19-去甲雄酮(I-N1)(66g,238mmol)的DCM(500mL)溶液中加入咪唑(48.5g,714mmol)和TBSCl(64.5g,428mmol)。将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将该母液用饱和的NH_4Cl(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-N2(110g),为油状物。将I-N2(110g)通过快速柱色谱法(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-N2(94g,86%),为油状物。

[1802] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.60-3.50(m,1H),2.43(dd,J=8.8,19.6Hz,1H),2.15-2.00(m,1H),1.89-1.54(m,7H),1.48-1.13(m,12H),1.08-0.75(m,14H),0.05(s,6H).

[1803] I-N3的合成

[1804] 通过将正丁基锂的己烷溶液(230mL,2.5M,575mmol)添加到二异丙胺(84mL,0.72g/mL,598mmol)的THF(200mL)溶液中制备冷却的(-78℃)二异丙基氨基锂溶液。在-78℃下,向搅拌下的I-N2(45.0g,115mmol)和重氮乙酸乙酯(65.6g,575mmol)的THF(600mL)溶液中加入LDA(575mmol)。将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下,将乙酸(34.5g,575mmol)的THF(200mL)溶液加入到该反应混合物中。将该反应混合物于10℃搅拌16小时。将该反应混合物加入到水(1L)中。将水相用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过快速柱色谱法(0-5%

EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-N3,为油状物。

[1805] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.27-4.24(m,2H),3.60-3.57(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.75-1.50(m,9H),1.48-1.00(m,20H),0.88-0.68(m,9H),0.06(s,6H).

[1806] I-N4的合成

[1807] 在10℃下,向I-N3(112.0g,221mmol)的DME(600mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(1.0g,2.3mmol)。将该反应混合物搅拌2小时。将该反应混合物加入到水(800mL)中。将水相用EtOAc(2x500mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-N4(98.0g),为油状物。

[1808] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 12.42(s,1H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.60-3.50(m,1H),2.30-2.25(m,1H),2.18-2.00(m,2H),1.98-1.65(m,9H),1.61-1.34(m,10H),1.31-1.08(m,5H),0.98-0.88(m,11H),0.06(s,6H).

[1809] I-N5的合成

[1810] 在25℃下,向I-L4(24.0g)在MeOH(200mL)和THF(100mL)中的溶液中加入KOH(22.5g,402mmol)。于75℃搅拌2小时后,将该反应混合物倒入到水(300mL)中。将水相用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L5(20.0g),为油状物。

[1811] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.58-3.56(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.25-1.89(m,2H),1.83-1.54(m,8H),1.44-0.75(m,26H),0.05(s,6H).

[1812] I-N6的合成

[1813] 向I-N5(2.0g,4.9mmol)在MeOH(40mL)中的混合物中加入$NaBH_4$(186mg,4.9mmol)。将该混合物于15℃搅拌5小时。然后向该混合物中加入饱和的NH_4Cl(水溶液,50mL)。将该混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得产物,将其通过硅胶快速色谱法(5%-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-N6(740mg,37%),为固体。

[1814] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.65-3.51(m,1H),3.24-3.12(m,1H),1.95-1.84(m,2H),1.77-1.59(m,6H),1.53-1.39(m,4H),1.35-1.13(m,7H),1.11-0.91(m,5H),0.89(s,9H),0.87-0.81(m,2H),0.79(s,3H),0.05(s,6H).

[1815] I-N7的合成

[1816] 在0℃下,向I-N6(740mg,1.8mmol)的THF(10mL)溶液中加入NaH(431mg,60%,10.8mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。然后在20℃下将MeI(1.5g,1.1mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物在20℃下搅拌16小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(50mL)中。将该水层用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-N7(950mg),为油状物。

[1817] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.64-3.53(m,1H),3.33(s,3H),2.63(dd,J=4.0,11.6Hz,1H),2.02-1.97(m,1H),1.94-1.74(m,4H),1.68-1.64(m,2H),1.58-1.54(m,3H),1.45-1.39(m,2H),1.33-1.29(m,2H),1.22-1.16(m,4H),0.99-0.95(m,3H),0.89(s,9H),0.86-0.82(m,4H),0.78(s,3H),0.06(s,6H).

[1818] I-N8的合成

[1819] 在15℃下,向I-N7(1.3g,3.1mmol)在THF(15mL)中的混合物中加入TBAF(15.4mL,1M,15.4mmol)。将该混合物于15℃搅拌16小时。然后将该混合物用水(30mL)处理。将该水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-N8(1.1g),为固体。

[1820] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.63(tt,J=5.2,10.0Hz,1H),3.33(s,3H),2.64(dd,J=4.0,11.2Hz,1H),2.03-1.93(m,2H),1.86-1.74(m,3H),1.69-1.65(m,2H),1.60-1.54(m,5H),0.78(s,3H).

[1821] I-N9的合成

[1822] 向I-N8(1.1g,3.6mmol)在DCM(20mL)中的混合物中加入DMP(3.0g,7.2mmol)。将该混合物于15℃搅拌2小时。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-N9(500mg),为油状物。

[1823] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.34(s,3H),2.66(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),2.62-2.52(m,1H),2.28-2.11(m,4H),2.10-2.02(m,2H),1.89-1.59(m,7H),1.56-1.47(m,2H),1.39-0.87(m,9H),0.82(s,3H).

[1824] I-N10的合成

[1825] 在0℃下,向Me_3SI(334mg,1.6mmol)在DMSO(4mL)和THF(2mL)中的混合物中加入NaH(65.4mg,1.6mmol)。将该混合物于0℃搅拌1小时。然后在0℃下将该混合物加入到搅拌下的I-N9(250mg,0.8mmol)在DMSO(2mL)中的混合物中。将该反应混合物于20℃搅拌4小时。然后加入水(20mL)。将该水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-N10(420mg),为油状物。

[1826] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.33(d,J=1.2Hz,3H),2.68-2.62(m,1H),2.58(s,1H),2.26-2.17(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.94-1.80(m,3H),1.70-1.61(m,2H),1.54-1.39(m,3H),1.36-1.29(m,2H),1.22-1.14(m,2H),1.10-0.82(m,12H),0.80(d,J=2.0Hz,3H).

[1827] I-N11和I-N11a的合成

[1828] 向I-N10(420mg,1.3mmol)在THF(4mL)中的混合物中加入MeONa(707mg,13.1mmol在8mL MeOH中)。将该混合物于60℃搅拌16小时。然后向该混合物中加入水(20mL)。将该混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(10%-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-N11(71mg,15.5%)和I-N11a(66mg,14.4%),都为固体。

[1829] I-N11:

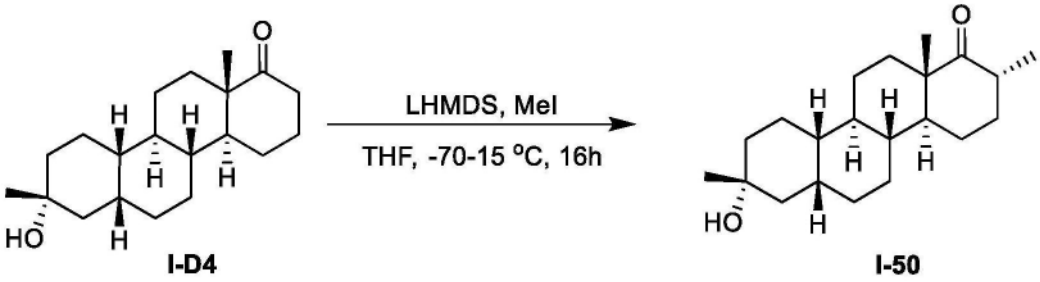
[1830] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.44-3.35(m,5H),3.33(s,3H),2.64(dd,J=4.4,11.2Hz,1H),2.58(s,1H),2.03-1.96(m,1H),1.91-1.65(m,6H),1.58-1.10(m,12H),1.07-0.80(m,6H),0.78(s,3H);MS ESI C22H38O3Na[M+Na]$^+$计算值373,实测值373.

[1831] I-N11a:

[1832] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.39(s,3H),3.33(s,3H),3.20(s,2H),2.64(dd,J=4.0,11.2Hz,1H),2.13-2.04(m,1H),1.99(s,1H),1.86-1.72(m,3H),1.71-1.55(m,6H),1.50-0.80(m,15H),0.79(s,3H);MS ESI C22H38O3Na[M+Na]$^+$计算值373,实测值373.

[1833] 实施例I-50:(2R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-2,8,12a-三甲基十

六氢**蒀**-1(2H)-酮的合成

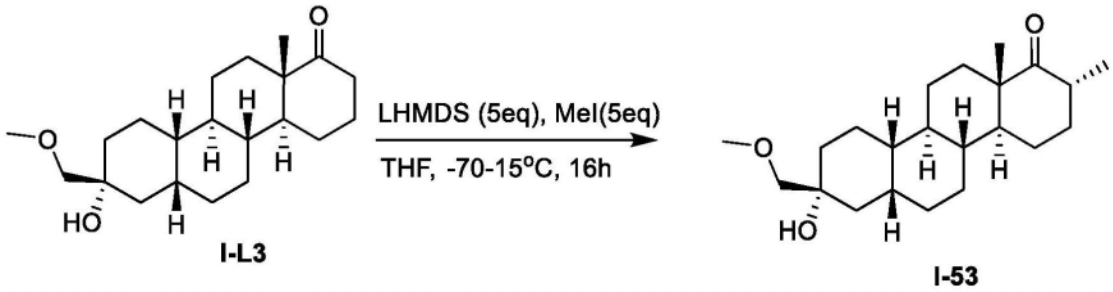
[1834] 

I-D4 I-50

[1835] 在-70℃下,向I-D4(700mg,2.29mmol)的THF(20mL)溶液中加入LHMDS(11.4mL,11.4mmol,1M)。将该反应混合物于-70℃搅拌1小时。将MeI(1.61g,11.4mmol)加入到该反应混合物中,并在20℃下搅拌16小时。将该反应混合物倒入到水(20mL)中,用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。然后将其通过combi flash(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-50(14mg,2%),为固体。

[1836] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.78-2.72(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.95-1.59(m,11H),1.51-1.29(m,7H),1.26(s,3H),1.24-1.11(m,4H),1.08(s,3H),1.06-1.00(m,1H),0.99-0.96(m,3H);NOE在H-17a和Me-18之间显示信号,这意味着H-17a和Me-18应该处于顺式位置。MS ESI $C_{21}H_{33}O[M+H-H_2O]^+$计算值301,实测值301。

[1837] 实施例I-53:(2R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-2,12a-二甲基十六氢**蒀**-1(2H)-酮的合成

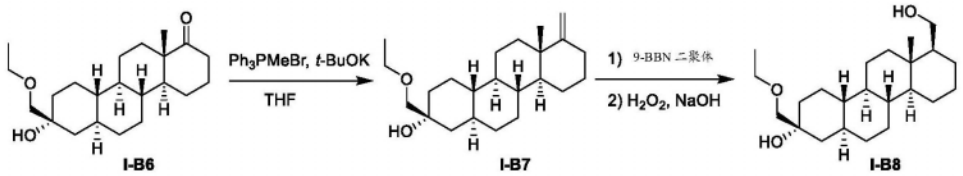
[1838] 

I-L3 I-53

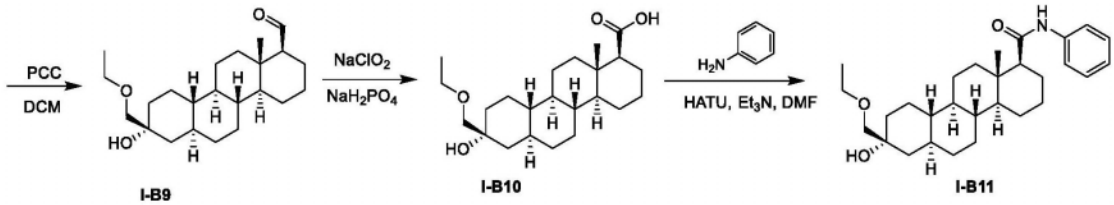
[1839] 在-70℃下,向I-L3(495mg,1.48mmol)的THF(20mL)溶液中加入到LHMDS(7.5mL,7.50mmol,1M)中。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。在20℃下,将MeI(7.6g,53.5mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物倒入到水(20mL)中,然后用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物,将其通过combi flash(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-53(64mg,12%),为固体。

[1840] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.45-3.35(m,5H),2.75-2.65(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.95-1.59(m,9H),1.49-1.12(m,11H),1.07(s,3H),1.06-0.95(m,5H);MS ESI $C_{22}H_{35}O_2[M+H-H_2O]^+$计算值331,实测值331.该结构由NOE确认。(H-17a和Me-18之间有信号。因此,H-17a和Me-18应该处于顺式位置。)

[1841] 实施例I-57:(1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基-N-苯基十八氢**蒀**-1-甲酰胺(I-B11)的合成



[1842]



[1843] I-B7的合成

[1844] 在15℃下,向$MePPh_3Br$(6.12g,17.2mmol)的THF(10mL)溶液中加入t-BuOK(1.92g,17.2mmol)。将该反应混合物于50℃搅拌0.5小时。在30℃下,将I-B6(1.2g,3.4mmol)的THF(10mL)溶液加入到该反应混合物中。将该反应混合物于60℃搅拌1小时。将该反应混合物加入到水(100mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-B7(1.3g),为固体。

[1845] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.65-4.50(m,2H),3.52(q,J=6.8Hz,2H),3.21(s,2H),2.35-2.24(m,1H),2.15-2.04(m,2H),1.85-1.64(m,9H),1.30-1.13(m,9H),1.05-0.94(m,3H),0.80-0.25(m,8H).

[1846] I-B8的合成

[1847] 在0℃下,在N_2下,向I-B7(1.3g,3.8mmol)的THF(40mL)溶液中加入二聚体9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(5.49g,22.5mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌2小时。然后加入氢氧化钠水溶液(10%,45mmol)和过氧化氢(30%,45mmol),并将该混合物于10℃搅拌2小时。然后加入亚硫酸钠(15g)。将该混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-B8(660mg,48.5%),为固体。

[1848] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.96-3.83(m,1H),3.52(q,J=6.8Hz,2H),3.33-3.26(m,1H),3.21(s,2H),2.17(s,1H),2.11-2.06(m,1H),1.87-1.65(m,8H),1.48-1.08(m,12H),1.01-0.56(m,12H).

[1849] I-B9的合成

[1850] 在15℃下,向I-B8(260mg,0.71mmol)的DCM(4mL)溶液中加入PCC(227mg,1.1mmol)和硅胶(0.5g)。将该混合物于15℃搅拌3小时。将该悬浮液过滤,并将滤饼用DCM(2x10mL)洗涤。将合并的滤液浓缩,得到I-B9(200mg),为固体。

[1851] I-B10的合成

[1852] 在0℃下,向I-B9(200mg,0.55mmol)和2-甲基-2-丁烯(2mL)在丙酮(6mL)中的混合物中加入$NaClO_2$(248mg,2.75mmol)和NaH_2PO_4(329mg,2.75mmol)的H_2O(3mL)溶液。将该反应混合物于15℃搅拌12小时。将该反应混合物用H_2O(15mL)稀释,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(25~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-B10(100mg,48.0%),为固体。

[1853] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.52(q,J＝7.2Hz,2H),3.21(s,2H),2.16-2.08(m,1H),1.86-1.54(m,13H),1.45-1.29(m,2H),1.28-1.11(m,7H),1.10-0.92(m,7H),0.90-0.73(m,3H),0.69-0.57(m,1H).

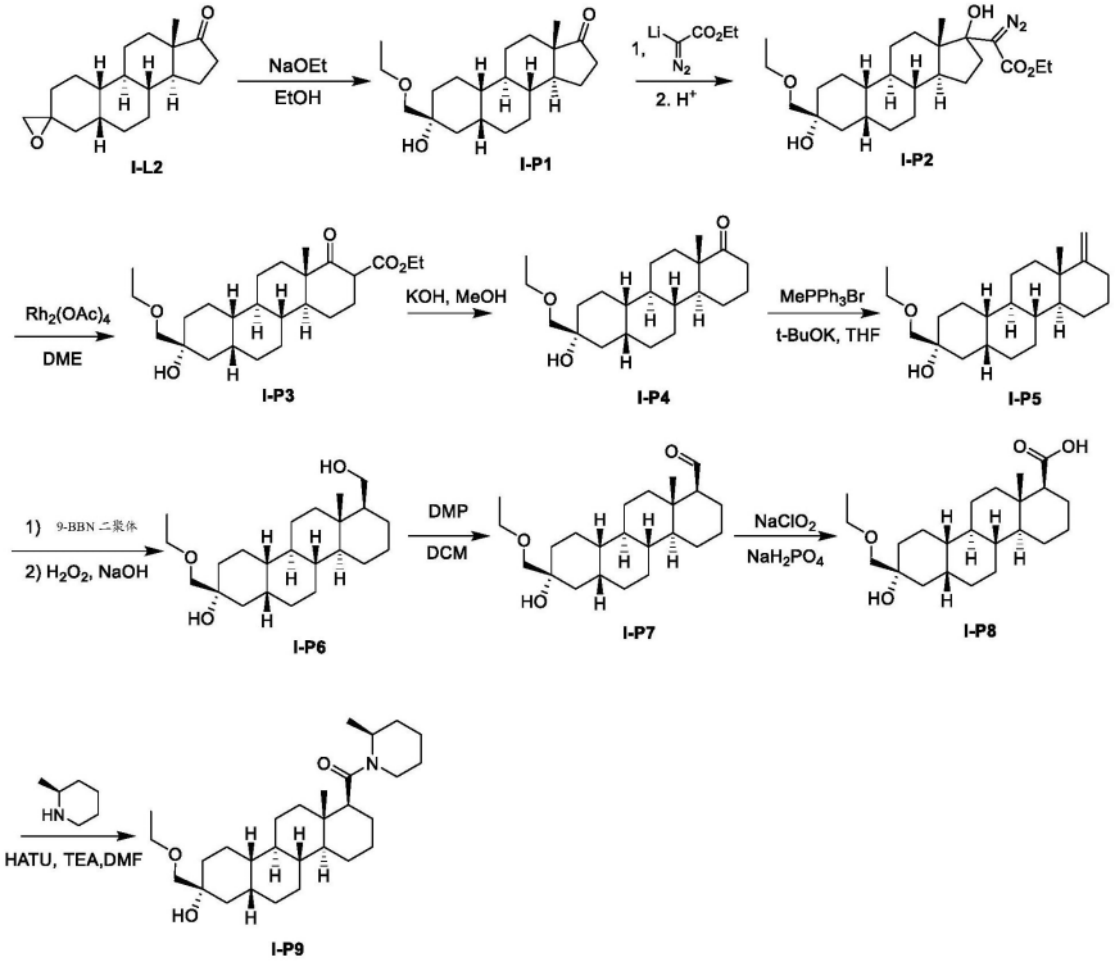
[1854] I-B11的合成

[1855] 在60℃下,向I-B10(100mg,0.26mmol)的DMF(5mL)溶液中加入HATU(250mg,0.66mmol)、TEA(66.6mg,0.66mmol)和苯胺(24.5mg,0.2641mmol)。将该混合物于60℃搅拌5小时。将该反应混合物倒入到水(10mL)中,并将该水层用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物。将产物通过快速色谱法(EtOAc的石油醚溶液＝20%-25%)纯化,得到I-B11(90mg),为固体。将该物质(90mg)通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm5μm;条件:水(0.05%氢氧化铵v/v)-ACN;开始B:78;结束B:100;梯度时间(min):8;100%B保持时间(min):2)纯化,得到I-B11(22.8mg,19.1%),为固体。

[1856] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.51(d,J＝7.6Hz,2H),7.30(t,J＝7.2Hz,2H),7.12-7.06(m,1H),7.03(s,1H),3.52(q,J＝6.8Hz,2H),3.21(s,2H),1.94-1.80(m,4H),1.79-1.58(m,8H),1.45-1.16(m,9H),1.05-0.94(m,7H),0.93-0.73(m,4H),0.69-0.58(m,1H);MSESI $C_{29}H_{44}NO_3[M+H]^+$计算值454,实测值454.

[1857] 实施例I-58:((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢**菌**-1-基)((S)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮(I-P9)的合成

[1858]



[1859] I-P1的合成

[1860] 在15℃下,向I-L2(17.8g,61.9mmol)在无水EtOH(50mL)中的混合物中加入新鲜准备的NaOEt(23.6g,347mmol)的300mL EtOH溶液。将该反应混合物于80℃搅拌16小时。加入水(200mL)。将该反应混合物浓缩以除去大部分溶剂。将该混合物用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(5%-13%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-P1(8.0g,38.6%),为油状物。

[1861] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.49(q,J=6.8Hz,2H),3.39(q,J=9.2Hz,2H),2.46-2.33(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.84-1.68(m,5H),1.66-1.23(m,12H),1.19-0.96(m,6H),0.83(s,3H).

[1862] I-P2的合成

[1863] 在-70℃下,向I-P1(2.0g,6.0mmol)和重氮乙酸乙酯(3.4g,29.8mmol)的THF(40mL)溶液中加入LDA(26.8mmol在15mL THF中)。将该反应混合物于-70℃搅拌2小时。在-70℃下,将乙酸(1.8g,29.8mmol)的THF(40mL)溶液加入到该反应混合物中。将该反应混合物于10℃搅拌16小时。将该混合物加入到水(100mL)中。将该混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(10%-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-P2(1.5g,56.1%),为油状物。

[1864] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.32-4.19(m,2H),3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.46-3.37(m,2H),2.75(s,1H),2.20-2.07(m,1H),1.92-1.61(m,7H),1.49-1.36(m,6H),1.33(t,J=7.2Hz,4H),1.29-1.24(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.15-1.00(m,5H),0.91(s,3H),0.89-0.83(m,2H).

[1865] I-P3的合成

[1866] 在20℃下,向I-P2(1.5g,3.3mmol)的DME(15mL)溶液中以一批加入$Rh_2(OAc)_4$(15mg,0.03mmol)。将该混合物于20℃搅拌16小时。然后将该混合物真空浓缩,得到I-P3(1.2g,85.7%),为油状物。

[1867] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.19(q,J=7.2Hz,2H),3.56-3.49(m,3H),3.46-3.39(m,3H),2.73(br s,1H),2.37-2.28(m,1H),2.16-2.04(m,2H),1.94-1.72(m,5H),1.70-1.51(m,5H),1.46-1.34(m,4H),1.29(t,J=7.2Hz,4H),1.20(t,J=7.2Hz,4H),1.17-1.11(m,1H),1.09(s,3H),1.06-1.00(m,2H).

[1868] I-P4的合成

[1869] 在20℃下,向I-P3(1.5g,3.5mmol)在MeOH(120mL)中的混合物中加入KOH(970mg,17.3mmol)。将该混合物于70℃搅拌2小时。将该反应混合物倒入到盐水(200mL)中,用DCM(3x200mL)萃取。将合并的有机层用HCl(1M,200mL)、饱和的$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)洗涤。然后将有机层经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-P4(1.2g),为固体。

[1870] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.52(q,J=6.8Hz,2H),3.42(q,J=9.2Hz,2H),2.68(s,1H),2.60(dt,J=6.8,14.0Hz,1H),2.24-2.15(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.89-1.75(m,3H),1.73-1.70(m,2H),1.65-1.47(m,8H),1.46-1.32(m,5H),1.31-1.24(m,2H),1.22-1.18(m,3H),1.07(s,3H),1.04-0.85(m,2H).

[1871] I-P5的合成

[1872] 在20℃下,在N_2下,向$MePPh_3Br$(5.1g,14.3mmol)在THF(10mL)中的混合物中加入t-BuOK(1.6g,14.3mmol)。将生成的混合物于50℃搅拌30分钟。在低于50℃下分批加入I-P4(1.0g,2.9mmol)。将该反应混合物于50℃搅拌16小时。在15℃下,将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭。分离THF层。将该水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩,得到固体,将其通过在回流下用MeOH/H_2O(1:1,50mL)研磨来纯化,得到I-P5(1.0g),为固体。

[1873] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.62-4.51(m,2H),3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.48-3.37(m,2H),2.67(s,1H),2.32(dt,J=5.2,13.6Hz,1H),2.15-2.00(m,1H),1.91-1.76(m,3H),1.71-1.63(m,2H),1.62-1.57(m,3H),1.53-1.47(m,2H),1.43-1.34(m,4H),1.27-1.24(m,2H),1.20(t,J=7.2Hz,4H),1.12-0.97(m,4H),0.95(s,3H),0.93-0.83(m,2H).

[1874] I-P6的合成

[1875] 在15℃下,在N_2下,向I-P5(1.2g,3.5mmol)在THF(40mL)中的混合物中加入9-BBN二聚体(5.1g,20.7mmol)。将该反应混合物于15℃搅拌2小时。在低于15℃下滴加NaOH水溶液(6.9mL,5M,34.6mmol)。在低于15℃下滴加H_2O_2(3.9g,30%,34.6mmol)。然后加入饱和的$Na_2S_2O_3$(50mL)。将该混合物倒入到水(100mL)中,并过滤。将滤饼溶于DCM(20mL)中,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩,得到I-P6(560mg,44.4%),为油状物。

[1876] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.76-3.73(m,2H),3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.42(q,J=9.2Hz,2H),2.72-2.65(m,1H),1.87-1.82(m,4H),1.81-1.75(m,2H),1.73-1.65(m,4H),1.53-1.47(m,2H),1.43(s,2H),1.41-1.32(m,4H),1.20(t,J=7.2Hz,5H),1.14-1.07(m,2H),0.97-0.92(m,3H),0.88-0.84(m,2H),0.73(s,3H)

[1877] I-P7的合成

[1878] 向I-P6(560mg,1.5mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入DMP(1.3g,3.1mmol)。将该混合物于15℃搅拌2小时。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭。将该水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-P7(360mg),为油状物。

[1879] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 10.14-9.77(m,1H),3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.42(q,J=9.2Hz,2H),2.81-2.55(m,1H),2.03-1.96(m,1H),1.92-1.74(m,4H),1.72-1.65(m,3H),1.64-1.46(m,7H),1.46-1.37(m,4H),1.36-1.32(m,1H),1.30-1.22(m,2H),1.22-1.18(m,2H),0.97(s,5H),0.94-0.91(m,3H).

[1880] I-P8的合成

[1881] 在0℃下,向I-P7(360mg,1.0mmol)和2-甲基-2-丁烯(2mL)在丙酮(10mL)中的混合物中加入$NaClO_2$(448mg,5.0mmol)和NaH_2PO_4(595mg,5.0mmol)的H_2O(5mL)溶液。将该反应混合物于15℃搅拌48小时。将该混合物用水(30mL)处理。将该水层用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-P8(360mg),为油状物。

[1882] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.53(q,J=6.8Hz,2H),3.46-3.38(m,2H),2.19-2.10(m,1H),1.88-1.78(m,3H),1.74-1.65(m,6H),1.61-1.55(m,3H),1.45-1.38(m,3H),1.36-1.32(m,2H),1.31-1.25(m,4H),1.20(s,4H),1.03-0.97(m,2H),0.95(s,3H),0.93-0.82(m,

3H).

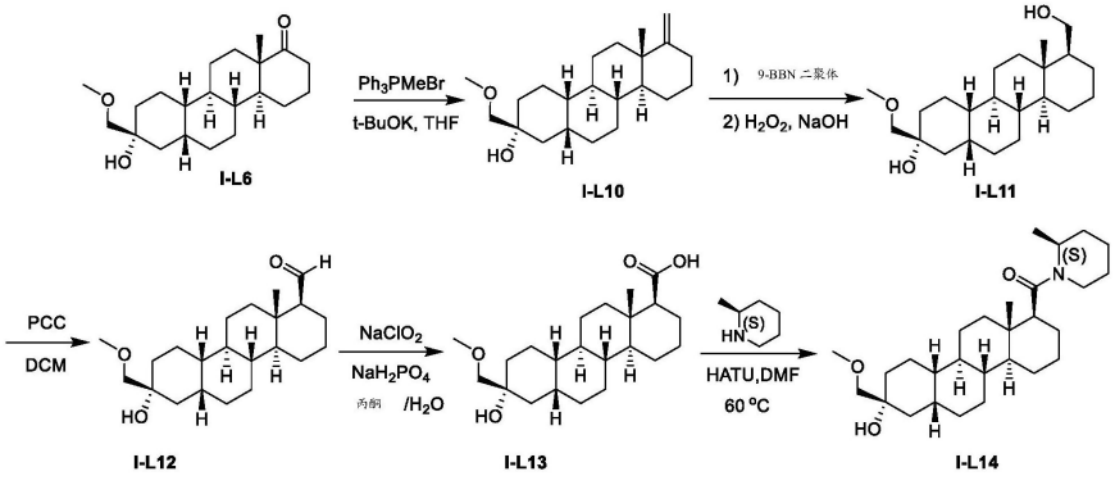
[1883] I-P9的合成

[1884] 向I-P8(120mg,0.3mmol)在DMF(2mL)中的混合物中加入HATU(180mg,0.5mmol)和Et_3N(159mg,1.6mmol)。将该混合物于20℃搅拌1小时。然后向该混合物中加入(2S)-2-甲基哌啶(156mg,1.6mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。加入水(10mL)。将该混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在真空下浓缩以获得产物,将其通过硅胶快速色谱法(10%-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-P9(53mg,24.3%),为固体。

[1885] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.98(br s,0.6H),4.54(m,0.4H),4.30(m,0.4H),3.98-3.84(m,0.6H),3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.47-3.36(m,2H),3.16-3.03(m,0.6H),2.71(s,1H),2.66-2.54(m,0.4H),2.41-2.28(m,1H),1.90-1.73(m,4H),1.72-1.62(m,5H),1.58-1.47(m,5H),1.45-1.31(m,6H),1.31-1.24(m,3H),1.20(t,J=6.8Hz,3H),1.12-0.97(m,9H),0.96-0.80(m,2H);MS ESI C29H50NO3$[M+H]^+$计算值460,实测值460.

[1886] 实施例I-59:((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**萘**-1-基)((S)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮(I-L14)的合成

[1887]



[1888] I-L10的合成

[1889] 在25℃下,在N_2下,向Ph_3PMeBr(22.3g,62.5mmol)的无水THF(100mL)悬浮液中加入t-BuOK(7.0g,62.5mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌20分钟。加入I-L6(4.2g,12.5mmol)的无水THF(50mL)溶液。于25℃搅拌1小时后,将该混合物倒入到冰水(300mL)中。将水相用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L10(4.0g,96%),为油状物。

[1890] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H4.56(d,J=12.0Hz,1H),3.45-3.37(m,5H),2.56(s,1H),2.38-2.27(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.92-1.50(m,12H),1.48-1.25(m,9H),1.13-0.94(m,6H).

[1891] I-L11的合成

[1892] 在25℃下,在N_2下,向I-L10(4.0g,12.0mmol)的无水THF(100mL)溶液中加入9-BBN二聚体(11.6g,48.0mmol)。于60℃搅拌1小时后,然后将该混合物冷却。将该反应混合物用

EtOH(20mL)淬灭。非常缓慢地加入NaOH(19.2mL,5M,96.0mmol)。加入后,缓慢地加入H_2O_2(13.6g,120mmol,30%的水溶液)直至内部温度不再升高并且内部温度保持在低于30℃。将该混合物于60℃再搅拌1小时。将该混合物倒入到水(1L)中以得到悬浮液,真空过滤,得到固体。将残余物通过快速柱色谱法(10~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L11(3.3g,78%),为油状物。

[1893] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.97-3.87(m,1H),3.40-3.38(m,5H),3.35-3.27(m,1H),1.89-1.50(m,16H),1.25-1.07(m,6H),1.00-0.75(m,6H),0.72(s,3H).

[1894] I-L12的合成

[1895] 在25℃下,向I-L11(3.0g,8.5mmol)的DCM(50mL)溶液中加入硅胶(10g)和PCC(5.5g,25.6mmol)。于25℃搅拌30分钟后,将该混合物通过硅胶垫过滤,并将该固体用PE/DCM(2X 100mL/100mL)洗涤,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/1至8/1)纯化,得到I-L12(1.5g,51%),为油状物。

[1896] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H10.09(s,0.2H),9.82(s,0.7H),3.45-3.36(m,5H),2.60-2.45(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.18-1.95(m,2H),1.88-1.25(m,18H),1.22-0.88(m,8H).

[1897] I-L13的合成

[1898] 在0℃下,向I-L12(1.5g,4.3mmol)和2-甲基-2-丁烯(6mL)在丙酮(60mL)中的混合物中加入$NaClO_2$(1.9g,21.4mmol)和NaH_2PO_4(2.6g,21.4mmol)的H_2O(15mL)溶液。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物用水(100mL)处理。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤。将滤液在真空下浓缩以获得I-L13(1.1g),为油状物。

[1899] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.95-3.93(m,5H),2.56-2.50(m,1H),2.32-2.18(m,3H),1.89-1.15(m,20H),1.14-0.85(m,7H).

[1900] I-L14的合成

[1901] 在25℃下,向I-L13(200mg,0.5mmol)的DMF(10mL)溶液中加入HATU(623mg,1.6mmol)、TEA(165mg,1.6mmol)和(2S)-2-甲基哌啶(108mg,1.1mmol)。将该混合物于60℃搅拌12小时。将该反应倒入到水(50mL)中。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10~25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L14(100mg,41%),为固体。将该物质(100mg,0.2mmol)通过快速柱色谱法(10~25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L14(43mg,43%),为固体。

[1902] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.97(s,0.6H),4.54(d,J=13.2Hz,0.4H),4.37-4.27(s,0.4H),3.90(d,J=13.2Hz,0.6H),3.39-3.38(m,5H),3.09(t,J=2.4,13.2Hz,0.6H),2.62-2.59(m,1.4H),2.37-2.34(m,1H),1.88-1.15(m,24H),1.13-0.75(m,13H);MS ESI $C_{28}H_{48}NO_3[M+H]^+$计算值446,实测值446.

[1903] 实施例I-60:1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**萘**-1-基)乙-1-酮(I-L17)的合成

[1904] 

[1905] I-L15的合成

[1906] 在25℃下,在N_2下,向Ph_3PEtBr(23.2g,62.5mmol)的无水THF(100mL)悬浮液中加入t-BuOK(7.0g,62.5mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌20分钟以得到深红色悬浮液。加入I-L6(4.2g,12.5mmol)的无水THF(50mL)溶液。于50℃搅拌6小时后,将该混合物倒入到冰水(300mL)中。将水相用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(0～10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L15(3g,69%),为油状物。

[1907] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.20-5.10(m,1H),3.45-3.35(m,5H),2.60-2.45(m,2H),2.25-1.55(m,21H),1.25-0.88(m,9H).

[1908] I-L16的合成

[1909] 在25℃下,在N_2下,向I-L15(3.0g,8.6mmol)的无水THF(50mL)溶液中加入9-BBN二聚体(8.4g,34.6mmol)。于55℃搅拌5小时后,然后将该混合物冷却,用EtOH(20mL)淬灭。非常缓慢地加入NaOH(17.2mL,5M,86.4mmol)。加入后,缓慢地加入H_2O_2(9.8g,86.4mmol,30%的水溶液)直至内部温度不再升高并且内部温度保持低于30℃。于60℃再搅拌1小时后,将该混合物倒入到水(100mL)中。将水相用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用10%$Na_2S_2O_3$水溶液(2x50mL)、饱和的盐水(2x100mL)洗涤,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L16(1.5g,48%),为油状物。

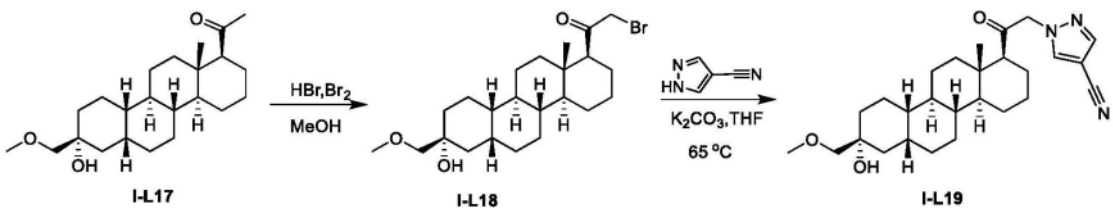
[1910] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.27-4.18(m,1H),3.45-3.35(m,5H),1.95-1.82(m,3H),1.75-1.12(m,23H),1.04-0.66(m,8H).

[1911] I-L17的合成

[1912] 在25℃下,向I-L16(1.5g,4.1mmol)的DCM(50mL)溶液中加入硅胶(10g)和PCC(4.4g,20.5mmol)。于25℃搅拌12小时后,将该混合物通过硅胶垫过滤,并将该固体用PE/DCM(2X 100mL/100mL)洗涤,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc＝8/1至5/1)纯化,得到I-L17(0.5g,34%),为固体。

[1913] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.45-3.35(m,5H),2.59(s,1H),2.30(dd,J＝3.2,12.8Hz,1H),2.14(s,3H),1.90-1.15(m,20H),1.00-0.75(m,8H).MS ESI $C_{23}H_{37}O_2[M+H-H_2O]^+$计算值345,实测值345.

[1914] 实施例I-61:1-(2-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒀**-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-L19)的合成

[1915] 

[1916] I-L18的合成

[1917] 向I-L17(500mg,1.4mmol)的甲醇(20mL)溶液中滴加HBr(40%,27.4mg,0.14mmol)和Br_2(262mg,1.6mmol)。于25℃搅拌1小时后,加入饱和的$Na_2S_2O_3$(50mL)。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,过滤并浓缩,得到I-L18(450mg,75%),为油状物。

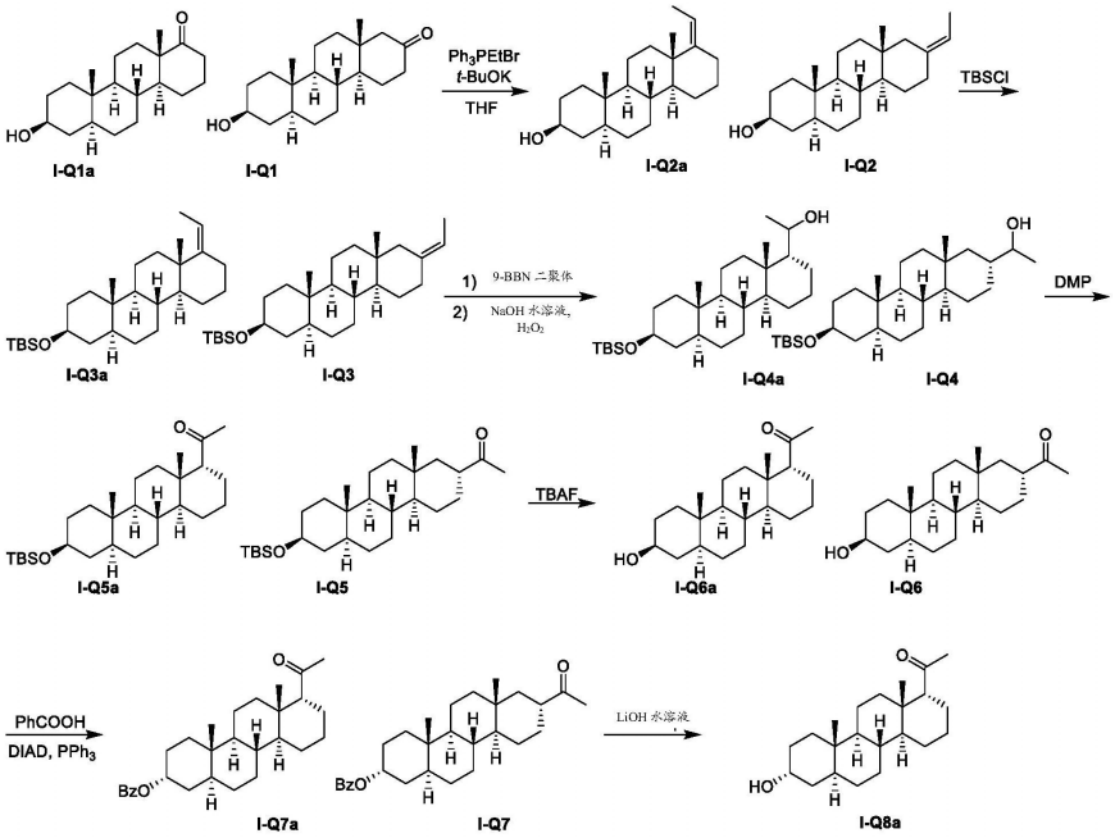
[1918] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.95(dd,J=13.2,22.4Hz,2H),3.45-3.35(m,5H),2.60-2.56(m,2H),1.90-1.17(m,20H),1.12-0.85(m,8H).

[1919] I-L19的合成

[1920] 在25℃下,在N_2下,向I-L18(150mg)的无水THF(10mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(94.0mg,1.0mmol)和K_2CO_3(141mg,1.0mmol)。将该混合物于65℃搅拌12小时。将该反应混合物倒入到冰水(50mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(30~40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-L19(46.5mg,30%),为固体。

[1921] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.82(s,1H),7.81(s,1H),4.99(dd,J=18.0,31.2Hz,2H),3.43-3.35(m,5H),2.63(brs,1H),2.32(dd,J=3.2,12.4Hz,1H),1.88-1.10(m,20H),1.08-0.88(m,8H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O_2[M+H-H_2O]^+$计算值436,实测值436.

[1922] 实施例I-62:1-((1R,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-10a,12a-二甲基十八氢**萘**-1-基)乙-1-酮(I-Q8a)的合成

[1923] 

[1924] I-Q2a和I-Q2的合成

[1925] 在15℃下,在N_2下,向$EtPPh_3Br$(21.1g,57.0mmol)的THF(150mL)悬浮液中加入t-BuOK(6.38g,57.0mmol)。于50℃搅拌30分钟后,在低于65℃下,将I-Q1a&I-Q1(CAS#26729-16-8&51057-15-9)(3.5g,11.4mmol)在THF(30mL)中的混合物分批加入到该混合物中。将该

混合物于50℃搅拌1小时,并用饱和的NH_4Cl(150mL)处理,用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层分离,真空浓缩,得到产物,将其通过快速柱色谱法(0～20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-Q2a&I-Q2的混合物(3g,83％),为固体。

[1926] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.29-4.96(m,1H),3.85-3.65(m,1H),3.65-3.41(m,1H),2.70-2.43(m,1H),2.30-2.08(m,1H),2.01-1.47(m,10H),1.46-1.01(m,11H),1.00-0.56(m,10H).

[1927] I-Q3a&I-Q3的合成

[1928] 在25℃下,向I-Q2a&I-Q2的混合物(3.0g,9.47mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入1H-咪唑(1.28g,18.9mmol)和TBSCl(2.14g,14.2mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该混合物用DCM(60mL)稀释,用水(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过快速柱色谱法(0～5％EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-Q3a&I-Q3的混合物(4.3g),为固体。

[1929] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.27-4.98(m,1H),3.61-3.48(m,1H),2.71-2.45(m,1H),2.30-2.09(m,1H),2.04-1.51(m,8H),1.49-0.95(m,14H),0.94-0.90(m,3H),0.89-0.86(m,9H),0.83-0.57(m,6H),0.05(s,6H).

[1930] I-Q4a&I-Q4的合成

[1931] 在25℃下,向I-Q3a&I-Q3的混合物(4.3g,9.98mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入9-BBN二聚体(4.85g,19.9mmol)。在N_2下将该反应混合物于60℃搅拌3小时,并用乙醇(5.73mL,99.8mmol)处理,随后在0℃下滴加NaOH水溶液(19.9mL,5M,99.8mmol)和H_2O_2(9.97mL,10M,99.8mmol)。然后将该混合物温热至65℃,并搅拌1小时,用水(1.5L)稀释。将该反应混合物用EtOAc(2x800mL)萃取。将合并的有机层加入到饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(60mL)中,并搅拌15分钟。然后将该有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-Q4a&I-Q4的混合物(4.5g),为固体。

[1932] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.63-3.43(m,1H),2.64-2.23(m,1H),2.21-1.96(m,3H),1.89-1.62(m,5H),1.56-1.36(m,5H),1.36-0.92(m,10H),0.89-0.60(m,13H),0.84-0.62(m,8H),0.04(s,6H).

[1933] I-Q5a&I-Q5的合成

[1934] 向I-Q4a&I-Q4的混合物(4.5g,10.0mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入DMP(12.7g,30.0mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌60分钟,并用水(80mL)处理,随后分批加入$NaHCO_3$固体(12.7g,150mmol)。将该混合物过滤。将滤液用饱和的$Na_2S_2O_3$(2x80mL)水溶液洗涤,用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物,将其通过快速柱色谱法(0～10％EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-Q5a&I-Q5的混合物(1.8g,40％)和2.6g的产物。将该物质(2.6g,5.81mmol)通过快速柱色谱法(0～10％EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-Q5a&I-Q5(0.8g,31％)和1.3g的产物。

[1935] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.60-3.46(m,1H),2.50-2.21(m,1H),2.16-2.06(m,3H),1.89-1.50(m,3H),1.56-1.36(m,6H),1.35-1.10(m,8H),1.07-0.84(m,16H),0.83-0.59(m,6H),0.05(s,6H).

[1936] I-Q6a&I-Q6的合成

[1937] 向I-Q5a&I-Q5的混合物(2.9g,6.19mmol)在THF(30mL)中的溶液中分批加入TBAF

(12.9mL,1M的THF溶液,12.9mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应用饱和的NH_4Cl(50mL)淬灭,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用水(2x60mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-Q6a&I-Q6的混合物(2.5g),为固体。将产物无需进一步纯化而直接使用。

[1938] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.65-3.53(m,1H),2.67-2.23(m,1H),2.17-2.07(m,3H),1.99-1.62(m,6H),1.56-1.14(m,10H),1.13-0.60(m,15H).

[1939] I-Q7a&I-Q7的合成

[1940] 在25℃下,在N_2下,向I-Q6a&I-Q6的混合物(2.4g,7.21mmol)在THF(150mL)中的溶液中加入苯甲酸(1.31mg,10.8mmol)和三苯基膦(2.83g,10.8mmol)。于25℃搅拌20分钟后,在0℃下在N_2下滴加DIAD(2.18g,10.8mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该反应混合物用水(100mL)淬灭,用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发,得到残余物,将其通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-Q7(3.04g),为油状物。将该油状物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-Q7(340mg)和油状的I-Q7a(240mg)。

[1941] I-Q7a:

[1942] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.11-8.03(m,2H),7.72-7.42(m,3H),2.52-2.45(m,1H),2.14(s,3H),1.94-1.66(m,7H),1.65-1.40(m,7H),1.39-1.03(m,8H),1.00-0.83(m,7H),0.80(s,3H).

[1943] I-Q8a的合成

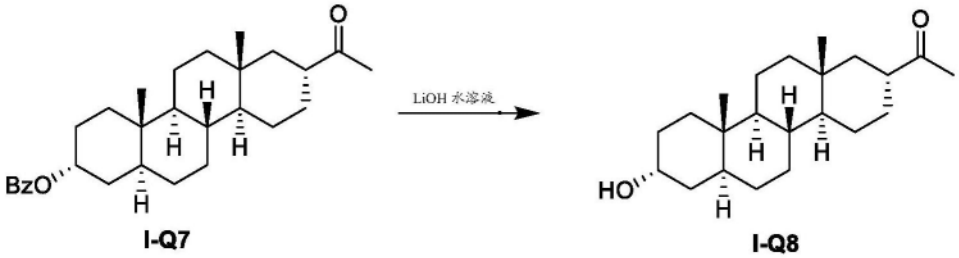
[1944] 向I-Q7a(100mg,0.2290mmol)在THF(1mL)、MeOH(0.5mL)和水(0.5mL)中的溶液中加入LiOH(54.8mg,2.29mmol)。于25℃搅拌24小时后,将该混合物加入到水(20mL)中,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-Q8a(35mg),为油状物,将其于82℃用MeCN(5mL)研磨,得到I-Q8a(8mg,23%),为固体。

[1945] 该结构由NOE确认。

[1946] I-Q8a:

[1947] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.05-3.99(m,1H),2.50-2.41(m,1H),2.16-2.08(s,3H),1.88-1.58(m,7H),1.52-1.33(m,7H),1.33-1.04(m,8H),0.97-0.80(m,6H),0.74(s,3H);MS ESI $C_{22}H_{35}O[M+H-H_2O]^+$计算值315,实测值315.

[1948] 实施例I-63:1-((2R,4aS,4bS,6aS,8R,10aS,10bS,12aR)-8-羟基-10a,12a-二甲基十八氢**䓛**-2-基)乙-1-酮(I-Q8)的合成

[1949] 

I-Q7 I-Q8

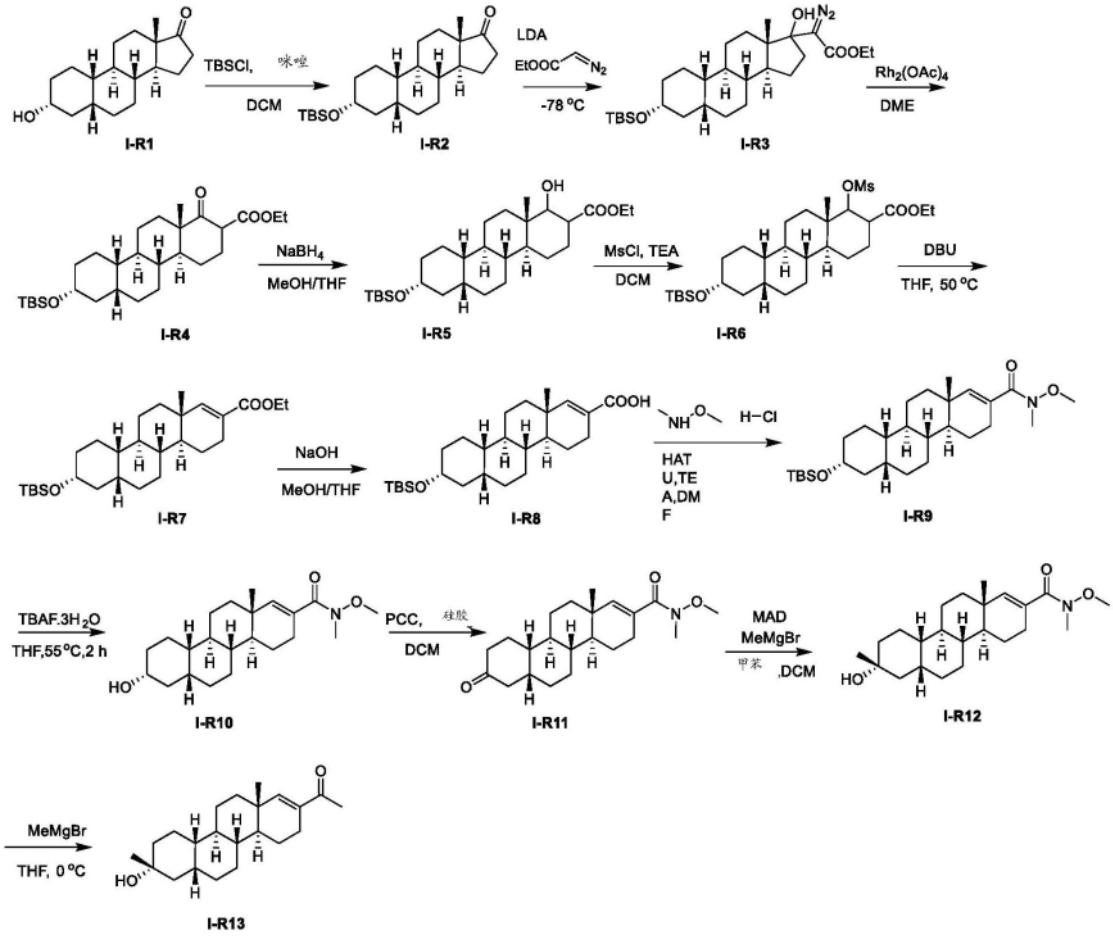
[1950] 向I-Q7(240mg,0.5496mmol)在THF(2mL)、MeOH(1mL)和水(1mL)中的溶液中加入LiOH(131mg,5.49mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物加入到水(15mL)中,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓

缩,得到残余物,将其通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-Q8(51mg,28%),为固体。

[1951] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.06-4.01(m,1H),2.64-2.53(m,1H),2.12(s,3H),1.99-1.69(m,3H),1.68-1.56(m,3H),1.54-1.35(m,7H),1.33-1.10(m,8H),1.07-0.91(m,1H),0.88-0.78(m,5H),0.77-0.72(m,4H);MS ESI $C_{22}H_{35}O[M+H-H_2O]^+$计算值315,实测值315.

[1952] 该结构由NOE确认。

[1953] 实施例I-64:1-((4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-3,4,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢**菌**-2-基)乙-1-酮(I-R13)的合成

[1954] 

[1955] I-R2的合成

[1956] 在25℃下,向I-R1(6.5g,23.5mmol)的DCM(50mL)溶液中加入咪唑(2.4g,35.2mmol)和TBSCl(5.3g,35.2mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物倒入到水(50mL)中。将水相用DCM(3x60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R2(9.0g),为油状物。

[1957] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.75-3.50(m,1H),2.50-2.34(m,1H),2.12-1.00(m,23H),0.98-0.85(m,11H),0.09-0.03(m,6H).

[1958] I-R3的合成

[1959] 在-78℃下,将冷却的(-70℃)LDA溶液(73.6mL,1.0M,73.6mmol)加入到搅拌下的I-R2(9.0g,23.0mmol)和重氮乙酸乙酯(7.9g,69.0mmol)的THF(120mL)溶液中。将该混合物于-70℃搅拌1小时。然后加入乙酸(5.0g,82.8mmol)的THF(60mL)溶液,然后将该混合物温

热至20℃。加入水(100mL),将水相用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发,得到产物,为油状物。将残余物通过快速柱色谱法(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R3(6.5g,56%),为固体。

[1960] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H4.71-4.69(m,1H),4.30-4.20(m,2H),3.61-3.58(m,1H),2.25-2.17(m,1H),2.00-1.75(m,2H),1.74-1.25(m,20H),1.22-0.75(m,15H),0.06(s,6H).

[1961] I-R4的合成

[1962] 在25℃下,向I-R3(6.7g,13.2mmol)的DME(100mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(100mg,0.2mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机相用水(120mL)、盐水(120mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其在DCM/PE(15mL/80mL)中研磨,没有固体沉淀。将磨碎的溶液真空浓缩,得到I-R4(7.1g),为油状物。将该物质(7.1g)通过快速柱色谱法(乙酸乙酯的PE溶液,10%)纯化,得到I-R4(6.1g,86%),为油状物。

[1963] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H12.4(s,1H),4.25-4.11(m,2H),3.75-3.50(m,1H),2.70-1.50(m,14H),1.47-1.00(m,15H),0.88-0.85(m,9H),0.05(s,6H).

[1964] I-R5的合成

[1965] 在20℃下,向I-R4(5.1g,10.6mmol)的MeOH/THF(35mL/35mL)溶液中加入$NaBH_4$(400mg,10.6mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌20分钟。将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(60mL)淬灭。将该悬浮液用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R5(4.2g,83%),为固体。

[1966] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.35-4.00(m,2H),3.70-3.50(m,1H),2.20-0.75(m,41H),0.05(s,6H).

[1967] I-R6的合成

[1968] 在20℃下,向I-R5(4.2g,8.8mmol)的DCM(50mL)溶液中加入TEA(17.6g,175mmol)和1-甲基-1H-咪唑(20mL)。将该混合物冷却至0℃;加入MsCl(7.6g,66.4mmol)的DCM(20mL)溶液。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用水(100mL)淬灭。将水相用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R6(6.2g),为油状物。

[1969] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H4.25-4.00(m,1H),3.70-3.54(m,1H),3.32-2.85(m,3H),2.00-0.75(m,41H),0.05(s,6H).

[1970] I-R7的合成

[1971] 在20℃下,向I-R6(6.2g,11.1mmol)的THF(15mL)溶液中加入DBU(6mL)。将该反应混合物于50℃搅拌16小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相用水(2x100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,在20℃下将其在MeCN(10mL)中研磨,得到R7(8.5g),为油状物。将该物质(8.5g)通过快速柱色谱法(乙酸乙酯的PE溶液,1%)纯化,得到I-R7(2.3g,27%),为油状物。

[1972] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.66(s,1H),4.17(q,J=7.2Hz,2H),3.62-3.55(m,1H),2.40(dd,J=6.4,18.4Hz,1H),2.25-2.18(m,1H),1.89-1.75(m,2H),1.70-1.00(m,20H),0.89-0.85(m,14H),0.05(s,6H).

[1973] I-R8的合成

[1974] 向I-R7(2.7g,5.8mmol)的MeOH/THF(20mL/15mL)溶液中加入NaOH(1.5g,37.5mmol)的水(3mL)溶液。将该反应混合物于50℃搅拌1小时。将该反应溶液用EtOAc(3x80mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R8(3.0g),为固体。

[1975] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.80(s,1H),3.61-3.54(m,2H),2.40(dd,J=5.6,18.0Hz,1H),2.25-2.18(m,1H),1.90-1.80(m,3H),1.74-1.50(m,8H),1.43-1.00(m,12H),0.90(s,3H),0.88(s,9H),0.05(s,6H).

[1976] I-R9的合成

[1977] 在25℃下,向I-R8(2.0g,4.6mmol)的DMF(30mL)溶液中加入HATU(2.6g,6.9mmol)、TEA(933mg,9.2mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(423mg,6.9mmol)。将该混合物在25℃下搅拌5小时。将该反应混合物倒入到水(200mL)中。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用1M HCl(80mL)、盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10~15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R9(1.8g,82%),为油状物。

[1978] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.82(s,1H),3.62-3.54(m,4H),3.22(s,3H),2.38-2.20(m,2H),1.90-1.80(m,2H),1.74-1.51(m,15H),1.38-0.96(m,16H),0.05(s,6H).

[1979] I-R10的合成

[1980] 向I-R9(1.8g,3.8mmol)的THF(50mL)溶液中加入TBAF.$3H_2O$(5.9g,18.9mmol)。于55℃搅拌5小时后,将该混合物倒入到水(100mL)中。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R10(1.5g),为油状物。

[1981] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.82(s,1H),3.70-3.60(m,4H),3.45-3.32(m,1H),3.22(s,3H),2.38-2.21(m,2H),2.00-1.45(m,15H),1.14-0.86(m,9H).

[1982] I-R11的合成

[1983] 在25℃下,向I-R10(1.0g)的DCM(60mL)溶液中加入硅胶(10.0g)和PCC(5.9g,27.5mol)。于25℃搅拌1小时,将该混合物通过硅胶垫过滤,并将滤饼用PE/DCM(2X 100mL/100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到油状的产物。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=8/1至6/1)纯化,得到I-R11(0.9g,91%),为油状物。

[1984] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.85(s,1H),3.64(s,3H),3.32(s,3H),2.58(t,J=16.0Hz,1H),2.28-2.04(m,7H),1.92-1.46(m,10H),1.28-1.10(m,5H),0.96(s,3H).

[1985] I-R12的合成

[1986] 在0℃下,向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(7.3g,33.1mmol)的甲苯(10mL)溶液中滴加$AlMe_3$(8.25mL,16.5mmol,2M的甲苯溶液)。将该混合物温热至25℃,并在25℃下搅拌30分钟。将I-R11(0.9g,2.5mmol)的无水DCM(10mL)溶液在-70℃下加入到上述MAD溶液中,并于-70℃搅拌1小时。在-70℃下滴加MeMgBr(5.0mL,15.0mmol,3M的乙醚溶液),并于-70℃搅拌20分钟。将该反应混合物缓慢地倒入到饱和的柠檬酸水溶液(50mL)中。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层分离,用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(40~60%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R12(0.8g,85%),为油状物。

[1987] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.82(s,1H),3.64(s,3H),3.22(s,3H),2.39-2.18(m,

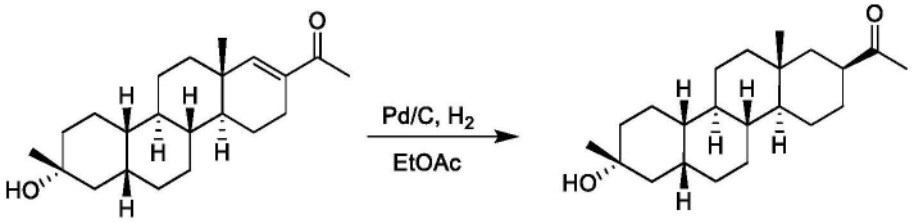
2H),1.89-1.47(m,13H),1.40-1.20(m,9H),1.17-1.97(m,3H),0.91(s,3H).

[1988] I-R13的合成

[1989] 在0℃下,在N_2下,向I-R12(0.8g,2.1mmol)的无水THF(30mL)溶液中滴加MeMgBr(7.1mL,21.3mmol,3M的醚溶液)。将该反应混合物于0℃搅拌30分钟。在0℃下将该反应混合物用饱和的柠檬酸(50mL)淬灭。将水相用EtOAc(2x80mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(15~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R13(450mg,64%),为固体。

[1990] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.55(s,1H),2.42(dd,J=6.0,18.0Hz,1H),2.28(s,3H),2.13-2.03(m,1H),1.90-1.58(m,9H),1.46-0.99(m,16H),0.93(s,3H);MS ESI $C_{22}H_{35}O_2$[M+H]$^+$计算值331,实测值331.

[1991] 实施例I-65:1-((2S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**萘**-2-基)乙-1-酮(I-R14)的合成

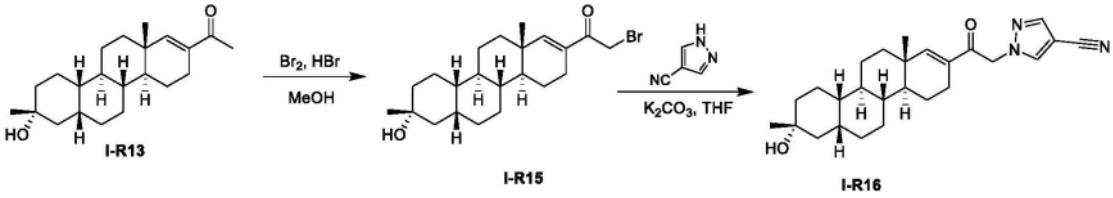
[1992] 

I-R13 I-R14

[1993] 在N_2下,向I-R13(150mg,0.45mmol)的EtOAc(10mL)溶液中加入Pd-C(湿的,10%,80mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。在25℃下将15psi的氢气持续12小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤,浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(10~15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R14(50mg,33%),为固体。

[1994] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.45-2.42(m,1H),2.30(d,J=12.0Hz,1H),2.19(s,3H),2.04-2.00(m,1H),1.85-1.76(m,3H),1.64-1.24(m,17H),1.18-0.81(m,7H),0.66(s,3H);MS ESI$C_{22}H_{35}O$[M+H-H_2O]$^+$计算值315,实测值315.

[1995] 实施例I-66:1-(2-((4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-3,4,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢**萘**-2-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-R16)的合成

[1996] 

I-R13 I-R15 I-R16

[1997] I-R15的合成

[1998] 在25℃下,向I-R13(200mg,0.6mmol)的甲醇(10mL)溶液中滴加HBr(40%,60.5mg,0.3mmol)和Br_2(115mg,0.7mmol)。于25℃搅拌1小时后,将该反应用$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R15(200mg),为油状物。

[1999] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.63(s,1H),4.20-4.18(m,2H),2.46(s,1H),1.93-2.56

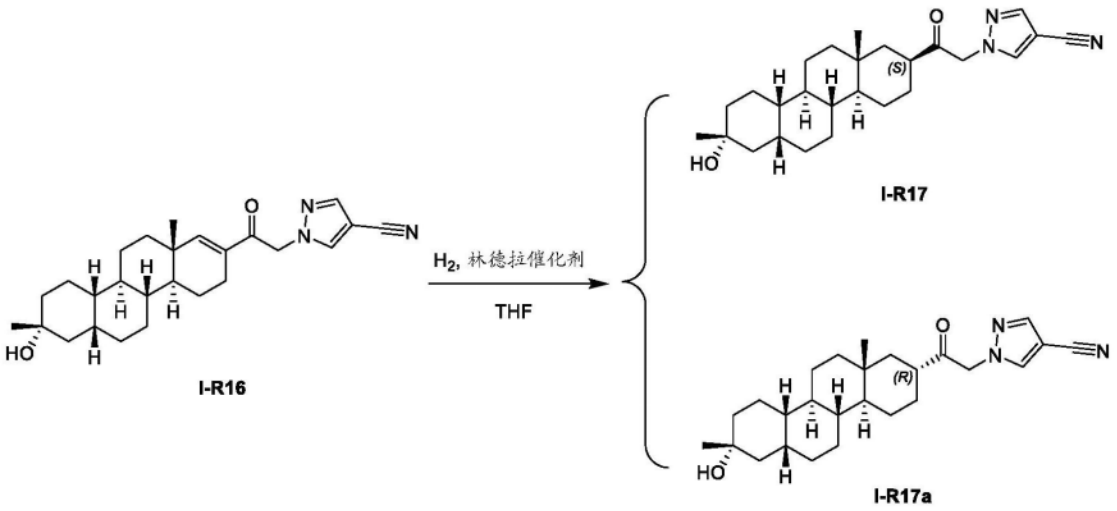
(m,15H),1.43-1.28(m,10H),0.97-0.94(m,4H).

[2000] I-R16的合成

[2001] 在25℃下,在N_2下,向I-R15(200mg)的无水THF(20mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(90.9mg,1.0mmol)和K_2CO_3(134mg,1.0mmol)。将该混合物于65℃搅拌12小时。将该反应混合物倒入到冰水(30mL)中。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(30～40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R16(130mg,63%),为油状物。

[2002] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.88(s,1H),7.82(s,1H),6.65(s,1H),5.39-5.30(m,2H),2.43(dd,J=6.0,18.4Hz,1H),2.16-2.07(m,1H),2.00(s,1H),1.97-1.49(m,7H),1.43-0.99(m,17H),0.96(s,3H).

[2003] 实施例I-67和I-67a:1-(2-((2S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-2-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-R17)&1-(2-((2R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-2-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-R17a)的合成

[2004] 

[2005] 在N_2下,向I-R16(120mg,0.3mmol)的THF(20mL)溶液中加入林德拉催化剂(100mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。在25℃下将15psi的氢气持续18小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤,浓缩滤液。将残余物通过快速柱色谱法(25～35%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-R17(5mg,4%)和固体的I-R17a(22mg,18%)。

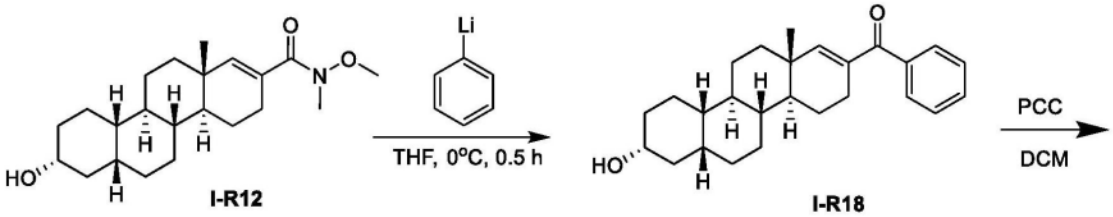
[2006] I-R17:

[2007] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.88(s,1H),7.82(s,1H),5.05(s,2H),2.75-2.69(m,1H),2.00-1.60(m,7H),1.50-1.23(m,15H),1.18-0.91(m,6H),0.86-0.83(m,4H);MS ESI $C_{26}H_{36}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值406,实测值406.

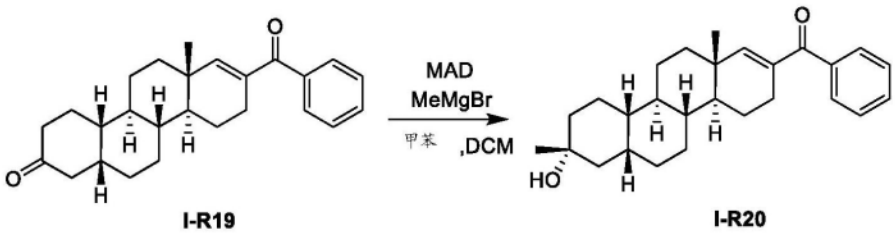
[2008] I-R17a:

[2009] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.27(d,J=17.6Hz,1H),5.02(d,J=17.2Hz,1H),2.68-2.62(m,1H),2.35-2.27(m,1H),2.02-1.96(m,1H),1.86(d,J=8.0Hz,1H),1.79-1.61(m,5H),1.47-1.22(m,14H),1.17-0.81(m,7H),0.70(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{36}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值406,实测值406.

[2010] 实施例I-68:((4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基-3,4,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢**茚**-2-基)(苯基)甲酮(I-R20)



[2011]



[2012] I-R18的合成

[2013] 在0℃下,向I-R12(500mg)的无水THF(10mL)溶液中滴加苯基锂(2.10mL,4.1mmol,2M的THF溶液)。在N_2下,将该反应混合物于0℃搅拌30分钟。将该反应用饱和的NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R18(500mg),为油状物。

[2014] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.66-7.28(m,5H),6.26(s,1H),3.67-3.58(m,2H),3.43-3.22(m,1.5H),2.67-2.54(m,1H),2.10-1.55(m,5H),1.41-1.18(m,7H),0.97-0.85(m,12H).

[2015] I-R19的合成

[2016] 在25℃下,向I-R18(500mg)的DCM(20mL)溶液中加入硅胶(2g)和PCC(1.1g,5.3mol)。于25℃搅拌30分钟后,将该混合物通过硅胶垫过滤,并将滤饼用PE/DCM(2x30mL/30mL)洗涤,过滤并真空浓缩,得到产物。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/1至8/1)纯化,得到I-R19(250mg,50%),为固体。

[2017] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.64(d,J=6.8Hz,2H),7.53-7.49(m,1H),7.42(t,J=6.8Hz,2H),6.27(s,1H),2.66-2.56(m,2H),2.39-1.98(m,8H),1.82-1.57(m,7H),1.48-1.06(m,6H),1.01(s,3H).

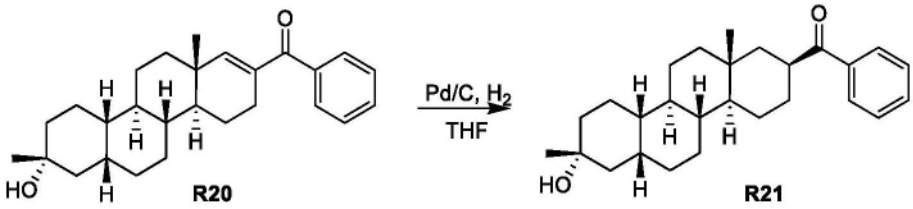
[2018] I-R20的合成

[2019] 在0℃下,向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(3.5g,15.8mmol)的甲苯(8mL)溶液中滴加$AlMe_3$(3.95mL,7.9mmol,2M的甲苯溶液)。将该混合物在25℃下搅拌30分钟。在-70℃下,将I-R19(250mg,0.7mmol)的无水DCM(5mL)溶液滴加到上述MAD溶液中,在此期间温度保持低于-60℃。于-70℃搅拌1小时后,在-70℃下滴加MeMgBr(2.65mL,8.0mmol,3M的乙醚溶液),并于-70℃搅拌1小时。将该反应混合物缓慢地倒入到饱和的柠檬酸水溶液(30mL)中。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层分离,用盐水(2x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R20(150mg,58%),为固体。

[2020] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.65-7.61(m,2H),7.55-7.48(m,1H),7.41(t,J=8.0Hz,

2H),6.25(s,1H),2.60(dd,J＝6.0,18.4Hz,1H),2.36-2.26(m,1H),1.98-1.94(m,1H),1.92-1.61(m,8H),1.52-1.22(m,12H),1.20-1.03(m,4H),0.96(s,3H);MS ESI $C_{27}H_{37}O_2$[M+H]$^+$计算值393,实测值393.

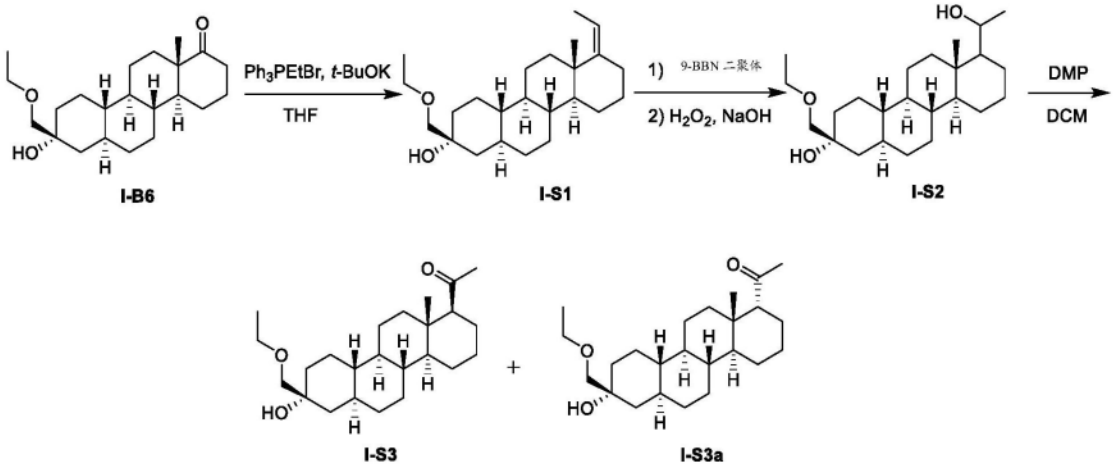
[2021] 实施例I-69:((2S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**䓛**-2-基)(苯基)甲酮(I-R21)的合成

[2022] 

[2023] 在N_2下,向I-R20(120mg,0.3mmol)的THF(10mL)溶液中加入Pd-C(湿的,10%,50mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。在25℃下将15psi的氢气持续12小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤。将滤液浓缩,并将残余物通过柱色谱法(10～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R21(45mg,38%),为固体。

[2024] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.55-7.41(m,3H),3.40-3.36(m,1H),2.43-2.37(m,1H),1.94(d,J＝16.0Hz,1H),1.86-1.74(m,3H),1.70-1.35(m,15H),1.33-1.27(m,2H),1.07-0.80(m,7H),0.54(s,3H);MS ESI $C_{27}H_{37}O$[M+H-H_2O]$^+$计算值377,实测值377.

[2025] 实施例I-70和I-70a:1-((1S,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-S3)&1-((1R,4aS,4bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢**䓛**-1-基)乙-1-酮(I-S3a)的合成

[2026] 

[2027] I-S1的合成

[2028] 在N_2下,在20℃下,向溴代(乙基)三苯基膦(38.1g,103mmol)的无水THF(300mL)悬浮液中加入t-BuOK(11.5g,103mmol)。于40℃搅拌30分钟后,加入I-B6(6g,17.2mmol)的无水THF(100mL)溶液。将生成的混合物于40℃搅拌30分钟,用10%NH_4Cl(400mL)淬灭,用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相浓缩以得到残余物,将其溶于MeOH(500mL)中。将该溶液在搅拌下缓慢地倒入到水(500mL)中。于20℃搅拌30分钟后,倒出上述澄清溶液。将残

余的油状物用EtOAc(200mL)稀释,并将该混合物用10%NH_4Cl(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到5.5g的I-S1,为油状物。

[2029] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.21-5.11(m,1H),3.56-3.48(m,2H),3.21(s,2H),2.56-2.46(m,1H),2.34-2.12(m,1H),2.07(s,1H),1.93-1.68(m,8H),1.64-1.58(m,4H),1.42-1.31(m,2H),1.23-1.17(m,3H),1.15-0.95(m,7H),0.93(s,3H),0.89-0.60(m,5H).

[2030] I-S2的合成

[2031] 在15℃下,在N_2下,向I-S1(5.5g,15.2mmol)在THF(200mL)中的混合物中加入9-BBN二聚体(11.1g,45.6mmol)。于50℃搅拌16小时后,将该混合物冷却至15℃。在低于15℃下滴加NaOH水溶液(30.4mL,5M,152mmol)。在低于15℃下滴加H_2O_2(17.2g,30%,152mmol)。将该混合物用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的$Na_2S_2O_3$(5x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到10g的I-S2,将其直接用于下一步。

[2032] I-S3&I-S3a的合成

[2033] 向I-S2(9g,23.7mmol)的DCM(400mL)溶液中加入DMP(30.1g,71.1mmol)。于30℃搅拌30分钟后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$和$Na_2S_2O_3$溶液(3x600mL,v:v=1:1)淬灭。将该有机相分离,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过combi-flash(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-S3&I-S3a(1.80g),为油状物。将该物质通过柱色谱法(0-10%丙酮的PE溶液:DCM=1:1)纯化,得到纯的I-S3(1.1g)和I-S3&I-S3a的混合物(2:1)(300mg),将其通过ELSD-HPLC((柱:Agela DuraShell 150mm_25mm_5um),梯度:60-90%B(A=水(10mM NH_4HCO_3),B=MeCN),流速:25mL/min)分离,得到I-S3(40mg,13%)和I-S3a(17mg,5.6%),为固体。

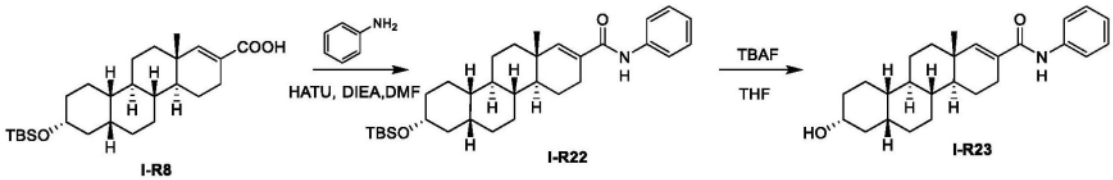
[2034] I-S3:

[2035] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.57-3.49(m,2H),3.21(s,2H),2.34-2.26(m,1H),2.14(s,3H),2.08(s,1H),1.87-1.55(m,10H),1.51-1.23(m,4H),1.22-1.15(m,5H),1.11-0.91(m,8H),0.88-0.62(m,4H);MS ESI $C_{24}H_{39}O_2[M+H-H_2O]^+$计算值359,实测值359.

[2036] I-S3a:

[2037] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.57-3.47(m,2H),3.20(s,2H),2.47(d,J=5.5Hz,1H),2.12(s,3H),2.03(s,1H),1.85-1.58(m,9H),1.56-1.23(m,6H),1.21-1.18(m,4H),1.17-1.02(m,2H),1.00-0.73(m,9H),0.69-0.55(m,1H);MS ESI $C_{24}H_{39}O_2[M+H-H_2O]^+$计算值359,实测值359.

[2038] 实施例I-71:(4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-12a-甲基-N-苯基-3,4,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢**䓛**-2-甲酰胺(I-R23)的合成

[2039] 

[2040] I-R22的合成

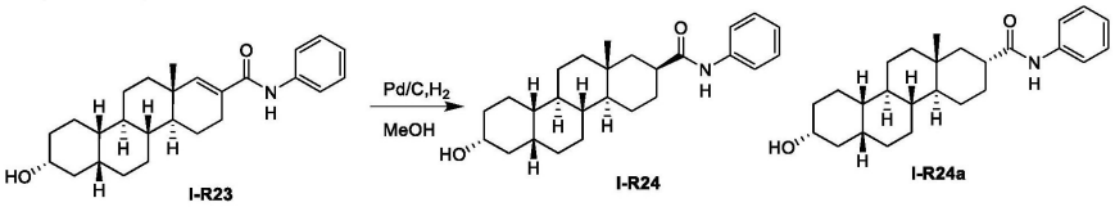
[2041] 向I-R8(500mg,1.15mmol)和苯胺(214mg,2.30mmol)的DMF(6mL)溶液中加入HATU(1.30g,3.44mmol),随后加入DIPEA(2mL)。将该反应混合物于15℃搅拌16小时。将该反应用乙酸乙酯(2x120mL)萃取。将合并的有机相用1%LiCl水溶液(2x100mL)、盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-R22(600mg),为固体。

[2042] I-R23的合成

[2043] 在20℃下,向I-R22(600mg,1.18mmol)的THF(10mL)溶液中加入TBAF(4.7mL,1.0m的THF溶液,4.7mmol)。将该反应混合物于60℃搅拌16小时。将合并的混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,并用水(2x100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到R23(630mg),为油状物,将其通过快速柱色谱法(乙酸乙酯的PE溶液,20%)纯化,得到I-R23(390mg),为固体。将I-R23(20mg)进一步通过制备型HPLC((柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um),梯度:7.5min 70-93%(A=水(0.05%HCl),B=MeCN),流速:25mL/min)纯化,得到I-R23(7.7mg),为固体。

[2044] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.56(d,J=7.6Hz,2H),7.38(s,1H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.13-7.06(m,1H),6.43(s,1H),3.70-3.59(m,1H),2.56-2.46(m,1H),2.36-2.23(m,1H),2.00-1.91(m,2H),1.82-1.54(m,10H),1.41-1.03(m,10H),0.95(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{36}NO_2[M+H]^+$计算值394,实测值394.

[2045] 实施例I-72和I-72a:(2S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-12a-甲基-N-苯基十八氢**萘**-2-甲酰胺(I-R24)&(2R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-12a-甲基-N-苯基十八氢**萘**-2-甲酰胺(I-R24a)的合成

[2046] 

[2047] 在20℃下,在H_2(15psi)下,将I-R23(330mg,0.8mmol)和Pd/C(100mg,干燥的)在MeOH(15mL)中的混合物搅拌1小时。将该反应混合物过滤并真空浓缩,得到I-R24&I-R24a(330mg),为固体。将该物质(210mg)通过SFC(柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm*30mm,5um),梯度:40-40%B(A=0.1%NH3H2O,B=EtOH),流速:50mL/min)纯化,得到I-R24(峰1,145mg,69%)和I-R24a(峰2,32mg,15%),为固体。

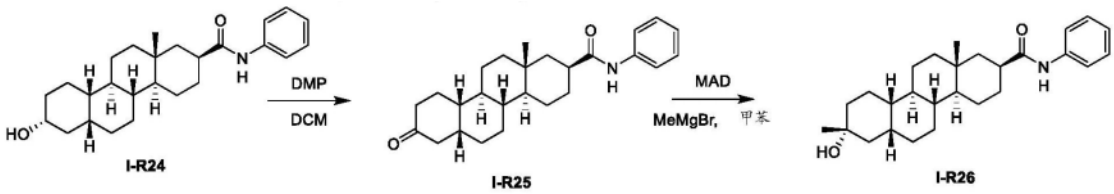
[2048] I-R24:

[2049] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.32(t,J=7.6Hz,2H),7.13-7.07(m,1H),3.70-3.56(m,1H),2.68-2.59(m,1H),2.38-2.27(m,1H),2.00-1.88(m,2H),1.77-1.56(m,11H),1.52-0.86(m,13H),0.82(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{38}NO_2[M+H]^+$计算值396,实测值396.

[2050] I-R24a:

[2051] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.52(d,J=7.6Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,2H),7.13-7.06(m,2H),3.68-3.59(m,1H),2.52-2.43(m,1H),2.08-1.92(m,2H),1.86-1.57(m,9H),1.53-1.14(m,10H),1.14-0.90(m,5H),0.88(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{38}NO_2[M+H]^+$计算值396,实测值396.

[2052] 实施例I-73:(2S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aR)-8-羟基-8,12a-二甲基-N-苯基十八氢**萘**-2-甲酰胺(I-R26)

[2053] 

[2054] I-R25的合成

[2055] 在15℃下,向I-R24(100mg,0.3mmol)的DCM(5mL)溶液中加入DMP(214mg,0.5mmol)。在15℃下,将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(50mL)中,并搅拌5分钟。将该水层用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的Na_2SO_3(3x50mL)、饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-R25(100mg),为油状物。

[2056] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.55-7.45(m,2H),7.40-7.30(m,2H),7.15-7.03(m,1H),3.70-3.55(m,1H),2.68-2.58(m,1H),2.39-2.26(m,1H),1.99-1.83(m,1H),1.34-1.18(m,12H),1.16-0.84(m,11H),0.82(s,3H).

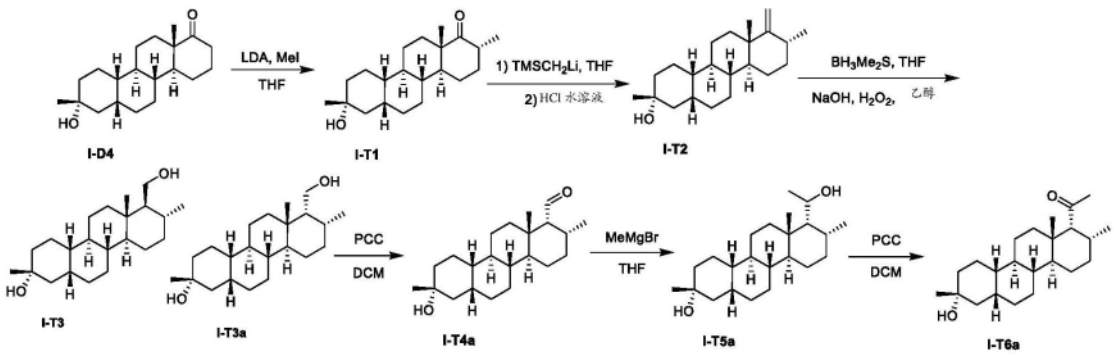
[2057] I-R26的合成

[2058] 在-78℃下,向MAD(0.8mmol)的甲苯溶液中加入I-R25(100mg,0.3mmol)。将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下将MeMgBr(6.0mmol,2mL,3M的Et_2O溶液)加入到该反应混合物中。将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到冰冷却的柠檬酸水溶液(50mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过combi flash(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-R26(50mg),为固体。将该物质(50mg)通过己烷(5mL)研磨,得到R26(10mg,20%),为固体。

[2059] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.55-7.45(m,2H),7.40-7.30(m,2H),7.15-7.03(m,1H),2.69-2.56(m,1H),2.40-1.90(m,5H),1.80-1.58(m,7H),1.51-1.24(m,9H),1.22(s,3H),1.21-0.98(m,3H),0.96-0.84(m,3H),0.82(s,3H);MS ESI $C_{27}H_{40}NO_2[M+H]^+$计算值410,实测值410.

[2060] 实施例I-74:1-((1R,2R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-2,8,12a-三甲基十八氢**萘**-1-基)乙-1-酮(I-T6a)

[2061] I-T1的合成

[2062] 

[2063] 在-78℃下,向I-D4(4.9mmol)的THF(30mL)溶液中加入LDA(24.6mmol)。将该反应混合物于-78℃搅拌1小时。在-78℃下将MeI(3.49g,24.6mmol)加入到该反应混合物中。然后将该反应混合物于15℃搅拌16小时。将水(50mL)倒入到该混合物中。将该混合物用EtOAc

(3x100mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-45%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-T1(800mg,51.2%),为固体。

[2064] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.75-2.55(m,1H),2.10-2.05(m,1H),2.00-1.95(m,1H),1.90-1.60(m,12H),1.51-1.20(m,6H),1.15-0.70(m,13H).

[2065] I-T2的合成

[2066] 在-40℃下,向$TMSCH_2Li$(44.6mL,25.0mmol,0.56M的己烷溶液)的THF(20mL)溶液中滴加I-T1(1.6g,5.0mmol)的THF(20mL)溶液。加入后,将生成的混合物温热至30℃,并搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,并溶于MeOH(20mL)中。将P-TsOH(500mg)加入到该混合物中,并在20℃下搅拌10分钟。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(100mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-8%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-T2(1.5g,95%),为油状物。

[2067] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.88-4.59(m,2H),2.38-2.25(m,1H),2.00-1.60(m,8H),1.52-1.28(m,6H),1.26(s,3H),1.24-1.98(m,9H),0.95(s,3H),0.93-0.75(m,4H).

[2068] I-T3和I-T3a的合成

[2069] 在0℃下,向I-T2(1.5g,4.7mmol)的THF(20mL)溶液中滴加$BH_3.Me_2S$(2.4mL,23.9mmol,10M)。将该反应混合物于15℃搅拌3小时。将该反应混合物冷却至0℃。在0℃下滴加乙醇(2.17g,47.3mmol)。在0℃下滴加NaOH(10mL,5M,50.0mmol),随后滴加30%H_2O_2(5g,52.6mmol)。将该悬浮液于70℃搅拌1小时。将该混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x50mL)和饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-T3(300mg)、I-T3a(800mg,51%)和I-T3a(200mg),为油状物。

[2070] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.85-3.64(m,3H),1.93-1.28(m,15H),1.25(s,3H),1.23-0.75(m,17H).

[2071] I-T4a的合成

[2072] 在15℃下,向I-T3a(400mg,1.2mmol)的DCM(5mL)溶液中加入硅胶(1g)和PCC(511mg,2.4mmol)。在15℃下,将该反应混合物搅拌0.5小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩以得到I-T4a(500mg),为油状物。

[2073] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 10.10-9.95(m,1H),1.95-1.59(m,15H),1.53-1.29(m,5H),1.26(s,3H),1.23-0.75(m,12H).

[2074] I-T5a的合成

[2075] 在0℃下,向I-T4a(500mg,1.5mmol)的THF(5mL)溶液中加入溴代(甲基)镁(5mL,3M的Et_2O溶液,15mmol)。在20℃下,将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(50mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-T5a(300mg),为油状物。

[2076] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.09-3.02(m,1H),1.95-1.59(m,8H),1.53-1.28(m,12H),1.26(s,3H),1.23-0.75(m,16H).

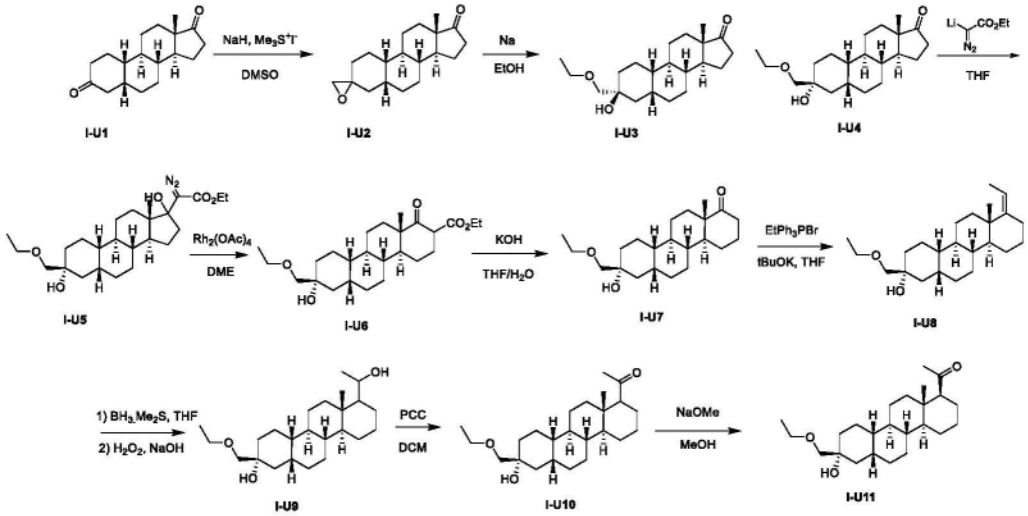
[2077] I-T6a的合成

[2078] 在15℃下,向I-T5a(300mg)的DCM(5mL)溶液中加入硅胶(500mg)和PCC(369mg,

1.7mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将滤饼通过DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-T6a(32mg,11%),为固体。该结构由NOE确认。(1.H18和H19显示信号;2.H18和H14没有显示信号。因此,H18和H19应该是顺式位置。)

[2079] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.57-2.52(m,1H),2.13(s,3H),2.04-1.91(m,1H),1.89-1.59(m,9H),1.53-1.26(m,11H),1.24(s,3H),1.22-0.96(m,3H),0.94(s,3H),0.92-0.76(m,4H);MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值329,实测值329.

[2080] 实施例I-75:1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢䓛-1-基)乙-1-酮(I-U11)的合成

[2081] 

[2082] I-U2的合成

[2083] 在0℃下,向搅拌下的三甲基碘化锍(16.8g,87.3mmol)在DMSO(100mL)和THF(50mL)中的溶液中加入NaH(8.71g,218mmol,60%在油中)。在N_2下搅拌1.0小时后,在0℃下加入I-U1(50g,182mmol,在"WO2014/169833,2014,A1"中报道)的DMSO(200mL)溶液。于25℃搅拌16小时后,将该反应用水(500mL)稀释,并用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机溶液用水(2x300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-U2(45g),为油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.64-2.56(m,2H),2.53-2.40(m,1H),2.30-2.15(m,3H),2.10-1.65(m,7H),1.60-1.35(m,6H),1.25-1.05(m,4H),1.05-0.80(m,5H).

[2084] I-U3&I-U4的合成

[2085] 在25℃下,向无水EtOH(400mL)中加入Na(17.9g,780mmol)。于75℃搅拌1小时后,加入I-U2(45g,156mmol)的无水乙醇(200mL)溶液。于75℃搅拌16小时后,将该反应用水(200mL)稀释,浓缩以除去大部分溶剂,并用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-U3和I-U4的混合物(46g),为油状物。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=5:1)纯化,得到I-U3(18g,39%)和I-U4(27g,59%),为固体。

[2086] I-U4:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.43(q,J=9.6Hz,2H),2.71(s,1H),2.43(dd,J=8.8,19.2Hz,1H),2.16-2.00(m,1H),1.99-1.60(m,8H),1.55-1.26(m,10H),1.25-1.00(m,6H),0.86(s,3H)

[2087] I-U3:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.53(q,J=7.2Hz,2H),3.27-3.17(m,2H),2.44

(dd,J＝8.4,20.0Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.12-2.00(m,2H),1.98-1.69(m,6H),1.54-1.25(m,9H),1.24-1.09(m,8H),0.87(s,3H)

[2088] I-U5的合成

[2089] 在-78℃下,将新鲜制备的LDA(由DIPA(25.7g,254mmol)和n-BuLi(101mL,2.5M的已烷溶液,254mmol)制备)加入到I-U4(17g,50.8mmol)和重氮乙酸乙酯(32.1g,254mmol,90%)的THF(140mL)溶液中。于-70℃搅拌2小时后,加入乙酸(254mmol)的THF(100mL)溶液。温热至室温后,将该反应用水(200mL)稀释,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc＝5:1)纯化,得到I-U5(14g,70%),为油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H4.26-4.15(m,2H),3.69(dd,J＝6.0,13.6Hz,1H),3.52(q,J＝10.4Hz,2H),3.41(q,J＝9.2Hz,2H),2.25-2.15(m,1H),2.05-1.60(m,9H),1.50-1.24(m,9H),1.24-1.10(m,8H),1.10-0.87(m,4H)

[2090] I-U6的合成

[2091] 在30℃下,向I-U5(14g)的DME(100mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(206mg,467μmol)。于30℃搅拌12小时后,将该反应混合物用乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机溶液用水(2x200mL)、盐水(2x200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-U6(12g),为油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H12.42(s,1H),4.20(q,J＝7.2Hz,2H),3.53(q,J＝6.8Hz,2H),3.43(q,J＝8.8Hz,2H),2.70(br,1H),2.30-2.36(m,1H),2.18-2.02(m,2H),1.99-1.57(m,8H),1.55-1.24(m,10H),1.24-1.12(m,5H),1.12-0.92(m,6H)

[2092] I-U7的合成

[2093] 在20℃下,向I-U6(12g,3.5mmol)在MeOH(100mL)、THF(50mL)和H_2O(50mL)中的溶液中加入KOH(7.96g,142mmol)。于70℃搅拌2小时后,将该反应混合物倒入到盐水(500mL)中,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$NaHCO_3$(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-U7(6g,75%),为固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.52(q,J＝7.2Hz,2H),3.42(q,J＝9.2Hz,2H),2.72-2.54(m,2H),2.19(dd,J＝1.6,13.2Hz,1H),2.10-1.99(m,2H),1.90-1.64(m,6H),1.55-1.29(m,8H),1.28-1.14(m,7H),1.07(s,3H),1.04-0.82(m,3H)

[2094] I-U8的合成

[2095] 在25℃下,在N_2下,向Ph_3PEtBr(50.8g,137mmol)的无水THF(150mL)悬浮液中加入t-BuOK(15.3g,173mmol)。于60℃搅拌30分钟后,滴加I-U7(8.0g,22.9mmol)的无水THF(50mL)溶液。于60℃搅拌16小时后,将该混合物倒入到饱和的NH_4Cl(500mL)中,并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(2x200mL)洗涤,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-U8(6g,75%),为油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.21-5.09(m,1H),3.53(q,J＝6.8Hz,2H),3.43(q,J＝7.6Hz,2H),2.67-2.43(m,1H),2.30-1.82(m,3H),1.81-1.68(m,8H),1.53-1.50(s,2H),1.46-1.17(m,12H),1.14-0.83(m,9H)

[2096] I-U9的合成

[2097] 向I-U8(3.0g,8.3mmol)的THF(30mL)溶液中加入$BH_3.Me_2S$(2.5mL,10M,25.0mmol)。于45℃搅拌1小时后,在15℃下加入乙醇(3.8g,83.1mmol),随后加入NaOH水溶液(16.6mL,5.0M,83.1mmol),然后滴加H_2O_2(8.31mL,10M,83.1mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物

冷却至15℃,用水(150mL)稀释,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-U9(3.0g),为固体。

[2098] I-U10的合成

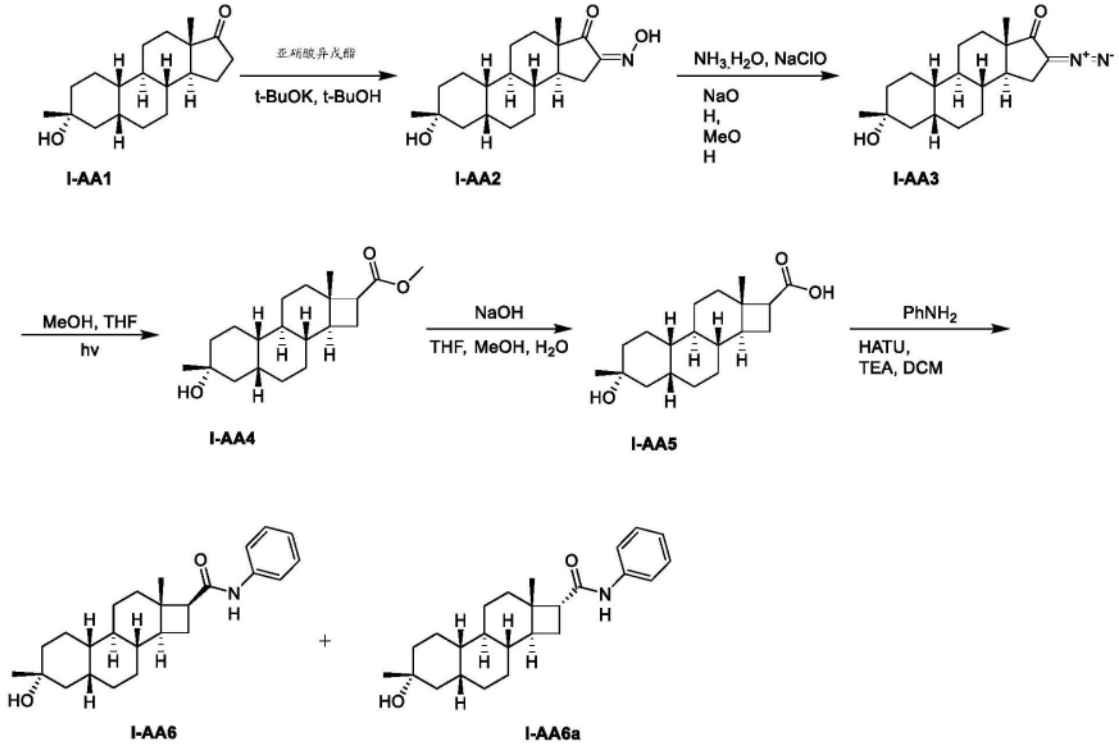
[2099] 向I-U9(3g,7.9mmol)的DCM(100mL)溶液中加入PCC(3.4g,15.8mmol)和硅胶(4g)。于25℃搅拌2小时后,将沉淀物过滤,并浓缩滤液。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-U10(2.0g,69%),为油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.54-3.48(m,2H),3.46-3.36(m,2H),2.75-2.55(m,1H),2.50-2.35(m,1H),2.15-2.11(m,3H),1.88-1.61(m,8H),1.52-1.28(m,8H),1.27-1.15(m,7H),1.10-0.94(m,3H),0.91(s,3H)

[2100] I-U11的合成

[2101] 向I-U10(2g,5.3mmol)的MeOH(100mL)溶液中加入MeONa(4.3g,79.6mmol)。于70℃下搅拌72小时后,将该反应混合物浓缩。将残余物用乙酸乙酯(60mL)稀释,并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-U11(70mg),为固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.53(q,J=6.4Hz,2H),3.42(q,J=9.2Hz,2H),2.71(s,1H),2.30(d,J=12.8Hz,1H),2.14(s,3H),1.88-1.60(m,8H),1.56-1.30(m,9H),1.29-1.13(m,6H),1.07-0.85(m,8H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{39}O_2[M-H_2O+H]^+$计算值359.3,实测值359.3

[2102] 实施例I-101和I-101a:(1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基-N-苯基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-甲酰胺(I-AA6)&(1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基-N-苯基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-甲酰胺(I-AA6a)的合成

[2103]



[2104] I-AA2的合成

[2105] 向t-BuOK(22.1g,197mmol)的t-BuOH(360mL)溶液中加入I-AA1(7.2g,24.7mmol,在专利'WO2014/169833,2014,A1'中报道)和亚硝酸异戊酯(11.5g,98.8mmol)。将该混合物于30℃搅拌1小时。向该混合物中加入饱和的NH_4Cl(100mL)。将该混合物用EtOAc(500mL)萃

取。将有机层用水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并将残余物用PE(500mL)研磨,得到I-AA2(7.0g,88%),为固体。

[2106] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 2.86(dd,J=6.8,17.6Hz,0.7H),2.60-2.53(m,0.2H),2.30-2.20(m,0.2H),2.11(dd,J=13.2,17.6Hz,0.7H),1.95-1.65(m,5H),1.60-1.35(m,10H),1.30-1.10(m,7H),1.05-0.85(m,3H).

[2107] I-AA3的合成

[2108] 在20℃下,向I-AA2(5.0g,15.6mmol)的MeOH(500mL)溶液中加入NaOH(50mL,5M水溶液)、NH_3(75mL,14M水溶液)。在1小时内滴加NaClO(150mL,10%水溶液)。将该混合物于20℃搅拌4小时。将该混合物与另一批的2.0g的I-AA2合并。将该混合物浓缩以除去大部分MeOH,并向该混合物中加入饱和的NH_4Cl(500mL)。将该混合物过滤。将该固体用水洗涤,溶于DCM(50mL)中,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过快速柱色谱法(20~40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AA3(3.5g,50%),为固体。

[2109] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.83(dd,J=6.8,12.4Hz,1H),2.58(t,J=12.0Hz,1H),1.90-1.70(m,5H),1.70-1.30(m,11H),1.30-1.20(m,4H),1.20-1.05(m,3H),0.96(s,3H).

[2110] I-AA4的合成

[2111] 在N_2下,在20℃下,将I-AA3(500mg,1.6mmol)在THF(60mL)和MeOH(20mL)中的溶液用300W低压汞灯照射6小时。将该混合物浓缩并通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AA4(450mg,89%,C-16异构体混合物,比例约为3:1),为油状物。

[2112] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.70(s,0.7H),3.65(s,2.2H),2.30-2.20(m,1H),2.15-1.95(m,2H),1.85-1.30(m,16H),1.30-1.05(m,7.8H),0.96(s,2.2H).

[2113] I-AA5的合成

[2114] 向I-AA4(450mg,1.4mmol,C-16异构体混合物)的THF(5mL)溶液中加入MeOH(5mL)和NaOH(5mL,2M水溶液,10mmol)。将该混合物于20℃搅拌20小时。将该混合物真空浓缩以除去大多数有机溶剂,并向该混合物中加入HCl(6mL,2M水溶液)。将该混合物用EtOAc(10mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-AA5(400mg,93%,C-16异构体混合物),为泡沫状固体。

[2115] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.30-2.20(m,1H),2.20-1.95(m,2H),1.85-1.55(m,7H),1.55-1.30(m,8H),1.30-1.15(m,8H),1.15-0.95(m,4H).

[2116] I-AA6&I-AA6a的合成

[2117] 向I-AA5(200mg,0.65mmol,C-16异构体混合物)的DCM(2mL)溶液中加入苯胺(121mg,1.3mmol)、TEA(329mg,3.3mmol)和HATU(494mg,1.3mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物浓缩,并通过快速柱色谱法(15~50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到140mg的固体I-AA6和100mg的油状I-AA6a。将粗品I-AA6(140mg)用MeCN(10mL)研磨,得到I-AA6(69mg,28%),为固体。I-AA6的绝对结构由NOE(H16与H14相关;H16与H18不相关)确定。将粗品I-AA6a(100mg)通过HPLC纯化并冻干,得到I-AA6a(20mg,8%),为固体。I-AA6a的绝对结构由NOE(H15-β与H16和H18相关;H16与H18相关)确定。

[2118] I-AA6:

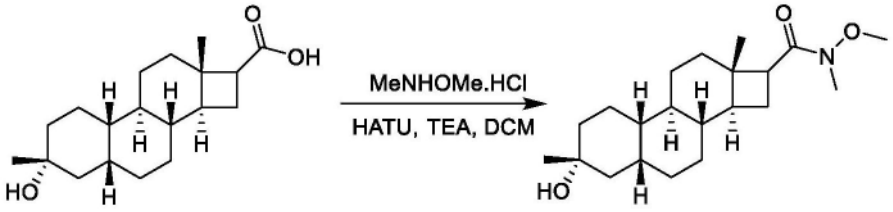
[2119] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.38-7.27(m,2H),7.09(t,J=7.6Hz,1H),6.88(br.s.,1H),2.78(dd,J=6.4,8.8Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.10-2.00

(m,1H),1.85-1.75(m,4H),1.70-1.60(m,3H),1.55-1.35(m,8H),1.35-1.10(m,8H),1.06(s,3H);MS ESI $C_{25}H_{36}NO_2[M+H]^+$计算值382,实测值382.

[2120] I-AA6a:

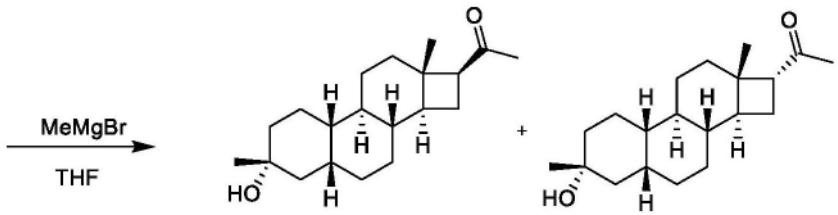
[2121] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.54(d,J=7.6Hz,2H),7.32(t,J=7.6Hz,2H),7.09(t,J=7.2Hz,1H),6.98(br.s.,1H),2.74(dd,J=6.0Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),2.25-2.05(m,2H),1.70-1.55(m,5H),1.55-1.30(m,8H),1.30-1.05(m,12H);MS ESI $C_{25}H_{36}NO_2[M+H]^+$计算值382,实测值382.

[2122] 实施例I-102和I-102a:1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AA8)&1-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AA8a)的合成



I-AA5 I-AA7

[2123]



I-AA8 I-AA8a

[2124] I-AA7的合成

[2125] 向I-AA5(1.2g,3.91mmol)的DCM(15mL)溶液中加入MeONHMe.HCl(762mg,7.82mmol)、TEA(2.36g,23.4mmol)和HATU(2.97g,7.82mmol)。将该混合物在25℃下搅拌20小时。将该混合物与另一批0.2g的I-AA7合并。将该混合物用水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过快速柱色谱法(20~50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AA7(1.7g),为油状物。

[2126] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.70-3.55(m,3H),3.20-3.10(m,3H),2.30-1.95(m,2H),1.90-1.30(m,16H),1.30-0.85(m,11H).

[2127] I-AA8&I-AA8a的合成

[2128] 在0℃下,向I-AA7(1.5g,4.3mmol)的THF(40mL)溶液中加入MeMgBr(7.1mL,21.4mmol)。将该混合物于0℃搅拌2小时。将该混合物用饱和的NH_4Cl(30mL)淬灭,并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层分离,浓缩并通过快速柱色谱法(10~25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AA8(700mg,54%)和I-AA8a(200mg,15%),都为固体。I-AA8的绝对结构由NOE(H16与H14相关;H18与H21相关)确定。I-AA8a的绝对结构由NOE(H16与H18相关)确定。

[2129] I-AA8:

[2130] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.80(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),2.15-2.05(m,1H),2.01(s,3H),1.90-1.75(m,5H),1.70-1.55(m,3H),1.50-1.35(m,8H),1.30-1.05(m,8H),0.89(s,3H);MS ESI $C_{20}H_{31}O[M+H]^+$计算值287,实测值287.

[2131] I-AA8a:

[2132] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.94(dd,J=6.0Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.07(s,3H),1.90-1.75(m,5H),1.65-1.30(m,11H),1.30-1.05(m,11H);MS ESI $C_{20}H_{31}O[M+H]^+$计算值287,实测值287.

[2133] 实施例I-103和I-103a:1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-103)和1-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-103a)的合成

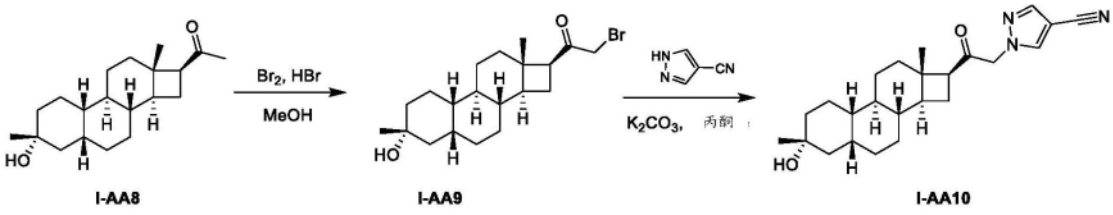
[2134] 使用实施例I-101&实施例I-102中的步骤,使用所列的起始原料,类似地制备下列实施例。

[2135]

实施例	起始原料	化合物名称	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)	MS ESI
I-103	(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-17H-环戊二烯并[a]菲-17-酮	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(**I-103**)	δ_H 2.79 (dd, J=5.8, 9.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.89 - 1.61 (m, 6H), 1.40 (s, 8H), 1.26 (s, 5H), 1.05 - 0.99 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)	$C_{21}H_{33}O$ $[M-H2O+H]^+$ 计算值301,实测值301。
I-103a	(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-17H-环戊二烯并[a]菲-17-酮	1-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(**I-103a**)	δ_H 2.93 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.31 (m, 12H), 1.23 (d, J=5.3 Hz, 8H), 1.05 - 0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H)	$C_{21}H_{33}O$ $[M-H2O+H]^+$ 计算值301,实测值301

[2136] 实施例I-104:1-(2-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-AA10)的合成

[2137]



[2138] I-AA9的合成

[2139] 在15℃下,向I-AA8(250mg,0.8mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(33.2mg,0.16mmol,40%的水溶液)和Br_2(131mg,0.8mmol)。将该混合物于15℃搅拌2小时。将该混合物倒入到饱和的$NaHCO_3$(10mL)中,用EtOAc(10mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-AA9(350mg),为固体。

[2140] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.90-3.70(m,2H),3.13(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.00-1.55(m,9H),1.50-1.35(m,7H),1.30-1.05(m,8H),0.91(s,3H).

[2141] I-AA10的合成

[2142] 向I-AA9(350mg,0.9mmol)的丙酮(10mL)溶液中加入4-氰基吡唑(424mg,4.6mmol)和K_2CO_3(639mg,4.6mmol)。将该混合物于15℃搅拌16小时。向该混合物中加入水(20mL),并将该混合物用EtOAc(50mL)萃取。将有机层分离,浓缩,通过快速柱色谱法(25～50%EtOAc的PE溶液)纯化,并于60℃用己烷(30mL)研磨。将该混合物过滤。将该固体用己烷(30mL)洗涤,真空干燥,得到I-AA10(246mg,76%,2个步骤以上),为固体。AA10的绝对结构由NOE(H18与H15-β相关,H16与H15-α相关)确定。

[2143] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.85(s,2H),2.91(dd,J=6.0,9.2Hz,1H),2.23(dt,J=9.6,12.4Hz,1H),2.00-1.90(m,1H),1.85-1.55(m,8H),1.50-1.35(m,7H),1.35-1.05(m,8H),0.95(s,3H);MS ESI $C_{24}H_{32}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值378,实测值378.

[2144] 实施例I-105、I-106、I-107和I-107a:1-(2-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-105)、1-(2-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-106)、1-(2-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-107)、1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙-1-酮(I-107a)的合成。

[2145] 使用所列的酮和芳基NH,类似于实施例I-23制备下列实施例。区域异构体产物例如实施例I-107和I-107a通过快速色谱法分离。

[2146]

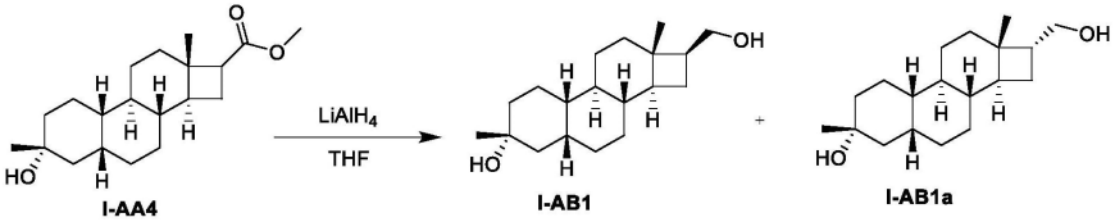
实施例	酮	芳基 NH	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	MS ESI
I-105	1-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(**I**-AA8a)	4-氰基吡唑	1-(2-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(**I-105**)	δ_H 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.00-4.80 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.50-1.05 (m, 17H)	$C_{24}H_{32}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 计算值 378，实测值 378.
I-106	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮	4-氰基吡唑	1-(2-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(**I-106**)	δ_H 7.83 (d, *J*=15.8 Hz, 2H), 4.84 (d, *J*=1.0 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J*=6.0, 9.3 Hz, 1H), 2.22 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.59 (m, 8H), 1.56 (s, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 1H), 0.96 (s,	$C_{25}H_{35}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 计算值 432，实测值 432.

[2147]

				3H), 0.93 (s, 3H).	
I-107	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮	2H-1,2,3-三唑	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙-1-酮 **(I-107)**	δ_H 7.68 (s, 2H), 5.11 (d, *J*=15.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.53 - 1.36 (m, 9H), 1.25 (s, 6H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=3.3 Hz, 7H)	$C_{23}H_{34}N_3O$ [M-H2O+H]$^+$ 计算值368，实测值368
I-107a	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮	2H-1,2,3-三唑	1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bS,10aS)-6-羟基-6,8a,10a-三甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙-1-酮 **(I-107a)**	δ_H 7.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (br s, 5H), 1.38 (br s, 8H), 1.26 (s, 7H), 1.07 - 1.00 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)	$C_{23}H_{36}N_3O_2$ [M+H]$^+$ 计算值386，实测值386

[2148] 实施例I-108和I-108a：(1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-1-(羟基甲基)-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-6-醇(I-AB1)&(1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-1-(羟基甲基)-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-6-醇(I-AB1a)的合成

[2149]



I-AA4 I-AB1 I-AB1a

[2150] 在0℃下，向I-AA4(900mg，2.8mmol)的THF(30mL)溶液中加入$LiAlH_4$(1.06g，28mmol)。将该混合物于0℃搅拌1小时。在0℃下将该混合物倒入到水(50mL)中，然后加入HCl(60mL，2M水溶液)。将该混合物用EtOAc(100mL)萃取。将有机层分离，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物用MeCN(50mL)研磨，得到420mg纯的I-AB1和600mg I-AB1&I-AB1a的混合物。I-AB1的绝对结构由NOE(H18与H20相关；H18与H16不相关)确定。

[2151] 将该混合物(600mg)通过快速柱色谱法(25～50％EtOAc的PE溶液)分离，得到I-

AB1(160mg,总产率:70%)和I-AB1a(200mg,24%),都为固体。I-AB1a的绝对结构由NOE(H16与H18相关)确定。

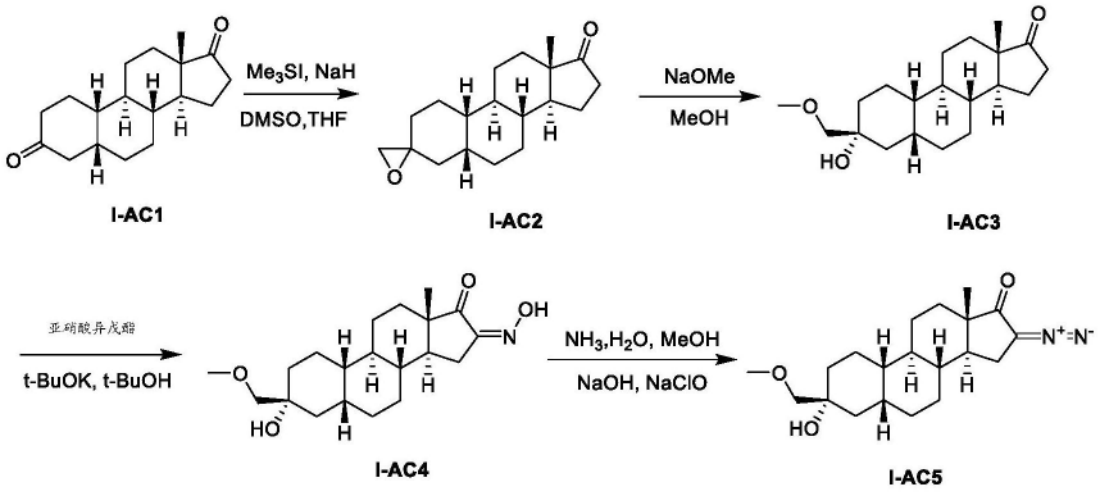
[2152] I-AB1:

[2153] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.65(t,J=10.8Hz,1H),3.54(dd,J=6.0,10.8Hz,1H),2.15-2.00(m,1H),1.90-1.70(m,4H),1.65-1.50(m,3H),1.50-1.35(m,10H),1.30-1.15(m,7H),1.15-1.00(m,2H),0.97(s,3H).

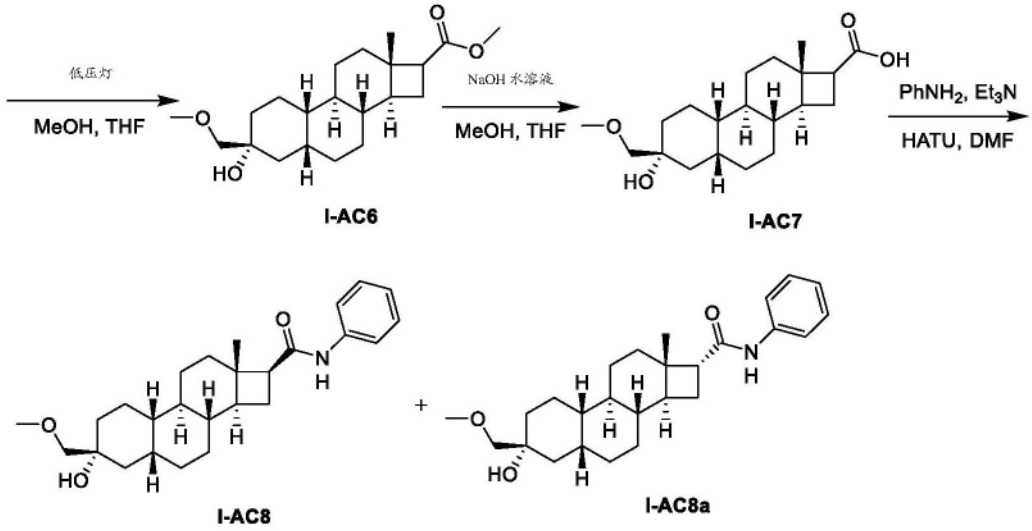
[2154] I-AB1a:

[2155] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.95(dd,J=8.4,10.8Hz,1H),3.73(dd,J=7.2,10.8Hz,1H),2.15-1.95(m,2H),1.85-1.70(m,4H),1.65-1.45(m,4H),1.45-1.15(m,16H),1.15-1.00(m,4H).

[2156] 实施例I-113和I-113a:(1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基-N-苯基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-甲酰胺(I-AC8)&(1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基-N-苯基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-甲酰胺(I-AC8a)的合成



[2157]



[2158] I-AC2的合成

[2159] 在0℃下,向Me_3SI(10.3g,50.9mmol)在DMSO(60mL)和THF(30mL)中的溶液中加入

NaH(2.03g,50.9mmol,60％在矿物油中),在0℃下,在N_2下,将该混合物搅拌1小时。在0℃下,向I-AC1(CAS#5696-51-5)(10.0g,36.4mmol,在专利'US5925630,1999,A1中报道)的DMSO(30mL)溶液中加入该混合物。然后将该混合物于15℃搅拌6小时。将该反应用水(80mL)处理。将该混合物用EtOAc(2x80mL)萃取。将合并的有机相用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩,得到I-AC2(13g,36.4mmol),为固体。将残余物直接用于下一步。

[2160] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 2.63-2.53(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.27-2.02(m,3H),1.96-1.44(m,10H),1.43-1.22(m,6H),1.19-0.90(m,3H),0.88-8.84(m,3H).

[2161] I-AC3的合成

[2162] 在20℃下,向I-AC2(13g,36.4mmol)在无水MeOH(200mL)中的混合物中加入NaOMe(12.1g,224mmol)。将该反应混合物于65℃搅拌12小时。将该混合物倒入到水(300mL)中。将该反应混合物浓缩以除去大部分溶剂,并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(15～25％EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AC3(5.6g,17.4mmol,48.2％),为固体。

[2163] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δH＝3.43-3.32(m,5H),2.63(s,1H),2.46-2.36(m,1H),2.14-2.03(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.85-1.71(m,5H),1.65-1.30(m,10H),1.26-1.17(m,4H),1.12-0.99(m,1H),0.84(s,3H).

[2164] I-AC4的合成

[2165] 在N_2下,向t-BuOK(15.5g,139mmol)在t-BuOH(200mL)中的混合物中加入I-AC3(5.6g,17.4mmol)和亚硝酸异戊酯(8.15g,69.6mmol)。将该混合物于30℃搅拌2小时。向该混合物中加入NH_4Cl(100mL,饱和的)。将该混合物用EtOAc(2x200mL)萃取。将有机层用水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并将残余物用PE(30mL)研磨,得到I-AC4(4.8g,78.9％),为固体。

[2166] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 3.48-3.43(m,5H),2.89(dd,J＝6.4,17.6Hz,1H),2.08(dd,J＝12.8,17.2Hz,1H),1.93-1.73(m,5H),1.72-1.58(m,3H),1.57-1.30(m,9H),1.28-1.04(m,4H),0.95-0.91(m,3H).

[2167] I-AC5的合成

[2168] 向I-AC4(4.8g,13.7mmol)的MeOH(500mL)溶液中加入NaOH水溶液(50mL,5M)、NH_3(75mL,25％)。然后,在20℃下,在30分钟内向该混合物中滴加NaClO水溶液(150mL,10％)。将该混合物于20℃搅拌12小时。将该混合物浓缩以除去大部分MeOH,并向该混合物中加入NH_4Cl(400mL,饱和的)。将该混合物过滤。将该固体用水洗涤,溶于DCM(50mL)中,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过快速柱色谱法(15～40％EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AC5(2.9g,61.1％),为固体。

[2169] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H3.41-3.34(m,5H),2.840-2.785(m,1H),2.67(s,1H),2.56(t,J＝12.0Hz,1H),1.79-1.53(m,8H),1.47-1.33(m,6H),1.29-1.03(m,5H),0.95(s,3H).

[2170] I-AC6的合成

[2171] 在N_2下,在20℃下,将I-AC5(2.9g,8.37mmol)在THF(300mL)和MeOH(100mL)中的溶液使用300W低压汞灯照射16小时。将该混合物浓缩,并通过快速柱色谱法(5～25％EtOAc的

PE溶液)纯化,得到I-AC6(2.2g,75%),为油状物。

[2172] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 3.69-3.63(m,3H),3.41-3.33(m,5H),2.76-2.68(m,1H),2.19-2.07(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.83-1.51(m,8H),1.50-1.27(m,8H),1.23-1.03(m,5H),0.95(s,2H).

[2173] I-AC7的合成

[2174] 向I-AC6(0.6g,1.7mmol)的THF(4mL)溶液中加入MeOH(4mL)和NaOH水溶液(4mL,5M)。将该混合物于15℃搅拌20小时。将该混合物真空浓缩以除去大多数有机溶剂,向该混合物中加入HCl水溶液(13mL,2M)。将该混合物过滤,并将滤饼合并,得到I-AC7(450mg,78.2%),为固体。

[2175] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 3.45-3.35(m,5H),2.82-2.73(m,1H),2.17-2.05(m,1H),2.03-1.97(m,1H),1.90-1.54(m,8H),1.53-1.28(m,8H),1.23-1.09(m,1H),1.24-1.07(m,5H),1.03(s,2H).

[2176] I-AC8&I-AC8a的合成

[2177] 向I-AC7(200mg,0.60mmol)的DCM(2mL)溶液中加入苯胺(109mg,1.18mmol)、TEA(300mg,3.0mmol)和HATU(448mg,1.18mmol)。将该混合物于30℃搅拌16小时。将该混合物浓缩,并通过快速柱色谱法(15~40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到135mg的固体I-AC8和30mg的油状I-AC8a。

[2178] 将I-AC8(135mg)通过制备型HPLC(仪器:FF;柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um;条件:水(0.05%HCl)-ACN;开始B:55;结束B:85;梯度时间(min):9;100%B保持时间(min):2;流速(ml/min):25)纯化,并冻干,得到I-AC8(42mg,16%),为固体。C16的构型由NOE(H18与H_a15相关,H16与H_b15相关)确定。

[2179] 将该I-AC8a(35mg)通过制备型HPLC(仪器:FF;柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um;条件:水(0.05%HCl)-ACN;开始B:55;结束B:85;梯度时间(min):9;100%B保持时间(min):1;流速(ml/min):25)纯化,并冻干,得到I-AC8a(5mg,2%),为固体。C16的构型由NOE(H18与H16相关)确定。

[2180] I-AC8:

[2181] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 7.50(d,J=7.2Hz,2H),7.30(t,J=7.2Hz,2H),7.12-7.03(m,1H),6.97(s,1H),3.45-3.35(m,5H),2.83-2.73(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.83-1.72(m,4H),1.70-1.56(m,4H),1.52

[2182] -1.32(m,8H),1.30-1.13(m,4H),1.05(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{38}NO_3[M+H]^+$计算值412,实测值412.

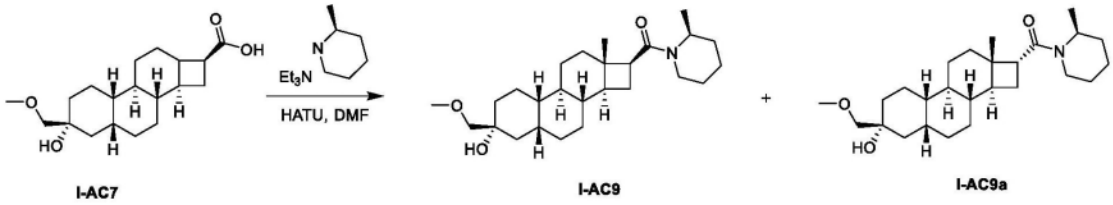
[2183] I-AC8a:

[2184] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 7.54(d,J=7.6Hz,2H),7.32(t,J=8.0Hz,2H),7.09(t,J=7.2Hz,1H),6.94(s,1H),3.40-3.36(m,5H),2.74(d,J=6.4Hz,1H),2.32(t,J=8.0Hz,1H),2.21-2.08(m,2H),1.80-1.61(m,7H),1.53-1.38(m,7H),1.30-1.15(m,8H);MS ESI $C_{26}H_{38}NO_3[M+H]^+$计算值412,实测值412.

[2185] 实施例I-114和I-114a:((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)((S)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮(I-AC9)&((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢环丁二

烯并[a]菲-1-基)((S)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮(I-AC9a)的合成

[2186] 按照实施例I-113中的步骤,并使用酸I-AC7,使用(2S)-2-甲基哌啶代替苯胺,制备产物I-AC9和I-AC9a。

[2187] 

I-AC7 I-AC9 I-AC9a

[2188] I-AC9:

[2189] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ_H 4.92-4.23(m,1H),3.61-3.40(m,1H),3.35-3.27(m,5H),3.22-2.91(m,1H),2.90-2.83(m,1H),2.18-2.07(m,1H),1.82-1.45(m,16H),1.41-1.31(m,5H),1.24-1.04(m,9H),0.89(s,3H);MS ESI $C_{26}H_{44}NO_3$[M+H]$^+$计算值418,实测值418.

[2190] I-AC9a:

[2191] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ_H 3.41-3.32(m,5H),2.87-2.73(m,1H),2.46-2.31(m,1H),2.11-1.89(m,5H),1.80-1.49(m,12H),1.49-1.31(m,8H),1.30-0.99(m,11H);MS ESI $C_{26}H_{44}NO_3$[M+H]$^+$计算值418,实测值418.

[2192] 实施例I-115和I-115a:1-((1S,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AD8)&1-((1R,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AD8a)的合成

[2193] 按照实施例I-101&I-102中的步骤,并使用非对映异构体酮(CAS#5696-58-2),制备产物I-AD8和I-AD8a。

[2194] I-AD8:

[2195] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.80(dd,J=5.6,9.2Hz,1H),2.17-2.04(m,1H),2.01(s,3H),1.88-1.60(m,7H),1.55-1.50(m,2H),1.48-1.30(m,3H),1.29-1.17(m,6H),1.14-0.94(m,4H),0.90(s,3H),0.86-0.67(m,2H);MS ESI $C_{20}H_{33}O_2$[M+H]$^+$计算值305,实测值305.

[2196] I-AD8a:

[2197] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.94(d,J=6.0Hz,1H),2.26-2.18(m,1H),2.06(s,3H),1.91-1.82(m,1H),1.79-1.70(m,2H),1.69-1.60(m,2H),1.56-1.47(m,4H),1.44-1.37(m,1H),1.34-1.16(m,11H),1.12-1.02(m,2H),1.01-0.93(m,2H),0.81-0.62(m,2H);MS ESI $C_{20}H_{33}O_2$[M+H]$^+$计算值305,实测值305.

[2198] 实施例I-116和I-116a:1-(2-((1S,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-AD10)和1-(2-((1R,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-AD10a)的合成

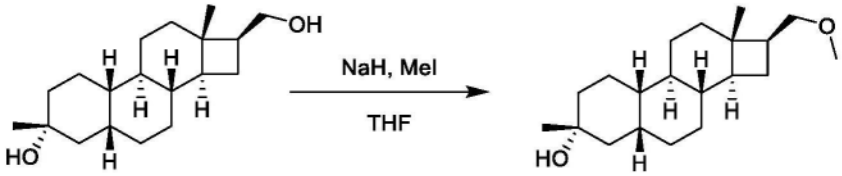
[2199] 按照实施例I-104中的步骤,并使用非对映异构体酮,制备下列实施例。

[2200]

实施例	酮	芳基NH	化合物名称	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)	MS ESI
I-116	1-((1S,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮 (I-AD8)	4-氰基吡唑	1-(2-((1S,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-AD10)	δ_H7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.91 (dd, *J*=6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 6H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.42-1.17 (m, 8H), 1.15-1.93 (m, 8H), 0.89-0.66 (m, 2H).	$C_{24}H_{32}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 计算值378，实测值378
I-116a	1-((1R,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮 (I-AD8a)	4-氰基吡唑	1-(2-((1R,2aS,2bR,4aS,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (I-AD10a)	δ_H7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.96-4.79 (m, 2H), 2.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.35-1.15 (m, 11H), 1.12-0.92 (m, 4H), 0.82-0.63 (m, 2H).	$C_{24}H_{32}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 计算值378，实测值378

[2201] 实施例I-117：(1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-1-(甲氧基甲基)-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-6-醇的合成

[2202]



I-AB1 I-117

[2203] 在0℃下，向I-AB1(200mg,0.7mmol)的THF(5mL)溶液中加入NaH(81.8mg,2.1mmol)(60％在矿物油中)，将该混合物在25℃下搅拌30分钟，然后在0℃下加入CH_3I(106mg,0.8mmoL)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物用H_20(10mL)淬灭，并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10～30％EtOAc的PE溶液)纯化，得到实施例I-117(58mg,27.7％)，为固体。

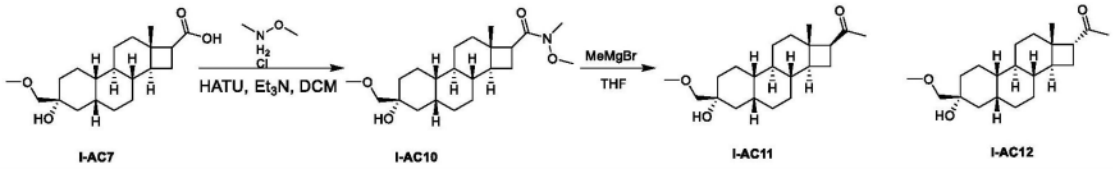
[2204] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H.3.44-3.37(m,1H),3.32-3.23(m,4H),2.17-2.07(m,1H),1.92-1.76(m,4H),1.66-1.57(m,3H),1.54-1.31(m,10H),1.29-1.05(m,8H),0.94(s,3H);MS ESI$C_{20}H_{29}$[M+H-H_2O-OCH_3]$^+$计算值257,实测值257.

[2205] 实施例I-118:(1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-1-(甲氧基甲基)-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-6-醇的合成

[2206] 按照实施例I-117中的步骤,并使用非对映异构体醇(I-AB1a),制备实施例I-118。

[2207] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.70-3.60(m,1H),3.53-3.46(m,1H),3.35(s,3H),2.14(q,J=7.6Hz,1H),2.04-1.95(m,1H),1.88-1.71(m,4H),1.66-1.59(m,2H),1.56-1.47(m,2H),1.46-1.31(m,8H),1.30-1.15(m,7H),1.12-1.09(m,4H);MS ESI C20H29[M+H-H2O-OCH3]+计算值257,实测值257.

[2208] 实施例I-119&I-120:1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AC11)&1-((1R,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)乙-1-酮(I-AC12)的合成

[2209] 

I-AC7 I-AC10 I-AC11 I-AC12

[2210] I-AC10的合成

[2211] 在20℃下,在N_2下,向I-AC7(1.2g,3.56mmol)和甲氧基(甲基)胺盐酸盐(694mg,7.12mmol)的DCM(10mL)溶液中加入HATU(2.70g,7.12mmol)和DIEA(2.15g,21.3mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该混合物浓缩,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-AC10(1.3g),为固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.65(s,3H),3.41-3.36(m,5H),3.15(s,3H),2.99-2.86(m,1H),2.81(s,3H),2.31-2.13(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.95-1.35(m,11H),1.23-1.05(m,5H),0.93(s,3H).

[2212] I-AC11&I-AC12的合成

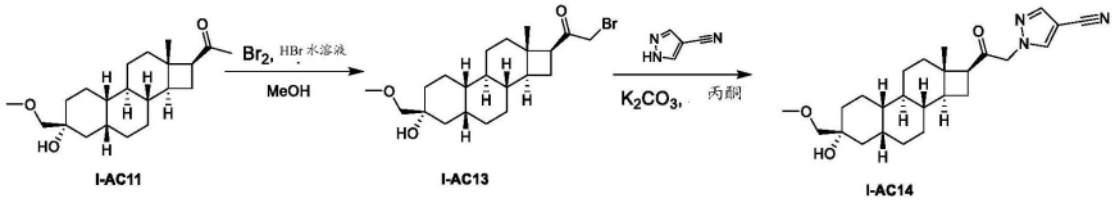
[2213] 在0℃下,向I-AC10(1.3g,3.42mmol)的THF(15mL)溶液中加入MeMgBr(5.70mL,17.1mmol,3M)。于0℃搅拌2小时后,将该混合物用NH_4Cl(20mL,饱和的)淬灭,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过快速柱色谱法(0~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的I-AC11(500mg,56%)和油状的I-AC12(180mg,20%)。

[2214] I-AC11:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.47-3.31(m,5H),2.89-2.76(m,1H),2.61(s,1H),2.17-2.03(m,1H),2.01(s,3H),1.90-1.72(m,5H),1.70-1.58(m,3H),1.55-1.31(m,8H),1.28-1.09(m,4H),0.89(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{21}H_{34}O_3$[M-H_2O+H]$^+$计算值317.2,实测值317.2.

[2215] I-AC12:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.44-3.31(m,5H),2.98-2.89(m,1H),2.48(s,1H),2.29-2.17(m,1H),2.06(s,3H),1.92-1.58(m,7H),1.55-1.29(m,9H),1.26(s,3H),1.23-1.09(m,4H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{31}O$[M-H_2O+H]$^+$计算值317.2,实测值

317.2.

[2216] 实施例I-121:1-(2-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-AC14)的合成

[2217] 

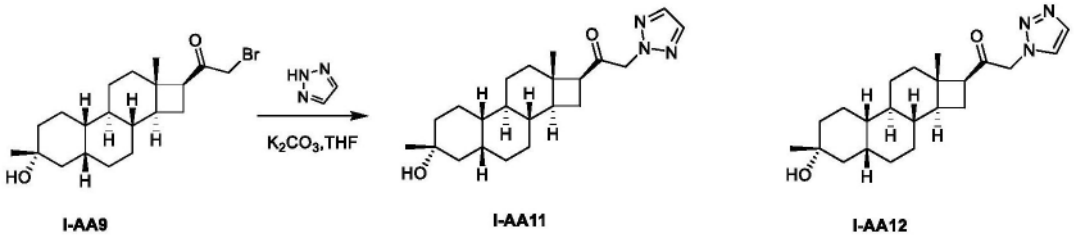
[2218] I-AC13的合成

[2219] 在20℃下,向I-AC11(200mg,0.60mmol)的MeOH(3mL)溶液中加入HBr(0.01mL,0.18mmol,40%的水溶液)和Br_2(95.6mg,0.60mmol)。于20℃搅拌2小时后,将该混合物倒入到$Na_2S_2O_3$(10mL,饱和的)中,并用EtOAc(10mL)萃取。将该有机溶液分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-AC13(340mg),为固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.85-3.70(m,2H),3.41-3.36(m,5H),3.13(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),2.24-2.14(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.84-1.58(m,10H),1.49-1.31(m,7H),1.21-1.10(m,3H),0.90(s,3H).

[2220] I-AC14的合成

[2221] 向I-AC13(340mg,0.82mmol)的丙酮(3mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(114mg,1.23mmol)和K_2CO_3(339mg,2.46mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(20~50%EtOAc的PE溶液)纯化并冻干,得到I-AC14(44.6mg,22%),为固体。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.84(s,2H),3.41-3.36(m,5H),2.92(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),2.62(brs,1H),2.30-2.17(m,1H),1.97-1.85(m,1H),1.81-1.73(m,4H),1.71-1.58(m,4H),1.49-1.31(m,7H),1.26-1.11(m,4H),0.95(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{31}O[M+Na]^+$计算值448.3,实测值448.3.

[2222] 实施例I-122&I-123:1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙-1-酮(I-AA11)&1-((1S,2aS,2bR,4aR,6R,8aS,8bR,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢环丁二烯并[a]菲-1-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙-1-酮(I-AA12)的合成

[2223] 

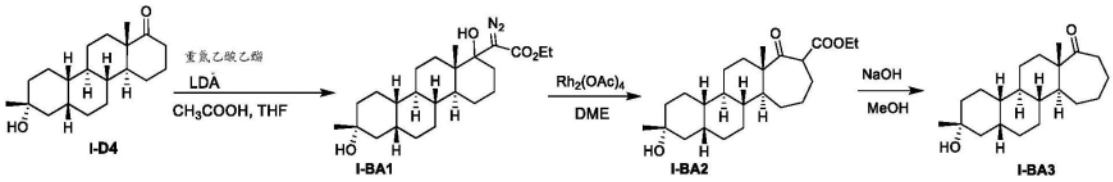
[2224] 向I-AA9(100mg,0.3mmol)的THF(3mL)溶液中加入2H-1,2,3-三唑(36mg,0.5mmol)和K_2CO_3(107mg,0.8mmol)。于25℃搅拌12小时后,向该混合物中加入水(40mL),并用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物(70mg)通过快速柱色谱法(30~80%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-AA11(5mg)和I-AA12(13mg)。

[2225] I-AA11:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.68(s,2H),5.19-5.03(m,2H),2.90-2.82(m,

1H),2.28-2.17(m,1H),1.88-1.75(m,5H),1.68-1.60(m,3H),1.53-1.44(m,4H),1.42-1.36(m,5H),1.25(s,4H),1.23-1.04(m,3H),0.99(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{32}N_3O$[M+H-H_2O]+计算值354.2,实测值354.2.

[2226] I-AA12:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.76(s,1H),7.64(s,1H),5.09(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.95-1.87(m,1H),1.88-1.74(m,4H),1.68-1.60(m,5H),1.45-1.34(m,6H),1.31-1.18(m,8H),0.95(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{34}N_3O_2$[M+H]+计算值372.3,实测值372.3.

[2227] 实施例I-201:(2R,4aS,4bR,6aS,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-7H-环庚三烯并[a]菲-7-酮(I-BA3)的合成

[2228] 

[2229] I-BA1的合成

[2230] 在-78℃下,将冷却的(-78℃)二异丙基氨基锂溶液(通过将正丁基锂的己烷溶液(3.0mL,2.5M,7.5mmol)添加到二异丙胺(1.1mL,0.72g/mL,7.9mmol)的THF(5.0mL)溶液中制备)加入到搅拌下的I-D4(400mg,1.3mmol)和重氮乙酸乙酯(896mg,7.9mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中。将该混合物于-78℃搅拌1小时。然后在-78℃下将乙酸(471mg,9.9mmol)的THF(5.0mL)溶液加入到该反应混合物中,然后将该混合物温热至10℃,并搅拌16小时。将水(50mL)加入到该反应混合物中。将该水溶液用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发,得到产物,为油状物,并然后通过combi flash(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA1(420mg,77%),为固体。

[2231] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.25-4.18(m,2H),1.95-1.59(m,15H),1.51-1.29(m,15H),1.25(s,3H),0.87(s,3H).

[2232] I-BA2的合成

[2233] 在10℃下,向I-BA1(420mg,1.0mmol)的DME(5.0mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(50mg)。将该反应混合物在10℃下搅拌2小时。将该反应混合物浓缩以得到I-BA2(400mg),为油状物。

[2234] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 13.60(s,1H),4.25-4.18(m,2H),2.55-2.50(m,1H),2.29-2.11(m,2H),1.99-1.85(m,3H),1.83-1.50(m,16H),1.48-1.35(m,3H),1.34-1.20(m,3H),1.18(s,3H),1.12-0.85(m,4H).

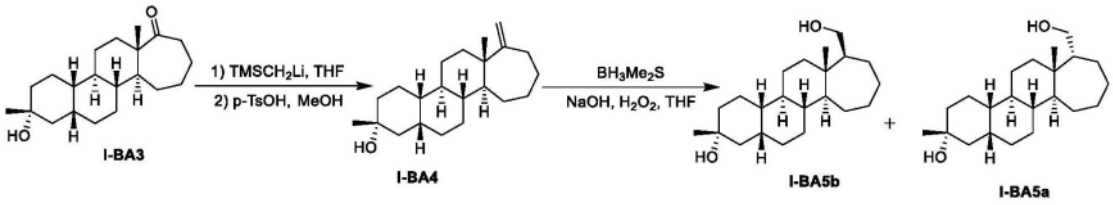
[2235] I-BA3的合成

[2236] 在10℃下,向I-BA2(100mg,0.3mmol)在MeOH(5mL)和水(1mL)中的溶液中加入NaOH(101mg,2.6mmol)。将该反应混合物于70℃搅拌18小时。将该反应混合物加入到饱和的盐水(50mL)中,并将该水层用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层用HCl(100mL,1N)、饱和的$NaHCO_3$(100mL)、饱和的盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BA3(15mg,18%),为固体。

[2237] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.05-2.95(m,1H),2.31-2.22(m,1H),1.90-1.58(m,11H),1.51-1.29(m,12H),1.27(s,3H),1.13-1.04(m,2H),1.04(s,3H),1.00-0.93(m,1H);

MS ESI $C_{21}H_{33}O[M+H-H_2O]^+$计算值301,实测值301.

[2238] 实施例I-202和I-202a:(2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-7-(羟基甲基)-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2-醇(I-BA5a)&(2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-7-(羟基甲基)-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2-醇(I-BA5b)的合成

[2239] 

[2240] I-BA4的合成

[2241] 在-40℃下,向$TMSCH_2Li$(39.8mL,22.3mmol,0.56M)的THF(20mL)溶液中加入I-BA3(1.4g,4.3mmol)的THF(40mL)溶液。将该反应混合物于30℃搅拌16小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(100mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于MeOH(20mL)中。将P-TsOH(200mg)加入到该溶液中。将该反应混合物搅拌10分钟。将饱和的$NaHCO_3$(50mL)加入到该混合物中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的NH_4Cl(100mL)、饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA4(650mg),并回收原料(360mg),为油状物。

[2242] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.81(s,1H),4.74(s,1H),2.49-2.35(m,1H),2.25-2.11(m,1H),1.95-1.65(m,8H),1.51-1.31(m,6H),1.27(s,3H),1.07(s,3H),1.05-0.80(m,12H).

[2243] I-BA5a&I-BA5b的合成

[2244] 在0℃下,向I-BA4(650mg,2.1mmol)的THF(10mL)溶液中加入BH_3Me_2S(1.0mL,10M,10.0mmol)。将该反应混合物于10℃搅拌4小时。将乙醇(938mg,20.4mmol)加入到该反应混合物中。在0℃下,向该混合物中加入NaOH水溶液(5.00mL,5M,25.0mmol),随后加入H_2O_2(2.31g,30%,20.4mmol)。将该混合物于70℃搅拌1小时。将该混合物冷却至15℃,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BA5(700mg),为油状物。将该物质通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA5a(123mg)和I-BA5b(230mg),为固体。

[2245] I-BA5b:

[2246] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.86(dd,J=2.8,10.8Hz,1H),3.28(t,J=9.2Hz,1H),2.00-1.65(m,9H),1.50-1.28(m,13H),1.26(s,3H),1.16-0.75(m,8H),0.72(s,3H);MS ESI $C_{22}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值317,实测值317.

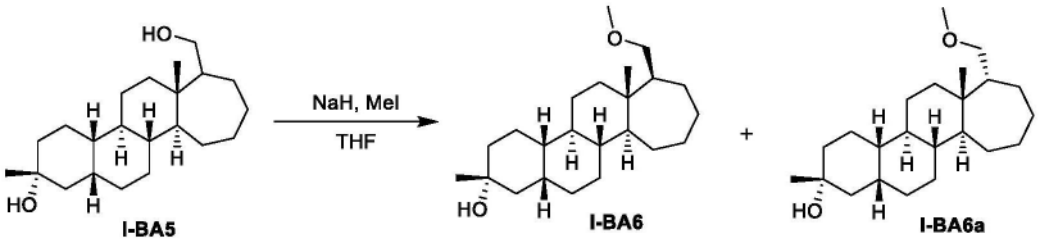
[2247] 该结构由NOE确认。

[2248] I-BA5a:

[2249] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.76(dd,J=3.2,10.0Hz,1H),3.30(t,J=10.0Hz,1H),2.00-1.60(m,12H),1.50-1.28(m,8H),1.26(s,3H),1.23-0.95(m,10H),0.93(s,3H);MS ESI $C_{22}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值317,实测值317.

[2250] 该结构由NOE确认。

[2251] 实施例I-203和I-203a:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-7-(甲氧基甲基)-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2-醇(I-BA6)&(2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-7-(甲氧基甲基)-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2-醇(I-BA6a)的合成

[2252] 

[2253] 在0℃下,向I-BA5(300mg)的THF(5mL)溶液中加入NaH(72mg,60%,1.8mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。然后在20℃下将MeI(254mg,1.8mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(50mL)中。将该水层用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA6a(9mg)和I-BA6(17mg),都为固体。

[2254] I-BA6a的结构由NOE确定。

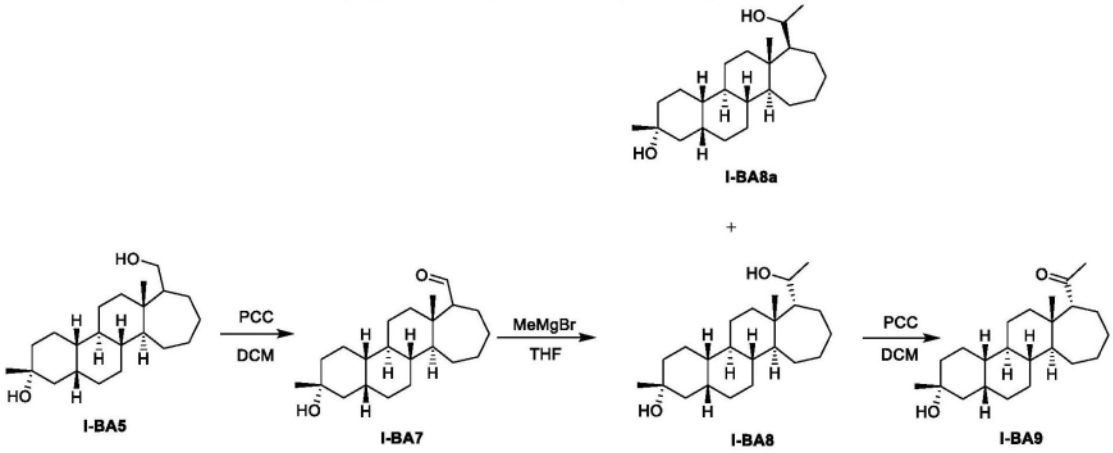
[2255] I-BA6a:

[2256] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.46-3.40(m,1H),3.33(s,3H),3.02(t,J=8.0Hz,1H),1.91-1.61(m,9H),1.51-1.28(m,9H),1.27(s,3H),1.25-0.95(m,10H),0.92(s,3H),0.90-0.80(m,1H);MS ESI $C_{23}H_{39}O[M+H-H_2O]^+$计算值331,实测值331.

[2257] I-BA6:

[2258] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.52(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),3.30(s,3H),3.00(t,J=8.0Hz,1H),1.91-1.61(m,8H),1.51-1.28(m,13H),1.27(s,3H),1.25-0.95(m,8H),0.71(s,3H);MS ESI $C_{23}H_{39}O[M+H-H_2O]^+$计算值331,实测值331.

[2259] 实施例I-204:1-((2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)乙-1-酮(I-BA9)的合成

[2260] 

[2261] I-BA7的合成

[2262] 在20℃下,向I-BA5(400mg,1.2mmol)的DCM(5mL)溶液中加入硅胶(1g)和PCC

(511mg,2.4mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩以得到I-BA7(500mg),为油状物,将其直接用于下一步。

[2263] I-BA8和I-BA8a的合成

[2264] 在0℃下,向I-BA7(1.5g)的THF(10mL)溶液中加入MeMgBr(7.5mL,22.5mmol,3M的Et_2O溶液)。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(50mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA8a(300mg)和I-BA8(300mg),为固体。

[2265] I-BA8a:

[2266] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.27-4.25(m,1H),2.00-1.60(m,7H),1.50-1.28(m,14H),1.26(s,3H),1.17(d,J=6.4Hz,3H),1.08-0.92(m,4H),0.90(s,3H),0.88-0.75(m,5H).

[2267] I-BA8:

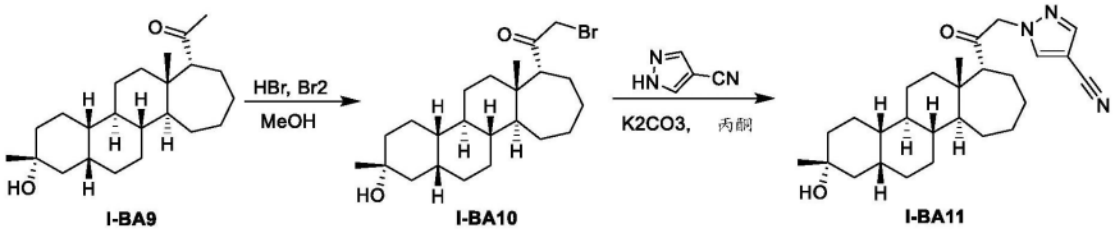
[2268] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.18-4.12(m,1H),2.00-1.60(m,11H),1.50-1.28(m,9H),1.26(s,3H),1.18(d,J=6.8Hz,3H),1.15-0.88(m,10H),0.85(s,3H).

[2269] I-BA9的合成

[2270] 在20℃下,向I-BA8(100mg,0.2mmol)的DCM(5mL)溶液中加入硅胶(200mg)和PCC(123mg,0.6mmol)。将该反应混合物搅拌2小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA9(50mg),为固体。

[2271] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.43(d,J=9.6Hz,1H),2.10(s,3H),1.95-1.60(m,9H),1.50-1.28(m,8H),1.26(s,3H),1.24-1.07(m,6H),1.05(s,3H),1.03-0.80(m,5H).

[2272] 实施例I-204a:1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-BA11)

[2273] 

[2274] I-BA10的合成

[2275] 在15℃下,向I-BA9(30mg,0.1mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(2mg,24.7μmol)和Br_2(15mg,0.1mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌1小时。将该混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BA10(20mg),为油状物。

[2276] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.00-3.92(m,2H),2.80(d,J=9.2Hz,1H),1.95-1.60(m,12H),1.50-1.28(m,12H),1.26(s,3H),1.24-1.08(m,2H),1.06(s,3H),1.04-0.90(m,2H).

[2277] I-BA11的合成

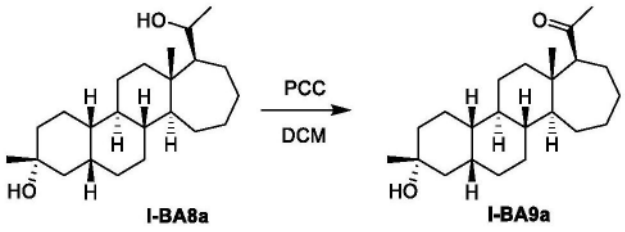
[2278] 在15℃下,向I-BA10(20mg,0.047mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入K_2CO_3(13mg,

0.1mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(9mg,0.1mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA11(10.3mg,50%),为固体。

[2279] 该结构由NOE确认。

[2280] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.10-4.90(m,2H),2.60(d,J=8.8Hz,1H),2.00-1.58(m,12H),1.51-1.28(m,11H),1.26(s,3H),1.24-1.12(m,2H),1.10(s,3H),1.08-0.85(m,3H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.

[2281] 实施例I-205a:1-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)乙-1-酮(I-BA9a)的合成

[2282] 

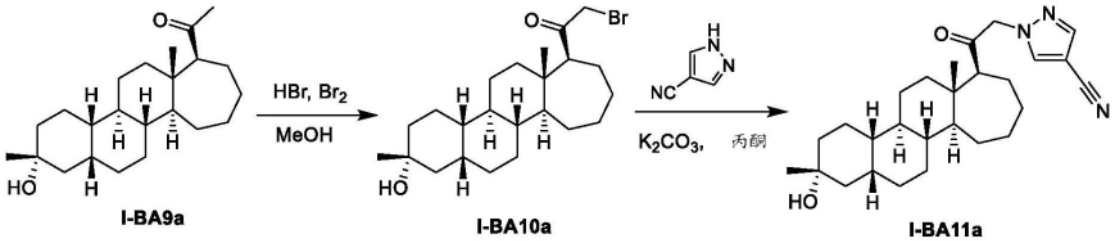
I-BA8a I-BA9a

[2283] 在20℃下,向I-BA8a(150mg,0.4mmol)的DCM(10mL)溶液中加入硅胶(200mg)和PCC(185mg,0.8mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌1小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x20mL)洗涤。将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA9a(100mg,67%),为固体。

[2284] 该结构由NOE确认。

[2285] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.40(d,J=10Hz,1H),2.14(s,3H),1.95-1.60(m,10H),1.50-1.28(m,9H),1.26(s,3H),1.24-1.07(m,2H),1.00(s,3H),0.98-0.80(m,7H);MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值329,实测值329.

[2286] 实施例I-205:1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-BA11a)的合成

[2287] 

I-BA9a I-BA10a I-BA11a

[2288] I-BA10a的合成

[2289] 在15℃下,向I-BA9a(40mg,0.1mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(10mg,0.049mmol,40%)和Br_2(20mg,0.1mmol)。将该反应混合物搅拌1小时,得到油状物。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BA10a(50mg),为油状物,将其直接用于下一步。

[2290] I-BA11a的合成

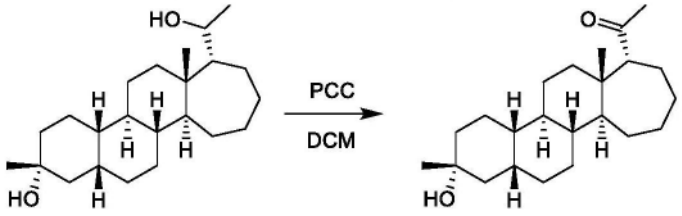
[2291] 在15℃下,向I-BA10a(50mg,0.2mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(33mg,0.2mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(22mg,0.2mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌2小时。将该反

应混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x20mL)洗涤。将该母液浓缩,并通过快速柱色谱法(0-40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA11a(10mg,19%),为固体。

[2292] 该结构由NOE确认。

[2293] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.82(s,2H),4.99(s,2H),2.41(d,J=11.6Hz,1H),2.00-1.58(m,12H),1.51-1.28(m,10H),1.26(s,3H),1.24-1.12(m,2H),1.03(s,3H),1.00-0.85(m,4H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.

[2294] 实施例I-206:1-((2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)乙-1-酮(I-BA9)的合成

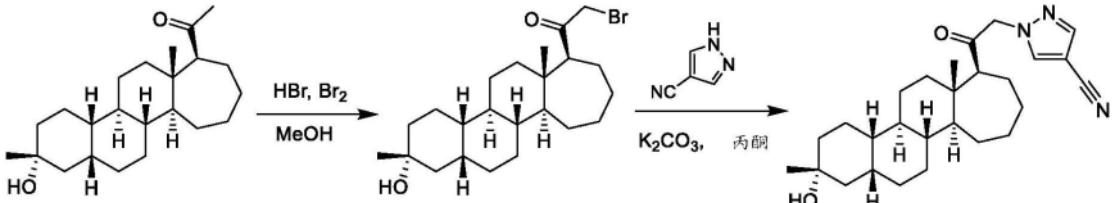
[2295] 

I-BA8 I-BA9

[2296] 在20℃下,向I-BA8(100mg,0.2mmol)的DCM(5mL)溶液中加入硅胶(200mg)和PCC(123mg,0.6mmol)。将该反应混合物搅拌2小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA9(50mg),为固体。

[2297] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.43(d,J=9.6Hz,1H),2.10(s,3H),1.95-1.60(m,9H),1.50-1.28(m,8H),1.26(s,3H),1.24-1.07(m,6H),1.05(s,3H),1.03-0.80(m,5H).

[2298] 实施例I-207:1-(2-((2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-BA11a)的合成

[2299] 

I-BA9a I-BA10a I-BA11a

[2300] I-BA10a的合成

[2301] 在15℃下,向I-BA9a(40mg,0.1mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(10mg,0.049mmol,40%)和Br_2(20mg,0.1mmol)。将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BA10a(50mg),为油状物,将其直接用于下一步。

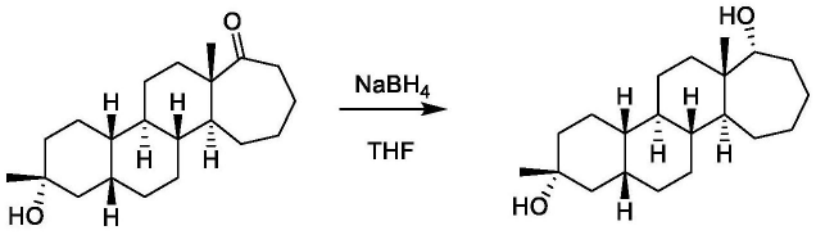
[2302] I-BA11a的合成

[2303] 在15℃下,向I-BA10a(50mg,0.2mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(33mg,0.2mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(22mg,0.2mmol)。在15℃下,将该反应混合物搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x20mL)洗涤。将该母液浓缩,并通过快速柱色谱法(0-40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA11a(10mg,19%),为固体。

[2304] 该结构由NOE确认。

[2305] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.82(s,2H),4.99(s,2H),2.41(d,J=11.6Hz,1H),2.00-1.58(m,12H),1.51-1.28(m,10H),1.26(s,3H),1.24-1.12(m,2H),1.03(s,3H),1.00-0.85(m,4H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.

[2306] 实施例I-208:(2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2,7-二醇(I-BA12)的合成

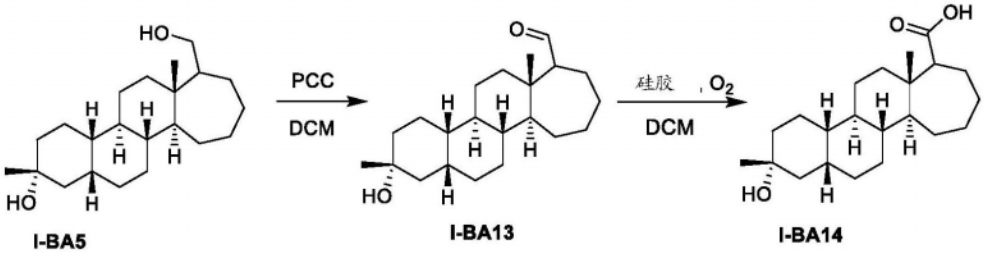
[2307] 

I-BA3 I-BA12

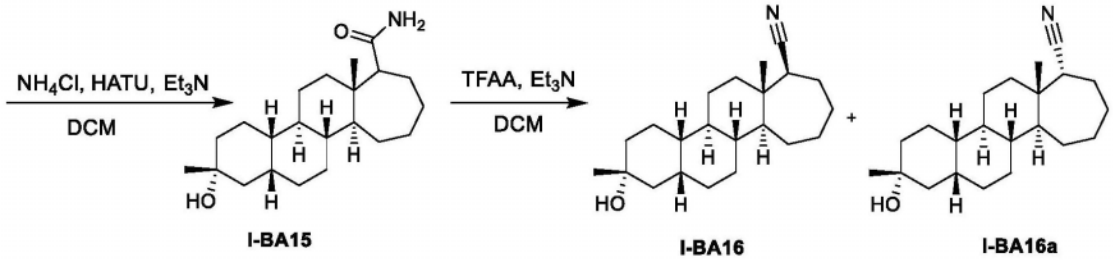
[2308] 在15℃下,向I-BA3(200mg,0.6mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入$NaBH_4$(28.6mg,0.8mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌1小时。将饱和的NH_4Cl(10mL)加入到该反应混合物中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA12(190mg,95%),为固体。

[2309] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.50-3.45(m,1H),1.94-1.65(m,9H),1.56-1.17(m,18H),1.15-0.82(m,8H);MS ESI $C_{21}H_{33}[M+H-H_2O-H_2O]^+$计算值285,实测值285。该结构由NOE确认。

[2310] 实施例I-209:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-甲腈(I-BA16)&(2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-甲腈(I-16a)的合成



I-BA5 I-BA13 I-BA14

[2311] 

I-BA15 I-BA16 I-BA16a

[2312] I-BA13的合成

[2313] 在20℃下,向I-BA5(1.6g,4.8mmol)的DCM(20mL)溶液中加入硅胶(4g)和PCC(2.05g,9.6mmol)。将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩以得到I-BA13(2g),为固体,将其无需进一步纯化而直接用于

下一步。

[2314] I-BA14的合成

[2315] 向I-BA13(2g)的DCM(20mL)溶液中加入硅胶(5g)。将该反应混合物于50℃浓缩10分钟,得到产物。将残余物通过快速柱色谱法(0-50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到回收的I-BA13(120mg)和I-BA14(800mg),都为固体。

[2316] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.46-2.40(m,0.5H),2.26(dd,J=4.0,12.0Hz,0.5H),2.00-1.60(m,12H),1.53-1.40(m,11H),1.38-1.26(m,4H),1.24-1.15(m,2H),1.14-1.10(m,1H),1.08-0.95(m,2H),0.93-0.80(m,3H).

[2317] I-BA15的合成

[2318] 在20℃下,向I-BA14(400mg,1.1mmol)的DCM(10mL)溶液中加入HATU(649mg,1.7mmol)和Et_3N(575mg,5.7mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌30分钟。将NH_4Cl(97.3mg,1.8mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物加入到水(100mL)中。将该水层用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-60%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA15(200mg,51%),为固体。

[2319] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.46-5.31(m,2H),2.24(d,J=9.2Hz,1H),1.95-1.59(m,12H),1.50-1.10(m,14H),1.08(s,3H),1.07-0.80(m,5H).

[2320] I-BA16和I-BA16a的合成

[2321] 在0℃下,向I-BA15(80mg,0.2mmol)的DCM(5mL)溶液中加入Et_3N(139mg,1.4mmol)和TFAA(144mg,0.7mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌2小时。将该混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(50mL)中。将该水层用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA16(50mg)和I-BA16a(7mg),都为固体。

[2322] 将I-BA16(50mg)通过制备型HPLC(柱:Xbridge 150*30mm*10μm,条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN,开始B:55,结束B:85,梯度时间(min):7,100%B保持时间(min):1,流速(mL/min):25)纯化,得到I-BA16(4mg),为固体。

[2323] I-BA16:

[2324] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.27(dd,J=2.8,11.2Hz,1H),2.03-1.60(m,12H),1.51-1.28(m,10H),1.27(s,3H),1.24-1.05(m,2H),1.02(s,3H),1.00-0.80(m,4H).

[2325] 该结构由NOE确认。

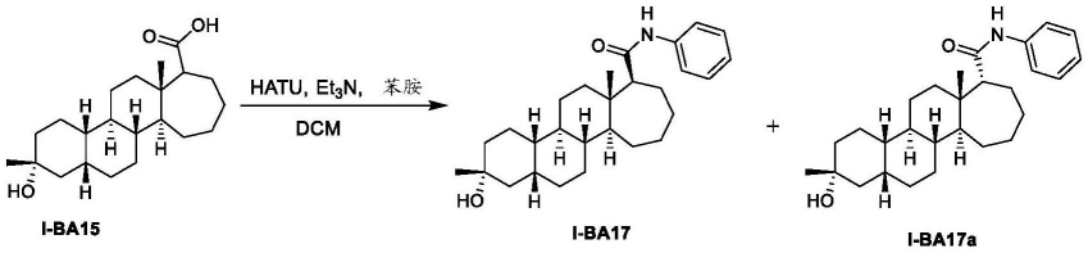
[2326] LC-ELSD/MS Rt=1.085min,在2.0分钟色谱中,30-90AB_2min_E.(流动相:1.5mL/4L TFA的水溶液(溶剂A)和0.75mL/4L TFA的乙腈溶液(溶剂B),使用洗脱梯度30%-90%(溶剂B),经0.9分钟,并在90%下保持0.6分钟,流速为1.2mL/min;柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;波长:UV 220nm;柱温:50℃;MS离子化:ESI;检测器:PDA&ELSD),纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{34}N[M+H-H_2O]^+$计算值312,实测值312.

[2327] I-BA16a:

[2328] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.58-2.52(m,1H),2.00-1.60(m,14H),1.51-1.28(m,10H),1.26(s,3H),1.24-0.98(m,4H),0.96(s,3H);MS ESI $C_{22}H_{34}N[M+H-H_2O]^+$计算值312,实测值312

[2329] 该结构由NOE确认。

[2330] 实施例I-210和I-210a:(2R,4aS,4bR,6aS,7S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基-N-苯基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-甲酰胺(I-BA17)&(2R,4aS,4bR,6aS,7R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基-N-苯基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-7-甲酰胺(I-BA17a)的合成

[2331] 

[2332] 在20℃下,向I-BA15(200mg,0.6mmol)的DCM(10mL)溶液中加入HATU(327mg,0.9mmol)和Et_3N(289mg,2.9mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌30分钟。将苯胺(85.4mg,0.9mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物在20℃下搅拌48小时。将该反应混合物用DCM(50mL)稀释,并加入到水(100mL)中。将该水层用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过combi flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BA17和I-BA17a的混合物(200mg),为固体。将I-BA17和I-BA17a的混合物(200mg)通过SFC(柱:Phenomenex-Amylose-1(250mm*30mm,5μm),条件:0.1%NH_3H_2O EtOH,开始B:40%,结束B:40%)纯化,得到I-BA17(27mg)和I-BA17a(22mg),都为固体。

[2333] I-BA17:

[2334] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.51(d,J=7.2Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,2H),7.08(t,J=7.6Hz,1H),7.04(s,1H),2.10-1.90(m,2H),1.88-1.60(m,11H),1.51-1.28(m,9H),1.26(s,3H),1.25-1.18(m,2H),1.09(s,3H),1.07-0.80(m,5H);MS ESI $C_{28}H_{42}NO_2[M+H]^+$计算值424,实测值424

[2335] 该结构由NOE确认。

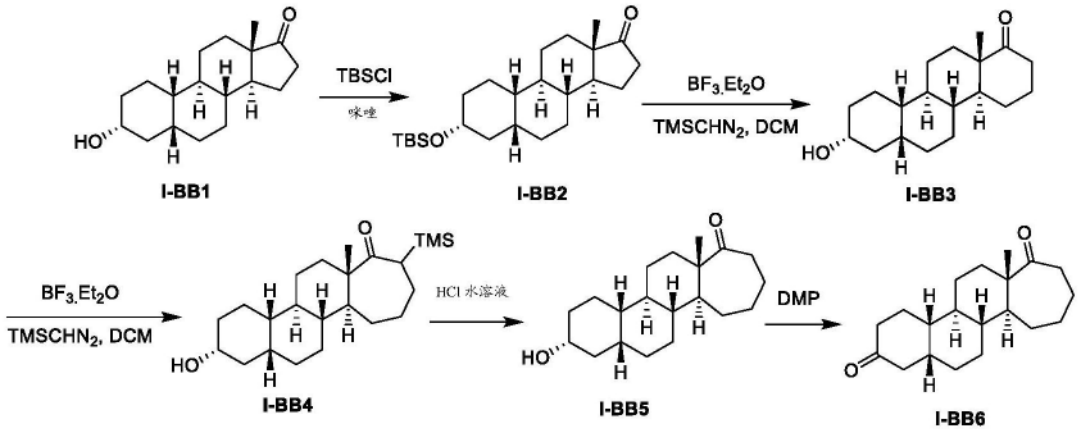
[2336] I-B17a:

[2337] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,2H),7.09(t,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),2.32(d,J=9.2Hz,1H),2.00-1.60(m,12H),1.50-1.28(m,10H),1.26(s,3H),1.24-1.15(m,2H),1.13(s,3H),1.12-0.85(m,4H);MS ESI $C_{28}H_{40}NO[M+H-H_2O]^+$计算值406,实测值406.

[2338] 该结构由NOE确认。

[2339] 实施例I-211:(4aS,4bR,6aS,11aS,11bR,13aR)-6a-甲基十六氢-1H-环庚三烯并[a]菲-2,7-二酮(I-BB6)的合成

[2340]



[2341] I-BB2的合成

[2342] 在25℃下,向I-BB1(CAS#33036-33-8)(50g,180mmol)的DCM(500mL)溶液中加入咪唑(18.3g,270mmol)和TBSCl(40.6g,270mmol)。将该溶液在25℃下搅拌16小时。将水(300mL)加入到该混合物中。将水相用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并通过硅胶色谱法(0-0.5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BB2(100g),为固体。

[2343] I-BB3的合成

[2344] 在-20℃下,将$TMSCHN_2$溶液(19.0mL,38.0mmol,2M的己烷溶液)滴加到搅拌下的I-BB2(5g,12.7mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(8.00mL,63.5mmol)在无水的CH_2Cl_2(50mL)中的溶液中。在N_2下,将该混合物于-15℃搅拌3小时。将该反应混合物倒入到冰水(100mL)中,并用CH_2Cl_2(2x100 mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BB3(1.0g,27.1%),为油状物。

[2345] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.71-3.53(m,1H),2.70-2.55(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.11-1.90(m,2H),1.88-1.48(m,13H),1.46-1.15(m,8H),1.08(s,3H),1.07-0.83(m,3H).

[2346] I-BB4的合成

[2347] 在-20℃下,将$TMSCHN_2$溶液(5.15mL,10.3mmol,2M的己烷溶液)滴加到搅拌下的I-BB3(1.0g,3.44mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(2.16mL,17.2mmol)在无水的CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中。在N_2下,将该混合物于-15℃搅拌3小时。将该反应混合物倒入到冰水(20mL)中,并用CH_2Cl_2(2x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并蒸发以得到I-BB4(1.4g),为油状物。

[2348] I-BB5的合成

[2349] 向I-BB4(1.4g,3.7mmol)的THF(20mL)溶液中加入2N HCl(1.85mL)。将该混合物于20℃搅拌3小时。将该混合物用$NaHCO_3$(30mL,饱和的)和$Na_2S_2O_3$(30mL,饱和的)淬灭。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并通过快速柱色谱法(5~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BB5(220mg,19.6%),为油状物。

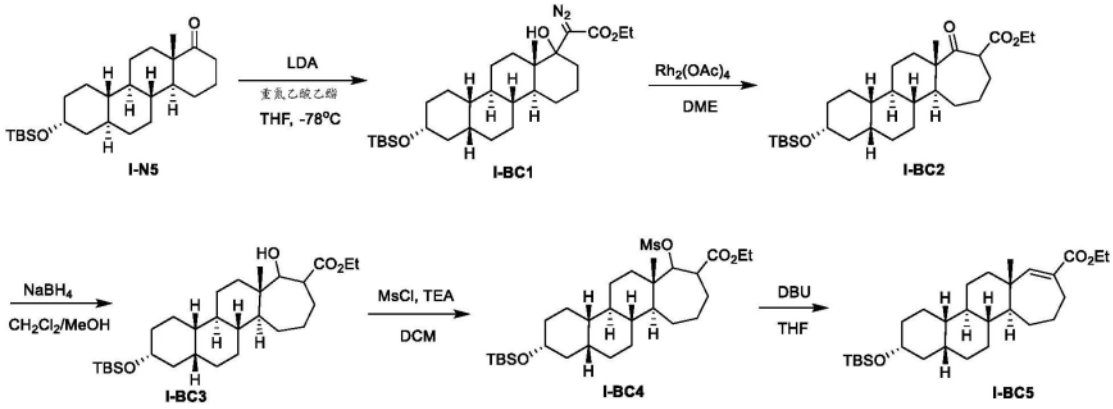
[2350] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.71-3.59(m,1H),3.09-2.59(m,1H),2.32-2.22(m,1H),1.96-1.88(m,1H),1.87-1.54(m,13H),1.52-1.31(m,10H),1.15-1.06(m,2H),1.05(s,3H)

[2351] I-BB6的合成

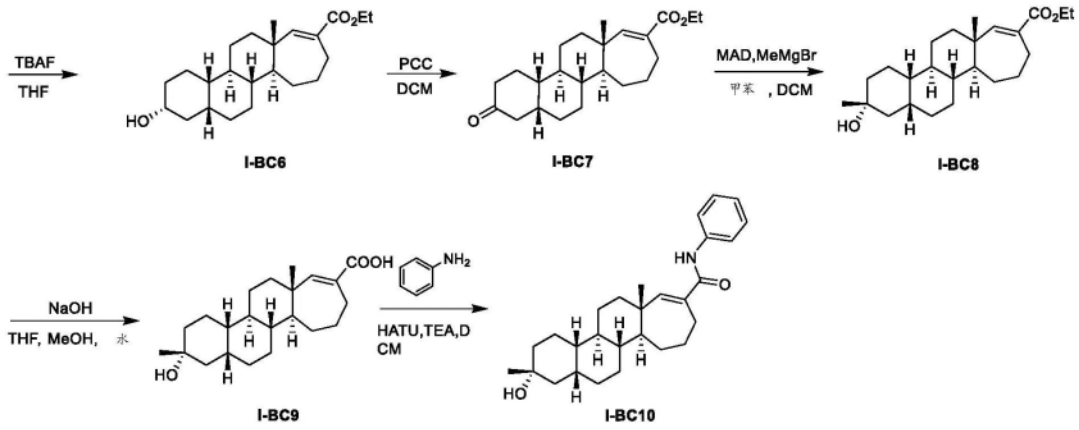
[2352] 向I-BB5(220mg,0.7mmol)的DCM(10mL)溶液中加入DMP(610mg,1.4mmol)。将该混合物于20℃搅拌0.5小时。将该混合物用$NaHCO_3$(30mL,饱和的)和$Na_2S_2O_3$(30mL,饱和的)淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BB6(170mg,77.9%),为固体。将该固体(50mg)通过HPLC分离(柱:Xbridge150*30mm*10um,梯度:58-88%B(水(10mM NH_4HCO_3)-ACN),流速:25mL/min)纯化,得到I-BB6(7mg,14.0%),为固体。

[2353] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.05-3.00(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.35-2.08(m,7H),1.86-1.61(m,8H),1.55-1.39(m,6H),1.29-1.10(m,4H),1.09(s,3H);MS ESI $C_{20}H_{31}O_2$[M+H]+计算值303,实测值303.

[2354] 实施例I-212:(2R,4aS,4bR,6aS,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基-N-苯基-2,3,4,4a,4b,5,6,6a,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-十六氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-甲酰胺(I-BC10)的合成



[2355]



[2356] I-BC1的合成

[2357] 在-70℃下,用20分钟的时间,向冷却的(-70℃)二异丙胺(25.0g,247mmol)的无水THF(300mL)溶液中滴加丁基锂(98.8mL,247mmol,2.5M的正己烷溶液),在此期间温度保持低于-60℃。使内部温度为0℃,并于0℃搅拌1小时。在-70℃下,用30分钟的时间,向搅拌下的I-N5(20.0g,49.4mmol)在无水THF(240mL)和重氮乙酸乙酯(28.1g,247mmol)中的溶液中滴加LDA(247mmol,1M),在此期间温度保持在低于-60℃。将该混合物于-70℃搅拌3小时。然后在-70℃下滴加乙酸(14.8g,247mmol)的THF(120mL)溶液,然后将反应混合物温热至15

℃,并搅拌12小时。加入水(400mL),并将水溶液用EtOAc(2x400mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发,得到产物,为油状物,并然后通过快速柱色谱法(0～5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC1(20.0g,78%),为固体。

[2358] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.28-4.15(m,2H),3.63-3.53(m,1H),1.95-1.50(m,13H),1.35-1.20(m,20H),0.93-0.80(m,8H),0.05(s,6H).

[2359] I-BC2的合成

[2360] 在25℃下,向I-BC1(20.0g,38.5mmol)的DME(300mL)溶液中加入1,1,1-三(乙酰氧基)二铑-1-基乙酸盐(225mg,0.6mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该混合物真空浓缩,得到I-BC2(18.0g),为固体。

[2361] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 13.58(s,1H),4.19(q,J＝6.8Hz,1H),3.62-3.58(m,1H),2.54(dd,J＝4,16Hz,1H),2.29-2.17(m,3H),2.00-1.87(m,3H),1.80-1.60(m,10H),1.45-1.12(m,22H),0.06-0.03(m,8H).

[2362] I-BC3的合成

[2363] 在0℃下,向I-BC2(18.0g,36.6mmol)在DCM(50mL)和MeOH(150mL)中的溶液中以5批加入$NaBH_4$(2.8g,73.2mmol)。于0℃搅拌1小时后,将该反应用饱和的NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭。将该混合物用DCM(2x200mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BC3(18.0g),为油状物。

[2364] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.18-4.14(m,2H),3.57-3.49(m,2H),2.25-1.25(m,20H),1.20-0.80(m,20H),0.05(s,6H).

[2365] I-BC4的合成

[2366] 在20℃下,向I-BC3(18.0g)的DCM(150mL)溶液中加入TEA(73.7g,730mmol)和1-甲基-1H-咪唑(29.9g,365mmol)。将该混合物冷却至0℃;加入MsCl(31.2g,273mmol)的DCM(50mL)溶液。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用水(300mL)淬灭。将该混合物用DCM(2x200mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC4(3.1g,15%),为油状物。

[2367] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.82(s,1H),4.18-4.14(m,2H),3.64-3.52(m,1H),3.10(s,3H),2.99-2.93(m,1H),2.05-1.63(m,10H),1.35-1.12(m,15H),0.92-0.81(m,15H),0.05(s,7H).

[2368] I-BC5的合成

[2369] 在25℃下,向I-BC4(3.0g,5.3mmol)的THF(30mL)溶液中加入DBU(7mL)。将该反应混合物在25℃下搅拌12小时。将该反应混合物倒入到水(100mL)中。将水相用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～2%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC5(2.0g,80%),为油状物。

[2370] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 6.55(s,1H),4.16(q,J＝6.8Hz,2H),3.65-3.50(m,1H),2.58-2.48(m,1H),2.38-2.25(m,1H),2.12-1.89(m,2H),1.87-1.78(m,1H),1.68-1.38(m,10H),1.30-1.10(m,10H),1.00-0.75(m,16H),0.04(s,6H).

[2371] I-BC6的合成

[2372] 在25℃下,向I-BC5(1.3g,2.7mmol)的THF(20mL)溶液中加入TBAF(4.26g,16.3mmol)。将该反应混合物于55℃搅拌16小时。将该混合物冷却,并倒入到饱和的NH_4Cl(100mL)中。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到I-BC6(1g),为油状物。

[2373] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.56(s,1H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),3.70-3.55(m,1H),2.55-2.45(m,1H),2.35-2.25(m,1H),1.90-1.59(m,11H),1.50-1.35(m,4H),1.31-1.16(m,9H),1.05-0.91(m,6H).

[2374] I-BC7的合成

[2375] 在25℃下,向I-BC6(1g)的DCM(20mL)溶液中加入硅胶(3g)和PCC(1.19g,5.5mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时。将该反应混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x50mL)洗涤。将该母液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC7(660mg,66%),为油状物。

[2376] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.57(d,J=1.2Hz,1H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),2.61-2.50(m,2H),2.40-2.06(m,6H),1.95-1.59(m,7H),1.51-1.29(m,11H),1.27(s,3H),1.21-0.95(m,2H).

[2377] I-BC8的合成

[2378] 在氮气下,在0℃下,向BHT(2.46g,11.2mmol)的甲苯(5mL)溶液中滴加三甲基铝(2M的甲苯溶液,2.8mL,5.6mmol)。将该混合物在25℃下搅拌1小时,并直接用作MAD溶液而无需进一步纯化。在-70℃下,向MAD溶液(5.60mmol)中滴加I-BC7(650mg,1.8mmol)的无水DCM(10mL)溶液。在N_2下,于-70℃搅拌1小时后,在-70℃下滴加MeMgBr(1.8mL,5.4mmol,3M的乙醚溶液)。将生成的溶液于-70℃再搅拌2小时。在低于10℃下,将该反应混合物倒入到饱和的柠檬酸水溶液(50mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物,将其通过柱色谱法(PE/EtOAc=6/1)纯化,得到I-BC8(540mg,80%),为油状物。

[2379] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.56(s,1H),4.16(q,J=6.8Hz,2H),2.58-2.48(m,1H),2.35-2.25(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.92-1.59(m,6H),1.51-1.20(m,18H),1.04(s,3H),1.02-0.85(m,5H).

[2380] I-BC9的合成

[2381] 将I-BC8(540mg,1.4mmol)和NaOH(287mg,7.2mmol)的THF/MeOH/水(5mL/5mL/5mL)溶液于40℃搅拌16小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(50mL)中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到I-BC9(450mg,90%),为固体。

[2382] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.69(s,1H),2.58-2.48(m,1H),2.35-2.25(m,1H),1.95-1.59(m,9H),1.50-1.35(m,6H),1.34-1.20(m,10H),1.06(s,3H),1.05-0.80(m,3H).

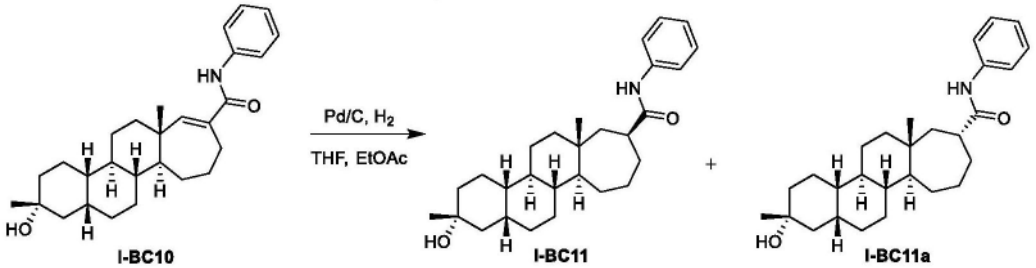
[2383] I-BC10的合成

[2384] 在25℃下,向I-BC9(200mg,0.6mmol)的DCM(10mL)溶液中加入HATU(329mg,0.9mmol)和Et_3N(291mg,2.9mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌30分钟。将苯胺(85.9mg,0.9mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物于20℃搅拌5小时。将该反应混合物在DCM(50mL)和水(100mL)之间分配。将该水层用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的

盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过combi flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC10(100mg,41%),为固体。

[2385] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.53(d,J=7.6Hz,2H),7.33(t,J=8.4Hz,3H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.06(d,J=1.6Hz,1H),2.60-2.50(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.95-1.65(m,9H),1.51-1.26(m,14H),1.09-0.85(m,6H);MS ESI $C_{28}H_{40}NO_2[M+H]^+$计算值422,实测值422.

[2386] 实施例I-213和I-213a:(2R,4aS,4bR,6aR,8S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基-N-苯基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-甲酰胺(I-BC11)和(2R,4aS,4bR,6aR,8S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基-N-苯基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-甲酰胺(I-BC11a)的合成

[2387] 

[2388] 向I-BC10(70mg,0.17mmol)的THF(5mL)溶液中加入Pd/C(20mg,干燥的)。在25℃下将15psi的氢气持续16小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物过滤并真空浓缩,得到固体(70mg,100%)。将该混合物通过SFC(柱:Phenomenex-Amylose-1(250mm*30mm,5mm),条件:0.1%NH_3H_2O EtOH,开始B:40%,结束B:40%,流速(mL/min):50)纯化,得到I-BC11(rt=3.284min,42mg,60%)和I-BC11a(10mg,14%),都为固体。

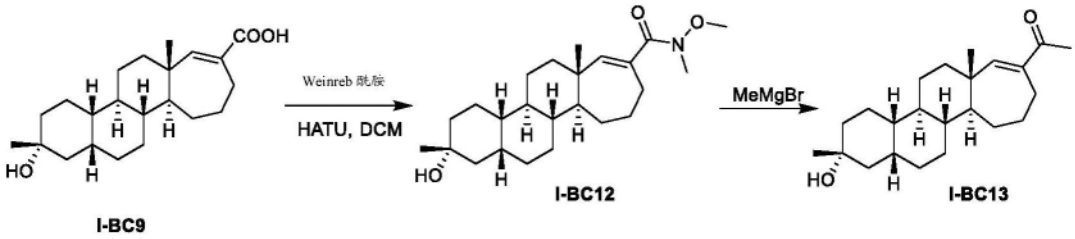
[2389] I-BC11:

[2390] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.51(d,J=8.0Hz,2H),7.31(t,J=8.0Hz,2H),7.12-7.06(m,1H),7.05-7.00(m,1H),2.51-2.48(m,1H),2.10-1.60(m,12H),1.50-1.25(m,14H),1.24-0.94(m,5H),0.88(s,3H);MS ESI $C_{28}H_{42}NO_2[M+H]^+$计算值424,实测值424.

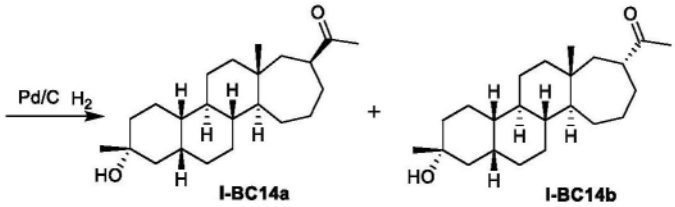
[2391] I-BC11a:

[2392] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.51(d,J=7.6Hz,2H),7.31(t,J=8.0Hz,2H),7.12-7.00(m,2H),2.52-2.49(m,1H),1.96-1.60(m,11H),1.50-1.24(m,14H),1.15-0.80(m,9H);MS ESI $C_{28}H_{40}NO[M+H-H_2O]^+$计算值406,实测值406。H1和H3之间的NOE信号表明H1和H3应为顺式。

[2393] 实施例I-214和I-214a:1-((2R,4aS,4bR,6aR,8S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-基)乙-1-酮(I-BC14a)和1-((2R,4aS,4bR,6aR,8R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-基)乙-1-酮(I-BA14b)的合成



[2394]



[2395] I-BC12的合成

[2396] 在25℃下,向I-BC9(250mg,0.7mmol)的DCM(20mL)溶液中加入HATU(410mg,1.1mmol)、TEA(363mg,3.6mmol)和甲氧基(甲基)胺(139mg,1.4mmol)。将该混合物于40℃搅拌16小时。将该反应倒入到水(50mL)中。将水相用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩以获得I-BC12(250mg),为油状物。

[2397] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.62(s,1H),3.65(s,3H),3.21(s,3H),2.40-2.20(m,2H),2.10-1.95(m,1H),1.95-1.59(m,8H),1.45-1.28(m,12H),1.27(s,3H),1.04(s,3H),1.00-0.85(m,3H).

[2398] I-BC13的合成

[2399] 在0℃下,在N_2下,向I-BC12(250mg,0.6mmol)的无水THF(5mL)溶液中滴加MeMgBr(1mL,3.0mmol,3M的醚溶液)。将该反应混合物在25℃下搅拌30分钟。将该反应缓慢地倒入到饱和的柠檬酸(50mL)中。将水相用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC13(150mg,70%),为固体。

[2400] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H6.39(s,1H),2.60-2.50(m,1H),2.29(s,3H),1.95-1.60(m,9H),1.50-1.24(m,14H),1.08(s,3H),1.05-0.75(m,5H).

[2401] I-BC14a和I-BC14b的合成

[2402] 在25℃下,向I-BC13(150mg,0.4mmol)的THF(5mL)和EtOAc(5mL)溶液中加入干燥的Pd/C(20mg)。在15psi下,将该反应混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物过滤,并将该母液浓缩以得到油状物(150mg,100%)。将该油状物(50mg,0.14mmol)通过快速柱色谱法(0-12%EtOAc的PE溶液)纯化,得到I-BC14a(2mg,4%)和I-BC14b(15mg,30%),都为固体。

[2403] I-BC14a:

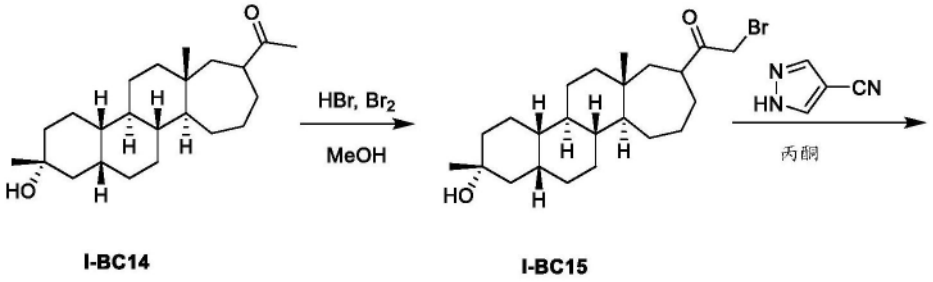
[2404] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.75-2.60(m,1H),2.13(s,3H),1.90-1.60(m,7H),1.51-1.35(m,9H),1.34-1.15(m,9H),1.10-0.80(m,9H);MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值329,实测值329.

[2405] H1和H3之间的NOE信号表明H1和H3应为顺式。

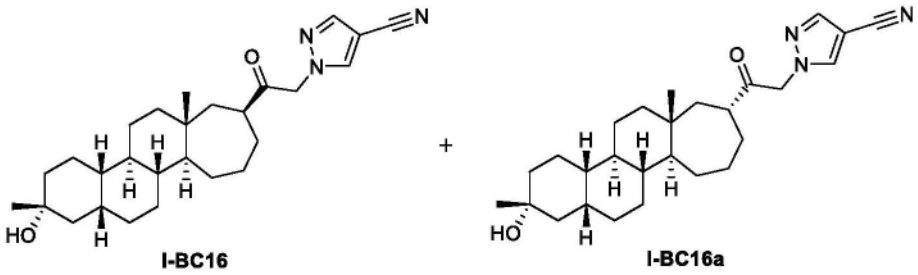
[2406] I-BC14b:

[2407] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.75-2.60(m,1H),2.13(s,3H),1.90-1.60(m,9H),1.51-1.35(m,8H),1.34-1.15(m,9H),1.14-0.94(m,5H),0.84(s,3H);MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H-H_2O]^+$计算值329,实测值329.

[2408] 实施例I-215和I-215a:1-(2-((2R,4aS,4bR,6aR,8S,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-BC17)和1-(2-((2R,4aS,4bR,6aR,8R,11aS,11bR,13aR)-2-羟基-2,6a-二甲基十八氢-1H-环庚三烯并[a]菲-8-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(I-BC17a)的合成



[2409]



[2410] I-BC15的合成

[2411] 在0℃下,向I-BC14(100mg,0.29mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入HBr(10mg,0.05mmol,40%)和Br_2(48.4mg,0.3mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物加入到饱和的$NaHCO_3$/水(20mL/20mL)中。将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到I-BC15(120mg),将其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[2412] I-BC16&I-BC16a的合成

[2413] 在25℃下,向I-BC15(120mg)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(77.8mg,0.56mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(52.5mg,0.56mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌16小时。将该混合物加入到饱和的NH_4Cl(100mL)中。将该水层用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25 5μ,条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN,开始B:58,结束B:88,梯度时间(min):8,100%B保持时间(min):2,流速(mL/min):25)纯化,得到I-BC16a(13mg,11%)和I-BC16(13mg,11%),都为固体。

[2414] I-BC16a:

[2415] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.87(s,1H),7.82(s,1H),5.04(s,2H),2.70-2.60(m,1H),1.95-1.60(m,11H),1.51-1.28(m,12H),1.26(s,3H),1.15-0.90(m,5H),0.87(s,3H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.H1和H2之间的NOE信号表明H1和H2应为顺式。

[2416] I-BC16:

[2417] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.87(s,1H),7.82(s,1H),5.04(q,J=18.0Hz,2H),2.70-2.60(m,1H),1.95-1.60(m,11H),1.51-1.20(m,14H),1.15-0.90(m,6H),0.87(s,3H);MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.

[2418] 实施例I-215:生物学数据

[2419] TBPS结合的类固醇抑制

[2420] 已经描述了在5mM GABA存在下的使用大鼠脑皮质膜的[^{35}S]-叔丁基二环硫化磷酸酯(TBPS)结合测定(Gee等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.1987,241,346-353;Hawkinson等人,Mol.Pharmacol.1994,46,977-985;Lewin,A.H等人,Mol.Pharmacol.1989,35,189-194)。

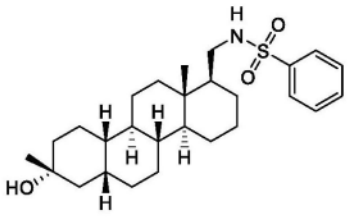
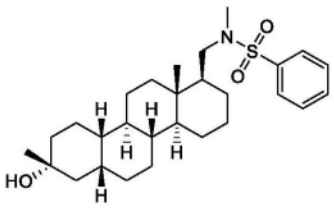
[2421] 简言之,在将二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠(200-250g)断头之后快速地取出皮质。使用玻璃/特氟龙匀浆器,将皮质在10体积的冰冷的0.32M蔗糖中匀浆化,并在4℃以1500xg离心10分钟。将得到的上清液在4℃以10,000x g离心20分钟,获得P2片状沉淀物(pellets)。将P2片状沉淀物再悬浮于200mM NaCl/50mM磷酸Na-K pH 7.4缓冲液中,并在4℃以10,000x g离心10分钟。重复该洗涤过程两次,并将片状沉淀物再悬浮于10体积的缓冲液中。在5mM GABA的存在下,使用3nM[^{35}S]-TBPS和溶解在二甲亚砜(DMSO)(最终0.5%)中的测试药物的5mL等分试样,培养膜悬浮液的等分试样(100mL)。用缓冲液使培养液达到1.0mL的最终体积。在2mM未标记的TBPS的存在下测定非特异性结合,且范围从15%到25%。在室温培养90分钟之后,使用细胞收集器(Brandel),经过玻璃纤维过滤器(Schleicher and Schuell No.32)过滤终止测定,并用冰冷的缓冲液冲洗三次。通过液体闪烁光谱法测量过滤器结合的放射性。使用Prism(GraphPad),进行各平均浓度的各药物的全部数据的非线性曲线拟合。如果通过F检验发现平方和显著较低,则将数据拟合为部分抑制模型,而不是完全抑制模型。类似地,如果通过F试验发现平方和显著较低,则将数据拟合为双组分(two component)抑制模型,而不是单组分抑制模型。使用全部数据所使用的相同模型,为单独的实验确定产生特异性结合的50%抑制(IC_{50})和最大抑制程度(I_{max})的测试化合物的浓度,然后计算单独的实验的平均值±SEM。印防己毒素作为这些研究的阳性对照,因为其已证实强烈抑制TBPS结合。

[2422] 筛选或可筛选多种化合物,测定它们作为[^{35}S]-TBPS体外结合的调节剂的潜力。这些测定根据或可根据以上讨论的操作进行。

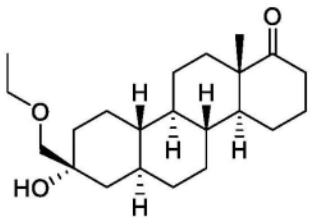
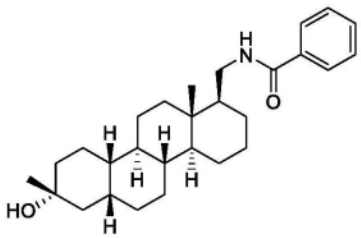
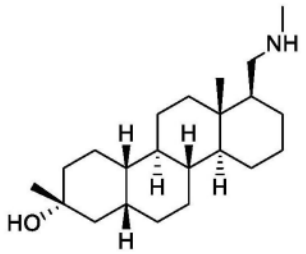
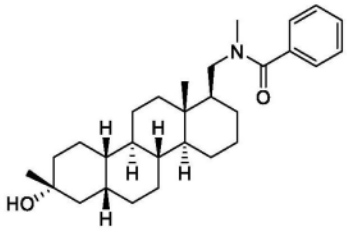
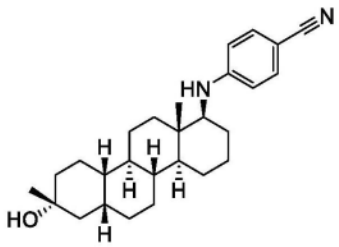
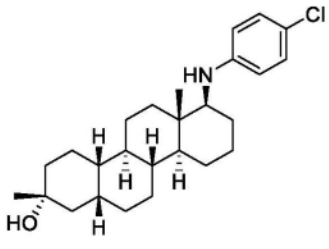
[2423] 在下表I-4、I-5和I-6中,A表示μTBPS IC_{50}(uM)<0.01μM,B表示TBPS IC_{50}(uM)为0.01μM至<0.1μM,C表示TBPS IC_{50}(μM)为0.1μM至<1.0μM,D表示TBPS IC_{50}(μM)为1.0μM至<10μM,且E表示≥10μM。

[2424] 表I-4

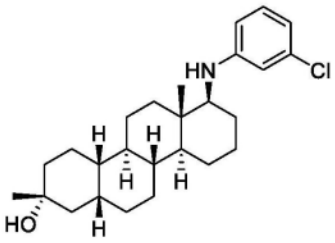
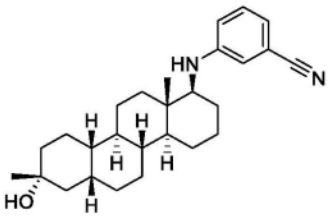
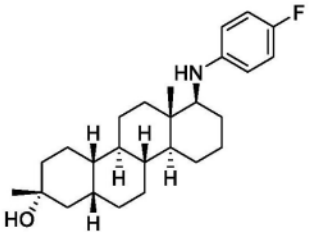
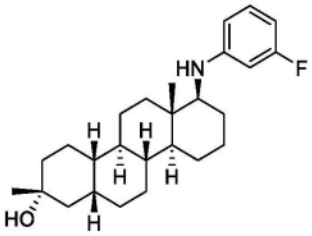
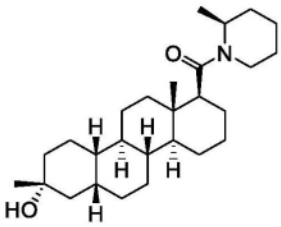
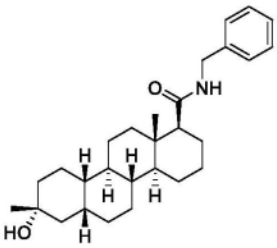
[2425]

实施例	编号	结构	TBPS IC_{50} (μM)
I-1	I-A7		B
I-2	I-A8		B

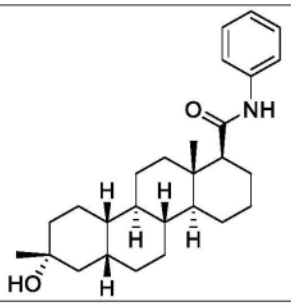
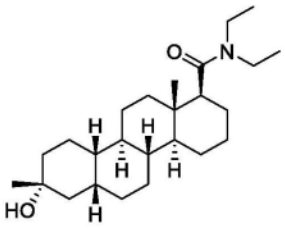
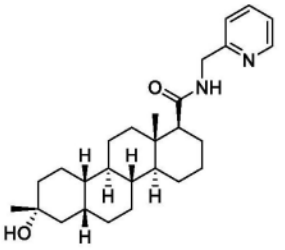
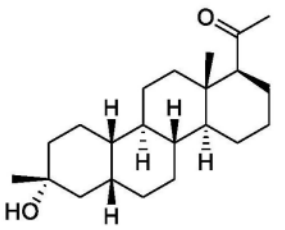
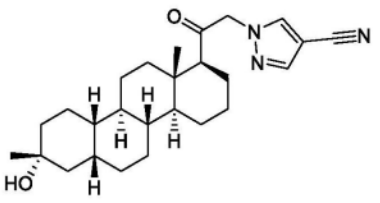
[2426]

I-3	**I-B6**		D
I-4	**I-C4**		C
I-5	**I-C5**		D
I-6	**I-C6**		C
I-7	**I-7**		B
I-8	**I-8**		B

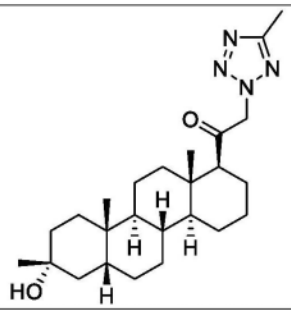
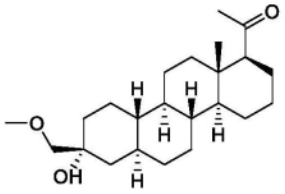
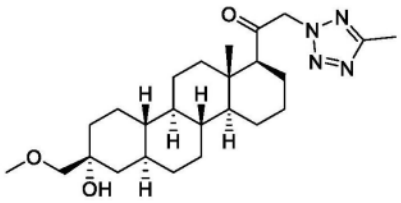
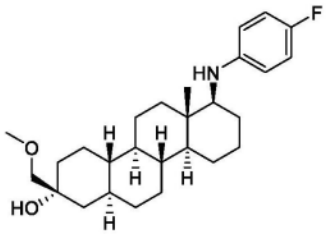
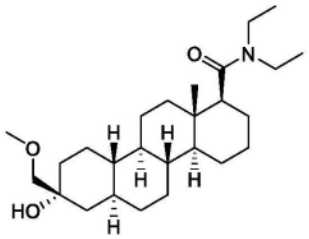
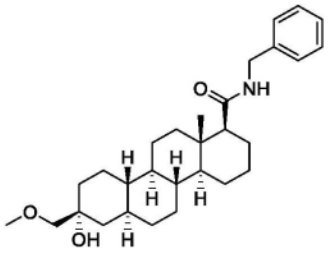
[2427]

I-9	**I-9**		B
I-10	**I-10**		B
I-11	**I-11**		C
I-12	**I-12**		B
I-13	**I-E4**		C
I-14	**I-14**		B

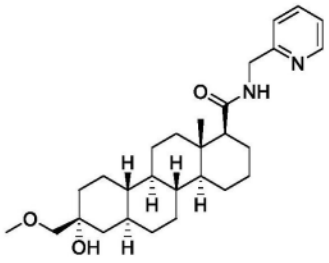
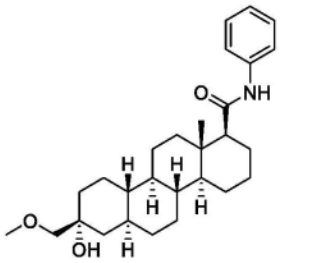
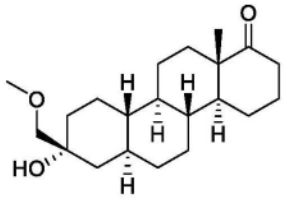
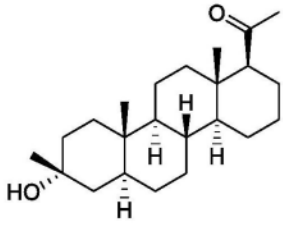
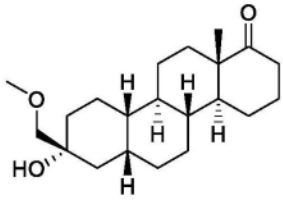
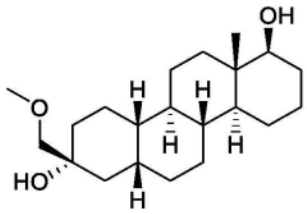
[2428]

I-15	**I-15**		B
I-16	**I-16**		D
I-17	**I-17**		B
I-18	**I-D7**		A
I-19	**I-D9**		A

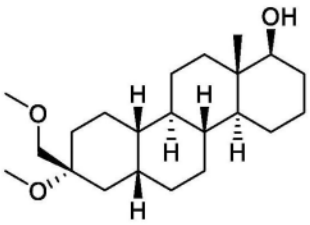
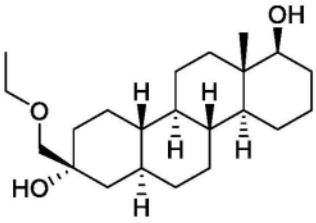
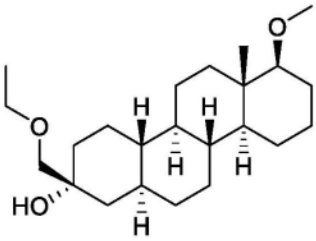
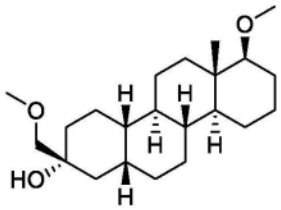
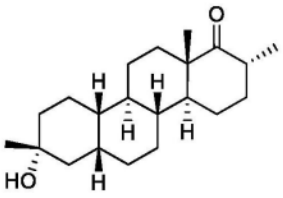
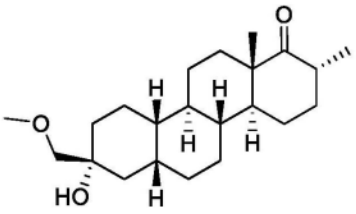
[2429]

I-20	**I-20**		C
I-21	**I-G14**		B
I-22	**I-G16**		A
I-23	**I-23**		B
I-24	**I-M3**		C
I-25	**I-25**		B

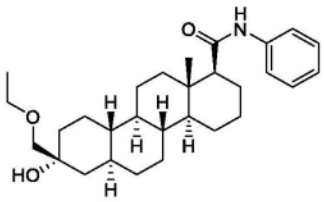
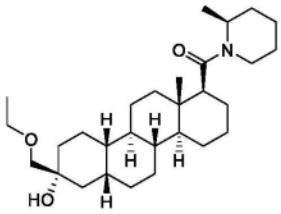
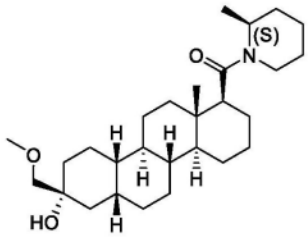
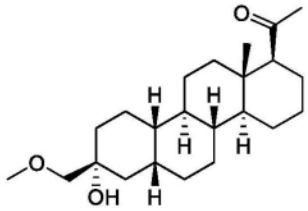
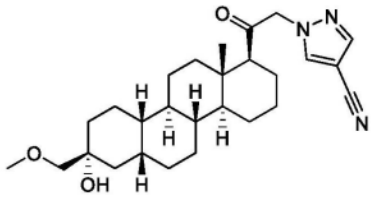
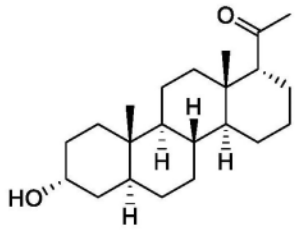
[2430]

I-26	**I-26**		C
I-27	**I-27**		B
I-28	**I-H5**		D
I-34	**I-K2**		B
I-35	**I-L6**		D
I-37	**I-L8**		D

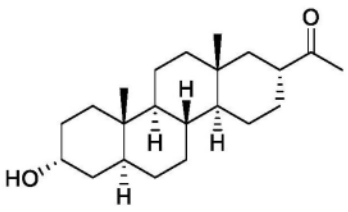
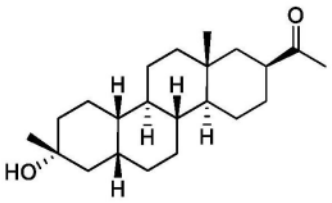
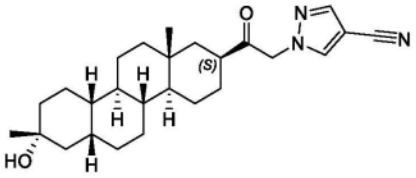
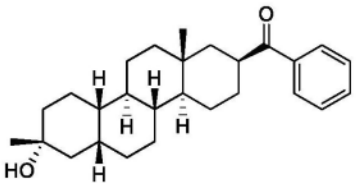
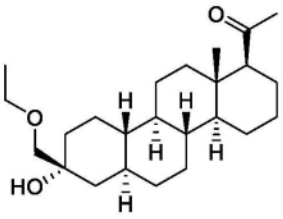
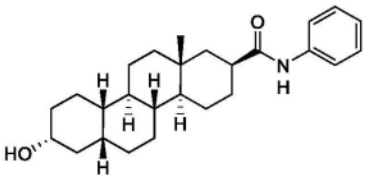
[2431]

I-38	**I-L9**		D
I-39	**I-39**		D
I-40	**I-40**		C
I-49	**I-N11**		B
I-50	**I-50**		D
I-53	**I-53**		D

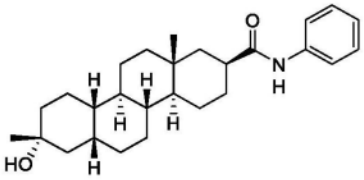
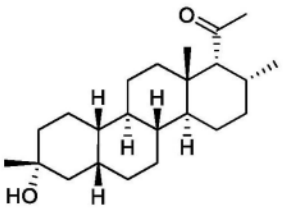
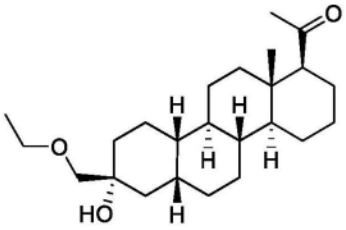
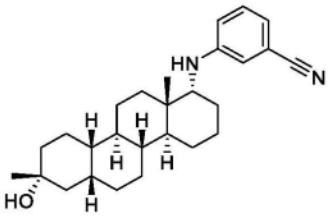
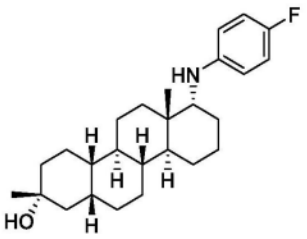
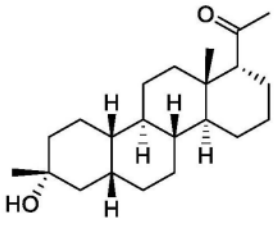
[2432]

I-57	**I-B11**		B
I-58	**I-P9**		C
I-59	**I-L14**		C
I-60	**I-L17**		B
I-61	**I-L19**		A
I-62	**I-Q8a**		

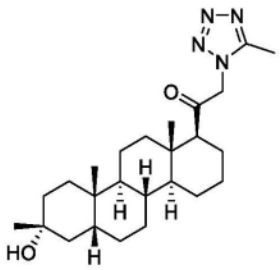
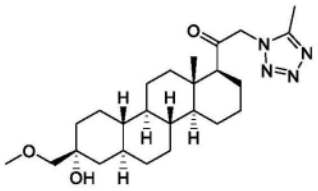
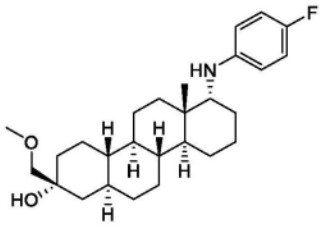
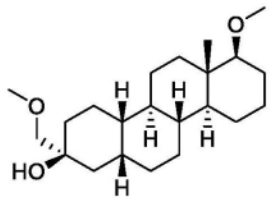
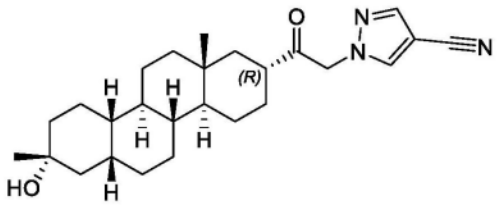
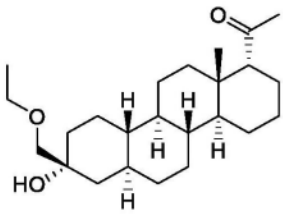
[2433]

I-63	**I-Q8**		
I-65	**I-R14**		C
I-67	**I-R17**		D
I-69	**I-R21**		C
I-70	**I-S3**		C
I-72	**I-R24**		D

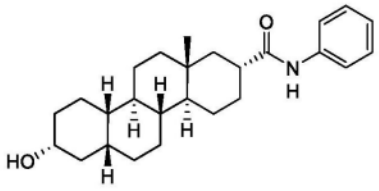
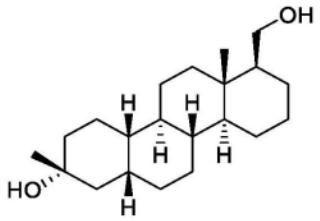
[2434]

I-73	**I-R26**		
I-74	**I-T6a**		C
I-75	**I-U11**		C
I-10a	**I-10a**		C
I-11a	**I-11a**		D
I-18a	**I-D7a**		C

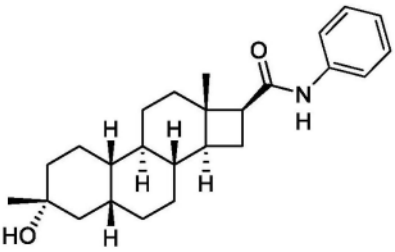
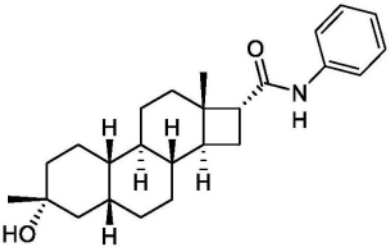
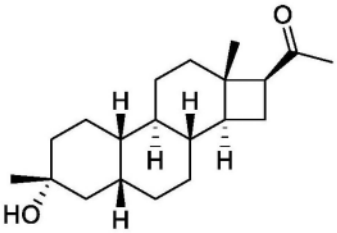
[2435]

I-20a	**I-20a**		C
I-22a	**I-G16a**		B
I-23a	**I-23a**		D
I-49a	**I-N11a**		D
I-67a	**I-R17a**		D
I-70a	**I-S3a**		

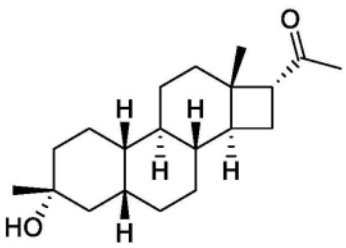
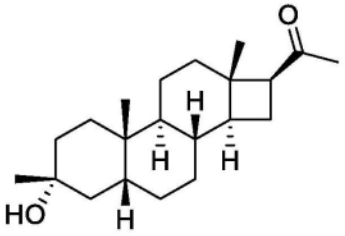
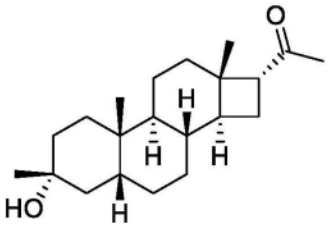
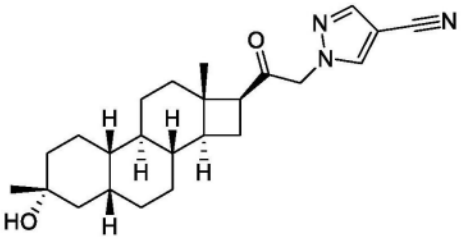
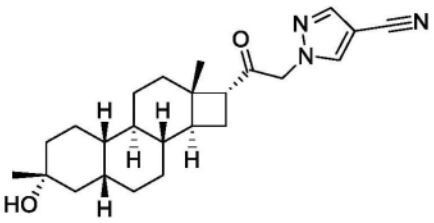
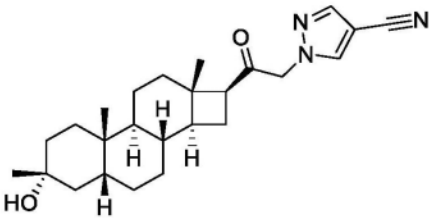
[2436]

I-72a	**I-R24a**		
I-1a	**I-A3**		C

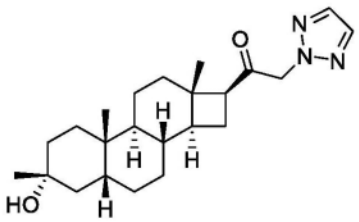
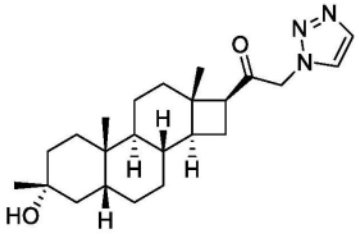
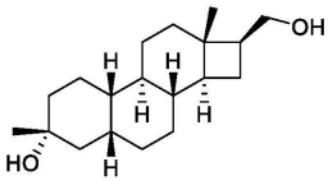
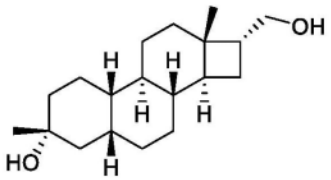
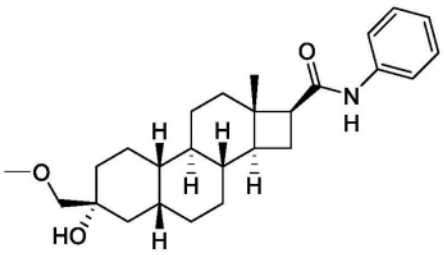
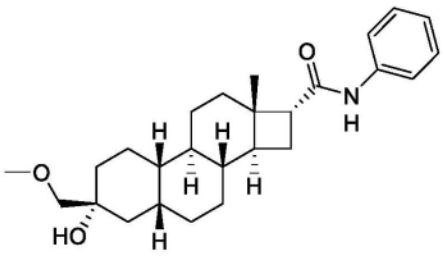
[2437] 表I-5

实施例	**化合物编号**	**结构**	**TBPS IC_{50} (μM)**
I-101	**I-AA6**		D
I-101a	**I-AA6a**		D
I-102	**I-AA8**		C

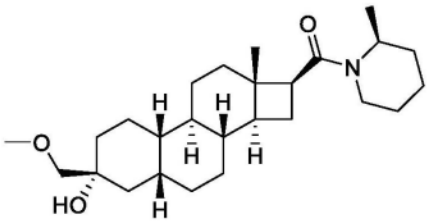
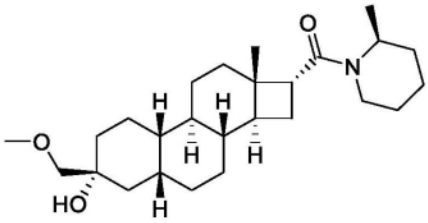
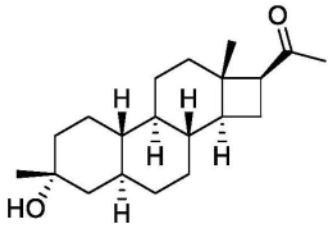
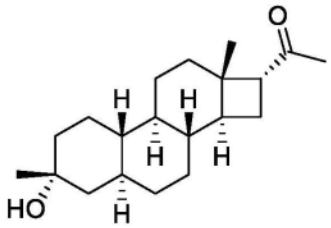
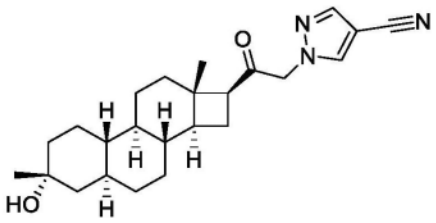
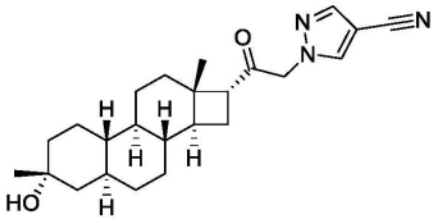
[2439]

I-102a	**I-AA8a**		
I-103	**I-103**		C
I-103a	**I-103a**		D
I-104	**I-AA10**		C
I-105	**I-105**		D
I-106	**I-106**		C

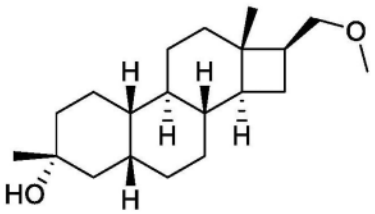
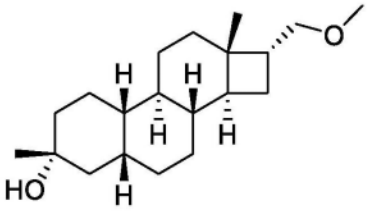
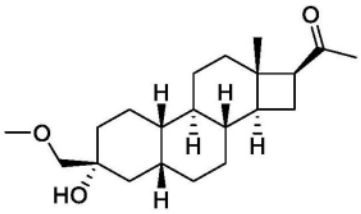
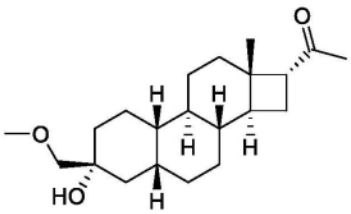
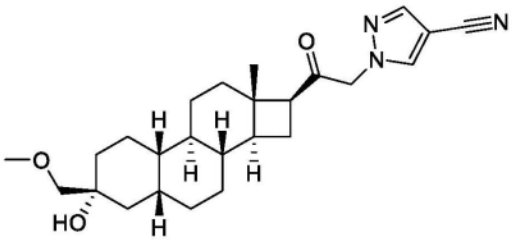
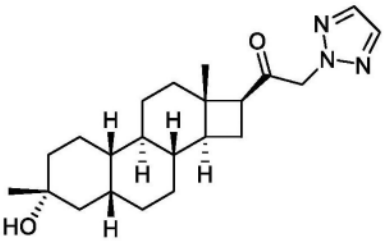
[2440]

I-107	**I-107**		D
I-107a	**I-107a**		D
I-108	**I-AB1**		D
I-108a	**I-AB1a**		D
I-113	**I-AC8**		D
I-113a	**I-AC8a**		D

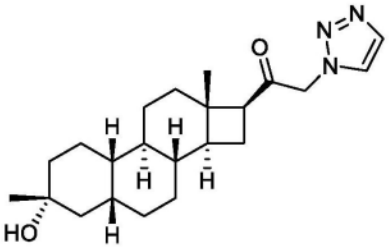
[2441]

I-114	**I-AC9**		D
I-114a	**I-AC9a**		
I-115	**I-AD8**		D
I-115a	**I-AD8a**		D
I-116	**I-AD10**		D
I-116a	**I-AD10a**		

[2442]

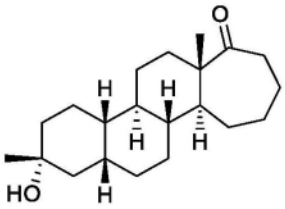
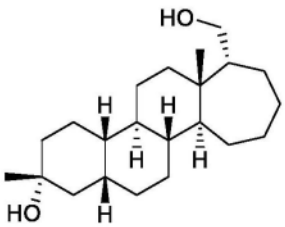
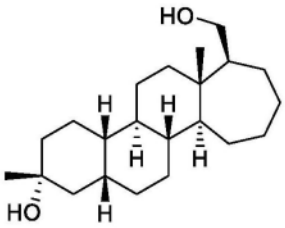
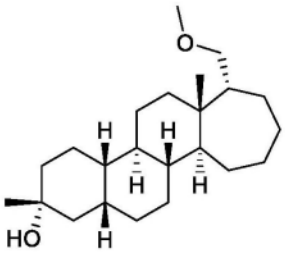
I-117	**I-117**		C
I-118	**I-118**		D
I-119	**I-AC11**		C
I-120	**I-AC12**		
I-121	**I-AC14**		C
I-122	**I-AA11**		D

[2443]

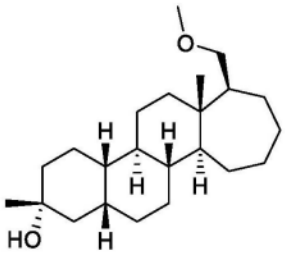
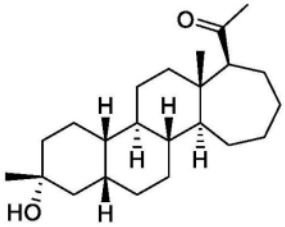
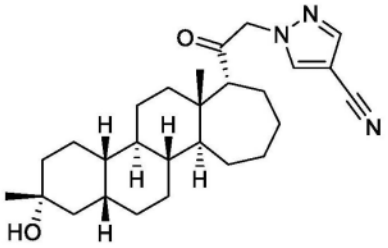
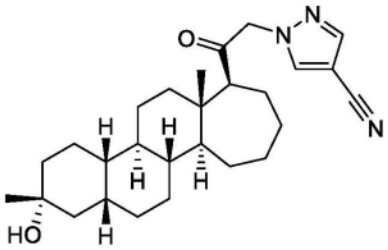
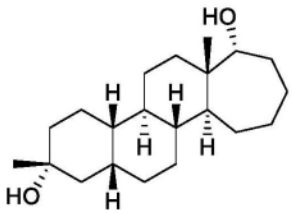
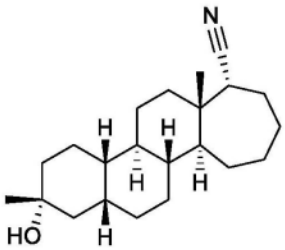
I-123	I-AA12		D

[2444] 表I-6

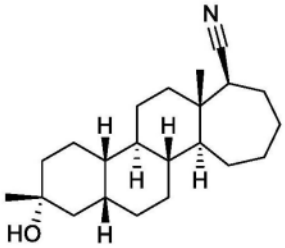
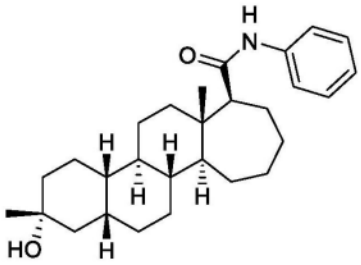
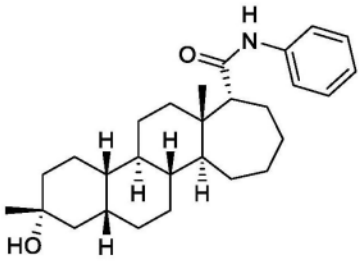
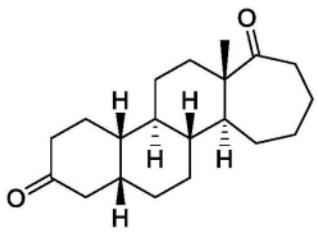
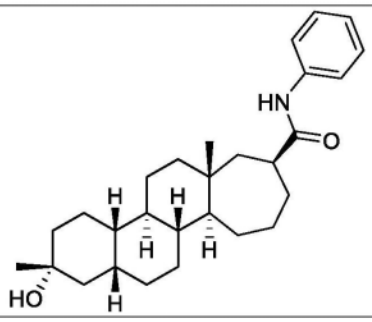
[2445]

实施例	化合物编号	结构	TBPS IC_{50} (μM)
I-201	I-BA3		C
I-202	I-BA5a		D
I-202a	I-BA5b		C
I-203	I-BA6a		D

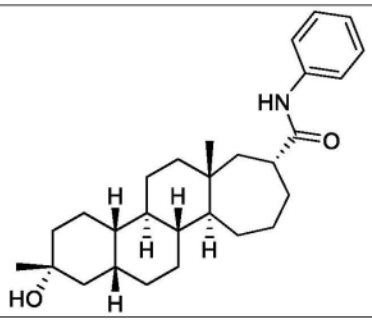
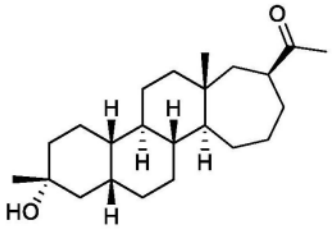
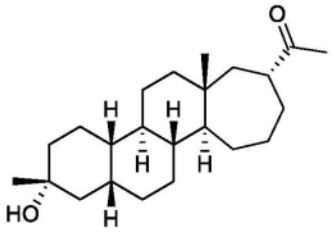
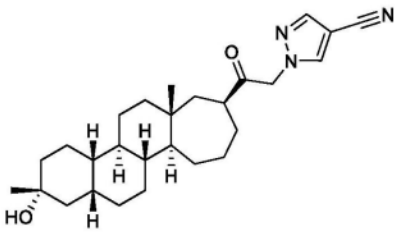
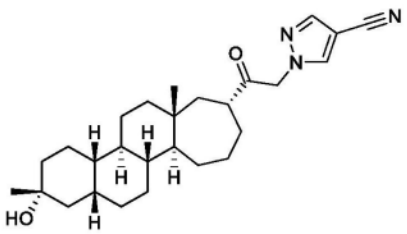
[2446]

I-203a	**I-BA6**		C
I-206	**I-BA9a**		B
I-205	**I-BA11**		B
I-207	**I-BA11a**		B
I-208	**I-BA12**		D
I-209	**I-BA16a**		D

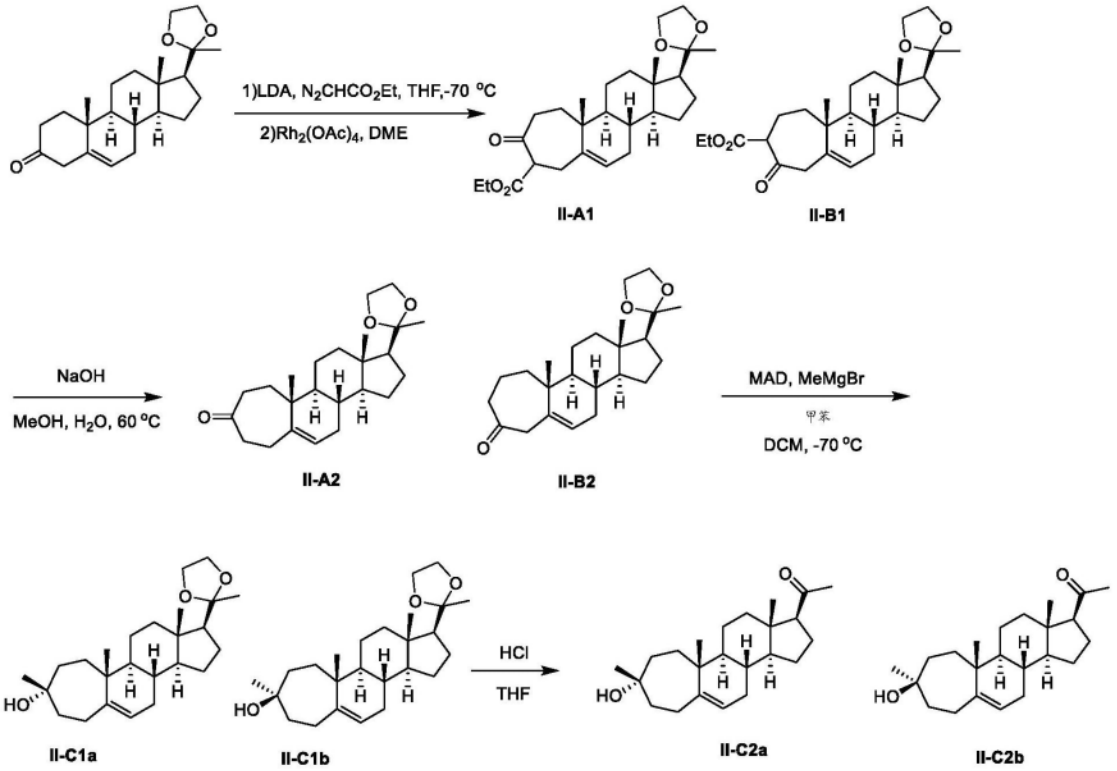
[2447]

I-209	**I-BA16**		B
I-210	**I-BA17**		B
I-210a	**I-BA17a**		C
I-211	**I-BB6**		
I-213	**I-BC11**		D

[2448]

I-213a	**I-BC11a**		D
I-214	**I-BC14a**		C
I-214a	**I-BC14b**		D
I-215	**I-BC16**		C
I-215a	**I-BC16a**		C

[2449] 实施例II-1&II-2:1-((1S,3aS,3bS,8S,10aR,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-C2a)&1-((1S,3aS,3bS,8R,10aR,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-C2b)的合成

[2450] 

[2451] II-A1&II-B1的合成

[2452] 在-70℃下,将冷却的(-70℃)LDA溶液(139mL,1.0M,139mmol,新鲜准备的)加入到搅拌下的孕甾-5-烯-3,20-二酮,环20-(1,2-亚乙基缩醛)(CAS#1427208-28-3)(10g,27.8mmol)和重氮乙酸乙酯(15.8g,139mmol)的THF(160mL)溶液中。将该混合物于-70℃搅拌2小时。然后加入乙酸(8.34g,139mmol)的THF(40mL)溶液,然后将该混合物温热至20℃,并搅拌16小时。加入水(300mL)和PE(200mL),将该有机相分离,并将水相用EtOAc(150mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物(13g),为油状物,将其直接用于下一步。

[2453] 向该产物(12g,25.3mmol)的DME(100mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(335mg,0.76mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌16小时。将该反应混合物浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-A1&II-B1的混合物(6.8g),为固体。

[2454] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 12.8-12.6(m,0.2H),5.69-5.44(m,1H),4.29-4.10(m,2H),4.04-3.82(m,4H),3.44-3.17(m,0.8H),2.99-2.65(m,1H),2.48-1.96(m,4H),1.85-1.61(m,6H),1.55-1.40(m,3H),1.34-1.14(m,12H),1.02-0.96(m,3H),0.79(s,3H).

[2455] II-A2&II-B2的合成

[2456] 向II-A1&II-B1(6.8g,15.2mmol)在MeOH(150mL)中的混合物中加入H_2O(50mL)和NaOH(6.08g,152mmol)。将该反应混合物于60℃搅拌16小时。将该反应混合物浓缩。然后加入H_2O(150mL)。将该混合物用EtOAc(3x150mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-2%EtOAc的DCM溶液)纯化,得到固体的产物II-A2(1.5g,26%产率)和固体的产物II-B2(900mg,16%产率)和固体的II-A2&II-B2的产物混合物(1.5g)。

[2457] II-A2:

[2458] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.57(d,J=4.4Hz,1H),4.04-3.82(m,4H),2.67-2.56(m,1H),2.49-2.25(m,4H),2.20-1.97(m,3H),1.84-1.59(m,7H),1.56-1.37(m,3H),1.30(s,3H),1.26-1.03(m,4H),1.00(s,3H),0.79(s,3H).

[2459] II-B2:

[2460] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.56(d,J=4.4Hz,1H),4.05-3.83(m,4H),3.25(d,J=14.0Hz,1H),2.82(d,J=14.4Hz,1H),2.65-2.53(m,1H),2.24-2.01(m,3H),1.89-1.60(m,7H),1.57-1.39(m,4H),1.30(s,3H),1.28-1.02(m,5H),0.99(s,3H),0.79(s,3H).

[2461] II-C1a&II-C1b的合成

[2462] 在氮气下,在0℃下,向BHT(10.6g,48.3mmol)的甲苯(100mL)溶液中滴加三甲基铝(2M的甲苯溶液,12.0mL,24.1mmol)。将该混合物在25℃下搅拌1小时,并直接用作MAD溶液而无需进一步纯化。在-70℃下,向该MAD溶液中滴加II-A2(3.0g,8.0mmol)的无水DCM(20mL)溶液。在N_2下,于-70℃搅拌1小时后,在-70℃下滴加MeMgBr(8.03mL,24.1mmol,3M的乙醚溶液)。将生成的溶液于-70℃再搅拌2小时。在低于10℃下,将该反应混合物倒入到饱和的柠檬酸水溶液(100mL)中,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物。在20℃下将残余物用PE(20mL)研磨,得到II-C1a&II-C1b(3.3g),为固体,将其不需进一步纯化而直接用于下一步。

[2463] II-C2a&II-C2b的合成

[2464] 向II-C1a&II-C2b(3.3g,8.5mmol)的THF(50mL)溶液中加入12M HCl(3mL,36.0mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用H_2O(50mL)稀释,并用固体Na_2CO_3(20g)调节pH=9。将产物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(20~100%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的II-C1a(600mg)和固体的II-C2b(1.0g,34%)。

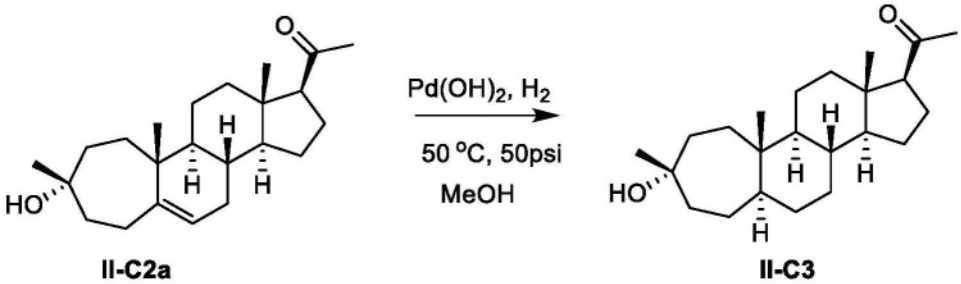
[2465] II-C2b:

[2466] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.40(d,J=3.6Hz,1H),2.53(t,J=8.8Hz,1H),2.28-2.17(m,2H),2.12(s,3H),2.10-2.01(m,2H),1.92-1.50(m,8H),1.49-1.32(m,6H),1.30-1.19(m,7H),0.91(s,3H),0.63(s,3H);ELSD纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值327,实测值327.

[2467] II-C1a:

[2468] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.45(d,J=4.0Hz,1H),2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.22-1.85(m,9H),1.78-1.60(m,4H),1.55-1.35(m,7H),1.32-1.16(m,8H),0.88(s,3H),0.63(s,3H);ELSD,纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值327,实测值327.

[2469] 实施例II-3:1-((1S,3aS,3bR,5aS,8S,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-C3)的合成

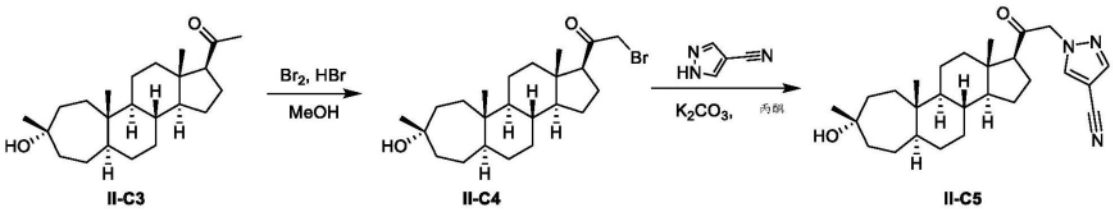
[2470] 

II-C2a II-C3

[2471] 在Ar下,向II-C2a(300mg,0.9mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入$Pd(OH)_2/C$(干燥的,30mg)。在50℃下将50psi的氢气持续2小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将产物通过快速柱色谱法(15~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-C3(113mg,38%),为固体。

[2472] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.52(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.10(m,4H),2.05-1.94(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.74-1.49(m,7H),1.48-1.00(m,16H),0.95-0.80(m,1H),0.78-0.20(m,4H),0.60(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{23}H_{37}O[M-H_2O+H]^+$计算值329,实测值329.

[2473] 实施例II-4:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aS,8S,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-C5)的合成

[2474] 

[2475] II-C4的合成

[2476] 在15℃下,向II-C3(90mg,0.3mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(10.3mg,0.05mmol,40%)和Br_2(41.5mg,0.3mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(30mL)中,然后用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-C4(110mg),为油状物,将其无需进一步纯化而直接用于下一步。

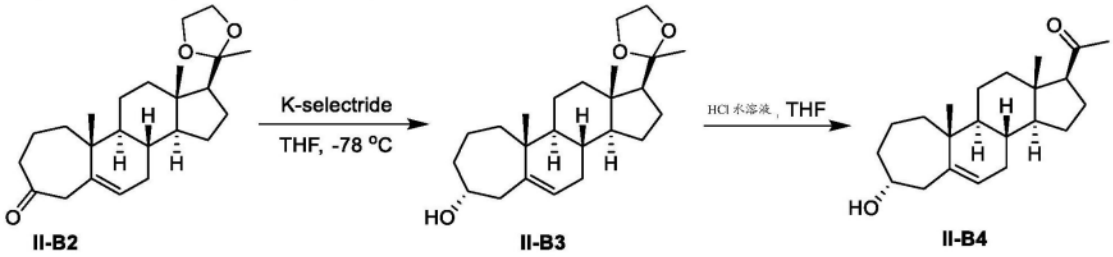
[2477] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.96-3.85(m,2H),2.81(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.13(m,1H),1.91-1.62(m,9H),1.34-1.15(m,15H),1.00-0.86(m,2H),0.79-0.74(m,4H),0.62(s,3H).

[2478] II-C5的合成

[2479] 向II-C4(110mg,0.3mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(48.1mg,0.5mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(71.3mg,0.52mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(30mL)淬灭,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物(100mg),为油状物。将产物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-C5(52.8mg,59%),为固体。

[2480] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=18.0,48.8Hz,2H),2.59(t,J=8.4Hz,1H),2.26-2.15(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.91-1.84(m,1H),1.82-1.58(m,7H),1.53-1.34(m,4H),1.33-1.07(m,12H),1.00-0.88(m,1H),0.87-0.77(m,1H),0.76(s,3H),0.65(s,3H);ELSD,纯度99%;MS ESI$C_{27}H_{38}ON_3[M+H-H_2O]^+$计算值420,实测值420.

[2481] 实施例II-5:1-((1S,3aS,3bS,7R,10aR,10bS,12aS)-7-羟基-10a,12a-二甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-B4)的合成

[2482] 

[2483] II-B3的合成

[2484] 在-70℃下,向II-B2(700mg,1.9mmol)的THF(20mL)溶液中加入K-selectride(5.6mL,5.6mmol,1M的THF溶液)。将该反应混合物于-70℃搅拌2小时。将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(50mL)淬灭,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到该产物II-B3(500mg,71%),为固体。

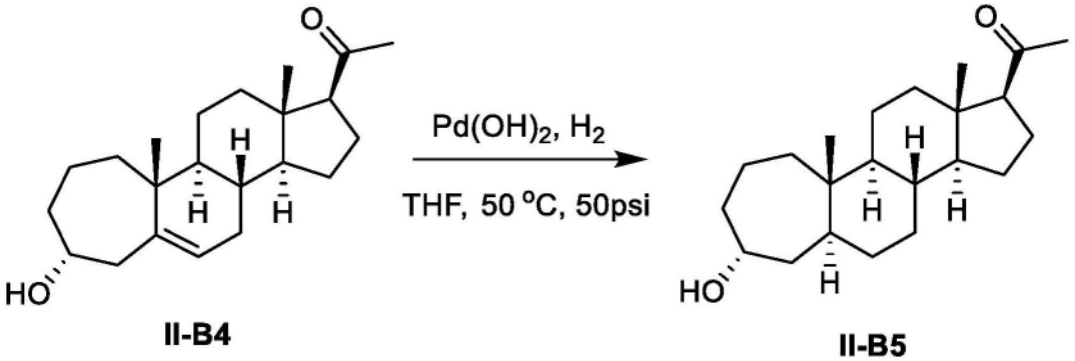
[2485] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.51(d,J=3.6Hz,1H),4.02-3.86(m,5H),2.45(d,J=13.6Hz,1H),2.31-2.16(m,2H),2.12-1.93(m,3H),1.85-1.61(m,7H),1.38-1.27(m,7H),1.18-1.00(m,6H),0.94(s,3H),0.79(s,3H).

[2486] II-B4的合成

[2487] 向II-B3(500mg,1.3mmol)的THF(20mL)溶液中加入HCl(3.30mL,13.2mmol,4M的H_2O溶液)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物II-B4(450mg),为固体。

[2488] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.51(d,J=4.0Hz,1H),3.93(s,1H),2.54(t,J=9.2Hz,1H),2.45(d,J=13.6Hz,1H),2.27-2.17(m,3H),2.13(s,3H),2.10-2.05(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.74-1.60(m,5H),1.51-1.29(m,5H),1.23-0.98(m,5H),0.93(s,3H),0.64(s,3H).

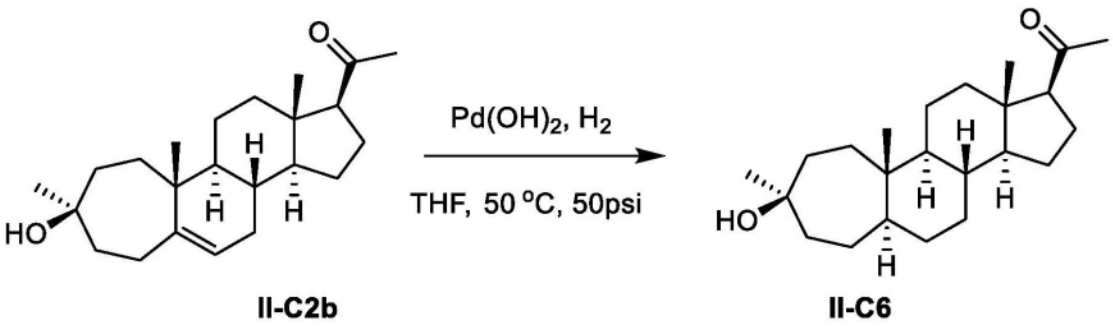
[2489] 实施例II-6:1-((1S,3aS,3bR,5aS,7R,10aS,10bS,12aS)-7-羟基-10a,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-B5)的合成

[2490] 

[2491] 在N_2下,向II-B4(200mg,0.6mmol)的THF(10mL)溶液中加入干燥的$Pd(OH)_2/C$(100mg)。将该反应混合物除气,并用H_2回填。在50℃下将50psi的氢气持续16小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物过滤以除去$Pd(OH)_2/C$,并用EtOAc(10mL)洗脱。浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到该产物II-B5(66.8mg,33%),为固体。

[2492] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.09-3.98(m,1H),2.52(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.08(m,4H),2.07-1.93(m,3H),1.72-1.60(m,6H),1.53-1.09(m,13H),1.01-0.88(m,1H),0.83-0.72(m,4H),0.59(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI$C_{22}H_{35}O[M+H-H_2O]^+$计算值315,实测值315.

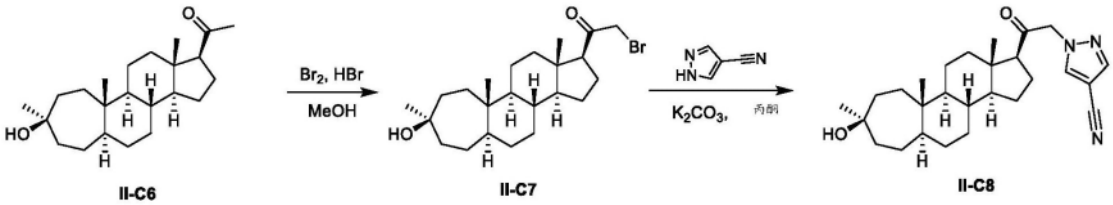
[2493] 实施例II-7:1-((1S,3aS,3bR,5aS,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-C6)的合成

[2494] 

[2495] 在Ar下,向II-C2b(350mg,1.0mmol)在THF(10mL)中的混合物中加入$Pd(OH)_2/C$(干燥的,100mg)。将该悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫三次。在50℃下将50psi的氢气持续12小时施加到生成的溶液中。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(15~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-C6(260.9mg,75%),为固体。

[2496] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.51(t,J=8.8Hz,1H),2.11-2.06(m,4H),2.04-1.96(m,1H),1.81-1.59(m,9H),1.53-1.28(m,5H),1.25-0.84(m,11H),0.82-0.72(m,4H),0.60(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{23}H_{37}O[M-H_2O+H]^+$计算值329,实测值329.

[2497] 实施例II-8:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aS,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-C8)的合成

[2498] 

[2499] II-C7的合成

[2500] 在15℃下,向II-C6(200mg,0.56mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(23.0mg,0.1mmol)和Br_2(92.3mg,0.6mmol)。将该反应混合物在15℃下搅拌2小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中,然后用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-C7(245mg),为油状物。将其无需进一步纯化而直接用于下一步。

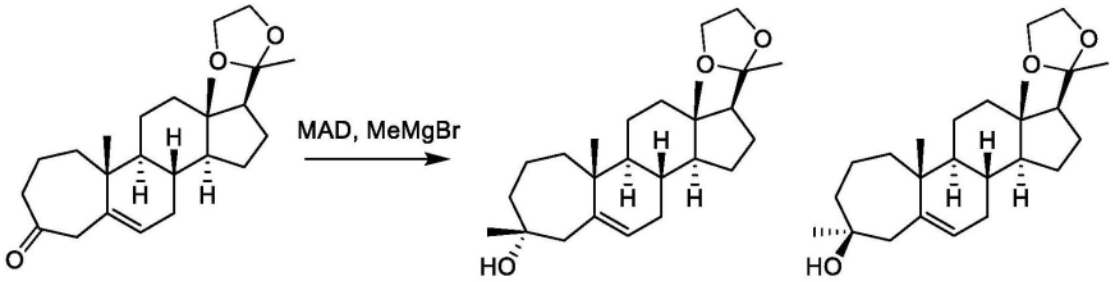
[2501] II-C8的合成

[2502] 向II-C7(245mg,0.6mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(53.6mg,0.6mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(158mg,1.12mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌16小时。将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-C8(39.5mg,

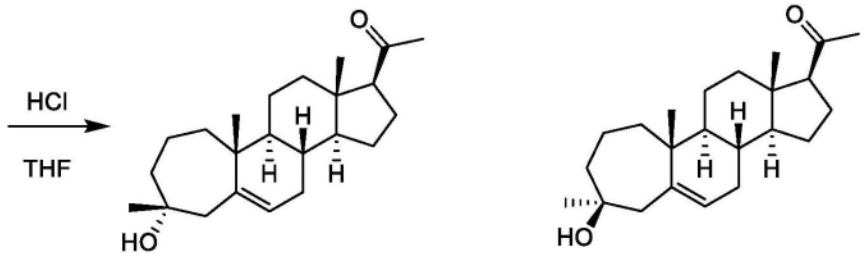
16%),为固体。

[2503] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=18.0,44.8Hz,2H),2.58(t,J=8.4Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.82-1.60(m,9H),1.45-1.15(m,13H),1.05-0.79(m,7H),0.66(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{27}H_{40}N_3O_2$[M+H]$^+$计算值438,实测值438.

[2504] 实施例II-9&II-10:1-((1S,3aS,3bS,7R,10aR,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-D2a)&1-((1S,3aS,3bS,7S,10aR,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-D2b)的合成



[2505]



[2506] II-D1a&II-D1b的合成

[2507] 在0℃下,在N_2下,向II-B2(2.6g,7.0mmol)的无水THF(100mL)溶液中滴加MeMgBr(6.96mL,20.9mmol,3M的乙醚溶液)。将生成的溶液于20℃再搅拌2小时。在低于10℃下,将该反应混合物倒入到饱和的NH_4Cl水溶液(100mL)中,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到II-D1a&II-D1b(2.5g),为固体,将其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[2508] II-D2a&II-D2b的合成

[2509] 向II-D1a&II-D1b(2.5g,6.4mmol)的无水THF(100mL)溶液中加入HCl(10mL,6.4mmol)。将生成的溶液在25℃下搅拌16小时。将该反应混合物用H_2O(100mL)稀释,并用固体Na_2CO_3(30g)调节至pH=9。将产物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过combi flash(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-D2a(1.1g)和II-D2b(520mg),为固体。将II-D2a(100mg)通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell 150mm_25mm_5μm;条件:水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:66;结束

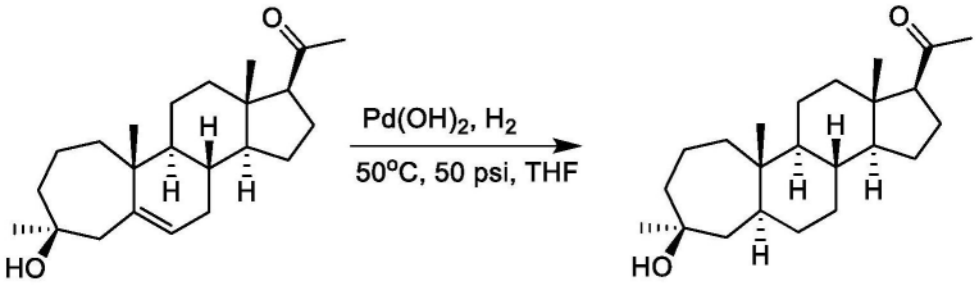
B:96;梯度时间(min):8.5;100%B保持时间(min):2)纯化,得到II-D2a(65mg),为固体。

[2510] II-D2a:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.53(d,J=3.6Hz,1H),2.57-2.50(m,2H),2.40(d,J=13.6Hz,1H),2.25-1.93(m,8H),1.76-1.55(m,6H),1.53-1.15(m,10H),1.14-1.00(m,2H),0.93(s,3H),0.64(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{23}H_{35}O[M+H]^+$计算值327,实测值327.

[2511] II-D2b:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.42(d,J=3.6Hz,1H),2.53(t,J=9.2Hz,1H),2.45(d,J=12.4Hz,1H),2.25-1.95(m,8H),1.85-1.56(m,6H),1.52-1.15(m,10H),1.14-1.00(m,2H),0.93(s,3H),0.64(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{23}H_{35}O[M+H]^+$计算值327,实测值327.

[2512] 实施例II-11:1-((1S,3aS,3bR,5aS,7S,10aS,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-D3b)的合成

[2513]



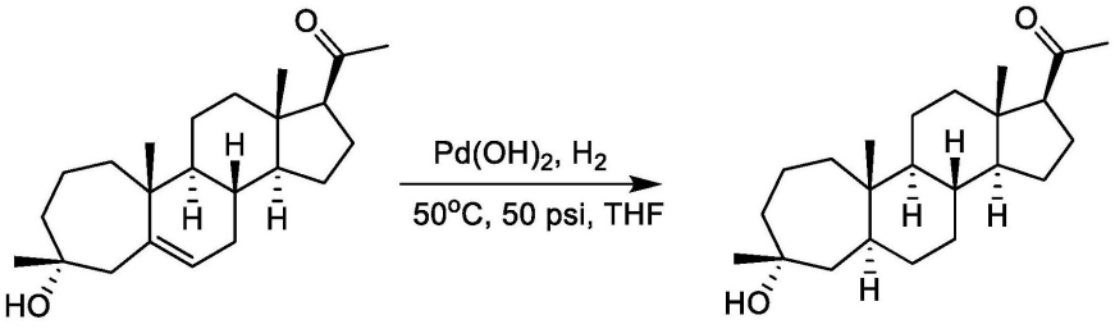
II-D2b II-D3b

[2514] 在Ar下,向II-D2b(120mg,0.3mmol)的THF(50mL)溶液中加入$Pd(OH)_2/C$(干燥的,30mg)。将该悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫三次。在H_2(50psi)下,将该混合物于50℃搅拌16小时。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将产物通过快速柱色谱法(15~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-D3b(25.3mg,21%),为固体。

[2515] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.50(t,J=8.8Hz,1H),2.21-1.94(m,6H),1.83-1.60(m,6H),1.55-1.30(m,7H),1.25-0.85(m,11H),0.81(s,3H),0.76-0.65(m,1H),0.59(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H]^+$计算值329,实测值329.

[2516] 实施例II-12:1-((1S,3aS,3bR,5aS,7R,10aS,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-D3a)的合成

[2517]



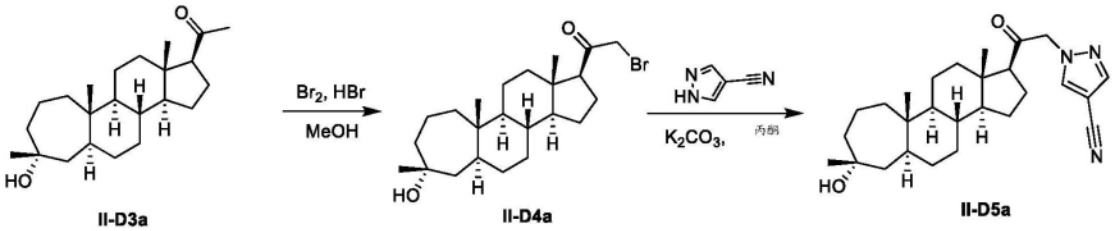
II-D2a II-D3a

[2518] 在Ar下,向II-D2a(150mg,0.4mmol)在THF(30mL)中的混合物中加入$Pd(OH)_2/C$(干燥的,30mg)。将该悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫三次。在H_2(50psi)下,将该混合物于50℃搅拌2小时。将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(2x50mL)洗涤。将滤液减压浓

缩。将产物通过快速柱色谱法(15～20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-D3a(104mg,69％),为固体。

[2519] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.51(t,J＝8.8Hz,1H),2.18-2.11(m,4H),2.03-1.96(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.79-1.47(m,7H),1.45-1.07(m,15H),1.02-0.88(m,2H),0.84-0.73(m,4H),0.59(s,3H);ELSD纯度,99％;MS ESI $C_{23}H_{37}O[M+H]^+$计算值329,实测值329.

[2520] 实施例II-13:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aS,7R,10aS,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-D5a)的合成

[2521] 

[2522] II-D4a的合成

[2523] 在25℃下,向II-D3a(150mg,0.4mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(17.3mg,0.09mmol,40％的水溶液)和Br_2(69.2mg,0.4mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(50mL)中,然后用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-D4a(180mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

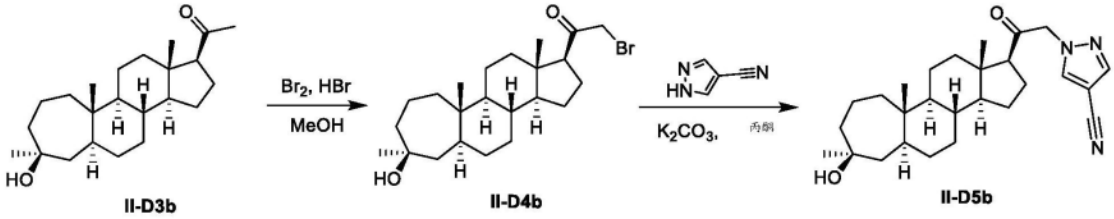
[2524] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.96-3.87(m,2H),2.81(t,J＝8.8Hz,1H),2.17(q,J＝11.2Hz,1H),1.95-1.82(m,2H),1.80-1.60(m,7H),1.55-1.10(m,16H),1.05-0.75(m,5H),0.62(s,3H).

[2525] II-D5a的合成

[2526] 在25℃下,向II-D4a(180mg,0.4mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(116mg,0.8mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(78.7mg,0.8mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌12小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(30mL)中,并将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过快速柱色谱法(10～20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到产物。将产物通过制备型HPLC纯化,得到II-D5a(59.6mg,32％),为固体。

[2527] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J＝18.0,49.6Hz,2H),2.59(t,J＝8.8Hz,1H),2.25-2.13(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.80-1.60(m,7H),1.55-1.12(m,15H),1.05-0.90(m,2H),0.85-0.75(m,4H),0.65(s,3H);ELSD纯度,99％;MS ESI $C_{27}H_{40}N_3O_2[M+H]^+$计算值438,实测值438.

[2528] 实施例II-14:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aS,7S,10aS,10bS,12aS)-7-羟基-7,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-D5b)的合成

[2529] 

[2530] II-D4b的合成

[2531] 在25℃下,向II-D3b(150mg,0.4mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(17.3mg,0.09mmol,40%的水溶液)和Br_2(69.2mg,0.4mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(50mL)中,然后用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-D4b(180mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

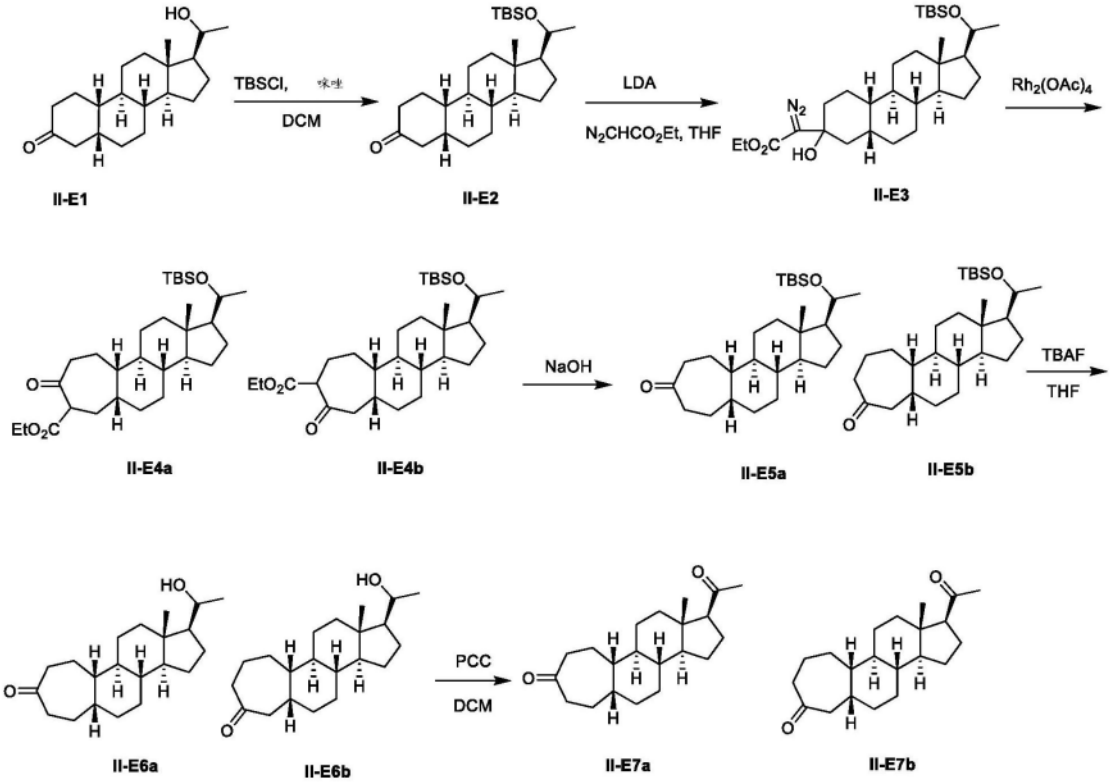
[2532] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.96-3.87(m,2H),2.80(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.12(m,1H),2.00-1.88(m,2H),1.82-1.60(m,7H),1.53-0.82(m,17H),0.81(s,3H),0.78-0.66(m,1H),0.62(s,3H).

[2533] II-D5b的合成

[2534] 在25℃下,向II-D4b(180mg,0.4mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(116mg,0.8mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(78.7mg,0.8mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌12小时。将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(30mL)中,并将该水层用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过快速柱色谱法(10~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到产物。将产物通过制备型HPLC纯化,得到II-D5b(86.2mg,46%),为固体。

[2535] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=18.0,49.6Hz,2H),2.57(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.15(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.85-1.62(m,6H),1.55-1.20(m,12H),1.19-0.82(m,9H),0.85-0.67(m,1H),0.65(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{27}H_{40}N_3O_2[M+H]^+$计算值438,实测值438.

[2536] 实施例II-15&II-16:(1S,3aS,3bR,5aR,10aS,10bR,12aS)-1-乙酰基-12a-甲基十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-8(1H)-酮(II-E7a)&(1S,3aS,3bR,5aR,10aS,10bR,12aS)-1-乙酰基-12a-甲基十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-7(1H)-酮(II-E7b)的合成

[2537] 

[2538] II-E2的合成

[2539] 在20℃下,向II-E1(CAS#1430063-75-4)(10g,32.8mmol)的DCM(40mL)溶液中加入咪唑(4.46g,65.6mmol)和TBSCl(9.88g,65.6mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌1小时。将该反应混合物过滤,并将滤液用饱和的NH_4Cl(2x60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E2(8.2g,82%),为固体。

[2540] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.73-3.62(m,1H),2.60(t,J=14.0Hz,1H),2.29-2.06(m,5H),1.96-1.85(m,2H),1.77-1.66(m,2H),1.61-1.44(m,6H),1.36-1.09(m,11H),0.87(s,9H),0.67(s,3H),0.06-0.03(m,6H)

[2541] II-E3的合成

[2542] 在-70℃下,向DIPA(2.40g,23.8mmol)的THF(15mL)溶液中加入BuLi(9.5mL,2.5M的己烷溶液,23.8mmol)。将该混合物温热至0℃,并于0℃搅拌1小时。在-78℃下,将冷却的(-70℃)LDA溶液(23.8mmol)加入到搅拌下的II-E2(2g,4.8mmol)和2-重氮乙酸乙酯(2.71g,23.8mmol)的THF(20mL)溶液中。将该混合物于-70℃搅拌1小时。然后加入乙酸(1.42g,23.8mmol)的THF(20mL)溶液,然后将该混合物温热至20℃。加入水(60mL),并将该水溶液用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到II-E3(2.54g),为油状物。

[2543] II-E4a&II-E4b的合成

[2544] 在25℃下,向II-E3(2.54g)的DME(10mL)溶液中加入$Rh_2(OAc)_4$(31.5mg,0.071mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌12小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机相用水(30mL)、饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E4a&II-

E4b(2.8g),为固体。

[2545] II-E5a&II-E5b的合成

[2546] 向II-E4a&II-E4b混合物(2.8g,5.5mmol)在MeOH/THF/H_2O(20mL/20mL/5mL)中的混合物中加入NaOH(2.21g,55.4mmol)。将该反应混合物于70℃搅拌12小时。将该反应混合物用乙酸乙酯(4x50mL)萃取。将合并的有机相用水(50mL)、饱和的盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E5a&II-E5b(1.6g),为固体。

[2547] II-E6a&II-E6b的合成

[2548] 在15℃下,向II-E5a&II-E5b混合物(1.6g,3.7mmol)的THF(50mL)溶液中加入TBAF.$3H_2O$(5.74g,18.4mmol)。将该溶液于55℃搅拌12小时后,将该混合物倒入到水(50mL)中,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将有机层用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E6a&II-E6b(900mg,76%),为固体。

[2549] II-E7a&II-E7b的合成

[2550] 在20℃下,向II-E6a&II-E6b混合物(900mg,2.8mmol)的DCM(30mL)溶液中加入硅胶(1.8g)和PCC(1.21g,5.64mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌12小时。将该混合物过滤,并将滤饼用DCM(3x20mL)洗涤。浓缩滤液。将残余物通过快速柱色谱法(0-10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到产物。将产物通过SFC纯化,得到II-E7a(336.5mg,37%)和II-E7b(336.5mg,37%),为固体。

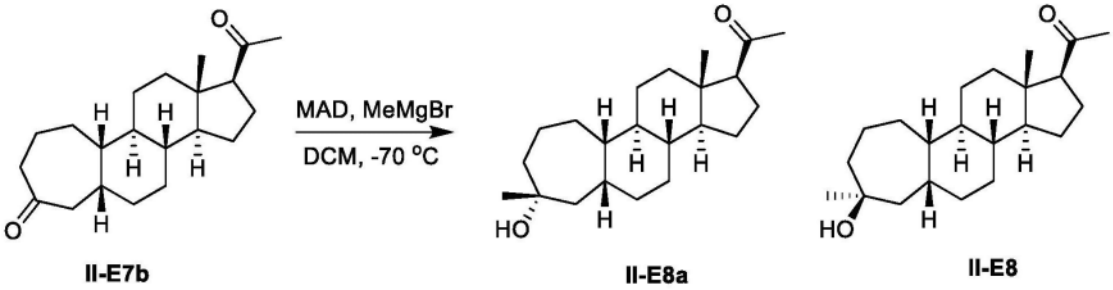
[2551] II-E7a:

[2552] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.63-2.43(m,4H),2.38-2.24(m,1H),2.20-2.06(m,4H),2.05-1.85(m,4H),1.79-1.60(m,7H),1.53-1.36(m,3H),1.28-1.02(m,6H),0.63(s,3H);ELSD纯度,98.30%;MSESI $C_{21}H_{33}O_2[M+H]^+$计算值317,实测值317.

[2553] II-E7b:

[2554] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.03(t,J=12.8Hz,1H),2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.50-2.35(m,2H),2.20-2.00(m,7H),1.96-1.86(m,1H),1.73-1.58(m,8H),1.50-0.96(m,9H),0.63(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI $C_{21}H_{33}O_2[M+H]^+$计算值317,实测值317.

[2555] 实施例II-17a&实施例II-17:1-((1S,3aS,3bR,5aR,7R,10aS,10bR,12aS)-7-羟基-7,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-E8a)&1-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,10aS,10bR,12aS)-7-羟基-7,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-E8)的合成

[2556] 

II-E7b II-E8a II-E8

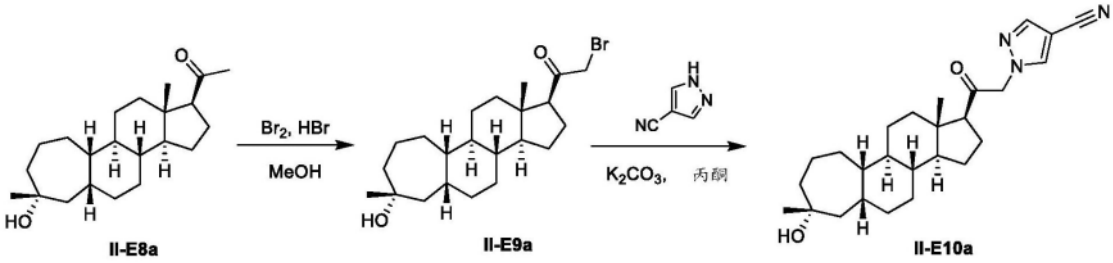
[2557] 在0℃下,向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(1.25g,5.7mmol)的甲苯(2mL)溶液中滴加$AlMe_3$(1.42mL,2.8mmol,2M的甲苯溶液)。将该混合物在25℃下搅拌30分钟。将该MAD反应用

于下一步。在-70℃下,将II-E7b(300mg,0.9mmol)的无水DCM(5mL)溶液滴加到MAD(1.36g,2.8mmol)溶液中。于-70℃搅拌1小时后,在-70℃下滴加MeMgBr(0.946mL,2.8mmol,3M的乙醚溶液),并于-70℃搅拌1小时。在低于10℃下,将该反应混合物倒入到饱和的柠檬酸水溶液(15mL)中。将该水溶液用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并减压蒸发,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(10~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E8a(160mg)和II-E8(120mg),为固体。将II-E8(120mg)通过制备型HPLC(柱:Xbridge 150*30mm*10μm);条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:60%;结束90%)纯化,得到II-E8(37.5mg),为固体。

[2558] II-E8a:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.08(m,4H),2.04-1.94(m,2H),1.90-1.59(m,7H),1.52-1.34(m,6H),1.32-0.88(m,13H),0.62(s,3H);LC-ELSD纯度95.68%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值315.27,实测值315.3.

[2559] II-E8:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.52(t,J=9.2Hz,1H),2.45-2.35(m,1H),2.22-1.95(m,6H),1.92-1.55(m,7H),1.49-1.28(m,6H),1.27-0.76(m,12H),0.62(s,3H);LC-ELSD纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值315.27,实测值315.3.

[2560] 实施例II-18a:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,7R,10aS,10bR,12aS)-7-羟基-7,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-E10a)的合成

[2561] 

[2562] II-E9a的合成

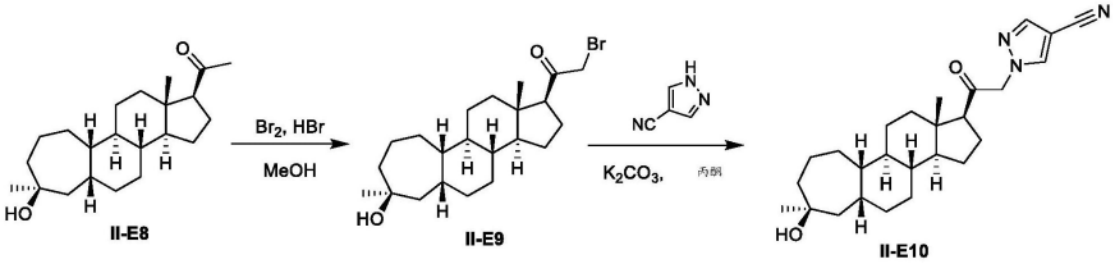
[2563] 在15℃下,向II-E8a(85mg,0.3mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(10.2mg,0.05mmol)和Br_2(40.8mg,0.3mmol)。将该反应混合物于15℃搅拌2小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-E9a(105mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2564] II-E10a的合成

[2565] 向II-E9a(105mg,0.3mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(47.5mg,0.5mmol)的丙酮(1mL)溶液中加入K_2CO_3(70.4mg,0.5mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌16小时。将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E10a(30.5mg,28%),为固体。

[2566] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.96(dd,J=17.6,47.6Hz,2H),2.70-2.56(m,1H),2.28-2.12(m,1H),2.09-1.94(m,2H),1.93-1.70(m,5H),1.54-1.36(m,7H),1.32-1.12(m,11H),1.09-0.80(m,4H),0.68(s,3H);LC-ELSD纯度,99.30%,MS ESI $C_{26}H_{38}N_3O_2[M-H_2O+H]^+$计算值424.29,实测值424.3.

[2567] 实施例II-18:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,10aS,10bR,12aS)-7-羟基-7,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-E10)的合成

[2568] 

[2569] II-E9的合成

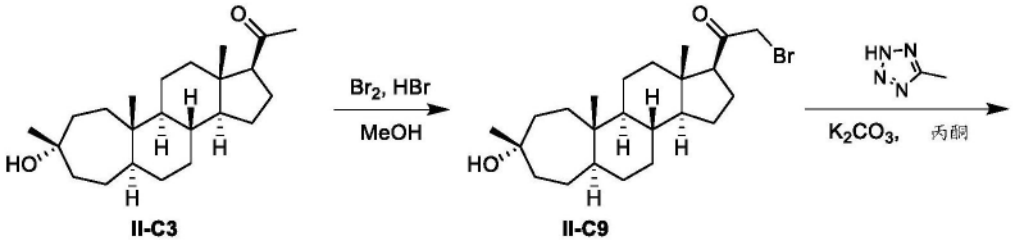
[2570] 在15℃下,向II-E8(55mg,0.2mmol)的MeOH(1mL)溶液中加入HBr(6.60mg,0.03mmol)和Br_2(26.4mg,0.2mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌2小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(10mL)中,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-E9(68.0mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2571] II-E10的合成

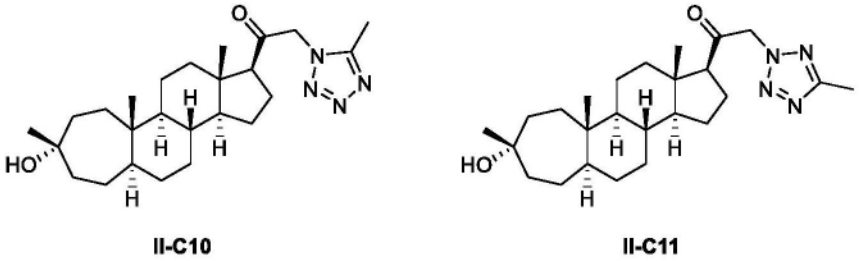
[2572] 向II-E9(68.0mg,0.2mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(30.7mg,0.3mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入K_2CO_3(45.5mg,0.3mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-E10(10mg),为固体。将该固体(10mg)进一步通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*25 5μm);条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:53%;结束79%)纯化,得到II-E10(8.2mg),为固体。

[2573] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.86(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=17.6,44.8Hz,2H),2.59(t,J=8.8Hz,1H),2.46-2.35(m,1H),2.27-2.14(m,1H),2.10-1.98(m,2H),1.90-1.67(m,5H),1.65-1.58(m,2H),1.49-1.38(m,4H),1.34-0.79(m,14H),0.68(s,3H);LC-ELSD纯度≥99%;MS ESI $C_{26}H_{38}N_3O_2[M-H_2O+H]^+$计算值424.29,实测值424.3.

[2574] 实施例II-19&II-20:1-((1S,3aS,3bR,5aS,8S,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(II-C10)&1-((1S,3aS,3bR,5aS,8S,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(II-C11)的合成



[2575]



[2576] II-C9的合成

[2577] 在15℃下,向II-C3(90mg,0.3mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(10.3mg,0.05mmol,40%)和Br_2(41.5mg,0.3mmol)。在15℃下,将该反应混合物搅拌1小时。将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(30mL)中,然后用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-C9(110mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2578] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.96-3.85(m,2H),2.81(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.13(m,1H),1.91-1.62(m,9H),1.34-1.15(m,15H),1.00-0.86(m,2H),0.79-0.74(m,4H),0.62(s,3H).

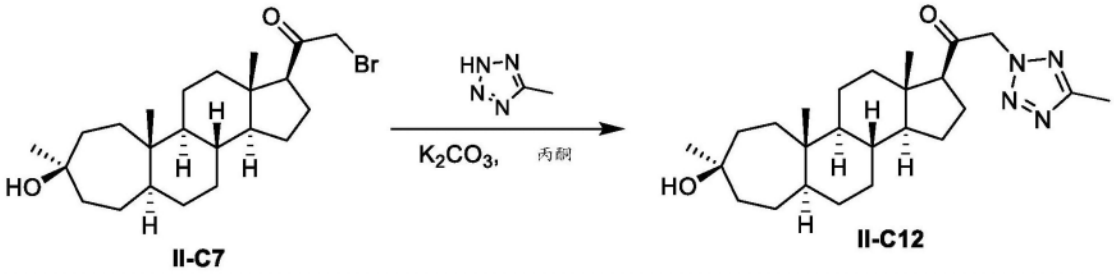
[2579] II-C10&II-C11的合成

[2580] 向II-C9(250mg,0.59mmol)和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(98.3mg,1.17mmol)的丙酮(20mL)溶液中加入K_2CO_3(161mg,1.17mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌16小时。将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(30mL)淬灭,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到混合产物(280mg),为固体。将该混合产物通过硅胶色谱法(20-100%EtOAc的PE溶液)纯化,得到固体的产物II-C10(62.8mg,22%)和固体的产物II-C11(29.4mg,11%)。

[2581] II-C10:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.09(dd,J=18.0,34.4Hz,2H),2.65(t,J=9.2Hz,1H),2.47(s,3H),2.24-2.14(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.95-1.60(m,8H),1.56-1.36(m,4H),1.34-1.09(m,12H),1.05-0.82(m,2H),0.77(s,3H),0.67(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI$C_{25}H_{41}N_4O_2$[M+H]$^+$计算值429,实测值429.

[2582] II-C11:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.34(d,J=2.8Hz,2H),2.61(t,J=9.2Hz,1H),2.56(s,3H),2.27-2.16(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.91-1.59(m,8H),1.53-1.37(m,4H),1.33-1.11(m,12H),0.99-0.81(m,2H),0.77(s,3H),0.70(s,3H);ELSD纯度,99%;MS ESI$C_{25}H_{41}N_4O_2$[M+H]$^+$计算值429,实测值429.

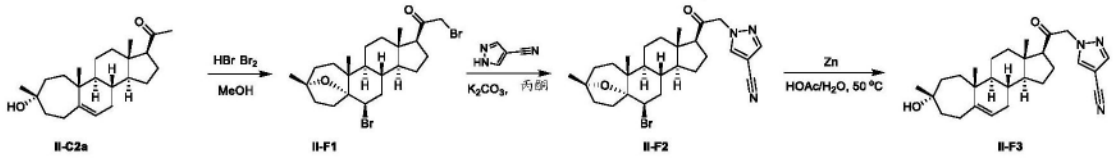
[2583] 实施例II-21:1-((1S,3aS,3bR,5aS,8R,10aS,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(II-C12)的合成

[2584] 

[2585] 向II-C7(190mg,0.4mmol)和5-甲基-2H-四唑(75mg,0.9mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(123mg,0.9mmol)。将该反应混合物于20℃搅拌16小时。将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将产物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-C12(52mg,27%),为固体。

[2586] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.34(d,J=1.2Hz,2H),2.65-2.54(m,4H),2.26-2.15(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.80-1.59(m,9H),1.59-1.15(m,13H),1.12-0.85(m,3H),0.98-0.77(m,4H),0.70(s,3H);LC-ELSD纯度99%;MS ESI $C_{25}H_{41}N_4O_2[M+H]^+$计算值429实测值429.

[2587] 实施例II-22:1-(2-((1S,3aS,3bS,8S,10aR,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-F3)的合成

[2588] 

[2589] II-F1的合成

[2590] 在20℃下,向II-C2a(150mg,0.4mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(17.4mg,0.09mmol,40%)和Br_2(139mg,0.9mmol)。于20℃搅拌1小时后,将该反应混合物用$NaHCO_3$(20mL)稀释,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F1(200mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2591] II-F2的合成

[2592] 在20℃下,向II-F1(200mg,0.4mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(109mg,0.8mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(74.1mg,0.8mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F2(120mg,59%),为固体。

[2593] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86-7.81(m,2H),5.15-4.80(m,2H),4.20-4.00(m,1H),2.85-2.55(m,1H),2.40-2.15(m,2H),2.10-1.65(m,11H),1.50-1.15(m,14H),1.00(s,1H),0.71(s,2H).

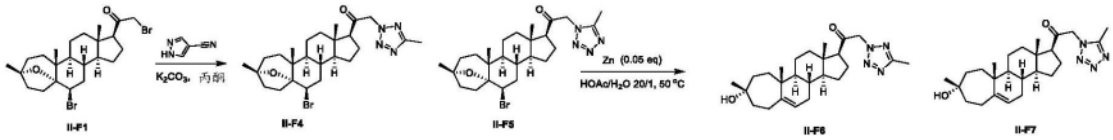
[2594] II-F3的合成

[2595] 在20℃下,向II-F2(120mg,0.2mmol)在AcOH(10mL)和水(0.5mL)中的溶液中加入

锌(0.763mg,0.01mmol)。于50℃搅拌1小时后,将该反应混合物用NH_4Cl(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F3(75.1mg,74%),为固体。

[2596] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.46(d,J=4.0Hz,1H),4.95(dd,J=18.0,49.2Hz,2H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.30-2.15(m,1H),2.08-1.65(m,10H),1.60-1.40(m,5H),1.35-1.15(m,9H),0.89(s,3H),0.69(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{38}N_3O_2[M+H]^+$计算值436,实测值436.

[2597] 实施例II-23&II-24:1-((1S,3aS,3bS,8S,10aR,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(II-F6)&1-((1S,3aS,3bS,8S,10aR,10bS,12aS)-8-羟基-8,10a,12a-三甲基-1,2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十六氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(II-F7)的合成

[2598] 

[2599] II-F4&II-F5的合成

[2600] 在20℃下,向II-F1(350mg,0.7mmol)的丙酮(20mL)溶液中加入K_2CO_3(191mg,1.4mmol)和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(116mg,1.4mmol)。在20℃下搅拌2小时后,将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(100mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F4&II-F5混合物(300mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2601] II-F6&II-F7的合成

[2602] 在20℃下,向II-F4&II-F5混合物(200mg)的AcOH/水(10mL/0.5mL)溶液中加入锌(5mg)。于50℃搅拌16小时后,将反应混合物过滤。将滤液用饱和的$NaHCO_3$(100mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F6&II-F7混合物(200mg),为油状物。将该混合物通过快速柱色谱法(0-60%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F6(60mg)和II-F7(25mg),为固体。

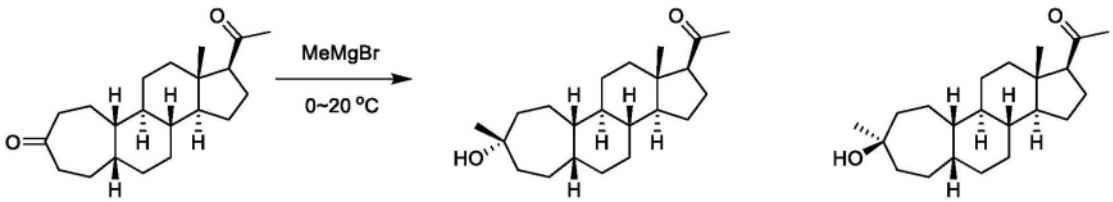
[2603] 将II-F6(60mg)进一步通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell150mm_25mm_5um,条件:水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN,开始B:56,结束B:86,梯度时间(min):8.5,100%B保持时间(min):2)纯化,得到II-F6(10mg),为固体。

[2604] II-F7:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.46(d,J=3.6Hz,1H),5.10(dd,J=18.4Hz,37.6Hz,2H),2.67(t,J=8.4Hz,1H),2.48(s,3H),2.33-1.63(m,12H),1.52-1.28(m,10H),1.26(s,3H),0.90(s,3H),0.71(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{25}H_{37}N_4O[M+H-H_2O]^+$计算值409,实测值409.

[2605] II-F6:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.46(d,J=4.0Hz,1H),5.37(d,J=1.6Hz,2H),2.63(t,J=8.4Hz,1H),2.57(s,3H),2.33-1.63(m,12H),1.52-1.28(m,8H),1.26(s,3H),1.24-1.15(m,2H),0.90(s,3H),0.73(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{25}H_{37}N_4O[M+H-$

$H_2O]^+$计算值409,实测值409.

[2606] 实施例II-25&II-26:1-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-F8)&1-((1S,3aS,3bR,5aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-F9)的合成

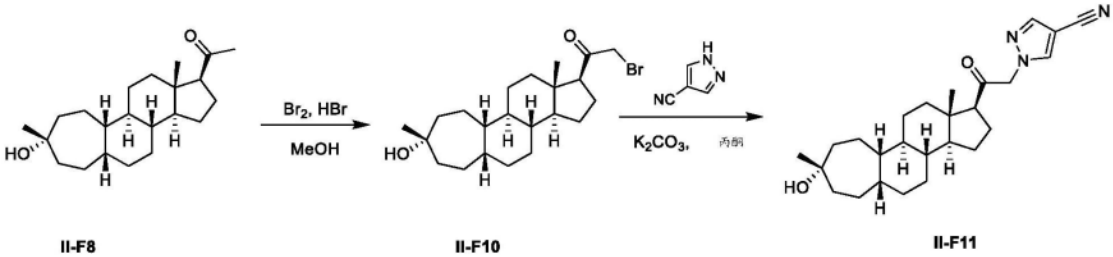
[2607] 

[2608] 在0℃下,在N_2下,向II-E7a(200mg,0.6mmol)的无水THF(2mL)溶液中滴加MeMgBr(0.25mL,0.8mmol,3M的乙醚溶液)。于20℃再搅拌2小时后,在低于10℃下将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(20mL)稀释,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(10~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F8&II-F9(100mg),为固体,将其通过制备型HPLC(柱:Xbridge150*30mm*10um;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:60%;结束90%)分离,得到II-F8(15.8mg)和II-F9(8.0mg),都为固体。II-F8的结构通过X-射线确认。

[2609] II-F8:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.53(t,J=8.4Hz,1H),2.21-2.07(m,4H),2.03-1.93(m,1H),1.86-1.59(m,9H),1.54-1.35(m,7H),1.26-0.89(m,11H),0.61(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值315.27,实测值315.2.

[2610] II-F9:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.08(m,4H),2.04-1.95(m,1H),1.89-1.77(m,2H),1.71-1.58(m,7H),1.53-1.34(m,7H),1.29-0.90(m,11H),0.62(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值315.27,实测值315.3.

[2611] 实施例II-27:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-F11)的合成

[2612] 

[2613] II-F10的合成

[2614] 在15℃下,向II-F8(40mg,0.1mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(4.80mg,0.024mmol)和Br_2(19.2mg,0.1mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$(10mL)稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F10(49.4mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接

用于下一步。

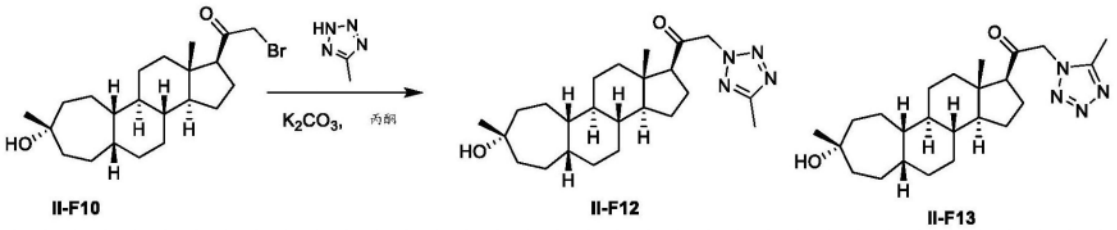
[2615] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.91(dd,J=13.2,16.8Hz,2H),2.81(t,J=8.8Hz,1H),2.24-2.09(m,1H),1.92-1.61(m,10H),1.55-1.32(m,10H),1.24-1.22(m,3H),1.14-0.89(m,5H),0.64(s,3H)

[2616] II-F11的合成

[2617] 向II-F10(49.4mg,0.1mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(22.3mg,0.2mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入K_2CO_3(33.1mg,0.24mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F11(28.5mg,56%),为固体。

[2618] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),5.06-4.86(dd,J=17.6,47.6Hz,2H),2.60(t,J=8.8Hz),2.27-2.15(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.84-1.67(m,6H),1.56-1.37(m,8H),1.33-0.80(m,13H),0.67(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99.30%,MS ESI $C_{26}H_{36}N_3O[M-H_2O+H]^+$计算值406.29,实测值406.3.

[2619] 实施例II-28&II-29:1-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-2H-四唑-2-基)乙-1-酮(II-F12)&1-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)乙-1-酮(II-F13)的合成

[2620] 

[2621] 向II-F10(130mg,0.32mmol)和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(39.8mg,0.47mmol)的丙酮(10mL)溶液中加入K_2CO_3(88.5mg,0.63mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物用饱和的NH_4Cl(30mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(20-100%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F12(35mg)和II-F13(48mg),为固体。将II-F12(35mg)进一步通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm 5μm;条件:水(0.05%氢氧化铵v/v)-ACN;开始B:65%;结束B:95%;梯度时间(min):9;100%B保持时间(min):2)纯化,得到II-F12(22.2mg,64%),为固体。

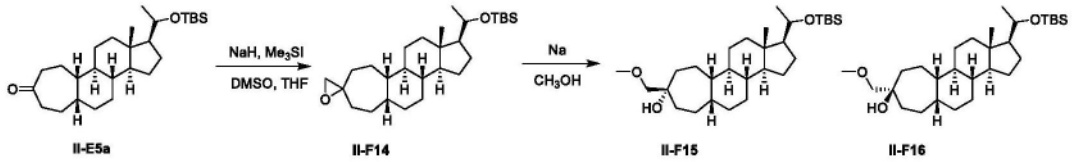
[2622] II-F12:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.42-5.27(m,2H),2.67-2.59(m,1H),2.56(s,3H),2.27-2.15(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.83-1.69(m,6H),1.67-1.58(m,5H),1.52-1.39(m,5H),1.29-1.20(m,5H),1.18-0.91(m,6H),0.72(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{24}H_{37}N_4O[M-H_2O+H]^+$计算值397.30,实测值397.3.

[2623] II-F13:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.10(dd,J=18.0,33.6Hz,2H),

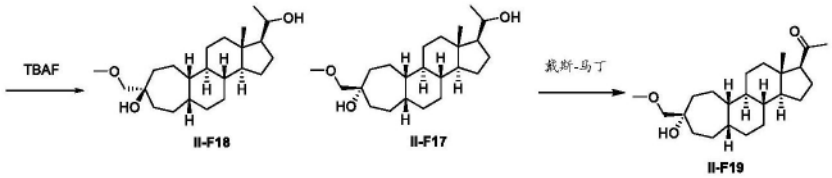
[2624] 2.71-2.60(m,1H),2.47(s,3H),2.27-2.14(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.85-1.70(m,6H),1.67-1.59(m,4H),1.55-1.36(m,6H),1.32-1.26(m,2H),1.25-1.21(m,3H),1.19-0.90(m,6H),0.69(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{24}H_{37}N_4O[M-H_2O+H]^+$计算值

397.30,实测值397.3.

[2625] 实施例II-30:1-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)乙-1-酮(II-F19)的合成



[2626]



[2627] II-F14的合成

[2628] 在0℃下,向搅拌下的Me_3SI(1.40g,6.9mmol)在DMSO(6mL)和THF(3mL)中的溶液中加入NaH(275mg,6.9mmol,60%在油中)。在N_2下搅拌1小时后,然后将该混合物加入到II-E5a(600mg,1.4mmol)的DMSO(2mL)溶液中。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物倒入到冰水(10mL)中,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用水(2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F14(450mg),为固体。

[2629] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.74-3.57(m,1H),2.68-2.52(m,2H),2.02-1.76(m,6H),1.74-1.56(m,5H),1.54-1.30(m,7H),1.28-0.93(m,11H),0.88(s,9H),0.65(s,3H),0.07-0.01(m,6H).

[2630] II-F15&II-F16的合成

[2631] 将新鲜的Na(240mg,10.0mmol)小心地分批加入到MeOH(10mL)中。于20℃搅拌3小时后,加入II-F14(450mg,1.0mmol)的MeOH(5mL)溶液。于75℃搅拌16小时后,加入水(30mL)。将该反应混合物浓缩以除去大部分溶剂,然后用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(0-40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F16(90mg)和II-F15(250mg),为油状物。

[2632] II-F15:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.70-3.61(m,1H),3.38(s,3H),3.16(s,2H),1.94-1.58(m,10H),1.56-1.21(m,10H),1.18-0.96(m,10H),0.87(s,9H),0.63(s,3H),0.04(s,3H),0.03(s,3H).

[2633] II-F16:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.71-3.62(m,1H),3.40(s,3H),3.22(s,2H),1.99-1.63(m,6H),1.56-1.32(m,13H),1.20-0.96(m,10H),0.89-0.83(m,10H),0.64(s,3H),0.05(s,3H),0.04(s,3H).

[2634] II-F17&II-F18的合成

[2635] 在15℃下,向II-F15&II-F16(240mg,0.5mmol)的THF(3mL)溶液中加入TBAF.$3H_2O$(780mg,2.5mmol)。将该溶液于55℃搅拌12小时后,将该混合物倒入到水(50mL)中,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,然后通过制备型HPLC(柱:Xbridge 150*30mm*10μm;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:55%;结束85%)纯化,

得到II-F18(30mg)和II-F17(40mg),为固体。

[2636] II-F18:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.76-3.63(m,1H),3.39(s,3H),3.25-3.19(m,2H),2.23(s,1H),1.97-1.76(m,4H),1.73-1.29(m,13H),1.24-0.85(m,13H),0.67(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{40}O_3Na[M+Na]^+$计算值387,实测值387

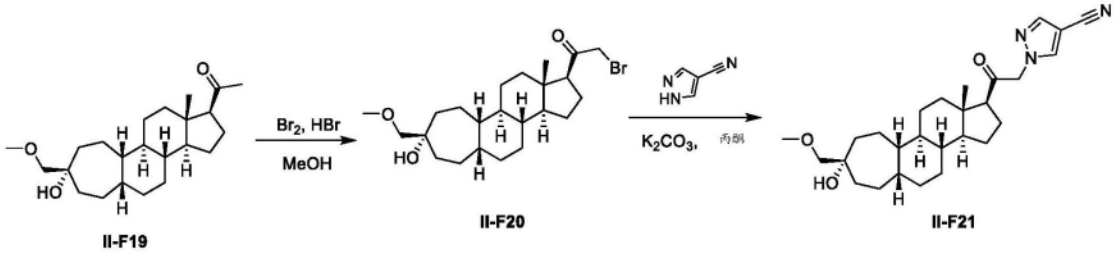
[2637] II-F17:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.76-3.61(m,1H),3.38(s,3H),3.16(s,2H),2.07(s,1H),1.95-1.28(m,18H),1.27-0.87(m,12H),0.67(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{40}O_3Na[M+Na]^+$计算值387,实测值387

[2638] II-F19的合成

[2639] 向II-F17(150mg,0.4mmol)的DCM(2mL)溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(521mg,1.2mmol)。于20℃搅拌1小时后,在0℃下将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$(15mL)和饱和的$Na_2S_2O_3$(20mL)淬灭,并搅拌20分钟。将该混合物用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$NaHCO_3$(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F19(110mg,74%),为固体。

[2640] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.38(s,3H),3.16(s,2H),2.54(t,J=9.2Hz,1H),2.19-2.08(m,4H),2.02-1.82(m,2H),1.80-1.59(m,9H),1.56-1.29(m,7H),1.27-0.91(m,7H),0.61(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{37}O_2[M-H_2O+H]^+$计算值345,实测值345

[2641] 实施例II-31:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,8S,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢环庚三烯并[a]环戊二烯并[f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-F21)的合成

[2642] 

[2643] II-F20的合成

[2644] 在25℃下,向II-F19(100.5mg,0.3mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(11.0mg,0.06mmol)和Br_2(44.1mg,0.3mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-F20(121mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

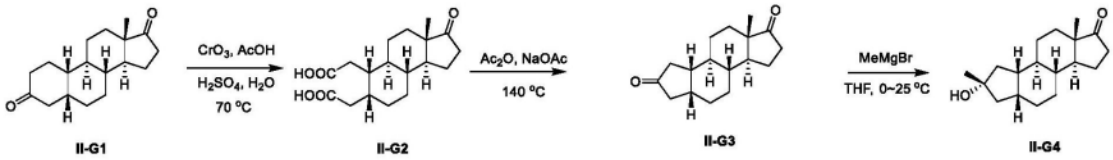
[2645] II-F21的合成

[2646] 向II-F20(121mg,0.3mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(51.0mg,0.5mmol)的丙酮(1mL)溶液中加入K_2CO_3(75.6mg,0.5mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-F21(48mg,39%),为固体。

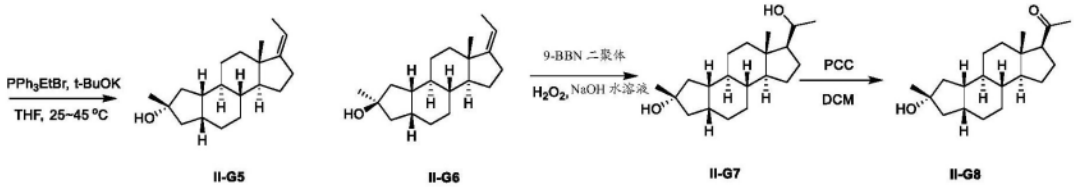
[2647] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=18.0,48.8Hz,2H),3.38(s,3H),3.17(s,2H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.27-1.98(m,3H),1.95-1.63(m,7H),1.52-0.86(m,15H),0.67(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{40}N_3O_3[M+H]^+$计算

值454,实测值454.

[2648] 实施例II-32:1-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)乙-1-酮(II-G8)的合成



[2649]



[2650] II-G2的合成

[2651] 在65℃下,将CrO_3(20.7g,207mmol)在H_2SO_4(98%,30mL)和水(145mL)中的溶液滴加到搅拌下的II-G1(15g,54.6mmol)的AcOH(150mL)溶液中。于70℃搅拌1小时后,加入碎冰和水(500mL),并将该混合物于25℃搅拌1小时。将该水溶液用CH_2Cl_2(2x200mL)萃取,并将合并的萃取溶液用盐水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液蒸发,得到油状物的II-G2(17g),其照原样使用。

[2652] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.95-2.65(m,1H),2.60-2.20(m,7H),2.10-1.70(m,4H),1.60-1.10(m,9H),1.05-0.80(m,5H).

[2653] II-G3的合成

[2654] 向II-G2(5.6g,17.3mmol)的Ac_2O(50mL)溶液中加入乙酸钠(1.41g,17.3mmol)。于140℃搅拌16小时后,将该反应浓缩,并加入水(200mL)。将该水溶液用CH_2Cl_2(2x100mL)萃取,并将合并的萃取液用饱和的盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并将滤液蒸发。将产物与另一批次(1g)一起纯化。将残余物通过快速柱色谱法(30~40%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-G3(1.3g),为固体。

[2655] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.60-2.40(m,2H),2.35-2.25(m,2H),2.20-2.00(m,3H),2.00-1.90(m,2H),1.90-1.60(m,5H),1.55-1.45(m,1H),1.40-1.20(m,3H),1.15-1.10(m,2H),0.90(s,3H),0.75-0.65(m,1H).LC-ELSDMS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{24}O_2[M+H]^+$计算值261,实测值261。通过COSY NMR确认该结构。

[2656] II-G4的合成

[2657] 在N_2下,在0℃下,向II-G3(13g,49.9mmol)的无水THF(130mL)溶液中滴加MeMgBr(18.2mL,54.8mmol,3M的乙醚溶液)。于25℃搅拌2小时后,在低于10℃下,将该反应混合物倒入到饱和的NH_4Cl水溶液(300mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机溶液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将产物通过快速柱色谱法(20~35%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-G4(3.4g),为固体。

[2658] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.43(dd,J=8.4,19.2Hz,1H),2.20-1.60(m,11H),1.60-1.40(m,3H),1.40-1.20(m,6H),1.20-0.95(m,4H),0.88(s,3H).NOE确认H18和H4为顺式取向。LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{27}O[M-H_2O+H]^+$计算值259,实测值259.

[2659] II-G5&II-G6的合成

[2660] 在25℃下,在N_2下,向溴代(乙基)三苯基膦(7.49g,20.2mmol)的THF(40mL)悬浮液中加入t-BuOK(2.26g,20.2mmol)。于45℃搅拌1小时后,加入II-G4(1.4g,5.06mmol)的THF(10mL)溶液。于45℃搅拌16小时后,将该混合物用NH_4Cl(80mL)处理,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-G5(500mg,34%)和II-G6(500mg),为固体。通过2D NMR(NOE和HMBC)证实了立体化学。

[2661] II-G5:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.20-5.05(m,1H),2.45-2.30(m,1H),2.25-2.05(m,3H),1.90(t,J=12.8Hz,1H),1.85-1.60(m,3H),1.60-1.55(m,8H),1.55-1.45(m,3H),1.34(s,3H),1.30-0.95(m,6H),0.88(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{31}[M-H_2O+H]^+$计算值271,实测值271.

[2662] II-G7的合成

[2663] 在25℃下,向II-G5(0.5g,1.73mmol)的THF(15mL)溶液中加入9-BBN二聚体(844mg,3.46mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应冷却至0℃,并将乙醇(795mg,17.3mmol)和NaOH水溶液(3.46mL,5M,17.3mmol)非常缓慢地加入到该溶液中。添加完成后,缓慢地加入H_2O_2(1.73mL,17.3mmol,30%的水溶液),并将内部温度保持在低于15℃。于75℃搅拌1小时后,加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(300mL)。于0℃搅拌1小时后,将该混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到II-G7(500mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

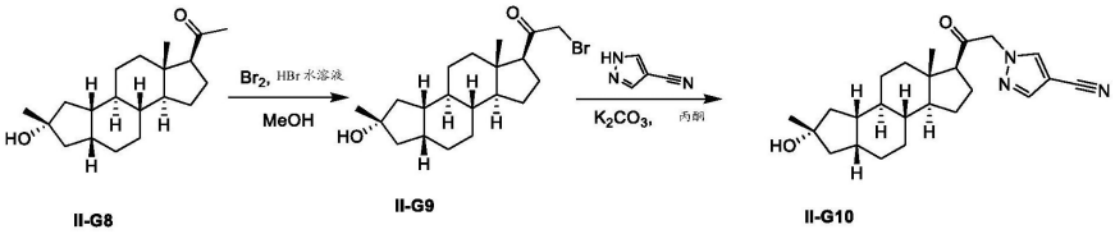
[2664] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.00-3.70(m,1H),2.20-2.05(m,1H),2.00-1.60(m,10H),1.50-1.20(m,9H),1.20-0.90(m,10H),0.67(s,3H).

[2665] II-G8的合成

[2666] 在25℃下,向II-G7(500mg,1.63mmol)的DCM(20mL)溶液中加入PCC(1.05g,4.89mmol)和硅胶(1.5g)。于25℃搅拌1小时后,将该反应混合物过滤,并将残余物用无水DCM(2x20mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-G8(232mg,47%),为固体。

[2667] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.05(m,5H),2.00-1.85(m,2H),1.80-1.60(m,7H),1.60-1.35(m,8H),1.30-0.95(m,6H),0.62(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{31}O[M-H_2O+H]^+$计算值287,实测值287.

[2668] 实施例II-33:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-G10)的合成

[2669] 

II-G8 II-G9 II-G10

[2670] II-G9的合成

[2671] 在25℃下,向II-G8(200mg,0.66mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(26.2mg,0.13mmol,40%的HOAc溶液)和Br_2(105mg,0.66mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(20mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐

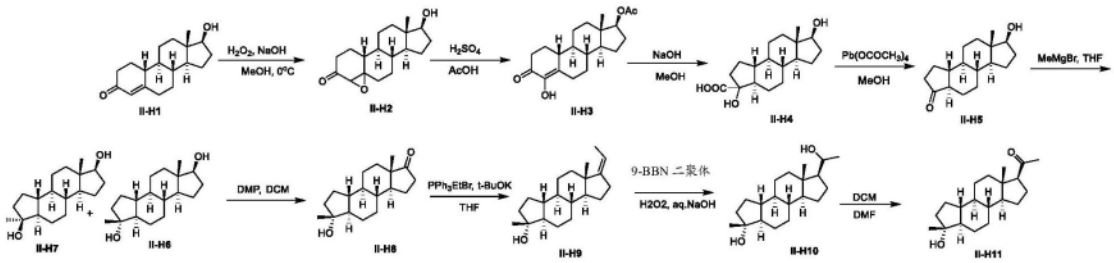
水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-G9(200mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[2672] II-G10的合成

[2673] 在25℃下,向II-G9(200mg,0.52mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(143mg,1.04mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(96.8mg,1.04mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物加入到饱和的NH_4Cl(20mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18150*25mm*5μm;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:52;结束B:82;梯度时间(min):8;100%B保持时间(min):2)纯化,得到II-G10(46.7mg,23%),为固体。

[2674] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.80(s,1H),4.96(dd,J=18.0,46.0Hz,2H),2.60(t,J=8.8Hz,1H),2.30-2.10(m,2H),2.10-2.00(m,1H),1.90(t,J=12.8Hz,1H),1.85-1.60(m,5H),1.60-1.35(m,6H),1.35(s,3H),1.34-0.95(m,7H),0.68(s,3H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{34}N_3O_2[M+H]^+$计算值396,实测值396。通过X-射线确认结构。

[2675] 实施例II-34:1-((1S,3aS,3bR,5aR,6R,8aR,8bS,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)乙-1-酮(II-H11)的合成

[2676] 

[2677] II-H2的合成

[2678] 在0℃下,向II-H1(10.0g,36.4mmol)的甲醇(100ml)溶液中加入30%过氧化氢(62ml)和10%NaOH(21mL)。于0℃搅拌16小时后,将该反应用水(500mL)稀释,并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机溶液用10%$Na_2S_2O_3$(300mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤,真空浓缩以获得固体的II-H2(9.2g,87.6%),将其照原样使用。

[2679] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H4.53(t,J=8.0Hz,1H),3.02(s,1H),2.35-2.26(m,1H),2.13-1.94(m,5H),1.89-1.80(m,2H),1.74-1.56(m,4H),1.48-1.28(m,5H),1.12-0.90(m,4H),0.77(s,3H).

[2680] II-H3的合成

[2681] 向II-H2(8.2g,28.2mmol)的CH_3COOH(82ml)溶液中加入浓H_2SO_4(8.2ml)。于25℃搅拌18小时后,将该反应混合物用冰水(300mL)稀释,用饱和的$NaHCO_3$中和,并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤,真空浓缩以获得II-H3(8.6g,92%),为固体,将其照原样使用。

[2682] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ_H7.84(s,1H),4.53(t,J=8.0Hz,1H),3.04-2.97(m,1H),2.40-2.27(m,2H),2.21-2.03(m,6H),1.85-1.57(m,4H),1.51-1.06(m,8H),0.93-0.74(m,5H).

[2683] II-H4的合成

[2684] 在氮气下,将II-H3(8.6g,25.8mmol)在甲醇(86ml)和5%NaOH水溶液(86ml)中的

溶液于100℃搅拌16小时。将该反应冷却至室温,用HCl(2M)将pH调节至pH=3,并用EtOAc(100mL)萃取。将该有机溶液用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到II-H4(8.2g),为固体,将其照原样使用。

[2685] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ_H12.17(s,1H),4.79-4.25(m,2H),3.42(s,1H),2.14-2.07(m,1H),1.84-1.56(m,6H),1.48-1.10(m,9H),1.00-0.77(m,4H),0.70-0.57(m,4H).

[2686] II-H5的合成

[2687] 在25℃下,向II-H4(8.2g,26.5mmol)的MeOH(150mL)溶液中加入三(乙酰氧基)铅烷基乙酸酯(23.5g,53mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该混合物倒入到水(400mL)中,并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(10-25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H5(3g,43%),为固体。

[2688] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.67(t,J=8.0Hz,1H),2.40-2.29(m,1H),2.16-1.99(m,4H),1.85-1.71(m,3H),1.65-1.54(m,2H),1.48-1.22(m,6H),1.17-1.10(m,4H),0.94-0.83(m,2H),0.76(s,3H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{17}H_{27}O_2[M+H]^+$计算值263.2,实测值263.2.

[2689] II-H6&II-H7的合成

[2690] 在0℃下,向II-H5(3.3g,12.5mmol)的THF(50mL)溶液中滴加MeMgBr(20.8mL,3M的Et_2O溶液)。于25℃搅拌16小时后,将该混合物倒入到水(200mL)中,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H6(1.5g)和II-H7(1.1g),为固体。下一步后确定该绝对立体化学。

[2691] II-H6:^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.65(t,J=8.0Hz,1H),2.10-2.01(m,1H),1.84-1.68(m,6H),1.65-1.54(m,2H),1.46-1.34(m,4H),1.32-1.21(m,4H),1.15(s,3H),1.11-0.96(m,4H),0.95-0.83(m,1H),0.80-0.65(m,4H).

[2692] II-H7:^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.65(t,J=8Hz,1H),2.12-2.01(m,1H),1.88-1.68(m,6H),1.65-1.60(m,1H),1.46-1.34(m,5H),1.32-1.19(m,6H),1.11-0.86(m,6H),0.80-0.65(m,4H).

[2693] II-H8的合成

[2694] 向II-H6(1.0g,3.59mmol)的DCM(20mL)溶液中加入DMP(3.04g,7.18mmol)。于30℃搅拌30分钟后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭直至pH~9,并过滤。将DCM溶液分离,并将该水溶液用DCM(50mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x50mL)、饱和的$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H8(650mg,66%),为固体。

[2695] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 2.47-2.40(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.98-1.83(m,3H),1.80-1.68(m,5H),1.65-1.47(m,2H),1.38-1.18(m,6H),1.16(s,3H),1.13-0.92(m,3H),0.88(s,3H),0.85-0.77(m,1H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{27}O[M-H_2O+H]^+$计算值259.1,实测值259.1.

[2696] II-H9的合成

[2697] 在25℃下,向PPh_3EtBr(4.00g,10.8mmol)的THF(15mL)溶液中加入t-BuOK(1.21g,

10.8mmol)。于50℃搅拌1小时后,在50℃下滴加II-H8(600mg,2.17mmol)的THF(5mL)溶液。于50℃搅拌16小时后,将该混合物倒入到饱和的NH_4Cl(50mL)中,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤,真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H9(410mg,66%),为固体。

[2698] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ_H 5.14-5.08(m,1H),2.42-2.30(m,1H),2.23-2.12(m,2H),1.82-1.61(m,11H),1.33-0.98(m,13H),0.88(s,3H),0.81-0.72(m,1H).

[2699] II-H10的合成

[2700] 向II-H9(410mg,1.42mmol)的THF(10mL)溶液中加入9-BBN二聚体(692mg,2.84mmol)。于25℃搅拌5小时后,在15℃下滴加乙醇(8mL)、随后滴加NaOH水溶液(2.83mL,5.0M,14.2mmol),最后在0℃下滴加过氧化氢(1.41mL,10M,14.2mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物冷却,用水(50mL)稀释,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用$Na_2S_2SO_3$(2x50mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到II-H10(390mg),为油状物。

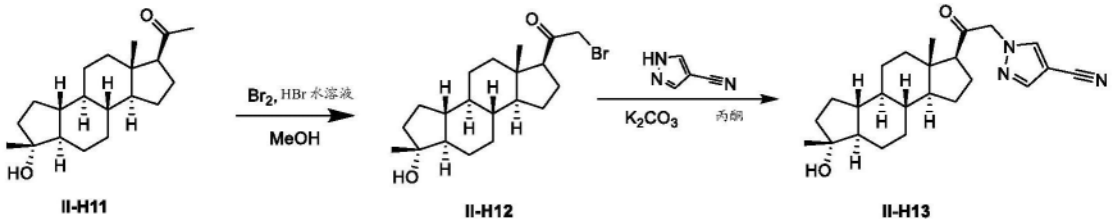
[2701] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.77-3.68(m,1H),2.02-1.66(m,8H),1.47-1.32(m,3H),1.27-1.03(m,15H),0.97-0.82(m,3H),0.76-0.67(m,4H).

[2702] II-H11的合成

[2703] 向II-H10(390mg,1.27mmol)的DCM(10mL)溶液中加入DMP(1.07g,2.54mmol)。于30℃搅拌30分钟后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭直至pH～9,并过滤。将DCM溶液分离,并将该水溶液用DCM(20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x20mL)、饱和的$NaHCO_3$(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H11(276mg,72%),为固体。

[2704] ^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 2.57-2.52(m,1H),2.22-2.13(m,1H),2.11(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.84-1.61(m,8H),1.49-1.37(m,2H),1.34-1.18(m,5H),1.15(s,3H),1.13-0.77(m,5H),0.62(s,3H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{32}O[M-H_2O+H]^+$计算值287.2,实测值287.2.

[2705] 实施例II-35:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,6R,8aR,8bS,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-H13)的合成

[2706] 

[2707] II-H12的合成

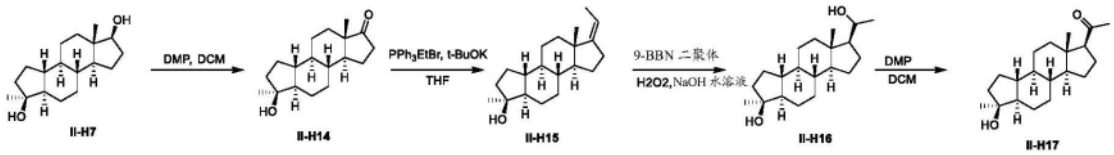
[2708] 在25℃下,向II-H11(100mg,0.33mmol)的MeOH(2ml)溶液中加入HBr(0.01mL,0.33mmol,40%的水溶液)和Br_2(62.9mg,0.39mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)和水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩以获得II-H12(150mg),为固体,其直接用于下一步。

[2709] II-H13的合成

[2710] 向H12(150mg,0.39mmol)的丙酮(3mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(43.6mg,0.47mmol)和K_2CO_3(108mg,0.78mmol)。于25℃搅拌14小时后,向该混合物中加入水(20mL),并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(20～50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H13(34mg,22%),为固体。

[2711] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H7.85(s,1H),7.81(s,1H),5.06-4.86(m,2H),2.66-2.56(m,1H),2.26-2.13(m,1H),2.04-1.98(m,1H),1.84-1.66(m,8H)1.55-1.44(m,2H),1.37-1.17(m,6H),1.15(s,7H),0.68(s,3H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{34}N_3O_2[M+H]^+$计算值396.2,实测值396.2.

[2712] 实施例II-36:1-((1S,3aS,3bR,5aR,6S,8aR,8bS,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)乙-1-酮(II-H17)的合成

[2713] 

[2714] II-H14的合成

[2715] 向II-H7(1.1g,3.95mmol)的DCM(20mL)溶液中加入DMP(3.34g,7.90mmol)。于30℃搅拌30分钟后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭直至pH～9,并过滤。将DCM溶液分离,并将该水溶液用DCM(20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x50mL)、饱和的$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H14(850mg,78%),为固体。通过NOE确定该绝对结构。

[2716] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 2.48-2.41(m,1H),2.12-2.02(m,1H),1.98-1.66(m,8H),1.52-1.44(m,3H),1.38-1.18(m,8H),1.13-0.91(m,3H),0.88(s,3H),0.82-0.70(m,1H).

[2717] LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{27}O[M-H_2O+H]^+$计算值259.2,实测值259.2.

[2718] II-H15的合成

[2719] 在25℃下,向PPh_3EtBr(5.34g,14.4mmol)的THF(15mL)溶液中加入t-BuOK(1.61g,14.4mmol)。于50℃搅拌1小时后,在50℃下滴加II-H14(800mg,2.89mmol)的THF(5mL)溶液。于50℃搅拌16小时后,将该混合物倒入到饱和的NH_4Cl(50mL)中,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并过滤,真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H15(660mg,79%),为固体。

[2720] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 5.15-5.09(m,1H),2.40-2.33(m,1H),2.24-2.13(m,2H),1.89-1.70(m,5H),1.68-1.62(m,5H),1.55-1.38(m,3H),1.32-1.16(m,8H),1.13-1.02(m,3H),0.99-0.92(m,1H),0.90-0.83(m,4H),0.78-0.69(m,1H).

[2721] II-H16的合成

[2722] 向II-H15(660mg,2.28mmol)的THF(15mL)溶液中加入9-BBN二聚体(1.11g,4.56mmol)中。于25℃搅拌16小时后,在15℃下向生成的混合物中加入乙醇(12mL),随后在0℃下加入NaOH水溶液(4.56mL,5.0M,22.8mmol)。然后在0℃下滴加过氧化氢(2.28mL,10M,22.8mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,并用EtOAc

(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用$Na_2S_2O_3$(2x50mL)和盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H16(450mg,64.4%),为油状物。

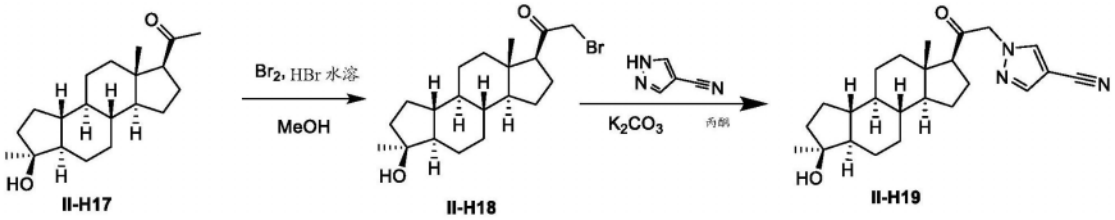
[2723] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 3.77-3.68(m,1H),2.02-1.66(m,8H),1.47-1.32(m,3H),1.27-1.03(m,15H),0.97-0.82(m,3H),0.76-0.67(m,4H).

[2724] II-H17的合成

[2725] 向II-H16(450mg,1.46mmol)的DCM(10mL)溶液中加入DMP(1.23g,2.92mmol)。于30℃搅拌30分钟后,将该反应混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭直至pH~9,并过滤。将DCM溶液分离,并将该水溶液用DCM(20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2x20mL)、饱和的$NaHCO_3$(40mL)、盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0-15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H17(261mg,58.7%),为固体。

[2726] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H 2.54(t,J=8Hz,1H),2.20-2.14(m,1H),2.11(s,3H),2.00-1.95(m,1H),1.89-1.61(m,8H),1.49-1.39(m,2H),1.32-1.16(m,7H),1.13-1.02(m,3H),0.99-0.86(m,2H),0.79-0.70(m,1H),0.62(s,3H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{32}O[M-H_2O+H]^+$计算值287.2,实测值287.2.

[2727] 实施例II-37:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,6S,8aR,8bS,10aS)-6-羟基-6,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-H19)的合成

[2728] 

[2729] II-H18的合成

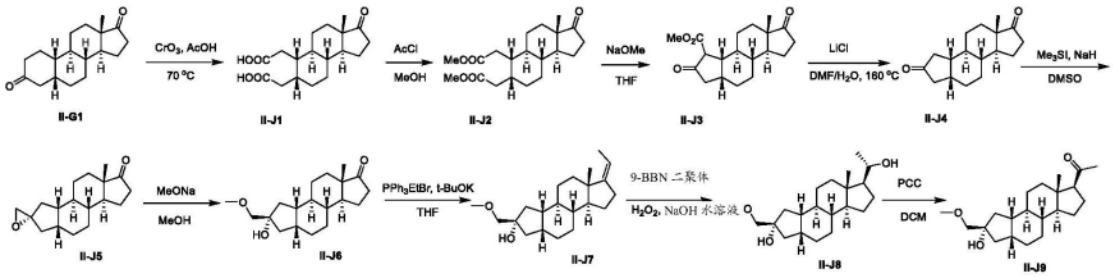
[2730] 在25℃下,向II-H17(100mg,0.33mmol)的MeOH(2ml)溶液中加入HBr(0.01mL,0.33mmol,40%的水溶液)和Br_2(62.9mg,0.39mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该混合物通过饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩以获得II-H18(150mg),为固体,将其直接用于下一步。

[2731] II-H19的合成

[2732] 向II-H18(150mg,0.39mmol)的丙酮(3mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(43.6mg,0.47mmol)和K_2CO_3(108mg,0.78mmol)。于25℃搅拌14小时后,将该混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将该有机溶液分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(20~50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-H19(76mg),为固体。将该固体进一步通过HPLC分离(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um,梯度:67-87%B(水(0.225%FA)-ACN),流速:25mL/min)纯化,得到II-H19(43mg),为固体。

[2733] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ_H7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.05-4.84(m,2H),2.66-2.57(m,1H),2.30-2.13(m,1H),2.10-2.05(m,1H),1.90-1.95(m,7H),1.53-1.40(m,3H),1.36-1.22(m,8H),1.14-0.80(m,4H),0.82-0.72(m,1H),0.68(s,3H);LC-ELSDE/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{33}N_3O_2[M+H]^+$计算值396.2,实测值396.2.

[2734] 实施例II-38:1-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)乙-1-酮(II-J9)的合成

[2735] 

[2736] II-J1的合成

[2737] 在70℃下,将CrO_3(143g,1.4mol)在H_2SO_4(98%,200mL)和水(960mL)中的溶液滴加到搅拌下的II-G1(99g,360mmol)的HOAc(1000mL)溶液中。于70℃搅拌16小时后,将该混合物加入到碎冰和水(1000mL)中,在25℃下搅拌1小时,并用EtOAc(2x800mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-J1(100g),为油状物。

[2738] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.94-2.76(m,1H),2.66-2.10(m,7H),2.09-1.74(m,5H),1.73-1.17(m,9H),1.00-0.88(m,4H).

[2739] II-J2的合成

[2740] 在25℃下,向II-J1(50g,155mmol)的MeOH(500mL)悬浮液中滴加AcCl(40mL)。于25℃搅拌2小时后,将该反应混合物倒入到冰冷却的柠檬酸水溶液(400mL)中,并用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机溶液用$NaHCO_3$(200mL)和盐水(2x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到II-J2(45g),为油状物。将该物质(与另一批次(50g)一起纯化)通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化,得到II-J2(80g,74%),为油状物。

[2741] II-J3的合成

[2742] 将新鲜的Na(1.63g,70.9mmol)小心地分批加入到MeOH(20mL)中。于25℃搅拌3小时后,加入II-J2(5g,14.2mmol)在无水的THF(20mL)中的溶液。在N_2下于100℃搅拌1小时后,将该混合物冷却至室温,缓慢地加入1M HCl(77mL),然后用CH_2Cl_2(2x50ml)萃取。将合并的有机溶液用盐水(70mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化,得到II-J3(1.74g,39%),为固体。

[2743] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.80-3.65(m,3H),3.31-3.10(m,1H),3.00-2.75(m,1H),2.59-2.34(m,2H),2.34-2.21(m,2H),2.17-1.92(m,3H),1.86-1.67(m,4H),1.36-0.99(m,6H),0.90(s,3H),0.82-0.57(m,1H).

[2744] II-J4的合成

[2745] 在25℃下,向II-J3(1.7g,5.5mmol)在DMF(15mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiCl(924mg,21.8mmol)。于160℃搅拌35分钟后,将该反应混合物倒入到冰冷却的柠檬酸水溶液(35mL)中,并用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到II-J4(1.3g),为固体。

[2746] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.60-2.40(m,2H),2.29(d,J=4.4Hz,2H),2.21-2.03(m,3H),2.01-1.91(m,2H),1.88-1.63(m,5H),1.56-1.48(m,1H),1.33-1.23(m,3H),1.20-1.05(m,2H),0.90(s,3H),0.80-0.65(m,1H).

[2747] II-J5的合成

[2748] 向搅拌下的三甲基碘化锍(1.56g,7.7mmol)在DMSO(10mL)和THF(5mL)中的溶液中加入NaH(306mg,7.7mmol,60％在油中)。在N_2下于0℃搅拌1.0小时后,在0℃下加入II-J4(2g,7.7mmol)的DMSO(1mL)溶液。于25℃搅拌16小时后,将该反应用水(5mL)稀释,并用EtOAc(2x3mL)萃取。将合并的有机溶液用水(2x3mL)和盐水(3mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到II-J5(2.1g,7.7mmol),为油状物,将其直接用于下一步。

[2749] II-J6的合成

[2750] 将新鲜的Na(1.67g,72.8mmol)小心地分批加入到MeOH(20mL)中。于25℃搅拌3小时后,加入II-J5(2g,7.3mmol)的无水MeOH(15mL)溶液。于75℃搅拌16小时后,将该反应用水(50mL)稀释,浓缩以除去大部分溶剂,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-J6(600mg,33％),为固体。

[2751] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.45-3.18(m,5H),2.44(dd,J＝8.8,19.2Hz,2H),2.10-1.66(m,7H),1.45-0.95(m,11H),0.92-0.80(m,5H)。该结构由NOE确认。

[2752] II-J7的合成

[2753] 在25℃下,在N_2下,向溴代(乙基)三苯基膦(3.6g,9.8mmol)的THF(800mL)悬浮液中加入t-BuOK(1.1g,9.8mmol)。于50℃搅拌1小时后,加入II-J6(600mg,2.0mmol)的THF(100mL)溶液。于50℃搅拌16小时后,将该混合物用NH_4Cl(300mL)处理,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-J7(300mg,50％),为固体。

[2754] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.20-5.05(m,1H),3.41(s,3H),3.35-3.18(m,2H),2.54-2.28(m,2H),2.26-2.11(m,2H),2.08-1.92(m,1H),1.92-1.60(m,10H),1.52-1.48(m,1H),1.30-1.00(m,8H),0.93-0.84(m,4H)

[2755] II-J8的合成

[2756] 在20℃下,将9-BBN(458mg,1.9mmol)加入到II-J7(300mg,0.9mmol)的THF(100mL)溶液中。于50℃搅拌16小时后,在25℃下加入乙醇(433mg,9.4mmol),随后在0℃下加入NaOH水溶液(1.9mL,5.0M,9.4mmol)。然后在0℃下滴加过氧化氢(0.9mL,10M,9.4mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物冷却至25℃。将该混合物过滤,并将沉淀物用水(3x50mL)洗涤。将残余物通过硅胶色谱法(10％EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-J8(220mg,74％),为固体。

[2757] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.76-3.63(m,1H),3.40(s,3H),3.24(dd,J＝8.8,26.0Hz,2H),2.48(s,1H),2.11-1.98(m,1H),1.95-1.60(m,9H),1.50-0.85(m,16H),0.67(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99％,MS ESI $C_{21}H_{33}O[M-2H2O+H]^+$计算值301.3,实测值301.3.

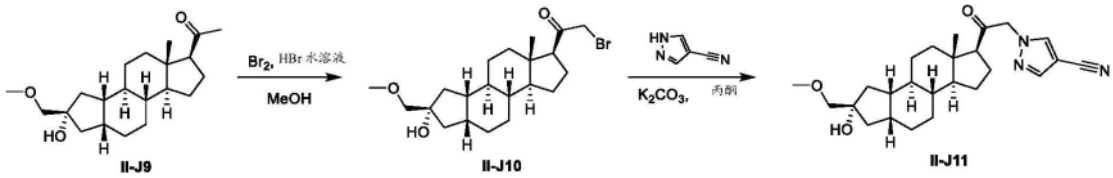
[2758] II-J9的合成

[2759] 向II-J8(200mg,0.6mmol)的DCM(20mL)溶液中加入PCC(253mg,1.2mmol)和硅胶(0.5g)。于25℃搅拌2小时后,将该反应过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20％EtOAc的PE溶液)纯化,得到II-J9(150mg,76％),为固体。

[2760] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.40(s,3H),3.25(dd,J＝8.8,25.6Hz,2H),2.60-2.45(m,2H),2.20-1.90(m,6H),1.85-1.60(m,9H),1.55-1.40(m,3H),1.30-0.95(m,6H),0.62

(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{21}H_{33}O_2[M-H_2O+H]^+$计算值317.3,实测值317.2.

[2761] 实施例II-39:1-(2-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7-(甲氧基甲基)-10a-甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(II-J11)的合成

[2762] 

[2763] II-J10的合成

[2764] 在25℃下,向II-J9(60mg,0.2mmol)的MeOH(5mL)溶液中加入HBr(7.2mg,0.1mmol)和Br_2(28.6mg,0.2mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该反应混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(10mL)中,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到II-J10(74mg),为油状物,将其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

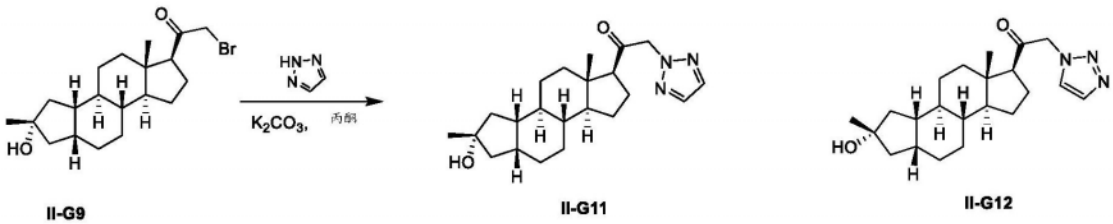
[2765] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.95-3.80(m,2H),3.40(s,3H),3.25(dd,J=8.8,25.2Hz,2H),2.90-2.75(m,1H),2.51(s,1H),2.25-2.10(m,1H),1.90-1.75(m,3H),1.70-1.40(m,10H),1.20-0.75(m,7H),0.65(s,3H).

[2766] II-J11的合成

[2767] 向II-J10(74mg,0.2mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(33.3mg,0.4mmol)的丙酮(5mL)溶液中加入K_2CO_3(49.4mg,0.4mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到产物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:50;结束B:80;梯度时间(min):10;100%B保持时间(min):0)纯化,得到II-J11(15mg,20%),为固体。

[2768] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,J=18.0,48.8Hz,2H),3.41(s,3H),3.26(dd,J=8.8,25.2Hz,2H),2.65-2.45(m,2H),2.30-2.15(m,1H),2.10-1.95(m,2H),1.90-1.75(m,4H),1.70-1.40(m,8H),1.35-0.95(m,6H),0.68(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,MS ESI $C_{25}H_{36}N_3O_3[M+H]^+$计算值426.3,实测值426.3.

[2769] 实施例II-40&II-41:1-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙-1-酮(II-G11)&1-((1S,3aS,3bR,5aR,7S,8aS,8bR,10aS)-7-羟基-7,10a-二甲基十六氢二环戊二烯并[a,f]萘-1-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙-1-酮(II-G12)的合成

[2770] 

[2771] 向II-G9(113mg,0.3mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(40.7mg,0.6mmol)的丙酮(3mL)溶液中加入K_2CO_3(81.3mg,0.6mmol)。于20℃搅拌16小时后,将该反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用饱和的盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩(100mg)。将

残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25 5μm;条件:水(10mM NH_4HCO_3)-ACN;开始B:45%;结束75%)纯化,得到II-G11(10mg)和II-G12(5.2mg,5%),为固体。

[2772] II-G11:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.68(s,2H),5.34-5.14(m,2H),2.59(t,J=9.2Hz,1H),2.27-2.02(m,3H),1.98-1.64(m,8H),1.38-0.80(m,14H),0.72(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,100%de,基于H-NMR;MS ESI $C_{22}H_{34}N_3O_2[M+H]^+$计算值372.3,实测值372.3

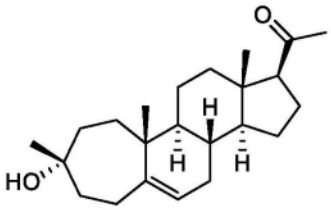
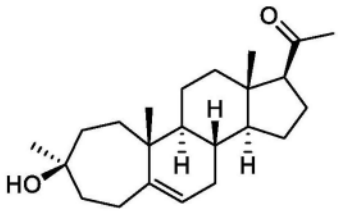
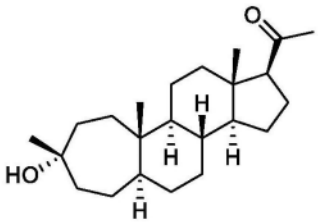
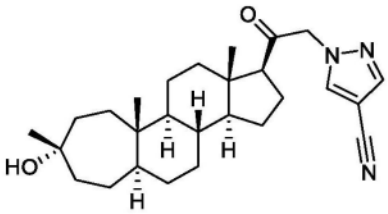
[2773] II-G12:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.76(s,1H),7.64(s,1H),5.20(dd,J=18.0,54.8Hz,2H),2.65(t,J=8.8Hz,1H),2.28-2.03(m,3H),1.96-1.59(m,9H),1.51-0.94(m,13H),0.69(s,3H);LC-ELSD/MS纯度≥99%,100%de,基于H-NMR;MS ESI $C_{22}H_{34}N_3O_2[M+H]^+$计算值372.3,实测值372.3

[2774] 实施例II-42:生物学数据

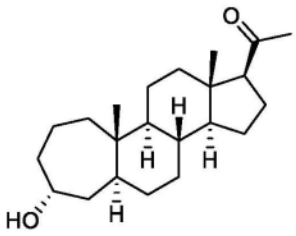
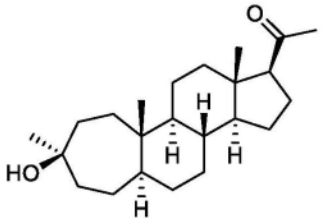
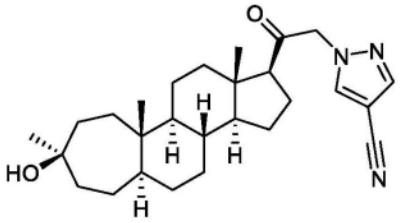
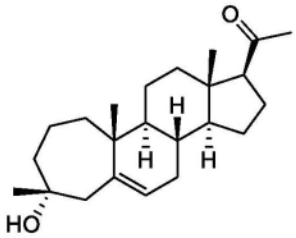
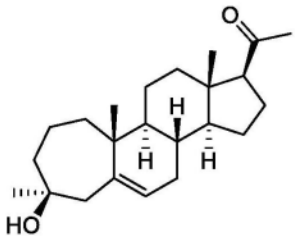
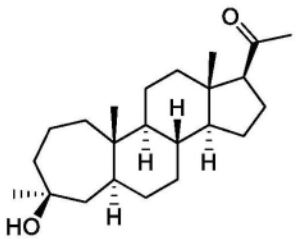
[2775] 在下表II-2中,A表示TBPS IC_{50}(μM)<0.01μM,B表示TBPS IC_{50}(μM)为0.01μM至<0.1μM,C表示TBPS IC_{50}(μM)为0.1μM至<1.0μM,D表示TBPS IC_{50}(μM)为1.0μM至<10μM,且E表示≥10μM。

[2776] 表II-2

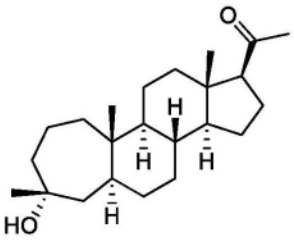
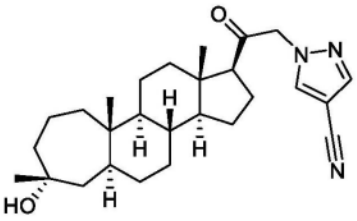
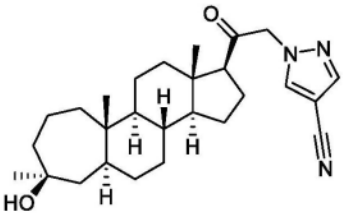
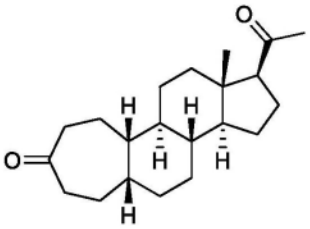
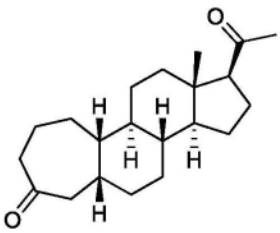
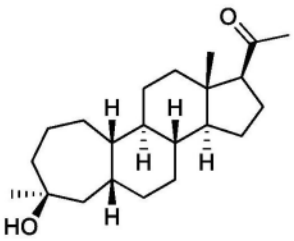
[2777]

实施例	化合物编号	结构	IC_{50} (μm)
II-1	**II-C2a**		B
II-2	**II-C2b**		D
II-3	**II-C3**		B
II-4	**II-C5**		B

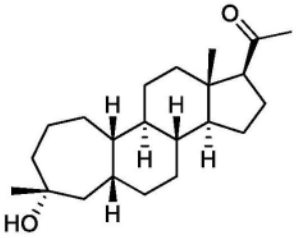
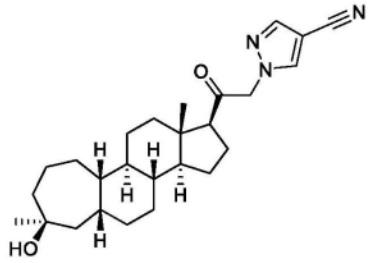
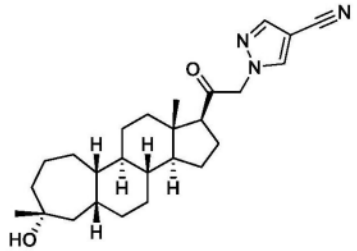
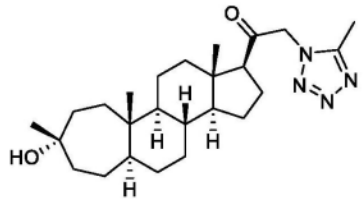
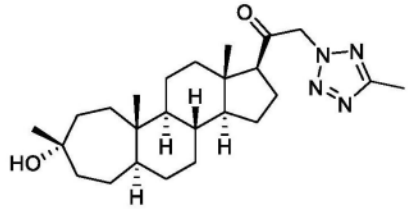
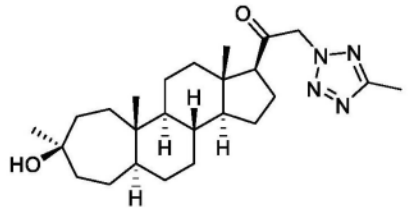
[2778]

II-6	**II-B5**		C
II-7	**II-C6**		
II-8	**II-C8**		C
II-9	**II-D2a**		D
II-10	**II-D2b**		
II-11	**II-D3b**		

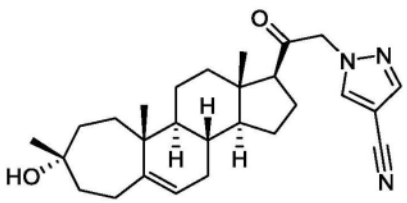
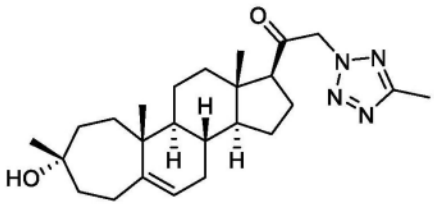
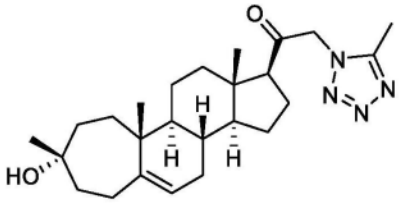
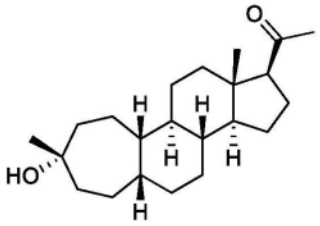
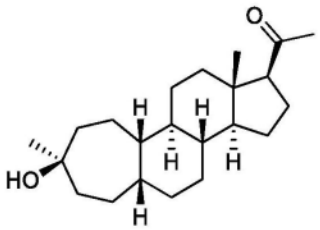
[2779]

II-12	**II-D3a**		D
II-13	**II-D5a**		B
II-14	**II-D5b**		C
II-15	**II-E7a**		D
II-16	**II-E7b**		D
II-17	**II-E8**		

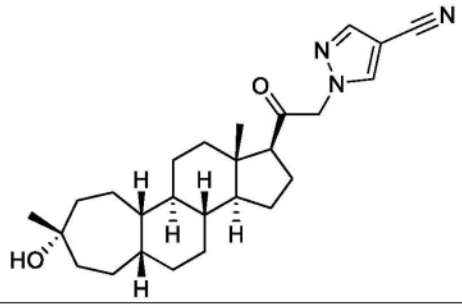
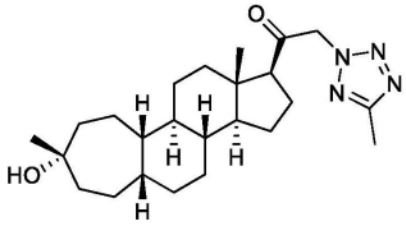
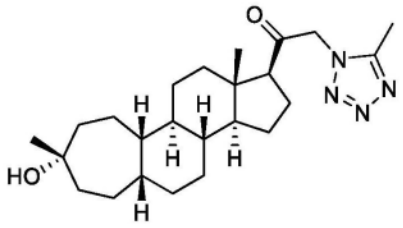
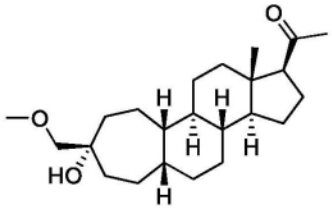
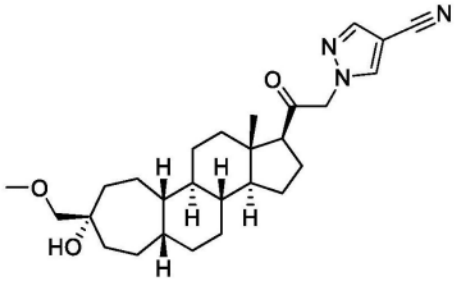
[2780]

II-17a	**II-E8a**		B
II-18	**II-E10**		C
II-18a	**II-E10a**		B
II-19	**II-C10**		C
II-20	**II-C11**		B
II-21	**II-C12**		

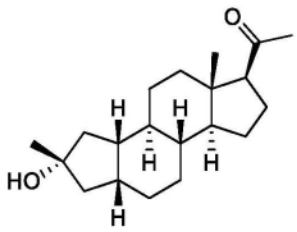
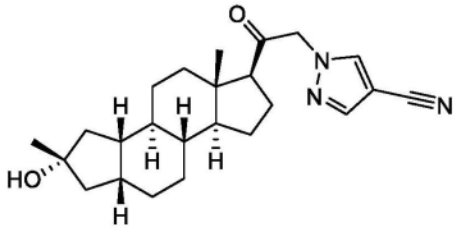
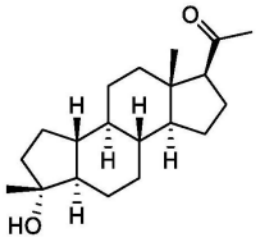
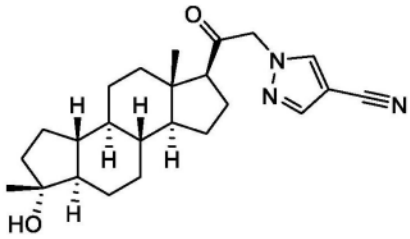
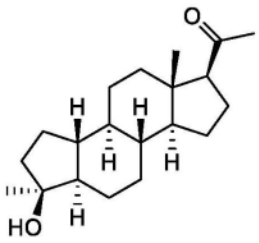
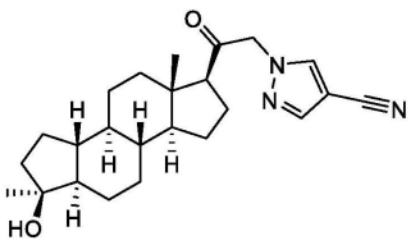
[2781]

II-22	**II-F3**		A
II-23	**II-F6**		B
II-24	**II-F7**		B
II-25	**II-F8**		C
II-26	**II-F9**		

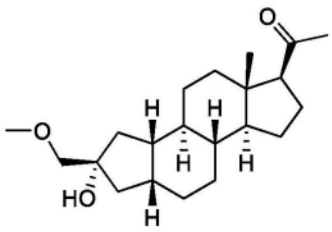
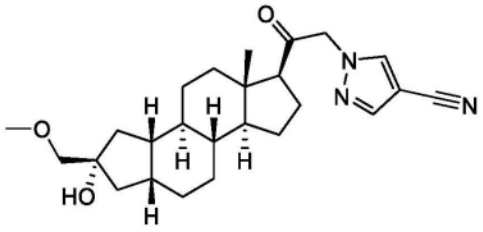
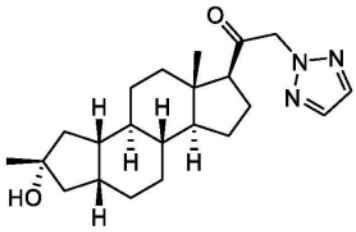
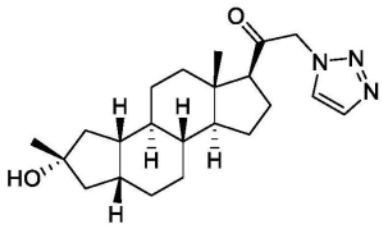
[2782]

II-27	**II-F11**		C
II-28	**II-F12**		C
II-29	**II-F13**		D
II-30	**II-F19**		C
II-31	**II-F21**		C

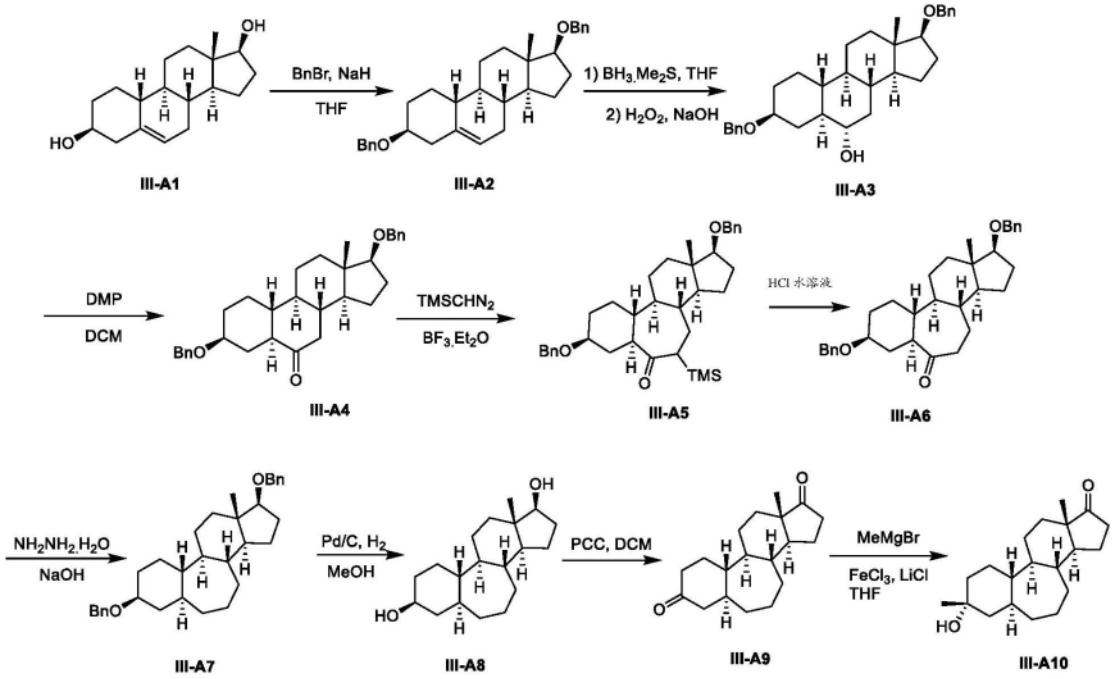
[2783]

II-32	**II-G8**		C
II-33	**II-G10**		C
II-34	**II-H11**		D
II-35	**II-H13**		D
II-36	**II-H17**		
II-37	**II-H19**		D

[2784]

II-38	II-J9		C
II-39	II-J11		C
II-40	II-G11		C
II-41	II-G12		C

[2785] 实施例III-1:(3aS,3bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十六氢苯并[3,4]环庚三烯并[1,2-e]茚-1(2H)-酮(III-A10)的合成

[2786] 

[2787] III-A2的合成

[2788] 在20℃下,向III-A1(70g,0.25mol,在参考文献'Tetrahedron vol.62(2006)第4384-4392页'中报道)的THF(1.5L)悬浮液中加入NaH(40.3g,60%,1.0mol)和BnBr(173g,1.0mol)。将该混合物于40℃搅拌40小时。将该混合物通过NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭。将该混合物浓缩以除去THF。将残余物用PE/EtOAc(10:1,500mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩(170g)。将该物质通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A2,为固体。

[2789] III-A3的合成

[2790] 向III-A2(65g,0.14mol)的THF(650mL)溶液中加入$BH_3.Me_2S$(42.6mL,10M,0.42mol),并将该混合物于15℃搅拌16小时。向该混合物中滴加EtOH(65.4g,1.42mol),随后加入NaOH(283mL,5M)和H_2O_2(141mL,10M)。将该混合物于60℃搅拌5小时。将该混合物通过Na_2SO_3(2L,10%)淬灭,并用EtOAc(1L)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到III-A3,为固体。

[2791] III-A4的合成

[2792] 向III-A3(180g,379mmol)的DCM(2L)溶液中加入DMP(240g,568mmol)和水(6.59g,365mmol)。将该混合物于20℃搅拌0.5小时。将该混合物通过$NaHCO_3$水溶液(500mL)和$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A4,为固体。

[2793] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.45-7.20(m,10H),4.59-4.37(m,4H),3.40-3.30(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.45-2.20(m,2H),2.11-1.83(m,6H),1.55-1.37(m,3H),1.25-0.70(m,9H),0.75(s,3H)

[2794] III-A5的合成

[2795] 在-20℃下,将$TMSCHN_2$的己烷(31.6mL,63.3mmol,2M的己烷溶液)溶液滴加到搅拌下的III-A4(10g,21.1mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(13.2mL,105mmol)在无水的CH_2Cl_2(100mL)中的溶

液中。在N_2下,将该混合物于-15℃搅拌3小时。将该反应混合物倒入到冰水(100mL)中,并用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并蒸发以得到III-A5(12g),为油状物。

[2796] III-A6的合成

[2797] 向III-A5(12g,21.4mmol)的THF(80mL)溶液中加入2N HCl(8mL)。将该混合物于20℃搅拌3小时。将该混合物通过$NaHCO_3$(50mL,饱和的)和$Na_2S_2O_3$(50mL,饱和的)淬灭。将水相用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,通过快速柱色谱法(5~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A6(5g,48.0%),为油状物。

[2798] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.32-7.01(m,10H),4.64-4.46(m,4H),3.46-3.28(m,2H),2.52-2.38(m,2H),2.23-1.85(m,6H),1.83-1.50(m,5H),1.45-0.90(m,10H),0.88-0.75(m,3H).

[2799] III-A7的合成

[2800] 向III-A6(5.0g,10.2mmol)在二甘醇(90mL)中的混合物中加入水合肼(5.05g,101mmol),并将该混合物于120℃加热2小时。将该混合物冷却至75℃。将氢氧化钾(11.3g,203mmol)加入到该混合物中,于200℃加热20小时。将该混合物冷却至室温,倒入到水(500mL)中,并用2N盐酸调节至pH=6。将水相用DCM(3x300mL)萃取。将合并的有机相用水(2x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,通过快速柱色谱法(0~5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A7(2.7g,56.0%),为油状物。

[2801] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.35-7.10(m,10H),4.57-4.39(m,4H),3.40-3.16(m,2H),2.14-1.71(m,7H),1.65-1.25(m,10H),1.24-1.85(m,9H),0.83-0.77(m,3H),0.76-0.57(m,2H)

[2802] III-A8的合成

[2803] 向III-A7(2.7g,5.71mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中加入Pd/C(湿的,537mg,10%)。将该混合物在真空下脱气,并用H_2吹扫三次。将该混合物在H_2(15psi)下在20℃下搅拌16小时。将该混合物通过硅藻土垫过滤,并浓缩以得到III-A8(1.3g,78.3%),为固体。将一部分(100mg,0.3mmol)通过HPLC分离纯化,得到III-A8(32mg,3.45%),为固体。

[2804] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.71-3.50(m,2H),2.02-1.92(m,3H),1.90-1.79(m,2H),1.77-1.65(m,3H),1.51-1.26(m,10H),1.25-0.86(m,8H),0.75(s,3H),0.73-0.68(m,1H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{19}H_{29}$[M-$2H_2O$+H]+计算值257,实测值257

[2805] III-A9的合成

[2806] 在0℃下,向III-A8(1.3g,4.44mmol)在DCM(50mL)中的混合物中加入硅胶(5.32g)和PCC(4.77g,22.2mmol)。将该反应混合物在20℃下搅拌3小时。然后,将该混合物过滤,并将滤垫用DCM(2x100ml)洗涤。将合并的溶剂蒸发。将残余物通过快速柱色谱法(15-35%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A9(1.2g,93.7%),为油状物。

[2807] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.47-2.21(m,6H),2.21-2.06(m,2H),2.00-1.68(m,7H),1.67-1.51(m,5H),1.45-1.28(m,5H),0.92-0.84(m,4H)

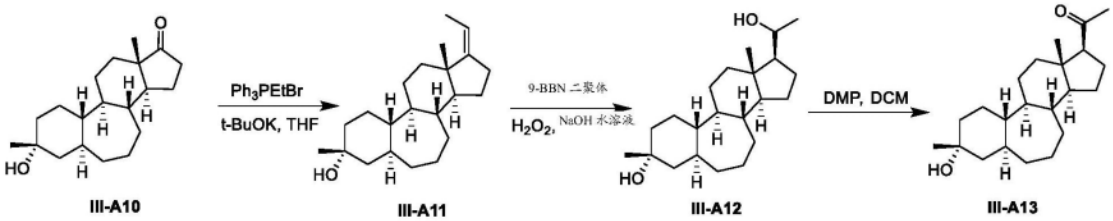
[2808] III-A10的合成

[2809] 在N_2下,将LiCl(801mg,18.9mmol,无水的)的THF(40mL,无水的)悬浮液于10℃搅拌30分钟。在10℃下,将$FeCl_3$(1.6g,9.9mmol,无水的)加入到该混合物中。将该混合物冷却

至-30℃。在-30℃下,向该混合物中滴加MeMgBr(12.0mL,3M的THF溶液)。将该混合物于-30℃搅拌30分钟。在-30℃下将III-A9(1.3g,4.5mmol)加入到该混合物中。将该混合物于-15℃搅拌2小时。向该混合物中加入饱和的柠檬酸(50mL)。将该混合物用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到III-A10(1.1g,80.2%),为油状物。将III-A10(100mg,0.3mmol)通过HPLC分离(流速:25mL/min)纯化,得到III-A10(38mg),为固体。

[2810] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.55-2.37(m,1H),2.15-1.92(m,3H),1.86-1.70(m,3H),1.66-1.58(m,3H),1.55-1.35(m,6H),1.34-1.15(m,11H),0.89(s,3H),0.85-0.70(m,2H);LC-ELSD/MS纯度99%;MS ESI $C_{20}H_{31}O[M-H_2O+H]+$计算值287.2,实测值287.2.

[2811] 实施例III-2:1-((1S,3aS,3bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢苯并[3,4]环庚三烯并[1,2-e]茚-1-基)乙-1-酮(III-A13)的合成

[2812] 

[2813] III-A11的合成

[2814] 在25℃下在N_2下向$EtPPh_3Br$(3.65g,9.8mmol)在THF(15mL)中的混合物中加入t-BuOK(1.10g,9.8mmol)。将生成的混合物于40℃搅拌30分钟。在40℃加入III-A10(1g,3.28mmol)。将该反应混合物于40℃搅拌3小时以得到悬浮液。在20℃下将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭。将该水溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A11(810mg,78.6%),为固体。

[2815] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.15-4.96(m,1H),2.40-2.26(m,1H),2.21-2.09(m,2H),1.94-1.79(m,2H),1.76-1.50(m,11H),1.48-1.27(m,8H),1.21-1.11(m,6H),0.88(s,3H),0.85-0.65(m,2H).

[2816] III-A12的合成

[2817] 在25℃下,在N_2下,向III-A11(770mg,2.4mmol)的无水THF(10mL)溶液中加入9-BBN二聚体(1.18g,4.9mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌1小时后,然后将该混合物冷却,在0℃下通过EtOH(1.4mL,24.3mmol)淬灭。非常缓慢地加入NaOH(4.86mL,5M,24.3mmol)。加入后,缓慢地加入H_2O_2(2.43mL,24.3mmol,30%的水溶液)直到内部温度不再升高并且内部温度保持在低于30℃下。于50℃再搅拌1小时后,将该混合物冷却。将该混合物倒入到水(50mL)中。将水相用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和的盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A12(650mg,80.0%)},为固体。

[2818] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.55-3.52(m,1H),1.95-1.45(m,5H),1.70-1.38(m,12H),1.36-1.25(m,7H),1.17-1.07(m,4H),0.82-0.74(m,1H),0.70-0.63(m,3H).

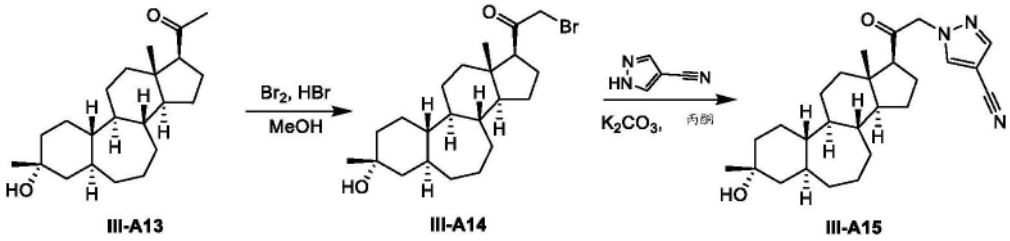
[2819] III-A13的合成

[2820] 向III-A12(600mg,1.8mmol)的DCM(20mL)溶液中加入DMP(1.51g,3.6mmol)。将该

混合物于20℃搅拌0.5小时。将该混合物通过$NaHCO_3$(50mL,饱和的)和$Na_2S_2O_3$(50mL,饱和的)淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A13(240mg,40.3%),为固体。

[2821] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.53(t,1H),2.19-2.07(m,4H),1.97-1.79(m,3H),1.69-1.52(m,14H),1.47-1.25(m,9H),0.89-0.66(m,2H),0.63(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{22}H_{35}O[M-H_2O+H]+$计算值315.2,实测值315.2

[2822] 实施例III-3:1-(2-((1S,3aS,3bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢苯并[3,4]环庚三烯并[1,2-e]茚-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(III-A15)的合成

[2823] 

[2824] III-A14的合成

[2825] 在25℃下,向III-A13(100mg,0.3mmol)的MeOH(3mL)溶液中加入HBr(12.1mg,0.1mmol,40%的水溶液)和Br_2(48.0mg,0.3mmol)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。将该混合物倒入到$NaHCO_3$(10mL,饱和的)中,用EtOAc(2x10mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到III-A14(140mg),为固体。

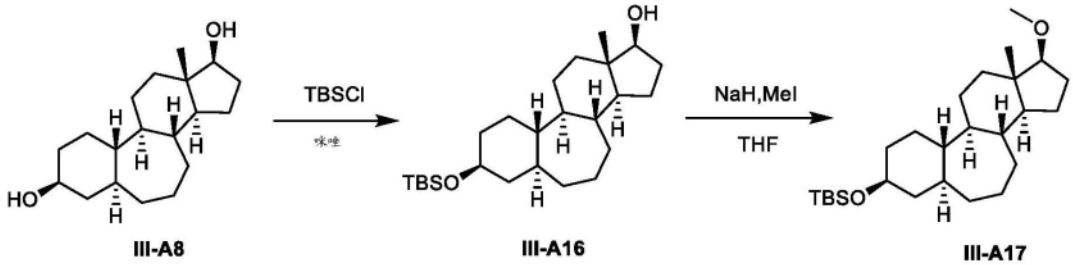
[2826] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H4.01-3.55(m,2H),2.83(t,1H),2.26-2.07(m,1H),1.96-1.78(m,4H),1.77-1.59(m,5H),1.54-1.34(m,7H),1.33-1.13(m,13H),0.89-0.70(m,2H),0.66(s,3H)

[2827] III-A15的合成

[2828] 向III-A14(140mg,0.3mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入4-氰基吡唑(47.5mg,0.5mmol)和K_2CO_3(243mg,1.7mmol)。将该混合物在25℃下搅拌16小时。向该混合物中加入水(20mL),并将该混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将有机层分离,浓缩,并通过快速柱色谱法(25～50%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A15(130mg),为固体。将该物质(130mg)在水(30mL)中于80℃搅拌2小时。将该混合物用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层分离,浓缩以得到III-A15(61mg,47.2%),为固体。

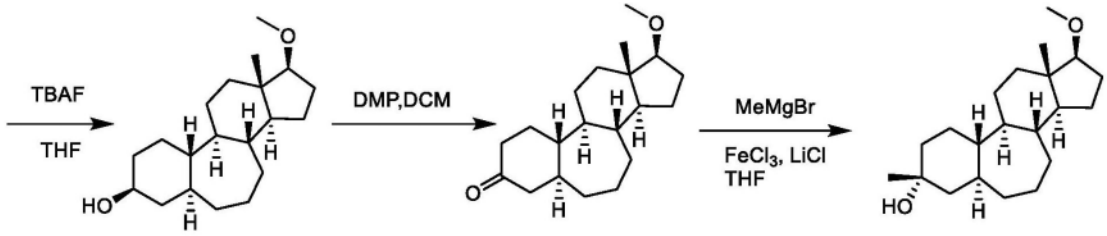
[2829] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)7.85(s,1H),7.81(s,1H),4.95(dd,2H),2.61(t,1H),2.27-2.12(m,1H),2.02-1.58(m,8H),1.53-1.23(m,12H),1.22-1.09(m,6H),0.92-0.80(m,2H),0.70(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{26}H_{38}N_3O_2[M+H]+$计算值424.3,实测值424.3

[2830] 实施例III-4:(1S,3aS,3bR,6aS,8R,10aS,10bR,12aS)-1-甲氧基-8,12a-二甲基十八氢苯并[3,4]环庚三烯并[1,2-e]茚-8-醇(III-A20)的合成



III-A8 III-A16 III-A17

[2831]



III-A18 III-A19 III-A20

[2832] III-A16的合成

[2833] 在25℃下,向III-A8(300mg,1.0mmol)的DCM(10mL)溶液中加入咪唑(138mg,2.0mmol)。将该混合物冷却至0℃,并加入TBSCl(183mg,1.2mmol)。将该反应混合物在25℃下搅拌16小时以得到混合物,向该混合物中加入水(50mL),并将该混合物用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层分离,浓缩并通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A16(60mg,14.4%),为固体。

[2834] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.68-3.45(m,2H),2.04-1.93(m,2H),1.87-1.61(m,6H),1.53-1.28(m,9H),1.22-0.96(m,6H),0.93-0.85(m,11H),0.79-0.69(m,4H),0.15-0.01(m,7H)

[2835] III-A17的合成

[2836] 在25℃下,向III-A16(540mg,1.3mmol)的THF(10mL)溶液中加入NaH(158mg,3.96mmol,60%)。将该反应混合物搅拌30分钟。在25℃下将MeI(562mg,3.96mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物于25℃搅拌16小时。将残余物倒入到水(50mL)中。将水相用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机相用水(2x30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,通过快速柱色谱法(0-30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A17(320mg,57.6%),为油状物。

[2837] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.60-3.45(m,1H),3.34(s,3H),3.25-3.13(m,1H),2.03-1.92(m,2H),1.90-1.78(m,3H),1.74-1.62(m,3H),1.52-1.36(m,5H),1.34-1.10(m,8H),1.09-0.95(m,2H),0.90-0.85(m,10H),0.80-0.70(m,4H),0.09-0.17(m,6H)

[2838] III-A18的合成

[2839] 向III-A17(320mg,0.8mmol)的THF(3mL)溶液中加入TBAF(596mg,2.3mmol)。将该混合物在25℃下再搅拌16小时。将该混合物真空浓缩。将残余物溶于EtOAc(50mL)中,用水(2x30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,得到III-A18(300mg),为固体。

[2840] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.65-3.49(m,1H),3.39-3.30(m,4H),3.25-3.14(m,1H),2.01-1.78(m,7H),1.77-1.31(m,13H),1.28-0.95(m,10H),0.91-0.83(m,3H),0.78-0.67(m,4H),0.11-0.06(m,1H)

[2841] III-A19的合成

[2842] 向III-A18(300mg,0.98mmol)的DCM(10mL)溶液中加入DMP(826mg,1.95mmol)。将该混合物在25℃下搅拌0.5小时。将该混合物通过$NaHCO_3$(50mL,饱和的)和$Na_2S_2O_3$(50mL,饱和的)淬灭。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到III-A19(180mg,60.6%),为固体。

[2843] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.34(s,3H),3.27-3.16(m,1H),2.42-2.11(m,5H),2.04-1.94(m,1H),1.93-1.76(m,3H),1.72-1.52(m,4H),1.49-1.32(m,6H),1.30-1.01(m,5H),0.92-0.84(m,1H),0.81-0.72(m,3H)

[2844] III-A20的合成

[2845] 在N_2下,将LiCl(210mg,4.96mmol,无水的)的THF(8mL,无水的)悬浮液于10℃搅拌30分钟,该固体溶解。在10℃下,将$FeCl_3$(421mg,2.6mmol,无水的)加入到该混合物中。将该混合物冷却至-30℃。在-30℃下向该混合物中滴加MeMgBr(3.15mL,9.5mmol,3M的THF溶液)。将该混合物于-30℃搅拌30分钟。在-30℃下,将III-A19(180mg,0.6mmol)加入到该混合物中。将该混合物于-15℃搅拌2小时。向该混合物中加入饱和的柠檬酸(20mL)。将该混合物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到III-A20(90mg),为油状物。将该物质(90mg)通过HPLC分离纯化,得到III-A20(4mg,2.11%),为固体。

[2846] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.34(s,3H),3.26-3.15(m,1H),2.08-1.91(m,2H),1.90-1.78(m,3H),1.73-1.58(m,4H),1.50-1.14(m,17H),1.09-0.97(m,2H),0.77(s,3H),0.74-0.70(m,1H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{21}H_{35}O[M-H_2O+H]^+$计算值303.3,实测值303.3.

[2847] 实施例III-5:生物学数据

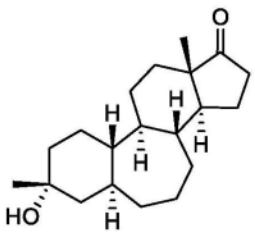
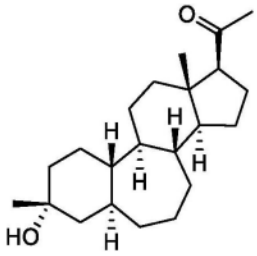
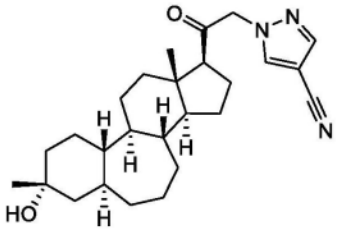
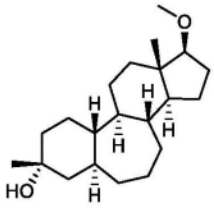
[2848] 在下表III-1中,A表示TBPS IC_{50}(μM)<0.01μM,B表示TBPS IC_{50}(μM)为0.01μM至<0.1μM,C表示TBPS IC_{50}(μM)为0.1μM至<1.0μM,D表示TBPS IC_{50}(μM)为1.0μM至<10μM,且E表示≥10μM。

[2849] 表III-1:

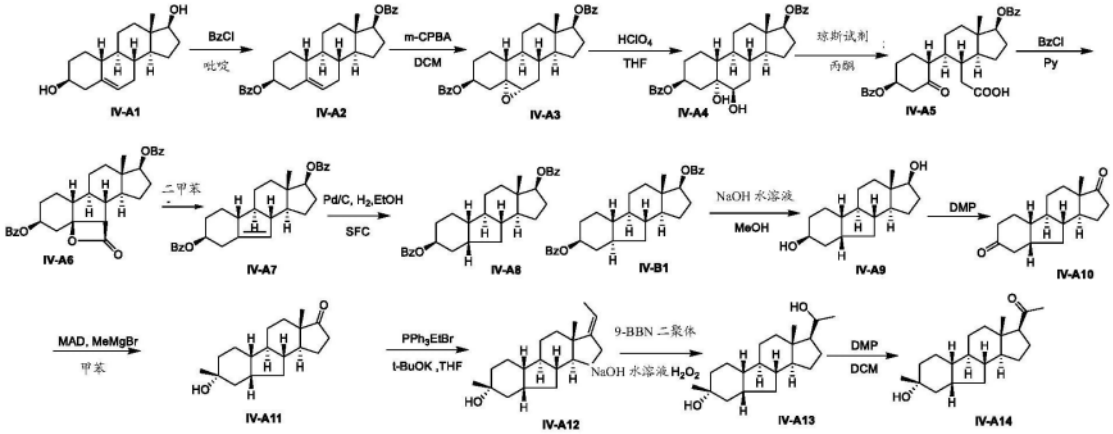
[2850]

实施例	化合物编号	结构	IC50 (μM)

[2851]

实施例	化合物编号	结构	IC50 (μM)
III-1	III-A10		
III-2	III-A13		D
III-3	III-A15		C
III-4	III-A20		

[2852] 实施例IV-1:1-((3S,3aS,5aR,5bS,8R,9aR,10aR,10bS)-8-羟基-3a,8-二甲基十六氢环戊二烯并[a]芴-3-基)乙-1-酮(IV-A14)的合成

[2853] 

[2854] IV-A2的合成

[2855] 向IV-A1(20g,72.3mmol,CAS:25975-59-1)和DMAP(8.83g,72.3mmol)的吡啶

(200mL)溶液中滴加苯甲酰氯(30.3g,216mmol)。于80℃搅拌12小时后,将该混合物倒入到冰水(200mL)中。将水相用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～5%EtOAc的PE溶液)纯化,然后将其用PE(50mL)研磨,得到IV-A2(10.6g,30%),为固体。

[2856] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.01-7.92(m,4H),7.52-7.44(m,2H),7.42-7.30(m,4H),5.51-5.34(m,1H),4.89-4.64(m,2H),2.65-2.42(m,1H),2.31-1.74(m,7H),1.70-1.49(m,5H),1.41-1.04(m,6H),0.91(s,3H),0.88-0.69(m,1H).

[2857] IV-A3的合成

[2858] 向IV-A2(9.6g,19.8mmol)在DCM(160ml)中的混合物中加入m-CPBA(8.01g,39.6mmol,85%纯度)。于20℃搅拌12小时后,在0℃下将该反应用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～10%EtOAc的PE溶液)纯化,然后将其用PE(30mL)研磨,得到IV-A3(3.8g,38%),为固体。

[2859] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.06-7.99(m,4H),7.58-7.51(m,2H),7.43(td,J=7.6,2.4Hz,4H),5.29-5.16(m,1H),4.88-4.78(m,1H),3.03(d,J=5.6Hz,1H),2.38-2.23(m,2H),2.09-1.93(m,3H),1.84-1.73(m,3H),1.64-0.98(m,12H),0.93(s,3H).

[2860] IV-A4的合成

[2861] 在25℃下,向IV-A3(6.5g,6.2mmol)的THF(30mL)溶液中加入高氯酸(7%,6.5mL)。于25℃搅拌16小时后,将该反应用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物用PE(20mL)研磨,得到IV-A4(5.7g,85%),为固体。

[2862] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H8.06-7.99(m,4H),7.57-7.51(m,2H),7.45-7.40(m,4H),5.36-5.25(m,1H),4.86(t,J=8.4Hz,1H),3.61-3.56(m,1H),2.36-2.24(m,1H),2.23-2.13(m,1H),2.07-1.74(m,4H),1.72-1.62(m,4H),1.55-1.42(m,3H),1.41-1.33(m,1H),1.32-1.08(m,5H),0.98(s,3H).

[2863] IV-A5的合成

[2864] 在50℃下,用1小时的时间,向搅拌下的IV-A4(4.0g,7.7mmol)的丙酮(80ml)溶液中分批加入琼斯试剂(3.5ml,9.3mmol)。于50℃搅拌0.5小时后,加入i-PrOH(25mL),并将该混合物浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A5(1.9g,46%),为油状物。

[2865] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.06-7.98(m,4H),7.59-7.52(m,2H),7.48-7.41(m,4H),5.26-5.14(m,1H),4.85(t,J=8.4Hz,1H),2.97-2.86(m,1H),2.61-2.42(m,3H),2.41-2.23(m,3H),2.13-1.96(m,4H),1.90-1.75(m,3H),1.70-1.58(m,2H),1.57-1.44(m,3H),1.40-1.29(m,2H),0.97(s,3H).

[2866] IV-A6的合成

[2867] 在0℃下,在N_2下,向IV-A5(1.9g,3.6mmol)的吡啶(10mL)溶液中滴加苯甲酰氯(2.50g,17.8mmol)。于25℃搅拌16小时后,将该反应混合物倒入到冰(20ml)上,并用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机溶液用氢氧化钠的冷溶液(0℃,2%)(20mL)、水(20mL)和

盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～25%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A6(1.1g,60%),为固体。

[2868] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.08-8.01(m,4H),7.60-7.53(m,2H),7.44(td,J=7.6,2.8Hz,4H),5.42-5.34(m,1H),4.92(dd,J=8.8,7.2Hz,1H),3.26(d,J=7.6Hz,1H),2.49-2.28(m,2H),2.22-2.00(m,5H),1.93-1.85(m,1H),1.82-1.64(m,5H),1.48-1.22(m,5H),1.01(s,3H).

[2869] IV-A7的合成

[2870] 将IV-A6(1.8g,3.5mmol)的二甲苯(30mL)溶液于160℃搅拌12小时。将该混合物浓缩,并通过快速柱色谱法(0～8%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A7(1.45g,88%),为固体。

[2871] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.08-8.02(m,4H),7.58-7.52(m,2H),7.44(td,J=7.6,2.0Hz,4H),5.58-5.55(m,1H),4.98-4.86(m,2H),2.97-2.89(m,1H),2.42-2.02(m,6H),1.89-1.59(m,5H),1.55-1.32(m,3H),1.30-1.19(m,1H),1.17-1.02(m,2H),0.98(s,3H).

[2872] IV-A8&IV-B1的合成

[2873] 在N_2下,向IV-A7(1.35g,2.9mmol)在EtOH(36mL)和THF(27mL)中的溶液中加入Pd/C(湿的,10%,300mg)。将该悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫三次。在25℃下在H_2(15psi)下搅拌24小时后,将该反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用THF(3x30mL)洗涤。将滤液浓缩并通过快速柱色谱法(0～5%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A8和IV-B1的混合物(1.2g,89%),为固体。将该混合物通过SFC纯化(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*50mm,10um),梯度:30-30%B 0.1%NH3H2O ETOH-CO2,流速:200mL/min),得到IV-B1(0.46g,36%)和IV-A8(0.52g,40%),为固体。下一步证实了这两种结构的区域化学。

[2874] IV-B1:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.08-8.02(m,4H),7.58-7.52(m,2H),7.47-7.40(m,4H),5.07-4.97(m,1H),4.89(dd,J=8.8,7.6Hz,1H),2.37-2.24(m,2H),2.21-2.13(m,1H),1.98-1.90(m,1H),1.86-1.81(m,1H),1.76-1.61(m,4H),1.55-1.37(m,7H),1.24-0.80(m,8H)。分析型SFC:100%de.

[2875] IV-A8:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 8.08-8.02(m,4H),7.58-7.52(m,2H),7.48-7.40(m,4H),5.32-5.23(m,1H),4.89(dd,J=9.2,7.6Hz,1H),2.43-2.25(m,2H),2.04-1.85(m,5H),1.75-1.61(m,5H),1.53-1.18(m,8H),0.95(s,3H),0.82-0.71(m,1H)。分析型SFC:99.3%de.

[2876] IV-A9的合成

[2877] 在25℃下,在N_2下,向IV-A8(0.51g,1.1mmol)在MeOH(5mL)和THF(5mL)中的悬浮液中加入NaOH水溶液(4mL,2M)。于50℃搅拌12小时后,将该溶液用H_2O(8mL)稀释,稍微浓缩以除去MeOH,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A9(0.27g,96%),为固体。该结构由NOE确认。

[2878] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 4.10-4.02(m,1H),3.72-3.62(m,1H),2.34-2.21(m,1H),2.15-2.01(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.89-1.75(m,3H),1.74-1.65(m,2H),1.63-1.49(m,3H),1.46-1.26(m,6H),1.24-0.97(m,4H),0.92-0.78(m,1H),0.73(s,3H),0.71-0.62(m,1H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{17}H_{25}[M-2H_2O+H]^+$计算值229.1,实测值229.1.

[2879] IV-A10的合成

[2880] 在30℃下,向IV-A9(270mg,1.0mmol)的DCM(10mL)溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(1.29g,3.1mmol)。于30℃搅拌1小时后,将该混合物通过饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭。将DCM相分离,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1:1,2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到固体,将其通过在PE/EtOAc(10/1,10mL)中研磨进行纯化,得到IV-A10(265mg,100%),为固体。

[2881] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.52-2.31(m,4H),2.29-2.02(m,5H),1.95-1.79(m,4H),1.71-1.63(m,1H),1.57-1.34(m,3H),1.32-1.20(m,2H),1.00-0.81(m,5H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{17}H_{24}O_2Na[M+Na]^+$计算值283.0,实测值283.0.

[2882] IV-A11的合成

[2883] 在-70℃下,向MAD(7.8mmol)溶液中滴加IV-A10(0.34g,1.3mmol)的DCM(3mL)溶液。在N_2下于-70℃搅拌1小时后,在-70℃下滴加MeMgBr(1.73mL,5.2mmol,3M的乙醚溶液)。于-70℃再搅拌2小时后,在低于10℃下将该反应混合物倒入到饱和的柠檬酸水溶液(30mL)中,并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机溶液经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~35%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A11(70mg,19%),为油状物。C3的构型由NOE指定。

[2884] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.43(dd,J=19.2,8.0Hz,1H),2.18-1.98(m,3H),1.93-1.72(m,3H),1.71-1.36(m,10H),1.31-1.09(m,6H),1.08-0.97(m,1H),0.92-0.76(m,4H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{27}O[M-H_2O+H]^+$计算值259.2,实测值259.2.

[2885] IV-A12的合成

[2886] 在15℃下,在N_2下,向PPh_3EtBr(1.34g,3.6mmol)在THF(3mL)中的混合物中加入t-BuOK(404mg,3.61mol)。于40℃搅拌1小时后,在低于40℃下分批加入IV-A11(0.10g,0.4mmol)的THF(1mL)溶液。于40℃搅拌12小时后,在15℃下将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机溶液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A12(70mg,67%),为固体。

[2887] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.25-4.97(m,1H),2.43-2.31(m,1H),2.30-2.13(m,2H),2.10-1.92(m,2H),1.76-1.61(m,6H),1.56-1.36(m,6H),1.34-1.11(m,9H),1.06-0.94(m,1H),0.84(s,3H),0.80-0.68(m,1H).

[2888] IV-A13的合成

[2889] 在0℃下,向IV-A12(70mg,0.2mmol)的THF(4mL)溶液中加入9-BBN二聚体(177mg,0.7mmol)。于45℃搅拌12小时后,在15℃下加入乙醇(1mL),随后在0℃下加入NaOH水溶液(0.7mL,5.0M),然后在0℃下滴加过氧化氢(0.36mL,10M,25mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物冷却至15℃,并加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)。将水相用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A13(60mg,81%),为油状物。

[2890] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.78-3.68(m,1H),2.11-1.80(m,4H),1.69-1.52(m,8H),1.46-1.31(m,4H),1.29-1.05(m,12H),1.03-0.91(m,1H),0.78-0.58(m,4H).

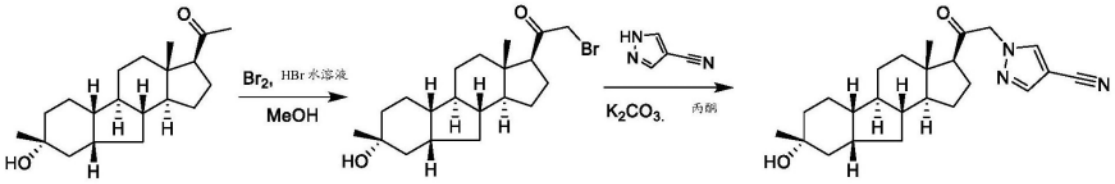
[2891] IV-A14的合成

[2892] 在30℃下,向IV-A13(60mg,0.2mmol)的DCM(3mL)溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(166mg,0.4mmol)。于30℃搅拌1小时后,将该混合物用DCM(20mL)稀释,并通过饱和的

$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭。将DCM相分离,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1:1,2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～18%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-A14(7mg,12%),为固体。

[2893] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.59-2.47(m,1H),2.27-1.92(m,7H),1.59-1.34(m,7H),1.32-0.66(m,14H),0.59(s,3H).

[2894] 实施例IV-2:1-(2-((3S,3aS,5aR,5bS,8R,9aR,10aR,10bS)-8-羟基-3a,8-二甲基十六氢环戊二烯并[a]芴-3-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(IV-A16)的合成

[2895] 

IV-A14 IV-A15 IV-A16

[2896] IV-A15的合成

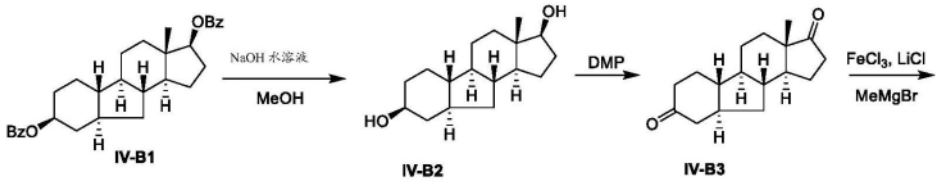
[2897] 在25℃下,向IV-A14(7mg,0.023mmol)的MeOH(1.0ml)溶液中加入HBr(0.93mg,0.005mmol,40%的水溶液)和Br_2(4mg,0.03mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该混合物通过饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(1mL)、饱和的$NaHCO_3$水溶液(1mL)和水(3mL)淬灭,并用EtOAc(2x5mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩以获得IV-A15(8.8mg),为固体,其直接用于下一步。

[2898] IV-A16的合成

[2899] 向IV-A15(8.8mg,0.02mmol)的丙酮(1mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(3mg,0.03mmol)和K_2CO_3(9.5mg,0.07mmol)。于25℃搅拌12小时后,将该混合物用水(3mL)处理,用EtOAc(2x8mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～45%EtOAc的PE溶液)纯化,然后通过HPLC分离(柱:Waters Xbridge150*25*5u,梯度:45-75%B(水(10mM NH_4HCO_3)-ACN),流速:25mL/min)纯化,得到IV-A16(1.2mg,13%),为固体。

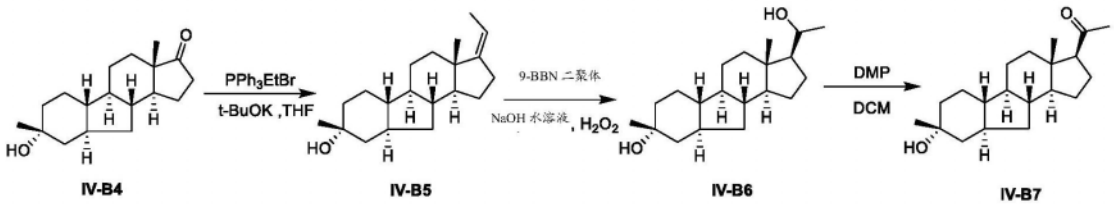
[2900] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.09-5.02(m,1H),4.95-4.88(m,1H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.17(m,1H),2.09-1.96(m,3H),1.83-1.59(m,6H),1.47-1.36(m,3H),1.36-1.12(m,10H),1.10-0.99(m,1H),0.80-0.71(m,1H),0.65(s,3H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{34}N_3O_2[M+H]^+$计算值396.2,实测值396.2.

[2901] 实施例IV-3:1-((3S,3aS,5aR,5bS,8R,9aS,10aR,10bS)-8-羟基-3a,8-二甲基十六氢环戊二烯并[a]芴-3-基)乙-1-酮(IV-B7)的合成



IV-B1 IV-B2 IV-B3

[2902]



IV-B4 IV-B5 IV-B6 IV-B7

[2903] IV-B2的合成

[2904] 在25℃下,在N_2下,向IV-B2(0.45g,1.0mmol)在MeOH(5mL)和THF(5mL)中的悬浮液中加入NaOH水溶液(4mL,2M)。于50℃搅拌12小时后,将该反应混合物用H_2O(8mL)稀释,浓缩以除去MeOH,然后将其用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B2(0.24g,96%),为固体。

[2905] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.71-3.59(m,2H),2.17-1.97(m,3H),1.891.76(m,2H),1.72-1.65(m,1H),1.56-1.47(m,2H),1.46-1.10(m,11H),1.06-0.84(m,3H),0.77-0.66(m,4H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{17}H_{25}[M-2H_2O+H]^+$计算值229.2,实测值229.2.

[2906] IV-B3的合成

[2907] 在30℃下,向IV-B2(240mg,0.9mmol)的DCM(8mL)溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(1.15g,2.7mmol)。于30℃搅拌1小时,将该混合物通过饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭。将DCM相分离,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1:1,2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B3(210mg,89%),为固体。

[2908] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.62-2.54(m,1H),2.50-2.39(m,2H),2.31-2.21(m,2H),2.15-2.03(m,2H),1.94-1.86(m,1H),1.86-1.72(m,4H),1.68-1.60(m,2H),1.58-1.47(m,2H),1.46-1.20(m,4H),0.97-0.83(m,4H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{17}H_{25}O_2[M+H]^+$计算值261.1,实测值261.1.

[2909] IV-B4的合成

[2910] 在N_2下,于10℃搅拌30分钟后,向LiCl(178mg,4.2mmol,无水的)的THF(5mL,无水的)悬浮液中加入$FeCl_3$(1.29g,8.1mmol,无水的)。冷却至-30℃后,滴加MeMgBr(5.1mL,3M的乙醚溶液)。于-30℃搅拌10分钟后,加入IV-B3(200mg,0.77mmol)。于-15℃搅拌2小时后,加入柠檬酸(10mL,20%水溶液),并将该混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和的盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B4(130mg,61%),为固体。C3的构型由NOE指定。

[2911] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.47-2.37(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.93-1.78(m,4H),1.75-1.48(m,8H),1.41-1.17(m,9H),0.92-0.83(m,5H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{18}H_{27}O[M-H_2O+H]^+$计算值259.2,实测值259.2.

[2912] B5的合成

[2913] 在15℃下,在N_2下,向PPh_3EtBr(1.61g,4.3mmol)在THF(4mL)中的混合物中加入t-BuOK(486mg,4.3mol)。于40℃搅拌1小时后,在低于40℃下分批加入IV-B4(0.12g,0.43mmol)的THF(1mL)溶液。于40℃搅拌12小时后,在15℃下将该反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机溶液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B5(90mg,72%),为固体。

[2914] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 5.18-5.02(m,1H),2.41-2.31(m,1H),2.28-2.13(m,2H),1.83-1.65(m,8H),1.55-1.29(m,8H),1.23(s,7H),0.90-0.78(m,5H).

[2915] IV-B6的合成

[2916] 在0℃下,向IV-B5(90mg,0.31mmol)的THF(5mL)溶液中加入9-BBN二聚体(228mg,0.94mmol)。于45℃搅拌12小时后,于15℃滴加乙醇(1mL),随后在0℃下滴加NaOH水溶液(0.93mL,5.0M),并在0℃下滴加H_2O_2(0.47mL,10M,25mmol)。于78℃搅拌1小时后,将该混合物冷却至15℃,并加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)。将该反应混合物用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(2x10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B6(75mg,79%),为固体。

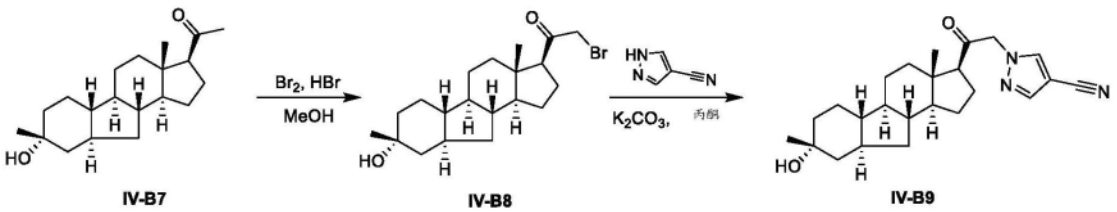
[2917] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.78-3.68(m,1H),1.98-1.74(m,4H),1.73-1.62(m,5H),1.57-1.48(m,2H),1.47-1.32(m,5H),1.28-1.18(m,11H),1.18-1.13(m,1H),0.88-0.75(m,2H),0.64(s,3H)

[2918] IV-B7的合成

[2919] 在30℃下,向IV-B6(75mg,0.24mmol)的DCM(3mL)溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(207mg,0.49mmol)。于30℃搅拌1小时后,将该混合物用DCM(20mL)稀释,并通过饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭。将该有机相分离,并用饱和的$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$水溶液(1:1,2x10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0~18%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B7(40mg,54%),为固体。

[2920] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 2.55(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.10(m,4H),2.04-1.94(m,1H),1.82-1.61(m,7H),1.48-1.33(m,5H),1.32-1.19(m,9H),0.91-0.79(m,2H),0.59(s,3H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{20}H_{31}O[M-H_2O+H]^+$计算值287.2,实测值287.2.

[2921] 实施例IV-4:1-(2-((3S,3aS,5aR,5bS,8R,9aS,10aR,10bS)-8-羟基-3a,8-二甲基十六氢环戊二烯并[a]芴-3-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(IV-B9)的合成

[2922] 

[2923] B8的合成

[2924] 在25℃下,向IV-B7(35mg,0.11mmol)的MeOH(1.5ml)溶液中加入HBr(4.62mg,0.023mmol,40%的水溶液)和Br_2(20.1mg,0.13mmol)。于25℃搅拌2小时后,将该混合物通过饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(2mL)和饱和的$NaHCO_3$水溶液(2mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩以获得IV-B8(44mg),为固体,其直接用于下一步。

[2925] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.97-3.88(m,2H),2.84(t,J=8.8Hz,1H),2.24-2.14(m,1H),1.94-1.87(m,1H),1.81-1.65(m,8H),1.38-1.21(m,12H),0.91-0.80(m,3H),0.62(s,3H).

[2926] IV-B9的合成

[2927] 向IV-B8(44mg,0.11mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入1H-吡唑-4-甲腈(16mg,0.17mmol)和K_2CO_3(48mg,0.34mmol)。于25℃搅拌12小时后,将该混合物用水(5mL)稀释,并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～43%EtOAc的PE溶液)纯化,得到IV-B9(22mg,49%),为固体。

[2928] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.08-5.02(m,1H),4.94-4.87(m,1H),2.63(t,J=8.8Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.82-1.70(m,6H),1.46-1.17(m,15H),0.91-0.83(m,2H),0.65(s,3H).LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{24}H_{33}N_3O_2$[M+H]$^+$计算值396.2,实测值396.2

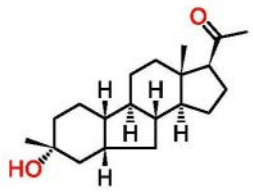
[2929] 实施例IV-5:

[2930] TBPS结合的类固醇抑制

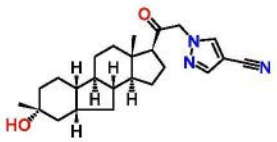
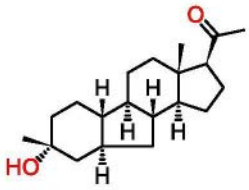
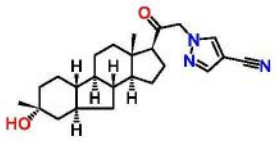
[2931] 在下表IV-2中,A表示TBPS IC_{50}(μM)<0.01μM,B表示TBPS IC_{50}(μM)为0.01μM至<0.1μM,C表示TBPS IC_{50}(μM)为0.1μM至<1.0μM,D表示TBPS IC_{50}(μM)为1.0μM至<10μM,且E表示≥10μM。

[2932] 表IV-2.

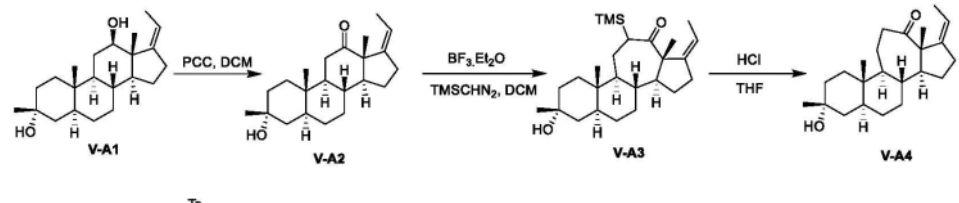
[2933]

实施例	中间体	结构	IC50
IV-1	IV-A14		

[2934]

IV-2	IV-A16		B
IV-3	IV-B7		B
IV-4	IV-B9		B

[2935] 实施例V-1:1-((3aS,4S,6aS,6bR,8aS,10R,12aS,12bS)-10-羟基-3a,10,12a-三甲基十八氢萘并[2,1-e]薁-4-基)乙-1-酮(V-A8)的合成

[2936] 

[2937] V-A2的合成

[2938] 在0℃下,向V-A1(4g,12mmol,在WO 2018013615中报道)的DCM(50mL)溶液中加入硅胶(5g)和PCC(5.17g,24mmol)。将该混合物在25℃下搅拌2小时。将PE(50mL)加入到该反应混合物中。将生成的混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用DCM(80mL)洗涤。将滤液浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(5%～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A2(2.5g,63.1%),为固体。

[2939] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.51-5.41(m,1H),2.60(t,J=12.8Hz,1H),2.41-2.24(m,3H),1.95-1.78(m,2H),1.75-1.68(m,1H),1.63-1.59(m,3H),1.55-1.48(m,3H),1.46-1.27(m,9H),1.23(s,3H),1.21(s,3H),1.15-0.98(m,2H),0.86(s,3H).

[2940] V-A3的合成

[2941] 在-20℃下,向V-A2(2.4g,7.26mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(4.57mL,36.3mmol)的无水CH_2Cl_2(30mL)溶液中滴加$TMSCHN_2$(10.8mL,21.7mmol)(2M的己烷溶液)。在N_2下,于-15℃搅拌4小时后,将该反应混合物倒入到冰水(80mL)中,并用CH_2Cl_2(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到V-A3(2.5g),为固体。

[2942] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H.5.42-4.32(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.64-2.52(m,1H),2.34-2.23(m,2H),1.99-1.81(m,3H),1.76-1.65(m,4H),1.54-1.43(m,6H),1.40(s,3H),1.35-1.09(m,11H),0.72(s,3H),0.10-1.06(m,9H).

[2943] V-A4的合成

[2944] 向V-A3(2.5g,5.99mmol)的THF(25mL)溶液中加入2N HCl(3.59mL,7.18mmol)。于25℃搅拌3小时后,将该混合物加入到饱和的$NaHCO_3$(50mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(5～20%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A4(1g,48.5%),为固体。

[2945] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H5.41-5.32(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.64-2.51(m,1H),2.35-2.22(m,2H),2.00-1.80(m,3H),1.75-1.61(m,4H),1.54-1.44(m,6H),1.40(s,3H),1.37-1.06(m,11H),0.92-0.83(m,1H),0.72(s,3H).

[2946] V-A5的合成

[2947] 向V-A4(650mg,1.88mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入$TsNHNH_2$(525mg,2.82mmol)。在80℃下回流20小时后,将该混合物加入到水(50mL)中,并将水相用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到V-A5(960mg),为固体。

[2948] V-A6的合成

[2949] 向V-A5(960mg,1.87mmol)的i-PrOH(10mL)溶液中加入$NaBH_4$(141mg,3.74mmol)。在80℃下回流搅拌16小时后,向该混合物中加入水(80mL),并用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(0～10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A6(300mg),为油状物。

[2950] V-A7的合成

[2951] 向V-A6(300mg)的THF(10mL)溶液中加入$BH_3.Me_2S$(0.5mL,10M,5mmol)。于40℃搅拌12小时后,滴加EtOH(2mL),随后将NaOH(1.81mL,5M)和H_2O_2(1mL,10M)加入到该混合物中。于60℃搅拌1小时后,将该混合物通过$Na_2S_2O_3$(50mL,10%)淬灭,并用EtOAc(2x80mL)萃取。将合并的有机溶液经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(0～15%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A7(60mg,18.9%),为油状物。

[2952] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H 3.92-3.66(m,1H),2.07-1.97(m,1H),1.82-1.59(m,6H),1.55-1.35(m,10H),1.34-1.10(m,13H),1.07-0.90(m,3H),0.87-0.81(m,3H),0.84-0.71(m,3H).

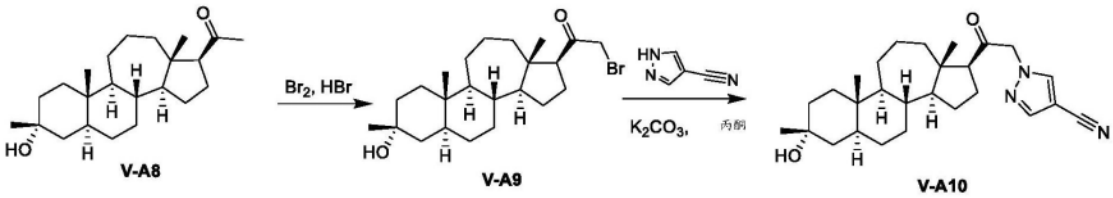
[2953] V-A8的合成

[2954] 向V-A7(60mg,0.17mmol)的DCM(2mL)溶液中加入DMP(145mg,0.34mmol)。于25℃搅

拌1小时后,将该混合物用饱和的$NaHCO_3$(30mL)和饱和的$Na_2S_2O_3$(20mL)萃取,并用DCM(2x50mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(0～10%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A8(40mg,64.4%),为固体。

[2955] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H2.62(t,J=9.6Hz,1H),2.12(s,3H),2.02-1.86(m,2H),1.81-1.74(m,2H),1.72-1.56(m,5H),1.50-1.30(m,9H),1.28-1.14(m,8H),1.05-0.93(m,2H),0.80(s,3H),0.68(s,3H);LC-ELSD/MS纯度99%,MS ESI $C_{23}H_{37}O[M-OH]^+$计算值329.3,实测值329.3.

[2956] 实施例V-2:1-(2-((3aS,4S,6aS,6bR,8aS,10R,12aS,12bS)-10-羟基-3a,10,12a-三甲基十八氢萘并[2,1-e]薁-4-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(V-A10)的合成

[2957] 

[2958] V-A9的合成

[2959] 在25℃下,向V-A8(30mg,0.087mmol)的MeOH(2mL)溶液中加入HBr(4mg,0.02mmol,40%的水溶液)和Br_2(20mg,0.13mmol)。搅拌3小时后,将该混合物通过饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭,用水(20mL)处理。将该水溶液用EtOAc(2x30mL)萃取,并将合并的有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩以得到油状的V-A9(35mg,95.1%),将其直接用于下一步。

[2960] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H3.92(s,2H),2.91(t,J=9.2Hz,1H),2.01-1.92(m,1H),1.83-1.59(m,8H),1.50-1.38(m,6H),1.37-1.14(m,10H),1.01-0.91(m,2H),0.89-0.80(m,4H),0.67(s,3H).

[2961] V-A10的合成

[2962] 向V-A9(35mg,0.08mmol)的丙酮(2mL)溶液中加入K_2CO_3(34mg,0.25mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(12mg,0.13mmol)。于25℃搅拌14小时后,向该混合物中加入水(20mL),并用EtOAc(2x30mL)萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(5～30%EtOAc的PE溶液)纯化,得到V-A10(19mg,52.9%),为固体。

[2963] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H7.84(s,1H),7.81(s,1H),5.06-4.88(m,2H),2.69(t,J=9.2Hz,1H),2.04-1.95(m,1H),1.93-1.82(m,2H),1.79-1.61(m,5H),1.55-1.41(m,8H),1.38-1.14(m,10H),1.08-0.95(m,2H),0.86(s,3H),0.69(s,3H);LC-ELSD纯度99%,MS ESI $C_{27}H_{39}N_3O_2[M+1]^+$计算值437.3,实测值438.3.

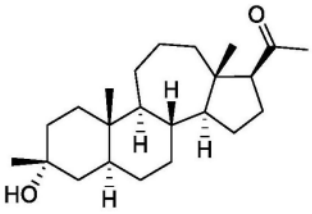
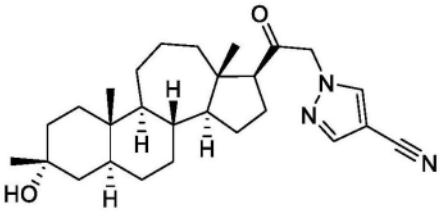
[2964] 实施例V-3:生物学数据

[2965] TBPS结合的类固醇抑制

[2966] 在下表V-2中,A表示TBPS IC_{50}(μM)<0.01μM,B表示TBPS IC_{50}(μM)为0.01μM至<0.1μM,C表示TBPS IC_{50}(μM)为0.1μM至<1.0μM,D表示TBPS IC_{50}(μM)为1.0μM至<10μM,且E表示≥10μM。

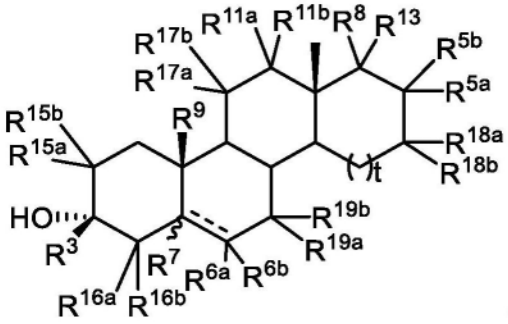
[2967] 表V-2:

[2968]

实施例	化合物编号	结构	IC50 (μM)
V-1	V-A8		C
V-2	V-A10		C

[2969] 本发明涉及以下实施方案：

[2970] 1.式(I-I)化合物或其药学上可接受的盐；

[2971] 

(I-I)

[2972] 其中：

[2973] t为1或2；

[2974] R^7为氢或甲基，或者当------为双键时，R^7不存在；

[2975] R^3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；

[2976] R^9为氢或者取代或未取代的烷基；

[2977] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；

[2978] 每个R^{11a}、R^{11b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}、R^{17b}、R^{18a}、R^{18b}、R^{19a}或R^{19b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{11a}和R^{11b}、R^{15a}和R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一

对结合以形成氧代(=O)基团;

[2979] 每个R^{5a}、R^{5b}、R^{8}和R^{13}各自独立地为氢、卤素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[2980] 或者R^{8}和R^{13}结合以形成氧代(=O)基团,其中当R^{8}和R^{13}结合以形成氧代(=O)基团时,R^{3}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;和

[2981] 其中R^{5a}、R^{5b}、R^{8}和R^{13}中至少一个必须为乙基、取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$;

[2982] 其中R^{8}和R^{13}不能同时是甲基;

[2983] 其中======代表单键或双键,条件是如果在环B中存在双键,则R^{6a}或R^{6b}之一和R^{7}不存在。

[2984] 2.根据实施方案1的化合物,其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[2985] 3.根据实施方案1或2的化合物,其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[2986] 4.根据实施方案1-3中任一项的化合物,其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[2987] 5.根据实施方案1-4中任一项的化合物,其中R^{15a}和R^{15b}都为氢。

[2988] 6.根据实施方案1-5中任一项的化合物,其中R^{15a}和R^{15b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[2989] 7.根据实施方案1-6中任一项的化合物,其中每个R^{15a}和R^{15b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[2990] 8.根据实施方案1-7中任一项的化合物,其中R^{15a}或R^{15b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[2991] 9.根据实施方案1-8中任一项的化合物,其中R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[2992] 10.根据实施方案1-9中任一项的化合物,其中R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[2993] 11.根据实施方案1-10中任一项的化合物,其中R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[2994] 12.根据实施方案1-11中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}都为氢。

[2995] 13.根据实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[2996] 14.根据实施方案1-13中任一项的化合物,其中每个R^{16a}和R^{16b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[2997] 15.根据实施方案1-14中任一项的化合物,其中R^{16a}或R^{16b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[2998] 16.根据实施方案1-15中任一项的化合物,其中R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[2999] 17.根据实施方案1-16中任一项的化合物,其中R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3000] 18.根据实施方案1-17中任一项的化合物,其中R^{17a}或R^{17b}各自独立地为氢、取代或

未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3001] 19.根据实施方案1-18中任一项的化合物，其中R^{17a}和R^{17b}都为氢。

[3002] 20.根据实施方案1-19中任一项的化合物，其中R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3003] 21.根据实施方案1-20中任一项的化合物，其中每个R^{17a}和R^{17b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3004] 22.根据实施方案1-21中任一项的化合物，其中R^{17a}或R^{17b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3005] 23.根据实施方案1-22中任一项的化合物，其中R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3006] 24.根据实施方案1-23中任一项的化合物，其中R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3007] 25.根据实施方案1-24中任一项的化合物，其中R^{18a}或R^{18b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3008] 26.根据实施方案1-25中任一项的化合物，其中R^{18a}和R^{18b}都为氢。

[3009] 27.根据实施方案1-26中任一项的化合物，其中R^{18a}和R^{18b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3010] 28.根据实施方案1-27中任一项的化合物，其中每个R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3011] 29.根据实施方案1-28中任一项的化合物，其中R^{18a}或R^{18b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3012] 30.根据实施方案1-29中任一项的化合物，其中R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3013] 31.根据实施方案1-30中任一项的化合物，其中R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-N

$(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3014] 32.根据实施方案1-31中任一项的化合物,其中R^{19a}或R^{19b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3015] 33.根据实施方案1-32中任一项的化合物,其中R^{19a}和R^{19b}都为氢。

[3016] 34.根据实施方案1-33中任一项的化合物,其中R^{19a}和R^{19b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3017] 35.根据实施方案1-34中任一项的化合物,其中每个R^{19a}和R^{19b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3018] 36.根据实施方案1-35中任一项的化合物,其中R^{19a}或R^{19b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[3019] 37.根据实施方案1-36中任一项的化合物,其中R^7为在顺式位置的氢。

[3020] 38.根据实施方案1-37中任一项的化合物,其中R^7为在反式位置的氢。

[3021] 39.根据实施方案1-38中任一项的化合物,其中R^7为在顺式位置的甲基。

[3022] 40.根据实施方案1-39中任一项的化合物,其中R^7为在反式位置的甲基。

[3023] 41.根据实施方案1-40中任一项的化合物,其中t为1。

[3024] 42.根据实施方案1-41中任一项的化合物,其中t为2。

[3025] 43.根据实施方案1-42中任一项的化合物,其中R^3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。

[3026] 44.根据实施方案1-43中任一项的化合物,其中R^3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、或者取代或未取代的杂芳基。

[3027] 45.根据实施方案1-44中任一项的化合物,其中R^3为取代或未取代的烷基。

[3028] 46.根据实施方案1-45中任一项的化合物,其中R^3为氢。

[3029] 47.根据实施方案1-46中任一项的化合物,其中R^3为取代的烷基。

[3030] 48.根据实施方案1-47中任一项的化合物,其中R^3为未取代的烷基。

[3031] 49.根据实施方案1-48中任一项的化合物,其中R^3为甲基。

[3032] 50.根据实施方案1-49中任一项的化合物,其中R^9为氢。

[3033] 51.根据实施方案1-50中任一项的化合物,其中R^9为取代的烷基。

[3034] 52.根据实施方案1-51中任一项的化合物,其中R^9为未取代的烷基。

[3035] 53.根据实施方案1-52中任一项的化合物,其中R^9为甲基。

[3036] 54.根据实施方案1-53中任一项的化合物,其中R^9为$-OCH_3$。

[3037] 55.根据实施方案1-54中任一项的化合物,其中R^9为乙基。

[3038] 56.根据实施方案1-55中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3039] 57.根据实施方案1-56中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3040] 58.根据实施方案1-57中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的烷

基。

[3041] 59.根据实施方案1-58中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或未取代的烷基。

[3042] 60.根据实施方案1-59中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为氢。

[3043] 61.根据实施方案1-60中任一项的化合物,其中R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。

[3044] 62.根据实施方案1-61中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[3045] 63.根据实施方案1-62中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[3046] 64.根据实施方案1-63中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代基团。

[3047] 65.根据实施方案1-67中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3048] 66.根据实施方案1-65中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3049] 67.根据实施方案1-66中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3050] 68.根据实施方案1-67中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}都为氢。

[3051] 69.根据实施方案1-68中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3052] 70.根据实施方案1-69中任一项的化合物,其中R^{8}或R^{13}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3053] 71.根据实施方案1-70中任一项的化合物,其中R^{8}或R^{13}为取代或未取代的烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3054] 72.根据实施方案1-70中任一项的化合物,其中R^{8}或R^{13}为$-C(O)R^{A1}$,其中R^{A1}为取代的烷基。

[3055] 73.根据实施方案72的化合物,其中该烷基被杂芳基取代。

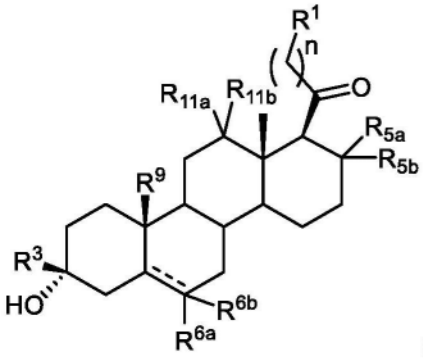
[3056] 74.根据实施方案72的化合物,其中该烷基被5元杂芳基取代。

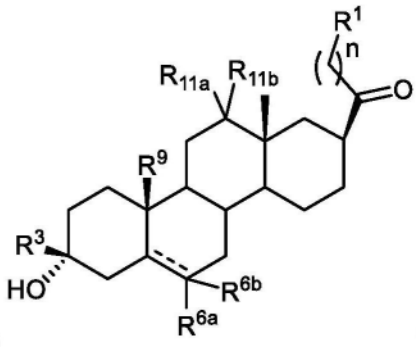
[3057] 75.根据实施方案1-74中任一项的化合物,其中R^{5a}和R^{5b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3058] 76.根据实施方案1-74中任一项的化合物,其中R^{5a}和R^{5b}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、$-OR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3059] 77.根据实施方案1-74中任一项的化合物,其中R^{5a}和R^{5b}各自为氢。

[3060] 78.根据实施方案1的化合物,其中该化合物是式(I-Ia)或式(I-Iab)化合物或其药学上可接受的盐:

[3061] 

(I-Ia)或


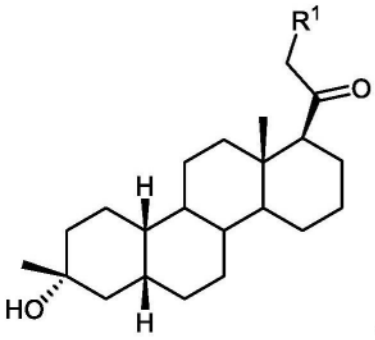
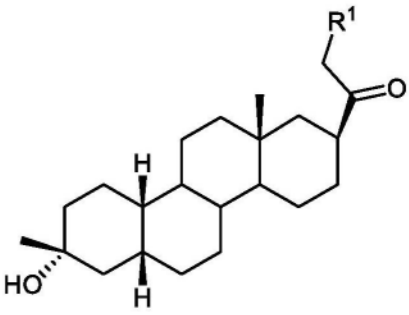
(I-Iab)

[3062] 其中:

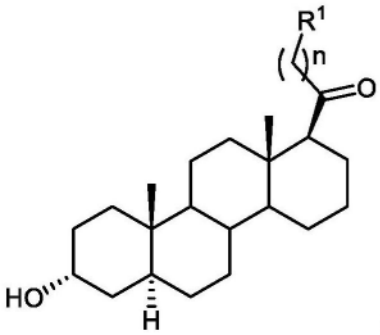
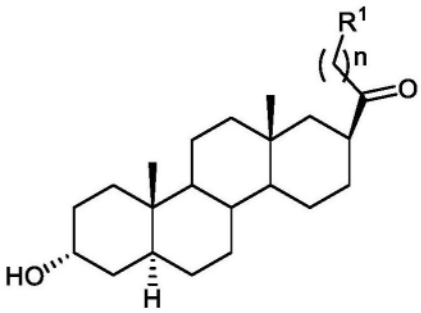
[3063] R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3064] n为0、1、2或3。

[3065] 79.根据实施方案78的化合物,其中该化合物是式(I-Ib)或式(I-Ibb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3066]  (I-Ib)或  (I-Ibb)。

[3067] 80.根据实施方案78的化合物,其中该化合物是式(I-Ic)或式(I-Icb)化合物或其药学上可接受的盐;

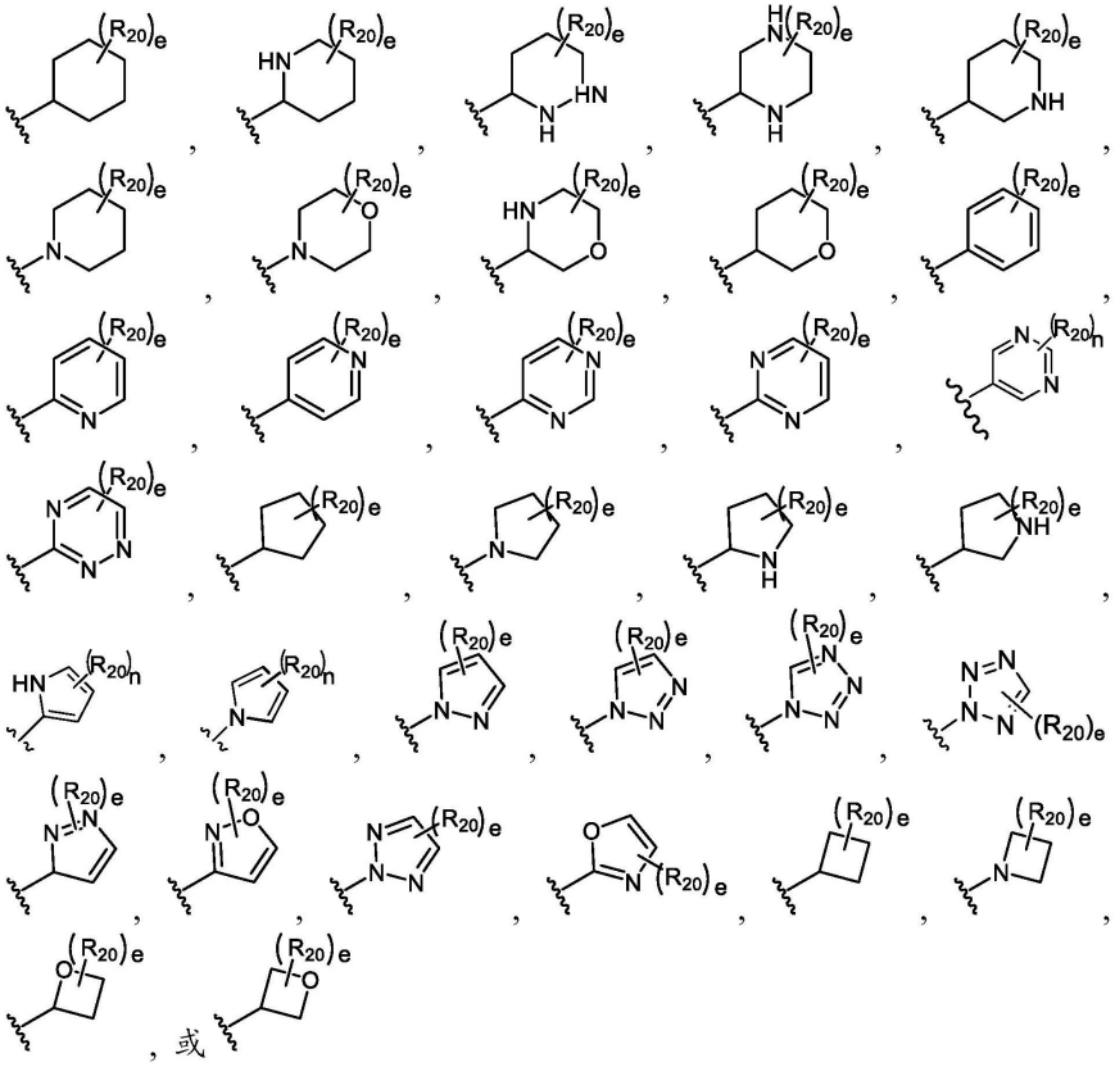
[3068]  (I-Ic) 或  (I-Icb)

[3069] R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$、-$OC(=O)N(R^{A1})_2$、-$SC(=O)R^{A2}$、-$SC(=O)OR^{A1}$、-$SC(=O)SR^{A1}$、-$SC(=O)N(R^{A1})_2$、-$NHC(=O)R^{A1}$、-$NHC(=O)OR^{A1}$、-$NHC(=O)SR^{A1}$、-$NHC(=O)N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-$S-S(=O)_2R^{A2}$、-$S-S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}、或-$S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3070] n为0、1、2或3。

[3071] 81.根据实施方案78-79中任一项的化合物,其中R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、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。

[3072] 82.根据实施方案78-81中任一项的化合物,其中R^1为

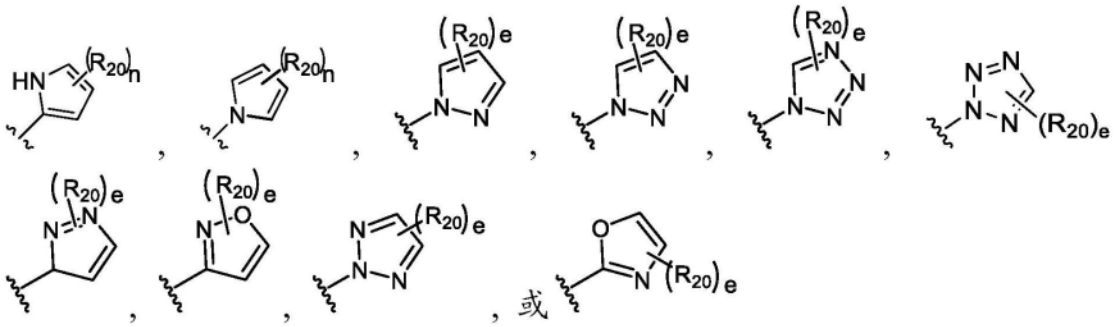
[3073] 

[3074] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)R^{GA}、-OC(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})$C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2OR^{GA}$、-OS(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2N(R^{GA})_2$、或-$N(R^{GA})$S(=O)$_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3075] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3076] n或e为0、1、2、3、4或5。

[3077] 83.根据实施方案78-82中任一项的化合物,其中R^1为

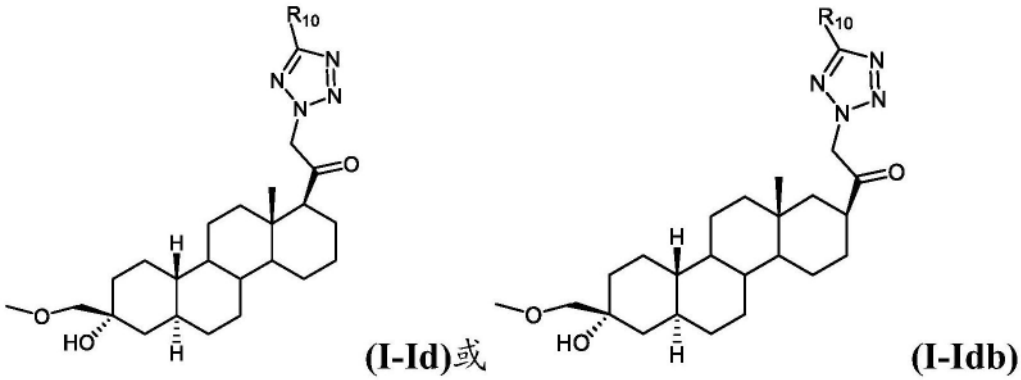
[3078] 

[3079] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3080] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

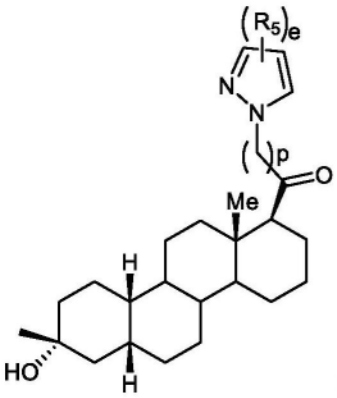
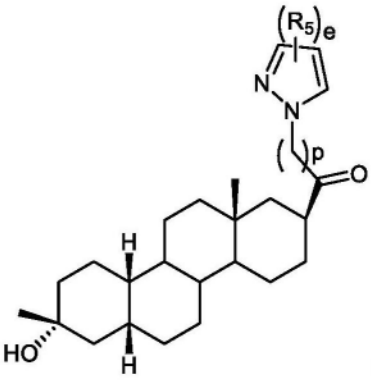
[3081] n或e为0、1、2、3、4或5。

[3082] 84.根据实施方案1的化合物,其中该化合物是式(I-Id)或式(I-Idb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3083] 

[3084] 其中R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3085] 85.根据实施方案1的化合物,其中该化合物是式(I-Ie)或式(I-Ieb)化合物或其药学上可接受的盐:

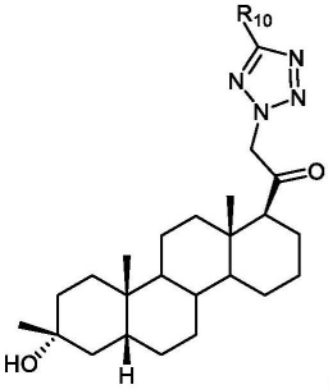
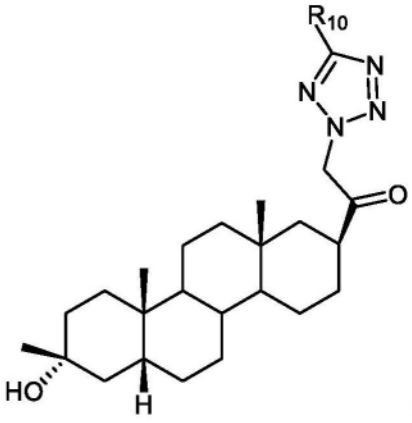
[3086]  (I-Ie)或  (I-Ieb)

[3087] 其中e为0、1、2或3；

[3088] p为0、1或3；

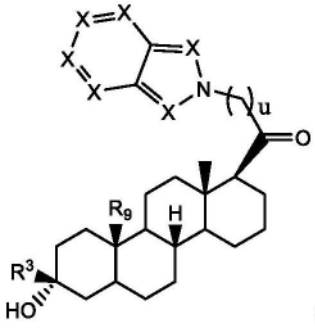
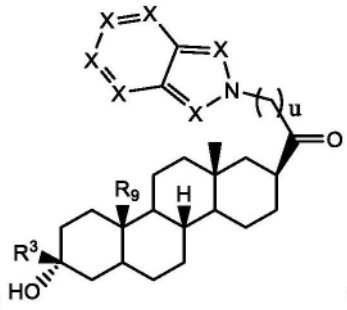
[3089] 每个R_5独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3090] 86.根据实施方案1的化合物，其中该化合物是式(I-If)或式(I-Ifb)化合物或其药学上可接受的盐：

[3091]  (I-If)或  (I-Ifb)

[3092] 其中R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3093] 87.根据实施方案1的化合物，其中该化合物是式(I-Ig)或式(I-Igb)化合物或其药学上可接受的盐：

[3094]  (I-Ig)或  (I-Igb)

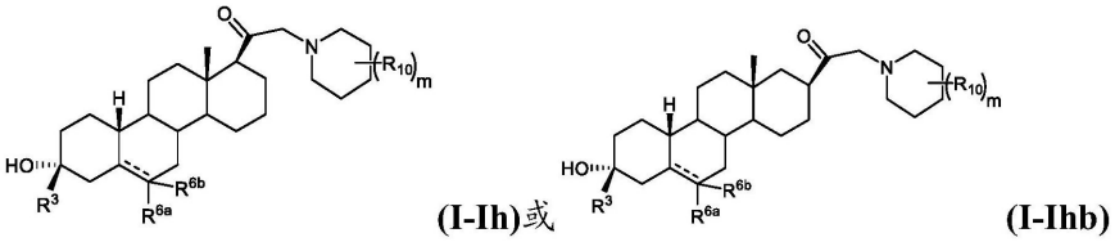
[3095] 其中每个X独立地为$-C(R^N)-$、$-C(R^N)_2-$、-S-、-N-或$N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、或$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$；和

[3096] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取

代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环；

[3097] u为0、1或2。

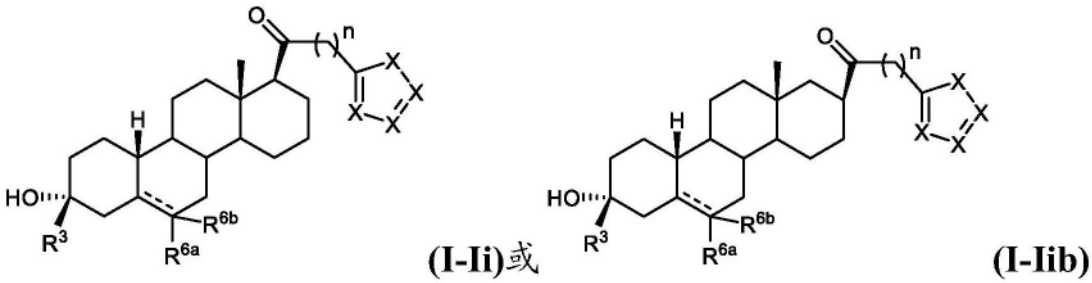
[3098] 88.根据实施方案1的化合物，其中该化合物是式(I-Ih)或式(I-Ihb)化合物或其药学上可接受的盐：

[3099] 

(I-Ih)或 (I-Ihb)

[3100] 其中每个R_{10}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基；且m为0、1、2或3。

[3101] 89.根据实施方案1的化合物，其中该化合物是式(I-Ii)或式(I-Iib)化合物或其药学上可接受的盐：

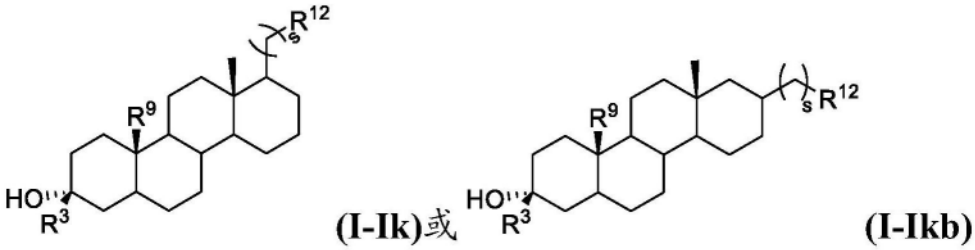
[3102] 

(I-Ii)或 (I-Iib)

[3103] 其中每个X独立地为$-C(R^N)-$、$-C(R^N)_2-$、-O-、-S-、-N-或$N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、或$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$；和

[3104] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环；n为0、1、2或3。

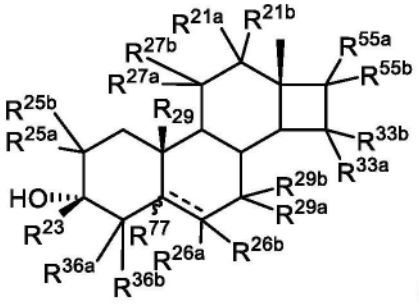
[3105] 90.根据实施方案1的化合物，其中该化合物是式(I-Ik)或式(I-Ikb)化合物或其药学上可接受的盐：

[3106] 

(I-Ik)或 (I-Ikb)

[3107] 其中s为0、1或2；且R^{12}为$-N(R^{ab})_2$、$-OR^{ab}$，其中每个R^{ab}独立地为H、取代或未取代的烷基、$-SO_2(R^{15})$、$-C(O)R^{15}$，其中R^{15}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的环烷烃。

[3108] 91.式(I-II)化合物或其药学上可接受的盐：

[3109] 

(I-II)

[3110] 其中：

[3111] R^{77}为氢或甲基，或者当------为双键时，R^{7}不存在；

[3112] R^{23}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；

[3113] R^{29}为氢或者取代或未取代的烷基；

[3114] 每个R^{26a}和R^{26b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{26a}和R^{26b}结合以形成氧代(=O)基团；

[3115] 每个R^{21a}、R^{21b}、R^{25a}、R^{25b}、R^{36a}、R^{36b}、R^{27a}、R^{27b}、R^{29a}或R^{29b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{21a}和R^{21b}、R^{25a}和R^{25b}、R^{36a}和R^{36b}、R^{27a}和R^{27b}以及R^{29a}和R^{29b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3116] 每个R^{55a}、R^{55b}、R^{33a}和R^{33b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[3117] 其中------代表单键或双键，条件是如果在环B中存在双键，则R^{26a}或R^{26b}之一不存在，且条件是如果在环B中存在单键，则C5处的氢处于α或β位置。

[3118] 92.根据实施方案91的化合物，其中R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、

取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3119] 93.根据实施方案91或92的化合物，其中R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3120] 94.根据实施方案91-93中任一项的化合物，其中R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3121] 95.根据实施方案91-94中任一项的化合物，其中R^{25a}和R^{25b}都为氢。

[3122] 96.根据实施方案91-95中任一项的化合物，其中R^{25a}和R^{25b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3123] 97.根据实施方案91-96中任一项的化合物，其中每个R^{25a}和R^{25b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3124] 98.根据实施方案91-97中任一项的化合物，其中R^{25a}或R^{25b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3125] 99.根据实施方案91-98中任一项的化合物，其中R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3126] 100.根据实施方案97-99中任一项的化合物，其中R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3127] 101.根据实施方案91-100中任一项的化合物，其中R^{36a}或R^{36b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3128] 102.根据实施方案91-101中任一项的化合物，其中R^{36a}和R^{36b}都为氢。

[3129] 103.根据实施方案91-102中任一项的化合物，其中R^{36a}和R^{36b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3130] 104.根据实施方案91-103中任一项的化合物，其中每个R^{36a}和R^{36b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3131] 105.根据实施方案91-104中任一项的化合物，其中R^{36a}或R^{36b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-

OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3132] 106.根据实施方案91-105中任一项的化合物,其中R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3133] 107.根据实施方案106的化合物,其中R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3134] 108.根据实施方案91-107中任一项的化合物,其中R^{27a}或R^{27b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3135] 109.根据实施方案91-108中任一项的化合物,其中R^{27a}和R^{27b}都为氢。

[3136] 110.根据实施方案91-109中任一项的化合物,其中R^{27a}和R^{27b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3137] 111.根据实施方案91-110中任一项的化合物,其中每个R^{27a}和R^{27b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3138] 112.根据实施方案91-111中任一项的化合物,其中R^{27a}或R^{27b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3139] 113.根据实施方案91-112中任一项的化合物,其中R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3140] 114.根据实施方案91-113中任一项的化合物,其中R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3141] 115.根据实施方案91-114中任一项的化合物,其中R^{29a}或R^{29b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3142] 116.根据实施方案91-115中任一项的化合物,其中R^{29a}和R^{29b}都为氢。

[3143] 117.根据实施方案91-116中任一项的化合物,其中R^{29a}和R^{29b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3144] 118.根据实施方案91-117中任一项的化合物,其中每个R^{29a}和R^{29b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3145] 119.根据实施方案91-118中任一项的化合物,其中R^{29a}或R^{29b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3146] 120.根据实施方案91-119中任一项的化合物,其中R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3147] 121.根据实施方案91-120中任一项的化合物,其中R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2或-$N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3148] 122.根据实施方案91-121中任一项的化合物,其中R^{21a}或R^{21b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-$OC(=O)R^{D1}$、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-$NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3149] 123.根据实施方案91-122中任一项的化合物,其中R^{21a}和R^{21b}都为氢。

[3150] 124.根据实施方案91-123中任一项的化合物,其中R^{21a}和R^{21b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3151] 125.根据实施方案91-124中任一项的化合物,其中每个R^{21a}和R^{21b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3152] 126.根据实施方案91-125中任一项的化合物,其中R^{21a}或R^{21b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3153] 127.根据实施方案91-126中任一项的化合物,其中R^{77}为在顺式位置的氢。

[3154] 128.根据实施方案91-127中任一项的化合物,其中R^{77}为在反式位置的氢。

[3155] 129.根据实施方案91-128中任一项的化合物,其中R^{77}为在顺式位置的甲基。

[3156] 130.根据实施方案91-129中任一项的化合物,其中R^{77}为在反式位置的甲基。

[3157] 131.根据实施方案91-130中任一项的化合物,其中R^{23}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。

[3158] 132.根据实施方案91-131中任一项的化合物,其中R^{23}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、或者取代或未取代的杂芳基。

[3159] 133.根据实施方案91-132中任一项的化合物,其中R^{23}为取代或未取代的烷基。

[3160] 134.根据实施方案91-133中任一项的化合物,其中R^{23}为氢。

[3161] 135.根据实施方案91-134中任一项的化合物,其中R^{23}为取代的烷基。

[3162] 136.根据实施方案91-135中任一项的化合物,其中R^{23}为未取代的烷基。

[3163] 137.根据实施方案91-136中任一项的化合物,其中R^{23}为甲基。

[3164] 138.根据实施方案91-137中任一项的化合物,其中R^{29}为氢。

[3165] 139.根据实施方案91-138中任一项的化合物,其中R^{29}为取代的烷基。

[3166] 140.根据实施方案91-139中任一项的化合物,其中R^{29}为未取代的烷基。

[3167] 141.根据实施方案91-140中任一项的化合物,其中R^{29}为甲基。

[3168] 142.根据实施方案91-141中任一项的化合物,其中R^{29}为$-OCH_3$。

[3169] 143.根据实施方案91-142中任一项的化合物,其中R^{29}为乙基。

[3170] 144.根据实施方案91-143中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}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。

[3171] 145.根据实施方案91-144中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3172] 146.根据实施方案91-145中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或取代的烷基。

[3173] 147.根据实施方案91-146中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}独立地为氢或未取代的烷基。

[3174] 148.根据实施方案91-147中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}都为氢。

[3175] 149.根据实施方案91-148中任一项的化合物,其中R^{26a}为卤素或烷基,且R^{26b}为氢。

[3176] 150.根据实施方案91-149中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}都为卤素。

[3177] 151.根据实施方案91-150中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}都为烷基。

[3178] 152.根据实施方案91-151中任一项的化合物,其中R^{26a}和R^{26b}结合以形成氧代基团。

[3179] 153.根据实施方案91-152中任一项的化合物,其中R^{55a}或R^{55b}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3180] 154.根据实施方案91-153中任一项的化合物,其中R^{55a}或R^{55b}为取代或未取代的烷基、$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3181] 155.根据实施方案91-154中任一项的化合物,其中R^{55a}或R^{55b}为$-C(O)R^{A1}$、$-C(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}为取代的烷基。

[3182] 156.根据实施方案155的化合物,其中该烷基被杂芳基取代。

[3183] 157.根据实施方案155的化合物,其中该烷基被5元杂芳基取代。

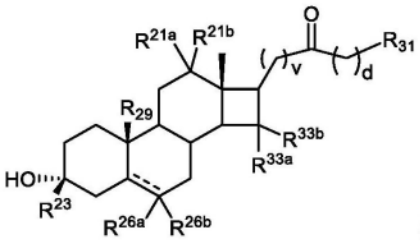
[3184] 158.根据实施方案91-157中任一项的化合物,其中R^{33a}和R^{33b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂

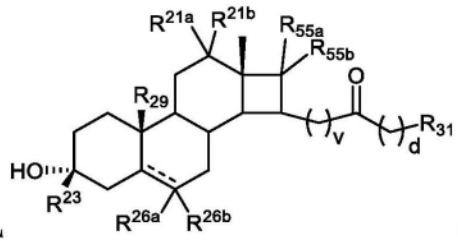
芳基。

[3185] 159.根据实施方案91-158中任一项的化合物,其中R^{33a}和R^{33b}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、$-OR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、或$-OC(=O)OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3186] 160.根据实施方案91-159中任一项的化合物,其中R^{33a}和R^{33b}各自为氢。

[3187] 161.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIa)或式(I-IIab)化合物或其药学上可接受的盐:

[3188] 

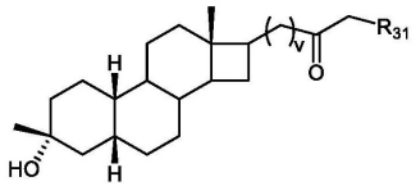
(I-IIa)或


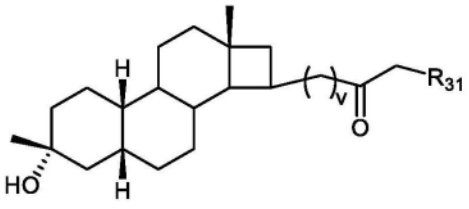
(I-IIab)

[3189] R_{31}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、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3190] d为0、1、2或3;v为0、1、2或3。

[3191] 162.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIb)或式(I-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3192] 

(I-IIbb)
(I-IIb) 或


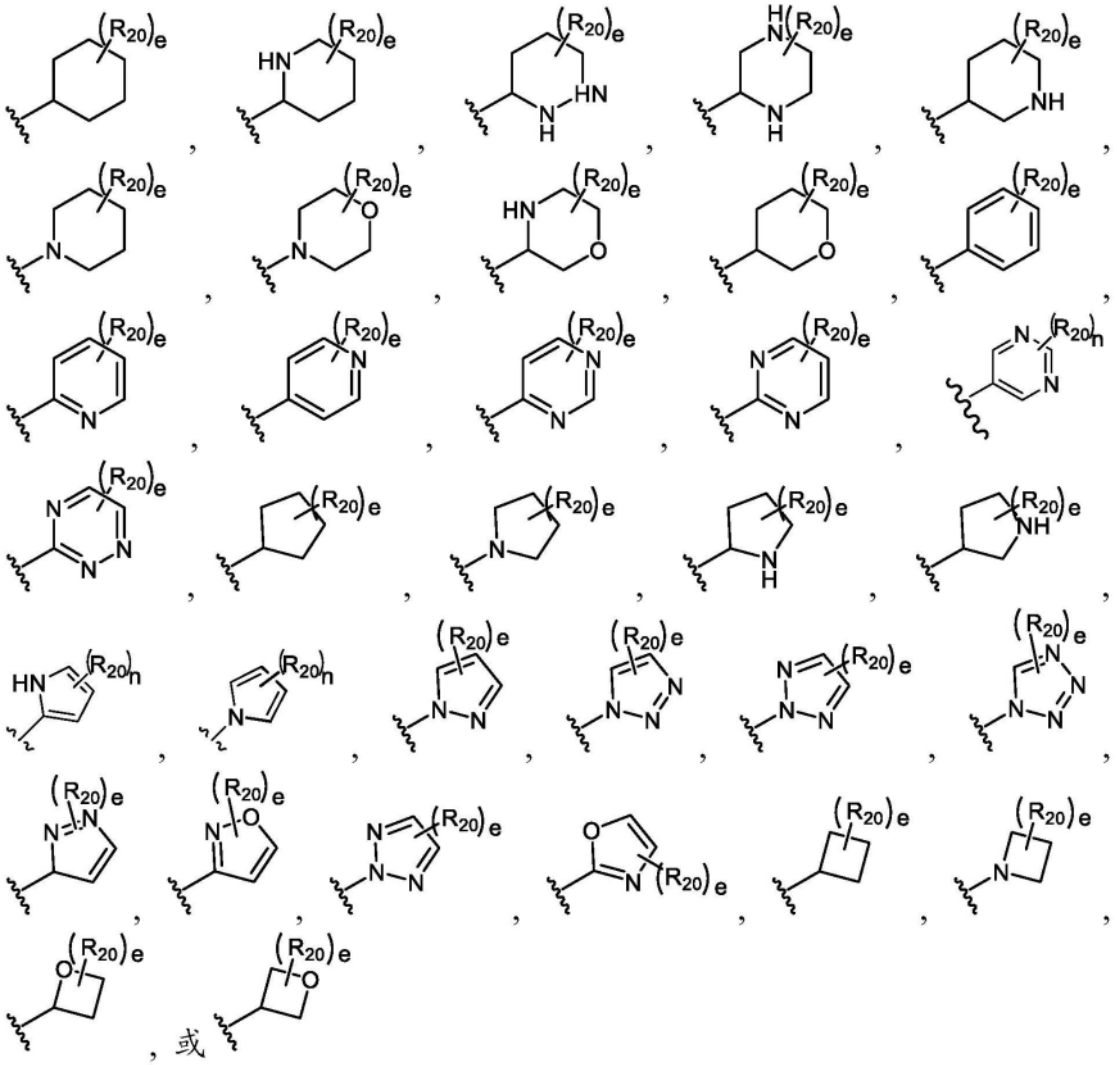
[3193] 其中R_{31}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=$

0)OR^{A1}、-NHC(=0)SR^{A1}、-NHC(=0)$N(R^{A1})_2$、-OS(=0)$_2R^{A2}$、-OS(=0)$_2OR^{A1}$、-S-S(=0)$_2R^{A2}$、-S-S(=0)$_2OR^{A1}$、-S(=0)R^{A2}、-SO_2R^{A2}、或-S(=0)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3194] v为0、1、2或3。

[3195] 163.根据实施方案161-163中任一项的化合物,其中R^{31}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。

[3196] 164.根据实施方案162-163中任一项的化合物,其中R^{31}为

[3197] 

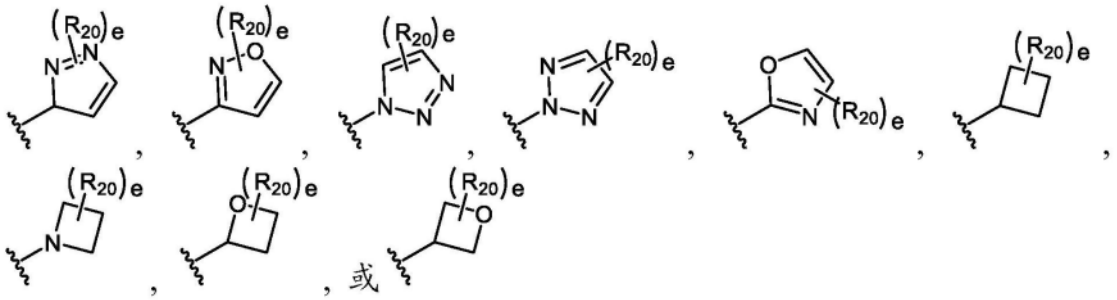
[3198] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-C(=0)R^{GA}、-C(=0)OR^{GA}、-OC(=0)R^{GA}、-OC(=0)OR^{GA}、-C(=0)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=0)R^{GA}$、-OC(=0)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=0)OR^{GA}$、-S(=0)$_2R^{GA}$、-S(=0)$_2OR^{GA}$、-OS(=0)$_2R^{GA}$、-S(=0)$_2N(R^{GA})_2$、或-$N(R^{GA})S(=$

0)$_2$R^{GA};取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-4}$碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3199] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3200] n或e为0、1、2、3、4或5。

[3201] 165.根据实施方案162-164中任一项的化合物,其中R^{31}为

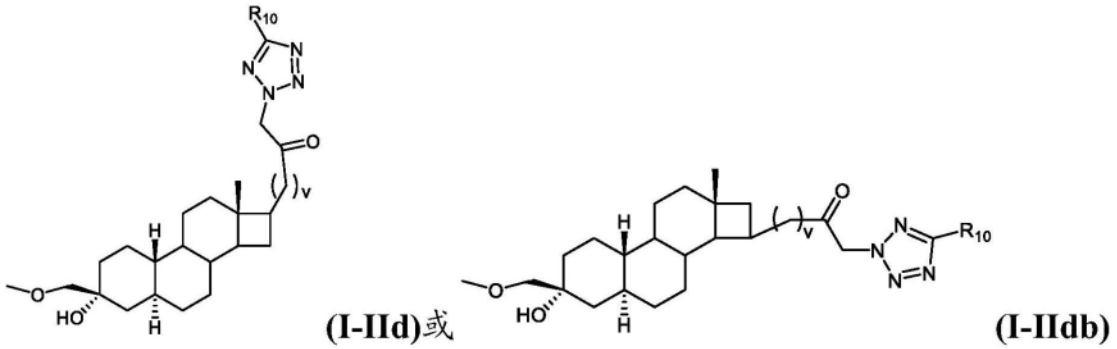
[3202] 

[3203] 其中R$_{20}$在每种情况下独立地为卤素、-NO$_2$、-CN、-OR^{GA}、-N(R^{GA})$_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}、-OC(=O)N(R^{GA})$_2$、-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$OR^{GA}、-OS(=O)$_2$R^{GA}、-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$、或-N(R^{GA})S(=O)$_2$R^{GA};取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-4}$碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3204] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

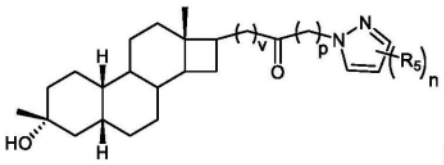
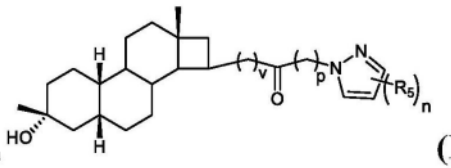
[3205] e为0、1、2、3、4或5。

[3206] 166.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IId)或式(I-IIdb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3207] 

[3208] 其中v为0、1、2或3;R$_{10}$独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3209] 167.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIe)或式(I-IIeb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3210]  (I-IIe)或  (I-IIeb)

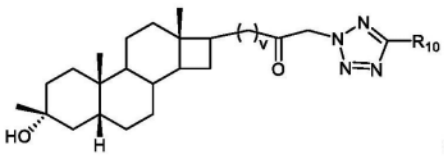
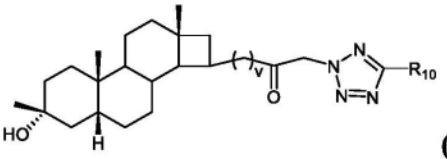
[3211] 其中n为0、1、2或3;

[3212] v为0、1、2或3;

[3213] p为0、1或3;

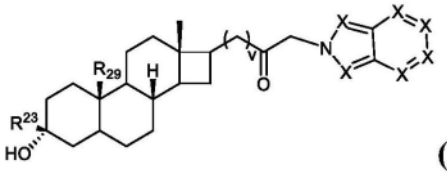
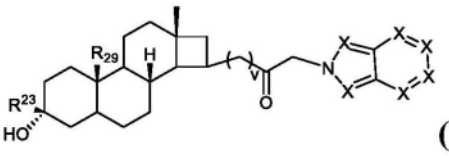
[3214] 每个R_5独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3215] 168.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIf)或式(I-IIfb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3216]  (I-IIf)或  (I-IIfb)

[3217] 其中v为0、1、2或3;R_{10}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

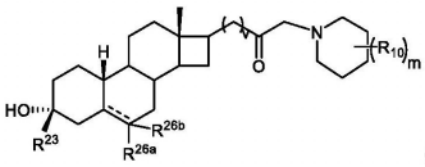
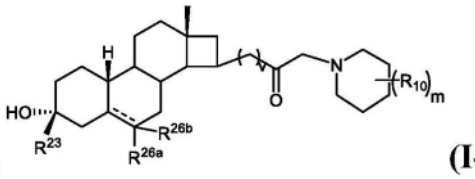
[3218] 169.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIg)或式(I-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3219]  (I-IIg)或  (I-IIgb)

[3220] 其中每个v为0、1、2或3,且X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3221] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3222] 170.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIh)或式(I-IIhb)化合物或其药学上可接受的盐:

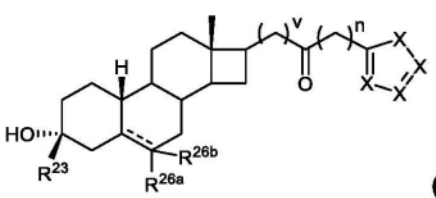
[3223]  (I-IIh)或  (I-IIhb)

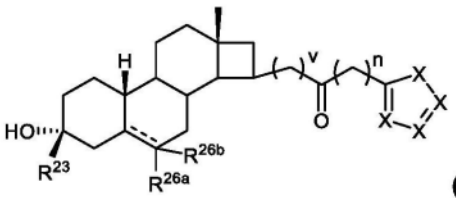
[3224] 其中每个v为0、1、2或3;

[3225] R_{10}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;和

[3226] m为0、1、2或3。

[3227] 171.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIi)或式(I-IIib)化合物或其药学上可接受的盐:

[3228] 

(I-IIi)或 

(I-IIib)

[3229] 其中v为0、1、2或3;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3230] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3231] 172.药物组合物,其包含实施方案1-171中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[3232] 173.在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的实施方案1-172中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[3233] 174.根据实施方案173的方法,其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

[3234] 175.根据实施方案173的方法,其中所述CNS相关疾病为抑郁症。

[3235] 176.根据实施方案173的方法,其中所述CNS相关疾病为产后抑郁症。

[3236] 177.根据实施方案173的方法,其中所述CNS相关疾病为重度抑郁症。

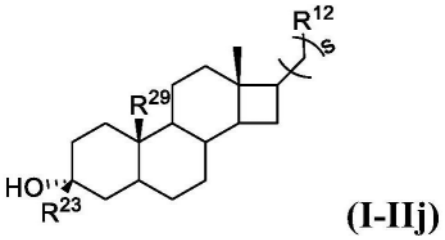
[3237] 178.根据实施方案177的方法,其中该重度抑郁症为中度的重度抑郁症。

[3238] 179.根据实施方案177的方法,其中该重度抑郁症为严重的重度抑郁症。

[3239] 180.根据实施方案1-171中任一项的化合物,其中R^3为甲氧基甲基或乙氧基甲基。

[3240] 181.根据实施方案1-171中任一项的化合物,其中当R^8或R^{13}为-C(O)CH_3时,则R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3241] 182.根据实施方案91的化合物,其中该化合物是式(I-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[3242] 

(I-IIj)

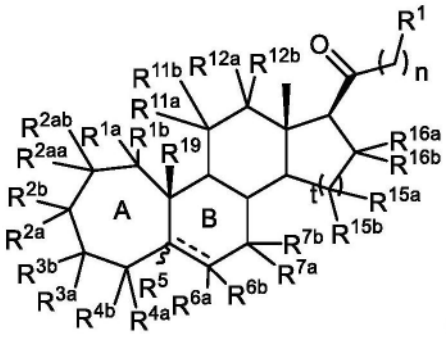
[3243] 其中s为0、1或2;且R^{12}为-N(R^{ab})$_2$、-OR^{ab},其中每个R^{ab}独立地为H、取代或未取代的烷基、-SO_2(R^{15})、-C(O)R^{15},其中R^{15}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未

取代的杂芳基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的环烷烃。

[3244] 183.根据实施方案1-91中任一项的化合物,其中R^8或R^{13}为-C(O)R^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})$_2$,其中R^{A1}为取代的烷基。

[3245] 184.根据实施方案1-91中任一项的化合物,其中R^8和R^{13}结合以形成氧代(=O)基团。

[3246] 185.式(II-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[3247] 

(II-I)

[3248] 其中:

[3249] t为1;

[3250] n为0、1或2;

[3251] R^{19}为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C_2-C_6烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基;

[3252] R^5为氢或甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3253] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3254] R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2$$R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2$$R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)$R^{A2}$、-S$O_2$$R^{A2}$、或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中$R^{A1}$在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3255] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}或R^{12b}独立地为氢、卤素、氰基、硝基、叠氮基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或

者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{2a}和R^{2b}、R^{3a}和R^{3b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{7a}和R^{7b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{12a}和R^{12b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3256] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中至少一个为羟基；

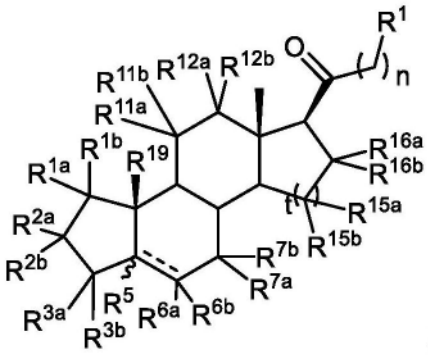
[3257] 每个R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$、或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；和

[3258] 其中当n为0，t为1，R^{19}为甲基，R^5为氢，R^{3a}为羟基，环B具有双键，且R^{6a}、R^{6b}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2aa}、R^{2ab}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}各自为氢时，则R^1不是甲基；

[3259] 其中======代表单键或双键，条件是如果在环B中存在双键，则R^{6a}或R^{6b}之一和R^5不存在。

[3260] 185.式(II-I)化合物，其中R^{19}为氢。

[3261] 186.式(II-II)化合物或其药学上可接受的盐：

[3262] 

(II-II)

[3263] 其中变量如式(II-I)中所述定义；其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}或R^{3b}中至少一个为羟基。

[3264] 187.根据实施方案185或186的化合物，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3265] 188.根据实施方案185-187中任一项的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3266] 189.根据实施方案185-188中任一项的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3267] 190.根据实施方案185-189中任一项的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}都为氢。

[3268] 191.根据实施方案185-190中任一项的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3269] 192.根据实施方案185-191中任一项的化合物,其中每个R^{2a}和R^{2b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3270] 193.根据实施方案189-192中任一项的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-CH(CH_3)$_2$。

[3271] 194.根据实施方案189-193中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3272] 195.根据实施方案185-194中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2或-N(R^{D1})$_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3273] 196.根据实施方案185-195中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3274] 197.根据实施方案185-196中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}都为氢。

[3275] 198.根据实施方案185-197中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3276] 199.根据实施方案185-198中任一项的化合物,其中每个R^{2aa}和R^{2ab}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3277] 200.根据实施方案185-199中任一项的化合物,其中R^{2aa}和R^{2ab}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-CH(CH_3)$_2$。

[3278] 201.根据实施方案185-200中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情

况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3279] 202.根据实施方案185-201中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3280] 203.根据实施方案185-202中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3281] 204.根据实施方案185-203中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}都为氢。

[3282] 205.根据实施方案185-204中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3283] 206.根据实施方案185-205中任一项的化合物,其中每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3284] 207.根据实施方案185-206中任一项的化合物,其中R^{1a}和R^{1b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[3285] 208.根据实施方案185-207中任一项的化合物,其中R^{4a}或R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3286] 209.根据实施方案185-208中任一项的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3287] 210.根据实施方案185-209中任一项的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3288] 211.根据实施方案185-210中任一项的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}都为氢。

[3289] 212.根据实施方案185-211中任一项的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3290] 213.根据实施方案185-212中任一项的化合物,其中每个R^{4a}和R^{4b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3291] 214.根据实施方案185-213中任一项的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[3292] 215.根据实施方案185-214中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3293] 216.根据实施方案185-215中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3294] 217.根据实施方案185-216中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3295] 218.根据实施方案185-217中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}都为氢。

[3296] 219.根据实施方案185-218中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3297] 220.根据实施方案185-219中任一项的化合物,其中每个R^{11a}或R^{11b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3298] 221.根据实施方案185-220中任一项的化合物,其中R^{11a}或R^{11b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[3299] 222.根据实施方案185-221中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}可一起形成氧代基。

[3300] 223.根据实施方案185-222中任一项的化合物,其中R^{15a}或R^{15b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3301] 224.根据实施方案185-223中任一项的化合物,其中R^{16a}或R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3302] 225.根据实施方案185-224中任一项的化合物,其中R^{7a}或R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂

芳基。

[3303] 226.根据实施方案185-225中任一项的化合物,其中R^{7a}和R^{7b}都为氢。

[3304] 227.根据实施方案185-226中任一项的化合物,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3305] 228.根据实施方案185-227中任一项的化合物,其中每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

[3306] 229.根据实施方案185-228中任一项的化合物,其中R^{7a}或R^{7b}为-CH_3、-CH_2CH_3、-OH、-OCH_3或-$CH(CH_3)_2$。

[3307] 230.根据实施方案185-229中任一项的化合物,其中R^5为在顺式位置的氢,相对于C19位置。

[3308] 231.根据实施方案185-230中任一项的化合物,其中R^5为在反式位置的氢,相对于C19位置。

[3309] 232.根据实施方案185-231中任一项的化合物,其中R^5为在顺式位置的甲基,相对于C19位置。

[3310] 233.根据实施方案185-232中任一项的化合物,其中R^5为在反式位置的甲基,相对于C19位置。

[3311] 234.根据实施方案185-233中任一项的化合物,其中n为1。

[3312] 235.根据实施方案185-234中任一项的化合物,其中n为2。

[3313] 236.根据实施方案185-235中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}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。

[3314] 237.根据实施方案185-236中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}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、或者取代或未取代的杂芳基。

[3315] 238.根据实施方案185-237中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}为取代或未取代的烷基。

[3316] 239.根据实施方案185-238中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}为氢。

[3317] 240.根据实施方案185-239中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}为取代的烷基。

[3318] 241.根据实施方案185-240中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}为未取代的烷基。

[3319] 242.根据实施方案185-241中任一项的化合物,其中R^{3a}或R^{3b}为甲基。

[3320] 243.根据实施方案185-242中任一项的化合物,其中R^{19}为乙基。

[3321] 244.根据实施方案185-243中任一项的化合物,其中R^{19}为取代的烷基。

[3322] 245.根据实施方案185-244中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的烷基。

[3323] 246.根据实施方案185-245中任一项的化合物,其中R^{19}为取代的C_2-C_6烷基。

[3324] 247.根据实施方案185-246中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C_2-C_6烷基。

[3325] 248.根据实施方案185-247中任一项的化合物,其中R^{19}为取代的C_2-C_6烯基。

[3326] 249.根据实施方案185-248中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C_2-C_6烯基。

[3327] 250.根据实施方案185-249中任一项的化合物,其中R^{19}为取代的C_2-C_6炔基。

[3328] 251.根据实施方案185-250中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3329] 252.根据实施方案185-251中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或取代的

烷基。

[3330] 253.根据实施方案185-252中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为氢。

[3331] 254.根据实施方案185-253中任一项的化合物,其中R^{6a}为卤素或烷基,且R^{6b}为氢。

[3332] 255.根据实施方案185-254中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为卤素。

[3333] 256.根据实施方案185-255中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}都为烷基。

[3334] 257.根据实施方案185-256中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3335] 258.根据实施方案185-257中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$或$-N(R^{D1})_2$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3336] 259.根据实施方案185-258中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、取代或未取代的烷基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、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。

[3337] 260.根据实施方案185-259中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}都为氢。

[3338] 261.根据实施方案185-260中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3339] 262.根据实施方案185-261中任一项的化合物,其中每个R^{12a}和R^{12b}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基卤素、或-OH。

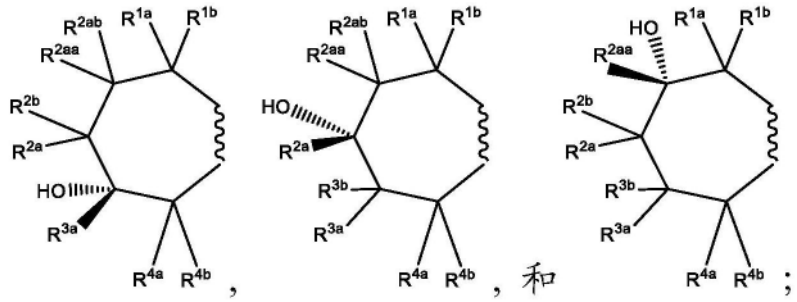
[3340] 263.根据实施方案185-262中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、-OH、$-OCH_3$或$-CH(CH_3)_2$。

[3341] 264.根据实施方案185-263中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}都为氢。

[3342] 265.根据实施方案185-264中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}一起形成氧代基。

[3343] 266.根据实施方案185-265中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢或取代或未取代的烷基。

[3344] 267.根据实施方案185-266中任一项的化合物,其中环A选自:

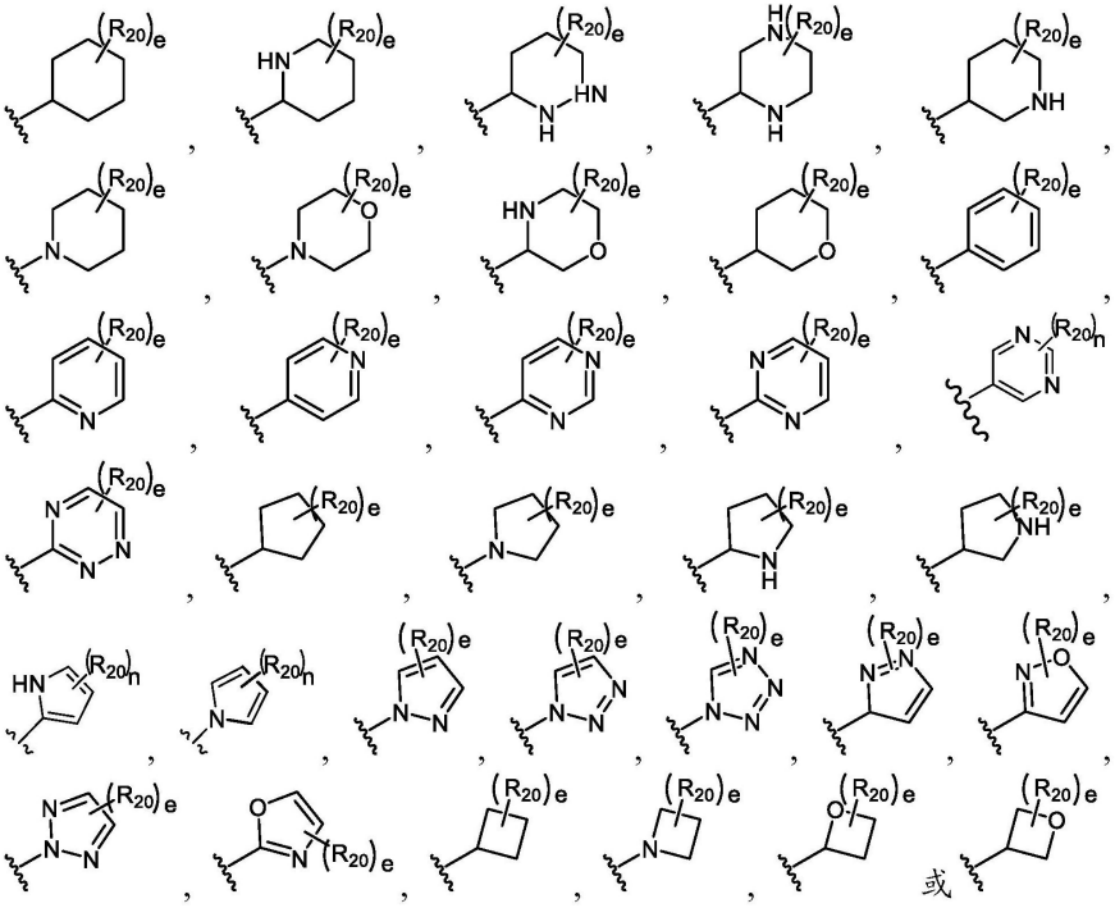
[3345] 

,和 ;

[3346] 其中〰表示A连接到环B的位置。

[3347] 268.根据实施方案185-267中任一项的化合物,其中R^1为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、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。

[3348] 269.根据实施方案185-268中任一项的化合物,其中R^1为

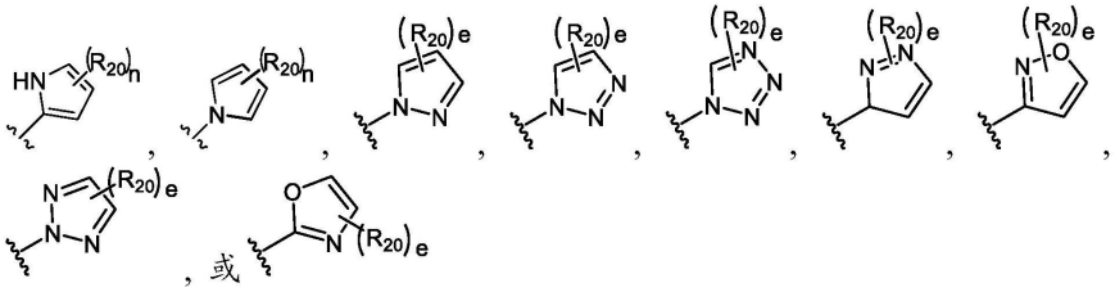
[3349] 

[3350] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基、C_{5-10}取代或未取代的芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3351] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3352] e为0、1、2、3、4或5,且n为0、1、2、3、4或5。

[3353] 270.根据实施方案185-269中任一项的化合物,其中R^1为

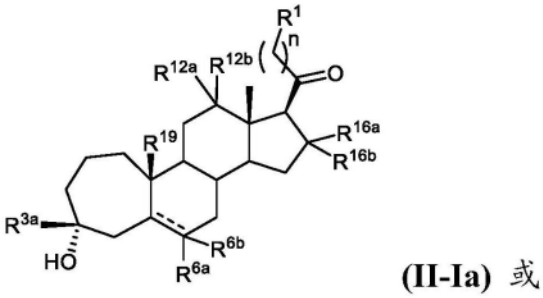
[3354] 

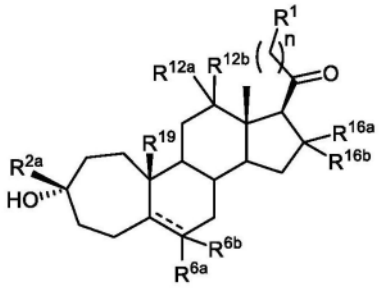
[3355] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基、C_{5-10}取代或未取代的芳基、取代或未取代的5-至10-元杂芳基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

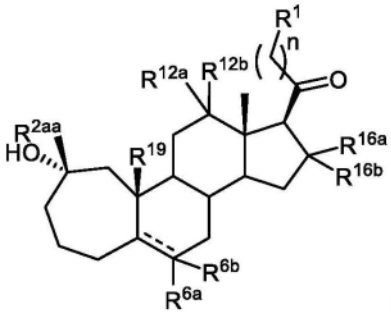
[3356] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3357] e为0、1、2、3、4或5,且n为0、1、2、3、4或5。

[3358] 271.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ia)、(II-Iab)或(II-Iac)化合物或其药学上可接受的盐:

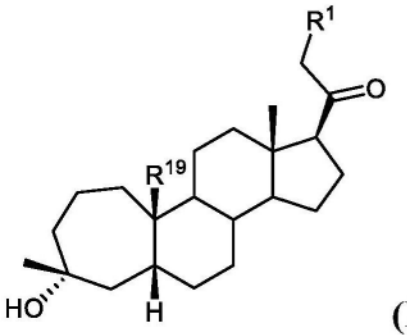
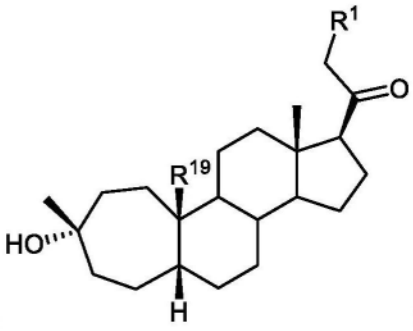
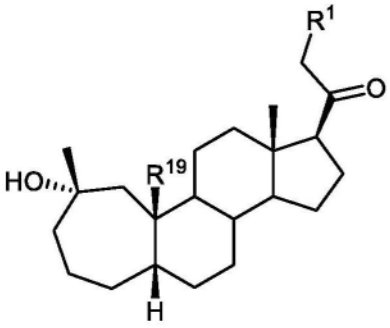
[3359] 

(II-Ia) 或 

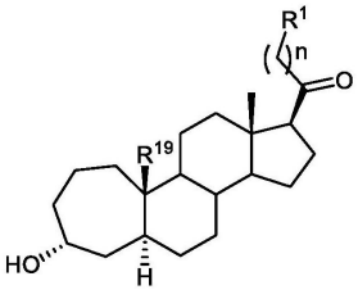
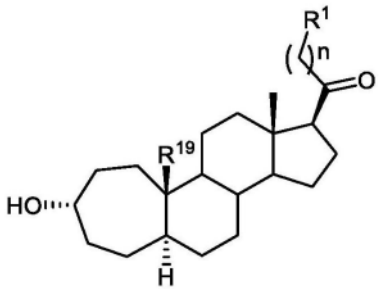
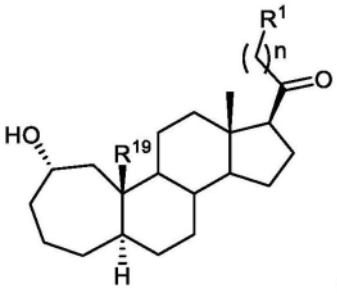
(II-Iab) 或 

(II-Iac)。

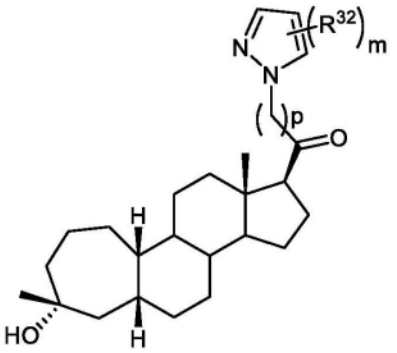
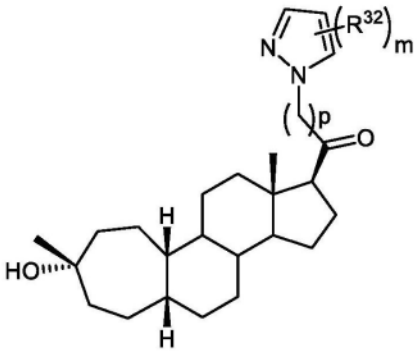
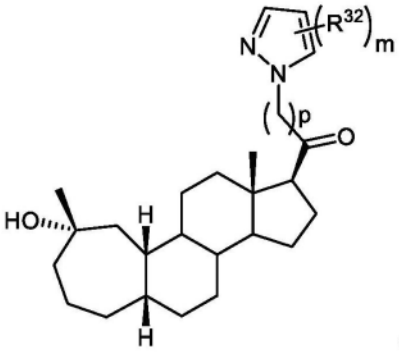
[3360] 272.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ib)、(II-Ibb)或(II-Ibc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3361]  (II-Ib)或  (II-Ibb)  或 (II-Ibc)。

[3362] 273.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ic)、(II-Icb)或(II-Icc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3363]  (II-Ic) 或  (II-Icb) 或  (II-Icc)。

[3364] 274.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ie)、(II-Ieb)或(II-Iec)化合物或其药学上可接受的盐:

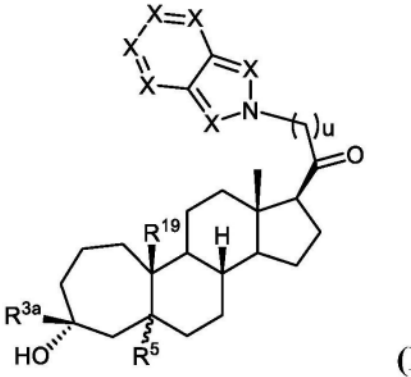
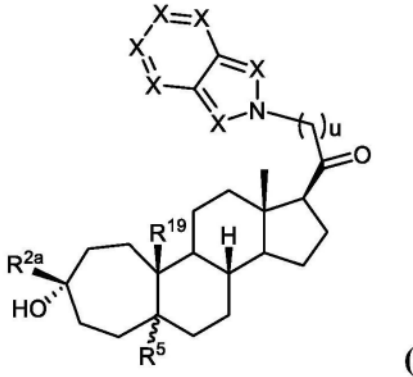
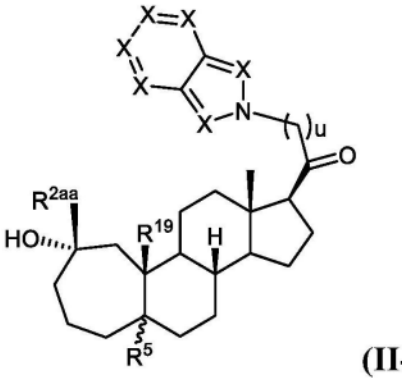
[3365]  (II-Ie),  (II-Ieb) 或  (II-Iec)

[3366] 其中m为0、1、2或3;

[3367] p为0、1或3;

[3368] 每个R^{32}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3369] 275.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ig)、(II-Igb)或(II-Igc)化合物或其药学上可接受的盐:

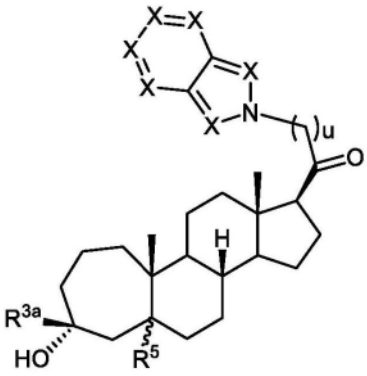
[3370]  (II-Ig),  (II-Igb) 或  (II-Igc)

[3371] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$$R^{GA}$、

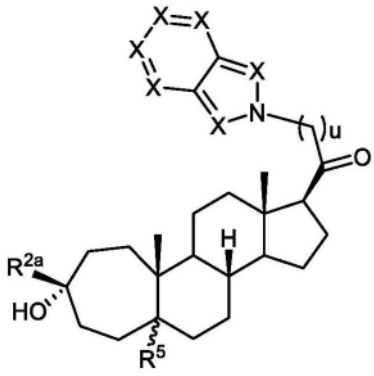
或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3372] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

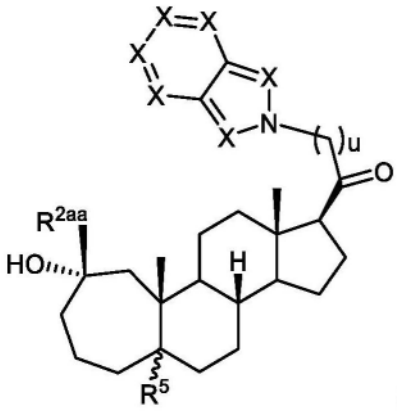
[3373] 276.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ieg)、(II-Iegb)或(II-Iegc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3374] 

(II-Ieg),



(II-Iegb) 或

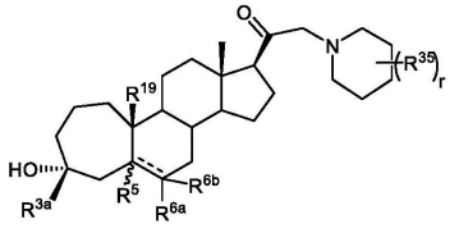
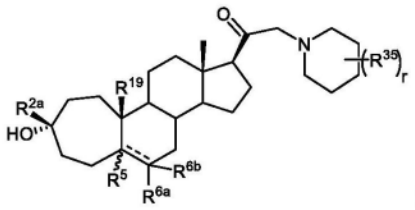
[3375] 

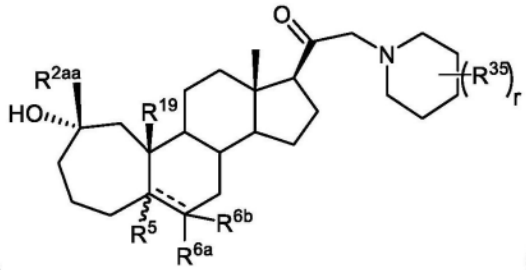
(II-Iegc)

[3376] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3377] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

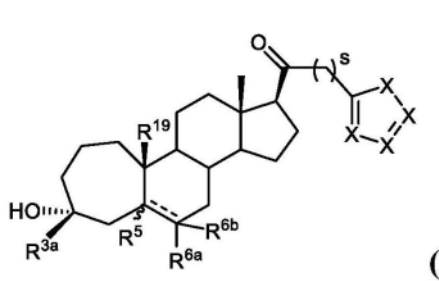
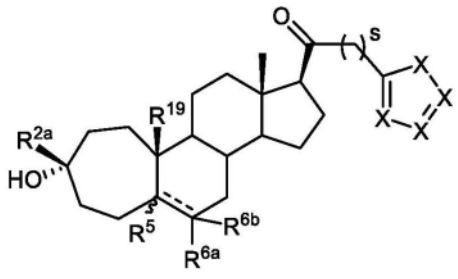
[3378] 277.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ih)、(II-Ihb)或(II-Ihc)化合物或其药学上可接受的盐:

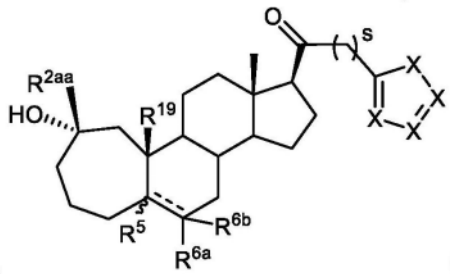
[3379]  (II-Ih),  (II-Ihb),

或  (II-Ihc)

[3380] 其中每个R^{35}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且r为0、1、2或3。

[3381] 278.根据实施方案185的化合物,其中该式(II-I)化合物为式(II-Ii)、(II-Iib)或(II-Iic)化合物或其药学上可接受的盐:

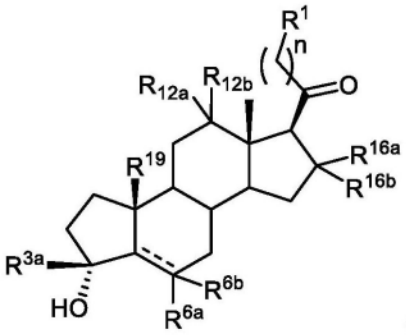
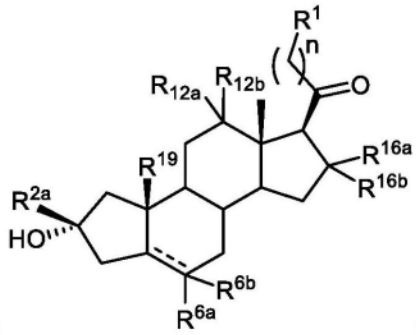
[3382]  (II-Ii),  (II-Iib)

或  (II-Iic)

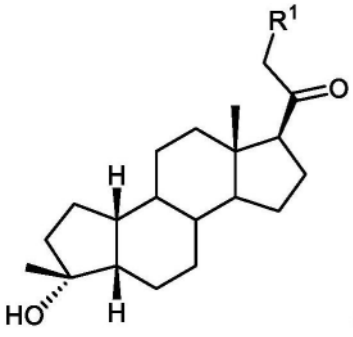
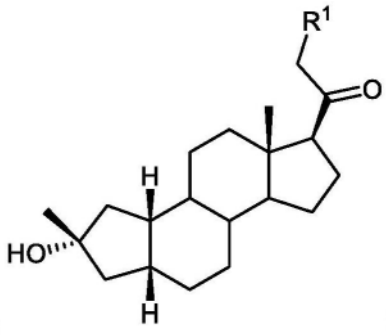
[3383] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$$R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N($R^{GA}$)$_2$;和

[3384] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

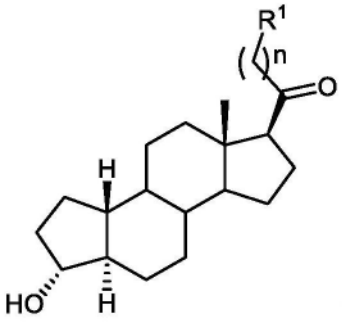
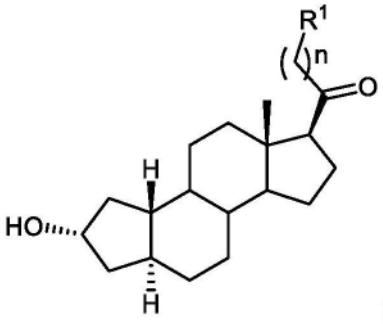
[3385] 279.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIa)或(II-IIab)化合物或其药学上可接受的盐:

[3386]  (II-IIa)或  (II-IIab)。

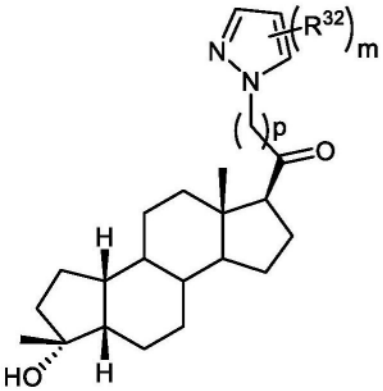
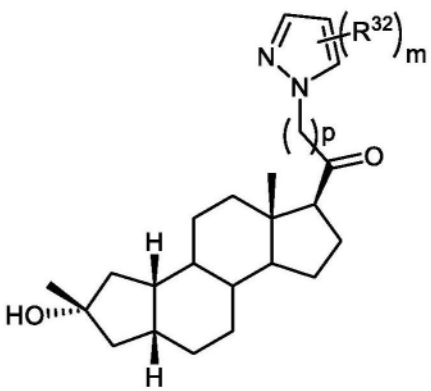
[3387] 280.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIb)或(II-IIbb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3388]  (II-IIb)或  (II-IIbb)。

[3389] 281.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIc)或(II-IIcb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3390]  (II-IIc)或  (II-IIcb)。

[3391] 282.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIe)或(II-IIeb)化合物或其药学上可接受的盐:

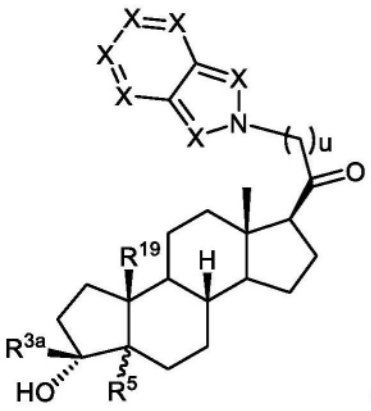
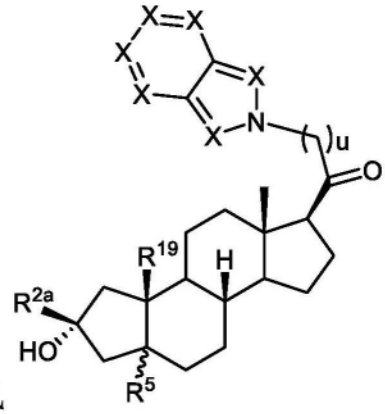
[3392]  (II-IIe)或  (II-IIeb)

[3393] 其中m为0、1、2或3;

[3394] p为0、1或3;

[3395] 每个R^{32}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

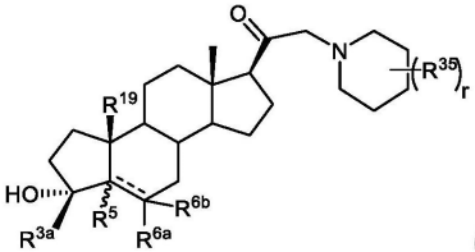
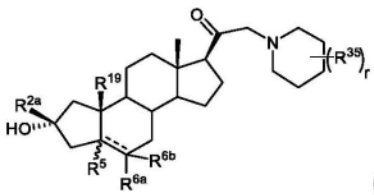
[3396] 283.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIg)或(II-IIgb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3397] 
(II-IIg)或

(II-IIgb)

[3398] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

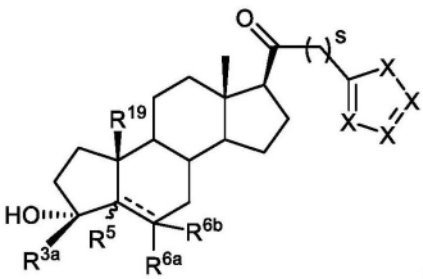
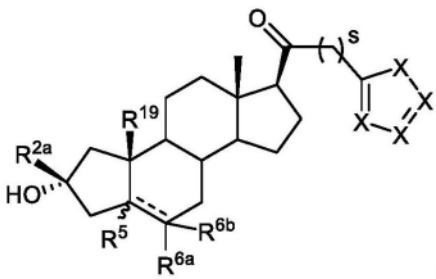
[3399] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3400] 284.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIh)或(II-IIhb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3401] 
(II-IIh),

(II-IIhb)

[3402] 其中每个R^{35}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基;且r为0、1、2或3。

[3403] 285.根据实施方案186的化合物,其中该式(II-II)化合物为式(II-IIi)或(II-IIib)化合物或其药学上可接受的盐:

[3404] 
(II-IIi)或

(II-IIib)

[3405] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)

$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3406] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3407] 286.药物组合物,其包含实施方案185-285中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[3408] 287.在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药有效量的实施方案185-286中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[3409] 288.根据实施方案287的方法,其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

[3410] 289.根据实施方案287的方法,其中所述CNS相关疾病为抑郁症。

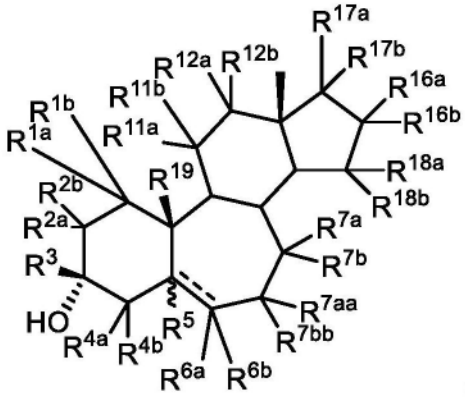
[3411] 290.根据实施方案287的方法,其中所述CNS相关疾病为产后抑郁症。

[3412] 291.根据实施方案287的方法,其中所述CNS相关疾病为重度抑郁症。

[3413] 292.根据实施方案287的方法,其中该重度抑郁症为中度的重度抑郁症。

[3414] 293.根据实施方案287的方法,其中该重度抑郁症为严重的重度抑郁症。

[3415] 294.在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药式(III-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[3416] 

(III-I)

[3417] 其中

[3418] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3419] R^3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;

[3420] R^{19}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;

[3421] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3422] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立

地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3423] 每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3424] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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^{17a}和R^{17b}结合以形成氧代基团；和

[3425] 其中------代表单键或双键，条件是如果存在双键，则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3426] 295.根据实施方案294的方法，其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

[3427] 296.根据实施方案294或295的方法，其中所述CNS相关疾病为产后抑郁症。

[3428] 297.根据实施方案294-296中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病为重度抑郁症。

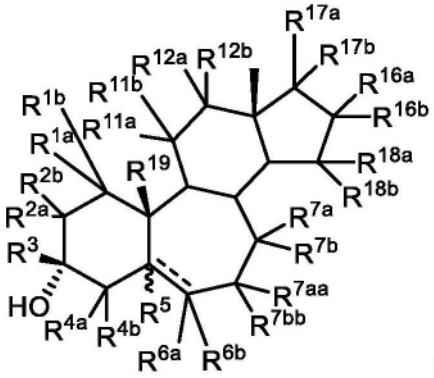
[3429] 298.根据实施方案294-297中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是慢性或急性给药。

[3430] 299.根据实施方案294-298中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是口服、静脉内、经皮、鼻内或皮下给药。

[3431] 300.根据实施方案294-299中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是口服给药。

[3432] 301.根据实施方案294-300中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是静脉内给药。

[3433] 302.式(III-I)化合物或其药学上可接受的盐：

[3434] 

(III-I)

[3435] 其中

[3436] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当======为双键时,R^5不存在;

[3437] R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[3438] R^{19}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;

[3439] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3440] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3441] 每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3442] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、-

SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2$OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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^{17a}和R^{17b}结合以形成氧代基团;和

[3443] 其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{5}以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3444] 303.根据实施方案302的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3445] 304.根据实施方案302-303中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3446] 305.根据实施方案302-304中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

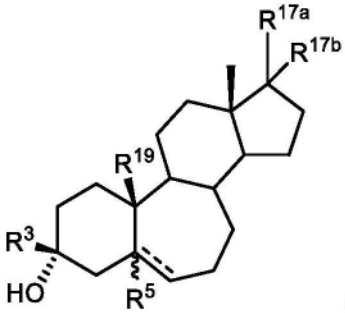
[3447] 306.根据实施方案302-305中任一项的化合物,其中R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3448] 307.根据实施方案302-306中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3449] 308.根据实施方案302-307中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

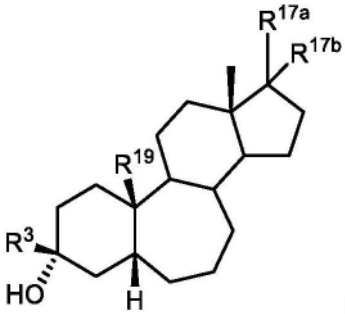
[3450] 309.根据实施方案302-308中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$或-$OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3451] 310.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[3452] 

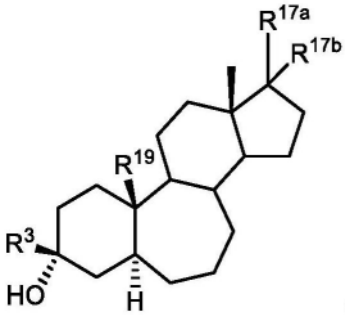
(III-Ia) 。

[3453] 311.根据实施方案302-310中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[3454] 

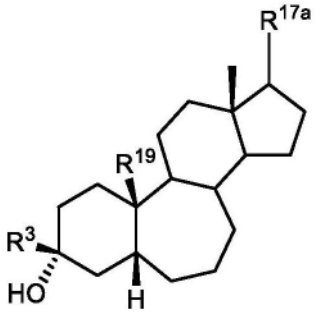
(III-Ib)。

[3455] 312.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[3456] 

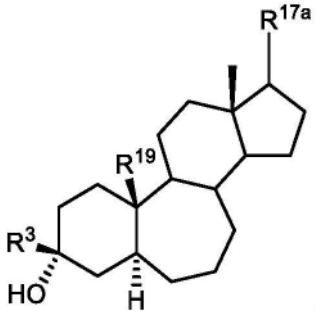
(III-Ic)。

[3457] 313.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[3458] 

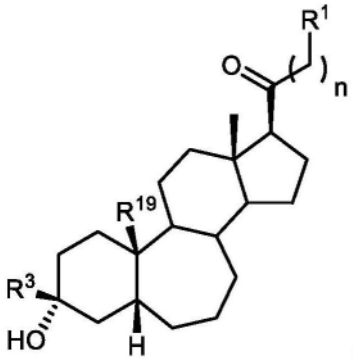
(III-Id)。

[3459] 314.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[3460] 

(III-Ie)。

[3461] 315.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-If)化合物或其药学上可接受的盐:

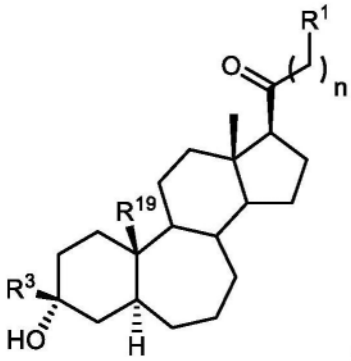
[3462] 

(III-If)

[3463] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3464] 且n为0、1或2。

[3465] 316.根据实施方案302-309中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

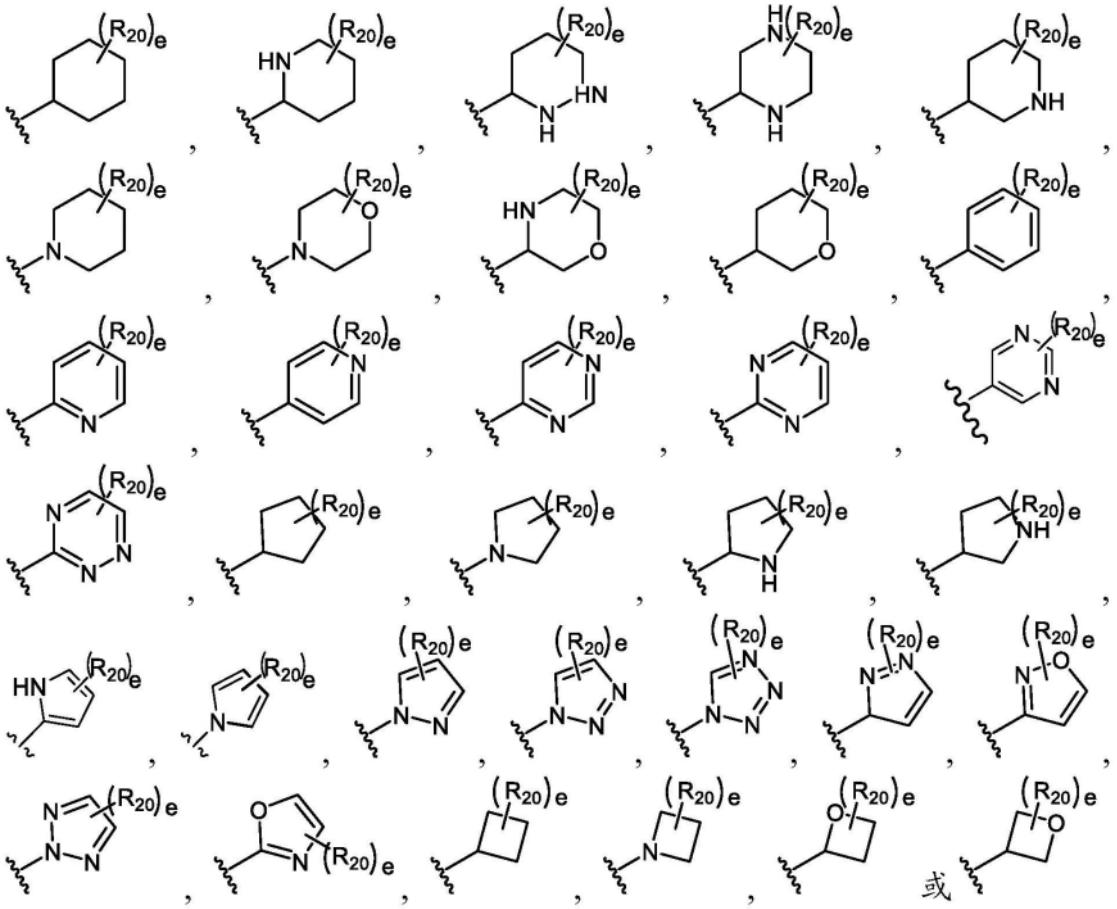
[3466] 

(III-Ig)

[3467] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3468] 且n为0、1、2或3。

[3469] 317.根据实施方案315或316的化合物,其中R^1为

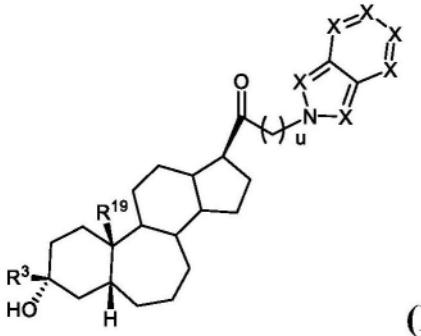
[3470] 

[3471] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)$N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、-$OC(=O)N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、-$S(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2OR^{GA}$、-$OS(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2N(R^{GA})_2$或-$N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3472] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3473] e为0、1、2、3、4或5。

[3474] 318.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

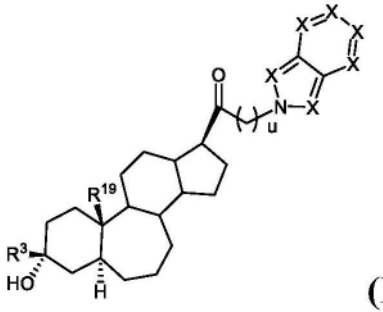
[3475] 

(III-Ih)

[3476] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;和

[3477] R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3478] 319.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

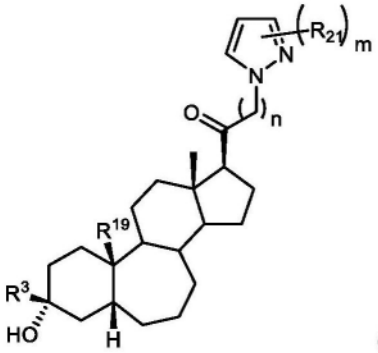
[3479] 

(III-Ii)

[3480] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;和

[3481] R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3482] 320.根据实施方案315的化合物,其中该化合物是式(III-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

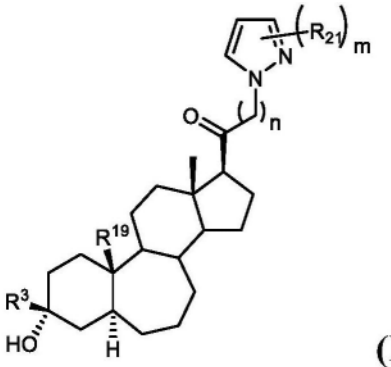
[3483] 

(III-Ij)

[3484] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;和

[3485] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3486] 321.根据实施方案316的化合物,其中该化合物是式(III-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[3487] 

(III-Ik)

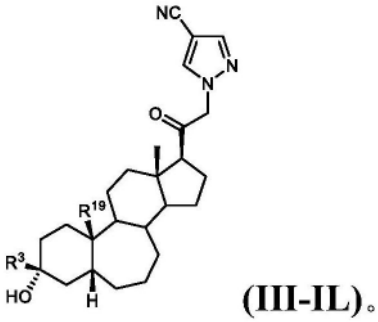
[3488] 其中m为0、1、2或3;n为0、2或2;且

[3489] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3490] 322.根据实施方案320或321的化合物,其中R^{21}为-CN。

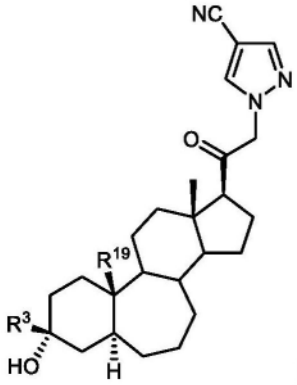
[3491] 323.根据实施方案320-322中任一项的化合物,其中m为1且n为1。

[3492] 324.根据实施方案315的化合物,其中该化合物是式(III-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3493] 

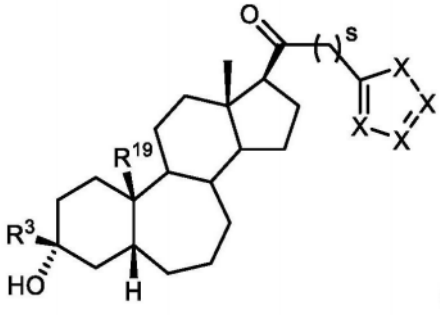
(III-IL)。

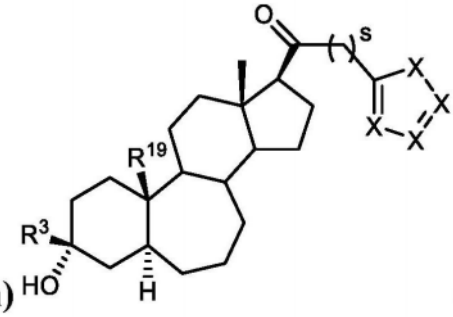
[3494] 325.根据实施方案316的化合物,其中该化合物是式(III-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

[3495] 

(III-Im)。

[3496] 326.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-In)或式(III-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[3497] 

(III-In) 

(III-Io)

[3498] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3499] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3500] 327.根据实施方案302-326中任一项的化合物,其中R^3为取代或未取代的烷基。

[3501] 328.根据实施方案302-327中任一项的化合物,其中R^3为未取代的烷基。

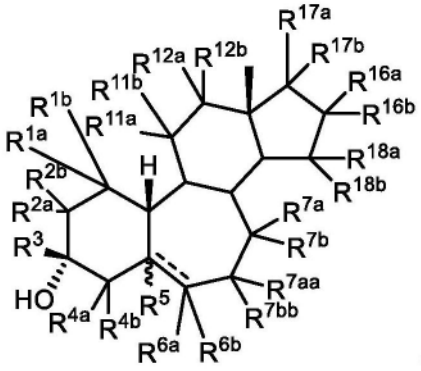
[3502] 329.根据实施方案302-328中任一项的化合物,其中R^3为-CH_3。

[3503] 330.根据实施方案302-329中任一项的化合物,其中R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。

[3504] 331.根据实施方案302-330中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。

[3505] 332.根据实施方案302-331中任一项的化合物,其中R^{19}为-CH_3。

[3506] 333.式(III-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[3507] 

(III-II)

[3508] 其中

[3509] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3510] R^3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;

[3511] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3512] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3513] 每个R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}以及R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3514] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫

保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3515] 其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3516] 334.根据实施方案333的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3517] 335.根据实施方案333或334的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3518] 336.根据实施方案333-335中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基。

[3519] 337.根据实施方案333-336中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3520] 338.根据实施方案333-337中任一项的化合物,其中R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者R^{7a}和R^{7b}或R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合到一起形成氧代基(=O)。

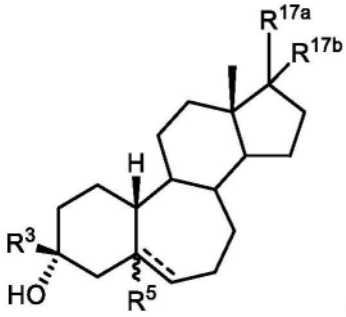
[3521] 339.根据实施方案333-338中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。

[3522] 340.根据实施方案333-339中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代

或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

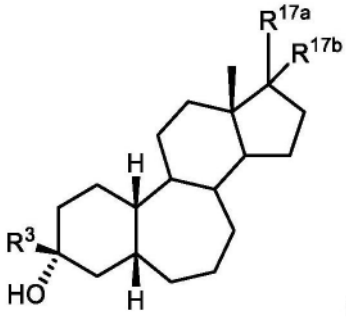
[3523] 341.根据实施方案333-340中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-$N(R^{A1})$、-$CN(R^{A1})_2$、-$C(O)R^{A1}$、-$OC(=O)R^{A1}$、-$OC(=O)OR^{A1}$、-$OC(=O)SR^{A1}$或-$OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3524] 342.根据实施方案333-341中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[3525] 

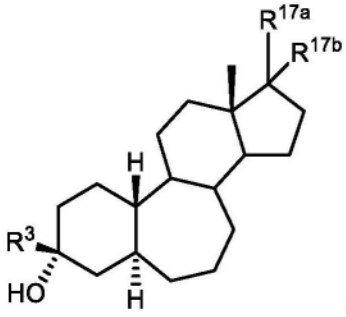
(III-IIa)。

[3526] 343.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3527] 

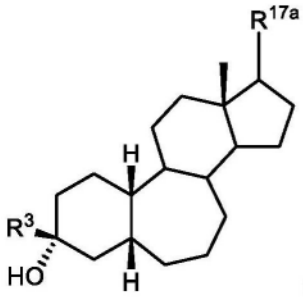
(III-IIb)。

[3528] 344.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3529] 

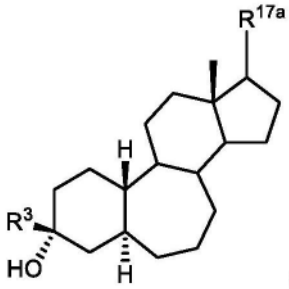
(III-IIc)。

[3530] 345.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[3531] 

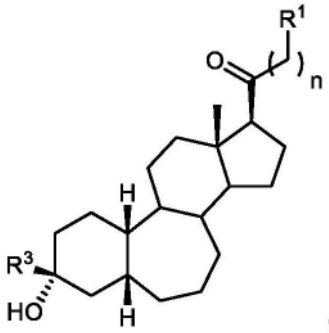
(III-IId)。

[3532] 346.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[3533] 

(III-IIe)。

[3534] 347.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

[3535] 

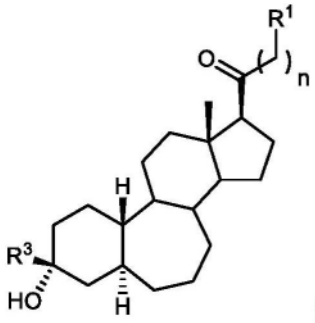
(III-IIf)

[3536] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3537] 且n为0、1、2或3。

[3538] 348.根据实施方案333-342中任一项的化合物,其中该化合物是式(III-IIg)化合

物或其药学上可接受的盐：

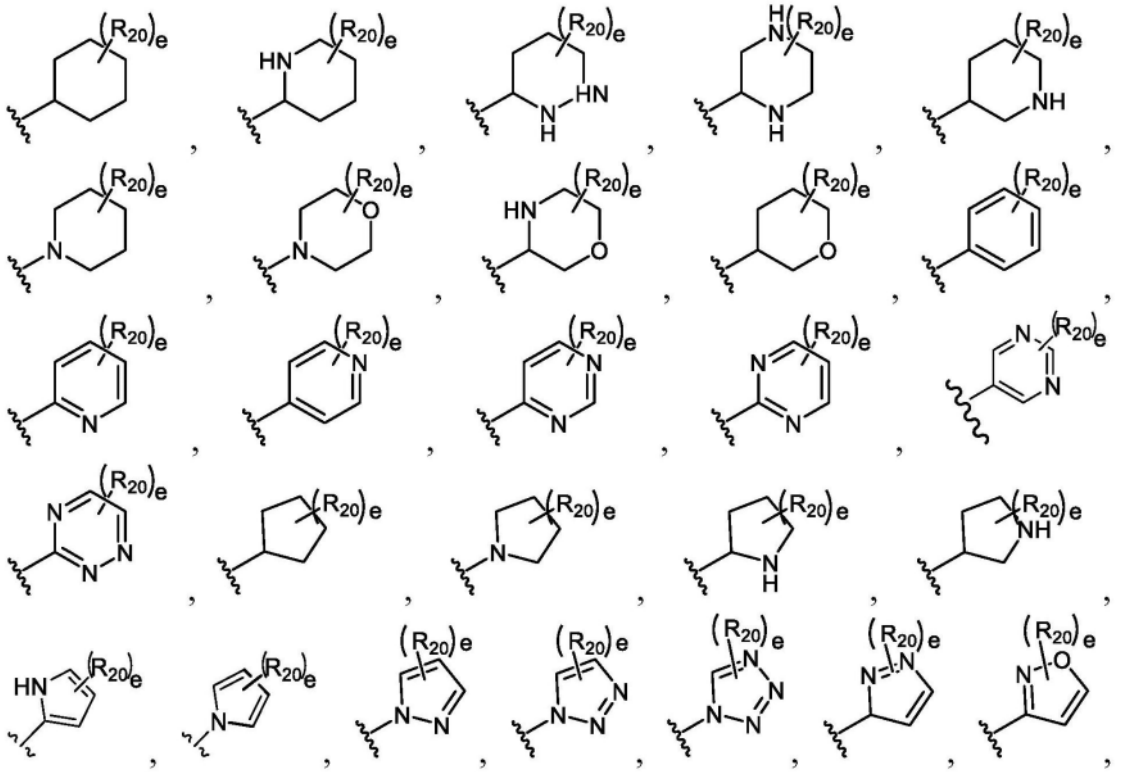
[3539] 

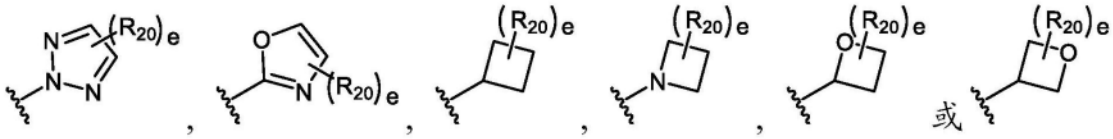
(III-IIg)

[3540] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[3541] 且n为0、1、2或3。

[3542] 349.根据实施方案347或348的化合物，其中R^1为

[3543] 

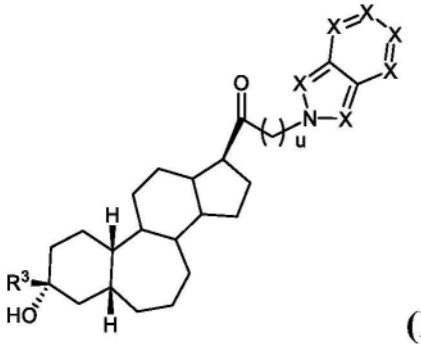
[3544] 

[3545] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3546] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3547] e为0、1、2、3、4或5。

[3548] 350.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

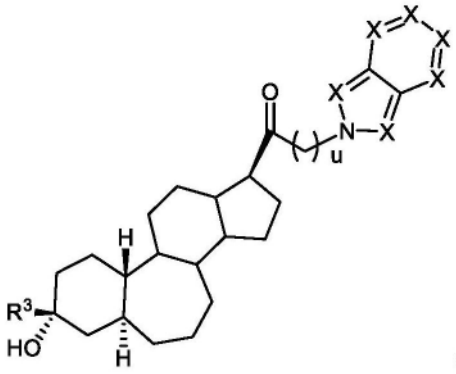
[3549] 

(III-IIh)

[3550] 其中u为0、1或2;每个X独立地为$-C(R^N)-$、$-C(R^N)_2-$、-S-、-N-或$N(R^N)-$,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、或$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$;和

[3551] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3552] 351.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

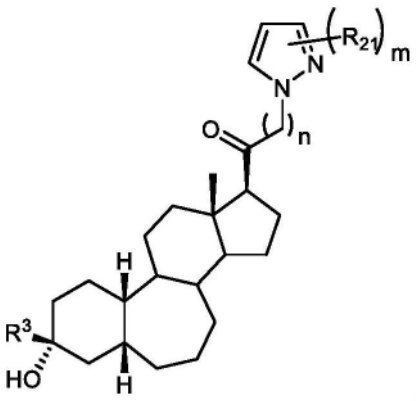
[3553] 

(III-IIi)

[3554] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;和

[3555] R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3556] 352.根据实施方案347的化合物,其中该化合物是式(III-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[3557] 

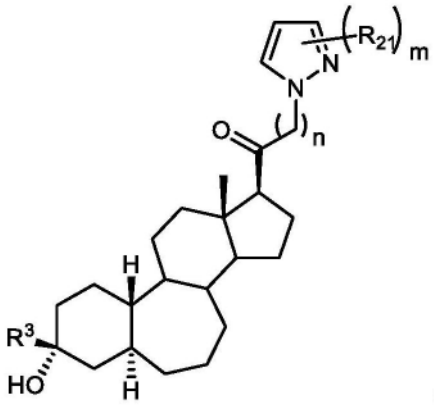
(III-IIj)

[3558] 其中m为0、1、2或3;

[3559] n为0、1或2;和

[3560] 每个R^21独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3561] 353.根据实施方案348的化合物,其中该化合物是式(III-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[3562] 

(III-IIk)

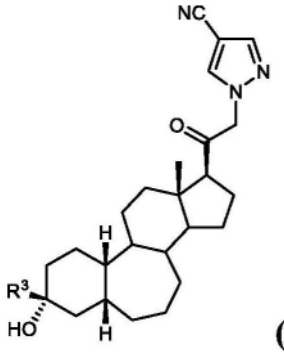
[3563] 其中m为0、1、2或3;n为0、1、2或3;和

[3564] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3565] 354.根据实施方案352或353的化合物,其中R^{21}为-CN。

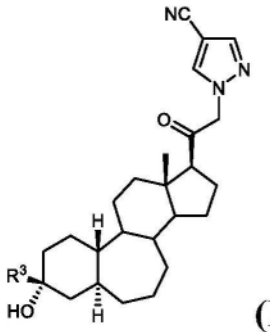
[3566] 355.根据实施方案352-354中任一项的化合物,其中m为1,且n为1。

[3567] 356.根据实施方案347的化合物,其中该化合物是式(III-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3568] 

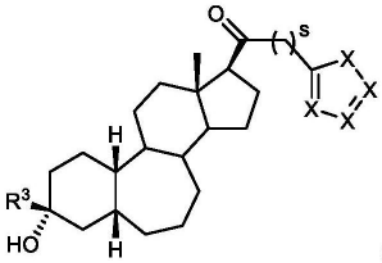
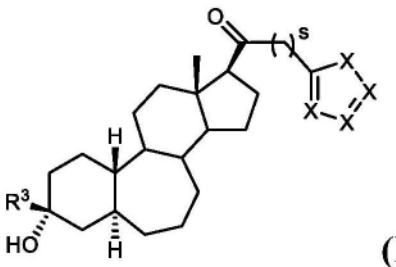
(III-IIL)。

[3569] 357.根据实施方案348的化合物,其中该化合物是式(III-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

[3570] 

(III-IIm)。

[3571] 358.根据实施方案294的化合物,其中该化合物是式(III-IIn)或式(III-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[3572]  (III-IIn)  (III-IIo)

[3573] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)2-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、C(=O)R^GA、-C(=O)OR^GA、-C(=O)N(R^GA)2、-S(=O)2R^GA、或-S(=O)2N(R^GA)2;和

[3574] R^GA在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C2-6烯基、取代或未取代的C2-6炔基、取代或未取代的C3-6碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^GA基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3575] 359.根据实施方案333-358中任一项的化合物,其中R^3为取代或未取代的烷基。

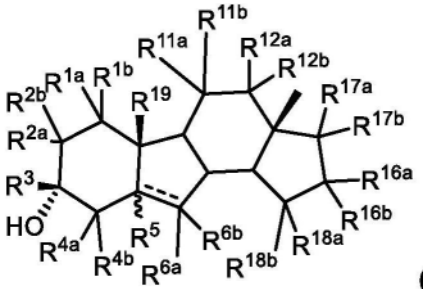
[3576] 360.根据实施方案333-359中任一项的化合物,其中R^3为未取代的烷基。

[3577] 361.根据实施方案333-360中任一项的化合物,其中R^3为-CH3。

[3578] 362.药物组合物,其包含实施方案294-361中任一项的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[3579] 363.根据实施方案302的化合物,其中R^16a和R^16b或R^17a和R^17b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、取代或未取代的芳基。

[3580] 364.在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药式(IV-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[3581]  (IV-I)

[3582] 其中

[3583] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当======为双键时,R^5不存在;

[3584] R^3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;

[3585] R^19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;

[3586] 每个R^6a和R^6b独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^6a和R^6b结合以形成氧代(=O)基团;

[3587] 每个R^1a、R^1b、R^12a、R^12b、R^2a、R^2b、R^4a、R^4b、R^11a、R^11b、R^18a和R^18b独立地为氢、卤素、氰基、

羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3588] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3589] 其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3590] 365.根据实施方案364的方法,其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

[3591] 366.根据实施方案364或365的方法,其中所述CNS相关疾病为产后抑郁症。

[3592] 367.根据实施方案364-366中任一项的方法,其中所述CNS相关疾病为重度抑郁症。

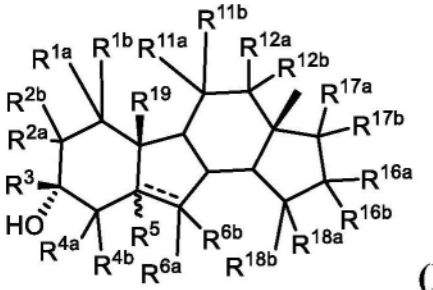
[3593] 368.根据实施方案364-367中任一项的方法,其中所述CNS相关疾病是慢性或急性给药。

[3594] 369.根据实施方案364-368中任一项的方法,其中所述CNS相关疾病是口服、静脉内、经皮、鼻内或皮下给药。

[3595] 370.根据实施方案364-369中任一项的方法,其中所述CNS相关疾病是口服给药。

[3596] 371.根据实施方案364-370中任一项的方法,其中所述CNS相关疾病是静脉内给药。

[3597] 372.式(IV-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[3598] 

(IV-I)

[3599] 其中

[3600] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3601] R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[3602] R^{19}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;

[3603] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3604] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3605] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3606] 其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3607] 373.根据实施方案372的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的

炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3608] 374.根据实施方案372或373的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3609] 375.根据实施方案372-374中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

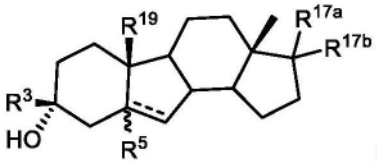
[3610] 376.根据实施方案372-375中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3611] 377.根据实施方案372-376中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3612] 378.根据实施方案372-377中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

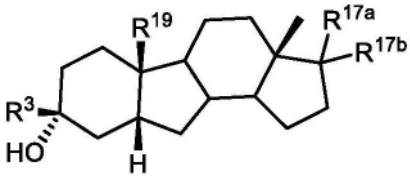
[3613] 379.根据实施方案372-378中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}或-OC(=O)N(R^{A1})$_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3614] 380.根据实施方案372-379中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[3615] 

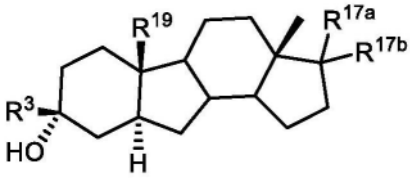
(IV-Ia)。

[3616] 381.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[3617] 

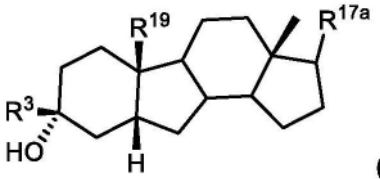
(IV-Ib)。

[3618] 382.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[3619] 

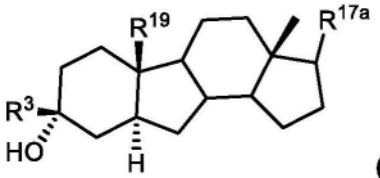
(IV-Ic)。

[3620] 383.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[3621] 

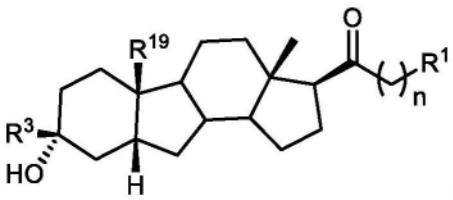
(IV-Id)。

[3622] 384.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Ie)化合物或其药学上可接受的盐:

[3623] 

(IV-Ie)。

[3624] 385.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-If)化合物或其药学上可接受的盐:

[3625] 

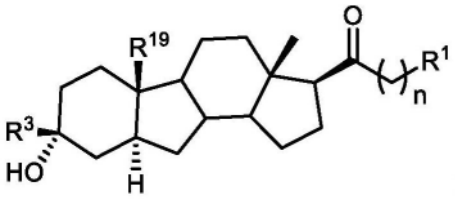
(IV-If)

[3626] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N$

$(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N$(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N$(R^{A1})_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2$OR^{A1}、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2$OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2$OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3627] n为0、1、2或3。

[3628] 386.根据实施方案372-380中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-Ig)化合物或其药学上可接受的盐:

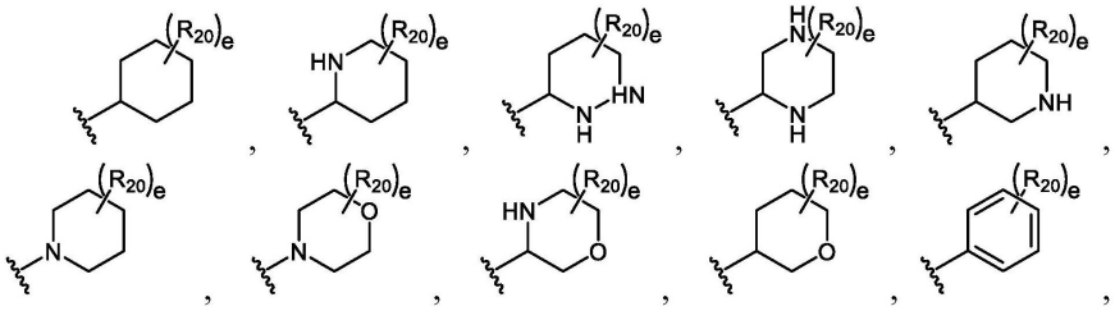
[3629] 

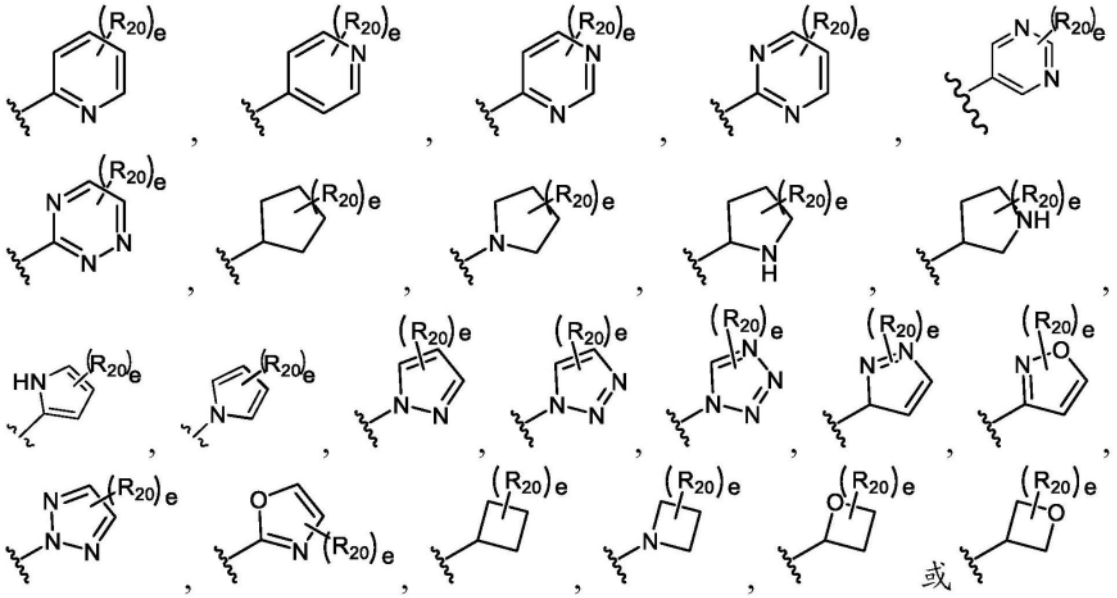
(IV-Ig)

[3630] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N$(R^{A1})_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N$(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N$(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N$(R^{A1})_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2$OR^{A1}、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2$OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2$OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3631] 且n为0、1、2或3。

[3632] 387.根据实施方案385或386的化合物,其中R^1为

[3633] 

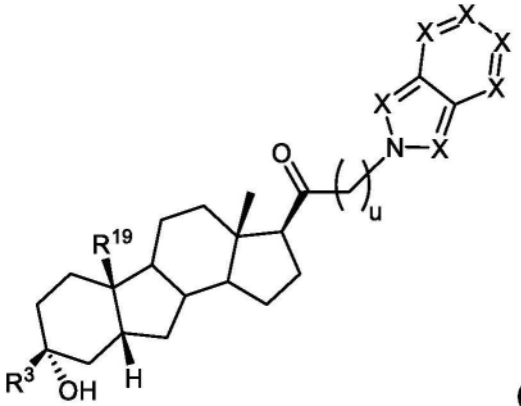
[3634] 

[3635] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-$N(R^{GA})_2$、-$C(=O)R^{GA}$、-$C(=O)OR^{GA}$、-$OC(=O)R^{GA}$、-$OC(=O)OR^{GA}$、-$C(=O)N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、-$OC(=O)N(R^{GA})_2$、-$N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、-$S(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2OR^{GA}$、-$OS(=O)_2R^{GA}$、-$S(=O)_2N(R^{GA})_2$或-$N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3636] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3637] e为0、1、2、3、4或5。

[3638] 388.根据实施方案364的化合物,其中该化合物是式(IV-Ih)化合物或其药学上可接受的盐:

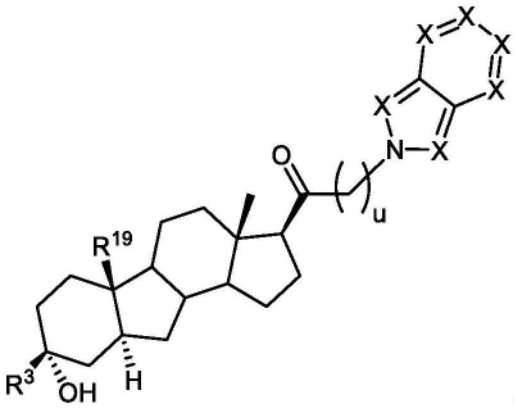
[3639] 

(IV-Ih)

[3640] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-$C(R^N)$-、-$C(R^N)_2$-、-S-、-N-或$N(R^N)$-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、$C(=O)R^{GA}$、-$C(=O)OR^{GA}$、-$C(=O)N(R^{GA})_2$、-$S(=O)_2R^{GA}$、或-$S(=O)_2N(R^{GA})_2$;和

[3641] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3642] 389.根据实施方案364的化合物,其中该化合物是式(IV-Ii)化合物或其药学上可接受的盐:

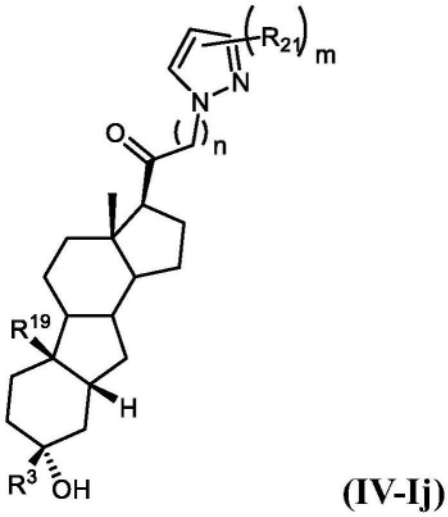
[3643] 

(IV-Ii)

[3644] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3645] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3646] 390.根据实施方案385的化合物,其中该化合物是式(IV-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

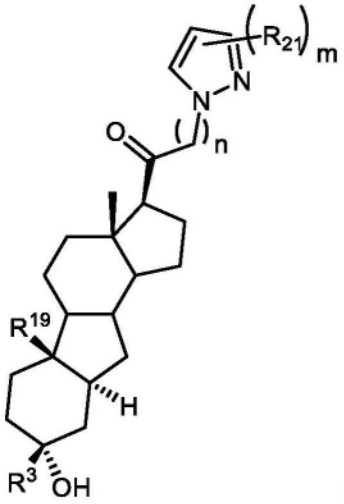
[3647] 

(IV-Ij)

[3648] 其中m为0、1、2或3;

[3649] 每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3650] 391.根据实施方案386的化合物,其中该化合物是式(IV-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[3651] 

(IV-Ik)

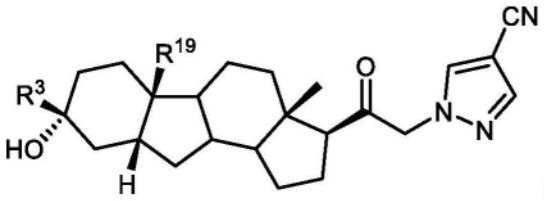
[3652] 其中m为0、1、2或3;

[3653] 每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3654] 392.根据实施方案390或391的化合物,其中R^{21}为-CN。

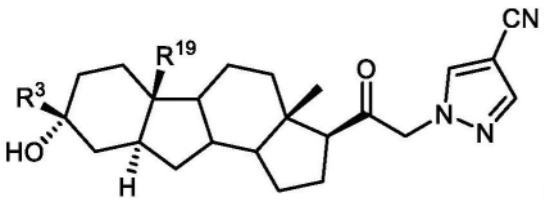
[3655] 393.根据实施方案390-392中任一项的化合物,其中m为1,且n为1。

[3656] 394.根据实施方案385的化合物,其中该化合物是式(IV-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3657] 

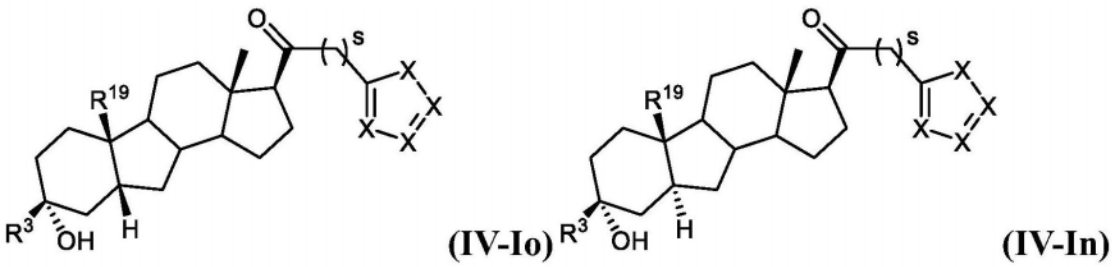
(IV-IL)。

[3658] 395.根据实施方案386的化合物,其中该化合物是式(IV-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

[3659] 

(IV-Im)。

[3660] 396.根据实施方案364的化合物,其中该化合物是式(IV-In)或式(IV-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[3661] 

(IV-Io) (IV-In)

[3662] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)

$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3663] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3664] 397.根据实施方案372-396中任一项的化合物,其中R^3为取代或未取代的烷基。

[3665] 398.根据实施方案372-397中任一项的化合物,其中R^3为未取代的C_1-C_6烷基。

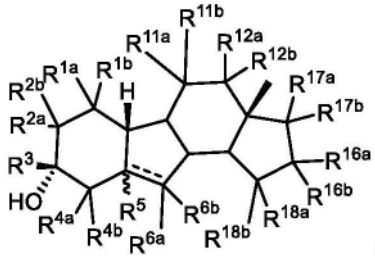
[3666] 399.根据实施方案372-398中任一项的化合物,其中R^3为-CH_3。

[3667] 400.根据实施方案372-399中任一项的化合物,其中R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。

[3668] 401.根据实施方案372-400中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。

[3669] 402.根据实施方案372-401中任一项的化合物,其中R^{19}为-CH_3。

[3670] 403.式(IV-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[3671] 

(IV-II)

[3672] 其中

[3673] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3674] R^3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;

[3675] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3676] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3677] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC

(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、-SO_2R^{A2}、-C(O)R^{A2},或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3678] 其中═══代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3679] 404.根据实施方案403的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3680] 405.根据实施方案403或404的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3681] 406.根据实施方案403-405中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基。

[3682] 407.根据实施方案403-406中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

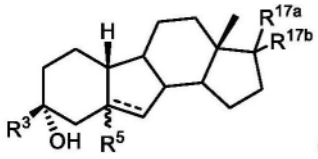
[3683] 408.根据实施方案403-407中任一项的化合物,其中R^{7a}、R^{7b}、R^{7aa}和R^{7bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者R^{7a}和R^{7b}或R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合到一起形成氧代基(=O)。

[3684] 409.根据实施方案403-408中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3685] 410.根据实施方案403-409中任一项的化合物,其中R^{12a}和R^{12b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

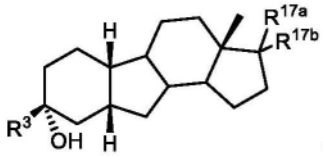
[3686] 411.根据实施方案403-410中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3687] 412.根据实施方案403-411中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[3688] 

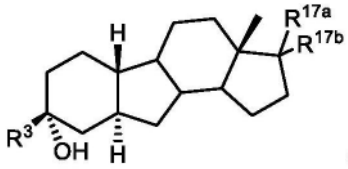
(IV-IIa)。

[3689] 413.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3690] 

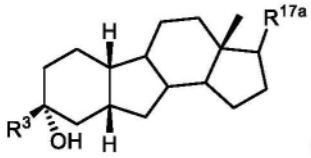
(IV-IIb)。

[3691] 414.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3692] 

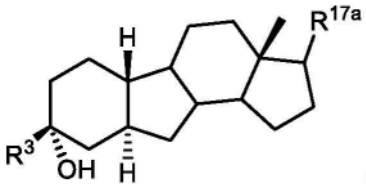
(IV-IIc)。

[3693] 415.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[3694] 

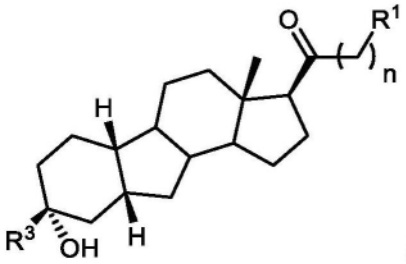
(IV-IId)。

[3695] 416.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[3696] 

(IV-IIe)。

[3697] 417.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

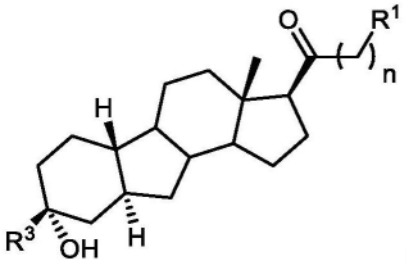
[3698] 

(IV-IIf)

[3699] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3700] 且n为0、1、2或3。

[3701] 418.根据实施方案403-412中任一项的化合物,其中该化合物是式(IV-IIg)化合物或其药学上可接受的盐:

[3702] 

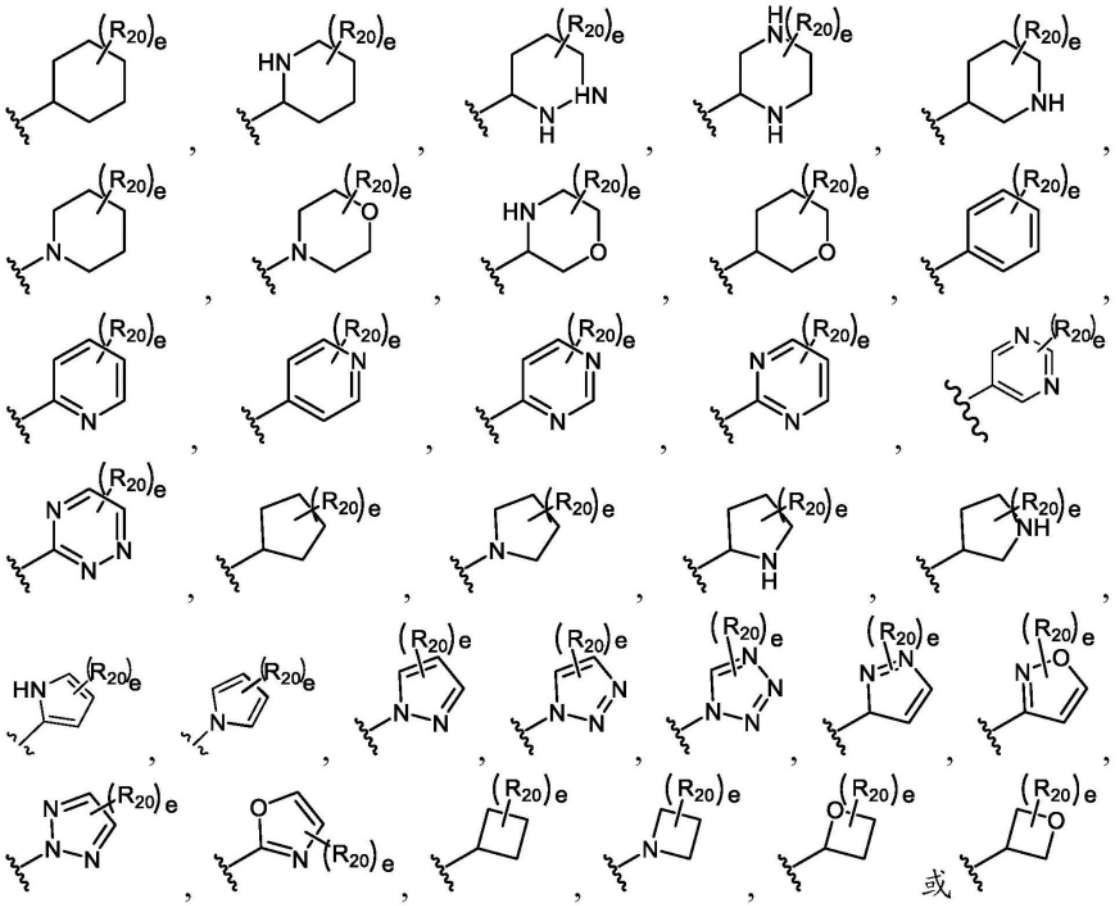
(IV-IIg)

[3703] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-$

$S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[3704] 且n为0、1、2或3。

[3705] 419.根据实施方案417或418的化合物，其中R^1为

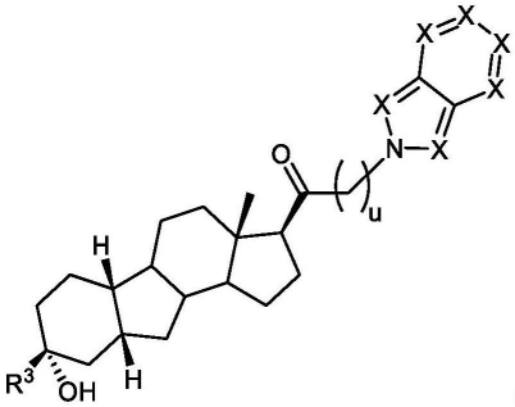
[3706] 

[3707] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$；取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基，或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环；

[3708] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环；和

[3709] e为0、1、2、3、4或5。

[3710] 420.根据实施方案364的化合物,其中该化合物是式(IV-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

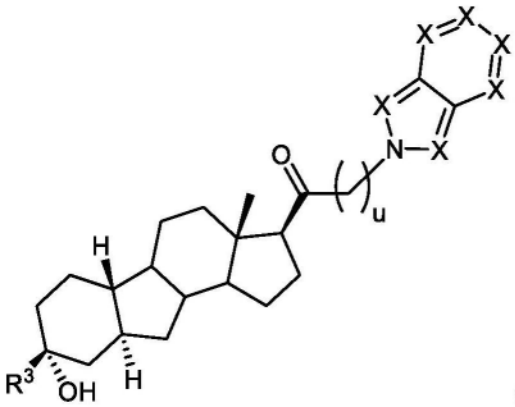
[3711] 

(IV-IIh)

[3712] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3713] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3714] 421.根据实施方案364的化合物,其中该化合物是式(IV-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

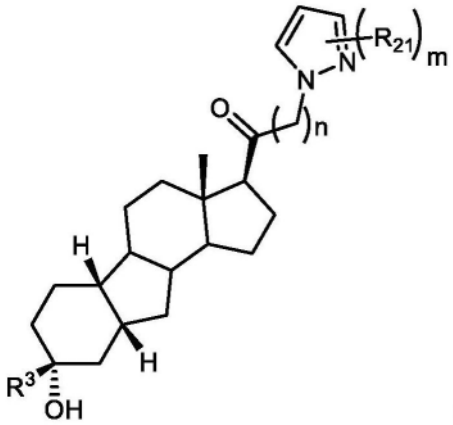
[3715] 

(IV-IIi)

[3716] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3717] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3718] 422.根据实施方案417的化合物,其中该化合物是式(IV-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[3719] 

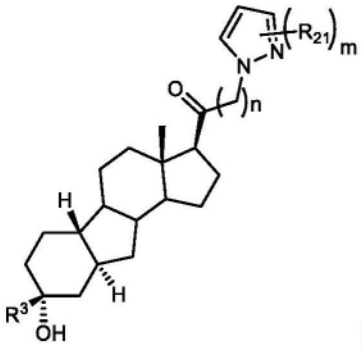
(IV-IIj)

[3720] 其中m为0、1、2或3;

[3721] n为0、1、2或3;和

[3722] 每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3723] 423.根据实施方案418的化合物,其中该化合物是式(IV-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[3724] 

(IV-IIk)

[3725] 其中m为0、1、2或3;

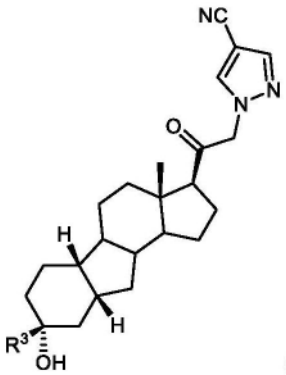
[3726] n为0、1、2或3;和

[3727] 每个R^{21}独立地为卤素、取代或未取代的烷基、羟基或氰基。

[3728] 424.根据实施方案422或423的化合物,其中R^{21}为-CN。

[3729] 425.根据实施方案422-424中任一项的化合物,其中m为1,且n为1。

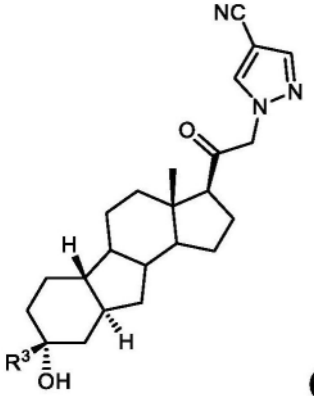
[3730] 426.根据实施方案422的化合物,其中该化合物是式(IV-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3731] 

(IV-IIL)。

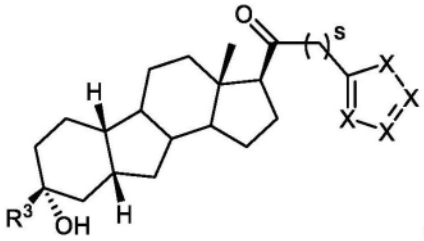
[3732] 427.根据实施方案423的化合物,其中该化合物是式(IV-IIm)化合物或其药学上

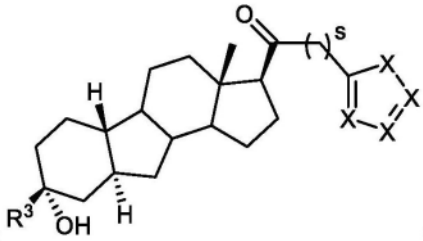
可接受的盐：

[3733] 

(IV-IIm)。

[3734] 428.根据实施方案364的化合物，其中该化合物是式(IV-IIn)或式(IV-IIo)化合物或其药学上可接受的盐：

[3735] 

(IV-IIn)或 

(IV-IIo)

[3736] 其中s为0、1或2；每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$；和

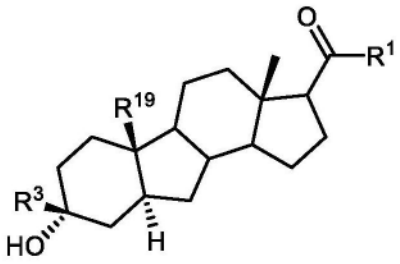
[3737] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3738] 429.根据实施方案403-428中任一项的化合物，其中R^3为取代或未取代的烷基。

[3739] 430.根据实施方案403-429中任一项的化合物，其中R^3为未取代的C_1-C_6烷基。

[3740] 431.根据实施方案403-430中任一项的化合物，其中R^3为-CH_3。

[3741] 432.式(IV-III)化合物或其药学上可接受的盐：

[3742] 

(IV-III)

[3743] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的C、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC

(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)$N(R^{A1})_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2OR^{A1}$、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2OR^{A1}$、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3744] R^3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;和

[3745] R^{19}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。

[3746] 433.根据实施方案432的化合物,其中R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。

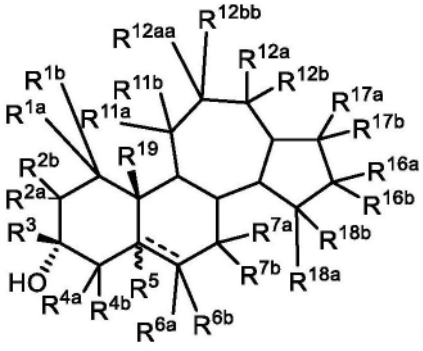
[3747] 434.根据实施方案432或433的化合物,其中R^1为-CH_3。

[3748] 435.根据实施方案432-434中任一项的化合物,其中R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。

[3749] 436.根据实施方案432-435中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。

[3750] 437.根据实施方案423-425中任一项的化合物,其中R^3为氢或未取代的C_1-C_6烷基。

[3751] 438.在有此需要的受试者中治疗CNS相关疾病的方法,所述方法包括向该受试者给药式(V-I)化合物或其药学上可接受的盐:

[3752] 

(V-I)

[3753] 其中

[3754] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3755] R^3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;

[3756] R^{19}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;

[3757] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3758] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-$N(R^{D1})_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种

情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3759] 每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团；

[3760] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})_3$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；和

[3761] 其中$\overset{\cdots\cdots}{=}$代表单键或双键，条件是如果存在双键，则$R^5$以及$R^{6a}$或$R^{6b}$之一不存在。

[3762] 439.根据实施方案1的方法，其中所述CNS相关疾病为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、痉挛性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用障碍和/或戒断综合征、耳鸣、或癫痫持续状态。

[3763] 440.根据实施方案438或439的方法，其中所述CNS相关疾病为产后抑郁症。

[3764] 441.根据实施方案438-440中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病为重度抑郁症。

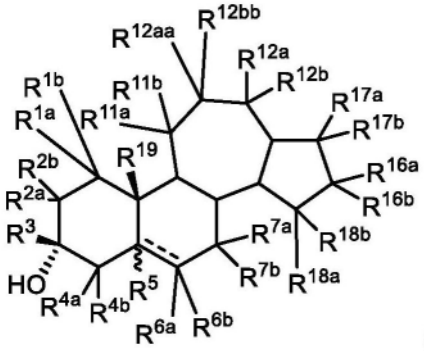
[3765] 442.根据实施方案438-441中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是慢性或急性给药。

[3766] 443.根据实施方案438-442中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是口服、静脉内、经皮、鼻内或皮下给药。

[3767] 444.根据实施方案438-443中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是口服给药。

[3768] 445.根据实施方案438-444中任一项的方法，其中所述CNS相关疾病是静脉内给药。

[3769] 446.式(V-I)化合物或其药学上可接受的盐：

[3770] 

(V-I)

[3771] 其中

[3772] R^5为氢或者取代或未取代的甲基，或者当======为双键时，R^5不存在；

[3773] R^3为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[3774] R^{19}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；

[3775] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基，或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团；

[3776] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团；

[3777] 每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环；或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团；

[3778] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；和

[3779] 其中------代表单键或双键，条件是如果存在双键，则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3780] 447.根据实施方案446的化合物，其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3781] 448.根据实施方案446或447的化合物，其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3782] 449.根据实施方案446-448中任一项的化合物，其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3783] 450.根据实施方案446-449中任一项的化合物，其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3784] 451.根据实施方案446-450中任一项的化合物，其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$，其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

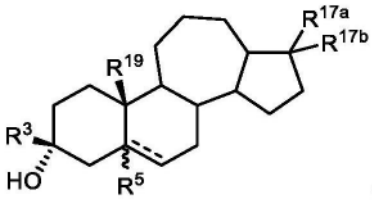
[3785] 452.根据实施方案446-451中任一项的化合物，其中R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基。

[3786] 453.根据实施方案446-452中任一项的化合物，其中R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂

环基、或者取代或未取代的炔基、-OR^{D1}、-OC(=O)R^{D1}、-NH_2、-N(R^{D1})$_2$或-NR^{D1}C(=O)R^{D1},其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

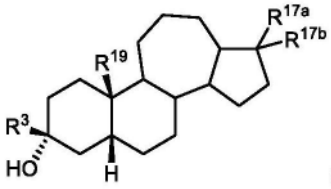
[3787] 454.根据实施方案446-453中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-N(R^{A1})、-CN(R^{A1})$_2$、-C(O)R^{A1}、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}或-OC(=O)N(R^{A1})$_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3788] 455.根据实施方案446-454中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-Ia)化合物或其药学上可接受的盐:

[3789] 

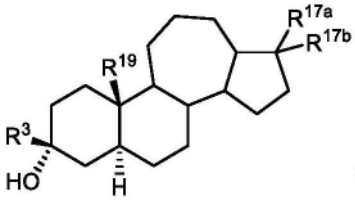
(V-Ia)。

[3790] 456.根据实施方案446-455中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-Ib)化合物或其药学上可接受的盐:

[3791] 

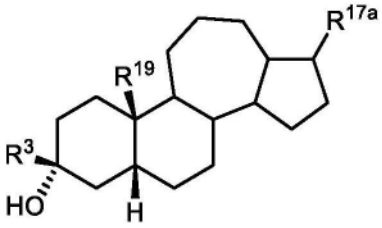
(V-Ib)。

[3792] 457.根据实施方案446-455中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-Ic)化合物或其药学上可接受的盐:

[3793] 

(V-Ic)。

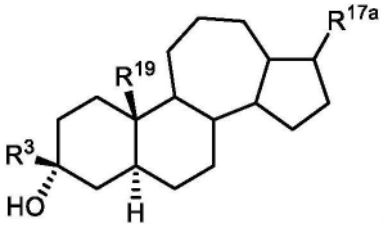
[3794] 458.根据实施方案446-455中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-Id)化合物或其药学上可接受的盐:

[3795] 

(V-Id)。

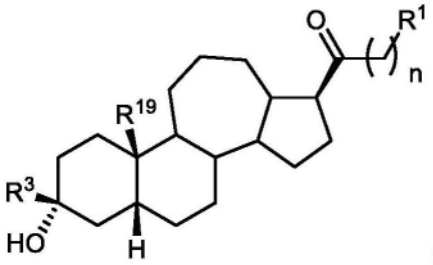
[3796] 459.根据实施方案446-455中任一项的化合物,其中该式(V-I)化合物是式(V-Ie)

化合物或其药学上可接受的盐：

[3797] 

(V-Ie)。

[3798] 460.根据实施方案446-455中任一项的化合物，其中该化合物是式(V-If)化合物或其药学上可接受的盐：

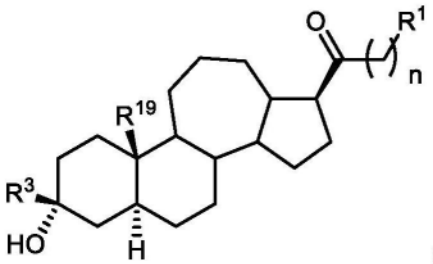
[3799] 

(V-If)

[3800] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$，其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[3801] 且n为0、1或2。

[3802] 461.根据实施方案446-455中任一项的化合物，其中该化合物是式(V-Ig)化合物或其药学上可接受的盐：

[3803] 

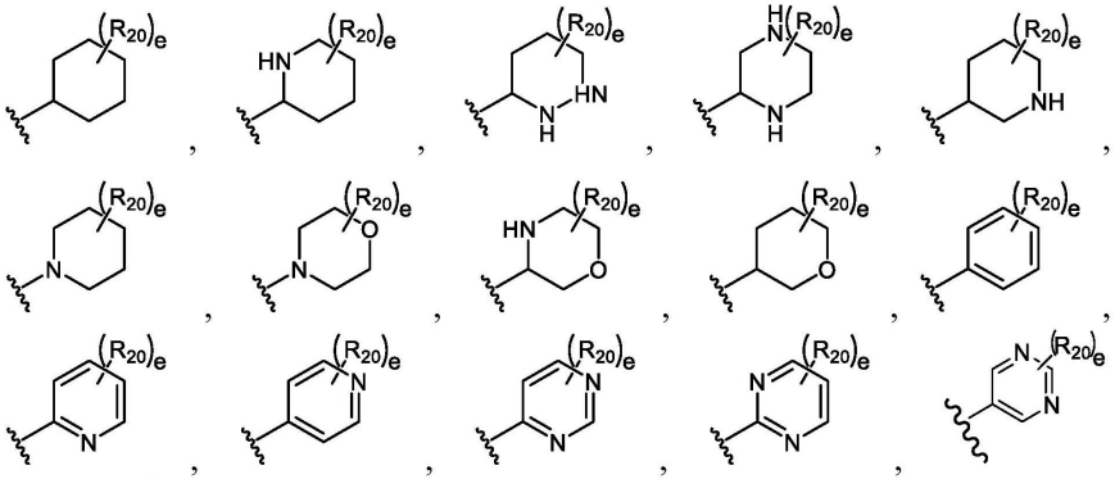
(V-Ig)

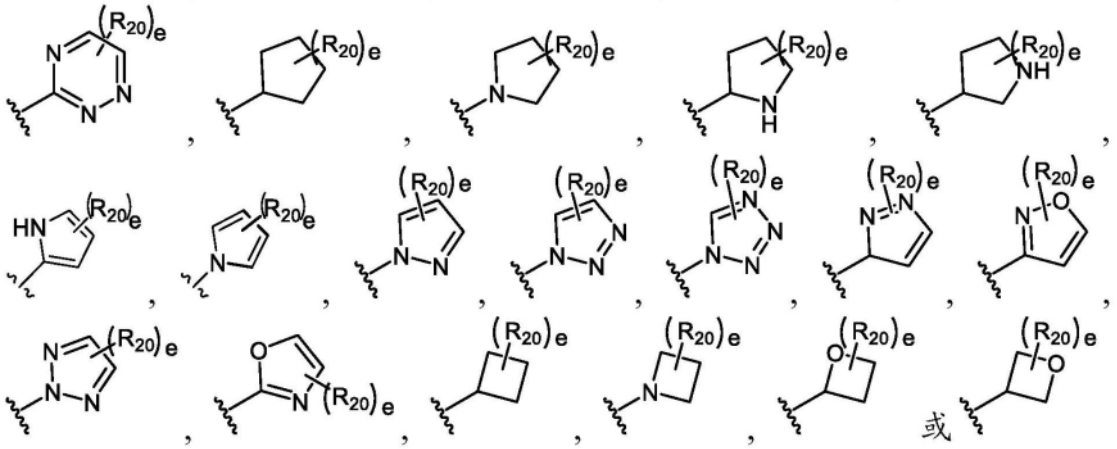
[3804] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N$

$(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N$(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N$(R^{A1})_2$、-OS(=O)$_2R^{A2}$、-OS(=O)$_2$OR^{A1}、-S-S(=O)$_2R^{A2}$、-S-S(=O)$_2$OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO_2R^{A2}或-S(=O)$_2$OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3805] 且n为0、1、2或3。

[3806] 462.根据实施方案460或461的化合物,其中R^1为

[3807] 

[3808] 

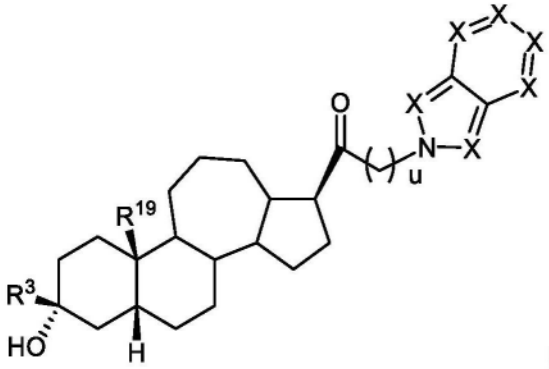
[3809] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、-NO_2、-CN、-OR^{GA}、-N$(R^{GA})_2$、-C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-OC(=O)R^{GA}、-OC(=O)OR^{GA}、-C(=O)N$(R^{GA})_2$、-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}、-OC(=O)N$(R^{GA})_2$、-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}、-S(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2$OR^{GA}、-OS(=O)$_2R^{GA}$、-S(=O)$_2$N$(R^{GA})_2$或-N(R^{GA})S(=O)$_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3810] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环

基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环；和

[3811] e为0、1、2、3、4或5。

[3812] 463.根据实施方案438的化合物，其中该式(V-I)化合物为式(V-Ih)化合物或其药学上可接受的盐：

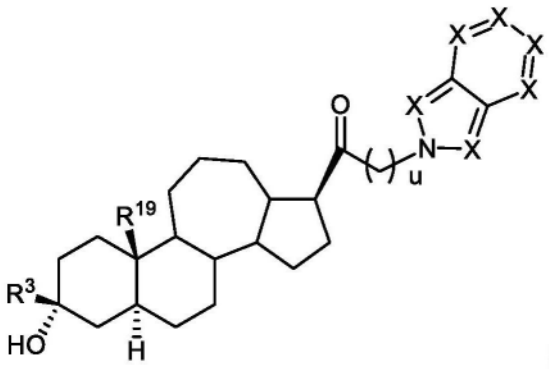
[3813] 

(V-Ih)

[3814] 其中u为0、1或2；每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$；和

[3815] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3816] 464.根据实施方案438的化合物，其中该式(V-I)化合物为式(V-Ii)化合物或其药学上可接受的盐：

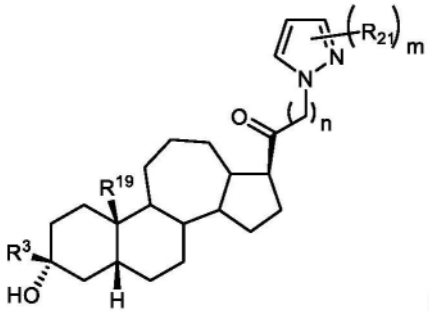
[3817] 

(V-Ii)

[3818] 其中u为0、1或2；每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-，其中R^N独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2R^{GA}$、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$；和

[3819] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基，或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3820] 465.根据实施方案460的化合物,其中该化合物是式(V-Ij)化合物或其药学上可接受的盐:

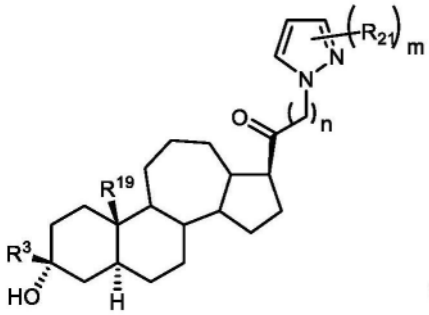
[3821] 

(V-Ij)

[3822] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;和

[3823] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3824] 466.根据实施方案461的化合物,其中该化合物是式(V-Ik)化合物或其药学上可接受的盐:

[3825] 

(V-Ik)

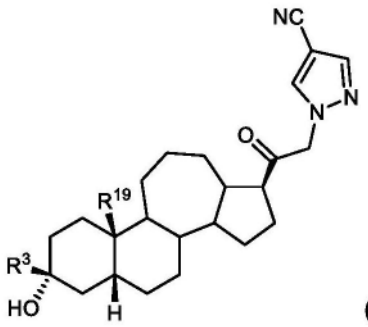
[3826] 其中m为0、1、2或3;n为0、1或2;和

[3827] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3828] 467.根据实施方案465或466的化合物,其中R^{21}为-CN。

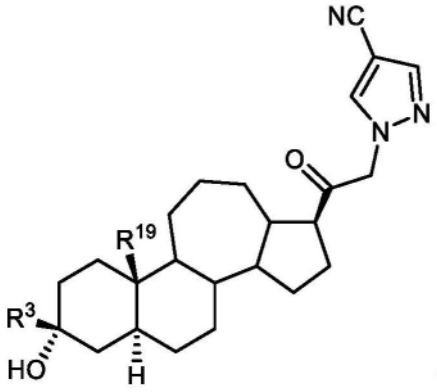
[3829] 468.根据实施方案465-467中任一项的化合物,其中m为1,且n为1。

[3830] 469.根据实施方案460的化合物,其中该化合物是式(V-IL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3831] 

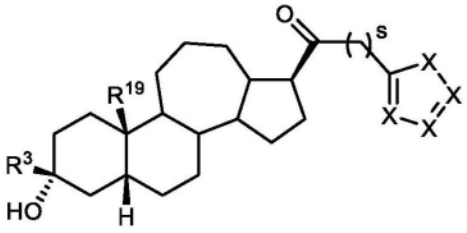
(V-IL)。

[3832] 470.根据实施方案461的化合物,其中该化合物是式(V-Im)化合物或其药学上可接受的盐:

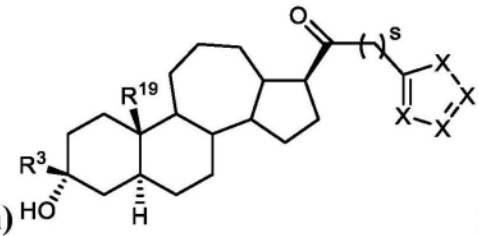
[3833] 

(V-Im)。

[3834] 471.根据实施方案438的化合物,其中该化合物是式(V-In)或式(V-Io)化合物或其药学上可接受的盐:

[3835] 

(V-In)



(V-Io)

[3836] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3837] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3838] 472.根据实施方案446-471中任一项的化合物,其中R^{3}为取代或未取代的烷基。

[3839] 473.根据实施方案446-472中任一项的化合物,其中R^{3}为未取代的烷基。

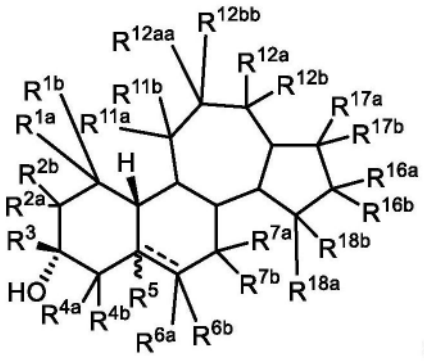
[3840] 474.根据实施方案446-473中任一项的化合物,其中R^{3}为-CH$_3$。

[3841] 475.根据实施方案446-474中任一项的化合物,其中R^{19}为取代或未取代的C$_1$-C$_6$烷基、取代或未取代的C$_2$-C$_6$烯基、或者取代或未取代的C$_2$-C$_6$炔基。

[3842] 476.根据实施方案446-475中任一项的化合物,其中R^{19}为未取代的C$_1$-C$_6$烷基。

[3843] 477.根据实施方案446-476中任一项的化合物,其中R^{19}为-CH$_3$。

[3844] 478.式(V-II)化合物或其药学上可接受的盐:

[3845] 

(V-II)

[3846] 其中

[3847] R^5为氢或者取代或未取代的甲基,或者当------为双键时,R^5不存在;

[3848] R^3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;

[3849] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、或者取代或未取代的炔基,或R^{6a}和R^{6b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3850] 每个R^{1a}、R^{1b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}、R^{12bb}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{18a}和R^{18b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{1a}和R^{1b}、R^{12a}和R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}、R^{2a}和R^{2b}、R^{4a}和R^{4b}、R^{11a}和R^{11b}以及R^{18a}和R^{18b}中任一对结合以形成氧代(=O)基团;

[3851] 每个R^{7a}和R^{7b}独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{D1}基团结合以形成取代或未取代的杂环;或者R^{7a}和R^{7b}结合以形成氧代(=O)基团;

[3852] 每个R^{16a}、R^{16b}、R^{17a}和R^{17b}各自独立地为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$、$-OC(=O)N(R^{A1})_2$、$-SC(=O)R^{A2}$、$-SC(=O)OR^{A1}$、$-SC(=O)SR^{A1}$、$-SC(=O)N(R^{A1})_2$、$-NHC(=O)R^{A1}$、$-NHC(=O)OR^{A1}$、$-NHC(=O)SR^{A1}$、$-NHC(=O)N(R^{A1})_2$、$-OS(=O)_2R^{A2}$、$-OS(=O)_2OR^{A1}$、$-S-S(=O)_2R^{A2}$、$-S-S(=O)_2OR^{A1}$、$-S(=O)R^{A2}$、$-SO_2R^{A2}$或$-S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基、$-SO_2R^{A2}$、$-C(O)R^{A2}$,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;和

[3853] 其中------代表单键或双键,条件是如果存在双键,则R^5以及R^{6a}或R^{6b}之一不存在。

[3854] 479.根据实施方案478的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为

氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3855] 480.根据实施方案478或479的化合物,其中R^{4a}和R^{4b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3856] 481.根据实施方案478-480中任一项的化合物,其中R^{11a}和R^{11b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或R^{11a}和R^{11b}结合到一起形成氧代基。

[3857] 482.根据实施方案478-481中任一项的化合物,其中R^{16a}和R^{16b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

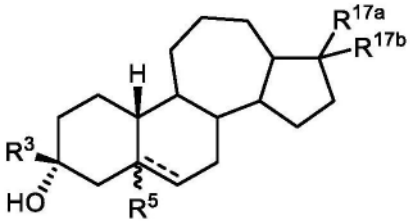
[3858] 483.根据实施方案478-482中任一项的化合物,其中R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基,或者R^{7a}和R^{7b}或R^{7aa}和R^{7bb}中任一对结合到一起形成氧代基(=O)。

[3859] 484.根据实施方案478-483中任一项的化合物,其中R^{6a}和R^{6b}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。

[3860] 485.根据实施方案478-484中任一项的化合物,其中R^{12a}、R^{12b}、R^{12aa}和R^{12bb}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的炔基、$-OR^{D1}$、$-OC(=O)R^{D1}$、$-NH_2$、$-N(R^{D1})_2$或$-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$,其中R^{D1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

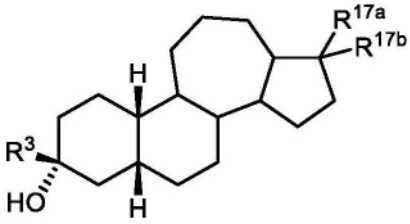
[3861] 486.根据实施方案478-485中任一项的化合物,其中R^{17a}和R^{17b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、$-OR^{A1}$、$-SR^{A1}$、$-N(R^{A1})_2$、$-N(R^{A1})$、$-CN(R^{A1})_2$、$-C(O)R^{A1}$、$-OC(=O)R^{A1}$、$-OC(=O)OR^{A1}$、$-OC(=O)SR^{A1}$或$-OC(=O)N(R^{A1})_2$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基。

[3862] 487.根据实施方案478-486中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIa)化合物或其药学上可接受的盐:

[3863] 

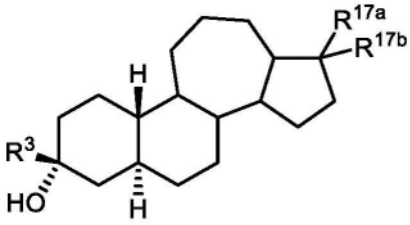
(V-IIa)。

[3864] 488.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIb)化合物或其药学上可接受的盐:

[3865] 

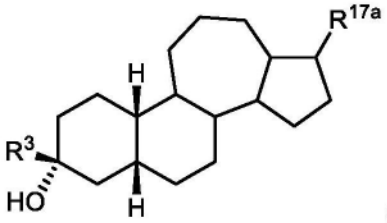
(V-IIb)。

[3866] 489.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIc)化合物或其药学上可接受的盐:

[3867] 

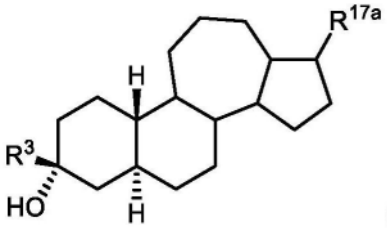
(V-IIc)。

[3868] 490.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IId)化合物或其药学上可接受的盐:

[3869] 

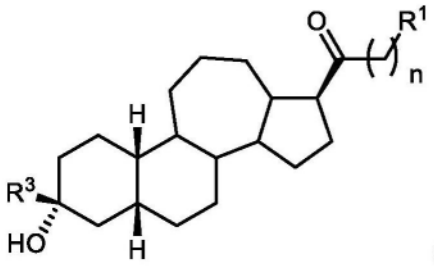
(V-IId)。

[3870] 491.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIe)化合物或其药学上可接受的盐:

[3871] 

(V-IIe)。

[3872] 492.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIf)化合物或其药学上可接受的盐:

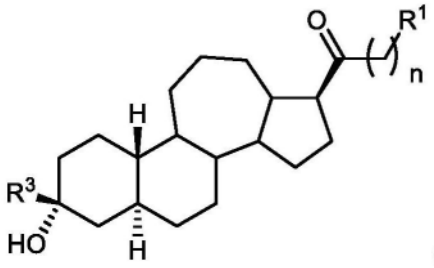
[3873] 

(V-IIf)

[3874] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)$N(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)$N(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)$N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-S-$S(=O)_2R^{A2}$、-S-$S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}或-$S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3875] 且n为0、1、2或3。

[3876] 493.根据实施方案478-487中任一项的化合物,其中该化合物是式(V-IIg)化合物或其药学上可接受的盐:

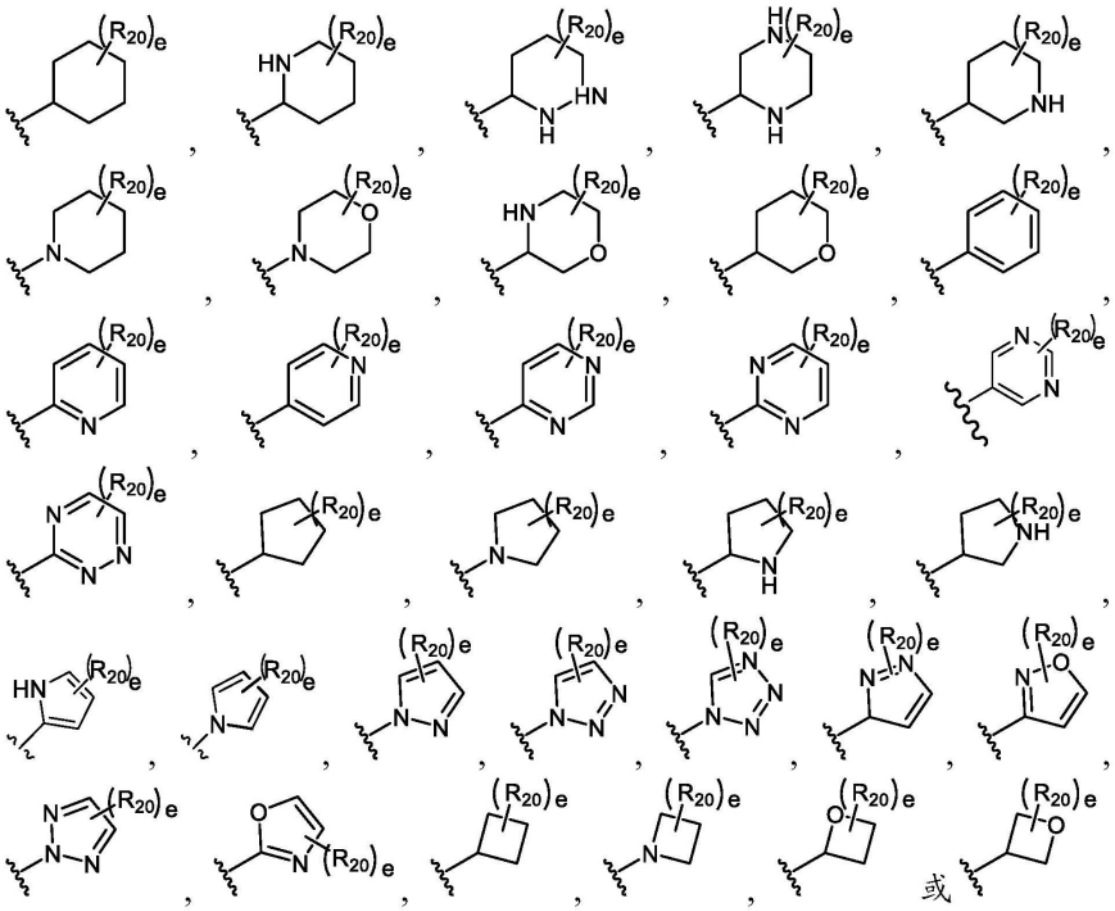
[3877] 

(V-IIg)

[3878] 其中R^1为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$N(R^{A1})_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)$N(R^{A1})_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)$N(R^{A1})_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)$N(R^{A1})_2$、-$OS(=O)_2R^{A2}$、-$OS(=O)_2OR^{A1}$、-S-$S(=O)_2R^{A2}$、-S-$S(=O)_2OR^{A1}$、-$S(=O)R^{A2}$、-SO_2R^{A2}或-$S(=O)_2OR^{A1}$,其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基,或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环;且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;

[3879] 且n为0、1、2或3。

[3880] 494.根据实施方案492或493的化合物,其中R^1为

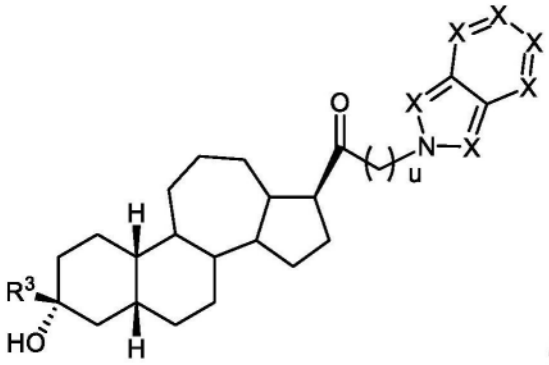
[3881] 

[3882] 其中R_{20}在每种情况下独立地为卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$或$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$;取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-4}碳环基、取代或未取代的3-至4-元杂环基,或者任选两个R^{GA}与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的3-至4-元碳环或杂环;

[3883] 其中R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的碳环或杂环;和

[3884] e为0、1、2、3、4或5。

[3885] 495.根据实施方案438的化合物,其中该化合物是式(V-IIh)化合物或其药学上可接受的盐:

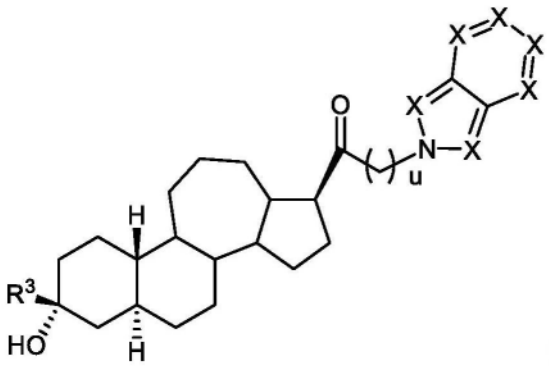
[3886] 

(V-IIh)

[3887] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3888] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3889] 496.根据实施方案438的化合物,其中该化合物是式(V-IIi)化合物或其药学上可接受的盐:

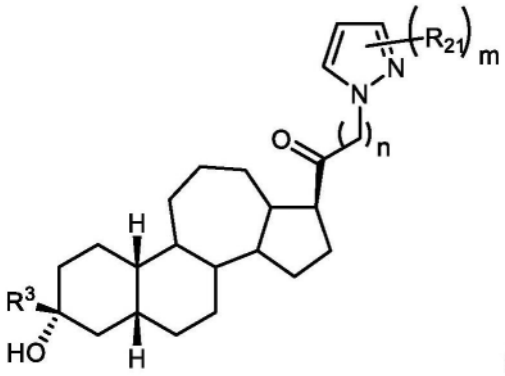
[3890] 

(V-IIi)

[3891] 其中u为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

[3892] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3893] 497.根据实施方案492的化合物,其中该化合物是式(V-IIj)化合物或其药学上可接受的盐:

[3894] 

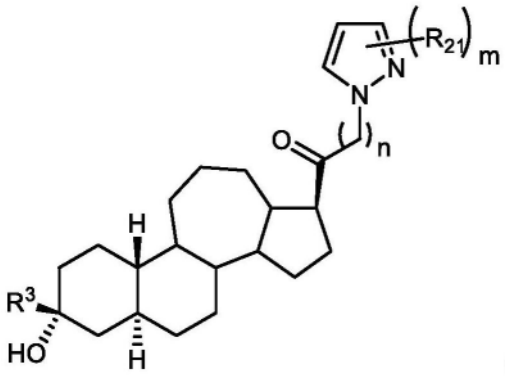
(V-IIj)

[3895] 其中m为0、1、2或3;

[3896] n为0、1或2;和

[3897] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3898] 498.根据实施方案493的化合物,其中该化合物是式(V-IIk)化合物或其药学上可接受的盐:

[3899] 

(V-IIk)

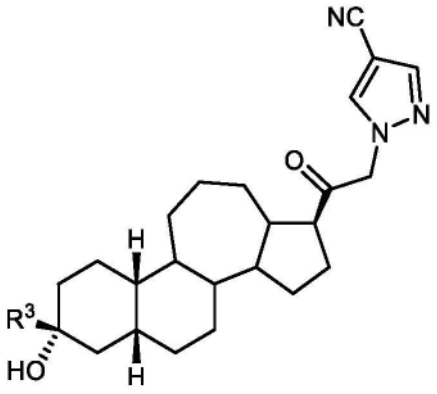
[3900] 其中m为0、1、2或3;和

[3901] 每个R^{21}独立地为卤素、烷基、羟基或氰基。

[3902] 499.根据实施方案497或498的化合物,其中R^{21}为-CN。

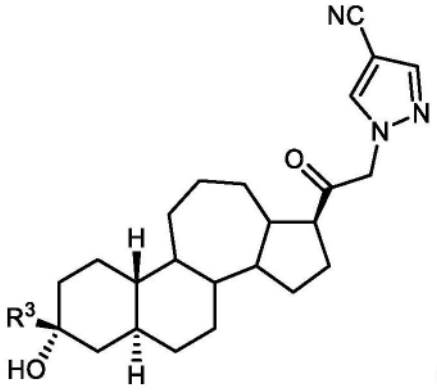
[3903] 500.根据实施方案497-499中任一项的化合物,其中m为1,且n为1。

[3904] 501.根据实施方案492的化合物,其中该化合物是式(V-IIL)化合物或其药学上可接受的盐:

[3905] 

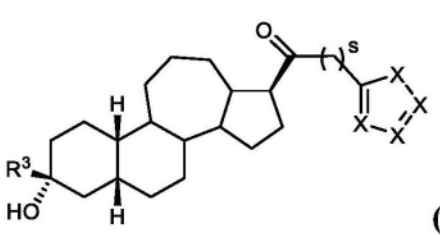
(V-IIL)。

[3906] 502.根据实施方案493的化合物,其中该化合物是式(V-IIm)化合物或其药学上可接受的盐:

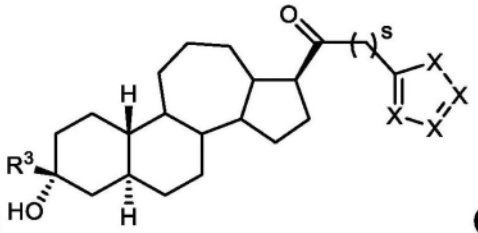
[3907] 

(V-IIm)。

[3908] 503.根据实施方案438的化合物,其中该化合物是式(V-IIn)或式(V-IIo)化合物或其药学上可接受的盐:

[3909] 

(V-IIn)



(V-IIo)

[3910] 其中s为0、1或2;每个X独立地为-C(R^N)-、-C(R^N)$_2$-、-O-、-S-、-N-或N(R^N)-,其中R^{N}独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、C(=O)R^{GA}、-C(=O)OR^{GA}、-C(=O)N(R^{GA})$_2$、-S(=O)$_2$R^{GA}、或-S(=O)$_2$N(R^{GA})$_2$;和

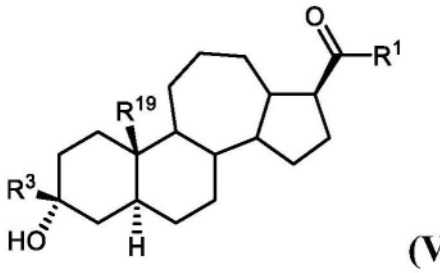
[3911] R^{GA}在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C$_{1-6}$烷基、取代或未取代的C$_{2-6}$烯基、取代或未取代的C$_{2-6}$炔基、取代或未取代的C$_{3-6}$碳环基、取代或未取代的3-至6-元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基、当与氮连接时的氮保护基,或者两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成取代或未取代的杂环或杂芳环。

[3912] 504.根据实施方案478-503中任一项的化合物,其中R^{3}为取代或未取代的烷基。

[3913] 505.根据实施方案478-504中任一项的化合物,其中R^{3}为未取代的烷基。

[3914] 506.根据实施方案478-505中任一项的化合物,其中R^{3}为-CH$_3$。

[3915] 507.式(V-III)化合物或其药学上可接受的盐:

[3916] 

(V-III)

[3917] 其中R^{1}为氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-N(R^{A1})$_2$、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)SR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})$_2$、-SC(=O)R^{A2}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})$_2$、-NHC(=O)R^{A1}、-NHC(=O)OR^{A1}、-NHC(=O)SR^{A1}、-NHC(=O)N(R^{A1})$_2$、-OS(=O)$_2$R^{A2}、-OS(=O)$_2$OR^{A1}、-S-S(=O)$_2$R^{A2}、-S-S(=O)$_2$OR^{A1}、-S(=O)R^{A2}、-SO$_2$R^{A2}、或-S(=O)$_2$OR^{A1},其中R^{A1}在每种情况下独立地为氢、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、连接至氧原子时的氧保护基、连接至硫原子时的硫保护基、连接至氮原子时的氮保护基，或者两个R^{A1}基团结合以形成取代或未取代的杂环或杂芳环；且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；

[3918] R^3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；和

[3919] R^{19}为氢或者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。

[3920] 508.根据实施方案502的化合物，其中R^1为取代或未取代的C_1-C_6烷基。

[3921] 509.根据实施方案502或503的化合物，其中R^1为未取代的C_1-C_6烷基。

[3922] 510.根据实施方案502-504中任一项的化合物，其中R^1为-CH_3。

[3923] 511.根据实施方案502-505中任一项的化合物，其中R^{19}为取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、或者取代或未取代的C_2-C_6炔基。

[3924] 512.根据实施方案502-506中任一项的化合物，其中R^{19}为未取代的C_1-C_6烷基。

[3925] 513.根据实施方案502-507中任一项的化合物，其中R^3为氢或未取代的C_1-C_6烷基。

[3926] 等价物和范围

[3927] 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案。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案。

[3928] 而且，本发明包括其中来自所列权利要求的一个或多个的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另外的权利要求中的所有变型、组合和排列。例如，任何从属于另一权利要求的权利要求可改变为包括在从属于同一基础权利要求的任何其它权利要求中找到的一个或多个限定。当要素作为列表例如以马库什组形式提出时，还公开了所述要素的各子组，且可从所述组除去任何要素。应理解，通常，当本发明或本发明的方面被称为包括具体的要素和/或特征时，本发明或本发明的方面的一些实施方案由这样的要素和/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案。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案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。

[3929] 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案可从权利要求的任意一个或多个明确地排除。由于这样的实施方案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案可由于任何原因(不论是否与现有技术的存在有关)从任何权利要求排除。

[3930] 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案的许多等同物。本文中描述的本实施方案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。