



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114729000 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(21) 申请号 202080059462.4

F·G·萨利图罗 M·L·莫宁斯塔

(22) 申请日 2020.06.29

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理师 封新琴

62/867,695 2019.06.27 US

(51) Int.Cl.

62/867,734 2019.06.27 US

C07J 43/00 (2006.01)

62/867,736 2019.06.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/040164 2020.06.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/264512 EN 2020.12.30

(71) 申请人 萨奇治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·J·布兰科·皮拉多

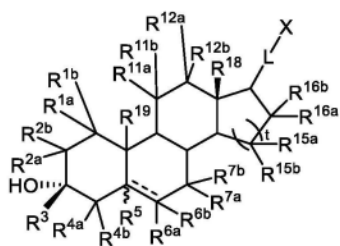
权利要求书23页 说明书154页

(54) 发明名称

用于治疗CNS病症的化合物

(57) 摘要

本文部分提供了一种式I化合物：

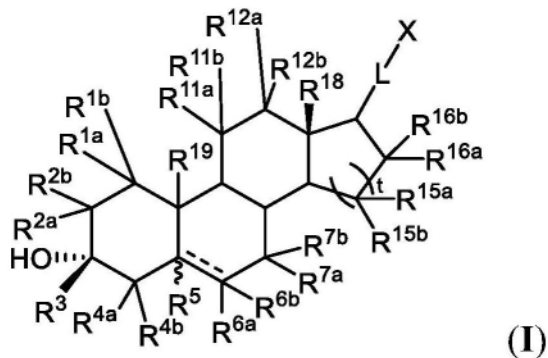


或其药学上可接

(I)

受的盐,包含式I化合物的药物组合物,以及使用
所述化合物例如治疗CNS相关病症的方法。

1. 一种式I化合物:

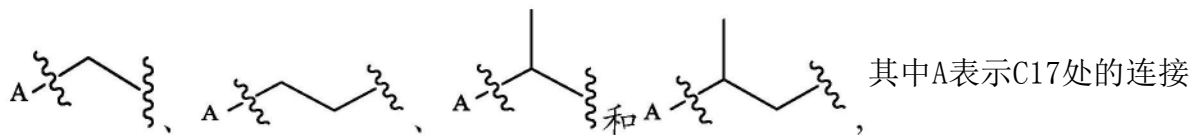


或其药学上可接受的盐;

其中:

-----表示单键或双键,条件是如果存在双键,则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在,并且 R^5 不存在;

L选自由以下组成的组:



点;

X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$;

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;

R^5 是氢或甲基;

R^{6a} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、

取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团;

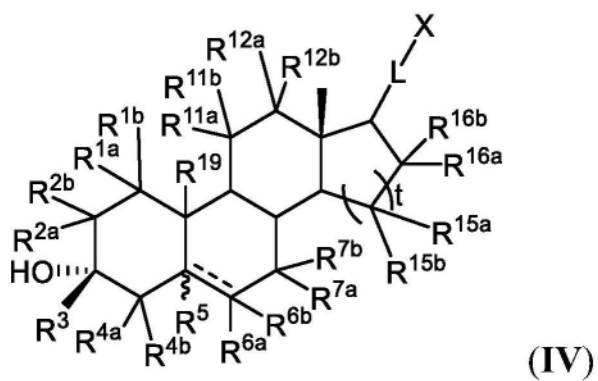
R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个各自独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{18} 是取代的或未取代的烷基;

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基;并且

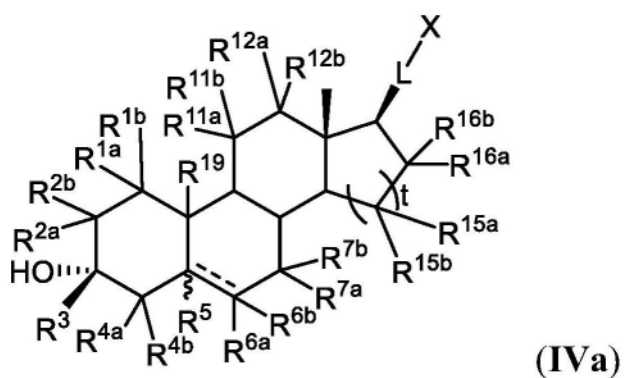
t 是2或3。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式IV化合物:



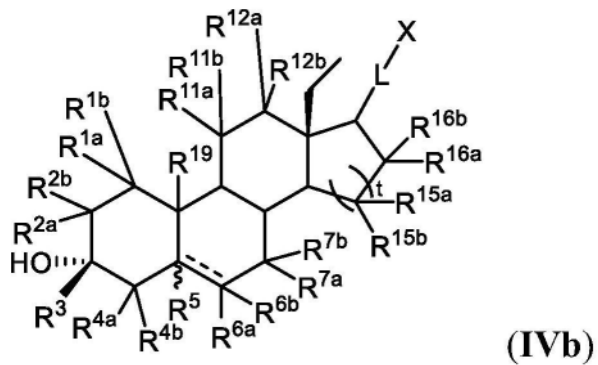
或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式IVa化合物:



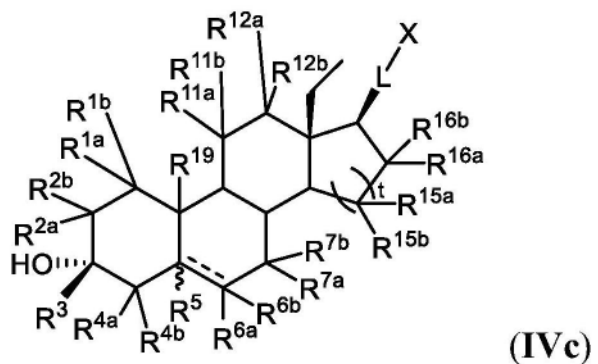
或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式IVb化合物:



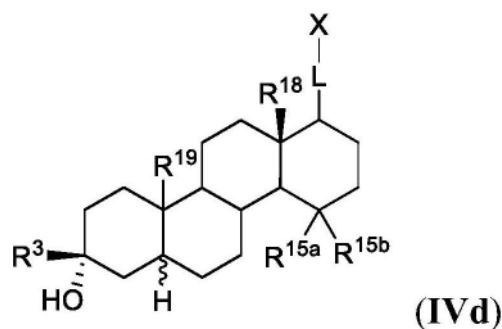
或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式IVc化合物:



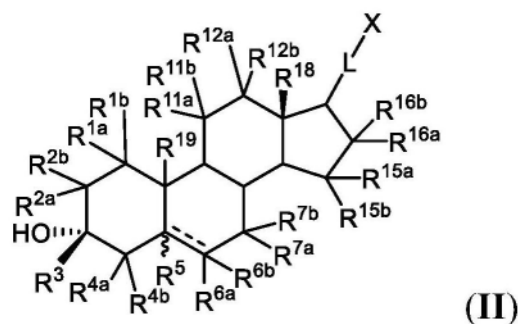
或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式IVd化合物:



或其药学上可接受的盐。

7. 一种式II化合物:

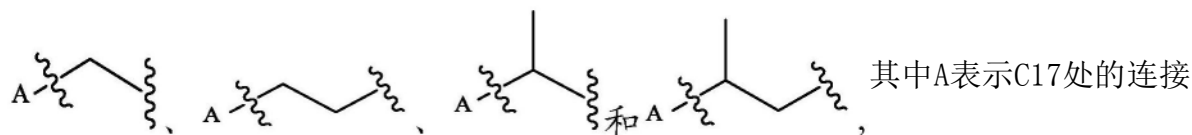


或其药学上可接受的盐;

其中:

——表示单键或双键,条件是如果存在双键,则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在,并且 R^5 不存在;

L选自由以下组成的组:



点;

X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$;

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、

当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;

R^5 是氢或甲基;

R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团;

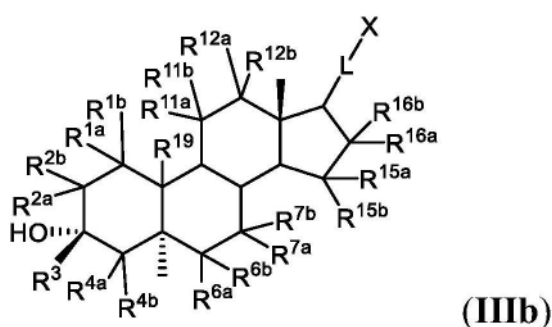
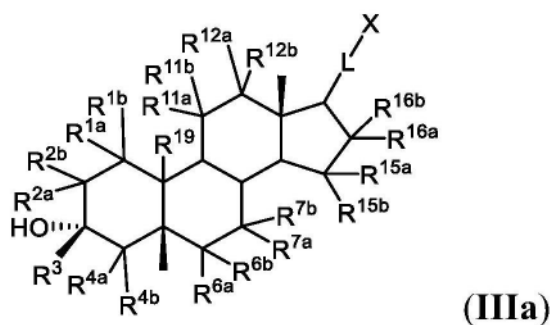
R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基；并且

R^{18} 是取代的或未取代的烷基，

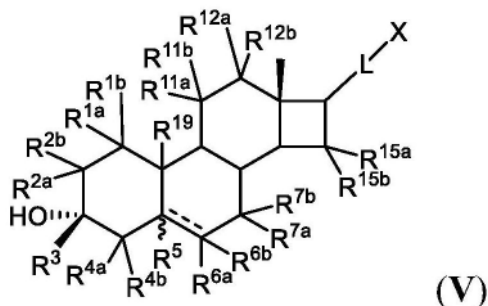
条件是当 R^5 是氢时，则 R^{18} 不是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

8. 如权利要求3所述的化合物，其中所述化合物是式IIIa或式IIIb化合物：



或其药学上可接受的盐。

9. 一种式V化合物：

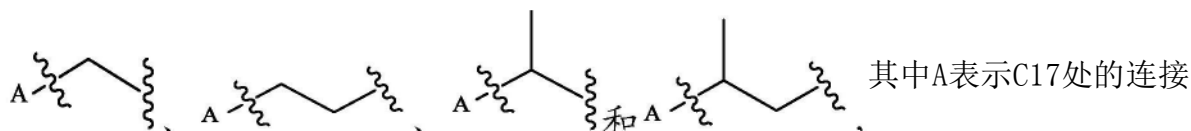


或其药学上可接受的盐；

其中：

 表示单键或双键，条件是如果存在双键，则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在，并且 R^5 不存在；

L选自由以下组成的组：



点；

X是 $-\text{N}(\text{R}^{55a})(\text{R}^{55b})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{55b})\text{C}(\text{O})(\text{R}^{55a})$ ；

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或

未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基；

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；

R^5 是氢或甲基；

R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团，或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；

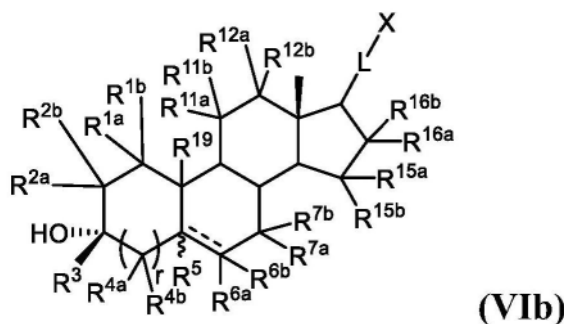
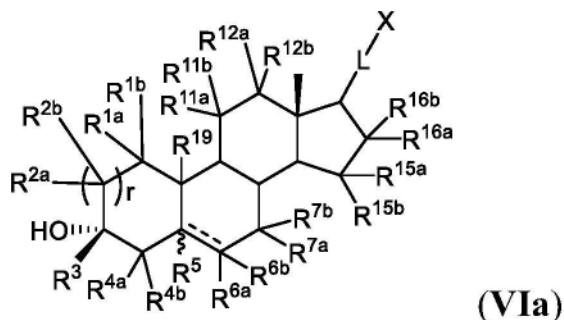
R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基；或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团；

R^{15a} 和 R^{15b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、

$C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ ，其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；并且

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基。

10. 一种式VIa或式VIb化合物：

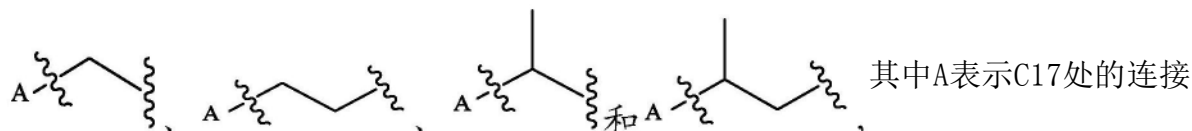


或其药学上可接受的盐；

其中：

——表示单键或双键，条件是如果存在双键，则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在，并且 R^5 不存在；

L选自由以下组成的组：



点；

X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ ；

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)$

SR^{A1} 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; 或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;

R^5 是氢或甲基;

R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团, 或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基; 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=\text{O})$ 基团;

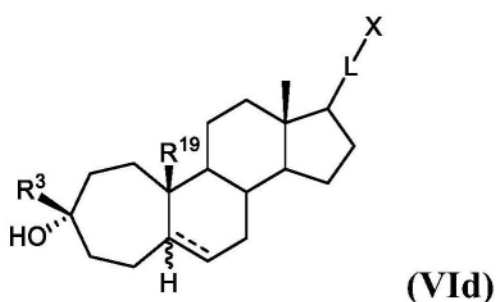
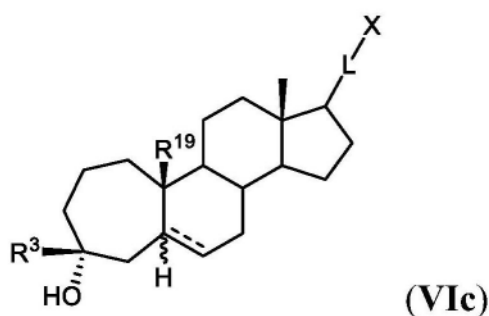
R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C3}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C3}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C3}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C3}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C3}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C3}}$ 、 $-\text{N}$

$(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ ，其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基；并且

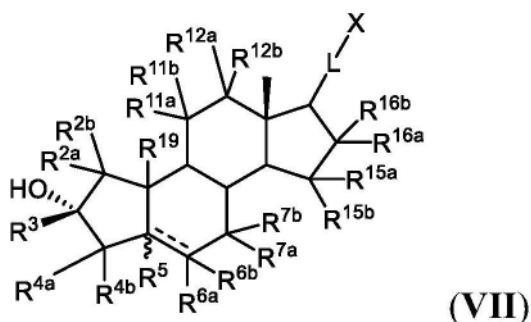
r 是2或3。

11. 如权利要求10所述的化合物，其中所述化合物是式VIc或式VIId化合物：



或其药学上可接受的盐。

12. 一种式VII化合物：

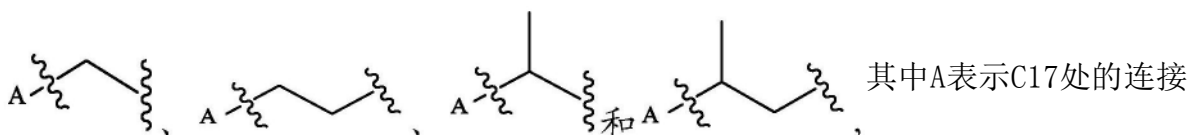


或其药学上可接受的盐；

其中：

——表示单键或双键，条件是如果存在双键，则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在，并且 R^5 不存在；

L 选自由以下组成的组：



点;

X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});

R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;

R⁵是氢或甲基;

R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;

R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代

O) $_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; 或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;

R^5 是氢或甲基;

R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团, 或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基; 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团;

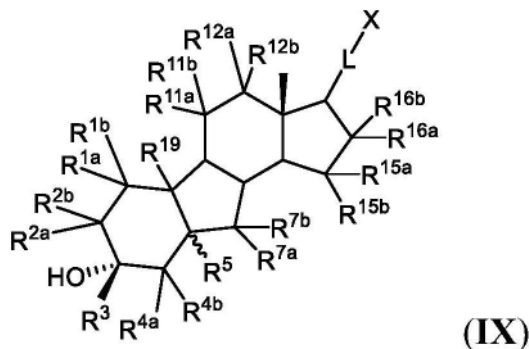
R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N$

$(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$, 其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基; 并且

s是2。

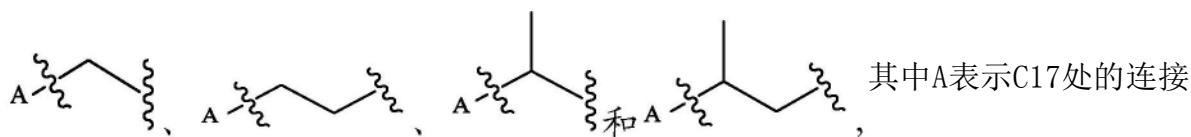
14. 一种式IX化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

L选自由以下组成的组:



点;

X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(=O)(R^{55a})$;

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; 或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的

或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；

R^5 是氢或甲基；

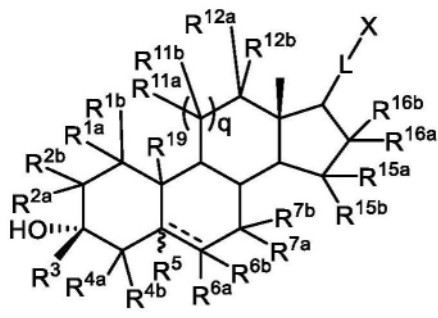
R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团，或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ ，其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；并且

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基。

15. 一种式X化合物：



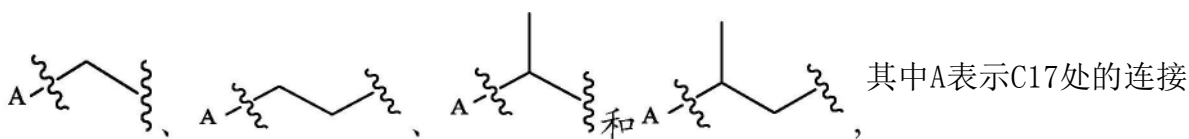
(X)

或其药学上可接受的盐；

其中：

——表示单键或双键，条件是如果存在双键，则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在，并且 R^5 不存在；

L选自由以下组成的组：



其中A表示C17处的连接

点；

X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ ；

R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基；

R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基；

R^5 是氢或甲基；

R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团，或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；

R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基；或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团；

R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$ ，其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；

R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基；并且

q 是2。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 两者均是氢。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 是氢。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物，其中 R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地是氢。

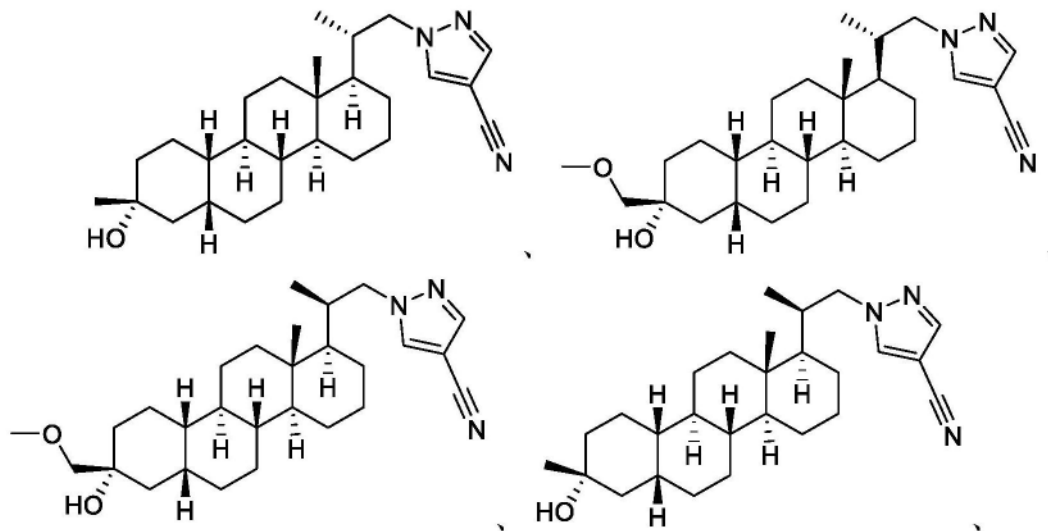
19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物，其中每个 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氢、取代的或未取代的烷基、或取代的或未取代的碳环基。

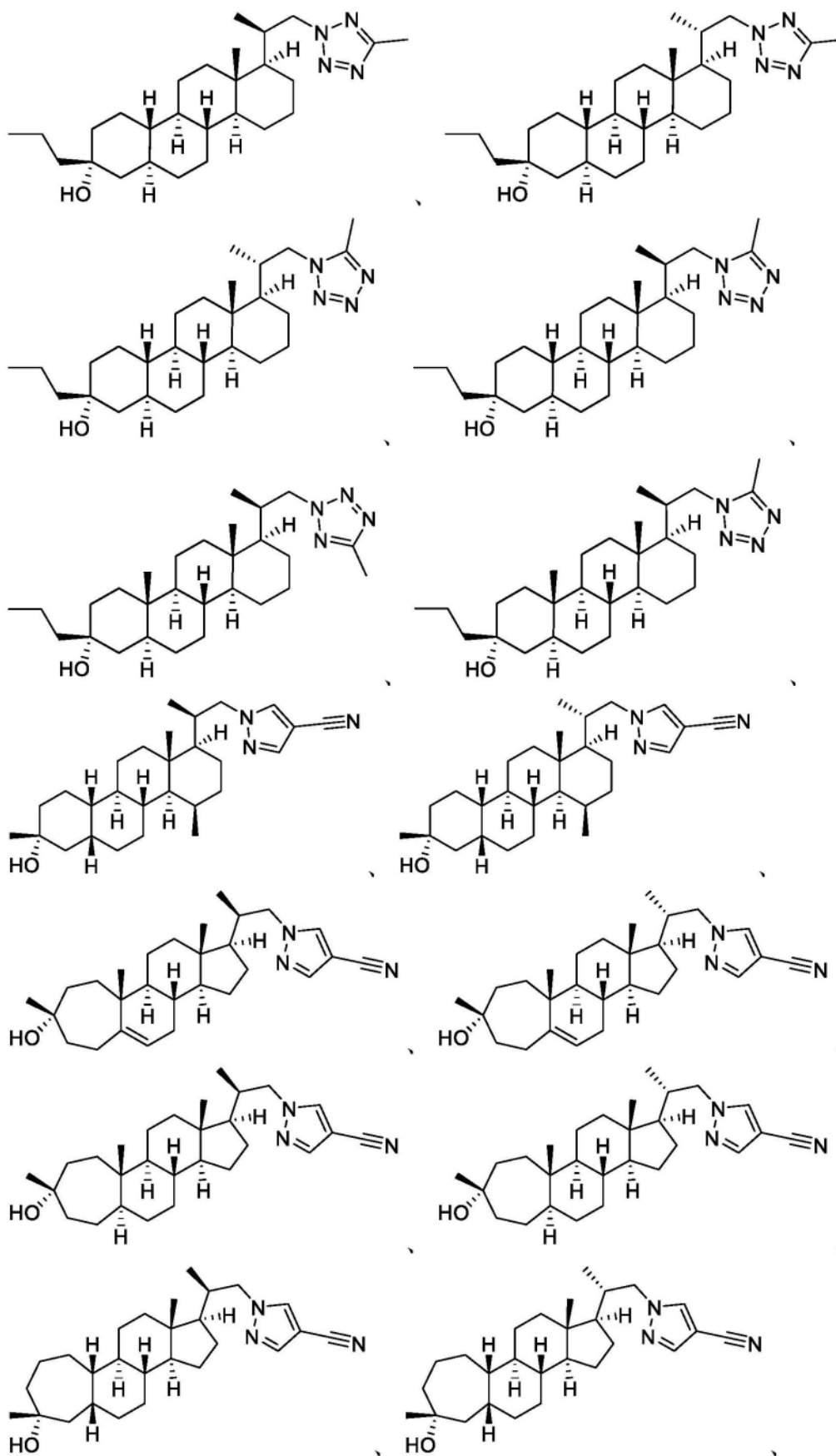
20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物，其中 R^{15a} 和 R^{15b} 各自独立地是氢。

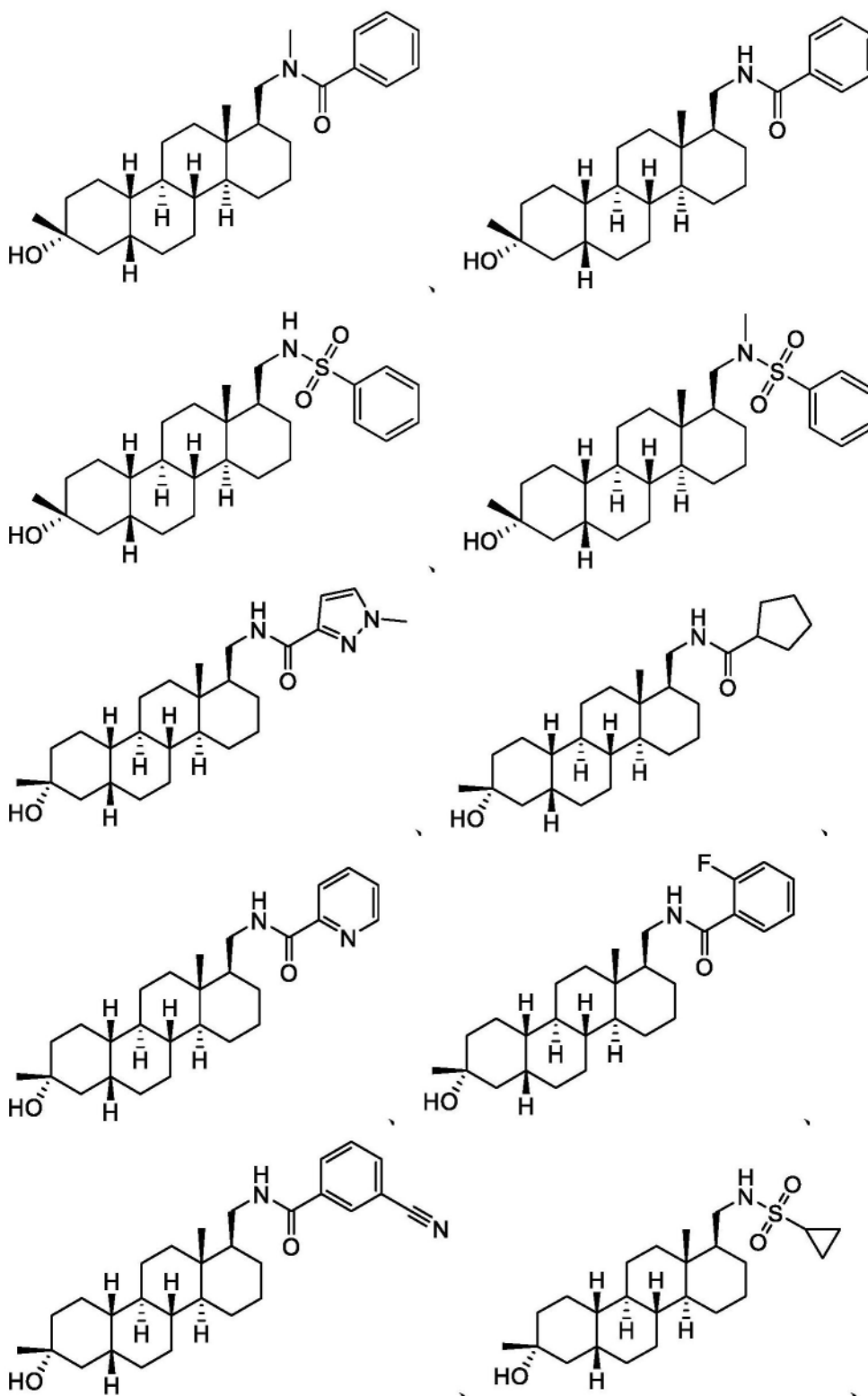
21. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物，其中 R^{16a} 和 R^{16b} 两者均是氢。

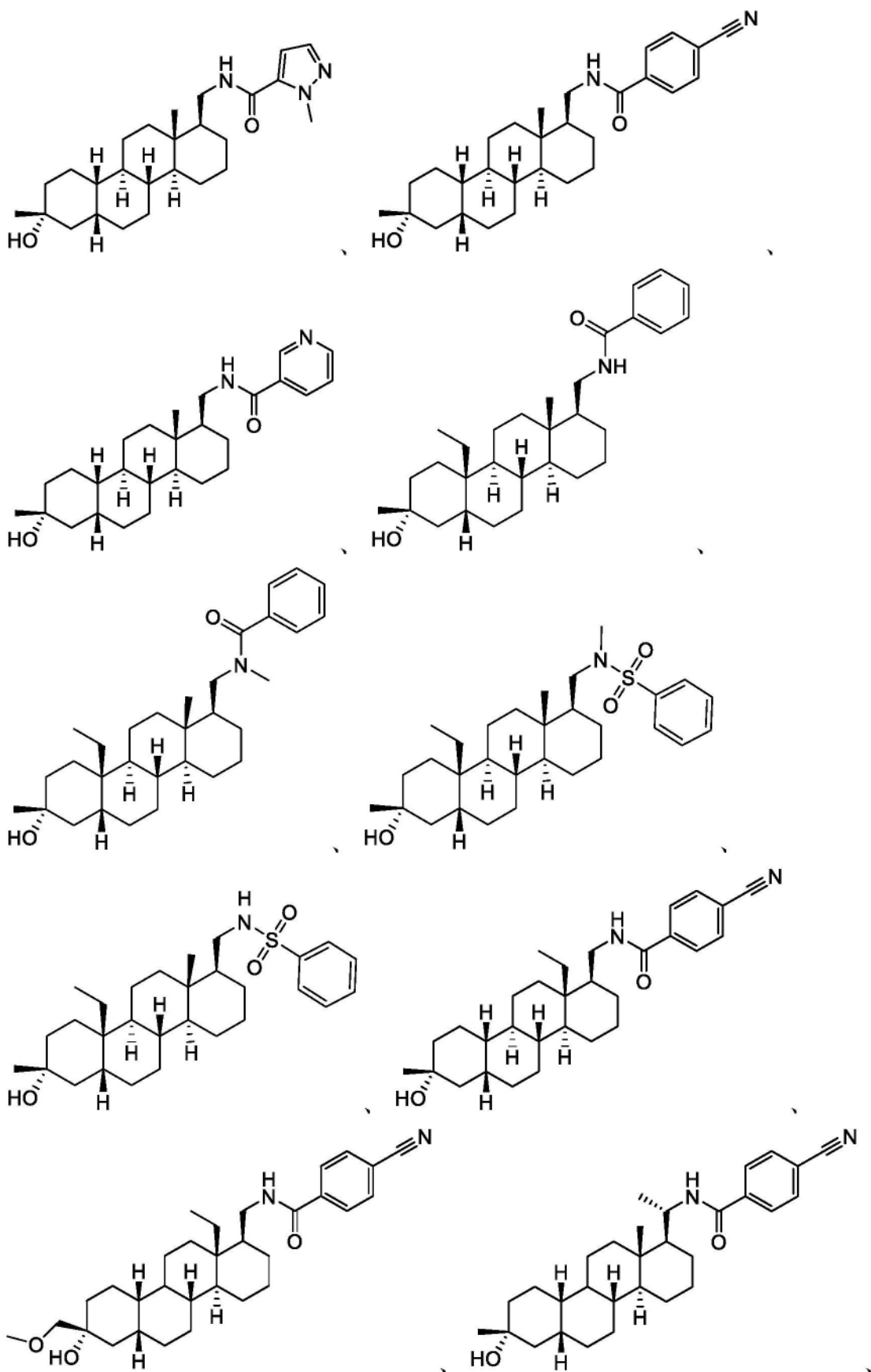
22. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中 R^3 是甲基、乙基、丙基、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_3$ 。

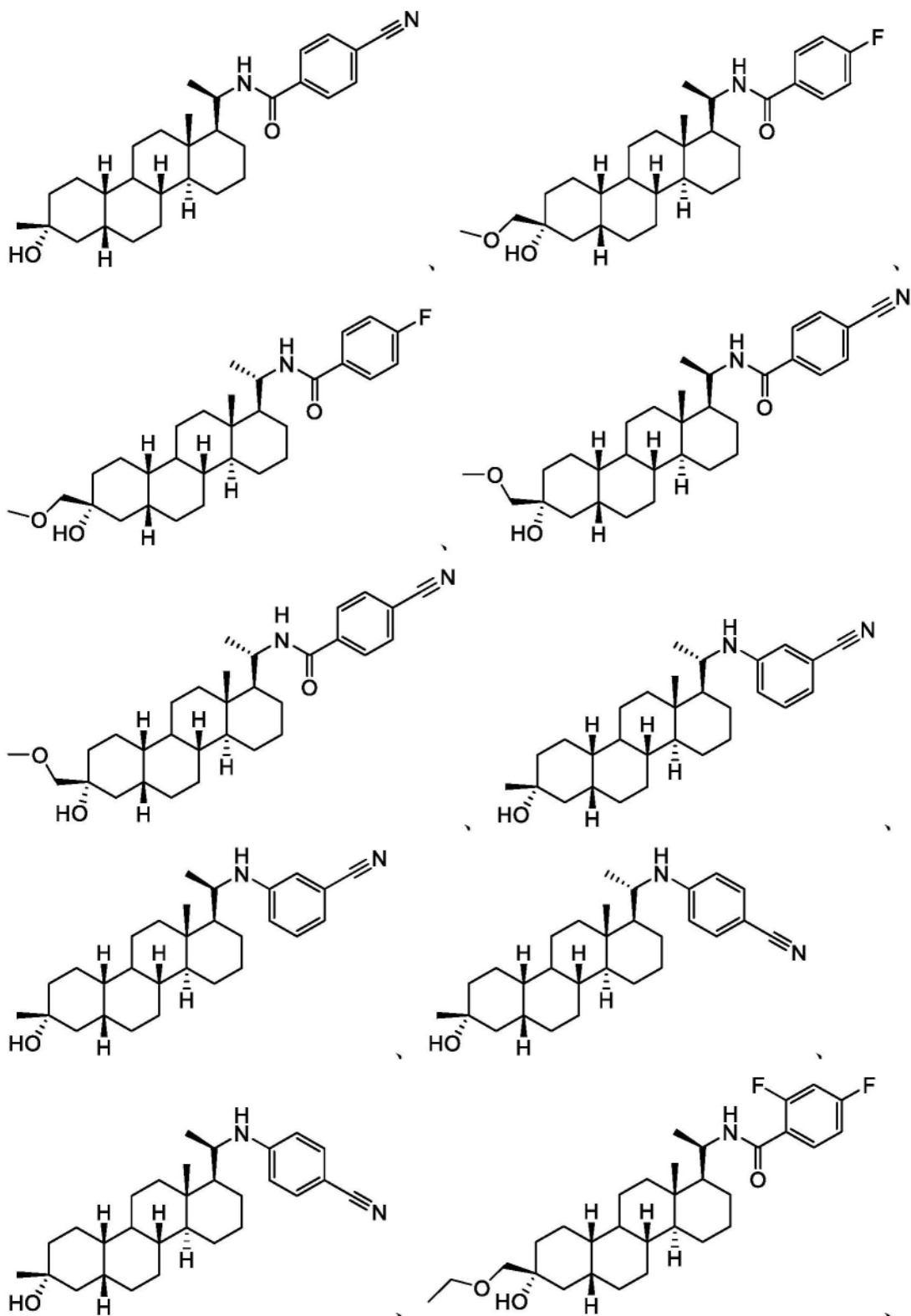
23. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中R¹⁸是甲基或乙基。
24. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中R¹⁹是甲基或乙基。
25. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中R¹⁹是氢。
26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中R⁵是呈 α 或 β 构型的氢。
27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:

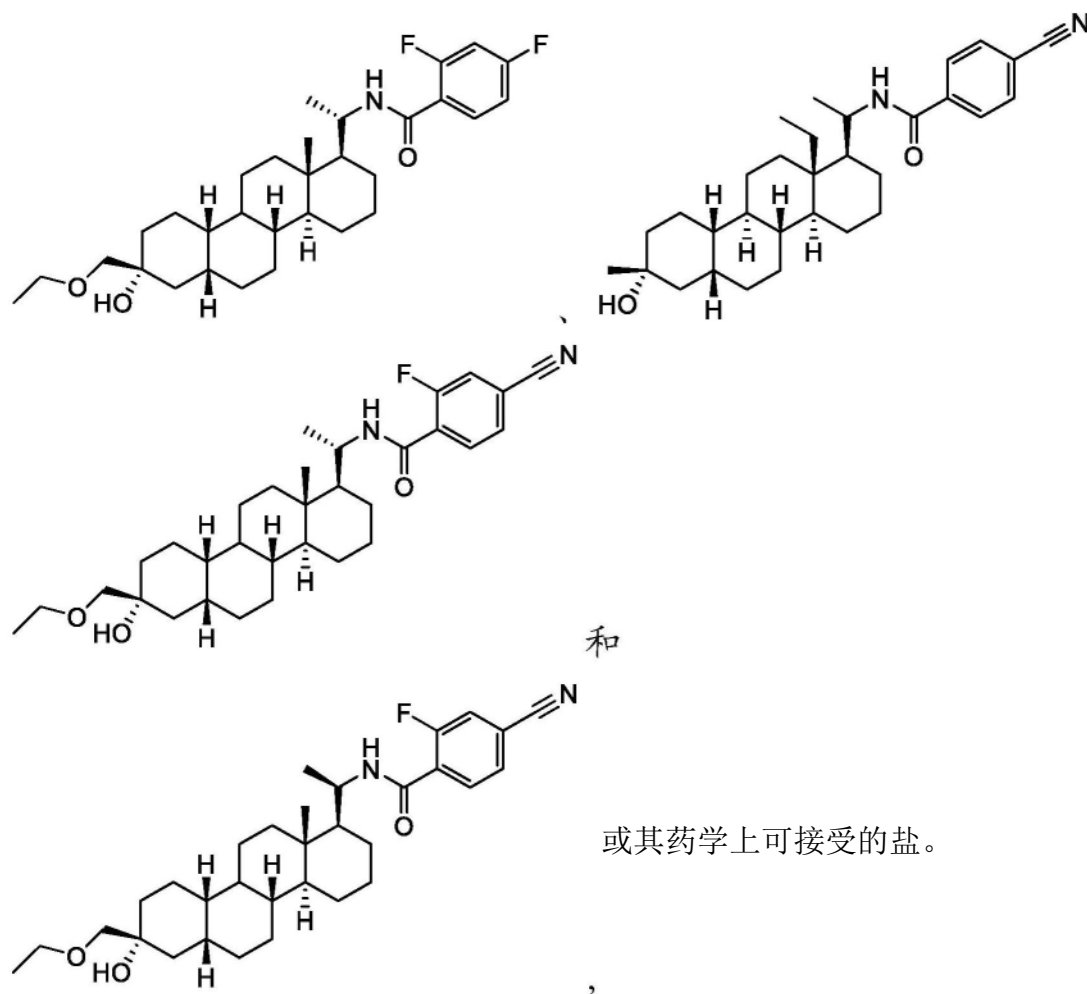












28. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

29. 一种调节有需要的受试者的GABA_A受体的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的药物组合物。

30. 一种治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的药物组合物。

用于治疗CNS病症的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年6月27日提交的U.S.S.N.62/867,734、2019年6月27日提交的U.S.S.N.62/867,736和2019年6月27日提交的U.S.S.N.62/867,695的优先权,其各自的内容以引用的方式并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 脑兴奋性被定义为动物的唤醒水平(从昏迷到抽搐的连续体),并受各种神经递质调控。一般来说,神经递质负责调控离子跨神经元膜的电导。静止时,神经元膜具有大约-70mV的电位(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是阴极的。电位(电压)是跨神经元半透膜的离子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有机阴离子)平衡的结果。神经递质储存在突触前囊泡中,并且在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,诸如乙酰胆碱的兴奋性化学递质将导致膜去极化(电位从-70mV变为-50mV)。这种效应由突触后烟碱受体介导的,所述受体受乙酰胆碱刺激以增加对 Na^+ 离子的膜渗透性。降低的膜电位以突触后动作电位的形式刺激神经元兴奋性。

[0005] 在GABA受体复合物(GRC)的情况下,对脑兴奋性的影响是由神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)介导的。GABA对脑的整体兴奋性有深远的影响,因为脑中多达40%的神经元利用GABA作为神经递质。GABA通过调控氯离子穿过神经元膜的电导来调控单个神经元的兴奋性。GABA与GRC上的其识别位点相互作用,以促进氯离子沿着GRC的电化学梯度流入细胞中。这种阴离子水平的细胞内增加导致跨膜电位的超极化,从而使神经元对兴奋性输入较不易感,即降低的神经元兴奋性。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。

[0006] 有充分证据表明GRC负责介导焦虑、癫痫发作活性和镇静。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类药物和苯二氮_草(BZ),如Valium®)通过与GRC上的特定调控位点相互作用来产生其治疗上有用的作用。积累的证据现在表明,除了苯二氮_草和巴比妥类药物结合位点外,GRC还含有独特的神经活性类固醇位点。参见例如,Lan,N.C.等人,Neurochem.Res.(1991)16:347-356。

[0007] 神经活性类固醇可内源性地发生。最有效的内源性神经活性类固醇是3 α -羟基-5-还原型孕烷-20-酮和3 α -21-二羟基-5-还原型孕烷-20-酮,分别是激素类固醇孕酮和脱氧皮质酮的代谢物。这些类固醇代谢物改变脑兴奋性的能力在1986年得到认识(Majewska,M.D.等人,Science 232:1004-1007(1986);Harrison,N.L.等人,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。

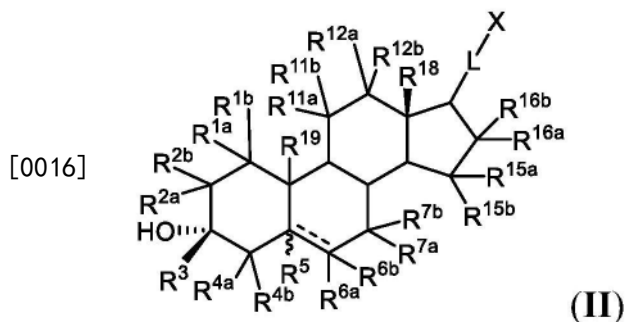
[0008] 需要充当脑兴奋性的调节剂以及用于预防和治疗CNS相关疾病的剂的新型和改进的化合物。本文所述的化合物、组合物和方法是针对此目的。

发明内容

[0009] 本文提供了被设计用于例如充当GABA调节剂的化合物。在一些实施方案中,设想

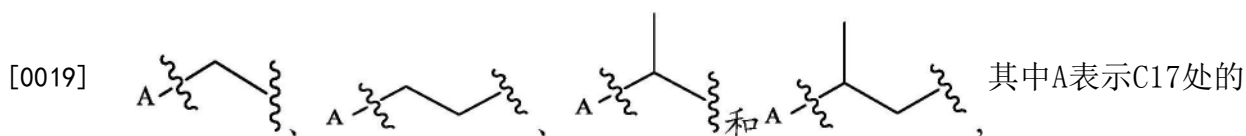
(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团;R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)₂R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})S(=O)₂R^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂OR^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂N(R^{C3})₂、-SC(=O)R^{C3}、-SC(=O)OR^{C3}、-SC(=O)SR^{C3}、-SC(=O)N(R^{C3})₂、-S(=O)₂R^{C3}、-S(=O)₂OR^{C3}或-S(=O)₂N(R^{C3})₂,其中R^{C3}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{C3}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R¹⁹是氢、或取代的或未取代的烷基;R¹⁸是取代的或未取代的烷基;并且t是2或3。

[0015] 在另一个方面,本文描述了一种式II化合物:



[0017] 或其药学上可接受的盐;其中:

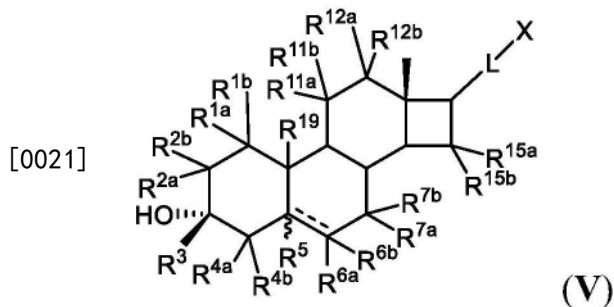
[0018]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团;R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)₂R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C

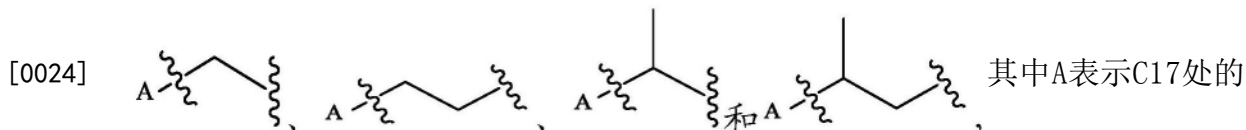
$(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$, 其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{19} 是氢、取代的或未取代的烷基; 并且 R^{18} 是取代的或未取代的烷基, 条件是当 R^5 是H时, 则 R^{18} 不是 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0020] 在一个方面, 本文描述了一种式V化合物:



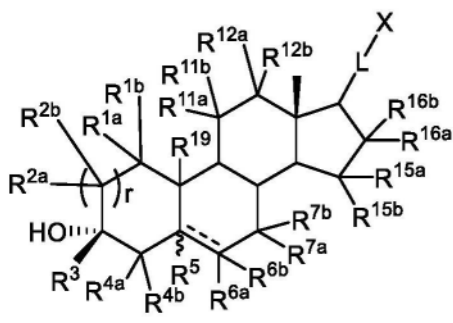
[0022] 或其药学上可接受的盐; 其中:

[0023] 表示单键或双键, 条件是如果存在双键, 则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在, 并且 R^5 不存在; L选自自由以下组成的组:



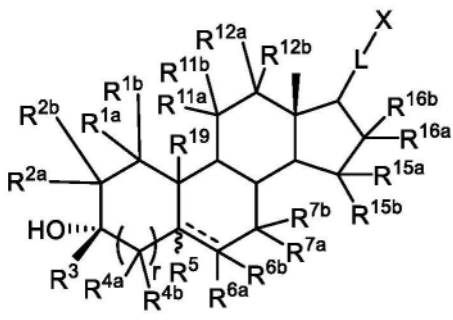
环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{6A} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环; R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{NR}^{A1})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=\text{O})$ 基团; R^{15a} 和 R^{15b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;并且 R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0025] 在一个方面,本文描述了一种式VIa或式VIb化合物:



(VIa)

[0026]

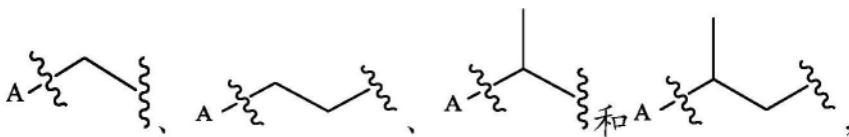


(VIb)

[0027] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0028]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自由以下组成的组:

[0029]

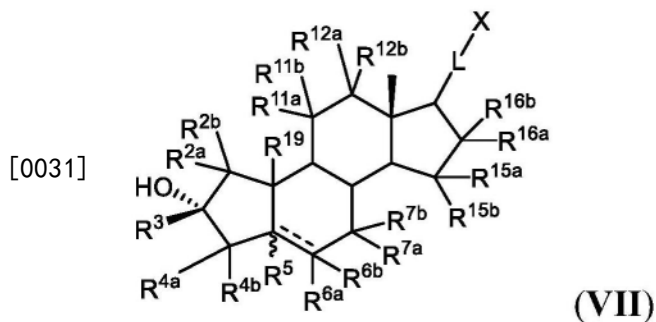


其中A表示C17处的

连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{6a}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳

基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{6A} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;各自 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{NR}^{A1})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{NR}^{A1})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=\text{O})$ 基团; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基;并且 r 是2或3。

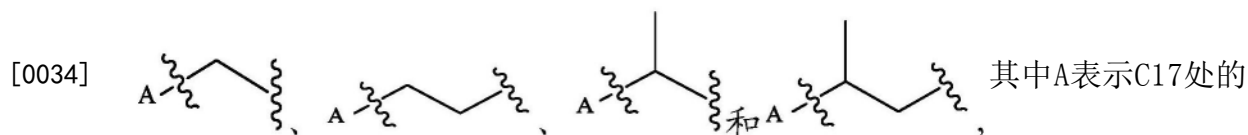
[0030] 在一个方面,本文描述了一种式VII化合物:



[0032] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0033]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在,

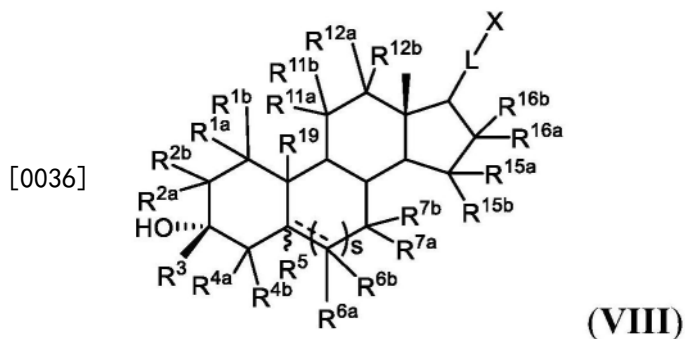
并且 R^5 不存在;L选自以下组成的组:



连接点;X是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$; R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基; R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基; R^5 是氢或甲基; R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环; R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取

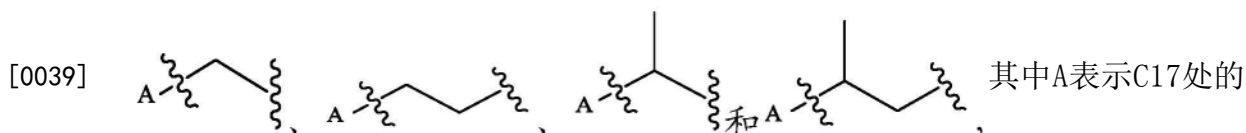
代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{C}3}$ 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 $\text{R}^{\text{C}3}$ 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；并且 R^{19} 是氢、取代的或未取代的烷基。

[0035] 在一个方面，本文描述了一种式VIII化合物：



[0037] 或其药学上可接受的盐；其中：

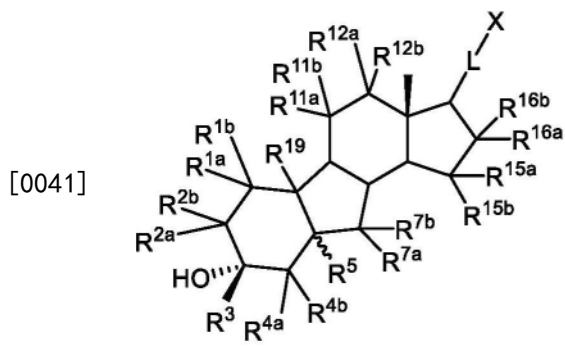
[0038]  表示单键或双键，条件是如果存在双键，则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在，并且 R^5 不存在；L选自自由以下组成的组：



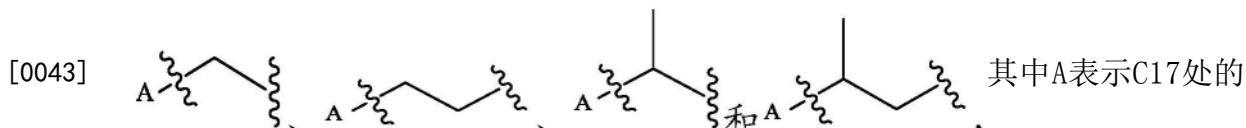
连接点；X是 $-\text{N}(\text{R}^{55a})(\text{R}^{55b})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{55b})\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{55a})$ ； R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}1})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}1})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}1}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}1})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 基团与居间原子一起形成取代的或未

取代的杂环;或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基; R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基; R^5 是氢或甲基; R^{6A} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{6A} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环; R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基;并且 s 是2。

[0040] 在另一个方面,本文描述了一种式IX化合物:



[0042] 或其药学上可接受的盐;其中:L选自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)

(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团;R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)₂R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})S(=O)₂R^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂OR^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂N(R^{C3})₂、-SC(=O)R^{C3}、-SC(=O)OR^{C3}、-SC(=O)SR^{C3}、-SC(=O)N(R^{C3})₂、-S(=O)₂R^{C3}、-S(=O)₂OR^{C3}或-S(=O)₂N(R^{C3})₂,其中R^{C3}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或

者两个R^{C3}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；R¹⁹是氢、或取代的或未取代的烷基；并且q是2。

[0049] 在一个方面，本文提供了本文所述的化合物（例如，式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物）的药学上可接受的盐。

[0050] 在一个方面，本文提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的化合物（例如，式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa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于所述药物组合物中。在某些实施方案中，本发明的化合物以治疗有效量提供。

[0051] 在一些实施方案中，治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法包括向所述受试者施用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相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用病症和/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相关病症是抑郁症。在一些实施方案中，所述CNS相关病症是产后抑郁症。在一些实施方案中，所述CNS相关病症是重度抑郁症。在一些实施方案中，所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在一些实施方案中，所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。

[0052] 在一些实施方案中，所述化合物选自由本文表1中鉴定的化合物组成的组。

[0053] 在某些实施方案中，如本文所述的本发明化合物充当GABA调节剂，例如以积极或消极的方式影响GABA_A受体。作为中枢神经系统（CNS）兴奋性的调节剂，如通过其调节GABA_A受体的能力所介导，预期此类化合物具有CNS活性。

[0054] 因此，在另一个方面，提供了治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。在某些实施方案中，CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用病症和/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相关病症是抑郁症。在某些实施方案中，所述CNS相关病症是产后抑郁症。在某些实施方案中，所述CNS相关病症是重度抑郁症。在某些实施方案中，所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在某些实施方案中，所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。在某些实施方案中，所述化合物经口、皮下、静脉内或肌肉内施用。在某些实施方案中，所述化合物经口施用。在某些实施方案中，所述化合物长期施用。在某些实施方案中，所述化合物连续施用，例如通过连续静脉内输注施用。

具体实施方式

[0055] 如本文总体上描述的，本发明提供了被设计为例如充当GABAA受体调节剂的化合物。在某些实施方案中，设想此类化合物可用作治疗CNS相关病症（例如，如本文所述的病症，例如抑郁症，如产后抑郁症或重度抑郁症）的治疗剂。

[0056] 定义

[0057] 化学定义

[0058] 具体官能团和化学术语的定义在下文更详细地描述。化学元素根据元素周期表, CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 内封面来鉴定, 并且具体官能团通常如其中所描述来定义。此外, 有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于 Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 以及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中。

[0059] 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效液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶; 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); 以及Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L. Eliel, 编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外涵盖呈基本上不含有其他异构体的单独异构体形式, 以及可替代地呈不同异构体的混合物形式的本文描述的化合物。

[0060] “立体异构体”: 还应该理解具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子空间排列不同的化合物被称为“异构体”。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。并非彼此的镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”, 并且为彼此的不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时, 例如其与四个不同的基团键合时, 可能存在一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征并且由Cahn和Prelog的R-定序规则和S-定序规则描述, 或通过分子围绕偏振光平面旋转的方式描述且指定为右旋或左旋(即, 分别为(+)异构体或(-)异构体)。手性化合物可以单独对映异构体形式或以其混合物形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0061] 如本文所用, 纯对映异构体化合物基本上不含化合物的其他对映异构体或立体异构体(即, 呈对映体过量)。换言之, 化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式, 并且因此呈“R”形式的对映体过量。术语“对映异构纯的”或“纯对映异构体”表示化合物包含多于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, 重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0062] 在本文提供的组合物中, 对映异构纯的化合物可与其他活性或非活性成分一起存在。例如, 包含对映异构纯的R-位置/中心/碳化合物的药物组合物可包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯的R-化合物。在某些实施方案中, 此类组合物中的对映异构纯的R-化合物可例如包含按化合物的总重量计, 至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如, 包含对映异构纯的S-化合物的药物组合物可包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯的S-化合物。在某些实施方案中, 此类组合物中的对映异构纯

的S-化合物可例如包含按化合物的总重量计,至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在某些实施方案中,活性成分可与少量赋形剂或载体一起配制或不与赋形剂或载体一起配制。

[0063] 术语“非对映异构纯的”表示化合物包含多于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%的单一非对映异构体。用于确定非对映异构体纯度和对映异构体纯度的方法在本领域是已知的。可通过任何能够定量地区分化合物及其非对映异构体的分析方法(诸如高效液相色谱法(HPLC))来确定非对映异构体纯度。

[0064] 冠词“一个/种(a/an)”在本文中可用于指代冠词的语法对象中的一个/种或多于一个/种(即,至少一个/种)。通过举例的方式,“类似物”意指一种类似物或多于一种类似物。

[0065] 当列出值的范围时,意图涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆烷基”意图涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅以及C₅₋₆烷基。

[0066] 以下术语意图具有与此下文呈现的含义,并且可用于理解本发明的描述和预期范围。

[0067] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”,在本文中也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁烷基(C₅)、叔戊基(C₅)以及正己基(C₆)。烷基的另外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外说明,否则烷基的每个实例独立地是任选取代的,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基,例如像1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代的(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在某些实施方案中,烷基是取代的C₁₋₁₀烷基。常见的烷基缩写包括Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

[0068] “亚烷基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团并且可被取代或未被取代的烷基。未取代的亚烷基包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。示例性的取代的亚烷基(例如被一个或多个烷基(甲基)取代)包括

但不限于取代的亚甲基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2-)$ 、取代的亚乙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)、取代的亚丙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$)等。当为特定亚烷基提供碳的范围或数目时,应理解所述范围或数目是指线性碳二价链中的碳的范围或数目。亚烷基可被一个或多个如本文所述的取代基取代或未取代。

[0069] “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)以及任选的一个或多个碳-碳三键(例如1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基(C_{2-20} 烯基)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。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)。所述一个或多个碳-碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。 C_{2-4} 烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_{2-6} 烯基的实例包括前面提到的 C_{2-4} 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另外说明,否则烯基的每个实例独立地是任选取代的,即,未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基,例如像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,烯基是未取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的 C_{2-10} 烯基。

[0070] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如1、2、3或4个碳-碳三键)以及任选的一个或多个碳-碳双键(例如1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基(C_{2-20} 炔基)。在某些实施方案中,炔基不含任何双键。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-碳三键可以是内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基的实例包括但不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。 C_{2-6} 炔基的实例包括前面提到的 C_{2-4} 炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的另外实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另外说明,否则炔基的每个实例独立地是任选取代的,即未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基,例如像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,炔基是未取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的 C_{2-10} 炔基。

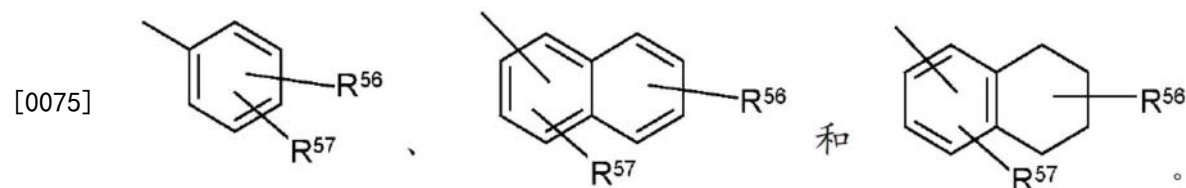
[0071] 如本文所用,术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其在母链内还包含1个或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷),其中所述一个或多个杂原子插入在母碳链内的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入在碳原子与母分子之间,即

在连接点之前。在某些实施方案中，杂烷基是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₁₀烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₉烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₈烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₇烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团（“杂C₁₋₆烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₅烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₄烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₃烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团（“杂C₁₋₂烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团（“杂C₁烷基”）。在一些实施方案中，杂烷基是具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团（“杂C₂₋₆烷基”）。除非另外说明，否则杂烷基的每个实例独立地是未取代的（“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，杂烷基是未取代的杂C₁₋₁₀烷基。在某些实施方案中，杂烷基是取代的杂C₁₋₁₀烷基。

[0072] “芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有在环状阵列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,在所述芳香族环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6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10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上文所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统,其中基团或连接点是在芳基环上,并且在此类情况下,碳原子的数目继续指示芳基环系统中的碳原子的数目。典型的芳基包括,但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯、蒽烯、醋菲烯、蒽、萹、苯、蒽、蒽、蒽、蒽、茚、并六苯、己芬、己二烯(hexalene)、不对称-引达省(as-indacene)、对称-引达省(s-indacene)、茛满、茛、萘、并八苯、辛芬、并环辛二烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、并环戊二烯、戊芬、茛、非那烯、菲、茛、七曜烯、茛、吡蒽、玉红省、苯并菲和三萘。特别地,芳基包括苯基、萘基、茛基和四氢萘基。除非另外说明,否则芳基的每个实例独立地是任选取代的,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,芳基是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0073] 在某些实施方案中,芳基被一个或多个选自卤基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、氰基、羟基、C₁-C₈烷氧基和氨基的基团取代。

[0074] 代表性的取代的芳基的实例包括以下



[0076] 其中R⁵⁶和R⁵⁷中的一者可以是氢,并且R⁵⁶和R⁵⁷中的至少一者中的每一个独立地选自C₁-C₈烷基、C₁-C₈卤代烷基、4-10元杂环基、烷基基、C₁-C₈烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳

基氨基、杂芳基氨基、 $\text{NR}^{58}\text{COR}^{59}$ 、 $\text{NR}^{58}\text{SOR}^{59}\text{NR}^{58}\text{SO}_2\text{R}^{59}$ 、 COO 烷基、 COO 芳基、 $\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 $\text{CONR}^{58}\text{OR}^{59}$ 、 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 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} 可连接以形成5至8个原子的环状环（饱和或不饱和的），任选地含有一个或多个选自 N 、 O 或 S 的杂原子。 R^{60} 和 R^{61} 独立地是氢、 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。

[0077] “稠合芳基”是指具有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环碳的芳基。

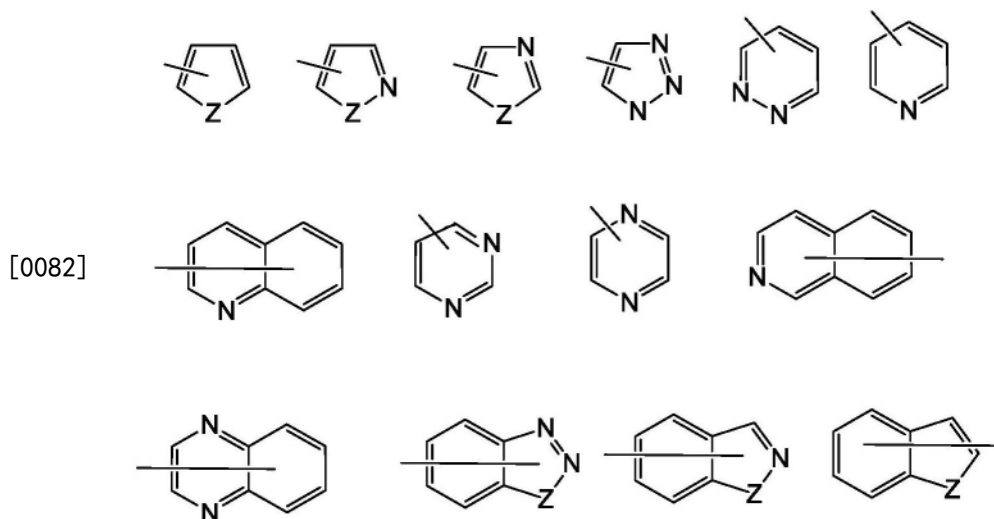
[0078] “杂芳基”是指5-10元单环或双环的 $4n+2$ 芳香族环系统（例如，具有在环阵列中共享的6或10个 π 电子），在所述芳香族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-10元杂芳基”）。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，连接点可以是碳或氮原子，只要化合价允许。杂芳基双环环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上文定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统，其中连接点是在杂芳基环上，并且在此类情况下，环成员的数目继续指示杂芳基环系统中的环成员的数目。“杂芳基”还包括其中如上文定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统，其中连接点是在芳基或杂芳基环上，并且在此类情况下，环成员的数目指示稠合的（芳基/杂芳基）环系统中的环成员的数目。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基（例如，吡啶基、喹啉基、咪唑基等）中，连接点可在任一环上，即携带杂原子的环（例如，2-吡啶基）或不含杂原子的环（例如，5-吡啶基）。

[0079] 在一些实施方案中，杂芳基是5-10元芳香族环系统，在所述芳香族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-10元杂芳基”）。在一些实施方案中，杂芳基是5-8元芳香族环系统，在所述芳香族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-8元杂芳基”）。在一些实施方案中，杂芳基是5-6元芳香族环系统，在所述芳香族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-6元杂芳基”）。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外说明，否则杂芳基的每个实例独立地是任选取代的，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，杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中，杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0080] 含有1个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有2个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于，咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基以及异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于，三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于，四唑基。含有1个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于，吡啶基。含有2个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于，哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有3或4个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于，三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于，氮杂**草基**、氧杂**草基**和硫杂**草基**。示例性5,6-双环杂芳基包括但不限于，吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、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、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基以及嘌呤基。示例性6,6-双环

杂芳基包括但不限于, 萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基以及喹唑啉基。

[0081] 代表性杂芳基的实例包括以下:



[0083] 其中每个Z选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S; 并且R⁶⁵独立地是氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀环烷基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0084] “碳环基”或“碳环”是指在非芳香族环系统中具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和零个杂原子的非芳香族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性C₃₋₆碳环基包括但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于,前面提到的C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚烷基(C₇)、双环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于,前面提到的C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烷基(C₁₀)等。如前述实施例说明,在某些实施方案中,碳环基是单环的(“单环碳环基”)或含有稠合、桥接或螺环系统,如双环系统(“双环碳环基”),并且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上文定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点是在碳环基环上,并且在此类情况下,碳的数目继续指示碳环系统中碳的数目。除非另外说明,否则碳环基的每个实例独立地是任选取代的,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,碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0085] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和的碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前面提到的

C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前面提到的C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外说明,否则环烷基的每个实例独立地是未取代的(“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,环烷基是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0086] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系统(如双环系统(“双环杂环基”)),并且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环系统,其中连接点是在碳环基或杂环基环上,或者其中如上文定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点是在杂环基环上,并且在此类情况下,环成员的数目继续指示杂环基环系统中环成员的数目。除非另外说明,否则杂环基的每个实例独立地是任选取代的,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,杂环基是未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0087] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0088] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于,氮丙啶基、环氧乙烷基和环硫乙烷基。含有1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、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于,二氧戊环基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。含有3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1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、二氢吡喃基和噻烷基(thianyl)。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于,哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于,三嗪烷基(triazinanyl)。含有1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1个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于,氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。稠合至C₆芳基环的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合至芳基环的示例性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。

[0089] “含氮杂环基”是指含有至少一个氮原子的4至7元非芳香族环状基团,例如但不限于吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪如N-甲基哌嗪。具体实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0090] 当用于描述化合物或化合物上存在的基团时,“杂”是指化合物或基团中的一个或多个碳原子已被氮、氧或硫杂原子取代。杂可应用于具有1至5个、并且特别是1至3个杂原子的上述任何烃基,如烷基,例如杂烷基;环烷基,例如杂环基;芳基,例如杂芳基;环烯基,例如环杂烯基等。

[0091] “酰基”是指基团 $-C(O)R^{20}$,其中 R^{20} 是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基,如本文所定义。“烷酰基”是酰基,其中 R^{20} 是除氢以外的基团。代表性的酰基包括但不限于甲酰基 $(-CHO)$ 、乙酰基 $(-C(=O)CH_3)$ 、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基 $(-C(=O)Ph)$ 、苄基羰基 $(-C(=O)CH_2Ph)$ 、 $-C(O)-C_1-C_8$ 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、 $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-C(O)-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 是0至4的整数。在某些实施方案中, R^{21} 是被卤基或羟基取代的 C_1-C_8 烷基;或 C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳基烷基,其中的每一个被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤基、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 羟烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。

[0092] “烷氧基”是指基团 $-OR^{29}$,其中 R^{29} 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。特定的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。特定的烷氧基是低级烷氧基,即具有介于1与6个之间的碳原子。另外特定的烷氧基具有介于1至4个之间的碳原子。

[0093] 在某些实施方案中, R^{29} 是具有1个或多个取代基,例如1至5个取代基、并且特别是1至3个取代基、特别是1个取代基的基团,选自由以下组成的组:氨基、取代的氨基、 C_6-C_{10} 芳基、芳氧基、羧基、氰基、 C_3-C_{10} 环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-和芳基-S(O)₂-。示例性“取代的烷氧基”包括但不限于 $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-O-(CH_2)_t(5-10$ 元杂芳基)、 $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 环烷基)和 $-O-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环基),其中 t 是0至4的整数,并且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基本身可被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤基、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 羟烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。特定的示例性“取代的烷氧基”是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-OCH_2CH_2OH$ 和 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 。

[0094] “氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0095] “氧代基”是指 $-C(=O)-$ 。

[0096] “取代的氨基”是指式 $-N(R^{38})_2$ 的氨基,其中 R^{38} 是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或氨基保护基团,其中 R^{38} 中的

至少一者不是氢。在某些实施方案中,每个 R^{38} 独立地选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 烯基、 C_3-C_8 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基或 C_3-C_{10} 环烷基;或被卤基或羟基取代的 C_1-C_8 烷基;被卤基或羟基取代的 C_3-C_8 烯基;被卤基或羟基取代的 C_3-C_8 炔基;或 $-(CH_2)_t$ (C_6-C_{10} 芳基)、 $-(CH_2)_t$ (5-10元杂芳基)、 $-(CH_2)_t$ (C_3-C_{10} 环烷基)或 $-(CH_2)_t$ (4-10元杂环基),其中 t 是介于0与8之间的整数,其中的每一个被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤基、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} 基团连接形成亚烷基。

[0097] 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 是0至4的整数,例如1或2,每个 R^{39} 独立地表示H或 C_1-C_8 烷基;并且存在的任何烷基本身可被卤基、取代的或未取代的氨基或羟基取代;并且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基本身可被未取代的 C_1-C_4 烷基、卤基、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 羟烷基或未取代的 C_1-C_4 卤代烷氧基或羟基取代。为避免疑问,术语“取代的氨基”包括如下文定义的基团烷基氨基、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。取代的氨基涵盖单取代的氨基和二取代的氨基。

[0098] “羧基”是指基团 $-C(O)OH$ 。

[0099] “氰基”是指基团 $-CN$ 。

[0100] “卤基”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤基是氟或氯。

[0101] “卤代烷基”是指其中烷基被一个或多个卤素取代的烷基。典型的卤代烷基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。

[0102] “羟基”是指基团 $-OH$ 。

[0103] “硝基”是指基团 $-NO_2$ 。

[0104] “硫代酮基”是指基团 $=S$ 。

[0105] 如本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基、或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。一般来说,术语“取代的”,无论之前有无术语“任选地”,都意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基置换,所述可允许的取代基例如是取代后产生稳定的化合物的取代基,所述稳定的化合物例如是不会自发地如通过重排、环化、消除或其他反应而进行转化的化合物。除非另外说明,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,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,所述取代基在每个位置处是相同或不同的。术语“取代的”预期包括用有机化合物的所有可允许的取代基、本文所述的产生稳定化合物的形成的任何取代基取代。本发明预期任何和所有此类组合以便达成稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子(如氮)可具有氢取代基和/或如本文所述的满足杂原子的化合价并且产生稳定部分的形成的任何合适的取代基。

[0106] 示例性碳原子取代基包括但不限于卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、-

ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、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;或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代;

[0107] R^{aa}的每个实例独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{aa}基团连接形成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;

[0108] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团连接形成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;

[0109] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团连接形成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;

[0110] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)₂R^{ee}、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、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^{sg}基团取代,或者两个偕R^{dd}取代基可连接形成=O或=S;

[0111] R^{ee}的每个实例独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、

C₆₋₁₀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;

[0112] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或者两个R^{ff}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;并且

[0113] R^{gg}的每个实例独立地是卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或者两个偕R^{gg}取代基可连接形成=O或=S;其中X⁻是抗衡离子。

[0114] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与一个阳离子季氨基缔合以便维持电中性的一种带负电的基团。示例性抗衡离子包括卤化物离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、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),以及羧酸根离子(例如,乙酸根(acetate)、乙酸钠(ethanoate)、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0115] 这些和其他示例性取代基在具体实施方式和权利要求书中更详细地描述。本发明不意图以任何方式受限于以上示例性取代基列表。

[0116] 其他定义

[0117] 如本文所用,术语“调节”是指GABA_A受体功能的抑制或增强。“调节剂”(例如,调节剂化合物)可以是例如GABA_A受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0118] “药学上可接受的”意指由联邦或州政府的监管机构或除美国以外国家的相应机构批准或可批准的或在美国药典或其他普遍认可的药典中列出的用于在动物体内、并且更特别地在人体内使用。

[0119] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受并且具有母体化合物的所需药理活性的盐。特别地,此类盐是无毒的,可以是无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体地,此类盐包括:(1)与无机酸形成的酸加成盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸如乙酸、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-羟乙基磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基苯甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；或(2)母体化合物中存在的酸性质子被金属离子置换时形成的盐，所述金属离子例如，碱金属离子、碱土金属离子或铝离子；或与有机碱的配位体，所述有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等。盐还包括，仅作为举例，钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；并且当化合物含有碱性官能团时，无毒有机或无机酸的盐，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抗衡离子。此类阳离子通过钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等例示。参见例如，Berge等人，J.Pharm.Sci. (1977) 66 (1) :1-79。

[0120] 术语“前药”意图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。用于制备前药的一种方法是设计选定部分，所述部分在生理条件下在靶向体内作用部位水解或裂解，以显露所需的分子，所述分子然后产生其治疗效果。在某些实施方案中，前药通过受试者的酶活性进行转化。

[0121] 在一个替代实施方案中，本发明提供了式(I)化合物的前药，其中所述前药包含在C3羟基上的可裂解部分，如式(I)中所描绘。

[0122] “互变异构体”是指具有可互换形式的特定化合物结构并且在氢原子和电子移位方面变化的化合物。因此，通过 π 电子和原子(通常是H)的移动，两种结构可处于平衡状态。例如，烯醇类和酮类是互变异构体，因为它们可通过用酸抑或碱处理进行快速地相互转换。互变异构的另一个实例是苯基硝基甲烷的aci-和硝基-形式，它们同样是通过用酸或碱处理形成的。互变异构形式可与获得目标化合物的最优化学反应性和生物活性相关。

[0123] 考虑向其施用的“受试者”包括但不限于人(即，任何年龄组的男性或女性，例如儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，青年成人、中年成人或老年成人))和/或非人动物，例如哺乳动物，如灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗等。在某些实施方案中，受试者是人(“人受试者”)。在某些实施方案中，受试者是非人动物。

[0124] 在某些实施方案中，存在于氧原子上的取代基是氧保护基团(也称为羟基保护基团)。氧保护基团包括但不限于， $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。氧保护基团是本领域中众所周知的并且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的那些氧保护基团，所述参考文献以引用的方式并入本文。

[0125] 示例性氧保护基团包括但不限于，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)、甲磺酸根(methanesulfonate)(甲磺酸根(mesylate))和甲苯磺酸根(Ts)。

[0126] 在某些实施方案中，硫原子上存在的取代基是硫保护基团(也称为硫醇保护基

团)。硫保护基团包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基团是本领域中众所周知的并且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的那些硫保护基团, 所述参考文献以引用的方式并入本文。

[0127] 在某些实施方案中, 存在于氮原子上的取代基是氨基保护基团(在本文中也称为氮保护基团)。氨基保护基团包括但不限于, $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代, 并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氨基保护基团是本领域中众所周知的并且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中的那些氨基保护基团, 所述参考文献以引用的方式并入本文。

[0128] 示例性氨基保护基团包括但不限于, 酰胺基团(例如, $-C(=O)R^{aa}$), 其包括但不限于甲酰胺和乙酰胺; 氨基甲酸酯基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$), 其包括但不限于, 9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、氨基甲酸叔丁酯(BOC)和氨基甲酸苄酯(Cbz); 磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$), 其包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、甲磺酰胺(Ms)和N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)。

[0129] 疾病、病症和疾患在本文中可互换地使用。

[0130] 如本文所用, 并且除非另外说明, 否则术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”考虑在受试者患有所指明的疾病、病症或疾患时发生的行为, 所述行为降低所述疾病、病症或疾患的严重性, 或延迟或减缓所述疾病、病症或疾患的进展(“治疗性治疗”), 并且还考虑在受试者开始患有所指明的疾病、病症或疾患之前发生的行为。

[0131] 一般来说, 化合物的“有效量”是指足以引发所需生物学响应例如以治疗CNS相关病症、足以诱导麻醉或镇静的量。如本领域的普通技术人员将会理解, 本发明的化合物的有效量可取决于以下这类因素而变化, 如所需的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、施用方式、以及受试者的年龄、体重、健康和状况。

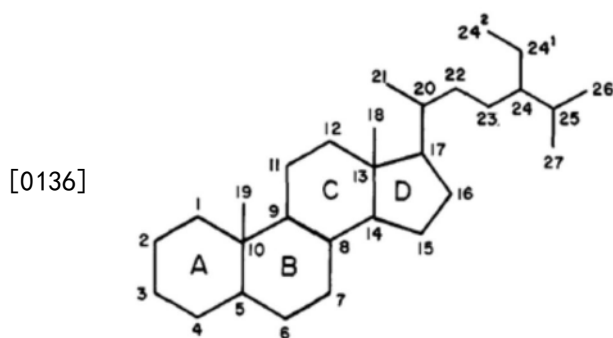
[0132] 如本文所用, 并且除非另外说明, 否则化合物的“治疗有效量”是足以在疾病、病症或疾患的治疗中提供治疗益处或延迟或最小化与所述疾病、病症或疾患相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指在疾病、病症或疾患的治疗中提供治疗性益处的单独地或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或疾患的症状或起因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0133] 在替代实施方案中, 本发明考虑在受试者开始患有特定疾病、病症或疾患之前施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物作为预防剂。如本文所用, 并且除非另外说明, 否则化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、病症或疾患、或与所述疾病、病症或疾患相关的一种或多种症状、或预防其复发的量。化合物的预防有效量意指在疾病、病症或疾患的预防中提供预防性益处的单独地或与其他剂组合的治疗剂的量。术

语“预防有效量”可涵盖改进总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

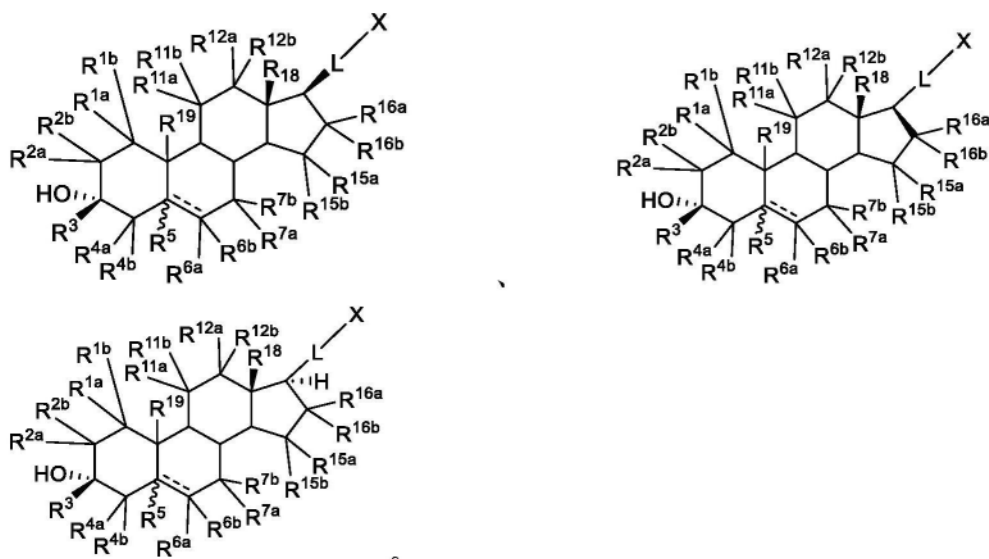
[0134] 化合物

[0135] 应当理解,本文所述的式可指特定碳原子,如C17、C3、C19等。这些参考是基于根据工业中已知和使用的类固醇命名法的碳原子的位置,如下所示:

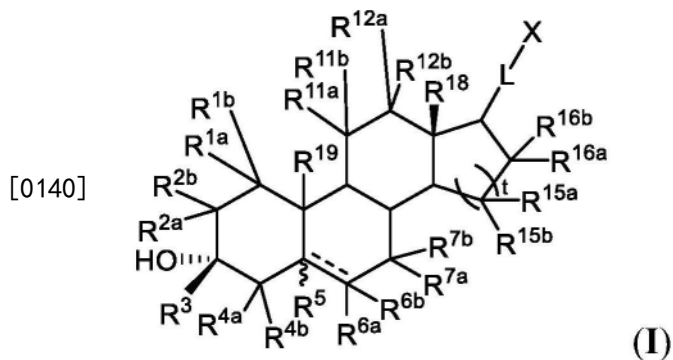


[0137] 例如,C17是指位置17的碳,并且C3是指位置3的碳。

[0138] 应理解,C17处的立体化学可用以下任一种但等效的方式描述:

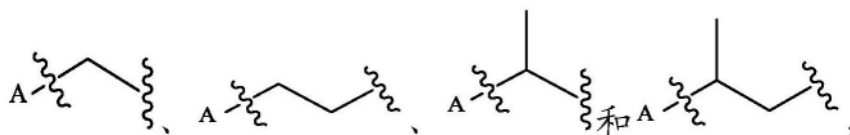


[0139] 在一个方面,本文描述了一种式I化合物:



[0141] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0142]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自自由以下组成的组:

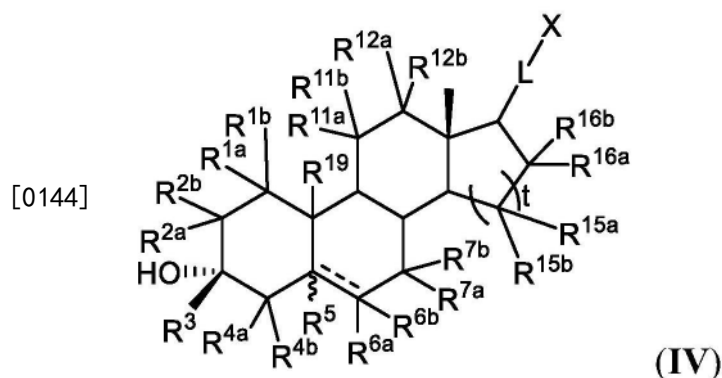


其中A表示C17处的连接点；X

是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 或 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ ； R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基； R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基； R^5 是氢或甲基； R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团，或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环； R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$ ，其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环； R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基；或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团； R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取

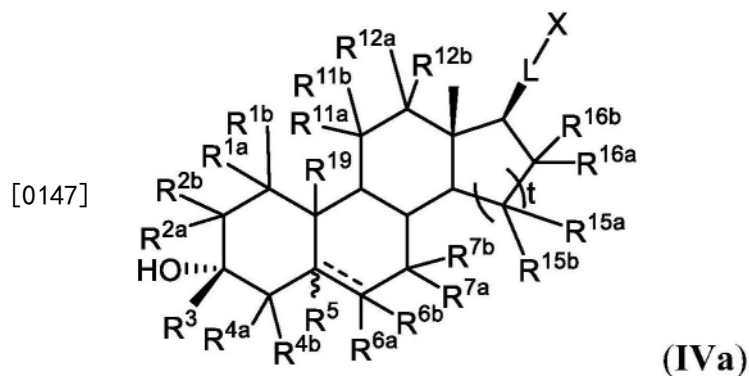
代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{C}3}$ 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 $\text{R}^{\text{C}3}$ 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环； R^{18} 是取代的或未取代的烷基；并且 R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基； t 是2或3。

[0143] 在另一个方面，本文描述了一种式IV化合物：



[0145] 或其药学上可接受的盐。

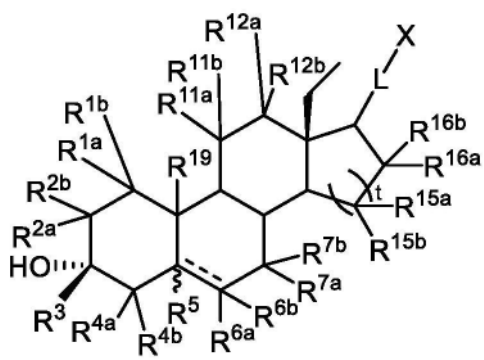
[0146] 在另一个方面，本文描述了一种式IVa化合物：



[0148] 或其药学上可接受的盐。

[0149] 在另一个方面，本文描述了一种式IVb化合物：

[0150]

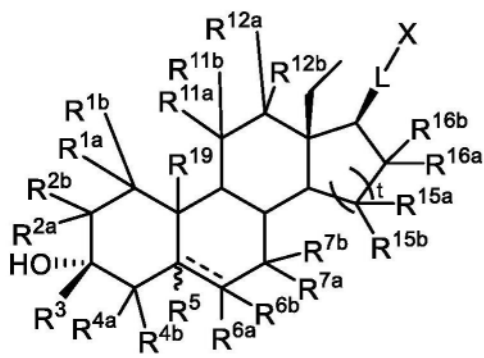


(IVb)

[0151] 或其药学上可接受的盐。

[0152] 在另一个方面,本文描述了一种式IVc化合物:

[0153]

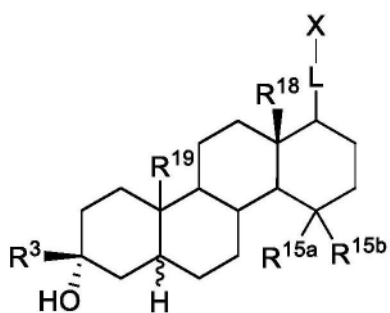


(IVc)

[0154] 或其药学上可接受的盐。

[0155] 在另一个方面,本文描述了一种式IVd化合物:

[0156]

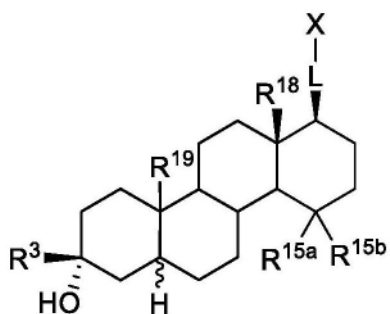


(IVd)

[0157] 或其药学上可接受的盐。

[0158] 在另一个方面,本文描述了一种式IVe化合物:

[0159]

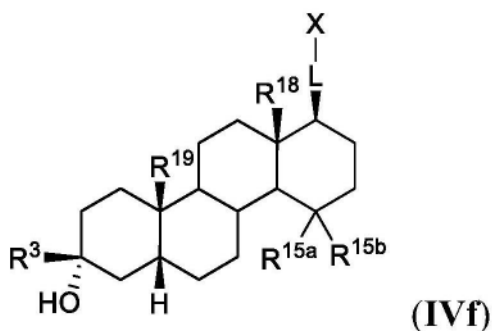


(IVe)

[0160] 或其药学上可接受的盐。

[0161] 在另一个方面,本文描述了一种式IVf化合物:

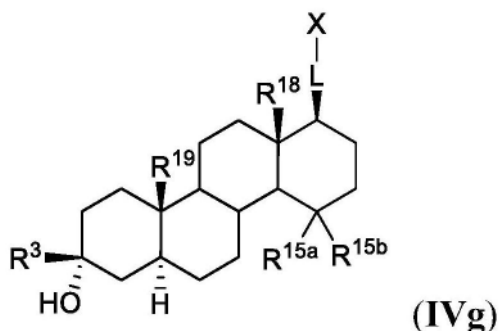
[0162]



[0163] 或其药学上可接受的盐。

[0164] 在另一个方面,本文描述了一种式IVg化合物:

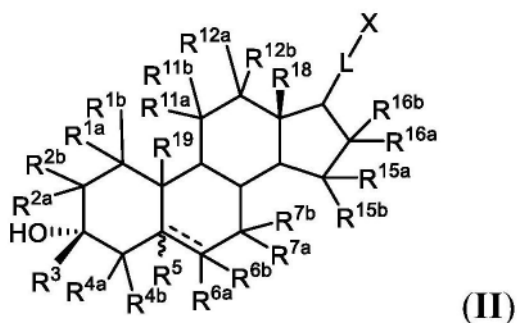
[0165]



[0166] 或其药学上可接受的盐。

[0167] 在另一个方面,本文描述了一种式II化合物:

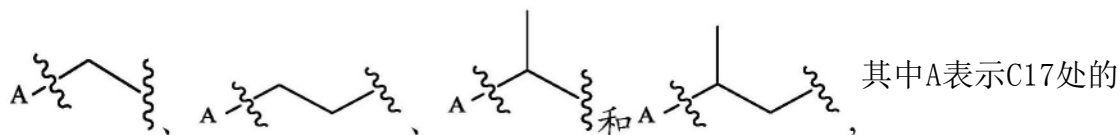
[0168]



[0169] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0170] 表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自由以下组成的组:

[0171]

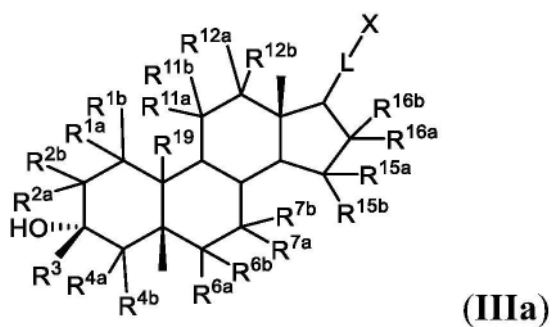


连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)

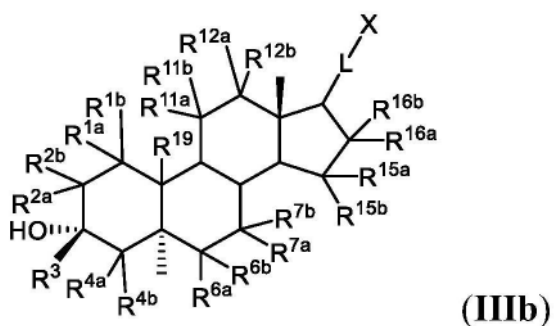
R^{A1} 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基; R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基; R^5 是氢或甲基; R^{GA} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{GA} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环; R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)SR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 、 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2R^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=O)$ 基团; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{19} 是氢、或取代的或未取代的

烷基;并且 R^{18} 是取代的或未取代的烷基,条件是当 R^5 是H时,则 R^{18} 不是 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0172] 在一些实施方案中,所述化合物是式IIIa或式IIIb化合物:

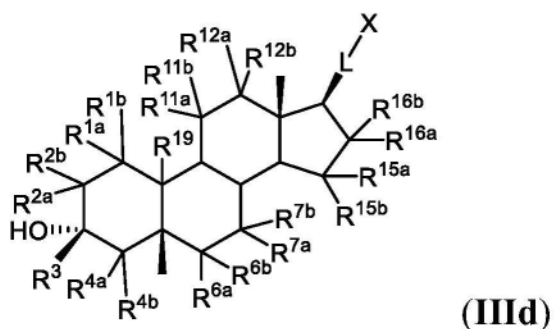


[0173]

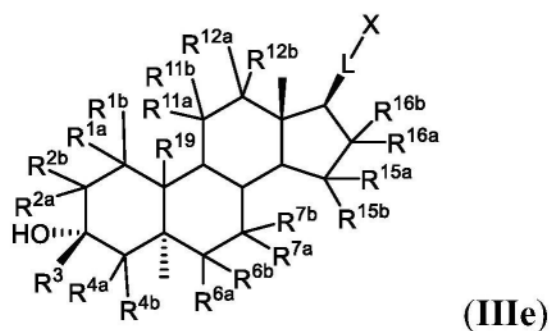


[0174] 或其药学上可接受的盐。

[0175] 在一些实施方案中,所述化合物是式IIIId或式IIIe化合物:

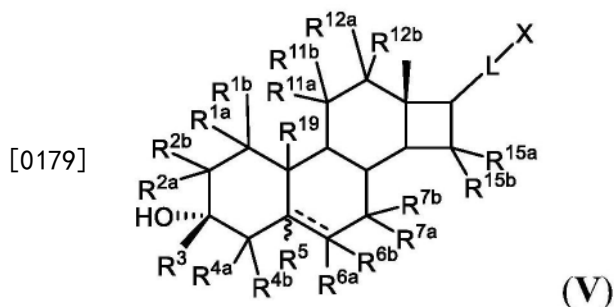


[0176]



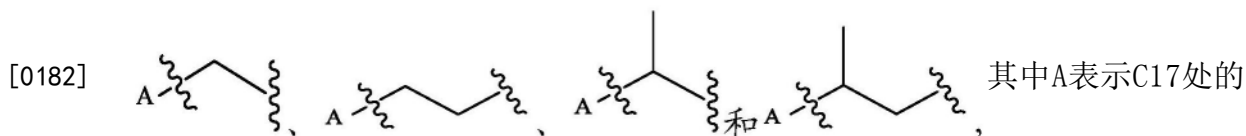
[0177] 或其药学上可接受的盐。

[0178] 在一个方面,本文描述了一种式V化合物:



[0180] 或其药学上可接受的盐;其中:

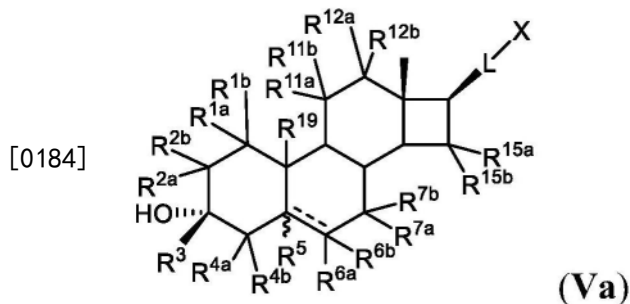
[0181]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=

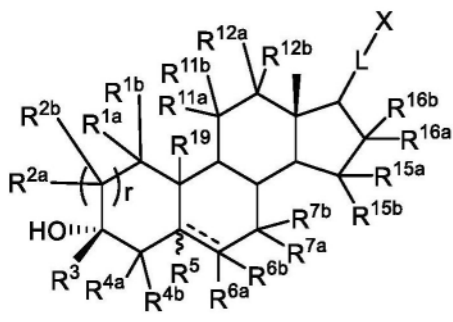
$O)_2R^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$ 、 $-SC(=O)R^{A1}$ 、 $-SC(=O)OR^{A1}$ 、 $-SC(=O)SR^{A1}$ 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基; 或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基($=O$)基团; R^{15a} 和 R^{15b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$, 其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团, 或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; 并且 R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0183] 在一些实施方案中, 所述化合物是式Va化合物:



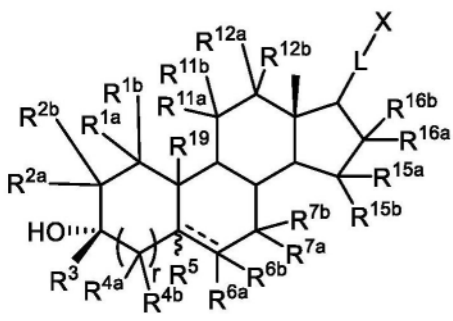
[0185] 或其药学上可接受的盐。

[0186] 在一个方面, 本文描述了一种式VIa或式VIb化合物:



(VIa)

[0187]

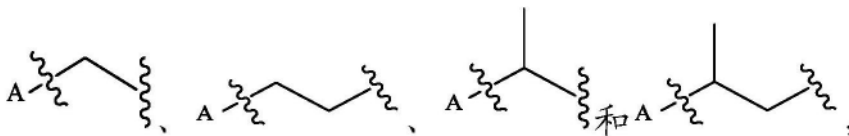


(VIb)

[0188] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0189]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自自由以下组成的组:

[0190]

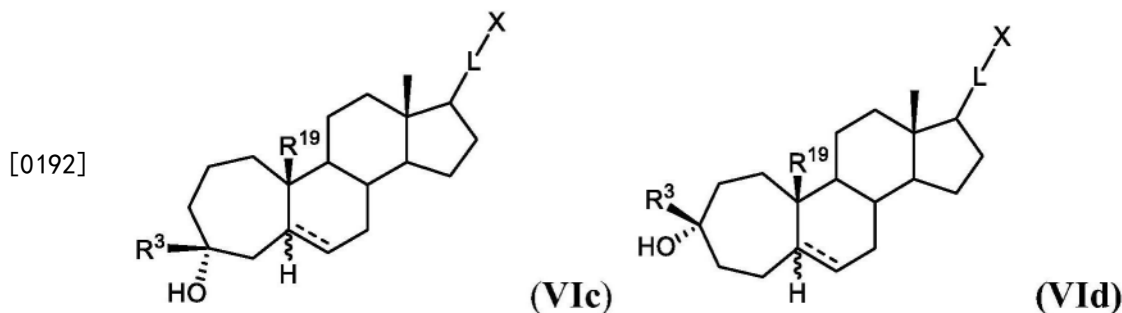


其中A表示C17处的

连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{6a}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳

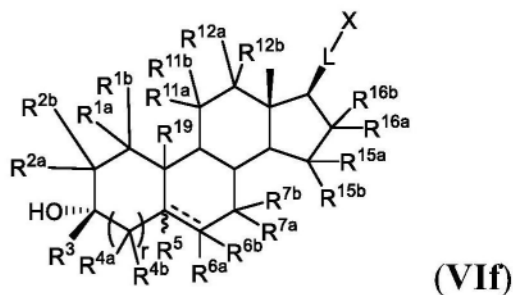
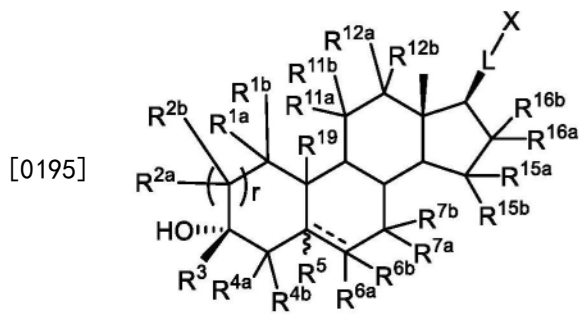
基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{6A} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环; R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{NR}^{A1})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{C}(=\text{NR}^{A1})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{A1})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{A1}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{A1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{A1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{A1}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{6a} 和 R^{6b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接形成氧代基 $(=\text{O})$ 基团; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{C}(=\text{NR}^{C3})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{C3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{C3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{C3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{C3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{C3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基;并且 r 是2或3。

[0191] 在一些实施方案中,所述化合物是式VIc或式VIId化合物:



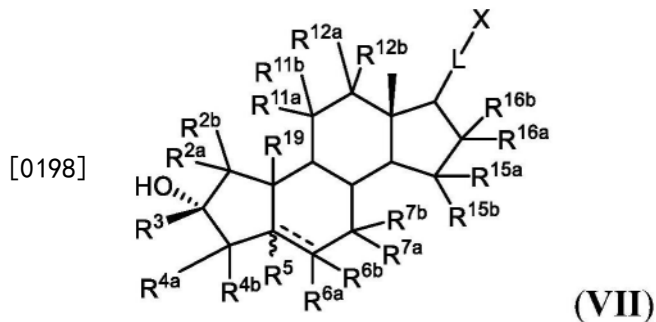
[0193] 或其药学上可接受的盐。

[0194] 在一些实施方案中,所述化合物是式VIe或式VIIf化合物:



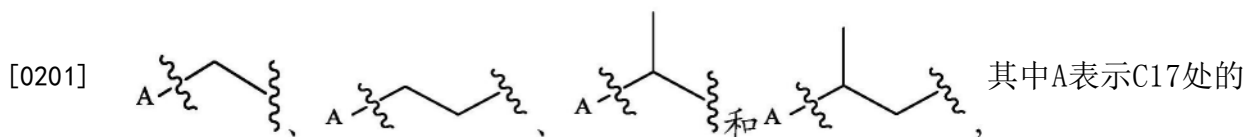
[0196] 或其药学上可接受的盐。

[0197] 在一个方面,本文描述了一种式VII化合物:



[0199] 或其药学上可接受的盐;其中:

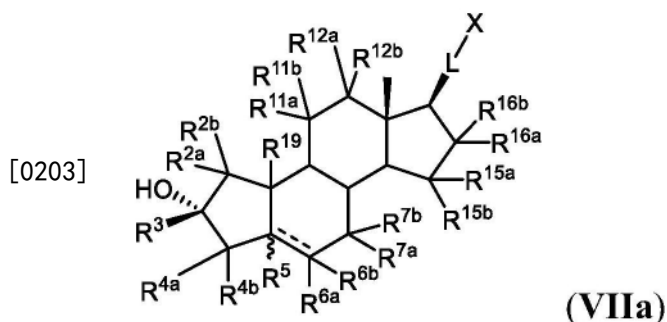
[0200]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{6a}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的

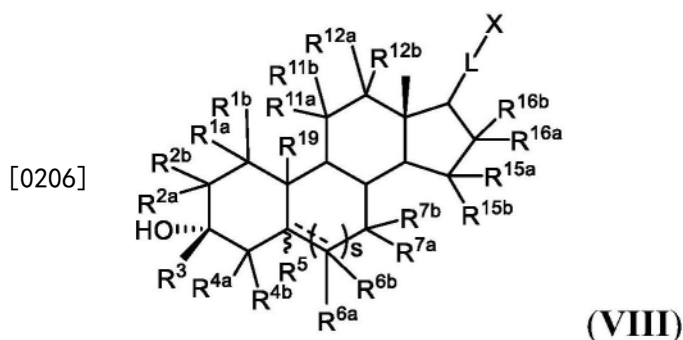
C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团;R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)₂R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})S(=O)₂R^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂OR^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂N(R^{C3})₂、-SC(=O)R^{C3}、-SC(=O)OR^{C3}、-SC(=O)SR^{C3}、-SC(=O)N(R^{C3})₂、-S(=O)₂R^{C3}、-S(=O)₂OR^{C3}或-S(=O)₂N(R^{C3})₂,其中R^{C3}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{C3}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;并且R¹⁹是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0202] 在一些实施方案中,所述化合物是式VIIa化合物:



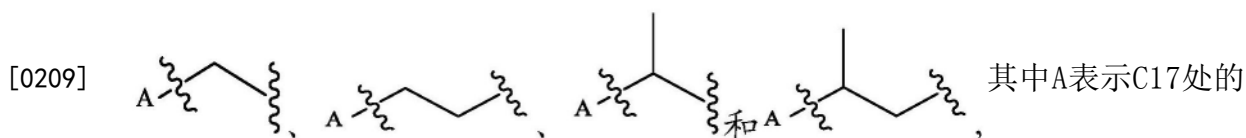
[0204] 或其药学上可接受的盐。

[0205] 在一个方面,本文描述了一种式VIII化合物:



[0207] 或其药学上可接受的盐;其中:

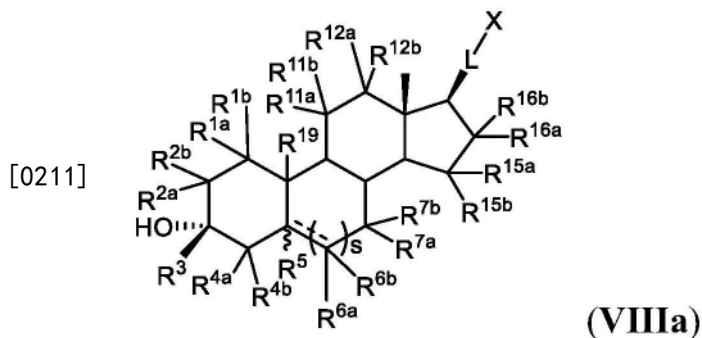
[0208]  表示单键或双键,条件是如果存在双键,则R^{6a}或R^{6b}中的一者不存在,并且R⁵不存在;L选自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C

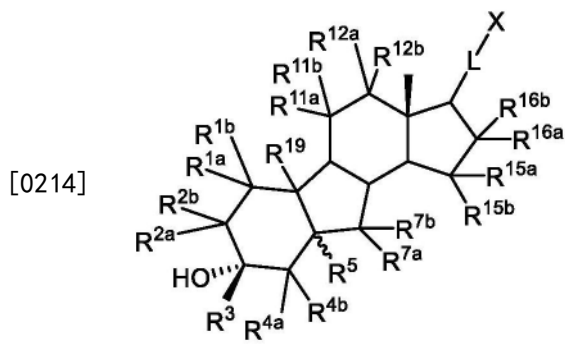
(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂，其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基；或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团；R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{C3}、-N(R^{C3})₂、-SR^{C3}、-C(=O)R^{C3}、-C(=O)OR^{C3}、-C(=O)SR^{C3}、-C(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)R^{C3}、-OC(=O)OR^{C3}、-OC(=O)N(R^{C3})₂、-OC(=O)SR^{C3}、-OS(=O)₂R^{C3}、-OS(=O)₂OR^{C3}、-OS(=O)₂N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}、-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})₂、-N(R^{C3})S(=O)₂R^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂OR^{C3}、-N(R^{C3})S(=O)₂N(R^{C3})₂、-SC(=O)R^{C3}、-SC(=O)OR^{C3}、-SC(=O)SR^{C3}、-SC(=O)N(R^{C3})₂、-S(=O)₂R^{C3}、-S(=O)₂OR^{C3}或-S(=O)₂N(R^{C3})₂，其中R^{C3}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个R^{C3}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环；R¹⁹是氢、或取代的或未取代的烷基；并且s是2。

[0210] 在一些实施方案中，所述化合物是式VIIIa化合物：

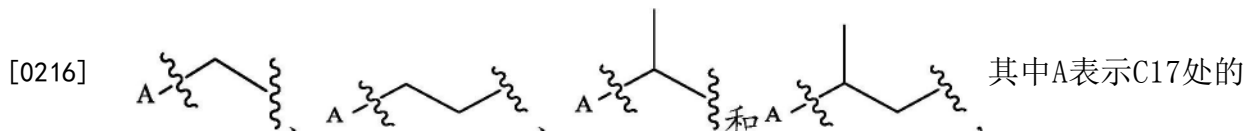


[0212] 或其药学上可接受的盐。

[0213] 在另一个方面，本文描述了一种式IX化合物：



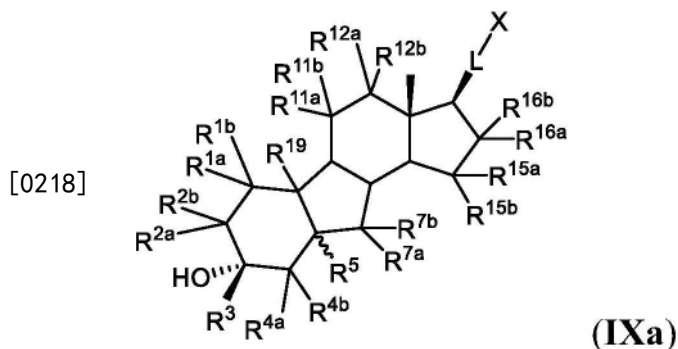
[0215] 或其药学上可接受的盐;其中:L选自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)

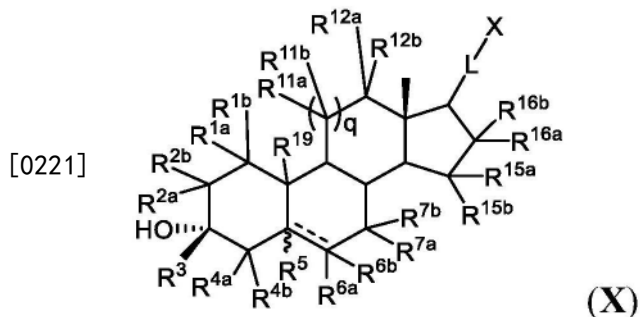
SR^{A1} 、 $-SC(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{A1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{A1}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$,其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{A1} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环; R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的每一个独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})_2$ 、 $-SR^{C3}$ 、 $-C(=O)R^{C3}$ 、 $-C(=O)OR^{C3}$ 、 $-C(=O)SR^{C3}$ 、 $-C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)R^{C3}$ 、 $-OC(=O)OR^{C3}$ 、 $-OC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$ 、 $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$ 、 $-SC(=O)R^{C3}$ 、 $-SC(=O)OR^{C3}$ 、 $-SC(=O)SR^{C3}$ 、 $-SC(=O)N(R^{C3})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{C3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{C3}$ 或 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$,其中 R^{C3} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个 R^{C3} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;并且 R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0217] 在一些实施方案中,所述化合物是式IXa化合物:



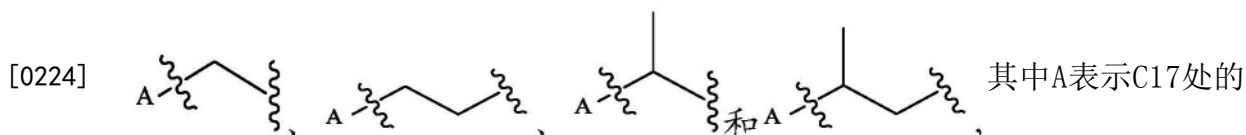
[0219] 或其药学上可接受的盐。

[0220] 在一个方面,本文描述了一种式X化合物:



[0222] 或其药学上可接受的盐;其中:

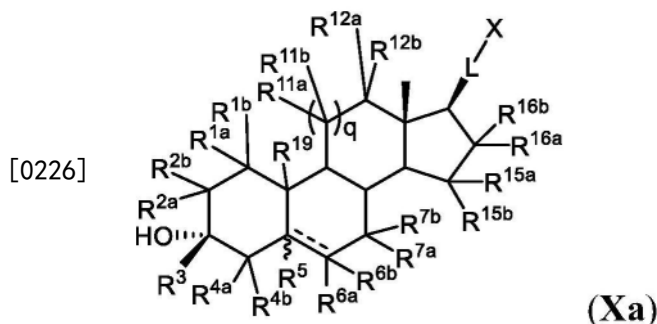
[0223] 表示单键或双键,条件是如果存在双键,则 R^{6a} 或 R^{6b} 中的一者不存在,并且 R^5 不存在;L选自由以下组成的组:



连接点;X是-N(R^{55a})(R^{55b})或-N(R^{55b})C(O)(R^{55a});R^{55a}和R^{55b}各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;或者R^{55a}和R^{55b}可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基;R³是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基;R⁵是氢或甲基;R^{GA}的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、取代的或未取代的C₃₋₆碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个R^{GA}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环基或杂芳基环;R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-SR^{A1}、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}、-C(=O)SR^{A1}、-C(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)R^{A1}、-OC(=O)OR^{A1}、-OC(=O)N(R^{A1})₂、-OC(=O)SR^{A1}、-OS(=O)₂R^{A1}、-OS(=O)₂OR^{A1}、-OS(=O)₂N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}、-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})₂、-N(R^{A1})S(=O)₂R^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂OR^{A1}、-N(R^{A1})S(=O)₂N(R^{A1})₂、-SC(=O)R^{A1}、-SC(=O)OR^{A1}、-SC(=O)SR^{A1}、-SC(=O)N(R^{A1})₂、-S(=O)₂R^{A1}、-S(=O)₂OR^{A1}或-S(=O)₂N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团,或者两个R^{A1}基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;R^{6a}和R^{6b}中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OH、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基;或者R^{6a}和R^{6b}连接形成氧代基(=O)基团;R^{15a}、R^{15b}、R^{16a}和R^{16b}中的每一个独立地是氢、卤素、-CN、-NO₂、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取

代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{C}(=\text{NR}^{\text{C}3})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{C}3}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{C}3}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}3})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{C}3}$ 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、当与氧连接时的氧保护基团、当与氮连接时的氮保护基团、当与硫连接时的硫保护基团，或者两个 $\text{R}^{\text{C}3}$ 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环； R^{19} 是氢、或取代的或未取代的烷基；并且 q 是2。

[0225] 在一些实施方案中，所述化合物是式Xa化合物：



[0227] 或其药学上可接受的盐。

[0228] 基团 R^{55a} 和 R^{55b}

[0229] 在一些实施方案中， R^{55a} 是氢或甲基，并且 R^{55b} 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基。

[0230] 在一些实施方案中， R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基。

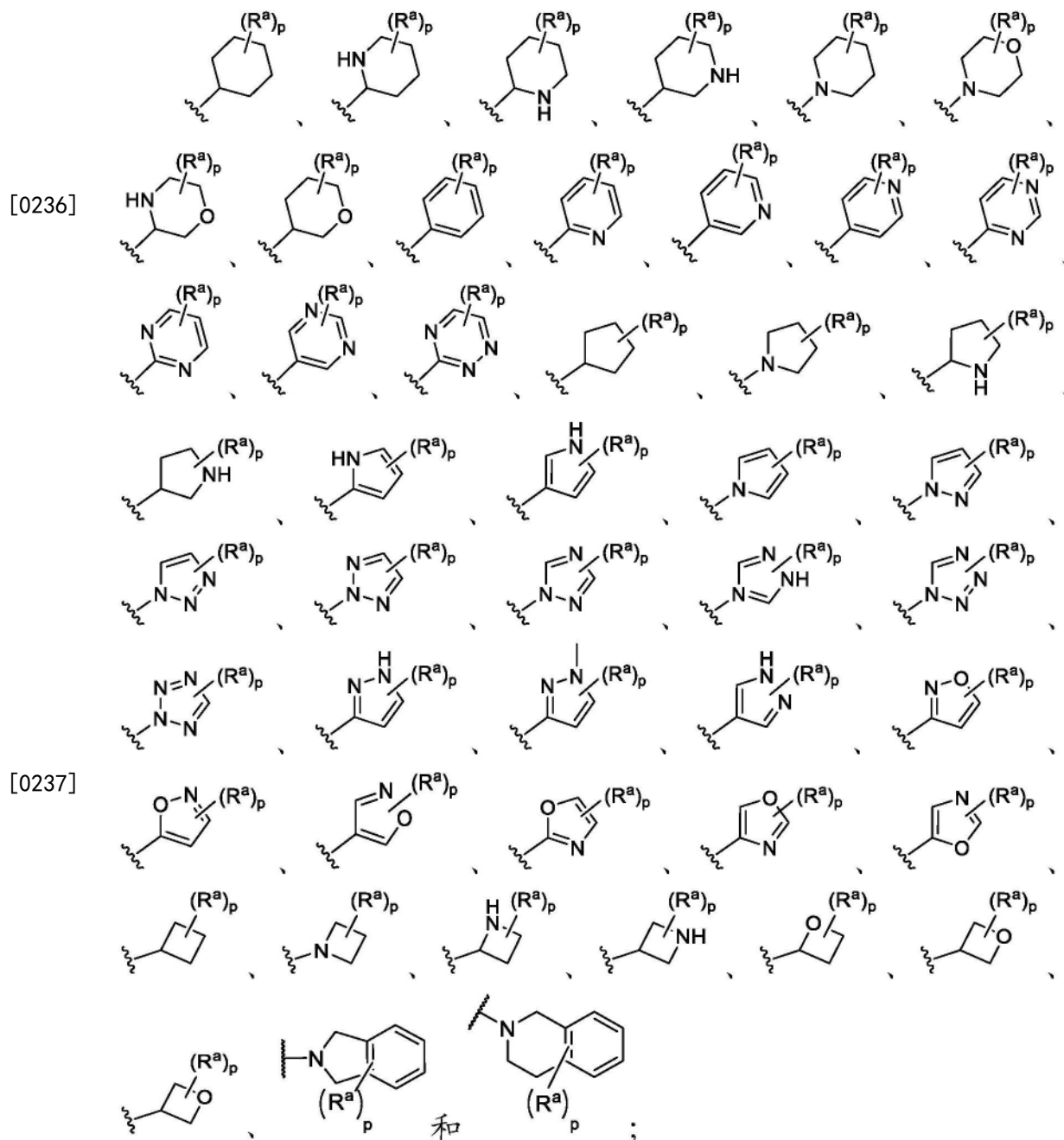
[0231] 在一些实施方案中， R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{A}1}$ ， $\text{R}^{\text{A}1}$ 是取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或取代的或未取代的烷基；或者 R^{55a} 和 R^{55b} 可与居间原子连接在一起形成取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基。

[0232] 在一些实施方案中， R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是氢、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基。

[0233] 在一些实施方案中， R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地是取代的碳环基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基，其中各自进一步被取代的碳环基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基取代。

[0234] 在一些实施方案中，至少 R^{55a} 或 R^{55b} 不是氢。

[0235] 在一些实施方案中， R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、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、



[0238] 其中：

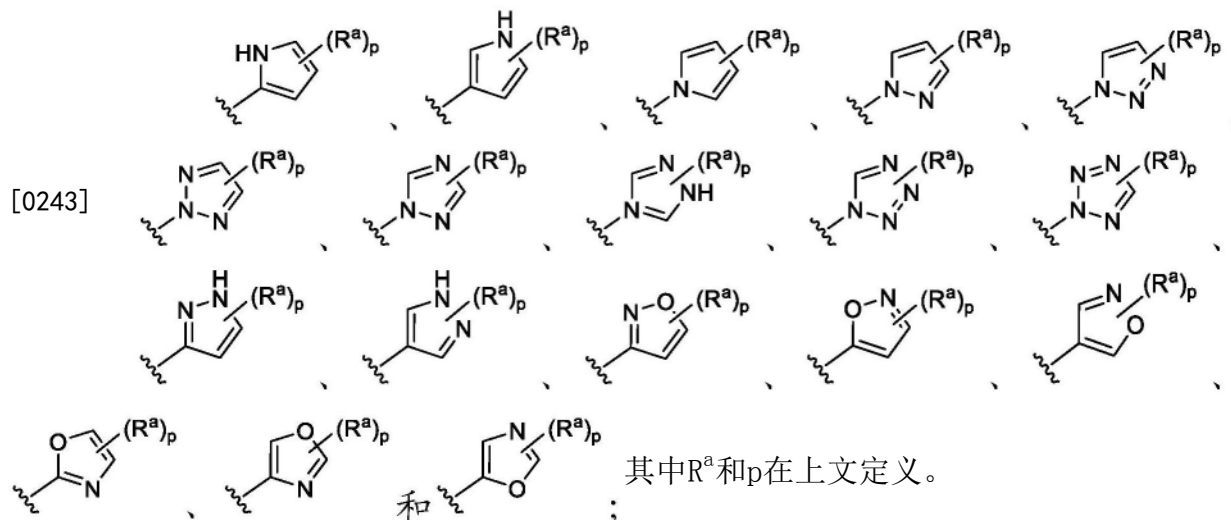
[0239] R^a 的每个实例独立地是氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{D4})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{D4}$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代的或未取代的5至10元杂芳基；或者两个偕 R^a 取代基连接形成氧代基(=O)基团；

[0240] R^{D4} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-6} 碳环基、取代的或未取代的3至6元杂环基、取代的或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代的或未取代的5至10元杂芳基、当与氧连接时的氧

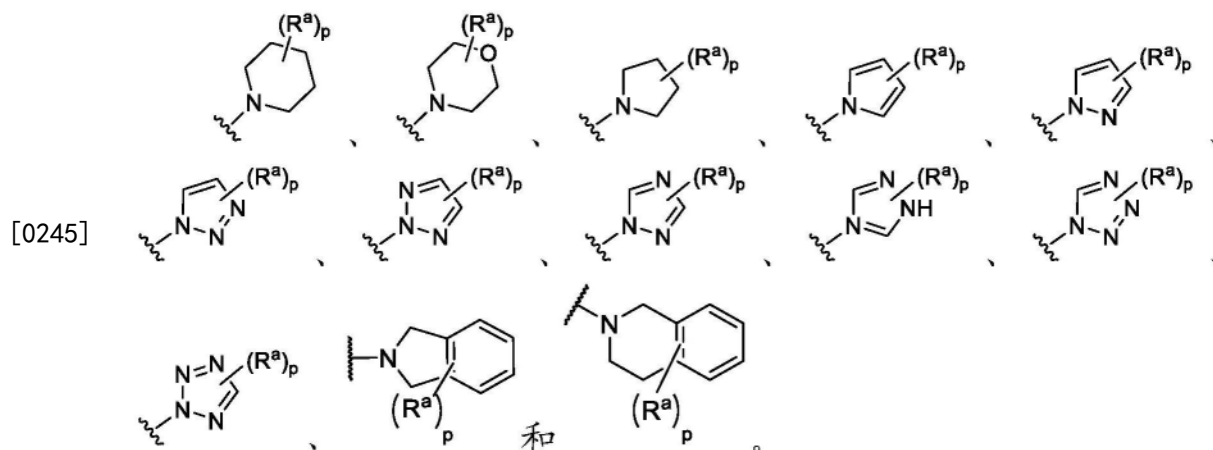
保护基团、当与氮连接时的氮保护基团,或者两个 R^{D4} 基团与居间原子一起形成取代的或未取代的杂环;并且

[0241] p 是选自0至11的整数。

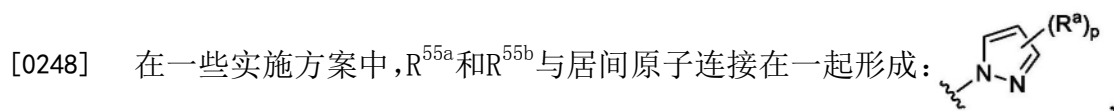
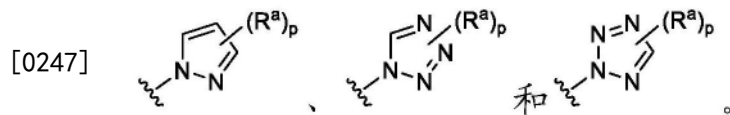
[0242] 在一些实施方案中, R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、



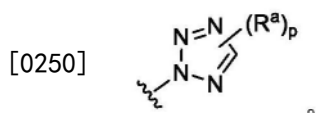
[0244] 在一些实施方案中, R^{55a} 和 R^{55b} 与居间原子连接在一起形成选自由以下组成的组的取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基:



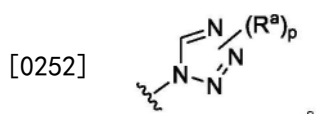
[0246] 在一些实施方案中, R^{55a} 和 R^{55b} 与居间原子连接在一起形成选自由以下组成的组的取代的或未取代的杂环、或取代的或未取代的杂芳基:



[0249] 在一些实施方案中, R^{55a} 和 R^{55b} 与居间原子连接在一起形成:



[0251] 在一些实施方案中, R^{55a} 和 R^{55b} 与居间原子连接在一起形成:



[0253] 基团 R^a

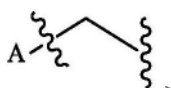
[0254] 在一些实施方案中, R^a 独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{D4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{D4})_2$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 3 至 6 元杂环基、取代的或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代的或未取代的 5 至 10 元杂芳基, 其中 R^{D4} 独立地是氢、或取代的或未取代的烷基; 或者两个偕 R^a 取代基连接在一起形成氧代基 ($=\text{O}$) 基团, 并且其中 p 是选自 0 至 4 的整数。

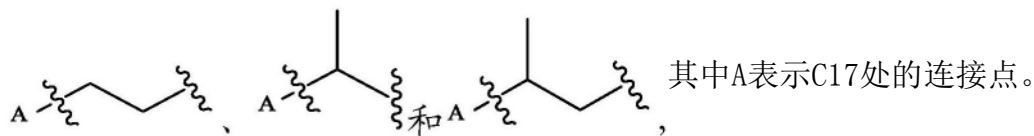
[0255] 在一些实施方案中, R^a 是氰基、甲基或氢。

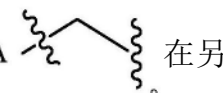
[0256] 在一些实施方案中, R^a 是氰基或甲基。

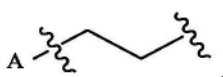
[0257] 在一些实施方案中, R^a 是 $-\text{CN}$ 。

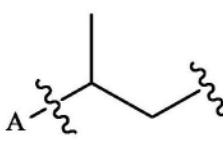
[0258] 基团 L

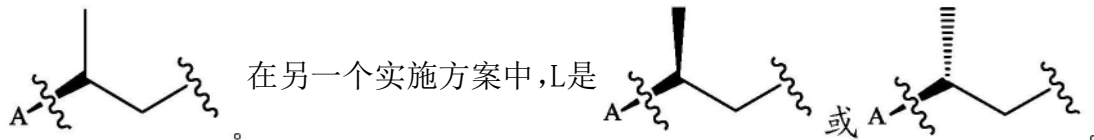
[0259] 在一些实施方案中, L 选自由以下组成的组: 

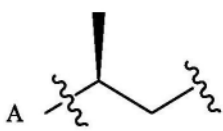


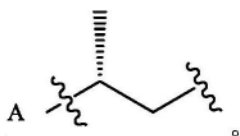
[0260] 例如, 在一个实例中, L 是 。在另一个实例中, L 是 。

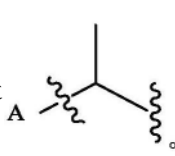
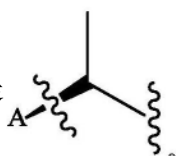
[0261] 在一些实施方案中, L 是 。例如, 。

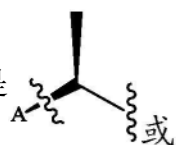
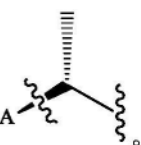
[0262] 在一些实施方案中, L 是 。在一些实施方案中, L 是

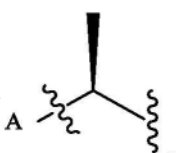
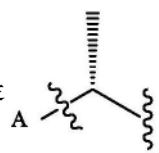


[0263] 在一个实施方案中, L 是 。在另一个实施方案中, L 是



[0264] 在一些实施方案中, L是  例如, L是  在一个实施方案中, L

是  或 .

[0265] 在一个实施方案中, L是  在另一个实施方案中, L是 .

[0266] 基团 R^{1a} 和 R^{1b}

[0267] 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0268] 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0269] 在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地是氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 是氢或未取代的烷基。

[0270] 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地是氢。

[0271] 在一些实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 两者均是氢。

[0272] 基团 R^{2a} 和 R^{2b}

[0273] 在一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0274] 在一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0275] 在一些实施方案中, 每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地是氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 是氢或未取代的烷基。

[0276] 在一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的每一个独立地是氢。

[0277] 在一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 两者均是氢。

[0278] 基团 R^{4a} 和 R^{4b}

[0279] 在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0280] 在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0281] 在一些实施方案中, 每个 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地是氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 是氢或未取代的烷基。

[0282] 在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是氢。

[0283] 在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 两者均是氢。

[0284] 基团 R^{7a} 和 R^{7b}

[0285] 在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一个独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0286] 在一些实施方案中, 每个 R^{7a} 和 R^{7b} 独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0287] 在一些实施方案中, 每个 R^{7a} 和 R^{7b} 独立地是氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或 $-OR^{A1}$, 其中 R^{A1} 是氢或未取代的烷基。

[0288] 在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地是氢。

[0289] 在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 两者均是氢。

[0290] 基团 R^{11a} 和 R^{11b}

[0291] 在一些实施方案中, 每个 R^{11a} 和 R^{11b} 独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$, 其中 R^{A1} 的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0292] 在一些实施方案中, 每个 R^{11a} 和 R^{11b} 独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷

基或-OR^{A1},其中R^{A1}的每个实例独立地选自取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0293] 在一些实施方案中,每个R^{11a}和R^{11b}独立地是氢、未取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₃卤代烷基或-OR^{A1},其中R^{A1}是未取代的烷基。

[0294] 在一些实施方案中,R^{11a}和R^{11b}各自独立地是氢。

[0295] 基团R^{12a}和R^{12b}

[0296] 在一些实施方案中,每个R^{12a}和R^{12b}独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、-OR^{A1}、-N(R^{A1})₂、-C(=O)R^{A1}、-C(=O)OR^{A1}或-C(=O)N(R^{A1})₂,其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0297] 在一些实施方案中,每个R^{12a}和R^{12b}独立地是氢、卤素、氰基、取代的或未取代的烷基或-OR^{A1},其中R^{A1}的每个实例独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0298] 在一些实施方案中,每个R^{12a}和R^{12b}独立地是氢、未取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₃卤代烷基或-OR^{A1},其中R^{A1}是氢或未取代的烷基。

[0299] 在一些实施方案中,每个R^{12a}和R^{12b}各自独立地是氢。

[0300] 在一些实施方案中,R^{12a}和R^{12b}两者均是氢。

[0301] 基团R^{6a}和R^{6b}

[0302] 在一些实施方案中,每个R^{6a}和R^{6b}独立地是氢、卤素、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基。

[0303] 在一些实施方案中,每个R^{6a}和R^{6b}独立地是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0304] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}各自独立地是氢。

[0305] 在一些实施方案中,R^{6a}和R^{6b}两者均是氢。

[0306] 基团R^{15a}和R^{15b}

[0307] 在一些实施方案中,每个R^{15a}和R^{15b}独立地是氢、卤素、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0308] 在一些实施方案中,每个R^{15a}和R^{15b}独立地是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0309] 在一些实施方案中,R^{15a}和R^{15b}各自独立地是氢。

[0310] 在一些实施方案中,R^{15a}和R^{15b}两者均是氢。

[0311] 基团R^{16a}和R^{16b}

[0312] 在一些实施方案中,每个R^{16a}和R^{16b}独立地是氢、卤素、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的碳环基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0313] 在一些实施方案中,每个R^{16a}和R^{16b}独立地是氢、或取代的或未取代的烷基。

[0314] 在一些实施方案中,每个R^{16a}和R^{16b}各自独立地是氢。

[0315] 在一些实施方案中,R^{16a}和R^{16b}两者均是氢。

[0316] 基团R³

[0317] 在一些实施方案中, R^3 是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、或取代的或未取代的炔基。

[0318] 在一些实施方案中, R^3 是取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0319] 在一些实施方案中, R^3 是任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基。

[0320] 在一些实施方案中, R^3 是甲基、乙基、丙基、丁基、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_3$ 。

[0321] 在一些实施方案中, R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 是乙基。在一些实施方案中, R^3 是丙基。

[0322] 基团 R^{18}

[0323] 在一些实施方案中, R^{18} 是取代的或未取代的烷基。

[0324] 在一些实施方案中, R^{18} 是取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0325] 在一些实施方案中, R^{18} 是取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0326] 在一些实施方案中, R^{18} 是未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0327] 在一些实施方案中, R^{18} 是甲基。在一些实施方案中, R^{18} 是乙基。

[0328] 基团 R^{19}

[0329] 在一些实施方案中, R^{19} 是氢、或取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0330] 在一些实施方案中, R^{19} 是未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0331] 在一些实施方案中, R^{19} 是甲基或乙基。

[0332] 在一些实施方案中, R^{19} 是氢。

[0333] 在一些实施方案中, R^{19} 是 $-CH_3$ 。

[0334] 在一些实施方案中, R^{19} 是乙基。

[0335] 在一些实施方案中, R^{19} 是 $-CH_2CH_3$ 。

[0336] 整数 n

[0337] 在一些实施方案中, n 是 1 或 2。

[0338] 在一些实施方案中, n 是 1、2 或 3。

[0339] 在一些实施方案中, n 是 0 或 1。

[0340] 在一些实施方案中, n 是 0。在一些实施方案中, n 是 1。在一些实施方案中, n 是 2。在一些实施方案中, n 是 3。

[0341] 整数 t

[0342] 在一些实施方案中, t 是 1。在一些实施方案中, t 是 2。在一些实施方案中, t 是 3。

[0343] 整数 r

[0344] 在一些实施方案中, r 是 2。在一些实施方案中, r 是 3。

[0345] 整数 p

[0346] 在一些实施方案中, p 是 2。在一些实施方案中, p 是 3。

[0347] 整数 s

[0348] 在一些实施方案中, s 是 2。

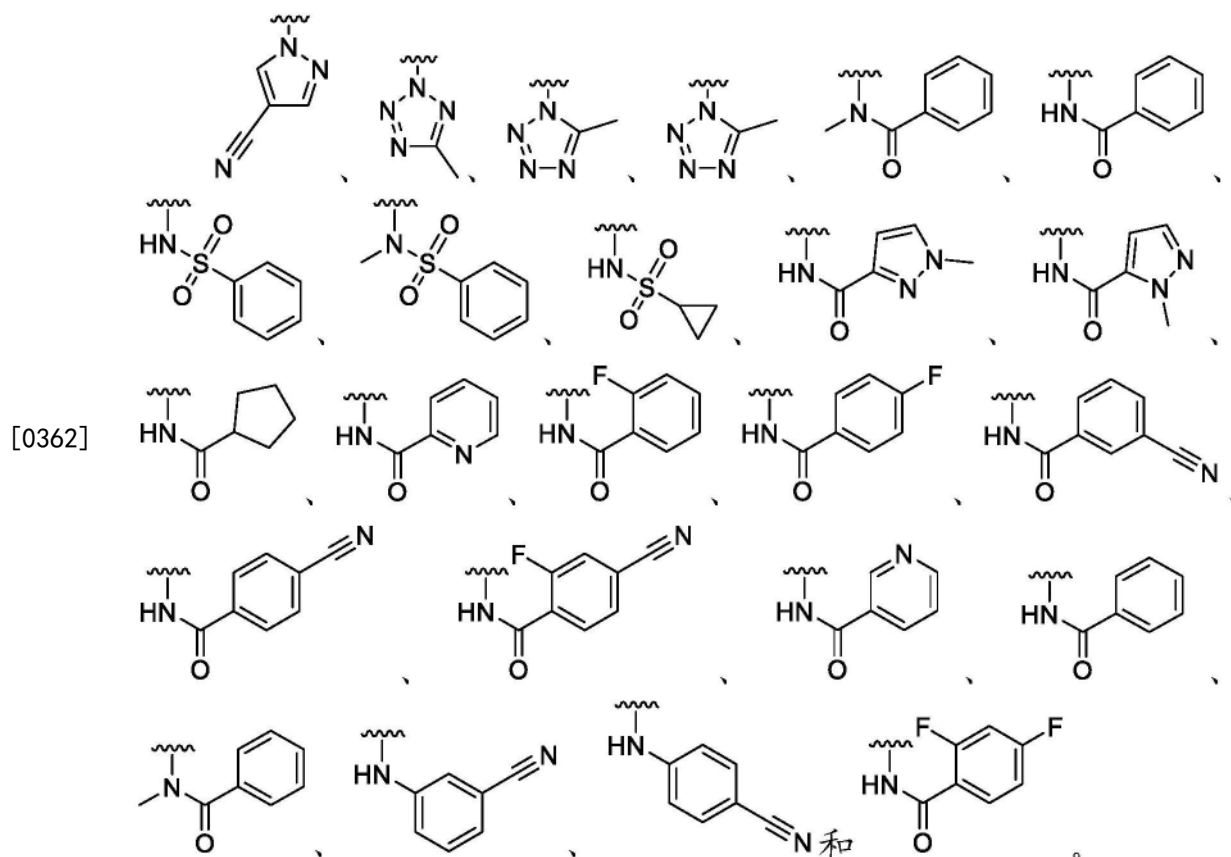
[0349] 整数 q

[0350] 在一些实施方案中, q 是 2。

[0351] 基团 R^5

[0352] 在一些实施方案中, R^5 是呈 α 或 β 构型的氢。

- [0353] 在一些实施方案中, R^5 是呈 α 构型的氢。
- [0354] 在一些实施方案中, R^5 是呈 β 构型的氢。
- [0355] 在一些实施方案中, R^5 是呈 α 或 β 构型的甲基。
- [0356] 在一些实施方案中, R^5 是呈 α 构型的甲基。
- [0357] 在一些实施方案中, R^5 是呈 β 构型的甲基。
- [0358] 基团 X
- [0359] 在一些实施方案中, X 是 $-N(R^{55a})(R^{55b})$ 。
- [0360] 在一些实施方案中, X 是 $-N(R^{55b})C(O)(R^{55a})$ 。
- [0361] 在一些实施方案中, X 选自由以下组成的组:



- [0363] 基团 R^{55a}
- [0364] 在一些实施方案中, R^{55a} 是氢。
- [0365] 在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的烷基。在一些实施方案中, R^{55a} 是未取代的烷基。
- [0366] 在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的或未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{55a} 是未取代的碳环基。
- [0367] 在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的芳基。在一些实施方案中, R^{55a} 是未取代的芳基。
- [0368] 在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{55a} 是取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{55a} 是未取代的杂芳基。
- [0369] 在一些实施方案中, R^{55a} 是 $-S(=O)_2R^{A1}$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 是未取代的芳基。在

一些实施方案中, R^{A1} 是取代的或未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 是未取代的碳环基。

[0370] 基团 R^{55b}

[0371] 在一些实施方案中, R^{55b} 是氢。

[0372] 在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的烷基。在一些实施方案中, R^{55b} 是未取代的烷基。

[0373] 在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的或未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{55b} 是未取代的碳环基。

[0374] 在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的芳基。在一些实施方案中, R^{55b} 是未取代的芳基。

[0375] 在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{55b} 是取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{55b} 是未取代的杂芳基。

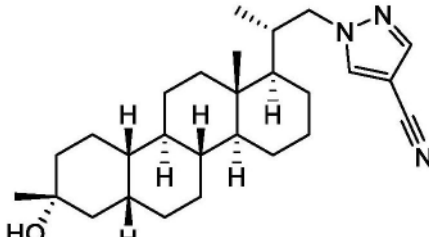
[0376] 在一些实施方案中, R^{55b} 是 $-S(=O)_2R^{A1}$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 是未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的或未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 是取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 是未取代的碳环基。

[0377] 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。

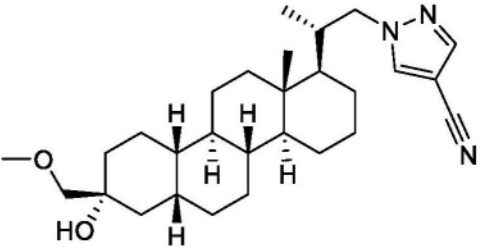
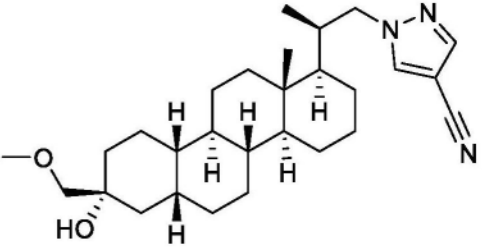
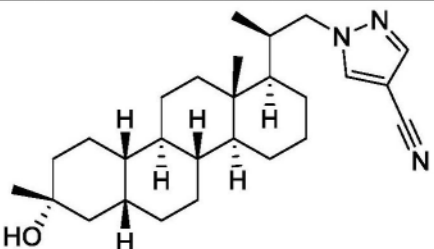
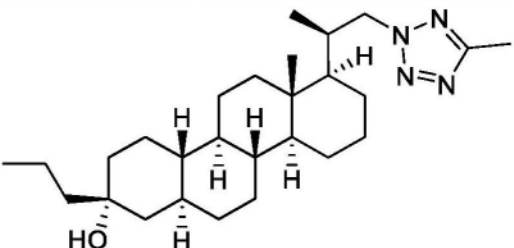
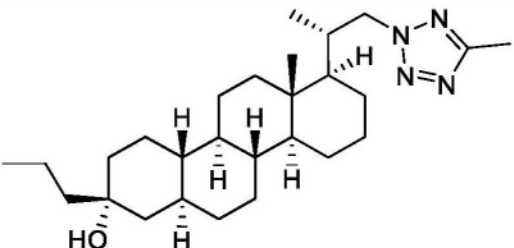
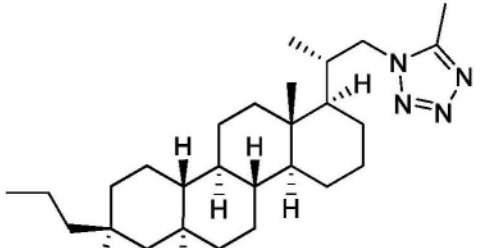
[0378] 在一些实施方案中, 治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 所述CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用病症和/或戒断综合征、耳鸣或癫痫持续状态。在一些实施方案中, 所述CNS相关病症是情绪障碍。在一些实施方案中, 所述情绪障碍是抑郁症。在一些实施方案中, 所述抑郁症是产后抑郁症。在一些实施方案中, 所述抑郁症是重度抑郁症。在一些实施方案中, 所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在一些实施方案中, 所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。在一些实施方案中, 所述CNS相关病症是抑郁症。在一些实施方案中, 所述CNS相关病症是产后抑郁症。在一些实施方案中, 所述CNS相关病症是重度抑郁症。在一些实施方案中, 所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在一些实施方案中, 所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。

[0379] 在一些实施方案中, 所述化合物选自由以下表1中鉴定的化合物组成的组:

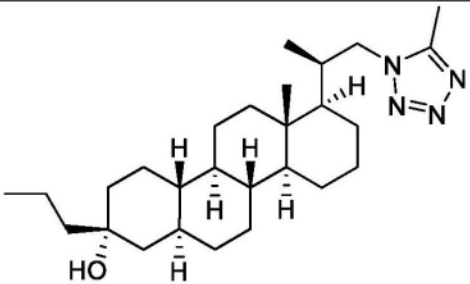
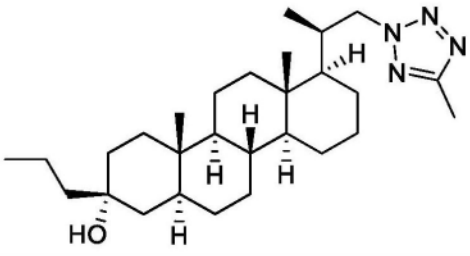
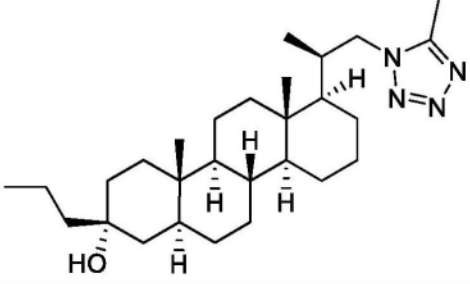
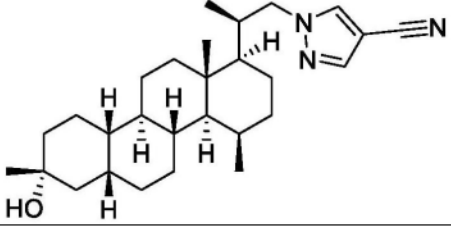
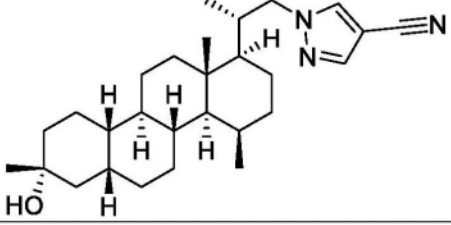
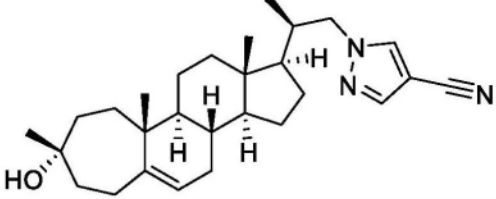
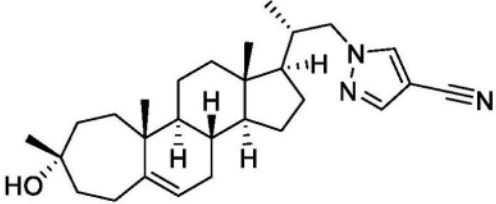
[0380] 表1.

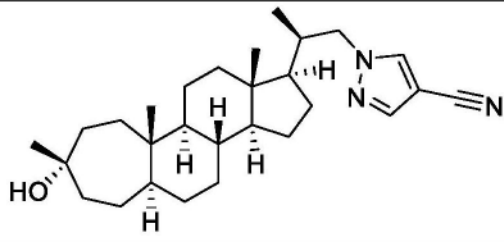
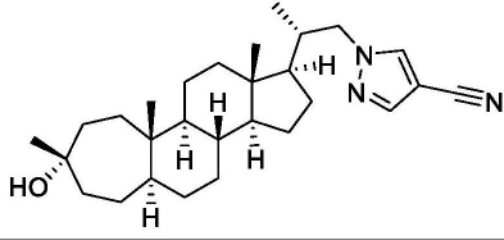
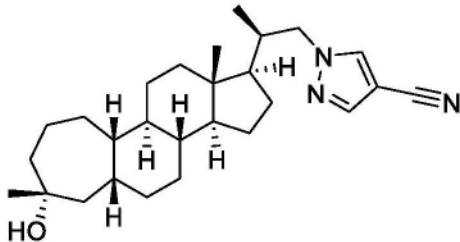
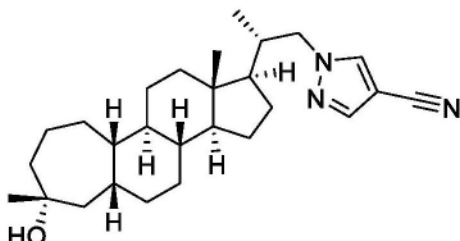
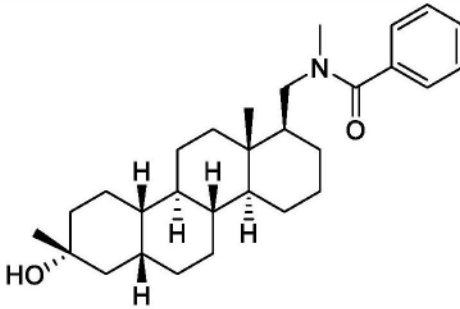
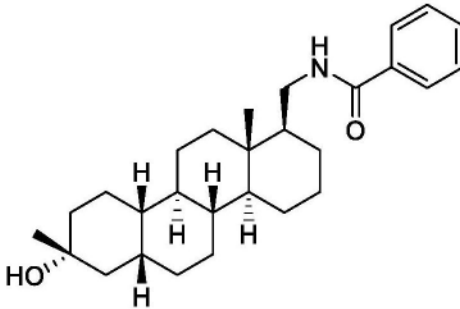
实施例	结构
[0381] 1	

[0382]

2	
3	
4	
5	
6	
7	

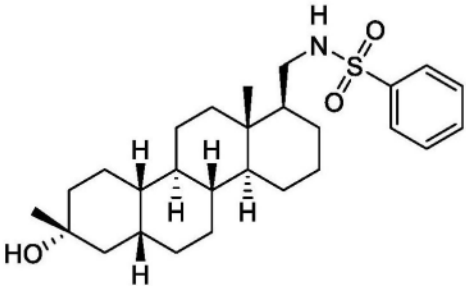
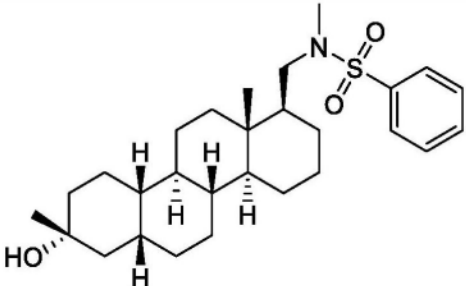
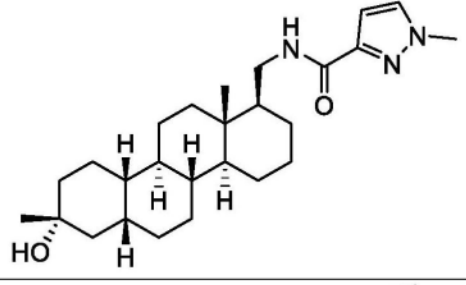
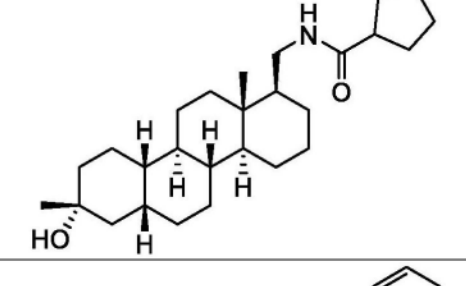
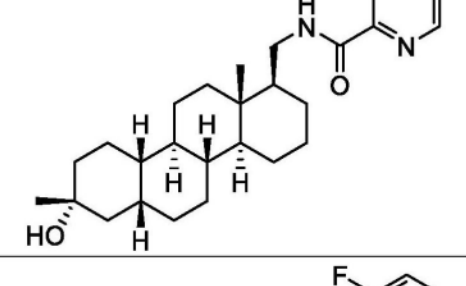
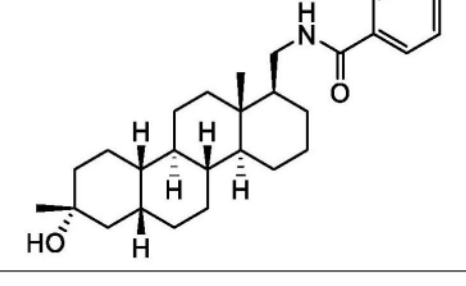
[0383]

8	
9	
10	
11	
12	
17	
18	

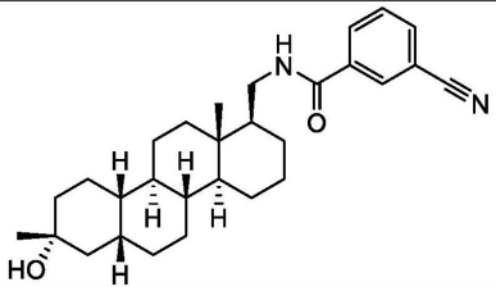
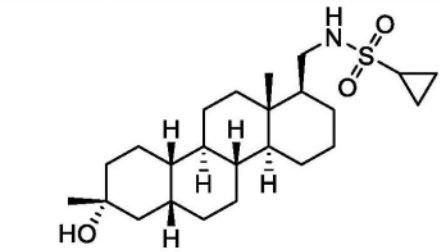
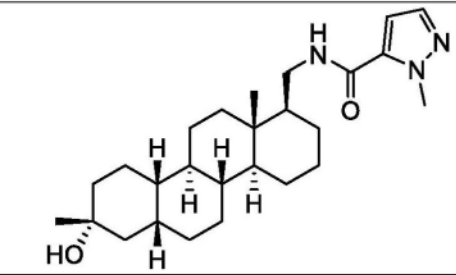
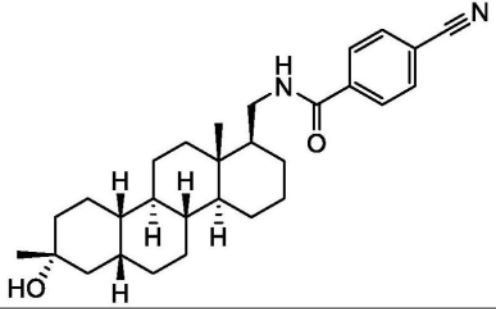
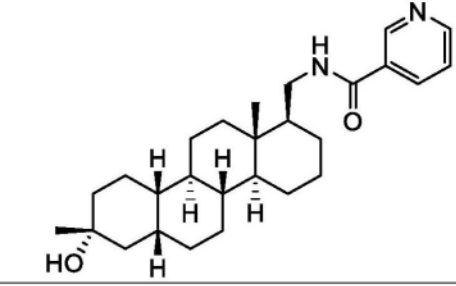
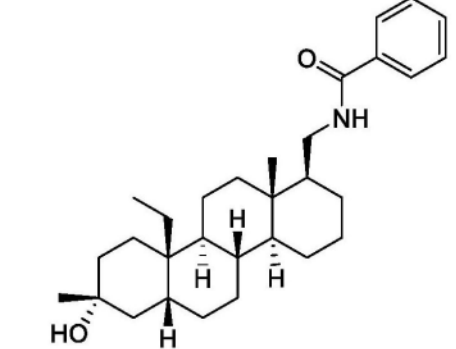
19	
20	
21	
22	
23	
24	

[0384]

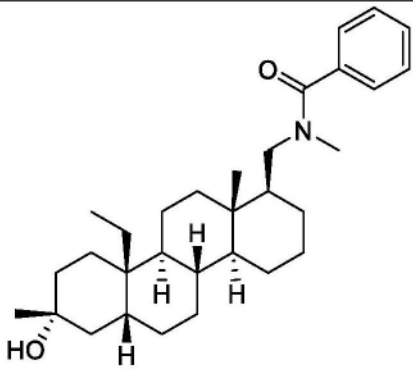
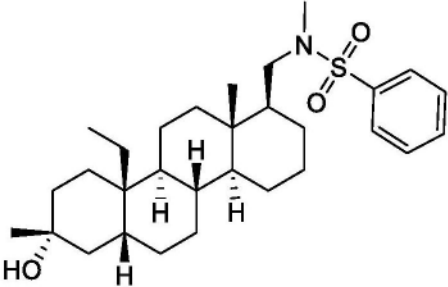
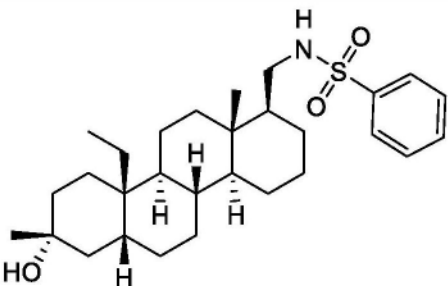
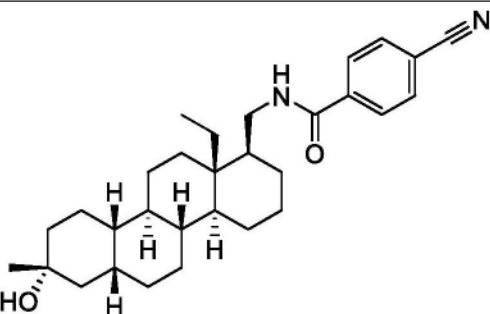
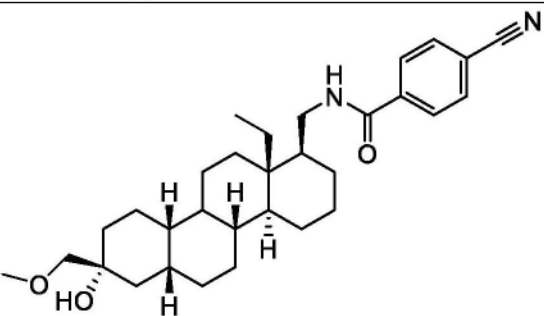
[0385]

25	 <chem>O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5CNS(=O)(=O)c6ccccc6</chem>
26	 <chem>CN(C)CSC(=O)(=O)c1ccccc1[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5O</chem>
27	 <chem>Cn1cc(C(=O)NCC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5O)nn1</chem>
28	 <chem>O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5CNC(=O)C6CCCC6</chem>
29	 <chem>O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5CNC(=O)c1ccncc1</chem>
30	 <chem>O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5CC[C@H]([C@@H]1C)CC[C@H]5CNC(=O)c1ccccc1F</chem>

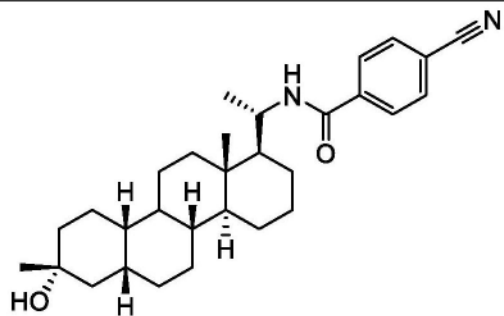
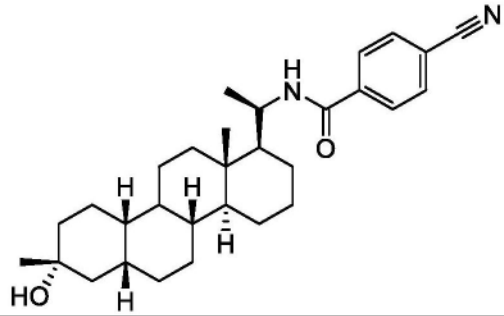
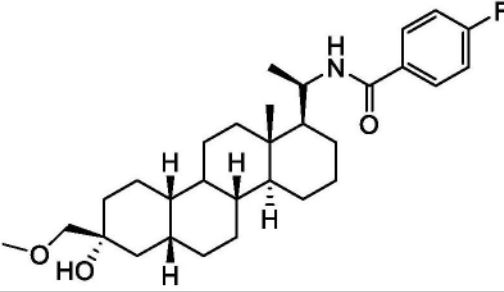
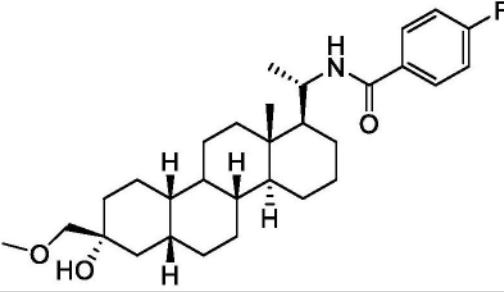
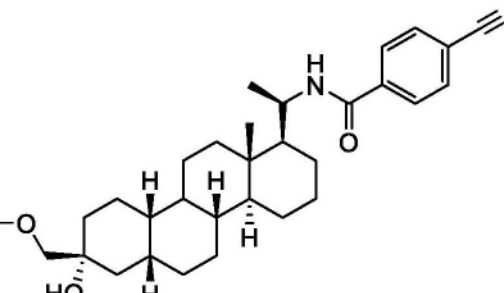
[0386]

31	
32	
33	
34	
35	
36	

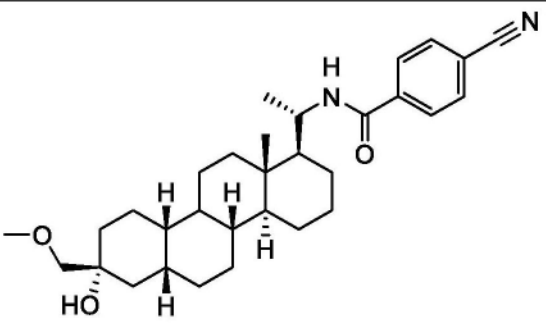
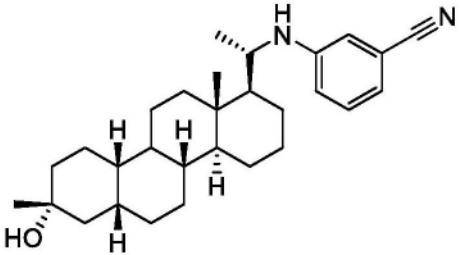
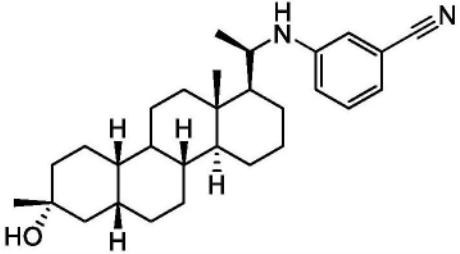
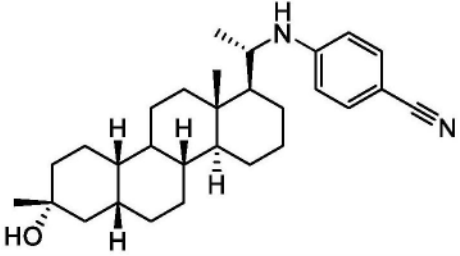
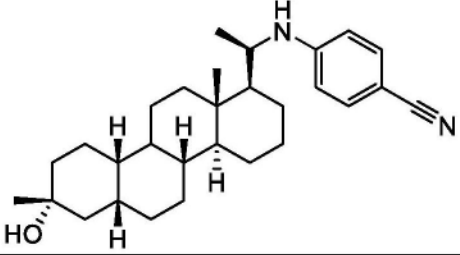
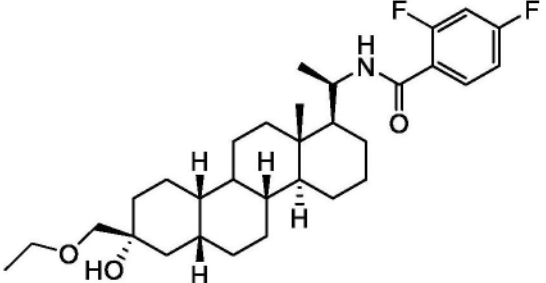
[0387]

37	
38	
39	
40	
41	

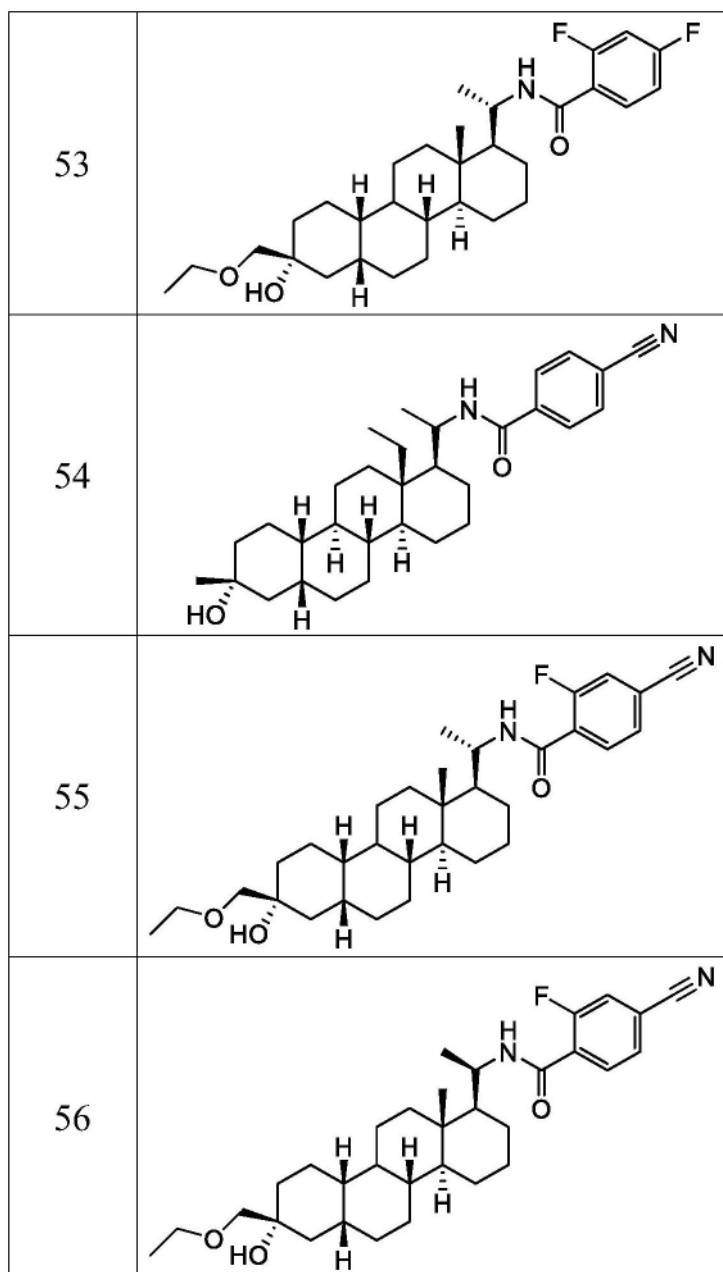
[0388]

42	
43	
44	
45	
46	

[0389]

47	
48	
49	
50	
51	
52	

[0390]



[0391] 在一个方面,本文提供了本文所述的化合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物)的药学上可接受的盐。

[0392] 在一个方面,本文提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的化合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa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于所述药物组合物中。在某些实施方案中,本发明的化合物以治疗有效量提供。

[0393] 在某些实施方案中,如本文所述的本发明化合物充当GABA_A调节剂,例如以积极或消极的方式影响GABA_A受体。作为中枢神经系统(CNS)兴奋性的调节剂,如通过其调节GABA_A受体的能力所介导,预期此类化合物具有CNS活性。

[0394] 因此,在另一个方面,提供了治疗有需要的受试者的CNS相关病症的方法,所述方

法包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。在某些实施方案中，CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用病症和/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相关病症是抑郁症。在某些实施方案中，所述CNS相关病症是产后抑郁症。在某些实施方案中，所述CNS相关病症是重度抑郁症。在某些实施方案中，所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在某些实施方案中，所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。在某些实施方案中，所述化合物经口、皮下、静脉内或肌肉内施用。在某些实施方案中，所述化合物经口施用。在某些实施方案中，所述化合物长期施用。在某些实施方案中，所述化合物连续施用，例如通过连续静脉内输注施用。

[0395] 本发明的示例性化合物可使用本领域技术人员已知的方法或某些参考文献从以下已知的起始材料合成。在一个方面，本文提供了本文所述的化合物(例如，式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物)的药学上可接受的盐。

[0396] 替代实施方案

[0397] 在替代实施方案中，本文所述的化合物还可包含一种或多种同位素取代。例如，氢可以是²H(D或氘)或³H(T或氚)；碳可以是例如¹³C或¹⁴C；氧可以是例如¹⁸O；氮可以是例如¹⁵N等。在其他实施方案中，特定同位素(例如，³H、¹³C、¹⁴C、¹⁸O或¹⁵N)可代表占据化合物的特定位置的元素的总同位素丰度的至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少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%。

[0398] 药物组合物

[0399] 在一个方面，本文提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的化合物(例如，式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa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于所述药物组合物中。在某些实施方案中，本发明的化合物以治疗有效量提供。

[0400] 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。

[0401] 本文提供的药物组合物可通过多种途径施用，所述途径包括但不限于口服(肠内)施用、胃肠外(通过注射)施用、直肠施用、经皮施用、皮内施用、鞘内施用、皮下(SC)施用、静脉内(IV)施用、肌肉内(IM)施用和鼻内施用。

[0402] 一般来说，本文提供的化合物以有效量施用。实际上施用的化合物的量将由医生根据相关情况，包括所治疗的疾患、所选择的施用途径、所施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度等来确定。

[0403] 当用于预防CNS病症的发作时，通常根据医生的建议且在医生的监督下，以上述剂量水平将本文提供的化合物施用于有发展所述疾患的风险的受试者。有发展特定疾患的风险的受试者通常包括具有所述疾患的家族史的那些受试者，或者已经通过基因检测或筛选被鉴定为特别容易发展所述疾患的那些受试者。

[0404] 本文提供的药物组合物也可长期施用(administered chronically) (“长期施用

(chronic administration)”)。长期施用是指在延长的时间段内(例如在3个月、6个月、1年、2年、3年、5年内等)施用化合物或其药物组合物,或者可无限期地持续,例如,在受试者的余生中。在某些实施方案中,长期施用旨在例如在延长的时间段内在治疗窗内提供血液中化合物的恒定水平。

[0405] 本发明的药物组合物可使用多种给药方法进一步递送。例如,在某些实施方案中,药物组合物可作为大丸剂给予,例如以使血液中化合物的浓度升高至有效水平。大丸剂剂量的放置取决于全身所需的活性成分的全身水平,例如肌肉内或皮下大丸剂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)的大丸剂允许更快的递送,从而迅速使血液中活性成分的浓度升高至有效水平。在其他实施方案中,药物组合物可作为连续输注,例如通过IV滴注施用,以提供受试者体内活性成分的稳态浓度的维持。此外,在其他实施方案中,药物组合物可首先作为大丸剂剂量施用,然后连续输注。

[0406] 用于口服施用的组合物可采用散装液体溶液或悬浮液或散装粉末的形式。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”是指适合作人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,各单位均含有经计算结合适合的药物赋形剂可产生所需治疗效果的预定量的活性材料。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预先测量的安瓿或注射器或在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊等。在此类组合物中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%,或优选约1重量%至约40重量%),剩余部分为有助于形成所需给药形式的各种媒介物或赋形剂和加工助剂。

[0407] 对于口服给药,每天一至五个且尤其两至四个、并且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,优选的剂量各自提供约0.1至约10mg/kg且尤其约1至约5mg/kg。

[0408] 通常选择经皮剂量以提供与使用注射剂量所达到的相似或更低的血液水平,其量通常在约0.01重量%至约20重量%、优选约0.1重量%至约20重量%、优选约0.1重量%至约10重量%、并且更优选约0.5重量%至约15重量%。

[0409] 注射剂量水平在约0.1mg/kg/小时至至少20mg/kg/小时的范围内,均持续约1至约120小时且尤其是24至96小时。也可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多的预负载大丸剂以达到足够的稳态水平。对于40至80kg的人患者,最大总剂量预计不超过约5g/天。

[0410] 适于口服施用的液体形式可包括含有缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂等合适的水性或非水性媒介物。固体形式可包含例如任何以下成分或具有类似性质的化合物:粘合剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;崩解剂,如海藻酸、羟基乙酸淀粉钠(Primogel)或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁;助流剂,如胶体二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0411] 可注射组合物通常基于可注射的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水或本领域中已知的其他可注射赋形剂。如前所述,此类组合物中的活性化合物通常是次要组分,通常为约0.05重量%至10重量%,剩余部分是可注射赋形剂等。

[0412] 经皮组合物通常被配制为含有活性成分的局部软膏或乳膏。当配制为软膏时,活性成分通常将与石蜡或水混溶性软膏基质组合。可替代地,活性成分可与例如水包油型乳膏基质一起配制到乳膏中。此类经皮制剂是本领域众所周知的并且通常包含另外成分以增强活性成分或制剂经皮渗透或稳定性。所有此类已知的经皮制剂和成分都包含在本文提供

的范围内。

[0413] 本文提供的化合物也可通过经皮装置来施用。因此,可使用储库和多孔膜类型的贴剂或固体基质种类的贴剂实现经皮施用。

[0414] 用于可口服施用、可注射或可局部施用组合物的上述组分仅仅是代表性的。其他材料以及加工技术等见在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中阐述,所述文献以引用的方式并入本文。

[0415] 本发明的化合物也可以持续释放形式或从持续释放药物递送系统施用。代表性持续释放材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0416] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,所述酸加成盐即含有药学上可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、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。

[0417] 在另一个方面,本发明提供了包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如适合于注射,如用于静脉内(IV)施用的组合物。

[0418] 药学上可接受的赋形剂包括任何和所有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,只要适合于所需的特定剂型(例如注射)即可。在配制和/或制造药物组合物剂中的一般考虑因素可例如见于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。

[0419] 例如,可注射制剂,如无菌可注射水性悬浮液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。可采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。

[0420] 在某些实施方案中,药物组合物还包含环糊精衍生物。最常见的环糊精是分别由6个、7个和8个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精,任选地在连接的糖部分上包含一个或多个取代基,所述取代基包括但不限于取代的或未取代的甲基化、羟烷基化、酰化和磺基烷基醚取代。在某些实施方案中,环糊精是磺基烷基醚 β -环糊精,例如,例如磺基醚 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,组合物包含六丙基- β -环糊精。在更特定的实施方案中,组合物包含六丙基- β -环糊精(10%-50%于水中)。

[0421] 可注射组合物可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌,所述灭菌剂可在使用之前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0422] 一般来说,本文提供的化合物以有效量施用。实际上施用的化合物的量将由医生根据相关情况,包括所治疗的疾患、所选择的施用途径、所施用的实际化合物、个体患者的年龄、体重、响应、患者症状的严重程度等来确定。

[0423] 组合物以单位剂型呈现以促进精确给药。术语“单位剂型”是指适合用作人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,各单位均含有经计算结合适合的药物赋形剂

可产生所需治疗效果的预定量的活性材料。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充、预先测量的安瓿或注射器。在此类组合中,化合物通常是次要组分(约0.1重量%至约50重量%,或优选约1重量%至约40重量%),剩余部分为有助于形成所需给药形式的各种媒介物或载体和加工助剂。

[0424] 本文提供的化合物可作为唯一的活性剂施用,或者它们可与其他活性剂组合施用。在一个方面,本发明提供了本发明的化合物和另一种药理活性剂的组合。组合施用可通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行,包括例如单独、顺序、同时和交替施用。

[0425] 虽然对本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合用于向人施用的药物组合物,但熟练技术人员将理解此类组合物通常适合用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人施用的药物组合物以便使得所述组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种改变。在配制和/或制造药组合物方面的一般考虑因素可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005中。

[0426] 在一个方面,提供了一种药盒,所述药盒包含组合物(例如,固体组合物),所述组合物包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物。

[0427] 组合疗法

[0428] 本文所述的化合物或组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)可与另外的剂或疗法组合施用。待施用本文公开的化合物的受试者可能患有疾病、病症或疾患或其症状,所述受试者将受益于用另一种剂或疗法治疗。组合疗法可通过施用两种或更多种剂来实现,所述两种或更多种剂各自单独配制和施用,或者通过在单一制剂中施用两种或更多种剂。在一些实施方案中,组合疗法中的两种或更多种剂可同时施用。在其他实施方案中,组合疗法中的两种或更多种剂分开施用。例如,第一剂(或剂的组合)的施用可先于第二剂(或剂的组合)的施用几分钟、几小时、几天或几周。因此,两种或更多种剂可在彼此间隔几分钟内施用,或彼此间隔1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内施用,或彼此间隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内施用,或彼此间隔2、3、4、5、6、7、8、9或周内施用。在一些情况下甚至可能更长的间隔。虽然在许多情况下,希望在组合疗法中使用的两种或更多种剂同时存在于患者的体内,单不必如此。

[0429] 组合疗法还可包括使用组分剂的不同顺序对组合中使用的一种或多种剂进行两次或更多次施用。例如,如果剂X和剂Y组合使用,则可将它们以任何组合依序一次或多次施用,例如,按顺序X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等。示例性的另外剂在下文描述。

[0430] 选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)

[0431] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与SSRI组合施用。SSRI包括增加脑中的血清素水平的抗抑郁药。示例性SSRI包括但不限于西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac)、氟伏沙明(Luvox)、帕罗西汀(Paxil)和舍曲林(Zoloft)。

[0432] 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NERI)

[0433] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与NERI组合施用。示例性NERI包括但不限于托莫西汀(Strattera)、瑞波西汀(Edronax、Vestra)、安非他酮(Wellbutrin、Zyban)、度洛西汀、地昔帕明(Norpramin)、氨甲达林(Amedalin)(UK-3540-1)、达来达林(Daledalin)(UK-3557-15)、依地西汀(Edivoxetine)(LY-2216684)、噁泼西汀(Esreboxetine)、氯他拉明(LM-1404)、尼索西汀(LY-94,939)、他洛普仑(Talopram)(tasulopram)(Lu 3-010)、他舒普仑(Talsupram)(Lu 5-005)、坦达明(Tandamine)(AY-23,946)和维洛沙嗪(Viloxazine)(Vivalan)。

[0434] 抗精神病药

[0435] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与抗精神病剂组合施用。抗精神病药包括D2拮抗剂,降低多巴胺途径中的多巴胺能神经传递。示例性抗精神病药包括但不限于,阿塞那平(Saphris)、阿立哌唑(Abilify)、卡利拉嗪(Vrayar)、氯氮平(Clozaril)、氟哌啶醇、氟哌利多、氟培拉平(Fluperlapine)、美索达嗪、半富马酸喹硫平、雷氯必利、螺哌隆(Spiperone)、舒必利(Sulpiride)、盐酸曲美苄胺、二盐酸三氟拉嗪、鲁拉西酮(Latuda)、奥氮平(Zyprexa)、喹硫平(Seroquel)、佐替平、利培酮(Risperdal)、齐拉西酮(Geodon)、美索达嗪(Mesotidazine)、盐酸氯丙嗪和氟哌啶醇(Haldol)。

[0436] 大麻素

[0437] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与大麻素组合施用。示例性大麻素包括但不限于大麻二酚(Epidiolex)、四氢大麻酚酸、四氢大麻酚、大麻二酚酸、大麻酚、大麻萜酚、大麻色烯、四氢次大麻酚和次大麻二酚。

[0438] NMDA受体拮抗剂

[0439] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与NMDA受体拮抗剂组合施用。NMDA受体拮抗剂是一类抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体的作用的药物。示例性NMDA拮抗剂包括但不限于氯胺酮、艾氯胺酮、凯托米酮、Ifendopril、5,7-二氯犬尿酸、利可替奈、美金刚、加维斯替奈、苯环己哌啶、右美沙芬、瑞马西胺、塞福太、替来他明、右旋丙氧芬、阿替加奈、地塞米诺和金刚烷胺。NMDA受体拮抗剂还包括阿片类药物,如美沙酮、右旋丙氧芬、哌替啶、左啡诺、曲马多、Neramexane和凯托米酮。

[0440] GABA受体激动剂

[0441] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与GABA受体激动剂组合施用。GABA受体激动剂是作为一种或多种GABA受体的激动剂的一类药物。示例性GABA受体激动剂包括但不限于,氯巴占、托吡酯、蝇蕈醇、氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁、氨己烯酸、丙戊酸、噻加宾、拉莫三嗪、普瑞巴林、苯妥英(Phenyloin)、卡马西平、硫喷妥钠、硫戊巴比妥(Thiamylal)、戊巴比妥、司可巴比妥、环己烯巴比妥、丁巴比妥、异戊巴比妥、巴比妥、甲基苯巴比妥、苯巴比妥、扑米酮、咪达唑仑、三唑仑、洛美西泮(Lometazepam)、氟他唑仑、硝西

泮、氟硝西泮 (Fluritrazepam)、尼美西泮、地西泮、美达西泮、奥沙唑仑、普拉西泮 (Prazepam)、托非索泮、利马扎封 (Rilmazafonoe)、劳拉西泮、替马西泮、奥沙西泮、氟地西泮 (Fluidazepam)、利眠宁 (Chlordizaepoxide)、氯噁唑仑、氟托西泮、阿普唑仑、艾司唑仑、溴西泮、氟西泮、氯卓酸钾、卤噁唑仑、氯氟卓乙酯、夸西泮 (Qazepam)、氯硝西泮、美沙唑仑、依替唑仑、溴替唑仑、氯噻西泮 (Clotizaepam)、异丙酚、磷丙泊酚、唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆 (Exzopiclone)、蝇蕈醇、异去甲槟榔次碱、TFQP/加波沙朵、曲胺 (Kojic amine)、GABA、高牛磺酸、高亚牛磺酸、反式-氨基环戊烷-3-羧酸、反式-氨基-4-巴豆酸、b-胍基丙酸、高-b-脯氨酸、异哌啶甲酸、3-((氨基亚氨基甲基)硫代)-2-丙烯酸 (ZAP A)、咪唑乙酸和哌啶-4-磺酸 (P4S)。

[0442] 胆碱酯酶抑制剂

[0443] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与胆碱酯酶抑制剂组合施用。一般而言,胆碱能药物是模拟乙酰胆碱和/或丁酰胆碱的作用的化合物。胆碱酯酶抑制剂是防止乙酰胆碱分解的一类药物。示例性胆碱酯酶抑制剂包括但不限于多奈哌齐 (Aricept)、他克林 (Cognex)、利凡斯的明 (Exelon、Exelon Patch)、加兰他敏 (Razadyne、Reminyl)、美金刚/多奈哌齐 (Namzaric)、安贝氯铵 (Ambenonium) (Mytelase)、新斯的明 (Bloxiverz)、吡啶斯的明 (Mestinon Timespan、Regonol) 和加兰他敏 (Razadyne)。

[0444] 本公开还尤其考虑向先前已经施用了选自由支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧气、抗体和抗菌剂组成的组的剂的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,在施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)之前向受试者施用另外的剂,并且另外的剂选自由以下组成的组:支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧气、抗体和抗菌剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I化合物或其药物盐,或包含式I化合物或其药学上可接受的盐的组合物)与选自支气管肌肉/气道松弛剂、抗病毒剂、氧气和抗菌剂的剂共同施用于受试者。

[0445] 使用和治疗的方法

[0446] 在一个方面,设想本文所述的化合物,例如式(I)化合物可用作治疗有需要的受试者(例如患有雷特综合征、脆性X综合征或安格尔曼综合征的受试者)的CNS相关病症(例如睡眠障碍、情绪障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、癫痫发生、记忆和/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、物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。与GABA调节有关的示例性CNS疾患包括但不限于睡眠障碍[例如失眠]、情绪障碍[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)、双相情感障碍(例如I和/或II)、焦虑性障碍(例如,广泛性焦虑障碍(GAD)、社交焦虑障碍)、压力、创伤后应激障碍(PTSD)、强迫性障碍(例如强迫症(OCD))]、精神分裂症谱系障碍[例如,精神分裂症、分裂情感性障碍]、惊厥性障碍[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[例如注意力障碍(例如,注意力缺陷多动障碍(ADHD))、痴呆(例如,阿尔茨海默型痴呆、路易体型痴呆、血管型痴呆)、运动障碍(例如,亨廷顿氏病、帕金森氏病)、人格障碍(例如,反社会型人格障碍,强迫型人格障碍]、自闭症谱

系障碍 (ASD) [例如, 自闭症、自闭症的单基因病因如突触病 (synaptopathy), 例如雷特综合征、脆性X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、局部缺血、血管畸形]、物质滥用障碍和/或戒断综合征 [例如, 对阿片类药物、可卡因和/或酒精成瘾] 和耳鸣。

[0447] 在某些实施方案中, CNS相关病症是睡眠障碍、情绪障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、创伤性脑损伤、血管疾病、药物滥用病症和/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相关病症是抑郁症。在某些实施方案中, 所述CNS相关病症是产后抑郁症。在某些实施方案中, 所述CNS相关病症是重度抑郁症。在某些实施方案中, 所述重度抑郁症是中度的重度抑郁症。在某些实施方案中, 所述重度抑郁症是严重的重度抑郁症。

[0448] 在一个方面, 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这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。在一些实施方案中, 所述方法减轻或预防癫痫发生。

[0449] 在又一个方面, 提供了本发明的化合物和另一种药理活性剂的组合。本文提供的化合物可作为唯一的活性剂施用, 或者它们可与其他剂组合施用。组合施用可通过本领域技术人员显而易见的任何技术进行, 包括例如单独、顺序、同时和交替施用。

[0450] 在另一个方面, 提供了治疗或预防易患或患有与脑兴奋性相关的疾患的受试者的脑兴奋性的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物。

[0451] 在又一个方面, 提供了治疗或预防受试者的压力或焦虑的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物或其组合物。

[0452] 在又一个方面, 提供了治疗或预防受试者的失眠的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物或其组合物。

[0453] 在又一个方面, 提供了诱导睡眠并基本上维持正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法, 其中不诱导大幅反跳性失眠, 所述方法包括施用有效量的本发明化合物。

[0454] 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) 或产后抑郁症 (PND) 的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。

[0455] 在又一个方面, 提供了治疗或预防受试者的情绪障碍的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的本发明化合物。在某些实施方案中, 情绪障碍是抑郁症。

[0456] 在又一个方面, 提供了通过向受试者施用治疗有效量的本发明化合物来增强认知或治疗记忆障碍的方法。在某些实施方案中, 病症是阿尔茨海默氏病。在某些实施方案中, 病症是雷特综合征。

[0457] 在又一个方面, 提供了通过向受试者施用治疗有效量的本发明化合物来治疗注意力障碍的方法。在某些实施方案中, 注意力障碍是ADHD。

[0458] 中枢神经系统 (CNS) 炎症 (神经炎症) 被认为是所有神经系统病症的特征。主要的炎症性神经系统病症包括多发性硬化症 (以免疫介导的针对髓鞘蛋白的响应为特征) 和脑膜脑炎 (其中传染因子触发炎症响应)。另外的科学证据表明炎症机制在其他神经系统疾患中的潜在作用, 如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、中风和创伤性脑损伤。在一个实施方案中, 本发明的化合物可用于治疗神经炎症。在另一个实施方案中, 本发明的化合物可用于治疗神经疾患中的炎症, 包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏

病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、中风和创伤性脑损伤。

[0459] 在某些实施方案中,所述化合物长期施用于受试者。在某些实施方案中,所述化合物经口、皮下、肌肉内或静脉内施用于受试者。

[0460] 神经内分泌病症和功能障碍

[0461] 本文提供了可用于治疗神经内分泌病症和功能障碍的方法。如本文所用,“神经内分泌病症”或“神经内分泌功能障碍”是指由与脑直接相关的身体激素产生失衡引起的多种疾患。神经内分泌病症涉及神经系统与内分泌系统之间的相互作用。因为下丘脑和脑垂体是脑中调控激素产生的两个区域,所以对下丘脑或脑垂体的损伤(例如,由创伤性脑损伤引起)可影响激素的产生和脑的其他神经内分泌功能。在一些实施方案中,神经内分泌病症或功能障碍与女性健康障碍或疾患(例如,本文所述的女性健康障碍或疾患)相关。在一些实施方案中,与女性健康障碍或疾患相关的神经内分泌病症或功能障碍是多囊卵巢综合征。

[0462] 神经内分泌病症的症状包括但不限于行为、情绪和睡眠相关症状、与生殖功能相关的症状和躯体症状;包括但不限于疲劳、记忆力差、焦虑、抑郁、体重增加或减少、情绪不稳定、注意力不集中、注意力困难、无性欲、不孕、闭经、肌肉质量损失、腹部脂肪增加、低血压,心率降低、脱发、贫血、便秘、寒冷耐受不良和皮肤干燥。

[0463] 神经变性疾病和病症

[0464] 本文所述的方法可用于治疗神经变性疾病和病症。术语“神经变性疾病”包括与神经元结构或功能的进行性丧失或神经元的死亡相关的疾病和病症。神经变性疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默氏病(包括轻度、中度或重度认知障碍的相关症状);肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);缺氧和缺血性损伤;共济失调和惊厥(包括用于治疗 and 预防由分裂情感性障碍或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;小脑共济失调,包括麦克劳德神经棘红细胞增多症(MLS);闭合性头部损伤;昏迷;挫伤性损伤(例如,脊髓损伤和头部损伤);痴呆,包括多发性梗塞性痴呆和老年性痴呆;意识障碍;唐氏综合征;药物(drug)引起的或药物(medication)引起的帕金森症(如抗精神病药引起的急性静坐不能、急性肌张力障碍、帕金森症或迟发性运动障碍、抗精神病药恶性综合征或药物引起的姿势性震颤);癫痫;脆性X综合征;抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette's syndrome);头部创伤;听力障碍和损失;亨廷顿氏病;雷诺克斯综合征;左旋多巴引起的运动障碍;智力低下;运动障碍,包括运动不能和运动不能(强直)综合征(包括基底节钙化、皮质基底节变性、多系统萎缩、帕金森症-ALS痴呆、帕金森氏病、脑炎后帕金森症和进行性核上性麻痹);肌肉痉挛和与肌肉痉挛或肌无力相关的病症,包括舞蹈病(如良性遗传性舞蹈病、药物性舞蹈病、偏身颤搐、亨廷顿氏病、神经棘红细胞增多症、西登哈姆氏舞蹈病和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐,如复杂性抽搐、简单性抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(如静止性震颤、姿势性震颤和意向性震颤)和肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、肌张力障碍性书写痉挛、偏瘫性肌张力障碍、阵发性肌张力障碍和局灶性肌张力障碍如眼睑痉挛、口下颌肌张力障碍以及痉挛性发音障碍和斜颈);神经元损伤,包括眼睛损伤、视网膜病变或眼睛黄斑变性;脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、健忘症、低氧、缺氧、围产期窒息和心脏骤停后的神经毒性损伤;帕金森氏病;癫痫发作;癫痫持续状态;中风;耳鸣;肾小管硬化和病毒感染引起的神经变性(例如,由获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和脑病引起)。神经变性疾病还包括但不限于脑中

风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、健忘症、低氧、缺氧、围产期窒息和心脏骤停后的神经毒性损伤。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所特有的神经元功能的丧失。

[0465] 情绪障碍

[0466] 本文还提供了治疗情绪障碍的方法,例如临床抑郁症、产后抑郁症(postnatal depression)或产后抑郁症(postpartum depression)、围产期抑郁症、非典型抑郁症、忧郁型抑郁症、重型精神病性抑郁症、紧张性抑郁症、季节性情感障碍、心境恶劣、双重抑郁症、抑郁性人格障碍、复发性短暂抑郁症、轻度抑郁症、双相情感障碍或躁狂性抑郁症、由慢性医学疾患引起的抑郁症、难治性抑郁症(treatment-resistant depression)、难治性抑郁症(refractory depression)、自杀倾向、自杀意念或自杀行为。在一些实施方案中,本文所述的方法为患有抑郁症(例如,中度或重度抑郁症)的受试者提供治疗效果。在一些实施方案中,情绪障碍与本文所述的疾病或病症(例如,神经内分泌疾病和病症、神经变性疾病和病症(例如,癫痫)、运动障碍、震颤(例如,帕金森氏病)、女性健康障碍或疾患)相关。

[0467] 临床抑郁症也称为重性抑郁症、重度抑郁症(MDD)、严重抑郁症、单相抑郁症、单相障碍和复发性抑郁症,并且是指以伴有自尊心低和对通常令人愉快的活动失去兴趣或乐趣的普遍且持续的情绪低落为特征的精神障碍。一些患有临床抑郁症的人睡眠困难,体重减轻,并且通常感到烦躁和易怒。临床抑郁症影响个体的感受、思考和行为方式,并且可导致各种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体可能无法进行日常活动,并且使个体感觉生活不值得一过。

[0468] 围产期抑郁症是指孕期抑郁症。症状包括烦躁、哭泣、不安、睡眠困难、极度疲惫(情绪和/或身体)、食欲改变、注意力不集中、焦虑和/或担忧增加、与婴儿和/或胎儿的感觉断开以及对以前令人愉快的活动失去兴趣。

[0469] 产后抑郁症(PND)也称为产后抑郁症(PPD),并且是指一种类型的影响产后女性的临床抑郁症。症状可包括悲伤、疲劳、睡眠和饮食习惯的改变、性欲降低、哭闹、焦虑和易怒。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如,如本文所述的难治性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如,如本文所述的难治性抑郁症)。

[0470] 在一些实施方案中,患有PND的受试者在怀孕期间也经历抑郁或抑郁的症状。这种抑郁症在本文中称为)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。

[0471] 非典型抑郁症(AD)的特征是情绪反应性(例如,矛盾性快感缺乏)和积极性、显著体重增加或食欲增加。患有AD的患者也可患有过度睡眠或嗜睡(睡眠过度)、四肢沉重感和由于对感知到的人际排斥反应过度敏感性而导致的严重社交障碍。

[0472] 忧郁型抑郁症的特征在于在大多数或所有活动中丧失快感(快感缺乏),无法对令人愉快的刺激做出反应,情绪低落比悲伤或失意更明显,体重过度减轻或过度内疚。

[0473] 重型精神病性抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指重度抑郁发作,特别是具有忧郁性质的,其中个体经历诸如妄想和幻觉的精神病症状。

[0474] 紧张性抑郁是指涉及运动行为障碍和其他症状的重度抑郁。个体可能变得沉默且木僵,或者无法移动或表现出无目的或奇怪的动作。

[0475] 季节性情感障碍(SAD)是指一种类型的季节性抑郁,其中个体在秋季或冬季出现

季节性抑郁发作模式。

[0476] 心境恶劣是指与单相抑郁相关的疾患,其中明显存在相同的身体和认知问题。它们没有那么严重,并且往往持续更长时间(例如,至少2年)。

[0477] 双重抑郁是指持续至少2年的相当抑郁的情绪(心境恶劣)并伴有重度抑郁期。

[0478] 抑郁性人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0479] 复发性短暂抑郁症(RBD)是指其中个体具有每月大约一次的抑郁发作,每次发作持续2周或更短时间且通常少于2-3天。

[0480] 轻度抑郁症(Minor depressive disorder)或轻度抑郁症(minor depression)是指其中存在至少2种症状持续2周的抑郁症。

[0481] 双相情感障碍或躁狂性抑郁症导致极端情绪波动,包括情绪高涨(躁狂或轻躁狂)和情绪低落(抑郁)。在躁狂期,个体可能感到或表现得异常快乐、精力充沛或易怒。他们经常做出未经深思熟虑的决定,很少考虑后果。睡眠需求通常减少。在抑郁期期间,可能会哭泣、与他人的眼神交流不佳以及消极的人生观。患有所述病症的人在20年内的自杀风险高达6%以上,而自我伤害的发生率为30%-40%。其他心理健康问题,如焦虑症和物质使用障碍通常与双相情感障碍相关。

[0482] 由慢性医学疾患引起的抑郁症是指由诸如癌症或慢性疼痛、化学疗法、慢性压力的慢性医学疾患引起的抑郁症。

[0483] 难治性抑郁症(Treatment-resistant depression)是指其中个体已接受抑郁症治疗、但症状没有改善的疾患。例如,抗抑郁药或心理咨询(心理疗法)不能缓解患有难治性抑郁症的患者的抑郁症状。在一些情况下,患有难治性抑郁症的个体改善症状,但会复发。难治性抑郁症(Refractory depression)发生在对标准药物治疗(包括三环类抗抑郁药、MAOI、SSRI、双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药)以及非药物治疗(例如,心理疗法、电休克疗法、迷走神经刺激和/或经颅磁刺激)具有抗性的患有抑郁症的患者中。

[0484] 手术后抑郁是指外科手术后的抑郁情绪(例如,由于不得不面对死亡)。例如,个体可能持续感到悲伤或空虚,对通常喜欢的爱好和活动失去乐趣或兴趣,或者持续价值感缺失或绝望感。

[0485] 与女性健康疾患或病症相关的情绪障碍是指与女性健康疾患或病症(例如,如本文所述)相关(例如,由其引起)的情绪障碍(例如,抑郁症)。

[0486] 自杀倾向、自杀意念、自杀行为是指个体有自杀的倾向。自杀意念涉及关于自杀的想法或对自杀异乎寻常的关注。自杀意念的范围变化很大,从例如一闪而过的想法到广泛的想法、详细的计划、角色扮演、不完整的尝试。症状包括谈论自杀、获得自杀的方法、退出社会交往、对死亡全神贯注、对某种情况感到受困或绝望、越来越多地使用酒精或药物、做冒险或自我毁灭的事情、向人们说再见仿佛再也见不到他们似的。

[0487] 抑郁症的症状包括持续的焦虑或悲伤的感觉、无助感、绝望、悲观、价值感缺失、精神不振、烦躁、睡眠困难、失眠(sleeplessness)、易怒、疲劳、运动障碍、对令人愉快的活动或爱好失去兴趣、集中力缺失、精力丧失、自尊心差、缺乏积极的想法或计划、睡眠过度、暴饮暴食、食欲不振、失眠(insomnia)、自残、有自杀念头和自杀企图。症状的存在、严重程度、频率和持续时间可能因具体情况而异。抑郁症的症状及其缓解可由医生或心理学家确定(例如,通过精神状态检查)。

[0488] 在一些实施方案中,所述方法包括用已知的抑郁量表来监测受试者,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-艾森贝格抑郁评定量表 (MADRS)。在一些实施方案中,治疗效果可通过受试者所表现出的汉密尔顿抑郁 (HAM-D) 总分的降低来确定。HAM-D总分的降低可在4、3、2或1天;或96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8小时或更短时间内发生。可在指定的治疗期内评估治疗效果。例如,治疗效果可通过在施用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物之后(例如,施用后12、24或48小时;或24、48、72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年或终生) HAM-D总分与基线相比的降低来确定。

[0489] 在一些实施方案中,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,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,受试者患有严重抑郁症,例如严重的重度抑郁症。在一些实施方案中,受试者患有非常严重抑郁症,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总分(即,在用本文所述的化合物(例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物)治疗之前)是至少24。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总分是至少18。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总分介于14与18之间并且包括14和18。在一些实施方案中,受试者的基线HAM-D总分介于19与22之间并且包括14和18。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之前,受试者的HAM-D总分大于或等于23。在一些实施方案中,基线分数是至少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、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗后,受试者的HAM-D总分是约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、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之后,受试者的HAM-D总分小于10、7、5或3。在一些实施方案中,HAM-D总分的降低是从约20至30(例如,22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)的基线分数至在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗后约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总分。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗后,基线HAM-D总分至HAM-D总分的降低是至少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、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗后,基线HAM-D总分至HAM-D总分的降低百分比是至少50%(例如,60%、70%、80%或90%)。在一些实施方案中,治疗效果被测量为在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、

IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗后HAM-D总分相对于基线HAM-D总分的降低(例如,施用后12、24、48小时;或24、48、72、96小时或更长时间;或1天、2天、14天或更长时间),是至少10、15或20分。

[0490] 在一些实施方案中,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,如通过汉密尔顿抑郁评分(Hamilton Depression Score (HAM-D))的降低所测量)。在一些实施方案中,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、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗的第一天或第二天内提供治疗效果(例如,如通过HAM-D总分的统计上显著的降低来确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁症,例如重度抑郁症的方法在自从用本文所述的化合物,例如I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗开始少于或等于14天内提供治疗效果(例如,如通过HAM-D总分的统计上显著的降低来确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁症,例如重度抑郁症的方法在自从用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗开始少于或等于21天内提供治疗效果(例如,如通过HAM-D总分的统计上显著的降低来确定)。在一些实施方案中,治疗抑郁症,例如重度抑郁症的方法在自从用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗开始少于或等于28天内提供治疗效果(例如,如通过HAM-D总分的统计上显著的降低来确定)。在一些实施方案中,治疗效果是在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗(例如,用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗,每天一次,持续14天)后HAM-D总分相对于基线的降低。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之前,受试者的HAM-D总分是至少24。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之前,受试者的HAM-D总分是至少18。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之前,受试者的HAM-D总分介于14与18之间并且包括14和18。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之后,HAM-D总分相对于基线HAM-D总分的降低是至少10。在一些实施方案中,在用本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、

V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗之后，HAM-D总分相对于基线HAM-D总分的降低是至少15(例如，至少17)。在一些实施方案中，与用本文所述的化合物，例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗受试者相关的HAM-D总分是不超过6至8范围内的数值。在一些实施方案中，与用本文所述的化合物，例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物治疗受试者相关的HAM-D总分不超过7。

[0491] 在一些实施方案中，所述方法在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，如通过临床总体印象改善量表(CGI)的降低所测量)。在一些实施方案中，CNS病症是抑郁症，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，治疗效果是在治疗期结束时(例如，施用后14天)CGI评分相对于基线的降低。

[0492] 在一些实施方案中，所述方法在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，如通过蒙哥马利-艾森贝格抑郁评定量表(MADRS)的降低所测量)。在一些实施方案中，CNS病症是抑郁症，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，治疗效果是在治疗期结束时(例如，施用后14天)MADRS评分相对于基线的降低。

[0493] 重度抑郁症的治疗效果可通过受试者所表现出的蒙哥马利-艾森贝格抑郁评定量表(MADRS)评分的降低来确定。例如，MADRS分数可在4、3、2或1天；或96、84、72、60、48、24、20、16、12、10、8小时或更短时间内降低。蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表(MADRS)是精神科医生用来衡量患有情绪障碍的患者的抑郁发作的严重程度的十项诊断问卷(关于明显的悲伤、报告的悲伤、内心紧张、睡眠减少、食欲下降、注意力不集中、疲乏、无法感受、悲观想法和自杀想法)。

[0494] 在一些实施方案中，所述方法在4、3、2、1天；24、20、16、12、10、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如，如通过爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)的降低所测量)。在一些实施方案中，治疗效果是通过EPDS测量的改善。

[0495] 在一些实施方案中，所述方法在4、3、2、1天；24、20、16、12、10、8小时或更短时间内提供治疗效果(例如，如通过广泛性焦虑障碍7项量表(GAD-7)的降低所测量)。

[0496] 焦虑性障碍

[0497] 本文提供了用于治疗焦虑性障碍(例如，广泛性焦虑障碍、惊恐性障碍、强迫症、恐惧症、创伤后应激障碍)的方法。焦虑性障碍是涵盖几种不同形式的异常和病理性恐惧和焦虑的总称。当前的精神病学诊断标准识别各种各样的焦虑性障碍。

[0498] 广泛性焦虑障碍是常见的慢性病症，其特征不在于集中于任何一种对象或情况的长期焦虑。患有广泛性焦虑症的那些患者经历非特定的持续恐惧和担忧，并且过度关注日常事务。广泛性焦虑性障碍是影响老年人的最常见的焦虑症。

[0499] 在惊恐性障碍中，一个人遭受强烈恐惧和忧虑的短暂发作，通常以震颤、颤抖、混乱、头晕、恶心、呼吸困难为特征。这些被APA定义为突然出现并在不到十分钟内达到高峰的恐惧或不适的惊恐发作可持续数小时，并且可由压力、恐惧或甚至运动引发；尽管具体原因

并不总是很明显。除了反复出现的意外惊恐发作之外,惊恐性障碍的诊断还要求所述发作具有慢性后果:担心发作的潜在影响、对未来发作的持续恐惧或与发作有关的行为的显著变化。因此,患有惊恐性障碍的那些患者即使在特定的惊恐发作之外也会出现症状。通常,惊恐患者通过心跳的正常变化注意到,导致他们认为自己的心脏有问题,或者他们即将再次惊恐发作。在一些情况下,恐慌发作期间出现对身体功能的强化意识(过度警觉),其中任何感知到的生理变化都被解释为可能危及生命的疾病(即极端疑病症)。

[0500] 强迫症是一种类型的焦虑性障碍,主要以重复性强迫观念(令人痛苦、持久且侵入性的想法或图像)和强迫行为(执行特定行为或仪式的冲动)为特征。OCD思维模式可比作迷信,因为它涉及对因果关系的信念,而实际上,因果关系并不存在。通常所述过程是完全不合逻辑的;例如,可采用以某种方式行走的强迫行为,以减轻对即将发生的伤害的执念。而且在很多情况下,所述强迫行为完全是无法解释的,只是由紧张引发的完成仪式的冲动。在少数情况下,OCD患者可能只经历强迫观念,而没有明显的强迫行为;少数患者仅经历强迫行为。

[0501] 最大的一类焦虑性障碍是恐惧症,其包括由特定刺激或情况引发恐惧和焦虑的所有情况。患者通常预期由遇到他们所恐惧的对象所带来的可怕后果,所述对象可以是动物到地点到体液的任何东西。

[0502] 创伤后应激障碍或PTSD是由创伤经历引起的焦虑性障碍。创伤后应激可来自极端情况,如战斗、强奸、人质事件或甚至严重事故。它也可由长期(慢性)暴露于严重应激源引起,例如忍受个人战斗但无法应对持续战斗的士兵。常见症状包括幻觉重现、回避行为和抑郁。

[0503] 女性健康病症

[0504] 本文提供了用于治疗与女性健康有关的疾患或病症的方法。与女性健康有关的疾患或病症包括但不限于妇科健康和病症(例如,经前综合征(PMS)、经前焦虑障碍(PMDD))、妊娠问题(例如,流产、堕胎)、不孕症和相关病症(例如,多囊卵巢综合征(PCOS))、其他病症和疾患以及与女性整体健康状况有关的问题(例如,更年期)。

[0505] 影响女性的妇科健康和病症包括月经和月经不调;泌尿道健康,包括尿失禁和盆底病症;以及诸如细菌性阴道病、阴道炎、子宫肌瘤和外阴痛的此类病症。

[0506] 经前综合征(PMS)是指在女性经期前一到两周内出现的身体和情绪症状。症状各不相同,但可包括出血、情绪波动、乳房胀痛、饮食冲动、疲劳、易怒、粉刺和抑郁。

[0507] 经前焦虑障碍(PMDD)是严重形式的PMS。PMDD的症状与PMS相似,但更严重,并且可干扰工作、社交活动和人际关系。PMDD症状包括情绪波动、情绪低落或绝望感、明显的愤怒、人际冲突增加、紧张和焦虑、易怒、对日常活动的兴趣下降、注意力不集中、疲劳、食欲改变、感觉失控或不知所措、睡眠问题、身体问题(例如,腹胀、乳房胀痛、肿胀、头痛、关节或肌肉疼痛)。

[0508] 妊娠问题包括孕前护理和产前护理、妊娠丢失(流产和死产)、早产(preterm labor)和早产(premature birth)、婴儿猝死综合征(SIDS)、母乳喂养和出生缺陷。

[0509] 流产是指在妊娠的前20周内自行结束的妊娠。

[0510] 堕胎是指有意终止妊娠,其可在怀孕的前28周内进行。

[0511] 不孕症和相关病症包括子宫肌瘤、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症和原发性卵

巢功能不全。

[0512] 多囊卵巢综合征 (PCOS) 是指育龄妇女中的内分泌系统病症。PCOS是由女性中的雄性激素升高引起的一系列症状。大多数患有PCOS的女性在她们的卵巢上长出许多小囊肿。PCOS的症状包括月经周期紊乱或无月经、月经过多、身体和面部毛发过多、粉刺、骨盆疼痛、怀孕困难以及变厚、变黑、天鹅绒般的皮肤斑块。PCOS可与包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸暂停、心脏病、情绪障碍和子宫内膜癌的疾患相关。

[0513] 仅影响女性的其他病症和疾患包括特纳综合征、雷特综合征以及卵巢癌和宫颈癌。

[0514] 与女性的整体健康和福祉相关的问题包括针对女性的暴力行为、残疾女性及其独特的挑战、骨质疏松症和骨骼健康以及更年期。

[0515] 更年期是指女性末次月经日期后的12个月并且标志着月经周期结束。更年期通常发生在40多岁或50多岁的女性中。更年期的诸如潮热和情绪症状的身体症状可扰乱睡眠,降低精力,或引发焦虑或悲伤或失落感。绝经包括自然绝经和手术绝经,手术绝经是一种类型的由于诸如手术的事件(例如,子宫切除术、卵巢切除术;癌症)所致的诱发绝经。其在卵巢受到例如放射、化学疗法或其他药物的严重损害时诱发。

[0516] 癫痫

[0517] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物可用于本文所述的方法中,例如用于治疗本文所述的病症,如癫痫、癫痫持续状态或癫痫发作。

[0518] 癫痫是特征在于随时间推移反复发作的脑部病症。癫痫的类型可包括但不限于全身性癫痫,例如儿童失神癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、癫痫伴觉醒期大发作、韦斯特综合征、雷诺克斯-盖索特综合征 (Lennox-Gastaut syndrome),部分性癫痫,例如颞叶癫痫、额叶癫痫、儿童良性局灶性癫痫。

[0519] 癫痫发生

[0520] 本文所述的化合物和方法可用于治疗或预防癫痫发生。癫痫发生是正常脑发展癫痫(一种发生癫痫发作的慢性疾患)的渐进过程。癫痫发生由最初的损伤(例如,癫痫持续状态)造成的神经元损伤引起。

[0521] 癫痫持续状态(SE)

[0522] 癫痫持续状态(SE)可包括例如惊厥性癫痫持续状态,例如早期癫痫持续状态、确立性癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态;全身周期性癫痫样放电;和周期性一侧癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特征在于存在惊厥性癫痫性发作状态,并且可包括早期癫痫持续状态、确立性癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态。早期癫痫持续状态采用一线疗法进行治疗。确立性癫痫持续状态的特征在于癫痫性发作状态,尽管用一线疗法进行治疗但仍持续存在,并施用了二线疗法。难治性癫痫持续状态的特征在于癫痫性发作状态,尽管用一线疗法进行治疗但仍持续存在,并施用了二线疗法。超难治性癫痫持续状态的特征在于癫痫性发作状态,尽管用一线疗法、二线疗法和全身麻醉治疗24小时或更长时间但仍持续存在。

[0523] 非惊厥性癫痫持续状态可包括例如局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如复杂部分性非惊厥性癫痫持续状态、单纯部分性非惊厥性癫痫持续状态、轻微非惊厥性癫痫持续状

态;全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如迟发性失神非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神非惊厥性癫痫持续状态或典型失神非惊厥性癫痫持续状态。

[0524] 本文所述的化合物,例如式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIE、VIIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物也可作为预防剂在癫痫发作之前施用于患有CNS病症的受试者,所述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、确定性癫痫持续状态、难治性癫痫持续状态、超难治性癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如全身性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态;全身周期性癫痫样放电;和周期性一侧癫痫样放电。

[0525] 癫痫发作

[0526] 癫痫发作是在脑中异常电活动发作之后发生的阳性体征或行为变化。术语“癫痫发作”经常与“惊厥”互换使用。惊厥是指人的身体快速且无法控制地颤抖。在惊厥期间,人的肌肉反复收缩和放松。

[0527] 根据行为和脑活动的类型,癫痫发作分为两大类:全身性和部分性(也称为局部或局灶性)。对癫痫发作类型进行分类有助于医生诊断患者是否患有癫痫。

[0528] 全身性癫痫发作由来自整个脑的电脉冲产生,而部分性癫痫发作由脑的相对较小部分中的电脉冲产生(至少初始)。产生癫痫发作的脑部分有时被称为病灶。

[0529] 全身性癫痫发作有六种类型。最常见且最急剧、且因此也是最广为人知的是全身性惊厥,也称为大发作。在这种类型的癫痫发作中,患者失去意识并且通常昏倒。意识丧失之后是全身僵硬(称为癫痫发作的“强直”阶段)持续30至60秒,然后剧烈抽动(“阵挛”阶段)持续30至60秒,之后患者进入深度睡眠(“发作后”或癫痫发作后阶段)。在大发作期间,可能发生伤害和事故,如咬舌和尿失禁。

[0530] 失神癫痫发作导致短暂的意识丧失(仅几秒钟),几乎没有症状。患者,通常是儿童,通常中断活动并发怔。这些癫痫发作突然开始和结束,并且每天可发生几次。患者通常不知道他们正在癫痫发作,只是他们可能意识到“损失时间”。

[0531] 肌阵挛性癫痫发作由散发性抽搐组成,通常在身体两侧。患者有时将抽搐描述为短暂的电击。当剧烈时,这些癫痫发作可导致跌倒或不由自主地投掷物体。

[0532] 阵挛性癫痫发作是同时涉及身体两侧的重复的、有节奏的抽搐。

[0533] 强直性癫痫发作的特征在于肌肉僵硬。

[0534] 失张力性癫痫发作包括突然和全身性肌肉张力丧失,特别是在手臂和腿部,其通常导致跌倒。

[0535] 本文所述的癫痫发作可包括癫痫发作;急性反复癫痫发作;丛集性癫痫发作;连续癫痫发作;无休止的癫痫发作;长期癫痫发作;反复癫痫发作;癫痫持续状态发作,例如,难治性惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态发作;难治性癫痫发作;肌阵挛性癫痫发作;强直性癫痫发作;强直-阵挛性癫痫发作;单纯部分性癫痫发作;复杂部分性癫痫发作;继发性全身性癫痫发作;非典型失神癫痫发作;失神癫痫发作;失张力性癫痫发作;良性罗兰多癫痫发作;热性癫痫发作;情绪性癫痫发作;局灶性癫痫发作;痴笑性癫痫发作;全身发病性癫痫发作;婴儿痉挛症;杰克逊氏癫痫发作;大面积双侧肌阵挛性癫痫发作;多灶性癫痫发作;新生儿发病性癫痫发作;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；西尔万癫痫发作；视觉反射癫痫发作；或戒断癫痫发作。在一些实施方案中，癫痫发作是与德拉韦综合征(Dravet Syndrome)、雷诺克斯-盖索特综合征、结节硬化复合症、雷特综合征或PCDH19女性小儿癫痫相关的全身性癫痫发作。

[0536] 运动障碍

[0537] 本文还描述了用于治疗运动障碍的方法。如本文所用，“运动障碍”是指与多动性运动障碍和相关的肌肉控制异常相关的多种疾病和病症。示例性运动障碍包括但不限于帕金森氏病和帕金森症(特别是由运动迟缓定义)、肌张力障碍、舞蹈病和亨廷顿氏病、共济失调、震颤(例如特发性震颤)、肌阵挛和惊吓、抽动和图雷特综合征、不宁腿综合征、僵人综合征和步态障碍。

[0538] 震颤

[0539] 本文所述的方法可用于治疗震颤，例如式(I)化合物可用于治疗小脑性震颤或意向性震颤、肌张力障碍性震颤、特发性震颤、站立性震颤、帕金森病性震颤、生理性震颤、心因性震颤或红核震颤。震颤包括遗传性、变性和特发性病症，如分别为威尔逊氏病、帕金森氏病和特发性震颤；代谢疾病(例如，甲状腺-甲状旁腺-、肝病和低血糖症)；周围神经病变(与夏科-马里-图思(Charcot-Marie-Tooth)、鲁西-莱维、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)；药物引起的(发作性睡病、三环类药物、锂、可卡因、酒精、肾上腺素、支气管扩张剂、茶碱、咖啡因、类固醇、丙戊酸盐、胺碘酮、甲状腺激素、长春新碱)；和心因性障碍。临床震颤可分类为生理性震颤、增强性生理震颤、特发性震颤综合征(包括经典特发性震颤、原发性站立性震颤以及任务和位置特异性震颤)、肌张力障碍性震颤、帕金森病性震颤、小脑性震颤、霍姆斯氏震颤(即红核震颤)、腭肌震颤、神经性震颤、毒性或药物诱发的震颤和心因性震颤。

[0540] 震颤是无意识的、有时是有节奏的肌肉收缩和放松，其可涉及一个或多个身体部位(例如，手、臂、眼睛、面部、头、声带、躯干、腿)的摆动或抽搐。

[0541] 小脑性震颤或意向性震颤是在有目的的运动后发生的四肢缓慢、广泛的震颤。小脑性震颤是由小脑的病变或损伤，例如肿瘤、中风、疾病(例如，多发性硬化症，一种遗传性变性疾病)引起的。

[0542] 肌张力障碍性震颤发生在受肌张力障碍影响的个体中，肌张力障碍是其中持续的不自主肌肉收缩导致扭曲和重复运动和/或疼痛和异常姿势或位置的运动障碍。肌张力障碍性震颤可影响身体的任何肌肉。肌张力障碍性震颤不定期发生，并且通常可通过完全休息来缓解。

[0543] 特发性震颤或良性特发性震颤是最常见类型的震颤。特发性震颤在一些人中可能是轻微的和非进行性的，并且可以是缓慢进行性的，从身体的一侧开始，但在3年内影响到双侧。手最常受到影响，但头部、声音、舌头、腿和躯干也可累及。震颤频率可能随着年龄增长降低，但严重程度可能增加。情绪高涨、应激、发烧、身体疲惫或低血糖可引发震颤和/或增加震颤的严重程度。症状通常随时间推移而发展，并且在发病后既可见又持续。

[0544] 站立性震颤的特征在于站立后立即发生在腿部和躯干中的快速(例如，大于12Hz)有节奏的肌肉收缩。感觉大腿和腿部抽筋，并且当要求站在一个位置时，患者可能会无法控制地颤抖。站立性震颤患者可在患有特发性震颤的患者中发生。

[0545] 帕金森病性震颤是由脑内控制运动的结构受损引起的。帕金森病性震颤通常是帕

金森氏病的前兆,并且通常被视为手的“搓丸样”动作,其也可影响下巴、嘴唇、腿和躯干。帕金森病性震颤的发作通常在60岁以后开始。运动从一个肢体或身体的一侧开始,并且可进展至包括另一侧。

[0546] 生理性震颤可在正常个体中发生,并且没有临床意义。它可在所有随意肌群中看到。生理性震颤可由某些药物、酒精戒断或包括甲状腺机能亢进和低血糖症在内的医学疾患引起。震颤典型地具有约10Hz的频率。

[0547] 心因性震颤或歇斯底里性震颤可在静止时或姿势或动态运动期间发生。患有心因性震颤的患者可能患有转换性障碍或另一种精神疾病。

[0548] 红核震颤的特征在于粗糙的缓慢震颤,其可在静止、姿势和意向存在。震颤与影响中脑红核的疾患,典型不寻常的中风相关。

[0549] 帕金森氏病影响脑中产生多巴胺的神经细胞。症状包括肌肉强直、震颤以及言语和步态的变化。帕金森症的特征在于震颤、运动迟缓、强直和姿势不稳。帕金森症与帕金森氏病的症状相同,但它是综合症状,而不是进行性神经变性疾病。

[0550] 肌张力障碍是特征在于持续或间歇性肌肉收缩、从而导致异常的、通常重复的运动或姿势的运动障碍。肌张力障碍运动可以是模式化的、扭曲的,并且可能是颤抖的。肌张力障碍通常由随意动作引发或恶化,并与溢出肌肉激活相关。

[0551] 舞蹈病是特征在于通常影响肩部、臀部和面部的急促而不流畅的不自主运动的神经系统病症。亨廷顿氏病是导致脑中的神经细胞流失的遗传性疾病。症状包括不受控制的运动、笨拙和平衡问题。亨廷顿氏病可妨碍行走、说话和吞咽。

[0552] 共济失调是指失去对身体运动的完全控制,并且可能影响手指、手、臂、腿、身体、语言和眼球运动。

[0553] 肌阵挛和惊吓是对突然和出人意料的刺激的响应,其可以是听觉的、触觉的、视觉的或前庭的。

[0554] 抽动是通常突然发生、短暂、重复、但没有节奏的无意识运动,通常模仿正常行为,并且经常发生在正常活动的背景之外。抽动可分类为运动抽动或声音抽动,运动抽动与运动相关,而声音抽动与声音相关。抽动可表征为简单的或复杂的。例如,简单的运动抽动只涉及仅限于特定身体部位的几块肌肉。图雷特综合征是在儿童时期发病的遗传性神经精神病症,其特征不在于多次运动抽动和至少一次声音抽动。

[0555] 不宁腿综合征是神经性感觉运动障碍,其特征不在于在静止时有强烈的移动腿的冲动。

[0556] 僵人综合征是进行性运动障碍,其特征不在于不自主的疼痛痉挛和肌肉强直,通常涉及下背部和腿部。通常导致步态僵硬并伴有腰椎前凸过度。通常观察到伴随脊髓旁轴向肌肉连续运动单位活动的EMG记录的特征性异常。变体包括“肢体僵硬综合征”,产生通常影响远端腿和脚的局灶性僵硬。

[0557] 步态障碍是指由神经肌肉、关节炎或其他身体变化引起的行走方式或风格的异常。步态根据引起异常运动的系统进行分类,并且包括偏瘫步态、双侧瘫痪步态、神经性步态、肌病性步态、帕金森病步态、舞蹈样步态、共济失调步态和感觉性步态。

[0558] 麻醉/镇静

[0559] 麻醉是药理学诱导和可逆的健忘症、镇痛、响应性丧失、骨骼肌反射丧失、应激响

应降低或所有这些同时发生的状态。这些效应可从单独提供正确组合效应的单一药物获得,或者偶尔与药物组合(例如,催眠药、镇静剂、麻醉剂、镇痛药)一起使用以获得非常特定的结果组合。麻醉允许患者接受手术和其他程序,而不会像另外那样经历折磨和痛苦。

[0560] 镇静是通过施用药剂来减少烦躁或激动,通常是为了促进医疗程序或诊断程序。

[0561] 镇静和镇痛包括从最低镇静(抗焦虑)到全身麻醉的一系列意识状态。

[0562] 最低镇静也称为抗焦虑。最低镇静是药物诱导的状态,在此期间患者对口头命令作出正常响应。认知功能和协调能力可能受损。通气和心血管功能通常不受影响。

[0563] 中度镇静/镇痛(清醒镇静)是药物诱导的意识抑制,在此期间患者有目的地对单独或伴有轻微触觉刺激的口头命令作出响应。通常不需要干预来维持气道通畅。自发通气通常足够。心血管功能通常得以维持。

[0564] 深度镇静/镇痛是药物诱导的意识抑制,在此期间患者不易被唤醒,但在重复或疼痛刺激后有目的地做出响应(不是对疼痛刺激的反射性缩回)。独立的通气功能可能受损,并且患者可能需要帮助来维持气道通畅。自发通气可能不足。心血管功能通常得以维持。

[0565] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失,在此期间患者甚至无法被疼痛刺激唤醒。维持独立通气功能的能力通常受损,并且经常需要帮助来维持气道通畅。由于自发通气受到抑制或药物诱导的神经肌肉功能抑制,可能需要正压通气。心血管功能可能受损。

[0566] 重症监护病房(ICU)中的镇静可抑制患者对环境的意识并减少他们对外部刺激的响应。其可在危重患者的护理中发挥作用,并涵盖广泛的症状控制,所述症状控制在患者之间以及在整个疾病过程中因人而异。重症监护中的重度镇静已被用于促进气管插管耐受和呼吸机同步,通常与神经肌肉阻滞剂一起使用。

[0567] 在一些实施方案中,镇静(例如,长期镇静、连续镇静)在ICU中被诱导并维持延长的时间段(例如,1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长期镇静剂可能具有长的作用持续时间。ICU中的镇静剂可具有短消除半衰期。

[0568] 程序镇静和镇痛(也称为清醒镇静)是在有或没有镇痛剂的情况下施用镇静剂或解离剂以诱导允许受试者耐受不舒服的程序同时保持心肺功能的状态的技术。

[0569] 本文还描述了改善受试者的呼吸系统疾患的一种或多种症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文描述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIId、VIE、VIf、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0570] 在一个方面,本文提供了治疗受试者的方法,其中所述受试者表现出呼吸系统疾患的一种或多种症状和/或已被诊断患有呼吸系统疾患,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIIb、VIIc、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)。

[0571] 在一些实施方案中,本公开考虑治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者

施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物),其中所述受试者患有呼吸系统疾患。

[0572] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)可使得呼吸系统疾患的一种或多种症状的严重程度降低,或延迟或减缓呼吸系统疾患的一种或多种症状的进展。

[0573] 在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者已经或正在用机械通气或氧气进行治疗。在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者已经或正在用机械通气进行治疗。

[0574] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)施用于正在或已经用机械通气治疗的受试者。在一些实施方案中,施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)在受试者的机械通气治疗中持续。在一些实施方案中,施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)在受试者结束机械通气治疗后继续。

[0575] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)施用于正在接受或已经接受镇静剂治疗的受试者。在一些实施方案中,镇静剂是异丙酚或苯二氮草。

[0576] 在一些实施方案中,本公开包括以足以增加血液中的氧饱和度的量向有需要的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、

IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)。在一些实施方案中,使用脉搏血氧仪测量血液中的氧饱和度。

[0577] 在一些实施方案中,本公开考虑治疗患者的细胞因子风暴的方法。在一些实施方案中,治疗细胞因子风暴的方法包括向所述患者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)的步骤。在一些实施方案中,细胞因子风暴的症状是肺部炎症。在一些实施方案中,经历细胞因子风暴的患者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0578] 呼吸系统疾患

[0579] 在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者患有呼吸窘迫。在一些实施方案中,呼吸窘迫包括急性呼吸窘迫。

[0580] 在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者可表现出选自以下组成的组的一种或多种症状:气道高响应性、肺组织炎症、肺过敏和炎症相关性肺部疼痛。

[0581] 在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者可表现出肺组织炎症。在一些实施方案中,肺组织的炎症是支气管炎或支气管扩张。在一些实施方案中,肺组织的炎症是肺炎。在一些实施方案中,肺炎是呼吸机相关性肺炎或医院获得性肺炎。在一些实施方案中,肺炎是呼吸机相关性肺炎。

[0582] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物使得患有呼吸系统疾患的受试者的呼吸窘迫的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的呼吸窘迫的进展。

[0583] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)使得患有与冠状病毒相关的疾病的受试者的气道高响应性的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的气道高响应性的进展。

[0584] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIE、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VID、VIE、VIf、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)使得患有呼吸系统疾患的受试者的肺组织炎症的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的肺组织炎症的进展。在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、

IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、III d、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)使得患有呼吸系统疾患的受试者的肺炎的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的肺炎的进展。

[0585] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、III d、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)使得患有呼吸系统疾患的受试者的肺过敏的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的肺过敏的进展。

[0586] 在一些实施方案中,向表现出呼吸系统疾患的症状的受试者施用本文所述的化合物或药物组合物(例如,式I、II、IIIa、IIIb、IIIId、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药物盐,或包含式I、II、IIIa、IIIb、III d、IIIe、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、V、Va、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VI f、VII、VIIa、VIII、VIIIa、IX、IXa、X或Xa化合物或其药学上可接受的盐的组合物)使得患有呼吸系统疾患的受试者的炎症相关性肺部疼痛的严重程度降低,或延迟或减缓患有呼吸系统疾患的受试者的炎症相关性肺部疼痛的进展。

[0587] 在一些实施方案中,患有呼吸系统疾患的受试者正在进行或已经进行了针对感染、纤维化、纤维化发作、慢性阻塞性肺病、结节病(或肺结节病)或哮喘/哮喘相关炎症的治疗。

[0588] 在一些实施方案中,受试者表现出哮喘的症状和/或已被诊断患有哮喘。在一些实施方案中,受试者正在经历或已经经历了哮喘发作。

[0589] 在一些实施方案中,受试者正在进行或已经进行了针对纤维化或纤维化发作的治疗。在一些实施方案中,纤维化是囊性纤维化。

[0590] 在一些实施方案中,呼吸系统疾患是选自由以下组成的组的疾病或疾患的结果和/或与所述疾病或疾患相关:囊性纤维化、哮喘、烟雾诱发的COPD、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、由先天性双侧输精管缺如(CBAVD)引起的男性不育症、轻度肺部疾病、肺结节病、特发性胰腺炎、过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)、肝脏疾病、遗传性肺气肿、遗传性血色沉着病、凝血-纤溶缺陷如蛋白C缺乏症、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷如家族性高胆固醇血症、1型乳糜微粒血症、无β脂蛋白血症、溶酶体贮积病如I细胞病/假赫尔勒氏病、粘多糖贮积症、桑德霍夫病/泰-萨二氏病、II型克-纳二氏病、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦(Laron)侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑素瘤、聚糖病CDG 1型、先天性甲状腺功能亢进症、成骨不全症、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT缺乏症、尿崩症(DI)、神经垂体性DI、肾源性DI、夏科-马里-图思综合征、佩利扎厄斯-默茨巴赫病(Perlizaues-Merzbacher disease)、神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、进行性核上性麻痹、皮克氏病(Pick's disease)、几

种多聚谷氨酰胺神经病症如亨廷顿、脊髓小脑性共济失调I型、脊髓和延髓肌萎缩症、齿状核红核苍白球路易体萎缩症和肌强直性营养不良,以及海绵状脑病如遗传克罗伊茨费尔特-雅格布病(由于朊病毒蛋白加工缺陷引起)、法布里病、Straussler-Scheinker综合征、COPD、干眼病或斯耶格伦氏病(Sjogren's disease)。

[0591] 感染

[0592] 本公开尤其考虑治疗患有感染的受试者。本公开尤其考虑治疗患有与感染相关的疾病的受试者。在一些实施方案中,感染是病毒感染或细菌感染。在一些实施方案中,感染是病毒感染。在一些实施方案中,感染是细菌感染。

[0593] 在一些实施方案中,病毒感染是选自由以下组成的组的病毒的感染:冠状病毒、流感病毒、人鼻病毒、人副流感病毒、人偏肺病毒和汉坦病毒。在一些实施方案中,病毒是冠状病毒。在一些实施方案中,冠状病毒选自由以下组成的组:SARS-CoV、SARS-CoV-2和MERS-CoV。

[0594] 本公开尤其考虑治疗患有与冠状病毒相关的疾病的受试者。在一些实施方案中,与冠状病毒相关的疾病选自由以下组成的组:冠状病毒病2019(COVID-19)、严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)。在一些实施方案中,与冠状病毒相关的疾病选自由COVID-19组成的组。在一些实施方案中,冠状病毒选自由以下组成的组:SARS-CoV-1、SARS-CoV-2和2012-nCoV。在一些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0595] 在一些实施方案中,细菌感染是选自由以下组成的组的细菌的感染:肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)。在一些实施方案中,金黄色葡萄球菌是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

[0596] 实施例

[0597] 为了更充分地理解本文所述的发明,阐述了以下实施例。提供了在本申请中描述的合成实施例和生物学实施例来说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且所述实例不以任何方式解释为限制它们的范围。

[0598] 材料和方法

[0599] 本文提供的化合物可使用以下一般方法和程序从容易获得的起始材料制备。应了解,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)的情况下之处,除非另外说明,否则也可使用其他工艺条件。最佳反应条件可根据所使用的特定反应物或溶剂变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化来确定。

[0600] 另外,如对本领域技术人员将显而易见的,可能需要常规保护基团以防止某些官能团进行不需要的反应。为特定官能团选择合适的保护基团以及用于保护和脱保护的合适条件是本领域中众所周知的。例如,许多保护基团及其引入和除去描述于T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991以及其中引用的参考文献中。

[0601] 本文提供的化合物可通过已知的标准程序分离和纯化。此类程序包括(但不限于)重结晶、柱色谱、HPLC或超临界流体色谱(SFC)。以下方案详细介绍了本文所列的代表性氧固醇的制备。本文提供的化合物可由有机合成领域的技术人员从已知的或可商购的起始材

料和试剂制备。可用于分离/纯化本文提供的对映异构体/非对映异构体的示例性手性柱包括但不限于 CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ 和 CHIRALCEL® OK。

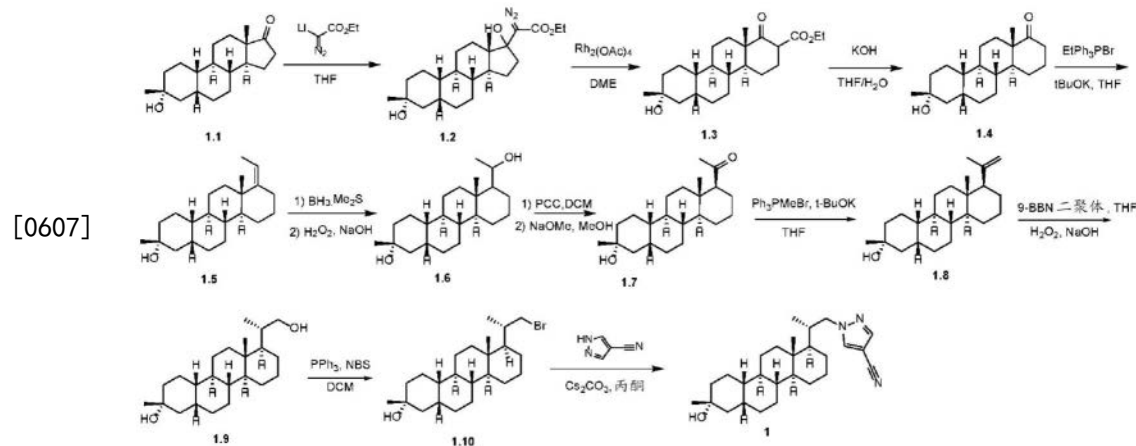
[0602] 本文报告的 ^1H -NMR (例如, 对于介于约 0.5 至约 4 ppm 之间的区域 δ (ppm)) 将被理解为化合物的 NMR 谱 (例如, 示例性峰积分) 的示例性解释。

[0603] LC-ELSD/MS: (流动相: 水中 1.5 mL/4 L TFA (溶剂 A) 和乙腈中 0.75 mL/4 L TFA (溶剂 B), 使用 0.9 分钟内的洗脱梯度 30% - 90% (溶剂 B) 并在 90% 下保持 0.6 分钟, 流速为 1.2 mL/min; 柱: Xtimate C18 2.1*30 mm, 3 μm ; 波长: UV 220 nm; 柱温: 50 $^{\circ}\text{C}$; MS 电离: ESI; 检测器: PDA 和 ELSD)。

[0604] 缩写

[0605] PE: 石油醚; DCM: 二氯甲烷; EtOAc: 乙酸乙酯; THF: 四氢呋喃; m-CPBA: 间氯过氧苯甲酸; NBS: N-溴琥珀酰亚胺; DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯; FA: 甲酸; Me₃SiO: 碘化三甲基氧化铈; EtMgBr: 乙基溴化镁; BH₃: 硼烷; PCC: 氯铬酸吡啶鎓

[0606] 实施例 1: 1-((S)-2-((1R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢 α -1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成



[0608] 1.2 的合成

[0609] 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下将由正丁基锂 (44.0 mL 2.5 M 于己烷中, 110 mmol) 与二异丙基胺 (17.2 mL, 0.72 g/mL, 123 mmol) 制备的二异丙基氨基锂于 THF (20 mL) 中的冷 (-78 $^{\circ}\text{C}$) 溶液添加至 (3 α , 5 β)-3-羟基-3-甲基-雌烷-17-酮 1.1 (10 g, 34.4 mmol, 在专利 'W02014/169833, 2014, A1' 中报告) 和重氮乙酸乙酯 (11.7 g, 103 mmol) 于 THF (100 mL) 中的搅拌溶液。在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时后, 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合物用 THF (30 mL) 中的乙酸 (7.38 g, 123 mmol) 猝灭, 升温至室温过夜, 用水 (200 mL) 稀释, 并用 EtOAc (3x200 mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水 (300 mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并在减压下蒸发, 得到呈油状物的 1.2 (20 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} 4.75-4.65 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 5H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.34-1.19 (m, 11H), 1.16-1.01 (m, 5H), 0.91 (s, 3H)。

[0610] 1.3 的合成

[0611] 在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下向 1.2 (20 g) 于 DME (200 mL) 中的溶液一次性添加 Rh₂(OAc)₄ (109 mg, 0.2 mmol)。在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时后, 将反应混合物浓缩, 得到呈油状物的 1.3 (22 g)。 ^1H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.29-4.19 (m, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 6H), 1.44-1.21 (m, 17H), 1.20-0.93 (m, 7H)。

[0612] 1.4的合成

[0613] 在15℃下向KOH (10.6g, 190mmol) - MeOH (100mL) 的溶液添加1.3 (12g)。在70℃下搅拌1小时后, 将反应混合物倒入饱和盐水 (100mL) 中, 并用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用HCl (1M, 100mL)、饱和 NaHCO_3 (100mL)、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-combi (0%至15%EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈固体的1.4 (4.0g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.65-2.55 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 6H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 3H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.26-1.10 (m, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06-0.92 (m, 2H)。

[0614] 1.5的合成

[0615] 在20℃下向 EtPh_3PBr (58.2g, 157mmol) 于THF (150mL) 中的混合物添加t-BuOK (17.6g, 157mmol)。在60℃下搅拌30分钟后, 在30℃下逐滴添加THF (50mL) 中的1.4 (8g, 26.2mmol)。在60℃下在 N_2 下搅拌16小时后, 将混合物冷却至0℃, 用饱和 NH_4Cl (200mL) 猝灭并用EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物与另一批次 (来自12g的1.5) 一起通过硅胶色谱法 (0%-20%EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈固体的1.5 (19g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.20-5.09 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 5H), 1.62-1.50 (m, 7H), 1.42-1.23 (m, 10H), 1.17-1.00 (m, 4H), 0.97-0.82 (m, 5H)。

[0616] 1.6的合成

[0617] 在0℃下向1.5 (19g, 60.0mmol) 于THF (300mL) 中的溶液逐滴添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (30.0mL, 300mmol, 10M)。在25℃下搅拌3小时后, 将反应混合物冷却至0℃, 并在0℃用EtOH (27.5g, 600mmol) 逐滴稀释, 然后用NaOH水溶液 (120mL, 600mmol, 5M) 稀释, 且最后在0℃下用过氧化氢 (60.0mL, 600mmol, 10.0M) 逐滴稀释。在70℃下搅拌1小时后, 用乙酸乙酯 (3x300mL) 萃取混合物。将合并的有机相用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (2x500mL)、盐水 (500mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈固体的1.6 (21g), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0618] 1.7的合成

[0619] 向1.6 (20g, 59.7mmol) 于DCM (200mL) 中的溶液分批添加硅胶 (30g) 和PCC (19.2g, 89.5mmol)。在25℃下搅拌0.5小时后, 将混合物过滤, 并将滤饼用DCM (100mL) 洗涤。浓缩合并的滤液。将残余物通过快速柱 (0%至40%EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈固体的1.7 (15g)。

[0620] 在80℃下向1.7 (9.5g, 28.5mmol) 于MeOH (400mL) 中的溶液添加NaOMe (30.7g, 570mmol)。在80℃下搅拌32小时后, 将反应物用水 (50mL) 稀释。将反应混合物浓缩以除去大部分溶剂。用EtOAc (2x100mL) 萃取混合物。将合并的有机相用饱和盐水 (150mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物与另一批次 (来自异构化的3.5g的1.7) 一起通过快速柱 (10%至50%EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈固体的纯产物1.7 (12.5g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.27 (dd, $J=3.2, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-1.50 (m, 15H), 1.50-1.15 (m, 15H), 1.08-0.82 (m, 8H)。

[0621] 1.8的合成

[0622] 在25℃下向t-BuOK (5.38g, 48.0mmol) 于THF (40mL) 中的溶液添加 PPh_3MeBr

(17.0g, 48.0mmol)。在50℃下搅拌0.5小时后,在50℃下添加1.7 (2g, 6.0mmol) 于THF (10mL) 中的溶液。在50℃下搅拌12小时后,将混合物倒入水 (100mL) 中并用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的1.8 (1.95g, 93%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.80 (s, 1H), 4.60 (d, J=1.2Hz, 1H), 1.91-1.24 (m, 25H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.99-0.83 (m, 7H), 0.82 (s, 3H)。

[0623] 1.9的合成

[0624] 在25℃下向1.8 (1.8g, 5.4mmol) 于THF (20mL) 中的溶液添加9-BBN二聚体 (3.97g, 16.3mmol)。在25℃下搅拌4小时后,将反应物冷却至0℃并依次用乙醇 (2.50g, 54.4mmol)、NaOH (10.8mL, 54.4mmol, 5M) 非常缓慢地且最后用H₂O₂ (34mL, 54.4mmol, 30%) 处理,将内部温度保持在25℃以下。在75℃下搅拌1小时后,将反应物用饱和Na₂S₂O₃水溶液 (50mL) 稀释并在0℃下再搅拌1小时。用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的H₂O₂被破坏。将混合物添加至水 (50mL) 并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机溶液用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的1.9 (1.3g)。通过X-射线确认结构。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.75 (dd, J=3.6, 10.4Hz, 1H), 3.28 (t, J=9.6Hz, 1H), 1.96-1.10 (m, 25H), 1.05-0.81 (m, 13H); LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₃H₃₉O[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值331.3,实测值331.3。

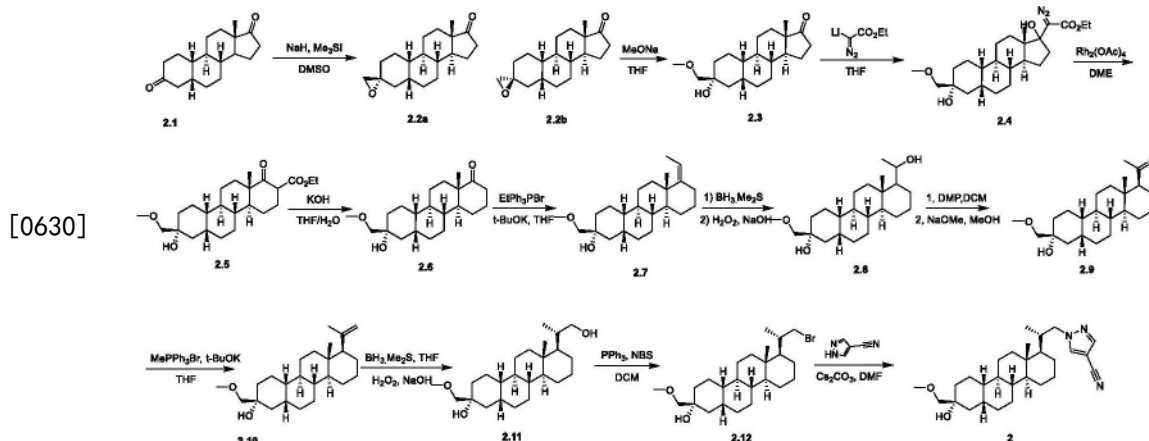
[0625] 1.10的合成

[0626] 在0℃下向1.9 (250mg, 0.7mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加PPh₃ (280mg, 1.1mmol) 和NBS (190mg, 1.1mmol)。在25℃下搅拌2小时后,将残余物添加至水 (30mL) 并用DCM (2x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至10%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的1.10 (160mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.62 (dd, J=2.4, 9.6Hz, 1H), 3.03 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 8H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 5H), 1.08-0.78 (m, 17H)。

[0627] 1的合成

[0628] 向1.10 (160mg, 0.4mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加1H-吡唑-4-甲腈 (43.4mg, 0.5mmol) 和Cs₂CO₃ (253mg, 0.8mmol)。在80℃下搅拌16小时后,将混合物添加至饱和NH₄Cl (50mL) 中并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用LiCl (50mL, 3%于水中) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩 (150mg)。将残余物 (150mg) 通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的1 (110mg, 74%产率)。通过X-射线确认绝对结构。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.33 (dd, J=2.8, 13.2Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.00-1.64 (m, 7H), 1.57-1.28 (m, 15H), 1.26-0.83 (m, 11H), 0.79 (d, J=6.8Hz, 3H); LC-ELSD/MS纯度97%, C₂₇H₄₀N₃[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值406.3,实测值406.3。

[0629] 实施例2:1-((S)-2-((1R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢茚-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成



[0631] 2.2a和2.2b的合成

[0632] 在0℃下向Me₃SI (53.2g, 261mmol) 于DMSO (500mL) 中的溶液添加NaH (10.4g, 261mmol, 60%于矿物油中)。在0℃下搅拌1小时后, 在20℃下将反应混合物添加至 (5β)-雌烷-3,17-二酮, 2.1 (60g, 218mmol) 于DMSO (100mL) 中的溶液中。在20℃下搅拌16小时后, 将反应物用水 (200mL) 稀释并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机相用水 (2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物在20℃下用MeOH (100mL) 研磨。将固体过滤, 得到呈固体的2.2b (10g)。将母液在真空中浓缩, 得到呈油状物的2.2a (44g)。

[0633] 2.2a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.66-2.52 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-1.68 (m, 7H), 1.64-0.95 (m, 14H), 0.88 (m, 3H)。

[0634] 2.3的合成

[0635] 向新鲜制备的MeONa (1665mmol于500mL MeOH中) 添加THF (100mL) 中的2.2a (44g, 152mmol)。在70℃下搅拌16小时后, 将反应混合物冷却至0℃, 用H₂O (200mL) 猝灭并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20% EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈油状物的2.3 (24.7g, 56.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.44-3.35 (m, 5H), 2.43 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.59-1.26 (m, 11H), 1.24-0.99 (m, 4H), 0.86 (m, 3H)。

[0636] 2.4的合成

[0637] 在-70℃下经30分钟的时间段在N₂下向2.3 (6g, 18.7mmol) 于无水THF (60mL) 和重氮乙酸乙酯 (11.2g, 93.5mmol) 中的搅拌溶液逐滴添加LDA (93.5mmol, 115mL, 0.808M), 在此期间将温度维持在-60℃以下。在-70℃下搅拌3小时后, 在-70℃下将反应物逐滴用THF (50mL) 中的乙酸 (5.61g, 93.5mmol) 猝灭。在20℃下搅拌16小时后, 将反应物用水 (200mL) 猝灭并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x100mL) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=1/0至10/3) 纯化, 得到呈油状物的2.4 (5.5g, 67.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.29-4.22 (m, 2H), 3.39 (s, 5H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.96-1.61 (m, 7H), 1.53-1.29 (m, 13H), 1.24-0.96 (m, 7H), 0.91 (s, 3H)。

[0638] 2.5的合成

[0639] 在25℃下向2.4 (5.5g, 12.6mmol) 于DME (60mL) 中的溶液添加乙酸1,1,1-三(乙酰

氧基)二铈-1-基酯(278mg, 0.63mmol)。在20℃下搅拌2小时后,将混合物在真空中浓缩,得到呈固体的2.5(7.9g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 4.28-4.10(m, 2H), 3.54(s, 3H), 3.39(s, 6H), 2.77-2.47(m, 1H), 2.42-2.24(m, 1H), 2.15-2.07(m, 1H), 1.98-1.70(m, 5H), 1.68-1.52(m, 5H), 1.45-1.22(m, 9H), 1.09(s, 5H)。

[0640] 2.6的合成

[0641] 向2.5(7.9g, 19.4mmol)于MeOH/THF(50mL/10mL)和水(10mL)中的溶液添加KOH(10.8g, 194mmol)。在70℃下搅拌30分钟后,将混合物通过1M HCl(50mL)猝灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈油状物的2.6(5.1g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 3.46-3.34(m, 5H), 2.76-2.44(m, 2H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.94-1.81(m, 3H), 1.77-1.52(m, 11H), 1.45-1.24(m, 7H), 1.07(s, 3H), 1.04-0.97(m, 1H)。

[0642] 2.7的合成

[0643] 在25℃下在N₂下向Ph₃PEtBr(39.3g, 106mmol)于无水THF(150mL)中的悬浮液添加t-BuOK(11.8g, 106mmol)。在25℃下搅拌20分钟后,添加2.6(7.1g, 21.2mmol)于无水THF(10mL)中的溶液。在50℃下搅拌6小时后,将混合物倒入冰水(100mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(2x30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱(0%至10%EtOAc于PE中)纯化,得到呈油状物的2.7(6.6g, 89.9%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 5.19-5.10(m, 1H), 3.44-3.35(m, 5H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.28-2.08(m, 1H), 2.03-1.61(m, 10H), 1.59-1.26(m, 10H), 1.24-1.05(m, 5H), 1.00-0.90(m, 5H)。

[0644] 2.8的合成

[0645] 向2.7(5.6g, 16.1mmol)于THF(40mL)中的溶液添加BH₃·Me₂S(8.04mL, 10M, 80.5mmol)。在25℃下搅拌16小时后,将混合物依次用EtOH(7.41g, 161mmol)、NaOH(32.1mL, 5M)和H₂O₂(16.0mL, 10M)逐滴稀释。在25℃下搅拌16小时后,将混合物通过Na₂S₂O₃(150mL)猝灭并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(2x50mL)洗涤,经Na₂SO₄无水干燥,过滤并浓缩,得到呈固体的2.8(5.7g),其按原样使用。

[0646] 2.9的合成

[0647] 在25℃下向2.8(5.7g, 15.6mmol)于DCM(60mL)中的溶液添加DMP(13.2g, 31.2mmol)。在25℃下搅拌30分钟后,将混合物通过10℃的饱和NaHCO₃水溶液(200mL)猝灭并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液(1:1, 2x30mL)、盐水(2x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0%至30%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的C17处的非对映异构体的混合物(3.42g, 60.5%)。

[0648] 在20℃下在N₂下向非对映异构体混合物(4.2g)于MeOH(40mL)中的溶液一次性添加NaOMe(12.3g, 229mmol)。在60℃下搅拌16小时后,将混合物冷却并倒入冰水(50mL)中,搅拌20分钟,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈固体的2.9(4.2g, 100%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H 3.41-3.37(m, 5H), 2.75-2.47(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.22-2.05(m, 3H), 1.90-1.61(m, 10H), 1.53-1.29(m, 9H), 1.23-1.11(m, 2H), 1.08-0.94(m, 4H), 0.91(s, 3H)。

[0649] 2.10的合成

[0650] 在20℃下在N₂下向MePPh₃Br(4.89g, 13.7mmol)于THF(20mL)中的混合物添加t-

BuOK (1.53g, 13.7mmol)。在50℃下搅拌30分钟后,在50℃以下分批添加2.9 (1g, 2.75mmol)。在55℃下搅拌16小时后,将反应混合物用15℃的10%NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭并用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x30mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱 (0%至10%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的2.10 (460mg, 46.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.86-4.75 (m, 1H), 4.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.67-2.50 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.58 (m, 6H), [0651] 1.53-1.46 (m, 4H), 1.45-1.27 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 5H), 0.82 (s, 3H)。

[0652] 2.11的合成

[0653] 向2.10 (460mg, 1.27mmol) 于THF (10mL) 中的溶液添加BH₃·Me₂S (635μL, 10M, 6.35mmol)。在25℃下搅拌16小时后,将混合物依次用EtOH (585mg, 12.7mmol)、NaOH (2.53mL, 5M, 12.7mmol) 和H₂O₂ (1.26mL, 10M, 12.7mmol) 逐滴稀释。在70℃下搅拌1小时后,将混合物通过Na₂S₂O₃ (50mL, 10%) 猝灭并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的2.11 (350mg, 72.9%)。基于1的X-射线指定C20的立体化学。

[0654] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.75 (dd, J=3.6, 10.4Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.27 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.57 (br s, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 6H), 1.53-1.08 (m, 12H), 1.04-0.90 (m, 8H), 0.89-0.79 (m, 5H)。

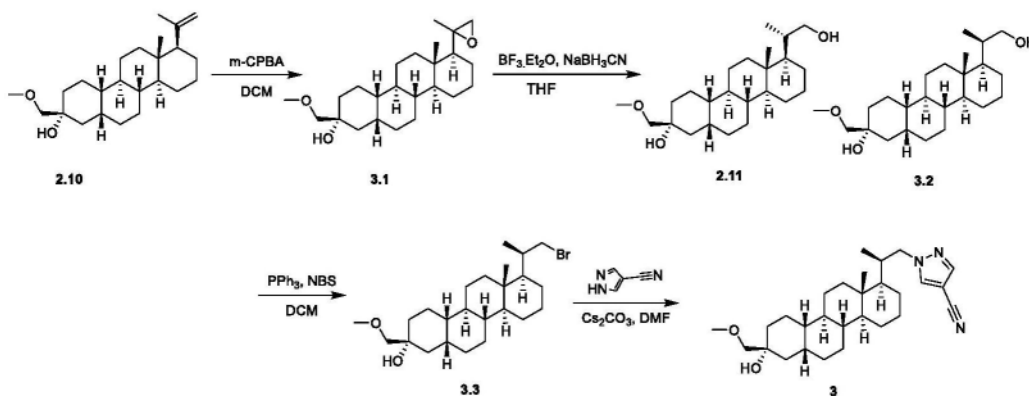
[0655] 2.12的合成

[0656] 在0℃下向2.11 (350mg, 0.9244mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加PPh₃ (361mg, 1.38mmol) 和NBS (245mg, 1.38mmol)。在25℃下搅拌2小时后,将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用DCM (2x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至15%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的2.12 (300mg, 73.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.62 (dd, J=2.4, 10.0Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.57 (br s, 1H), 2.31-2.11 (m, 1H), 1.94-1.59 (m, 8H), 1.54-1.16 (m, 11H), 1.14-1.06 (m, 4H), 1.03-0.90 (m, 4H), 0.82 (s, 5H)。

[0657] 2的合成

[0658] 向2.12 (150mg, 0.3397mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加Cs₂CO₃ (221mg, 0.6794mmol) 和1H-吡唑-4-甲腈 (63.2mg, 0.6794mmol)。在80℃下搅拌16小时后,将混合物添加至饱和NH₄Cl (30mL) 中并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用LiCl (25mL, 3%于水中)、饱和盐水 (2x20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0%至70% EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的2 (90mg, 58.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.32 (dd, J=3.2, 13.2Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 6H), 1.55-0.94 (m, 15H), 0.92 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.79 (d, J=7.2Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度100%, C₂₈H₄₃N₃O₂Na[M+Na]⁺的MS ESI计算值476.3,实测值476.3。

[0659] 实施例3:1-((R)-2-((1R,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢茚-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成



[0660]

[0661] 3.1的合成

[0662] 向2.10 (738mg, 2.04mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加m-CPBA (879mg, 80%, 4.08mmol)。在25℃下搅拌1小时后,将混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 猝灭。将DCM相分离并用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液 (1:1, 2x10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物与另一批次 (由100mg 2.10制备) 合并,并通过快速柱 (10%至30% EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的3.1 (742mg, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.44-3.41 (m, 5H), 2.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.66 (d, J=4.4Hz, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.28 (br d, J=1.6Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H)。

[0663] 2.11和3.2的合成

[0664] 在25℃下向3.1 (542mg, 1.4mmol) 于干燥THF (5mL) 中的溶液添加氰基硼氢化钠 (269mg, 4.3mmol) 和三滴溴甲酚绿 (0.2mL), 然后添加BF₃·OEt₂ (0.36mL)。在25℃下搅拌16小时后,将混合物用盐水 (30mL) 稀释并用EtOAc (2×30mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱 (30%至50% EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的2.11 (200mg) 和3.2 (240mg)。

[0665] 2.11:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.75 (dd, J=4.0, 10.3Hz, 1H), 3.40-3.38 (m, 5H), 3.31-3.23 (m, 1H), 1.94-1.67 (m, 10H), 1.49-1.29 (m, 8H), 1.22-1.10 (m, 3H), 1.01 (m, 11H), 0.81 (s, 3H)。

[0666] 3.2:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.40-3.36 (m, 7H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 10H), 1.43-1.29 (m, 8H), 1.09-0.84 (m, 10H), 0.82 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.80 (s, 3H)。

[0667] 3.3的合成

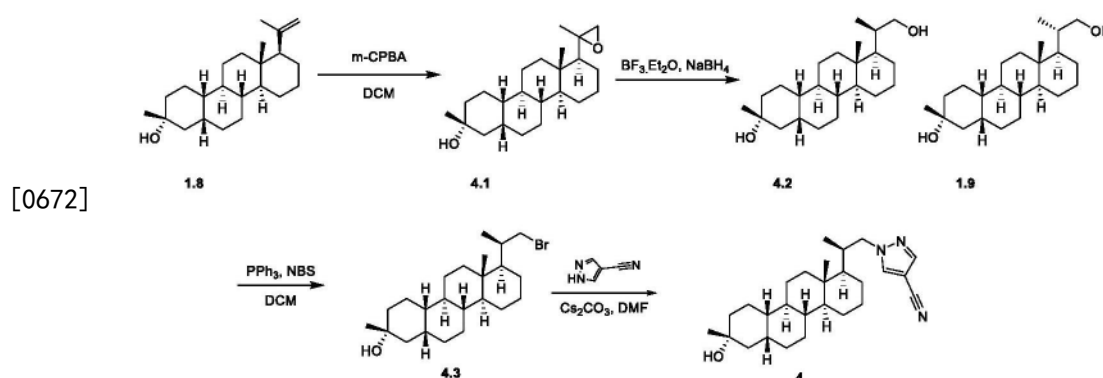
[0668] 在0℃下向3.2 (380mg, 1.04mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加PPh₃ (409mg, 1.56mmol) 和NBS (277mg, 1.56mmol)。在25℃下搅拌2小时后,将残余物用水 (50mL) 稀释并用DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20% EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的3.3 (360mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.43-3.35 (m, 5H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.18 (qd, J=6.8, 13.8Hz, 1H), 1.90-1.62 (m, 10H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 4H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.78 (s, 3H)。

[0669] 3的合成

[0670] 向3.3 (100mg, 0.23mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加Cs₂CO₃ (147mg, 0.45mmol) 和1H-

吡唑-4-甲腈(42.0mg, 0.45mmol)。在80℃下搅拌20小时后,将混合物添加至饱和 NH_4Cl (20ml)中并用 EtOAc (3x20mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和盐水(2x20mL)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%至40% EtOAc 于PE中)纯化,得到油状物。在15℃下将残余物由 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (2ml/2ml)研磨,并通过HPLC(条件:水(0.225%FA)-ACN;开始B:70;结束B:100)纯化,得到呈固体的3(32.3mg, 40%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81(s, 1H), 7.75(s, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.90-3.82(m, 1H), 3.39(s, 5H), 2.54(s, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 1.81-1.62(m, 6H), 1.59-1.5(m, 1H), 1.42-1.15(m, 10H), 0.99-0.81(m, 6H), 0.79-0.76(m, 6H), 0.75-0.58(m, 3H); LCMS: 纯度99%, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值436.3, 实测值436.3。

[0671] 实施例4: 1-((R)-2-((1R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢蒎-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈的合成



[0673] 4.1的合成

[0674] 在20℃下向1.8(2.5g, 7.56mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加m-CPBA(2.6g, 15.1mmol)。在20℃下搅拌3小时后,将混合物用20℃的饱和 NaHCO_3 水溶液(100mL)猝灭。将DCM相分离并用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1:1, 2x100mL)、饱和盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱(10%至15% EtOAc 于PE中)纯化,得到呈固体的4.1(1.6g, 61.3%)。

[0675] 4.2的合成

[0676] 向4.1(100mg, 0.28mmol)于干燥THF(2ml)中的溶液添加氰基硼氢化钠(54.3mg, 0.86mmol)、三滴溴甲酚绿和 BF_3OEt_2 (0.18mL, 0.8M, 0.1442mmol)的溶液,直到颜色改变。在20℃下搅拌4小时后,将混合物用盐水(35ml, 饱和)稀释并用 EtOAc (3x30ml)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物与另一批次(来自1.2g的4.1)合并,通过柱色谱法(25%-40% EtOAc 于PE中)纯化,得到呈固体的4.2(750mg, 基于 ^1H -NMR的100%de)和1.9(330mg, 基于 ^1H -NMR的100%de)。

[0677] 4.2: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.46-3.29(m, 2H), 2.02-1.68(m, 9H), 1.48-1.31(m, 12H), 1.26(s, 3H), 1.10-0.91(m, 8H), 0.85-0.82(m, 3H), 0.81-0.80(m, 3H)。

[0678] 1.9: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.81-3.70(m, 1H), 3.34-3.24(m, 1H), 2.08-1.54(m, 13H), 1.50-1.29(m, 9H), 1.28(s, 3H), 1.21-1.04(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.98-0.88(m, 4H), 0.83(s, 3H)。

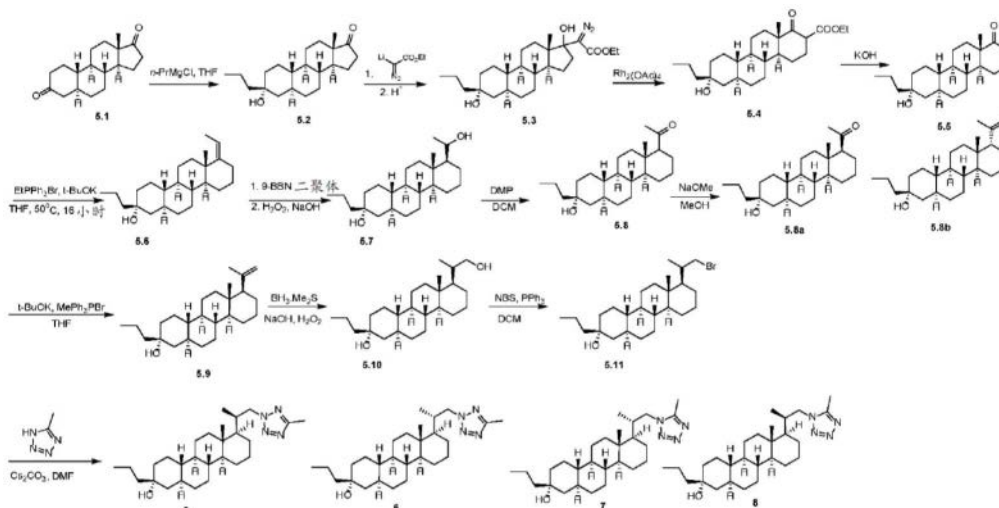
[0679] 4.3的合成

[0680] 在0℃下向4.2 (300mg, 0.86mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液添加PPh₃ (338mg, 1.29mmol) 和NBS (229mg, 1.29mmol)。在20℃下搅拌2小时后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到呈固体的4.3 (310mg, 87.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.34-3.22 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.92-1.58 (m, 12H), 1.52-1.34 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.23-0.99 (m, 4H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 4H), 0.92-0.81 (m, 4H), 0.78 (s, 3H)。

[0681] 4的合成

[0682] 向4.3 (310mg, 0.7534mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液添加Cs₂CO₃ (488mg, 1.5mmol) 和1H-吡唑-4-甲腈 (139mg, 1.5mmol)。在80℃下搅拌16小时后, 将混合物添加至饱和NH₄Cl (100mL) 中并用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用LiCl (100mL, 3%于水中)、饱和盐水 (2x100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0%至40% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到得到固体。将固体通过制备型HPLC (柱: HT C18Highload 150mm*25mm*5um, 条件: 水 (0.225%FA) -ACN, 开始B:85, 结束B:85, 梯度时间 (分钟): 7.5, 100%B保持时间 (分钟): 2, 流速 (ml/min): 30) 进一步纯化, 得到呈固体的4 (31.7mg, 8.8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 1.89-1.57 (m, 9H), 1.52-1.27 (m, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.22-0.81 (m, 7H), 0.80-0.77 (m, 6H), 0.74-0.55 (m, 2H); LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₇H₄₀N₃[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值406.3, 实测值406.3。

[0683] 实施例5-7: (2R, 4aS, 4bR, 6aS, 7R, 10aS, 10bR, 12aS) -6a-甲基-7-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢^雌-2-醇、(2R, 4aS, 4bR, 6aS, 7R, 10aS, 10bR, 12aS) -6a-甲基-7-((S)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢^雌-2-醇和(2R, 4aS, 4bR, 6aS, 7R, 10aS, 10bR, 12aS) -6a-甲基-7-((S)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢^雌-2-醇的合成



[0684]

[0685] 5.2的合成

[0686] 在-60℃下向(5α)-雌烷-3,17-二酮, 5.1 (20g, 72.8mmol) 于THF (200mL) 中的溶液逐滴添加n-PrMgCl (109mL, 218mmol, 2M于THF中)。在-60℃下搅拌2小时后, 将反应混合物倒

入0℃的饱和NH₄Cl水溶液(400mL)中并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱(PE/EtOAc=0%-20%)纯化,得到呈固体的5.2(18.4g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 2.43(dd,J=8.8,19.3Hz,1H),2.16-2.00(m,1H),1.97-1.85(m,2H),1.83-1.72(m,3H),1.68-1.43(m,5H),1.40-0.89(m,17H),0.87(s,3H),0.79-0.61(m,2H)。

[0687] 5.3的合成

[0688] 在-78℃下向二异丙基胺(19.4mL,0.718g/mL,139mmol)于THF(64mL)中的溶液添加正丁基锂(55.6mL 2.5M于己烷中,139mmol)。在-78℃下搅拌10分钟后,在-78℃下将LDA溶液添加至5.2(11.7g,36.7mmol)和重氮乙酸乙酯(20.8g,183mmol)于THF(400mL)中的溶液。在-78℃下搅拌2小时后,将反应物用THF(50mL)中的乙酸(10.9g,183mmol)猝灭,在15℃下搅拌16小时,倒入水(1000mL)中并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1500mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发,得到呈油状物的5.3(20g),其按原样使用。

[0689] 5.4的合成

[0690] 在15℃下向5.3(20g)和DME(200mL)的溶液一次性添加Rh₂(OAc)₄(204mg,0.462mmol)。在15℃下搅拌2小时后,将反应混合物浓缩,得到呈油状物的5.4(20g),其按原样使用。

[0691] 5.5的合成

[0692] 在15℃下向5.4(20g)于MeOH(200mL)中的溶液添加KOH(27.7g,494mmol)。在70℃下加热1小时后,将反应混合物倒入H₂O(200mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用HCl(1M,100mL)、饱和NaHCO₃(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速-combi(0%至15%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的5.5(4.0g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 2.62(dt,J=6.8,14.1Hz,1H),2.19(br d,J=10.3Hz,1H),2.05(dt,J=2.6,6.6Hz,1H),1.93-1.57(m,8H),1.54-1.12(m,12H),1.12-1.05(m,4H),1.05-0.84(m,7H),0.65(br dd,J=2.8,10.8Hz,2H)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₂H₃₅O[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值315.2,实测值315.2。

[0693] 5.6的合成

[0694] 在15℃下在N₂下向Ph₃PEtBr(10.6g,28.8mmol)于无水THF(50mL)中的悬浮液添加t-BuOK(4.84g,43.2mmol)。在45℃下搅拌30分钟后,逐滴添加5.5(4.8g,14.4mmol)于无水THF(50mL)中的溶液。在45℃下搅拌16小时后,将反应混合物冷却,倒入冰水(100mL)中,搅拌10分钟,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(2x200mL)洗涤,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%至10%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的5.6(1.8g,36.2%)和呈固体的回收起始材料5.5(1.2g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 5.15(br t,J=6.5Hz,1H),2.50(br d,J=13.8Hz,1H),2.25-2.06(m,1H),2.02-1.59(m,9H),1.41-1.02(m,14H),0.95-0.61(m,4H)。

[0695] 5.7的合成

[0696] 在15℃下向5.6(1.8g,5.22mmol)于THF(50mL)中的溶液添加9-BBN二聚体(3.80g,15.6mmol)。在50℃下搅拌16小时后,将反应混合物冷却,并依次用0℃的EtOH(6.05mL,104mmol,0.789g/mL)、逐滴NaOH(20.8mL,5M,104mmol)和逐滴H₂O₂(11.7g,104mmol,30%于水中)稀释,将内部温度维持在30℃以下。在50℃下搅拌1小时后,将反应混合物用饱和

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(130mL)猝灭。在0℃下再搅拌1小时后,用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的 H_2O_2 被破坏。用DCM(3x50mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x100mL)、盐水(2x100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈固体的5.7(800mg)。

[0697] 5.8的合成

[0698] 在25℃下向5.7(800mg, 2.20mmol)于DCM(30mL)中的溶液添加DMP(1.86g, 4.40mmol)。在25℃下搅拌1小时后,将混合物用 NaHCO_3 (50mL)和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL, 饱和)稀释并用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机相用 NaHCO_3 (100mL)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL, 饱和)和盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%至15%EtOAc于PE中)纯化,得到呈油状物的5.8(740mg)。

[0699] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.32(dd, $J=3.3, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.18-2.13(m, 4H), 1.92-1.66(m, 9H), 1.46-1.20(m, 12H), 1.11-0.67(m, 14H)。

[0700] 5.8a和5.8b的合成

[0701] 在0℃下向5.8(5.8g, 16.0mmol)于MeOH(100mL)中的溶液添加MeONa(12.9g, 240mmol)。在70℃下搅拌16小时后,将反应混合物添加至饱和 NH_4Cl (100mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物(200mg)通过柱(0%至3%丙酮于DCM中)纯化,得到均呈固体的5.8a(69.3mg, 34.8%)和5.8b(16.0mg, 8.04%)。

[0702] 5.8a: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.30(dd, $J=3.3, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.14(s, 3H), 1.86-1.59(m, 8H), 1.51-1.21(m, 9H), 1.15-0.89(m, 14H), 0.87-0.50(m, 5H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值343.3, 实测值343.3。

[0703] 5.8b: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.47(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.12(s, 3H), 1.74(br d, $J=12.5\text{Hz}$, 7H), 1.51-1.19(m, 12H), 1.16-0.74(m, 16H), 0.68-0.51(m, 1H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值343.3, 实测值343.3。

[0704] 5.9的合成

[0705] 在15℃下在 N_2 下向 MePh_3PBr (4.31g, 12.2mmol)于无水THF(20mL)中的悬浮液添加 $t\text{-BuOK}$ (1.36g, 12.2mmol)。在40℃下搅拌30分钟后,逐滴添加5.8a(2.2g, 6.10mmol)于无水THF(20mL)中的溶液。在40℃下搅拌16小时后,将混合物冷却,倒入冰水(150mL)中,搅拌10分钟,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(2x100mL)洗涤,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%至10%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的5.9(1.9g, 87.1%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.80(s, 1H), 4.61(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 1.76(br s, 4H), 1.73-1.47(m, 11H), 1.37-1.18(m, 7H), 1.13-0.84(m, 12H), 0.83(s, 3H), 0.81-0.53(m, 3H)。

[0706] 5.10的合成

[0707] 在0℃下向5.9(700mg, 1.95mmol)于THF(20mL)中的溶液添加 $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (0.584mL, 5.84mmol)。在升温至25℃并搅拌16小时后,将反应混合物冷却并在0℃下依次用NaOH(3.9mL, 5M, 19.5mmol)、然后 H_2O_2 (1.95mL, 19.5mmol, 1.13g/mL, 30%于水中)处理,直到内部温度不再升高,并将内部温度保持在30℃以下。在50℃下搅拌1小时后,将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(30mL)稀释并在0℃下搅拌1小时。用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的 H_2O_2 被破坏(不变为蓝色)。用EtOAc(3x30mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x50mL)、盐水(2x100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到呈固体的5.10(700mg,

粗品)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.80-3.66 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 6H), 1.68-1.42 (m, 8H), 1.31-0.85 (m, 20H), 0.84-0.58 (m, 8H)。

[0708] 5.11的合成

[0709] 在0℃下向5.10 (500mg, 1.32mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液添加 PPh_3 (692mg, 2.64mmol) 和NBS (464mg, 2.64mmol)。在25℃下搅拌3小时后, 将混合物倒入水 (50mL) 中并用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈油状物的5.11 (500mg, 粗品)。

[0710] 5、6和7的合成

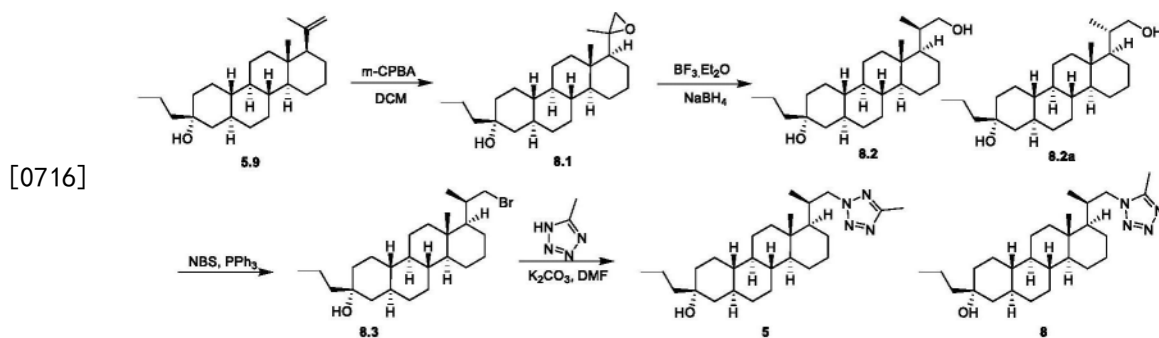
[0711] 向5.11 (500mg, 1.13mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液添加 Cs_2CO_3 (1.10g, 3.38mmol) 和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑 (190mg, 2.26mmol)。在100℃下搅拌16小时后, 将混合物添加至饱和 NH_4Cl (20mL) 中, 并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用3%LiCl (2x50mL)、饱和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%-50% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到呈固体的5 (36.2mg, 7.24%)、6 (154.6mg, 30.8%)、6 (61.6mg, 12.3%) 和7 (8mg)。

[0712] 5: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.32 (dq, $J=7.5, 13.0\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.90-1.56 (m, 6H), 1.50-1.20 (m, 6H), 1.25-0.85 (m, 16H), 0.83-0.53 (m, 12H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值443.4, 实测值443.4。

[0713] 6: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.57 (dd, $J=3.0, 13.1\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.99 (br d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.56 (m, 8H), 1.51 (br d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.18 (m, 9H), 1.17-0.84 (m, 16H), 0.81 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.77-0.59 (m, 2H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值443.4, 实测值443.4。

[0714] 7: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.35 (dd, $J=3.0, 13.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J=11.9, 13.7\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (br s, 1H), 2.00-1.49 (m, 15H), 1.45-1.15 (m, 9H), 1.16-0.99 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.77 (m, 10H), 0.76-0.59 (m, 2H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值443.4, 实测值443.4。

[0715] 实施例8: (2R,4aS,4bR,6aS,7R,10aS,10bR,12aS)-6a-甲基-7-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢蒎-2-醇的合成



[0717] 8.1的合成

[0718] 在20℃下向5.9 (600mg, 1.67mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加m-CPBA (576mg, 3.34mmol)。在20℃下搅拌3小时后, 将混合物通过20℃的饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 猝灭。将DCM相分离并用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1:1, 2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干

干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速柱(10%至15%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的8.1(500mg,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 2.72(d,J=5.0Hz,1H),2.63(d,J=4.8Hz,1H),1.88-1.63(m,8H),1.88-1.58(m,1H),1.41-1.22(m,11H),1.11-0.88(m,15H),0.84-0.64(m,5H)。

[0719] 8.2和8.2a的合成

[0720] 向8.1(500mg,1.33mmol)于干燥THF(2ml)中的溶液添加氰基硼氢化钠(151mg,3.99mmol)和三滴溴甲酚绿。逐滴添加BF₃·OEt₂(0.831mL,0.8M,0.665mmol)的溶液直到颜色改变。在20℃下搅拌4小时后,将混合物用盐水(35ml,饱和)稀释并用EtOAc(3×30ml)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(25%至40%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的8.2a(130mg,26%)和8.2(300mg)。

[0721] 8.2:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 3.75(br d,J=8.5Hz,1H),3.28(br t,J=9.0Hz,1H),1.79(br d,J=11.8Hz,6H),1.64(br d,J=13.8Hz,5H),1.42-1.08(m,12H),1.03-0.87(m,12H),0.84-0.61(m,7H)。

[0722] 8.2a:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 3.80-3.70(m,1H),3.25(br t,J=9.0Hz,1H),1.90-1.75(m,6H),1.70-1.40(m,3H),1.42-1.08(m,10H),1.03-0.87(m,15H),0.84-0.61(m,8H)。

[0723] 8.3的合成

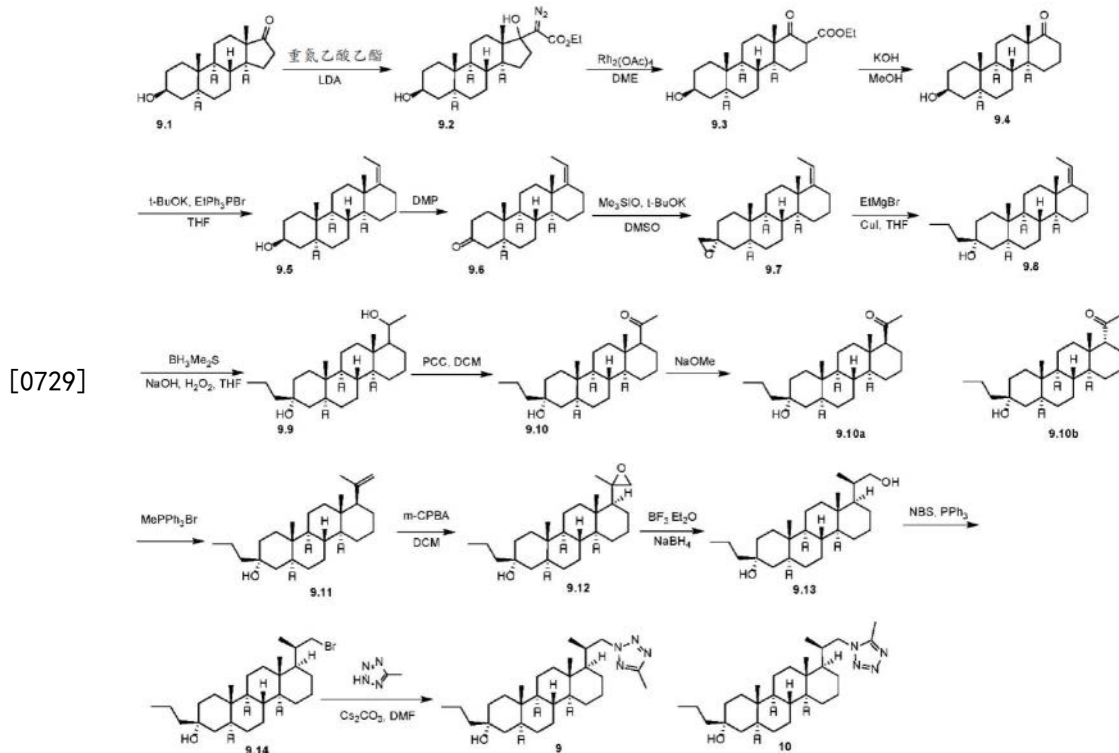
[0724] 在0℃下向8.2(300mg,0.7965mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加PPh₃(417mg,1.59mmol)和NBS(279mg,1.59mmol)。在25℃下搅拌3小时后,将混合物倒入水(20mL)中并用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈油状物的8.3(200mg,不纯),其按原样使用。

[0725] 5和8的合成

[0726] 向8.3(200mg,0.455mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加Cs₂CO₃(445mg,1.36mmol)和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑(76.5mg,0.91mmol)。在100℃下搅拌16小时后,将混合物添加至饱和NH₄Cl(20mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用3%LiCl(2x50mL)、饱和盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%-50%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的5(70mg)和8(30mg)。将8通过SFC(柱DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5um)条件0.1%NH₃·H₂O EtOH开始B15%结束B15%梯度时间(分钟)100%B保持时间(分钟)流速(ml/min)60)进一步纯化,得到呈固体的8(12mg,6%)。

[0727] 8:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 4.05-3.95(m,2H),2.55-2.45(m,4H),1.90-1.56(m,8H),1.56-1.25(m,6H),1.25-0.80(m,13H),0.81(m,13H)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₇H₄₇N₄O[M+H]⁺的MS ESI计算值443.2,实测值443.2。

[0728] 实施例9和10:(2R,4aS,4bS,6aS,7R,10aS,10bR,12aS)-4a,6a-二甲基-7-((R)-1-(5-甲基-2H-四唑-2-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢**茚**-2-醇和(2R,4aS,4bS,6aS,7R,10aS,10bR,12aS)-4a,6a-二甲基-7-((R)-1-(5-甲基-1H-四唑-1-基)丙烷-2-基)-2-丙基十八氢**茚**-2-醇的合成



[0730] 9.2的合成

[0731] 在 -70°C 下在 N_2 下向(3 α ,5 α)3-羟基-雄烷-17-酮,9.1(10g,34.4mmol)于THF(100mL)中的混合物添加LDA(1M,160mL,160mmol)。在 -70°C 下搅拌2小时后,在下 0°C 将反应混合物用THF(100mL)中的HOAc(10.2g,171mmol)猝灭。在缓慢升温至室温过夜后,将反应物用水(400mL)稀释并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下蒸发,得到呈固体的9.2(15g)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.82(s,3H),0.91(s,3H),0.95-1.01(m,1H),1.05-1.15(m,2H),1.26-1.33(m,6H),1.35-1.52(m,6H),1.54-1.73(m,6H),1.74-1.92(m,4H),2.11-2.22(m,1H),3.55-2.60(m,1H),4.20-4.28(m,2H),4.69(s,1H)。

[0732] 9.3的合成

[0733] 在 15°C 下向9.2(10g,24.7mmol)和DME(200mL)的溶液一次性添加 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (196mg,0.4445mmol)。在 15°C 下在 N_2 下搅拌16小时后,将反应混合物浓缩,得到呈固体的9.3(10.5g),其不经纯化即直接用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.65-0.88(m,4H),0.93-1.12(m,7H),1.21-1.38(m,7H),1.37-1.28(m,6H),1.64-1.88(m,5H),1.91-2.36(m,4H),3.51-3.63(m,1H),4.12-4.26(m,2H)。

[0734] 9.4的合成

[0735] 向NaOH(2.64g,66.0mmol)于 H_2O (20mL)中的溶液添加MeOH(100mL)/THF(30mL)中的9.3(5g,13.2mmol)。在 60°C 下搅拌16小时后,将反应混合物倒入 H_2O (100mL)中,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用HCl(1M,100mL)、饱和 NaHCO_3 (100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。在 15°C 下将残余物通过用EtOAc/PE(3:1,100mL)研磨进行纯化,得到呈固体的9.4(2.5g,50%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.62-0.65(m,1H),0.79(s,3H),1.08(s,3H),1.24-1.38(m,6H),1.41-1.63(m,9H),1.72-1.85(m,6H),2.02-2.08(m,1H),2.16-2.25(m,1H),2.58-2.66(m,1H),3.52-3.63(m,1H)。

[0736] 9.5的合成

[0737] 在25℃下在N₂下向Ph₃PEtBr (29.1g, 78.6mmol) 于无水THF (25mL) 中的悬浮液添加t-BuOK (8.8g, 78.6mmol)。在45℃下搅拌30分钟后, 逐滴9.4 (4g, 13.1mmol) 于无水THF (25mL) 中的溶液。在搅拌12小时后, 将反应混合物与从4g的9.4制备的另一批次合并。将合并的混合物冷却并倒入冰水 (600mL) 中, 搅拌10分钟。用EtOAc (2x400mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x400mL) 洗涤, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈固体的9.5 (9g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 0.57-0.72 (m, 1H), 0.57-0.73 (m, 1H), 0.77-0.80 (m, 3H), 0.90-0.96 (m, 3H), 0.97-1.01 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 3H), 1.16-1.42 (m, 6H), 1.53-1.62 (m, 5H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 3.44-3.66 (m, 1H), 5.08-5.23 (m, 1H)。

[0738] 9.6的合成

[0739] 向9.5 (9g, 28.4mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液添加DMP (24g, 56.8mmol)。在25℃下搅拌2小时后, 将混合物用10℃的饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 猝灭。将DCM相分离并用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液 (1:1, 2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。在82℃下将残余物通过在MeCN (210mL) 中重结晶进行纯化, 得到呈固体的9.6 (8g, 89.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 0.69-0.92 (m, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.97-1.01 (m, 3H), 1.05-1.19 (m, 4H), 1.31-1.48 (m, 5H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 3H), 1.80-2.12 (m, 5H), 2.13-2.46 (m, 4H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.82 (dd, J=16.44, 2.13Hz, 1H), 3.27 (br d, J=16.56Hz, 1H), 5.10-5.24 (m, 1H)。

[0740] 9.7的合成

[0741] 向碘化三甲基氧化锗 (11.1g, 50.8mmol) 于DMSO (100mL) 中的搅拌溶液添加t-BuOK (7.12g, 63.5mmol)。在25℃下在N₂下搅拌1.0小时后, 添加9.6 (8g, 25.4mmol)。在60℃下搅拌12小时后, 将反应物用水 (100mL) 稀释, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机相用水 (2x100mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱 (PE/EtOAc=0%至30%) 纯化, 得到呈固体的9.7 (4g, 47.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 0.81-0.84 (m, 4H), 0.93 (s, 2H), 0.95-0.98 (m, 1H), 1.03-1.07 (m, 2H), 1.22-1.38 (m, 8H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.79-1.94 (m, 4H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 2H), 5.11-5.21 (m, 1H)。

[0742] 9.8的合成

[0743] 在0℃下向9.7 (4g, 12.1mmol) 于THF (50mL) 中的溶液添加CuI (1.15g, 6.05mmol), 然后添加EtMgBr (12.1mL, 3M, 36.3mmol)。在0℃下搅拌1小时后, 将混合物倒入水 (200mL) 中, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈固体的9.8 (3.2g, 73.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 0.69-0.74 (m, 3H), 0.77-0.83 (m, 1H), 0.87-0.95 (m, 5H), 1.02-1.17 (m, 5H), 1.18-1.32 (m, 8H), 1.38 (br d, J=3.26Hz, 4H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.58 (br t, J=2.64Hz, 5H), 1.62-1.70 (m, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.10-2.26 (m, 1H), 2.49 (br d, J=14.05Hz, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H)。

[0744] 9.9的合成

[0745] 在25℃下向9.8 (3.2g, 8.92mmol) 于THF (30mL) 中的溶液添加BH₃·Me₂S (2.67mL,

26.7mmol)。在45℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却并通过0℃的EtOH(4.10g,89.2mmol,0.789g/mL)且然后NaOH(1.78mL,5M,8.92mmol)猝灭,缓慢添加H₂O₂(10.1g,89.2mmol,1.13g/mL,30%于水中)直到内部温度不再升高,并将内部温度保持在30℃以下。在60℃下搅拌1小时后,将反应物用饱和Na₂S₂O₃水溶液(100mL)猝灭并在0℃下搅拌1小时。用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的H₂O₂被破坏(不变为蓝色)。用DCM(3x100mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和Na₂S₂O₃(2x100mL)、盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈固体的9.9(3.5g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 0.61-0.66(m,3H),0.70(s,1H),0.68-0.72(m,1H),0.72-0.78(m,2H),0.81-0.89(m,5H),0.90(s,1H),0.93-1.01(m,1H),1.03(d,J=6.27Hz,1H),1.09(br d,J=6.53Hz,2H),1.13-1.25(m,9H),1.26(br s,1H),1.31(br d,J=3.01Hz,4H),1.39(br d,J=3.76Hz,2H),1.45(br d,J=11.29Hz,2H),1.47-1.64(m,6H),1.71-1.87(m,2H),2.55(s,1H)。

[0746] 9.10的合成

[0747] 在25℃下向9.9(3.5g,9.29mmol)于DCM(100mL)中的溶液添加硅胶(3.98g)和PCC(3.98g,18.5mmol)。在25℃下搅拌2小时后,将所得混合物通过硅胶垫过滤并将滤饼用DCM(40mL x 5)洗涤。将合并的滤液浓缩,得到呈油状物的9.10(2.5g,71.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 0.63(d,J=1.00Hz,3H),0.69-0.81(m,3H),0.85(br d,J=0.75Hz,6H),1.01-1.11(m,2H),1.19(t,J=7.15Hz,5H),1.29-1.33(m,4H),1.35-1.49(m,7H),1.54(s,3H),1.56-1.81(m,4H),2.06(d,J=5.27Hz,3H),2.22(dd,J=12.80,3.26Hz,1H),2.39(d,J=5.27Hz,1H)。

[0748] 9.10a和9.10b的合成

[0749] 向9.10(250mg,0.667mmol)于MeOH(10mL,0.667mmol)中的溶液一次性添加甲氧基钠(718mg,13.3mmol)。在70℃下搅拌12小时后,将混合物冷却并在减压下在25℃下浓缩。将残余物倒入冰水(20mL)中并搅拌20分钟。用EtOAc(3x40mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(2x20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;条件:水(0.225%FA)-ACN;开始B:80%;结束B:100%)纯化,得到呈固体的9.10a(22mg,8.8%)和9.10b(6.1mg,2.44%)。

[0750] 9.10:¹H NMR(400MHz,CDaCl₃) δ_H 0.72(s,3H),0.76-0.88(m,3H),0.90-1.01(m,7H),1.13-1.20(m,1H),1.22(br d,J=4.02Hz,1H),1.23-1.26(m,3H),1.28(br s,1H),1.29-1.33(m,2H),1.38-1.44(m,5H),1.45-1.62(m,9H),1.65-1.79(m,1H),1.80-1.90(m,2H),2.16(s,3H),2.31(dd,J=12.67,3.14Hz,1H)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₅H₄₁O₁[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值357.3,实测值357.3。

[0751] 9.10b:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 0.67-0.72(m,4H),0.78-0.86(m,2H),0.88-0.95(m,8H),1.08-1.16(m,2H),1.17-1.24(m,5H),1.24-1.31(m,5H),1.36-1.38(m,4H),1.41-1.46(m,4H),1.51(br d,J=3.76Hz,2H),1.66-1.88(m,2H),2.12(s,3H),2.46(d,J=5.27Hz,1H)。LC-ELSD/MS纯度98%,C₂₅H₄₁O₁[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值357.3,实测值357.3。

[0752] 9.11的合成

[0753] 在15℃下在N₂下向MePh₃PBr(9.38g,26.5mmol)于无水THF(30mL)中的悬浮液添加t-BuOK(2.97g,26.5mmol)。在60℃下搅拌30分钟后,逐滴添加9.10(1g,2.66mmol)于无水

THF (20mL) 中的溶液。在搅拌16小时后,将混合物冷却,倒入冰水 (150mL) 中,搅拌10分钟并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,将残余物通过快速柱 (0%至10%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈油状物的9.11 (1.4g)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H 0.70 (s,3H), 0.72-0.80 (m,3H), 0.81 (s,4H), 0.89-0.95 (m,5H), 1.03-1.21 (m,8H), 1.38 (br d, J=3.26Hz, 6H), 1.41-1.69 (m,10H), 1.73-1.90 (m, 3H), 4.60 (d, J=2.01Hz, 1H), 4.79 (s, 1H)。

[0754] 9.12的合成

[0755] 在0℃下向9.11 (1.4g, 3.75mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加m-CPBA (1.29g, 7.50mmol)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物通过20℃的饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 猝灭。将DCM相分离并用饱和NaHCO₃/Na₂S₂O₃水溶液 (1:1, 2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至10%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的9.12 (700mg, 48.2%)。

[0756] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H 0.71 (s, 4H), 0.73-0.81 (m, 4H), 0.83 (s, 1H), 0.90 (s, 4H), 0.93-0.96 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.21-1.23 (m, 5H), 1.26-1.31 (m, 3H), 1.38 (br d, J=3.26Hz, 5H), 1.41-1.48 (m, 3H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.03Hz, 1H), 4.80-5.23 (m, 1H), 7.35-7.63 (m, 1H), 7.93-8.12 (m, 1H)。

[0757] 9.13的合成

[0758] 向9.12 (300mg, 0.771mmol) 于干燥THF (3mL) 中的溶液添加NaBH₄ (87.3mg, 2.31mmol) 和三滴溴甲酚绿。逐滴添加BF₃·OEt₂ (481μL, 0.8M, 0.385mmol) 的溶液直到颜色改变。在20℃下搅拌1小时后,将混合物用盐水 (35mL, 饱和) 稀释并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法 (25%-40% EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的9.13 (180mg) 和9.13A (60mg)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H 0.71 (s, 4H), 0.78-0.83 (m, 7H), 0.87-0.95 (m, 6H), 1.07 (br dd, J=11.67, 4.14Hz, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.16-1.28 (m, 10H), 1.38 (br d, J=3.26Hz, 6H), 1.44-1.50 (m, 3H), 1.76-1.89 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 1H), 3.37 (qd, J=10.37, 7.03Hz, 2H)。

[0759] 9.14的合成

[0760] 在0℃下向9.13 (100mg, 0.255mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液添加PPh₃ (133mg, 0.509mmol) 和NBS (29.9mg, 0.509mmol)。在25℃下搅拌3小时后,将混合物倒入水 (10mL) 中并用DCM (3x10mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (2x30mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈油状物的9.14 (50mg)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H 0.70 (s, 3H), 0.77 (s, 4H), 0.79-0.86 (m, 3H), 0.89-1.07 (m, 8H), 1.10-1.19 (m, 4H), 1.20-1.31 (m, 6H), 1.38 (br d, J=3.26Hz, 4H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 3H), 2.19 (q, J=6.86Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H)。

[0761] 9和10的合成

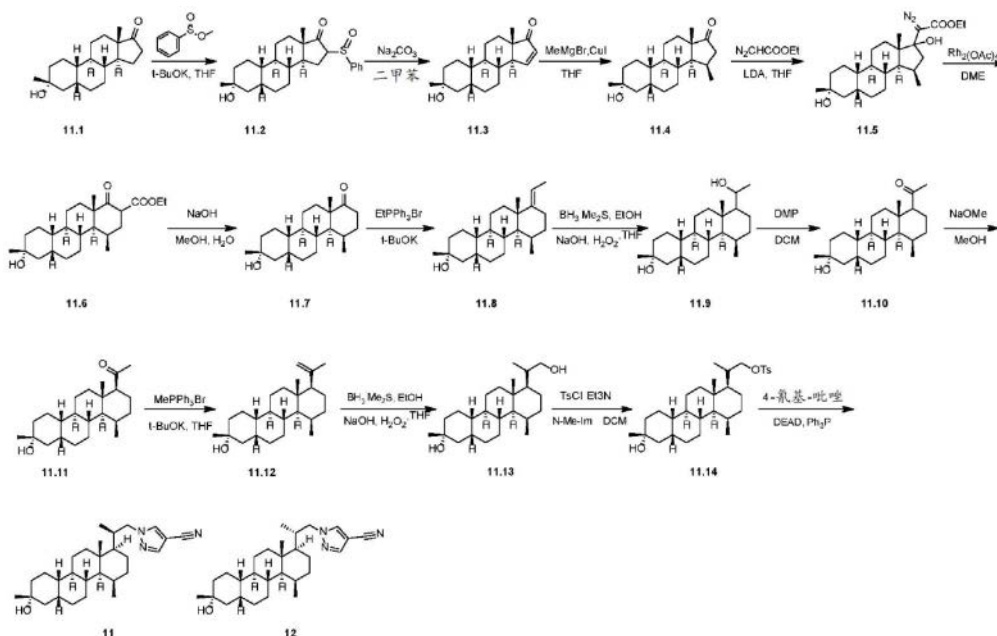
[0762] 向9.14 (50mg, 0.110mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加Cs₂CO₃ (107mg, 0.330mmol) 和5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑 (18.4mg, 0.220mmol)。在80℃下搅拌24小时后,将混合物添加至饱和NH₄Cl (20mL) 中并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用NH₄Cl (2x50mL)、饱和盐水 (50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到位置异构体的混合物 (50mg, 不纯)。将异

构体通过快速柱(0%-50%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的9(10.1mg)和10(3.6mg)。

[0763] 9: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.59 (td, $J=13.18, 3.51\text{Hz}$, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.76-0.84 (m, 7H), 0.85-0.97 (m, 5H), 1.09-1.30 (m, 9H), 1.37 (br d, $J=3.26\text{Hz}$, 7H), 1.42-1.54 (m, 5H), 1.65 (br d, $J=10.04\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.87 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 1H), 4.32 (qd, $J=12.92, 7.65\text{Hz}$, 2H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值457.5, 实测值457.5。

[0764] 10: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 0.49-0.60 (m, 1H), 0.68 (s, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 5H), 0.86-0.94 (m, 4H), 1.08-1.31 (m, 11H), 1.35-1.52 (m, 11H), 1.63-1.77 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.90-4.12 (m, 2H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值457.4, 实测值457.4。

[0765] 实施例11和12: 1-((R)-2-((1R, 4R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aR)-8-羟基-4, 8, 12a-三甲基十八氢**甾**-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-甲腈(11)和1-((S)-2-((1R, 4R, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aR)-8-羟基-4, 8, 12a-三甲基十八氢**甾**-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-甲腈(12)



[0767] 11.2的合成

[0768] 在25℃下在 N_2 下向t-BuOK(3.86g, 34.4mmol)于THF(110mL)中的溶液添加11.1(5.0g, 17.2mmol)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。然后添加苯亚硫酸甲酯(5.37g, 34.4mmol)。将混合物在30℃下搅拌0.5小时。将混合物通过 H_2O (200mL)猝灭并用EtOAc(3x200mL)萃取。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈油状物的11.2(8.70g, 粗品)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.70-7.45 (m, 10H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.25 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 7H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 8H), 0.93 (s, 3H)。

[0769] 11.3的合成

[0770] 向11.2(8.70g, 20.9mmol)于二甲苯(110mL)中的混合物分批添加 Na_2CO_3 (33.1g, 313mmol)。将反应混合物在130℃下在 N_2 下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩。将残余物通

过硅胶色谱法(0%-15%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的产物11.3(3.70g,61.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} 7.52(d,J=6.0Hz,1H),6.10-5.93(m,1H),2.41-2.30(m,1H),1.90-1.67(m,7H),1.62-1.48(m,4H),1.45-1.37(m,5H),1.35-1.30(m,2H),1.28(s,3H),1.26-1.23(m,1H),1.07(s,3H)。

[0771] 11.4的合成

[0772] 在0℃下向MeMgBr(17.0mL,51.2mmol,3M)于THF(30mL)中的溶液添加CuI(7.31g,38.4mmol)并在0℃下搅拌1小时,然后在0℃下添加THF(40mL)中的11.3(3.70g,12.8mmol)。在0℃下搅拌3小时后。将混合物倒入饱和NH₄Cl(200mL)中并用EtOAc(3x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%至70%EtOAc于PE中)纯化,得到11.4(3.40g,87.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} 2.54-2.36(m,2H),2.30-2.18(m,1H),1.93-1.79(m,3H),1.77-1.61(m,4H),1.55-1.46(m,3H),1.44-1.35(m,5H),1.27(s,4H),1.10(d,J=7.3Hz,3H),1.03(s,3H),0.93-0.80(m,4H)。

[0773] 11.5的合成

[0774] 在-70℃下将LDA(27.7mL,55.5mmol)(2M于THF中)添加至11.4(3.4g,11.1mmol)和重氮乙酸乙酯(7.03g,55.5mmol,90%)于THF(70mL)中的搅拌溶液。将混合物在-70℃下搅拌2小时。然后添加THF(30mL)中的乙酸(3.17mL,55.5mmol),然后将混合物升温至20℃持续16小时。添加水(300mL)。用EtOAc(3x100mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到11.5(4.64g,粗品)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} 7.79(d,J=8.1Hz,2H),7.35(d,J=7.9Hz,2H),4.00-3.85(m,2H),2.46(s,3H),1.91-1.59(m,7H),1.50-1.29(m,9H),1.26(s,5H),1.24-0.87(m,14H),0.83(t,J=6.7Hz,3H),0.52(s,3H)。

[0775] 11.6的合成

[0776] 在20℃下向11.5(6.64g,粗品)于DME(100mL)中的溶液一次性添加Rh₂(OAc)₄(121mg,0.275mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用H₂O(200mL)处理。用EtOAc(3x150mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到11.6(4.29g,粗品)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} 4.23-4.19(m,2H),2.30-2.16(m,2H),1.93-1.64(m,8H),1.62-1.51(m,3H),1.48-1.36(m,9H),1.35-1.28(m,11H),1.23(s,3H),1.08(d,J=7.3Hz,3H),1.04-0.94(m,2H),0.84(d,J=7.3Hz,2H)。

[0777] 11.7的合成

[0778] 向11.6(4.29g,粗品)于MeOH(50mL)中的混合物添加H₂O(130mL)和KOH(3.66g,65.3mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,得到混合物。浓缩反应混合物。然后添加H₂O(200mL)。用EtOAc(3x150mL)萃取混合物。将合并的有机相用饱和盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0%-60%EtOAc于PE中)纯化,得到11.7(2.0g,57.6%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} 2.85-2.72(m,1H),2.22-2.10(m,2H),1.90-1.82(m,3H),1.80-1.70(m,4H),1.68-1.53(m,3H),1.51-1.27(m,10H),1.26(s,3H),1.16(s,3H),1.06(d,J=7.2Hz,3H),1.03-0.95(m,1H)。

[0779] 11.8的合成

[0780] 在20℃下在N₂下向EtPPh₃Br(7.68g,20.7mmol)于THF(50mL)中的混合物添加t-BuOK(2.32g,20.7mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌30分钟。在60℃以下分批添加THF

(20mL) 中的 11.7 (1.1g, 不纯)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时。在 15℃ 下将反应混合物用 10% NH_4Cl 水溶液 (20mL) 猝灭。将 THF 层分离。用 EtOAc (3x20mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x20mL) 洗涤, 过滤, 在真空下浓缩。将残余物通过快速柱 (0% 至 5% 乙酸乙酯于 PE 中) 纯化, 得到呈油状物的 11.8 (1g, 87.7%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.34-5.01 (m, 1H), 2.41 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 2.34-1.96 (m, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.67-1.57 (m, 5H), 1.45-1.30 (m, 8H), 1.26 (s, 6H), 1.23-1.04 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95-0.84 (m, 6H)。

[0781] 11.9 的合成

[0782] 向 11.8 (2.0g, 6.05mmol) 于 THF (30mL) 中的溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.42mL, 24.2mmol, 10M), 在 25℃ 下搅拌 16 小时。在 15℃ 下向所得混合物添加乙醇 (6.05mL, 60.5mmol, 10M), 随后在 0℃ 下添加 NaOH 水溶液 (12.1mL, 5.0M, 60.5mmol)。在 0℃ 下逐滴添加过氧化氢 (6.05mL, 10M, 60.5mmol)。将反应混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时。将混合物冷却至 15℃ 并添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL, 饱和水溶液)。用 EtOAc (100mL X 3) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱 (0% 至 50% EtOAc 于 PE 中) 纯化, 得到 11.9 (1.8g, 85.7%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.17-4.08 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.03-1.74 (m, 5H), 1.72-1.32 (m, 14H), 1.31-1.23 (m, 8H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.09-0.92 (m, 5H), 0.90-0.74 (m, 4H)。

[0783] 11.10 的合成

[0784] 在 25℃ 下向 11.9 (1.75g, 5.02mmol) 于 DCM (40mL) 中的溶液添加戴斯-马丁 (4.24g, 10.0mmol)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 20 分钟。将混合物通过 10℃ 的饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 猝灭。将 DCM 相分离并用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (1:1, 3x50mL)、盐水 (2x20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速柱 (0% 至 60% 乙酸乙酯于 PE 中) 纯化, 得到呈油状物的 11.10 (1.1g, 63.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.51-2.44 (m, 1H), 2.26 (dd, $J=2.9, 12.7\text{Hz}$, 1H), 2.16-2.11 (m, 3H), 2.04-1.73 (m, 6H), 1.70-1.46 (m, 9H), 1.44-1.29 (m, 7H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.20-1.02 (m, 3H), 1.00 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 0.83 (dd, $J=3.1, 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0785] 11.11 的合成

[0786] 在 0℃ 下向 11.10 (1.1g, 3.17mmol) 于 MeOH (10mL) 中的溶液添加 MeONa (3.42g, 63.4mmol), 并将反应物在 80℃ 下搅拌 16 小时。然后向残余物添加饱和 NH_4Cl (100mL)。用 EtOAc (2x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈固体的 11.11 (1.0g, 91.7%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.26 (dd, $J=3.0, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 10H), 1.27 (s, 6H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 1H), 0.83 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。LC-ELSD/MS 纯度: 100%, $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的 MS ESI 计算值 329.2, $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 实测值 329.3。

[0787] 11.12 的合成

[0788] 在 20℃ 下在 N_2 下向 MePPh_3Br (7.36g, 20.7mmol) 于 THF (80mL) 中的混合物添加 $t\text{-BuOK}$ (2.32g, 20.7mmol)。将所得混合物在 60℃ 下搅拌 30 分钟。在 60℃ 以下分批添加 THF (10mL) 中的 11.11 (900mg, 2.59mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时。在 15℃ 下将反应

混合物用10% NH_4Cl 水溶液(200mL)猝灭。将THF层分离。用EtOAc (3x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水(2x50mL) 洗涤,过滤,在真空下浓缩。将残余物通过快速柱(0%至20%乙酸乙酯于PE中) 纯化,得到呈油状物的11.12(770mg,86.3%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.80(s,1H),4.62(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),2.01-1.59(m,12H),1.55-1.46(m,3H),1.43-1.28(m,7H),1.26(s,5H),1.22-1.15(m,1H),1.08-0.92(m,4H),0.90(s,3H),0.82(d, $J=7.5\text{Hz}$,3H)。

[0789] 11.13的合成

[0790] 在25℃下向11.12(470mg,1.36mmol)于THF(15mL)中的溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2.72mL,3M,8.16mmol)。在25℃下搅拌16小时后。在15℃下向所得混合物添加乙醇(1.87mL),随后添加0℃的NaOH水溶液(8.15mL,5.0M,40.8mmol)。在0℃下逐滴添加过氧化氢(4.07mL,10M,40.8mmol)。在70℃下搅拌1小时后。将混合物冷却至15℃并添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL,饱和水溶液)。用EtOAc(3x150mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水(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(0%-60%EtOAc于PE中) 纯化,得到呈固体的11.13(530mg,不纯)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.79(d, $J=9.8\text{Hz}$,1H),3.37-3.24(m,1H),2.02-1.75(m,7H),1.70-1.59(m,3H),1.54-1.31(m,12H),1.21-1.10(m,3H),1.02(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H),0.99-0.93(m,5H),0.90(s,3H),0.78(d, $J=7.4\text{Hz}$,3H)。

[0791] 11.14的合成

[0792] 向11.13(230mg,0.6343mmol)于DCM(3mL)中的溶液添加N-Me-Im(207mg,2.53mmol)、TEA(64.1mg,0.6343mmol)和TsCl(181mg,0.9514mmol)。在20℃下搅拌20分钟,添加水(10mL)。将混合物用HCl(2x20mL)、 NaHCO_3 (2x20mL)和盐水(2x20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到呈固体的11.4(270mg,粗品)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.78(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.34(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),4.18(dd, $J=3.6,9.4\text{Hz}$,1H),3.73(s,1H),3.68(t, $J=9.6\text{Hz}$,1H),2.45(s,3H),2.15-1.84(m,2H),1.81-1.74(m,2H),1.69-1.47(m,11H),1.43-1.31(m,5H),1.26(s,6H),1.18-1.04(m,2H),0.94(d, $J=6.8\text{Hz}$,4H),0.91-0.82(m,3H),0.78-0.70(m,5H)。

[0793] 11和12的合成

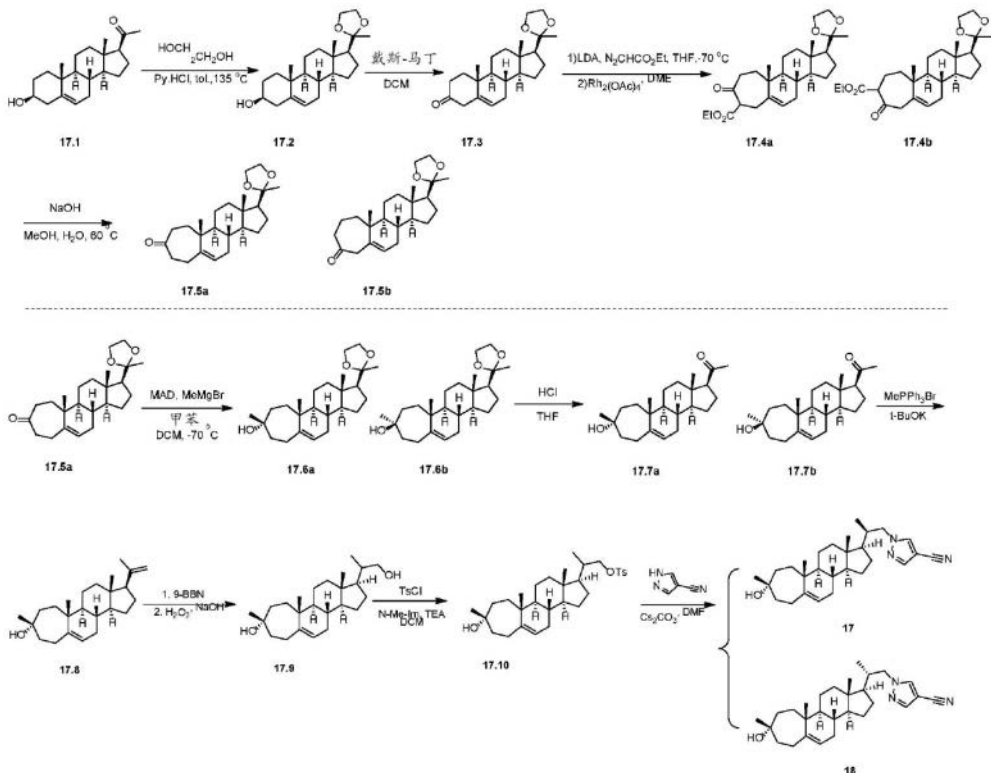
[0794] 向11.2(270mg,0.5224mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加4-氰基-吡唑(58.3mg,0.6268mmol)、KI(86.7mg,0.5224mmol)和 Cs_2CO_3 (508mg,1.56mmol)。在130℃下搅拌16小时后。将混合物用水(5mL) 洗涤,并用EtOAc(50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 2) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在真空下浓缩。将残余物通过柱(0%-70%EtOAc于PE中) 纯化,得到12(92mg,40.3%)和11(20mg)。将化合物11通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm,5um);流动相:A: CO_2 B:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH;梯度:从40%至40%的B,流速(ml/min):70) 进一步纯化,得到11(2mg,0.9%)。

[0795] 11: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81(s,1H),7.75(s,1H),4.01-3.83(m,2H),2.53-2.36(m,1H),2.06-1.93(m,1H),1.89-1.82(m,1H),1.79-1.71(m,2H),1.70-1.59(m,4H),1.50-1.31(m,7H),1.25(s,6H),1.22-1.07(m,3H),1.04-0.91(m,2H),0.87(s,4H),0.80(dd, $J=7.3,11.0\text{Hz}$,7H),0.57-0.46(m,1H)。LC-ELSD/MS纯度:100%, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值420.3, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的实测值420.3。

[0796] 12: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.80(s,1H),7.74(s,1H),4.37(dd, $J=3.0,13.3\text{Hz}$,

1H), 3.94-3.46 (m, 1H), 2.54-2.33 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72-1.35 (m, 15H), 1.27 (s, 4H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.81 (dd, J=7.4, 8.4Hz, 6H)。LC-ELSD/MS纯度:100%, $C_{28}H_{43}N_3O$ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值420.3, $C_{28}H_{43}N_3O$ [M-H₂O+H]⁺的实测值420.3。

[0797] 实施例17和18: 1-((R)-2-((1R,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-十六氢环庚并[a]环戊并[f]萘-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(17)和1-((S)-2-((1R,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-十六氢环庚并[a]环戊并[f]萘-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈(18)



[0799] 17.2的合成

[0800] 向17.1 (50.0g, 157mmol) 于甲苯 (500mL) 中的溶液添加吡啶·HCl (3.61g, 31.4mmol) 和乙烷-1,2-二醇 (48.7g, 785mmol)。将混合物在135℃下搅拌48小时,以通过迪安-斯达克分水器除去水。将混合物在真空中浓缩。将残余物由EtOAc (150mL) 研磨,得到产物17.2 (35.0g, 62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 5.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.03-3.83 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.88-1.61 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.23-1.06 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.84 (m, 3H), 0.78 (s, 3H)。

[0801] 17.3的合成

[0802] 向17.2 (10.0g, 27.7mmol) 于DCM (200mL) 中的溶液添加戴斯-马丁 (35.2g, 83.1mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物在0℃下用饱和NaHCO₃ (500mL) 和饱和Na₂S₂O₃ (200mL) 猝灭并搅拌20分钟。用DCM (2x200mL) 萃取混合物。将合并的有机相用饱和NaHCO₃ (2x200mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物17.3 (11.0g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 5.40-5.30 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 4H),

3.28 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.82 (dd, $J=2.0, 16.4\text{Hz}$, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.81 (s, 3H)。

[0803] 17.4a和17.4b的合成

[0804] 在 -70°C 下将冷(-70°C) LDA溶液(139mL, 1.0M, 139mmol, 新鲜制备)添加至17.3 (10.0g, 27.8mmol)和重氮乙酸乙酯(15.8g, 139mmol)于THF (160mL)中的搅拌溶液。将混合物在 -70°C 下搅拌2小时。然后添加THF (40mL)中的乙酸(8.34g, 139mmol), 然后将混合物升温至 20°C 并搅拌16小时。添加水(300mL)和PE (200mL), 将有机相分离并用EtOAc (150mL)萃取水相。将合并的有机层用饱和盐水(200mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(13g), 其直接用于下一步骤。向粗产物(12g, 25.3mmol)于DME (100mL)中的溶液添加 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (335mg, 0.76mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌16小时。浓缩反应混合物。将残余物通过硅胶色谱法(0%-20%EtOAc于PE中)纯化, 得到混合物产物17.4a和17.4b (6.80g)。 ^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)。

[0805] 17.5a和17.5b的合成

[0806] 向17.4a和17.4b (6.80g, 15.2mmol)于MeOH (150mL)中的混合物添加 H_2O (50mL)和NaOH (6.08g, 152mmol)。将反应混合物在 60°C 下搅拌16小时。浓缩反应混合物。然后添加 H_2O (150mL), 并用EtOAc (3x150mL)萃取所得混合物。将合并的有机相用饱和盐水(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于DCM中)纯化, 得到产物17.5a (1.5g, 26%)和产物17.5b (900mg, 16%)。

[0807] 17.5a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 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)。

[0808] 17.5b: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.56 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.83 (m, 4H), 3.25 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 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)。

[0809] 17.6a和17.6b的合成

[0810] 在氮气下在 0°C 下向BHT (10.6g, 48.3mmol)于甲苯(100mL)中的溶液逐滴添加三甲基铝(2M于甲苯中, 12.0mL, 24.1mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌1小时, 并不经进一步纯化直接作为MAD的溶液使用。在 -70°C 下向MAD溶液逐滴添加17.5a (3.0g, 8.0mmol)于无水DCM (20mL)中的溶液。在 -70°C 下在 N_2 下搅拌1小时后, 在 -70°C 下逐滴添加MeMgBr (8.03mL, 24.1mmol, 3M于乙醚中)。将所得溶液在 -70°C 下再搅拌2小时。在 10°C 以下将反应混合物倒入饱和柠檬酸水溶液(100mL)中并用EtOAc (2x30mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到粗产物。将粗产物与另一批次(来自300mg的17.5a)一起纯化。在 20°C 下将残余物从PE (20mL)重结晶, 得到17.6a和17.6b (3.3g), 其直接用于下一步骤。

[0811] 17.7a和17.7b的合成

[0812] 向17.6a和17.6b (3.30g, 8.5mmol)于THF (50mL)中的溶液添加12M HCl (3mL,

36.0mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用固体Na₂CO₃ (20g) 调节至pH=9。用EtOAc (3x30mL) 萃取产物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (20%至100% EtOAc于PE中) 纯化, 得到17.7a (600mg) 和17.7b (1.0g)。

[0813] 17.7a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)。

[0814] 17.7b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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)。

[0815] 17.8的合成

[0816] 在25℃下在N₂下向MePPh₃Br (7.75g, 21.7mol) 于THF (30mL) 中的混合物添加t-BuOK (2.43g, 21.7mol)。将所得混合物在50℃下搅拌30分钟。在50℃以下分批添加化合物17.7a (2.5g, 7.25mol)。在60℃下搅拌16小时后, 将反应混合物用25℃的10% NH₄Cl水溶液 (50mL) 猝灭。将有机层分离。用EtOAc (50mL x 2) 萃取水层。将合并的有机相在真空下浓缩, 得到产物, 将其通过硅胶色谱法 (0% - 50% EtOAc于PE中) 纯化, 得到17.8 (2.5g, 100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.50-5.41 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 6H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.24-1.05 (m, 5H), 0.89 (s, 3H), 0.59 (s, 1H)。

[0817] 17.9的合成

[0818] 在20℃下向17.8 (300mg, 0.8757mmol) 于THF (5mL) 中的溶液添加9-BBN二聚体 (639mg, 2.62mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。在0℃下向所得混合物添加乙醇 (403mg, 8.75mmol)。然后在0℃下添加NaOH水溶液 (1.75mL, 5M, 8.75mmol), 随后逐滴添加H₂O₂ (0.875mL, 10M, 8.75mmol)。在80℃下搅拌1小时后, 将所得混合物倒在饱和Na₂S₂O₃ (50mL) 上并搅拌30分钟。用EtOAc (100mL) 萃取混合物。将合并的有机相用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。将合并的有机相在真空下浓缩, 得到17.9 (400mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.45 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.64 (dd, J=3.2, 10.4Hz, 1H), 3.37 (dd, J=6.8, 10.4Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 5H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 5H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.20-1.09 (m, 3H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

[0819] 17.10的合成

[0820] 向17.9 (300mg, 0.8319mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加N-Me-Im (120mg, 1.24mmol)、TEA (167mg, 1.66mmol) 和TsCl (236mg, 1.24mmol)。在20℃下搅拌2小时后, 将混合物用水 (5mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到产物, 将其通过硅胶色谱法 (0% - 50% EtOAc于PE中) 纯化, 得到17.10 (400mg, 93.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 3H), 5.44 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.98 (dd, J=3.2, 9.2Hz, 1H), 3.78 (dd, J=6.8, 9.2Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.76-1.60 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.15 (m, 3H), 0.98 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.67-0.58 (m, 3H)。

将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 得到19.2 (17g, 粗品)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.88-4.79 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.37-4.19 (m, 4H), 3.52-3.28 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.75 (s, 11H), 1.47-1.31 (m, 7H), 0.99-0.63 (m, 7H), 0.55 (s, 3H)。

[0829] 19.3和19.3a的合成

[0830] 在25℃下向19.2 (17g, 41.0mmol) 于DME (50mL) 中的溶液添加 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (271mg, 0.615mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌2小时。用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取反应混合物。将合并的有机相用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到19.3和19.3a (16g, 粗品)。

[0831] 19.4和19.4a的合成

[0832] 向19.3和19.3a (16g, 5.54mmol) 于MeOH/THF/ H_2O (200mL/100mL/50mL) 中的混合物添加NaOH (15.9g, 399mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时。用乙酸乙酯 (4x500mL) 萃取反应混合物。将合并的有机相用水 (500mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到粗产物, 将所述粗产物通过快速柱 (0%至10%EtOAc于PE中) 纯化, 得到19.4和19.4a (13g, 粗品)。将19.4和19.4a的混合物通过SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10um); 条件: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH; 开始B 30%结束B 30%; 流速 (ml/min): 200) 纯化, 得到19.4 (3.3g) 和19.4a (3.0g)。

[0833] 19.4: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.63-2.39 (m, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.75 (s, 10H), 1.41-1.10 (m, 10H), 0.98-0.86 (m, 1H), 0.81 (s, 4H), 0.56 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值329.3, 实测值329.3, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 311.3, 实测值311.3。

[0834] 19.4a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.81 (dd, $J=11.2$, 15.2Hz, 1H), 2.53-2.30 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.75 (s, 10H), 1.49-1.00 (m, 9H), 0.88 (s, 4H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.56 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值329.3, 实测值329.3, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 311.3, 实测值311.3。

[0835] 19.5和19.5a的合成

[0836] 在0℃下向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (12.8g, 58.4mmol) 于甲苯 (40mL) 中的溶液逐滴添加 AlMe_3 (14.6mL, 29.2mmol, 2M于甲苯中)。将混合物在25℃下搅拌30分钟并用作MAD溶液。在-70℃下将19.4 (3.2g, 9.74mmol) 于无水DCM (20mL) 中的溶液逐滴添加至MAD (29.2mmol) 溶液。在-70℃下搅拌1小时后, 在-70℃下逐滴添加 MeMgBr (9.73mL, 29.2mmol, 3M于乙醚中) 并在-70℃下搅拌1小时。在10℃以下将反应混合物倒入饱和柠檬酸水溶液 (15mL) 中。用EtOAc (3x100mL) 萃取水溶液。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下蒸发, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (10%至30%EtOAc于PE中) 纯化, 得到19.4 (1.1g) 以及19.5和19.5a (2.0g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.90-4.78 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.75 (s, 13H), 1.46-1.24 (m, 5H), 1.20 (s, 11H), 0.82-0.79 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

[0837] 19.6和19.6a的合成

[0838] 在25℃下向19.5和19.5a (400mg, 1.16mmol) 于THF (10mL) 中的溶液添加 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (0.348mL, 10M, 3.48mmol)。在25℃下搅拌16小时后, 在25℃下添加EtOH (0.811mL, 13.9mmol), 随后在0℃下添加NaOH (2.78mL, 5.0M, 13.9mmol) 和 H_2O_2 (1.38mL, 13.9mmol, 30%

于水中)。将混合物在70℃下搅拌1小时,并用饱和水溶液 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20mL) 猝灭。在0℃下再搅拌1小时后,用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的 H_2O_2 被破坏。用EtOAc (2x30mL) 萃取水相。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化,得到19.6和19.6a (400mg,粗品)。

[0839] 19和20的合成

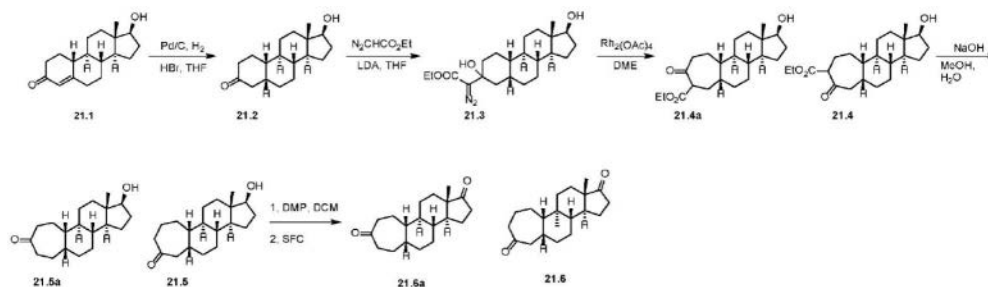
[0840] 在0℃下向19.6和19.6a (400mg, 1.10mmol) 以及1H-吡唑-4-甲腈 (204mg, 2.20mmol) 于THF (10mL) 中的混合物添加三苯基膦 (865mg, 3.30mmol) 以及偶氮二甲酸二乙酯 (574mg, 3.30mmol) 于THF (5mL) 中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水 (50mL) 中。用EtOAc (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤,然后将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至15%EtOAc于PE中) 纯化,得到19和20 (515mg,粗品)。

[0841] 将19和20通过SFC (柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm, 5 μm); 条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 开始B 35% 结束B 35%; 流速 (ml/min) 60) 纯化,得到19 (111.6mg, R_t = 1.732min) 和20 (46.5mg, R_t = 1.617min)。

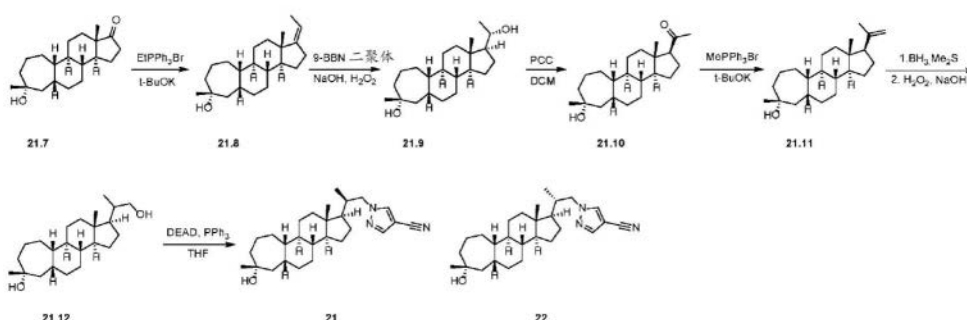
[0842] 19: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 4.4, 13.2Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.8, 13.2Hz, 1H), 2.20-2.02 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.21 (s, 18H), 0.99-0.84 (m, 1H), 0.77 (d, J = 8.8Hz, 7H), 0.67 (d, J = 6.4Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值438.4, 实测值438.4。SFC 97% de。

[0843] 20: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.81-7.77 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 3.6, 13.5Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.6, 13.2Hz, 1H), 2.09-1.79 (m, 4H), 1.73-1.56 (m, 6H), 1.47-1.26 (m, 6H), 1.20 (s, 13H), 0.81 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.75 (s, 4H), 0.70 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值438.4, 实测值438.4。SFC 100% de。

[0844] 实施例21和22: 1-((R)-2-((1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7R, 10aS, 10bR, 12aS)-7-羟基-7, 12a-二甲基十八氢环庚并[a]环戊并[f]萘-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (21) 和 1-((S)-2-((1R, 3aS, 3bR, 5aR, 7R, 10aS, 10bR, 12aS)-7-羟基-7, 12a-二甲基十八氢环庚并[a]环戊并[f]萘-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-甲腈 (22)



[0845]



[0846] 21.2的合成

[0847] 向21.1 (10g, 36.4mmol) 于THF (50mL) 中的溶液添加Pd/C (1g, 干燥) 和HBr (0.5mL)。将反应混合物在真空下脱气并用H₂吹扫五次。将混合物在20℃下在H₂下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用THF (5x20mL) 洗涤。浓缩滤液。将残余物在20℃下由石油醚 (10mL) 研磨, 得到21.2 (10.31g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.75-3.65 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 6H), 1.87-1.62 (m, 6H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.29-1.07 (m, 7H), 0.77 (s, 3H)。

[0848] 21.3的合成

[0849] 在氮气下在-70℃下向二异丙胺 (27.9g, 276mmol) 于无水THF (110mL) 中的溶液逐滴添加n-BuLi (2.5M于己烷中, 110mL, 276mmol)。将混合物在-70℃下搅拌20分钟。在N₂气氛下向21.2 (20g, 55.4mmol) 于THF (600mL) 中的溶液添加重氮乙酸乙酯 (31.4g, 276mmol)。然后在-70℃下逐滴添加新鲜制备的LDA (276mmol)。将混合物在-70℃下搅拌4小时。然后在-70℃下添加THF (100mL) 中的乙酸 (22.0g, 276mmol) 以猝灭反应。然后将混合物升温至25℃并搅拌12小时。添加水 (200mL)。用EtOAc (2x600mL) 萃取水溶液。将合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 得到21.3 (40.0g, 粗品)。

[0850] 21.4和21.4a的合成

[0851] 在25℃下向21.3 (30.0g, 粗品) 于DME (300mL) 中的溶液添加Rh₂(OAc)₄ (373mg, 0.84mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩, 得到21.4和21.4a (30.0g, 粗品)。

[0852] 21.5和21.5a的合成

[0853] 向21.4和21.4a (30.0g, 82.7mmol) 于MeOH/THF/H₂O (200mL/200mL/50mL) 中的混合物添加NaOH (33.0g, 827mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时。用乙酸乙酯 (2x500mL) 萃取反应混合物。将合并的有机相用水 (500mL)、盐水 (600mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到21.5和21.5a (21.0g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.67 (br s, 1H), 3.05 (t, J=12.67Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.14-1.82 (m, 6H), 1.78-1.62 (m, 6H), 1.46-0.94 (m, 8H), 0.77 (s, 3H)。

[0854] 21.6和21.6a的合成

[0855] 在N₂下向21.5和21.5a (20.0g, 68.8mmol) 于DCM (300mL) 中的溶液添加DMP (58g, 137mmol)。将反应混合物在15℃下在N₂下搅拌2小时。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液 (500mL) 中。添加饱和Na₂S₂O₃水溶液 (500mL)。用DCM (3x200mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x500mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩并通过快速柱 (0%至20% EtOAc于PE中) 纯化, 得到21.6和21.6a (14.5g, 73.2%), 将其通过SFC (柱DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*50mm, 10um) 条件0.1% NH₃·H₂O ETOH开始B 40%结束B40%梯度时间 (分钟) 100%B保持时间 (分钟) 流速 (ml/min) 200注入500) 纯化, 得到21.6a (3.8g, 粗品) 和21.6 (9g, 粗品)。将化合物21.6 (9g, 粗品) 通过快速柱 (0%至30% EtOAc于PE中) 再次纯化, 得到21.6 (3.5g, 24.3%)。将化合物21.6a (3.8g, 粗品) 通过快速柱 (0%至20% EtOAc于PE中) 进一步纯化, 得到21.6a (3.5g, 13.1mmol)。

[0856] 21.6: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.04 (t, J=12.55Hz, 1H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.17-1.91 (m, 5H), 1.88-1.50 (m, 10H), 1.45-0.99 (m, 7H), 0.90 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₁₉H₂₉O₂ [M+H]⁺的MS ESI计算值289.3, 实测值289.3。

[0857] 21.6a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.63-2.24 (m, 5H), 2.17-1.88 (m, 5H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.60-1.06 (m, 10H), 0.90 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₁₉H₂₉O₂ [M+H]⁺的MS ESI计算值289.3, 实测值289.3。

[0858] 21.7的合成

[0859] 在0℃下向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (15.9g, 72.6mmol) 于甲苯 (40mL) 中的溶液逐滴添加AlMe₃ (18.1mL, 36.3mmol, 2M于甲苯中)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。在-70℃下将21.6 (3.5g, 12.1mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液逐滴添加至MAD (36.3mmol) 溶液。在-70℃下搅拌1小时后, 在-70℃下逐滴添加MeMgBr (12.1mL, 36.3mmol, 3M于乙醚中) 并在-70℃下搅拌1小时。在10℃以下将反应混合物倒入饱和柠檬酸水溶液 (50mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水溶液。将合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发, 得到粗产物。将粗产物通过快速柱 (10%至30% EtOAc于PE中) 纯化, 得到21.7 (1.8g)。将化合物21.7 (200mg) 通过快速柱 (0%至30% EtOAc于PE中) 进一步纯化, 得到21.7 (14.3mg)。

[0860] 21.7: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.44 (dd, J=19.2, 8.16Hz, 1H), 2.16-1.75 (m, 8H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 4H), 1.40-0.95 (m, 13H), 0.89 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₀H₃₁O [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值287.3, 实测值287.3。

[0861] 21.8的合成

[0862] 在40℃下在N₂下向t-BuOK (2.19g, 19.6mmol) 于THF (20mL) 中的溶液添加EtPPh₃Br (7.27g, 19.6mmol)。将混合物在40℃下搅拌30分钟。添加THF (10mL) 中的化合物21.7 (2.0g, 6.56mmol)。将混合物在40℃下搅拌30分钟。将混合物倒入水 (30mL) 中并搅拌20分钟。用

EtOAc (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0% 至 10% EtOAc 于 PE 中) 纯化, 得到 21.8 (1.6.0g, 77.2%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.24-5.05 (m, 1H), 2.43-1.95 (m, 5H), 1.94-1.61 (m, 8H), 1.53-1.15 (m, 15H), 1.14-0.92 (m, 4H), 0.89 (s, 3H)。

[0863] 21.9的合成

[0864] 在 N_2 下向 21.8 (1.6g, 5.05mmol) 于 THF (30mL) 中的溶液添加 9-BBN 二聚体 (2.44g, 10.1mmol)。将反应混合物在 50℃ 下在 N_2 下搅拌 2 小时并冷却至 0℃。向反应混合物添加乙醇 (4.40mL, 75.7mmol) 和 NaOH (15.1mL, 5M, 75.7mmol)。然后在 15℃ 下逐滴添加 H_2O_2 (8.56g, 30%, 75.7mmol)。将混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。添加饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50mL), 并将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时。用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的 H_2O_2 被破坏。用 EtOAc (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 21.9 (1.0g, 粗品)。

[0865] 21.10的合成

[0866] 在 N_2 下向 21.9 (1.0g, 2.98mmol) 于 DCM (30mL) 中的溶液添加 DMP (1.44g, 5.96mmol)。将反应混合物在 15℃ 下在 N_2 下搅拌 2 小时。将饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50mL) 添加至混合物。用 DCM (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并通过快速柱 (0% 至 20% EtOAc 于 PE 中) 纯化, 得到 21.10 (0.8g, 81%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.55 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.16 (br d, $J=9.29\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.70-1.37 (m, 10H), 1.35-1.87 (m, 13H), 0.63 (s, 3H)。

[0867] 21.11的合成

[0868] 在 50℃ 下在 N_2 下向 t-BuOK (1.0g, 9.00mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液添加 MePPh_3Br (3.21g, 9.00mmol)。将混合物在 50℃ 下搅拌 30 分钟。添加 THF (10mL) 中的化合物 21.10 (1.0g, 3.00mmol)。将混合物在 50℃ 下搅拌 30 分钟。将混合物倒入水 (30mL) 中并搅拌 20 分钟。用 EtOAc (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (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 (0% 至 10% EtOAc 于 PE 中) 纯化, 得到 21.11 (800mg, 80.7%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.05-1.77 (m, 6H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.60-1.35 (m, 9H), 1.33-1.08 (m, 12H), 1.03-0.83 (m, 4H), 0.58 (s, 3H)。

[0869] 21.12的合成

[0870] 在 0℃ 下向 21.11 (200mg, 0.605mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液添加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.302mL, 147mmol)。将反应混合物升温至 50℃ 并搅拌 16 小时。将反应混合物冷却并通过 0℃ 的 EtOH (417mg, 9.07mmol, 0.789g/mL) 猝灭。非常缓慢地添加 NaOH (1.81mL, 5M, 9.07mmol)。在添加后, 缓慢添加 H_2O_2 (0.907mL, 9.07mmol, 1.13g/mL, 30% 于水中), 将温度保持在 30℃ 以下。将混合物在 50℃ 下再搅拌 1 小时。添加饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100mL) 并将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时。用碘化钾-淀粉试纸检查反应以确认过量的 H_2O_2 被破坏。用 EtOAc (3x50mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x30mL)、盐水 (2x30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0% 至 30% EtOAc 于 PE 中) 纯化, 得到 21.12 (200mg, 95.2%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.81-3.16 (m, 2H), 2.04-1.77 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.51-1.15 (m, 16H), 1.12-0.82 (m, 10H), 0.70 (s, 3H)。

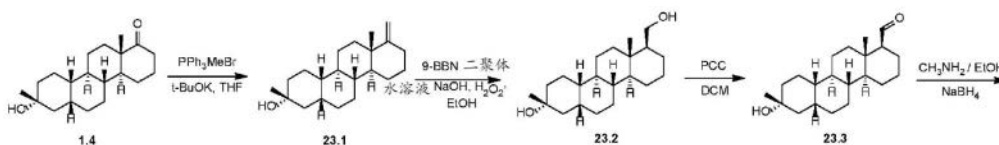
[0871] 21和22的合成

[0872] 在0℃下向21.12 (200mg, 0.5515mmol) 和1H-吡唑-4-甲腈 (102mg, 1.10mmol) 于THF (15mL) 中的混合物添加三苯基膦 (482mg, 1.65mmol) 和偶氮二甲酸二乙酯 (287mg, 1.65mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将残余物倒入水 (50mL) 中。用EtOAc (3x40mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20% EtOAc于PE中) 纯化, 得到21和22 (200mg), 将其通过SFC (柱 DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm, 5μm) 条件0.1% NH₃H₂O EtOH开始B 55% 结束B 55% 梯度时间 (分钟) 100%B 保持时间 (分钟) 流速 (ml/min) 60 注入60) 分离, 得到21 (55mg, 27.6%, Rt=5.701min) 和22 (36.2mg, 18.1%, Rt=3.966min)。

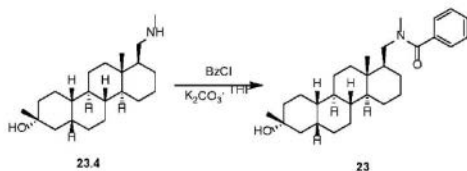
[0873] 21: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.51 (dd, J=13.2, 4.4Hz, 1H), 3.67 (dd, J=13.2, 10.8Hz, 1H), 2.22-1.59 (m, 10H), 1.53-1.20 (m, 14H), 1.15-0.87 (m, 7H), 0.81 (s, 3H), 0.69 (d, J=6.50Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₇H₄₀N₃ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值406.3, 实测值406.3。SFC 100% de。

[0874] 22: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.25 (dd, J=13.2, 3.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J=13.2, 9.6Hz, 1H), 2.09-1.74 (m, 8H), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 5H), 1.30-0.87 (m, 15H), 0.81 (d, J=6.40Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₇H₄₀N₃ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值406.3, 实测值406.3。SFC 100% de。

[0875] 实施例23: 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 (23)



[0876]



[0877] 23.1的合成

[0878] 在25℃在N₂下向Ph₃PMeBr (35.1g, 98.4mmol) 于无水THF (100mL) 中的悬浮液添加t-BuOK (11.0g, 98.4mmol)。在25℃下搅拌20分钟后, 混合物的颜色改变。逐滴添加1.4 (6.0g, 19.7mmol) 于无水THF (50.0mL) 中的溶液。在50℃下搅拌1小时后, 将混合物倒入冰水 (300mL) 中并用EtOAc (2x200mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (2x100mL) 洗涤, 分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱 (0%至10% EtOAc于PE中) 纯化, 得到23.1 (5.0g, 84%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.60-4.55 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.93-1.65 (m, 8H), 1.51-1.28 (m, 12H), 1.15-0.98 (m, 3H), 0.97-0.83 (m, 7H)。

[0879] 23.2的合成

[0880] 在25℃下在N₂下向23.1 (5.0g, 16.5mmol) 于无水THF (100mL) 中的溶液添加9-BBN二聚体 (9.97g, 41.2mmol)。在25℃下搅拌1小时后, 将混合物冷却, 在0℃下通过EtOH (20mL) 猝灭并搅拌20分钟。然后非常缓慢地添加NaOH水溶液 (23.0mL, 5M, 115mmol)。在其之后, 缓

慢添加 H_2O_2 (25mL, 275mmol, 30%于水中), 将温度保持在30℃以下, 然后将混合物升温至60℃并在60℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(1.0L)中, 得到沉淀物。通过过滤收集沉淀物并在真空下干燥, 得到23.2 (5.0g, 粗品), 其直接用于下一步骤。

[0881] 23.3的合成

[0882] 在25℃下向23.2 (5.0g, 粗品) 于DCM (100mL) 中的溶液添加硅胶 (15.0g) 和PCC (9.99g, 46.5mmol)。在25℃下搅拌1小时后, 添加石油醚 (100mL)。将混合物通过硅胶垫过滤并将滤饼用PE/DCM (2x100mL/100mL) 洗涤。将滤液在真空下浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=20/1至10/1) 纯化, 得到23.3 (2.0g, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 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)。

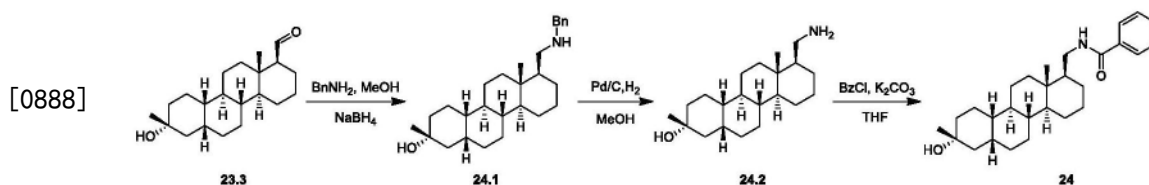
[0883] 23.4的合成

[0884] 将23.3 (600mg, 1.88mmol) 于 CH_3NH_2 (30mL, 2M于EtOH中) 中的溶液在25℃下在 N_2 下搅拌2小时, 随后在25℃下添加 NaBH_4 (142mg, 3.76mmol)。在25℃下搅拌30分钟后, 将混合物倒入 NH_4Cl (100mL) 中并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将有机相用饱和盐水 (2x50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在25℃下由EtOAc (20mL) 研磨, 得到23.4 (250mg, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 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)。LC-ELSD/MS纯度100%, $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值334, 实测值334。

[0885] 23的合成

[0886] 在25℃下在 N_2 下向23.4 (200mg, 0.599mmol) 于无水THF (10mL) 中的溶液添加 K_2CO_3 (250mg, 1.79mmol) 和 BzCl (251mg, 1.79mmol)。在25℃下搅拌12小时后, 将混合物倒入水 (20mL) 中并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将有机相用饱和盐水 (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 (5%至15%EtOAc于PE中) 纯化, 得到23 (102mg, 39%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO $t=80$) δ_{H} 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)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值438, 实测值438。

[0887] 实施例24:N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢蒎-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (24)



[0889] 24.1的合成

[0890] 在25℃下在 N_2 下向23.3 (600mg, 1.88mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (10mL)。在60℃下搅拌30分钟后, 在25℃下添加 NaBH_4 (213mg, 5.64mmol)。在25℃下搅拌30分钟后, 将混合物倒入水 (50mL) 中, 搅拌10分钟并用饱和柠檬酸 (50mL) 处理。用EtOAc (2x100mL) 萃取水相。将有机相用饱和盐水 (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 (0%至10%DCM于MeOH中) 纯化, 得到24.1 (1.0g)。将一部分 (500mg) 粗品通过制备型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(分钟):10,100%B保持时间(分钟):1,流速(ml/min):25,注入:11)进一步纯化,得到24.1(150mg,30%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 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)。

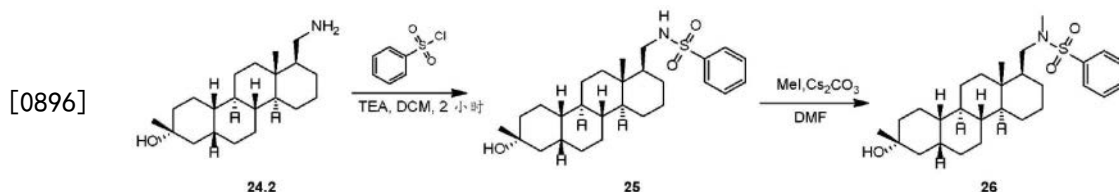
[0891] 24.2的合成

[0892] 将24.1(150mg,0.366mmol)和Pd/C(100mg,干燥)于MeOH(5.0mL)中的悬浮液在15psi氢气下在25℃下氢化16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并将滤饼用MeOH(3x30mL)洗涤。浓缩滤液,得到24.2(100mg,粗品),其直接用于下一步骤。

[0893] 24的合成

[0894] 在25℃下在N₂下向24.2(100mg,0.313mmol)于无水THF(5mL)中的溶液添加K₂CO₃(87.7mg,0.623mmol)和BzCl(87.9mg,0.623mmol)。在25℃下搅拌4小时后,将混合物用水(20mL)猝灭并用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机相用饱和盐水(2x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(5%至15%EtOAc于PE中)纯化,得到24(27.0mg,20%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 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)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₈H₄₂NO₂[M+H]⁺的MS ESI计算值424,实测值424。

[0895] 实施例25和26:N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢¹苯并-1-基)甲基)苯磺酰胺(25)和N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢¹苯并-1-基)甲基)-N-甲基苯磺酰胺(26)



[0897] 25的合成

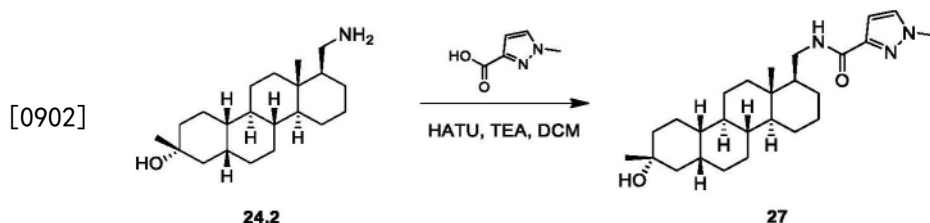
[0898] 在0℃下向24.2(300mg,0.938mmol)和TEA(236mg,2.34mmol)于DCM(5mL)中的溶液添加苯磺酰氯(247mg,1.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(10mL)中并用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离(柱:YMC-Actus Triart C18 100*30mm*5um,梯度:65%-95%B(水(0.05% HCl)-ACN),流速:25mL/min)纯化,得到25(200mg,粗品),将其通过快速柱(5%丙酮于DCM中)纯化,得到25(120mg,27.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 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)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₇H₄₀NO₂S[M+H-H₂O]⁺的MS ESI计算值442,实测值442。

[0899] 26的合成

[0900] 在25℃下向25(94.0mg,0.204mmol)、Cs₂CO₃(167mg,0.51mmol)于DMF(3.0mL)中的溶液添加碘甲烷(34.6mg,0.244mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物倒入水(10mL)中并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤

并浓缩。将残余物通过快速柱 (PE/EtOAc=5/1至3/1) 纯化, 得到26 (26.0mg, 27%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} 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)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₈H₄₄NO₃S[M+H]⁺的MS ESI计算值474, 实测值474。

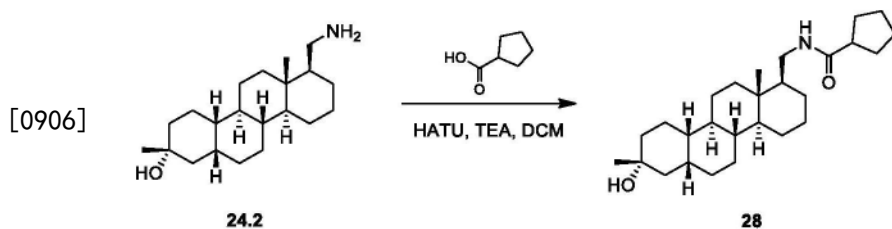
[0901] 实施例27: N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢-**甾**-1-基) 甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (27)



[0903] 27的合成

[0904] 将24.2 (100mg, 0.31mmol)、HATU (237mg, 0.62mmol)、TEA (157mg, 1.56mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (51.2mg, 0.41mmol) 于DCM (2.0mL) 中的溶液在20℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (10mL) 中并用DCM (2x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC (仪器: HPLC-DI; 柱: Xtimate C18 150*25mm*5um; 条件: 水 (0.225%FA) -ACN; 开始B: 70; 结束B: 100; 梯度时间 (分钟): 7; 100%B保持时间 (分钟): 0; 流速 (ml/min): 25; 注入: 4) 纯化, 得到27 (17.0mg, 12.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} 7.46 (d, J=2Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 10H), 1.52-1.37 (s, 4H), 1.28-1.08 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 5H), 0.80 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₆H₄₁N₃O₂[M+H]⁺的MS ESI计算值428, 实测值428。

[0905] 实施例28: N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢-**甾**-1-基) 甲基)-环戊烷甲酰胺 (28)

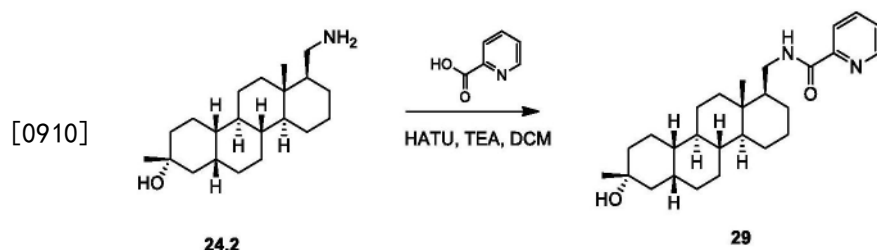


[0907] 28的合成

[0908] 在20℃下向TEA (79.0mg, 0.78mmol) 和HATU (178mg, 0.47mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加环戊烷羧酸 (53.5mg, 0.47mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.31mmol) 添加至混合物。将反应物在20℃下搅拌12小时。将混合物倒入水 (5mL) 中并用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 并通过快速柱 (0%至30% EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈粗产物的28 (40.0mg)。将粗产物通过HPLC分离 (柱: DuraShell 150*25mm*5um, 梯度: 50%-80%B (水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到28 (19mg, 15%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} 5.35-5.30 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 10H), 1.71-1.64 (m,

4H), 1.53-1.29 (m, 7H), 1.26-1.05 (m, 9H), 1.01-0.80 (m, 5H), 0.75 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{27}H_{46}NO_2$ [M+H]⁺的MS ESI计算值416, 实测值416。

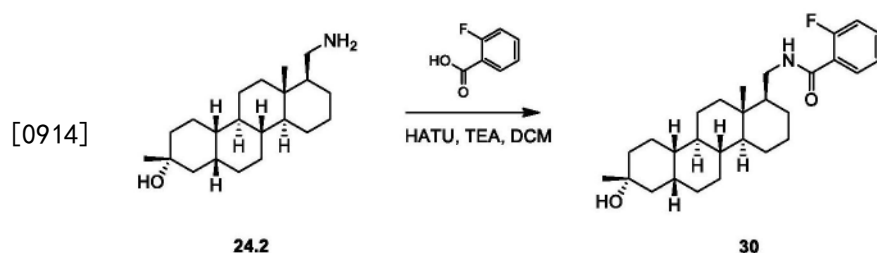
[0909] 实施例29: N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢萘-1-基) 甲基) 吡啶甲酰胺 (29)



[0911] 29的合成

[0912] 在20℃下向TEA (79mg, 0.78mmol)、HATU (178mg, 0.47mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加吡啶-2-甲酸 (57.7mg, 0.47mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.31mmol) 添加至混合物。将反应物在20℃下搅拌12小时。将混合物倒入水 (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分离 (柱: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5 μ m, 梯度: 68%-92%B (水 (0.05% 氢氧化氨) -ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到29 (17.7mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.54 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.84 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.26-2.98 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 6H), 1.53-1.38 (m, 5H), 1.35-1.10 (m, 12H), 1.03-0.85 (m, 5H), 0.82 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{27}H_{40}N_2O_2$ [M+H]⁺的MS ESI计算值425, 实测值425。

[0913] 实施例30: 2-氟-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) 苯甲酰胺 (30)

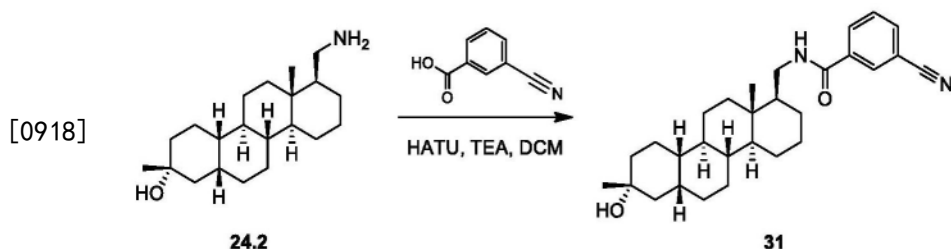


[0915] 30的合成

[0916] 在20℃下向TEA (79mg, 0.8mmol) 和HATU (178mg, 0.5mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液添加2-氟苯甲酸 (66mg, 0.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.3mmol) 添加至混合物。将反应物在20℃下搅拌12小时。将所得混合物用水 (5mL) 处理并用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离 (柱: Agela DuraShell 150mm_25mm_5 μ m, 梯度: 82%-82%B (水 (10mM 0.04% NH_3H_2O +10mM NH_4HCO_3) -ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 然后将其通过快速柱 (0%至3%丙酮于DCM中) 进一步纯化, 得到30 (14.0mg, 10%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.10 (td, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.11 (dd, J=12.0, 8.0Hz, 1H), 6.76-6.59 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 7H), 1.53-

1.25 (m, 14H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.05-0.87 (m, 5H), 0.81 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{28}H_{40}FNO_2$ $[M+H]^+$ 的MS ESI计算值442, 实测值442。

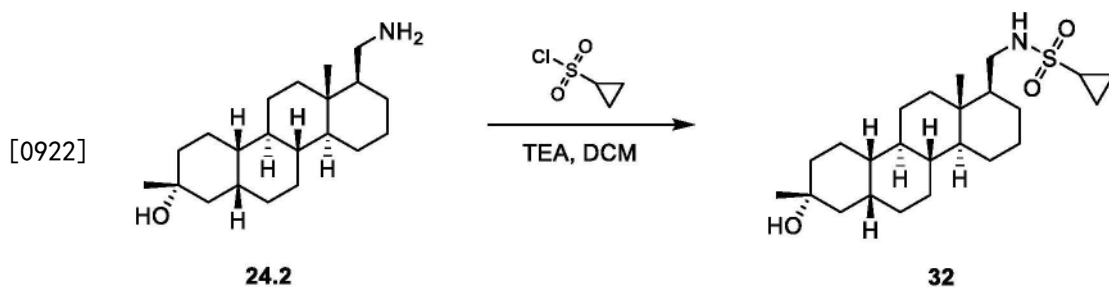
[0917] 实施例31: 3-氰基-N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢蒎-1-基)甲基)苯甲酰胺 (31)



[0919] 31的合成

[0920] 在20℃下向TEA (79mg, 0.8mmol) 和HATU (178mg, 0.5mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液添加3-氰基苯甲酸 (69mg, 0.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.30mmol) 添加至混合物。将反应物在20℃下搅拌12小时。将混合物倒入水 (5mL) 中并用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离 (柱: Agela DuraShell 150mm_25mm_5um, 梯度: 65%-95%B (水 (10mM 0.04% NH_3H_2O +10mM NH_4HCO_3)-ACN), 流速: 30mL/min) 纯化, 然后通过快速柱 (0%至4%丙酮于DCM中) 进一步纯化, 得到31 (10mg, 7%)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.05-8.02 (m, 1H), 8.00 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 6.07-5.99 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 1H), 1.96-1.66 (m, 8H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.45-1.17 (m, 15H), 1.06-0.87 (m, 5H), 0.82 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{29}H_{40}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 的MS ESI计算值449, 实测值449。

[0921] 实施例32: N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢蒎-1-基)甲基)环丙烷磺酰胺 (32)

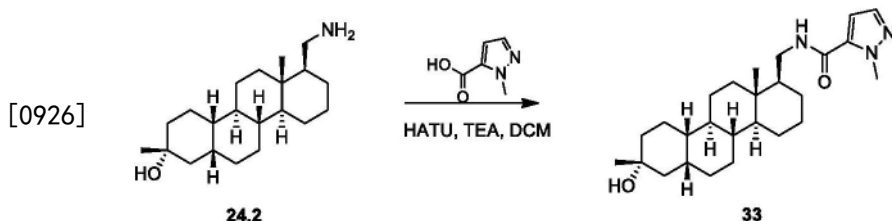


[0923] 32的合成

[0924] 在0℃下向24.2 (100mg, 0.3mmol) 和TEA (79mg, 0.8mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液添加环丙烷-磺酰氯 (66mg, 0.5mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物倒入水 (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。将残余物通过快速柱 (0%至18%EtOAc于PE中) 纯化, 然后通过快速柱 (0%至2%丙酮于DCM中) 纯化, 得到32 (30mg, 粗品)。将粗品通过HPLC分离 (柱: DuraShell 150*25mm*5um, 梯度: 45%-75%B (水 (10mM NH_4HCO_3)-ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到32 (6.0mg, 5%)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.07-3.99 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.44-2.35 (m,

1H), 1.90-1.66 (m, 8H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 10H), 1.24-1.09 (m, 6H), 1.08-0.79 (m, 8H), 0.74 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{24}H_{41}NO_3S$ [M+H]⁺的MS ESI计算值424, 实测值424。

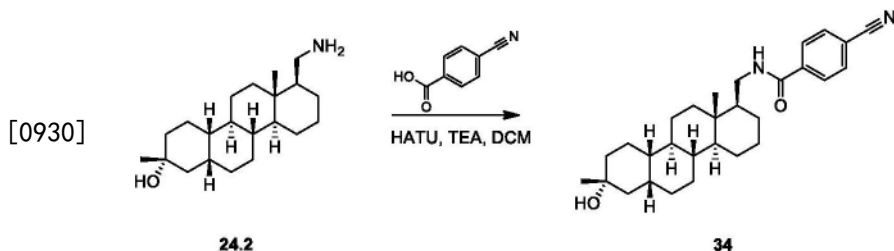
[0925] 实施例33: N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢 α -1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (33)



[0927] 33的合成

[0928] 在20℃下向TEA (79mg, 0.8mmol) 和HATU (178mg, 0.5mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液添加1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (59mg, 0.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.3mmol) 添加至混合物。然后将反应混合物在20℃下搅拌12小时。将所得混合物倒入水 (5mL) 中并用DCM (2x10mL) 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 (0%至50% EtOAc于PE中) 纯化, 然后通过快速柱 (0%至10% 丙酮于DCM中) 进一步纯化, 得到33 (40mg, 粗品)。将粗品通过HPLC分离 (柱: Boston Prime C18 150*30mm 5um, 梯度: 60%-90%B (水 (0.05% 氢氧化氨v/v) -ACN), 流速: 25mL/min) 进一步纯化, 得到33 (24.0mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.43 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 1.95-1.65 (m, 8H), 1.43-1.09 (m, 16H), 1.06-0.82 (m, 6H), 0.80 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{26}H_{41}N_3O_2$ [M+H]⁺的MS ESI计算值428, 实测值428。

[0929] 实施例34: 4-氰基-N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢 α -1-基)甲基)苯甲酰胺 (34)

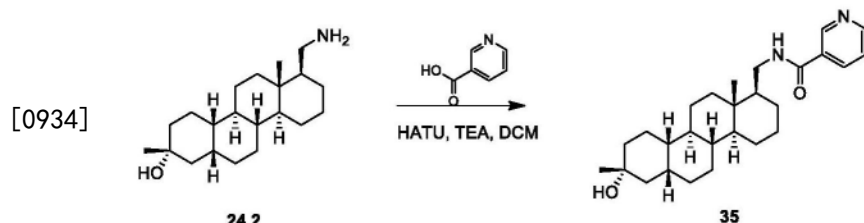


[0931] 34的合成

[0932] 在20℃下向TEA (79mg, 0.78mmol)、HATU (178mg, 0.47mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加4-氰基苯甲酸 (69.0mg, 0.47mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (100mg, 0.31mmol) 添加至混合物。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。将所得混合物倒入水 (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分离 (柱: YMC-Actus Triart C18 150*25mm*5um, 梯度: 77%-95%B (水 (0.225%FA) -ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到34 (45mg, 粗品)。将粗品通过快速柱纯化两次 (0%至50% EtOAc于PE中), 得到34 (7.0mg, 35%产率)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.69 (dd, J=13.2Hz, 1H), 3.23-3.09

(m, 1H), 2.01-1.65 (m, 7H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 4H), 1.05-0.85 (m, 5H), 0.81 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{29}H_{40}N_2O_2$ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值431, 实测值431。

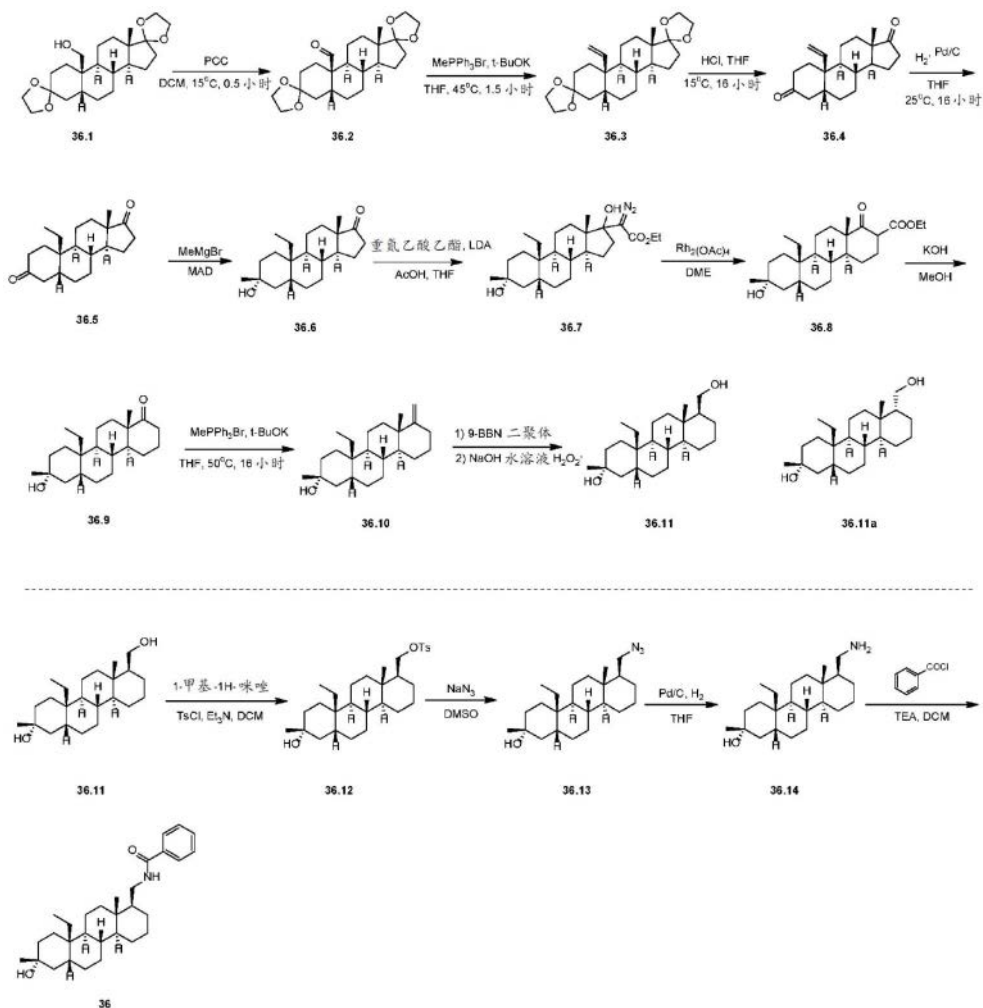
[0933] 实施例35:N-(((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢 α -1-基)甲基)烟酰胺 (35)



[0935] 35的合成

[0936] 在20℃下向TEA (118mg, 1.2mmol) 和HATU (267mg, 0.7mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加吡啶-3-甲酸 (87mg, 0.7mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将24.2 (150mg, 0.5mmol) 添加至混合物。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。将所得混合物倒入水 (5mL) 中并用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至70% EtOAc于PE中) 纯化, 然后通过HPLC分离 (柱: Boston Prime C18 150*30mm 5um, 梯度: 50%-80%B (水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) -ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到70mg呈粗物质, 将其通过SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5um), 条件: 0.1% NH₃H₂O EtOH, 梯度: 20%-20%, 流速: 60mL/min) 纯化, 得到35 (52mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 8.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.72 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 8.11 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 7H), 1.59-1.09 (m, 18H), 1.07-0.86 (m, 5H), 0.82 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $C_{27}H_{40}N_2O_2$ [M+H]⁺的MS ESI计算值425, 实测值425。

[0937] 实施例36:N-(((1S,4aS,4bS,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-10a-乙基-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢 α -1-基)甲基)苯甲酰胺 (36)



[0938]

[0939] 36.2的合成

[0940] 在15℃下向36.1 (90.0g, 229mmol, 在专利 ‘W02016/134301, 2016, A2’ 中报告) 于DCM (500mL) 中的溶液分批添加硅胶 (80.0g) 和PCC (73.7g, 343mmol)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤, 并将滤饼用DCM (100mL) 洗涤。将合并的滤液蒸发, 得到粗产物36.2 (87.0g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 9.56 (s, 1H), 4.01-3.75 (m, 8H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.67-1.37 (m, 12H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.09-0.80 (m, 4H)。

[0941] 36.3的合成

[0942] 在15℃下向MePPh₃Br (145g, 408mmol) 于THF (300mL) 的悬浮液中添加t-BuOK (45.7g, 408mmol)。在45℃下搅拌0.5小时后, 在45℃下添加36.2 (80.0g, 204mmol) 于THF (200mL) 中的溶液, 并将反应混合物在45℃下搅拌1小时。将混合物用PE (300mL) 稀释, 然后过滤。浓缩滤液, 得到粗产物36.3 (200g)。将粗品 (600g, 合并的三个批次) 用PE (1.0L) 处理并搅拌16小时。将形成的固体过滤并浓缩滤液, 得到产物36.3 (252g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 6.30 (dd, J=11.2, 17.6Hz, 1H), 5.15-4.96 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 8H), 2.02-1.73 (m, 7H), 1.58-1.35 (m, 13H), 1.22-1.14 (m, 2H), 0.81 (s, 3H)。

[0943] 36.4的合成

[0944] 向36.3 (100g, 257mmol) 于THF (1.0L) 中的溶液添加12M HCl (107mL, 1285mmol)。将

反应混合物在15℃下搅拌16小时。将反应混合物用H₂O (800mL) 稀释,并用固体Na₂CO₃ (200g) 调节至pH=9。用EtOAc (3x500mL) 萃取产物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过快速柱 (0%-30% EtOAc 于PE中) 纯化,得到产物36.4 (80.0g, 40.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 6.31 (dd, J=11.2, 17.6Hz, 1H), 5.19 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.09 (d, J=17.6Hz, 1H), 2.71 (t, J=15.2Hz, 1H), 2.46 (dd, J=8.8, 19.2Hz, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.71-1.51 (m, 7H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)。

[0945] 36.5的合成

[0946] 在N₂下向36.4 (80g, 266mmol) 于THF (1.0L) 中的混合物添加Pd-C (湿, 50%, 10.0g)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。然后在25℃下将30psi的氢气施加至所得溶液持续16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用THF (3x200mL) 洗涤。浓缩滤液,得到产物36.5 (80.0g, 99.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.68 (t, J=13.6Hz, 1H), 2.46 (dd, J=8.8, 19.2Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 6H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.44-1.16 (m, 7H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0947] 36.6的合成

[0948] 在0℃下向2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (96g, 436mmol) 于甲苯 (218mL) 中的溶液逐滴添加AlMe₃ (109mL, 218mmol, 2M于甲苯中)。将混合物在25℃下搅拌1小时并直接用作MAD溶液。在-70℃下向所述MAD溶液 (325mL, 218mmol, 0.67M) 逐滴添加36.5 (30.0g, 99.1mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液。在-70℃下在N₂下搅拌1小时后,在-70℃下逐滴添加MeMgBr (72.6mL, 218mmol, 3M于乙醚中)。将所得溶液在-70℃下再搅拌1小时。将反应混合物倒入10℃以下的饱和柠檬酸水溶液 (1000mL) 中,并再搅拌10分钟。用EtOAc (3x1000mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (2x1000mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=0%-30%) 纯化,得到36.6 (25g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.43 (dd, J=8.4, 19.2Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 10H), 1.50-1.15 (m, 14H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0949] 36.7的合成

[0950] 在-78℃下将从正丁基锂 (138mL, 2.5M于己烷中, 345mmol) 与二异丙基胺 (58mL, 0.72g/mL, 414mmol) 制备的二异丙基氨基锂于THF (200mL) 中的冷 (-78℃) 溶液添加至36.6 (22g, 69.0mmol) 和重氮乙酸乙酯 (38.1mL, 345mmol) 于THF (1000mL) 中的搅拌溶液。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下添加THF (200mL) 中的乙酸 (39.4mL, 690mmol) 以猝灭反应。然后将混合物升温至20℃并搅拌16小时。添加水 (1000mL)。用EtOAc (3x1000mL) 萃取水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下蒸发,得到粗产物,将其通过combiflash (0%-20% EtOAc 于PE中) 纯化,得到36.7 (25g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.28-4.05 (m, 4H), 2.18-1.56 (m, 13H), 1.54-1.01 (m, 17H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0951] 36.8的合成

[0952] 在25℃下向36.7 (25g, 57.7mmol) 于DME (250mL) 中的溶液一次性添加Rh₂ (OAc)₄ (255mg, 0.577mmol)。将混合物在25℃下搅拌18小时。浓缩反应混合物,得到36.8 (22g)。粗产物直接用于下一步骤。

[0953] 36.9的合成

[0954] 在25℃下向36.8 (22g, 54.3mmol) 于MeOH (220mL) 中的溶液添加KOH (18.2g, 325mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌1小时。将反应物倒入盐水 (200mL) 中, 然后用DCM (3x200mL) 萃取。将合并的有机层用HCl (1M, 200mL)、饱和NaHCO₃ (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至20%EtOAc于PE中) 纯化, 得到36.9 (12g, 67%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.65-2.55 (m, 1H), 2.19 (br d, J=15.6Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 8H), 1.56-1.15 (m, 18H), 1.10-1.00 (m, 4H), 0.79 (t, J=7.6Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度100%, C₂₂H₃₅O [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值315, 实测值315

[0955] 36.10的合成

[0956] 在25℃下在N₂下向MePPh₃Br (34.2g, 96.0mmol) 于THF (100mL) 中的混合物添加t-BuOK (10.7g, 96.0mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌30分钟。然后在50℃以下分批添加36.9 (8.00g, 24.0mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1小时。在15℃下将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭。将有机层分离。用EtOAc (50mL) 萃取水层。将合并的有机相在真空下浓缩, 得到残余物, 将其通过在回流下用MeOH/H₂O (1:1, 600mL) 研磨进行纯化, 得到36.10 (7.4g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.57 (d, J=14.0Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 8H), 1.56-1.14 (m, 19H), 1.00-0.90 (m, 4H), 0.78 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0957] 36.11和36.11a的合成

[0958] 在25℃下在N₂下向36.10 (7.20g, 21.7mmol) 于无水THF (80mL) 中的溶液添加9-BBN二聚体 (13.1g, 54.2mmol)。在25℃下搅拌1小时后, 将混合物冷却并在0℃下用EtOH (7.57mL, 130mmol) 猝灭。然后非常缓慢地添加NaOH (26mL, 5M, 130mmol)。在添加后, 缓慢添加H₂O₂ (13mL, 130mmol, 30%于水中), 将温度保持在30℃以下。在60℃下再搅拌1小时后, 将混合物冷却至室温。将所得混合物倒入水 (100mL) 中。用EtOAc (3x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%至30%EtOAc于PE中) 纯化, 得到36.11 (2.4g, 32%)。此外, 还分离了36.11a (2.2g, 28.9%)。

[0959] 36.11: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.84 (br d, J=2.0Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 12H), 1.56-1.00 (m, 19H), 0.77 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.71 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₃H₃₇ [M-2H₂O+H]⁺的MS ESI计算值313, 实测值313。

[0960] 36.11a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.98-3.85 (m, 1H), 3.68 (br d, J=8.8Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 8H), 1.56-1.10 (m, 18H), 1.10-0.85 (m, 8H), 0.77 (t, J=7.6Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₃H₃₇ [M-2H₂O+H]⁺的MS ESI计算值313, 实测值313。

[0961] 36.12的合成

[0962] 在25℃下向36.11 (2.0g, 5.73mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液添加1-甲基-1H-咪唑 (936mg, 11.4mmol) 和TEA (1.15g, 11.4mmol)。然后将TsCl (2.17g, 11.4mmol) 添加至先前混合物。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将所得混合物用水 (30mL) 处理。用DCM (3x30mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩, 然后通过柱 (0%至20%EtOAc于PE中) 纯化, 得到36.12 (2.00g, 69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.77 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.19 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H), 3.72 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.79-1.47 (m, 13H), 1.42-1.00 (m, 17H), 1.00-0.75 (m,

3H), 0.67 (s, 3H)。

[0963] 36.13的合成

[0964] 向36.12 (2.00g, 5.22mmol) 于DMSO (40mL) 中的搅拌溶液添加NaN₃ (1.01g, 15.6mmol), 并将所得反应混合物在70℃下加热16小时。然后, 将混合物冷却, 添加10% NaHCO₃水溶液 (200mL), 直到pH>8并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到36.13 (1.50g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.54 (dd, J=2.8, 12Hz, 1H), 2.86 (dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 8H), 1.50-1.10 (m, 17H), 1.10-0.80 (m, 5H), 0.77 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.72 (s, 3H)。

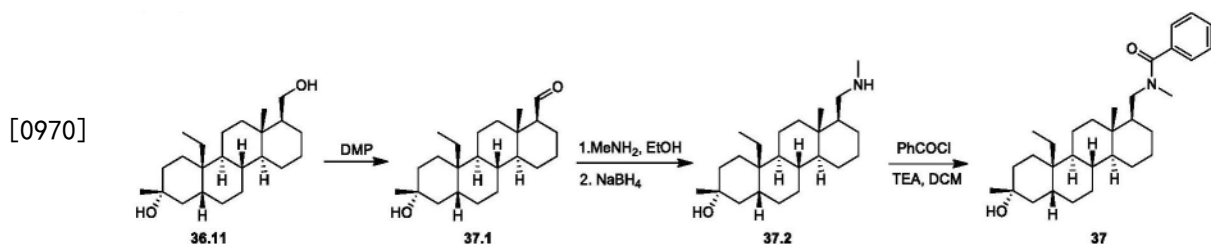
[0965] 36.14的合成

[0966] 向36.13 (1.5g, 4.01mmol) 于THF (30mL) 中的溶液添加湿Pd/C (0.3g, 10% 钯碳)。在将溶液在H₂ (15psi) 下在20℃下氢化3小时后。将所得混合物通过硅藻土垫过滤, 并将滤液在真空下浓缩, 得到36.14 (1.40g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.92 (dd, J=2.8, 12.4Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.20 (dd, J=9.6, 12Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 8H), 1.46-1.25 (m, 13H), 1.25-0.82 (m, 9H), 0.76 (t, J=7.6Hz, 4H), 0.72-0.63 (m, 3H)。

[0967] 36的合成

[0968] 在25℃下在N₂下向36.14 (200mg, 0.575mmol) 于无水DCM (10mL) 中的溶液添加TEA (174mg, 1.72mmol) 和BzCl (121mg, 0.862mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (20mL) 中并用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC (柱Xtimate C18 150*25mm*5um 条件水 (0.225%FA) - ACN开始B 80结束B 100梯度时间 (分钟) 7 100%B保持时间 (分钟) 1流速 (ml/min) 25注入5) 纯化, 得到36 (14mg, 5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.76 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 3H), 6.00 (br s, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.49-1.14 (m, 18H), 1.05-0.89 (m, 3H), 0.81-0.74 (m, 6H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₀H₄₆NO₂ [M+H]⁺的MS ESI计算值452, 实测值452。

[0969] 实施例37: N-(((1S, 4aS, 4bS, 6aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS)-10a-乙基-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢甾-1-基) 甲基)-N-甲基苯甲酰胺 (37)



[0971] 37.1的合成

[0972] 在25℃下在N₂下向36.11 (600mg, 1.72mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加DMP (1.45g, 3.44mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌10分钟。然后添加NaHCO₃ (10mL) 水溶液和Na₂S₂O₃ (10mL) 水溶液。用EtOAc (3x10mL) 萃取水相。将合并的有机相用Na₂S₂O₃水溶液 (10mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到37.1 (620mg, 粗品)。

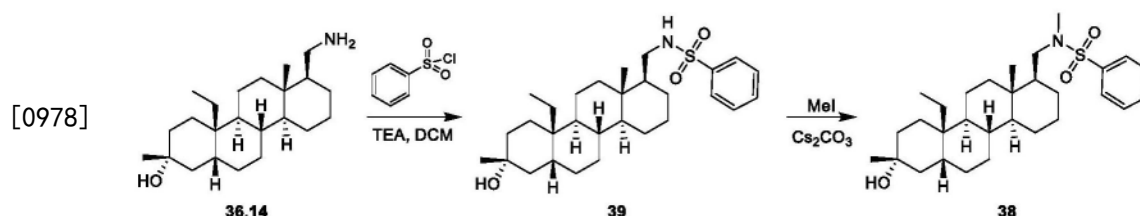
[0973] 37.2的合成

[0974] 将37.1 (200mg, 0.577mmol) 于MeNH₂ (1.44mL, 2M于EtOH中, 2.88mmol) 中的溶液在25℃下搅拌10小时。然后在25℃下在N₂下添加NaBH₄ (43.5mg, 1.15mmol)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。将所得混合物倒入水 (10mL) 中。用EtOAc (3x10mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到37.2 (200mg, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.77-2.69 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.94-1.56 (m, 8H), 1.56-1.10 (m, 12H), 1.10-0.75 (m, 14H), 0.69 (s, 3H)。

[0975] 37的合成

[0976] 在25℃下在N₂下向37.2 (200mg, 0.553mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液添加TEA (166mg, 1.65mmol) 和BzCl (116mg, 0.829mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (20mL) 中并用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC (柱Xtimate C18 150*25mm*5um; 条件水 (0.225% FA) -ACN开始B 95; 结束B 100梯度时间 (分钟) 7; 100%B保持时间 (分钟) 0流速 (ml/min) 25; 注入5) 纯化。将粗品通过SFC (柱DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm*30mm, 5um); 条件0.1% NH₃H₂O ETOH开始B 40% 结束B 40% 梯度时间 (分钟); 100%B保持时间 (分钟); 流速 (ml/min) 50; 注入50) 纯化, 得到37 (32mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.35-7.25 (m, 5H), 4.38-4.28 (m, 0.5H), 3.35-3.28 (m, 0.5H), 3.25-3.16 (m, 0.5H), 3.12-3.00 (m, 0.5H), 2.96 (s, 1.5H), 2.82 (s, 1.5H), 1.92-1.56 (m, 8H), 1.56-1.00 (m, 20H), 1.00-0.62 (m, 7.5H), 0.36 (s, 1.5H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₁H₄₈NO₂ [M+H]⁺的MS ESI计算值466, 实测值466。

[0977] 实施例38和39: N-(((1S, 4aS, 4bS, 6aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS)-10a-乙基-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢^鹿-1-基) 甲基) -N-甲基苯磺酰胺 (38) 和N-(((1S, 4aS, 4bS, 6aR, 8R, 10aS, 10bS, 12aS)-10a-乙基-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢^鹿-1-基) 甲基) 苯磺酰胺 (39)



[0979] 39的合成

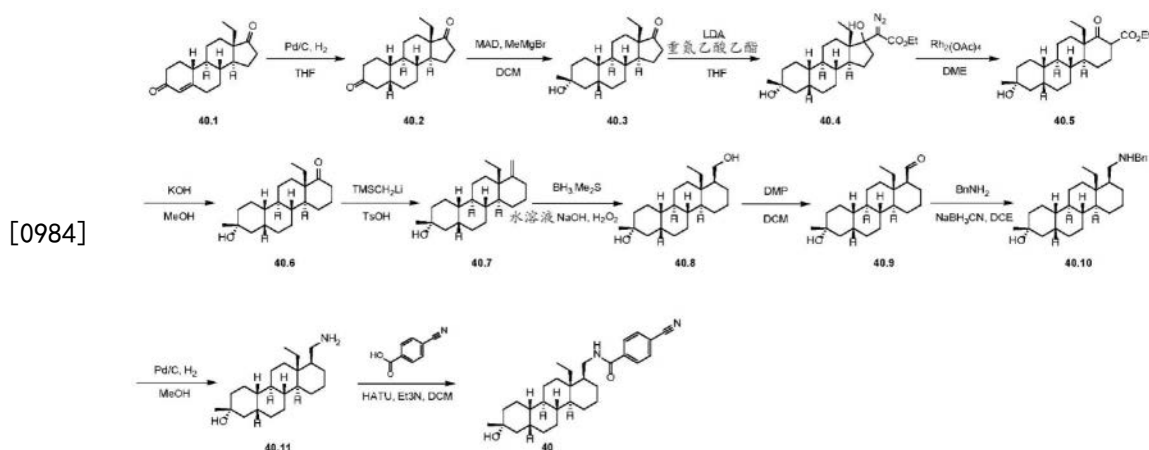
[0980] 在25℃下向36.14 (300mg, 0.863mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加TEA (217mg, 2.15mmol) 和苯磺酰氯 (227mg, 1.29mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用水 (20mL) 洗涤, 并用EtOAc (2x50mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC (柱: YMC-Actus Triart C18 100mm×30mm, 5um; 条件: 水 (0.05% HCl) -ACN; 梯度: 在10分钟内从75%至100%的B并保持100%持续1分钟; 流速: 25mL/min; 注入: 9) 纯化, 得到39 (15mg, 3.0%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.80-7.75 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 11H), 1.50-1.10 (m, 13H), 1.10-0.70 (m, 11H), 0.64 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₂₉H₄₄NO₂S [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值470, 实测值470。

[0981] 38的合成

[0982] 在25℃下向39 (100mg, 0.205mmol)、Cs₂CO₃ (167mg, 0.512mmol) 于DMF (3mL) 中的溶

液添加碘甲烷 (34.7mg, 0.245mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (10mL) 中并用EtOAc (2x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (PE/EtOAc=5/1至3/1) 纯化, 得到38 (17mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.78-7.75 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.95-1.60 (m, 8H), 1.56-1.05 (m, 14H), 1.10-0.80 (m, 7H), 0.77 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₀H₄₈NO₃S[M+H]⁺的MS ESI计算值502, 实测值502。

[0983] 实施例40: 4-氰基-N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 10bR, 12aS)-12a-乙基-8-羟基-8-甲基十八氢蒎-1-基)甲基)苯甲酰胺 (40)



[0985] 40.2的合成

[0986] 向40.1 (30.0g, 104mmol) 和湿Pd/C (5.0g, 10% 钯碳) 于THF (400mL) 中的溶液添加氢溴酸 (1.0mL, 37% 于水中)。然后将混合物在15psi的氢气下在25℃下氢化16小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并用EtOAc (3x100mL) 洗涤。浓缩滤液, 得到粗产物。在25℃下将残余物用PE (300mL) 研磨, 得到40.2 (37.0g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.58 (t, J=14.0Hz, 1H), 2.50-2.00 (m, 9H), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.52-1.10 (m, 8H), 0.79 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0987] 40.3的合成

[0988] 在0℃下向BHT (91.2g, 414mmol) 于甲苯 (200mL) 中的溶液添加Me₃Al (103.5mL, 207mmol, 2M)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时, 得到无色溶液作为MAD溶液, 其直接用于下一步骤。在-70℃下将40.2 (20.0g, 69.3mmol) 于DCM (200mL) 中的溶液添加至MAD (207mmol) 的搅拌溶液中。将混合物在-70℃下搅拌1小时。然后在-70℃下将MeMgBr (69.0mL, 207mmol, 3M) 添加至反应物并搅拌1小时。将所得混合物添加至10℃以下的饱和柠檬酸 (500mL) 中。用EtOAc (3x200mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (1000mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%-40% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到40.3 (19.5g, 92%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.39 (dd, J=19.2Hz, 9.2Hz, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-1.22 (m, 14H), 1.20-0.90 (m, 3H), 0.76 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0989] 40.4的合成

[0990] 在-70℃下向双(丙烷-2-基)胺 (35.6g, 352mmol) 于THF (100mL) 中的溶液添加n-BuLi (128mL, 320mmol, 2.5M)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟, 得到LDA的溶液, 其直接用

于下一步骤。在 -70°C 下将LDA (320mmol) 的溶液添加至40.3 (19.5g, 64.0mmol) 和重氮乙酸乙酯 (36.4g, 320mmol) 于THF (350mL) 中的搅拌溶液。将混合物在 -70°C 下搅拌4小时。然后在 -70°C 下将THF (50mL) 中的乙酸 (19.2g, 320mmol) 添加至反应混合物。然后将所得混合物升温至 25°C 并搅拌16小时。将水 (500mL) 添加至反应混合物中。用EtOAc (3x200mL) 萃取水性混合物。将合并的有机层用饱和盐水 (500mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下蒸发, 得到粗产物, 将其通过combi flash (0%-30%EtOAc于PE中) 纯化, 得到40.4 (7.00g, 26%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.28-4.22 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 6H), 1.52-1.27 (m, 16H), 1.25 (s, 3H), 1.24-0.85 (m, 7H), 0.73 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0991] 40.5的合成

[0992] 将40.4 (7.00g, 16.7mmol) 和 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (200mg) 于DME (100mL) 中的溶液在 45°C 下搅拌16小时。将所得混合物倒入水 (200mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到40.5 (6.00g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.28-4.22 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.79-1.59 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 15H), 1.18-0.80 (m, 5H), 0.78-0.65 (m, 3H)。

[0993] 40.6的合成

[0994] 将40.5 (6.00g, 15.3mmol) 和KOH (5.14g, 91.8mmol) 于MeOH (100mL) 中的溶液在 75°C 下搅拌1。将混合物倒入饱和 NH_4Cl (200mL) 中。用EtOAc (3x100mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到40.6 (3.50g, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.55-2.45 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 11H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 11H), 1.10-0.75 (m, 3H), 0.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0995] 40.7的合成

[0996] 在 -30°C 下向40.6 (3.50g, 10.9mmol) 于THF (20mL) 中的溶液添加 TMSCH_2Li (97.3mL, 54.5mmol, 0.56M)。将混合物在 20°C 下搅拌16小时。将混合物倒入饱和 NH_4Cl (200mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (200mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH (30mL) 中。然后将p-TsOH (200mg) 添加至混合物并在 20°C 下搅拌30分钟。将混合物倒入饱和 NaHCO_3 (100mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (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 (0%-15%EtOAc于PE中) 纯化, 得到40.7 (600mg, 17%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.72 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.99-1.59 (m, 8H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 8H), 1.22-1.00 (m, 5H), 0.99-0.85 (m, 4H), 0.58 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0997] 40.8的合成

[0998] 在 0°C 下向40.7 (600mg, 1.9mmol) 于THF (5mL) 中的溶液添加 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (1mL, 10M, 10.0mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌16小时。在 25°C 下将EtOH (10mL) 添加至反应混合物。然后在 0°C 下将NaOH (6.0mL, 5M) 添加至反应混合物, 随后添加 H_2O_2 (3.40g, 30.0mmol, 30%)。将反应混合物在 70°C 下搅拌1小时。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到40.8 (600mg, 89.6%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.96-3.86 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 11H), 1.52-1.39 (m, 5H), 1.38-1.09 (m, 9H), 1.08-0.80 (m, 7H), 0.74 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0999] 40.9的合成

[1000] 将40.8 (600mg, 1.8mmol) 和DMP (1.51g, 3.6mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液在25℃下搅拌30分钟。将混合物添加至饱和NaHCO₃ (200mL) 中。用DCM (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃ (2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到40.9 (500mg, 84%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 9.98 (s, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 12H), 1.52-1.29 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.15-0.80 (m, 8H), 0.70 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1001] 40.10的合成

[1002] 在25℃下向40.9 (500mg, 1.5mmol) 于DCE (10mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (321mg, 3.0mmol) 和NaBH₃CN (942mg, 15mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (50mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%-90% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到40.10 (250mg, 39%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.45-7.28 (m, 5H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.52-1.15 (m, 16H), 1.09-0.80 (m, 7H), 0.74 (t, J=7.2Hz, 3H)。

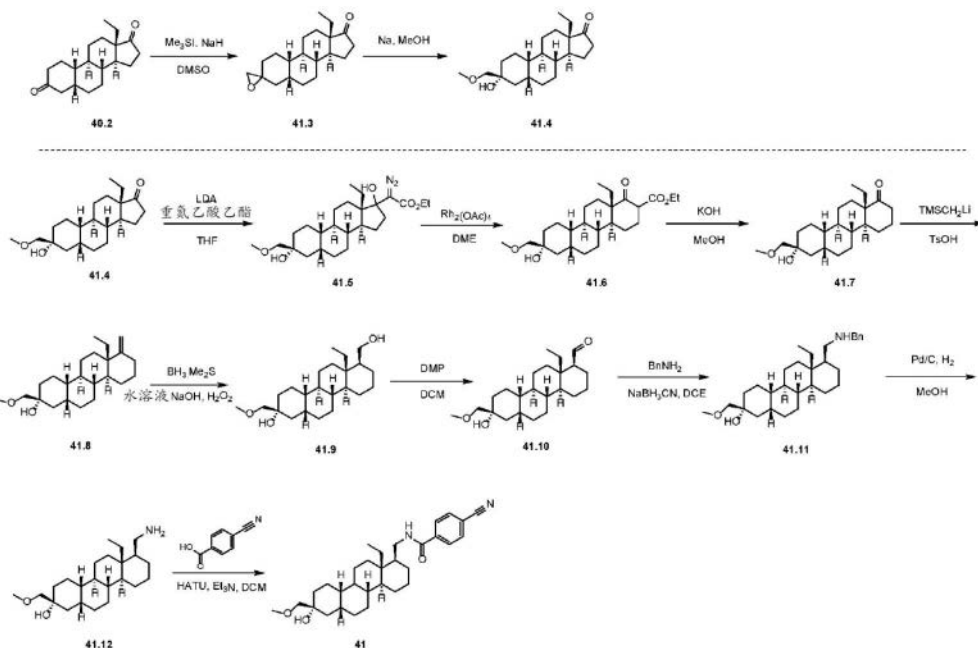
[1003] 40.11的合成

[1004] 在25℃下向40.10 (250mg, 0.59mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液添加Pd/C (50.0mg, 50%)。将反应混合物在50℃下在H₂ (50psi) 下搅拌48小时。将混合物过滤并浓缩母液, 得到40.11 (200mg, 粗品), 其直接用于下一步骤。

[1005] 40的合成

[1006] 将40.11 (150mg, 0.45mmol)、Et₃N (226mg, 2.24mmol)、HATU (256mg, 0.67mmol) 和4-氰基苯甲酸 (197mg, 1.34mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液在25℃下搅拌16小时。将混合物添加至水 (100mL) 中。用DCM (3x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm, 条件: 水 (0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN, 开始B: 75, 结束B: 95, 梯度时间 (分钟): 8.5, 100%B保持时间 (分钟): 1.5, 流速 (ml/min): 25) 纯化, 得到40 (100mg, 粗品)。将粗品用己烷 (2mL) 研磨, 得到40 (24.0mg, 24%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.26 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.95-1.59 (m, 8H), 1.52-1.29 (m, 10H), 1.27 (s, 3H), 1.25-0.80 (m, 13H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₀H₄₁N₂O[M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值445.3, 实测值445.3。

[1007] 实施例41: 4-氰基-N-(((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-12a-乙基-8-羟基-8-(甲氧基甲基)十八氢蒎-1-基)甲基)苯甲酰胺 (41)



[1008]

[1009] 41.3的合成

[1010] 在0℃下在N₂下向Me₃Si (11.0g, 54mmol) 于THF (50mL) 和DMSO (100mL) 中的溶液分批添加NaH (2.15g, 54mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。向反应混合物添加40.2 (13.0g, 45mmol) 于DMSO (100mL) 中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物倒入饱和NH₄Cl (500mL) 中并搅拌30分钟。用EtOAc (2x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用水 (3x100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到41.3 (15.0g, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_H 2.65-2.54 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 3H), 1.92-1.32 (m, 15H), 1.18-0.87 (m, 6H), 0.77 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1011] 41.4的合成

[1012] 在20℃下向无水MeOH (250mL) 添加Na (11.4g, 495mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。向新鲜制备的MeONa (495mmol, 于MeOH中) 添加无水MeOH (100mL) 中的41.3 (15.0g, 49.5mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物以除去大部分溶剂。用EtOAc (2x300mL) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (10%-12% EtOAc 于PE中) 纯化两次, 得到41.4 (6.40g, 38.7%)。

[1013] 41.4: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 3.44-3.36 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.14-1.59 (m, 10H), 1.53-0.90 (m, 14H), 0.76 (t, J=7.6Hz, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 基于H-NMR的100% de。C₂₁H₃₃O₂ [M+H-H₂O]⁺的MS ESI计算值317.3, 实测值317.3。

[1014] 41.5的合成

[1015] 在-70℃下向双(丙烷-2-基)胺 (9.73g, 96.2mmol) 于THF (30mL) 中的溶液添加n-BuLi (35mL, 87.5mmol, 2.5M)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟, 得到LDA的溶液。在-70℃下将LDA添加至41.4 (5.68g, 16.9mmol) 和重氮乙酸乙酯 (9.62g, 84.4mmol) 于THF (60mL) 中的搅拌溶液。将混合物在-70℃下搅拌4小时。在-70℃下将THF (10mL) 中的乙酸 (4.81mL, 84.4mmol) 添加至反应混合物中。将混合物升温至20℃并搅拌16小时。将水 (500mL) 添加至反应混合物中。用EtOAc (3x200mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (500mL) 洗涤, 经无水

Na₂SO₄干燥,并在减压下蒸发。将所得残余物通过硅胶色谱法(10%-15%EtOAc于PE中)纯化,得到41.5(2.70g,35.6%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 4.34-4.19(m,3H),3.44-3.35(m,5H),2.65(s,1H),2.30-2.17(m,1H),2.06-1.68(m,6H),1.54-1.38(m,8H),1.35-1.28(m,6H),1.26-1.02(m,5H),0.98(t,J=7.2Hz,3H),0.93-0.75(m,2H)。

[1016] 41.6的合成

[1017] 将41.5(3.30g,7.35mmol)和Rh₂(OAc)₄(100mg,0.226mmol)于DME(50mL)中的溶液在45℃下搅拌16小时。将混合物倒入水(200mL)中。用EtOAc(3x50mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到41.6(3.00g,粗品)。粗残余物直接用于下一步骤。

[1018] 41.7的合成

[1019] 将41.6(3.0g,7.13mmol)和KOH(2.39g,42.7mmol)于MeOH(50mL)和水(5mL)中的溶液在75℃下搅拌1小时。将混合物倒入饱和NH₄Cl(200mL)中。用EtOAc(3x100mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到41.7(1.60g,粗品)。将41.7(30.0mg,粗品)通过快速柱(10%-20%EtOAc于PE中)纯化,得到呈固体的41.7(12.0mg,40.1%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 3.43-3.34(m,5H),2.59-2.43(m,2H),2.23-2.16(m,1H),2.11-2.02(m,1H),2.00-1.92(m,1H),1.89-1.58(m,9H),1.51-0.82(m,14H),0.65(t,J=7.4Hz,3H)。LC-ELSD/MS纯度99%,C₂₂H₃₅O₂[M+H-H₂O]⁺的MS ESI计算值331,实测值331。

[1020] 41.8的合成

[1021] 在-30℃下向41.7(1.50g,4.3mmol)于THF(10mL)中的溶液添加TMSCH₂Li(38.2mL,21.4mmol,0.56M)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物倒入饱和NH₄Cl(200mL)中。用EtOAc(3x100mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH(30mL)中。然后将p-TsOH(100mg)添加至反应混合物,并在20℃下搅拌1小时。将混合物倒入饱和NaHCO₃(100mL)中。用EtOAc(3x50mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱(0%-15%EtOAc于PE中)纯化,得到41.8(250mg,16.7%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 4.75-4.69(m,1H),4.54-4.48(m,1H),3.40-3.38(m,5H),2.54(s,1H),2.18-2.00(m,2H),1.91-1.67(m,10H),1.53-1.30(m,10H),1.05-0.89(m,5H),0.58(t,J=7.4Hz,3H)。

[1022] 41.9的合成

[1023] 在0℃下向41.8(330mg,0.952mmol)于THF(10mL)中的溶液添加BH₃Me₂S(1mL,10M,10.0mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。在25℃下将EtOH(5mL)添加至反应混合物。然后在0℃下将NaOH(2.83mL,5M,14.2mmol)添加至反应混合物,随后添加H₂O₂(1.41mL,14.2mmol,10M)。将反应混合物在70℃下搅拌1小时。用EtOAc(3x50mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃(100mL)、饱和盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到41.9(400mg,粗品)。粗残余物直接用于下一步骤。

[1024] 41.10的合成

[1025] 向41.9(400mg,1.09mmol)于DCM(30mL)中的溶液添加DMP(924mg,2.18mmol),将混合物在40℃下搅拌0.5小时。将混合物用NaHCO₃(200mL,饱和)猝灭,并用DCM(2x100mL)萃取。将有机层用Na₂S₂O₃(2x100mL,饱和)、盐水(200mL,饱和)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真

空下浓缩,得到41.10 (400mg,粗品)。粗品直接用于下一步骤。

[1026] 41.11的合成

[1027] 向41.10 (400mg, 1.10mmol) 于DCE (10mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (235mg, 2.20mmol) 和 NaBH_3CN (691mg, 11.0mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物添加至水 (50mL) 中。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (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 (0%-90% EtOAc于PE中) 纯化,得到41.11 (150mg, 30%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.50-7.30 (m, 5H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 5H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 9H), 1.46-1.23 (m, 11H), 1.10-0.83 (m, 7H), 0.72 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

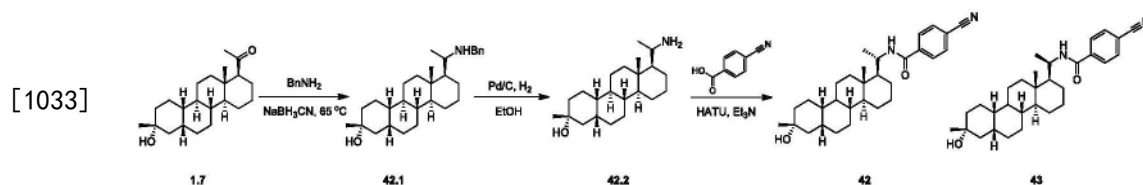
[1028] 41.12的合成

[1029] 向41.11 (150mg, 0.33mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液添加Pd/C (100mg, 10% 钯碳, < 1% 水湿)。将反应混合物在50℃下在 H_2 (50psi) 下搅拌48小时两次。将混合物过滤并浓缩母液,得到41.12 (120mg, 粗品), 其直接用于下一步骤。

[1030] 41的合成

[1031] 将41.12 (120mg, 0.33mmol)、 Et_3N (166mg, 1.65mmol)、HATU (188mg, 0.495mmol) 和4-氰基苯甲酸 (145mg, 0.99mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液在20℃下搅拌16小时。将混合物倒入水 (100mL) 中。用DCM (3x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (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:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5um, 条件:水 (0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN, 开始B:88, 结束B:88, 梯度时间 (分钟): 8, 100%B保持时间 (分钟): 2, 流速 (ml/min): 30) 纯化,得到41 (10.0mg, 6%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.89-7.83 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 6.03-5.94 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 5H), 3.29-3.17 (m, 17.9Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 11H), 1.47-1.19 (m, 9H), 1.05-0.84 (m, 10H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ [M+H- H_3CHO -HCN] $^+$ 的MS ESI计算值434, 实测值434。

[1032] 实施例42和43: 4-氰基-N-((1S)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢甾-1-基) 乙基) 苯甲酰胺 (42) 和4-氰基-N-((1R)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢甾-1-基) 乙基) 苯甲酰胺 (43)



[1034] 42.1的合成

[1035] 向1.7 (500mg, 1.50mmol) 于MeOH (30mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (803mg, 7.50mmol)。然后用乙酸 (540mg, 9.00mmol) 将溶液的pH设定为6。将混合物搅拌10分钟。添加 NaBH_3CN (1.41g, 22.5mmol) 并加热至65℃持续40小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 处理。用EtOAc (3x50mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (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 (10%-100% EtOAc于PE中) 纯化,得到42.1 (520mg, 粗品), 其直接用于下一步骤。

[1036] 42.2的合成

[1037] 在N₂下向42.1 (500mg, 1.18mmol) 于EtOH (20mL) 中的溶液添加Pd-C (干燥, 500mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。将混合物在H₂ (30psi) 下在25℃下搅拌48小时, 得到悬浮液。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用THF (3x10mL) 洗涤。浓缩滤液, 得到粗产物42.2 (380mg, 粗品)。

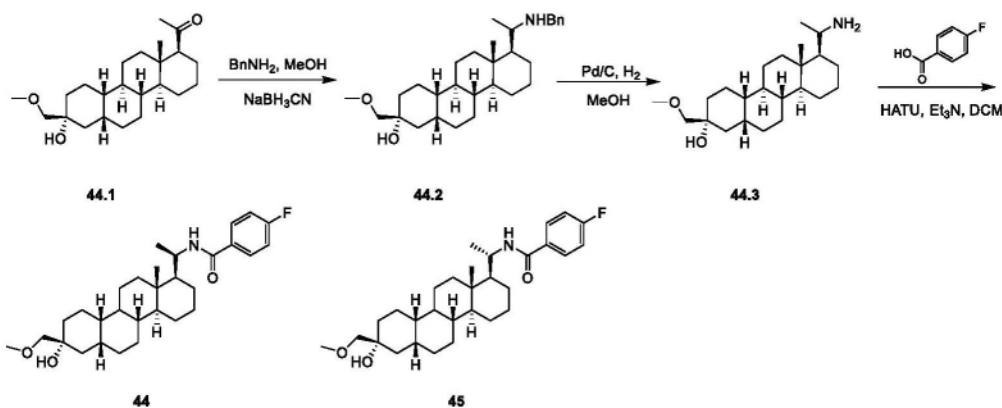
[1038] 42和43的合成

[1039] 向42.2 (200mg, 0.60mmol) 和4-氟基苯甲酸 (132mg, 0.90mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加HATU (452mg, 1.19mmol) 和Et₃N (180mg, 1.79mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 猝灭并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法 (10%-50% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到42.10 (180mg, 粗品)。将粗产物通过SFC (柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5um); 0.1% NH₃H₂O/ETOH; 开始B: 30%; 结束B: 30%;) 纯化, 随后用MeCN (3.0mL) 研磨, 得到42 (46.9mg)。类似地, 将粗品43 (40.0mg) 通过制备型HPLC (柱: Boston Prime C18 150*30mm 5um; 条件: 水 (0.05% 氢氧化氨v/v) - ACN; 开始B: 80; 结束B: 100; 梯度时间 (分钟): 9; 100%B保持时间 (分钟): 2) 纯化, 得到43 (19.1mg)。

[1040] 42: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.95 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.53-1.34 (m, 6H), 1.32-1.19 (m, 11H), 1.17-0.79 (m, 8H), 0.76 (s, 3H) LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₀H₄₁N₂O [M+H-H₂O]⁺的MS ESI计算值445.3, 实测值445.3。

[1041] 43: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 11H), 1.17-1.13 (m, 3H), 1.04-0.84 (m, 9H)。LC-ELSD/MS纯度99%, C₃₀H₄₁N₂O [M+H-H₂O]⁺的MS ESI计算值445.3, 实测值445.3。

[1042] 实施例44和45: 4-氟-N-((1R)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢甾-1-基)乙基)苯甲酰胺 (44) 和4-氟-N-((1S)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢甾-1-基)乙基)苯甲酰胺 (45)



[1043]

[1044] 44.2的合成

[1045] 向44.1 (1.5g, 4.13mmol, 在W02019/126761, 2019, A1中报告) 于MeOH (15mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (2.20g, 20.6mmol), 然后用乙酸 (1.48g, 24.7mmol) 将溶液的pH设定为6。

将混合物搅拌10分钟。添加 NaBH_3CN (15.5g, 247mmol) 四次并加热至65℃持续72小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl (100mL) 处理。用EtOAc (3x30mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (2x30mL) 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%至100% EtOAc于PE中) 纯化, 得到呈粗品的44.2 (1.6g) 并直接用于下一步骤。

[1046] 44.3的合成

[1047] 在N₂下向44.2 (1.3g,粗品)于MeOH (20mL)中的溶液添加Pd-C (湿,10%,130mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。将混合物在H₂ (50psi)下在25℃下搅拌16小时,得到悬浮液。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用MeOH (3x30mL)洗涤。浓缩滤液,得到44.3 (740mg,粗品)并直接用于下一步骤。

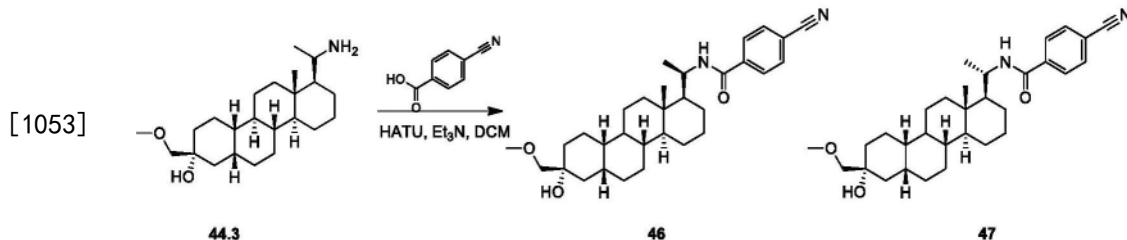
[1048] 44和45的合成

[1049] 在20℃下在N₂下向44.3 (150mg, 0.41mmol) 和4-氟苯甲酸 (86.6mg, 0.62mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加HATU (313mg, 0.825mmol) 和Et₃N (124mg, 1.23mmol)。在20℃下搅拌16小时后, 将反应混合物倒入水 (20mL) 中并搅拌20分钟。用DCM (3x30mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离 (柱: Boston Prime C18 150*30mm 5um, 梯度: 70%-100%B (水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) - ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到44 (8.4mg, 4%) 和45 (8.9mg, 4%)。

[1050] 44: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.87-7.64 (m, 2H), 7.10 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.95 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.35 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 5H), 2.00 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.85 (br d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.61 (m, 5H), 1.53-1.18 (m, 14H), 1.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-0.86 (m, 5H), 0.85 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值486.3, 实测值486.3。

[1051] 45: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.71 (dd, $J=5.2, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.10 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.88 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.45 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.01-1.76 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 6H), 1.50-1.22 (m, 9H), 1.19 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14-0.82 (m, 8H), 0.76 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值486.3, 实测值486.3。

[1052] 实施例46和47: 4-氰基-N-((1R)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)苯甲酰胺(46)和4-氰基-N-((1S)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-羟基-8-(甲氧基甲基)-12a-甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)苯甲酰胺(47)



[1054] 46和47的合成

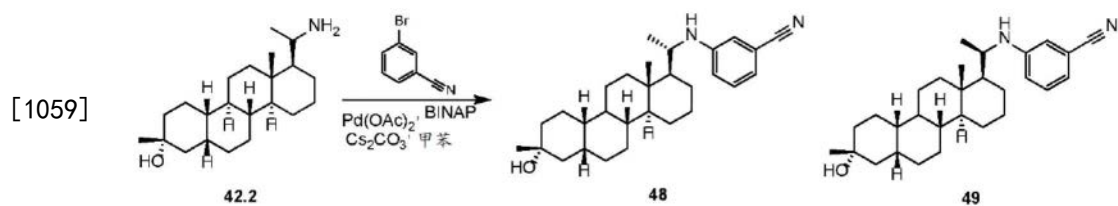
[1055] 在20℃下在N₂下向44.3 (150mg, 0.41mmol) 和4-氰基苯甲酸(91.0mg, 0.62mmol) 于DCM(5mL) 中的溶液添加HATU(313mg, 0.825mmol) 和Et₃N(124mg, 1.23mmol)。在20℃下搅拌

16小时后。将混合物倒入水(20mL)中并搅拌20分钟。用DCM(3x30mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水(2x20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离(柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um,梯度:60%-90%B(水(10mM NH_4HCO_3)-ACN),流速:25mL/min)纯化,得到46(9.3mg,5%) 和47(5.6mg,3%)。

[1056] 46: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.74(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.03(br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.35(m, 1H), 3.45-3.35(m, 5H), 1.99(br d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.79(m, 2H), 1.77-1.61(m, 5H), 1.53-1.18(m, 14H), 1.15(d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 1.05-0.85(m, 3H), 0.85(s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值475.3, 实测值475.3。

[1057] 47: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.79(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.95(br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.55(m, 1H), 3.45-3.35(m, 5H), 2.62-2.55(m, 1H), 2.09(br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 1.98-1.66(m, 6H), 1.51-1.23(m, 10H), 1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18-0.79(m, 9H), 0.76(s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值475.3, 实测值475.3。

[1058] 实施例48和49: 3-(((1S)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢**甾**-1-基)乙基)氨基)苄腈(48)和3-(((1R)-1-((1S, 4aS, 4bR, 6aR, 8R, 10aS, 12aS)-8-羟基-8, 12a-二甲基十八氢**甾**-1-基)乙基)氨基)苄腈(49)



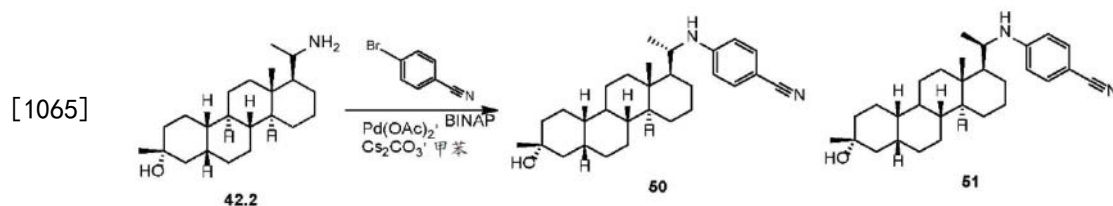
[1060] 48和49的合成

[1061] 在 N_2 下向42.2(200mg, 0.60mmol)、3-溴苄腈(130mg, 0.72mmol)、BINAP(74.5mg, 0.12mmol)和 Cs_2CO_3 (386mg, 1.19mmol)于甲苯(10mL)中的溶液一次性添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.4mg, 0.06mmol)。将混合物在110℃下搅拌16小时。在冷却后,将反应混合物用 H_2O (20mL)稀释。用EtOAc(3x10mL)萃取混合物。将合并的有机相用饱和盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10%-50%EtOAc于PE中)纯化,得到混合物产物48和49(50.0mg, 混合物)。将所得残余物通过SFC(柱:YMC CHIRAL直链淀粉-C 250mm*30mm, 10um; 条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /EtOH; 开始B:45; 结束B:45)纯化,得到48(10.0mg)和49(21.5mg)。

[1062] 48: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.18(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.67(m, 2H), 3.94-3.84(m, 1H), 3.68(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 1.97-1.83(m, 3H), 1.81-1.59(m, 6H), 1.51-1.23(m, 14H), 1.14-0.83(m, 10H), 0.77(s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 分析型SFC:99.92%de; $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值435.3, 实测值435.3。

[1063] 49: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.20(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.70(m, 2H), 3.83-3.70(m, 2H), 1.99-1.62(m, 8H), 1.52-1.31(m, 9H), 1.29-1.14(m, 9H), 1.12-0.92(m, 6H), 0.88-0.84(m, 4H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 分析型SFC:99.90%de; $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值435.3, 实测值435.3。

[1064] 实施例50和51: 4-(((1S)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)氨基)苄腈(50)和4-(((1R)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-羟基-8,12a-二甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)氨基)苄腈(51)



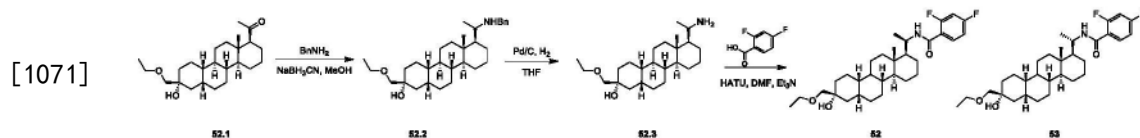
[1066] 50和51的合成

[1067] 在N₂下向42.2(100mg,0.30mmol)、4-溴苄腈(65.4mg,0.36mmol)、BINAP(37.2mg,0.06mmol)和Cs₂CO₃(194mg,0.60mmol)于甲苯(5mL)中的混合物一次性添加Pd(OAc)₂(13.4mg,0.06mmol)。将混合物在110℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)猝灭并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶色谱法(0%-40%EtOAc于PE中)纯化两次并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25 5u;条件:水(10mM NH₄HCO₃)-ACN;开始B:72;结束B:100;梯度时间(分钟):10;100%B保持时间(分钟):1)进一步纯化,得到产物50(24.0mg)和产物51(17.0mg)。

[1068] 50: ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 7.39(d,J=8.8Hz,2H),6.49(d,J=8.8Hz,2H),4.06-3.88(m,2H),1.97-1.57(m,10H),1.53-1.38(m,4H),1.36-1.23(m,9H),1.15-0.83(m,10H),0.75(s,3H)。LC-ELSD/MS纯度99%,分析型SFC:100%de;C₂₉H₄₃N₂O[M+H]⁺的MS ESI计算值435.3,实测值435.3。

[1069] 51: ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H 7.41(d,J=8.4Hz,2H),6.51(d,J=8.4Hz,2H),4.14-4.02(m,1H),3.91-3.76(m,1H),2.00-1.58(m,9H),1.52-1.40(m,5H),1.36-1.19(m,11H),1.14-0.93(m,6H),0.89-0.82(m,5H)。LC-ELSD/MS纯度99%,分析型SFC:99.94%de;C₂₉H₄₃N₂O[M+H]⁺的MS ESI计算值435.3,实测值435.3。

[1070] 实施例52和53: N-((1R)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)-2,4-二氟苯甲酰胺(52)和N-((1S)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,12aS)-8-(乙氧基甲基)-8-羟基-12a-甲基十八氢**蒎**-1-基)乙基)-2,4-二氟苯甲酰胺(53)



[1072] 52.2的合成

[1073] 向52.1(1.9g,5.0mmol,在W02019/126761,2019,A1中报告)于MeOH(50mL)中的溶液添加1-苯基甲胺(2.7g,25.2mmol)。然后用乙酸(1.8g,30.2mmol)将溶液的pH设定为6。将混合物搅拌10分钟。添加NaBH₃CN(4.7g,75.6mmol)并加热至65℃持续168小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(150mL)处理。用EtOAc(2x100mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水(200mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱(0%-100%EtOAc于PE

中)纯化,得到52.2 (1.5g,64%)。

[1074] 52.3的合成

[1075] 向52.2 (1.5g,3.20mmol) 和Pd/C (2g,10% 钯碳,50%水湿) 于THF (20mL) 中的溶液。将混合物在50psi的氢气下在30℃下氢化16小时。将悬浮液通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用THF (100ML) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干,得到52.3 (1.0g,粗品)。

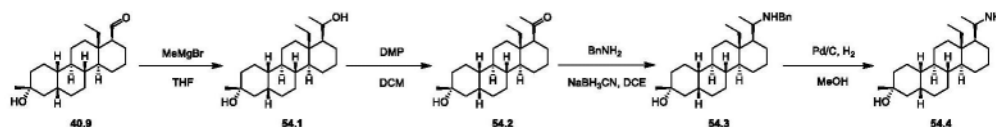
[1076] 52和53的合成

[1077] 向52.3 (150mg,397μmol) 和2,4-二氟苯甲酸 (94mg,595μmol) 于DMF (5mL) 中的溶液添加HATU (301mg,794μmol) 和Et₃N (120mg,1.2mmol)。在25℃下搅拌16小时后,将反应混合物用饱和NH₄Cl (30mL) 猝灭并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱 (0%-30% EtOAc于PE中) 纯化,得到粗品60mg,将其通过SFC (柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm,5um); 条件:0.1% NH₃H₂O EtOH; 开始B:45%; 结束B:45%;) 纯化,得到52 (16.7mg,28%) 和53 (17.8mg,30%)。

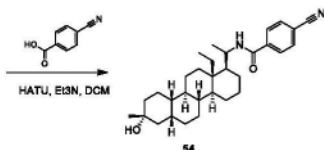
[1078] 52: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 8.16-8.10 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 1H), 6.61 (dd, J=8.4, 12.0Hz, 1H), 4.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 1.90-1.61 (m, 7H), 1.53-1.27 (m, 10H), 1.25-1.10 (m, 9H), 1.03-0.86 (m, 5H), 0.85 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 分析型SFC:100% de; C₃₁H₄₄F₂NO₂ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值500.3, 实测值500.3。

[1079] 53: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 8.15-5.10 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.85 (ddd, J=2.4, 8.6, 3.6Hz, 1H), 6.61 (dd, J=9.6, 12.8Hz, 1H), 4.73 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.42 (q, J=9.2Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98-1.59 (m, 8H), 1.52-1.22 (m, 10H), 1.21-1.03 (m, 7H), 1.02-0.79 (m, 6H), 0.74 (s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 分析型SFC:99.98% de; C₃₁H₄₄F₂NO₂ [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值500.3, 实测值500.3。

[1080] 实施例54: 4-氰基-N-((S)-1-((1S,4aS,4bR,6aR,8R,10aS,10bR,12aS)-12a-乙基-8-羟基-8-甲基十八氢茚-1-基)乙基)苯甲酰胺 (54)



[1081]



[1082] 54.1的合成

[1083] 在0℃下向40.9 (400mg,1.2mmol) 于THF (5mL) 中的溶液添加MeMgBr (1.6mL,3M于醚中,4.8mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将所得混合物用饱和NH₄Cl (100mL) 猝灭。用EtOAc (3x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (100mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到54.1 (350mg,粗品)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 4.30-4.20 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 11H), 1.52-1.29 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.10-0.70 (m, 13H)。

[1084] 54.2的合成

[1085] 在20℃下向54.1 (350mg, 1.0mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液添加DMP (848mg, 2.0mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌30分钟。将所得混合物用饱和NaHCO₃ (100mL) 处理。用DCM (3x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃ (2x100mL)、饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%-15% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到54.2 (200mg, 58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 2.18 (s, 3H), 1.99-1.59 (m, 11H), 1.52-1.19 (m, 15H), 1.15-0.80 (m, 6H), 0.70 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1086] 54.3的合成

[1087] 在20℃下向54.2 (200mg, 0.58mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液添加1-苯基甲胺 (123mg, 1.2mmol) 和NaBH₃CN (362mg, 5.8mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌100小时。将所得混合物用水 (100mL) 猝灭。用EtOAc (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱 (0%-80% EtOAc 于PE中) 纯化, 得到54.3 (250mg, 99%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.45-7.28 (m, 5H), 4.47-4.43 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 13H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.13-0.83 (m, 9H), 0.80-0.75 (m, 3H)。

[1088] 54.4的合成

[1089] 在25℃下向54.3 (150mg, 0.34mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液添加Pd/C (100mg, 10% 于水中)。将反应混合物在50℃下在H₂ (50psi) 下搅拌40小时。将混合物过滤并浓缩母液, 得到54.4 (100mg, 84%)。

[1090] 54的合成

[1091] 将54.4 (150mg, 0.43mmol)、Et₃N (217mg, 2.2mmol)、HATU (328mg, 0.86mmol) 和4-氰基苯甲酸 (95.2mg, 0.65mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液在25℃下搅拌16小时。将所得混合物用水 (100mL) 猝灭。用DCM (3x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm, 条件: 水 (0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN, 开始B: 75, 结束B: 100, 梯度时间 (分钟): 8, 100%B保持时间 (分钟): 2, 流速 (ml/min): 25, 注入: 8) 纯化, 得到54 (80mg, 粗品), 将其通过SFC (柱: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm, 5μm), 条件: 0.1% NH₃H₂O EtOH, 开始B: 20%, 结束B: 20%) 进一步纯化, 得到54 (4.4mg, 6%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 8H), 1.52-1.29 (m, 13H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12-0.80 (m, 10H)。LC-ELSD/MS纯度99%, 分析型SFC: 100% de。C₃₁H₄₃N₂O [M-H₂O+H]⁺的MS ESI计算值459.3, 实测值459.3。

[1092] 55和56的合成

[1093] 在20℃下在N₂下向44.3 (290mg, 0.80mmol) 和4-氰基-2-氟苯 (196mg, 1.19mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液添加HATU (604mg, 1.59mmol) 和Et₃N (241mg, 2.39mmol)。在20℃下搅拌16小时后, 将所得混合物用水 (20mL) 猝灭并搅拌20分钟。用DCM (3x30mL) 萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水 (2x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过HPLC分离 (柱: Waters Xbridge 150*25 5μm, 梯度: 70%-100%B (水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN), 流速: 25mL/min) 纯化, 得到56 (16mg, 粗品) 和55 (14.0mg, 粗品)。将化合物56 (16mg, 粗品) 通过快

速柱(0%至15%EtOAc于PE中)纯化,得到56(8.3mg,2%)。将化合物55(14.0mg)通过快速柱(0%至15%EtOAc于PE中)进一步纯化,得到55(4.6mg,1%)。

[1094] 55: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.22(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.57(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J=1.2, 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.43(m, 1H), 4.52(br s, 1H), 3.45-3.35(m, 5H), 2.53(s, 1H), 2.10-1.93(m, 1H), 1.91-1.65(m, 9H), 1.50-1.19(m, 13H), 1.15(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11(br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 1.03-0.88(m, 5H), 0.85(s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{FN}_2\text{O}_2[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值493.3, 实测值493.3。

[1095] 56: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 8.22(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56(dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J=1.2, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.56(m, 1H), 4.73(br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.35(m, 5H), 2.58(s, 1H), 2.11-1.98(m, 1H), 1.96-1.76(m, 2H), 1.69-1.47(m, 5H), 1.46-1.23(m, 13H), 1.15-0.80(m, 8H), 0.73(s, 3H)。LC-ELSD/MS纯度99%, $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{FN}_2\text{O}_2[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 的MS ESI计算值493.3, 实测值493.3。

[1096] TBPS结合的类型抑制

[1097] 已经描述了在5mM GABA存在下使用大鼠脑皮层膜进行的 $[^{35}\text{S}]$ -叔丁基双环硫代磷酸酯(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)。

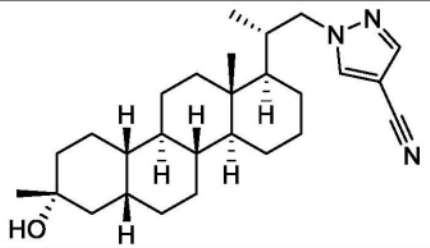
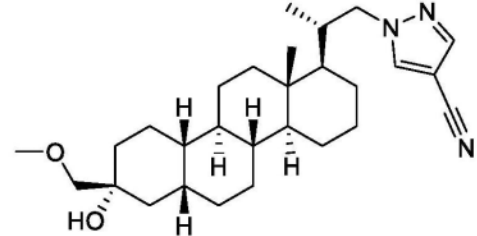
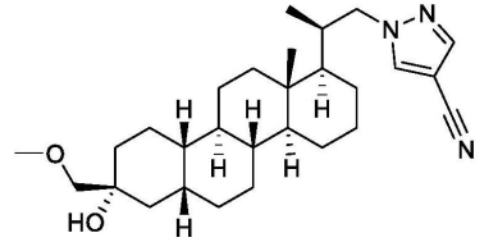
[1098] 简言之,在二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠(200-250g)断头后迅速除去皮质。使用玻璃/聚四氟乙烯均质器将皮质在10倍体积的冰冷0.32M蔗糖中均质化,并在4℃下以1500x g离心10分钟。将所得上清液4℃以10,000x g离心20分钟,获得P2团块。将P2团块重新悬浮在200mM NaCl/50mM Na-K磷酸盐(pH 7.4)缓冲液中,并在4℃下以10,000x g离心10分钟。将此洗涤程序重复两次,并将团块重新悬浮在10体积的缓冲液中。在5mM GABA存在下,将膜悬浮液的等分试样(100mL)与3nM $[^{35}\text{S}]$ -TBPS和溶解于二甲基亚砜(DMSO)(最终0.5%)中的5mL测试药物等分试样一起孵育。用缓冲液使孵育至终体积1.0mL。在2mM未标记TBPS存在下测定非特异性结合,并且范围为15%至25%。在室温下孵育90分钟后,通过使用细胞收获器(Brandel)通过玻璃纤维过滤器(Schleicher和Schuell No.32)过滤来终止测定并用冰冷缓冲液冲洗3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)对每个浓度进行平均的每种药物的整体数据进行非线性曲线拟合。如果F检验的平方和显著更低,则将数据拟合至部分而非完全抑制模型。类似地,如果F检验的平方和显著更低,则将数据拟合至双组分而非单组分抑制模型。使用用于整体数据的相同模型,针对各个实验确定产生特异性结合的50%抑制(IC_{50})的测试化合物的浓度和最大抑制程度(I_{max}),然后计算各个实验的平均值+SEM。Picrotoxin充当这些研究的阳性对照,因为它已被证明可稳健抑制TBPS结合。

[1099] 各种化合物进行筛选或可被筛选以确定它们作为体外 $[^{35}\text{S}]$ -TBPS结合的调节剂的潜力。这些测定是或可按照上述进行

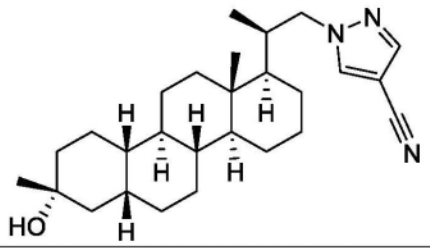
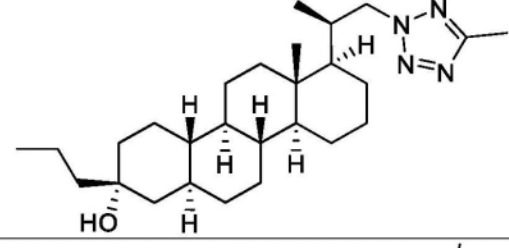
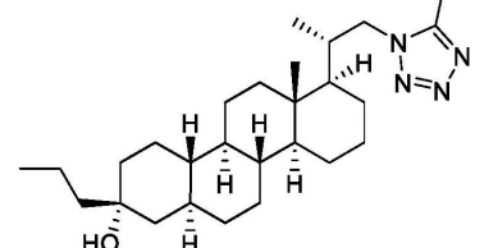
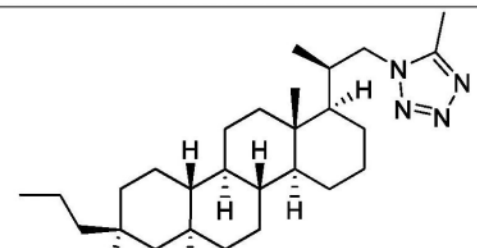
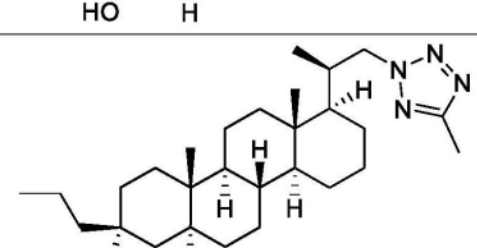
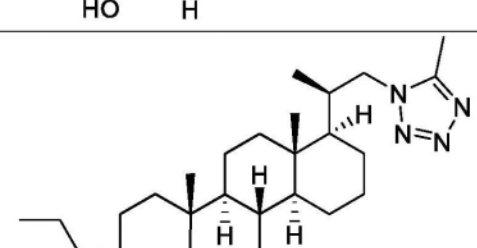
[1100] 在以下表2中,A表示TBPS $\text{IC}_{50} < 0.1\mu\text{M}$, B表示TBPS $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$ 为 $0.1\mu\text{M}$ 至 $<1.0\mu\text{M}$, C表示TBPS $\text{IC}_{50} (\mu\text{M}) \geq 1.0\mu\text{M}$ 。

[1101] 表2。

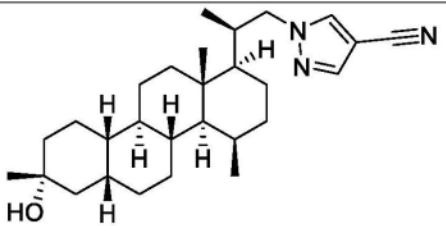
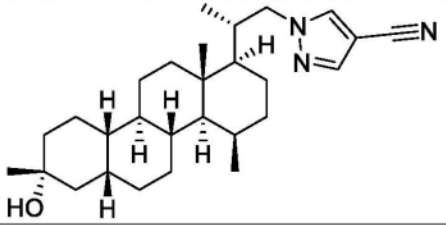
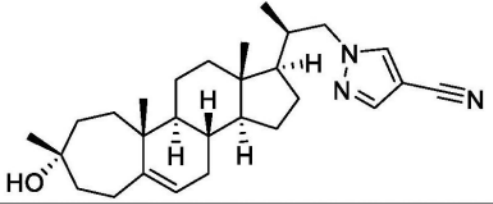
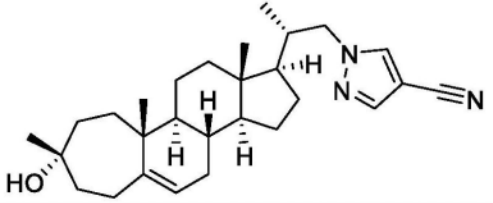
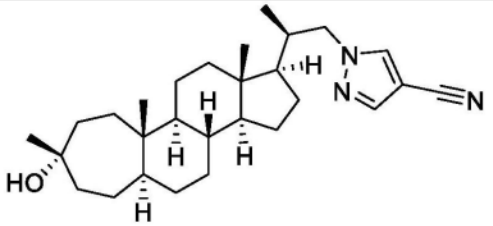
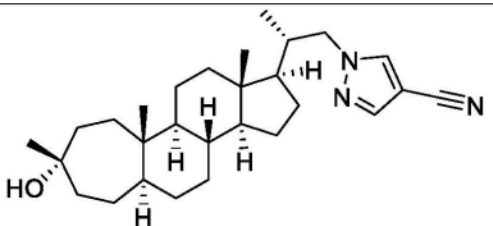
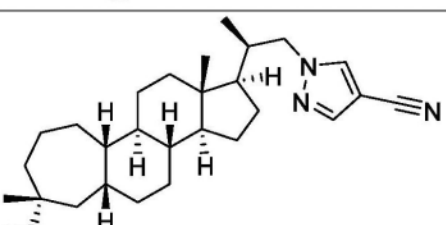
[1102]

实施例	结构	IC ₅₀
1		A
2		A
3		A

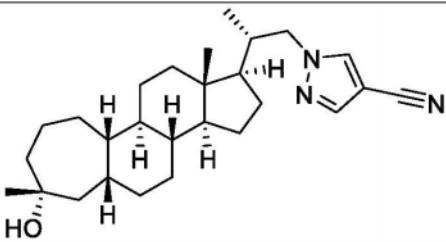
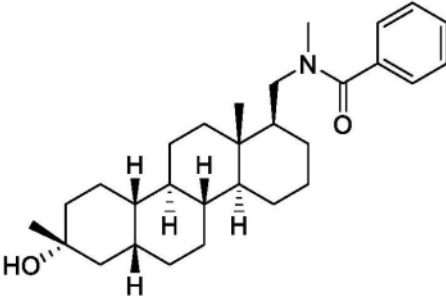
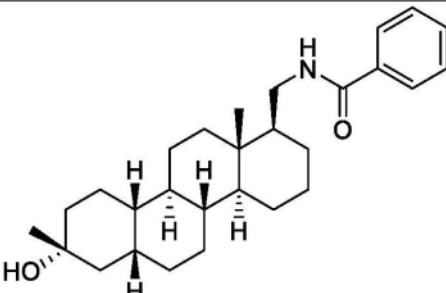
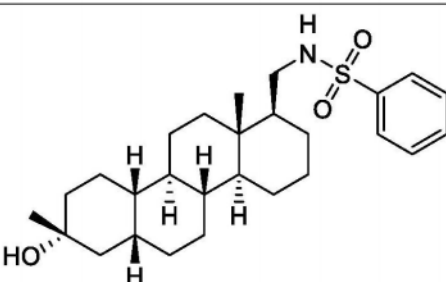
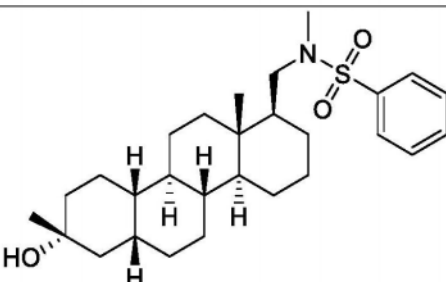
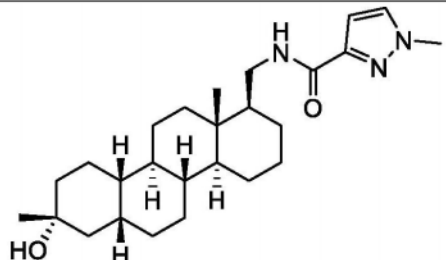
[1103]

4		A
5		B
7		C
8		B
9		B
10		B

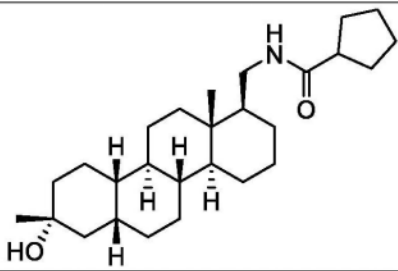
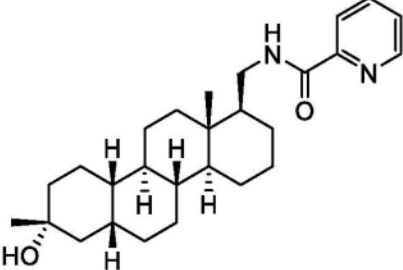
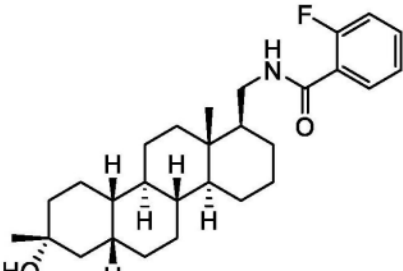
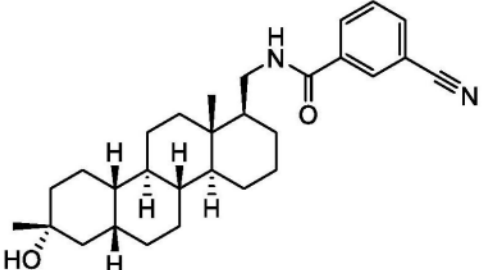
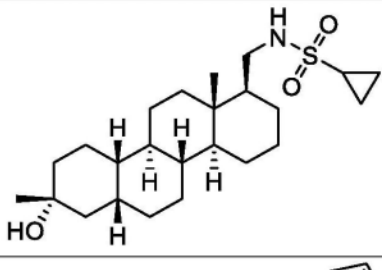
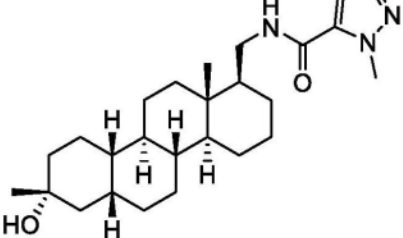
[1104]

11		A
12		A
17		A
18		A
19		A
20		A
21		A

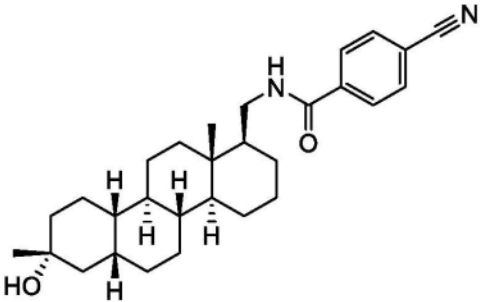
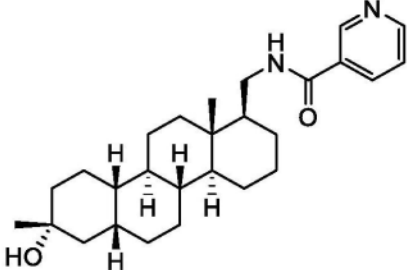
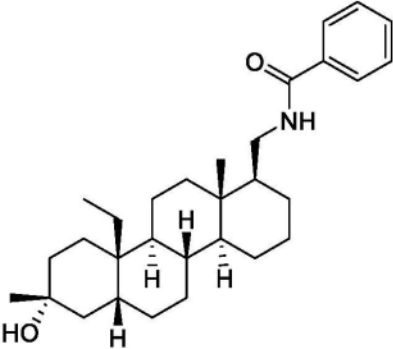
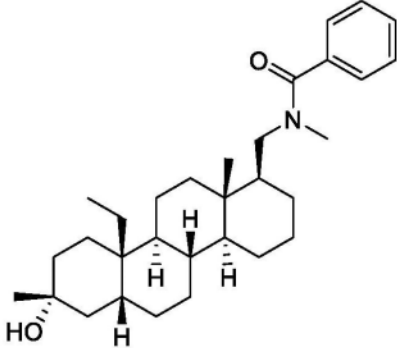
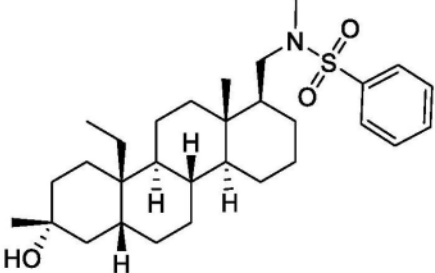
[1105]

22		A
23		B
24		B
25		A
26		A
27		B

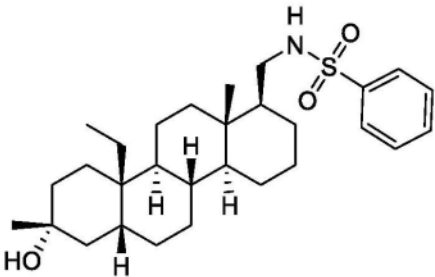
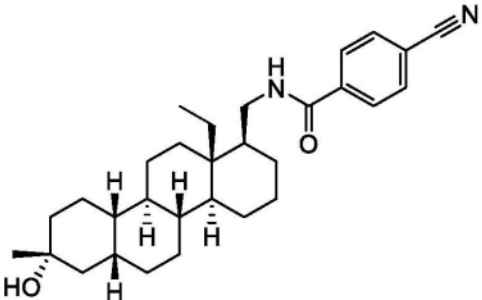
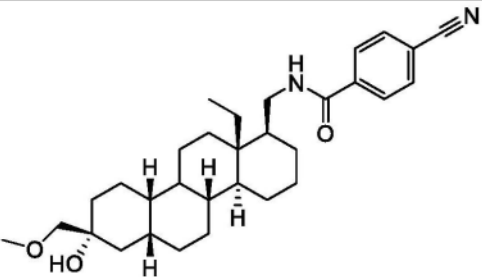
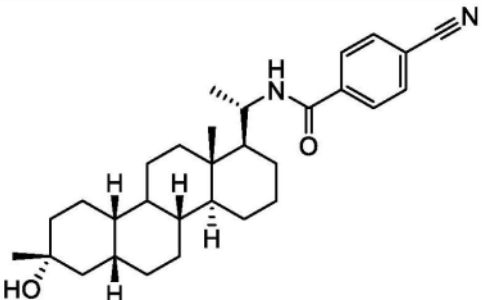
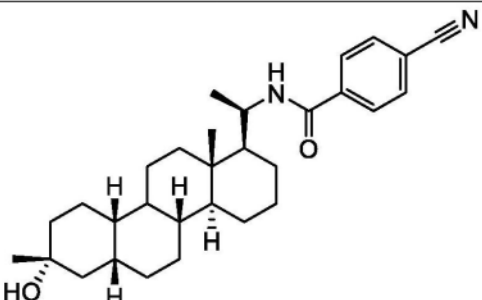
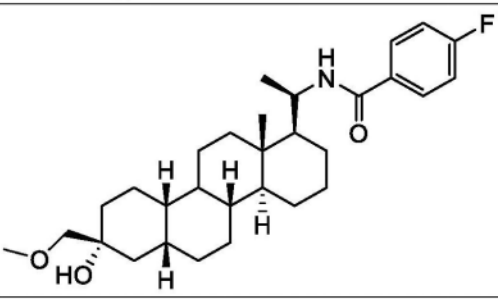
[1106]

28		B
29		B
30		A
31		B
32		B
33		B

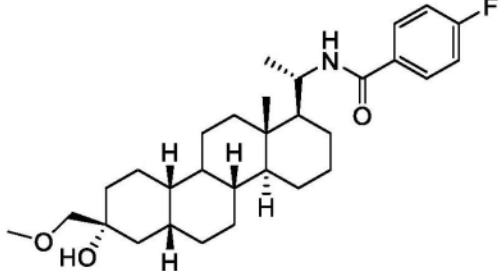
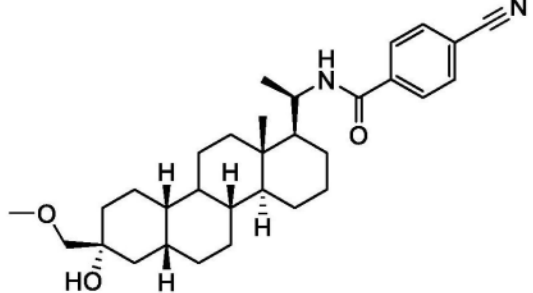
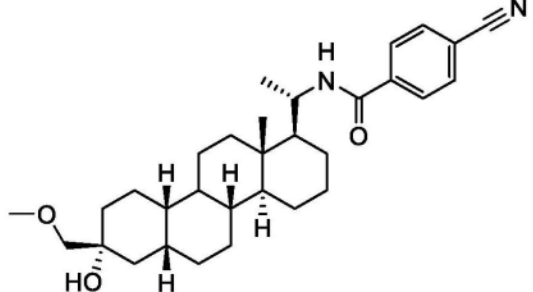
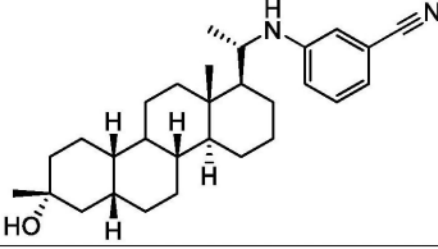
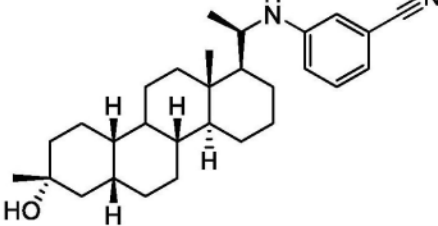
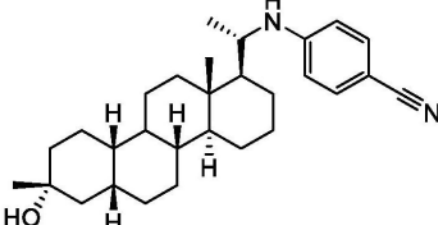
[1107]

34		B
35		B
36		B
37		B
38		A

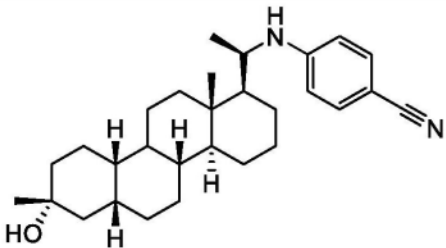
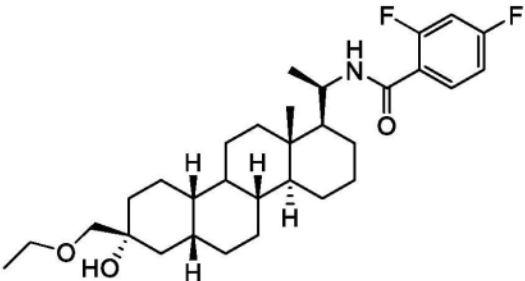
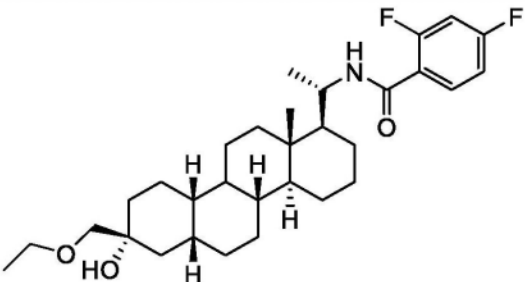
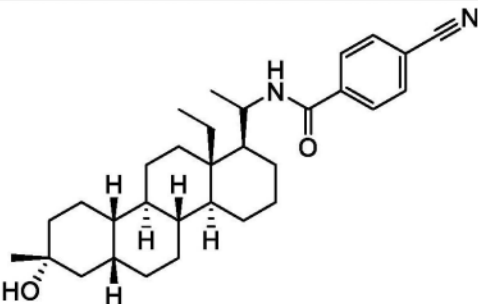
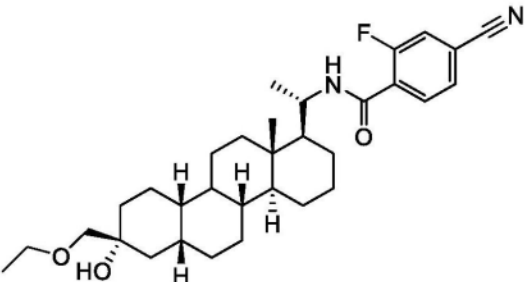
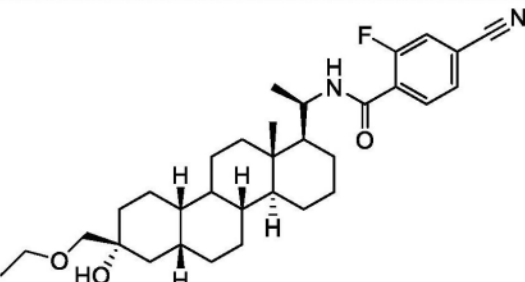
[1108]

39		B
40		B
41		B
42		B
43		B
44		B

[1109]

45		B
46		B
47		B
48		A
49		A
50		A

[1110]

51		A
52		B
53		B
54		B
55		B
56		B

[1111] 等效物和范围

[1112] 在权利要求中,除非相反指出或另外从上下文明显看出,否则冠词如“一个/种(a/

an)”以及“所述(the)”可意指一个或多个。除非相反指出或另外从上下文明显看出,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、被用于或以其他方式关联于给定的产物或方法,那么认为包括在组的一个或多个成员之间的“或”的权利要求或描述得到了满足。本发明包括组的正好一个成员存在于、用于或以其他方式关联于给定产物或过程的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、用于或以其他方式关联于给定产物或过程的实施方案。

[1113] 此外,本发明涵盖所有的变化、组合和排列,其中一个或多个限制、要素、条款以及描述性术语从一个或多个所列的权利要求项引入到另一权利要求项中。例如,可对附属于另一权利要求项的任一权利要求项进行修改以包括在附属于同一基础权利要求项的任一其他权利要求项中所见的一个或多个限制。在要素是以例如马库西组(Markush group)格式的列表呈现的情况下,也公开了所述要素的各个亚组,并且可从所述组中除去任何一个或多个要素。应了解,一般来说,在本发明或本发明的方面被提及为包含特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的方面由此类要素和/或特征组成或基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案并未在本文中具体阐述。还应该指出,术语“包含(comprising)”和“含有(containing)”意图是开放性的并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点值。另外,除非另外指明,或者另外从上下文以及本领域的普通技术人员的理解明显可见,否则以范围表示的值在本发明的不同实施例中可以采用所规定的范围内的任何特定值或子范围,除非上下文中另外清楚地指示,否则精确到该范围的下限单位的十分之一。

[1114] 本申请引用了不同发布的专利、出版的专利申请、杂志文章和其他出版物,其全部以引用的方式并入本文。如果任何所并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。此外,在现有技术内的本发明的任何特定实施方案可从任一个或多个权利要求项中明确排除。因为认为此类实施方案为本领域普通技术人员所已知的,即使本文没有明确阐述排除,也可排除它们。本发明的任何特定实施方案都可出于任何原因从任何权利要求项中排除,无论是否涉及现有技术存在。

[1115] 本领域的技术人员将认识到或仅仅使用常规实验就能够确定本文所描述的具体实施方案的许多等效物。本文所描述的本发明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书中所阐述。本领域的普通技术人员将了解到,可在不偏离本发明的精神或范围的情况下对本说明书进行各种变化和修改,如以下权利要求书中所限定的。