(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102066398 B
(45)授权公告日 2014.09.10

(21)申请号 200980123243.1

(22)申请日 2009.04.20

(30)优先权数据
61/046,366 2008.04.18 US
61/111,294 2008.11.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.12.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2009/041176 2009.04.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/129548 EN 2009.10.22

(73)专利权人 里亚塔医药公司
地址 美国得克萨斯州

(72)发明人 江昕 刘晓峰 杰克·格雷纳
斯蒂芬·S·苏克斯
麦琳·维斯尼克

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 陈建芳 阎娴斌

(51)Int.Cl.
C07J 63/00(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101117348 A,2008.02.06, 第10页化合物IE.

LALITH JAYASINGHE等.TRITERPENOIDS FROM ANAMIRTA COCCULUS.《Phytochemistry》.1993, 第34卷(第4期), 第1111-1116页.

A.ULUBBLEN 等.TRITERPENOIDS OF SALVIA HORMINUM,CONSTITUTION OF A NEW DIOL.《Phytochemistry》.1977, 第16卷(第6期), 第790-791页.

MANIK C.DAS 等.TRITERPENOID SAPOGENOLS FROM THE LEAVES OF CAREYA ARBOREA: STRUCTURE OF CAREYAGENOLIDE.《Phytochemistry》.1982, 第21卷(第8期), 第2069-2073页.

GOPAL R.MALLAVARAPU等.MASLINIC LACTONE FROM THE HEARTWOOD OF TERMINALIA ALATA.《Journal of Natural Products》.1983, 第46卷(第6期), 第930-931页.

Hua SUN 等.Structure-activity relationships of oleanane- and ursanetype triterpenoids.《Botanical Studies》.2006, 第47卷(第4期), 第339-368页.

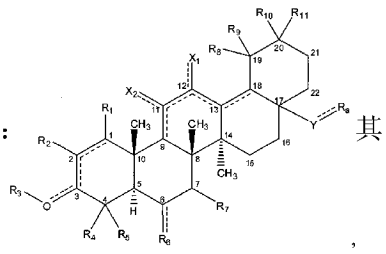
审查员 李冰

权利要求书20页 说明书119页
序列表4页 附图3页

(54)发明名称

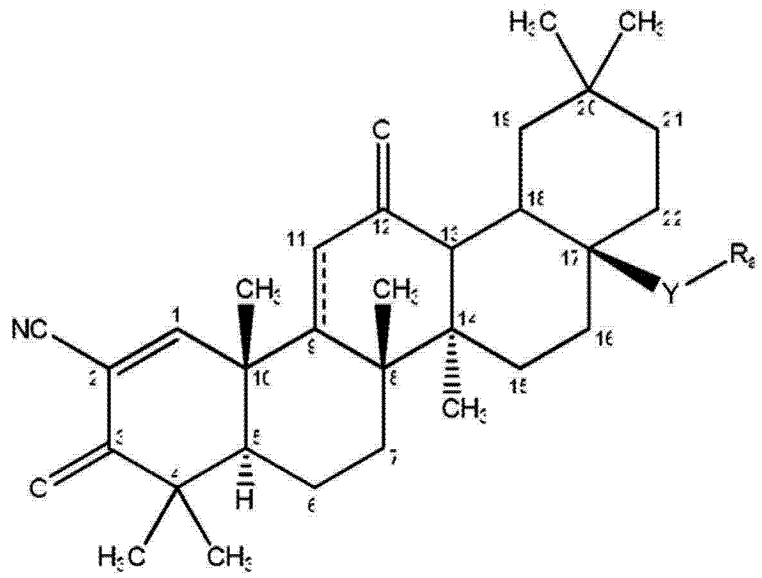
抗氧化剂炎症调节剂:C-17同系化齐墩果酸衍生物

(57)摘要

本发明提供,但不限于具有下式(I)的新的齐墩果酸衍生物:,其中变量如文中所定义。还提供包含此类化合物的制造的药物组合物、试剂盒和制品、用于制造化合物的方法和中间体、以及使用化合物和组合物的方法。

CN 102066398 B

1. 下式化合物：



其中：

Y 是烷二基 $_{C\leqslant 8}$、烯二基 $_{C\leqslant 8}$、炔二基 $_{C\leqslant 8}$ 或 -C(OH)HCH_2-；

R_a 是：

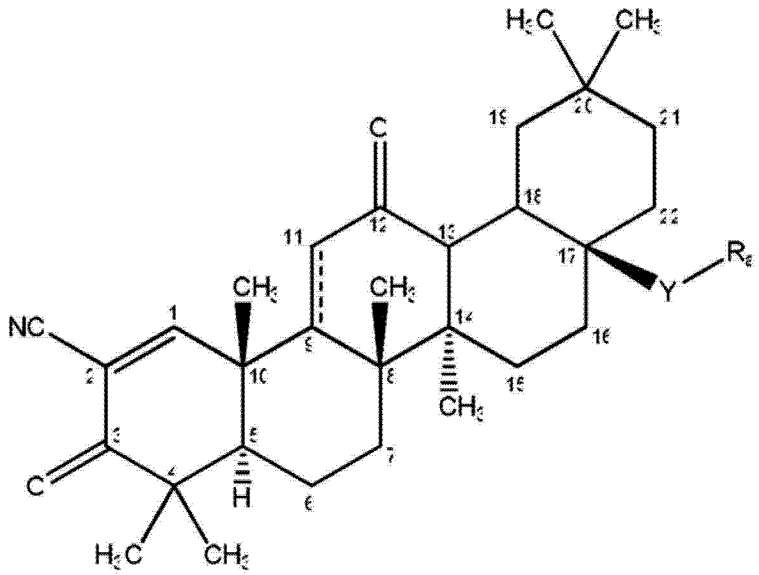
氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、巯基、甲硅烷基、-C(= O)OH、-C(= O)OCH_3、-C(= O)$NHCH_3$、-C(= O)$NHCH_2CH_3$、-C(= O)$NHCH_2CF_3$ 或 -$NHCH_2CN$；或

烷基 $_{C\leqslant 12}$、烯基 $_{C\leqslant 12}$、炔基 $_{C\leqslant 12)}$、芳基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、烯氧基 $_{C\leqslant 12}$、炔氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、酰氧基 $_{C\leqslant 12}$、烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、烯基氨基 $_{C\leqslant 12}$、炔基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磺酰氨基 $_{C\leqslant 12}$、酰胺基 $_{C\leqslant 12}$、烷基铵 $_{C\leqslant 12}$、烷基锍 $_{C\leqslant 12}$、烷基甲硅烷基 $_{C\leqslant 12}$、芳基磺酰基 $_{C\leqslant 12}$、芳基亚硫酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；或

Y 和 R_a 形成 3 至 5 元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基 $_{(C1-3)}$ 彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 -CH_2-；

或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

2. 权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



其中：

Y 是烷二基 $_{C\leqslant 8}$、烯二基 $_{C\leqslant 8}$、炔二基 $_{C\leqslant 8}$ 或 -C(OH)HCH$_2$-；

R_a 是：

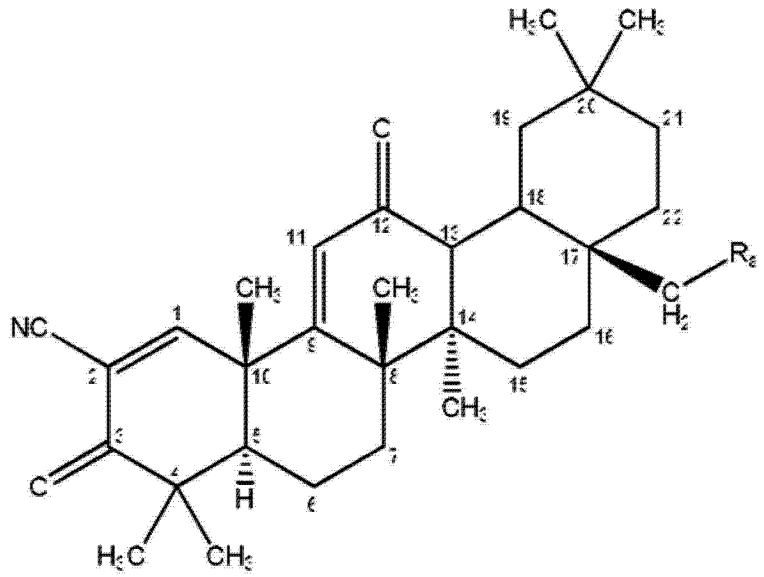
氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基、巯基、甲硅烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH$_3$、-C(=O)NHCH$_3$、-C(=O)NHCH$_2$CH$_3$、-C(=O)NHCH$_2$CF$_3$ 或 -NHCH$_2$CN；或

烷基 $_{C\leqslant 12}$、烯基 $_{C\leqslant 12}$、炔基 $_{C\leqslant 12}$、芳基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、烯氧基 $_{C\leqslant 12}$、炔氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、酰氧基 $_{C\leqslant 12}$、烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、烯基氨基 $_{C\leqslant 12}$、炔基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、酰胺基 $_{C\leqslant 12}$、芳基磺酰基 $_{C\leqslant 12}$、芳基亚硫酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；或

Y 和 R_a 形成 3 至 5 元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基 $_{(C1-3)}$ 彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 -CH$_2$-；

或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

3. 权利要求 2 的化合物，进一步定义为：



其中：

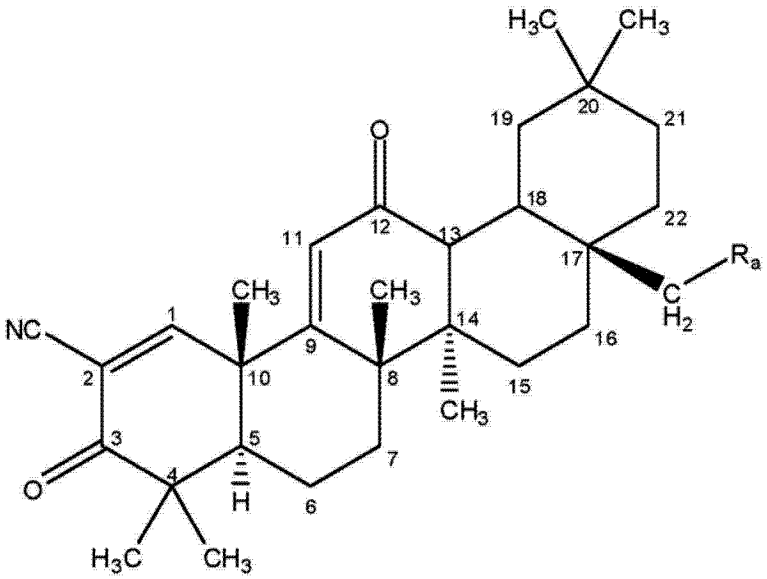
R_a 是：

氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、氰基、-C(= O)OH、-C(= O)OCH_3、-C(= O)$NHCH_3$、-C(= O)$NHCH_2CH_3$、-C(= O)$NHCH_2CF_3$ 或 $-NHCH_2CN$；或

烷基 $_{C\leqslant 12}$、烯基 $_{C\leqslant 12}$、炔基 $_{C\leqslant 12}$、芳基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、烯氧基 $_{C\leqslant 12}$、炔氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、酰氧基 $_{C\leqslant 12}$、烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、烯基氨基 $_{C\leqslant 12}$、炔基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、酰胺基 $_{C\leqslant 12}$、芳基磺酰基 $_{C\leqslant 12}$、芳基亚硫酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；

或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

4. 权利要求 3 的化合物，进一步定义为：



其中 R_a 是：

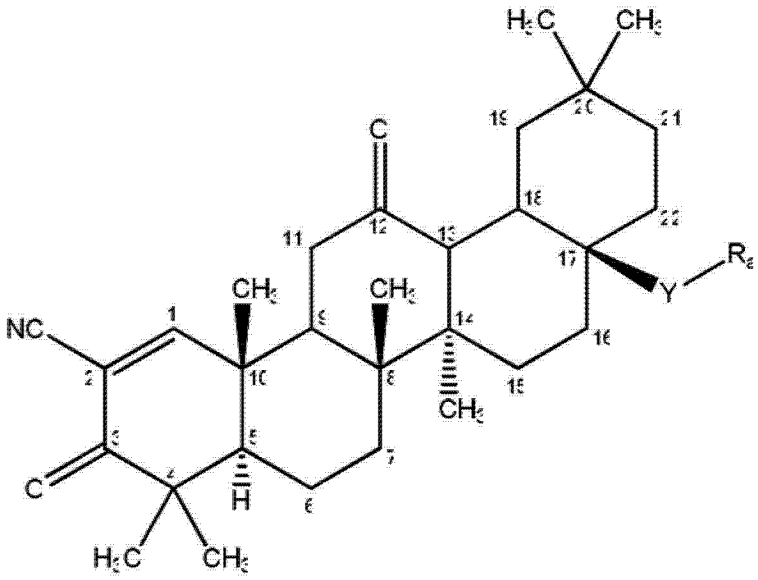
氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、氰基、-C(= O)OH、-C(=

0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$ 或 -$NHCH_2CN$;或

烷基$_{C\leq12}$、烯基$_{C\leq12}$、炔基$_{C\leq12}$、芳基$_{C\leq12}$、芳烷基$_{C\leq12}$、杂芳基$_{C\leq12}$、杂芳烷基$_{C\leq12}$、酰基$_{C\leq12}$、烷氧基$_{C\leq12}$、烯氧基$_{C\leq12}$、炔氧基$_{C\leq12}$、芳氧基$_{C\leq12}$、芳烷氧基$_{C\leq12}$、杂芳氧基$_{C\leq12}$、杂芳烷氧基$_{C\leq12}$、酰氧基$_{C\leq12}$、烷基氨基$_{C\leq12}$、二烷基氨基$_{C\leq12}$、烯基氨基$_{C\leq12}$、炔基氨基$_{C\leq12}$、芳基氨基$_{C\leq12}$、芳烷基氨基$_{C\leq12}$、杂芳基氨基$_{C\leq12}$、杂芳烷基氨基$_{C\leq12}$、酰胺基$_{C\leq12}$、芳基磺酰基$_{C\leq12}$、芳基亚硫酰基$_{C\leq12}$、烷基磷酸基$_{C\leq12}$、二烷基磷酸基$_{C\leq12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式 ;

或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

5. 权利要求 2 的化合物,进一步定义为 :



其中 :

Y 是烷二基$_{C\leq3}$ 或 -C(OH)HCH_2- ;

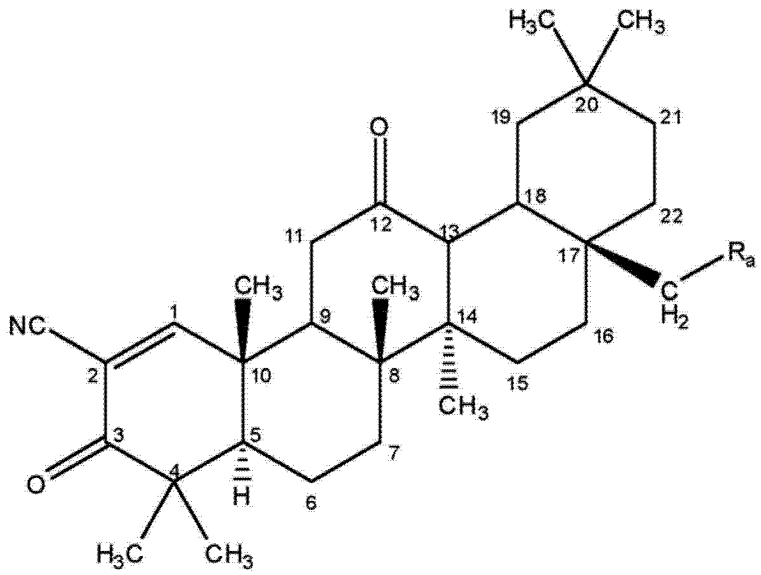
R_a 是 :

氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、氰基、-C(=0)OH、-C(=0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$ 或 -$NHCH_2CN$;或

烷基$_{C\leq12}$、烯基$_{C\leq12}$、炔基$_{C\leq12}$、芳基$_{C\leq12}$、芳烷基$_{C\leq12}$、杂芳基$_{C\leq12}$、杂芳烷基$_{C\leq12}$、酰基$_{C\leq12}$、烷氧基$_{C\leq12}$、烯氧基$_{C\leq12}$、炔氧基$_{C\leq12}$、芳氧基$_{C\leq12}$、芳烷氧基$_{C\leq12}$、杂芳氧基$_{C\leq12}$、杂芳烷氧基$_{C\leq12}$、酰氧基$_{C\leq12}$、烷基氨基$_{C\leq12}$、二烷基氨基$_{C\leq12}$、烯基氨基$_{C\leq12}$、炔基氨基$_{C\leq12}$、芳基氨基$_{C\leq12}$、芳烷基氨基$_{C\leq12}$、杂芳基氨基$_{C\leq12}$、杂芳烷基氨基$_{C\leq12}$、酰胺基$_{C\leq12}$、芳基磺酰基$_{C\leq12}$、芳基亚硫酰基$_{C\leq12}$、烷基磷酸基$_{C\leq12}$、二烷基磷酸基$_{C\leq12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式 ;

或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

6. 权利要求 5 的化合物,进一步定义为 :



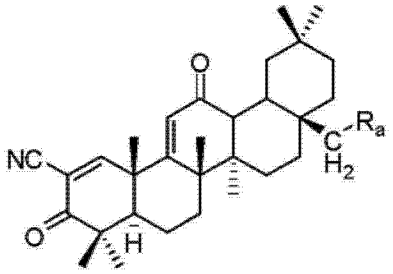
其中 R_a 是：

氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、氰基、-C(= 0)OH、-C(= 0)OCH_3、-C(= 0)$NHCH_3$、-C(= 0)$NHCH_2CH_3$、-C(= 0)$NHCH_2CF_3$ 或 -$NHCH_2CN$；或

烷基 $_{C\leqslant 12}$、烯基 $_{C\leqslant 12}$、炔基 $_{C\leqslant 12}$、芳基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基 $_{C\leqslant 12}$、酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、烯氧基 $_{C\leqslant 12}$、炔氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳氧基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷氧基 $_{C\leqslant 12}$、酰氧基 $_{C\leqslant 12}$、烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、烯基氨基 $_{C\leqslant 12}$、炔基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳基氨基 $_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基氨基 $_{C\leqslant 12}$、酰胺基 $_{C\leqslant 12}$、芳基磺酰基 $_{C\leqslant 12}$、芳基亚硫酰基 $_{C\leqslant 12}$、烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$、二烷基磷酸基 $_{C\leqslant 12}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；

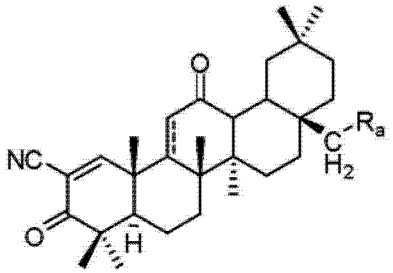
或其可药用盐、互变异构体或旋光异构体。

7. 权利要求 4 的化合物，进一步定义为：



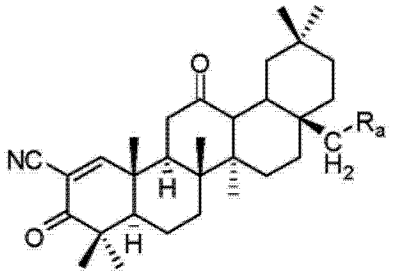
其中 R_a 是羟基、氰基、-C(= 0)OH、-C(= 0)OCH_3、-C(= 0)$NHCH_3$、-C(= 0)$NHCH_2CH_3$、-C(= 0)$NHCH_2CF_3$、酰基 $_{C\leqslant 8}$、酰氧基 $_{C\leqslant 8}$ 或后两个基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；或其可药用盐、互变异构体、或旋光异构体。

8. 权利要求 2 的化合物，进一步定义为：



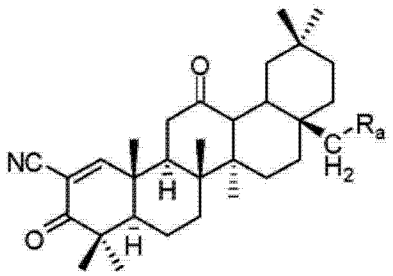
其中 R_a 是羟基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$NHCH_2CH_3$、-C(=O)$NHCH_2CF_3$、酰基 $_{C\leq 8}$、酰氧基 $_{C\leq 8}$、酰胺基 $_{C\leq 8}$ 或后三个基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；或其可药用盐、互变异构体、或旋光异构体。

9. 权利要求 6 的化合物，进一步定义为：



其中 R_a 是羟基、氰基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$NHCH_2CH_3$、-C(=O)$NHCH_2CF_3$、酰基 $_{C\leq 8}$、酰氧基 $_{C\leq 8}$ 或后两个基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式；或其可药用盐、互变异构体、或旋光异构体。

10. 权利要求 2 的化合物，进一步定义为：



其中 R_a 是 -$NHCH_2CN$、烷基氨基 $_{C\leq 12}$、二烷基氨基 $_{C\leq 12}$、烯基氨基 $_{C\leq 12}$、炔基氨基 $_{C\leq 12}$、芳基氨基 $_{C\leq 12}$、芳烷基氨基 $_{C\leq 12}$、杂芳基氨基 $_{C\leq 12}$、杂芳烷基氨基 $_{C\leq 12}$、烷基磺酰氨基 $_{C\leq 12}$、酰胺基 $_{C\leq 12}$ 或后十个基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式。

11. 根据权利要求 2 和 5 中任一项的化合物，其中 Y 是烷二基 $_{(C1-4)}$ 或 -C(OH)HCH_2-。

12. 权利要求 11 的化合物，其中 Y 是 -CH_2-。

13. 权利要求 11 的化合物，其中 Y 是 -C(OH)HCH_2-。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 -C≡C-。

15. 根据权利要求 1-9 和 13 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -OH。

16. 根据权利要求 1-9 和 13 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -CN。

17. 根据权利要求 1-6 和 13 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -Cl。

18. 根据权利要求 1-6 和 13 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -Br。

19. 根据权利要求 1-6 和 14 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -H。

20. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、-C(=

0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$、酰基$_{C1-6}$、或取代酰基$_{C1-6}$，其中取代酰基$_{C1-6}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

21. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R_a 是酰基$_{C4-6}$、C(=0)OH、-C(=0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$ 或取代酰基$_{C4-6}$，其中取代酰基$_{C4-6}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

22. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -C(=0)OH、-C(=0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$、酰基$_{C1-4}$ 或取代酰基$_{C1-4}$，其中取代酰基$_{C1-4}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

23. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -C(=0)OH、-C(=0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$、-C(=0)$NHCH_2CF_3$、酰基$_{C1-3}$ 或取代酰基$_{C1-3}$，其中取代酰基$_{C1-3}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

24. 权利要求 23 的化合物，其中 R_a 选自 -C(=0)OH、-C(=0)OCH_3、-C(=0)$NHCH_3$、-C(=0)$NHCH_2CH_3$ 和 -C(=0)$NHCH_2CF_3$。

25. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R_a 是酰氧基$_{C1-8}$ 或取代酰氧基$_{C1-3}$，其中取代酰氧基$_{C1-3}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

26. 权利要求 25 的化合物，其中 R_a 是取代酰氧基$_{C1-3}$，其中取代酰氧基$_{C1-3}$是至少一个氢原子的氟取代形式。

27. 权利要求 25 的化合物，其中 R_a 是酰氧基$_{C2-8}$。

28. 根据权利要求 1 和 10 中任一项的化合物，其中 R_a 是 -$NHCH_2CN$、烷基氨基$_{C\leqslant 12}$、二烷基氨基$_{C\leqslant 12}$、烯基氨基$_{C\leqslant 12}$、炔基氨基$_{C\leqslant 12}$、芳基氨基$_{C\leqslant 12}$、芳烷基氨基$_{C\leqslant 12}$、杂芳基氨基$_{C\leqslant 12}$、杂芳烷基氨基$_{C\leqslant 12}$、烷基磺酰氨基$_{C\leqslant 12}$ 或酰胺基$_{C\leqslant 12}$ 或后十个基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式。

29. 根据权利要求 1-6 的化合物，其中 R_a 是芳基磺酰基$_{C\leqslant 8}$ 或芳基亚硫酰基$_{C\leqslant 8}$ 或这些基团中任一种的至少一个氢原子的氟取代形式。

30. 根据权利要求 1-6 的化合物，其中 R_a 是 -OP(O)$(OH)_2$。

31. 根据权利要求 1-6 的化合物，其中 R_a 是烷基磷酸基$_{C\leqslant 12}$ 或二烷基磷酸基$_{C\leqslant 12}$。

32. 权利要求 31 的化合物，其中 R_a 是二烷基磷酸基$_{C\leqslant 8}$。

33. 权利要求 32 的化合物，其中 R_a 是 -OP(O)$(OEt)_2$。

34. 根据权利要求 1-6 的化合物，其中 R_a 是 1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基。

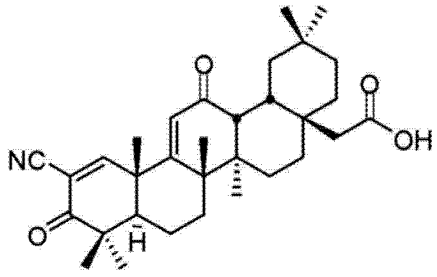
35. 根据权利要求 1 的化合物，其中 -Y-R_a 是环氧乙烷 -2- 基。

36. 根据权利要求 1 的化合物，其中 -Y-R_a 是 1,3- 二氧戊环 -4- 基。

37. 根据权利要求 2 中任一项的化合物，其中碳 9 和碳 11 之间的键是单键。

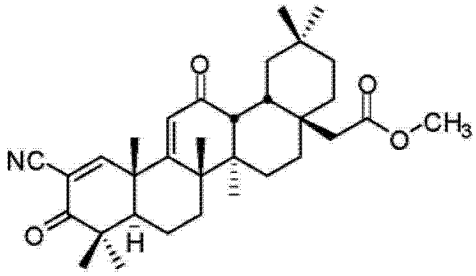
38. 根据权利要求 2 中任一项的化合物，其中碳 9 和碳 11 之间的键是双键。

39. 权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



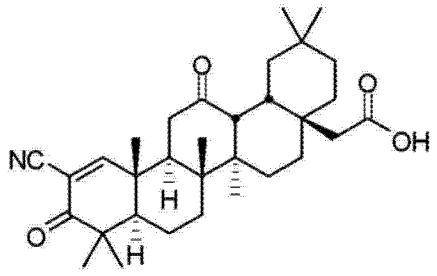
或其可药用盐。

40. 权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



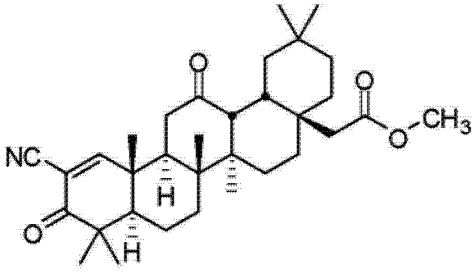
或其可药用盐。

41. 权利要求 9 的化合物，进一步定义为：



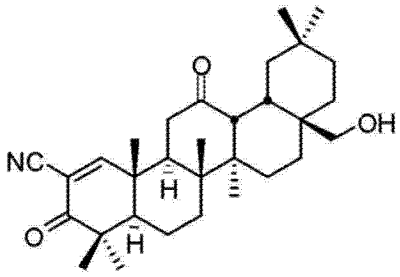
或其可药用盐。

42. 权利要求 9 的化合物，进一步定义为：



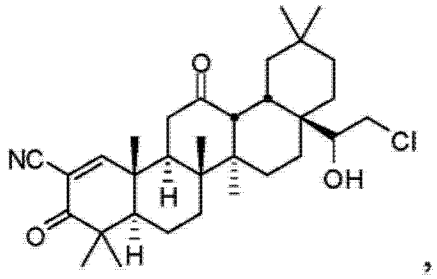
或其可药用盐。

43. 权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



或其可药用盐。

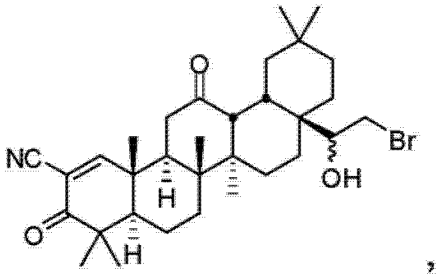
44. 权利要求 17 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

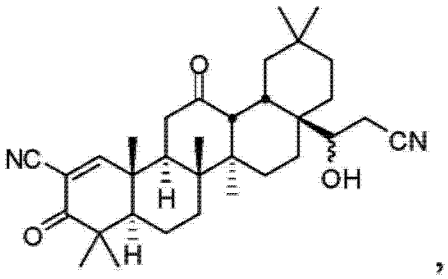
45. 权利要求 18 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

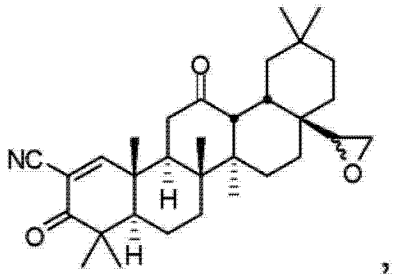
46. 权利要求 16 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

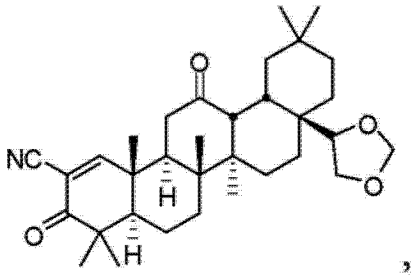
47. 权利要求 35 的化合物，进一步定义为：



，

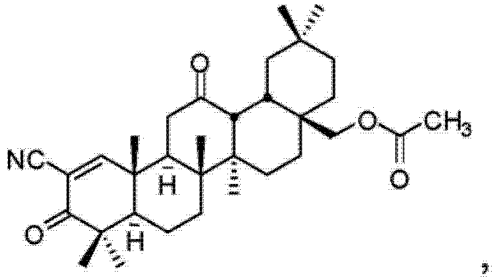
或其可药用盐。

48. 权利要求 36 的化合物，进一步定义为：



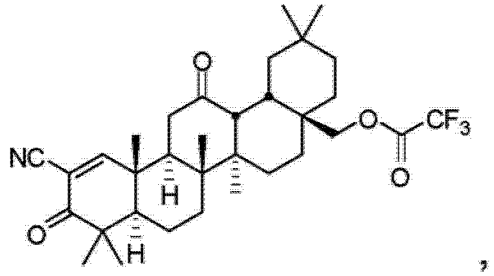
或其可药用盐。

49. 权利要求 11 的化合物，进一步定义为：



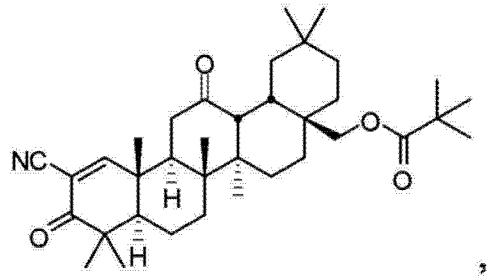
或其可药用盐。

50. 权利要求 26 的化合物，进一步定义为：



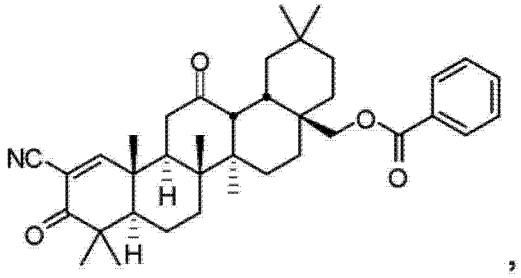
或其可药用盐。

51. 权利要求 27 的化合物，进一步定义为：



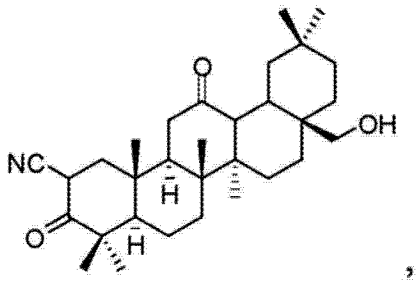
或其可药用盐。

52. 权利要求 27 的化合物，进一步定义为：



或其可药用盐。

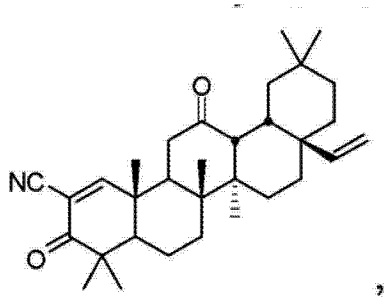
53. 下式化合物：



，

或其可药用盐。

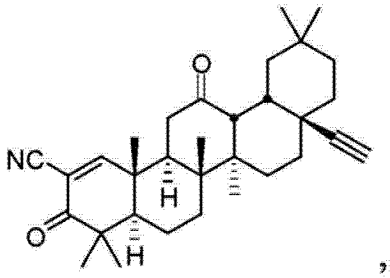
54. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

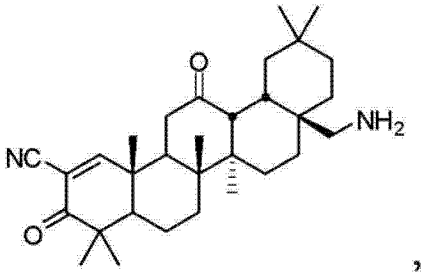
55. 权利要求 19 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

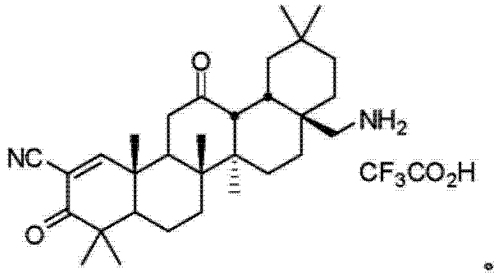
56. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

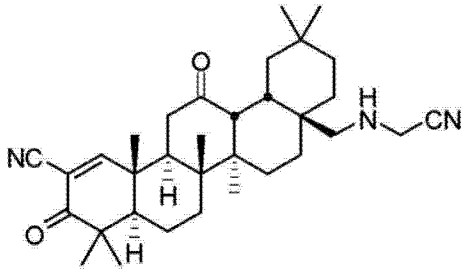
或其可药用盐。

57. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



。

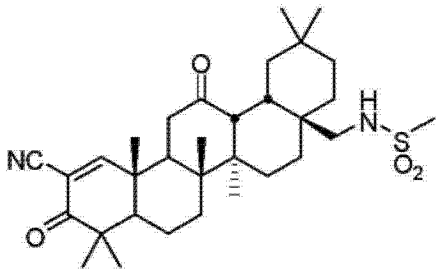
58. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

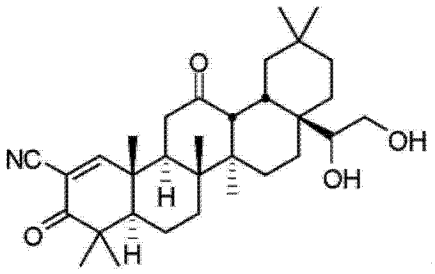
59. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

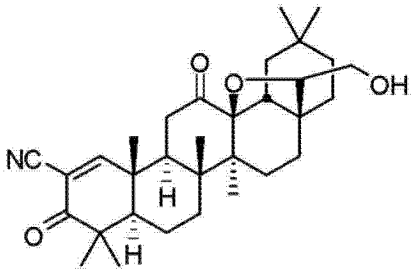
60. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

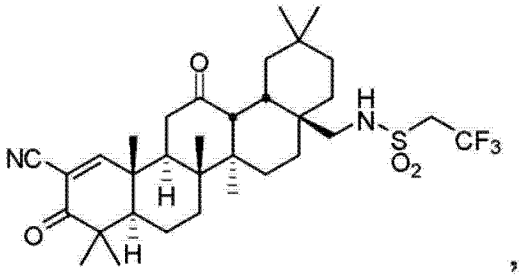
61. 下式化合物：



，

或其可药用盐。

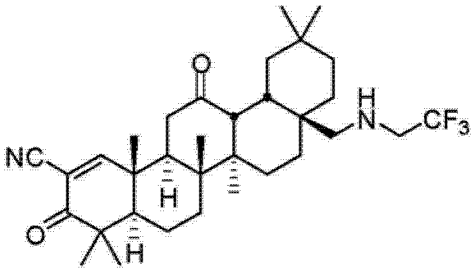
62. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

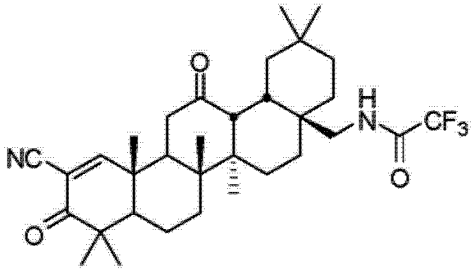
63. 权利要求 10 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

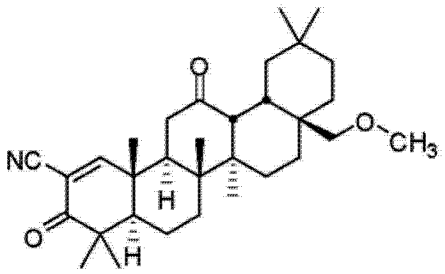
64. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

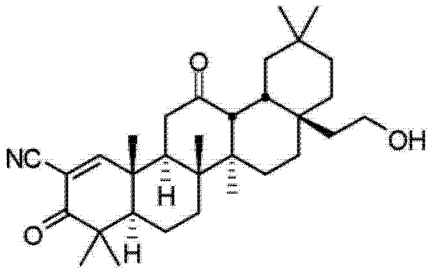
65. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



，

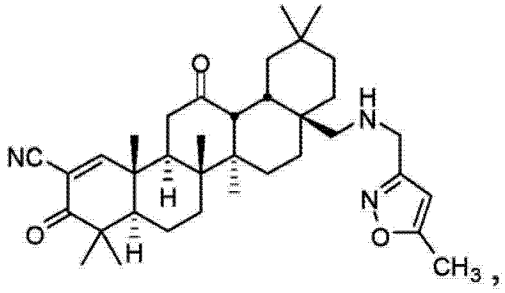
或其可药用盐。

66. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



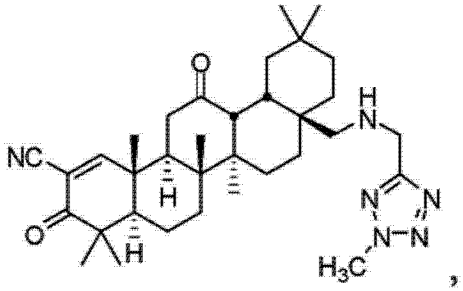
或其可药用盐。

67. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



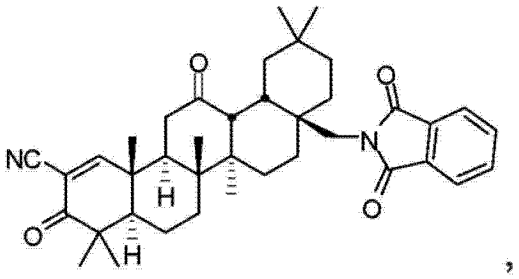
或其可药用盐。

68. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



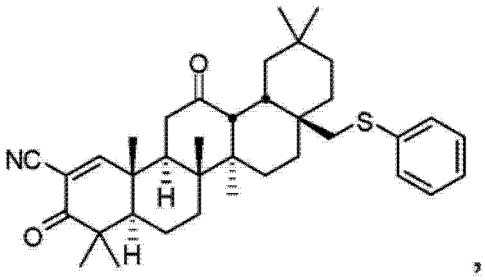
或其可药用盐。

69. 权利要求 34 的化合物，进一步定义为：



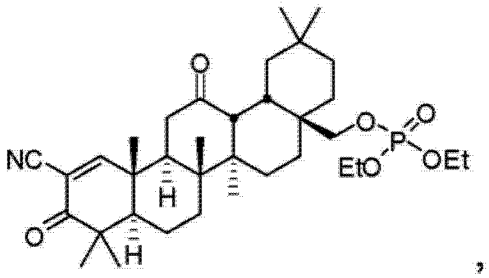
或其可药用盐。

70. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



或其可药用盐。

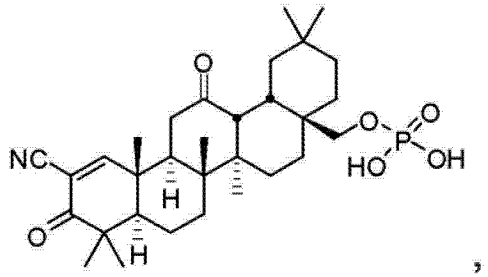
71. 权利要求 33 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

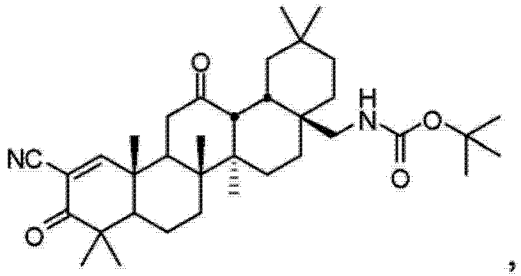
72. 权利要求 30 的化合物，进一步定义为：



，

或其可药用盐。

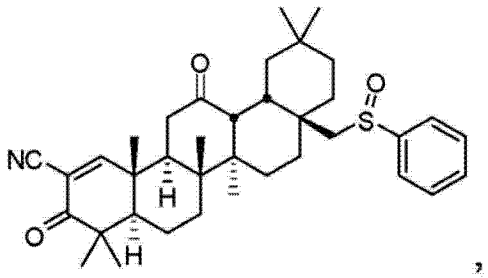
73. 下式化合物：



，

或其可药用盐。

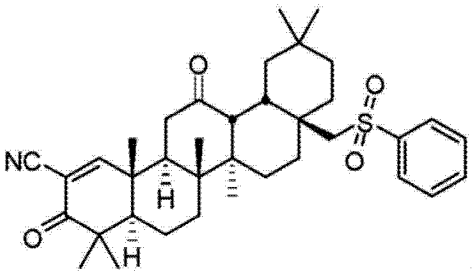
74. 权利要求 29 的化合物，进一步定义为：



，

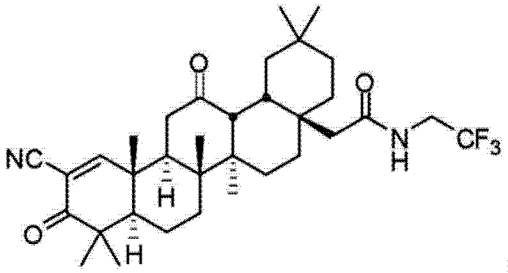
或其可药用盐。

75. 权利要求 29 的化合物，进一步定义为：



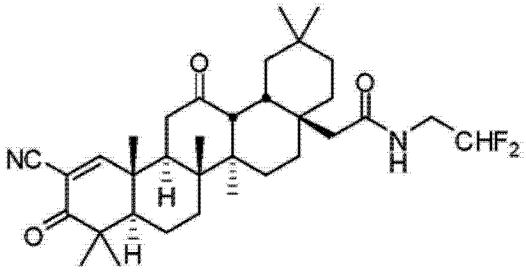
或其可药用盐。

76. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



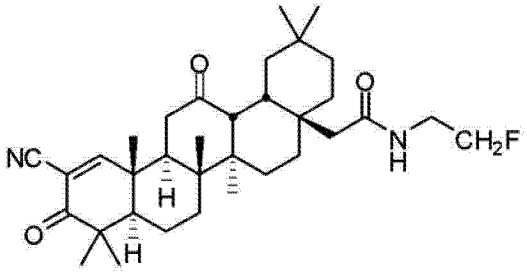
或其可药用盐。

77. 下式化合物：



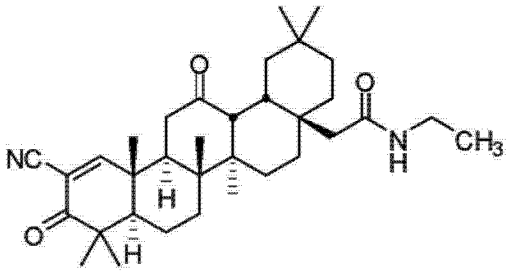
或其可药用盐。

78. 下式化合物：



或其可药用盐。

79. 根据权利要求 1 的化合物，进一步定义为：



或其可药用盐。

80. 化合物，选自：

2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲基 -10,14- 二 氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b- 十 八 氢芘 -4a- 基）乙酸甲酯，

2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲基 -10,14- 二 氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b- 十 八 氢芘 -4a- 基）乙酸，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-（羟基甲基）-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基乙酸酯，

(6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -8a- 乙烯基 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

(6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-（氨 基 甲 基）-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七 甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

(6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-（氨 基 甲 基）-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七 甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，三氟乙酸盐，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((氰 基 甲 基 氨 基）甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基）甲磺酰胺，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-1,2- 二 羟 基 乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

N-(((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基)-2,2,2- 三氟乙基磺酰胺，

N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基)-2,2,2- 三氟乙酰胺，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-（甲 氧 甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,

12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-(((5-甲基异唑-3-基)甲基氨基)甲基)-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-(((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基氨基)甲基)-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-(苯硫甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基二乙基磷酸酯，

((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基氨基甲酸叔丁酯，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-(苯基亚硫酰基甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-(苯基磺酰甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基磷酸二氢酯，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-((R)-环氧乙烷-2-基)-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2-溴-1-羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,

12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2-氯-1-羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((S)-1,3-二氧戊环-4-基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-(苯基亚硫酰基甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基新戊酸酯，

((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基苯甲酸酯，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-氰基-1-羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

(4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-ethynyl-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈，

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)乙酸，

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)乙酸甲酯，

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)-N-乙基乙酰胺，

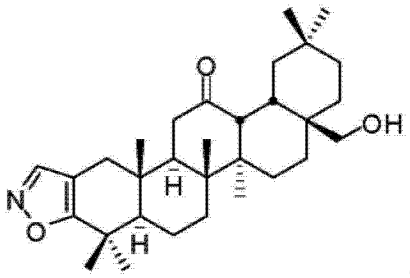
2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)-N-(2-氟乙基)乙酰胺，

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢

茚 -4a- 基)-N-(2,2- 二氟乙基) 乙酰胺,和

2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢茚 -4a- 基)-N-(2,2,2- 三氟乙基) 乙酰胺。

81. 下式化合物 :



。

82. 药物组合物,包含作为活性成分的根据权利要求 1-80 任一项的化合物和可药用载体。

83. 权利要求 82 的组合物,其中组合物配制成用于经口递送。

84. 权利要求 1-80 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防受试者中具有炎性成分的疾病的药物中的用途。

抗氧化剂炎症调节剂 :C-17 同系化齐墩果酸衍生物

技术背景

[0001] 本申请要求于 2008 年 4 月 18 日提出的美国临时申请号 61/046,366 和于 2008 年 11 月 4 日提出的美国临时申请号 61/111,294 的优选权，该两个申请的全部内容整体性的通过参考并入本文。

1. 技术领域

[0002] 本公开一般涉及生物学和医学领域。更加具体而言，其涉及用于治疗和预防疾病，如氧化应激和炎症相关的那些疾病的化合物和方法。

[0003] II. 相关技术描述

[0004] 许多严重的和顽固的人疾病与炎性过程失调有关，包括疾病例如癌症、动脉粥样硬化和糖尿病，传统上它们不被视为炎性病。类似地，自身免疫病例如类风湿性关节炎、狼疮、银屑病和多发性硬化涉及受累组织中的炎性过程的不适当和慢性活化，这源于免疫系统中的自身对非自身识别和应答机制的功能障碍。在神经变性疾病，例如阿尔茨海默病和帕金森病中，神经损伤与小胶质细胞的活化和促炎蛋白例如可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 水平的提高相关。

[0005] 炎症的一个方面是炎症性前列腺素，例如前列腺素 E 的产生，前列腺素 E 的前体由环加氧酶 (COX-2) 产生。在发炎的组织中发现高水平的 COX-2。由此，已知 COX-2 的抑制减少了炎症的许多症状，并且许多重要的抗炎性药物 (例如布洛芬和塞来昔布) 通过抑制 COX-2 活性起作用。然而，最近的研究已经证明，一类环戊烯酮前列腺素 (例如 15- 脱氧前列腺素 J2，又名 PGJ2) 在刺激炎症的消退中起作用。COX-2 还与环戊烯酮前列腺素的产生相关。因此，抑制 COX-2 可干扰炎症的完全消退，潜在地促进了活化免疫细胞在组织中的保留并且导致慢性的“郁积性”炎症。这种效果可能导致长时间阶段使用选择性 COX-2 抑制剂的患者中心血管病发病率增加。另一类重要的抗炎药皮质类固醇具有许多不良副作用并且常常不适于慢性使用。更新的基于蛋白质的药物，例如抗 TNF 单克隆抗体已经证明对于治疗某些自身免疫病如类风湿性关节炎是有效的。然而，这些化合物必须通过注射施用，不是在所有的患者中有效并且可能具有严重的副作用。在许多严重形式的炎症中 (例如脓毒病、急性胰腺炎)，目前的药物是无效的。此外，当前可得到的药物不具有有效的抗氧化特性，并且不能有效减少与活性氧簇和相关分子如过氧亚硝酸盐过多产生相关的氧化应激。因此，急迫需要具有抗氧化和抗炎性特性的改善的治疗剂。

[0006] 已经证明一系列合成的齐墩果酸三萜系化合物类似物是细胞炎性过程，例如在小鼠巨噬细胞中的可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 被 IFN- γ 的诱导的抑制剂。见 Honda 等 (2000a) ;Honda 等 (2000b)，和 Honda 等 (2002)，它们全部通过参考并入本文。例如，其中之一 2- 氰基 -3,12- 二氧齐墩果 -1,9(11)- 二烯 -28- 酸甲酯 (CDDO-Me) 当前在临床试验中用于多种炎症相关的病症，包括癌症和糖尿病肾病。这些分子的药理学是复杂的，因为已经证明它们影响多个蛋白质靶标的功能并且由此调整与氧化应激、细胞周期控制和炎症相关的若干个重要细胞信号途径 (例如 Dinkova-Kostova 等，2005 ;Ahmad 等，2006 ;Ahmad

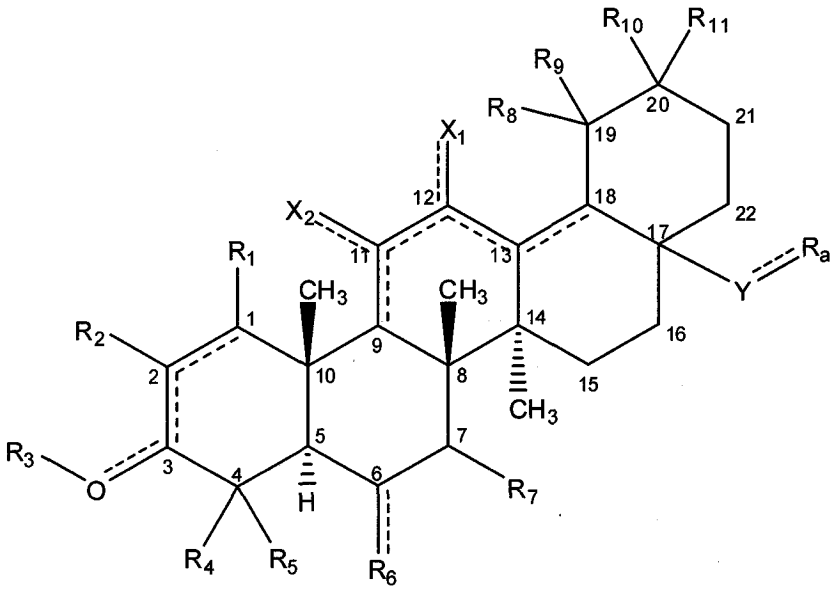
等，2008；Liby 等，2007）的功能。鉴于已知齐墩果酸衍生物的生物学活性谱不同并且考虑到可以用具有强抗氧化和抗炎性效应的化合物治疗的疾病的广泛多样性，希望合成用于治疗或预防疾病的新候选物。

发明内容

[0007] 在一个方面中，本公开提供具有抗氧化和抗炎性特性的新化合物、其制造方法和其使用方法。由下面一般式或特定式涵盖的或特别命名的化合物在本文中会称为“本发明的化合物”、“本公开的化合物”或“齐墩果酸衍生物”。

[0008] 在一个方面中，本公开提供了下式化合物：

[0009]



(I)

[0010] 其中：

[0011] Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯二基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔二基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0012] R_a 是：

[0013] 氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、巯基或甲硅烷基；或

[0014] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基膦酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0015] Y 和 R_a 形成三至七元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基 $_{(C1-5)}$ 彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 $-CH_2-$；或

[0016] Y、R_a 和碳编号 13、17 和 18 形成环由此 R_a 连接至碳 13，其中 Y 是烷二基 $_{(C=1)}$ 或取代烷二基 $_{(C=1)}$ 并且 R_a 是 -O-；

[0017] X_1 和 X_2 独立地是：

[0018] 氢、OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：

[0019] 氢或羟基；

[0020] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些

[0021] 基团中任一种的取代形式；或

[0022] 可体内转化成氢的取代基；

[0023] 前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；

[0024] R_1 是：

[0025] 氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0026] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0027] R_2 是：

[0028] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0029] 氟烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0030] R_3 是：

[0031] 不存在的或氢；烷基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0032] 可体内转化成氢的取代基；

[0033] 前提条件是当结合至 R_3 的氧原子是双键的部分时，则 R_3 不存在，进一步的前提条件是当 R_3 不存在时，则结合至 R_3 的氧原子是双键的部分；

[0034] R_4 和 R_5 每一个独立地是烷基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代烷基 $_{(C\leq 8)}$；

[0035] R_6 是氢、羟基或氧；并且

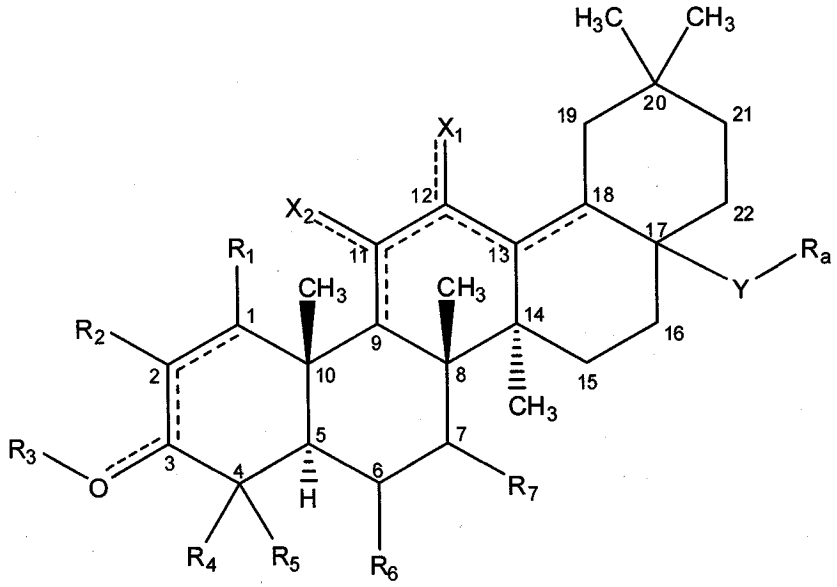
[0036] R_7 是氢或羟基；

[0037] R_8、R_9、R_{10} 和 R_{11} 每一个独立地是氢、羟基、烷基 $_{(C\leq 8)}$、取代烷基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代烷氧基 $_{(C\leq 8)}$；

[0038] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0039] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0040]



(II)

[0041] 其中：

[0042] Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯二基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔二基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0043] R_a 是：

[0044] 氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、巯基或甲硅烷基；或

[0045] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基膦酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基膦酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0046] Y 和 R_a 形成 3 至 6 元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基 $_{(C1-4)}$ 彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 $-CH_2-$；

[0047] X_1 和 X_2 独立地是：

[0048] 氢、OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：氢；

[0049] 烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0050] 可体内转化成氢的取代基；

[0051] 前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；

[0052] R_1 是：

[0053] 氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0054] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0055] R_2 是：

[0056] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0057] 氟烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0058] R_3 是：

[0059] 不存在的或氢；

[0060] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0061] 可体内转化成氢的取代基；

[0062] 前提条件是当结合至 R_3 的氧原子是双键的部分时，则 R_3 不存在，进一步的前提条件是当 R_3 不存在时，则结合至 R_3 的氧原子是双键的部分；

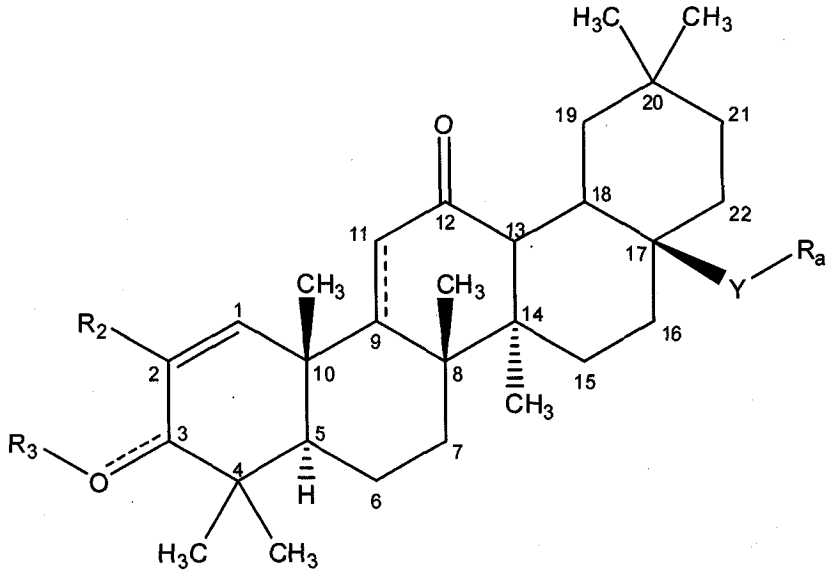
[0063] R_4 和 R_5 每一个独立地是烷基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代烷基 $_{(C\leq 8)}$；并且

[0064] R_6 和 R_7 每一个独立地是氢或羟基；

[0065] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0066] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0067]



(III)

[0068] 其中：

[0069] Y 是烷二基 $_{(C\leq 5)}$ 或取代烷二基 $_{(C\leq 5)}$；

[0070] R_a 是：

[0071] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基或氰基；或

[0072] 烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基

$_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基$_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基$_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基$_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基$_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基$_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基$_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基$_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基$_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基$_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基$_{(C\leqslant 12)}$或这些基团中任一种的取代形式；或

[0073] Y和R_a形成3至5元环，如此Y和R_a通过一个或多个-O-和烷二基$_{(C1-3)}$彼此进一步连接，此外其中Y是-CH-并且R_a是$-CH_2-$；

[0074] R_2是：

[0075] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0076] 氟烷基$_{(C\leqslant 8)}$、烯基$_{(C\leqslant 8)}$、炔基$_{(C\leqslant 8)}$、芳基$_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基$_{(C\leqslant 8)}$、酰基$_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基$_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基$_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基$_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基$_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基$_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基$_{(C\leqslant 8)}$或这些基团中任一种的取代形式；并且

[0077] R_3是：

[0078] 不存在的或氢；

[0079] 烷基$_{(C\leqslant 8)}$、芳基$_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基$_{(C\leqslant 8)}$、酰基$_{(C\leqslant 8)}$或这些基团中任一种的取代形式；或

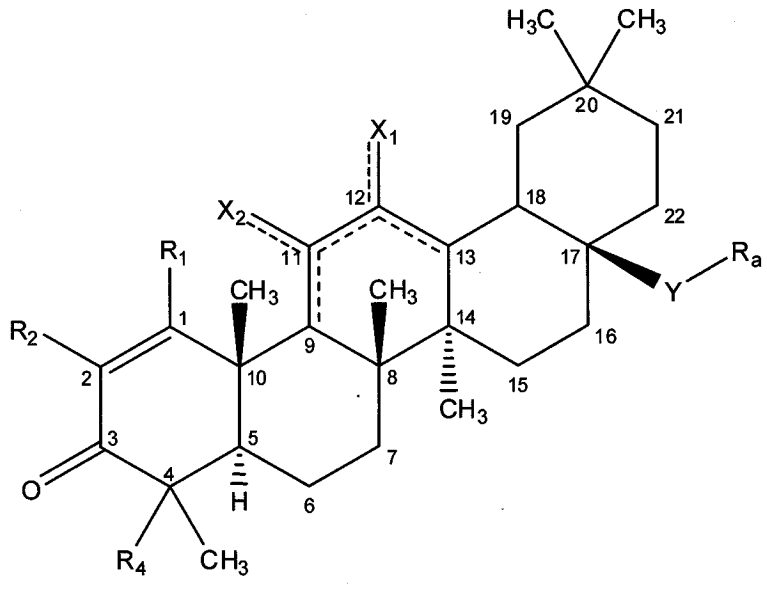
[0080] 可体内转化成氢的取代基；

[0081] 前提条件是当结合至R_3的氧原子是双键的部分时，则R_3不存在，进一步的前提条件是当R_3不存在时，则结合至R_3的氧原子是双键的部分；

[0082] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0083] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0084]



(IV)

[0085] 其中：

[0086] Y是烷二基$_{(C\leqslant 8)}$、烯二基$_{(C\leqslant 8)}$、炔二基$_{(C\leqslant 8)}$或这些基团中任一种的取代形式；

[0087] R_a是：

[0088] 氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基、巯

基或甲硅烷基；或

[0089] 烷基$_{(C\leqslant12)}$、烯基$_{(C\leqslant12)}$、炔基$_{(C\leqslant12)}$、芳基$_{(C\leqslant12)}$、芳烷基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳烷基$_{(C\leqslant12)}$、酰基$_{(C\leqslant12)}$、烷氧基$_{(C\leqslant12)}$、烯氧基$_{(C\leqslant12)}$、炔氧基$_{(C\leqslant12)}$、芳氧基$_{(C\leqslant12)}$、芳烷氧基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳氧基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳烷氧基$_{(C\leqslant12)}$、酰氧基$_{(C\leqslant12)}$、烷基氨基$_{(C\leqslant12)}$、二烷基氨基$_{(C\leqslant12)}$、烯基氨基$_{(C\leqslant12)}$、炔基氨基$_{(C\leqslant12)}$、芳基氨基$_{(C\leqslant12)}$、芳烷基氨基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳基氨基$_{(C\leqslant12)}$、杂芳烷基氨基$_{(C\leqslant12)}$、烷基磺酰氨基$_{(C\leqslant12)}$、酰胺基$_{(C\leqslant12)}$、烷基铵$_{(C\leqslant12)}$、烷基锍$_{(C\leqslant12)}$、烷基甲硅烷基$_{(C\leqslant12)}$、芳基磺酰基$_{(C\leqslant12)}$、芳基亚硫酰基$_{(C\leqslant12)}$、烷基磷酸基$_{(C\leqslant12)}$、二烷基磷酸基$_{(C\leqslant12)}$或这些基团中任一种的取代形式；或

[0090] Y 和 R_a 形成 3 至 5 元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基$_{(C1-3)}$彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 $-CH_2-$；

[0091] X_1 和 X_2 独立地是：

[0092] OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：

[0093] 氢；

[0094] 烷基$_{(C\leqslant8)}$、芳基$_{(C\leqslant8)}$、芳烷基$_{(C\leqslant8)}$、酰基$_{(C\leqslant8)}$或这些基团中任一种的取代形式；或

[0095] 可体内转化成氢的取代基；

[0096] 前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；

[0097] R_1 是：

[0098] 氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0099] 烷基$_{(C\leqslant8)}$、烯基$_{(C\leqslant8)}$、炔基$_{(C\leqslant8)}$、芳基$_{(C\leqslant8)}$、芳烷基$_{(C\leqslant8)}$、杂芳基$_{(C\leqslant8)}$、杂芳烷基$_{(C\leqslant8)}$、酰基$_{(C\leqslant8)}$、烷氧基$_{(C\leqslant8)}$、芳氧基$_{(C\leqslant8)}$、酰氧基$_{(C\leqslant8)}$、烷基氨基$_{(C\leqslant8)}$、芳基氨基$_{(C\leqslant8)}$、酰胺基$_{(C\leqslant8)}$或这些基团中任一种的取代形式；

[0100] R_2 是：

[0101] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

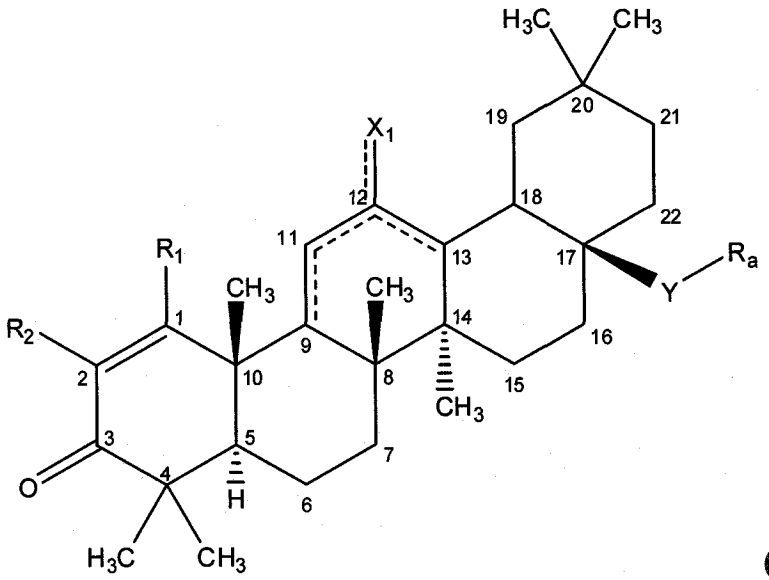
[0102] 氟烷基$_{(C\leqslant8)}$、烯基$_{(C\leqslant8)}$、炔基$_{(C\leqslant8)}$、芳基$_{(C\leqslant8)}$、杂芳基$_{(C\leqslant8)}$、酰基$_{(C\leqslant8)}$、烷氧基$_{(C\leqslant8)}$、芳氧基$_{(C\leqslant8)}$、酰氧基$_{(C\leqslant8)}$、烷基氨基$_{(C\leqslant8)}$、芳基氨基$_{(C\leqslant8)}$、酰胺基$_{(C\leqslant8)}$或这些基团中任一种的取代形式；并且

[0103] R_4 是烷基$_{(C\leqslant8)}$或取代烷基$_{(C\leqslant8)}$；

[0104] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0105] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0106]



(V)

[0107] 其中：

[0108] Y 是烷二基 $_{(C\leq 8)}$、烯二基 $_{(C\leq 8)}$、炔二基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0109] R_a 是：

[0110] 氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基、巯基或甲硅烷基；或

[0111] 烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0112] Y 和 R_a 形成 3 至 5 元环，如此 Y 和 R_a 通过一个或多个 -O- 和烷二基 $_{(C1-3)}$ 彼此进一步连接，此外其中 Y 是 -CH- 并且 R_a 是 $-CH_2-$；

[0113] X_1 是：

[0114] OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：

[0115] 氢；

[0116] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或

[0117] 可体内转化成氢的取代基；

[0118] 前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；

[0119] R_1 是：

[0120] 氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0121] 烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；并且

[0122] R_2 是：

[0123] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

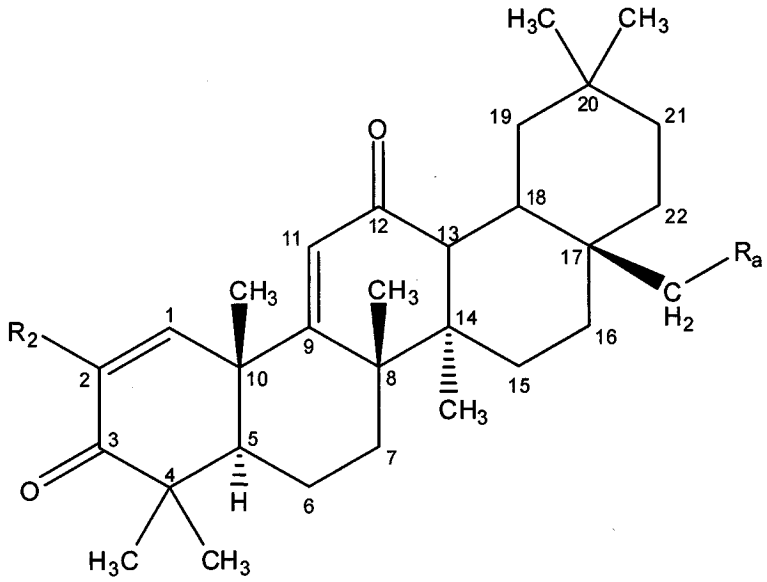
[0124] 氟烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、

[0125] 酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0126] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0127] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0128]



(VI)

[0129] 其中：

[0130] R_a 是：

[0131] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基或氰基；或

[0132] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；并且

[0133] R_2 是：

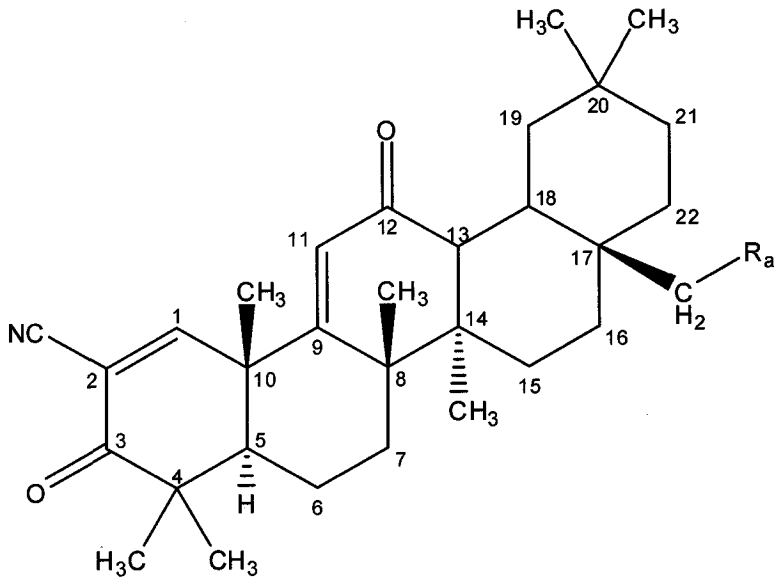
[0134] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0135] 氟烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0136] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0137] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0138]



(VII)

[0139] 其中 R_a 是：

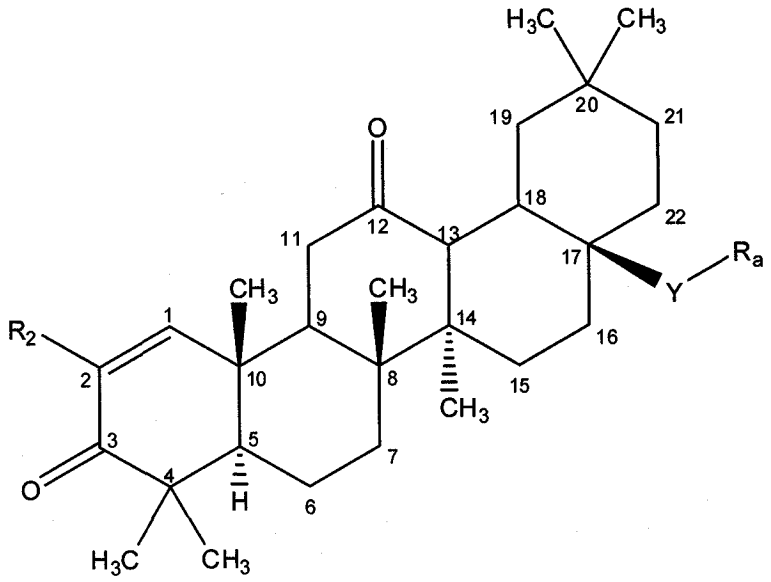
[0140] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基或氰基；或

[0141] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0142] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0143] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0144]



(VIII)

[0145] 其中：

[0146] Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 3)}$ 或取代烷二基 $_{(C\leqslant 3)}$ ；

[0147] R_a 是：

[0148] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基或氰基；或

[0149] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；并且

[0150] R_2 是：

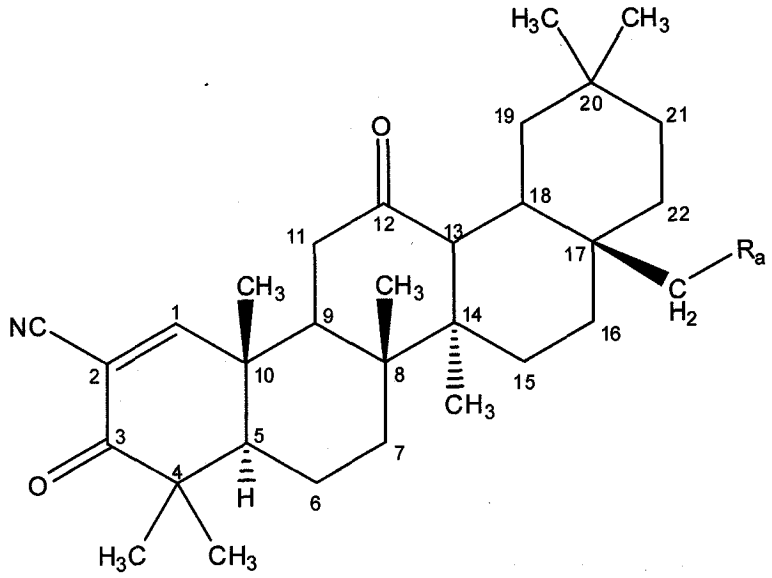
[0151] 氰基、羟基、卤素或氨基；或

[0152] 氟烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0153] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0154] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0155]



(IX)

[0156] 其中 R_a 是：

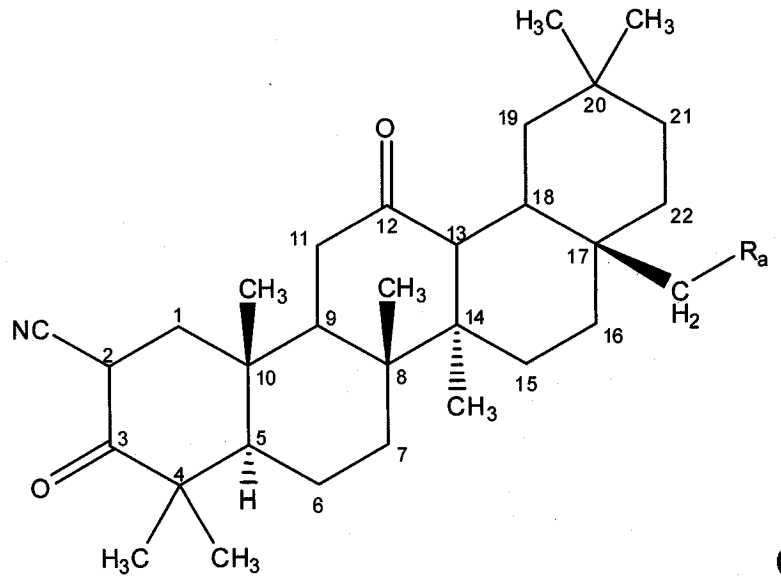
[0157] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基或氰基；或

[0158] 烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0159] 或其可药用盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、前体药物或旋光异构体。

[0160] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0161]



(X)

[0162] 其中 R_a 是：

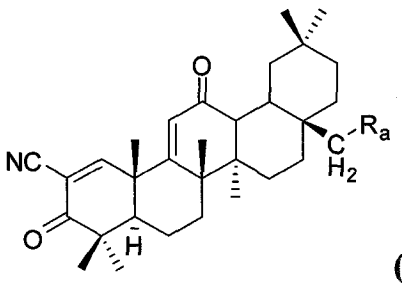
[0163] 氢、羟基、卤素、氨基、磷酸基、1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基或氰基；或

[0164] 烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、芳基亚硫酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基磷酸基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0165] 或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。

[0166] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0167]

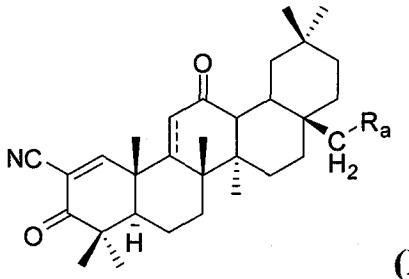


(XI)

[0168] 其中 R_a 是羟基、氰基、酰基 $_{(C\leq 8)}$、取代酰基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代酰基 $_{(C\leq 8)}$；或其可药用盐、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。

[0169] 在一些实施方案中，化合物进一步定义为：

[0170]

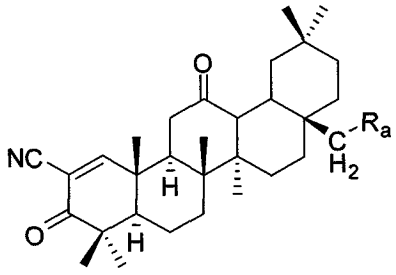


(XII)

[0171] 其中 R_a 是羟基、氰基、酰基 $_{(C\leq 8)}$、取代酰基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、取代酰基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代酰胺基 $_{(C\leq 8)}$;或其可药用盐、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。

[0172] 在一些实施方案中,化合物进一步定义为 :

[0173]

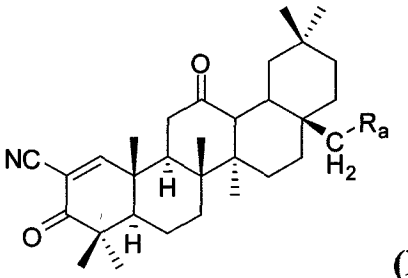


(XIII)

[0174] 其中 R_a 是羟基、氰基、酰基 $_{(C\leq 8)}$、取代酰基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代酰基 $_{(C\leq 8)}$;或其可药用盐、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。

[0175] 在一些实施方案中,化合物进一步定义为 :

[0176]



(XIV)

[0177] 其中 R_a 是烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leq 12)}$ 或酰胺基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式。

[0178] 在包含 Y 基的上面每一实施方案的变体中,Y 可以是烷二基 $_{(C1-4)}$ 或取代烷二基 $_{(C1-4)}$。在其它变体中,Y 可以是 $-CH_2-$。在其它变体中,Y 可以是 $-C(OH)HCH_2-$。在其它变体中,Y 可以是 $-C\equiv C-$。

[0179] 在包含 X_1 基的上面每一实施方案的变体中,X_1 可以是 OR_b 并且 R_b 不存在。在包含 X_2 基的上面每一实施方案的变体中,X_2 可以是氢。

[0180] 在包含 R_a 基的上面每一实施方案的变体中,R_a 可以是 -OH。在其它变体中,R_a 可以是 -CN。在其它变体中,R_a 可以是 -Cl。在其它变体中,R_a 可以是 -Br。在其它变体中,R_a 可以是 -H。在其它变体中,R_a 可以是酰基 $_{(C1-6)}$ 或取代酰基 $_{(C1-6)}$。在其它变体中,R_a 可以是酰基 $_{(C4-6)}$ 或取代酰基 $_{(C4-6)}$。在其它变体中,R_a 可以是酰基 $_{(C1-4)}$ 或取代酰基 $_{(C1-4)}$。在其它变

体中，R_a 可以是酰基 $_{(C1-3)}$ 或取代酰基 $_{(C1-3)}$。在其它变体中，R_a 可以选自 -C(=O)OH、-C(=O)OCH_3、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$NHCH_2CH_3$ 和 -C(=O)$NHCH_2CF_3$。在其它变体中，R_a 可以是酰氧基 $_{(C1-8)}$ 或取代酰氧基 $_{(C1-3)}$。在其它变体中，R_a 可以是取代酰氧基 $_{(C1-3)}$。在其它变体中，R_a 可以是酰氧基 $_{(C2-8)}$。在其它变体中，R_a 可包含氟基。在其它变体中，R_a 可包含三氟甲基。在其它变体中，R_a 可以是烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 2)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式。在其它变体中，R_a 可以是芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或芳基亚硫酰基 $_{(C\leqslant 8)}$。在其它变体中，R_a 可以是 -OP(O)$(OH)_2$。在其它变体中，R_a 可以是烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 12)}$。在其它变体中，R_a 可以是二烷基磷酸基 $_{(C\leqslant 8)}$。在其它变体中，R_a 可以是 -OP(O)$(OEt)_2$。在其它变体中，R_a 可以是 1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基。在包含 -Y-R_a 基的上面每一实施方案的变体中，-Y-R_a 可以是环氧乙烷 -2- 基。在包含 -Y-R_a 基的上面每一实施方案的另一变体中，-Y-R_a 可以是 1,3- 二氧戊环 -4- 基。

[0181] 在包含 R_1 基的上面每一实施方案的变体中，R_1 可以是 -H、-OH 或 -F。在这些变体的一些中，R_1 可以是 -H。在包含 R_2 基的上面每一实施方案的变体中，R_2 可以是 -CN。在其它变体中，R_2 可以是 $-CF_3$。在其它变体中，R_2 可以是取代酰基 $_{(C1-3)}$。在其它变体中，R_2 可以是 -C(=O)NHS(=O)$_2CH_3$。在包含 R_3 基的上面每一实施方案的变体中，R3 可以不存在。在包含 R_4 基的上面每一实施方案的变体中，R_4 可以是甲基。在其它变体中，R_4 可以是羟基甲基。

[0182] 在包含 R_4 和 / 或 R_5 基的上面每一实施方案的变体中，R_4 和 / 或 R_5 每一个可以独立地是甲基。在包含 R_6 和 / 或 R_7 基的上面每一实施方案的变体中，R_6 和 / 或 R_7 每一个可以独立地是氢。在包含 R_8 和 / 或 R_9 基的上面每一实施方案的变体中，R_8 和 / 或 R_9 每一个可以独立地是氢。在包含 R_{10} 和 / 或 R_{11} 基的上面每一实施方案的变体中，R_{10} 和 / 或 R11 每一个可以独立地是甲基。

[0183] 在一个或多个上面的实施方案的一些变体中，Y、R_a 和碳编号 13、17 和 18 形成环，其中 Y 是烷二基 $_{(C=1)}$ 或取代烷二基 $_{(C=1)}$ 并且 R_a 是 -O-。在一个或多个上面的实施方案的一些变体中，碳 9 和碳 11 之间的键是单键。在一个或多个上面的实施方案的一些变体中，碳 9 和碳 11 之间的键是双键。

[0184] 本公开所提供特定化合物的实例包括：

[0185] 2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲 基 -10,14- 二 氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b- 十 八 氢芪 -4a- 基）乙酸甲酯，

[0186] 2-((4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲 基 -10,14- 二 氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b- 十 八 氢芪 -4a- 基）乙酸，

[0187] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(羟 基 甲 基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芪 -2- 腈，

[0188] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11- 氰 基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七 甲

基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基乙酸酯,

[0189] (6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-8a-乙烯基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0190] (6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(氨基甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0191] (6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14bR)-8a-(氨基甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,三氟乙酸盐,

[0192] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((氰基甲基氨基)甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0193] N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基)甲磺酰胺,

[0194] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-1,2-二羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0195] N-(((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基)-2,2,2-三氟乙基磺酰胺,

[0196] N-(((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二氧-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-4a-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺,

[0197] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(甲氧甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0198] (4aR,6aR,6bR,8aR,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2-羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0199] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-(((5-甲基异噁唑-3-基)甲基氨基)甲基)-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0200] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-8a-(((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基氨基)甲基)-3,13-二氧-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氢芘-2-腈,

[0201] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,

13- 二氧 -8a-(苯硫甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0202] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基) 甲基二乙基磷酸酯，

[0203] ((4aS,6aR,6bR,12aR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基) 甲基氨基甲酸叔丁酯，

[0204] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -8a-(苯基亚硫酰基甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0205] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -8a-(苯基磺酰甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0206] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基) 甲基磷酸二氢酯，

[0207] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -8a-((2,2,2- 三氟乙基氨基) 甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0208] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -8a-((R)- 环氧乙烷 -2- 基)-3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0209] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基) 甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0210] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2- 溴 -1- 羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0211] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((R)-2- 氯 -1- 羟基乙基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0212] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-((S)-1,3- 二氧戊环 -4- 基)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0213] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -8a-(苯基亚硫酰基甲基)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0214] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七

甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基 2,2,2- 三氟乙酸酯，

[0215] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基新戊酸酯，

[0216] ((4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）甲基苯甲酸酯，

[0217] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-(2- 氰基 -1- 羟基乙基）-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0218] (4aR,6aR,6bR,8aS,12aS,12bR,14aR,14bR)-8a-ethynyl-4,4,6a,6b,11,11,14b- 七甲基 -3,13- 二氧 -3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -2- 腈，

[0219] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）乙酸，

[0220] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）乙酸甲酯，

[0221] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）-N- 乙基乙酰胺，

[0222] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）-N-(2- 氟乙基）乙酰胺，

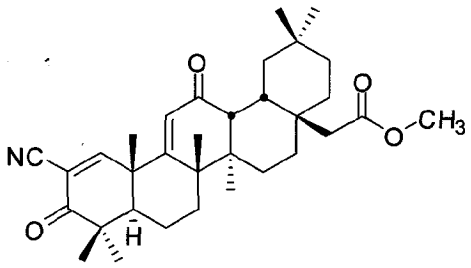
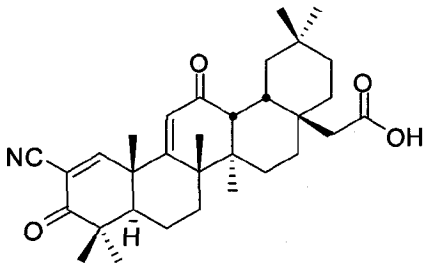
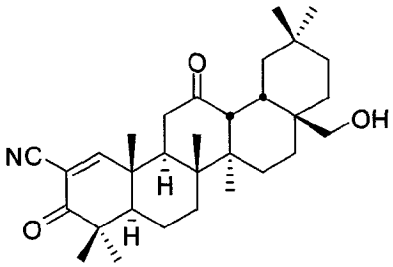
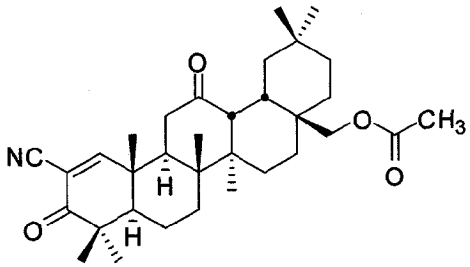
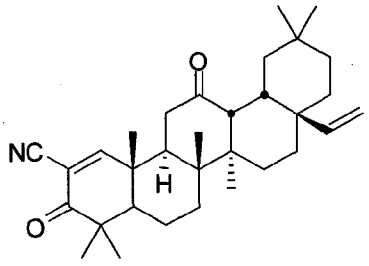
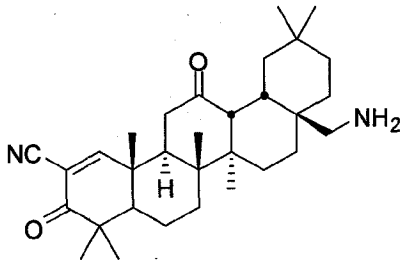
[0223] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）-N-(2,2- 二氟乙基）乙酰胺，和

[0224] 2-((4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,12bR,14aR,14bS)-11- 氰基 -2,2,6a,6b,9,9,12a- 七甲基 -10,14- 二氧 -1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b- 二十氢芘 -4a- 基）-N-(2,2,2- 三氟乙基）乙酰胺。

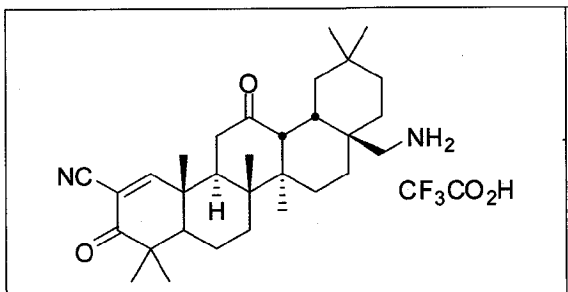
[0225] 本公开所提供化合物的非限定性实例包括根据下面所示化学式的化合物，

[0226] 以及其可药用盐。在某些实施方案中，这些化合物基本上无它的其它旋光异构体。

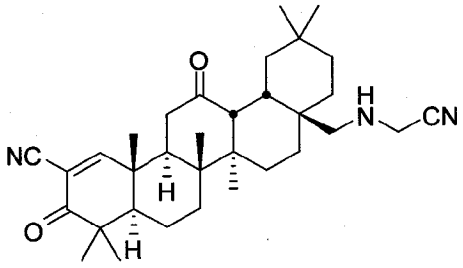
[0227]

 **63194** **(402-50)**	 **63199** **(402-54)**
 **63202** **(402-63)**	 **63204** **(402-65)**
 **63213**	 **63214**

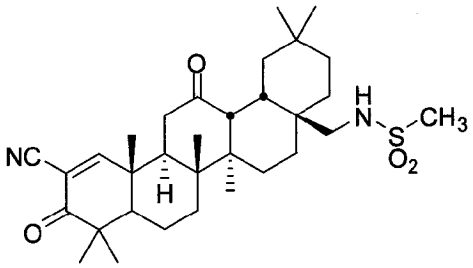
[0228]



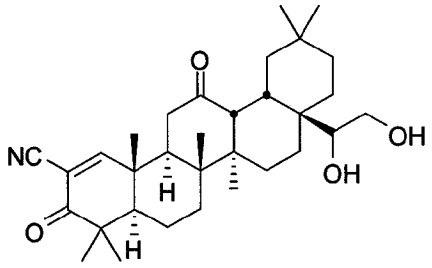
63214 salt



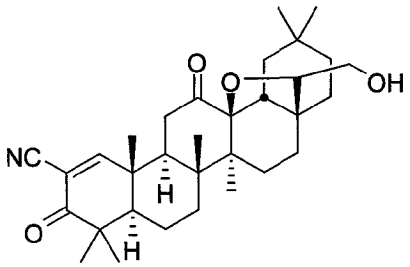
63218



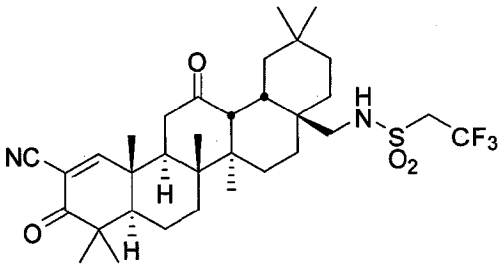
63220



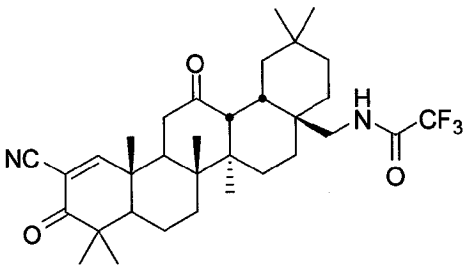
63221



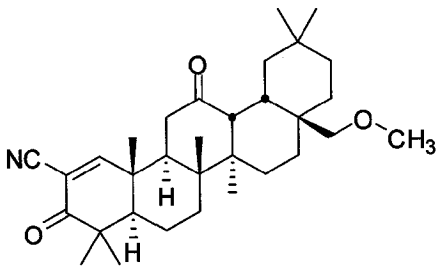
63224



63225

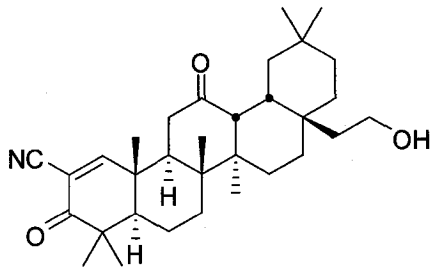


63226

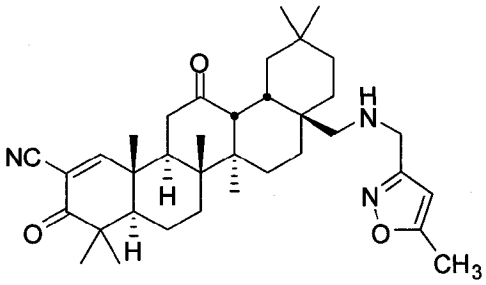


63228

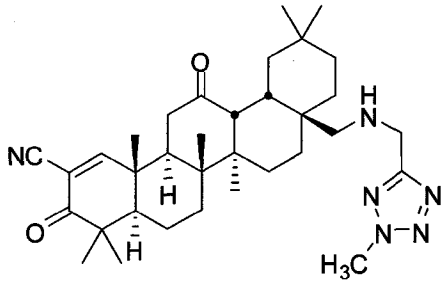
[0229]



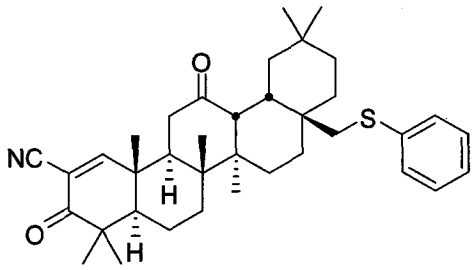
63231



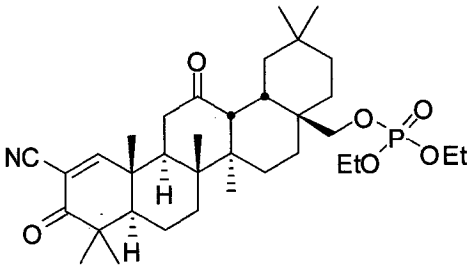
63232



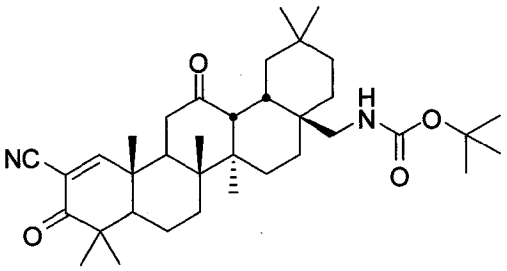
63233



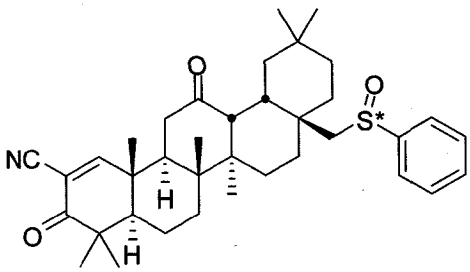
63225



63239

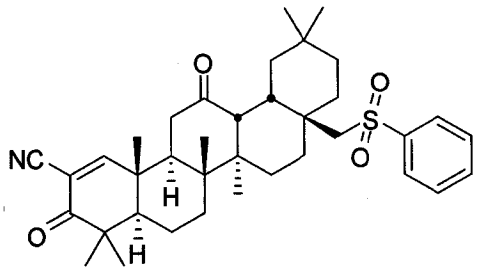


63253



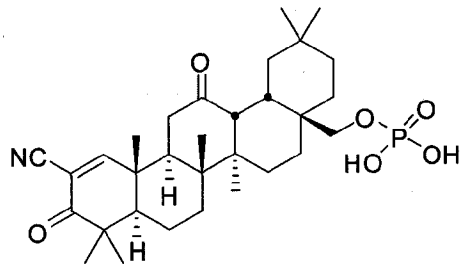
63255

(63288 的非对映异构体，在硫原子位具有不同的手性)

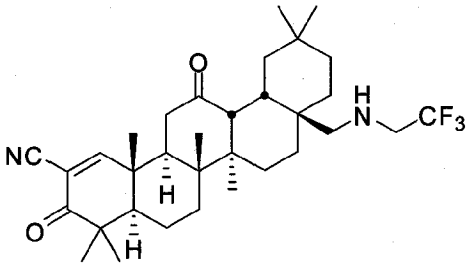


63266

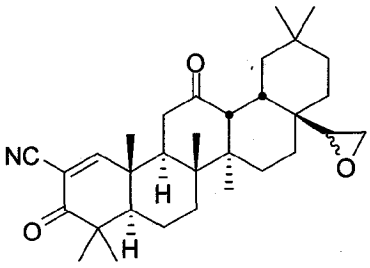
[0230]



63269

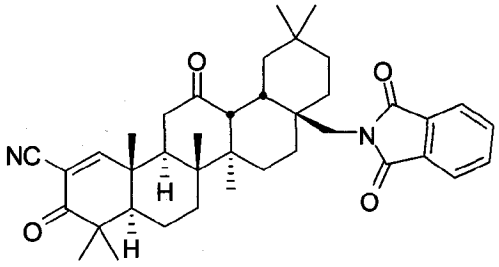


63273

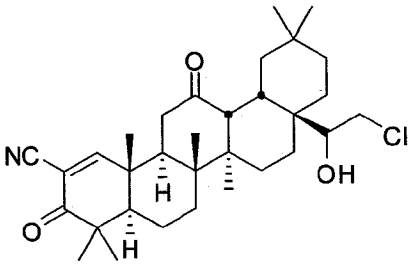


63275

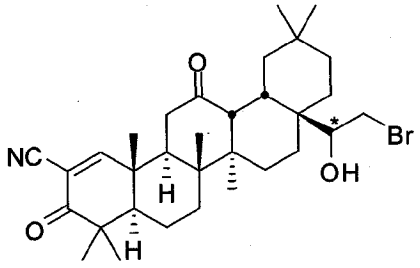
(两种环氧化物非对映异构体 63786 和 63287 的混合物)



63276



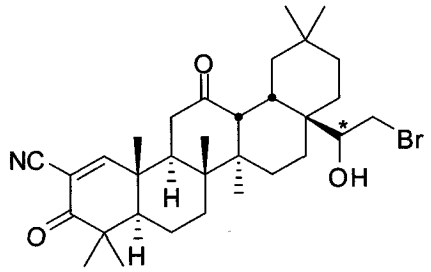
63282



63283

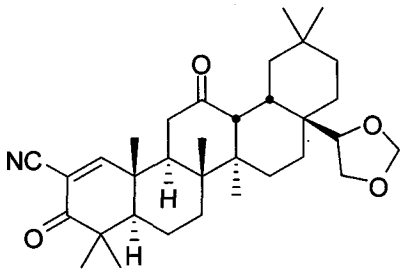
(63284 的仲醇位非对映异构体)

[0231]

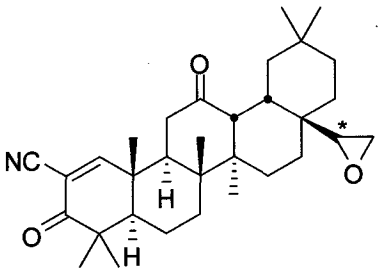


63284

(63283 的仲醇位非对映异构体)

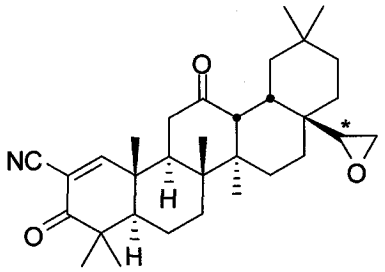


63285



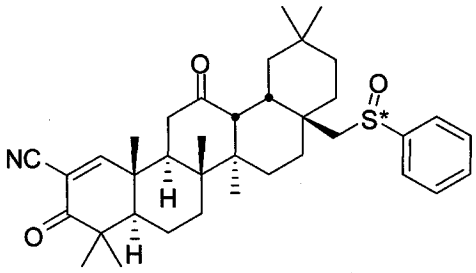
63286

(63287 的非对映异构体)



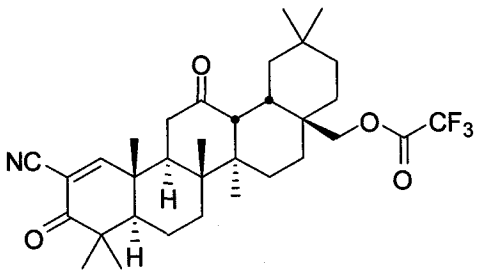
63287

(63286 的非对映异构体)



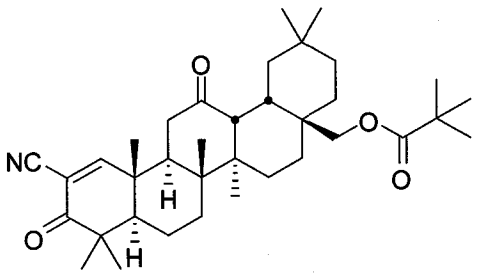
63288

(63255 的非对映异构体，在硫原子位具有不同的手性)

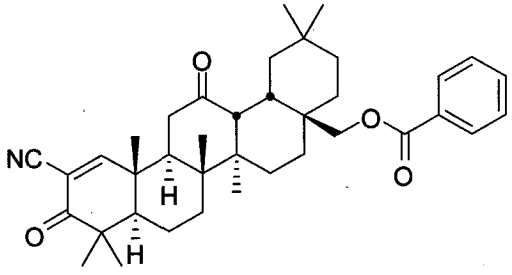


63294

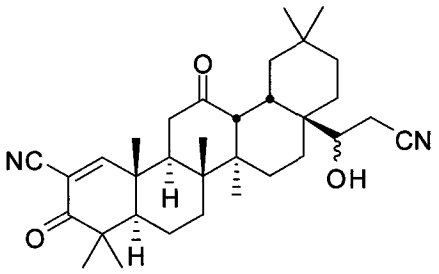
[0232]



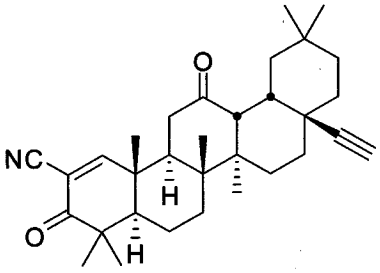
63297



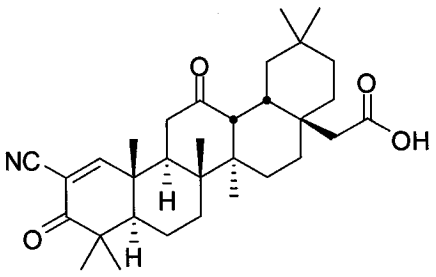
63298



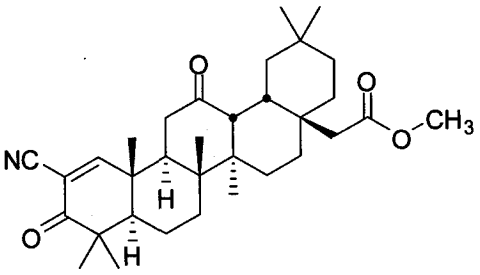
63310



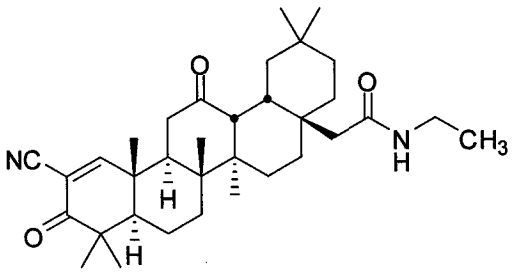
63303



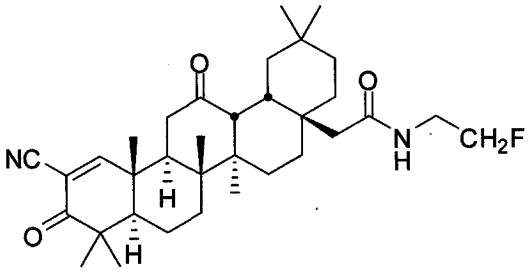
63332



63333

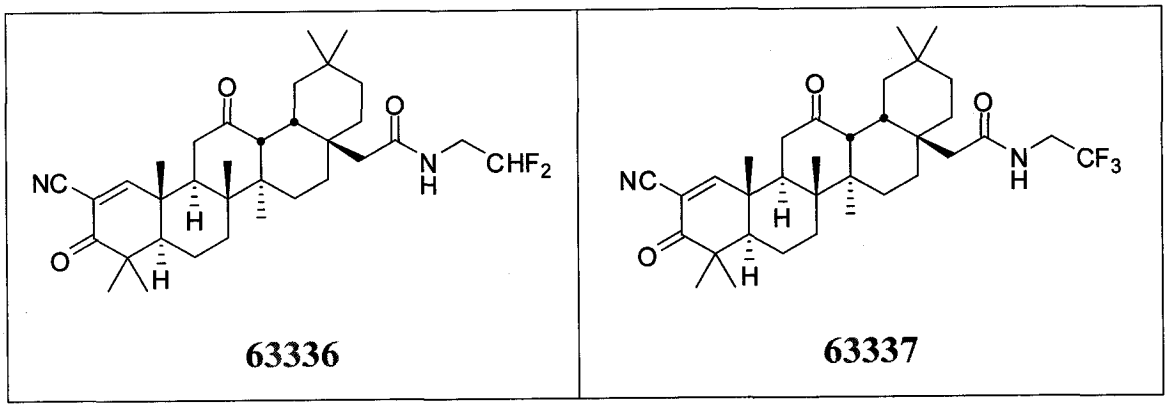


63334



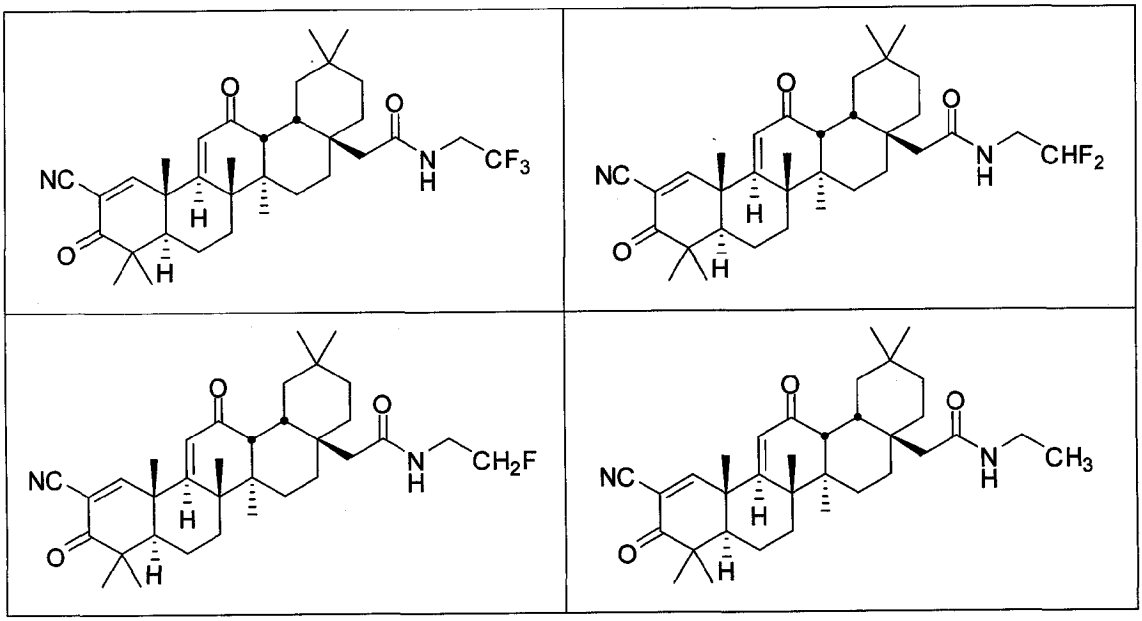
63335

[0233]



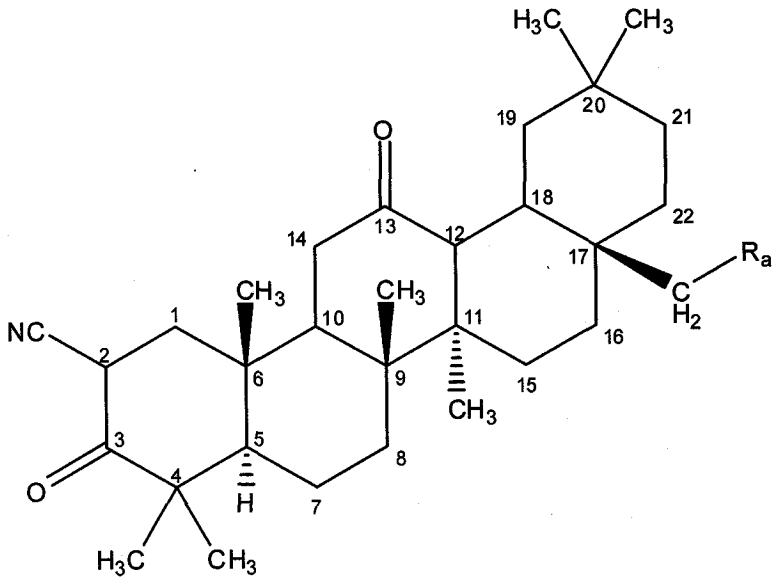
[0234] 在一些实施方案中，考虑了一种或多种下列化合物：

[0235]



[0236] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

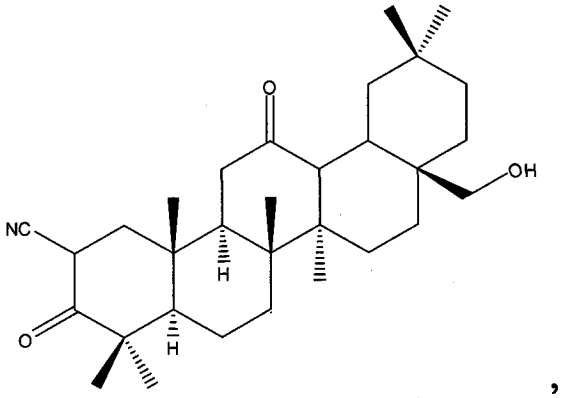
[0237]



(XV),

[0238] 其中 R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基或氰基；或烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。例如，本发明提供：

[0239]



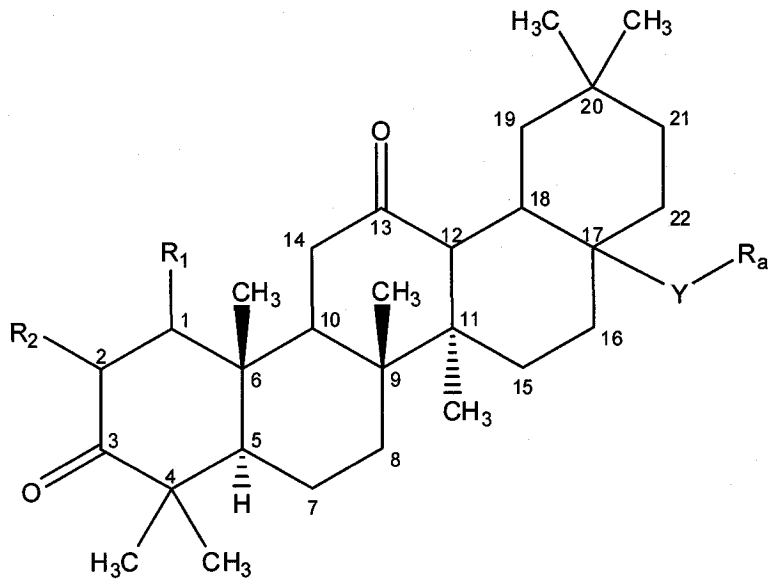
,

[0240] 或其盐、水合物、溶剂合物、互变异构体或旋光异构体。

[0241] 其中 R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基或氰基；或烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。

[0242] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

[0243]

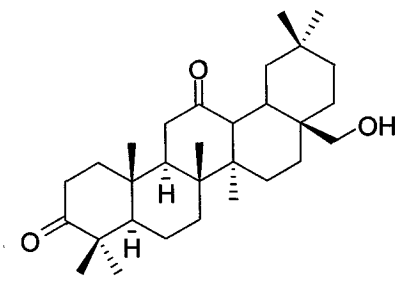


(XVI),

[0244] 其中：Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯二基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔二基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；

[0245] R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、巯基或甲硅烷基；或烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_1 是：氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_2 是：氰基、羟基、卤素或氨基；或烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。例如，本发明提供：

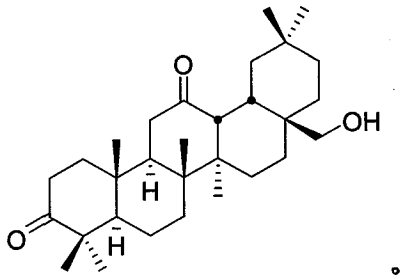
[0246]



,

[0247] 或其盐、水合物、溶剂合物、互变异构体或旋光异构体，例如：

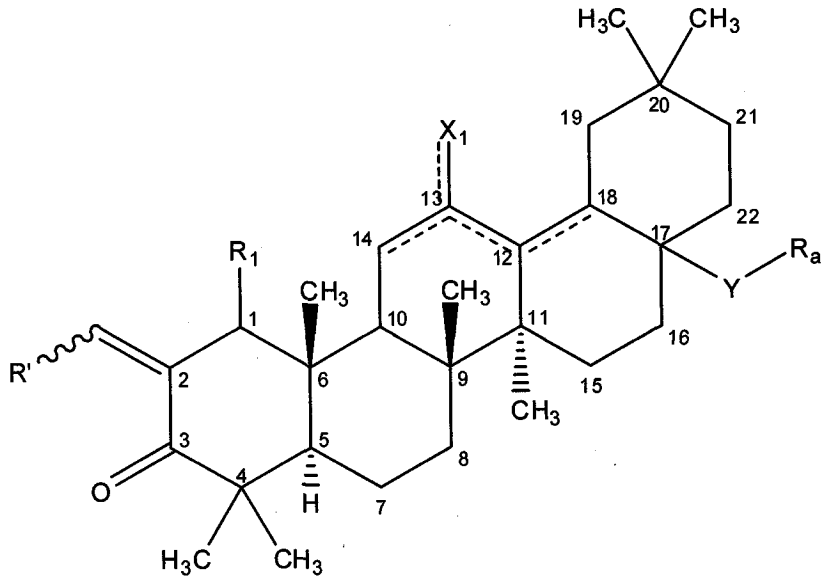
[0248]



[0249] 在一些实施方案中，该旋光异构体基本上无它的其它旋光异构体。

[0250] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

[0251]

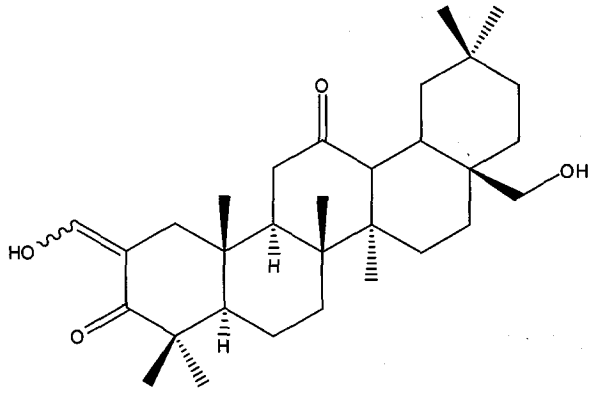


(XVII)，

[0252] 其中：Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯二基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔二基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、巯基或甲硅烷基；或烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；X_1 是：OR_b、NR_bR_c 或 SR_b、其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：氢；烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；并且 R_1 是：氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R′ 是羟基、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基

$_{(C\leq 12)}$、或取代酰氧基 $_{(C\leq 12)}$；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。在这些实施方案的一些实施方案中，R′ 是乙酰氧基。在这些实施方案中的其它实施方案中，R′ 是羟基。例如，本发明提供：

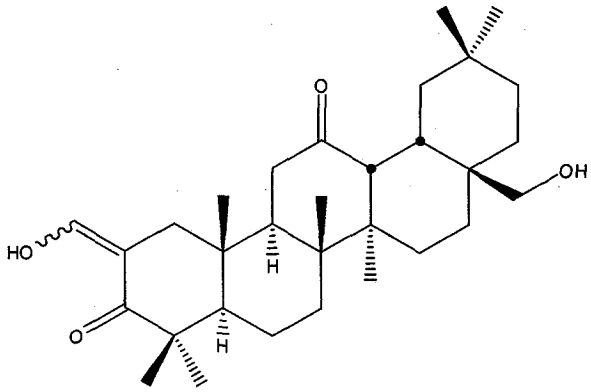
[0253]



，

[0254] 或其盐、水合物、溶剂合物、互变异构体或旋光异构体，例如：

[0255]

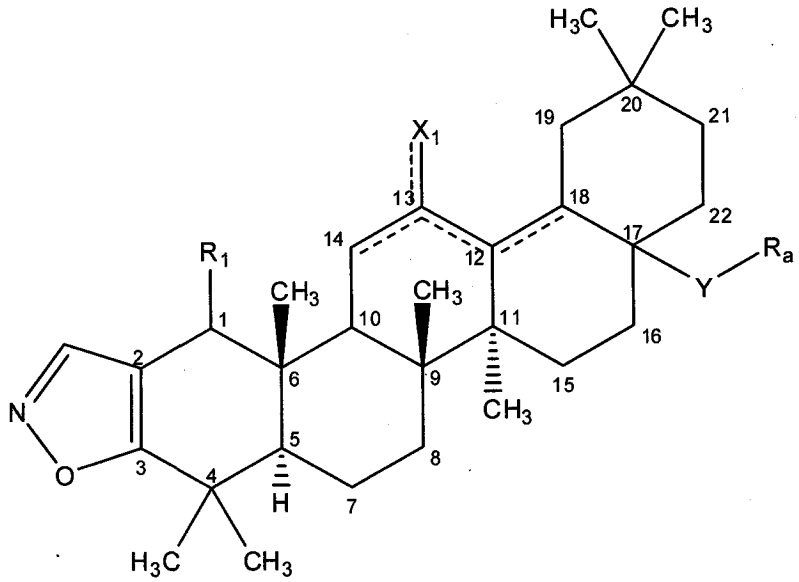


。

[0256] 在某些实施方案中，该旋光异构体基本上无它的其它旋光异构体。

[0257] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

[0258]

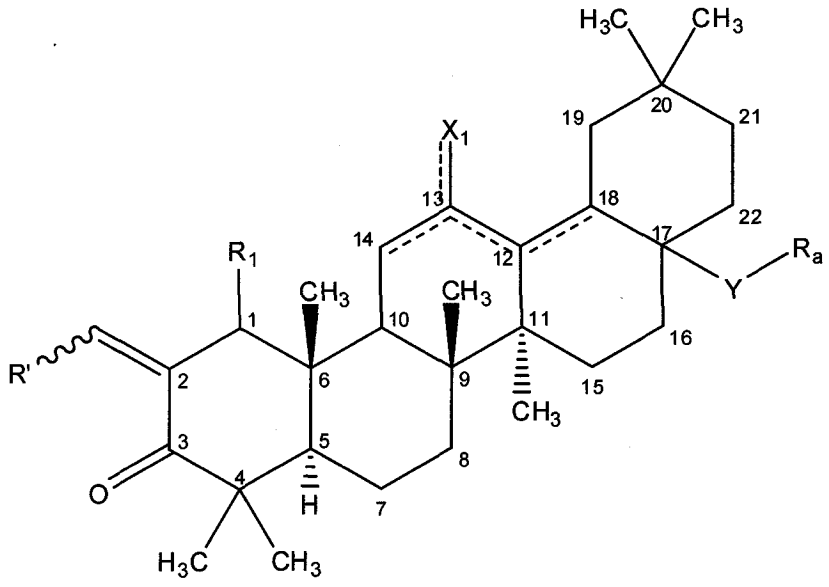


(XVIII)，

[0259] 其中：Y 是烷二基 $_{(C\leq 8)}$、烯二基 $_{(C\leq 8)}$、炔二基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、巯基或甲硅烷基；或烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$、烷硫基 $_{(C\leq 12)}$、烯硫基 $_{(C\leq 12)}$、炔硫基 $_{(C\leq 12)}$、芳硫基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leq 12)}$、酰硫基 $_{(C\leq 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷基铵 $_{(C\leq 12)}$、烷基锍 $_{(C\leq 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leq 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；X_1 是：OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：氢；烷基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；并且 R_1 是：氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或烷基 $_{(C\leq 8)}$、烯基 $_{(C\leq 8)}$、炔基 $_{(C\leq 8)}$、芳基 $_{(C\leq 8)}$、芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳基 $_{(C\leq 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 8)}$、酰基 $_{(C\leq 8)}$、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$、酰氧基 $_{(C\leq 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$、酰胺基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。例如，本发明提供：

[0260] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

[0261]



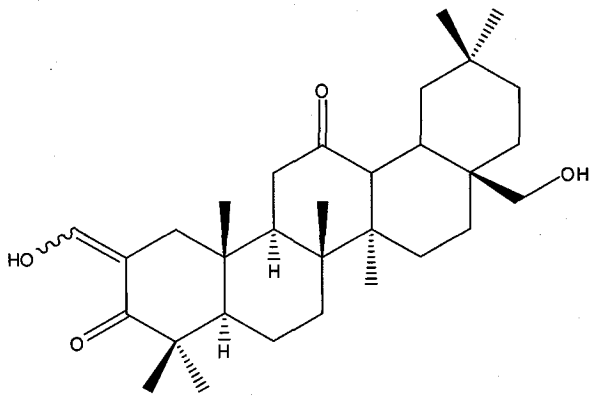
(XIX)，

[0262] 其中：Y 是烷二基 $_{(C\leq 8)}$、烯二基 $_{(C\leq 8)}$、炔二基 $_{(C\leq 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、巯基或甲硅烷基；或烷基 $_{(C\leq 12)}$、烯基 $_{(C\leq 12)}$、炔基 $_{(C\leq 12)}$、芳基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$、酰基 $_{(C\leq 12)}$、烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、烯氧基 $_{(C\leq 12)}$、炔氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leq 12)}$、酰氧基 $_{(C\leq 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leq 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leq 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leq 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leq 12)}$、酰胺基 $_{(C\leq 12)}$、烷硫基 $_{(C\leq 12)}$、烯硫基 $_{(C\leq 12)}$、炔硫基 $_{(C\leq 12)}$、芳硫基 $_{(C\leq 12)}$、芳烷

硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；X_1 是：OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：氢；烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；并且 R_1 是：氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R′ 是羟基、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、取代芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、或取代酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。在这些实施方案的一些实施方案中，R′ 是乙酰氧基。在这些实施方案中的其它实施方

[0263] 案中，R′ 是羟基。例如，本发明提供：

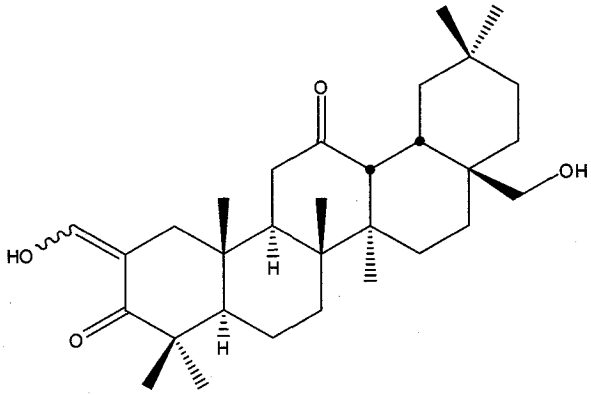
[0264]



，

[0265] 或其盐、水合物、溶剂合物、互变异构体或旋光异构体，例如：

[0266]

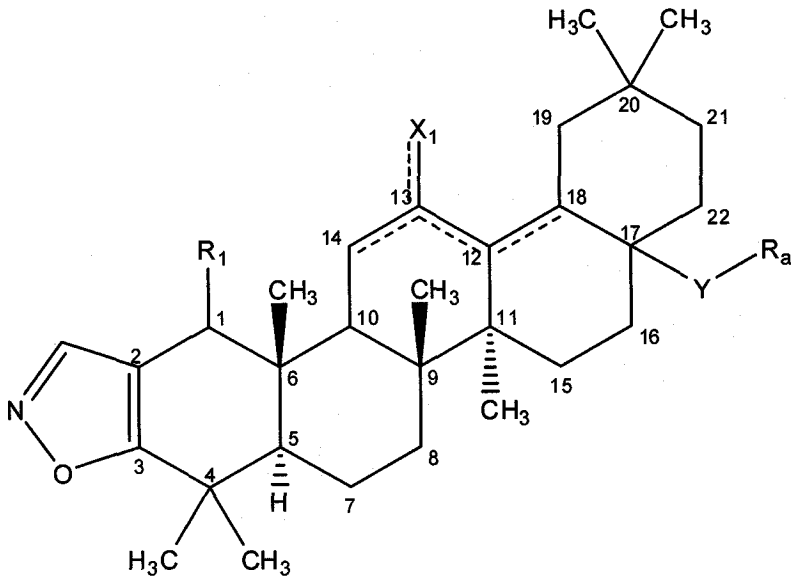


。

[0267] 在某些实施方案中，该旋光异构体基本上无它的其它旋光异构体。

[0268] 在一些实施方案中，本发明提供下式化合物：

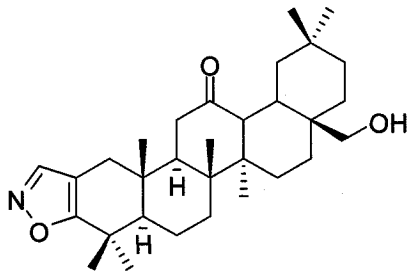
[0269]



(XX),

[0270] 其中：Y 是烷二基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯二基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔二基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；R_a 是：氢、羟基、卤素、氨基、硝基、氰基、叠氮基、巯基或甲硅烷基；或烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、二烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷基氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰氨基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、杂芳烷硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、酰硫基 $_{(C\leqslant 12)}$、硫代酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烯基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、炔基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、芳烷基磺酰基 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基铵 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基锍 $_{(C\leqslant 12)}$、烷基甲硅烷基 $_{(C\leqslant 12)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；X_1 是：OR_b、NR_bR_c 或 SR_b，其中 R_b 和 R_c 每一个独立地是：氢；烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或前提条件是当结合至 R_b 的原子是双键的部分时，则 R_b 不存在，进一步的前提条件是当 R_b 不存在时，则结合至 R_b 的原子是双键的部分；并且 R_1 是：氢、氰基、羟基、卤素或氨基；或烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、烯基 $_{(C\leqslant 8)}$、炔基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳基 $_{(C\leqslant 8)}$、杂芳烷基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰氧基 $_{(C\leqslant 8)}$、烷基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、芳基氨基 $_{(C\leqslant 8)}$、酰胺基 $_{(C\leqslant 8)}$ 或这些基团中任一种的取代形式；或其盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构体、或旋光异构体。例如，本发明提供：

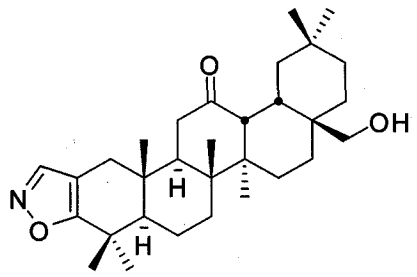
[0271]



，

[0272] 或其盐、水合物、溶剂合物、互变异构体或旋光异构体，例如：

[0273]



[0274] 在某些实施方案中，该旋光异构体基本上无它的其它旋光异构体。

[0275] 在包含 Y 基的上面每一实施方案的变体中，Y 可以是烷二基 $_{(C1-4)}$ 或取代烷二基 $_{(C1-4)}$。在这些变体的一些中，Y 可以是 $-CH_2-$。在包含 X_1 基的上面每一实施方案的变体中，X_1 可以是 OR_b 并且 R_b 可以不存在。

[0276] 在包含 R_a 基的上面每一实施方案的变体中，R_a 可以是 -OH。在其它变体中，R_a 可以是酰基 $_{(C1-6)}$ 或取代酰基 $_{(C1-6)}$。在这些变体的一些中，R_a 可以是酰基 $_{(C4-6)}$ 或取代酰基 $_{(C4-6)}$。在这些变体的一些中，R_a 可以是酰基 $_{(C1-4)}$ 或取代酰基 $_{(C1-4)}$。在这些变体的一些中，R_a 可以是酰基 $_{(C1-3)}$ 或取代酰基 $_{(C1-3)}$。在这些变体的一些中，R_a 可以选自 $-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)NHCH_2CH_3$ 和 $-C(=O)NHCH_2CF_3$。在又一些变体中，R_a 可以是酰氧基 $_{(C1-3)}$ 或取代酰氧基 $_{(C1-3)}$。

[0277] 在包含 R_1 基的上面每一实施方案的变体中，R_1 可以是 -H、-OH 或 -F。在这些变体的一些中，R_1 可以是 -H。在包含 R_2 基的上面每一实施方案的变体中，R_2 可以是 -CN。在其它变体中，R_2 可以是取代酰基 $_{(C1-3)}$。例如，R_2 可以是 $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$。

[0278] 在一些实施方案中，本发明提供用于预防和 / 或治疗其病理学涉及氧化应激、炎症和 / 或炎症信号传导途径失调的疾病或病症的化合物。在一些变体中，疾病或病症可以表征为受累组织中可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 和 / 或可诱导环加氧酶 (COX-2) 的过表达。在一些变体中，疾病或病症可以表征为受累组织中活性氧簇 (ROS) 或活性氮簇 (RNS) 例如超氧化物、过氧化氢、一氧化氮或过氧亚硝酸盐的过度产生。在一些变体中，疾病或病症表征为炎症性细胞因子或其它炎症相关蛋白质例如 TNF α、IL-6、IL-1、IL-8、ICAM-1、VCAM-1 和 VEGF 的过度产生。在一些实施方案中，此类疾病或病症可以涉及某些细胞的不良增殖，如在癌症的情况下（例如实体肿瘤、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤和其它癌症），纤维化相关的器官衰竭或过度的瘢痕增生。疾病或病症的非限定性实例包括：狼疮、类风湿性关节炎、幼年型糖尿病、多发性硬化、银屑病和克罗恩病。另外的非限定性实例包括心血管病，例如动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死、急性冠脉综合征、血管手术后再狭窄、高血压和脉管炎；神经变性或神经肌肉疾病例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、ALS 和肌营养不良；神经障碍例如癫痫和张力失常；神经精神病例如重性抑郁症、双向性精神障碍、外伤后应激障碍、精神分裂症、神经性食欲缺乏、ADHD 和孤独症谱系障碍；视网膜疾病例如黄斑变性、糖尿病视网膜病变、青光眼和视网膜炎；慢性和急性疼痛综合征，包括炎症性疼痛和神经性疼痛；听力减退和耳鸣；糖尿病和糖尿病并发症，包括代谢综合征、糖尿病肾病、糖尿病神经病和糖尿病性溃疡；呼吸性疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征和囊性纤维化；炎症性肠病；骨质疏松症、骨性关节炎和其他的骨和软骨变性疾病；急性或慢性器官衰竭包括肾衰竭、肝衰竭（包括肝硬化和肝炎）和胰腺炎；血栓性或出血性中风相关的缺血 - 再灌注损伤、蛛网膜下腔出血、脑血管痉挛、心肌梗死、休克或创伤；器官或组织移植并

发症，包括急性或慢性移植失败或排斥和移植物抗宿主病；皮肤疾病，包括特应性皮炎和痤疮；脓毒病和脓毒性休克；感染相关的严重炎症，包括流行感冒相关的呼吸道炎症和上呼吸道感染；癌症治疗，包括放射疗法或化学疗法相关的粘膜炎；和重度烧伤。

[0279] 在一些实施方案中，本公开的化合物是可药用盐形式。在其它实施方案中，本公开的化合物不是可药用盐形式。

[0280] 在一些实施方案中，本公开的化合物可以是上式的酯。酯可以，例如，源于结构式中羟基和生物素的羧基的缩合反应。

[0281] 在一些实施方案中，本公开的化合物可以作为立体异构体混合物存在。在另外的实施方案中，本公开的化合物作为单一立体异构体存在。

[0282] 在一些实施方案中，本公开的化合物可以是巨噬细胞中 IFN-γ- 诱导的一氧化二氮 (NO) 产生的抑制剂，例如，具有小于 0.2μM 的 IC_{50} 值。

[0283] 本公开的其它一般方面考虑包含作为活性成分的本公开的化合物和可药用载体的药物组合物。组合物可适合通过例如选自下列的途径施用：经口、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、真皮内、病灶内、肌内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、瘤内、脐内、阴道内、静脉内、囊泡内、玻璃体内、经脂质体、局部地、经黏膜、经口、肠胃外、经直肠、结膜下、皮下、舌下、经局部、经颊、经皮、经阴道、在乳剂内、在脂质组合物内、通过导管、通过灌洗、通过连续输注、通过输注、通过吸入、通过注射、通过局部递送、通过局部灌注、直接浸浴靶细胞、或其任意组合。在特定的实施方案中，组合物可以配制成用于口服递送。在特定的实施方案中，组合物配制成硬胶囊或软胶囊、片剂、糖浆剂、混悬剂、扁囊剂或酏剂。在某些实施方案中，软胶囊是明胶胶囊。某些组合物可以包含保护涂层，例如配制成用于口服递送的那些组合物。某些组合物还包含延缓吸收的试剂，例如配制成用于口服递送的那些组合物。某些组合物还可以包含增加溶解度或者分散性的试剂，例如配制成用于口服递送的那些组合物。某些组合物可包含本公开的化合物，其中化合物分散于脂质体、油和水乳剂或水和油乳剂中。

[0284] 本公开的又一一般方面考虑治疗方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。受试者可以是，例如人。这些方法或本公开的任何其它方法还可以包括鉴定需要治疗的受试者。

[0285] 本公开的另一方法考虑了治疗受试者中癌症的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。癌症可以是任何类型的癌症，例如癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。其它类型的癌症包括膀胱、血液、骨、脑、乳腺、中枢神经系统、结肠、子宫内膜、食道、泌尿生殖道、头、喉、肝、肺、颈、卵巢、胰腺、前列腺、脾、小肠、大肠、胃或睾丸的癌症。在这些方法或任何其它方法中，受试者可以是灵长类动物。该方法或者任何其它方法还可以包含鉴定需要治疗的受试者。受试者可以具有癌症的家族史或者病史。在某些实施方案中，受试者具有癌症的症状。本发明的化合物可以通过本文所述的任何方法施用，例如局部地。在某些实施方案中，化合物通过直接的瘤内注射或者通过注射入肿瘤脉管系统内施用。在某些实施方案中，化合物可以全身性施用。在某些实施方案中，化合物可以静脉内、动脉内、肌内、腹膜内、皮下或经口施用。

[0286] 在关于治疗受试者中癌症的方法的某些实施方案中，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物，药物有效量是 0.1-1000mg/kg。在某些实施方案中，药物有效

量以单次剂量 / 天施用。在某些实施方案中，药物有效量以两次或两次以上剂量 / 天施用。化合物可以在例如离体清除过程中通过接触肿瘤细胞而施用。治疗方法可以包括下列方法中的任何一种或多种 ：a) 在肿瘤细胞中诱导细胞毒性 ；b) 杀死肿瘤细胞 ；c) 诱导肿瘤细胞的凋亡 d) 诱导肿瘤细胞的分化 ；或 e) 抑制肿瘤细胞的生长。肿瘤细胞可以是任何类型的肿瘤细胞，例如白血病细胞。其它类型的细胞包括，例如，膀胱癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、结肠癌细胞、前列腺癌细胞、肝癌细胞、胰癌细胞、胃癌细胞、睾丸癌细胞、脑癌细胞、卵巢癌细胞、淋巴癌细胞、皮肤癌细胞、脑癌细胞、骨癌细胞或软组织癌细胞。

[0287] 本公开还考虑了组合治疗疗法。例如，关于治疗受试者内癌症的方法，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物，方法还可以包括选自下列的治疗 ：施用药物有效量的第二药物、放射疗法、基因疗法和手术。此类方法还可以包含 (1) 在肿瘤细胞与第二药物接触之前使肿瘤细胞与化合物接触，(2) 在肿瘤细胞与化合物接触之前使肿瘤细胞与第二药物接触，或 (3) 同时使肿瘤细胞与化合物和第二药物接触。在某些实施方案中，第二药物可以是抗生素、抗炎药、抗肿瘤药、抗增生药、抗病毒药、免疫调节药或免疫抑制药。第二药物可以是烷基化剂、雄激素受体调节剂、细胞骨架破坏剂、雌激素受体调节剂、组蛋白 - 去乙酰化酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、异戊二烯基 - 蛋白质转移酶抑制剂、类视黄醇受体调节剂、拓扑异构酶抑制剂、或酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中，第二药物是 5- 氮杂胞苷、5- 氟尿嘧啶、9- 顺式 - 视黄酸、放线菌素 D、阿利维 A 酸 (alitretinoin)、全反式视黄酸、安那霉素、阿西替尼、belinostat、贝伐单抗、蓓萨罗丁、博舒替尼、白消安、卡培他滨、碳铂、卡莫司汀、CD437、西地尼布、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、多西他塞、多拉司他汀 (dolastatin)-10、去氧氟尿苷、阿霉素、阿霉素、表阿霉素、埃罗替尼、表鬼臼毒素、表鬼臼毒素、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗、奥唑米星、六甲密胺、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、伊立替康、异维甲酸、伊沙匹隆、拉帕替尼、LBH589、罗莫司丁、氮芥、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、MS-275、来那替尼、尼罗替尼、亚硝基脲、草酸铂、紫杉醇、普卡霉素、丙卡巴肼、司马沙尼、司莫司汀、丁酸钠、苯乙酸钠、链脲佐菌素、辛二酰苯胺异羟肟酸、舒尼替尼、他莫昔芬、替尼泊苷、塞替派 (thiopeta)、硫鸟嘌呤、拓扑替康、TRAIL、曲妥珠单抗、维甲酸、曲古抑菌素 A、丙戊酸、戊柔比星、凡德他尼、长春碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

[0288] 还考虑了治疗或预防受试者中具有炎性成分的疾病的方法，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。疾病可以是例如，狼疮或类风湿性关节炎。疾病可以是炎症性肠病，例如克罗恩病或溃疡性结肠炎。具有炎性成分的疾病可以是心血管病。具有炎性成分的疾病可以是糖尿病，例如 1 型或 2 型糖尿病。本公开的化合物还可以用于治疗糖尿病相关的并发症。此类并发症是本领域众所周知的并且包括，例如，肥胖、高血压、动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管病、高血压、肾病、神经病、肌坏死、视网膜病变和代谢综合征 (X 综合征)。具有炎性成分的疾病可以是皮肤疾病，例如银屑病、痤疮或特应性皮炎。本公开的化合物在治疗此类皮肤疾病的方法中的施用可以是例如局部或者口服。

[0289] 具有炎性成分的疾病可以是代谢综合征 (X 综合征)。具有该综合征的患者表征为具有选择下列 5 中症状中的三种或三种以上症状 ：(1) 腹部肥胖 ；(2) 高甘油三酯血症 ；(3) 低的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) ；(4) 高的血压 ；和 (5) 升高的空腹血糖，如果患者还患有糖尿病，这可能在 2 型糖尿病的范围特征内。这些症状中的每一种定义在 the Third

Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel IH, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No.01-3670 中，其通过参考并入本文。具有代谢综合征的患者，不论其是否具有或发展成显性糖尿病，具有发展成上面所列的、伴随 2 型糖尿病中发生的大血管和微血管并发症的增加的危险，例如动脉粥样硬化和冠心病。

[0290] 本公开的另一一般方法涉及治疗或预防受试者中心血管病的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。心血管病可以是，例如，动脉粥样硬化、心肌病、先天性心脏病、充血性心力衰竭、心肌炎、风湿性心脏病、瓣膜病、冠状动脉病、心内膜炎或心肌梗死。对于此类方法还考虑组合治疗。例如，此类方法还可以包括施用药物有效量的第二药物。第二药物可以是，例如，降胆固醇药、降脂药、钙通道阻滞剂、降压药或 HMG-CoA 还原酶抑制剂。第二药物的非限定性实例包括氨氯地平、阿司匹林、依泽替米贝、非洛地平、拉西地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平或尼群地平。第二药物的另外的非限定性实例包括阿替洛尔、布新洛尔、卡维地洛、可乐定、多沙唑嗪、吲哚拉明、拉贝洛尔、甲基多巴、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、酚苄明、酚妥拉明、吲哚洛尔、哌唑嗪、普萘洛尔、特拉唑嗪、噻吗洛尔或妥拉唑啉。第二药物可以是，例如他汀类，例如托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀。

[0291] 还考虑了治疗或预防受试者中神经变性疾病的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。神经变性疾病可以例如选自帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化(MS)、亨廷顿病和肌萎缩性侧索硬化症。在特定的实施方案中，神经变性疾病是阿尔茨海默病。在特定的实施方案中，神经变性疾病是 MS，例如原发进展型、复发 - 缓和型继发进展型或进展复发型 MS。受试者可以是例如灵长类动物。受试者可以是人。

[0292] 在治疗或预防受试者中神经变性疾病的方法的特别的实施方案中，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物，治疗抑制受试者脑或脊髓中神经元的脱髓鞘。在某些实施方案中，治疗抑制炎症性脱髓鞘。在某些实施方案中，治疗抑制受试者脑或脊髓中神经元轴突的横断。在某些实施方案中，治疗抑制受试者脑或脊髓中神经突的横断。在某些实施方案中，治疗抑制受试者脑或脊髓中的神经元凋亡。在某些实施方案中，治疗刺激受试者脑或脊髓中神经元轴突的髓鞘再生。在某些实施方案中，治疗恢复 MS 发作后丧失的功能。在某些实施方案中，治疗预防新的 MS 发作。在某些实施方案中，治疗预防源于 MS 发作的残疾。

[0293] 本公开的一个一般方面考虑了治疗或预防受试者中特征在于 iNOS 基因过表达的病症的方法，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。

[0294] 本公开的另一一般方面考虑了抑制受试者细胞中 IFN-γ - 诱导的一氧化氮产生的方法，包括向所述受试者施用药物有效量的本公开的化合物。

[0295] 本公开的又一一般方面考虑了治疗或预防受试者中特征在于 COX-2 基因过表达的病症的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。

[0296] 还考虑了治疗受试者中肾 / 肾脏疾病 (RKD) 的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。见美国专利申请 12/352,473，其整体性通过参考并入本文。RKD 可以源自，例如，毒性损伤。毒性损伤可以源自，例如，显像剂或药物。药物可以是例如化学治疗

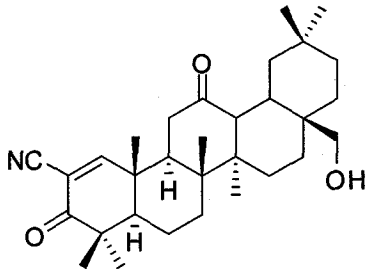
剂。在某些实施方案中，RKD 可以源自缺血 / 再灌注损伤。在某些实施方案中，RKD 源自糖尿病或高血压。RKD 可以源自自身免疫病。RKD 可以进一步定义为慢性 RKD 或急性 RKD。

[0297] 在治疗受试者中肾 / 肾脏疾病 (RKD) 的某些方法中，所述方法包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物，受试者已经经历或者正在经历透析。在某些实施方案中，受试者已经经历肾移植或者是经历肾移植的候选者。受试者可以是灵长类动物。灵长类动物可以是人。该方法或者任何其它方法中的受试者可以是例如牛、马、狗、猫、猪、小鼠、大鼠或豚鼠。

[0298] 本公开还考虑了用于改善受试者肾小球滤过率或肌酸酐清除率的方法，包括向受试者施用药物有效量的本公开化合物。

[0299] 还考虑了合成本公开化合物的方法。在特定的实施方案中，此类方法可包括制造下式所定义靶标化合物的方法 ：

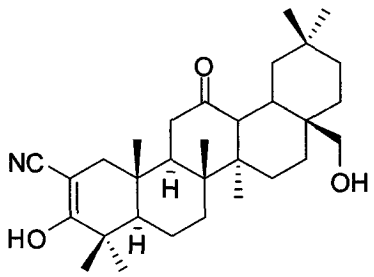
[0300]



，

[0301] 包括将下式化合物与氧化剂在一组条件下反应形成靶标化合物 ：

[0302]



。

[0303] 本公开还考虑了试剂盒，例如试剂盒包含 ：本公开的化合物 ；和说明书，所述说明书包含选自下列的一种或一种以上形式的信息 ：指示待施用化合物针对的疾病状态，化合物的储存信息，剂量信息和关于如何施用化合物的说明。试剂盒可以包含多重剂量形式的本公开化合物。

[0304] 根据下面的详细描述，本公开的其它目标、特征和优点将变得显而易见。然而，应当理解，详细描述和指出本发明特别实施方案的特别实施例仅以例证方式给出，因为对于本领域技术人员而言，根据该详细描述处于本发明精神和范围内的多种改变和修改会变得显而易见。请注意，只因为特定化合物归于一特定通式并不意味着它不能归于另一通式。

附图说明

[0305] 下列附图构成了本说明书的部分，并且包含附图是为了选一步例证本公开的某些方面。通过参照这些附图之一结合本文所给出的特定实施方案的详细描述可以更好地理解发明。

[0306] 图 1-4、6 和 8。NO 产生的抑制。RAW264.7 巨噬细胞以 DMSO 或不同浓度药物 (nM) 预处理 2 小时，然后以 20ng/ml IFNγ 处理 24 小时。使用 Griess 试剂系统测定培养基中的 NO 浓度；使用 WST-1 试剂测定细胞生存力。

[0307] 图 5。IL-6 诱导的 STAT3 磷酸化的阻抑。HeLa 细胞用 DMSO 或 2μM 的标明的化合物处理 6 小时，然后用 20ng/ml IL-6 刺激 15 分钟。磷酸化 STAT3 和总 STAT3 水平通过免疫印迹测定。化合物 402、402-02、402-55、402-56 和 402-57 是比较化合物（见实施例 1）。

[0308] 图 7。在小鼠脑中以比 CDDO-EA(TP-319) 更高的水平检测到 CDDO-TFEA(TP-500)。CD-1 小鼠以 200 或 400mg/kg 喂食 TP-319 或 TP-500 达 3.5 天，并且小鼠脑中 TP 水平通过 LC/MS 分析。TP-319 和 TP-500 的结构示于本文中。

[0309] 例证性实施方案的描述

[0310] 本文所公开的是例如具有抗氧化和抗炎性特性的新化合物、其制造方法和其使用方法，包括用于治疗和 / 或预防疾病的方法。

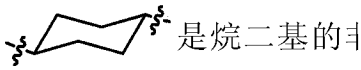
[0311] I. 定义

[0312] 如本文所使用，“氢”意思是指 -H；“羟基”意思是指 -OH；“氧”意思是指 = O；“卤素”意思是独立地指 -F、-Cl、-Br 或 -I；“氨基”意思是指 $-NH_2$（见下面对于包含术语氨基的化学基，例如烷氨基的定义）；“羟氨基”意思是指 -NHOH；“硝基”意思是指 $-NO_2$；亚氨基意思是指 = NH（见下面对于包含术语亚氨基的化学基，例如烷氨基的定义）；“氰基”意思是指 -CN；“叠氮基”意思是指 $-N_3$；“磷酸基”意思是指 $-OP(O)(OH)_2$；“巯基”意思是指 -SH；“硫”意思是指 = S；“磺酰胺基”意思是指 $-NHS(O)_2-$（见下面对于包含术语磺酰胺基，的化学基例如烷基磺酰胺基的定义）；“磺酰基”意思是指 $-S(O)_2-$（见下面对于包含术语磺酰的化学基，例如烷基磺酰的定义）；“亚硫酰基”意思是指 -S(O)-（见下面对于包含术语亚硫酰基的化学基，例如烷基亚硫酰基的定义）；和“甲硅烷基”意思是指 $-SiH_3$（见下面对于包含术语甲硅烷基的化学基，例如烷基甲硅烷基的定义）。

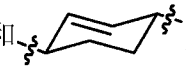
[0313] 对于下面的化学基，下列的括弧下标进一步定义如下：“(Cn)”定义为化学基中碳原子的确切数量 (n)。“($C \leq n$)”定义为化学基中可以存在的碳原子的最大数量 (n)，照这样碳原子最小数量至少是一，但是其他的可以是对于所述化学基的尽可能小的数量。例如应当理解化学基“烯基 $_{(C \leq 8)}$”中碳原子的最小数量是 2。例如，“烷氧基 $_{(C \leq 10)}$”命名为具有从 1 至 10 个碳原子（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，或者可从其中导出的任何范围（例如 3-10 个碳原子））的那些烷氧基。(Cn-n′) 定义了化学基中碳原子的最小值 (n) 和最大值 (n′)。类似地，“烷基 $_{(C2-10)}$”命名为具有从 2 至 10 个碳原子（例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，或者可从其中导出的任何范围（例如 3-10 碳原子））的那些烷基。

[0314] 术语“烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时指具有作为连接点的饱和碳原子的非芳香族单价基，其为线性的或分支的、环状的、有环或无环的结构、无碳 - 碳双键或三键，并且无碳和氢之外的其他原子。化学基 $-CH_3$(Me)、$-CH_2CH_3$(Et)、$-CH_2CH_2CH_3$(n-Pr)、$-CH(CH_3)_2$(iso-Pr)、$-CH(CH_2)_2$（环丙基）、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$(n-Bu)、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$（仲丁基）、$-CH_2CH(CH_3)_2$（异丁基）、$-C(CH_3)_3$（叔丁基）、$-CH_2C(CH_3)_3$（新戊基）、环丁基、环戊基、环己基和环己基甲基是烷基的非限定性实例。术语“取代烷基”指具有作为连接点的饱和碳原子的非芳香族单价基，其为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构、无碳 - 碳双键或三键，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。下列化学基是取代

烷基的非限定性实例：$-CH_2OH$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2SH$、$-CF_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2C(O)H$、$-CH_2C(O)OH$、$-CH_2C(O)OCH_3$、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2C(O)CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CF_3$、$-CH_2OC(O)CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OC(O)CH_3$、$-CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$ 和 $-CH_2Si(CH_3)_3$。

[0315] 术语“烷二基”，当不与“取代”修饰语一起使用时指非芳香族二价基，其中烷二基以两个 σ－键连接，具有与作为连接点的一个或两个饱和碳原子，其为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，无碳－碳双键或三键，并且无碳和氢之外的其它原子。化学基 $-CH_2-$（亚甲基）、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$ 和  是烷二基的非限定性实例。术语“取代烷二基”指非芳香族单价基，其中炔二基以两个 σ－键联机，具有作为连接点的一个或两个饱和碳原子，其为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，无碳－碳双键或三键，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。下列化学基是取代烷二基的非限定性实例：$-CH(F)-$、$-CF_2-$、$-CH(Cl)-$、$-CH(OH)-$、$-CH(OCH_3)-$ 和 $-CH_2CH(Cl)-$。

[0316] 术语“烯基”，当不与“取代”修饰语一起使用时指具有作为连接点非芳香族碳原子的单价基，其为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个非芳香族碳－碳双键，无碳－碳三键，并且无碳和氢之外的其它原子。烯基的非限定性实例包括：$-CH=CH_2$（乙烯基）、$-CH=CHCH_3$、$-CH=CHCH_2CH_3$、$-CH_2CH=CH_2$（烯丙基）、$-CH_2CH=CHCH_3$ 和 $-CH=CH-C_6H_5$。术语“取代烯基”指具有作为连接点的非芳香族碳原子的单价基，具有至少一个非芳香族碳－碳双键，无碳－碳三键，线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。化学基 $-CH=CHF$、$-CH=CHCl$ 和 $-CH=CHBr$ 是取代烯基的非限定性实例。

[0317] 术语“烯二基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指非芳香族二价基，其中烯二基以两个 σ－键连接，具有作为连接点的两个碳原子，为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个非芳香族碳碳双键，无碳－碳三键，并且无碳和氢之外的其它原子。化学基 $-CH=CH-$、$-CH=C(CH_3)CH_2-$、$-CH=CHCH_2-$ 和  是烯二基的非限定性实例。术语“取代烯二基”指非芳香族二价基，其中烯二基以两个 σ－键连接，具有作为连接点的两个碳原子，为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个非芳香族碳－碳双键，无碳－碳三键，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。下列化学基是取代烯二基的非限定性实例：$-CF=CH-$、$-C(OH)=CH-$ 和 $-CH_2CH=C(Cl)-$。

[0318] 术语“炔基”，当不与“取代”修饰语一起使用时指具有作为连接点的非芳香族碳原子的单价基，具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个碳－碳三键，并且无碳和氢之外的其它原子。化学基 $-C\equiv CH$、$-C\equiv CCH_3$、$-C\equiv CC_6H_5$ 和 $-CH_2C\equiv CCH_3$ 是炔基的非限定性实例。术语“取代炔基”指具有作为连接点的非芳香族碳原子的单价基，并且具有至少一个碳－碳三键，为线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。化学基 $-C\equiv CSi(CH_3)_3$ 是取代炔基的非限定性实例。

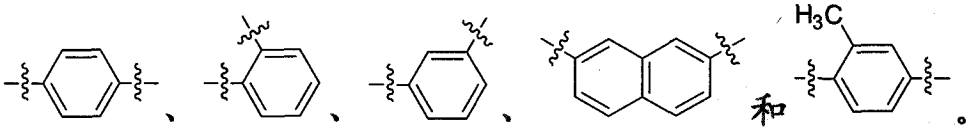
[0319] 术语“炔二基”，当不与“取代”修饰语一起使用时指非芳香族二价基，其中

炔二基以两个 σ- 键连接，具有作为连接点的两个碳原子，具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个碳 - 碳三键，并且无碳和氢之外的其它原子。化学基 -C ≡ C-、-C ≡ CCH_2- 和 -C ≡ CCH(CH_3)- 是炔二基的非限定性实例。术语“取代炔二基”指非芳香族二价基，其中炔二基以两个 σ- 键连接，具有作为连接点的两个碳原子，具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个碳 - 碳三键，并且至少一个原子独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S。化学基 -C ≡ CCFH- 和 -C ≡ CHCH(Cl)- 是取代炔二基的非限定性实例。

[0320] 术语“芳基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指具有作为连接点的芳香族碳原子的单价基，所述碳原子形成六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中单价基不包含碳和氢之外的其它原子。芳基的非限定性实例包括苯基 (Ph)、甲基苯基、(二甲基) 苯基、-$C_6H_4CH_2CH_3$(乙基苯基)、-$C_6H_4CH_2CH_2CH_3$(丙基苯基)、-$C_6H_4CH(CH_3)_2$、-$C_6H_4CH(CH_2)_2$、-$C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$(甲基乙基苯基)、-C_6H_4CH = CH_2(乙烯基苯基)、-C_6H_4CH = $CHCH_3$、-C_6H_4C ≡ CH、-C_6H_4C ≡ CCH_3、萘基和从联苯衍生的单价基。术语“取代芳基”指具有作为连接点的芳香族碳原子的单价基，所述碳原子构成六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中单价基还具有至少一个独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S 的原子。取代芳基的非限定性实例包括化学基：-C_6H_4F、-C_6H_4Cl、-C_6H_4Br、-C_6H_4I、-C_6H_4OH、-$C_6H_4OCH_3$、-$C_6H_4OCH_2CH_3$、-$C_6H_4OC(O)CH_3$、-$C_6H_4NH_2$、-$C_6H_4NHCH_3$、-$C_6H_4N(CH_3)_2$、-$C_6H_4CH_2OH$、-$C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$、-$C_6H_4CH_2NH_2$、-$C_6H_4CF_3$、-C_6H_4CN、-C_6H_4CHO、-C_6H_4CHO、-$C_6H_4C(O)CH_3$、-$C_6H_4C(O)C_6H_5$、-$C_6H_4CO_2H$、-$C_6H_4CO_2CH_3$、-$C_6H_4CONH_2$、-$C_6H_4CONHCH_3$ 和 -$C_6H_4CON(CH_3)_2$。

[0321] 术语“芳二基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指二价基，其中芳二基以两个 σ- 键连接，具有作为连接点的两个芳香族碳原子，所述碳原子构成一个或一个以上六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中单价基不包含碳和氢之外的其它原子。芳二基的非限定性实例包括：

[0322]



[0323] 术语“取代芳二基”指二价基，其中芳二基以两个 σ- 键连接，具有作为连接点的两个芳香族碳原子，所述碳原子构成一个或一个以上六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中二价基还具有至少一个独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S 的原子。

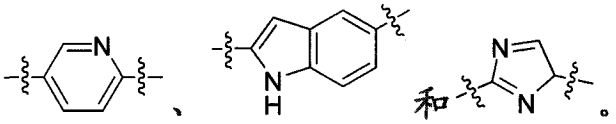
[0324] 术语“芳烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指单价基 - 烷二基 - 芳基，其中术语烷二基和芳基每一个以与上面所提供的定义相一致的方式使用。芳烷基的非限定性实例是：苯基甲基 (苄基，Bn)、1- 苯基 - 乙基、2- 苯基 - 乙基、茚基和 2,3- 二氢 - 茚基，前提条件是茚基和 2,3- 二氢 - 茚基是在每一情况下连接点是饱和碳原子之一的目前仅有的芳烷基实例。当术语“芳烷基”在“取代”修饰基中使用时，烷二基和芳基中的任一个或者两者被取代。取代芳烷基的非限定性实例是：(3- 氯苯基)- 甲基、2- 氧 -2- 苯基 - 乙基 (苯基羰基甲基)、2- 氯 -2- 苯基 - 乙基、其中连接点是饱和碳原子之一的苯并二氢吡喃基，和其中连接点是饱和原子之一的四氢喹啉基。

[0325] 术语“杂芳基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指具有作为连接点的芳香族碳

原子或氮原子的单价基，所述碳原子或氮原子构成芳环结构的部分，其中至少环原子之一是氮、氧或硫，并且其中单价基不包含碳、氢、芳香族氮、芳香族氧和芳香族硫之外的其它原子。芳基的非限定性实例包括吖啶基、呋喃基、咪唑并咪唑基、咪唑并吡唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吲哚基、咪唑啉基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基咪唑基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、四氢喹啉基、噻吩基、三嗪基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、吡咯并三嗪基、吡咯并咪唑基、苯并吡喃基（其中连接点是芳香族原子之一）和苯并二氢吡喃基（其中连接点是芳香族原子之一）。术语“取代杂芳基”指具有作为连接点的芳香族碳原子或氮原子的单价基，所述碳原子或氮原子构成芳环结构的部分，其中至少环原子之一是氮、氧或硫，并且其中单价基还具有至少一个独立地选自非芳香族氮、非芳香族氧、非芳香族硫、F、Cl、Br、I、Si 和 P 的原子。

[0326] 术语“杂芳二基 (heteroarenediyl)”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指二价基，其中杂芳二基以两个 σ - 键连接，具有作为连接点的芳香族碳原子或氮原子，所述碳原子或氮原子两个芳香族原子作为连接点，所述碳原子构成一个或一个以上六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中单价基不包含碳和氢之外的原子。杂芳二基的非限定性实例包括：

[0327]



[0328] 术语“取代杂芳二基”指二价基，其中杂芳二基以两个 σ - 键连接，具有作为连接点的两个芳香族碳原子，所述碳原子构成一个或一个以上六元芳环结构的部分，其中环原子全部是碳，并且其中二价基还具有至少一个独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S 的原子。

[0329] 术语“杂芳烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指单价基 - 烷二基 - 杂芳基，其中术语烷二基和杂芳基每一个以与上面所提供的定义相一致的方式使用。芳烷基的非限定性实例是：吡啶基甲基和噻吩基甲基。当术语“杂芳烷基”在“取代”修饰基中使用时，烷二基和杂芳基中任一个或两者被取代。

[0330] 术语“酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指具有作为连节点的羰基碳原子的单价基，还具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，除了羰基的氧原子之外不具有除碳或氢之外的原子。化学基 -CHO、$-C(O)CH_3$（乙酰基，Ac）、$-C(O)CH_2CH_3$、$-C(O)CH_2CH_2CH_3$、$-C(O)CH(CH_3)_2$、$-C(O)CH(CH_2)_2$、$-C(O)C_6H_5$、$-C(O)C_6H_4CH_3$、$-C(O)C_6H_4CH_2CH_3$、$-COC_6H_3(CH_3)_2$ 和 $-C(O)CH_2C_6H_5$ 是酰基的非限定性实例。因此，术语“酰基”包含，但不限于时常称作“烷基羰基”和“芳基羰基”的化学基。术语“取代酰基”指具有作为连接点的羰基碳原子的单价基，还具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，除了羰基氧之外，还具有至少一个独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S 的原子。化学基 $-C(O)CH_2CF_3$、$-CO_2H$（羧基）、$-CO_2CH_3$（甲基羧基）、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$、$-CO_2C_6H_5$、$-CO_2CH(CH_3)_2$、$-CO_2CH(CH_2)_2$、$-C(O)NH_2$（氨基甲酰基）、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-CONHCH(CH_3)_2$、$-CONHCH(CH_2)_2$、$-CON(CH_3)_2$、$-CONHCH_2CF_3$、-CO- 吡啶基、-CO- 咪唑基和 $-C(O)N_3$ 是取代酰基的非限定性实例。术语“取代酰基”包含，但不限于“杂芳基羰基”。

[0331] 术语“亚烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指二价基＝ CRR′ ，其中亚烷基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 和 R′ 独立地是氢、烷基，或者 R 和 R′ 一起代表烷二基。亚烷基的非限定性实例包括 ：＝ CH_2、＝ $CH(CH_2CH_3)$ 和＝ $C(CH_3)_2$。术语“取代亚烷基”指化学基＝ CRR′ ，其中亚烷基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 和 R′ 独立地是氢、烷基、取代烷基，或者 R 和 R′ 一起代表取代烷二基，前提条件是 R 和 R′ 中任一个是取代烷基或 R 和 R′ 一起代表取代烷二基。

[0332] 术语“烷氧基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -OR，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷氧基的非限定性实例包括 ：$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCH(CH_2)_2$、-O- 环戊基和 -O- 环己基。术语“取代烷氧基”指化学基 -OR，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，$-OCH_2CF_3$ 是取代烷氧基。

[0333] 类似地，术语“烯氧基”、“炔氧基”、“芳氧基”、“芳烷氧基”、“杂芳氧基”、“杂芳烷氧基”和“酰氧基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 -OR 的化学基，其中 R 分别是烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基，如上面对那些术语的定义那样。当术语烯氧基、炔氧基、芳氧基、芳烷氧基和酰氧基中任何化学基通过“取代”修饰时，其指化学基 -OR，其中 R 分别是取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基。

[0334] 术语“烷氨基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -NHR，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷氨基的非限定性实例包括 ：$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、$-NHCH_2CH_2CH_3$、$-NHCH(CH_3)_2$、$-NHCH(CH_2)_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、$-NHCH_2CH(CH_3)_2$、$-NHC(CH_3)_3$、-NH- 环戊基和 -NH- 环己基。术语“取代烷氨基”指化学基 -NHR，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，$-NHCH_2CF_3$ 是取代烷氨基。

[0335] 术语“二烷氨基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -NRR′ ，其中 R 和 R′ 可以是相同的或不同的烷基，或者 R 和 R′ 结合在一起呈现为具有两个或者两个以上饱和碳原子并且其中至少两个饱和碳原子连接至氮原子的烷二基。二烷氨基的非限定性实例包括 ：$-NHC(CH_3)_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_2CH_3)_2$、N- 吡咯烷基和 N- 哌啶基。术语“取代二烷氨基”指化学基 -NRR′ ，其中 R 和 R′ 可以是相同的或不同的取代烷基，R 或 R′ 之一是烷基并且另一个是取代烷基，或者 R 和 R′ 结合在一起呈现为具有两个或者两个以上饱和碳原子并且其中至少两个饱和碳原子连接至氮原子的取代烷二基。

[0336] 术语“烷氧基氨基”、“烯基氨基”、“炔基氨基”、“芳基氨基”、“芳烷基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂芳烷基氨基”和“烷基磺酰氨基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 -NHR 的化学基，其中 R 分别是烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和烷基磺酰基，如上面对那些术语的定义那样。芳基氨基的非限定性实例是 $-NHC_6H_5$。当术语烷氧基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基氨基、杂芳烷基氨基和烷基磺酰氨基中任意化学基通过“取代”修饰时，其指化学基 -NHR，其中 R 分别是取代烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和烷基磺酰基。

[0337] 术语“酰胺基”（酰基氨基），当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -NHR，其中 R 是酰基，如上面对该术语的定义那样。酰基氨基的非限定性实例是 $-NHC(O)CH_3$。当术语酰胺基在“取代”修饰基中使用时，指定义为 -NHR 的化学基，其中 R 是取代酰基，如上面对该术语的定义那样。化学基 $-NHC(O)OCH_3$ 和 $-NHC(O)NHCH_3$ 是取代酰胺基的非限定性实例。

[0338] 术语“烷基亚氨基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基＝ NR，其中烷基亚

氨基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷基亚氨基的非限定性实例包括：= NCH_3、= NCH_2CH_3 和 = N- 环己基。术语“取代烷基亚氨基”指化学基 = NR，其中烷基亚氨基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，= NCH_2CF_3 是取代烷基亚氨基。

[0339] 类似地，术语“烯基亚氨基”、“炔基亚氨基”、“芳基亚氨基”、“芳烷基亚氨基”、“杂芳基亚氨基”、“杂芳烷基亚氨基”和“酰基亚氨基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 = NR 的化学基，其中烷基亚氨基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 分别是烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基，如上面对那些术语的定义那样。当术语烯基亚氨基、炔基亚氨基、芳基亚氨基、芳烷基亚氨基和酰基亚氨基中任意化学基通过“取代”修饰时，其指化学基 = NR，其中烷基亚氨基以一个 σ－键和一个 π－键连接，其中 R 分别是取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基。

[0340] 术语“氟烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指烷基，如上面对该术语的定义那样，其中一个或一个以上的氟已经被氢取代。化学基 $-CH_2F$、$-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ 是氟烷基的非限定性实例。术语“取代氟烷基”指具有作为连接点的饱和碳原子的非芳香族单价基，其具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，至少一个氟原子，无碳－碳双键或三键，并且至少一个原子独立地选自 N、O、Cl、Br、I、Si、P 和 S。下列化学基是取代氟烷基的非限定性实例：-CFHOH。

[0341] 术语“烷基磷酸基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -OP(O)(OH)(OR)，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷基磷酸基的非限定性实例包括：-OP(O)(OH)(OMe) 和 -OP(O)(OH)(OEt)。术语“取代烷基磷酸基”指化学基 -OP(O)(OH)(OR)，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。

[0342] 术语“二烷基磷酸基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -OP(O)(OR)(OR′)，其中 R 和 R′ 可以是相同或不同的烷基，或 R 和 R′ 结合在一起呈现为具有两个或更多个饱和碳原子的烷二基，其中至少两个饱和碳原子通过氧原子连接至磷原子。二烷基磷酸基的非限定性实例包括：$-OP(O)(OMe)_2$、-OP(O)(OEt)(OMe) 和 $-OP(O)(OEt)_2$。术语“取代二烷基磷酸基”指化学基 -OP(O)(OR)(OR′)，其中 R 和 R′ 可以是相同或者不同的取代烷基，R 或 R′ 之一是烷基并且另一个是取代烷基，或者 R 和 R′ 结合在一起呈现为具有两个或更多个饱和碳原子的取代烷二基，至少两个饱和碳原子通过氧原子连接至磷原子。

[0343] 术语“烷硫基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -SR，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷硫基的非限定性实例包括：$-SCH_3$、$-SCH_2CH_3$、$-SCH_2CH_2CH_3$、$-SCH(CH_3)_2$、$-SCH(CH_2)_2$、-S- 环戊基和 -S- 环己基。术语“取代烷硫基”指化学基 -SR，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，$-SCH_2CF_3$ 是取代烷硫基。

[0344] 类似地，术语“烯硫基”、“炔硫基”、“芳硫基”、“芳烷硫基”、“杂芳硫基”、“杂芳烷硫基”和“酰硫基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 -SR 的化学基，其中 R 分别是烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基，如上面对那些术语的定义那样。当术语烯硫基、炔硫基、芳硫基、芳烷硫基、杂芳硫基、杂芳烷硫基和酰硫基中任意化学基通过“取代”修饰时，其指化学基 -SR，其中 R 分别是取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基和酰基。

[0345] 术语“硫代酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指具有作为连接点的硫代

羰基的碳原子的单价基，还具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，除了羰基硫原子之外不具有除碳或氢之外的额外原子。化学基 -CHS、-C(S)CH_3、-C(S)CH_2CH_3、-C(S)$CH_2CH_2CH_3$、-C(S)$CH(CH_3)_2$、-C(S)$CH(CH_2)_2$、-C(S)C_6H_5、-C(S)$C_6H_4CH_3$、-C(S)$C_6H_4CH_2CH_3$、-C(S)$C_6H_3(CH_3)_2$ 和 -C(S)$CH_2C_6H_5$ 是硫代酰基的非限定性实例。因此术语“硫代酰基”包括但不限于时常被称为“烷基硫代羰基”和“芳基硫代羰基”的化学基。术语“取代硫代酰基”指具有作为连接点的碳原子的原子团，其中碳原子是硫代羰基的部分，还具有线性的或分支的、环状的、有环或无环结构，除了羰基硫原子之外，还具有至少一个独立地选自 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 和 S 的原子。化学基 -C(S)CH_2CF_3、-C(S)O_2H、-C(S)OCH_3、-C(S)OCH_2CH_3、-C(S)$OCH_2CH_2CH_3$、-C(S)OC_6H_5、-C(S)$OCH(CH_3)_2$、-C(S)$OCH(CH_2)_2$、-C(S)NH_2 和 -C(S)$NHCH_3$ 是取代硫代酰基的非限定性实例。术语“取代硫代酰基”包括但不限于“杂芳基硫代羰基”。

[0346] 术语“烷基磺酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基-S(O)$_2$R，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷基磺酰基的非限定性实例包括：-S(O)$_2CH_3$、-S(O)$_2CH_2CH_3$、-S(O)$_2CH_2CH_2CH_3$、-S(O)$_2CH(CH_3)_2$、-S(O)$_2CH(CH_2)_2$、-S(O)$_2$- 环戊基和 -S(O)$_2$- 环己基。术语“取代烷基磺酰基”指化学基 -S(O)$_2$R，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，-S(O)$_2CH_2CF_3$ 是取代烷基磺酰基。

[0347] 类似地，术语“烯基磺酰基”、“炔基磺酰基”、“芳基磺酰基”、“芳烷基磺酰基”、“杂芳基磺酰基”和“杂芳烷基磺酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 -S(O)$_2$R 的化学基，其中 R 分别是烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基，如上面对那些术语的定义那样。当术语烯基磺酰基、炔基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳基磺酰和杂芳烷基磺酰中任意化学基通过“取代”修饰时，其指化学基 -S(O)$_2$R，其中 R 分别是取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

[0348] 术语“烷基亚硫酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -S(O)R，其中 R 是烷基，如上面对该术语的定义那样。烷基亚硫酰基的非限定性实例包括：-S(O)CH_3、-S(O)CH_2CH_3、-S(O)$CH_2CH_2CH_3$、-S(O)$CH(CH_3)_2$、-S(O)$CH(CH_2)_2$、-S(O)- 环戊基和 -S(O)- 环己基。术语“取代烷基亚硫酰基”指化学基 -S(O)R，其中 R 是取代烷基，如上面对该术语的定义那样。例如，-S(O)CH_2CF_3 是取代烷基亚硫酰基。

[0349] 类似地，术语“烯基亚硫酰基”、“炔基亚硫酰基”、“芳基亚硫酰基”、“芳烷基亚硫酰基”、“杂芳基亚硫酰基”和“杂芳烷基亚硫酰基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 -S(O)R 的化学基，其中 R 分别是烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基，如上面对那些术语的定义那样。当术语烯基亚硫酰基、炔基亚硫酰基、芳基亚硫酰基、芳烷基亚硫酰基、杂芳基亚硫酰基和杂芳烷基亚硫酰基中的任一种通过“取代”修饰时，其指化学基 -S(O)R，其中 R 分别是取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。

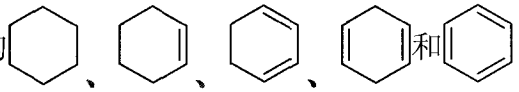
[0350] 术语“烷基铵”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 $-NH_2R^+$、$-NHRR'^+$ 或 $-NRR'R''^+$ 的化学基，其中 R、R′ 和 R″ 是相同或者不同的烷基，或者 R、R′ 和 R″ 中任意两个的任意组合结合在一起呈现为烷二基。烷基铵阳离子的非限定性实例包括：$-NH_2(CH_3)^+$、$-NH_2(CH_2CH_3)+$、$-NH_2(CH_2CH_2CH_3)+$、$-NH(CH_3)_2^+$、$-NH(CH_2CH_3)_2^+$、$-NH(CH_2CH_2CH_3)_2^+$、$-N(CH_3)_3^+$、$-N(CH_3)(CH_2CH_3)_2^+$、$-N(CH_3)_2(CH_2CH_3)^+$、$-NH_2C(CH_3)_3^+$、-NH(环戊基)$_2^+$ 和 $-NH_2$(环己基)$^+$。术语“取代烷基铵”指 $-NH_2R^+$、$-NHRR'^+$ 或 $-NRR'R''^+$，其中 R、R′ 和 R″ 中至少一个是取代烷基或者 R、R′ 和 R″ 中的两个结合在一起呈现为取代烷二基。当 R、R′ 和 R ″ 中超过一个

是取代烷基时，它们可以是相同的或者不同的。既不是取代烷基也不是取代烷二基的R、R′和R″中的任一种化学基或者是烷基，或者相同或者不同，或者结合在一起呈现为具有两个或者两个以上碳原子的烷二基，其中至少两个碳原子连接至公式中所示的氮原子。

[0351] 术语“烷基锍”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指化学基 -SRR′ $^+$，其中R和R′可以是相同的或不同的烷基，或者R和R′结合在一起呈现为烷二基。烷基锍基的非限定性实例包括：$-SH(CH_3)^+$、$-SH(CH_2CH_3)^+$、$-SH(CH_2CH_2CH_3)^+$、$-S(CH_3)_2^+$、$-S(CH_2CH_3)_2^+$、$-S(CH_2CH_2CH_3)_2^+$、-SH（环戊基）$^+$和-SH（环己基）$^+$。术语“取代烷基锍”指化学基 -SRR′ $^+$，其中R和R′可以是相同的或不同的取代烷基，R或R′之一是烷基并且另一个是取代烷基，或者R和R′结合在一起呈现为取代烷二基。例如，$-SH(CH_2CF_3)^+$是取代烷基锍基。

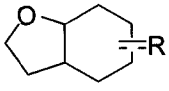
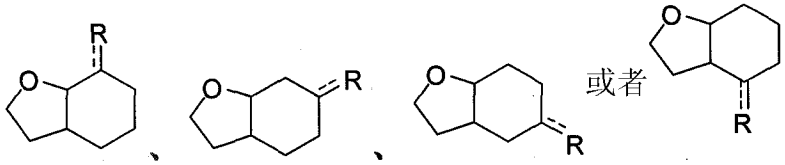
[0352] 术语“烷基甲硅烷基”，当不与“取代”修饰语一起使用时，指定义为 $-SiH_2R$、-SiHRR′或-SiRR′ R″的单价基，其中R、R′和R″可以是相同的或不同的烷基，或者R、R′和R″中两个的任意组合结合在一起呈现为烷二基。化学基 $-SiH_2CH_3$、$-SiH(CH_3)_2$、$-Si(CH_3)_3$和$-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$是非取代烷基甲硅烷基的非限定性实例。术语“取代烷基甲硅烷基”指 $-SiH_2R$、-SiHRR′或-SiRR′ R″，其中R、R′和R″中至少一个是取代烷基或R、R′和R″中的两个结合在一起呈现为取代烷二基。当R、R′和R″超过一个是取代烷基时，它们可以是相同的或者不同的。既不是取代烷基也不是取代烷二基的R、R′和R″中的任一种化学基可以是烷基，或者相同或者不同，或者结合在一起呈现为具有两个或者两个以上饱和碳原子的烷二基，其中至少两个碳原子连接至硅原子。

[0353] 此外，构成本发明的化合物的原子旨在包括此类原子的所有同位素形式。同位素，如本文所使用，包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。通过一般实例并且不限于其的方式，氢的同位素包括氚和氘，并且碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C。类似地，考虑了本发明化合物的一个或者多个的碳原子可以由一个或者多个硅原子替代。此外，考虑了本发明化合物的一个或者多个的氧原子可以由一个或者多个硫或硒原子替代。

[0354] 具有以虚线化学键表示的化学式的化合物旨在包括任选具有零个、一个或者多个双键的化学式。因此，例如，结构包括结构。

[0355] 如本领域技术人员将会理解的那样，没有一个此类的环原子形成一个以上双键的部分。

[0356] 在该申请中所示的结构原子上的任何未定义化合价隐含地代表与原子键合的氢原子。

[0357] 显示具有不连接的“R”基的环结构表明，在该环上的任何隐含氢原子可以以R基取代。以二价R基（例如氧代、亚氨基、硫代、亚烷基等）为例，连接至该环的一个原子的任意对的隐含氢原子可以以该R基取代。该概念例证如下：代表或者。

[0358] 如本文所使用，“手性助剂“指能够影响反应立体选择性的可去除手性化学基。本

领域技术人员熟悉此类化合物，并且许多此类化合物可以商业性获得。

[0359] 当词“一”或者“一个”在权利要求和 / 或说明书中与术语“包含”结合使用时意思是“一”，但其还具有含义“一或多”、“至少一”和“一或一以上”。

[0360] 在本申请通篇中，术语“大约”用于指数值包括仪器、用来测定数值的方法的固有误差变动，或者研究受试者当中存在的变动。

[0361] 术语“包含”、“具有”和“包括”是开放性系动词。一个或更多个这些动词的任何形式或时态，例如“包含”、“包含着”、“具有”、“具有着”、“包括”和“包括着”都是开放性的。例如，“包含”、“具有”或“具有”一个或更多个步骤的任何方法不限于拥有仅仅这些一个或更多个步骤，并且还涵盖其它未列的步骤。

[0362] 如在说明书和 / 或权利要求书中所使用的术语“有效的”意思是指足以实现想要的、期望的或预期的结果。

[0363] 术语“水合物”当用作化合物的修饰词使用时意思是指，化合物具有小于一个（例如半水合物）、一个（例如一水合物）或者多于一个（例如二水合物）水分子与每一化学物分子，例如固体形式的化合物结合。

[0364] 如本文所使用，术语“IC_{50}”指达到最大反应 50％的抑制剂量。

[0365] 第一化合物的“同分异构体”是单独的化合物，其中每一分子包含与第一化合物相同的组成原子，但是这些原子在三维空间中的位置不同。

[0366] 如本文所使用，术语“患者”或“受试”指活的哺乳动物生物体，例如人、猴子、牛、绵羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠或者其转基因种类。在某些实施方案中，患者或受试者是灵长类动物。人受试者的非限定性实例是成人、少年、婴儿和胎儿。

[0367] “可药用”意思是指其在制备药物组合物中是有用的，其通常是安全的，无毒的，在生物学上和其它方面不是不期望的，并且包括对于兽医用途以及人药物用途可接受的那些。

[0368] “可药用盐”意思是指如上面所定义的可药用的并且具有所希望的药理学活性的本发明化合物的盐。此类盐包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等形成的酸加成盐；或者与有机酸例如 1，2- 乙二磺酸、2- 羟基乙磺酸、2- 萘磺酸、3- 苯丙酸、4，4′ - 亚甲基双 (3- 羟基 -2- 烯 -1- 羧酸）、4- 甲基二环 [2.2.2] 辛 -2- 烯 -1- 羧酸、乙酸、脂肪族一羧酸和二羧酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊基丙酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羟基萘甲酸、乳酸、十二烷基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、o-(4- 羟基苯甲酰）苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、苯基取代链烷酸、丙酸、对甲基苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基乙酸、三甲基乙酸等等形成的酸加成盐。可药用盐还包括碱加成盐，其可以在所存在质子酸能够与无机或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N- 甲基葡萄糖胺等等。应当认识到，形成本发明任何盐的部分的特定阴离子或阳离子是不重要的，只要盐作为一个整体是可药用的即可。可药用盐及其制备和使用方法的额外的实例存在于 Handbook of Pharmaceutical Salts：Properties，and Use(P.H.Stahl 和 C.G.Wermuth 编者，Verlag Helvetica Chimica Acta，2002) 中。

[0369] 如本文所使用，“主要的一种对映体”意思是指化合物包含至少约 85％的一种对映

体，或者更优选至少约 90％的一种对映体，或者甚至更优选至少约 95％的一种对映体，或者最优选至少约 99％的一种对映体。类似地，短语“基本上无其它旋光异构体”意思是指组合物包含至多约 15％的另一对映体或非对映体，更优选至多约 10％的另一对映体或非对映体，甚至更优选至多约 5％的另一对映体或非对映体，并且最优选至多约 1％的另一对映体或非对映体。

[0370] “预防”或“预防着”包括 :(1) 抑制处于疾病危险中和 / 或易感疾病但还没有经历或者表现出疾病的任何或全部病理学或证候学的受试者或患者中疾病的发作，和 / 或 (2) 减缓处于疾病危险中和 / 或易感疾病但还没有经历或者表现出疾病的任何或全部病理学或证候学的受试者或患者中疾病病理学或证候学的发作。

[0371] “前体药物”意思是指体内代谢性转变成本发明抑制剂的化合物。前体药物自身也可以具有或者不具有针对特定靶蛋白质的活性。例如，包含羟基的化合物可以作为酯施用，酯在体内通过水解作用转变成羟基化合物。可以在体内转变成羟基化合物的适宜的酯包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、延胡索酸酯、马来酸酯、亚甲基 - 双 -β- 羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二对甲基苯甲酰酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、奎尼酸酯、氨基酸酯等等。类似地，包含胺基的化合物可以作为在体内通过水解作用转变成胺化合物的酰胺施用。

[0372] 术语“饱和的”，当指原子时意思是指原子与其它原子的连接仅通过单键方式。

[0373] “立体异构体”或“旋光异构体”是给定化合物的同分异构体，其中相同的原子与相同的其它原子键合，但是那些原子在三维空间中的构型不同。“对映体”是给定化合物的立体异构体，它们彼此是镜像，像左手和右手一样。“非对映体”是给定化合物的立体异构体，其不是对映体。

[0374] 本发明考虑了，对于立体化学尚未定义的任何手性立体中心或轴，手性的立体中心或轴可以以其 R 型、S 型、或作为 R 和 S 型的混合物包括消旋和非消旋混合物存在。

[0375] “体内转变成氢的取代基”意思是指通过酶学或化学手段，包括但不限于水解作用和氢解作用转变成氢原子的任何化学基。实例包括可水解化学基，诸如酰基、具有氧羰基的化学基、氨基酸残基、肽残基、邻硝基苯基硫基、三甲基甲硅烷基、四氢吡喃基、二苯基氧膦基 (phosphinyl) 等等。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基等等。具有氧羰基的化学基的实例包括乙氧羰基、叔丁氧羰基 ($-C(O)OC(CH_3)_3$)、苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、乙烯基氧羰基、β-(对甲基苯磺酰基) 乙氧羰基等等。适宜的氨基酸残基包括但不限于 Gly(甘氨酸)、Ala(丙氨酸)、Arg(精氨酸)、Asn(天冬酰胺)、Asp(天冬氨酸)、Cys(半胱氨酸)、Glu(谷氨酸)、His(组氨酸)、Ile(异亮氨酸)、Leu(亮氨酸)、Lys(赖氨酸)、Met(甲硫氨酸)、Phe(苯丙氨酸)、Pro(脯氨酸)、Ser(丝氨酸)、Thr(苏氨酸)、Trp(色氨酸)、Tyr(酪氨酸)、Val(缬氨酸)、Nva(正缬氨酸)、Hse(高丝氨酸)、4-Hyp(4- 羟基脯氨酸)、5-Hyl(5- 羟基赖氨酸)、Orn(鸟氨酸) 和 β-Ala 残基。适宜的氨基酸残基实例还包括以保护基保护的氨基酸残基。适宜的保护基的实例包括在肽合成中有代表性地采用的那些，包括酰基 (例如甲酰基和乙酰基)、芳基甲基氧羰基 (例如苄氧基羰基和对硝基苄氧基羰基)、叔丁氧羰基 ($-C(O)OC(CH_3)_3$) 等等。适宜的肽残基包括包含 2 至 5 个并且任选氨基酸残基的肽残基。这些氨基酸或肽的残基可以以 D 型、L 型或其混合物的立体化学构型

存在。此外，氨基酸或肽残基可以具有不对称的碳原子。具有不对称的碳原子的适宜氨基酸残基的实例包括 Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr 和 Tyr 残基。具有不对称碳原子的肽残基的实例包括具有一个或一个以上含不对称碳原子的组成氨基酸残基的肽残基。适宜氨基酸保护基的实例包括在肽合成中有代表性地采用的那些，包括酰基（例如甲酰基和乙酰基）、芳基甲基氧羰基（例如苄氧基羰基和对硝基苄氧基羰基）、叔丁氧羰基（$-C(O)OC(CH_3)_3$）等等。“体内转变成氢”的取代基的其它实例包括可还原性消除的可氢解化学基。可还原性消除的可氢解化学基的适宜实例包括但不限于芳基磺酰基（例如邻甲苯磺酰基）；以苯基或苄氧基取代的甲基（例如苄基、三苯甲基和苄氧基甲基）；芳基甲氧基羰基（例如苄氧基羰基和邻甲氧基苄氧基羰基）；和卤素乙氧羰基例如 β，β，β－三氯乙氧羰基和 β－碘代乙氧羰基）。

[0376] “治疗有效量”或“药物有效量”意思是指当为了治疗疾病而施用至受试者或者患者时足以实现疾病的此类治疗的量。

[0377] “治疗”或“治疗着”包括 (1) 抑制经历或表现出疾病病理学或证候学的受试者或患者中的疾病（例如阻止病理学和／或证候学的进一步发展），(2) 改善经历或表现出疾病病理学或证候学的受试者或患者中的疾病（例如逆转病理学和／或证候学），和／或 (3) 引起经历或表现出疾病病理学或证候学的受试者或患者中的疾病的可测量的减退。

[0378] 如本文所使用，术语“水可溶性的”意思是指化合物以至少 0.010 摩尔／升的程度溶解于水中或者根据文献知识归类于可溶性的。

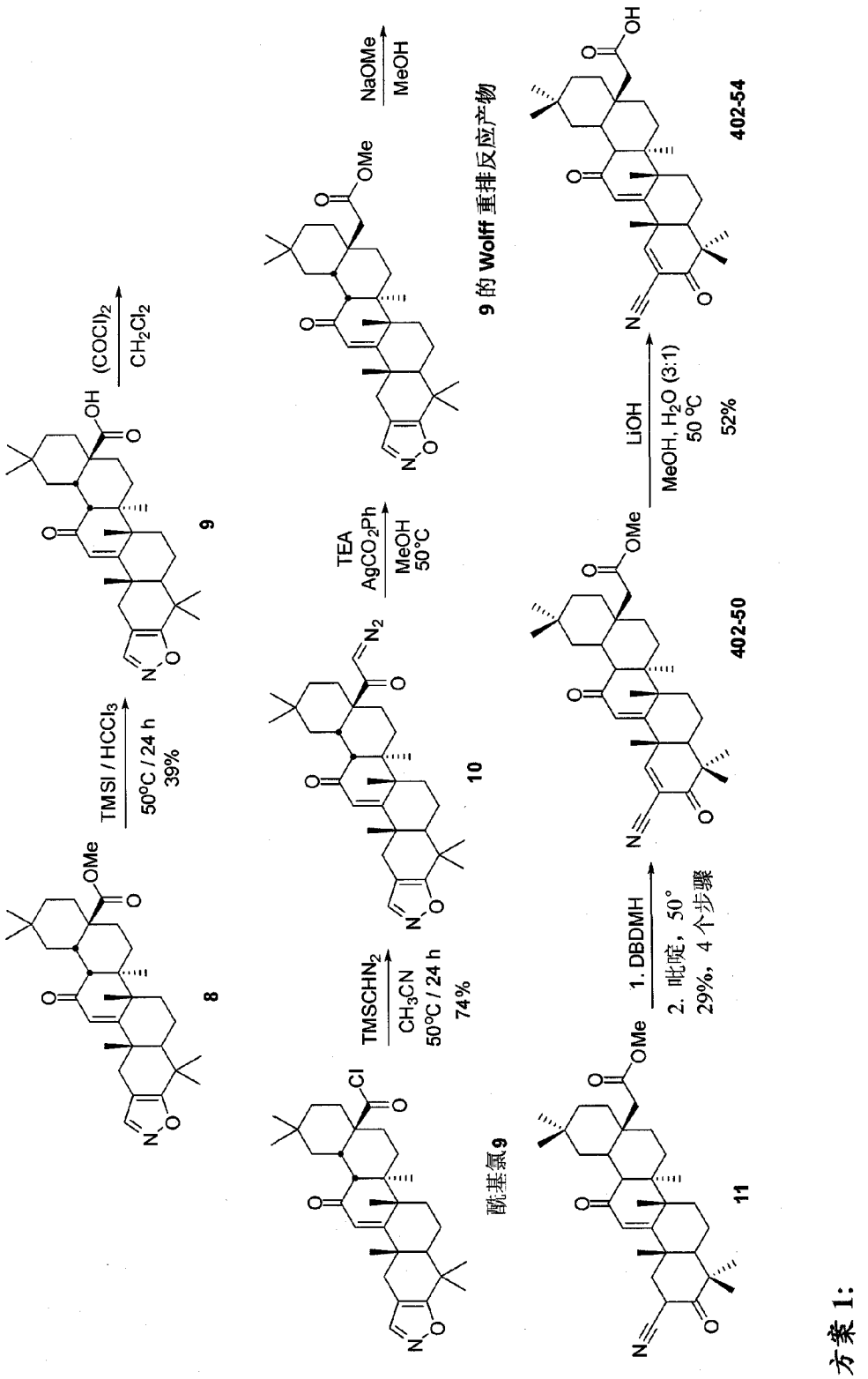
[0379] 在本文中使用的其它缩写如下：DMSO，二甲基亚砜；NO，一氧化氮；iNOS，可诱导一氧化氮合酶；COX-2，环加氧酶 -2；NGF，神经生长因子；IBMX，异丁基甲基黄嘌呤；FBS，肽牛血清；GPDH，甘油 3- 磷酸脱氢酶；RXR，类视黄醇 X 受体；TGF-β，转化生长因子 -β；IFNγ 或 IFN-γ，干扰素 -γ；LPS，细菌内毒素脂多糖；TNFα 或 TNF-α，肿瘤坏死因子 -α；IL-1β，白细胞介素 -1β；GAPDH，3- 磷酸甘油醛脱氢酶；MTT，3-[4,5- 二甲基噻唑基 -2- 基]-2,5- 二苯基四氮唑溴化物；TCA，三氯乙酸；HO-1，可诱导的血红素加氧酶。

[0380] 上面的定义取代通过参考并入本文的任何参考文献中任何相矛盾的定义。然而，定义某些术语的事实不应该理解为预示着未定义的的任一种是不明确的。而应该是，认为所使用的所有术语在普通技术人员可理解本发明范围和实践的这样的条件下描述本发明。

[0381] II. 合成方法

[0382] 本公开的化合物可以使用在下面方案 1 和／或实施例部分（实施例 2 和 3）概括描述的方法制造。这些方法可以使用如本领域技术人员所应用的有机化学原理和技术进一步修改和优化。此类原理和技术在例如 March’s Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanisms，and Structure(2007) 中所教导，该文献通过参考并入本文。

[0383]



方案 1：

[0384] III. 齐墩果酸衍生物的生物学活性

[0385] 已经对于下列测试了本公开化合物：NO 产生的抑制、iNOS 的诱导、Nrf2 靶基因诱导、COX-2 诱导的抑制、STAT3 磷酸化的抑制、IL-6 诱导的磷酸化的阻抑、TNF α - 诱导的 I κ B α 降解的抑制、NF κ B 活化的抑制、HO-1 的诱导、TrxR1 的诱导、γ -GCS 的诱导和 / 或铁蛋白重链的诱导。一些实验结果示于附图和下表 1 中。另外的实验细节在实施例 1 中提供。

[0386] 表 1 :生物学活性

[0387]

ID	MW	RAW264.7 (20 ng/ml IFNγ)		Nrf2 靶基因诱导, MDA-MB-435，250 nM*		
		NO IC_{50}(nM)	WST-1 IC_{50}(nM)	HO-1	NQO1	γ-GCS
402-50	519.71	~2.5	75			
402-54	505.69	~6	> 200			
402-63	479.69	~9	> 200			
402-65	521.73	~12.5	> 200			
63213	475.70	~40	~200			
63214	478.71	~25	>200	2	1.8	3
63214 盐	592.73	~30	>200			
63218	517.74	~25	>200	3	3.4	10
63220	556.80	~15	>200	3	2	6
63221	509.72	~15	>200	2	2	4.5
63224	507.70	~20	>200	4	2.5	8
63225	624.80	~20	>200	4	2.4	6.5
63226	574.72	~12	>200	4	2	6
63228	493.70	~25	200	2	2	4
63231	493.72	~15	>200	1.2	2.1	5
63232	573.82	~20	>200	5	3.8	13.6
63233	574.80	~25	>200			
63235	571.90	~80	~150			
63239	615.80	80	>200			
63253	578.82	~20	~200	2	1.5	3
63255	587.87	~50	>200			
63266	603.80	~30	>200			
63269	559.69	>200	>200			
63273	560.75	~80	~200			
63275	491.70	~15	>200			
63276	608.82	~50	~150			
63282	528.18	~25	>200			

[0388]

ID	MW	RAW264.7 (20 ng/ml IFNγ)		Nrf2 靶基因诱导，MDA-MB-435，250 nM*		
		NO IC_{50}(nM)	WST-1 IC_{50}(nM)	HO-1	NQO1	γ-GCS
63283	572.62	~20	~200			
63284	572.62	~15	~200			
63285	521.73	~15	>200			
63286	491.70	~13	>200			
63287	491.70	~14	>200			
63288	587.87	~25	~200			
63294	575.70	~9	>200			
63297	563.80	~50	~200			
63298	583.80	~80	~200			
63303	473.70	~18	~150			
63332	507.70	~50	见图 8			

[0389] 空项：没有测定。

[0390] BLD：低于检测限。

[0391] *数据表示为高出 DMSO 对照的诱导倍数。

[0392] IV. 与炎症和 / 或氧化应激相关的疾病

[0393] 炎症是提供抵抗感染性或寄生性有机体和修复损伤组织的生物学过程。炎症通常表征为局部的血管舒张、发红、肿胀和疼痛，白细胞向感染或损伤部位的募集，炎症性细胞因子如 TNF-α 和 IL-1 的产生，以及活性氧簇或氮簇，例如过氧化氢、超氧化物和过氧亚硝酸盐的产生。在炎症的较后阶段，组织重建、血管发生和瘢痕形成（纤维化）可以作为伤口愈合过程的部分发生。在正常情况下，炎症反应是调节性的和暂时的，并且一旦感染或损伤已经充分处理则炎症反应以协调配合方式消退。然而，如果调节机制失败的话，急性炎症会变成严重性的和危及生命的。备选地，炎症可以变成慢性的并且导致累积的组织损伤或全身并发症。

[0394] 许多严重的和顽固的人疾病涉及炎症过程的失调，包括疾病例如癌症、动脉粥样硬化和糖尿病，常规下它们不被视为炎症性疾病。以癌症为例，炎症过程与肿瘤形成、进展、转移和对治疗的抵抗相关。长期以来被视作脂质代谢病症的动脉粥样硬化现在理解为主要是炎症性疾病，其中活化的巨噬细胞在粥样硬化斑块的形成和最终破裂中起着重要的作用。炎症信号传导途径的活化也已经证明在胰岛素抵抗的发展中以及在与糖尿病高血糖症有关的周缘组织损伤中起作用。活性氧簇和活性氮簇例如超氧化物、过氧化氢、一氧化氮和过氧亚硝酸盐的过度产生是炎症性疾病的标志。失调的过氧亚硝酸盐产生的证据已经在广泛多种疾病中有所报导 (Szabo 等，2007 ；Schulz 等，2008 ；Forstermann，2006 ；Pall，2007)。

[0395] 自身免疫病例如类风湿性关节炎、狼疮、银屑病和多发性硬化涉及受累组织中炎症过程的不适当的和慢性的活化，这起因于免疫系统中自身对非自身识别和反应机制的功能障碍。在神经变性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病中，神经损伤与小胶质细胞的活化和促炎蛋白如可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 水平的提高相关。慢性器官衰竭，例如肾衰竭、心

力衰竭和慢性阻塞性肺疾病与慢性氧化应激和炎症的存在密切相关，其导致纤维化的发展和最终的器官功能丧失。

[0396] 许多其它病症涉及受累组织中的氧化应激和炎症，包括炎症性肠病；炎症性皮肤病；与放射疗法和化学疗法相关的粘膜炎；眼疾病，例如葡萄膜炎、青光眼、黄斑变性和多种形式的视网膜病变；移植失败和排斥；缺血－再灌注损伤；慢性疼痛；骨和关节的退化性疾病，包括骨性关节炎和骨质疏松症；哮喘和囊性纤维化；癫痫症；和神经精神病，包括精神分裂症、抑郁症、双向性精神障碍、外伤后应激障碍、注意力不足症、孤独症谱系障碍和进食障碍，例如神经性食欲缺乏。炎症信号传导途径的失调据信是肌肉萎缩疾病，包括肌营养不良和多种形式的恶质症病理学的主要因子。

[0397] 多种威胁生命的急性病症也涉及失调的炎症性信号传导，包括涉及胰腺、肾、肝或肺的急性器官衰竭、心肌梗死或急性冠状综合征、中风、脓毒性休克、创伤、重度烧伤和过敏反应。

[0398] 感染性疾病的许多并发症也涉及炎症反应的失调。虽然炎症反应可以杀死侵入的病原体，但严重的炎症反应也可以是完全破坏性的并且在一些情况下可以是受感染组织中损伤的主要来源。此外，严重的炎症反应还可因炎症性细胞因子如 TNF-α 和 IL-1 的过度产生而导致产生全身性并发症。据信这是起因于严重流行性感冒、严重急性呼吸综合征和脓毒病的死亡的因素。

[0399] iNOS 或者环加氧酶 -2(COX-2) 任意一个的异常或过度表达已经牵涉到许多疾病的发病机制。例如，已经明晰，NO 是有效的诱变剂 (Tamir 和 Tannebaum，1996)，并且一氧化氮还可以活化 COX-2(Salvemini 等，1994)。此外，在致癌剂氧化偶氮甲烷诱导的大肠结肠肿瘤中 iNOS 显著增加 (Takahashi 等，1997)。已经证明一系列合成的齐墩果酸三萜系化合物类似物是细胞炎症过程，例如小鼠巨噬细胞中 IFN-γ 对可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 的诱导的强效抑制剂。见 Honda 等 (2000a)；Honda 等 (2000b)，和 Honda 等 (2002)，它们全部通过参考并入本文。

[0400] 在一个方面中，本发明的化合物表征为它们对通过 γ－干扰素诱导巨噬细胞来源 RAW 264.7 细胞中一氧化氮产生的抑制能力。它们还进一步表征为它们诱导抗氧化剂蛋白质如 NQO1 表达的能力和减少促炎蛋白如 COX-2 和可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 表达的能力。这些特性与广泛大批的涉及氧化应激和炎症过程失调的疾病的治疗有关，所述疾病包括癌症、源于放射疗法或化学疗法的粘膜炎、自身免疫病、心血管病包括动脉粥样硬化、缺血－再灌注损伤、急性和慢性器官衰竭包括肾衰竭和心力衰竭、呼吸性疾病、糖尿病以及糖尿病并发症、严重变态反应、移植排斥、移植物抗宿主病、神经变性疾病、眼和视网膜疾病、急性和慢性疼痛、退化性骨疾病包括骨性关节炎和骨质疏松症、炎症性肠病、皮炎和其它皮肤病、脓毒病、烧伤、癫痫症和神经精神病。

[0401] 不希望被理论所束缚，抗氧化剂 / 抗炎症性 Keap1/Nrf2/ARE 途径的活化据信涉及本发明的齐墩果酸衍生物的抗炎症和抗致癌特性两者。

[0402] 在另一方面中，本发明的化合物可以用于治疗因一种或多种组织中氧化应激水平升高所致疾病的受试者。氧化应激源自异常高水平或持续长水平的活性氧簇例如超氧化物、过氧化氢、一氧化氮和过氧亚硝酸盐（通过一氧化氮和超氧化物反应形成的）。氧化应激可伴随着急性或慢性炎症。氧化应激可以由线粒体功能障碍、免疫细胞如巨噬细胞和中

性白细胞的活化、急性接触外部试剂如电离辐射或细胞毒性化学治疗剂（例如阿霉素）、创伤或其它急性组织损伤、缺血／再灌注、弱的循环或贫血、局部或全身的低氧或高氧、提高水平的炎症性细胞因子和其它炎症相关蛋白质、和／或其它异常生理状态如高血糖症或低血糖症引起。

[0403] 在许多此类疾病的动物模型中，已经证明，刺激 Nrf2 途径靶基因可诱导血红素加氧酶 (HO-1) 的表达具有明显的治疗效果，包括形式多样的心肌梗死、肾衰竭、移植失败和排斥、中风、心血管病和自身免疫病（例如 Sacerdoti 等，2005 ；Abraham 和 Kappas，2005 ；Bach，2006 ；Araujo 等，2003 ；Liu 等，2006 ；Ishikawa 等，2001 ；Kruger 等，2006 ；Satoh 等，2006 ；Zhou 等，2005 ；Morse 和 Choi，2005 ；Morse 和 Choi，2002）。该酶将游离血红素分解成铁、一氧化碳 (CO) 和胆绿素（其随后被转变成有效的抗氧化剂分子胆红素）。

[0404] 在另一个方面中，本发明的化合物可以用于预防或治疗因炎症而恶化的氧化应激所引起的急性和慢性的组织损伤或器官衰竭。处于该类中的疾病的实例包括 ：心力衰竭、肝衰竭、移植失败和排斥、肾衰竭、胰腺炎、纤维变性肺疾病（尤其是囊性纤维化和 COPD）、糖尿病（包括并发症）、动脉粥样硬化、缺血－再灌注损伤、青光眼、中风、自身免疫病、自闭症、黄斑变性和肌营养不良。例如，以自闭症为例，研究表明中枢神经系统中增加的氧化应激会促成疾病的发展 (Chauhan 和 Chauhan，2006)。

[0405] 证据还将氧化应激和炎症与中枢神经系统的许多其它病症的发展和病理学联系起来，包括神经病如精神病、重性抑郁症和双向性精神障碍 ；癫痫症如癫痫 ；疼痛和感觉综合征如偏头痛、神经性疼痛或耳鸣 ；和行为综合征如注意力不足症。参见例如 Dickerson 等，2007 ；Hanson 等，2005 ；Kendall-Tackett，2007 ；Lencz 等，2007 ；Dudhgaonkar 等，2006 ；Lee 等，2007 ；Morris 等，2002 ；Ruster 等，2005 ；McIver 等，2005 ；Sarchielli 等，2006 ；Kawakami 等，2006 ；Ross 等，2003，它们全部通过参考并入本文。例如，提高水平的炎症性细胞因子，包括 TNF、干扰素－γ 和 IL-6 与大多数心理疾病相关 (Dickerson 等，2007)。小胶质细胞活化也与大多数心理疾病相联系。因此，下调炎症性细胞因子和抑制小胶质细胞的过度活化将有益于患有精神分裂症、重性抑郁症、双向性精神障碍、孤独症谱系障碍和其它神经精神病病症的患者。

[0406] 因此，在仅涉及氧化应激或者因炎症而恶化的氧化应激的病理学中，治疗可以包括向受试者施用治疗有效量的本发明化合物，例如上面或本说明书通篇描述的那些。治疗可以预先在可预测的氧化应激状态预防性施用（例如器官移植或者对癌症患者施行放射治疗），或者其可以在涉及所确立氧化应激和炎症的情况下治疗性施用。

[0407] 本发明的化合物可以普遍应用于治疗炎症性疾病，例如脓毒病、皮炎、自身免疫病和骨性关节炎。在一个方面中，本发明的化合物可以用于治疗炎症性疼痛和／或神经性疼痛，例如，通过诱导 Nrf2 和／或抑制 NF-κB。

[0408] 在一个方面中，本发明的化合物可以作为具有有效抗炎症性特性的抗氧化炎症调节剂 (AIM) 起作用，所述特性模拟环戊烯酮前列腺素 (cyPG) 的生物学活性。在一个实施方案中，本发明的化合物可以用于控制促炎细胞因子的产生，这通过选择性靶向蛋白质上调节还原－氧化敏感性转录因子转录活性的调节性半胱氨酸残基 (RCR) 实现。已经证明，RCR 被 cyPG 或 AIM 的活化启动促消退程序，其中抗氧化剂和细胞保护转录因子 Nrf2 的活性被有效地诱导，并且促氧化剂和促炎转录因子 NF-κB 和 STAT 的活性被阻抑。这增加了抗氧

化剂和还原性分子（例如 NQO1、HO-1、SOD1 和 / 或 γ-GCS）的产生和 / 或降低了氧化应激和促氧化剂和促炎分子（例如 iNOS、COX-2、和 / 或 TNF-α）的产生。

[0409] 在一些实施方案中，本发明的化合物可以用于治疗和预防疾病，例如癌症、炎症、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化、自闭症、肌萎缩性侧索硬化症、自身免疫病如类风湿性关节炎、狼疮和 MS、炎症性肠病、据信其发病机制涉及一氧化氮或前列腺素任意一个过度产生的所有其它疾病、和涉及仅氧化应激或因炎症恶化的氧化应激的病理学。

[0410] 炎症的另一个方面是炎症性前列腺素例如前列腺素 E 的产生。这些分子促进了血管舒张、血浆外渗、局部疼痛、温度升高和炎症的其它症状。可诱导形式的酶 COX-2 与它们的产生相关，并且在炎症组织中发现了高水平的 COX-2。因此，COX-2 的抑制可以减轻炎症的许多症状并且许多重要的抗炎症性药物（例如布洛芬和塞来昔布）通过抑制 COX-2 活性起作用。然而，最近的研究已经表明，一类环戊烯酮前列腺素 (cyPG)（例如 15- 脱氧前列腺素 J2，又名 PGJ2）在刺激炎症的协调配合方式消退中起作用（例如 Rajakariar 等，2007）。COX-2 也与环戊烯酮前列腺素的产生相关。因此，抑制 COX-2 将干扰炎症的完全消退，潜在地促进了活化免疫细胞在组织中的持续保留并且导致慢性的“郁积性”炎症。这种结果导致了在长时间阶段使用选择性 COX-2 抑制剂的患者中增加了心血管病的发病率。

[0411] 在一个方面中，本发明的化合物可用于通过选择性活化蛋白质上调节氧化还原敏感性转录因子活性的调节性半胱氨酸残基 (RCR) 而控制细胞内促炎细胞因子的产生。已经表明，RCR 被 cyPG 的活化启动了促消退程序，其中抗氧化剂和细胞保护转录因子 Nrf2 的活性被有效诱导并且促氧化剂和促炎转录因子 NF-κB 和 STAT 的活性被阻抑。在一些实施方案中，这增加了抗氧化剂和还原性分子 (NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS) 的产生并且降低了氧化应激和促氧化剂和促炎分子 (iNOS，COX-2，TNF-α）的产生。在一些实施方案中，本发明的化合物会通过促进炎症消退和限制宿主过度的组织损伤使炎症事件中的细胞恢复至非炎症状态。

[0412] A. 癌症

[0413] 此外，本公开的化合物可用于诱导肿瘤细胞凋亡，诱导细胞分化，抑制癌细胞增殖，抑制炎症反应，和 / 或在化学预防能力中起作用。例如，本发明提供具有一种或多种下列特性的新化合物：(1) 诱导恶性和非恶性细胞凋亡和分化的能力，(2) 在亚微摩尔或纳摩尔水平下作为许多恶性细胞或恶变前细胞增殖抑制剂的活性，(3) 阻抑炎症性酶可诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 从头合成的能力，(4) 抑制 NF-κB 活化的能力，和 (5) 诱导血红素加氧酶 -1(HO-1) 表达的能力。

[0414] iNOS 和 COX-2 的水平在某些癌症中升高并且已经参与致癌作用，并且已经证明 COX-2 抑制剂降低人原发性结肠腺瘤的发病率 (Rostom 等，2007；Brown 和 DuBois，2005；Crowel 等，2003)。iNOS 在髓源抑制细胞 (MDSC) 中表达 (Angulo 等，2000)，并且已经证明癌细胞中的 COX-2 活性导致前列腺素 E_2(PGE_2) 的产生，已经证明前列腺素 E_2 在 MDSC 中诱导精氨酸酶的表达 (Sinha 等，2007)。精氨酸酶和 iNOS 是利用 L- 精氨酸作为底物并且分别产生 L- 鸟氨酸与尿素和 L- 瓜氨酸与 NO 的酶。已经证明，通过 MDSC 使肿瘤微环境中精氨酸枯竭与 NO 和过氧亚硝酸盐的产生相结合抑制 T 细胞的增殖和诱导其凋亡 (Bronte 等，2003)。已经证明 COX-2 和 iNOS 的抑制减少 MDSC 的积累，恢复肿瘤相关 T 细胞的细胞毒性活性，和延缓肿瘤生长 (Sinha 等，2007；Mazzoni 等，2002；Zhou 等，2007)。

[0415] 在作为抑制癌症上皮细胞增殖和诱导其凋亡的策略中已经涉及到对 NF-κB 和 JAK/STAT 信号传导途径的抑制。已经证明，STAT3 和 NF-κB 的活化导致癌细胞凋亡的阻抑，和增殖、侵袭和转移的促进。参与这些过程的许多靶基因已经证明由 NF-κB 和 STAT3 进行转录性调节 (Yu 等，2007)。

[0416] 除了它们在癌上皮细胞中的直接作用之外，NF-κB 和 STAT3 还在肿瘤微环境中存在的其它细胞中具有重要作用。在动物模型中的实验已经证明，在癌细胞和造血细胞中均需要 NF-κB 传送炎症对癌症引发和进展的影响 (Greten 等，2004)。癌症和髓细胞中 NF-κB 的抑制分别减少了所形成肿瘤的数量和大小。癌细胞中 STAT3 的活化导致一些细胞因子 (IL-6、IL-10) 的产生，这阻抑肿瘤相关树突细胞 (DC) 的成熟。此外，STAT3 被树突细胞本身内的这些细胞因子活化。在小鼠癌症模型中 STAT3 抑制恢复 DC 成熟，促进抗肿瘤免疫，和抑制肿瘤生长 (Kortylewski 等，2005)。

[0417] B. 多发性硬化和其它神经变性病的治疗

[0418] 本发明的化合物和方法可以用于治疗多发性硬化 (MS) 患者。已知 MS 是中枢神经系统的炎症性病症 (Williams 等，1994 ；Merrill 和 Benvenist，1996 ；Genain 和 Nauser，1997)。基于数次研究，有证据表明在阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 和 MS(Bagasra 等，1995 ；McGeer 和 McGeer，1995 ；Simonian 和 Coyle，1996 ；Kaltschmidt 等，1997) 的发病机制中涉及炎症机制、氧化机制和 / 或免疫机制。活性星形细胞和活化的小胶质细胞两者均涉及引起神经变性疾病 (NDD) 和神经炎性疾病 (NID) ；这里特别强调小胶质细胞是合成作为 iNOS 和 COX-2 酶各自产物的 NO 和前列腺素两者的细胞。这些酶的从头形成可以由炎症性细胞因子如干扰素 -γ 或白细胞介素 -1 驱动。反过来，NO 的过度产生会导致许多器官的细胞和组织，包括神经系统的神经元和少突胶质细胞中的炎症性级联和 / 或氧化损伤，结果表现为 AD 和 MS，和可能的 PD 和 ALS(Coyle 和 Putffarcken，1993 ；Beal，1996 ；Merrill 和 Benvenist，1996 ；Simonian 和 Coyle，1996 ；Vodovotz 等，1996)。流行病学资料表明封闭从花生四烯酸合成前列腺素的 NSAID 的慢性使用明显减低了发展成 AD 的风险 (McGeer 等，1996 ；Stewart 等，1997)。因此，阻断 NO 和前列腺素形成的试剂可以在防止和治疗 NDD 的方法中使用。对于治疗此种疾病的成功的治疗候选物有代表性地需要穿透血脑屏障的能力。参见例如，美国专利公布号 2009/0060873，其整体性通过参考并入本文。

[0419] C. 神经炎症

[0420] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有神经炎症的患者。神经炎症概括为这样的观念，即中枢神经系统中的小胶质细胞和星形细胞的反应和作用具有基本上是炎症样的特征，并且这些反应是广泛多种神经障碍发病机制和进展的中心。该观念发源于阿尔茨海默病领域 (Griffin 等，1989 ；Rogers 等，1988)，在其中它使我们对该疾病的理解发生彻底改变 (Akiyama 等，2000)。这些观念已经延伸至其它神经变性疾病 (Eikelenboom 等，2002 ；Ishizawa 和 Dickson，2001)，局部缺血 / 毒性疾病 (Gehrmann 等，1995 ；Touzani 等，1999)，肿瘤生物学 (Graeber 等，2002) 以及甚至正常的脑发育。

[0421] 神经炎症掺合了广谱的复杂细胞反应，包括小胶质细胞和星形细胞的活化和细胞因子、趋化因子、补体蛋白质、急性期蛋白质、氧化损伤和相关分子过程的诱导。这些事件将对神经元的功能具有有害作用，导致神经元损害，进一步导致神经胶质活化，并且最终导致

神经变性。

[0422] D. 肾衰竭的治疗

[0423] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有肾衰竭的患者。见美国专利申请12/352,473,其整体性通过参考并入本文。本公开的另一方面涉及治疗和预防肾疾病的新的方法和化合物。起因于血液中代谢废物的不充分清除和血液中电解质浓度异常的肾衰竭是全世界,特别是发达国家中重要的医学问题。糖尿病和高血压是当中慢性肾衰竭,也称作慢性肾病 (CKD) 的最重要的原因,但是其也与其它疾病如狼疮有关。急性肾衰竭可源于与某些药物 (例如醋氨酚) 或毒性化学品的接触,或者源于与休克或手术如移植相关的缺血 - 再灌注损伤,并且会导致慢性肾衰竭。在许多患者中,肾衰竭会发展成患者需要常规透析或肾移植来维持生命的阶段。这些过程均是高度创伤性的并且与明显的副作用和生活质量问题相关。虽然对肾衰竭的一些并发症如甲状旁腺功能亢进和高磷血症存在有效的治疗,但是没有可用的方法可停止或逆转肾衰竭的根本进展。因此,可以改善所损害肾功能的试剂将代表肾衰竭治疗中的明显进展。

[0424] 炎症明显促成了 CKD 的病理学。在氧化应激和肾功能障碍之间也存在机制上的关联。NF-κB 信号途径在 CKD 进展中起着重要的作用,因为 NF-κB 调节 MCP-1 的转录,MCP-1 是负责招募单核细胞 / 巨噬细胞导致炎症反应并最终损伤肾脏的趋化因子 (Wardle,2001)。Keap1/Nrf2/ARE 途径控制几个编码抗氧化剂酶的基因的转录,包括血红素加氧酶 -1(HO-1)。在雌性小鼠中 Nrf2 基因的切除导致发展成狼疮样肾小球肾炎 (Yoh 等,2001)。此外,几个研究已经证明,HO-1 表达是响应肾损伤和炎症而诱导的并且该酶及其产物胆红素和一氧化碳在肾脏中起着保护性作用 (Nath 等,2006)。

[0425] 肾小球和周围的 Bowman 囊构成了肾脏的基本功能单位。肾小球滤过率 (GFR) 是肾脏功能的标准测量。肌酸酐清除率通常用于测量 GFR。然而,血清肌酸酐水平通常用作肌酸酐清除率的替代测量。例如,过量水平的血清肌酸酐通常公认为表示肾功能的不足,并且血清肌酸酐随时间的减少公认为表示肾功能的改善。血液中肌酸酐的正常水平在成年男性中是大约 0.6 至 1.2 毫克 (mg) 每分升 (dl) 并且在成年女性中是 0.5 至 1.1 毫克每分升。

[0426] 急性肾损伤 (AKI) 可在缺血 - 再灌注后、以某些药物试剂如顺铂和雷帕霉素治疗后和静脉注射用于医学成像的放射造影剂后出现。如在 CKD 中一样,炎症和氧化应激促成了 AKI 的病理学。放射造影剂诱导肾病 (RCN) 的分子机制尚未很好地理解 ;然而,可能是包括持续长时间的血管收缩、受损的肾脏自调节和造影剂直接毒性的事件的结合全部促成了肾衰竭 (Tumlin 等,2006)。血管收缩导致肾脏血流减少并且产生缺血 - 再灌注和活性氧簇的产生。在这些病症中 HO-1 被强烈诱导并且已经证明 HO-1 的强烈诱导防止数个不同器官,包括肾脏中的缺血 - 再灌注损伤 (Nath 等,2006)。特别地,在 RCN 的大鼠模型中,HO-1 的诱导已经证明是保护性的 (Goodman 等,2007)。再灌注也引起炎症反应,这部分地通过 NF-κB 信号传导的活化 (Nichols,2004)。已经提议将靶向 NF-κB 作为防止器官损伤的治疗策略 (Zingarelli 等,2003)。

[0427] E. 心血管病

[0428] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有心血管病的患者。见美国专利申请12/352,473,其整体性通过参考并入本文。心血管 (CV) 病是全世界死亡的最重要的原因,并且在许多发达国家中是死亡的最主要原因。CV 病的病因学是复杂的,但是大多数的原因

与关键器官或组织血液供应不足或完全破坏有关。此类疾病时常源于一个或多个粥样硬化斑块的断裂，这导致形成血栓，阻断了关键血管中的血流。此种血栓形成是心脏病发作的主要原因，其中一个或多个冠状动脉被堵塞并且向心脏自身的血流被打断。所导致的缺血高度损伤心脏组织，因为缺血事件过程中的缺氧和来自血流恢复后自由基的过量形成（称作缺血－再灌注损伤的现象）两者造成。当大脑动脉或其它主要血管被血栓形成所堵塞时，相似的损伤发生在血栓性中风过程中的脑中。与之相比，出血性中风涉及血管的破裂和血液向周围脑组织中的流入。这会因大量游离血红素和其它活性种类的存在而在出血的直接区产生氧化应激并且因受损的血流而导致脑的其它部分缺血。时常伴随脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血也导致脑中的缺血／再灌注损伤。

[0429] 备选地，动脉粥样硬化在关键血管中如此广泛由此发展成狭窄（动脉变窄）并且向关键器官（包括心脏）的血流长期不足。此类慢性缺血可导致许多种类的终末器官损伤，包括与充血性心力衰竭相关的心脏肥大。

[0430] 当动脉内层（内皮）物理缺陷或损伤触发炎症反应，包括血管平滑肌的增生和白细胞浸入到受累区域时，发生潜在缺陷导致多种形式心血管病的动脉粥样硬化。最终，可以形成称作粥样硬化斑块的并发病变，其由上述细胞与携带胆固醇的脂蛋白和其它物质的沉着物相结合构成（例如 Hansson 等，2006）。

[0431] 对心血管病的药物治疗包括预防治疗，例如使用药物旨在降低血压或者循环水平的胆固醇和脂蛋白，以及设计成减少血小板和其它血液细胞附着倾向的治疗（因此减少血小板聚集率和血栓形成风险的）。更近地，已经引进药物如链激酶和组织纤维蛋白溶酶原激活剂并且用于溶解血栓和恢复血流。手术治疗包括冠状动脉旁路移植术以产生替代的血液供应，气囊血管成形术以压缩斑块组织和增加动脉腔的直径，以及颈动脉内膜切除以去除颈动脉中的斑块组织。此类治疗，尤其是气囊血管成形术，会伴随使用支架，设计成支撑受累区域的动脉壁并且保持血管通畅的可扩张网孔管。最近，药物淋洗支架的使用变得普遍以防止受累区域手术后再狭窄（动脉再次变窄）。这些装置是外覆生物相容性聚合物基质的金属支架，所述基质包含抑制细胞增殖的药物（例如紫杉醇或雷帕霉素）。聚合物允许药物在受累区域缓慢、定位释放，使得非靶组织接触最小化。尽管此类治疗具有明显的好处，但是源于心血管病的死亡率仍维持高水平并且明显不能满足心血管病治疗的需求。

[0432] 如上面所述，已经证明，HO-1 的诱导在许多心血管病模型中是有益的并且低水平的 HO-1 表达与 CV 病的高风险在临床上相关。因此，本发明的化合物，可以用于治疗或预防许多种心血管病，包括但不限于动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死、慢性心力衰竭、中风、蛛网膜下腔出血和再狭窄。

[0433] F. 糖尿病

[0434] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有糖尿病的患者。见美国专利申请 12/352,473，其整体性通过参考并入本文。糖尿病是表征为机体不能调节葡萄糖循环水平的复杂疾病。这种缺陷可以源自胰岛素缺乏，胰岛素是一种调节多种组织中葡萄糖产生和吸收的肽激素。胰岛素不足损害肌肉、脂肪和其它组织适当吸收葡萄糖的能力，导致高血糖症（血液中葡萄糖水平异常高）。最通常情况下，此类胰岛素缺乏源于胰腺中胰岛细胞生产不足。在大多数病例中，这源于这些细胞的自身免疫性破坏，一种称作 1 型或幼年型糖尿病的疾病，但是也可能由于物理损伤或其它原因。

[0435] 当肌肉和脂肪细胞变得对胰岛素反应差并且不能适当吸收葡萄糖时也引起糖尿病，导致高血糖症。该现象称作胰岛素抵抗，并且所产生的疾病称作 2 型糖尿病。2 型糖尿病是最普通类型的，其与肥胖和高血压高度相关。肥胖与脂肪组织的炎症状态相关，脂肪组织被认为在胰岛素抵抗的发展中起着主要作用（例如 Hotamisligil，2006；Guilherme 等，2008）。

[0436] 糖尿病与许多组织的损伤有关，主要是因为高血糖症（和低血糖症，其可能源于胰岛素过多的或差的定时剂量）是氧化应激的显著来源。慢性肾衰竭、视网膜病变、外周神经病、外周脉管炎和缓慢或不可能治愈的皮肤溃疡的发展是其中最通常的糖尿病并发症。由于它们抗氧化应激的能力，特别是通过诱导 HO-1 的表达，本发明的化合物可以用于治疗糖尿病的多种并发症。如上所述 (Cai 等，2005)，怀疑肝脏中的慢性炎症和氧化应激是 2 型糖尿病发展中的主要致病因素。此外，PPAR γ 激动剂如噻唑啉二酮能够降低胰岛素抵抗并且已知是 2 型糖尿病的有效治疗剂。

[0437] 可以如下评估糖尿病的治疗效果。如果可能的话，评估治疗方法的生物学功效以及临床功效两者。例如，由于疾病自身表现为血糖增加，因此可以通过例如观察所评价血液葡萄糖向正常水平的回复来评估治疗的生物学功效。糖化血红蛋白，也称为 A1c 或 HbA1c 的测量是另一种常用的血液葡萄糖控制的参数。对可以给出例如 6- 月时间段后的 b- 细胞再生的指示的临床终点的测量，可以给出治疗方案临床功效的指示。

[0438] G. 类风湿性关节炎

[0439] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有 RA 的患者。有代表性地，类风湿性关节炎 (RA) 的最初症状出现在滑液内层，最初症状是滑液成纤维细胞增殖和它们附着至关节边缘的关节面 (Lipsky，1998)。随后，巨噬细胞、T 细胞和其它炎症细胞被募集进入关节，在关节中它们产生多种调节物，包括细胞因子白细胞介素 -1(IL-1)，其促进会导致骨和软骨破坏的慢性后遗症，和肿瘤坏死因子 (TNF-α)，其在炎症中起作用的 (Dinarello，1998；Arend and Dayer，1995；van den Berg，2001)。患有 RA 的患者中血浆 IL-1 浓度显著高于健康个体，并且值得注意的是血浆 IL-1 水平与 RA 疾病活性相关 (Eastgate 等，1988)。此外，滑液中的 IL-1 水平与 RA 的多种影像学和组织学特征相关 (Kahle 等，1992；Rooney 等，1990)。

[0440] 在正常关节中，这些细胞因子和其它促炎细胞因子的作用被多种抗炎症性细胞因子和调节因子平衡 (Burger 和 Dayer，1995)。这种细胞因子平衡的意义在青少年 RA 患者中得到证明，所述患者在临床上全天发热 (Prieur 等，1987)。在每个发热高峰之后，在血清和尿中发现阻断 IL-1 作用的因子。该因子已经被分离、克隆并鉴定为 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra)，其是 IL-1 基因家族成员 (Hannum 等，1990)。如其名称所表示，IL-1ra 是与 IL-1 竞争结合至 1 型 IL-1 受体的天然受体拮抗剂，结果其阻断 IL-1 的作用 (Arend 等，1998)。为有效阻断 IL-1 作用，需要 10 至 100 倍过量的 IL-1ra；然而，从 RA 患者分离的滑膜细胞并未呈现出产生足够量的 IL-1ra 以对抗 IL-1 的作用 (Firestein 等，1994；Fujikawa 等，1995)。

[0441] H. 银屑病关节炎

[0442] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有银屑病关节炎的患者。银屑病是炎症性和增殖性皮肤病，发病率为 1.5-3%。大约 20% 的银屑病患者发展成具有几种模式的特征

形式关节炎 (Gladman，1992 ；Jones 等，1994 ；Gladman 等，1995)。一些个体首先呈现关节症状，但是大多数个体首先呈现皮肤银屑病。大约三分之一的患者具有皮肤和关节疾病的同时加重 (Gladman 等，1987)，并且在指甲和远端指间关节病之间存在解剖相关性 (Jones 等，1994 ；Wright，1956)。虽然连接皮肤、指甲和关节疾病的炎症过程仍未阐明，但是涉及到免疫介导的病理学。

[0443] 银屑病关节炎 (PsA) 是表征为关节炎和银屑病联合的慢性炎症性关节病，并且在 1964 年被认为是不同于类风湿性关节炎 (RA) 的临床疾病 (Blumberg 等，1964)。随后的研究已经揭示 PsA 与其它脊椎关节病 (SpA) 具有许多共同的遗传、病理和临床特征，脊椎关节病关节病是一组包括强直性脊柱炎、反应性关节炎和肠病性关节炎的疾病 (Wright，1979)。PsA 属于 SpA 组的观点最近获得来自于影像学研究的进一步支持，所述影像学研究表明泛发的接骨点炎存在于 PsA 中，但不存在于 RA 中 (McGonagle 等，1999 ；McGonagle 等，1998)。更明确地说，接骨点炎已经被推定为 SpA 中发生的最早期事件之一，导致骨重建和脊柱中的关节强直，并且当发炎的接骨点接近于外周关节时导致关节滑膜炎。然而，接骨点炎和 PsA 临床表现之间的联系仍然很不清晰，因为 PsA 以具有不同严重程度的相当异质模式的关节累及存在 (Marsal 等，1999 ；Salvarani 等，1998)。因此，必须加入其它因素以解释 PsA 的各种各样的特征，仅少数特征 (例如 HLA-B27 分子的表达，其与中轴疾病高度相关) 被鉴定。结果，仍然难以描绘出关于特异性致病机制的疾病表征，这意味着对该病的治疗仍然主要依靠经验。

[0444] 家族研究已经表明，遗传因素促成了 PsA 的发展 (Moll 和 Wright，1973)。其它慢性炎症性关节炎，例如强直性脊柱炎和类风湿性关节炎被认为具有复杂的遗传基础。然而，由于多种原因，难以评估 PsA 的遗传组成。有强有力的证据表明仅银屑病的遗传素质会掩盖对于 PsA 发展而言重要的遗传因素。虽然大多数会接受 PsA 为不同的疾病，但有时表现型与类风湿性关节炎和强直性脊柱炎重叠。同样，PsA 自身不是单一疾病并且已经提出了多种亚型。

[0445] 已经报导在牛皮癣皮肤 (Ettehadi 等，1994) 和滑液 (Partsch 等，1997) 中 TNF-α 的量增加。最近的试验已经显示抗 TNF 治疗在 PsA(Mease 等，2000) 和强直性脊柱炎 (Brandt 等，2000) 中具有正向的益处。

[0446] I. 反应性关节炎

[0447] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有反应性关节炎的患者。在反应性关节炎 (ReA) 中，关节损伤的机制不清楚，但是可能是细胞因子起着关键作用。已经报导了更加普遍的 Th1 谱高水平的干扰素 γ (IFN-γ) 和低水平的白细胞介素 4(IL-4)(Lahesmaa 等，1992 ；Schlaak 等，1992 ；Simon 等，1993 ；Schlaak 等，1996 ；Kotake 等，1999 ；Ribbens 等，2000)，但是几个研究已经显示，与类风湿性关节炎 (RA) 患者相比，在反应性关节炎患者滑膜 (Simon 等，1994 ；Yin 等，1999) 和滑液 (SF)(Yin 等，1999 ；Yin 等，1997) 中 IL-4 和 IL-10 相对占优势而 IFN-γ 和肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 相对缺乏。还已经报导了，离体刺激外周血单核细胞 (PBMC) 后，反应性关节炎中 TNF-α 分泌水平比 RA 患者更低 (Braun 等，1999)。

[0448] 已经论述过，反应性关节炎相关细菌的清除率需要产生适当水平的 IFN-γ 和 TNF-α，而 IL-10 通过阻抑这些反应起作用 (Autenrieth 等，1994 ；Sieper 和 Braun，1995)。IL-10 是抑制活化巨噬细胞合成 IL-12 和 TNF-γ (de Waal 等，1991 ；Hart 等，1995 ；

Chomarat 等,1995) 和 T 细胞合成 IFN-γ (Macatonia 等,1993) 的调节性细胞因子。

[0449] J. 肠病性关节炎

[0450] 本发明的化合物和方法可以用于治疗患有肠病性关节炎的患者。有代表性地肠病性关节炎 (EA) 与炎症性肠病 (IBD) 如克罗恩病或溃疡性结肠炎合并发生。它也影响脊柱和骶髂关节。肠病性关节炎涉及外周关节,通常在下肢如膝和踝。它通常仅涉及少数或有限数量的关节并且会密切伴随在肠病之后。这出现在大约 11%的溃疡性结肠炎患者中和 21%的克罗恩病患者中。滑膜炎通常是自限性的并且无变形。

[0451] 肠病关节病包括共有连接至 GI 病理学的一组风湿性疾病。这些疾病包括由于细菌 (例如志贺菌属 (Shigella)、沙门菌属 (Salmonella)、弯曲杆菌属 (Campylobacter)、耶尔森菌 (Yersinia) 物种、难辨梭菌 (Clostridium difficile))、寄生虫 (例如粪类圆线虫 (Strongyloides stercoralis)、牛带绦虫 (Taenia saginata)、兰伯贾第虫 (Giardia lamblia)、似蚓蛔线虫 (Ascaris lumbricoides)、隐孢子虫属 (Cryptosporidium) 物种) 引起的反应性 (即感染相关的) 关节炎和炎症性肠病 (IBD) 相关脊柱关节病。其它疾病和病症包括肠旁路术 (空肠回肠)、关节炎、乳糜泻、Whipple 病和胶原性结肠炎。

[0452] K. 幼年型类风湿性关节炎

[0453] 本发明的化合物和方法可以用于治疗 JRA 患者。幼年型类风湿性关节炎 (JRA) 是儿童中最流行形式的关节炎的术语,它适用于表征为滑膜慢性炎症和肥大的一族疾病。术语与在欧洲被称为幼年型慢性关节炎和 / 或幼年型特发性关节炎的一族疾病重叠,但不完全同义。

[0454] 先天免疫系统和适应性免疫系统两者使用多样的细胞类型,一大批细胞表面和所分泌的蛋白质,和正反馈和负反馈的互联网络 (Lo 等,1999)。此外,当认为免疫系统的先天性部分和适应性部分是可分时,则它们在功能上相互分割 (Fearon 和 Locksley,1996),并且存在于这些交叉点上的病理学事件可能与我们对成年和儿童形式慢性关节炎的发病机制的理解高度相关 (Warrington 等,2001)。

[0455] 多关节 JRA 是表征为多个关节 (四个或更多个) 中炎症和滑液增殖的不同的临床亚型,包括手的小关节 (Jarvis,2002) 中炎症和滑膜增生的不同的临床亚型。该亚型 JRA 会是严重性的,因为涉及到其多个关节和随时间快速进展的能力。虽然在临床上不同,但是多关节 JRA 不是均一的,并且患者的疾病表现、发病年龄、预后和治疗反应不同。这些差别很可能反映出在该疾病中可出现的免疫性质和炎性攻击中的一系列变异 (Jarvis,1998)。

[0456] L. 早期炎症性关节炎

[0457] 本发明的化合物和方法可以用于治疗早期炎症性关节炎患者。在疾病过程的早期不同炎症性关节病的临床表现是相似的。结果,常常难以区分具有发展成导致侵蚀性关节损伤的严重性和持续性滑膜炎风险的患者与其关节炎更加自限性的患者。此种区别是至关重要的,以便适当地靶向治疗,侵袭性治疗患有侵蚀性疾病的患者和避免在患有更加自限性疾病的患者中的不必要的毒性。当前诊断侵蚀性关节病如类风湿性关节炎 (RA) 的临床标准在疾病早期效果差,并且疾病活性的传统标志物例如关节计数和急性期反应不能充分鉴别可能具有较差预后的患者 (Harrison 等,1998)。反映滑膜中存在病理学事件的参数最可能是有意义的预后数值。

[0458] 对鉴定早期炎症性关节炎中较差预后的预测因子的最新工作鉴定出存在 RA 特异

性自身抗体，具体而言，抗体抗瓜氨酸肽，与早期炎症性关节炎类型疾病中的侵蚀性和持续性疾病相关。基于此，已经开发出环瓜氨酸肽 (CCP) 帮助鉴定患者血清中的抗 CCP 抗体。使用该方法，已经证明存在的抗 CCP 抗体是 RA 特异性和敏感性的，可以区分 RA 与其它关节病，并且可以在它们的预后变成临床表现之前预测持续性、侵蚀性滑膜炎。重要的是，在临床症状出现之前的许多年内血清中的抗 CCP 抗体常常可检测到，这表明它们可以反映亚临床免疫事件 (Nielen 等，2004 ；Rantapaa-Dahlqvist 等，2003)。

[0459] M. 强直性脊柱炎

[0460] 本发明的化合物和方法可以用于治疗强直性脊柱炎患者。AS 是脊椎关节病更广疾病分类内的亚组疾病。受多亚组脊椎关节病累及的患者具有这样的疾病病因学，即它们常常很不同，范围从细菌感染到遗传。然而，在所有亚组中，疾病过程的最终结果是中轴关节炎。尽管在不同患者人群中观察到早期临床差异，但是他们当中很多人在 10 年至 20 年的病程之后以几乎相同的表现告终。最近的研究表明，从强直性脊柱炎疾病发作开始到临床诊断的平均时间是 7.5 年 (Khan，1998)。这些相同研究表明，脊柱关节病会与类风湿性关节炎发病率接近 (Feldtkeller 等，2003 ；Doran 等，2003)。

[0461] AS 是具有或不具有骨外表现的中轴骨骼的慢性全身性炎症风湿性疾病。主腰累及骶髂关节和脊柱，但是也涉及髋和肩关节，并且通常较少涉及外周关节或某些关节外结构，如眼睛、脉管系统、神经系统和胃肠系统。其病因学还没有完全理解 (Wordsworth，1995 ；Calin 和 Taurog，1998)。它与主要组织相容性 I 类 (MHC I)HLA-B27 等位基因高度相关 (Calin 和 Taurog，1998)。AS 影响个体生命的全盛时期并且是令人恐怖的，因为其潜在地引起慢性疼痛和腱、韧带、关节和骨的不可逆损伤 (Brewerton 等，1973a ；Brewerton 等，1973b ；Schlosstein 等，1973)。AS 可单独发生，或者与另一种形式的脊椎关节病如反应性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、接骨点炎、溃疡性结肠炎、肠易激惹疾病或克罗恩病合并发生，在该病例中其归类于继发性 AS。

[0462] 有代表性地，受累部位包括脊柱的 discovertebral 关节、骨突关节、肋椎关节和肋横突关节，和脊柱旁韧带结构。肌腱和韧带附着至骨的部位接骨点的炎症在该疾病中也是突出的 (Calin 和 Taurog，1998)。已知接骨点部位被浆细胞、淋巴细胞和多形核细胞浸润。炎症过程常常导致逐渐的纤维和骨关节强直 (Ball，1971 ；Khan，1990)。

[0463] 诊断通常是滞后的，因为症状常常出现更多更常见的背景问题。腰椎柔韧性的急剧丧失是 AS 的早期预兆。其它共同的症状包括腰部的慢性疼痛和僵硬，其常常从脊柱下段与骨盆或髋连接的部位开始。虽然大多数症状开始于腰部和骶髂区域，但是它们也牵涉到颈和上背部。关节炎还可发生于肩、髋和足。一些患者具有眼睛炎症，并且更加严重的患者一定观察到心脏瓣膜的累及。

[0464] 最频繁的表现是背痛，但是疾病可以有代表性地在外周关节开始，特别是在儿童和妇女中年，并且极少具有急性虹膜炎（前葡萄膜炎）。另外的早期症状和征兆减少，即因弥散性肋椎累及的胸廓张、低热、疲劳、食欲缺乏、体重减轻和贫血。常常是夜间背痛和不同强度的背痛的复发背痛是最终的疾病主诉，因为有代表性的通过活动缓解晨僵。弯曲姿势或俯身姿势减轻背痛和椎旁肌痉挛 ；因此在未治疗患者中常见一些程度的脊柱后凸。

[0465] 在 1/3 的患者中出现全身症状。通常为自限性的复发急性虹膜炎（前葡萄膜炎）很少被拖延，并且很少严重到足以损害视力。偶尔因为挤压神经根炎或坐骨神经痛、脊椎

骨折或半脱位和马尾综合（其包括阳萎、夜间尿失禁、膀胱和直肠感觉降低、和踝反射的缺乏）出现神经病学征兆。心血管表现可以包括主动脉瓣闭锁不全、绞痛、心包炎和 ECG 传导异常。在肺中的罕见发现是上叶纤维化，偶尔具有空洞，空洞可能误认为是 TB 并且可能涉及曲霉属感染。

[0466] AS 表征为温和或适度的活动性脊椎炎发作，其与几乎或完全不活动的炎症周期性交替。在多数患者中适当治疗导致残疾最小或无残疾并且不管背僵硬如何会使生活充实。偶尔，病程是严重的和渐进性的，导致明显的残疾。顽固性虹膜炎患者和继发淀粉样变的稀有患者预后是悲惨的。

[0467] N. 溃疡性结肠炎

[0468] 本发明的化合物和方法可以用于治疗溃疡性结肠炎患者。溃疡性结肠炎是引起大肠内层内炎症和称作溃疡的疮的疾病。炎症常常发生于直肠和结肠下段，但是其可影响整个结肠。溃疡性结肠炎除了影响称作回肠末端的小肠终端部分外极少影响小肠。溃疡性结肠炎也可称作大肠炎或直肠炎。炎症常常使得结肠排空，导致腹泻。在炎症杀死结肠内层细胞的地方形成溃疡；溃疡导致出血和化脓。

[0469] 溃疡性结肠炎是炎症性肠病（IBD），这是导致小肠和结肠内炎症的疾病的一般名称。溃疡性结肠炎难以诊断，因为其症状类似于其他肠病和另一类型的 IBD，即克罗恩病。克罗恩病与溃疡性结肠炎不同，因为位其导致肠壁内更深的炎症。同样，虽然克罗恩病也可发生于口腔、食道、胃、十二指肠、大肠、盲肠和肛门中，但是其常常发生在小肠中。

[0470] 溃疡性结肠炎可发生于任何年龄的人中，但是最常发生于 15 岁和 30 岁年龄之间，或者更少发生于 50 岁和 70 岁年龄之间。有时儿童和青少年发生该病。溃疡性结肠炎平等地影响男性和女性并且似乎在家族中发生。关于是什么引起溃疡性结肠炎的理论众多，但是没有一个得到证明。最流行的理论是，机体的免疫系统通过因此肠壁内的持续进行的炎症与病毒或细菌反应。患有溃疡性结肠炎的人免疫系统异常，但是医生不知道是否这些异常是疾病的原因或者结果。溃疡性结肠炎不是因对某些食物或食物制品情绪痛苦或敏感而引起，但是这些因素在一些人中会触发症状。

[0471] 溃疡性结肠炎的最普通症状是腹部疼痛和血性腹泻。患者还经历到疲劳、体重减轻、丧失食欲、直肠出血和体液和营养素的流失。大约一半的患者具有温和的症状。其他患者常见有发热、血性腹泻、恶心和严重腹部绞痛。溃疡性结肠炎也可引起一些问题如关节炎、眼睛炎症、肝病（肝炎、肝硬化和原发性硬化性胆管炎）、骨质疏松症、皮疹和贫血。没有人确切地知道为什么问题出现在结肠之外。科学家认为，当免疫系统在身体其它部分触发炎症时会出现这些并发症。当结肠炎被治疗时这些问题中的一些会消失。

[0472] 诊断溃疡性结肠炎需要全面的体检和一系列检验。可开展血液检验检查贫血，贫血将指示着结肠或直肠的出血。血液检验也可揭示高白血细胞计数，这是身体某处存在炎症的征兆。通过检验粪便样品，医生可以发现结肠或直肠内的出血或感染。医生可以开展结肠镜检查或乙状结肠镜检查。对于任一种检验，医生都将向肛门内插入一个内窥镜，即一种与计算机和 TV 监视器相连的长的、能弯曲的、发亮的管以观察结肠和直肠的内部。已经将能够观察到结肠壁上的任何炎症、出血或溃疡。在检查过程中，医生将开展活组织检查，这涉及将组织样品从结肠内层取下以便用显微镜观察。可能还需要结肠的钡灌肠 x 射线检查。该方法包括用钡，即一种粉白溶液充满结肠。钡在 x- 射线胶片上呈现白色，这使得医

生清楚地观察到结肠，包括可能存在的任何溃疡或其它异常情况。

[0473] 溃疡性结肠炎的治疗依赖于疾病的严重程度。大多数人以药物治疗。在严重的病例中，患者将需要手术以去除患病的结肠。对于溃疡性结肠炎，手术是唯一的治疗方法。其症状由某些食物触发的一些人能够通过回避使肠紊乱的食物，如刺激性的食物、生水果和蔬菜或者乳中的糖（乳糖）来控制病症。每一个经历的溃疡性结肠炎将会不同，因此对于每一个体需要调整治疗。情绪和心理支持是重要的。一些人将缓解，即当症状消失时的阶段，这持续数月或数年。然而，大多数患者的症状最终复发。疾病的这种不断改变的模式意味着人们常常不能告知何时治疗是有帮助的。一些溃疡性结肠炎患者有时需要医学护理，医生定期探望以检测病情。

[0474] O. 克罗恩病

[0475] 本发明的化合物和方法可以用于治疗克罗恩病患者。已经尝试进行免疫抑制的另一种病症是克罗恩病。克罗恩病的症状包括肠炎症和肠狭窄与肠瘘的发展；神经病常常伴随这些症状。抗炎药物，例如 5- 氨基水杨酸盐（例如美沙拉秦）或皮质类固醇是代表性的处方药，但是它们不是经常有效（综述于 Botoman 等，1998）。以环孢菌素进行免疫抑制对抵抗或不耐受皮质类固醇的患者有时是有益的 (Brynskov 等，1989)。

[0476] 开发针对克罗恩病的诊断和治疗工具的努力集中在细胞因子的中心作用上 (Schreiber，1998；van Hogezand 和 Verspaget，1998)。细胞因子是小的分泌蛋白质或因子 (5 至 20kD)，它们对细胞 - 细胞相互作用、细胞间通讯或者其它细胞的行为具有特异性作用。细胞因子由淋巴细胞，特别是 T_H1 and 和 T_H2 淋巴细胞、单核细胞、肠巨噬细胞、粒细胞、上皮细胞和成纤维细胞产生（综述于 Rogler 和 Andus，1998；Galley 和 Webster，1996）。一些细胞因子是促炎性的（例如 TNF-α、IL-1（α 和 β）、IL-6、IL-8、IL-12 或白血病抑制因子 [LIF]）；其它的是抗炎症性的（例如 IL-1 受体拮抗剂、IL-4、IL-10、IL-11 和 TGF-β）。然而，在某些炎症性疾病中存在重叠和功能重复。

[0477] 在克罗恩病的活化病例中，分泌入血液循环中的 TNF-α 和 IL-6 的浓度增加，并且粘膜细胞在局部过量产生 TNF-α、IL-1、IL-6 和 IL-8（同上；Funakoshi 等，1998）。这些细胞因子可以对生理系统，包括骨发育、造血作用和肝、甲状腺以及神经精神功能产生广泛的作用。同样，已经在克罗恩病患者中观察到促炎 IL-1β 占优的 IL-1β /IL-1ra 比率失衡 (Rogler 和 Andus，1998；Saiki 等，1998；Dionne 等，1998；见 Kuboyama，1998)。一项研究表明，在粪便样品中的细胞因子谱将是克罗恩病的有用诊断工具 (Saiki 等，1998)。

[0478] 已经提出的对克罗恩病的治疗包括使用多种细胞因子拮抗剂（例如 IL-1ra）、抑制剂（例如 IL-1β 转化酶和抗氧化剂的抑制剂）和抗细胞因子抗体 (Rogler 和 Andus，1998；van Hogezand 和 Verspaget，1998；Reimund 等，1998；Lugering 等，1998；McAlindon 等，1998)。具体而言，抗 TNF-α 的单克隆抗体已经在治疗克罗恩病中取得一些成功 (Targan 等，1997；Stack 等，1997；van Dullemen 等，1995)。这些化合物可以用于与本公开化合物联合治疗。

[0479] 治疗克罗恩病的另一方法集中在至少部分地消灭将会触发炎症反应的细菌菌群上，并且代之以非致病性的菌群。例如，美国专利 5,599,795 公开了预防和治疗人患者克罗恩病的方法。他们的方法涉及到以至少一种抗生素和至少一种抗真菌剂将肠道灭菌以杀灭存在的菌群并且代之以不同的、选择的、良好表征的从正常人获取的细菌。Borody 教导了治

疗克罗恩病的方法，其通过如下方式实现：通过灌洗至少部分地去除所存在的肠微生物菌群，并且代之以通过从无疾病人供体粪便接种物或者通过包含拟杆菌 (Bacteroides) 和大肠杆菌 (Escherichia coli) 物种的组合物引入的新细菌菌群 (美国专利 5,443,826)。

[0480] P. 系统性红斑狼疮

[0481] 本发明的化合物和方法可以用于治疗 SLE 患者。引起自身免疫病例如系统性红斑狼疮的原因也是未知的。系统性红斑狼疮 (SLE) 是自身免疫性风湿病，其表征为免疫抗体和免疫复合物在组织中的沉积，从而导致组织损伤 (Kotzin，1996)。与自身免疫病如 MS 和 1 型糖尿病相比，SLE 可能直接涉及多个器官系统，并且临床表现多样且可变 (综述于 Kotzin 和 O′ Dell，1995)。例如，一些患者主要出现皮疹和关节痛，表现自行缓解并且需要少的药物治疗。在症状幅度范围的另一端是具有严重和渐进性肾累及的患者，这需要以高剂量的类固醇和细胞毒性药物如环磷酰胺治疗 (Kotzin，1996)。

[0482] SLE 的血清学标志和可用的主要诊断检验是抗细胞核组分如双链 DNA(dsDNA)、单链 DNA(ss-DNA) 和染色质的 IgG 抗体水平升高。在这些自身抗体中，抗 dsDNA 抗体 IgG 在狼疮肾小球肾炎 (G N) 发展中起着主要作用 (Hahn 和 Tsao，1993 ；Ohnishi 等，1994)。肾小球肾炎是严重的疾病，其中肾脏血液净化肾小球的毛细血管壁因为肾小球基膜在上皮侧的增生而变厚。疾病常常是慢性的和渐进性的，并且最终会导致肾衰竭。

[0483] Q. 肠易激惹综合征

[0484] 本发明的化合物和方法可以用于治疗肠易激惹综合征 (IBS) 患者。IBS 是标症为腹部疼痛和改变的肠排便习惯的功能性疾病。该综合征可开始于年轻的成人并且可与明显的残疾有关。该综合征不是单一的病症。而是在主要症状腹泻、便秘或疼痛基础上描述为 IBS 亚型。在缺乏“报警”症状如发热、体重减轻和胃肠出血的情况下，需要有限的病情检查。一旦做出了 IBS 诊断，整体的治疗方法可有效地减轻症状的严重性。IBS 是常见病，虽然其患病率不同。一般而言，IBS 影响约 15％的美国成人并且在女性中的发病率常常比男性高大约 3 倍 (Jailwala 等，2000)。

[0485] IBS 导致每年有 240 万和 350 万之间的人就诊。它不但是肠胃科医生看到的最常见的疾病，还是初级保健医生看到的最常见的胃肠疾病 (Everhart 等，1991 ；Sandler，1990)。

[0486] IBS 还是一个花费高的疾病。与没有肠症状的人相比，患 IBS 的人丧失 3 倍时间的工作日并且更可能打报告因患病而不能工作 (Drossman 等，1993 ；Drossman 等，1997)。此外，患 IBS 的那些患者比无肠病症的人在医疗费用上多花费数百美元 (Talley 等，1995)。

[0487] 没有特异的异常情况解释腹部疼痛的加重和消除以及 IBS 患者所经历的改变的肠排便习惯。IBS 的演变理论表明在脑 - 肠轴的多个水平存在失调。运动障碍、内脏超敏感性、中枢神经系统 (CNS) 的异常调节和感染均被涉及。此外，心理因素起着重要的修改作用。长期以来考虑异常的肠运动是 IBS 发病机制中的因素。已经证明膳食通过小肠的通过时间在患有腹泻占优 IBS 的患者中比便秘占优或者疼痛占优亚型患者中的短 (Cann 等，1983)。

[0488] 已经报导，在对禁食过程中小肠的研究中，IBS 患者中存在不连续的、丛集收缩和持续长时间的播散收缩两者 (Kellow 和 Phillips，1987)。他们还经历比健康人更频繁的带有不规则收缩的疼痛 (Kellow 和 Phillips，1987 ；Horwitz 和 Fisher，2001)。

[0489] 这些运动性上的发现不能解释 IBS 患者中的整个综合症状；事实上，这些患者中

的大多数没有可证明的异常情况 (Rothstein,2000)。IBS 患者对内脏疼痛敏感性增加。包括直肠乙状结肠囊膨胀的研究已经表明,在比对照受试者低的多的压力和体积下,IBS 患者经历疼痛和胃气胀 (Whitehead 等,1990)。这些患者对身体刺激保持正常的知觉。

[0490] 已经提出多个理论解释该现象。例如,内脏中的感受器会响应膨胀或管腔内的内容物而增加敏感性。脊髓背侧角中的神经元会具有增加的兴奋性。此外,可能牵涉 CNS 感觉过程的改变 (Drossman 等,1997)。最近的功能性磁共振成像研究已经证明,与对照受试者相比,IBS 患者响应疼痛性直肠刺激而增加前扣带皮质的活化 (Mertz 等,2000)。

[0491] 逐渐地,有证据表明在感染性肠炎和后来的 IBS 发展具有相关性。炎症性细胞因子会起作用。在对具有确定细菌性胃肠炎病史的患者的调查中 (Neal 等,1997),25%患者报告有肠排便细胞的持续性改变。症状的持久性源于在急性感染时的心理应激 (Gwee 等,1999)。

[0492] 最近资料表明,细菌在小肠中的过量生长会在 IBS 症状中起作用。在一项研究中 (Pimentel 等,2000),在指定进行氢呼吸试验的 202 名 IBS 患者中有 157 名患者 (78%) 的试验结果是细菌过度生长阳性。在接受补充试验的 47 名受试者当中,25 名受试者 (53%) 报告随着抗生素治疗症状 (即腹部疼痛和腹泻) 改善。

[0493] IBS 可至现出广范围的症状。然而,腹部疼痛和改变的肠排便习惯仍然是主要特征。虽然腹部不适的严重性和位置有很大差别,但是腹部不适常常被描述为痉挛性质病且位于左下象限。患者会报告有腹泻、便秘或腹泻与便秘的交替性发作。腹泻症状有代表性地描述为少量的稀便,并且粪便有时伴随着粘液性排出物。患者还报告有胃气胀、便急、不完全排空和腹胀。上胃肠道症状,例如胃食管反流、消化不良或恶心也可能出现 (Lynn 和 Friedman,1993)。

[0494] 症状的持续时间不是进一步检验的指征 ;它是 IBS 的特征并且其自身综合征的预期症状。更加深入的诊断评价指示出症状正恶化或改变的患者。对于进一步检验的指征也包括报警症状的存在、50 岁后的症状发作和结肠癌家族病史。检验可包括结肠镜检查、腹部和骨盆的计算机断层成像以及小肠或大肠的钡研究。

[0495] R. 干燥综合征

[0496] 本发明的化合物和方法可以用于治疗 SS 患者。原发性干燥综合征 (SS) 是慢性的、缓慢渐进性的全身性自身免疫病,其主要影响中年妇女 (女性与男性的比例为 9 ∶ 1),但是可以在所有年龄包括儿童中观察到该病 (Jonsson 等,2002)。其表征为外分泌腺的淋巴细胞性浸润和破坏,外分泌腺被单核细胞,包括 CD4+、CD8+ 淋巴细胞和 B 细胞浸润 (Jonsson 等,2002)。此外,在 1/3 的患者中观察到腺外 (全身性) 表现 (Jonsson 等,2001)。

[0497] 腺体的淋巴细胞浸润是渐进性的特征 (Jonsson 等,1993),当广泛浸润之后会取代大部分的器官。有趣的是,在一些患者中,在唾液腺中的腺体浸润非常类似于异位淋巴细胞微结构 (命名为生发中心)(Salomonsson 等,2002 ;Xanthou 等,2001)。在 SS 中,异位 GC 被定义为具有滤泡树突细胞和活化内皮细胞网络的增殖细胞的 T 细胞和 B 细胞团块。在靶组织中形成的这些 GC 样结构也描绘出产生自身抗体 (抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB) 的功能特性 (Salomonsson 和 Jonsson,2003)。

[0498] 在其它全身性自身免疫病中,例如 RA,已经鉴定出对于 GC 而言至关重要的因子。证明具有 GC 的类风湿性滑膜组织产生趋化因子 CXCL13、CCL21 和淋巴毒素 (LT)-β (在

滤泡中心和外套层 B 细胞中检测到）。对这些分析物的多变量回归分析鉴定出 CXCL13 和 LT-β 作为预测类风湿滑膜炎中 GC 的唯一的细胞因子 (Weyand 和 Goronzy，2003)。最近证明，唾液腺中的 CXCL13 和 CXCR5 在通过招募 B 细胞和 T 细胞的炎症过程的起着本质的作用，因此促进了 SS 中淋巴细胞再生和异位 GC 形成 (Salomonsson 等，2002)。

[0499] S. 银屑病

[0500] 本发明的化合物和方法可以用于治疗银屑病患者。银屑病是慢性的皮肤脱皮和炎症疾病，其影响 2％至 2.6％的美国人，或者 580 万和 750 万之间的人。虽然疾病发生于所有年龄组，但是其主要影响成人。在男性和女性之间大体相等。当皮肤细胞从皮肤表面之下的起源处快速升起并且在它们具有成熟的机会之前积累在表面上时发生银屑病。通常，这种移动（也称作更新）需要大约 1 个月，但是在银屑病中其仅在几天内发生。在其典型的形式中，银屑病导致产生厚的红色（发炎的）的外覆银色鳞屑的皮肤片。这些片有时也称作斑，常常发痒或感觉疼痛。它们最常出现在肘、膝、腿的其它部分、头皮、下背部、面部、掌和足底，但是它们也发生于身体任何部位的皮肤上。疾病还可影响指甲、脚趾甲和生殖器和口腔内的软组织。虽然对于受累关节周围的皮肤通常裂开，但是近似 100 万的银屑病患者经历关节的炎症，产生关节炎症状。该疾病称作银屑病关节炎。

[0501] 银屑病是免疫系统，特别是涉及称作 T 细胞白细胞类型的免疫系统驱使的皮肤病症。正常情况下，T 细胞帮助保护肌体抵抗感染和疾病。以银屑病为例，T 细胞错误地起作用和变成如此的活跃由此它们触发其它免疫反应，这导致炎症和皮肤细胞的快速更新。在约 1/3 的病例中，具有银屑病的家族病史。研究者已经研究了大量的银屑病累及家族并且鉴定出与疾病关联的基因。患银屑病的人会注意到他们的皮肤恶化然后改善的时间。导致发红的情况包括感染、应激和使皮肤干燥的气候变化。同样地，一些药物，包括高血压处方药锂和 β 阻断剂会触发疾病的爆发或恶化。

[0502] T. 感染性疾病

[0503] 本公开的化合物可以用于治疗感染性疾病，包括病毒感染和细菌感染。如上所述，此类感染可以与严重的局部或全身炎症反应相关。例如，流行性感冒会产生严重的肺炎症，并且细菌感染会导致全身高炎症反应，包括多样炎症性细胞因子的过度产生，这是脓毒病的标志。此外，本发明的化合物可以用于直接抑制病毒病原体的复制。先前研究已经证明，相关的化合物例如 CDDO 可以抑制 HIV 在巨噬细胞中的复制 (Vazquez 等，J. Virol. 2005 年 4 月 ;79(7) :4479-91)。其它研究已经表明，NF-κB 信号途径的抑制会抑制流行性感冒病毒的复制，并且环戊烯酮前列腺素会抑制病毒复制（例如 Mazur 等，2007 ;Pica 等，2000)。

[0504] VI. 药物制剂和施用途径

[0505] 本公开的化合物可以通过多种方法施用，例如经口或者通过注射（例如皮下、静脉内、腹膜内等）。依赖于施用的途径，可将活性化合物在材料中包被，以保护化合物不被酸和会将化合物失活的其它天然条件作用。它们还可以通过疾病或创伤部位的连续灌流 / 灌注施用。

[0506] 为了通过除肠胃外施用方式之外的方式施用治疗化合物，有必要将化合物或者共施用化合物以保护它们不失活的材料包被。例如，治疗化合物可以在适当的载体如脂质体或稀释剂中向患者施用。可药用稀释剂包括盐和水性缓冲液。脂质体包括水包油包水 CGF 乳液以及常规的脂质体 (Strejan 等，1984)。

[0507] 治疗化合物还可以经肠胃外、腹膜内、椎管内或大脑内施用。可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中和在油中制备分散液。在常规的储存和使用条件下，这些制剂会包含防腐剂以阻止微生物生长。

[0508] 适宜可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液（当为水可溶性时）或分散液以及用于临时制备无菌的可注射溶液或分散液的无菌散剂。在所有情况下，组合物必须是无菌的并且必须是存在可容易注射程度的流体。它必须是在制造和储存条件下稳定的并且必须进行防腐处理以防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散运载体，包括例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等等）、它们的适宜混合物和植物油。可以通过使用包被例如卵磷脂、通过维持所需要的颗粒大小（在分散剂的情况下）和通过使用表面活性剂维持适当的流动性。防止微生物的作用可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等等实现。在许多情况下，在组合物中包括等渗剂如糖、氯化钠或多元醇例如甘露醇和山梨糖醇将更好。延长可注射组合物的吸收可以通过在组合物中包含延缓吸收的试剂如单硬脂酸铝或明胶实现。

[0509] 无菌可注射溶液可如下制备，即将适当溶剂中的所需量治疗化合物与所需要的上述成分中一种或组合混合，然后过滤除菌。通常，分散剂通过将治疗化合物混合入无菌载体中制备，其中所述无菌载体包含基本的分散运载体和需要的来自上面所列举的其他成分。以用于制备无菌可注射溶液的无菌散剂为例，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥，这样可获得活性成分（即治疗化合物）加上来自其先前无菌过滤溶液的任何额外预期成分的散剂。

[0510] 治疗化合物可以经口施用，例如，与惰性稀释剂或可同化的可食载体一起。治疗化合物和其他成分还可以包封在硬壳或软壳明胶胶囊中，压制在片剂中或者直接掺入到受试者食物中。对于口服治疗施用，治疗化合物可以与赋形剂混合并且以可吸收片剂、颊含片、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、扁囊剂等等形式使用。当然，治疗化合物在组合物和制剂中的百分数是可变的。治疗化合物在此类治疗用途组合物中的量如此，由此将得到适宜的剂量。

[0511] 特别有利的是配制成容易施用和剂量均一的单位剂量形式的肠胃外组合物。如本文所使用，剂量形式指适宜作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理不连续单位；每一单位包含经计算产生预期治疗效果的预定量的治疗化合物以及与之结合的所需要的药物载体。对于本发明的剂量单位形式的规格决定于并直接依赖于 (a) 治疗化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果，和 (b) 本领域中将用于治疗所选择患者疾病的此类治疗化合物进行化合的固有局限性。

[0512] 治疗化合物还可以局部施用至皮肤、眼或粘膜。备选地，如果希望局部递送至肺，则治疗化合物可以吸入干粉末或气溶胶制剂施用。

[0513] 活性化合物以足以治疗与患者病症相关病症的治疗有效量施用。“治疗有效量”优选地与未治疗受试者相比减少感染患者疾病症状的总数至少约 20％、更优选至少约 40％、甚至更优选至少约 60％并且仍更优选至少约 80％。例如，化合物的功效可以在动物模型系统如实施例和附图中所示模型系统中评估，所述动物模型系统可预测治疗人疾病的功效。

[0514] 向受试者施用的本公开化合物或包含本公开化合物的组合物的实际剂量可以通过物理因素和生理因素如年龄、性别、体重、疾病的严重性、待治疗疾病的类型、先前或并行

的治疗措施、受试者的特发症和施用途径确定。这些因素可以由熟练的技术人员确定。负责施用的从业者将有代表性地确定组合物中一种或多种活性成分的浓度和个体受试者的一个或多个适宜剂量。如果发生了任何并发症，各个医生可调整剂量。

[0515] 在持续一天或数天的每天一次或多次剂量施用，有效量有代表性地会从约 0.001mg/kg 至约 1,000mg/kg、从约 0.01mg/kg 至约 750mg/kg、从约 100mg/kg 至约 500mg/kg、从约 1.0mg/kg 至约 250mg/kg、从约 10.0mg/kg 至约 150mg/kg 变化（当然取决于施用模式和上述因素）。其它适宜的剂量范围包括 1mg 至 10,000mg/ 天、100mg 至 10,000mg/ 天、500mg 至 10,000mg/ 天和 500mg 至 1,000mg/ 天。在一些特定实施方案中，数量小于 10,000mg/ 天，幅度范围为 750mg 至 9,000mg/ 天。

[0516] 有效量可以小于 1mg/kg/ 天、小于 500mg/kg/ 天、小于 250mg/kg/ 天、小于 100mg/kg/ 天、小于 50mg/kg/ 天、小于 25mg/kg/ 天或者小于 10mg/kg/ 天。备选地是 1mg/kg/ 天至 200mg/kg/ 天的范围。例如，对于糖尿病患者的治疗，剂量单位可以是与未治疗受试者相比减少血液葡萄糖至少 40％的量。在另一实施方案中，单位剂量是减少血液葡萄糖至非糖尿病受试者血液葡萄糖水平 ±10％水平的量。

[0517] 在其它非限定性实例中，剂量还可以包括从每次施用约 1μg/kg/ 体重、约 5μg/kg/ 体重、约 10μg/kg/ 体重、约 50μg/kg/ 体重、约 100μg/kg/ 体重、约 200μg/kg/ 体重、约 350μg/kg/ 体重、约 500μg/kg/ 体重、约 1mg/kg/ 体重、约 5mg/kg/ 体重、约 10mg/kg/ 体重、约 50mg/kg/ 体重、约 100mg/kg/ 体重、约 200mg/kg/ 体重、约 350mg/kg/ 体重、约 500mg/kg/ 体重至约 1,000mg/kg/ 体重或更高，可从其中导出的任何范围。在从上面所列数值所导出范围的非限定性实例中，基于上述数值可以施用约 5mg/kg/ 体重至约 100mg/kg/ 体重，约 5μg/kg/ 体重至约 500mg/kg/ 体重等的范围。

[0518] 在某些实施方案中，本公开的药物组合物可以包括如至少约 0.1％的本公开化合物。在另外的实施方案中，本公开的化合物可以包括约 2％至约 75％间的重量单位或者约 25％至约 60％间的重量单位，和可从中导出的任何范围的重量单位。

[0519] 考虑了试剂的单次剂量或多次剂量。对于多次剂量递送的预期时间间隔可由本领域普通技术人员至多采用常规试验确定。例如，受试者可以以近似 12 小时的间隔每日施用两次剂量。在一些实施方案中，试剂每天施用一次。

[0520] 一种或多种试剂可以以常规时间表施用。如本文所使用，常规时间表指预先设定的时间阶段。常规计划表可以包括在长度上相同或者不同的时间阶段，只要时间表是预设的即可。例如，常规时间表可以包括如下每天两次、每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每月一次或者它们当中数天或数周的任何设定数值施用。备选地，预定的常规时间表可以包括在第一周每天两次施用，接着的数月内每天一次等 . 在另外的实施方案中，本发明提供了，一种或多种试剂可以经口摄入并且其时限依赖于或不依赖于食物摄入。因此，例如，试剂可以每天早上和 / 或每天晚上摄入，而不管何时受试者进食或将进食。

[0521] VII. 联合治疗

[0522] 除了用作单一治疗剂之外，本公开化合物还可以用于联合治疗中。有效的联合治疗可以使用单一组合物或包含两种试剂的药物制剂，或者同时使用两种不同的组合物或制剂实现，其中一组合物包括根据本发明方法的齐墩果酸衍生物，并且另一种包括一种或多

种第二试剂。备选地，治疗可以以数分钟至数月的间隔先于或后于其它试剂治疗。

[0523] 可以采用多种组合，例如当本公开的化合物是“A”并且“B”表示第二试剂时，其非限定性实例描述如下：

[0524] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0525] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0526] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0527] 向患者施用本公开化合物将遵循药物施用的一般方案，如何存在的话将药物的毒性考虑进去。预期治疗周期将根据需要重复。

[0528] β 干扰素将是适宜的第二试剂。存在帮助调节免疫系统的人细胞因子来源的药物。它们包括干扰素 β-1b 和干扰素 β-1a。FDA 已经批准 Betaseron 用于复发继发进展型 MS。此外，FDA 已经批准了数种 β-干扰素用作治疗剂，来治疗已经经历了证明为多发性硬化的单次发作的患者和可能处于进一步发作风险并发展成明确 MS 的患者。例如，当脑的 MRI 扫描显示有预测向明确 MS 转变高风险的损害时，表明有 MS 风险。

[0529] 醋酸格拉替雷是可以在联合治疗中使用的第二试剂的另一个实例。格拉替雷目前用于治疗复发缓解型 MS。其由在髓磷脂中发现的四种氨基酸组成。据报导，该药物刺激肌体免疫反应中的 T 细胞以从有害的促炎试剂改变成在损害部位减轻炎症的有益抗炎症性试剂。

[0530] 另一个潜在的第二试剂是米托蒽醌，这是用于许多癌症的化学治疗药物。该药物也经 FDA 批准用于治疗攻击形式的复发缓解型 MS，以及某些形式的进展型 MS。有代表性地，其以每三个月一次静脉内给药。该药物是有效的，但是因心脏毒性而受限制。诺肖林已经被 FDA 批准用于继发进展型、进展-复发型和恶化复发-缓和型 MS。

[0531] 另一个潜在的第二试剂是那他珠单抗。通常，那他珠单抗通过阻断免疫细胞向脑血管的附着而起作用，因此降低免疫细胞在脑神经元上的炎症性作用，免疫细胞向脑血管的附着是免疫细胞进入脑的必须步骤。已经证明，那他珠单抗明显降低复发型 MS 患者中的发作频率。

[0532] 以复发缓解型 MS 为例，可以向患者静脉内施用皮质类固醇，例如甲基泼尼松龙作为第二试剂以更快地结束攻击并留下更少的持续性缺乏。

[0533] 可以用于与齐墩果酸衍生物联合治疗的、用于 MS 的其它常用药物包括免疫抑制药，例如硫唑嘌呤、克拉屈滨和环磷酰胺。

[0534] 考虑了其它抗炎症性试剂可以用于与本发明的治疗剂联合使用。可以使用其它 COX 抑制剂，包括芳基羧酸（水杨酸、乙酰基水杨酸、二氟尼柳、三水杨酸胆碱镁、水杨酸盐、扑炎痛、氟芬那酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸和 triflumic acid）、芳基链烷酸（双氯芬酸、芬氯酸、阿氯芬酸、芬替酸、布洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生、非诺洛芬、芬布芬、舒洛芬、吲哚洛芬、噻洛芬酸、苯噁洛芬、吡洛芬、托美丁、佐美酸、clopinac、吲哚美辛和舒林酸）和烯醇酸（保泰松、羟布宗、阿扎丙宗、非普拉宗、吡罗昔康和伊索昔康。还参见美国专利号 6,025,395，其通过参考并入本文。

[0535] 组胺 H2 受体封闭剂也可用于与本发明的化合物联合使用，包括西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁。

[0536] 还考虑了用于治疗阿尔茨海默病和其它疾病的乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗与本公

开化合物联合使用，乙酰胆碱酯酶抑制剂如他克林、多奈哌齐、美曲膦酯和利斯的明。一旦批准即可使用的所开发的其它乙酰胆碱酯酶抑制剂包括利斯的明和美曲膦酯。乙酰胆碱酯酶抑制剂通过降低乙酰胆碱被胆碱酯酶的破坏增加神经末梢处神经递质乙酰胆碱的量。

[0537] MAO-B 抑制剂如司来吉兰可用于与本发明的化合物联合使用。司来吉兰用于帕金森病并且不可逆地抑制 B 型单胺氧化酶 (MAO-B)。单胺氧化酶是使单胺神经递质去甲肾上腺素、血清紧张素和多巴胺失活的酶。

[0538] 据报导对于治疗或预防帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化症、类风湿性关节炎、炎症性肠病和其发病机制据信涉及一氧化氮 (NO) 或前列腺素任意一个过度产生的所有其它疾病有益的食物和营养补充剂，例如乙酰基 -L- 肉碱、二十八烷醇、月见草油、维生素 B6、酪氨酸、苯丙氨酸、维生素 C、L- 多巴或数种抗氧化剂组合可以用于与本发明化合物联合使用。

[0539] 对于癌症的治疗或预防，本发明的化合物可以与一种或多种下列治疗剂联合使用 :放射、化学治疗剂 (例如细胞毒性剂如蒽环类、长春新碱、长春碱、靶向微管的试剂如紫杉醇和多西他塞、5-FU 和相关试剂、顺铂和其它包含铂的化合物、伊立替康和拓扑替康、吉西他滨、替莫唑胺等)、靶向治疗剂 (例如伊马替尼、硼替佐米、贝伐单抗、利妥昔单抗) 或者设计成促进增强的靶向癌细胞的免疫反应的疫苗治疗剂。

[0540] 对于自身免疫病的治疗或预防，本发明的化合物可以与下列一种或多种药物联合使用 :皮质类固醇、甲氨蝶呤、抗 TNF 抗体、其它的 TNF- 靶向蛋白治疗剂和 NSAID。对于心血管病的治疗或预防，本发明的化合物可以与抗血栓治疗剂、抗胆固醇治疗剂例如他汀类 (例如托伐他汀) 和手术介入例如支架或冠状动脉旁路移植联合使用。对于骨质疏松症的治疗，本发明的化合物可以与抗吸收剂如双磷酸盐类或合成代谢治疗剂如特立帕肽或甲状旁腺激素联合使用。对于神经精神病的治疗，本发明的化合物可以与抗抑郁药 (例如丙咪嗪或 SSRI 如氟西汀)、抗精神病剂 (例如奥氮平、舍吲哚、利培酮)、情绪稳定剂 (例如锂、丙戊酸半钠) 或其它标准试剂如抗焦虑剂联合使用。对于神经障碍的治疗，本发明的化合物可以与抗惊厥药 (例如丙戊酸半钠、加巴喷丁、苯妥英、卡马西平和托吡酯)、抗血栓剂 (例如组织纤维蛋白溶酶原激活剂) 或镇痛药 (例如鸦片、钠通道阻断剂和其它抗疼痛感受药) 联合使用。

[0541] 对于涉及氧化应激的病症的治疗，本公开的化合物可以与四氢生物蝶呤 (BH4) 或相关化合物联合使用。BH4 是组成型一氧化氮合酶的辅因子，并且可以因与过氧亚硝酸盐反应而耗竭。过氧亚硝酸盐通过一氧化氮和超氧化物的反应形成。因此，在氧化应激情况下，过量水平的超氧化物会通过将 NO 转变成过氧亚硝酸盐而耗竭正常的、有益水平的一氧化氮。通过与过氧亚硝酸盐反应引起的 BH4 耗竭导致一氧化氮合酶的“解偶联”，由此它们形成超氧化物，而不是 NO。这增加了超氧化物的过量供应并且延长了 NO 的耗竭。外源 BH4 的加入可逆转该解偶联现象，恢复组织中 NO 的产生和降低氧化应激水平。预期该机制完善本发明的化合物的作用，这通过如上面和本发明通篇所述的其它方法减少氧化应激。

[0542] 实施例

[0543] 包括下列实施例以说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应该认识到，附随实施例中公开的技术代表着本发明人公开的、在实施本发明中良好工作的技术，并且因此可以认为构成本发明实施的优选模式。然而，本领域技术人员将意识到，依据本公开，可

以在不脱离本发明精神和范围情况下在所公开特定实施方案中做出许多改变，并且仍然能得到相同或类似结果。

[0544] 实施例 1- 方法和材料

[0545] 一氧化氮产生和细胞生存力。将 RAW264.7 巨噬细胞用 DMSO 或药物预处理 2 小时，然后用重组小鼠 IFNγ (Sigma) 处理 24 小时。使用 Griess 试剂系统 (Promega) 测定培养基中的 NO 浓度。使用 WST-1 试剂 (Roche) 测定细胞生存力。

[0546] STAT3 磷酸化。HeLa 细胞以标明的化合物和浓度处理 6 小时，随后以 20ng/ml 重组人 IL-6(R&D Systems) 刺激 15 分钟。用抗磷酸化 STAT3 或总 STAT3 抗体 (Cell Signaling) 对裂解物进行免疫印迹。

[0547] NF-κB 活化。HeLa 细胞以 pNF-κB-Luc(诱导型，Stratagene) 和 pRL-TK(组成型，Promega) 报告基因质粒转染。24 小时后，细胞一标明的化合物预处理 2 小时。DMSO 充当运载体对照。在预处理之后，细胞以 20ng/ml 重组人 TNFα (BD Biosciences) 刺激 3 小时。使用 DualGlo 萤光素酶报告基因系统 (Promega) 测量报告基因活性并且 pNF-κB 萤光素酶活性针对 pRL-TK 萤光素酶活性标准化。显示了相对非刺激 (-TNFα) 样品的平均萤光素酶活性诱导倍数。误差线代表 6 个样品平均值的 SD。

[0548] IκBα 降解。HeLa 细胞以标明的化合物和浓度处理 6 小时，随后以 20ng/mlTNFα 刺激 15 分钟。裂解物以抗 IκBα 抗体 (Santa Cruz) 和抗肌动蛋白抗体 (Chemicon) 印迹。

[0549] COX-2 诱导 Western 印迹。RAW264.7 细胞以标明的化合物预处理 2 小时并且并且随后以 10ng/ml IFNγ 刺激 24 小时。COX-2 蛋白质水平通过使用来自 Santa Cruz 的抗体的免疫印迹测定。肌动蛋白用作上样对照。

[0550] Nrf2 靶向基因诱导。MDA-MB-435 人黑素瘤细胞以运载体 (DMSO) 或标明的化合物和浓度处理 16 小时。HO-1、硫氧还蛋白还原酶 -1(TrxR1)、γ- 谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ-GCS) 和铁蛋白重链 mRNA 水平使用 qPCR 定量并且相对于平行运行的 DSMO 处理样品标准化。数值是复孔的平均值。引物序列如下。

[0551] HO-1 FW :TCCGATGGGTCCTTACACTC(SEQ ID NO :1)，

[0552] HO-1 REV :TAGGCTCCTTCCTCCTTTCC(SEQ ID NO :2)，

[0553] TrxR1 FW :GCAGCACTGAGTGGTCAAAA(SEQ ID NO :3)，

[0554] TrxR1 REV :GGTCAACTGCCTCAATTGCT(SEQ ID NO :4)，

[0555] γ-GCS FW :GCTGTGGCTACTGCGGTATT(SEQ ID NO :5)，

[0556] γ-GCS REV ATCTGCCTCAATGACACCAT(SEQ ID NO :6)，

[0557] 铁蛋白 HC FW :ATGAGCAGGTGAAAGCCATC(SEQ ID NO :7)，

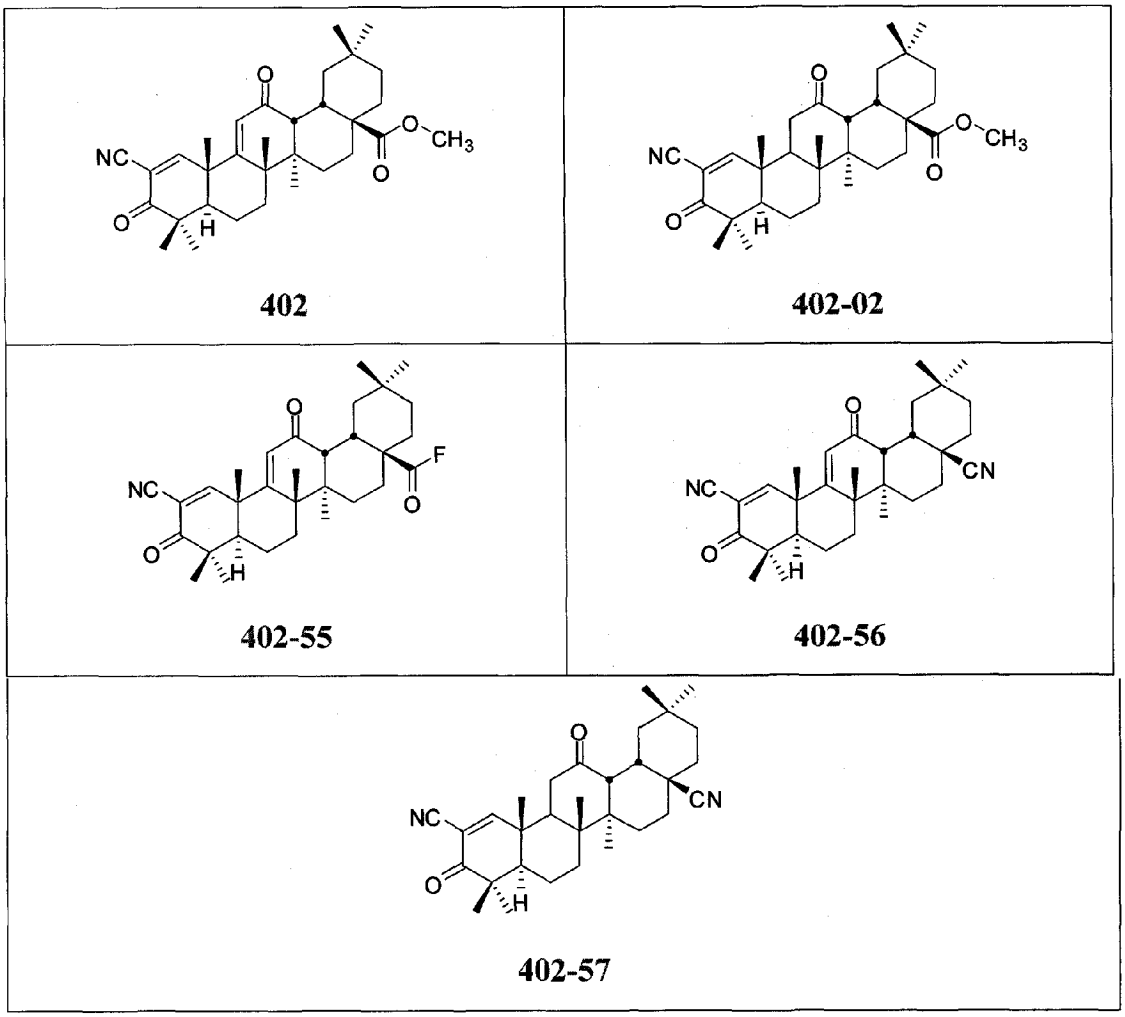
[0558] 铁蛋白 HC REV :TAAAGGAAACCCCAACATGC(SEQ ID NO :8)，

[0559] S9 FW :GATTACATCCTGGGCCTGAA(SEQ ID NO :9)，

[0560] S9 REV :GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT(SEQ ID NO :10)。

[0561] 比较化合物。在一些实验中 (见图 5)，本发明的某些化合物与其它化合物，诸如此处所示的那些化合物比较。

[0562]



[0563] 化合物402和402-56可以根据Honda等(1998)、Honda等(2000b)、Honda等(2002)、Yates等(2007)、美国专利6,974,801、美国临时申请号61/046,332、61/046,342、61/046,352、61/046,363、61/111,333和61/111,269中教导的方法制备，它们全部通过参考并入本文。其它混合物的合成还公开于与本文同时提交的下列分别申请中，它们每一个的全文通过参考并入本文：Eric Anderson，Gary L.Bolton，Deborah Ferguson，Xin Jiang，Robert M.Kral，Jr.，Patrick M.O'Brian和Melean Visnick的美国专利申请，题目为“包含抗炎症药效团的天然产物以及使用方法”，于2009年4月20日提出；Eric Anderson，Xin Jiang，Xiaofeng Liu；Melean Visnick的美国专利申请，题目为“抗氧化剂炎症调节剂：具有饱和C环的齐墩果酸衍生物”，于2009年4月20日提出；Eric Anderson，Xin Jiang和Melean Visnick的美国专利申请，题目为“抗氧化剂炎症调节剂：在C-17具有氨基和其它修饰的齐墩果酸衍生物”，于2009年4月20日提出；Xin Jiang，Jack Greiner，Lester L.Maravetz，Stephen S.Szucs，Melean Visnick的美国专利申请，题目为“抗氧化剂炎症调节剂：新的齐墩果酸衍生物”，于2009年4月20日提出。

[0564] 水溶解度测定。下列过程用于得到水溶解度结果，结果总结于实施例8。步骤1.最佳UV/可见光波长的确定和对于目的化合物的标准曲线的产生：

[0565] (1)对于8个标准校准曲线(一块板)，在50mL管中准备34mL的50：50(v：v)

通用缓冲液：乙腈。

[0566] (2) 使用多管移液器，将缓冲液：乙腈如下加入（单位为 μL）至深孔板中：

[0567]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	285	285	380	380	285	285	285	285	285	285	285	285
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

[0568] (3) 使用多管移液器，如下将 DMSO 加入至相同板中：

[0569]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D			12 μL	12 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL
E												
F												
G												
H												

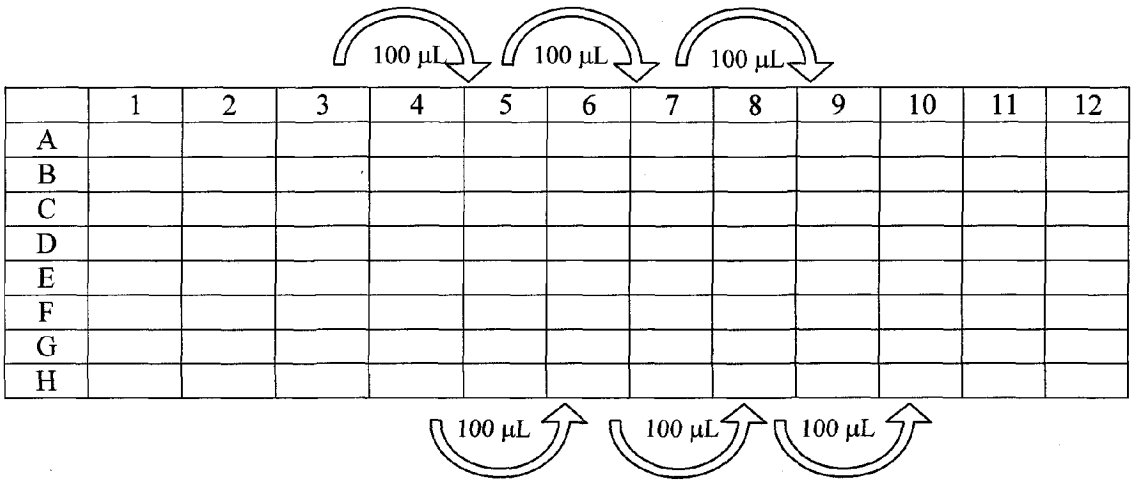
[0570] (4) 如下向板中加入 10mM 的溶于 DMSO 的化合物：

[0571]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15μL 化合物 1	15μL 化合物 1	8μL 化合物 1	8μL 化合物 1								
B	15μL 化合物 2	15μL 化合物 2	8μL 化合物 2	8μL 化合物 2								
C	15μL 化合物 3	15μL 化合物 3	8μL 化合物 3	8μL 化合物 3								
D	15μL 化合物 4	15μL 化合物 4	8μL 化合物 4	8μL 化合物 4								
E	15μL 化合物 5	15μL 化合物 5	8μL 化合物 5	8μL 化合物 5								
F	15μL 化合物 6	15μL 化合物 6	8μL 化合物 6	8μL 化合物 6								
G	15μL 化合物 7	15μL 化合物 7	8μL 化合物 7	8μL 化合物 7								
H	15μL 化合物 8	15μL 化合物 8	8μL 化合物 8	8μL 化合物 8								

[0572] (5) 用移液器上下吹吸 10 次将第 1 和 2 列混合。用移液器上下吹吸 10 次将第 3 和 4 列混合。连续稀释如下（在每次转移之后用移液器上下吹吸 10 次）：

[0573]



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

[0574] 注意，第 11 和差 2 列仅包含 DMSO 并且因此在这些孔中不加入化合物。

[0575] (6) 用盖子盖上板并且室温振荡 (200-300rpm)20 分钟。

[0576] (7) 用移液器上下吹吸 10 次混合所有孔。

[0577] (8) 从每孔中取出 120pL 转移至透 UV 的板中。盖上盖子并振荡 3-5 分钟。使用移液器去除孔中的任何气泡。

[0578] (9) 在分光光度计上（例如 SpectraMax ®）以 10nm 增量从 220nm 至 500nm 读数。

[0579] 步骤 2。使用 Millipore™ Multiscreen ®溶解度滤板的化合物可溶性测试过程。

[0580] 消耗品 Millipore™ Multiscreen ®溶解度滤板 #MSSLBPC10

[0581] Greiner ® 96 孔一次性 ur-Star 分析板，VWR#655801

[0582] Greiner ® 96 孔聚丙烯 V- 形底收集板，VWR#651201

[0583] 通用的水性缓冲液：

[0584] (a) 为了制备 500mL 通用缓冲液，加入 250mL Nanopure 水；1.36mL(45mM) 乙醇胺；3.08g(45mM) 磷酸二氢钾；2.21g(45mM) 乙酸钾；充分混匀。

[0585] (b) 用 HCl 调节 pH 至 7.4 并且用 0.15M KCl 补足至 500mL。

[0586] (c) 过滤去除微粒并减少细菌生长。

[0587] (d)4℃避光保存。

[0588] 溶解度操作流程：

[0589] (a) 在 Millipore™ Multiscreen ®溶解度滤板预期孔中加入 285μL 通用的水性缓冲液。

[0590] (b) 向适当孔中加入 15μL 10mM 的 DMSO 中的化合物。仅向滤板的 6 个孔中加入 15μL 100% DMSO 用作空白。

[0591] (c) 使用多管移液器通过上下吹吸 10 次混匀各孔。小心不要用枪尖接触板中的滤膜。

[0592] (d) 盖上盖子并在室温下轻轻振荡 (200-300rpm) 滤板 90 分钟。

[0593] (e) 将水性溶液从 Multiscreen ®溶解度滤板真空抽滤至聚丙烯 V 形底板中。

[0594] (f) 转移 60μL 滤液至透 UV 板中 (Greiner ® UV-Star 分析板)。

[0595] (g) 向每个孔中加入 60μL 乙腈，并且通过移液器上下吹吸 10 次混匀。

[0596] (h) 盖上盖子并轻轻振荡 3-5 分钟。用移液器去除任何气泡。

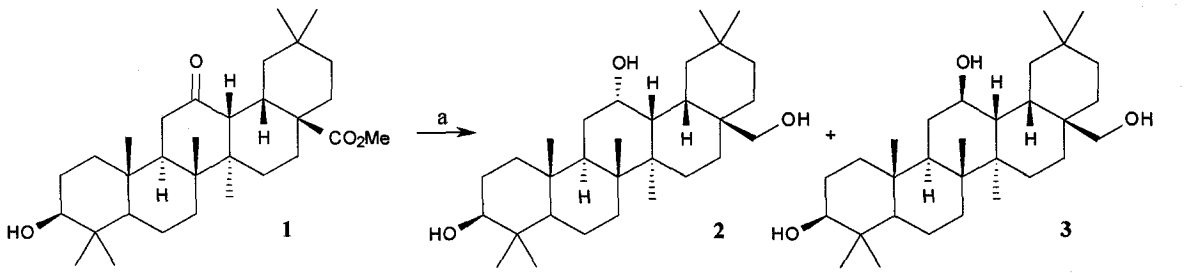
[0597] (i) 在分光光度计上 (UV/vis) 在期望波长下测量板的每个孔中的吸光度。对于板中具有不同吸光度峰值的化合物，设置分光光度计以读取波谱（例如从 220nm 至 460nm）。

[0598] (j) 使用所测量的每种化合物的吸光度和预定的标准曲线（见步骤 1）鉴定浓度。

[0599] 实施例 2- 齐墩果酸衍生物的合成

[0600] 方案 1：

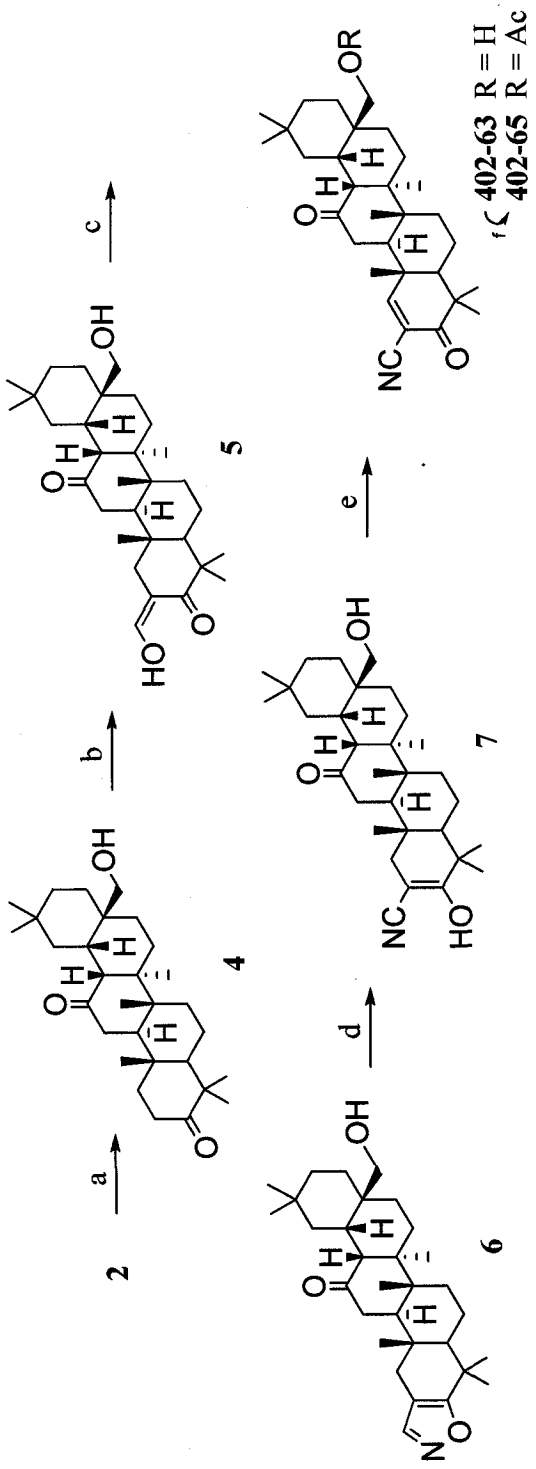
[0601]



[0602] 适用于方案 1 的试剂和条件是：(a)LAH，室温至 65℃，1.5h，52%（化合物 2）和 27%（化合物 3）。化合物 2 在 5 个步骤中转变成化合物 402-63（方案 2）。化合物 2 用漂白剂处理，将仲醇选择性氧化得到化合物 4，得率 83%。使用甲醇钠作为碱，4 用甲酸乙酯甲酰化得到化合物 5，其于 60℃用水性 EtOH 中的盐酸羟胺处理得到异噁唑 6，得率 76%

（从 4 开始计算）。在碱性条件下将异噁唑裂解以定量得率得到作为酮和烯醇形式混合物的 α－氰基酮 7。化合物 7 用 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲处理，接着使用吡啶作为碱去除 HBr，得到化合物 402-63，得率 79％。用 Ac_2O/ 吡啶处理醇 402-63 得到 402-65，得率 70％。

[0603]



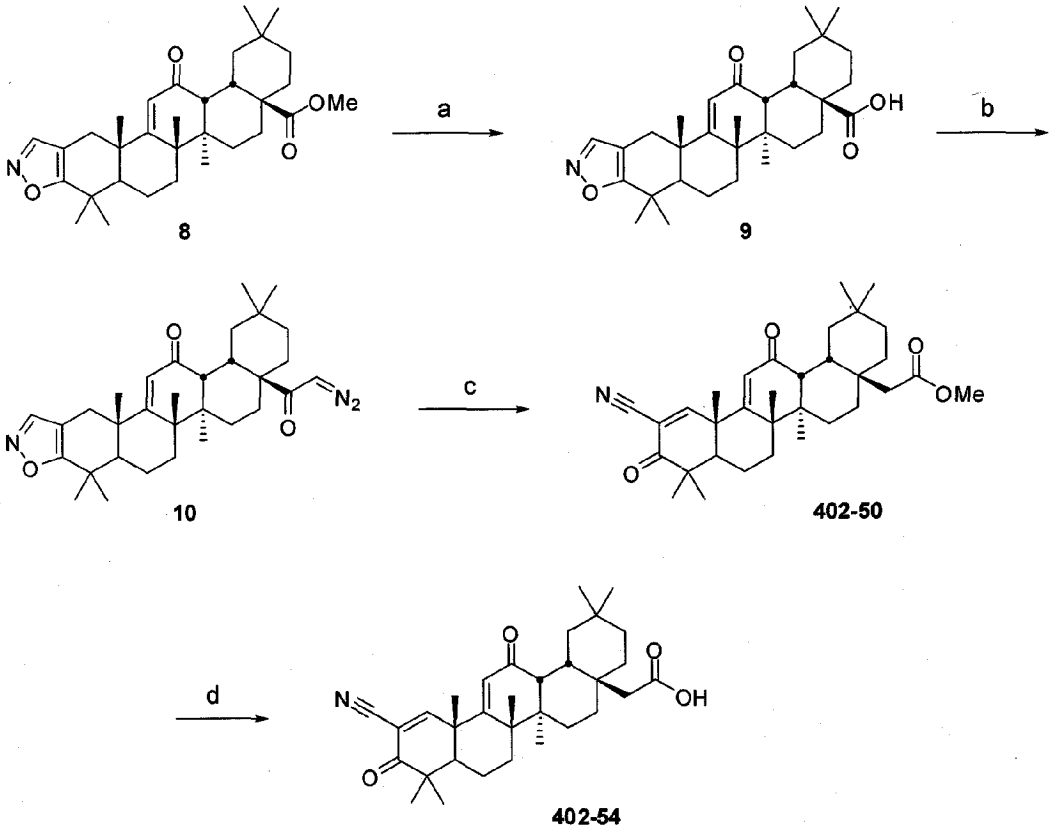
方案 2:

[0604] 适宜方案 2 的试剂和条件是 :(a)AcOH,漂白剂,室温,1h,83% ;(b)HCO_2Et, NaOMe, 0℃至室温,1h ;(c)NH2OH•HCl,60℃,16h,76% (从 4) ;(d)NaOMe,55℃,2h ;(e)(i)1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲,室温,2h ;(ii) 吡啶,55℃,3h,79% (从 6) ;(f)Ac_2O, Py, DMAP, 室温,30min,70%。

[0605] 402-50 和 402-54 的合成以酸 8 开始（方案 3）。通过用草酰氯处理将化合物 8 转变成酰氯，并且随后用三甲基硅烷基重氮甲烷处理得到重氮甲基酮 9。通过与苯甲酸银反应进行重氮甲基酮 9 的 Wolff 重排反应得到同系化甲基酯。根据与方案 2 相同的方案在三个步骤中开展异噁唑环向 α－氰基烯酮的转变，得到 402-50，总得率为 8%（从 9）。用水性氢氧化锂处理酯 402-50 得到酸 402-54，得率 52%。

[0606] 方案 3：

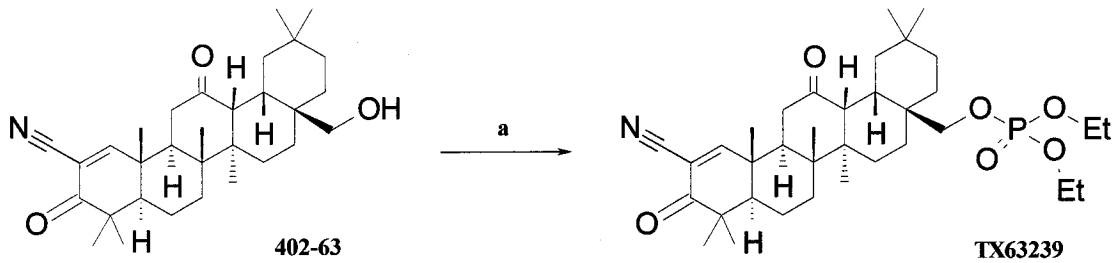
[0607]



[0608] 适宜方案 3 的试剂和条件是：(a) TMSI，CHCl3，50℃至 55℃，9h，39%；(b) (i) $(COCl)_2$，CH_2Cl_2，室温，15h；(ii) $TMSCHN_2$，CH_3CN，50℃至室温，24h，74%；(c) (i) $AgCO_2Ph$，Et_3N，MeOH，50℃，2h；(ii) NaOMe，MeOH，50℃，3h；(iii) 1，3-二溴-5，5-二甲基乙内酰脲，室温，20min；(iv) 吡啶，50 至 60℃，11h，8%（从 9 开始计算）；(d) LiOH，MeOH，H_2O，室温至 50℃，19h，52%。

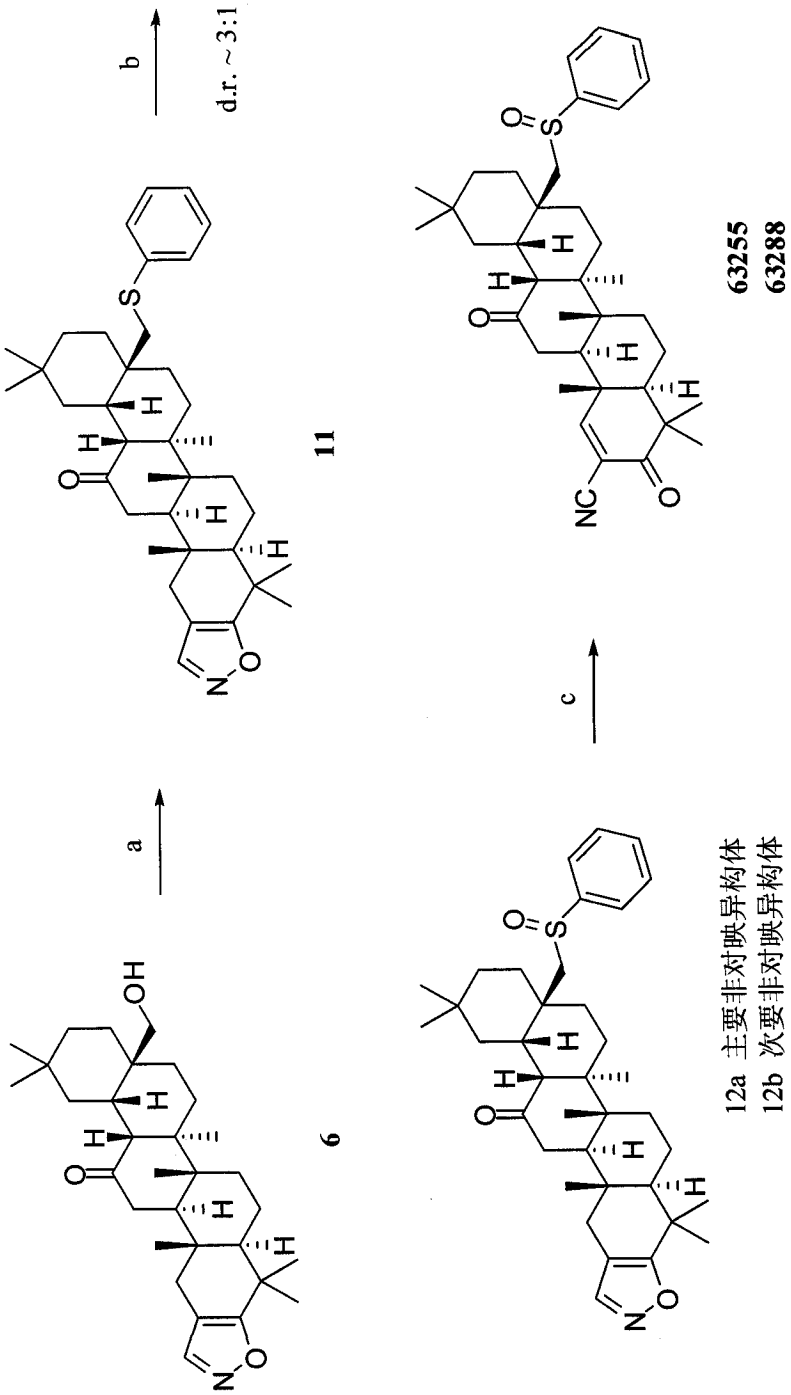
[0609] 方案 4：

[0610]



[0611] 适宜方案 4 的试剂和条件是：(a) Et_3N，$(EtO)_2POCl$，CH_2Cl_2，室温，94h，34%。

[0612]

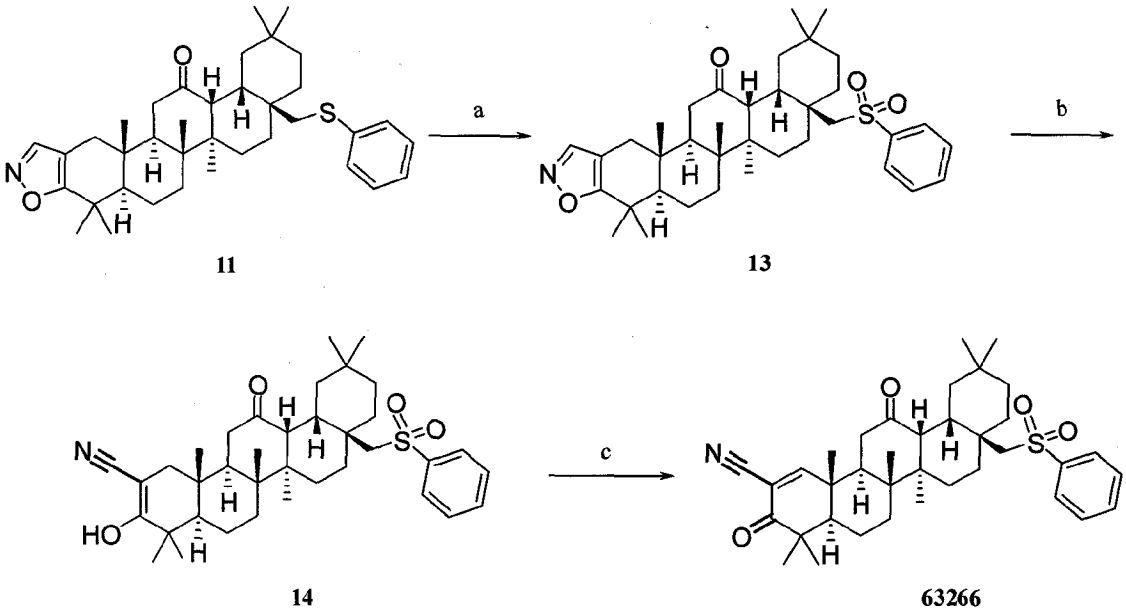


方案 5:

[0613] 适宜方案 5 的试剂和条件是:(a)N-(苯硫基)-邻苯二甲酰亚胺,Bu_3P,苯,室温,22h,42%;(b)Oxone,EtOH,H_2O,CH_3CN,0℃至室温,70h,d.r. ~ 3 : 1;(c)(i)NaOMe,55℃,4h;(ii)1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲,0℃,2.5h;(iii)吡啶,55℃,4h,64%(63255)和6%(63288),从 11 开始计算。

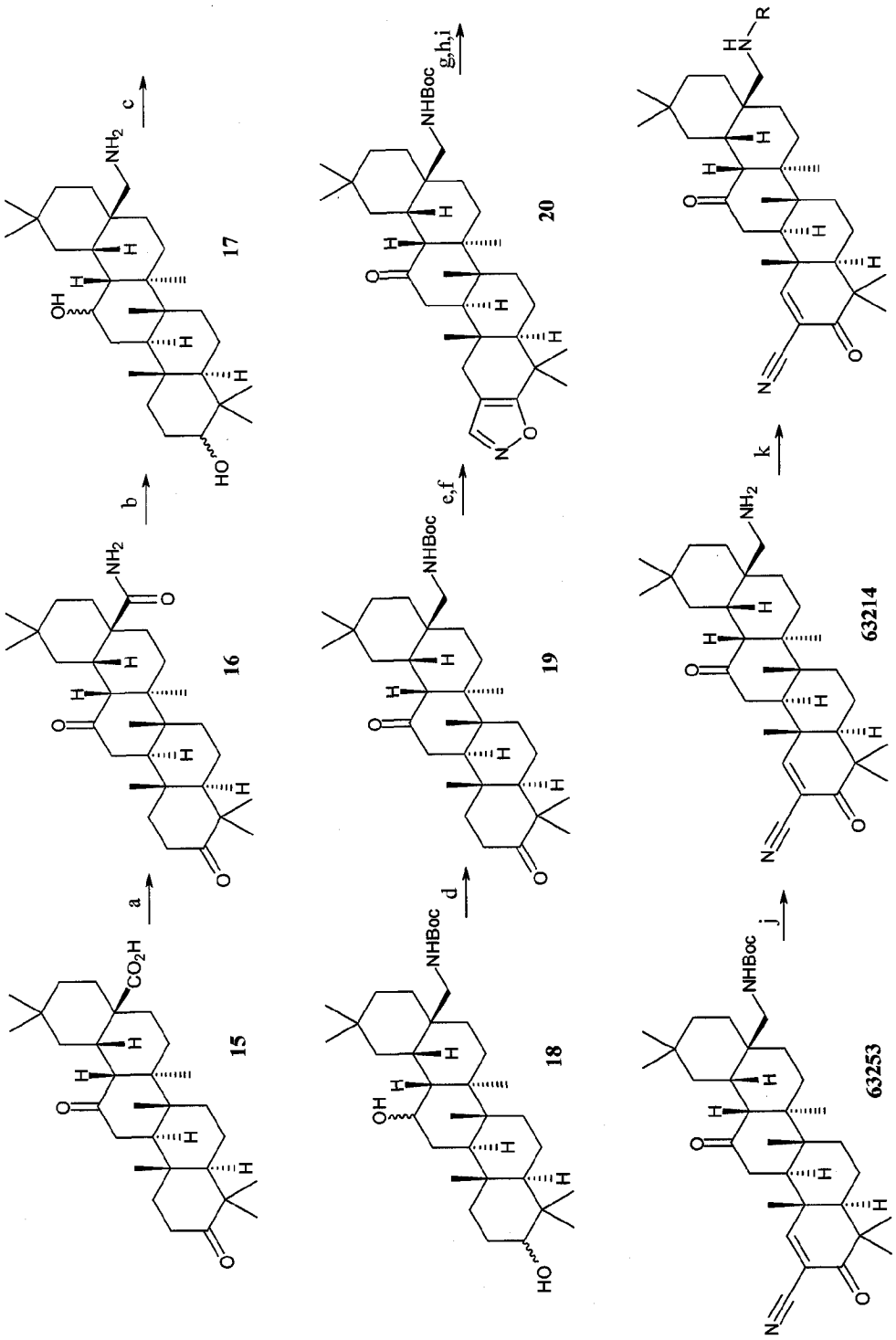
[0614] 方案 6：

[0615]



[0616] 适宜方案 6 的试剂和条件是：(a) Oxone，EtOH，H_2O，CH_3CN，室温，24h，91％；(b) NaOMe，55℃，2h；(c) (i) 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲，0℃，1.5h；(ii) 吡啶，55℃，3.5h，64％，从 13 开始计算。

[0617]



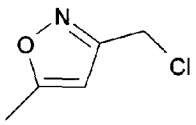
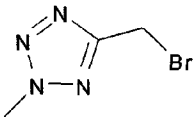
方案 7：

[0618] 适宜方案 7 的试剂和条件是：(a) (i) 草酰氯，0℃至室温，2h；(ii) NH_3 (MeOH 中 2M)，0℃至室温，1h，94%；(b) LAH，室温至 65℃，4h；(c) $(Boc)_2O$，$NaHCO_3$，室温，4h，60%，从 16 开始计算；(d) PCC，NaOAc，室温，4h，94%；(e) HCO_2Et，NaOMe，室温，1.5h；(f) NH_2OH-HCl，60℃，2.5h，75%；(g) NaOMe，55℃，2h，89%；(h) 1，3- 二溴 -5，5- 二甲基乙内酰脲，室温，2h；(i) 吡

啶，55℃，3h，94％；(j)CF_3CO_2H，0℃，4h，99％；(k)RX，碱，对于细节见表 1。

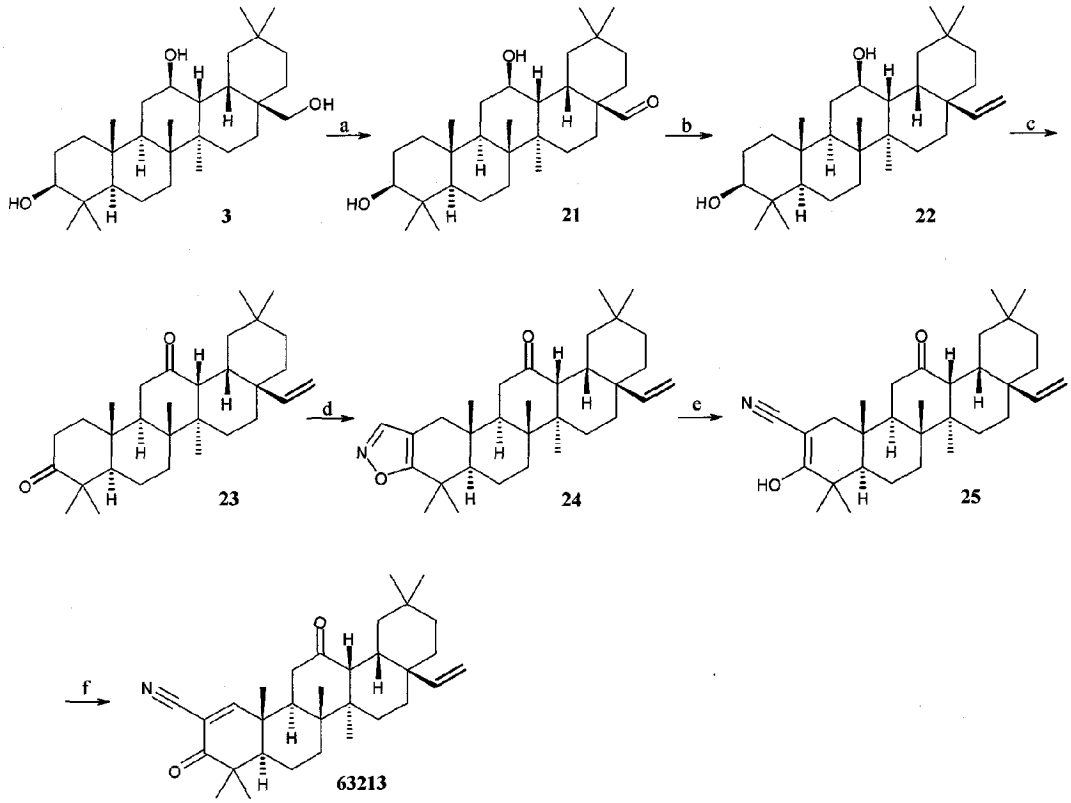
[0619] 表 2.

[0620]

ID	RX	碱	溶剂	反应时间	反应温度	得率
63218	$CNCH_2Br$	(*i*-Pr)$_2$NEt	MeCN	3.5 h	0℃至室温	4%
63220	$MeSO_2Cl$	Et_3N	CH_2Cl_2	1 h	0℃	2%
63226	$(CF_3CO)_2O$	Et_3N	CH_2Cl_2	2 h	0℃至室温	67%
63232		(*i*-Pr)$_2$NEt	MeCN	72 h	室温	8%
63233		(*i*-Pr)$_2$NEt	MeCN	5 h	室温	3%

[0621] 方案 8：

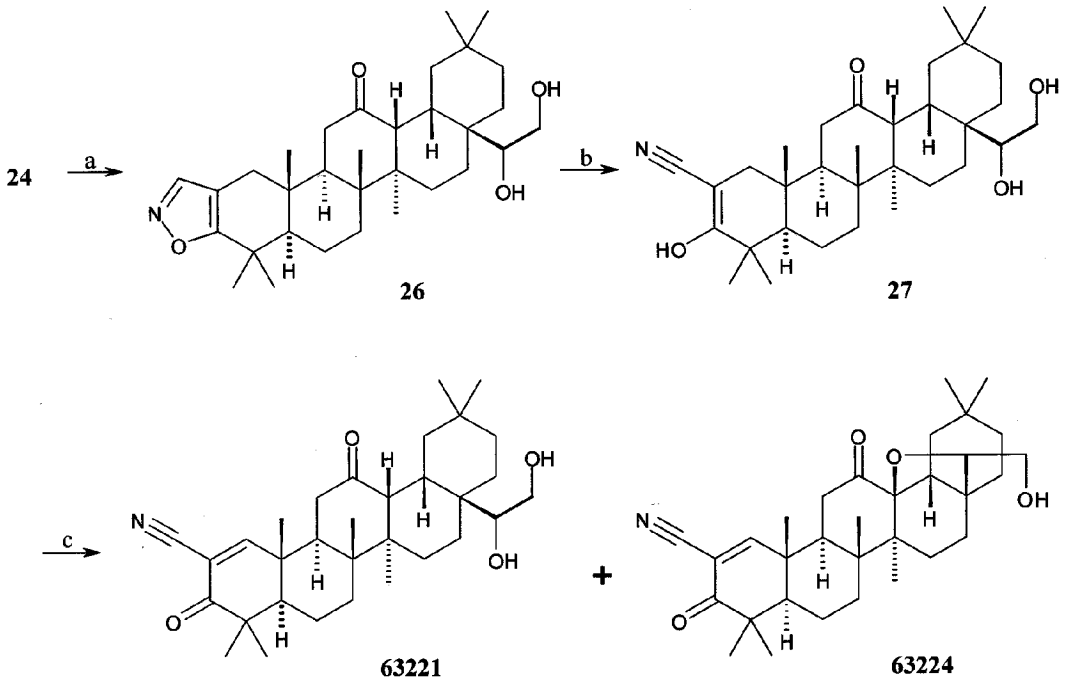
[0622]



[0623] 适宜方案 8 的试剂和条件是：(a)TEMPO，$IPh(OAc)_2$，室温，72h，77％；(b)$CH_3PPh_3^+Br^-$，KOt-Bu，室温，14h，95％；(c)PCC，NaOAc，室温，2h，87％；(d)(i)HCO_2Et，NaOMe，室温，1.5h；(ii)NH_2OH-HCl，60℃，3h，90％；(e)NaOMe，55℃，2h；(f)DDQ，80℃，34％，从 24 开始计算。

[0624] 方案 9：

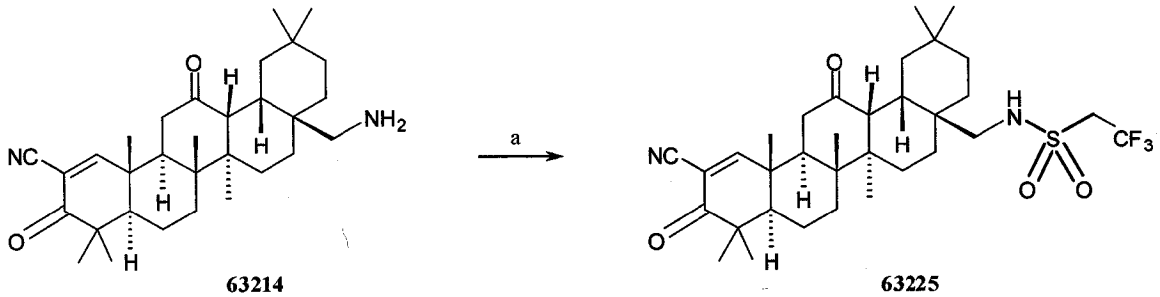
[0625]



[0626] 适宜方案 9 的试剂和条件是：(a)NMO，OsO_4（催化剂），室温，24h，79％；(b)NaOMe，55℃，3h；(c)(i)1，3-二溴-5，5-二甲基乙内酰脲，室温，2h；(ii)吡啶，55℃，16h，对于 63221 从 26 计算得率为 42％；对于 63224 从 26 计算得率为 18％。

[0627] 方案 10：

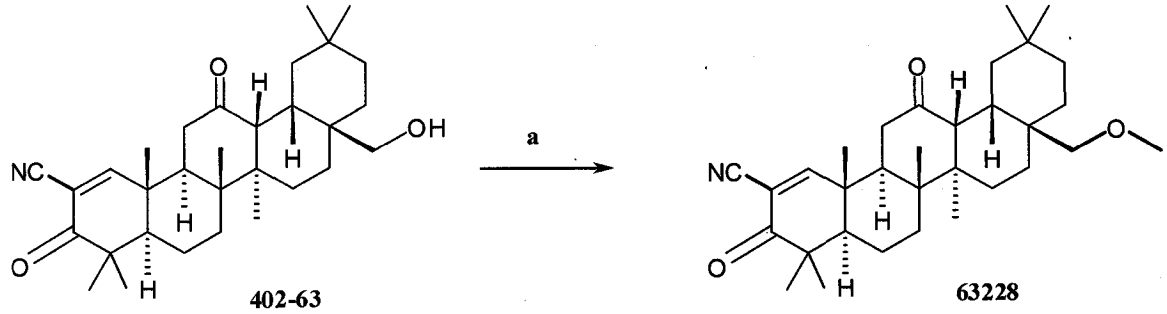
[0628]



[0629] 适宜方案 10 的试剂和条件是：(a)Et_3N，$CF_3CH_2SO_2Cl$，CH_2Cl_2，0℃，1.5h，53％。

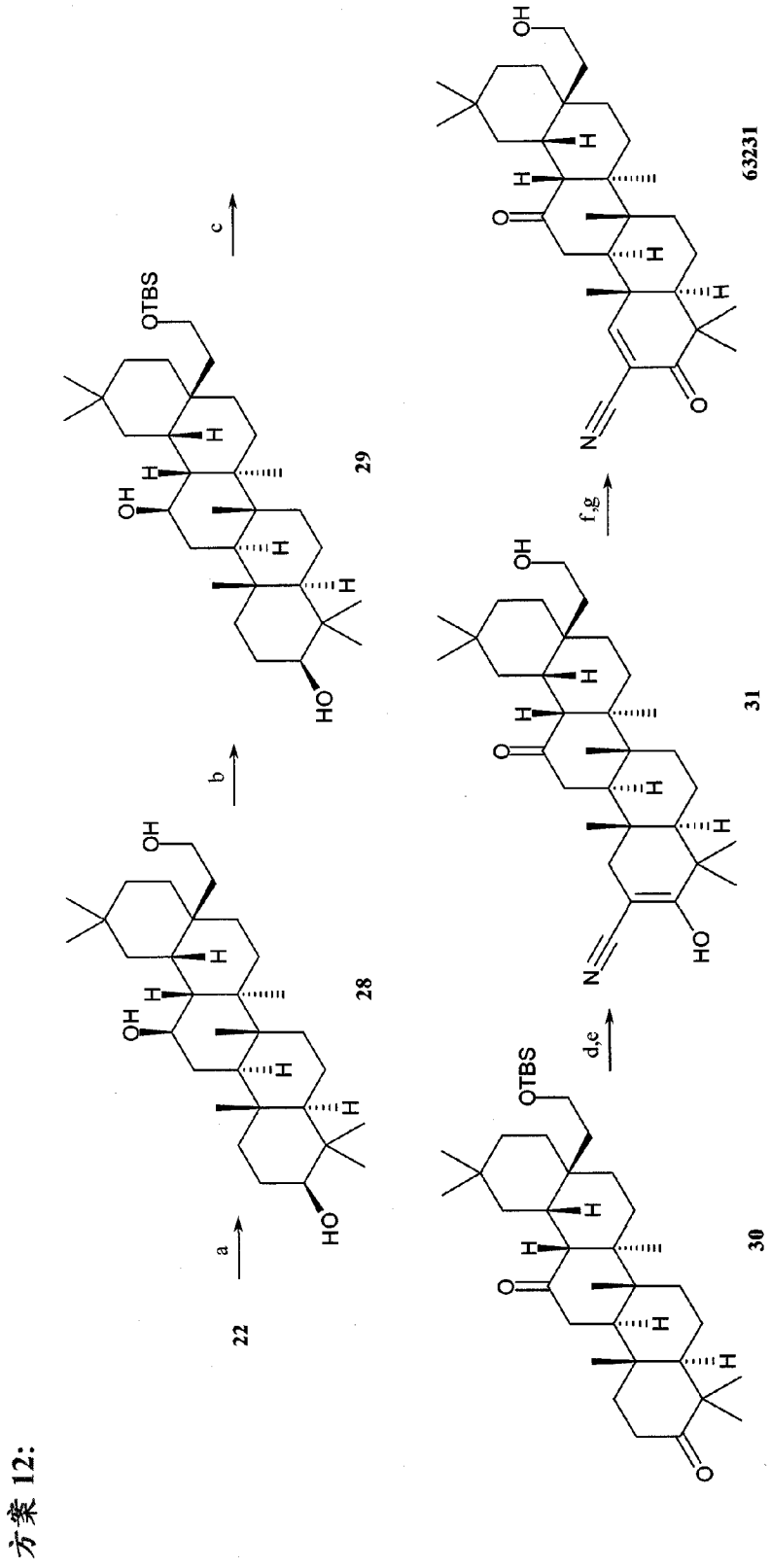
[0630] 方案 11：

[0631]



[0632] 适宜方案 11 的试剂和条件是：(a) $CF_3SO_3CH_3$，2,6- 二叔丁基 -4- 甲基吡啶，CH_2Cl_2，室温，72h，66％。

[0633]

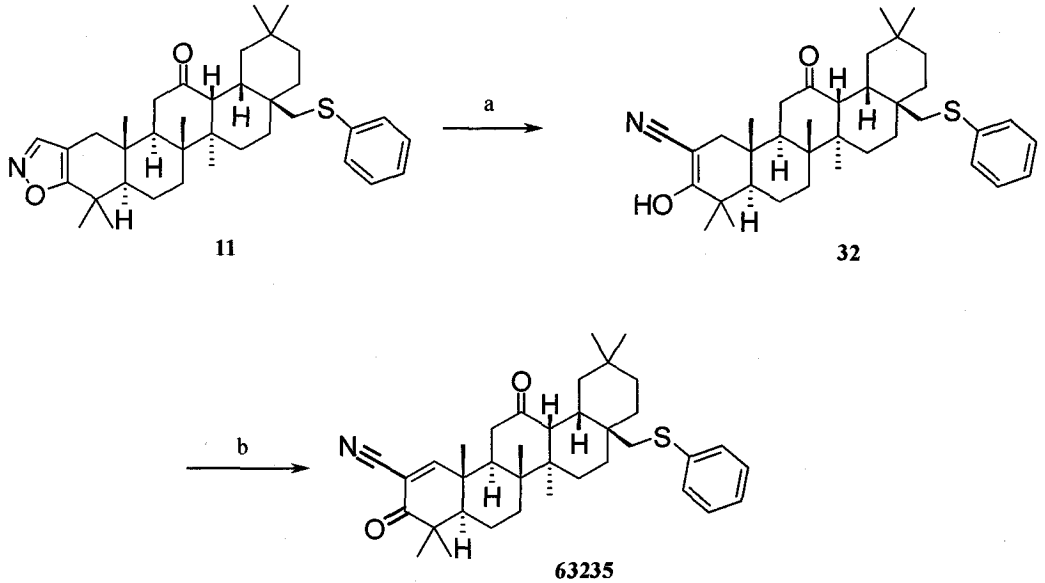


[0634] 适宜方案 12 的试剂和条件是：(a) (i) BH_3-THF，0℃至室温，3h；(ii) H_2O_2，NaOH，室温，14h，86％；(b) TBSCl，咪唑，0℃至室温，1h，69％；(c) NMO，TPAP，室温，1h，95％；(d) (i)

LDA，-78℃，30min；(ii)TsCN，-78℃，2h；(e)3N HCl(aq.)，室温，20min，49％；(f)1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲，室温，2h；(g) 吡啶，55℃，14h，51％。

[0635] 方案 13：

[0636]

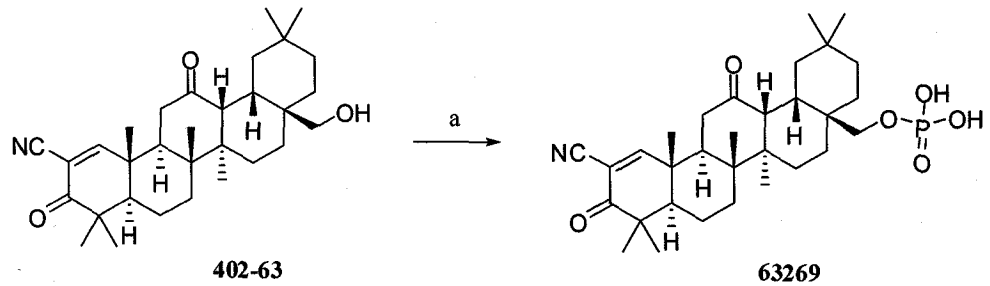


11 32 63235

[0637] 适宜方案 13 的试剂和条件是：(a)NaOMe，55℃，8h；(b)(i)1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲，0℃，3h；(ii) 吡啶，55℃，3h，35％，从 11 开始计算。

[0638] 方案 14：

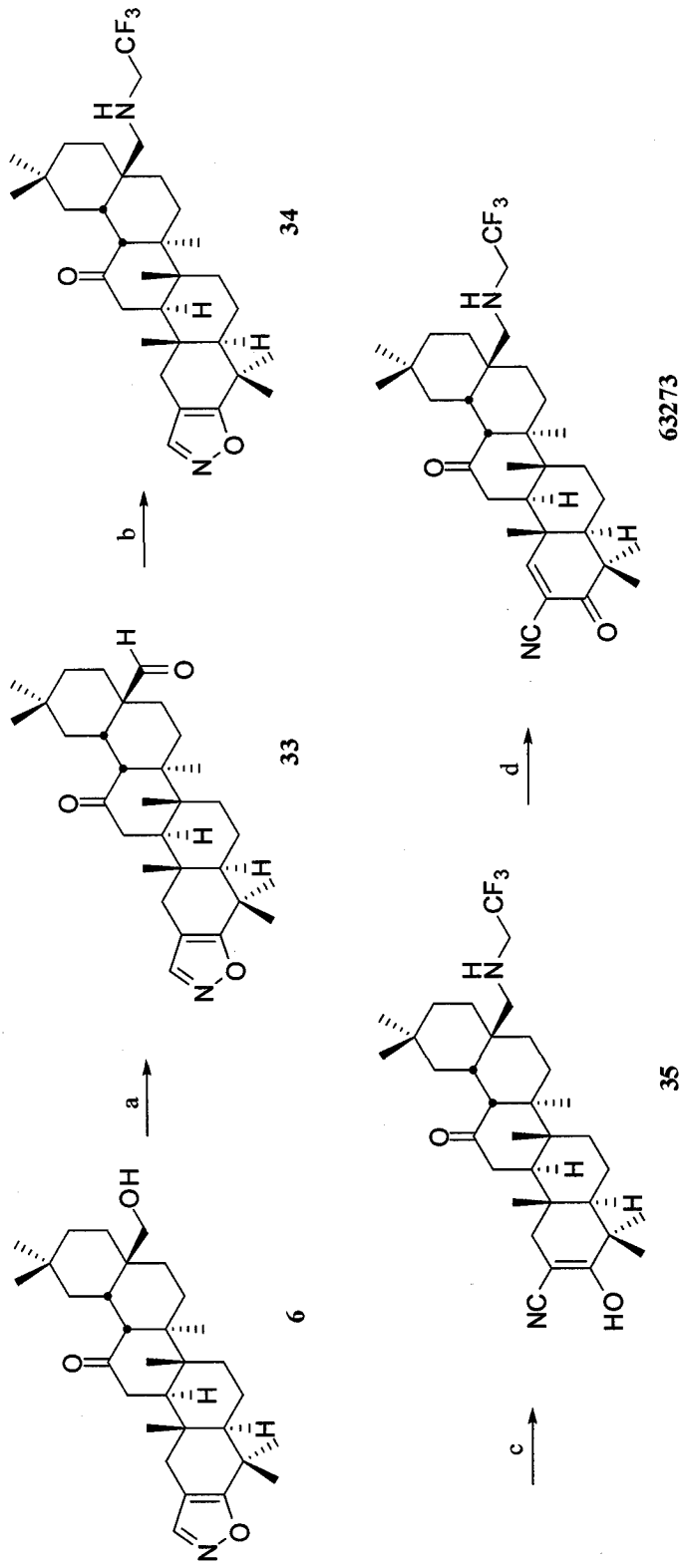
[0639]



402-63 63269

[0640] 试剂和条件：(a)(i)$POCl_3$，吡啶，4-DMAP，THF，0℃ 2h，然后室温，1h；(ii)1N HCl(aq)，THF，室温，23h，48％。

[0641]



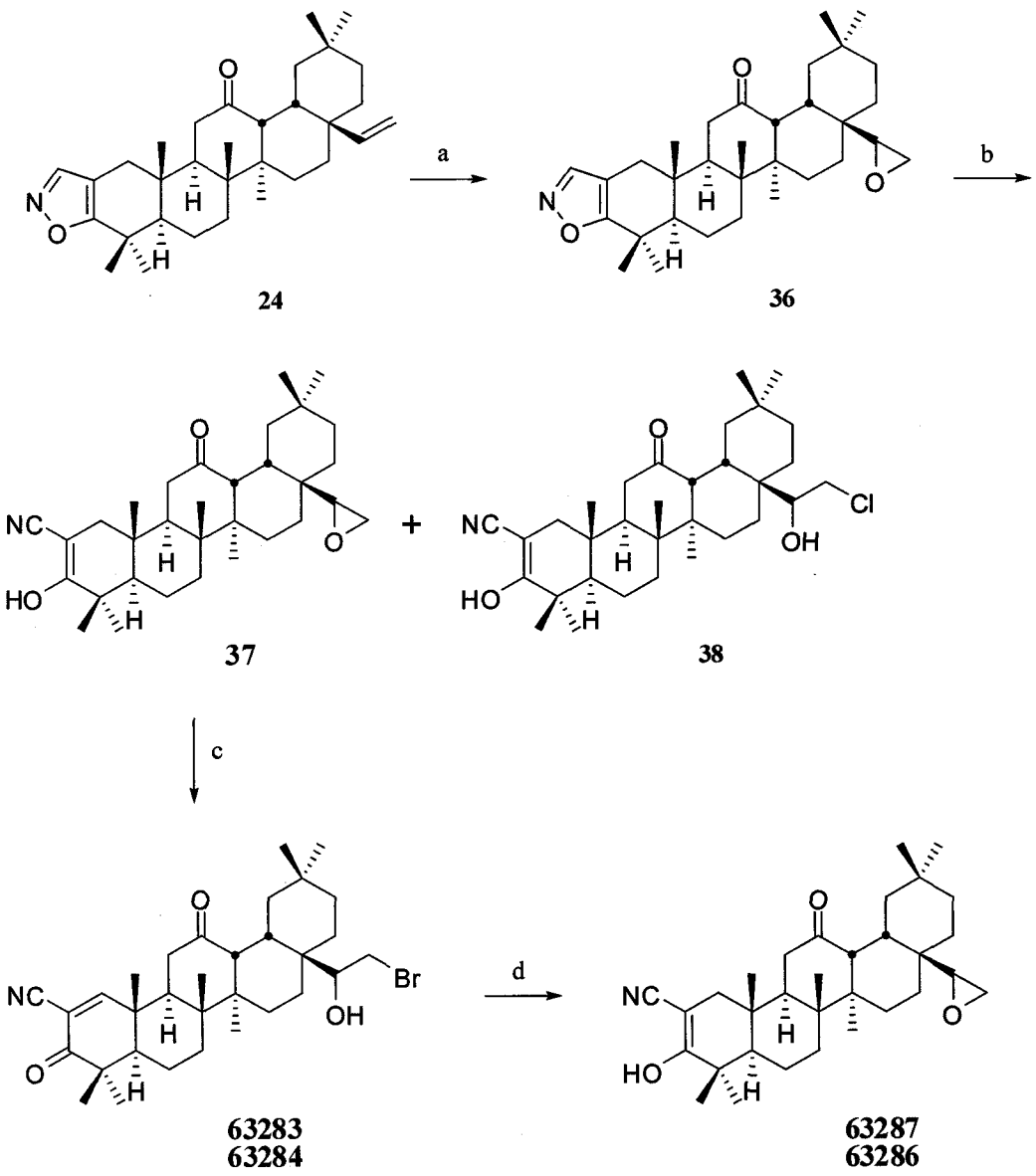
方案 15:

[0642] 适宜方案 15 的试剂和条件是：(a) 戴斯 - 马丁氧化剂，$NaHCO_3$，室温，1h，48％；(b) $CF_3CH_2NH_2$，$NaBH_3CN$，AcOH，室温，3h，85％；(c) NaOMe，55℃，1h，74％；(d) (i) DBDMH，0℃，1h；

(ii) 吡啶,55℃,3h,55%。

[0643] 方案 16 :

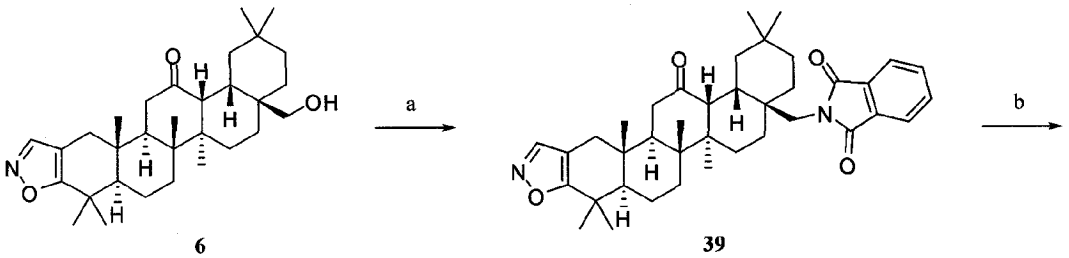
[0644]



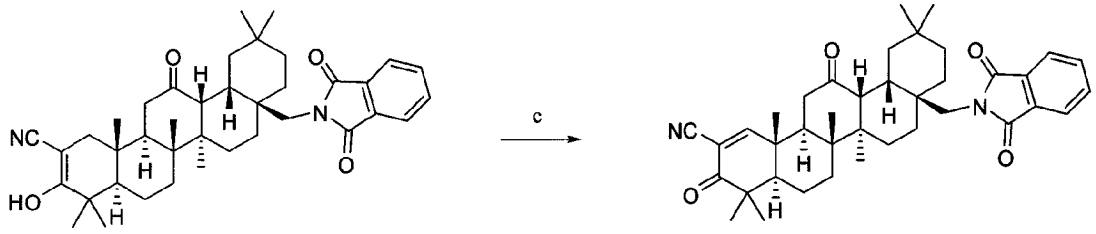
[0645] 关于方案 16 的试剂和条件是 :(a)m-CPBA,室温,24h,81 % ;(b)(i)NaOMe,55℃,3h ;(ii)1N(aq.)HCl,室温,5min,66%(对于化合物 37)和 20%(对于化合物 38) ;(c)(i)DBDMH,0℃,1.5h ;(ii) 吡啶,55℃,4h,15%(对于 63283)和 32%(对于 63284) ;(d)NaH,室温,45min,43%(从 63283 至 63287),55%(从 63284 至 63286)。

[0646] 方案 17 :

[0647]



6 39

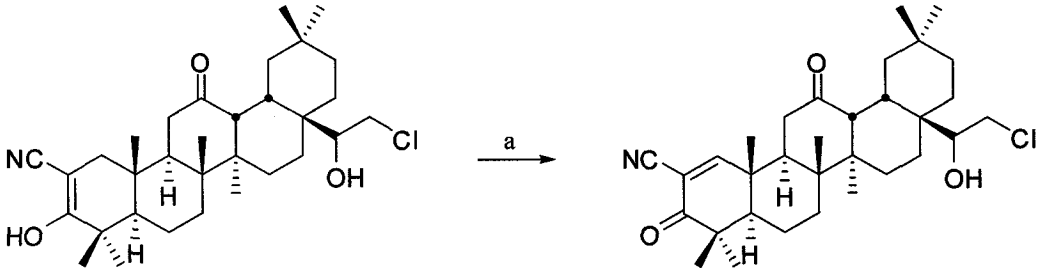


40 63276

[0648] 适宜方案 17 的试剂和条件是：(a)N-(甲硫基)-邻苯二甲酰亚胺，Bu_3P，苯，室温，143h，6.5%；(b)NaOMe，55℃，1.5h；(c)1，3-二溴-5，5-二甲基乙内酰脲，DMF，0℃，3h；(ii)吡啶，55℃，5h，30%，从 39 开始计算。

[0649] 方案 18：

[0650]

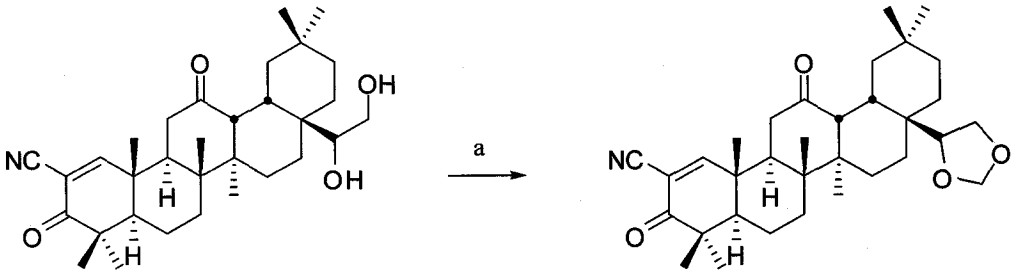


38 63282

[0651] 适宜方案 18 的试剂和条件是：(a)(i)DBDMH，DMF，0℃，1.5h；(ii)吡啶，55℃，4h，78%。

[0652] 方案 19：

[0653]

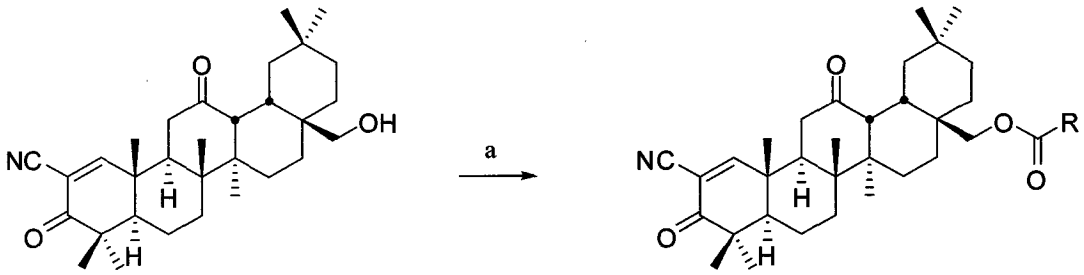


63221 63285

[0654] 适宜方案 19 的试剂和条件是：(a)多聚甲醛，TsOH，110℃，1h，38%。

[0655] 方案 20：

[0656]



402-63

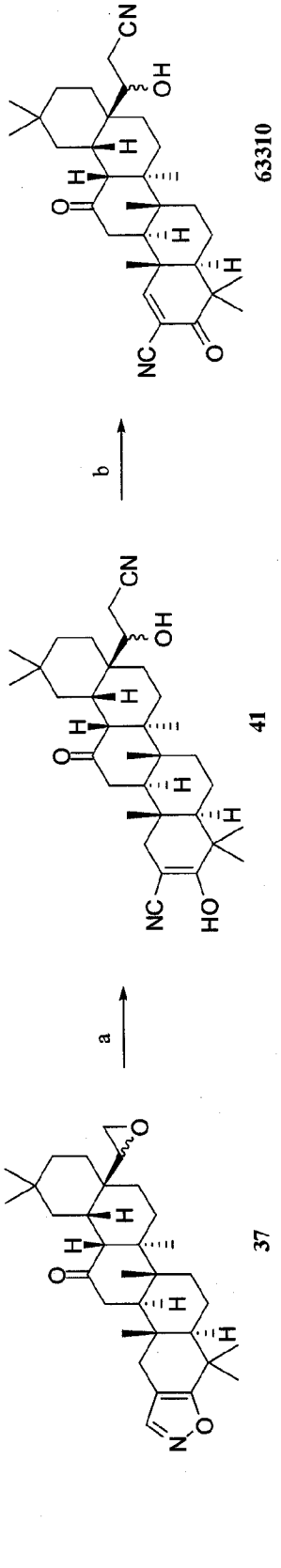
[0657] 适宜方案 20 的试剂和条件是：(a) $(RCO)_2O$，吡啶，DMF，80℃。

[0658] 表 3.

[0659]

化合物名称	R	酰化试剂	Rxn. 时间	得率（%）
63294	CF_3	$(CF_3CO)_2O$(1.2eq)	14h	12
63297	叔丁基	$(t\text{-}BuCO)_2O$(1.2eq)	14h	36
63298	Ph	$(PhCO)_2O$(1.2eq)	14h	28

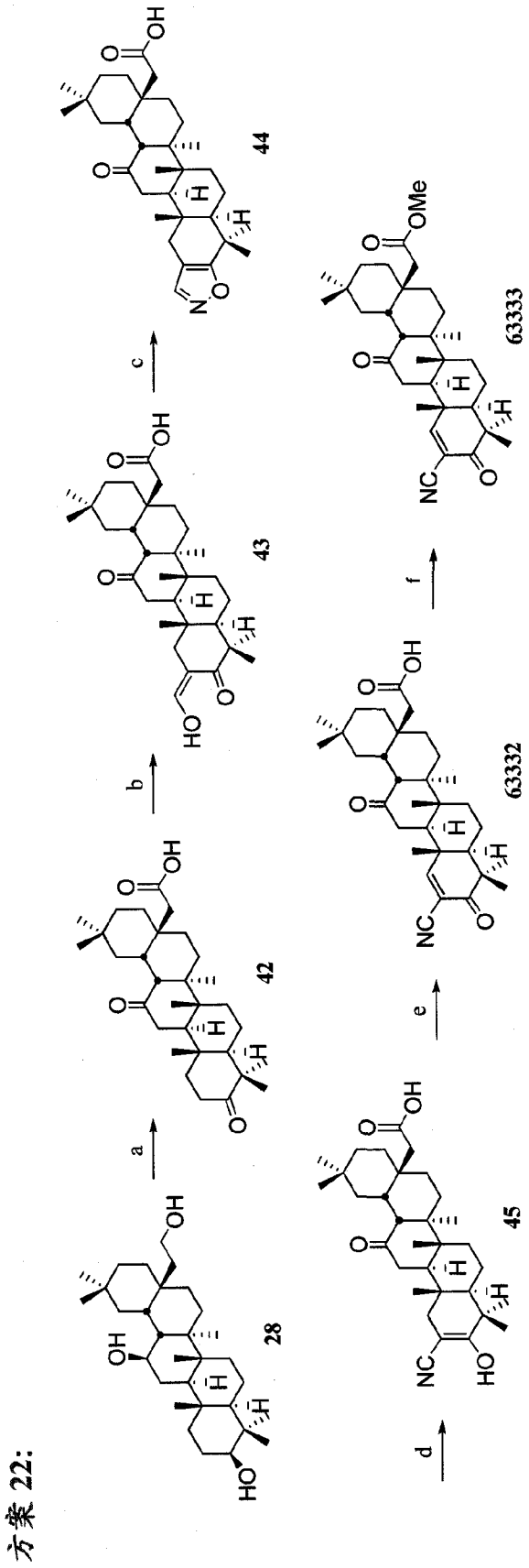
[0660]



方案 21:

[0661] 适宜方案 21 的试剂和条件是 :(a)(i)NaOMe,55℃,2h ;(ii)KCN,室温,21h,然后 55℃,49h,35% ;(b)(i)1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲,0℃,3.5h ;(ii) 吡啶,55℃,20h,66%,从 42 开始计算。

[0662]

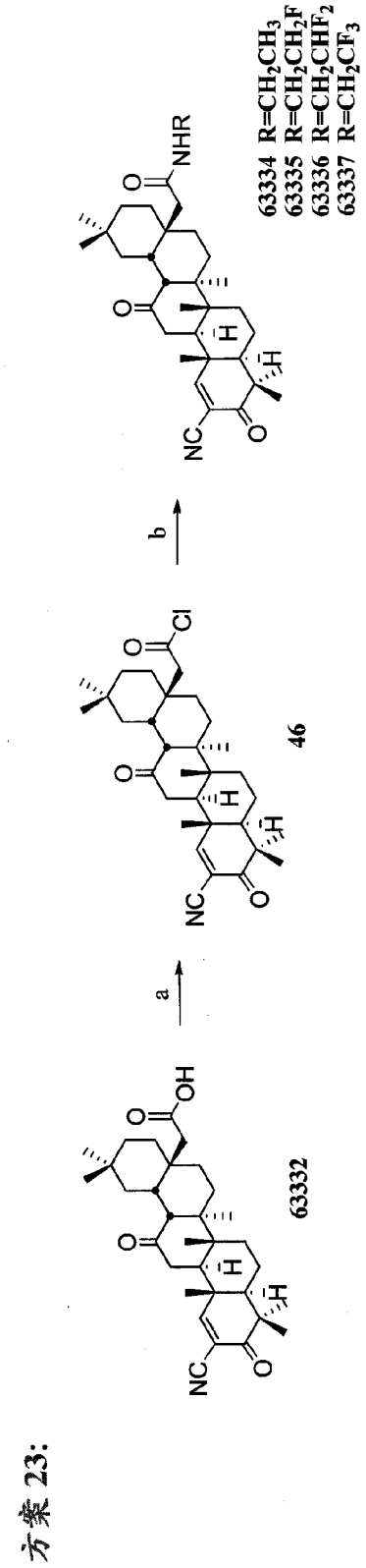


方案 22:

[0663] 适宜方案 22 的试剂和条件是：(a) CrO_3，H_2SO_4/H_2O，丙酮，-4℃至 11℃，1h，57％；(b) HCO_2Et，NaOMe，MeOH，-10℃至 3℃，1.5h，93％；(c) NH_2OH-HCl，EtOH，H_2O，54℃，1.5h，97％；(d) NaOMe，MeOH，55℃，2.5h；(e) (i) 1，3- 二溴 -5，5- 二甲基乙内酰脲，DMF，-35℃至 0℃至

室温，30min；(ii) 吡啶，55℃，3h，92%，从 45 开始计算；(f) 二甲基硫酸盐，Na_2CO_3，THF，室温，18h，然后 50℃，5h，然后 80℃，3h，48%。

[0664]



方案 23：

[0665] 适宜方案 23 的试剂和条件是：(a)(i) 草酰氯，35℃，20min，定量的；(b)RNH_2-HCl，Et_3N，THF，对于细节见表 1。

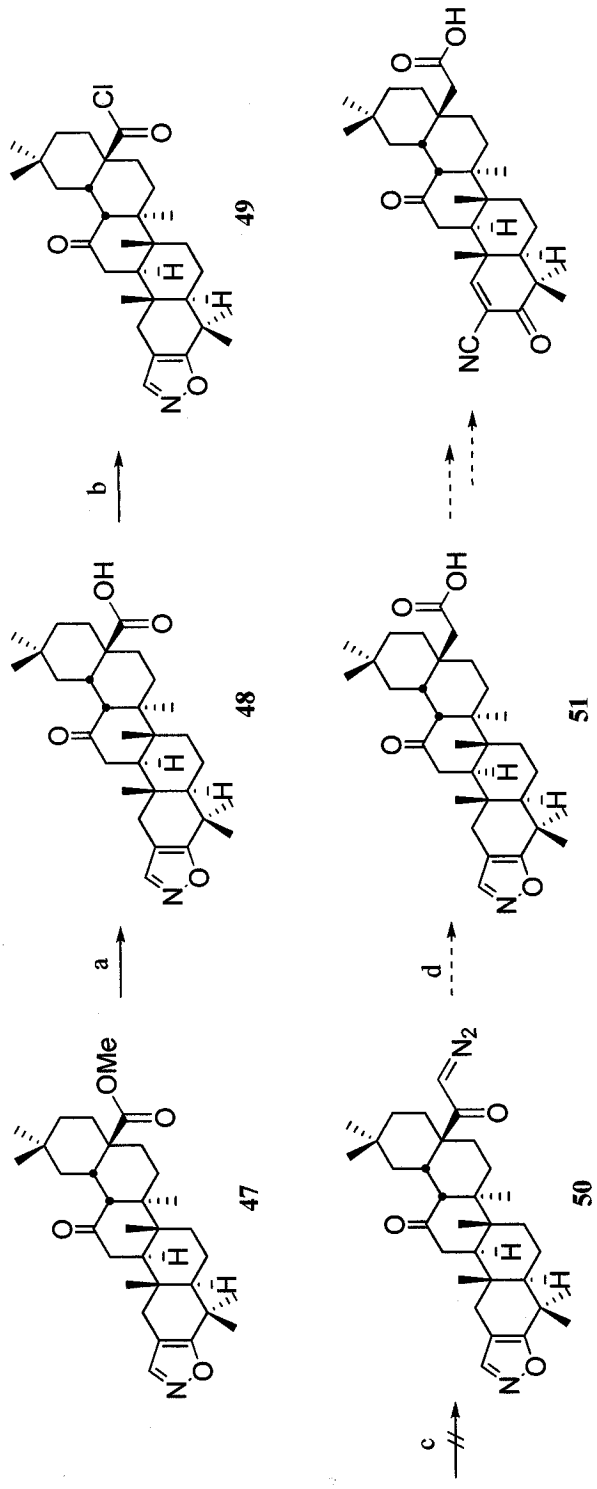
[0666] 表 4.

[0667]

ID	R	反应时间	反应温度	%得率
63334	CH_3CH_2	40min	室温	39
63335	FCH_2CH_2	40min	室温	28
63336	F_2CHCH_2	40min	室温	36
63337	F_3CCH_2	40min	室温	39

[0668] 63332 的合成不是直向的，成功合成前需要数个不同方法（方案 22）。用于成功合成 402-54 的合成途径（方案 3）对于 63332 的合成（方案 24）是无效的。当不能成功地将 49 转变成重氮酮 50 时，该途径是无效的。还尝试了从链烯 24 开始开始的备选合成方案（方案 25）。24 的硼氢化反应未能得到必需的伯醇 52，导致该方法终止。

[0669]

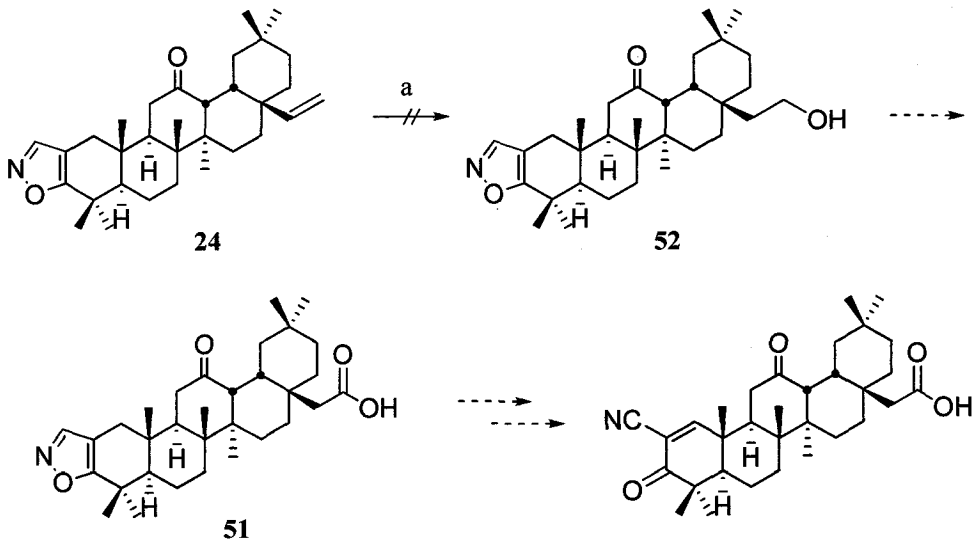


方案 24：

[0670] 适宜方案 24 的试剂和条件是：(a)(i)$PhSiMe_3$，I_2，39％；(b)$(COCl)_2$，CH_2Cl_2，室温，3h，93％；(c)$TMSCH_2$，Et_3N，CH_2Cl_2 或 CH_3CN；(d)Ag^+，Et_3N。

[0671] 方案 25：

[0672]



[0673] 适宜方案 25 的试剂和条件是：(a) 二环己基硼烷或 catchecholborane。

[0674] 实施例 3- 某些齐墩果酸衍生物的表征

[0675] 化合物 2 和 3：于室温在 N_2 存在下将 $LiAlH_4$ 溶液 (THF 中 1.0M，42mL，42mmol) 加入至化合物 1(5.0g，10.3mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液中。在室温搅拌 20min 后，再次加入 $LiAlH_4$ 溶液 (THF 中 1.0M，21mL，21mmol) 并将反应混合物回流 1h。在冷却至 0℃之后，逐滴加入水 (10mL)，然后加入 1NHCl(aq)(300mL)。混合物用 EtOAc 提取。混合的提取物用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并浓缩。所得到的残留物与 CH_2Cl_2(200mL) 混合。通过过滤收集沉淀的白色固体并用 CH_2Cl_2(2×100mL) 洗涤得到化合物 3(500mg，10％)。将混合的滤液加载在硅胶柱上并用己烷中 0％至 100％ EtOAc 洗脱得到化合物 2(2.60g，52％) 和另外的化合物 3(800mg，17％)。化合物 2 和 3 均是白色固体。化合物 2：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 3.98(bs，1H)，3.54(m，2H)，3.22(dd，1H，J = 4.8，11.2Hz)，1.46-1.86(m，19H)，1.34(s，3H)，1.15-1.42(m，6H)，1.02(s，3H)，0.99(s，3H)，0.93(s，3H)，0.87(s，3H)，0.85-1.06(m，2H)，0.86(s，3H)，0.77(s，3H)；m/z 443.3(M-H_2O+1)，425.3(100％，M-2×H_2O+1)。化合物 3：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 3.79(m，1H)，3.54(m，2H)，3.20(dd，1H，J = 4.8，10.8Hz)，1.98(m，1H)，1.12-1.88(m，23H)，1.03(s，3H)，0.98(s，6H)，0.91(s，3H)，0.86(s，3H)，0.85(s，3H)，0.77(s，3H)，0.65-1.10(m，3H)；m/z 443.3(M-H_2O+1)，425.3(100％，M-2×H_2O+1)。

[0676] 化合物 4：在室温下将漂白剂 (5.25％ NaClO(aq)，9.3mL，6.52mmol) 逐滴加入至化合物 2(1.00g，2.17mmol) 在 AcOH(30mL) 的溶液中。在搅拌 1h 后，加入水 (300mL)。在搅拌 5min 后，通过过滤收集沉淀并用是洗涤。所得到的白色固体溶解于 EtOAc 中，并且溶液用 $NaHCO_3$(aq) 溶液洗涤，然后用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。所得到的白色泡沫固体通过柱层析 (硅胶，CH_2Cl_2 中 0％至 40％ EtOAc) 纯化得到化合物 4(830mg，83％)：^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 3.51(m，2H)，2.67(d，1H，J = 4.8Hz)，2.54(ddd，1H，J = 7.2，10.8，18.0Hz)，2.39(ddd，1H，J = 3.6，7.2，16.0Hz)，2.28(dd，1H，J = 5.2，16.8Hz)，2.23(d，1H，J = 12.0Hz)，2.18(m，1H)，1.56-1.90(m，8H)，1.50(m，1H)，1.20-1.45(m，8H)，1.18(s，3H)，1.10(s，3H)，1.06(s，3H)，1.03-1.14(m，2H)，1.01(s，3H)，0.98(s，3H)，0.93(s，3H)，0.89(s，3H)；m/z 457.3(M+1)。

[0677] 化合物 5：于 0℃在 N_2 存在下将 NaOMe 溶液 (MeOH 中 25％ w/w，6.24mL，27.3mmol)

逐滴加入至化合物 4(830mg,1.82mmol) 和 HCO_2Et(4.40mL,54.6mmol) 的混合物中。在室温搅拌 1h 后,加入 t-BuOMe(50mL)。将混合物冷却至 0℃,并缓慢加入 12N HCl(aq)(2.28mL,27.3mmol)。混合物用 EtOAc 提取,并且混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。得到粗化合物 5 并用于下一步骤中。化合物 5 :^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 14.90(d,1H,J = 2.4Hz),8.61(d,1H, J = 3.6Hz),3.51(m,2H),2.70(d,1H, J = 4.8Hz),2.14-2.36(m,5H),1.21(s,3H),1.19(s,3H),1.13(s,3H),1.02-1.92(m,17H),1.00(s,3H),0.94(s,3H),0.90(s,3H),0.88(s,3H) ;m/z 485.3(M+1)。

[0678] 化合物 6 :将化合物 5、$NH_2OH \cdot HCl$(190mg,2.73mmol)、EtOH(75mL) 和水 (10mL) 混合在一起并于 60℃加热 16h。通过蒸发去除 EtOH,并且所得到的白色浆液用 CH_2Cl_2 提取。混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,并浓缩。所得到的残留物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 60% EtOAc) 纯化得到作为白色固体的化合物 6(662mg,76%,从 4 开始计算) :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99(s,1H),3.51(m,2H),2.70(d,1H,4.8Hz),2.23-2.39(m,3H),2.19(m,1H),1.97(d,1H, J = 14.8Hz),1.42-1.92(m,10H),1.33(s,3H),1.24(s,3H),1.19(s,3H),1.12-1.40(m,7H),1.01(s,3H),0.94(s,3H),0.90(s,3H),0.86(s,3H) ;m/z 482.3(M+1)。

[0679] 化合物 7 :将 NaOMe 溶液 (MeOH 中 25% w/w,114μL,0.50mmol) 加入至异噁唑 6(200mg,0.42mmol) 在 MeOH(2.5mL) 和 THF(0.25mL) 的悬浮液中。于 55℃将混合物搅拌 2h 并冷却至 0℃。相继加入 t-BuOMe(10mL) 和 1NHCl(aq)(10mL)。混合物用 EtOAc 提取,并且混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,并浓缩。白色泡沫固体 7(200mg) 未经进一步纯化而用于下一步骤。化合物 7 是两种平衡形式,即烯醇式 (主要,如方案 2 中所示) 和酮式 (次要) 的混合物。在混合物的 ^1H NMR 中,鉴定为烯醇式的峰是 :(400MHz, $CDCl_3$) **δ** 5.88(bs,1H),3.50(m,2H),2.67(d,1H, J = 4.8Hz),1.18(s,3H),1.16(s,3H),1.09(s,3H),0.97(s,3H),0.93(s,3H),0.92(s,3H),0.90(s,3H) ;m/z 482.3(M+1)。

[0680] 化合物 402-63 :于室温将 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲 (52mg,0.18mmol) 加入至化合物 7(145mg,0.30mmol) 在 DMF(0.70mL) 的溶液中。在搅拌 2h 后,加入吡啶 (73uL,0.90mmol) 并将反应混合物加热至 55℃达 3h。在冷却至室温后,加入 EtOAc(30mL),并且混合物用 1N HCl(aq)、水洗涤,然后用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。所得到的残留物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 70% EtOAc) 纯化作为白色固体的得到化合物 402-63(115mg,79%) :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),3.50(d,2H, J = 4.8Hz),2.71(d,1H, J = 4.0Hz),2.47(dd,1H, J = 4.8,16.0Hz),2.36(dd,1H, J = 13.6,15.6Hz),2.21(m,1H),2.02(dd,1H, J = 4.8,13.6Hz),1.64-1.92(m,7H),1.46-1.56(m,2H),1.23(s,3H),1.18(s,3H),1.16(s,3H),1.10-1.35(m,6H),1.05(m,1H),1.00(s,3H),0.94(s,3H),0.91(s,3H) ;m/z 480.3(M+1)。

[0681] 化合物 402-65 :将 DMAP(1mg,0.008mmol) 加入至 402-63(18mg,37.5mmol)、乙酸酐 (50μL) 和吡啶 (0.2mL) 的混合物中。在室温搅拌 30min 后,加入 $NaHCO_3$(aq) 溶液并搅拌 5min。混合物用 EtOAc 提取,并且混合的提取物用 $NaHCO_3$(aq) 溶液、1N HCl(aq) 和水洗涤,然后用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。所得到的残留物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 30% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 402-65(13.6mg,70%) :^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),4.13(d,1H,J = 11.2Hz),3.86(d,1H,J = 11.2Hz),2.78(d,1H,J = 4.0Hz),

2.44(dd,1H, J = 5.2,16.0Hz),2.36(dd,1H, J = 13.2,16.0Hz),2.18(m,1H),2.07(s,3H),2.00(dd,1H, J = 5.2,12.8Hz),1.93(m,1H),1.60-1.85(m,6H),1.49(m,2H),1.26(s,3H),1.22(s,3H),1.17(s,3H),1.16-1.33(m,4H),1.15(s,3H),1.06(m,1H),1.02(m,1H),0.98(s,3H),0.92(s,3H),0.89(s,3H) ;m/z 522.3(M+1)。

[0682] 化合物9:将化合物8(362mg,0.71mmol)和TMSI(0.11mL,0.77mmol)在氯仿(2.1mL)中的混合物于50℃的油浴中加热1.5h。加入第二部分TMSI(0.22mL,1.5mmol)并且再加热4小时。加入第三部分TMSI(0.33mL,2.32mmol),并于50℃将溶液加热2h,然后加入第四部分TMSI(1.0mL,7.0mmol)并于55℃搅拌1.5h。在冷却至室温过程中,溶液在水(10mL)和CH_2Cl_2(70mL)之间分配。CH_2Cl_2提取物用盐水(20mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。将滤液浓缩,并且所得到的残留物通过柱层析纯化(硅胶,己烷中20% EtOAc)得到作为白色固体的化合物9(136mg,39%)。

[0683] 化合物10:将9(2.20g,4.45mmol)中CH_2Cl_2(100mL)和草酰氯(CH_2Cl_2中2M,12.5mL,25mmol)中的溶液室温搅拌15h。在减压条件下将混合物浓缩,之后再加入草酰氯(CH_2Cl_2中2M,5.0mL,10mmol)和CH_2Cl_2(100mL)。将溶液搅拌1小时,并且再次将混合物在减压条件下浓缩,得到化合物粗酰氯,其直接用于下一步骤。向酰氯在乙腈(40mL)中的溶液中加入(三甲基硅烷基)重氮甲烷(己烷中2M,6.0mL,12.0mmol),并将混合物加热至50℃。在3小时之后,加入另外的(三甲基硅烷基)重氮甲烷(己烷中2M,3.0mL,6.0mmol)。反应混合物于室温搅拌15h,并且加入第三部分(三甲基硅烷基)重氮甲烷(己烷中2M,0.5mL,1.0mmol)。基于TLC分析(己烷中40% EtOAc),于50℃将溶液保温4h没有导致任何进一步的进展。溶液在1M柠檬酸(100mL)中分配,并且二氯甲烷相依次用饱和$NaHCO_3$(100mL)和盐水(100mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。将滤液浓缩,并且所得到的残留物通过柱层析(硅胶,己烷中40% EtOAc)纯化得到重氮甲基酮10(1.78g,74%得率)。

[0684] 化合物402-50:制备重氮酮10(498mg,0.963mmol)、苯甲酸银(106mg,0.46mmol)和三乙胺(8.0mL,57mmol)在MeOH(100mL)中的溶液并于50℃加热2h。在将反应混合物在乙酸乙酯(200mL)和饱和水性$NaHCO_3$(100mL)之间分配之后,乙酸乙酯层依次用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。在浓缩滤液时分离的粗产物溶解于MeOH(3mL)中并逐滴加入NaOMe(甲醇中30wt%溶液,0.24g,1.33mmol)处理。在于50℃将溶液加热3h后,反应混合物在EtOAc(50mL)和饱和水性$NaHCO_3$(50mL)之间分配。溶液依次用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。浓缩滤液时分离的粗酯未经进一步纯化而使用。向酯在DMF(10mL)的溶液中加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(173mg,0.60mmol),并将反应于室温搅拌20min。然后加入吡啶(4.6mL,56.87mmol),并将混合物于50℃加热7.5h,然后于60℃加热3h。在冷却至室温后,反应在乙酸乙酯(250mL)和饱和水性$NaHCO_3$(50mL)之间分配。乙酸乙酯层依次用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤并干燥($MgSO_4$)。将滤液浓缩并且使用EtOAc(250mL)通过小的硅胶塞清除残留物(~10g)。将滤液浓缩并将粗酯在反相制备型TLC板上纯化,得到作为灰白色固体的402-50(44mg,8%得率):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.05(s,1H),5.99(s,1H),3.67(s,3H),3.04(br d,1H, J = 4.8Hz),2.52(d,1H, J = 13.2Hz),2.32(m,1H),2.27(d,1H, J = 13.2Hz),1.04-1.96(m,15H),1.50(s,3H),1.27(s,6H),1.19(s,3H),1.02(s,3H),0.94(s,3H),0.88(s,3H) ;m/z 520.44(M+1),561.39(M+1+CH_3CN)。

[0685] 化合物 402-54：向 402-50(26mg,0.05mmol) 在 3 ： 1 的 MeOH：水 (6mL) 中的溶液中加入一水氢氧化锂 (138mg,3.3mmol) 并将反应于室温搅拌 15h,然后于 50℃搅拌 4h。溶液在 EtOAc(75mL) 和 1M HCl(25mL) 之间分配之后,乙酸乙酯有机相依次用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。在浓缩滤液时分离的粗产物使用制备型 TLC 层析得到浅黄色固体的 402-54(13mg,52％得率)：^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05(s,1H),6.01(s,1H),3.04(br d,1H, J = 4.4Hz),2.54(d,1H, J = 13.2Hz),2.37(m,1H),2.30(d,1H, J = 12.8Hz),1.12-2.02(m,15H),1.27(s,3H),1.26(s,3H),1.19(s,3H),1.03(s,3H),0.95(s,3H),0.89(s,3H) ;m/z 506.38(M+1),547.43(M+1+CH_3CN)。

[0686] 化合物 63239：于室温向 402-63(24.0mg,50μmol) 和 Et_3N(0.5mL) 在 CH_2Cl_2(1.0mL) 中的溶液中加入 $(EtO)_2POCl$(7.2μ1,50μmol) 在 CH_2Cl_2(1.0mL) 中的溶液。于室温将反应混合物搅拌 5.5h。加入另一部份 $(EtO)_2POCl$(72μ1,500μmol) 并于室温将反应混合物搅拌 88.5h。反应混合物用 EtOAc(30mL) 稀释,然后用 H_2O(10mL) 终止反应。有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0％至 40％至 50％ EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫的产物 63239(10.6mg,34％)：^1H NMR(400MHz, CDCl3) δ 7.64(1H, s),4.20-4.31(1H, m),3.98-4.15(4H, m),3.74-3.82(1H, m),2.82(1H, d, J = 4.4Hz),2.31-2.50(2H, m),2.22-2.31(1H, m),1.72-2.04(5H, m),1.56-1.72(5H, m),1.43-1.56(2H, m),1.27-1.41(7H, m),1.02-1.26(3H, m),1.28(3H, s),1.22(3H, s),1.18(3H, s),1.15(3H, s),0.98(3H, s),0.93(3H, s),0.90(3H, s) ;m/z 616.3(M+1)。

[0687] 化合物 11：于室温向搅拌的 N-(苯硫基)- 邻苯二甲酰亚胺 (228mg,900μmol) 在苯 (2.5mL) 的混悬液中加入三丁基膦 (238μL,900μmol)。于室温将反应混合物搅拌 10min 形成浅黄色澄清溶液。于室温将该溶液加入至 6(204.5mg,425μmol) 在苯 (5.0mL) 中的搅拌溶液中。于室温将反应混合物搅拌 22h,之后将反应混合物直接加载在硅胶柱上并通过柱层析 (己烷中 0％至 10％至 30％ EtOAc) 纯化得到作为浅黄色泡沫的 11(103.3mg,42％)。

[0688] 化合物 12a：于 0℃下向 11(53.0mg,92.4μmol) 在 EtOH(5.0mL) 的溶液中加入 Oxone(34.6mg,56μmol) 在 H_2O(5.0mL) 中的溶液。于 0℃将反应混合物搅拌 1.5h,然后室温搅拌 27h。加入 CH_3CN(5.0mL)。于室温将反应混合物搅拌 42h,并且在减压下去除有机溶剂。剩余的水性混合物用水 (5.0mL) 稀释并用 CH_2Cl_2(2×20.0mL) 提取。混合的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0％至 20％至 40％ EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫的 12a(35.5mg,65％,主要非对映异构体)。

[0689] 化合物 63255：采用对于从 6 合成化合物 402-63 所述的方法 (方案 2) 将化合物 12a(35mg,59μmol) 转变成作为浅黄色泡沫的 63255(22.4mg,64％)：^1H NMR(400MHz, CDCl3) δ 7.62(s,1H),7.60-7.65(m,2H),7.46-7.55(m,3H),3.19(d,1H, J = 13.6Hz),2.48-2.58(m,2H),2.43(dd,1H, J = 16.8,4.4Hz),2.23(dd,1H, J = 16.4,13.2Hz),1.94-2.10(m,3H),1.84-1.94(m,2H),1.76-1.84(m,1H),1.38-1.74(m,9H),1.23-1.37(m,2H),1.22(s,3H),1.16(s,3H),1.15(s,3H),1.40(s,3H),0.97(s,3H),0.96(s,3H),0.93(s,3H) ;m/z 588.3(M+1)。

[0690] 化合物 12b：于 0℃下向化合物 11(53.0mg,92.4μmol) 在 EtOH(5.0mL) 中的溶液中加入 Oxone(34.6mg,56μmol) 在 H_2O(5.0mL) 中的溶液。于 0℃将反应混合物搅拌 1.5h,然后于室温搅拌 26.5h。加入 CH_3CN(5.0mL)。于室温将反应混合物搅拌 42h,并在减压下将

有机溶剂去除。剩余的水性混合物用水 (5.0mL) 稀释并用 CH_2Cl_2(2×20mL) 提取。混合的有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 20％至 40％ EtOAc)，然后通过第二个柱层析（硅胶，己烷中 0％至 30％ EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫的 12b(5.2mg，9.5％，次要非对映异构体）。

[0691] 化合物 63288：采用对于从 6 合成化合物 402-63 所述的方法将化合物 12b(5.2mg，8.8μmol) 转变成作为白色泡沫的 63288(2.4mg，46％)：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.66(s，1H)，7.58-7.64(m，2H)，7.46-7.56(m，3H)，3.05-3.15(m，2H)，2.51-2.66(m，2H)，2.36-2.53(m，3H)，2.07-2.24(m，3H)，1.84-2.06(m，3H)，0.96-1.78(m，9H)，1.26(s，3H)，1.23(s，3H)，1.18(s，3H)，1.16(s，3H)，1.06(s，3H)，1.00(s，3H)，0.95(s，3H)。m/z 588.3(M+1)。

[0692] 化合物 13：于室温下向 11(50.3mg，87.7μmol) 在 EtOH-CH_3CN(1 ： 1 v/v，6.0mL) 的溶液中加入 Oxone(270.8mg，438μmol) 在 H_2O(1.0mL) 中的溶液。于室温将反应混合物搅拌 24h 并在减压下去除有机溶剂。剩余的水性混合物用水 (15.0mL) 稀释并用 EtOAc(30mL) 提取。有机相用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 30％ EtOAc) 纯化得到作为无色固体的化合物 13(48.5mg，91.3％）。

[0693] 化合物 63266：采用对于从 6 合成化合物 402-63 所述的方法（方案 2) 将化合物 13(48mg，79μmol) 转变成作为浅黄色泡沫的 63266(8.5mg，17.6％，从 8 开始计算)；^{1}H NMR(400MHz，CDC13) δ 77.86-7.94(2H，m)，7.62-7.68(1H，m)，7.62(1H，s)，7.53-7.59(2H，m)，3.18(1H，d，J ＝ 14.4Hz)，3.11(1H，d，J ＝ 14.4Hz)，2.64(1H，d，J ＝ 4.4Hz)，2.32-2.54(2H，m)，2.14-2.32(2H，m)，1.94-2.11(2H，m)，1.42-1.88(9H，m)，1.19-1.40(2H，m)，1.23-1.37(2H，m)，1.23(3H，s)，1.17(3H，s)，1.16(6H，s)，1.00(3H，s)，0.98(3H，s)，0.90(3H，s)；m/z 604.3(M+1)。

[0694] 化合物 16：于 0℃将草酰氯 (1.54mL，18.19mmol) 和催化量 DMF 依次加入至化合物 15(2.85g，6.07mmol) 在 CH_2Cl_2(60mL) 中的溶液中。将反应混合物升至室温并搅拌 2h。通过蒸发去除溶剂之后，得到作为白色泡沫固体的粗酰氯，然后将其溶解于 THF(60mL) 中，并于 0℃用 NH_3(MeOH 中 2.0M，30mL) 处理。于室温将反应混合物搅拌 1h，之后通过蒸发去除溶剂。残留物溶解于 EtOAc 中，转移至分液漏斗，并用水洗涤。分离有机相，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 100％ EtOAc) 纯化得到作为黄色泡沫固体的化合物 16(2.70g，94％得率)：m/z 470.3(M+1)。

[0695] 化合物 17：于室温将 LAH(THF 中 2.0M，17.2mL，34.4mmol) 加入至化合物 16(2.70g，5.76mmol) 在 THF(115mL) 中的溶液中。将反应加热回流 4h，然后冷却至 0℃。依次加入 EtOAc(10mL) 和水 (5mL) 并缓慢终止反应。所得到的混合物回流加热 5min，然后经硅藻土垫过滤。硅藻土用额外的热 THF 洗涤。将混合的滤液浓缩得到作为白色泡沫固体的产物 17(2.69g)。化合物 17 是 C3 和 C12 差向异构体的混合物，它们均具有 m/z 460.3(M+1)。

[0696] 化合物 18：于室温将 $(Boc)_2O$(1.61mL，7.02mmol) 加入至化合物 17(2.69g，5.86mmol)、$NaHCO_3$(3.20g，38.09mmol)、水 (12mL) 和 THF(59mL) 的混合物中。室温搅拌 4h 后，反应混合物用 EtOAc 稀释，转移至分液漏斗，并用水洗涤。分离有机相，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 60％ EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 18(1.96g，60％得率)。化合物 18 是 C3 和 C12 差向异构体的混合物，它们均具有

m/z468.3(M-C_4H_8-2×H_2O+1)。

[0697] 化合物 19:使用对于从化合物 3 合成混合物 4 所述的方法,从化合物 18(725mg,1.30mmol)产生作为白色泡沫固体的化合物 19(680mg,94%得率):m/z 500.3(M-C_4H_8+1),456.3(M-Boc+1+1)。

[0698] 化合物 20:使用对于从化合物 4 合成化合物 6 所述的方法,从化合物 19(700mg,1.26mmol)产生作为白色泡沫固体的化合物 20(545mg,75%得率):m/z 581.4(M+1)。

[0699] 化合物 63253:使用对于从化合物 6 合成化合物 402-63 所述的方法,从化合物 20(545mg,0.94mmol)产生作为白色泡沫固体的产物 63253(460mg,84%得率):m/z 523.3(M-C_4H_8+1),479.3(M-Boc+1+1)。

[0700] 化合物 63214:于 0 ℃下将 CF_3CO_2H(2.98mL,38.7mmol)加入至化合物 63253(458mg,0.79mmol)在 CH_2Cl_2(15mL)的溶液中。于 0℃将反应混合物搅拌 4h 后,通过蒸发去除溶剂。残留物溶解于 EtOAc 中,转移至分液漏斗,并用 $NaHCO_3$(aq.)溶液洗涤。分离有机相,用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发得到作为白色泡沫固体的产物 63214:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),2.65-2.70(m,2H),2.52(d,1H,J = 12.8Hz),2.45(dd,1H,J = 5.2,16.8Hz),2.35(dd,1H,J = 12.8,16.4Hz),2.09(m,1H),2.00(dd,1H,J = 5.2,12.8Hz),1.49-1.87(m,13H),1.21(s,6H),1.17(s,3H),1.15(s,3H),1.06-1.33(m,3H),1.02(m,1H),0.98(s,3H),0.91(s,3H),0.89(s,3H);m/z 479.3(M+1)。

[0701] 制造化合物 63214 的衍生物的一般方法:将 RX 加入之化合物 63214 和碱在溶剂中的溶液中(对于细节见表 1)。在搅拌表 1 所标明的时间之后,然后加入 EtOAc。然后将混合物转移至分液漏斗,其用 $NaHCO_3$(aq.)溶液洗涤。分离有机相,用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析纯化得到想要的目的化合物。

[0702] 化合物 63218:白色泡沫固体;^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),3.61(s,2H),2.73(d,1H, J = 4.0Hz),2.63(s,2H),2.47(dd,1H, J = 5.0,16.5Hz),2.38(dd,1H, J = 13.5,16.5Hz),2.16(m,1H),2.02(dd,1H, J = 5.0,13.0Hz),1.92(m,1H),1.74-1.83(m,2H),1.60-1.71(m,4H),1.49-1.57(m,2H),1.31(m,1H),1.29(s,3H),1.28(m,1H),1.23(s,3H),1.18(s,3H),1.17-1.23(m,2H),1.16(s,3H),1.04-1.12(m,3H),0.99(s,3H),0.92(s,3H),0.90(s,3H);m/z 518.3(M+1)。

[0703] 化合物 63220:白色泡沫固体;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),4.28(dd,1H,J = 6.4,7.6Hz),3.16(dd,1H,J = 8.0,12.8Hz),2.95(s,3H),2.95(m,1H),2.76(d,1H,J = 4.0Hz),2.33-2.48(m,2H),2.12(m,1H),1.99(dd,1H, J = 4.8,12.4Hz),1.78-1.94(m,3H),1.58-1.70(m,3H),1.46-1.54(m,3H),1.27(s,3H),1.24-1.36(m,2H),1.21(s,3H),1.17(s,3H),1.15(s,3H),1.13-1.20(m,2H),1.05(m,1H),0.98(s,3H),0.94(m,1H),0.91(s,3H),0.90(s,3H);m/z 557.3(M+1)。

[0704] 化合物 63226:白色泡沫固体;^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),6.32(m,1H),3.50(dd,1H, J = 7.2,13.6Hz),3.22(dd,1H, J = 6.0,13.6Hz),2.93(d,1H, J = 4.0Hz),2.36-2.47(m,2H),1.85-2.04(m,6H),1.61-1.71(m,3H),1.52(m,2H),1.34(s,3H),1.19-1.34(m,4H),1.22(s,3H),1.18(s,3H),1.15(s,3H),1.05(m,1H),0.97(s,3H),0.94(m,1H),0.90(s,6H);m/z 575.3(M+1)。

[0705] 化合物 63232:白色泡沫固体;^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),5.96(d,1H,

J = 0.8Hz),3.81(s,2H),3.49(s,2H),2.56(d,1H, J = 4.0Hz),2.40(d,3H, J = 0.8Hz),2.38-2.51(m,3H),2.28(m,1H),2.16(m,1H),1.97(m,1H),1.73-1.86(m,2H),1.40-1.69(m,8H),1.30(m,1H),1.22(s,3H),1.19(m,1H),1.17(s,3H),1.16(s,3H),1.10(m,1H),1.06(s,3H),0.96(m,1H),0.94(s,3H),0.92(s,3H),0.88(s,3H) ;m/z 574.4(M+1)。

[0706] 化合物 63233 :白色泡沫固体 ;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.64(s,1H),4.33(s,3H),4.07(s,2H),2.67(d,1H, J = 4.0Hz),2.61(d,1H, J = 11.6Hz),2.44(dd,1H, J = 5.2,16.4Hz),2.41(d,1H, J = 11.2Hz),2.34(dd,1H, J = 13.2,16.4Hz),2.10(m,1H),2.00(dd,1H, J = 5.2, 12.8Hz),1.75-1.87(m,2H),1.61-1.72(m,5H),1.44-1.59(m,3H),1.22(s,3H),1.13-1.33(m,5H),1.18(s,3H),1.16(s,3H),1.15(s,3H),1.00(m,1H),0.96(s,3H),0.91(s,3H),0.88(s,3H) ;m/z 575.4(M+1)。

[0707] 化合物 21 :于室温在 0h、2h、24h 和 48h 时将 TEMPO(27mg×4,0.17mmol×4) 和 $IPh(OAc)_2$(563mg×4,1.74mmol×4) 加入至化合物 3(725mg,1.59mmol) 在 CH_2Cl_2(200mL) 和水 (0.1mL) 中的白色浆液中。室温搅拌 72h(总反应时间) 后,反应混合物变成澄清的粉红色溶液,然后将其转移至分液漏斗并用 Na_2SO_3(aq) 溶液洗涤。分离有机相,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并蒸发。残留物通过硅胶层析 (己烷中 0% 至 75% EtOAc) 纯化得到作为白色固体的化合物 21(560mg,77%) :^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.37(d,1H, J = 1.2Hz),3.77(m,1H),3.18(dd,1H, J = 4.8,11.2Hz),2.51(m,1H),0.98-1.87(m,23H),0.97(s,3H),0.96(s,3H),0.94(s,3H),0.92(m,1H),0.90(s,3H),0.86(s,3H),0.82(s,3H),0.75(s,3H),0.65(m,1H) ;m/z 441.3(M-H_2O+1),423.3(M-2×H_2O+1)。

[0708] 化合物 22 :向 KOt-Bu(100mg,0.89mmol) 在 THF(2.5mL) 的悬浮液中加入甲基三苯基溴化膦 (390mg,1.09mmol)。于室温将所得到的黄色浆液搅拌 30min。向反应混合物中加入化合物 21(100mg,0.22mmol) 在 THF(2.5mL) 中的溶液 ;添加用注射器用 THF(～ 0.5mL) 洗涤,并将洗涤液加入至反应混合物中。于室温将反应混合物搅拌 14h(TLC 表明反应在 1h 内完成)。反应混合物用 EtOAc(～ 100mL) 提取并用水 (～ 50mL) 和盐水 (～ 50mL) 洗涤。有机相用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并蒸发。所得到的黄色油通过硅胶层析 (己烷中 0% 至 60% EtOAc) 纯化得到作为白色固体的化合物 22(95mg,95% 得率)。

[0709] 化合物 23 :将乙酸钠 (81mg,0.99mmol) 和 PCC(160mg,0.74mmol) 加入至化合物 22(113mg,0.25mmol) 在 CH_2Cl_2(5mL) 中的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 2h,之后加入 1 ∶ 1 的己烷 ∶ EtOAc(～ 20mL)。将反应混合物搅拌 5min,然后经硅胶垫过滤。用另外的 1 ∶ 1 的己烷 EtOAc 充分洗涤硅胶。将滤液浓缩,并将残留物通过硅胶层析 (己烷中 0% 至 30% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 23(97mg,87% 得率) :m/z 453.3。

[0710] 化合物 24 :将化合物 23(643mg,1.42mmol) 悬浮于甲酸乙酯 (3.43mL,42.64mmol) 中并冷却至 0℃。将甲醇钠 (MeOH 中 25wt% 溶液)(4.88mL,21.34mmol) 加入至反应混合物中。于室温将反应混合物搅拌 1.5h,然后冷却至 0℃。依次加入 EtOH(22mL) 和 12N HCl(aq)(1.79mL,21.48mmol),之后加入 NH_2OH-HCl(198mg,2.85mmol) 和水 (1.1mL)。所得到的混合物于 60℃加热 3h。通过蒸发去除 EtOH,并且残留物用 EtOAc 提取并用水洗涤。有机相提取物用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发。残留物通过硅胶层析 (己烷中 0% 至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色结晶固体的化合物 24(613mg,90% 得率) :m/z 478.3(M+1)。

[0711] 化合物 25 :将 NaOMe 溶液 (MeOH 中 25% w/w,0.13mL,0.56mmol) 加入至异噁唑

24(200mg,0.42mmol) 在 MeOH(4mL) 和 THF(1mL) 中的悬浮液中。混合物于 55℃下搅拌 2h 并冷却至 0℃。相继加入 t-BuOMe(10mL) 和 1N HCl(aq)(1mL)。混合物用 EtOAc 提取,并且混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩得到作为白色泡沫固体的粗氰基酮 25(200mg,100%得率):m/z 478.3(M+1)。

[0712] 化合物 63213:以经过 30min 的时间将苯 (2mL) 中的 DDQ(100mg,0.44mmol) 加入至粗氰基酮 25(200mg,0.42mmol) 在苯 (6mL) 中的回流溶液中。在加入后,继续将反应混合物回流 1h,然后冷却至室温,并转移至分液漏斗。反应混合物用 $NaHCO_3$(aq.) 溶液洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发。残留物通过硅胶层析 (己烷中 0%至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 63213 和未改变化合物 25(154mg) 的混合物,然后将其溶解于吡啶 (1mL) 中,并用 Ac_2O(0.2mL) 和催化量 DMAP 处理。混合物于室温搅拌 15min,之后加入 $NaHCO_3$(aq.) 溶液,并搅拌 5min。将粗产物转移至分液漏斗,并用 EtOAc 提取。混合的有机提取物用 1N HCl(aq.) 和水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并蒸发。残留物通过硅胶层析 (己烷中 0%至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 63213(67mg,34%得率):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),5.64(dd,1H, J = 11.2,18.0Hz),5.09(dd,1H, J = 0.8,11.2Hz),5.00(dd,1H, J = 0.8,18.0Hz),2.77(d,1H, J = 4.4Hz),2.43(dd,1H, J = 4.8,16.4Hz),2.32(dd,1H, J = 12.8,16.4Hz),2.24(m,1H),1.94-1.99(m,2H),1.85(m,1H),1.78(m,1H),1.60-1.68(m,3H),1.42-1.56(m,4H),1.24-1.36(m,3H),1.21(s,3H),1.17(m,1H),1.15(s,3H),1.14(s,3H),1.12(s,3H),0.99(m,1H),0.95(s,6H),0.90(s,3H) ;m/z 476.3(M+1)。

[0713] 化合物 26:于室温将 OsO_4(t-BuOH 中 0.1M,0.30mL,0.01mmol) 加入至化合物 24(145mg,0.30mmol) 和 NMO(142mg,1.21mmol) 在 THF(3.0mL) 和水 (0.3mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 24h,之后加入 EtOAc。将混合物转移至分液漏斗,并用 Na_2SO_3(aq.) 溶液和水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并蒸发。残留物通过硅胶层析 (己烷中 0%至 80% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 25(123mg,79%得率)。化合物 26 是两个 C28 差向异构体的混合物,它们均具有 :m/z 512.3(M+1)。

[0714] 化合物 27:使用对于从化合物 5 合成化合物 6 所述的方法,从化合物 26(156mg,0.30mmol) 产生作为白色泡沫固体的化合物 27(157mg,100%得率)。化合物 27 是具有 A- 环酮 - 烯醇同分异构体的两个 C28 差向异构体的混合物。所有 4 种同分异构体具有 :m/z 494.3(M-18+1)。

[0715] 化合物 63221 和 63224:于室温将 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲 (57mg,0.20mmol) 在 DMF(0.5mL) 中的溶液加入至化合物 27(157mg,0.30mmol) 在 DMF(1mL) 的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 2h,之后加入吡啶 (74uL,0.91mmol)。将反应混合物于 55℃加热 16h,然后冷却至室温。加入 EtOAc,并将混合物转移至分液漏斗,用 1N HCl(aq)、水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。所得到的残留物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0%至 100% EtOAc) 纯化得到 63221(67mg,42%得率) 和 63224(29mg,18%得率),两者均为白色固体。

[0716] 化合物 63221(C28- 差向异构体的 1.2 ∶ 1 混合物):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(s,0.55H),7.65(s,0.45H),3.97(m,1.1H),3.76(m,0.9H),3.68(t,0.45H, J = 9.6Hz),3.58(t,0.55H, J = 10.0Hz),2.86(d,0.55H, J = 4.4Hz),2.73(d,0.45H, J = 4.0Hz),2.66(m,0.55H),2.33-2.52(m,4H),2.16(m,0.45H),0.92-2.05(m,16H),1.27(s,3H),1.24(s,3H),1.19(s,3H),1.17(s,3H),1.01(s,3H),0.96(s,1.35H),0.91(s,1.35H),

0.90(s,1.65H),0.89(s,1.65H) ;m/z492.3(M-18+1) ;492.3(M-18+1)。

[0717] 化合物 63224 :^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.71(s,1H),4.05(m,1H),3.71(ddd,1H, J = 4.0,8.0,12.0Hz),3.61(dd,1H, J = 3.5,9.0Hz),2.95(dd,1H, J = 14.0,14.5Hz),2.40(dd,1H, J = 3.0,14.0Hz),2.33(dd,1H, J = 4.0,12.0Hz),2.06(m,1H),1.96(m,1H),1.79(dd,1H, J = 3.0,14.0Hz),1.48(s,3H),1.29-1.75(m,11H),1.22(s,3H),1.20(s,3H),1.17(s,3H),1.10-1.24(m,3H),0.98(s,3H),0.97(s,3H),0.89(s,3H) ;m/z 508.3(M+1),490.3(M-18+1)。

[0718] 化合物 63225 :于 0℃下向 63214(35.8mg,75μmol) 在 CH_2Cl_2(3.0mL) 的溶液中加入 Et_3N(15.2μl),接着加入 $CF_3CH_2SO_2Cl$(11.1μl,100.4μmol)。于 0℃下将反应混合物搅拌 1.5h。反应混合物用 EtOAc(30mL) 稀释,然后用 $NaHCO_3$(5mL) 终止反应。有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩得到粗产物 63225(56.4mg)。粗产物通过柱层析(硅胶,己烷中 0%至 10%至 30% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫的产物 63225(29.4mg,53%) :^{1}H NMR(400MHz,CDCl3) δ 7.65(1H,s),4.71(1H,dd, J = 7.6,5.6Hz),3.81(2H,q, J = 9.2Hz),3.23(1H, dd, J = 12.8,8.0Hz),2.97(1H, d, J = 12.8,5.2Hz),2.75(1H, d, J = 4.0Hz),2.30-2.52(2H,m),2.07-2.14(1H,m),1.98-2.04(1H,m),1.76-1.96(3H,m),1.60-1.73(3H,m),1.44-1.56(3H,m),1.18-1.41(4H,m),1.26(3H,s),1.22(3H,s),1.18(3H,s),1.16(3H,s),1.02-1.15(2H,m),0.99(3H,s),0.92(3H,s),0.91(3H,s) ;m/z 625.3(M+1)。

[0719] 化合物 63228 :于室温向化合物 402-63(43.2mg,90μmol) 和 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (37.8mg,0.18mmol) 在 CH_2Cl_2(1.0mL) 中的溶液中加入 $CF_3SO_3CH_3$(18.1μl,162μmol)。于室温将反应混合物搅拌 72h。反应混合物用 EtOAc(50mL) 稀释,然后用 HCl(1N,5mL) 终止反应。有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析(硅胶,己烷中 0%至 10%至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色固体的 63228(29.3mg,66 %) :^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ 7.65(1H, s),3.31(3H, s),3.19(2H, q, J = 8.8Hz),2.76(1H, d, J = 4.4Hz),2.30-2.50(2H, m),2.20-2.28(1H, m),2.02(1H, dd, J = 12.8,5.2Hz),1.60-1.90(7H,m),1.45-1.56(2H,m),1.06-1.32(5H,m),1.24(3H,s),1.23(3H,s),1.18(3H, s),1.16(3H, s),0.97-1.05(1H, m),0.98(3H, s),0.93(3H, s),0.88(3H, s) ;m/z 494.3(M+1)。

[0720] 化合物 28 :于 0℃下将 BH_3-THF(THF 中 1.0M,1.80mL,1.80mmol) 加入至化合物 22(165mg,0.36mmol) 在 THF(7.2mL) 中的溶液中。于室温下将反应混合物搅拌 3h,然后再次冷却至 0℃。小心地加入水 (0.60mL),接着加入 3NNaOH(aq.)(1.20mL) 和 30% H_2O_2(aq.)(1.20mL)。所得到的反应混合物室温搅拌 14h,然后转移至分液漏斗并用 EtOAc 提取。混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析(硅胶,己烷中 20%至 100% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 2(148mg,86%得率) :m/z 439.3(M-2×18+1)。

[0721] 化合物 29 :于 0 ℃下将 TBSCl(51mg,0.34mmol) 加入至化合物 28(133mg,0.28mmol) 和咪唑 (38mg,0.56mmol) 在 DMF(2.7mL) 的溶液中。在于 0℃搅拌 10min 后,用 $NaHCO_3$(aq.) 溶液终止反应,并搅拌 30min。然后将混合物转移至分液漏斗并用 CH_2Cl_2 提取。混合的提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析(硅胶,己烷中 0%至 40% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 29(122mg,69%得率)。

[0722] 化合物 30：于室温将 NMO(66mg,0.56mmol) 和 TPAP(10mg,0.028mmol) 依次加入至化合物 29(110mg,0.19mmol) 和 4 Å 分子筛 (110mg) 在 CH_2Cl_2(3.7mL) 的混合物中。室温将反应混合物搅拌 1h，之后加入 Na_2SO_3(aq.) 溶液，并搅拌 5min。混合物经硅藻土垫过滤，并用另外的 CH_2Cl_2 洗涤硅藻土。滤液转移至分液漏斗，用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 30％ EtOAc）纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 30(105mg,95％得率）。

[0723] 化合物 31：于 -78℃下将 LDA(THF 中 1.0M,0.264mL,0.264mmol) 加入至化合物 30(103mg,0.18mmol) 在 THF(1.76mL) 中的溶液中。在搅拌 30min 后，加入 THF(0.5mL) 中的 TsCN(64mg,0.35mmol)，并将混合物再搅拌 2h。用 NH_4Cl(aq.) 溶液终止反应，然后升至室温。粗产物用 EtOAc 提取，并且混合的提取物用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 10％ EtOAc）纯化，并且所得到的产物溶解于 THF(1.0mL) 中，然后于室温将其用 3N HCl(aq.)(0.33mL,0.99mmol) 处理。将混合物搅拌 20min，之后加入 EtOAc。将混合物转移至分液漏斗，并用水洗涤。分离有机相，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。残留物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 70％ EtOAc）纯化得到作为白色泡沫固体的化合物 31(43mg,49％得率）。化合物 31 是 A- 环酮 - 烯醇同分异构体的混合物，并且两种同分异构体均具有 m/z 496.3(M+1)。

[0724] 化合物 63231：使用对于从化合物 7 合成化合物 402-63 所述的方法，从化合物 31(43mg,0.087mmol) 产生作为白色泡沫固体的产物 63231(22mg,51％得率）：^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),3.73(m,2H),2.88(d,1H, J = 4.4Hz),2.46(dd,1H, J = 5.2,16.4Hz),2.37(dd,1H, J = 12.8,16.4Hz),2.00-2.08(m,2H),1.78-1.96(m,2H),1.50-1.77(m,10H),1.30(m,1H),1.27(s,3H),1.23(s,3H),1.19(s,3H),1.16(s,3H),1.13-1.23(m,3H),1.00-1.06(m,2H),0.98(s,3H),0.92(s,3H),0.89(s,3H)；m/z 494.3(M+1)。

[0725] 化合物 63235：使用对于从化合物 6 合成化合物 402-63 的方法（方案 2），从化合物 11(25mg,44μmol) 产生作为白色泡沫的产物 63235(8.6mg,35％，从 11 开始计算）：^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ 7.61(1H, s),7.37-7.45(2H, m),7.23-7.30(2H, m),7.16-7.20(1H, m),3.06(1H, d, J = 12.8Hz),2.87(1H, d, J = 12.8Hz),2.29-2.46(3H, m),1.76-2.16(5H, m),1.54-1.73(6H, m),1.16-1.53(6H, m),1.21(3H, s),1.14(3H, s),1.11(3H, s),1.01(3H, s),0.99(3H, s),0.93(3H, s),0.90(3H, s)。LC-MS(MS 谱，ESI)；m/z 572.3(M+1)。

[0726] 化合物 63269：于 0℃下向 402-63(36.0mg,75μmol)、吡啶 (48.2μL,0.6mmol) 和 4-DMAP(9.2mg,75μmol) 在 THF(0.5mL) 的溶液中加入 $POCl_3$(68μ1,75μmol)。于 0℃将反应混合物搅拌 2h 然后于室温搅拌 1h。反应混合物用 THF(2.5mL) 和 1N HCl(aq)(3.0mL) 稀释，然后室温搅拌 23h。真空去除有机挥发物。剩余的混合物用水 (10mL) 稀释并用 EtOAc(2×30mL) 提取。混合的有机相用 1N HCl(aq) 和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩得到化合物 63269。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 5％至 10％至 35％ EtOAc）得到作为白色固体的化合物 63269(20.0mg,48％）：^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.96(s,1H),3.82-3.94(m,1H),3.56-3.70(m,1H),2.98(d,1H, J = 3.6Hz),2.46-2.58(m,2H),2.30-2.40(m,1H),2.04-2.12(m,1H),1.65-2.02(m,7H),1.45-1.64(m,2H),0.97-1.40(m,6H),1.33(s,3H),1.22(s,3H),1.21(s,3H),1.15(s,3H),1.00(s,3H),0.94(s,3H),0.88(s,

3H) ;m/z 558.3(M+1)。

[0727] 化合物 33 :于室温将 $NaHCO_3$(87mg,1.04mmol) 和戴斯 - 马丁氧化剂 (110mg, 0.26mmol) 依次加入至化合物 6(50mg,0.10mmol) 在 CH_2Cl_2(1.0mL) 的溶液中。在搅拌 1h 后,用 Na_2SO_3(aq.) 溶液终止反应,并搅拌 5min。反应混合物用 EtOAc 提取,并且混合的 EtOAc 提取物用 $NaHCO_3$(aq) 溶液和水洗涤。分离有机层,将其用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 25% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 33(24mg, 48% 得率) :m/z 480.3(M+1)。

[0728] 化合物 34 :于室温将 $CF_3CH_2NH_2$(36μL,0.46mmol) 加入至化合物 33(22mg, 0.046mmol) 在 MeOH(0.4mL) 和 THF(0.4mL) 中的溶液中。在搅拌 1h 后,加入 AcOH(26μL, 0.46mmol)。再搅拌 5min 后,加入 MeOH(0.2mL) 中的 $NaBH_3CN$(43mg,0.68mmol)。于室温将反应混合物搅拌 2h,之后用 NH_4Cl(aq) 溶液终止反应。反应混合物用 EtOAc 提取,并且混合的 EtOAc 提取物用水洗涤。分离有机层,然后将其用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 34(22mg, 85% 得率) :m/z 563.3(M+1)。

[0729] 化合物 35 :于室温将 NaOMe(MeOH 中 25w/w% 溶液,18μL,0.079mmol) 加入至化合物 34(22mg,0.039mmol) 在 MeOH(0.2mL) 的溶液中。然后将反应混合物加热至 55℃并搅拌 1h。在冷却至 0℃之后,加入 t-BuOMe 和 1N HCl(aq),并将混合物搅拌 5min。将反应混合物转移至分液漏斗,用 EtOAc 提取。混合的 EtOAc 提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 25% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 35(16mg,74% 得率) :m/z 563.3(M+1)。化合物 35 是 C3 酮和烯醇式的同分异构体混合物。

[0730] 化合物 63273 :于 0℃下向化合物 35(16mg,0.028mmol) 在 DMF(0.3mL) 中的溶液中加入 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲 (4.2mg,0.015mmol),并于 0℃将反应混合物搅拌 1h。然后加入吡啶 (7.0μL,0.087mmol),并将混合物于 55℃加热 3h。在冷却至室温之后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并转移至分液漏斗,然后将其用 Na_2SO_3(aq) 溶液和水洗涤。分离有机相,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过制备型 TLC 板 (硅胶,用己烷中 28% EtOAc 洗脱) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 63273(9mg,55% 得率) :m/z 561.3(M+1) ; ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.66(s,1H),3.18(m,2H),2.70(d,1H,J = 4.4Hz),2.67(d,1H,J = 12.0Hz),2.59(d,1H,J = 12.0Hz),2.47(dd,1H,J = 5.2,16.4Hz),2.37(dd,1H,J = 13.2, 16.4Hz),2.14(m,1H),2.03(dd,1H, J = 5.2,13.2Hz),1.48-1.88(m,11H),1.23(s,3H), 1.22(s,3H),1.19(s,3H),1.17(s,3H),1.14-1.30(m,3H),0.99(s,3H),0.96-1.07(m,2H), 0.92(s,3H),0.90(s,3H)。

[0731] 化合物 36 :于室温将 m-CPBA(77%,299mg,1.34mmol) 加入至化合物 24(213mg, 0.045mmol) 在 CH_2Cl_2(4.5mL) 中的溶液中。在搅拌 24h 后,用 Na_2SO_3(aq) 溶液终止反应。在搅拌 10min 后,将反应混合物转移至分液漏斗,将其用 EtOAc 提取。混合的 EtOAc 提取物用 $NaHCO_3$(aq) 溶液洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析 (硅胶,己烷中 0% 至 20% EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫固体的产物 36(179mg,81% 得率)。化合物 36 是 C28 差向异构体以 2.8 : 1 比例的混合物,两者均具有 m/z 494.3(M+1)。

[0732] 化合物 37 和化合物 38 :于室温将 NaOMe(MeOH 中 25w/w% 溶液,100μL,0.44mmol)

加入至化合物 36(179mg,0.36mmol) 在 MeOH(3.6mL) 和 THF(0.72mL) 中的溶液中。然后将反应混合物于 55℃加热 3h。在冷却至 0℃之后,加入 t-BuOMe 和 1N HCl(aq)。再于室温搅拌 5min 后,将反应混合物转移至分液漏斗,将其用 EtOAc 提取。混合的 EtOAc 提取物用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析(硅胶,己烷中 0%至 25% EtOAc)纯化得到作为白色泡沫固体的产物 37(118mg,66%得率):m/z 494.3(M+1)。化合物 37 是 C28 差向异构体环氧化物 C3 酮和烯醇式的同分异构体混合物。从柱中还得到作为白色泡沫固体的化合物 38(38mg,20%得率):m/z 530.2,532.3(M+1,同位素同分异构体)。化合物 38 是 C3 酮和烯醇式的同分异构体混合物。C28 的立体化学构型没有指定。

[0733] 化合物 63283 和 63284:于 0℃下向化合物 37(118mg,0.24mmol) 在 DMF(2.0mL) 的溶液中加入 DMF(0.4mL) 中的 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基乙内酰脲 (34.2mg,0.12mmol)。于 0℃搅拌 1.5h 后,将反应混合物用吡啶 (58μL,0.72mmol) 处理,并于 55℃加热 3h。在冷却至室温后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并转移至分液漏斗,然后将其用 Na_2SO_3(aq) 溶液、1N HCl(aq) 和水洗涤。分离有机提取物,然后用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过柱层析(硅胶,CH_2Cl_2 中 0%至 10% EtOAc)纯化得到产物 63283(20mg,15%得率)和 63284(44mg,32%得率),两者均作为白色泡沫固体得到。

[0734] 化合物 63283:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63(s,1H),4.07(m,1H),3.69(dd,1H, J = 1.6,10.4Hz),3.52(t,1H, J = 10.4Hz),2.66(d,1H, J = 4.0Hz),2.47(dd,1H, J = 5.2,16.4Hz),2.37(dd,1H, J = 12.8,16.4Hz),2.19(m,1H),2.18(d,1H, J = 3.6Hz),2.02(dd,1H, J = 4.8,12.8Hz),1.76-1.86(m,3H),1.56-1.64(m,4H),1.36-1.52(m,4H),1.24-1.32(m,3H),1.22(s,3H),1.22(s,3H),1.18(s,3H),1.15(s,3H),1.04(m,1H),1.00(s,3H),0.89(s,3H),0.89(s,3H) ;m/z 572.3,574.3(M+1,同位素同分异构体)。C28 的立体化学构型没有指定。

[0735] 化合物 63284:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.64(s,1H),4.06(m,1H),3.66(dd,1H, J = 1.6,10.4Hz),3.42(t,1H, J = 10.4Hz),2.78(m,2H),2.47(dd,1H, J = 4.8,16.4Hz),2.37(dd,1H, J = 12.8,16.4Hz),2.18(d,1H, J = 2.8Hz),1.92-2.08(m,3H),1.86(m,1H),1.62-1.76(m,4H),1.46-1.56(m,2H),1.25(s,3H),1.22(s,3H),1.18-1.27(m,3H),1.18(s,3H),1.15(s,3H),1.01-1.10(m,2H),0.99(s,3H),0.94(s,3H),0.91(m,1H),0.88(s,3H) ;m/z 572.3,574.3(M+1,同位素同分异构体)。C28 的立体化学构型没有指定。

[0736] 化合物 63287:于室温将 THF 加入至 NaH(10mg,0.25mmol) 和 63283(19mg,0.033mmol) 的混合物中。在搅拌 50min 后,用水 (1 滴)处理反应混合物。在 5min 后,反应混合物用 EtOAc 稀释,并转移至分液漏斗,用水洗涤。分离有机提取物,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过制备型 TLC 板(硅胶,用 CH_2Cl_2 中 7% EtOAc 洗脱)纯化得到作为白色泡沫固体的产物 63287(7mg,43%得率):^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),3.02(d,1H, J = 4.4Hz),2.76(dd,1H, J = 2.8,3.6Hz),2.62(d,2H, J = 3.6Hz),2.37-2.50(m,2H),2.29(m,1H),2.10(m,1H),2.00(dd,1H, J = 5.6,12.4Hz),1.44-1.80(m,8H),1.30(s,3H),1.22(s,3H),1.20-1.32(m,3H),1.18(s,3H),1.16(s,3H),1.07(m,1H),0.97(s,3H),0.96(s,3H),0.91(s,3H),0.86-0.94(m,2H) ;m/z 492.3(M+1)。C28 的立体化学构型没有指定。

[0737] 化合物 63286:于室温通过注射器将 THF(0.5mL) 中化合物 63284(36mg,

0.063mmol）加入至NaH(10mg,0.25mmol)在THF(0.5mL)的悬浮液中。用另外的THF(0.5mL)洗涤注射器，并加入至反应混合物中。在搅拌45min后，反应混合物用CH_2Cl_2(5mL)和水(0.2mL)处理，并转移至分液漏斗。反应混合物用CH_2Cl_2提取。混合的CH_2Cl_2提取物用水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。所得到的粗产物为化合物63284和63286的～1：1混合物，将其再次经过上述反应条件处理。于室温搅拌3h后，反应混合物用水（1滴）处理。在5min后，反应混合物用EtOAc稀释，并转移至分液漏斗，然后将其用水洗涤。分离有机提取物，用$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中0％至7％ EtOAc）纯化得到作为白色泡沫固体的产物63286(17mg,55％得率）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.64(s,1H),3.28(d,1H,J＝4.0Hz),2.86(dd,1H,J＝3.2,4.0Hz),2.69(dd,1H,J＝3.2,4.4Hz),2.63(t,1H,J＝4.4Hz),2.32-2.46(m,2H),1.94-2.14(m,4H),1.83(m,1H),1.62-1.73(m,3H),1.48-1.56(m,3H),1.26(s,3H),1.23(s,3H),1.18(s,3H),1.16(s,3H),1.13-1.31(m,6H),1.00(s,3H),0.89(s,6H)；m/z 492.3(M+1)。C28的立体化学构型没有指定。

[0738] 化合物39：使用对于从化合物6合成化合物11所述的方法（方案5），从化合物6(49mg,101μmol)产生作为白色固体的化合物12(4.0mg,6.5％）。纯化条件：2× 柱层析（第1柱：硅胶，己烷中0％至10％至100％ EtOAc；第2柱：硅胶，己烷中0％至15％至25％ EtOAc），然后是PTLC（硅胶板，EtOAc/己烷/Et_3N＝1/4/0.1）；m/z 611.4(M+1)。

[0739] 化合物63276：采用对于从6合成化合物402-63所述的方法（方案2）从化合物39(4mg,6.5μmol)得到作为白色泡沫的产物63276(1.2mg,30％）：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.80-7.87(m,2H),7.70-7.76(m,2H),7.68(s,1H),3.73(d,1H,J＝13.6Hz),3.59(d,1H,J＝13.6Hz),3.46(d,1H,J＝3.6Hz),2.42-2.58(m,2H),1.88-2.28(m,6H),0.80-1.76(m,11H),1.25(s,3H),1.24(s,3H),1.23(s,3H),1.18(s,3H),1.02(s,3H),0.86(s,3H),0.82(s,3H)；m/z 609.3(M+1)。

[0740] 化合物63282：于0℃下向化合物38(36mg,0.068mmol)在DMF(0.73mL)中的溶液中加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(10.4mg,0.036mmol)。在于0℃搅拌1h后，反应混合物用吡啶(18μL,0.22mmol)处理，并于55℃加热3h。在冷却至室温后，反应混合物用EtOAc稀释，并转移至分液漏斗，然后将其用Na_2SO_3(aq)溶液、1N HCl(aq)和水洗涤。分离有机提取物，然后用$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中0％至25％ EtOAc）纯化得到作为白色泡沫固体的产物63282(28mg,78％得率）：^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.64(s,1H),3.99(m,1H),3.74(dd,1H,J＝1.6,11.2Hz),3.52(t,1H,J＝10.4Hz),2.77(m,2H),2.46(dd,1H,J＝4.8,16.4Hz),2.37(dd,1H,J＝12.8,16.4Hz),2.19(d,1H,J＝2.4Hz),1.92-2.08(m,3H),1.86(m,1H),1.62-1.77(m,4H),1.52(m,2H),1.25(s,3H),1.22(s,3H),1.19-1.26(m,3H),1.18(s,3H),1.15(s,3H),1.06(m,1H),1.02(m,1H),0.99(s,3H),0.95(s,3H),0.90(m,1H),0.88(s,3H)；m/z 528.3,530.3(M+1,同位素同分异构体）。C28的立体化学构型没有指定。

[0741] 化合物63285：将63221(54.5mg,0.11mmol)、多聚甲醛(31mg)和TsOH(12mg,0.063mmol)在甲苯(1.1mL)中的混合物在密封管中于110℃加热1h。在冷却至室温后，反应混合物用EtOAc稀释，并转移至分液漏斗。然后将混合物用$NaHCO_3$(aq)溶液和水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中0％至30％ EtOAc）纯化得到作为白色泡沫固体的产物63285(21mg,38％得率）。化合物63285是～

1.3 ： 1 比例的 C28 差向异构体混合物 :^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)（两种差向异构体混合物）δ 7.65(s,1H),7.64(s,1H),5.06(s,1H),5.05(s,1H),4.84(s,1H),4.81(s,1H),4.22(m,2H),3.75-3.86(m,3H),3.73(t,1H, J = 7.6Hz),3.00(d,1H, J = 4.4Hz),2.86(d,1H, J = 4.4Hz),2.58(m,1H),2.32-2.50(m,4H),1.40-2.08(m,23H),1.25(s,3H),1.23(s,9H),1.20-1.32(m,7H),1.18(s,6H),1.16(s,6H),1.02-1.10(m,3H),1.01(s,3H),1.01(s,3H),0.94(s,3H),0.91(s,3H),0.89(s,6H) ;m/z 522.3(M+1)。

[0742] 化合物 63294 :将化合物 402-63(0.10g,0.208mmol) 和三氟乙酸酐 (0.052g,0.25mmol) 的混合物置于 DMF(2mL) 中，然后加入无水吡啶 (2mL)。将溶液加热至 80℃并搅拌过夜（～ 14h)。将热溶液冷却至室温并用乙酸乙酯 (70mL) 和 1NHCl(aq)(30mL) 稀释。分离有机相并用 1N HCl(aq)(30mL) 洗涤，然后用 $MgSO_4$ 干燥。将干燥剂过滤，并将滤液真空浓缩得到粘稠液体。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 30％ EtOAc) 纯化得到作为白色固体的产物 63294(0.014g,12％）:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),4.30(s,2H),2.71(d,1H,J＝4Hz),2.49(dd,1H,J＝16 和 4Hz,),2.40(dd,1H,J＝15 和 13Hz,),2.19(m,1H),2.05-1.95(m,2H),1.88(br d,1H, J = 12Hz,),1.80-1.45(m,7H),1.33-0.98(m,9H),1.22(s,3H),1.20(s,3H),1.17(s,3H),1.13(s,3H),0.94(s,3H),0.92(s,3H) ;m/z 576.1(M+1)。

[0743] 化合物 63297 :将化合物 402-63(0.10g,0.208mmol) 和三甲基乙酸酐 (0.047g,0.25mmol) 的混合物置于 DMF(2mL) 中，然后加入无水吡啶 (2mL)。将溶液加热至 80℃并搅拌过夜（～ 14h)。将热的溶液冷却至室温并用乙酸乙酯 (70mL) 和 1N HCl(aq)(30mL) 稀释。分离有机相并用 1N HCl(aq)(30mL)、1N NaOH(aq)(30ML) 洗涤，然后用 $MgSO_4$ 干燥。将干燥剂过滤并将滤液真空浓缩得到粘稠液体。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 30％ EtOAc) 纯化得到作为白色泡沫的产物 63297(0.042g,36％）:^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H),4.18(d,1H, J = 11Hz,),3.83(d,1H, J = 11Hz),2.78(d,1H, J = 4Hz),2.45(dd,1H, J = 17 和 4Hz),2.38(dd,1H,J = 16 和 13Hz),2.19(br d,1H,J = 13Hz),2.03-1.93(m,3H),1.92-1.29(m,8H),1.26-0.88(m,5H),1.33(s,3H),1.31(s,3H),1.30(s,9H),1.27(s,3H),1.26(s,3H),0.99(s,3H),0.88(s,3H),0.86(s,3H) ;m/z 564.3(M+1)。

[0744] 化合物 63298 :将醇 402-63(0.10g,0.208mmol) 和苯甲酸酐 (0.056g,0.25mmol) 的混合物置于 DMF(2mL) 中，然后加入无水吡啶 (2mL)。将溶液加热至 80℃并搅拌过夜（～ 14h)。将热的溶液冷却至室温并用乙酸乙酯 (70mL) 和 1N HCl(aq)(30mL) 稀释。分离有机相并用 1N HCl(aq)(30mL)、1N NaOH(aq)(30mL) 洗涤，然后用 $MgSO_4$ 干燥。将干燥剂过滤并将滤液真空浓缩得到粘稠液体。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 30％ EtOAc) 纯化得到作为浅黄色固体的产物 63298(0.034g,28％）:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 8.05(d,2H,J＝7Hz),7.66(s,1H),7.59(t,1H,J＝7Hz),7.47(t,2H,J＝7Hz),4.31(d,1H,,J = 10Hz),4.20(d,1H, J = 10Hz),2.86(d,1H, J = 4Hz),2.51-2.28(m,3H),2.07-1.81(m,5H),1.73-1.38(m,6H),1.36-0.86(m,5H),1.31(s,3H),1.28(s,3H),1.24(s,3H),1.21(s,3H),1.02(s,3H),0.99(s,3H),0.93(s,3H) ;m/z 584.2(M+1)。

[0745] 化合物 41：于 55 ℃下向化合物 37(98.7mg,0.2mmol) 在 MeOH(3.0mL) 和 THF(0.5mL) 的溶剂混合物中的搅拌溶液中加入 NaOMe 溶液 (109μL,0.48mmol，MeOH 中 25％ w/w)。将混合物于 55℃搅拌 2h，然后冷却至室温。向该混合物中一次性加入

KCN(18.2mg,0.28mmol)。将溶液室温搅拌 21.5h,然后于 55℃搅拌 49.5h。将反应混合物冷却至室温并用 1N HCl(aq)(10mL) 终止反应。混合物快速地用 EtOAc(30mL) 提取。有机相用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩得到白色固体,其通过柱层析(硅胶,己烷中 0%至 15%至 35% EtOAc) 纯化得到作为白色固体的化合物 41(36.7mg,35%)(两种非对映异构体的混合物):m/z 521.3(M+1)。

[0746] 化合物 63310:采用对于从 7 合成化合物 402-63 所述的方法(方案 2) 将化合物 41(23mg,0.044mmol) 转变成作为白色固体的产物 63310(15.0mg,66%)。63310 是两种非对映异构体以～ 3.56 : 1 比例的混合物:^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(主要) 和 7.65(次要)(s,1H),4.18-4.30(m,1H),2.76(d,1H, J = 4.0Hz),2.45-2.70(m,4H),2.33-2.44(m,1H),2.30(d,1H, J = 5.6Hz),1.98-2.18(m,2H),1.77-1.94(m,2H),0.90-1.76(m,12H),1.26(s,3H),1.23(s,3H),1.20(s,3H),1.17(s,3H),1.01(s,3H),0.94(s,3H),0.90(s,3H);m/z 519.3(M+1)。

[0747] 化合物 42:向在氮环境下冷至 -8℃氧化铬 (VI)(4.56g,45.6mmol)、水 (17.2mL) 和浓硫酸 (3.85mL) 磁力搅拌溶液中加入先前通氮～ 20min 的化合物 42(4.80g,10.1mmol) 在丙酮 (425mL) 中的溶液。在经过 30-min 的时间阶段加入溶液同时维持 -9 至 -3℃的温度。将所得到的棕色悬浮液于～ 4℃下搅拌～ 40 分钟,得到包含绿色沉淀的橙色悬浮液。在经过 15-min 的时间阶段加热至 11℃时,将悬浮液转移至烧杯,使用设置为～ 20℃浴温度的旋转蒸发器去除丙酮。在黑色残留物在 H_2O(1010mL) 和 MTBE(506mL) 之间分配之后,移出下层水相并用 MTBE(4×300mL) 提取。将混合的 MTBE 溶液混合,用 H_2O(100mL)、饱和 NaCl 水溶液 (100mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。在去除溶剂并真空干燥之后,得到化合物 42 的两个样品。将一个样品直接分离得到作为白色结晶固体的化合物 42(1.81g)。将第二个样品在硅胶上层析得到作为白色结晶固体的化合物 42(1.0g)。将两个样品混合得到化合物 42(2.81g,57%得率):m/z 485.5(M+1),517.6(M+33)。

[0748] 化合物 43:在经过 15min 的时间中向在氮环境下冷至 -8 至 -15℃的化合物 42(2.67g,5.51mmol) 和甲酸乙酯 (30.2mL,375mmol) 的磁力搅拌浆液中加入 MeOH 中 30wt% NaOMe(9.82mL,54.5mmol) 的溶液。在该时间过程中悬浮液的粘度变得较小,经历了从绿色向棕色的颜色转变最终得到铁锈红溶液。再搅拌 25min 后形成橙色浆液。在于～ 3℃另外搅拌 1 小时后对浆液的分析 (TLC 和 HPLC) 表明反应完全。将橙色反应混合物加热并于 14℃转移至烧杯并部分去除溶剂(浴温度 25-30℃)得到浓的红橙色浆液(～ 10.6g)。向该残留物中加入冰水 (150g) 得到混浊溶液,于 -3 至～ 0℃下,在经过 15min 时间中向该溶液逐滴加入 10% HCl(34mL)。将所得到的灰白色浆液过滤并在滤器上用 H_2O(3×33mL) 洗涤湿块。将湿块溶解于 EtOAc(50mL) 中并且在去除残留的水性层之后,用盐水 (4×10mL) 洗涤乙酸乙酯相并干燥 ($MgSO_4$)。在去除溶剂并真空干燥后得到作为淡粉色固体的化合物 43(2.62g,92.9%):m/z 513.5(M+1),545.6(M+33)。

[0749] 化合物 44:于室温下,在经过 6 分钟的时间阶段中向化合物 44(2.62g,5.11mmol) 在无水 EtOH(37mL) 中的磁力搅拌混浊橙色溶液中加入 $NH_2OH \cdot HCl$(0.426g,6.13mmol) 在 H_2O(6.4mL) 中的溶液。将混合物于 54℃加热 1.5h。在 0.5h 后对混合物的分析 (TLC、HPLC、LCMS) 表明转化完全。将混合物冷却并浓缩。在残留物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配后,下层的水性层用乙酸乙酯提取。混合的乙酸乙酯层用 H_2O 和盐水 (2×) 洗涤并用 $MgSO_4$ 干

燥。在去除溶剂并真空干燥后分离得到作为浅棕色固体的化合物 44(2.53g,97.1%):m/z 510.4(M+1),542(M+33)。

[0750] 化合物 45:在经过 5 分钟的时间中,向在氮环境下冷却至～ -3℃的化合物 45(2.50g,4.90mmol) 在无水 MeOH(40mL) 中的磁力搅拌浅黄色溶液中,加入 MeOH 中 30wt% NaOMe(1.86mL,10.35mmol) 的溶液。将混合物升至室温并于～ 55℃加热 2.5h。在加热仅～ 1.3h 后的前期分析 (TLC、HPLC) 表明转变几乎完全。通过旋转蒸发器去除甲醇,并将残留物转移至具有 H_2O(50mL) 和 MTBE(130mL) 的烧杯中。强力搅拌两相系统直到最初凝结的所有固体已经分散。在持续搅拌过程中,分批加入 1N HCl(～ 13mL) 得到两个清亮的层。取出下层的酸性水层并用 MTBE(3×25mL) 提取。混合的黄色有机溶液用 H_2O(1×50mL) 和饱和 NaCl(1×50mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。去除溶剂并真空干燥得到作为浅黄色固体的化合物 45(2.50g,定量得率):m/z 510.4(M+1)。

[0751] 化合物63332:在经过7-min的时间段中,向在氮气环境下冷却至-32至-35℃(干冰/丙酮浴)的氰基酮酸 45(2.50g,4.90mmol) 在无水 DMF(13mL) 中的磁力搅拌黄色溶液中,加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.78g,2.7mmol) 在 DMF(4mL) 中的溶液。在完全加入后,将混合物的温度升高并维持在～ 0℃达 25min,然后加热至室温。对样品的分析 (TLC、HPLC、LC-MS) 表明化合物 45 向一溴中间体的转变几乎完全。一次性加入吡啶 (1.71mL,21.0mmol),并将溶液加热至～ 55℃这 4h。将反应混合物冷却至室温并通过将其倒入冰水 (200mL) 和 1N HCl(aq)(10mL) 的搅拌溶液中终止反应。在加入额外的冰水 (100mL) 后,将固体的灰白色浆液搅拌 0.5h。将混合物转移至带有 EtOAc(200mL) 的分液漏斗并分配。下层水性层用 EtOAc(3×50mL) 提取。提取物与最初的 EtOAc 溶液混合并用 H_2O(50mL) 和盐水 (3×50mL) 洗涤。在用 $MgSO_4$ 干燥后,将黄色溶液浓缩,并将所得到的产物真空干燥得到得到作为浅棕色固体的化合物 63332(2.30g,92.4%):^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67(s,1H),2.83(d,1H),2.28-2.52(m,4H),2.21(br d,1H),1.96-2.05(m,2H),1.92-1.98(m,1H),1.78-1.90(m,3H),1.63-1.72(m,4H),1.53(br,3H),1.30-1.40(m,2H),1.29(s,3H),1.24-1.27(m,2H),1.23(s,3H),1.20(s,3H),1.17(s,3H),1.07-1.11(m,2H),0.99(s,3H),0.93(s,3H),0.90(s,3H);m/z 508.5(M+1),450.6(M+33)。

[0752] 化合物 63333:于室温在氮环境下,向化合物 63332(23.7mg,0.0467mmol) 在筛干燥的 THF(1.0mL) 的磁力搅拌水白色溶液中,加入硫酸二甲酯 (7.6mg,0.060mmol),接着加入碳酸钠 (7.2mg,0.0679mmol)。于室温将悬浮液搅拌 18h。TLC 分析(己烷/乙酸乙酯:75/25) 显示除了明显的未反应原材料之外还有新的弱极性产物斑。将悬浮液于 50℃搅拌 5 小时并于 80℃再搅拌 3 小时,将大部分的剩余原材料发生转变。通过旋转蒸发去除 THF,并且残留物在 EtOAc(75mL) 和水 (20mL) 之间分配。乙酸乙酯层用水 (2×20mL) 和饱和 NaCl(10mL) 洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。将过滤溶液浓缩得到粗产物。通过制备型 TLC(CH_2Cl_2/MeOH:97.5/2.5) 纯化粗产物得到作为白色固体的产物 63333(11.9mg,48%):^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(s,1H),3.66(s,3H),2.82(d,1H, J = 3.6Hz),2.34-2.50(m,3H),2.24(d,1H, J = 12.8Hz),2.13(m,1H),1.50-2.05(m,12H),1.28(s,3H),1.23(s,3H),1.19(s,3H),1.16(s,3H),1.14-1.34(m,3H),1.08(m,1H),0.99(s,3H),0.92(s,3H),0.89(s,3H);m/z 522.6(M+1),554.6(M+33)。

[0753] 化合物 46:于室温在经过 10 分钟的时间中,向化合物 63332(160mg,0.315mmol)

在筛干燥 CH_2Cl_2(10mL) 中的磁力搅拌溶液中，加入草酰氯 (0.054mL，0.63mmol) 在 CH_2Cl_2(4mL) 中的溶液中。应用热水浴将溶液轻回流（～ 35-38℃）20min。通过旋转蒸发去除溶剂之后，向残留物中加入更多的 CH_2Cl_2，并且继续反萃取去除过多的草酰氯。在完全蒸发后，分离化合物 46(170mg，定量的）并直接用于制备化合物 63334-63337。

[0754] 制造化合物 63334-63337 的通用方法：于室温在经过 3 分钟的时间中，向 R_1R_2NH 在 CH_2Cl_2 中的磁力搅拌悬浮液中，加入三乙胺在 CH_2Cl_2 中的溶液（对于细节见表 4)。在经过 15min 的时间中，向于～ 0℃下冷却的所得到的澄清溶液中加入化合物 46 的溶液。去除冷浴，并将浅黄色溶液室温搅拌～ 40min。对样品的分析 (TLC、HPLC) 表明不存在酰氯。将反应溶液转移至分液漏斗并连续用 H_2O、1N HCl(aq) 和盐水洗涤。在干燥 ($MgSO_4$) 后，将溶液反萃取并真空干燥得到粗产物。粗产物通过柱层析（硅胶，己烷中 0％至 50％ EtOAc) 纯化得到想要的目的化合物。

[0755] 化合物 63334：灰白色固体；^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68(s,1H)，5.58(t, 1H, J = 4.4Hz)，3.28(m,2H)，2.91(d,1H, J = 4.0Hz)，2.35-2.50(m,3H)，2.14(m,1H)，1.52-2.04(m,12H)，1.29(s,3H)，1.23(s,3H)，1.19(s,3H)，1.16(s,3H)，1.14(t,3H, J = 7.2Hz)，1.07-1.40(m,5H)，0.98(s,3H)，0.92(s,3H)，0.90(s,3H)。

[0756] 化合物 63335：灰白色固体；^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68(s,1H)，5.97(dd,1H, J = 5.8Hz)，4.49(dt,2H,J = 5.0,47.2Hz)，3.56(ddt,2H,J = 5.0,5.8,28.0Hz)，2.90(d,1H, J = 4.4Hz)，2.35-2.50(m,3H)，2.16(m,1H)，1.90-2.05(m,5H)，1.81(m,1H)，1.52-1.71(m, 6H)，1.29(s,3H)，1.23(s,3H)，1.19(s,3H)，1.16(s,3H)，1.08-1.34(m,5H)，0.99(s,3H)，0.92(s,3H)，0.90(s,3H)。

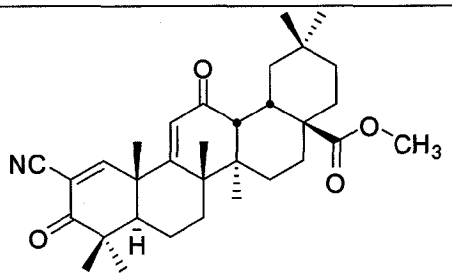
[0757] 化合物 63336：灰白色固体；^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67(s,1H)，5.77-6.03(m, 2H)，3.50-3.72(m,2H)，2.87(d,1H, J = 4.0Hz)，2.32-2.54(m,3H)，1.56-2.22(m,13H)，1.04-1.40(m,5H)，1.28(s,3H)，1.23(s,3H)，1.19(s,3H)，1.16(s,3H)，0.99(s,3H)，0.92(s,3H)，0.90(s,3H)。

[0758] 化合物 63337：灰白色固体；^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65(s,1H)，5.74(t,1H, J = 6.4Hz)，3.70-4.02(m,2H)，2.85(d,1H, J = 3.6Hz)，2.32-2.54(m,3H)，1.56-2.22(m, 13H)，1.04-1.46(m,5H)，1.28(s,3H)，1.23(s,3H)，1.19(s,3H)，1.16(s,3H)，0.99(s,3H)，0.92(s,6H)，0.90(s,3H)；m/z 589.5(M+1)。

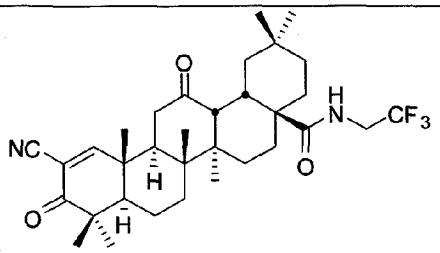
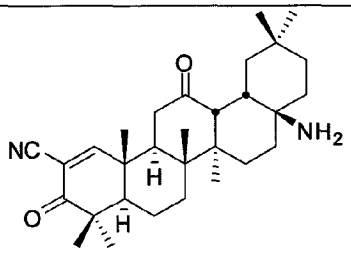
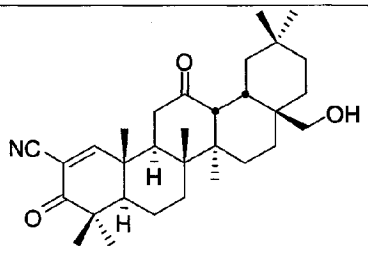
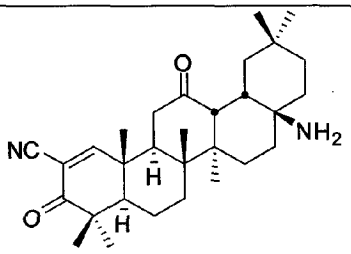
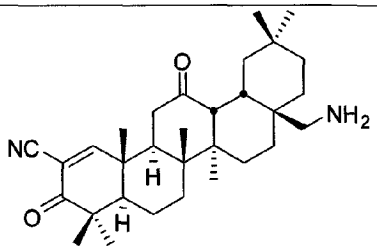
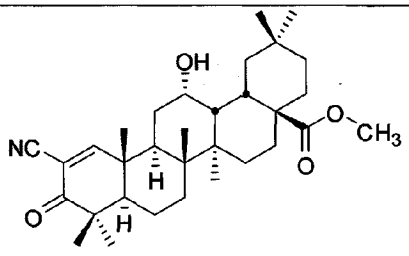
[0759] 实施例 4- 齐墩果酸衍生物的水溶解度

[0760] 使用实施例 1 中所概述的方法测定此处所示混合物的水溶解度。

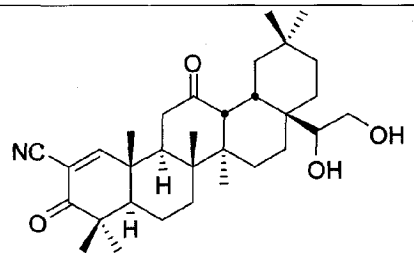
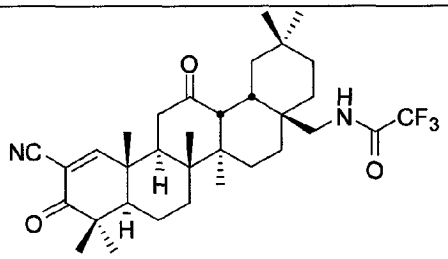
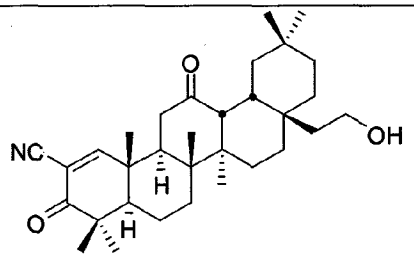
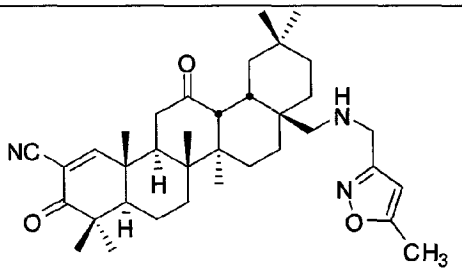
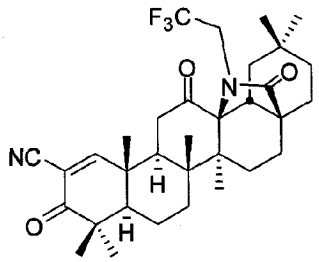
[0761]

化合物 ID	结构	水溶解度(μM)
63097 (402)		1.46

[0762]

化合物 ID	结构	水溶解度(μM)
63102 (dh404)		0.06
63198		163.6
63202		1.89
63208		9.49
63214		112.2
63219		13.58

[0763]

化合物 ID	结构	水溶解度(μM)
63221		8.78
63226		0.71
63231		1.23
63232		0.75
63237		5.16

[0764] **********

[0765] 本文所公开并要求专利保护的所有方法可以根据本公开无需过度实验的情况下建立和实施。虽然本发明的组合物和方法已经以优选实施方案的方式描述，然而，本领域技术人员显而易见的是，可以对本文所述方法以及方法步骤或方法步骤的顺序进行改变，而不脱离本发明的概念、精神和范围。更加具体而言，显而易见的是，化学或生理相关的某些试剂可以取代本文所述的试剂，并将得到相同或相似的结果。所有此类对本领域技术人员而言显而易见的取代和修改认为处于如后附权利要求书所定义的本发明的精神、范围和概念内。

[0766] 参考文献

[0767] 下列参考文献以及在附录中所列的那些参考文献，以它们提供补充本文所述过程或其它细节的例证性过程或其它细节的程度明确地通过参考并入本文。

[0768] 美国专利 5,443,826

[0769] 美国专利 5,599,795

[0770] 美国专利 6,025,395

[0771] 美国专利 6,974,801

[0772] 美国系列号 12/151,425

[0773] 美国系列号 12/352,473

[0774] 美国临时申请号 61/046,332

[0775] 美国临时申请号 61/046,342

[0776] 美国临时申请号 61/046,352

[0777] 美国临时申请号 61/046,363

[0778] 美国临时申请号 61/046,366

[0779] 美国临时申请号 61/111,333

[0780] 美国临时申请号 61/111,269

[0781] 美国临时申请号 61/111,294

[0782] 美国专利公布 2009/0060873

[0783] U.S.Patent Application by Eric Anderson, Gary L.Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M.Kral, Jr., Patrick M.O'Brian and Melean Visnick, entitled "Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use," filed April 20,2009.

[0784] U.S.Patent Application by Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick, entitled "Antioxidant Inflammation Modulators:Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring," filed April 20,2009.

[0785] U.S.Patent Application by Eric Anderson, Xin Jiang and Melean Visnick, entitled "Antioxidant Inflammation Modulators:Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other Modifications At C-17," filed April 20,2009.

[0786] U.S.Patent Application by Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L.Maravetz, Stephen S.Szucs, Melean Visnick, entitled "Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid," filed April 20,2009.Abraham和Kappas,Free Radic.Biol.Med.,39(1):1-25,2005。

[0787] Ahmad 等,Cancer Res.,68(8):2920-2926,2008。

[0788] Ahmad 等,J Biol Chem.,281(47):35764-35769,2006.

[0789] Akiyama 等,Alzheimer Dis.Assoc.Disord.,14(1):S47-53,2000。

[0790] Angulo 等,Eur.J.Immunol.,30:1263-1271,2000。

[0791] Araujo 等,J.Immunol.,171(3):1572-1580,2003。

[0792] Arend 和 Dayer,Arthritis Rheum.,38:151-160,1995。

[0793] Arend 等,Annu.Rev.Immunol.,16:27-55,1998。

[0794] Autenrieth 等,Infect.Immun.,62:2590-2599,1994。

[0795] Bach, Hum. Immunol., 67(6) :430-432, 2006。

[0796] Bagasra 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92 :12041-12045, 1995。

[0797] Ball, Ann. Rheum. Dis., 30 :213-223, 1971。

[0798] Barrero 等, Synlett, 713, 1999。

[0799] Beal, Curr. Opin. Neurobiol., 6 :661-666, 1996。

[0800] Bendzen 等, Scand. J. Rheumatol., 28 :599-606, 1988。

[0801] Blumberg 等, Arthritis Rheum., 7 :93-97, 1964。

[0802] Botoman 等, Am. Fam. Physician, 57(1) :57-68, 1998。

[0803] Brandt 等, Arthritis Rheum., 43 :1346-1352, 2000。

[0804] Braun 等, Arthritis Rheum., 42 :2039-2044, 1999。

[0805] Brewerton 等, Lancet., 1 :904-907, 1973a。

[0806] Brewerton 等, Lancet., 1 :956-957, 1973b。

[0807] Bronte 等, Trends Immunol., 24 :302-306, 2003。

[0808] Brown 和 DuBois, J. Clin. Oncol., 23 :2840-2855, 2005。

[0809] Brynskov 等, N. Engl. J. Med., 321(13) :845-850, 1989。

[0810] Burger 和 Dayer, Neurology, 45(6S-6) :S39-43, 1995。

[0811] Cai 等, Nat. Med, 11(2) :183-190, 2005。

[0812] Calin 和 Taurog, In :The Spondylarthritides, Calin 等 (编 者), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998。

[0813] Cann 等, Gut., 24(12) :1135-1140, 1983。

[0814] Chauhan 和 Chauhan, Pathophysiology, 13(3) :171-181 2006。

[0815] Chomarat 等, Arthritis Rheum., 38 :1046-1054, 1995。

[0816] Coyle 和 Puttfarcken, Science, 262 :689-695, 1993。

[0817] Crowell 等, Mol. Cancer Ther., 2 :815-823, 2003。

[0818] Culver 等, Science, 256 :1550-1552, 1992。

[0819] De Mico 等, J. Org. Chem., 62 :6974, 1997。

[0820] de Waal 等, J. Exp. Med, 174 :1209-1220, 1991。

[0821] Dickerson 等, Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, March 6, 2007。

[0822] Dinarello, Int. Rev. Immunol., 16 :457-499, 1998。

[0823] Dinkova-Kostova 等, Proc Natl Acad Sci USA, 102(12) :4584-4589, 2005。

[0824] Dionne 等, Clin. Exp. Imunol., 112(3) :435-442, 1998。

[0825] Doran 等, J. Rheumatol., 30(2) :316-320, 2003。

[0826] Drossman 等, Dig. Dis. Sci., 38(9) :1569-1580, 1993。

[0827] Drossman 等, Gastroenterol., 112(6) :2120-2137, 1997。

[0828] Dudhgaonkar 等, Eur. J. Pain, 10(7) :573-9, 2006。

[0829] Eikelenboom 等, Glia, 40(2) :232-239, 2002。

[0830] Ettehadi 等, Clin. Exp. Immunol., 96(1) :146-151, 1994。

[0831] Everhart 等, Gastroenterol., 100(4) :998-1005, 1991。

[0832] Fearon 和 Locksley, Science, 272(5258) :50-53, 1996。

[0833] Feldtkeller 等，Rheumatol. Int.，23(2) :61-66，2003。

[0834] Firestein 等，Arthritis Rheum.，37 :644-652，1994。

[0835] Forstermann，Biol. Chem.，387 :1521，2006.

[0836] Fujikawa 等，Ann. Rheum. Dis.，54 :318-320，1995。

[0837] Funakoshi 等，Digestion，59(1) :73-78，1998。

[0838] Galley 和 Webster，Br. J. Anaesth.，77 :11-16，1996。

[0839] Gehrmann 等，Glia，15(2) :141-151，1995。

[0840] Genain 和 Nauser，J. Mol. Med.，75 :187-197，1997。

[0841] Gladman 等，Br. J. Rheumatol.，22 :675-679，1995。

[0842] Gladman 等，J. Med.，62 :127-141，1987。

[0843] Gladman，Rheum. Dis. Clin. North Am.，18 :247-256，1992。

[0844] Goodman 等，Kidney Int.，72(8) :945-953，2007。

[0845] Graeber 等，Glia，40(2) :252-259，2002。

[0846] Greten 等，Cell，118 :285-296，2004。

[0847] Griffin 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，86(19) :7611-7615，1989。

[0848] Guilherme 等，Nat. Rev. Mol. Cell Biol.，9(5) :367-77，2008。

[0849] Gwee 等，Gut.，44(3) :400-406.，1999。

[0850] Hahn 和 Tsao，In :Dubois' Lupus Erythematosus，第 4 版，Wallace 和 Hahn（编者），Lea 和 Febiger，Philadelphia，195-201，1993。

[0851] Handbook of Pharmaceutical Salts :Properties，Selection and Use(Stahl & Wermuth，编者），Verlag Helvetica Chimica Acta，2002。

[0852] Hannum 等，Nature，343 :336-340，1990。

[0853] Hanson 等，BMC Medical Genetics，6(7)，2005.

[0854] Hansson 等，Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.，1 :297-329，2006。

[0855] Harrison 和 Symmons 等，Ann. Rheum. Dis，57(6) :375-377，1998。

[0856] Harrison 等，J. Rheumatol.，25(12) :2324-2330，1998。

[0857] Hart 等，Immunology，84 :536-542，1995。

[0858] Hohler 等，Arthritis Rheum.，41 :1489-1492，1998。

[0859] Hohler 等，J. Invest. Dermatol.，109 :562-565，1997。

[0860] Honda 等，Bioorg. Med. Chem. Lett.，12 :1027-1030，2002。

[0861] Honda 等，Bioorg. Med. Chem. Lett.，19 :2711-2714，1998。

[0862] Honda 等，Bioorg. Med. Chem. Lett.，9 :3429-3434，1999。

[0863] Honda 等，J. Med. Chem.，43 :1866-1877，2000a。

[0864] Honda 等，J. Med. Chem.，43 :4233-4246，2000b。

[0865] Horwitz 和 Fisher，N. Engl. J. Med.，344(24) :1846-1850，2001。

[0866] Hotamisligil，Nature，444(7121) :860-7，2006。

[0867] Ishikawa 等，Circulation，104(15) :1831-1836，2001。

[0868] Ishizawa 和 Dickson，J. Neuropathol. Exp. Neurol.，60(6) :647-657，2001。

[0869] Jacob 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，87 :1233-1237，1990。

[0870] Jailwala 等，Ann. Intern. Med.，133(2)：136-147，2000。

[0871] Jarvis，Curr. Opin. Rheumatol.，10(5)：459-467，1998。

[0872] Jarvis，Pediatr. Ann.，31(7)：437-446，2002。

[0873] Jones 等，Br. J. Rheumatol.，33(9)：834-839，1994。

[0874] Jonsson 等，Br. J. Rheumatol.，32(7)：578-5811993。

[0875] Jonsson 等，Oral Dis.，8(3)：130-140，2002。

[0876] Jonsson 等，Trends Immunol.，22(12)：653-654，2001。

[0877] Kahle 等，Ann. Rheum. Dis.，51：731-734，1992。

[0878] Kaltschmidt 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，94：2642-2647，1997。

[0879] Kawakami 等，Brain Dev.，28(4)：243-246，2006。

[0880] Kellow 和 Phillips，Gastroenterol.，92(6)：1885-1893，1987。

[0881] Kendall-Tackett，Trauma Violence Abuse，8(2)：117-126，2007。

[0882] Khan 等，J. Neurochem.，71：78-87，1998。

[0883] Khan 等，Toxicol. Applied Pharmacol.，103：482-490，1990。

[0884] Kortylewski 等，Nat. Med.，11：1314-1321，2005。

[0885] Kotake 等，Infect. Immun.，67：2682-2686，1999。

[0886] Kotzin 和 O′ Dell，In：Samler′ s Immunologic Diseases，第 5 版，Frank 等（编者），Little Brown & Co.，Boston，667-697，1995。

[0887] Kotzin，Cell，85：303-306，1996。

[0888] Kruger 等，J. Pharmacol. Exp. Ther.，319(3)：1144-1152，2006。

[0889] Kuboyama，Kurume Med. J.，45(1)：33-37，1998。

[0890] Lahesmaa 等，J. Immunol.，148：3079-3085，1992。

[0891] Lee 等，Glia.，55(7)：712-22，2007。

[0892] Lencz 等，Mol. Psychiatry，12(6)：572-80，2007。

[0893] Liby 等，Nat Rev. Cancer，7(5)：357-369，2007.

[0894] Lipsky，In：Harrison′ s principles of internal medicine，Fauci 等（编者），第 14 版，NY，McGraw-Hill，1880-1888，1998。

[0895] Liu 等，FASEB J.，20(2)：207-216，2006。

[0896] Lo 等，Curr. Dir. Autoimmun.，1：226-246，1999。

[0897] Lugering 等，Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.，30(3)：338-344，1998。

[0898] Lynn 和 Friedman，N. Engl. J. Med.，329(26)：1940-1945，1993。

[0899] Macatonia 等，J. Immunol.，150：3755-3765，1993。

[0900] March’s Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanisms，andStructure(March’s Advanced Organic Chemistry)，Smith 和 March（编者），2007。

[0901] Marsal 等，Rheumatology，38：332-337，1999。

[0902] Mazur 等，Cell Microbiol.，9(7)：1683-94，2007。

[0903] Mazzoni 等，J. Immunol.，168：689-695，2002。

[0904] McAlindon 等，Gut，42(2)：214-219，1998。

[0905] McGeer 和 McGeer，Brain Res. Brain Res. Rev.，21：195-218，1995。

[0906] McGeer 等，Neurology，19 :331-338，1996。

[0907] McGonagle 等，Arthritis Rheum.，41 :694-700，1998。

[0908] McGonagle 等，Curr. Opin. Rheumatol.，11 :244-250，1999。

[0909] McIver 等，Pain，120(1-2) :161-9，2005.

[0910] Mease 等，Lancet，356 :385-390，2000。

[0911] Merrill 和 Benvenist，Trends Neurosci.，19 :331-338，1996。

[0912] Mertz 等，Gastroenterol.，118(5) :842-848，2000。

[0913] Moll 和 Wright，Ann. Rheum. Dis，32 :181-201，1973.

[0914] Moll 和 Wright，Semin. Arthritis Rheum.，3 :55-78，1973。

[0915] Morris 等，J. Mol. Med.，80(2) :96-104，2002.

[0916] Morse 和 Choi，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，172(6) :660-670，2005。

[0917] Morse 和 Choi，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，27(1) :8-16，2002。

[0918] Nath 等，Neurology，66(1) :149-150，2006。

[0919] Neal 等，BMJ.，314(7083) :779-782，1997。

[0920] Nichols，Drug News Perspect.，17(2) :99-104，2004。

[0921] Nielen 等，Arthritis Rheum.，50(2) :380-386，2004。

[0922] Ohnishi 等，Int. Immunol.，6 :817-830，1994。

[0923] Pall，Med. Hypoth.，69 :821-825，2007。

[0924] Partsch 等，Br. J. Rheumatol.，24 :518-523，1997。

[0925] Pica 等，Antimicrob Agents Chemother.，44(1) :200-4，2000。

[0926] Pimentel 等，Am. J. Gastroenterol.，95(12) :3503-3506，2000。

[0927] Pociot 等，Scand. J. Immunol.，42(4) :501-504，1995。

[0928] Prieur 等，Lancet.，2 :1240-1242，1987。

[0929] Rajakariar 等，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，104(52) :20979-84，2007。

[0930] Rantapaa-Dahlqvist 等，Arthritis Rheum.，48(10) :2741-2749，2003。

[0931] Reimund 等，Eur. J. Clin. Invest.，28(2) :145-150，1998。

[0932] Ribbens 等，Eur. Cytokine Netw.，11 :669-676，2000。

[0933] Rogers 等，Neurobiol Aging，9(4) :339-349，1988。

[0934] Rogler 和 Andus，World J. Surg.，22(4) :382-389，1998。

[0935] Rooney 等，Rheumatol. Int.，10 :217-219，1990。

[0936] Ross 等，Nutr. Neurosci.，6(5) :277-81，2003。

[0937] Rostom 等，Ann. Intern. Med.，146，376-389，2007。

[0938] Rothstein，Med. Clin. North Am.，84(5) :1247-1257，2000。

[0939] Ruster 等，Scand. J. Rheumatol.，34(6) :460-3，2005.

[0940] Sacerdoti 等，Curr Neurovasc Res. 2(2) :103-111，2005。

[0941] Saiki 等，Scand. J. Gastroenterol.，33(6) :616-622，1998。

[0942] Salomonsson 和 Jonsson，Arthritis Rheum.，48(11) :3187-3201，2003。

[0943] Salomonsson 等，Scand. J. Immunol.，55(4) :336-342，2002。

[0944] Salvarani 等，Curr. Opin. Rheumatol. 1998 ;10 :299-305，1998。

[0945] Salvemini 等, J.Clin.Invest.,93 :1940-1947,1994。

[0946] Sandler,Gastroenterol.,99(2) :409-415,1990。

[0947] Sarchielli 等,Cephalalgia,26(9) :1071-1079,2006。

[0948] Satoh 等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103(3) :768-773,2006.

[0949] Schellekens 等,Arthritis Rheum.,43(1) :155-163,2000。

[0950] Schlaak 等,Clin.Exp.Rheumatol.,14 :155-162,1996。

[0951] Schlaak 等,Eur.J.Immunol.,22 :2771-2776,1992。

[0952] Schlosstein 等,NE J.Medicine,288 :704-706,1973。

[0953] Schreiber,Neth.J.Med.,53(6) :S24-31,1998。

[0954] Schulz 等,Antioxid.Redox.Sig.,10 :115,2008。

[0955] Sieper 和 Braun,Arthritis Rheum.,38 :1547-1554,1995。

[0956] Simon 等,Clin.Exp.Immunol.,94 :122-126,1993。

[0957] Simon 等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,91 :8562-85666,1994。

[0958] Simonian 和 Coyle,Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.,36 :83-106,1996。

[0959] Sinha 等,Cancer Res.,67 :4507-4513,2007。

[0960] Stack 等,Lancet,349(9051) :521-524,1997。

[0961] Stewart 等,Neurology,48 :626-632,1997。

[0962] Strejan 等,J.Neuroimmunol.,7 :27,1984。

[0963] Szabo 等,Nature Rev.Drug Disc.,6 :662-680,2007.

[0964] Takahashi 等,Cancer Res.,57 :1233-1237,1997。

[0965] Talley 等,Gastroenterol.,109(6) :1736-1741,1995。

[0966] Tamir 和 Tannenbaum,Biochim.Biophys.Acta.,1288 :F31-F36,1996。

[0967] Targan 等,N.Engl.J.Med.,337(15) :1029-1035,1997。

[0968] Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III,or ATP III),National Institutes of Health,2001,NIH 出版号 01-3670。

[0969] Touzani 等,J.Neuroimmunol.,100(1-2) :203-215,1999。

[0970] Tumlin 等,Am.J.Cardiol.,98(6A) :14K-20K,2006。

[0971] van den Berg,Semin.Arthritis Rheum.,30(5S-2) :7-16,2001。

[0972] van Dullemen 等,Gastroenterol.,109(1) :129-135,1995。

[0973] van Hogezand 和 Verspaget,Drugs,56(3) :299-305,1998。

[0974] Vazquez 等,J.Virol.,79(7) :4479-91,2005。

[0975] Vodovotz 等,In ;Handbook of Experimental Immunology,第 I-IV 卷,1996。

[0976] Wardle,Nephrol.Dial.Transplant.,16(9) :1764-8,2001。

[0977] Warrington 等,Arthritis and Rheumatism,44 :13-20,2001。

[0978] Weyand 和 Goronzy,Ann.NY Acad.Sci.,987 :140-149,2003。

[0979] Whitehead 等,Gastroenterol.,98(5 Pt 1) :1187-1192,1990。

[0980] Williams 等,Clin.Neurosci.,2(3-4) :229-245,1994。

[0981] Wordsworth, In :Genes and Arthritis, Brit.Medical Bulletin,51 :249-266, 1995。

[0982] Wright, Ann.Rheum.Dis.,15 :348-356,1956。

[0983] Wright, Clin.Orthop.Related Res.,143 :8-14,1979。

[0984] Xanthou 等, Arthritis Rheum.,44(2) :408-418,2001。

[0985] Yates 等, Cancer Res.,66(4) :2488-2494,2006。

[0986] Yin 等, Arthritis Rheum.,40 :1788-1797,1997。

[0987] Yin 等, Rheumatology,38 :1058-1067,1999。

[0988] Yoh 等, Kidney Int.,60(4) :1343-1353,2001.

[0989] Yu 等, Nat.Rev.Immunol.,7 :41-51,2007。

[0990] Zhou 等, Am.J.Pathol.,166(1) :27-37,2005。

[0991] Zhou 等, Cancer Sci.,98 :882-889,2007。

[0992] Zingarelli 等, J.Immunol.,171(12) :6827-6837,2003。

[0001]

序列表

<110> 江昕
刘晓峰
杰克·格雷纳
斯蒂芬·S·苏克斯
麦琳·维斯尼克

<120> 抗氧化剂炎症调节剂：C-17 同系化齐墩果酸衍生物

<130> REAT:031WO

<140> 未知
<141> 2009-04-20

<150> 61/046,366
<151> 2008-04-18

<150> 61/111,294
<151> 2008-11-04

<160> 10

<170> PatentIn 版本 3.3

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 1
tccgatgggt ccttacactc 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>

[0002]

<223> 人工引物

<400> 2
taggctcctt cctcctttcc 20

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 3
gcagcactga gtggtcaaaa 20

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 4
ggtcaactgc ctcaattgct 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 5
gctgtggcta ctgcggtatt 20

<210> 6
<211> 20

[0003]

<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 6
atctgcctca atgacaccat 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 7
atgagcaggt gaaagccatc 20

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 8
taaaggaaac cccaacatgc 20

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 9
gattacatcc tgggcctgaa 20

[0004]

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 人工引物

<400> 10
gagcgcagag agaagtcgat 20

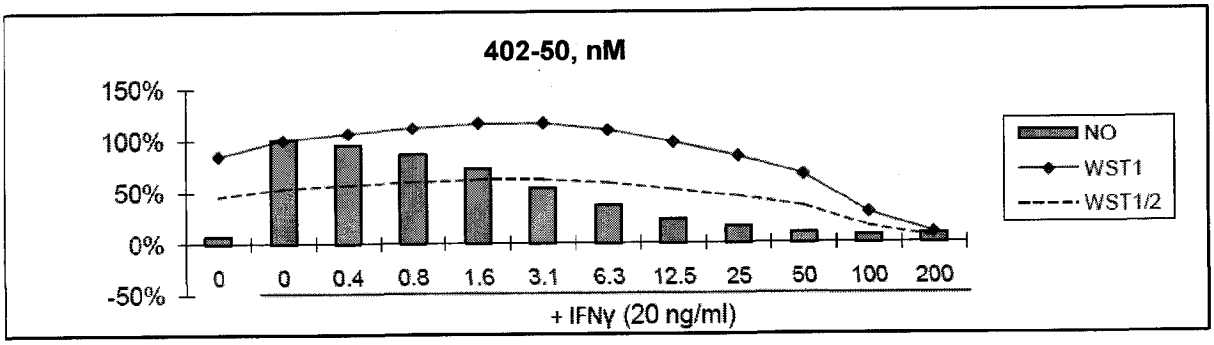

402-50, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 1

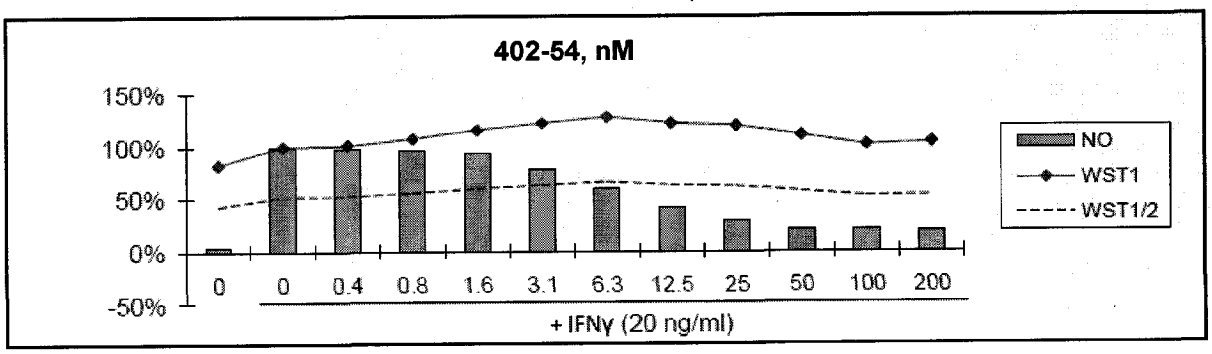

402-54, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 2

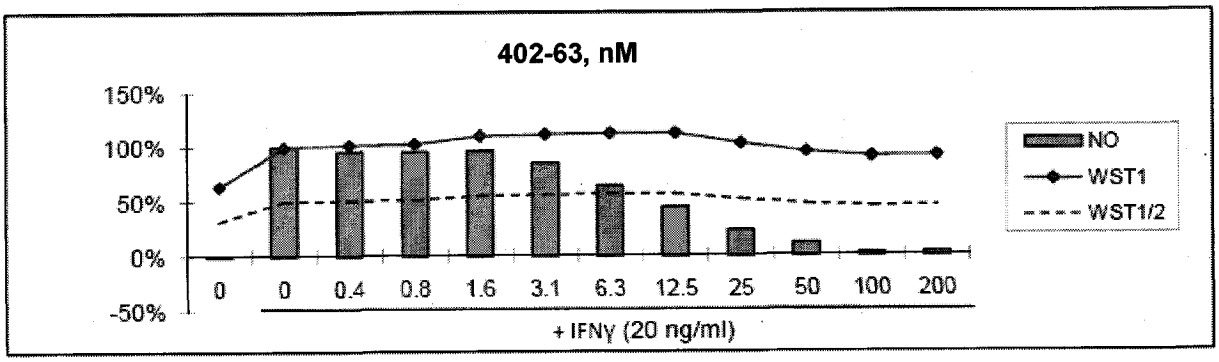

402-63, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 3

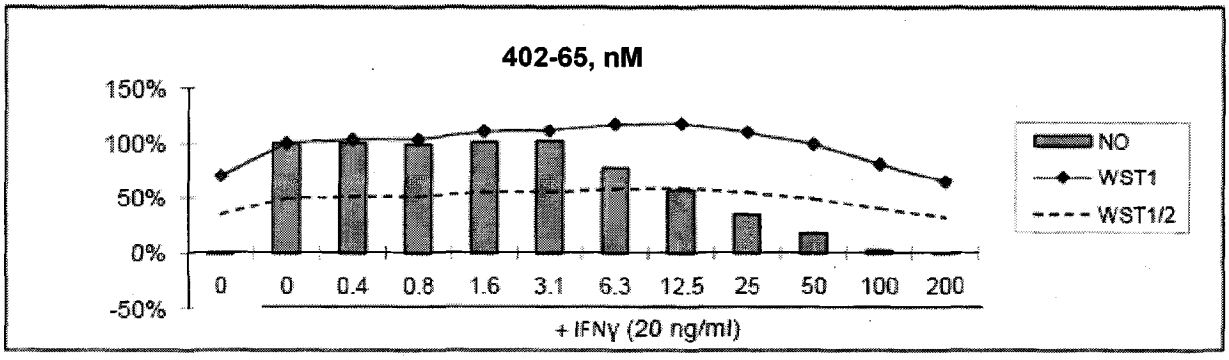

402-65, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 4

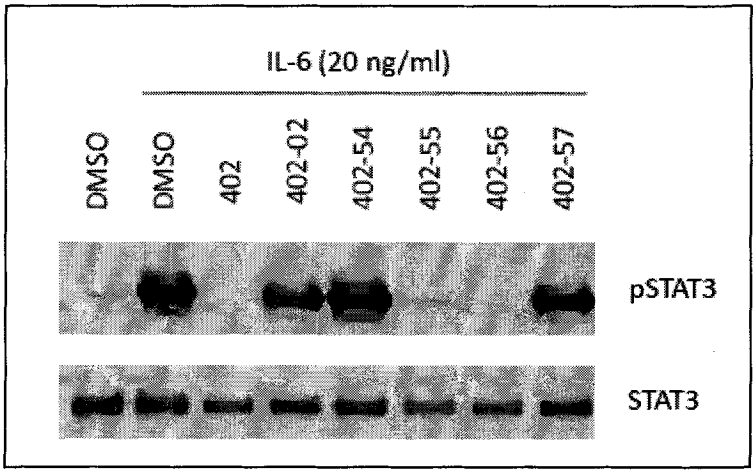

IL-6 (20 ng/ml)
DMSO
DMSO
402
402-02
402-54
402-55
402-56
402-57
pSTAT3
STAT3

图 5

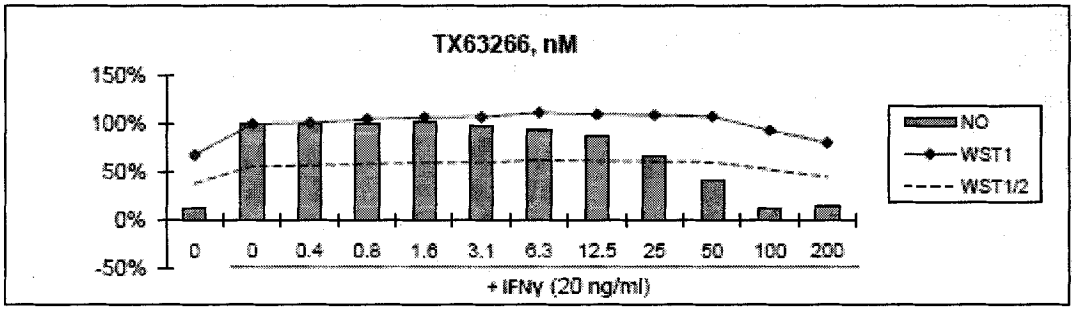

TX63266, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 6

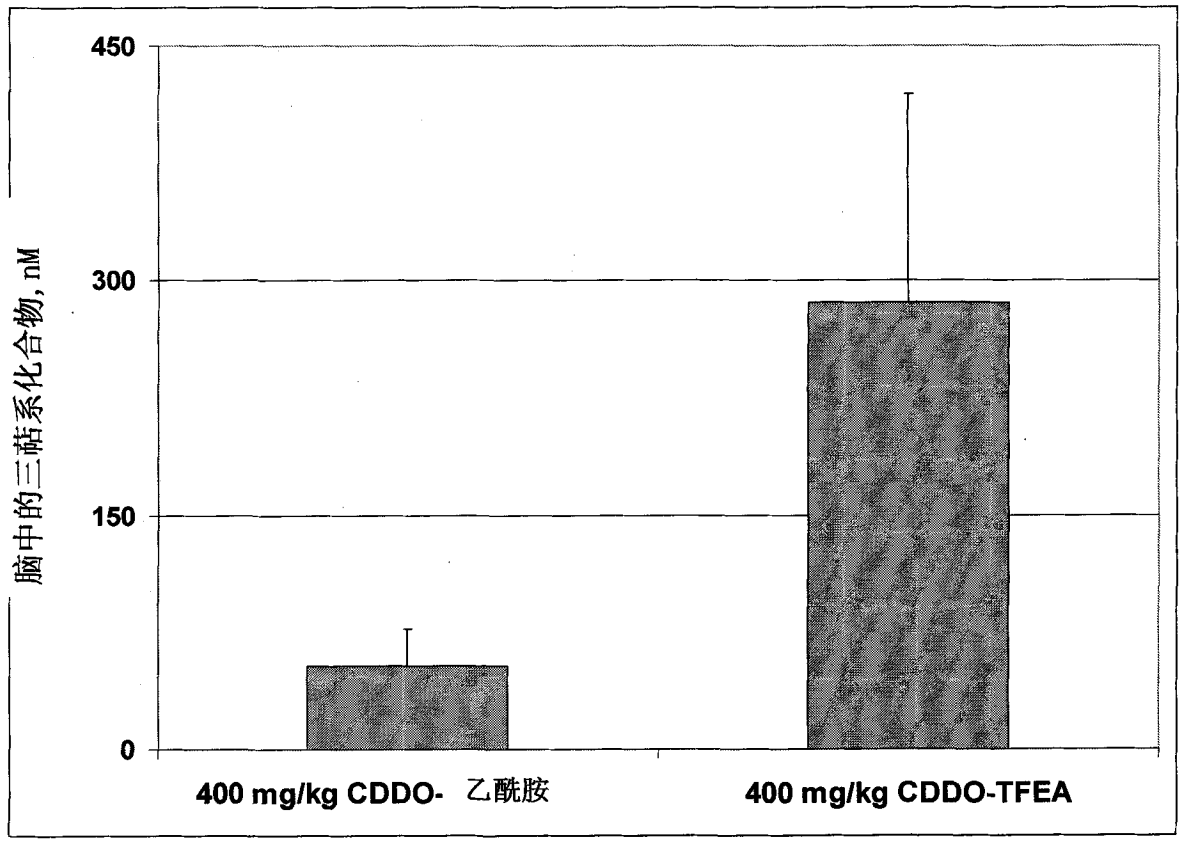

450
300
150
0
脑中的三萜系化合物, nM
400 mg/kg CDDO- 乙酰胺
400 mg/kg CDDO-TFEA

图 7

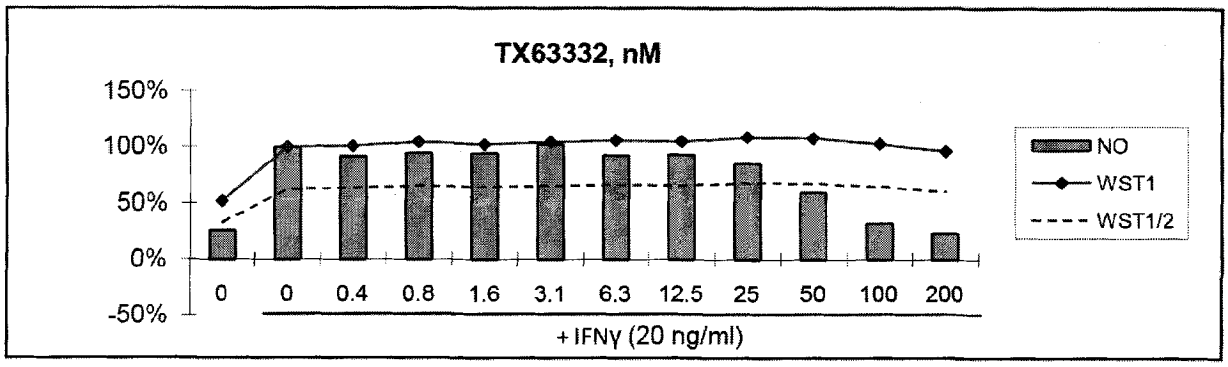

TX63332, nM
150%
100%
50%
0%
-50%
0 0 0.4 0.8 1.6 3.1 6.3 12.5 25 50 100 200
+ IFNγ (20 ng/ml)
NO
WST1
WST1/2

图 8