(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117024501 A
(43)申请公布日 2023.11.10

(21)申请号 202310812016.1

(22)申请日 2015.10.16

(30)优先权数据
62/064,961 2014.10.16 US

(62)分案原申请数据
201580067540.4 2015.10.16

(71)申请人 萨奇治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 G·马丁内斯博泰拉
F·G·萨利图罗 A·J·罗比肖
B·L·哈里森

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07J 43/00(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

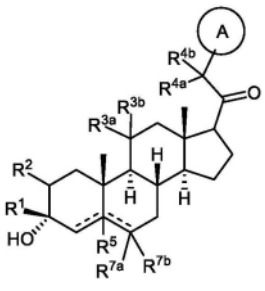
权利要求书3页 说明书185页

(54)发明名称

靶向CNS障碍的组合物和方法

(57)摘要

本文公开了式(I)的神经活性类固醇,或其药学上可接受的盐;其中(II)、A、R^1、R^2、R^{3a}、R^{4a}、R^{4b}、R^5、R^{7a}和R^{7b}如本文所定义。在具体实施方案中,这些化合物预期作为GABA调节剂。本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物以及使用和治疗方法,例如,用于诱导镇静和/或麻醉。

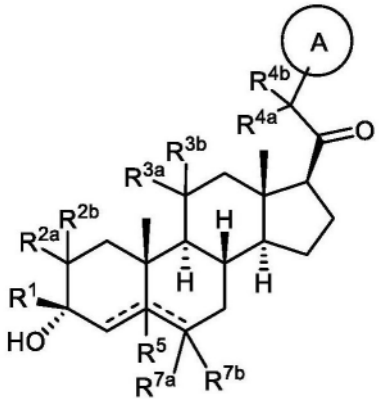


(I)

------ (II)

CN 117024501 A

1.式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐;

其中:

环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^1为氢、C_{1-5}卤代烷基(例如,C_{1-3}卤代烷基)、C_{1-5}烷基(例如,C_{1-3}烷基)、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基;

R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2},其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基;

R^{3a}为氢或-OR^{A3},其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;

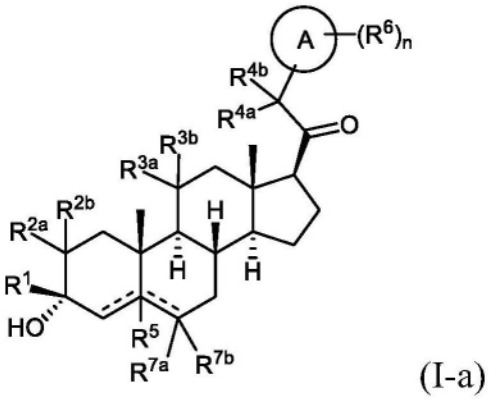
R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4},其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基;或R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环);

R^5不存在或为氢;

R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或卤素;

------表示单键或双键,其中当------之一为双键,则另一------为单键;且当------之一为双键,则R^5不存在。

2.权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(I-a)的化合物:



(I-a)

或其药学上可接受的盐;

其中:

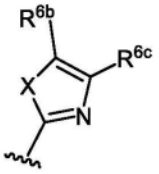
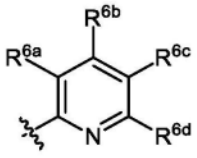
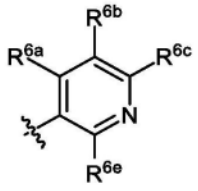
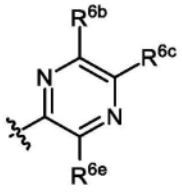
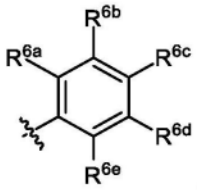
R^6为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基、硝基、OR^{A6}、$C(=O)R^{A6}$、$C(=O)OR^{A6}$、SR^{B6}、$S(=O)R^{B6}$、$S(=O)_2R^{B6}$、$N(R^{C6})(R^{D6})$、$C(=O)N(R^{C6})(R^{D6})$、$N(R^{C6})C(=O)R^{A6}$；且

n为0、1、2或3；

其中R^{A6}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或C_{1-6}卤代烷基；R^{B6}为C_{1-6}烷基或C_{3-6}碳环基；且R^{C6}和R^{D6}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基，或R^{C6}和R^{D6}与它们连接的氮原子一起形成环(例如，3-6-元环(例如，碳环基或杂环基环))。

3.上述权利要求任一项的化合物，其中A为碳连接的(例如，通过碳原子连接)5或6-元杂芳基，或6-元芳基。

4.权利要求3所述的化合物，其中A为：


，

，

，

，或

，

其中：

X为-O-、-S-、或$-N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、C_{1-6}烷基、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或氮保护基；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}的每种情况独立地为氢、卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$碳环基、或3至6-元杂环基；或$R^{6a}$、$R^{6b}$、$R^{6c}$、$R^{6d}$和$R^{6e}$中两个与它们连接的原子一起形成杂环基、芳基或杂芳基环；且

R^{GA}的每种情况独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6-元杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基，或两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成杂环基或杂芳基环。

5.权利要求4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为氢。

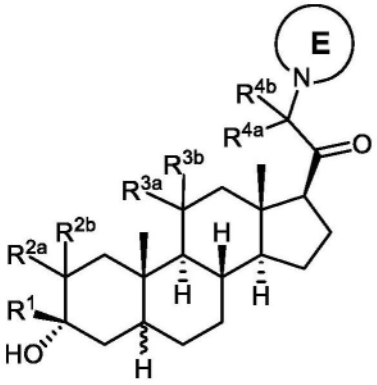
6.权利要求4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为C_{1-2}烷基、$-CO_2R^{GA}$、$-C(=O)R^{GA}$、-CN、$-NO_2$、或卤素，其中R^{GA}为C_{1-2}烷基。

7.权利要求5所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为$-CH_3$。

8.权利要求4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}为氢。

9.权利要求4所述的化合物，其中A为包含至少一个氮原子的环。

10.上述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物具有式(II-b)：



(II-b)

其中：

环E为杂环基或杂芳基。

靶向CNS障碍的组合物和方法

[0001] 本申请是申请号201580067540.4的中国申请(申请日2015.10.16,发明名称:靶向CNS障碍的组合物和方法)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2014年10月16日提交的美国临时申请No.62/064,961的优先权,其整个内容在此引入作为参考。

背景技术

[0004] 脑兴奋性(excitability)被定义为动物的唤醒水平,是范围从昏迷到惊厥的连续体,并通过各种神经递质调节。通常,神经递质负责调节离子跨越神经元膜的传导性。在静止时,神经元膜具有约-70mV的电位(或膜电压),细胞内部相对于细胞外部是负的。电位(电压)是跨越神经元半透膜的离子(K^+、Na^+、Cl^-、有机阴离子)平衡的结果。神经递质存储在突触前囊泡中,并且在神经元动作电位的影响下释放。当释放到突触间隙中时,兴奋性化学递质(例如,乙酰胆碱)将导致膜去极化,例如,电位从-70mV到-50mV的变化。该作用通过突触后的烟碱受体介导,所述突触后的烟碱受体由乙酰胆碱刺激以增加Na^+离子的膜渗透性。降低的膜电位以突触后动作电位的形式刺激神经元兴奋性。

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

[0006] 有许多文献证明,GRC负责焦虑、癫痫发作和镇静的介导。因此,GABA和像GABA一样起作用或促进GABA的作用的药物(例如,治疗上有用的巴比妥酸盐和苯并二氮䓬(BZ),例如Valium®),通过与GRC上的特异性调节位点相互作用,产生其治疗上有用的效果。积累的证据现已表明,除苯并二氮䓬和巴比妥酸盐结合位点之外,GRC还包含对于神经活性类固醇的独特的位点。参见,例如,Lan,N.C.等人,Neurochem.Res.(1991)16:347-356。

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

[0008] 卵巢激素孕酮及其代谢物已被证明对脑兴奋性有深度的影响(Backstrom,T.等,Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.130:19-24(1985);Pfaff,D.W and McEwen,B.S.,Science 219:808-814(1983);Gyermek等,J Med Chem.11:117(1968);Lambert,J.等,Trends Pharmacol.Sci.8:224-227(1987))。孕酮及其代谢物的水平随着月经周期的阶段

而改变。已有许多文献证明，孕酮及其代谢物的水平在月经开始之前降低。每月一次重现的在月经开始之前的一些身体症状也已被许多文献证明。已经与经前综合征(PMS)有关的这些症状包括应激、焦虑和偏头痛(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。具有PMS的受试者具有每月一次重现的在经期前存在且在经期后不存在的症状。

[0009] 以类似的方式，孕酮的减少也已与女性癫痫患者即月经性癫痫的发作频率的增加在时间上有关(Laidlaw,J.,Lancet,1235-1237(1956))。对于孕酮代谢物的减少，已观察到更直接的关联(Rosciszewska等,J.Neurol.Neurosurg.Psych..49:47-51(1986))。另外，对于具有原发性全身性癫痫小发作的受试者，发作的时间发生率(temporal incidence)已与经前综合征的症状的发生率有关(Backstrom,T.等,J.Psychosom.Obstet.Gynaecol..2:8-20(1983))。已发现类固醇脱氧皮质酮在治疗具有与其月经周期有关的癫痫发作的受试者方面是有效的(Aird,R.B.and Gordan,G.,J.Amer.Med.Soc.145:715-719(1951))。

[0010] 还与低的孕酮水平有关的综合征是产后抑郁症(PND)。在分娩之后，孕酮水平立即急剧降低，导致PND的发作。PND的症状范围从轻度抑郁症到需要住院治疗的精神病。PND也与重度焦虑和应激性(irritability)有关。PND有关的抑郁症不能通过经典的抗抑郁药治疗，且经历PND的女性显示PMS的增加的发生率(Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。

[0011] 总之，这些观察结果暗示孕酮和脱氧皮质酮且更特别是它们的代谢物在脑兴奋性的稳态调节中的关键作用，其显示为与月经性癫痫、PMS和PND有关的癫痫发作或症状的增加。降低的孕酮水平和与PMS、PND和月经性癫痫有关的症状之间的相关性(Backstrom,T.等,J Psychosom.Obstet.Gynaecol.2:8-20(1983));Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))已促使将孕酮用在其治疗中(Mattson等,“Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy,”Advances in Epileptology:XVth Epilepsy International Symposium,Raven Press,New York(1984),pp.279-282和Dalton,K.,Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy,2nd edition,Chicago Yearbook,Chicago(1984))。然而，孕酮在上述综合征的治疗中不是一贯地有效的。例如，对于在PMS的治疗中的孕酮，剂量-响应关系不存在(Maddocks等,Obstet.Gynecol.154:573-581(1986);Dennerstein等,Brit.Med J 290:16-17(1986))。

[0012] 需要用作脑兴奋性的调节剂的新的和改善的神经活性类固醇，以及用于CNS相关疾病的预防和治疗的药物。本文中描述的化合物、组合物和方法针对该目标。

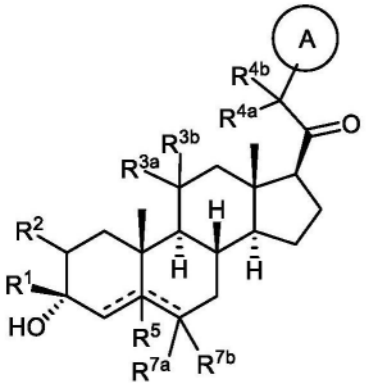
发明内容

[0013] 本文提供了C21-取代的神经活性类固醇，且设计为例如，充当GABA调节剂。在一些实施方案中，预期该化合物在受试者中用作诱导麻醉和/或镇静作用的治疗剂。在一些实施方案中，预期该化合物在需要的受试者(例如，患有雷特综合征(Rett syndrome)、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征(Angelman syndrome)的受试者)中用作治疗CNS相关的病症(例如，睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用

(substance abuse)障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。

[0014] 在一方面,提供了式(I)的化合物:

[0015]



(I)

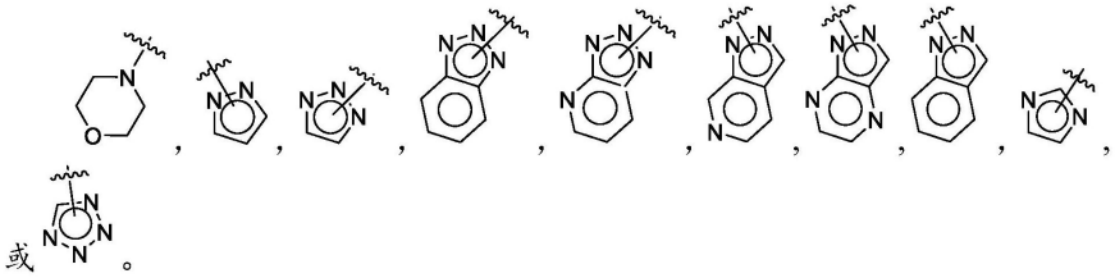
[0016] 或其药学上可接受的盐;其中:环A为取代或未取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;R^1为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^2为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基,或$-OR^{A2}$,其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^{3a}为氢或$-OR^{A3}$,其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;R^{4a}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基,或$-OR^{A4}$,其中R^{A4}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环)。R^{7a}为氢或卤素;R^{7b}为氢;R^5不存在或为氢;且------表示单键或双键,其中当------之一为双键,则另一------为单键;且当------之一为双键,则R^5不存在。

[0017] 在一个实施方案中,环A为取代或未取代的含氮杂环基,或含氮杂芳基。在一个实施方案中,A通过氮原子连接。在一个实施方案中,A为单环杂芳基或杂环基,例如,取代的单环杂芳基。在一个实施方案中,A为双环杂芳基,例如,取代的双环杂芳基。示例性取代基在本文描述。

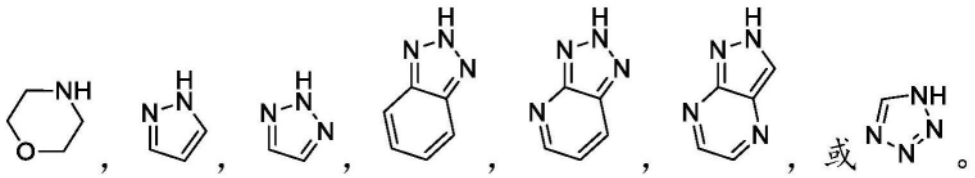
[0018] 在一个实施方案中,环A为取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,例如,取代的杂环基或杂芳基。在一些实施方案中,所述杂环基或杂芳基通过氮原子连接。在一个实施方案中,A为通过氮原子连接的取代的杂环基。在一个实施方案中,A为通过氮原子连接的未取代的杂环基。在一个实施方案中,A为通过氮原子连接的取代的杂芳基。在一个实施方案中,A为通过氮原子连接的未取代的杂芳基。

[0019] 在一个实施方案中,A为取代或未取代的咪唑或苯并咪唑(例如,取代的咪唑或苯并咪唑)。在一些实施方案中所述咪唑或苯并咪唑通过氮原子连接。

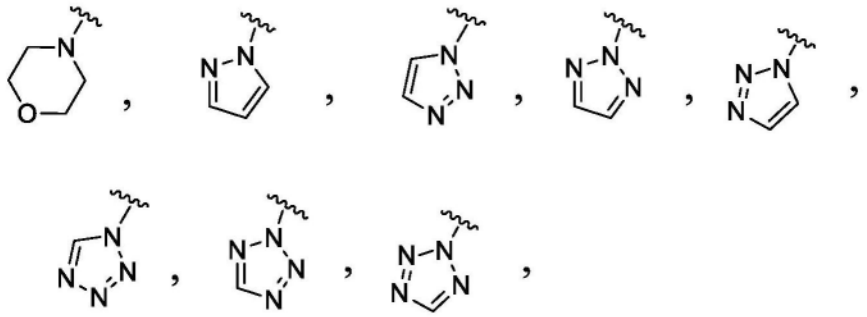
[0020] 在一个实施方案中,A为取代或未取代的且选自:

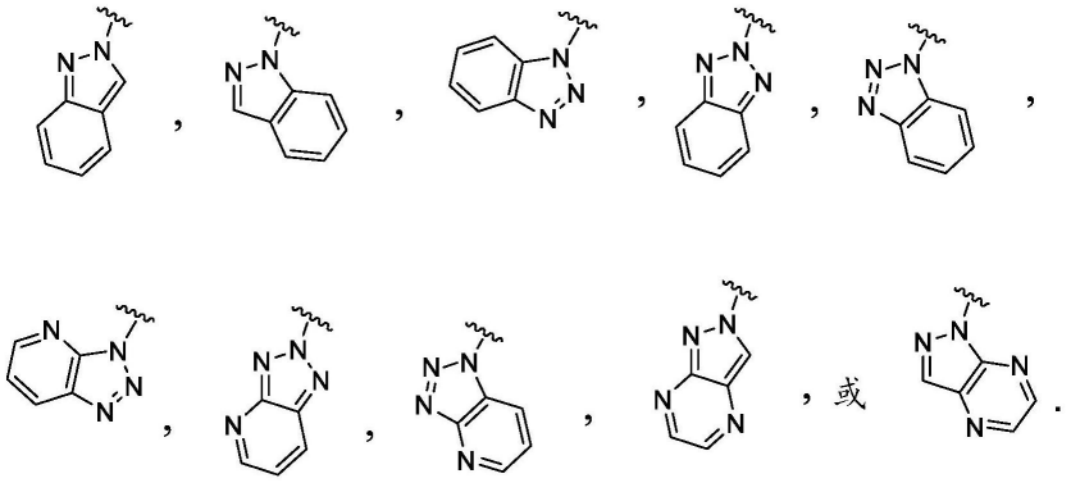
[0021] 

[0022] 在一个实施方案中,A为取代或未取代的且选自:

[0023] 

[0024] 在一个实施方案中,A为取代或未取代的且选自:



[0025] 

[0026] 在一个实施方案中,R^1为氢、甲基、乙基、或丙基(例如,甲基)。在一个实施方案中,R^1为未取代的C_{1-3}烷基。在一个实施方案中,R^1为取代的C_{1-6}烷基(例如,卤代烷基或烷氧基烷基如甲氧基甲基)。

[0027] 在一个实施方案中,R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。例如,在一个实施方案中,R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少2个不为氢。

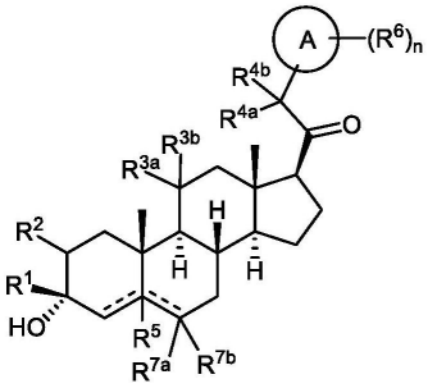
[0028] 在一个实施方案中,R^2为取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、或$-OR^{A2}$,其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环

基。在一个实施方案中，R^2为-OR^{A2}，其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，例如，羟基或烷氧基。

[0029] 在一个实施方案中，R^{3a}为-OR^{A3}，其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，且R^{3b}为氢；或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团。在一个实施方案中，R^{3a}为-OR^{A3}，其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，例如，羟基或烷氧基。

[0030] 在一个实施方案中，R^{4a}为取代或未取代的C_{1-6}烷基或-OR^{A4}，其中R^{A4}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，且R^{4b}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基；或R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团。

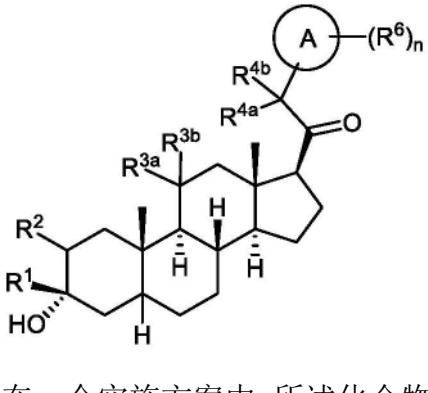
[0031] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(I-a)：

[0032] 

(I-a)

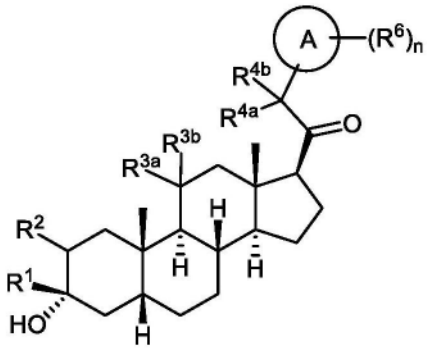
[0033] 其中：R^6为取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基、-OR^{A6}、-C(=O)OR^{A6}、-SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}、或S(=O)$_2R^{B6}$，其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、或C_{1-6}卤代烷基，且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基或取代或未取代的C_{3-6}碳环基；且n为0、1、2或3。

[0034] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(I-b)：

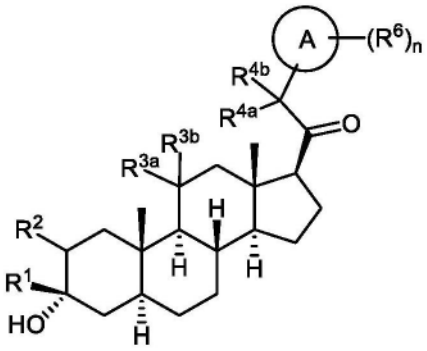
[0035] 

(I-b)。

[0036] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(I-c1)或(I-c2)：

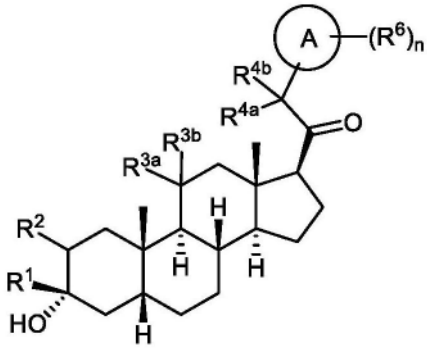
[0037] 

(I-c1)



(I-c2)。

[0038] 在一个实施方案,所述化合物具有式(I-c1):

[0039] 

(I-c1)

[0040] 或其药学上可接受的盐;其中:环A为取代或未取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;R^1为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^2为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2},其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^{3a}为氢或-OR^{A3},其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;R^{4a}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、或-OR^{A4},其中R^{A4}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环);R^6为取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基、-OR^{A6}、-C(=O)OR^{A6}、-SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}、或S(=O)$_2R^{B6}$,其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、或C_{1-6}卤代烷基,且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;且n为0、1、2或3。

[0041] 在一个实施方案中,A为碳连接的(例如,通过碳原子连接)取代或未取代的5或6-元杂芳基、或6-元芳基。

[0042] 在一个实施方案中,环A为取代或未取代的含氮杂环基、或含氮杂芳基。在一个实施方案中,A通过氮连接。在一个实施方案中,A为单环杂芳基或杂环基,例如,取代的单环杂

芳基。在一个实施方案中，A为双环杂芳基，例如，取代的双环杂芳基。示例性取代基在本文描述。

[0043] 在一个实施方案中，R^1为氢。在一个实施方案中，R^1为取代或未取代的C_{1-6}烷基，例如，甲基。

[0044] 在一个实施方案中，R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。例如，在一个实施方案中，R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}中至少2个不为氢。

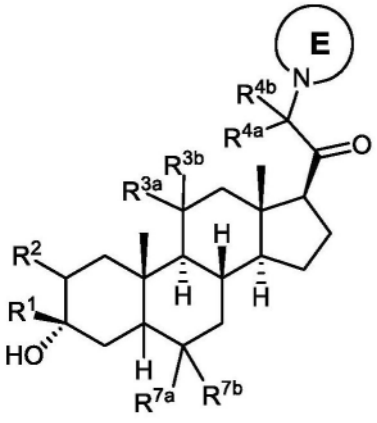
[0045] 在一个实施方案中，R^2为取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基、或$-OR^{A2}$，其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基或取代或未取代的C_{3-6}碳环基。在一个实施方案中，R^2为$-OR^{A2}$，其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，例如，羟基或烷氧基。

[0046] 在一个实施方案中，R^{3a}为$-OR^{A3}$，其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，且R^{3b}为氢；或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团。在一个实施方案中，R^{3a}为$-OR^{A3}$，其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，例如，羟基或烷氧基。

[0047] 在一个实施方案中，R^{4a}为取代或未取代的C_{1-6}烷基，或$-OR^{A4}$，其中R^{A4}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基，且R^{4b}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基；或R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团。

[0048] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(II)：

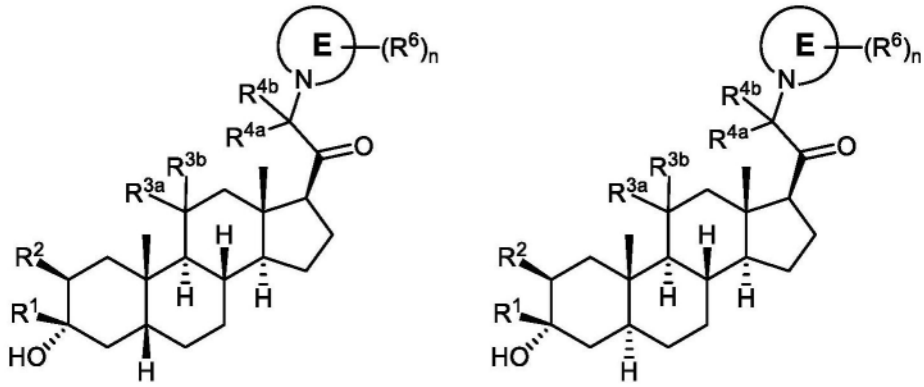
[0049]



(II)

[0050] 其中：环E为取代或未取代的杂环基或杂芳基。

[0051] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(II-a1)或(II-a2)：

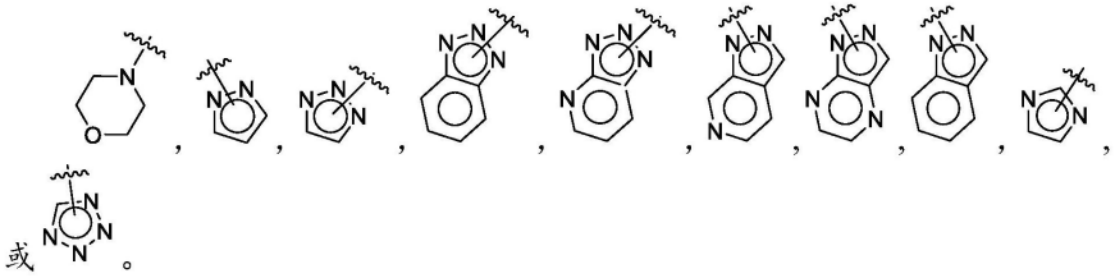
[0052] 

(II-a1) (II-a2)。

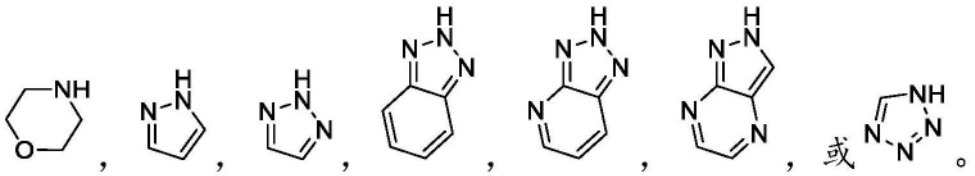
[0053] 在一个实施方案中,E为包含至少一个氮原子的环。

[0054] 在一个实施方案中,A为包含至少一个氮原子的环。

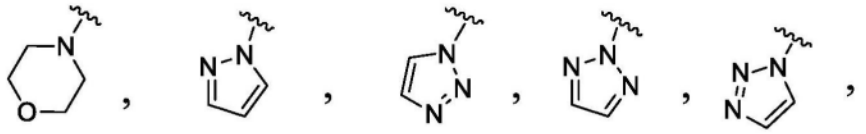
[0055] 在一个实施方案中,E选自:

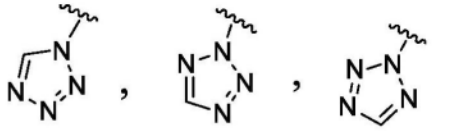
[0056] 

[0057] 在一个实施方案中,E选自:

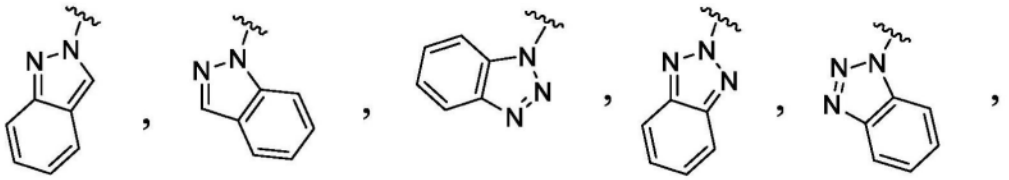
[0058] 

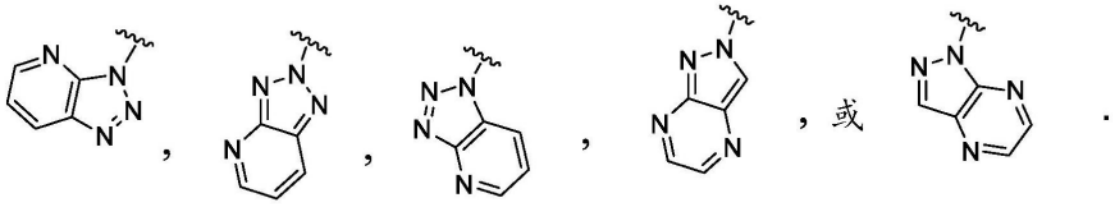
[0059] 在一个实施方案中,A为:





[0060]





[0061] 在一个实施方案中,E为包含至少两个氮原子的环。在一个实施方案中,E为包含至少两个氮原子的环且R^1为取代或未取代的C_{2-6}烷基。在一个实施方案中,E为包含至少两个氮原子的环且R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

[0062] 在一个实施方案中,E为包含至少三个氮原子的环。在一个实施方案中,E为包含四个氮原子的环。

[0063] 在一个实施方案中,R^1为取代或未取代的C_{2-6}烷基。

[0064] 在一个实施方案中,R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

[0065] 在一个实施方案中,E为包含2、3或4个氮原子的环。

[0066] 在一个实施方案中,E为选自以下的环:吡唑、三唑、四唑、吲唑、苯并三唑、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、吡唑并吡嗪。

[0067] 在一个实施方案中,A为6-元杂环基环(例如,包含至少两个杂原子的6-元杂环基环)。

[0068] 在一个实施方案中,A为5-6-元杂环基环,且n为1或2。

[0069] 在一个实施方案中,E为吗啉且n为1或2。

[0070] 在一个实施方案中,R^1为氢或未取代的C_{1-6}烷基。在一个实施方案中,R^1为甲基。在一个实施方案中,R^1为取代或未取代的C_{2-6}烷基。

[0071] 在一个实施方案中,R^2为氢、$-OR^{A2}$,其中R^{A2}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基)。

[0072] 在一个实施方案中,R^{3a}为$-OR^{A3}$,其中R^{A3}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如,甲基)。

[0073] 在一个实施方案中,R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团。

[0074] 在一个实施方案中，R^{4a}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[0075] 在一个实施方案中，R^{4b}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[0076] 在一个实施方案中，R^{4a}为氢，且R^{4b}为取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[0077] 在一个实施方案中，R^{5}为氢。

[0078] 在一个实施方案中，n为0。

[0079] 在一个实施方案中，n为1且R^{6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素(例如，-F、-Br、-Cl)、氰基、$-OR^{A6}$、$-C(=O)OR^{A6}$、$-SR^{B6}$、$-S(=O)R^{B6}$、或$S(=O)_2R^{B6}$，其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)，C_{1-6}卤代烷基(例如，$-CF_3$)，且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基。

[0080] 在一个实施方案中，n为1且R^{6}为卤素(例如，-F、-Br、-Cl)或氰基。在一个实施方案中，n为1且R^{6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。在一个实施方案中，n为1且R^{6}为C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{A6}$、或$-C(=O)OR^{A6}$，其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)，C_{1-6}卤代烷基(例如，$-CF_3$)。在一个实施方案中，n为1且R^{6}为SR^{B6}、$-S(=O)R^{B6}$、或$S(=O)_2R^{B6}$，其中R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[0081] 在一个实施方案中，n为2且R^{6}独立地选自取代或未取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素(例如，-F、-Br、-Cl)、氰基、$-OR^{A6}$、$-C(=O)OR^{A6}$、$-SR^{B6}$、$-S(=O)R^{B6}$、或$S(=O)_2R^{B6}$，其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)、C_{1-6}卤代烷基(例如，$-CF_3$)，且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基。

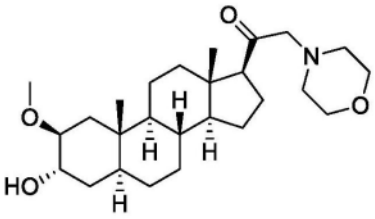
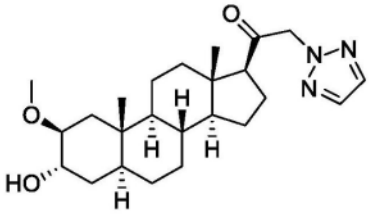
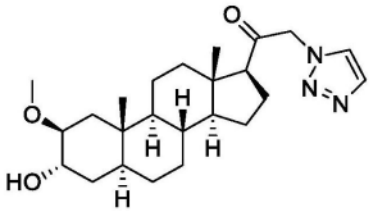
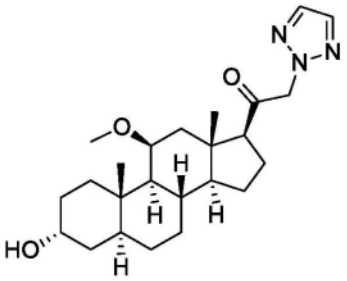
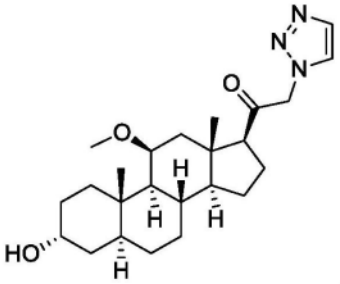
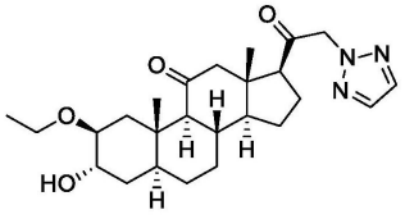
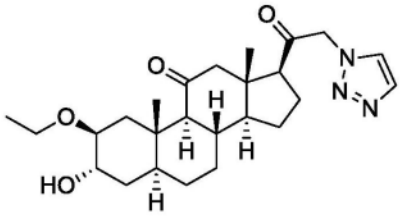
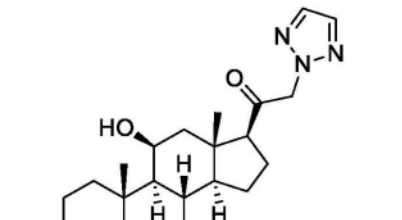
[0082] 在一个实施方案中，n为2且R^{6}独立地选自卤素(例如，-F、-Br、-Cl)。在一个实施方案中，n为2且R^{6}之一为氟。

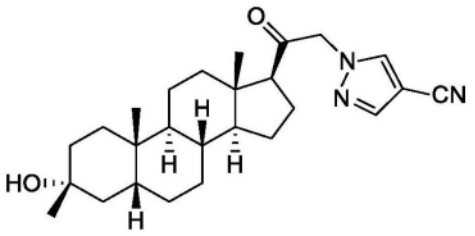
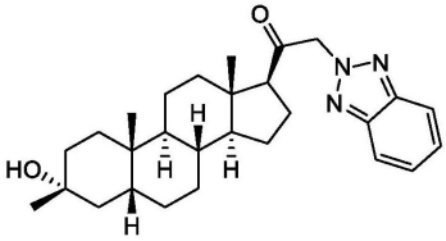
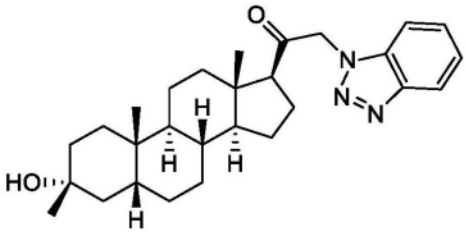
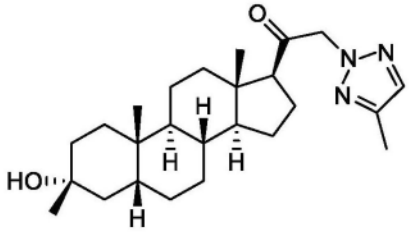
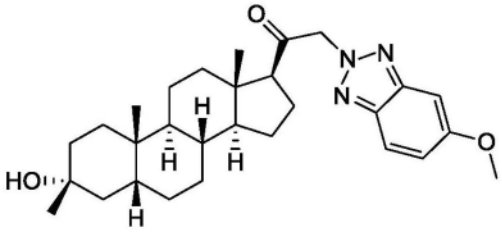
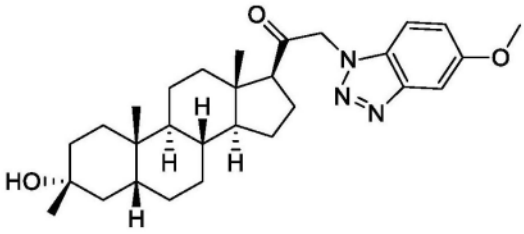
[0083] 在一个实施方案中，n为0且R^{1}为取代或未取代的C_{2-6}烷基。

[0084] 在一个实施方案中，R^{1}为取代或未取代的C_{1-6}烷基且R^{2}、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

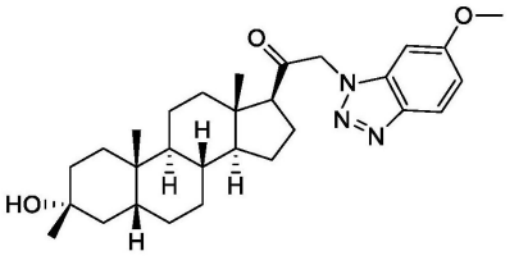
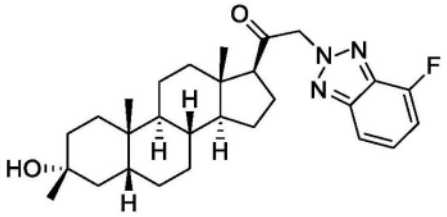
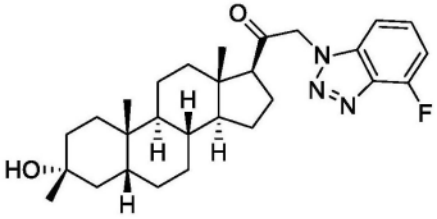
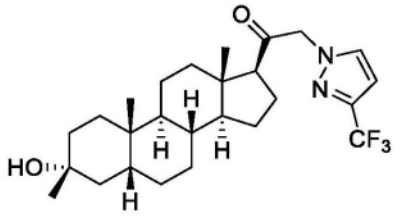
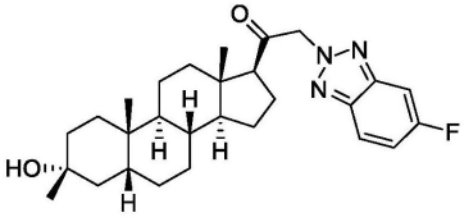
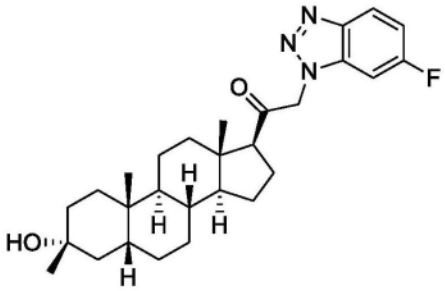
[0085] 在一个实施方案中，所述化合物具有式(II-a1)且E为包含至少3个氮原子的杂芳基环。

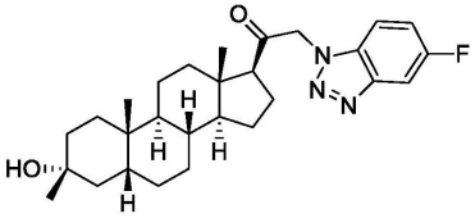
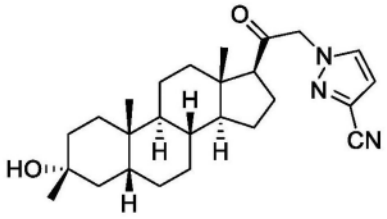
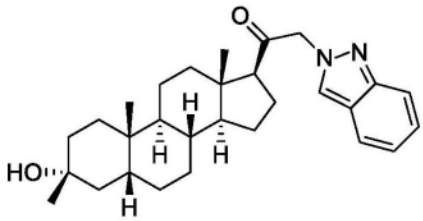
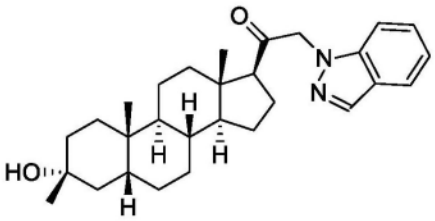
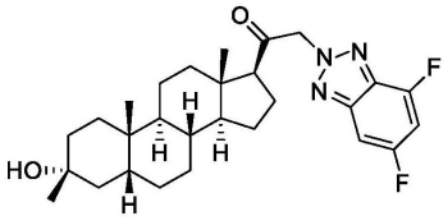
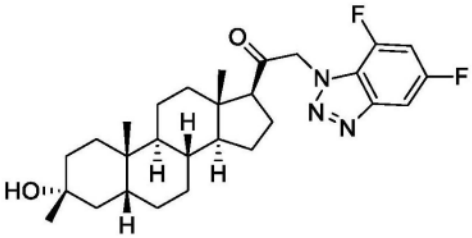
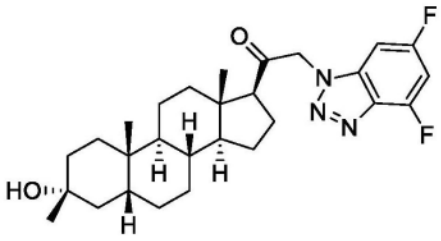
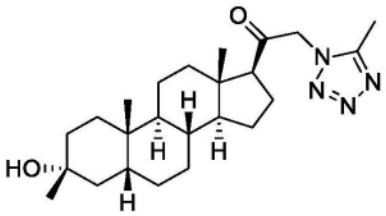
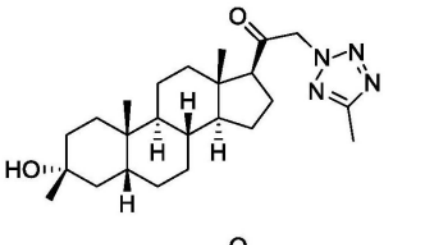
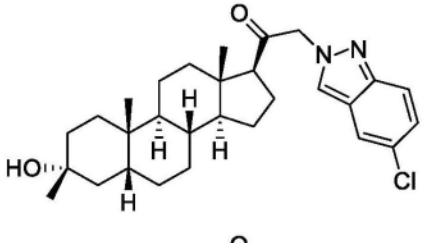
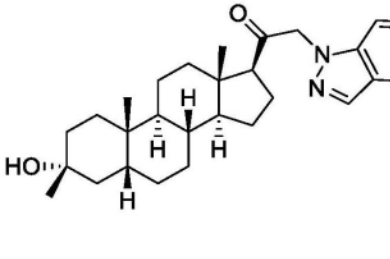
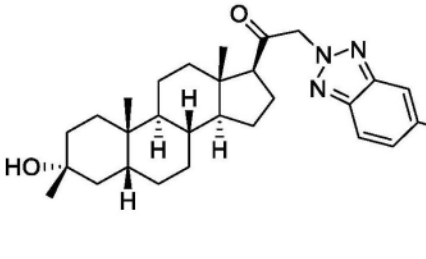
[0086] 在一个实施方案中，所述化合物为:

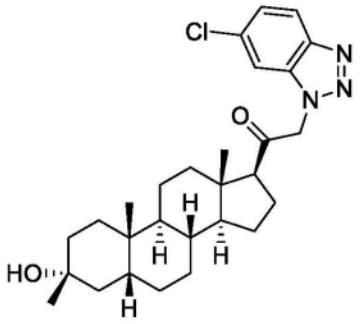
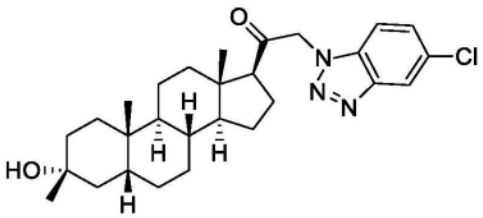
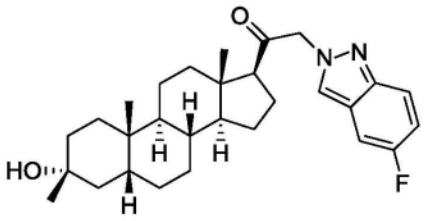
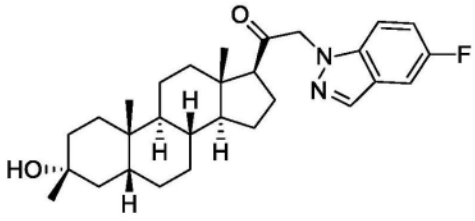
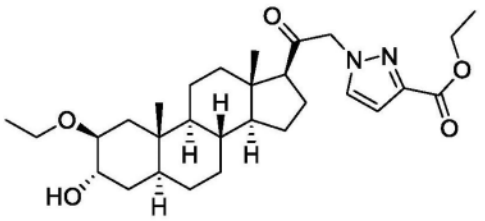
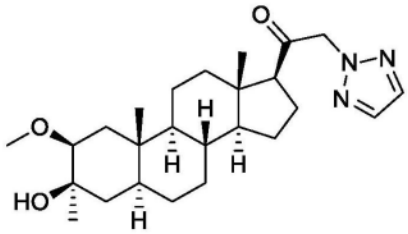
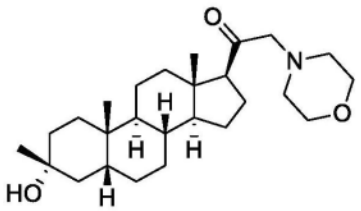
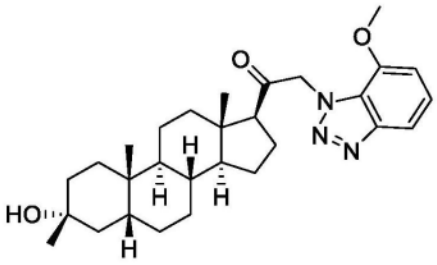
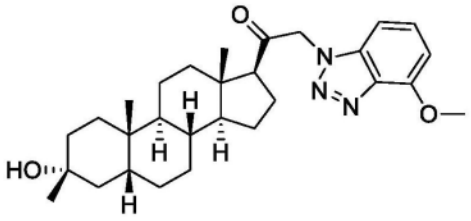
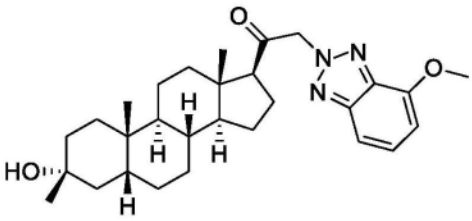
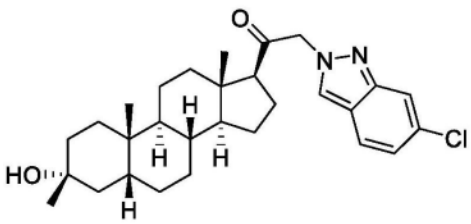
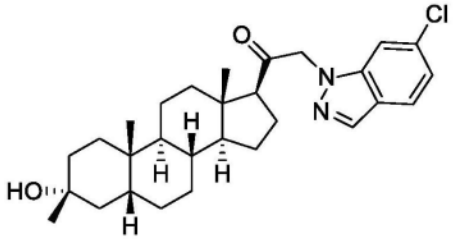
[0087]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

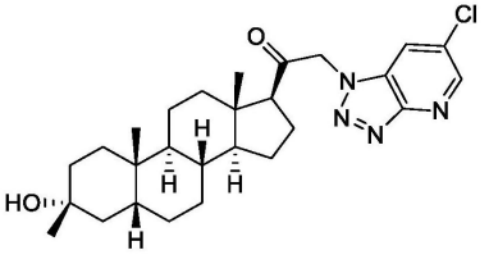
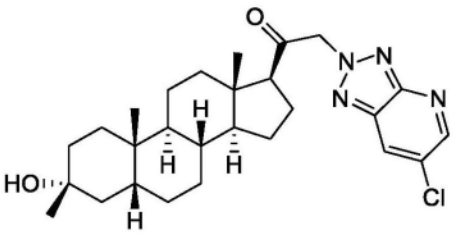
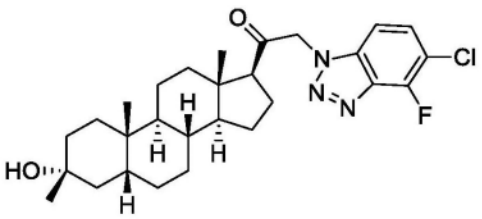
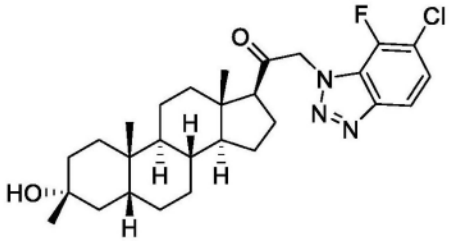
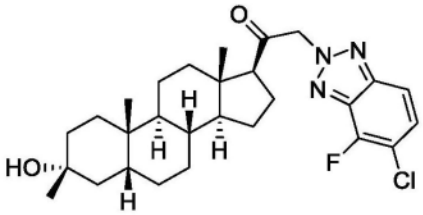
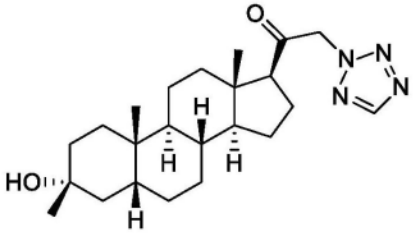
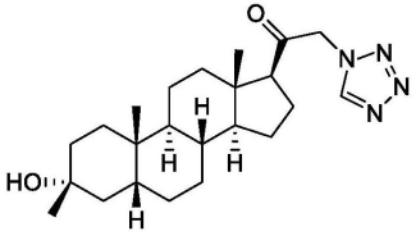
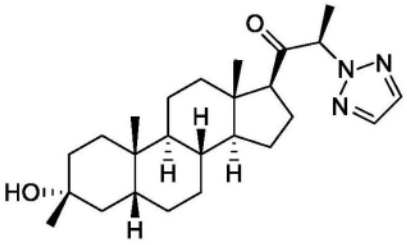
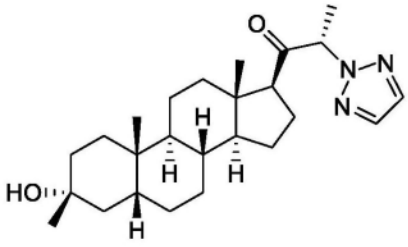
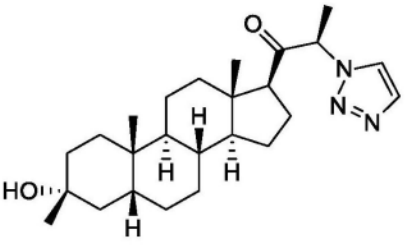
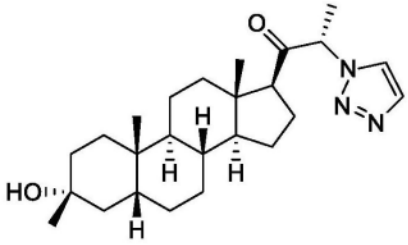
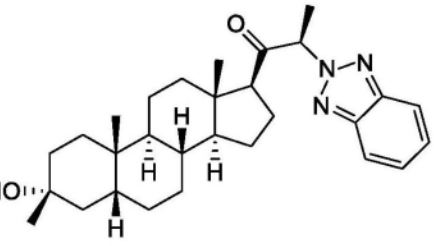

,

,

,

,

,

,

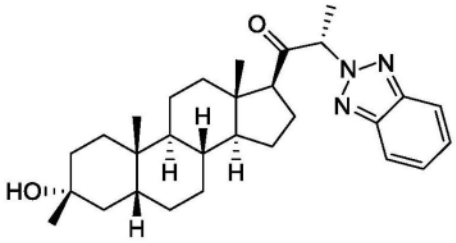
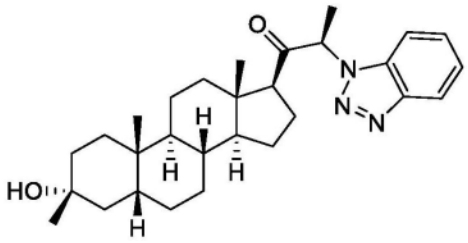
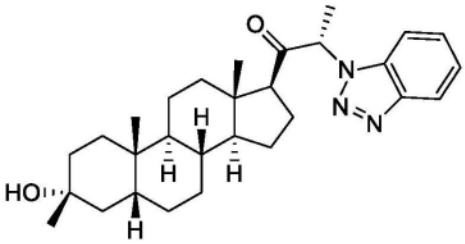
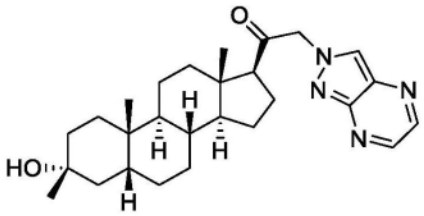
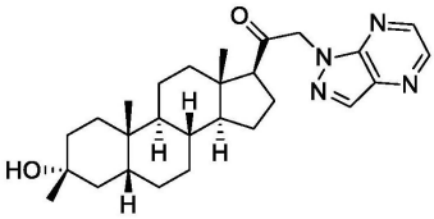
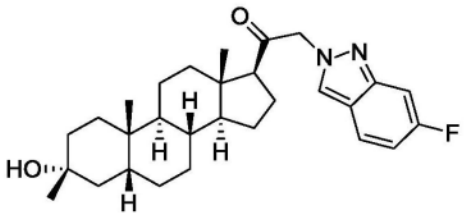
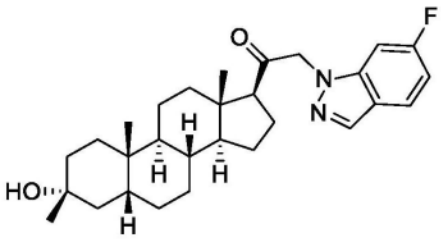
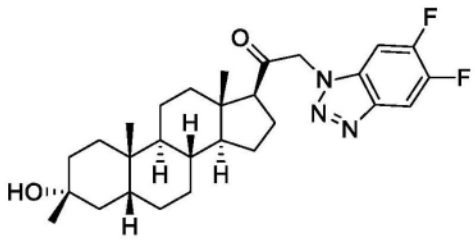
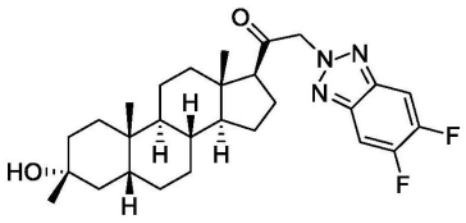
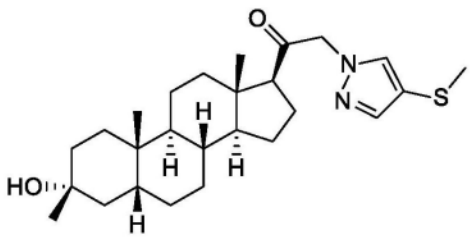
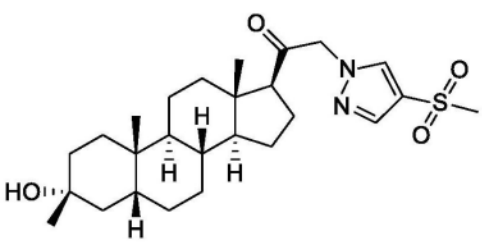
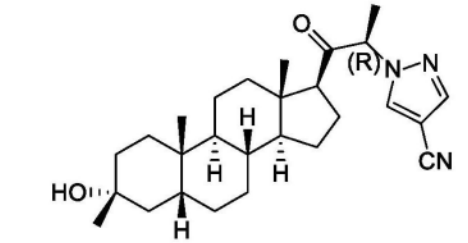
[0088]

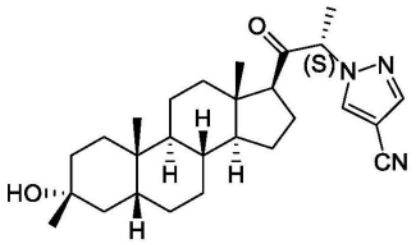
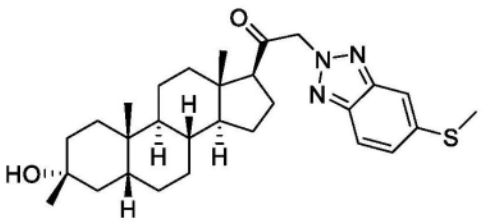
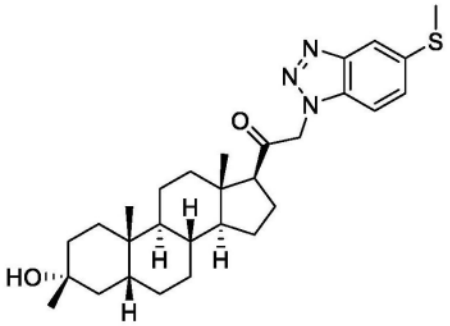
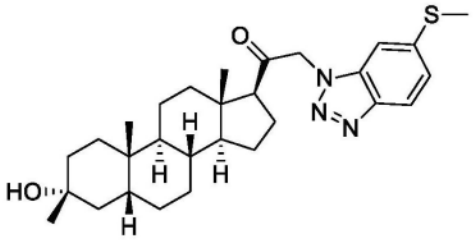
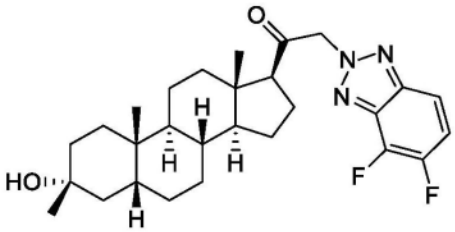
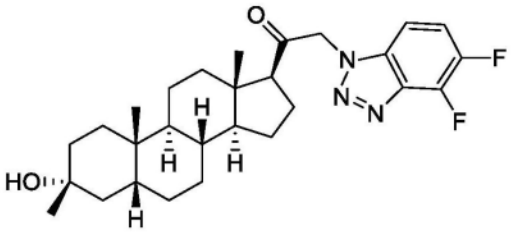
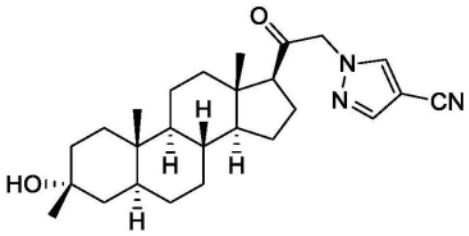
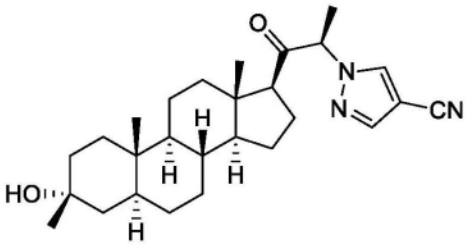
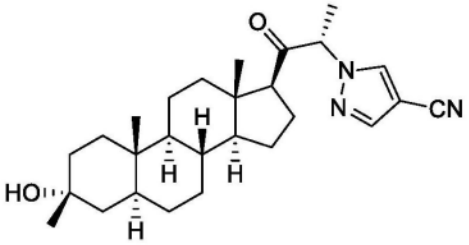
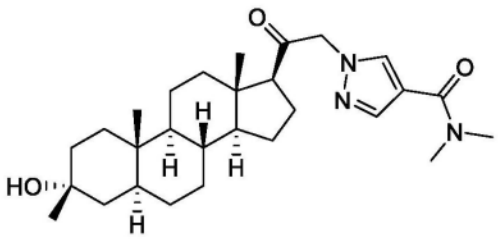
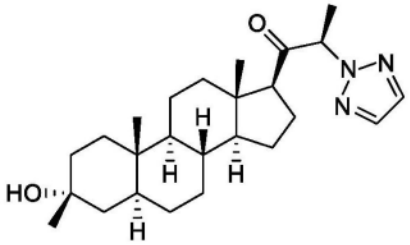
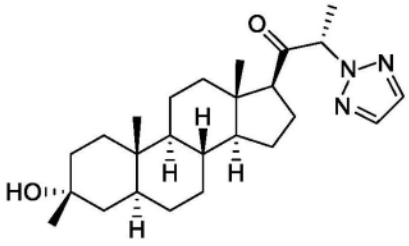

,

,

,

,

,

,

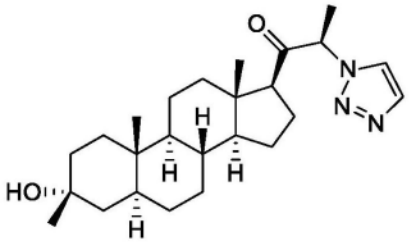
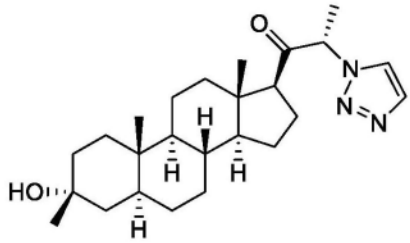
[0089]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

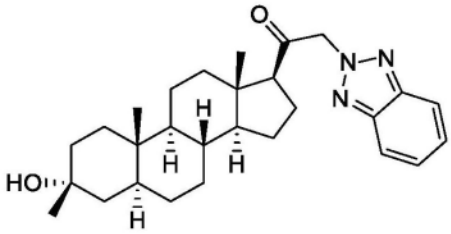
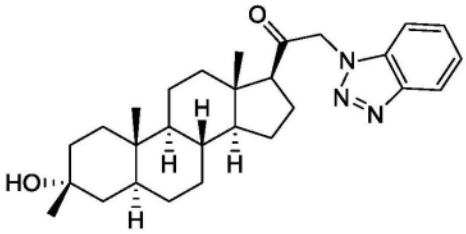
[0090]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

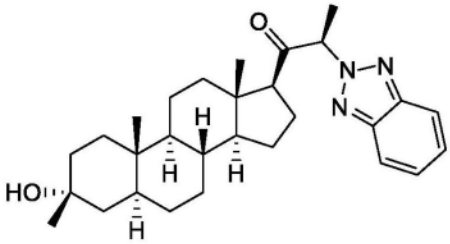
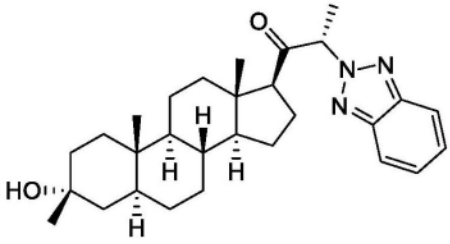
[0091]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

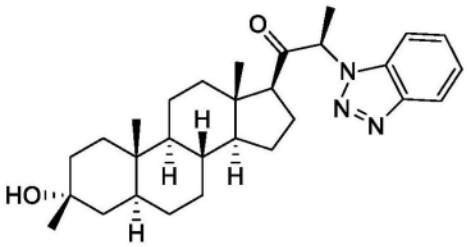
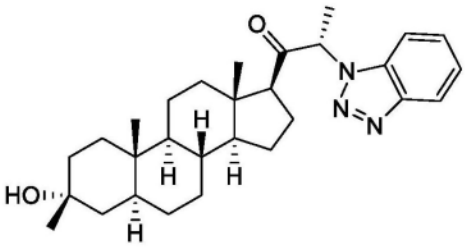
[0092]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

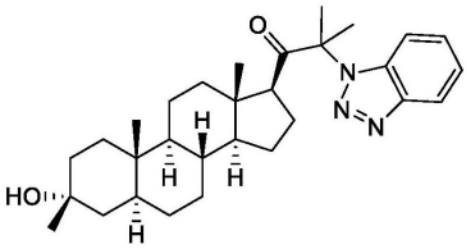
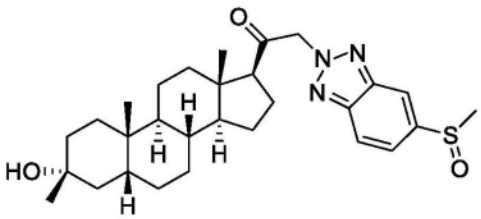
[0093]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

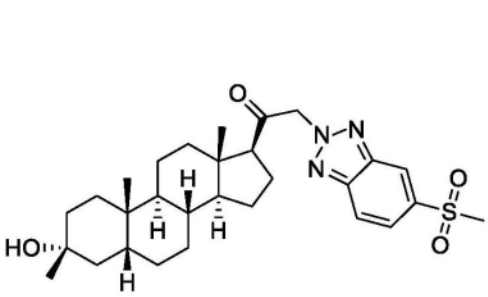
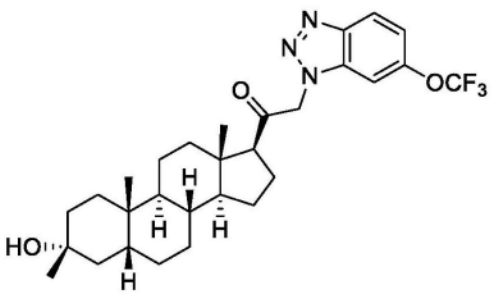
[0094]  ,  ,

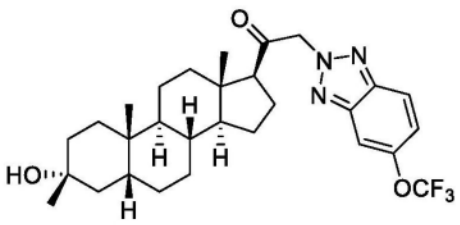
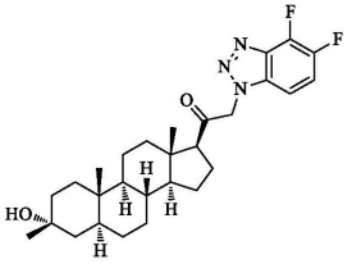
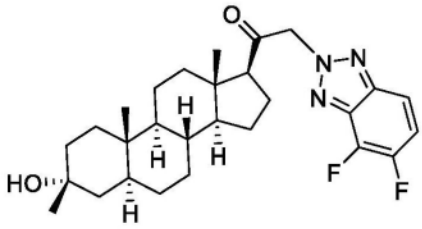
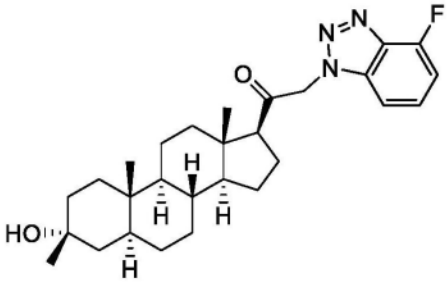
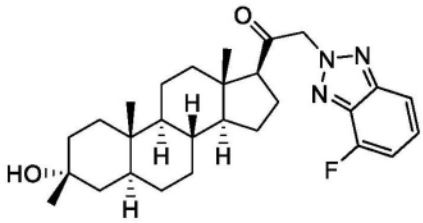
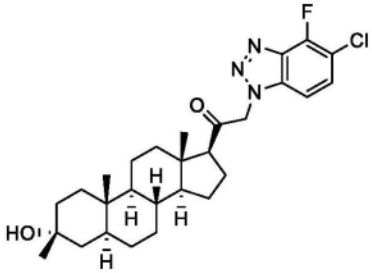
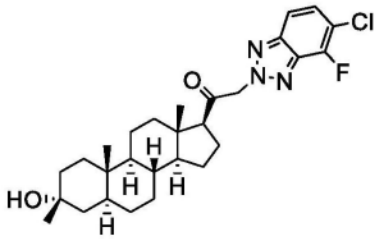
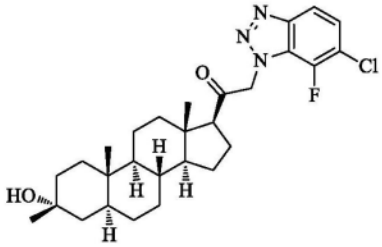
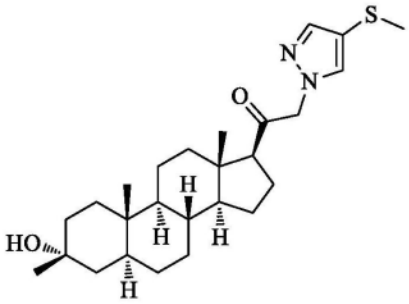
 ,  ,

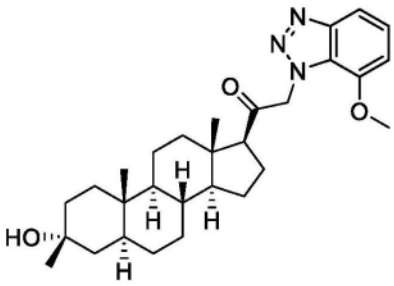
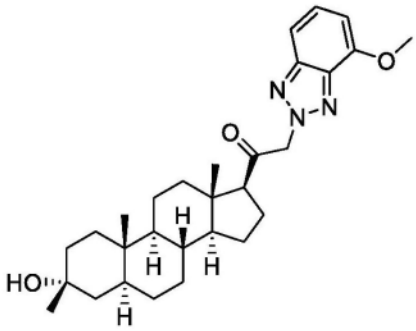
 ,  ,

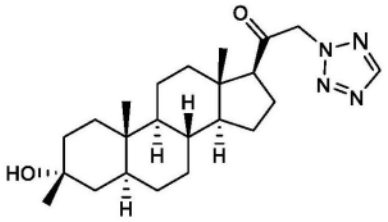
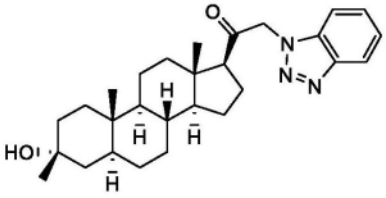
 ,  ,

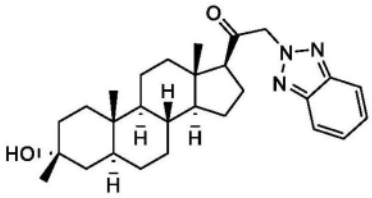
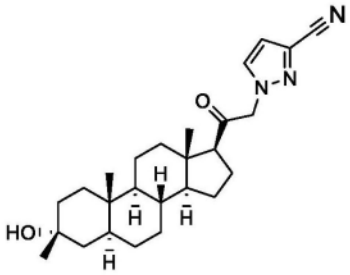
 ,  ,

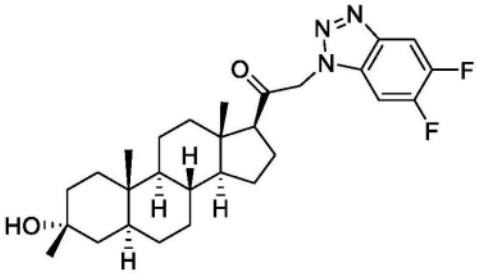
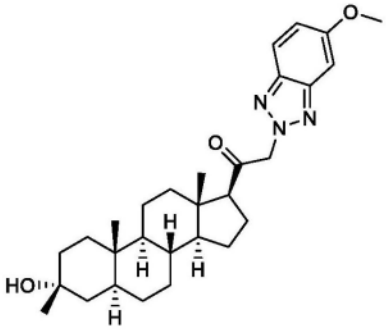
 ,  ,

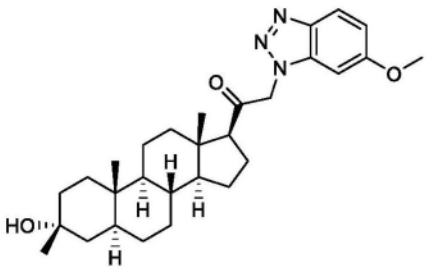
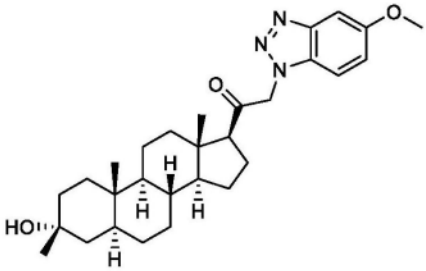
[0095]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,

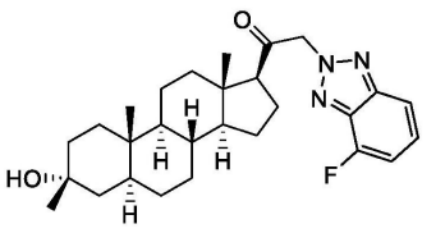
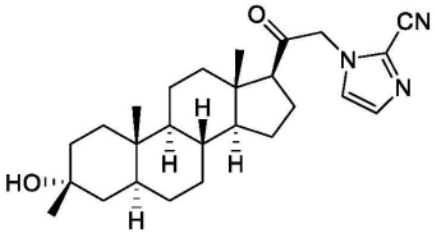
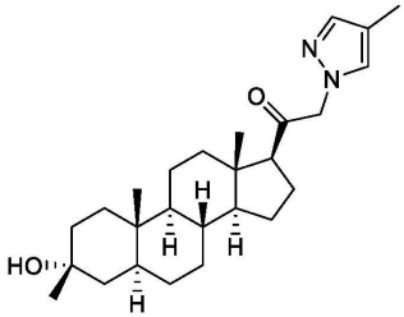
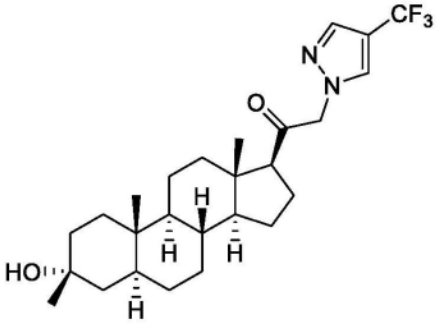
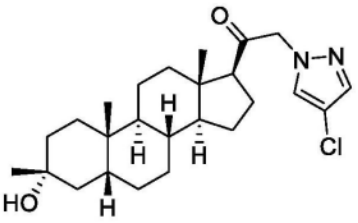
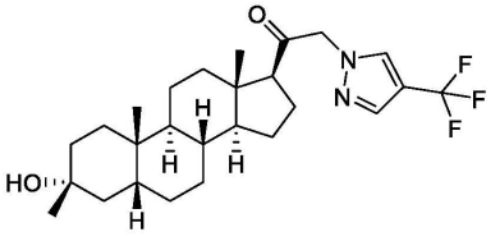
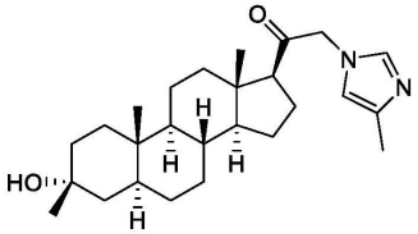
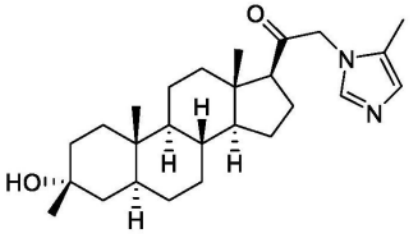
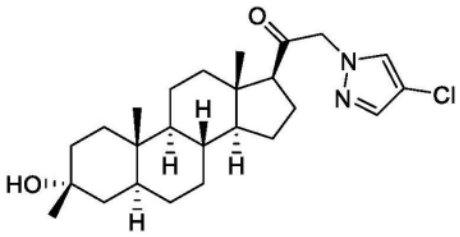
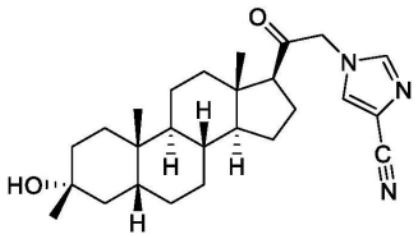
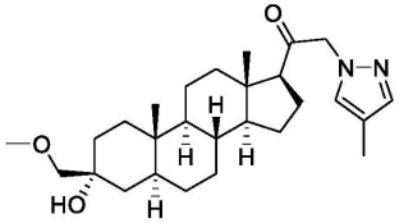
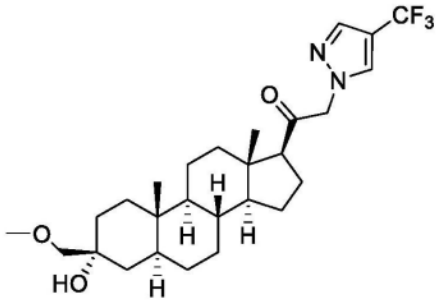
[0096]  ,  ,

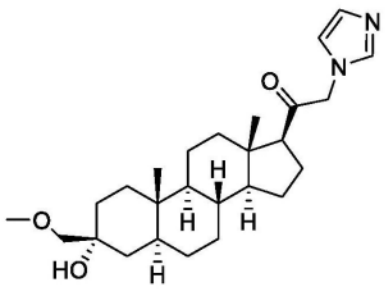
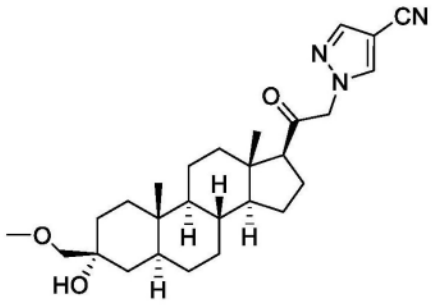
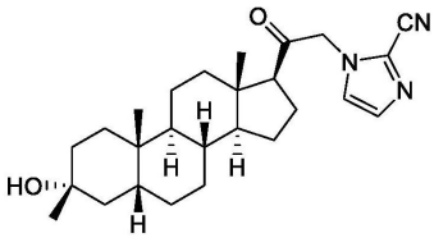
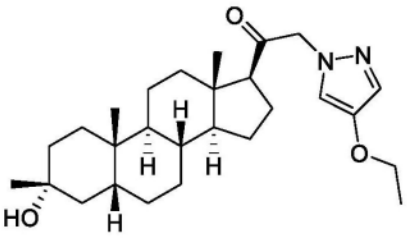
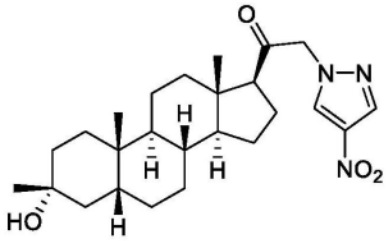
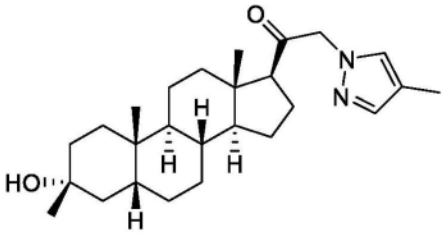
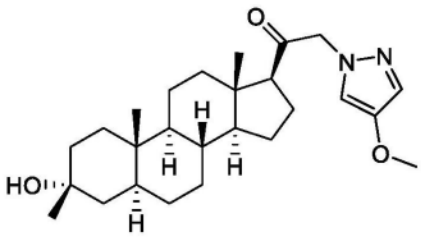
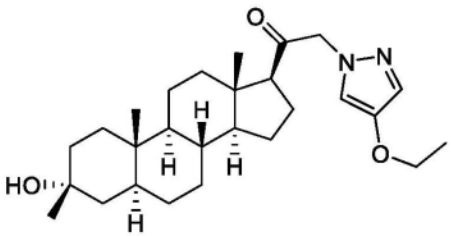
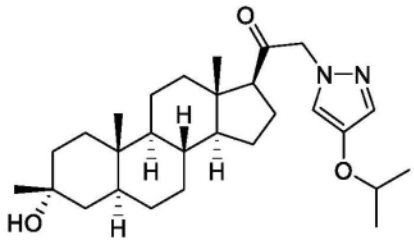
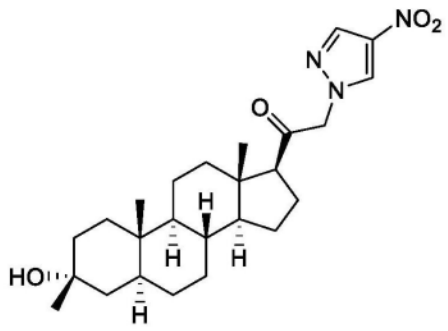
 ,  ,

 ,  ,

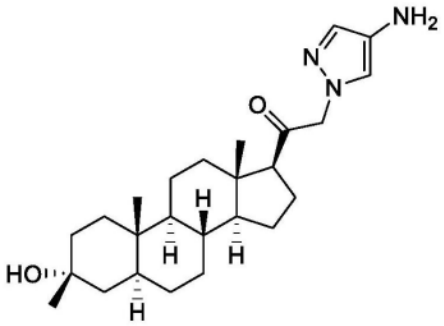
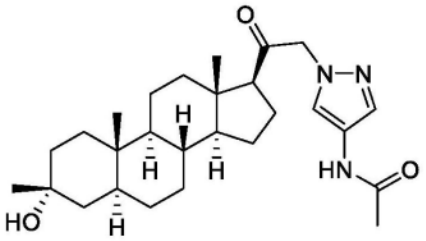
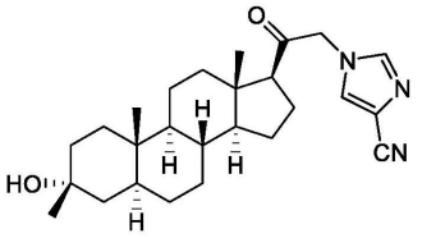
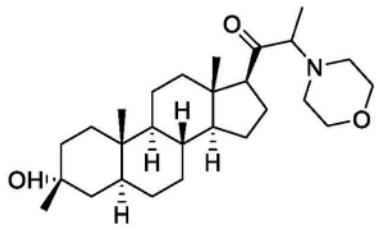
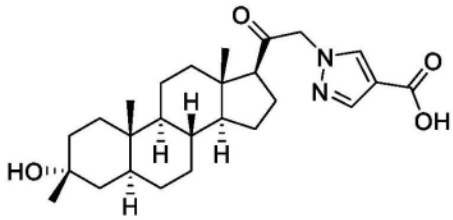
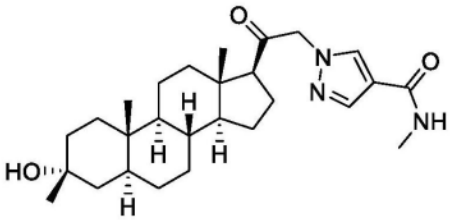
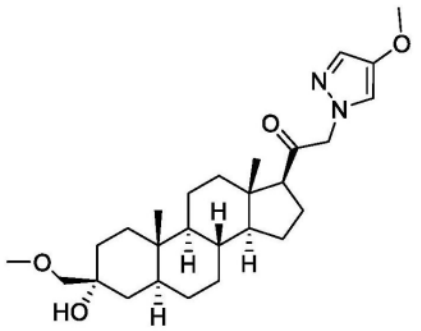
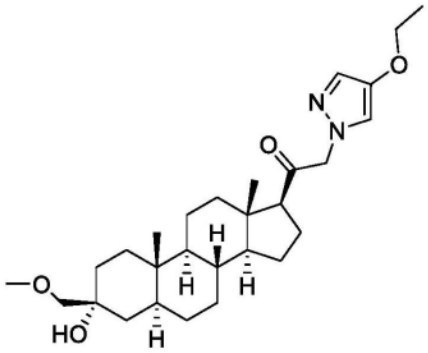
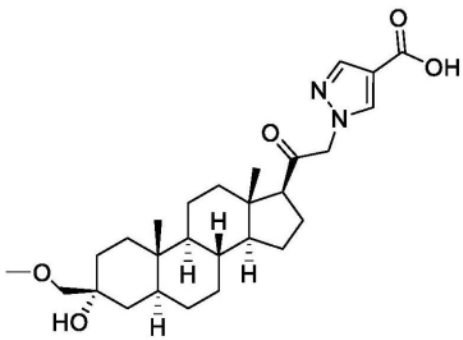
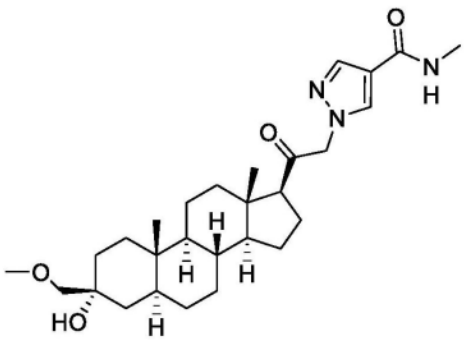
 ,  ,

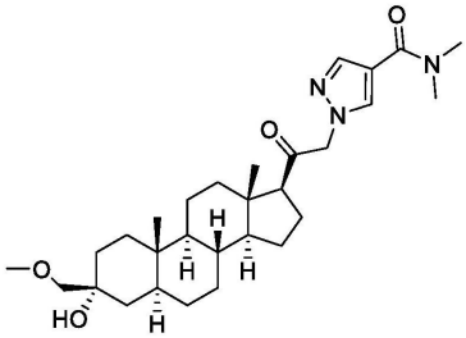
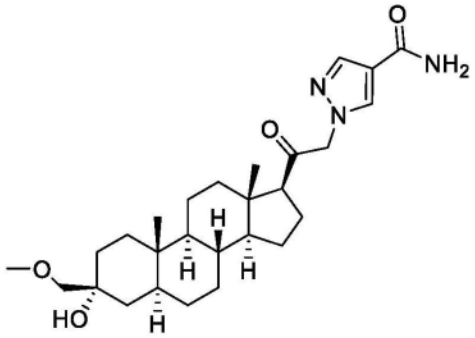
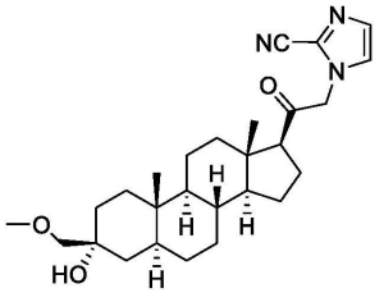
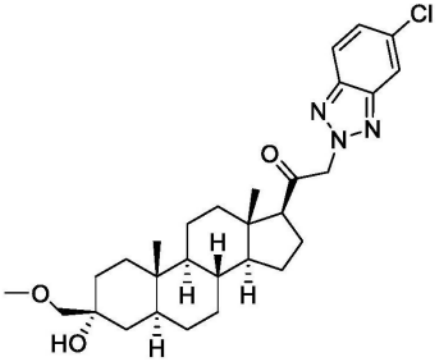
 ,  ,

[0097]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

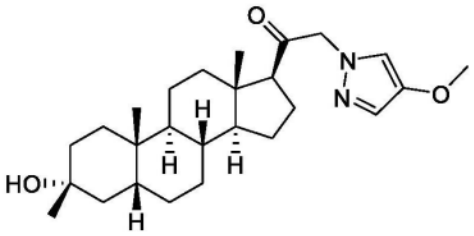
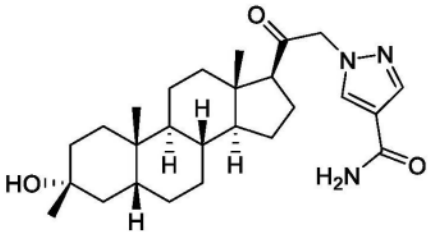
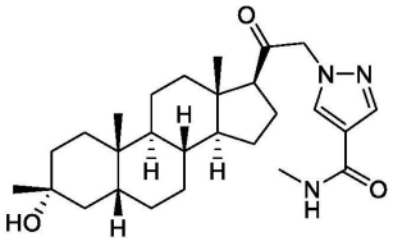
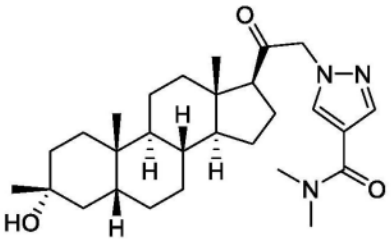
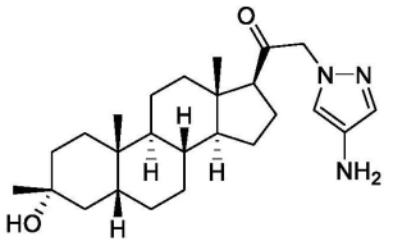
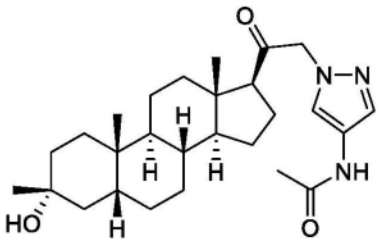
[0098]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

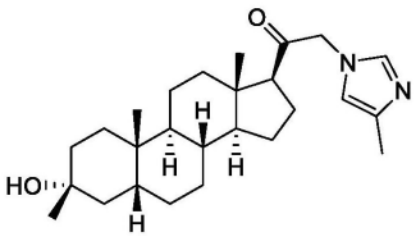
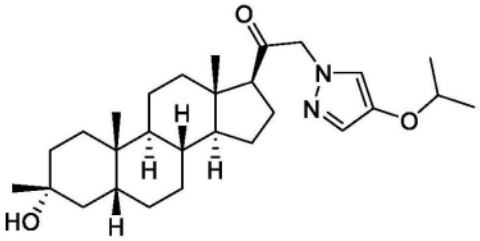
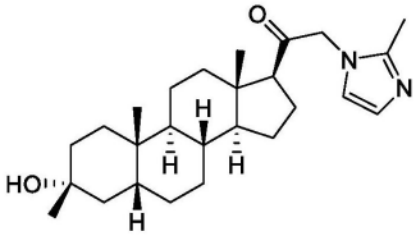
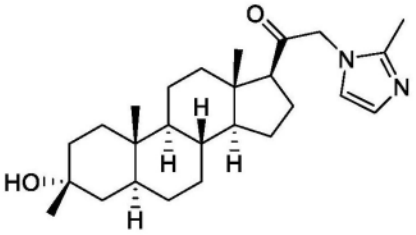
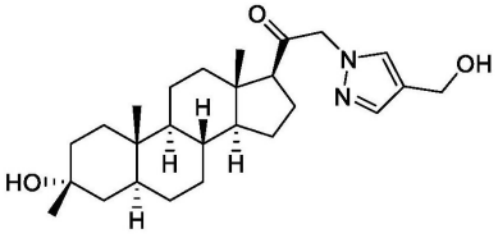
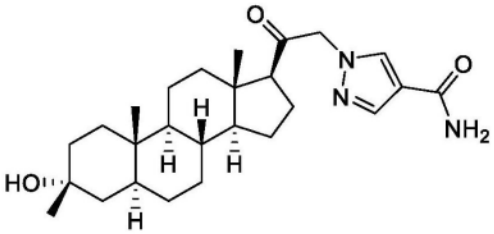
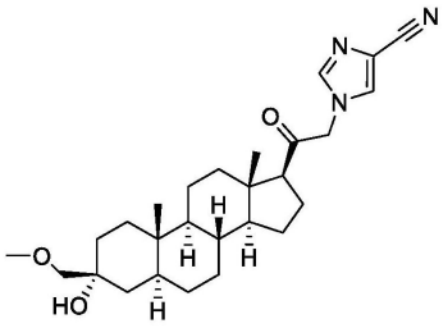
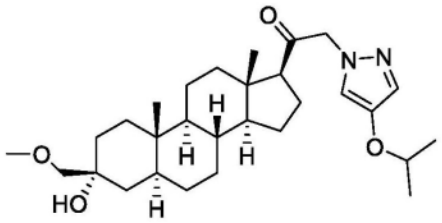
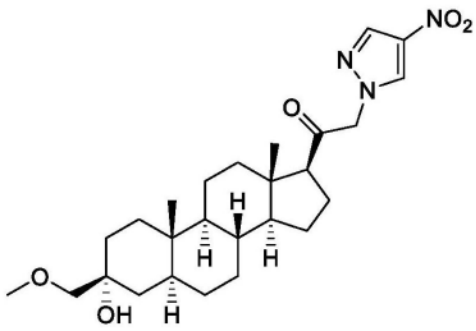
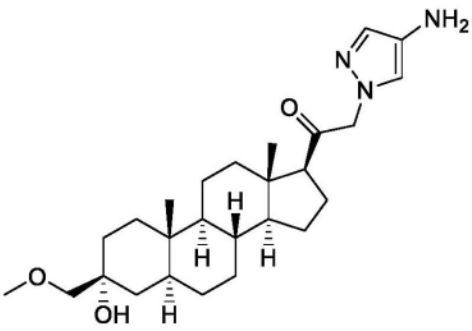
[0099]

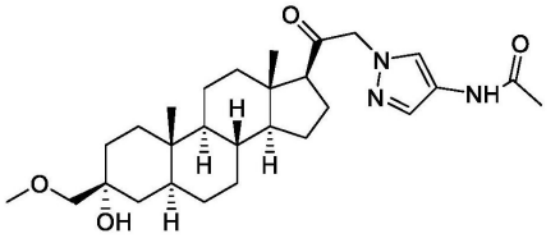
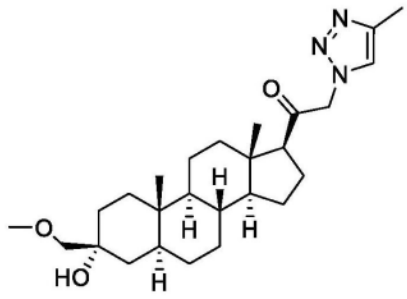
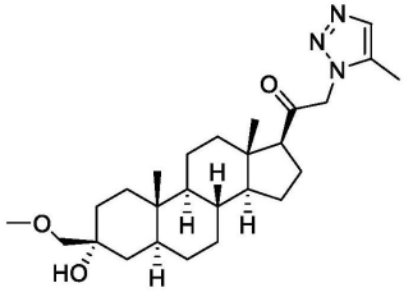
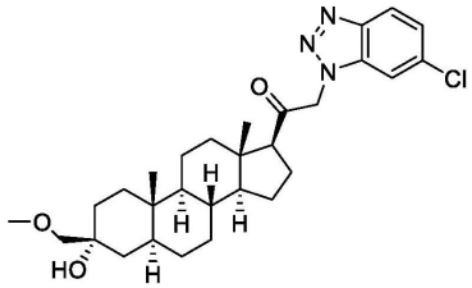
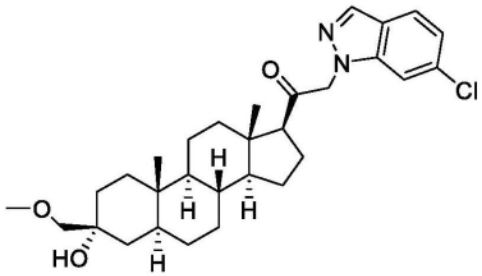
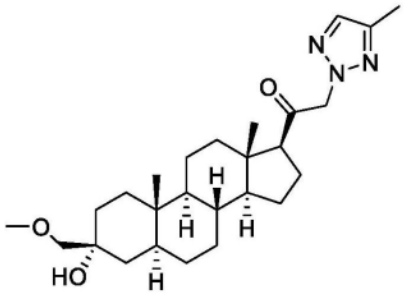
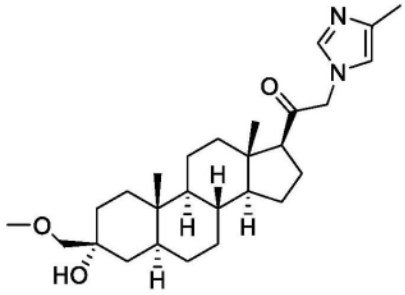
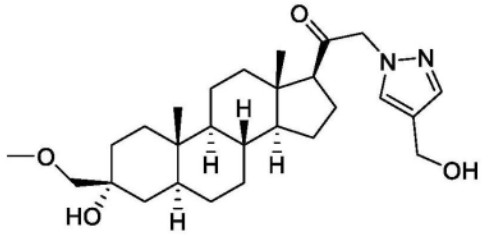
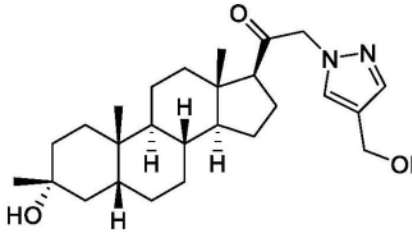
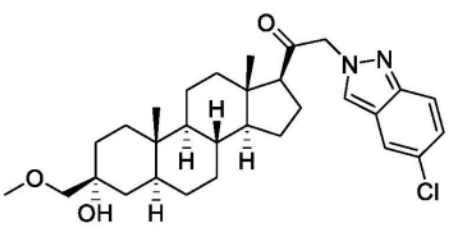

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

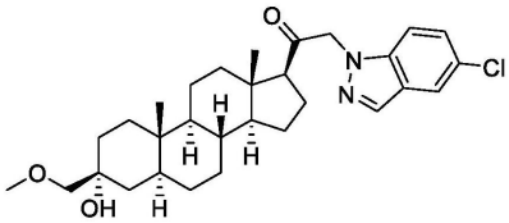
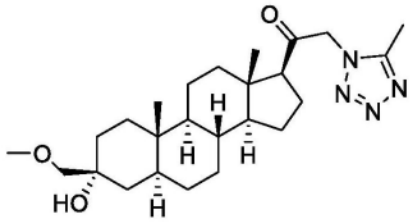
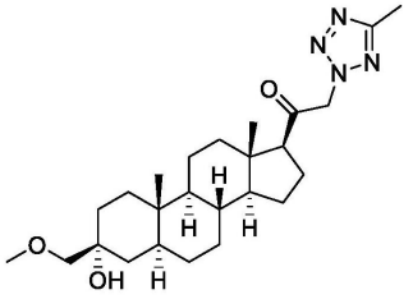
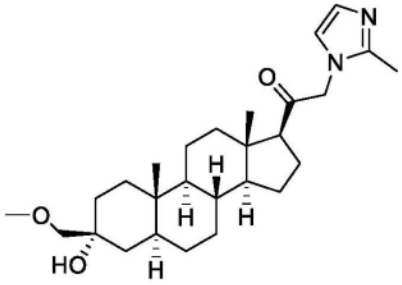
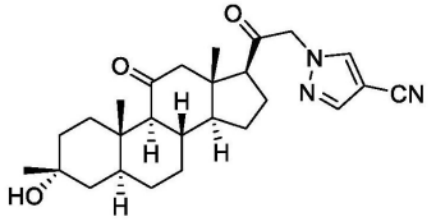
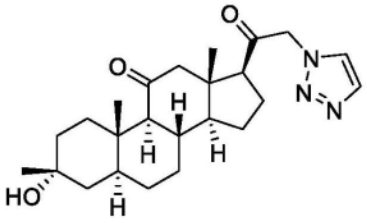
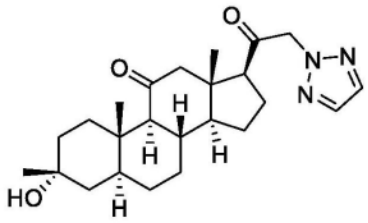
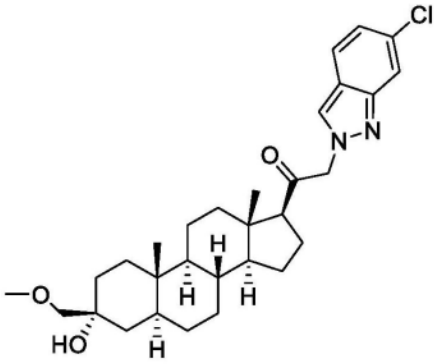
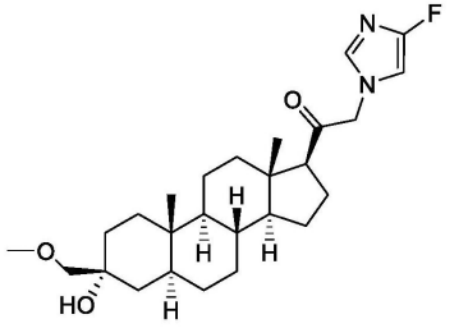
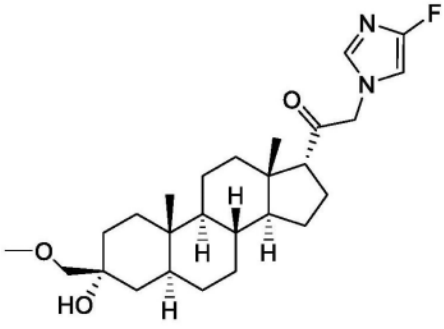

,

,

,

,

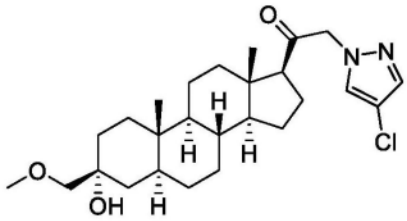
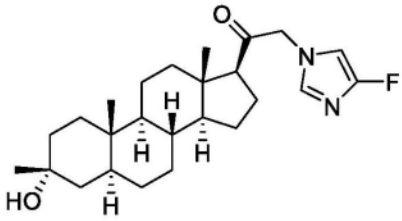
[0100]

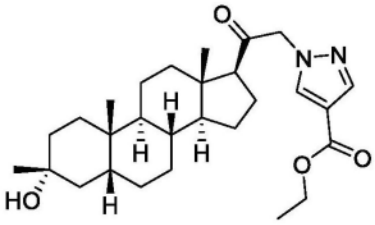
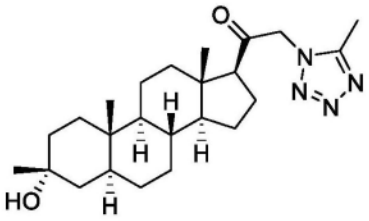

,

,

,

,

,

,

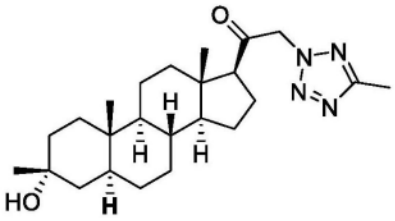
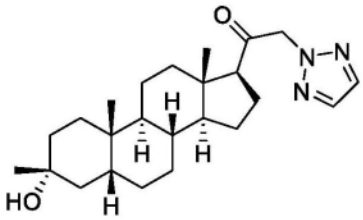
[0101]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

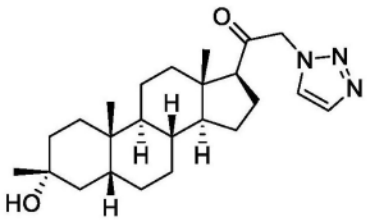
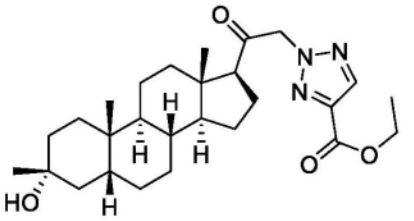
[0102]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

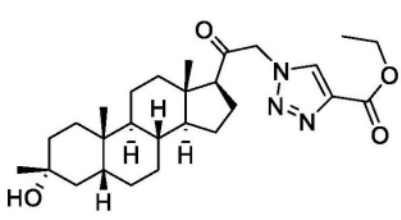
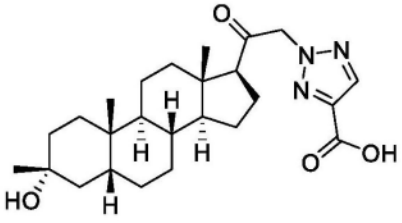
[0103]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

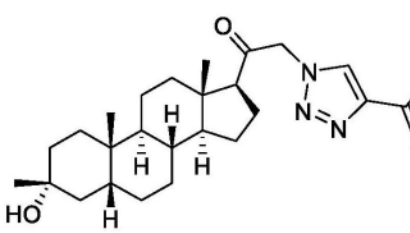
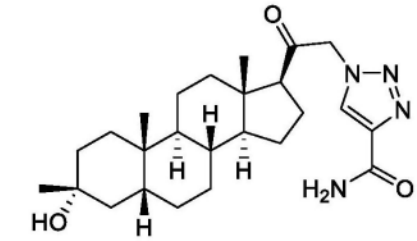
[0104]  ,  ,

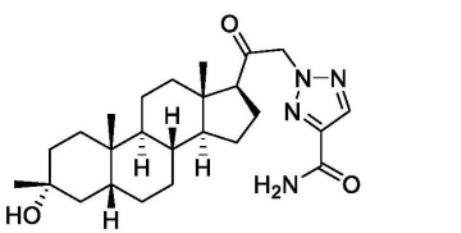
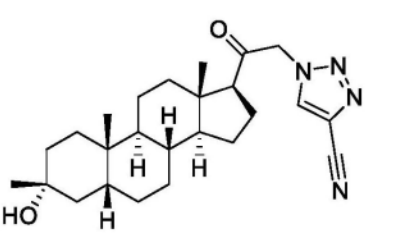
 ,  ,

 ,  ,

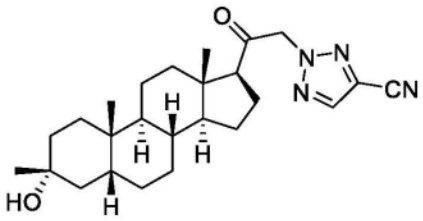
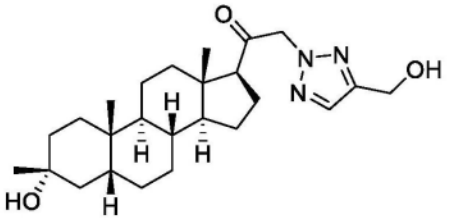
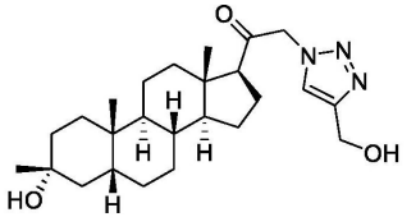
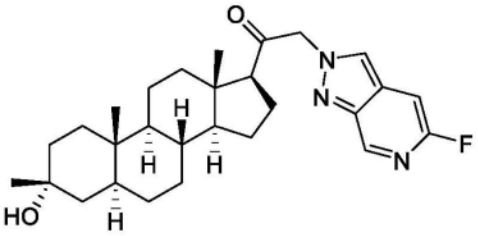
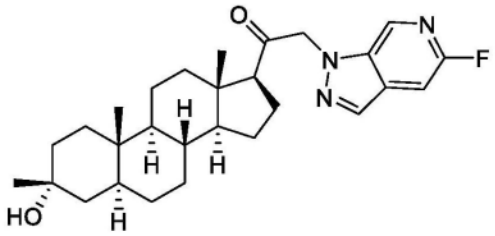
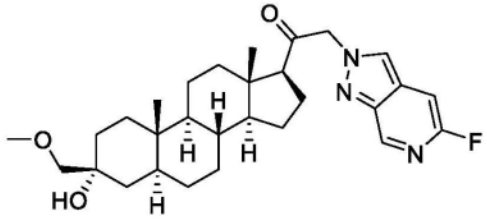
 ,  ,

 ,  ,

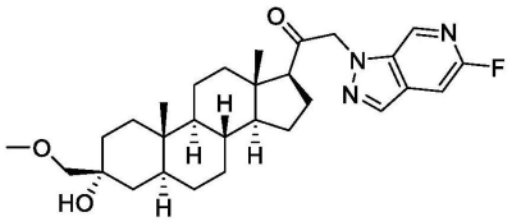
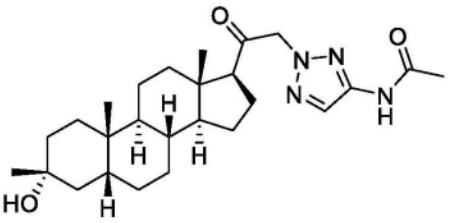
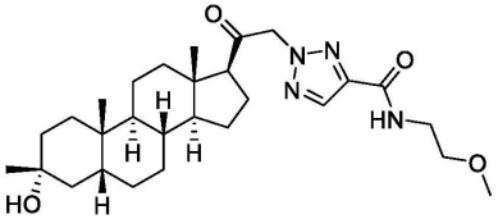
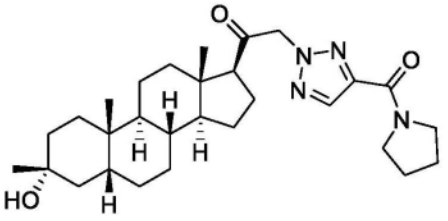
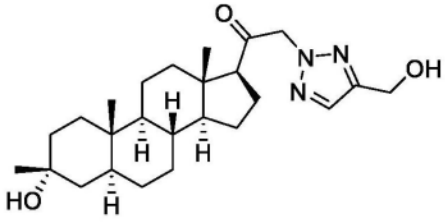
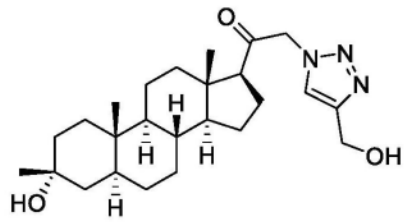
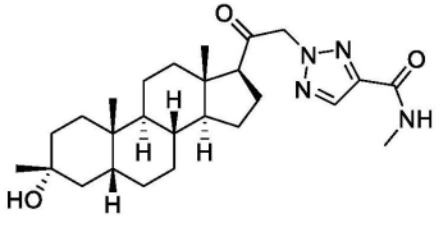
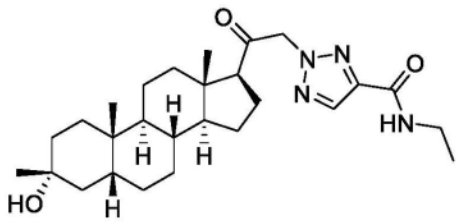
 ,  ,

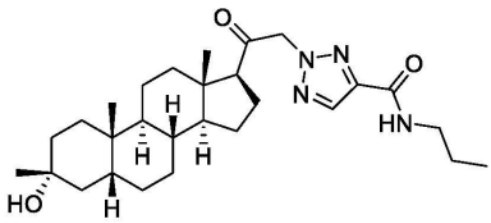
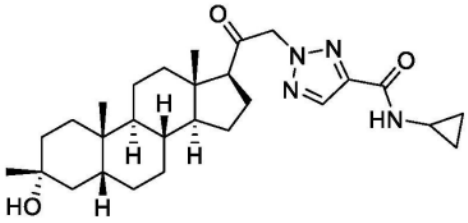
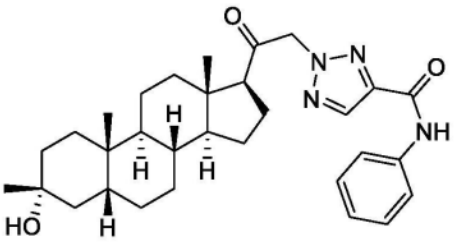
 ,  ,

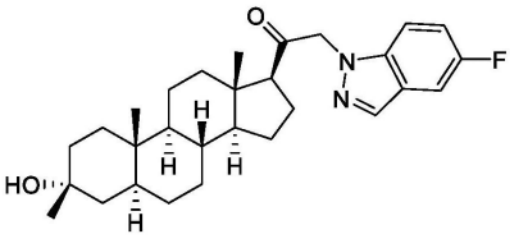
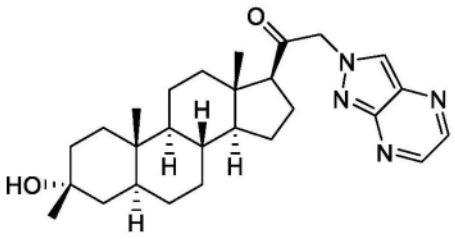
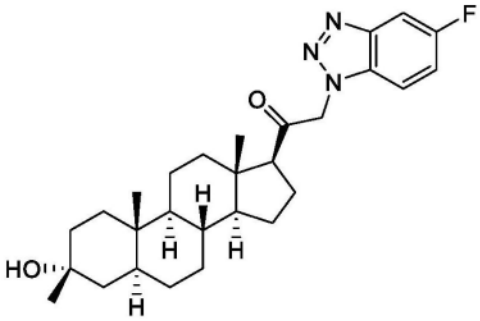
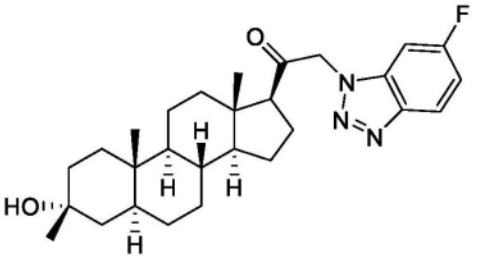
 , ,


,

,

,

,

,

,

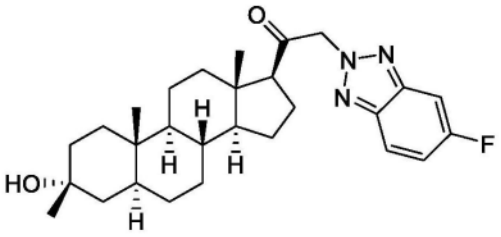
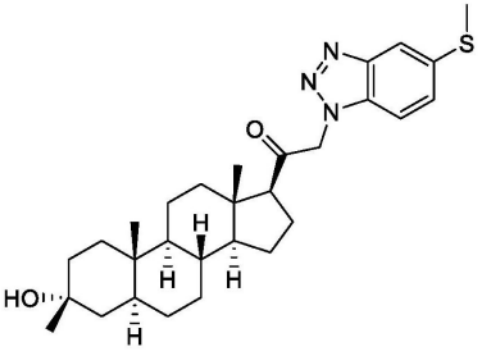
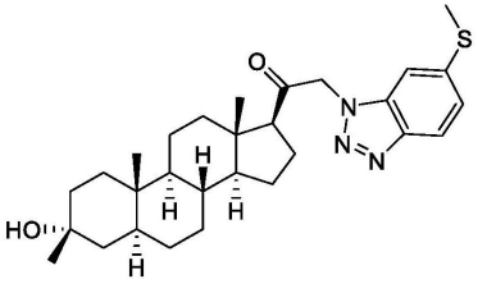
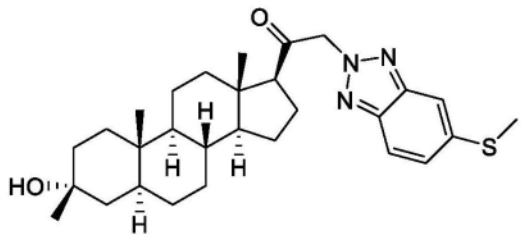
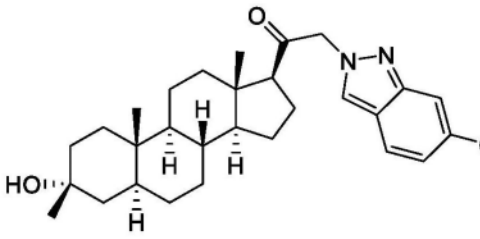
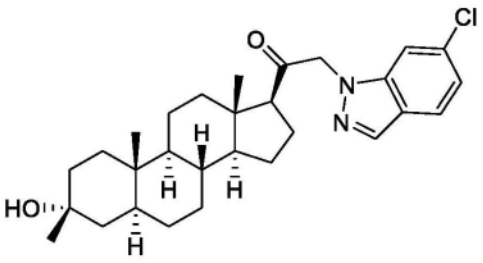
[0105]

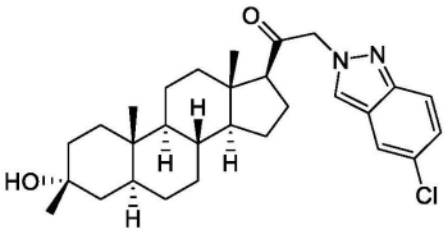
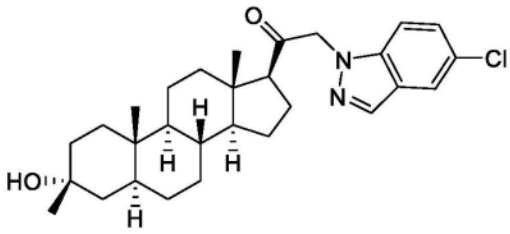
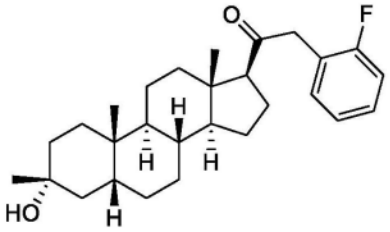
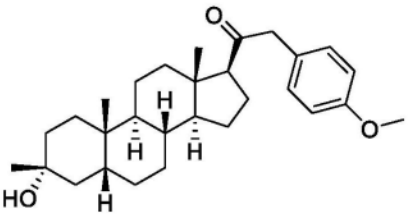

,

,

,

,

,

,

,

,

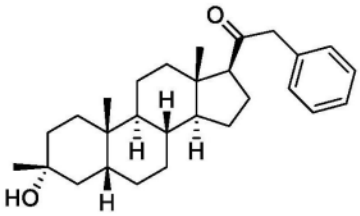
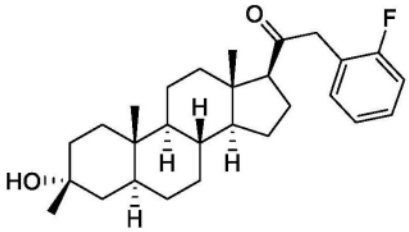
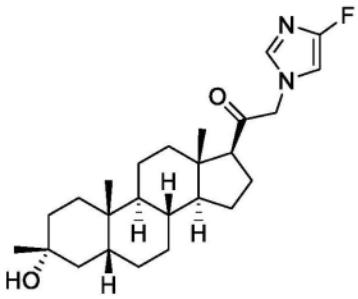
[0106]  ,  ,  ,


,

,

,

,

[0107]


,

,

,

,

,

,


，

，

，

，

[0108]

，

或

。

[0109] 在一方面，提供了包含式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0110] 在一方面，提供了诱导受试者镇静和/或麻醉的方法，包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0111] 在一方面，提供了向需要的受试者给药有效量的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐，或其药物组合物的方法，其中所述受试者在给药2小时内感觉镇静和/或麻醉。

[0112] 在一个实施方案中，所述受试者在给药1小时内感觉镇静和/或麻醉。

[0113] 在一个实施方案中，所述受试者立即感觉镇静和/或麻醉。

[0114] 在一个实施方案中，所述化合物通过静脉内给药。

[0115] 在一个实施方案中，所述化合物长期给药。

[0116] 在一个实施方案中，所述受试者为哺乳动物。在一个实施方案中，所述受试者为人。

[0117] 在一个实施方案中，所述化合物与另一治疗剂组合给药。

[0118] 在一方面，提供了治疗受试者癫痫发作的方法，包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0119] 在一方面，提供了治疗受试者癫痫或癫痫状态或癫痫持续状态的方法，该方法包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，所述癫痫持续状态为惊厥性癫痫持续状态(例如，早期癫痫持续状态，完全的癫痫持续状态，难

治疗的癫痫持续状态,超难治疗的癫痫持续状态)或非惊厥性癫痫持续状态,(例如,全身性癫痫持续状态,复杂的部分癫痫持续状态)。

[0120] 在一方面,提供了在需要的受试者中治疗与GABA功能相关的障碍的方法,该方法包括向该受试者给药治疗有效量的式(I)的化合物之一、其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0121] 在一方面,提供了在需要的受试者中治疗CNS-相关的障碍的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0122] 在一个实施方案中,该CNS-相关的障碍为睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。

[0123] 在一个实施方案中,所述受试者为患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者。在一个实施方案中,该CNS-相关的障碍为睡眠障碍、进食障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。在一个实施方案中,该CNS-相关的障碍为抑郁症(例如,产后抑郁症)。在一个实施方案中,该CNS-相关的障碍为震颤(例如,特发性震颤)。在一个实施方案中,该CNS-相关的障碍为进食障碍(例如,神经性厌食、神经性贪食、贪吃症、恶病质)。

[0124] 在一个实施方案中,所述化合物口服给药。在一个实施方案中,所述化合物肌内给药。

[0125] 在一方面,提供了包含固体组合物和无菌稀释剂的试剂盒,该固体组合物包含式(I)的化合物。

[0126] 本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物以及使用和治疗方法,例如,如用于诱导镇静和/或麻醉,用于治疗CNS-相关的障碍。

[0127] 式(I)的类固醇、其亚类、及其药学上可接受的盐在此统称为“本发明化合物”。

[0128] 在另一方面,提供了包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在具体实施方案中,本发明的化合物以有效量在药物组合物中提供。在具体实施方案中,本发明的化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中,本发明的化合物以预防有效量提供。

[0129] 在具体实施方案中,本文所述的本发明化合物作为GABA调节剂,例如,以正或负的方式影响$GABA_A$受体。作为中枢神经系统(CNS)兴奋性的调节剂,如它们调节$GABA_A$受体的能力所介导,预期这些化合物具有CNS-活性。

[0130] 因此,在另一方面,提供了在需要的受试者中治疗CNS-相关的障碍的方法,包括向受试者给药有效量的本发明化合物。在具体实施方案中,该CNS-相关的障碍选自睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征和耳鸣。在具体实施方案中,所述化合物口服、皮下、静脉内或肌内给药。在具体实施方案中,所述化合物长期给药。在具体实施方案中,所述化合物连续给药,例如,通过连续静脉内输注。

[0131] 本领域技术人员在考虑发明详述、实施例和权利要求后,其它目的和优点将是显而易见的。

[0132] 定义

[0133] 化学定义

[0134] 以下更具体地描述具体官能团和化学术语的定义。化学元素是根据Handbook of Chemistry and Physics,75版内页的CAS版本元素周期表所定义,且总体来说具体官能团也根据其中所述而定义。此外,在Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中描述了有机化学的一般原则以及具体官能团和反应。

[0135] 此处所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以不同异构体形式存在,如对映异构体和/或非对映异构体。例如,此处所述的化合物可为单独对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法将异构体从混合物中分离,包括手性高效液相色谱(HPLC)、超临界流体色谱法(SFC)以及形成并结晶手性盐;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。例如参见:Jacques等人,Enantiomers,Racemates和Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,StereOCHemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括此处所述的作为单独异构体的化合物,其基本不含其它异构体,或者包括作为不同异构体混合物的化合物。

[0136] 如本文所用,纯的对映异构体化合物基本上没有该化合物的其它对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,"S"形式的化合物基本上没有"R"形式的化合物,因此,为"R"形式的对映异构体过量。术语"对映异构体纯的"或"纯的对映异构体"表示该化合物包含多于75%重量,多于80%重量,多于85%重量,多于90%重量,多于91%重量,多于92%重量,多于93%重量,多于94%重量,多于95%重量,多于96%重量,多于97%重量,多于98%重量,多于98.5%重量,多于99%重量,多于99.2%重量,多于99.5%重量,多于99.6%重量,多于99.7%重量,多于99.8%重量或多于99.9%重量的对映异构体。在一些实施方案中,该重量基于化合物所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0137] 在本文提供的组合物中,对映异构体纯的化合物可与其它活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的R-化合物。在一些实施方案中,该组合物中的该对映异构体纯的R-化合物可,例如,包含至少约95%重量R-化合物和至多约5%重量S-化合物,基于化合物的总重量。例如,包含对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可包含,例如,约90%赋形剂和约10%对映异构体纯的S-化合物。在一些实施方案中,该组合物中的该对映异构体纯的S-化合物可,例如包含至少约95%重量S-化合物和至多约5%重量R-化合物,基于化合物的总重量。在一些实施方案中,该活性成分可与少量赋形剂或载体一起配制或不与它们配制。

[0138] 本文所述的化合物也可包括一个或多个同位素取代。例如,H可为任何同位素形

式，包括^{1}H、^{2}H(D或氘)和^{3}H(T或氚)；C可为任何同位素形式，包括^{12}C、^{13}C和^{14}C；O可为任何同位素形式，包括^{16}O和^{18}O；等。

[0139] 冠词“一个”和“一种”在本文可意指一或多于一(即至少之一)个冠词的语法对象。作为实例，“一个类似物”是指一个类似物或多于一个类似物。

[0140] 当列出一个数值范围时，其旨在涵盖在该范围内的所有数值和亚范围。例如，“C_{1-6}烷基”旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0141] 以下术语旨在具有以下随其所示的含义，并有助于理解本发明的说明书以及期望的范围。

[0142] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“C_{1-20}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至12个碳原子(“C_{1-12}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至8个碳原子(“C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至6个碳原子的(“C_{1-6}烷基”，此处也称为“低级烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至5个碳原子(“C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至4个碳原子(“C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至3个碳原子(“C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1至2个碳原子(“C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有1个碳原子(“C_1烷基”)。在一些实施方案中，烷基基团具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烷基”)。C_{1-6}烷基基团的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基基团的其它实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另作说明，烷基基团各自独立任选地为取代的，即未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烷基”)；例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中，烷基基团为未取代的C_{1-10}烷基(如$-CH_3$)。在一些实施方案中，烷基基团为取代的C_{1-10}烷基。常用的烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、iPr($-CH(CH_3)_2$)、nPr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

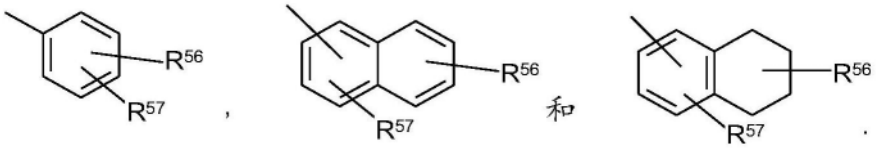
[0143] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且无叁键的直链或支链烃基的原子团(“C_{2-20}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在一些实施方案中，烯基基团具有2个碳原子(“C_2烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基基团的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基基团的实例包括前述C_{2-4}烯基基团以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另作说明，烯基基团各自独立任选地为取代的，即未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)，如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中，烯基基团为未取代的C_{2-10}烯基。在一些实施方案中，烯基基团为取代的C_{2-10}烯基。

[0144] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子(“C_2炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基基团的实例包括但不限于:乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。C_{2-6}烯基基团的实例包括前述C_{2-4}炔基基团以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另作说明,炔基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”);如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,炔基基团为未取代的C_{2-10}炔基。在一些实施方案中,炔基基团为取代的C_{2-10}炔基。

[0145] “芳基”是指单环或多环(如二环或三环)的4n+2芳香环系统(如具有6、10或14个在环形排列中共享的π电子)并在芳香环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子的基团(“C_{6-14}芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有六个环碳原子(“C_6芳基”;如苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”;如萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”;如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接基团或连接点位于芳基环上,且在该情况下,碳原子的数目继续被指定为芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团包括但不限于苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另作说明,芳基基团各自独立任选地为取代的,即未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团为未取代的C_{6-14}芳基。在一些实施方案中,芳基基团为取代的C_{6-14}芳基。

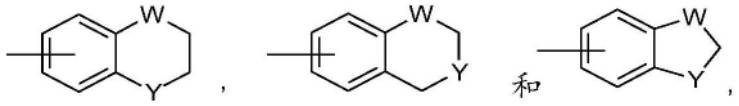
[0146] 在一些实施方案中,芳基基团被一个或多个选自卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_8烷氧基和氨基的基团取代。

[0147] 代表性的取代的芳基的实例包括以下:

[0148] 

[0149] 其中R^{56}和R^{57}之一可为氢,且R^{56}和R^{57}的至少一个各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、4-10元杂环基、烷酰基、C_1-C_8烷氧基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$、COO烷基、COO芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、SO烷基、SO_2烷基、S芳基、SO芳基、SO_2芳基;或者R^{56}和R^{57}可结合形成5-8个原子的环状环(饱和或不饱和的),所述环状环任选地包含选自N、O或S的一个或多个杂原子。R^{60}和R^{61}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、取代的C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、或取代的5-10元杂芳基。

[0150] 其它代表性的具有稠合杂环基的芳基包括以下:

[0151] 

[0152] 其中各W选自C(R^{66})$_2$、NR^{66}、O和S；且各Y选自羰基、NR^{66}、O和S；和R^{66}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。

[0153] “卤”或“卤素”，独立或作为另一取代基的部分，除非另有所述，是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)原子。术语“卤素离子”本身或作为另一取代基的部分，是指氟离子、氯离子、溴离子或碘离子。在具体实施方案中，所述卤素基团为氟或氯。

[0154] “卤代烷基”和“卤代烷氧基”可包括烷基和烷氧基结构，其取代有一个或多个卤素基团或其组合。例如，术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基，其中卤素为氟。

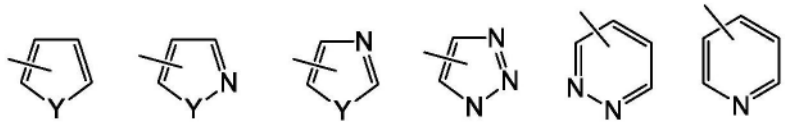
[0155] “杂芳基”是指具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或二环的4n+2芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基中，在化合价允许时，连接点可为碳或氮原子。杂芳基二环的环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系，其中连接点在杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数目继续表示杂芳基环体系中环成员的数量。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系，其中连接点在芳基或杂芳基环上，且在这样的情况中，环成员的数目继续表示稠合(芳基/杂芳基)环体系中环成员的数量。其中一个环不包含杂原子的二环杂芳基(例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基等)，连接点可在环上，即，带有杂原子的环(例如，2-吲哚基)或不包含杂原子的环(例如，5-吲哚基)。

[0156] 在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为具有提供在芳族环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环体系，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外规定，杂芳基在各种情况下独立地为任选地取代的，即，未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基为未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为取代的5-14元杂芳基。

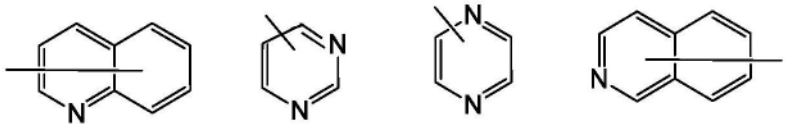
[0157] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基非限制地包括吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基非限制地包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基非限制地包括三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基非限制地包括四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基非限制地包括吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基非限制地包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的包含三个或四个杂原子的6元杂芳基分别非限制地包

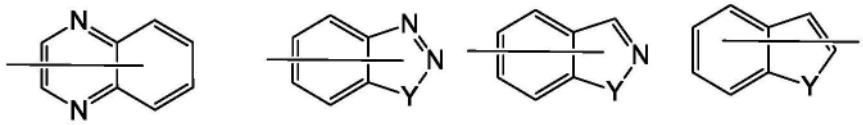
括三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基非限制地包括氮杂[illegible]基、氧杂[illegible]基和硫杂[illegible]基。示例性的5,6-二环杂芳基非限制地包括吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、中氮茚基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基非限制地包括萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0158] 代表性杂芳基的实例包括以下结构式：



[0159]





[0160] 其中每个Y选自羰基、N、NR^{65}、O和S；且R^{65}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4至10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基。

[0161] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环体系中具有3-10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“C_{3-10}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3-8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3-6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有3-6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基具有5-10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。示例性的C_{3-6}碳环基非限制地包括环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的C_{3-8}碳环基非限制地包括上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、二环[2.2.1]庚基(C_7)、二环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性的C_{3-10}碳环基非限制地包括上述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。如前述实例说明的，在一些实施方案中，碳环基为单环的(“单环碳环基”)或包含稠环体系、桥环体系或螺环体系例如二环体系(“二环碳环基”)且可为饱和的或者可为部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在碳环基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示碳环体系中的碳的数量。除非另外规定，碳环基在各种情况下独立地为任选地取代的，即，未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基为未取代的C_{3-10}碳环基。在一些实施方案中，碳环基为取代的C_{3-10}碳环基。

[0162] 在一些实施方案中，“碳环基”为具有3至10个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C_{3-10}

环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C_{5-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}环烷基”)。C_{5-6}环烷基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_6)。C_{3-6}环烷基的实例包括上述C_{5-6}环烷基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}环烷基的实例包括上述C_{3-6}环烷基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另有所述,环烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在具体实施方案中,所述环烷基为未取代的C_{3-10}环烷基。在具体实施方案中,所述环烷基为取代的C_{3-10}环烷基。

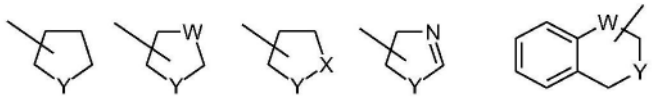
[0163] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环体系的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠环体系、桥环体系或螺环体系例如二环体系(“二环杂环基”),且可为饱和的或者可为部分不饱和的。杂环基二环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在杂环基环上,且在这样的情况中,环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数量。除非另外规定,杂环基在各种情况下独立地为任选地取代的,即,未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为未取代的3-10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基为取代的3-10元杂环基。

[0164] 在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有选自氮、氧和硫的一个环杂原子。

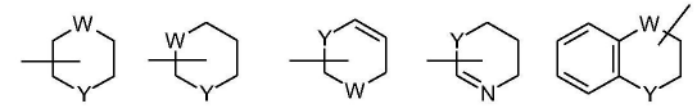
[0165] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基非限制地包括氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。示例性的包含一个杂原子的4元杂环基非限制地包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基(thietanyl)。示例性的包含一个杂原子的5元杂环基非限制地包括四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基非限制地包括二氧戊环基、氧硫杂环戊基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基非限制地包括三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基、二噁烷基。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基非限制地包括三氮杂环己烷基(triazinanyl)。示例性的包含一个杂原子的7元杂环基非限制地包括氮杂环庚基、氧杂环

庚基和硫杂环庚基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基非限制地包括氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。示例性的稠合至C_6芳基环的5-元杂环基(在本文中也称作5,6-二环杂环)非限制地包括二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的稠合至芳基环的6-元杂环基(在本文中也称作6,6-二环杂环)非限制地包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0166] 在以下说明性实例中显示了杂环基基团的具体实例：



[0167]





[0168] 其中各W选自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O和S；和各Y选自NR^{67}、O和S；和R^{67}独立地为氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基。这些杂环基环可任选地被选自如下的一个或多个基团取代：酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基(例如，酰氨基)、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰氨基、芳基、芳氧基、叠氮基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、$-S(O)_2$-烷基和$-S(O)_2$-芳基。取代基团包括羰基或硫代羰基，其提供例如内酰胺和脲衍生物。

[0169] “酰基”是指基团$-C(O)R^{20}$，其中R^{20}为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。“烷酰基”为其中R^{20}为不是氢的酰基基团。代表性的酰基包括，但不限于，甲酰基(-CHO)、乙酰基($-C(=O)CH_3$)、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基($-C(=O)Ph$)、苄基羰基($-C(=O)CH_2Ph$)、$-C(O)-C_1$-C_8烷基、$-C(O)-(CH_2)_t(C_6$-C_{10}芳基)、$-C(O)-(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、$-C(O)-(CH_2)_t(C_3$-C_{10}环烷基)和$-C(O)-(CH_2)_t$(4-10元杂环基)，其中t为0-4的整数。在一些实施方案中，R^{21}为被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；或C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。

[0170] “酰基氨基(Acylamino)”是指基团$-NR^{22}C(O)R^{23}$，其中R^{22}和R^{23}在各种情况下独立地为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基，或者R^{22}为氨基保护基。示例性的“酰基氨基”包括，但不限于，甲酰基氨基、乙酰基氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基-羰基氨基、苯甲酰基氨基和苄基羰基氨基。具体的示例性的“酰基氨基”为$-NR^{24}C(O)-C_1$-C_8烷基、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_6$-$C_{10}$芳基)、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10}$环烷基)和$-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$(4-10元杂环基)，其中t为0-4的整数，且各$R^{24}$独立地代表H或$C_1$-$C_8$烷基。在一些实施方案中，$R^{25}$

为H、被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代；和R^{26}为H、被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代；条件是R^{25}和R^{26}的至少一个不是H。

[0171] “酰氧基”是指基团-OC(O)R^{27}，其中R^{27}为氢、如本文中所定义的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。代表性的实例包括，但不限于，甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基和苄基羰基。在一些实施方案中，R^{28}为被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基、芳烷基、5-10元杂芳基或杂芳烷基，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。

[0172] “烷氧基”是指基团-OR^{29}，其中R^{29}为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。具体的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。具体的烷氧基为低级烷氧基，即具有1-6个碳原子。进一步具体的烷氧基具有1-4个碳原子。

[0173] 在一些实施方案中，R^{29}为具有选自如下的1个或多个取代基、例如1-5个取代基、和特别地1-3个取代基、特别地1个取代基的基团：氨基、取代的氨基、C_6-C_{10}芳基、芳氧基、羧基、氰基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、卤素、5-10元杂芳基、羟基、硝基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-$S(O)_2$-和芳基-$S(O)_2$-。示例性的‘取代的烷氧基’包括，但不限于，-O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-O-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-O-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基)，其中t为0-4的整数且存在的任何芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可自身被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。具体的示例性的‘取代的烷氧基’为-OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH_2Ph、-OCH_2-环丙基、-OCH_2CH_2OH和-$OCH_2CH_2NMe_2$。

[0174] “氨基”是指基团-NH_2。

[0175] “取代的氨基”是指式-N(R^{38})$_2$的氨基，其中R^{38}为氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或氨基保护基，其中R^{38}的至少一个不为氢。在一些实施方案中，各R^{38}独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8烯基、C_3-C_8炔基、C_6-C_{10}芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基、或C_3-C_{10}环烷基；或被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；被卤素或羟基取代的C_3-C_8烯基；被卤素或羟基取代的C_3-C_8炔基、或-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)、或-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基)，其中t为0-8的整数，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代；或者两个R^{38}基团结合以

形成亚烷基。

[0176] 示例性的“取代的氨基”包括，但不限于，-NR^{39}-C_1-C_8烷基、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10}芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(5-10元杂芳基)、-NR^{39}-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10}环烷基)和-NR^{39}-$(CH_2)_t$(4-10元杂环基)，其中t为0-4的整数，例如1或2，各R^{39}独立地代表H或C_1-C_8烷基；和存在的任何烷基可自身被卤素、取代的或未取代的氨基、或羟基取代；和存在的任何芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基可自身被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代。为了避免疑惑，术语‘取代的氨基’包括基团烷基氨基、取代的烷基氨基、烷基芳基氨基、取代的烷基芳基氨基、芳基氨基、取代的芳基氨基、二烷基氨基、和取代的二烷基氨基，如下面所定义的。取代的氨基包括单取代的氨基和二取代的氨基两者。

[0177] “叠氮基”是指基团-N_3。

[0178] “氨基甲酰基”或“氨酰基”是指基团-C(O)NH_2。

[0179] “取代的氨基甲酰基”或“取代的氨酰基”是指基团-C(O)N(R^{62})$_2$，其中各R^{62}独立地为氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的碳环基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或氨基保护基，其中R^{62}的至少一个不为氢。在一些实施方案中，R^{62}选自H、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5-10元杂芳基；或被卤素或羟基取代的C_1-C_8烷基；或C_3-C_{10}环烷基、4-10元杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10元杂芳基，其各自被未取代的C_1-C_4烷基、卤素、未取代的C_1-C_4烷氧基、未取代的C_1-C_4卤代烷基、未取代的C_1-C_4羟基烷基、或未取代的C_1-C_4卤代烷氧基或羟基取代；条件是至少一个R^{62}不是H。

[0180] “羧基”是指基团-C(O)OH。

[0181] “氰基”是指基团-CN。

[0182] “羟基”是指基团-OH。

[0183] “硝基”是指基团-NO_2。

[0184] “乙烯基”是指取代的或未取代的-(C=C)-。“亚乙基”是指取代的或未取代的-(C-C)-。“乙炔基”是指-(C≡C)-。

[0185] “含氮的杂环基”意指包含至少一个氮原子的4至7元非芳族环状基团，例如而不限于，吗啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、吡咯烷(例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、吖丁啶、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪、和N-烷基哌嗪例如N-甲基哌嗪。具体的实例包括吖丁啶、哌啶酮和哌嗪酮。

[0186] 如本文中定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基为任选地取代的(例如，“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或者“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常，术语“取代的”，不论前面是否有术语“任选地”，都意指存在于基团(例如，碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基替代，所述可允许的取代基例如为在取代时产生稳定的化合物的取代基，所述稳定的化合物例如为不例如通过重排、环化、消除或其它反应自发地经历转变的化合物。除非另外说明，“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基，且当在任何给定结构中的超过一个位置被取代时，在各位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”意图包括用

有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定的化合物的本文中描述的任意取代基)进行的取代。本发明设计(预期)为了获得稳定的化合物的任何和所有这样的组合。为了本发明的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或如本文中描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价且导致形成稳定的部分。

[0187] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO_2R^{aa}、-C(=O)$N(R^{bb})_2$、-OC(=O)$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C$(=O)R^{aa}、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C$(=O)$N(R^{bb})_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-OC(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C$(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-C(=O)$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-SO_2R^{aa}、-SO_2OR^{aa}、-OSO_2R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$-C(=S)$N(R^{bb})_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-OP(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(R^{aa})_2$、-OP(=O)$(OR^{cc})_2$、-P(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-OP(=O)$_2N(R^{bb})_2$、-P(=O)$(NR^{bb})_2$、-OP(=O)$(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P$(=O)$(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P$(=O)$(NR^{bb})_2$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-OP$(R^{cc})_2$、-OP$(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0188] R^{aa}在各种情况下独立地选自C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{aa}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0189] R^{bb}在各种情况下独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)$N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})$N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)$N(R^{cc})_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$_2N(R^{cc})_2$、-P(=O)$(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0190] R^{cc}在各种情况下独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代;

[0191] R^{dd}在各种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{ee}、-$ON(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_3^+X^-$、-$N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO_2R^{ee}、-C(=O)$N(R^{ff})_2$、-OC(=O)$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C$(=O)R^{ee}、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C$(=O)$N(R^{ff})_2$、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})$N(R^{ff})_2$、-OC(=NR^{ff})$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C$(=NR^{ff})$N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、-$SO_2N(R^{ff})_2$、-SO_2R^{ee}、-SO_2OR^{ee}、-OSO_2R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-$Si(R^{ee})_3$、-$OSi(R^{ee})_3$、-C(=S)$N(R^{ff})_2$、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)$_2R^{ee}$、-P(=O)$(R^{ee})_2$、-OP(=O)$(R^{ee})_2$、-OP(=O)$(OR^{ee})_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{gg}基团取代；

[0192] R^{ee}在各种情况下独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{gg}基团取代；

[0193] R^{ff}在各种情况下独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，或者两个R^{ff}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{gg}基团取代；和

[0194] R^{gg}在各种情况下独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-ON(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_3^+X^-$、-NH(C_{1-6}烷基)$_2^+X^-$、$-NH_2$(C_{1-6}烷基)$^+X^-$、$-NH_3^+X^-$、-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、$-OCO_2$(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、$-OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、$-C(=NH)NH_2$、-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、$-OC(NH)NH_2$、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2N$(C_{1-6}烷基)$_2$、$-SO_2NH$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、-Si(C_{1-6}烷基)$_3$、-OSi(C_{1-6}烷基)$_3$、-C(=S)N(C_{1-6}烷基)$_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、$C(=S)NH_2$、-C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$烷基、$-P(=O)_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；其中X^-为反离子。

[0195] “反离子”或“阴离子反离子”为带负电的基团，其与阳离子季氨基缔合以保持电中性。示例性的反离子包括卤根离子(例如，F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸根离子(例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、和羧酸根离子(例如，醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0196] 在化合价允许时，氮原子可为取代的或未取代的，且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括，但不限于，氢、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，或者连接至氮原子的两个R^{cc}基团结合以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上定义。

[0197] 在一些实施方案中，存在于氮原子上的取代基为氨基保护基(在本文中也称作氮保护基)。氨基保护基包括，但不限于，-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-S(=O)_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、-

SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)$N(R^{cc})_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文中那样定义。氨基保护基是本领域中公知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0198] 示例性氨基保护基包括,但不限于酰胺基(例如,-C(=O)R^{aa}),其包括,但不限于,甲酰胺和乙酰胺;氨基甲酸酯基(例如,-C(=O)OR^{aa}),其包括,但不限于,9-芴基甲基氨基甲酸酯基(Fmoc)、叔丁基氨基甲酸酯基(BOC)、和苄基氨基甲酸酯基(Cbz);磺酰胺基(例如,-S(=O)$_2R^{aa}$),其包括,但不限于,对甲苯磺酰胺(Ts)、甲烷磺酰胺(Ms)、和N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)。

[0199] 在一些实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基包括,但不限于,-R^{aa}、-$N(R^{bb})_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO_2R^{aa}、-C(=O)$N(R^{bb})_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-S(=O)R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$和-P(=O)$(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0200] 示例性氧保护基包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、苄基(Bn)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲烷磺酸酯基(甲磺酸酯基)、和甲苯磺磺酸酯基(Ts)。

[0201] 在一些实施方案中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为巯基保护基)。硫保护基包括,但不限于,-R^{aa}、-$N(R^{bb})_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO_2R^{aa}、-C(=O)$N(R^{bb})_2$、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})$N(R^{bb})_2$、-S(=O)R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$Si(R^{aa})_3$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-P(=O)$(R^{aa})_2$、-P(=O)$(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、和-P(=O)$(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。硫保护基是本领域众所周知的且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详述的那些,其在此引入作为参考。

[0202] 在详细描述、实施例和权利要求中更详细地描述了这些以及其它示例性的取代基。不旨在以任何方式将本发明限制为以上列出的示例性取代基。

[0203] 其它定义

[0204] 如本文所用,术语“调节”是指GABA受体功能的抑制或增强。“调节剂”(例如,调节剂化合物)可为例如GABA受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂。

[0205] “药学上可接受的”是指已被或可被联邦或州政府的管理机构或美国以外的国家的相应机构批准的,或者在美国药典或用于动物并且尤其人类的其他公认药典中所列出的。

[0206] “药学上可接受的盐”是指在药学上可接受并且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明化合物的盐。特别是,这些盐是无毒的,可为无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体来说,这些盐包括:(1)酸加成盐,用无机酸形成,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、

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

[0207] “溶剂合物”是指与溶剂或水缔合(也称为“水合物”)的化合物形式,通常通过溶剂分解反应。该物理缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可制备为例如晶形且可被溶剂化或水合。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,如水合物,且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物二者。在一些情况下,该溶剂合物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物二者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0208] 如本文所用,术语“同位素变体”是指构成这种化合物的一个或多个原子含有非天然比例的同位素的化合物。例如,化合物的“同位素变体”可含有一个或多个非放射性同位素,例如氘(^{2}H或D)、碳-13(^{13}C)、氮-15(^{15}N)等。应理解,在这种同位素取代的化合物中,以下原子(当存在时)可改变,以使得例如,任何氢可为^{2}H/D,任何碳可为^{13}C,或任何氮可为^{15}N,并且可在本领域技术范围内确定这些原子的存在和排列。同样,本发明可包括具有放射性同位素的同位素变体的制品,在例如其中所得化合物可用于药物和/或底物组织分布研究的情况下。放射性同位素氚(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)鉴于其容易掺入和已有现成的检测手段而特别可用于这个目的。此外,可制备被正电子发射同位素如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N取代并且将可用于研究底物受体占有率的正电子发射断层扫描(PET)研究中的化合物。本文提供的化合物的所有同位素变体,无论是否有放射性,都旨在涵盖于本发明的范围内。

[0209] “立体异构体”:此外应理解,具有相同分子式、但其原子的键合性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”并且彼此为非重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,其键合至四个不同基团时,一对对映异构体是可能的。对映异构体的特征可在于其不对称中心的绝对构型,并且由Cahn和Prelog的R-和S-顺序规则描述,或由如下方式描述:其中分子旋转偏振光平面并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单独的对映异构体形式或以其混合物形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0210] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互变形式并且其中氢原子和电子的位移改变。因此,通过π电子和原子(通常是H)的运动,两种结构可处于平衡状态。例如,烯醇和

酮是互变异构体，因为它们可通过用酸或碱处理而迅速地相互转化。互变异构现象的另一个实例是苯基硝基甲烷的酸-和硝基-形式，其同样是通过用酸或碱处理而形成的。互变异构形式可能与所关注化合物的最佳化学反应性和生物活性的实现相关。

[0211] 意欲给药的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性，如儿童受试者(如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(如青年人、中年人或老年人))和/或非人类动物，如哺乳动物(如灵长类动物(如短尾猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿类动物、猫和/或狗)。在一些实施方案中，受试者为人类。在一些实施方案中，受试者为非人类动物。术语“人类”、“患者”和“受试者”在此处可互换使用。

[0212] 疾病、障碍和病症在此处可互换使用。

[0213] 如此处所用且除非另作说明，术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示当受试者患有具体疾病、障碍或病症时发生的行动，其降低了疾病、障碍或病症的严重性，或阻碍或延缓了疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，也表示在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前的行动(“预防性治疗”)。

[0214] 通常，化合物的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量，例如，治疗CNS-相关的障碍，足以诱导麻醉或镇静的量。本领域技术人员将能够理解，本发明化合物的有效量可根据以下因素改变：期望的生物学终点、化合物的药代动力学、治疗的疾病、给药方式以及受试者的年龄、体重、健康和状况。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0215] 如此处所用且除非另作说明，化合物的“治疗有效量”为在疾病、障碍或状况的治疗中足以提供治疗效果或足以延缓或减少与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状的量。化合物的治疗有效量是指当治疗剂单独使用或与其它疗法结合使用时，在疾病、障碍或病症的治疗中提供治疗效果的量。术语“治疗有效量”可包括改善了总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或起因、或者增加了另一治疗剂的疗效的量。

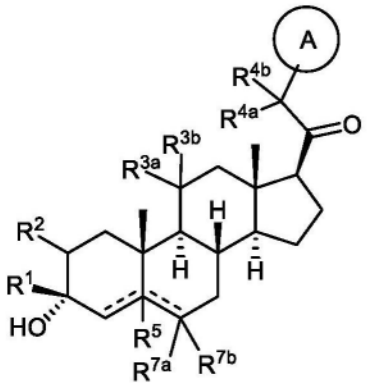
[0216] 如此处所用和除非另作说明，化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症或与疾病、障碍或病症相关的一个或多个症状或避免其复发的量。化合物的预防有效量是指当治疗剂单独使用或与其它试剂结合使用时，在疾病、障碍或病症的预防中提供预防效果的量。术语“预防有效量”可包括改善了总体预防或者增加了另一预防剂的预防效果的量。

[0217] 本发明的具体实施方案的详述

[0218] 如本文一般描述，本发明提供C21-取代的神经活性类固醇，其被设计例如以充当GABA调节剂。在具体实施方案中，这些化合物设想可用作用于在受试者中诱导麻醉和/或镇静的治疗剂。在具体实施方案中，这些化合物设想可用作用于治疗CNS相关病症的治疗剂。

[0219] 化合物

[0220] 在一方面，提供了式(I)的化合物：

[0221] 

(I)

[0222] 或其药学上可接受的盐;其中:环A为取代或未取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;R^1为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^2为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、取代或未取代的C_{3-6}碳环基,或$-OR^{A2}$,其中R^{A2}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基;R^{3a}为氢或$-OR^{A3}$,其中R^{A3}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;R^{4a}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基,或$-OR^{A4}$,其中R^{A4}为氢、取代或未取代的C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、取代或未取代的C_{2-6}炔基、或取代或未取代的C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环)。R^{7a}为氢或卤素;R^{7b}为氢;R^5不存在或为氢;且 ------ 表示单键或双键,其中当 ------ 之一为双键,则另一 ------ 为单键;且当 ------ 之一为双键,R^5不存在。

[0223] 在一方面,提供了包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物,和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0224] 在一方面,提供了诱导受试者镇静和/或麻醉的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0225] 在一方面,提供了向需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物,例如,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物、其药学上可接受的盐,或其药物组合物的方法,其中所述受试者在给药2小时内感觉镇静和/或麻醉。

[0226] 在一些实施方案中,所述受试者在给药1小时内感觉镇静和/或麻醉。

[0227] 在一些实施方案中,所述受试者立即感觉镇静和/或麻醉。

[0228] 在一些实施方案中,所述化合物通过静脉内给药。

[0229] 在一些实施方案中,所述化合物长期给药。

[0230] 在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为人。

[0231] 在一些实施方案中,所述化合物与另一治疗剂组合给药。

[0232] 在一方面,提供了治疗受试者癫痫发作的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物,或其药学上可接受的

盐。

[0233] 在一方面，提供了治疗受试者癫痫或癫痫状态或癫痫持续状态的方法，该方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0234] 在一方面，提供了在需要的受试者中治疗与GABA功能相关的障碍的方法，该方法包括向该受试者给药治疗有效量的本文所述的化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物、其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

[0235] 在一方面，提供了在需要的受试者中治疗CNS-相关的障碍的方法，包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物，或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该CNS-相关的障碍为睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。在一些实施方案中，所述受试者为患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者。

[0236] 在一方面，提供了包含固体组合物和无菌稀释剂的试剂盒，该固体组合物包含本文所述的化合物，例如，式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic-1)、(Ic-2)、(II)、(II-a1)或(II-a2)的化合物。

[0237] 药物组合物

[0238] 在一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明的化合物(还称为“活性组分”)和可药用赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

[0239] 本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服(肠内)给药、肠胃外(注射)给药、直肠给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、静脉内(IV)给药、肌内(IM)给药和鼻内给药(例如，鼻喷雾)。

[0240] 通常，给药有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给药的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等，可以由医生确定实际上给药的化合物的量。

[0241] 当用于预防CNS病症发作时，对处于形成所述病症危险之中的受试者给药本文所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形成具体病症的风险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

[0242] 还可以长期给药本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给药化合物或其药物组合物，例如，3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等，或者可无限期地，例如，在受试者的余生中持续给药。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内，例如，在治疗窗内在血液中提供所述化合物的恒定水平。

[0243] 可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，以便使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量的配置取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平，例如，肌内或皮下的推注剂量

使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给药药物组合物，例如，通过IV静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给药推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

[0244] 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便于精确地配制，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量％，或优选约1至约40重量％)，剩余部分为对于形成所需剂量形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

[0245] 对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约0.01至大约20mg/kg的本发明提供的化合物，优选的剂量各自提供大约0.1至大约10mg/kg，尤其是大约1至大约5mg/kg。

[0246] 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约0.01至大约20％重量，优选大约0.1至大约20％重量，优选大约0.1至大约10％重量，且更优选大约0.5至大约15％重量。

[0247] 从大约1至大约120小时，尤其是24至96小时，注射剂量水平在大约0.1mg/kg/小时至至少20mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给药大约0.1mg/kg至大约10mg/kg或更多的预载推注。对于40至80kg的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约5g/天。

[0248] 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解剂，例如，褐藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0249] 可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约0.05至10％重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

[0250] 典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

[0251] 本发明提供的化合物还可通过透皮装置给药。因此，透皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

[0252] 用于口服给药、注射或局部给药的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington’s Pharmaceutical Sciences,17th edition,1985,

Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania的第8部分中,本文以引用的方式引入该文献。

[0253] 本发明的化合物还可以以持续释放形式给药,或从持续释放给药系统中给药。代表性的持续释放材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0254] 本发明还涉及本发明化合物的可药用酸加成盐。可用于制备可药用盐的酸为形成无毒的酸加成盐的酸,即,包含药理学上可接受的阴离子的盐,例如,盐酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0255] 在另一方面,本发明提供包含本发明的化合物以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物,例如,适合注射,如静脉内(IV)给药的组合物。

[0256] 药学上可接受的赋形剂包括任何和所有适合所需具体剂型,例如,注射剂的稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、防腐剂、润滑剂等。药物组合物的配制和/或制备的一般注意事项可参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,Sixteenth Edition,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980),和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0257] 例如,可注射的制剂,如无菌可注射的水性悬浮液,可根据已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。可使用的示例性赋形剂包括,但不限于,水、无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水,或林格氏溶液(Ringer's solution)。

[0258] 在一些实施方案中,该药物组合物还包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由6、7和8个α-1,4-连接的葡萄糖单元组成的α-、β-和γ-环糊精,任选在连接的糖部分包含一个或多个取代基,其包括,但不限于,取代或未取代的甲基化、羟基烷基化、酰基化和磺基烷基醚取代。在一些实施方案中,该环糊精为磺基烷基醚β-环糊精,例如,磺基丁基醚β-环糊精,也称为Captisol®。参见,例如,U.S.5,376,645。在一些实施方案中,该组合物包含六丙基-β-环糊精。在一个更具体的实施方案中,该组合物包含六丙基-β-环糊精(10-50%水溶液)。

[0259] 该可注射的组合物可被灭菌,例如,通过经细菌-截留滤器过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的杀菌剂,其可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射的介质。

[0260] 通常,本文提供的化合物以有效量给药。实际给药的化合物的量通常由医师决定,根据相关情况,包括治疗的疾病、所选给药途径、给予的实际化合物、个体患者的年龄、体重、响应,患者的症状严重性等。

[0261] 该组合物以单位剂型提供以促进精确给药。术语"单位剂型"是指适合作为单位剂量用于人受试者和其它哺乳动物的物理离散的单元,各单元包含计算的预定量活性物质,结合合适的药物赋形剂,以产生所需治疗效果。典型单位剂型包括液体组合物的预填充、预测量的安瓶或注射剂。在该组合物中,该化合物通常为次要成分(约0.1%至约50%重量或优选约1%至约40%重量),其它为各种媒介物或载体和用于形成所需剂型的加工助剂。

[0262] 本文提供的化合物可作为唯一活性剂给药,或它们可与其它活性剂组合给药。在一方面,本发明提供本发明的化合物和另一药理学活性剂的组合。组合给药可通过对于本领域技术人员显而易见的任何技术进行,例如,分开、相继、同时和交替给药。

[0263] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合给药于人的药物组合物,本领域技术人员应理解该组合物通常适合给药于所有种类的动物。将适合给药于人的药物组合物改变以使得该组合物适合给药于不同动物是可以充分理解的,且普通的兽医药理学家可以使用普通实验设计和/或进行这种改变。药物组合物的配制和/或制备的一般注意事项可参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition,Lippincott Williams&Wilkins,2005。

[0264] 使用和治疗方法

[0265] 正如本文通常所描述的那样,本发明涉及C21-取代的神经活性类固醇化合物,设计为例如,充当GABA调节剂。在一些实施方案中,该化合物在受试者中用作诱导麻醉和/或镇静作用的治疗剂。在一些实施方案中,预期该化合物在需要的受试者(例如,患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者)中用作治疗CNS相关的病症(例如,睡眠障碍、心境障碍如抑郁症、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、精神活性物质滥用障碍和/或戒断综合征或耳鸣)的治疗剂。

[0266] 由此,在一方面,本发明提供了诱导受试者镇静和/或麻醉的方法,所述方法包括:给予受试者有效量的本发明的化合物或其组合物。在一些实施方案中,通过静脉内给药方式给药所述化合物。

[0267] 早期研究(参见,例如,Gee等人,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))证明,一些3α-羟基化的类固醇作为GABA受体复合物(GRC)的调节剂的效力,比已报道的其它物质高出更多数量级(参见,例如,Majewska等人,Science 232:1004-1007(1986);Harrison等人,J Pharmacol.Exp.Ther.241:346-353(1987))。Majewska等人和Harrison等人认为,3α-羟基化的-5-还原的类固醇仅能够实现低得多的功效水平。体外和体内实验数据现已证明,这些类固醇的高效能容许它们在经由GRC的脑兴奋性的调节中是治疗上有用的(参见,例如,Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987);Wieland等,Psychopharmacology 118(1):65-71(1995))。

[0268] 多种合成类固醇还已制备成神经活性类固醇。参见,例如,美国专利No.5,232,917,其公开了神经活性类固醇化合物,以治疗有益的方式用于治疗:应激、焦虑症、失眠症、发作性疾病和心境障碍,它们响应于GRC活性剂,例如,抑郁症。此外,先前已证明,这些类固醇在GRC上的独特位点处相互作用,所述独特位点不同于其它已知的相互作用位点(例如,巴比妥酸盐、苯并二氮杂䓬和GABA),在所述其它已知的相互作用位点中,先前已经引发对应激、焦虑症、睡眠、心境障碍和发作性疾病的治疗有益效果(参见,例如,Gee,K.W.and Yamamura,H.I.,“Benzodiazepines and Barbiturates:Drugs for the Treatment of Anxiety,Insomnia and Seizure Disorders”,in Central Nervous System Disorders,Horvell,ed.,Marcel-Dekker,New York(1985),pp.123-147;Lloyd,K.G..and Morselli,P.L.,“Psychopharmacology of GABAergic Drugs”,in Psychopharmacology:The Third Generation of Progress,H.Y.Meltzer,ed.,Raven Press,N.Y.(1987),pp.183-195;和Gee等,European Journal of Pharmacology,136:419-423(1987))。由于这些化合物的持续时间、效力和口服活性(以及其它给药形式),它们是合乎需要的。

[0269] 通常,本文所描述的本发明化合物的目的是调节GABA功能,并因此在受试者中用

作治疗和预防CNS相关病症的神经活性类固醇。本文使用的调节是指抑制或增强GABA受体功能。相应地，本发明提供的化合物和药物组合物在哺乳动物(包括人和非人哺乳动物)中用作治疗剂以预防和/或治疗CNS病症。由此，如前所述，本发明在其范围内包括并延伸至所列举的治疗方法、用于这种方法的化合物，以及该化合物用于制备这种方法所使用的药物的用途。

[0270] 与GABA调节相关的示例性的CNS病症包括但不局限于:睡眠障碍[例如，失眠]、心境障碍[例如，抑郁症、心境恶劣障碍(例如，轻度抑郁症)、双相性精神障碍(例如，I型和/或II型)、焦虑症(例如，广泛性焦虑症(GAD)、社会焦虑障碍)、应激、创伤后精神紧张性障碍(PTSD)、强迫性精神障碍(例如，强制性障碍(OCD))]、精神分裂症谱系障碍[例如，精神分裂症、情感分裂性精神障碍]、惊厥性障碍[例如，癫痫(例如，癫痫持续状态(SE))、癫痫发作]、记忆障碍和/或认知障碍[例如，注意力障碍(例如，注意缺陷障碍伴多动(ADHD))、痴呆(例如，阿尔茨海默型痴呆、路易体型痴呆(Lewis body type dementia)、血管型痴呆]、运动障碍[例如，亨廷顿病、帕金森病]、人格障碍[例如，反社会性人格障碍、强迫强制型人格障碍]、自闭症谱系障碍(ASD)[例如，自闭症、单病因的自闭症，例如突触机能障碍(synaptophathy)，例如，雷特综合征、脆性X染色体综合征、安格尔曼综合征]、疼痛[例如，神经性疼痛、损伤相关的疼痛综合征、急性疼痛、慢性疼痛]、外伤性脑损伤(TBI)、血管疾病[例如，中风、缺血、血管畸形]、精神活性物质滥用障碍和/或戒断综合征[例如，对阿片制剂、可卡因和/或酒精成瘾]]和耳鸣。

[0271] 在又一个方面，提供了本发明的化合物与其它药理学活性剂的组合。本发明提供的化合物可以以单一活性剂形式给予，或它们可以与其它药剂一起组合给予。利用本领域技术人员显而易见的任何技术，包括，例如，分开、相继、同时和交替方式给药，可以进行组合给药。

[0272] 在另一方面，提供了治疗或预防对脑兴奋性有关的病症敏感或者受其折磨的受试者的脑兴奋性的方法，该方法包括:给予受试者有效量的本发明的化合物。

[0273] 在又一个方面，提供了治疗或预防受试者的应激或焦虑症的方法，该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物或其组合物。

[0274] 在又一个方面，提供了减轻或防止受试者的癫痫发作行为的方法，该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物。

[0275] 在又一个方面，提供了减轻或防止受试者失眠的方法，该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物或其组合物。

[0276] 在又一方面，提供了诱发睡眠和基本上保持在正常睡眠中发现的REM睡眠水平的方法，其中未诱发实质的反弹性失眠，所述方法包括:给予有效量的本发明的化合物。

[0277] 在又一个方面，提供了减轻或预防受试者的PMS或PND的方法，该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物。

[0278] 在又一个方面，提供了治疗或预防受试者的心境障碍的方法，该方法包括:给予需要这种治疗的受试者有效量的本发明的化合物。在一些实施方案中，心境障碍是抑郁症。

[0279] 在又一方面，提供了诱导受试者麻醉的方法，所述方法包括:给予受试者有效量的本发明的化合物。

[0280] 在又一个方面，提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明的化合物来增强认知

能力或治疗记忆障碍的方法。在一些实施方案中，所述障碍是阿尔茨海默病。在一些实施方案中，所述障碍是雷特综合征。

[0281] 在又一个方面，提供了通过给予受试者治疗有效量的本发明的化合物来治疗注意力障碍的方法。在一些实施方案中，所述注意力障碍是ADHD。

[0282] 在一些实施方案中，长期给予受试者所述化合物。在一些实施方案中，口服、皮下、肌肉内或静脉内给予受试者所述化合物。

[0283] 神经变性疾病和障碍

[0284] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法，例如用于治疗本文所述的疾病如神经退行性疾病。

[0285] 术语“神经变性疾病”包括与神经元的渐进性的结构或功能的丧失或神经元的死亡有关的疾病和障碍。神经变性疾病和障碍包括但不限于：阿尔茨海默病(包括轻度、中度或重度的认知损害的相关症状)；肌萎缩性侧索硬化(ALS)；缺氧性的和缺血性的损伤；运动失调和惊厥(包括：情感分裂性精神障碍或用于治疗精神分裂症谱系障碍的药物所引起的癫痫发作的治疗和预防所造成的)；良性健忘；脑水肿；小脑性共济失调，包括McLeod神经棘红细胞增多综合征(MLS)；封闭性的颅脑损伤；昏迷；挫伤性损伤(例如，脊髓损伤和颅脑损伤)；痴呆，包括多梗塞性痴呆和老年痴呆；意识障碍；唐氏综合征；药物诱导或药物治疗诱导的震颤性麻痹(例如，抗精神病药诱导的急性静坐不能、急性肌张力障碍、震颤性麻痹或迟发性运动障碍、神经阻滞剂恶性综合征或药物诱导的姿势性震颤)；癫痫；脆性X染色体综合征；吉勒德拉图雷综合征(Gilles de la Tourette syndrome)；头部创伤；听力损伤和丧失；亨廷顿舞蹈症；伦诺克斯综合征(Lennox syndrome)；左旋多巴诱导的运动障碍；智力迟钝；运动障碍，包括运动不能症和运动不能(僵硬)综合征(包括基底神经节钙化、皮质基底核退化、多系统萎缩、震颤性麻痹-ALS痴呆复合体、帕金森氏症、脑炎后震颤麻痹和渐进性核上性麻痹)；与肌原纤维僵直或无力相关的肌肉痉挛和病症，包括舞蹈病(例如，良性遗传性的舞蹈病、药物诱导的舞蹈病、偏侧颤搐、亨廷顿舞蹈症、神经棘红细胞增多症、西德纳姆舞蹈病(Sydenham chorea)和症状性舞蹈病)、运动障碍(包括抽搐，例如，复杂型抽搐、简单抽搐和症状性抽搐)、肌阵挛(包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、震颤(例如，休息性震颤、姿势性震颤和意向震颤)和肌张力障碍(包括轴性肌张力障碍、张力障碍性指痉挛、偏瘫性肌张力障碍、突发性的肌张力障碍和局灶性肌张力障碍，例如睑痉挛、口下颌肌张力障碍和间歇性的言语障碍和斜颈)；神经元损伤，包括眼睛的视觉损伤、视网膜病或黄斑变性；大脑中风、血栓栓塞性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤；帕金森氏症；癫痫发作；癫痫持续状态；中风；耳鸣；小管硬化症和病毒感染诱导的神经变性(例如，爱滋病(AIDS)和脑病所引起的神经变性)。神经变性疾病还包括但不限于：大脑中风、血栓栓塞中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、健忘症、低氧症、缺氧症、出生时的窒息和心跳停止之后的神经损伤。治疗或预防神经变性疾病的方法还包括：治疗或预防神经变性病症特有的神经元功能的丧失。

[0286] 心境障碍

[0287] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法，例如用于治疗本文所述的疾病如心境障碍。

[0288] 临床抑郁症也称为重性抑郁症,重性抑郁障碍(MDD),重度抑郁症,单相抑郁症,单相障碍和复发性抑郁症,并且是指以普遍持续的低情绪为特征的精神障碍,伴有低自尊心和在正常愉快活动中兴趣或快乐的丧失。有些临床抑郁症患者睡眠困难,体重减轻,一般感到焦虑和烦躁。临床抑郁症影响个人的感觉,思考和行为,并可能导致各种情绪和身体问题。患有临床抑郁症的个体可能难以进行日常活动,并使个体感觉生命不值得活。

[0289] 产后抑郁(PND)也称为产后抑郁症(PPD),并且是指一种在分娩后影响女性的临床抑郁症。症状可以包括悲伤,疲劳,睡眠和饮食习惯的改变,性欲减退,哭泣发作,焦虑和易怒。在一些实施方案中,PND是治疗抗性抑郁症(例如,如本文所述的治疗抗性抑郁症)。在一些实施方案中,PND是难治性抑郁症(例如,如本文所述的难治性抑郁症)。

[0290] 非典型抑郁(AD)的特征在于情绪反应性(例如,矛盾的兴趣缺失(paradoxical anhedonia))和积极性,显著的体重增加或食欲增加。患有AD的患者还可能具有过度的睡眠或嗜睡(睡眠过度),肢体沉重的感觉和由于感知人际关系排斥的超敏性导致的显著的社交障碍。

[0291] 忧郁性抑郁症(Melancholic depression)的特征在于在大多数或所有活动中丧失快乐(兴趣缺失),对愉悦刺激反应失效,抑郁情绪比悲伤或丧失情绪更明显,过度体重减轻或过度内疚。

[0292] 精神性重性抑郁症(PMD)或精神病性抑郁症是指重性抑郁发作,特别是忧郁症性质,其中个体经历精神病症状,例如妄想和幻觉。

[0293] 紧张性抑郁症是指涉及运动行为和其它症状紊乱的重性抑郁症。个体可能变得沉默和木僵,并且不愿活动或展示无意义或奇怪的运动。

[0294] 季节性情感障碍(SAD)是指一种季节性抑郁症类型,其中个体在秋季或冬季有抑郁发作的季节性模式。

[0295] 心境恶劣是指与单相抑郁相关的状况,其中相同的身体和认知问题是明显的。它们不那么严重,往往更持久(例如,至少2年)。

[0296] 双重抑郁(Double depression)指持续至少2年的相当抑郁的情绪(恶劣心境),并且由重度抑郁症的时期分隔。

[0297] 抑郁性人格障碍(DPD)是指具有抑郁特征的人格障碍。

[0298] 复发性短暂性抑郁(RBD)是指个体具有约每月一次的抑郁发作的状况,每次发作持续2周或更少,通常小于2-3天。

[0299] 轻度抑郁症或轻微抑郁是指其中至少2种症状存在2周的抑郁症。

[0300] 双相障碍或躁郁症(manic depressive disorder)引起极度情绪波动,包括情绪高(躁狂或轻躁狂)和低(抑郁)。在躁狂期间,个体可能感觉或行为异常愉快,精力充沛或易怒。他们经常做出决定欠考虑,很少考虑到后果。睡眠的需要通常减少。在抑郁症期间,可能会哭泣,很少与他人眼神接触,以及对生活存负面观点。20年来,患有该疾病的人中自杀的风险较高,达6%以上,而30-40%发生自身伤害。其它精神健康问题如焦虑症和物质使用障碍通常与双相型障碍有关。

[0301] 由慢性医学状况引起的抑郁症是指由慢性医学状况如癌症或慢性疼痛,化疗,慢性压力引起的抑郁症。

[0302] 治疗抗性抑郁症是指已经对个体治疗抑郁症但是症状没有改善的状况。例如,抗

抑郁药或心理咨询(心理治疗)不能缓解患有治疗抗性抑郁症的个体的抑郁症状。在一些情况下,具有治疗抗性抑郁症的个体的症状改善,但复发。难治性抑郁症发生在对标准药理治疗包括三环抗抑郁药,MAOI,SSRI,以及双重和三重摄取抑制剂和/或抗焦虑药,以及非药理治疗(例如,心理治疗,电惊厥治疗,迷走神经刺激和/或经颅磁刺激)有抗性的患有抑郁症的患者中。

[0303] 自杀性,自杀意念,自杀行为是指个人自杀的倾向。自杀意念涉及对自杀的想法或不寻常的关注。自杀意念的范围变化极大,从例如短暂的想法到深刻的想法,详细的计划,角色扮演,不完全的尝试。症状包括谈论自杀,获得自杀的手段,退出社交联系,关注死亡,感觉陷入困境或无望的情况,增加使用酒精或毒品,冒险或做自我毁灭的事情,与别人告别如同不会再见面。

[0304] 经前焦虑障碍(PMDD)是指严重的,有时引起障碍的经前综合征(PMS)的延伸。PMDD导致极端情绪转移,症状通常在女性经期开始之前七至十天,并持续到女性经期前几天。症状包括悲伤或绝望,焦虑或紧张,极度的情绪和明显的烦躁或愤怒。

[0305] 抑郁的症状包括持续的焦虑或悲伤的感觉,无助的感觉,无望,悲观主义,无价值,低能量,不安,易怒,疲劳,对兴趣活动或爱好的兴趣丧失,缺乏积极的想法或计划,过度睡眠,进食过量,食欲下降,失眠,自我伤害,自杀想法和自杀企图。症状的存在,严重性,频率和持续时间可以根据具体情况而变化。抑郁症的症状和其缓解可由内科医生或心理学家(例如,通过精神状态检查)确定。

[0306] 焦虑障碍

[0307] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病如焦虑障碍。

[0308] 焦虑症是一总称,包括若干不同形式的异常和病态恐惧以及焦虑。现行的精神病学诊断标准能够辨别多种焦虑症。

[0309] 广泛性焦虑症是常见的慢性病症,其特征为:焦虑状态持久,不能集中于任何一个目标或情况。患有广泛性焦虑症的患者感受到非特定性的持久性恐惧和烦恼,并且变得过度地关心日常事物。广泛性焦虑症是最常见的焦虑症,影响年长的成人。

[0310] 在恐慌病中,遭受强烈恐怖和顾虑的暂时性发病的人,通常显现发抖、晃动、意识模糊、眩晕、恶心、呼吸困难。APA将这些恐慌发作定义为突然出现的恐惧或不适,在十分钟以内达到最高峰,可以持续几个小时,并且可以通过紧张、恐惧或甚至锻炼而引发;不过,具体病因并不总是很明显。除了复发性的意外恐慌发作之外,恐慌病的诊断还要求所述发病具有长期结果:对发病的可能性烦恼、对将来的发病持久恐惧或与发病相关的行为出现显著变化。相应地,遭受恐慌病的人感受到的症状甚至超出特定恐慌急性发作的范围。通常,恐慌患者注意到心跳的正常变化,使得他们认为他们的心脏有毛病,或他们即将出现另一次恐慌发作。在一些情况下,在恐慌发作期间,人体机能的意识增高(警觉过度),其中,任何可察觉的生理变化被认为是可能危及生命的疾病(即,极端臆想症)。

[0311] 强制性障碍是焦虑症的一种类型,主要以重复性的强迫观念(痛苦、持久和侵入的想法或想象)和强迫症(迫切进行具体行动或习惯)为特征。可以在某种程度上把OCD思维模式比作迷信,它涉及一种相信事实上不存在的因果关系。通常,过程完全不合逻辑;例如,可能采用特定行走模式的强迫症,以减轻威胁伤害的强迫观念。在很多情况下,强迫症完全莫

名其妙，简单地强迫完成神经所引发的习惯。在少数情况下，OCD患者可能只有强迫观念感受，没有明显的强迫症；更少数的患者只有感受到强迫症。

[0312] 焦虑症的单一最大类型是恐惧症，它包括具体刺激或情况所引发的恐惧和焦虑的所有病例。患者从遇到他们恐惧的目标开始，典型地预测恐怖结果，所述目标可以是从动物到位置到体液的任何东西。

[0313] 创伤后精神紧张性障碍或PTSD是起因于外伤性经历的焦虑症。外伤后的应激可以起因于极端情况，例如，格斗、强奸、挟为人质或甚至严重事故。它还可以起因于长期接触严重的紧张性刺激，例如，能够忍受单一作战但不能应付连续作战的士兵。共同症状包括幻觉重现、逃避行为和压抑。

[0314] 进食障碍

[0315] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法，例如用于治疗本文所述的疾病如进食障碍。进食障碍特征在于饮食行为和体重调节的紊乱，并且与广泛的不良心理、身体和社会后果相关。患有进食障碍的个体可能开始只吃或少或多的食物，但在某个点时，他们失去控制或多或少渴望进食。进食障碍的特征可以是对体重或体型的严重苦恼或关注，或者极端努力来控制体重或食物摄入。进食障碍包括神经性厌食，神经性贪食，贪吃症，恶病质及其变型。

[0316] 患有神经性厌食的个体通常认为自己超重，即使在他们体重不足时。患有神经性厌食的个体可以对进食，食物和体重控制痴迷。患有神经性厌食的个体通常重复称重，仔细分配食物，并且仅食用非常少量的某些食物。患有神经性厌食的个体可以进行暴食，然后是极度节食，过度运动，自我诱导呕吐或滥用泻药，利尿剂或灌肠剂。症状包括极低的体重，严重的食物限制，不断追求瘦弱和不愿意维持正常或健康的体重，强烈恐惧体重增加，扭曲身体形象和受体重和体型的感知严重影响的自尊，或否认低体重的严重性，女孩和妇女间不来月经。其它症状包括骨骼变薄，头发和指甲变脆，皮肤干燥和发黄，全身细毛生长，轻度贫血，肌肉萎缩和虚弱，严重便秘，低血压或呼吸缓慢和脉搏缓慢，对心脏的结构和功能损伤，脑损伤，多器官衰竭，体内温度下降，嗜睡，迟缓和不育。

[0317] 具有神经性贪食的个体具有食用异常大量的食物的重复和频繁事件，并且感觉缺乏对这些事件的控制。这种贪吃之后是补偿暴饮暴食的行为，例如强迫呕吐，过量使用泻药或利尿剂，禁食，过度运动或这些行为的组合。

[0318] 与神经性厌食不同，神经性贪食的人通常维持被认为是健康或正常体重的体重，而一些则略微超重。但是像神经性厌食的人一样，他们通常害怕增加体重，拼命想要减肥，并且对他们的身体尺寸和体型不满意。通常，贪食症行为是秘密的，因为它往往伴随着厌恶或耻辱的感觉。贪吃和清肠周期可以发生在任何地方，从一周几次到一天多次。其它症状包括慢性发炎和咽喉痛，颈部和颌部肿胀的唾液腺，磨损的牙釉质和日益敏感和腐烂的牙齿(由于暴露于胃酸)，酸反流障碍和其它胃肠道问题，肠道不适和来自轻泻剂滥用的刺激，来自清肠液体的严重脱水，电解质不平衡(其可导致心脏病发作或中风)。

[0319] 患有贪吃症的个体失去对其进食的控制。与神经性贪食不同，贪吃的时期之后不会进行代偿性行为，如清洗，过度运动或禁食。患有贪吃症的个体通常是超重或肥胖。患有贪吃症的肥胖个体具有发展心血管疾病和高血压的较高风险。他们也经历过关于他们的贪吃的内疚，羞耻和痛苦，这可以导致更多的贪吃。

[0320] 恶病质也称为“消耗性病症(wasting disorder)”,并且是许多癌症患者经历的与饮食有关的问题。患有恶病质的个体可以继续正常地进食,但是他们的身体可能拒绝利用它摄取的维生素和营养物,或者他们将失去食欲并停止进食。当个体经历食欲减退和停止进食时,可以认为他们已经产生神经性厌食。

[0321] 癫痫

[0322] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法,例如用于治疗本文所述的疾病如癫痫,癫痫持续状态,或癫痫发作,例如在WO2013/112605和WO/2014/031792中所述,将其全部都通过参考引入本文中。

[0323] 癫痫是以随着时间的推移而重复的癫痫发作为特征的脑病。类型的癫痫可以包括但不局限于:普遍性癫痫,例如,儿童癫痫小发作、少年肌肉阵挛性癫痫、觉醒时的癫痫大发作、West综合征、肌阵挛性起立不能小发作、部分性癫痫,例如,精神运动性癫痫、额叶癫痫、儿童期的良性局灶性癫痫。

[0324] 癫痫持续状态(SE)

[0325] 癫痫持续状态(SE)可以包括,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如,全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。惊厥性癫痫持续状态的特点在于:存在惊阙性癫痫持续状态的癫痫发作,并且可以包括早期癫痫持续状态、确定的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态。可用一线疗法来治疗早期癫痫持续状态。完全的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作。难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法和二线疗法治疗,但还持续发作,并且通常进行全身麻醉。超难治疗的癫痫持续状态的特点在于:癫痫持续状态发作,虽然用一线疗法、二线疗法和全身麻醉进行治疗,但还持续发作24小时或更长时间。

[0326] 非惊厥性癫痫持续状态可以包括,例如,局灶性非惊厥性癫痫持续状态,例如,复杂的部分非惊厥性癫痫持续状态、简单的部分非惊厥性癫痫持续状态、轻度非惊厥性癫痫持续状态、全身性非惊厥性癫痫持续状态,例如,迟发性失神性非惊厥性癫痫持续状态、非典型失神性非惊厥性癫痫持续状态或典型失神性非惊厥性癫痫持续状态。

[0327] 还可以在发作之前,给予患有下列病症的受试者本文所描述的组合物,作为预防剂:CNS病症,例如,外伤性脑损伤、癫痫持续状态,例如,惊厥性癫痫持续状态,例如,早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态;非惊厥性癫痫持续状态,例如,全身性持续状态、复杂的部分癫痫持续状态;全身性周期性癫痫样放电;以及周期性一侧(性)癫痫样放电。

[0328] 癫痫发作

[0329] 癫痫发作是在脑中的异常电活性的发作之后出现的物理发现或行为变化。术语“癫痫发作”通常可与“惊厥”互换使用。当人的身体快速并且不能控制地晃动时,是惊厥。在惊厥期间,人的肌肉反复地收缩和松驰。

[0330] 基于行为和大脑活动的类型,癫痫发作被分成两个大类:全身性和部分性(还称为局部或局灶性)癫痫发作。癫痫发作类型的分类,能够帮助医生诊断患者是否患有癫痫。

[0331] 电脉冲遍及整个脑部，引起全身性癫痫发作，而电脉冲在脑的相对小部分中，则引起部分性发作(至少在初始的时候)。产生癫痫发作的脑的部分有时称为病灶。

[0332] 全身性癫痫发作有六个类型。最常见的和突出的，并因此是最众所周知的，是全身性惊厥，还称为大发作。在这类癫痫发作中，患者丧失意识，并且通常崩溃。意识丧失之后，持续全身性身体变硬(称为癫痫发作的“强直”阶段)30至60秒，然后强烈痉挛(“阵挛”阶段)30至60秒，而后患者深度睡眠(“发作后”或癫痫发作之后的阶段)。在大发作期间，可能出现损伤和意外，例如，咬舌和尿失禁。

[0333] 失神性发作导致短时意识丧失(只有几秒)，同时几乎没有症状。患者(通常大部分是儿童)典型地中止活动，并且发呆。这些发作突然地开始和结束，并且一天可以出现若干次。患者通常没有意识到他们出现发作，只不过他们可以意识到“失去时间”。

[0334] 肌肉阵挛性发作包括偶发性痉挛，通常在身体的两侧。患者有时将痉挛描述为暂时性电震。当发作强烈时，这些发作可以导致跌倒，或无意地投掷物体。

[0335] 阵挛性发作是重复的、有节奏的痉挛，它同时涉及身体的两侧。

[0336] 强直性发作的特点在于肌肉变硬。

[0337] 无张力性癫痫发作包括肌张力的突然和全身性丧失，尤其是臂和腿，通常导致跌倒。

[0338] 本文描述的发作可以包括：癫痫性发作；急性的重复发作；集群性发作；连续发作；不间断的发作；长期发作；复发性发作；癫痫持续状态，例如，难治疗的惊厥性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态；难治疗的发作；肌肉阵挛性发作；强直性发作；强直-阵挛性发作；简单的部分性发作；复杂的部分性发作；继发性全身性癫痫发作；非典型性的失神性发作；失神性发作；无张力性癫痫发作；良性罗兰多性发作；热性发作；情感性发作；局灶性发作；痴笑性发作；全身性癫痫发作；婴幼儿痉挛；病灶性癫痫发作；大规模的双向肌阵挛性发作；多灶性发作；初生儿癫痫发作；夜间癫痫发作；枕叶癫痫发作；外伤后的癫痫发作；微小发作；Sylvan发作；视反射性发作；或撤药痉挛。

[0339] 震颤

[0340] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法，例如用于治疗本文所述的疾病如震颤。

[0341] 震颤是不自主的(有时是节奏性的)肌肉收缩和松弛，其可以涉及一个或多个身体部位(例如，手，手臂，眼，脸，头，声带，躯干，腿)的振动或颤搐。

[0342] 小脑震颤或意向性震颤是在有目的的运动之后发生的肢体的缓慢，广泛的震颤。小脑震颤是由例如肿瘤，中风，疾病(例如，多发性硬化，遗传性变性性病症)引起的小脑中的损伤或对小脑的损伤引起的。

[0343] 肌张力不全震颤(dystonic tremor)发生在受张力失常(一种运动障碍，其中持续的无意识肌肉收缩导致扭转和重复运动和/或疼痛和异常的姿势或位置的)影响的个体中。肌张力不全震颤可能影响身体内的任何肌肉。肌张力不全震颤不规则地发生，并且经常可以通过完全休息来缓解。

[0344] 特发性震颤或良性特发性震颤是最常见的震颤类型。特发性震颤可以是轻度的，并且一些是非进展性的，并且可以是缓慢进展的，从身体的一侧开始，但在3年内影响两侧。手最常受影响，但头部，声音，舌，腿和躯干也可能累及。震颤频率可能随着人的年龄下降，

但严重程度可能会增加。加重的情绪，压力，发烧，身体疲惫或低血糖可引发震颤和/或增加其严重性。

[0345] 站立性颤抖(orthostatic tremor)的特征在于快速(例如，大于12Hz)节律性肌肉收缩，其在站立后立即在腿和躯干中发生。在大腿和腿部感觉到痉挛，并且当被要求站在一个地点时，患者可能无法控制地摇晃。站立性颤抖可发生在患有特发性震颤的患者中。

[0346] 帕金森病震颤(parkinsonian tremor)是由对大脑内控制运动的结构的损伤引起的。帕金森病震颤通常是帕金森病的前兆，并且通常被视为手的“搓丸样”动作，也可能影响下巴，唇，腿和躯干。帕金森病震颤的发作通常在60岁后开始。运动在一个肢体或身体的一侧开始，并且可以进展到包括另一侧。

[0347] 生理性震颤可发生在正常个体中并且没有临床意义。它可以在所有随意肌群中看到。生理性震颤可由某些药物，酒精戒断或包括活动过度的甲状腺和低血糖的医学状况引起。震颤通常具有约10Hz的频率。

[0348] 心理性震颤或歇斯底里震颤可发生在休息或姿势或动力运动期间。患有心理性震颤的患者可能具有转变障碍或另一种精神疾病。

[0349] 红核性震颤(rubral tremor)的特征在于粗略的慢震颤，其可以在静息，姿势和在意图的情况下出现。震颤与影响中脑中的红核的状况(经典的不寻常中风)相关。

[0350] 麻醉/镇静

[0351] 本文所述的化合物可用于本文所述的方法，例如诱导麻醉或镇静。麻醉是药理学诱导的和可逆性的健忘、痛觉丧失、响应缺失、骨骼肌反射缺失、应激反应降低或所有这些同时存在的状态。这些效果可以从能够单独提供合适的组合效果的单一药物获得，或偶而使用组合药物(例如，安眠药、镇静剂、麻痹剂、镇痛药)，获得非常特定的组合效果。麻醉允许患者进行手术及其它过程，使他们不会另外经受痛苦和疼痛。

[0352] 镇静是通过给药药理学药剂而使应激性或兴奋性降低，通常便于医学过程或诊断过程。

[0353] 镇静和镇痛包括连续的神智清醒的状态，范围从轻度镇静(焦虑症)至全身麻醉。

[0354] 轻度镇静亦称抗焦虑。轻度镇静是药物诱导的状态，在此期间，患者通常对语言命令有反应。认知功能和协调性可能受到削弱。换气和心血管功能典型地未受影响。

[0355] 中度镇静/镇痛(清醒性镇静)是药物诱导的意识抑制状态，在此期间，患者对单独或伴有轻微触觉刺激的语言命令有目的地反应。通常不需要干预来保持呼吸道开放。自发性换气典型地可以满足要求。通常保持心血管功能。

[0356] 深度镇静/镇痛是药物诱导的意识抑制状态，在此期间，不容易唤醒患者，但在重复或疼痛刺激之后，会有目的地反应(疼痛刺激没有产生反射性退缩)。独立的通气功能可能受到削弱，并且为了保持呼吸道开放，患者可能需要得到帮助。自发性换气可能不足。通常保持心血管功能。

[0357] 全身麻醉是药物诱导的意识丧失，在此期间，不能唤醒患者(甚至用疼痛刺激)。保持独立通气功能的能力通常受到削弱，并且为了保持呼吸道开放，通常需要帮助。由于自发性换气受到抑制，或药物诱导的神经肌肉机能降低，所以，可能需要正压通气。心血管功能可能受到削弱。

[0358] 在重病监护室(ICU)中，镇静状态使得患者对环境的意识降低，并且降低他们对外

部刺激的反应。它可以在护理病危患者中起作用，并且包括宽范围的症状控制，所述症状将在不同患者之间以及在个体中在其患病期间发生变化。在病危护理中，使用深度镇静状态，便于气管内导管耐受性和通气同步性，通常使用神经肌肉阻断剂。

[0359] 在一些实施方案中，在ICU中，诱导镇静状态(例如，长期镇静状态、持续镇静状态)，并长时间保持(例如，1天、2天、3天、5天、1周、2周、3周、1个月、2个月)。长效镇静药剂可以作用长时间。在ICU中，镇静药剂可以具有短的消除半衰期。

[0360] 程序性镇静和镇痛还称为清醒性镇静，是给药镇静剂或分离麻醉剂且含有或不含有镇痛药的技术，诱导受试者忍受不愉快的过程的状态，同时保持心肺功能。

[0361] 等价物和范围

[0362] 在权利要求中，冠词例如“一个(种)(a，an)”和“所述(该)(the)”是指一个(种)或超过一个(种)，除非相反地说明，或者以其它方式从上下文是明显的。如果组成员中的一个、一个以上或全部存在于、用于给定的产品或方法中，或者以其它方式与给定的产品或方法相关，则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或说明书被满足，除非相反地说明，或者以其它方式从上下文是明显的。本发明包括其中组中的正好一个成员存在于、用于给定的产品或方法或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中组成员中的超过一个或者全部存在于、用于给定的产品或方法中或者以其它方式与给定的产品或方法相关的实施方案。

[0363] 而且，本发明包括其中来自于一个或多个所列权利要求的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另外的权利要求中的所有变型、组合和排列。例如，任何从属于另一权利要求的权利要求，可以改变为包括在从属于同一引用基础权利要求的任何其它权利要求中得到的一个或多个限定。当要素作为列表例如以马库什形式提出时，还公开了所述要素的各个子组，且可从所述组中除去任何要素。应理解，通常，当本发明或本发明的方面被称为包括具体的要素和/或特征时，本发明或本发明的方面的一些实施方案由这样的要素和/或特征组成、或者基本上由这样的要素和/或特征组成。为了简明起见，在本文中未以这些言词具体阐述那些实施方案。还注意，术语“包括”和“包含”为开放式的，且允许包括额外的要素或步骤。当给出范围时，包括端点。而且，除非另外说明或者以其它方式从上下文和本领域技术人员的理解是明显的，否则，作为范围表述的数值，可以将在本发明的不同实施方案中的陈述范围内的任何具体值或子范围采取为所述范围的下限的单位的十分之一，除非上下文清楚地另外规定。

[0364] 本申请参考多篇授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其它出版物，将其全部都通过参考引入本文中。如果在任何所引入的参考文献与本说明书之间存在冲突，则应以本说明书为准。另外，落入现有技术内的本发明的任何一些实施方案，可以从任意一个或多个权利要求中明确地排除。由于这样的实施方案被认为是本领域技术人员已知的，即使在本文中未明确地阐述排除，它们也可被排除。本发明的任何一些实施方案可以由于任何原因(不论是否与现有技术的存在有关)从任何权利要求中排除。

[0365] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文中描述的一些实施方案的许多等同物。本文中描述的本实施方案的范围不限于以上说明书，而是如所附权利要求中所阐述的。本领域普通技术人员将理解，在不背离下列权利要求中定义的本发明的精神和范围的情况下，可对本说明书进行各种变化和改变。

实施例

[0366] 为了可以更充分地理解本文描述的发明，列出下列实施例。提供本申请所描述的合成和生物学实施例，用来说明本发明提供的化合物、药物组合物和方法，且其不以任何方式解释为限制它们的范围。

[0367] 材料和方法

[0368] 使用下列一般方法和操作，由容易获得的起始原料可以制备本发明提供的化合物。应理解，在给予的典型的或优选的工艺条件下(即，反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力，等等)，还可以使用其它工艺条件，除非另有说明。最佳反应条件可以随所使用的具体反应物或溶剂而变化，但这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化过程来确定。

[0369] 另外，对本领域技术人员显而易见的是，可能需要常规保护基，以防止某些官能团进行不希望的反应。对于具体官能团的合适保护基的选择以及对于保护和脱保护的合适条件在本领域中是公知的。例如，许多保护基以及它们的引入和除去描述在T.W.Greene and P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,Second Edition,Wiley,New York,1991及其中引用的参考文献中。

[0370] 本发明提供的化合物可通过已知的标准方法分离和纯化。这种方法包括(但不限于)重结晶、柱色谱法、HPLC或超临界流体色谱法(SFC)。关于本文列出的代表性的杂芳基和杂环基的制备细节，提供下列反应路线。本发明提供的化合物，可通过有机合成领域的技术人员由已知的或商购的原料和试剂制备。在本发明提供的对映异构体/非对映异构体的分离/纯化过程中，可以使用的示例性的手性柱，包括但不限于：CHIRALPAK® AD-10、CHIRALCEL® OB、CHIRALCEL® OB-H、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® OD-H、CHIRALCEL® OF、CHIRALCEL® OG、CHIRALCEL® OJ和CHIRALCEL® OK。

[0371] 本文指定的立体化学(例如，将类固醇的C21位指定为“R”或“S”)可暂时性(例如，任意)指定。例如，当C21位为“S”构型时可将C21位绘制为“R”构型。

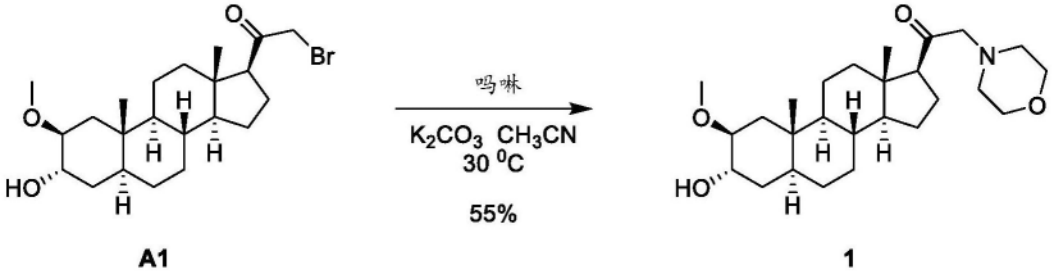
[0372] 本文报道的^{1}H-NMR(例如对于中间体)可以是化合物(例如，本文所描述的化合物)的全部NMR谱的部分表示。例如，报道的^{1}H NMR可以不包括δ(ppm)在大约1至大约2.5ppm之间的区域。

[0373] 制备型HPLC的示例性一般方法：柱：Waters Rbridge制备型10μm C18,19*250mm。移动相：乙腈、水(NH_4HCO_3)(30L水，24g NH_4HCO_3，30mL $NH_3.H_2O$)。流速：25mL/min

[0374] 分析型HPLC的示例性一般方法：移动相：A：水(10mM NH_4HCO_3)，B：乙腈。梯度：5%-95% B,1.6或2分钟。流速：1.8或2mL/min；柱：Xbridge C18,4.6*50mm,3.5μm,45℃。

[0375] 合成方法

[0376] 实施例1.合成1

[0377] 

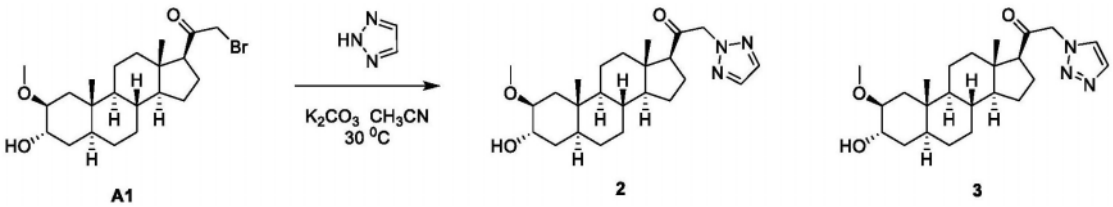
A1 1

[0378] 在10℃向A1(170mg，0.4mmol)在乙腈(3.5mL)中的悬浮液中添加碳酸钾(340mg，

2.4mmol)和吗啉(340mg,3.9mmol)。将混合物在30℃搅拌5小时,然后真空浓缩,用水洗涤,通过柱硅胶色谱法纯化(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=2:1至1:2)以得到1(94.1mg,55%),其为白色固体。

[0379] ^{1}H NMR:(400MHz,CDCl3)δ4.02-3.90(m,1H),3.75(t,J=4.4Hz,4H),3.48-3.30(m,4H),3.20-3.18(m,2H),2.61-2.40(m,5H),2.22-2.08(m,1H),1.92-1.78(m,3H),1.73-1.48(m,6H),1.40-1.15(m,9H),0.99-0.88(m,4H),0.80-0.68(m,1H),0.61(s,3H)。

[0380] 实施例2.合成2和3

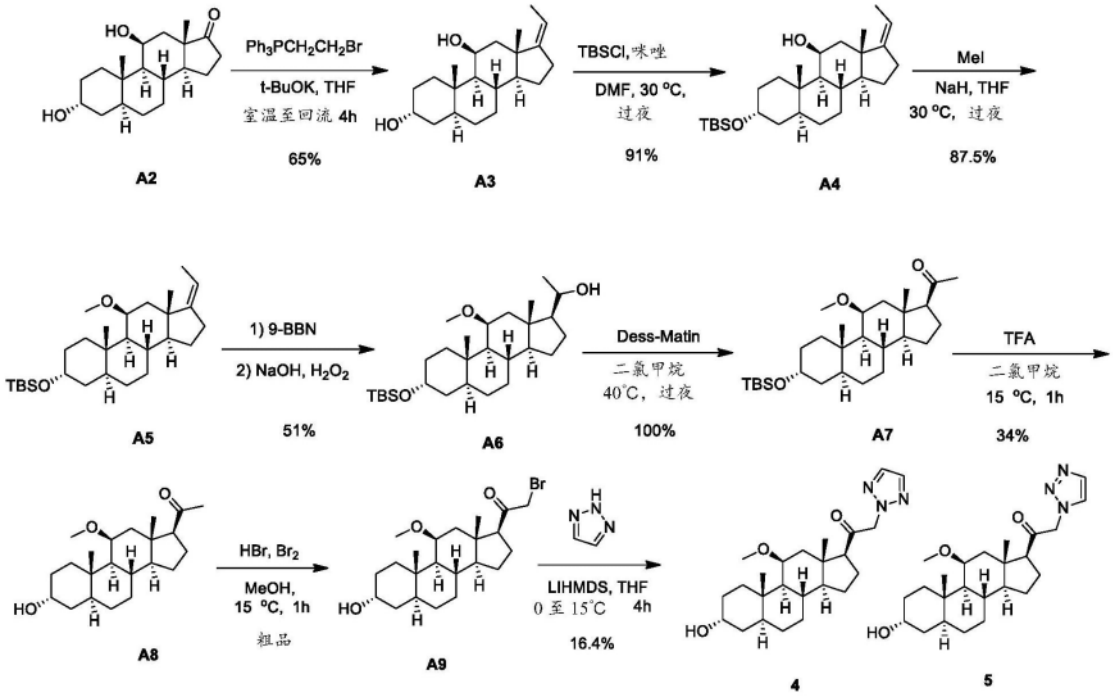
[0381] 

[0382] 在10℃向A1(260mg,0.61mmol)在乙腈(5mL)中的悬浮液中添加碳酸钾(500mg,3.6mmol)和1,2,3-三唑(500mg,7.2mmol)。将混合物在30℃搅拌5小时,然后真空浓缩。向残余物添加洗涤物,用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,通过制备型HPLC纯化以得到2(38.1mg,15%)和3(71.5mg,28%),其为白色固体。

[0383] ^{1}H NMR(2):(400MHz,CDCl3)δ7.68(s,2H),5.32-5.15(m,2H),4.01-3.91(m,1H),3.41-3.29(m,4H),2.62-2.50(m,1H),2.28-2.14(m,1H),2.13-2.04(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.88-1.62(m,5H),1.56-1.19(m,11H),1.02-0.95(m,1H),0.93(s,3H),0.81-0.72(m,1H),0.69(s,3H)。

[0384] ^{1}H NMR(3):(400MHz,CDCl3)δ7.75(s,1H),7.64(s,1H),5.32-5.09(m,2H),4.01-3.91(m,1H),3.41-3.29(m,4H),2.70-2.58(m,1H),2.28-2.14(m,1H),2.12-2.04(m,1H),1.95-1.88(m,1H),1.88-1.62(m,5H),1.56-1.20(m,11H),1.03-0.95(m,1H),0.93(s,3H),0.81-0.72(m,1H),0.66(s,3H)。

[0385] 实施例3.合成4和5

[0386] 

[0387] 步骤1.合成A3。在氮气氛向$Ph_3PCH_2CH_2Br$(60.41g,163.16mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加t-BuOK(18.31g,163.16mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物在15℃搅拌1h。然后添加A2(10g,32.63mmol)在THF(40mL)中的溶液且将混合物回流搅拌3h。TLC(乙酸乙酯/石油醚＝1/1)显示起始材料完全消耗。将混合物冷却且用饱和NH_4Cl水溶液(40mL)淬灭。将混合物用EtOAc(60mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且真空蒸发以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚＝1/10)以得到A3(6.8g,65%),其为白色固体。

[0388] ^1H NMR(A3):(400MHz,CDCl3)δ5.11-5.02(m,1H),4.39-4.35(m,1H),4.07-4.02(m,1H),2.41-2.32(m,2H),2.21-2.09(m,2H),1.91-1.71(m,4H),1.70-1.57(m,8H),1.57-1.42(m,4H),1.41-1.29(m,3H),1.11-1.06(m,4H),1.06-1.04(m,3H),1.01-0.93(m,2H),0.89-0.81(m,1H)。

[0389] 步骤2.合成A4。向A3(4.2g,13.19mmol)和1H-咪唑(1.80g,26.37mmol)在DMF(35mL)中的溶液中添加TBSCl(3.98g,26.37mmol)。将混合物在30℃搅拌过夜。TLC显示起始材料完全消耗。向所得混合物添加盐水(35mL)且所得溶液用EtOAc萃取(20mL*3)。合并的有机层用盐水洗涤(25mL*3),用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚＝1/100)以得到A4(5.2g,91%),其为白色固体。

[0390] ^1H NMR(A4):(400MHz,CDCl3)δ5.10-5.03(m,1H),4.40-4.37(m,1H),4.88-4.84(m,1H),4.44-4.31(m,2H),2.20-2.09(m,1H),1.89-1.72(m,4H),1.69-1.63(m,4H),1.61-1.48(m,7H),1.43-1.11(m,6H),1.11-1.04(m,4H),1.04-0.94(m,5H),0.90-0.81(m,12H),0.2(s,6H)。

[0391] 步骤3.合成A5。在0℃在氮气下向NaH(4.81g,120.16mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中滴加化合物A4(5.2g,12.02mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30分钟。然后滴加MeI(17.06g,120.16mmol)。将混合物在30℃搅拌过夜。TLC(乙酸乙酯/石油醚＝1/200)显示反应完成。将反应用NH_4Cl水溶液(30mL淬灭)。所得溶液用乙酸乙酯萃取(35mL*

3)，且将合并的有机层干燥且真空浓缩以得到粗物质，其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚＝1/2)以得到A5(4.7g，87.5％)，其为白色固体。

[0392] ^{1}H NMR(A5)：(400MHz，CDCl3)δ5.11-5.02(m，1H)，3.99-3.96(m，1H)，3.23-3.17(m，1H)，3.28(s，3H)，2.73-2.67(m，1H)，2.46-2.32(m，1H)，2.23-2.11(m，1H)，1.88-1.74(m，2H)，1.71-1.64(m，4H)，1.63-1.61(m，4H)，1.51-1.33(m，5H)，1.22-1.08(m，5H)，1.04(s，3H)，0.96(s，3H)，0.94-0.88(m，11H)，0.87-0.78(m，2H)，0.2(s，6H)。

[0393] 步骤4.合成A6。在冰浴中在氮气氛向9-BBN(210mL，0.5M)在THF中的溶液中滴加A5(4.7g，10.52mmol)在THF(30mL)中的溶液同时搅拌。将混合物在60℃搅拌过夜。将反应在冰浴冷却，且滴加10％ NaOH水溶液(24mL)，然后滴加30％ H_2O_2水溶液(12mL)，所得溶液在15℃搅拌3h。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭。所得混合物用EtOAc萃取(100*3mL)且合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物，其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚＝1/50)以得到A6(2.5g，51％)，其为白色固体。

[0394] ^{1}H NMR(A6)：(400MHz，CDCl3)δ3.97-3.93(m，1H)，3.89-3.81(m，1H)，3.75-3.64(m，1H)，3.64-3.61(m，1H)，3.21(s，3H)，2.34-2.27(m，1H)，0.96-0.92(m，4H)，0.87(s，9H)，0.81(s，3H)，0.78-0.72(m，1H)，0.2(m，6H)。

[0395] 步骤5.合成A7。在氮气氛向A6(2.5g，5.38mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加Dess-Matin(1.28g，3.01mmol)。将混合物在40℃搅拌过夜。TLC显示起始材料完全消耗。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(25mL)淬灭。所得混合物用EtOAc萃取(20mL*3)。合并的有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(25mL*4)、饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、盐水(15mL)洗涤，且用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到A7粗产物(2.7g)，其用于下一步而不用进一步纯化。

[0396] ^{1}H NMR(A7)：(400MHz，CDCl3)δ3.98-3.93(m，1H)，3.71-3.68(m，1H)，3.21(s，3H)，2.54-2.36(m，4H)，2.21-2.06(m，5H)，1.96-1.31(m，20H)，1.30-1.06(m，8H)，1.02-0.91(m，4H)，0.92-0.84(m，10H)，0.83-0.72(m，5H)，0.2(m，6H)。

[0397] 步骤6.合成A8。向A7(2.7g，5.83mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中滴加TFA(5mL，67.09mmol)。将混合物在15℃搅拌1h。TLC显示反应完成。将混合物用饱和Na_2HCO_3水溶液(25mL)淬灭。所得溶液用二氯甲烷(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(45mL*3)且用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物，其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚＝1/3)以得到A8(0.8g，34％)，其为白色固体。

[0398] ^{1}H NMR(A8)：(400MHz，CDCl3)δ4.07-4.02(m，1H)，3.71-3.68(m，1H)，3.21(s，3H)，2.49-2.41(m，2H)，2.19-2.08(m，4H)，1.74-1.57(m，8H)，1.56-1.49(m，3H)，1.48-1.40(m，3H)，1.38-1.32(m，1H)，1.31-1.16(m，5H)，1.16-1.03(m，1H)，0.97(s，3H)，0.84-0.78(m，1H)，0.77(s，3H)。

[0399] 步骤7.合成A9。向A8(0.7g，2.01mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加HBr水溶液(5滴，40％水溶液)。然后添加Br_2(353.07mg，2.21mmol)同时搅拌。将混合物在15℃搅拌3h。TLC显示反应完成。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭。所得溶液用二氯甲烷(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤且用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到A9粗产物(1.0g)，其用于下一步而不用进一步纯化。

[0400] ^{1}H NMR(A9)：(400MHz，CDCl3)δ4.08-4.04(m，1H)，3.91(s，2H)，3.71-3.68(m，1H)，3.28-3.19(m，3H)，2.77-2.71(m，1H)，2.51-2.35(m，2H)，2.34-2.24(m，1H)，2.22-2.11(m，

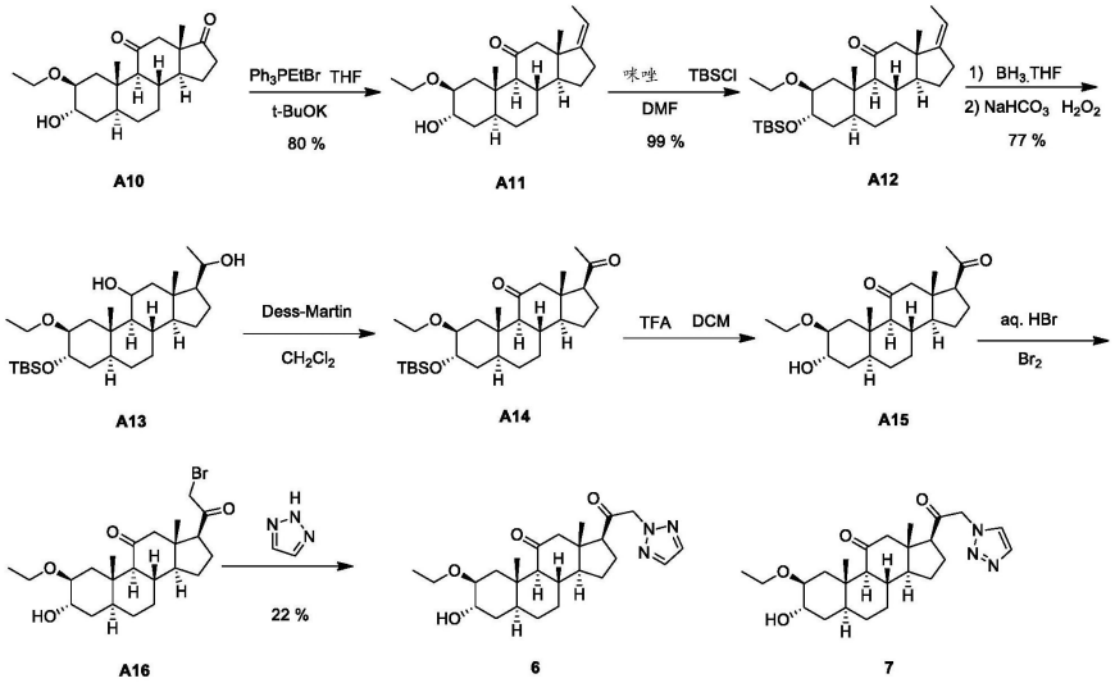
1H),1.83-1.68(m,7H),1.67-1.48(m,10H),1.47-1.38(m,2H),1.21-1.10(m,4H),0.98(s,3H),0.77-0.86(m,4H)。

[0401] 步骤8.合成4和5。在冰浴中在氮气氛向1,2,3-三唑(824.10mg,11.93mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加LiHMDS(11.93mL,11.93mmol,1M的THF溶液)。将混合物在0℃搅拌30分钟。然后添加A9(850mg,1.99mmol)在THF(5mL)中的溶液且将反应在15℃搅拌4h。TLC显示反应完成。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭。所得溶液用EtOAc萃取(20mL*3)。合并的有机层用盐水(15mL*4)洗涤且用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)以得到4(77.5mg,9.4%)和5(57.4mg,7%),其为黄色固体。

[0402] ^1H NMR(4):(400MHz,CDCl3)δ7.78-7.70(m,2H),5.28-5.26(m,2H),4.10-4.03(m,1H),3.73-3.68(m,4H),3.26(s,3H),2.48-2.57(m,1H),2.23-2.12(m,1H),1.78-1.69(m,4H),1.47-1.42(m,2H),1.41-1.07(m,8H),1.04-0.93(m,4H),0.93-0.82(m,5H)。

[0403] ^1H NMR(5):(400MHz,CDCl3)δ7.79(s,3H),7.69(s,3H),5.38-5.27(d,J=17.6Hz,1H),5.19-5.11(d,J=18Hz,1H),4.12-4.06(m,1H),3.81-3.68(m,1H),3.24(s,3H),2.67-2.52(m,2H),2.31-2.26(m,1H),1.89-1.68(m,5H),1.52-1.38(m,2H),1.46-1.14(m,9H),0.98(s,3H),0.93-0.78(m,7H)。

[0404] 实施例4.合成6和7

[0405] 

[0406] 步骤1.合成A11。在0℃将叔丁醇钾(3.24g,28.7mmol)在THF(90mL)中的溶液滴加至乙基三苯基溴化鏻(10.66g,28.7mmol)在THF(20mL)中的悬浮液中。所得反应混合物温热至室温(15℃)且再搅拌1h。然后在0℃将化合物A10(2.5g,7.18mmol)在THF(20mL)中的溶液缓慢引入至上述悬浮液。将溶液再搅拌10-20分钟且将混合物缓慢温热至室温。搅拌持续约2h。TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成。将混合物通过添加饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭。该溶液用EtOAc萃取(100mL*3)且合并的有机层用盐水洗涤且用无水Na_2SO_4干燥。去除溶剂。残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=6:1洗脱以得到A11(2.06g,80%),其为白色固

体。

[0407] ^{1}HNMR(A11):(400MHz,$CDCl_3$)δ5.32-5.18(m,1H),3.98-3.88(m,1H),3.79-3.70(m,1H),3.42-3.33(m,2H),2.88-2.82(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.60-2.51(m,1H),2.48-2.28(m,2H),1.94-1.68(m,6H),1.64-1.60(m,3H),1.58-1.38(m,2H),1.38-1.24(m,4H),1.24-1.16(m,7H),1.16-1.12(m,1H),0.84(s,3H)。

[0408] 步骤2.合成A12。向化合物A11(2g,5.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加咪唑(1.12g,16.5mmol)和TBSCl(1.65g,11mmol)。然后将溶液加热至30℃且保持该温度16h。TLC和LCMS显示反应完成。将盐水和EtOAc添加至该溶液且分离。合并的有机层用盐水洗涤(100mL*3)。有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩。残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚洗脱以得到A12(2.88g,99%),其为白色固体。

[0409] ^{1}HNMR(A12):(400MHz,$CDCl_3$)δ5.18-5.16(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.75-3.68(m,1H),3.38-3.28(m,1H),3.28-3.22(m,1H),2.85-2.78(m,1H),2.74-2.66(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.48-2.24(m,2H),1.85-1.65(m,5H),1.61-1.54(m,5H),1.36-1.22(m,3H),1.31-1.10(m,8H),0.89-0.86(m,10H),0.81(s,3H),0.03(s,6H)。

[0410] 步骤3.合成A13。将BH_3在THF(20mmol,20mL,1M的THF溶液)中的溶液添加至A12(1g,2.1mmol)在THF(20mL)中的溶液中。所得溶液在45℃搅拌20h。将混合物在冰浴中冷却,然后缓慢添加饱和$NaHCO_3$溶液,然后添加H_2O_2(30%,40mL)。所得悬浮液在30℃搅拌3h。将其用EtOAc萃取(30mL*2)。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩溶剂。残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=8:1洗脱以得到A13(800mg,77%),其为无色固体。

[0411] ^{1}HNMR(A13):(400MHz,$CDCl_3$)δ4.34-4.26(m,1H),3.86-3.80(m,1H),3..73-3.64(m,1H),3.60-3.51(m,1H),3.46-3.35(m,1H),3.34-3.30(m,1H),1.96-1.83(m,2H),1.83-1.65(m,4H),1.41-1.30(m,3H),1.30-1.21(m,7H),1.19-1.10(m,9H),1.10-0.94(m,3H),0.86(s,12H),0.78-0.73(m,1H),0.03(s,6H)。

[0412] 步骤4.合成A14。向A13(600mg,1.2mmol)在CH_2Cl_2(25mL)中的溶液中添加Dess-Martin试剂(1.55g,3.6mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。TLC显示反应完成。该反应通过添加饱和Na_2SO_3溶液淬灭且分离。有机层用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩该溶剂以得到粗物质A14(690mg),其为淡黄色油状物。

[0413] ^{1}H NMR(A14)(400MHz,$CDCl_3$)δ3.87-3.80(m,1H),3.75-3.68(m,1H),3.40-3.26(m,2H),2.78-2.70(m,2H),2.58-2.46(m,2H),2.31-2.15(m,2H),2.20(s,3H),1.86-1.66(m,6H),1.40-1.05(m,13H),0.95-0.84(m,9H),0.59(s,3H),0.05(s,3H)。

[0414] 步骤5.合成A15。向A14(600mg,1.20mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。所得溶液在25℃搅拌3.5h。TLC显示反应完成。然后盐水添加至溶液。有机层用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩。残余物用THF溶解。然后添加LiOH水溶液。所得溶液在25℃搅拌16h。TLC和LCMS显示反应完成。蒸发溶剂。残余物用EtOAc和H_2O洗涤。有机层用盐水洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩以得到粗物质A15(480mg),其为淡黄色油状物。

[0415] ^{1}H NMR(A15)(400MHz,$CDCl_3$)δ3.96-3.88(m,1H),3.78-3.70(m,1H),3.42-3.34(m,2H),2.76-2.68(m,2H),2.60-2.45(m,2H),2.30-2.18(m,1H),2.12(s,3H),1.92-1.73(m,8H),1.61-1.50(m,2H),1.38-1.25(m,9H),1.25-1.14(m,10H),0.93(s,3H),0.59(s,3H)。

[0416] 步骤6.合成A16。向A15(430mg,1.14mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加HBr(0.08mL)和Br_2(0.16mL)在MeOH(1mL)中的溶液。所得溶液在25℃搅拌1.5h。TLC显示反应完成。蒸发溶剂且残余物用DCM萃取(50mL*2)。有机层用盐水洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩以得到粗物质A16(510mg),其为淡黄色油状物。

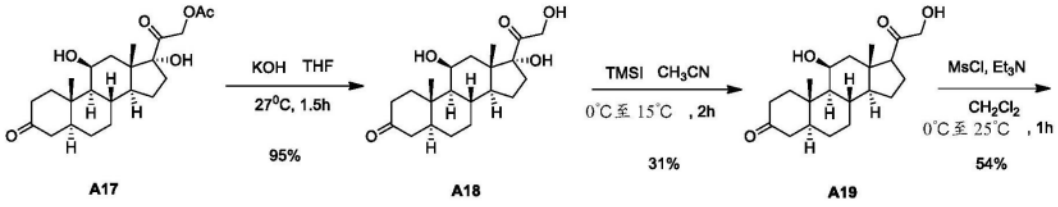
[0417] ^1H NMR(A16)(400MHz,$CDCl_3$)δ3.96-3.88(m,1H),3.78-3.74(m,2H),3.76-3.68(m,1H),3.39-3.33(m,2H),3.12-3.06(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.51-2.44(m,2H),2.25-2.18(m,1H),1.98-1.76(m,7H),1.41-1.24(m,6H),1.23-1.12(m,8H),0.63(s,3H)。

[0418] 步骤7.合成6和7。向完全干燥的烧瓶中添加1,2,3-三唑(450mg,6.74mmol)、K_2CO_3(468mg,3.36mmol)和DMF(5mL)。所得悬浮液在N_2下在33℃搅拌30分钟。然后将A16(510mg,1.12mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加至上述悬浮液且将其在33℃再搅拌4h。LCMS显示反应完成。将溶液通过添加饱和NH_4Cl溶液淬灭。将其用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到6(55mg,9.9%),其为无色固体,和7(67mg,12.1%),为淡黄色固体。

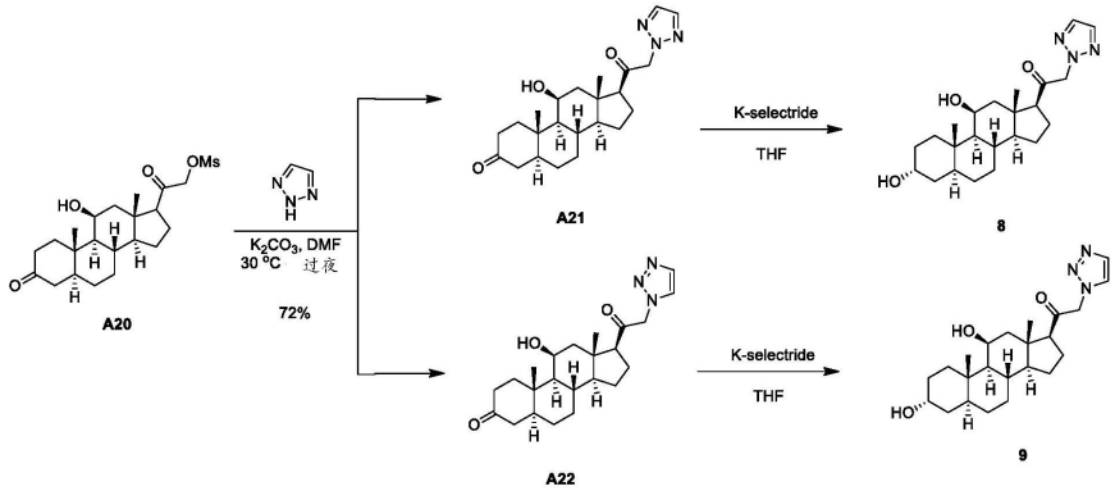
[0419] ^1H NMR(6)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71(s,2H),5.21-5.20(m,2H),3.95-3.90(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.42-3.33(m,2H),2.78-2.70(m,2H),2.63-2.58(m,1H),2.40-2.35(m,1H),1.90-1.70(m,7H),1.43-1.25(m,7H),1.24-1.13(m,8H),0.69(s,3H)。

[0420] ^1H NMR(7)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),7.65(s,1H),5.26-5.10(m,2H),3.98-3.90(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.40-3.35(m,2H),2.85-2.80(m,1H),2.75-2.65(m,1H),2.60-2.45(m,2H),2.31-2.20(m,1H),1.98-1.78(m,7H),1.46-1.25(m,7H),1.24-1.13(m,7H),0.68(s,3H)。

[0421] 实施例5.合成8和9



[0422]



[0423] 步骤1.合成A18。向A17(20.0g,49.2mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加KOH(8.28g,147.6mmol)。将混合物在27℃搅拌1.5h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)指示起始材

料完全消耗。向反应添加H_2O(50mL)且所得溶液用EtOAc萃取(80mL*3)。合并的有机层用盐水洗涤(150mL),用无水Na_2SO_4干燥且浓缩以得到A18的粗产物(17g,95%),其为白色固体。

[0424] 步骤2.合成A19。在冰浴中在氮气氛向A18(17g,46.64mmol)在CH_3CN(1.5L)中的溶液中添加TMSI(18.67g,93.28mmol)。将混合物在15OC搅拌2h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)显示起始材料完全消耗。将反应用$Na_2S_2O_3$(100mL)淬灭。所得混合物用EtOAc萃取(45mL*3)且合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)以得到A19(5.5g,31%),其为黄色固体。

[0425] ^1H NMR(A19):(400MHz,CDCl3)δ4.74-4.61(m,1H),4.39-4.36(m,1H),4.35-3.31(m,1H),4.22-4.15(m,2H),3.29-3.22(m,1H),3.16-3.05(m,1H),2.77-2.58(m,1H),2.54-2.36(m,3H),2.38-2.13(m,8H),1.15(s,3H),0.88(s,3H)。

[0426] 步骤3.合成A20。在0℃在氮气氛向A19(2.4g,6.89mmol)和Et_3N(2.09mg,20.66mmol)在CH_2Cl_2(70mL)中的溶液中滴加MsCl(11.05g,96.42mmol)。将反应在25℃搅拌1h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完成。在0℃向反应添加冰-水(35mL)同时搅拌。所得溶液用CH_2Cl_2(35mL*3)萃取。合并的有机层干燥且浓缩以得到A20粗产物(1.6g,54%),其为白色固体。

[0427] 步骤4.合成A21和A22。向A20(1.4g,3.28mmol)和2H-1,2,3-三唑(1.13g,16.41mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.27g,16.41mmol)。将反应在30℃搅拌过夜。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/2)显示反应完成。向反应添加盐水(20mL)。所得溶液用EtOAc萃取(25mL*3)。合并的有机层干燥且浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=2/1至1/2)以得到A21(460mg)和A22(480mg),其为白色固体。

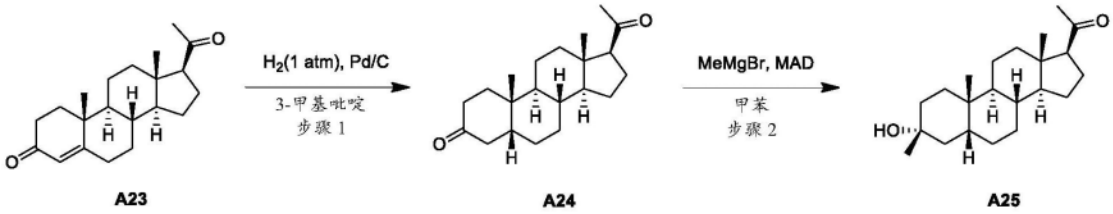
[0428] 步骤5-1.合成8。在-78℃在氮气氛向A21(360mg,901.07μmol)在THF(15mL)中的溶液中添加三异丁基硼氢化钾(K-selectride)(1.08mL,1M)。将反应在-78℃搅拌2h。TLC(DCM/MeOH=20/1)显示反应完成。将反应用H_2O_2(0.1mL,30%)淬灭。所得溶液用EtOAc萃取(15mL*3)且合并的有机层用饱和$Na_2S_2O_4$水溶液(15mL*2)和盐水(15mL*1)洗涤。将混合物干燥且浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)且进一步通过SFC纯化以得到8(60.6mg,16.7%),其为白色固体。

[0429] ^1H NMR(8):(400MHz,CDCl3)δ7.74-7.62(m,2H),5.32-5.18(m,2H),4.47-4.38(m,1H),4.12-4.03(m,2H),2.57-2.45(m,1H),2.33-2.15(m,2H),1.91-1.63(m,6H),1.55-1.45(m,2H),1.42-1.09(m,7H),1.11-1.05(m,1H),1.03(s,3H),0.96(s,3H),0.94-0.82(m,1H)。

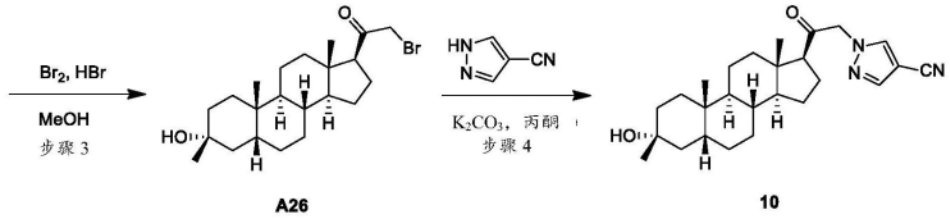
[0430] 步骤5-2.合成9。在-78℃在氮气氛向A22(380mg,951.13μmol)在THF(15mL)中的溶液中添加三异丁基硼氢化钾(1.14mL,1M)。将反应在-78℃搅拌2h。TLC(DCM/MeOH=20/1)显示反应完成。将反应用H_2O_2(0.1mL,30%)淬灭。所得溶液用EtOAc萃取(15mL*3)且合并的有机层用饱和$Na_2S_2O_4$水溶液(15mL*2)和盐水(15mL*1)洗涤。将混合物干燥且浓缩以得到粗产物,其通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)且进一步通过手性SFC-HPLC纯化以得到9(79.8mg,21%),其为白色固体。

[0431] ^1H NMR(9):(400MHz,CDCl3)δ7.78(s,1H),7.68(s,1H),5.31-5.25(d,J=17.6Hz,1H),5.20-5.14(d,J=17.6Hz,1H),4.48-4.45(m,1H),4.12-4.03(m,1H),2.65-2.53(m,2H),2.32-2.15(m,1H),1.92-1.71(m,5H),1.68-1.59(m,4H),1.54-1.42(m,1H),1.41-1.15(m,4H),1.13-1.05(m,1H),1.04(s,3H),0.94-0.85(m,4H)。

[0432] 实施例6.合成10



[0433]



[0434] 步骤1.合成A24。在氩气下向化合物(8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3(2H)-酮(A23,30g,95.5mmol)在3-甲基吡啶(150mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,3.0g)。将悬浮液真空脱气且用H_2吹洗几次。将混合物在H_2(1atm)在25℃搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示起始材料完全消耗。将悬浮液通过硅藻土垫过滤且将该垫用EtOAc(200mLX3)洗涤。合并的滤液用HCl(200mL x 3,1M)洗涤,然后浓缩至干以得到(5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3(2H)-酮(A24,29g,96%),其为白色固体,其直接用于下一步而不用纯化。

[0435] 步骤2.合成A25。在室温向化合物2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(A24,120g,549mmol)在甲苯(400mL)中的溶液中添加$AlMe_3$溶液(137mL,274mmol,2M),此时甲烷气体立即逸出。所得混合物在室温搅拌1h。在-78℃在氮下添加(5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-乙酰基-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3(2H)-酮A24(29.0g,91.7mmol)在甲苯(300mL)中的溶液。然后将反应混合物搅拌30分钟,然后在-78℃滴加MeMgBr(91.3mL,274mmol,3.0M)。将反应混合物在该温度搅拌3h。在-78℃反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭。将悬浮液过滤且滤饼用EtOAc(300mLX3)洗涤。合并的有机相用Na_2SO_4干燥。蒸发以得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(PE:EtOAc=10:1至6:1)以得到1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮A25(6.0g,16.3%),其为淡黄色固体。

[0436] ^1H NMR(A25)(400MHz,$CDCl_3$)δ2.54-2.52(m,1H),2.13-2.10(m,4H),1.98-1.63(m,4H),1.49-1.30(m,8H),1.25-1.00(m,12H),0.91(s,3H),0.90-0.85(m,1H),0.58(s,3H)。

[0437] 步骤3.合成A26。向(3S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮A25(6.0g,18.04mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加HBr(0.29g,3.61mmol),然后滴加Br_2(1.35mL,27.06mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。TLC显示反应完成。混合物通过饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭且调节至pH=7。然后添加水(200mL)且固体沉淀。将固体过滤且用石油醚(100mLx2)洗涤。收集固体且减压干燥。得到2-溴-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮A26(6.0g),其为白色固体。

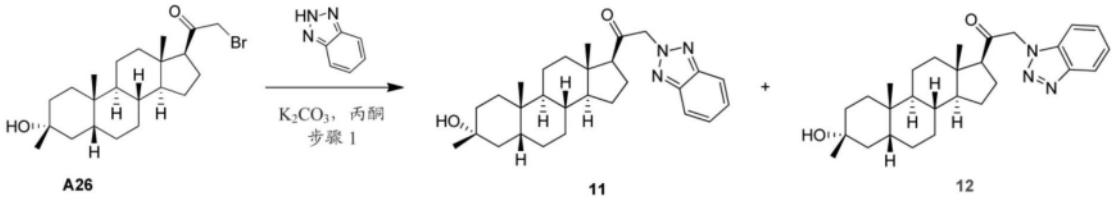
[0438] ^1H NMR(A26)(400MHz,$CDCl_3$)δ3.94-3.87(m,2H),2.83-2.79(m,1H),2.18-2.16(m,

1H),1.94-1.71(m,6H),1.57-1.47(m,8H),1.26-1.10(m,11H),0.93(s,3H),0.61(s,3H)。

[0439] 步骤4.合成10。在25℃向2-溴-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A26,100mg,0.24mmol)和K_2CO_3(70mg,0.48mmol)在3mL丙酮中的混合物中添加1H-吡唑-4-甲腈(30mg,0.36mmol)。将反应混合物在40℃搅拌3h。将反应混合物过滤且滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(PE/EtOAc=5/1至2/1)以得到1-(2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲腈(10,25.5mg,25%),其为白色固体。

[0440] ^1H NMR(10)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85(s,1H),7.80(s,1H),5.03-4.87(m,2H),2.25-2.15(m,1H),2.10-1.80(m,3H),1.75-1.71(m,3H),1.54-1.35(m,8H),1.33-0.95(m,10H),0.94(s,3H),0.64(s,3H)。LCMS t_R=1.268分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{26}H_{37}N_3O_2Na[M+Na]^+$446,实测值446。

[0441] 实施例7.合成11和12

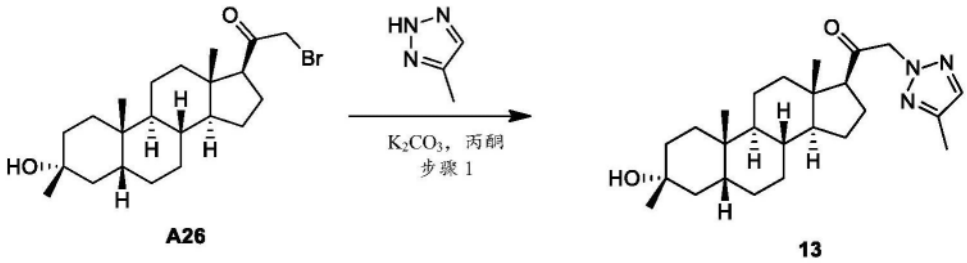
[0442] 

[0443] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0444] ^1H NMR(11):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.86(dd,J_1=2.8Hz,J_2=6.4Hz,2H),5.52-5.47(m,2H),2.66-2.62(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.16(m,2H),1.95-1.73(m,7H),1.55-1.27(m,14H),1.22-1.08(m,2H),0.94(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS t_R=1.512分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{40}N_3O_2[M+H]^+$450,实测值432([M+H-18]。

[0445] ^1H NMR(12):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.51-7.40(m,1H),7.38-7.32(m,2H),5.41-5.40(m,2H),2.72-2.70(m,1H),2.20-2.17(m,2H),1.96-1.74(m,7H),1.45-1.23(m,14H),1.22-1.08(m,2H),0.96(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t=1.438分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{40}N_3O_2[M+H]^+$450,实测值450。

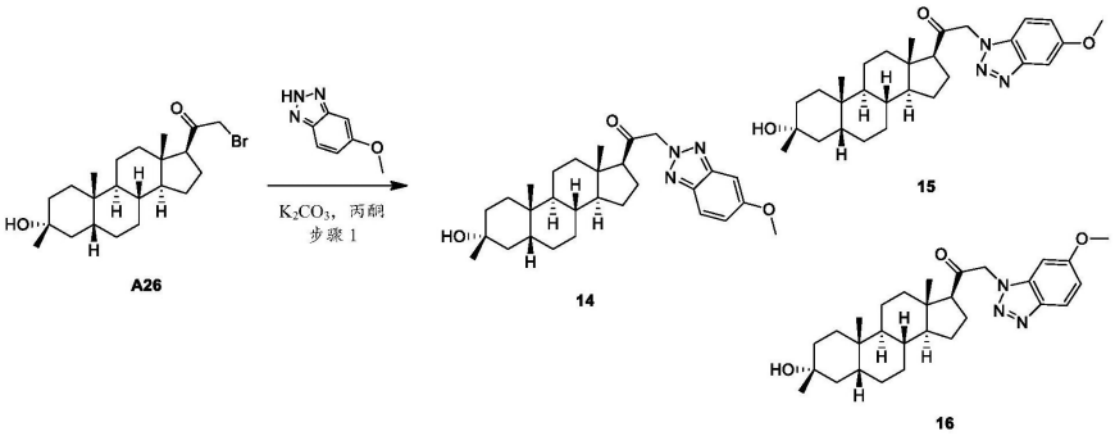
[0446] 实施例8.合成13

[0447] 

[0448] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0449] ^1H NMR(13):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41(s,1H),5.13-5.12(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.32(s,3H),2.25-2.15(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.94-1.59(m,5H),1.52-1.40(m,9H),1.26-1.06(m,10H),0.94(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS R_t=0.93分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,MS ESI计算值$C_{25}H_{40}N_3O_2[M+H]^+$414,实测值414。

[0450] 实施例9.合成14、15和16

[0451] 

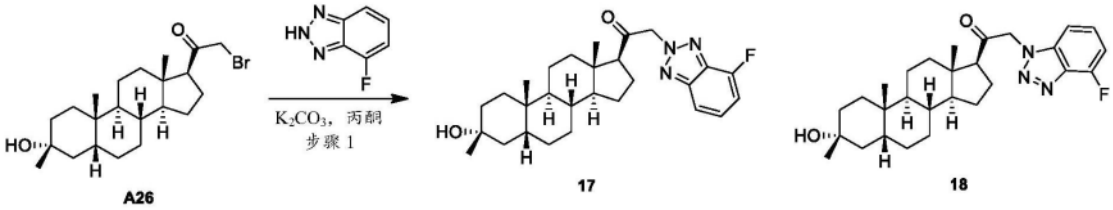
[0452] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0453] ^{1}H NMR(14)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.71(m,1H)，7.07-7.05(m,2H)，5.43-5.42(m,2H)，3.87(s,3H)，2.64-2.62(m,1H)，2.25-2.12(m,2H)，1.95-1.63(m,5H)，1.53-1.48(m,8H)，1.44-1.26(s,8H)，1.24-1.06(m,2H)，0.95(s,3H)，0.71(s,3H)。LCMS R_t＝0.993分钟，以1.5分钟色谱法，5-95AB，MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480，实测值480。

[0454] ^{1}H NMR(15)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(s,1H)，7.21-7.19(m,1H)，7.15-7.13(m,1H)，5.36-5.35(m,2H)，3.88(s,3H)，2.67-2.65(m,1H)，2.25-2.10(m,2H)，1.95-1.63(m,5H)，1.52-1.44(m,8H)，1.43-1.26(m,8H)，1.22-1.08(m,2H)，0.95(s,3H)，0.69(s,3H)。LCMS R_t＝0.944分钟，以1.5分钟色谱法，5-95AB，MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480，实测值480。

[0455] ^{1}H NMR(16)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92-7.90(d,J＝9.6Hz,1H)，7.02-6.99(dd,J_1＝2.8Hz,J_2＝9.6Hz,1H)，5.38-5.27(m,2H)，3.88(s,3H)，2.70-2.68(m,1H)，2.25-2.10(m,2H)，1.95-1.62(m,5H)，1.54-1.45(m,9H)，1.43-1.26(m,8H)，1.22-1.08(m,2H)，0.95(s,3H)，0.71(s,3H)。LCMS R_t＝0.939分钟，以1.5分钟色谱法，5-95AB，MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480，实测值480。

[0456] 实施例10.合成17和18

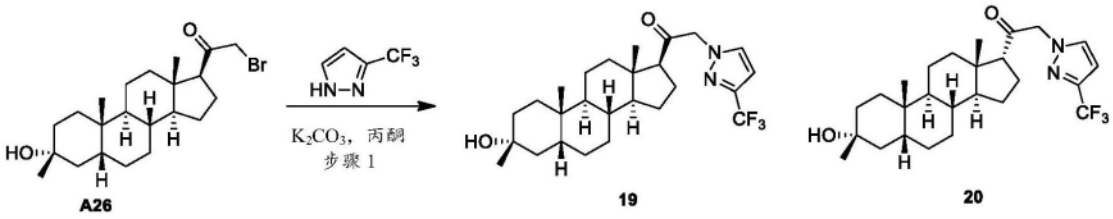
[0457] 

[0458] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0459] ^{1}HNMR(17)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,J＝9.2Hz,1H)，7.35-7.27(m,1H)，7.06-7.02(m,1H)，5.59-5.50(m,2H)，2.67(d,J＝4Hz,1H)，2.22-1.74(m,8H)，1.59-1.44(m,8H)，1.27-1.12(m,10H)，0.97(s,3H)，0.74(s,3H)。LCMS R_t＝0.992分钟，以1.5分钟色谱法，5-95AB，MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468，实测值450[M+H-18]。

[0460] ^{1}HNMR(18)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.41(m,1H)，7.10(d,J＝8Hz,1H)7.04(t,J＝8Hz,1H)，5.47-5.37(m,2H)，2.70(t,J＝12Hz,1H)，2.21-1.74(m,10H)，1.56-1.44(m,5H)，1.27-1.09(m,11H)，0.96(s,3H)，0.70(s,3H)。LCMS R_t＝1.402分钟，以2分钟色谱法，10-80AB，MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468，实测值468。

[0461] 实施例11.合成19和20

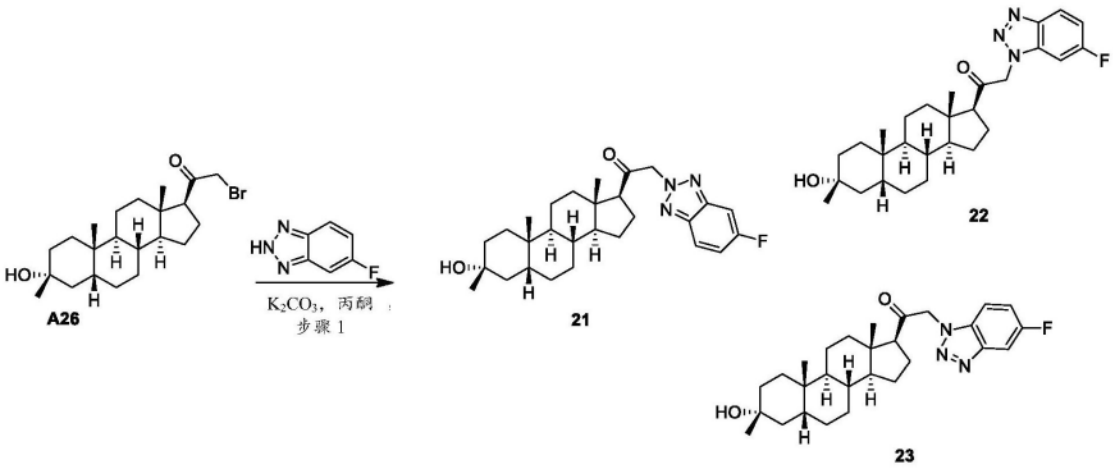
[0462] 

[0463] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0464] ^{1}H NMR(19)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46(s,1H),6.58(d,J＝2Hz,1H),5.02-4.91(m,2H),2.59(d,J＝8Hz,1H),2.06-1.72(m,7H),1.59-1.42(m,8H),1.27-1.07(m,10H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t＝2.667分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{26}H_{38}F_3N_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值449[M+H-18]。

[0465] ^{1}H NMR(20)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49(s,1H),6.60(d,J＝1.6Hz,1H),5.05-4.91(m,2H),2.75(t,J＝8Hz,1H),1.88-1.80(m,8H),1.57-1.41(m,8H),1.38-0.95(m,10H),0.92(d,J＝8Hz,6H)。LCMS R_t＝2.687min,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{26}H_{38}F_3N_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值449[M+H-18]。

[0466] 实施例12.合成21、22和23

[0467] 

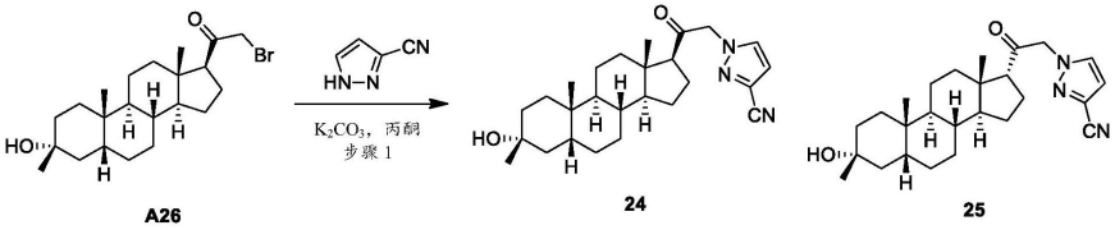
[0468] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0469] ^{1}H NMR(21)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86-7.84(m,1H),7.46(d,J＝8Hz,1H),7.20(t,J＝20Hz,1H)5.49-5.44(m,2H),2.64(t,J＝16Hz,1H),2.21-1.74(m,8H),1.56-1.43(m,7H),1.33-0.96(m,10H),0.83(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS R_t＝2.712分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值450([M+H]$^+$-18)。

[0470] ^{1}H NMR(22)：δ8.05-8.02(m,1H),7.16(t,J＝9.2Hz,1H),6.99-6.96(m,1H),5.43-5.31(m,2H),2.72(d,J＝8.4Hz,1H),2.17-1.97(m,2H),1.78-1.57(m,6H),1.47-1.42(m,6H),1.28-1.08(m,10H),0.97(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t＝2.589min,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0471] ^{1}H NMR(23)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70(d,J＝8Hz,1H),7.28(t,J＝12Hz,2H),5.46-5.35(m,2H),2.71(d,J＝8Hz,1H),2.16-1.75(m,7H),1.58-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,9H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t＝2.569分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0472] 实施例13.合成24和25

[0473] 

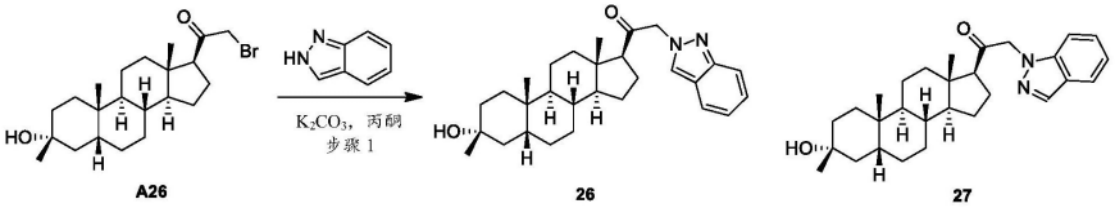
A26 24 25

[0474] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0475] ^{1}H NMR(24)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J＝1.6Hz,1H),6.72(d,J＝2.4Hz,1H),5.04-4.89(m,2H),2.60(d,J＝4Hz,1H),2.58-1.72(m,8H),1.58-1.42(m,8H),1.31-1.07(m,10H),0.95(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t＝2.385分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值:$C_{26}H_{38}N_3O_2$[M+H]$^+$424,实测值406[M+H-18]$^+$。

[0476] ^{1}H NMR(25)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50(s,1H),6.72(d,J＝2.4Hz,1H),6.75(s,1H),5.09-4.89(m,2H),2.76(d,J＝4Hz,1H),1.88-1.81(m,8H),1.57-1.41(m,8H),1.38-1.20(m,10H),1.01(d,J＝48Hz,6H)。LCMS R_t＝2.415分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值:$C_{26}H_{37}N_3O_2$[M+H]$^+$424,实测值446[M+23]$^+$。

[0477] 实施例14.合成26和27

[0478] 

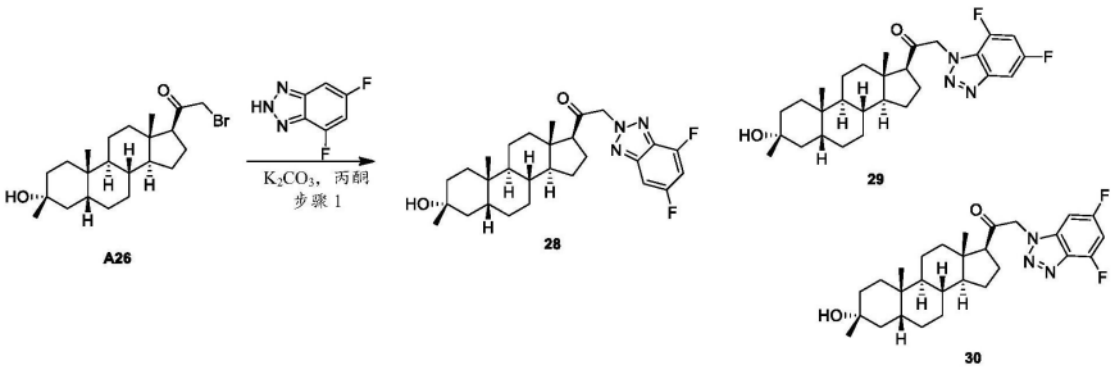
A26 26 27

[0479] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0480] ^{1}H NMR(26)：(400MHz,$CDCl_3$)δ7.93(s,1H),7.68(t,J＝20Hz,2H),7.29(d,J＝8Hz,1H),7.08(t,J＝16Hz,2H),5.25-5.14(m,2H),2.63(d,J＝8Hz,1H),2.20-1.72(m,9H),1.57-1.42(m,6H),1.26-1.07(m,10H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t＝1.194分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_2O_2$[M+H]$^+$449,实测值449。

[0481] ^{1}HNMR(27)：(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05(s,1H),7.75(t,J＝8Hz,1H),7.37(d,J＝8Hz,1H),7.22-7.14(m,2H),5.14(m,2H),2.61(t,J＝16Hz,1H),2.22-1.69(m,9H),1.55-1.42(m,7H),1.26-1.06(m,10H),0.95(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t＝1.213min,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_2O_2$[M+H]$^+$449,实测值449。

[0482] 实施例15.合成28、29和30

[0483] 

A26 28 29 30

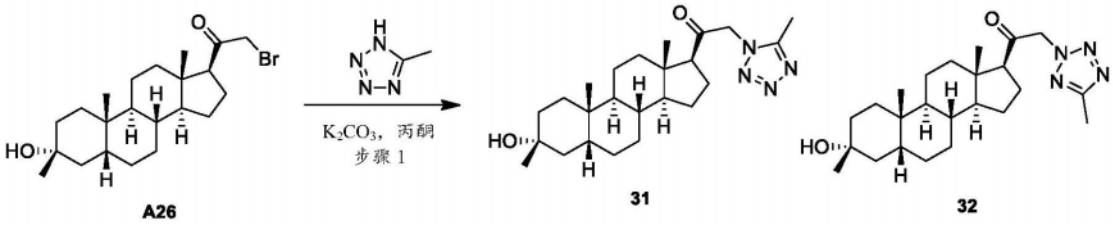
[0484] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0485] ^{1}HNMR(28):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.30(d,J=8Hz,1H),6.91(t,J=20Hz,1H),5.55-5.46(m,2H),2.65(t,J=16Hz,1H),2.20-1.74(m,8H),1.60-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t=2.662分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值化学式:$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0486] ^{1}H NMR(29):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J=8Hz,2H),7.00(t,J=8Hz,1H),5.52-5.37(m,2H),2.73-2.63(m,1H),2.12-1.75(m,9H),1.59-1.45(m,6H),1.36-1.10(m,10H),0.98(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t=2.576min,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0487] ^{1}HNMR(30):(400MHz,$CDCl_3$)δ6.89-6.79(m,2H),5.43-5.31(m,2H),2.70(t,J=16Hz,1H),2.22-1.74(m,8H),1.57-1.44(m,8H),1.35-1.08(m,10H),0.97(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=2.551min,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0488] 实施例16.合成31和32

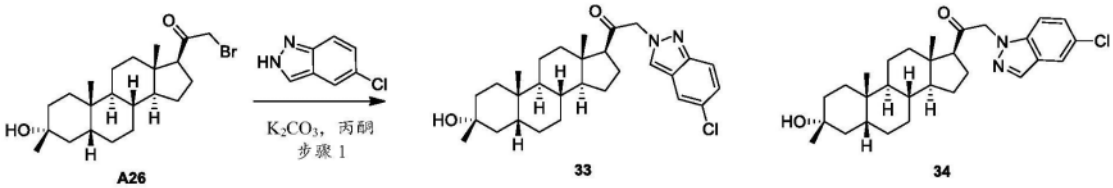
[0489] 

[0490] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0491] ^{1}H NMR(31):(400MHz,$CDCl_3$)δ5.16-5.02(m,2H),2.66-2.64(m,1H),2.46(s,3H),2.16-1.76(m,1H),1.73-1.55(m,7H),1.51-1.43(m,8H),1.33-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t=1.070分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{24}H_{39}N_4O_2$[M+H]+415,实测值415。

[0492] ^{1}H NMR(32):(400MHz,$CDCl_3$)δ5.34(s,2H),2.62-2.56(m,4H),2.17-2.06(m,1H),1.96-1.52(m,8H),1.49-1.27(m,7H),1.23-1.09(m,10H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=2.447分钟,以3分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{24}H_{39}N_4O_2$[M+H]$^+$415,实测值415。

[0493] 实施例17.合成33和34

[0494] 

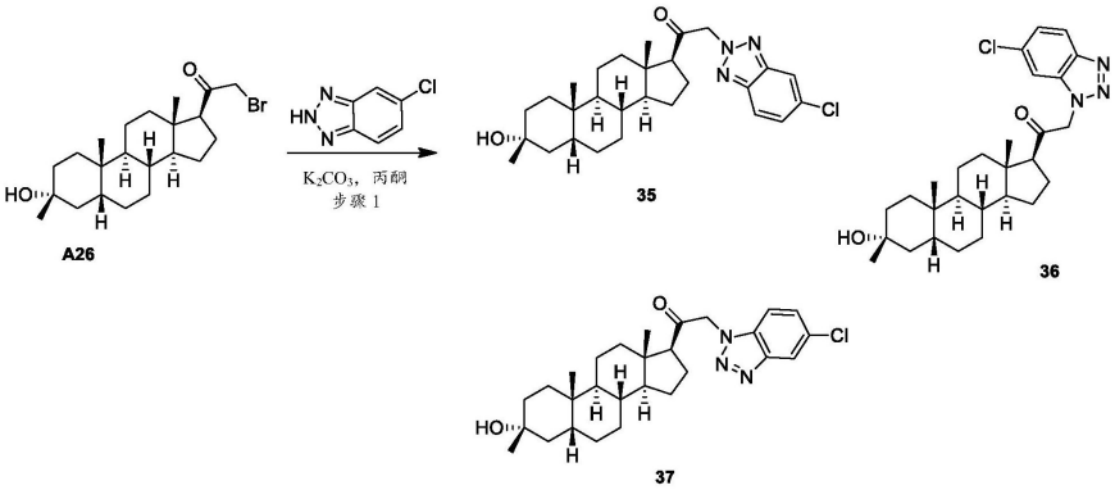
[0495] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0496] ^{1}H NMR(33):(400MHz,DMSO-d6)δ8.32(s,1H),7.86(s,1H),7.64(d,J=8Hz,1H),7.23(d,J=8Hz,1H),5.55-5.34(m,2H),4.28(s,1H),2.51(s,1H),1.86-1.47(m,7H),1.40-1.38(m,6H),1.27-1.02(m,9H),0.93(s,3H),0.61(s,3H)。LCMS Rt=1.444分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[0497] ^{1}H NMR(34):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(s,1H),7.86(s,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.13(d,J=0.8Hz,1H),5.16-5.07(m,2H),2.62(d,J=8.8Hz,1H),221-1.95(m,2H),1.77-1.52(m,6H),1.49-1.27(m,8H),1.25-1.08(m,8H),0.97(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS Rt=

1.476分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[0498] 实施例18.合成35、36和37

[0499] 

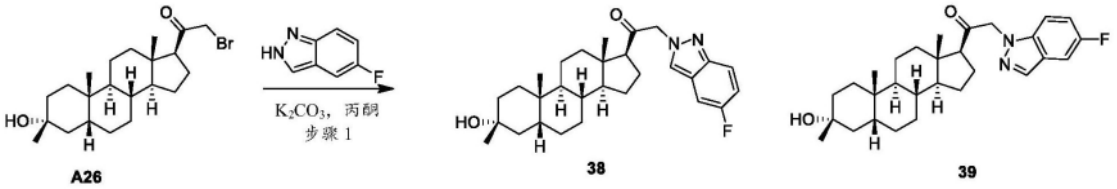
[0500] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0501] ^{1}H NMR(35):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.82(d,J=4.4Hz,1H),7.36-7.33(m,1H),5.54-5.45(m,2H),2.65(d,J=4Hz,1H),2.23-2.00(m,2H),1.96-1.58(m,5H),1.51-1.42(m,9H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t=1.311分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}ClN_3O_2$[M+H]$^+$484,实测值[M+H-18]$^+$466。

[0502] ^{1}H NMR(36):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,J=4.6Hz,1H),7.34(d,J=6.4Hz,2H),5.44-5.31(m,2H),2.71(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.14(m,2H),1.97-1.74(m,6H),1.59-1.52(m,9H),1.44-1.09(m,10H),0.97(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t=1.230分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}ClN_3O_2$[M+H]$^+$484,实测值484。

[0503] ^{1}H NMR(37):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(s,1H),7.44(d,J=8Hz,1H),7.30(d,J=20Hz,1H)5.45-5.34(m,2H),2.70(d,J=4Hz,1H),2.19-2.17(m,2H),1.96-1.74(m,6H),1.56-1.51(m,9H),1.46-1.09(m,10H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=1.261分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}ClN_3O_2$[M+H]$^+$484,实测值484。

[0504] 实施例19.合成38和39

[0505] 

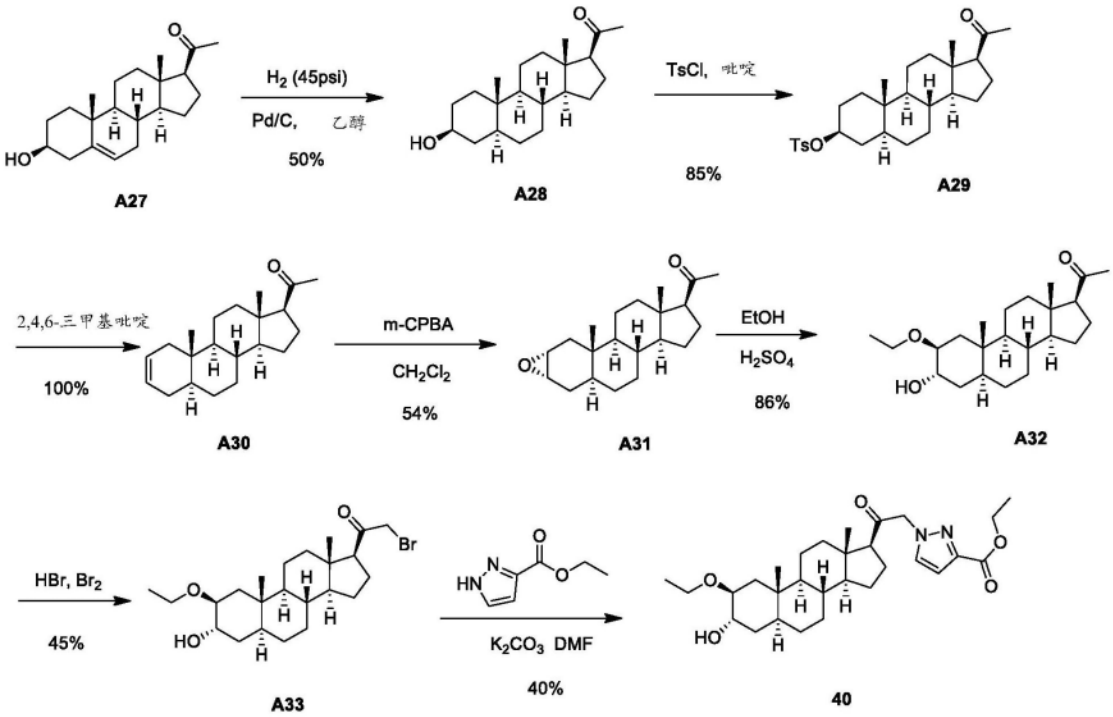
[0506] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0507] ^{1}HNMR(38):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89(s,1H),7.68-7.65(m,1H),7.25(t,J=2.4Hz,1H),7.09(t,J=2.4Hz,1H),5.24-5.12(m,2H),2.64(t,J=8.4,1H),2.20-1.54(m,8H),1.48-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=1.145分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{30}H_{41}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[0508] ^{1}HNMR(39):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(s,1H),7.35(d,J=9.2Hz,1H),7.14(d,J=6Hz,1H),5.12(m,2H),2.61(t,J=8.8,1H),2.20-1.95(m,2H),1.72-1.53(m,7H),1.43-1.10(m,18H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=1.117分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计

算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2[M+H]^+$467，实测值467。

[0509] 实施例20.合成40

[0510] 

[0511] 步骤1.合成A28。向A27(15g，47mmol)在EtOH(150mL)中的溶液中添加Pd/C(1.5g，10％)，将混合物在H_2(45psi)下在40℃搅拌12小时。混合物过滤以得到有机层且浓缩以得到A28(7.5g)，其为白色固体。

[0512] ^{1}H NMR(A28)：(400MHz，CDCl3)δ3.62-3.52(m，1H)，2.57-2.51(m，1H)，2.20-2.12(m，4H)，2.05-1.98(m，1H)，1.87-1.78(m，1H)，1.75-1.58(m，6H)，1.45-1.09(m，11H)，1.03-0.89(m，2H)，0.81(s，3H)，0.71-0.63(m，1H)，0.60(s，3H)。

[0513] 步骤2.合成A29。向A28(7.5g，23.6mmol)在无水吡啶(70mL)中的溶液中分批添加TsCl(6.79g，35.4mmol)。将混合物在40℃搅拌6小时。缓慢添加水，然后白色固体沉淀。将白色固体过滤，且用HCl(1M)(200mL*3)洗涤，然后用水(200mL*3)洗涤。滤液减压干燥以得到A29(9.5g)，其为黄色固体。

[0514] 步骤3.合成A30。向2,4,6-三甲基吡啶的搅拌溶液(100mL)中添加A29(9.5g，20mmol)。将混合物在130℃搅拌4小时。TLC显示起始材料消耗后，混合物用H_2SO_4(500mL，10％)处理且固体沉淀。将固体过滤且残余物用H_2SO_4(200mL*3)洗涤，浓缩以得到A30(6g)，其为黄色固体。

[0515] 步骤4.合成A31。在0℃向A30(6g，20mmol)在CH_2Cl_2(100mL)中的溶液中分批添加m-CPBA(6.8g，39.6mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，然后在15℃搅拌12小时。溶液用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(50mL)和Na_2CO_3饱和水溶液(200mL)相继洗涤，用$NaSO_4$干燥，过滤且蒸发至干。通过快速柱硅胶色谱法纯化(洗脱液：石油醚：乙酸乙酯＝50:1)以得到A31(0.92g)和混合物(2.5g)，其为白色固体。

[0516] ^{1}H NMR(A31)：(400MHz，CDCl3)δ3.19-3.11(m，2H)，2.58-2.50(m，1H)，2.11(s，3H)，2.08-1.82(m，3H)，1.70-1.08(m，17H)，0.90-0.82(m，1H)，0.78(s，3H)，0.72-0.63(m，1H)，0.59(s，3H)。

[0517] 步骤5.合成A32。向A31(1g,3.16mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加12滴发烟硫酸。将混合物在19℃搅拌3h,将反应混合物通过$NaHCO_3$水溶液淬灭且蒸发至低体积。将混合物用水处理且用EtOAc(50mL*3)萃取。有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发以得到A32(0.95g),其为白色固体。

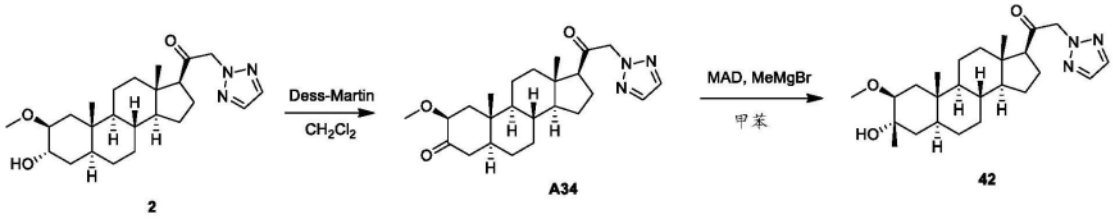
[0518] 步骤6.合成A33。向A32(0.95g,2.6mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加HBr水溶液(0.2mL,48%水溶液)和Br_2(0.5g,3.14mmol)。将混合物在19℃搅拌2h。然后将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭。将混合物浓缩,添加水(50mL)且用EtOAc(50mL*3)萃取。有机相用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到粗产物。残余物通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=13:1)以得到A33(500mg),其为白色固体。

[0519] ^1H NMR:(400MHz,CDCl3)δ3.95-3.88(m,3H),3.60-3.52(m,1H),3.45-3.37(m,2H),2.83-2.78(m,1H),2.23-2.13(m,1H),1.94-1.78(m,3H),1.80-1.61(m,4H),1.44-1.12(m,14H),0.96-0.89(m,4H),0.80-0.70(m,1H),0.62(s,3H)

[0520] 步骤7.合成40。向K_2CO_3(94mg,0.66mmol)在DMF(8mL)中的溶液中添加1H-吡唑-3-甲酸乙酯(158mg,1.12mmol)。在N_2下将混合物在20℃搅拌0.5h。然后向混合物添加A33(100mg,0.22mmol)在DMF(4mL)中的溶液,且在20℃搅拌3h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(50mL*3)洗涤且有机层用无水Na_2SO_4干燥,然后浓缩以得到粗产物。其通过柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1)以得到40(45mg),其为黄色固体。

[0521] ^1H NMR(40):(400MHz,CDCl3)δ7.44(d,J=2Hz,1H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),5.30(s,3H),4.40(dd,J=7.6Hz,J=14.8Hz,2H),3.96-3.91(m,1H),3.60-3.53(m,1H),3.47-3.38(m,2H),2.60-2.52(m,1H),2.21-2.11(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.90-1.61(m,6H),1.52-1.15(m,17H),1.03-0.92(m,4H),0.82-0.72(m,1H),0.66(s,3H)

[0522] 实施例21.合成42

[0523] 

[0524] 步骤1.合成A34。在0℃向2(60mg,0.14mmol)在CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中添加Dess-Martin试剂(0.12g,0.28mmol)。将反应混合物在30℃搅拌1.5h。TLC显示起始材料完全消耗后,将混合物用$NaHCO_3$水溶液和$Na_2S_2O_3$水溶液(5mL)的混合物淬灭。将混合物用CH_2Cl_2(15mL)萃取。有机层用盐水洗涤(8mLx2),用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)以得到A34(27.2mg),其为白色固体。

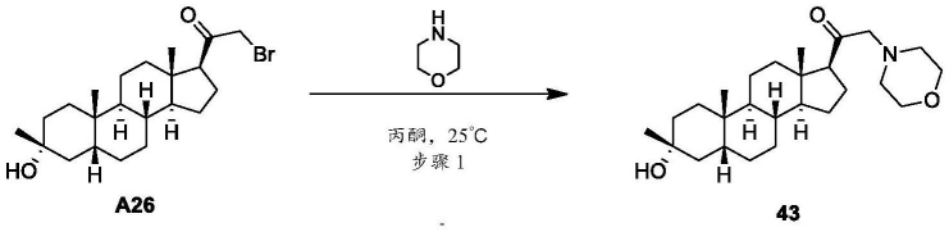
[0525] ^1H NMR(A34):(400MHz,CDCl3)δ7.68(s,2H),5.30-5.18(m,2H),3.66-3.60(m,1H),3.30(s,3H),2.64-2.52(m,2H),2.23-2.03(m,4H),1.76-1.68(m,4H),1.48-1.15(m,9H),1.04(s,3H),0.97-0.88(m,1H),0.82-0.75(m,1H),0.71(s,3H)。

[0526] 步骤2.合成42。在氮气下在-78℃向MAD(182.2mg,0.56mmol)在5mL甲苯中的搅拌溶液中经1小时滴加A34(0.1g,0.24mmol)在甲苯(15mL)中的溶液。在相同温度搅拌0.5h后,在-78℃滴加MeMgBr的溶液(0.52mL,1.4mmol)。将反应温热至-40℃且搅拌3h。TLC显示反应完成后,将反应物倒入NH_4Cl水溶液且用EtOAc(30mL)萃取。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且真

空浓缩。产物通过硅胶柱色谱纯化(PE/EA＝15/1至10/1)以得到42(40mg),其为白色固体。

[0527] ^{1}H NMR(42):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68(s,2H),5.31-5.16(m,2H),3.31(s,3H),3.06-2.98(m,1H),2.59-2.55(m,1H),2.22-1.95(m,3H),1.45-1.11(m,16H),1.04-0.94(m,1H),0.92(s,3H),0.83-0.874(m,1H),0.70(s,3H)

[0528] 实施例22.合成43

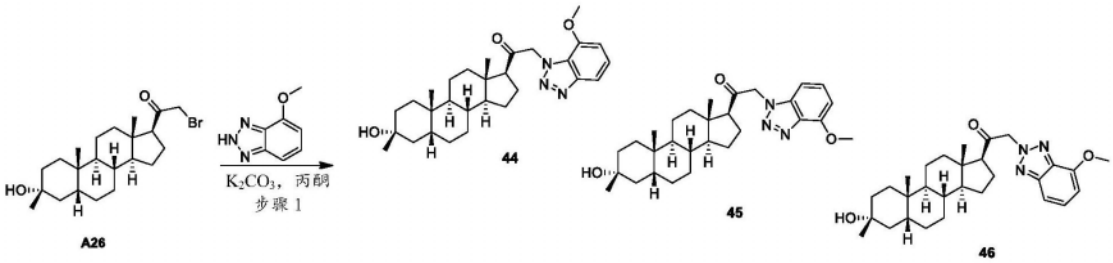
[0529] 

A26 43

[0530] 向A26(500mg,1.21mmol)在丙酮(5mL)中的溶液中添加吗啉(500mg,5.73mmol)。在25℃搅拌2h后,TLC显示反应完成。向该反应混合物添加水(2mL),用EtOAc(20mL*2)萃取。合并的有机层用水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩以得到1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-吗啉代乙酮(0.47g),其为淡黄色固体。

[0531] ^{1}H NMR(43):(400MHz,$CDCl_3$)δ3.74(t,J＝4.8Hz,1H),3.21-3.11(m,2H),2.62-2.45(m,5H),2.22-2.10(m,1H),2.00-1.05(m,25H),0.93(s,3H),0.60(s,3H)。LCMS R_t＝0.973分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{26}H_{44}NO_3$[M+H]$^+$418,实测值418。

[0532] 实施例23.合成44、45和46

[0533] 

A26 44 45 46

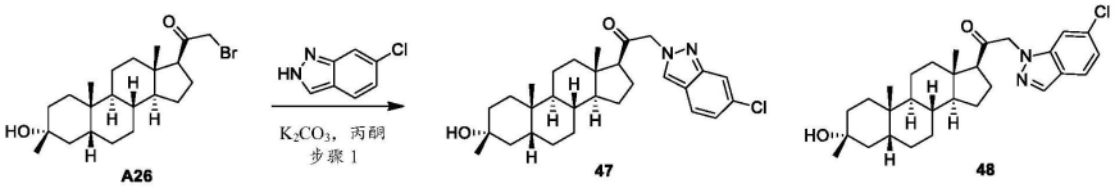
[0534] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0535] ^{1}HNMR(44):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(d,J＝8Hz,1H),7.23(d,J＝8.4Hz,1H),6.76(d,J＝8Hz,1H),5.58(d,J＝1.6Hz,2H),3.89(s,3H),2.66(t,J＝8.4,1H),2.19-1.97(m,2H),1.78-1.57(m,5H),1.46-1.41(m,7H),1.27-1.09(m,7H),0.97(s,3H),071(s,3H)。LCMS R_t＝0.943分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480

[0536] ^{1}HNMR(45):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38(t,J＝8Hz,1H),6.86(d,J＝8Hz,1H),6.69(d,J＝8.4Hz,1H),5.37(s,2H),4.12(s,3H),2.67(t,J＝8.4,1H),2.19-1.95(m,2H),1.77-1.55(m,5H),1.50-1.42(m,8H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),070(s,3H)。LCMS R_t＝1.113分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480

[0537] ^{1}HNMR(46):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J＝9.2Hz,1H),9.30(t,J＝8Hz,1H),6.64(d,J＝6.8Hz,1H),5.49(s,2H),4.03(s,3H),2.65-2.60(m,1H),2.04-1.95(m,2H),1.77-1.54(m,7H),1.54-1.42(m,6H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),072(s,3H)。LCMS R_t＝1.168分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值[M+H-18]$^+$462。

[0538] 实施例24.合成47和48

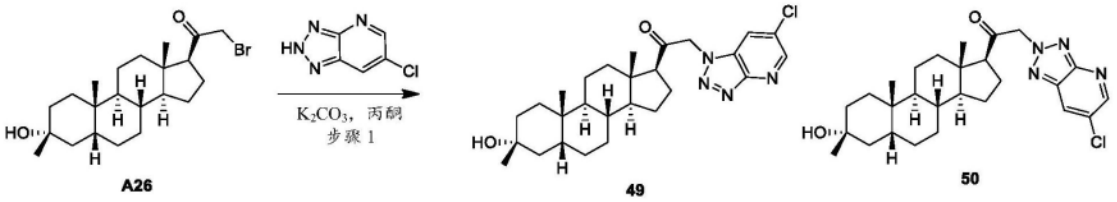
[0539] 

[0540] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0541] ^{1}HNMR(47)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(s,1H),7.68(s,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.03(t,J=8.4Hz,1H),5.23-5.11(m,2H),2.63(t,J=8.4,1H),2.22-1.95(m,2H),1.77-1.54(m,5H),1.45-1.07(m,19H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t=1.214分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[0542] ^{1}HNMR(48):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(s,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.20(s,1H),7.14-7.11(m,1H),5.14-5.04(m,2H),2.64(t,J=8.4,1H),2.17-1.96(m,2H),1.73-1.52(m,6H),1.48-1.11(m,18H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=1.239分钟,以2分钟色谱法,30-90AB;MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[0543] 实施例25.合成49和50

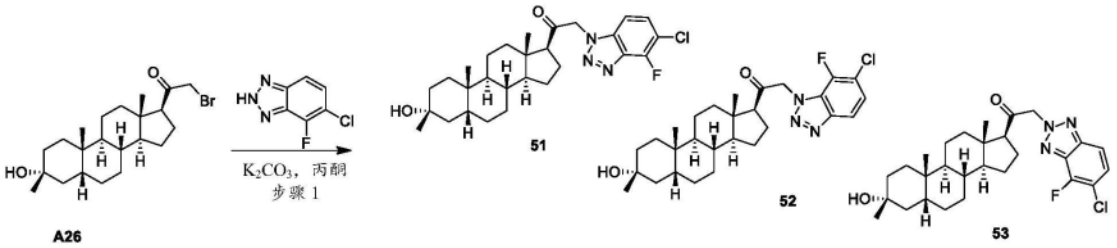
[0544] 

[0545] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0546] ^{1}HNMR(49):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.68(d,J=2,1H),7.76(d,J=2,1H),5.51-5.34(m,2H),2.73(t,J=8.8,1H),2.21-1.97(m,2H),1.78-1.54(m,5H),1.47-1.30(m,9H),1.28-1.09(m,10H),0.97(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t=1.137分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{27}H_{37}ClN_4O_2$[M+H]$^+$485,实测值467[M+H-18]$^+$

[0547] ^{1}HNMR(50):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(d,J=2,1H),8.22(d,J=2,1H),5.59-5.49(m,2H),2.66(t,J=8.4,1H),2.17-1.96(m,2H),1.73-1.53(m,6H),1.45-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t=0.977分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{37}ClN_4O_2$[M+H]$^+$485,实测值467[M+H-18]$^+$

[0548] 实施例26.合成51、52和53

[0549] 

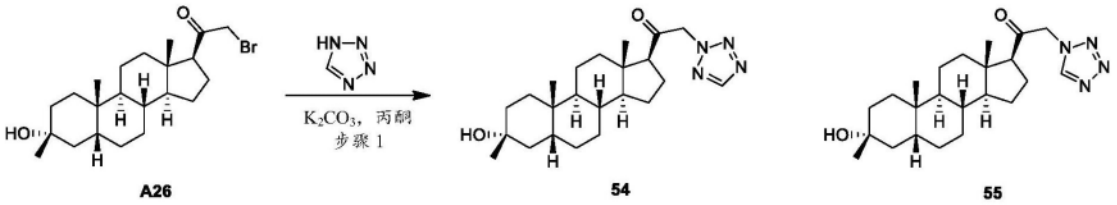
[0550] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0551] ^{1}HNMR(51):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.45(m,1H),7.06(d,J=8.2,1H),5.47-5.35(m,2H),2.71(d,J=8.8,1H),2.19-1.96(m,2H),1.87-1.55(m,7H),1.46-1.44(m,6H),1.27-1.09(m,11H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=1.234分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值502。

[0552] ^{1}HNMR(52)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J＝8.8,1H),7.36-7.33(m,1H),5.52(s,2H),2.72(d,J＝8.4,1H),2.20-1.97(m,2H),1.84-1.55(m,7H),1.47-1.44(m,6H),1.27-1.09(m,11H),0.97(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t＝1.013分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值502。

[0553] ^{1}HNMR(53):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(t,J＝8.8,1H),7.38-7.34(m,1H),5.57-5.48(m,2H),2.65(t,J＝8.8,1H),2.20-2.04(m,2H),1.77-1.57(m,6H),1.45-1.43(m,7H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t＝1.310分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值484[M+H-18]$^+$。

[0554] 实施例27.合成54和55

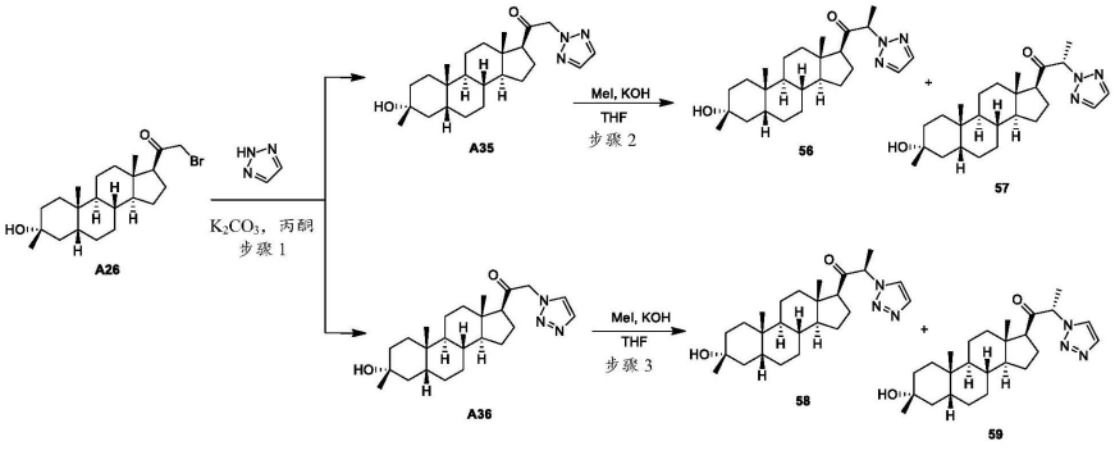
[0555] 

[0556] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0557] ^{1}HNMR(54):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57(s,1H),5.45(s,2H),2.63(t,J＝8.8Hz,1H),2.19-1.54(m,8H),1.50-1.43(m,7H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t＝0.899分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{23}H_{36}N_4O_2$[M+H]$^+$401,实测值[M+H-18]$^+$383

[0558] ^{1}HNMR(55):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),5.33-5.16(m,2H),2.67(d,J＝8.8Hz,1H),2.20-1.54(m,8H),1.51-1.43(m,8H),1.31-1.09(m,10H),0.95(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t＝0.8827分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{23}H_{36}N_4O_2$[M+H]$^+$401,实测值[M+H-18]$^+$383

[0559] 实施例28.合成56、57、58和59

[0560] 

[0561] 步骤1.合成A35和A36。在25℃向A26(300mg,729umol,1.00eq)在丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(200mg,1.45mmol,2.0eq)和2H-1,2,3-三唑(60.3mg,874umol,1.2eq)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。然后,TLC显示该材料消失。将混合物用水(20mL)稀释且用EA(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(30mL),用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯＝2/1至EA)以得到1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酮(120mg,285umol)和1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-

3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酮(130mg,309umol),其为灰白色固体。

[0562] ^{1}H NMR(A35):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69(s,2H),5.28-5.19(m,2H),2.59-2.55(m,1H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。

[0563] ^{1}H NMR(A36):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=8Hz,1H),7.64(d,J=8Hz,1H),5.29-5.11(m,2H),2.66-2.62(m,1H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。

[0564] 步骤2.合成56和57。向A35(120mg,300umol,1.00eq)和KOH(33.6mg,600umol,2eq)在THF(4.00mL)中的溶液中添加CH_3I(51mg,360umol,1.2eq)。将混合物在25℃搅拌3小时。TLC显示该材料消失。将反应用水淬灭且用EA(2x 20mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤且用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC纯化(0.5%HCl)以得到(R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(21mg,49.7umol)和(S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(30mg,72.5umol),其为白色固体。

[0565] ^{1}H NMR(56):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68(s,2H),5.25(q,J=6.8Hz,1H),2.23-2.14(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.90-1.75(m,3H),1.58-1.50(m,5H),1.49-1.25(m,8H),1.24-1.07(m,9H),1.04-1.00(m,3H),0.95(s,3H),0.64(s,3H)。LCMS Rt=0.945分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值396([M+H-18]

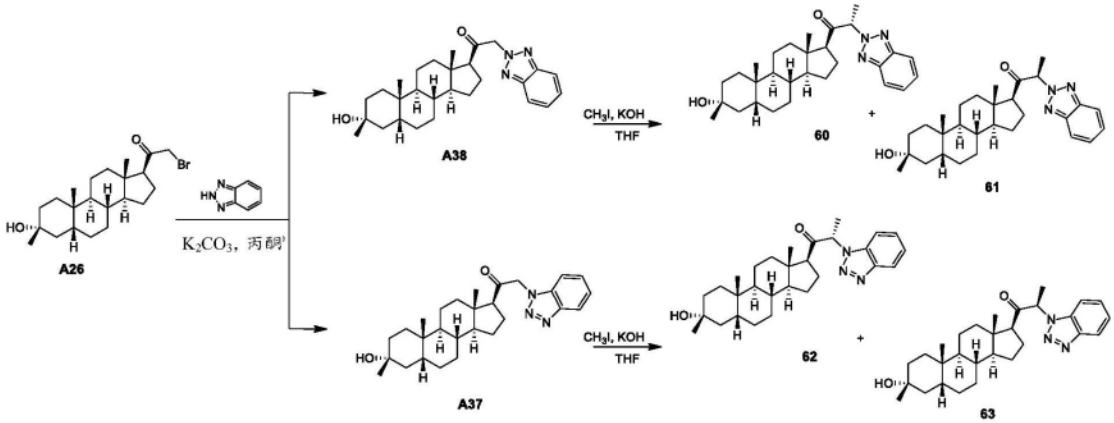
[0566] ^{1}H NMR(57):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.67(s,2H),5.40(q,J=7.6Hz,1H),2.65-2.63(m,1H),2.14-2.12(m,2H),1.95-1.66(m,5H),1.60-1.49(m,3H),1.55-1.25(m,10H),1.42-1.00(m,10H),0.95(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt=0.927分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值396([M+H-18]$^+$

[0567] 步骤3.合成58和59。向A36(130mg,325umol,1.00eq)和KOH(36.4mg,650umol,2eq)在THF(5.00mL)中的溶液中添加CH3I(55.3mg,390umol,1.2eq)。将混合物在25℃搅拌3小时。TLC显示该材料消失。将反应用水淬灭且用EA(2*30mL)萃取;合并的有机相用盐水洗涤且用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC纯化(0.5%HCl)以得到(R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(41.5mg,98.5umol)和(S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(24.5mg,58.5umol),其为白色固体。

[0568] ^{1}H NMR(58):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(s,1H),7.60(s,1H),5.47(q,J=7.6Hz,1H),2.56-2.51(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.90-1.75(m,3H),1.66-1.64(m,3H),1.60-1.54(m,2H),1.50-1.39(m,9H),1.25-1.00(m,11H),0.94(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=1.054分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值396([M+H-18]

[0569] ^{1}H NMR(59):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),7.74(s,1H),5.64(q,J=7.2Hz,1H),2.80-2.78(m,1H),2.22-2.20(m,2H),1.96-1.75(m,2H),1.69-1.54(m,6H),1.58-1.43(m,9H),1.40-1.00(m,10H),0.93(s,3H),0.51(s,3H)。LCMS Rt=1.012分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值396([M+H-18]

[0570] 实施例29.合成60、61、62和63

[0571] 

[0572] 步骤7.合成A37和A38。在25℃向A26(400mg,972umol)在丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(268mg,1.94mmol)和2H-苯并[d][1,2,3]三唑(138mg,1.16mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。然后,TLC显示该材料消失且将混合物用水(20mL)稀释且将混合物用EA(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(30mL),用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=3/1)以得到2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(95.0mg,211umol)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(290.0mg,612umol),其为灰白色固体。

[0573] ^1H NMR(A37):400MHzδ7.87(dd,J_1=3.2Hz,J_2=6.4Hz,2H),7.39(dd,J_1=3.2Hz,J_2=6.8Hz,2H),5.52-5.51(m,2H),2.65-2.63(m,1H),0.96(s,3H),0.73(s,3H)。

[0574] ^1H NMR(A38):400MHzδ8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.47(m,1H),7.40-7.26(m,2H),5.42-5.41(m,2H),2.72-2.68(m,1H),0.96(s,3H),0.71(s,3H)。

[0575] 步骤7.合成60和61。向A38(95mg,211umol)和KOH(23.6mg,422umol)在THF(3.00mL)中的溶液中添加CH_3I(35.9mg,253umol)。将混合物在25℃搅拌16小时。TLC显示该材料消失。然后,将反应用水淬灭且用EA(2*20mL)萃取;合并的有机相用盐水洗涤且用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC纯化(0.5%HCl)以得到(R)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(9.4mg,20.0umol)和(S)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(15.2mg,32.4umol),其为白色固体。

[0576] ^1H NMR(60):400MHzδ7.88(dd,J_1=3.2Hz,J_2=6.8Hz,2H),7.40(dd,J_1=3.2Hz,J_2=6.8Hz,2H),5.74-5.68(m,1H),2.74-2.69(m,1H),2.25-2.1(m,1H),2.00-1.75(m,8H),1.60-1.29(m,10H),1.28-1.25(m,8H),1.25-1.00(m,2H),0.97(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS R_t=0.997分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESi计算值C29H41N3O2[M+H]$^+$464,实测值446([M+H-18]

[0577] ^1H NMR(61):400MHzδ7.88(dd,J_1=2.8Hz,J_2=6.4Hz,2H),7.42(dd,J_1=3.2Hz,J_2=6.4Hz,2H),5.54-5.49(m,1H),2.26-2.05(m,2H),1.95-1.50(m,8H),1.48-1.30(m,8H),1.28-1.15(m,9H),1.13-1.04(m,3H),0.93(s,3H),0.67(s,3H)

[0578] LCMS R_t=1.006分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESi计算值C29H41N3O2[M+H]$^+$464,实

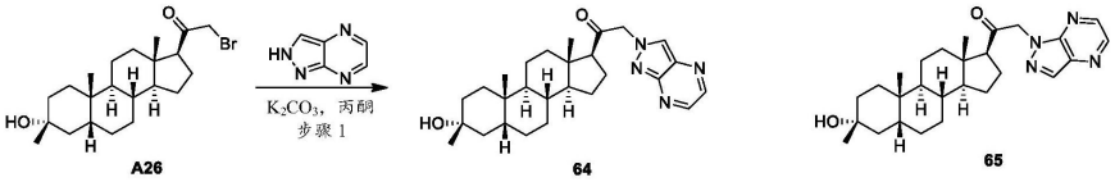
测值446([M+H-18]

[0579] 步骤7.合成62和63。向A37(290mg,6444umol,1.00eq)和KOH(71.8mg,1280umol,2eq)在THF(6.00mL)中的溶液中添加CH_3I(109mg,772umol,1.2eq)。将混合物在25℃搅拌3小时。TLC显示该材料消失。然后,将反应用水淬灭且用EA(2*30mL)萃取,合并的有机相用盐水洗涤且用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC纯化(0.5%HCl)以得到(R)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(41mg,84.7umol)和(S)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(47.5mg,100umol),其为白色固体。

[0580] ^1H NMR(62):400MHzδ8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.57-7.55(m,1H),7.49-7.47(m,1H),7.39-7.37(m,1H),5.81-5.79(m,1H),2.72-2.68(m,1H),2.01-1.75(m,8H),1.65-1.55(m,2H),1.50-1.25(m,8H),1.24-1.00(m,11H),0.93(s,3H),0.61(s,3H)。LCMS t_R=1.161分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值C29H41N3O2[M+H]$^+$464,实测值446([M+H-18]

[0581] ^1H NMR(63):400MHzδ8.10(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.42-7.39(m,2H),5.64-5.58(m,1H),2.36-2.33(m,1H),2.20-2.00(m,1H),1.77-1.57(m,7H),1.50-1.25(m,10H),1.25-1.10(m,8H),1.24-1.03(m,3H),0.92(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t=1.186分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C29H41N3O2[M+H]$^+$464,实测值446([M+H-18]

[0582] 实施例30.合成64和65

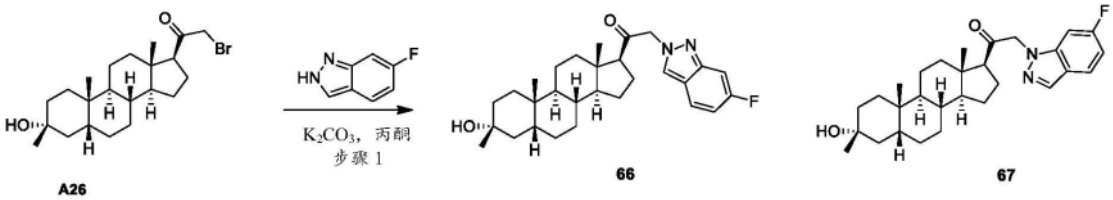
[0583] 

[0584] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0585] ^{1}HNMR(64):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(s,1H),8.56(s,1H),8.27(s,1H),5.37-5.21(m,2H),2.70(t,J=8.4,1H),2.22-1.96(m,2H),1.77-1.58(m,6H),1.51-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=0.937分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$451,实测值473[M+23]$^+$。

[0586] ^{1}HNMR(65):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(d,J=1.6Hz,1H),8.44(d,J=2Hz,1H),8.34(s,1H),5.36-5.25(m,2H),2.70(t,J=8.4,1H),2.24-1.87(m,2H),1.74-1.54(m,6H),1.46-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=0.916分钟,以1.5分钟色谱法,对于$C_{27}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$451,实测值451。

[0587] 实施例31.合成66和67

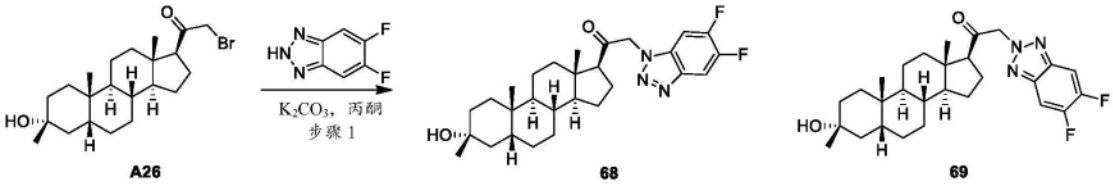
[0588] 

[0589] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0590] ^{1}HNMR(66):(400MHz,$CDCl_3$)7.94(s,1H),7.66-7.62(m,1H),7.29(s,1H),6.90(t,J=8Hz,1H),5.18(s,2H),2.64(s,1H),2.13-2.00(m,2H),1.95-1.54(m,6H),1.49-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,10H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=0.949分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{30}H_{41}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[0591] ^{1}HNMR(67):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),7.69-7.66(m,1H),6.96-6.93(m,1H),6.91-6.83(m,1H),5.12-5.03(m,2H),2.62(t,J=9.2,1H),2.17-1.95(m,2H),1.77-1.54(m,6H),1.47-1.43(m,8H),1.27-1.07(m,10H),0.73(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=1.151分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[0592] 实施例32.合成68和69

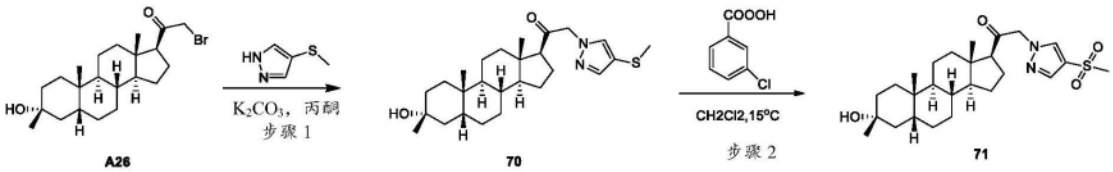
[0593] 

[0594] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0595] ^{1}HNMR(68):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(t,J=8.4,1H),7.12(t,J=8,1H),5.44-5.31(m,2H),2.72(t,J=8.4,1H),2.19-1.96(m,2H),1.87-1.70(m,7H),1.43-1.27(m,5H),1.12-1.08(m,11H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=0.968分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486,实测值486。

[0596] ^{1}HNMR(69):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(t,J=8Hz,2H),5.52-5.42(m,2H),2.64(t,J=9.2,1H),2.14-1.96(m,2H),1.87-1.53(m,6H),1.47-1.43(m,9H),1.27-1.08(m,10H),0.97(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t=1.004分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486,实测值[M+H-18]$^+$468。

[0597] 实施例33.合成70和71

[0598] 

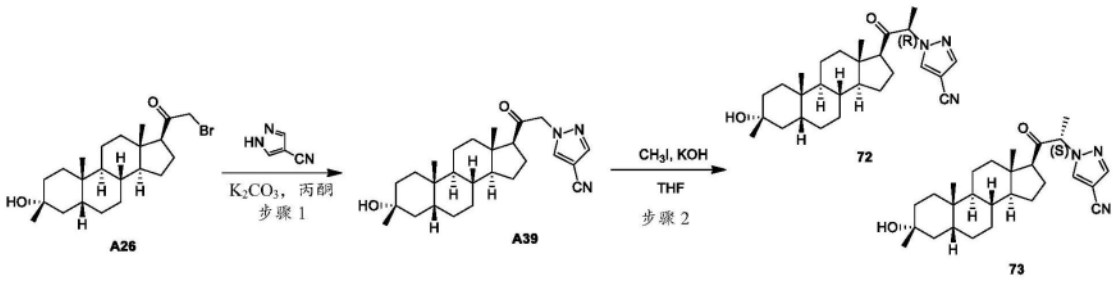
[0599] 步骤1.合成70。向A26(300mg,0.729mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中添加4-(甲基硫基)-1H-吡唑(247mg,2.17mmol),然后添加K2CO3(200mg,1.45mmol)。所得反应混合物在40℃搅拌16小时,此时LCMS指示起始材料完全消耗。将混合物用水(10mL)稀释,然后用EtOAc萃取(8mL*3)。合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过HPLC纯化。

[0600] 步骤2.合成71。在25℃向70(25mg,56.2μmol)在2mL CH_2Cl_2中的溶液中添加m-CPBA(24.1mg,140μmol)。该反应混合物在相同温度搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1,PMA)显示反应完成。将反应混合物倒入饱和$Na_2S_2O_3$水溶液且用CH_2Cl_2(10mLx2)萃取。有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过柱硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1-1/2)以得到71(17.3mg),其为白色固体。

[0601] ^{1}HNMR(71):(400MHz,CDCl3)δ7.92(s,1H),7.87(s,1H),5.04-4.89(m,2H),3.13(s,3H),2.62(d,J=9.2Hz,1H),2.19-1.52(m,7H),1.47-1.43(m,9H),1.27-1.09(m,11H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t=1.265分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值化学式:

$C_{26}H_{40}N_2O_4S$[M+H]$^+$477,实测值[M+H-18]$^+$459。

[0602] 实施例34.合成72和73

[0603] 

[0604] 步骤1.合成A39。在25℃向A26(300mg,729umol,1.00Eq)在丙酮(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(200mg,1.45mmol,2.0Eq)和1H-吡唑-4-甲腈(81.3mg,874umol,1.2Eq)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。然后,TLC显示该材料消失。将混合物用水(20mL)稀释且用EA(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(30mL),用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=2/1)以得到A39(245mg,549umol),其为灰白色固体。

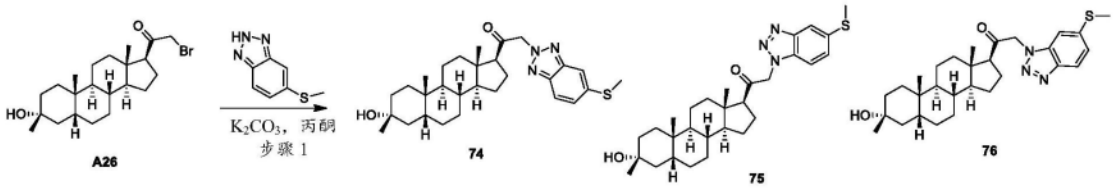
[0605] ^{1}H NMR(A39):400MHzδ7.86(s,1H),7.81(s,1H),5.04-4.88(m,2H),2.62-2.58(m,1H),0.95(s,3H),0.65(s,3H)。

[0606] 步骤2.合成72和73。向A39(150mg,354umol,1.00eq)和KOH(39.7mg,708umol,2eq)在THF(4.00mL)中的溶液中添加CH_3I(60.1mg,424umol,1.2eq)。将混合物在25℃搅拌3小时。TLC显示该材料消失。将反应用水淬灭且用EA(2*30mL)萃取,合并的有机相用盐水洗涤且用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物。残余物通过制备型HPLC纯化(0.5%HCl)以得到65mg(P1和P2,混合物)产物。该混合物产物通过SFC纯化(0.2%NH4OH)以得到1-((R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(20mg,45.5umol)和1-((S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(35mg,79.9umol),其为白色固体。

[0607] ^{1}H NMR(72):400MHzδ7.99(s,1H),7.77(s,1H),5.26(q,J=7.6Hz,1H),2.71-2.62(m,1H),2.18-2.16(m,2H),2.00-1.72(m,2H),1.70-1.65(m,6H),1.52-1.41(m,10H),1.43-1.02(m,11H),0.94(s,3H),0.55(s,3H)。LCMS Rt=1.122分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39N3O2[M+H-18]$^+$420,实测值460([M+23]

[0608] ^{1}H NMR(73):400MHzδ7.77(s,1H),7.72(s,1H),5.04(q,J=7.6Hz,1H),2.49-2.47(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.92-1.88(m,3H),1.67-1.62(m,6H),1.60-1.40(m,8H),1.27-1.06(m,11H),0.94(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=1.132分钟in2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39N3O2[M+H-18]$^+$420,实测值460([M+Na]$^+$。

[0609] 实施例35.合成74、75和76

[0610] 

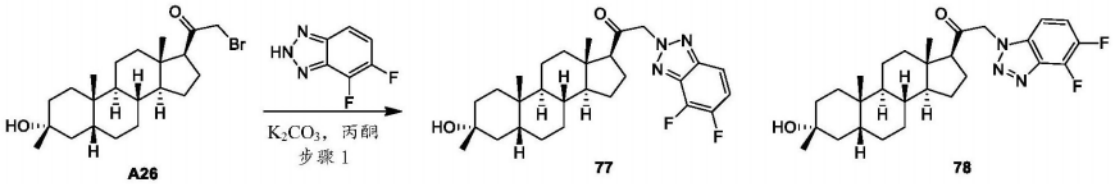
[0611] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0612] ^{1}HNMR(74)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75(d,J＝8.8Hz,1H),7.57(s,1H),7.28(d,J＝1.6Hz,1H)5.51-5.41(m,2H),2.63(t,J＝8.4,1H),2.55(s,3H),2.20-1.95(m,2H),1.77-1.59(m,5H),1.54-1.42(m,9H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS R_t＝1.468分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值478[M+H-18]$^+$。

[0613] ^{1}HNMR(75)(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87(s,1H),7.40(d,J＝9.2Hz,1H),7.23(d,J＝8.8Hz,1H)5.42-5.32(m,2H),2.70-2.66(m,1H),2.56(s,3H),1.96-1.52(m,7H),1.45-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,11H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t＝0.963分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值496。

[0614] ^{1}HNMR(76):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,J＝8.8Hz,1H),7.27-7.25(m,1H),5.40-5.30(m,2H),2.69(t,J＝8.8,1H),2.53(s,3H),2.22-1.96(m,2H),1.77-1.52(m,8H),1.51-1.27(m,6H),1.24-1.08(m,12H),0.96(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t＝1.160分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值496。

[0615] 实施例36.合成77和78

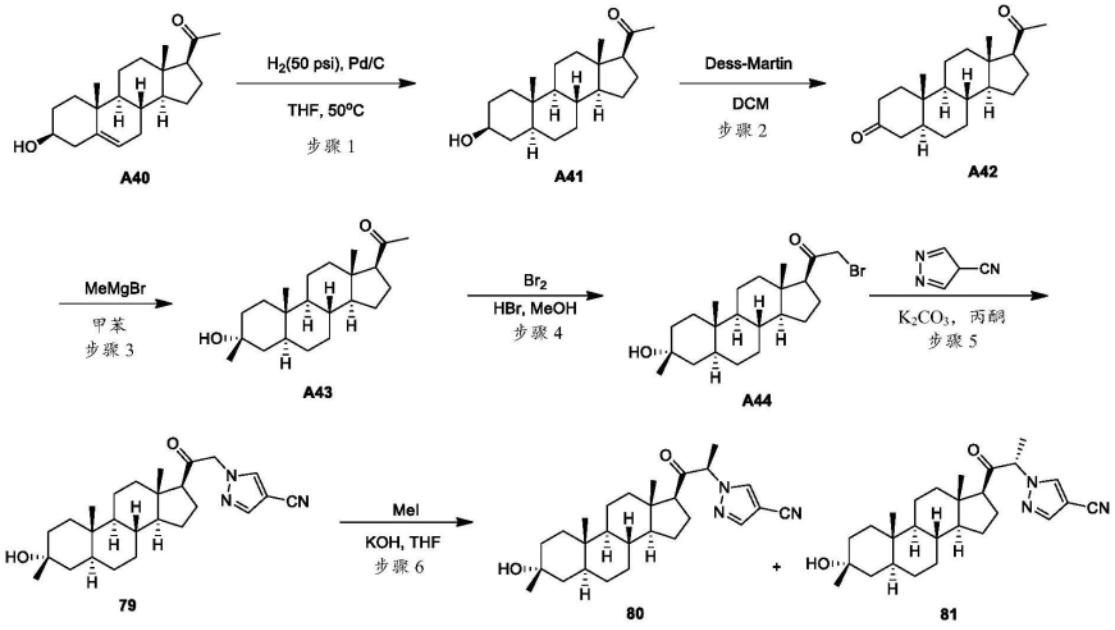
[0616] 

[0617] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0618] ^{1}HNMR(77):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.35(m,1H),7.06-7.04(m,1H),5.46-5.35(m,2H),2.71(d,J＝8.4Hz,1H),2.18-1.96(m,2H),1.76-1.54(m,5H),1.45-1.30(m,7H),1.27-1.08(m,10H),0.96(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS R_t＝0.973分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0619] ^{1}HNMR(78):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.33(m,1H),7.06-7.04(m,1H),5.46-5.35(m,2H),2.71(d,J＝8.8Hz,1H),2.15-1.96(m,2H),1.77-1.54(m,6H),1.46-1.43(m,6H),1.27-1.09(m,10H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t＝1.252分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0620] 实施例37.合成79、80和81

[0621] 

[0622] 步骤1.合成A41。向A40(21g,66.3mmol)在THF(300mL)中的溶液中添加Pd/C(干燥,10%,2.1g)。用H_2脱气三次后,将反应混合物搅拌16h。当HNMR显示起始材料消耗,且所需产物生成,将催化剂通过抽吸去除,且滤液浓缩以得到A41(21g),其为白色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0623] ^{1}H NMR(A41):400MHzδ2.53-2.48(m,1H),2.00(S,3H),1.81-1.58(m,9H),1.38-1.16(m,12H),1.29-1.07(m,10H),0.98(s,3H),067(s,3H)。

[0624] 步骤2.合成A42。在0℃向A41(21g,65.9mmol)在DCM(300mL)中的溶液中添加Dess-Martin试剂(41.9g,98.8mmol)。添加后,将混合物在25℃搅拌3h。当H NMR显示起始材料消耗,所需产物生成。将反应用$Na_2S_2O_3$(3g)、饱和$NaHCO_3$(50mL)溶液淬灭,用Na_2SO_4(10g)干燥且浓缩以得到A42(20g),其为白色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0625] ^{1}HNMR(A42):400MHzδ2.55-2.53(m,1H),2.27-2.03(m,4H),2.00(S,3H),1.69-1.62(m,3H),1.43-1.19(m,14H),0.92(s,3H),062(s,3H)。

[0626] 步骤3.合成A43。在-70℃向A42(1.0g,3.15mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(9.45mmol,3.15mL,3M的乙醚溶液)。将混合物在该温度搅拌2小时。TLC(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成且发现两个主要的点。将饱和NH_4Cl(20mL)添加至混合物,然后用EtOAc萃取(20mL*3)。合并的有机相用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到残余物,其通过combi-flash纯化(PE:EA=100%-60%)以得到A43(0.3g),其为白色固体。

[0627] ^{1}H NMR(A43):(400MHz,$CDCl_3$)δ2.52(t,J=8.8Hz,1H),2.17-2.12(m,1H),2.11(s,3H),1.70-1.18(m,23H),1.05-0.85(m,1H),0.80-0.79(m,1H),0.74(s,3H),0.59(s,3H)。

[0628] 步骤4.合成A44。向A43(0.3g,0.902mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加一滴HBr。一次性添加Br_2(215mg,1.35mmol)。该反应溶液在25℃搅拌1小时。TLC(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成且发现一个主要的点。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭至pH=7,浓缩以得到残余物,向其添加水(20mL),然后用EtOAc萃取(15mL*3)。合并有机层,用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到粗产物A44(0.4g),其为白色固体。

[0629] ^{1}H NMR(A44):(400MHz,CDC13)δ3.94-3.87(m,2H),2.81(t,J=8.8Hz,1H),2.18-

2.11(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.80-1.10(m,22H),1.00-0.75(m,2H),0.74(s,3H),0.62(s,3H)。

[0630] 步骤5.合成79。向A44(400mg,0.97mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中添加4H-吡唑-4-甲腈(134mg,1.45mmol),然后添加K_2CO_3(267mg,1.94mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌2小时。TLC(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成且发现一个主要的点。向该混合物添加水(4mL),然后用EtOAc萃取(2mL*3)。合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过combi-flash纯化(PE:EA=100%-50%)以得到79(0.4g),其为白色固体。

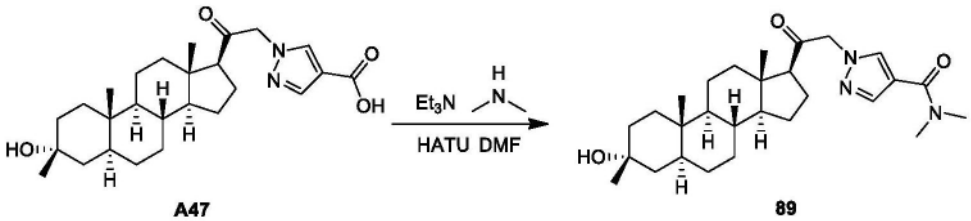
[0631] ^{1}H NMR(79):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85(s,1H),7.80(s,1H),5.03-4.86(m,2H),2.59(t,J=8.4Hz,1H),2.25-2.10(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.80-1.15(m,H),1.05-0.76(m,4H),0.75(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t=1.312分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C26H38N3O2[M+H]$^+$423,实测值406[M+H-H_2O]$^+$。

[0632] 步骤6.合成80和81。向79(0.2g,0.472mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOH(52.8mg,0.944mmol)和MeI(80.3mg,0.566mmol)。最终反应混合物在25℃搅拌1小时。TLC(PE:EA=3:1)指示该反应完成。向该反应溶液添加水(10mL),然后用EtOAc萃取(5mL*2)。合并的有机相浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以得到1-((R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(12mg)和1-((S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈(9mg),其为白色固体。

[0633] ^{1}H NMR(80):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),7.80(s,1H),5.07-5.01(m,1H),2.49(t,J=8.8Hz,1H),2.15-1.80(m,2H),1.75-1.15(m,25H),0.95-0.85(m,1H),0.84-0.75(m,1H),0.74(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t=1.370分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H40N3O2[M+H]$^+$438,实测值420[M+H-H_2O]$^+$。

[0634] ^{1}H NMR(81):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(s,1H),7.77(s,1H),5.30-5.24(m,1H),2.73(t,J=8.8Hz,1H),2.17-2.14(m,2H),1.75-1.15(m,25H),1.00-0.90(m,1H),0.85-0.75(m,1H),0.74(s,3H),0.55(s,3H)。LCMS R_t=1.374分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H40N3O2[M+H]$^+$438,实测值420[M+H-H_2O]$^+$。

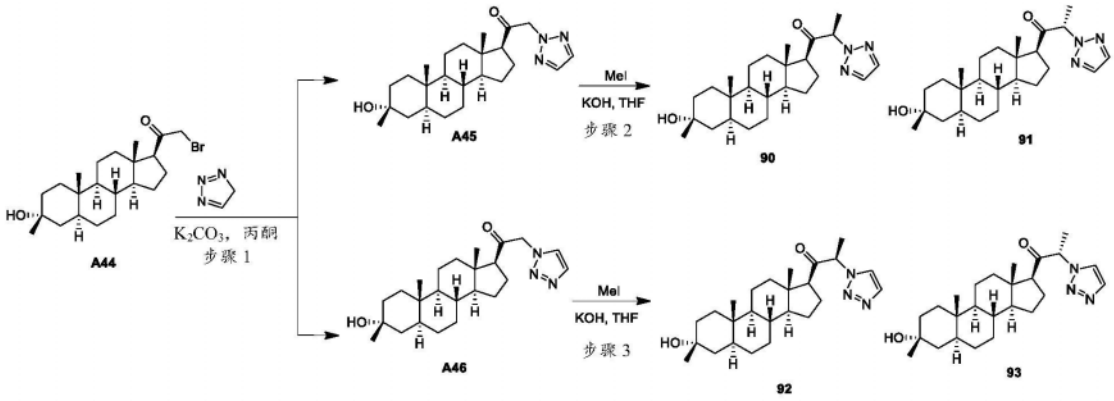
[0635] 实施例40.合成89

[0636] 

[0637] A47的合成根据实施例5步骤4进行。向1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-甲酸(A47,100mg,0.225mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(45.5mg)和HATU(170mg,0.450mmol),然后添加二甲基胺(15.1mg,0.337mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌16小时,此时TLC分析(DCM:MeOH=10:1)指示起始材料完全消耗。添加水(10mL),且将混合物用EtOAc萃取(8mL*3)。合并的有机相浓缩且所得残余物通过制备型HPLC纯化以得到1-(2-

((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(6mg)。^{1}HNMR(106):(400MHz,甲醇-d4)δ8.00(s,1H),783(s,1H),5.16-5.07(m,2H),3.29(s,3H),3.10(s,3H),2.75(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.17(m,2H),1.77-1.25(m,25H),1.18-0.85(m,3H),0.82(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS:Rt=0.861分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{43}N_3O_3$[M+Na]$^{+}$492,实测值492。

[0638] 实施例41.合成90、91、92和93

[0639] 

[0640] 步骤1.合成A45和A46。向A44(400mg,0.97mmol)在丙酮(5mL)中的溶液中添加2H-1,2,3-三唑(100mg,1.45mmol),然后添加K_2CO_3(267mg,1.94mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌2小时。TLC(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成且发现一个主要的点。向该混合物添加水(4mL),然后用EtOAc萃取(2mL*3)。合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过combi-flash纯化(PE:EA=100%-50%)以得到1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酮(0.1g)和1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酮(0.2g),其为白色固体。

[0641] ^{1}H NMR(A45):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(s,1H),7.63(s,1H),5.28-5.10(m,2H),2.63(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.10(m,1H),1.80-0.80(m,25H),0.68(s,3H),0.65(s,3H)。

[0642] ^{1}H NMR(A46):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(s,2H),5.29-5.18(m,2H),2.57(t,J=8.4Hz,1H),2.25-2.10(m,1H),1.80-0.80(m,25H),0.75(s,3H),0.69(s,3H)。

[0643] 步骤2.合成90和91。向90(0.1g,0.25mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOH(28mg,0.5mmol)和MeI(42.5mg,0.3mmol)。最终反应混合物在25℃搅拌1小时。LCMS指示该反应完成。向该反应溶液添加水(10mL),然后用EtOAc萃取(5mL*2)。合并的有机相浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以得到(R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(92,10.6mg)和(S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-酮(93,12.5mg),其为白色固体。

[0644] ^{1}H NMR(90):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.66(s,2H),5.28-5.22(m,1H),2.24(t,J=8.8Hz,1H),2.14-1.95(m,3H),1.85-1.70(m,3H),1.65-0.75(m,H),0.71(s,3H),0.64(s,3H)。LCMS Rt=1.381分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^{+}$414,实测值414。

[0645] ^{1}H NMR(91):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.66(s,2H),5.43-5.37(m,1H),2.65(t,J=8.8Hz,

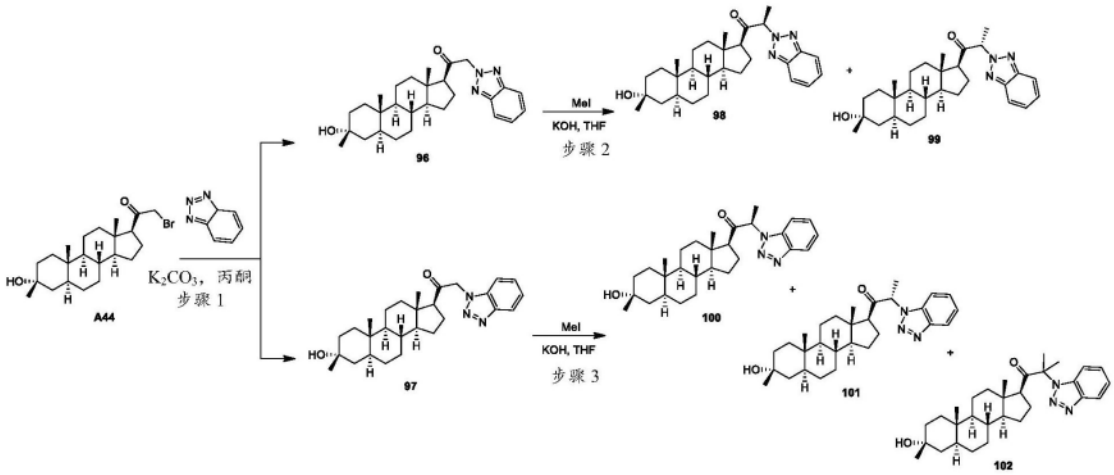
1H),2.14-1.95(m,3H),1.85-1.70(m,3H),1.65-0.75(m,23H),0.74(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt＝1.349分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]+414,实测值414。

[0646] 步骤3.合成92和93。向91(0.2g,0.5mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOH(56mg,1.0mmol)和MeI(85.1mg,0.6mmol)。最终反应混合物在25℃搅拌1小时。LCMS指示该反应完成。向该反应溶液添加水(10mL),然后用EtOAc萃取(5mL*2)。合并的有机相浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以得到(R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(92,6.9mg)和(S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-酮(93,1.5mg),其为白色固体。

[0647] ^{1}H NMR(92):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(s,1H),7.60(s,1H),5.48-5.46(m,1H),2.57(t,J＝8.8Hz,1H),2.15-1.05(m,26H),1.00-0.74(m,3H),0.74(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝1.295分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值414。

[0648] ^{1}H NMR(93):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.79(s,1H),7.75(s,1H),5.68-5.64(m,1H),2.78(t,J＝8.8Hz,1H),2.20-2.14(m,2H),1.75-1.15(m,25H),1.00-0.90(m,1H),0.85-0.75(m,1H),0.73(s,3H),0.51(s,3H)。LCMS Rt＝1.260分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H]$^+$414,实测值414。

[0649] 实施例42.合成96、97、98、99、100、101和102

[0650] 

[0651] 步骤1.合成96和97。向A44(0.4g,0.972mmol)在丙酮(5mL)中的溶液中添加2H-苯并[d][1,2,3]三唑(172mg,1.45mmol),然后添加K_2CO_3(267mg,1.94mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌16小时。TLC指示该反应完成。向该混合物添加水(5mL),然后用EtOAc萃取(5mL*3)。合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过combi-flash纯化(PE:EA＝100%-50%)以得到2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(96,0.1g)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(97,0.2g),其为白色固体。

[0652] ^{1}H NMR(96):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.86(m,2H),7.40-7.37(m,2H),5.56-5.51(m,2H),2.65(t,J＝8.8Hz,1H),2.25-2.10(m,2H),1.80-0.80(m,24H),0.75(s,3H),0.73(s,3H)。

[0653] ^{1}H NMR(97):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.07(m,1H),7.50-7.40(m,1H),7.39-7.32(m,

2H),5.46-5.36(m,2H),2.70(t,J=8.8Hz,1H),2.25-2.10(m,2H),1.80-0.80(m,24H),0.77(s,3H),0.72(s,3H)。

[0654] 步骤2.合成98和99。向96(0.1g,0.22mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOH(24.8mg,0.44mmol)和MeI(37.7mg,0.266mmol)。最终反应混合物在25℃搅拌1小时。LCMS指示该反应完成。向该反应溶液添加水(10mL),然后用EtOAc萃取(5mL*2)。合并的有机相浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以得到((R)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(98,8.6mg)和(S)-2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(99,9.7mg),其为白色固体。

[0655] ^{1}H NMR(98):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.86(m,2H),7.42-7.38(m,2H),5.54-5.49(m,1H),2.26(t,J=8.Hz,1H),2.20-2.05(m,2H),1.85-1.75(m,3H),1.75-0.78(m,24H),0.69(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt=1.493分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C29H42N3O2[M+H]+464,实测值446[M+H-H2O]$^+$。

[0656] ^{1}H NMR(99):(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.86(m,2H),7.39-7.36(m,2H),5.72-5.66(m,1H),2.71(t,J=8.Hz,1H),2.19-2.05(m,2H),2.00-1.90(m,3H),1.75-0.78(m,24H),0.75(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=1.466分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C29H42N3O2[M+H]+464,实测值464。

[0657] 步骤3.合成100、101和102。向97(0.2g,0.44mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加KOH(49.7mg,0.88mmol)和MeI(126mg,0.88mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1小时。LCMS指示该反应完成。将H_2O(10mL)添加至溶液且用EtOAc萃取(5mL*2)。合并的有机相浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以得到(R)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(100,3.8mg)、(S)-2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)丙-1-酮(101,10.3mg)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-甲基丙-1-酮(102,24.7mg),其为白色固体。

[0658] ^{1}H NMR(100):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.07(m,1H),7.48-7.36(m,3H),5.64-5.59(m,1H),2.34(t,J=8.8Hz,1H),2.15-1.75(m,2H),1.74-1.70(m,3H),1.70-0.75(m,24H),0.71(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS R_t=1.411分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C29H42N3O2[M+H]$^+$464,实测值464。

[0659] ^{1}H NMR(101):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08-8.06(m,1H),7.56-7.54(m,1H),7.49-7.47(m,1H),7.37-7.35(m,1H),5.81-5.75(m,1H),2.70(t,J=8.8Hz,1H),2.15-1.95(m,2H),1.95-1.85(m,3H),1.70-0.75(m,24H),0.73(s,3H),0.61(s,3H)。LCMS Rt=1.391分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C29H42N3O2[M+H]$^+$464,实测值464。

[0660] ^{1}H NMR(102):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.07(m,1H),7.43-7.34(m,3H),2.32(t,J=8.8Hz,1H),2.05(s,3H),1.90(s,3H),1.70-1.00(m,22H),0.90-0.50(m,10H)。LCMS Rt=1.467分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C30H44N3O2[M+H]+478,实测值478。

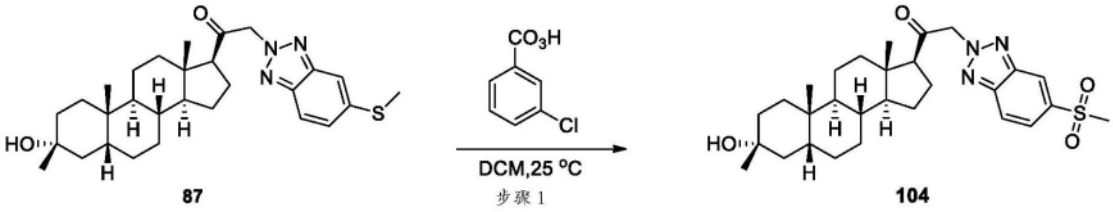
[0661] 实施例43.合成103

[0662] 

[0663] 在-78℃向87(50mg,0.1mmol)在10mL DCM中的溶液中添加m-CPBA(18.9mg,0.11mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1,PMA)显示反应完成。将反应混合物倒入饱和$Na_2S_2O_3$且用CH_2Cl_2(50mL x2)萃取。有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过制备型TLC纯化(PE:EtOAc=1:1.5)以得到103(14mg),其为白色固体。

[0664] ^{1}H NMR:(103):400MHzδ8.29(s,1H),8.03(d,J=9.2Hz,1H),7.55(t,J=7.2Hz,1H),5.61-5.51(m,2H),2.78(s,3H),2.68(d,J=8.8Hz,1H),2.17-2.15(m,2H),1.96-1.53(m,5H),1.49-1.43(m,8H),1.27-1.08(m,12H),0.96(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS R_t=0.877分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_3S$[M+H]$^+$512,实测值494[M+H-18]$^+$。

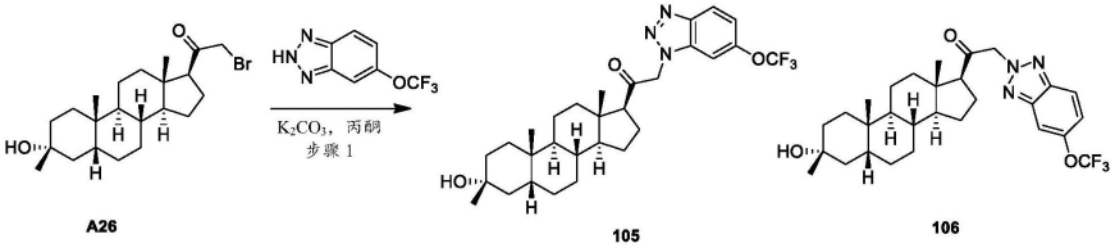
[0665] 实施例44.合成104

[0666] 

[0667] 在25℃向87(50mg,100mmol)在10mL CH_2Cl_2中的溶液中添加m-CPBA(43.1mg,250mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌3h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1,PMA)显示反应完成。将反应混合物倒入饱和$Na_2S_2O_3$且用CH_2Cl_2(50mLx2)萃取。有机层用饱和$NaHCO_3$(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥且真空浓缩。残余物通过制备型TLC纯化(PE:EtOAc=1:1.5)以得到1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-(5-(甲基磺酰基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酮(104,8mg),其为白色固体。

[0668] ^{1}H NMR:(104):400MHzδ8.62(s,1H),8.07(d,J=9.2Hz,1H),7.88(t,J=1.6Hz,1H),5.64-5.55(m,2H),3.12(s,3H),2.68(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.17(m,2H),1.96-1.54(m,6H),1.51-1.44(m,9H),1.27-1.09(m,11H),0.97(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS R_t=0.913分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_4S$[M+H]$^+$528,实测值510[M+H-18]$^+$。

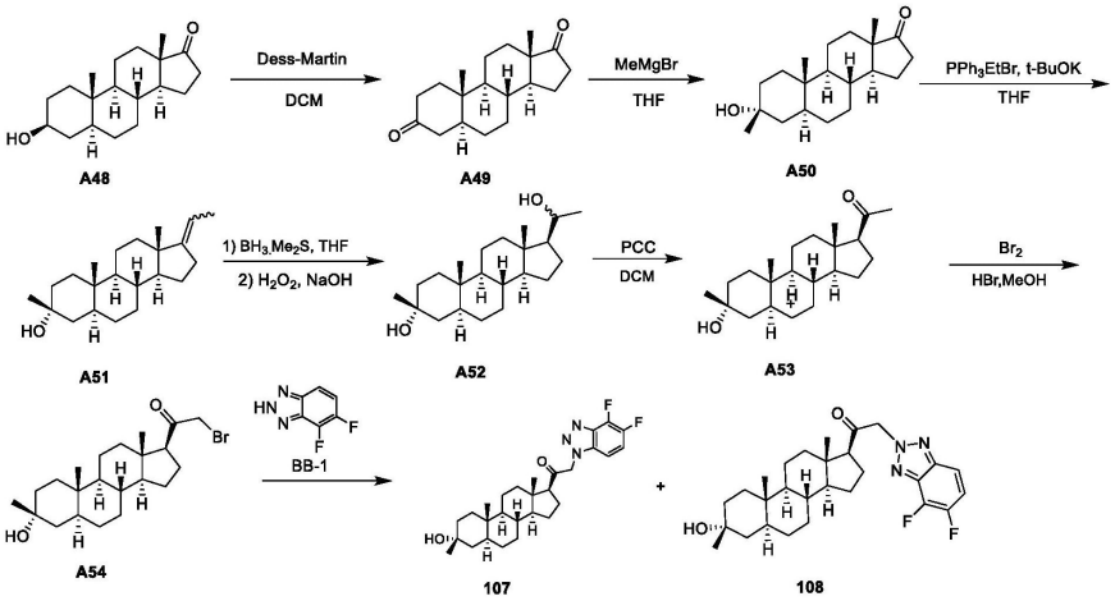
[0669] 实施例45.合成105和106

[0670] 

[0671] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0672] ^{1}HNMR(105):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.27(s,1H),7.18(s,1H),5.47-5.35(m,2H),2.72(t,J=8.4,1H),2.21-1.97(m,2H),1.86-1.55(m,5H),1.47-1.44(m,10H),1.29-1.09(m,8H),0.97(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS R_t=0.994分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{38}F_3N_3O_3$[M+H]$^+$534,实测值534。

[0673] 实施例47.合成107和108

[0674] 

[0675] 合成A49:在0℃向(3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17(2H)-酮(A48,30g,103mmol)在DCM(300mL)中的溶液中分批添加DMP(65.3g,154mmol)。添加后,将混合物在25℃搅拌2小时,此时TLC分析(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$和$NaHCO_3$溶液(v:v=1:1)淬灭直到溶液变澄清。混合物然后用水(200mL)稀释,然后用DCM萃取(200mL*3),且合并的有机层用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到粗产物(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-二甲基十二氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17(2H,4H)-二酮(35g),其为白色固体。

[0676] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.44-2.22(m,4H),2.15-1.75(m,6H),1.70-1.20(m,10H),1.10-0.65(m,8H)。

[0677] 合成A50:在-70℃向(5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-二甲基十二氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17(2H,4H)-二酮(A49,15.0g,52.0mmol)在THF(200mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(156mmol,52mL,3M的乙醚溶液)。将混合物在-70℃搅拌3小时,此时TLC分析(PE:EA=3:1,PMA)指示该反应完成。反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(300mL)淬灭且浓缩,且残余物用DCM萃取(500mL*3)。干燥有机相,浓缩且通过combi-flash纯化(PE:EA=100%-60%)以得到(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]-菲-17(2H)-酮(A50,6.5g),其为白色固体。

[0678] 合成A51:在氮气下向Ph_3PEtBr(39.2g,106mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加t-BuOK(11.8g,106mmol)在THF(50mL)中的浆液。混合物变红且在60℃搅拌1小时,然后一次性添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17(2H)-酮(A50,6.5g,21.3mmol)的溶液。将反应混合物在60℃搅拌16小时,此时TLC分析(PE:EA=3:1,PMA)指示反应完成。将反应混合物冷却,用水(200mL)稀释,且用EtOAc萃取

(100mL*3)。合并的有机相干燥、浓缩，且通过combi-flash纯化(PE:EA＝100％-85％)以得到(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-亚乙基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(A51,5.5g)，其为白色固体。^{1}H(400MHz,$CDCl_3$)δ5.12-5.09(m,1H)，2.40-2.10(m,4H)，1.75-1.10(m,23H)，1.05-0.75(m,8H)。

[0679] 合成A52:在0℃向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-亚乙基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(A51,5.5g,17.3mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加BH_3-Me_2S的溶液(17.2mL,172mmol)。该溶液在25℃搅拌3h。TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示反应完成。冷却至0℃后，非常缓慢的添加NaOH溶液(100mL,3M)。添加完成后，缓慢添加H_2O_2(100mL,30％)且内部温度保持在低于10℃。所得溶液在25℃搅拌2h。所得溶液用EtOAc萃取(100x3)。合并的有机溶液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL x 3)、盐水(200mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物(6g)，其为白色固体。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

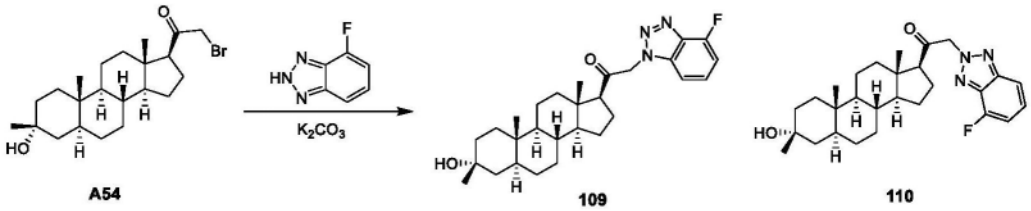
[0680] 合成A53:向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(1-羟基乙基)-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(A52,6g,17.9mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加PCC(5.77g,26.8mmol)和SiliaBond Thiol(6g)。将反应混合物在25℃搅拌2小时，此时TLC分析(PE:EA＝3:1)指示反应完成。将混合物浓缩且通过combi-flash纯化(PE:EA＝100％-70％)以得到1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A53,4g)，其为白色固体。

[0681] 合成A54:向1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A53,4g,12mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加一滴HBr。然后一次性添加Br_2(2.28g,14.3mmol)，且将反应在25℃搅拌1小时直到TLC分析(PE:EA＝3:1,PMA)指示反应完成。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭直到pH达到7，且将反应浓缩且过滤以得到2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A54,4.5g)，其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.91-3.90(m,2H)，2.85-2.75(m,1H)，2.25-1.80(m,2H)，1.75-1.10(m,20H)，1.05-0.63(m,10H)。

[0682] 合成107和108.向(2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A54,0.2g,0.486mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中添加4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(75.3mg,0.486mmol)，然后添加K_2CO_3(134mg,0.972mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌16小时，此时TLC指示该反应完成。将反应用水(5mL)稀释，然后用EtOAc萃取(5mL*3)，且合并的有机相浓缩以得到残余物，其通过制备型HPLC纯化以得到2-(4,5-二氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(化合物107,51.9mg)和2-(4,5-二氟-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(化合物108,36.3mg)，其为白色固体。化合物107:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.33(m,1H)，7.06-7.03(m,1H)，5.46-5.34(m,2H)，2.71(t,J＝8.8Hz,1H)，2.21-2.14(m,2H)，1.80-1.15(m,22H)，1.05-0.80(m,2H)，0.77(s,3H)，0.70(s,3H)。LCMS:Rt＝1.421分钟，以2分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{28}H_{38}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486，实测值486。化合物108:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.65-7.62(m,1H)，7.31-7.25(m,1H)，5.57-5.47(m,2H)，2.66(t,J＝8.8Hz,1H)，2.30-2.14(m,

2H),1.80-1.15(m,22H),1.05-0.73(m,8H)。LCMS Rt＝1.475分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486,实测值468[M+H-18]$^+$。

[0683] 实施例48.合成109和110

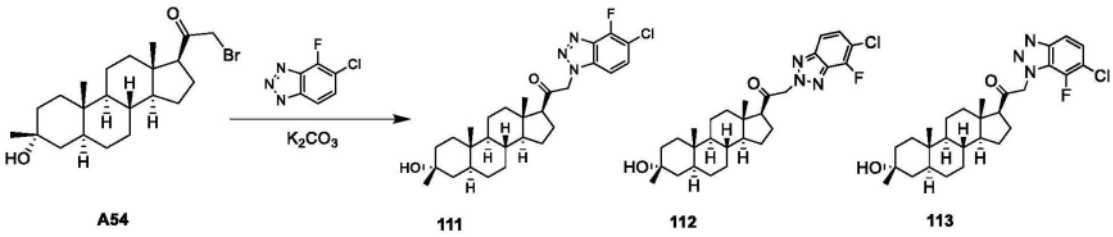
[0684] 

[0685] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0686] 化合物109:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.40(m,1H),7.12-7.09(m,1H),7.09-7.03(m,1H),5.47-5.36(m,2H),2.70(t,J＝8.8Hz,1H),2.21-2.16(m,2H),1.80-1.10(m,21H),1.05-0.55(m,9H)。LCMS:R_t＝1.387分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0687] 化合物110:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89-7.82(m,1H),7.33-7.27(m,1H),7.18-7.07(m,1H),5.54(s,2H),2.76-2.67(m,1H),2.27-2.10(m,3H),1.81-1.10(m,19H),1.09-0.80(m,4H),0.77(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS:R_t＝1.408分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[0688] 实施例49.合成111、112和113

[0689] 

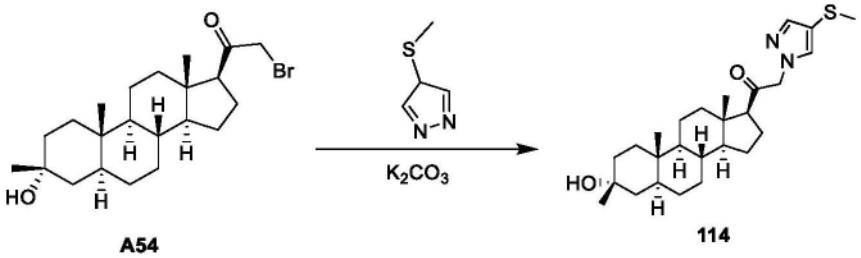
[0690] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0691] 化合物111:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.45(m,1H),7.07-7.05(m,1H),5.46-5.34(m,2H),2.73-2.68(m,1H),2.21-2.17(m,2H),1.87-1.11(m,21H),1.07-0.70(m,9H)。LCMS:Rt＝1.460分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FClN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值502。

[0692] 化合物112:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.62(d,J＝8.8Hz,1H),7.37(d,J＝6.8Hz,1H),5.52(d,J＝5.3Hz,2H),2.75-2.58(m,1H),2.33-2.06(m,2H),1.87-1.11(m,21H),1.06-0.64(m,9H)。LCMS:Rt＝1.525分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FClN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值484[M+H-18]$^+$。

[0693] 化合物113:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82-7.74(m,1H),7.38-7.30(m,1H),5.52(s,2H),2.79-2.63(m,1H),2.28-2.07(m,2H),1.90-1.13(m,21H),1.10-0.63(m,9H)。LCMS:Rt＝1.482分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FClN_3O_2$[M+H]$^+$502,实测值484[M+H-18]$^+$。

[0694] 实施例50.合成114

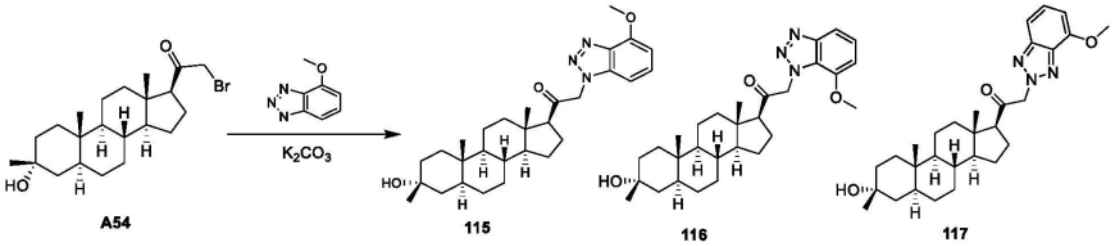
[0695] 

A54 114

[0696] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0697] 化合物114:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.52(s,1H),7.41(s,1H),4.93-4.79(m,2H),2.57(t,J＝8.8Hz,1H),2.34(s,3H),2.17-1.95(m,2H),1.80-1.10(m,21H),1.05-0.65(m,9H)。LCMS:Rt＝1.369分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{41}SN_2O_2$[M+H]$^+$445,实测值445。

[0698] 实施例51.合成115、116和117

[0699] 

A54 115 116 117

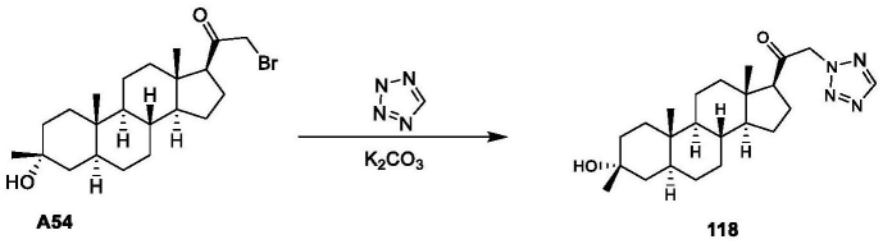
[0700] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0701] 化合物115:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.36(m,1H),6.87-6.85(m,1H),6.70-6.68(m,1H),5.37-5.35(m,2H),4.12(s,3H),2.69-2.65(m,1H),2.21-2.17(m,2H),1.87-1.11(m,21H),1.07-0.70(m,9H)。LCMS:Rt＝1.384分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

[0702] 化合物116:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.66-7.59(m,1H),7.25-7.20(m,1H),6.79-6.73(m,1H),5.64-5.52(m,2H),3.89(s,3H),2.7-2.63(m,1H),2.25-2.10(m,2H),1.82-1.14(m,22H),1.04-0.79(m,2H),0.79-0.68(m,6H)。LCMS:Rt＝1.373分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

[0703] 化合物117:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.42(m,1H),7.31-7.27(m,1H),6.64-6.63(m,1H),5.54-5.45(m,2H),4.02(s,3H),2.65-2.60(m,1H),2.21-2.10(m,2H),1.87-1.11(m,21H),1.07-0.70(m,9H)。LCMS:Rt＝1.397分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

[0704] 实施例52.合成118

[0705] 

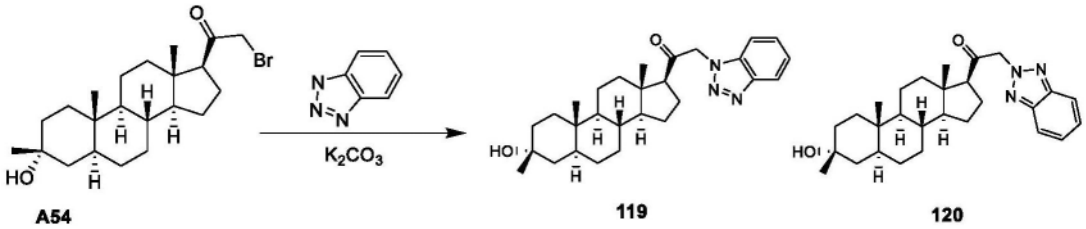
A54 118

[0706] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0707] 化合物118:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),5.49-5.30(m,2H),2.64(t,J＝

8.8Hz,1H),2.22-2.06(m,2H),1.80-1.10(m,19H),1.05-0.70(m,9H)。LCMS:R_t=1.305分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{23}H_{37}N_4O_2$[M+H]$^+$401,实测值401。

[0708] 实施例53.合成119和120

[0709] 

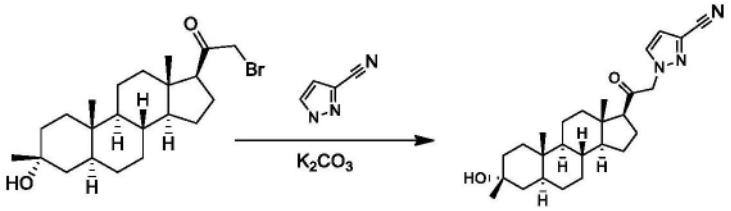
A54 119 120

[0710] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0711] 化合物119:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.06(m,1H),7.50-7.32(m,3H),5.46-5.36(m,2H),2.70(t,J=8.8Hz,1H),2.24-2.16(m,2H),1.80-1.10(m,21H),1.05-0.72(m,9H)。LCMS Rt=1.360分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{40}N_3O_2$[M+H]$^+$450,实测值450。

[0712] 化合物120:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.86(m,2H),7.40-7.37(m,2H),5.56-5.46(m,2H),2.65(t,J=8.8Hz,1H),2.21-2.10(m,2H),1.80-1.10(m,21H),1.17-0.74(m,9H)。LCMS:Rt=1.008分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{40}N_3O_2$[M+H]$^+$450,实测值450。

[0713] 实施例54.合成121

[0714] 

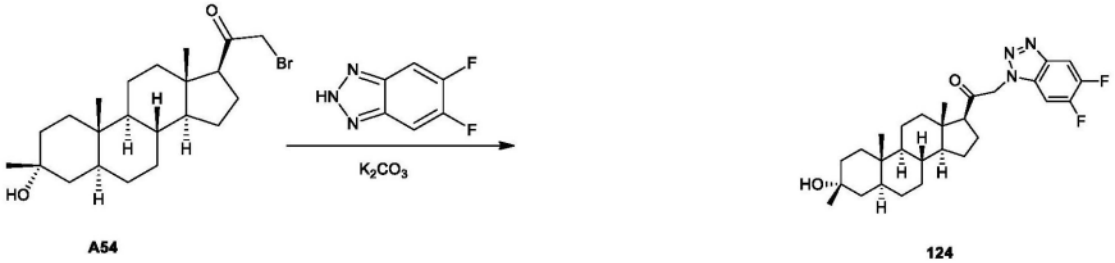
A54 121

[0715] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0716] 化合物121:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.47(m,1H),6.73-6.72(m,1H),5.05-4.88(m,2H),2.59(t,J=8.8Hz,1H),2.17-1.95(m,2H),1.80-1.10(m,21H),1.05-0.65(m,9H)。LCMS Rt=0.949分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{38}N_3O_2$[M+H]$^+$424,实测值406[M+H-18]$^+$。

[0717] 化合物122:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.44(m,1H),6.77-6.71(m,1H),5.12-4.86(m,2H),2.78-2.72(m,1H),1.94-1.10(m,58H),1.06-0.69(m,15H)。LCMS:Rt=1.373分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{37}N_3O_2$ Na[M+Na]$^+$446,实测值446。

[0718] 实施例55.合成124

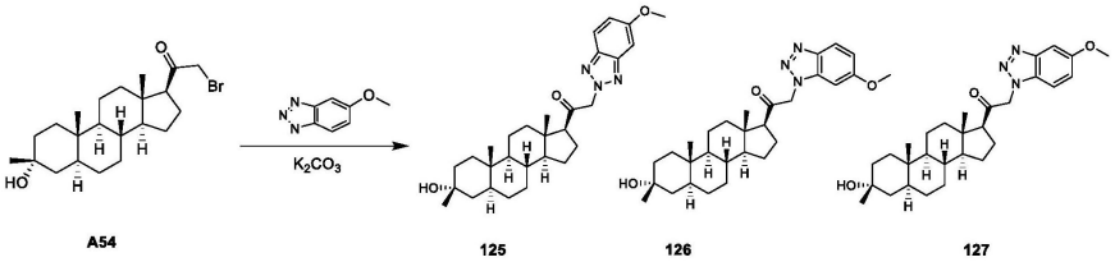
[0719] 

A54 124

[0720] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0721] 化合物124:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.84-7.80(m,1H),7.14-7.10(m,1H),5.44-5.31(m,2H),2.73-2.69(m,1H),2.25-2.05(m,2H),1.80-1.10(m,22H),1.05-0.90(m,2H),0.77(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS Rt=1.404分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}F2N_3O_2$[M+H]$^+$486,实测值486。

[0722] 实施例56.合成125、126和127

[0723] 

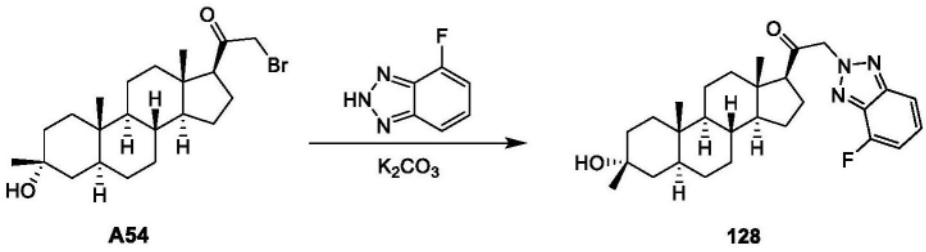
[0724] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0725] 化合物125:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77-7.73(m,1H),7.13-7.06(m,1H),5.53-5.40(m,2H),3.90(s,3H),2.72-2.61(m,1H),2.35-2.12(m,3H),1.90-0.72(m,30H)。LCMS:R_t=1.422分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

[0726] 化合物126:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96-7.87(m,1H),7.01(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),6.60(d,J=2.0Hz,1H),5.33(d,J=5.8Hz,2H),3.86(s,3H),2.76-2.65(m,1H),2.28-2.10(m,2H),1.83-1.12(m,21H),0.75(d,J=17.6Hz,9H)。LCMS:R_t=1.362分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

[0727] 化合物127:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95-7.89(m,1H),7.43-7.34(m,1H),7.18(d,J=17.3Hz,2H),7.0-6.98(m,1H),6.63-6.58(m,1H),5.59-5.19(m,2H),3.89(s,3H),2.73-2.62(m,1H),2.26-2.07(m,2H),1.82-1.11(m,18H),1.07-0.65(m,9H)LCMS:R_t=1.359分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}N_3O_3$[M+H]$^+$480,实测值480。

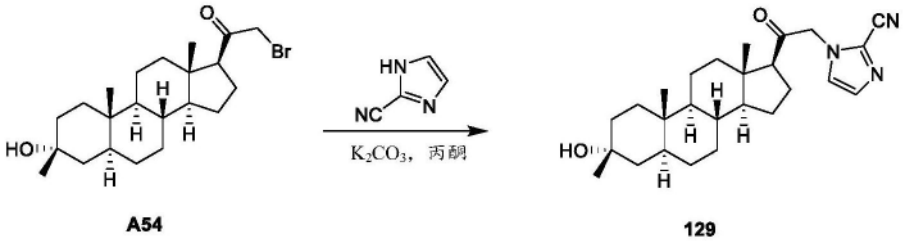
[0728] 实施例57.合成128

[0729] 

[0730] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0731] 化合物128:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.37-7.28(m,1H),7.09-6.98(m,1H),5.54(d,J=5.5Hz,2H),2.66(s,1H),2.27-2.09(m,3H),1.87-1.09(m,20H),0.75(d,J=11.3Hz,9H)。LCMS:Rt=1.446分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值450[M+H-18]$^+$。

[0732] 实施例58.合成129

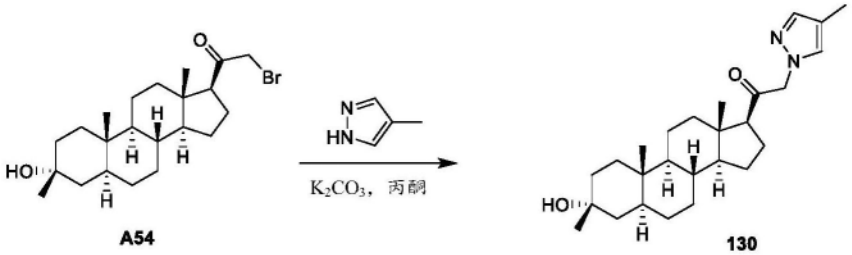
[0733] 

A54 129

[0734] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0735] 化合物129:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.28(s,1H),7.06(s,1H),5.00-4.84(m,2H),2.64(t,J＝8.4Hz,1H),2.22-2.06(m,2H),1.79-1.53(m,4H),1.50-1.20(m,19H),1.02-0.85(m,19H),0.78(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS:R_t＝0.901分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{37}N_3O_2$[M+H]$^+$424,实测值424。

[0736] 实施例59.合成130

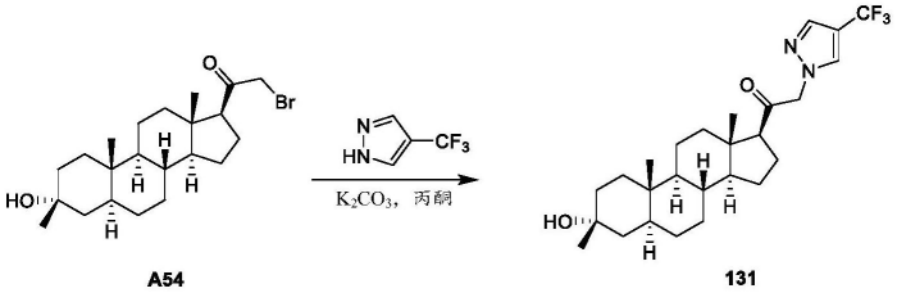
[0737] 

A54 130

[0738] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0739] 化合物130:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.33(s,1H),7.16(s,1H),4.90-4.77(m,2H),2.56(t,J＝8.4Hz,1H),2.17-2.08(m,5H),1.72-1.50(m,6H),1.40-1.20(m,15H),0.80-0.79(m,3H),0.75(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS:Rt＝0.927分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_2$[M+H]$^+$413,实测值413。

[0740] 实施例60.合成131

[0741] 

A54 131

[0742] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0743] 化合物131:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.72(s,2H),5.02-4.86(m,2H),2.60(t,J＝8.4Hz,1H),2.19-2.03(m,5H),1.73-1.51(m,6H),1.37-1.20(m,16H),0.85-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS:Rt＝0.983分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{37}F_3N_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[0744] 实施例62.合成133

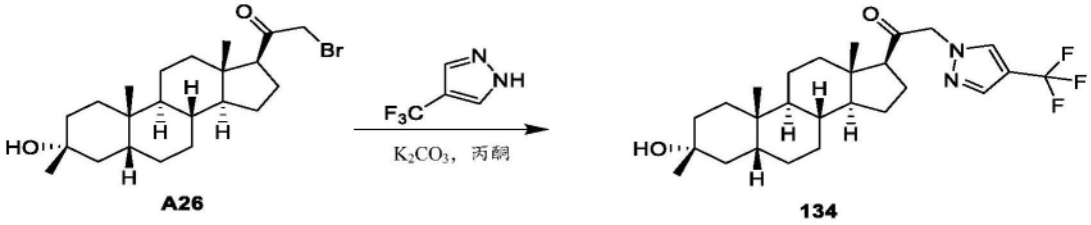
[0745] 

A26 133

[0746] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0747] 化合物133:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J＝18.1Hz,1H),4.94-4.76(m,1H),2.61-2.53(m,1H),2.25-2.13(m,1H),2.08-1.80(m,3H),1.79-1.66(m,3H),1.63-1.35(m,11H),1.34-1.18(m,9H),1.17-1.01(m,2H),0.95(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:R_t＝1.127分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{37}ClN_2O_2$[M+H]$^+$433,实测值433。

[0748] 实施例63.合成134

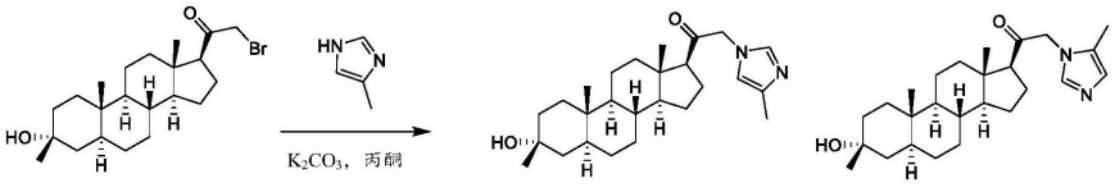
[0749] 

A26 134

[0750] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0751] 化合物134:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(s,1H),5.03-4.84(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.27-1.02(m,28H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝1.332分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C26H37F3N2O2[M+H]$^+$467,实测值467。

[0752] 实施例64.合成135和136

[0753] 

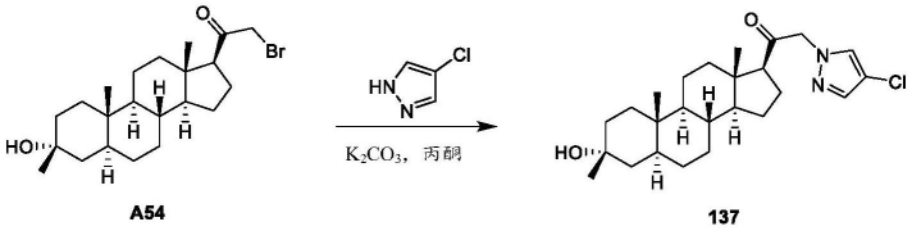
A54 135 136

[0754] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0755] 化合物135:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.29(s,1H),6.55(s,1H),4.66-4.54(m,2H),2.55(t,J＝8.4Hz,1H),2.27-2.00(m,5H),1.70-1.51(m,5H),1.47-1.21(m,18H),0.84-0.80(m,3H),0.76(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:Rt＝0.795分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_2$[M+H]$^+$413,实测值413。

[0756] 化合物136:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.42(s,1H),6.62(s,1H),5.03-4.77(m,2H),3.88(s,1H),2.68(t,J＝10Hz,3H),2.34(s,1H)2.04-1.63(m,5H),1.44-1.15(m,27H),1.07-0.75(m,4H),0.72(s,3H),0.59(s,3H)。LCMS:Rt＝1.087分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_2$[M+H]$^+$413,实测值413。

[0757] 实施例65.合成137

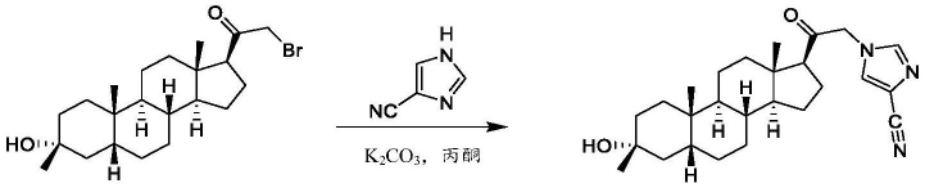
[0758] 

A54 137

[0759] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0760] 化合物137:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45(s,1H),7.41(s,1H),4.93-4.78(m,2H),2.57(t,J＝8.8Hz,1H),2.18-2.04(m,2H),1.73-1.50(m,4H),1.27-1.17(m,18H),0.81-0.80(m,3H)0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝0.953分钟,以1.5分钟色谱法MS ESI计算值$C_{25}H_{37}ClN_2O_2$[M+Na]$^+$433,实测值433。

[0761] 实施例66.合成138

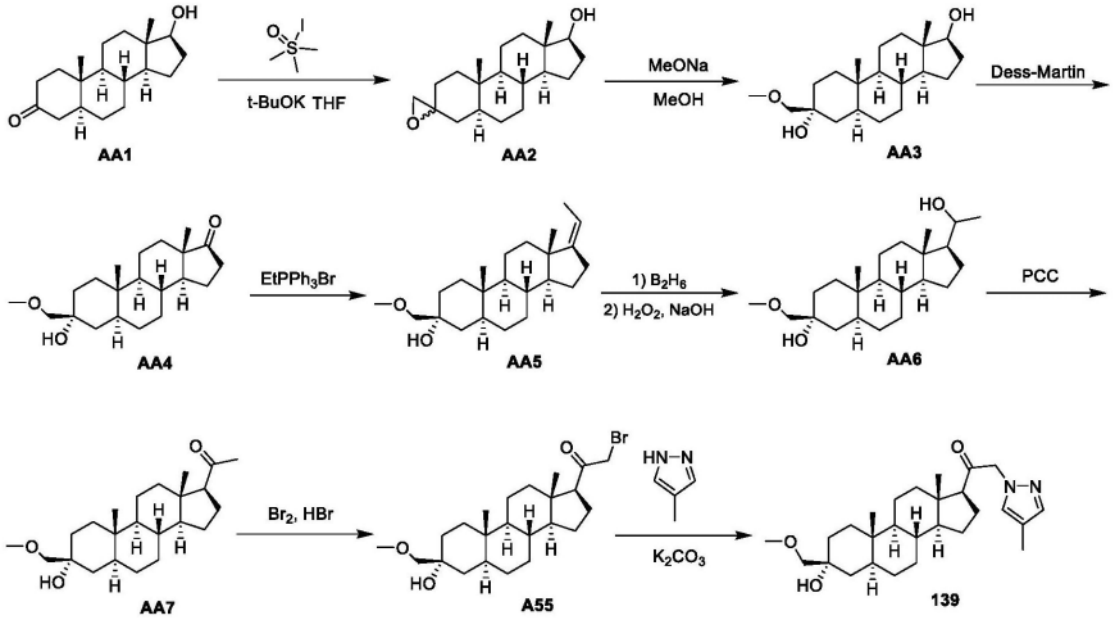
[0762] 

A26 138

[0763] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0764] 化合物138:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43(d,J＝6.0Hz,1H),4.79-4.68(m,1H),2.65-2.53(m,1H),2.20(d,J＝9.3Hz,1H),2.04-1.02(m,29H),0.96(s,3H),0.70-0.59(m,3H)。LCMS:Rt＝0.891分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C26H37N3O2[M+H]$^+$424,实测值424。

[0765] 实施例67.合成139

[0766] 

[0767] 步骤1.合成AA2:在烧瓶中向Me_3SOI(30.1g,137mmol)在THF(200mL)中的溶液中添加t-BuOK(15.3g,137mmol),且将反应混合物在25℃搅拌0.5h。添加(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-羟基-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3(2H)-酮(AA1,20g,

68.8mmol)，且将反应在25℃搅拌2h。TLC(PE:EA＝3:1)显示反应完成后，将反应用NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭。该反应用EtOAc(200mLx2)萃取，用盐水(200mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥且真空蒸发以得到粗产物(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-二甲基十六氢螺-[环戊二烯并[a]菲-3,2'-环氧乙烷]-17-醇(AA2,23g)，其为白色固体，其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0768] 步骤2.合成AA3。在烧瓶中向(5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-二甲基十六氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2'-环氧乙烷]-17-醇(AA2,23g,75.5mmol)在MeOH(200mL)中的溶液中添加MeONa(12.2g,226mmol)，且将反应混合物加热至60℃且搅拌4h。一旦TLC(PE:EtOAc＝3:1)显示反应完成，将反应用NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭。该反应用EtOAc萃取(200mLx2)，用盐水(200mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥且真空蒸发以得到粗产物(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(AA3,25g)，其为黄色固体，其直接用于下一步而不用进一步纯化。^{1}HNMR(CDCl3,400MHz):δ＝3.78-3.63(m,1H),3.40(s,3H),3.20(s,2H),2.09-2.02(m,3H),1.89-1.32(m,26H),1.29-0.75(m,14H)。

[0769] 步骤3.合成AA4。在0℃向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(AA3,25g,74.2mmol)在无水DCM(200mL)中的溶液中分批添加Dess-Martin试剂(47.0g,111mmol)。将反应混合物在30℃搅拌2h。TLC(PE/EA＝3:1)显示起始材料完全消耗。将混合物用饱和$NaHCO_3/Na_2S_2O_3$＝1:3(200ml)淬灭且用EtOAc萃取(200mLx2)。有机相用盐水(200mL)洗涤且用Na_2SO_4干燥，且在40℃蒸发溶剂以得到粗产物(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17(2H)-酮(AA4,26g)，其直接用于下一步而不用进一步纯化。^{1}HNMR(CDCl3,400MHz):δ＝3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.69-2.65(m,1H),2.44-2.40(m,1H),2.09-1.41(m,28H),1.38-1.31(m,11H)

[0770] 步骤4.合成AA5。向$EtPPh_3Br$(144g,388mmol)在THF(500mL)中的悬浮液中添加t-BuOK(43.5g,388mmol)。在60℃搅拌1h后，在60℃分批添加(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17(2H)-酮(AA4,26g,77.7mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌8h。TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示反应完成，发现具有较低极性的主要产物。反应混合物用NH_4Cl水溶液(500mL)淬灭且用EtOAc(500mL)萃取三次。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(PE:EA＝10:1-6:1)以得到(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-亚乙基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(AA5,20g)，其为白色固体。^{1}HNMR(CDCl3,400MHz):δ＝5.12-5.10(m,1H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.40-2.12(m,3H),1.66-1.16(m,25H),1.10-0.70(m,9H)

[0771] 步骤5.合成AA6。在0℃向(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-亚乙基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(AA5,20g,57.7mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加BH_3-Me_2S溶液(57.6mL,10M)。该溶液在25℃搅拌8h。TLC(PE:EtOAc＝3:1)显示反应几乎完成，且发现主要产物具有较高极性。冷却至0℃后，非常缓慢添加NaOH溶液(230mL,3M)。添加完成后，缓慢添加H_2O_2(104mL,33%)且内部温度保持在低于10℃。所得溶液在25℃搅拌2h。所得溶液用EtOAc萃取(200mL x3)。合并的有机溶液用饱和

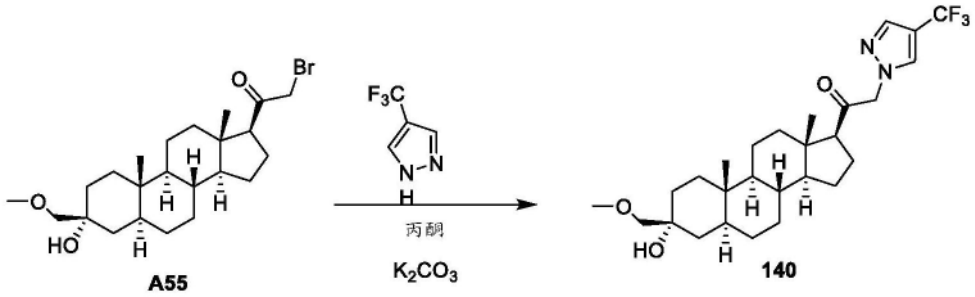
$Na_2S_2O_3$(200mL x 2)、盐水(200mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物(AA6,25g),其为黄色固体。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

[0772] 步骤6.合成AA7。将(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-羟基乙基)-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3-醇(AA6,25g,68.5mmol)、PCC(21.9g,102mmol)和硅胶(24g,w/w=1/1.1)在DCM(200mL)中的混合物在25℃搅拌2h。反应混合物颜色变为棕色。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示反应完成,且发现主要产物具有较低极性。将溶液过滤且滤饼用DCM(200mL)洗涤。合并的滤液真空浓缩。残余物通过硅胶柱纯化用PE/EtOAc=15/1至6/1洗脱以得到1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(AA7,16g),其为白色固体。^{1}HNMR(CDCl3,400MHz):δ=3.41(s,3H),3.40(s,2H),2.58-2.53(m,1H),2.18-2.13(m,4H),2.03-1.99(m,2H),1.71-1.30(m,23H),1.10-10.70(m,6H),0.67(s,3H)

[0773] 步骤7.合成A55。在0℃向1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(AA7,15g,41.3mmol)和催化量的HBr(167mg,40%水溶液)在MeOH(150mL)中的溶液中滴加溴单质(2.32mL,45.4mmol)。将反应混合物在25℃搅拌2h。TLC(PE:EtOAc=3:1)显示反应完成。反应通过饱和$NaHCO_3$淬灭且pH调节至7～8。反应混合物用DCM萃取(200mLx2)。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以得到粗产物2-溴-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(A55,16g),其为黄色油状物。^{1}HNMR(CDCl3,400MHz):δ=3.92-3.91(m,2H),3.50(s,5H),3.39(S,5H),3.18(s,3H),2.82-3.72(m,,1H),2.30-2.10(m,1H),1.72-1.12(m,34H),1.08-0.70(m,9H),0.67(s,3H)。

[0774] 步骤8.合成139。在25℃将K_2CO_3(125mg,906umol)添加至A55(200mg,453umol)和4-甲基-1H-吡唑(48mg,588umol)在丙酮(3mL)中的溶液中。所得混合物在25℃搅拌12小时,此时TLC指示反应完成。反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL*3)。合并的有机层用盐水洗涤(10mL),用Na_2SO_4干燥,过滤,且蒸发以得到粗产物(200mg)。反应混合物通过HPLC纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5u,梯度:44-74%B(A=0.05%氨-ACN,B=乙腈),流速:25mL/min)以得到化合物139(53.6mg),其为白色固体。^{1}HNMR(氯仿-d,400MHz)δ=7.34(s,1H),7.17(s,1H),4.77-4.91(m,2H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.57(t,J=8.8Hz,1H),2.14-2.23(m,1H),2.09(s,3H),1.98-2.06(m,2H),1.63-1.74(m,4H),1.50-1.55(m,2H),1.10-1.50(m,12H),0.94-1.02(m,1H),0.80-0.87(m,1H),0.75(s,3H),0.67ppm(s,3H)。LCMS Rt=2.848分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H42N2O3[M+Na]+465.3,实测值465.1([M+H-18]+)。

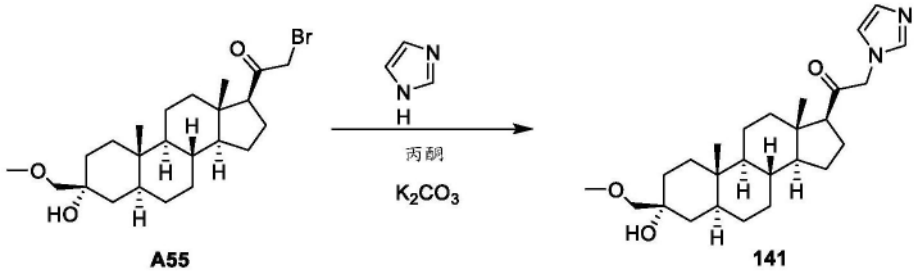
[0775] 实施例68.合成140

[0776] 

[0777] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0778] 化合物140(64.3mg):^{1}HNMR(氯仿-d,400MHz)δ=7.72(s,2H),4.86-5.02(m,2H),3.33-3.43(m,3H),3.19(s,2H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.16-2.25(m,1H),1.99-2.08(m,2H),1.63-1.78(m,4H),1.06-1.55(m,14H),0.94-1.03(m,1H),0.82-0.89(m,1H),0.72-0.80(m,3H),0.67(s,3H)。LCMS:Rt=3.106分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39F3N2O3[M+H]+497.3,实测值497.1([M+H]+)。

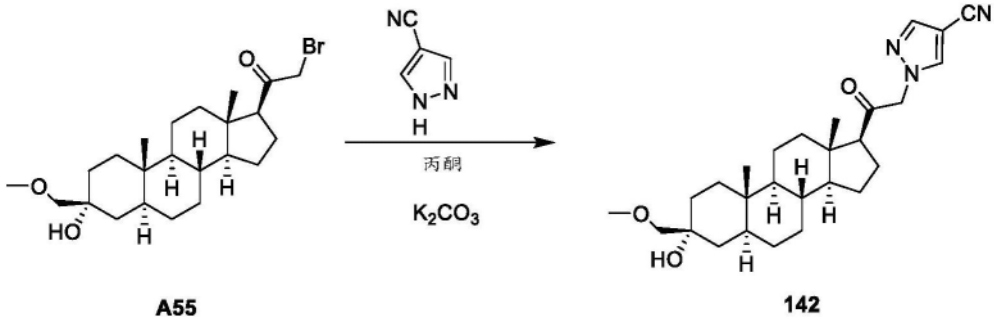
[0779] 实施例69.合成141

[0780] 

[0781] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0782] 化合物141(59.4mg):^{1}HNMR(氯仿-d,400MHz):δ=9.65(br.s.,1H),7.32(s,1H),7.06(s,1H),5.44(d,J=17.6Hz,1H),5.26(d,J=18.2Hz,1H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.72(t,J=9.0Hz,1H),2.20(d,J=10.6Hz,1H),2.11(d,J=11.6Hz,2H),1.49-1.80(m,10H),1.22-1.42(m,8H),0.94-1.04(m,1H),0.85(t,J=9.6Hz,1H),0.76(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS:Rt=2.074分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C26H40N2O3[M+Na]+451.3,实测值451.2([M+Na]+。

[0783] 实施例70.合成142

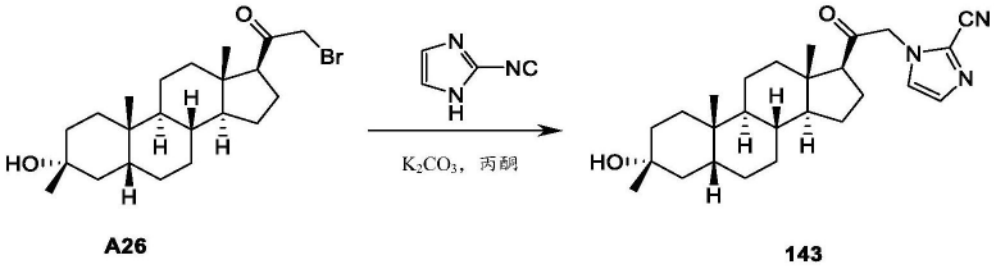
[0784] 

[0785] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0786] 化合物141(59.4mg):^{1}HNMR(氯仿-d,400MHz)δ=7.86(s,1H),7.82(s,1H),4.87-5.05(m,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.16-2.26(m,1H),2.01-2.08(m,2H),1.66-1.77(m,4H),1.14-1.55(m,14H),0.94-1.04(m,1H),0.82-0.89(m,1H),

0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝2.827分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39N3O3[M+H]+454.3,实测值454.2([M+H]+。

[0787] 实施例71.合成143

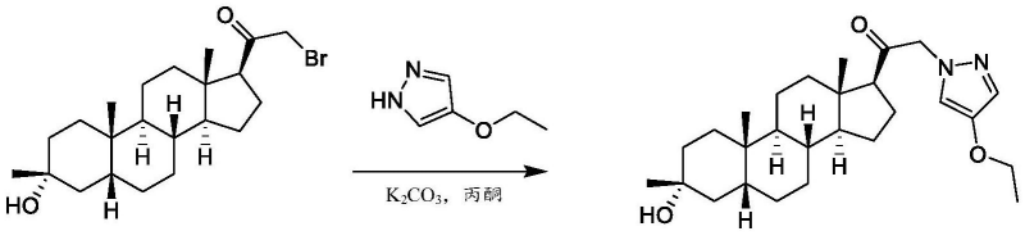
[0788] 

A26 143

[0789] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0790] 化合物143:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.25(d,J＝1.0Hz,1H),7.04(d,J＝1.0Hz,1H),5.00-4.81(m,2H),2.69-2.57(m,1H),2.29-1.02(m,27H),0.99-0.89(m,3H),0.69(s,3H)。LCMS:Rt＝1.367分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H42N2O3[M+H+Na]$^+$424,实测值424。

[0791] 实施例73.合成145

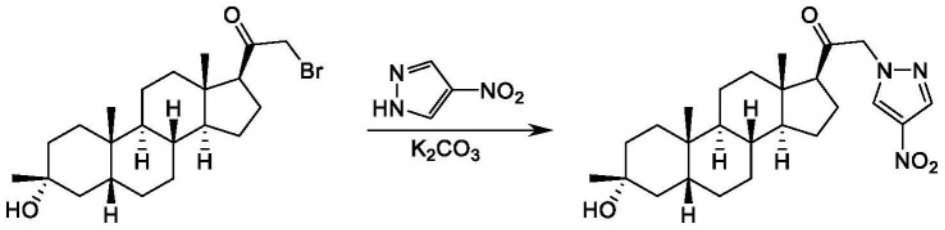
[0792] 

A26 145

[0793] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0794] 化合物145:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.28(s,1H),7.07(s,1H),4.86-4.73(m,2H),3.97-3.92(m,2H),2.54(t,J＝8.8Hz,1H),2.19-1.70(m,9H),1.43-1.07(m,22H),0.94(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:Rt＝0.918分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{42}N_2O_3$[M+H]$^+$443,实测值443。

[0795] 实施例74.合成146

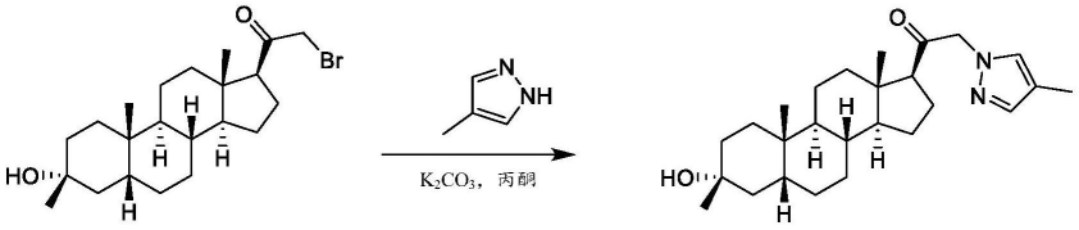
[0796] 

A26 146

[0797] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0798] 化合物146:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),8.08(s,1H),5.05-4.83(m,2H),2.67-2.55(m,1H),2.28-1.01(m,28H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝1.330分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H37N3O4[M+H-H2O]$^+$426,实测值426。

[0799] 实施例75.合成147

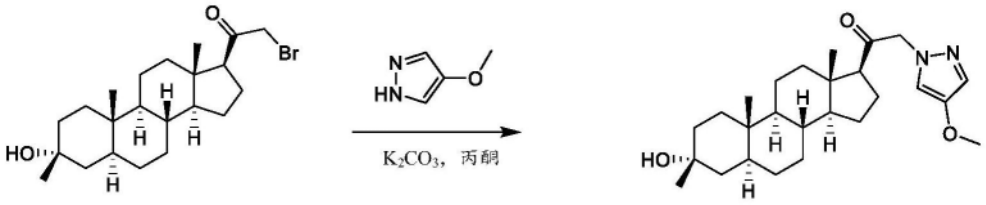
[0800] 

A26 147

[0801] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0802] 化合物147:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34(s,1H),7.16(s,1H),4.91-4.75(m,2H),2.60-2.49(m,1H),2.27-1.00(m,31H),0.94(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=1.264分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C26H40N2O2[M+H]$^+$413,实测值413。

[0803] 实施例76.合成148

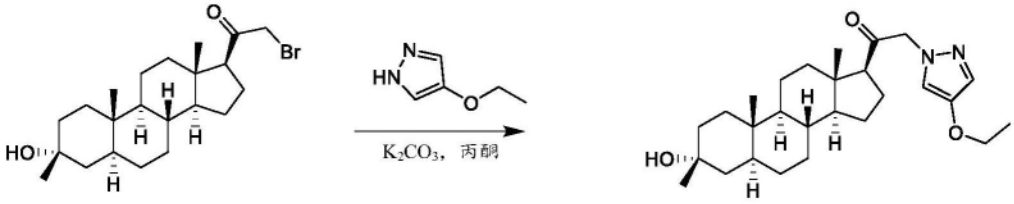
[0804] 

A54 148

[0805] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0806] 化合物148:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27(s,1H),7.07(s,1H),4.86-4.72(m,2H),3.75(s,3H),2.55(t,J=9.2Hz,1H),2.22-2.17(m,2H),1.72-1.50(m,4H),1.37-1.20(m,17H),0.80-0.79(m,3H)0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=1.306分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_3$[M+Na]$^+$429,实测值429。

[0807] 实施例77.合成149

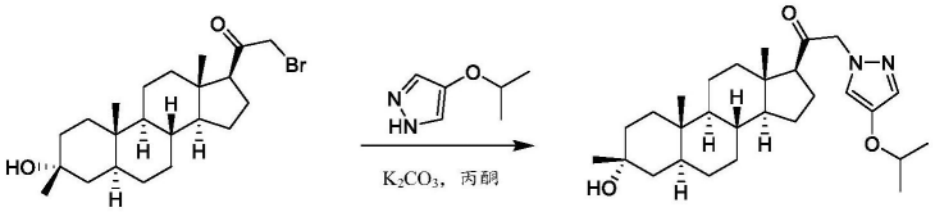
[0808] 

A54 149

[0809] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0810] 化合物149:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(s,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),4.83-4.69(m,2H),3.94-3.89(m,2H),2.53(t,J=8.8Hz,1H),2.17-1.99(m,2H),1.67-1.18(m,24H),0.78-0.77(m,3H)0.73(s,3H),0.64(s,3H)。LCMS Rt=1.334分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{42}N_2O_3$[M+Na]$^+$443,实测值443。

[0811] 实施例78.合成150

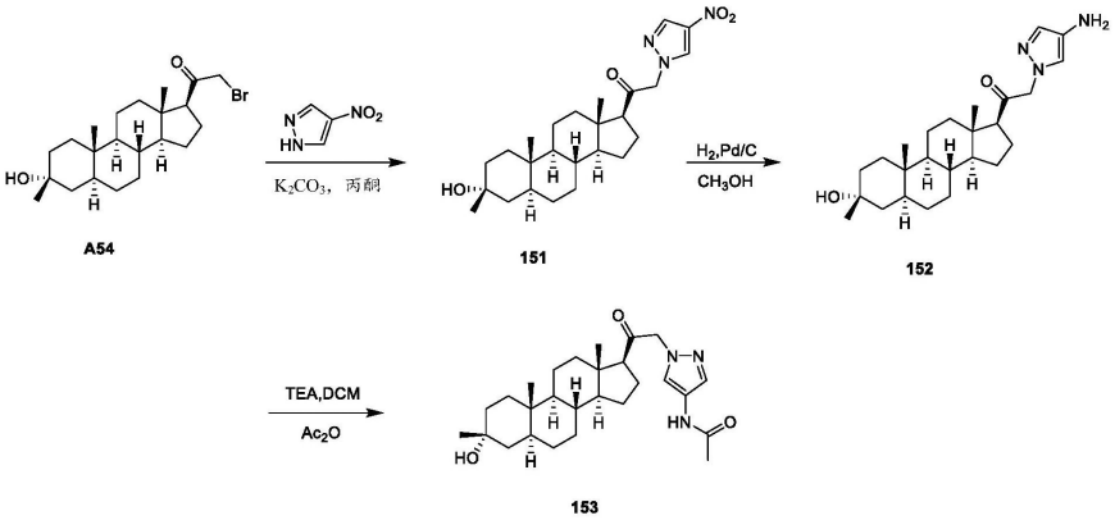
[0812] 

A54 150

[0813] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0814] 化合物149:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.25(s,1H),7.06(s,1H),4.84-4.71(m,2H),4.14-4.13(m,1H),2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.18-2.00(m,2H),1.69-1.50(m,24H),1.36-1.19(m,22H),0.79-0.78(m,2H)0.74(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=0.957分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{44}N_2O_3$[M+Na]$^+$479,实测值479。

[0815] 实施例79.合成151、152和153

[0816] 

A54 151 152

153

[0817] 化合物151根据实施例47步骤7制备。

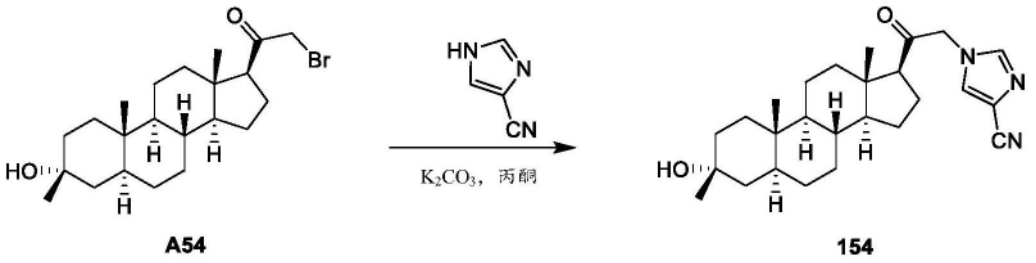
[0818] 化合物151:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),8.08(s,1H),5.03-4.86(m,2H),2.61(t,J=8.8Hz,1H),2.20-2.05(m,2H),1.75-1.51(m,4H),1.50-1.21(m,16H),0.99-0.82(m,2H)0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=0.940分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{37}N_3O_4$[M+H-H_2O]$^+$426,实测值426。

[0819] 合成化合物152:向化合物151(400mg,0.901mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(湿,10%,40mg)。用H_2脱气三次后,将反应混合物在25℃在H_2(15psi)中搅拌6h。当TLC(PE:EA)显示起始材料消耗,将反应混合物过滤以去除Pd/C,将滤液浓缩以得到2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(200mg)。化合物152:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(s,1H),7.01(s,1H),4.83-4.70(m,2H),2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.18-2.00(m,2H),1.69-1.50(m,4H),1.40-1.20(m,15H),0.79-0.78(m,2H)0.75(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=0.754分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{39}N_3O_2$[M+Na]$^+$436,实测值436。

[0820] 合成化合物153:向2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)乙酮(150mg,0.362mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加乙酸酐(44.3mg,0.434mmol),然后添加TEA

(0.15mL,0.362mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌12小时。LCMS指示起始材料完全消耗。向该混合物添加水(10mL),然后用EtOAc萃取(8mL*3)。合并的有机相浓缩以得到残余物,其通过制备型HPLC纯化以得到N-(1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-羟基-3,10,13-三甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(13mg)。化合物153:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(s,1H),7.42(s,1H),7.09(s,1H),4.91-4.78(m,2H),2.54(t,J=8.4Hz,1H),2.19-2.01(m,5H),1.67-1.51(m,5H),1.40-1.17(m,19H),0.97-0.79(m,3H),0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=1.205分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{41}N_3O_3$[M+H]$^+$456,实测值456。

[0821] 实施例80.合成154

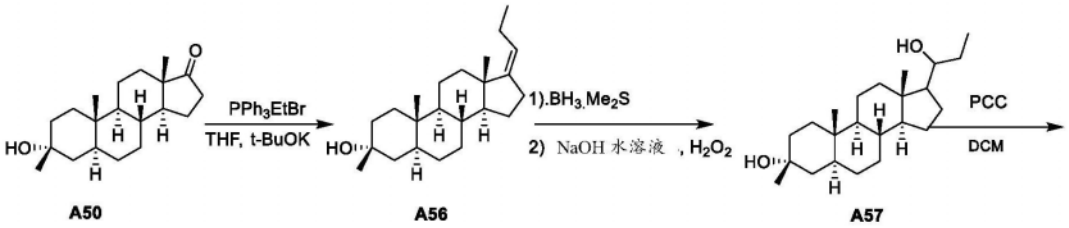
[0822] 

A54 154

[0823] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

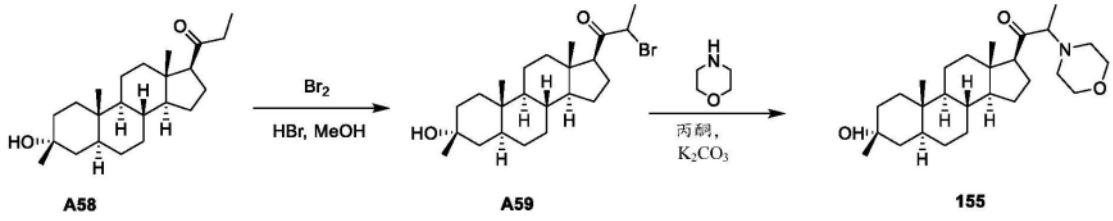
[0824] 化合物154:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=6Hz,1H),4.79-4.69(m,2H),2.59(t,J=8.8Hz,1H),2.21-1.92(m,2H),1.72-1.50(m,4H),1.38-1.21(m,22H),0.85-0.83(m,4H),0.76(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=0.888分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{37}N_3O_2$[M+H]$^+$424,实测值424。

[0825] 实施例81.合成155



A50 A56 A57

[0826]



A58 A59 155

[0827] 化合物A50根据实施例47步骤2制备。

[0828] 合成A56.在25℃在N_2气氛向三苯基(丙基)溴化膦(11.6g,30.3mmol)在无水THF(160mL)中的悬浮液中添加2-甲基丙-2-醇钾(3.40g,30.3mmol)。所得混合物在65℃搅拌1小时,此时在65℃添加A50(3.1g,10.1mmol)在无水THF(40mL)中的溶液。将混合物在65℃搅拌16小时,此时TLC(PE:EA=2:1)指示起始材料消耗。将反应用水(100mL)淬灭且用乙酸乙酯萃取(150mL X 3),且合并的有机相用盐水洗涤(150mL),用Na_2SO_4干燥,且浓缩以提供残余物,其通过硅胶色谱法纯化(PE:EtOAc=6:1)以得到A56(2.2g),其为白色固体。^{1}H NMR

(400MHz,$CDCl_3$)δ5.09-4.90(m,1H),2.37(dd,J=6.8,16.3Hz,1H),2.24-1.99(m,4H),1.77-1.10(m,23H),1.04-0.67(m,13H)。

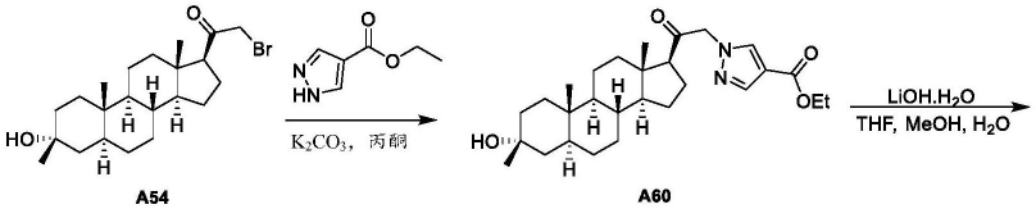
[0829] 合成A57。在0℃向A56在THF(30mL)中的溶液中滴加BH_3-Me_2S溶液(7.01mL,70.01mmol)。该溶液在25℃搅拌12小时,此时TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成。冷却至0℃后,缓慢添加NaOH溶液(23.3mL,3M,70.01mmol),然后添加H_2O_2(8.06g,33%w/w水溶液,70.1mmol)同时保持温度低于10℃。所得溶液在25℃搅拌2小时,然后用EtOAc萃取(40mL×3)。合并的有机相用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL×2)、盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到A57,其为白色固体。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

[0830] 合成A58。将A57、PCC(2.32g,10mmol)和硅胶(2.5g)在DCM(30mL)中的混合物在25℃搅拌1小时,然后TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成。将溶液真空浓缩以得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=5:1)以得到A58(1.05g),其为黄色固体。

[0831] 合成A59。向A58(200mg,577μmol)和浓HBr(9.7mg,57.6μmol)在MeOH(5mL)中的溶液中滴加溴(138mg,865μmol)。将反应混合物在25℃搅拌8小时,然后加热至50℃保持8小时,此时TLC(PE:EA=3:1)显示反应完成。该反应通过饱和$NaHCO_3$水溶液(4mL)淬灭且pH调节至7-8。该溶液用EtOAc萃取(8mL x 3),且合并的有机相用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到A59(210mg)。

[0832] 合成155。在25℃向A59(250mg,587μmol)在丙酮(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(243mg,1.76mmol)和吗啉(255mg,2.93mmol)且将混合物在50℃搅拌8小时。TLC(PE:EA=1:1)分析显示反应完成,此时将混合物用水(8mL)和EA(12mL x 3)萃取。合并的有机相用Na_2SO_4干燥且浓缩以得到155(220mg,粗物质),其为黄色固体。该粗固体通过制备型HPLC纯化(0.05%HCl-ACN)以得到155(42.0mg),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ3.80-3.60(m,4H),3.28-3.17(m,1H),2.81-2.48(m,4H),2.18-1.83(m,2H),1.79-1.13(m,22H),1.11-0.77(m,7H),0.75-0.58(m,3H)。LCMS R_t=1.013分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{45}NO_3$[M+H]$^+$432,实测值432([M+H]$^+$)。

[0833] 实施例82.合成156和157



A54 A60

[0834]



156 157

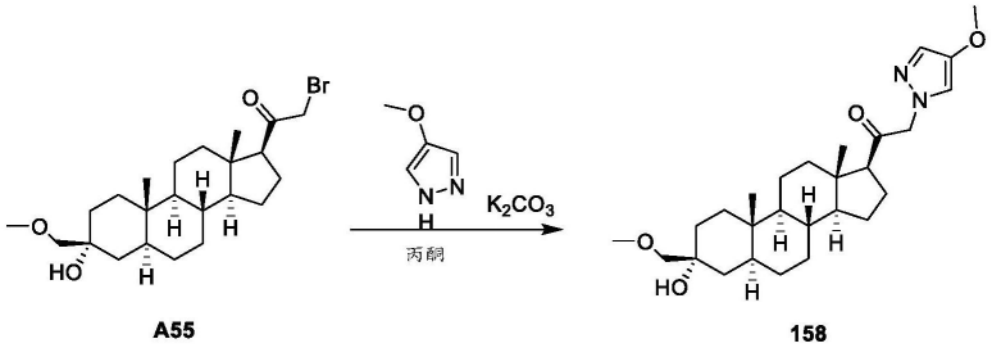
[0835] 化合物A60根据实施例47步骤7制备。

[0836] 合成156.向A60(450mg,0.956mmol)在THF(5mL)、CH_3OH(2mL)和H_2O(5mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(80.1mg,1.91mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌16小时,此时TLC(PE:EA=1:1)指示起始材料完全消耗。混合物然后用水(10mL)稀释,然后用EtOAc萃取(8mL

x 3)。合并的有机相浓缩以得到粗(400mg)残余物,其通过制备型HPLC纯化以得到16mg 156。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(s,1H),7.97(s,1H),5.02-4.87(m,2H),2.60(t,J=8.8Hz,1H),2.12-2.03(m,3H),1.73-1.51(m,5H),1.45-1.21(m,14H),0.99-0.81(m,3H),0.76(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS:Rt=0.862分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{38}N_2O_4$ [M+H]$^+$443,实测值443。

[0837] 合成157.向156在DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(170mg,0.450mmol)和TEA(45.5mg),然后添加甲胺(10.4mg,0.337mmol)。所得反应混合物在25℃搅拌16小时,然后TLC(DCM:MeOH=10:1)指示起始材料完全消耗。混合物然后用水(10mL)稀释,然后用EtOAc萃取(8mL x 3)。合并的有机相浓缩然后通过制备型HPLC纯化以得到157(5.5mg),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88(s,1H),7.78(s,1H),5.00-4.87(m,2H),2.96(s,3H),2.60(t,J=8.4Hz,1H),2.14-2.02(m,2H),1.77-1.20(m,18H),0.98-0.81(m,3H),0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=0.839分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{41}N_3O_3$[M+Na]$^+$ 455,实测值478。

[0838] 实施例83.合成158

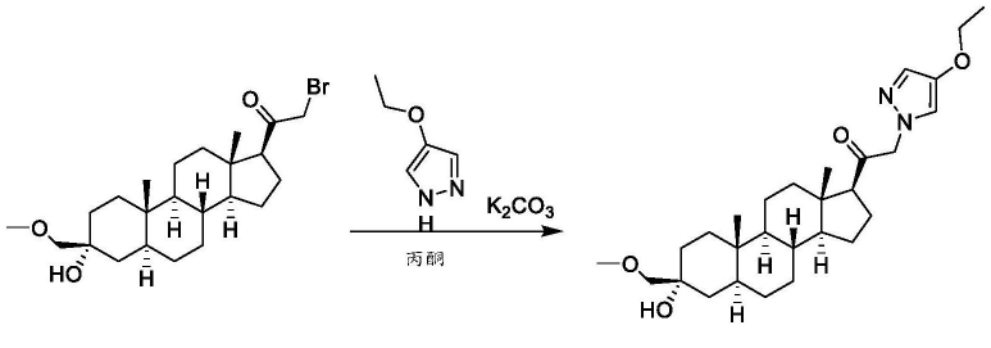
[0839] 

A55 158

[0840] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0841] 化合物158(34mg):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(s,1H),7.12(s,1H),4.81-4.97(m,2H),3.70-3.84(m,3H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.58(t,J=8.7Hz,1H),2.13-2.25(m,1H),2.05(d,J=11.3Hz,1H),1.62-1.77(m,4H),1.11-1.61(m,15H),0.94-1.03(m,1H),0.80-0.88(m,1H),0.76(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS:Rt=2.776分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H42N2O4[M+H]+459.3,实测值459.2[M+H]+。

[0842] 实施例84.合成159

[0843] 

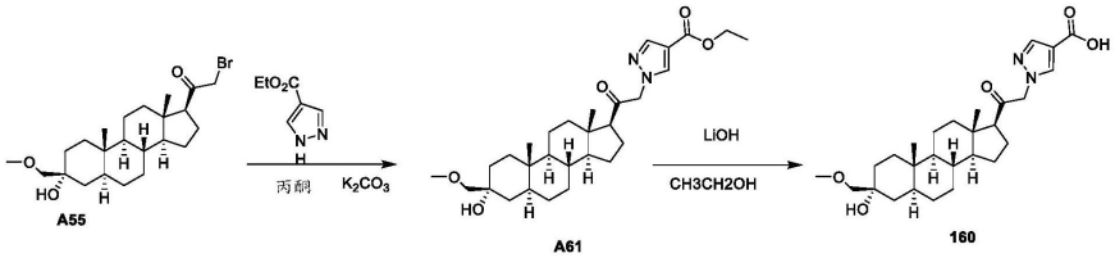
A55 159

[0844] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0845] 化合物159(33.2mg):^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ=7.36(s,1H),7.18(s,1H),

4.80-5.00(m,2H),4.01(s,1H),3.86(q,J=7.0Hz,2H),3.24(s,3H),3.03(s,2h),2.59-2.67(m,1H),2.33(br.s.,1H),2.01(d,J=11.0Hz,2H),1.62(br.s.,4H),1.17-1.54(m,12H),1.15(d,J=10.0Hz,4H),1.04(d,J=13.2Hz,1H),0.82-0.95(m,1H),0.69(s,3H),0.55(s,3H)。LCMS:Rt=2.869分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C28H44N2O4[M+H]+473.3,实测值473.6([M+H]+。

[0846] 实施例85.合成160

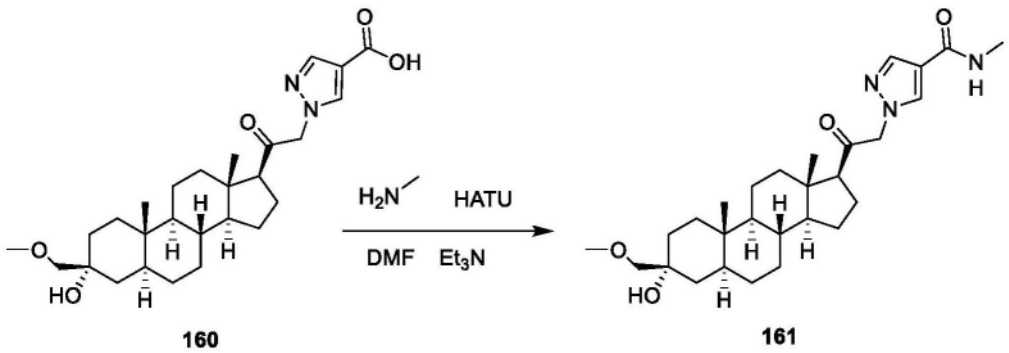
[0847] 

[0848] 化合物A55根据实施例67制备。

[0849] 合成A61。在25℃将K_2CO_3(937mg,6.78mmol)添加至A55(1.5g,3.39mmol)和1H-吡唑-4-甲酸乙酯(616mg,4.4mmol)在丙酮(15mL)中的溶液中。所得混合物在25℃搅拌12小时,此时TLC指示反应完成。反应混合物用水(50mL)稀释,然后用EtOAc萃取(50mL*3),且合并的有机层用盐水洗涤(50mL)。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤且通过色谱法纯化(硅胶:EtOAc在PE中20-50%)以得到A61(1.4g,82.8%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.06(s,1H),7.91(s,1H),4.81-5.04(m,2H),4.28-4.33(m,2H),3.33-3.46(m,3H),3.12-3.24(m,2H),2.60(t,J=8.8Hz,1H),2.15-2.26(m,1H),1.63-1.76(m,4H),1.15-1.55(m,19H),0.99(td,J=12.2,4.8Hz,1H),0.82-0.89(m,1H),0.74-0.79(m,3H),0.47-0.73(m,3H)。LCMS:Rt=0.911分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C29H44N2O5[M+H]+501.3,实测值501.7([M+H]+。

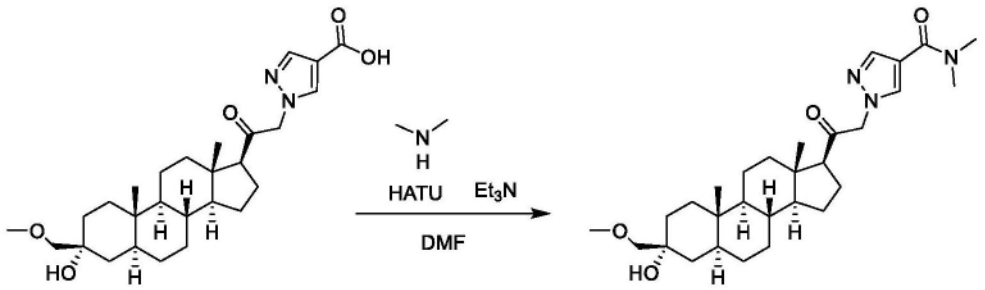
[0850] 合成160。在25℃将LiOH(200mg,906umol)添加至A61(1.4g,2.79mol)在EtOH(10mL)中的溶液中。所得混合物在25℃搅拌5小时,此时TLC分析指示反应完成。将反应混合物用1M HCl酸化至pH=4-5,然后过滤以得到沉淀物(1.4g),其通过HPLC纯化得到160(1.2g),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.87-8.10(m,2H),4.83-5.07(m,2H),3.39(s,3H),3.20(s,2H),2.61(br.s.,1H),2.12-2.27(m,1H),1.99-2.07(m,1H),1.63-1.80(m,4H),1.12-1.60(m,14H),0.94-1.05(m,1H),0.85(t,J=9.6Hz,1H),0.76(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS:Rt=2.542分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H40N2O5[M+H]+473.2,实测值473.3([M+H]+。

[0851] 实施例86.合成161

[0852] 

[0853] 化合物160根据实施例85制备。将甲基胺(1.26mL,1.26mmol)添加至A61(300mg,634umol),然后在25℃添加三乙胺(192mg,1.9mmol)和HATU(288mg,760umol)在DMF(3mL)中的溶液。所得混合物在25℃搅拌3小时,此时LCMS显示反应完成。反应混合物用水(10mL)稀释且用EtOAc萃取(10mL x 3)。合并的有机层用盐水洗涤(10mL),用Na_2SO_4干燥,过滤,且浓缩以得到粗产物(300mg),其通过HPLC纯化以得到161(110mg),其为白色固体。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.85(s,1H),7.76(s,1H),5.78(br.s.,1H),4.84-5.00(m,2H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.96(br.s.,3H),2.59(t,J=8.8Hz,1H),2.14-2.24(m,1H),2.04(d,J=11.6Hz,1H),1.82(br.s.,2H),1.62-1.78(m,4H),1.12-1.59(m,13H),0.95-1.03(m,1H),0.81-0.89(m,1H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt=2.487分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C28H43N3O4[M+H]+486.3,实测值486.2([M+H]+。

[0854] 实施例87.合成162

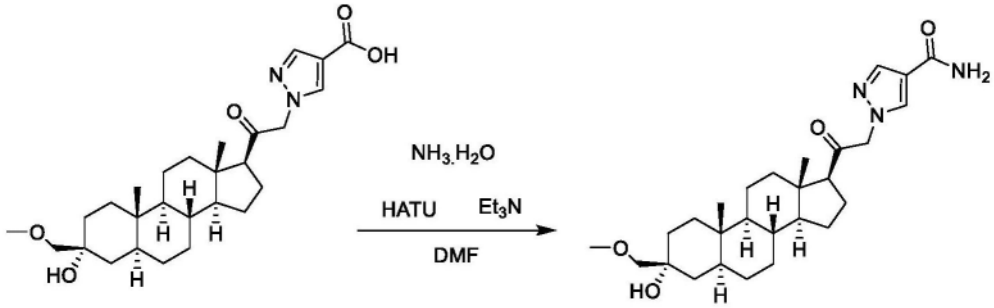
[0855] 

160 162

[0856] 该标题化合物根据实施例87制备。

[0857] 化合物162(83.2mg):^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.72-7.81(m,2H),4.84-5.00(m,2H),3.39(s,3H),3.18(s,8H),2.60(t,J=8.6Hz,1H),2.15-2.24(m,1H),2.05(d,J=11.6Hz,1H),1.62-1.78(m,5H),1.13-1.56(m,14H),0.94-1.03(m,1H),0.80-0.88(m,1H),0.76(s,3H),0.67ppm(s,3H)。LCMS Rt=2.572分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C29H45N3O4[M+H]+500.3,实测值500.2([M+H]+。

[0858] 实施例88.合成163

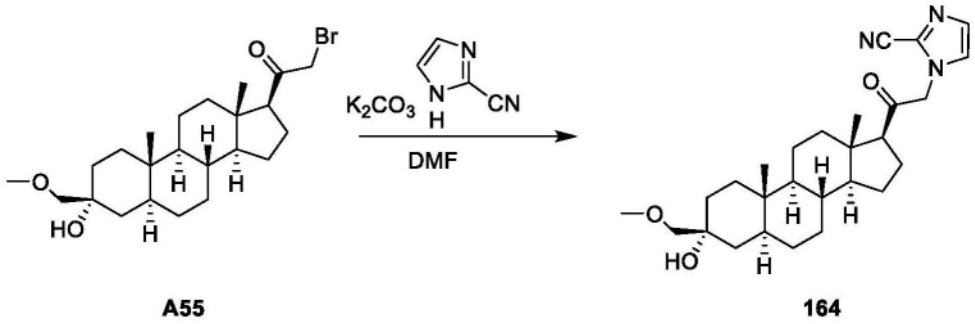
[0859] 

160 163

[0860] 该标题化合物根据实施例86制备。

[0861] 化合物163(102mg):^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.89(br.s.,1h),7.80(br.s.,1H),5.78(br.s.,2H),4.94(d,J=19.2Hz,2H),3.39(s,3H),3.19(s,2h),2.61(br.s.,1H),2.19(br.s.,1h),2.01-2.07(m,1H),1.90(br.s.,2H),1.63-1.82(m,4H),1.12-1.60(m,13H),0.98(d,J=11.6Hz,1H),0.84(t,J=9.8Hz,1H),0.76(s,3H),0.66(br.s.,3H)。LCMS:Rt=2.293分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H41N3O4[M+H]+472.3,实测值472.2([M+H]+。

[0862] 实施例89.合成164

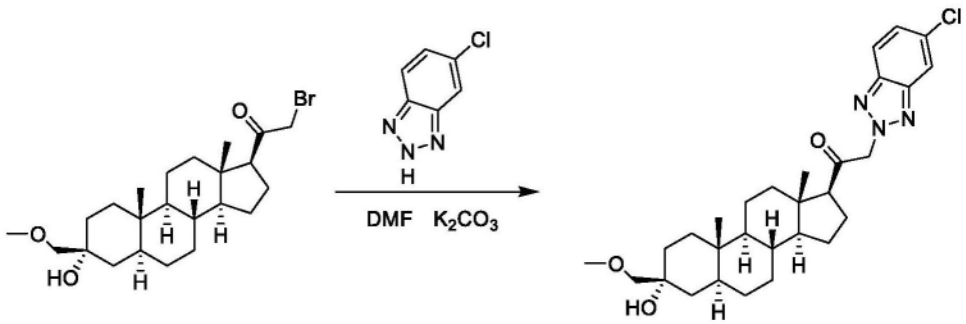
[0863] 

A55 164

[0864] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0865] 化合物164(8.2mg):^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.25(s,1H),7.05(s,1H),4.82-5.00(m,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.63(t,J=8.4Hz,1H),2.18-2.27(m,1H),2.07(d,J=11.6Hz,1H),1.65-1.78(m,4H),1.09-1.58(m,15H),0.96-1.05(m,1H),0.86(t,J=9.8Hz,1H),0.76(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS:Rt=2.760分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39N3O3[M+H]+454.4,实测值454.1([M+H]+。

[0866] 实施例90.合成165

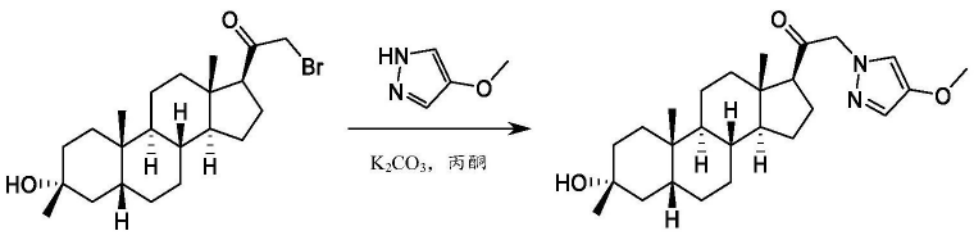
[0867] 

A55 165

[0868] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0869] 化合物165(15.6mg):^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.87(s,1H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.35(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),5.44-5.55(m,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.66(t,J=8.6Hz,1H),2.18-2.28(m,1H),2.14(d,J=11.6Hz,1H),2.02(br.s.,1H),1.65-1.81(m,4H),1.12-1.54(m,14H),0.95-1.04(m,1H),0.82-0.89(m,1H),0.77(s,3H),0.73ppm(s,3H)。LCMS:Rt=3.012分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C29H40ClN3O3[M+H]+514.2,实测值514.1([M+H]+。

[0870] 实施例91.合成166

[0871] 

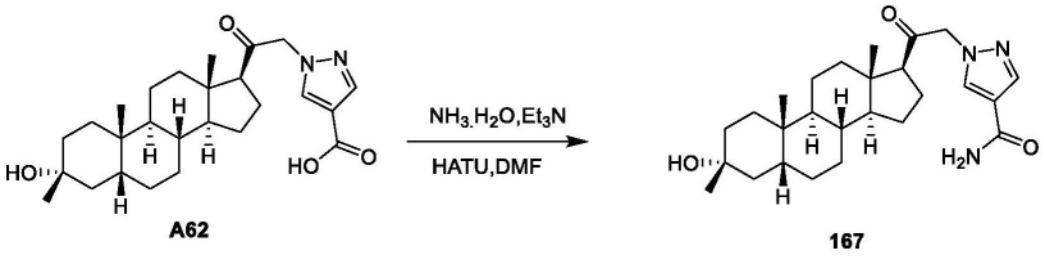
A26 166

[0872] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0873] 化合物166:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.28(s,1H),7.08(s,1H),4.87-4.71(m,2H),

3.76(s,3H),2.55(t,J＝8.9Hz,1H),2.25-1.01(m,31H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:R_t＝1.263分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C26H40N2O3[M+H]$^+$429,实测值429。

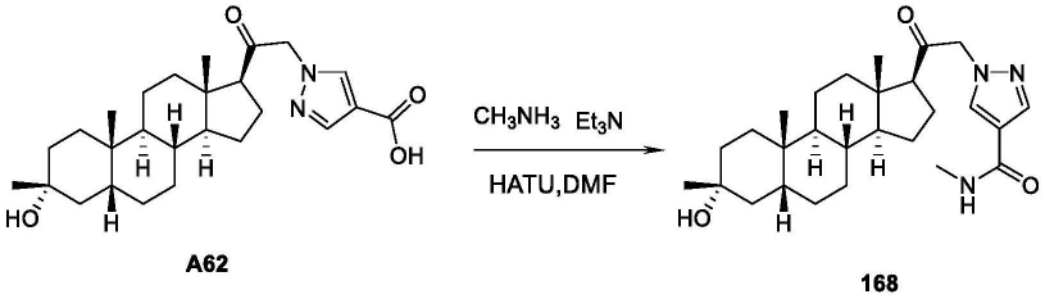
[0874] 实施例92.合成167

[0875] 

[0876] 该标题化合物根据实施例86制备。

[0877] 化合物167:^{1}H NMR(MeOD,400MHz):δ8.07(s,1H),7.93(s,1H),5.11(d,J＝4.3Hz,2H),2.79-2.72(m,1H),2.27-1.06(m,27H),1.00(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS:Rt＝1.166分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C26H39N3O3[M+H-H2O]$^+$424,实测值424。

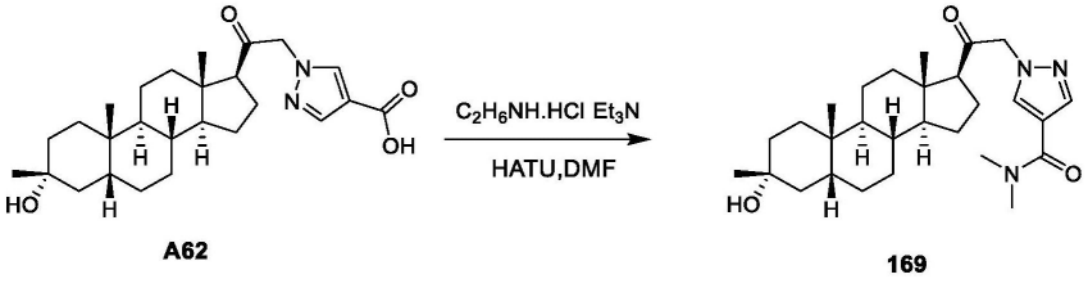
[0878] 实施例93.合成168

[0879] 

[0880] 该标题化合物根据实施例86制备。

[0881] 化合物168:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):Δ8.01-7.76(m,2h),6.10(br.s.,1h),4.96(br.s.,2h),2.97(br.s.,3H),2.60(br.s.,1H),2.28-1.00(m,31H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝0.818分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值C26H40N2O3[M+H-H2O]$^+$438,实测值438。

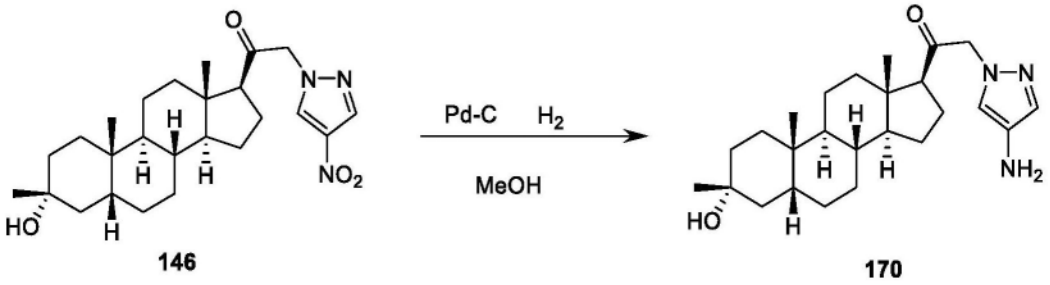
[0882] 实施例94.合成169

[0883] 

[0884] 该标题化合物根据实施例86制备。

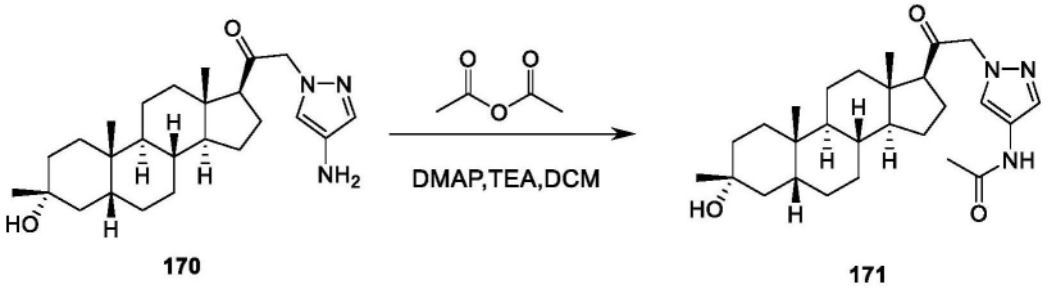
[0885] 化合物169:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.80-7.72(m,1H),5.05-4.81(m,1H),3.12(br.s.,3H),2.71-2.53(m,1H),2.26-0.99(m,28H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝1.194分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C28H43N3O3[M+H-H2O]$^+$452,实测值452。

[0886] 实施例95.合成170

[0887] 

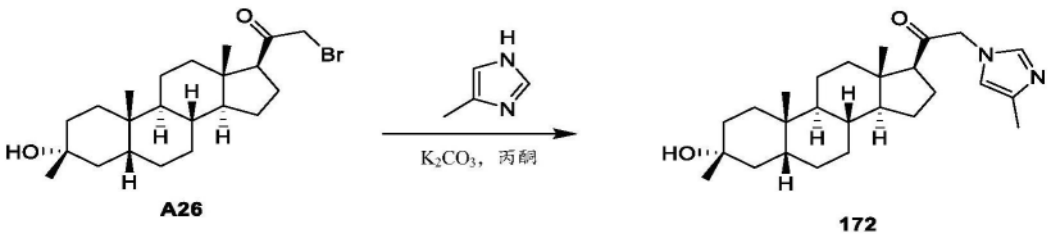
[0888] 化合物146如实施例74所述制备。在N_2下在25℃向146(50mg,0.112mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd-C(11.8mg,0.112mmol),且将反应在H_2下在25℃搅拌3h。TLC(PE:EA=1:1)分析显示反应完成,且将混合物过滤且浓缩以得到粗残余物,其通过HPLC纯化以得到170(149mg),其为红色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.21(s,1H),7.01(s,1H),4.85-4.68(m,2H),2.53(t,J=9.0Hz,1H),2.22-0.99(m,29H),0.94(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:Rt=1.019分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O2[M+H-H2O]$^+$396,实测值396。

[0889] 实施例96.合成171

[0890] 

[0891] 化合物170如实施例96所述制备。向170(140mg,0.338mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加DMAP(41.2mg,0.338mmol)、乙酸酐(69.0mg,0.676mmol)和三乙胺(68.4mg,0.676mmol)。混合物在25℃搅拌16h,此时LCMS显示起始材料完全消耗。将混合物用水(6mL)和EtOAc(8mL)稀释,且用EtOAc萃取(9mL*2)。合并的有机相用HCl水溶液(20mL*2,4M)、饱和NaCl水溶液(20mL*2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,且浓缩以得到残余物,其通过HPLC纯化以得到171(33mg),其为白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(br.s.,1h),7.44(br.s.,1H),7.35(br.s.,1H),4.97-4.79(m,2H),2.61-2.51(m,1H),2.22-0.98(m,32H),0.94(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:Rt=1.180分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H41N3O3[M+H-H2O]$^+$438,实测值438。

[0892] 实施例97.合成172

[0893] 

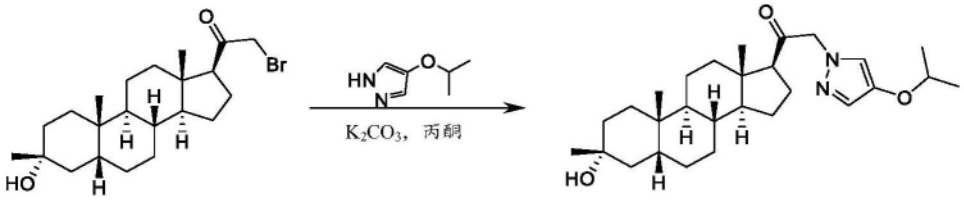
[0894] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0895] 化合物172:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.30(br.s.,1H),6.54(s,1H),4.67-4.51(m,2H),2.54(t,J=8.8Hz,1H),2.28-1.00(m,32H),0.95(s,3H),0.64(s,3H)。

[0896] LCMS Rt=1.072分钟,以1.5分钟色谱法,5-95AB,MS ESI计算值C26H40N2O2[M+H

]$^{+}$413,实测值413。

[0897] 实施例98.合成173

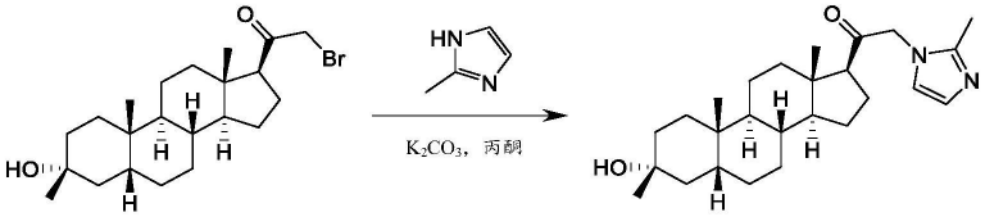
[0898] 

A26 173

[0899] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0900] 化合物173:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.07(br.s.,1H),4.89-4.64(m,2H),4.17(td,J=6.0,12.0Hz,1H),2.65-2.47(m,1H),2.25-1.00(m,31H),0.94(s,3H),0.75-0.56(m,3H)。LCMS Rt=1.338分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C28H44N2O3[M+H]$^{+}$457,实测值457。

[0901] 实施例99.合成174

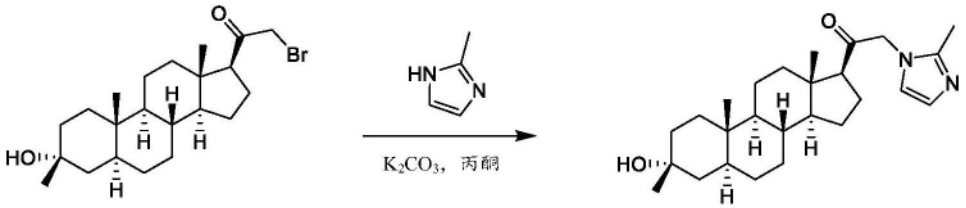
[0902] 

A26 174

[0903] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0904] 化合物174:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.23(br.s.,1H),6.99-6.97(m,1H),7.00(br.s.,1H),5.12-4.77(m,2H),2.65(br.s.,3H),2.27-1.01(m,28H),0.99-0.87(m,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt=1.065分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C26H40N2O2[M+H]$^{+}$413,实测值413。

[0905] 实施例100.合成175

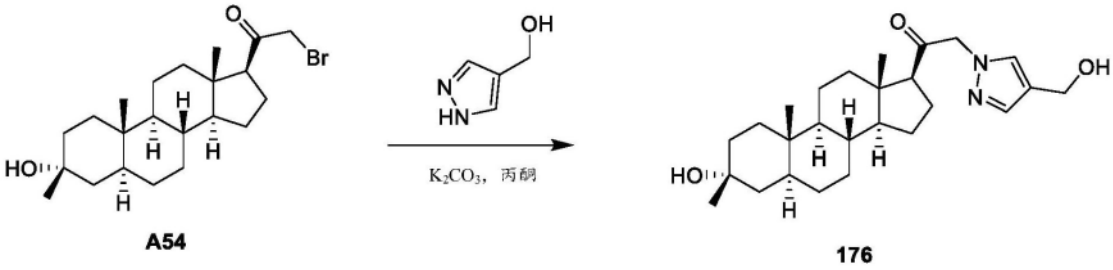
[0906] 

A54 175

[0907] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0908] 化合物175:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.56(d,J=2Hz,1H),7.48(s,1H),5.37-5.10(m,2H),3.86(s,1H),2.74(t,J=8.8Hz,1H),2.41(s,3H),2.32-2.03(m,3H),1.72-1.10(m,20H),1.05-0.74(m,2H),0.70(s,3H),0.58(s,3H)。LCMS Rt=0.775分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_2$[M+H]$^{+}$413,实测值413。

[0909] 实施例101.合成176

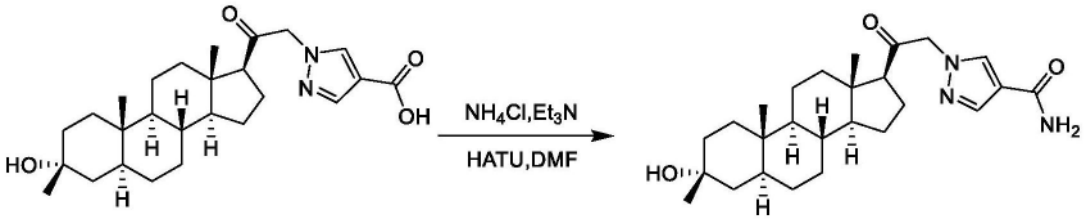
[0910] 

A54 176

[0911] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[0912] 化合物176:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.56(s,1H),7.43(s,1H),4.99-4.86(m,2H),4.61(s,3H),2.59(t,J＝9.2Hz,1H),2.17-2.04(m,3H),1.54-1.20(m,19H),0.98-0.81(m,3H),0.75(s,1H),0.66(s,1H)。LCMS Rt＝1.200分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_3$[M+H]$^+$429,实测值429。

[0913] 实施例102.合成177

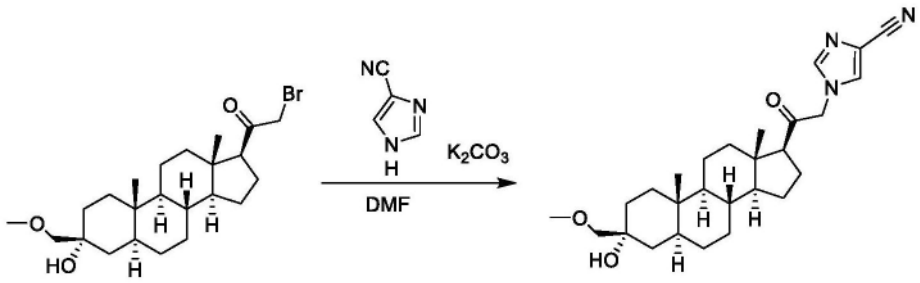
[0914] 

156 177

[0915] 该标题化合物根据实施例82制备。

[0916] 化合物177:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.88(s,1H),7.79(s,1H),5.54(s,2H),5.01-4.85(m,2H),2.60(t,J＝8.4Hz,1H),2.24-2.02(m,2H),1.72-1.51(m,4H),1.41-1.21(m,2H),0.98-0.82(m,2H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝1.172分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{39}N_3O_3$[M+H]$^+$442,实测值442。

[0917] 实施例103.合成178

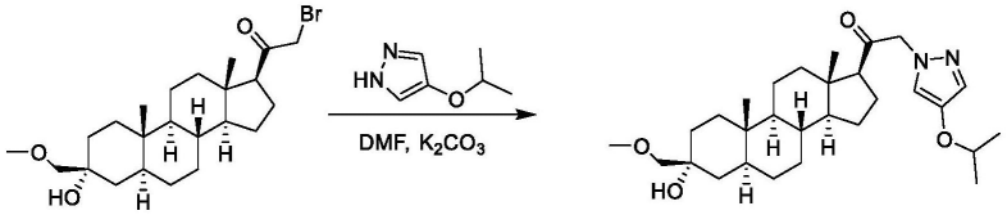
[0918] 

A55 178

[0919] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0920] 化合物178:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.86(s,1H),7.82(s,1H),4.87-5.05(m,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.61(t,J＝8.8Hz,1H),2.16-2.26(m,1H),2.01-2.08(m,2H),1.66-1.77(m,4H),1.14-1.55(m,14H),0.94-1.04(m,1H),0.82-0.89(m,1H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS:Rt＝2.827分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C27H39N3O3[M+H]+454.3,实测值454.2([M+H]+。

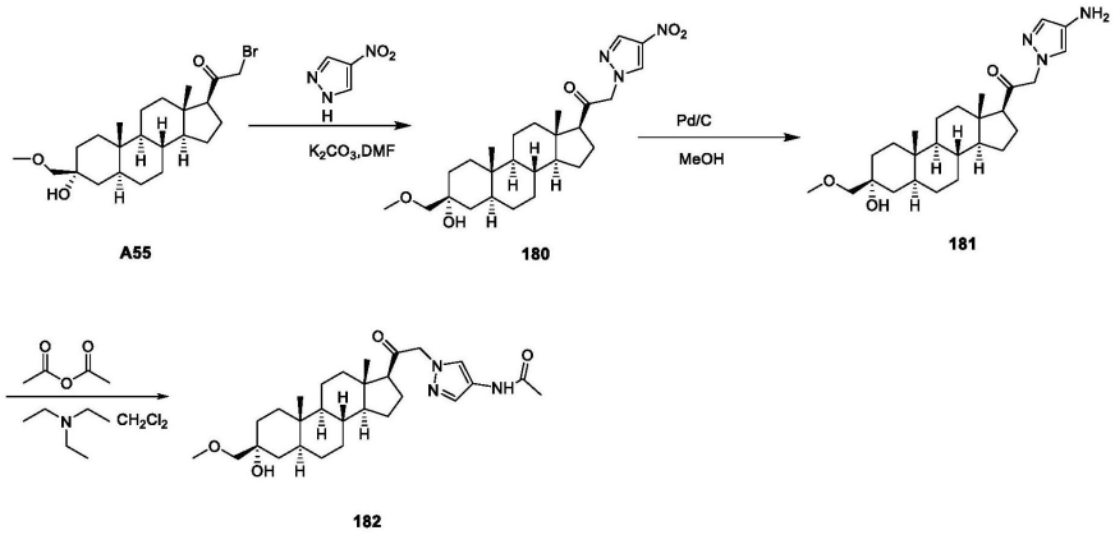
[0921] 实施例104.合成179

[0922] 

[0923] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0924] 化合物179:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.26-7.25(m,1H),7.07(s,1H),4.78(d,J=19.6Hz,2H),4.21-4.13(m,1H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.58-2.52(m,1H),2.23-2.12(m,1H),2.06-1.97(m,2H),1.69(d,J=3.3Hz,5H),1.59-1.49(m,4H),1.49-1.35(m,4H),1.31(d,J=6.0Hz,11H),1.25-1.12(m,4H),1.02-0.91(m,1H),0.87-0.79(m,1H),0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=1.046分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{46}N_2O_4$[M+H]$^+$487,实测值487。

[0925] 实施例105.合成180、181和182

[0926] 

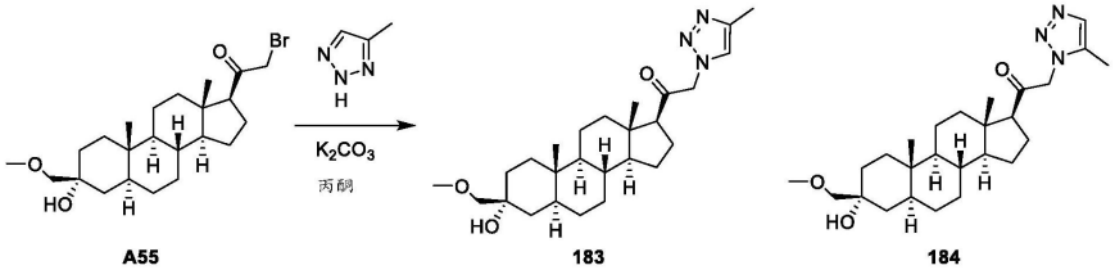
[0927] 化合物180根据实施例67制备。^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ8.20-8.06(m,1H),5.05-4.82(m,1H),3.39(s,1H),3.19(s,1H),2.65-2.58(m,1H),2.26-2.16(m,1H),2.08-1.99(m,2H),1.81-1.64(m,4H),1.56-1.13(m,13H),1.05-0.92(m,1H),0.90-0.81(m,1H),0.76(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt=1.042分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{39}N_3O_5$[M+H]$^+$456,实测值456([M+H]$^+$)。

[0928] 合成181.在25℃向180(846mg,1.78mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(300mg)。将混合物在H_2气囊下在25℃搅拌3小时,此时LCMS指示反应完成。将反应混合物通过硅藻土垫过滤且用MeOH(5mL×2)洗涤,且将合并的滤液浓缩以得到粗残余物,其通过HPLC纯化以得到181(9.4mg),其为白色固体。1H NMR(CDC13 400MHz)δ7.20(s,1H),7.01(s,1H),4.85-4.69(m,2H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.91(br.s.,1H),2.58-2.52(m,1H),2.22-2.12(m,1H),2.06-1.98(m,2H),1.74-1.62(m,4H),1.59-1.56(m,1H),1.54-1.50(m,2H),1.49-1.33(m,4H),1.32-1.12(m,7H),1.03-0.93(m,1H),0.87-0.78(m,1H),0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=0.446分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{41}N_3O_3$[M+H]=

444。

[0929] 合成182。在25℃向181(450mg,1.01mmol)在CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中添加三乙胺(204mg,2.02mmol)和乙酸酐(206mg,2.02mmol),持续2小时,此时LCMS指示反应完成。将混合物倒入水(10mL)中且用CH_2Cl_2(20mL x2)萃取。合并的有机溶液用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,且将有机层过滤且在减压下浓缩以得到残余物,其通过HPLC纯化以得到182(115mg),其为白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz)δ7.92-7.87(m,1H),7.46-7.38(m,1H),7.14-7.07(m,1H),4.93-4.76(m,2H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.61-2.52(m,1H),2.14(s,4H),2.06-1.97(m,2H),1.76-1.62(m,5H),1.55-1.49(m,3H),1.30(s,15H),1.04-0.92(m,1H),0.88-0.79(m,1H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=0.898分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{43}N_3O_4$[M+H]$^+$486,实测值486([M+H]$^+$)。

[0930] 实施例106.合成183和184

[0931] 

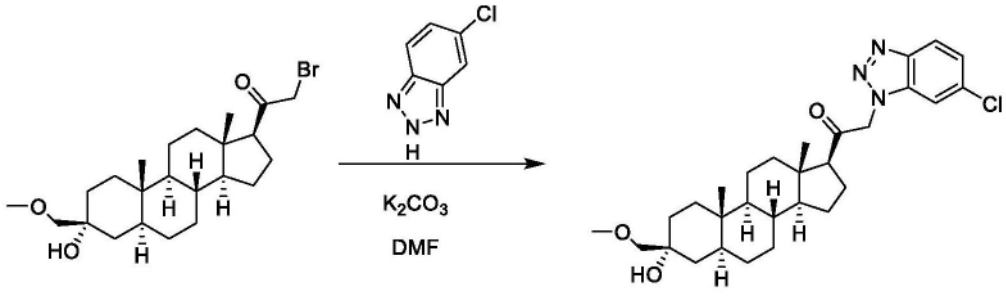
A55 183 184

[0932] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0933] 化合物183:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.35(s,1H),5.03-5.21(m,2H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.63(t,J=8.8Hz,1H),2.38(s,3H),2.15-2.25(m,1H),1.99-2.10(m,2H),1.63-1.77(m,4H),1.10-1.58(m,14H),0.95-1.04(m,1H),0.81-0.89(m,1H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=2.657分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C26H41N3O3[M+H]+444.3,实测值444.1([M+H]+。

[0934] 化合物184:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.49(s,1H),5.46(d,J=18.6Hz,1H),5.23(d,J=18.6Hz,1H),4.02(s,1H),3.24(s,3H),3.04(s,2H),2.80(t,J=9.0Hz,1h),2.67(br.s.,1H),2.33(br.s.,1H),2.13(s,3H),2.04(d,J=8.0Hz,1H),1.64(d,J=16.6Hz,4H),1.49(d,J=9.0Hz,13H),0.93(d,J=9.6Hz,1H),0.76(d,J=9.6Hz,1H),0.70(s,3H),0.58(s,3H)。LCMS Rt=2.683分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值C26H41N3O3[M+H]+444.3,实测值444.1([M+H]+。

[0935] 实施例107.合成185

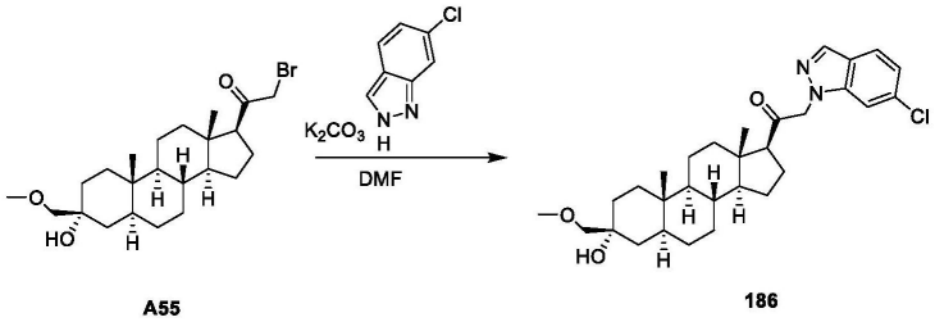
[0936] 

A55 185

[0937] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0938] 化合物185:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.00(d,J=9.6Hz,1H),7.29-7.38(m,2H),5.38(q,J=18.2Hz,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.73(t,J=8.6Hz,1H),2.13-2.26(m,2H),2.03(s,1H),1.67-1.82(m,4H),1.13-1.56(m,14H),0.97-1.06(m,1H),0.84-0.91(m,1H),0.78(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS Rt=3.150分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值C29H40ClN3O3[M+H]+514.1,实测值514.1([M+H]+。

[0939] 实施例108.合成186

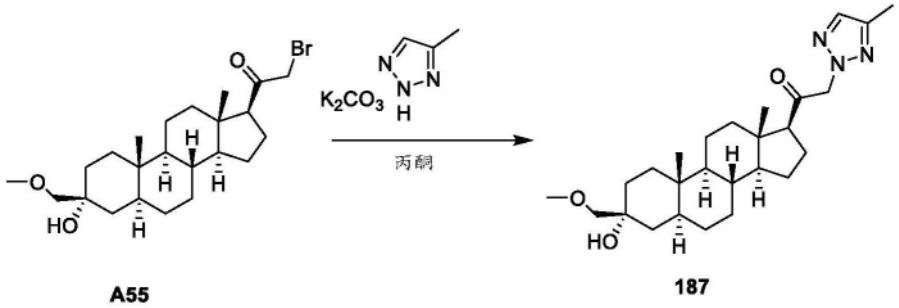
[0940] 

A55 186

[0941] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0942] 化合物186:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.01(s,1H),7.66(d,J=8.6Hz,1H),7.20(s,1H),7.08-7.16(m,1H),5.04-5.16(m,2H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.65(t,J=9.0Hz,1H),2.10-2.24(m,2H),2.01(s,1H),1.66-1.75(m,4H),1.13-1.54(m,14H),0.94-1.03(m,1H),0.82-0.90(m,1H),0.77(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS Rt=3.269分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值C30H41ClN2O3[M+H]+513.3,实测值513.0([M+H]+。

[0943] 实施例109.合成187

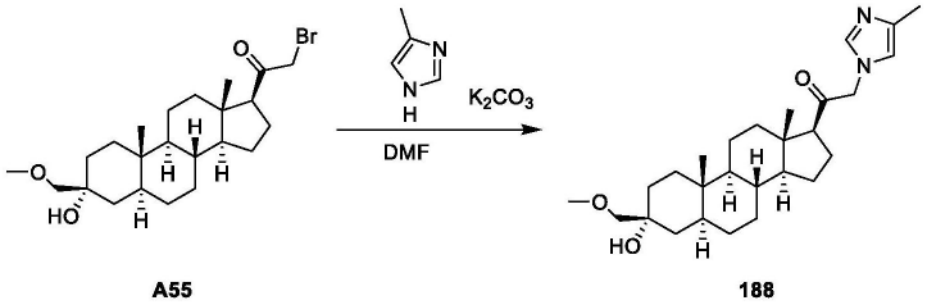
[0944] 

A55 187

[0945] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0946] 化合物187:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.43(s,1H),5.15(d,J=4.6Hz,2H),3.40(s,3H),3.19(s,2H),2.58(t,J=8.8Hz,1H),2.34(s,3H),2.15-2.23(m,1H),2.00-2.09(m,2H),1.63-1.76(m,4H),1.09-1.56(m,14H),0.94-1.03(m,1H),0.81-0.87(m,1H),0.76(s,3H),0.70ppm(s,3H)。LCMS:Rt=2.873分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值C26H41N3O3[M+H]+444.3,实测值444.2([M+H]+。

[0947] 实施例110.合成188

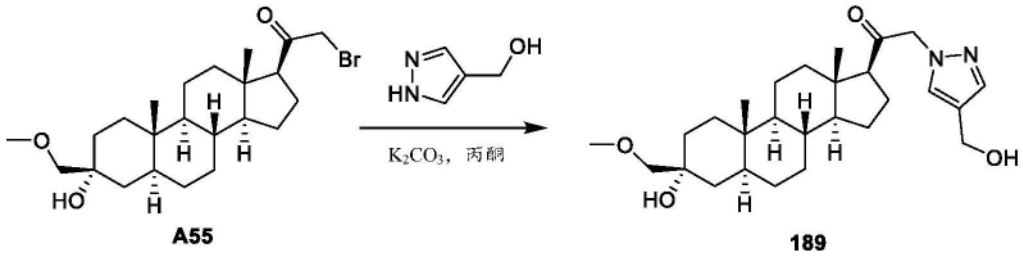
[0948] 

A55 188

[0949] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0950] 化合物188:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.30(s,1H),6.56(s,1H),4.55-4.67(m,2H),3.39(s,3H),3.19(s,2H),2.56(t,J＝8.8Hz,1H),2.23(s,3H),2.13-2.21(m,1H),2.00-2.08(m,1H),1.95(d,J＝11.6Hz,1H),1.66-1.75(m,4H),1.14-1.58(m,14H),0.94-1.04(m,1H),0.81-0.88(m,1H),0.76(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS:Rt＝2.194分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值C27H42N2O3[M+H]+443.3,实测值443.2([M+H]+。

[0951] 实施例111.合成189

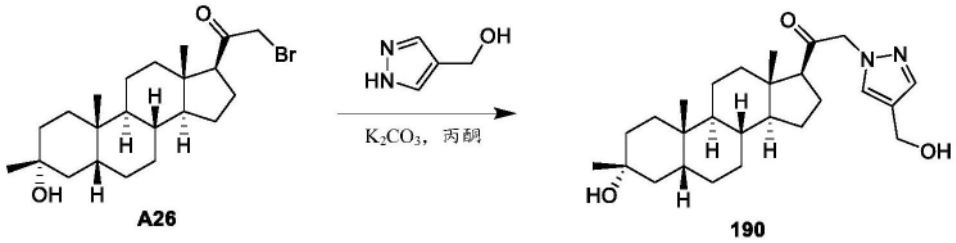
[0952] 

A55 189

[0953] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0954] 化合物189:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.54(s,1H),7.41(s,1H),4.96-4.82(m,1H),4.61(s,3H),3.39(s,3H),3.18(s,3H),2.59(t,J＝8.8Hz,1H),2.20-2.01(m,4H),1.71-1.22(m,22H),0.99-0.84(m,2H),0.75(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝0.818分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{42}N_2O_4$[M+Na]$^+$481,实测值481。

[0955] 实施例112.合成190

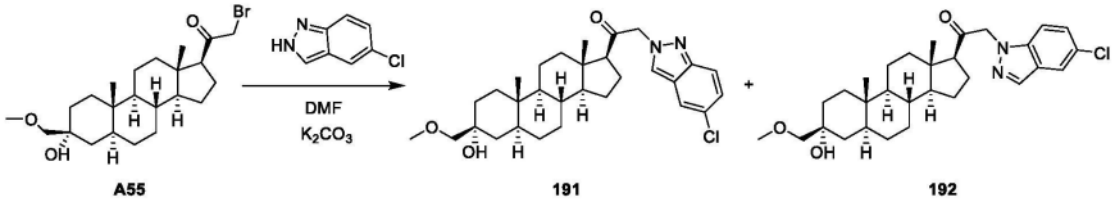
[0956] 

A26 190

[0957] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[0958] 化合物190:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.54(s,1H),7.42(s,1H),4.96-4.82(m,1H),4.61(s,3H),2.58(t,J＝8.8Hz,1H),2.07-1.71(m,8H),1.57-1.11(m,23H),0.95(s,1H),0.66(s,1H)。LCMS Rt＝0.823分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_2O_3$[M+H]$^+$429,实测值429。

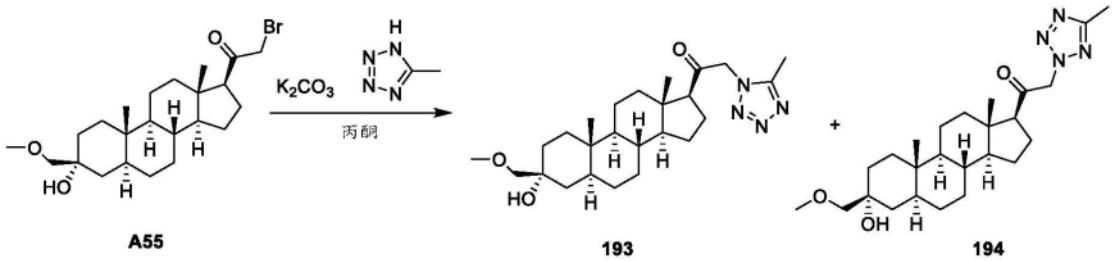
[0959] 实施例113.合成191和192

[0960] 

[0961] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0962] 化合物191:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.90(s,1H),7.71-7.61(m,2H),7.23(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),5.28-5.12(m,2H),3.41(s,3H),3.21(s,2H),2.66(t,J=8.7Hz,1H),2.29-2.18(m,1H),2.12(d,J=12.0Hz,1H),2.03(s,1H),1.81-1.67(m,4H),1.57(br.s.,2H),1.50-1.36(m,4H),1.35-1.17(m,8H),1.05-0.96(m,1H),0.91-0.84(m,1H),0.78(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS Rt=1.217分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C30H41ClN2O3[M+H]$^+$ 513,实测值513。

[0963] 实施例114.合成193和194

[0964] 

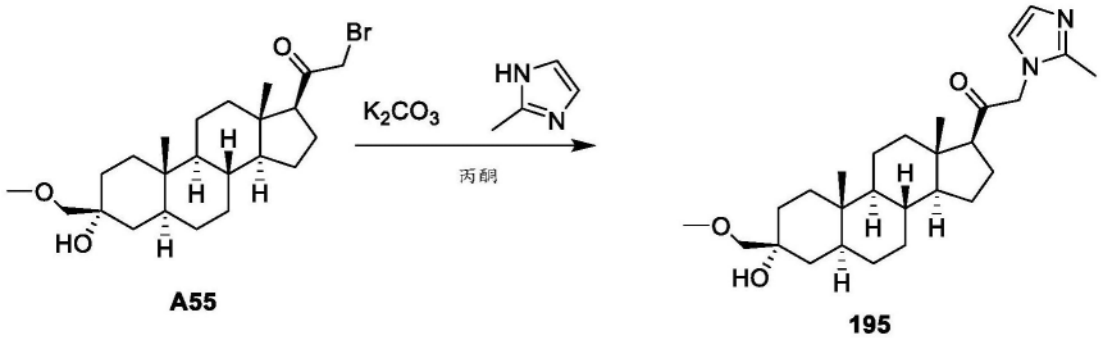
[0965] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0966] 化合物193:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ5.20-5.03(m,1H),3.41(s,3H),3.21(s,2H),2.72-2.64(m,1H),2.49(s,3H),2.27-2.17(m,1H),2.11-2.05(m,1H),2.04(s,1H),1.84-1.67(m,1H),1.66-1.60(m,1H),1.57-1.15(m,13H),1.08-0.94(m,1H),0.94-0.84(m,1H),0.79(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS Rt=0.999分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{40}N_4O_3$[M+H]$^+$445,实测值445。

[0967] 化合物194:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ5.45-5.29(m,2H),3.41(s,3H),3.20(s,2H),2.65(t,J=8.8Hz,1H),2.58(s,3H),2.29-2.18(m,1H),2.13-1.99(m,2H),1.83-1.66(m,4H),1.58-1.14(m,14H),1.06-0.94(m,1H),0.92-0.82(m,1H),0.78(s,3H),0.72(s,3H)

[0968] LCMS:Rt=1.056分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{40}N_4O_3$[M+H]$^+$445,实测值445。

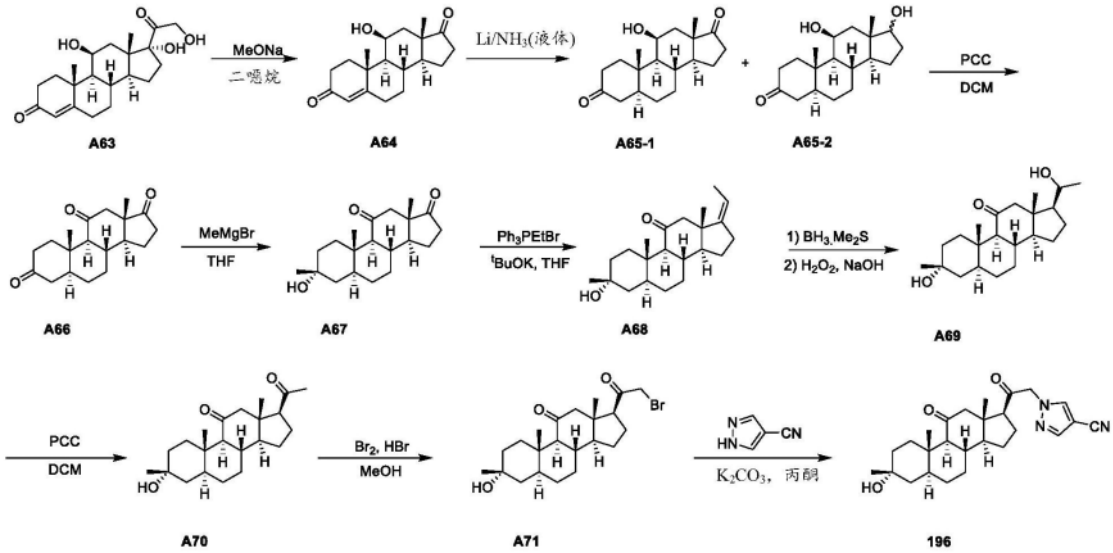
[0969] 实施例115.合成195

[0970] 

[0971] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0972] 化合物195:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.24(S,1H),6.95(br.s.,1H),5.05-4.73(m,2H),3.41(s,3H),3.20(s,2h),2.68(br.s.,3h),2.20(br.s.,1H),1.96(br.s.,1H),1.90-1.63(m,6H),1.59-1.16(m,14H),1.06-0.95(m,1H),0.93-0.82(m,1H),0.77(s,3H),0.68(s,3H)。LCMS Rt=0.681分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值C27H42N2O3[M+H]$^+$443,实测值443。

[0973] 实施例116.合成196

[0974] 

[0975] 合成A64。在N$_2$下向A63在无水二噁烷(1000mL)中的溶液中添加甲醇钠(74.0g,1.37mol)。将混合物在110℃搅拌16小时,此时TLC分析(PE:EA=1:1)指示反应完成。将溶剂减少至1/3体积且混合物用2M HCl酸化至pH=5~6,用DCM萃取(1000mL*2),用碳酸氢钠水溶液(1000mL)和盐水(1000mL)洗涤,用硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA:MeOH=3:1:0.1)以得到A64(20g),其为白色固体。

[0976] 合成A65-1和A65-2.在-70℃将Li(4.62g,660mmol)以小份添加至液氨(1500mL,在13-601中经30分钟制备),且将混合物在-70℃搅拌10分钟直到所有Li溶解。滴加A64(20g,66.1mmol)和tert-BuOH(14.6g,198mmol)在200ml无水四氢呋喃中的溶液且搅拌90分钟直到反应混合物变为淡黄色,此时TLC分析(PE:EA=1:1,PMA)指示反应完成。添加氯化铵(40g)且过量氨静置蒸发。残余物用0.5N HCl(1000mL)和二氯甲烷(1000mL x 2)萃取,且合并的有机层用饱和NaHCO$_3$溶液洗涤,用Na$_2$SO$_4$干燥,过滤且浓缩以得到A65-1和A65-2的混合物(18g,不纯的),其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0977] 合成A66.向A65-1和A65-2(18g,59.1mmol)在300mL无水二氯甲烷中的溶液中添加PCC(25.3g,118mmol)和硅胶(25.3g)。在15℃搅拌2h后,TLC分析(PE:EA=1:1,PMA)显示反应完成。所得溶液浓缩通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1至2:1)至A66(7.5g,42.1%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ2.80-2.70(m,1H),2.60-2.40(m,3H),2.35-2.20(m,4H),2.15-1.85(m,6H),1.75-1.15(m,9H),0.84(s,3H)。

[0978] 合成A67.在-70℃在N$_2$下向A66(5g,16.5mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加MeMgBr(16.5mL,49.5mmol,3M的乙醚溶液)。将反应混合物在-70℃搅拌30分钟,然后TLC(PE:EA=1:1,PMA)指示反应完成。将反应用饱和NH$_4$Cl(100mL)淬灭且用EtOAc萃取(100mL*2)。合并有机层,干燥,过滤,且浓缩以得到5g A67。

[0979] 合成A68。在氮气下向(乙基)三苯基溴化膦(29.1g,78.4mmol)在THF(50mL)中的浆液中添加t-BuOK(8.78g,78.4mmol)在THF(30mL)中的溶液。添加后,将混合物在60℃搅拌30分钟,此时添加A67(5g,15.7mmol)在THF(20mL)中的溶液。最终反应混合物在60℃搅拌2小时直到TLC(PE:EA=1:1,PMA)指示该反应完成。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(100mL)稀释然后用EtOAc萃取(50mL*2),然后合并的有机相干燥、过滤、浓缩且通过combi-flash纯化(PE:EA=100%-80%)以得到A68(2.2g),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.18-5.14(m,2H),2.86-2.83(m,1H),2.58-2.55(m,1H),2.39-2.32(m,4H),1.80-1.10(m,20H),0.82(s,3H),0.69(s,3H)。

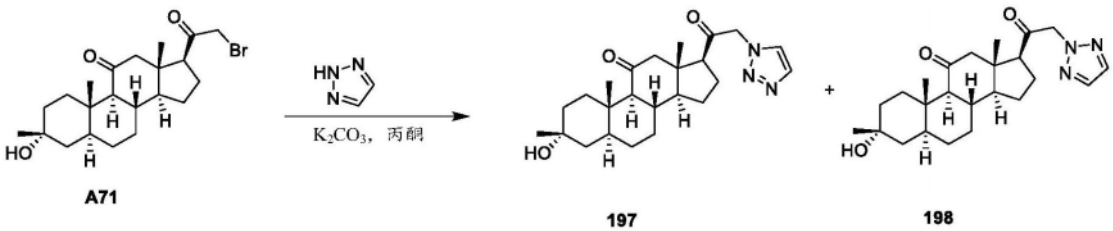
[0980] 合成A69.在0℃向A68(2.2g,6.65mmol)在THF(50mL)中的溶液中滴加BH_3-Me_2S溶液(6.65mL,66.5mmol,10M的THF溶液)。该溶液在15℃搅拌3h,此时TLC(PE/EtOAc=1/1)指示反应完成。冷却至0℃后,非常缓慢添加NaOH溶液(39.9mL,2M),然后添加H_2O_2(15g,133mmol,30%水溶液)。将反应混合物冷却至10℃且搅拌2h。混合物然后用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)稀释直到反应溶液变澄清,然后用EtOAc萃取(50mL x 3)。合并的有机溶液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL x 2)、盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥且真空浓缩以得到粗产物A69(2.0g),其为白色固体,其用于下一步而不用进一步纯化。

[0981] 合成A70.向A69(2.0g,5.73mmol)在50mL无水二氯甲烷中的溶液中添加PCC(2.45g,11.3mmol)和硅胶(2.45g)。在15℃搅拌2h后,TLC(PE:EA=1:1,PMA)指示起始材料完全消耗。所得溶液浓缩且通过硅胶色谱法纯化(PE:EA=5:1至2:1)以得到A70(1.0g,51.2%),其为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.80-2.60(m,1H),2.57-2.45(m,2H),2.35-2.20(m,2H),2.17(s,3H),1.85-1.10(m,20H),0.96(s,3H),0.57(s,3H)。

[0982] 合成A71.向A70(1.0g,2.88mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加HBr(11.6mg,0.144mmol)和Br_2(552mg,3.45mmol)。将反应混合物在15℃搅拌2小时,此时LCMS指示反应完成。将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)稀释以形成白色沉淀,将其过滤以得到A71(1.2g,98.3%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.83(s,2H),3.10-3.05(m,1H),2.55-2.45(m,2H),2.30-2.20(m,2H),1.95-1.05(m,20H),0.96(s,3H),0.56(s,3H)。

[0983] 合成196。向A71(0.1g,0.235mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(63.9mg,0.47mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(43.7mg,0.47mmol)。将混合物在15℃搅拌2小时,此时LCMS指示反应完成。将混合物过滤、浓缩且通过制备型HPLC纯化以得到196。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.84-7.81(m,2H),1.90(s,2H),2.79(t,J=8.6Hz,1H),2.60-2.45(m,2H),2.30-2.20(m,2H),1.95-1.10(m,20H),0.96(s,3H),0.63(s,3H)。LCMS Rt=1.205分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{36}N_3O_3$[M+H]$^+$437,实测值420[M-18]$^+$。

[0984] 实施例117.合成197和198

[0985] 

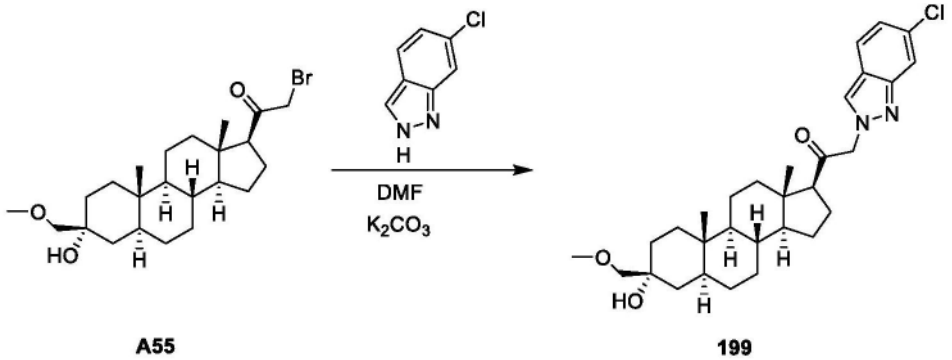
[0986] 该标题化合物根据实施例116制备。

[0987] 化合物197:^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.77(s,1H),7.62(s,1H),5.24-5.08(m,2H),

2.85-2.82(m,1H),2.58-2.45(m,2H),2.30-2.20(m,2H),1.95-1.15(m,20H),0.97(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt＝1.142分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{24}H_{36}N_3O_3$[M+H]$^+$414,实测值414。

[0988] 化合物198:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.68(s,2H),5.23-5.13(m,2H),2.76-2.71(m,1H),2.61-2.40(m,2H),2.30-2.20(m,2H),1.95-1.15(m,20H),0.96(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt＝1.180分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{24}H_{36}N_3O_3$[M+H]$^+$420,实测值420。

[0989] 实施例118.合成199

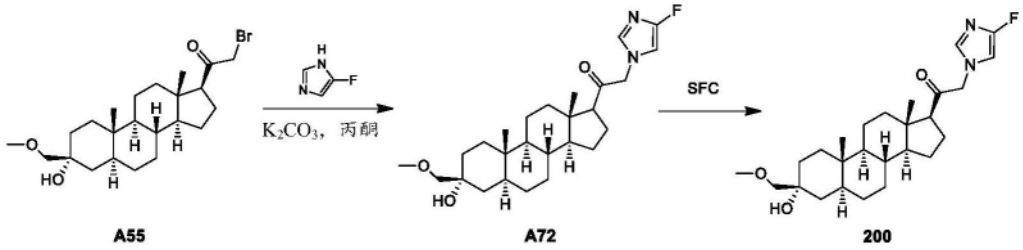
[0990] 

A55 199

[0991] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0992] 化合物199:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.68(s,1H),7.60(d,J＝9.0Hz,1H),7.04(d,J＝7.6Hz,1H),5.10-5.26(m,2H),3.39(s,3H),3.13-3.25(m,2H),2.59-2.71(m,1H),2.17-2.26(m,1H),2.11(d,J＝12.0Hz,1H),2.02(br.s.,1H),1.65-1.76(m,4H),1.06-1.55(m,14H),0.93-1.03(m,1H),0.82-0.89(m,1H),0.77(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝3.190分钟,以4.0分钟色谱法MS ESI计算值C30H44O3[M+H]+513.11,实测值513.1([M+H]+。

[0993] 实施例119.合成200

[0994] 

A55 A72 200

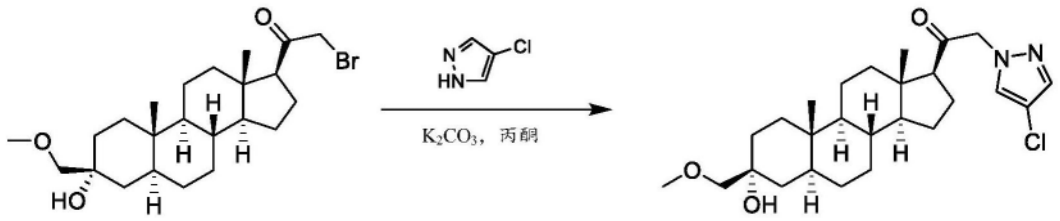
[0995] 该标题化合物根据实施例67制备。

[0996] 合成A72:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.00(s,1H),6.33-6.41(m,1H),4.52-4.64(m,2H),3.34-3.41(m,3H),3.06-3.25(m,3H),2.56(t,J＝8.8Hz,1H),2.13-2.25(m,1H),2.01(s,1H),1.90-1.96(m,1H),1.64-1.75(m,4H),1.15-1.50(m,13H),0.93-1.01(m,1H),0.81-0.89(m,1H),0.73-0.79(m,3H),0.65(s,3H)。LCMS S Rt＝1.942分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{39}FN_2O_3$[M+H]$^+$447,实测值447。

[0997] 化合物200的纯化通过SFC进行。化合物200:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.00(s,1H),6.37(d,J＝8.0Hz,1H),4.52-4.66(m,2H),3.39(s,3H),3.18(s,2H),2.56(t,J＝8.8Hz,1H),2.11-2.25(m,2H),2.01(s,1H),1.93(d,J＝12.0Hz,1H),1.63-1.77(m,4H),1.10-1.54(m,13H),0.97(dd,J＝12.0,4.5Hz,1H),0.81-0.88(m,1H),0.76(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS

Rt＝1.949分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{39}FN_2O_3$[M+H]$^+$447,实测值447。

[0998] 实施例120.合成202

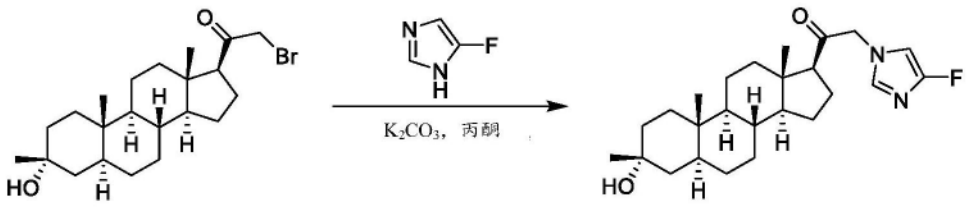
[0999] 

A55 202

[1000] 该标题化合物根据实施例67制备。

[1001] 化合物202:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ0.66(s,3H),0.75(s,3H),0.78-1.03(m,3H),1.55(s,27H),2.00(s,1H),2.04(br.s.,1H),2.03-2.03(m,1H),2.13-2.23(m,1H),2.57(t,J＝8.78Hz,1H),3.18(s,2H),3.39(s,3H),4.82(s,1H),4.87-4.94(m,1H),7.38-7.43(m,1H),7.45(s,1H)。LCMS Rt＝1.283分钟,以2.0分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{24}H_{36}N_2O_2$[M+H]$^+$463,实测值463。

[1002] 实施例121.合成203

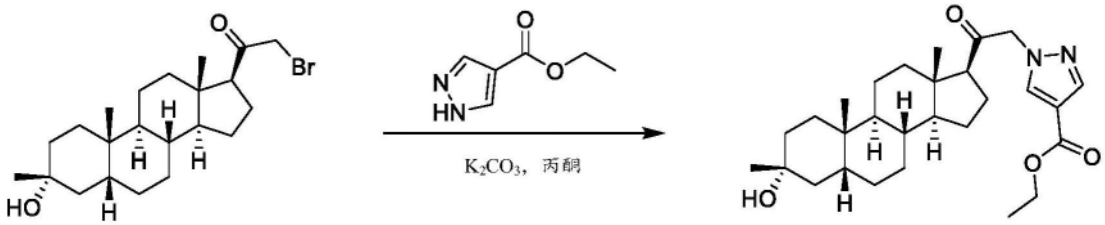
[1003] 

A54 203

[1004] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1005] 化合物203:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.00(s,1H),6.37(dd,J＝8.16,1.63Hz,1H),4.48-4.68(m,2H),2.56(t,J＝8.78Hz,1H),2.13-2.30(m,1H),1.89-1.98(m,1H),1.63-1.81(m,4H),1.10-1.61(m,18H),0.89-1.03(m,1H),0.71-0.86(m,4H),0.65(s,3H)。LCMS:MS计算值:$C_{25}H_{37}FN_2O_2$[M+H]$^+$)417;实测值:417。

[1006] 实施例122.合成204

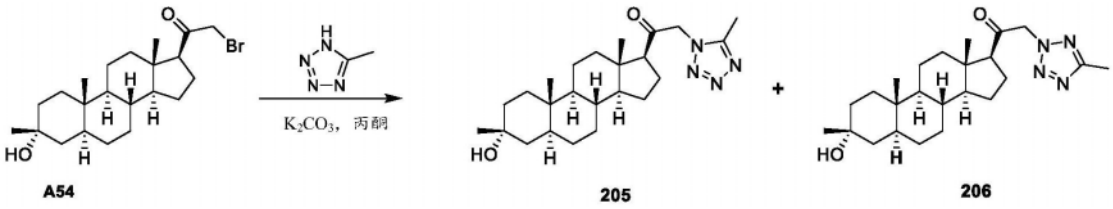
[1007] 

A26 204

[1008] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[1009] 化合物204:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.92(d,J＝8.8Hz,2H),5.01-4.82(m,2H),4.29(q,J＝7.3Hz,2H),2.63-2.55(m,1H),2.26-2.14(m,1H),2.06(d,J＝11.0Hz,1H),1.96(t,J＝13.2Hz,1H),1.90-1.80(m,1H),1.79-1.68(m,3H),1.53-1.38(m,8H),1.37-1.31(m,4H),1.30-1.20(m,8H),1.18-1.00(m,2H),0.95(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝1.088分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{42}N_2O_4$[M+H]$^+$471,实测值471。

[1010] 实施例123.合成205和206

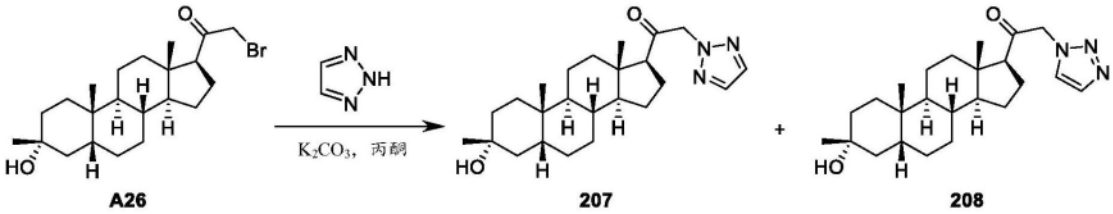
[1011] 

[1012] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1013] 化合物205：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ5.17-5.04(m,2H)，2.68-2.64(m,1H)，2.47(s,3H)，2.06-2.04(m,2H)，1.76-1.24(m,23H)，0.84-0.83(m,2H)，0.76(s,3H)，0.67(s,3H)。LCMS Rt＝1.241分钟，以2.0分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{24}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$415，实测值415。

[1014] 化合物206：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ5.40-5.31(m,2H)，2.65-2.56(m,1H)，2.24(s,3H)，2.08-2.06(m,2H)，1.76-1.24(m,23H)，0.84-0.83(m,2H)，0.76(s,3H)，0.70(s,3H)。LCMS Rt＝1.290分钟，以2.0分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{24}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$415，实测值415。

[1015] 实施例124.合成207和208

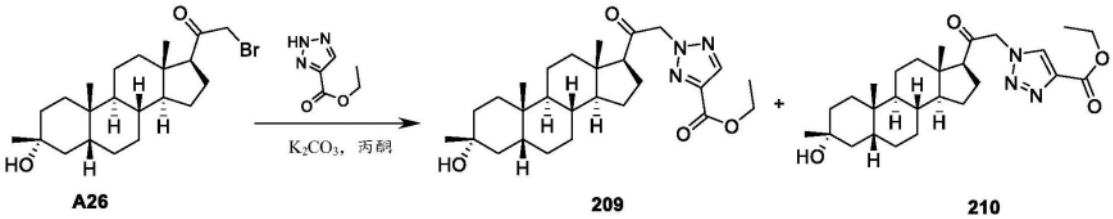
[1016] 

[1017] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[1018] 化合物207：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.69(s,2H)，5.30-5.17(m,2H)，2.61-2.52(m,1H)，2.26-1.01(m,31H)，0.95(s,3H)，0.69(s,3H)。LCMS R_t＝0.904分钟，以1.5分钟色谱法，ESI计算值$C_{24}H_{37}N_3O_2$[M+H-H_2O]$^+$382，实测值382。

[1019] 化合物208：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.78(s,1H)，7.66(s,1H)，5.32-5.24(m,1H)，5.18-5.10(m,1H)，2.70-2.60(m,1H)，2.28-1.03(m,32H)，0.96(s,3H)，0.66(s,3H)。LCMS R_t＝0.864分钟，以1.5分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{24}H_{37}N_3O_2$[M+H]$^+$400，实测值400。

[1020] 实施例125.合成209和210

[1021] 

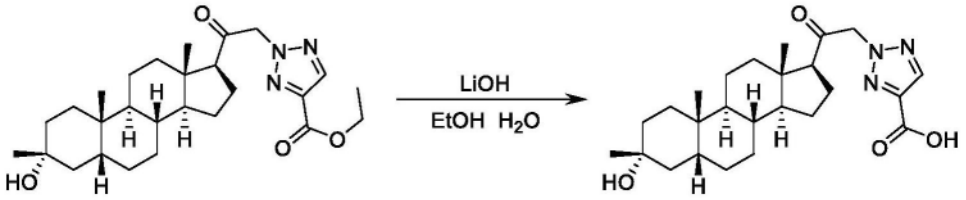
[1022] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[1023] 化合物209：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ8.10(s,1H)，5.33-5.23(m,2H)，4.42(q,J＝7.0Hz,2H)，3.47(br.s.,1H)，2.62-2.52(m,1H)，2.25-1.00(m,31H)，0.95(s,3H)，0.68(s,3H)。LCMS R_t＝1.342分钟，以2分钟色谱法，10-80AB，MS ESI计算值$C_{27}H_{41}N_3O_4$[M+Na]$^+$494，实测值494。

[1024] 化合物210：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ8.17(s,1H)，5.32-5.12(m,2H)，4.44(q,J＝7.0Hz,2H)，2.69-2.60(m,1H)，2.29-1.02(m,33H)，0.96(s,3H)，0.66(s,3H)

[1025] LCMS R_t＝1.278分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{41}N_3O_4$[M+H-H_2O]$^+$454,实测值454。

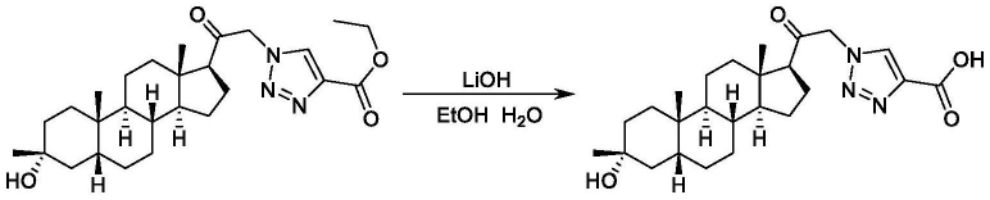
[1026] 实施例126.合成211

[1027] 

209 211

[1028] 化合物209根据实施例127制备。在25℃向209(3.9g,8.26mmol)在EtOH(50mL)和H_2O(12mL)中的溶液中添加LiOH(989mg,41.3mmol)。将反应在25℃搅拌1h,此时LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩以得到残余物,其然后用EtOAc(100mL*2)和水(100mL)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,且浓缩以得到粗产物,其用MeOH(100mL)洗涤以得到211(2.9g,79.2%),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.18(s,1H),5.31(s,2H),2.65-2.54(m,1H),2.25-1.00(m,25H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t＝0.874分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{37}N_3O_4$[M+Na]$^+$446,实测值446。

[1029] 实施例127.合成212

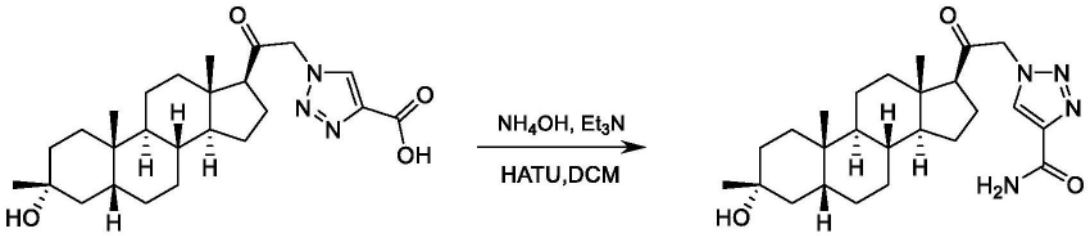
[1030] 

210 212

[1031] 该标题化合物根据实施例126制备。

[1032] 化合物212:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ8.58(s,1H),5.60-5.53(m,1H),5.41-5.34(m,1H),4.27(brs.,1H),2.84-2.74(m,1H),2.20-1.00(m,26H),0.92(s,3H),0.59(s,3H)。LCMS Rt＝0.837分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{37}N_3O_4$[M+H-H_2O]$^+$425,实测值425。

[1033] 实施例128.合成213

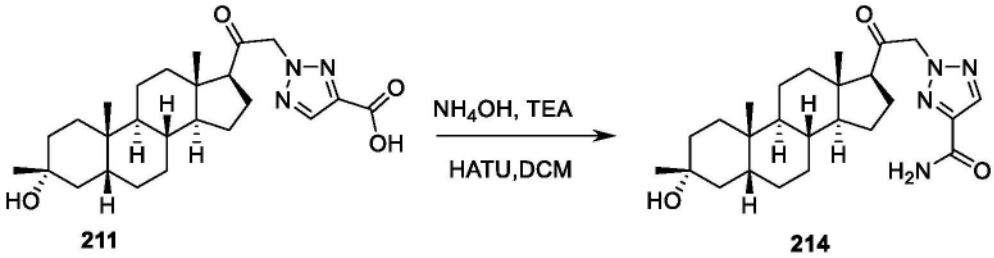
[1034] 

212 213

[1035] 化合物212根据实施例127制备。在25℃向212(500mg,1.12mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加HATU(638mg,1.68mmol)和Et_3N(226mg,2.24mmol)。在25℃搅拌1h后,在25℃将水合氨(0.5mL,2.24mmol)添加至该溶液且将反应在25℃搅拌2h,此时LCMS指示反应完成。将反应混合物过滤且浓缩,且残余物通过HPLC纯化以得到213(100mg),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.13(s,1h),7.04(br.s.,1H),5.51(br.s.,1H),5.28-5.12(m,2H),

2.67-2.62(m,1H),1.76-0.75(m,29H),0.66(s,3H)。LCMS Rt＝0.827分钟,以1.5分钟色谱法MS ESI计算值$C_{25}H_{38}N_4O_3$[M+Na]$^+$465,实测值465。

[1036] 实施例129.合成214

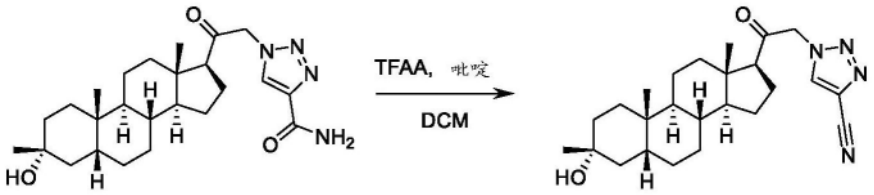
[1037] 

211 214

[1038] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1039] 化合物214:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ8.13(s,1h),6.58(br.s.,1H),5.51(br.s.,1H),5.31-5.17(m,2H),2.64-2.56(m,1H),2.30-1.03(m,26H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝1.189分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{38}N_4O_3$[M+Na]$^+$465,实测值465。

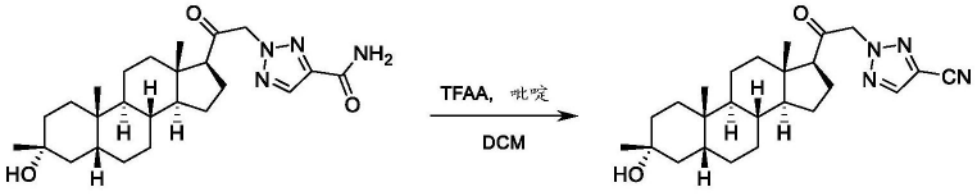
[1040] 实施例130.合成215

[1041] 

213 215

[1042] 化合物213根据实施例128制备。在25℃在氮气下向213(50mg,0.112mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加吡啶(70.8mg,0.896mmol)和三氟乙酸酐(141mg,0.672mmol)。将反应在25℃搅拌16h,此时LCMS显示起始材料消耗。将混合物浓缩且残余物纯化以得到215(8mg),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ8.12(s,1H),5.35-5.13(m,2H),2.71-2.67(m,1H),2.32-1.06(m,26H),0.97(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t＝1.073分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{36}N_4O_2$[M+H-H_2O]$^+$407,实测值407。

[1043] 实施例131.合成216

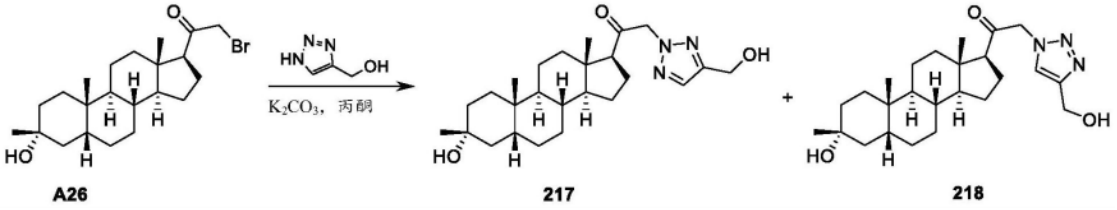
[1044] 

214 216

[1045] 该标题化合物根据实施例130制备。

[1046] 化合物216:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ8.02(s,1H),5.34-5.24(m,2H),2.66-2.60(m,1H),2.32-1.07(m,25H),0.98(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t＝1.532分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{36}N_4O_2$[M+H-H_2O]$^+$407,实测值407。

[1047] 实施例132.合成217和218

[1048] 

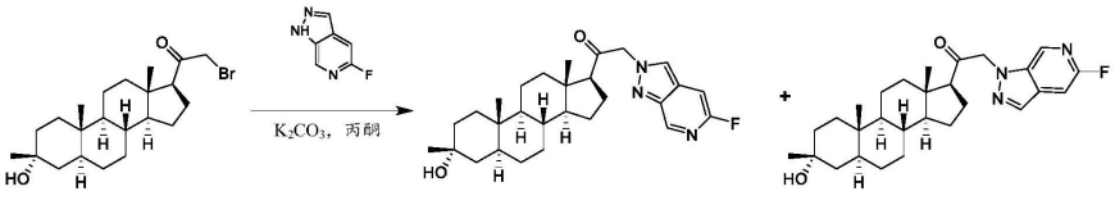
A26 217 218

[1049] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[1050] 化合物217:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.66(s,1H),5.23-5.14(m,2H),4.80(s,2H),2.62-2.53(m,1H),2.26-1.01(m,27H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS Rt=1.165分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{39}N_3O_3$[M+Na]$^+$452,实测值452。

[1051] 化合物218:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.62(s,1H),5.30-5.05(m,2H),4.84(s,2H),2.64-2.62(m,1H),2.33-1.00(m,27H),0.95(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS R_t=1.138分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{25}H_{39}N_3O_3$[M+H]$^+$430,实测值430。

[1052] 实施例133.合成219和220

[1053] 

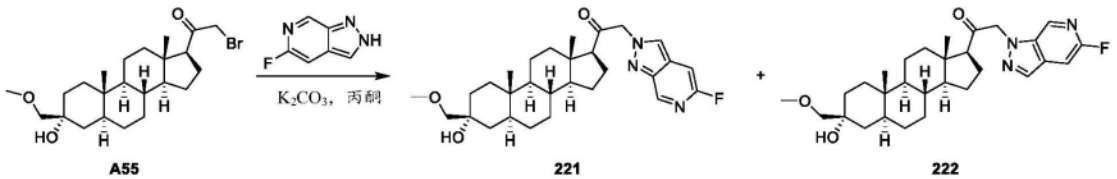
A54 219 220

[1054] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1055] 化合物219:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.93(s,1H),7.97(s,1H),7.07(s,1H),5.38-5.12(m,2H),2.67(t,J=8.8Hz,1H),2.30-2.07(m,2H),1.83-1.64(m,4H),1.62-1.10(m,35H),1.05-0.90(m,1H),0.89-0.79(m,1H),0.77(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=2.135分钟,以4分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468.^{19}F NMR($CDCl_3$,400MHz):δ-85.326。

[1056] 化合物220:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.35(s,1H),8.07(s,1H),7.19(s,1H),5.29-5.15(m,2H),2.68(t,J=8.8Hz,1H),2.26-2.08(m,2H),1.81-1.64(m,4H),1.63-1.12(m,21H),0.97(dq,J=5.5,12.0Hz,1H),0.89-0.79(m,1H),0.77(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS R_t=2.631分钟,以4分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。^{19}F NMR($CDCl_3$,400MHz):δ-84.137。

[1057] 实施例134.合成221和222

[1058] 

A55 221 222

[1059] 该标题化合物根据实施例67制备。

[1060] 化合物221:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.95(s,1H),7.99(s,1H),7.11-7.07(m,1H),5.38-5.19(m,2H),3.41(s,3H),3.21(s,2H),2.70(t,J=8.8Hz,1H),2.30-2.11(m,2H),2.08-2.01(m,1H),1.85-1.68(m,4H),1.56-1.14(m,14H),1.08-0.84(m,2H),0.79(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS Rt=0.928分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{40}FN_3O_3$[M+H]$^+$498,

实测值498。

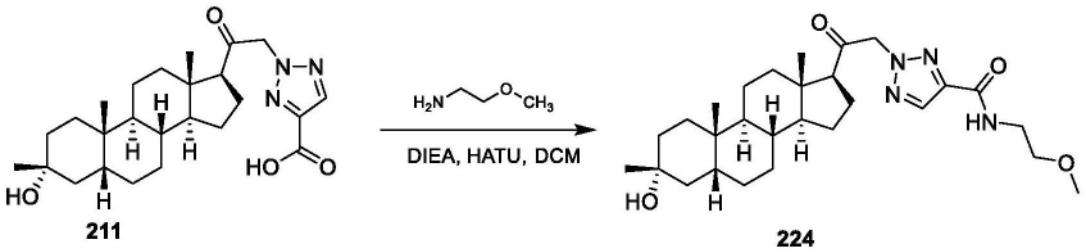
[1061] 化合物222:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.37(s,1H),8.09(s,1H),7.21(d,J=1.0Hz,1H),5.33-5.17(m,2H),3.41(s,3H),3.21(s,2H),2.70(t,J=8.9Hz,1H),2.28-1.99(m,3H),1.83-1.65(m,4H),1.59-1.15(m,14H),1.08-0.83(m,2H),0.79(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS Rt=0.950分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{40}FN_3O_3$[M+H]$^+$498,实测值498。

[1062] 实施例135.合成223

[1063] 

[1064] 在25℃向A72(20mg,0.048mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加4-(二甲基氨基)吡啶(6.47mg,0.053mmol)和乙酸酐(7.38mg,0.072mmol)。将反应在25℃搅拌16h,此时LCMS指示反应完成。该反应通过水(5mL)淬灭且用DCM萃取(10mL x 3),且合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩且通过HPLC纯化以得到223(3mg),其为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.07-s,1H),7.78(br.s.,1H),5.13-5.01(m,2H),2.55-2.52(m,1H),2.18(s,3H),2.10-1.01(m,26H),0.95(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt=1.209分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_4O_3$[M+Na]$^+$479,实测值479。

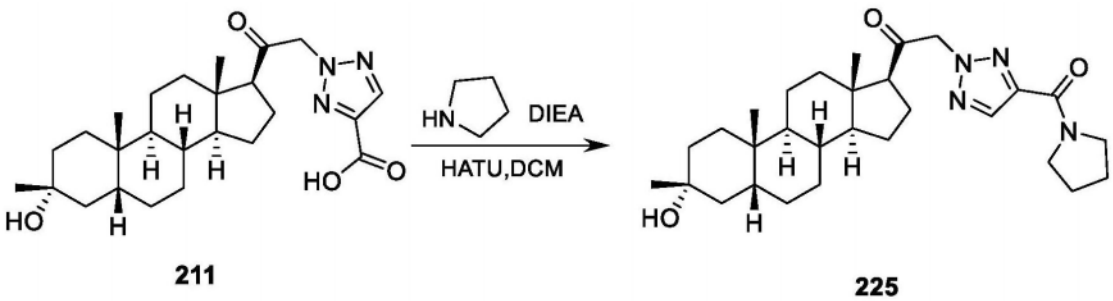
[1065] 实施例134.合成224

[1066] 

[1067] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1068] 化合物224:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.10(s,1H),7.01(br.s.,1H),5.28-5.15(m,2H),3.65-3.61(m,2H),3.57-3.51(m,2H),3.38(s,3H),2.63-2.55(m,1H),2.27-0.99(m,26H),0.96(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt=0.891分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{44}N_4O_4$[M+Na]$^+$523,实测值523。

[1069] 实施例135.合成225

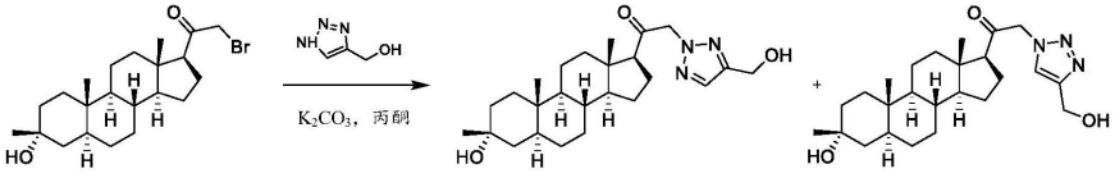
[1070] 

[1071] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1072] 化合物225:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.12(s,1H),5.30-5.15(m,2H),4.06-3.56

(m,4H),2.65-2.50(m,1H),2.25-1.01(m,30H),0.95(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS R_t=1.263分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{44}N_4O_3$[M+Na]$^+$519,实测值519。

[1073] 实施例136.合成226和227

[1074] 

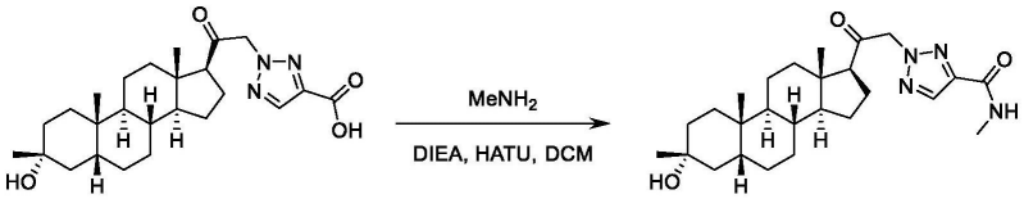
A54 226 227

[1075] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1076] 化合物226:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.64(s,1H),5.25-5.11(m,2H),4.76(s,2H),2.58(t,J=8.9Hz,1H),2.24-2.13(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.79-1.10(m,23H),1.05-0.90(m,1H),0.85-0.78(m,1H),0.75(s,3H),0.68(s,3H)。LCMS Rt=1.211分钟,以2.0分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O3[M+H]$^+$430,实测值430。

[1077] 化合物227:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.63(s,1H),5.31-5.04(m,2H),4.84(s,2H),2.70-2.55(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.88-1.13(m,30H),1.04-0.90(m,1H),0.89-0.78(m,1H),0.76(s,3H),0.66(s,3H)。LCMS Rt=1.167分钟,以2.0分钟色谱法,MS ESI计算值C25H39N3O3[M+H]$^+$430,实测值430。

[1078] 实施例137.合成228

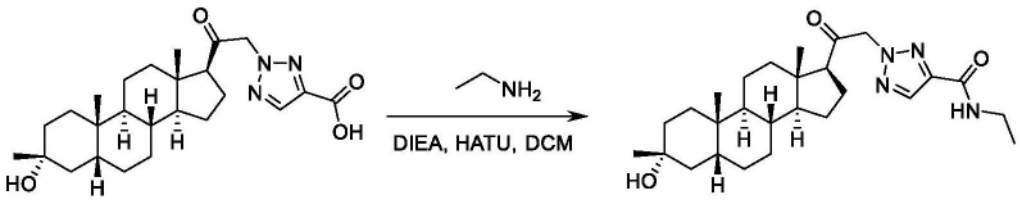
[1079] 

211 228

[1080] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1081] 化合物225:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ8.40-8.35(m,1H),8.15(s,1H),5.66-5.34(m,2H),4.27(s,1H),2.81-2.70(m,4H),2.10-1.99(m,2H),1.93-1.58(m,5H),1.54-1.31(m,7H),1.29-1.08(m,10H),1.08-0.95(m,2H),0.92(s,3H),0.60(s,3H)。LCMS Rt=0.922分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{26}H_{40}N_4O_3$[M+Na]$^+$479,实测值479。

[1082] 实施例138.合成229

[1083] 

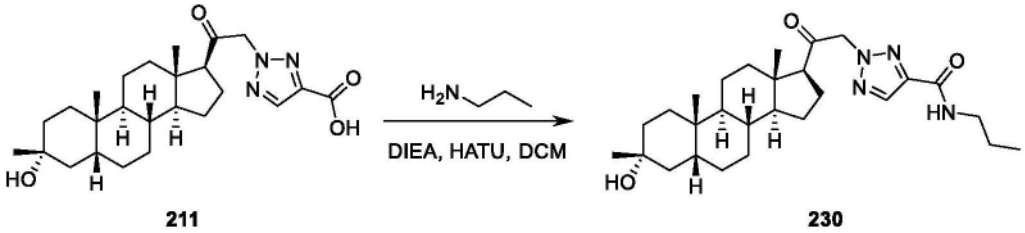
211 229

[1084] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1085] 化合物229:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ8.50-8.40(m,1H),8.14(s,1H),5.62-5.36(m,2H),3.22-3.22(m,1H),3.28-3.22(m,2H),2.77-2.73(m,1H),2.05-2.02(m,2H),1.91-1.78(m,2H),1.71-1.69(m,1H),1.69-1.61(m,2H),1.51-1.32(m,7H),1.26-0.98(m,15H),

0.91(s,3H),0.59(s,3H)。LCMS Rt＝1.123分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{42}N_4O_3$[M+Na]$^+$493,实测值493。

[1086] 实施例139.合成230

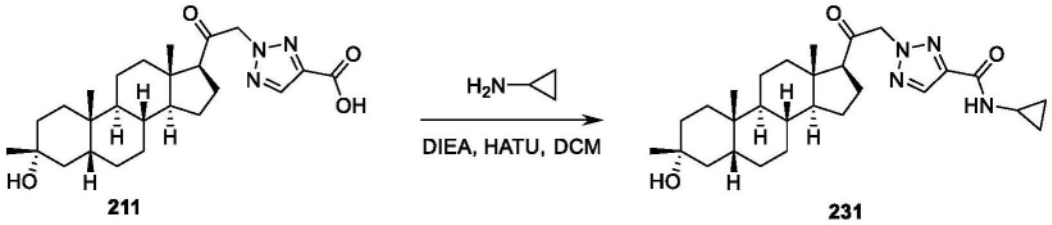
[1087] 

211 230

[1088] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1089] 化合物230:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ8.43(t,J＝5.8Hz,1H),8.15(s,1H),5.64-5.35(m,2H),3.23-3.14(m,2H),2.80-2.71(m,1H),2.10-2.00(m,2H),1.91-1.61(m,5H),1.57-1.31(m,10H),1.26-0.95(m,11H),0.91(s,3H),0.86(t,J＝7.4Hz,3H),0.59(s,3H)。LCMS Rt＝1.186分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{44}N_4O_3$[M+Na]$^+$507,实测值507。

[1090] 实施例140.合成231

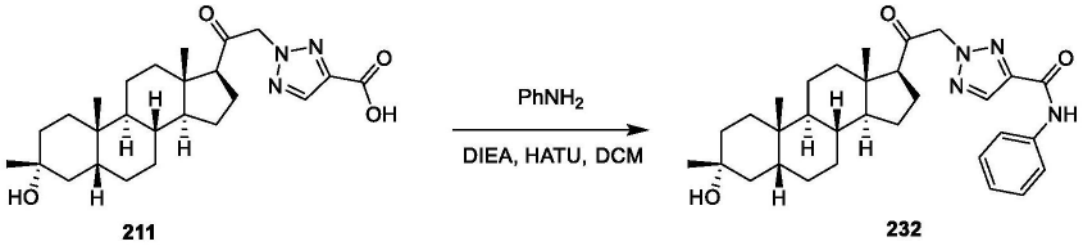
[1091] 

211 231

[1092] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1093] 化合物231:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ8.51(d,J＝4.4Hz,1H),8.15(s,1H),5.59(d,J＝18.1Hz,1H),5.38(d,J＝17.8Hz,1H),4.28(s,1H),2.82-2.80(m,1H),2.75-2.72(m,1H),2.10-0.95(m,26H),0.91(s,3H),0.75-0.47(m,6H)。LCMS R_t＝1.337分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{42}N_4O_3$[M+Na]$^+$505,实测值505。

[1094] 实施例141.合成232

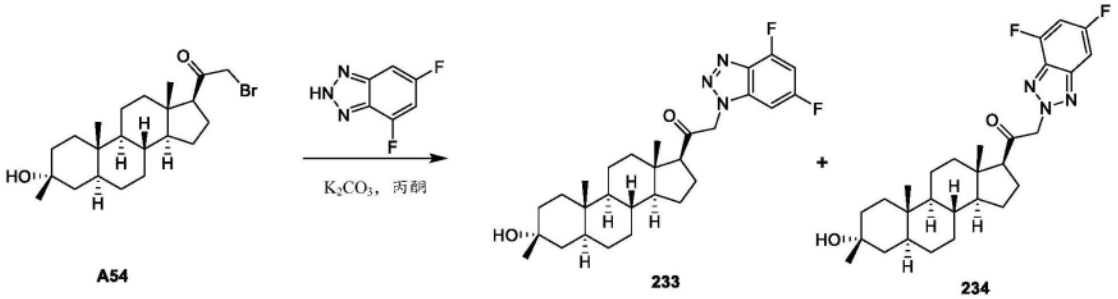
[1095] 

211 232

[1096] 该标题化合物根据实施例128制备。

[1097] 化合物232:^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ10.38(s,1H),8.35(s,1H),7.78(d,J＝7.8Hz,2H),7.36(t,J＝8.0Hz,2H),7.15-7.09(m,1H),5.68(d,J＝17.8Hz,1H),5.47(d,J＝18.1Hz,1H),4.28(s,1H),2.82-2.75(m,1H),2.12-1.11(m,25H),0.92(s,3H),0.62(s,3H)。LCMS R_t＝1.474分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{31}H_{42}N_4O_3$[M+Na]$^+$541,实测值541。

[1098] 实施例142.合成233和234

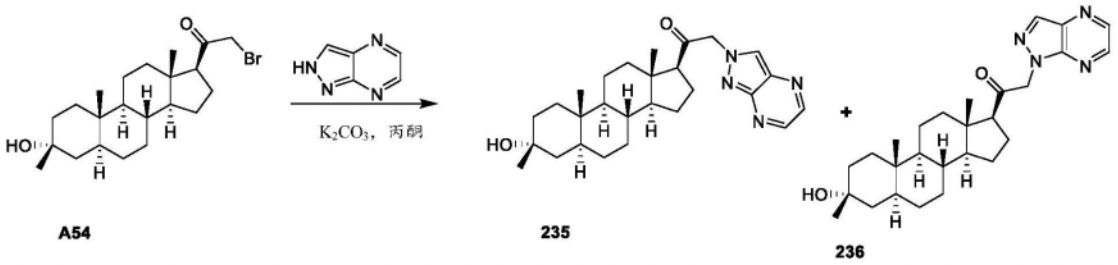
[1099] 

[1100] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1101] 化合物233：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ6.90-6.85(m,1H)，6.81(t,J＝6.8Hz,1H)，5.43-5.31(m,2H)，2.71(t,J＝8.8Hz,1H)，2.25-2.12(m,2H)，1.77-1.53(m,4H)，1.38-1.21(m,18H)，1.17-0.85(m,2H)，0.77(s,3H)，0.71(s,3H)。LCMS Rt＝0.974分钟，以1.5分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486，实测值486。

[1102] 化合物234：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.30(d,J＝8Hz,1H)，6.93-6.89(m,1H)，5.56-5.46(m,2H)，2.66(t,J＝8.4Hz,1H)，2.59-2.12(m,2H)，1.74-1.53(m,4H)，1.47-1.24(m,18H)，1.21-0.84(m,2H)，0.77(s,3H)，0.74(s,3H)。LCMS Rt＝1.011分钟，以1.5分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$[M+H]$^+$486，实测值468。

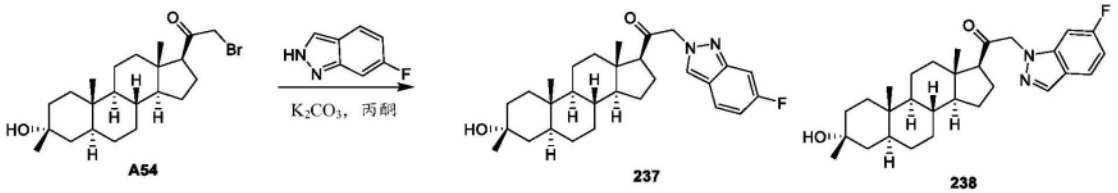
[1103] 实施例143.合成235和236

[1104] 

[1105] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1106] 化合物236：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ8.58(d,J＝1.2Hz,1H)，8.43(d,J＝1.6Hz,1H)，8.33(s,1H)5.37-5.24(m,2H)，2.70(t,J＝8Hz,1H)，2.24-2.11(m,2H)，1.72-1.55(m,7H)，1.50-1.20(m,16H)，0.99-0.83(m,3H)，0.77(s,3H)，0.71(s,3H)。LCMS Rt＝1.336分钟，以2分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{27}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$451，实测值451。

[1107] 实施例144.合成237和238

[1108] 

[1109] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

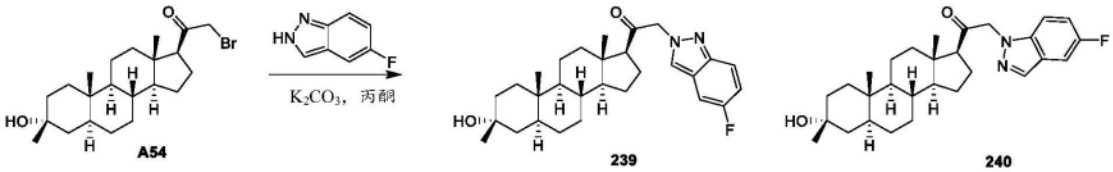
[1110] 化合物237：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.93(s,1H)，7.65-7.61(m,1H)，7.28(s,1H)，6.91-6.87(m,1H)，5.22-5.10(m,2H)，2.64(t,J＝8.4Hz,1H)，2.12-2.02(m,2H)，1.73-1.54(m,7H)，1.37-1.20(m,16H)，0.81-0.78(m,3H)，0.76(s,3H)，0.69(s,3H)。LCMS Rt＝1.389分钟，以2分钟色谱法，MS ESI计算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2$[M+H]$^+$467，实测值467。

[1111] 化合物238：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ8.00(s,1H)，7.69-7.66(m,1H)，6.95-6.91

(m,1H),6.84(d,J＝8.8Hz,,1H),5.13-5.03(m,2H),2.64(t,J＝9.2Hz,1H),2.12-2.09(m,2H),1.71-1.52(m,8H),1.37-1.22(m,16H),1.20-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.70(s,3H)。

[1112] LCMS Rt＝1.436分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[1113] 实施例145.合成239和240

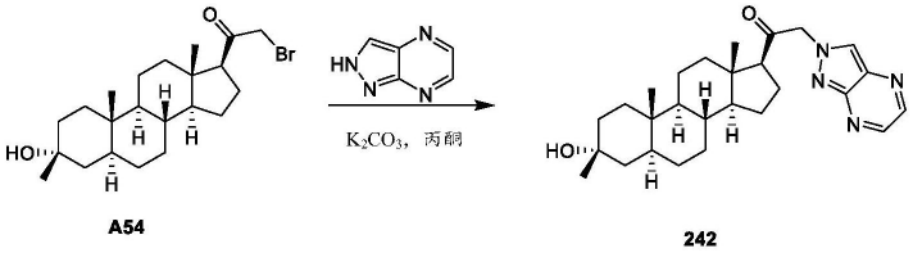
[1114] 

[1115] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1116] 化合物239:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.99(s,1H),7.36(d,J＝8.4Hz,,1H),7.15(d,J＝6Hz,,2H),5.18-5.08(m,2H),2.64(d,J＝8.8Hz,1H),2.19-2.09(m,2H),1.72-1.52(m,8H),1.37-1.21(m,16H),1.18-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝0.963分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

[1117] 化合物240:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.89(s,1H),7.66(t,J＝8.4Hz,,1H),7.24(t,J＝2Hz,,1H),7.08(d,J＝2.4Hz,,1H),5.24-5.12(m,2H),2.64(t,J＝8.4Hz,1H),2.12-2.17(m,2H),1.73-1.51(m,4H),1.47-1.23(m,18H),1.20-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝0.986分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}FN_2O_2$[M+H]$^+$467,实测值467。

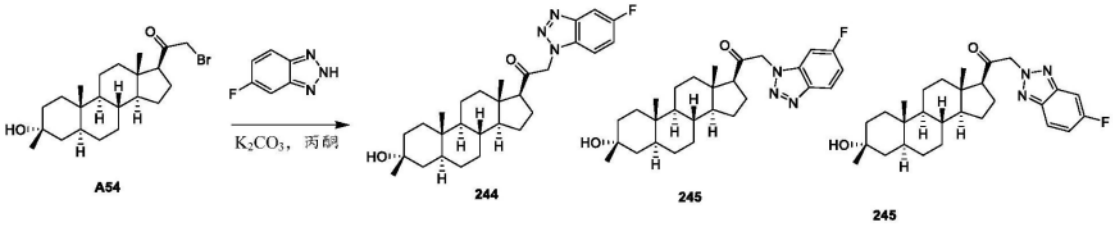
[1118] 实施例147.合成242

[1119] 

[1120] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1121] 化合物242:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ8.63(s,1H),8.55(s,1H),8.26(s,1H)5.37-5.20(m,2H),2.69(t,J＝8.4Hz,1H),2.26-2.17(m,2H),1.75-1.52(m,7H),1.37-1.20(m,16H),0.86-0.83(m,3H),0.77(s,3H),0.74(s,3H)。LCMS Rt＝1.257分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{27}H_{38}N_4O_2$[M+H]$^+$451,实测值451。

[1122] 实施例148.合成244、245和246

[1123] 

[1124] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

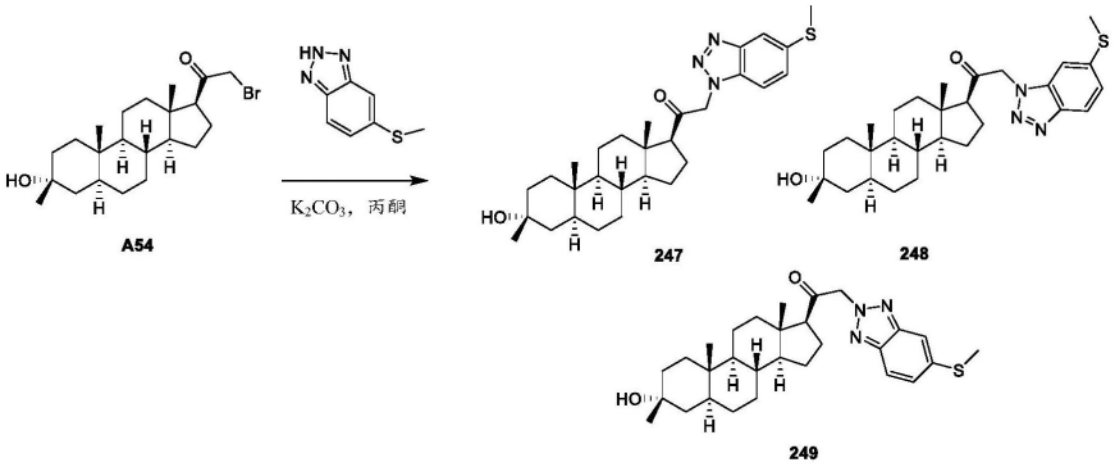
[1125] 化合物244:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.69(d,J＝7.6Hz,1H),7.31-7.27(m,,2H),

5.46-5.35(m,2H),2.71(t,J＝8.8Hz,1H),2.14-2.15(m,2H),1.75-1.52(m,8H),1.41-1.24(m,15H),1.21-0.84(m,2H),0.77(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS Rt＝1.373分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[1126] 化合物245:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ8.05-8.01(m,1H),7.17-7.12(m,,1H),6.97(t,J＝8.8Hz,1H),5.43-5.31(m,2H),2.71(t,J＝8.8Hz,1H),2.12-2.11(m,2H),1.76-1.52(m,6H),1.41-1.25(m,16H),1.21-0.84(m,2H),0.77(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS Rt＝1.392分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[1127] 化合物246:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.87-7.84(m,1H),7.47-7.44(m,1H),7.20(t,J＝2Hz,1H),5.54-5.44(m,2H),2.65(t,J＝8.8Hz,1H),2.18-2.12(m,2H),1.73-1.52(m,6H),1.46-1.24(m,16H),1.20-0.82(m,2H),0.77(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS Rt＝0.999分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{38}FN_3O_2$[M+H]$^+$468,实测值468。

[1128] 实施例149.合成247、248和249

[1129] 

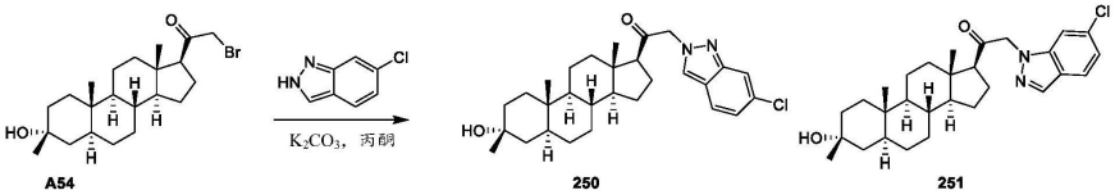
[1130] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1131] 化合物247:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.88(s,1H),7.40(d,J＝9.2Hz,1H),7.23(d,J＝8.8Hz,1H),5.43-5.30(m,2H),2.69(t,J＝9.2Hz,1H),2.21(s,3H),2.19-2.15(m,2H),1.74-1.51(m,5H),1.41-1.21(m,17H),0.85-0.83(m,4H),0.77(s,3H),0.71(s,3H)。LCMS Rt＝1.002分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值496。

[1132] 化合物248:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(t,J＝8.4Hz,1H),7.26(d,J＝3.6Hz,1H),7.05(m,1H),5.40-5.30(m,2H),2.70(t,J＝8.4Hz,1H),2.53(s,3H),2.17-2.13(m,2H),1.78-1.52(m,6H),1.41-1.21(m,16H),0.85-0.83(m,3H),0.77(s,3H),0.72(s,3H)。LCMS Rt＝0.970分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值496。

[1133] 化合物249:^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.74(d,J＝8.8Hz,1H),7.55(s,1H),7.28(s,1H),5.51-5.41(m,2H),2.63(t,J＝8.4Hz,1H),2.55(s,3H),2.52-2.11(m,2H),1.74-1.51(m,5H),1.40-1.23(m,17H),1.20-0.81(m,3H),0.76(s,3H),0.73(s,3H)。LCMS Rt＝0.959分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{41}N_3O_2S$[M+H]$^+$496,实测值496。

[1134] 实施例150.合成250和251

[1135] 

A54 250 251

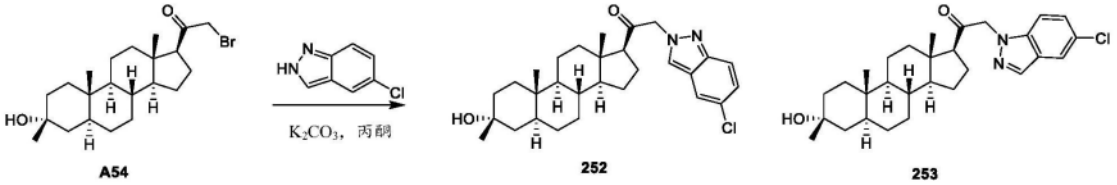
[1136] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

[1137] 化合物250：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.92(s,1H),7.68(s,1H),7.60(d,J＝8.84Hz,1H),7.04-7.02(m,1H),5.24-5.11(m,2H),2.64(t,J＝8.8Hz,1H),2.20-2.12(m,2H),1.76-1.51(m,4H),1.28-1.21(m,20H),1.18-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.74(s,3H)。LCMS Rt＝0.993分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[1138] 化合物251：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ8.00(s,1H),7.65(d,J＝8.4Hz,1H),7.20(s,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),5.15-5.04(m,2H),2.64(t,J＝8.8Hz,1H),2.20-2.11(m,2H),1.72-1.53(m,4H),1.38-1.21(m,22H),1.18-0.83(m,3H),0.77(s,3H),0.71(s,3H)

[1139] LCMS Rt＝1.019分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[1140] 实施例151.合成252和253

[1141] 

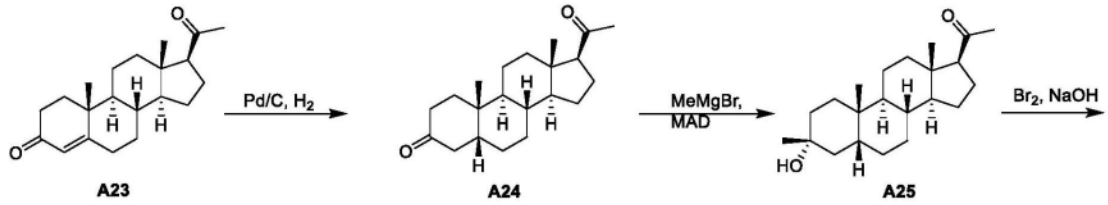
A54 252 253

[1142] 标题化合物根据实施例47步骤7制备。

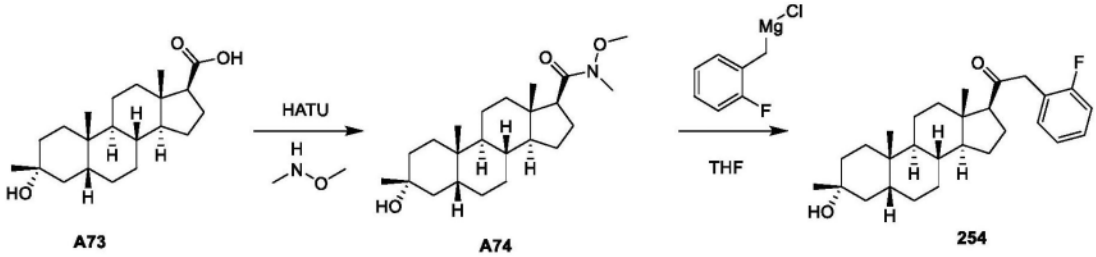
[1143] 化合物252：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.88(s,1H),7.62(d,J＝9.6Hz,2H),7.22-7.19(m,1H),5.30-5.12(m,2H),2.64(d,J＝8Hz,1H),2.20-2.09(m,2H),1.73-1.51(m,4H),1.37-1.21(m,19H),1.18-0.98(m,3H),0.76(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝1.016分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[1144] 化合物253：^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)：δ7.98(s,1H),7.71(s,1H),7.33-7.31(m,1H),7.13(d,J＝9.2Hz,1H),5.17-5.07(m,2H),2.64(d,J＝8.8Hz,1H),2.19-2.09(m,2H),1.72-1.55(m,4H),1.37-1.21(m,21H),1.18-0.82(m,3H),0.76(s,3H),0.70(s,3H)。LCMS Rt＝1.013分钟,以1.5分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{39}ClN_2O_2$[M+H]$^+$483,实测值483。

[1145] 实施例152.合成254



[1146]



[1147] 合成A24.将A23(40g,127mmol)和Pd/C(4g)在乙酸乙酯(200mL)和THF(200mL)中的混合物在25℃在H_2(15psi)下搅拌4小时,此时TLC分析(PE:EA=5:1)显示起始材料完全消耗。将反应混合物过滤,且滤饼用乙酸乙酯(40mL x 5)洗涤。合并的有机相真空浓缩以得到A24(41g,粗物质),其为白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ2.69(t,J=14.1Hz,1H),2.61-2.48(m,1H),2.43-2.25(m,1H),2.24-1.96(m,8H),1.95-1.78(m,2H),1.75-1.07(m,15H),1.03(s,3H),0.64(s,3H)。

[1148] 合成A25.在25℃在氮气氛向2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(170g,774mmol)在甲苯(150mL)中的溶液中滴加三甲基铝(193mL,387mmol,2.0M的甲苯溶液)。所得混合物在25℃搅拌1小时,然后在-78℃添加A24(41g,129mmol)在甲苯(50mL)中的溶液且搅拌1小时。然后添加甲基溴化镁(129mL,387mmol,3.0M的乙醚溶液),且将反应混合物在-78℃搅拌4小时,此时TLC分析(PE:EA=2:1)显示起始材料完全消耗。该混合物通过饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(150mL*2)萃取,且合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,且通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc=7/1)以得到所需产物A25(36g,不纯),其为淡黄色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ2.58-2.46(m,1H),2.22-2.09(m,4H),2.06-1.79(m,3H),1.78-0.99(m,25H),0.94(s,3H),0.59(s,3H)。

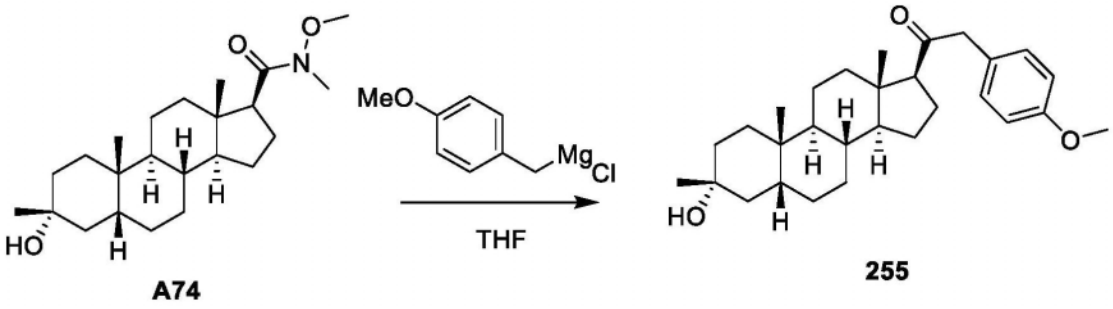
[1149] 合成A73.在0℃将液溴(5.76g,36.0mmol)缓慢添加至剧烈搅拌的氢氧化钠水溶液(48.0mL,3M,144mmol)。当所有溴溶解时,将混合物用冷二噁烷(10mL)稀释且缓慢添加至A25(4g,12.0mmol)在二噁烷(15mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中。均匀的黄色溶液缓慢变为无色且形成白色沉淀,且将反应混合物在25℃搅拌16小时。剩余的氧化试剂通过$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭且混合物然后在80℃加热直到固体物质溶解。用盐酸(3N)酸化该溶液得到白色沉淀。将固体过滤且用水(100mL x 3)洗涤以得到白色固体,其在真空干燥以得到A73(4.01g,100%),其为白色固体。^{1}H NmR($CDCl_3$,400MHz):δ11.90(br.s.,1H),4.24(s,1H),2.28(t,J=9.0Hz,1H),2.01-1.54(m,8H),1.50-1.28(m,6H),1.26-0.92(m,13H),0.91(s,3H),0.61(s,3H)。

[1150] 合成A74.在25℃向A73(4.01g,11.9mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(4.64g,47.6mmol)在DMF(40mL)中的悬浮液中添加HATU(9.04g,23.8mmol)。将DIPEA(15.3g,119mmol)添加至所得混合物。将反应混合物在25℃搅拌2小时,此时TLC分析(PE:EA=2:1)

显示起始材料完全消耗。反应混合物用H_2O(500mL)稀释,且在混合物中形成沉淀物,随后过滤,用水(40mL x 3)洗涤,且真空干燥以得到A74(4.31g,95.9%),其为淡黄色固体。^1H NmR($CDCl_3$,400MHz):δ11.90(br.s.,1H),4.24(s,1H),2.28(t,J=9.0Hz,1H),2.01-1.54(m,8H),1.50-1.28(m,6H),1.26-0.92(m,13H),0.91(s,3H),0.61(s,3H)

[1151] 合成254。在25℃向A74(100mg,264μmol)在无水THF(2mL)中的溶液中添加(2-氟苄基)氯化镁(5.26mL,0.5M,2.63mmol),且将反应混合物在25℃搅拌2小时。此时LCMS显示起始材料完全消耗。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(1mL)淬灭且真空浓缩以得到残余物,其通过制备型HPLC纯化(0.05%HCl-ACN)以得到254(22.5mg,20.0%),其为白色固体。^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ3.80-3.60(m,4H),3.28-3.17(m,1H),2.81-2.48(m,4H),2.18-1.83(m,2H),1.79-1.13(m,22H),1.11-0.77(m,7H),0.75-0.58(m,3H)。LCMS R_t=1.383分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{39}FO_2$[M+H]$^+$427,实测值409.3([M-H_2O+H]$^+$)。

[1152] 实施例153.合成255

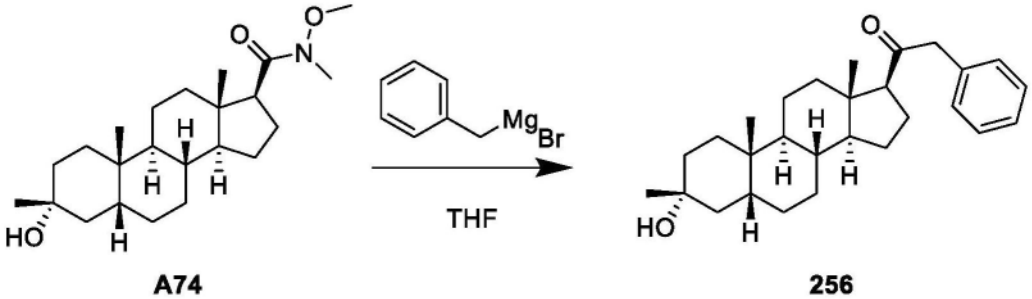
[1153] 

[1154] 该标题化合物根据实施例152步骤4制备。

[1155] 化合物255:^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.11(d,J=8.3Hz,2H),6.88(d,J=8.5Hz,2H),3.82(s,3H),3.69-3.56(m,2H),2.66(t,J=8.8Hz,1H),2.22-1.72(m,5H),1.65(d,J=7.8Hz,3H),1.59-1.58(m,1H),1.53-1.40(m,8H),1.35-1.04(m,11H),0.97(s,3H),0.65(s,3H)。

[1156] LCMS Rt=1.224分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{29}H_{42}O_3$[M-18+H]$^+$421,实测值421。

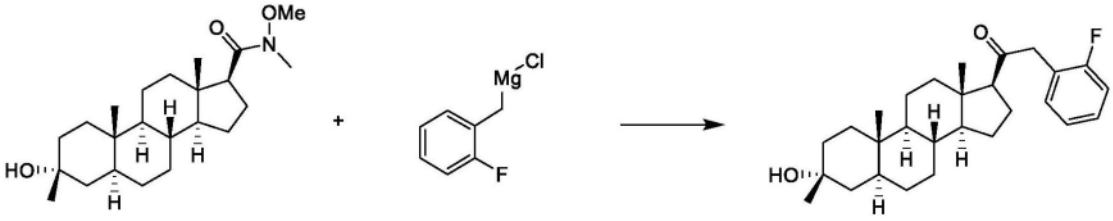
[1157] 实施例154.合成256

[1158] 

[1159] 该标题化合物根据实施例152步骤4制备。

[1160] 化合物256:^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.38-7.31(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.22-7.16(m,2H),3.76-3.63(m,2H),2.67(t,J=8.9Hz,1H),2.25-2.02(m,2H),1.97(t,J=13.2Hz,1H),1.92-1.72(m,2H),1.71-1.58(m,3H),1.55-1.39(m,9H),1.36-1.26(m,5H),1.25-1.18(m,3H),1.16-1.02(m,2H),0.97(s,3H),0.67(s,3H)。LCMS Rt=1.240分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}H_{40}O_2$[M-18+H]$^+$391,实测值391。

[1161] 实施例156.合成258

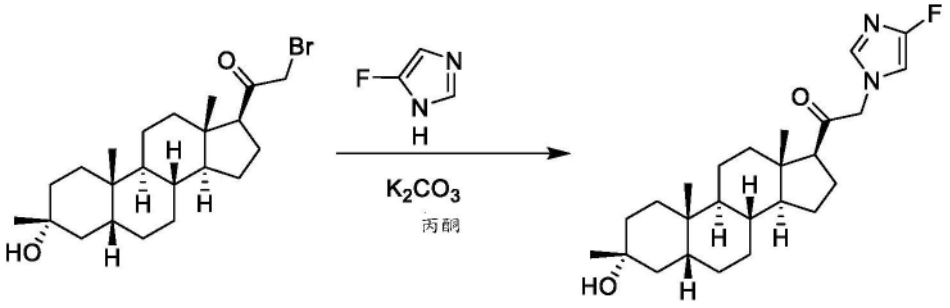
[1162] 

A80 258

[1163] 该标题化合物根据实施例155步骤8制备。

[1164] 化合物258:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.25-7.00(m,4H),3.78-3.64(m,2H),2.71-2.60(m,1H),2.24-2.05(m,2H),1.74-1.11(m,22H),1.01-0.89(m,1H),0.76(s,4H),0.66(s,3H)。LCMS 1.484分钟,以2分钟色谱法,MS ESI计算值$C_{28}F_{40}FO_2$[M+H]$^+$427,实测值409[M-18]$^+$。

[1165] 实施例157.合成259

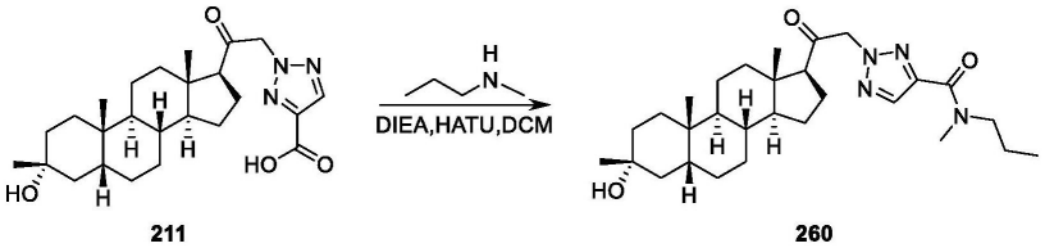
[1166] 

A26 259

[1167] 该标题化合物根据实施例5步骤4制备。

[1168] 化合物259:^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.01(s,1H),6.38(dd,J=8.2,1.5Hz,1H),4.55-4.66(m,2H),2.57(t,J=8.8Hz,1H),2.14-2.26(m,1H),1.85-2.00(m,3H),1.75(t,J=7.4Hz,3H),1.41-1.55(m,9H),1.22-1.29(m,8H),1.03-1.19(m,2H),0.96(s,3H),0.65(s,3H)。LCMS Rt=2.747分钟,以4.0分钟色谱法,MS ESI计算值C25H37FN2O2[M+H]+417.28,实测值417.0([M+H]+。

[1169] 实施例158.合成260

[1170] 

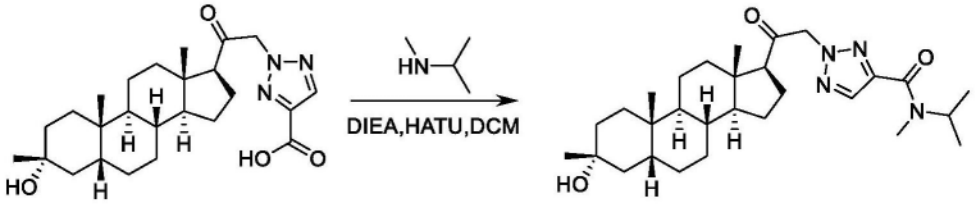
211 260

[1171] 在25℃向化合物211(50mg,112μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(36.1mg,280μmol)和HATU(85.1mg,224μmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。添加N-甲基丙-1-胺(16.3mg,224μmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。LCMS显示反应完成。将该混合物倒入水(10mL)中且用EtOAc萃取(20mL x2)。合并的有机层用盐水洗涤(10mL),用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物,其通过HPLC纯化分离(柱:Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4um,梯度:50-80%条件:(0.05%HCl-ACN),流速:25mL/min)以得到260(16mg),其

为白色固体。

[1172] ^{1}H NMR(260):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.04-8.03(m,1H),5.27-5.17(m,2H),3.65-3.48(m,2H),3.29-3.09(m,3H),2.59-2.57(m,1H),2.21-2.20(m,1H),2.06-2.05(m,3H),1.95-1.67(m,2H),1.66-1.60(m,5H),1.57-1.45(m,8H),1.42-1.27(m,9H),1.23-1.05(m,2H),0.96-0.87(m,4H),0.85-0.83(m,2H),0.69(s,3H)。LCMS tR=1.238分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{46}N_4O_3$[M+Na]$^+$521,实测值521。

[1173] 实施例159.合成261

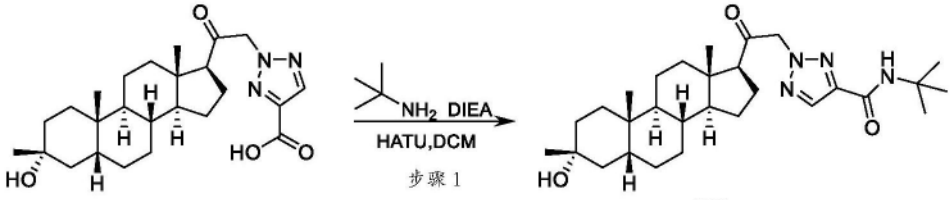
[1174] 

211 261

[1175] 在25℃向化合物211(50mg,112μmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(36.1mg,280μmol)和HATU(85.1mg,224μmol)。将混合物在25℃搅拌30分钟。在25℃将N-甲基丙-2-胺(16.3mg,224μmol)添加至混合物。将混合物在25℃搅拌30分钟。LCMS显示反应完成。将该混合物倒入水(10mL)中且用EtOAc萃取(20mL x2)。合并的有机层用盐水洗涤(10mL),用Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物,其通过HPLC纯化分离(柱:Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4um,梯度:50-80%条件:(0.05%HCl-ACN),流速:25mL/min)以得到261(16.4mg),其为白色固体。

[1176] ^{1}H NMR(261):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03-7.98(m,1H),5.27-5.21(m,2H),4.98-4.68(m,1H),3.11-2.95(m,3H),2.61-2.59(m,1H),2.19-2.15(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.96-1.76(m,2H),1.73-1.70(m,3H),1.52-1.47(m,9H),1.43-1.07(m,16H),0.96(s,3H),0.69(s,3H)。LCMS Rt=1.213分钟,以2分钟色谱法,30-90AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{46}N_4O_3$[M+Na]$^+$521,实测值521。

[1177] 实施例160.合成262

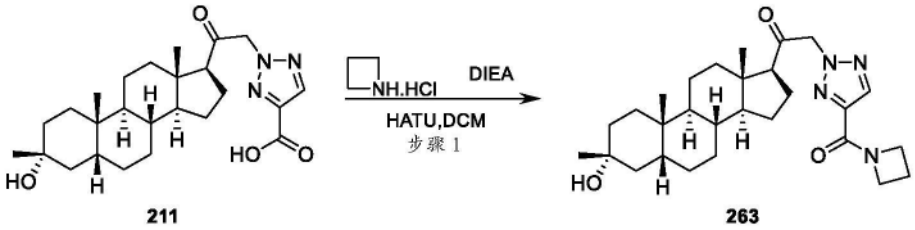
[1178] 

211 262

[1179] 在25℃向化合物211(50mg,0.112mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(85.1mg,0.224mmol)和三乙胺(22.6mg,0.224mmol)。将反应在25℃搅拌1h。添加2-甲基丙-2-胺(16.3mg,0.224mmol)。将反应在25℃搅拌16h。LCMS显示发现所需MS。将反应混合物过滤且滤液真空浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18150*25*10um,梯度:52-77% B(A=0.05%HCl-ACN,B=乙腈),流速:30mL/min)以得到262(14mg,25%),其为白色固体。

[1180] ^{1}H NMR(262):(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(s,1H),7.51(s,1H),5.63-5.36(m,2H),4.26(s,1H),2.78-2.73(m,1H),2.14-1.00(m,34H),0.92(s,3H),0.60(m,3H)。LCMS t_R=1.472分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{29}H_{46}N_4O_3$[M-H_2O+H]$^+$481,实测值481。

[1181] 实施例161.合成263

[1182] 

[1183] 向化合物211(50mg,0.112mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加二异丙基乙基胺(43.4mg,0.336mmol)和HATU(85.1mg,0.224mmol)。将混合物在25℃搅拌1h。添加氮杂环丁烷盐酸盐(26.1mg,0.28mmol)且搅拌16h。LCMS显示观察到所需MS。将反应混合物过滤且滤液真空浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um,梯度:0-68% B(A=水(0.05%HCl)-ACN,B=乙腈),流速:30mL/min)以得到产物(4mg),其为白色固体。

[1184] ^{1}H NMR(263):(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(s,1H),5.26-5.15(m,2H),4.55-4.50(m,2H),4.23-4.19(m,2H),2.57-2.37(m,1H),2.36-1.06(m,28H),0.95(s,3H),0.68(m,3H)。LCMS t_R=1.333分钟,以2分钟色谱法,10-80AB,MS ESI计算值$C_{28}H_{42}N_4O_3$[M-H_2O+H]$^+$453,实测值453。

[1185] 测定方法

[1186] 可以使用多种测定来评价本发明提供的化合物;下面描述其实例。

[1187] TBPS结合的类固醇抑制

[1188] 已经描述了在5μM GABA存在下的使用大鼠脑皮质膜的TBPS结合测定(Gee等,J.Pharmacol.Exp.Ther.1987,241,346-353;Hawkinson等,Mol.Pharmacol.1994,46,977-985;Lewin,A.H等人,Mol.Pharmacol.1989,35,189-194)。

[1189] 简言之,在将二氧化碳麻醉的Sprague-Dawley大鼠(200-250g)去头之后快速地取出皮质。使用玻璃/特氟龙匀浆器,将皮质在10体积的冰冷的0.32M蔗糖中匀浆化,并在4℃以1500x g离心10分钟。将得到的上清液在4℃以10,000x g离心20分钟,获得P2片状沉淀物(pellets)。将P2片状沉淀物再悬浮于200mM NaCl/50mM磷酸Na-K pH 7.4缓冲液中,并在4℃以10,000x g离心10分钟。重复该洗涤过程两次,并将片状沉淀物再悬浮于10体积的缓冲液中。在5μM GABA的存在下,使用3nM[^{35}S]-TBPS和溶解在二甲亚砜(DMSO,最终0.5%)中的测试药物的5μL等分试样,培养膜悬浮液的等分试样(100μL)。用缓冲液使培养液达到1.0mL的最终体积。在2μM未标记的TBPS的存在下测定非特异性结合,且范围从15%到25%。在室温培养90分钟之后,使用细胞收集器(Brandel),过滤经过玻璃纤维过滤器(Schleicher and Schuell No.32)终止测定,并用冰冷的缓冲液冲洗三次。通过液体闪烁光谱法测量过滤器结合的放射性。使用Prism(GraphPad),进行各平均浓度的各药物的全部数据的非线性曲线拟合。如果通过F检验发现平方和显著较低,则将数据拟合为部分抑制模型,而不是完全抑制模型。类似地,如果通过F试验发现平方和显著较低,则将数据拟合为双组分(two component)抑制模型,而不是单组分抑制模型。使用全部数据所使用的相同模型,为单独的实验确定产生特异性结合的50%抑制(IC_{50})和最大抑制程度(I_{max})的测试化合物的浓度,然后计算单独的实验的平均值±SEM。印防己毒素作为这些研究的阳性对照,因为其已证实强烈抑制TBPS结合。

[1190] 筛选或可筛选多种化合物，测定它们作为[^{35}S]-TBPS体外结合的调节剂的潜力。这些测定根据或可根据以上讨论的操作进行。

[1191] 对于表1，“A”指示IC_{50}<10nM，“B”指示IC_{50}为10nM至50nM，“C”指示IC_{50}为>50nM至100nM，“D”指示IC_{50}为>100nM至500nM，且“E”指示IC_{50}>500nM。

[1192] 表1

[1193]

化合物	35S-TBPS 放射性配体置换 (IC50)
1	D
2	B
3	D
4	C
5	D
6	D
7	E
8	E
9	E
10	A
11	A
12	A
13	B

[1194]

14	A
15	A
16	A
17	B
18	A
19	A
21	A
22	A
23	A
24	A
26	A
27	B
28	A
29	A
30	B
31	B
32	A
33	B
34	B
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	A
42	B
43	D
44	B
45	A
46	B
47	B
48	B
49	B
50	A
51	B
52	B
53	A
54	A
55	B
56	C

[1195]

57	D
58	E
59	D
60	B
61	D
62	D
63	B
64	C
65	B
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	A
75	B
76	B
77	B
78	A
80	D
81	B
86	A
90	E
91	C
92	E
93	D
98	C
99	B
100	E
101	C
102	E
103	A
104	A
105	B
106	C
107	B
108	B

[1196]

109	C
110	B
111	C
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	A
118	B
119	B
120	B
121	B
124	A
125	B
126	B
127	B
128	A
129	C
130	D
131	C
133	A
134	B
135	C
136	D
137	B
138	D
139	B
140	B
141	C
142	B
143	B
145	B
146	A
147	B
148	B
149	D
150	D

[1197]

151	B
152	D
153	D
154	B
155	E
156	E
157	E
158	B
159	B
160	E
161	D
162	B
163	D
164	C
165	A
166	B
167	B
168	B
169	C
170	B
171	C
172	B
173	B
174	D
176	D
177	D
178	C
179	D
180	C
181	D
182	E
183	C
184	D
185	A
186	B
187	B
188	C
189	D
190	D
191	A

[1198]

193	C
194	B
195	D
196	D
197	E
198	D
199	B
200	C
202	B
203	B
204	A
205	D
206	B
207	B
208	C
209	B
210	C
211	E
212	E
213	E
214	D
215	D
216	C
217	C
218	D
219	C
220	C
221	D
222	B
223	C
224	B
225	D
226	D
227	D
228	B
229	C
230	B
231	B
232	B
233	B

[1199]

234	B
236	B
237	B
238	C
239	B
240	B
242	C
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	B
251	B
252	B
253	B
254	C
255	B
256	B
257	D
258	C
259	A
260	A
261	B
262	B
263	B

[1200] 重组$\alpha_1\beta_2\gamma_2$和$\alpha_4\beta_3\delta GABA_A$受体的膜片钳电生理学

[1201] 使用细胞电生理学，测量在异源细胞系中本申请的$GABA_A$受体调节剂的药理学性能。在次最高激动剂量($GABAEC_{20}$＝2μM)下检验每个化合物影响GABA介导的电流的能力。用GABA受体的$\alpha_1\beta_2\gamma_2$亚单位稳定地转染LTK细胞，并通过Lipofecatamine方法，用$\alpha_4\beta3\delta$亚单位短暂地转染CHO细胞。使细胞传代，融合度为大约50-80％，而后接种到35mm无菌培养皿上，无菌培养皿中含有2ml完全培养基，不含抗生素或抑霉物质。使细胞的融合簇进行电结合(Pritchett等人，Science，1988，242，1306-1308)。因为远端细胞的反应不是充分的电压钳，并且因为结合程度的不确定性(Verdoorn等人，Neuron，1990，4，919-928)，所以，将细胞在能够记录单细胞(看不到与其它细胞的连接)的密度下培养。

[1202] 利用HEKA EPC-10放大器，使用PatchMaster软件，或使用高通量QPatch平台(Sophion)，测定总细胞电流。所有实验的槽液中含有(mM)：NaCl:137mM，KCl:4mM，$CaCl_2$:1.8mM，$MgCl_2$:1mM，HEPES:10mM，D-葡萄糖:10mM，pH(NaOH)7.4。在一些情况下，还加入0.005％克列莫佛。胞内(吸液管)溶液含有：KCl:130mM，$MgCl_2$:1mM，Mg-ATP:5mM，HEPES:

10mM,EGTA:5mM,pH7.2。在实验期间,细胞和溶液在室温(19℃-30℃)保持。为了手动操作膜片钳记录,将细胞培养皿放置在显微镜的盘架上,并连续地用槽液灌流(1ml/min)。在膜片电极和细胞(吸液管电阻范围:2.5MΩ-6.0MΩ;封接电阻范围:>1GΩ)之间形成千兆欧姆的封接之后,将跨越吸液管尖端的细胞膜破裂,以使电进入到细胞内部(全细胞膜片结构)。对于使用QPatch系统的实验,将细胞以悬浮液形式转移到QPatch系统的槽液中,并进行自动化的全细胞记录。

[1203] 在-80mV的钳制电压下,对细胞进行电压钳。为了分析试验品,依次预先培养浓度递增的试验品之后,用2μM GABA刺激GABA受体。预培养时间是30s,GABA刺激的时间是2s。将试验品溶于DMSO中,形成储备溶液(10mM)。在槽液中,将试验品稀释到0.01μM、0.1μM、1和10μM。在每种细胞上检验所有浓度的试验品。相对百分数增强定义为:在试验品存在下对GABA EC_{20}响应的峰值,除以对单独的GABA EC_{20}响应的峰值,乘以100。对于表2.$GABA_A$受体α1β2γ2和α4β3δ的功效(%):"A"10-100,"B">100-500,"C">500;D表明数据不可得或还未被确定。

[1204] 表2.示例性化合物在$GABA_A$-R的电生理评价。

[1205]

编号	GABA (α1β2γ2) Ltk 中的 QPatch, 在 10 μM 的功效(%)	GABA (α4β3δ) CHO 中的手动膜片, 在 10 μM 的功效(%)
1	B	D
2	B	B

[1206]

3	B	D
42	B	D
106	B	D
108	B	D
112	B	D
113	B	D
116	B	D
117	B	D
118	B	C
121	C	C
124	B	C
125	B	D
126	B	D
127	B	D
128	B	D
129	B	D
130	B	D
131	B	D
133	B	C
134	C	C
135	B	D
136	B	D
137	B	D
138	C	D
140	B	D
141	C	D
142	C	C
143	C	C
145	C	D
147	C	D
148	B	D
152	B	D

[1207]

153	B	D
154	B	D
158	B	D
159	C	D
161	A	D
162	C	D
165	B	D
166	B	D
167	B	D
168	B	D
169	B	D
171	B	D
172	B	D
173	B	D
174	B	D
178	C	D
193	C	C
194	D	C
196	B	D
206	D	C
207	D	C
234	D	B

[1208] 急性PTZ方法

[1209] 在类似于Giardina&Gasior(Curr Protoc Pharmacol.2009)中描述的方法的小鼠中,在戊四唑诱发的癫痫发作测定中评估测试化合物的抗惊厥作用。在对照条件(温度为22±2℃,12:12明暗周期,8:00am点亮)下,饲养雄性CD-1小鼠,5只小鼠一组,可以随意饮用水和食物。在行为测试之前将小鼠饲养1周,此时它们重25-35g。将戊四唑(PTZ,Sigma)溶于无菌的0.9%盐水中,浓度为12mg/mL,用于皮下给药。配制测试化合物,且在PTZ注射之前,在预定的时间点(通常为30或60分钟),通过口服灌胃或腹膜内注射来给药。所有溶液新鲜配制,并以相当于10ml/kg体重的体积给予。

[1210] 在化合物给药前,将小鼠适应至试验室至少30分钟。将小鼠随机分成至少四个测试组(载体和至少三个剂量的测试化合物),每组10只小鼠。化合物给药后,在预定时间点(30或60分钟)观察小鼠以定性评估镇静作用。在药物预处理时间之后,将小鼠注射PTZ(120mg/kg)。在PTZ注射后,立即将小鼠分别单独置于观察室(25×15×15cm)中,启动三通道定时器。每只小鼠连续观察30分钟,在对处理不知情的情况下观察者记录以下行为:1)至

持续3秒的阵挛性惊厥的等待时间(latency),且随后没有正位反射,2)至强直性惊厥的等待时间,其特征在于与身体超过90度角的所有四肢的刚性伸直,3)至死亡的等待时间,4)阵挛性和强直性惊厥的数量。数据以平均值±S.E.M表示,并且使用Dunnett或Bonferroni的事后检验的单因素方差分析来检验载体和剂量组之间的等待时间和数量的显著差异。p值<0.05被认为是统计学显著的。

[1211] 表3.最小的有效抗惊厥剂量被定义为在PTZ处理的小鼠中显著降低至强直性癫痫发作的等待时间的最低剂量

[1212]

化合物	抗惊厥有效剂量
32	A
19	A
24	B
28	A
31	C
54	B
206	A
132	B
194	A

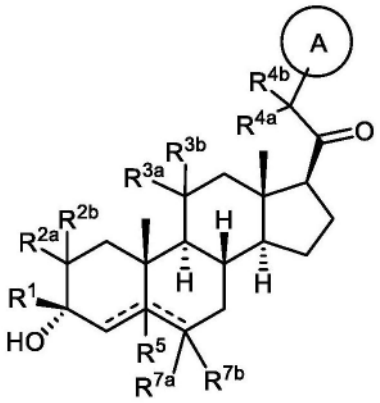
[1213]

193	B
207	C

[1214] A≤1mpk;B>1-5mpk;C≥5mpk;PO-口服给药。

[1215] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

[1216] 1.式(I)的化合物:

[1217] 

(I)

[1218] 或其药学上可接受的盐；

[1219] 其中：

[1220] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[1221] R^1为氢、C_{1-5}卤代烷基(例如，C_{1-3}卤代烷基)、C_{1-5}烷基(例如，C_{1-3}烷基)、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基；

[1222] R^{2a}和R^{2b}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2}，其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基；

[1223] R^{3a}为氢或-OR^{A3}，其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{3b}为氢；或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团；

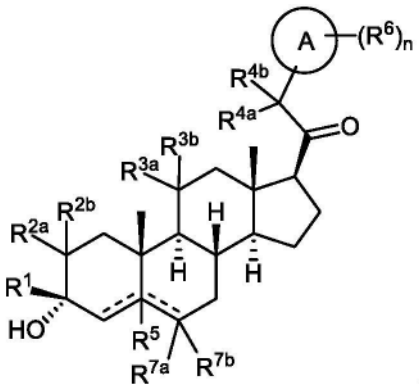
[1224] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4}，其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基；或R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团；或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如，3-6-元环(例如，碳环基或杂环基环)；

[1225] R^5不存在或为氢；

[1226] R^{7a}和R^{7b}各自独立地为氢或卤素；

[1227] ------表示单键或双键，其中当------之一为双键，则另一------为单键；且当------之一为双键，则R^5不存在。

[1228] 2.项1所述的化合物，其中所述化合物为式(I-a)的化合物：

[1229] 

(I-a)

[1230] 或其药学上可接受的盐；

[1231] 其中：

[1232] R^6为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基、硝基、OR^{A6}、

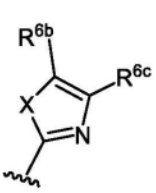
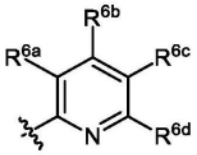
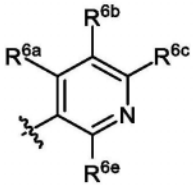
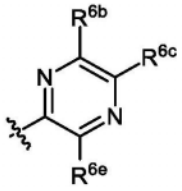
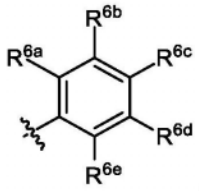
$C(=O)R^{A6}$、$C(=O)OR^{A6}$、SR^{B6}、$S(=O)R^{B6}$、$S(=O)_2R^{B6}$、$N(R^{C6})(R^{D6})$、$C(=O)N(R^{C6})(R^{D6})$、$N(R^{C6})C(=O)R^{A6}$；且

[1233] n为0、1、2或3；

[1234] 其中R^{A6}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或C_{1-6}卤代烷基；R^{B6}为C_{1-6}烷基或C_{3-6}碳环基；且R^{C6}和R^{D6}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基，或R^{C6}和R^{D6}与它们连接的氮原子一起形成环(例如，3-6-元环(例如，碳环基或杂环基环))。

[1235] 3.上述项任一项的化合物，其中A为碳连接的(例如，通过碳原子连接)5或6-元杂芳基，或6-元芳基。

[1236] 4.项3所述的化合物，其中A为：

[1237]  ，  ，  ，  ，或  ，

[1238] 其中：

[1239] X为-O-、-S-、或$-N(R^N)-$，其中R^N独立地为氢、C_{1-6}烷基、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、或氮保护基；

[1240] R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}的每种情况独立地为氢、卤素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{GA}$、$-N(R^{GA})_2$、$-C(=O)R^{GA}$、$-C(=O)OR^{GA}$、$-OC(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)OR^{GA}$、$-C(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$、$-OC(=O)N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$、$-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$、$-S(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2OR^{GA}$、$-OS(=O)_2R^{GA}$、$-S(=O)_2N(R^{GA})_2$、$-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$碳环基、或3至6-元杂环基；或$R^{6a}$、$R^{6b}$、$R^{6c}$、$R^{6d}$和$R^{6e}$中两个与它们连接的原子一起形成杂环基、芳基或杂芳基环；且

[1241] R^{GA}的每种情况独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6-元杂环基、芳基、杂芳基、连接至氧时的氧保护基、连接至氮时的氮保护基，或两个R^{GA}基团与介于它们之间的原子一起形成杂环基或杂芳基环。

[1242] 5.项4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为氢。

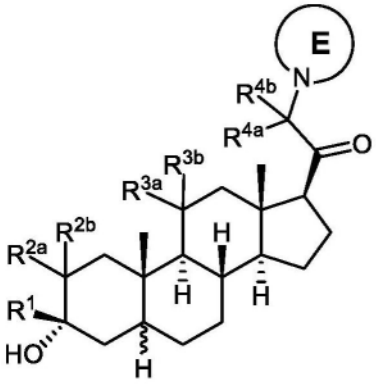
[1243] 6.项4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为C_{1-2}烷基、$-CO_2R^{GA}$、$-C(=O)R^{GA}$、-CN、$-NO_2$、或卤素，其中R^{GA}为C_{1-2}烷基。

[1244] 7.项5所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}至少之一为$-CH_3$。

[1245] 8.项4所述的化合物，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}为氢。

[1246] 9.项4所述的化合物，其中A为包含至少一个氮原子的环。

[1247] 10.上述项任一项的化合物，其中所述化合物具有式(II-b)：

[1248] 

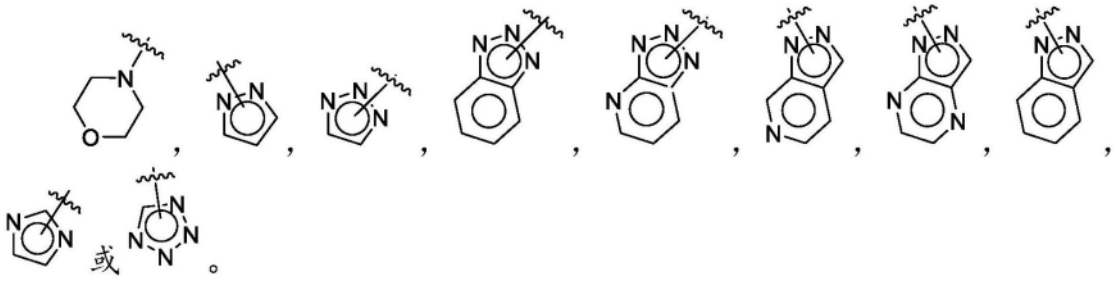
(II-b)

[1249] 其中：

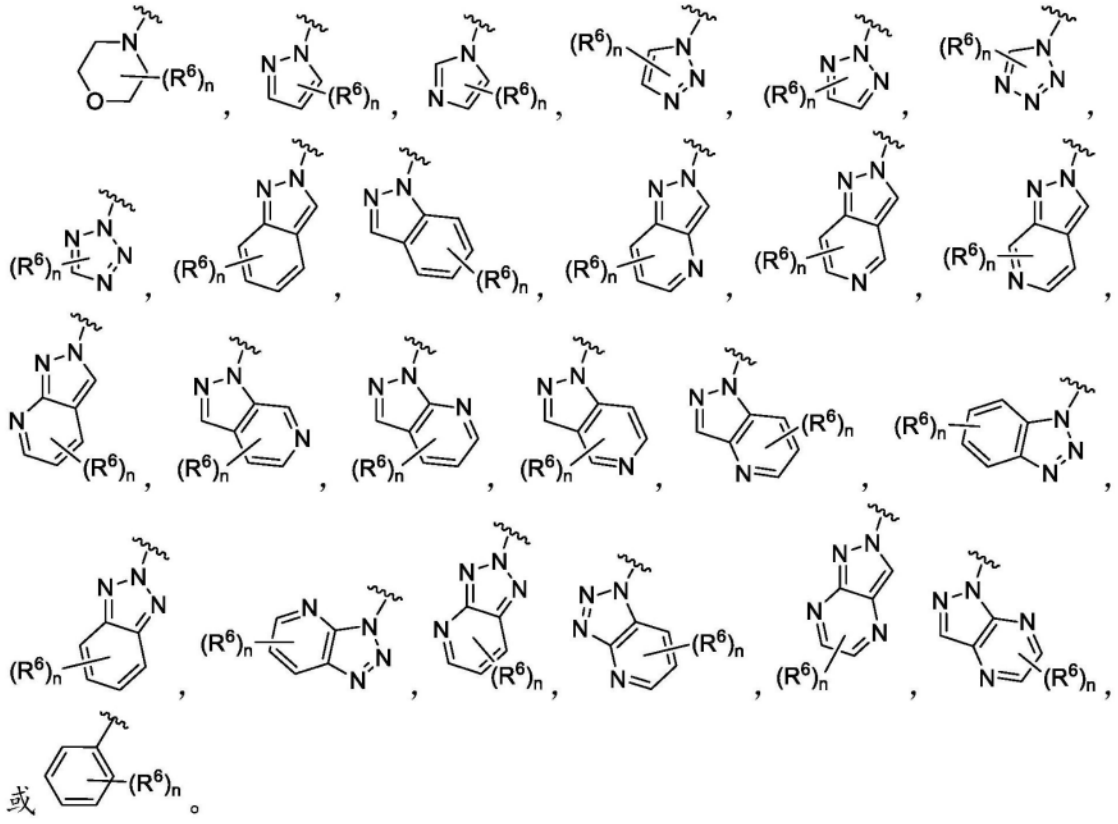
[1250] 环E为杂环基或杂芳基。

[1251] 11.项10所述的化合物，其中E为包含至少一个氮原子的环。

[1252] 12.项11所述的化合物，其中E选自：

[1253] 

[1254] 13.上述项任一项的化合物，其中A为：

[1255] 

[1256] 14.项10-12任一项的化合物，其中E为包含至少两个氮原子的环。

[1257] 15.项14所述的化合物，其中E为包含至少两个氮原子的环且R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

[1258] 16.项10-15任一项的化合物，其中E为包含至少三个氮原子的环。

[1259] 17.项10-16任一项的化合物，其中E为包含四个氮原子的环。

[1260] 18.项17所述的化合物，其中R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

[1261] 19.项10-18任一项的化合物，其中E为包含2、3或4个氮原子的环。

[1262] 20.项10-19任一项的化合物，其中E为选自以下的环：吡唑、三唑、四唑、吲唑、苯并三唑、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、吡唑并吡嗪、或吗啉。

[1263] 21.项1-2任一项的化合物，其中A为6-元杂环基环(例如，包含至少两个杂原子的6-元杂环基环)。

[1264] 22.项1-2任一项的化合物，其中A为5-6-元杂环基环，且n为1或2。

[1265] 23.项10所述的化合物，其中E为吗啉且n为1或2。

[1266] 24.上述项任一项的化合物，其中A为芳基环。

[1267] 25.上述项任一项的化合物，其中A为苯基且n为1或2。

[1268] 26.上述项任一项的化合物，其中R^1为氢、取代的C_{1-3}烷基、或未取代的C_{1-3}烷基。

[1269] 27.上述项任一项的化合物，其中R^1为氢、甲基或甲氧基甲基。

[1270] 28.项27所述的化合物，其中R^1为甲基。

[1271] 29.上述项任一项的化合物，其中R^2为氢、$-OR^{A2}$，其中R^{A2}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)。

[1272] 30.上述项任一项的化合物，其中R^{3a}为$-OR^{A3}$，其中R^{A3}为氢、或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[1273] 31.项1所述的化合物，其中R^{3a}和R^{3a}连接以形成氧代(=O)基团。

[1274] 32.上述项任一项的化合物，其中R^{4a}为氢、取代的C_{1-6}烷基、或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[1275] 33.上述项任一项的化合物，其中R^{4b}为氢、或取代的C_{1-6}烷基、或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[1276] 34.项1所述的化合物，其中R^{4a}为氢，且R^{4b}为取代的C_{1-6}烷基或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[1277] 35.上述项任一项的化合物，其中R^{4a}和R^{4a}各自独立地为未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基)。

[1278] 36.上述项任一项的化合物，其中R^{4a}和R^{4a}各自独立地为氢。

[1279] 37.上述项任一项的化合物，其中R^5为氢。

[1280] 38.上述项任一项的化合物，其中n为0。

[1281] 39.上述项任一项的化合物，其中n为1且R^6为取代或未取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素(例如，-F、-Br、-Cl)、氰基、$-OR^{A6}$、$-C(=O)OR^{A6}$、$-SR^{B6}$、$-S(=O)R^{B6}$、或$S(=O)_2R^{B6}$，其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)、C_{1-6}卤代烷基(例如，$-CF_3$)，且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基。

[1282] 40.上述项任一项的化合物，其中n为1且R^6为卤素(例如，-F、-Br、-Cl)或氰基。

[1283] 41.上述项任一项的化合物，其中n为1且R^6为取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如，甲

基)。

[1284] 42.上述项任一项的化合物,其中n为1且R^6为C_{1-6}卤代烷基、-OR^{A6}、或-C(=O)OR^{A6},其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基),C_{1-6}卤代烷基(例如,-CF_3)。

[1285] 43.上述项任一项的化合物,其中n为1且R^6为SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}、或$S(=O)_2R^{B6}$,其中R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如,甲基)。

[1286] 44.上述项任一项的化合物,其中n为2且R^6独立地选自取代或未取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素(例如,-F、-Br、-Cl)、氰基、-OR^{A6}、-C(=O)OR^{A6}、-SR^{B6}、-S(=O)R^{B6}、或$S(=O)_2R^{B6}$,其中R^{A6}为氢或取代或未取代的C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基)、C_{1-6}卤代烷基(例如,-CF_3),且R^{B6}为取代或未取代的C_{1-6}烷基。

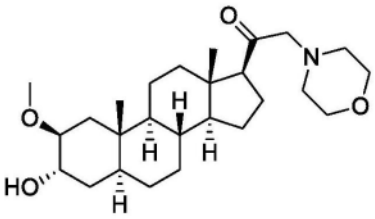
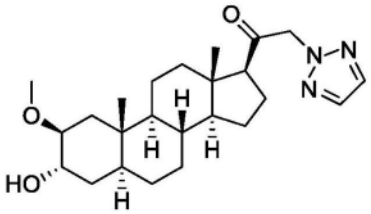
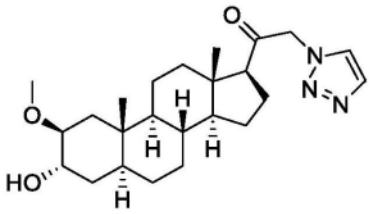
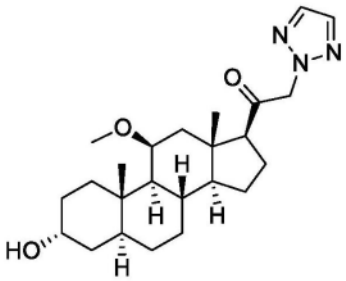
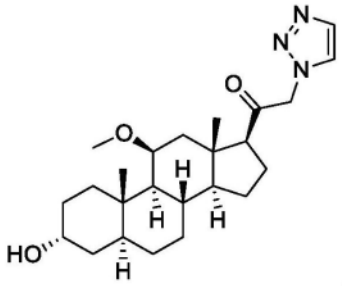
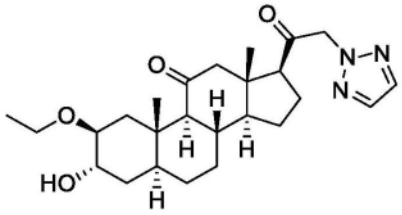
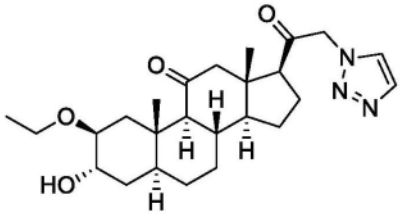
[1287] 45.上述项任一项的化合物,其中n为2且R^6独立地选自卤素(例如,-F、-Br、-Cl)。

[1288] 46.上述项任一项的化合物,其中n为2且R^6之一为氟。

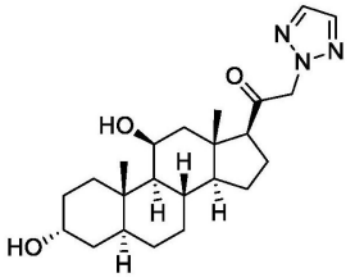
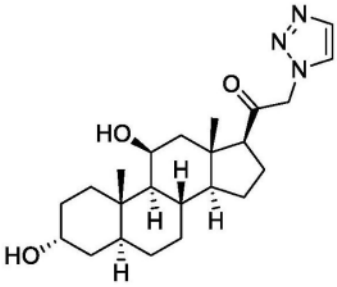
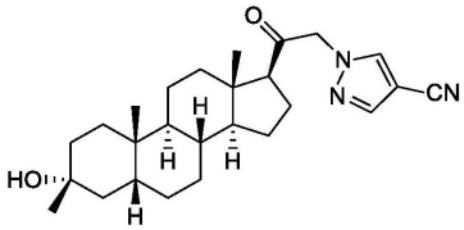
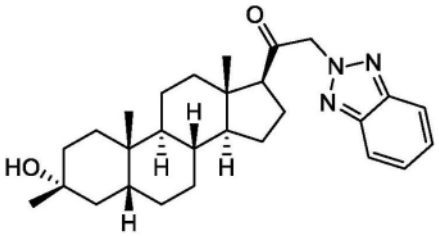
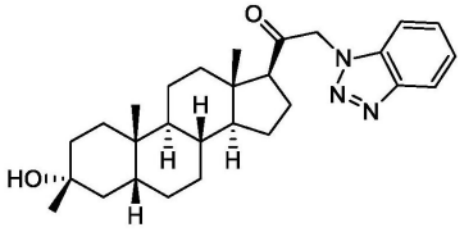
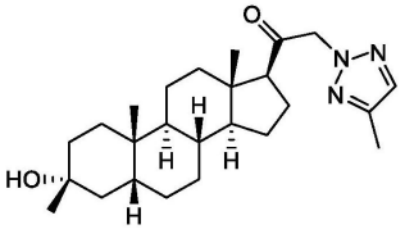
[1289] 47.上述项任一项的化合物,其中R^1为未取代的C_{1-3}烷基且R^2、R^{3a}、R^{4a}或R^{4b}至少之一不为氢。

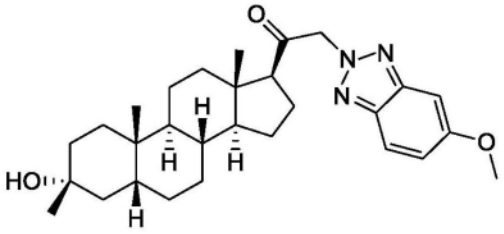
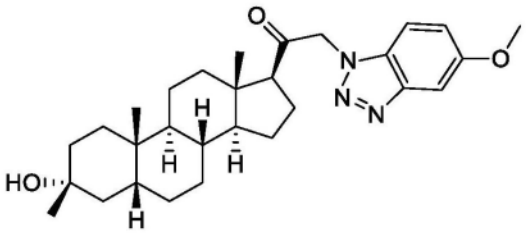
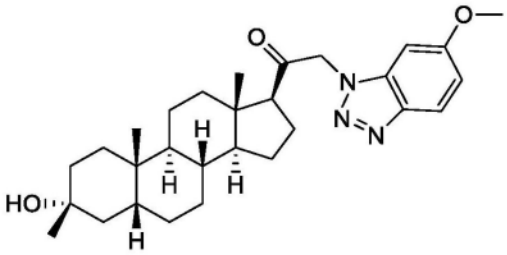
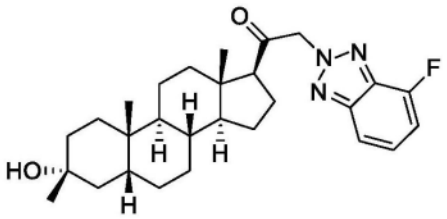
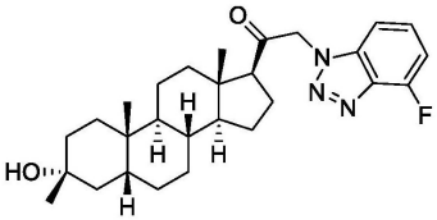
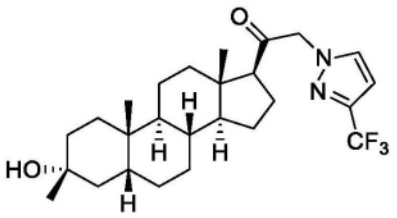
[1290] 48.项10所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-b)且E为包含至少3个氮原子的杂芳基环。

[1291] 49.项1所述的化合物,其中所述化合物为:

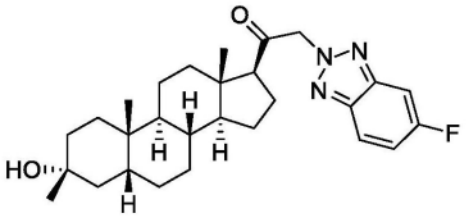
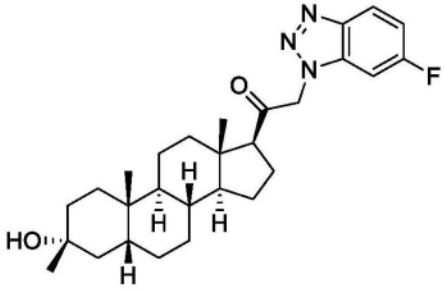
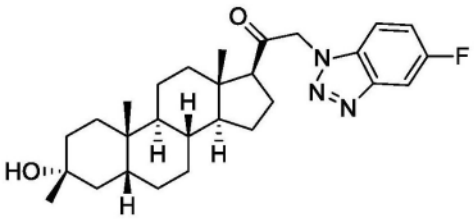
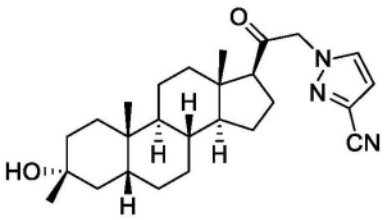
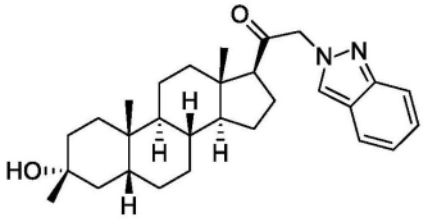
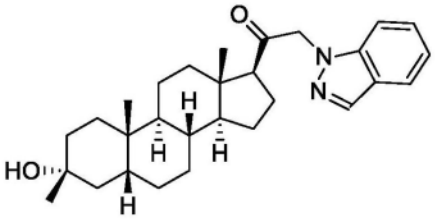

,

,

,

,

,

,

,

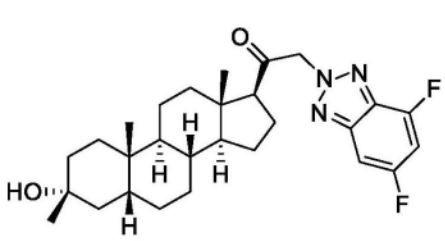
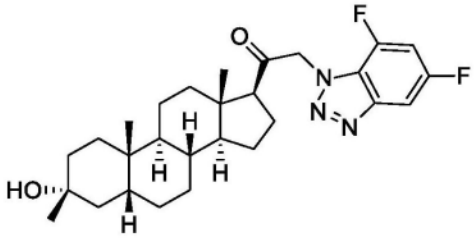
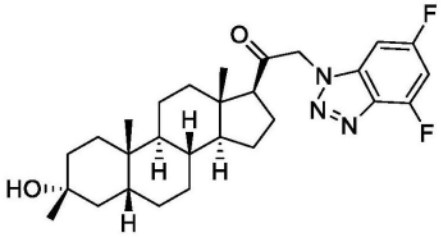
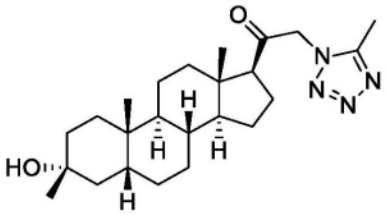
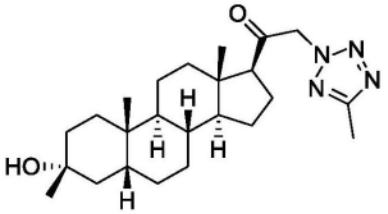
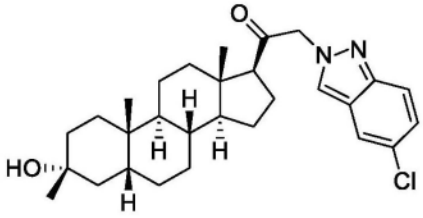
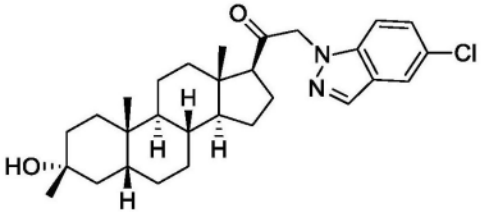
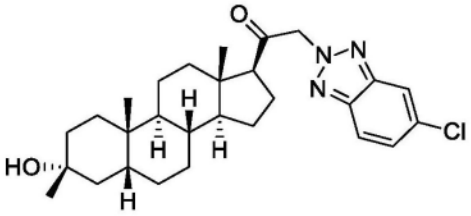
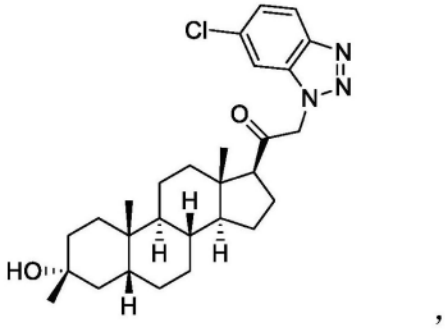
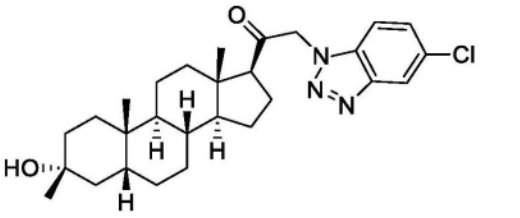
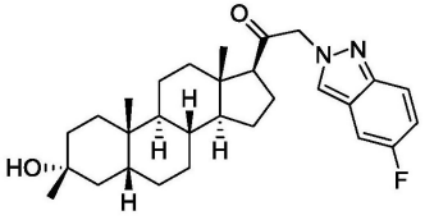
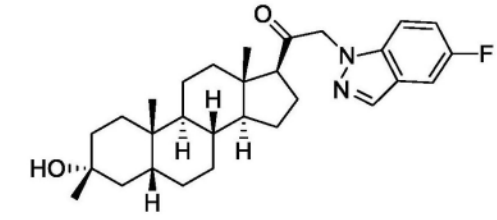
[1292]

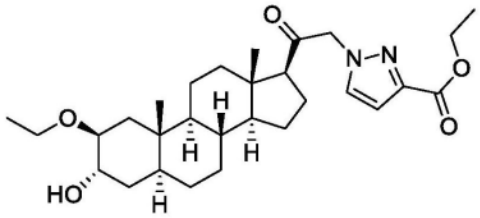
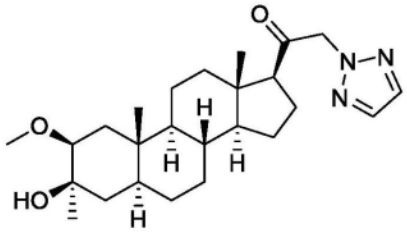
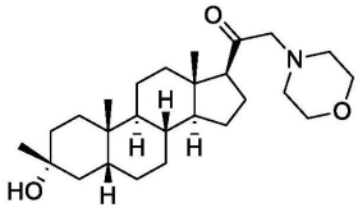
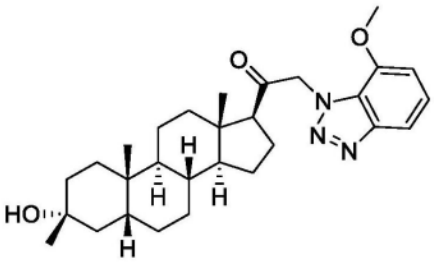
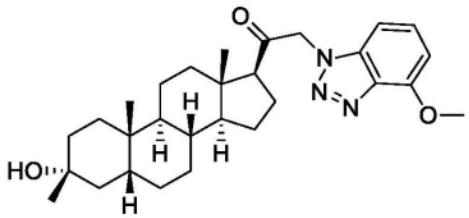
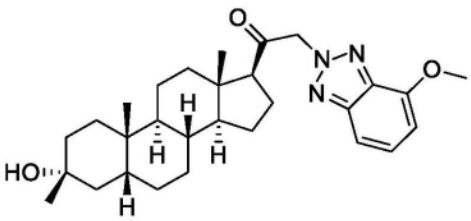

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

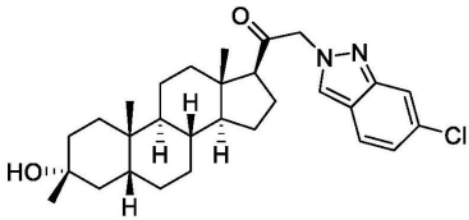
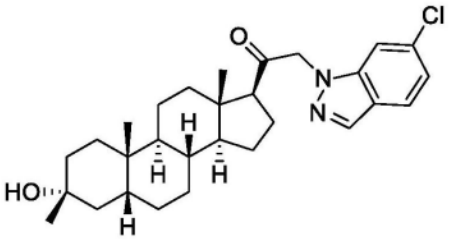
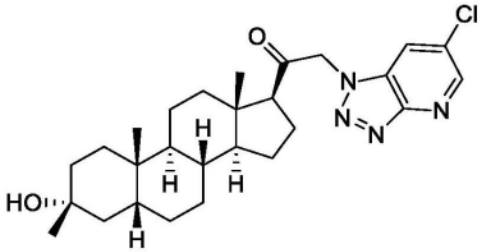
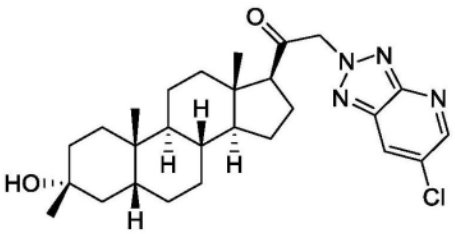
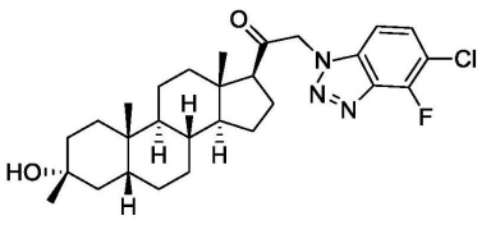
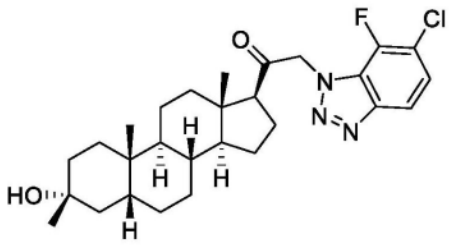
[1293]

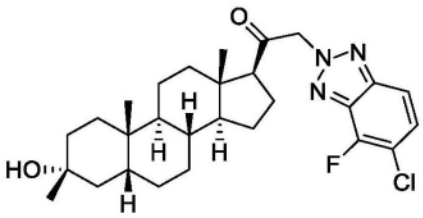
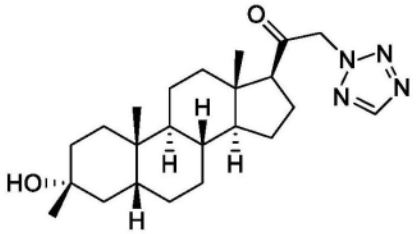
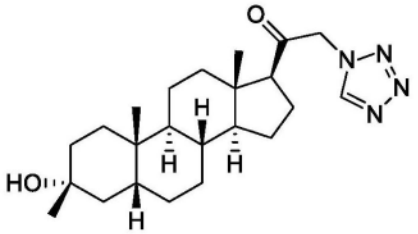
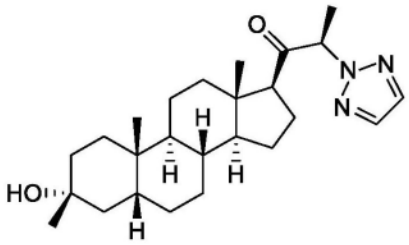
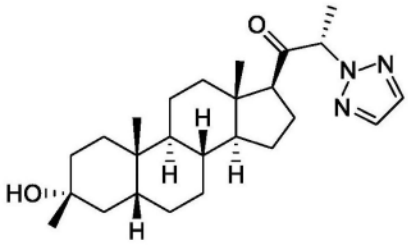
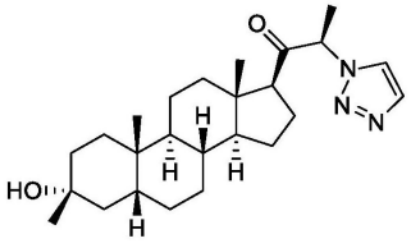
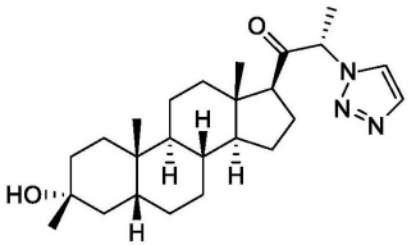
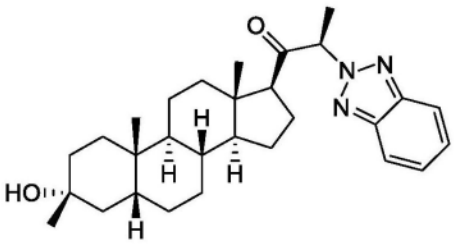
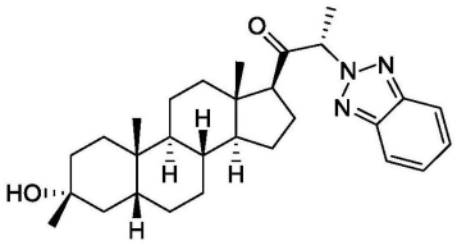
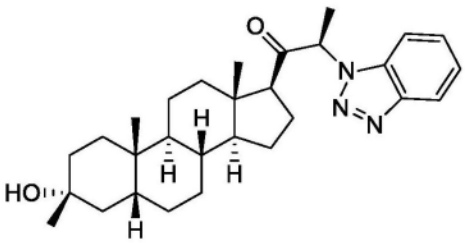
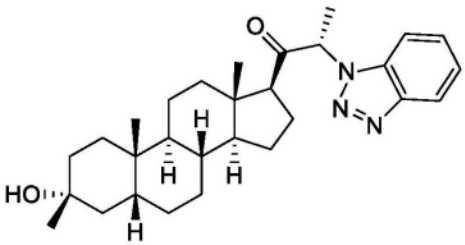
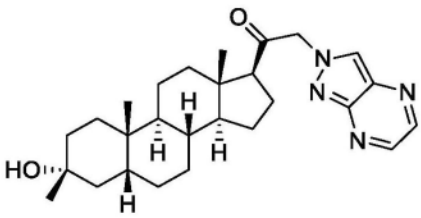

,

,

,

,

,

,

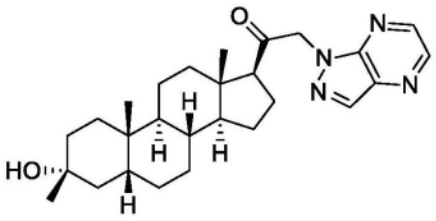
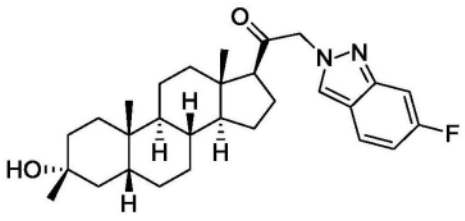
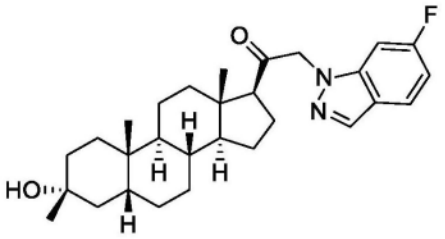
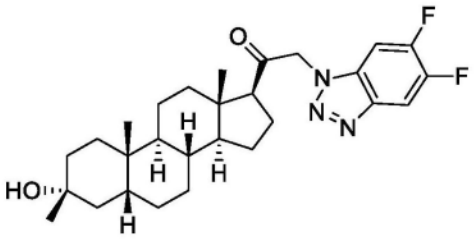
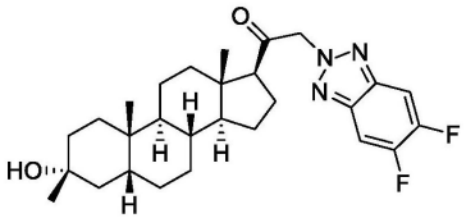
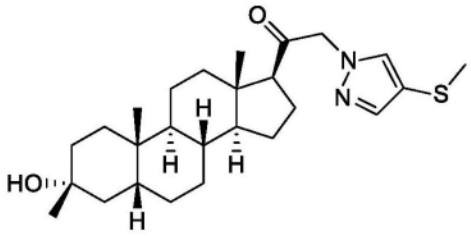
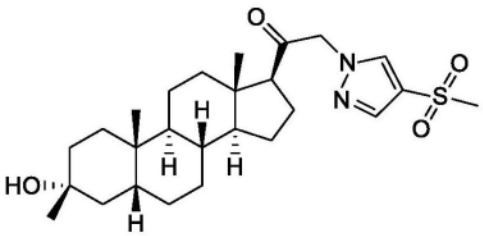
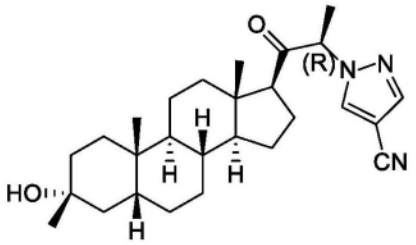
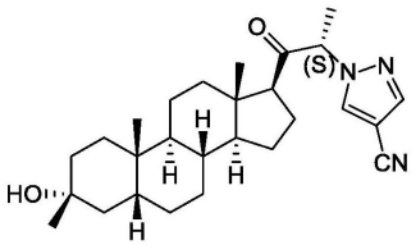
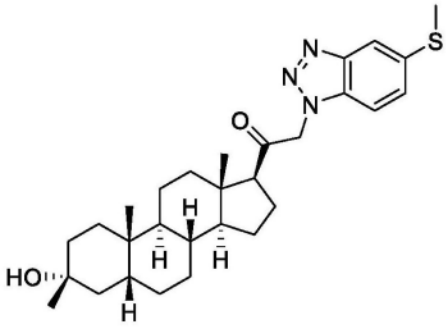
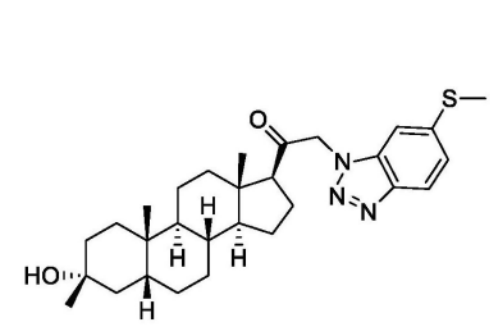
[1294]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  , , , , ,


,

,

,

,

,

,

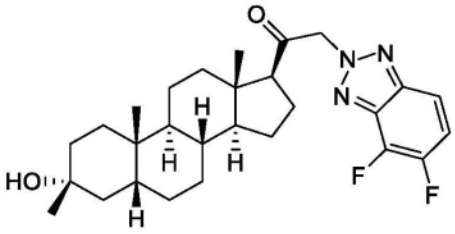
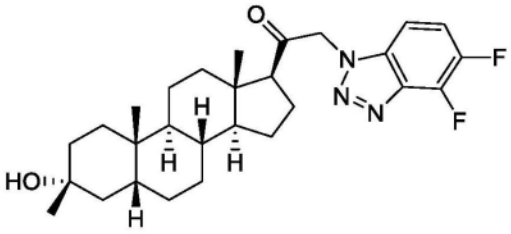
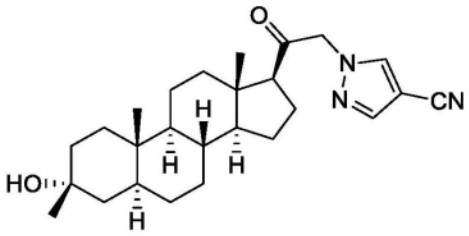
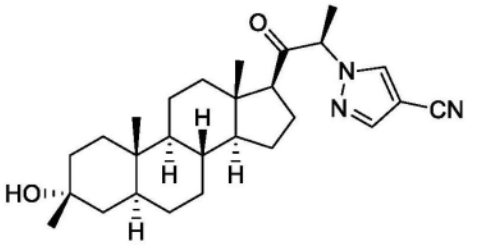
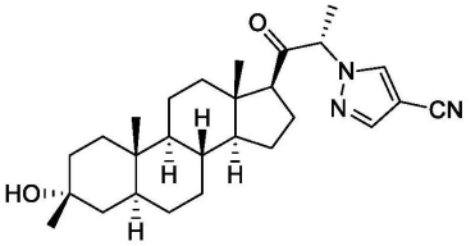
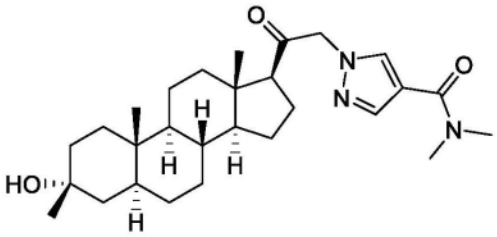
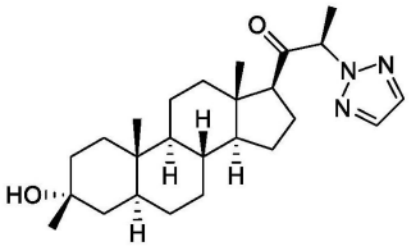
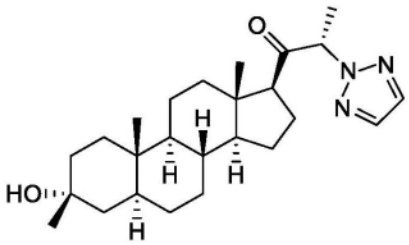
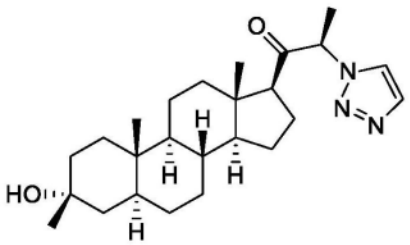
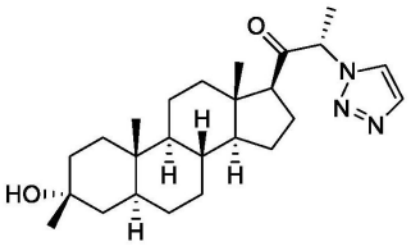
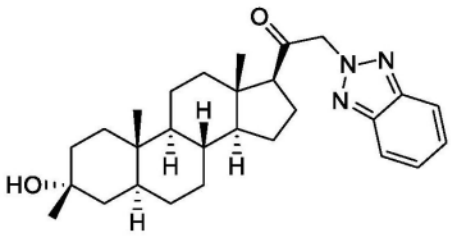
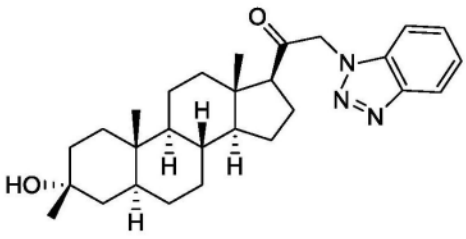
[1295]

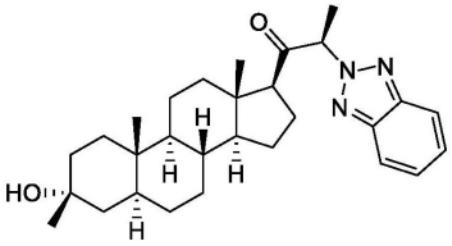
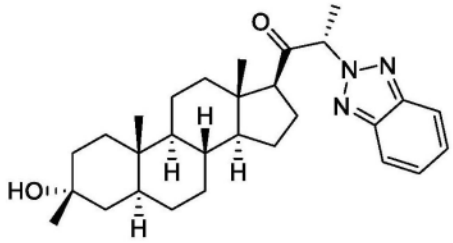
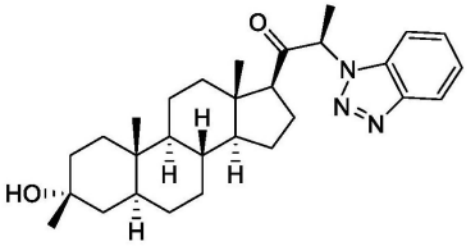
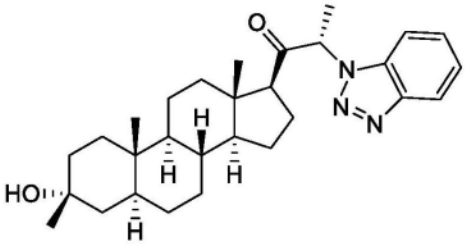
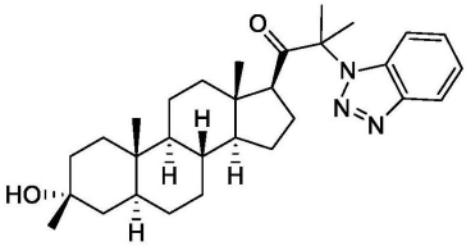
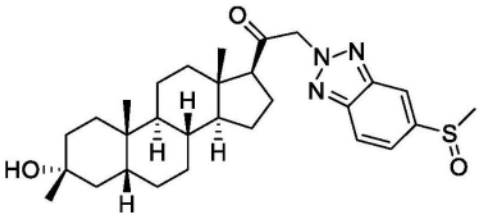

,

,

,

,

,

,

[1296]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

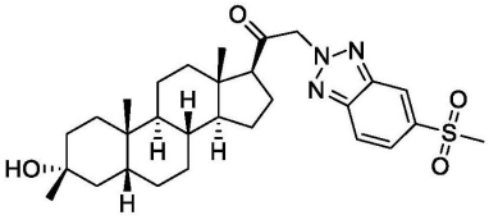
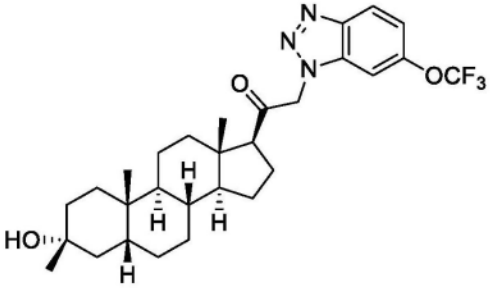
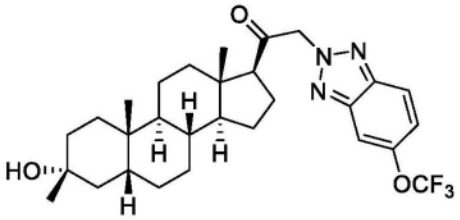
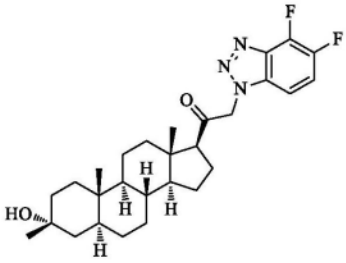
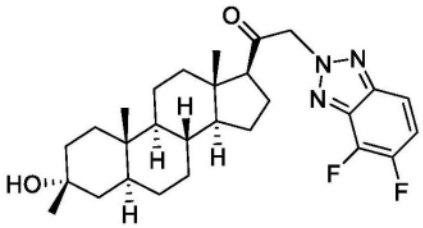
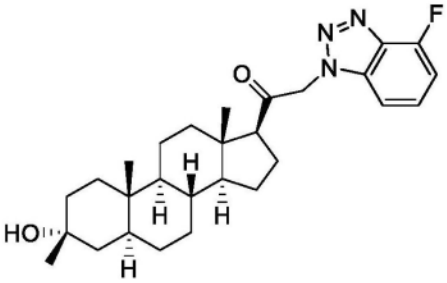
[1297]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , , ,

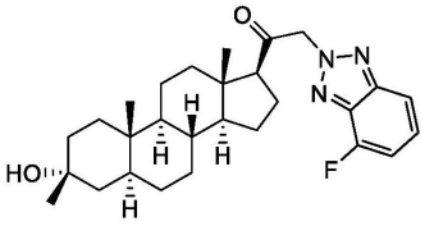
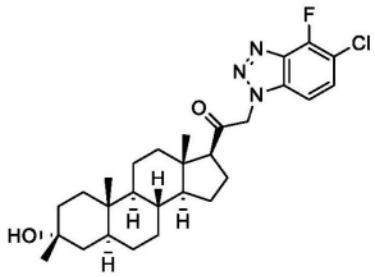
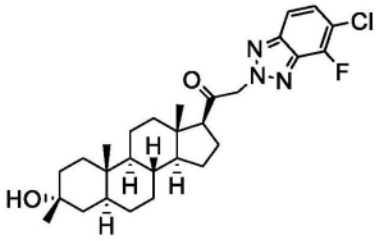
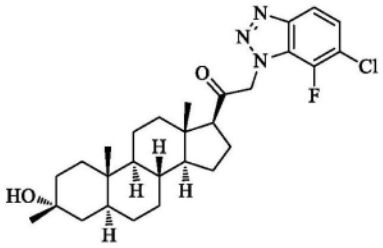
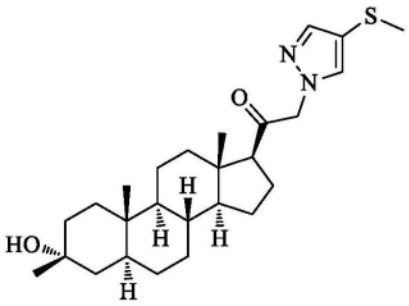
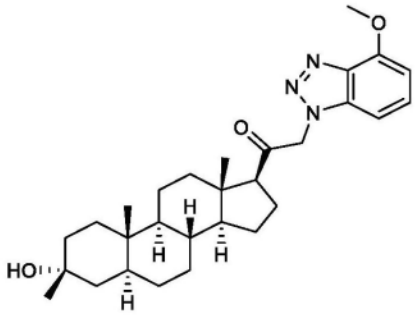
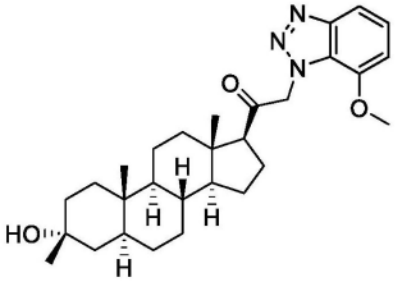
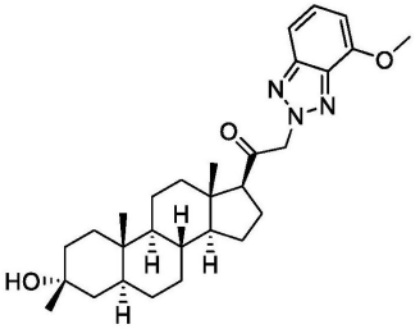
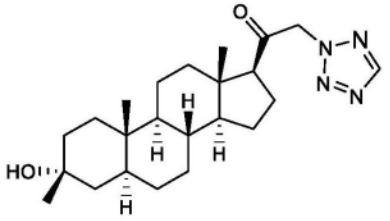
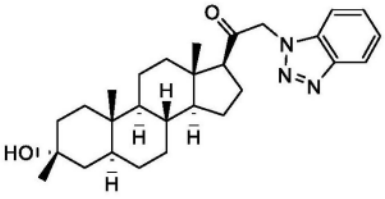
[1298]

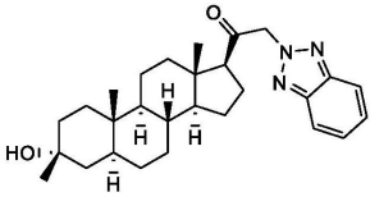
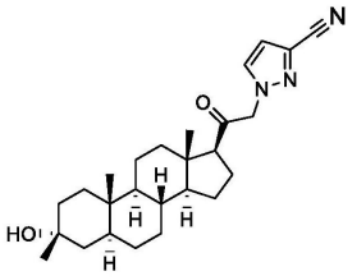
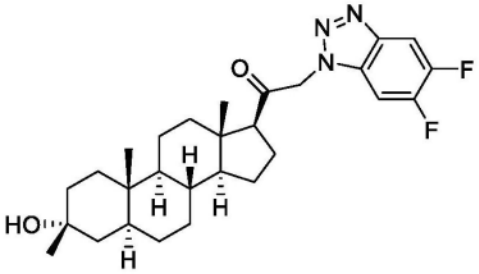
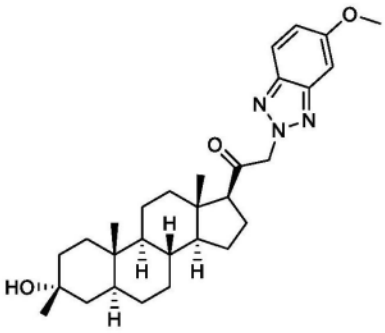
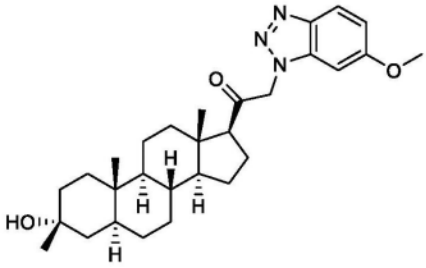
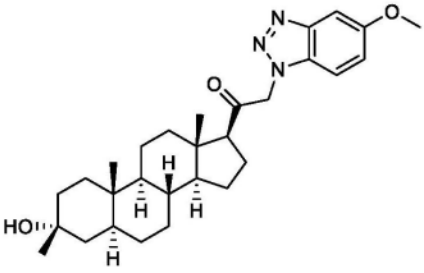
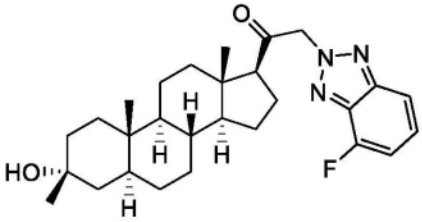
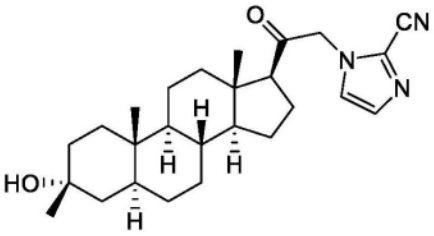
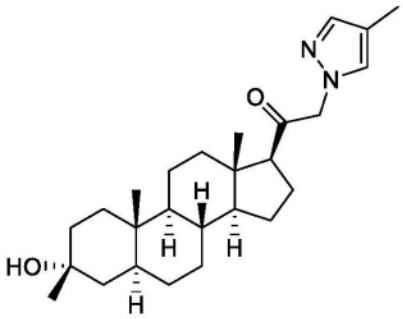
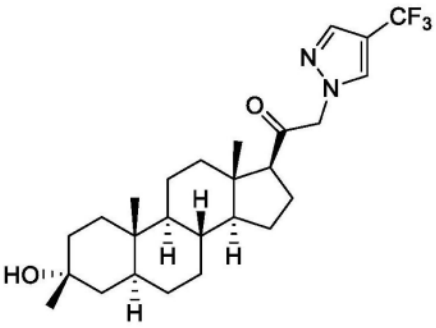

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

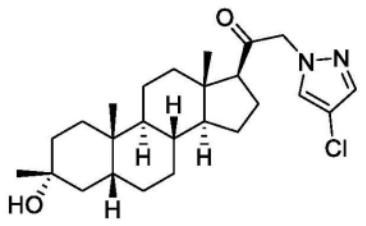
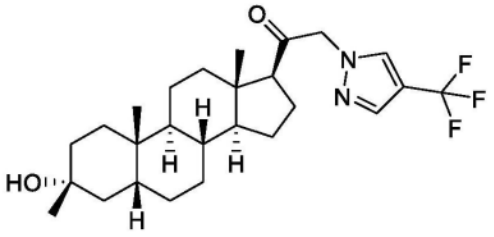
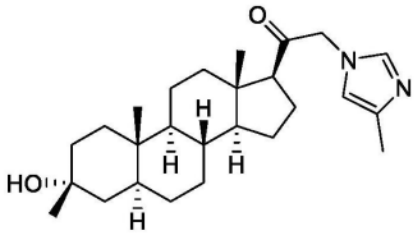
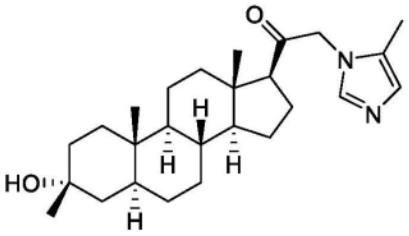
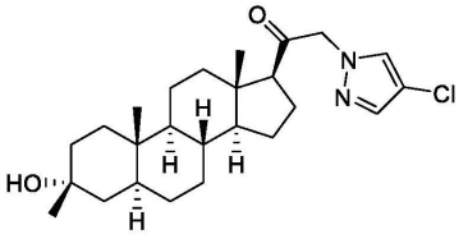
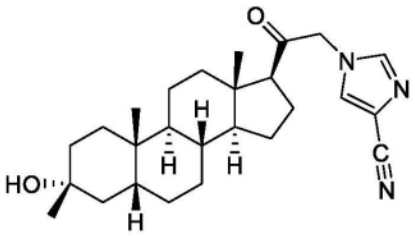

,

,

,

,

,

,

[1299]

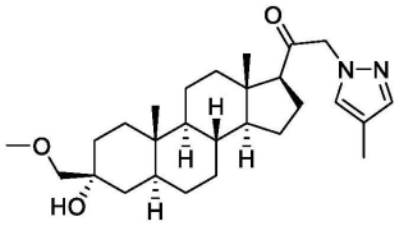
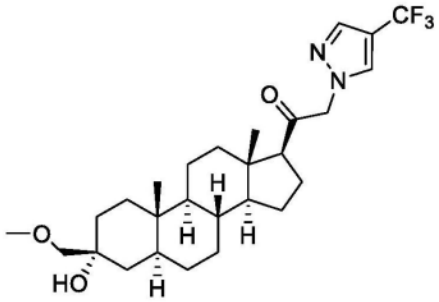
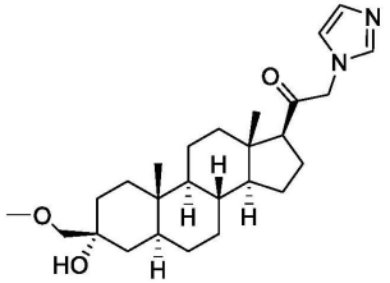
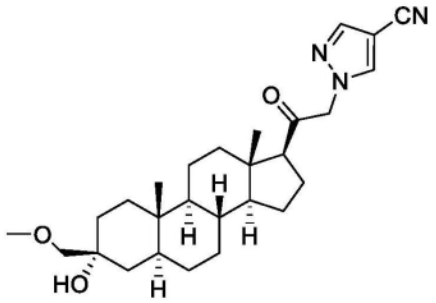
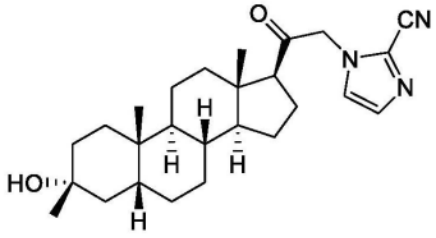
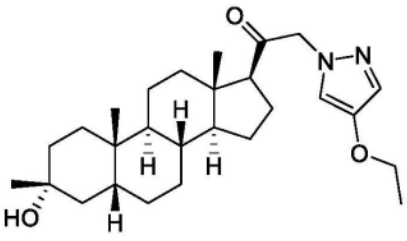

,

,

,

,

,

,

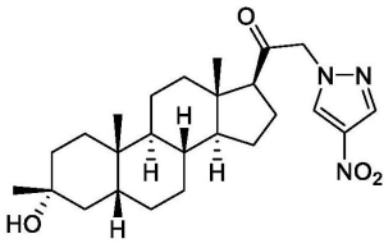
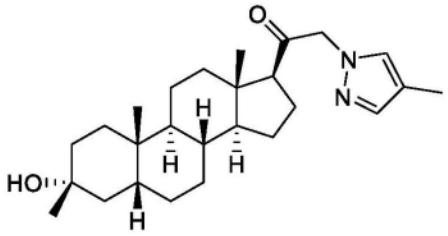
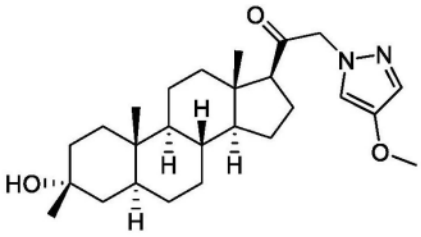
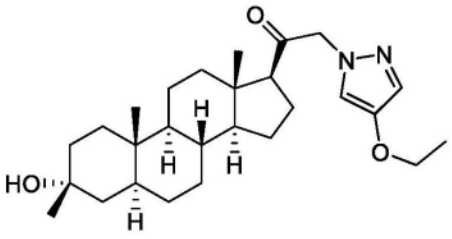
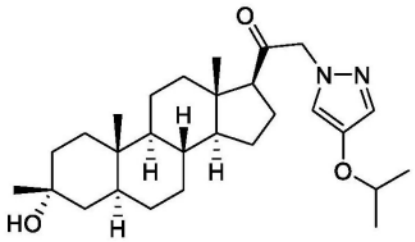
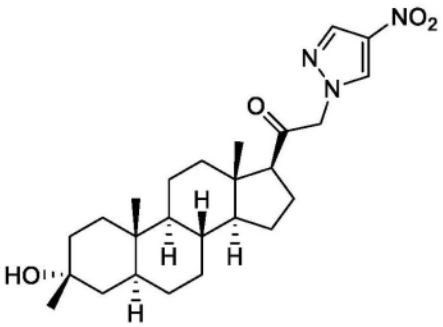
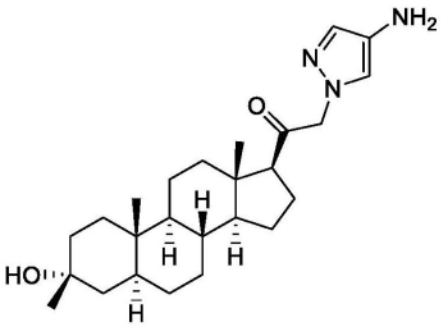
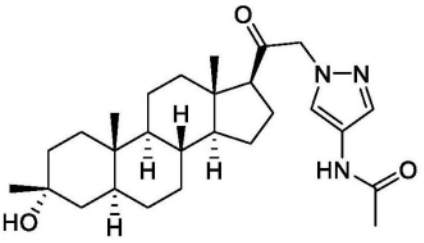
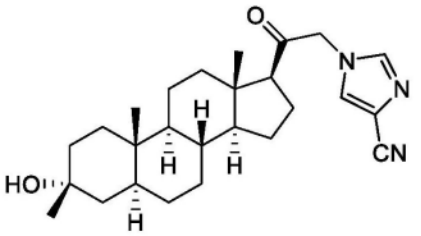
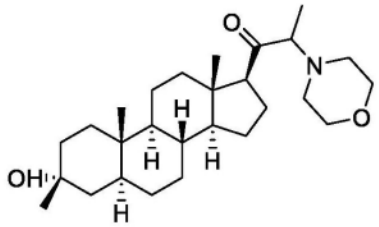
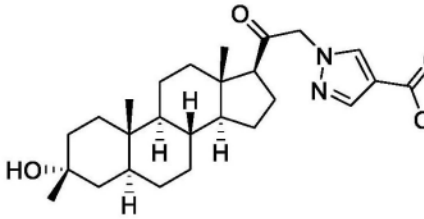
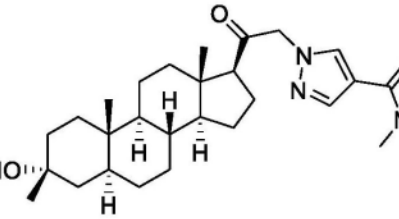
[1300]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

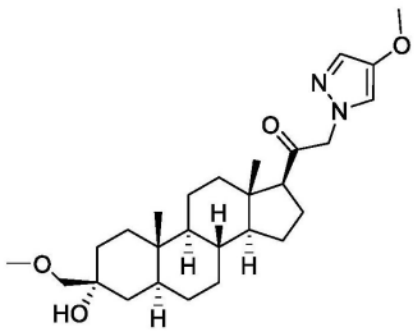
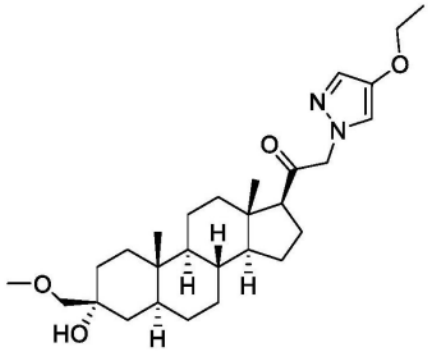
[1301]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

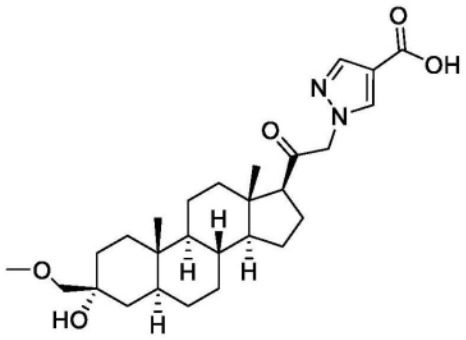
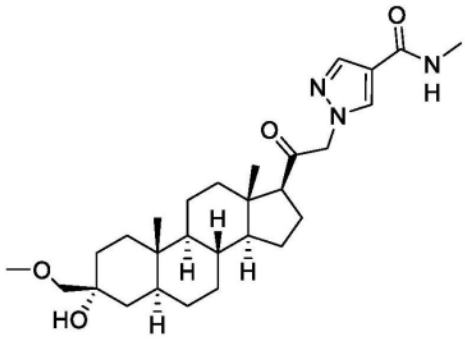

,

,

,

,

,

,

[1302]

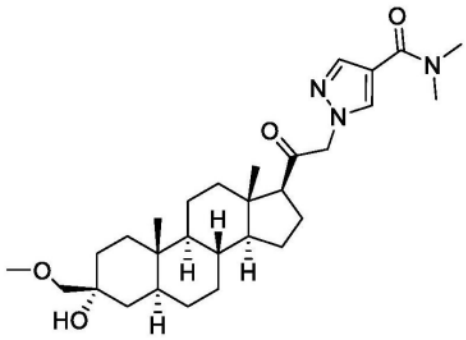
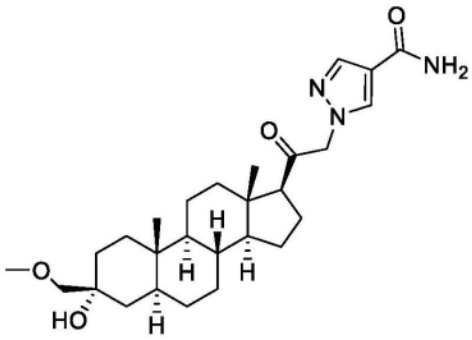

,

,

,

,

,

,

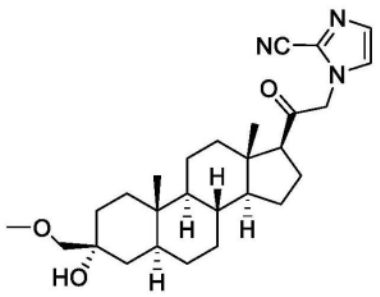
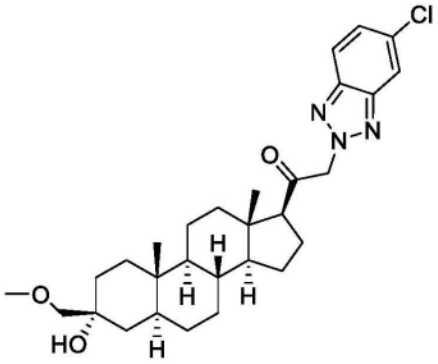
[1303]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

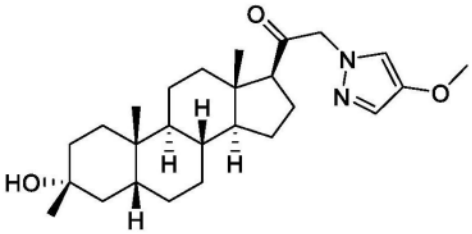
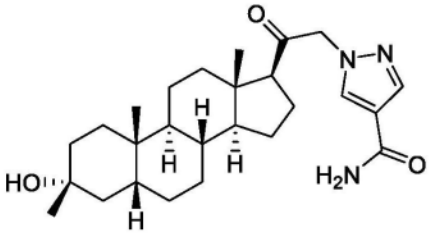
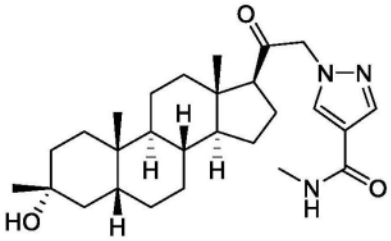
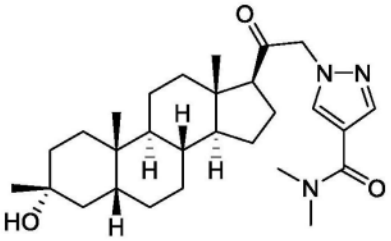
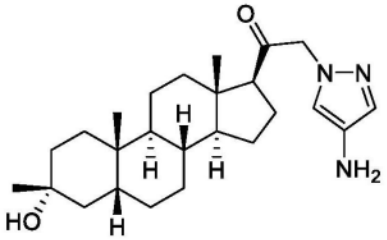
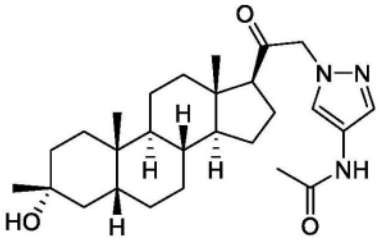
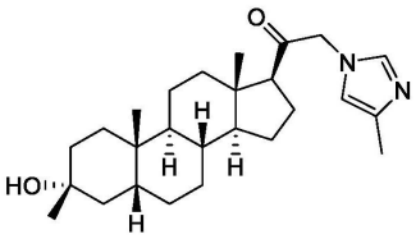
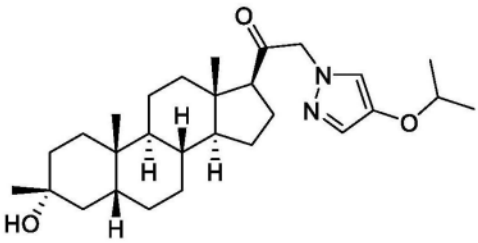
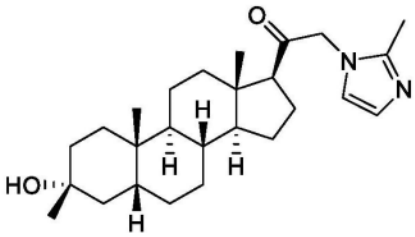
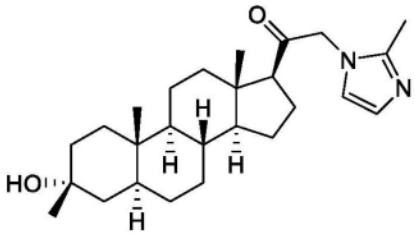
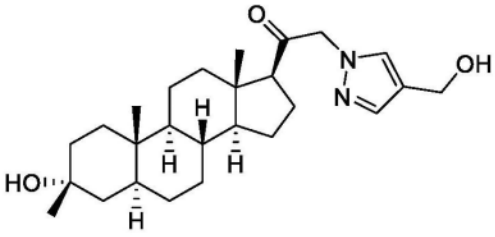
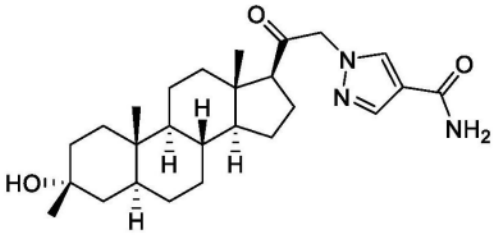

,

,


,

,

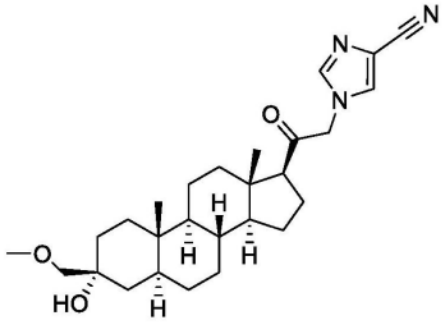
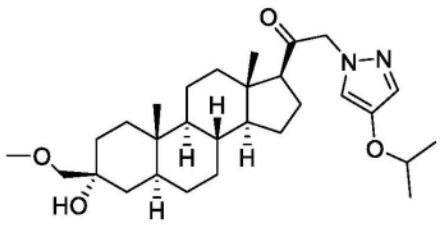
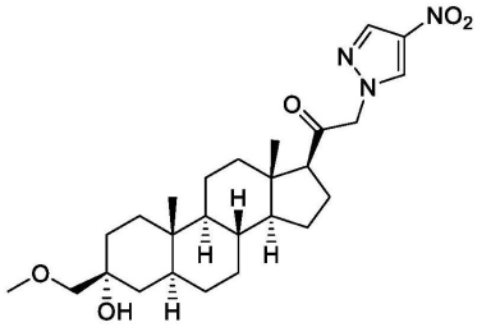
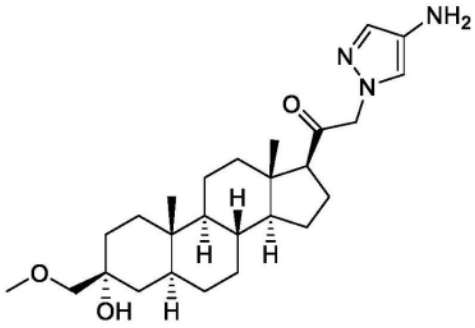
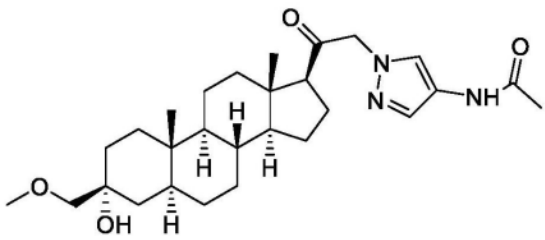
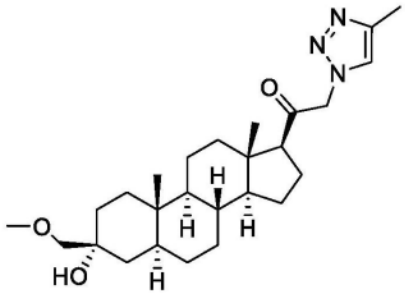
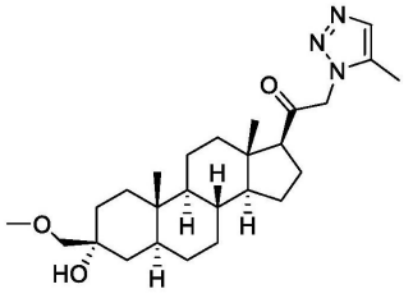
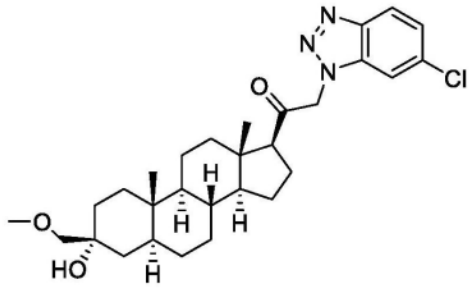
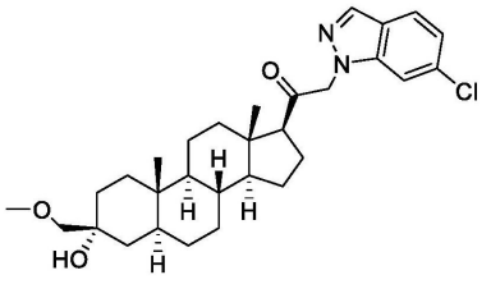
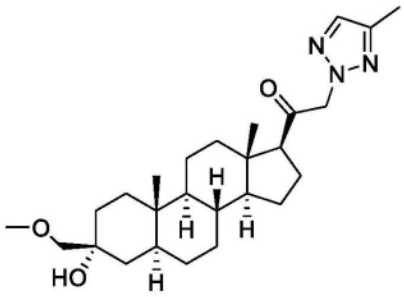
[1304]


,

,

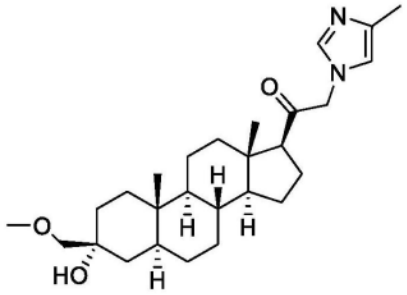
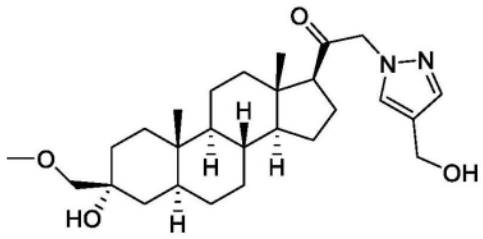
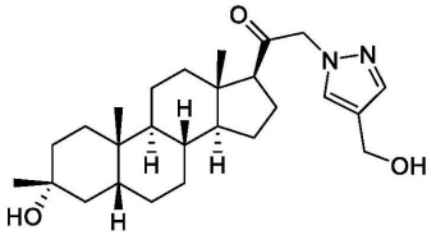
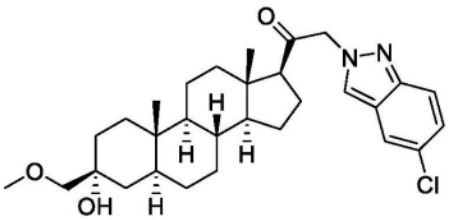
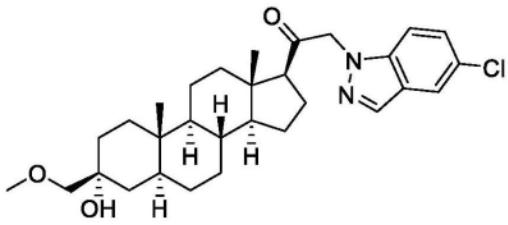
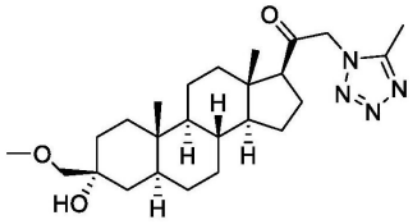
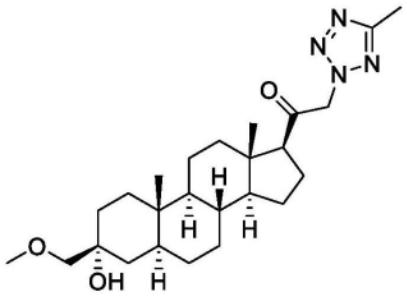
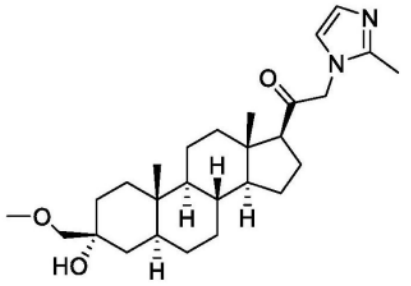
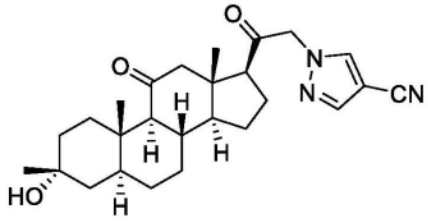
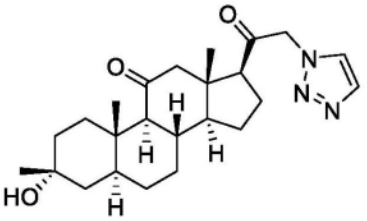

,

,

[1305]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[1306]

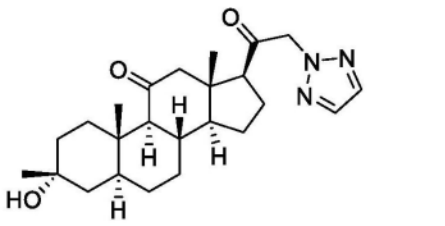
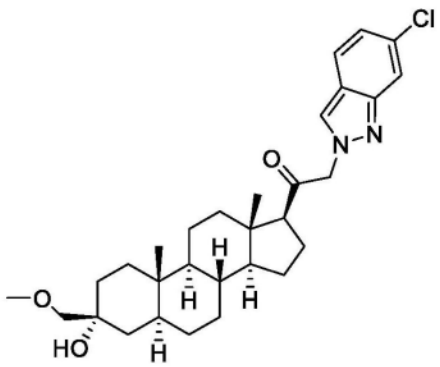
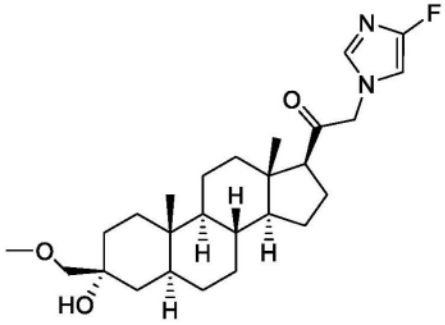
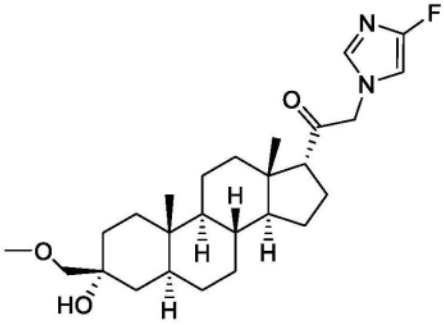
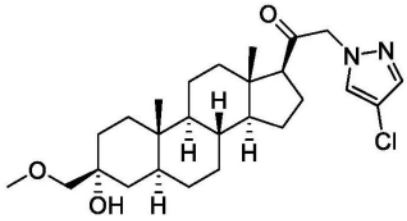
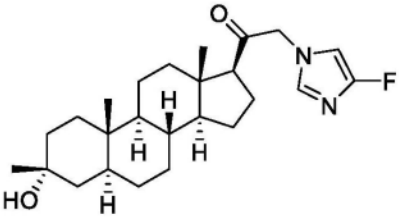
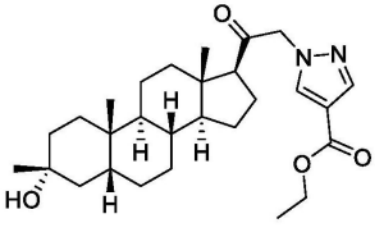
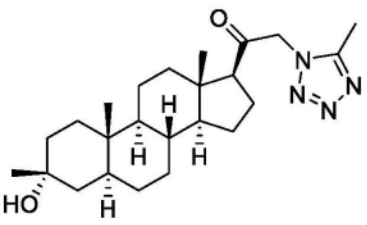
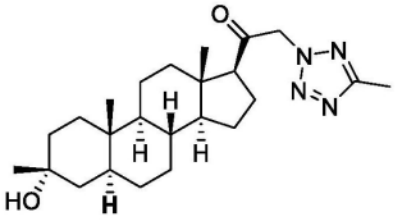
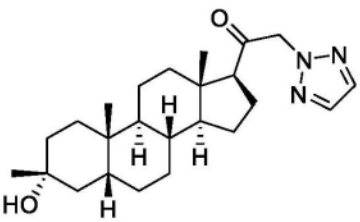
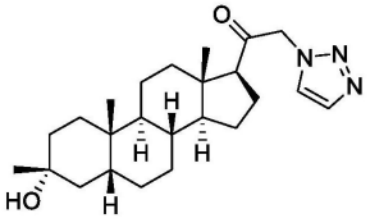
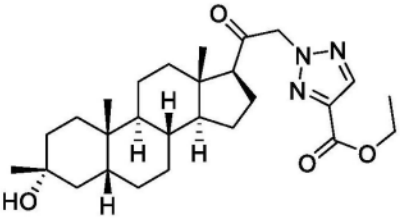

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

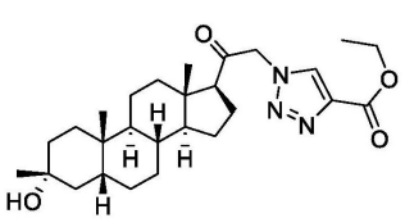
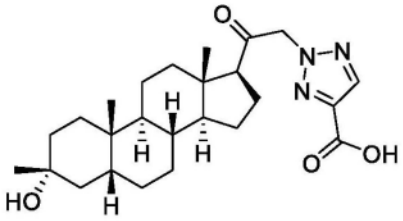
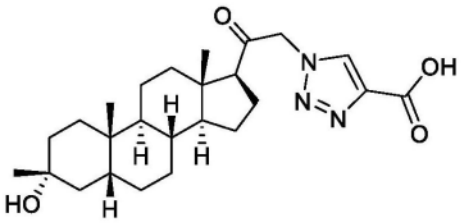
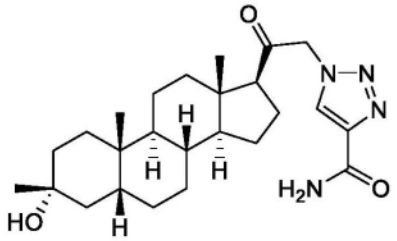
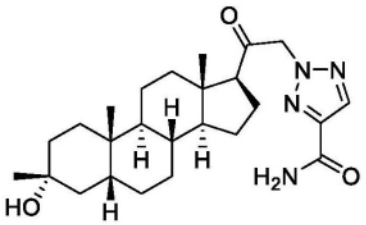
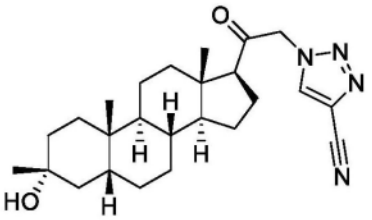
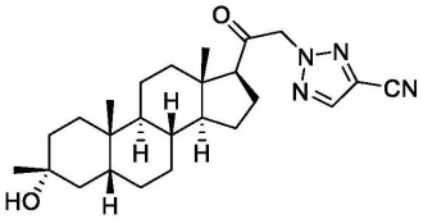
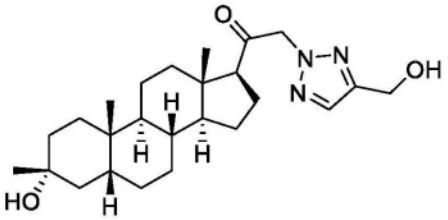
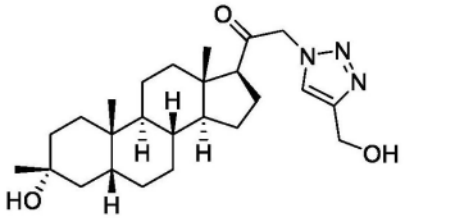
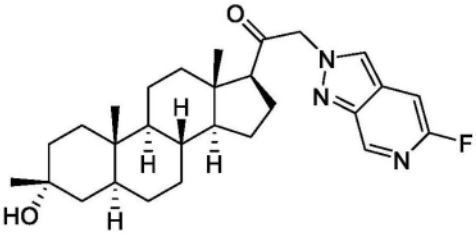
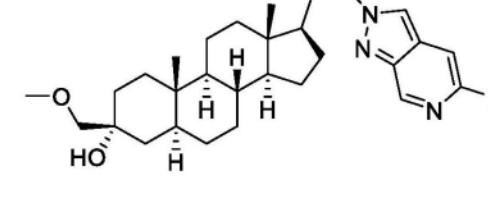
[1307]

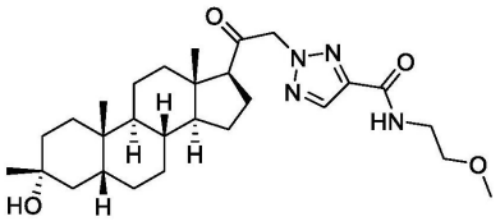
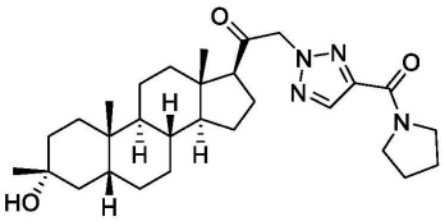
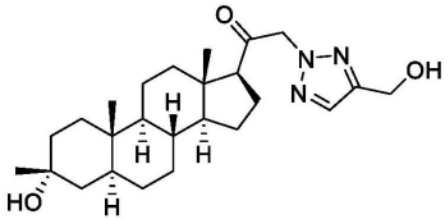
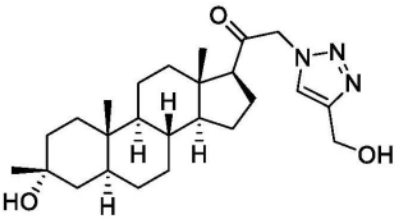
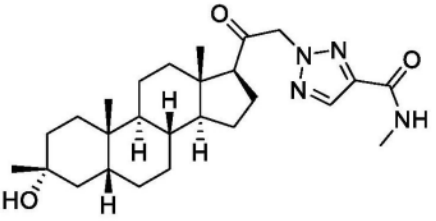
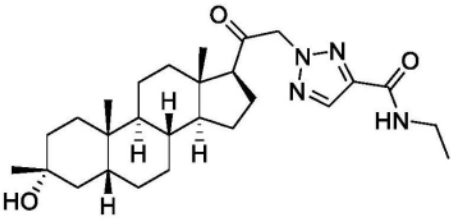
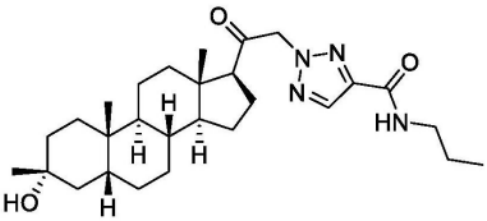
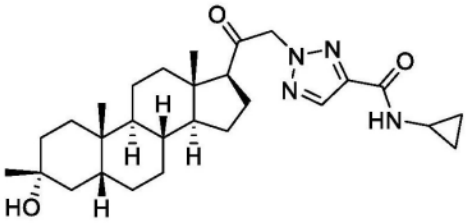
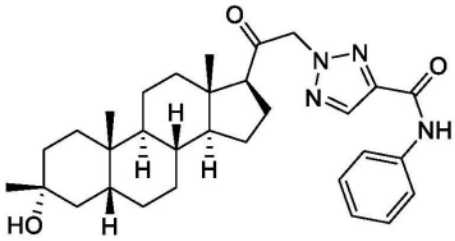
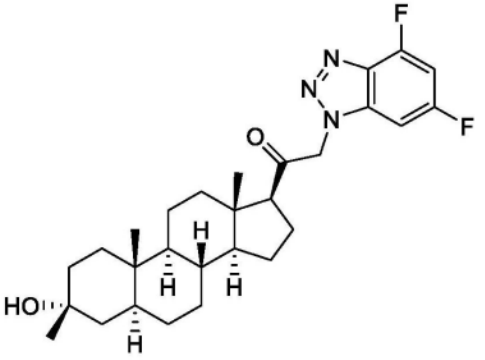

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

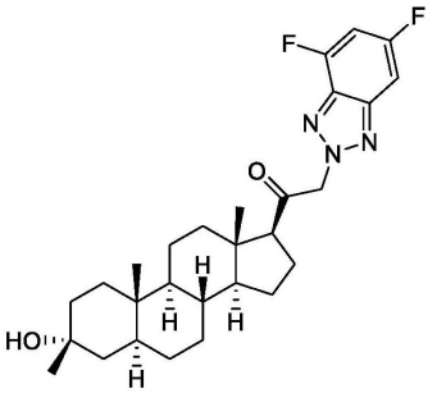
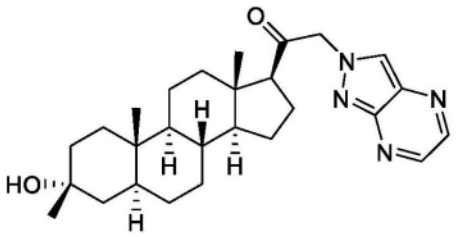
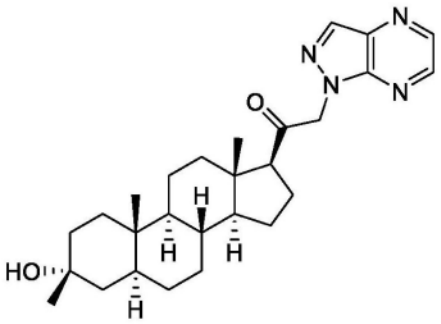
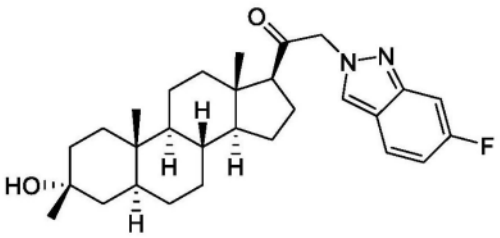
,

,

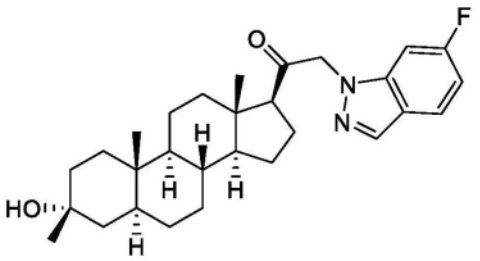
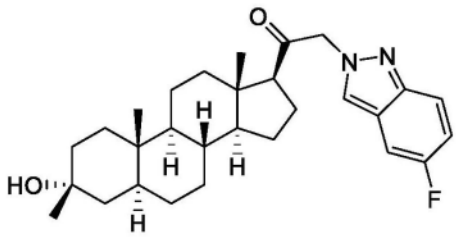
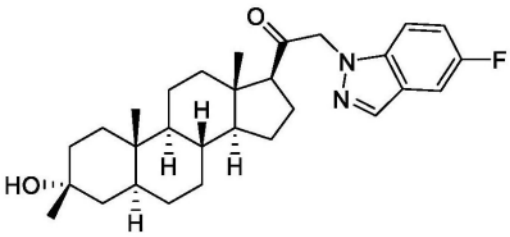
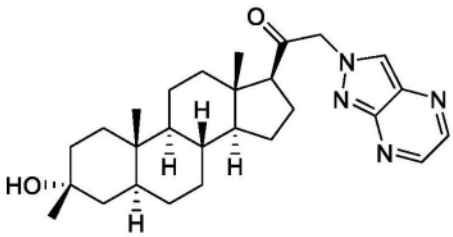
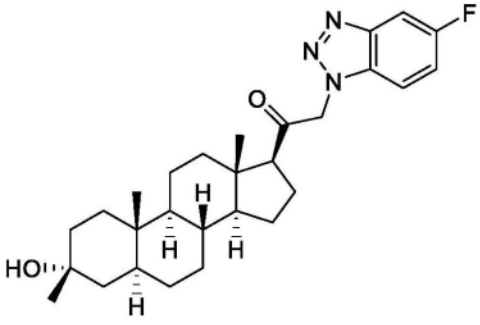
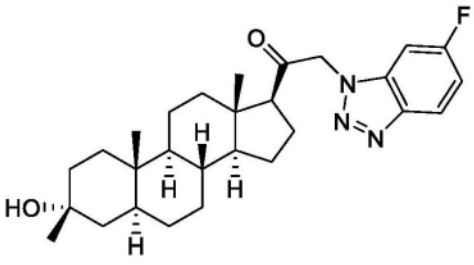
[1308]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,

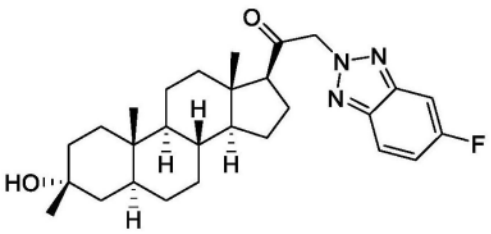
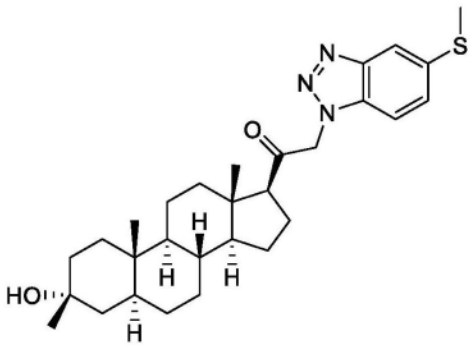
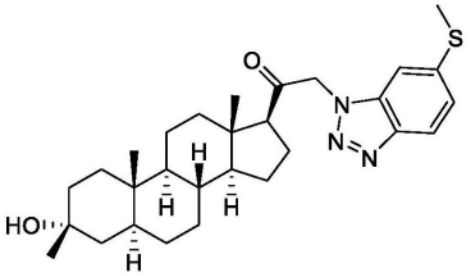
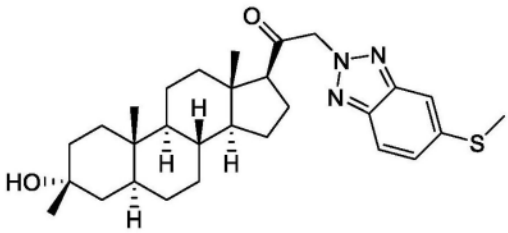
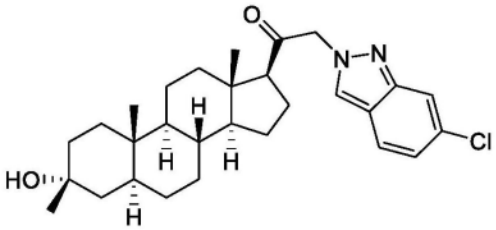
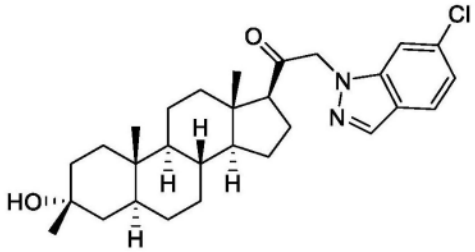
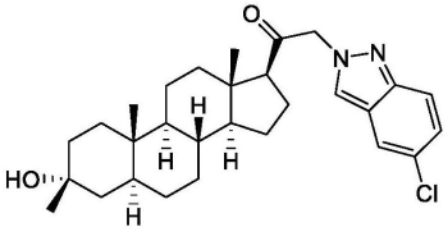
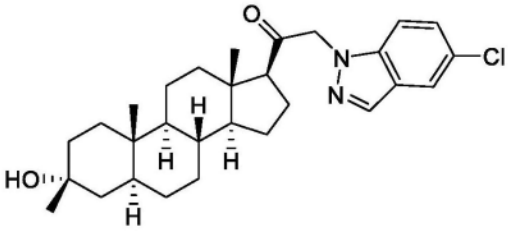
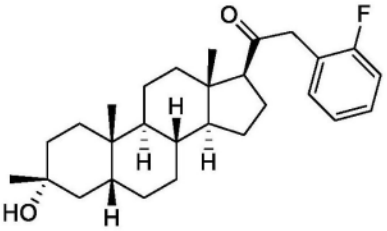
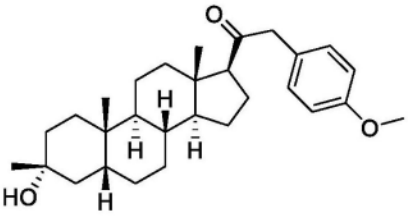
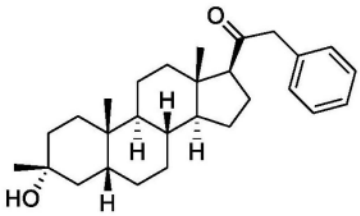
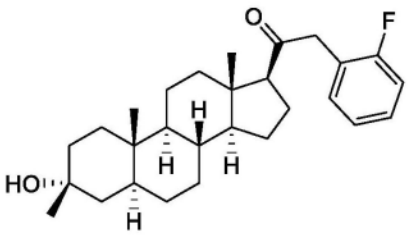
[1309]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , ,

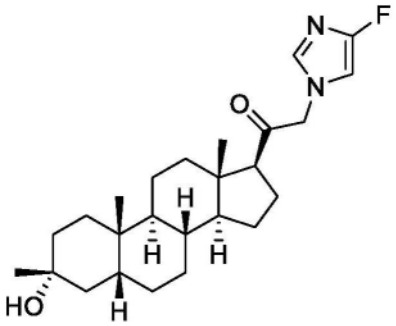
[1310]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,


,

,

,

,

[1311]

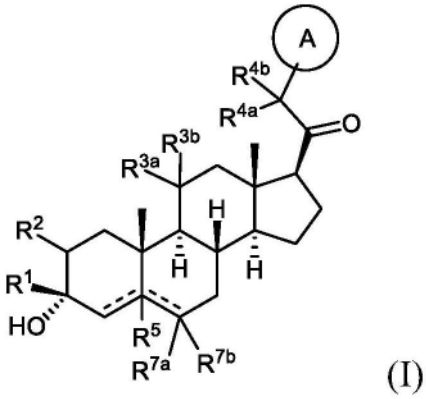

,

,

,

,

,

,

[1312]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  或

[1313] 

[1314] 50.一种药物组合物,其包含上述项任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[1315] 51.在受试者中诱导镇静和/或麻醉的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物:

[1316] 

[1317] 或其药学上可接受的盐;

[1318] 其中:

[1319] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

[1320] R^1为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基;

[1321] R^2为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2},其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基;

[1322] R^{3a}为氢或-OR^{A3},其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;

[1323] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4},其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环),

[1324] R^{7a}为氢或卤素;

[1325] R^{7b}为氢;

[1326] R^5不存在或为氢;且

[1327] ------表示单键或双键,其中

[1328] 当------之一为双键,则另一------为单键;且

[1329] 当------之一为双键,则R^5不存在。

[1330] 52.向需要的受试者给药有效量的项1的化合物、其药学上可接受的盐,或其药物组合物的方法,其中所述受试者在给药2小时内感觉镇静和/或麻醉。

[1331] 53.项52所述的方法,其中所述受试者在给药1小时内感觉镇静和/或麻醉。

[1332] 54.项52所述的方法,其中所述受试者立即感觉镇静和/或麻醉。

[1333] 55.项52所述的方法,其中所述化合物通过静脉内给药。

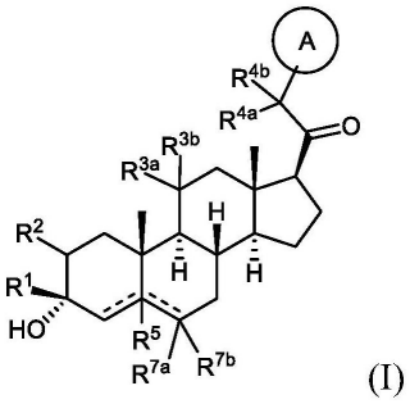
[1334] 56.项52所述的方法,其中所述化合物长期给药。

[1335] 57.项52所述的方法,其中所述受试者为哺乳动物。

[1336] 58.项57所述的方法,其中所述受试者为人。

[1337] 59.项52所述的方法,其中所述化合物与另一治疗剂组合给药。

[1338] 60.治疗受试者癫痫发作的方法,包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物:

[1339] 

(I)

[1340] 或其药学上可接受的盐;

[1341] 其中:

[1342] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

[1343] R^1为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基;

[1344] R^2为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2},其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基;

[1345] R^{3a}为氢或-OR^{A3},其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;

[1346] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4},其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环)。

[1347] R^{7a}为氢或卤素;

[1348] R^{7b}为氢;

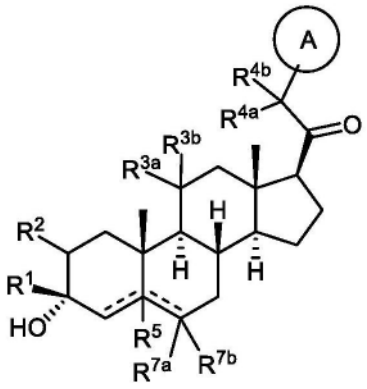
[1349] R^5不存在或为氢;且

[1350] ------表示单键或双键,其中

[1351] 当------之一为双键,则另一------为单键;且

[1352] 当------之一为双键,则R^5不存在。

[1353] 61.治疗受试者癫痫或癫痫状态或癫痫持续状态的方法,该方法包括向受试者给药有效量的式(I)的化合物:

[1354] 

(I)

[1355] 或其药学上可接受的盐；

[1356] 其中：

[1357] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[1358] R^1为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基；

[1359] R^2为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2}，其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基；

[1360] R^{3a}为氢或-OR^{A3}，其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{3b}为氢；或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团；

[1361] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4}，其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基；R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团；或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如，3-6-元环(例如，碳环基或杂环基环)；

[1362] R^{7a}为氢或卤素；

[1363] R^{7b}为氢；

[1364] R^5不存在或为氢；且

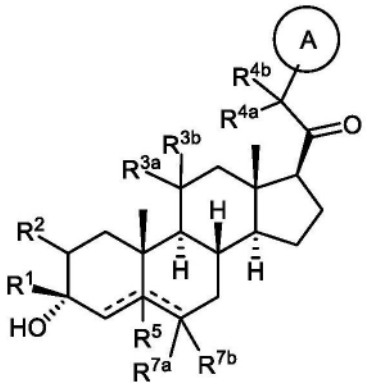
[1365] ------表示单键或双键，其中

[1366] 当------之一为双键，则另一------为单键；且

[1367] 当------之一为双键，则R^5不存在。

[1368] 62.项61所述的方法，其中所述癫痫持续状态为惊厥性癫痫持续状态(例如，早期癫痫持续状态、完全的癫痫持续状态、难治疗的癫痫持续状态、超难治疗的癫痫持续状态)或非惊厥性癫痫持续状态(例如，全身性癫痫持续状态、复杂的部分癫痫持续状态)。

[1369] 63.在需要的受试者中治疗与GABA功能相关的障碍的方法，该方法包括向该受试者给药治疗有效量的式(I)的化合物之一、其药学上可接受的盐、或其药物组合物：

[1370] 

(I)

[1371] 或其药学上可接受的盐；

[1372] 其中：

[1373] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基；

[1374] R^1为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基；

[1375] R^2为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、或-OR^{A2}，其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基；

[1376] R^{3a}为氢或-OR^{A3}，其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{3b}为氢；或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团；

[1377] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4}，其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基，且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基；R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团；或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如，3-6-元环(例如，碳环基或杂环基环)；

[1378] R^{7a}为氢或卤素；

[1379] R^{7b}为氢；

[1380] R^5不存在或为氢；且

[1381] ------表示单键或双键，其中

[1382] 当------之一为双键，则另一------为单键；且

[1383] 当------之一为双键，则R^5不存在。

[1384] 64.在需要的受试者中治疗CNS-相关的障碍的方法，包括向受试者给药有效量的上述项任一项的化合物，或其药学上可接受的盐。

[1385] 65.项64所述的方法，其中所述CNS-相关的障碍为睡眠障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。

[1386] 66.项64所述的方法，其中所述化合物口服给药。

[1387] 67.项64所述的方法，其中所述化合物肌内给药。

[1388] 68.项64所述的方法，其中所述受试者为患有雷特综合征、脆性X染色体综合征或安格尔曼综合征的受试者。

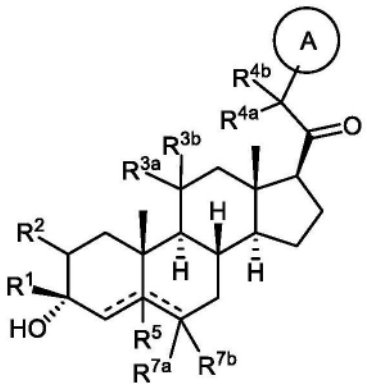
[1389] 69.项64所述的方法，其中所述CNS-相关的障碍为睡眠障碍、进食障碍、心境障碍、精神分裂症谱系障碍、惊厥性障碍、记忆障碍和/或认知障碍、运动障碍、人格障碍、自闭症谱系障碍、疼痛、外伤性脑损伤、血管疾病、物质滥用障碍和/或戒断综合征、或耳鸣。

[1390] 70.项64所述的方法，其中所述CNS-相关的障碍为抑郁症(例如，产后抑郁症)。

[1391] 71.项64所述的方法,其中所述CNS-相关的障碍为震颤(例如,特发性震颤)。

[1392] 72.项64所述的方法,其中所述CNS-相关的障碍为进食障碍(例如,神经性厌食、神经性贪食、贪吃症、恶病质)。

[1393] 73.一种试剂盒,其包含固体组合物和无菌稀释剂,该固体组合物包含式(I)的化合物:

[1394] 

(I)

[1395] 或其药学上可接受的盐;

[1396] 其中:

[1397] 环A为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

[1398] R^1为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{3-6}碳环基;

[1399] R^2为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或-OR^{A2},其中R^{A2}为氢或C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基;

[1400] R^{3a}为氢或-OR^{A3},其中R^{A3}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{3b}为氢;或R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代(=O)基团;

[1401] R^{4a}为氢、C_{1-6}烷基、或-OR^{A4},其中R^{A4}为氢、C_{1-6}烷基、取代或未取代的C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、或C_{3-6}碳环基,且R^{4b}为氢或C_{1-6}烷基;R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代(=O)基团;或R^{4a}和R^{4b}与它们连接的碳原子一起形成环(例如,3-6-元环(例如,碳环基或杂环基环),

[1402] R^{7a}为氢或卤素;

[1403] R^{7b}为氢;

[1404] R^5不存在或为氢;且

[1405] ------表示单键或双键,其中

[1406] 当------之一为双键,则另一------为单键;且

[1407] 当------之一为双键,则R^5不存在。