(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108848668 B
(45)授权公告日 2022.04.26

(21)申请号 201680082483.1
(22)申请日 2016.12.23
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108848668 A
(43)申请公布日 2018.11.20
(30)优先权数据
62/387,590 2015.12.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/068569 2016.12.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/112951 EN 2017.06.29

(73)专利权人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 A·韦尔科曼 M·H·莱温
O·希尔 S·李
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 何可

(51)Int.Cl.
C07D 251/70(2006.01)
C07D 251/50(2006.01)
C07D 251/44(2006.01)

审查员 戴玲

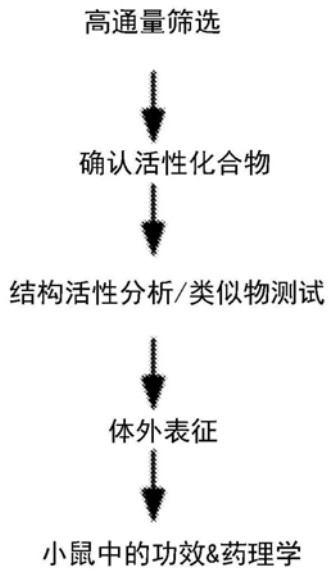
权利要求书2页 说明书159页 附图34页

(54)发明名称

CFTR调节剂及其使用方法

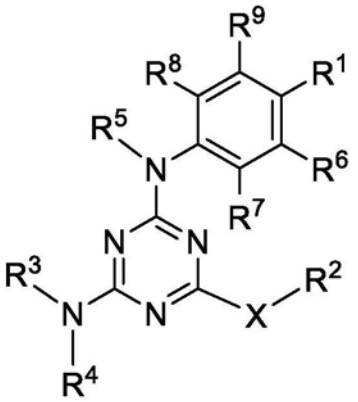
(57)摘要

本文提供激活CFTR的化合物以及用于治疗便秘、干眼症障碍和其他疾病和障碍的方法。



CN 108848668 B

1.式I的化合物：



(I),

或其药学上可接受的盐，

其中：

X是-O-；

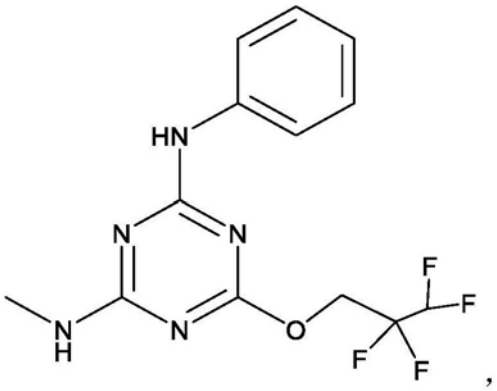
R^2是C_2-C_4卤代烷基，其中R^2被四个氟取代；

R^3是氢；

R^4是-CH_3或-CH_2CH_3；且

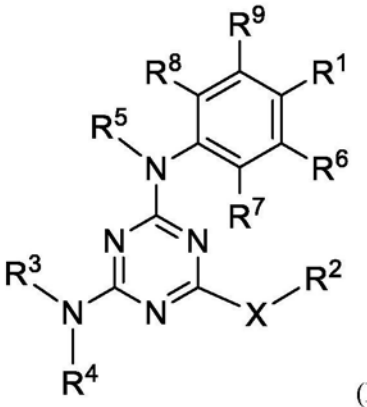
R^1、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

2.如权利要求1所述的化合物，其中所述式I的化合物为



或其药学上可接受的盐。

3.药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物：



(I),

或其药学上可接受的盐，

其中：

X是-O-；

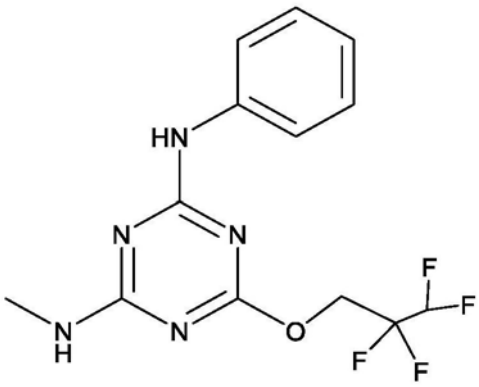
R^2是C_2-C_4卤代烷基，其中R^2被四个氟取代；

R^3是氢；

R^4是-CH_3或-CH_2CH_3；且

R^1、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

4.如权利要求3所述的药物组合物，其中所述式I的化合物为



或其药学上可接受的盐。

5.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于治疗个体的便秘的药物中的用途。

6.如权利要求5所述的用途，其中治疗便秘还包括向所述个体给药抗便秘剂。

7.如权利要求5或6所述的用途，其中所述化合物口服给药。

8.如权利要求5或6所述的用途，其中所述便秘是阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘或便秘型肠易激综合征。

9.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于治疗个体的干眼症障碍的药物中的用途。

10.如权利要求9所述的用途，其中所述干眼症障碍是泪腺障碍。

11.如权利要求9或10所述的用途，其还包括向所述个体给药抗干眼症剂。

12.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于增加流泪的药物中的用途。

13.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的药物中的用途。

14.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于治疗个体的淤胆型肝病的药物中的用途。

15.权利要求1或权利要求2所述的化合物在制备用于治疗个体的肺部疾病或障碍的药物中的用途。

16.如权利要求15所述的用途，其中所述肺部疾病或障碍是慢性阻塞性肺疾病、支气管炎、哮喘和香烟烟雾诱导的肺功能障碍。

CFTR调节剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年12月24日提交的美国临时申请号62/387,590的优先权和权益，其全部内容出于所有目的整体援引加入本文。

[0003] 关于在联邦政府资助的研究和开发下做出的发明的权利的声明

[0004] 本发明是在国家卫生研究院授予的批准号TR000004、EY023981、EY013574、EB000415、DK035124、DK072517和DK101373下由政府支持完成的。政府对本发明具有某些权利。

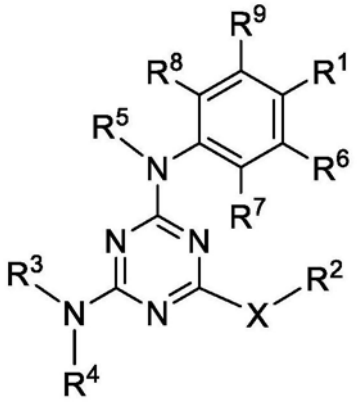
[0005] 发明背景

[0006] 便秘是成人和儿童中常见的临床疾病，其对生活质量产生负面影响。据估计，美国人口中慢性便秘的患病率是15％，医疗费用估计每年约70亿美元，泻药的花费超过5亿美元。主要的便秘治疗包括泻药，其中许多是可获得的非处方药(可溶性纤维、聚乙二醇、益生菌等)。有两种FDA批准的氯通道激活剂(鲁比前列酮和利那洛肽)用于治疗便秘，但临床试验表明这两种药物的疗效可变且不显著。尽管有广泛的治疗选择，但仍然需要安全有效的药物来治疗便秘。

[0007] 干眼症是一种异质性泪膜障碍，其导致眼不适、视觉障碍和眼表面病理学，并且因可获得的有效治疗选择有限而在眼部疾病中仍然存在未满足的需求。干眼症是老龄人口中的主要公共健康问题，影响多达全球人口的三分之一，其中包括500万50岁及以上的美国人。非处方人工泪液和可植入的泪点塞经常用于症状缓解。治疗方法涉及减少眼表炎症或增加泪液/黏蛋白分泌。目前唯一批准用于干眼症的药物是局部用环孢菌素，一种在大多数干眼症患者中并未消除所有症状的抗炎药。因此，中度至重度干眼症需要额外的治疗。本文描述的尤其是本领域中这些和其他问题的解决方案。

[0008] 发明概述

[0009] 本文提供具有下式的化合物：

[0010] 

(I)。

[0011] 在式I的化合物中，X是键、-O-、-N(R^{10})-(例如-NH-)或-S-。在实施方案中，X是-O-、-N(R^{10})- (例如NH)或-S-。在实施方案中，X是-O-或-S-。R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}$C(O)

R^{1D}、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基(例如$-CH_3$、C_2-C_8烷基或 C_2-C_4烷基)、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$-C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$-C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$-C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$-C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$-C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或

未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{10}是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)-OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。符号n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数。符号m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是R^4是$-CH_3$时，则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；且R^4是R^4是$-CH_3$时，则R^1不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当X是-O-且R^2是被环烷基取代的甲基时，则R^3和R^4是氢。

[0012] 本文还提供药物组合物。在一方面是包括本文描述的化合物或其药学上可接受的

盐(例如式I的化合物)的药物组合物。

[0013] 本文还提供激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的方法。所述方法包括使CFTR与有效量的本文描述的化合物接触,由此激活CFTR。

[0014] 本文还提供治疗有需要的个体的疾病或障碍的方法,其通过向所述个体给药有效量的本文描述的化合物(例如式I的化合物)。

[0015] 本文还提供通过向所述个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)治疗有需要的个体的疾病或障碍的方法。在一方面,是治疗有需要的个体的便秘的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)。在另一方面,是治疗有需要的个体的干眼症障碍的方法,所述方法包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)。在又另一方面,是增加有需要的个体的流泪的方法,所述方法包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)。

[0016] 在一方面,提供治疗有需要的个体的淤胆型肝病的方法,其包括向所述个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)。在另一方面,提供治疗有需要的个体的肺部疾病或障碍的方法,其包括向所述个体给药有效量的如本文所述的化合物(例如式I的化合物)。在实施方案中,所述肺部疾病或障碍是慢性阻塞性肺疾病(例如支气管炎、哮喘、香烟烟雾诱导的肺功能障碍)。

[0017] 附图简述

[0018] 图1.用于干眼症疗法的CFTR激活剂的临床前开发策略。通过高通量筛选鉴定的人野生型 CFTR激活剂的激活剂通过电生理学和生物化学测定确认和表征,然后通过测量电位差和泪液分泌在活小鼠中测试眼表活性。然后在干眼症啮齿动物模型中测试最佳化合物的药代动力学性质和功效。

[0019] 图2A-2D.CFTR激活剂的体外表征。图2A)(上)化学结构。(下)在表达野生型CFTR的Fischer 大鼠甲状腺(FRT)细胞中测量的代表性短路电流(I_{sc})。CFTR电流被试验化合物和福司可林刺激,并被$CFTR_{inh}$-172(10μM)抑制。图2B)CFTR激活剂的浓度依赖性(每个数据集来源于单剂量反应实验,如A中那样并使用指数曲线拟合)。百分之百的CFTR激活被定义为由20μM福司可林产生的激活。图2C)如A中那样进行对VX-770的I_{sc}测量。图2D)响应于用不含或含有福司可林(fsk, 100nM)的5μM测试化合物孵育10分钟的FRT细胞中的细胞cAMP浓度。阳性对照包括福司可林(100nM和20μM),以及福司可林加3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX,100μM)(平均值±SEM, n=4-8)。

[0020] 图3A-3E.活小鼠中CFTR激活剂在眼表的电位差(PD)测量。图3A)(左)麻醉小鼠的照片,其显示眼表灌注用于PD测量。连接到测量电极的灌注导管垂直于眼表定向。交叉夹紧钳缩回上眼睑以暴露角膜和延髓/睑结膜以进行灌注。参比电极通过皮下蝴蝶针接地。(右)用于测试CFTR活动的典型实验的PD追踪示意图,如结果中所述。图3B)野生型小鼠中代表性的眼表PD测量。溶液组合物详见参考文献22。浓度:阿米洛利,100μM;福司可林和$CFTR_{inh}$-172,10μM;测试化合物,如所示的1-10μM。图3C)如在C中的研究,但是如所示,使用VX-770,1-10μM。图3D)由福司可林(20μM)或测试化合物或VX-770(各1μM)产生的在野生型小鼠中的ΔPD的总结。在100 μM阿米洛利存在下和在向外顶端Cl^-梯度存在下记录PD(平均值±SEM,每种测试的激动剂8-20只眼)。图3E)CF小鼠中代表性的眼表PD测量。如B&C中的研究,如所示,$CFTR_{act}$-K032,1-10μM。

[0021] 图4A-4D.在活小鼠中CFTR激活剂的泪液分泌测量。图4A)在单剂量局部施用载体(PBS，0.5％聚山梨醇酯,0.5％DMSO)、霍乱毒素(0.1μg/mL)、福司可林(20μM)或福司可林+IBMX(250 μM)之前和之后的指定时间测量泪液。在用4％利多卡因预先麻醉眼表面以抑制刺激和反射性泪液分泌后测量霍乱毒素的作用(平均值±SEM,每种条件6-10只眼)。图4B)局部递送所示化合物后泪液分泌的时间过程。浓度:$CFTR_{act}$-B074,100μM;$CFTR_{act}$-J027,50μM;$CFTR_{act}$-K089,50μM; VX-770,10μM(平均值±SEM,6-18只眼)。图4C)重复给药的作用。将$CFTR_{act}$-J027(0.1nmol) 每天局部施用三次,持续两天。在第1天以剂量1和剂量2,以及在第2天以剂量5之后进行泪液测量(平均值±SEM,n＝6只眼)。图4D)在CF小鼠中CFTR激活剂对泪液分泌缺少作用,测试化合物的浓度与B中相同。

[0022] 图5A-5C.化合物药理学。图5A)在单剂量(0.1nmol)给药后的指定时间,泪液中$CFTR_{act}$- K089量的液相色谱/质谱(LC/MS)测定。泪洗液的代表性背景扣除的峰面积(左)和相应回收量的平均值(右)(平均值±SEM,每个时间点4只眼)。虚线表示实现EC_{50}浓度所需的$CFTR_{act}$-K089的上限和下限计算量。图5B)BALB/c小鼠中角膜的丽丝胺绿染色,在用CFTR激活剂(0.1nmol)或载体每天三次治疗14天后,按照12点等级(参见方法)测量(平均值±SEM,每组6只眼)。作为阳性对照,显示在第0天泪腺切除(LGE)后经载体治疗的小鼠的分数(n＝11只眼;*与其他组相比 P<0.001)。图5C)通过阿尔玛蓝测定法在用测试化合物孵育1小时或24小时的FRT细胞中测量的细胞毒性(10％DMSO作为阳性对照;*与未治疗的细胞相比P<0.05;对于1小时和24小时,P分别为0.02和0.0006)(平均值±SEM,n＝4)。

[0023] 图6A-6C.在LGE后,局部$CFTR_{act}$-K089恢复泪液分泌并防止角膜上皮破坏。图6A)BALB/c 小鼠中眶外LGE后的基础泪液分泌,将用$CFTR_{act}$-K089治疗的眼(平均值±SEM,15只眼)与载体治疗的眼(n＝11只眼)进行比较。在LGE之前立即测量泪液体积,然后在LGE之后第4、10和14 天的第一日剂量后1小时测量泪液体积。*P<0.001。图6B)在载体治疗的眼(上图)和$CFTR_{act}$-K089 治疗的眼(下图)中LGE之前(左)和LGE之后第14天(右)的眼的代表性照片。图6C)在与A 中相同的眼中通过LG评分按照12点等级测量的LGE之后的角膜上皮破坏(平均值±SEM)。*P<0.001。

[0024] 图7.针对CFTR筛选的化合物的EC_{50}和V_{max}值的总结。对10μM的120,000种化合物的基于细胞的功能性高通量筛选鉴定了20种化学类别的野生型CFTR的小分子激活剂,其产生>95％的最大CFTR激活。筛选在96孔板中的共表达人野生型CFTR和细胞质YFP卤化物传感器的FRT上皮细胞中进行(26,31,32)。初步筛选的详细信息会单独报告。二级筛选涉及用次最大福司可林(50 nM)预处理的表达CFTR的FRT细胞中的I_{sc}测量。来自八种化学类别的二十一种化合物在1μM下产生I_{sc}的大幅增加(>75％的20μM福司可林产生的最大电流)。

[0025] 图8A-8D.小分子CFTR激活剂的鉴定。图8A.项目概况。图8B.CFTR激活剂筛选使用共表达人野生型CFTR和YFP碘化物感应蛋白的FRT细胞。在添加碘化物之前,在室温下在福司可林(125 nM)存在下加入10μM的测试化合物,持续10分钟。来自96孔板的单个孔的数据的实例显示 $CFTR_{act}$-J027激活CFTR。图8C.筛选出来的CFTR激活剂的结构。图8D.$CFTR_{act}$-J027的合成。

[0026] 图9A-9E.$CFTR_{act}$-J027激活CFTR的表征。在表达人野生型CFTR(图9A)和ΔF508-CFTR(图 9C)的FRT细胞中测量的短路电流显示对指定浓度的福司可林(fsk)、$CFTR_{act}$-J027和VX-770的响应。在测量之前,用3μM VX-809在37℃下校正表达ΔF508-CFTR的FRT细胞24

小时。在指定的位置加入$CFTR_{inh}$-172(Inh-172,10μM)。图9B.野生型CFTR Cl^-电流的$CFTR_{act}$-J027浓度依赖性激活(S.E.;n＝3个培养物)。图9D.小鼠结肠中的短路电流显示对指定浓度的福司可林(fsk)、$CFTR_{act}$- J027和$CFTR_{inh}$-172的响应。图9E.在用指定浓度的福司可林和5μM $CFTR_{act}$-J027孵育10分钟后测量FRT细胞中cAMP浓度的测定。阳性对照包括福司可林(100nM和20μM),和福司可林加3- 异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX,100μM)(平均值±SE,n＝4-8)。

[0027] 图10A-10D.在洛哌丁胺处理的小鼠中$CFTR_{act}$-J027使排便和含水量正常化。图10A.洛哌丁胺便秘的小鼠模型(左)。小鼠的三小时粪便重量、颗粒数和粪便含水量(平均值±S.E.,每组6只小鼠)。图10B.与A中相同的研究,但利用缺乏功能CFTR的囊性纤维化小鼠(每组3-6只小鼠)。图 10C.与A中相同的研究,但使用$CFTR_{act}$-J027的非活性化学类似物(显示结构)。图10D.在洛哌丁胺处理的小鼠中腹膜内给药$CFTR_{act}$-J027的剂量-反应(每组4-6只小鼠)。单因素方差分析用于A 和B,学生t检验用于C,*p<0.05,***p<0.001,ns:不显著。

[0028] 图11A-11C.在洛哌丁胺处理的小鼠中,口服给药$CFTR_{act}$-J027使排便和含水量正常化。图11A. 研究方案(左)和排便、颗粒数和含水量如图3进行(平均值±S.E.,每组6只小鼠)。图11B.在洛哌丁胺处理的小鼠中口服给药$CFTR_{act}$-J027的剂量-反应研究(每组4-6只小鼠)。图11C.图11A中相同的研究,但口服鲁比前列酮(0.5mg/kg)或利那洛肽(0.5mg/kg)(每组5-6只小鼠)。单因素方差分析,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,ns:不显著。

[0029] 图12A-12D.$CFTR_{act}$-J027对肠液分泌、吸收和运动性的作用。图12A.在对照和洛哌丁胺处理的野生型(左)和囊性纤维化(右)小鼠中的整个肠的通过时间(平均值±S.E.,每组3-5只小鼠)。在0时腹膜内给药指定的洛哌丁胺(0.3mg/kg)和$CFTR_{act}$-J027(10mg/kg)(平均值±S.E.,每组6 只小鼠)。单因素方差分析,**p<0.01,***p<0.001,ns:不显著。图12B.分离肠条的收缩。将回肠和结肠条(约2cm)分别以0.5g和0.2g张力悬浮在Krebs-Henseleit缓冲液中。将指定的$CFTR_{act}$- J027、洛哌丁胺和卡巴胆碱加入器官室。图12C.在野生型小鼠的闭合的中部空肠环中测量肠液分泌 (上图)。向环注射100μL载体或100μg $CFTR_{act}$-J027。在90分钟时测量环重量/长度(平均值±S.E.,每组4个环)。在囊性纤维化小鼠中进行类似的实验(下图)。图12D.在囊性纤维化小鼠的中部空肠环中测量肠液吸收。向环注射100μL载体或0.1mg $CFTR_{act}$-J027。在30分钟时测量环重量/长度。液体吸收概述(平均值±S.E.,每组4个环)。学生t检验,**p<0.01,***p<0.001,ns:不显著。

[0030] 图13A-13E.图13A.在孵育特定时间后,在小鼠肝微粒体中测定的$CFTR_{act}$-J027的体外代谢稳定性。图13B.LC-MS的标准血浆浓度曲线(左)和在零时间快速腹膜内或口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$- J027后,通过LC/MS测定的血浆中$CFTR_{act}$-J027浓度的动力学(右,平均值±S.E.,每组3只小鼠)。图13C.通过阿尔玛蓝测定法在FRT细胞中测量的体外毒性。图13D.口服10mg/kg $CFTR_{act}$-J027 7 天的小鼠的体重和肺湿/干重比(平均值±S.E.,每组5只小鼠)。图13E.长期给药方案(左)和给药 7天后的口服$CFTR_{act}$-J027的功效(平均值±S.E.,每组5只小鼠)。学生t检验,*p<0.05,**p<0.01, ***p<0.001,ns:不显著。

[0031] 图14A-14B.氨基苯基-1,3,5-三嗪CFTR激活剂的结构-活性分析。图14A.$CFTR_{act}$-K089(1) 的化学结构。图14B.基于市售类似物的初步SAR分析(关于所有市售类似物的数据,参见表2)。

[0032] 图15A-15B.6k和12激活CFTR的短路电流测量。图15A.在表达人野生型CFTR的FRT

细胞中进行的测量显示对指定浓度的福司可林,6k或12和10μM CFTR抑制剂$CFTR_{inh}$-172的响应。图 15B.CFTR的浓度依赖性激活(平均值±S.E.M.,n=3)。

[0033] 图16A-16E.6k和12的表征。图16A.用10μM 6k或12,不含或含90nM福司可林(fsk),以及单独使用福司可林(90nM和20μM)和福司可林(20μM)+IBMX(100μM)孵育10分钟后, FRT细胞中的细胞cAMP(平均值±S.E.M.,n=4)。图16B.通过Fluo-4荧光测量细胞质钙。FRT细胞用10μM 6k或12(或对照)预处理5分钟,如所示加入100μM ATP作为钙激动剂。图16C.在表达YFP的FRT细胞中测量的TMEM16A活性显示没有被10μM 6k或12抑制(左,添加碘化物 + ATP)或激活(右,添加碘化物)。图16D.在表达YFP的HT-29细胞中测量的CaCC活性显示没有被10μM 6k或12激活(添加碘化物)或抑制(添加碘化物+ATP)。图16E.(左)响应于靶向关键离子转运过程的激动剂和抑制剂的人支气管上皮细胞的原代培养物中的短路电流:20μM阿米洛利(ami);20μM福司可林(fsk);10μM $CFTR_{inh}$-172;100μM ATP。实验在没有激活剂的情况下进行,或者在用10μM 6k或12预孵育10分钟后进行(右)。在100nM福司可林(20μM amil,10μM $CFTR_{inh}$-172,100μM ATP)后CFTR被12激活。B-E中的研究代表2-4组单独实验。

[0034] 图17A-17B.化合物药理学。图17A.细胞毒性通过阿尔玛蓝测定法在用10μM 6k或12孵育8 小时的FRT细胞中测量,用33%DMSO作为阳性对照(平均值±S.E.M.,n=8)。图17B.体外代谢稳定性。将5μM化合物在NADPH存在下与1mg/ml肝微粒体孵育指定的时间,并通过LC/MS测定母体化合物(平均值±S.E.M.,n=3)。右侧显示12的LC/MS曲线,x轴上为针对0、15和60分钟的孵育时间的洗脱时间。

[0035] 图18A-18C.在眼部递送1或12后小鼠的泪液体积。图18A.在单次眼部递送载体,2.5μL体积的1(250pmol)或12(250pmol)之前以及之后的指定时间测量泪液体积。图18B.如A中的研究但是在缺乏功能性CFTR的CF小鼠中进行。图18C.如A中的单剂量研究,使用不同量的12。数据报告为平均值±S.E.M.,5只小鼠,每种条件10只眼,与载体对照相比,*$p<0.05$,**$p<0.01$。

[0036] 发明详述

[0037] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。本文阐述的化学结构和化学式根据化学领域已知的化学价标准规则构造。

[0038] 取代基团用其常规化学式指定,从左到右书写时,其同样涵盖从右到左书写结构会产生的化学上相同的取代基,例如,$-CH_2O-$相当于$-OCH_2-$。

[0039] 除非另有规定,否则术语“烷基”,本身或作为另一取代基的一部分,意指直链(即,未分支)或分支碳链(或碳),或其组合,其可为完全饱和、单或多不饱和并且可包括单价、二价或多价基,具有指定碳原子数(即,C_1-C_{10}意指一至十个碳)。烷基为未环化链。饱和烃基的实例包括但不限于以下基团,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基、(例如)正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基及高级同系物和异构体。烷氧基是经由氧接头(-O-)连接到分子其余部分的烷基。

[0040] 除非另有规定,否则术语“亚烷基”,本身或作为另一取代基的一部分,意指源自烷基的二价基,例如但不限于$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$。通常,烷基(或亚烷基)会具有1至24个碳原子,

在本发明中优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是短链烷基或亚烷基，通常具有8个或更少的碳原子。除非另有规定，否则术语“亚烯基”，本身或作为另一取代基的一部分，意指源自烯烃的二价基。

[0041] 除非另有规定，否则术语“杂烷基”，本身或与另一术语组合，意指稳定的直链或支链，或其组合，包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如，选自O、N、P、Si和S)，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化，并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子(例如，O、N、P、S、B、As和Si)可位于杂烷基的任一内部位置或烷基连接到分子其余部分的位置。杂烷基为未环化链。实例包括但不限于：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH_2-CH_3$和-CN。多达两个或三个杂原子可以是连续的，例如，$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。

[0042] 类似地，除非另有规定，否则术语“亚杂烷基”，本身或作为另一取代基的一部分，意指源自杂烷基的二价基，例如但不限于$-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$和$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$。对于亚杂烷基而言，杂原子也可占用任一或两个链末端(例如，亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。再进一步地，对于亚烷基和亚杂烷基连接基团而言，书写连接基团的式的方向并不表明连接基团的取向。例如，式$-C(O)_2R'-$表示$-C(O)_2R'-$和$-R'C(O)_2-$。如上所述，杂烷基，如本文所用，包括通过杂原子连接到分子其余部分的那些基团，诸如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R”、-OR'、-SR'和/或$-SO_2R'$。叙述“杂烷基”，接着叙述具体的杂烷基，如-NR'R”等时，会理解术语杂烷基和-NR'R”不是冗余的或互相排斥的。相反，叙述具体的杂烷基是为了更加清楚。因此，本文不应将术语“杂烷基”解释为除去了具体的杂烷基，如-NR'R”等。

[0043] 除非另有规定，否则术语“环烷基”和“杂环烷基”，本身或与其它术语组合，分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂烷基不是芳香族。另外，对于杂环烷基而言，杂原子可占据杂环连接到分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”，单独地或作为另一取代基的一部分，分别意指源自环烷基和杂环烷基的二价基。

[0044] 除非另有规定，否则术语“卤代”或“卤素”，本身或作为另一取代基的一部分，意指氟、氯、溴或碘原子。另外，术语如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C_1-C_4)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0045] 除非另有规定，否则术语“酰基”意指-C(O)R，其中R为被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0046] 除非另有规定，否则术语“芳基”意指多不饱和、芳香族、烃取代基，其可以是单环或稠合在一起 (即，稠环芳基)或共价连接的多个环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环为芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子如N、O

或S的芳基(或环)，其中氮和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环为芳杂环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5元且另一个环具有6元，且并且其中至少一个环为杂芳基环。同样，6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6元且另一个环具有6元，并且其中至少一个环为杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6元且另一个环具有5元，并且其中至少一个环为杂芳基环。杂芳基可通过碳或杂原子连接到分子其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基(thienyl)、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、异喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、 4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、噻吩基、2-苯并咪唑基、 5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上面提到的每个芳基和杂芳基环系的取代基选自下面描述的可接受的取代基。“亚芳基”和“亚杂芳基”，单独地或作为另一取代基的一部分，分别意指源自芳基和杂芳基的二价基。杂芳基取代基可以是-O-键合至环杂原子氮上。

[0047] “稠环芳基-杂环烷基”是与杂环烷基稠合的芳基。“稠环杂芳基-杂环烷基”是与杂环烷基稠合的杂芳基。“稠环杂环烷基-环烷基”是与环烷基稠合的杂环烷基。“稠环杂环烷基-杂环烷基”是与另一个杂环烷基稠合的杂环烷基。“稠环芳基-杂环烷基、稠环杂芳基-杂环烷基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基”可以各自独立地为未被取代的或者被一个或多个本文描述的取代基取代。稠环芳基-杂环烷基、稠环杂芳基-杂环烷基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可以各自独立地根据稠环的每个的大小进行命名。因此，例如，6,5芳基-杂环烷基稠环描述6元芳基部分与5元杂环烷基稠合。螺环是两个或更多个环，其中相邻环通过单个原子连接。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环内的单个环可以是被取代的或未被取代的并且可具有不同于一组螺环内其它单个环的取代基。螺环内单个环的可能取代基，在不是螺环的一部分时，是相同环的可能取代基(例如，环烷基或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的亚环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的亚杂环烷基并且螺环基团内的单个环可以是前一列表中的任一种，包括具有一种类型的所有环(例如，所有环均为被取代的亚杂环烷基，其中每个环可以是相同或不同的被取代的亚杂环烷基)。当提到螺环环系时，杂环螺环意指其中至少一个环为杂环并且其中每个环可以是不同环的螺环。当提到螺环环系时，被取代的螺环意指至少一个环被取代并且每个取代基可以任选地不同。

[0048] 如本文中所用，术语“氧代”意指与碳原子双键键合的氧。

[0049] 以上每个术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包括指定基团的被取代和未被取代形式两种。下面提供了每种类型的基团的优选取代基。

[0050] 烷基和杂烷基(包括常常称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环

烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下的各种基团中的一种或多种:-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R"、-SR'、-卤素、-SiR'R"R"'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R"'、-NR"C(O)$_2$R'、-NR-C(NR'R"R"')=NR""、-NR-C(NR'R")=NR"'、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R"、-NRSO_2R'、-NR'NR"R"'、-ONR'R"、-NR'C=(O)NR"NR"'R""、-CN、-NO_2、-NR'SO_2R"、-NR'C=(O)R"、-NR'C(O)-OR"、-NR'OR",数量范围从零至(2m'+1),其中m'是此类基团中碳原子的总数。R、R'、R"、R"'和R""各自优选独立地指氢、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本发明的化合物包括一个以上的R基团时,例如,如同每个R'、R"、R"'和R""基团一样(当这些基团中的一个以上存在时)独立地选择每个R基团。当R'和R"连接到相同氮原子上时,它们可与氮原子组合形成4-、5-、6-或7-元环。例如,-NR'R"包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从上面对取代基的讨论看,本领域的技术人员会理解术语"烷基"意在包括含有与除氢基以外的基团结合的碳原子的基团,如卤代烷基(例如,-CF_3和-CH_2CF_3)和酰基(例如,-C(O)CH_3、-C(O)CF_3、-C(O)CH_2OCH_3等)。

[0051] 与针对烷基描述的取代基类似,芳基和杂芳基的取代基是变化的并且选自,例如:-OR'、-NR'R"、-SR'、-卤素、-SiR'R"R"'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R"'、-NR"C(O)$_2$R'、-NR-C(NR'R"R"')=NR""、-NR-C(NR'R")=NR"'、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R"、-NRSO_2R'、-NR'NR"R"'、-ONR'R"、-NR'C=(O)NR"NR"'R""、-CN、-NO_2、-R'、-N_3、-CH(Ph)$_2$、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基、-NR'SO_2R"、-NR'C=(O)R"、-NR'C(O)-OR"、-NR'OR",数量范围从零到芳香环系上开放化合价的总数;并且其中R'、R"、R"'和R""优选独立地选自氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、和被取代的或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一个以上的R基团时,例如,如同每个R'、R"、R"'和R""基团一样(当这些基团中的一个以上存在时)独立地选择每个R基团。

[0052] 环(例如环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可描述为环上,而不是环的特定原子上的取代基(通常称为浮动取代基)。在这种情况下,取代基可连接到任一环原子(遵照化学价规则)并且在稠环或螺环的情况下,描述为与稠环或螺环的一个成员相关的取代基(单环上的浮动取代基),可以是任一稠环或螺环上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基连接到环上,而不是特定原子上(浮动取代基),并且取代基的下标是大于一的整数时,多个取代基可以在相同原子、相同环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可任选地不同。环与分子其余部分的连接点不限于单个原子时(浮动取代基),连接点可以是环的任一原子并且在稠环或螺环的情况下,任一稠环或螺环的任一原子同时遵照化学价规则。环,稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且显示该环,稠环或螺环具有一个或多个浮动取代基(包括但不限于,与分子其余部分的连接点)时,浮动取代基可与杂原子键合。当具有浮动取代基的结构或式中显示环杂原子与一个或多个氢结合时(例如,环氮具有两个至环原子的键和至氢的第三键),当杂原子与浮动取代基键合时,取代基会被理解为置换氢,同时遵照化学价规则。

[0053] 两个或更多个取代基可任选地连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。此类所谓的成环取代基，不一定但通常，发现与环状基础结构连接。在一个实施方案中，成环取代基与基础结构的相邻成员连接。例如，与环状基础结构的相邻成员连接的两个成环取代基产生稠环结构。在另一个实施方案中，成环取代基与基础结构的单个成员连接。例如，与环状基础结构的单个成员连接的两个成环取代基产生螺环结构。再一个实施方案中，成环取代基与基础结构的非相邻成员连接。

[0054] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地形成式-T-C(O)-$(CRR')_q$-U-的环，其中T和 U独立地为-NR-、-O-、-CRR'-或单键，并且q为0至3的整数。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-A-$(CH_2)_r$-B-的取代基置换，其中A和B独立地为-CRR'-、-O-、-NR-、 -S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR'-或单键，并且r为1至4的整数。这样形成的新环的一个单键可任选地被双键置换。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-$(CRR')_s$-X'- (C"R"R"')$_d$-的取代基置换，其中s和d独立地为0至3的整数，并且X'为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、 -S(O)$_2$-或-S(O)$_2$NR'-。取代基R、R'、R"和R"'优选独立地选自氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、和被取代的或未被取代的杂芳基。

[0055] 如本文中所用，术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硼(B)、砷(As) 和硅(Si)。

[0056] 如本文中所用，“取代基”意指选自以下部分的基团：

[0057] (A)氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2Cl、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC＝(O)$NHNH_2$、-NHC＝(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC＝(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基，和

[0058] (B)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其被选自以下的至少一个取代基取代：

[0059] (i)氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2Cl、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC＝(O)$NHNH_2$、-NHC＝(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC＝(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基，和

[0060] (ii)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其被选自以下的至少一个取代基取代：

[0061] (a)氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2Cl、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC＝(O)$NHNH_2$、-NHC＝(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC＝(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基，和

[0062] (b)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其被选自以下的至少一个取代基取代：氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_2Cl、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC＝(O)$NHNH_2$、-NHC＝(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC＝(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取

代的杂环烷基、未被取代的芳基和未被取代的杂芳基。

[0063] 如本文中所用，“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基基团”意指选自以上针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团，其中每个被取代的或未被取代的烷基是被取代的或未被取代的C_1-C_{20}烷基，每个被取代的或未被取代的杂烷基是被取代的或未被取代的2-20元杂烷基，每个被取代的或未被取代的环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基，每个被取代的或未被取代的杂环烷基是被取代的或未被取代的3-8元杂环烷基，每个被取代的或未被取代的芳基是被取代的或未被取代的 C_6-C_{10}芳基，并且每个被取代的或未被取代的杂芳基是被取代的或未被取代的5-10元杂芳基。

[0064] 如本文中所用，“低级取代基”或“低级取代基基团”，意指选自以上针对“取代基基团”所描述的所有取代基的基团，其中每个被取代的或未被取代的烷基是被取代的或未被取代的C_1-C_8烷基，每个被取代的或未被取代的杂烷基是被取代的或未被取代的2-8元杂烷基，每个被取代的或未被取代的环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_7环烷基，每个被取代的或未被取代的杂环烷基是被取代的或未被取代的3-7元杂环烷基，每个被取代的或未被取代的芳基是被取代的或未被取代的C_6-C_{10}芳基，并且每个被取代的或未被取代的杂芳基是被取代的或未被取代的5-9元杂芳基。

[0065] 在一些实施方案中，在本文化合物中描述的每个被取代的基团是被至少一个取代基基团取代。更具体地，在一些实施方案中，在本文化合物中描述的每个被取代的烷基、被取代的杂烷基、被取代的环烷基、被取代的杂环烷基、被取代的芳基、被取代的杂芳基、被取代的亚烷基、被取代的亚杂烷基、被取代的亚环烷基、被取代的亚杂环烷基、被取代的亚芳基和/或被取代的亚杂芳基是被至少一个取代基基团取代。在其它实施方案中，这些基团中的至少一个或全部被至少一个大小受限的取代基基团取代。在其它实施方案中，这些基团中的至少一个或全部被至少一个低级取代基基团取代。

[0066] 在本文化合物的其它实施方案中，每个被取代的或未被取代的烷基可以是被取代的或未被取代的C_1-C_{20}烷基，每个被取代的或未被取代的杂烷基是被取代的或未被取代的2至20元杂烷基，每个被取代的或未被取代的环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_8环烷基，每个被取代的或未被取代的杂环烷基是被取代的或未被取代的3至8元杂环烷基，每个被取代的或未被取代的芳基是被取代的或未被取代的C_6-C_{10}芳基，和/或每个被取代的或未被取代的杂芳基是被取代的或未被取代的5至10 元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中，每个被取代的或未被取代的亚烷基是被取代的或未被取代的C_1-C_{20}亚烷基，每个被取代的或未被取代的亚杂烷基是被取代的或未被取代的2至20元亚杂烷基，每个被取代的或未被取代的亚环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_8亚环烷基，每个被取代的或未被取代的亚杂环烷基是被取代的或未被取代的3至8元亚杂环烷基，每个被取代的或未被取代的亚芳基是被取代的或未被取代的C_6-C_{10}亚芳基，和/或每个被取代的或未被取代的亚杂芳基是被取代的或未被取代的5至10元亚杂芳基。

[0067] 在一些实施方案中，每个被取代的或未被取代的烷基是被取代的或未被取代的C_1-C_8烷基，每个被取代的或未被取代的杂烷基是被取代的或未被取代的2至8元杂烷基，每个被取代的或未被取代的环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_7环烷基，每个被取代的或未被取代的杂环烷基是被取代的或未被取代的3至7元杂环烷基，每个被取代的或未被取代的芳基是被取代的或未被取代的C_6- C_{10}芳基，和/或每个被取代的或未被取代的杂芳基是被

取代的或未被取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中，每个被取代的或未被取代的亚烷基是被取代的或未被取代的C_1-C_8亚烷基，每个被取代的或未被取代的亚杂烷基是被取代的或未被取代的2至8元亚杂烷基，每个被取代的或未被取代的亚环烷基是被取代的或未被取代的C_3-C_7亚环烷基，每个被取代的或未被取代的亚杂环烷基是被取代的或未被取代的3至7元亚杂环烷基，每个被取代的或未被取代的亚芳基是被取代的或未被取代的C_6-C_{10}亚芳基，和/或每个被取代的或未被取代的亚杂芳基是被取代的或未被取代的5至9元亚杂芳基。在一些实施方案中，化合物是下面实例部分、附图或表中阐述的化学物类。

[0068] 本文描述的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键；依据绝对立体化学，对于氨基酸和单个异构体而言可以定义为(R)-或(S)-，或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋物、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域中已知太不稳定而无法合成和/或分离的那些。本发明意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术分解。当本文描述的化合物含有烯键或其它几何不对称中心，并且除非另有说明时，意图是所述化合物包括E和Z几何异构体两种。

[0069] 如本文中所用，术语“异构体”是指具有相同数量和种类的原子，并因此具有相同分子量，但是关于原子的结构排列或构型不同的化合物。

[0070] 如本文中所用，术语“互变异构体”是指平衡存在并且易于从一种异构体形式转化为另一种的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0071] 本领域的技术人员会显而易见的是，本发明的某些化合物可呈互变异构体形式存在，化合物的所有此类互变异构体形式均在本发明范围内。

[0072] 除非另有规定，否则本文描述的结构也意在包括该结构的所有立体化学形式；即，每个不对称中心的(R)和(S)构型。因此，本化合物的单个立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物 (本领域技术人员通常认为是稳定的)在本发明的范围内。

[0073] 除非另有规定，否则本文描述的结构也意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子的存在上不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚置换，氟被^{18}F置换，或碳被富含^{13}C或^{14}C的碳置换以外，具有本结构的化合物在本发明的范围内。

[0074] 本发明的化合物也可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可用放射性同位素，例如氚(^{3}H)、氟(^{18}F)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变型，不管是否是放射性的，都涵盖在本发明的范围内。

[0075] 符号“~~~”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0076] 当一个部分被R取代基取代时，该基团可以称为“被R取代”。当一个部分被R取代时，该部分是被至少一个R取代基取代并且每个R取代基任选地不同。在化学种类的描述(如式(I)或式I)中存在特定R基团时，可以使用罗马小数符号来区分该特定R基团的每种外观。例如，存在多个R^{13}取代基时，可将每个R^{13}取代基区分为$R^{13.1}$、$R^{13.2}$、$R^{13.3}$、$R^{13.4}$等，其中$R^{13.1}$、$R^{13.2}$、$R^{13.3}$、$R^{13.4}$等中的每一个在R^{13}的定义范围内定义并且任选地不同。如本文中所用，术语“一”或“一种(一个)”意指一个或多个。另外，如本文中所用，短语“被……取代”意指指定基团可以被任何或所有命名取代基中的一个或多个取代。例如，当基团，如烷基或杂烷基，是

“被未被取代的C_1-C_{20}烷基或未被取代的2至 20元杂烷基取代”时，该基团可含一个或多个未被取代的C_1-C_{20}烷基和/或一个或多个未被取代的2 至20元杂烷基。

[0077] 对本发明化合物的描述受本领域技术人员已知的化学键合原理限制。因此，基团可以被许多取代基中的一种或多种取代时，选择此类取代基以便遵从化学键合原理并产生并非本来就不稳定和/或会为本领域普通技术人员已知很可能在环境条件下(例如含水、中性和几种已知的生理条件下)不稳定的化合物。例如，杂环烷基或杂芳基依照本领域技术人员已知的化学键合原理通过环杂原子与分子其余部分连接，从而避免有本来就不稳定的化合物。

[0078] “类似物”根据其在化学和生物学中的简单普通含义使用并且是指在结构上与另一种化合物(即，所谓的“参考”化合物)类似，但在组成上不同，例如一个原子被不同元素的原子置换，或在特定官能团的存在上，或一个官能团被另一个官能团置换，或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学上不同的化学化合物。因此，类似物是在功能和外观上而不是在结构或来源上与参考化合物相似或类似的化合物。

[0079] 术语“囊性纤维化穿膜传导调节蛋白”和“CFTR”在本文可互换使用，并根据它们通常的普通含义，是指相同或相似名称的蛋白和其功能片段和同源物。该术语包括保持CFTR活性的任何重组的或天然存在的形式或其变体(例如，相比于CFTR在至少30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％或100％活性内)。

[0080] 术语“药学上可接受的盐”意在包括根据本文描述的化合物上发现的特定取代基而定，用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时，可以通过使中性形式的此类化合物与足量的所需碱(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触而获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似的盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时，可以通过使中性形式的此类化合物与足量的所需酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触而获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括源自无机酸的那些盐，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等，以及源自相对无毒的有机酸的盐，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、枸橼酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐如精氨酸盐等，以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见，例如Berge等人，“Pharmaceutical Salts”，Journal of Pharmaceutical Science，1977，66，1-19)。本发明的某些特定化合物含有碱性及酸性官能团两者，这允许化合物转变为碱或酸加成盐。

[0081] 因此，本发明的化合物可作为如用药学上可接受的酸形成的盐存在。本发明包括此类盐。此类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、枸橼酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及用氨基酸如谷氨酸形成的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0082] 中性形式的化合物优选通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。母体形式的化合物在某些物理特性上，例如在极性溶剂中的溶解度上不同于各种盐形式。

[0083] 除盐形式以外，本发明还提供呈前药形式的化合物。本文描述的化合物的前药包括易于在生理条件下发生化学或酶的变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外，前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明的化合物。例如，当与合适的酶或化学试剂放置在透皮贴剂贮库中时，前药可缓慢转化为本发明的化合物。

[0084] 本发明的某些化合物可以呈非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化形式等效并且涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以呈多晶或无定形形式存在。一般而言，所有物理形式对于本发明所涵盖的用途是等效的并且旨在属于本发明的范围之内。

[0085] 如本文所用，术语“盐”是指在本发明的方法中使用的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的说明性实例为无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(甲基碘化物、乙基碘化物等)盐。

[0086] 术语“治疗”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病状的任何标记，包括任何客观或主观参数，如症状的减轻；缓解；减少或者使得损伤、病理或病状更为患者所耐受；退化或衰退速率减缓；使得退化终点衰弱程度较小；或改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数，包括身体检查、神经精神检查和/或精神病学评价的结果。术语“治疗”及其变形包括预防损伤、病理、病状或疾病。

[0087] “有效量”是足以实现规定目的(例如达到其给药的效果，治疗疾病，降低酶活性，增加酶活性，减轻疾病或病状的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以促进疾病的一种或多种症状的治疗、预防或减轻的量，也可称为“治疗有效量”。一种或多种症状的“减轻”(以及该短语的语法同等词)意指降低症状的严重程度或频率，或消除症状。药物的“预防有效量”是药物向个体给药时会具有预期的预防效果的量，所述预防效果例如预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发)，或降低损伤、疾病、病理或病状或其症状发作(或复发)的可能性。完全的预防效果不一定通过给药一个剂量而出现，并且可能只有在给药一系列剂量之后出现。因此，预防有效量可以是在一次或多次给药的过程中给药的。确切的量会取决于治疗目的，并且会由本领域技术人员使用已知技术确定(参见，例如，Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(第1-3卷,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999);及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,2003,Gennaro,Ed.,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0088] 对于本文所述的任何化合物，治疗有效量可以首先从细胞培养测定中确定。目标浓度会是一种或多种活性化合物的能够实现本文所述方法的那些浓度，如使用本文所述或本领域已知的方法所测得的。

[0089] 如本领域中所公知的，在人体中使用的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如，用于人体的剂量可以配制成达到已在动物中发现有效的浓度。如上所述，可以通过监测化合物有效性并向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法来调整剂量以达到在人体中的最大功效，这完全在普通技术人员的能力范围内。

[0090] 剂量可以根据患者的需求和所用的化合物而变化。在本发明的情况中，给药至患者的剂量应当足以随时间在患者体内实现有益的治疗反应。剂量的大小还会由任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。确定特定情形的适当剂量在从业者的技术范围内。一般来

讲，治疗以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始。随后，剂量小幅增加，直到达到在情况下的最佳效果为止。

[0091] 剂量和间隔可以单独调整，以提供对正在治疗的特定临床适应症有效的所给药化合物的水平。这会提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0092] 利用本文所提供的教导内容，可以计划有效的预防性或治疗性治疗方案，该方案不会引起显著的毒性，但对于治疗特定患者所表现的临床症状是有效的。该计划应当涉及通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在及其严重性、优选的给药方式和所选剂的毒性特征的因素来仔细地选择活性化合物。

[0093] “对照”或“对照实验”根据其简单普通含义使用并且是指除了省略实验步骤、试剂或变量外，如同在平行实验中那样处理实验的个体或试剂的实验。在一些情况下，对照作为比较标准用于评价实验效果。在实施方案中，对照是在本文所述化合物(包括实施方案和实施例)不存在的情况下，对蛋白质活性的测量。

[0094] “接触”根据其简单普通含义使用并且是指使至少两种不同的物类(例如化学化合物，包括生物分子或细胞)变得足够接近以便反应、相互作用或物理性触碰的过程。然而，应认识到，所得反应产物可直接由所加试剂之间的反应生成或由反应混合物中可生成的来自一种或多种所加试剂的中间产物生成。

[0095] 术语“接触”可包括使两种物类反应、相互作用或物理性接碰，其中两种物类可以是本文描述的化合物和蛋白质或酶。接触可包括使本文描述的化合物与信号传导途径中所涉及的蛋白质或酶相互作用。

[0096] 如本文所定义，关于蛋白质-激活剂相互作用的术语“激活”、“活化”等意指，相对于不存在该激活剂时该蛋白质的活性或功能，正面影响(例如提高)该蛋白质的活性或功能。激活可指减少疾病或疾病的症状。激活可指特定蛋白质或核酸靶标的活性增加。该蛋白质可以是囊性纤维化穿膜传导调节蛋白。因此，激活至少部分地包括部分或完全增大刺激，增强、促进或加快激活，或者激活、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0097] 术语“调节剂(modulator)”是指提高或降低靶分子水平，或者靶分子功能，或者分子靶标的物理状态的组合物。

[0098] 术语“调节(modulate)”根据其简单普通含义使用并且是指变化或改变一种或多种性质的行为。“调节(Modulation)”是指变化或改变一种或多种性质的过程。例如，靶蛋白的调节剂通过增加或降低靶分子的性质或功能或靶分子的量来变化。疾病的调节剂减少靶疾病的症状、病因或特征。

[0099] 化合物的“选择(Selective)”或“选择性(selectivity)”等是指化合物区分分子靶标的能力。化合物的“特异的(Specific)”、“特异地(specifically)”、“特异性(specificity)”等是指化合物对特定分子靶标产生特定作用(诸如抑制)而对细胞内其他蛋白作用很小或没有作用的能力。

[0100] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向个体给药活性剂并被个体吸收，并且可以包括在本发明的组合物中，而不会对患者引起显著不良毒性作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液(lactated Ringer’s)、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(如林格氏液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀

粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和色素等。此类制剂可灭菌,并且若需要,可与不会与本发明的化合物发生有害反应的助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色和/或芳香物质等混合。本领域的技术人员会认识到药物赋形剂在本发明中有用。

[0101] 术语“制剂(preparation)”旨在包括活性化合物与作为载体提供胶囊的封装材料的制剂,在胶囊中有或无其它载体的活性组分被载体包围,因此载体与之缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可作为适于口服给药的固体剂型使用。

[0102] 如本文中所用,术语“给药”意指口服给药、作为栓剂给药、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下给药,或向个体植入缓释装置,例如微量渗透泵。通过任何途径给药,包括肠胃外和经粘膜(例如,口腔、舌下、腭、齿龈、鼻部、阴道、直肠或透皮)。肠胃外给药包括,例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其它递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。

[0103] 本文公开的组合物可以通过局部途径透皮递送,可以配制成涂抹棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、霜剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、散剂和气雾剂。口服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂等。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒剂。液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水溶液剂或水/丙二醇溶液剂。本发明的组合物可以另外包含提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子类粘液状(mucomimetic)聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在美国专利No.4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中有更详细的讨论。这些专利的全部内容整体援引加入本文,用于所有目的。本文公开的组合物也可以作为微球体递送,以便在体内缓慢释放。例如,微球体可以通过皮内注射在皮下缓慢释放的含药微球体而给药(参见Rao,J.Biomater Sci.Polym.第7版,623-645,1995;可以作为可生物降解和可注射的凝胶制剂而给药(参见例如Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或者作为用于口服给药的微球体而给药(参见例如Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被细胞内吞的脂质体来递送,即,通过采用与脂质体连接的受体配体来递送,这些受体配体结合到细胞的表面膜蛋白受体,从而引起细胞内吞作用。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带了特别针对靶细胞或者说是优先涉及特定器官的受体配体的情况下,可以集中地将本发明的组合物递送到体内的靶细胞中。(参见例如,Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293- 306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。组合物也可以作为纳米粒递送。

[0104] 药物组合物可包括其中以治疗有效量,即以有效实现它的预定目的的量含有活性成分(例如本文所述的化合物,包括实施方案或实施例)的组合物。对特定应用有效的实际量会尤其取决于正在治疗的病状。当在治疗疾病的方法中给药时,此类组合物会包含有效获得所需结果的量的活性成分,例如调节靶分子的活性,和/或减少、消除或减缓疾病症状的进展。

[0105] 向哺乳动物给药的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以根据多种因素而变化,例如

哺乳动物是否患有另一种疾病及其给药途径;接受者的大小、年龄、性别、健康、体重、体质指数和饮食;所治疗疾病症状的性质和程度、同时治疗的种类、所治疗疾病的并发症或其他与健康有关的问题。其他治疗方案或剂可以联合申请人的发明的方法和化合物使用。对已建立的剂量(例如,频率和持续时间)的调整和操作完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0106] 本文描述的化合物可相互组合,与已知在治疗疾病(例如抗便秘、抗干眼症、抗肺部疾病、抗肝疾病或抗肺病)中有用的其它活性药物组合,或与可能单独无效但可有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。因此,本文描述的化合物可彼此联合给药或与已知在治疗疾病中有用的其他活性药物联合给药。

[0107] 用"联合给药"意指在给药一种或多种附加疗法的同时、就在之前或就在之后给药本文描述的化合物,所述附加疗法例如本文所述的抗便秘或抗干眼症剂。本文描述的化合物可以单独给药或可以向患者联合给药。联合给药意在包括化合物单独地或组合地(一种以上化合物或剂)同时或依次给药。因此,需要时,也可将制剂与其它活性物质组合(例如抗便秘或抗干眼症剂)。

[0108] 联合给药包括在第二活性剂(例如,抗便秘或抗干眼症剂)0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20 或24小时内给药一种活性剂(例如,本文描述的复合物)。本文还涵盖实施方案,其中联合给药包括在第二活性剂0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内给药一种活性剂。联合给药包括同时、大约同时(例如,在彼此约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次给药两种活性剂。联合给药可通过共同配制实现,即制备包括两种活性剂的单一药物组合物。在其它实施方案中,活性剂可单独配制。活性剂和/或辅助剂可相互连接或偶联。本文描述的化合物可与用于便秘或干眼症障碍的治疗联合。

[0109] 在与疾病相关的物质或物质活性或功能的背景下,术语"相关"或"与……相关"意指该疾病由(完全或部分)所述物质或物质活性或功能引起,该疾病的症状由(完全或部分)所述物质或物质活性或功能引起,或该化合物的副作用(例如,毒性)由(完全或部分)所述物质或物质活性或功能引起。

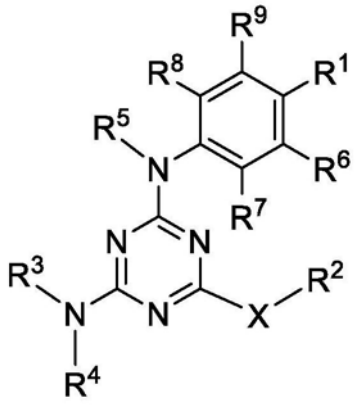
[0110] "患者"、"个体"、"有需要的患者"和"有需要的个体"本文可互换使用,是指患有或易患可通过给药本文所提供的药物组合物来治疗的疾病或病状的活生物体。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴子、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其它非哺乳类动物。在一些实施方案中,患者是人。

[0111] "疾病"或"病状"是指患者或个体的能够用本文提供的化合物或方法治疗的生存状态或健康状况。如本文所用的疾病可指便秘或干眼症障碍。

[0112] 抗便秘剂的实例包括但不限于二苯基甲烷、副干酪乳杆菌(Lactobacillus paracasei)、利那洛肽和鲁比前列酮。抗干眼症剂的实例包括但不限于局部用环孢菌素、P321(ENaC抑制剂)和地夸磷索 (Diquafosol)。

[0113] I.组合物

[0114] 本文提供具有下式的化合物:

[0115] 

(I)。

[0116] 在式I的化合物中，X是键、-O-、-N(R^{10})-(例如-NH-)或-S-。在实施方案中，X是-O-、-N(R^{10})- (例如NH)或-S-。在实施方案中，X是-O-或-S-。R^{1}是氢、卤素、-CX$^{1.1}_{3}$、-CHX$^{1.1}_{2}$、-CH$_2$X$^{1.1}$、-CN、-SO$_{n1}$R^{1A}、-SO$_{v1}$NR^{1B}R^{1C}、-NHNR^{1B}R^{1C}、-ONR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}、-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}、-N(O)$_{m1}$、-NR^{1B}R^{1C}、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)NR^{1B}R^{1C}、-OR^{1A}、-NR^{1B}SO$_2$R^{1A}、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-NR^{1B}OR^{1D}、-OCX$^{1.1}_{3}$、-OCHX$^{1.1}_{2}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{2}是氢、-CX$^{2.1}_{3}$、CHX$^{2.1}_{2}$、-(CH$_2$)$_{n2}$CX$^{2.1}_{3}$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2}是氢、-CH$_3$、-CX$^{2.1}_{3}$、-(CH$_2$)$_{n2}$CX$^{2.1}_{3}$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的C$_2$-C$_8$烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基。在实施方案中，R^{2}是氢、-CX$^{2.1}_{3}$、CHX$^{2.1}_{2}$、-(CH$_2$)$_{n2}$CX$^{2.1}_{3}$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的烷基(例如C$_2$-C$_4$卤代烷基)、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2}是氢、-CH$_3$、-CX$^{2.1}_{3}$、-(CH$_2$)$_{n2}$CX$^{2.1}_{3}$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的C$_2$-C$_8$烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基。R^{3}是氢、-C(O)R^{3D}、-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}、-C(O)OR^{3D}、-SO$_2$R^{3A}、C(O)NR^{3B}R^{3C}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3}是氢、-C(O)R^{3D}、-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}、-C(O)OR^{3D}、-SO$_2$R^{3A}、C(O)NR^{3B}R^{3C}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。R^{4}是氢、-C(O)R^{4D}、-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}、-C(O)OR^{4D}、-SO$_2$R^{4A}、C(O)NR^{4B}R^{4C}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4}是氢、-C(O)R^{4D}、-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}、-C(O)OR^{4D}、-SO$_2$R^{4A}、C(O)NR^{4B}R^{4C}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。R^{3}和R^{4}可任选地与它们所连接的原子一起连接形成

被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^5是氢、-C(O)R^{5D}、-C(O)NHN$R^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)N$R^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n6}R^{6A}$、-$SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、-NHN$R^{6B}R^{6C}$、-ON$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)NHN$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-N(O)$_{m6}$、-N$R^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-N$R^{6B}$$SO_2R^{6A}$、-N$R^{6B}$C(O)$R^{6D}$、-N$R^{6B}$C(O)O$R^{6D}$、-N$R^{6B}OR^{6D}$、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^7是氢、卤素、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n7}R^{7A}$、-$SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、-NHN$R^{7B}R^{7C}$、-ON$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)NHN$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-N(O)$_{m7}$、-N$R^{7B}R^{7C}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-N$R^{7B}$$SO_2R^{7A}$、-N$R^{7A}$C(O)$R^{7C}$、-N$R^{7B}$C(O)O$R^{7D}$、-N$R^{7B}OR^{7D}$、-O$CX^{7.1}_3$、-O$CHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n7}R^{7A}$、-$SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、-NHN$R^{7B}R^{7C}$、-ON$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)NHN$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-N(O)$_{m7}$、-N$R^{7B}R^{7C}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-N$R^{7B}$$SO_2R^{7A}$、-N$R^{7A}$C(O)$R^{7C}$、-N$R^{7B}$C(O)O$R^{7D}$、-N$R^{7B}OR^{7D}$、-O$CX^{7.1}_3$、-O$CHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^8是氢、卤素、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-NHN$R^{8B}R^{8C}$、-ON$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)NHN$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-N$R^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-N$R^{8B}$$SO_2R^{8A}$、-N$R^{8B}$C(O)$R^{8D}$、-N$R^{8B}$C(O)O$R^{8D}$、-N$R^{8B}OR^{8D}$、-O$CX^{8.1}_3$、-O$CHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-NHN$R^{8B}R^{8C}$、-ON$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)NHN$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-N$R^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-N$R^{8B}$$SO_2R^{8A}$、-N$R^{8B}$C(O)$R^{8D}$、-N$R^{8B}$C(O)O$R^{8D}$、-N$R^{8B}OR^{8D}$、-O$CX^{8.1}_3$、-O$CHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-NHN$R^{9B}R^{9C}$、-ON$R^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)NHN$R^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)N$R^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m9}$、-N$R^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)N$R^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-N$R^{9B}$$SO_2R^{9A}$、-N$R^{9B}$C(O)$R^{9D}$、-N$R^{9B}$C(O)O$R^{9D}$、-N$R^{9B}OR^{9D}$、-O$CX^{9.1}_3$、-O$CHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{10}是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷

基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数。m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2。

[0117] 在实施方案中,n1是0。在实施方案中,n1是1。在实施方案中,n1是2。在实施方案中,n1是3。在实施方案中,n1是4。在实施方案中,n2是0。在实施方案中,n2是1。在实施方案中,n2是2。在实施方案中,n2是3。在实施方案中,n2是4。在实施方案中,n6是0。在实施方案中,n6是1。在实施方案中,n6是2。在实施方案中,n6是3。在实施方案中,n6是4。在实施方案中,n7是0。在实施方案中,n7是1。在实施方案中,n7是2。在实施方案中,n7是3。在实施方案中,n7是4。在实施方案中,n8是0。在实施方案中,n8是1。在实施方案中,n8是2。在实施方案中,n8是3。在实施方案中,n8是4。在实施方案中,n9是0。在实施方案中,n9是1。在实施方案中,n9是2。在实施方案中,n9是3。在实施方案中,n9是4。在实施方案中,m1是1。在实施方案中,m1是2。在实施方案中,m6是1。在实施方案中,m6是2。在实施方案中,m7是1。在实施方案中,m7是2。在实施方案中,m8是1。在实施方案中,m8是2。在实施方案中,m9是1。在实施方案中,m9是2。在实施方案中,v1是1。在实施方案中,v1是2。在实施方案中,v6是1。在实施方案中,v6是2。在实施方案中,v7是1。在实施方案中,v7是2。在实施方案中,v8是1。在实施方案中,v8是2。在实施方案中,v9是1。在实施方案中,v9是2。

[0118] 在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-N(O)_{m6}$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^9不是$-N(O)_{m9}$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-CH_2CF_3$;R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是$-CH_3$时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-CH_2CF_3$;R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是乙基时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,当X是-O-;R^2是$-CH_2CF_3$;R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案

中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4是氢或未被取代的C_1-C_3烷基时，则 R^6不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是$-CH_3$时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是氢且 R^3和R^4中的一个是乙基时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，当 X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4是氢或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。

[0119] 在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；且R^4是未被取代的C_1-C_3烷基时，则 R^1不是$-N(O)_{m1}$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；且R^4是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3和R^4中的一个是氢且 R^3和R^4中的一个是$-CH_3$时，则R^1不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3和 R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是乙基时，则R^1不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是 $-CH_2(CF_2)_2H$；R^3和R^4中的一个是氢且R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是- NO_2。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是$-NO_2$。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3和R^4是氢或$-CH_3$时，则R^1不是$-NO_2$。当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则 R^1不是$-NO_2$。当X是-O-；R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是$-NO_2$。

[0120] 在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是甲基或乙基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是乙基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是甲基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当 X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4中的一个是甲基，R^3和R^4中的一个是乙基时，则R^1不是氢。在实施方案中，当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是C_1-C_3烷基时，则R^1不是氢。当X是-O-；R^2是$-CH(CF_3)_2$；R^3和R^4独立地是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^1不是氢。

[0121] 在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被被取代的或未被取代的环烷基取代的烷基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被被取代的或未被取代的5-7元环烷基取代的甲基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被5-7元环烷基取代的乙基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被被取代的或未被取代的环己基取代的甲基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被环己基取代的甲基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被环己基取代的C_1-C_3烷基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是- O-，且R^2是被环己基取代的乙基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被被取代的环己基取代的甲基时，则R^3和R^4是氢。在实施方案中，当X是-O-，且R^2是被被取代的环己基取代的乙基时，则R^3和R^4是氢。

[0122] 在实施方案中，X是-O-、-NH-或-S-。在实施方案中，X是-O-或-S-。在实施方案中，X是-NH-。在实施方案中，X是-O-。

[0123] 在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1.}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1.}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、 $-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷

基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、-NO、$-C(O)R^{1A}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{1A}和R^{1D}独立地是氢或甲基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-COH、$-COCH_3$、$-COOCH_3$或-COOH。在实施方案中，R^1是卤素、$-NO_2$或-COOH。在实施方案中，R^1是卤素或$-NO_2$。在实施方案中，R^1是卤素或-COOH。在实施方案中，R^1是$-NO_2$。在实施方案中，R^1是卤素。

[0124] 在实施方案中，R^2是氢、$-CH_3$、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^2是氢、$-CH_3$、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基或者被取代的或未被取代的杂环烷基。在实施方案中，R^2是氢、$-CH_3$、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的杂烷基。在实施方案中，R^2是氢、$-CH_3$、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的或未被取代的烷基(例如卤代烷基)。在实施方案中，R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_8烷基(例如C_2-C_8卤代烷基)。在实施方案中，R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_8烷基(例如C_2-C_8卤代烷基)。在实施方案中，R^2是$CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_8烷基或C_2-C_8卤代烷基。在实施方案中，R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_8烷基(例如C_2-C_8卤代烷基)。在实施方案中，R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$(例如C_2-C_8卤代烷基)。在实施方案中，R^2是$-CX^{2.1}_3$。在实施方案中，R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$。在实施方案中，R^2是被卤素取代的C_2-C_8烷基。在实施方案中，R^2是被至少一个、两个、三个、四个或五个卤素取代的C_2-C_8烷基。在实施方案中，R^2是被至少一个、两个、三个、四个或五个卤素取代的C_2-C_8卤代烷基。在实施方案中，R^2是$-C_2$-C_8卤代烷基。在实施方案中，R^2是C_2-C_6卤代烷基。在实施方案中，R^2是C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被一个或多个氟取代的C_2-C_4烷基。在实施方案中，R^2是被一个、两个、三个、四个或五个氟取代的C_2-C_4烷基。在实施方案中，R^2是被一个、两个、三个、四个或五个卤素取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被一个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被两个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被三个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被四个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是被五个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^2是$-CH_2CF_2CHF_2$。在实施方案中，R^2是$-CH(CF_3)_2$。

[0125] 在实施方案中，R^3和R^4独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基。在实施方案中，R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^5独

立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的杂烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基。在实施方案中，R^5是氢或被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^3是-C(O)R^{3D}、-C(O)NHN$R^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、-SO_2R^{3A}、C(O)N$R^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^4是-C(O)R^{4D}、-C(O)NHN$R^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)N$R^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^5是-C(O)R^{5D}、-C(O)NHN$R^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R5^A、C(O)N$R^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}和R^{5D}独立地是氢或甲基。

[0126] 在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^3、R^4和 R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的杂烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢或未被取代的C_1-C_4烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基，且R^5是氢或者被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是甲基或乙基。在实施方案中，R^5是氢、甲基或乙基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是甲基或乙基，且R^5是氢。在实施方案中，R^5是氢，且R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中， R^5是氢。在实施方案中，R^3和R^4独立地是氢。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢。在实施方案中，R^3和R^4独立地是甲基。在实施方案中，R^3和R^4独立地是乙基。

[0127] 在实施方案中，R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-N(O)$_{m6}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-N(O)$_{m6}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n6}R^{6A}$、-SO_{v1}N$R^{6B}R^{6C}$、-NHN$R^{6B}R^{6C}$、-ON$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)NHN$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-NO、-N$R^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6A}、-C(O)OR^{6A}、-C(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-N$R^{6B}$$SO_2R^{6A}$、-N$R^{6B}$C(O)$R^{6D}$、-N$R^{6B}$C(O)O$R^{6D}$、-N$R^{6B}OR^{6D}$、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂

烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{6A}和R^{6D}独立地是氢或甲基。在实施方案中，R^6是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-COH、$-COCH_3$、$-COOCH_3$或-COOH。在实施方案中，R^6是卤素、$-NO_2$或-COOH。在实施方案中，R^6是卤素或$-NO_2$。在实施方案中，R^6是卤素或-COOH。在实施方案中，R^6是$-NO_2$。在实施方案中，R^6是卤素。

[0128] 在实施方案中，R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-N(O)_{m7}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-N(O)_{m7}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^7是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-N(O)_{m7}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{7A}和R^{7D}独立地是氢或甲基。在实施方案中，R^7是氢、-CN、$-NO_2$、-COH、$-COCH_3$、$-COOCH_3$或-COOH。在实施方案中，R^7是氢、$-NO_2$或-COOH。在实施方案中，R^7是氢或$-NO_2$。在实施方案中，R^7是氢或-COOH。在实施方案中，R^7是$-NO_2$。在实施方案中，R^7是氢。

[0129] 在实施方案中，R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-N(O)_{m8}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-N(O)_{m8}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^8是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-N(O)_{m8}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{8A}和R^{8D}独立地是氢或甲基。在实施方案中，R^8是氢、-CN、$-NO_2$、-COH、$-COCH_3$、$-COOCH_3$或-COOH。在实施方案中，R^8是氢、$-NO_2$或-COOH。在实施方案中，R^8是氢或$-NO_2$。在实施方案中，R^8是氢或-COOH。在实施方案中，R^8是$-NO_2$。在实施方案中，R^8是氢。

[0130] 在实施方案中，R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-N(O)_{m9}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-N(O)_{m9}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-N(O)_{m9}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{9A}和R^{9D}独立地是氢或甲

基。在实施方案中，R^9是氢、卤素、-CN、-NO_2、-COH、-$COCH_3$、-$COOCH_3$或-COOH。在实施方案中，R^9是卤素、-NO_2或-COOH。在实施方案中，R^9是卤素或-NO_2。在实施方案中，R^9是卤素或-COOH。在实施方案中，R^9是-NO_2。在实施方案中，R^9是卤素。

[0131] 在实施方案中，R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$N(O)_{m1}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、-$CX^{2.1}_3$、-CH_3、-$(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的或未被取代的C_2-C_8烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$N(O)_{m6}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$N(O)_{m7}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$N(O)_{m8}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$N(O)_{m9}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0132] 在实施方案中，R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^2是氢、-$CX^{2.1}_3$、-$(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_6烷基或C_2-C_8卤代烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基，其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。

[0133] 在实施方案中，R^1是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CHF_2、-CH_2F、-CN、-NO_2、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^2是氢、-$CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、-$(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、C_2-C_4卤代烷基；R^3和R^4独立地是未被取代的烷基；R^5是氢；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CHF_2、-CH_2F、-CN、-NO_2、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、-CF_3、-CCl_3、-

CBr_3、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基,其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基,且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。

[0134] 在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少一个独立地是氢。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少两个独立地是氢。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少三个独立地是氢。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少四个独立地是氢。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和 R^9独立地是氢。在实施方案中,R^7和R^8中的至少一个是氢。在实施方案中,R^7是氢。在实施方案中,R^8是氢。在实施方案中,R^7和R^8独立地是氢。

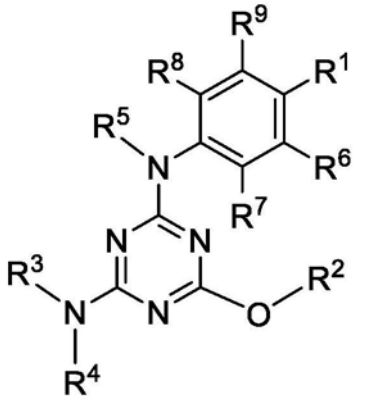
[0135] 在实施方案中,X是-O-;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-CH_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的或未被取代的C_2-C_6烷基、被取代的或未被取代的芳基或C_2-C_6卤代烷基; R^3和R^4独立地是被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基;R^5是氢或者被取代的或未被取代的烷基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中,R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。

[0136] 在实施方案中,X是-O-;R^1是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$或者被取代的或未被取代的烷基;R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、被取代的C_2-C_6烷基、被取代的或未被取代的芳基或卤代烷基;R^3和R^4独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基;R^5是氢或者被取代的或未被取代的烷基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基; R^8是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中,R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。

[0137] 在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少两个独立地是氢。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的两个独立地是氢。在实施方案中,R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^1是$-NO_2$。在实施方案中,R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^1是$-NO_2$。在实施方案中,R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^1是-COOH。在实施方案中,R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^1是-F。在实施方案中,R^1、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^6是-COOH。在实施方案中,R^1、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^6是-F。在实施方案中,R^1、R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^6是-Cl。在实施方案中,R^1、 R^7、R^8和R^9独立地是氢,且R^6是$-NO_2$,条件是当X是-O-;R^2是$-CH_2CF_3$;R^3和R^4中的一个是氢,且R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-NO_2$。在实施方案中,R^1、R^6、R^7和R^8独立地是氢,且R^9是-COOH。在实

施方案中，R^1、R^6、R^7和R^8独立地是氢，且R^9是-F。在实施方案中，R^1、R^6、R^7和R^8独立地是氢，且R^9是-Cl。在实施方案中，R^1、R^6、R^7和R^8独立地是氢，且R^9是$-NO_2$，条件是当X是-O-；R^2是$-CH_2CF_3$；R^3和R^4中的一个是氢，且R^3和R^4中的一个是未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。在实施方案中，R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中，R^1不是氢，且R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0138] 在实施方案中，所述化合物具有式IA：

[0139] 

(IA)。

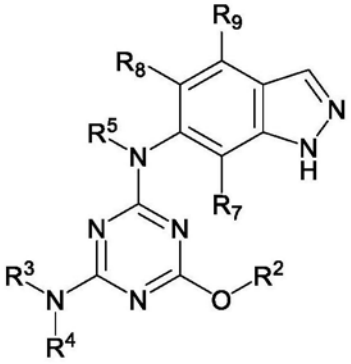
[0140] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9如本文所述。

[0141] 在实施方案中，R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_8卤代烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^3和R^4是被取代的或未被取代的烷基；R^5独立地是氢；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基，且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。在实施方案中，R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^3和R^4独立地是甲基或乙基。在实施方案中，R^5是氢。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH；R^5是氢；R^6是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH；R^7和R^8独立地是氢；且R^9是氢、卤素、NO_2或-COOH。在实施方案中，R^1、R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中，R^1、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中，R^1、R^6、R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

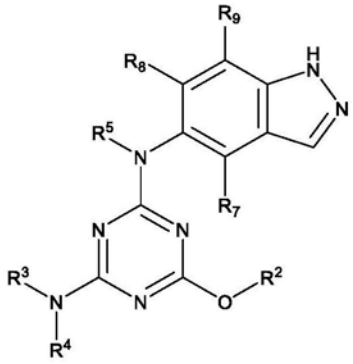
[0142] 在实施方案中，R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中，R^2是被氟取代的C_2-C_4烷基。在实施方案中，R^2是被至少一个、两个、三个、四个或五个氟取代的C_2-C_4烷基。在

实施方案中，R^2是被至少一个、两个、三个、四个或五个氟取代的C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基；R^2是C_2-C_4卤代烷基；R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。化合物，其中所述化合物由式IB、IC、ID或IE表示：

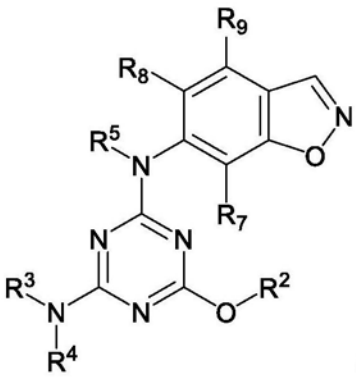
[0143]



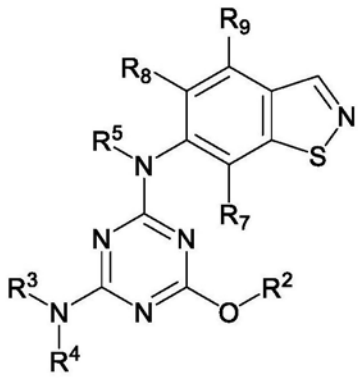
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)。

[0144] 在实施方案中，R^5、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中，R^2是-CH$(CF_3)_2$或-$CH_2(CF_2)_2H$。

[0145] 在实施方案中，R^2是-$CX^{2.1}_3$，或C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^3和R^4是被取代的或未被取代的烷基；R^5独立地是氢；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是

氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基,且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。在实施方案中,R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中,R^1是氢、卤素、-NO_2、-COOH;R^5是氢;R^6是氢、卤素、-NO_2或-COOH;R^7是氢;R^8是氢;且R^9是氢、卤素、NO_2或-COOH。在实施方案中,R^1是氢、卤素、COOH或-NO_2;R^2是C_2-C_4卤代烷基;R^5是氢;R^6是氢、卤素、COOH或-NO_2;R^7和R^8独立地是氢;R^9是氢、卤素、COOH或-NO_2。在实施方案中,R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中,R^2是被至少一个氟取代的烷基。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0146] 在实施方案中,R^1独立地为氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{1A}$、-$SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、-$NHNR^{1B}R^{1C}$、-$ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-OR^{1A}、-$NR^{1B}SO_2R^{1A}$、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-$NR^{1B}OR^{1D}$、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{1E}取代的或未被取代的烷基、R^{1E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1E}取代的或未被取代的环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的芳基或者R^{1E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^1独立地为氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{1A}$、-$SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、-$NHNR^{1B}R^{1C}$、-$ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-OR^{1A}、-$NR^{1B}SO_2R^{1A}$、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-$NR^{1B}OR^{1D}$、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{1E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的苯基或者R^{1E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0147] R^{1E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1F}取代的或未被取代的烷基、R^{1F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1F}取代的或未被取代的环烷基、R^{1F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1F}取代的或未被取代的芳基或者R^{1F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^{1E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1F}取代的或未被取代的苯基或者R^{1F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0148] 在实施方案中,R^2独立地为氢、卤素、-$CX^{2.1}_3$、-$CHX^{2.1}_2$、-$CH_2X^{2.1}$、-CN、-$SO_{n2}R^{2A}$、-$SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$、-$NHNR^{2B}R^{2C}$、-$ONR^{2B}R^{2C}$、-NHC(O)$NHNR^{2B}R^{2C}$、-NHC(O)$NR^{2B}R^{2C}$、-N(O)$_{m2}$、-$NR^{2B}R^{2C}$、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)$NR^{2B}R^{2C}$、-OR^{2A}、-$NR^{2B}SO_2R^{2A}$、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-$NR^{2B}OR^{2D}$、

-$OCX^{2.1}_3$、-$OCHX^{2.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$)、-$OCHI_2$、R^{2E}取代的或未被取代的烷基、R^{2E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2E}取代的或未被取代的环烷基、R^{2E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2E}取代的或未被取代的芳基或者R^{2E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^2独立地为氢、卤素、-$CX^{2.1}_3$、-$CHX^{2.1}_2$、-$CH_2X^{2.1}$、-CN、-$SO_{n2}R^{2A}$、-$SO_{v2}NR^{2B}R^{2C}$、-$NHNR^{2B}R^{2C}$、-$ONR^{2B}R^{2C}$、-NHC(O)$NHNR^{2B}R^{2C}$、-NHC(O)$NR^{2B}R^{2C}$、-N(O)$_{m2}$、-$NR^{2B}R^{2C}$、-C(O)R^{2D}、-C(O)OR^{2D}、-C(O)$NR^{2B}R^{2C}$、-OR^{2A}、-$NR^{2B}SO_2R^{2A}$、-NR^{2B}C(O)R^{2D}、-NR^{2B}C(O)OR^{2D}、-$NR^{2B}OR^{2D}$、-$OCX^{2.1}_3$、-$OCHX^{2.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{2E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{2E}取代的或未被取代的苯基或者R^{2E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。在实施方案中,R^2是卤代烷基。在实施方案中,R^2是C_2-C_8卤代烷基。在实施方案中,R^2是C_2-C_6卤代烷基。在实施方案中,R^2是C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中,R^2是C_2-C_4卤代烷基,其包含至少一个、两个、三个、四个或五个氟。

[0149] R^{2E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{2F}取代的或未被取代的烷基、R^{2F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2F}取代的或未被取代的环烷基、R^{2F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2F}取代的或未被取代的芳基或者R^{2F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^{2E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{2F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{2F}取代的或未被取代的苯基或者R^{2F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0150] 在实施方案中,R^3独立地为氢、-C(O)R^{3D}、-C(O)$NHNR^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、-SO_2R^{3A}、C(O)$NR^{3B}R^{3C}$、R^{3E}取代的或未被取代的烷基、R^{3E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3E}取代的或未被取代的环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的芳基或者R^{3E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^3独立地为氢、R^{3E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3E}取代的或未被取代的 2至6元杂烷基、R^{3E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的苯基或者R^{3E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0151] R^{3E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{3F}取代的或未被取代的烷基、R^{3F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3F}取代的或未被取代的环烷

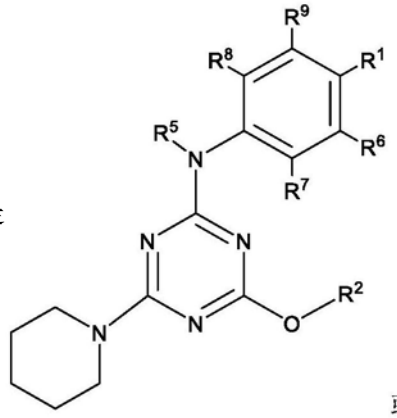
基、R^{3F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3F}取代的或未被取代的芳基或者R^{3F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{3F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{3F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3F}取代的或未被取代的苯基或者R^{3F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0152] 在实施方案中，R^4独立地为氢、-C(O)R^{4D}、-C(O)$NHR^{4B}R^{3C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)$NR^{4B}R^{4C}$、R^{4E}取代的或未被取代的烷基、R^{4E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4E}取代的或未被取代的环烷基、R^{4E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4E}取代的或未被取代的芳基或者R^{4E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^4独立地为氢、R^{4E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{4E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4E}取代的或未被取代的苯基或者R^{4E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

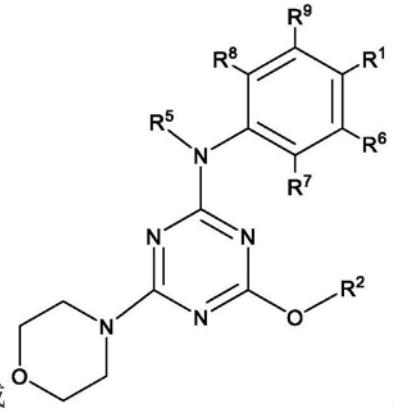
[0153] R^{4E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4F}取代的或未被取代的烷基、R^{4F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4F}取代的或未被取代的环烷基、R^{4F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4F}取代的或未被取代的芳基或者R^{4F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{4F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4F}取代的或未被取代的苯基或者R^{4F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0154] 在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、被取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基或者被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基或者被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成R^{3E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{3E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成R^{3E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、R^{3E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基或者R^{3E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成R^{3E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基或者R^{3E}取代

的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基。在实施方案中,R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成R^{3E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基。在实施方案中,R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成R^{3E}取代的或未被取代的哌啶基或吗啉基。在实施方案中,R^3和R^4与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的哌啶基或吗啉基。在实施方案中,所述化合物是



或



。

[0155] 在实施方案中,R^5独立地为氢、-C(O)R^{5D}、-C(O)NHN$R^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)N$R^{5B}R^{5C}$、R^{5E}取代的或未被取代的烷基、R^{5E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5E}取代的或未被取代的环烷基、R^{5E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5E}取代的或未被取代的芳基或者R^{5E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^5独立地为氢、R^{5E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5E}取代的或未被取代的 2至6元杂烷基、R^{5E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5E}取代的或未被取代的苯基或者R^{5E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0156] R^{5E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5F}取代的或未被取代的烷基、R^{5F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5F}取代的或未被取代的环烷基、R^{5F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5F}取代的或未被取代的芳基或者R^{5F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^{5E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{5F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5F}取代的或未被取代的苯基或者R^{5F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0157] 在实施方案中,R^6独立地为氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n6}R^{6A}$、-$SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、-NHN$R^{6B}R^{6C}$、-ON$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)NHN$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-N$(O)_{m6}$、-N$R^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-N$R^{6B}SO_2R^{6A}$、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-NR^{6B}OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{6E}取代的或未被取代的烷基、R^{6E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6E}取代的或未被取代的环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的芳基或者R^{6E}取代的或未被取

代的杂芳基。在实施方案中，R^6独立地为氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$(例如氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$)、R^{6E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的苯基或者R^{6E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0158] R^{6E}独立地为氧代、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6F}取代的或未被取代的烷基、R^{6F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6F}取代的或未被取代的环烷基、R^{6F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6F}取代的或未被取代的芳基或者R^{6F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{6E}独立地为氧代、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6F}取代的或未被取代的苯基或者R^{6F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0159] 在实施方案中，R^7独立地为氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$(例如氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$)、R^{7E}取代的或未被取代的烷基、R^{7E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7E}取代的或未被取代的环烷基、R^{7E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7E}取代的或未被取代的芳基或者R^{7E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^7独立地为氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$(例如氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHB_{r2}$、$-OCHI_2$)、R^{7E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{7E}取代的或未被取代的苯基或者R^{7E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0160] R^{7E}独立地为氧代、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)$

H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{7F}取代的或未被取代的烷基、R^{7F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7F}取代的或未被取代的环烷基、R^{7F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7F}取代的或未被取代的芳基或者R^{7F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{7E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{7F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{7F}取代的或未被取代的苯基或者R^{7F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0161] 在实施方案中，R^8独立地为氢、卤素、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{8E}取代的或未被取代的烷基、R^{8E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8E}取代的或未被取代的环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的芳基或者R^{8E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^8独立地为氢、卤素、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{8E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的苯基或者R^{8E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0162] R^{8E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{8F}取代的或未被取代的烷基、R^{8F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8F}取代的或未被取代的环烷基、R^{8F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8F}取代的或未被取代的芳基或者R^{8F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{8E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{8F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8F}取代的或未被取代的苯基或者R^{8F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0163] 在实施方案中，R^9独立地为氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m9}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-C

(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.9}_3$、-$OCHX^{9.9}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{9E}取代的或未被取代的烷基、R^{9E}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9E}取代的或未被取代的环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的芳基或者R^{9E}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^9独立地为氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m9}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$(例如氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$)、R^{9E}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9E}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9E}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的苯基或者R^{9E}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0164] R^{9E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9F}取代的或未被取代的烷基、R^{9F}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9F}取代的或未被取代的环烷基、R^{9F}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9F}取代的或未被取代的芳基或者R^{9F}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^{9E}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9F}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9F}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9F}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9F}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9F}取代的或未被取代的苯基或者R^{9F}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0165] 在实施方案中,R^{1A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1AF}取代的或未被取代的烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{1AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中,R^{1A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{1AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0166] 在实施方案中,R^{1B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、

-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1BF}取代的或未被取代的烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{1BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{1B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{1BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0167] 在实施方案中，R^{1C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1CF}取代的或未被取代的烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{1CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{1C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{1CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{1B}和R^{1C}可以任选地连接形成R^{1CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{1CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0168] 在实施方案中，R^{1D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1DF}取代的或未被取代的烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{1DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{1D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{1DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{1DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{1DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0169] 在实施方案中，R^{2A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{2AF}取代的或未被取代的烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{2AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-

CBr_3、$-CI_3$、- CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、- $OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{2AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{2AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0170] 在实施方案中，R^{2B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、 $-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、 $-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2BF}取代的或未被取代的烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{2BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、 -OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、 -NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、- $OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{2BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{2BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0171] 在实施方案中，R^{2C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、 $-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、 $-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2CF}取代的或未被取代的烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{2CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、 -OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、 -NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、- $OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{2CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{2CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{2B}和R^{2C}可以任选地连接形成R^{2CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{2CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0172] 在实施方案中，R^{2D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、 $-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、 $-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2DF}取代的或未被取代的烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{2DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{2D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、- CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、- $OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{2DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的3至

6元杂环烷基、R^{2DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{2DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0173] 在实施方案中，R^{3A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3AF}取代的或未被取代的烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{3AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{3AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0174] 在实施方案中，R^{3B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3BF}取代的或未被取代的烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{3BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{3BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0175] 在实施方案中，R^{3C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3CF}取代的或未被取代的烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{3CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{3CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{3CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{3B}和R^{3C}可以任选地连接形成R^{3CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{3CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0176] 在实施方案中，R^{3D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、-

$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{3DF}取代的或未被取代的烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{3DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{3D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、- CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、- $OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{3DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{3DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{3DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0177] 在实施方案中，R^{4A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、 -$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、 -$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4AF}取代的或未被取代的烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{4AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、- CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、- $OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{4AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0178] 在实施方案中，R^{4B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、 -$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、 -$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4BF}取代的或未被取代的烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{4BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、 -OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、 -NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、- $OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{4BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0179] 在实施方案中，R^{4C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、 -$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、 -$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4CF}取代的或未被取代的烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{4CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、 -OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、 -NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、- $OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{4CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4CF}取代的或

未被取代的2至6元杂烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{4CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{4B}和R^{4C}可以任选地连接形成R^{4CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{4CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0180] 在实施方案中，R^{4D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{4DF}取代的或未被取代的烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{4DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{4D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{4DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{4DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{4DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0181] 在实施方案中，R^{5A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{5AF}取代的或未被取代的烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{5AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{5A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{5AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{5AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0182] 在实施方案中，R^{5B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{5BF}取代的或未被取代的烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{5BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{5B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{5BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{5BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0183] 在实施方案中，R^{5C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、

-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5CF}取代的或未被取代的烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{5CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{5C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{5CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{5B}和R^{5C}可以任选地连接形成R^{5CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{5CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0184] 在实施方案中，R^{5D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5DF}取代的或未被取代的烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{5DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{5D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{5DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{5DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{5DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0185] 在实施方案中，R^{6A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{6AF}取代的或未被取代的烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{6AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{6A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{6AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{6AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0186] 在实施方案中，R^{6B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{6BF}取代的或未被取代的烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{6BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{6B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-

CBr_3、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、-$OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{6BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0187] 在实施方案中，R^{6C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6CF}取代的或未被取代的烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{6CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{6C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、-$OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{6CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{6B}和R^{6C}可以任选地连接形成R^{6CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{6CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0188] 在实施方案中，R^{6D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、-$OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6DF}取代的或未被取代的烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{6DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{6D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、-$OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{6DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{6DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{6DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0189] 在实施方案中，R^{7A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7AF}取代的或未被取代的烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{7AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{7A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、-$OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的3至

6元杂环烷基、R^{7AF}取代的或未被取代的苯基或R^{7AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0190] 在实施方案中，R^{7B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7BF}取代的或未被取代的烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{7BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{7B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{7BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{7BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0191] 在实施方案中，R^{7C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7CF}取代的或未被取代的烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{7CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{7C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{7CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{7CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{7B}和R^{7C}可以任选地连接形成R^{7CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{7CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0192] 在实施方案中，R^{7D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7DF}取代的或未被取代的烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{7DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{7D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{7DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{7DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{7DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0193] 在实施方案中，R^{8A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、-

$OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8AF}取代的或未被取代的烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{8AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{8A}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{8AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0194] 在实施方案中，R^{8B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8BF}取代的或未被取代的烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{8BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{8B}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{8BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0195] 在实施方案中，R^{8C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8CF}取代的或未被取代的烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的芳基或R^{8CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{8C}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{8CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{8B}和R^{8C}可以任选地连接形成R^{8CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{8CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0196] 在实施方案中，R^{8D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、R^{8DF}取代的或未被取代的烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{8DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{8D}独立地为氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-CN、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-

NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{8DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{8DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{8DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0197] 在实施方案中，R^{9A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9AF}取代的或未被取代的烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的环烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的芳基或者R^{9AF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{9A}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9AF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9AF}取代的或未被取代的苯基或者R^{9AF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0198] 在实施方案中，R^{9B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9BF}取代的或未被取代的烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的环烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的芳基或者R^{9BF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{9B}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9BF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9BF}取代的或未被取代的苯基或者R^{9BF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0199] 在实施方案中，R^{9C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9CF}取代的或未被取代的烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的环烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的芳基或者R^{9CF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{9C}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9CF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9CF}取代的或未被取代的苯基或者R^{9CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的R^{9B}和R^{9C}可以任选地连接形成R^{9CF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基或者R^{9CF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0200] 在实施方案中，R^{9D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9DF}取代的或未被取代的烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的杂烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的环烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的杂环烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的芳基或者R^{9DF}取代的或未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{9D}独立地为氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、R^{9DF}取代的或未被取代的C_1-C_6烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的2至6元杂烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的C_3-C_6环烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的3至6元杂环烷基、R^{9DF}取代的或未被取代的苯基或者R^{9DF}取代的或未被取代的5至6元杂芳基。

[0201] R^{1F}、R^{2F}、R^{3F}、R^{4F}、R^{5F}、R^{6F}、R^{7F}、R^{8F}、R^{9F}、R^{1AF}、R^{1BF}、R^{1CF}、R^{1DF}、R^{2AF}、R^{2BF}、R^{2CF}、R^{2DF}、R^{3AF}、R^{3BF}、R^{3CF}、R^{3DF}、R^{4AF}、R^{4BF}、R^{4CF}、R^{4DF}、R^{5AF}、R^{5BF}、R^{5CF}、R^{5DF}、R^{6AF}、R^{6BF}、R^{6CF}、R^{6DF}、R^{7AF}、R^{7BF}、R^{7CF}、R^{7DF}、R^{8AF}、R^{8BF}、R^{8CF}、R^{8DF}、R^{9AF}、R^{9BF}、R^{9CF}和R^{9DF}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC=(O)$NHNH_2$、-NHC=(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基或者未被取代的杂芳基。在实施方案中，R^{1F}、R^{2F}、R^{3F}、R^{4F}、R^{5F}、R^{6F}、R^{7F}、R^{8F}、R^{9F}、R^{1AF}、R^{1BF}、R^{1CF}、R^{1DF}、R^{2AF}、R^{2BF}、R^{2CF}、R^{2DF}、R^{3AF}、R^{3BF}、R^{3CF}、R^{3DF}、R^{4AF}、R^{4BF}、R^{4CF}、R^{4DF}、R^{5AF}、R^{5BF}、R^{5CF}、R^{5DF}、R^{6AF}、R^{6BF}、R^{6CF}、R^{6DF}、R^{7AF}、R^{7BF}、R^{7CF}、R^{7DF}、R^{8AF}、R^{8BF}、R^{8CF}、R^{8DF}、R^{9AF}、R^{9BF}、R^{9CF}和R^{9DF}独立地为氧代、卤素、-CF_3、-CN、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC=(O)$NHNH_2$、-NHC=(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCHF_2$、未被取代的C_1-C_6烷基、未被取代的2至6 元杂烷基、未被取代的C_3-C_6环烷基、未被取代的3至6元杂环烷基、未被取代的苯基或者未被取代的5至6元杂芳基。

[0202] 在一些实施方案中，如本文所述的化合物可包括R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、m1、m2、m6、m7、m8、m9、n1、n2、n6、n7、n8、n9、v1、v2、v6、v7、v8、v9和/或其他变量的多个实例。在这些实施方案中，每个变量可以是任选地不同，并且可以适当地标记以区分每个基团以便更清楚。例如，其中每个R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、m1、m2、m6、m7、m8、m9、n1、n2、n6、n7、n8、n9、v1、v2、v6、v7、v8和/或v9是不同的，它们分别可被称为例如$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{1.6}$、$R^{1.7}$、$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$、$R^{2.4}$、$R^{2.5}$、$R^{2.6}$、$R^{2.7}$、$R^{3.1}$、$R^{3.2}$、$R^{3.3}$、$R^{3.4}$、$R^{3.5}$、$R^{3.6}$、$R^{3.7}$、$R^{4.1}$、$R^{4.2}$、$R^{4.3}$、$R^{4.4}$、$R^{4.5}$、$R^{4.6}$、$R^{4.7}$、$R^{5.1}$、$R^{5.2}$、$R^{5.3}$、$R^{5.4}$、$R^{5.5}$、$R^{5.6}$、$R^{5.7}$、$R^{6.1}$、$R^{6.2}$、$R^{6.3}$、$R^{6.4}$、$R^{6.5}$、$R^{6.6}$、$R^{6.7}$、$R^{7.1}$、$R^{7.2}$、$R^{7.3}$、$R^{7.4}$、$R^{7.5}$、$R^{7.6}$、$R^{7.7}$、$R^{8.1}$、$R^{8.2}$、$R^{8.3}$、$R^{8.4}$、$R^{8.5}$、$R^{8.6}$、$R^{8.7}$、$R^{9.1}$、$R^{9.2}$、$R^{9.3}$、$R^{9.4}$、$R^{9.5}$、$R^{9.6}$、$R^{9.7}$、$m1^1$、$m1^2$、$m1^3$、$m1^4$、$m1^5$、$m1^6$、$m1^7$、$m2^1$、$m2^2$、$m2^3$、$m2^4$、$m2^5$、$m2^6$、$m2^7$、$m6^1$、$m6^2$、$m6^3$、$m6^4$、$m6^5$、$m6^6$、$m6^7$、$m7^1$、$m7^2$、$m7^3$、$m7^4$、$m7^5$、$m7^6$、$m7^7$、$m8^1$、$m8^2$、$m8^3$、$m8^4$、$m8^5$、$m8^6$、$m8^7$、$m9^1$、$m9^2$、$m9^3$、$m9^4$、$m9^5$、$m9^6$、$m9^7$、$n1^1$、$n1^2$、$n1^3$、$n1^4$、$n1^5$、$n1^6$、$n1^7$、$n2^1$、$n2^2$、$n2^3$、$n2^4$、$n2^5$、$n2^6$、$n2^7$、$n6^1$、$n6^2$、$n6^3$、$n6^4$、$n6^5$、$n6^6$、$n6^7$、$n7^1$、$n7^2$、$n7^3$、$n7^4$、$n7^5$、$n7^6$、$n7^7$、$n8^1$、$n8^2$、$n8^3$、$n8^4$、$n8^5$、$n8^6$、$n8^7$、$n9^1$、$n9^2$、$n9^3$、$n9^4$、$n9^5$、$n9^6$、$n9^7$、$v1^1$、$v1^2$、$v1^3$、$v1^4$、$v1^5$、$v1^6$、$v1^7$、$v2^1$、$v2^2$、$v2^3$、$v2^4$、$v2^5$、$v2^6$、$v2^7$、$v6^1$、$v6^2$、$v6^3$、$v6^4$、$v6^5$、$v6^6$、$v6^7$、$v7^1$、$v7^2$、$v7^3$、$v7^4$、$v7^5$、$v7^6$、$v7^7$、$v8^1$、$v8^2$、$v8^3$、$v8^4$、$v8^5$、$v8^6$、$v8^7$、$v9^1$、$v9^2$、$v9^3$、$v9^4$、$v9^5$、$v9^6$、$v9^7$，其中R^1的定义被$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、$R^{1.4}$、$R^{1.5}$、$R^{1.6}$、$R^{1.7}$所采取，R^2的

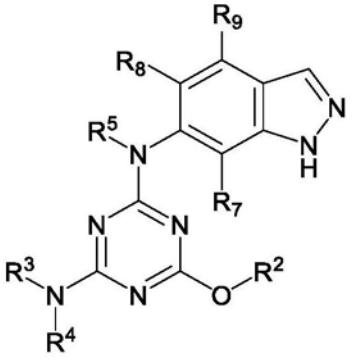
定义被$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$、$R^{2.4}$、$R^{2.5}$、$R^{2.6}$、$R^{2.7}$所采取，R3的定义被$R^{3.1}$、$R^{3.2}$、$R^{3.3}$、$R^{3.4}$、$R^{3.5}$、$R^{3.6}$、$R^{3.7}$所采取，R^4的定义被$R^{4.1}$、$R^{4.2}$、$R^{4.3}$、$R^{4.4}$、$R^{4.5}$、$R^{4.6}$、$R^{4.7}$所采取，R^5的定义被$R^{5.1}$、$R^{5.2}$、$R^{5.3}$、$R^{5.4}$、$R^{5.5}$、$R^{5.6}$、$R^{5.7}$所采取，R^6的定义被$R^{6.1}$、$R^{6.2}$、$R^{6.3}$、$R^{6.4}$、$R^{6.5}$、$R^{6.6}$、$R^{6.7}$所采取，R^7的定义被$R^{7.1}$、$R^{7.2}$、$R^{7.3}$、$R^{7.4}$、$R^{7.5}$、$R^{7.6}$、$R^{7.7}$所采取，R^8的定义被$R^{8.1}$、$R^{8.2}$、$R^{8.3}$、$R^{8.4}$、$R^{8.5}$、$R^{8.6}$、$R^{8.7}$所采取，R^9的定义被$R^{9.1}$、$R^{9.2}$、$R^{9.3}$、$R^{9.4}$、$R^{9.5}$、$R^{9.6}$、$R^{9.7}$所采取，m1的定义被$m1^1$、$m1^2$、$m1^3$、$m1^4$、$m1^5$、$m1^6$、$m1^7$所采取，m2的定义被$m2^1$、$m2^2$、$m2^3$、$m2^4$、$m2^5$、$m2^6$、$m2^7$所采取，m6的定义被$m6^1$、$m6^2$、$m6^3$、$m6^4$、$m6^5$、$m6^6$、$m6^7$所采取，m7的定义被$m7^1$、$m7^2$、$m7^3$、$m7^4$、$m7^5$、$m7^6$、$m7^7$所采取，m8的定义被$m8^1$、$m8^2$、$m8^3$、$m8^4$、$m8^5$、$m8^6$、$m8^7$所采取，m9的定义被 $m9^1$、$m9^2$、$m9^3$、$m9^4$、$m9^5$、$m9^6$、$m9^7$所采取，n1的定义被$n1^1$、$n1^2$、$n1^3$、$n1^4$、$n1^5$、$n1^6$、$n1^7$所采取，n2的定义被$n2^1$、$n2^2$、$n2^3$、$n2^4$、$n2^5$、$n2^6$、$n2^7$所采取，n3定义被$n3^1$、$n3^2$、$n3^3$、$n3^4$、$n3^5$、$n3^6$、$n3^7$所采取，n4的定义被$n4^1$、$n4^2$、$n4^3$、$n4^4$、$n4^5$、$n4^6$、$n4^7$所采取，n5的定义被$n5^1$、$n5^2$、$n5^3$、$n5^4$、$n5^5$、$n5^6$、$n5^7$所采取，n6的定义被$n6^1$、$n6^2$、$n6^3$、$n6^4$、$n6^5$、$n6^6$、$n6^7$所采取，n7的定义被$n7^1$、$n7^2$、$n7^3$、$n7^4$、$n7^5$、$n7^6$、$n7^7$所采取，n8的定义被$n8^1$、$n8^2$、$n8^3$、$n8^4$、$n8^5$、$n8^6$、$n8^7$所采取，n9的定义被$n9^1$、$n9^2$、$n9^3$、$n9^4$、$n9^5$、$n9^6$、$n9^7$所采取，v1的定义被$v1^1$、$v1^2$、$v1^3$、$v1^4$、$v1^5$、$v1^6$、$v1^7$所采取，v2的定义被$v2^1$、$v2^2$、$v2^3$、$v2^4$、$v2^5$、$v2^6$、$v2^7$所采取，v3的定义被$v3^1$、$v3^2$、$v3^3$、$v3^4$、$v3^5$、$v3^6$、$v3^7$所采取，v4的定义被$v4^1$、$v4^2$、$v4^3$、$v4^4$、$v4^5$、$v4^6$、$v4^7$所采取，v5 的定义被$v5^1$、$v5^2$、$v5^3$、$v5^4$、$v5^5$、$v5^6$、$v5^7$所采取，v6的定义被$v6^1$、$v6^2$、$v6^3$、$v6^4$、$v6^5$、$v6^6$、$v6^7$所采取，v7的定义被$v7^1$、$v7^2$、$v7^3$、$v7^4$、$v7^5$、$v7^6$、$v7^7$所采取，v8的定义被$v8^1$、$v8^2$、$v8^3$、$v8^4$、$v8^5$、$v8^6$、$v8^7$所采取，且v9的定义被$v9^1$、$v9^2$、$v9^3$、$v9^4$、$v9^5$、$v9^6$、$v9^7$所采取。在出现在多个实例中并且不同的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、m1、m2、m3、m4、m5、m6、m7、m8、m9、n1、n2、n3、n4、n5、n6、n7、n8、n9、v1、v2、v3、v4、v5、v6、v7、v8、v9和/或其他变量的定义中使用的变量可以类似地被适当地标记以区分每个基团以便更清楚。

[0203] 在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、被取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9连接形成被取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、被取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9连接形成被取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者 R^8和R^9连接形成被取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。

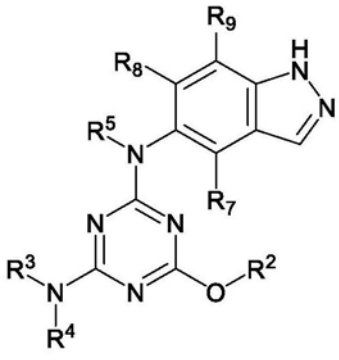
[0204] 在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成R^{1E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6) 环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{1E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成R^{1E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{1E}取代的或未被取代的(例如苯基) 芳基或者R^{1E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成R^{1E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{1E}取代的或未被取代的(例如5至6 元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6与它们

所连接的原子一起连接形成R^{1E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成R^{1E}取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，所述化合物由式IB^1、IC^1、ID^1或IE^1表示：

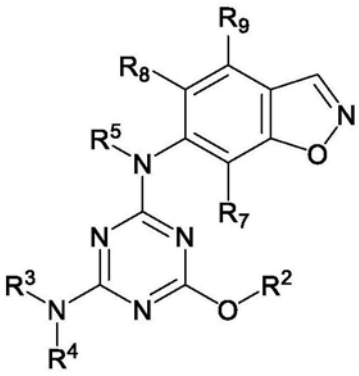
[0205]



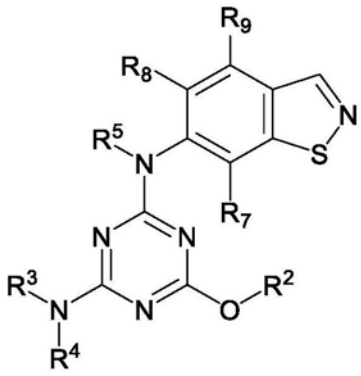
(IB1)



(IC1)



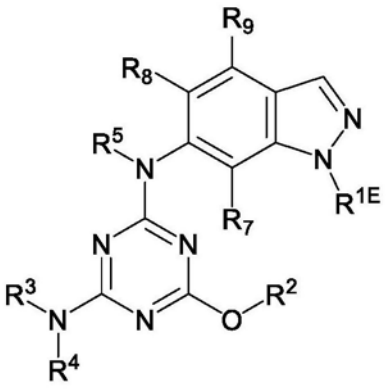
(ID1)



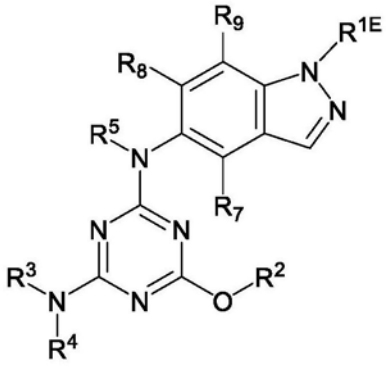
(IE1)

[0206] 在实施方案中，所述化合物由式IB1A、IC1A、IB1A′、IC1A′、ID1A或IE1A表示：

[0207]

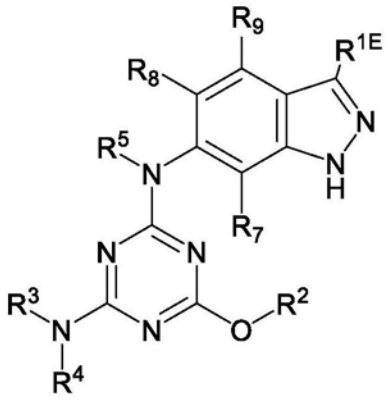


(IB1A)

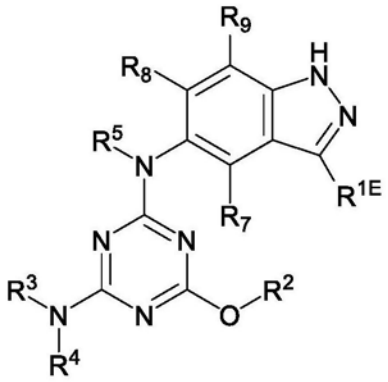


(IC1A)

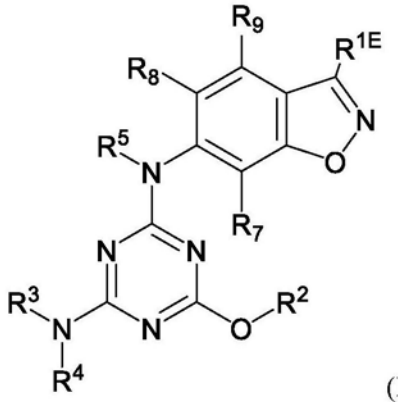
[0208]



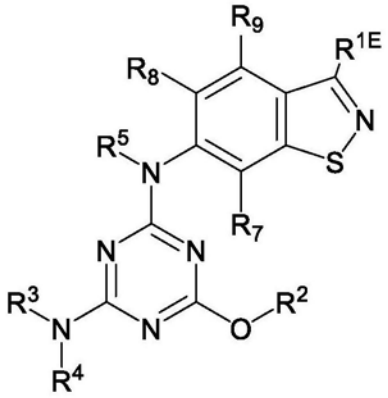
(IB1A′)



(IC1A′)



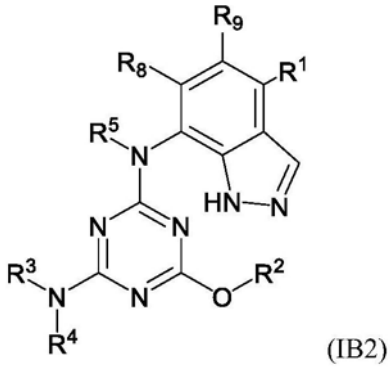
(ID1A)



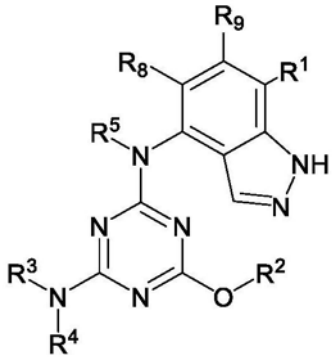
(IE1A)

[0209] 在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成R^{6E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6)环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{6E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成R^{6E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{6E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{6E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成R^{6E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{6E}取代的或未被取代的(例如5至6 元)杂芳基。在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成R^{6E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成R^{6E}取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，R^6和R^7与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，所述化合物由式IB2、IC2、ID2或IE2表示：

[0210]

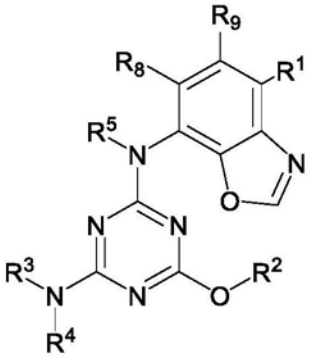


(IB2)

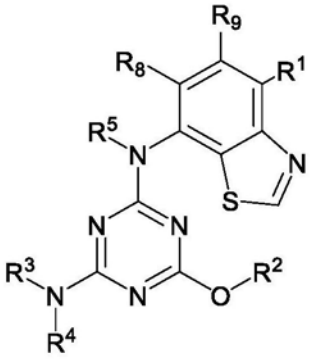


(IC2)

[0211]

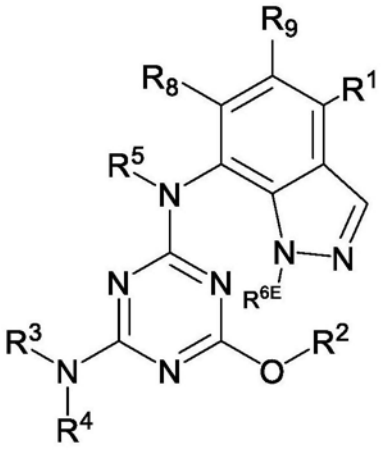


(ID2)

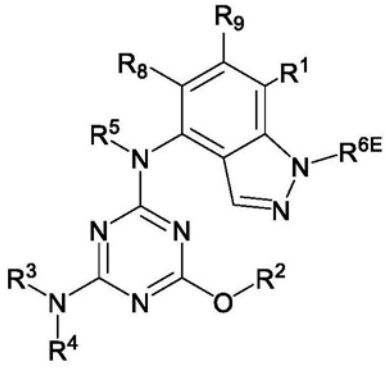


(IE2)

[0212] 在实施方案中,所述化合物由式IB2A、IC2A、IB2A′、IC2A′、ID2A或IE2A表示:

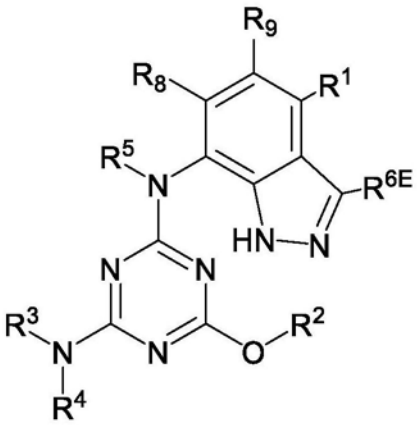


(IB2A)

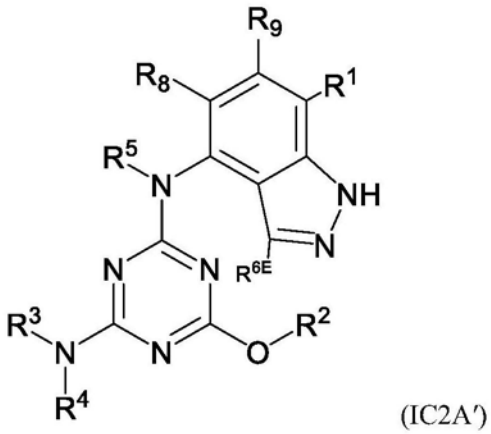


(IC2A)

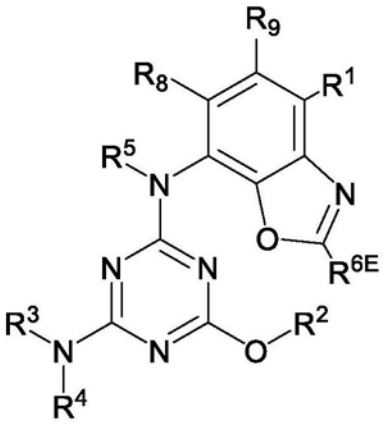
[0213]



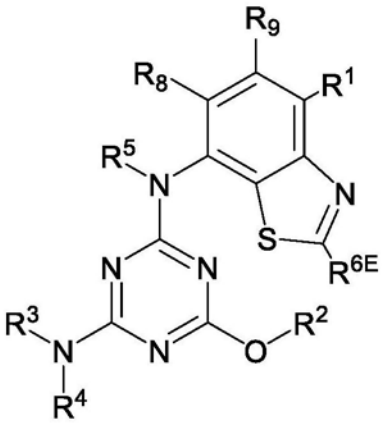
(IB2A′)



(IC2A′)



(ID2)

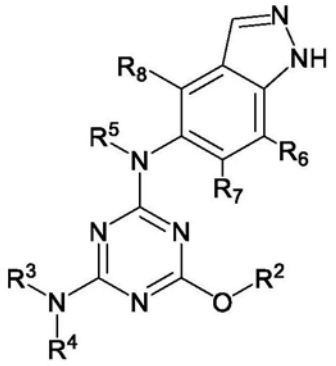


(IE2)

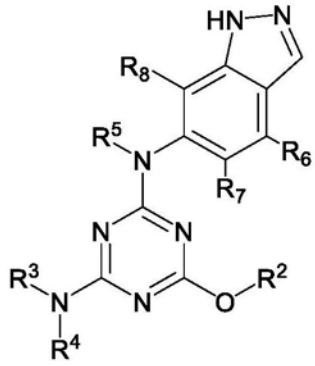
[0214] 在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{9E}取代的或未被取代的

(例如C_3-C_6) 环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{9E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{9E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{9E}取代的或未被取代的(例如苯基) 芳基或者R^{9E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{9E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{9E}取代的或未被取代的(例如5至6 元)杂芳基。在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{9E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{9E}取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中,R^1和R^9与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中,所述化合物由式IB3、IC3、ID3或IE3表示:

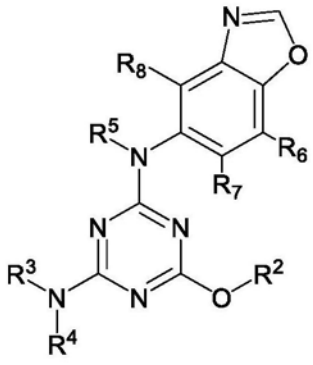
[0215]



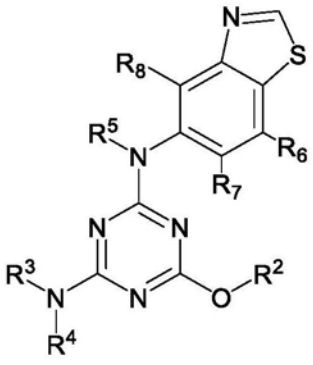
(IB3)



(IC3)



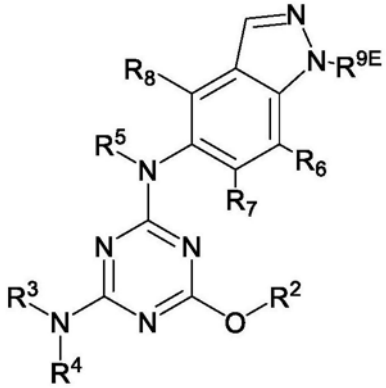
(ID3)



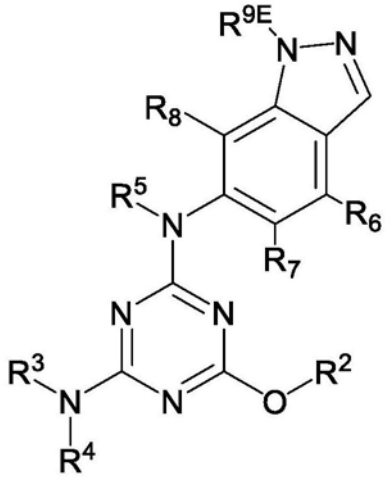
(IE3)

[0216] 在实施方案中,所述化合物由式IB3A、IC3A、IB3A′、IC3A′、ID3A或IE3A表示:

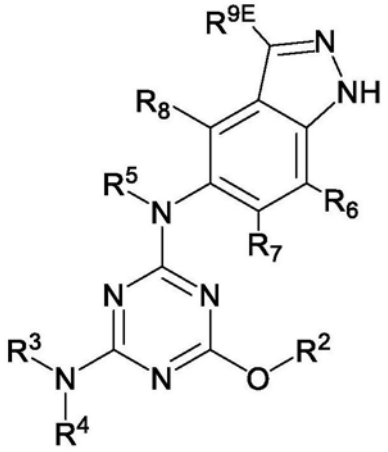
[0217]



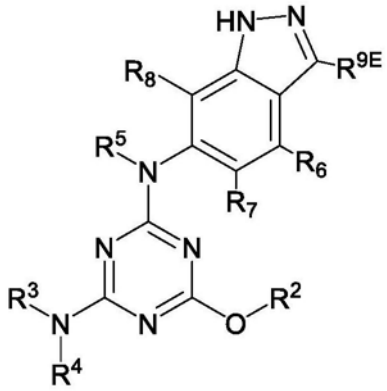
(IB3A)



(IC3A)

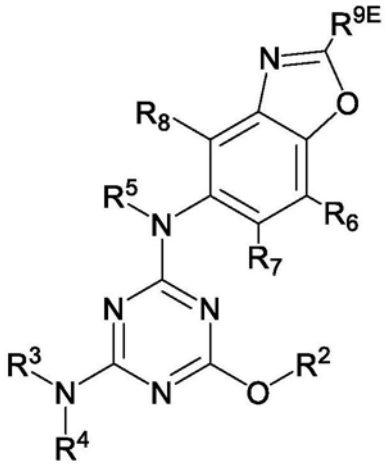


(IB3A′)

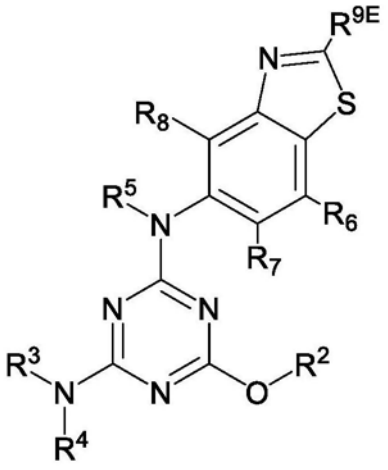


(IC3A′)

[0218]

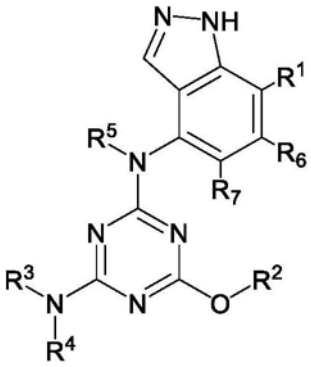
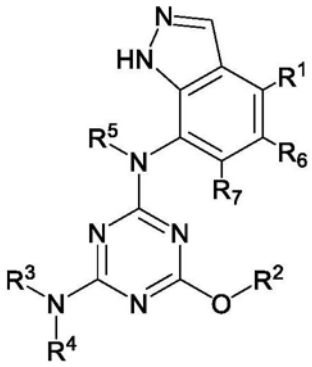


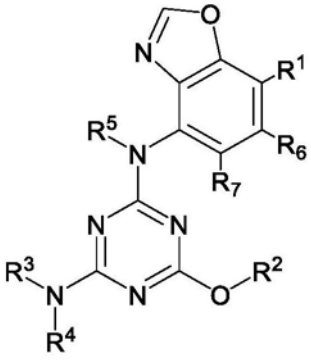
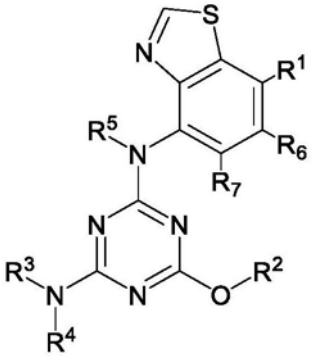
(ID3)



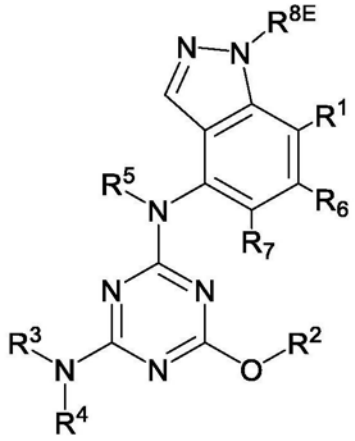
(IE3)

[0219] 在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{8E}取代的或未被取代的(例如C_3-C_6) 环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{8E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{8E}取代的或未被取代的(例如3至6元)杂环烷基、R^{8E}取代的或未被取代的(例如苯基) 芳基或者R^{8E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{8E}取代的或未被取代的(例如苯基)芳基或者R^{8E}取代的或未被取代的(例如5至6 元)杂芳基。在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{8E}取代的或未被取代的(例如5至6元)杂芳基。在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成R^{8E}取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的原子一起连接形成未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。在实施方案中，所述化合物由式IB4、IC4、ID4或IE4表示：

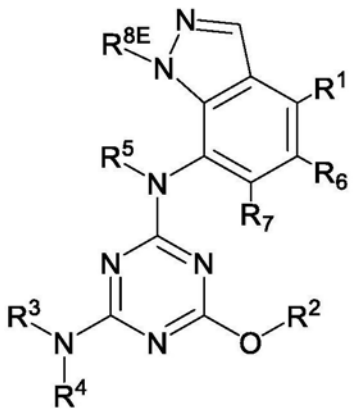
[0220]  (IB4)  (IC4)

[0221]  (ID4)  (IE4)

[0222] 在实施方案中,所述化合物由式IB4A、IC4A、IB4A′、IC4A′、ID4或IE4表示:

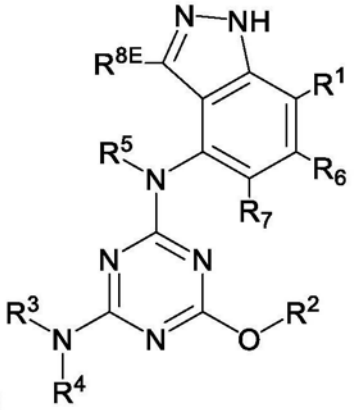


(IB4A)

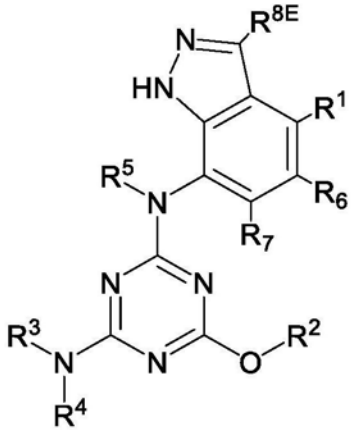


(IC4A)

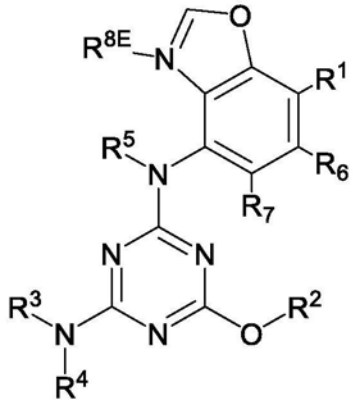
[0223] :



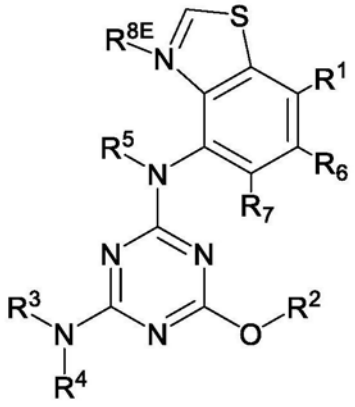
(IB4A′)



(IC4A′)



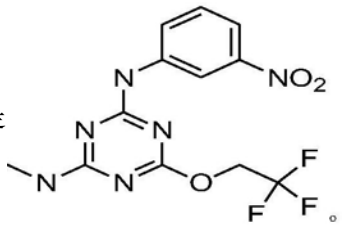
(ID4A)



(IE4A)

[0224] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8和/或R^9如本文所述。在实施方案中，R^2是C_2-C_4卤代烷基，R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基；R^5、R^7、R^8和R^9是氢。在实施方案中，R^2是被至少一个氟取代的C_2-C_6烷基；R^3和R^4独立地是甲基或乙基；R^5、R^7、R^8和R^9是氢。在实施方案中，R^2是-$CH(CF_3)_2$或-$CH_2(CF_2)_2H$。

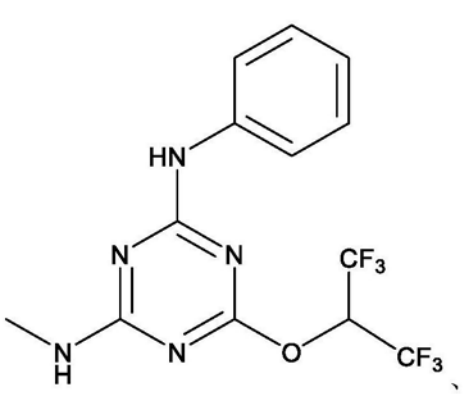
[0225] 在实施方案中，所述化合物不是

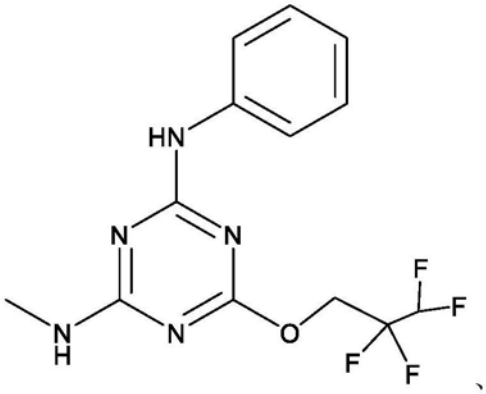


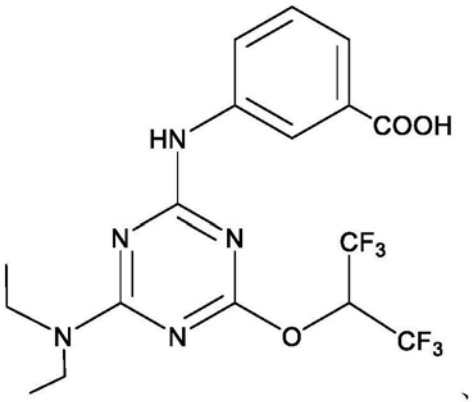
。

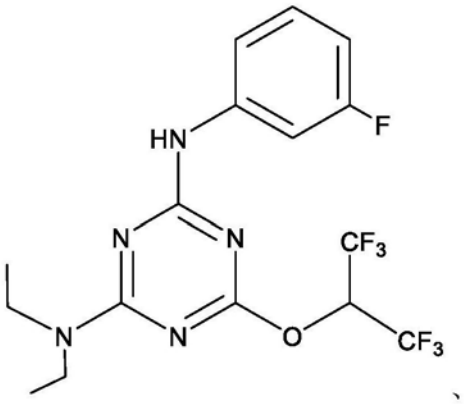
[0226] 在实施方案中，所述化合物是：

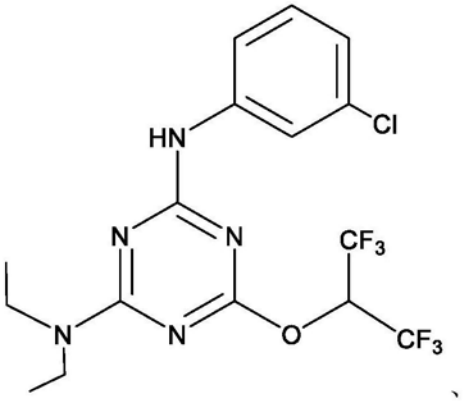
[0227]

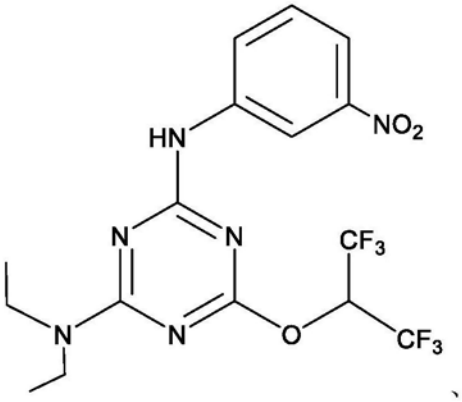




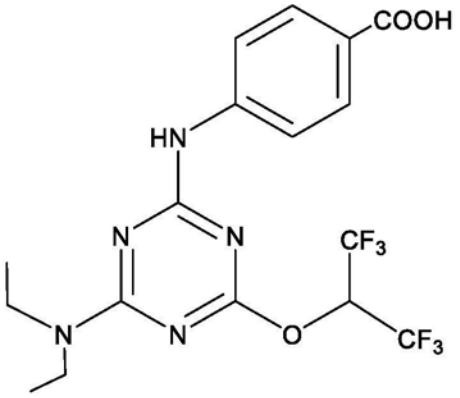
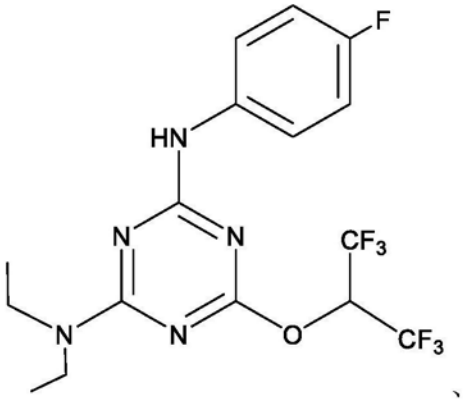
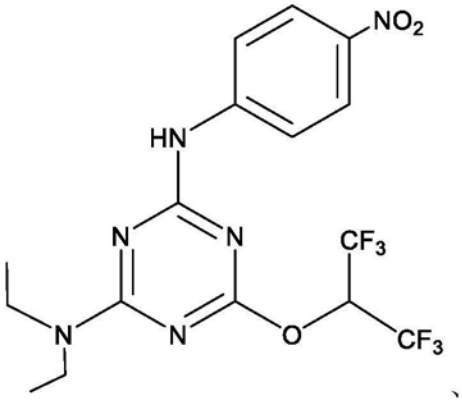
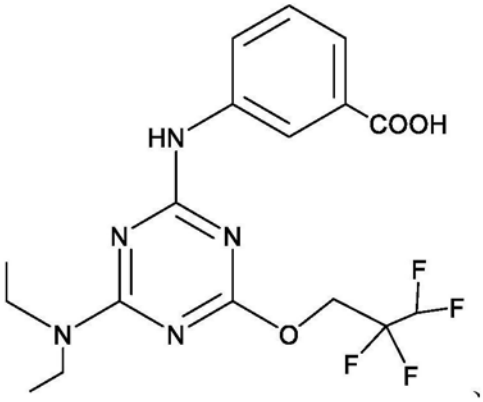
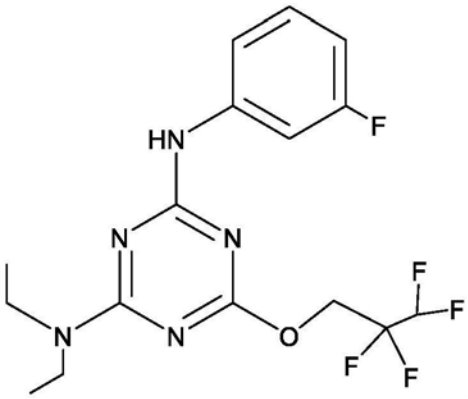
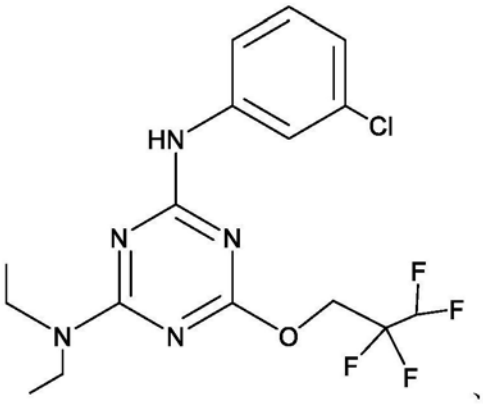
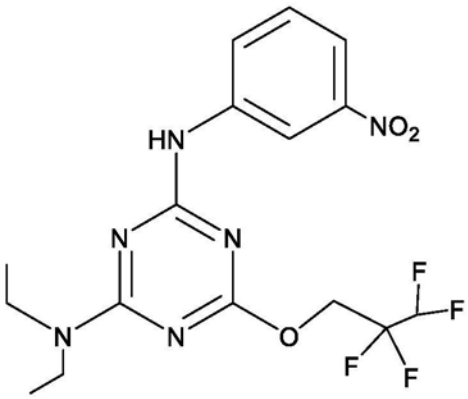
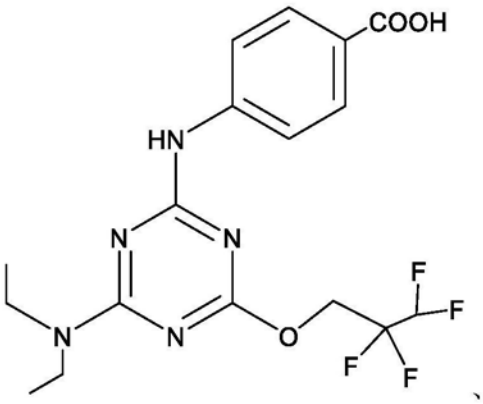


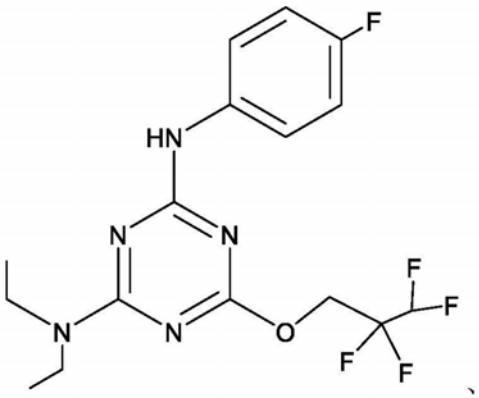
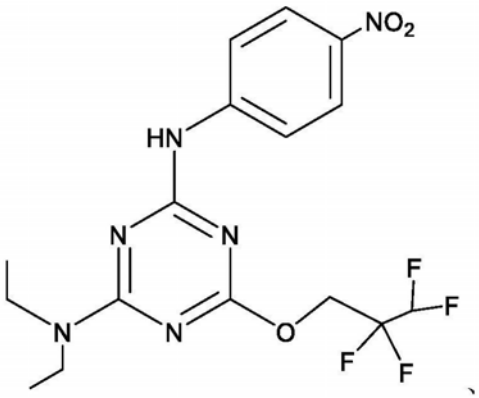
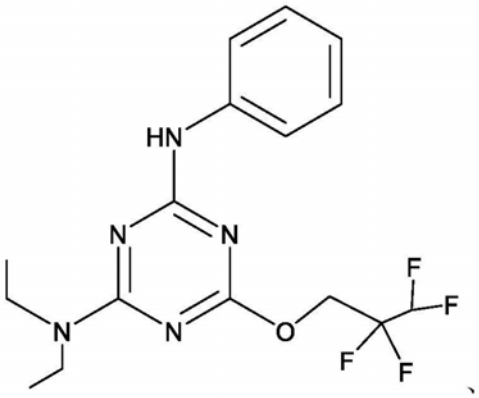
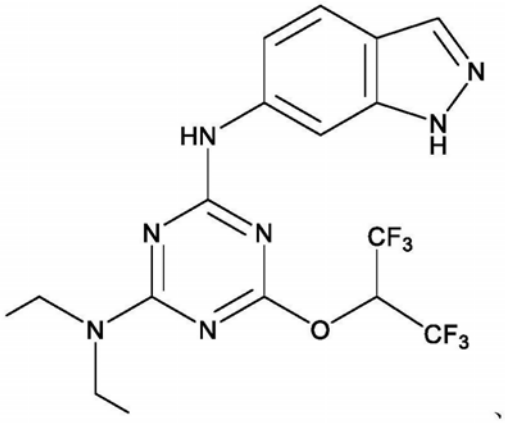




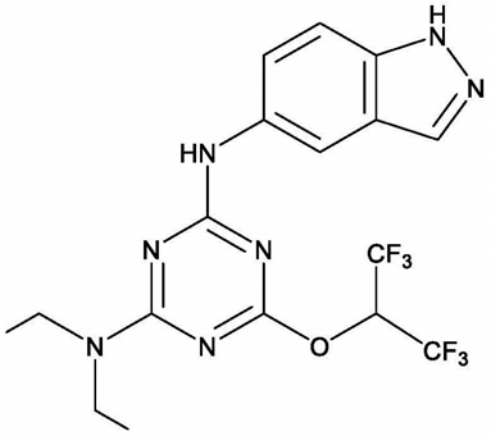
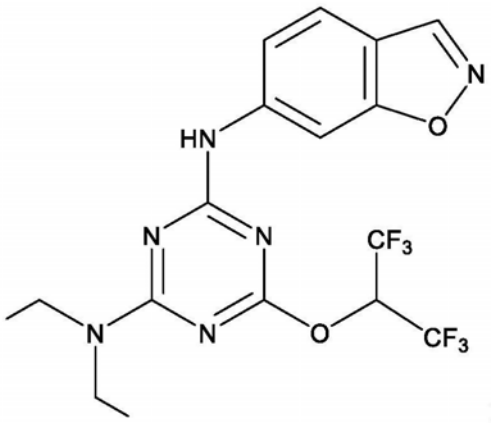
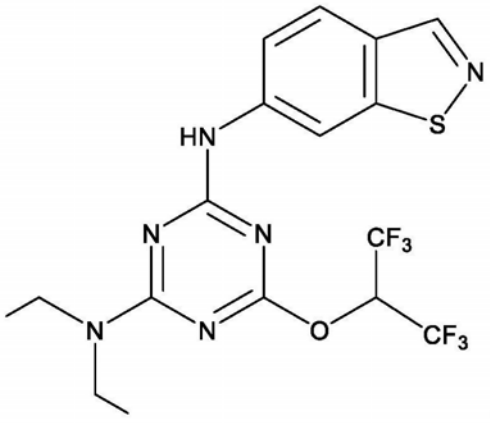


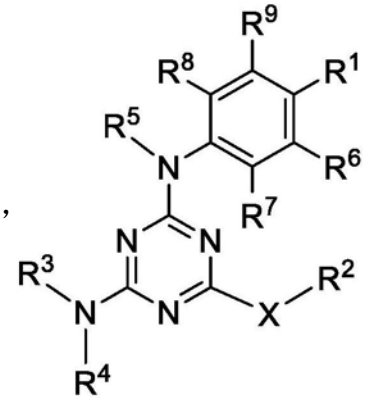
[0228]

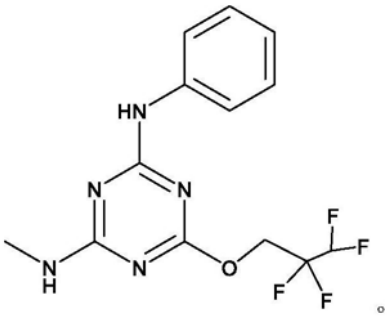









[0229]



或

。

[0230] 在实施方案中，所述化合物是式I，(I)，或其药学上可接受的盐。在实施方案中，X是-O-。在实施方案中，R^2是C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^3是氢。在实施方案中，R^4是-CH_3或-CH_2CH_3。在实施方案中，R^1、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。在实施方案中，R^2被至少四个氟取代。在实施方案中，R^2被四个氟取代。在实施方案中，R^2是-$CH_2(CF_2)_2H$。在实施方案中，X是-O-；R^2是-$CH_2(CF_2)_2H$；R^3是氢；R^4是-CH_3或-CH_2CH_3；且R^1、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

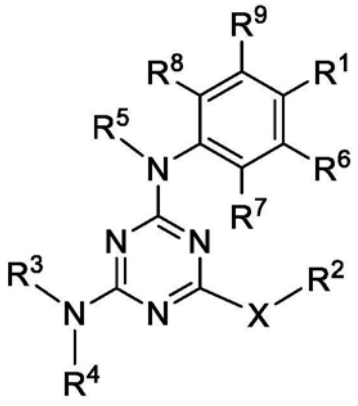
在实施方案中，所述化合物是。

[0231] 在实施方案中，化合物是本文描述的化合物(例如，在一方面、实施方案、实施例、表、图、路线、附录或权利要求书)。

[0232] Ⅱ.药物组合物

[0233] 本文还提供药物制剂。在实施方案中，药物制剂包括上述化合物(包括其所有实施方案)(例如式I、IA、IB1、IC1、ID1、IE1、IB1A、IC1A、IB1A′、IC1A′、ID1A、IE1A、IB2、IC2、ID2、IE2、IB2A、IC2A、B2A′、IC2A′、ID2A、IE2A、IB3A、IC3A、IB3A′、IC3A′、ID3A、IE3A、IB4A、IC4A、IB4A′、IC4A′、ID4A和IE4A)和药学上可接受的赋形剂。在一方面是药物组合物，其包含本文所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0234] 在实施方案中，所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物：

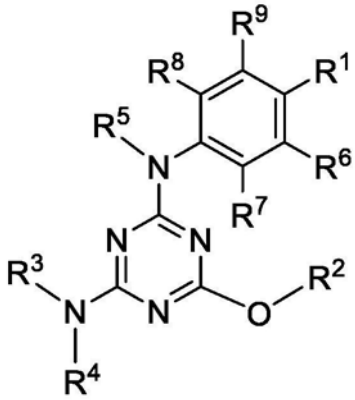
[0235] (I)，或其药学上可接受的盐，

[0236] X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8和R^9如本文所述。

[0237] 在实施方案中，X是-O-或-S-。在实施方案中，X是NH。在实施方案中，X是-O-。

[0238] 在实施方案中，R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的C_2-C_6烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。在实施方案中，R^7和R^8独立地是氢。

[0239] 在实施方案中，所述化合物是式IA：

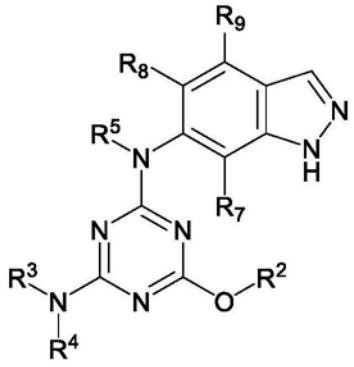
[0240]  (IA)，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9如本文所述。

[0241] 在实施方案中，R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_4卤代烷基。在实施方案中，R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。在实施方案中，R^7和R^8独立地是氢。在实施方案中，R^3和R^4是被取代的或未被取代的烷基；R^5独立地是氢；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基，且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。在实施方案中，R^3和R^4独立地是甲基或乙基。在实施方案中，R^1是氢、卤素、$-NO_2$

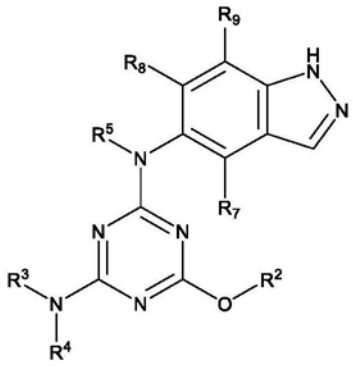
或-COOH;R^5是氢;R^6是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH;R^7和R^8独立地是氢;且R^9是氢、卤素、NO_2或-COOH。在实施方案中,其中R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中,其中R^2是被至少一个氟取代的C_2-C_4烷基。在实施方案中,R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0242] 在实施方案中,R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基;R^2是C_2-C_4卤代烷基;R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。在实施方案中,所述化合物用式IB、IC、ID或IE表示:

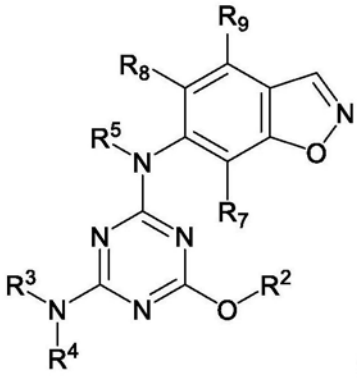
[0243]



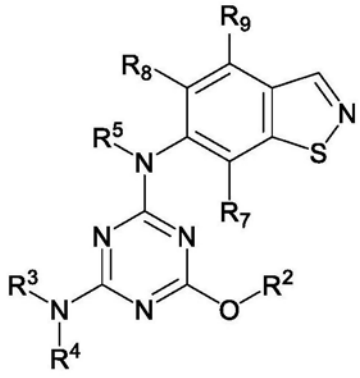
(IB)



(IC)



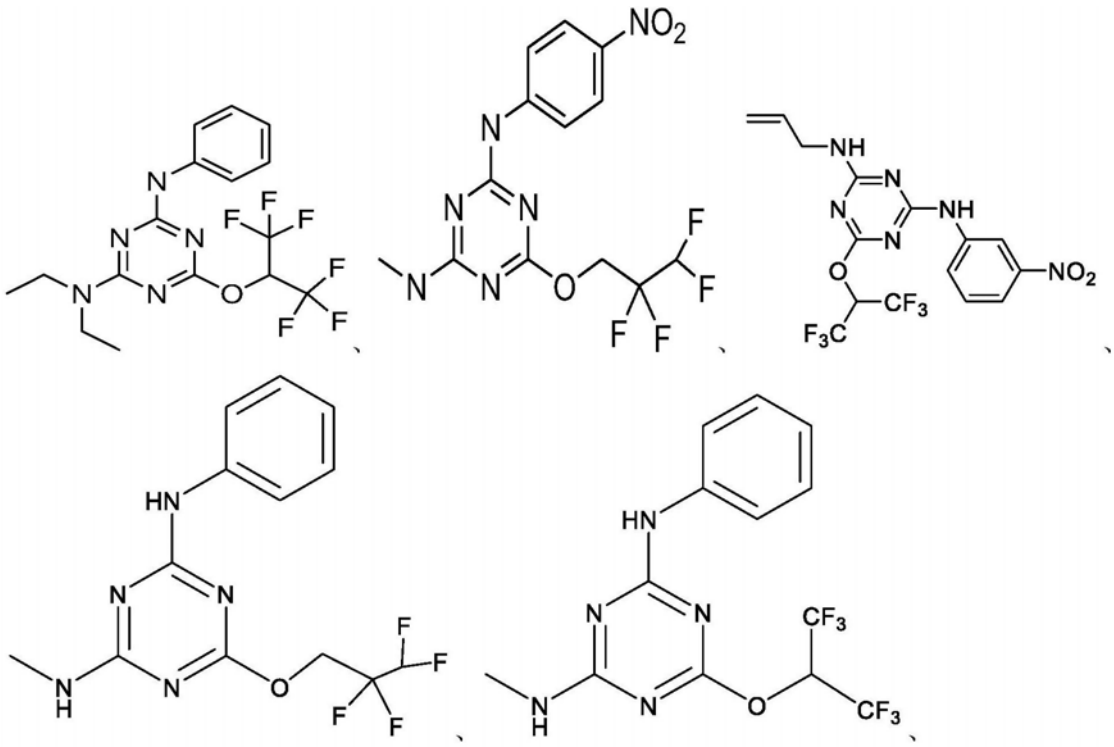
(ID)



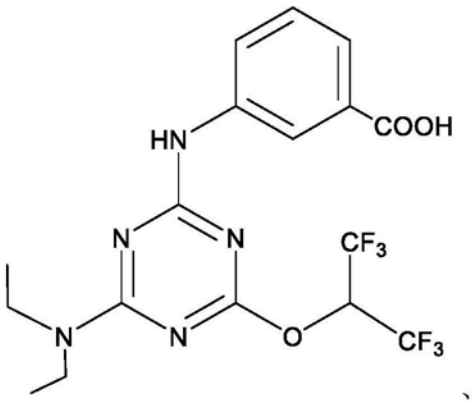
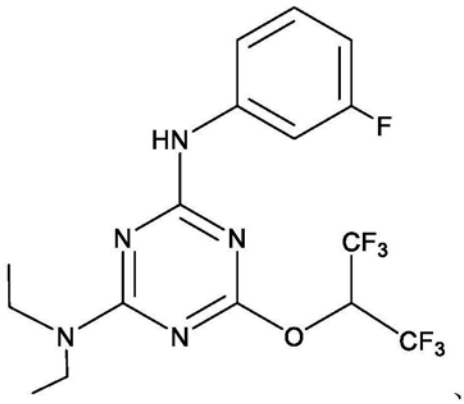
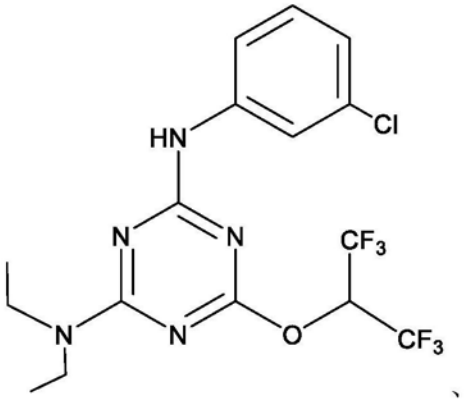
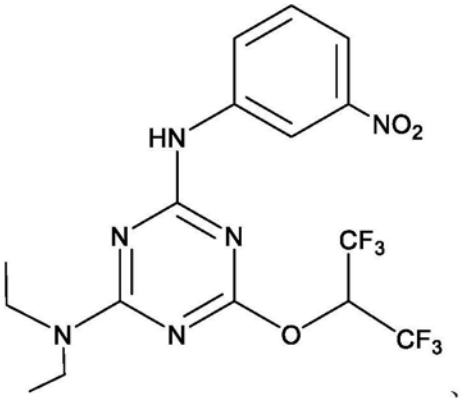
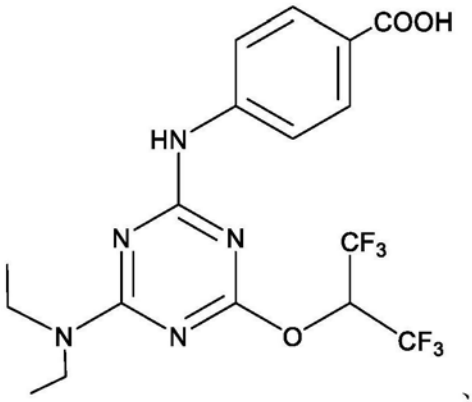
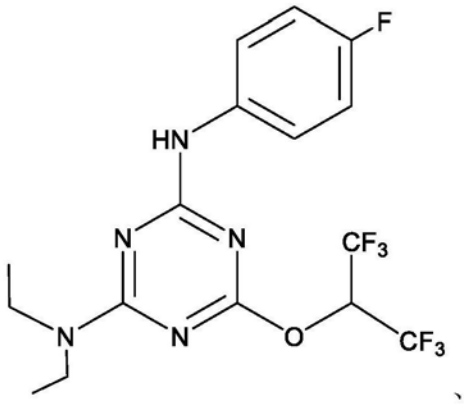
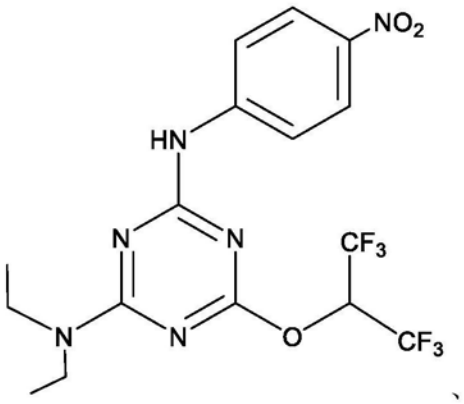
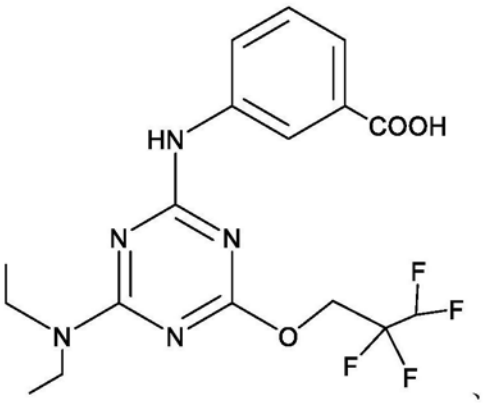
(IE)。

在实施方案中,R^5、R^7、R^8和R^9独立地是氢。在实施方案中,R^2是$-CH(CF_3)_2$或$-CH_2(CF_2)_2H$。

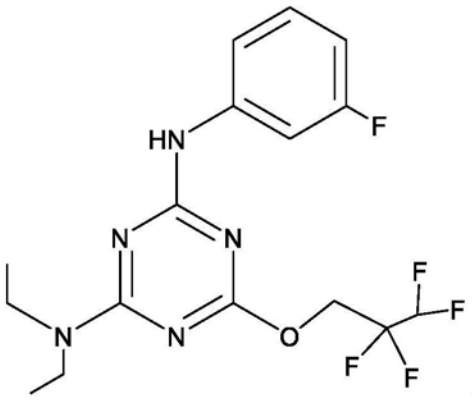
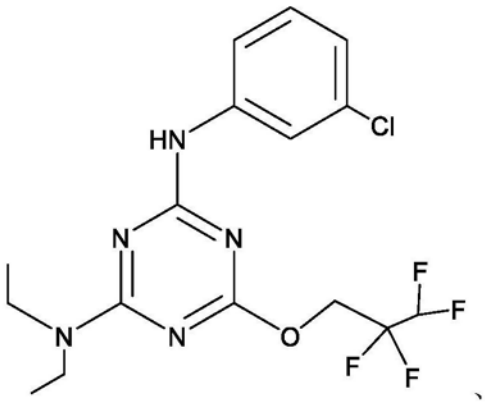
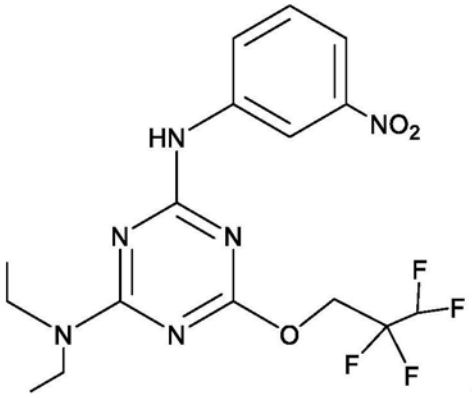
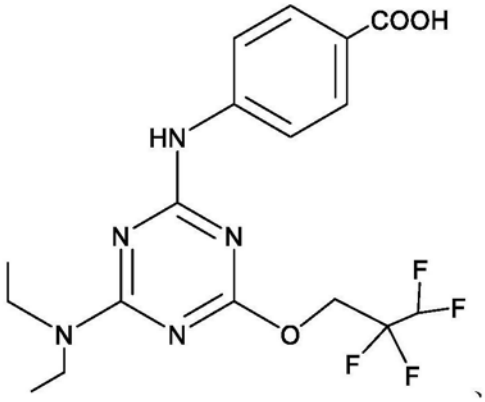
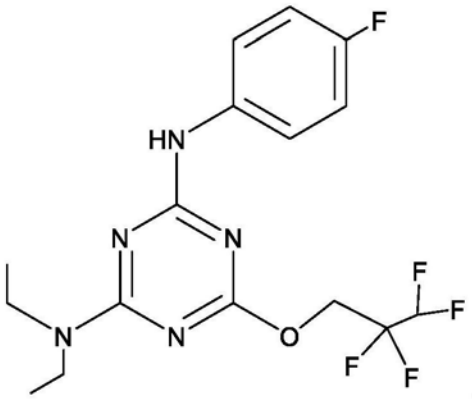
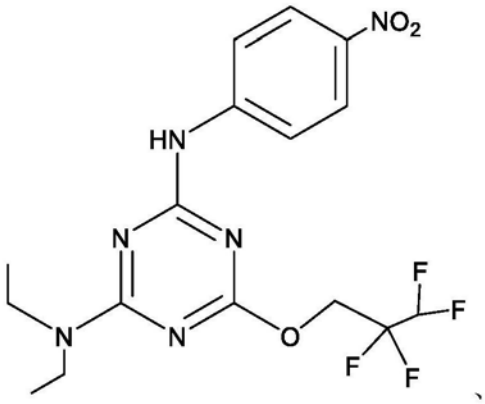
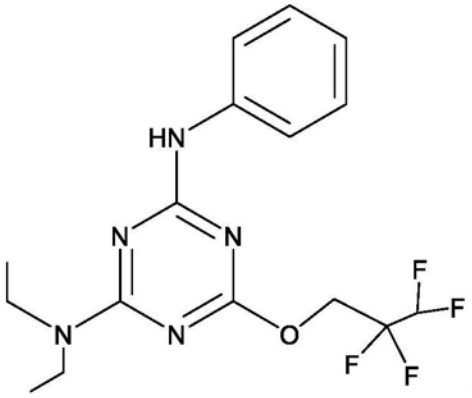
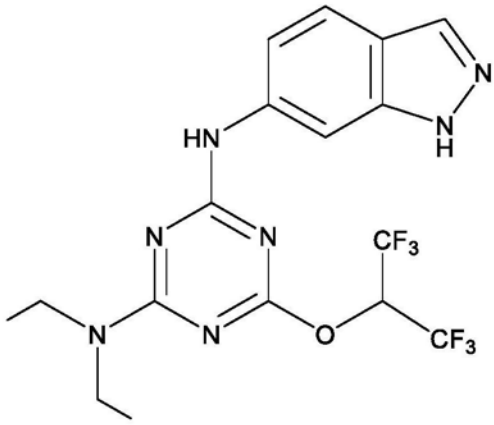
[0244] 在实施方案中,所述药物组合物包含选自以下的化合物:

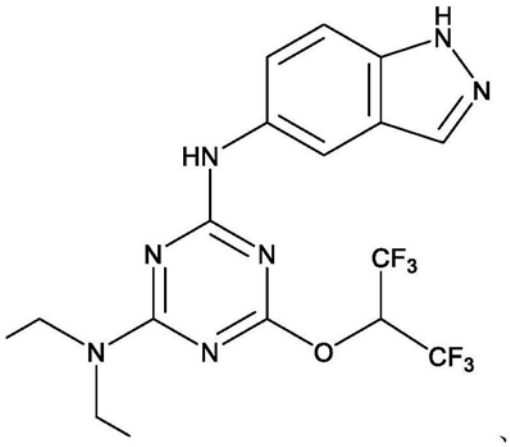
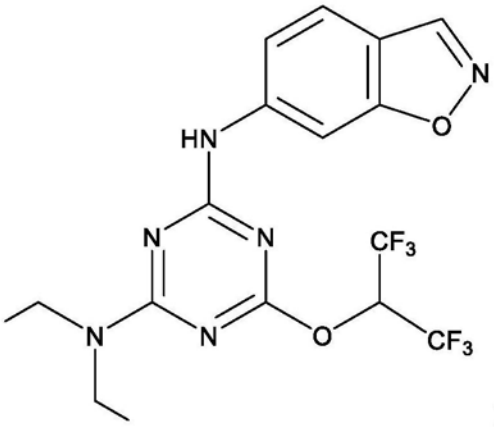
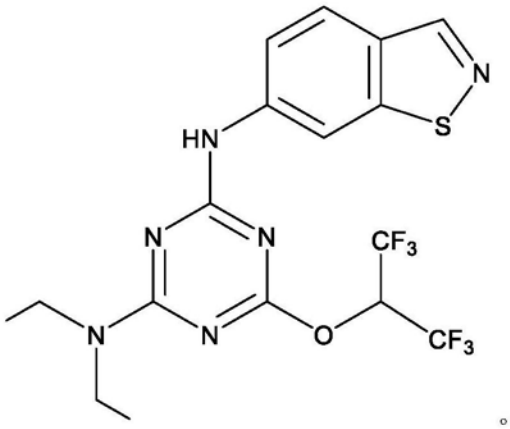
[0245] 

[0246]

[0247]

[0248]  、 或 。

[0249] 在药物组合物的实施方案中，化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量被包含。

[0250] 1.制剂

[0251] 药物组合物可以以多种剂量制剂制备和给药。所述化合物可以口服给药、直肠给药或通过注射给药(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)。

[0252] 为了由本文所述的化合物制备药物组合物，药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒。固体载体可以是一种或多种物质，其也可以用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0253] 在散剂中，载体可以是与细碎活性组分混合的细碎固体。在片剂中，活性组分可以与具有必要粘合性能的载体以合适的比例混合，并被压制成所需的形状和大小。

[0254] 散剂和片剂优选地含有5％至70％的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括具有包封材料作为载体的活性化合物的制剂，提供胶囊，其中具有或不具有其他载体的活性组分被载体包围，因此与其缔合。同样，包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服给药的固体剂型。

[0255] 为了制备栓剂，首先熔化低熔点蜡，如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物，并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入适宜大小的模具中，使其冷却，从而固化。

[0256] 液体形式制剂包括溶液、混悬剂和乳剂，例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注

射，可以将液体制剂在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

[0257] 适于口服的水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适于口服的含水混悬剂可以通过将细碎的活性组分与粘性材料例如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他公知的助悬剂分散在水中来制备。

[0258] 还包括固体形式的制剂，其用以在使用前不久转化为用于口服给药的液体形式制剂。这种液体形式包括溶液、混悬剂和乳剂。除活性组分外，这些制剂还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0259] 在实施方案中，包含本文所述的化合物的液体形式制剂或固体形式制剂在制剂中可不包括 DMSO。在实施方案中，所述液体形式制剂可不包括溶解剂如DMSO，且制剂中包括的化合物可含有相同或基本上相同量的溶解的或悬浮的化合物，例如，超过约50wt％、55wt％、60wt％、65wt％、 70wt％、75wt％、80wt％、85wt％、90wt％、95wt％或99wt％的被制备在包括DMSO的液体形式制剂中溶解的或悬浮的化合物。在实施方案中，不包括DMSO的所述液体形式制剂或固体形式制剂可表现相同或基本相同的化合物穿透黏液、黏膜或皮肤，例如，当局部、经黏膜或经皮给药时，超过约50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或99％的被制备在包括 DMSO的制剂中的化合物穿透。

[0260] 药物制剂优选地为单位剂型。在这种形式中，制剂被细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂，该包装含有离散量的制剂，如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的散剂。此外，单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者它可以是适当数量的这些包装形式中的任一种。

[0261] 根据具体应用和活性组分的效力，单位剂量制剂中活性组分的量可以从0.1mg至10000mg变化或调节。如果需要，该组合物还可含有其它相容的治疗剂。

[0262] 一些化合物可能在水中具有有限的溶解度，因此在组合物中可能需要表面活性剂或其他合适的助溶剂。这样的助溶剂包括：聚山梨醇酯20、60和80；Pluronic F-68、F-84和P-103；环糊精；和聚氧乙烯35蓖麻油。这样的助溶剂通常以约0.01重量％至约2重量％使用。粘度大于简单水溶液的粘度可能是期望的，以降低分配制剂的变化性，减少制剂混悬剂或乳剂组分的物理分离，和/或以其他方式改善制剂。这样的粘度构建剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐以及前述的组合。这样的剂通常以约0.01重量％至约2重量％使用。

[0263] 药物组合物可额外包含提供持续释放和/或舒适的组分。这样的组分包括高分子量的阴离子类粘液状聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在美国专利号4,911,920；5,403,841；5,212,162 和4,861,760中有更详细的讨论。出于所有目的，这些专利的全部内容整体援引加入本文。

[0264] 药物组合物可用于静脉内使用。药学上可接受的赋形剂可包括用以将pH调节至静脉内使用期望的范围的缓冲剂。包括无机酸盐例如磷酸盐、硼酸盐和硫酸盐的许多缓冲剂是已知的。

[0265] 2.有效剂量

[0266] 药物组合物可包括组合物，其中活性成分以治疗有效量(即以有效实现其预期目

的的量)被包含。对特定应用有效的实际量尤其取决于正在治疗的病状。

[0267] 所给药的化合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以根据多种因素而变化,包括给药途径;接受者的大小、年龄、性别、健康、体重、体质指数和饮食;所治疗疾病症状的性质和程度;存在其他疾病或其他与健康有关的问题;同时治疗的种类;以及任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或剂可以与本文公开的方法和化合物结合使用。

[0268] 用于人的治疗有效量可以从动物模型确定。例如,可以配制用于人的剂量以达到已经发现在动物中有效的浓度。如上所述,人体剂量可以通过监测便秘或干眼症对治疗的反应并向上或向下调节剂量来调节。

[0269] 剂量可以根据个体的需求和所用的化合物而变化。在本文提供的药物组合物的情况中,给药个体的剂量应足以随时间在个体中实现有益的治疗反应。剂量的大小还会由任何不良副作用的存在、性质和程度来决定。一般来讲,治疗以小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始。随后,剂量小幅增加,直到达到在情况下的最佳效果为止。

[0270] 剂量和间隔可以单独调整,以提供对正在治疗的特定临床适应症有效的所给药化合物的水平。这会提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0271] 利用本文所提供的教导内容,可以计划有效的预防性或治疗性治疗方案,该方案不会引起显著地毒性,但对于治疗特定患者所表现的临床症状是完全有效的。该计划应涉及通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在及其严重性、优选的给药方式和所选剂的毒性特征的因素来仔细选择活性化合物。

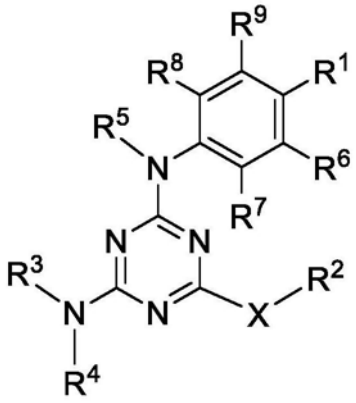
[0272] 3.毒性

[0273] 特定化合物的毒性与治疗效果之间的比率是其治疗指数,并且可以表示为LD_{50}(50%群体致死的化合物的量)与ED_{50}(50%群体有效的化合物的量)之间的比率。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和/或动物研究获得的治疗指数数据可用于配制用于人类的一系列剂量。这样的化合物的剂量优选地在毒性很小或没有毒性的包括ED_{50}的血浆浓度范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和所用的给药途径。参见,例如Fingl等人,THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS,第1章,第1页,1975。确切制剂、给药途径和剂量可以由个体医生根据患者的病状和使用化合物的特定方法来选择。

[0274] 当需要或期望肠胃外给药时,包含在药物组合物中的化合物的特别合适的混合物可以是可注射的、无菌溶液、含油的或含水的溶液、以及混悬剂、乳剂或植入物,包括栓剂。特别地,用于肠胃外给药的载体包括葡萄糖(dextrose)的水溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯嵌段聚合物等。安瓿是方便的单位剂量。适用于本文提供的药物组合物的药物混合物可包括例如Pharmaceutical Sciences(第17版,Mack Pub.Co.,Easton,PA)和WO 96/05309中所述的那些,它们的教导援引加入本文。

[0275] Ⅲ.激活方法

[0276] 本文还提供激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的方法。所述方法包括使CFTR与有效量的本文描述的化合物接触,由此激活CFTR。在一方面,该方法包括使CFTR与有效量的式I的化合物:

[0277] 

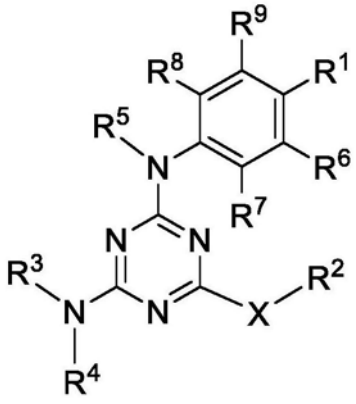
(I),

[0278] 或其药学上可接受的盐接触。X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9如本文所述。

[0279] 在实施方案中，所述方法包括使CFTR与有效量的本文所述的化合物接触，由此激活CFTR。接触可以在体外进行。接触可以在体内进行。

[0280] Ⅳ.治疗方法

[0281] 本文还提供通过向所述个体给药有效量的本文所述的化合物(如式I的化合物)：

[0282] 

(I),

[0283] 或其药学上可接受的盐来治疗有需要的个体的疾病或障碍的方法。X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、 R^8和R^9如本文所述。

[0284] 在一方面是治疗有需要的个体的便秘的方法，该方法包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(如式I的化合物)。在另一方面是治疗有需要的个体的干眼症障碍的方法，该方法包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(如式I的化合物)。在又另一方面是增加有需要的个体的流泪的方法，该方法包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(如式I的化合物)。

[0285] 在一方面，提供治疗有需要的个体的淤胆型肝病的方法，其包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(如式I的化合物)。在另一方面，提供治疗有需要的个体的肺部疾病或障碍的方法，其包括向个体给药有效量的如本文所述的化合物(如式I的化合物)。在实施方案中，肺部疾病或障碍是慢性阻塞性肺疾病(例如支气管炎、哮喘、香烟烟雾诱导的肺功能障碍)。

[0286] 其他方面

[0287] 在另一方面，本文提供治疗疾病的组合物和方法。以下定义和实施方案仅适用于式(pI)的化合物、本部分(即部分V)和本文列出的实施方案P1至P28。

[0288] 出于本部分的目的，术语“烷基”是指并包括直链或支链的一价烃结构及其组合，

其可以是完全饱和的、单或多不饱和的，具有指定的碳原子数(即，C_1-C_{10}意指一至十个碳)。具体的烷基是具有 1至20个碳原子的那些烷基(“C_1-C_{20}烷基”)。更具体的烷基是具有1至8个碳原子(“C_1-C_8烷基”)、3至8个碳原子(“C_3-C_8烷基”)、1至6个碳原子(“C_1-C_6烷基”)、1至5个碳原子(“C_1-C_5烷基”) 或1至4个碳原子(“C_1-C_4烷基”)的那些烷基。饱和烃基的实例包括但不限于诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(例如)正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、 1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级的同系物和异构体。饱和C_1-C_4烷基的实例包括甲基(CH_3)、乙基 (C_2H_5)、丙基(C_3H_7)和丁基(C_4H_9)。饱和C_1-C_6烷基的实例包括甲基(CH_3)、乙基(C_2H_5)、丙基(C_3H_7)、丁基(C_4H_9)、戊基(C_5H_{11})和己基(C_6H_{13})。

[0289] 烷基可以被一个或多个取代基取代(即，一个或多个氢原子被一价或二价基团置换)，如本文所述的基团，例如氟、氯、溴、碘、羟基、烷氧基、硫代、氨基、酰氨基、烷氧基羰基酰氨基、羧基、酰基、烷氧基羰基、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基以及本领域已知的其他官能团。“全氟烷基”是指其中每个氢原子被氟原子置换的烷基。饱和C_1-C_6全氟烷基的实例包括三氟甲基(CF_3)、五氟乙基(C_2F_5)、七氟丙基(C_3F_7)、九氟丁基(C_4F_9)、十一氟戊基(C_5F_{11})和十三氟己基(C_6F_{13})。

[0290] 出于本部分的目的，术语“环烷基”是指并包括环状单价烃结构，其可以是完全饱和的、单或多不饱和的，具有指定的碳原子数(即，C_1-C_{10}意指一至十个碳)。环烷基可以由一个环(如环己基)或多个环(如金刚烷基)组成，但不包括芳基。包含多于一个环的环烷基可以是稠合的、螺环化的或桥接的或其组合。优选的环烷基是具有3至13个环碳原子的环烃。更优选的环烷基是具有3至8个环碳原子的环烃(“C_3-C_8环烷基”)。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、降冰片基等。

[0291] 出于本部分的目的，术语“杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的非芳族基团，其具有1至10个环碳原子和1至4个环杂原子，如氮、硫或氧等，其中氮和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。杂环基可以具有单环或多个稠环，但不包括杂芳基。包含多于一个环的杂环可以是稠合的、螺环化的或桥接的或其任何组合。在稠环系统中，一个或多个稠环可以是芳基或杂芳基。杂环基的实例包括但不限于四氢吡喃基、二氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-基、4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基等。

[0292] 出于本部分的目的，术语“芳基”是指并包括多不饱和芳烃取代基。芳基可含有额外的稠环(例如，1至3个环)，包括额外稠合的芳基、杂芳基、环烷基和/或杂环基环。在一个变体中，芳基含有 6至14个环碳原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、联苯基等。

[0293] 出于本部分的目的，术语“杂芳基”是指并包括不饱和芳族环状基团，其具有1至10个环碳原子和至少一个环杂原子，包括但不限于如氮、氧和硫的杂原子，其中氮和硫原子任选地被氧化，且氮原子任选地被季铵化。杂芳基可以在环碳或环杂原子上连接到分子的其余部分。杂芳基可含有额外的稠环(例如，1至3个环)，包括额外的稠合的芳基、杂芳基、环烷基和/或杂环基环。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl)、呋喃基、噻唑基等。

[0294] 本部分中提及的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基还可以被一个或多个取代基取代，如本文详述的基团，例如氟、氯、溴、碘、羟基、烷氧基、硫代、氨基、酰氨基、烷氧基羰基酰氨基、羧基、酰基、烷氧基羰基、磺酰基、烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基，以及本领域已知的其他官能团。

[0295] 出于本部分的目的，术语“药学上可接受的载体”是指药物制剂中除活性成分外的对个体无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂，如本领域已知的那些，例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.Ed.(1980)中所述。

[0296] 如本部分中所用，“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是用于获得有益或期望结果(包括并优选临床结果)的方法。例如，有益或期望的临床结果包括但不限于以下中的一种或多种：减少由疾病引起的症状，提高患有该疾病的人的生活质量，减少治疗疾病、延缓疾病的进展和/或延长个体生存所需的其他药物的剂量。

[0297] 如本部分中所用，短语“延缓疾病的发展”意指推迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和/或推迟疾病的发展(如便秘、干眼症、肺部疾病或病状、肺病或肝病)。该延缓可以具有不同的时间长度，这取决于疾病史和/或所治疗的个体。对于本领域技术人员显而易见的是，足够或显著的延缓实际上可以包括预防，这样个体不会发展疾病。

[0298] 如本部分中所用，药物、化合物或药物组合物的“有效剂量”或“有效量”是足以产生有益或期望结果的量。对于预防性用途，有益或期望的结果包括如消除或降低风险、减轻严重性或延缓疾病(包括疾病的生化、组织学和/或行为症状，其并发症和在疾病的发展过程中呈现的中间病理表型)发作的结果。对于治疗用途，有益或期望的结果包括如减少由疾病引起的一种或多种症状、提高患有该疾病的人的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量、如通过靶向增强另一种药物的效果、延缓疾病的进展和/或延长存活的临床结果。有效剂量可以分一次或多次给药加以给药。出于本部分的目的，药物、化合物或药物组合物的有效剂量是足以直接或间接完成预防性或治疗性治疗的量。如在临床情况中所理解的，药物、化合物或药物组合物的有效剂量可以或可以不与另一种药物、化合物或药物组合物结合实现。因此，在给药一种或多种治疗剂的情况下可以考虑“有效剂量”，并且如果与一种或多种其他剂结合可以实现或实现了期望结果，可以考虑以有效量给予单一剂。

[0299] 如本部分中所用，“与...结合”是指除了给药另一种治疗方式之外还给药一种治疗方式。因此，“与...结合”是指在向个体给药其他治疗方式之前、期间或之后给药一种治疗方式。

[0300] 除非另有明确说明，否则为了本部分的目的，本文所用的术语“个体”是指哺乳动物，包括但不限于牛、马、猫、兔、犬、啮齿动物或灵长类动物(例如，人)。在一些实施方案中，个体是人。在一些实施方案中，个体是非人灵长类动物，如黑猩猩和其他猿和猴物种。在一些实施方案中，个体是农场动物，如牛、马、绵羊、山羊和猪；宠物，如兔、狗和猫；实验室动物包括啮齿动物，如大鼠、小鼠和豚鼠等。本部分中描述的方面可用于人类医学和兽医领域。

[0301] 如本部分和所附实施方案P1-P25中所用，单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述”包括复数指代物，除非上下文另有明确说明。

[0302] 应理解，本部分中所描述方面中的方面和变化包括“由方面和变化组成”和/或“基本上由方面和变化组成”。

[0303] 便秘疗法包括增加粪便体积的泻药,如可溶性纤维;产生渗透负荷的泻药,如聚乙二醇;或刺激肠道收缩的泻药,如二苯基甲烷。也有软化粪便的表面泻药,如多库酯钠和益生菌,如副干酪乳杆菌[3]。FDA批准的药物利那洛肽是鸟苷酸环化酶C受体的肽激动剂,通过抑制内脏疼痛、刺激肠道运动和增加肠道分泌来起作用[4,5]。第二种批准的药物鲁比前列酮是前列腺素E类似物,被认为激活推定的肠细胞ClC-2通道[6],但机制数据不太清楚。尽管有广泛的治疗选择,但仍然需要安全有效的药物来治疗便秘。

[0304] 不希望受理论束缚,在该部分的实施方案中,囊性纤维化穿膜调节蛋白(CFTR)氯通道的激活驱动肠中的液体分泌,其维持腔内容物的润滑。假设CFTR的直接激活可引起液体分泌并逆转便秘中发现的粪便过度脱水。

[0305] 肠液分泌涉及通过基底外侧膜$Na^+/K^+/2Cl^-$协同转运蛋白(NKCC1)和腔膜囊性纤维化穿膜调节蛋白(CFTR)Cl^-通道和Ca^{2+}激活的Cl^-通道(CaCC)穿过肠上皮细胞的活性Cl^-分泌。由Cl^-分泌产生的电化学和渗透力驱动Na^+和水分泌[7]。在霍乱和旅行者的腹泻中,CFTR通过细胞内环核苷酸的升高被细菌肠毒素强烈地激活[8,9]。CFTR是用以增加便秘中肠液分泌的有吸引力的靶标,因为它在整个肠中强烈表达并且其激活强烈地增加肠液分泌。直接靶向CFTR的激活剂不太可能产生霍乱中看到的大量的不受控制的肠液分泌,因为霍乱中的肠毒素不可逆地起作用以产生细胞质cAMP的持续升高,这不仅激活CFTR而且还激活基底外侧K^+通道,这增加了用于Cl^-分泌的电化学驱动力;霍乱肠毒素还抑制肠液吸收所涉及的腔NHE3 Na^+/H^+交换剂[10,11]。

[0306] 由于这些考虑因素以及对便秘的安全有效药物治疗的持续需求,本文报道了对在肠中具有促分泌作用以及在便秘中具有功效的纳摩尔效能的CFTR靶向小分子激活剂的鉴定和表征。

[0307] 通过高通量筛选纳摩尔亲和力的小分子CFTR激活剂$CFTR_{act}$-J027鉴定并证明其在小鼠肠中具有促分泌作用并且在洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型中具有使排便正常化的功效。便秘仍然是门诊和住院环境中的重要临床问题。阿片样物质诱导的便秘是手术后、接受化疗和慢性疼痛的患者常见的不良反应。

[0308] CFTR靶向激活增加了抗便秘治疗的各种作用机制。值得注意的是,纯CFTR激活能够在肠中产生强烈的Cl^-流和液体分泌反应,而不会导致环核苷酸浓度的全面升高、对肠收缩性的直接刺激或肠液吸收的改变。利那洛肽是鸟苷酸环化酶C受体的肽激动剂,其增加肠细胞cGMP浓度。利那洛肽抑制结肠感觉神经元的激活并激活运动神经元,从而减轻疼痛并增加肠平滑肌收缩;此外,肠细胞中cGMP浓度的升高可激活CFTR并具有促分泌作用[4,5]。第二种批准的药物是前列腺素E类似物鲁比前列酮,其被认为激活推定的肠细胞ClC-2通道[6],但机制数据不太清楚。与这些药物相比,纯CFTR激活剂具有单一的,经过充分验证的作用机制,并且在多种细胞类型中不产生全面环核苷酸响应。值得注意的是,利那洛肽和鲁比前列酮在临床试验中显示出有限的功效。利那洛肽在约20%的慢性便秘患者中有效,其中约5%也对安慰剂有反应[15],鲁比前列酮在约13%的IBS-C患者中有效,其中约7%对安慰剂有反应[16]。基于我们的小鼠数据显示与超大剂量的利那洛肽或鲁比前列酮相比,$CFTR_{act}$-J027的功效显著更高,我们推测CFTR激活剂在临床试验中可能具有更高的功效。

[0309] CFTRact-J027比VX-770(依伐卡托)更有效地激活野生型CFTR,VX-770是用于治疗由某些 CFTR门控突变引起的囊性纤维化(CF)的FDA批准的药物。在表达野生型CFTR的FRT

细胞中，短路电流测量显示$CFTR_{act}$-J027在3μM下几乎完全激活CFTR，而VX-770最大仅激活15％CFTR。然而，$CFTR_{act}$-J027的效力远低于依伐卡托，依伐卡托作为最常见的CF引起的突变ΔF508的缺陷氯通道门控的‘增效剂’，这并非出乎意料，因为CF中的增效剂功效是突变特异性的。除了其对便秘的潜在治疗效用外，野生型CFTR的小分子激活剂可用于治疗慢性阻塞性肺疾病和支气管炎、哮喘、香烟烟雾诱导的肺功能障碍、干眼症和淤胆型肝病[17-19]。

[0310] 据报道，取代的喹喔啉酮是膜外排转运蛋白多药耐药蛋白1的选择性拮抗剂[20]。也据报道，喹喔啉酮通过刺激胰腺INS-1细胞中的胰岛素分泌显示出抗糖尿病活性[21]，以及对血栓形成性障碍的潜在治疗具有抑制丝氨酸蛋白酶的活性[22]。最近，据报道，喹喔啉酮可抑制醛糖还原酶[23]。这些报道表明喹喔啉酮支架具有类似药物的特性。合成上，喹喔啉酮可以由市售的起始原料以一步至四步制备[24]，这样可以便于合成靶向类似物。

[0311] 除了化合物特异性脱靶作用之外，CFTR激活剂的潜在副作用特征可包括气道/肺和各种腺和其他上皮细胞中的促分泌活性。便秘治疗的脱靶效应可通过口服给药具有有限肠吸收和/或快速全身清除的CFTR激活剂以使全身暴露最小化来加以限制。$CFTR_{act}$-J027当以高剂量(10mg/kg)口服给药时，显示出非常低的生物利用度，血液水平远低于用于CFTR激活的EC_{50}，这可能是由于首过效应，如其在肝微粒体中的快速体外代谢所证实。$CFTR_{act}$-J027在25μM的浓度下没有显示出显著的体外细胞毒性，25μM比其用于CFTR激活的EC_{50}大100多倍，或在洛哌丁胺便秘模型的7天研究中以使排便正常化的最大有效剂量在小鼠中没有显示出体内毒性。在7天治疗的小鼠中，没有看到潜在最显著的脱靶作用，刺激肺/气道液分泌，如正常的肺含水量所证实。这些有限的毒性研究提供了 CFTR激活剂在便秘中应用的概念证据。

[0312] 总之，本文提供的数据证明了CFTR激活剂在小鼠肠中的促分泌作用，其用于治疗各种类型的便秘，其可包括阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘和便秘型肠易激综合征。

[0313] 包括干燥综合征(Sjögren’ssyndrome)的干眼症障碍在老年人群中构成常见问题，可获得的有效治疗选择是有限的。cAMP激活的Cl^-通道CFTR(囊性纤维化穿膜传导调节蛋白)是眼表面的主要促分泌氯通道。研究了靶向CFTR的化合物是否可以纠正干眼症的异常泪膜。将通过高通量筛选鉴定的人野生型CFTR的小分子激活剂在细胞培养物和体内测定中进行评估以选择在小鼠的眼表面上刺激Cl^--驱动的液体分泌的化合物。氨基苯基-1,3,5-三嗪$CFTR_{act}$-K089以EC_{50}为约250nM完全激活细胞培养物中的CFTR，并且在眼表电位差中产生约8.5mV的超极化。当局部递送时，$CFTR_{act}$-K089 使基础泪液分泌加倍4小时，并且对CF小鼠没有影响。$CFTR_{act}$-K089显示出持续的泪膜生物利用度，没有可检测的全身吸收。在通过泪腺切除产生的水缺乏性干眼症的小鼠模型中，每天三次局部给药0.1nmol $CFTR_{act}$-K089将泪液分泌恢复至基础水平并完全防止在载体治疗的对照中观察到的角膜上皮破坏。本文提供的数据证明了CFTR靶向的激活剂作为干眼症的新型促分泌治疗的潜在效用。

[0314] 94％的调查眼科医生认为中度至重度干眼症需要额外的治疗(7)。

[0315] 眼表面是解剖学上连续的上皮和腺组织的集合，其在功能上连接以维持泪膜(8)。虽然流泪有助于大量反射性流泪，但角膜和结膜调节基础泪液的体积和组成。水在眼表面上移动成泪膜的主要决定因素包括通过cAMP-和钙(Ca^{2+})依赖性Cl^-转运蛋白的顶膜氯离子

(Cl^-)分泌,以及主要通过上皮Na^+通道(ENaC)的钠(Na^+)吸收。

[0316] 关于用于干眼症疗法的促分泌候选物,ENaC抑制剂P321最近已进入1/2期研究(9)。地夸磷索是一种靶向表面上皮$P2Y_2$受体并通过Ca^{2+}信号传导刺激Cl^-和黏蛋白分泌的UTP类似物(10),在日本被批准用于干眼症(11,12),但在美国的III期试验失败。

[0317] 囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)是在一些分泌性上皮细胞中表达的cAMP激活的Cl^-通道,包括角膜和结膜中的那些(14-16)。我们在小鼠的眼表面发现了活性CFTR促进的Cl^-的实质容量(21,22),如随后在大鼠结膜中显示(23),为研究CFTR激活剂作为用于干眼症的促分泌策略提供了合理基础。唯一临床批准的CFTR激活剂VX-770(依伐卡托)适用于增强导致CF的某些CFTR 突变体的通道门控,但仅微弱地激活野生型CFTR(24,25)。

[0318] 对作为干眼症的潜在局部治疗的通过高通量筛选鉴定的野生型CFTR的新型小分子激活剂进行评估,以证明新鉴定的CFTR激活剂在干眼症的小鼠模型中的功效。

[0319] 研究了CFTR的小分子激活剂用于干眼症疗法的潜在效用。在几次先前的发展失败之后,干眼症仍然是眼部疾病的未满足需求。据推测,CFTR靶向的促分泌化合物可以使干眼症中的泪膜体积和眼表特性正常化(21,22)。在干眼症障碍中,泪膜高渗透压性刺激促炎信号传导、细胞因子和金属蛋白酶的分泌、以及角膜上皮细胞完整性的破坏(35-38)。通过最小化泪膜高渗透压性,预测CFTR 激活以防止这些下游眼表面变化。

[0320] 通过高通量筛选鉴定小分子CFTR激活剂,其通过涉及直接CFTR激活而非上游cAMP信号传导的机制,在眼表面上产生持续的Cl^--驱动的含水液体分泌。选择直接激活CFTR的化合物的理由是最小化广义cAMP刺激的潜在脱靶效应,并降低对靶向信号传导受体的化合物的快速耐受的可能性。这些化合物具有用于体外激活人CFTR的低纳摩尔EC_{50},并在较高浓度下产生完全激活。在小鼠中证实了大的CFTR依赖性PD超极化和泪液分泌过多。小鼠和人类中的大量化合物活性会促进此数据在人体中的转换。

[0321] 发现$CFTR_{act}$-K089在泪腺功能不全的实验小鼠模型中恢复了泪液分泌并防止了上皮破坏。CFTR 激活剂可通过刺激液体在完整角膜和结膜上皮上的转运而特别适用于泪腺障碍,例如原发性干燥综合症。CFTR激活剂可能在眼表面发挥其主要的促分泌作用,但在泪腺中存在间接的CFTR表达和功能(39-42)。在这里的研究中不可能直接刺激泪液分泌,因为在局部递送后化合物对泪腺组织的渗透最小,并且在泪腺功能不全的模型中显示出化合物功效。在眼表面,结膜可能有助于大量的液体分泌,因为它与角膜相比具有更大的表面积(43)。

[0322] 已经考虑了靶向不同眼表离子通道的替代性促分泌疗法。唯一经FDA批准的CFTR激活剂VX- 770是通过纠正某些CFTR突变的通道门控来治疗CF而开发的“增效剂”(44)。然而,VX-770在细胞培养物和小鼠体内中对野生型CFTR显示出相对较小的活性。慢性应用VX-770还可以减少CFTR 功能表达(24)并引起白内障(参见幼年大鼠;参考文献42),这可能是脱靶效应,因为CFTR不在晶状体中表达。

[0323] Ca^{2+}-激活的Cl^-通道的间接激动剂(地夸磷索)增加含水和黏蛋白分泌。然而,地夸磷索III期试验失败,可能是由于瞬时诱导的Ca^{2+}升高和Cl^-通道激活,产生最小的液体分泌净量。产生持续泪液分泌的CFTR激活剂克服了这种限制。$CFTR_{act}$-K089和$CFTR_{act}$-J027在标准眼科制剂中显示出有利的药效学,并且可以方便地每天局部给药数次。

[0324] 本文提供的数据显示单独的CFTR激活促进持续向外的Cl^-通量和液体分泌,表明

基础K^+传导在没有增强的环状核苷酸或Ca^{2+}信号传导下足以支持眼表面液体转运。仍然，可以探索CFTR激动剂和K^+通道激活剂或ENaC抑制剂的潜在协同作用以进一步增加用于干眼症疗法的泪液分泌。

[0325] $CFTR_{act}$-K089在水缺乏性干眼症疾病的临床相关小鼠模型中的功效被证明用于局部的促分泌 CFTR激活剂疗法以恢复基础泪液分泌并防止眼表面病理学。与免疫抑制方法相比，CFTR激活具有解决干眼症发病机理中的早期事件的优点。因此，我们的数据支持CFTR激活剂作为首创一类新药的干眼症疗法的开发潜力。

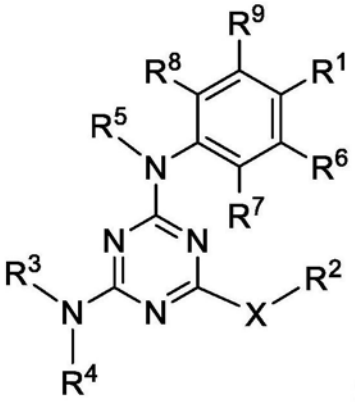
[0326] 本文的实施例提供关于本部分的方面和实施方案的进一步公开

[0327] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实例详细地描述了前述部分，但是对于本领域技术人员显而易见的是，会根据上述教导实施某些微小的变化和修改。因此，说明书和实施例不应被解释为限制本文描述的任何发明的范围。

[0328] 本文引用的所有参考文献，包括专利申请和公开，整体援引加入本文。

[0329] 本文涵盖的实施方案包括以下实施方案P1至P28。

[0330] 实施方案P1.药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物：



(I)，

或其药学上可接受的盐，其中：X是O、NH或S；n1独立地是0 至4的整数；m1和v1各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-COR^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-COR^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-COR^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、

被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{6A}$、$-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{7A}$、$-SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{8A}$、$-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{9A}$、$-SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)-OH$、$-NHOH$、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是O；R^2是$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$；n1是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是甲基时，则R^6不是$-NO_2$；且当X是O；R^2是$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$；n1是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是甲基时，则R^9不是$-NO_2$。

[0331] 实施方案P2.实施方案P1的药物组合物，其中：X是O；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1.}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1.}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未

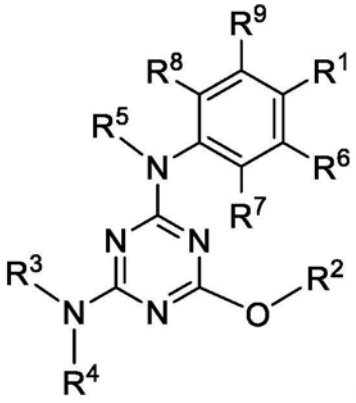
被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0332] 实施方案P3.实施方案P1的药物组合物，其中：X是O；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^2是卤素、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的芳基或卤代烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0333] 实施方案P4.实施方案P1的药物组合物，其中：X是O；R^1是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、被取代的烷基、被取代的或未被取代的芳基或卤代烷基；R^3和R^4独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^5是氢或者被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-NO$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CN$、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0334] 实施方案P5.实施方案P4的药物组合物，其中R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少两个独立地是氢。

[0335] 实施方案P6.药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式IA的化合物:



(IA),

或其药学上可接受的盐,其中:n1是0至4的整数;m1和v1各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^1_3$、$-OCHX^1_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基;R^3是氢、$-COR^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;R^4是氢、$-COR^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^5是氢、$-COR^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和 R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{6A}$、$-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{7A}$、$-SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、-

$CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{8A}$、$-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{9A}$、$-SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是O；R^2是$-(CH_2)_{n1}CX^{1.1}{}_3$；n1是1；$X^{1.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是甲基时，则R^6不是$-NO_2$。

[0336] 实施方案P7.实施方案P6的药物组合物，其中R^2是氢、$-CX^{2.1}{}_3$、$CHX^{2.1}{}_2$、$-OR^{2A}$、未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基。

[0337] 实施方案P8.实施方案P7的药物组合物，其中：R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}{}_3$、$-CHX^{1.1}{}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}{}_3$、$-OCHX^{1.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}{}_3$、$-CHX^{6.1}{}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}{}_3$、$-OCHX^{6.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}{}_3$、$-CHX^{7.1}{}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}{}_3$、$-OCHX^{7.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}{}_3$、$-CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0338] 实施方案P9.实施方案P6的药物组合物，其中R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}{}_3$、$-CHX^{6.1}{}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{6A}$、$-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NHNR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-NO、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6A}$、$-C(O)OR^{6A}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}{}_3$、$-OCHX^{6.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0339] 实施方案P10.实施方案P9的药物组合物，其中：R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0340] 实施方案P11.实施方案P6的药物组合物，其中R^3是$-COR^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基。

[0341] 实施方案P12.实施方案P11的药物组合物，其中：R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-N(O)_{m1}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0342] 实施方案P13.实施方案P6的药物组合物，其中R^1、R^6、R^7、R^8和R^9中的至少两个独立地是氢。

[0343] 实施方案P14.实施方案P13的药物组合物，其中：R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、-NO、$-C(O)R^{1A}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、被取代的烷基、被取代的或未被取代的芳基或卤代烷基；R^3和R^4独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基或者被取代的或未被取代的芳基；R^5是氢或者被取代的或未被取代的烷基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基；且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、-NO、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0344] 实施方案P15.实施方案P14的药物组合物，其中：R^1是氢、卤素或$-NO_2$；R^2是$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$或被取代的烷基；且R^5是氢。

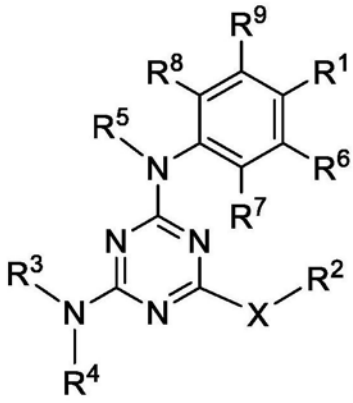
[0345] 实施方案P16.实施方案P15的药物组合物，其中R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。

[0346] 实施方案P17.实施方案P16的药物组合物,其中R^2是被至少一个氟取代的烷基。

[0347] 实施方案P18.实施方案P17的药物组合物,其中R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢且R^1是-NO_2。

[0348] 实施方案P19.实施方案P17的药物组合物,其中R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0349] 实施方案P20.治疗便秘的方法,其包括向有需要的个体给药治疗有效量的结构式(I)的化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐,其中:X是O、NH或S;n1是0至4的整数;m1和v1各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{1A}$、-$SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、-$NHNR^{1B}R^{1C}$、-$ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-OR^{1A}、-$NR^{1B}SO_2R^{1A}$、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-$NR^{1B}OR^{1D}$、-OCX^1_3、-$OCHX^1_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、-$CX^{2.1}_3$、-$CHX^{2.1}_2$、-$(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基;R^3是氢、-COR^{3D}、-C(O)$NHNR^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、-SO_2R^{3A}、C(O)$NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;R^4是氢、-COR^{4D}、-C(O)$NHNR^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)$NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^5是氢、-COR^{5D}、-C(O)$NHNR^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)$NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{6A}$、-$SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、-$NHNR^{6B}R^{6C}$、-$ONR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NHNR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-$NR^{6B}SO_2R^{6A}$、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-$NR^{6B}OR^{6D}$、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^7是氢、卤素、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{7A}$、-$SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、-$NHNR^{7B}R^{7C}$、-$ONR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)

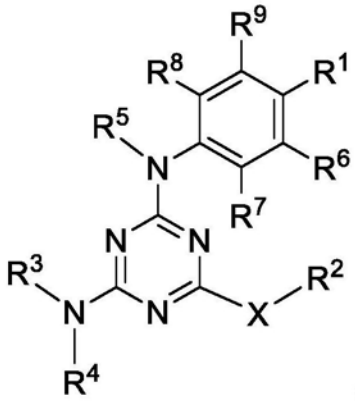
$NHNR^{7B}R^{7C}$、-$NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{7B}R^{7C}$、-$C(O)R^{7D}$、-$C(O)OR^{7D}$、-$C(O)NR^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-$NR^{7B}SO_2R^{7A}$、-$NR^{7A}C(O)R^{7C}$、-$NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、-$NR^{7B}OR^{7D}$、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、卤素、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{8A}$、-$SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-$NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、-$NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-$C(O)R^{8D}$、-$C(O)OR^{8D}$、-$C(O)NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-$NR^{8B}C(O)R^{8D}$、-$NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{9A}$、-$SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-$NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、-$NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、-$N(O)_{m1}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-$C(O)R^{9D}$、-$C(O)OR^{9D}$、-$C(O)NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-$NR^{9B}C(O)R^{9D}$、-$NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-$NHC(O)H$、-$NHC(O)$-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。

[0350] 实施方案P21.实施方案P20的方法,其还包括向所述个体给药抗便秘剂。

[0351] 实施方案P22.实施方案P20的方法,其中所述化合物口服给药。

[0352] 实施方案P23.实施方案P20的方法,其中所述便秘是阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘或便秘型肠易激综合征。

[0353] 实施方案P24.治疗干眼症障碍的方法,其包括向有需要的个体给药治疗有效量的结构式(I)的化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐,其中:X是O、NH或S;n1是0 至4的整数;m1和v1各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-

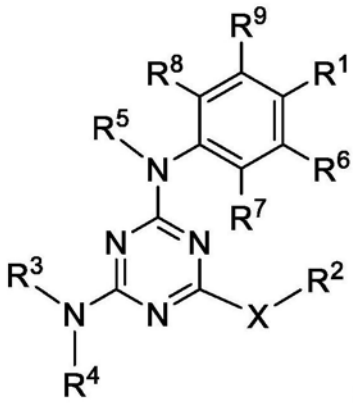
$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{1A}$、-$SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、-$NHNR^{1B}R^{1C}$、-$ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-OR^{1A}、-$NR^{1B}SO_2R^{1A}$、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-$NR^{1B}OR^{1D}$、-$OCX^1{}_3$、-$OCHX^1{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、-$CX^{2.1}{}_3$、$CHX^{2.1}{}_2$、-$(CH_2)_{n1}CX^{2.1}{}_3$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基;R^3是氢、-COR^{3D}、-C(O)$NHNR^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、-SO_2R^{3A}、C(O)$NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;R^4是氢、-COR^{4D}、-C(O)$NHNR^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)$NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^5是氢、-COR^{5D}、-C(O)$NHNR^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)$NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和 R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}{}_3$、-$CHX^{6.1}{}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{6A}$、-$SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、-$NHNR^{6B}R^{6C}$、-$ONR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NHNR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-$NR^{6B}SO_2R^{6A}$、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-$NR^{6B}OR^{6D}$、-$OCX^{6.1}{}_3$、-$OCHX^{6.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^7是氢、卤素、-$CX^{7.1}{}_3$、-$CHX^{7.1}{}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{7A}$、-$SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、-$NHNR^{7B}R^{7C}$、-$ONR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)$NHNR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)$NR^{7B}R^{7C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{7B}R^{7C}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)$NR^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-$NR^{7B}SO_2R^{7A}$、-NR^{7A}C(O)R^{7C}、-NR^{7B}C(O)OR^{7D}、-$NR^{7B}OR^{7D}$、-$OCX^{7.1}{}_3$、-$OCHX^{7.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、卤素、-$CX^{8.1}{}_3$、-$CHX^{8.1}{}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{8A}$、-$SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}{}_3$、-$OCHX^{8.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}{}_3$、-$CHX^{9.1}{}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{9A}$、-$SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.1}{}_3$、-$OCHX^{9.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、

R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。

[0354] 实施方案P25.实施方案P24的方法，其中所述干眼症障碍是泪腺障碍。

[0355] 实施方案P26.实施方案P24的方法，其还包括向所述个体给药抗干眼症剂。

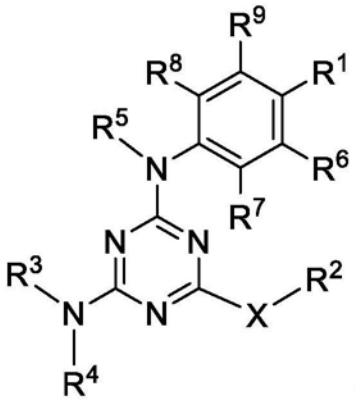
[0356] 实施方案P27.增加流泪的方法，其包括向有需要的个体给药治疗有效量的结构式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：X是O、NH或S；n1是0至4的整数；m1和v1各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、-$CX^{1.1}_3$、-$CHX^{1.1}_2$、-$CH_2X^{1.1}$、-CN、-$SO_{n1}R^{1A}$、-$SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、-$NHNR^{1B}R^{1C}$、-$ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-N(O)$_{m1}$、-$NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、-OR^{1A}、-$NR^{1B}SO_2R^{1A}$、-NR^{1B}C(O)R^{1D}、-NR^{1B}C(O)OR^{1D}、-$NR^{1B}OR^{1D}$、-OCX^1_3、-$OCHX^1_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、-$CX^{2.1}_3$、-$CHX^{2.1}_2$、-$(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、-OR^{2A}、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、-COR^{3D}、-C(O)$NHNR^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、-SO_2R^{3A}、C(O)$NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、-COR^{4D}、-C(O)$NHNR^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)$NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、-COR^{5D}、-C(O)$NHNR^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)$NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选

地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{6A}$、$-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{7A}$、$-SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)$NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{8A}$、$-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{9A}$、$-SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。

[0357] 实施方案P28.激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的方法,其包括使所述

CFTR与结构式(I)的化合物： 或其药学上可接受的盐接触，其

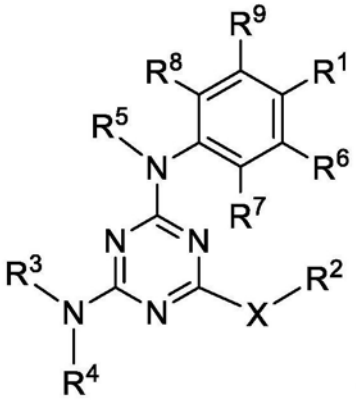
(I)，

中：X是O、NH 或S；n1是0至4的整数；m1和v1各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^1_3$、$-OCHX^1_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-COR^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-COR^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-COR^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{6A}$、$-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{7A}$、$-SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{8A}$、$-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$、-

$NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-SO_{n1}R^{9A}$、$-SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)-OH$、$-NHOH$、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{3.1}$、$X^{4.1}$、$X^{5.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F。

[0358] 本文涵盖的进一步的实施方案包括以下实施方案1至69。

[0359] 实施方案1.式I的化合物：



(I),

或其药学上可接受的盐，

其中：X是-O-或-S-;n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数;m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、$-CN$、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$-CH_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的C_2-C_8烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或C_2-C_4卤代烷基;R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$-C(O)NR^{3B}R^{3C}$、

被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、-C(O)R^{4D}、-C(O)$NHNR^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)$NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、-C(O)R^{5D}、-C(O)$NHNR^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)$NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n6}R^{6A}$、-$SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、-$NHNR^{6B}R^{6C}$、-$ONR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NHNR^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-N(O)$_{m6}$、-$NR^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)$NR^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-$NR^{6B}SO_2R^{6A}$、-NR^{6B}C(O)R^{6D}、-NR^{6B}C(O)OR^{6D}、-$NR^{6B}OR^{6D}$、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n7}R^{7A}$、-$SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、-$NHNR^{7B}R^{7C}$、-$ONR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)$NHNR^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)$NR^{7B}R^{7C}$、-N(O)$_{m7}$、-$NR^{7B}R^{7C}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)$NR^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-$NR^{7B}SO_2R^{7A}$、-NR^{7A}C(O)R^{7C}、-NR^{7B}C(O)OR^{7D}、-$NR^{7B}OR^{7D}$、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-NR^{8B}C(O)R^{8D}、-NR^{8B}C(O)OR^{8D}、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m9}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-NR^{9B}C(O)R^{9D}、-NR^{9B}C(O)OR^{9D}、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未

被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或- F;条件是当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-NO_2$;且当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^9不是$-NO_2$,条件是当X是-O-;R^2是$-CH_2(CF_2)_2H$; R^3是氢;且R^4是未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^1不是$-NO_2$;条件是当X是-O-;R^2是$-CH(CF_3)_2$; R^3和R^4独立地是未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^1不是氢;且条件是当X是-O-且R^2是被环烷基取代的甲基时,则R^3和R^4是氢。

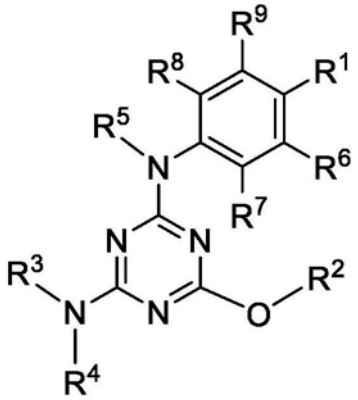
[0360] 实施方案2.实施方案1的化合物,其中R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_4卤代烷基。

[0361] 实施方案3.实施方案1或2的化合物,其中R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基。

[0362] 实施方案4.实施方案1、2或3的化合物,其中:R^1是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、- CN、$-NO_2$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、- CN、$-NO_2$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基,其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。

[0363] 实施方案5.实施方案4的化合物,其中R^7和R^8独立地是氢。

[0364] 实施方案6.实施方案1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由式IA表示:

[0365] 

(IA)。

[0366] 实施方案7.实施方案6的化合物,其中R^2是$-CX^{2.1}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_4卤代烷基。

[0367] 实施方案8.实施方案6或7的化合物,其中R^3、R^4和R^5独立地是氢、被取代的或未被取代的烷基。

[0368] 实施方案9.实施方案6、7或8的化合物,其中:R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷

基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0369] 实施方案10.实施方案9的化合物,其中R^7和R^8独立地是氢。

[0370] 实施方案11.实施方案6或7的化合物,其中:R^3和R^4独立地是甲基或乙基;R^5是氢;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基,且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。

[0371] 实施方案12.实施方案11的化合物,其中:R^1是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH;R^5是氢;R^6是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH;R^7和R^8独立地是氢;且R^9是氢、卤素、NO_2或-COOH。

[0372] 实施方案13.实施方案6或7的化合物,其中R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。

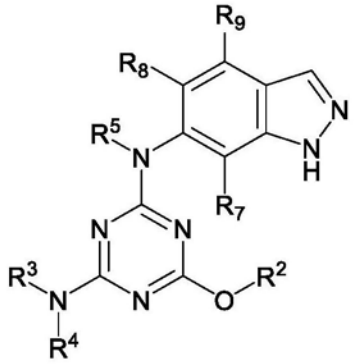
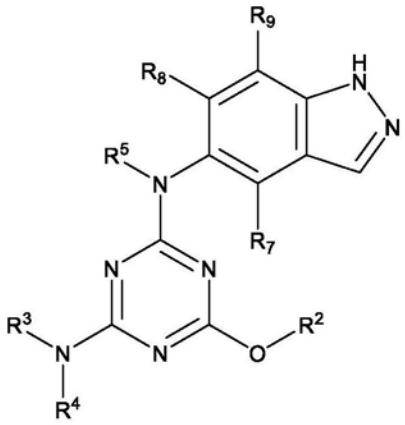
[0373] 实施方案14.实施方案4的化合物,其中R^2是被至少一个氟取代的C_2-C_4烷基。

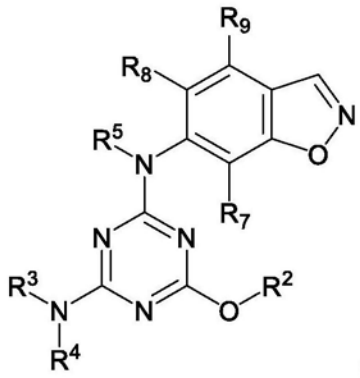
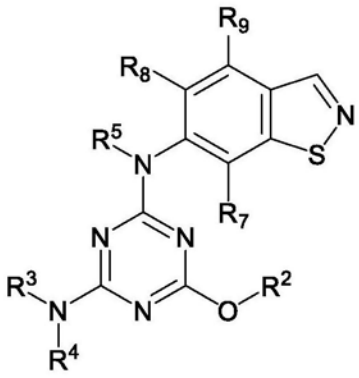
[0374] 实施方案15.实施方案6、7或14的化合物,其中R^1、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

[0375] 实施方案16.实施方案6或7的化合物,其中R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基。

[0376] 实施方案17.实施方案16的化合物,其中R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。

[0377] 实施方案18.实施方案16的化合物,其中所述化合物由式IB、IC、ID或IE表示:

[0378]  (IB)  (IC)

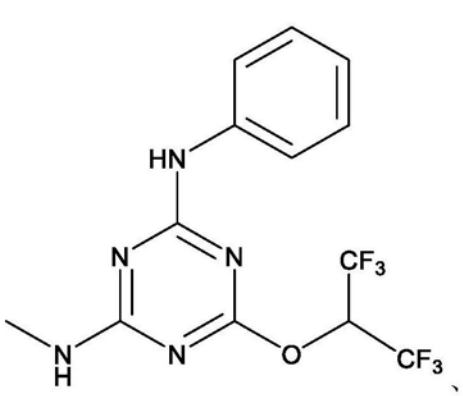
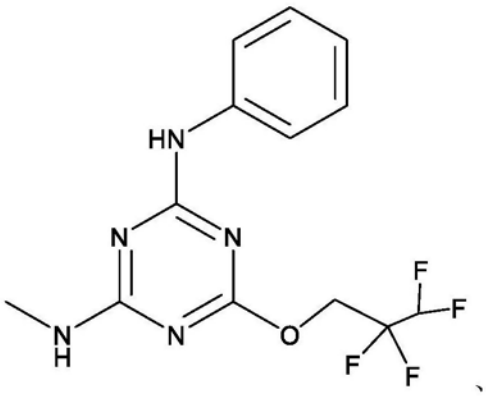
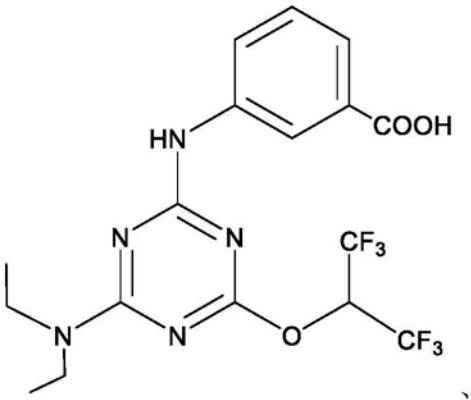
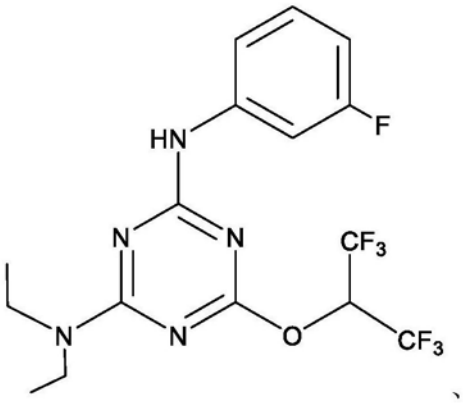
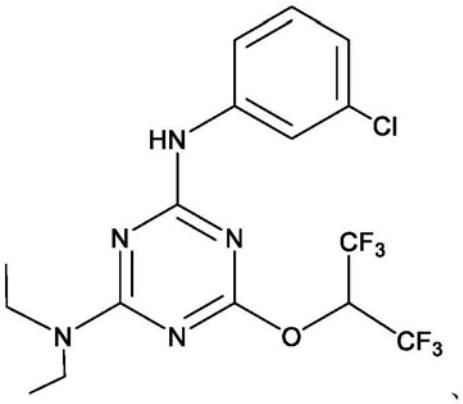
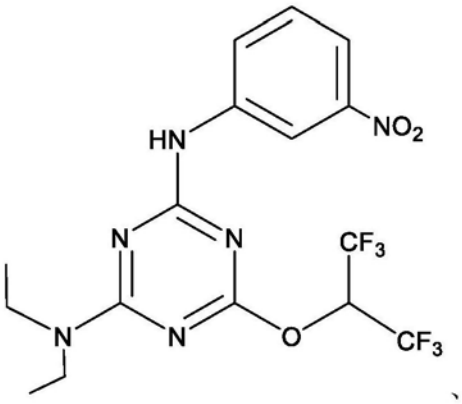
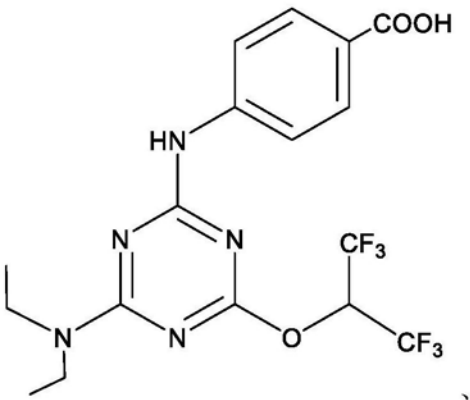
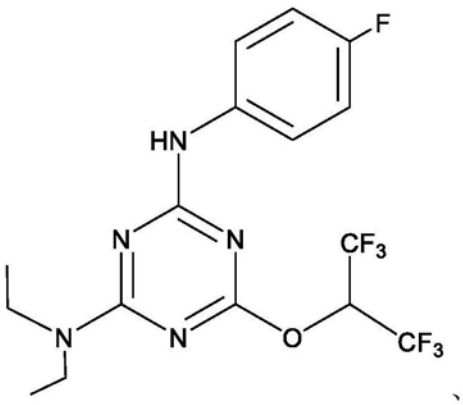
 (ID)  (IE) 。

[0379] 实施方案19.实施方案18的化合物，其中R^7、R^8和R^9是氢。

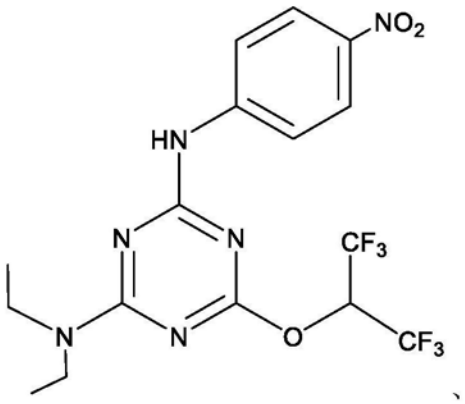
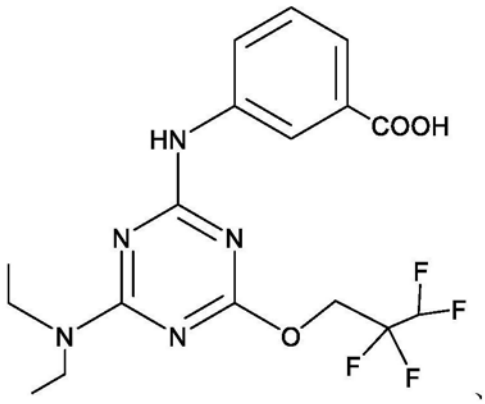
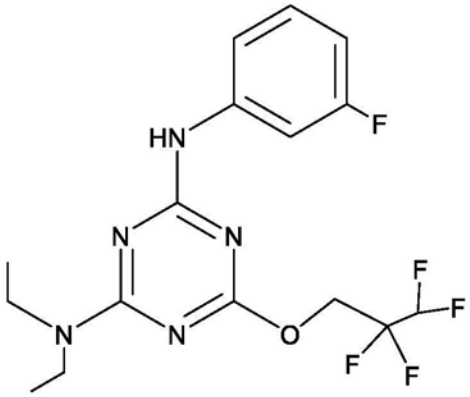
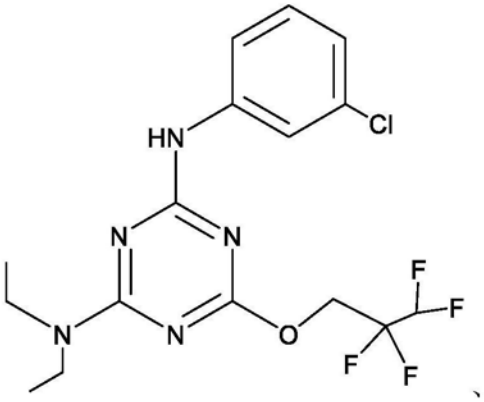
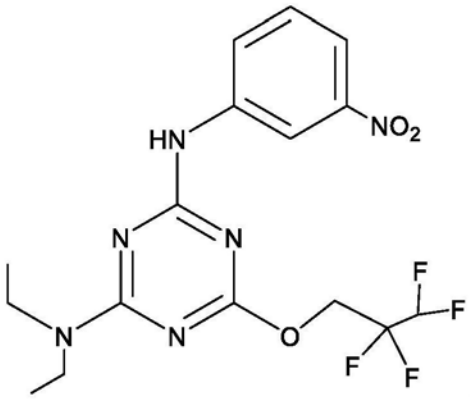
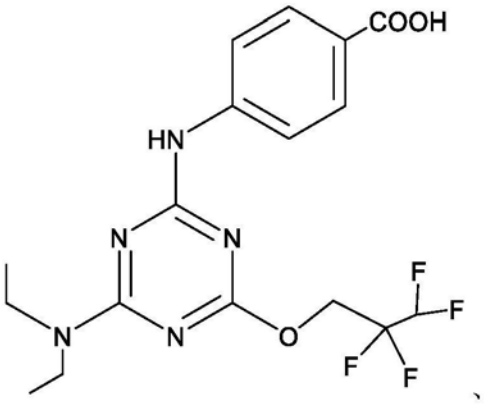
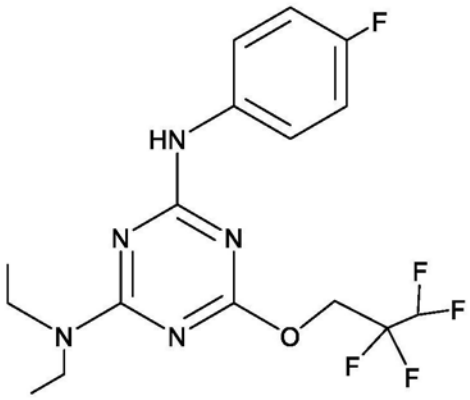
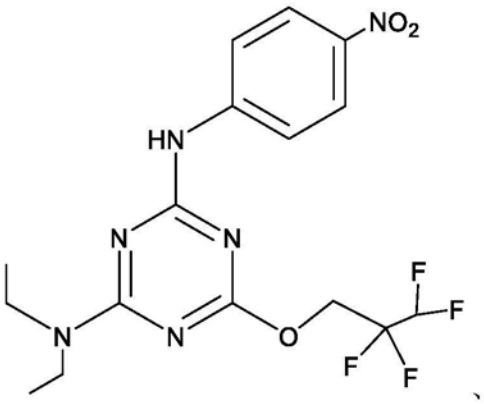
[0380] 实施方案20.实施方案14、15、16、18或19的化合物，其中R^2是-CH$(CF_3)_2$或-$CH_2(CF_2)_2H$。

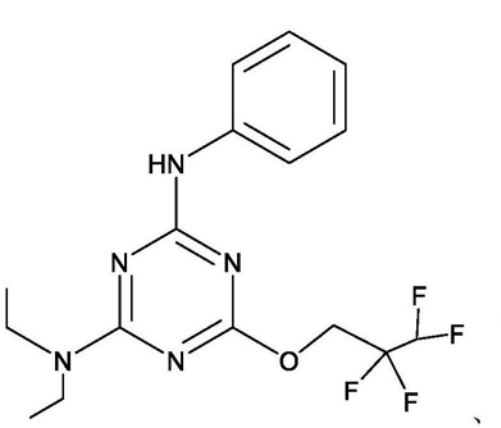
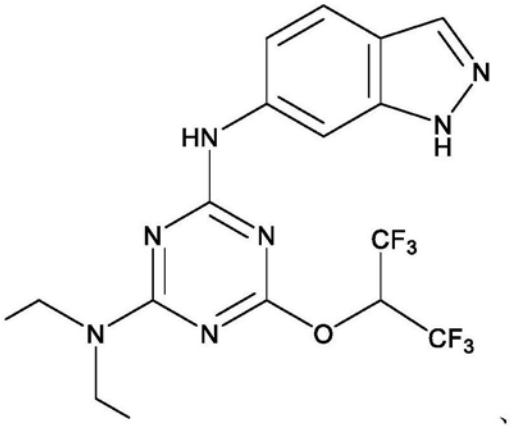
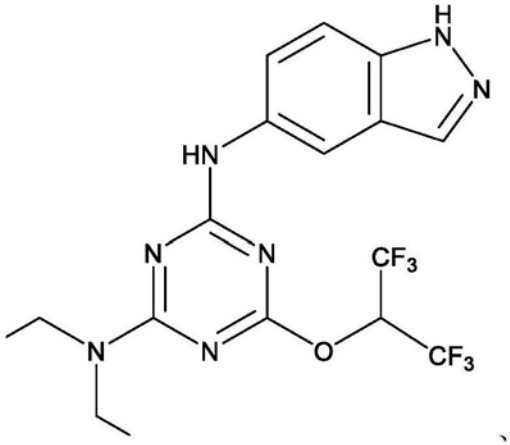
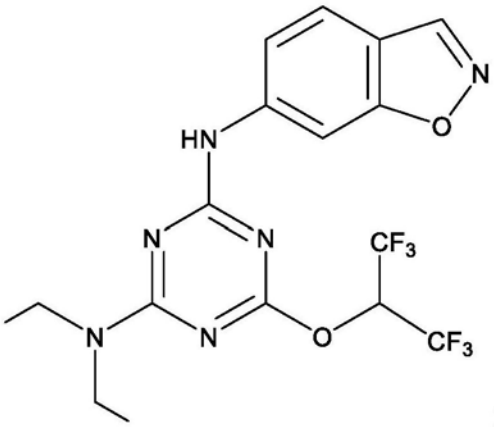
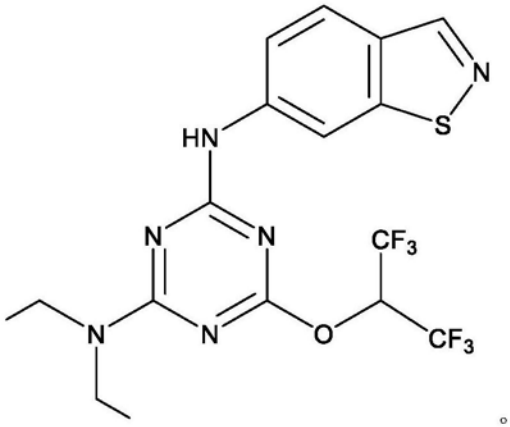
[0381] 实施方案21.实施方案1的化合物，其中所述化合物选自：

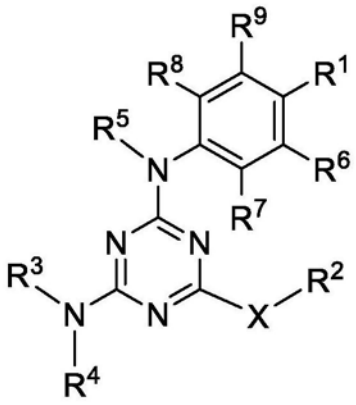
[0382]

[0383]

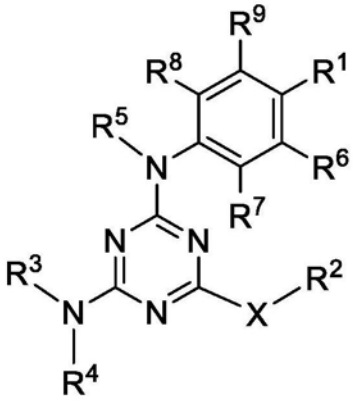









[0384] 、、、或。

[0385] 实施方案22.式I的化合物：(I)，或其药学上可接受的盐，其中：X是-O-；R^2是C_2-C_4卤代烷基；R^3是氢；R^4是-CH_3或-CH_2CH_3；且R^1、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

[0386] 实施方案23.实施方案22的化合物,其中R^2被至少四个氟取代。

[0387] 实施方案24.药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐,其中:X是-O-或-S-;n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数;m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或 2;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、CH_3、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的C_2-C_8烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基;R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$-C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^7是氢、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、-C

(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)$NR^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-$NR^{7B}SO_2R^{7A}$、-$NR^{7A}C(O)R^{7C}$、-$NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、-$NR^{7B}OR^{7D}$、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-$NHNR^{8B}R^{8C}$、-$ONR^{8B}R^{8C}$、-$NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、-$NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、-$N(O)_{m8}$、-$NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-$NR^{8B}SO_2R^{8A}$、-$NR^{8B}C(O)R^{8D}$、-$NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、-$NR^{8B}OR^{8D}$、-$OCX^{8.1}_3$、-$OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-$NHNR^{9B}R^{9C}$、-$ONR^{9B}R^{9C}$、-$NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、-$NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、-$N(O)_{m9}$、-$NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-$NR^{9B}SO_2R^{9A}$、-$NR^{9B}C(O)R^{9D}$、-$NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、-$NR^{9B}OR^{9D}$、-$OCX^{9.1}_3$、-$OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-$NHC(O)NHNH_2$、-$NHC(O)NH_2$、-$NHSO_2H$、-$NHC(O)H$、-$NHC(O)$-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F;条件是当X是-O-;R^2是-$(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是-NO_2;且当X是-O-;R^2是-$(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^9不是-NO_2,且条件是当X是-O-且R^2是被环烷基取代的甲基时,则R^3和R^4是氢。

[0388] 实施方案25.实施方案24的药物组合物,其中R^2是-$CX^{2.1}_3$、-$(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$或C_2-C_4卤代烷基。

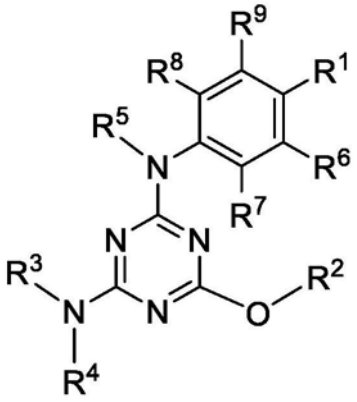
[0389] 实施方案26.实施方案24或25的药物组合物,其中R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基。

[0390] 实施方案27.实施方案24、25或26的药物组合物,其中:R^1是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CHF_2、-CH_2F、-CN、-NO_2、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-$OCX^{1.1}_3$、-$OCHX^{1.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-$OCX^{6.1}_3$、-$OCHX^{6.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CHF_2、-CH_2F、-CN、-NO_2、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-$OCX^{7.1}_3$、-$OCHX^{7.1}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-CHF_2、-CH_2F、-CN、-NO_2、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-$OCX^{8.1}_3$、-

$OCHX^{8.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基,其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基。

[0391] 实施方案28.实施方案27的药物组合物,其中R^7和R^8独立地是氢。

[0392] 实施方案29.实施方案24的药物组合物,其中所述化合物由式IA表示:



(IA),

或其药学上可接受的盐。

[0393] 实施方案30.实施方案29的药物组合物,其中R^2是$-CX^{2.1}{}_3$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$或C_2-C_4卤代烷基。

[0394] 实施方案31.实施方案29或30的药物组合物,其中R^3、R^4和R^5独立地是氢或者被取代的或未被取代的C_1-C_4烷基。

[0395] 实施方案32.实施方案29、30或31的药物组合物,其中:R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}{}_3$、$-CHX^{1.1}{}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}{}_3$、$-OCHX^{1.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}{}_3$、$-CHX^{6.1}{}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}{}_3$、$-OCHX^{6.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CX^{7.1}{}_3$、$-CHX^{7.1}{}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}{}_3$、$-OCHX^{7.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CX^{8.1}{}_3$、$-CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基。

[0396] 实施方案33.实施方案32的药物组合物,其中R^7和R^8独立地是氢。

[0397] 实施方案34.实施方案29或30的药物组合物,其中:R^3和R^4独立地是甲基或乙基;R^5独立地是氢;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}{}_3$、$-CHX^{6.1}{}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}{}_3$、$-OCHX^{6.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^7是氢、$-CX^{7.1}{}_3$、$-CHX^{7.1}{}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}{}_3$、$-OCHX^{7.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;R^8是氢、$-CX^{8.1}{}_3$、$-CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;且R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$或者被取代的或未被取代的烷基;其中R^{1D}、R^{6D}、R^{7D}、R^{8D}和R^{9D}独立地是氢或甲基,且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-F。

[0398] 实施方案35.实施方案34的药物组合物,其中:R^1是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH;R^5是氢;R^6是氢、卤素、$-NO_2$或-COOH;R^7和R^8独立地是氢;且R^9是氢、卤素、NO_2或-COOH。

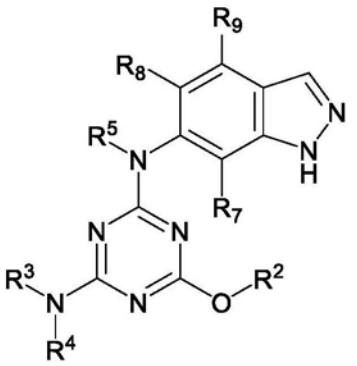
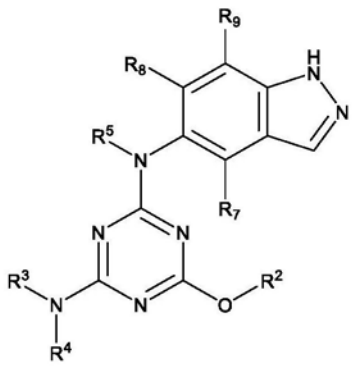
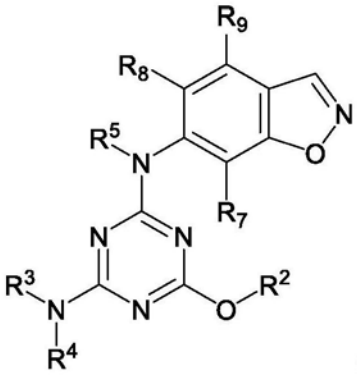
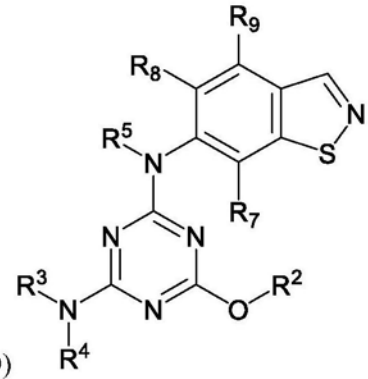
[0399] 实施方案36.实施方案29或30的药物组合物,其中R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。

[0400] 实施方案37.实施方案36的药物组合物,其中R^2是被至少一个氟取代的C_2-C_4烷基。

[0401] 实施方案38.实施方案37的药物组合物，其中R^1、R^6、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0402] 实施方案39.实施方案29或30的药物组合物，其中：R^1和R^6与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的吡唑基、噁唑基或噻唑基；且R^3和R^4独立地是氢、甲基或乙基。

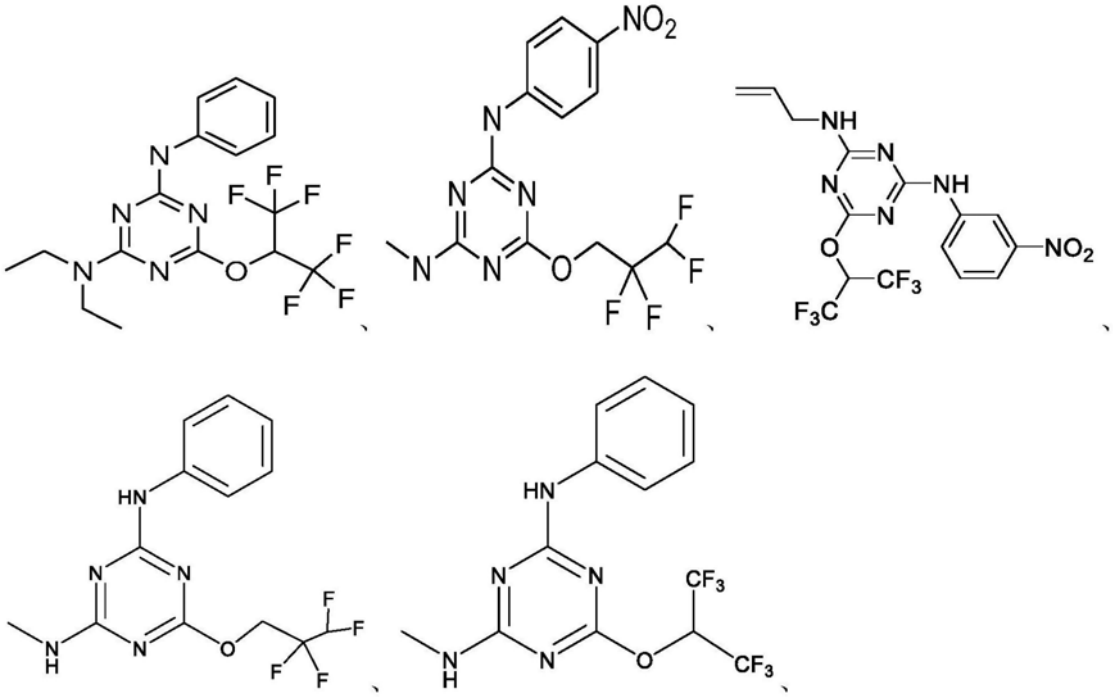
[0403] 实施方案40.实施方案39的药物组合物，其中所述化合物由式IB、IC、ID或IE表示：

[0404] 
(IB)

(IC)

(ID)

(IE)。

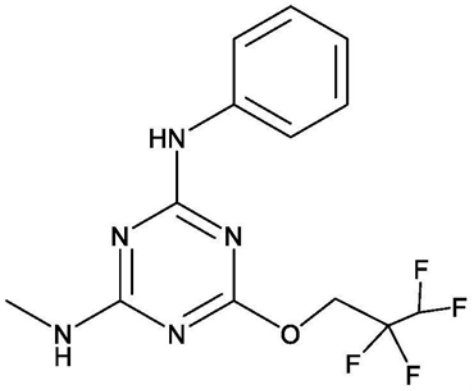
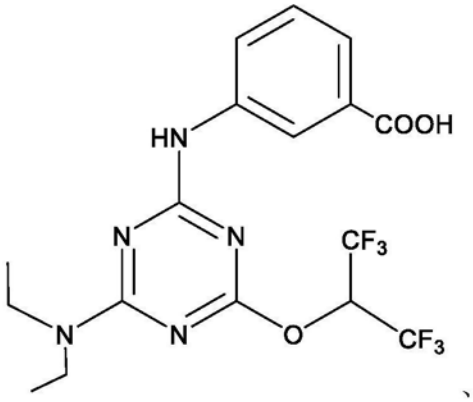
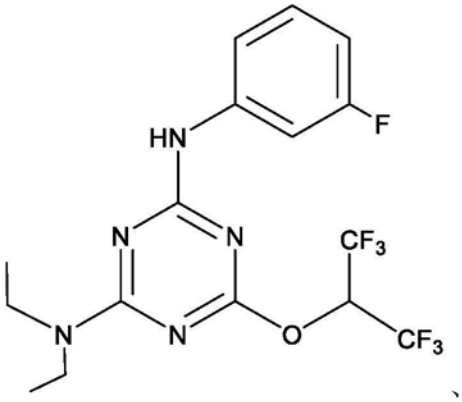
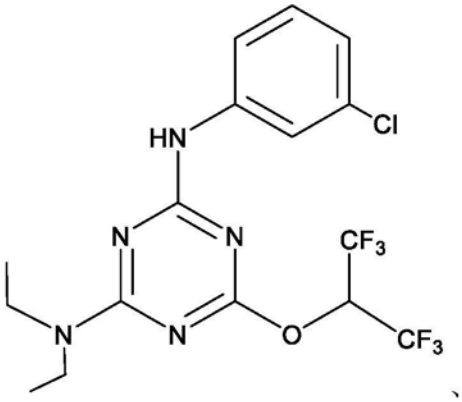
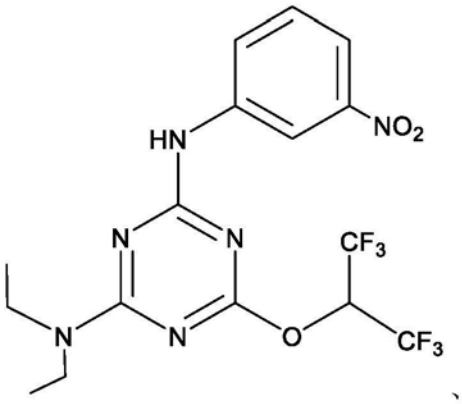
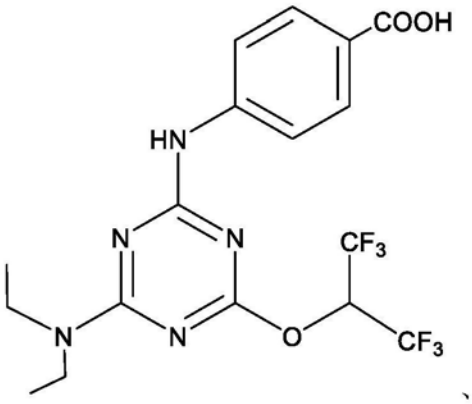
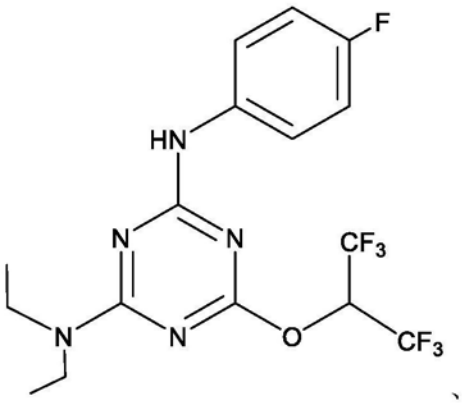
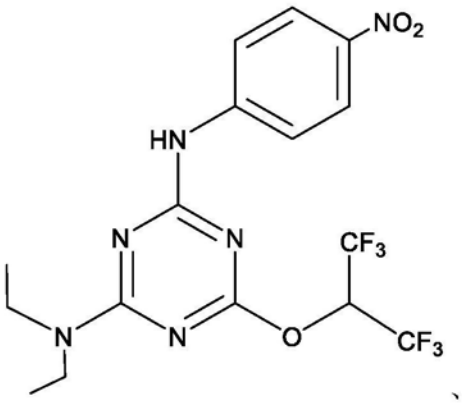
[0405] 实施方案41.实施方案40的药物组合物，其中R^5、R^7、R^8和R^9独立地是氢。

[0406] 实施方案42.实施方案30的药物组合物，其中R^2是$-CH(CF_3)_2$或$-CH_2(CF_2)_2H$。

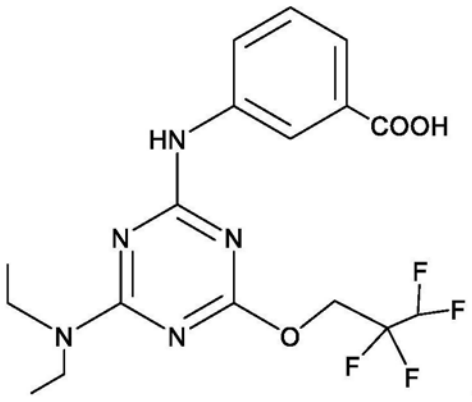
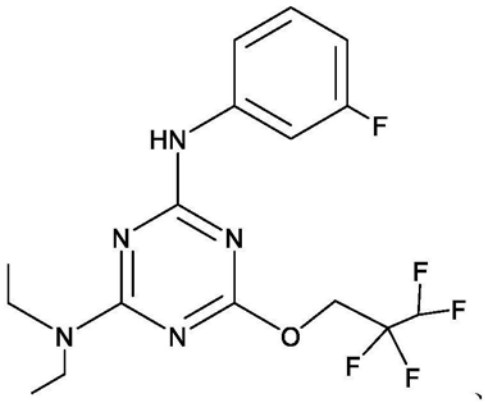
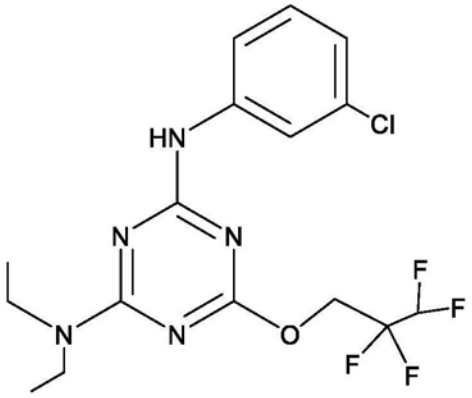
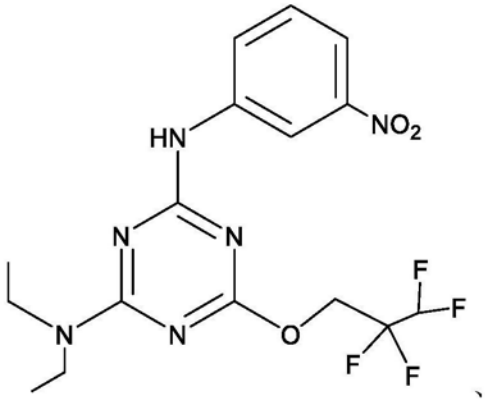
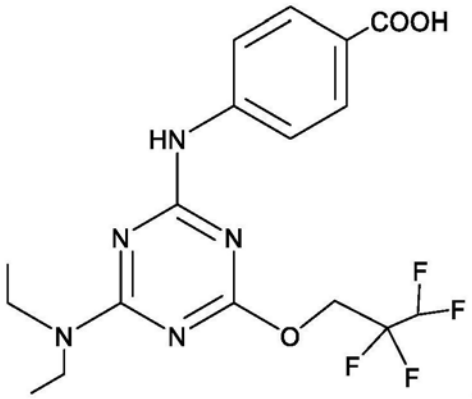
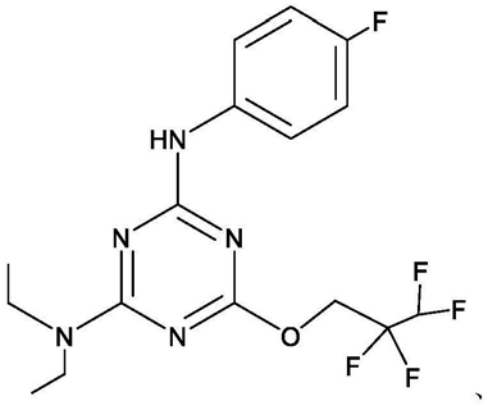
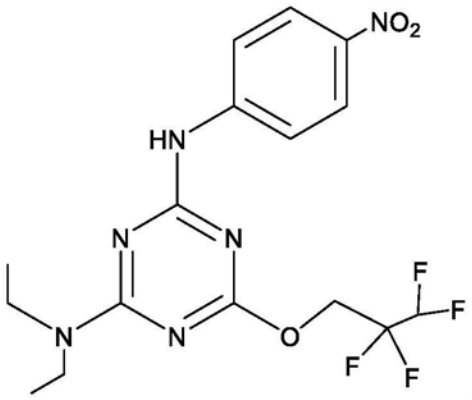
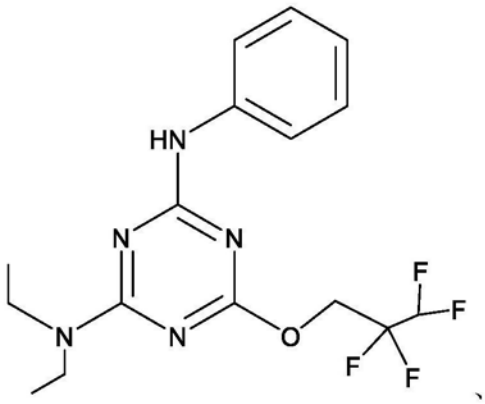
[0407] 实施方案43.实施方案24的药物组合物，其中所述化合物选自：

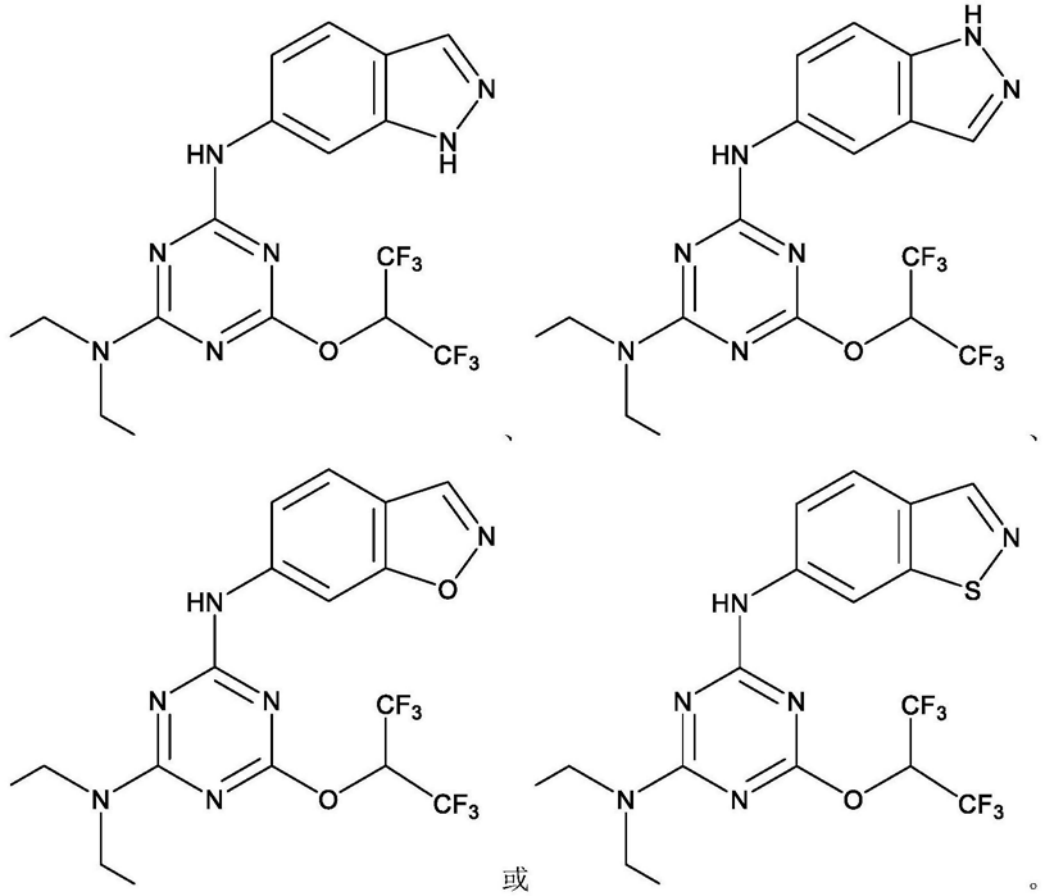
[0408] 

[0409]

[0410]

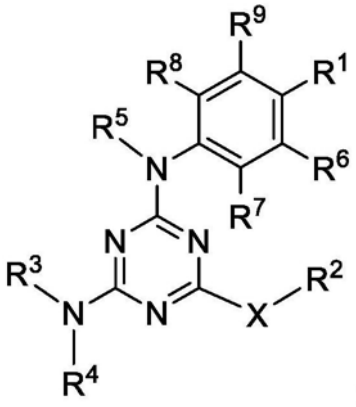









[0411] 

或

。

[0412] 实施方案44.药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物:

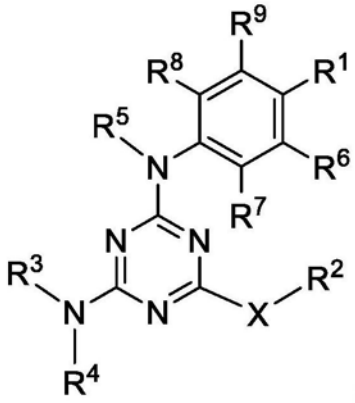


(I),

或其药学上可接受的盐,其中:X是-O-;R^2是C_2-C_4卤代烷基;R^3是氢;R^4是-CH_3或-CH_2CH_3;且R^1、R^6、R^7、R^8和R^9是氢。

[0413] 实施方案45.实施方案44的药物组合物,其中R^2被至少四个氟取代。

[0414] 实施方案46.治疗有需要的个体的便秘的方法,其包括向所述个体给药有效量的

式I的化合物： 或其药学上可接受的盐，其中：X是-O-、-NH-或-S-；n1、n2、n6、 n7、n8和n9独立地是0至4的整数；m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、 $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、 $-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和 R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、 $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、 $-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、 $-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、-

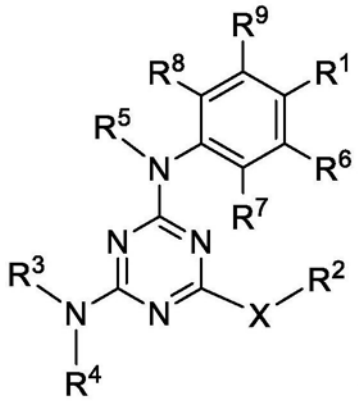
$OCHX^{7.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}{}_3$、$-CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^6不是$-NO_2$；且当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。

[0415] 实施方案47.实施方案46的方法，其还包括向所述个体给药抗便秘剂。

[0416] 实施方案48.实施方案46或47的方法，其中所述化合物口服给药。

[0417] 实施方案49.实施方案46、47或48的方法，其中所述便秘是阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘或便秘型肠易激综合征。

[0418] 实施方案50.治疗有需要的个体的干眼症障碍的方法，其包括向所述个体给药有

效量的式I的化合物： 或其药学上可接受的盐，其中：X是-O-、-

(I)，

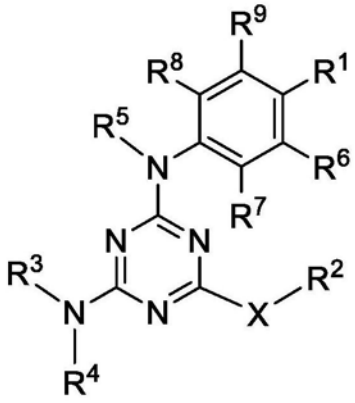
NH-或-S-；n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数；m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)$

OR^{7D}、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-OH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-NO_2$、$-SH$、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)-OH$、$-NHOH$、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^6不是$-NO_2$；且当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。

[0419] 实施方案51.实施方案50的方法，其中所述干眼症障碍是泪腺障碍。

[0420] 实施方案52.实施方案50或51的方法，其还包括向所述个体给药抗干眼症剂。

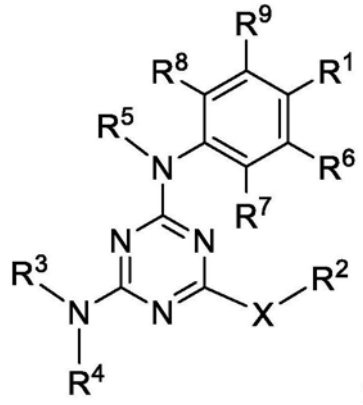
[0421] 实施方案53.增加有需要的个体的流泪的方法，其包括向所述个体给药有效量的

式I的化合物： 或其药学上可接受的盐，其中：X是-O-、-NH-或-S-；n1、n2、n6、 n7、n8和n9独立地是0至4的整数；m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}_3$、$-CHX^{1.1}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和 R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、-

(I)，

$OCHX^{7.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}{}_3$、$-CHX^{8.1}{}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NHNR^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)$NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)$NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}{}_3$、$-OCHX^{8.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}{}_3$、$-CHX^{9.1}{}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NHNR^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)$NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)$NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}{}_3$、$-OCHX^{9.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F;条件是当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^6不是$-NO_2$;且当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时,则R^9不是$-NO_2$。

[0422] 实施方案54.激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的方法,其包括使所述CFTR与有效量的式I的化合物:



或其药学上可接受的盐接触,

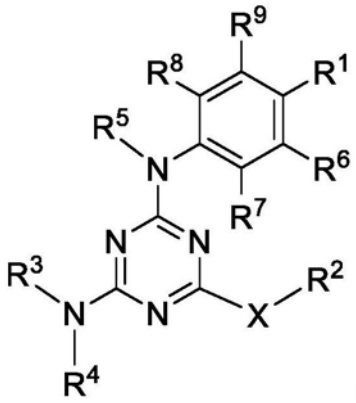
(I),

其中:X是-O-、-NH-或-S-;n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数;m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}{}_3$、$-CHX^{1.1}{}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、-

$SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、$-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}_3$、$-OCHX^{1.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}_3$、$CHX^{2.1}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、$-C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、$-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、$-SO_2R^{5A}$、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}_3$、$-CHX^{6.1}_2$、$-CH_2X^{6.1}$、$-CN$、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、$-CN$、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、$-CN$、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、$-CN$、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的

或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、$-NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^6不是$-NO_2$；且当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是被取代的或未被取代的C_1-C_3烷基时，则R^9不是$-NO_2$。

[0423] 实施方案55.治疗有需要的个体的淤胆型肝病的方法，所述方法包括向所述个体给药有效量的式I的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：X

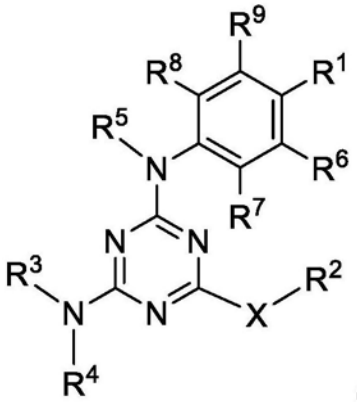
(I)，

是-O-、-NH-或-S-；n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数；m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、v8和v9各自独立地是1或2；R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}{}_3$、$-CHX^{1.1}{}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NHNR^{1B}R^{1C}$、-NHC(O)$NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、-C(O)R^{1D}、-C(O)OR^{1D}、-C(O)$NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}{}_3$、$-OCHX^{1.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^2是氢、$-CX^{2.1}{}_3$、$CHX^{2.1}{}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基；R^3是氢、-C(O)R^{3D}、-C(O)$NHNR^{3B}R^{3C}$、-C(O)OR^{3D}、$-SO_2R^{3A}$、C(O)$NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基；R^4是

氢、-C(O)R^{4D}、-C(O)NHN$R^{4B}R^{4C}$、-C(O)OR^{4D}、-SO_2R^{4A}、C(O)N$R^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^5是氢、-C(O)R^{5D}、-C(O)NHN$R^{5B}R^{5C}$、-C(O)OR^{5D}、-SO_2R^{5A}、C(O)N$R^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^6是氢、卤素、-$CX^{6.1}_3$、-$CHX^{6.1}_2$、-$CH_2X^{6.1}$、-CN、-$SO_{n6}R^{6A}$、-$SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、-NHN$R^{6B}R^{6C}$、-ON$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)NHN$R^{6B}R^{6C}$、-NHC(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-N(O)$_{m6}$、-N$R^{6B}R^{6C}$、-C(O)R^{6D}、-C(O)OR^{6D}、-C(O)N$R^{6B}R^{6C}$、-OR^{6A}、-N$R^{6B}$$SO_2R^{6A}$、-N$R^{6B}$C(O)$R^{6D}$、-N$R^{6B}$C(O)O$R^{6D}$、-N$R^{6B}OR^{6D}$、-O$CX^{6.1}_3$、-O$CHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、-$CX^{7.1}_3$、-$CHX^{7.1}_2$、-$CH_2X^{7.1}$、-CN、-$SO_{n7}R^{7A}$、-$SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、-NHN$R^{7B}R^{7C}$、-ON$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)NHN$R^{7B}R^{7C}$、-NHC(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-N(O)$_{m7}$、-N$R^{7B}R^{7C}$、-C(O)R^{7D}、-C(O)OR^{7D}、-C(O)N$R^{7B}R^{7C}$、-OR^{7A}、-N$R^{7B}$$SO_2R^{7A}$、-N$R^{7A}$C(O)$R^{7C}$、-N$R^{7B}$C(O)O$R^{7D}$、-N$R^{7B}OR^{7D}$、-O$CX^{7.1}_3$、-O$CHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、-$CX^{8.1}_3$、-$CHX^{8.1}_2$、-$CH_2X^{8.1}$、-CN、-$SO_{n8}R^{8A}$、-$SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、-NHN$R^{8B}R^{8C}$、-ON$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)NHN$R^{8B}R^{8C}$、-NHC(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-N(O)$_{m8}$、-N$R^{8B}R^{8C}$、-C(O)R^{8D}、-C(O)OR^{8D}、-C(O)N$R^{8B}R^{8C}$、-OR^{8A}、-N$R^{8B}$$SO_2R^{8A}$、-N$R^{8B}$C(O)$R^{8D}$、-N$R^{8B}$C(O)O$R^{8D}$、-N$R^{8B}OR^{8D}$、-O$CX^{8.1}_3$、-O$CHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、-$CX^{9.1}_3$、-$CHX^{9.1}_2$、-$CH_2X^{9.1}$、-CN、-$SO_{n9}R^{9A}$、-$SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、-NHN$R^{9B}R^{9C}$、-ON$R^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)NHN$R^{9B}R^{9C}$、-NHC(O)N$R^{9B}R^{9C}$、-N(O)$_{m9}$、-N$R^{9B}R^{9C}$、-C(O)R^{9D}、-C(O)OR^{9D}、-C(O)N$R^{9B}R^{9C}$、-OR^{9A}、-N$R^{9B}$$SO_2R^{9A}$、-N$R^{9B}$C(O)$R^{9D}$、-N$R^{9B}$C(O)O$R^{9D}$、-N$R^{9B}OR^{9D}$、-O$CX^{9.1}_3$、-O$CHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、-CF_3、-CCl_3、-CBr_3、-CI_3、-OH、-NH_2、-COOH、-$CONH_2$、-NO_2、-SH、-SO_3H、-SO_4H、-SO_2NH_2、-$NHNH_2$、-ONH_2、-NHC(O)$NHNH_2$、-NHC(O)NH_2、-$NHSO_2H$、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF_3、-$OCCl_3$、-$OCBr_3$、-OCI_3、-$OCHF_2$、-$OCHCl_2$、-$OCHBr_2$、-$OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代

的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或- F;条件是当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^6不是$-NO_2$;且当X是-O-;R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$;n2是1;$X^{2.1}$是氟;R^3是氢;且R^4是$-CH_3$时,则R^9不是$-NO_2$。

[0424] 实施方案56.治疗有需要的个体的肺部疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其

(I),

中:X是-O-、-NH- 或-S-;n1、n2、n6、n7、n8和n9独立地是0至4的整数;m1、m6、m7、m8、m9、v1、v6、v7、 v8和v9各自独立地是1或2;R^1是氢、卤素、$-CX^{1.1}{}_3$、$-CHX^{1.1}{}_2$、$-CH_2X^{1.1}$、-CN、$-SO_{n1}R^{1A}$、$-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$、$-NHNR^{1B}R^{1C}$、$-ONR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NHNR^{1B}R^{1C}$、$-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-N(O)_{m1}$、$-NR^{1B}R^{1C}$、 $-C(O)R^{1D}$、$-C(O)OR^{1D}$、$-C(O)NR^{1B}R^{1C}$、$-OR^{1A}$、$-NR^{1B}SO_2R^{1A}$、$-NR^{1B}C(O)R^{1D}$、$-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$、$-NR^{1B}OR^{1D}$、$-OCX^{1.1}{}_3$、$-OCHX^{1.1}{}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^2是氢、$-CX^{2.1}{}_3$、$CHX^{2.1}{}_2$、$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}{}_3$、$-OR^{2A}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或者卤代烷基;R^3是氢、- $C(O)R^{3D}$、$-C(O)NHNR^{3B}R^{3C}$、$-C(O)OR^{3D}$、$-SO_2R^{3A}$、$C(O)NR^{3B}R^{3C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基;R^4是氢、$-C(O)R^{4D}$、$-C(O)NHNR^{4B}R^{4C}$、 $-C(O)OR^{4D}$、$-SO_2R^{4A}$、$C(O)NR^{4B}R^{4C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^5是氢、$-C(O)R^{5D}$、$-C(O)NHNR^{5B}R^{5C}$、$-C(O)OR^{5D}$、- SO_2R^{5A}、$C(O)NR^{5B}R^{5C}$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,其中R^3和R^4可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基;R^6是氢、卤素、$-CX^{6.1}{}_3$、$-CHX^{6.1}{}_2$、-

$CH_2X^{6.1}$、-CN、$-SO_{n6}R^{6A}$、$-SO_{v6}NR^{6B}R^{6C}$、$-NHNR^{6B}R^{6C}$、$-ONR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NHNR^{6B}R^{6C}$、$-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-N(O)_{m6}$、$-NR^{6B}R^{6C}$、$-C(O)R^{6D}$、$-C(O)OR^{6D}$、$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$、$-OR^{6A}$、$-NR^{6B}SO_2R^{6A}$、$-NR^{6B}C(O)R^{6D}$、$-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$、$-NR^{6B}OR^{6D}$、$-OCX^{6.1}_3$、$-OCHX^{6.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^7是氢、卤素、$-CX^{7.1}_3$、$-CHX^{7.1}_2$、$-CH_2X^{7.1}$、-CN、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-N(O)_{m7}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7A}C(O)R^{7C}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、$-OCX^{7.1}_3$、$-OCHX^{7.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^8是氢、卤素、$-CX^{8.1}_3$、$-CHX^{8.1}_2$、$-CH_2X^{8.1}$、-CN、$-SO_{n8}R^{8A}$、$-SO_{v8}NR^{8B}R^{8C}$、$-NHNR^{8B}R^{8C}$、$-ONR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NHNR^{8B}R^{8C}$、$-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-N(O)_{m8}$、$-NR^{8B}R^{8C}$、$-C(O)R^{8D}$、$-C(O)OR^{8D}$、$-C(O)NR^{8B}R^{8C}$、$-OR^{8A}$、$-NR^{8B}SO_2R^{8A}$、$-NR^{8B}C(O)R^{8D}$、$-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$、$-NR^{8B}OR^{8D}$、$-OCX^{8.1}_3$、$-OCHX^{8.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^9是氢、卤素、$-CX^{9.1}_3$、$-CHX^{9.1}_2$、$-CH_2X^{9.1}$、-CN、$-SO_{n9}R^{9A}$、$-SO_{v9}NR^{9B}R^{9C}$、$-NHNR^{9B}R^{9C}$、$-ONR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NHNR^{9B}R^{9C}$、$-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-N(O)_{m9}$、$-NR^{9B}R^{9C}$、$-C(O)R^{9D}$、$-C(O)OR^{9D}$、$-C(O)NR^{9B}R^{9C}$、$-OR^{9A}$、$-NR^{9B}SO_2R^{9A}$、$-NR^{9B}C(O)R^{9D}$、$-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$、$-NR^{9B}OR^{9D}$、$-OCX^{9.1}_3$、$-OCHX^{9.1}_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^1和R^6、R^6和R^7、R^1和R^9或者R^8和R^9任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}、R^{8A}、R^{8B}、R^{8C}、R^{8D}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}和R^{9D}独立地是氢、卤素、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、-OH、$-NH_2$、-COOH、$-CONH_2$、$-NO_2$、-SH、$-SO_3H$、$-SO_4H$、$-SO_2NH_2$、$-NHNH_2$、$-ONH_2$、$-NHC(O)NHNH_2$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHSO_2H$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)-OH$、-NHOH、$-OCF_3$、$-OCCl_3$、$-OCBr_3$、$-OCI_3$、$-OCHF_2$、$-OCHCl_2$、$-OCHBr_2$、$-OCHI_2$、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R^{1B}、R^{1C}、R^{2B}、R^{2C}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4B}、R^{4C}、R^{5B}、R^{5C}、R^{6B}、R^{6C}、R^{7B}、R^{7C}、R^{8B}、R^{8C}、R^{9B}和R^{9C}取代基可任选地与它们所连接的原子一起连接形成被取代的或未被取代的杂环烷基或者被取代的或未被取代的杂芳基；且$X^{1.1}$、$X^{2.1}$、$X^{6.1}$、$X^{7.1}$、$X^{8.1}$和$X^{9.1}$独立地是-Cl、-Br、-I或-F；条件是当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是$-CH_3$时，则R^6不是$-NO_2$；且当X是-O-；R^2是$-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$；n2是1；$X^{2.1}$是氟；R^3是氢；且R^4是$-CH_3$时，则R^9不是$-NO_2$。

[0425] 实施方案57.实施方案56的方法，其中所述肺部疾病或障碍是慢性阻塞性肺疾病、支气管炎、哮喘和香烟烟雾诱导的肺功能障碍。

[0426] 实施方案58.治疗便秘的方法，其包括向有需要的个体给药治疗有效量的实施方案1至23中任一项的化合物。

[0427] 实施方案59.实施方案58的方法，其还包括向所述个体给药抗便秘剂。

[0428] 实施方案60.实施方案58或59的方法,其中所述化合物口服给药。

[0429] 实施方案61.实施方案58、59或60的方法,其中所述便秘是阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘或便秘型肠易激综合征。

[0430] 实施方案62.治疗干眼症障碍的方法,其包括向有需要的个体给药治疗有效量的实施方案1至 23中任一项的化合物。

[0431] 实施方案63.实施方案62的方法,其中所述干眼症障碍是泪腺障碍。

[0432] 实施方案64.实施方案62或63的方法,其还包括向所述个体给药抗干眼症剂。

[0433] 实施方案65.增加流泪的方法,其包括向有需要的个体给药实施方案1至23中任一项的化合物。

[0434] 实施方案66.激活囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)的方法,其包括使CFTR与实施方案1 至23中任一项的化合物接触。

[0435] 实施方案67.治疗有需要的个体的淤胆型肝病的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的实施方案1至23中任一项的化合物。

[0436] 实施方案68.治疗有需要的个体的肺部疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述个体给药有效量的实施方案1至23中任一项的化合物。

[0437] 实施方案69.实施方案68的方法,其中所述肺部疾病或障碍是慢性阻塞性肺疾病、支气管炎、哮喘和香烟烟雾诱导的肺功能障碍。

V.实施例

[0438] 便秘

[0439] 1.实施例1

[0440] 对120,000种药物样合成小分子进行基于细胞的高通量筛选。对活性化合物的作用机制进行了表征,并在洛哌丁胺诱导的小鼠便秘模型中测试了一种先导化合物。

[0441] 鉴定了几类新的CFTR激活剂,其中一种是苯基喹喔啉酮CFTRact-J027,以约200nM的EC_{50}完全激活CFTR氯传导,而不引起细胞质cAMP的升高。口服给药$CFTR_{act}$-J027以约0.5mg/kg的 ED_{50}使洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型中的排便和含水量标准化;$CFTR_{act}$-J027对缺乏功能性CFTR 的囊性纤维化小鼠无效。小鼠肠道中的短路电流、液体分泌和运动性测量表明$CFTR_{act}$-J027的促分泌作用而没有直接刺激肠道运动。口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$-J027显示出最小的生物利用度,快速的肝代谢和<200nM的血液水平,并且在长期给药后没有明显的毒性。

[0442] $CFTR_{act}$-J027或替代的小分子CFTR靶向的激活剂可有效治疗便秘。

[0443] 使用从ChemDiv Inc.(圣地牙哥,加利福尼亚州,USA)和Asinex(温斯顿-塞勒姆,北卡罗来纳州,USA)获得的120,000种药物样合成化合物的各种集合进行高通量筛选。对于结构活性分析,测试了在初步筛选中鉴定的活性化合物的600种市售类似物(ChemDiv Inc.)。除非另有说明,否则其他化学品购自Sigma-Aldrich(圣路易斯,密苏里州,USA)。

[0444] $CFTR_{act}$-J027合成

[0445] 向邻苯二胺(1g,9.24mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入碳酸钾(2.5g,18.4mmol)和苄基溴(0.73mL,6.2mmol),然后在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用CH_2Cl_2稀释,用水洗涤,用$MgSO_4$干燥并减压浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到呈棕色液体的中间体

N^1-苄基苯-1,2-二胺。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.45-7.31(m,5H),6.86-6.69(m,4H),4.35(s,2H),3.50(br, 3H);MS:m/z 199(M+H)。然后,将中间体(400mg,2mmol)和5-硝基靛红(380mg,2mmol)在乙酸(5mL)中的溶液回流2小时。将反应混合物冷却至室温并减压除去溶剂。将残余物用甲醇溶解并加入乙酸以结晶呈黄色粉末的3-(2-氨基-5-硝基苯基)-1-苄基喹喔啉-2(1H)-酮($CFTR_{act}$-J027),纯度>99%。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ9.15(d,1H,J=2.8Hz),8.07(dd,1H,J=2.7,9.2Hz),7.97 (dd,1H,J=1.2,7.9Hz),7.82(brs,2H),7.60-7.27(m,7H),6.92(d,1H,J=9.2Hz),5.59(brs,2H);^{13}C NMR(75MHz,DMSO-d_6):δ155.0,154.6,153.3,136.3,135.3,132.8,132.2,131.0,130.0,129.5,129.1, 127.7,127.3,126.8,124.1,116.1,115.9,115.4,45.9;MS:m/z 373(M+H)。

[0446] 细胞培养

[0447] 如前所述[12],产生稳定共表达人野生型CFTR和卤化物敏感性黄色荧光蛋白(YFP)-H148Q 的Fischer大鼠甲状腺(FRT)细胞。将细胞在补充有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100单位/ml 青霉素和100μg/ml链霉素的Coon氏-改性的Ham氏F12培养基中在塑料上培养。对于高通量筛选,将细胞以每孔20,000个细胞的密度铺板在黑色96孔微量培养板(Corning-Costar Corp.,康宁,纽约, USA)中。在铺板后24-48小时进行筛选。

[0448] 高通量筛选

[0449] 使用配备有液体处理系统和两个FLUOstar荧光板读取器(BMG Labtechnologies,达勒姆,北卡罗来纳州,USA)的Beckman Coulter集成系统进行筛选,每个读取器配备有双注射泵和500±10nm 激发和535±15nm发射滤波器(详细见参考文献12)。将表达CFTR和YFP的FRT细胞在铺板后在 37℃/5%CO_2下生长24-48小时。在测定时,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤细胞三次,然后用60μl 含有测试化合物(10μM)和低浓度的福司可林(125nM)的PBS孵育10分钟。通过连续记录荧光 (每点200ms)2秒(基线),然后在快速(<1s)加入165μL PBS(其中137mM Cl^-被I^-代替)后记录12秒,在平板读取器中单独地测定每个孔的I^-流入。通过使用指数回归测定来计算I^-流入的起始速率。所有化合物板均含有阴性对照(DMSO载体)和阳性对照(20μM福司可林)。

[0450] 短路电流测量

[0451] 如[12]所述,在多孔过滤器上培养的稳定地表达野生型人CFTR的FRT细胞中测量短路电流。基底外侧溶液含有130mM NaCl、2.7mM KCl、1.5mM KH_2PO_4、1mM $CaCl_2$、0.5mM $MgCl_2$、10 mM葡萄糖和10mM Na-HEPES(pH 7.3,37℃)。在顶端溶液中,65mM NaCl用葡糖酸钠代替,并将$CaCl_2$增加至2mM,基底外侧膜用250μg/ml两性霉素B透化。短路电流在新鲜收获的成年小鼠结肠中在37℃下使用对称Krebs-碳酸氢盐缓冲液测量。

[0452] cAMP测定

[0453] 使用GloSensor发光测定法(Promega Corp.,麦迪逊,威斯康星州,USA)测量细胞内cAMP活性。FRT裸细胞用pGloSensor cAMP质粒稳定地转染,并铺板在白色96孔微量培养板上并生长至汇合。细胞用PBS洗涤三次,并在不存在和存在100nM福司可林下用5μM $CFTR_{act}$-J027孵育10分钟。根据制造商的说明测定cAMP。

[0454] 药代动力学

[0455] 所有动物实验均由UCSF机构动物护理和使用委员会批准。雌性CD1小鼠经腹膜内(ip)或口服用10mg/kg $CFTR_{act}$-J027(含有5%DMSO和10%Kolliphor HS 15的盐水)治疗。

在通过眼眶穿刺处理后15、30、60、150、240和360分钟收集血液，并以5000rpm离心15分钟以分离血浆。将血浆样品(60μL)与300μL乙腈混合，并以13000rpm离心20分钟，并将90μL上清液用于LC/MS。溶剂系统由在16分钟内(0.2ml/min流速)的5至95％乙腈的线性梯度组成。质谱在质谱仪(Waters 2695和Micromass ZQ)上使用电喷雾(+)电离获得，质量范围为100至1500Da，锥电压为40V。在来自未处理小鼠的血浆中制备校准标准品，其中添加已知量的$CFTR_{act}$-J027。

[0456] 体外代谢稳定性

[0457] 如[13]所述，将$CFTR_{act}$-J027(5μM)在37℃下与小鼠肝微粒体(1mg蛋白质/ml；Sigma-Aldrich) 在含有1mM NADPH的磷酸钾缓冲液(100mM)中孵育特定时间。然后将混合物在冰上冷却，加入0.5ml冰冷的乙酸乙酯。将样品以3000rpm离心15分钟，将上清液蒸发至干，将残余物溶于100 μL流动相(乙腈:水，3:1)中用于LC/MS，并如上所述进行测定。

[0458] 小鼠便秘模型

[0459] 向雌性CD1小鼠(8-10周龄)给药洛哌丁胺(0.3mg/kg，腹膜内，Sigma-Aldrich)以产生便秘。同时(对于腹膜内给药)或在洛哌丁胺前1小时(对于口服给药)给药各种量的$CFTR_{act}$-J027(0.1、 0.3、1、3和10mg/kg)。对照小鼠仅用载体治疗。一些小鼠用鲁比前列酮(0.5mg/kg，Sigma-Aldrich) 或利那洛肽(0.5mg/kg，Toronto Research Chemicals Inc.，多伦多，安大略，加拿大)口服治疗。注射洛哌丁胺后，将小鼠单独地置于代谢笼中，随意提供食物和水。收集粪便样品3小时，定量总粪便重量和粪便颗粒数。为了测量粪便含水量，将粪便样品在80℃下干燥24小时，并将含水量计算为 [湿重-干重]/湿重。在缺乏功能性CFTR的囊性纤维化(CF)小鼠(ΔF508纯合)中进行了类似的研究。一些研究使用化学上相似但无活性的$CFTR_{act}$-J027类似物3-(2-氨基-5-硝基苯基)-1-(甲基)-2(1H)- 喹喔啉酮进行。

[0460] 体内肠道通过和离体肠道收缩

[0461] 使用口服给药的标记物(200μL，5％伊文思蓝，5％阿拉伯树胶)并测量其在粪便中出现的时间来测定整个肠的通过时间。小鼠在零时间腹膜内给药洛哌丁胺和$CFTR_{act}$-J027(10mg/kg)或载体。对于离体收缩性测量，通过过量阿佛丁(200mg/kg，2,2,2-三溴乙醇，Sigma-Aldrich)使小鼠安乐死，分离约2cm长的回肠和结肠段并用Krebs-Henseleit缓冲液洗涤。将肠段的末端系在一起，连接到力传感器(Biopac Systems，戈利塔，CA，USA)上，并将组织转移到在37℃下的用95％O_2，5％CO_2充气的含有Krebs-Henseleit缓冲液的器官室(Biopac Systems)中。将回肠和结肠稳定60分钟，静止张力分别为0.5和0.2g，每15分钟更换一次溶液。记录$CFTR_{act}$-J027对基线和洛哌丁胺抑制的等长肠收缩的影响。

[0462] 体内肠道分泌和吸收

[0463] 在实验前24小时，使小鼠(野生型或CF)获得5％葡萄糖水但不获得固体食物。小鼠用异氟烷麻醉，并使用加热垫使体温在手术期间保持在36-38℃。做出小的腹部切口以暴露小肠，并通过缝线分离闭合的中部空肠环(长2-3cm)。向环注射单独的100μL载体或含100μg $CFTR_{act}$-J027的载体。用缝线闭合腹部切口，使小鼠从麻醉中恢复。在90分钟时除去肠环，测量环长度和重量以定量液体分泌。如上所述在CF小鼠中测量肠吸收(以防止分泌)，不同的是在0或30分钟时除去环。吸收计算为1-(在0分钟时的环重量-在30分钟时的环重量)/在0分钟时的环重量。

[0464] 长期给药和毒性研究

[0465] 每天一次向小鼠口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$-J027或载体，持续7天。最后一剂后1小时，用洛哌丁胺(0.3mg/kg，腹膜内)处理小鼠，收集粪便3小时。最后一剂$CFTR_{act}$-J027后4小时，通过测量肺湿/干重比、全血细胞计数(HEMAVET 950FS,Drew Scientific Inc.，佛罗里达州,USA)和血清化学(Idexx Laboratories Inc.，萨克拉门托，加利福尼亚州,USA)评估这些小鼠的体内毒性。在用25μM $CFTR_{act}$-J027孵育8小时和24小时的FRT细胞中测量体外细胞毒性。根据制造商的说明书(Invitrogen，卡尔斯巴德，加利福尼亚州,USA)，通过Alamar Blue测定法测量细胞毒性。

[0466] 统计分析

[0467] 两组实验使用学生t-检验分析，当有3组或更多分析时，用单因素方差分析和事后Newman- Keuls多重比较检验进行。$P<0.05$被认为具有统计学显著性。

[0468] 干眼症

[0469] 2.实施例2

[0470] 小鼠

[0471] 将CD1遗传背景中的野生型(WT)和CF(纯合ΔF508-CFTR突变体)小鼠在加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)动物设施中繁殖。使用8至12周龄(25至35g)的小鼠。雌性BALB/c小鼠 (7-8周龄)购自Harlan Laboratory(Livermore,CA,USA)。动物方案经UCSF机构动物护理和使用委员会批准，并符合ARVO眼科和视力研究中动物使用的声明。

[0472] 短路电流

[0473] 将稳定表达野生型人CFTR的Fischer大鼠甲状腺(FRT)细胞在Snapwell插入物(Corning Costar, Corning NY,USA)上培养，用于短路电流(I_{sc})测量。在培养6-9天后，当跨上皮电阻>1000Ω/cm^2时，将插入物安装在Ussing室系统(World Precision Instruments，萨拉索塔，FL,USA)中。基底外侧溶液含有130mM NaCl、2.7mM KCl、1.5mM KH_2PO_4、1mM $CaCl_2$、0.5mM $MgCl_2$、10mM葡萄糖和10mM Na-HEPES(pH 7.3)。在顶端浴液中，用葡糖酸钠代替65mM NaCl，并将$CaCl_2$增至 2mM。两种溶液均用空气鼓泡并保持在37℃。用250μg/ml两性霉素B透化基底外侧膜(26,27)。经由Ag/AgCl电极和3M KCl琼脂桥将半室连接到DVC-1000电压钳，用于I_{sc}记录。

[0474] cAMP和细胞毒性测定

[0475] 使用GloSensor发光测定法(Promega Corp.，麦迪逊，WI,USA)测量细胞内cAMP活性。将用pGloSensor cAMP质粒(Promega Corp.)稳定转染的FRT细胞在白色96孔微量培养板(Corning Costar)中培养过夜。然后用PBS洗涤细胞三次，并在不存在和存在100nM福司可林的情况下用5 μM测试化合物孵育10分钟。为了测定细胞毒性，将FRT细胞在黑色96孔Costar微量培养板孔中培养过夜，并用高达100μM(在PBS中的最大溶解度)的测试化合物孵育1或24小时。根据制造商的说明书(Invitrogen，卡尔斯巴德,CA,USA)，通过Alamar Blue测定法测量细胞毒性。

[0476] 眼表电位差测量

[0477] 如(21)所述，响应于不同溶液在眼表面上的连续灌注，在麻醉小鼠中连续测量开路跨上皮PD。用Avertin(2,2,2-三溴乙醇，125mg/kg腹膜内，Sigma-Aldrich，圣路易斯，MO，USA)麻醉小鼠，并使用加热垫将核心温度维持在37℃。将眼定向为角膜和结膜朝上并通过用交叉作用钳缩回眼睑来暴露。溶液是等渗的(320±10mOsM;参考文献21中提供的组合物)

并含有10μM吲哚美辛以防止 CFTR被前列腺素激活。使用多储存器重力夹阀系统(ALA Scientific,韦斯特伯里,NY,USA)和可变流量蠕动泵(中等流量模型;Fisher Scientific,费尔劳恩,NJ,USA),通过塑料管以6mL/min 灌注眼表面。使用微定位器将探针导管固定在角膜上方1mm处,并将抽吸套管定位在距离眼眶3 mm处。将测量电极与灌注导管接触并连接到高阻抗电压表(IsoMilivolt Meter;WPI)上。参比电极经由填充有等渗盐水的翼状21号针接地,并经皮下插入腹部。测量和参比电极由Ag/AgCl和3M KCl琼脂桥组成。

[0478] 泪液分泌

[0479] 为了测量未受刺激的泪液产生,使用jewelers钳将酚红线(Zone-Quick,Oasis Medical,格伦多拉,CA,USA)置于异氟烷麻醉的小鼠的外眦中10秒。如在解剖显微镜下所观察的,泪液体积以线润湿的长度测量。与载体相比,在施用2-μL化合物制剂液滴(50-100μM化合物的含有0.5%聚山梨醇酯和0.5%DMSO的PBS)后,使用连续测量来评价化合物药效学。

[0480] 丽丝胺绿染色

[0481] 为了评估角膜上皮破坏,将5μL丽丝胺绿(LG)染料(1%)应用于异氟烷麻醉的小鼠的眼表面。使用适用于Olympus变焦立体显微镜(Olympus,森特瓦利,PA,USA)的Nikon数码照相机拍摄眼的照片。每个角膜象限由一名不知情的训练有素的观察者按3点等级评分,每个象限的染色程度分类为:0,无染色;1,散发(涉及总表面的<25%)染色;2级,弥漫性点状染色(25-75%);以及3级,聚结点状染色(≥75%)。总等级报告为所有四个象限的分数总和,范围从0到12。

[0482] 药代动力学和组织分布

[0483] 为了确定CFTR激活剂在眼前小鼠泪膜中的停留时间,在单剂量眼递送后回收化合物用于液相色谱/质谱(LC/MS)。在手动眼睑眨眼后,用5-μL微毛细管(Drummond Scientific Co.,Broomhall,PA, USA)从外眦和内眦回收三次洗眼液(每次3μL PBS)(9)。合并的洗液用含有0.1%甲酸的乙腈/水 (1:1)稀释,并使用连接至Waters 2695HPLC溶剂输送系统的Xterra MS C18柱(2.1mm x 100 mm,3.5-μm粒径)和具有正电喷雾电离的Waters Micromass ZQ质谱仪通过LC/MS分析。

[0484] 为了研究化合物在全身组织中的积聚,在每天三次局部给药(0.1nmol,2μL,50μM)14天后,分析小鼠血液、脑、肾和肝。将血液样品从左心室收集到K3 EDTA微型管(Greiner,Kremsmunster,奥地利)中并离心(28)。用等体积的乙酸乙酯萃取上清液,用空气流干燥萃取物。在用肝素化PBS (10单位/mL)进行心室灌注后,取出来自治疗和对照小鼠的器官,称重,与乙酸和水(100μL/g组织)混合,并均质化(29)。加入乙酸乙酯(10mL/g组织),涡旋样品并离心(3000rpm,15分钟),蒸发含乙酸乙酯的上清液。然后如上所述,重构并通过LC/MS分析从血清和器官匀浆的有机萃取物获得的残留物。

[0485] 通过泪腺切除产生的干眼症小鼠模型

[0486] 水缺乏性干眼症的泪腺切除(LGE)模型由报道的方法(30)修改。通过3-mm线性皮肤切口将野生型雌性BALB/c小鼠(7-8周龄)的每侧的眶外泪腺暴露。将泪管烧灼,双侧去除整个腺体,避开面部血管和神经。每个切口用单根中断的6-0丝线闭合。眼眶泪腺组织保持功能性。在LGE的1 天内由神经营养性角膜溃疡鉴定出角膜感觉减少的眼(<5%的研究小鼠)被排除在外。将小鼠随机化以接受$CFTR_{act}$-K089(0.1nmol)或载体的治疗(在两只眼中)。

在LGE后第1天开始,每天三次 (上午8点,下午2点和下午8点)治疗小鼠,持续2周。在LGE后第4、10和14天,在初始剂量之前即刻,和之后1小时进行泪液分泌和LG染色。

[0487] 统计学

[0488] 数据表示为平均值±平均值的标准误差(SEM)。对于两个平均值之间的直接比较,使用双侧学生t检验。对于干眼症预防研究中泪液分泌和LG分数的纵向测量,使用线性混合效应回归,调整对同一只眼和同一动物的双眼进行的测量的非独立性。使用包lme4和robustlmm在Mac的R v.3.2(R Foundation for Statistical Computing,维也纳,奥地利)中进行分析。

[0489] 小分子CFTR激活剂的表征

[0490] 对120,000种化合物(10μM)的基于细胞的功能性高通量筛选鉴定了20个化学类别的野生型 CFTR的小分子激活剂,其产生>95%的最大CFTR激活。筛选在96孔板中的共表达人野生型CFTR 和细胞质YFP卤化物传感器的FRT上皮细胞中完成(26,31,32)。二级筛选涉及用次最大福司可林(50nM)预处理的表达CFTR的FRT细胞中的I_{sc}测量。来自8个化学类别的21种化合物在1 μM下产生I_{sc}的大量增加(20μM福司可林产生>75%的最大电流)。图7中提供了每种化合物的EC_{50}和V_{max}值的总结。

[0491] 来自四个最有活性的化学类别的激活剂的结构示于图2A中,以及来自I_{sc}测量的相应的浓度依赖性数据。每种化合物完全激活CFTR,因为高浓度的福司可林几乎没有产生I_{sc}的进一步增加,并且I_{sc}的增加受到CFTR抑制剂$CFTR_{inh}$-172完全抑制。EC_{50}值范围为20-350nM(图2B)。VX-770 对野生型CFTR显示出相对较弱的活性(图2C)。$CFTR_{act}$-K032和$CFTR_{act}$-K089显示出不完全的 CFTR激活(约50%V_{max})。

[0492] 寻求直接靶向CFTR而不引起细胞cAMP升高的化合物以使潜在的脱靶效应最小化(图2D)。可能通过磷酸二酯酶抑制产生细胞内cAMP升高的化合物(来自O类、Q类和R类)被排除在进一步考虑之外。选择不增加cAMP的来自B类、J类和K类的纳摩尔效力化合物用于在活小鼠中进一步表征。

[0493] CFTR激活剂增加眼表氯化物和体内液体分泌

[0494] 在我们的实验室中开发的开路电位差(PD)方法用于评估化合物在眼表面的体内活性,如图3A 所示(21)。通过在用一系列溶液连续灌注眼表面期间测量PD来量化Cl^-通道功能,该一系列溶液施加跨上皮Cl^-梯度并含有各种通道激动剂和/或抑制剂。眼表首先用等渗盐水灌注以记录基线PD。然后将阿米洛利加入灌注液中,然后与低Cl^-溶液交换,其中Cl^-与不渗透的阴离子葡糖酸根交换。这些操作允许直接观察响应于添加候选CFTR激活剂的CFTR激活。

[0495] 图3B显示暴露于$CFTR_{act}$-B074、$CFTR_{act}$-J027和$CFTR_{act}$-K089后的大超极化,其通过福司可林相对较少地增加并且被$CFTR_{inh}$-172逆转。相比之下,VX-770产生眼表PD的最小变化(图3C)。图3D总结了指示的激活剂的PD数据,其中图7中报道了额外化合物的数据。在缺乏功能性CFTR 的CF小鼠中进行的对照研究显示在加入每种测试化合物后,PD没有变化,显示了$CFTR_{act}$-K032的代表性曲线(图3E)。

[0496] 接下来测试CFTR激活剂在增加小鼠泪液产生方面的功效。初步实验确定了标准眼科制剂(0.5%聚山梨醇酯),其增加了化合物的溶解度和作用持续时间。在单次局部剂量后,间接CFTR激活剂霍乱毒素、福司可林和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)在30分钟时基本

上增加基础泪液分泌，但这些效应是短暂的并且在2小时后检测不到(图4A)。然而，此处鉴定的直接CFTR激活剂、$CFTR_{act}$- B074、$CFTR_{act}$-J027和$CFTR_{act}$-K089至少4小时使泪液分泌增加约两倍。VX-770产生很少的泪液分泌(图4B)。重复局部给药(每天三次，长达2周)产生持续的泪液分泌过多而没有快速耐受(图 4C)。CFTR激活剂没有增加CF小鼠的泪液分泌，证明了选择性CFTR靶向(图4D)。

[0497] 毒性和药代动力学

[0498] 泪液收集方法通过证明滴注后直至6小时从眼表面可重复回收四甲基罗丹明葡聚糖(3kDa)来验证。通过回收的泪液洗液的LC/MS测定$CFTR_{act}$-K089在眼表面的药代动力学。在向眼表面滴注 0.1nmol $CFTR_{act}$-K089(2μL，50μM)后，分别在5分钟和6小时回收7.9±2.4pmol和0.011±0.004 pmol(图5A)。50％CFTR激活(EC_{50}为约250nM)所需的$CFTR_{act}$-K089的量位于虚线之间，反映了从小鼠的最高和最低报告的正常泪液体积计算的浓度(33,34)。从泪液中回收的$CFTR_{act}$-K089的量预测至少6小时的治疗水平。无法测量$CFTR_{act}$-J027的泪液药代动力学，因为该化合物的LC/MS 灵敏度低。

[0499] 在每天三次给药两周后，$CFTR_{act}$-K089和$CFTR_{act}$-J027的量低于小鼠血液、脑、肝和肾中的检测限(分别为约10和约700fmol)，表明最小的全身积聚。通过裂隙灯评估结膜充血、前房炎症和晶状体透明度，长期治疗的小鼠没有显示出眼部毒性的迹象。LG染色没有显示出角膜或结膜上皮破坏(图5B)。在高达100μM的浓度下，化合物在细胞培养物中也没有产生明显的体外细胞毒性(图 5C)。

[0500] CFTR激活剂预防小鼠泪腺切除模型中的干眼症

[0501] 基于其有利的泪膜药代动力学，选择$CFTR_{act}$-K089用于在由LGE产生的水缺乏性干眼症的小鼠模型中进行测试。在BALB/c小鼠中的眶外LGE后，$CFTR_{act}$-K089治疗的小鼠(0.1nmol，每天给药三次)维持基础泪液体积，而载体治疗的小鼠的泪液体积在随后的所有时间点显著降低(图6A)，并持续至少30天。类似于C57/b16小鼠中的报道(30)，载体治疗的BALB/c小鼠中的流泪减少与第 0天至第14天的进行性上皮破坏相关，如图所示(图6B顶图)和定量所述(图6C)。$CFTR_{act}$-K089 不仅恢复了LGE小鼠的泪液分泌，而且在所有时间点都显著地防止了眼表上皮破坏(图6B底图， C)。载体治疗的眼出现弥漫性，进行性角膜上皮病变(第14天LG分数增加7.3±0.6)，而用$CFTR_{act}$- K089治疗的眼在所有时间点都具有最小的LG染色(LG分数变化，-0.6±0.6)。

[0502] 实施例3-便秘II

[0503] 摘要.背景与目的：便秘是一种常见的临床问题，会对生活质量产生负面影响，并与大量的医疗保健成本相关。囊性纤维化穿膜调节蛋白(CFTR)氯通道的激活是驱动肠中液体分泌的主要途径，其维持管腔内容物的润滑。我们假设CFTR的直接激活会导致液体分泌并逆转便秘中所见的粪便过度脱水。方法：对120,000种药物样合成小分子进行基于细胞的高通量筛选。对活性化合物的作用机制进行了表征，并在洛哌丁胺诱导的小鼠便秘模型中测试了一种先导化合物。结果：鉴定了几类新的CFTR激活剂，其中一种是苯基喹喔啉酮$CFTR_{act}$-J027，以约200nM的EC_{50}完全激活CFTR氯传导，不引起细胞质cAMP升高。口服给药$CFTR_{act}$-J027使洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型中的排便和含水量正常化，ED_{50}为约0.5mg/kg；$CFTR_{act}$-J027对缺乏功能性CFTR的囊性纤维化小鼠无效。小鼠肠道中的短路电流、液体分泌和运动性测量表明$CFTR_{act}$-J027的促分泌作用而没有直接刺激肠道运动。口服给药

10mg/kg $CFTR_{act}$-J027显示出最小的生物利用度、快速的肝代谢和<200nM的血液水平，并且在长期给药后没有明显的毒性。结论：$CFTR_{act}$-J027或替代的小分子CFTR靶向激活剂可能对治疗便秘是有效的。

[0504] 引言.

[0505] 便秘是成人和儿童中常见的临床疾病，其对生活质量产生负面影响。据估计，美国人口中慢性便秘的患病率是15％，每年医疗费用估计约70亿美元，而泻药的花费超过8亿美元[1,2]。主要的便秘疗法包括增加粪便体积的泻药，如可溶性纤维；产生渗透负荷的泻药，如聚乙二醇；或刺激肠道收缩的泻药，如二苯基甲烷。也有软化粪便的表面泻药，如多库酯钠和益生菌，如副干酪乳杆菌 [3]。FDA批准的药物利那洛肽是鸟苷酸环化酶C受体的肽激动剂，通过抑制内脏疼痛、刺激肠道运动和增加肠道分泌来起作用[4,5]。第二种批准的药物鲁比前列酮是前列腺素E类似物，被认为激活推定的肠细胞ClC-2通道[6]，但机制数据不太清楚。尽管有广泛的治疗选择，但仍然需要安全有效的药物来治疗便秘。

[0506] 肠液分泌涉及通过基底外侧膜$Na^+/K^+/2Cl^-$协同转运蛋白(NKCC1)和腔膜囊性纤维化穿膜调节蛋白(CFTR)Cl^-通道和Ca^{2+}激活的Cl^-通道(CaCC)穿过肠上皮细胞的活性Cl^-分泌。由Cl^-分泌产生的电化学和渗透力驱动Na^+和水分泌[7]。在霍乱和旅行者的腹泻中，CFTR通过细胞内环核苷酸的升高被细菌肠毒素强烈地激活[8,9]。CFTR是用以增加便秘中肠液分泌的有吸引力的靶标，因为它在整个肠中强烈表达并且其激活强烈地增加肠液分泌。直接靶向CFTR的激活剂不太可能产生霍乱中看到的大量的不受控制的肠液分泌，因为霍乱中的肠毒素不可逆地起作用以产生细胞质cAMP的持续升高，这不仅激活CFTR而且还激活基底外侧K^+通道，这增加了用于Cl^-分泌的电化学驱动力；霍乱肠毒素还抑制肠液吸收所涉及的腔NHE3 Na^+/H^+交换剂[10,11]。

[0507] 由于这些考虑因素以及对便秘的安全有效药物治疗的持续需求，本文报道了对纳摩尔效能的 CFTR靶向小分子激活剂的鉴定和表征，以及提供了其在肠中的促分泌作用以及在便秘中的功效的概念证据。

[0508] 方法.

[0509] 材料.使用从ChemDiv Inc.(圣地牙哥，加利福尼亚州，USA)和Asinex(温斯顿-塞勒姆，北卡罗来纳州，USA)获得的120,000种药物样合成化合物的各种集合进行高通量筛选。对于结构活性分析，测试了在初步筛选中鉴定的活性化合物的600种市售类似物(ChemDiv Inc.)。除非另有说明，否则其他化学品购自Sigma-Aldrich(圣路易斯，密苏里州，USA)。

[0510] $CFTR_{act}$-J027合成.向邻苯二胺(1g,9.24mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入碳酸钾(2.5 g,18.4mmol)和苄基溴(0.73mL,6.2mmol)，然后在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用CH_2Cl_2稀释，用水洗涤，用$MgSO_4$干燥并减压浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到呈棕色液体的中间体N^1-苄基苯-1,2-二胺。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ7.45-7.31(m,5H)，6.86-6.69(m,4H)，4.35(s,2H)， 3.50(br,3H)；MS:m/z 199(M+H)。然后，将中间体(400mg，2mmol)和5-硝基靛红(380mg,2 mmol)在乙酸(5mL)中的溶液回流2小时。将反应混合物冷却至室温并减压除去溶剂。将残余物用甲醇溶解并加入乙酸以结晶呈黄色粉末的3-(2-氨基-5-硝基苯基)-1-苄基喹喔啉-2(1H)-酮($CFTR_{act}$- J027)，纯度>99％。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)：δ9.15(d,1H,J＝2.8Hz)，8.07(dd,1H,J＝2.7,9.2 Hz)，7.97(dd,1H,J＝1.2,7.9Hz)，

7.82(brs,2H),7.60-7.27(m,7H),6.92(d,1H,J＝9.2Hz),5.59(brs, 2H);^{13}C NMR(75MHz,DMSO-d6):δ155.0,154.6,153.3,136.3,135.3,132.8,132.2,131.0,130.0,129.5, 129.1,127.7,127.3,126.8,124.1,116.1,115.9,115.4,45.9;MS:m/z 373(M+H)。

[0511] 细胞培养.如前所述[12],产生稳定共表达人野生型CFTR和卤化物敏感性黄色荧光蛋白(YFP) -H148Q的Fischer大鼠甲状腺(FRT)细胞。将细胞在补充有10％胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100 单位/ml青霉素和100μg/ml链霉素的Coon氏-改性的Ham氏F12培养基中在塑料上培养。对于高通量筛选,将细胞以每孔20,000个细胞的密度铺板在黑色96孔微量培养板(Corning-Costar Corp.,康宁,纽约,USA)中。在铺板后24-48小时进行筛选。

[0512] 高通量筛选.使用配备有液体处理系统和两个FLUOstar荧光板读取器(BMG Labtechnologies,达勒姆,北卡罗来纳州,USA)的Beckman Coulter集成系统进行筛选,每个读取器配备有双注射泵和500±10nm激发和535±15nm发射滤波器(详细见参考文献12)。将表达CFTR和YFP的FRT细胞在铺板后在37℃/5％CO_2下生长24-48小时。在测定时,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤细胞三次,然后用60μl含有测试化合物(10μM)和低浓度的福司可林(125nM)的PBS孵育10分钟。通过连续记录荧光(每点200ms)2秒(基线),然后在快速(<1s)加入165μL PBS(其中137mM Cl^-被I^-代替)后记录12秒,在平板读取器中单独地测定每个孔的I^-流入。通过使用指数回归测定来计算I^-流入的起始速率。所有化合物板均含有阴性对照(DMSO载体)和阳性对照(20μM福司可林)。

[0513] 短路电流测量.如[12]所述,在多孔过滤器上培养的稳定地表达野生型人CFTR的FRT细胞中测量短路电流。基底外侧溶液含有130mM NaCl、2.7mM KCl、1.5mM KH_2PO_4、1mM $CaCl_2$、0.5 mM $MgCl_2$、10mM葡萄糖和10mM Na-HEPES(pH 7.3,37℃)。在顶端溶液中,65mM NaCl用葡糖酸钠代替,并将$CaCl_2$增加至2mM,基底外侧膜用250μg/ml两性霉素B透化。短路电流在新鲜收获的成年小鼠结肠中在37℃下使用对称Krebs-碳酸氢盐缓冲液测量。

[0514] cAMP测定.使用GloSensor发光测定法(Promega Corp.,麦迪逊,威斯康星州,USA)测量细胞内cAMP活性。FRT裸细胞用pGloSensor cAMP质粒稳定地转染,并铺板在白色96孔微量培养板上并生长至汇合。细胞用PBS洗涤三次,并在不存在和存在100nM福司可林下用5μM $CFTR_{act}$- J027孵育10分钟。根据制造商的说明测定cAMP。

[0515] 药代动力学.所有动物实验均由UCSF机构动物护理和使用委员会批准。雌性CD1小鼠经腹膜内(ip)或口服用10mg/kg $CFTR_{act}$-J027(含有5％DMSO和10％Kolliphor HS 15的盐水)治疗。在通过眼眶穿刺处理后15、30、60、150、240和360分钟收集血液,并以5000rpm离心15分钟以分离血浆。将血浆样品(60μL)与300μL乙腈混合,并以13000rpm离心20分钟,并将90μL上清液用于LC/MS。溶剂系统由在16分钟内(0.2ml/min流速)的5至95％乙腈的线性梯度组成。质谱在质谱仪(Waters 2695和Micromass ZQ)上使用电喷雾(+)电离获得,质量范围为100至1500 Da,锥电压为40V。在来自未处理小鼠的血浆中制备校准标准品,其中添加已知量的$CFTR_{act}$-J027。

[0516] 体外代谢稳定性.如[13]所述,将$CFTR_{act}$-J027(5μM)在37℃下与小鼠肝微粒体(1mg蛋白质/ml;Sigma-Aldrich)在含有1mM NADPH的磷酸钾缓冲液(100mM)中孵育特定时间。然后将混合物在冰上冷却,加入0.5ml冰冷的乙酸乙酯。将样品以3000rpm离心15分钟,将上清液蒸发至干,将残余物溶于100μL流动相(乙腈:水,3:1)中用于LC/MS,并如上所述进行测定。

[0517] 小鼠便秘模型.向雌性CD1小鼠(8-10周龄)给药洛哌丁胺(0.3mg/kg,腹膜内,Sigma-Aldrich) 以产生便秘。同时(对于腹膜内给药)或在洛哌丁胺前1小时(对于口服给药)给药各种量的$CFTR_{act}$- J027(0.1、0.3、1、3和10mg/kg)。对照小鼠仅用载体治疗。一些小鼠用鲁比前列酮(0.5mg/kg, Sigma-Aldrich)或利那洛肽(0.5mg/kg,Toronto Research Chemicals Inc.,多伦多,安大略,加拿大) 口服治疗。注射洛哌丁胺后,将小鼠单独地置于代谢笼中,随意提供食物和水。收集粪便样品3小时,定量总粪便重量和粪便颗粒数。为了测量粪便含水量,将粪便样品在80℃下干燥24小时,并将含水量计算为[湿重-干重]/湿重。在缺乏功能性CFTR的囊性纤维化(CF)小鼠(ΔF508纯合)中进行了类似的研究。一些研究使用化学上相似但无活性的$CFTR_{act}$-J027类似物3-(2-氨基-5-硝基苯基)- 1-(甲基)-2(1H)-喹喔啉酮进行。

[0518] 体内肠道通过和离体肠道收缩.使用口服给药的标记物(200μL,5%伊文思蓝,5%阿拉伯树胶) 并测量其在粪便中出现的时间来测定整个肠的通过时间。小鼠在零时间腹膜内给药洛哌丁胺和 $CFTR_{act}$-J027(10mg/kg)或载体。对于离体收缩性测量,通过过量阿佛丁(200mg/kg,2,2,2-三溴乙醇,Sigma-Aldrich)使小鼠安乐死,分离约2cm长的回肠和结肠段并用Krebs-Henseleit缓冲液洗涤。将肠段的末端系在一起,连接到力传感器(Biopac Systems,戈利塔,CA,USA)上,并将组织转移到在37℃下的用95%O_2,5%CO_2充气的含有Krebs-Henseleit缓冲液的器官室(Biopac Systems) 中。将回肠和结肠稳定60分钟,静止张力分别为0.5和0.2g,每15分钟更换一次溶液。记录$CFTR_{act}$- J027对基线和洛哌丁胺抑制的等长肠收缩的影响。

[0519] 体内肠道分泌和吸收.在实验前24小时,使小鼠(野生型或CF)获得5%葡萄糖水但不获得固体食物。小鼠用异氟烷麻醉,并使用加热垫使体温在手术期间保持在36-38℃。做出小的腹部切口以暴露小肠,并通过缝线分离闭合的中部空肠环(长2-3cm)。向环注射单独的100μL载体或含100 μg $CFTR_{act}$-J027的载体。用缝线闭合腹部切口,使小鼠从麻醉中恢复。在90分钟时除去肠环,测量环长度和重量以定量液体分泌。如上所述在CF小鼠中测量肠吸收(以防止分泌),不同的是在0或 30分钟时除去环。吸收计算为1-(在0分钟时的环重量-在30分钟时的环重量)/在0分钟时的环重量。

[0520] 长期给药和毒性研究.每天一次向小鼠口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$-J027或载体,持续7天。最后一剂后1小时,用洛哌丁胺(0.3mg/kg,腹膜内)处理小鼠,收集粪便3小时。最后一剂$CFTR_{act}$- J027后4小时,通过测量肺湿/干重比、全血细胞计数(HEMAVET 950FS,Drew Scientific Inc.,佛罗里达州,USA)和血清化学(Idexx Laboratories Inc.,萨克拉门托,加利福尼亚州,USA)评估这些小鼠的体内毒性。在用25μM $CFTR_{act}$-J027孵育8小时和24小时的FRT细胞中测量体外细胞毒性。根据制造商的说明书(Invitrogen,卡尔斯巴德,加利福尼亚州,USA),通过Alamar Blue测定法测量细胞毒性。

[0521] 统计分析.两组实验使用学生t-检验分析,当有3组或更多分析时,用单因素方差分析和事后 Newman-Keuls多重比较检验进行。$P<0.05$被认为具有统计学显著性。

[0522] 结果.

[0523] 小分子CFTR激活剂的鉴定和体外表征.目标是鉴定在肠中具有促分泌活性的有效的CFTR靶向激活剂,以便在便秘的小鼠模型中测试其功效。图8A总结了方案策略。这里评估的化合物包括在先前的CFTR激活剂/增效剂筛选[14]中鉴定的小分子和来自先前未测试的

合成小分子的新筛选的小分子。基于作用研究的最初机制(cAMP升高的测定)、体外毒性、小鼠肠中的促分泌作用和在便秘的小鼠模型中的功效优先排序筛选出来的最有活性的化合物以及市售的化学类似物。图8B显示了基于细胞的平板读取器筛选方法,其中在添加细胞外碘化物后,在稳定表达人野生型CFTR和YFP 荧光卤化物传感器的FRT细胞中测量碘化物流入的初始速率。CFTR激活剂增加荧光猝灭曲线的初始斜率。

[0524] 图8C显示了从筛选中鉴定的六类CFTR候选激活剂的化学结构。基于上面列出的标准,我们关注对$CFTR_{act}$-J027(具有药物样特性的3-苯基喹喔啉酮)的进一步研究。$CFTR_{act}$-J027以纯结晶形式分两步合成(图8D)。

[0525] 表达CFTR的FRT细胞中的短路电流测量显示在EC_{50}为约200nM下$CFTR_{act}$-J027完全激活 CFTR(图9A),因为cAMP激动剂福司可林不产生电流的进一步增加(图9B)。有趣的是,$CFTR_{act}$- J027仅是ΔF508-CFTR的弱增效剂,如过夜孵育后用校正器对表达ΔF508-CFTR的FRT细胞的研究 (图9C)。新鲜分离的小鼠结肠中的Cl^-分泌显示出在EC_{50}为约300nM下短路电流的浓度依赖性增加(图9D)。福司可林进一步增加高$CFTR_{act}$-J027下的电流增加,这可能是基底外侧膜cAMP-敏感性K^+通道激活的结果,其增加了顶膜Cl^-分泌的驱动力。CFTR选择性抑制剂完全抑制电流的增加。图9E显示$CFTR_{act}$-J027在单独添加时不升高细胞cAMP,并且当与福司可林一起加入时不会进一步增加cAMP,这表明CFTR激活涉及直接相互作用机制而不是通过cAMP升高的间接作用。

[0526] $CFTR_{act}$-J027使便秘小鼠模型中的排便正常化.在公认的洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型中研究 $CFTR_{act}$-J027,其中在腹膜内给药洛哌丁胺后经3小时测量粪便重量、颗粒数和含水量(图10A)。以10mg/kg腹膜内给药$CFTR_{act}$-J027使每种粪便参数正常化。$CFTR_{act}$-J027在对照(非洛哌丁胺处理的)小鼠中不影响排便或含水量。重要的是,$CFTR_{act}$-J027在缺乏功能性CFTR的囊性纤维化小鼠中没有效果(图10B),$CFTR_{act}$-J027的无活性化学类似物在野生型小鼠中也没有效果(图10C)。这些结果支持$CFTR_{act}$-J027的CFTR选择性作用。在小鼠中的剂量-响应研究中显示在通过腹膜内给药 $CFTR_{act}$-J027的洛哌丁胺模型中,ED_{50}为2mg/kg(图10D)。

[0527] 在洛哌丁胺给药前1小时口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$-J027对于洛哌丁胺处理的小鼠的排便和含水量正常化也是有效的,对于对照小鼠没有效果(图11A)。口服给药的ED_{50}为0.5mg/kg,显著低于腹膜内给药的ED_{50}(图11B)。在平行研究中,以比给予人类治疗便秘的mg/kg剂量高250-500倍口服给药获批准的药物鲁比前列酮或利那洛肽在排便正常化方面效果较差,分别产生50%和35%的最大$CFTR_{act}$-J027响应(图11C)。

[0528] $CFTR_{act}$-J027对肠道通过、运动性和液体运输的作用.分别在体内和分离的肠条中测量$CFTR_{act}$- J027对肠道通过和运动性的作用。通过$CFTR_{act}$-J027使整个肠的通过时间正常化,整个肠的通过时间通过在腹膜内给药洛哌丁胺和$CFTR_{act}$-J027时快速经口管饲后,粪便中出现标记物来测量(图12A,左图)。$CFTR_{act}$-J027在囊性纤维化小鼠中对整个肠的通过时间没有作用(右图)。肠收缩的体外测量显示,在分离的小鼠回肠和结肠条中单独或在10μM洛哌丁胺存在下加入$CFTR_{act}$-J027没有效果(图 12B)。因此,$CFTR_{act}$-J027可以通过分泌诱导的肠壁拉伸来刺激运动,从而增加体内肠道通过,而不直接影响肠平滑肌。

[0529] 为了直接研究$CFTR_{act}$-J027对肠液分泌和吸收的作用,使用体内闭合的肠环模型。将$CFTR_{act}$- J027注射到闭合的中部空肠环中,并在90分钟时测量液体积聚。$CFTR_{act}$-J027使

环重/长度比增加 140％,这表明在野生型小鼠中液体分泌到肠腔中(图12C,上图),但在囊性纤维化小鼠中没有效果 (下图),支持CFTR选择性作用机制。闭合的环模型也用于研究$CFTR_{act}$-J027对肠液吸收的作用。将不含或含有$CFTR_{act}$-J027的液体注射到囊性纤维化小鼠的闭合的中部空肠环中(以避免混淆液体分泌),并在30分钟时测量液体吸收。$CFTR_{act}$-J027不影响肠液吸收(图12D)。

[0530] $CFTR_{act}$-J027在小鼠中的药理学和毒性.通过在NADPH存在下用小鼠肝微粒体孵育来测量 $CFTR_{act}$-J027的体外代谢稳定性。$CFTR_{act}$-J027以约21分钟的消除半衰期快速代谢,在60分钟时仅有7％的原始化合物保留(图13A)。

[0531] 在快速腹膜内或口服给药10mg/kg $CFTR_{act}$-J027后,在小鼠中测量药代动力学。腹膜内给药后,血清$CFTR_{act}$-J027浓度降低,消除半衰期为约16分钟,并且在150分钟时检测不到(图13B)。口服给药后,血清$CFTR_{act}$-J027浓度在30分钟时达到180nM,并且在其他时间点检测不到(图13B)。

[0532] 在细胞培养物和小鼠中进行$CFTR_{act}$-J027的初步毒理学研究。在接近其溶解度极限的20μM浓度下,$CFTR_{act}$-J027未显示出通过Alamar Blue测定法测量的细胞毒性(图13C)。在7天治疗的小鼠中,$CFTR_{act}$-J027不影响主要血清化学和血液参数(表1,实施例1),也没有改变体重或产生气道 /肺液积聚(图13D)。

[0533] 最后,为了确定长期给药的$CFTR_{act}$-J027是否保留功效,用10mg/kg $CFTR_{act}$-J027或载体向小鼠口服治疗7天,并在最终剂量后1小时给予洛哌丁胺。图13E显示长期给药的$CFTR_{act}$-J027在洛哌丁胺后使排便和含水量正常化方面仍然有效。

[0534] 表1.每天口服一次10mg/kg $CFTR_{act}$-J027或载体的治疗7天的小鼠的全血细胞计数和血清化学(平均值±S.E.,每组5只小鼠)。学生t-检验。

[0535]

	载体	$CFTR_{act}$-J027	P值
血红蛋白(g/dL)	13.3±0.2	12.8±0.3	>0.05
白细胞(10^3/μL)	1.9±0.3	1.9±0.5	>0.05
血小板(10^3/μL)	790±109	900±48	>0.05
总蛋白(g/dL)	4.7±0.2	5.2±0.1	>0.05
白蛋白(g/dL)	2.6±0.1	2.9±0.03	>0.05
球蛋白(g/dL)	2.1±0.1	2.2±0.1	>0.05
ALT(U/L)	52±16	44±6	>0.05
AST(U/L)	131±17	105±11	>0.05
ALP(U/L)	47±8.5	53±2.5	>0.05
总胆红素(mg/dL)	0.1±0	0.1±0	>0.05
葡萄糖(mg/dL)	156±22	164±6	>0.05

[0536]

	载体	$CFTR_{act}$-J027	P值
胆固醇(mg/dL)	121±14	121±6	>0.05
CK(U/L)	344±85	312±62	>0.05
钠(mmol/L)	149±2.3	151±0.7	>0.05
钾(mmol/L)	5.0±0.1	4.4±0.1	>0.05
氯化物(mmol/L)	113±1	115±1	>0.05

钙(mg/dL)	8.5±0.2	8.5±0.04	>0.05
磷(mg/dL)	6.6±0.9	6.8±0.3	>0.05
BUN(mg/dL)	15.3±3	18.4±1.2	>0.05
肌酸酐(mg/dL)	0.2±0	0.2±0	>0.05
碳酸氢盐(mmol/L)	15.3±1.6	16±1.7	>0.05

[0537] 讨论.

[0538] 我们通过高通量筛选纳摩尔亲和力的小分子CFTR激活剂$CFTR_{act}$-J027鉴定并证明其在小鼠肠中的促分泌作用,和其在洛哌丁胺诱导的便秘小鼠模型中使排便正常化的功效。便秘仍然是门诊和住院环境中的重要临床问题。阿片样物质诱导的便秘是手术后、接受化疗和慢性疼痛的患者常见的不良反应。

[0539] CFTR靶向激活增加了抗便秘治疗的各种作用机制。值得注意的是,纯CFTR激活能够在肠中产生强烈的Cl^-流和液体分泌反应,而不会导致环核苷酸浓度的全面升高、对肠收缩性的直接刺激或肠液吸收的改变。利那洛肽是鸟苷酸环化酶C受体的肽激动剂,其增加肠细胞cGMP浓度。利那洛肽抑制结肠感觉神经元的激活并激活运动神经元,从而减轻疼痛并增加肠平滑肌收缩;此外,肠细胞中cGMP浓度的升高可激活CFTR并具有促分泌作用[4,5]。第二种批准的药物是前列腺素E类似物鲁比前列酮,其被认为激活推定的肠细胞ClC-2通道[6],但机制数据不太清楚。与这些药物相比,纯CFTR激活剂具有单一的,经过充分验证的作用机制,并且在多种细胞类型中不产生全面环核苷酸响应。值得注意的是,利那洛肽和鲁比前列酮在临床试验中显示出有限的功效。利那洛肽在约20%的慢性便秘患者中有效,其中约5%也对安慰剂有反应[15],鲁比前列酮在约13%的IBS-C患者中有效,其中约7%对安慰剂有反应[16]。基于我们的小鼠数据显示与超大剂量的利那洛肽或鲁比前列酮相比,$CFTR_{act}$-J027的功效显著更高,我们推测CFTR激活剂在临床试验中可能具有更高的功效。

[0540] $CFTR_{act}$-J027比VX-770(依伐卡托)实质上更有效地激活野生型CFTR,VX-770是用于治疗由某些CFTR门控突变引起的囊性纤维化(CF)的FDA批准的药物。在表达野生型CFTR的FRT细胞中,短路电流测量显示$CFTR_{act}$-J027在3μM下几乎完全激活CFTR,而VX-770最大仅激活15% CFTR。然而,$CFTR_{act}$-J027的效力远低于依伐卡托,依伐卡托作为最常见的CF引起的突变ΔF508 的缺陷氯通道门控的'增效剂',这并非出乎意料,因为CF中的增效剂功效是突变特异性的。除了其对便秘的潜在治疗效用外,野生型CFTR的小分子激活剂可用于治疗慢性阻塞性肺疾病和支气管炎、哮喘、香烟烟雾诱导的肺功能障碍、干眼症和淤胆型肝病[17-19]。

[0541] 据报道,取代的喹喔啉酮是膜外排转运蛋白多药耐药蛋白1的选择性拮抗剂[20]。也据报道,喹喔啉酮通过刺激胰腺INS-1细胞中的胰岛素分泌显示出抗糖尿病活性[21],以及对血栓形成性障碍的潜在治疗具有抑制丝氨酸蛋白酶的活性[22]。最近,据报道,喹喔啉酮可抑制醛糖还原酶[23]。这些报道表明喹喔啉酮支架具有类似药物的特性。合成上,喹喔啉酮可以由市售的起始原料以一步至四步制备[24],这样可以便于合成靶向类似物。

[0542] 除了化合物特异性脱靶作用之外,CFTR激活剂的潜在副作用特征可包括气道/肺和各种腺和其他上皮细胞中的促分泌活性。便秘治疗的脱靶效应可通过口服给药具有有限肠吸收和/或快速全身清除的CFTR激活剂以使全身暴露最小化来加以限制。$CFTR_{act}$-J027当以高剂量(10mg/kg)口服给药时,显示出非常低的生物利用度,血液水平远低于用于CFTR激

活的EC_{50}，这可能是由于首过效应，如其在肝微粒体中的快速体外代谢所证实。$CFTR_{act}$-J027在25μM的浓度下没有显示出显著的体外细胞毒性，25μM比其用于CFTR激活的EC_{50}大100多倍，或在洛哌丁胺便秘模型的7天研究中以使排便正常化的最大有效剂量在小鼠中没有显示出体内毒性。在7天治疗的小鼠中，没有看到潜在最显著的脱靶作用，刺激肺/气道液分泌，如正常的肺含水量所证实。这些有限的毒性研究提供了 CFTR激活剂在便秘中应用的概念证据。

[0543] 总之，不希望受理论束缚，据信本文的数据提供了CFTR激活剂在小鼠肠道中的促分泌作用的证据和其用于治疗各种类型便秘的概念证据，其可以包括阿片样物质诱导的便秘、慢性特发性便秘或便秘型肠易激综合征。

[0544] 参考文献(实施例3).

[0545] [1].Pinto Sanchez MI,Bercik P.Epidemiology and burden of chronic constipation.Canadian Journal of Gastroenterology 2011,25(Suppl B):11B-15B;[2].Mugie SM,Di Lorenzo C,Benninga MA. Constipation in childhood.Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2011,8(9):502-511;[3]. Menees S,Saad R,Chey WD.Agents that act luminally to treat diarrhoea and constipation.Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2012,9(11):661-674;[4].Castro J,Harrington AM,Hughes PA et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3′,5′-monophosphate.Gastroenterology 2013,145(6):1334-1346;[5].Busby RW,Bryant AP,Bartolini WP et al.Linaclotide,through activation of guanylate cyclase C,acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit.European Journal of Pharmacology 2010,649(1-3):328-335;[6].Fei G,Raehal K,Liu S et al.Lubiprostone reverses the inhibitory action of morphine on intestinal secretion in Guinea pig and mouse.Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2010,334(1):333-340;[7].Thiagarajah JR,Donowitz M,Verkman AS.Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies.Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 2015,12(8):446- 457;[8].Field M,Fromm D,Al-Awqati Q et al.Effect of cholera enterotoxin on ion transport across isolated ileal mucosa.The Journal of Clinical Investigation 1972,51(4):796-804;[9].Rao MC,Guandalini S,Smith PL et al.Mode of action of heat-stable Escherichia coli enterotoxin Tissue and subcellular specificities and role of cyclic GMP.Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-General Subjects 1980, 632(1):35-46;[10].Subramanya SB,Rajendran VM,Srinivasan P et al.Differential regulation of cholera toxin-inhibited Na-H exchange isoforms by butyrate in rat ileum.American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology 2007,293(4):G857-G863;[11].Hecht G,Hodges K,Gill RK et al. Differential regulation of Na^+/H^+exchange isoform activities by enteropathogenic E.coli in human intestinal epithelial cells.American Journal of Physiology-

Gastrointestinal and Liver Physiology 2004,287(2):G370- G378;[12].Galietta LJV,Springsteel MF,Eda M et al.Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolizinium lead compounds.Journal of Biological Chemistry 2001,276 (23):19723-19728;[13].Esteva-Font C,Cil O,Phuan PW et al.Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors. The FASEB Journal 2014,28(9):3878-3890;[14].Ma T, Vetrivel L,Yang H et al.High-affinity activators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)chloride conductance identified by high- throughput screening.Journal of Biological Chemistry 2002,277(40): 37235-37241;[15].Lembo AJ, Schneier HA,Shiff SJ et al.Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation.New England Journal of Medicine 2011, 365(6):527-536;[16].网站:www.amitizahcp.com;[17].Gras D,Chanez P, Vachier I et al.Bronchial epithelium as a target for innovative treatments in asthma.Pharmacology& Therapeutics 2013,140(3):290-305;[18].Srivastava A.Progressive familial intrahepatic cholestasis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2014,4(1):25-36;[19].Levin MH,Verkman AS.CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences. Investigative Ophthalmology&Visual Science 2005,46(4): 1428-1434;[20].Lawrence DS,Copper JE, Smith CD.Structure-activity studies of substituted quinoxalinones as multiple-drug-resistance antagonists. Journal of Medicinal Chemistry 2001,44(4):594-601;[21].Botton G,Valeur E,Kergoat M et al. Preparation of quinoxalinone derivatives as insulin secretion stimulators useful for the treatment of diabetes. PCT Int Appl 2009,WO 2009109258 A1 20090911(专利);[22].Dudley DA,Edmunds JJ.Preparation of quinoxalinones as serine protease inhibitors for treatment of thrombotic disorders.PCT Int Appl 1999:WO 9950254A9950251 19991007(专利);[23].Qin X,Hao X,Han H et al.Design and Synthesis of potent and multifunctional aldose reductase inhibitors based on auinoxalinones.Journal of Medicinal Chemistry 2015,58(3):1254-1267;[24] .Shaw AD,Denning CR,Hulme C.One-pot two-step synthesis of quinoxalinones and diazepinones via a tandem oxidative amidation-deprotection-cyclization sequence. Synthesis 2013,45(4):459-462.

[0546] 实施例4-干眼症-II

[0547] 缩写:CFTR,囊性纤维化穿膜传导调节蛋白;cAMP,环腺苷一磷酸;ENaC,上皮钠通道;YFP,黄色荧光蛋白;CF,囊性纤维化;FRT细胞,Fischer大鼠甲状腺细胞;I_{SC},短路电流;PD,电位差;IBMX,3-异丁基-1-甲基黄嘌呤;fsk,福司可林;LC/MS,液相色谱/质谱;LG,丽丝胺绿;LGE,泪腺切除术。

[0548] 摘要.包括干燥综合征的干眼症障碍在老年人群中构成常见问题,可获得的有效治疗选择是有限的。cAMP激活的Cl^-通道CFTR(囊性纤维化穿膜传导调节蛋白)是眼表面的

主要促分泌氯通道。这里,我们研究了靶向CFTR的化合物是否可以纠正干眼症的异常泪膜。将通过高通量筛选鉴定的人野生型CFTR的小分子激活剂在细胞培养物和体内测定中进行评估以选择在小鼠的眼表面上刺激 Cl^--驱动的液体分泌的化合物。氨基苯基-1,3,5-三嗪 $CFTR_{act}$-K089以 EC_{50} 为约250nM完全激活细胞培养物中的CFTR,并且在眼表电位差中产生约8.5mV的超极化。当局部递送时,$CFTR_{act}$-K089使基础泪液分泌加倍4小时,并且对CF小鼠没有影响。$CFTR_{act}$-K089显示出持续的泪膜生物利用度,没有可检测的全身吸收。在通过泪腺切除产生的水缺乏性干眼症的小鼠模型中,每天三次局部给药 0.1nmol $CFTR_{act}$-K089将泪液分泌恢复至基础水平并完全防止在载体治疗的对照中观察到的角膜上皮破坏。我们的结果支持CFTR靶向的激活剂作为干眼症的新型促分泌治疗的潜在效用。

[0549] 引言.

[0550] 干眼症是异质性疾病组,具有减少的泪液体积和泪液高渗透性的共同特征,其导致眼表面的炎症。包括眼不适和视力障碍的临床结果代表了老龄人口中的一个主要公共健康问题。干眼症影响全球人口的三分之一(1),包括500万50岁及以上的美国人(2,3)。干眼症的经济负担是巨大的,美国每年直接医疗保健费用估计为38.4亿美元(4)。

[0551] 94%的调查眼科医生认为中度至重度干眼症需要额外的治疗(7)。

[0552] 眼表面是解剖学上连续的上皮和腺组织的集合,其在功能上连接以维持泪膜(8)。虽然流泪有助于大量反射性流泪,但角膜和结膜调节基础泪液的体积和组成。水在眼表面上移动成泪膜的主要决定因素包括通过cAMP-和钙(Ca^{2+})依赖性Cl^-转运蛋白的顶膜氯离子(Cl^-)分泌,以及主要通过上皮Na^+通道(ENaC)的钠(Na^+)吸收。

[0553] 囊性纤维化穿膜传导调节蛋白(CFTR)是在一些分泌性上皮细胞中表达的cAMP激活的Cl^-通道,包括角膜和结膜中的那些(14-16)。我们在小鼠的眼表面发现了活性CFTR促进的Cl^-的实质容量(21,22),如随后在大鼠结膜中显示(23),为研究CFTR激活剂作为用于干眼症的促分泌策略提供了合理基础。唯一临床批准的CFTR激活剂VX-770(依伐卡托)适用于增强导致CF的某些 CFTR突变体的通道门控,但仅微弱地激活野生型CFTR(24,25)。

[0554] 在此,我们评估并优先考虑通过高通量筛选鉴定的野生型CFTR的新型小分子激活剂作为干眼症的潜在局部治疗,研究策略总结于图1中。目标是改进我们之前鉴定的CFTR激活剂(26),这些激活剂缺乏合适的效力和化学特性以推进临床开发,并证明新鉴定的CFTR激活剂在干眼症小鼠模型中的功效。

[0555] 材料和方法.

[0556] 小鼠.将CD1遗传背景中的野生型(WT)和CF(纯合ΔF508-CFTR突变体)小鼠在加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)动物设施中繁殖。使用8至12周龄(25至35g)的小鼠。雌性BALB/c 小鼠(7-8周龄)购自Harlan Laboratory(Livermore,CA,USA)。动物方案经UCSF机构动物护理和使用委员会批准,并符合ARVO眼科和视力研究中动物使用的声明。

[0557] 短路电流.将稳定表达野生型人CFTR的Fischer大鼠甲状腺(FRT)细胞在Snapwell插入物 (Corning Costar,Corning NY,USA)上培养,用于短路电流(I_{sc})测量。在培养6-9天后,当跨上皮电阻>1000Ω/cm^2时,将插入物安装在Ussing室系统(World Precision Instruments,萨拉索塔,FL, USA)中。基底外侧溶液含有130mM NaCl、2.7mM KCl、1.5mM KH_2PO_4、1mM $CaCl_2$、0.5mM $MgCl_2$、10mM葡萄糖和10mM Na-HEPES(pH 7.3)。在顶端浴液中,用葡糖酸钠代替65mM NaCl,并将$CaCl_2$增至2mM。两种溶液均用空气鼓泡并保持在37℃。用

250μg/ml两性霉素B透化基底外侧膜(26,27)。经由Ag/AgCl电极和3M KCl琼脂桥将半室连接到DVC-1000电压钳,用于I_{sc}记录。

[0558] cAMP和细胞毒性测定.使用GloSensor发光测定法(Promega Corp.,麦迪逊,WI,USA)测量细胞内cAMP活性。将用pGloSensor cAMP质粒(Promega Corp.)稳定转染的FRT细胞在白色96 孔微量培养板(Corning Costar)中培养过夜。然后用PBS洗涤细胞三次,并在不存在和存在100nM 福司可林的情况下用5μM测试化合物孵育10分钟。为了测定细胞毒性,将FRT细胞在黑色96孔 Costar微量培养板孔中培养过夜,并用高达100μM(在PBS中的最大溶解度)的测试化合物孵育1 或24小时。根据制造商的说明书(Invitrogen,卡尔斯巴德,CA,USA),通过Alamar Blue测定法测量细胞毒性。

[0559] 眼表电位差测量.如(21)所述,响应于不同溶液在眼表面上的连续灌注,在麻醉小鼠中连续测量开路跨上皮PD。用Avertin(2,2,2-三溴乙醇,125mg/kg腹膜内,Sigma-Aldrich,圣路易斯,MO, USA)麻醉小鼠,并使用加热垫将核心温度维持在37℃。将眼定向为角膜和结膜朝上并通过用交叉作用钳缩回眼睑来暴露。溶液是等渗的(320±10mOsM;参考文献21中提供的组合物)并含有10 μM吲哚美辛以防止CFTR被前列腺素激活。使用多储存器重力夹阀系统(ALA Scientific,韦斯特伯里,NY,USA)和可变流量蠕动泵(中等流量模型;Fisher Scientific,费尔劳恩,NJ,USA),通过塑料管以6mL/min灌注眼表面。使用微定位器将探针导管固定在角膜上方1mm处,并将抽吸套管定位在距离眼眶3mm处。将测量电极与灌注导管接触并连接到高阻抗电压表(IsoMilivolt Meter; WPI)上。参比电极经由填充有等渗盐水的翼状21号针接地,并经皮下插入腹部。测量和参比电极由Ag/AgCl和3M KCl琼脂桥组成。

[0560] 泪液分泌.为了测量未受刺激的泪液产生,使用jewelers钳将酚红线(Zone-Quick,Oasis Medical,格伦多拉,CA,USA)置于异氟烷麻醉的小鼠的外眦中10秒。如在解剖显微镜下所观察的,泪液体积以线润湿的长度测量。与载体相比,在施用2-μL化合物制剂液滴(50-100μM化合物的含有0.5%聚山梨醇酯和0.5%DMSO的PBS)后,使用连续测量来评价化合物药效学。

[0561] 丽丝胺绿染色.为了评估角膜上皮破坏,将5μL丽丝胺绿(LG)染料(1%)应用于异氟烷麻醉的小鼠的眼表面。使用适用于Olympus变焦立体显微镜(Olympus,森特瓦利,PA,USA)的Nikon 数码照相机拍摄眼的照片。每个角膜象限由一名不知情的训练有素的观察者按3点等级评分,每个象限的染色程度分类为:0,无染色;1,散发(涉及总表面的<25%)染色;2级,弥漫性点状染色 (25-75%);以及3级,聚结点状染色(≥75%)。总等级报告为所有四个象限的分数总和,范围从0 到12。

[0562] 药代动力学和组织分布.为了确定CFTR激活剂在眼前小鼠泪膜中的停留时间,在单剂量眼递送后回收化合物用于液相色谱/质谱(LC/MS)。在手动眼睑眨眼后,用5-μL微毛细管(Drummond Scientific Co.,Broomhall,PA,USA)从外眦和内眦回收三次洗眼液(每次3μL PBS)(9)。合并的洗液用含有0.1%甲酸的乙腈/水(1:1)稀释,并使用连接至Waters 2695HPLC溶剂输送系统的Xterra MS C18柱(2.1mm x 100mm,3.5-μm粒径)和具有正电喷雾电离的Waters Micromass ZQ质谱仪通过LC/MS分析。

[0563] 为了研究化合物在全身组织中的积聚,在每天三次局部给药(0.1nmol,2μL,50μM)14天后,分析小鼠血液、脑、肾和肝。将血液样品从左心室收集到K3 EDTA微型管(Greiner,

Kremsmunster,奥地利)中并离心(28)。用等体积的乙酸乙酯萃取上清液,用空气流干燥萃取物。在用肝素化PBS (10单位/mL)进行心室灌注后,取出来自治疗和对照小鼠的器官,称重,与乙酸和水(100μL/g组织)混合,并均质化(29)。加入乙酸乙酯(10mL/g组织),涡旋样品并离心(3000rpm,15分钟),蒸发含乙酸乙酯的上清液。然后如上所述,重构并通过LC/MS分析从血清和器官匀浆的有机萃取物获得的残留物。

[0564] 通过泪腺切除产生的干眼症小鼠模型.水缺乏性干眼症的泪腺切除(LGE)模型由报道的方法 (30)修改。通过3-mm线性皮肤切口将野生型雌性BALB/c小鼠(7-8周龄)的每侧的眶外泪腺暴露。将泪管烧灼,双侧去除整个腺体,避开面部血管和神经。每个切口用单根中断的6-0丝线闭合。眼眶泪腺组织保持功能性。在LGE的1天内由神经营养性角膜溃疡鉴定出角膜感觉减少的眼(<5%的研究小鼠)被排除在外。将小鼠随机化以接受$CFTR_{act}$-K089(0.1nmol)或载体的治疗(在两只眼中)。在LGE后第1天开始,每天三次(上午8点,下午2点和下午8点)治疗小鼠,持续2周。在LGE后第4、10和14天,在初始剂量之前即刻,和之后1小时进行泪液分泌和LG染色。

[0565] 统计学.数据表示为平均值±平均值的标准误差(SEM)。对于两个平均值之间的直接比较,使用双侧学生t检验。对于干眼症预防研究中泪液分泌和LG分数的纵向测量,使用线性混合效应回归,调整对同一只眼和同一动物的双眼进行的测量的非独立性。使用包lme4和robustlmm在Mac的R v.3.2(R Foundation for Statistical Computing,维也纳,奥地利)中进行分析。

[0566] 结果.

[0567] 小分子CFTR激活剂的表征.对120,000种化合物(10μM)的基于细胞的功能性高通量筛选鉴定了20个化学类别的野生型CFTR的小分子激活剂,其产生>95%的最大CFTR激活。筛选在96孔板中的共表达人野生型CFTR和细胞质YFP卤化物传感器的FRT上皮细胞中完成(26,31,32)。二级筛选涉及用次最大福司可林(50nM)预处理的表达CFTR的FRT细胞中的I_{sc}测量。来自8个化学类别的21种化合物在1μM下产生I_{sc}的大量增加(20μM福司可林产生>75%的最大电流)。图 7中提供了每种化合物的EC_{50}和V_{max}值的总结。

[0568] 来自四个最有活性的化学类别的激活剂的结构示于图2A中,以及来自I_{sc}测量的相应的浓度依赖性数据。每种化合物完全激活CFTR,因为高浓度的福司可林几乎没有产生I_{sc}的进一步增加,并且I_{sc}的增加受到CFTR抑制剂$CFTR_{inh}$-172完全抑制。EC_{50}值范围为20-350nM(图2B)。VX-770 对野生型CFTR显示出相对较弱的活性(图2C)。$CFTR_{act}$-K032和$CFTR_{act}$-K089具有较低的效力并且显示出较少的CFTR激活(约50%V_{max})。

[0569] 寻求直接靶向CFTR而不引起细胞cAMP升高的化合物以使潜在的脱靶效应最小化(图2D)。可能通过磷酸二酯酶抑制产生细胞内cAMP升高的化合物(来自O类、Q类和R类)被排除在进一步考虑之外。选择不增加cAMP的来自B类、J类和K类的纳摩尔效力化合物用于在活小鼠中进一步表征。

[0570] CFTR激活剂增加眼表氯化物和体内液体分泌.在我们的实验室中开发的开路电位差(PD)方法用于评估化合物在眼表面的体内活性,如图3A所示(21)。通过在用一系列溶液连续灌注眼表面期间测量PD来量化Cl^-通道功能,该一系列溶液施加跨上皮Cl^-梯度并含有各种通道激动剂和/或抑制剂。眼表首先用等渗盐水灌注以记录基线PD。然后将阿米洛利加入灌注液中,然后与低Cl^-溶液交换,其中Cl^-与不渗透的阴离子葡糖酸根交换。这些操作允

许直接观察响应于添加候选CFTR激活剂的CFTR激活。

[0571] 图3B显示暴露于$CFTR_{act}$-B074、$CFTR_{act}$-J027和$CFTR_{act}$-K089后的大超极化，其通过福司可林相对较少地增加并且被$CFTR_{inh}$-172逆转。相比之下，VX-770产生眼表PD的最小变化(图3C)。图3D总结了指示的激活剂的PD数据，其中图7中报道了额外化合物的数据。在缺乏功能性CFTR 的CF小鼠中进行的对照研究显示在加入每种测试化合物后，PD没有变化，显示了$CFTR_{act}$-K032的代表性曲线(图3E)。

[0572] 接下来测试CFTR激活剂在增加小鼠泪液产生方面的功效。初步实验确定了标准眼科制剂(0.5％聚山梨醇酯)，其增加了化合物的溶解度和作用持续时间。在单次局部剂量后，间接CFTR激活剂霍乱毒素、福司可林和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)在30分钟时基本上增加基础泪液分泌，但这些效应是短暂的并且在2小时后检测不到(图4A)。然而，此处鉴定的直接CFTR激活剂、$CFTR_{act}$- B074、$CFTR_{act}$-J027和$CFTR_{act}$-K089至少4小时使泪液分泌增加约两倍。VX-770产生很少的泪液分泌(图4B)。重复局部给药(每天三次，长达2周)产生持续的泪液分泌过多而没有快速耐受(图 4C)。CFTR激活剂没有增加CF小鼠的泪液分泌，证明了选择性CFTR靶向(图4D)。

[0573] 毒性和药代动力学.泪液收集方法通过证明滴注后直至6小时从眼表面可重复回收四甲基罗丹明葡聚糖(3kDa)来验证。通过回收的泪液洗液的LC/MS测定$CFTR_{act}$-K089在眼表面的药代动力学。在向眼表面滴注0.1nmol $CFTR_{act}$-K089(2μL，50μM)后，分别在5分钟和6小时回收7.9±2.4 pmol和0.011±0.004pmol(图5A)。50％CFTR激活(EC_{50}为约250nM)所需的$CFTR_{act}$-K089的量位于虚线之间，反映了从小鼠的最高和最低报告的正常泪液体积计算的浓度(33,34)。从泪液中回收的$CFTR_{act}$-K089的量预测至少6小时的治疗水平。无法测量$CFTR_{act}$-J027的泪液药代动力学，因为该化合物的LC/MS灵敏度低。

[0574] 在每天三次给药两周后，$CFTR_{act}$-K089和$CFTR_{act}$-J027的量低于小鼠血液、脑、肝和肾中的检测限(分别为约10和约700fmol)，表明最小的全身积聚。通过裂隙灯评估结膜充血、前房炎症和晶状体透明度，长期治疗的小鼠没有显示出眼部毒性的迹象。LG染色没有显示出角膜或结膜上皮破坏(图5B)。在高达100μM的浓度下，化合物在细胞培养物中也没有产生明显的体外细胞毒性(图 5C)。

[0575] CFTR激活剂预防小鼠泪腺切除模型中的干眼症.基于其有利的泪膜药代动力学，选择$CFTR_{act}$- K089用于在由LGE产生的水缺乏性干眼症的小鼠模型中进行测试。在BALB/c小鼠中的眶外LGE 后，$CFTR_{act}$-K089治疗的小鼠(0.1nmol，每天给药三次)维持基础泪液体积，而载体治疗的小鼠的泪液体积在随后的所有时间点显著降低(图6A)，并持续至少30天。类似于C57/b16小鼠中的报道 (30)，载体治疗的BALB/c小鼠中的流泪减少与第0天至第14天的进行性上皮破坏相关，如图所示(图6B顶图)和定量所述(图6C)。$CFTR_{act}$-K089不仅恢复了LGE小鼠的泪液分泌，而且在所有时间点都显著地防止了眼表上皮破坏(图6B)。载体治疗的眼出现弥漫性，进行性角膜上皮病变 (第14天LG分数增加7.3±0.6)，而用$CFTR_{act}$-K089治疗的眼在所有时间点都具有最小的LG染色 (LG分数变化，-0.6±0.6)。

[0576] 讨论.

[0577] 本研究的目的是研究CFTR的小分子激活剂用于干眼症疗法的潜在效用。在几次先前的发展失败之后，干眼症仍然是眼部疾病的未满足需求。在干眼症障碍中，泪膜高渗透压性刺激促炎信号传导、细胞因子和金属蛋白酶的分泌、以及角膜上皮细胞完整性的破坏

(35-38)。通过最小化泪膜高渗透压性,预测CFTR激活以防止这些下游眼表面变化。

[0578] 我们通过高通量筛选鉴定小分子CFTR激活剂,其通过涉及直接CFTR激活而非上游cAMP信号传导的机制,在眼表面上产生持续的Cl^--驱动的含水液体分泌。选择直接激活CFTR的化合物的理由是最小化广义cAMP刺激的潜在脱靶效应,并降低对靶向信号传导受体的化合物的快速耐受的可能性。这些化合物具有用于体外激活人CFTR的低纳摩尔EC_{50},并在较高浓度下产生完全激活。在小鼠中证实了大的CFTR依赖性PD超极化和泪液分泌过多。小鼠和人类中的大量化合物活性会促进此数据在人体中的转换。

[0579] 我们发现$CFTR_{act}$-K089在泪腺功能不全的实验小鼠模型中恢复了泪液分泌并防止了上皮破坏。CFTR激活剂可通过刺激液体在完整角膜和结膜上皮上的转运而特别适用于泪腺障碍,例如原发性干燥综合症。CFTR激活剂可能在眼表面发挥其主要的促分泌作用,但在泪腺中存在间接的CFTR表达和功能(39-42)。在这里的研究中不可能直接刺激泪液分泌,因为在局部递送后化合物对泪腺组织的渗透最小,并且在泪腺功能不全的模型中显示出化合物功效。在眼表面,结膜可能有助于大量的液体分泌,因为它与角膜相比具有更大的表面积(43)。

[0580] 已经考虑了靶向不同眼表离子通道的替代性促分泌疗法。唯一经FDA批准的CFTR激活剂VX- 770是通过纠正某些CFTR突变的通道门控来治疗CF而开发的“增效剂”(44)。然而,VX-770在细胞培养物和小鼠体内中对野生型CFTR显示出相对较小的活性。慢性应用VX-770还可以减少CFTR 功能表达(24)并引起白内障(参见幼年大鼠;参考文献42),这可能是脱靶效应,因为CFTR不在晶状体中表达。

[0581] $CFTR_{act}$-K089和$CFTR_{act}$-J027在标准眼科制剂中显示出有利的药效学,并且可以方便地每天局部给药数次。

[0582] 总之,不希望受理论束缚,据信$CFTR_{act}$-K089在水缺乏性干眼症疾病的临床相关小鼠模型中的功效为用于局部的促分泌CFTR激活剂疗法以恢复基础泪液分泌并防止眼表面病理学提供原理证据。与免疫抑制方法相比,CFTR激活具有解决干眼症发病机理中的早期事件的优点。因此,我们的数据支持CFTR激活剂作为首创一类新药的干眼症疗法的开发潜力。

[0583] 参考文献(实施例4).

[0584] [1].The definition and definition of dry eye disease:report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007(DEWS)(2007).Ocul.Surf.5,65-204;[2]. Schaumberg,D.A.,Dana,R.,Buring,J.E.,and Sullivan,D.A.(2009).Prevalence of dry eye disease among US men:estimates from the Physicians'Health Studies.Arch.Ophthalmol.127,763-768;[3].Schaumberg, D.A.,Sullivan,D.A.,Buring,J.E.,and Dana,M.R.(2003).Prevalence of dry eye syndrome among US women.Am.J.Ophthalmol.136,318-326;[4].Yu,J.,Asche,C.V.,and Fairchild,C.J.(2011).The economic burden of dry eye disease in the United States:a decision tree analysis.Cornea 30,379-387;[5]. Alves,M.,Foseca,E.C.,Alves,M.F.,Malki,L.T.,Arruda,G.V.,Reinach,P.S.,and Rocha,E.M.(2013).Dry eye disease treatment:a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. Ocul.Surf.11,181-192;[6]

.Sheppard,J.D.,Torkildsen,G.L.,Lonsdale,J.D.,D'Ambrosio Jr.,F.A., McLaurin, E.B.,Eiferman,R.A.,Kennedy,K.S.and Semba,C.P.;OPUS-1Study Group(2014) .Lifitegrast ophthalmic solution 5.0%for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1phase 3study. Ophthalmology 121,475-483;[7].Asbell P.A., and Spiegel S.(2010).Ophthalmologist perceptions regarding treatment of moderate-to-severe dry eye:results of a physician survey.Eye Contact Lens 36, 33- 38;[8].The epidemiology of dry eye disease:report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007(DEWS)(2007) .Ocul.Surf.5,65-204;[9].Thelin,W.R.,Johnson,M.R.,Hirsh, A.J.,Kublin,C.L.and Zoukhri,D.J.(2012).Effect of topically applied epithelial sodium channel inhibitors on tear production in normal mice and in mice with induced aqueous tear deficiency.Ocul.Pharmacol.Ther. 28,433-438;[10].Nichols,K.K.,Yerxa,B.and Kellerman,D.J.(2004).Diquafosol tetrasodium:a novel dry eye therapy.Expert.O pin.Investig.Drugs 13,47-54;[11].Koh,S.,Ikeda,C.,Takai,Y.,Watanabe,H., Maeda, N.,and Nishida,K.(2013).Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye.Jpn.J.Ophthalmol.57,440-446;[12].Takamura,E.,Tsubota,K.,Watanabe,H., and Ohashi,Y.;Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3Study Group(2012).A randomised,double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients.Br.J. Ophthalmol.96,1310-1315;[13].Tauber,J.,Davitt,W.F., Bokosky,J.E.,Nichols,K.K.,Yerxa,B.R., Schaberg,A.E.,LaVange,L.M.,Mills-Wilson,M.C.,and Kellerman,D.J.(2004).Double-masked placebo- controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium(INS365)ophthalmic solution for the treatment of dry eye.Cornea 23,784-792;[14].Al-Nakkash,L.,and Reinach, P.S.(2001).Activation of a CFTR- mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.42,2353-2370; [15] .Shiue,M.H.,Gukasyan,H.J,Kim,K.J.,Loo,D.D.,and Lee,V.H(2002).Characterization of cyclic AMP-regulated chloride conductance in the pigmented rabbit conjunctival epithelial cells.Can.J.Physiol. Pharmacol.80,533-540;[16] .Turner,H.C.,Bernstein,A.,and Candia,O.A.(2002).Presence of CFTR in the conjunctival epithelium.Curr.Eye Res.24,182-187;[17].Ansari,E.A.,Sahni,K., Etherington,C., Morton,A.,Conway,S.P.,Moya,E.,and Littlewood,J.M.(1999) .Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements.Br.J.Ophthalmol.83,688-691;[18].Botelho,S.Y.,Goldstein,A.M.,and Rosenlund,M.L.(1973).Tear sodium, potassium,chloride, and calcium at various flow rates:children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining.J.Pediatr.83,601-606;[19].Morkeberg,J.C.,Edmund,C.,Prause,J.U., Lanng,S.,Koch, C.,and Michaelsen,K.F.(1995).Ocular findings in cystic

fibrosis patients receiving vitamin A supplementation.Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.233,709-713;[20].Mrugacz,M.,Kaczmarski,M., Bakunowicz-Lazarczyk,A.,Zelazowska,B.,Wysocka,J.,and Minarowska,A.(2006).IL-8 and IFN-gamma in tear fluid of patients with cystic fibrosis.J.Interferon Cytokine Res.26,71-75;[21].Levin,M.H.and Verkman,A.S.(2005).CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.46,1428-1434;[22].Levin,M.H.,Kim,J.K., Hu,J., and Verkman A.S.(2006).Potential difference measurements of ocular surface Na+absorption analyzed using an electrokinetic model.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.47,306-316;[23].Yu,D.,Thelin,W.R.,Rogers, T.D.,Stutts,M.J., Randell,S.H.,Grubb,B.R.,and Boucher,R.C.(2012).Regional differences in rat conjunctival ion transport activities.Am.J.Physiol.Cell Physiol.303,C767-780; [24].Cholon,D.M., Quinney,N.L.,Fulcher,M.L.,Esther Jr.,C.R.,Das,J.,Dokholyan, N.V.,Randell,S.H.,Boucher,R.C.,and Gentzsch,M.(2014).Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of ΔF508 CFTR in cystic fibrosis.Sci.Transl.Med.6,246-296;[25].Ramsey,B.W.,Davies,J.,McElvaney,N.G., Tullis,E.,Bell, S.C.,Dřevínek,P.,Griese,M.,McKone,E.F.,Wainwright,C.E.,Konstan, M.W.,Moss,R.,Ratjen,F.,Sermet- Gaudelus,I.,Rowe,S.M.,Dong,Q.,Rodriguez,S., Yen,K.,Ordoñez,C.,and Elborn,J.S.;VX08-770-102 Study Group(2011).A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation.N.Engl. J.Med.365,1663-1672;[26].Ma,T.,Vetrivel,L.,Yang,H.,Pedemonte,N.,Zegarra-Moran,O.,Galietta, L.J.,and Verkman,A.S.(2002).High-affinity activators of CFTR chloride conductance identified by high- throughput screening.J.Biol.Chem.277,37235-37241;[27].Galietta,L.J.,Springsteel,M.F., Eda,M., Niedzinski,E.J.,By,K.,Haddadin,M.J.,Kurth,M.J.,Nantz,M.H.,and Verkman,A.S.(2001).Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolizinium lead compounds.J.Biol.Chem.276,19723-19728;[28].Esteva-Font,C.,Cil,O., Phuan, P.W.,Tao,S.,Lee,S.,Anderson,M.O.,and Verkman,A.S.(2014)Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors.FASEB J.28,3878- 3890;[29].Yao C,Anderson,M.O.,Zhang J., Yang B.,Phuan P.W.,and Verkman,A.S.(2012) Triazolothienopyrimidine inhibitors of urea transporter UT-B reduce urine concentration.J.Am.Soc. Nephrol.23, 1210-1220;[30].Stevenson,W.,Chen,Y.,Lee,S.M.,Lee,H.S.,Hua,J.,Dohlman,T., Shiang, T.,and Dana,R.(2014).Extraorbital lacrimal gland excision:a reproducible model of severe aqueous tear- deficient dry eye disease.Cornea 33,1336-1341;[31]\.Galietta,L.J.,Haggie,P.M.,and Verkman,A.S. (2001).Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities.FEBS Lett.499,220-224;[32].Galietta,L.V.,Jayaraman,S.,and Verkman,

A.S.(2001).Cell-based assay for high-throughput quantitative screening of CFTR chloride transport agonists.Am.J.Physiol.Cell Physiol. 281,C1734-1742;[33].Sullivan,D.A.,Krenzer,K.L.,Sullivan,B.D.,Tolls,D.B.,Toda,I.,and Dana,M.R. (1999).Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency?Invest. Ophthalmol.Vis.Sci.40,1261-1265;[34].Villareal,A.L.,Farley,W.,and Pflugfelder,S.C.(2006).Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice.Eye Contact Lens 32,272-276; [35].Lemp,M.A.,Bron,A.,Baudouin,C.,Benítez Del Castillo,J.,Geffen,D.,Tauber,J.,Foulks,G.,Pepose, J.and Sullivan,B.D.(2011).Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease.Am.J.Ophthalmol.151,792-798;[36].Luo,L.,Li,D.Q.,Corrales,R.M.,and Pflugfelder,S.C.(2005). Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface.Eye Contact Lens 31,186-193; [37].Liu,H.,Begley,C.,Chen,M.,Bradley,A.,Bonanno,J.,McNamara,N.,Nelson,J.,and Simpson,T. (2009).A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.50,3671-3679;[38].Gilbard,J.P.,Carter,J.,Sang,D.,Refojo,M.,Hanninen,L.and Kenyon,K.R.(1984). Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium.Ophthalmology 91,1205-1212;[39]. Rosemary,R.,Evans,M.,Cuthbert,A.,MacVinish,J.L.,Foster,D.,Anderson,J.,and Colledge,W.H. (1993).Nature Genetics 4,35-41;[40].Lu,M.and Ding,C.(2012).CFTR-mediated Cl(-)transport in the acinar and duct cells of rabbit lacrimal gland.Curr.Eye Res.37,671-677;[41].Nandoskar,P.,Wang,Y., Wei,R.,Liu,Y.,Zhao,P.,Lu,M.,Huang,J.,Thomas,P.,Trousdale,M.,and Ding,C.(2012).Changes of chloride channels in the lacrimal glands of a rabbit model of Sjögren syndrome.Cornea 31,273-279;[42]. Kalydeco [Product Monograph]Laval,Quebec:Vertex Pharmaceuticals(Canada)Inc.;2012;[43].Watsky, M.A.,Jablonski,M.,and Edelhauser,H.F.(1988).Comparison of conjunctival and corneal surface area in rabbit and human.Curr.Eye Res.7,483-486;[44].Van Goor,F.,Hadida,S.,and Grootenhuis,P.D.J.(2008). Pharmacological rescue of mutant CFTR function for the treatment of cystic fibrosis.Top.Med.Chem.3, 91-120;[45].Wolosin,J.M.,and Candia,O.A.(1987).Cl-secretagogues increase basolateral K+ conductance of frog corneal epithelium.Am.J.Physiol.253,C555-560;[46].Kompella,U.B.,Kim,K.J., and Lee,V.H.(1993).Active chloride transport in the pigmented rabbit conjunctiva.Curr.Eye Res.12,1041- 1048;[47].Turner,H.C.,Alvarez,L.J.,and Candia,O.A.(2000).Cyclic AMP-dependent stimulation of basolateral K(+) conductance in the rabbit conjunctival epithelium.Exp.Eye Res.70,295-305.

[0585] 实施例5.用于干眼症疾病的促分泌治疗的纳摩尔效力的氨基苯基-1,3,5-三嗪CFTR氯通道激活剂。

[0586] 实施例5中的化合物编号和取代基编号仅针对于实施例5。

[0587] 摘要.干眼症障碍是重要的健康问题,对此可获得的治疗选择是有限的。CFTR(囊性纤维化穿膜传导调节蛋白)是眼表面的主要促分泌氯通道。我们之前通过高通量筛选鉴定了氨基苯基-1,3,5-三嗪$CFTR_{act}$-K089(1),其以约250nM的EC_{50}激活CFTR,当局部递送时,增加小鼠泪液分泌,并在实验干眼症模型中显示出功效。在此,合成的氨基苯基-1,3,5-三嗪类似物的功能分析阐明了CFTR 激活的结构-活性关系,并确定了比1更强效的类似物。最有效的化合物12以约30nM的EC_{50}完全激活CFTR氯传导,而不会引起cAMP或钙升高。12是无毒的,在眼科载体中在100μM下是稳定的,并且通过肝微粒体快速代谢,这支持其局部用于干眼症疾病。还鉴定了具有更高代谢稳定性的类似物用于肝病和肺病的可能治疗。单次局部给药25pmol 12增加野生型小鼠的泪液体积,持续作用为8小时,并且在CFTR缺陷型小鼠中没有效果。局部递送12可能对人类干眼症疾病是有效的。

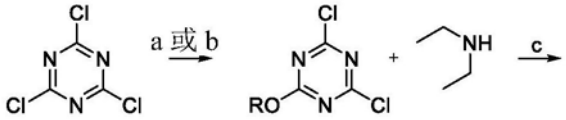
[0588] 引言.CFTR(囊性纤维化穿膜传导调节蛋白)是cAMP门控氯通道,在气道、胃肠器官、睾丸和外分泌腺中具有促分泌活性[1-4]。CFTR中的功能丧失突变导致囊性纤维化,并且CFTR的不适当激活引起某些分泌性腹泻,如霍乱[5-7]。CFTR是重要的药物靶标,其在囊性纤维化中突变体CFTR 的增效剂和校正剂的开发方面取得了重大进展,两种药物已获得FDA批准[8]。野生型CFTR的激活剂具有潜在的临床适应症,用于便秘和干眼症障碍的促分泌治疗,并可能用于肝脏、胰腺和气道障碍[9-12],并且CFTR抑制剂正在开发用于某些分泌性腹泻和多囊肾病[13,14]。

[0589] 我们之前通过高通量筛选鉴定了通过直接激活机制起作用的野生型CFTR的小分子激活剂[12- 15]。一类苯基喹喔啉酮CFTR激活剂在实验性便秘小鼠模型中口服给药后显示出功效[9,10]。第二类CFTR激活剂,其包括氨基苯基-1,3,5-三嗪$CFTR_{act}$-K089(化合物1,图14A),在局部递送后在小鼠中激活眼表CFTR活性并且增加泪液分泌[12]。在通过泪腺切除产生的水缺乏性干眼症的小鼠模型中,每天局部递送1三次校正缺乏性泪液分泌并防止眼表临床症状。理想的干眼症治疗剂在每天一次或两次给药下会产生持续的泪液分泌。

[0590] 在此,我们报道了氨基苯基-1,3,5-三嗪CFTR激活剂的结构-活性关系研究,重点是干眼症应用。干眼症是与泪液体积减少和泪液高渗透性相关的一组异质性障碍,其导致眼表炎症、眼部不适和视力障碍。干眼症是老龄人口中的主要健康问题,包括500万50岁及以上的美国人[16,17]。唯一批准的干眼症药物,局部环孢菌素和立他司特(lifitegrast),通过抗炎机制起作用[18,19]。CFTR激活剂会是首创一类新药干眼症治疗剂,其通过促分泌机制起作用。氨基苯基-1,3,5-三嗪的合成和表征在此产生与1相比具有显著改善的效力和体内促分泌功效的潜在的先导候选物,以及具有更高代谢稳定性的化合物用于非眼部病状的潜在治疗。

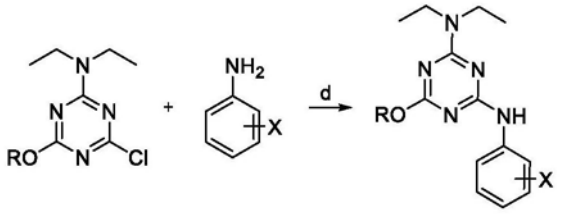
[0591] 化学.

[0592] 氨基苯基-1,3,5-三嗪类似物的一般合成。氨基苯基-1,3,5-三嗪类似物的合成使用氟化醇盐、二乙胺和苯胺通过连续取代三聚氯氰来完成(路线1)。用1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇或2,2,3,3-四氟-1-丙醇取代三聚氯氰,分别得到2和3。用二乙胺胺化2和3,得到中间体4和5。将4和5与苯胺回流,分别得到1和7a。将m-或p-F、Cl、NO_2、CO_2H-取代的苯胺与4和5回流,分别得到氨基苯基-1,3,5- 三嗪6a-g和7b-g。在碱性条件下,将5与6-氨基苯并噻唑、6-氨基苯并恶唑、5-或6-氨基吲唑回流,得到6h-6k。



2 R = $CH(CF_3)_2$
3 R = $CH_2CF_2CHF_2$

[0593]

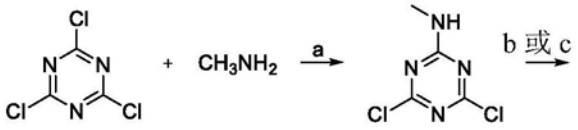


4 R = $CH(CF_3)_2$
5 R = $CH_2CF_2CHF_2$

6a-k R = $CH(CF_3)_2$
7a-g R = $CH_2CF_2CHF_2$

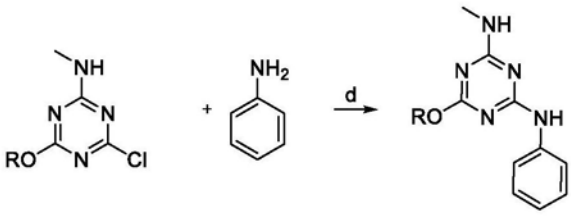
[0594] 路线1.N,N-二乙基-1,3,5-三嗪类似物的合成。(a) $(CF_3)_2CHOH$,K_2CO_3,THF,-80℃,62%(对于2)。(b)$CHF_2CF_2CH_2OH$,K_2CO_3,THF,-80℃,68%(对于3)。(c)Et_2NH,DIPEA,THF,0℃,55%。(d)DIPEA,THF,回流,25-81%。

[0595] 如路线2所示合成N-甲胺-1,3,5-三嗪类似物11和12。将甲胺用三聚氯氰取代,得到N-甲基-4,6- 二氯-1,3,5-三嗪-2-胺8,产率72%。借助8,用1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇或2,2,3,3-四氟-1-丙醇取代分别得到9和10。9和10上的苯胺取代分别得到N-甲基氨基-N'-苯基氨基-1,3,5-三嗪类似物11和12。



8

[0596]



9 R = $CH(CF_3)_2$
10 R = $CH_2CF_2CHF_2$

11 R = $CH(CF_3)_2$
12 R = $CH_2CF_2CHF_2$

[0597] 路线2.N-甲基氨基-N'-苯基氨基-1,3,5-三嗪类似物的合成。(a)DIPEA,THF,0℃,75%。(b) $(CF_3)_2CHOH$,K_2CO_3,THF,0℃,43%(对于9)。(c)$CHF_2CF_2CH_2OH$,K_2CO_3,THF,0℃,66%(对于10)。(d)DIPEA,THF,回流,74%(对于12);68%(对于11)。

[0598] 一般合成操作.所有溶剂和化学品均购买使用,无需进一步纯化。使用乙酸乙酯/正己烷作为溶剂系统,在Merck预涂硅胶板(有254nm荧光)上监测所有反应的过程。用Fluka硅胶60(230-400 目ASTM)和指定的溶剂混合物进行柱色谱。使用$CDCl_3$(δ7.26)、CD_3OD(δ=4.87和3.31)、丙酮 -d_6(δ2.05)或DMSO-d_6(δ2.5)作为溶剂,在Bruker Avance 300或500(对于^1H为500.13MHz;对于^{13}C为125.76MHz)上记录质子(^1H)和碳(^{13}C)NMR光谱。化学位移以百万分率(ppm)给出(δ相对于^1H和^{13}C的残余溶剂峰)。使用具有电喷雾电离源的混合四极轨道

阱质量分析仪 QExactive(Thermo,不莱梅,德国)进行HRMS。质量分辨率在m/z 200下设定为70,000,质量准确度小于3ppm。所有最终化合物的纯度为95%或更高。

[0599] N,N-二乙基-N'-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7a)。通过快速色谱(1:10 EtOAc/Hex)纯化,得到7a,呈白色粉末(100mg,38%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ=7.60(d, 2H,J=8.4Hz),7.34(t,2H,J=7.4Hz),7.08(t,1H,J=7.3Hz),6.06(tt,1H,J=4.9,53.0Hz),3.68-3.59 (m,2H),4.78-4.70(m,4H),1.28-1.20(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ=169.2,165.2,164.8,138.6, 128.7,123.1,120.0,114.4(t,J=26Hz),112.3(t,J=34Hz),109.0(t,J=34Hz),105.7(t,J=34Hz),62.1 (t,J=30Hz),42.1,41.7,13.1,12.9;HRMS(ESI):对C16H20F4N5O[M+H+]的m/z计算:374.1599.测量值:374.1597。

[0600] 3-{[4-(二乙基氨基)-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基]氨基}苯甲酸(7b)。通过快速色谱(1:5 EtOAc/Hex)纯化,得到7b,呈白色粉末(60%)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ=8.68(brs,1H), 7.92(m,1H),7.74-7.71(m,1H),7.46(t,1H,J=7.84Hz),6.45(tt,1H,J=Hz),4.91-4.82(m,2H),3.74- 3.65(m,4H),1.28-1.18(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,丙酮-d6):δ=169.12,164.68,159.89,157.96,142.33, 134.51,131.28,125.52,121.99,118.77,115.45,115.27,114.35,112.35,111.29,111.01,110.73,110.07, 109.29,109.02,108.75,107.31,107.03,106.76,62.71,62.37,62.13,61.89,42.13,41.84,29.67,13.06,12.86, 12.77;HRMS(ESI):对C17H20F4N5O3[M+H+]的m/z计算:418.1497.测量值:418.1501。

[0601] N,N-二乙基-N'-(3-氟苯基)-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7c)。通过快速色谱(1:10 EtOAc/Hex)纯化,得到7c,呈白色粉末(40%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ=7.73(dt,1H,J=2.1, 7.73Hz),7.37(brs,1H),7.26(td,1H,J=6.31,8.19Hz),7.12(ddd,1H,J=0.9,2.0,8.16Hz),6.76(ddt,1H, J=0.9,2.5,8.2Hz),6.02(tt,1H,J=4.92,53.01Hz),4.74(tt,2H,J=1.6,12.4Hz),3.64(sex,4H,J=7.02 Hz),1.23(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ=169.2,165.2,164.8,164.6,161.4,140.4,140.3,129.8, 129.7,114.9,114.9,114.7,114.3,114.0,112.7,112.3,111.0,109.7,109.47,109.42,109.0,108.5,107.3, 107.0,105.7,62.5,62.1,61.7,42.3,41.9,13.0,12.8;HRMS(ESI):对C16H19F5N5O[M+H+]的m/z计算:392.1505.测量值:392.1505。

[0602] N'-(3-氯苯基)-N,N-二乙基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7d)。通过快速色谱(1:10 EtOAc/Hex)纯化,得到7d,呈白色粉末(81%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ=7.99(brs,1H),7.25 (m,3H),7.04(dt,1H,J=7.01,2.01Hz),6.02(t,1H,J=4.89Hz),4.73(t,2H,J=12.3Hz),3.64(m,4H), 1.84(brs,1H),1.25(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ=169.2,165.2,164.7,139.9,134.5,129.6,122.9, 120.0,117.6,114.5,114.3,114.1,112.3,111.3,111.0,110.7,109.3,109.0,108.8,107.3,107.0,106.8,62.4, 62.1,61.9,42.4,42.0,13.0,12.9;HRMS(ESI):对C16H19ClF4N4O[M+H+]的m/z计算:408.1209.测量值:408.1210。

[0603] N,N-二乙基-N'-(3-硝基苯基)-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7e)。通过快速色谱 (1:10EtOAc/Hex)纯化,得到7e,呈淡黄色粉末(61%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ=9.12(brs, 1H),8.15(brs,1H),7.90(dd,1H,J=8.20,1.58Hz),7.57

(d,1H,J＝7.57Hz),7.44(t,1H,J＝8.04Hz), 5.96(m,1H),4.75(t,2H,J＝12.61Hz),3.72(q,2H,J＝6.94Hz),3.65(q,2H,J＝6.94),2.12(brs,1H), 1.31(t,3H,J＝7.09Hz),1.24(t,3H,J＝7.09Hz);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝169.1,164.9,164.7, 148.6,140.1,129.2,124.8,117.4,116.2,114.6,114.5,114.2,114.0,112.3,111.3,111.0,110.7,109.3,109.0, 108.7,107.3,107.0,106.7,62.3,62.1,61.8,42.6,42.1,12.9,12.8;HRMS(ESI):对C16H19F4N6O3[M+ H+]的m/z计算:419.1450.测量值:419.1449。

[0604] 4-({4-(二乙基氨基)-6-[(2,2,3,3-四氟丙氧基]-1,3,5-三嗪-2-基}氨基)苯甲酸(7f)。通过快速色谱 (1:10EtOAc/Hex)纯化,得到7f,呈白色粉末(37％)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ＝8.97(brs, 1H),8.04-7.96(m,4H),6.45(tt,1H,J＝5.07,52.41Hz),4.88(t,2H,J＝13.5Hz),3.74-3.64(m,4H),1.29- 1.19(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,丙酮-d6):δ＝169.7,166.4,165.5,165.4,144.2,130.5,124.0,118.8, 109.6,109.1,62.1,61.7,61.4(t,J＝Hz),41.8,41.5,12.4,12.3;HRMS(ESI):对C17H20F4N5O3[M+ H+]的m/z计算:418.1497.测量值:418.1499。

[0605] N,N-二乙基-N'-(4-氟苯基)-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7g)。通过快速色谱(1:10 EtOAc/Hex)纯化,得到7g,呈白色粉末(45％)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ＝7.53(m,2H),7.36 (brs,1H),7.02(m,2H),6.03(m,1H),4.73(m,2H),3.61(m,4H),1.24(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$): δ＝169.1,164.6,159.8,157.9,142.3,134.5,131.2,125.5,121.9,118.7,115.4,115.2,114.3,112.3,111.2, 111.0,110.7,110.07,109.2,109.0,108.7,107.3,107.0,106.7,62.7,62.3,62.1,61.8,42.1,41.8,29.6,13.0,12.8,12.7;HRMS(ESI):对C16H19F5N5O[M+H+]的m/z计算:392.1505.测量值:392.1503。

[0606] 3-({4-(二乙基氨基)-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2-基}氨基)苯甲酸(6a)。通过快速色谱(1:6EtOAc/Hex)纯化,得到6a,呈白色粉末(55％)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ＝9.02 (brs,1H),8.79(brs,1H),7.90(d,1H,J＝8.07Hz),7.76(dt,1H,J＝1.29,7.86Hz),7.48(t,1H,J＝7.92 Hz),6.79(quint,1H,J＝6.4Hz),3.78-3.66(m,4H),1.29-1.20(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,丙酮-d6):δ＝ 168.6,166.8,165.3,139.6,131.1,128.7,123.9,123.1,121.2,119.3,68.9,68.5,68.0,67.6,67.1(quint,J＝ 34Hz),42.1,41.6,12.35,12.32;HRMS(ESI):对C17H18F6N5O3[M+H+]的m/z计算:454.1309.测量值:454.1311。

[0607] N,N-二乙基-N'-(3-氟苯基)-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(6b)。通过快速色谱(1:8EtOAc/Hex)纯化,得到6b,呈白色粉末(45％)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ＝7.69(m, 1H),7.48(brs,1H),7.26(m,1H),7.11(d,1H,J＝7.88Hz),6.79(td,1H,J＝8.2,2.5Hz),6.31(dt,1H,J＝ 12.37,6.27Hz),3.64(m,4H),1.25(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝34168.5,165.1,164.8,164.6, 161.3,140.1,139.9,129.8,129.7,122.7,118.9,115.1,110.0,109.7,107.6,107.2,68.8,68.4,67.9(t,J＝34 Hz),42.6,42.2,12.8,12.7;HRMS(ESI):对C16H17F7N5O[M+H+]的m/z计算:428.1316.测量值:428.1316。

[0608] N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-N'-(3-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(6d)。淡黄色粉末,62％产率。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ＝9.15(brs,1H),8.23-7.74(m,2H),7.70-7.34(1m,2H), 6.31(quint,1H,J＝6.15Hz),3.74(q,2H,J＝6.94Hz),

3.63(q,2H,J＝7.04Hz),1.89(brs,1H,1.33(t,3H, J＝7.09Hz),1.24(t,4H,J＝7.09Hz);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝168.4,165.1,164.8,148.6,139.8, 129.3,128.4,126.3,125.2,122.6,118.8,115.1(q,J＝280Hz),125.0,117.8,114.8,68.9,68.4,68.0(t,J＝34Hz),42.9,42.4,12.8,12.7;HRMS(ESI):对C16H17F6N6O3[M+H+]的m/z计算:455.1261.测量值: 455.1263。

[0609] 4-({4-(二乙基氨基)-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2-基}氨基)苯甲酸(6e)。通过快速色谱(1:10EtOAc/Hex)纯化,得到7e,呈白色粉末(56%)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ＝9.12 (brs,1H),8.05-7.89(m,4H),6.80(quint,1H,J＝6.39Hz),3.72,(quint,4H,J＝7.2Hz),1.31-1.18(m,7H);^{13}C NMR(75MHz,丙酮-d6):δ＝168.66,165.91,165.44,165.34,137.51,133.65,132.32,131.53,126.93, 123.46,123.20,123.16,121.85,119.46,119.42,115.73,113.32,112.69,111.18,109.84,68.94,68.44,68.01, 67.56,42.06,41.55,12.45,12.31;HRMS(ESI):对C17H18F6N5O3[M+H+]的m/z计算:454.1309.测量值:454.1308。

[0610] N,N-二乙基-N'-(4-氟苯基)-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(6f)。通过快速色谱(1:10EtOAc/Hex)纯化,得到6f,呈白色粉末(35%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ＝7.55- 7.50(m,2H),7.25(brs,1H),7.08-7.01(m,2H),6.32(quint,1H,J＝6.30Hz),3.61(dq,4H,J＝3.06,7.08 Hz),1.23(q,6H,J＝7.17Hz);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝168.5,165.1,160.7,157.4,134.2,122.7, 122.2,118.9,115.5,115.2,69.2,68.8,68.3,67.9(quint,J＝34Hz),42.3,42.0,12.9,12.8;HRMS(ESI):对C16H17F7N5O[M+H+]的m/z计算:428.1316.测量值:428.1319。

[0611] N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-N'-(4-硝基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(6g)。通过快速色谱(1:10EtOAc/Hex)纯化,得到6g,呈淡黄色粉末(75%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ＝8.37 (brs,1H),8.24-8.19(m,2H),7.84-7.79(m,2H),6.33(quint,1H,J＝6.24Hz),3.71-3.60(m,4H),1.27(dt, 6H,J＝7.05,17.33Hz);^{13}C NMR(75MHz,($CDCl_3$):δ＝168.4,164.9,164.8,144.7,142.7,126.3,122.6, 118.8,115.1(q,J＝281Hz),124.8,119.2,69.4,68.9,68.5,68.0,67.6(quint,J＝34Hz),42.7,42.4,12.78,12.75;HRMS(ESI):对C16H17F6N6O3[M+H+]的m/z计算:455.1261.测量值:455.1264。

[0612] N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-N'-(1H-吲唑-5-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7h)。通过快速色谱(1:6EtOAc/Hex)纯化,得到7h,呈灰白色粉末(28%)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ＝12.22(brs,1H),8.85(brs,1H),8.29(brs,1H),8.03(d,1H,J＝0.96Hz),7.67(d,1H,J＝8.94Hz),7.57(d, 1H,J＝8.94Hz),6.79(quint,1H,J＝6.45Hz),3.68(q,4H,J＝6.99Hz),1.28-1.17(m,6H);^{13}C NMR(75 MHz,丙酮-d6):δ＝168.6,165.9,165.4,165.3,137.5,133.6,132.3,131.5,126.9,123.4,123.2,123.1,121.8, 119.46,119.42,115.7,113.3,112.6,111.1,109.8,68.4,68.0,67.5(quint,J＝34Hz),42.0,41.5,12.4,12.3; HRMS(ESI):对C17H18F6N7O[M+H+]的m/z计算:450.1472.测量值:450.1472。

[0613] N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-N'-(1H-吲唑-6-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7i)。通过快速色谱(1:6EtOAc/Hex)纯化,得到7i,呈灰白色粉末(28%)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6):δ＝8.96(brs,1H),8.38(brs,1H),7.97(d,1H,J＝1.05Hz),7.71(dd,1H,J＝0.72,8.67Hz),7.34(dd,1H,J ＝1.77,8.70Hz),6.79(quint,1H,J＝6.48Hz),

3.79(m,4H),1.32-1.21(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,丙酮 -d6):δ＝168.6,165.3,162.8,140.9,137.7,133.5,126.9,123.1,120.4,119.5,115.3,68.0,42.1,41.6,12.4, 12.2;169.12,164.68,159.89,157.96,142.33,134.51,131.28,125.52,121.99,118.77,115.45,115.27,114.35, 112.35,111.29,111.01,110.73,110.07,109.29,109.02,108.75,107.31,107.03,106.76,62.71,62.37,62.13, 61.89,42.13,41.84,29.67,13.06,12.86,12.77;HRMS(ESI):对C17H18F6N7O[M+H+]的m/z计算: 450.1472.测量值:450.1475。

[0614] N'-(1,3-苯并恶唑-6-基)-N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7j)。通过快速色谱(1:8EtOAc/Hex)纯化,得到7j,呈紫色粉末(25%)。^{1}H NMR(300MHz,丙酮-d6): δ＝9.08(brs,1H),8.46(brs,1H),8.39(s,1H),7.70(d,1H,J＝8.61Hz),7.63(dd,1H,J＝1.92,8.61Hz), 6.80(quint.1H,J＝6.75Hz),3.76-3.67(m,4H),1.31-1.18(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝168.50, 164.53,152.91,149.69,136.08,134.72,123.52,121.96,119.88,119.68,112.77,97.34,68.99,68.70,68.45, 42.71,42.36,12.92,12.85;HRMS(ESI):对C17H17F6N6O2[M+H+]的m/z计算:451.1312.测量值: 451.1313。

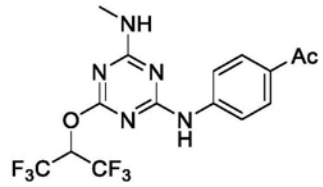
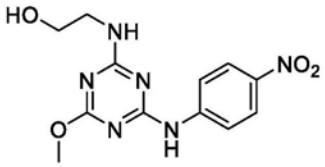
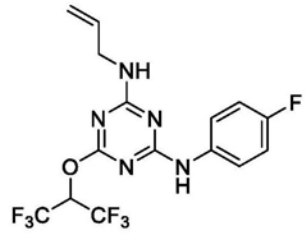
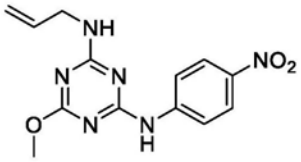
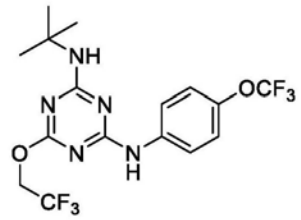
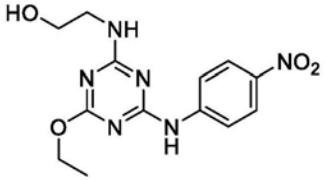
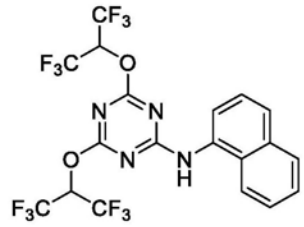
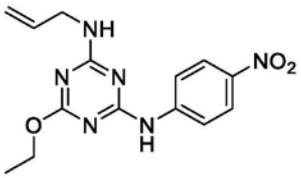
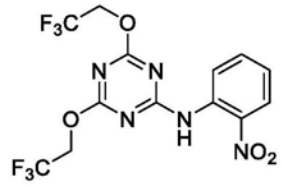
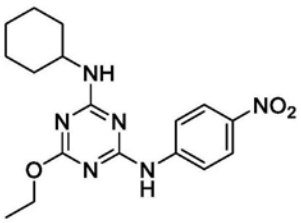
[0615] N'-(1,3-苯并噻唑-6-基)-N,N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(7k)。通过快速色谱(1:7EtOAc/Hex)纯化,得到7k,呈灰白色粉末(40%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ＝8.93(brs,1H),8.47(brs,1H),8.02(d,1H,J＝8.51Hz),7.52(dd,2H,J＝8.83,2.21Hz),6.30(m,1H), 3.66(m,4H),1.27(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ＝168.5,164.5,152.9,149.6,136.0,134.7,123.5, 121.9,119.8,119.6,112.7,97.3,68.9,68.7,68.4,42.7,42.3,12.9,12.8;HRMS(ESI):对C17H17F6N6OS[M+H+]的m/z计算:467.1083.Found:467.1089。

[0616] 结果

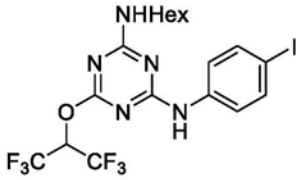
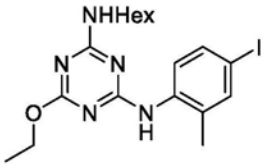
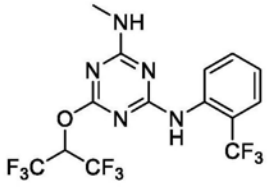
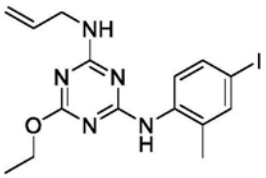
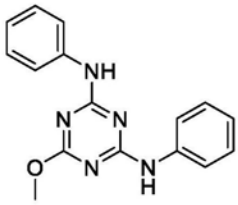
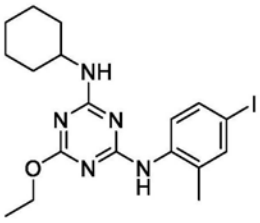
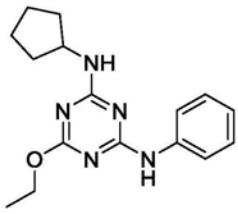
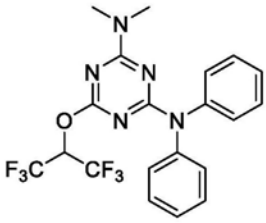
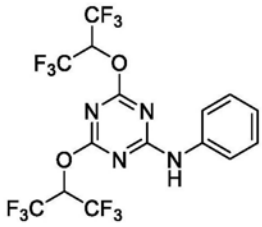
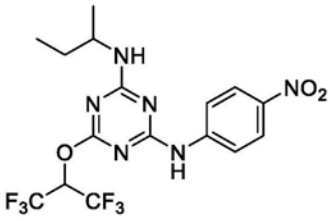
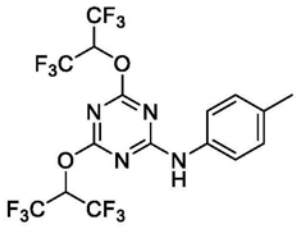
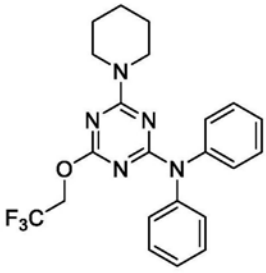
[0617] 市售类似物的初步结构-活性分析。使用CFTR功能的基于细胞的平板读取器测定进行化合物活性的初始评估。图14B总结了对1的91种市售类似物的功能测定的初步SAR分析(表2中提供所有市售化合物的数据)。这里测试的市售1,3,5-三嗪类似物在2-、4-、6-位被各种取代基三取代,取代基包括醇盐、苯胺(氨基-苯基)和伯胺或仲胺。SAR分析显示其三个取代基含有氟化醇盐(R^1)、苯胺(R^2)和烷基胺(R^3)的三取代-1,3,5-三嗪产生最佳效力(化合物K032、K059和K089,表2)。具有两个醇盐取代基或非氟化醇盐的类似物大大降低了活性(K010-018、K023)。此外,与间位取代和对位取代相比,邻位取代的苯胺(R^2)降低了活性(K007、K032、K059)。与K032中的吸电子基团如硝基相比,包括甲氧基、乙酰基、三氟甲氧基的给电子基团(K001、K024-028、K079)降低了活性。最后,包括环状、叔丁基和异丁基胺的空间庞大的烷基胺(R^3)降低了活性(K029、K056、 K060-065)。短烷基胺如甲胺和二乙胺产生最大活性。

[0618] 表2.CFTR激活的化学结构和数据。

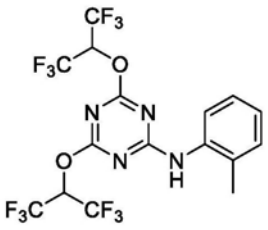
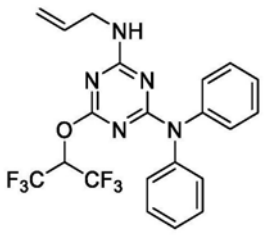
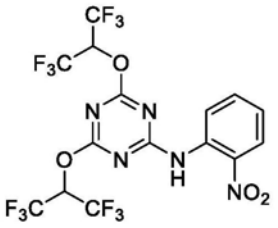
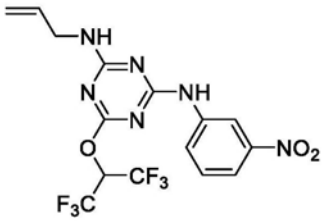
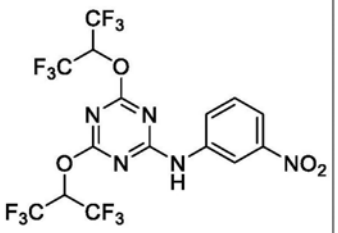
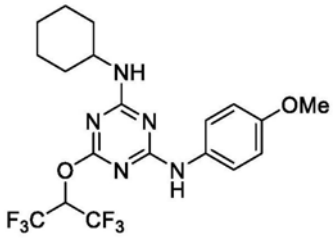
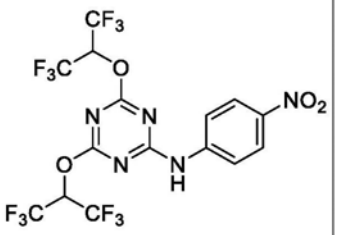
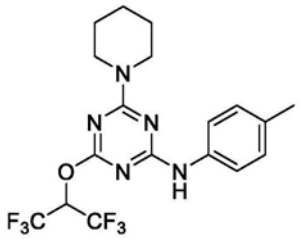
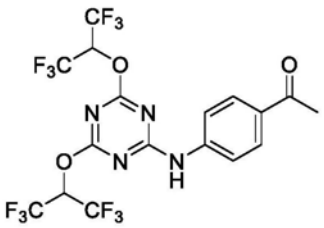
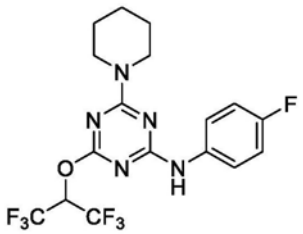
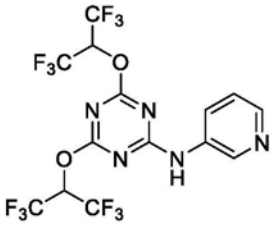
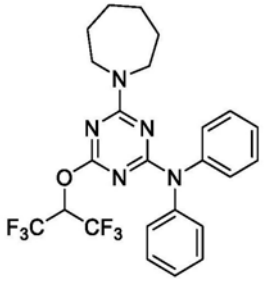
[0619]

编号	结构	%激活 (EC_{50}, nM)	编号	结构	%激活 (EC_{50}, nM)
K001		32	K047		17
K002		63	K048		46
K003		16	K049		28
K004		16	K050		66
K005		29	K051		45

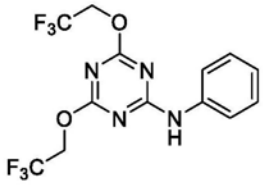
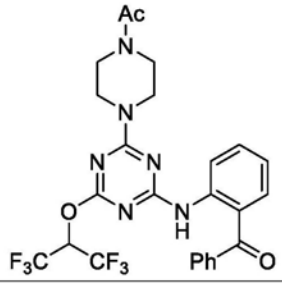
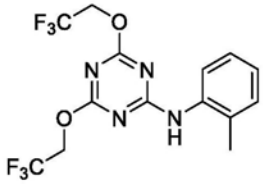
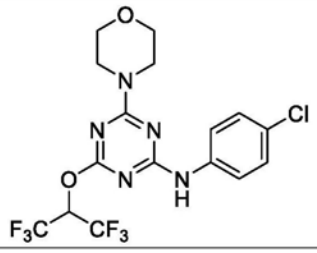
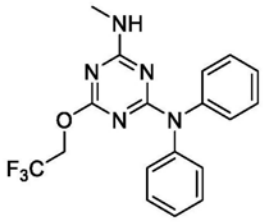
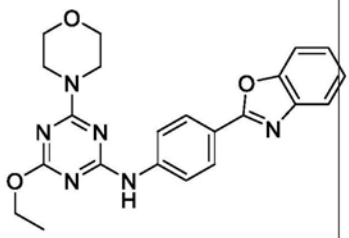
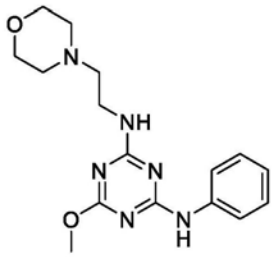
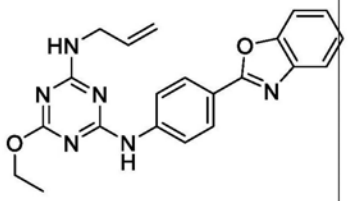
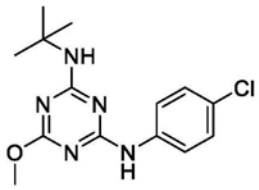
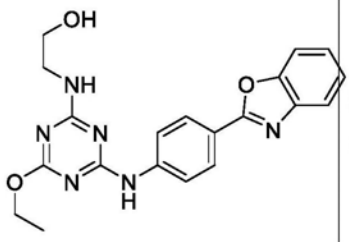
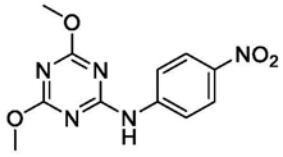
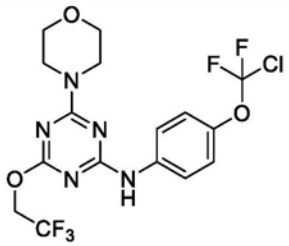
[0620]

K006		16	K052		15
K007		21	K053		24
K008		32	K054		14
K009		57	K055		42
K010		21	K056		38
K011		20	K057		28

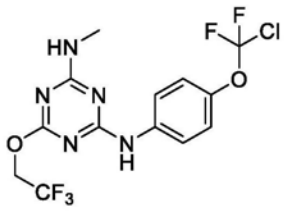
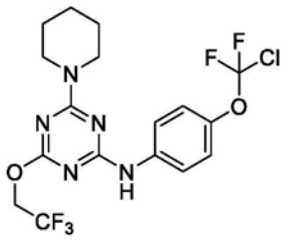
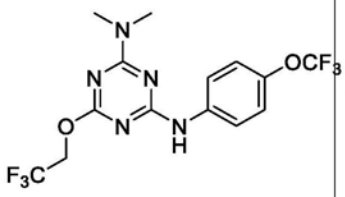
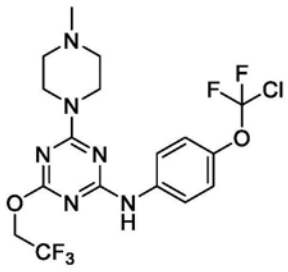
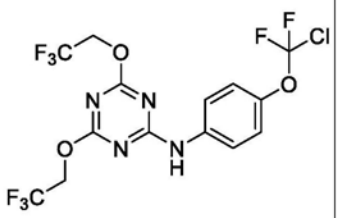
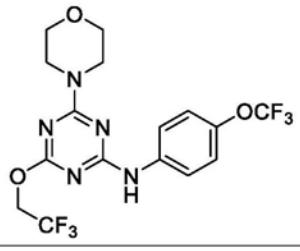
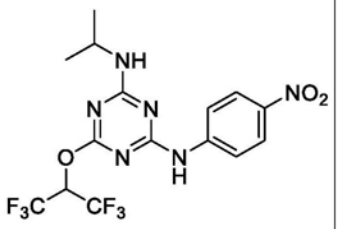
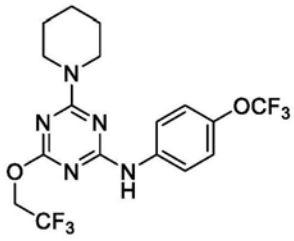
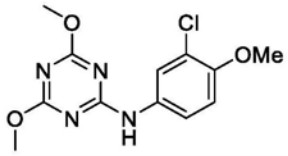
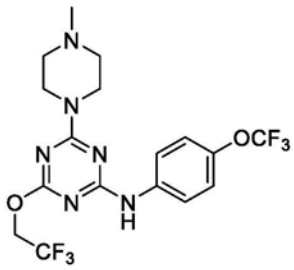
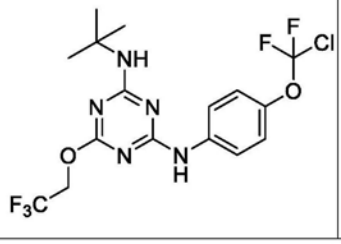
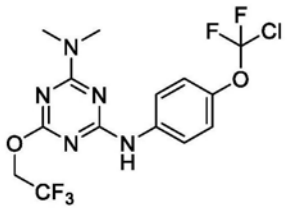
[0621]

K012		19	K058		37
K013		15	K059		90 (750)
K014		18	K060		38
K015		6	K061		31
K016		19	K062		49
K017		16	K063		41

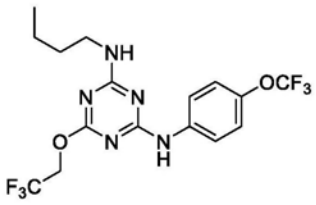
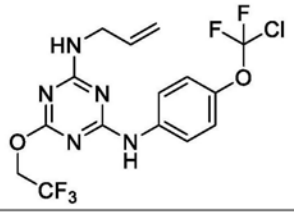
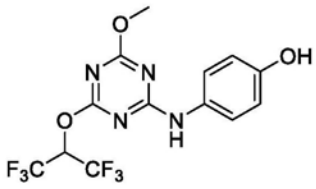
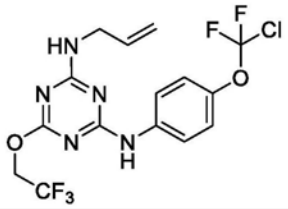
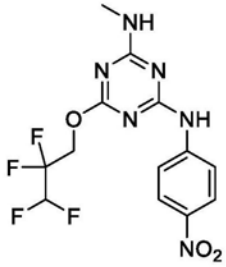
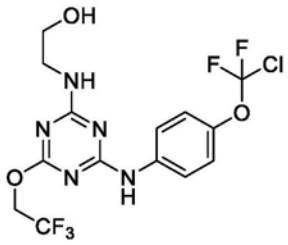
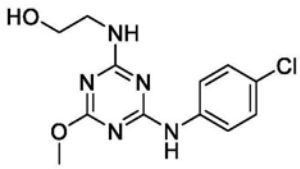
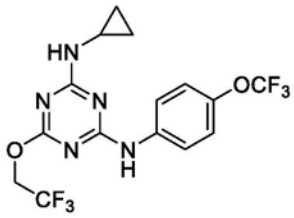
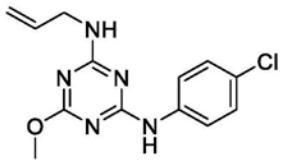
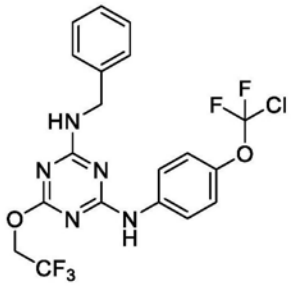
[0622]

K018		60	K064		40
K019		28	K065		38
K020		37	K066		87 (2900)
K021		16	K067		49
K022		53	K068		84 (4100)
K023		41	K069		37

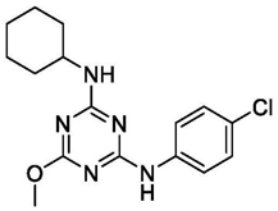
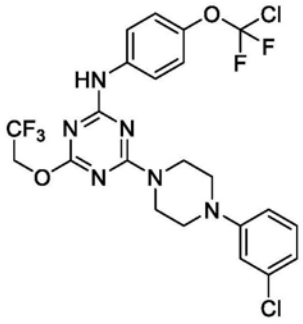
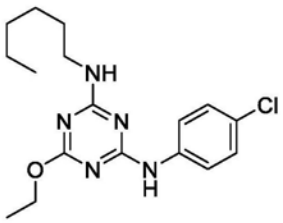
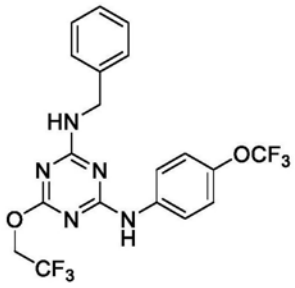
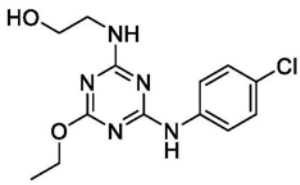
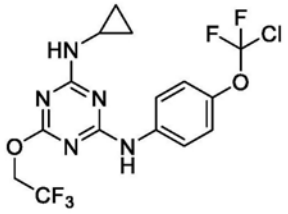
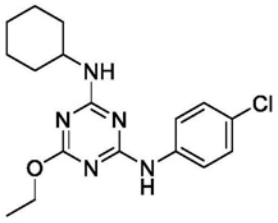
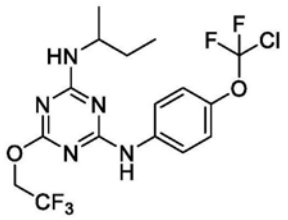
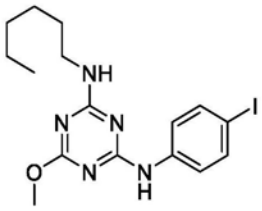
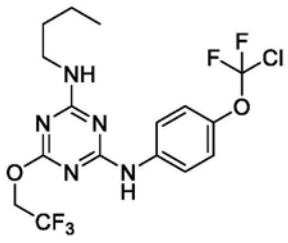
[0623]

K024		64	K070		28
K025		19	K071		25
K026		16	K072		31
K027		20	K073		19
K028		23	K074		25
K029		9	K075		32

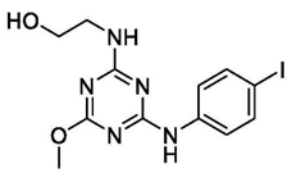
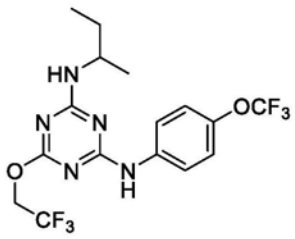
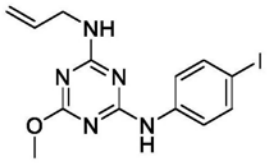
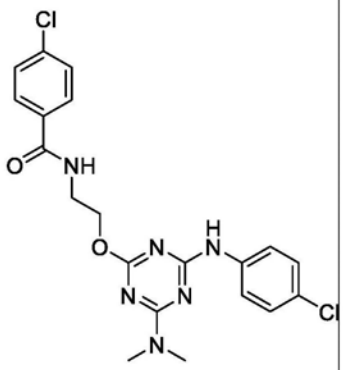
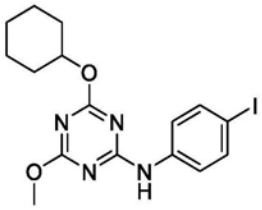
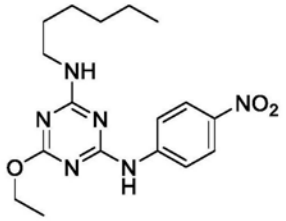
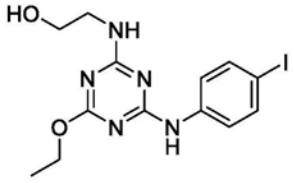
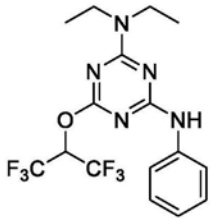
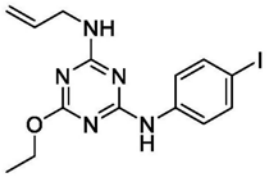
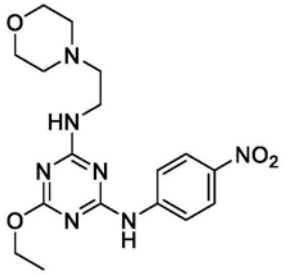
[0624]

K030		16	K076		46
K031		61	K077		29
K032		105 (70)	K078		28
K033		22	K079		40
K034		73	K080		26

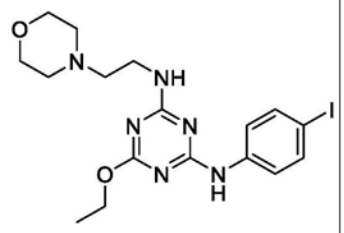
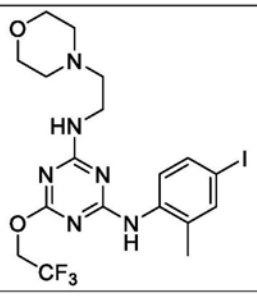
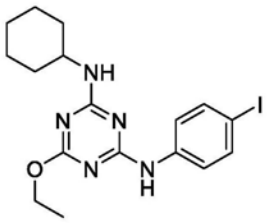
[0625]

K035		55	K081		24
K036		46	K082		28
K037		36	K083		54
K038		53	K084		22
K039		27	K085		25

[0626]

K040		17	K086		20
K041		35	K087		47
K042		15	K088		33
K043		19	K089		111 (250)
K044		55	K090		52

[0627]

K045		15	K091		43
K046		16			

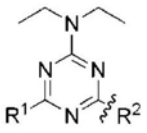
[0628] %市售类似物的激活。

[0629] 对于>80%激活的化合物，从全剂量反应测定法测量EC_{50}。

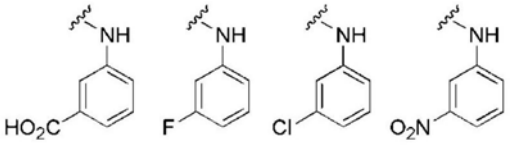
[0630] 因为来自市售类似物的初始SAR数据受到R^1、R^2和R^3的同时变化的限制和混淆，所以我们合成了靶向的三取代-1,3,5-三嗪类似物。合成化合物的CFTR激活的EC_{50}值总结在表3-5中。活性化合物产生CFTR的完全激活，如通过最大福司可林(20μM)产生的类似活性所见，但具有不同的 EC_{50}值。

[0631] 被取代的苯胺和氟化醇盐的修饰。由于氟化醇盐(R^1)和短烷基胺(R^3)似乎对活性至关重要，因此我们首先用R^3作为二乙胺制备N-芳基-1,3,5-三嗪胺，并探索了两种氟化醇盐的活性，1,1,1,3,3,3- 六氟-2-丙醇和2,2,3,3-四氟-1-丙醇。如表3所示，六氟异丙醇(1)比四氟丙醇(7a)更有效。对于各种芳基(R^2)取代基，六氟异丙醇类似物(6a-6f)的效力比相应的四氟丙醇类似物(7b-7g)高约 3至8倍。为了研究苯胺取代基(R^2)，制备了具有电子中性和吸电子基团的间位和对位取代的苯胺类似物。通常，间位取代的苯胺(6a和6b)比对位取代的苯胺类似物(6e和6f)更具活性。在间位取代的苯胺中，F-(6b)、NO_2-(6d)和CO_2H-苯胺(6a)具有与未被取代的苯胺(1)相当或稍好的效力，但氯苯胺(6c)具有明显降低的活性。根据这一结果，我们假设氢键形成对活性是重要的，因此我们继续关注苯胺部分(R^2)并在R^2上合成更多类似物。

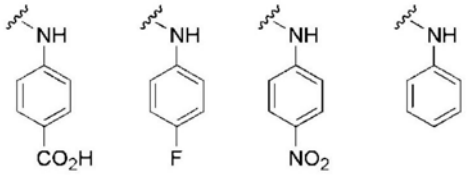
[0632] 表3.N,N-二乙基-N'-芳基-1,3,5-三嗪二胺类似物的结构及其EC_{50}(μM)。



[0633]



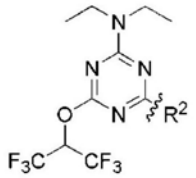
$R^1 = OCH(CF_3)_2$	**6a** 0.16	**6b** 0.14	**6c** 2.8	**6d** 0.2
$R^1 = OCH_2(CF_2)_2H$	**7b** 0.5	**7c** 1.6	**7d** 5.4	**7e** 1.2



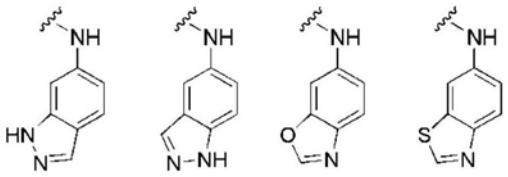
$R^1 = OCH(CF_3)_2$	**6e** 0.9	**6f** 0.7	**6g** 18	**1** 0.24
$R^1 = OCH_2(CF_2)_2H$	**7f** 2.5	**7g** 4.8		**7a** 2.0

[0634] 双环苯胺的修饰。为了进一步研究苯胺取代基，在R^2位置用双环苯胺合成化合物，化合物具有二乙胺(R^3)和六氟异丙醇(R^1)，包括5-或6-氨基吲唑(6h和6i)、6-氨基苯并恶唑(6j)和6-氨基苯并噻唑(6k)。如表4中所示，吲唑类似物6h的效力比其位置异构体6i高约3倍，这也支持了在间位上形成氢键增加活性的结论。用苯并恶唑(6j)代替吲唑(6h)比1更有效。值得注意的是，用苯并噻唑(6k)代替苯并恶唑(6j)使效力增加约3倍，EC_{50}达到约50nM，这支持了氢键受体功能的重要性。

[0635] 表4.双环苯胺的取代及其活性。



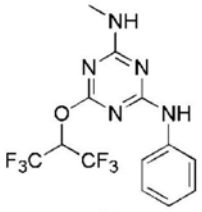
[0636]



6h	**6i**	**6j**	**6k**
EC_{50} = 0.9	EC_{50} = 2.8	EC_{50} = 0.15	EC_{50} = 0.05

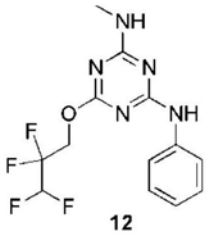
[0637] 用N-甲胺修饰。最后，R^3的N,N-二乙胺被具有两种氟化醇盐的甲胺代替(表5)。值得注意的是，N-甲胺-2,2,3,3-四氟-1-丙氧基-1,3,5-三嗪12的EC_{50}比二乙胺类似物6a高约50倍。有趣的是，对于二乙胺(R^3)类似物，六氟丙醇(1)比四氟丙醇(7a)更有效，而对于甲胺(R^3)类似物，四氟丙醇类似物12的效力比六氟丙醇类似物11高约3倍。选择由SAR分析显示的最有效的化合物用于生物学表征和功效研究。

[0638] 表5.N-甲基-N'-苯基-1,3,5-三嗪二胺类似物及其活性。

[0639] 

11

EC_{50} = 0.12



12

EC_{50} = 0.04

[0640] 生物学

[0641] 氨基-苯基-1,3,5-三嗪的体外表征。使用跨上皮氯梯度并在细胞基底外侧膜透化后对表达CFTR 的FRT细胞进行短路电流测量,使得短路电流大小提供CFTR氯传导的定量线性测量。图15A中6k 和12的代表性数据显示了添加低浓度福司可林后电流的小幅增加,随后是添加化合物后电流的浓度依赖性增加。化合物产生完全的CFTR激活,因为在最大浓度的福司可林后,电流几乎没有进一步增加。对于6k,EC_{50}值为30nM,对于12,EC_{50}值为31nM(图15B)。

[0642] 研究了对细胞信号传导和相关的非CFTR离子通道的可能的脱靶效应。10μM的6k和12不会升高细胞cAMP(图16A),增加细胞质钙,或抑制ATP刺激的细胞质钙升高(图16B)。而且,10 μM的6k和12在表达TMEM16A的FRT细胞(图16C)或HT-29细胞(图16D)中既没有抑制也没有激活钙激活的氯通道。为了进一步研究特异性,通过短路电流研究人支气管上皮(HBE)细胞中的主要离子转运途径。HBE细胞依次用阿米洛利处理以抑制上皮钠通道(ENaC),用福司可林处理以激活CFTR,用$CFTR_{inh}$-172处理以抑制CFTR,并用ATP处理以激活CaCC,从而在对照细胞中产生预期的短路电流变化(图16E左)。用10μM 6k或12预处理细胞10分钟不改变短路电流对 ENaC、最大福司可林或ATP的响应,这表明该化合物不影响ENaC或CaCC,或产生电流所必需的支持性上皮细胞转运蛋白(NKCC1,上皮K^+通道,Na^+/K^+泵)。在没有由福司可林产生的基础CFTR 磷酸化下,12不激活HBE细胞中的CFTR(图16E,右上),而在100nM福司可林之后0.1μM 12 完全激活CFTR(图16E,右下)。

[0643] 药理学性质和体内功效

[0644] 进一步研究化合物的溶液和代谢稳定性以及细胞毒性。图17A显示6k和12用33%DMSO作为阳性对照使用阿尔玛蓝测定未产生显著毒性。当以100μM溶于含有0.3%CMC的Ringer溶液的眼科载体中时,12通过LC/MS测定在40℃下保持化学稳定24小时(数据未显示)。为了评估代谢稳定性,将5μM化合物在NADPH存在下与大鼠肝微粒体孵育。图17B显示化合物代谢的动力学,和12的LC/MS曲线。含有未被取代的苯胺的1和12快速代谢,在15分钟时<40%的原始化合物保留,而含有双环苯胺的6j和6k缓慢代谢,在60分钟时约60%的原始化合物保留。含有苯并恶唑的类似物6j显示出比苯并噻唑类似物6k更高的代谢稳定性,这可能是由于苯并噻唑中硫化物相对于苯并恶唑中的氧的相对不稳定性。低代谢稳定性对于干眼症治疗剂是期望的,以使潜在吸收后的全身暴露最小化,而高代谢稳定性对于需要全身暴露和器官积聚的CFTR激活剂的肝和肺施用是期望的。

[0645] 在测试化合物的2.5μL眼科载体或仅用载体作为对照的单次眼科给药后,进行泪液体积的测量。在6小时对化合物功效的初步测试后选择化合物12。在100μM(250pmol)下,12使泪液体积持续增加8小时,经12-24小时恢复到基线,与1相比具有改善的动力学(图

18A)。作为化合物特异性的证据,12没有增加缺乏功能性CFTR的CF小鼠的泪液体积(图18B)。进行剂量-反应研究以确定产生持续泪液分泌的12的最小量。图18C显示在低至25pmol的剂量下12的类似活性,在1-3 小时具有最大泪液体积并且持续效果至8小时。

[0646] 讨论

[0647] 此处的结构-活性研究鉴定出具有显著更高的CFTR激活效力的1的类似物,其中最有效的化合物12在小鼠中具有约30nM的EC_{50},CFTR选择性和持续的体内功效至少8小时。在细胞研究中并且CFTR缺陷小鼠中泪液体积没有增加证实了CFTR选择性。12具有化学稳定性,包括在标准眼科载体中配制时。基于刺激泪液分泌所需的少量及其快速预测的肝脏代谢预测12的最小全身暴露。会需要支持其临床开发的进一步研究,如眼组织药代动力学、长期毒性和患者耐受性,这超出了该药物化学研究的范围。值得注意的是,合成的类似物6j和6k具有比1或12显著更大的体外代谢稳定性,因此在需要全身暴露的肝病和肺病的治疗中具有潜在的效用。

[0648] 已经报道了1,3,5-三嗪支架的各种生物活性。阿特拉津是有两个烷基胺取代基的氯三嗪,是广泛使用的除草剂[20]。一些N,N-二氨基苄基-N-异丙基-1,3,5-三嗪被发现在体外和体内都具有抗微管蛋白活性[21]。此外,据报道,含有庞大的哌嗪基和环己基氨基取代的三嗪具有组织蛋白酶抑制活性[22]。这些生物活性三嗪中的取代基与本研究中赋予CFTR激活的那些取代基非常不同。市售和合成的氨基苯基-1,3,5-三嗪的结构-活性分析确定三嗪上的三个特定取代基(醇盐、烷基胺和苯胺)是CFTR激活所需的。对于每个取代基,(i)氟化醇盐显示出优于非氟化醇盐的活性;(ii)短和线性烷基胺对活性至关重要,而庞大的胺大大降低了活性;以及(iii)在间位含有吸电子基团(包括硝基、羧酸或氟) 的苯胺增加活性。值得注意的是,化合物12具有药物样性质,包括有利的分子量(331Da)、拓扑极性表面积(70.3 Å²)和cLogP(4.51),后者与1的cLogP 5.99相比大大提高了。

[0649] CFTR是干眼症治疗的一个引人注目的靶标,因为它在眼表面的角膜和结膜上皮中表达[23-26],其中它起到促分泌氯通道的作用[27,28]。虽然CFTR在基础条件下大体上无活性,但是当被激活时,它具有驱动泪液分泌到眼表面上的能力。通过类比,CFTR在基础条件下在肠中大体上无活性,但是当被霍乱中的细菌肠毒素激活时,它可以促进液体大量分泌到肠腔中。由于局部递送的CFTR激活剂在眼表面上皮细胞上起主要作用,因此预测它们在由多种病因产生的干眼症中是有效的,包括靶向泪腺的障碍,如干燥综合征。然而,应注意的是,纯粹的促分泌治疗主要代替泪膜的含水隔室,其还含有脂质和黏蛋白组分。这种潜在的限制也适用于靶向ENaC钠通道的开发中的抗吸收治疗[29]。尽管存在这种潜在的限制,但在啮齿动物模型中的功效证明[30]以及泪膜高渗透压产生下游病理的干眼症的已知发病机制[31,32]支持CFTR激活剂治疗在人类干眼症中的效用。

[0650] 总之,预测CFTR激活剂治疗具有广泛的临床适应症,用于由多种病因引起的干眼症的促分泌治疗,包括“特发性”干眼症。由于其独特的作用机制,CFTR激活剂可与获批准的免疫抑制剂和可能的未来的治疗剂如ENaC抑制剂组合。与免疫抑制药物相比,CFTR激活剂治疗以病因不可知的方式挽救干眼症发病的早期起始事件。本文合成和测试的氨基苯基-1,3,5-三嗪是用于进一步临床前开发的候选先导化合物。

[0651] 实验细节和数据

[0652] 合成操作

[0653] 一般操作。所有溶剂和化学品均购买使用，无需进一步纯化。使用乙酸乙酯/正己烷作为溶剂系统，在Merck预涂硅胶板(有254nm荧光)上监测反应过程。用Fluka硅胶60(230-400目)进行柱色谱。使用$CDCl_3$(δ7.26)、CD_3OD(δ＝4.87和3.31)、丙酮-d6(δ2.05)或DMSO-d6(δ2.5)作为溶剂，在Bruker Avance 300或500(对于^1H为500.13MHz；对于^{13}C为125.76MHz)上记录质子(^1H)和碳(^{13}C)NMR光谱。化学位移以百万分率(ppm)给出(δ相对于^1H和^{13}C的残余溶剂峰)。使用具有电喷雾电离源的混合四极轨道阱质量分析仪QExactive(Thermo，不莱梅，德国)进行HRMS。质量分辨率在m/z 200下设定为70,000，质量准确度小于3ppm。所有最终化合物的纯度为95％或更高。下面我们报告中间体和代表性最终化合物1和12的合成和分析数据。6a-6k、7a-7g 和11的分析数据在支持信息中报告。

[0654] 2,4-二氯-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪(2)。在-80℃下将碳酸钾(3.0g，21.74mmol) 加入三聚氯氰(2g，10.84mmol)在THF(50ml)中的溶液中。然后经30分钟逐滴添加1,1,1,3,3,3- 六氟-2-丙醇(1.36ml，10.30mmol)在THF(20ml)中的溶液。将混合物在-80℃下再搅拌30分钟并用水淬灭。将反应混合物用EtOAc稀释并用1N HCl溶液洗涤。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂，得到白色固体(1.5g，62％)。将残余物不经纯化用于进一步反应。

[0655] 2,4-二氯-6-[(2,2,3,3-四氟丙)氧基]-1,3,5-三嗪(3)。在-80℃下将碳酸钾(3g，21.74mmol)加入三聚氯氰(2g，10.84mmol)在THF(50ml)中的溶液中。然后经30分钟逐滴添加2,2,3,3-四氟丙醇(1.2ml，10.3mmol)在THF(20ml)中的溶液。将混合物在-80℃下再搅拌30分钟并用水淬灭。将反应混合物用EtOAc稀释，将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂，得到白色固体 (1.3g，68％)。将残余物不经纯化用于进一步反应。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ＝6.01(tt，1H，J＝ 3.96，52.9Hz)，4.90-4.79(m，2H)；^{13}C NMR(75MHz，$CDCl_3$)：δ＝168.5，165.1，165.0，138.4，128.7，123.4， 122.7，120.3，119.0，68.3(t，34Hz)，42.4，42.0，12.9，12.8；LRMS-ESI：m/z 279。

[0656] 4-氯-N，N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-1,3,5-三嗪-2-胺(4)。在0℃下将二异丙基乙胺(1.06ml，6.08mmol)和二乙胺(0.5ml，5.0mmol)加入2(1.6g，5.06mmol)在THF(40ml) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时，然后用水淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取，用水和盐水洗涤，并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂，得到白色固体(950mg，55％)。

[0657] 4-氯-N，N-二乙基-6-[(2,2,3,3,-四氟丙)氧基]-1,3,5-三嗪-2-胺(5)。在0℃下将二异丙基乙胺(1ml， 6mmol)和二乙胺(0.5ml，5.0mmol)加入3(1.3g，5mmol)在THF(30ml)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时，然后用水淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取，用水和盐水洗涤，并用 $MgSO_4$干燥。减压除去溶剂，得到黄色油状物(900mg，57％)。

[0658] 类似物6a-6k和7a-7g如针对1所述制备，使用各种被取代的苯胺和4或5。

[0659] N，N-二乙基-6-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基]-N'-苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(1)。将二异丙基乙胺 (0.49ml，2.83mmol)和苯胺(0.15ml，1.7mmol)加入4(500mg，1.42mmol)在THF(30ml) 中的溶液中。将混合物回流16小时。冷却至室温后，将反应混合物用EtOAc萃取，用盐水洗涤并用 $MgSO_4$干燥。减压除去溶剂，并通过快速色谱(1:10EtOAc/Hex)纯化，得到1，呈白色粉末(280 mg，48％)。^1H NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ＝7.61(d，2H，J＝7.8Hz)，7.55(brs，1H)，7.35(t，1H，J＝7.5 Hz)，7.11(t，1H，J＝7.4Hz)，6.37(sep，1H，J＝

6.2Hz),3.69-3.58(m,4H),1.29-1.20(m,6H);^{13}C NMR(75 MHz,$CDCl_3$):δ=168.5,165.1,165.0,138.4,128.7,123.4,122.7,120.3,119.0,68.3(t,34Hz),42.4,42.0, 12.9,12.8;HRMS(ESI):对$C_{16}H_{18}F_6N_5O$[M+H$^+$]的m/z计算:410.1410.测量值:410.1411。

[0660] 4,6-二氯-N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺(8)。在0℃下,经30分钟将甲胺(13.7ml,THF中2M)逐滴加入三聚氯氰(5g,27.3mmol)在丙酮(30ml)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入碎冰。过滤所得沉淀物并用水洗涤,得到8,呈白色固体(3.7g,75.7%),将其不经纯化用于进一步反应。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ=6.21-5.81(m,1H),4.81-4.67(m,2H),3.06-3.03(m,3H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$)δ=170.8,169.2,168.4,108.9,63.3,25.5。

[0661] 4-氯-6-((1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)氧基)-N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺(9)。在0℃下将碳酸钾(11.56g, 83.8mmol)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(1.4ml,13.4mmol)加入8(2g,11.17mmol)在THF(40 ml)中的溶液中。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,然后将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂。获得白色固体(1.4g,43%)。

[0662] 4-氯-6-[(2,2,3,3-四氟丙)氧基]N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺(10)。在0℃下将碳酸钾(970mg,7.04mmol) 加入8(630mg,3.52mmol)在THF(30ml)中的溶液中。经30分钟逐滴加入2,2,3,3-四氟丙醇 (0.31ml,3.52mmol)在THF(20ml)中的溶液。将混合物在0℃下再搅拌30分钟,然后用水淬灭。将反应混合物用EtOAc稀释,并将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂,得到白色固体(640mg,66%)。将残余物不经纯化用于进一步反应。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ=6.98- 5.79(m,1H),4.87-4.69(m,2H),3.05(d,3H,)。

[0663] N-甲基-N'-苯基-6-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(12)。将二异丙基乙胺(0.09ml,0.51 mmol)和苯胺(0.03ml,0.31mmol)加入10(70mg,0.26mmol)在THF(3ml)中的溶液中。将混合物回流16小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去溶剂,通过快速色谱(1:2EtOAc/Hex)纯化,得到12,呈白色粉末(63mg,74%)。^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$):δ=7.61(d,2H,J=7.8Hz),7.55(brs,1H),7.35(t,1H,J=7.5Hz),7.11(t,1H,J=7.4 Hz),6.37(sep,1H,J=6.2Hz),3.69-3.58(m,4H),1.29-1.20(m,6H);^{13}C NMR(75MHz,$CDCl_3$):δ=168.5, 165.1,165.0,138.4,128.7,123.4,122.7,120.3,119.0,68.3(t,34Hz),42.4,42.0,12.9,12.8;HRMS(ESI): 对$C_{13}H_{14}F_4N_5O$[M+H$^+$]的m/z计算:332.1129.测量值:332.1127。

[0664] 小鼠.将CD1遗传背景中的野生型和CF(纯合ΔF508-CFTR突变体)小鼠在加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF)动物设施中繁殖。使用8至12周龄(25至35g)的小鼠。动物方案经UCSF机构动物护理和使用委员会批准,并符合ARVO眼科和视力研究中动物使用的声明。

[0665] 细胞培养.如[15,33]所述,培养稳定共表达人野生型CFTR或TMEM16A和卤化物敏感性黄色荧光蛋白(YFP)-H148Q的Fischer大鼠甲状腺(FRT)细胞。如[34]所述,培养表达YFP的HT-29。如前[35]所述,人支气管上皮(HBE)细胞的原代培养物保持在气-液界面处。

[0666] 氯通道功能的平板读取器测定.如[15]所述,测定CFTR活性。共表达YFP和野生型CFTR的 FRT细胞用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤,然后与含有125nM福司可林的PBS中的测试化合物一起孵育10分钟。I^-流入量在平板读取器中测量,初始基线读取2秒,然后在快速添加含I^-溶液后读取 12秒。如[33]所述,使用共表达YFP和TMEM16A的FRT细胞,类似地测定TMEM16A活性。如 [34]所述,在表达YFP的HT-29细胞中测定非TMEM16A CaCC的活性。在每个

测定中，I^-流入的初始速率计算为通道功能的线性测量。

[0667] 短路电流测量.如[9]所述，进行短路电流测量。简言之，将含有表达CFTR的FRT细胞或人支气管上皮细胞的Snapwell(Corning Costar，Corning，NY)插入物安装在Ussing室(Physiological Instruments，圣地亚哥，CA)中。对于FRT细胞，半室填充有5ml HCO_3^--缓冲溶液(基底外侧)和半Cl^-溶液(顶端)，基底外侧膜用250μg/ml两性霉素B透化。对称HCO_3^--缓冲溶液用于人支气管上皮细胞。将溶液用95％O_2/5％CO_2鼓泡并保持在37℃，并使用Ag/AgCl电极和3M KCl琼脂桥在 DVC-1000电压钳(World Precision Instruments Inc.，萨拉索塔，FL)上测量短路电流。

[0668] cAMP和Ca^{2+}测定.将表达野生型CFTR的FRT细胞在12孔板中培养。用PBS洗涤后，在不存在或存在90nM福司可林的情况下将细胞与化合物孵育10分钟，然后裂解。使用cAMP免疫测定试剂盒(参数cAMP免疫测定试剂盒，R&D Systems，明尼阿波利斯，MN)测定裂解物的cAMP 含量。对于细胞质钙测量，将96孔黑壁微量培养板中的FRT细胞加载Fluo-4 NW(Invitrogen，卡尔斯巴德，CA)，并用装有注射泵和单色仪的平板读取器测量Fluo-4荧光。

[0669] 细胞毒性.将FRT细胞在黑色96孔Costar微量培养板中培养过夜，并与至多10μM(PBS中的最大溶解度)的测试化合物孵育8小时。通过阿尔玛蓝测定法(Invitrogen，卡尔斯巴德，CA)测量细胞毒性。

[0670] 泪液体积.如[36]所述，使用酚红线(Zone-Quick，Oasis Medical，格伦多拉，CA)测量泪液体积。使用jewelers钳将线置于异氟烷麻醉的小鼠的外眦中10秒。如在解剖显微镜下所观察的，泪液体积以线润湿的长度测量。局部施用在含有0.3％羧甲基纤维素(高粘度，VWR，Radnor，PA)、0.015％苯扎氯铵防腐剂和1％DMSO的Ringer溶液中含有0-100μM 1或12的2.5μL单滴眼用制剂后，进行连续测量以评估化合物药效学。每只小鼠的双眼接受相同的治疗以控制给定治疗的潜在对侧效应。

[0671] 体外代谢稳定性.如所述[14]，将化合物(各5μM)在37℃下与大鼠肝微粒体(1mg/ml；Sigma- Aldrich)在含有1mM NADPH的磷酸钾缓冲液中孵育指定的时间。然后加入冰冷的EtOAc，并且将混合物以3000rpm离心15分钟。使用LC/MS系统(具有Micromass ZQ的Waters 2695HPLC)通过低分辨率质谱分析上清液。LC在Xterra MS C18柱(2.1mm×100mm，3.5μm)上用0.2mL/min 水/乙腈(含有0.1％甲酸)，12min线性梯度，5至95％乙腈进行。在254nm下检测UV吸光度。

[0672] 统计学.使用Prism 5GraphPad软件包(圣地亚哥，CA)进行统计学分析。通过双因素方差分析和Dunnett事后分析来分析连续泪液体积测量值。数据表示为平均值±平均值的标准误差(S.E.M.)，统计学显著性设定为$p<0.01$(*)。

[0673] 缩写.CFTR，囊性纤维化穿膜传导调节蛋白；cAMP，环腺苷一磷酸；YFP，黄色荧光蛋白；CF，囊性纤维化；FRT细胞，Fischer大鼠甲状腺细胞；LC/MS，液相色谱/质谱；fsk，福司可林；SAR，结构-活动关系。

[0674] 参考文献(实施例5).

[0675] [1]Verkman，A.S.；Galietta，L.J.Chloride channels as drug targets.Nat.Rev.Drug Disc.2009，8， 153-171；[2]Schmidt，B.Z.；Haaf，J.B.；Leal，T.；Noel，S.Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis:current perspectives.Clin.Pharmacol.2016，21，127-140；[3]

Thiajarajah,J.R.;Donowitz,M.;Verkman,A.S.Secretory diarrhea:mechanisms and emerging therapies. Nature Rev.Gastroenterol.Hepatol.2015,12,446-457;[4]Ong,T.;Ramsey,B.W.New rherapeutic approaches to modulate and correct cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.Pediatr.Clin. North.Am.2016,63,751-764;[5]Chao,A.C.;de Sauvage,F.J.;Dong,Y.J.;Wagner,J.A,;Goeddel,D. V.;Gardner,P.Activation of intestinal CFTR Cl-channel by heat-stable enterotoxin and guanylin via cAMP- dependent protein kinase.EMBO J.1994,13,1065-1072;[6]Moon,C.;Zhang,W.;Sundaram,N.; Yarlagadda,S.;Reddy,V.S.;Arora,K.;Helmrath,M.A.;Naren,A.P.Drug-induced secretory diarrhea:A role for CFTR.Pharmacol.Res.2015,102,107-112;[7]Field,M.;Mechanisms of action of cholera and Escherichia coli enterotoxins.Am.J.Clin.Nutr.1979,32,189-196;[8]Solomon G.M.;Marshall,S. G.;Ramsey,B.W.;Rowe,S.M.Breakthrough therapies:Cystic fibrosis(CF)potentiators and correctors. Pediatr.Pulmonol.2015,50,S3-S13;[9]Cil,O.;Phuan,P.W.;Lee,S.;Tan,J.;Haggie,P.M.;Levin,M. H.;Sun,L.;Thiagarajah,J.R.;Ma,T.;Verkman,A.S.CFTR activator increases intestinal fluid secretion and normalizes stool output in a mouse model of constipation.Cell.Mol.Gastroentrol.Hepatol.2016,2,317- 327;[10]Cil,O.;Phuan,P.W.;Son,J.H.;Zhu,J.S.;Ku,C.K.;Tabib,N.A.;Teuthorn,A.P.;Ferrera, L.;Zachos,N.C.;Lin,R.;Galietta,L.J.;Donowitz,M.;Kurth,M.J.;Verkman,A.S.Phenylquinoxalinone CFTR activator as potential prosecretory therapy for constipation.Transl.Res.2016,(出版中);[11] Solomon,G.M.;Raju,S.V.;Dransfield,M.T.;Rowe,S.M.Therapeutic approaches to acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in chronic bronchitis.Ann.Am.Thorac.Soc.2016, 13,Suppl 2:S169-S176;[12]Flores,A.M.;Casey,S.D.;Felix,C.M.;Phuan,P.W.;Verkman,A.S.; Levin,M.H.Small-molecule CFTR activators increase tear secretion and prevent experimental dry eye disease.FASEB J.2016,30,1789-1797;[13]Cil,O.;Phuan,P.W.;Gillespie,A.M.;Lee,S.;Tradtrantip, L.;Yin,J.;Tse,M.;Zachos,N.C.;Lin,R.;Donowitz,M.;Verkman,A.S.Benzopyrimido-pyrrolo-oxazine- dione CFTR inhibitor(R)-BPO-27for antisecretory therapy of diarrheas caused by bacterial enterotoxins.FASEB J.2016(出版中);[14]Snyder,D.S.;Tradtrantip,L.;Yao,C.;Kurth,M.J.; Verkman,A.S.Potent,metabolically stable benzopyrimido-pyrrolo-oxazine-dione(BPO)CFTR inhibitors for polycystic kidney disease.J.Med.Chem.2011,54,5468-5477;[15]Ma,T.;Vetrivel,L.;Yang,H.;Pedemonte,N.;Zegarra-Moran,O.;Galietta,L.J.;Verkman,A.S.High-affinity activators of CFTR chloride conductance identified by high-throughput screening.J.Biol.Chem.2002,277,37235-37241;[16] Schaumberg,D.A.;Dana,R.,Buring,J.E.;Sullivan,D.A.Prevalence of dry eye disease among US men:estimates from the Physicians'Health Studies.Arch.Ophthalmol.2009,127,763-768;[17]Schaumberg, D.A.;Sullivan,D.A.;Buring,J.E.;Dana,M.R.Prevalence of dry

eye syndrome among US women.Am.J. Ophthalmol.2003,136,318-326;[18]Alves,M.; Foseca,E.C.;Alves,M.F.;Malki,L.T.;Arruda,G.V.; Reinach,P.S.;Rocha,E.M.Dry eye disease treatment:a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies.Ocul.Surf.2013,11,181-192;[19]Sheppard, J.D.;Torkildsen,G.L.; Lonsdale,J.D.;D'Ambrosio Jr.F.A.;McLaurin,E.B.; Eiferman,R.A.;Kennedy,K.S.;Semba,C.P.; OPUS-1Study Group.Lifitegrast ophthalmic solution 5.0%for treatment of dry eye disease:results of the OPUS-1phase 3study.Ophthalmology 2014,121,475-483;[20]Jowa,L.;Howd,R.Should atrazine and related chlorotriazines be considered carcinogenic for human health risk assessment?J.Environ.Sci.Health C Environ.Carcinog.Ecotoxicol Rev.2011,29,91-144;[21]Moon,H.-S.;Jacobson,E.M.;Khersonsky, S.M.;Luzung,M.R.; Walsh,D.P.;Xiong,W.;Lee J.W.;Parikh,P.B.;Lam,J.C.;Kang,T.-W.;Rosania,G. R.; Schier,A.F.;Chang,Y.-T.A novel microtubule destabilizing entity from orthogonal synthesis of triazine library and zebrafish embryo screening.J.Am.Chem.Soc.2002,124,11608-11609;[22]Plebanek,E.; Chevrier,F.; Roy,V.;Garnne,T.;Lecaille,F.;Warszycki,D.;Bojarski,A.J.;Lalmanach,G.; Agrofoglio,L. A.Straightforward synthesis of 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine compounds targeting cysteine cathepsins K and S.Eur.J.Med.Chem.2016, 121,12-20;[23]Kompella,U.B.;Kim,K.J.;Lee,V.H.Active chloride transport in the pigmented rabbit conjunctiva.Curr.Eye Res.1993,12,1041-1048;[24]Turner, H.C.; Bernstein,A.;Candia,O.A.Presence of CFTR in the conjunctival epithelium.Curr.Eye Res.2002, 24,182-187;[25]Al-Nakkash,L.;Reinach, P.S.Activation of a CFTR-mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2001,42,2353-2370;[26]Shiue, M.H.; Gukasyan,H.J;Kim,K.J.;Loo,D.D.;Lee,V.H.Characterization of cyclic AMP-regulated chloride conductance in the pigmented rabbit conjunctival epithelial cells.Can.J.Physiol.Pharmacol.2002,80,533- 540;[27]Levin,M.H.; Verkman,A.S.CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2005,46, 1428-1434;[28]Levin,M. H.;Kim,J.K.;Hu,J.;Verkman A.S.Potential difference measurements of ocular surface Na^+absorption analyzed using an electrokinetic model.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2006,47,306-316;[29]Yu,D.; Thelin,W.R.; Rogers,T.D.;Stutts,M.J.;Randell,S.H.;Grubb,B.R.;Boucher,R.C.Regional differences in rat conjunctival ion transport activities.Am.J.Physiol.Cell Physiol.2012,303,C767-780;[30]Thelin, W.R.;Johnson,M.R.;Hirsh,A.J.;Kublin, C.L.;Zoukhri,D.J.Effect of topically applied epithelial sodium channel inhibitors on tear production in normal mice and in mice with induced aqueous tear deficiency.Ocul. Pharmacol.Ther.2012,28,433-438;[31]Gilbard,J.P.;Carter, J.;Sang,D.;Refojo,M.;Hanninen,L.; Kenyon,K.R.Morphologic effect of

hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium.Ophthalmology 1984, 91,1205-1212;[32]Liu,H.;Begley,C.;Chen,M.;Bradley,A.;Bonanno,J.;McNamara,N.;Nelson,J.; Simpson,T.A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye .Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2009, 50,3671-3679;[33]Namkung,W.;Phuan,P.W.; Verkman,A.S.TMEM16A inhibitors reveal TMEM16A as a minor component of calcium-activated chloride channel conductance in airway and intestinal epithelial cells.J.Biol.Chem.2011,286,2365-2374;[34]De La Fuente,R.;Namkung,W.;Mills,A.; Verkman,A.S.Small-molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel.Mol.Pharmacol.2008,73,758-768;[35]Haggie,P.M.;Phuan,P.W.;Tan,J.A.;Zlock,L.; Finkbeiner,W.E.; Verkman,A.S.Inhibitors of pendrin anion exchange identified in a small molecule screen increase airway surface liquid volume in cystic fibrosis.FASEB J.2016,30,2187-2197;[36]Stewart,P.; Chen,Z;Farley,W.;Olmos,L.; Pflugfelder,S.C.Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse.Eye Contact Lens 2005,31,175-178;

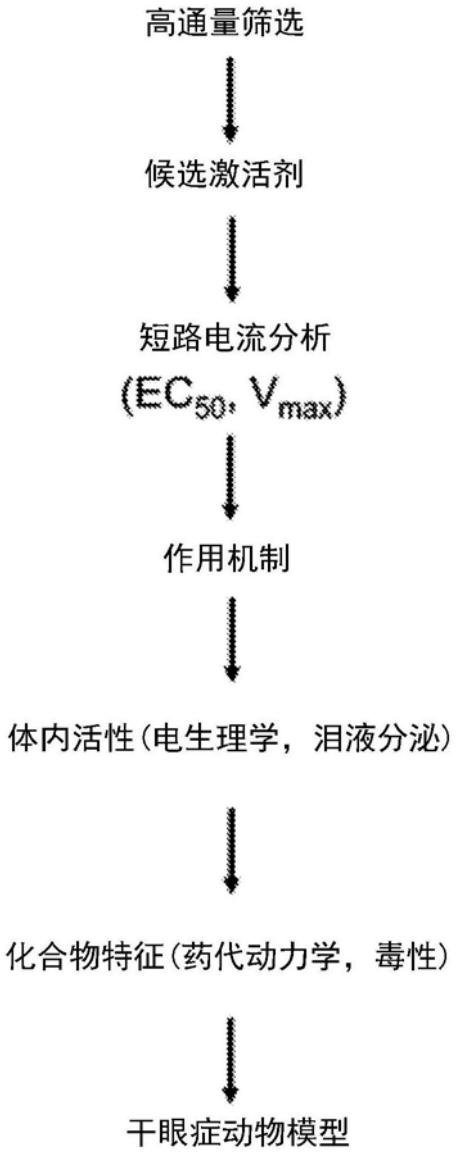

高通量筛选
候选激活剂
短路电流分析
(EC_{50}, V_{max})
作用机制
体内活性(电生理学，泪液分泌)
化合物特征(药代动力学，毒性)
干眼症动物模型

图1

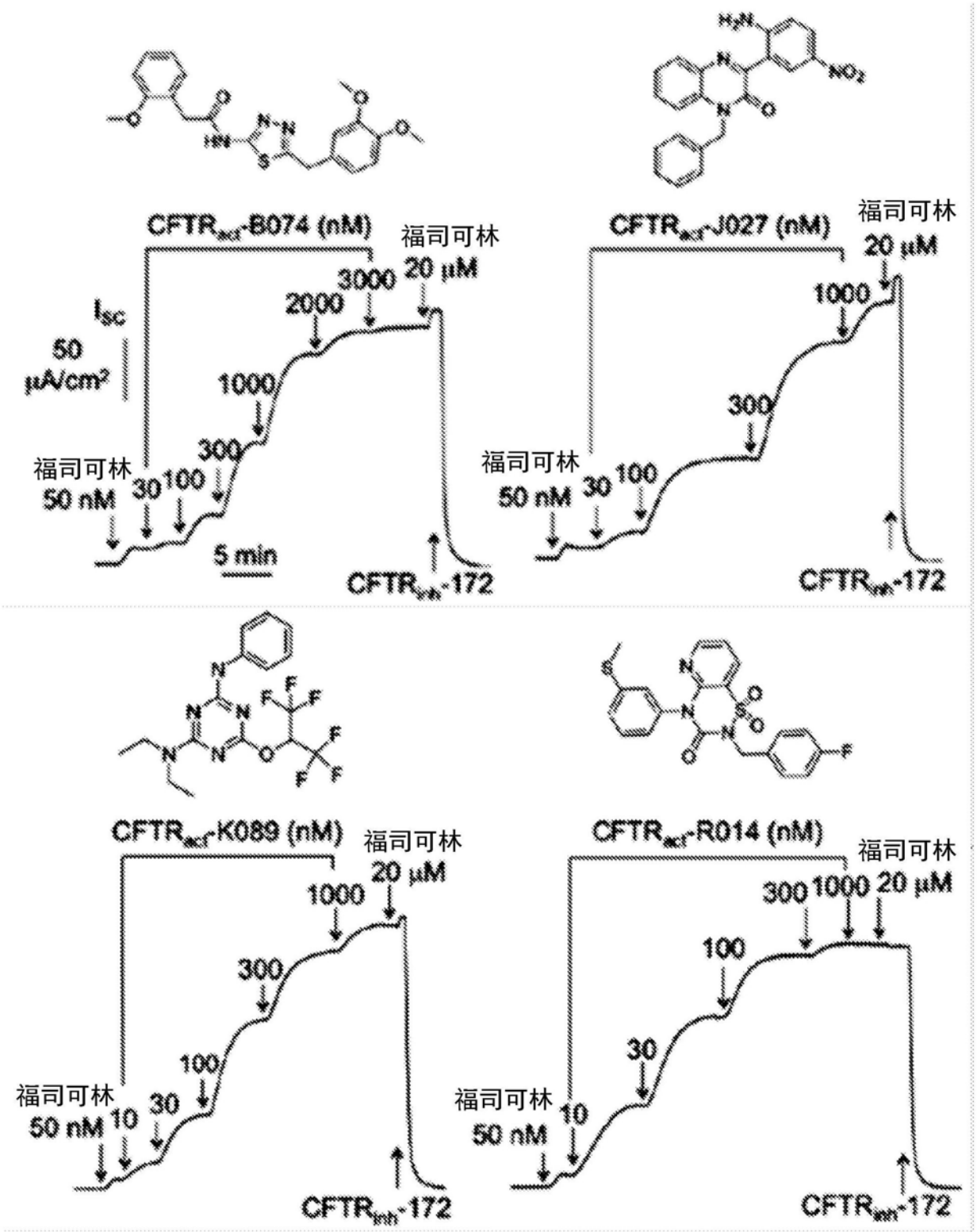

CFTR$_{act}$-B074 (nM)
福司可林
20 μM
3000
2000
1000
300
100
30
福司可林
50 nM
I_{sc}
50
μA/cm²
5 min
CFTR$_{inh}$-172
CFTR$_{act}$-J027 (nM)
福司可林
20 μM
1000
300
100
30
福司可林
50 nM
CFTR$_{inh}$-172
CFTR$_{act}$-K089 (nM)
福司可林
20 μM
1000
300
100
30
10
福司可林
50 nM
CFTR$_{inh}$-172
CFTR$_{act}$-R014 (nM)
福司可林
20 μM
300
1000
100
30
10
福司可林
50 nM
CFTR$_{inh}$-172

图2A

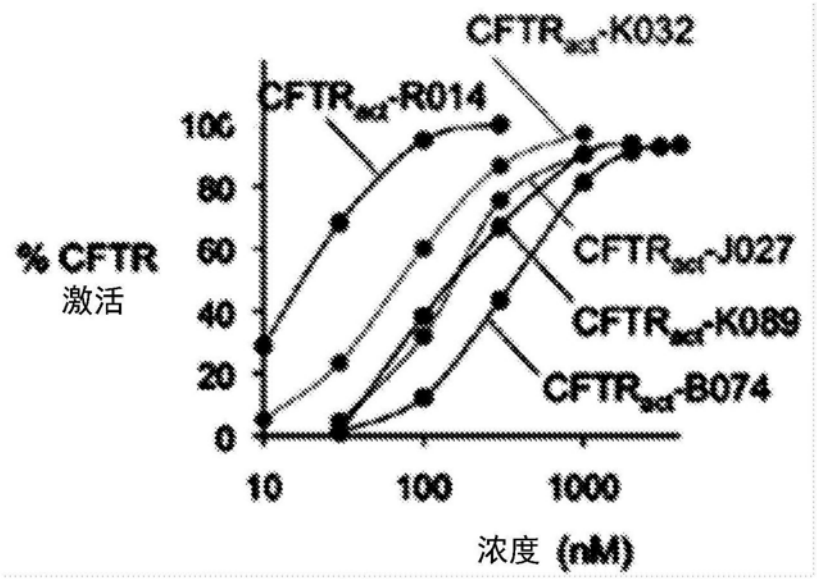

CFTRdct-K032
CFTRdct-R014
CFTRdct-J027
CFTRdct-K089
CFTRdct-B074
% CFTR
激活
100
80
60
40
20
0
10
100
1000
浓度 (nM)

图2B

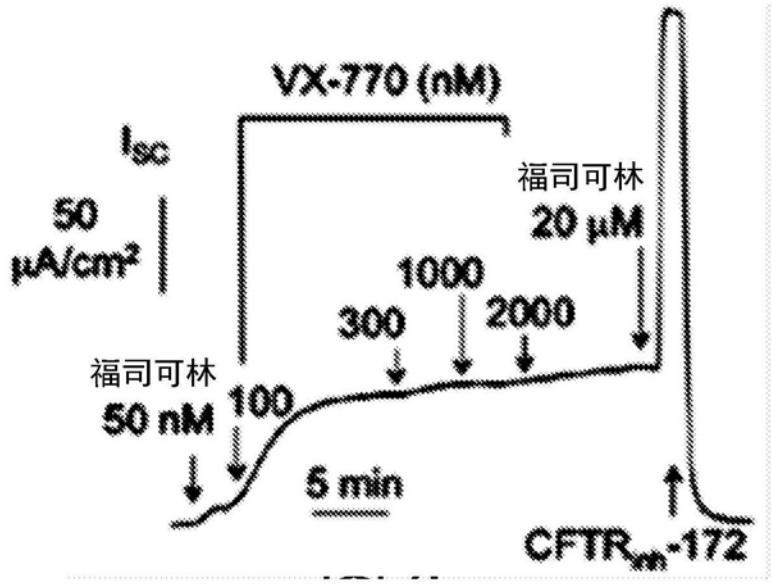

VX-770 (nM)
Isc
50
μA/cm²
福司可林
20 μM
1000
300
2000
福司可林
50 nM
100
5 min
CFTRinh-172

图2C

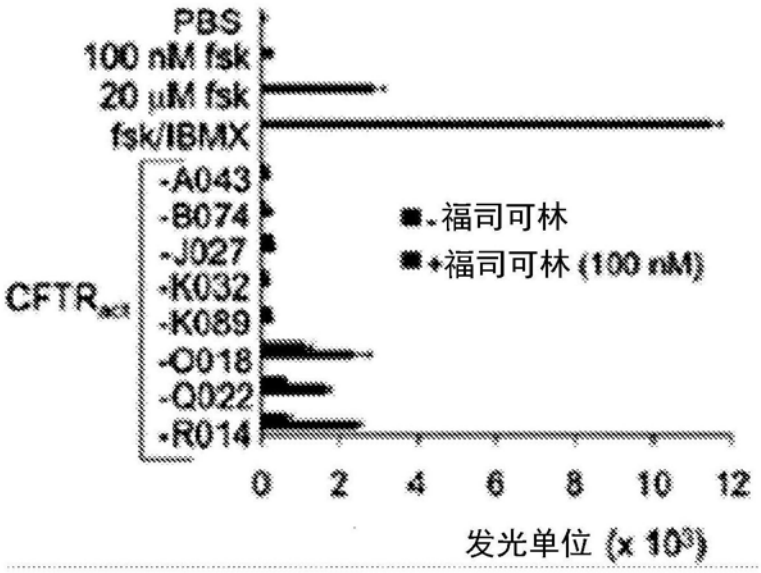

PBS
100 nM fsk
20 μM fsk
fsk/IBMX
-A043
-B074
-J027
-K032
-K089
-O018
-Q022
-R014
CFTR
■-福司可林
■+福司可林 (100 nM)
0 2 4 6 8 10 12
发光单位 (x 10³)

图2D

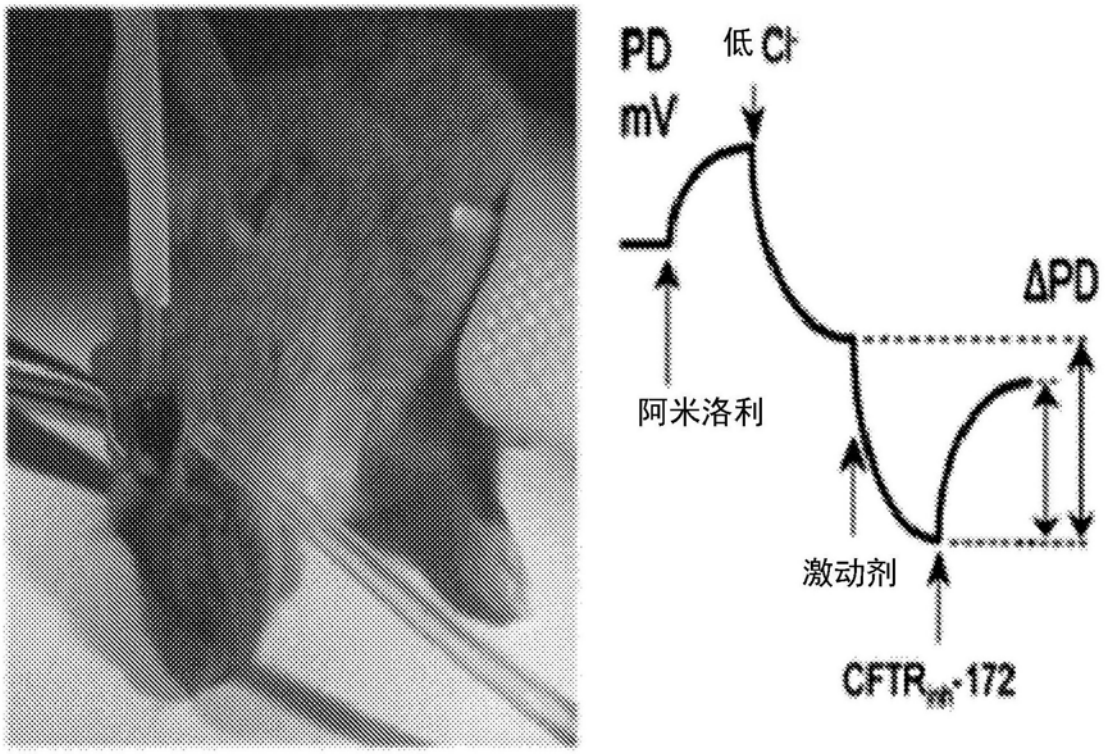

PD
mV
低 Cl⁻
ΔPD
阿米洛利
激动剂
CFTR-172

图3A

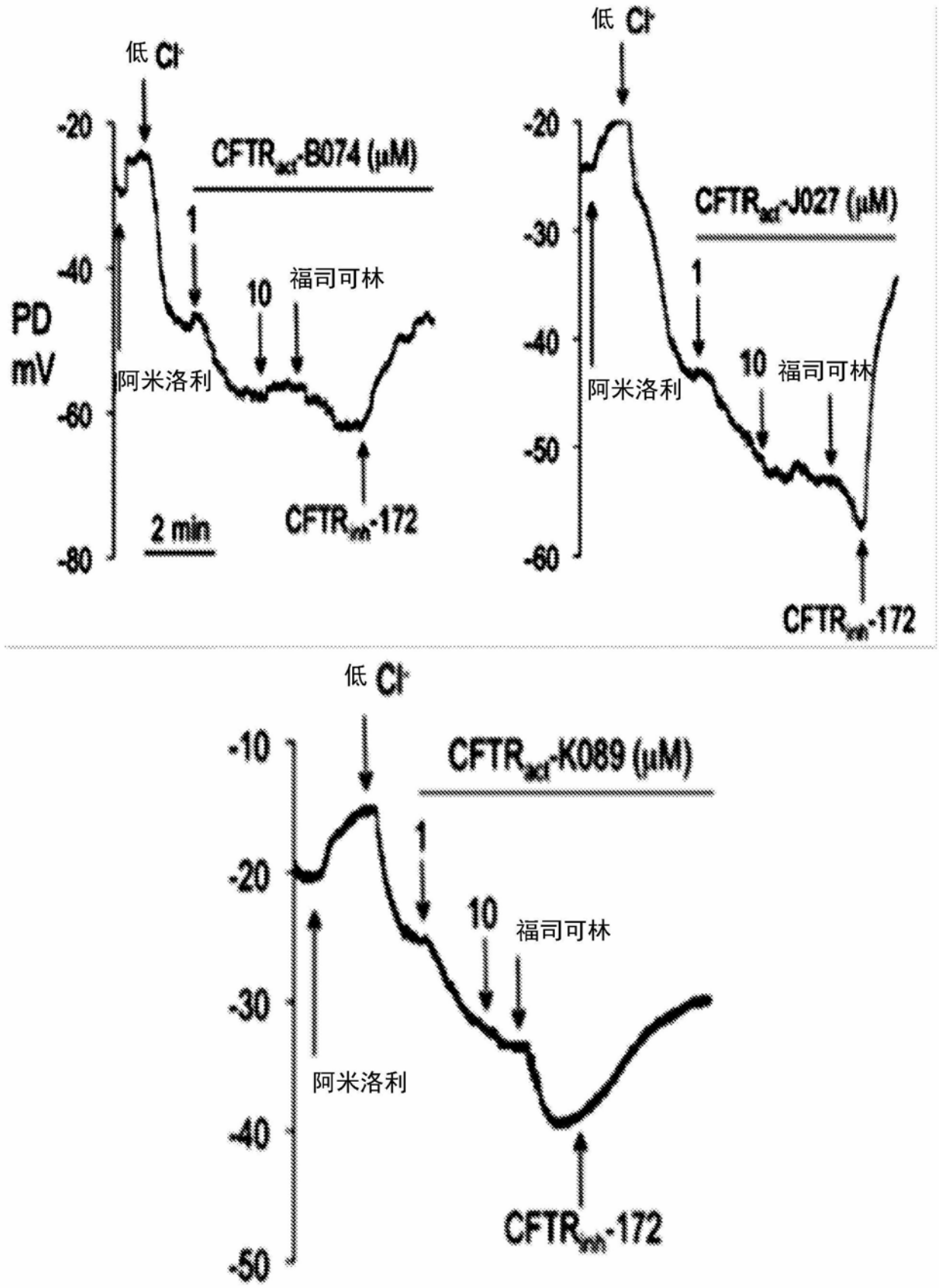

低 Cl-
-20
-40
-60
-80
PD
mV
CFTRinh-B074 (μM)
1
10
福司可林
阿米洛利
2 min
CFTRinh-172
低 Cl-
-20
-30
-40
-50
-60
CFTRinh-J027 (μM)
1
10
福司可林
阿米洛利
CFTRinh-172
低 Cl-
-10
-20
-30
-40
-50
CFTRinh-K089 (μM)
1
10
福司可林
阿米洛利
CFTRinh-172

图3B

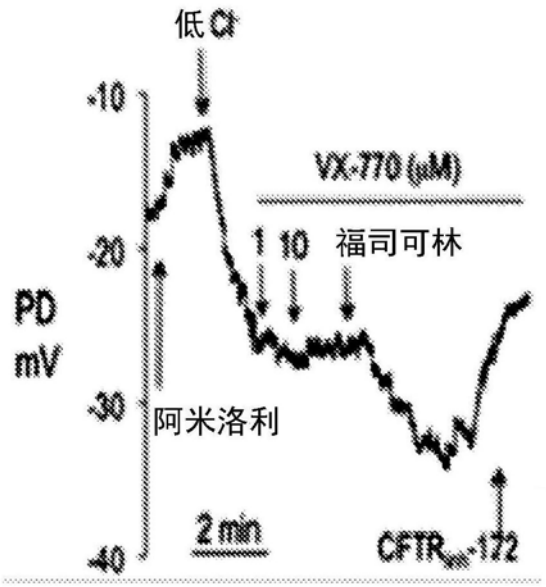

低Cl-
-10
-20
-30
-40
PD
mV
VX-770 (μM)
1 10 福司可林
阿米洛利
2 min
CFTRmin-172

图3C

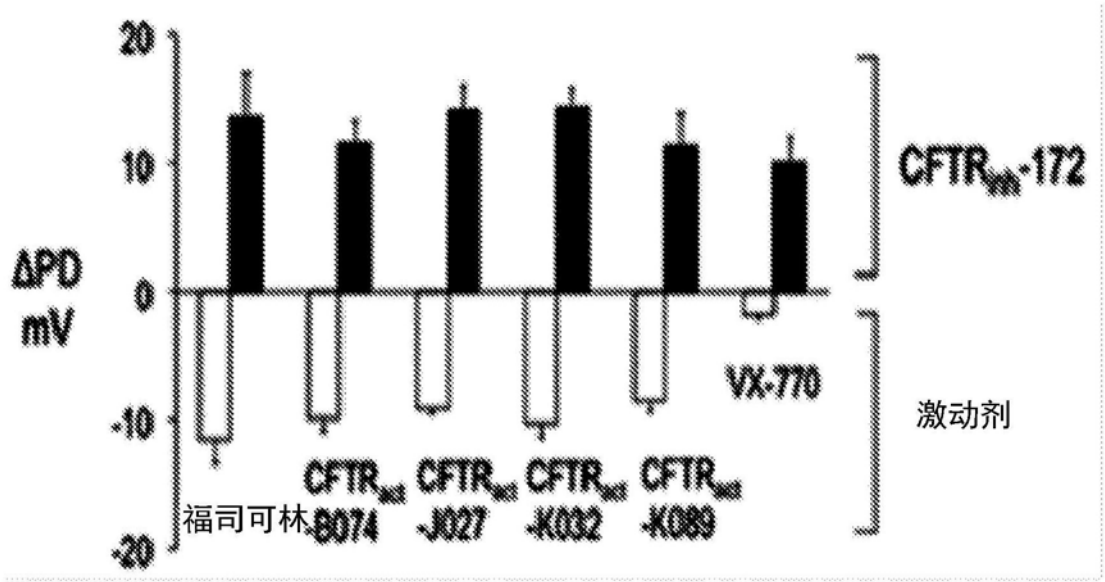

20
10
0
-10
-20
ΔPD
mV
CFTRmin-172
VX-770
激动剂
福司可林
CFTRmin B074
CFTRmin -J027
CFTRmin -K032
CFTRmin -K089

图3D

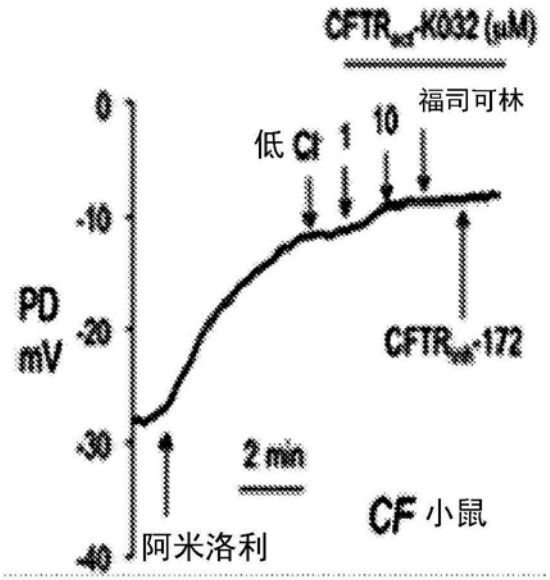

CFTR$_{inh}$-K032 (μM)
福司可林
低 Cl
1
10
0
-10
-20
-30
-40
PD
mV
CFTR$_{inh}$-172
2 min
CF 小鼠
阿米洛利

图3E

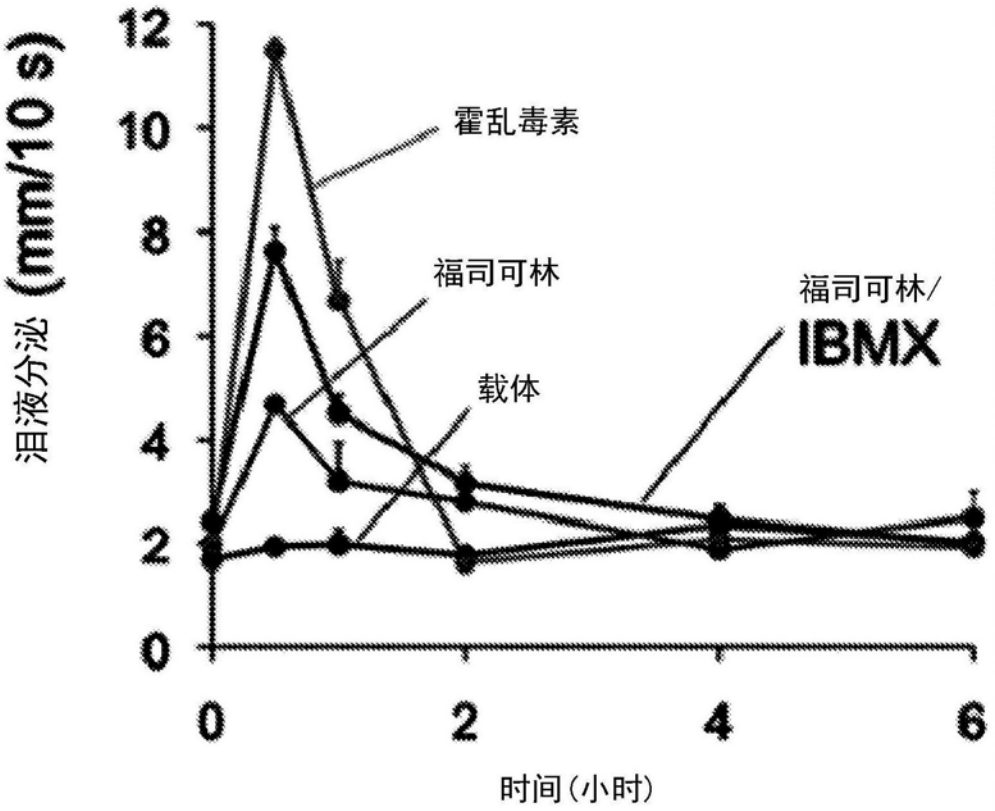

泪液分泌 (mm/10 s)
12
10
8
6
4
2
0
霍乱毒素
福司可林
载体
福司可林/
IBMX
0
2
4
6
时间(小时)

图4A

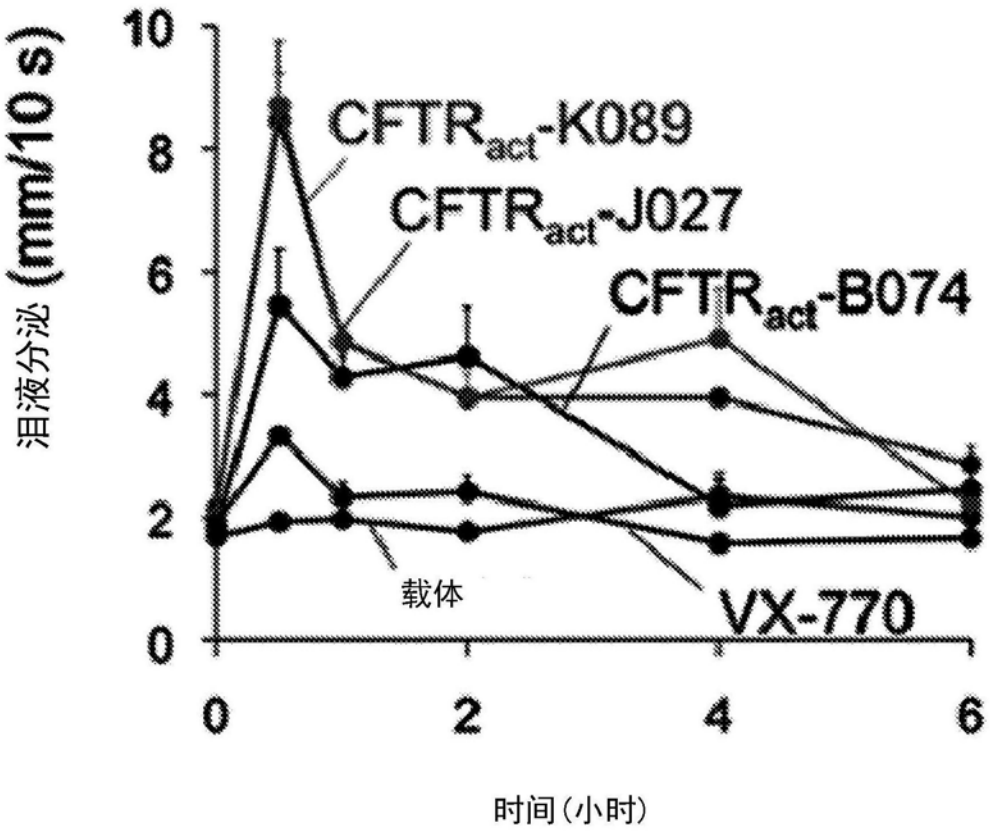

泪液分泌 (mm/10 s)
10
8
6
4
2
0
CFTRact-K089
CFTRact-J027
CFTRact-B074
载体
VX-770
0
2
4
6
时间(小时)

图4B

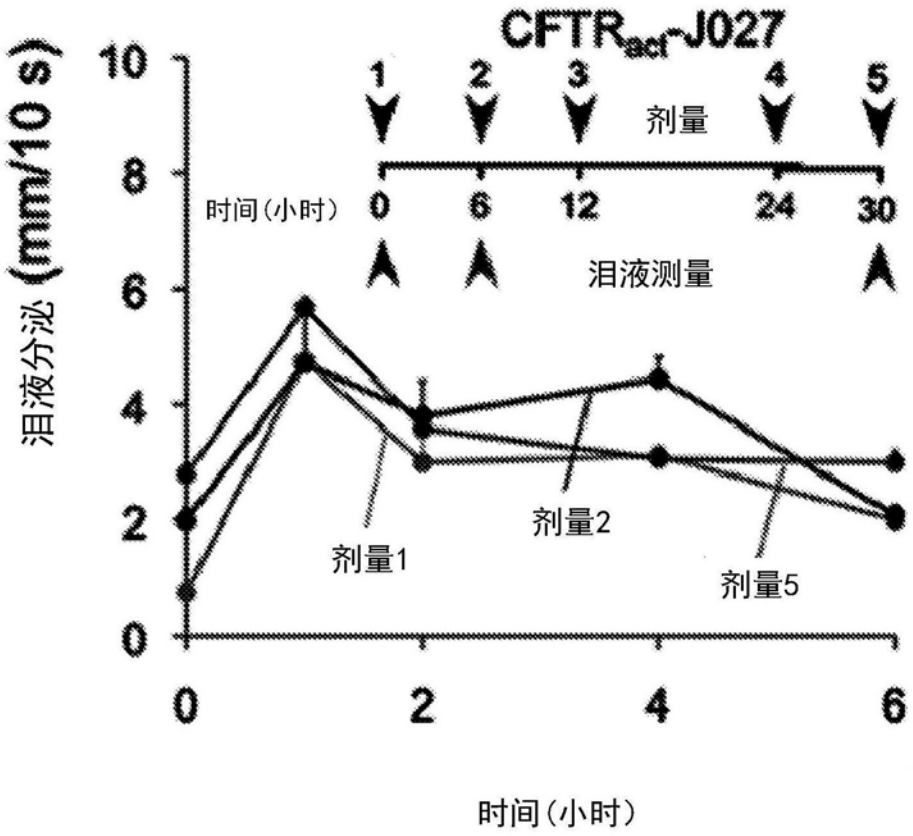

CFTRact-J027
1
2
3
4
5
剂量
时间(小时)
0
6
12
24
30
泪液测量
泪液分泌 (mm/10 s)
10
8
6
4
2
0
剂量1
剂量2
剂量5
0
2
4
6
时间(小时)

图4C

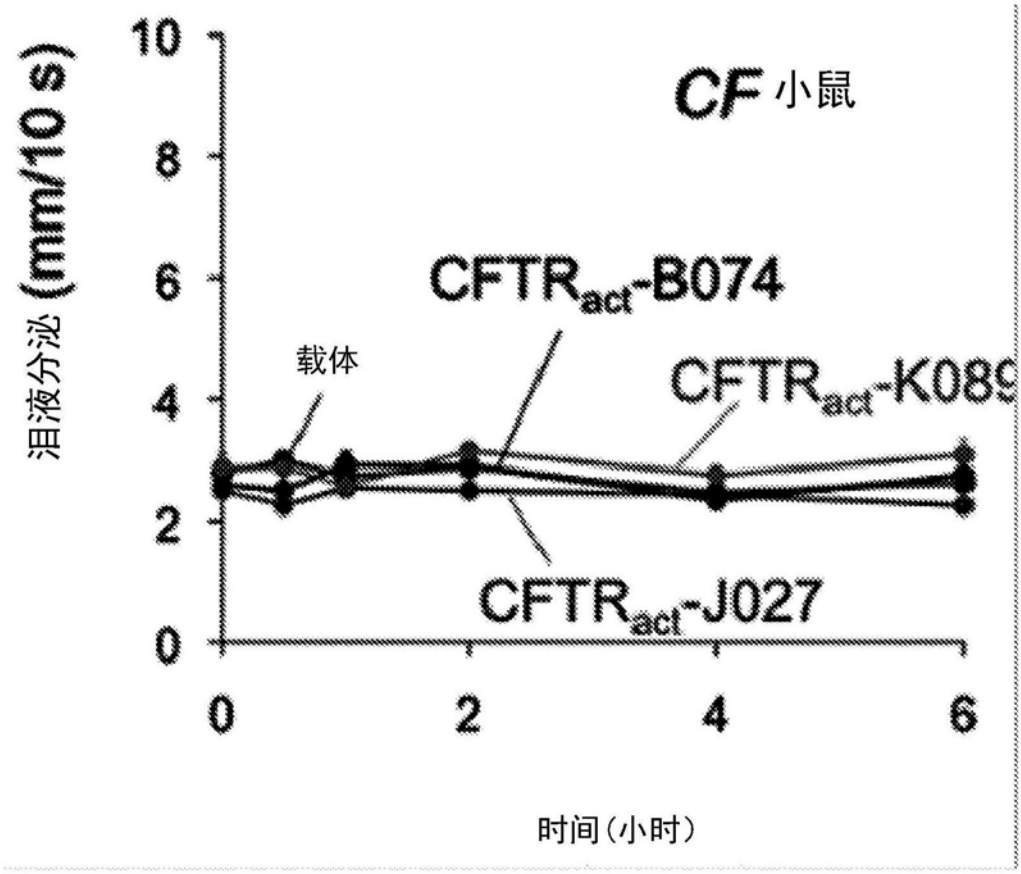

CF 小鼠
泪液分泌 (mm/10 s)
10
8
6
4
2
0
CFTRact-B074
载体
CFTRact-K089
CFTRact-J027
0
2
4
6
时间(小时)

图4D

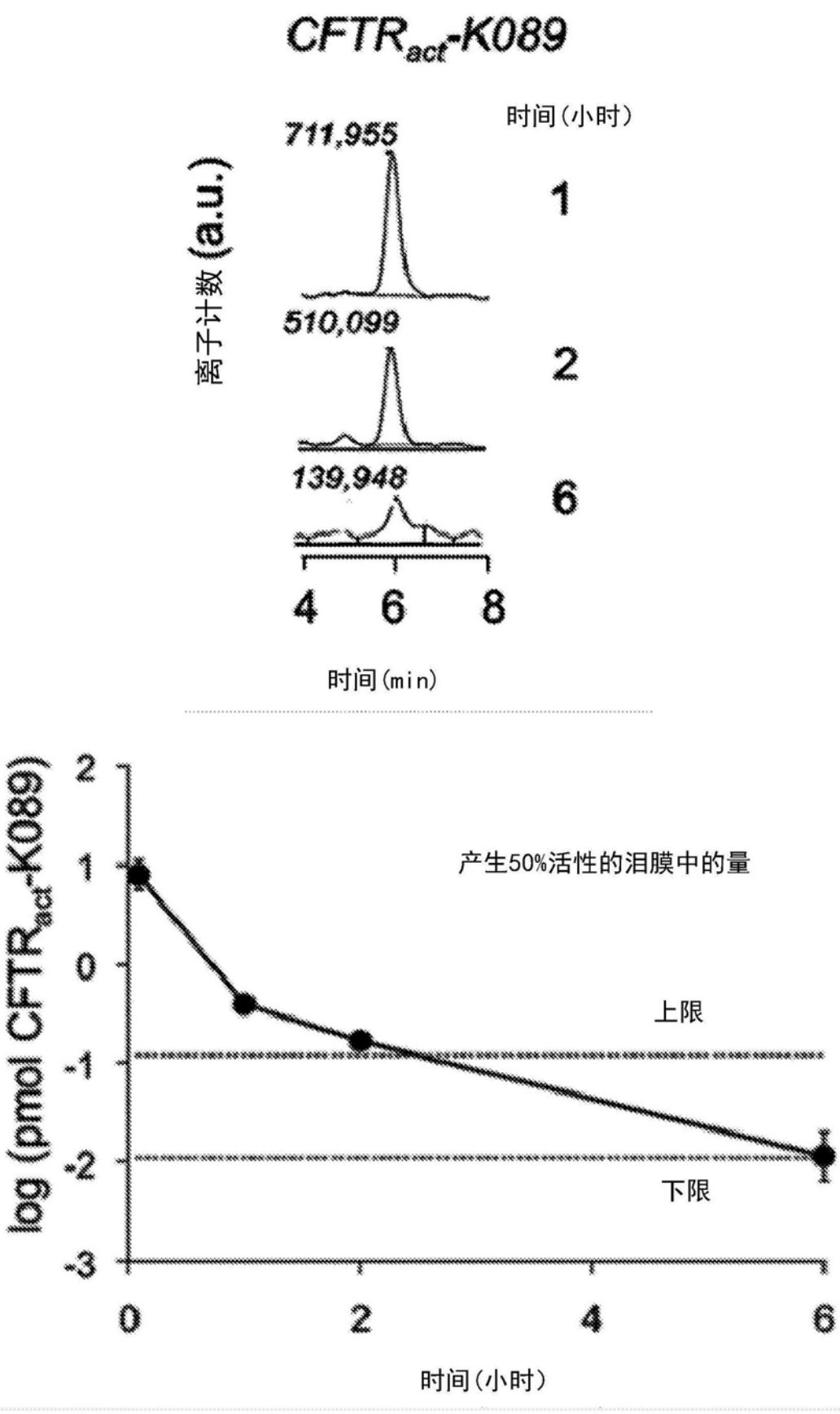

CFTRact-K089
时间(小时)
711,955
1
离子计数 (a.u.)
510,099
2
139,948
6
4
6
8
时间(min)
log (pmol CFTRact-K089)
2
1
0
-1
-2
-3
产生50%活性的泪膜中的量
上限
下限
0
2
4
6
时间(小时)

图5A

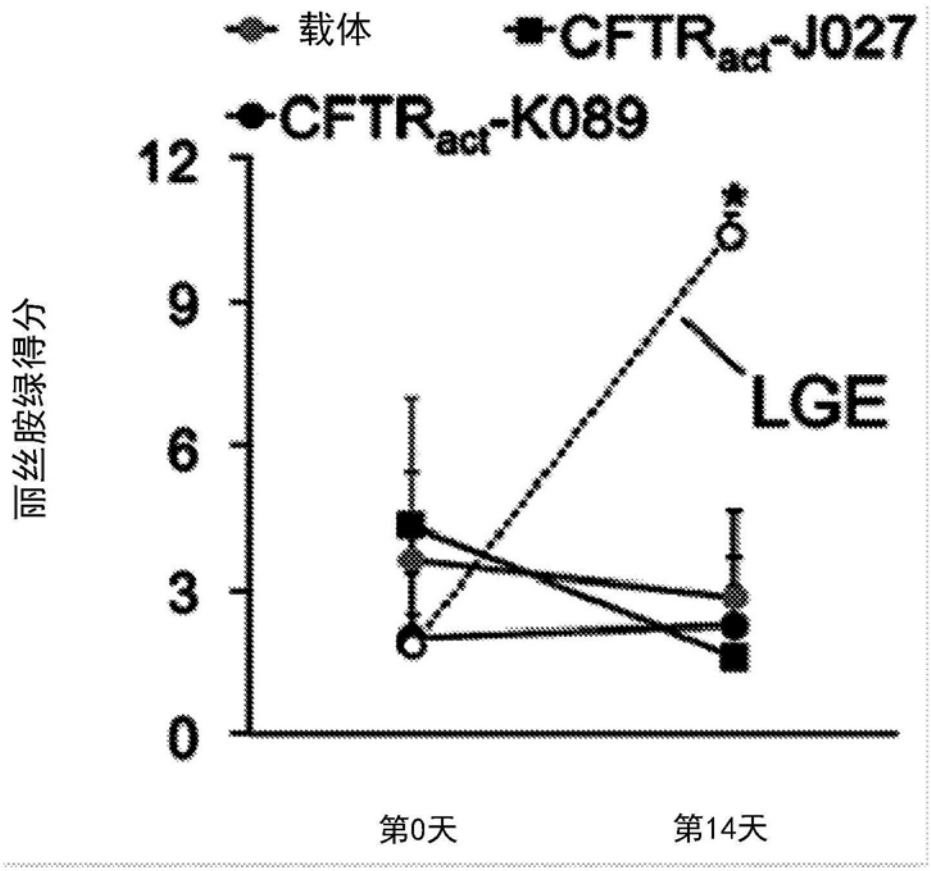

载体
CFTRact-J027
CFTRact-K089
12
9
6
3
0
丽丝胺绿得分
LGE
第0天
第14天

图5B

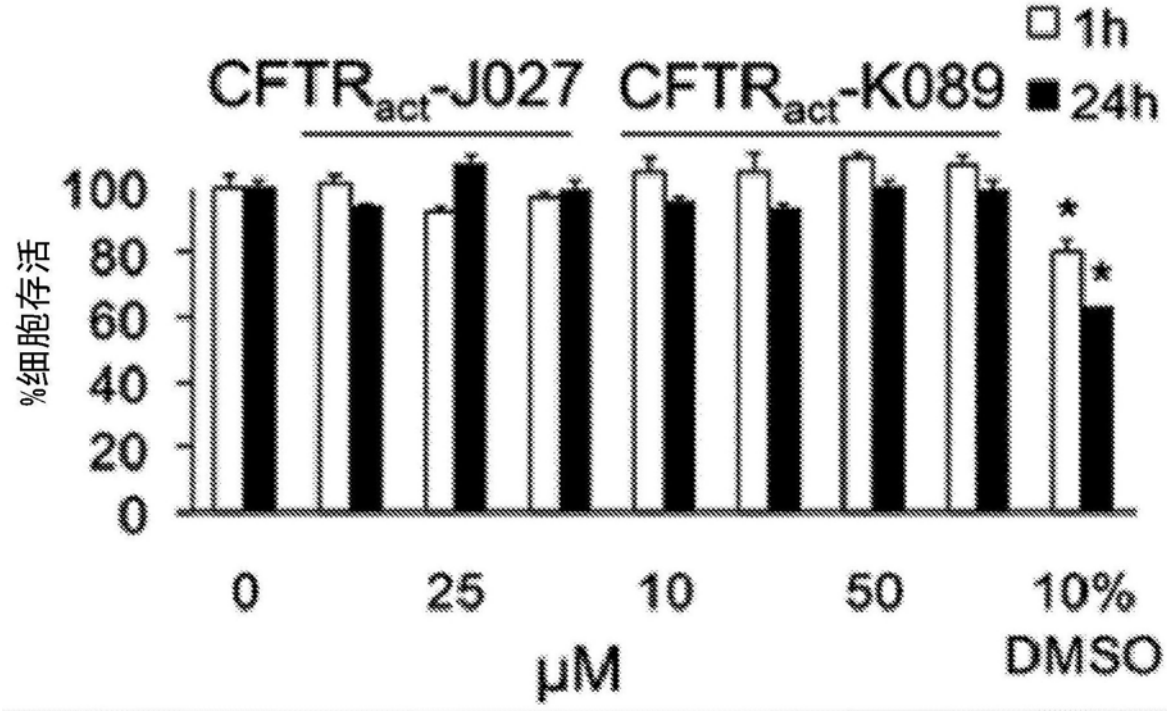

1h
24h
CFTRact-J027
CFTRact-K089
100
80
60
40
20
0
%细胞存活
0
25
10
50
10%
DMSO
μM

图5C

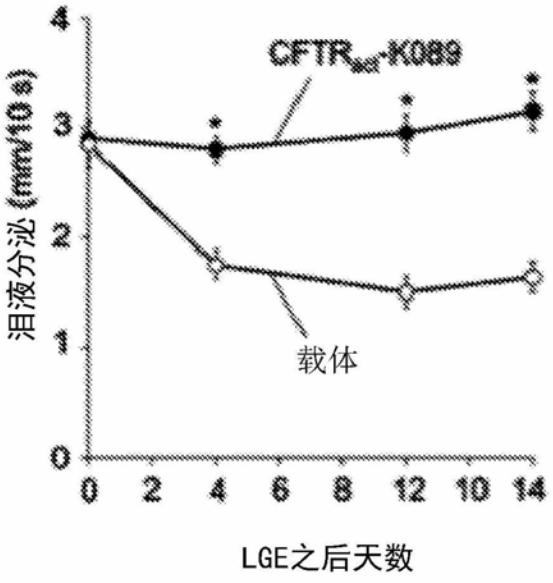

泪液分泌 (mm/10 s)
CFTR$_{act}$-K089
载体
LGE之后天数

图6A

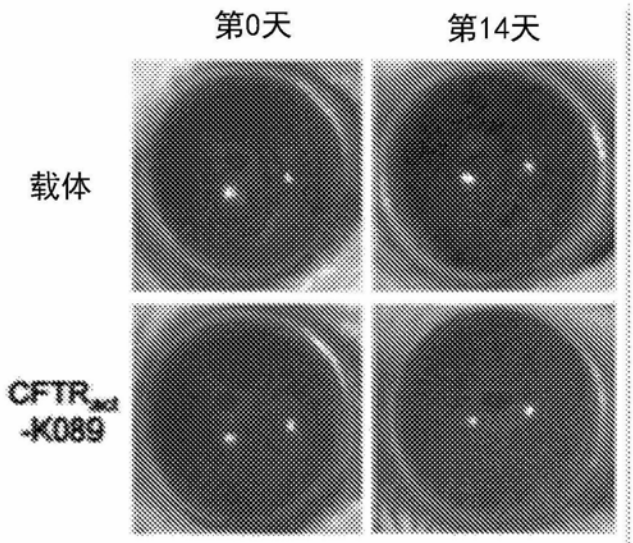

第0天
第14天
载体
CFTR$_{act}$-K089

图6B

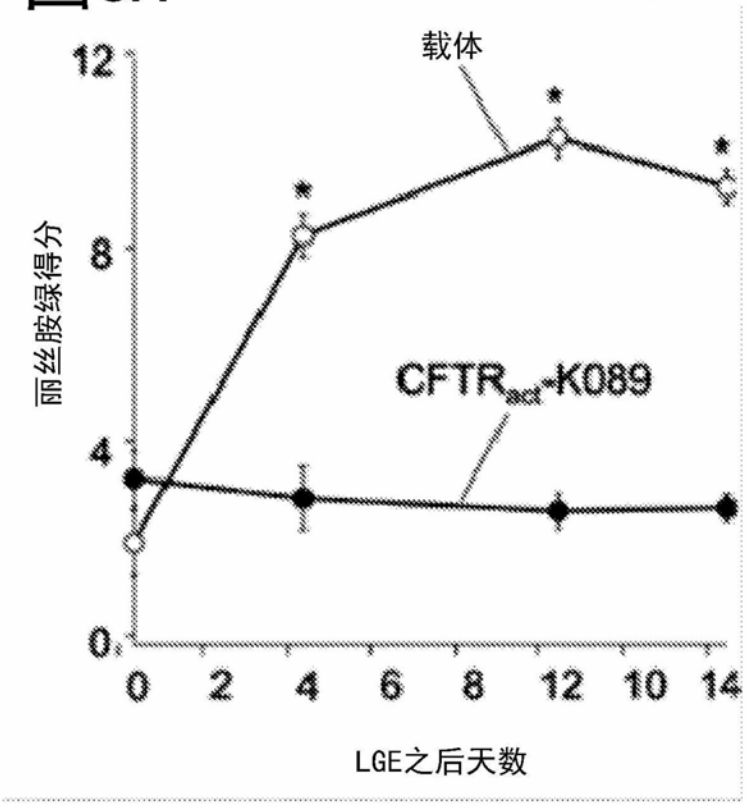

丽丝胺绿得分
载体
CFTR$_{act}$-K089
LGE之后天数

图6C

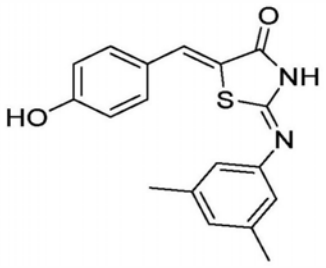
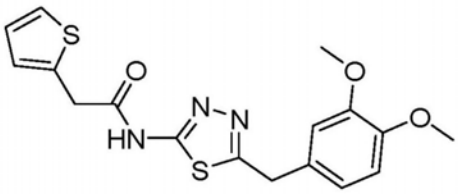
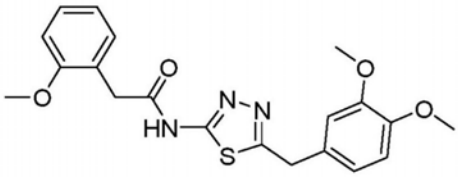
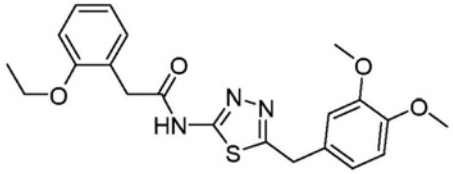
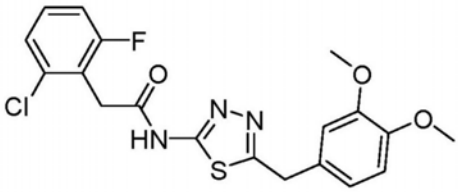
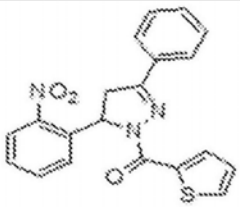
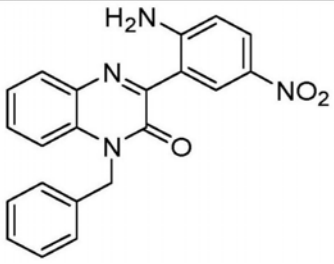
化合物	结构	EC50 (nM)	Vmax	ΔPD (mV)
$CFTR_{act}$-A043		332	89%	-8.6 ± 0.49
$CFTR_{act}$-B018		685	86%	-2.5 ± 0.43
$CFTR_{act}$-B074		340	93%	-9.9 ± 0.99
$CFTR_{act}$-B089		377	91%	-3.4 ± 0.53
$CFTR_{act}$-B156		571	93%	-3.1 ± 1.1
$CFTR_{act}$-E053		385	94%	-4.1 ± 1.0
$CFTR_{act}$-J027		138	90%	-9.1 ± 0.39

图7

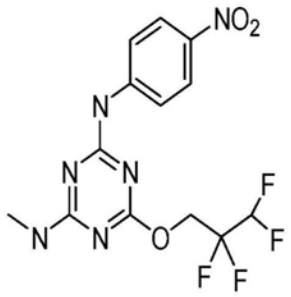
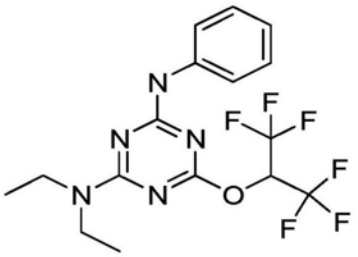
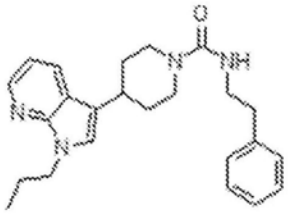
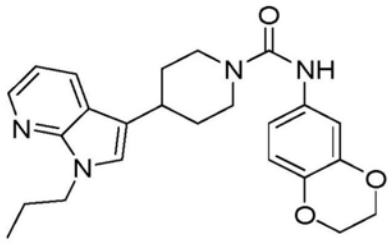
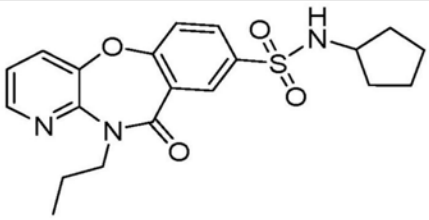
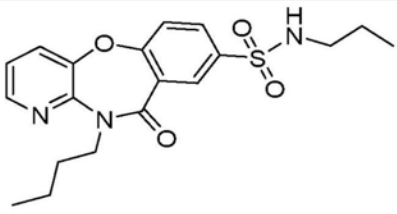
化合物	结构	EC50 (nM)	Vmax	ΔPD (mV)
$CFTR_{act}$-K032		70	97%	-10 ± 1.1
$CFTR_{act}$-K089		251	93%	-8.5 ± 0.81
$CFTR_{act}$-O018		752	93%	-5.7 ± 1.8
$CFTR_{act}$-O037		513	82%	
$CFTR_{act}$-Q022		802	90%	
$CFTR_{act}$-Q86		640	93%	

图7续

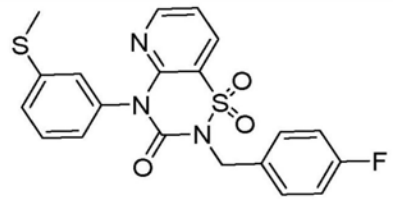
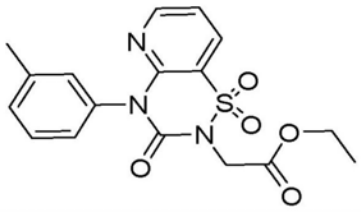
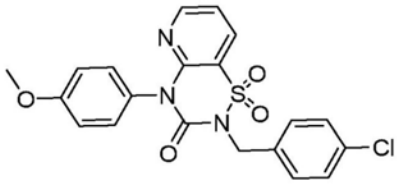
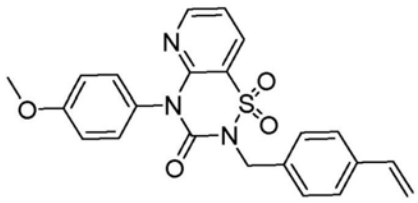
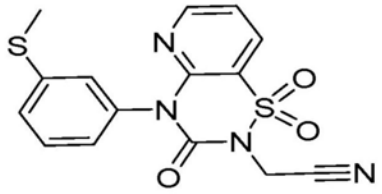
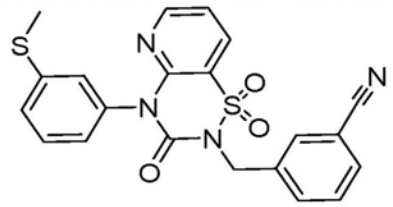
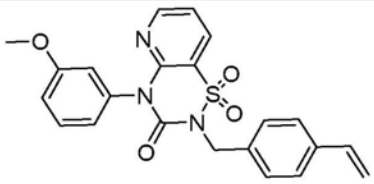
化合物	结构	EC50 (nM)	Vmax	ΔPD (mV)
$CFTR_{act}$-R014		21	100%	-14 ± 0.42
$CFTR_{act}$-R053		399	98%	
$CFTR_{act}$-R088		379	95%	
$CFTR_{act}$-R101		174	94%	
$CFTR_{act}$-R103		126	100%	
$CFTR_{act}$-R142		31	100%	
$CFTR_{act}$-R176		36	100%	

图7续

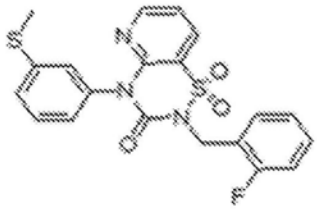
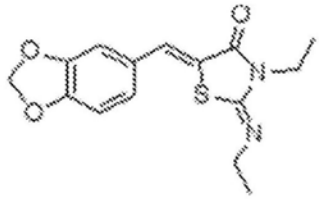
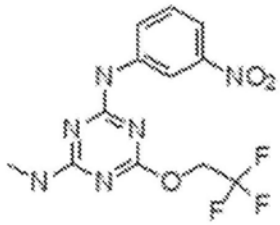
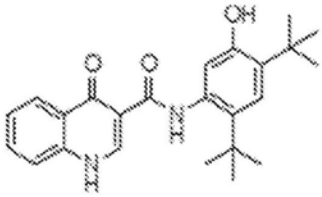
化合物	结构	EC50 (nM)	Vmax	ΔPD (mV)
$CFTR_{act}$-R185		35	94%	
ref. 26		2000	65%	-2.5 ± 0.38
ref. 26		400	49%	-7.4 ± 0.90
VX-770		变化	39%	-1.8 ± 0.29

图7续

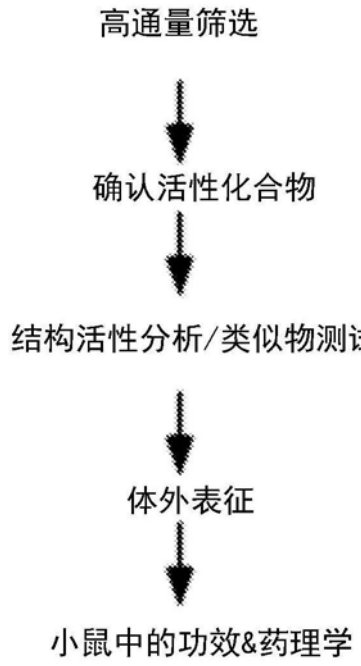

高通量筛选
确认活性化合物
结构活性分析/类似物测试
体外表征
小鼠中的功效&药理学

图8A

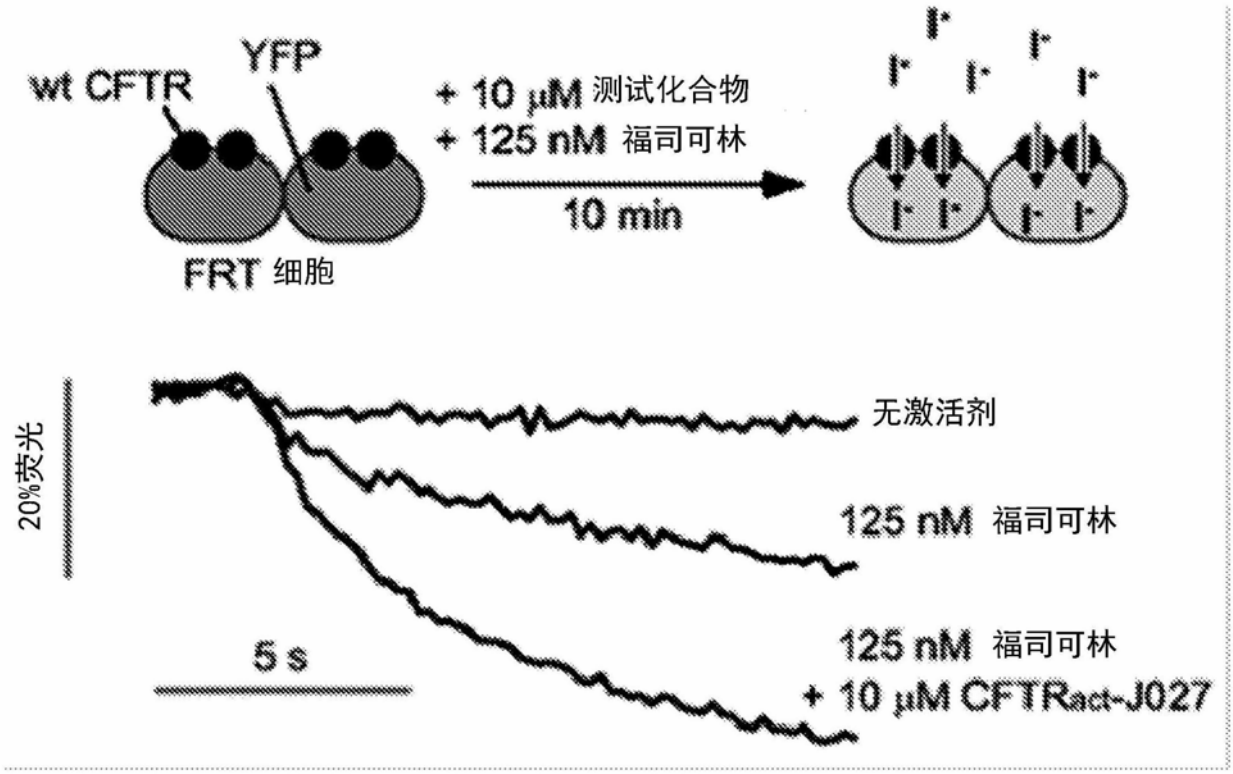

wt CFTR
YFP
FRT 细胞
+ 10 μM 测试化合物
+ 125 nM 福司可林
10 min
20%荧光
5 s
无激活剂
125 nM 福司可林
125 nM 福司可林
+ 10 μM CFTRact-J027

图8B

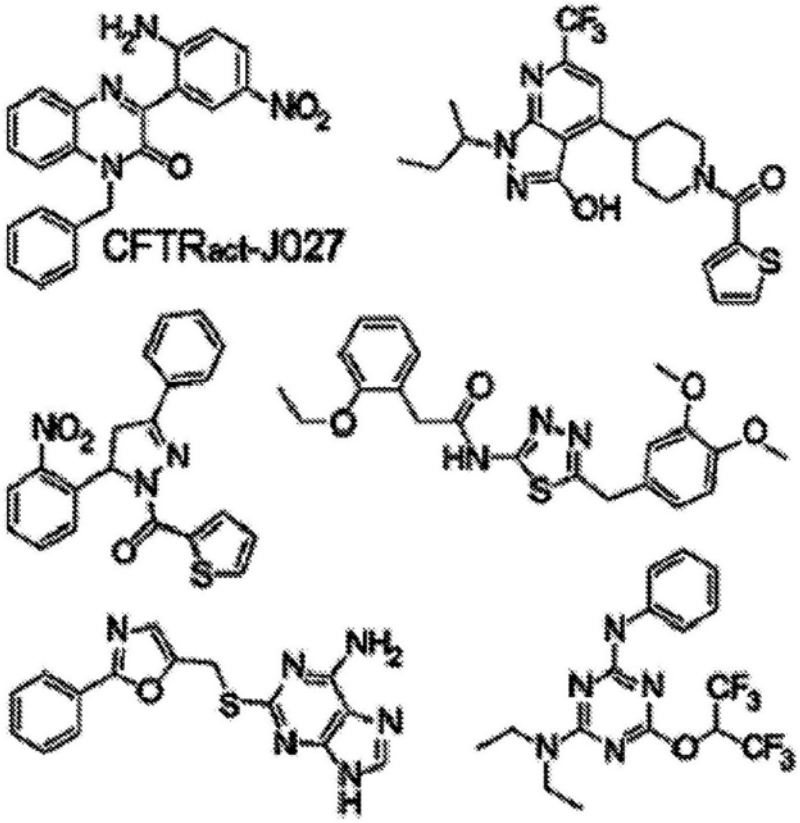


图8C

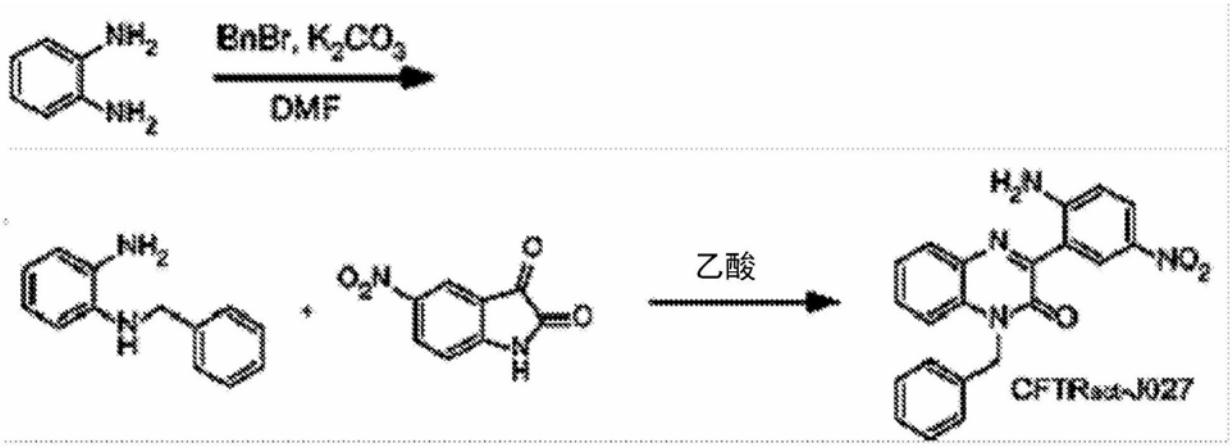


图8D

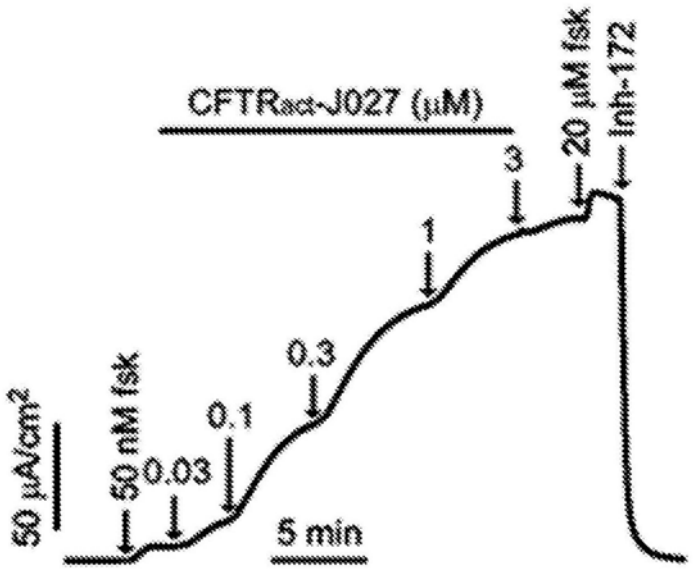

CFTRact-J027 (μM)
3
20 μM fsk
Inh-172
1
0.3
0.1
0.03
50 nM fsk
50 μA/cm²
5 min

图9A

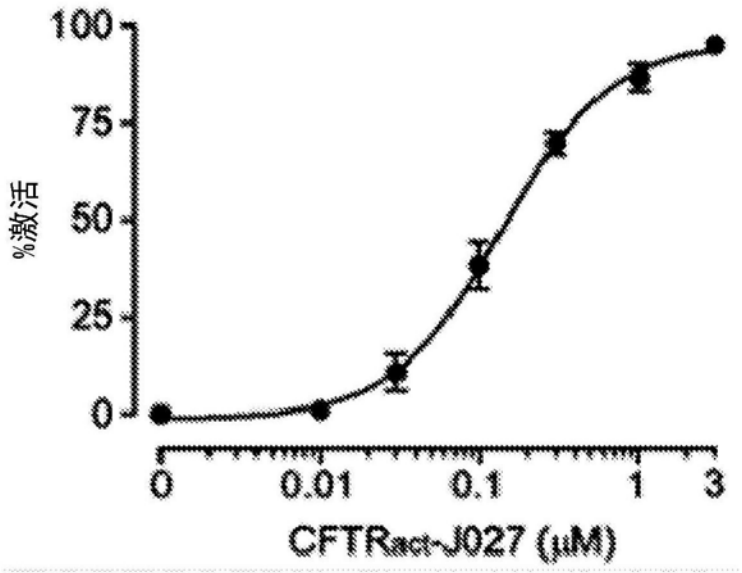

100
75
50
25
0
%激活
0
0.01
0.1
1
3
CFTRact-J027 (μM)

图9B

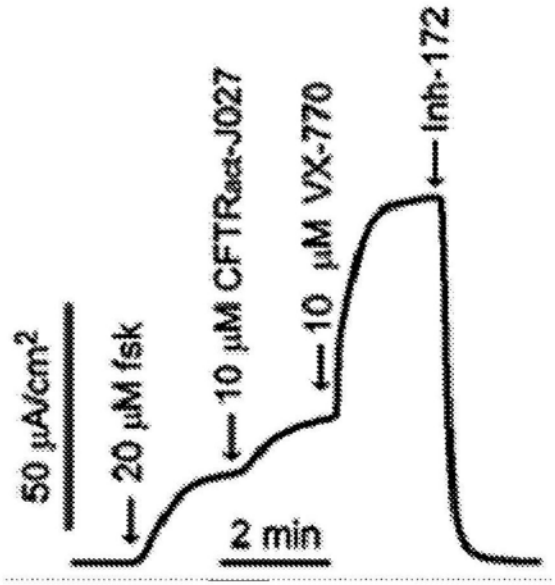

50 μA/cm²
20 μM fsk
10 μM CFTRact-J027
10 μM VX-770
Inh-172
2 min

图9C

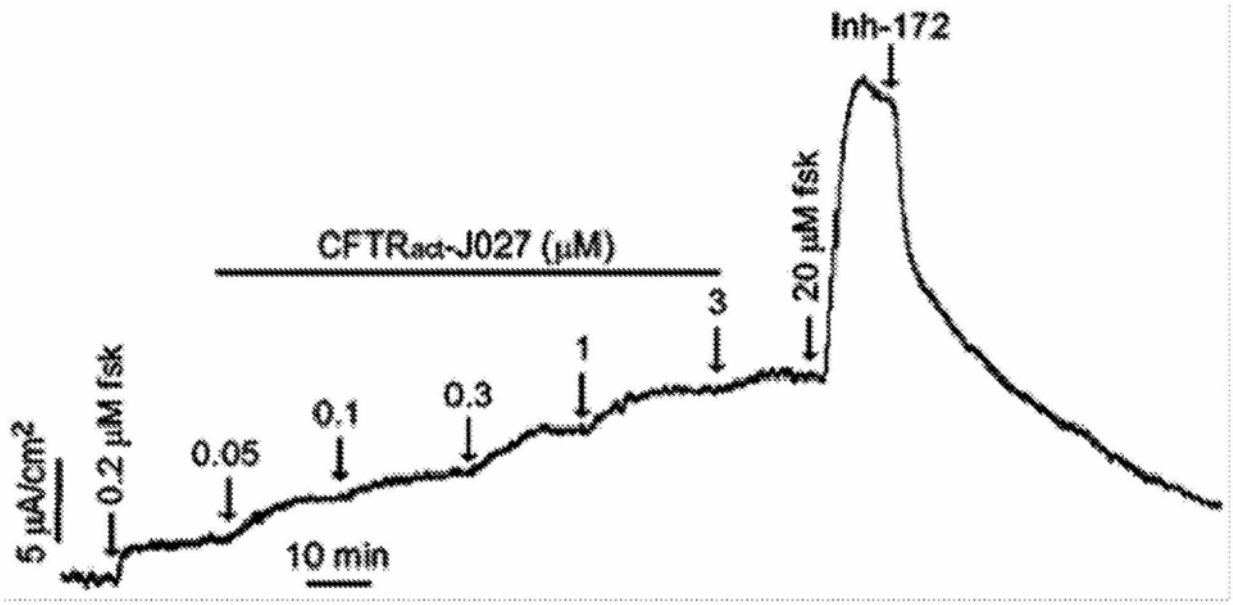

Inh-172
CFTRact-J027 (μM)
20 μM fsk
3
1
0.3
0.1
0.05
0.2 μM fsk
5 μA/cm²
10 min

图9D

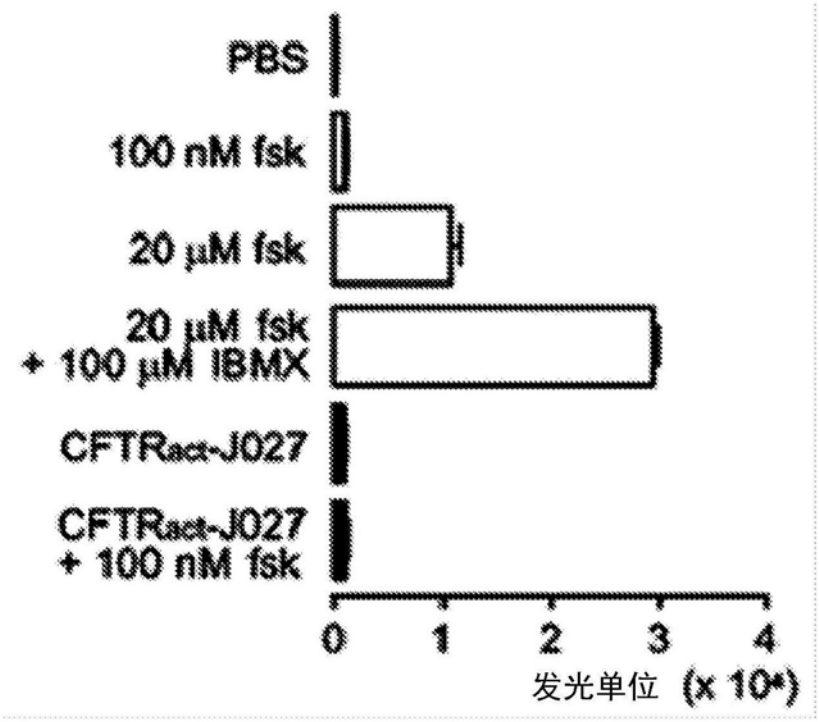

PBS
100 nM fsk
20 μM fsk
20 μM fsk
+ 100 μM IBMX
CFTRact-J027
CFTRact-J027
+ 100 nM fsk
0
1
2
3
4
发光单位 (x 10⁴)

图9E

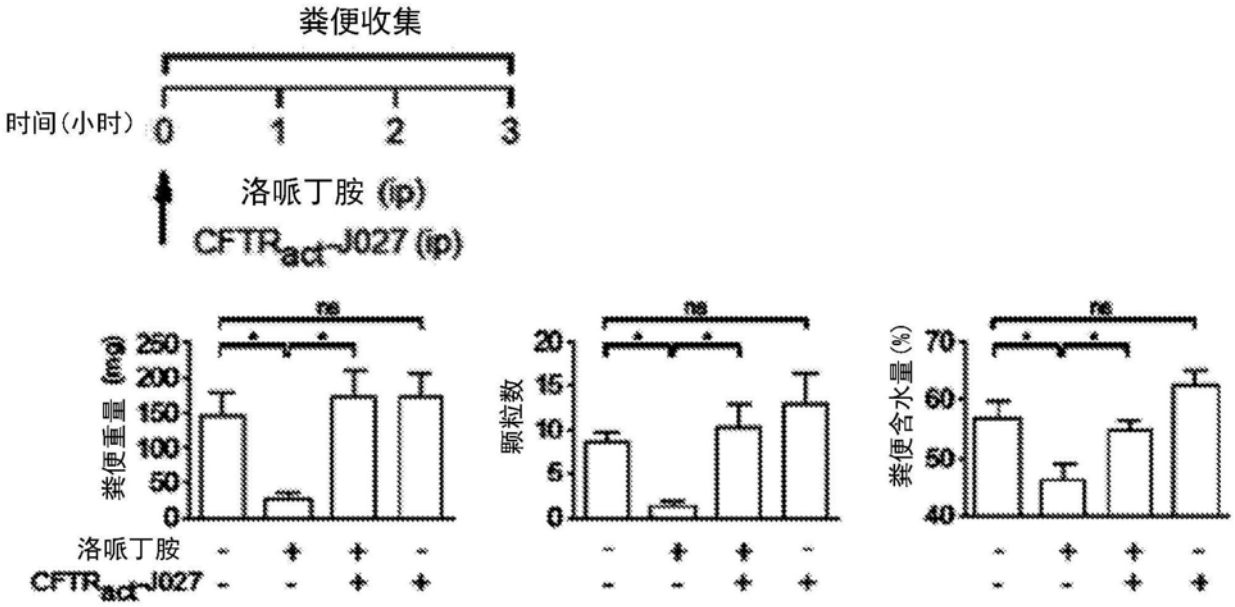

粪便收集
时间(小时)
0
1
2
3
洛哌丁胺 (ip)
CFTRact-J027 (ip)
ns
粪便重量 (mg)
250
200
150
100
50
0
颗粒数
20
15
10
5
0
粪便含水量(%)
70
60
50
40
洛哌丁胺 - + + -
CFTRact-J027 - - + +

图10A

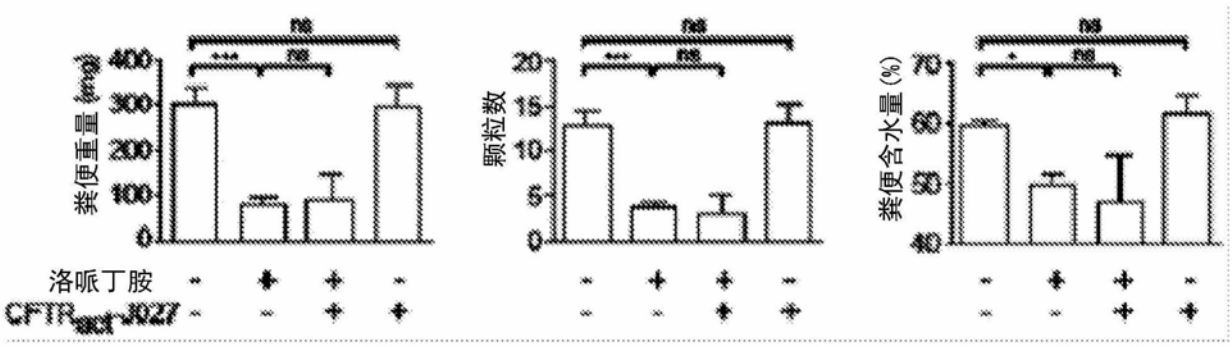


图10B

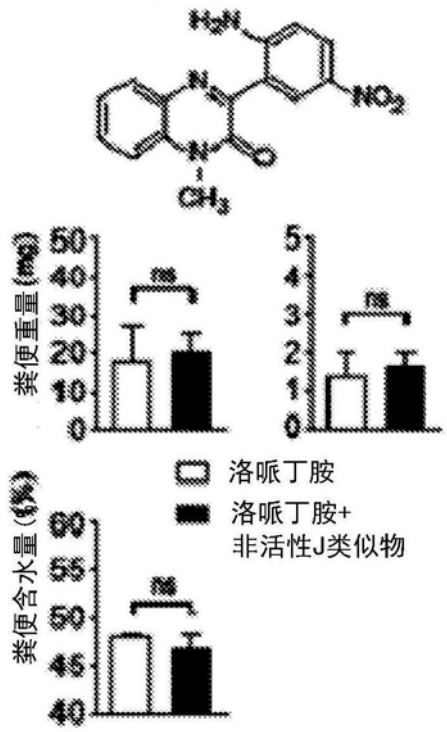


图10C

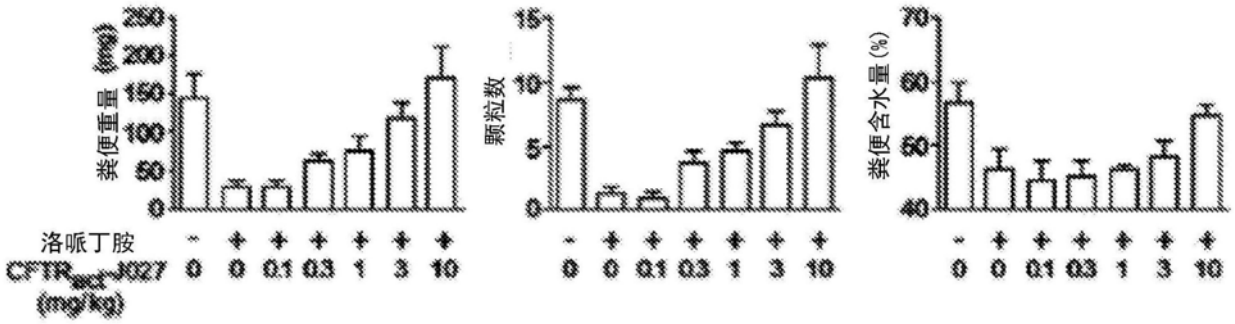


图10D

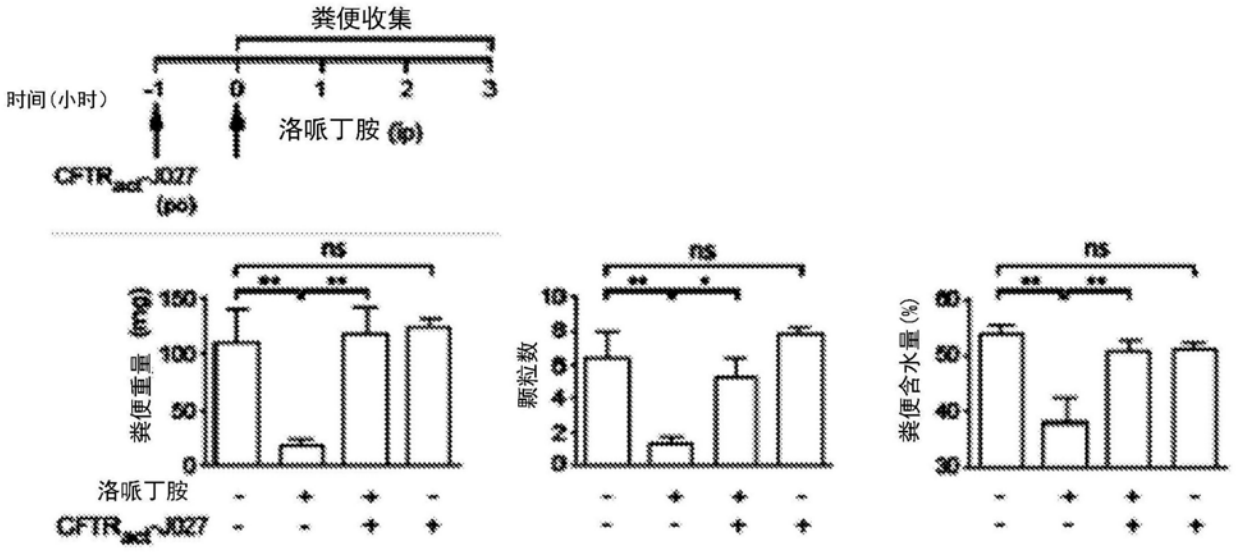


图11A

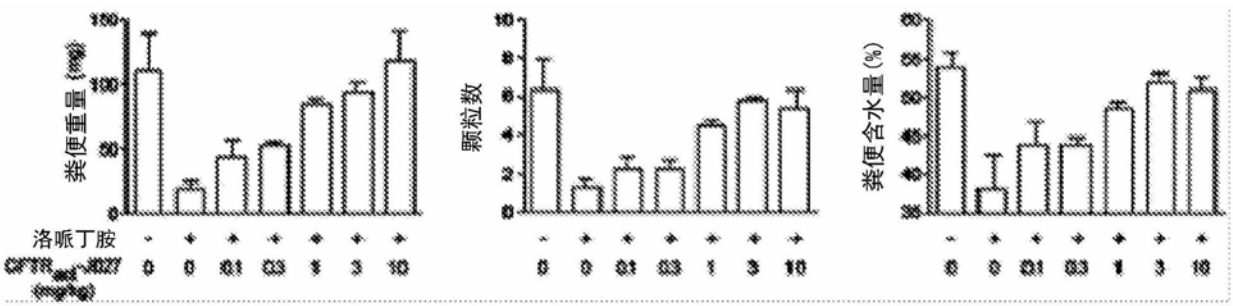


图11B

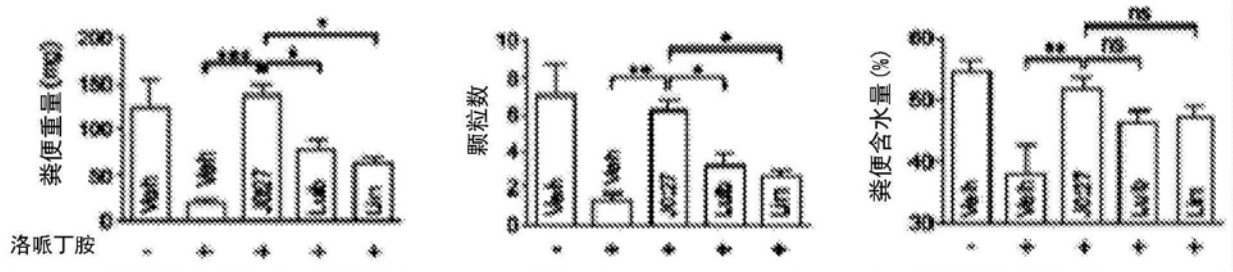


图11C

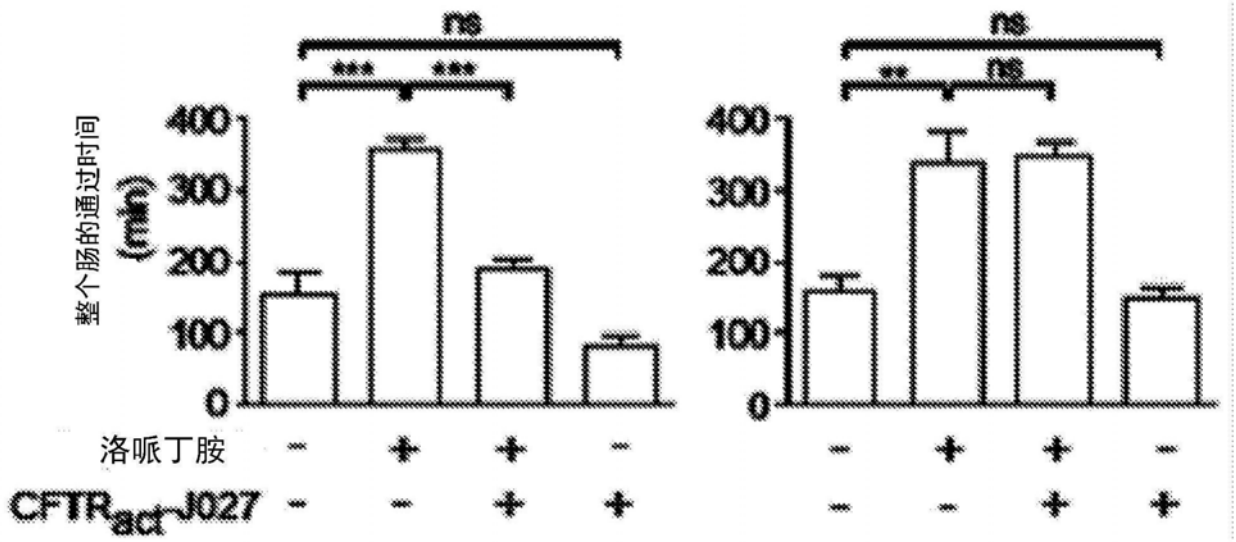

ns
***
***
整个肠的通过时间
(min)
400
300
200
100
0
洛哌丁胺
CFTRact-J027
ns
**
ns

图12A

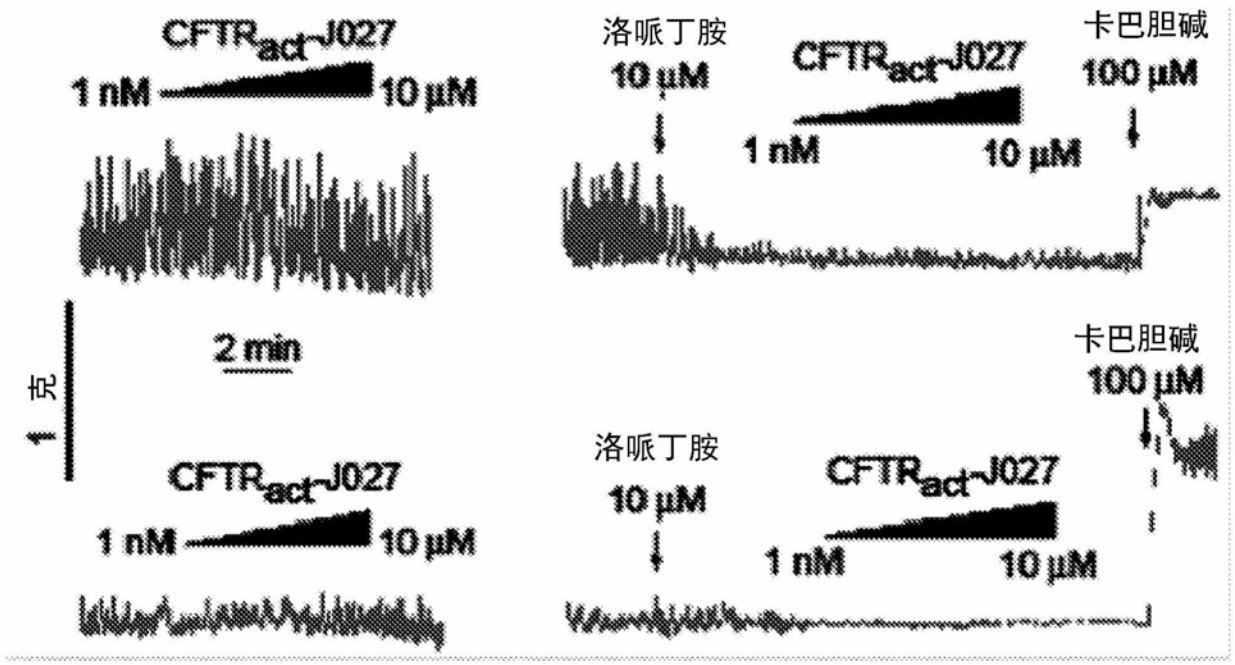

CFTRact-J027
1 nM
10 μM
2 min
1 克
洛哌丁胺
10 μM
卡巴胆碱
100 μM

图12B

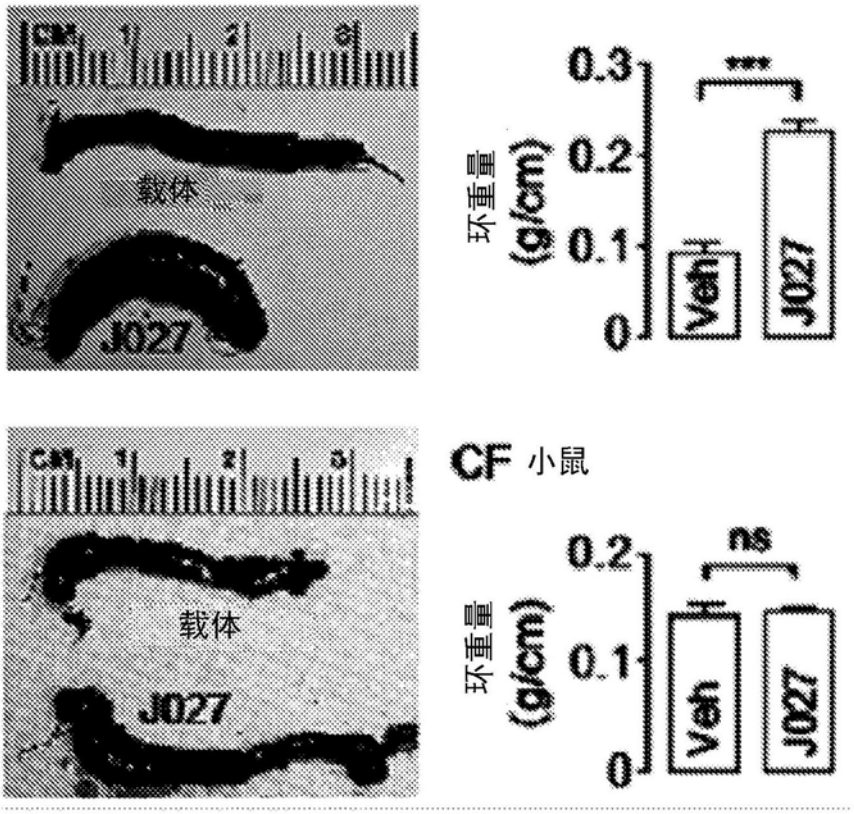

载体
J027
环重量 (g/cm)
0.3
0.2
0.1
0
***
Veh
J027
CF 小鼠
载体
J027
环重量 (g/cm)
0.2
0.1
0
ns
Veh
J027

图12C

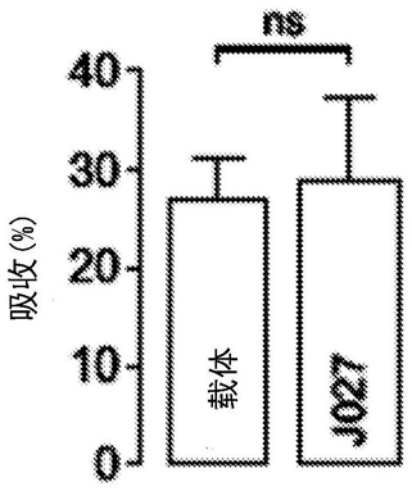

ns
40
30
20
10
0
吸收(%)
载体
J027

图12D

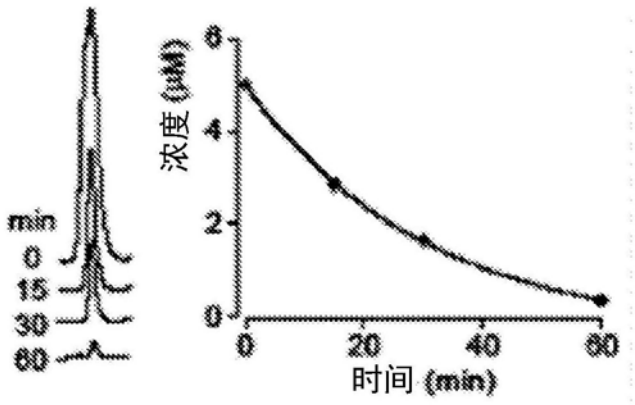


图13A

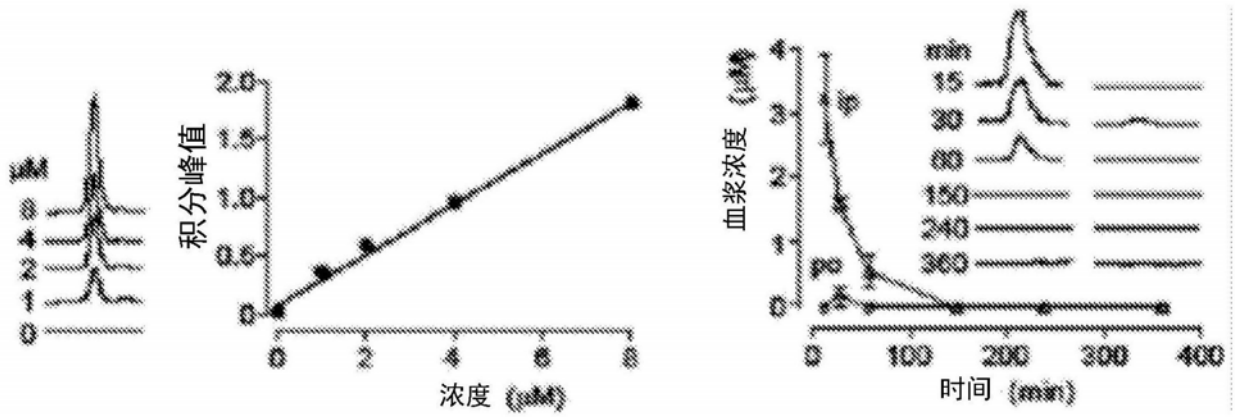


图13B

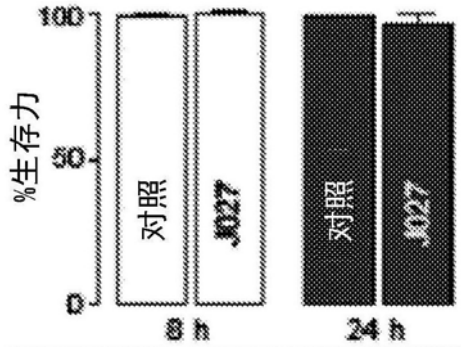


图13C

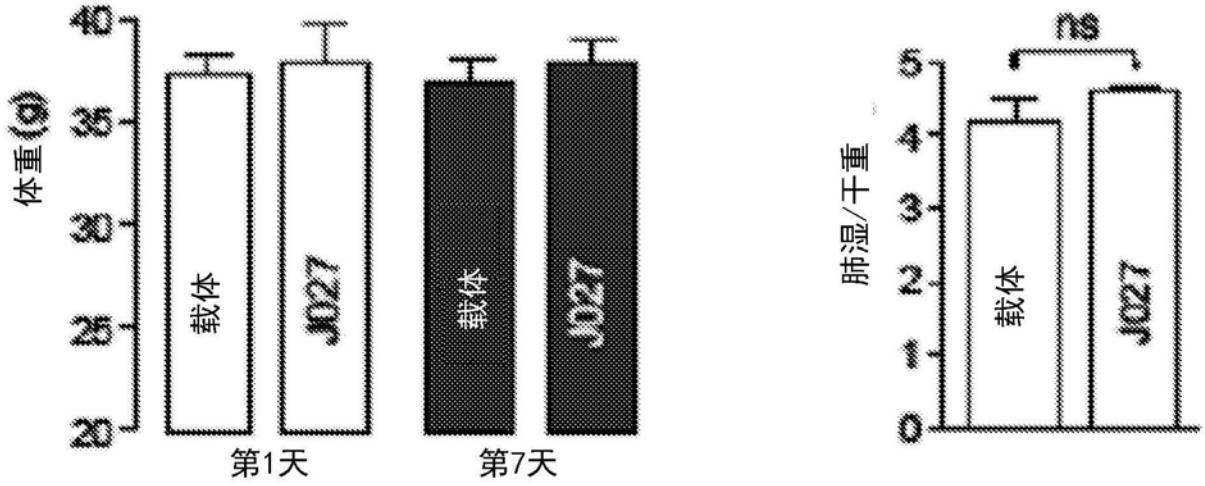

体重(g)
40
35
30
25
20
载体
J027
载体
J027
第1天
第7天
ns
肺湿/干重
5
4
3
2
1
0
载体
J027

图13D

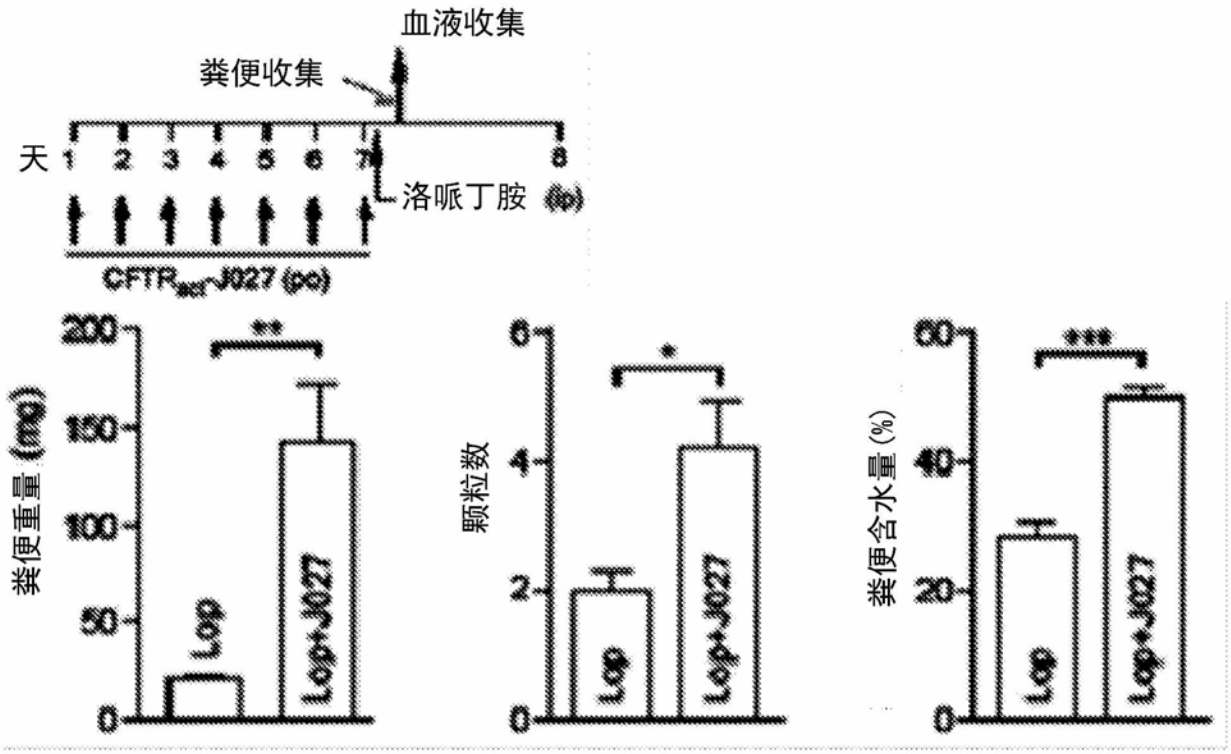
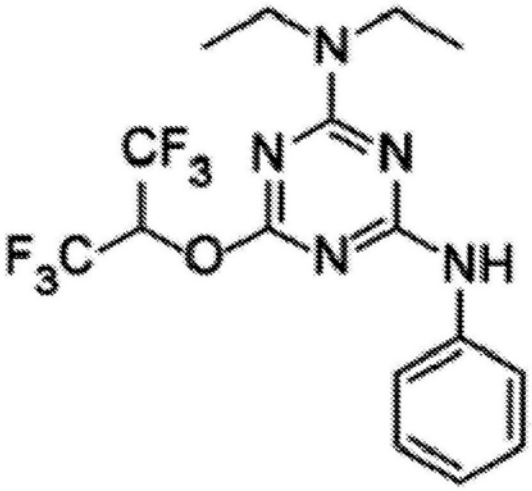

血液收集
粪便收集
天 1 2 3 4 5 6 7 8
洛哌丁胺 (6p)
CFTR-J027 (pc)
粪便重量 (mg)
200
150
100
50
0
Lop
Lop+J027
**
颗粒数
6
4
2
0
*
粪便含水量(%)
60
40
20
0
**

图13E



化合物1

图14A

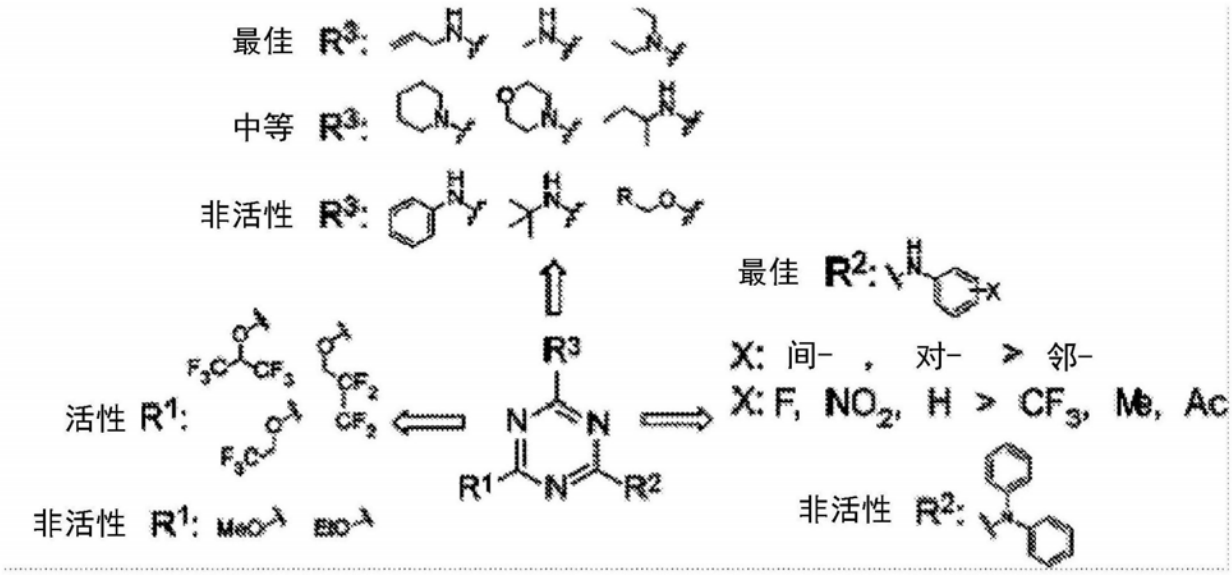


图14B

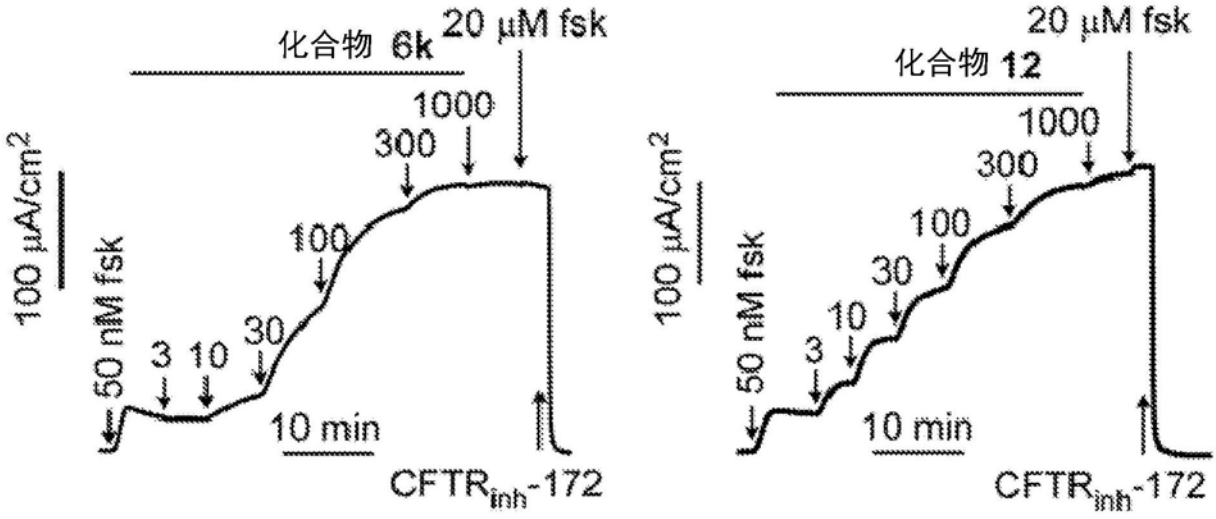


图15A

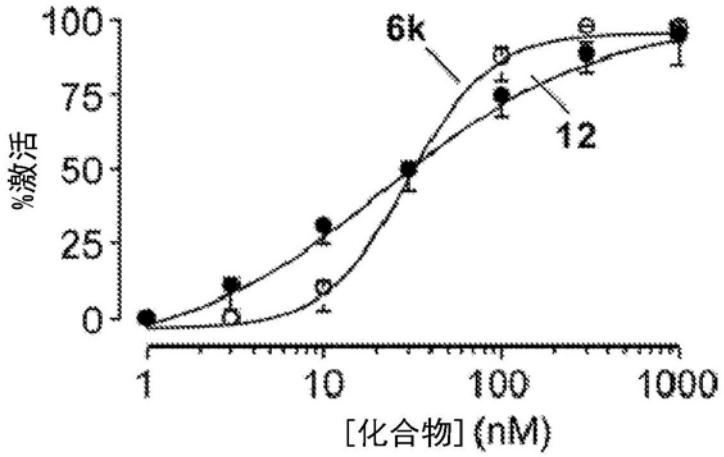


图15B

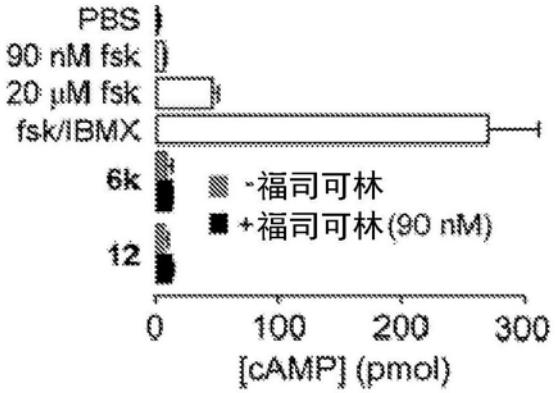


图16A

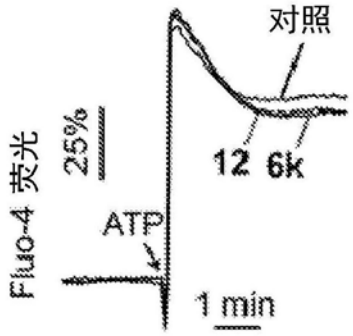


图16B

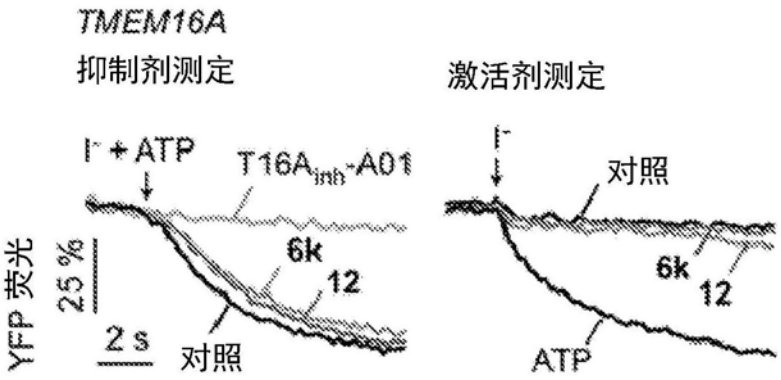


图16C

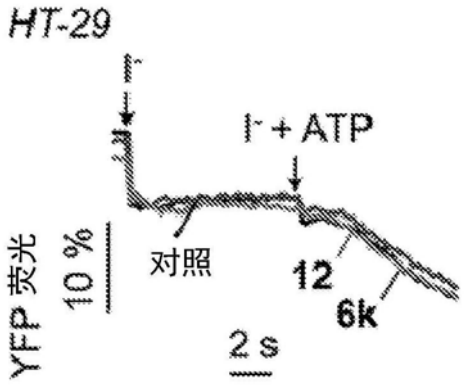


图16D

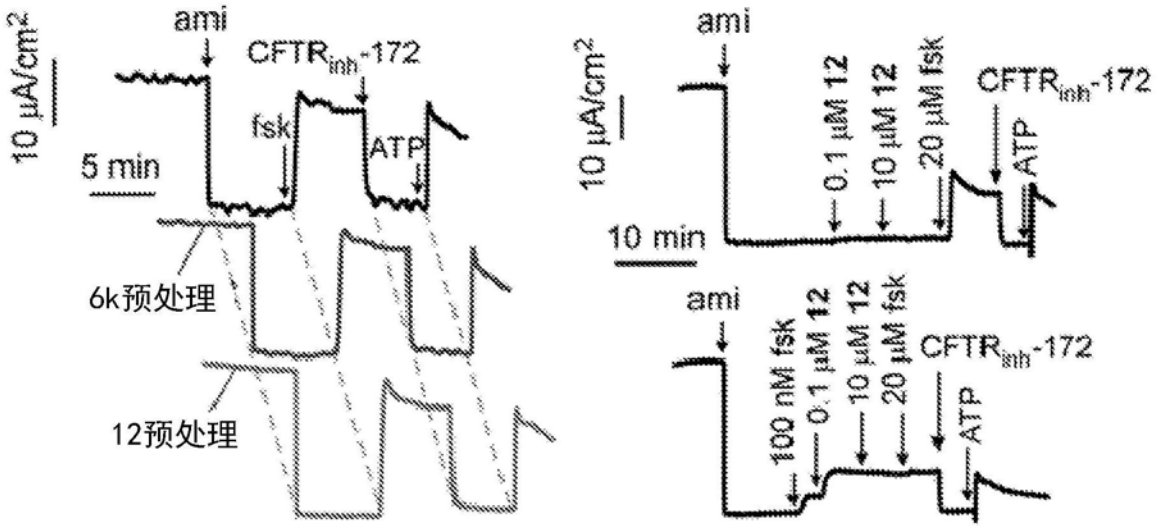


图16E

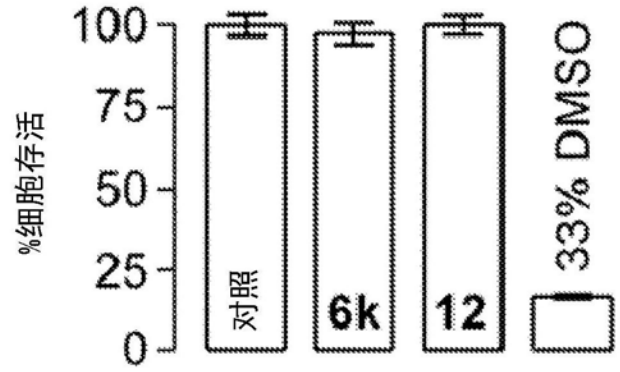


图17A

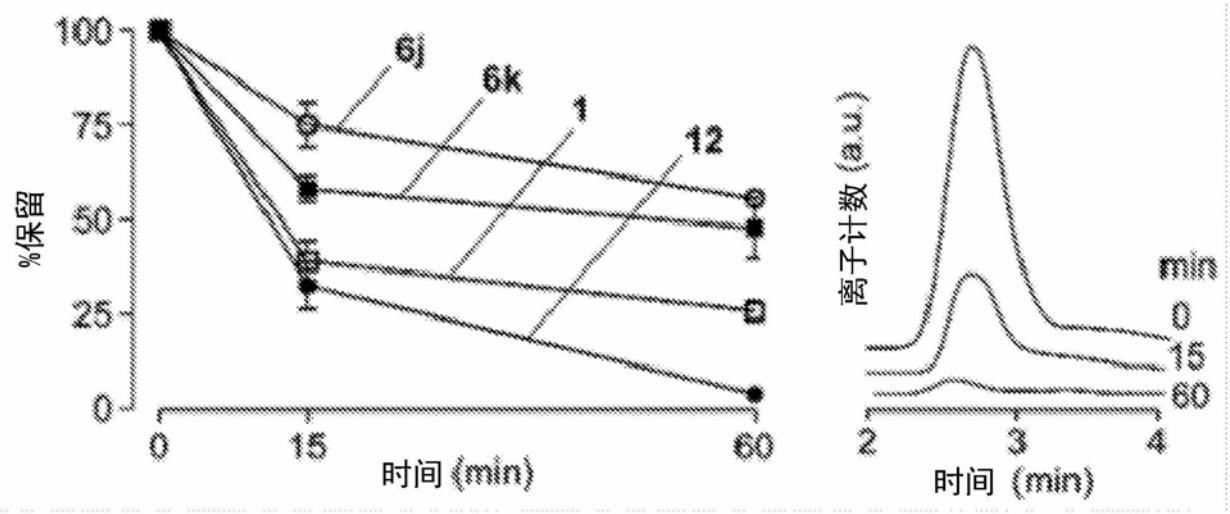


图17B

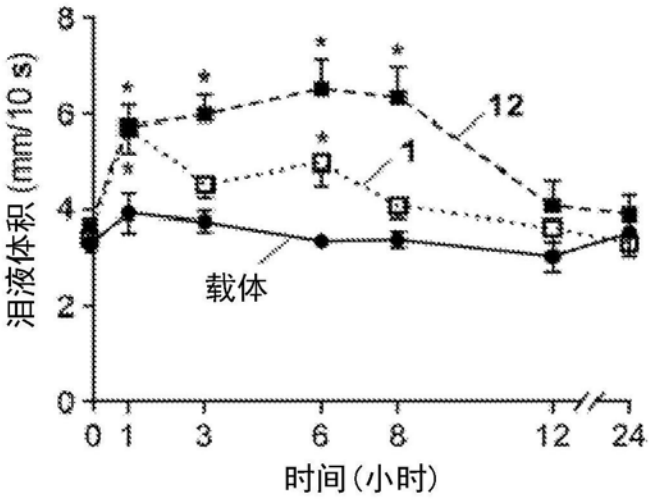

泪液体积 (mm/10 s)
8
6
4
2
0
0 1 3 6 8 12 24
时间(小时)
12
1
载体
*

图18A

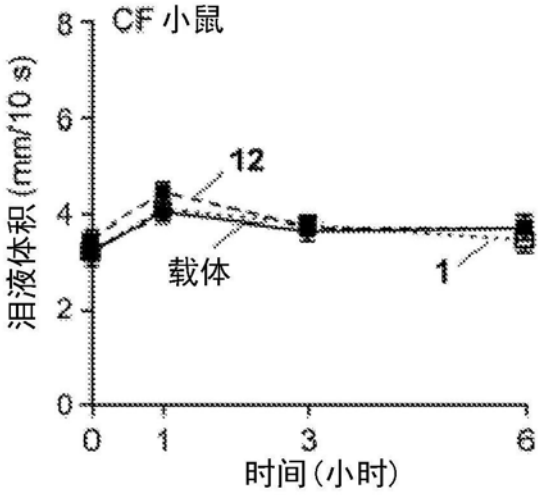

CF 小鼠
泪液体积 (mm/10 s)
8
6
4
2
0
0 1 3 6
时间(小时)
12
载体
1

图18B

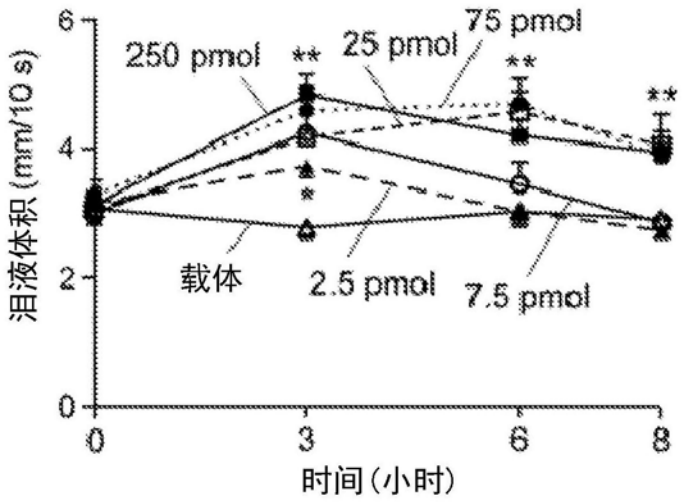

泪液体积(mm/10 s)
6
4
2
0
250 pmol
25 pmol
75 pmol
载体
2.5 pmol
7.5 pmol
**
*
0
3
6
8
时间(小时)

图18C